

미세 혈관문합때 염산 ticlopidine의 항혈전 효과*

계명대학교 의과대학 성형외과학교실

전 종 완·강 진 성

=Abstract=

Antithrombotic Effect of Ticlopidine-HCI in Microvascular Anastomoses

Jong-Wan Jeon, MD; Jin-Sung Kang, MD

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

Recent progress in microvascular surgery has opened new clinical possibilities in tissue transplantation and replantation by direct anastomoses of vessels less than one mm in external diameter. However, a large obstacle still remains in microsurgery, that is, occlusion of the anastomosis site by thrombosis which is mainly composed of platelets. Many anticoagulants and topical vasodilatative agents such as heparin, aspirin, persantin, coumarin and magnesium sulfate have been used to solve this problem.

Heparin inhibits the conversion of prothrombin to thrombin and Factors V, IX, XII. Aspirin inhibits collagen-induced platelet aggregation whereas the primary action of persantin is to inhibit ADP-induced platelet aggregation and the release reaction of platelets. Currently, ticlopidine-HCI which is known to inhibit the platelet aggregation to ADP, collagen and epinephrine, is widely in use as an effective anticoagulant for the patients of atherosclerosis, hemodialysis and subarachnoid hemorrhage.

Animal study was carried out for the ticlopidine-HCI to investigate the possibility of this agent to be used as a choice of anticoagulant in microvascular surgery. One hundred and twenty rats were divided into 3 groups. Group A was the control group. Aspirin and persantin were given orally in group B. Ticlopidine-HCI was given orally in group C. A femoral artery in one inguinal region and one femoral vein in the other side were severed and then were anastomosed with 10-0 nylon. The wounds were closed with 4-0 black silk. The patency was confirmed grossly and microscopically at 20 minutes, 3 days and 3 weeks after anastomoses. The patency rates were as follows:

At 20 minutes after anastomoses, patency rates of arteries and veins were 100% in all groups.

At 3 days after anastomoses, in the control group the patency rates of arteries and veins 95% and 85% respectively. Group B (aspirin-persantin) were 100% and 90% each. Compared with these, the patency rates of group C (ticlopidine) were better, all of the arteries and veins were patent.

At 3 weeks after anastomoses, the patency rates of arteries were 90% and veins were 80% in the control group. Arteries were 95% and veins were 90% in group B, whereas arteries were

* 이 논문은 1988년도 계명대학교 윤종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

100% and veins were 95% in group C.

Therefore, it is concluded that the ticlopidine can be used in microvascular surgery as an anticoagulant of choice.

서 론

미세혈관문합술은 이제 성형외과영역에서 보편화되었으나 아직도 혈전형성에 의한 문합폐쇄는 혈기 험든 장벽으로 남아있다. 혈판폐쇄의 대부분이 혈소판응집에 의한 혈전에 기인하는데 이를 예방하기 위한 노력이 부단히 계속되고 있다^{1~3)}.

Heparin은 thrombin과 응고인자를 억제함으로써, Aspirin과 Persantin은 혈소판응집을 억제함으로써 혈전형성을 막는다는 약리작용이 알려진 후 Elcock와 Fredrickson⁴⁾은 Heparin을, Salzman 등²⁾은 Aspirin을, Justice 등⁵⁾은 Persantin을 미세혈관문합에 사용하여 개존율을 높이는데 공헌하였다. 그러나 이들로써 만족할 수가 없으므로 보다 좋은 약제를 개발하는 것이 미세혈관문합의 성공률을 향상시키는 지름길이 될 것이다.

저자들은 aspirin이나 persantin 보다도 혈소판응집 억제작용이 더 강한 것으로 알려져 이미 내과계통에서 동맥경화, 혈액투석 및 경막하출혈 환자등에 사용하고 있는 염산 ticlopidine^{6,7)}을 미세혈관문합술에 이용하면 개존율이 높아질 수 있는지를 동물실험하여 그 결과를 문현고찰과 함께 보고하는 바이다.

재료 및 방법

체중 200~250gm의 흰쥐 120마리를 40마리씩 대조군, 염산 ticlopidine 투여군(이하 ticlopidine 군) aspirin 및 persantin 복합투여군(이하 aspirin-persantin 군)으로 나누었다. Aspirin(25mg/kg)-persantin(10mg/kg)군과 ticlopidine(100mg/kg)군을 다시 20마리씩 나누어, 문합후 3일에 관찰할 군과 문합후 3주에 관찰할 군으로 나누었다. 대조군에는 생리식염수를, 나머지 두 실험군에는 해당 약제를 문합하기 1일 전부터 투여하였다. 3일에 개존 여부를 확인한 경우에는 문합후 2일까지, 그리고 3주에 개존 여부를 확인한 경우에는 문합후 2주까지 약제를 투여하였다(그림 1).

복강내에 Nembutal(40mg/kg)을 주사하여 마취하고 양와위로 고정한 다음 서혜부 털을 꺾고 Hibi-



그림 1. 쥐에게 염산 ticlopidine을 투여하는 방법
cclens 용액과 1% Zephiran 용액으로 소독하여 무균상태 하에서 실험하였다. 문합할 혈판을 가능한 한 침습하지 않기 위하여 한쪽 서혜부에서는 대퇴동맥을 다른 쪽에서는 대퇴정맥을 단단문합하기로 하고 서혜부 인대를 중심으로 3cm 정도 피부를 종절개한 후 수술현미경(Topcon OMS-80GT 80664) 하에서 대퇴동정맥을 주위조직으로부터 조심스럽게 박리하였다. 문합부위는 천회선장골혈관(superficial circumflex iliac vessels)과 천하복부혈관(superficial inferior epigastric vessels)사이에서 백하였다(그림 2). 노출된 대퇴동정맥에 2% Lidocaine을 5분간 점적하고 Acland 정맥결자 IV를 사용하여 원위부와 근위부를 잡은 뒤 두 겹자 사이를 미세수술용가위로 혈관 주행방향과 직각되게 절단하였다. 절단된 혈관내경을 헤파린이 섞인 생리식염수(100 units/cc)로 세척하고 장차 문합할 범위의 혈관에서 혈관외막을 가위로 제거한 후 10-0 nylon으로 동맥에는 9개, 정맥에는 12개의 봉합을 해 주었다(그림 3). 문합이 끝나면 동맥은 원위부, 정맥은 근위부의 겹자를 먼저 푼 다음 다른 쪽을 풀어 주었

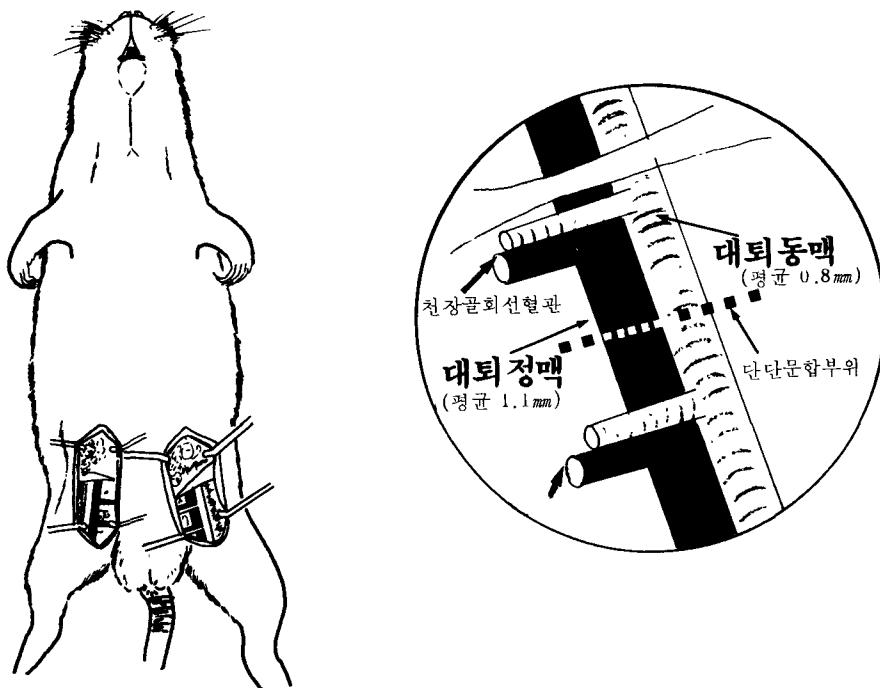


그림 2. 좌, 절개부, 우, 단단문합부위

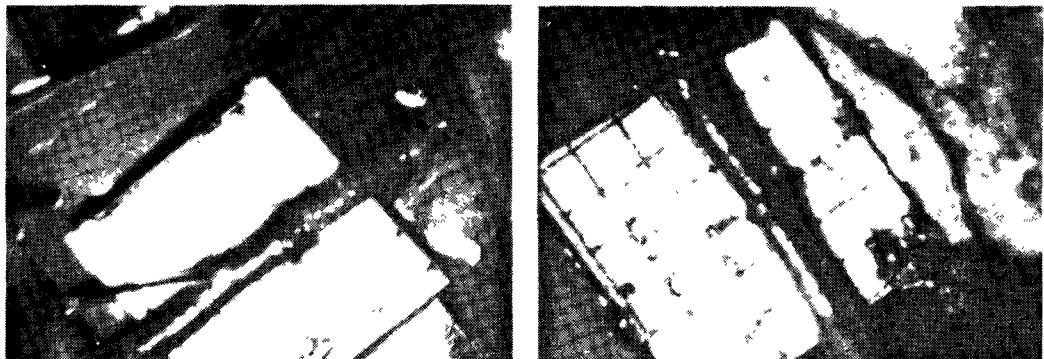


그림 3. 문합후 20분. 좌, 동맥. 우, 정맥

으며 봉합부 사이로 새어 나오는 출혈을 최소화하기 위하여 saran wrap으로 문합부를 감싸고 젖은 솜조각을 넣어 약 5~10분간 기다렸다. 문합후 20분에 개존검사를 하고, 4-0 black silk로 절개창을 닫아 주었다.

문합후 3일과 3주에 대퇴동정맥을 다시 노출시켜 육안적으로 개존검사를 실시하고 문합부 조직을 생검하여 광학현미경으로 개존 여부와 문합부 상태를 관찰하였다.

성 적

1. 육안적 소견

가. 혈관외경 : 수술현미경 하에서 주위 조직으로부터 박리한 직후의 대퇴동맥 외경은 평균 0.6mm였고 대퇴정맥은 평균 0.8mm였으며 2% Lidocaine 용액을 접적하여 혈관을 확장시킨 후에는 각각 0.8 mm, 1.1mm였다.

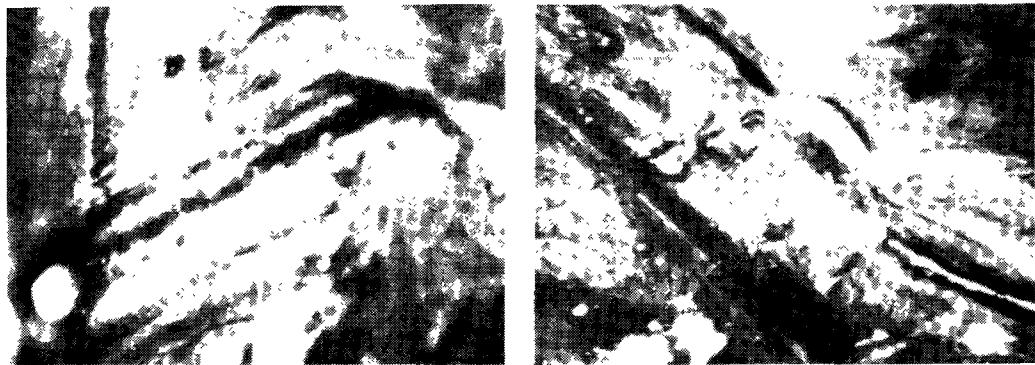


그림 4. 개존되어 있는 동맥. 좌, 술후 3일째. 우, 술후 3주째 : 주위조직과 유착이 심한 것을 볼 수 있다.

나. 소요시간 : 대퇴동맥을 절단할 때부터 단단문합을 마칠 때까지는 평균 30분(25~35분)이 소요되었고 대퇴정맥의 경우는 평균 40분(35~45분)이 소요되었다.

다. 문합부 소견 : 문합후 3일째 개존검사와 조직생검을 위해서 창상을 열어 보았을 때는 문합한 혈관과 주위조직이 약간 유착되어 있어서 혈관박리가 비교적 용이했으나 3주째는 유착이 심해서 박리가 매우 힘들었다(그림 4).

라. 개존율

1) 문합후 20분에는 모든 군에서 동·정맥 공허 100%의 개존율을 보여 주었다.

2) 문합후 3일에 살펴본 개존율은 대조군에서는 동맥 95% 정맥 85%였으며, aspirin-persantin 군에서는 동맥 100% 정맥 90%였고 ticlopidine 군에서는 동·정맥 공허 100%였다. 다시 말하면 동맥에서는 각 군에 별 차이가 없었지만 정맥에서는 ticlopidine 군이 대조군에 비해 훨씬 높은 개존율을 보였고, aspirin-persantin 군에 비해는 약간

높은 경향이었다.

3) 문합후 3주째의 개존율은 대조군에서는 동맥 90% 정맥 80%였고, aspirin-persantin 군에서는 동맥 95% 정맥 90%였는데 비해 ticlopidine 군에서는 동맥 100% 정맥 95%였다. 다시 말하면 ticlopidine 군과 aspirin-persantin 군간에는 동정맥의 개존율에 미미한 차이를 보여 주었지만 ticlopidine 군과 대조군을 비교해 보았을 때는 ticlopidine 군이 좀 더 높은 개존율을 보여주는 경향이었다(표 1).

2. 광학현미경적 소견

육안적으로 Milking test에 의해 살펴본 개존율과 문합부를 조직생검하여 얻은 광학현미경적 개존율은 같았다.

가. 문합후 3일 : 문합부 내막은 불규칙하였고 내막재생은 아직 이루어져있지 않았다. 봉합사 주변에 염증세포의 침윤과 foreign body giant cell이 나타나 있었다(그림 5). 혈전으로 폐쇄된 경우에는 혈전이 부분적으로만 기질화되어 있는 것을 볼 수

표 1. 개 존 율

	20분 (n*=40)	3일 (n=20)	3주 (n=20)
대 조 군	A 40(100%) V 40(100%)	19(95%) 17(85%)	18(90%) 16(80%)
Aspirin-persantin 군	A 40(100%) V 40(100%)	20(100%) 18(90%)	19(95%) 18(90%)
Ticlopidine 군	A 40(100%) V 40(100%)	20(100%) 20(100%)	20(100%) 19(95%)

n*: 문합한 혈관수

A: 동맥

V: 정맥

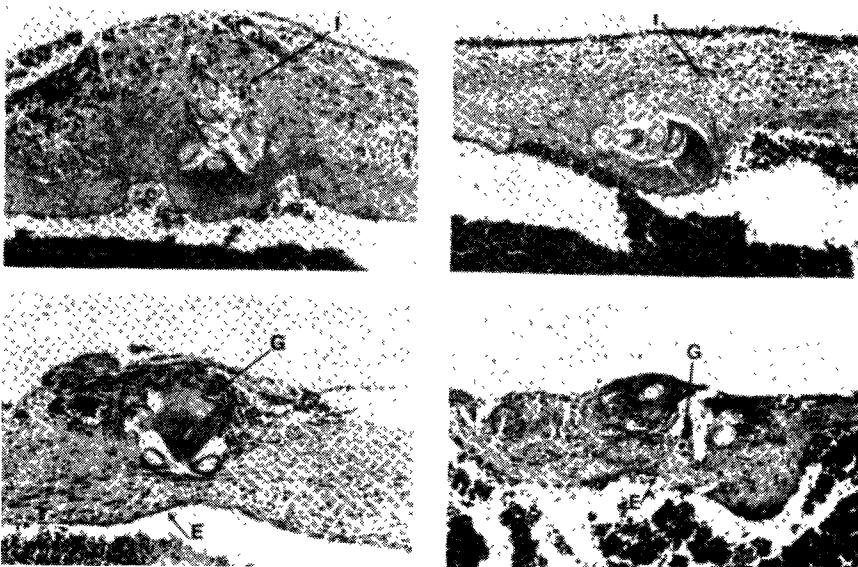


그림 5. 개존되어 있는 동맥(상좌)과 정맥(상우)의 문합후 3일째 광학현미경적 소견; 내막 재생이 아직 없거나 있어도 국소적으로만 있고 봉합사 주변에 약간의 염증세포 침윤(I)이 있음을 볼 수 있다. 개존되어 있는 동맥(하좌)과 정맥(하우)의 문합후 3주째 광학현미경적 소견; 내막이 완전히 재생되었고.(E) 봉합사 주변에는 foreign body giant cell(G)이 보인다.

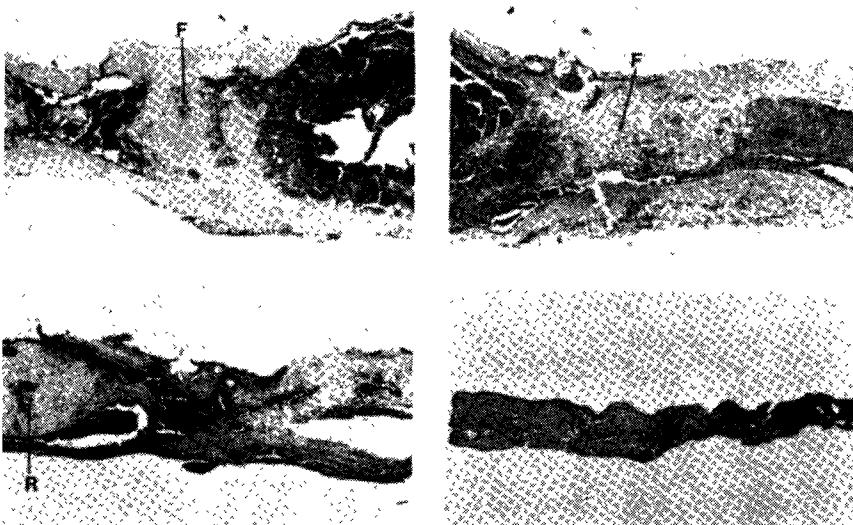


그림 6. 혈전으로 폐쇄된 동맥(상좌)과 정맥(상우)의 유아세포(F) 침윤이 있는 것을 볼 수 있다. 3주째 광학현미경적 소견: 혈전의 기질화와 재소통(R)을 볼 수 있다. (그림 6).

나. 문합후 3주: 동·정맥 공히 문합부에 내막이 원벽하게 재생되어 있었고 혈관내경도 잘 유지되어 있었다. 봉합사 주위에는 봉합사에 대한 이물반응이 있었다(그림 5). 육안적으로 폐쇄되었다고 판단되었던 대조군의 정맥 1개는 혈전의 상당한 재소통(recanalization)을 보여 주었다(그림 6).

고 찰

Nylen(1921)이 외과수술에 현미경을 처음 사용한 이래 현미경 수술이 꾸준히 발전되어 왔다. 지난 20년 동안 수술현미경의 발달과 미세수술기구 및 봉합사의 개발 등으로 미세혈관 수술은 놀라우리

만치 발견하였다. 그러나 이러한 것들의 발달과 기술향상에도 불구하고 미세혈관 수출후 생성되는 혈전에 의한 문합부폐쇄는 여전히 큰 문제로 남아 있다.

현재까지는 혈전생성을 방지하기 위하여 heparin⁴⁾, aspirin²⁾, persantin⁵⁾과 같은 항혈전제와 여러가지 세척액⁸⁾, pluronic F68⁹⁾, magnesium sulfate^{10,11)}와 같은 국소약제 등을 사용하고 있으나 좀 더 나은 항혈전제를 개발하기 위하여 부단히 노력하고 있다. Elcock 와 Fredrickson⁴⁾은 2mm 되는 토끼의 정맥을 미세문합하고 heparin을 사용함으로써 대조군보다 20%나 개존율을 높일 수 있었다고 보고 하였다. Heparin은 응고인자를 억제함으로써 항혈전작용을 나타내는데 대량 사용하면 이미 형성된 thrombin마저도 억제한다고 하나¹²⁾ 술후 문합부에서 심한 출혈을 야기하는 문제점을 가지고 있어 Harii 등¹³⁾은 유리피판 전이 때는 heparin을 이용하지 않아도 성공할 수 있다고 보고하였다. Aspirin은 교원질에 의해서 일어나는 혈소판응집을 억제하며^{14,15)}, 그 작용기전은 cyclooxygenase를 acetyl화함으로써 arachidonic acid로부터 prostaglandin G₂(H₂)가 합성되는 것을 억제하고 이로 인해 thromboxane A₂ 합성을 저해하여 항혈소판응집작용을 나타낸다¹⁴⁾. Justice 등⁵⁾은 persantin을 사용하여 높은 개존율을 보았는데 이 약제는 ADP에 의해서 일어나는 혈소판 응집을 억제하며 그 작용기전은 phosphodiesterase의 작용을 억제하여 cyclic adenosine monophosphate(C-AMP)의 분해를 저해함으로써 항혈전작용을 갖게 된다고 하였다. Ticlopidine은 정맥혈액 정체로 모든 혈전에서 aspirin이나 persantin에 의해 강한 항혈전작용이 있다는 것이 보고 되었는데¹⁷⁾ 이 약제는 epinephrine, 교원질 및 ADP에 의해 일어나는 혈소판의 응집을 억제함으로써 효과를 나타낸다고 하였으며^{18,19)} 주된 작용기전은 adenylycyclase의 활성을 증가시켜 혈소판내 C-AMP의 농도를 높임으로써 혈소판의 활성화를 저하시켜 혈소판응집을 억제하고, 다른 한편으로는 인지질(磷脂質)에서 arachidonic acid의 방출을 억제함으로써 thromboxane A₂의 합성을 저해한다고 하였다²⁰⁾.

혈전을 발생시기에 따라 조기혈전과 후기혈전으로 나눌 수 있는데 조기혈전은 문합후 첫 10분내에 빨리하고 20분이 지나면 감소되며 후기혈전은 첫 48시간 내에 많이 생기고 72시간 간이 지나면서 그 빈도는 감소된다고 하였다²¹⁾. 그래서 저자들은 문합후

20분에 조기혈전 여부를 확인하고 수출후 3일, 3주에 다시 창상을 열어 육안적, 광학현미경적으로 후기혈전 여부를 관찰하여 보았는데 3일군과 3주군간이 개존율에는 별 차이가 없었다. 문합후 3일에 개존율은 동맥의 경우 3군간에 유의한 차이가 없었지만 정맥의 경우 ticlopidine 군은 대조군보다는 15%, aspirin-persantin 군보다는 10%정도 높았다. 문합후 3주에서는 ticlopidine 군은 aspirin-persantin 군보다 동·정맥 공히 개존율이 5%정도 높을 뿐이었으나 대조군에 비해서는 동맥 10%, 정맥 15%정도 높았다. 이렇게 ticlopidine 군이 aspirin-persantin 군보다 약간 높은 개존율을 보이는 것은 aspirin은 교원질, persantin은 ADP에 의해 일어나는 혈소판응집을 각각 억제하는데 비해 ticlopidine은 교원질, ADP에 의해 일어나는 혈소판응집을 억제할 뿐만 아니라 epinephrine에 의해 일어나는 혈소판응집도 억제하며 특히 ADP에 대해서는 persantin보다 강한 억제작용을 가지고 있기 때문이라고 생각된다. 부작용면에서도 aspirin은 피부와 침막에 자극이 심하고 출혈성위염이나 간과 신장에 지방침윤등을 초래하며 persantin은 오심, 구토, 두통 등을 일으킬 수 있는데 비해 ticlopidine은 대량 사용했을 때 허탈감과 타액분비를 초래하는 것이 고작이므로²²⁾, aspirin과 persantin보다 더 안전하게 복용할 수 있는 약물이다. 그래서 ticlopidine은 새로운 항혈전제로서 미세혈관문합술 때 aspirin과 persantin에 대비하여 사용할 만한 약제라고 생각된다.

요 약

저자는 흰쥐 120마리를 대조군, ticlopidine 군, aspirin-persantin 군으로 나누어 미세문합술을 시행한 다음 20분, 3일, 3주에 육안적, 조직학적으로 개존율을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

문합후 20분에는 모든 군에서 동·정맥 공히 100%의 개존율을 보였다.

문합후 3일에 동맥에서는 각 군간에 유의한 차이가 없으나 정맥에서 ticlopidine은 대조군에 비해 훨씬 높은 개존율을 보이고 aspirin-persantin 군에 비해서도 약간 높은 경향을 보여 주었다.

문합후 3주에 동·정맥 모두에서 ticlopidine 군은 aspirin-persantin 군과 차이는 미미하였으나 대조군에 비해서는 훨씬 높은 개존율을 보여주는 경향이었다.

각 군간에 조직학적인 차이는 없었고, 개존율은

육안으로나 광학현미경으로 얻은 성적이 동일하였다.

끝으로 본 연구에 있어서 조직표본판독에 적극적 으로 협조해 주신 병리학교실 정재홍 교수님께 깊이 감사드립니다.

참 고 문 현

1. Acland RD: Thrombus formation in microvascular surgery: An experimental study of the effects of surgical trauma. *Surgery* 1973; 73 : 766.
2. Salzman EW, Harris WH, Desanctis RW: Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function. *Eng J Med* 1971 ; 284 : 1287.
3. Acland RD: Prevention of thrombosis in microsurgery by the use of magnesium sulfate. *Br J Plast Surg* 1972 ; 25 : 292.
4. Elcock HW, Fredrickson JM: The effect of heparin on thrombosis at microvenous anastomosis sites. *Arch Otolaryng* 1972 ; 95 : 68.
5. Justice C, Papavangelou E, Edwards WS: Prevention of thrombosis with agents which reduce platelet adhesiveness. *Am Surg* 1974 ; 40 : 186.
6. Lecriubier C, Girard P, Noire P, Samama M: Comparative Study of Plateletaggregation measured with 3 different methods in ticlopidine treated patients, in Gordon JL(ed): *Ticlopidine*, Basel, Boston, Stuttgart, Birkhauser Verlag, 1984, p 60.
7. Picard-Fraire C: Pharmokinetic and metabolic characteristics of ticlopidine in relation to its inhibitory properties on platelet function, in Gordon JL(ed): *Ticlopidine*, Basel, Boston, Stuttgrat, Birkhauser Verlag, 1984, p 68.
8. Acland RD, Lubbers LL, Grafton RB, Bensimon R: Irrigating solutions for small blood vessel surgery: A histologic comparison. *Plast Reconstr Surg* 1980 ; 65 : 460.
9. Ketchum LD, Wennen WW, Master FW, Robinson DW: Experimental use of pluronic F68 in microvascular surgery. *Plast Reconstr Surg* 1974 ; 53 : 288.
10. Nomoto H, Bunke HJ, Chater NL: Improved patency rates in microvascular surgery when using magnesium sulfate and silicone rubber vascular cuff. *Plast Reconstr Surg* 1974 ; 54 : 157.
11. Engrav LH, Benjamin CI, Crandall H, Perry JF: Experimental effects of heparin or magnesium sulfate on the patency of microvascular anastomoses. *Plast Reconstr Surg* 1975 ; 55 : 618.
12. O'Reilly RA: Anticoagulant, Antithrombotic, and thrombolytic drugs, in Gilman AG, Goodman LS, Gilman A(eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 2. New York, Macmillan Publishing Co, 1980, p 1349.
13. Harii K, Ohmori K, Ohmori S: Free deltopectoral skin flaps. *Br J Plast Surg* 1974 ; 17 : 231.
14. O'Reilly RA: Anticoagulant, Antithrombotic, and trombolytic drugs, in Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 2. New York, Macmillan Publishing Co, 1980, p 1361.
15. Smith JB, Willis AL: Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelet. *Nature N Biol* 1971 ; 231 : 235.
16. Emmous PR, Harrison MJG, Honour AJ, Mitchel JRA: Effect of dipyridamole on human platelet behavior. *Lancet* 1965 : II : 693.
17. Vallee E, Maffrand JP, Delebassee AB, Tissinier A.: Ticlopidine as an experimental antithrmbotic agent, in Gordon DL(ed): *Ticlopidine*, Basel, Boston, Stuttgart, Birkhauser Verlag, 1984, p 50.
18. Ashida S, Abiko Y: Inhibition of platelet aggregation by a new agent, ticlopidine. *Thromb Haemostas* 1979 ; 40 : 542.
19. Knudsen JS, Gormsen, J: The effect of ticlopidine on platelet function in normal volunteers and in patients with platelet hyperaggrability in vitro. *Thromb Res* 1979

- ; 16 : 663.
20. Ashida S, Abiko Y: Mode of action of ticlopidine in inhibition of platelet aggregation in the rat. *Thromb Haemostas* 1979 ; 41 : 436.
21. O'Brien BM, Hayhurst JW: Principles and techniques of microvascular surgery, in Converse JM(ed): *Reconstructive Plastic Surgery*, ed 2. Philadelphia, London, Toronto, Saunders, 1977, p 349.
22. Panak E, Maffrand P: Ticlopidine: A promise for the prevention and treatment of the thrombosis and its complication. *Haemostasis* 1983 ; 13 : 1.