

저온열처리한 개의 대퇴 혈관의 변화에 대한 실험적 연구

고신대학교 의학부 정형외과학교실

김재도 · 홍영기 · 서정환

— Abstract —

An Experimental Study on the Changes in the Pasteurized Femoral Vessels of the Dogs

Jae-Do Kim, M.D., Young-Gi Hong, M.D., Jeong-Hwan Seo, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Kosin University, College of Medicine, Pusan, Korea

The pasteurization of bone tumor shows necrosis of tumor tissue and it is used widely as one of the options of limb salvage operation. However malignant tumors of the extremities commonly involve major neurovascular structures and pasteurization of this structure will make limb salvage operation much easier and safer than autogenous vein graft or artificial vessel graft. So the purpose of this study is to evaluate that the pasteurization can be applied in the limb salvage surgery of malignant tumor involving major vessels by means of studying the patency of pasteurized femoral vessels of the dogs.

The right femoral arteries of 5 to 7 mm in diameters and veins of 7 to 10 mm in diameters of five dogs were pasteurized with sterile 60°C saline for 30 minutes. Contralateral femoral vessels were evaluated for the control study. After one month, the changes in the pasteurized femoral vessels were evaluated by physical examinations, femoral angiography, gross findings, and pathologic findings on the each side.

One month after pasteurization, the pulse of the femoral and popliteal arteries was palpated with normal tone on the each side of the all five experimental animals, and there was no gross swelling or necrotic changes in the legs. Femoral angiography showed a good patency of femoral and popliteal arteries. On the gross examinations at time of sampling of the specimen for the pathologic examinations, there was a good patency of femoral artery and vein, and mild fibrous adhesion was noted

* 통신저자 : 김 재 도
602-030 부산광역시 서구 암남동 34
고신대학교 의학부 정형외과학교실

* 본 논문은 1993년도 고신대학교 의학부 기초·임상 공동 연구 지원비로 작성되었음.

around the pasteurized femoral vessels. On the pathologic examinations, the more fibrotic adhesion and neocapillarization were noted in the outer layer of adventitia of the pasteurized femoral arteries and veins than the control sides. The vascular lumina were also patent in all cases.

With these results, we suggest that the malignant tumor of the extremity involving major vessels is possibly treated by the limb salvage operation using the pasteurization of the involved vessels.

Key Words : Femoral vessels, Pasteurization

서 론

악성 종양에 대한 사지 구제술의 방법중 여러 저

자들이 종양이 침범한 골에 저온열처리요법을 시행하여 종양조직의 괴사를 보고한 바 있고, 최근에는 신경조직을 절제하지 않고 저온열처리하여 신경조직을 보존하는 사지보존술도 시도되고 있다⁴⁾. 그런데

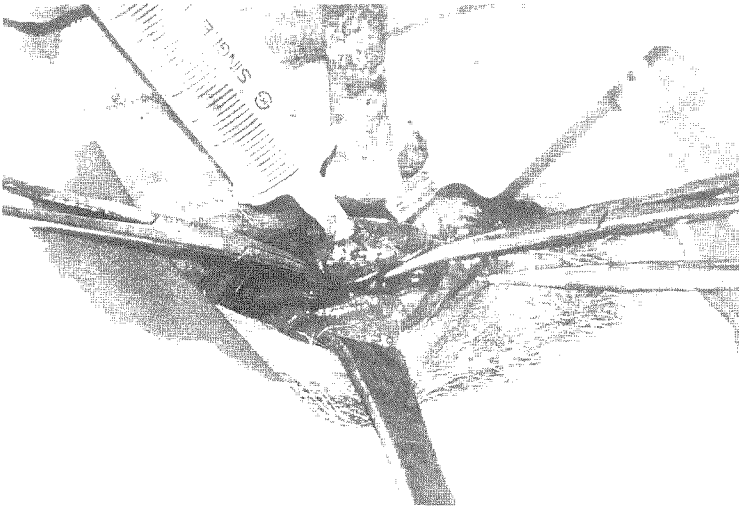


Fig. 1. Pasteurization of the femoral artery of a dog with 60°C saline.



Fig. 2. The femoral angiogram taken immediately before to pasteurization shows normal visualization of the femoral artery.

중양이 중요 혈관을 침범한 경우에는 현재까지는 자가정맥 이식술이나 인조혈관 이식술로 사지보존술을

시행해오고 있으나 저자들은 저온열처리요법을 혈관에 시행한 후 그 영향을 조사하여 신경조직과 같이 사지보존술의 한 방법으로 이용할 수 있는지를 알아보고자 한다.

실험 대상 및 방법

실험에 사용된 5마리의 개의 체중은 15-22kg(평균 18.7kg)였다. 정맥내 ketamine으로 마취 유도후 기도 삽관하에 halothane을 이용한 전신 마취를 시행하고, 10% povidone iodine 및 75% ethanol 용액으로 피부 소독후 우측 서혜부의 전내측부에서 대퇴동맥을 촉지하여 서혜부 인대를 중심으로 약 6 cm의 종적 혹은 횡적 절개를 시행하였다. 대퇴동맥 및 정맥을 대퇴 신경 및 주위의 연부 조직과 잘 분리한 뒤, 이를 2 cm 씩 polyethylene vinyl로 완전히 감싸고, digital thermometer를 이용하여 멸균된 생리 식염수를 60℃로 일정하게 유지되도록 가열하여 한 쪽의 개구부를 통하여 지속적 관류 방식으로 계속 주입하면서 다른 쪽의 개구부로 배출시켜 약 30분간 대퇴동맥 및 정맥을 각각 저온열처리하였다(Fig. 1). 창상은 비흡수성 봉합사로 봉합하였으며, 수술 직후 생리 식염수액 1 liter 및 2세대 cephalosporin 750 mg을 정주하였으며 매일 경구용 1세대 cephalosporin 1500mg을 실험 1주일후까지 투여하였다. 반대측의 대퇴 혈관을 대조군으로 하였다.

실험 1개월 후에 모든 실험 동물에 대해 이학적



Fig. 3. The femoral angiogram taken 1 month after pasteurization shows normal visualization of the femoral artery without formation of pseudoaneurysm or stenosis.

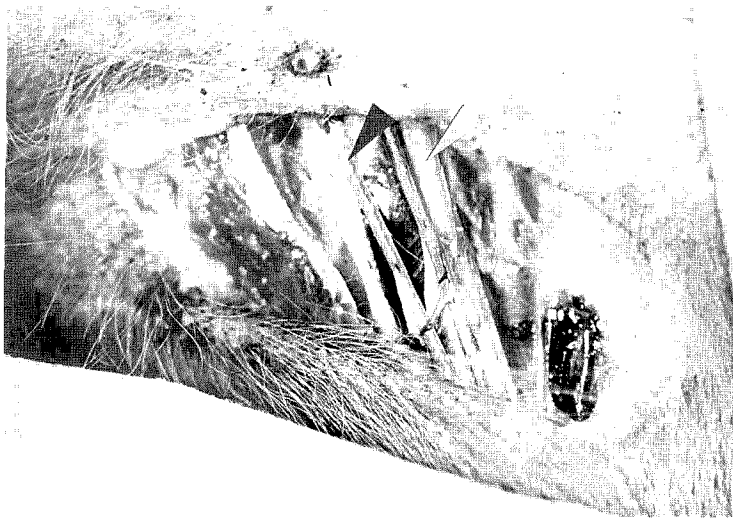


Fig. 4. Gross findings of femoral vessels 1 month after pasteurization. The femoral artery and vein preserve their patencies (white arrow: femoral artery, black arrow: femoral vein).

검사 및 대퇴 동맥조영술을 시행한 뒤, 동일 부위를 재절개하여 육안 소견을 관찰하고, 실험 부위를 중심으로 약 4cm의 양측 대퇴 동맥 및 정맥을 채취하여 광학 현미경 검사를 위하여 formalin 액에 고정 한 뒤, 병리학적 소견을 관찰하였다.

결 과

실험에 사용된 개의 대퇴 동맥의 직경은 5-7mm (평균 5.8mm), 대퇴 정맥은 7-10mm (평균 8.5mm) 였다. 실험 및 마취로 인한 주요 합병증은 관찰되지 않았다.

실험 1개월 후의 이학적 검사상 모든 실험 동물에서 양측 대퇴 및 슬와 동맥의 박동이 정상적으로 촉진되었으며, 대퇴 동맥 폐쇄에 따른 하지의 육안적 부종이나 괴사 소견은 관찰되지 않았다. 대퇴 동맥 조영술에서는 모든 실험 동물에서 양측 대퇴 및 슬와 동맥의 개존성을 확인할 수 있었다(Fig. 2, 3).

가검물 채취시에 육안적으로 대퇴 동맥 및 정맥의 개존성을 확인할 수 있었고, 저온열처리를 시행한 혈관 주위에 경도의 섬유성 유착이 관찰되었다(Fig. 4).

병리학적 소견상 전 레에서 개존성을 확인할 수 있었고, 대조군과 비교했을때 H-E stain상 혈관 내

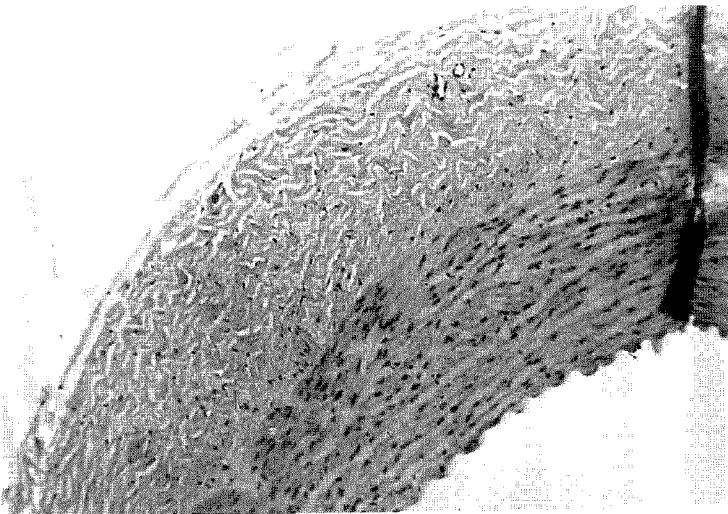


Fig. 5. The femoral artery of control group shows normal microscopic findings(x200, H-E stain).

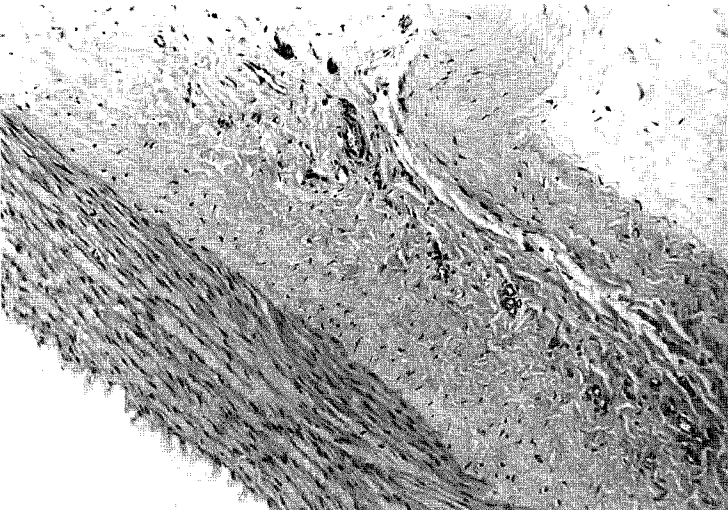


Fig. 6. The pasteurized femoral artery shows patent vascular lumen and no changes in the intima & media, but a fibrotic adhesion & neocapillarization in the outer layer of adventitia(x 200, H-E stain).

막과 중막의 두께는 일정하였으나, 혈관 외막의 바깥층의 섬유성 유착 및 신생혈관의 재생 소견이 실험 동물 전례에서 뚜렷이 관찰되었다(Fig. 5-8). 내막하 섬유화 소견은 보이지 않았으나, 일부에서 혈관 내피 세포의 탈락이 부분적으로 관찰되었다. 혈관의 탄력 섬유를 관찰하기 위한 van Gieson elastic stain에서는 내외 탄력 섬유막은 정상적으로 보존되어 있었다(Fig. 9, 10). Masson-Trichrome stain에서는 동맥 및 정맥의 외막에서 교원 섬유증의 증식이 관찰되었다(Fig. 11, 12).

고 찰

저온열처리법(pasteurization)은 1880년대 후반 Pasteur가 포도주의 오염을 방지하기 위하여 처음 사용한 이후 우유의 멸균 및 백신의 제조에 널리 이용되게 되었는데, 현재에는 62℃의 온도에서 30분간 가열한 후 급속 냉각시키는 방법이 널리 이용되고 있다³⁾.

1977년 Gerweck는 Chinese Hamster의 난소 세포에 41℃-44℃의 온도로 온열요법을 시행하여 세포가 사멸되었다고 보고하였으며, Dewey 등

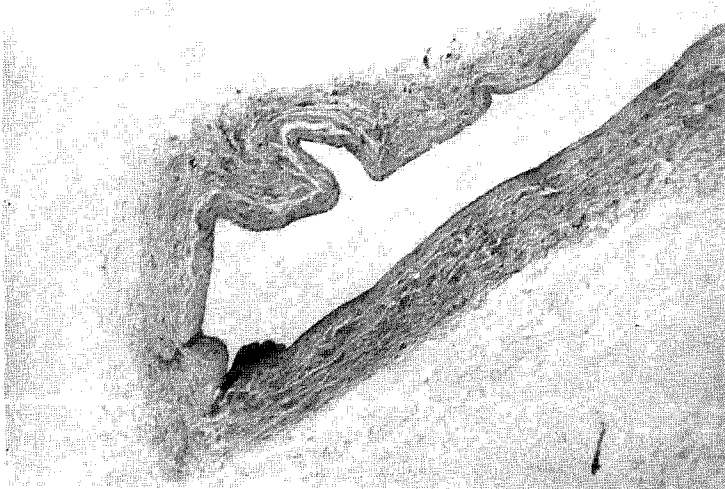


Fig. 7. The femoral vein of control side shows normal microscopic findings (x40, H-E stain).

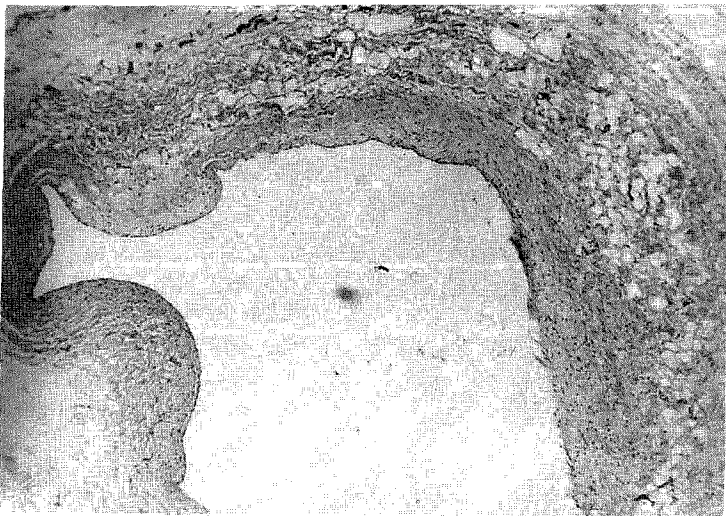


Fig. 8. The pasteurized femoral vein shows patent vascular lumen and no changes in the intima & media, but a fibrosis & neocapillarization in the outer layer of adventitia(x100, H-E stain).

(1977)은 중앙 조직에 온열요법과 방사선 치료를 병행하여 중앙 세포의 괴사를 증명한 바 있다²⁾.

이러한 저온열처리를 주요 혈관의 보존을 통한 사지구제술에 적용하기 위한 실험적 연구로 Kuroda 등은 개의 대퇴 동맥 및 정맥을 58℃의 온도로 15분간 저온열처리한 뒤 혈관의 변화를 관찰하였는데, 혈관조영술을 통하여 가성 동맥류 혹은 혈관의 협착 등과 같은 이상 소견없이 100%의 개통율을 확인하였다고 보고하였다⁴⁾. 이와 유사하게 Manabe는 가토의 장골을 58℃에서 30분간 저온열처리한 뒤 자가 이식을 시행하여 골재생 능력을 분석하였던 바, 저온열처리한 자가 이식골의 구조가 보존되었으며,

신선 자가 이식골에서와 유사한 이식골 치유 과정을 관찰하였음을 보고하였다⁴⁾.

일반적으로 세포는 58℃-62℃에서 단백질의 영구 변성이 초래되고³⁾ 일반조직세포보다 생존력이 훨씬 뒤떨어지는 중앙세포는 60℃ 근처에서도 완전 괴사가 일어난다고 한다⁷⁾. 이러한 사실을 바탕으로 저자들은 본 실험에서 60℃의 온도에서 가열 시간을 30분으로 설정하여 대퇴 혈관을 저온열처리하였던 바, 1개월 후에 혈관의 개존성을 확인할 수 있었으며, 병리학적 소견상 동맥 및 정맥 외막의 섬유화 및 신생혈관의 재생 소견 이외의 이상 소견은 관찰할 수 없었다. 또한 본 실험에서는 가열 온도를 60℃로 하

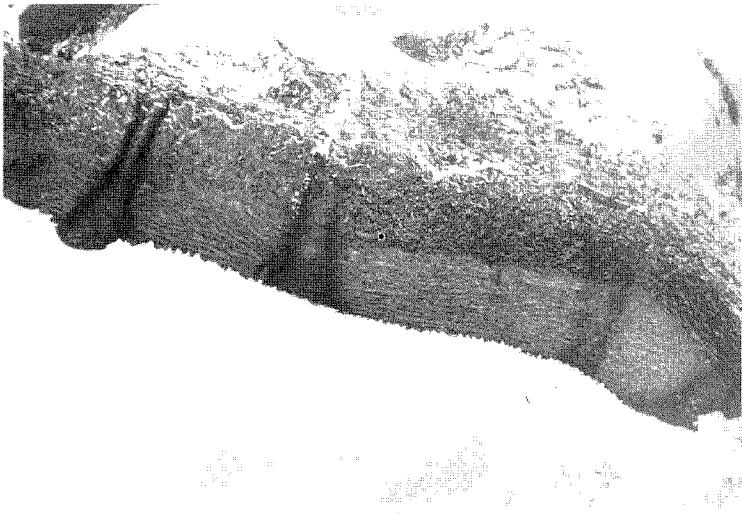


Fig. 9. The pasteurized femoral artery shows an intact integrity of internal and external elastic membranes(x100, van Gieson elastic stain).

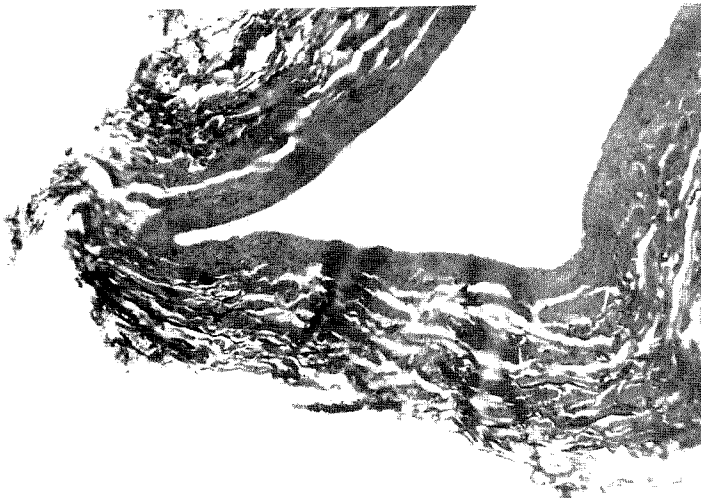


Fig. 10. The pasteurized femoral vein shows an intact integrity of internal and external elastic membranes, but there was a denuded portion of the endothelial cells(x100, van Gieson elastic stain).

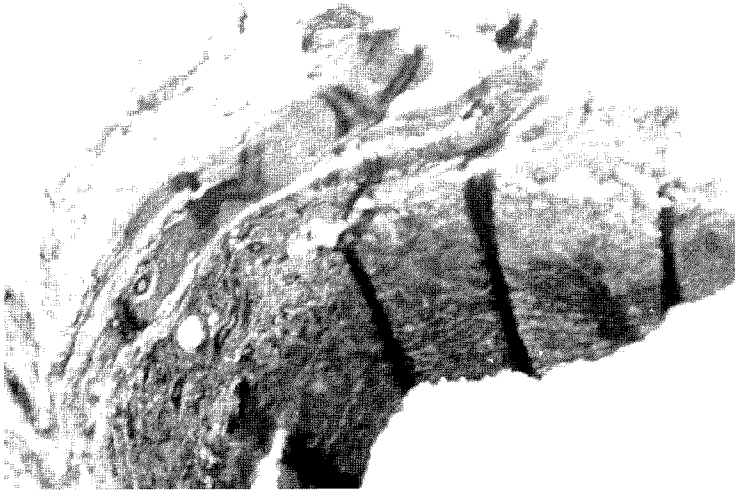


Fig. 11. The pasteurized femoral artery shows proliferation of collagen fibers in the adventitia(x100, Masson-Trichrome stain).

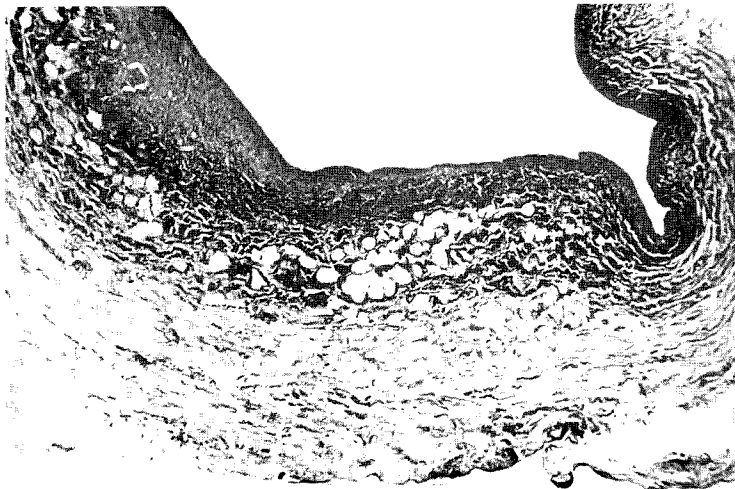


Fig. 12. The pasteurized femoral vein shows proliferation of collagen fibers in the adventitia (x100, Masson-Trichrome stain).

고 가열 시간은 15분에서 30분으로 늘려 가열 시간의 변화에 따른 혈관의 개존성을 다른 저자들의 실험 결과와 비교하여 보았으나 가열 시간 30분까지는 별 차이가 없었으며, 앞으로 가열 시간과 혈관의 크기의 변화에 따른 혈관의 개존성에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

결 론

5마리의 개의 대퇴 동맥 및 정맥을 60℃의 온도로 가열된 생리 식염수로 저온열처리를 시행하고, 1개월 후에 혈관의 변화를 관찰하여 대퇴 동맥조영술상

모든 실험 동물에서 대퇴 및 슬와 동맥의 개존성을 확인할 수 있었고, 병리학적 검사상 전 레에서 개존성을 확인할 수 있었다. 그러므로 주요 혈관을 침범한 사지의 악성 종양에 있어 종양의 광범위 절제술과 함께 침범된 주요 혈관을 저온열처리함으로써 사지를 보존할 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 혈관의 기능적 검사와 보다 장기간의 추시 관찰이 이루어진다면 저온열처리에 대한 더욱 많은 이해가 가능할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) **Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, Gerweck LE** : Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. *Radiology*, 123:463-474, 1977.
- 2) **Gerweck LE** : Modification of cell lethality at elevated temperatures. The pH effect. *Radiat Res*, 70:224-235, 1977.
- 3) **Joklik WK, Willett HP, Amos DB** : Zinsser Microbiology. 18th Ed, Connecticut, Appleton-Century-Crofts, 1984.
- 4) **Kuroda H, et al.** : Application of pasteurization to treatment for soft tissue sarcoma close to main vessels or nerves. *J Jpn Orthop Assoc*, 67-6:1042, 1993.
- 5) **Manabe J** : Experimental studies on pasteurized autogeneous bone graft. *J Jpn Orthop Assoc*, 67:255-266, 1993.
- 6) **Song CW** : Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: A review. *Cancer Res (Suppl)*, 44:4721s-4730s, 1984.
- 7) **大浦好一郎** : Osteoconduction of heated bone graft. *J Jpn Orthop Assoc*, 64-8: S1141, 1990.