

덱사메타손과 에피네프린의 이중 전처치가 횡복직근피판 생존에 미치는 영향

김재우 · 김준혁 · 안형식 · 신호성 · 최환준 · 이영만

순천향대학교 의과대학 성형외과학교실

Dual Preconditioning Effect of Dexamethasone and Epinephrine on TRAM flap Survival in Rats

Jae Woo Kim, M.D., Jun Hyuk Kim, M.D.,
Hyoung Sik Ahn, M.D., Ho Sung Shin, M.D.,
Hwan Jun Choi, M.D., Young Man Lee, M.D.

Department of Plastic and Reconstruction Surgery, College of
Medicine, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

Purpose: The flap delay is a widely used technique to increase the flap survival. Dexamethasone is a well-known drug to have a positive impact on the flap survival. The objective of this study is to investigate the dual synergic effect of epinephrine as a chemical delay agent plus dexamethasone on the TRAM flap survival in rat model.

Methods: Forty Sprague-Dawley rats were divided into 4 groups evenly and a right inferior epigastric vessel pedicled TRAM flap, sized 5.0 × 3.0 cm, was elevated on each upper abdomen. In the control group(N=10), 2 ml saline was injected on transverse abdominis muscle for a week before the flap elevation. In surgical delay group(N=10) all superior pedicles and left inferior pedicle were ligated a week before the flap elevation. In epinephrine group (N=10), 1 : 50000 epinephrine mixed saline was injected to transverse abdominis muscle every day for a week before flap elevation. In epinephrine plus dexamethasone group (N=10), the same procedure as that of epinephrine group was conducted for a week and 2.5 ml/kg dexamethasone was injected transverse abdominis muscle 2 hours before the flap elevation. On the seventh day after flap elevation, the survival area of flaps were measured and the vessel numbers in upper dermis of flap were counted through histologic slides.

Results: The results were as follows: the mean percentage of the flap survival area of surgical delay group (60.5 ± 2.44%), epinephrine group (75 ± 4.43%), and epinephrine plus dexamethasone group (87 ±

1.94%) were higher than that of the control group (35 ± 6.06%) significantly($p < 0.05$). In case of the vessel number though histologic slides, epinephrine group (79.3 ± 5.57) and epinephrine plus dexamethasone group (96.3 ± 14.05) were higher than that of the control group (44.8 ± 8.82) significantly($p < 0.05$), but the surgical delay group (54 ± 4.23) showed no significant difference ($p > 0.05$) compared to that of the control group.

Conclusion: The results indicated that epinephrine plus dexamethasone injection before the flap elevation could be used to increase the TRAM flap survival area in rat model.

Key Words: Epinephrine, Dexamethasone, Dual preconditioning effect

I. 서 론

성형외과 영역에서 피판술은 재건수술에 흔히 사용되는 술기로서, 피판의 생존율을 증가시키기 위한 많은 연구와 노력이 이루어지고 있다. 횡복직근피판술은 유방 재건술의 보편화된 술기이나 피판 원위부의 혈행장애로 인한 피판괴사나 지방괴사 등의 합병증이 발생할 수 있다는 문제점이 남아있다. 이에 피판의 생화학적 환경에 영향을 미치는 약물을 사용하거나 피판으로의 혈행을 증가시키는 지연 처치로 피판의 생존율을 높이려는 연구가 계속되고 있다. 피판의 생화학적 환경에 영향을 끼쳐 피판의 생존율을 높이는 약물로는 덱사메타손이 대표적이며 이는 덱사메타손은 강력한 항염작용과 함께 조직부종을 감소시켜 피판 생존에 도움을 준다.¹ 지연 처치는 크게 혈관결찰이나 집게, 레이저 등을 이용한 외과적 지연 처치와 혈관수축 약물을 이용한 약물적 지연 처치로 나누어지며,² 지연 처치에 의한 효과는 피판의 혈관 확장 및 혈관 재개통과 신생혈관 형성 등으로 피판의 생존을 증가시키는 것으로 밝혀지고 있다.^{1,2} 약물적 지연 처치에 사용되는 대표적인 약물로는 에피네프린이 있는데 이는 국소적인 혈관 수축 작용을 유발하여 피판 지연효과를 나타낸다.³ 이에 저자들은 서로 다른 기전으로 피판 생존률에 영향을 미치는 덱사메타손과 에피네프린을 피판에 동시투여한 경우 에피네프린 단독 투여 및 외과적 지연 처치에 비하여 피판 생존률이

Received June 7, 2006

Revised December 21, 2006

Address Correspondence: Jun Hyuk Kim, M.D., Department of Plastic and Reconstruction Surgery, College of Medicine, Soon Chun Hyang University, 23-20, Bongmyung-dong, Chunan-city, Chungnam 330-721, Korea. Tel: 041) 570-2195 / Fax: 041) 574-6133 / E-mail: psdoctorkjh@hanmail.net

증가하는지와 혈관신생의 상승효과가 있는지를 형태학적으로 관찰하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

가. 재료

실험동물로는 몸무게 350-400 g의 흰쥐(Sparague-Dawley rat) 40마리를 암수 구별 없이 생활조건 및 사료를 일정하게 유지하여 1주일간 사육 후 실험에 사용하였다.

나. 실험군 배정

실험군은 대조군, 외과적 지연군, 에피네프린을 이용한 약물학적 지연 처치군, 에피네프린과 덱사메타손 이중 처치군의 4군으로 나누어 각 군당 10마리씩 배정하였다.

1) 제 1군(대조군)

대조군으로 식염수 2 ml/day을 일주일동안 매일 26G 바늘을 이용하여 횡복직근내에 투여하고 피판을 제작하였다.

2) 제 2군(외과적 지연 처치군)

피판 작성 1주일 전 예정된 피판의 경계부에 작은 절개를 통하여 양측 상복부 혈관(superior epigastric artery) 및 좌측 하복부 혈관(inferior epigastric artery)을 박리하고 견사를 이용하여 결찰하여 외과적 지연 처치를 시행하고, 1주일 후 횡복직근 피판을 제작하였다.

3) 제 3군(에피네프린을 이용한 약물학적 지연 처치군)

일주일동안 매일 26G 바늘을 이용하여 횡복직근에 에

피네프린이 포함된 식염수(1:50,000) 2 ml를 투여하고, 1주일 후 횡복직근피판을 제작하였다.

4) 제 4군(에피네프린과 덱사메타손 이중 전처치군)

제 3군과 동일하게 일주일간 에피네프린이 포함된 식염수를 횡복직근에 투여하고 피판거상 2시간전, 덱사메타손(2.5 ml/kg)을 횡복직근에 투여한 후 횡복직근피판을 제작하였다.

다. 피판제작

흰쥐를 5% Ketamine hydrochloride(Ketalar, 유한양행, 서울, 대한민국) 100 mg/kg로 근육주사하여 마취시킨 후 흉복부 및 서혜부의 털을 완전히 제거하고, 70% alcohol을 이용하여 소독하였다. 복부 상부에 우측 하 상복부 혈관(inferior epigastric vessel)을 피판경으로 하는 5 × 3 cm 크기의 횡복직근피판을 작도하면서 피판의 상부 경계는 검상돌기에서 5 mm 하방에 위치하도록 하고 외측 경계는 전액와선(anterior axillary line)의 연장에 두도록 하였다. 피부와 피부 근막층까지 절개를 가하고 외측에서 내측으로 근막 상부층을 따라 피판을 박리하고 거상하였다. 우측 복직근에 절개를 가하여 우측 복직근이 피판에 포함되도록 하되 수술현미경을 사용하여 혈관경이 다치지 않도록 주의하면서 좌측 복직근의 상복부 혈관 및 좌측 복직근 천공 분지들은 전기소작하여 단지 우측 복직근의 하복부 혈관에서만 혈류를 공급받는 횡복직근피부피판이 되도록 하였다(Fig. 1). 발생한 근육 결손은 반대측 근육을 당겨 봉합하고, 거상한 피판은 원위치 시킨 후 피부만을 No. 4-0 흑색

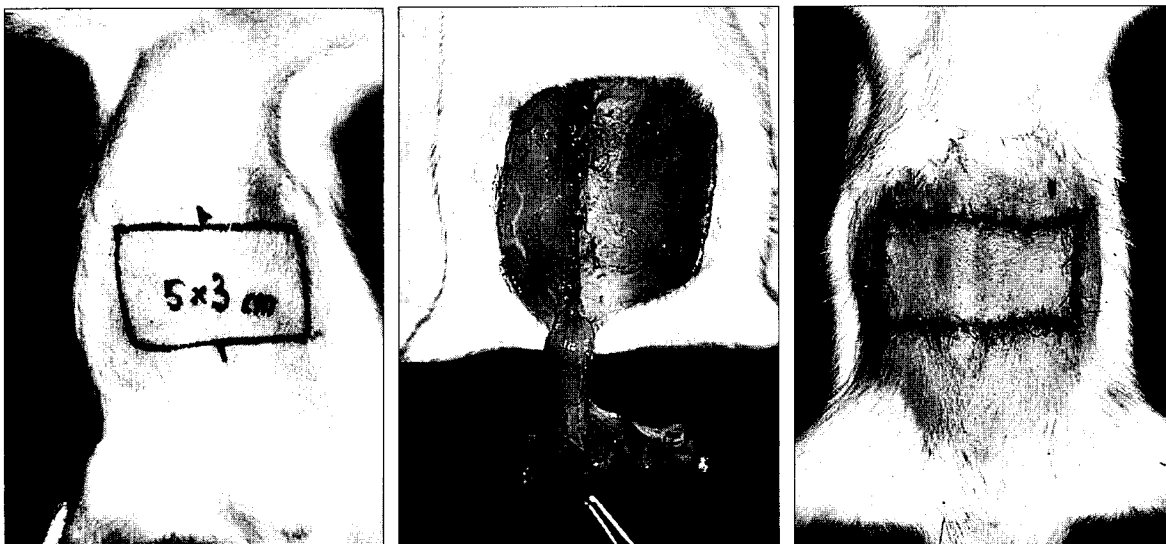


Fig. 1. (Left) The 5.0 × 3.0 cm sized TRAM flap was designed on the abdomen of rat. (Center) The TRAM flap was elevated with the only vascular pedicle of right inferior deep epigastric vessels. (Right) Only skin was sutured on elevated site.

견사를 이용하여 봉합하였다.

라. 결과판정

1) 피판의 생존 면적의 측정 및 생존률 계산

피판거상 1주일 후 백서의 복직근피판을 디지털 카메라를 이용하여 사진촬영 후 피판의 생존면적을 컴퓨터영상 분석기(computer image analyser, Able Image Analyser, Mu Labs, USA)를 이용하여 백분률로 계산하였다. 이때 피판이 검게 변색되고 딱딱하게 말라 있으며 주사침으로 찔렀을 때 피가 나오지 않는 부위를 완전괴사로 판정하고, 피판 주위의 피부와 동일한 형태를 유지하고 있는 부위를 생존 부위로 판정하였다.

2) 조직 표본 작성 및 확장된 혈관수의 측정

피판 작성 2주일 후 피판의 생존 영역중 zone IV에 해당하는 부위를 1 × 1 cm size로 생검하여 포르말린으로 고정한다음 파라핀 포매 후 4 μm 두께로 박절하여 Hematoxylin-eosin 염색법으로 조직표본을 제작하였다. 100배의 광학현미경 하에서 진피 상부(upper dermis)를 중심으로 임의로 5군데씩 사진을 찍고 단위 면적 당 평균 혈관 수를 측정하

였다.

마. 통계 분석

피판의 생존률과 단위 면적당 혈관수의 결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였고, 통계 분석은 SPSS(SPSS, Cary, NC)를 이용하여 Kruskal-Wallis 검사와 Mann-Whitney U test를 이용하였으며 유의 수준은 0.05 미만($p < 0.05$)에서 검증하였다.

III. 결 과

가. 피판 생존률

피판의 생존률은 대조군에서 평균 35 ± 6.06%, 외과적 지연군에서 60.5 ± 2.44%, 에피네프린 투여군에서 75 ± 4.43%으로 나타났고 에피네프린과 덱사메타손 동시 투여군에서 87 ± 1.94%의 생존률을 보였다(Fig. 2). 대조군에 비하여 2, 3, 4군 모두 통계학적으로 유의한 피판 생존 면적의 증가를 나타내었다($p < 0.05$). 또한 4군은 2군과 3군에 비해서도 통계학적으로 유의한 피판 생존률의 증가를 나타내었다($p < 0.05$)(Fig. 3).

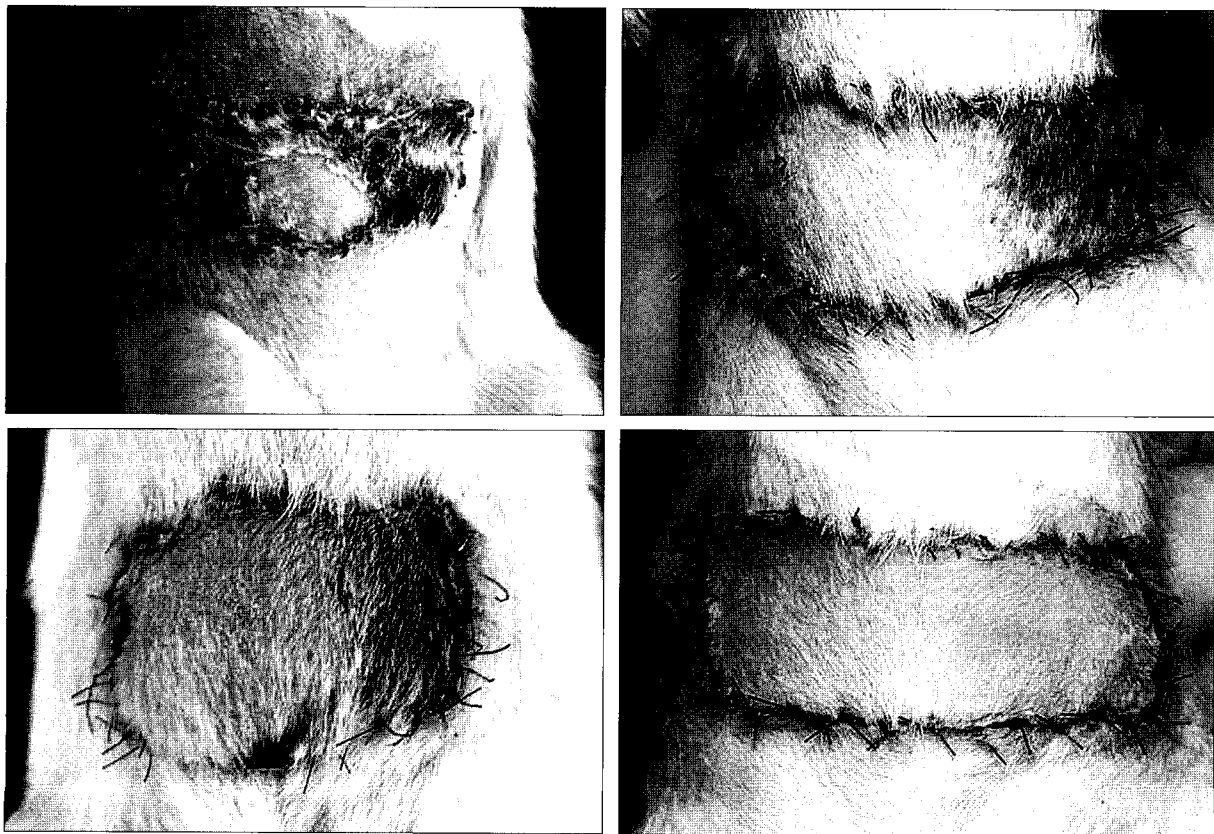


Fig. 2. Result of flap survival area on the 7th postoperative days. (Above, left) Control. (Above, right) Surgical delay. (Below, left) Epinephrine. (Below, right) Epinephrine + dexamethasone.

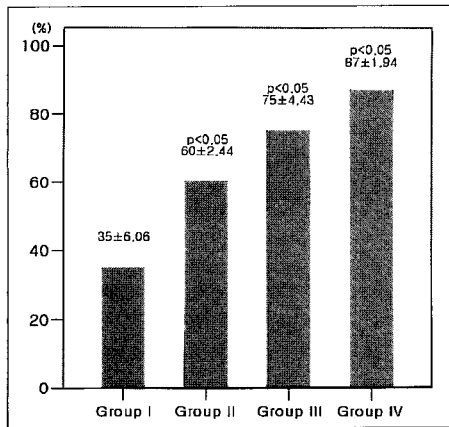


Fig. 3. The mean percentage of the flap survival of the experimental groups(mean \pm SD) (Group I: control, Group II: surgical delay, Group III: epinephrine, Group IV: epinephrine + dexamethasone).

나. 광학현미경 관찰을 이용한 단위 면적당 혈관수 및 염증세포수

단위 면적당 혈관수는 대조군에서 평균 44.8 ± 8.82 개,

외과적 지연군에서 54 ± 4.23 개, 에피네프린 투여군에서 79.3 ± 5.57 개, 에피네프린과 텍사메타손 동시 투여군에서 96.3 ± 14.05 개로 측정되어 대조군인 1군에 비해 3, 4군에서 통계학적으로 유의한 혈관수의 증가를 보였으나($p < 0.05$) 2군은 대조군과의 통계학적 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 또한 제 3군과 4군의 비교에서도 통계학적인 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$).

또한 에피네프린과 텍사메타손 동시 투여군에서 염증세포의 수는 약간 줄어든 소견을 보였으나 다른 나머지 세군에서는 큰 차이를 보이지 않았다(Fig. 4, 5).

IV. 고 찰

피판술은 성형외과 수술에서 중요한 술기 중 하나로 특히 횡복직근피판술은 유방 및 다양한 부위의 결손을 재건 하는데 이용되는 유용한 술기이다. 이에 피판의 혈류 공급을 증가시키기 위한 여러 수술기법이 연구개발되어 시행되었으나 수술의 난이도나 시간의 제한점 때문에 더 쉽고 환자에게 부담을 주지 않으면서도 피판 혈류공급을 높여

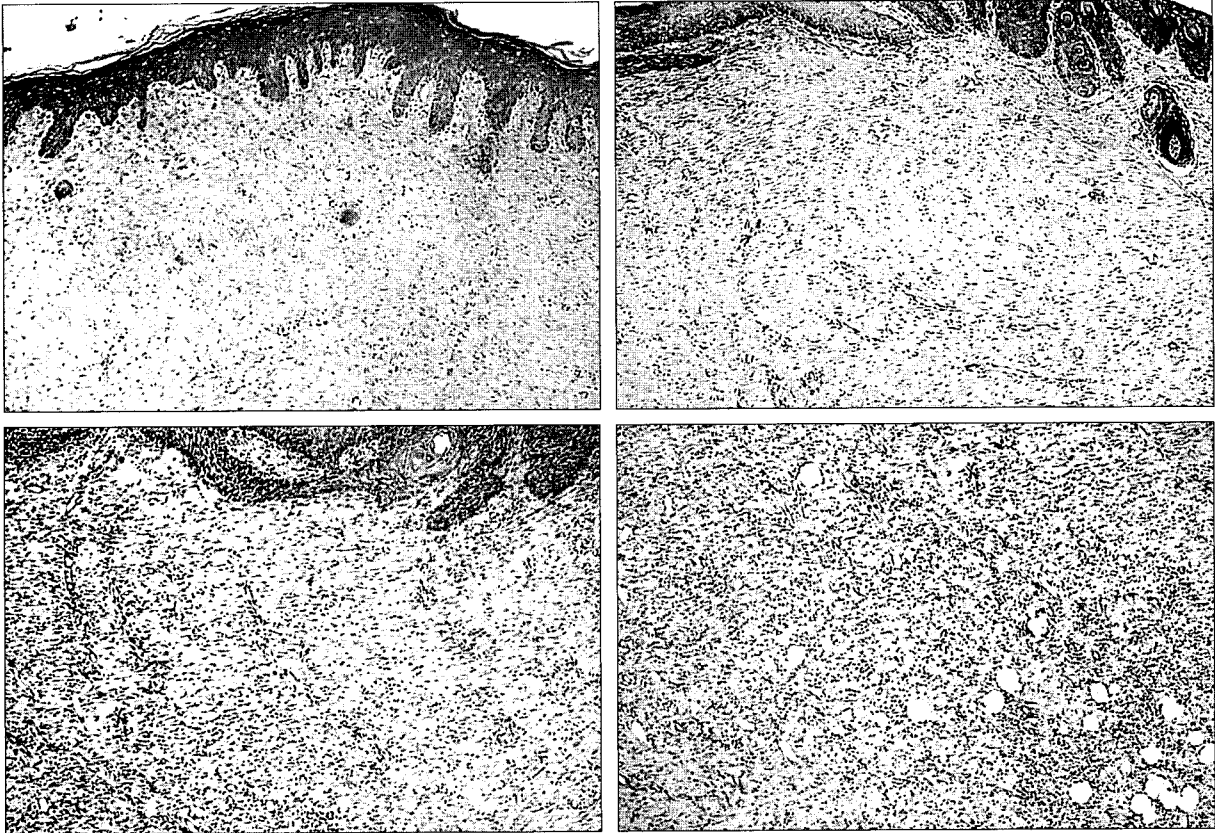


Fig. 4. Histologic findings of tissue samples (Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$). (Above, left) In control group, there are several vessels on upper dermis area. (Above, right) In surgical delay group, the vessels are similar to those of the control group. (Below, left) In epinephrine group, the number and the size of the vessels are more increased than those of control group. (Below, right) In epinephrine plus dexamethasone group, the size and the number of the vessels are much more increased.

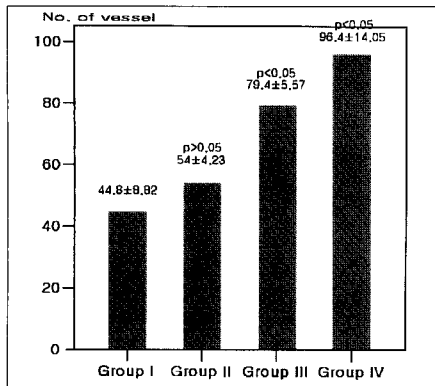


Fig. 5. Comparison of the flap choke vessels number in upper dermis of each experimental group(mean ± SD)(Group I: control, Group II: surgical delay, Group III: epinephrine, Group IV: epinephrine + dexamethasone).

생존률을 증가시키는 방법이 필요한 상태이다.⁴ 피판피사의 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았으나 그 가설로는 피판이 거상되면 혈류량의 감소와 저산소증, 과탄산혈증, 산증과 함께 부종 발생 및 호중구의 축적과 활성화가 일어나고 이에 의해 피판피사가 발생한다고 알려져 있다.¹ 이런 이유로, 앞서 기술한 요소들을 적절히 조절하고 예방한다면 피판 생존이 증가된다는 당연한 결과일 것이다.

피판의 생존률을 증가시키기 위해서는 피판에 공급되는 혈류량을 증가시키거나 피판이 허혈성 변화에 견디는 능력을 높여야 하는데, 지연 처치가 혈류량 및 피판 영양공급량을 증가시키는데 도움이 된다는 사실은 여러 실험을 통해 증명된 바 있다.

German 등⁵이 지연 처치로 관형피판(Tubed flap) 피부의 혈관 개수 및 크기가 증가되었다고 증명한 이래로 지연 처치에 대한 많은 연구가 이루어졌으나 아직 그 기전에 대해서 명확히 알려진 것은 없다. 몇 가지 가설로는 지연 처치가 피판의 영양 요구량을 감소시켜 적은 혈류로도 피판 생존이 가능하게 하며⁶ 이런 피판 생존에 필요한 혈류는 피판 거상 후 최초의 허혈 상태에 따라 결정된다는 설이 있고,⁷ Reinisch⁸은 지연 처치가 과다자극상태를 해소시켜 전모세혈관의 동정맥 문합이 닫힘으로 표재성 모세혈관의 혈류가 증가되어 피판의 원위부까지 혈류를 공급할 수 있다고 밝힌바 있다. Pearl⁹은 단일화이론(Unifying theory)으로 지연 처치가 교감신경을 차단하고 노에피네프린의 고갈을 야기하여 피판이 과흥분상태(hyperadrenergic state)에 이르게 되고 이런 상태에서 회복하면서 지연 처치의 긍정적 효과가 나타난다고 설명하였다. 지연 처치 기간동안 정맥과 림프선의 배액 능력이 향상되어 피판의 부종을 감소시키는 것도 피판 생존에 도움을 준다고 알려져 있다.¹⁰

약물적 지연 처치에 사용되는 에피네프린은 혈관수축

약물로 전신투여 시는 심장에 직접 작용하여 혈압 상승 및 맥박수 증가를 나타내나, 저용량을 국소 투여 시는 투여부위의 혈관을 수축시켜 피판의 지연효과를 야기할 수 있다. 에피네프린을 피판에 직접 투여하면 피부의 알파수용기에 작용하여 지속적인 혈관수축을 나타내고 이로 인한 허혈상태가 신생혈관 생성 및 모세혈관의 혈류개선을 유도한다는 것도 밝혀진 바 있다.³ 본 실험에서도 에피네프린 투여결과 생존 피판 면적이 증가하고 혈관수가 증가하는 소견을 보였다.

텍사메타손은 부종을 경감시키고, 평활근과 내피세포 내 일산화탄소 형성효소의 억제로 호중구의 응집을 감소시키며, 유리기(free radical)의 방출을 억제하는 항염 작용이 있는 것으로 알려져 있고,^{11,12} 이런 항염작용으로 피판피사에 영향을 미치는 호중구의 활성화를 막아주고 부종을 감소시킴으로서 피판 혈류공급에 긍정적 효과를 일으킨다고 볼 수 있다. 투여방법에 대한 연구로 전신적인 텍사메타손의 투여 및 피판에 국소적 투여 모두에서 피판 생존률이 높아졌다고 보고된 바 있다.^{3,13}

본 실험에서는 기존의 연구들에서 그 효과가 입증된 에피네프린과 텍사메타손을 피판작성의 전처치로 동시에 투여하여 에피네프린 단독 투여군과 외과적 지연 처치군에 비해 피판의 생존률이 증가하는 것을 관찰하였다. 혈관 분포는 에피네프린과 텍사메타손 동시 투여(4군)에서 대조군, 외과적 지연(2군)에 비해 그 분포가 증가한 소견을 보였다. 에피네프린 단독투여(3군)와 에피네프린과 텍사메타손의 동시 투여(4군)시 혈관 분포에서 유의한 차이는 없었으나 피판 생존률에서 유의한 차이를 보였는데, 이는 에피네프린의 지연 효과는 양군에서 비슷하게 작용하였으나 텍사메타손의 항염작용 및 부종을 감소시키는 작용이 상승효과를 일으켜 피판 생존에 더 도움을 주었을 것이라 생각된다. 즉, 단순한 지연 처치만 시행하는 것보다 텍사메타손을 수술 전 국소 투여함으로써 피판 생존에 더 큰 도움을 줄 수 있다. 또한 모든 약물의 전처치는 피판 및 피판 피부에 국소 투여로 이루어졌고 이는 전신적 역효과를 방지하는 반면에 피판내 지속시간을 늘려줌으로 약물작용에 더 효과적이었다는 것도 의미 있을 것이다.

V. 결 론

흰쥐의 흉복직근 피판 모델에서 에피네프린과 텍사메타손의 이중 전처치가 피판 생존 면적을 증가시켰고, 이는 외과적 혹은 약물적 단독 지연 처치에 비하여서도 의미 있는 결과이다. 이 두 약물은 각기 다른 약물학적 기전으로 피판에 작용하여 서로의 상승작용을 일으킨 것으로 생각된다. 향후 인체에 적용되기 위해서는 에피네프린과 텍사

메타손 각각의 전처치와 이중 처치에 따른 피판의 생존면적 측정이나 혈관의 수뿐만 아니라 혈관 크기나 혈관의 형태, 동정맥의 상대적인 비율, 성숙도 등의 다양한 형태학적 비교뿐만 아니라 피판과 내부의 혈관에 존재하는 여러 성장인자나 세포내 구성 성분 등의 혈청학적 비교가 필요할 것으로 사료된다. 본 저자들은 각 군들의 형태학적인 비교를 통하여 별도의 수술적 지연 처치 없이도 에피네프린이 피판 지연 처치에 많은 도움이 되며, 특히 에피네프린에 추가적으로 텍사메타손을 병용투여 시 피판 생존률 향상에 상승효과가 있음을 실험을 통하여 확인하였으며 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Hosnuter M, Babuccu O, Kargi E, Altinyazar C: Dual preconditioning: effects of pharmacological plus ischemic preconditioning on skin flap survival. *Ann Plast Surg* 50: 398, 2003
- Macionis V: Clamp delay: an effective new method of nonsurgical delay. *Plast Reconstr Surg* 106: 1321, 2000
- Karacaoglu E, Yuksel F, Turan SO, Zienowicz RJ: Chemical delay: an alternative to surgical delay experimental study. *Ann Plast Surg* 49: 73, 2002
- Joh SP, Song YS, Lim P: Delay effect of PGE1 on rat transverse rectus abdominis musculocutaneous flap. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 27: 430, 2000
- German W, Finesilver EM, Davis JS: Establishment of circulation in tubed skin flaps. *Arch Surg* 26: 27, 1933
- McFarlane RM, DeYoung G, Henry RA: The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconstr Surg* 35: 177, 1965
- Myers MB, Cherry G, Milton S: Tissue gas levels as an index of the adequacy of circulation: the relation between ischemia and the development of collateral circulation (delay phenomenon). *Surgery* 71: 15, 1972
- Reinisch JF: The pathophysiology of skin flap circulation: the delay phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 54: 585, 1974
- Pearl RM: A unifying theory of the delay phenomenon: recovery from the hyperadrenergic state. *Ann Plast Surg* 7: 102, 1981
- Odland RM, Kim P, Nodler D, Poole DV: Nonsurgical delay of skin flaps: effect of suture technique delay technique on blood flow and survival. *Laryngoscope* 105: 523, 1995
- Gribbe O, Lunderberg T, Samuelson UE, Wiklund NP: Dexamethasone increases survival and attenuates induction of inducible nitric oxide synthase in experimental skin flaps. *Ann Plast Surg* 42: 180, 1999
- Willemart G, Knight KR, Morrison WA: Dexamethasone treatment prior to reperfusion improves the survival of skin flap subjected to secondary venous ischaemia. *Br J Plast Surg* 51: 624, 1998
- Torkvist L, Lundeberg T, Thorlaciuss H, Larsson J, Lofberg R, Lofgren O, Raud J: Effects of environmental stress on tissue survival and neutrophil recruitment in surgical skin flaps in relation to plasma corticosterone levels in the rat. *Inflamm Res* 46: 199, 1997