THEME 03

박막니티놀 생체재료의 혈액적합성 및 소형혈관계 스텐트 연구

천 영 재 | 피츠버그대학교 산업공학과/생명공학과 조교수 | e-mail : yjchun@pitt.edu

생명을 위협하는 주요한 소형혈관 치료를 위한 의료기기의 생체재료로서 박막니티놀이 최근 소개되었고, 다양한 실험실 실험(in vitro)과 생체실험(in vivo)을 통하여 혈액적합성과 소형혈관치료 디바이스로서의 가능성에 대한 연구가 이루어졌다. 이 글에서는 박막니티놀의 특성, 제조방법 그리고 이 재료를 이용한 디바이스인 뇌동맥류 유량조절 스텐트(cerebral aneurysm flow-diverting stent)와 말초동맥질환 스텐트 그라프트(peripheral artery disease stent graft)에 대하여 설명을 하였다.

니티놀과 박막니티놀

니티놀(Nitinol: Ni + Ti + Naval Ordinance Lab)은 1963년에 미해군병기연구소(Naval ordnance lab) 에서 처음으로 발견이 되었고, 이 재료의 형상기억특성(shape memory property), 생체적합성(biocompatibility) 그리고 비자성(MRI compatibility) 등으로 인하여 혈관 내 최소침습치료용(혈관중재술: interventional procedure)의료기기에 광범위하게 사용이 되어왔다. 형상기억 특성은 낮은 온도(i.e., martensite)에서 발생된 기계적인 변형이 인체온도(i.e., austenite)에서는 변형된 형태가 완전히 회복되는 것으로 정의된다. 이러한 형상기억 특성은 최소침습술에서 의료기기를 아주 작은 카테터에 쉽게 삽입하여 인체의 원하는 장소까지 혈관을 통하여 운반이 가능하기 때문에 아주 중요한 특성이 된다. 또한 이 재료는 높은 온도(인체온도)에서는 초탄성(superelasticity) 특성을 가지게 되며, 이와 같은 특성은 카테터를 통하여 의료기기를 운반하여 설치할 때 재료자체의 초탄성특성(i.e., 자가팽창, self-expanding)만으로 고정이 가능하므로 추가적인 설치 디바이스(e.g., balloon catheter)가 필요없고 시술이 간단하게 되는 장점이 있다. 니티놀을 이용한 가장 대표적인 혈관계 의료기기로서는 혈관중재시술용 가이드와이어(guidewire), 자가팽창형 스텐트(금속망: self-expandable stent), 스텐트그라프트(stent graft), 그리고 혈전제거 디바이스(clot retriever) 등이 있다.

의료기기를 위한 생체재료로서 니티놀은 광범위하게 연구가 되어왔으며, 그 중에서 박막니티놀은 그 제조방법과 특성, 그리고 의료기기로서의 활용방법이 기존의 두꺼운 형태의 니티놀재료(bulk nitinol)와 상당히 다른 점이 많다. 우선 재료의 두께가 수마이크론 내외로 아주 얇아서 소형혈관질환 의료기기에 사용될 수 있으며, 기존의 반도체공정 혹은 마이크로 가공공정으로 재료에 다양한 패터닝을 하거나 표면처리를 하여 혈액적합성(blood compatibility) 을 상당히 우수하게 만들 수가 있다. 이 글에서는 그 중 현재 국내에 연구개발이 전무한 박막니티놀 생체재료 연구와 의료기기로서 활용 가능한 두 가지의 소형혈관계질환 스텐트를 소개하고자 한다.

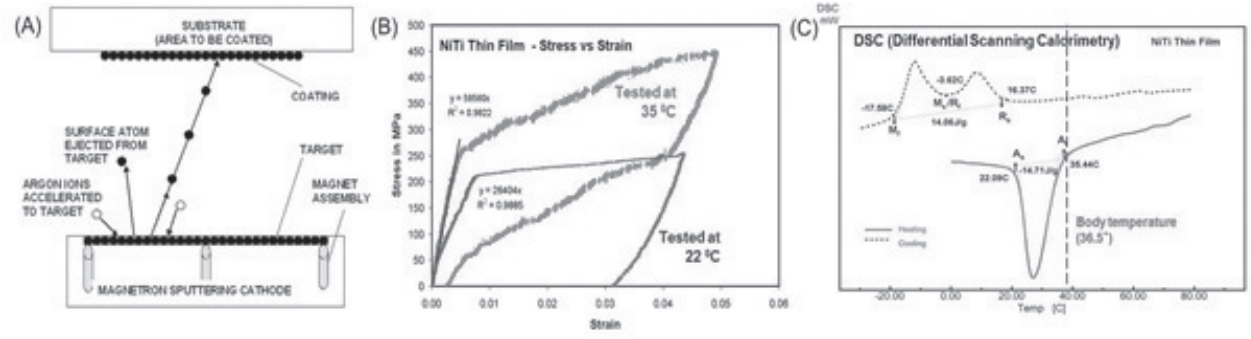

그림 1 박막니티놀 제조공정과 재료 특성 : (A) 스퍼터박막증착원리, (B) 인체온도에서의 초탄성 거동, (C) 혈관내 의료기기로서 활용을 위한 인체온도 아래재료변형점온도(austenite finish temperature)

박막니티놀 제조

박막니티놀(thin film nitinol) 제조를 위해서는 스퍼터박막증착방법(DC Magnetron sputter deposition)이 사용된다. 그림 1A에서와 같이 니켈-티타늄타켓이 챔버 아래쪽에 위치하며, 실리콘재질의 기판은 위쪽에 위치하여 증착과 정중회전을 하면서 균일한 조성의 박막니티놀을 제조하게 된다. 소형혈관용 의료기기를 위한 박막니티놀은 인체온도에서 초탄성을 가져야 하므로, 재료변형온도(Af: austenite finish temperature)를 인체온도보다 약간 낮은 30~35°C 내외로 설정하게 된다. 따라서, 조성이 50.1% 니켈과 49.9% 티타늄(Ni-rich)으로 이루어진 타켓이 사용되며, 고온플라즈마 분위기 속에서 박막증착이 이루어진다. 그림 1A는 스퍼터링을 이용한 니티놀박막 증착과정을 보여주며, 350°C 내외의 온도에서 기판과의 반응(silicide formation)을 줄여주기 위하여 500nm 두께의 실리콘 산화층이 코팅이 된 기판을 사용하게 된다. 전기장의 방향에 따라서 챔버 내의 아르곤이온(Ar^+)들이 타켓 쪽으로 가속화되며, 그 이온들은 니켈과 티타늄원자들을 니켈-티타늄타겟으로부터 분리시켜 위쪽에 위치한 기판에 일정한 조성으로 증착이 된다. 박막증착은 챔버압력 5×10^{-8}Torr의 분위기에서 이루어지며, 증착속도는 0.1㎛/min 내외가 된다. 소형혈관용 의료기기 생체재료로서의 적절한 두께는 4~12㎛가 되며, 인체온도에서 초탄성의 성질을 가지게 하기위해 제조된 박막은 증착공정 후 500°C의 온도와 10^{-7}Torr의 챔버압력 하에서 120분 가량의 결정화 과정(crystallization)을 거치게 된다. 그림 1B와 C는 증착된 니티놀박막의 인체온도 하에서의 기계적 성질을 보여준다. 그림 1B는 상온(22℃)과 인체온도(35℃)에서의 응력-변형률거동(stress-strain behavior)을 보여주며, 인체온도 부근에서 약 5% 내외의 탄성변형률(pseudo or super elasticity)을 가짐을 보여준다. 그림 1C는 시차주사열량측정법(DSC) 결과로서 재료변형온도(Af)가 35.44°C로서 인체온도보다 낮으며, 따라서 인체온도(36.5℃)에서는 초탄성거동(super elasticity)을 보여줌을 알 수 있다.

혈관계스텐트 적용을 위한 혈액적합성 연구

표면처리

혈류흐름과 항상 접촉을 하는 생체재료는 반드시 생체적합성(biocompatibility), 좀더 상세하게는 혈액적합성(blood compatibility)이 우수하여야 혈전생성(thrombosis)을 억제하고, 혈관내벽세포증식(재내피화: endothelialization)이 효과적으로 이루어진다.

니티놀재료표면의 혈액적합성에 대한 연구는 크게

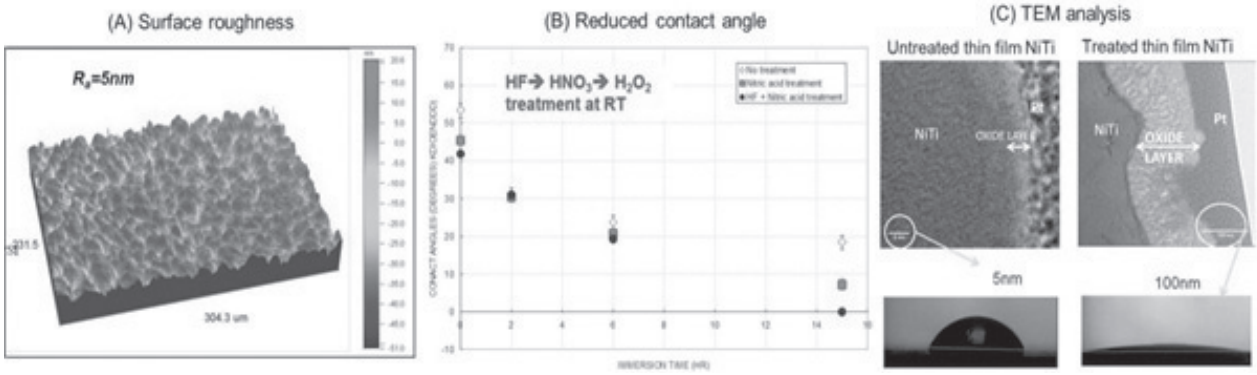

그림 2 박막니티놀의 혈액적합성을 위한 표면 연구 : (A) 평균표면거칠기(R_a=5nm), (B) 초친수성 표면처리에 의한 박막니티놀 표면접촉각 감소, (C) 전자주사현미경분석을 통한 표면산화층 특성분석

표면거칠, 친수성(hydrophilicity) 여부, 표면의 전기적 특성(surface charge) 등 세 부분으로 나누어 볼 수 있으며, 혈액과 직접 접촉하게 되는 생체재료는 표면이 부드러울수록, 친수성일수록, 그리고 전기적으로 음으로 대전이 될 때 가장 우수하다고 알려져 있다. 두꺼운 니티놀 재료에 비해서 1/80 정도로 매끄러운 표면(R_a=5nm)을 가진 박막니티놀은 어떤 다른 그라프트 재료(e.g., PTFE, Dacron polyester) 등에 비해서도 우수하다. 하지만 물과의 표면접촉각(contact angle)은 그림 2B에서 나타난 바와 같이 45~58° 정도로 친수성이 아니며, 전기적으로도 음으로 대전이 되어있지 않다. 따라서 친수성을 나타내는 균일한 양질의 산화층(oxide layer)을 만들고 음으로 대전된 표면을 만드는 표면처리가 필요하게 된다. 여러가지 방법 중 그림 2B는 그 중 가장 효과가 우수한 화학적 방법에 대하여 보여준다. 불산(HF), 질산(HNO_3) 그리고 과산화수소(H_2O_2) 처리를 통한 박막니티놀의 표면처리방법은 초친수성(super-hydrophilic) 표면을 만들어내고, 동시에 표면 최외각에 수산화이온(-OH)을 생성시켜 표면을 음으로 대전시킨다. 이와 같은 표면처리 후에는 100nm 두께의 균일한 산화층이 생성이 됨을 알 수 있다.(그림 2C)

혈액적합성 연구

소형혈관 질환치료를 위한 스텐트와 관련된 혈전생성(stent thrombosis) 합병증은 아주 주요한 연구분야 중의 하나이며, 특히 새로운 생체재료의 개발과 그것의 성공적인 적용여부를 위해서는 여러 형태의 혈액적합성 테스트가 시행되어야 한다. 가장 기본적이면서도 효과적인 실험방법인 *in vitro* 농축혈소판(PRP: Platelet Rich Plasma)을 이용한 생체재료테스트가 박막니티놀과 표면처리의 우수성을 입증하기 위하여 사용되었다. 그림 3은 현재 혈관용 스텐트 및 스텐트 그라프트 재료, 그리고 표면처리 전후의 박막니티놀 재료들의 *in vitro* 혈액적합성 결과를 보여준다. 건강한 성인으로부터 얻게 된 혈액으로부터 혈소판농축액을 추출하여 다섯 가지의 혈관용의료기기 생체재료를 180분 동안 농축혈소판용액에 담근 후 각 표면에 붙게 되는 혈소판을 정량화하여 생체재료의 혈액적합성 특성을 연구한 결과이다. 이 테스트에서는 초친수성 표면처리를 한 박막니티놀(Treated)의 혈액적합성이 가장 우수함을 입증한다. 초친수성 박막니티놀은 표면에 접착된 혈소판의 수가 다른 재료들에 비해서 현저하게 적음을 알 수 있다(0-3개 정도). 반면, PTFE 그라프트재료(n=3)의 평균 개수는 71±21/mm^2, Dacron 폴리에스터(n=3)에는 36±18/mm^2 그리고 스텐트 재

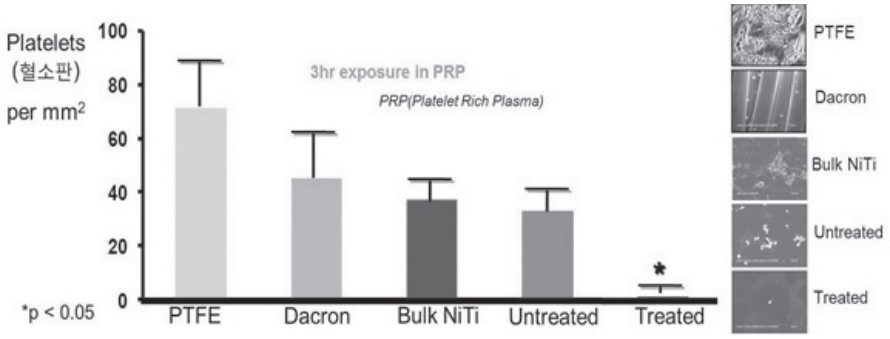

그림 3 *In vitro* 농축혈소판 연구를 통한 박막니티놀의 초친수성 표면처리의 우수성 입증

료인 두꺼운 형태의 니티놀(n=3)에는 41±17/mm^2 그리고 표면처리 전의 박막니티놀(n=3)에는 34±17/mm^{2}의 혈소판 숫자를 알 수 있다(P〈0.05). 따라서 전기적으로 음으로 대전이 된 초친수성 표면처리방법은 박막니티놀에 접착되는 혈소판 수를 현저하게 줄여줌을 보여주며, 혈전생성이 아주 중요한 이슈가 되는 소형혈관치료를 위한 정밀의료기기의 대체재료로서의 가능성을 보여준다.

박막니티놀 생체재료를 활용한 소형혈관계 스텐트 영역에의 적용 연구

앞 단락에서 보여준 생체재료의 제조와 표면처리의 우수성은 박막니티놀 생체재료의 의료기기로서의 활용의 기초적인 연구가 된다. 이와 같은 연구 결과를 바탕으로 두 가지 형태의 소형혈관계 스텐트 의료기기의 연구가 최근 이루어졌으며, *in vivo* 동물실험을 통하여 새로운 디바이스들의 가능성을 입증하였다. 이 단락에서는 박막니티놀을 사용하여 개발한 두 가지의 디바이스, 즉, 뇌동맥류치료를 위한 유량조절스텐트(cerebral aneurysm flow-diverting stent)와 말초동맥질환(PAD: Peripheral Arterial Disease) 치료를 위한 스텐트그라프트(PAD stent graft)에 대해서 디바이스 제작과 동물실험 결과를 설명할 것이다.

뇌동맥류 치료를 위한 유량조절 스텐트

뇌동맥류(cerebral aneurysm)란 뇌혈관 내측의 국부적인 혈관벽의 약화로 인하여 풍선형태로 부풀어오르는 질병을 말한다. 뇌동맥류는 종종 터지며 이와 같은 출혈(지주막하출혈: subarachnoid hemorrhage)은 아주 치명적인 신경학적 결손, 극심한 통증, 혼수상태 그리고 사망 등의 결과를 초래한다. 이와 같은 뇌동맥류 치료를 위해서는 크게 두 가지의 방법이 사용되는데, 개두술(open surgery)과 혈관 내 코일색전술(endovascular coil embolization)이 있다. 최근에는 최소침습수술 방법 중의 하나인 혈관 내 코일색전술이 눈부시게 발전하고 있으며, 이 방법은 다리 쪽의 대퇴부동맥(groin)을 이용하여 카테터라 불리는 가느다란 튜브를 이용하여 금속코일(platinum coil)을 뇌동맥류꽈리(aneurysm sac)을 채워서 혈류흐름을 줄여 내부혈전 생성을 시켜 치료하는 방법이다. 이 방법은 두개골 절개 없이 시술할 수 있는 장점이 있어서 현재 대부분의 뇌동맥류 치료의 표준으로 사용되지만, 이 방법은 시술 후 혈류재소통(recanalization) 합병증이 생기기도 하며, 꽈리와 혈관이 연결되어 있는 부분(aneurysm neck)이 넓은 광경동맥류(wide-neck aneurysm)의 경우 설치된 코일이 고정되지 못하고 흘러나오는 문제가 생기기도 한다. 따라서 이와 같은 형태의 뇌동맥류의 치료를 위해서 새로운 형태의 의료

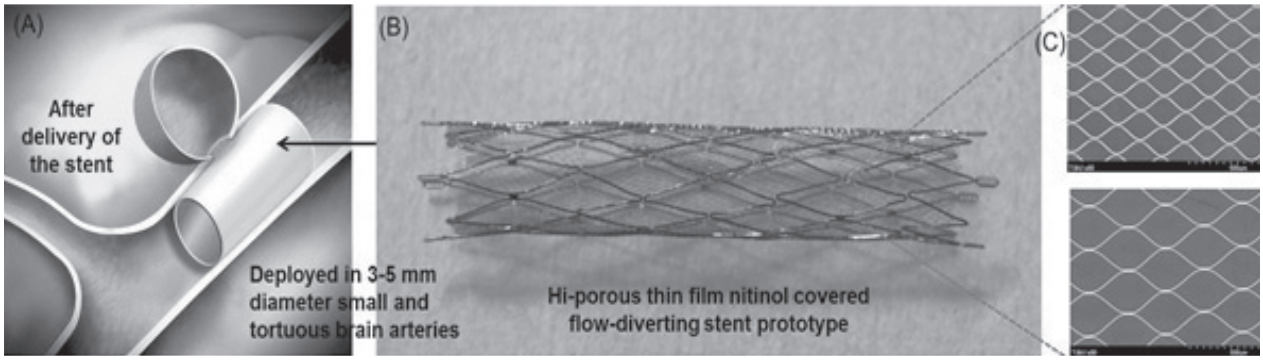

그림 4 박막니티놀 유량조절 스텐트의 컨셉트(A)와 제작된 시제품(B), 그리고 디바이스의 유연성과 혈액적합성을 위한 마이크로패터닝이 된 박막니티놀(C)

기기의 필요성이 생겨났으며, 최근에는 유량조절스텐트(flow-diverting stent)에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 유량조절 스텐트란 아주 촘촘한 그물망 구조로 이루어진 원통형의 스텐트를 말하며, 이와 같은 구조는 뇌동맥류 꽈리로 들어가는 혈류흐름을 줄여줌으로써 꽈리 내에 효과적인 혈전생성을 만들어낸다. 다만, 뇌동맥류를 위한 원통형스텐트 개발을 위해서는 중요한 몇 가지 요구조건이 있다. 대체로 90% 이상의 뇌동맥류는 윌리스고리(circle of Willis)라고 불리는 직경 2.5~4mm 내외의 아주 작고 복잡한 혈관에서 발생하므로, 디바이스는 운반과 설치 시에 아주 유연한 형태가 되어야 하며, 아주 작은 가테터(<3.0Fr, 내경:0.69mm)로 운반이 되어야 한다. 따라서 뇌동맥류 치료를 위한 유량조절 스텐트는 아주 얇은 형태, 혹은 더 나아가서 박막형태가 되어야 한다. 그림 4A에서는 뇌동맥류와 유량조절 스텐트의 컨셉트를 보여주며, 그림 4B는 실제적으로 제작이 되어 동물실험에 사용된 시제품 박막니티놀 스텐트를 보여준다. 기존의 뇌혈관용 스텐트(Boston Scientific, Neuroform stent)에 아주 유연한 신축성을 가진 6μm 두께의 박막니티놀이 원통형 형태로 둘러싸인 형태(covered stent)가 된다. 본 연구에서는 유량조절 효과검증을 위하여 89%와 93%의 공극률(porosity)를 가진 두 가지의 마이크로 패턴이 된 박막니티놀(micro-patterned thin film nitinol, 그림 4C)이 사용되었고, 생체적합성접착제(biocompatible polymer adhesive)를 이용하여 캡슐화(encapsulation)시키는 방법으로 스텐트가 제작되었다.

박막니티놀스텐트의 가능성실험을 위해서 총 13마리의 30~40kg의 요크셔돼지가 사용되었다. 돼지의 양쪽 경동맥에 구멍을 낸 후 채취한 정맥(external jugular vein)을 이용하여 만든 꽈리를 붙여서 광경동맥류와 유사한 환경을 만들었으며, 비교실험을 위하여 기존의 스텐트와 박막니티놀 스텐트를 설치하였다. 그림 5는 혈관조영술을 이용한 혈관의 형태 및 디바이스의 효과성에 대한 3차원 영상이다. 그림 5A는 기존의 스텐트를 설치하였을 경우 4시간이 지났음에도 불구하고, 기존의 스텐트는 동맥류로 들어가는 혈류흐름을 효과적으로 줄여주거나 차단하여 혈전생성이 되지 않아서 치료가 되지 않는 것을 알 수 있다. 하지만, 그림 5B에서 보는 바와 같이 마이크로 패터닝이 된 박막니티놀로 둘러싸인 스텐트는 동맥류로 들어가는 혈류흐름을 효과적으로 줄여주거나 차단함으로써 패턴종류에 따라서 10분(89% porosity)과 70분(93% porosity) 이후에 성공적으로 동맥류치료가 이루어짐을 알 수 있다.

그림 6A와 B에서는 박막니티놀 스텐트를 설치한 후 6시간 후 혈관을 추출하여 관찰한 결과이다. 혈전은

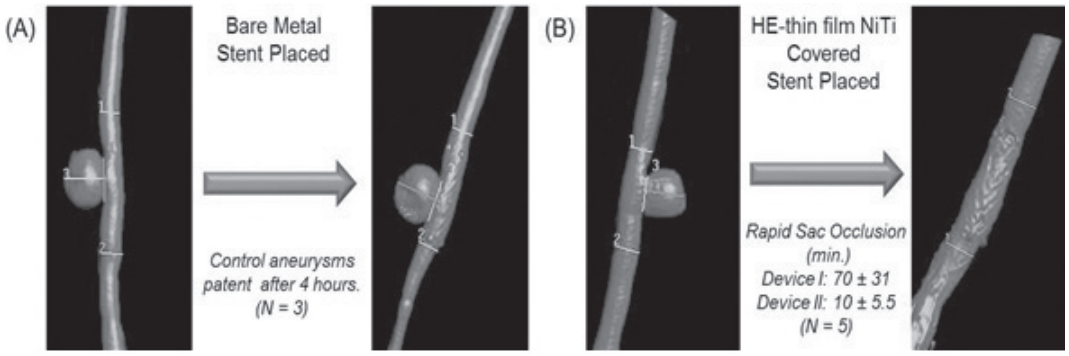

그림 5 *In vivo* 동물실험결과: (A) 동맥류꽈리의 혈류흐름이 차단되지 않은 기존의 금속스텐트와 (B) 마이크로 패터닝이 된 박막니티놀 유량조절스텐트의 효과적인 혈류흐름차단모습

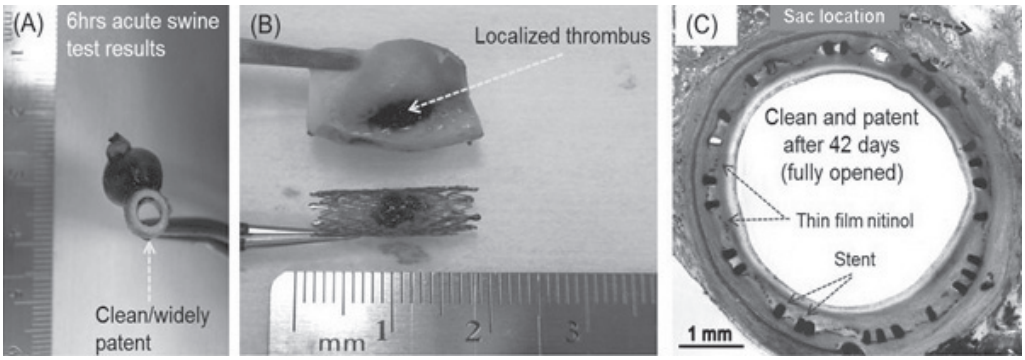

그림 6 단시간테스트(6시간)에서의 혈전이 생성되지 않은 경동맥(A)과 동맥류 꽈리 내에 국소적으로 생성된 혈전(B) 그리고 장기간테스트(42일)에서의 효과적인 병리학적 결과(C)

동맥류 꽈리 내에서만 형성이 되었고, 혈관은 깨끗하며 혈전이 생성되지 않은 아주 성공적인 결과를 얻었음을 보여준다. 그림 6C는 장기간테스트(6주)의 결과를 보여준다. 혈관은 아주 깨끗하고 혈전생성(stent thrombosis) 등으로 인한 막힘이 없으며, 스텐트 설치로 인한 신생혈관조직의 생성(neointima hyperplasia)이 극히 적고, 혈관재협착(restenosis)현상은 거의 없었다. 기존에 있었던 동맥류꽈리는 한 달 이상의 시간이 지난 후 폐쇄(aneurysm occlusion)된 후 주변조직으로 흡수(resorption)되어 더 이상의 동맥류 모습은 찾아볼 수 없는 아주 효과적인 결과를 보여주었다.

말초동맥질환 치료를 위한 스텐트그라프트

말초동맥질환(PAD: Peripheral Arterial Disease)이란 노폐물이 쌓이거나 아테롬성 동맥경화(atherosclerosis)현상이 다리혈관 등의 말초동맥에서 일어나서 혈관 내 구경이 줄어들거나 막히는 증상을 말한다. 첫 번째 치료방법은 자가정맥(autologous vein)을 이용한 혈관우회술(bypass surgery)이며, 이 방법은 혈관으로 접근을 위하여 다리의 절개(open surgery)를 필요로 한다. 두 번째 방법은 말초동맥 중재치료술(peripheral artery interventional procedure)라는 것으로 풍선카테터를 이용하여 좁아진 혈관을 넓히거나, 카테터를 이용하여 스텐트 혹은 스텐트그라프트를 설치하는 방법이다. 하지만 대체로 말초동

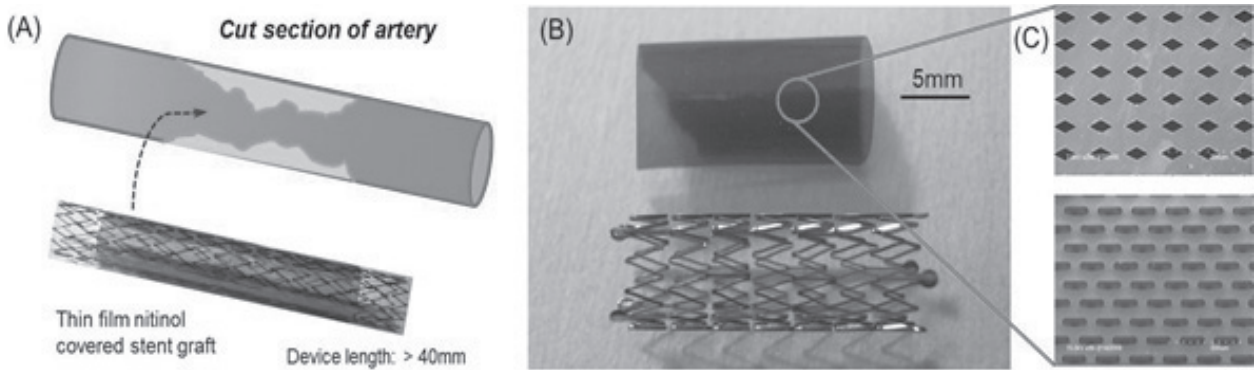

그림 7 박막니티놀 말초동맥질환 스텐트그라프트의 컨셉트(A)와 제작된 시제품(B), 그리고 디바이스의 신생혈관생성최소와 혈액적합성을 위한 마이크로 패터닝이 된 박막니티놀(C)

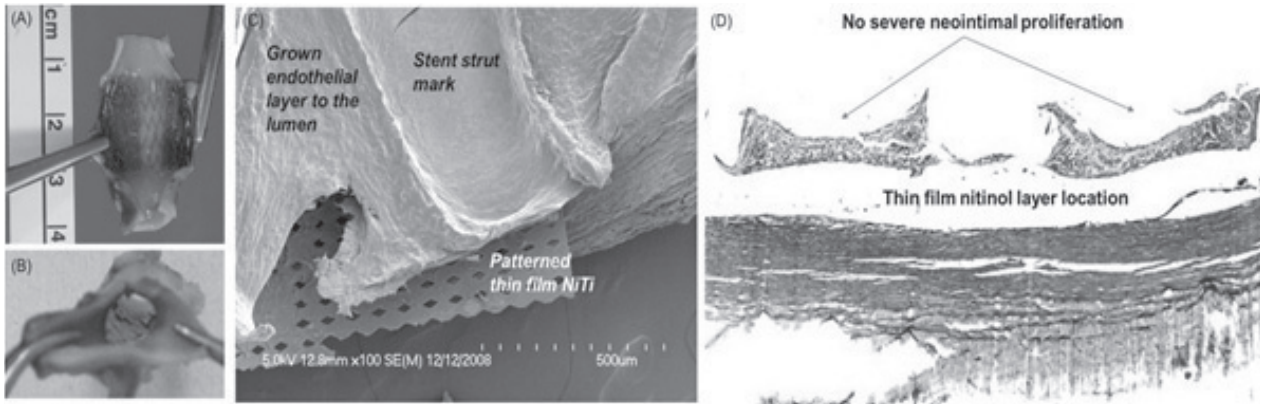

그림 8 단기간(2주) 동물실험결과 : (A)와 (B) 혈전이 생성되지 않은 박막니티놀 말초동맥질환 스텐트그라프트효과 테스트결과, (C) 혈관벽 손상을 일으키지 않는 성공적인 재내피화, 그리고 (D) 100~150μm 두께의 효과적인 신생혈관생성에 관한 병리학적 결과

맥질환은 그 병변길이가 40mm 이상으로 길며, 긴 스텐트 혹은 스텐트 그라프트를 사용하게 될 경우 혈전생성 혹은 재협착의 합병증이 심각한 문제가 된다. 따라서 장기간 혈전생성을 억제할 수 있는 디바이스의 개발이 주요한 연구가 되고 있으며, 초친수성 표면처리가 된 박막니티놀은 말초동맥질환 치료를 위한 새로운 가능성을 보여준다. 그림 7A는 말초동맥질환 치료에 대한 박막니티놀 스텐트그라프트의 컨셉트이며, 그림 7B는 실제적으로 제작이 되어 동물실험에 사용된 시제품이다. 시제품스텐트는 기존의 말초동맥혈관용 스텐트(Zilver, Cook Medical)가 사용되었고, 혈관재협착과 후기혈전증 감소를 위해서, 그리고 성공적인 재내피화(endothelializaiton)를 위해서 마이크로패터닝이 된 박막니티놀(그림 7C)이 원통형 형태로 둘러싸인 형태로 사용되었다. 공극률은 30% 이내로서 앞서 소개한 유량조절 스텐트에 비하여 아주 조밀한 패턴의 박막니티놀이 사용되었다.

그림 8은 박막니티놀 말초동맥질환 스텐트그라프트의 효과입증을 위한 단기간(2주) 테스트결과를 보여준다. 20~25kg 내외의 요크셔돼지가 사용되었으며, 6mm의 상행대동맥(ascending aorta)에 디바이스가 설치되었다. 그림 8A와 B에서 보여주는 바와 같이 혈

관 내 혈전생성은 없었다. 그림 8C는 마이크로 패터닝이 된 박막니티놀 사이에 자라난 신생혈관의 모습을 보여준다. 그리고 그림 8D에서는 기존의 스텐트 설치에서 주로 일어나는 혈관벽 손상 없이 최소화된 신생조직(재내피화두께: 100 μm 내외)의 생성에 대한 병리학적 결과를 보여준다.

생명을 위협하는 주요한 소형혈관치료를 위한 의료기기의 생체재료로서 박막니티놀이 최근 소개되었고, 여러가지 *in vitro*와 *in vivo*실험을 통하여 새로운 생체재료의 혈액적합성, 소형혈관치료 디바이스로서의 가능성에 대한 연구가 이루어졌다. 박막니티놀 재료로 연구개발된 소형혈관치료용 디바이스의 예로 뇌동맥류 치료를 위한 유량조절스텐트(cerebral aneurysm flow-diverting stent)와 말초동맥질환치료를 위한 스텐트그라프트(PAD stent graft)가 소개되었으며, *in vivo* 동물실험에서 각 각의 디바이스의 가능성을 입증하고, 우수한 혈액적합성, 낮은 혈관재협착과 후기혈전증비율을 보여줌으로써 박막니티놀의 소형혈관용 생체재료로서의 사용 가능성을 보여주었다.

기계용어해설

비례한도(比例限度: Limit of Proportionality)
물체에 하중을 가하면 변형하여 응력과 변형을 일으키고, 이 양자는 응력이 일정 값에 달하기까지 정비례하며, 그 관계가 유지되는 최대 한도.

간접 전동(Indirect Transmission)
서로 떨어져 있는 원동절과 종동절에 벨트, 로프, 체인 등으로 동력이나 운동을 전달하는 방식.

유도전동기(誘導電動機: Induction Motor)
회전자 또는 고정자의 한쪽만이 전원에 접속되어 있고, 다른 쪽은 유도하여 동력을 얻는 대표적인 교류전동기.

구성날끝(Built-up Edge)
점성이 강한 재료를 고속으로 절삭할 경우, 날 끝에 절삭가루가 부착하여 날 끝을 무디게 한 상태.

고주파 경화(Induction Hardening)
고주파전류로 전자유도 전류를 발생시켜 피가열체의 표면부만을 급속히 가열한 후 분사냉각 등으로 담금질하는 방법.

간접 측정(Indirect Measurement)
측정량과 일정한 관계에 있는 양을 측정한 후 그 값을 계산 또는 환산표로 산출하여 측정값을 알아내는 방식.

영국열단위(British Thermal Unit)
B.T.U.로 약기. 영국과 미국에서 쓰이고 있는 피트, 파운드 법의 열 단위로, 1파운드의 물을 1°F만큼 높이는 데 필요한 열량.