Original Article

J Korean Soc Radiol 2020;81(4):899-911
https://doi.org/10.3348/jksr.2020.81.4.899
pISSN 1738-2637 / eISSN 2288-2928

대한영상의학회지

Efficacy and Safety of a Newly Developed Self-Expanding Open-Cell Type Nitinol Stent for Peripheral Arteries: A Preclinical Study in Minipigs

새로 개발된 말초동맥용 자가팽창성 개방형 니티놀 스텐트의 유효성 및 안전성 평가: 미니피그 전임상실험

Min Uk Kim, MD[1†], Jae Hwan Lee, MD[2†], Chang Jin Yoon, MD[2], Won Seok Choi, MD[2], Saebeom Hur, MD[3], Jin Wook Chung, MD[3*]

[1]Department of Radiology, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea
[2]Department of Radiology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea
[3]Department of Radiology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose To evaluate the safety and efficacy of the newly designed open-cell type self-expandable nitinol stent (NiTi-stent) for peripheral arteries.

Materials and Methods Twenty-eight limbs of 14 minipigs were randomly assigned to the NiTi-stent group or conventional nitinol stent group. Stents were symmetrically implanted into the iliac arteries of each animal using carotid artery approach and were observed for 1 month (n = 5) and 6 months (n = 9). The angiographic lumen diameter (ALD), late lumen loss, angiographic stenosis, histomorphometric lumen area, neointimal area, and area stenosis were analyzed and compared between the groups.

Results Stent migration, stent fracture, or thrombus formation were not observed in either group. At the 1-month follow-up, the neointimal area (p = 0.008) and area stenosis (p = 0.016) were significantly smaller in the NiTi-stent group than in the control group. At the 6-months follow-up, the NiTi-stent group showed significantly larger ALD (p = 0.014), less late lumen loss (p = 0.019), less angiographic stenosis (p = 0.014), larger lumen area (p = 0.040), and smaller neointimal area and area stenosis (p = 0.004 and p = 0.014, respectively) compared with the control group.

Conclusion The NiTi-stent is as safe and effective as the conventional nitinol stent and induces less neointimal hyperplasia in a minipig iliac artery model.

Index terms Stents; Swine; Nitinol; Iliac Artery

Received February 17, 2020
Revised March 29, 2020
Accepted March 31, 2020

***Corresponding author**
Jin Wook Chung, MD
Department of Radiology,
Seoul National University Hospital,
Seoul National University
College of Medicine,
101 Daehak-ro, Jongno-gu,
Seoul 03080, Korea.

Tel 82-2-2072-2584
Fax 82-2-743-6385
E-mail chungjw@snu.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs
Min Uk Kim
https://orcid.org/0000-0003-0564-5724
Jae Hwan Lee
https://orcid.org/0000-0001-6513-3224
Chang Jin Yoon
https://orcid.org/0000-0002-7660-0489
Won Seok Choi
https://orcid.org/0000-0001-9371-873X
Saebeom Hur
https://orcid.org/0000-0003-0787-5101
Jin Wook Chung
https://orcid.org/0000-0002-1090-6872

[†]These authors contributed equally to this work.

Copyrights © 2020 The Korean Society of Radiology

서론

중재적 시술과 스텐트 제조술의 급격한 발전으로 말미암아 다리동맥의 만성 협착 및 폐쇄 환자에서 다리동맥의 재개통을 위한 치료법으로 경피적 경혈관 혈관확장술 및 스텐트 삽입술이 널리 사용되고 있다. 특히, 스텐트 삽입술은 풍선을 이용한 혈관확장술 후에 재협착 및 박리 등이 발생하였을 경우 유용하게 사용할 수 있다. 복합적 석회화, 궤양 및 동맥류를 동반한 플라크, 긴 분절의 협착이나 폐색이 있을 경우에도 일차적으로 스텐트 삽입술을 시행하여 좋은 결과를 보이고 있다(1-3).

니켈과 티타늄의 합금인 니티놀은 유연성(flexibility)이 좋고, 형상기억 성질이 있어 자가팽창성 스텐트의 재료로 널리 사용이 되며, 대퇴동맥 및 슬와동맥의 병변에서는 스테인리스 스틸 스텐트에 비해 레이저 절단 니티놀 스텐트(nitinol stent)가 개통률이 더 좋은 것으로 알려져 있다(4). 특히, 개방형(open-cell type)의 자가팽창성 스텐트(self-expanding stent)는 유연성, 추적성(trackability), 전달성(deliverability) 및 순응성(conformability) 등에 장점이 있어 장골동맥이나 대퇴-슬와동맥과 같은 말초동맥 협착의 치료에 선호되며 좋은 개통성을 보인다(5, 6).

본 연구는 실험동물 모델을 이용하여 얇고 새로운 구조로 개발된 말초동맥용 자가팽창성 개방형 니티놀 스텐트의 유효성 및 안전성 평가를 목적으로 시행하였다.

대상과 방법

본 실험은 서울대학교병원 의생명연구원 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)의 승인을 받아 진행되었다(IACUC No: 15-0038-S1A0). 또한, 실험실 동물 관리 및 사용에 대한 지침서(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition, 2010)에 따라 국제실험동물인증협회(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International)에서 인증된 시설에서 동물을 유지 관리하였다(#001169).

실험동물

본 실험에는 1개월 추적관찰군(n = 5)과 6개월 추적관찰군(n = 9)의 두 군으로 나누어 30~35 kg의 수컷 유카탄 미니피그(Yucatan minipig)가 총 14마리 사용되었다. 스텐트 삽입 하루 전부터 부검 전까지 매일 500 mg의 aspirin (Bayer, Leverkusen, Germany)을 각 개체에게 경구 투여하였다. 실험 당일 atropine (Jeil pharmaceutical, Seoul, Korea) 0.05 mg/kg, 항생제 baytril (Bayer) 5 mg/kg를 주사하여 전처리한 후, Zoletil 50 (Virbac, Carros, France) 5 mg/kg과 Rumpun (Bayer) 2 mg/kg을 근육 주사하여 유도마취를 시행하였다. 유도마취 후 동물을 실험실로 이동시켜 기관 삽관 후 호흡 마취기 Primus (Drager, Lübeck, Germany)를 이용하여 FORANE (JW Pharmaceutical, Seoul, Korea)과 O_2를 1~1.5:1의 비율로 하여 5~10 mL/kg/min으로 호흡 마취를 유지하였다.

스텐트

실험군으로 사용된 스텐트는 국내에서 새로 개발된 니티놀 재질의 자가팽창성 개방형 스텐트(self-expanding open-cell stent)인 NiTi-스텐트(Genoss Ltd., Suwon, Korea)를 사용하였으며 직경 6 mm, 길이 40 mm의 규격을 사용하였다.

스텐트의 제작 과정은 다음과 같다. 컴퓨터 보조 설계를 통한 레이저절단 시스템을 이용하여 초탄성 니티놀 튜브를 제작한 후 160 μm의 스트럿으로 스텐트를 설계하였다. 샌드블라스팅(sand blasting) 기법으로 스텐트의 표면을 매끄럽게 처리한 후 설계된 모양과 크기로 고정시키기 위해 진공 상태에서 550°C로 7분간 열처리를 시행하였다. 불화수소(HF)가 함유된 수용액에 침전 시켜 산화물 및 오염물을 제거한 후 과염소산(HCLO4)과 아세트산(CH3COOH)이 포함된 전해액을 이용하여 전기화학적 연마작업을 거쳤다. 연마된 스텐트는 에탄올을 이용한 초음파로 세척 후 공기 중에 건조시켰다.

대조군으로 사용된 스텐트는 기존 사용하던 자가팽창성 개방형 니티놀 스텐트인 SMARTCONTROL (Cordis, Hialeah, FL, USA)을 사용하였으며, 실험군과 동일 직경 및 길이(6 mm × 40 mm)의 스텐트를 사용하였다.

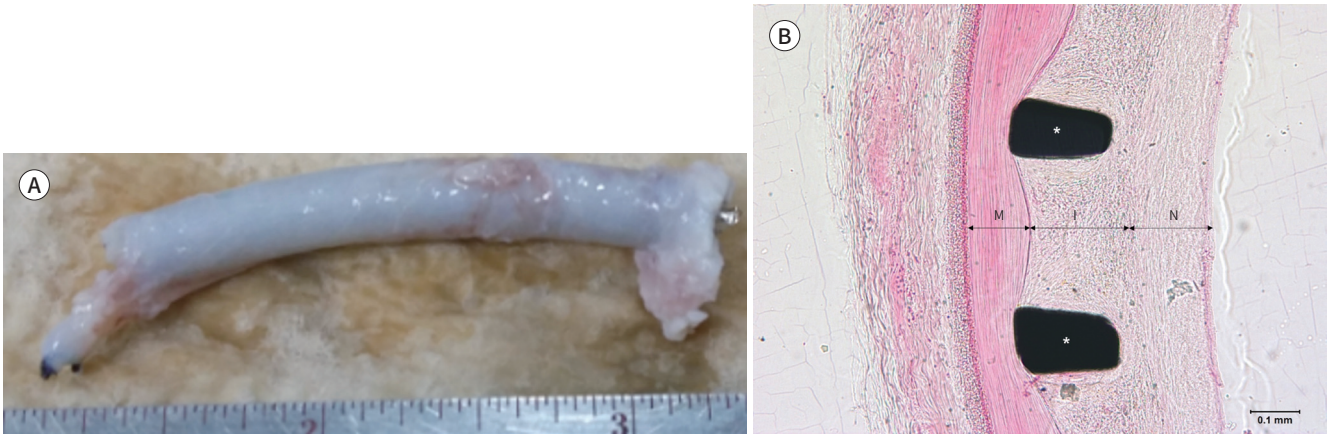
스텐트 삽입

최소 12시간 동안 금식을 시킨 동물들을 전신마취 시행 후 앙와위로 고정하고, 좌측 총경동맥을 초음파 유도하에 천자 후 6F vascular sheath (Radiofocus, Terumo, Tokyo, Japan)를 삽입하였다. 스텐트 삽입 전, 5F pigtail 모양의 혈관 카테터를 투시유도 하에 따라 복부 대동맥으로 전진시켜 복부 대동맥 혈관조영술을 시행하여 양측 장골동맥의 길이 및 형태를 평가하였다. 한 개체에 대하여 실험군인 NiTi-스텐트와 대조군인 SMARTCONTROL-스텐트를 양측 장골동맥에 각각 마주 보도록 삽입하였으며, 삽입 후 스텐트의 적절한 위치와 팽창 여부를 확인하기 위해 복부 대동맥 혈관조영술을 시행하였다. 천자부위에서 6F sheath를 제거한 후 압박 지혈 후 천자부위를 봉합하고 소독하였다.

부검 및 조직 채취

스텐트 삽입 1개월 및 6개월 뒤 조직 검사를 위한 부검을 시행하였다. 실험이 종료된 개체는 모두 마취제(xylazine hydrochloride)를 주입하고 염화칼륨(KCL)을 과량으로 정맥 투여 하여 안락사를 시행하였다. 하복부를 절개한 후 원위부 복부 대동맥에 7F 카테터를 삽입하였고, 헤파린 식염수(heparinized saline) 5 L를 관류시켜 혈액을 제거하고 혈전 생성을 억제한 후 양측 장골동맥을 적출하여 10% 완충 포르말린에 고정하였다. 고정된 표본들은 메틸메타크릴레이트 수지(methyl methacrylate resin)에 내장하였다. 조직 적출 후 스텐트가 포함된 혈관을 분리하여 정중앙부를 중심으로 2 cm 상방의 근위부(proximal segment), 중앙부(middle segment), 중앙부 2 cm 하방의 원위부(distal segment)에서 두께 35 ± 5 μm의 절편을 제작하여 hematoxylin & eosin 염색을 실시한 후 봉입하였다(Fig. 1).

Fig. 1. Gross and microscopic findings in the stented minipig iliac artery.
A. A gross specimen of the right iliac artery 1 month after stent insertion.
B. Photomicrograph (hematoxylin & eosin stain, × 100) of the transverse section shows neointimal hyperplasia. The stent strut (white asterisks) is located in the intimal layer. The media is compressed by the strut.
I = intima, M = media, N = neointima



혈관조영술을 통한 개통성 평가

삽입된 스텐트의 개통성을 평가하기 위하여 스텐트 삽입 전 혈관조영술을 시행하고, 추적기간 후 혈관조영술을 재차 시행하여 스텐트가 삽입된 혈관의 개통성 및 혈관 협착의 정도, 혈전 생성 유무 등을 평가하였다. 모든 혈관조영 영상은 표준 소프트웨어 프로그램(ImageJ, National Institute of Health, Bethesda, MD, USA)을 이용하여 정량적으로 평가하였다. 스텐트 삽입 전 혈관 직경(baseline diameter), 스텐트 삽입 후 추적관찰 후 혈관 직경(follow up diameter), 후기 내강 손실(late lumen loss) 및 혈관조영술상 협착 정도(angiographic stenosis)를 평가하였다(7, 8).

Late lumen loss = baseline diameter-follow up diameter

Angiographic stenosis = late lumen loss/baseline diameter × 100

조직계측학적 분석을 통한 개통성 평가

조직계측학적 분석은 해당 혈관에 삽입된 스텐트의 종류를 모르는 상태에서 병리과 의사가 독립적으로 분석을 시행하였다. 이미지 분석 프로그램(Photoshop CS6, Adobe Co., San Jose, CA, USA)을 이용하여 각 혈관의 근위부, 중앙부 및 원위부의 내탄력층 면적(internal elastic lamina area; 이하 IEL)과 내강 면적(lumen area), 신생 내막 면적(neointimal area)을 측정하였다. 스텐트 혈관의 면적 협착(area stenosis)은 아래의 공식을 이용하여 계산하였다.

Area stenosis = [(IEL area - lumen area)/IEL area] × 100

스텐트에 의한 혈관벽의 손상 지수(injury score), 염증세포의 침윤 지수(inflammation score) 및 내피화 지수(endothelialization score)는 Schwartz 등(9)이 기존에 보고한 방법으로 평가하였

다. 즉, 혈관벽의 손상 지수는 내탄력층이 손상되지 않고 내피세포만 손상된 경우를 0점, 내탄력층이 손상된 경우는 1점, 중막이 손상된 경우는 2점, 외탄력층이 손상된 경우를 3점으로 하였다. 염증세포의 침윤 지수는 스텐트 스트럿 주위로 염증세포가 침윤되지 않았으면 0점, 약간 침윤되었으나 스트럿 주위를 둘러싸지 않으면 1점, 중증도로 침윤되었으나 스트럿 주위를 둘러싸지 않으면 2점, 염증세포가 스트럿 주위를 둘러싸고 촘촘하게 침윤된 경우면 3점으로 하였다. 내피화 지수는 조직 슬라이드에서 내강을 기준으로 내피가 형성된 부분의 백분율(%)을 계측하였다.

안전성 평가

추적기간 중 모든 실험 개체에 대하여 매일 임상적 평가 및 식이 정도를 추적관찰하였다. 스텐트 삽입 후 폐사, 3일 이상 50% 이상의 식욕 절폐 등과 같은 중대한 유해 반응 유무를 평가하였다.

통계처리 방법

모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 시험군의 유효성 및 안전성 평가를 위하여, 시험군과 대조군 간의 평균과 표준편차를 산출하여 비모수적 검정을 위한 Wilcoxon signed rank test 방법을 적용하여 군 간 평균치 비교를 시행하였다. 평가 항목의 유의성 인정은 $p < 0.05$인 경우로 하였으며, 통계 프로그램(SPSS 22.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다.

결과

실험에 사용된 총 14마리 개체의 양측 장골동맥에 절차와 관련된 합병증 없이 성공적으로 원하는 위치에 스텐트를 삽입할 수 있었다(기술적 성공률 100%). 모든 개체는 1개월($n = 5$)과 6개월($n = 9$) 각 시점에 부검이 시행되기 전까지 아무런 임상 증상 없이 생존하였으며, 부검 직전 시행한 혈관조영술상 모든 개체에서 스텐트의 이동이나 파절, 혈전성 폐색은 없었다.

혈관조영술을 통한 개통성 평가

Table 1에서 1개월 및 6개월 추적군에 대한 정량적 혈관조영 분석 결과를 확인할 수 있다. 1개월 추적관찰군에서 후기 내강 손실 및 협착 비율이 두 군에서 의미 있는 통계적 차이가 없었다. 그러나, 6개월 추적관찰군에서는 실험군이 대조군에 비해 내강 직경이 유의하게 컸으며($p = 0.014$), 후

Table 1. Angiographic Analysis of Stent Patency

	1 Month			6 Months		
	Test ($n = 5$)	Control ($n = 5$)	*p*-Value	Test ($n = 9$)	Control ($n = 9$)	*p*-Value
Baseline diameter (mm)	5.43 ± 0.75	5.52 ± 0.37	0.893	5.84 ± 0.65	6.01 ± 0.70	0.110
Follow-up diameter (mm)	5.02 ± 0.85	5.09 ± 0.57	0.686	4.70 ± 0.75	3.59 ± 0.92	0.015*
Late lumen loss (mm)	0.40 ± 0.31	0.43 ± 0.47	0.686	1.14 ± 0.85	2.41 ± 1.22	0.028*
Angiographic stenosis (%)	8.27 ± 4.33	10.21 ± 4.36	0.345	18.99 ±13.68	39.40 ± 17.23	0.028*

Data shown are mean ± standard deviation.
*Symbol marked values are significantly different from control group.

Table 2. Histomorphometric Analysis of Stent Patency at 1 Month

	Proximal			Mid			Distal			Individual		
	Test (n = 5)	Control (n = 5)	p-Value	Test (n = 5)	Control (n = 5)	p-Value	Test (n = 5)	Control (n = 5)	p-Value	Test (n = 5)	Control (n = 5)	p-Value
IEL area (mm^2)	23.20 ± 0.88	22.41 ± 0.97	0.345	22.15 ± 1.30	23.08 ± 0.43	0.345	21.87 ± 0.93	22.30 ± 0.75	0.426	22.44 ± 0.88	22.60 ± 0.54	0.945
Lumen area (mm^2)	18.62 ± 1.43	16.16 ± 2.23	0.071	17.17 ± 1.34	16.73 ± 1.04	0.951	17.28 ± 1.17	16.27 ± 1.71	0.645	17.72 ± 1.22	16.40 ± 1.57	0.456
Neointimal area (mm^2)	4.59 ± 0.68	6.24 ± 1.99	0.352	4.97 ± 0.82	6.35 ± 0.67	0.071	4.59 ± 0.62	6.02 ± 1.07	0.048*	4.72 ± 0.56	6.20 ± 1.10	0.018*
Area stenosis (%)	19.85 ±3.48	27.92 ± 9.16	0.171	22.48 ± 3.45	27.57 ± 3.36	0.071	21.03 ± 2.96	27.15 ± 5.74	0.048*	21.10 ± 2.94	27.54 ± 5.63	0.028*
Injury score	0.90 ± 0.24	0.97 ± 0.10	0.752	0.87 ± 0.08	0.95 ± 0.06	0.645	0.92 ± 0.16	0.92 ± 0.20	0.945	0.9 ± 0.12	0.96 ± 0.05	0.645
Inflammation score	0.95 ± 0.32	1.35 ± 0.41	0.251	1.20 ± 0.54	1.05 ± 0.37	0.945	1.10 ± 0.51	1.40 ± 0.62	0.645	1.08 ± 0.37	1.28 ± 0.39	0.721
Fibrin score	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.000	0.10 ± 0.22	0.10 ± 0.13	0.345	0.00 ± 0.00	0.35 ± 0.41	0.371	0.04 ± 0.08	0.10 ± 0.13	0.345
Endothelialization (%)	100	100	1.000	100	100	1.000	100	100	1.000	100	100	1.000

Data shown are mean ± standard deviation.
*Symbol marked values are significantly different from control group.
IEL = internal elastic lamina

https://doi.org/10.3348/jksr.2020.81.4.899

Table 3. Histomorphometric Analysis of Stent Patency at 6 Months

	Proximal			Mid			Distal			Individual		
	Test (n = 9)	Control (n = 9)	p-Value	Test (n = 9)	Control (n = 9)	p-Value	Test (n = 9)	Control (n = 9)	p-Value	Test (n = 9)	Control (n = 9)	p-Value
IEL area (mm^2)	20.37 ± 1.72	22.64 ± 2.10	0.028*	20.23 ± 1.24	22.81 ± 0.89	0.000*	20.19 ± 1.43	22.90 ± 0.86	0.000*	20.49 ± 1.11	22.58 ± 1.31	0.000*
Lumen area (mm^2)	11.47 ± 3.51	7.85 ± 2.80	0.048*	10.92 ± 5.06	6.51 ± 4.92	0.082	12.27 ± 3.48	6.41 ± 5.17	0.031*	11.49 ± 3.72	7.11 ± 3.95	0.012*
Neointimal area (mm^2)	8.90 ± 4.56	14.79 ± 3.95	0.121	9.31 ± 5.64	16.30 ± 4.98	0.028*	7.9 ± 4.22	16.48 ± 5.29	0.000*	9.00 ± 4.66	15.46 ± 4.41	0.028*
Area stenosis (%)	42.71 ± 17.77	64.79 ± 13.00	0.021*	45.38 ± 26.08	71.42 ± 21.23	0.048*	38.54 ± 18.45	71.93 ± 22.54	0.000*	42.92 ± 20.65	68.11 ± 17.53	0.031*
Injury score	1.05 ± 0.08	1.08 ± 0.18	0.666	1.04 ± 0.04	1.15 ± 0.26	0.345	1.07 ± 0.10	1.16 ± 0.20	0.245	1.06 ± 0.04	1.13 ± 0.16	0.371
Inflammation score	1.20 ± 0.35	1.29 ± 0.43	0.945	1.09 ± 0.25	1.16 ± 0.32	0.666	1.24 ± 0.46	1.16 ± 0.40	0.371	1.13 ± 0.18	1.24 ± 0.28	0.492
Fibrin score	0.01 ± 0.05	0.01 ± 0.05	1.000	0.07 ± 0.12	0.14 ± 0.13	0.345	0.07 ± 0.16	0.05 ± 0.11	1.000	0.05 ± 0.06	0.07 ± 0.06	0.845
Endothelialization (%)	100	100	1.000	100	100	1.000	100	100	1.000	100	100	1.000

Data shown are mean ± standard deviation.
*Symbol marked values are significantly different from control group.
IEL = internal elastic lamina

기 내강 손실(late lumen loss)이 적었고($p = 0.019$), 협착 비율(angiographic stenosis)이 낮았다($p = 0.014$).

조직계측학적 분석을 통한 개통성 평가

1개월 및 6개월 추적군에 대한 각각의 조직학적 평가를 Table 2와 3에 정리하였다.

1개월 추적관찰군에서 원위부에서는 실험군이 대조군에 비하여 신생 내막 면적(neointimal area) 및 면적 협착(area stenosis)이 통계적으로 유의하게 낮았다(각, $p = 0.032$, $p = 0.032$). 근위부 및 중앙부에서는 신생 내막 면적 및 면적 협착은 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 개체별 분석(per individual analysis)에서도 실험군이 대조군에 비해 신생 내막 면적 및 면적 협착이 유의하게 낮았다(각, $p = 0.008$, $p = 0.016$).

6개월 추적관찰군에서는 근위부에서 원위부로 갈수록 실험군인 NiTi-스텐트가 대조군 SMARTCONTROL-스텐트에 비하여 내강 면적은 넓어지고, 신생 내막 면적 및 면적 협착은 상대적으로 더 낮아지는 경향이 보였으며, 모든 단면에서 면적 협착이 유의하게 낮았다(근위부/중앙부/원위부; $p = 0.04$/$p = 0.031$/$p = 0.003$). 또한, 중앙부 및 원위부 단면에서 신생 내막 면적이 실험군에서 유의하게 적었다(각, $p = 0.014$, $p = 0.02$). 개체별 분석에서도 실험군이 대조군에 비하여 내강 면적이 유의하게 넓었으며($p = 0.040$), 내탄력층 면적, 신생 내막 면적 및 면적 협착이 통계적으로 유의하게 낮았다(각, $p = 0.004$, $p = 0.008$, $p = 0.014$).

혈관 손상 지수, 염증 지수 및 피브린 지수 등은 1개월 및 6개월 추적관찰 두 군 모든 분절에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 내피화 지수는 모두 100%로 동일하였다.

안전성 평가

모든 실험 개체는 1개월 및 6개월 추적관찰 기간 중 의미 있는 증상 없이 생존하였다. 스텐트 삽입 후 삽입 부위에 유의한 합병증이 발생한 개체는 없었으며, 폐사하거나 3일 이상 50% 이상의 식욕 절폐와 같은 중대한 유해 반응을 보인 개체는 양 군에서 모두 관찰되지 않았다

고찰

본 연구는 얇고 새로운 구조로 개발한 말초동맥용 개방형 자가팽창성 니티놀 스텐트의 유효성 및 안전성 평가를 목적으로 시행하였으며, 미니피그 장골동맥 모델에서 혈관조영술 및 조직학적 분석을 통하여 기존에 사용하던 자가팽창형 니티놀 스텐트를 동일 개체 내에서 1:1 비교 평가를 시행한 전임상 연구이다.

장골동맥, 대퇴-슬와동맥과 같은 말초동맥 협착 및 폐쇄의 치료에 있어 니티놀 재질의 개방형 자가팽창성 스텐트는 널리 사용되는 기구이다. Sabeti 등(4)의 연구에 의하면 대퇴-슬와동맥 병변에서의 1년, 2년 개통률은 니티놀 스텐트는 75%, 65%인 반면 스테인리스 스틸 스텐트는 54%, 34%로 유의한 차이가 있었다. 니티놀 스텐트 종류에 따른 차이는 없었다. 풍선팽창 스텐트는 원심강직도(radial stiffness)가 더 높고, 더 정확한 위치에 설치가 가능하므로 일반적으로 탄력반동

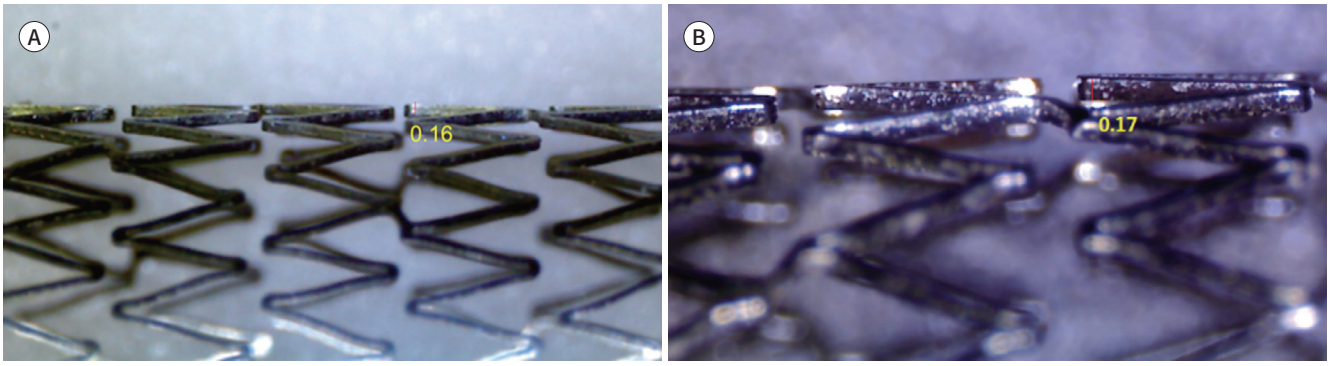
이 예상되는 석회화병변, 편심성 플라크가 총장골동맥이나 외장골동맥의 입구에 위치한 경우 선호되며, 자가팽창성 스텐트는 길이가 긴 병변, 석회화가 심하지 않은 병변 및 혈관 주행이 구불구불한 경우에 선호된다(10). 최근의 연구에 의하면 장골동맥의 폐쇄에 있어 자가팽창성 스텐트와 풍선팽창 스텐트를 비교했을 때 1년 재협착률이 각, 6.1%, 14.9% (p = 0.006), 1년 표적병변 혈관 재개통 자유도율(freedom from target lesion revascularization rate)이 각, 97.2%, 93.6% (p = 0.042)로 자가팽창성 스텐트의 개통률이 더 우월하다고 보고되었다(5).

후기 내강 손실은 1990년대 초에 처음 소개된 이후에, 풍선 혈관 성형술이나 스텐트 삽입술 등을 이용한 혈관 재개통술의 효능을 평가하기 위한 지표로 사용되었다. 특히, 후기 내강 손실의 정도는 임상적 종료점인 표적병변 혈관 재개통률을 예측하는 지표의 하나로 사용된다(11-13). 본 실험에서 혈관조영술상 후기 내강 손실을 살펴보면 1개월 추적군에서는 실험군과 대조군에 의미 있는 차이가 없었으나 6개월 추적군에서는 실험군은 1.14 ± 0.85 mm, 대조군은 2.41 ± 1.22 mm로 유의한 차이가 나타났다(p = 0.019). 새로운 스텐트를 임상적으로 사용했을 경우에 표적병변 혈관 재개통성에 있어 장점으로 작용할 수 있을 것으로 여겨진다.

스텐트 삽입 후 재협착과 폐쇄가 일어나는 원인은 초기에는 혈전성 폐색이 주된 기전이며, 후기에는 신생 내막 증식에 의한 것으로 알려져 있다. 특히, 대퇴동맥의 경우 장골동맥에 비해 스텐트 삽입 시 신생 내막 증식이 더 활발히 발생하기 때문에 재협착률이 높다(14, 15). 본 실험에서는 초기 혈전성 폐색 유무와 후기 신생 내막 증식 정도를 평가하기 위해 1개월군과 6개월군의 추적군으로 나누어 실험을 진행하였는데 두 군에서 모두 혈전성 폐색은 발생하지 않았다. 하지만, 1개월 추적군과 비교하였을 때 6개월 추적군에서 신생 내막 증식 및 면적 협착의 정도가 실험군 및 대조군에서 모두 증가하였다. 이는 말초혈관에 스텐트를 삽입하였을 때 재협착이 생기는 과정을 잘 보여준다. 특히, 본 실험에서는 스텐트 삽입 후 내막 증식에 의한 내강 협착이 잘 생기는 임상 상황을 재현하기 위하여 스텐트-혈관 비율(stent to artery ratio)을 1.4 정도의 중등도로 설정하였기 때문에, 이로 인한 만성적인 외력에 의한 지속적인 내막 증식 자극이 신생 내막 증식에 기여하였을 것으로 판단된다. 개체별 분석에서 1개월 추적군, 6개월 추적군 모두에서 실험군으로 사용된 스텐트에서 대조군으로 사용된 스텐트에 비해 신생 내막 면적이 유의하게 넓게 나타났다. 이는 곧, 새로운 스텐트에서 신생 내막 증식이 더 적게 유발됨을 의미하며 장기적인 개통률에서 유리할 수 있다는 점을 시사한다.

본 실험에 사용된 새로 개발된 스텐트는 대조군으로 사용된 스텐트에 비해 10 μm 얇은(6%) 160 μm의 스트럿으로 제작되었다(Fig. 2). 얇은 스트럿은 스텐트 삽입 후 원활한 혈류 흐름을 유지하는 데 기여할 것으로 여겨지며, 스트럿 간의 간격이 적어 빠른 내피화가 진행될 것으로 생각된다. 스텐트의 구조를 살펴보았 때(Fig. 3) I과 II 부분으로 하나의 패턴을 구성하며, 11의 브릿지로 연결되어 일정 수준 이상의 혈관 내 지지력 및 유연성 확보를 위한 적절한 사이즈의 공극을 갖는다. 또한, 스트럿이 이루는 각도가 작을 경우 셀과 셀이 간섭될 수 있기 때문에 적절한 스트럿의 길이, 폭, 두께를 고려하여 설계되었다. 브릿지 11의 경우 모두 사선 형태의 구조로 설계되었고, 이는 스텐트의 유연성을 높이고, 혈관 내 지지력을 상승시키는 요소로 작용할 것으로 생각된다. 스트럿의 꺾임으로 인한 내경 확보 여부를 확인하기 위해 두 스텐트를 과도하게 구부렸을 때 대조군으로 사

Fig. 2. A gross photograph of the NiTi-stent (A) and SMARTCONTROL stent (B).



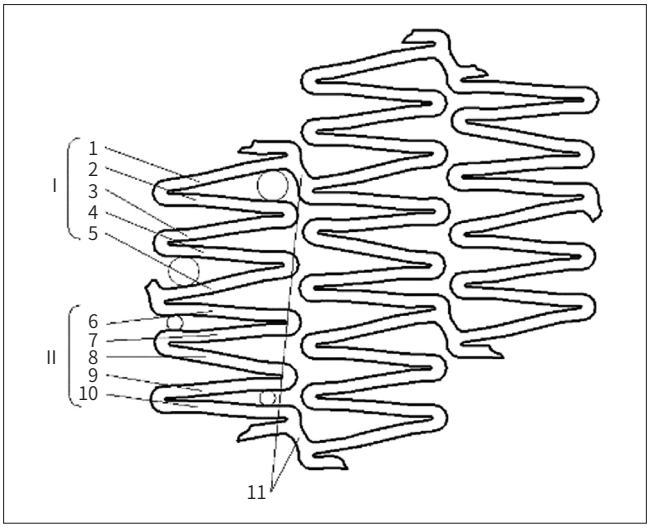


Fig. 3. A schematic diagram of the structure of the NiTi-stent strut-strut interface.

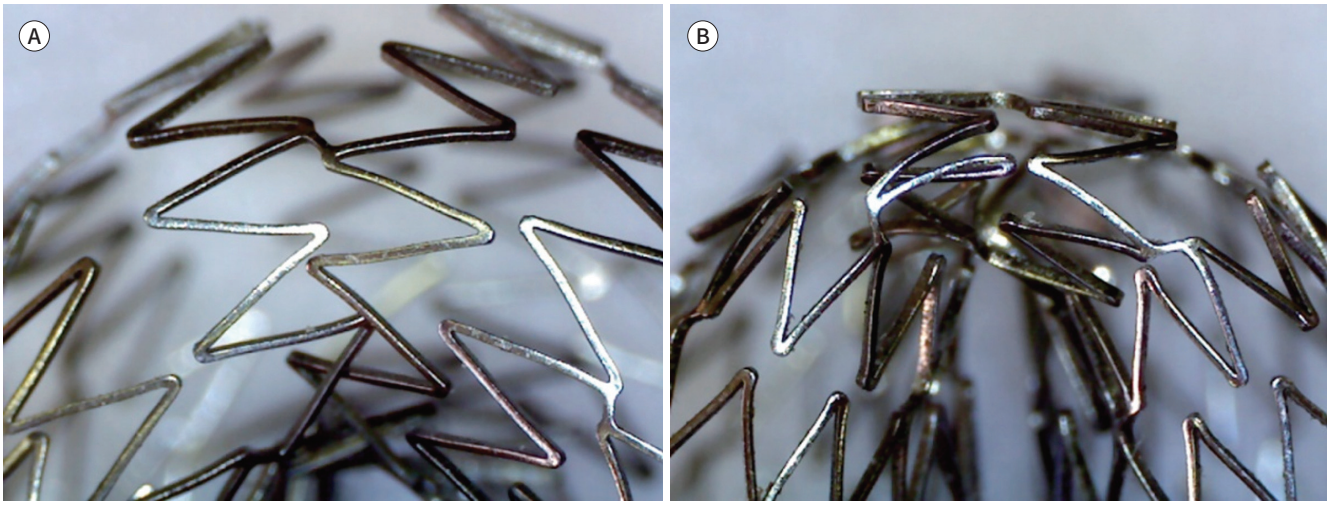
용된 스텐트는 내경이 확보되지 않았으나 새로 개발된 스텐트는 내경이 확보됨을 확인할 수 있었으며(Fig. 4) 이러한 기계적 성질들이 스텐트의 개통성을 좋게 하는데 기여할 것으로 여겨진다.

본 연구의 제한점은 스텐트가 정상 동물에 삽입되었다는 점이다. 대구경 스텐트의 전임상 실험을 위한 혈관 질환 동물 모델은 만들기가 매우 어렵다고 알려져 있다. 따라서 본 실험의 결과를 사람에 바로 적용하기는 어렵다는 단점이 있다. 그러나 미니피그는 성장 속도가 빠르지 않아 혈관 직경의 변화 속도가 제한적이면서도 이물질에 대한 뚜렷한 염증 반응 및 혈관 협착이 유발되는 정도가 사람과 유사하다고 알려져 있다.

또한, 1개월, 6개월에 국한된 추적기간으로 1년 이상의 장기적인 개통률에 대한 평가는 수행할 수 없었다는 점이다. 그러나 돼지 혈관 모델에 대한 기존 문헌들에서 잘 알려진 바와 같이 대사 속도의 차이에 의하여 돼지 모델에서의 1개월 추적 시 조직학적 소견은 사람에서의 6개월 추적관찰 기간에서 보이는 조직학적 반응과 유사하며, 돼지 모델에서 6개월 이상의 조직학적 반응은 사람에서의 1년 이상 추적관찰 기간에서 보이는 조직학적 반응과 유사하다고 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 추적관찰 기간을 1개월 및 6개월로 나누어 설정하였다.

결론적으로 새로운 구조로 개발된 말초동맥용 자가팽창성 개방형 니티놀 스텐트는 기존에 사용

Fig. 4. Photographs of bended NiTi-stent and SMARTCONTROL stent.
When a bending force is applied, the luminal area in the NiTi-stent is maintained at the bending point (A), whereas the SMARTCONTROL-stent shows loss of luminal area at the bending point (B).



되는 스텐트에 비해 6개월 추적군에서 후기 내강 손실의 정도, 신생 내막 증식 및 면적 협착의 정도가 적어 말초동맥 혈관의 치료에 적합할 것으로 판단된다.

Author Contributions

Conceptualization, C.J.W., L.J.H.; data curation, K.M.U., L.J.H.; formal analysis, L.J.H., K.M.U., C.W.S.; funding acquisition, C.J.W.; investigation, K.M.U., L.J.H., C.W.S., H.S.; methodology, K.M.U., L.J.H., H.S.; project administration, L.J.H., C.J.W.; resources, C.J.W.; software, K.M.U.; supervision, C.J.W., Y.C.J.; validation, Y.C.J.; visualization, L.J.H., K.M.U.; writing—original draft, L.J.H., K.M.U.; and writing—review & editing, C.W.S., H.S., Y.C.J., C.J.W.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

Acknowledgments

This work was supported by Korea Health Technology R&D Project (HI18C0493) funded by the Ministry of Health & Welfare.

REFERENCES

1. Becker GJ, Katzen BT, Dake MD. Noncoronary angioplasty. *Radiology* 1989;170:921-940
2. Rees CR, Palmaz JC, Garcia O, Roeren T, Richter GM, Gardiner G Jr, et al. Angioplasty and stenting of completely occluded iliac arteries. *Radiology* 1989;172:953-959
3. Long AL, Page PE, Raynaud AC, Beyssen BM, Fiessinger JN, Ducimetière P, et al. Percutaneous iliac artery stent: angiographic long-term follow-up. *Radiology* 1991;180:771-778
4. Sabeti S, Schillinger M, Amighi J, Sherif C, Mlekusch W, Ahmadi R, et al. Primary patency of femoropopliteal arteries treated with nitinol versus stainless steel self-expanding stents: propensity score-adjusted analysis. *Radiology* 2004;232:516-521
5. Krankenberg H, Zeller T, Ingwersen M, Schmalstieg J, Gissler HM, Nikol S, et al. Self-expanding versus balloon-expandable stents for iliac artery occlusive disease: the randomized ICE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1694-1704
6. Sidawy AN, Perler BA. *Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy (E-Book).* 9th ed. Amsterdam: Elsevier 2019:767-768

7. Zhao HQ, Nikanorov A, Virmani R, Jones R, Pacheco E, Schwartz LB. Late stent expansion and neointimal proliferation of oversized Nitinol stents in peripheral arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:720-726
8. Saguner AM, Traupe T, Räber L, Hess N, Banz Y, Saguner AR, et al. Oversizing and restenosis with self-expanding stents in iliofemoral arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:906-913
9. Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:267-274
10. Grenacher L, Rohde S, Gänger E, Deutsch J, Kauffmann GW, Richter GM. In vitro comparison of self-expanding versus balloon-expandable stents in a human ex vivo model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:249-254
11. Serruys PW, Rutsch W, Heyndrickx GR, Danchin N, Mast EG, Wijns W, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A2-receptor blockade. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane-Antagonism Study (CARPORT). *Circulation* 1991;84:1568-1580
12. Byrne RA, Iijima R, Mehilli J, Pinieck S, Bruskina O, Schömig A, et al. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:291-299
13. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;372:1163-1173
14. Günther RW, Vorwerk D, Bohndorf K, Peters I, El-Din A, Messmer B. Iliac and femoral artery stenoses and occlusions: treatment with intravascular stents. *Radiology* 1989;172:725-730
15. Kichikawa K, Uchida H, Yoshioka T, Maeda M, Nishimine K, Kubota Y, et al. Iliac artery stenosis and occlusion: preliminary results of treatment with Gianturco expandable metallic stents. *Radiology* 1990;177:799-802

대한영상의학회지 2020;81(4):899-911

대한영상의학회지

새로 개발된 말초동맥용 자가팽창성 개방형 니티놀 스텐트의 유효성 및 안전성 평가: 미니피그 전임상실험

김민욱[1] · 이재환[2] · 윤창진[2] · 최원석[2] · 허세범[3] · 정진욱[3]*

목적 얇고 새로운 구조로 개발된 말초동맥용 자가팽창성 개방형 니티놀 스텐트의 유효성 및 안전성을 기존에 사용하는 스텐트와 비교 평가하였다.

대상과 방법 미니피그 14마리를 대상으로 실험군과 대조군 스텐트를 무작위배정 후 각 개체의 장골동맥에 대칭적으로 삽입하여 1개월(n = 5) 및 6개월(n = 9) 추적관찰하였다. 혈관조영술로 혈관 직경, 후기 내강 손실 및 협착 정도를 평가하고 조직계측학적으로 내탄력층 면적, 내강 면적, 신생 내막 면적 및 협착 정도를 분석하였다. 추적기간 중 모든 실험 개체에 대하여 매일 임상적 평가 및 식이 정도를 추적관찰하였다.

결과 모든 개체는 추적관찰 기간 중 생존하였으며 중대한 유해 반응을 보이지 않았다. 혈관조영술상 6개월 추적관찰군에서 실험군의 내강 직경이 유의하게 컸으며(p = 0.014), 후기 내강 손실이 적었고(p = 0.019), 협착 정도가 낮았다(p = 0.014). 조직학적으로 1개월 추적관찰군에서 실험군이 신생 내막 면적 및 면적 협착이 유의하게 낮았다(각, p = 0.008, p = 0.016). 6개월 추적관찰군에서는 실험군이 대조군에 비하여 내강 면적이 유의하게 넓었으며(p = 0.040), 내탄력층 면적, 신생 내막 면적 및 면적 협착이 통계적으로 유의하게 낮았다(각, p = 0.004, p = 0.008, p = 0.014).

결론 새로 개발된 말초혈관용 자가팽창성 개방형 니티놀 스텐트는 기존에 사용하는 스텐트와 비교하여 안전하며 신생 내막 증식의 정도가 적었다.

[1]서울특별시립 보라매병원 영상의학과,
[2]분당서울대학교병원 영상의학과,
[3]서울대학교 의과대학 서울대학교병원 영상의학과

https://doi.org/10.3348/jksr.2020.81.4.899