

이온도입과 음파영동이 Dexamethasone의 경피침투에 미치는 영향

대구대학교 재활과학대학원 물리치료전공
전 경 희

대구대학교 물리치료과
박 래 준

대구대학교 재활과학대학 물리치료전공
권 원 안

A Study on Effects of Iontophoresis and Phonophoresis on Transdermal Transport of Dexamethasone

Jun, Kyoung-Hee, M.S

Department of physical therapy graduate School of Rehabilitation science Taegu University

Park, Rae-Joon, P.T., Ph.D.

Department of physical therapy college of Rehabilitation science Taegu University

Kwon, Won-an, M.S

Department of physical therapy graduate School of Rehabilitation science Taegu University

< Abstract >

This study was investigated the effects of a direct current and ultrasound on transdermal transport of dexamethasone into the rabbits which had contusion in the thigh.

Each group was treated under the following conditions.

1. EXP group I : 10% dexamethasone ointment and ultrasound
2. EXP group II : 1% aqueous solution of dexamethasone and iontophoresis
3. EXP group III : the application of 10% dexamethasone ointment
4. Control group : No treatment

The degree of anti-inflammation was evaluated by the naked eye, the change in girth of thigh, and a light microscope.

The results were as follows.

1. By the naked eye, an inflammation sign was seen in all groups and especially, symptoms of redness, heat, swelling were prominent in EXP group I .
2. In comparison in the change of girth of thigh, only EXP group II showed no significant change. Therefore, it meant that there was effective anti-inflammatory reaction in EXP group III .
3. The infiltration of inflammation cells, the degree of swelling, and the degree of crosslinking of connective

tissues were evaluated with a light microscope. As a result, EXP group II showed the most effective anti-inflammatory reaction. And, in order of EXP group III, control group, the effect of anti-inflammation reaction was decreased.

4. EXP group I showed more intensive inflammation than control group.

I. 서론

기계적 요인으로 인한 조직내의 급성 염증은 주로 2일 정도 사이에 병태가 완성되는 반응으로 조직 내에서는 발적, 발열, 종창, 동통 등의 증상이 나타나고, 혈류 및 혈관 크기의 변화, 혈관의 투과성의 변화, 세포 구성 성분의 변화 등이 일어나고, 탐식 작용과 효소 방출 등의 여러 가지 생리적 증상이 나타난다. 조직내의 급성 염증 시에는 특히 호중구의 출현이 특징적이며 급성 염증의 말기에는 대식 세포가 출현해 죽은 호중구를 탐식하고, 림프구와 형질 세포 등이 출현하게 된다(Michloritz, 1995).

합성 스테로이드 제제를 조직 내에 투여하면 호중구와 단핵구와 같은 식세포가 염증 부위로 이동하는 것을 억제하고, 결과적으로 호중구의 염증부위 모세 혈관 내피 세포에 대한 부착 특성을 합성스테로이드제제가 억제하는 작용을 한다. 세포막 손상 시 세포막의 인지질로부터 phospholipase A2의 작용으로 arachidonic acid를 유리시키는데 dexamethasone과 같은 당질 코르티코이드는 phospholipase A2의 작용을 저지하므로 phospholipid에서 arachidonic acid(AA)가 분리되는 것을 막는다. 이것은 세포막 손상시 인지질에서 분리된 AA가 거치는 cyclooxygenase 경로와 lipoxygenase 경로 모두를 차단함으로써, prostaglandin endoperoxides와 PGH2 관련 화합물과 leukotrienes 관련 물질의 형성을 감소시킴으로 화학 주성에 의한 염증 반응을 저지시키게 된다(Goodman, 1990 : Michloritz, 1995).

조직내의 염증시 이러한 약리 작용을 기반으로 하는 외용 도포제의 사용은 경구제 주사제와는 달리, 국소적·비외상적·무통적이라는 점과, 침전자 및 용액의 피하 주사 등으로 인한 조직의 손상과 감염 등의 합병증을 예방할 수가 있어 임상적으로 다양하게 적용되고 있다(유창현 등, 1992; 이승현 등, 1996; 최후균 등, 1999)

이러한 항염제를 더욱 더 효과적으로 국소 부위에 투여하기 위한 물리치료적 도구로써 직류 전류, 초음파를 이용한 약물 투여 방법들이 있다.

직류 전류를 사용한 이온도입법(iontophoresis)은 약물 이온을 피부 또는 점막을 이용해 신체 안으로 침투시키는 치료 방법으로 이온들이 기전력(electromotive force)의 영향하에 반대로 전하된 전극을 향해 이동한다는 사실에 기초를 두고 있고, 초음파를 이용한 음파 영동법(phonophoresis)은 초음파의 요동에 의해 약물을 피부부를 통해 연부 조직 속으로 이동시키는 방법으로 임상적으로 사용되고 있다(이재형, 1995).

유창현 등(1990)은 dexamethasone sodium phosphate를 이용해 근골격계의 염증에 이온 도입한 결과 치료 대상 환자 95%에서 좋은 치료 효과를 확인·보고했으며, 황경상 등(1992)은 요통과 경부통 환자에게 수용성 코르티코이드인 dexamethasone sodium phosphate를 이용해 이온 도입한 결과 요통이나 경부통을 호소하는 환자의 좋은 치료방법으로 사용될 수 있으며, 근경축과 같이 뚜렷한 근골격계의 염증시 발병 초기에 치료한다면 더 좋은 치료 효과를 얻을 수 있다고 보고하였다.

Wider 등(1992)은 2%의 acetic acid를 이용해 화골성 근염에 이온도입을 시도한 결과 골화된 덩어리의 크기가 98.9% 감소했고, 완전한 관절 가동 범위가 회복되었으며 통증이 사라졌다고 보고하였으며, 최근 Chang(1998) 등은 hydroxypropyl- β -cyclodextrin(HP- β -CyD)에 hydrocortisone를 녹여 약물을 투여한 경우 보다, HP- β -CyD에 녹인 약물을 이온도입으로 투여한 경우가 더욱 높은 경피 흡수를 보였다고 보고했다.

초음파를 통한 약물의 경피 흡수는, 초음파의 열효과에 의한 투과성 증진과 공동(cavitation)으로 인해 형성된 수용액 통로 및 음향의 흐름과 같은 기계적 효과로 확산 속도가 증가함에 따라 약물의 흡수 속도가 증가한다(이재형, 1995).

초음파의 약물 투여 효과를 비교한 연구에서, 1960년 대 Griffin 등은 돼지의 피부에 hydrocortisone을 함유한 연고를 마취된 수컷돼지의 부척추부 근육속으로 초음파를 이용해 전달한 결과 근육속으로 hydrocortisone이 운반되었으며, 그 후 그들은 hydrocortisone이 신경 구조로도 운반된다고 밝혔다(이재형, 1995).

Davick 등(1988)은 15마리의 잠종개를 이용한 hydrocortisone의 음파영동 결과, 약물 단독 투여군보다 초음파를 적용한 군에서 더 많은 약물이 상피 조직으로 침투되었다고 보고하였다.

지금까지 많은 연구와 문헌들에서 약물의 경피 흡수를 촉진시키는 방법으로써 직류 전류와 초음파 사용의 효과를 언급하고 있으나, 생체 조직내의 병변시에 직류 전류와 초음파를 통한 약물의 투여를 비교해 치료에 응용한 경우는 거의 없다. 이에 생체 조직내에 인위적인 좌상을 유발시켜 급성 염증을 일으킨 후, 약물을 직류 전류와 초음파로 경피를 통해 침투시킨 후의 두가지 방법과, 약물 단독 그리고 비교군을 설정해 조직내의 급성 염증의 억제 정도를 각 군별로 비교하기위해 본 연구를 실시하였다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상

본 실험은 생후 3개월된 2.5 ~ 3.0kg의 자성 가토 16마리를 사용 하였다. 실험 동물을 동일 조건 하에 사육 관리하였고 같은 고품 사료를 이용하여 사육하였다.

2. 연구 설계

실험군 I (n=4, 음파영동군), 실험군 II (n=4, 이온도입군), 실험군 III (n=4, 약물도포군), 대조군(n=4)으로 구분하였다.

총 실험 시간은 48시간이며, 좌상 후 각각 12시간, 36시간 후에 조건을 적용하였다.

실험군 I 은 dexamethasone 10% 연고와 지속 초음파(1.0MHz, 1.0W/cm²)를 7분간 적용하고, 실험군 II 는 dexamethasone 1% 수용액과 직류 전류(1.0mA/cm², (-)극)를 10분간 적용 하였다. 실험군 III 은 dexamethasone 10% 연고를 10분간 적용했으며, 대조군은 실험 종료시까지 그대로 방치했다.

3. 연구 도구

초음파는 Enraf-Nonius B.V사의 Enraf Nonius 390-1을 사용하였고, 이온도입 기는 Motion control Inc.사의 Phoresor를 사용하였다.

4. 연구 절차

1) 실험전 처치

토끼를 틀에 고정시킨 후 토끼의 후지골 대퇴 부위를 삭모하고, 2%의 염산 리도카인을 사용해 국소 마취 시켰다. 그 후, 창상의 방지를 위해 소독된 면천으로 감싸고 1Kg의 원형추를 이용해 75cm높이에서 후지골 대퇴부의 연부조직 부위에 추를 떨어뜨려 압좌 손상을 가하였다.

2) 실험 방법

실험군 I 은 좌상 12시간 후 초음파와 dexamethasone 10%연고를 이용해 1MHz, 1W/cm² 조건으로 7분간 음파 영동시키고, 36시간 후 같은 조건으로 음파 영동시킨 후, 48시간 후 대퇴부의 표피 조직을 절취했다.

실험군 II 는 좌상 12시간 후 이온 도입기를 이용해 1.0mA/cm²의 강도로 음극을 활성 전극으로 사용하고 dexamethasone 1% 수용액을 이용해 좌상 부위에 이온도입 시키고, 36시간 후 같은 조건으로 이온도입시키고, 48시간 후 대퇴부 표피 조직을 절취 했다.

실험군 III 은 좌상 12시간 후 10%의 dexamethasone 을 이용해 약물을 도포하고, 36시간이 경과한 후 약물을 도포하고, 48시간 후 조직을 절취했다.

대조군은 같은 조건으로 좌상을 준 후 48시간 동안 그대로 방치한 후 조직을 절취했다.

3) 자료분석

SPSS 7.5 for Windows를 사용하여 실험전과 실험 후의 대퇴부 둘레의 차이를 보기위해 대응 표본 T 검정을 실시하였으며, 각 군별 실험 후 대퇴부 둘레의 차이에 유의한 변화가 있는지 비교하기위해 일원 배치 분산 분석을 시행하였으며, 유의 수준은 $\alpha=0.05$ 로 하였다.

1) 광학 현미경적 관찰

조직내의 변화와 염증 세포의 발현 정도를 알아 보기

위해 대퇴부의 표피 조직을 20×20mm 크기로 절개한 후 즉시 formalin으로 고정시켰다. 고정된 조직 절편을 ethyl alcohol로 탈수시키고, xylene으로 투명화 과정을 거쳐 paraffin으로 포매한 후 미세 절단기로 4 ~ 5 μ m의 조직 절편을 만들었다. 각 조직 절편은 슬라이드에 정위치로 부착하여 1시간 동안 slide warmer로 건조시킨 다음 xylene으로 파라핀을 제거한 후 수색시켰다. 이후 H-E(Hematoxylin-eosin) 염색을 하였고, canada balsam으로 봉입하였다. 이 표본으로 광학 현미경하에서 표피층과 진피층의 일반적인 형태를 관찰하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 육안적 소견

실험군 I의 경우 좌상 12시간 후 처음으로 음파영동하기 직전까지의 육안 소견은 다른 군들과 비교해 거의 차이를 발견할 수가 없었다. 그러나, 12시간이 지나 초음파로 약물을 적용하고 난 후에는 육안 관찰 소견상 다른 군들과 비교해 심한 발적과 열감을 느낄 수가 있었으며 충혈도 관찰할 수 있었다. 36시간이 지난 후, 초음파로 약물을 부여한 후 피부 조직은 심한 발적과 열감을 느낄 수가 있었으며 대퇴부의 둘레도 상당히 늘어남을 관찰할 수가 있었다. 실험 시작으로부터 48시간 후 조직을 적출하기 바로 전의 후지골 대퇴 부위는 심한 부종과 발적, 열감을 관찰할 수 있었다.

실험군 II의 경우 좌상 12시간 후 직류 전류로 약물을 적용한 후의 조직 관찰 소견은 미세한 부종, 발열, 발적이 있었으나 다른 실험군들에 비해 상태가 양호하였으며, 48시간 후 조직 적출 직전의 대퇴부의 발적, 발열, 부종의 정도가 다른 군들에 비해 상당히 양호하였다.

실험군 III의 경우 좌상 12시간, 36시간 후 약물을 도

포하고, 조직을 적출하기 직전까지의 육안적 소견상으로 는 발적, 발열, 부종의 정도가 양호하였으며 대퇴부의 직 경도 거의 변화가 없었다.

대조군의 경우 실험 종료시까지 그대로 방치했으며 조 직 적출 직전의 육안 소견상 대퇴부 둘레의 발적을 관찰할 수 있었고 상당히 심한 정도의 부종을 관찰할 수 있었다.

2. 대퇴부 둘레의 변화

실험군 I의 실험 전 우측 후지골의 무릎 관절 상부 7cm부위 대퇴부 둘레의 평균은 9.5cm였으나, 실험 후 대퇴부의 평균 둘레는 9.625cm로 검정 통계량의 유의 확률이 0.030(p<.05)으로 유의한 차이가 있었으며, 이는 음파영동 후에도 부종이 나타남을 알 수가 있었다.

실험군 II의 실험 전 대퇴부의 평균 둘레는 9.55cm였으나 실험 후에는 9.60cm로 변화 하여 검정 통계량의 유 의 확률이 0.92(p>.05)로 유의한 차이가 없었으며, 이는 이온도입 후 부종이 유의할 만큼 증가하지 않음을 알 수 있었다.

실험군 III의 실험 전 대퇴부 평균 둘레는 9.515cm였느 나 실험 후 대퇴부의 직경은 9.595cm로 검정 통계량의 유 의 확률이 0.006으로 유의한 변화가 있었고, 이는 약 물 도포 후에도 부종이 증가함을 알 수가 있다(p<.05).

대조군의 경우 실험 전 대퇴부의 평균 둘레는 9.50cm 이었으나 실험 후 9.6125cm로 변화하여 유의 확률 0.003(p<.05)으로 실험 전·후 대퇴부 둘레 증가의 유 의한 차이를 발견할 수 있었다(Table. 1, Fig. 1).

각 실험군과 대조군의 실험 후 대퇴부 평균 둘레의 비 교를 위한 일원배치 분산 분석에서, 유의확률이 0.11(p>.05)로 유의한 차이가 없었으며, scheffe의 사후 검정 결과 실험군 I, 실험군 II, 실험군 III, 대조군의 다중 비교에서 각 군별 대퇴부 둘레에는 유의한 차이가 존재 하지 않았다.

Table. 1. The change of thigh girth between before and after experiment,

(unit / cm)

Group	Before	After	P-value
EXP. I	9.500 ± 0.081	9.625 ± 0.119	0.030*
EXP. II	9.550 ± 0.100	9.600 ± 0.071	0.920
EXP. III	9.512 ± 0.063	9.595 ± 0.061	0.006**
Control	9.500 ± 0.081	9.613 ± 0.085	0.003**

* : p<0.05 ** : p<0.01

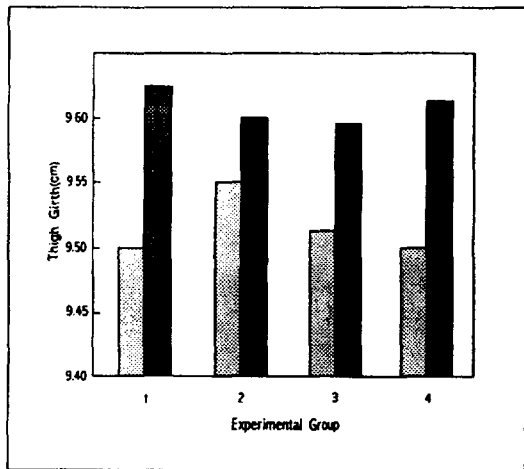


Fig. 1. Comparison of thigh girth

- 1 : Phosphoresis group
- 2 : Iontophoresis group
- 3 : Drug group
- 4 : Control group

3. 광학 현미경 소견

실험군 I (음파영동군)의 경우 상부 진피층(upper dermis)의 부종(edema)이 매우 심하고 다수의 염증 세포(주로 호중구)가 발견되며, 결합 조직의 교차 연결(cross linkage)이 느슨해졌다. 특이한 소견으로 혈관의 확장 증상이 확인되며 혈관 주위의 결합 조직의 파괴 현상이 두드러지고, 염증 세포는 상부 진피층까지 상당히 많이 침윤해 있었다(Fig. 2, 6).

실험군 II (이온도입군)의 경우 부종은 거의 관찰되지 않았으며, 소수의 경미한 염증세포가 확인되었으며, 결합 조직의 연결 강도도 양호한 상태였다. 특이한 소견으로 혈관 주위에서 약간의 염증세포가 확인되었다(Fig. 3, 7).

실험군 III (약물도포군)의 경우 약간의 부종이 관찰되었고, 염증 세포의 침윤도 확인되었으며, 결합 조직의 교차 연결의 강도가 조금 떨어짐을 발견할 수 있었다(Fig. 4, 8).

대조군의 경우, 심하게 확장된 부종 현상과 다량의 염증 세포가 상부 하부 진피층의 전체에서 발견되었고, 결합 조직의 강도도 약해짐을 관찰할 수 있었다. 특히 혈관 주위에서 다수의 염증 세포가 발견되었다(Fig. 5, 9).

Table 2. The infiltration degree of inflammatory cells.

Group	Infiltration degree
EXP. I (Phonophoresis)	++++
EXP. II (Iontophoresis)	+
EXP. III (Drug)	++
Control	+++

- ++++ : very severe
- +++ : severe
- ++ : moderate
- +

Table 3. The degree of edema.

Group	The degree of edema
EXP. I (Phonophoresis)	++++
EXP. II (Iontophoresis)	+
EXP. III (Drug)	++
Control	++++

- ++++ : very severe
- +++ : severe
- ++ : moderate
- +

Table 4. The degree of loosening in dermis connective tissues.

Group	The degree of loosening
EXP. I (Phonophoresis)	++++
EXP. II (Iontophoresis)	+
EXP. III (Drug)	++
Control	+++

- ++++ : very severe
- +++ : severe
- ++ : moderate
- +

IV. 고 찰

약물이 투과하는 피부는 크게 세층으로 구분하는데 각질(stratum corneum), 표피(epidermis), 진피층의 모세혈관(capillary of dermis layer)과 1cm²당 평균 40 ~ 70개의 모공과 200 ~ 250개의 땀샘이 약물의 투과 경로로 사용되고 있다.

땀샘과 모공 등의 피부 부속물들을 통한 약물의 흡수 속도는 피부를 통한 약물의 흡수 속도 보다는 빠르기는 하나, 총 피부 면적의 0.1% 미만을 차지하므로 전체 약의 흡수는 표피를 통하여 흡수가 되는 것으로 알려져 있다(Illel 등, 1991; William 등, 1992).

약물의 수동 경피 흡수 과정을 보면 피부에 도포된 약물은 각질층으로 배분(distribution) 및 흡수(absorption)가 일어나야 하고, 각질층과 생장층을 통한 확산(diffusion), 그리고 모세 혈관으로 흡수되어야 한다. 일반적으로 살아있는 표피, 진피, 모세 혈관으로의 약물의 흡수는 용이하나 각질층의 세포의 지질망이 경피 흡수의 가장 큰 장벽(rate-limiting step)으로 작용한다고 알려져 있다(최후균 등, 1999; Chin, 1992).

이온 도입법에서는 한선(sweat glands)이 가장 중요한 투과 경로인 것으로 알려져 있으며, 모낭과 표피 세포 사이의 세포간으로도 이온이 이동하며, 전류를 싣고 각질층을 통과한 하전 약물은 생장층에서 축적질(depot)을 형성하여 수동 확산에 의해 차례로 진피, 모세 혈관으로 흡수된다(최후균 등, 1999; Banga 등, 1999).

음파 영동법(phonophoresis)에서 약물의 이동은 주로 공동에 의해 생성된 수용액 통로와 표피 세포간을 통해 이루어지고, 초음파에 의해 투과성이 증가된 세포막을 통해 이루어진다(Mitragorti 등, 1996).

세포막의 인지질(phospholipids)이 기계적·화학적 자극을 받아서, Arachidonic acid(AA)가 인지질에서 분리가 되면 cyclooxygenase pathway와 lipoxygenase pathway라는 두 과정을 거쳐 여러 종류의 중개자(mediator)를 분비하게 된다.

Cyclooxygenase pathway에서 cyclooxygenase는 AA를 즉시 prostaglandin endoperoxide(PGG₂)로 전환시키며 PGG₂는 효소적 과산화 반응에 의해 PGH₂로 변환되는데 이 과정 중에 산소 유리기가 만들어지고 PGG₂와 PGH₂는 혈소판 응집과 평활근 수축을 야기한다. PGG₂에서 변환된 PGH₂는 Tromboxane A₂, Prostacycline, PGE₂, DGE, 및 PGD₂ 등의 산물로 전환하게 된다.

Lipoxygenase pathway의 과정은 AA가 분해되어 수 과산화 유도체(hydroperoxy eicosatetraenoic acid: HPETE)가 되며, HPETE는 과산화 반응을 거쳐 hydroxy-eicosatetraenoic acid(HETE)가 되는데 이것은 호중구에 대해 강한 주화성을 나타낸다. 5HPETE는 leukotriene으로 전환되는데 이 물질에서 생성된

LTB₄는 강한 주화성을 나타내고 백혈구 응집을 유발하고, LTC₄와 LTD₄ 및 LTE₄ 등은 혈관 수축과 투과성을 항진시킨다. 이러한 일련의 염증 반응들은 세포막의 인지질에서 AA가 유리되어 생기는데 합성스테로이드제제는 phospholipase의 작용을 저지함으로써 인해 phospholipid에서 AA가 분리되는 것을 막아 cyclooxygenase pathway와 lipoxygenase pathway를 차단하여 염증 반응을 억제하게 된다(Michloritz, 1995; 대한 병리학회, 1990).

1747년 처음 시행된 이온 도입법은 생리적으로 수용할 수 있는 강도의 직류 전류를 피부에 가하여 하전된 약물의 경피 흡수를 촉진시키는 방법으로 역시 각질층에서 가장 큰 전기 저항을 나타낸다. 같은 극끼리 반발하는 전기적 성질을 이용하여 이온화된 약물을 조직 안으로 이동시키는 것은 이온 도입 치료의 가장 중요한 인자이다.

전류 강도 역시 이온 도입의 양에 영향을 미치는 것으로, 5mA이하의 낮은 강도로 이온 도입하는 것이 높은 강도보다 더 효과적이며, 적절한 치료 시간은 보통 15분 이하이다(이재형, 1995).

항염제를 이용한 이온 도입법의 효과에 관한 많은 선행 연구들을 보면 대부분 경피의 흡수와 염증의 억제라는 연구 과제에서 많은 효과를 거두고 있다.

유창현 등(1990)과 황경상 등(1992)의 연구에서는 수용성 corticoid인 dexamethasone sodium phosphate와 4%의 lidocaine을 이용한 근 골격계 질환자의 치료 효과에 대해 보고하였는데, 대부분의 치료군에서 우수한 효과를 얻었으며, 이들은 발병 초기에 이온 도입에 의한 치료를 할 경우 보다 더 좋은 효과를 얻을 수 있다고 보고하였다.

Wider(1992)는 외상성 화골성 근염 환자에 대한 이온 도입을 시도하였는데 그는 1.5W/cm²의 강도로 8분간 초음파를 적용한 후 2%의 acetic acid 용액으로 이온 도입한 후 화골성 덩어리가 98.9% 감소했으며, 완전 관절 가동 범위가 회복이 되었으며, 통증이 사라졌다고 보고하였다. 또한 Chang 등은 연구에서 약물의 경피 흡수 촉진제인 Hp-β-cyD를 사용하여 이온 도입을 시도해 경피 흡수를 연구한 결과 Hp-β-cyD 단독의 수동 투여보다 더욱 더 높은 경피 흡수를 보고했고, Panus 등(1999)은 비스테로이드성 항염제인 ketoprofen을 돼지 생체 조직내에 투여함으로써 ketoprofen의 침투를 관찰한 결과, 피부와 근막에서는 이온도입군과 수동투여군에서 큰 차이가 없었으나 근육의 표층부 첫 1cm에서는 이온도입

한 군에서 훨씬 높은 ketoprofen의 집중을 관찰할 수 있었다.

급성 염증의 억제를 위해 dexamethasone의 경피 침투를 비교한 본 연구에서도 다른 모든 군들에 비해 이온도입군에서 가장 효과적인 염증의 억제를 관찰할 수가 있었다.

음파 영동법(phonophoresis)에서 약물의 이동은 주로 공동에 의해 생성된 수용액 통로와 표피 세포간을 통해 이루어지고, 초음파에 의해 투과성이 증가된 세포막을 통해 이루어진다(Mitragorti 등, 1996). 이러한 음파 영동의 약물 이동을 촉진시키는 초음파의 중요 인자는 초음파의 비열적 효과와 열적 효과를 들 수가 있다.

비열적 효과중의 하나인 공동(cavitation)은 초음파의 beam에 의한 gas bubble의 진동적 영향으로, 초음파에 의해 생긴 국소적인 압력의 변화는 혈액이나 조직액에 존재하는 작은 가스 거품의 팽창과 압박이 원인이 된다. 이러한 gas bubble의 진동은 각질층의 이중 지질층의 무질서를 야기시키며, 이러한 이중 지질층의 무질서에 의해 생성된 수용액 통로를 통해 각질층을 가로지르는 약물의 투과가 이루어진다.(Mitragorti 등, 1996)

음향의 흐름(acoustic streaming)은 초음파의 기계적 압력에 의해서 세포막의 경계면을 따라 액체가 미세하게 이동하는 현상으로 미세 흐름(microstreaming)이라고도 한다. 공동에서는 액체가 국소에서 한 방향으로 이동하는 반면 음향 흐름은 세포 주위에서 액체의 미세 이동을 일으킨다. 음향 흐름은 세포막에서 분자 운동을 증진시켜 인지질 및 단백질 운동, 이온 이동을 촉진시켜 세포 활성을 변화시킨다. 그래서 음향 흐름은 세포막의 확산을 촉진하고, 미세 순환을 증가시키게 된다(이재형, 1995).

초음파의 적용으로 인한 조직의 온도 상승은 생체막의 투과성을 현저하게 상승시켜 세포막을 통한 여과 및 확산 속도를 증가시킨다.

초음파에 의한 약물의 효과적인 피부 침투에 대한 많은 연구들에서, 1960년대 Griffin 등은 돼지의 피부에 hydrocortisone을 함유한 연고를 마취된 수컷 돼지의 부척추부 근육속으로 초음파를 이용해 전달한 결과 근육속으로 hydrocortisone이 운반되었으며, 그 후 그들은 hydrocortisone이 신경 구조로도 운반된다고 밝혔다(Griffin 등 1963, 1965).

Davick 등(1988)은 15마리의 잠종개를 이용한 hydrocortisone의 음파영동 결과 약물 단독 투여군보다

초음파를 적용한 군에서 더 많은 약물이 상피 조직으로 침투되었다고 보고하였다.

이에 반해, Benson 등(1989)은 benzydamine의 경피 흡수를 강화하기 위해 초음파를 사용하였다. 그들은 이 실험 결과에서, 초음파 투여군과 초음파를 투여하지 않은 군간에는 유의할 만한 차이를 발견하지 못함으로써 초음파는 benzydamine의 경피 흡수를 강화시키지 못했다고 보고 하였고, Bare(1996)는 16명의 건강한 성인 남성을 대상으로 혈청 cortisol의 집중을 측정하였는데, 인간 상피를 통한 hydrocortisone의 음파영동적 전달을 측정하기 위해 10%의 hydrocortisone acetate를 사용해 1MHz 주파수와 1.0W/cm²로 5분동안 초음파를 적용하였다. 이들은 이 연구에서 음파영동 후에도 주목할 만큼의 혈청 cortisol의 농도 상승이 없었다고 보고하였다.

Muir 등(1990)의 연구에서도 24마리의 순종 사냥개를 이용해 10%의 hydrocortisone을 함유한 초음파용 풀을 이용해 1MHz, 2.75W/cm²의 강도로 초음파를 적용한 결과 실험군과 대조군 간에 통계상의 유의한 차이가 없었다고 보고했다.

10%의 dexamethasone를 사용해 염증의 억제 정도를 비교한 본 연구에서는 염증의 억제 효과가 없었으며, 오히려 다른 군들과 비교해 염증의 발현이 현저한 것으로 나타났다.

본 실험의 연구 결과와 선행 연구자들의 연구에서와 같이 초음파를 이용한 약물 투여 효과에 대해서는 많은 논란이 있다.

이것은 초음파의 주파수와 강도가 음파영동의 효과에 많은 영향을 미치게 되기 때문이라고 볼 수가 있다.

초음파의 치료용 주파수는 대개 0.75MHz ~ 3MHz의 범위이다. 이러한 치료용 초음파를 음파 영동에 사용한 경우, 주로 1.5 ~ 3 MHz의 주파수와 1.0 ~ 1.5W/cm²의 비교적 높은 강도의 사용을 권장하고 있고(이재형, 1995; 민경옥, 1993), 대부분의 연구에서도 0.87 ~ 1 MHz의 주파수와 0.5 ~ 1.5W/cm²의 강도를 사용하였다. 이러한 치료용 초음파는 열 효과에 의한 세포막의 투과성 증진 효과, gas bubble의 진동으로 인한 공동현상과 음향의 흐름에 의한 미세 흐름이 나타난다.

치료용 초음파를 사용한 연구에서 Bommannan 등(1992)은 고주파 초음파가 저강도임에도 불구하고 각질층에 대한 높은 초점으로 인해 고주파 초음파를 사용한 음파영동이 효과적이었다고 발표했으며, Benson 등(1988)은 1.5 ~ 3MHz의 초음파가 lidocain과

prilocain의 경피 흡수에 효과적이었다고 설명하였다. 그들은 또한 초음파의 효과는 분자 극성(molecular polarity)에 의존한다고 제안하기도 하였다.

이러한 연구들과는 달리, 최근 Mitragotri 등(1996)은 20kHz, 125mW/sec, 초당 100msec의 펄스 형태의 저주파 초음파의 적용이 permeant들의 사체 피부부를 통한 경피 이동을 3 ~ 300배 증가시키며, 털을 제거한 쥐의 생체 피부부를 통한 salicylic acid의 이동은 300배까지 증가시켰다고 보고하였다. 이들은 주파수가 낮을수록 공동의 형성이 많아진다고 하였으며, 이러한 저주파의 기전은 공동에 의한 지질 이중층(lipid bilayer)의 무질서에 의해 발생하는 수용액 통로(aqueous channel)를 통해 경피 이동을 증가시킨다고 하였다.

수동적 투과 시 경피 흡수는 약의 호지성에 비례하지만, 저주파 초음파를 이용한 투과성은 약의 호지성(lipophilicity)에 비례하지 않는다고 하였는데, 이 연구에 사용된 7가지 permeants는 그들의 호지성이 크게 다름에도 불구하고, 그 permeants의 침투는 유사하였다. 이것은 저주파 초음파 동안 경피 흡수가 더 이상 세포간 지질(intercellular lipid)을 통해 일어나지 않는다는 것을 의미한다. 대신에, 이것은 각질층을 가로 지르는 수용액 통로(aqueous pathway)를 통해 일어나며, 이러한 수용액 통로는 초음파 적용시 피부 내·외부에 발생하는 활발한 공동 활동(cavitation activity)에 의해 발생되며, 특히 공동 활동은 각질 세포로부터의 물 침투에 의해 각질층 지질 이중층을 분열시켜 수용액 통로를 형성시킨다고 하였다.

약의 경피 흡수가 이 경로에 의해 일어난다고 하였다. 수용액 통로를 통한 경피 흡수는 수동 수송(passive transport)에 비해 경피 흡수를 향상시킨다고 하였는데, 그 이유는 첫째, 초음파에 의해 생성된 통로를 대부분 물이 차지하는데, 이 물을 통한 permeants의 확산 계수(diffusion coefficient)가 $1 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{s}$ 인데 비해, 각질층을 통한 수동 확산 계수는 $1 \times 10^{-6} \text{cm}^2/\text{s}$ 과 $1 \times 10^{-9} \text{cm}^2/\text{s}$ 사이에 있다고 하였고, 둘째, 수동 수송에서 보다, 수용액 통로의 길이가 꾸준한 세포간 지질을 통과하는 길이보다 25배까지 짧을 수 있다. 수용액 통로가 분열된 지질 영역에서 형성된다는 사실을 고려한다면, 수용액 통로의 생성으로 인해 세포간 지질이 연속적으로 연결되지 않았기 때문에 경피 흡수가 세포간 경로를 통해서 일어나지 않을 것이라고 하였다(Mitragotri 등, 1996).

이러한 치료용 초음파와 저주파 초음파의 작용에 반해, 최근에는 급성 및 만성 상처의 치료에서 수복 과정(reparative process)을 향상시키기 위하여 저강도 연속파(low intensity continuous ultrasound)나 맥동파(pulsed wave) 형태가 사용되고 있기도 하다.

외상의 처음 24시간에서 48시간 동안은 부종 방지 및 감소가 중요한 목표이다. 지속적인 부종은 염증 과정을 연장시킬 수 있으며, 고통을 증가시켜 기능을 감소시킨다. 초음파 치료의 항염증 효과에 관한 연구에서, El Hang 등은 초음파가 하부 제 3구치(lower third molars)의 제거를 통해 안면 팽윤(facial swelling)과 교경(trismus)을 감소시킨다고 보고하였다. 이들은 저강도 맥동 초음파의 사용에 의해 생성된 비열적 효과 즉, 단백질 합성 및 비만 세포(mast cell) 생성의 증가가 왜 팽윤을 감소시키지는 규명하지 못하였다. 그러나, 그들은 초음파의 마사지, 위약 효과가 초음파의 항염증 효과에 효과적이라고 생각했다. 이 위약 효과에 대한 Hashish 등의 연구에서, 그들은 매복한 낮은 제3구치의 제거 후 안면 팽윤, 교경, 고통 및 serum C-reactive protein에서의 변화를 측정하여 초음파와 거짓 초음파(mock ultrasound)의 항염증 효과 사이에는 차이가 없다고 보고하였다. 그들은 항염증 작용의 대다수가 위약 효과인 것으로 보여지지만, 초음파 강도를 증가시키는 것은 반대의 결과를 가져오고, 가장 효과적인 강도는 $0.1 \text{W}/\text{cm}^2$ 이었다고 하였다. 그들은 더 높은 강도가 더 많은 염증 변화-세포막 투과성 및 비만 세포 파괴 감소(mast cell degranulation)의 증가를 일으킬 수 있고, 이 변화는 그들 연구에서 보여진 항염증 활동의 부분적인 반대 결과를 설명할 수 있다고 보고하였다. 그들은 저강도 초음파가 세포로부터 염증 매개체의 방출을 방해할 수 있다고 결론지었다.

급성 염증에 대한 초음파의 효과를 평가하기 위한 연구에서, Snow와 Johnson은 초음파 적용군과 거짓 초음파를 적용한 군간에, 초음파 효과의 차이가 거의 없음을 알았다. 동물 모델을 이용하여 가벼운 조직 손상 후 혈장 일혈(plasma extravasation)을 조사하기 위해, Fyle와 Chahl은 silver nitrate의 피내 주사로 복부 조직에 부종을 일으켰다. 0.79 MHz의 20% 혹은 50% cycle에서 $0.5 \text{W}/\text{cm}^2$ 의 맥박 초음파로 2분내지 4분 동안 치료받은 동물들은, 치료받지 않은 동물보다 적게 모세관으로부터 간질성 공간으로 방출되었다. 그 후의 연구에서, 그들은 초음파 치료가 대조군에 비해 처음 24시간

동안 혈장 일혈을 증가시켰다가 그 이후에는 크게 감소 시킴을 알았다. 혈장 일혈에 대한 초음파의 효과는 초음파 적용 기간과 초음파 적용수에 따라 변한다고 보고하였다(Michloritz, 1995).

많은 실험들에서 사용된 약물의 경피 흡수를 증가시키기 위한 연구에서와는 달리, Ueda 등(1996)은 초음파와 직류전류를 동시에 적용한 연구를 실시하였다.

그들은 털을 제거한 피부 조직에 초음파를 적용한 후, 초음파 적용 시간에 따른 이온 도입 시의 benzoate anion(BA)의 피부 흡수량에 대해 연구했다. 이들은 150kHz의 주파수와 111mW/cm²의 강도로 피부 표면에 저주파 저강도의 초음파를 적용한 후 10Hz주파수의 교류 전류를 이용하여 피부의 저항을 측정하였다. 초음파 조사전의 피부 저항(impedence)이 초음파의 적용 후 크게 감소하였으며, 초음파 조사전의 BA와 D₂O의 유입은 낮았지만 초음파에 의해 증가되었다. 이런 결과들은 초음파에 의한 피부의 전기적 저항의 감소가 직접적으로 극성 분자의 증가와 관련 있다는 것을 의미한다.

이들은 또한 초음파로 전 처리를 하고 그 피부에 이온 도입을 적용한 결과를 보고하였다. 이온도입법 단독의 경우 이온도입 동안 BA의 침투가 크게 증가되다가 감소하였고 총 침투량이 가장 낮은 반면, 초음파 전 처리 후의 이온도입법의 경우들은 이온도입법 동안의 그 침투가 초음파 처리 기간에 의존적 - 음파 처리 기간이 길수록 침투도 많아짐 - 이기는 하지만, BA의 침투가 초음파 처리 후 이온 도입한 군이 이온도입동안 약물의 침투가 지속적이며 더 많은 약물이 침투되었다. 이들은 초음파가 이온 영동법의 주된 요인인 전위차를 감소시킴에도 불구하고 초음파는 이온 영동법 동안 BA의 침투를 증가시켰다고 보고함으로써 두가지 치료의 병행이라는 새로운 약물 투여 방법을 제시하였다.

급성 염증의 감소를 목적으로 치료용 초음파를 사용한 실험에서 1MHz, 1W/cm²의 조건을 사용한 dexamethasone의 경피 흡수가 초음파의 세포막 투과성 증진, 공동 형성으로 인한 수용액 통로를 통한 약의 이동, 음향의 미세 흐름의 증진 등에 관계 없이 염증의 정도가 가장 심하게 나왔다. 이러한 결과는 초음파의 약물 투여 촉진으로 인한 효과보다는 1MHz의 주파수와 1W/cm²의 강도가 유발시키는 생리적 작용인 혈액 순환의 증진, 화학적 매개체의 방출 유도, 염증 반응의 유발 등의 효과가 급성 염증 반응 상태하의 조직 내에서 약물의 투여로 인한 약리 작용을 앞지른 것으로 사료된다.

V. 결 론

음파영동과 이온도입을 이용하여 dexamethasone의 효과적인 경피흡수 정도를 알아보기 위해 16마리의 자성 가토 후지골 대퇴부에 좌상을 유발시킨 후, 음파영동군, 이온도입군, 약물도포군과 대조군으로 구분해 급성 염증의 발현 정도를 육안적 관찰, 대퇴부 둘레의 비교, 조직학적인 검사를 시행한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 모든 실험군에서 육안 소견상 염증의 징후를 관찰할 수 있었으며, 특히 음파영동군에서 발적, 발열, 부종 등의 증상을 관찰할 수가 있었다.

2. 대퇴부 둘레에 대한 통계학적 조사 결과, 음파영동군 약물도포군, 대조군에서 실험 후 대퇴부 둘레의 유의한 증가가 발생되었으며, 이것은 효과적인 염증의 억제 효과가 없었다고 볼 수가 있다.

이온도입군에서는 실험전·후의 대퇴부 둘레의 유의한 증가가 없었다.

3. 광학 현미경적 검사로 염증 세포의 발현 정도, 부종의 정도, 결합 조직의 치밀성 정도를 비교해 본 결과, 이온도입군에서 가장 우수한 항염증 효과가 나타났으며, 약물도포군, 대조군, 음파영동군 순으로 항염 효과가 나타났다.

< 참 고 문 헌 >

- 대한병리학회. (1990). 병리학. 서울:고문사
- 민정옥. (1993). 전기치료학]. 서울:현문사
- 박지환, 박상옥. (1998). 왕지네 Venom을 사용한 이온도포레스스가 근육통에 미치는 영향. 대한물리치료학회지, 제10권, 제2호, 1-12.
- 북촌행언. (1998). 최신병리학. 서울: 유한문화사
- 유창현, 안경희, 나영설. (1990). 이온 삼투요법 (Iontophoresis)을 이용한 통증치료. 대한 재활의학회지, Vol 14, No 1, 35-39.
- 이승헌, 박태현, 최승호, 안성구, 유충배 등. (1996). 표피장벽 손상 후 회복에 대한 이온영동 효과. 대한 피부과 학회지, 34권, 3호, 375-380.
- 이재학. 1992. 전기치료학, 3판. 서울:대학서림
- 이재형. 1995. 전기치료학. 서울:대학서림
- 이재형, 김주영, 제갈 승주 등. (1995). 이온 도입이 새

- 균 성장에 미치는 영향, 대한 물리치료학회지, 제 7권, 제1호, 61-67.
- 최후균. (1999). 경피흡수제제, 서울: 신일상사
- 황경상, 나은우, 조미애. (1992). 이온삼투요법을 이용한 근골격계 질환의 치료에 관한 연구. 대한재활의학회지, 제 16권, 1호, 88-93.
- Banga, A.K., Bose, S., & Ghosh, T.K. (1999). Iontophoresis and electroporation: comparisons and contrasts. *International Journal of Pharmaceutics*, 179, 1-19.
- Bare, A.C., McAnaw, M.B., Pritchard, A.E., Struebing, J.G., Smutok, M.A., Christie, D.S., Domenech, M.A., Bare, M.A., Bloodworth, M.L., & Seal, L.A. Phonophoretic delivery of 10% hydrocortisone through the epidermis of humans as determined by serum cortisol concentrations. *Physical Therapy*, Vol 76, No7, 738-746.
- Beiner, J.M., Jokl, P., Cholewicki, J., & Panjabi, M.M. (1999). The effect of anabolic steroids and corticosteroids on healing of muscle contusion injury. *J Sports Medicine*, 27, 1, 2-9.
- Benson, H.A.E., Mcelnay, J.C & Harland, R. (1988). Phonophoresis of lignocaine and prilocaine from Emla cream. *Internal Journal of Pharmaceutics*, 44, 65-69.
- Bommannan, D., Okuyama, H., Stanffer, P. & Guy, R.H. (1992). Sonophoresis I, the use of high frequency ultrasound to enhance transdermal drug delivery. *Pharmacology Research*, 9, 559-564.
- Chang, S.L., & Banga, A.K. (1998). Transdermal iontophoretic delivery of hydrocortisone from cyclodextrin solutions. *J Pharm Pharmacol*, 50, 635-640.
- Chesnoy, S., Doucet, J., Durand, D., & Couarraze, G. (1996). Effect of iontophoresis in combination with ionic enhancers on the lipid structure of the stratum corneum: an X-ray diffraction study. *Pharmaceutical Research*, vol 13, No 10, 1581-1585.
- Davick, J.P., Martin, R.K., & Albright, J.P. (1988). Distribution and deposition of tritiated cortisol using phonophoresis. *Physical therapy*, Vol 68, No 11, 1672-1675.
- Gangarosa Sr, L.P., & Hill, J.M. (1995). Modern iontophoresis for local drug delivery. *International of Pharmaceutics*, 123, 159-171.
- Goodman & Gilman. 林定奎(역). (1990). 藥物治療의 基礎와 臨床. 서울: 고려의학
- Machet, L., Cochelin, N., Patat., Arbeille, B., Machet, M.C., Lorette, G., & Vaillant, L. (1998). Invitro phonophoresis of mannitol, oestradiol and hydrocortisone across human an hairless mouse skin. *International Journal of Pharmaceutics*, 165, 169-174.
- Median, V.M., Docker, M.F., Walmsley, A.D., & Irwin, W.J. (1998). Phonophoresis of hydrocortisone with enhancers: an acoustically defined model. *International Journal of Pharmaceutics*, 170, 157-168.
- Meidan, V.M., Walmsley, A.D., & Irwin, W.J. (1995). Phonophoresis it a reality. *International Journal of Pharmaceutics*, 118, 129-149.
- Michloritz, S.L. (1995). Thermal Agents in Rehablement. 영문출판사:서울,
- Mitragorti, S., Blankschein, D., & Robert, L. (1996). Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis. *Pharmaceutical*, 13, 411-420.
- Panus, P.C., Ferslew, K.E., Tober-Meyer, B., & Kao, R.L. (1999). Ketoprofen tissue permeation in swine following cathodic iontophoresis. *Physical Therapy*, 79, 41-49.
- Skauen, D.M., and Zentner, G.M. (1984). Phonophoresis. *Internal Journal of Pharmaceutics*, 20, 235-245.
- Suslick, K.S., 1988. Ultrasound, its chemical, physical, and biological effects. VCH Publisher, New York.
- Ueda, H., Ogihara, M., Sugibayashi, K., & Morimoto, Y. (1996). Change in the electrochemical properties of skin and the lipid

packing in stratum corneum by ultrasonic irradiation. Internal Journal of Pharmaceutics, 137, 217-224.

Wieder, D.L. (1992). Treatment of traumatic

myositis ossificans with acetic acid iontophoresis. Physical Therapy, vol 72, No 2 133-137.

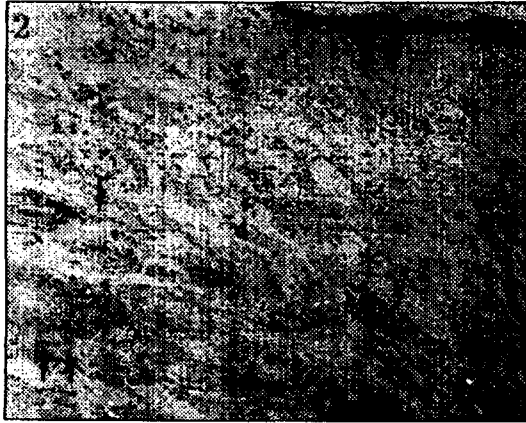


Fig. 2. Phonophoresis group, 1. Many inflammatory cells were seen in dermis. Especially, a vasodilatation sign was seen and connective tissue near blood vessels was damaged.
MAG : × 200
Arrow : Hair Follicle
*** : Blood Vessel**

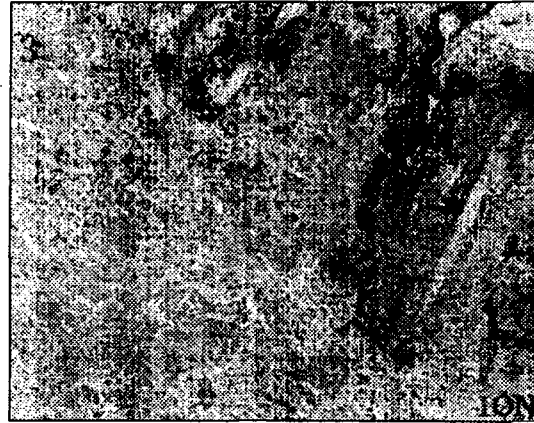


Fig. 3. Iontophoresis group, 1. Edema symptom was hardly seen and a few inflammatory cells were seen. Note : A few inflammatory cells were seen near the blood vessels.
MAG : × 200
Arrow head : Hair Follicle.

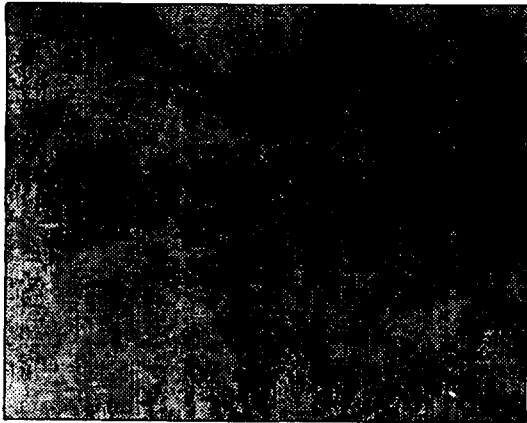


Fig. 4. Drug application group, 1. Mild edema sign and a few inflammatory cells were seen. In case of edema, its inflammatory was weak compared with the control group.
MAG : × 200
Arrow : inflammation cells.

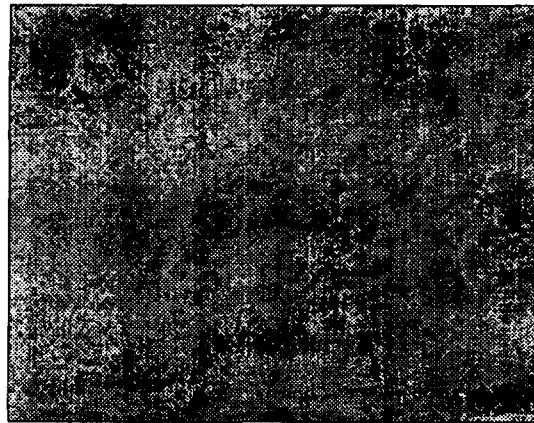


Fig. 5. control group, 1. Light microscoph showed the inflammatory cells in the dermis and perivascular areas. Especially, delayed blood stream in the dermis. Note : Severe edematous structure seen in the upper dermis layers and perivascular areas.
MAG : × 200
Arrow : Epithelial tissue. * : Blood Vessel
Arrow head : Inflammation cells.