

“No-Reflex” 현상에 대한 Urokinase 압력주입의 효과

대구 가톨릭 의과대학 성형외과학교실

박 대 환

Massachusetts General Hospital

James.W.May, Jr, M.D.

— Abstract —

The Effect of Pressure Injection of Urokinase to Reverse the “No-Reflex” Phenomenon

Dae-Hwan Park, M.D.

*Department of Plastic and Reconstructive Surgery
Taegu catholic University, College of medicine, Taegu, Korea*

James W.May, Jr, M.D.

Massachusetts General Hospital

Microsurgery has advanced beyond its nascent stages reaching success rates of 90% to 95%. However, this means that even in the best circumstances, 5% to 10% of free flaps and replants fail. Almost all failures are due to vessel thrombosis, resulting in ischemia of the transplanted tissue. Many attempts have been undertaken to treat and reverse its effects. Zdeblick and colleagues noted an improvement in the viability of amputated limbs replanted after an extended period of ischemia following intraarterial infusion of urokinase. Subsequent studies have investigated many modalities of urokinase administration in various animal models by differing ischemic periods. These studies, however, have failed to establish a definitive, generally accepted protocol for administration of urokinase in the salvage of tissue subjected to prolonged ischemia. Our clinical observations suggest that a bolus of urokinase delivered under pressure may increase the thrombolytic effect of the drug, probably by means of increased delivery to microvasculature. We intend to investigate the role of selective pressure perfusion of ischemic flaps as a new means for increasing the effectiveness of urokinase in the treatment of the “no-reflex” phenomenon. A total of 32 male New Zealand rabbits were used and divided into the four groups according to the method of infusion. After 12 hours of ischemia the flaps were injected with Hartmann's

solution or with urokinase and the percent survival of the flap was determined at 7 days following flap reperfusion. As the result, the flap survival rate was highest in the pressure injection of urokinase group.

Key Words : Urokinase, Intraarterial Pressure Injection

I. 서 론

최근 미세수술의 발달로 사지와 손가락의 재접합술에 있어서 90—95% 이상의 성공율^{1,2)}이 있지만 허혈시간이 비교적 긴경우나 유리피판에 있어서도 혈관 접합을 하기전 실온에서 지연되는 경우에는 혈관 접합을 한 경우에도 조직의 재관류가 일어나지 않는 “No-Reflow” 현상³⁾이 생길 수 있다. “No-Reflow”현상의 원인은 잘 밝혀져 있지 않지만 혈관 내피세포의 종창, 간질장 내로 체액의 누출³⁾과 섬유소와 미세혈전^{4,5,6)}의 형성, 혈소판 응집과 섬유소 용해작용의 장애 등을 들 수 있다. 이러한 현상을 회피하기 위한 많은 실험들이 있어 왔는데 특히 혈전용해제를 이용한 실험들이 시도되었다. Zdeblick⁷⁾ 등은 쥐의 절단한 다리를 허혈시킨 후 urokinase의 동맥내 주입을 한 후 다리의 생존율이 개선되었음을 보고하였다. 그후 여러가지 동물모델에서 서로 다른 허혈시간 후 urokinase를 주입하는 연구들^{8,9)}이 있었다. 그러나 이러한 연구에서도 urokinase의 주입에 대한 결정적이고 일반적으로 수용할 수 있는 모델을 설정하지는 못했다. 이에 urokinase를 압력주입 하므로써 미세순환으로 urokinase를 이동시키므로써 약의 효과를 증가시킬 것이라는 가정을 하고 가토의 허혈된 상복부 피판에 urokinase를 압력주입 하므로써 “No-Reflow” 현상의 치료에 있어서 urokinase의

효과를 증가시키는 새로운 방법을 시도하였다.

II. 재료 및 방법

실험동물을 총 32마리의 2.5~3.5kg 백색 가토(New Zealand산)를 암수 구별없이 사용하였다.

실험군은 주입약제와 주입방법에 따라 4군으로 나누고 각군에 8마리씩 배정하고 아무것도 주입하지 않은 군을 대조군으로 하였다(Table 1).

가토를 ketamine(25mg/kg), acepromazine(0.7mg/kg), xylazine(5mg/kg)을 이용하여 마취시킨 후 상복부 피판을 작성할 부위의 털을 삭모한 후 수술대에 고정하였고 수술부위를 소독한 후 모든 조작은 무균조작하에 시행하였다. 3×4cm정도의 상복부 동맥과 정맥에 의해 혈류공급을 받는 상복부 피판(Fig. 1)을 거상시키고 상복부 혈관이 기시하는 양쪽의 대퇴동맥 및 정맥을 박리하고 난 후 상복부 혈관이 기시하는 지점보다 원위부를 결찰하고 상복부 동맥 및 정맥의 기시부보다 근위부를 미세겸자로 차단시킨후 상복부 피판으로 가는 혈류를 완전히 차단하고 다른 모든 연결을 모두 자른후(Fig. 2) 피판을 원래위치로 다시 봉합한다. 피판을 12시간동안 허혈시키는 동안 가토를 깨어 있게 하고 다시 같은 방법으로 마취시킨후 16 gage angiocatheter를 대퇴 동맥의 원위부에 삽입시키고 단단히 봉합한다(Fig. 3). 대퇴 정맥을 겸자를 풀고 urokinase 5000IU/kg 또는 lactated Rin-

Table 1. Experimental group and method of experiment

Group	Method of infusion	No. of cases
experimental groups.		
Group I	Hartmann's solution 5 ml slow infusion pressure	8 cases
Group II	Hartmann's solution 5 ml under pressure	8 cases
Group III	Urokinase solution (5000IU/kg) 5 ml slow infusion	8 cases
Group IV	Urokinase solution (5000IU/kg) 5 ml under pressure infusion	8 cases
Control group.	no infusion	8 cases

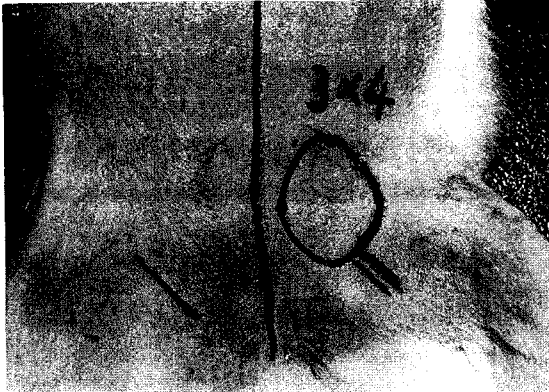


Fig. 1. 3×4cm sized epigastric flap supplied by the epigastric artery and vein was unilaterally designed.

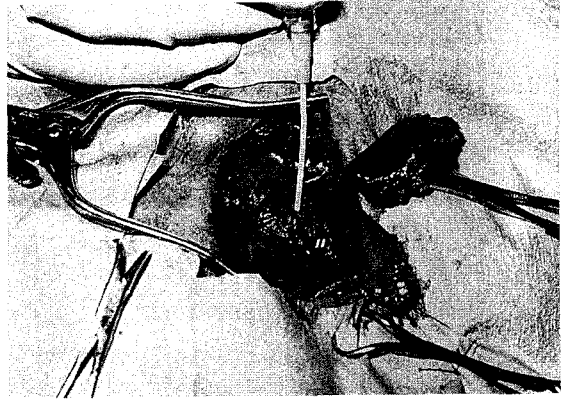


Fig. 3. A angiocatheter was inserted in the distal part of the femoral artery and secured with a suture.

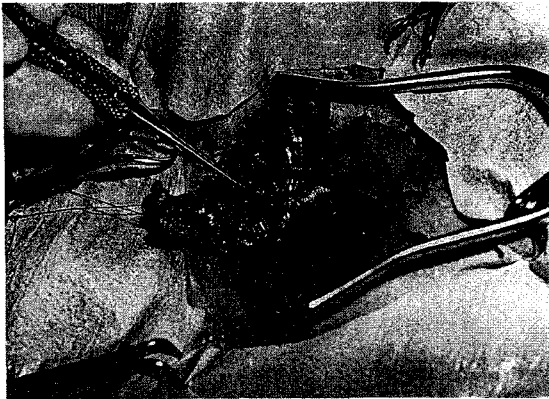


Fig. 2. The femoral vessels on either side of the epigastric bifurcation were dissected and the femoral artery and vein were ligated and transected distal to the origin of the epigastric vessels. The femoral vein and artery were clamped proximal to the origin of the epigastric artery and vein to completely arrest the blood supply to the flap.

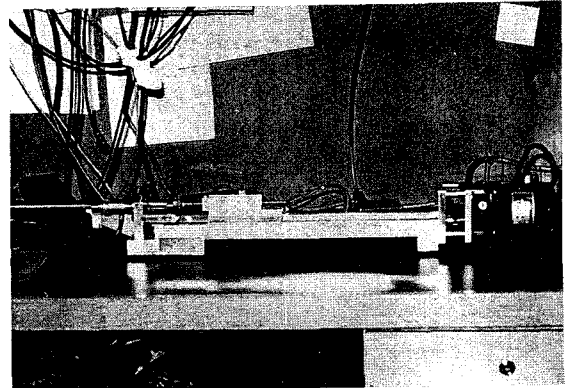


Fig. 4. Tensinometer

ger's 용액 약 5ml를 tensinometer(Fig. 4)를 이용하여 압력주입을 하는 경우 약 80mmHg의 압력으로 일정하게 주입하였고 완속주입을 하는 경우 약 40mmHg의 압력으로 서서히 주입한 후 angiocatheter를 제거하고 대퇴 동맥의 원위부를 결찰하고 마지막으로 대퇴 동맥의 근위부의 검사를 풀어 피판의 재관류 시킨 후 피판을 원위치로 봉합한다. 술후 30분, 3일, 7일에 각각 flap의 상태를 관찰하고 7일째 flap의 생존율은 transparent template를 사용하여 총 피판면적당 괴사된 면적을 polar planometry로 측정하여 서로 비교하여 보았다.

Ⅲ. 결 과

술후 피판생존의 판정은 7일째 총 피판면적당 괴사면적을 백분율로 나타냈었는데 대조군에서는 괴사율이 75%로 약 3/4에서 괴사를 일으켰으며 urokinase를 압력주입한 4군에서 66.4%로 가장 괴사율이 적었으며 urokinase를 완속주입한 3군의 괴사율이 69.1%로서 Hartmann 용액을 주입한 1군과 2군보다 urokinase를 주입한 3군과 4군에서 괴사율이 더 낮았으며 Hartmann 용액을 주입한 군들 중에는 압력주입 한 2군이 77.1%, 완속주입 한 1군이 76.5%로 압력주입 한 군에서 괴사율이 오히려 더 높았다(Table 2), (Fig. 5).

Table 2. Percent flap necrosis in the four groups

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	mean
Group I	100%	76%	92%	67%	100%	86%	0%	91%	76.5%
Group II	85%	20%	100%	100%	84%	92%	36%	100%	77.1%
Group III	86%	100%	0%	86%	28%	57%	100%	96%	69.1%
Group IV	0%	94%	93%	93%	82%	100%	72%	0%	66.6%
CONTROL	92%	100%	0%	89%	48%	86%	91%	94%	75.0%

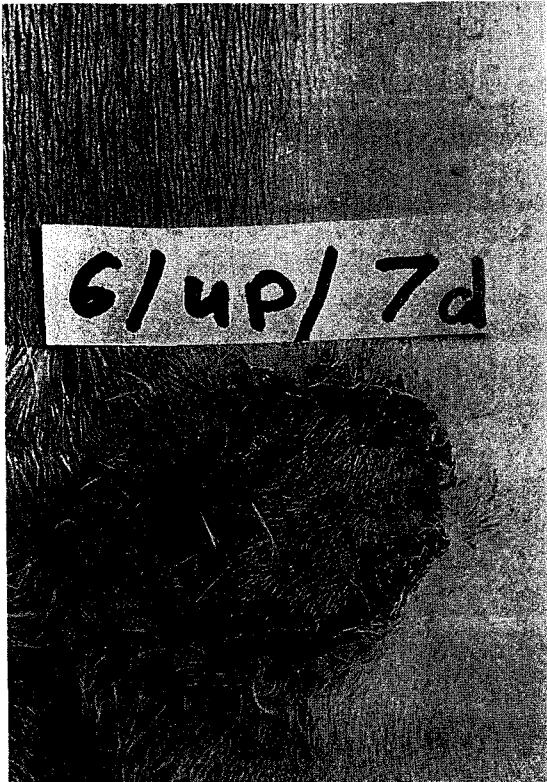


Fig. 5. The percent flap necrosis (86%) at 7 days following flap reperfusion in group I-6.

IV. 고 찰

최근 미세수술의 발달이 급격히 발전되었으나 과도한 허혈시간이 지난후 재접합술을 시행하는 경우에 재관류가 되지않아 피관생존이 실패하는 경우가 있다. 이러한 현상을 “No-Reflow”현상이라고 하는데 이러한 현상은 May³¹ 등에 의해 토끼의 유리 상복부 피관에 있어서 허혈시간이 증가할수록 말초혈류의 폐쇄가 진행되는 양상을 현미경적, 조직학적, 혈관 활영학적으로 증명하였는데

괴사의 비가역적 변화가 오는 정온 허혈시간이 12시간이라고 하였다. 그래서 저자들은 피관을 허혈시킨후 12시간이 경과한후에 urokinase를 주입하여 그결과를 판정하였다.

“No-Reflow”현상의 원인으로는 혈관 내피세포의 종창, 혈관내 체액의 간질강 내로의 누출³, 내피세포하 교원질의 노출, 혈소판 응집, 섬유소 용해작용의 장애, 미세혈전의 형성^{4,5,61} 등이 독립적 또는 서로 연관되어 혈류의 폐쇄를 일으킨다고 알려져 있다.

섬유소 용해체계를 증가시키는 많은 방법들이 소개되었는데 그중에서 urokinase에 대한 실험은 Zdeblick⁷¹ 등이 쥐의 절단된 다리를 허혈시킨후 urokinase를 동맥내 주입을 한후 다리의 생존율이 개선되었음을 보고하였다.

그후 여러가지 동물모델에서 서로 다른 허혈시간후 urkinase를 주입하는 연구들이 있었지만 아직 urokinases의 주입방법, 용량등에 대한 결정적이고 일반적으로 수용할 수 있는 모델을 설정하지는 못했다. 저자들은 urokinase를 주입하는 방법에 있어서 urokinase를 압력주입한 실험군에서 가장 좋은 결과를 얻었는데 Hartmann 용액을 주입한 실험군 중에서 완속주입 한 군보다 압력주입 한 군에서 파관괴사율이 더 높았다. 이와는 반대로 Puckett⁹¹ 등에 의하면 쥐의 허혈된 상복부 피관에 완속 또는 고속 압력주입한 실험에서 압력주입에 의한 종창 또는 기계적 확장 자체는 별로 유용하지 않으며 오히려 수액 주입자체가 조직손상을 일으킨다고 하였다. 저자들은 혈관 조직을 손상시키지 않는 적당한 압력으로 주입한다면 피관의 생존율을 높일 수 있다고 가정하고 토끼의 확장 동맥압인 40mmHg보다 2배높은 80mmHg의 압으로 주입하여 미세순환내로 urokinase의 이동을 증가시키므로써 약의 효과를 증가시킨 것으로 사료된다.

urokinase를 주입시 보다 효과적으로 하기 위해서는 catheter를 삽입하는 지점이 상복부 혈관의 기시점과 가능한 멀리 위치하게 하고 catheter를 혈관에 단단히 봉합하므로써 catheter로부터 urokinase가 유출되지 않게 하고 압력주입할때 혈관의 내벽을 손상시키거나 술중 결찰한 곳이 터지지 않도록 주의하면 urokinase의 효과를 높일 수 있을 것으로 사료된다. urokinase의 주입용량은 Zdeblick²¹ 등은 쥐의 허혈후 사지 재접합의 실험에 25000IU/ml의 urokinase를 20분이상 서서히 주입하여 좋은 결과를 얻었다. 저자들은 urokinase 5000IU/kg를 5ml의 Hartmann 용액에 혼합하여 tensinometer를 이용하여 40mmHg 또는 80mmHg의 압력으로 일정하게 주입하였다. 7일째 피판 괴사율은 1군에서 76.5%, 2군에서 77.1%, 3군에서 69.1%, 4군에서 66.6%, 대조군에서 75.0%으로 urokinase를 압력주입한 4군에서 괴사율이 가장 낮았고 Hartmann 용액을 주입한 1군과 2군보다 urokinase를 주입한 3군과 4군에서 7일째 피판 괴사율이 더 낮았으며 Hartmann 용액을 주입한 1군과 2군중에서 압력주입한 2군에서 7일째 피판괴사율이 더 높았다. 이는 urokinase의 동맥내 주입이 "No-Reflex"현상을 회복시키는데 효과적이며 urokinase를 압력주입 하여 미세순환 내로 urokinase의 이동을 증가시키므로 약의 효과를 증가시킨 것으로 사료되며 또한 압력주입으로 인한 물리적 제거효과를 있을 것으로 사료되나 Hartmann 용액만 투입한 군에서는 압력주입이 오히려 더 나쁜 결과를 가져왔고 urokinase를 투여한 군에서도 압력주입과 완속주입의 차이가 별로 없는 것으로 보아 압력에 의한 것보다 urokinase 자체에 의한 효과가 더 높았던 것으로 사료되었다

V. 결 론

저자들은 New zealand산 32마리의 가토의 허혈

상복부 피판에 urokinase와 lactated Ringer's 용액을 압력주입과 완속주입 하여 실험군을 4군으로 나누고 아무것도 주입하지 않은 군을 대조군으로 하여 피판의 생존율을 조사한 결과 urokinase를 압력주입한 군에서 유의적으로 생존율이 가장 높았다.

REFERENCES

- 1) Shaw SS, Convers JM : A survey of 2,680 free flaps : Survival, donor site, and application among experienced microvascular surgeons. *plast Surg Forum* 4 : 93, 1981.
- 2) Zdeblick TA, Shaffer JW, Field GA : An ischemia-induced model of revascularization failure of replanted limbs. *J Hand Surg* 10 : 125, 1985
- 3) May JW, Chait LA, O'Brien BM, Hurler JV : The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast Reconstr Surg* 61 : 256, 1978
- 4) Marzella L, Jesudass RR, Hanson PN : Functional and structural evaluation of the vasculature of skin flaps after ischemia and reperfusion. *Plast Reconstr Surg* 81 : 742-750, 1988
- 5) Eriksson E, Replogle RL, Glagov S : Reperfusion of skeletal muscle after warm ischemia. *Ann Plast Surg* 18 : 224, 1969
- 6) Faber JL : Biology of disease : Membrane injury and calcium homeostasis in the pathogenesis of coagulative necrosis. *Lab invest* 47 : 114, 1982
- 7) Zdeblick TA, Shaffer JW, Field GA : The use of urokinase in ischemic replanted extremities in rats. *J Bone Joint Surg* 69A : 442, 1987
- 8) Jelalian C, Mehrhof A, Cohen IK, Richardson J, Merritt WH : Streptokinase in the treatment of acute arterial occlusion of the hand. *J Hand Surg*, 10 : 534, 1985
- 9) Puckett CL, Misholy H, Reinisch JF : The effect of streptokinase on ischemic flap. *J Hand Surg*, 8 : 101, 1983