대한방사선의학회지 1999;40:401-410

텅스텐 코일로 불완전 색전한 동맥류의 변화 : 개에서의 실험적 연구[1]

유인규[1,3] · 한문희 · 김성현 · 원형진 · 최기영[2] · 김삼수[4] · 장기현 · 연경모

목적 : 텅스텐코일로 실험적 측면동맥류의 불완전 색전시 동맥류경의 크기에 따른 잔여동맥류의 추후 변화와 텅스텐 코일의 혈전유발효과를 혈관조영술과 조직학적 관찰에 의해 객관적으로 밝히고자 하였다.

대상 및 방법 : 개의 총경동맥에 외경정맥을 단측문합술로 문합하여 서로 다른 크기의 동맥류경을 가진 실험적 측면동맥류(n=11)를 제작하였다. 제작된 동맥류는 동맥류경의 크기에 따라 협경동맥류(n=3), 광경동맥류(n=6), 자연혈전으로 폐색된 대조군(n=2)의 3군으로 나누었다. 동맥류의 개존을 확인한 후 직경 5mm의 텅스텐 코일로 여러 정도(약 30 % - 아전폐색)의 불완전 색전술을 시행하였다. 색전 직전, 직후, 1주, 6주 후 각각 혈관조영술을 시행하여 잔여동맥류의 크기를 측정하였다. 마지막 추적 혈관조영술 후 색전된 동맥류를 절제하여 광학 및 전자현미경으로 관찰하였다.

결과 : 6주 후 협경의 잔여동맥류는 모두 폐색된 반면 광경의 잔여동맥류는 크기 변화 없이 남아 있거나(n=4) 오히려 크기가 약간 증가하였다(n=2). 광학현미경소견상 협경동맥류에는 모두 조직화된 섬유화가 진행된 반면 광경동맥류 3예와 대조군 모두에서는 아직 조직화되지 않은 혈전이 관찰되었다. 조직화정도는 색전동맥류군이 대조군에 비해 높은 정도를 보였다. 모든 색전동맥류에서 신생내막의 형성이 관찰되었으나 이물질 반응은 어떤 예에서도 보이지 않았다. 전자현미경 소견에서는 텅스텐코일 표면위에 균일한 두께의 혈장막형성이 관찰되었다.

결론 : 불완전 색전시 측면 협경의 잔여동맥류는 추후 자연폐색을 기대할 수 있지만 광경의 잔여동맥류는 그대로 남아 있거나 크기가 커져 광경동맥류의 색전시 신중히 고려해야 할 것으로 생각한다. 텅스텐코일은 표면에 혈장막을 형성하고 조직화를 촉진하는 우수한 혈전유발성으로 동맥류 색전술에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각한다.

두개강내동맥류(intracranialaneurysm)의치료에있어비수술적치료방법인경동맥코일색전술(transarterialcoil embolization)이최근많이시행되고있다(1-5). 경동맥동맥류색전술에서이상적인조건은색전재료및수기조건과색전대상인동맥류조건으로나눌수있다. 색전재료및수기조건으로는혈전유발효과가우수하며경제적으로수용가능하여야하고비교적일정한수기로색전정도가조절가능하여야한다. 색전대상조건으로는동맥류만완전폐색되고잔여동맥류(residual aneurysm)나종괴효과가남지않아야하며모동맥(parent artery)의혈류는술전과같이유지되기좋은동맥류여야한다(1-5).

현재 많이 사용하고 있는 Guglielmi 분리코일(Guglielmi detachable coil, GDC)은 비교적 일정한 수기로 색전조절이 용이한 장점이 있지만 색전재료 기준에 비추어 볼 때 백금재질 자체가 혈전유발효과가 거의 없고 비교적 고가라는 단점을 가지고 있어 값싸고 혈전유발효과가 좋은 대체재질 개발연구가 필요하다(6-10). 이 연구에서는 백금코일의 단점을 충족시켜줄 수 있는 재질로 텅스텐 재질의 고식적인 밀어 넣는 나선형 코일(conventional pushable spiral coil, Spirale)을 선정하였다. 이 텅스텐 코일은 이미 GDC이전부터 임상적으로 사용해 온 재질로 우수한 자체 혈전유발성이 알려져 있고 사용시 쉽고 코일의 길이를 자유로이 조절할 수 있으며 저렴한 가격으로 앞으로 널리 쓸 수 있을 것으로 기대되어 이 연구에 가장 적합한 재질로 판단된다(3-5, 7, 8). 그러나 텅스텐 코일의 혈전유발효과는 객관적인 조직학적 관찰로 잘 알려져 있지 않아 텅스텐 코일을 이용한 색전술시 혈전형성 정도를 검증할

[1]서울대학교 의과대학 방사선과학교실, 서울대학교 의학연구원 방사선의학연구소
[2]서울대학교 의과대학 병리학교실
[3]을지의과대학 노원을지병원 진단방사선과
[4]보라매병원 방사선과
이 논문은 서울대학교 병원 일반연구비(4-94-26)의 지원으로 이루어졌음.
이 논문은 1998년 3월 16일 접수하여 1998년 11월 25일에 채택되었음.

수 있는 연구의 필요성이 요망되어 왔다. 또한 동맥류조건으로 광경동맥류 색전술시 모동맥폐색의 부작용을 피하기 위하여 불완전 색전술을 하게 되는 경우가 있는데 이때 남게 되는 잔여동맥류의 변화에 대하여는 소수의 보고 외에는 잘 알려져 있지 않다(11-13).

따라서 이 연구에서는 실험적으로 제작한 측면 동맥류(lateral aneurysm)를 텅스텐 코일로 불완전 색전술을 시행한 후 동맥류경의 크기에 따른 잔여동맥류의 추후 변화와 텅스텐 코일의 혈전유발효과를 혈관조영술과 조직학적 관찰에 의해 객관적으로 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

실험적 동맥류의 제작

실험동물은 체중 15-20kg의 잡견(mongrel dog) 10마리를 암수 구별없이 이용하였다. 실험적 동맥류의 제작은 김 등에 의해 발표된 방법을 이용하여 개 10마리에서 총 19개의 측면동맥류를 제작하였다(14). 이 중 실험도중 소실된 8개의 동맥류를 제외한 11개의 동맥류를 연구의 대상으로 하였다. 자연혈전 생성에 의한 동맥류의 자연폐색 효과를 배제하기 위하여 제작 1주 후에 색도플러 초음파검사로 동맥류의 개존(patency)여부를 확인하였다. 연구의 대상으로 삼은 11개의 동맥류 중 색도플러 초음파검사로 동맥류강의 개존이 확인된 9예의 동맥류에서만 색전술을 시행하였다. 자연혈전형성으로 폐색된 2예는 색전효과를 대조하기위한 대조군으로 대상에 포함시켰다.

혈관조영술 및 동맥류의 크기측정

김 등의 방법으로 색전직전 혈관조영술을 시행하여 동맥류의 크기를 측정하였다(Fig. 1A, 4A)(14). 촬영시 동맥류의 정측면 촬영(profile view)이 되도록 자세를 고정한 후 정확한 동맥류의 크기측정을 위하여 동맥류와 같은 높이의 경부에 계측자를 부착시켰다. 동맥류강이 잘 조영되지 않을 때는 미세도관을 이용하여 선택적 조영술을 시행하였다(Fig. 4A). 동맥류의 크기는 동맥류의 장경, 단경, 동맥류경의 직경을 계측하였다. 동맥류경의 직경(N)을 모동맥의 직경(P)으로 나눈 비를 NPR(neck-parent arterial diameter ratio, N/P)이라 하고, NPR 값이 1.0 미만인 동맥류를 협경(narrow-neck)동맥류, NPR 값이 1.0 이상인 동맥류를 광경(wide-neck)동맥류라 정의하였다. 이를 토대로 색전군의 동맥류를 협경동맥류(n=3), 광경동맥류(n=6)로 나누었고 대조군(n=2)까지 포함해 총 3군으로 나누었다. 협경동맥류의 평균크기는 5.5×8.1mm, 협경동맥류경의 평균크기는 2.8mm, 광경동맥류의 평균크기는 6.9×10.3mm, 광경동맥류경의 평균크기는 5.5mm, 대조군의 평균크기는 5.7×7.8mm, 대조군 동맥류경의 평균크기는 2.0mm로 측정되었다(Table 1). 동맥류가 원래 정맥의 일부분이었으므로 동맥류 몸통은 원통형으로 가정하고 천정(dome)부위와 동맥류경 부위는 구형의 일부분으로 간주해 동맥류를 각 부위별로 측정해 만든 체적공식을 만들고 이에 대입하여 동맥류의 대략적인 크기(체적)를 구하였다. 색전직전과 같은 방법으로 색전직후, 1주, 6주 후까지 혈관조영술 검사를 시행하여 잔여동맥류의 크기를 측정하고 색전 전의 동맥류의 크기와 비교하여 폐색정도를 백분률로 표시하였다. 6주후와 비교할 잔여동맥류의 크기는 1주후의 잔여동맥류의 크기로 정하였는데 이는 색전직후 코일이 동맥류내에서 안정되어 있지 않아 색전직후의 잔여동맥류의 크기는 정확한 기준적 크기로는 부적합하기 때문이다. 잔여동맥류 크기변화와 함께 동맥류 천정부위와 동맥류의 유입지역(inflow zone)의 폐색여부, 동맥류내에서 코일의 위치와 모양 변화를 함께 관찰하였다.

동맥류색전술

색전물질은 코일모양의 직경이 5mm, 외부굵기가 0.28mm인

Table 1. Summary of Serial Angiographic Changes of Aneurysms after Embolization with Tungsten Coil

Aneurysm type	No	Aneurysm			Coil length (mm)	Residual aneurysm volume(mm)			Embolization effect (%)			Dome occlusion / inflow occlusion		
		Neck (mm)	Size (mm)	Vol (mm)		Imd	1W	6W	Imd	1W	6W	Imd	1W	6W
Spontaneously thrombosed aneurysm	1	2.2	5.0× 8.5	165	n.e.	18	12	45	n.e.	n.e.	n.e.	+/−	+/−	+/−
	2	1.8	6.4× 7.1	226	n.e.	23	11	11	n.e.	n.e.	n.e.	+/−	+/−	+/−
Narrow-neck aneurysm	3	2.5	5.1× 8.6	164	125×1	41	25	0	75	85	100	+/−	+/−	+/+
	4	2.9	5.6× 7.9	151	125×2	15	0	0	90	100	100	+/−	+/+	+/+
	5	2.9	5.7× 7.8	199	125×2	10	0	0	95	100	100	+/−	+/+	+/+
Wide-neck aneurysm	6	5.7	7.9× 9.3	430	125×1	300	300	300	30	30	30	−/−	−/−	+/−
	7	5.8	6.7× 9.2	295	125×1	148	148	148	50	50	50	−/−	+/−	+/−
	8	6.7	8.3×11.7	596	125×2	179	6	60	70	99	90	−/−	+/+	+/−
	9	4.5	6.3×14.4	451	125×2	90	90	90	80	80	80	+/−	+/−	+/−
	10	5.5	6.7×10.8	356	125×2	36	36	54	90	90	85	−/−	+/−	+/−
	11	4.6	5.7× 6.4	158	125×2	2	8	8	99	95	95	+/−	+/−	+/−

Note : No : number, Vol : volume Imd : immediately after embolization, W : week, n.e. : no embolization

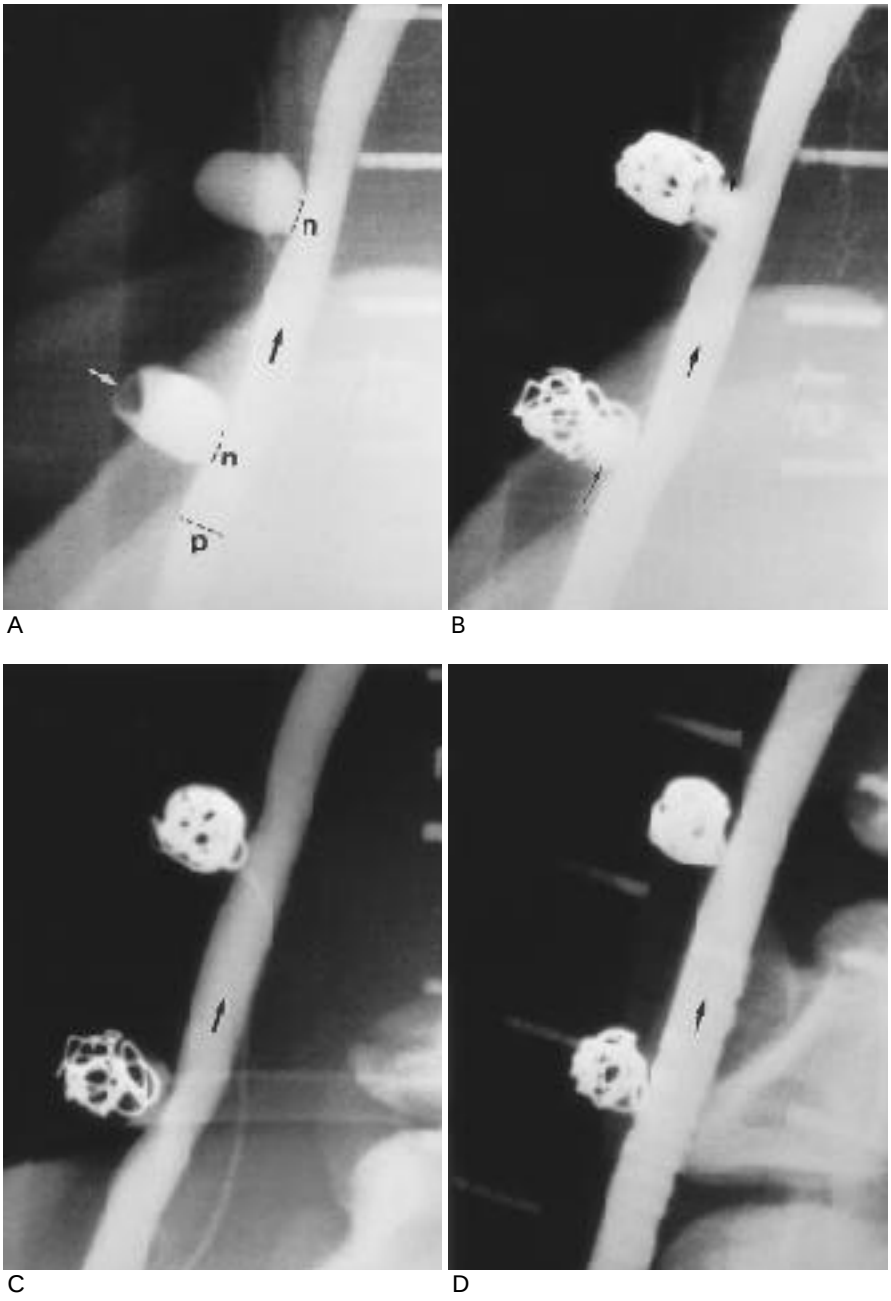


Fig. 1. Changes of narrow-neck residual aneurysms on serial angiograms (Black arrows indicate the direction of parent arterial flow and a scale in the ruler represents 10mm).
A. Angiogram immediately before the embolization. Surgically-created two lateral saccular aneurysms with narrow-neck according to NPR(aneurysmal neck(n)-parent arterial diameter(p) ratio; n/p, dotted lines) are seen. Focal filling defect suggesting intraaneurysmal thrombus is seen in the dome area of the lower aneurysm(white arrow).
B. Angiogram immediately after the embolization. Approximately 90% of the upper aneurysm was embolized with two tungsten coils (total length, 250mm), while the lower one was embolized about 75% with a 125mm length coil. Note residual aneurysms around the neck (dotted black arrows) in both aneurysms, but dome areas are not opacified due to the embolization.
C. Angiogram 1 week after the embolization. The upper residual aneurysm has disappeared and the size of the lower residual aneurysm is decreased.
D. Angiogram 6 weeks after the embolization. The lower residual aneurysm is no longer visible. Note compaction of coils in both aneurysms as compared with those seen on fig. B.

밀어 넣는 나선형 텅스텐 코일(Spirale® , Balt, France)을 사용하였다(Fig. 3). 사용한 텅스텐 코일의 길이는 125mm(1개) 혹은 250 mm(2개)의 두 종류의 길이를 사용하였다. 색전물 투여도관은 Tracker-18®(Target, USA) 혹은 Microferret®(Cook, USA)도관을 사용하였다. 색전전 미세유도선과 함께 동맥류를 선택하여 선택조영술로 동맥류의 위치를 확인한 후 3개의 동맥류에서는 코일 1개(Fig. 1), 6개의 동맥류에서는 코일 2개(Fig. 4)를 사용하여 약 30%에서 아전폐색(near-total obliteration)의 다양한 폐색정도로 불완전 색전술을 시행하였다(Table 1).

병리조직학적 검사

색전 6주 후 추적혈관조영술이 끝난 실험동물에서 경동맥 부위를 절개하여 동맥류를 절제, 분리하여 10% 포르말린 용액에 고정하였다. 실험동물은 펜토탈 쏘디움의 치사량을 정맥주사하여 희생시켰다. 고정된 동맥류조직이 모동맥과 함께 관찰되도록 종단 절개(longitudinal incision)한 후 먼저 육안소견을 관찰하였다. 육안소견에서는 동맥류내 코일의 위치, 코일주위 조직화 정도, 동맥류벽의 변화를 관찰하였다. 광학 현미경소견을 관찰하기 위해 동맥류내 코일주위 섬유화조직이 떨어지지 않도록 조심하면서 충진(packing)된 코일을 미세겸자(microforcep)로 제거한 후 혈전형성유무, 혈전의 생성부위, 혈전의 조직화정도, 이물질반응 여부, 신생내막(neointima) 형성유무 및 정도를 관찰하였다.

혈전 생성부위는 코일주변, 코일의 밀집도가 떨어지는 부위(coil-scanty area), 동맥류벽에 바로 연한 동맥류강의 주변부

로 나누어 관찰하였다. 혈전은 조직화된 경우와 아닌 경우로 나누고 각각의 정도는 관심소견지역이 광학현미경소견에서 단면적의 30% 미만으로 보일 때를 1+, 30-70%인 경우를 2+, 70%이상 보인 경우를 3+ 로 분류하였다. 신생내막의 형성유무는 내피세포의 특수염색방법인 factor-8 염색법을 사용하였다. 텅스텐 코일 표면위의 변화를 자세히 관찰하기위해 협경 및 광경동맥류의 각 1예에서 색전된 일부 조직을 코일과 함께 절제하여 주사 전자현미경검사를 시행하였다. 이때 텅스텐 코

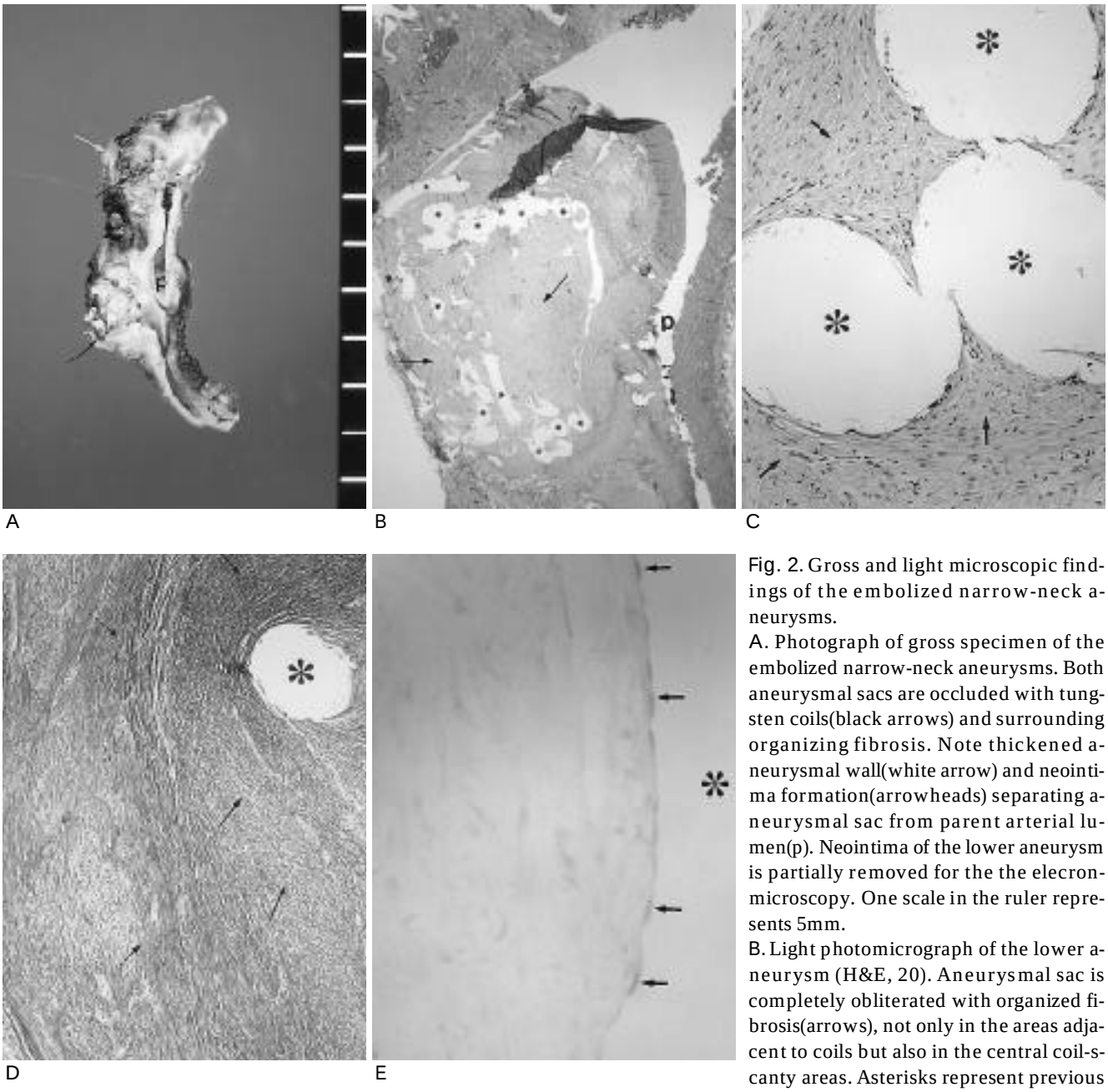


Fig. 2. Gross and light microscopic findings of the embolized narrow-neck aneurysms.
A. Photograph of gross specimen of the embolized narrow-neck aneurysms. Both aneurysmal sacs are occluded with tungsten coils(black arrows) and surrounding organizing fibrosis. Note thickened aneurysmal wall(white arrow) and neointima formation(arrowheads) separating aneurysmal sac from parent arterial lumen(p). Neointima of the lower aneurysm is partially removed for the the elecron-microscopy. One scale in the ruler represents 5mm.
B. Light photomicrograph of the lower aneurysm (H&E, 20). Aneurysmal sac is completely obliterated with organized fibrosis(arrows), not only in the areas adjacent to coils but also in the central coil-scanty areas. Asterisks represent previous coil sites. Coils were removed for microscopic examination. Note neointima formation(small arrows) separating aneurysmal sac from parent arterial lumen(p).
C. Light photomicrograph of areas adjacent to the coils (H&E, ×100). Organized fibrosis(arrows) is prominent in the areas adjacent to the compactly packed coils. Asterisks represent previous coil sites as seen in fig. B.
D. Light photomicrograph of the periphery of the aneurysm (Masson & trichrome, ×40). Prominent organized fibrosis is well visualized in the periphery of aneurysmal cavity, just inside of aneurysmal wall(arrows), with thickened aneurysmal wall (dotted arrows). Asterisk represents previous coil site.
E. High-power light photomicrograph of neointima(Factor-8, ×400). The endothelial cells(arrows) of neointima are well visualized at the central portion of aneurysmal orifice with factor-8 staining, that is specific for the endothelial cells. Asterisk represents parent arterial lumen.

일 표면위의 혈전형성 유무, 혈전형성 양상을 관찰하였다.

결 과

잔여동맥류의 변화

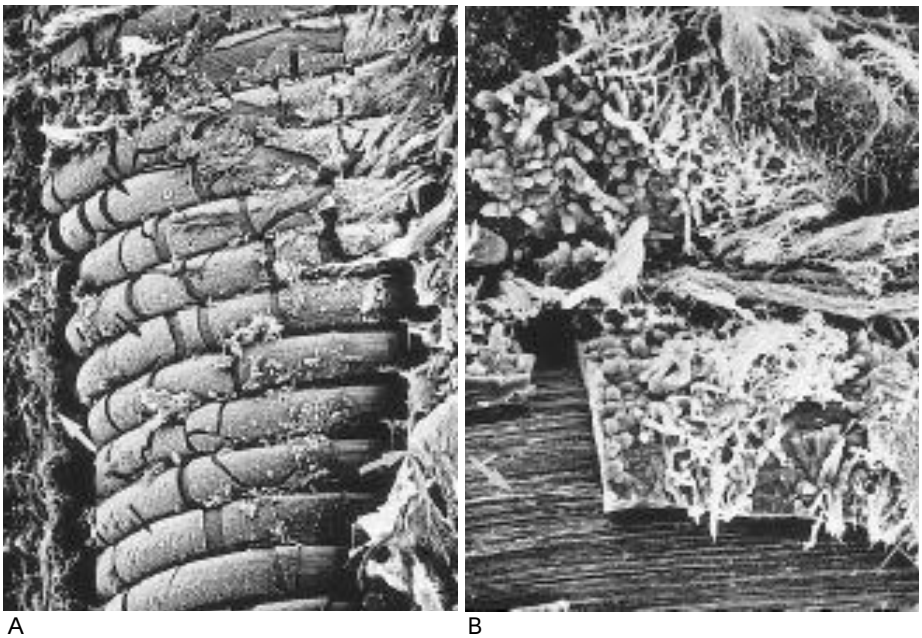
색전술후 잔여동맥류의 크기변화는 Table 1에 요약하였다. 불완전 색전시 잔여동맥류의 크기변화는 협경동맥류와 광경동맥류군 사이에 분명한 차이를 보였다. 협경 잔여동맥류는 1주후에 2예에서 완전히 폐색되었고 6주후에는 나머지 1예도 완전폐색되어 6주후 협경의 잔여동맥류는 모두 보이지 않았다(Fig. 1). 유입지역폐색도 1주후 2예에서, 6주후에는 모두에서 관찰되었다(Fig. 1). 동맥류 천정차단(dome protection)은 색전직후 모두에서 보였으며 동맥류내 코일의 이동은 관찰되지 않았으나 모든 예에서 코일의 치밀화(compaction)가 관찰되었다(Fig. 1).

광경 잔여동맥류는 6주 후에도 폐색되지 않고 6예 모두에서 관찰되었다. 4예에서는 크기 변화없이 그대로 남아 있었고(Fig. 4), 2예에서는 오히려 크기가 약간 증가하였다. 동맥류 천정차단은 6주후 모든 예에서 보였으나 유입지역폐색은 한 예에서도 보이지 않았다(Fig. 4). 색전직후와 1주사이 2예에서 동맥류내 코일이 동맥류경의 유출지역(outflow zone)으로 이동(migration)하였다. 코일의 치밀화는 광경 잔여동맥류중 색

Table 2. Summary of Serial Angiographic Changes of Aneurysms after Embolization with Tungsten Coil

Aneurysm type	Aneurysm number	Unorganized thrombi (degree)				Organized fibrosis (degree)				Foreign body reaction (degree)	Neointima formation (degree)
		Compactly coil packing area	Coil scanty area	Just inside of aneurysmal wall	Tatal	Compactly coil packing area	Coil scanty area	Just inside of aneurysmal wall	Tatal		
Spontaneously thrombosed aneurysm	1	n.e.	+ + +	–	+ + +	n.e.	–	+ + +	+	–	–
	2	n.e.	+ + +	–	+ +	n.e.	–	+ + +	+ +	–	–
Narrow-neck aneurysm	3	–	–	–	–	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	–	+ +
	4	–	–	–	–	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	–	+ + +
	5	–	–	–	–	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	–	+ +
Wide-neck aneurysm	6	–	+	–	+	+ + +	+ +	+ + +	+ + +	–	+
	7	–	–	–	–	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	–	+
	8	–	–	–	–	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	–	+
	9	–	+ + +	–	+ +	+ + +	+	+ + +	+ +	–	+
	10	–	+ + +	–	+ +	+ + +	+	+ + +	+ +	–	+
	11	–	+ +	–	+	+ + +	+ +	+ + +	+ + +	–	+

– : negligible, + : < 30 %, + + : 30 - 70 %, + + + : > 70 %, n.e. : no embolization
Just inside of aneurysmal wall: peripheral portion of aneurysmal cavity, which is just inside of aneurysmal wall
Total: average % of unorganized thrombosed or organized portions in summation of each area



A B

Fig. 3. Scanning electron photomicrograph of the surface of tungsten coil in the embolized aneurysm (lower one on Fig. 1).
A. 200-fold magnified view. Uniform thickness of plasma coatings (black arrows) is well visualized on the surface of tungsten coils. Multiple cracks in the plasma coatings were produced during the specimen preparation. In the areas adjacent to the plasma coatings, organized fibrins (white arrows) are well visualized.
B. 1500-fold magnified view. Fibroblasts with multiple pseudopods (arrowheads) on the plasma coatings are well visualized with surrounding organized fibrins (white arrows). Note thrombogenic surface of tungsten coil (bold white arrow).

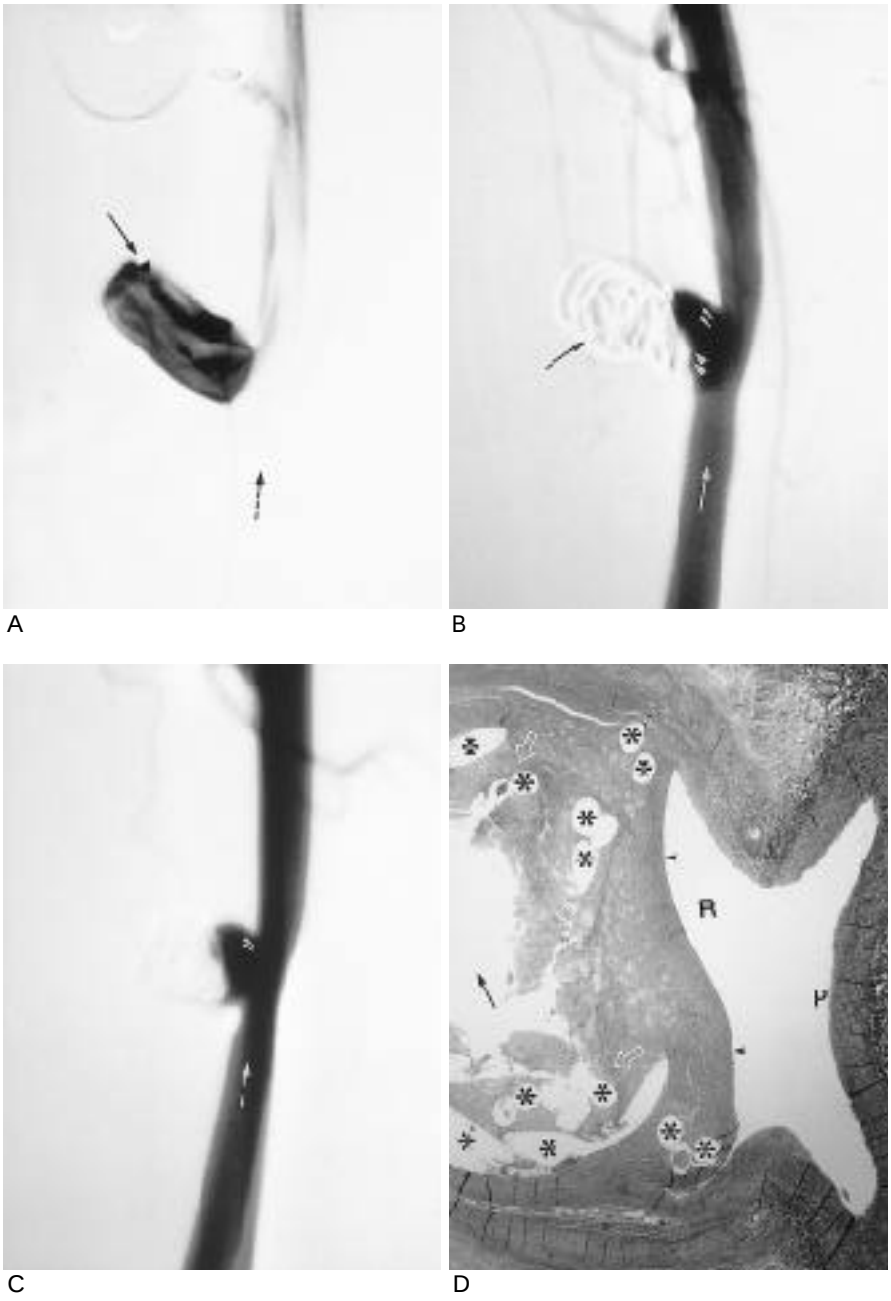


Fig. 4. Changes of wide-neck residual aneurysm on serial angiograms(white and dotted black arrows represent the direction of parent arterial flow) and light photomicrograph.
A. Angiogram immediately before the embolization. Selective angiogram with catheter tip (black arrow) in the aneurysmal dome shows aneurysmal sac with wide-neck. There is no filling defect suggesting spontaneous thrombosis in the aneurysm.
B. Angiogram 1 week after the embolization. Aneurysm is incompletely embolized with two tungsten coils (black arrow, total length 250mm), resulting in approximately 80% embolization. Residual aneurysm is seen with opened larger distal inflow zone (small white arrows) and smaller proximal outflow zone (arrowheads), but aneurysmal dome area is not opacified due to the embolization.
C. Angiogram 6weeks after the embolization. The residual aneurysm still remains. Aneurysmal neck is not obliterated with opened inflow zone (small white arrows).
D. Light photomicrograph of the embolized aneurysm (Masson & trichrome, ×20). Residual aneurysmal cavity(R) is well visualized with the parent arterial lumen(P). Note the areas adjacent to packed coils showing organized fibrosis(white arrows), central unorganized thrombosed portion(arrow) and neointima(arrowheads). Asterisks represent previous coil sites.

전정도가 높은 1예에서만 경도로 관찰되었다. 자연 혈전형성으로 폐색된 대조군 2예에서도 추적검사시 작은 잔여 동맥류가 계속 보였고 6주 추적검사에서 1예는 크기가 변하지 않았으나 나머지 1예에서는 크기가 약간 증가하였다.

색전동맥류의 조직학적 변화

색전된 동맥류의 조직학적 변화는 Table 2 에 요약하였다. 육안적 소견상 코일은 주로 동맥류의 주변부에 충진되어 있었고 동맥류의 중앙부위에는 코일의 밀집도가 낮았다(Fig. 2A, 5). 조직화된 섬유화(organized fibrosis, 조직화)는 코일의 근접주변부(Fig. 2B, C)와 동맥류벽에 연한 주변부에서 잘 관찰되었다(Fig. 2B, 2D, 4D). 광학현미경소견에서 모든 색전된 동맥류는 전체적으로 평균 2+ 혹은 3+정도의 조직화를 보였고 대조군과 비교하여 높은 정도의 조직화를 보였다(Fig. 2B, 4D). 조직화된 부위는 코일의 밀집도가 높은 코일주변 부위(Fig. 2C)와 동맥류벽에 바로 연한 동맥류강 주변부(Fig. 2B, 2D, 5)에서 잘 관찰된 반면 코일의 밀집도가 떨어지는 부위와 대조군에서는 조직화 정도가 낮았다(Fig. 4D, 5). 즉, 협경동맥류는 모두 동맥류강 전체에 조직화가 완료되어 있었고 조직화되지 않은 혈전이 보이지 않았지만(Fig. 2B) 광경동맥류 3예의 코일의 밀집도가 떨어지는 부위와 대조군 동맥류 모두에서는 아직 조직화되지 않은 혈전(unorganized thrombi)이 관찰되었다(Fig. 4D, 5). 대조군 동맥류는 주로 동맥류벽을 따라서만 조직화가 보였고 전체적으로 2+ 이하의 조직화를 보였다(Fig. 5). 이물질반응의 증거인 이물질 육아종(foreign body granuloma)은 한 예에서도 관찰되지 않았다. 색전술을 시행한 모든 예에서 factor-8 염색법을 사용하여 신생

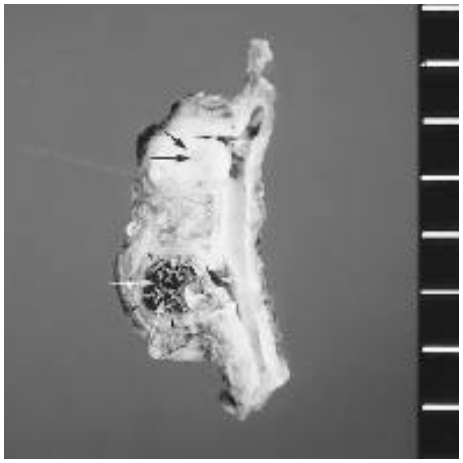


Fig. 5. Photograph of gross specimen of the spontanously thrombosed aneurysm and wide-neck aneurysm. The spontaneously thrombosed upper aneurysm shows central unorganized area(black arrow) and peripheral bright organized thrombosed area (dotted black arrow). The embolized wide-neck lower aneurysm shows large unorganized dark areas (white arrows). Note residual aneurysms (dotted white arrows) and peripheral portion of the aneurysmal cavity, just inside of the aneurysmal wall, showing organized fibrosis(arrowheads). One scale in the ruler represents 5mm

내막의 내피세포의 존재가 확인되었다(Fig. 2E). 신생내막의 내피세포는 동맥류경의 주변부위부터 시작되어 중앙부로 자라들어오는 양상을 보였으나 내피세포는 거의 대부분에서 동맥류경의 주변부에서 국소적으로만 관찰되었고 동맥류경의 중앙부까지 신생내막이 보인 예는 협경동맥류의 1예 뿐이었다(Fig. 2E). 주사 전자현미경소견에서는 혈장피막(plasma coating)이 코일표면 전체에서 균일한 두께로 보였다(Fig. 3A, 3B). 혈장피막 주위로 섬유아세포(fibroblasts)의 무수한 증식과 주위에 조직화된 섬유소(organized fibrins)조직이 코일을 감싸고 있었다(Fig. 3A, 3B).

고 찰

이 연구에서 사용한 동맥류 제작방법은 1954년 German과 Black 등의 선구적 제작이래 전통적으로 많이 이용해 왔던 개의 외경정맥을 부분적으로 분리해 경동맥에 측면문합술로 이식하는 정맥낭(venous pouch) 측면 동맥류 제작방법이다(15). 이 방법의 장점은 개는 비교적 다루기 편하고 개의 큰 혈관은 동맥류를 만드는 수술에 유리하며 수술방법이 비교적 간단해 동맥류제작의 성공 가능성과 재현성이 높고, 수술 후 색전술 및 색전술 후의 추적검사가 용이하기 때문이다(16-18). 임상에서 보통 직경 4mm를 동맥류의 협경 혹은 광경의 기준으로 삼는 이유는 모동맥으로 생각되는 인체의 원위부 내경동맥의 직경이 약 4mm여서 이를 기준으로 정하지만 실험동물에서는 모동맥이 사람의 내경보다 작으므로 이 연구에서는 NPR이란 개념을 도입해서 NPR이 1미만인 경우를 협경으로, 1이상인 경우를 광경으로 분류하였다(11). 이 연구는 장기 추적검사소견이 없어 잔여동맥류의 장기변화를 앞으로 더 연구해야 하는 과제를 가지고 있으나 이미 이 연구 및 다른 연구결과에서 6주 후면 조직화정도가 어느 정도 완료되므로 본 연구결과가 크게 달라질 가능성은 적다고 생각된다(19).

잔여동맥류의 변화

동맥류경의 크기에 따른 색전효과에 대하여 Zubillaga등은 동맥류경의 크기와 색전효과를 연구한 결과에서 동맥류경의 직경이 4mm 이하인 경우는 색전후 추적검사에서 동맥류의 85%가 완전폐색된 반면 직경 4mm 이상인 경우는 단지 15%만이 완전폐색된 결과를 보고하고 있어 동맥류경의 크기가 추후 잔여동맥류 폐색에 영향을 미치리라는 사실을 암시한 바 있다(11). 이 연구결과에서도 협경 잔여동맥류는 모두 폐색되었지만 광경 잔여동맥류는 모두 남아 있어 동맥류경의 크기에 따라 분명한 대조를 보였다. 협경 잔여동맥류가 완전폐색된 이유는 크게 두가지 이유로 생각된다. 하나는 혈전형성의 기본조건인 유입지역의 혈류속도의 저하에서 오는 정류적 혈전유발성(trapping thrombogenicity)때문이고 또 하나는 텅스텐코일의 자체 혈전유발성(intrinsic thrombogenicity)때문으로 생각된다(6-8). 즉 협경동맥류에서는 동맥류경의 단면적이 작아 유입지역을 코일로 완전 차단할 확률이 높아지고 이에 따라 유입지역의 혈류속도가 감소하여 유입력이 감소하게 된다(20, 21). 동맥류에 미치는 주된 유입력은 전단응력(shear stress)으로 $S = \eta \times dv/dr$(S:전단응력, η혈류의 점도, v:동맥류벽에 평행한 성분의 혈류속도 벡터, r: 동맥류로부터의 거리벡터)에 의해 혈류의 순간속도변화, 혈류의 점도저항과 비례적인 관계를 갖게 된다(22). 이러한 감소된 유입력하에서 정류적 혈전유발성과 더불어 텅스텐코일의 자체혈전유발성으로 혈전의 조직화가 촉진되어 잔여동맥류가 모두 완전조직화된 폐색을 보인 것으로 보인다. 이러한 추정은 혈관조영 및 조직학적 소견과 코일표면의 전자현미경소견으로 뒷받침된다. 즉 혈관조영소견과 조직학적 소견 모두에서 협경동맥류는 유입지역이 막힌 반면 광경동맥류와 대조군 모두는 어느정도 유입지역이 열려 있는 사실은 유입지역폐색이 정류적 혈전성의 필요조건임을 보여주는 증거이다. 조직화는 코일이 밀집된 곳에서 잘 보인 반면 조직화되지 않은 혈전은 모두 코일의 밀집도가 떨어지거나 코일이 없는 대조군에서 보인 사실, 또 주사 전자현미경에서 텅스텐 코일 표면위에 균일한 두께로 덮여있는 혈장막과 그 주위에 무수한 섬유소가 보인 소견은 텅스텐 코일의 우수한 혈전유발성을 추정할 수 있는 근거이다. 이는 일차로 동맥류경의 유입지역의 폐색 혹은 협착으로 혈류속도가 느려져 자연 혈전형성 조건이 갖추어 졌다 해도 혈전유발성 물질이 없으면 이차적인 혈전형성의 상승작용이 없어 그 이후의 조직화는 서서히 진행해 혈전유발성 물질이 있는 상태보다 더 느려질 수밖에 없기 때문이다(21-27). 이러한 사실은 동맥류 부위중 혈류속도가 가장 느리다고 알려져 있는 동맥류 천정지역에서 자연혈전이 잘 생기는 사실과도 부합한다(24). 이와 같은 이유로 협경동맥류에서는 어느 정도 이상의 불완전색전으로도 잔여동맥류의 추후 완전폐색이 유발되는 것으로 생각된다. 이 연구에서 협경동맥류의 완전폐색을 위한 최소한의 색전 정

도는 약 75% 정도였다. 협경동맥류에서 색전정도가 높으면 잔여동맥류의 추후 완전폐색이 더 빨리 나타났는데 이는 정류적 혈전유발성과 코일의 자체 혈전유발성이 상호 상승작용으로 유입지역을 더 빠른 시간내에 차단하여 잔여동맥류내 혈전형성이 촉진되는 것으로 생각된다. 협경동맥류내 시간경과에 따라 코일의 치밀화가 보인 것은 유입력의 영향과 조직화과정이 진행하기 때문으로 생각된다(21-27).

광경동맥류에서 잔여동맥류가 모두 남아있는 이유는 협경동맥류와 달리 코일로 유입지역의 혈류차단이 이루어지지 않아 유입지역의 혈류속도가 정류적으로 혈전을 유발시킬만큼 충분히 저하되지 않았기 때문으로 생각된다. 광경동맥류에서는 색전정도가 잔여동맥류의 크기변화에 미친 영향이 거의 없었다는 사실이 주목된다. 이는 유입지역의 정류적 혈전유발성이 만족되지 않은 상태에서는 아무리 자체 혈전유발성을 높여도 코일의 자체 혈전유발성만으로는 유입력을 극복할 수 없기 때문으로 생각된다(21, 27). 광경동맥류군중 1예에서는 1주 추적검사에서 동맥류경의 유입지역에 위치하였던 코일이 유출지역으로 이동해 혈관조영사진상 잔여동맥류가 사라진 듯 보였으나 6주 추적검사에서는 다시 유입지역이 열리고 잔여동맥류가 다시 보였다. 이는 이동에 의해 코일이 일시적으로 동맥류경을 막았다해도 유입지역이 완전히 폐쇄되지 않았기 때문으로 생각된다. 광경동맥류군에서는 코일의 치밀화가 협경동맥류군보다 잘 보이지 않았는데 이는 조직화가 협경동맥류군보다 서서히 진행되었기 때문으로 생각된다.

Steiger 등은 실험결과를 토대로 박동성(pulsatility)이 측면동맥류안에서 혈류역학적 힘을 결정하는 주된 요인이며 전단응력은 동맥류경의 유입지역에서 최대로 작용하게 된다고 하였다. 그러나 동맥류의 주된 파열부위는 전단응력이 많이 작용되는 동맥류경 부위가 아니라 주로 동맥류의 천정부위이다. 이 이유는 동맥류의 파열에 미치는 주된 영향요소는 전단응력뿐만 아니라 동맥류벽의 유순도(compliance)가 또 하나의 중요한 요소이기 때문이며 유순도를 결정하는 동맥류벽의 탄성력이 동맥류 천정부위가 동맥류경 부위보다 작기 때문으로 설명하고 있다(22). 대조군중 1예와 광경동맥류의 2예에서 6주후 잔여동맥류의 크기가 약간 증가하였다. Gobin등과 Mullan등은 잔여동맥류의 크기가 더 증가하는 이유를 색전동맥류의 유순도의 부조화(compliance mismatch)로 설명하고 있다(25, 26). 즉, 색전된 동맥류부위는 유순도가 떨어지는 반면 남아있는 잔여동맥류부위는 유순도가 높아 유입력이 작용할 때 색전이전과 같이 유입력이 동맥류전체에 골고루 분산되지 않고 잔여동맥류에만 작용해 잔여동맥류의 크기가 더 증가하고 특히 유입지역에 최대로 작용하여 유입지역에서 재파열의 위험성이 높아지는 것으로 설명하고 있다. Casasco등도 불완전 색전후 생기는 잔여동맥류는 추후파열의 위험성이 오히려 높아진다고 보고하고 있다(12). 광경동맥류의 색전술에서 유입지역을 완전 폐색시키지 못하는 동맥류는 재발 혹은 재출혈의 위험성이 있을 것으로 생각된다. 따라서 광경동맥류의 색전술에서는 적응대상을 신중히 정해야 하며 그렇지 않을 경우는 수술을 전제로 한 응급색전의 역할이거나 잔여동맥류을 남기지 않는 색전방법을 고려하는 것이 중요하리라 생각한다(28, 29).

색전동맥류의 조직학적 변화

조직화되지 않은 혈전이 대조군 2예 모두와 광경동맥류군에서 3예에서 보인것은 대조군에서는정류적 혈전유발성만 있고 혈전을 대치하는 섬유아세포의 증식이 늦게 유발되기 때문으로 설명할 수 있고 광경동맥류군에서는 유입지역이 아직 열려있어 코일에 의한 혈전유발성이 있기는 하지만 기본적인 정류적 혈전유발조건이충분히 갖추어져 있지 않아조직화가 더디게 진행하기때문으로 생각된다(6, 7, 25-27). 광경동맥류3예의 경우 조직화가 코일이 밀집된 곳과 동맥류벽에 연한주변부에만높은 정도로나타나고, 조직화되지 않은 혈전은 코일의 밀집도가 떨어지는 동맥류중앙부위에 보였는데 이는 텅스텐 코일의 자체 혈전유발성을 추정할수 있는 증거이기도 하다(3-8, 25-27). 동맥류벽에 바로 연한 동맥류강 주변부위에서 조직화가 잘 이루어진 이유로는 벽에 바로 인접한 부위가 경계부위 분리현상(boundary layer separation phenomenon)으로 혈류속도가 저하되고 신생혈관이 주변부부터 자라 들어오기 때문에 신생혈관의 유입이 중앙지역보다 더 유리하기때문이다(23, 24).

이 연구에서 텅스텐 코일에의한 이물질반응은한 예에서도보이지 않았으나 보다 확실한 안전성을 제시하려면 장기적 추적결과가 필요하리라 생각된다. Factor-8 성분 특수염색으로 색전된 전예에서 신생내막의 내피세포의 존재를 확인하여, 색전된 동맥류와 모혈류사이에 신생내막이 형성되는 사실을 확인할 수 있었으나 내피세포가 거의 대부분에서 동맥류경의 가장자리 부분에서 국소적으로만 관찰되었을 뿐 동맥류경의 중앙부위까지 내피세포가 관찰된 예는 협경동맥류의 단 1예뿐인 사실로 미루어 볼 때 신생내막으로 동맥류가 모혈류로부터 완전히 차단되려면 적어도6주이상이소요됨을 추정할 수있다(7, 8).

주사 전자현미경소견에서, 백금 코일의 표면에서는 관찰되지 않는 텅스텐 코일 표면위에 형성된혈장막은 혈전이 혈장성분중 주로 섬유소원으로 대치되어 생긴 피막으로, 텅스텐코일의 우수한 혈전유발성을 추정할 수 있는근거이며 텅스텐 코일로 치료받은 환자의 재치료시 GDC의 전기분리시에 어려움이 있는데 일정시간 경과후에는 혈장막의 절연효과로 재치료의 가능성을 생각해 볼 수 있다(6-9, 27). 이 연구의 결과로 텅스텐 코일 색전에 의한 동맥류의 조직변화는 다음과 같이 정리할 수 있다. 첫째로 텅스텐 코일의 자체 혈전유발성과 정류적 혈전유발성으로 코일표면 주위와 동맥류내에혈전이 형성되고 이 혈전은 곧 섬유소원이 주성분인 균일한 두께의 혈장막으로 대치된다. 이 혈장막 주위에서 섬유아세포가 증식하며 주위에 섬유소를 생성하고 동맥류의 주변부부터 신생혈관이 자라 들어와 섬유소의 조직화가 일어난다. 조직화가 이루어지면서마지막으로 동맥류경의 주변부로부터 중앙부로 내피세포가 증식해 들어와 신생내막을 형성해 동맥류는완전히모동맥과 분리된다.

결론으로 텅스텐 코일에 의한 측면동맥류의 불완전 색전술에서 동맥류경의 크기는 잔여동맥류의 추후 폐색여부를 결정하는 중요한 요소의 하나로 생각된다. 협경동맥류일때 불완전

색전으로도 추후 완전폐색을 기대할 수 있지만 광경동맥류에서는 잔여동맥류는 폐색되지 않고 남아있거나 오히려 더 커질수 있어 임상적용 및 색전방법을 신중히 정해야 할 것으로 생각한다. 텅스텐 코일은 표면에 혈장막을 형성하고 조직화를 촉진하는 우수한 혈전유발성으로, GDC의 분리장치에서와 같이 일정하고 용이한 방법의 코일 분리장치가 개발되면 동맥류색전술에 보다 더 유용한 색전물질로 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 1997;86:475-482
2. Pierot L, Boulin A, Castaings L, Rey A, Moret J. Selective occlusion of basilar artery aneurysms using controlled detachable coils: report of 35 cases. *Neurosurgery* 1996;38:948-53
3. Saatci I, Cekirge HS, Firat MM, et al; Placement of mechanically detachable spiral coils in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *J Vasc Interv Radiol* 1996;7:75-79
4. Kinoshita A, Ito M, Skaakguchi, et al. Mechanical detachable coil as a therapeutic alternative for cerebral aneurysm. *Neurol Res* 1994;16:475-476
5. Marks MP, Chee H, Liddell RP, et al. A mechanically detachable coil for the treatment of aneurysms and occlusion of blood vessels. *AJNR* 1994;15:821-7
6. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetda I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach · part 1: Electrochemical basis, technique and experimental results. *J Neurosurg* 1991;75:1-7
7. Byrne JV, Hope JKA, Hubbard N et al; The nature of thrombosis induced by platinum and tungsten coils in saccular aneurysms. *AJNR* 1997;18:29-33
8. Reul J, Weis J, Spetzger U, Konert T, Fricke C, Thron A. Long-term angiographic and histopathologic findings in experimental aneurysms of the carotid bifurcation embolized with platinum and tungsten coils. *AJNR* 1997;18:35-42
9. Mawad ME, Mawad JK, Cartwright J JR, Gokaslan Z. Long-term histopathologic changes in canine aneurysms embolized with Guglielmi detachable coils. *AJNR* 1995;16:7-13
10. Ahuja AA, Hergenrother RW, Strother CM, et al. Platinum coils coatings to increase thrombogenicity: a preliminary study in rabbits. *AJNR* 1993;14:794-798
11. Fernandez Zubillaga A, Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler GR. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils:correlation of aneurysm neck size and treatment results. *AJNR* 1994;15:815-820
12. Casasco A, Arnaud O, Gobin Y, et al. Giant intracranial aneurysm. Elective endovascular treatment using metallic coils. *Neurochirurgie* 1992;38:18-26
13. Guglielmi G. A pitfall in the surgery of a recurrent aneurysm after coil embolization and its histological observation: technical case report. *Neurosurgery* 1997;40:1337-1341
14. 김성현, 한문희, 유인규, 이상현, 장기현. 개에서경동맥동맥류의 실험모델제작. *대한방사선의학회지* 1996;35:703-708
15. German WJ, Black SPW. Experimental production of carotid aneurysms. *New Eng J Med* 1954;250:104-106
16. Graves VB, Partington CR, Rufenacht DA, et al. Treatment of carotid artery aneurysms with platinum coils: an experimental study in dogs. *AJNR* 1990;11:249-252
17. Geremia GK, Hoile RD, Haklin MF, Charletta DA. Balloon embolization of experimentally created aneurysm: an animal training model. *AJNR* 1990;11:659-662
18. Massoud TF, Guglielmi G, Ji C, Vinuela F, Duckwiler GR. Experimental saccular aneurysms. I. Review of surgically-constructed models and their laboratory applications. *Neuroradiology* 1994;36:537-546
19. Bookstein JJ, Chlosta EM, Foley D, et al. Transcatheter hemostasis of gastrointestinal bleeding using modified autogenous clot. *Radiology* 1974;113:277-285
20. Graves VB, Strother CM, Partington CR, et al. Flow dynamics of lateral carotid artery aneurysm and their effects on coils and balloons : an experimental study in dogs. *AJNR* 1992;13:189-196
21. Gonzalez CF, Cho YI, Ortega HV, Moret J. Intracranial aneurysms: flow analysis of their origin and progression. *AJNR* 1992;13:181-188
22. Steiger HJ, Poll A, Liepsch D, Reulen HJ. Hemodynamic stress in lateral saccular aneurysms: An experimental study. *Acta Neurochir* 1987;86:98-105
23. Ferguson GG. Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 1972;37:666-677
24. Strother CM, Graves VB, Rappe AA, et al. Aneurysm hemodynamics: an experimental study. *AJNR* 1992;13:1089-1095
25. Gobin YP, Counord JL, Flaud P, Duffaux J. In vitro study of hemodynamics in a giant saccular aneurysm model: influence of flow dynamics in the parent vessel and effects of coil embolisation. *Neuroradiology* 1994;36:530-536
26. Mullan S. Experiences with surgical thrombosis of intracranial berry aneurysms and carotid cavernous fistulas. *J Neurosurg* 1974;41:657-670
27. Knuckey N, Haas R, Jenkins R, Epstein MH. Thrombosis of difficult intracranial aneurysms by the endovascular placement of platinum-Dacron microcoils. *J Neurosurg* 1992;77:43-50
28. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. Reconstruction technic in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms. Long-term angiographic and clinical results. *J Neuroradiol* 1997;24:30-44
29. Levy DI, Ku A. Balloon-assisted coil placement in wide-necked aneurysms. Technical note. *J Neurosurg* 1997;86:724-727

J Korean Radiol Soc 1999;40:401-410

Changes of Incompletely Embolized Aneurysm with Tungsten Coils : An Experimental Study in Dogs[1]

In Kyu Yu, M.D.[3], Moon Hee Han, M.D., Sung Hyun Kim, M.D., Hyung Jin Won, M.D.
Ghee Young Choe, M.D.[2], Sam Soo Kim, M.D.[4], Kee Hyun Chang, M.D., Kyung Mo Yeon, M.D.

[1]Departments of Radiology, Seoul National University College of Medicine and the Institute of Radiation Medicine, SNUMRC
[2]Departments of Pathology, Seoul National University College of Medicine
[3]Deparment of Radiology, Nowon Eulji Hospital, Eulji College of Medicine
[4]Deparment of Radiology, Boramae Hospital

Purpose : To evaluate changes of residual aneurysms according to the size of aneurysmal neck and thrombogenicity of a tungsten coil after incomplete embolization of experimental lateral aneurysms.

Materials and Methods : Eleven experimental lateral aneurysms with different aneurysmal neck size were created in the common carotid arteries of mongrel dogs. They were then divided into narrow-neck(n = 3), wide-neck(n = 6) and spontaneously thrombosed control(n = 2) groups. After confirmation of aneurysmal patency, incomplete embolizations of varying degrees (about 30% to near total occlusion) were performed using 5mm-diameter tungsten coils. Angiography was performed immediately before and after, and one and six weeks after embolizations. The size of residual aneurysm was measured on each angiogram. After the last angiography, embolized aneurysms were excised and examined under light and electron microscopes.

Results : On angiograms obtained 6 weeks after embolization, all residual narrow neck aneurysms were completely occluded, whereas in those with a wide-neck, therre was either no change (n = 4) or a slight increase in size(n = 2). On light microscopy, all narrow-neck aneurysms showed total organized fibrosis while all control aneurysms and half those with a wide neck showed unorganized thrombi. The embolized group showed a higher degree of organization in the aneurysmal cavity than did the control group. Neointima formation was seen in all embolized aneurysms, but no aneurysm showed foreign body reaction. On electron microscopy, uniform thickness of plasma coatings was noted on the surface of the tungsten coils.

Conclusion : A wide-neck residual aneurysm may persist or increase in size, while one with a narrow-neck can be thrombosed after incomplete embolization with tungsten coils in a lateral aneurym. Careful consideration might be necessary in the embolization of wide-neck aneurysms. With plasma coatings on its surface and organized fibrosis, tungsten coil can be an useful for embolization of an aneurysm.

Index words : Animals
Aneurysm, therapy
Interventional procedures, experimental
Stents and prostheses

Address reprint requests to : Moon Hee Han, M.D., Department of Diagnostic Radiology, Seoul National University College of Medicine and the Institute of Radiation SNUMRC, #28 Yongon-Dong, Chongno-Ku, Seoul 110-744, Korea.
Tel. 82-2-760-3602 Fax. 82-2-743-6385