

혈관조영 및 중재적 시술재료 개발

서 수원¹, 주 인욱², 도 영수², 주성욱², 박재형³

¹ : 삼성생명과학연구소

² : 삼성의료원 영상의학과

³ : 서울대학병원 진단방사선과

서론

현대의학에서 CT 및 MRI 등 첨단진단기기의 발달로 각종 질병의 진단, 진행상태, 위치, 크기 등을 정확하게 판정할 수 있기 때문에 과거에는 큰 수술을 통하여 치료되던 병변들이 수술을 하지 않고 간단하고 효과적으로 치료할 수 있는 중재적 치료방법이 등장하게 되었고 짧은 기간 내에 많은 발전을 이룩하고 있다. 이 중재적 시술법을 이용하여 동맥경화증 등에 의한 혈관협착, 담도암 또는 결석에 의한 담도 협착, 외상, 염증, 암 등에 의한 기관 및 관지 협착, 요도협착, 식도협착, 눈물관 협착 등 다양한 질환을 치료할 수 있으며 새로운 기구와 시술법의 개발에 따라 그 범위가 보다 더 넓어질 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 팽창성금속스텐트와 의료용풍선, 여러 종류의 바늘, 안내철사, 색전물질 등은 이러한 중재적시술에 필수불가결한 기구와 재료인데 이들 중재적 시술재료의 개발과 생산은 현재까지는 주로 미국이나 일본, 유럽 등의 선진국에서 주도권을 잡고 있고 국내의 의료진은 주로 수입된 물품을 사용하고 있다. 그러나 국내의 의료수준과 과학수준이 향상됨에 따라 임상에서의 축적된 경험을 바탕으로 중재적 시술에 이용되는 기구와 재료를 자체적으로 개발하여 고가의 수입품을 대체하고 나아가 이러한 이들 수입의료기보다 우수한 기능의 기구개발에 대한 요구가 대두되고 있다. 본 연구진은 1996년부터 G7 연구과제의 지원 하에 연구를 진행하여 길이방향유연성이 향상된 소화관스텐트와 역류방지용 판막이 달린 식도스텐트, 삽입시 위치를 재조정할 수 있는 담도스텐트 등을 성공적으로 개발하고 이에 관한 5건의 특허를 출원하였으며 본원에서 40여명의 환자에 적용하여 좋은 임상성적을 거둔 바 있다. 본 연구에서 개발한 스텐트는 기존의 제품에 비하여 생체적합성이 우수하고 뛰어난 유연성을 지니고 있어 식도나 직장, 대장 등의 굴곡이 있는 소화관에 발생한 협착에서 우수한 성능을 보이고 있고 이러한 위장관 스텐트(GI stent)의 개발로 인하여 암으로 인하여 대장에 협착이 발생하였을 경우 이를 제거하는 수술에 있어 종래의 기술로는 연속적인 2회의 수술이 필요하였으나 현재 이 스텐트를 사용하는 삼성의료원에서는 대장암을 동반한 협착이 발생한 경우도 이를 1회 수술로 제거하고 있다. 아울러 역류방지용 판막이 달린 식도스텐트를 개발하여 기존의 스텐트로 해결할 수 없었던 위식도 접합부위(EG junction)의 협착으로 인한 연하곤란등도 해결할 수 있게 하였다.

연구개발 목표

- 1) 위식도 접합부위에 발생한 악성협착으로 인한 연하곤란을 해결하기 위하여 스텐트를 적용할 경우 역류로 인한 식도나 폐의 손상으로 인하여 이제까지는 스텐트를 사용하지 못하였으나 이 역류를 방지하여 위식도부위의 협착에 사용할 수 있는 식도스텐트의 개발 및 동물실험과 임상시험.
- 2) 개발된 Flexible covered stent의 임상시험과 이를 통한 장치의 개선
- 3) 악성 식도협착증 환자에서 협착부위를 과다하게 넓히지 않고 삽관할 수 있기는 가는 삽입장치로 삽입할 수 있는 식도스텐트와 삽입장치의 개발 및 임상시험.
- 4) 담도 스텐트 및 혈관 스텐트의 개발 및 동물실험, 임상시험
- 5) 위치조정이 가능한 담도스텐트 삽입장치의 개발, 동물실험, 임상시험
- 6) 생체적합성이 뛰어난 팽창성금속스텐트의 제작 기술 확립.
- 7) 각종 카테타와 delivery system의 개발
- 8) 수술을 할 수 없는 전립선비대증 환자에 이용할 수 있는 Urethral stent의 개발

연구개발 내용

- 1) Flexible covered stent : 식도에 발생한 협착의 경우 이를 기존의 스텐트에 비하여 현격히 작은 삽입장치로 삽입할 수 있게하여 삽입을 보다 원활하게 하고 삽입 후에도 스텐트의 경직성으로 인한 합병증을 없앤다. 암으로 인하여 대장에 협착이 발생하였을 경우 이를 제거하는 수술에 있어 종래의 기술로는 연속적인 2회의 수술이 필요하였으나 본 스텐트를 사용하여 Bowel preparation 해줌으로써 이를 1회 수술로 제거할 수 있는 방법을 확립하였다.
- 2) 역류방지용 관막 스텐트 : 관막을 사용하여 역류를 방지함으로써 기존의 스텐트로는 해결할 수 없었던 위식도 접합부위(EG junction)의 협착으로 인한 연하곤란을 해결할 수 있게 하였다.
- 3) Billiary stent : 암으로 인한 담도협착에 이용할 수 있는 담도스텐트를 개발하였다
- 4) 위치조정이 가능한 삽입장치의 개발 : 담도나 혈관스텐트를 삽입할 때 삽입 중에 실수로 스텐트의 위치가 잘못되었을 경우 이를 재조정할 수 있는 삽입장치를 개발하였다.
- 5) 식도용 Delivery system의 개발 : 악성 식도협착증 환자에서 협착부위를 과다하게 넓히지 않고 삽관할 수 있는 삽입장치를 개발하였다.

연구개발 성과

1. 혈관 및 담도스텐트와 그 삽입장치

본 연구진은 스텔레스 와이어를 이용하여 혈관 및 담도에 쓰일 수 있는 자기팽창성 스텔트를 개발하여(Hanaro stent) 담도협착을 치료하는데 사용하고 있으며 혈관에서의 유용성을 확인하기 위한 동물실험을 진행 중이다. 본 스텔트는 스텔트의 수축, 팽창시 스텔트 길이의 변화가 전혀 없으므로 보다 정확한 삽입위치를 잡을 수 있다는 장점을 가지고 있고 또한 본 연구진에 의해 고안된 스텔트 삽입장치는 스텔트 삽입 도중에 그 위치가 잘못되었을 경우 언제라도 스텔트를 피포내로 다시 회수하여 삽입위치를 수정하고 재삽입 할 수 있다는 장점을 가지고 있어 이들을 임상적으로 사용하면서 그 성능을 더욱 더 개선하면 혈관 및 담도의 협착에 유용하게 쓸 수 있는 system이 개발되리라 사료된다.

2. 소화관 스텔트(GI stent)와 그 삽입장치

현재 상업적으로 개발되어 있는 대부분의 식도 스텔트는 팽창력과 재협착방지에서는 우수한 특성을 지니고 있으나 길이방향 유연성이 나빠서 굴곡이 적은 부위에서는 스스로의 지지력으로 식도자체를 직선형으로 만들면서 존재하지만 심한 굴곡이 있는 부위에서는 스텔트가 꺾여서 그 기능을 제대로 발휘하지 못하는 단점을 가지고 있다. 기존의 식도스텐트의 길이방향유연성이 나빴던 이유는 이 스텔트의 스텔트 단과 단 사이가 극히 딱딱한 stainless steel wire로 연결되어 있음으로 인하여 스텔트가 길이방향의 유연성이 저하되었기 때문이다. 본 연구에서는 이를 해결하기 위해서는 이 유연성 없는 연결대를 제거하고 다른 유연한 물질(polyurethane)로 단과 단을 연결하여 기존의 스텔트와 유사한 팽창력을 가지면서도 길이방향 유연성이 극히 우수한 스텔트(Flexible covered stent)를 개발하였다. polyurethane은 뛰어난 생체적합성과 더불어 우수한 기계적 성질을 지니고 있어서 이를 이용하여 스텔트를 피복할 경우 기존의 실리콘 피복보다 얇고 강한 피복을 만들 수 있어 스텔트 단과 단 사이를 연결하는 strut 없이도 스텔트가 전체적인 형상을 유지할 수 있다. 이 Flexible covered stent는 현재 임상에서 식도의 협착 뿐만 아니라 악성종양으로 인하여 직장이나 대장에 협착이 발생하였을 경우 Bowel preparation 목적으로도 사용되어 우수한 성적을 거두고 있다. 또한 본 연구진은 역류방지용 판막이 달린 식도스텐트를 개발하여 기존의 스텔트로는 해결할 수 없었던 위식도 접합부위(EG junction)의 협착으로 인한 연하곤란등도 해결할 수 있게 하였다. 이 역류방지 식도스텐트는 현재까지 본원에서 3례 적용하였는데 모두 훌륭한 결과를 얻었다.

또한 현재까지의 식도스텐트는 최소한 직경 10 mm의 스텔트삽입기(introducer)가 필요하였는데 스텔트를 장치하는 스텔트삽입기는 환자의 입을 통하여 식도내로 넣어야하기 때문에 현재의 직경 10 mm의 스텔트삽입기는 다소 크다고 할 수 있으며 그 큰 직경으로 인하여 삽입장치의 flexibility가 떨어져서 굴곡이 심한 부위에는 삽입이 불가능 하였다. 본 연구에서는 이를 개선하여 직경

7mm의 삽입장치로써 충분한 flexibility를 가지고 직경 22mm의 Flexible covered stent를 삽입할 수 있는 삽입장치를 개발하였다.

본 연구진에서 개발한 스텐트와 기존의 상업화 된 스텐트의 성능을 비교하면 표 1. 과 같다.

표 1. 각종 스텐트와 본 연구진에서 개발한 Flexible covered stent의 성능 비교

	Wallstent	InStent	Strecker stent	Gianturco	Song stent	Flexible covered stent
Expandability	Good	Good	Good	Good	Good	Good
Flexibility	Average	Good	Good	Poor	Poor	Good
Prevent tumor ingrowth	Average	Average	No	Good	Good	Good
Prevent back flow when positioned in E-G junction	No	No	No	No	No	Good
Prevent migration	Average	Average	Average	Average	Good	Good
Prevent fistula	Average	No	No	Good	Good	Good
Retrievable	No	No	No	Poor	Average	Average
Repositionable	No	No	No	Poor	Average	Average
Preloading	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Introducer size	>8mm	>8mm	>8mm	>8mm	11mm	>8mm
note	partial coating	trauma at insertion	no covering	trauma at insertion	very rigid	flexible covering

표 1. 각종 스텐트와 본 연구진에서 개발한 Flexible covered stent의 성능 비교

E. References

- [1]. Michel Szycher, Arthur A. Siciliano, and Andrew M. Reed " Polyurethanes in Medical Devices " Medical Design and Materials, Feb., (1991).
- [2]. B. D. Ratner, A. B. Johnston, and T. J. Lank, " Biomaterial surfaces." J. Biomed. Mater. Res.: Appl Biomater., 21 (A1), 59-90 (1987)
- [3]. Jeffrey S. Pollak, Grahma K. Lee, Robert I. White, Jr MD, " Comparison of the Mechanical Properties of Detachable Balloons for Embolotherapy "JMR 1993; 4:91-95
- [4] H.Y. Song, K.C. Choi, B.H. Cho, D.S. Ann, K.S. Kim. "Esophagogastric Neoplasms: Palliation with a modified Gianturco stent" Radiology, 180, 349-354, 1991.
- [5] S.V. Lossef,k R.J. Lutz, J. Mundorf, K.H. Barth. "Comparison of mechanical deformation properties of metallic stents with use of stress-strain analysis" JMR, 5, 341-349, 1994
- [6] F. Flueckiger, H. Sternthal, G.E. Klein, M. Aschauer, D. Szolar, G. Kleinhappl " Strength, elasticity, and plasticity of expandable metallic stents: in vitro studies with three types of stress " JMR, 5, 745-750, 1994.