

Histoacryl Blue(N-butyl 2-cyanoacrylate)를 이용한 돼지괴망(pig rete mirabile)에서의 실험적 폐색술¹

서대철·성규보·최기영²·윤구섭³·정경일⁴·현창동·박평환⁵

목 적: 돼지괴망에서 아크릴릭 접착제의 투여시 아크릴릭 접착제의 농도 차이에 따른 투과 정도의 차이를 보기위하여 본 연구를 수행하였다.

대상 및 방법: 가축용 돼지(12-15kg) 3마리를 사용하였다. 정상 혈관조영상을 얻은 후 아크릴릭 접착제인 Histoacryl Blue의 농도를 Lipiodol과 혼합하여 1:1과 0.5:1로 변화시켜 좌우의 돼지 괴망에 각각 주입한 후 농도차이에 따른 혈관조영상 및 병리조직학적 소견상의 차이를 관찰하였다.

결 과: 아크릴릭 접착제의 돼지 괴망내로의 투과 정도는 아크릴릭 접착제의 혼합비에 따라 혈관조영상 및 병리조직학적 소견상 차이가 있었다. 아크릴릭 접착제와 Lipiodol의 0.5:1 혼합물을 주입한 경우는 1:1 혼합물을 주입한 경우와 달리 약 80 μ m 정도까지의 더작은 크기의 혈관까지 깊이 투과 하였다.

결 론: 아크릴릭 접착제를 돼지괴망에 투여하였을 경우 아크릴릭 접착제의 굳는 정도는 농도 차이에 따라 차이가 나므로 묽은 농도를 사용하는 경우 더 깊이 투과하는 것으로 보인다.

서 론

동정맥기형의 내혈관 치료시 사용되는 물질들은 아크릴릭 접착제, polyvinyl alcohol 입자, 코일 등이 사용되고 있으나, 현재까지는 아크릴릭 접착제가 가장 많이 사용되어져오고 있는 반 영구적인 치료물질의 하나이다. 하지만 아크릴릭 접착제를 이용한 치료법은 배우기가 어려울 뿐만 아니라 부적합한 방법으로 사용할 경우 위험한 부작용을 초래할 수 있으므로 적절한 훈련과 많은 경험을 필요로 하기 때문에 실제 치료에 적용하기가 어려운 단점이 있다.

따라서 본 실험논문의 목적은 첫째, 본 병원에서 수련과 연구를 목적으로 실험동물의 모델을 확립하는데 있으며, 둘째, 현재 국내에서 구입이 가능한 아크릴릭 접착제인 Histoacryl Blue의 농도 변화에 따라서 돼지괴망(pig rete mirabile)에서의 침투(penetration)가 어느 정도 차이가 나는지를 알아보고자 하는데에 있다.

실험대상 및 방법

체중 12-15kg의 가축용 돼지 3마리를 사용하였다. Ketamine 20mg/kg와 Diazepam 2.5mg을 근육주사하여 진정시킨 후, 기관절개나 기관지내 삽관(endotracheal intubation)을 하고 halothane과 nitrous oxide로 마취를 유지하였다. 서혜부에서 4F sheath를 삽관한 후, 3F 미세도관으로 혈관조영 및 폐색술을 시행하였다.

혈관조영은 비이온성 조영제(Ultravist, 370mg/ml)를 1cc 주사기에 채고 손으로 주입하는 방법으로 색전을 전후하여 전후 및 측면상을 얻었다. 색전물질로는 아크릴릭 접착제(Histoacryl Blue, B. Braun, Melsungen, Germany)를 사용하였다. 아크릴릭 접착제는 비닐 튜브 속에 0.5ml 씩 포장된 제품을 냉장고 속에 보관한 후 실온에서 사용하였다. Lipiodol(Laboratoire Guerbet, Cedex, France)은 아크릴릭 접착제의 굳는 속도(고분자화 속도, polymerization time)를 늦추기 위해 아크릴릭 접착제와 혼합하여 사용하였으며, 사용된 혼합색전물질의 아크릴릭 접착제 대 Lipiodol의 체적비는 우측이 1:1, 좌측이 0.5:1 이었다. 색전시 조영을 위하여 tungsten powder(Balt, Montmorency, France) 0.5gm을 혼합하였다. 혼합색전물질은 1cc luelock 주사기에 채어서 투시하에서 사용하였으며, 투여된 5% dextrose용액으로 카테터를 flushing한 후 혼합색전물질을 서서히 손으로 주사하고 난 뒤 카테터를 제거

¹울산대학교 의과대학 진단방사선과학교실

²울산대학교 의과대학 병리학교실

³한림대학교 의과대학 진단방사선과학교실

⁴아주대학교 의과대학 진단방사선과학교실

⁵울산대학교 의과대학 마취과학교실

이 논문은 1994년 6월 3일 접수하여 1994년 7월 6일에 채택되었음

하였다. 1예에서 우측 내경동맥을 선택할 때 혈관 경련으로 인하여 조영제의 정지가 나타나 색전술을 시행하지 못하였고 다시 좌측에서 조영술을 시행한 결과 우측의 괴망(rete mirabile)이 같이 조영되고 있었으며 이때 좌측에서 아크릴릭 접착제와 Lipiodol의 0.5:1 혼합물을 주입하여 색전술을 시행하였다. 1예에서는 마취도중 사망하였다.

양쪽에서 성공적으로 색전술을 시행한 1예에서는 혈관 조영술 후 동물을 희생시켜 뇌기저부의 해면정맥동(cavernous sinus)를 열고 괴망을 양쪽으로 각각 제거하여 10% formalin용액에 담근후 hematoxylin과 eosin 염색법으로 염색하여 병리조직표본을 얻었다.

결 과

색전술을 시행하기 전의 정상 내경동맥 혈관조영소견상 뇌기저부에 위치한 괴망 및 두개내 동맥들이 잘 관찰되었다(Fig. 1). 우측 내경동맥 혈관조영술을 시행한 후 아크릴릭 접착제 및 Lipiodol을 동량으로 혼합한 색전물질로 색전술을 시행하였다. 색전후 얻은 혈관조영술상 뇌경동맥이 완전히 폐색되어 외경동맥만이 보였다(Fig. 2a). 이 후 좌측 뇌경동맥 혈관조영술을 시행하였을 때 우측 괴망의 일부가 동시에 관찰되었다(Fig. 2b). 좌측의 괴망에서는 아크릴릭 접착제 대 Lipiodol을 0.5:1로 한 묶은 아크릴릭 접착제의 혼합물을 만들어 색전술을 시행하였다. 육안적으로 아크릴릭 접착제의 투과 정도는 좌측에서 더 깊게 나타났으며 이후 시행한 혈관조영술상 외경동맥의 분지로부터 괴망 주변이 순환혈류에 의하여 조영되는 것이 일부 관찰되었다(Fig. 2c, d).

혈관조영을 얻고 돼지를 희생시킨후 뇌기저부에 위치한 괴망을 분리해 내었다. 괴망과 내경동맥의 일부가 아크릴

릭 접착제에 의하여 푸른 색으로 변하였기 때문에 쉽게 확인하여 찾을 수 있었다. 병리조직학적 소견상 괴망내에 투과되어 있는 아크릴릭 접착제를 잘 관찰할 수 있었으며 좌측에서는 우측에서보다도 더 말단부까지 투과되어 있음을 확인할 수 있었다(Fig. 2e, f).

고 찰

돼지의 괴망은 일부 저자들에 의하여 상행인두동맥(ascending pharyngeal artery)으로 불리는 내경동맥으로부터 괴망 그 자체가 동정맥 기형의 핵과같은 모양을 보인 후 두개강 내의 내경동맥을 공급한 후 두개강내의 정맥혈관으로 들어가는 혈류관계를 보이고 있다(8). 괴망의 혈관 크기는 70-275 μ m로 평균 154 μ m이며 병리적 검사를 위한 접근이 비교적 용이하여 혈관 폐색물질의 연구에 많이 이용되어져 오고 있다(2). 따라서 본 연구에서도 이 돼지 괴망을 이용하였고 마취나 경혈관경로를 확보하는데 어려움은 없었으며 폐색술 시행전 얻은 정상 혈관 조영술상 괴망과 두개강내 동맥의 해부학적 소견 및 외경동맥과의 측순환계를 잘 확인할 수 있었다. 또한 폐색술 시행후 조직검사에서 아크릴릭 접착제의 농도를 묻게 한 경우(아크릴릭 접착제 : Lipiodol=0.5:1), 아크릴릭 접착제가 약 80 μ m 크기의 괴망말단부까지 침투한 것을 잘 확인할 수 있었으며, 아크릴릭 접착제의 농도를 진하게 한 경우(아크릴릭 접착제 : Lipiodol=1:1)는 약 150에서 200 μ m정도의 괴망혈관에서 아크릴릭 접착제가 관찰되었다. 이와같이 마세혈관까지 침투하는 폐색물질의 실험에는 돼지괴망을 이용하는 것이 좋으나 돼지괴망에서의 혈류속도가 빠르지 않으므로 실제 뇌동맥 기형에서와 같이 혈류의 속도가 빠른 경우와는 차이가 있다는 점은 고려되어야 하겠다.

현재 많이 사용되어져오고 있는 아크릴릭 접착제인 N-butyl 2-cyanoacrylate(NBCA)는 Histoacryl Blue (Braun, Melsungen, Germany)와 Avacryl(Tripont Medical, Raleigh, U.S.A.)로 상품화되어 있으며 국내에서는 Histoacryl Blue가 구입가능하다. Histoacryl Blue는 강력 접착제로서 수술장에서 피부부합시 접착제로 사용되고 있으며 동정맥 기형의 치료시 핵을 투과하는 색전물질의 하나로 사용되고 있다. 하지만 NBCA를 사용하기 이전에 사용되었던 isobutyl 2-cyanoacrylate(IBC, bucrylate, Ethicon, Somerville, U.S.A.)가 쥐의 복막강으로 다량주입한 후 간에서 육종이 발생하였다는 실험보고(9)와, 아크릴릭 접착제를 도포한 조직에서 alkyl side chain의 길이와 반비례하여 국소적인 독성이 나타난다는 이유로(10), 미국에서는 FDA공인을 받지 못하여 사용이 중지되거나 환자의 허락을 받았을 경우에만 제한적으로 사용되고 있다. 하지만 아크릴릭 유사물질에 대한 만성반응에 관한 분석은 이루어져 있지 않으며, 그동안 사용되었던 환자들에서 특별한 문제가 없었기 때문에 유럽을 비롯한 세계 각국에서 아직까지 많이 사용되어져오고 있다.

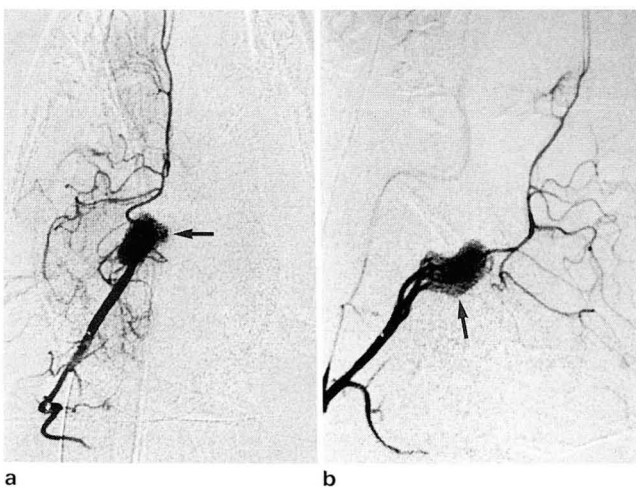


Fig. 1. Normal angiogram of the right internal carotid artery.
a. Anteroposterior(AP) view
b. Lateral view. Internal carotid artery breaks up into an entangled vascular nidus of rete mirabile(arrow) at the base of the cranial cavity before it forms intracranial vessels.

NBCA의 사용시 가장 문제가 되는 것은 응고시간(polymerization time)인데 응고 시간을 결정하는 요소는 첫째, 주입 부위에서의 혈류의 속도, 둘째, 미세도관의 끝과 동정맥기형의 핵 사이의 혈관의 길이, 그리고 셋째, 아크릴릭 접착제의 polymer화 특성(polymerization characteristics)등이다. 이 중에서 혈압을 낮춤으로서 혈류의 속도를 조절할 수도 있으나 아크릴릭 접착제의 polymer화 특성을 조절하는 것이 비교적 용이한 방법이다. polymer화 특성을 조절하는 가장 직접적인 방법은 접착제의 굳는 시간을 조절하기 위하여 오일이나 초산(acetic acid)를 접착제 혼합물에 첨가하는 것이다.

Iophendylate oil(Pantopaque, Alcon, Inc., Humacao, PR이나 Ethiodan, Allen & Hansbury, Toronto, Ontario)을 첨가하는 것은 굳는 시간의 연장에 큰 영향을 주지 않는 것으로 알려져 있으나(6), 실제로 아크릴릭 접착제의 굳는 시간을 조절하기 위하여 많이 사용되어져 오고 있다. 저자들은 굳는 시간을 조절하기 위하여 구입이 용이한 Lipiodol을 이용하여 실험을 하였다. 오일을 접착제 혼합물에 첨가하는 비율은 0.3mm/ml접착제 이상 사용하지 않는 것이 바람직하다고 하나(4) 경험적으로 다양하게 사용되고 있다. Iophendylate나 다른 오일들이 아크릴릭 접착제가 늦게 굳도록 하는 기전은 정확히 밝혀져 있지 않음

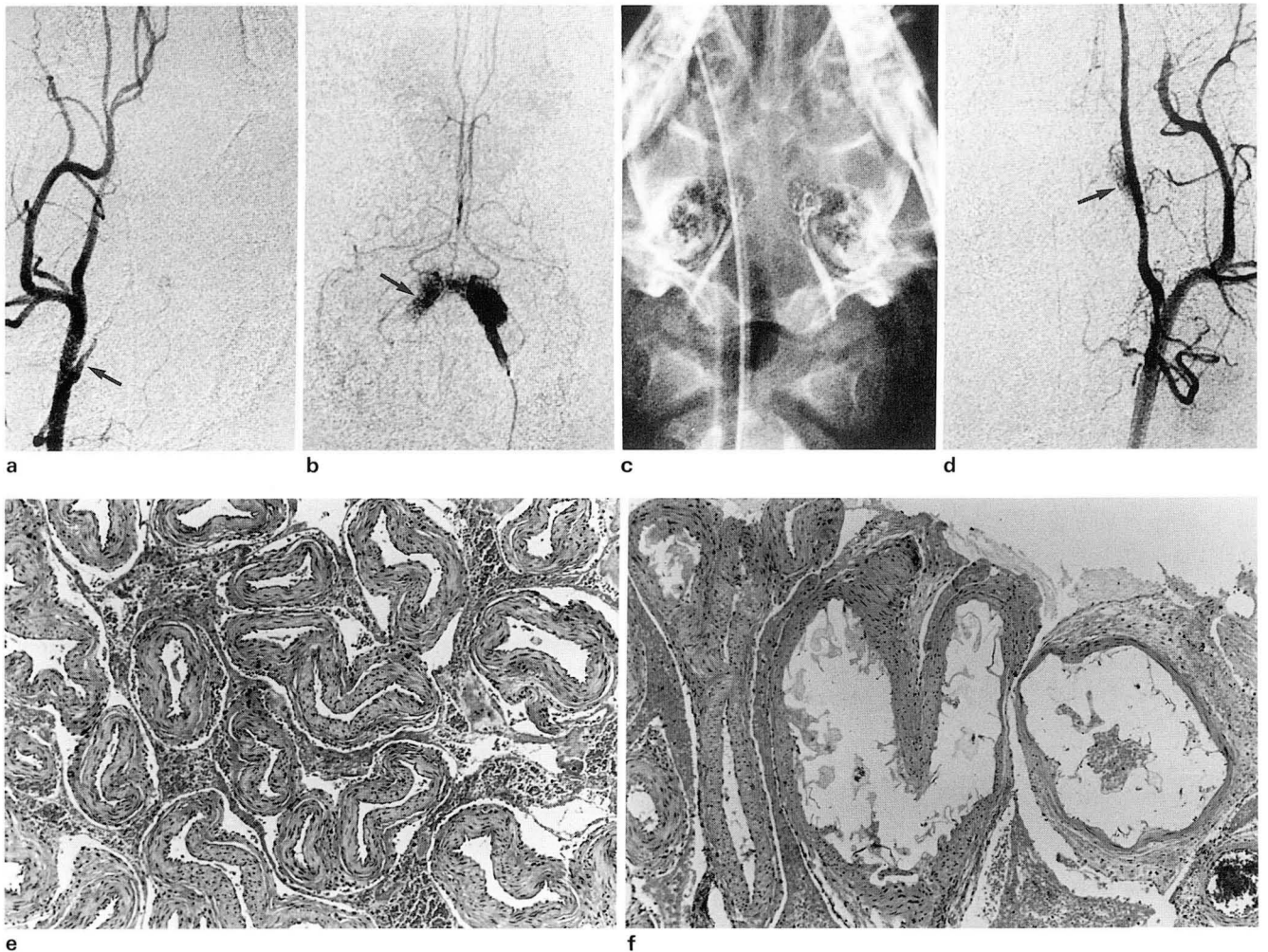


Fig. 2. a. Angiogram obtained after glue embolization showed a completely occluded right internal carotid artery(arrow) and filling of external carotid arterial branches.
b. AP view of the left internal carotid arteriogram revealed a collateral filling into the distal portion of the embolized rete mirabile(arrow) as well as a normal filling of the injected side.
c. Glue was more distally penetrated into the rete in the left side than in the right side. More diluted glue was used in the left side.
d. AP view of the left common carotid arteriogram obtained after glue embolization showed a faint filling of the distal portion of the left rete through the collaterals of left external carotid arterial branches(arrow).
e. Normal rete structure was preserved in the distal portion of the right side into which glue was not penetrated(H & E, $\times 200$).
f. Embolized portion of the left distal rete revealed distended vascular lumen and the partial thinning of the endothelium(H & E, $\times 200$). The smallest size of the lumen filled with glue was about $80\mu\text{m}$. Note the embolic material within the vascular lumen.

나 접착제가 오일속에 용해되어 있으므로 음이온과의 접촉을 감소시켜 혈액속의 이온들의 접근을 일시적으로 막아 이들 monomer에 노출되어 혼합되는 시간을 늦추기 때문으로 설명하고 있다(7). 본 연구에서도 접착제 혼합물의 농도차이에 따라 아크릴릭 접착제의 돼지괴망의 투과정도는 뚜렷한 차이를 보여 Lipiodol의 첨가가 굳는 시간의 연장시킨다는 것을 확인 할 수 있었다.

초산을 첨가하는 것은 오일을 첨가하는 것보다 굳는 시간의 예측과 조절이 더 쉽고 점도가 낮아서 미세도관을 통한 투여가 좀더 용이한 것으로 알려져 있다(4). 아크릴릭 접착제를 굳게(polymer화)하기 위해서는 monomer의 탄소와 탄소의 2중 결합을 열기 위하여 음이온을 첨가하는 것이 필수적이다. 그러면 polymer화는 음이온을 띤 물질들을 통하여 계속 과급되게 된다. 이때 초산과 같은 산을 첨가하게 되면 음이온의 국소적 접근을 감소시켜 산이 polymer화 고리가 연속 발생하는 것을 지연시키게 된다.

아크릴릭 접착제의 굳는 시간은 온도에도 영향을 받는데 실온에서 보다 체온에서 더 빨라서 아크릴릭 접착제의 polymer화가 가속화 된다. 따라서 실온에서 실험하였을 때 보다 실제 환자에서 사용하였을 때는 이점을 고려하여야 한다.

아크릴릭 접착제를 투시하에서 투여할 경우 Lipiodol과 혼합을 한다 하여도 조영이 불충분하므로 tantalum이나 tungsten powder와 혼합하여 사용하는데 본 연구에서는 tungsten가루를 사용하였다. tungsten 가루가 물리적으로 tantalum과 어떤 차이가 있는 지는 분명치 않으나 tantalum 가루는 아크릴릭 접착제가 굳는 현상을 촉진하는데 그에 관한 기전은 불분명하다. 따라서 NBCA와 tantalum을 섞었을 경우는 15분이내에 사용하는것이 좋다고 한다(4). 그러나 주입 도중 아크릴릭 혼합물의 굳는 속도를 tantalum이 촉진하는지는 알려져 있지 않다.

결론적으로 돼지 괴망을 이용한 색전물질의 실험은 아크릴릭 접착제와 Lipiodol과의 혼합비율에 따른 투과도의

차이를 관찰하는데 있어서 좋은 실험모델로 이용될 수 있을 것으로 보이며 아크릴릭 접착제와 Lipiodol의 혼합비를 조절함으로써 아크릴릭 접착제의 굳는 속도를 어느 정도 조절할 수 있을 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Fox AJ, Pelz DM, Lee DH. Arteriovenous malformation of the brain: recent results of endovascular therapy. *Radiology* **1990**;177:51-57
2. Lee DH, Wiretdt CH, Kaufmann JCE, Pelz DM, Fox AJ, Vinuela F. Evaluation of three embolic agents in pig rete. *Am J Neuroradiol* **1989**;10:773-776
3. Lylyk P, Vinuela F, Vinters HV, et al. Use of a new mixture for embolization of intracranial vascular malformation. preliminary experimental experience. *Neuroradiol* **1990**;32:304-310
4. Brothers MF, Kaufmann JCE, Fox AJ, Deveikis JP. N-Butyl 2-cyanoacrylate-substitute for IBCA in interventional neuroradiology: histopathologic and polymerization time study. *Am J Neuroradiol* **1989**;10:777-786
5. Goto K. Newly developed materials and techniques for embolization of brain arteriovenous malformation, dural arteriovenous fistulae, and aneurysms. *Seminars in interventional radiology* **1993**;10:49-55
6. Stosslein F, Ditscherlelin G, Romaniuk PA. Experimental studies on new liquid embolization mixtures(Histoacryl-Lipiodol, Histoacryl-Pantopaque). *Cardiovascular intervent Radiology* **1982**;5:264-267
7. Spiegel SM, Vinuela F, Goldwasser JM, Fox AJ, Pelz DM. Adjusting the polymerization time of isobutyl-2 cyanoacrylate. *Am J Neuroradiol* **1979**;32:799-801
8. Duboulay G. *Comparative neuroradiologic anatomy of experimental animals*. In: Newton TH, Potts DG, eds. *Radiology of the skull and brain*. St. Louis: Mosby **1974**;278:2782-2783
9. Samson D, Marshall D. Carcinogenic potential of isobutyl-2-cyanoacrylate(letter). *J Neurosurg* **1986**;65:571-572
10. Lehman RAW, Hayes GJ. The toxicity of alkyl-2-cyanoacrylate tissue adhesives: brain and blood vessels. *Surgery* **1967**;61(6):915-922

Experimental Embolization Using Histoacryl Blue (N-butyl 2-cyanoacrylate) in Pig Rete Mirabile

Dae Chul Suh, M.D., Kyu-Bo Sung, M.D., Gheeyoung Choe, M.D.¹,
Ku Sub Yun, M.D.², Kyung Il Chung, M.D.³, Chang Dong Hyun, M.D.,
Pyung Hwan Park, M.D.⁴

*Department of Diagnostic Radiology, ¹Pathology, ⁴Anesthesiology,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine*

²Department of Radiology, Hallym University College of Medicine

³Department of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Ajou University

Purpose: This study was performed to evaluate any difference in the penetration of the acrylic glue into the pig rete mirabile according to the difference of the concentration of the glue mixture.

Materials and Methods: Three domestic pigs (12-15kg) were used. After obtaining a normal angiography, two different concentrations of 1:1 and 0.5:1 of Histoacryl Blue mixture with Lipiodol were administrated into the pig rete mirabile and then angiographic and pathologic findings were analyzed after taking a postembolization angiography.

Results: The degree of the penetration of the glue mixture into the pig rete was different in the angiographic and pathologic findings according to the glue mixture ratio. In case of using 0.5:1 mixture of glue and Lipiodol, glue penetrated into the smaller vessels with size of about 80 μ m than in case of using 1:1 mixture of glue and Lipiodol.

Conclusion: Because the polymerization time of glue mixture will be different according to the concentration of glue mixture, a mixture with thin glue concentration seemed to penetrate deeply into the pig rete.

Index Words: Arteries, therapeutic blockade

Carotid arteries, interventional procedure

Address reprint requests to : Dae Chul Suh, M.D., Department of Diagnostic Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan
College of Medicine 388-1 Poongnap-dong, Songpa-ku, Seoul, 138-040 Korea.
Tel. 82-2-480-3338 Fax. 82-2-476-4719

1995년도 진단방사선과 전임의 모집공고

아산재단 서울중앙병원(울산대학교 의과대학)에서는 금년 하반기에 완공될 신관증축과 동시에 본관의 개보수를 통하여 새롭게 단장하게 되었습니다.

이에 본 진단방사선과에서는 점증하는 양질의 의료 서비스에 상응하고자 하는 노력의 일환으로, 1995년도를 함께 일할 참신하고 능력있는 전임의를 모집하고자 합니다. 진취적 의향이 계신 여러분의 폭넓은 참여를 기대합니다.

대 상 : 진단방사선과 전문의 및 95년 전문의 예정자

근무기한 :

1995년 3월 1일부터 1996년 2월 28일까지(전문의 및 비군보 전문의 예정자)

1995년 5월 1일부터 1996년 2월 28일까지(군보 전문의요원)

(단, 근무연한은 재계약으로 연장가능함)

모집분야 :

근골격계	뇌신경계
비뇨생식계	소아방사선학
소화기계	유방방사선학
중재적방사선학	흉부방사선학

모집인원 : 각 분야 약간명

제출서류 : 자필이력서 1통

지원동기를 명시한 자기소개서 1부

제 출 처 : 아산재단 서울중앙병원 진단방사선과장

서울특별시 송파구 풍납동 388-1(138-040)

서류제출 마감일 : 1994년 10월 31일

기타사항 문의전화 : 02-480-3338(과사무실)