

Vascular Biocompatibility of a Triple Layered Self Expanding Stent-Graft in a Dog Model¹

세 겹 구조 자가팽창형 스텐트그라프트의 혈관생체적합성: 개 모델 연구¹

Jae-Ik Bae, MD¹, Je Hwan Won, MD¹, Eun Ho Jang, MD¹, Sung Yeong Lee¹,
Kwang Tae Ko¹, Bo Hwan Jin², Jun Woo Lee, MD³, Ji Dae Kim, MD¹

Departments of ¹Radiology, ²Medical Science Research Center, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

³Department of Radiology, Pusan National University Medical College, Busan, Korea

Purpose: To evaluate performance and biocompatibility of a newly designed self-expanding stent graft, which consisted of two nitinol stents and an intervening expanded polytetrafluoroethylene membrane in a dog artery model.

Materials and Methods: Twelve stent grafts were placed in the aorta of 6 dogs (beagle, mean body weight 11 kg) for 4 weeks ($n = 4$) and 12 weeks ($n = 8$). Luminal diameters were measured for each segment (the proximal bare, the middle graft, the distal bare) by angiographies after implantation and follow up periods. Percent luminal stenosis based on angiographies, histomorphometric, histologic, and scanning electron microscopic analyses of each segments were performed.

Results: Blood flow through the stent grafts was good after implantation and during the follow up period, without thrombotic occlusion or stent graft migration. The mean percent luminal stenosis of the proximal bare, the middle grafted and the distal bare segments after 12 weeks were 13.5%, 3.9%, 9.6% retrospectively. The mean neointimal areas of the middle grafted segment were 4.39 mm² (4 week) and 4.92 mm² (12 week). Mature endothelialization was evident in over 70% of the area of the stented artery after 4 weeks and in over 90% after 12 weeks.

Conclusion: The stent graft was well placed in the attempted area without migration. During the 12-week-follow up period, it showed a good patency without thrombotic occlusion or significant in-stent luminal stenosis. Endothelialization was rapid and nearly complete. Neointima was thin and smooth on the middle graft segment and thicker and irregular on the bare segments.

Index terms

Artery
Interventional Procedure
Stent-Graft

Received July 16, 2011; Accepted November 1, 2011

Corresponding author: Je Hwan Won, MD
Department of Radiology, Ajou University School of
Medicine, San 5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu,
Suwon 443-749, Korea.
Tel. 82-31-219-5863 Fax. 82-31-219-5862
E-mail: wonkwak@ajou.ac.kr

Copyrights © 2012 The Korean Society of Radiology

서론

말초혈관용 스텐트그라프트(stent graft; 이하 SG)는 인조혈관에 스텐트를 결합한 장치로서, 반드시 보존이 필요한 말초동맥이나 내장동맥에 생긴 동맥류(aneurysm), 가성동맥류(pseudoaneurysm), 급성혈관손상(acute vascular injury) 등을 내혈관적으로 치료할 때 반드시 필요하다(1). SG는 크게 풍선팽창형(balloon expandable)과 자가팽창형(self expanding)으로 나눈다. 풍선팽창형은 자체의 탄성 없이 풍선카테터에 의하여 팽창되어 설치된다. 이는 뾰뚱하고 주위혈관에 모양을 맞추는 형태적합성(conformability)이 부족하며 외력이 가해지면 복원되

지 않는 특성이 있어 가늘고 구불구불한 동맥이 대부분인 내장동맥이나 외력이 가해질 수 밖에 없는 말초동맥에는 부적합한 경우가 많다. 자가팽창형은 스스로 팽창하고 외력이 가해져도 원래의 모양으로 복원되며 형태적합성이 뛰어나다. 따라서 내장동맥이나 말초동맥에 생기는 대부분의 동맥류, 가성동맥류, 급성혈관손상 등의 치료를 위해서는 대부분의 경우 자가팽창형이 유리하다. 세계적으로는 hemobahn® (Gore, Flagstaff, AZ, USA)이라는 자가팽창형 SG가 많이 사용되고 또한 그 우수성도 인정받고 있으나(2), 가격이나 승인 여부 등의 여러 조건상 아직 사용할 수 없는 나라가 많은 상태이며 한국에서도 아직 사용할 수 없다.

대부분의 자가팽창형 SG는 금속 스텐트의 외측이나 내측 한 쪽으로 그라프트막이 있다. 따라서 그라프트막이 스텐트금속망에서 분리되지 않도록 안정된 결합을 만드는 것이 제작과정에서 매우 중요하다. 두 겹의 니티놀 스텐트 금속망 사이에 그라프트막을 중간층으로 끼워 넣어 세 겹 구조로 스텐트그라프트를 만드는 것은 특별한 접착 물질이 없어도 서로 간의 안정된 결합을 얻을 수 있는 간단하면서도 효과적인 SG 제작방식이다(3). 이와 같은 방식으로 제작된 피막성 자가팽창형 스텐트(covered self expandable stent)가 비혈관계에서는 현재 활발히 사용되고 있으며 생체적합성과 임상적 유용성 또한 널리 인정받고 있다(3-5). 저자들이 조사한 바로는 혈관계에서 이러한 세 겹 구조 자가팽창형 SG의 자세한 혈관내 생체반응에 대한 보고는 아직 없었다. 본 연구에서는 이 세 겹 구조 자가팽창형 SG의 혈관생체적합성을 개의 대동맥 모델에서 조사하고자 하였다.

대상과 방법

스텐트그라프트(SG)

사용된 SG (Comvi®, 태웅메디칼, 김포, 한국)는 두 겹의 자가팽창형 니티놀(nitinol) 금속망과 그 사이의 expanded polytetrafluoroethylene (이하 ePTFE)막이 끼워져 총 세 겹으로 구

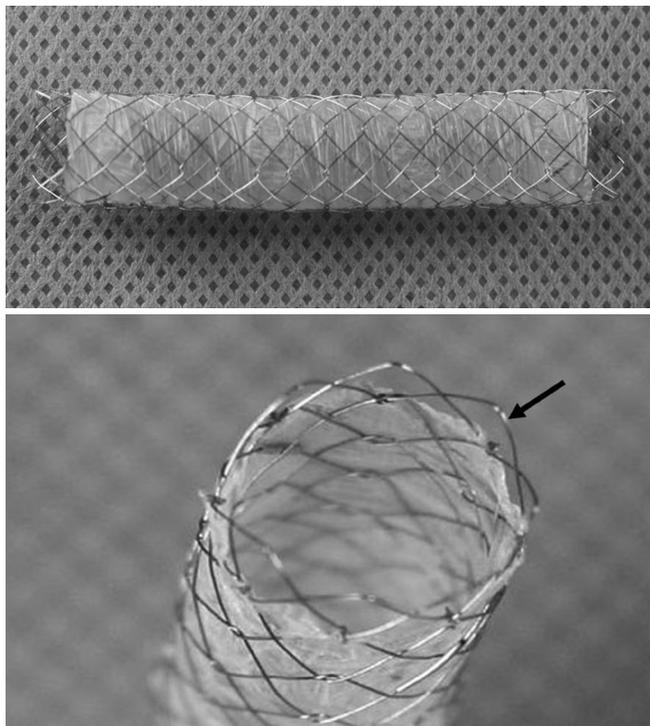


Fig. 1. The triple layered self expanding stent-graft. It was constructed by two layers of closed cell nitinol stent and intervening expanded polytetrafluoroethylene membrane. The end of outer stent (arrow) become the bare ends of the stent-graft.

성되어 있다(Fig. 1). 각각의 니티놀 금속망은 0.005인치 두께를 가진 두 개의 니티놀 금속사가 Z모양으로 서로 교차하게 만들어져 형태적합성이 좋다. ePTFE막은 100 μm두께이고 internodal distance는 30 μm이다. ePTFE막과 스텐트의 결합은 주로는 두 개의 금속망끼리의 맞물리는 힘에 의하고, 양끝에서는 9-0 굵기의 나일론 봉합사로 봉합하여 보강되어 있다. 세 겹 중 바깥쪽 금속망은 PTFE막 및 안쪽 금속망보다 5 mm 씩 길게 만들어져 있어 결합 후에는 양 끝에 한 겹의 bare segment가 남도록 하였다. SG의 전달장치(delivery system)는 9 Fr. 굵기의 PEBAX관 내에 장착되어 있다.

동물실험

실험동물은 개(beagle)를 사용하였다. 체중범위 10~12 kg(평균 11 kg)인 개 6마리를 (주)대한바이오링크로부터 공급받았다. 검역 후 1주일간 순화를 시행하고 실험을 시작하였다. 각 동물은 허벅지부위에 숫자를 표시하여 식별하였다. 6마리 중 2마리는 SG 설치 후 4주에 희생시켰고, 나머지 4마리는 설치 후 12주에 희생시켰다. 이 실험은 아주대학교 의과대학 동물실험리 및 동물실험윤리위원회(Ajou University Medical School-Institutional Animal Care and Use Committee)의 승인(승인번호 AMC 30)을 받았다. 실험동물의 관리 및 시술, 희생 등의 절차와 방법은 아주대학교 동물실험실규정의 기준에 따라 진행되었다.

마취는 티레라민(tilelamin; 25 mg/mL)과 졸라제팜(zolazepam; 25 mg/mL) 복합제인 졸레틸(Zoletil, Virbac, Carros, France)의 근육주사(0.3 mL/kg)로 마취유도하고 이후 확보한 우측 하지의 정맥관을 통하여 졸레틸(0.15 mL/kg)을 30분 간격으로 주입하면서 마취를 유지하였다. 과도한 침 흘림 방지를 위하여 황산아트로핀(atropin sulfate; 0.1 mg/kg)을 10분 전에 근육주사 하였다. 이후 혈관조영실로 옮겨 좌측 목을 절개 및 박리하여 좌측 경동맥(carotid artery)을 노출시키고 9 Fr. 혈관피포(성원, 청주, 한국)로 혈관접근 경로를 확보하였다. 이를 통하여 길이표지 혈관조영카테터(caliberated angiographic catheter, Cook, Bloomington, IN, USA)를 흉부대동맥(thoracic aorta)에 위치시키고 혈관촬영기(Allura Xper FD10, Philips, Eindhoven, Netherlands)로 대동맥조영(aortography)을 시행하였다(Figs. 2, 3). 헤파린(heparin) 100 IU/kg을 혈관피포를 통하여 주입하고 확보한 경동맥경로를 통하여 복강동맥(celiac artery) 분지부 위쪽 및 신동맥(renal artery) 분지부 아래에 각각 1개씩의 SG를 설치하였다. SG의 직경은 혈관촬영기의 길이측정프로그램(QVA version 2.8.2003.7; Pie medical imaging, Maastricht, Netherlands)

을 이용하여 측정한 삽입부위 대동맥의 직경을 기준으로 하여 8 mm, 10 mm, 12 mm SG 중 선택하였다. 설치 후 혈관조영을 다시 시행하여 설치부의 혈류를 확인하고 혈관피포를 제거하면서 경동맥 절개부위는 상하를 봉합사로 묶어서 지혈하였다. 시술 후에 견사로 실험동물을 옮기고 마취에서 회복되는 것을 확인한 다음 음수와 사료를 공급하였다. 시술 후 감염 예방을 위하여 3일간 항생제(cephazolin)를 근육주사(20 mg/kg) 하였고 피부 봉합부위는 1주일 후 제거하였다. 항혈전제나 항응고제는 따로 복용시키거나 주사하지 않았으며 실험견의 건강상태는 매일 점검하였다. 사용된 SG는 총 12개이며 6마리의 실험견에 각 2개씩 사용되었다. 길이는 모두 40 mm였고 직경은 12 mm($n = 6$), 10 mm($n = 1$), 또는 8 mm($n = 5$)였다. 12 mm는 복강동맥(celiac artery) 분지부 위쪽에, 10 mm와 8 mm는 신동맥분지부 아래에 설치하였다.

실험동물은 4주($n = 2$)와 12주($n = 4$) 후 각각 희생시켰다. 앞의 기술과 같은 방법으로 마취한 후 우측 경동맥(4마리)이나 우측 대퇴동맥(2마리)을 초음파 유도하에 바늘로 천자한 후 5 F 혈관피포를 삽입하고 길이표지혈관조영카테터를 대동맥으로 삽입한 후 추적 혈관촬영을 시행하였다. 동물을 barbiturate와 1 mol/L(7.45 g/mL)의 potassium solution을 정맥주사로 희생시키고 개흉술과 개복술을 시행하여 흉부대동맥과 복부대동맥을 박리 노출 시킨 다음 SG 삽입부의 상하 5 mm를 포함해 구역절제(en block resection)하여 검체를 적출하였다.

조사분석

투시 및 혈관조영검사로 스텐트전달장치(stent delivery sheath)는 꼬임이나 꺾어짐 없이 표적부위까지 큰 저항이 없이 잘 삽입되는지, SG가 혈관 내에서 잘 전개(deployment)되는지, 전개 시 SG의 순간적 위치변화가 발생하지는 않는지를 알아보았다. 또한, 설치 후 및 추적기간 이후 혈관조영검사를 시행하여 SG의 개통성을 확인하고 설치부 내강협착 정도를 조사하였다. 12주군에 대해서는 proximal bare segment (PBS), middle graft segment (MGS), distal bare segment (DBS) 세 군데에서 각각 설치 전후의 내경을 측정하여 퍼센트협착(% stenosis)을 구하였다. 내경의 측정은 카테터의 길이표지자를 기준으로 혈관촬영기의 길이측정프로그램(QVA version 2.8.2003.7; Pie medical imaging)을 이용하여 측정하였다.

조직학적 검사를 위한 표본제작은 두 가지 방법으로 하였다. 4주군 검체는 그물망을 따로 분리하지 않고 검체 전체를 폴리머수지(polymer resin; Technovit 7200, Exakt technologies, Oklahoma City, OK, USA)로 고정한 다음 이를 텅스텐나이프(Exakt technologies)로 30~40 μm 두께로 잘라 hematoxylin/

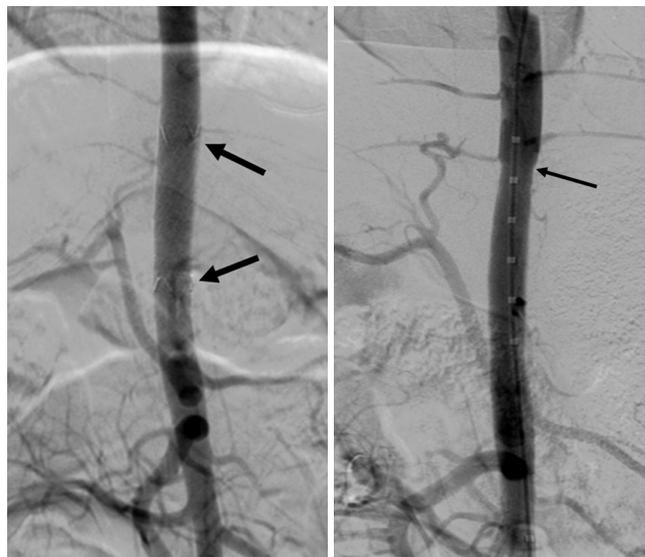


Fig. 2. An angiographic study of the stent-grafted artery. **A.** Post-implantation angiogram. A 12 mm-diameter 40 mm-long stent graft (arrows) was placed in the upper abdominal aorta. **B.** Pre-explantation angiogram after 12 weeks shows widely patent lumen of the stent-grafted aorta. Luminal stenosis is most prominent in the proximal bare segment (arrow).

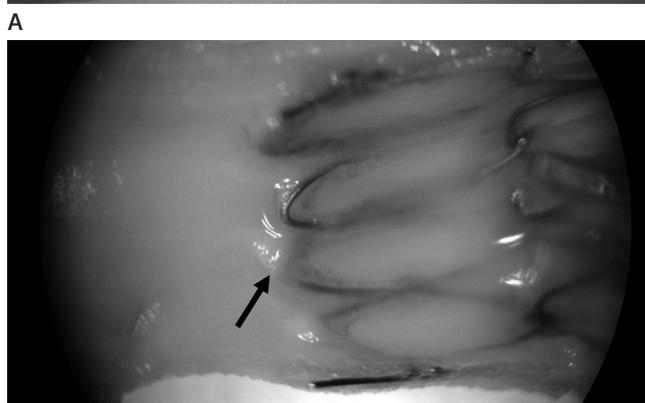
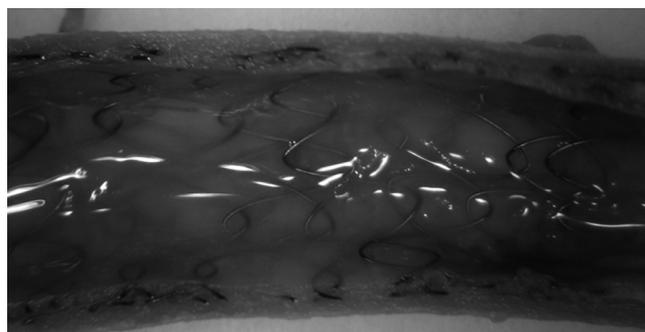


Fig. 3. Macroscopic findings of the stent grafted artery explanted after 12 weeks. **A.** The inner lumen of the middle of the stent grafted artery is covered with a smooth thin membrane. **B.** The proximal bare end, covered with the uneven thin membrane (arrow), is slightly protruding into the lumen.

eosin 염색하였다. 12주군 검체는 SG와 혈관의 결합이 단단하였으므로 금속망을 뽑아서 제거하여 혈관과 PTFE막만 남긴 다음, 파라핀 블록을 만들고 횡단면과 종단면 절편을 구하고 hematoxylin & eosin (H&E) 염색을 시행하였다. 광학현미경으로는 혈관의 염증반응 정도 및 신생내막증식의 정도를 조사하였다(1, 2). 염증의 정도는 병리과 의사가 현미경 관찰 소견으로 경도, 중등도, 중도로 분류하였다. 신생내막증식 정도는 신생내막면적을 측정하여 조사하였다. 면적으로 측정된 이유는 그래프 트막이 울퉁불퉁하여 어떤 한 지점에서의 두께만으로는 내막증식의 정도를 표현할 수 없기 때문이며 이는 다른 대부분의 신생내막 연구에서 사용되는 방법이다(6-9). 신생내막면적(neointimal area)은 ePTFE막이 싸고 있는 그래프 트면적에서 혈관내강 면적을 감산하여 구하였다. 그래프 트면적 계산(πr^2)을 위한 직경은 10군데에서 측정하여 이의 평균값을 사용하였다. 혈관내강 직경 역시 같은 지점에서 측정된 10군데의 값을 평균하여 사용하였다(6, 7).

4주군 및 12주군 각각 하나씩의 검체는 0.25% glutaraldehyde 용액에 2주 이상 고정된 다음 종단면으로 절단하고 근위부에서 원위부까지 전체 부분을 대략 6등분하고 각 등분에서 5 mm 크기의 절편을 채취하여 표본을 만들었다. 이를 주사전 자현미경(S-2380-N, Hitachi, Tokyo, Japan)으로 관찰하여 내피세포화(endothelialization)의 정도 및 성숙도를 조사하였다. 내피세포화의 정도는 50배 및 150배 확대 영상에서 표본의 전체를 관찰하여 그 면적의 대략적인 백분율로 계산하였고, 내피세포(endothelial cell)의 성숙도는 500배 확대영상에서 관찰하여 미성숙, 중간성숙, 완전성숙의 3등급으로 분류하였다. 미성숙은 불규칙한 다각형세포(polygonal cell)들만 보이는 경우로 하였고, 중간성숙은 규칙적으로 자갈밭(cobble stone) 모양으로 세포들이 보이는 경우, 완전성숙은 완전한 방추형 세포(spindle cell) 모양의 내피세포들이 보이는 경우로 정의하였다(6, 7).

내강의 %협착 평균치는 일원배치분산분석(one way Analysis of variance)방법으로, 각 부위간의 비교는 사후분석(bonferroni correction)으로 검증하였다. 4주군과 12주군의 신생내막면적의 비교는 Mann-Whitney test로 검증하였다. 통계프로그램은 SPSS 12.0 version (SPSS, Chicago, IL, USA)을 사용하였다. p 값이 < 0.05 인 경우를 통계적으로 의미 있다고 판정하였다.

결과

전 예($n = 12, 100\%$)에서 전달장치는 꼬임이나 꺾어짐 없이 표적부위까지 큰 저항이 없이 잘 삽입되었고 SG는 잘 전개(de-

loyment)되었으며 전개시 순간적 위치변화는 발생하지 않았다. 설치 직후 혈류흐름은 원활하였으며, SG 설치 후 실험동물의 일반적 건강상태는 모두 양호하였다. 체중은 모든 실험견에서 유지되거나 증가하였으며 사료 및 음수의 섭취는 정상이었다.

혈관조영검사상 시술 직후와 비교하여 추적기간 후 SG의 위치가 변한 경우는 없었고 삽입부 대동맥의 폐쇄나 대동맥혈류에 장애를 주는 변화도 없었다(Fig. 2). SG 설치부의 %협착은 Table 1로 정리하였다. %협착은 PBS가 MGS보다 심하였으며 이는 통계적으로도 유의하였다. 나머지 간에는 유의한 통계적 차이가 없었다.

육안조직검사상 SG 설치부에 손상이나 출혈 또는 주변육막은 없었다. 확대경 검사에서는 4주 및 12주 검체 모두에서 투명하고 매끈한 얇은 신생내막에 싸인 MGS와 울퉁불퉁하고 약간 돌출되어 있는 모습의 신생내막이 싸고 있는 PBS 및 DBS가 보였다(Fig. 3). 몇 군데에서 얇은 막 아래로 점 상 출혈의 흔적이 보이는 경우도 있었다.

광학현미경검사상 전체 표본에서 SG의 주변으로 전반적인 염증세포 침윤이 있었고 모두 경도였다. 그래프 트막 안쪽으로는 매끈한 신생내막이 자라 있었다. 이는 평활근세포와 그 표면 한 층의 내피세포로 구성되어 있었다. SG-혈관 경계부(interface)에서는 신생내막이 돌출되어 자라 있었다(Fig. 4). MGS 중간에서 측정된 신생내막면적은 Table 2로 정리하였다.

전자현미경검사(Fig. 5)상 4주 검체의 PBS 및 DBS 전체와 MGS의 70%가 성숙내피세포로 덮여 있었다. MGS의 중간부 30%에서는 미성숙내피세포들이 보였다. 12주 검체의 PBS 및 DBS 전체와 MGS의 95% 범위에서 성숙세포가 덮여 있었으며 중앙부 5%에서는 중간성숙세포와 미성숙세포들로 덮인 부분이 보였다.

고찰

실험동물로 개를 선택한 이유는 10~12 mm 직경의 대동맥을 가지고 있으며 SG 설치 후 3개월간 유지를 목표로 하였기 때문이다. 혈관의 재협착 연구모델로는 돼지가 더욱 적합한 것으로 알려져 있으나(9, 10), 3개월간 유지할 수 있는 시설을 구할 수 없었다. 3개월 유지를 목표로 한 이유는 Virmani 등(9)의 연구에 의하면 개의 엉덩뼈동맥에 SG를 설치하고 장기간 관찰한 결과 3개월까지의 신생내막증식이 가장 활발하였고 그 이후는 그 정도가 감소하는 것으로 관찰되었으며, 여러 종류의 다른 SG를 사용한 연구(6, 7)에서도 비교할 자료가 모두 3개월에 조사되었기 때문이다.

실험에 사용된 SG의 특징은 ePTFE막의 안쪽으로 금속망이

노출되어 있다는 것과 양 끝에 한 겹 구조의 bare end를 가지고 있다는 점이다. 금속망의 노출은 혈류나 혈전발생 그리고 신생내막이나 내피세포화에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각하였

다. 양 끝에 한 겹 구조의 bare end가 있다는 것은 비혈관계에서는 스텐트 이동을 방지하면서도 점막자극을 가능한 줄여 육아조직(granulation tissue) 증식을 최소화 시키는 데 유리하나

Table 1. Angiographic Luminal Stenosis in the Stent-Grafted Arteries

Segment	No.	Stent Graft Diameter (mm)	Post-Implantation Diameter (mm)	Pre-Explantation Diameter (mm)	% Stenosis	Mean (%)	p values*
Proximal bare segment (PBS)	5	12	10.80	10.60	1.9%	13.5	$p = 0.001$ (compared to MGS) $p > 0.05$ (compared to DBS)
	6	10	9.51	9.02	5.2%		
	7	12	12.00	9.67	19.4%		
	8	10	8.05	6.71	16.6%		
	9	12	11.70	9.47	19.1%		
	10	8	7.42	6.81	8.2%		
	11	12	10.47	8.12	22.4%		
	12	8	6.41	5.44	15.1%		
Middle grafted segment (MGS)	5	12	10.50	10.40	1.0%	3.9	$p = 0.001$ (compared to PBS) $p > 0.05$ (compared to DBS)
	6	10	9.11	8.71	4.4%		
	7	12	11.09	11.20	-1.0%		
	8	10	8.09	7.17	11.4%		
	9	12	11.48	11.02	4.0%		
	10	8	7.45	7.83	-5.1%		
	11	12	10.46	9.23	11.8%		
	12	8	6.44	6.12	5.0%		
Distal bare segment (DBS)	5	12	10.25	10.01	2.3%	9.6	$p > 0.05$
	6	10	9.02	8.40	6.9%		
	7	12	11.07	10.50	5.1%		
	8	10	7.67	6.71	12.5%		
	9	12	11.02	8.53	22.6%		
	10	8	7.05	6.82	3.3%		
	11	12	9.81	8.05	17.9%		
	12	8	6.42	6.03	6.1%		

Note. — *Comparison of % stenosis between PB, MG, and DB was performed with ANOVA test (bonferroni correction). ANOVA = analysis of variance

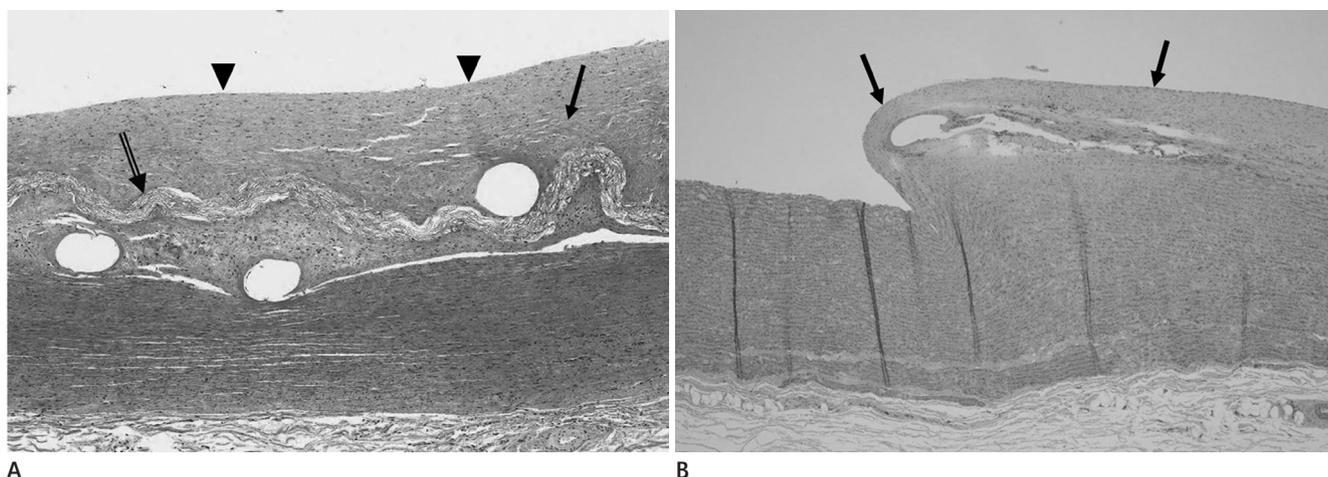
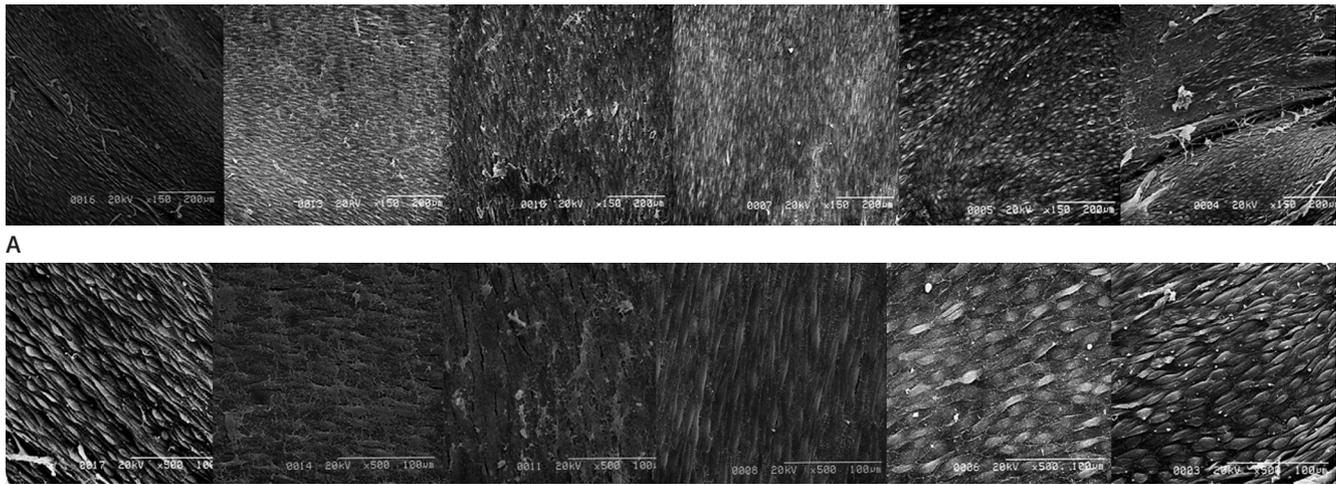


Fig. 4. Microscopic findings of the stent-grafted artery explanted after 12 weeks (H&E stain, × 10).
A. The middle of the specimen. The graft membrane (white arrow) is seen as a gray winding layer. The luminal side of the graft membrane is the neointima composed of smooth muscle cell layer (black arrow) and a single layer of endothelium (arrowheads).
B. Neointima (arrows) covering the stent strut (seen as a hollow) is protruding into the lumen at the proximal bare end of the specimen.

Table 2. Neointimal Areas in the Middle of the Stent-Grafted Arteries

Group	Specimens	SG Area (mm ²)	Luminal Area (mm ²)	Neointimal Area (mm ²)	Group Mean (mm ²)	Mean (mm ²)
4 week group	2	48.66	41.30	7.37	8.63	8.46
	3	71.20	61.95	9.25		
	4	55.86	46.59	9.27		
12 week group	5	68.64	59.28	9.35	8.38	
	6	36.03	28.85	7.18		
	7	63.39	54.36	9.03		
	8	37.44	30.46	6.97		
	9	36.86	26.82	10.04		
	10	37.36	29.64	7.72		
	12	68.64	41.30	7.37		



A The upper row is composed image of × 150 magnified photo of each segment (proximal bare, proximal graft, middle graft 1, middle graft 2, distal graft, and the distal bare segment from the left). Matured endothelial cells covered all area of the bare segments and about 70% area of the grafted segment. Not-matured Endothelialization was noted in the proximal and middle grafted segment.
B The lower row is composed image of × 500 magnified photo. Matured endothelial cells covered all area of the bare segments and about 70% area of the grafted segment. Spindle shaped mature endothelium is evident.

(3-5). 혈관에서는 약간 부족한 팽창력 때문에 오그라지는 모습이 생겨 혈류나 신생내막형성에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각하였다.

결과를 보면 혈소판억제제나 혈액응고억제제 없이도 혈전 발생 없이 좋은 개통성을 보였다. 이는 개 혈관의 혈전발생성(thrombogenicity)이 낮고(10-12) 대동맥을 통한 혈류가 매우 빠른 것이 주 원인이고 초기 혈전이 빠르게 내피세포화로 대체된 점도 작용하였을 것으로 여겨진다. 스텐트 속 표면이 막 안으로 노출되어 있는 것은 Jostent (Jomed, Beringen, Switzerland)라는 풍선팽창형 SG와 비슷한데, Jostent에서도 혈전발전이 의미 있게 보고된 적이 없는 것(6, 7)으로 보아 금속표면의 노출이 혈전을 촉진하는 요인은 아닐 것으로 판단된다.

12주군 검체의 %협착은 모든 부위에서 혈류에 장애를 줄 수 있는 의미 있는 수준은 아니었으나, 평균치는 PBS (13.5%)

에서 가장 심하고 다음이 DBS (9.6%), 그리고 다음이 MGS (3.6%)였다. PBS와 DBS 간 그리고 MGS와 DBS 간의 차이가 통계적으로 유의하지는 않았으나 이는 표본의 수가 작아서 생긴 결과로 생각된다. 확대경 소견 및 광학현미경 소견에서도 비슷한 소견을 확인할 수 있었다. 이를 설명할 수 있는 몇 가지 가설을 제시하자면 다음과 같다. 첫째, PBS와 DBS의 팽창력이 MGS보다 약하여 스텐트가 혈관벽에 완전히 밀착되지 못한 채 내강으로 약간 돌출(protrusion)되는 모양이 되고, 내막은 이 모양에 맞춰 증식하였을 가능성이 있다. 둘째, 인조혈관우회술(bypass graft)에서 나타나는 현상(13)과 같이 혈관과 SG 설치부의 탄성(compliance) 차이에 의하여 경계부에 내막비후가 생겼을 가능성이 있다. 셋째, 스텐트 양 끝에는 막이 없으므로 평활근세포의 이동이 더욱 활발하여 내막이 증식하였을 수 있다. SG-혈관 경계부에서 더 심한 신생내막증식이 생기는 것은 앞

의 가설들이 복합적으로 작용하였을 것으로 여겨지나, 돌출된 스텐트의 모양이 가장 중요한 요인이었을 것으로 판단한다. 그 근거는 다음과 같다. 첫째, Yee 등(12)의 연구에서 그래프트막이 접혀있는(buckling) 부분에서 가장 심한 신생내막증식이 관찰되었는데 이는 역시 내강으로 돌출된 구조물에 대한 혈관의 반응으로 해석할 수 있다. 둘째, bypass graft나 endograft를 이용한 다른 연구에서는 SG와 혈관의 원위 경계부(distal interface)에서 가장 심한 신생내막증식이 생기는 것으로 보고되는데(9, 13), 본 실험에서는 근위 경계부(proximal interface)에서 더 심한 신생내막증식이 관찰되었다. 이는 PBS가 혈류에 대하여 더 큰 저항을 유발하기 때문에 더 빠르고 심한 신생내막증식이 생긴 것으로 해석할 수 있기 때문이다.

Cejna 등(7)은 cobalt based alloy monofilament로 만든 자가팽창형 스텐트에 polyethylene terephthalate 막을 입힌 Wall graft (Boston scientific, Natick, MA, USA)와 니타놀로 만든 자가팽창형 스텐트의 안으로 ePTFE막을 입힌 Hemobahn (Gore and associates, Flagstaff, AZ, USA), 그리고 스테인레스 스틸로 만든 풍선팽창형 스텐트에 PTFE막을 결합한 Jostent (Jomed)를 양(sheep)의 엉덩뼈동맥(iliac artery)에서 설치하여 혈관적합성 실험을 하였다. 이 연구에 의하면 SG 중간부위에서 측정된 신생내막 면적은 Wall graft 14.98 mm², Hemobahn 9.88 mm², Jostent 6.52 mm²였다. 본 연구에서 조사된 graft segment 중간부의 신생내막면적은 12주군 평균 8.38 mm²로서 위의 연구와 간접 비교한다면 차이가 없거나 작다고 할 수 있다. 근위부와 원위부 bare segment에서의 신생내막은 매우 불규칙하여 측정에 오차가 많이 생길 수 있을 것으로 판단하였고 간접적으로도 비교할 수 있는 자료가 없어 측정하지 않았다.

혈관 내로 설치된 인조혈관의 내피세포화는 양 끝에서부터 내막세포가 자라 들어오거나 인조혈관의 미세구멍을 지나(transgraft migration) 자라 들어오고, transgraft migration은 graft의 구조, 구멍의 크기, 두께에 따라서 영향을 받을 수 있는 것으로 알려져 있다(12-16). Cejna 등(7)의 연구에 의하면 성숙내막세포화는 Wall graft에서 37.2%, hemobahn에서 41.3%, Jostent에서 44.3%의 범위에서 관찰되었다(1). 본 연구에서는 4주에 70%, 12주에 95%에서 성숙내막세포화가 관찰되었는데 이를 간접 비교하면 내막세포화가 더욱 빨리 진행되었다고 해석할 수 있다. 이 차이는 첫째, 양과 개의 혈관특성이 다르므로 내막세포화의 속도가 다를 수 있으며, 둘째, 본 연구에 사용된 그래프트막의 특성이 서로 다르다는 것이며, 셋째는 표면특성과 탄성(compliance)을 좌우하는 스텐트의 재질이 다른 점에 기인하는 것으로 추정된다. Titanim coating을 한 graft에서 더 빨리 내막세포화가 생겼고 이는 내피세포의 접착

(adhesion)이 개선되었기 때문이라는 Cikirikcioglu 등(17)의 연구를 고려하면 니타놀 금속막이 그래프트막 안으로 노출되어 있는 특성이 초기혈전과 내피세포의 접착(adhesion)을 촉진하고 이것이 내막세포화를 가속시켰을 가능성도 고려할 수 있으나 본 연구만으로는 증명할 수 없다.

본 연구의 한계로는 검체를 생체 내 상태처럼 재현하기 위하여 압력을 유지한 상태에서 고정하는 압력순환고정(pressure perfusion fixation)을 하지 못하였다는 점, 혈관내초음파(intravascular ultrasound)로 생체에 있는 상태에서 내강에 대한 보다 객관적인 측정을 시행하지 못한 점, 그리고 실제 이 SG의 적용대상은 근육동맥(muscular artery)인 말초동맥인 반면 동물실험은 탄력동맥(elastic artery)인 대동맥에서 시행하였다는 점, 그리고 동맥경화가 있거나 혈관손상 모델을 만들어 실험한 것이 아니라 정상혈관에 설치하여 변화를 관찰하였다는 점을 들 수 있다. 결론적으로 SG는 성공적으로 혈관 내 의도부위로 진입하여 잘 설치되었으며 위치의 이동은 발생하지 않았다. 또한 추적기간 동안 혈전 발생에 의한 내강협착이나 폐쇄는 없었다. 12주의 추적기간 이후에도 의미 있는 내강협착 없이 혈류가 잘 유지되었고, 내피세포화는 매우 빠르게 진행되었다. 신생내막은 graft segment에서는 얇고 균질하였으나 양끝의 bare segment에서는 불규칙하고 다소 두꺼웠다.

참고문헌

1. Kaufman JA. Vascular interventions. In Kaufman JA, Lee MJ. *Requisites vascular and interventional radiology*, 1st ed. Philadelphia: Mosby, 2004:83-118
2. Curi MA, Geraghty PJ, Merino OA, Veeraswamy RK, Rubin BG, Sanchez LA, et al. Mid-term outcomes of endovascular popliteal artery aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2007;45:505-510
3. Lee SM, Kang DH, Kim GH, Park WI, Kim HW, Park JH. Self-expanding metallic stents for gastric outlet obstruction resulting from stomach cancer: a preliminary study with a newly designed double-layered pyloric stent. *Gastrointest Endosc* 2007;66:1206-1210
4. Isayama H, Kawabe T, Nakai Y, Ito Y, Togawa O, Kogure H, et al. Management of distal malignant biliary obstruction with the ComVi stent, a new covered metallic stent. *Surg Endosc* 2010;24:131-137
5. Maetani I, Isayama H, Mizumoto Y. Palliation in patients with malignant gastric outlet obstruction with a newly

- designed enteral stent: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2007;66:355-360
6. Cejna M, Virmani R, Jones R, Bergmeister H, Losert U, Xu Z, et al. Biocompatibility and performance of the Wallstent and several covered stents in a sheep iliac artery model. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:351-358
 7. Cejna M, Virmani R, Jones R, Bergmeister H, Loewe C, Schoder M, et al. Biocompatibility and performance of the Wallstent and the Wallgraft, Jostent, and Hemobahn stent-grafts in a sheep model. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:823-830
 8. Dolmatch BL, Dong YH, Trerotola SO, Hunter DW, Brennecke LH, LaBounty R. Tissue response to covered Wallstents. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:471-478
 9. Virmani R, Kolodgie FD, Dake MD, Silver JH, Jones RM, Jenkins M, et al. Histopathologic evaluation of an expanded polytetrafluoroethylene-nitinol stent endoprosthesis in canine iliofemoral arteries. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10: 445-456
 10. Jeremy JY, Thomas AC. Animal models for studying neointima formation. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:198-219
 11. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardio* 1998;31:224-230
 12. Yee DC, Williams SK, Salzman DL, Pond GD, Patula V, Berman SS, et al. Stent versus endovascular graft healing characteristics in the porcine iliac artery. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:609-617
 13. Ohki T, Marin ML, Veith FJ, Yuan JG, Ohki M, Soundararajan K, et al. Anastomotic intimal hyperplasia: a comparison between conventional and endovascular stent graft techniques. *J Surg Res* 1997;69:255-267
 14. Tepe G, Duda SH, Hanke H, Schulze S, Hagmeier S, Bruck B, et al. Covered stents for prevention of restenosis. Experimental and clinical results with different stent designs. *Invest Radiol* 1996;31:223-229
 15. Ombrellaro MP, Stevens SL, Kerstetter K, Freeman MB, Goldman MH. Healing characteristics of intraarterial stented grafts: effect of intraluminal position on prosthetic graft healing. *Surgery* 1996;120:60-70
 16. Graham LM, Harrell KA, Sell RL, Crudup JW, Burkel WE, Stanley JC. Enhanced endothelialization of Dacron grafts by external vein wrapping. *J Surg Res* 1985;38:537-545
 17. Cikirikcioglu M, Sedelnikov N, Osorio-Da Cruz S, Khabiri E, Donmez Antal A, Tatar T, et al. Improved neo-endothelialization of small diameter ePTFE grafts with titanium coating. *Int J Artif Organs* 2006;29:990-999

세 겹 구조 자가팽창형 스텐트그라프트의 혈관생체적합성: 개 모델 연구¹

배재익¹ · 원제환¹ · 장은호¹ · 이성영¹ · 고광태¹ · 진보환² · 이준우³ · 김지대¹

목적: 새로 디자인된 형태로서 두 겹의 니티놀 스텐트 사이에 폴리테트로플루오르에틸렌막을 끼워서 고정된 세 겹 구조의 자가팽창형 스텐트그라프트의 혈관생체적합성을 개 모델에서 알아보려고 하였다.

대상과 방법: 여섯 마리의 개(평균체중 11 kg)에 각각 두 개의 스텐트그라프트(총 12개)를 대동맥 설치하고 2마리는 4주간 나머지 4마리는 12주간 추적관찰하였다. 스텐트그라프트 설치부의 내강의 변화를 보기 위하여 설치 전후 및 추적기간 후 혈관조영을 시행하였다. 신생내막의 증식정도와 염증정도는 광학현미경으로 관찰하고 측정하였다. 내막세포화의 정도와 성속도는 전자현미경 검사를 시행하여 관찰하였다.

결과: 설치 후 혈류는 전 기간 동안 잘 유지되었고 혈전발생이나 스텐트그라프트 이동은 없었다. 12주 후 근위 비막(proximal bare)부분, 중간 막(middle graft)부분, 원위 비막(distal bare)부분 내강의 평균 퍼센트협착은 각각 13.5%, 3.9%, 9.6%였다. 4주군과 12주군의 중간 막부분의 평균 신생내막면적은 각각 평균 4.39 mm²와 4.92 mm²였다. 성숙된 혈관내피화는 4주군에서 70% 이상, 12주군에서 90% 이상의 범위에서 관찰되었다.

결론: 스텐트그라프트는 성공적으로 혈관 내 의도부위로 진입하여 잘 설치되었으며 위치의 이동은 발생하지 않았다. 또한 추적기간 동안 혈전 발생에 의한 내강협착이나 폐쇄는 없었다. 12주의 추적기간 이후에도 의미 있는 내강협착 없이 혈류가 잘 유지되었고, 내피세포화는 매우 빠르게 진행되었다. 신생내막은 그라프트막 부위에서는 얇고 균질하였으나 양끝의 비막부위에서는 불규칙하고 다소 두꺼웠다.

아주대학교 의과대학¹영상의학과학교실, ²의과학연구소, ³부산대학교 의과대학 영상의학과의학교실