

가토에서 생검총을 이용한 간생검후 충전 물질에 관한 실험적 연구: 젤폼, 섬유소밀봉제(Fibrin Sealant) 및 NBCA의 비교¹

곽병국^{1,2} · 정걸호 · 최치훈 · 윤혜란 · 박용옥 · 이창준 · 김희곤² · 장희진³ · 심형진⁴

목 적 : 가토에서 생검총을 이용한 간생검후 천자도를 젤폼, 섬유소밀봉제(fibrin sealant), NBCA로 충전시켜 충전 효과를 비교하고, 이런 물질이 간 실질에 미치는 조직학적 변화를 알아보려고 한다.

대상 및 방법 : 정상 가토 32마리를 대상으로 충전 물질에 따라 8마리씩 A군(대조군), B군(젤폼), C군(섬유소밀봉제), D군(NBCA)으로 나누어 비교하였다. 가토의 우상복부를 절개하여 간을 노출시켰다. 18G 생검총을 발사후 내측 생검침만을 빼내고, 유지되어 있는 외측 도관을 통하여 여러 충전물질을 삽입하였다. 각 물질로 충전 시킨 후 출혈 시간을 측정하여 충전효과를 판정하였다. 각 가토를 최고 17일까지 희생시켜 간의 조직 변화를 알아보았다.

결 과 : 각 군의 평균 출혈시간은 A군 46.7초 ± 34.5, B군 42.9초 ± 54.7, C군 12.6초 ± 15.0, D군 0초 이었다. C군(p = 0.004)과 D군(p = 0.006)에서 통계적 유의성을 보여 지혈효과가 있었다. 섬유소밀봉제는 이물반응과 섬유화가 적어 가장 조직에 적합하였으며, NBCA는 조직내 출혈이 가장 적었다.

결 론 : 가토에서 간생검후 천자도를 젤폼, 섬유소밀봉제, NBCA로 충전시켜 충전 효과를 비교한 결과 섬유소밀봉제와 NBCA가 간 조직 생검후 충전 물질로 효과적이고, 간 조직에 적합하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

조직생검은 비교적 안전한 시술로 여겨지지만, 때로 혈종, 기흉, 폐장염과 같은 중증 합병증과 사망을 초래할 수 있다. 간의 조직 생검에서 사망의 주된 원인은 출혈이며, 출혈로 인한 합병증을 막기 위해 출혈성 경향이 있는 환자는 시술 대상에서 제외하거나 세밀한 주의 조치 아래 시행하게 된다(1, 2). 또한 간의 조직 생검후에 출혈로 인한 합병증을 줄이기 위해 여러 가지 생검 부위의 충전(plugging)법이 이용되고 있다.

간생검후 천자로(needle tract)내에 젤폼(3, 4), 코일(5), 섬유소밀봉제(fibrin sealant)(6), NBCA(7, 8), 고주파 전기소작(8) 등으로 천자도를 막는 방법들이 실험적, 혹은 임상에서 보고 되고 있다. 그러나 각 물질의 충전에 이용한 생검침 종류와 직경 등이 다르고, 피포(sheath)의 사용유무와 크기 등이 다르며, 충전 물질에 따른 효과 등이 비교 되어 있지 않다. 또한 생검침 외에 별도로 피포(sheath)를 사용하는 경우가 많아 천자도가 굳어지는 문제 등이 있어(3-5), 실제 임상에서 사용하는데 장애가 있다. 이에 저자들은 별도의 피포 없이 가토 간을

생검총으로 생검후 천자도를 젤폼, 섬유소밀봉제, NBCA를 이용하여 충전하여 각 방법들의 지혈 효과를 비교하여 알아보고, 이런 물질의 간 실질에 미치는 조직학적 변화를 비교하고자 한다.

대상 및 방법

체중 2900-4000 gm의 숫컷 14마리, 암컷 18마리 가토(New Zealand White) 32마리를 8마리씩 A군(대조군), B군(젤폼), C군(섬유소밀봉제), D군(NBCA)으로 나누어 비교하였다. A군은 체중이 평균 3372 gm(2900-4000), B군은 3305 gm(3000-3850), C군은 3138 gm(2900-3600), D군은 3343 gm(3100-3600)이었다. 케타라®(염산 케타민, 유한양행, 서울, 한국) 63-152 mg/kg을 근육 주사한 후 리도카인으로 가토의 우상복부를 국소마취한후 절개하여 간을 노출시켰다. 생검에 사용된 18G 생검총(Fig. 1A)(수호메디텍, 서울, 한국)은 1회용으로 외측 도관(outer cannula)이 발사장치와 일체형이며, 내측 생검침(inner needle, Tru-Cut needle)은 2 cm 길이의 생검창(biopsy window)을 갖고 있으며, 외측 도관을 유지해 놓은 상태에서 내측 생검침만을 빼내어 조직을 얻고, 유지되어 있

¹ 국립의료원 진단방사선과

² 성에병원 방사선과

³ 국립의료원 해부병리과

⁴ 중앙대학교 의과대학 방사선과학교실

이 논문은 1997년 12월 22일 접수하여 1998년 4월 30일에 채택되었음.

는 외측 도관을 통하여 한 생검도에 한가지 충전물질을 주입하였다. 각 물질로 충전시킨 후 외측 도관을 제거하고 출혈 시간(bleeding time)을 측정하여 충전 물질에 따른 효과를 판정하였다(9). 한 마리에 생검 및 충전을 1-3회 시행하였으며, 2-3회 시행한 경우는 평균치를 자료로 이용하였다. 각군의 출혈시간을 paired t-test를 이용하여 각 군간에 출혈시간의 유의한 차이가 있는지 알아 보았다.

젤폼 충전 방법은 유지되어 있는 외측 도관을 통하여 미리 준비한 젤폼 카티리지를 연결하여, 밀대로 젤폼을 밀어 넣었다(Fig. 1B). 젤폼 카티리지는 두께 10mm의 젤폼을 생리 식염수에 살짝 적신 후 거즈에 쌓서 손으로 압축하고, 이것을 두 번 접어 4겹을 만들고 Seldinger 주사침의 외측 도관으로 3-4회 구멍을 내어 만들었다. 한 번 조직 생검에 젤폼 카티리지를

2-3개 사용하였다. 유지된 외측 도관에 1개 사용하고 외측 도관을 적당히 잡아 빼면서 나머지로 충전시켰다.

섬유소밀봉제 충전 방법은 미리 준비된 섬유소밀봉제(0.5ml Tisseel kit, Immuno, Vienna, Austria)를 담고 있는 주사기를 30cm, 19G 캐놀러(황색 피포의 내측 도관, 정성, 서울, 한국)에 연결하여 생검총의 외측 도관 속으로 삽입하여 주입하며 도관을 당겨 빼내었다(Fig. 1C). 섬유소밀봉제는 0.5ml Tisseel kit(트롬빈 500)을 사용하였으며 화이브리노텀(fibrinotherm)으로 녹여 준비된 것을 전용 주사기(Duploject)에 받아 사용하였으며, 1회에 0.5-0.7ml씩 주입하였다.

NBCA(N-butyl 2-cyanoacrylate) 충전 방법은 섬유소밀봉제 충전 방법과 동일한 방법을 사용하였다. N-butyl 2-cyanoacrylate(Histoacryl blue®, B. Braun, Melsungen, Germa-

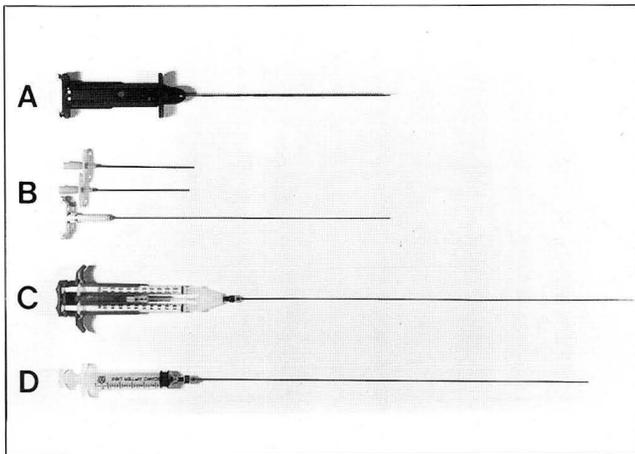


Fig. 1. Tools and techniques used for plugging the biopsy sites of rabbits liver. After the biopsy gun(A) fires at the exposed liver, three types of tools containing gelfoam(B), fibrin sealant(C) and NBCA-lipiodol mixture(D) are used for plugging the biopsy tract through the outer cannula of the biopsy gun.

Table 1. Bleeding Times(Sec) of 4 Groups in the 32 New Zealand White Rabbits.

No.	Group			
	A	B	C	D
1	110	130	35	0
2	69	110	35	0
3	53	80	15	0
4	50	13	13	0
5	45	10	3	0
6	40	0	0	0
7	7	0	0	0
8	0	0	0	0
mean	47	43	13	0

Table 2. Histopathologic Changes Caused by Various Plugging Materials in the 17 New Zealand White Rabbits.

Day	GroupA	GroupB	GroupC	GroupD
	H / I / N / FB / F	H / I / N / FB / F	H / I / N / FB / F	H / I / N / FB / F
1		+ / + / - / - / -	+ / - / - / - / -	
2	+ / - / + / - / -	+ + / + / + / - / +		- / + / + / + / -
3			+ / + / + / + / -	
4		+ / + / + / + / +		
7		+ + / + + / + + / + + / + +		
8			- / + / + / + / -	- / + + + / - / + / + +
				- / + / + / + + +
15		- / - / - / - / +	- / + / - / + / +	- / - / - / - / -
		- / - / - / - / -		
		- / + / - / - / + +		
17				- / + / - / + + / + + +

H = hemorrhage, I = inflammation, N = necrosis, FB = foreign body reaction, F = fibrosis

ny)를 리피오돌(Laboratoire Guerbet, Cedex, France)과 동량으로 혼합하여 30 cm, 19G 도관에 연결하여 사용하였다(Fig. 1D). 1회에 0.3-0.4ml씩 주입하였다.

각 32마리 가토를 최고 17일 만에 희생시켜 간을 적출하여 10% 포르말린용액에 담근후 헤마톡실린-에오신 염색법으로 염색하였으며, 육안소견과 현미경소견에서 생검 및 충전 부위를 확인할 수 있었던 17마리에서 병리조직학적 변화를 관찰하였다(Table 2). 각물질에 대한 충전 효과와 조직에 미치는 영향을 알기 위하여 출혈, 염증, 괴사, 이물질 반응, 섬유화 항목들을 각각 -부터 +++까지 -(음성소견), +(국소), ++(부분), +++(미만)으로 단계를 나누었다.

결 과

각 군의 평균 출혈시간은 A군 46.7초(±34.5), B군 42.9초(±54.7), C군 12.6초(±15.0), D군 0초였다(Table 1). 지혈조작하지 않은 군과 비교하여 젤폼(p=0.738)은 통계학적 유의한 차이가 없었으나, 섬유소밀봉제(p=0.004)와 NBCA(p=0.006)은 통계학적 유의한 차이가 있어 지혈에 효과적이었다.

조직 반응은 젤폼이 처음 1주일까지 출혈, 염증, 괴사가 가장 심하게 관찰되었지만 2주째에는 섬유화되어 깨끗하게 치유되었다(Table 2, Fig. 2). 섬유소밀봉제의 조직 반응이 가장 적게 나타났으며, 특히 이물질반응과 섬유화가 가장 적었다(Table 2, Fig. 3). NBCA는 조직내 출혈이 가장 적게 관찰되어 생검후

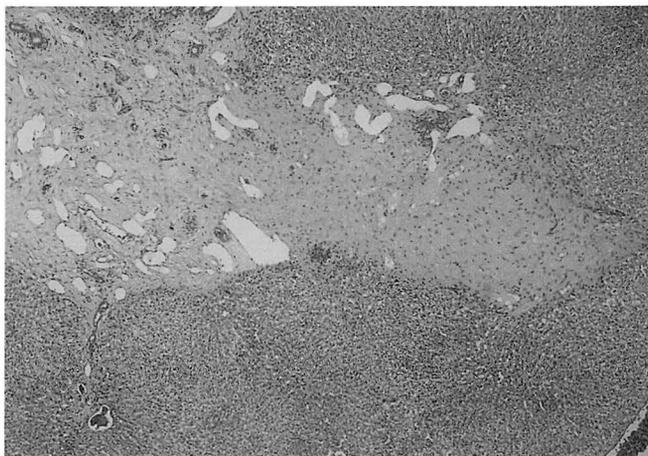
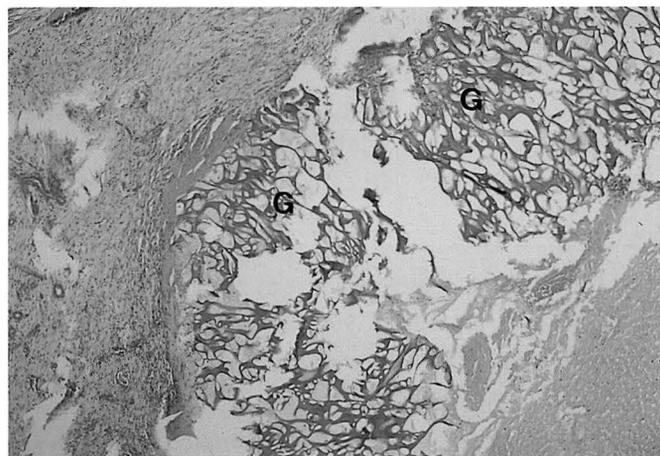


Fig. 2. Photographs of histopathologic findings of rabbit liver after plugging the biopsy tract with gelfoam(H-E stain, ×40).

A. On the 7th day, plugged gelfoam(G), adjacent necrosis and fibrosis are seen.

B. On 15th day, gelfoam particle is absorbed and clearly replaced by fibrosis.

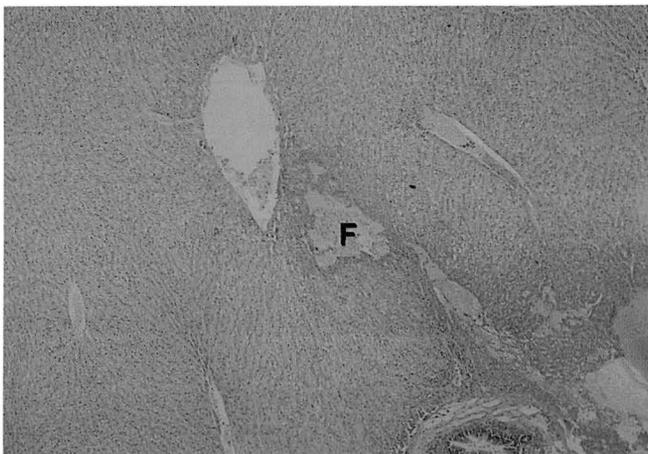
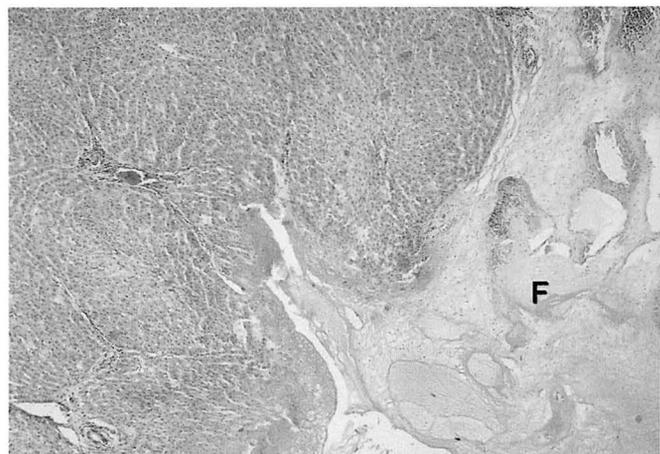


Fig. 3. Photographs of rabbit liver after plugging the biopsy tract with fibrin sealant(H-E stain, ×40).

A. On the 3rd day, plugged fibrin sealant(F), slight necrosis, edema and focal inflammation are seen.

B. On the 15th day, fibrin plug(F) and surrounding congestion are seen in the biopsy tract and adjacent vessels. Inflammation and necrosis are not seen.

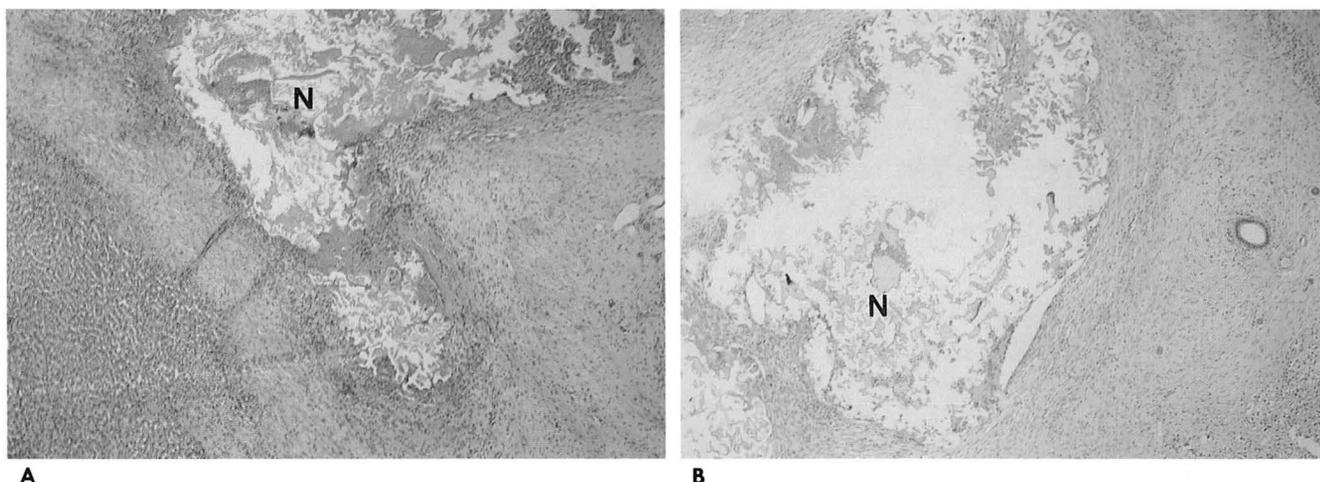


Fig. 4. Photographs of rabbit liver after plugging the biopsy tract with NBCA-lipiodol mixture(H-E stain, $\times 40$).

A. On the 8th day, plugged NBCA-lipiodol mixture(N) and surrounding inflammation and fibrosis are seen.

B. On the 15th day, inflammation is diminished and partially absorbed plugged material(N) is surrounded by fibrosis.

출혈을 막는데 있어서 가장 효과적이었다(Table 2, Fig. 4).

고 찰

일반적으로 생검시 조직을 채취하기 위하여 생검침을 빼낸 후 조직을 얻는 것이 일반적인 방법이다. 그러나 이 경우 드물지만 천자도를 통하여 복강내 출혈로 심각한 합병증을 초래할 수 있어서 출혈의 소지가 많은 환자는 생검을 꺼리는 경향이 있다. 따라서 간생검에서 출혈로 인한 합병증을 막기위해 여러 가지 충전 방법이 이용되고 있다. 지금까지 이용한 충전 물질에 따른 방법으로는 젤폼(3, 4), 코일(5), 섬유소밀봉제(6), NBCA(7, 8), 고주파 전기소작(8) 등이 실험적 혹은 적은 수에서 임상적으로 연구되어 왔다.

생검후 외측 도관을 그대로 유지시키고 내측 생검침만을 빼내어 조직을 얻는다면 외측 도관을 통하여 출혈의 유무와 정도를 알 수 있고, 그 외측 도관을 통하여 여러 충전물질을 주입하여 출혈의 위험을 줄일 수 있다. 다른 피포의 추가 사용없이 생검총의 외측 도관을 통하여 천자도를 충전시킴으로 출혈의 소지가 있는 환자에서 생검술후 발생할 수 있는 출혈을 예방할 수 있다(Fig. 1).

Riley 등(3)은 변형시킨 Tru-cut needle로 생검후 내측 생검침(obturator)과 조직을 얻은후 남겨놓은 도관 혹은 피포(12G)를 빼면서 젤폼 조각을 주사하는 방법으로 천자도를 충전하였다. 젤폼은 출혈성 경향이 있어 일반적으로 생검을 하지 않는 환자를 대상으로 18명중에서 17명에서 출혈의 증거 없이 성공적으로 시술하였으며, 1명에서 출혈로 사망을 보였으며, 이 방법이 안전하고 유용하다고 보고하였다. 그후 Chuang 등(4)도 14G Tru-Cut needle과 6F 피포를 이용하여 젤폼을 주입하였다(4).

저자들은 위의 젤폼 충전 방법이 생검침 외에 12G 가량의 굵은 피포를 사용해야 하는 문제점을 해결하기 위하여, 생검총의 18G 도관을 이용하여 그 안으로 충전하므로 굵은 피포를 사용

하지 않는 장점이 있다. 젤폼 주입 방법도 주사 방법에서 정확하게 젤폼을 정확한 자리에 충전할 수 없는 문제를 젤폼 카테리지를 밀대로 밀어 넣는 방법을 사용하여, 젤폼의 정확한 위치에 충전하는 단순화된 방법을 사용하였다(Fig. 1A, B). 그러나 젤폼 충전이 유의한 효과를 보이지 못하였는데, 젤폼의 충전법이 다른 물질의 충전법과 달랐던 점과, 마지막으로 충전하는 젤폼이 간의 피막하에 정확히 위치하기가 어려워 표층부 출혈을 초래할 수 있는 요인이 되었다고 생각된다.

Chisholm 등(6)은 출혈의 위험이 있는 환자를 포함한 5명의 환자에서 18G 생검총으로 간 생검후 섬유소밀봉제를 담고 있는 주사기를 외측 도관에 연결하여 충전시켰다. 이 방법으로 출혈의 합병증이 없었고, 젤폼 충전 보다 쉽게 사용할 수 있다고 하였다. 이 방법은 저자들이 사용한 방법과 동일하며(Fig. 1C), 다만 저자들은 유지되어 있는 생검총의 외측 도관에 황색 피포의 내측 도관을 삽입하여 사용하였다. 섬유소밀봉제는 트롬빈 500을 사용할 경우 응고가 3-5초내 개시되며, 따라서 주입후 즉시 응고를 보인 NBCA 보다 출혈 시간이 길었던 것으로 생각된다.

Allison 등(5)은 비정상 혈액응고를 보이는 8명의 환자에서 코일로 천자도를 충전시켰는데, 이 경우도 14G Tru-cut needle를 8F 피포를 통하여 생검한 후에 피포를 통하여 조영제로 출혈의 원인을 확인하고 코일을 이용하여 천자도를 막아 출혈을 막았다. 이들의 관찰에 의하면, 생검 후 출혈의 원인은 4명에서 천자도가 간문맥의 분지와 2명에서는 간정맥과 교통이 원인이며, 나머지 2명에서는 이러한 교통이 관찰되지 않았다고 하였다. 이 방법에서도 합병증이 없는 좋은 결과를 보였다고 하였다.

NBCA에 의한 방법은 박 등(8)이 가토 간에서 세침으로 천자한 후 천자도에 NBCA로 지혈조작하여 지혈 효과가 있음을 보고하였다. 박 등은 실험직후 가토를 희생시켜 조직학적 소견으로 혈종의 형성이나 다량의 출혈은 동반되지 않았고 교체화된 NBCA가 응결되어 천자도 내에 차있었고, 천자도 주변의

간세포의 변성이나 염증소견, 이물질 반응 등은 관찰되지 않았다고 하였다. NBCA는 천자도 주변 혈관 등으로 유출이 확인 되었으며 주변 소혈관 내에만 균일하게 응고 되어 있었고, 주혈관 내에는 NBCA가 관찰되지 않았다고 하였다. 그러나 실험 직후 가토를 희생시켜 시간이 경과한 후의 조직 반응은 관찰하지 못하였다. 저자들의 실험에서도 NBCA로 충전시킬 때 (Fig. 1D) 천자로 밖으로 간의 표면으로 약간 묻게 되는데 묻자마자 즉시 응고하였다.

젤폼은 1주까지는 섬유소밀봉제와 NBCA보다 조직 반응이 가장 많이 보였지만 2주째는 섬유화되어 깨끗하게 아르는 것을 관찰하였다. 섬유소밀봉제는 주로 외과적 수술시에 지혈효과를 위해 임상에서 사용되고 있으며 (10, 11), NBCA는 조직접합의 목적으로 수술장에서 사용되고 있으며, 동정맥 기형과 같은 혈관의 색전 물질로 사용되고 있으며 염증 반응과 이물질 반응이 없거나 미약하다고 많이 알려져 있다 (12, 13). 임상에서도 NBCA가 감염, 상처의 치유, 이식 수술시에도 거부 반응과 같은 부작용이 전혀 관찰되지 않는다고 알려져 있다 (14, 15). 젤폼과 섬유소밀봉제, NBCA는 이미 임상에서 널리 사용되는 물질로서 간생검 후에 충전 물질로 사용하는데 문제가 없으리라고 생각된다.

본 연구의 제한점은 3가지 충전 물질 가운데 젤폼이 섬유소밀봉제나 NBCA와 달리 고형물질로서 생검도 충전 방법이 달라 충전효과에 대한 물질의 차이에 대한 비교라고 할 수는 없었다. 또한 젤폼은 2-3회 충전시 외측 도관을 빼면서 적당히 젤폼을 삽입하지만, 정확히 표층부에 충전하지 못하는 경우가 많으므로 출혈을 멈추는데 효과적이지 못한 것으로 생각된다.

결론적으로 가토에서 간생검후 천자도를 젤폼, 섬유소밀봉제, NBCA로 충전시켜 충전 효과를 비교한 결과 섬유소밀봉제와 NBCA가 간 조직 생검후 충전 물질로 효과적이고, 간 조직에 적합하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. *Radiology* 1991; 178: 253-258

2. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, et al. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990; 99: 1936-1400

3. Riley SA, Ellis WR, Irving HC, Lintott DJ, Axon ATR, Losowsky MS. Percutaneous liver biopsy with plugging of needle track: a safe method for use in patients with impaired coagulation. *Lancet* 1984; 25: 436

4. Chuang VP, Alspaugh JP. Sheath needle for liver biopsy in high-risk patients. *Radiology* 1988; 166: 261-262

5. Allison DJ, Adam A. Percutaneous liver biopsy and track embolization with steel coils. 1988; 169: 261-263

6. Chisholm RA, Jones SN, Lees WR. Fibrin sealant as a plug for the post liver biopsy needle track. *Clin Radiol* 1989; 40: 627-628

7. Kim EH, Kopecky KK, Cummings OW, Dreesen RG. Electrocautery of the track after needle biopsy of the liver to reduce blood loss. *Invest Radiol* 1993; 28: 228-230

8. 박성진, 오주형, 최우석 등 가토 간 생검후 지혈에 관한 실험적 연구: NBCA 주입과 고주파 전기소작. *대한방사선의학회지* 1997; 36: 595-599

9. Fuchs CAR, Bruno M. Plugging liver biopsy sites with coagulation factors. *Lancet* 1987; 2: 1087

10. Kletter G. Fibrin Adhesives in intracranial microvascular surgery. In Schlag G, Redl H, eds. *Ophthalmology-neurosurgery (Fibrin sealant in operative medicine Vol. 2)*. Springer-Verlag, 1986: 129-138

11. Pfluger H. Lysis and absorption of fibrin sealant (Tissucol/Tisseel). In Schlag G, Redl H, eds. *Ophthalmology-neurosurgery (Fibrin sealant in operative medicine Vol. 2)*. Springer-Verlag, 1986: 39-50

12. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy ME. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 546-550

13. Seidentop KH. Tissue adhesive histacryl (2-cyan-butyl-acrylate) in experimental middle ear surgery. *Am J Otol* 1980; 2: 77-87

14. Kamer FM, Joseph JH. Histoacryl: its use in aesthetic facial plastic surgery *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 193-197

15. Sachs ME. Enbucrilate as cartilage adhesive in augmentation rhinoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 111: 389-393

Plugging the Biopsy Tract in Rabbit Liver : Gelfoam, Fibrin Sealant and NBCA¹

Byung Kook Kwak, M.D.^{1,2}, Kul Ho Jung, M.D., Chi Hoon Choi, M.D.,
Hye Ran Yoon, M.D., Yong Ok Park, M.D., Chang Joon Lee, M.D., Hee Gon Kim, M.D.²,
Hee Jin Chang, M.D.³, Hyung Jin Shim, M.D.⁴

¹*Department of Diagnostic Radiology, National Medical Center,*

²*Department of Radiology, Sung Ae General Hospital,*

³*Department of pathology, National Medical Center,*

⁴*Department of Radiology, Chung-Ang University College of Medicine*

Purpose: To evaluate the effect of plugging the biopsy tract in rabbit liver and the pathologic changes caused by plugging materials.

Materials and Methods: Thirty-two New Zealand White rabbits were divided into four groups (eight rabbits in each) and compared with one another. They were labeled group A(control), B (gelfoam), C(fibrin sealant) or D(NBCA). The liver was exposed and biopsied with an 18G disposable biopsy gun. The inner Tru-cut needle was withdrawn and plugging was undertaken through the outer cannula of the biopsy gun. Bleeding times of each material were compared. The rabbits were sacrificed and pathologically evaluated for 17 days.

Results: Mean bleeding times were 46.7 ± 34.5 sec in group A, 42.9 ± 54.7 sec in group B, 12.6 ± 15.0 sec in group C, and 0 sec in group D. In groups C and D, these results were statistically significant ($p < 0.01$). Pathologically, fibrin sealant was lowest in foreign body reaction and fibrosis. NBCA was effective for the prevention of hemorrhage.

Conclusion: NBCA and fibrin sealant effectively plug the biopsy tract through the outer cannula of an 18 G biopsy gun.

Index words: Animals

Liver, biopsy

Biopsies, complications

Biopsies, technology

Address reprint requests to: Byung Kook Kwak, M.D., Department of Radiology, Sung Ae General Hospital, # 451-5, Singil 1-Dong, Youngdeungpo-Gu, Seoul 150-051, Korea Tel. 82-2-840-7171 Fax. 82-2-840-7187