

## 의경 0.25mm 의 동맥문합에 있어서 항혈전제의 효과\*

제명 대학교 의과대학 성형외과학교실

전대우 · 한기환 · 강진성

### =Abstract=

### The effect of anticoagulants in anastomoses of arteries approximately 0.25mm in external diameter

Dae Woo Jeon, MD; Ki Hwan Han, MD; Jin Sung Kang, MD

Department of Plastic & Reconstructive Surgery, Keimyung university  
School of Medicine, Taegu, Korea

In 1960, Jacobson and Suarez reported a 100 per cent patency rate following the anastomoses of vessels which were 1.6 to 3.2mm in diameter. This report speeded modern-day microvascular surgery up for the last 20 years. High patency rate is reported in microvascular anastomosis of the 1.0mm diameter, and microvascular surgery is widely used in clinical practice.

Improvement in methods of microanastomoses and development of the microvascular instruments, including the operating microscope along with the microsutures make the microvascular anastomoses of vessels that are less than 0.5mm in diameter possible.

The key problem microvascular surgery is the formation of thrombus which is mainly composed of platelets, causing occlusion of the anastomotic site. So much efforts have been made in developing effective anticoagulants. Currently used systemic anticoagulants are heparin, aspirin and persantin.

Aspirin inhibits collagen-induced platelet aggregation and the primary action of persantin is to inhibit ADP-induced platelet aggregation. Currently ticlopidine-HCl which is known to inhibit platelet aggregation to ADP, collagen, and epinephrine, is widely used as effective anticoagulant for patients of atherosclerosis, hemodialysis, and subarachnoid hemorrhage.

An animal study was carried out to investigate the possibility of ticlopidine-HCl 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-HCl was given orally in group C. A superficial epigastric artery as small as 0.25mm in diameter was severed transversely and end-to-end anastomosed with 4 stitches of 11-0 nylon. Author have devised autogenous fascia and silicone rubber tube method to splint the suture line and reduce the bleeding caused by anticoagulants. Fewer sutures were required, saving time and effort in microvascular repair.

The results were as follows:

1. At 20 minutes after anastomoses, the patency rates were 100% in all groups.

\* A thesis submitted to the Committee of the Graduate School of Keimyung University in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Medical Science in December, 1987.

2. At 3 days after anastomoses, the patency rates were 75% in the control group(A), 75% in the aspirin-persantin group(B), and 80% in the ticlopidine group(C).

3. At 3 weeks after anastomoses, the patency rates were 70% in the group A, 75% in the group B, and 80% in the group C.

It is concluded that the ticlopidine-HCl may be used in the microvascular anastomoses of very small arteries as the anticoagulant of choice.

## I. 서 론

지난 20여년동안 미세혈관문합술의 급속한 발달로 인하여 1.0mm 이상의 미세혈관문합은 그 성공율이 대단히 높아져 임상적 적용이 보편화 되었다. 문합수기의 향상과 수술현미경, 미세수술기구 및 봉합사의 개량으로 근년에는 외경이 0.5mm 이하인 미세혈관까지도 문합을 시도해 보지만 성공율은 만족스럽지 못한 실정이다.

미세혈관문합술의 중요한 실패 원인이 혈소판응집에 의한 혈전형성이므로 혈소판응집 억제제의 개발에 많은 노력을 경주하고 있다.

외경 1.0mm 정도의 미세혈관을 문합할 때 Mustard 등<sup>1)</sup>은 교원질과 ADP에 의해 야기되는 혈소판응집을 억제하는 heparin을, Salzman 등<sup>2)</sup>은 교원질과 thrombin에 의해 야기되는 혈소판응집을 억제하는 aspirin을, Justice 등<sup>3)</sup>은 ADP에 의한 혈소판응집을 억제하는 persantin을, Clagett 등<sup>4)</sup>은 혈소판의 유착성을 감소시켜 혈소판응집을 억제하는 dextran을, 그리고 Ketchum 등<sup>5)</sup>은 혈소판의 유착성과 혈액집도를 감소시키는 pluronic F-68을 각각 사용함으로써 개존율을 높일 수 있었다고 한다. 최근에 전 등<sup>6)</sup>은 aspirin이나 persantin보다 혈소판응집 억제작용이 더 강력한 것으로 알려진 염산 ticlopidine을 사용하여 높은 개존율을 얻었다고 한다.

저자는 보통 사용하는 미세혈관수술기구와 11-0 nylon으로 직경이 0.5mm 이하의 미세동맥을 문합해 보고 이때 개존율을 높이고자 임상에서 혼히 사용하는 항혈전제를 사용하여 결과를 비교해 보았다.

## II. 실험재료 및 방법

체중 200gm 정도의 흰쥐 120마리를 40마리씩 대조군, aspirin 및 persantin 복합투여군(이하 aspirin-persantin 군)과 염산 ticlopidine 군(이하 ticlopidine 군)의 3군으로 나누었다. 각군의 40마리를 다시 20마리씩 나누어 문합후 3일에 개존검사 할 군과 문합

후 3주에 개존검사 할 군으로 나누었다. Aspirin (25mg/kg) — persantin(10mg/kg)군과 ticlopidine (100mg/kg)군은 해당 항혈전제를 문합하기 하루 전부터 경구투여하여 개존검사 하루 전까지 투여하였다.

복강내에 ketamine(100mg/kg)을 주사하여 마취하고 양와위로 고정한 다음 무균상태 하에서 실험하였다. 서혜인대를 중심으로 3cm 정도의 피부절개를 가한 후 수술현미경(Topcon OMS-80GT 80664)에서 천상복부동맥(superficial epigastric artery)을 주위조직으로부터 조심스럽게 박리하였다. 천상복부동맥의 제 1분지에서 원위부로 2—3mm 더 나아가면 그곳의 혈관외경이 평균 0.25mm 정도이다. 미세혈관겸자로써 잡을 때 방해되는 혈관분지 10-0 nylon으로 결찰하였다(그림 1).

노출된 천상복부동맥에 2% lidocaine을 접적하여 혈관이 확장되도록 5분간 기다렸다. 두개의 Acland 1V 정맥겸자로 원위부와 근위부를 각각 잡은 후 두 겸자 사이를 미세수술용 가위로 혈관 주행 방향에 적각이 되도록 절단하였다. 절단된 혈관내강을 heparin이 섞인 생리식염수(100units/cc)로 세척하고 양

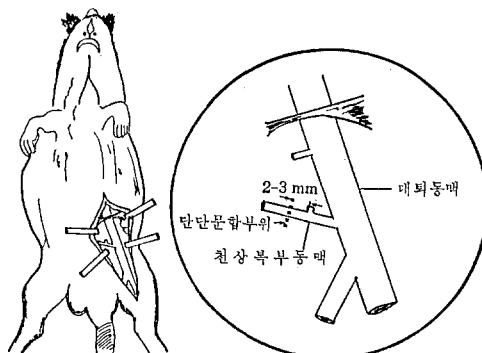


그림 1. 좌, 서혜인대를 중심으로 3cm 정도의 피부절개를 가한 후 수술현미경 하에서 대퇴동맥으로부터 기시하는 천상복부동맥을 주위조직으로부터 박리한다. 우, 천상복부동맥의 제 1분지에서 원위부로 2—3mm 더 나아가면 그곳의 동맥외경은 평균 0.25mm 정도이다.

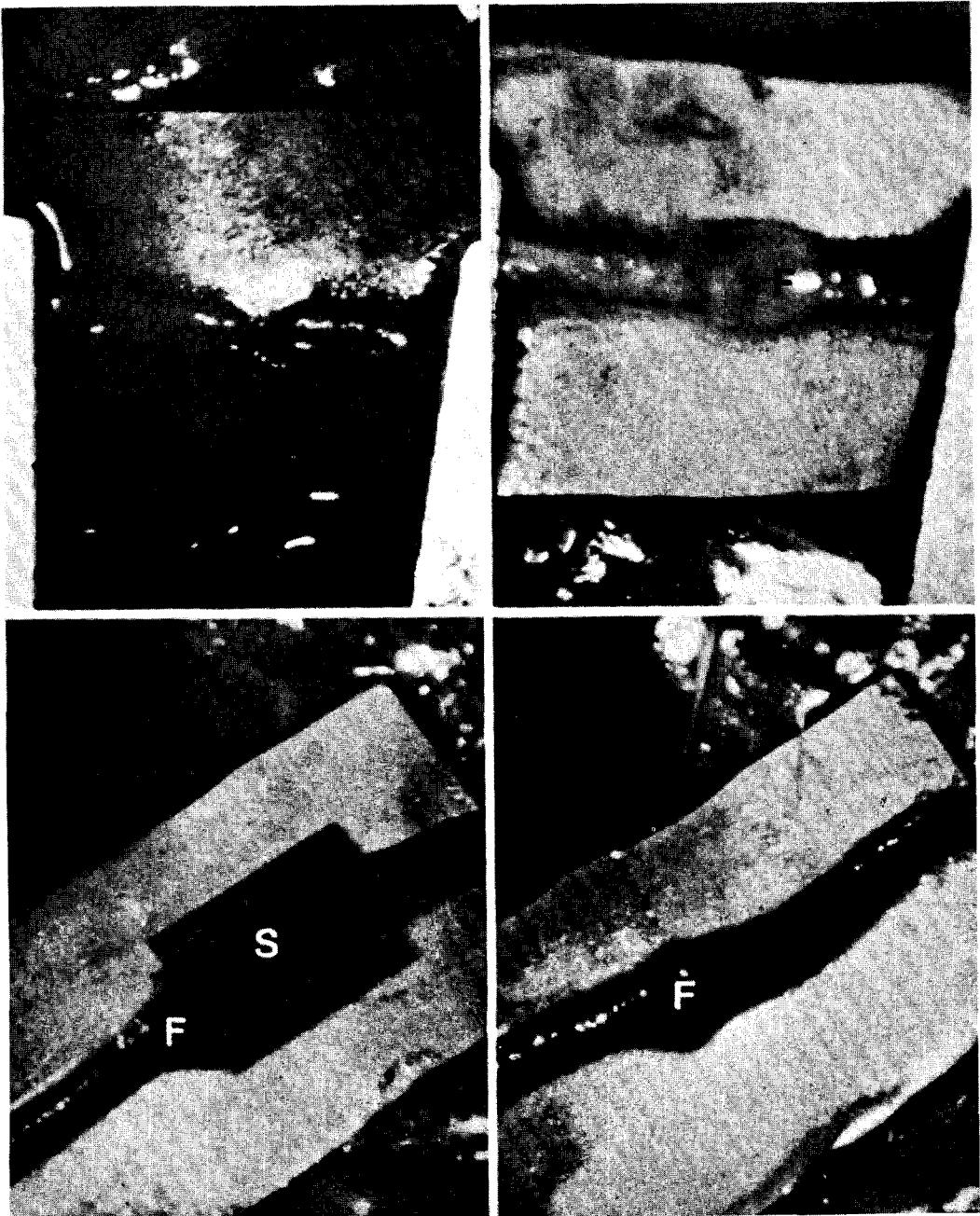


그림 2. 문합방법. 상좌, 천상복부동매을 혈관 주행 방향에 적각으로 절단한다. 상우, 4개의 11-0 nylon 봉합후 자가 대퇴근막(F)으로 문합부를 덮는다. 하좌, 내경이 0.5mm인 실리콘판(S)을 종절개하여 벌린 다음 근막위에 써우고 겹차를 풀어준다. 하우, 약 10분간 기다렸다가 실리콘판을 제거했을때 혈류가 잘 통하는 것을 볼 수 있다.

단의 혈관외막을 가위로 제거하였다. 11-0 nylon으로 4개의 봉합을 해서 단단문합한 후 문합부의 간격을 통해 혈액이 누출되는 것을 방지하기 위해 자가 대퇴근막으로 문합부를 덮고 그위에 내경이 0.5mm인 실리콘고무판을 종절개하여 10분간 덮어 써워주

었다(그림 2).

문합한지 20분 후에 milking test로 개존여부를 확인한 다음 피부질개창을 4-0 후견사로 봉합하였다.

문합후 시간이 경과함에 따라 혈전이 어느 정도로 발생하는지를 알기위하여 문합후 3일과 3주에 각각



그림 3. 혈전형성으로 폐색된 동맥의 육안적 소견. 상, 문합후 3일에는 문합부(화살표)가 혈전으로 막혀 원위부로 혈류가 없다. 하, 문합후 3주에는 문합부(화살표)의 원위부에 혈관의 형체는 있으나 섭유화되어 미처럼 가늘게 보인다.

문합부를 노출하여 육안적 검사와 광학현미경적 조직검사를 시행하였다.

### III. 성 적

#### 1. 육안적 소견

1) 동맥외경 : 친상복부동맥을 수술현미경 하에서 주

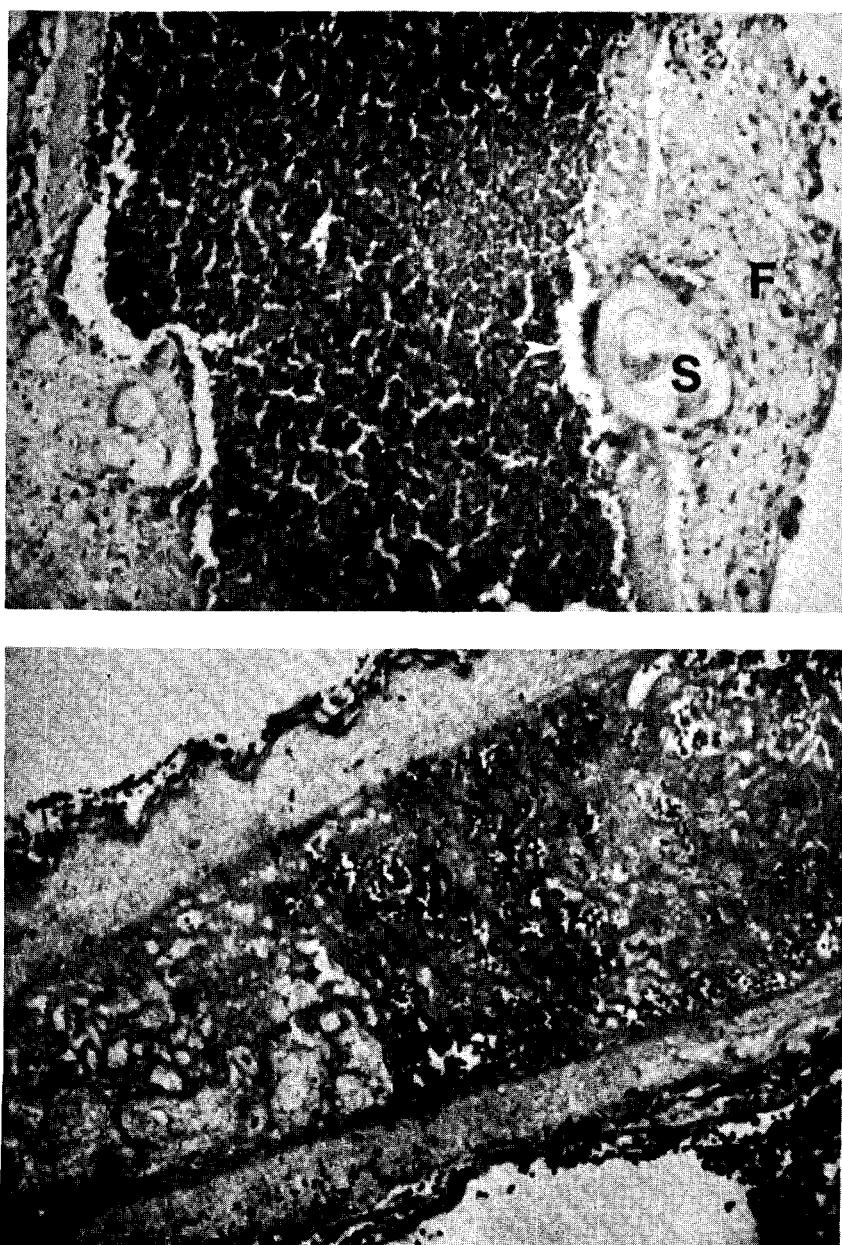


그림 4. 문합후 3일의 광학현미경적 소견. 상, 개존된 동맥에서는 문합부의 내막(화살표)이 소실되었고 봉합사(S) 주위에 급성 염증세포의 침윤이 있다. 굳막(F)은 동맥외벽에 비교적 잘 붙어있다. 하, 혈전으로 폐쇄된 경우에는 혈전이 부분적으로 기질화되어 있다.

위 조직으로부터 밖으로 한 직후에는 외경이 평균 0.25 mm(0.20~0.30mm)였고 2% lidocain 용액의 국소적 후에는 평균 0.45mm(0.40~0.50mm)였다.

2) 혈관문합에 소요된 시간: 천상복부동맥을 절단할 때부터 단단문합할 때 까지 평균 30분(25분~35

분)이 소요되었다.

3) 문합부위의 소견: 개존검사와 조직생검을 위해 문합후 3일과 3주에 수술한 끗을 열어보았다. 3주때는 3일때에 비해 문합부의 혈관이 주위조직과 유팽이 더 심하여 밖으로 하기가 어려웠다. 혈전형성으로

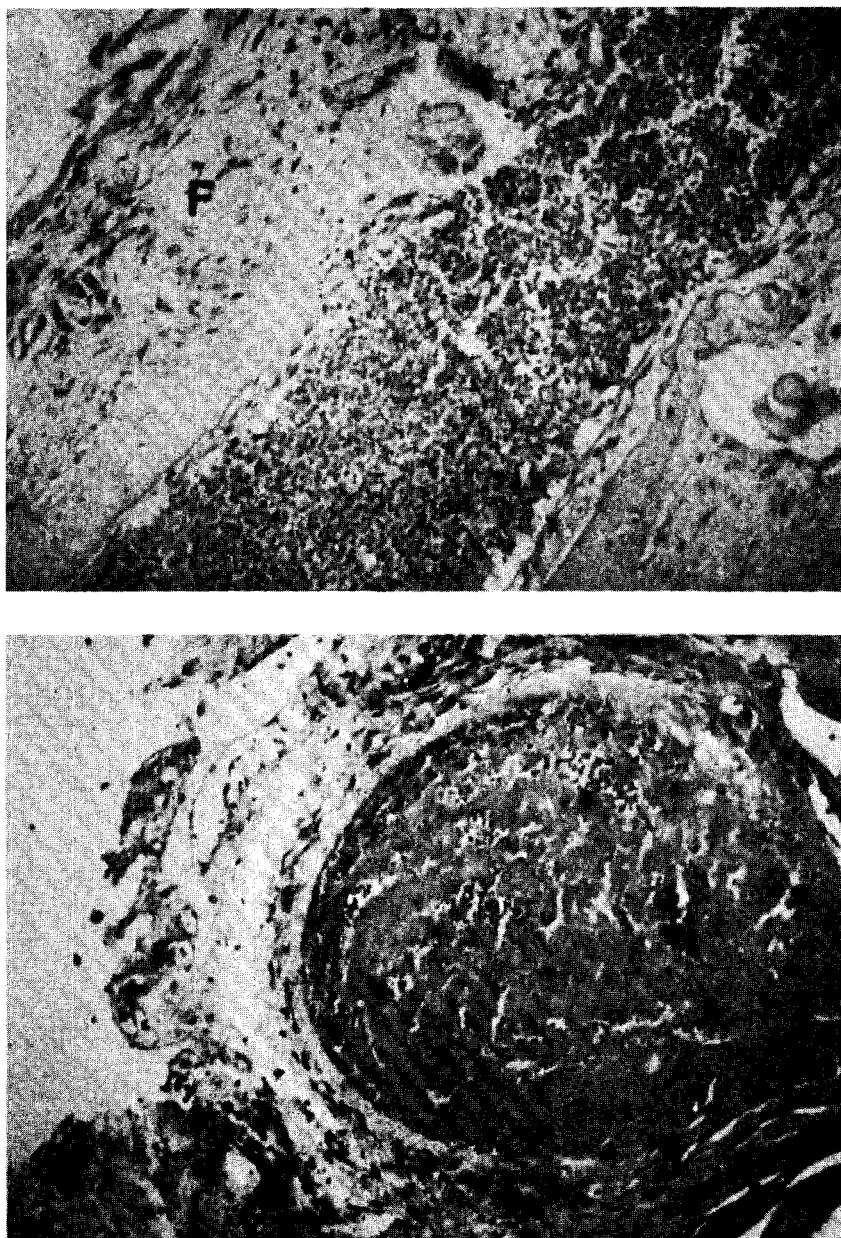


그림 5. 문합후 3주의 광학현미경적 소견. 상, 문합부의 내막(화살표)은 두세 층의 세포로 완전히 재생되어 있고, 균락(F)은 많은 혈유아세포의 형성으로 동맥외벽에 잘 유착되어 있는 것을 볼 수 있었다. 하, 혈전에 의해 폐쇄된 경우에는 혈전이 대부분 기질화되어 있었다.

표 1. 개 존율

	20분	3일	3주
대조군	40/40(100%)	15/20(75%)	14/20(70%)
Aspirin-persantin 군	40/40(100%)	15/20(75%)	15/20(75%)
Ticlopidine 군	40/40(100%)	16/20(80%)	16/20(80%)

폐쇄된 혈관을 보면 문합후 3일 때는 문합한 원위부가 혈관의 형체를 갖기는 했으나 혈류가 통하지 않았으며, 문합후 3주 때는 문합한 원위부가 섬유화로 떠처럼 가늘게 되어 있었다(그림 3).

#### 4) 개존율

가. 문합후 20분에 개존율을 조사해 보았을 때 전부가 개존되어 있었다.

나. 문합후 3일에 본 개존율은 대조군이 75%, aspirin-persantin 군이 75%, ticlopidine 군이 80%였다. 다시 말하면 ticlopidine 군이 대조군이나 aspirin-persantin 군 보다 좀 더 높은 개존율을 보여 주었다.

다. 문합후 3주에 본 개존율은 대조군이 70%, aspirin-persantin 군이 75%, ticlopidine 군이 80%였다. 다시 말하면 ticlopidine 군과 aspirin-persantin 군 간에는 개존율에 별 차이가 없었지만 ticlopidine 군과 대조군을 비교해 보았을 때 ticlopidine 군이 좀 더 높은 개존율을 보여 주었다(표 1).

### 2. 광학현미경적 소견

육안적으로 milking test에 의해 조사한 개존율과 문합부를 생검하여 얻은 광학현미경적 개존율은 같았다.

#### 문합부의 조직학적 소견을 보면

1) 문합후 3일 : 문합부의 내막이 소실되어 혈관내면이 불규칙하였고 중막의 고사가 뚜렷하였으며 봉합사 주위에 급성염증세포의 침윤이 있었다. 근막은 동맥외벽에 비교적 잘 붙어 있었다. 혈전으로 폐쇄된 경우에는 혈전이 부분적으로 기질화된 것을 볼 수 있었다(그림 4).

2) 문합후 3주 : 문합부의 내막이 완전히 재생되어 혈관내면이 매끈하였다(그림 5). 근막은 많은 섬유아세포의 형성과 교원질의 침착으로 동맥외벽에 잘 유착되어 있는 것을 볼 수 있었다. 혈전에 의해 폐쇄된 경우에는 혈전의 대부분이 기질화되어 있었다.

### IV. 고찰

1960년 Jacobson 등<sup>7)</sup>이 수술현미경 하에서 처음으로 외경이 1.6~3.2mm인 혈관을 문합하여 성공한 이래 이보다 더 가는 혈관을 문합하고 그 개존율을 높이려는 많은 연구가 계속되어 왔다. 그 결과 현재는 1.0mm정도의 혈관문합의 성공율은 90%에 달하고 있다.

미세혈관문합수기의 향상과 수술현미경 미세수술

기구 및 봉합사의 개발로 0.5mm 이하의 아주 미세한 혈관의 문합이 가능하게 되었지만 혈관적경이 작을수록 혈전형성의 빈도는 높기 때문에 그 성공율은 낮다.

혈전형성은 그 발생시기에 따라 조기혈전과 후기 혈전으로 나눌 수 있는데 조기혈전은 문합후 처음 10분내에 빈발하고 20분이 지나면 감소된다. 후기 혈전은 처음 48시간내에 대부분 발생하고 72시간 이후에는 급격히 감소된다고 한다<sup>8)</sup>. 그래서 저자는 문합후 20분에 조기혈전 유무를 판찰하였으며, 문합후 3일과 3주에는 후기 혈전 발생유무를 확인하고 조직학적으로 혈관내막재생과 덮어 써운 근막을 판찰하였다.

혈전형성을 방지 내지는 최소화하기 위해서 항혈전제의 개발이 계속되고 있는데<sup>9,10)</sup> Sinclair<sup>11)</sup>는 heparin 을, O'Brien<sup>12)</sup>은 aspirin 을, Justice 등<sup>8)</sup>은 persantin 을, 전등<sup>6)</sup>은 염산 ticlopidine 을 항혈전제로 사용함으로써 1.0mm 이상의 혈관을 문합하는데 높은 개존율이 있었다고 한다.

미세혈관수술을 시행하는 동안 혈소판은 탄력소(elastin), 미세섬유(micofibrils), 세포막, 교원질 같은 혈전형성물질과 접촉하게 되고, 이러한 물질들은 원반모양의 혈소판을 구형으로 변하게 하고 위쪽을 내게 하여 끈적끈적하게 함으로써 혈전형성물질에 잘 달라붙게 된다. 이렇게 변형된 혈소판은 불가역성이 되어 저장파립(storage granule)으로부터 ADP, serotonin, histamine 을 분비하게 된다. 특히 ADP는 주위에 있는 다른 혈소판이 접착되도록 한다<sup>13)</sup>.

Aspirin은 교원질과 thrombin에 의해 일어나는 혈소판응집을 억제한다. 그 작용기전을 보면 혈소판의 인자질에서 나오는 arachidonic acid가 cyclooxygenase의 효소작용에 의하여 thromboxane A<sub>2</sub>가 합성된다. 이 thromboxane A<sub>2</sub>는 강력한 혈소판응집작용과 혈관수축작용을 갖고 있는 물질이다. 실제로 혈관손상이 있어 혈소판이 교원질에 노출되면 혈소판내에 있는 cyclooxygenase의 효소 작용이 증진되어 thromboxane A<sub>2</sub>의 생산이 대단히 증가하게 되어 혈소판응집을 일으키게 된다. 그러나 aspirin을 투여하게 되면 cyclooxygenase의 작용이 억제되어 thromboxane A<sub>2</sub>의 생성이 감소되고 따라서 혈소판응집이 억제되게 된다<sup>14,15)</sup>.

Persantin의 항혈전작용기전은 다음과 같이 설명하고 있다. 정상 상태에서는 혈소판내에 있는 phosphodiesterase의 효소작용으로 C-AMP가 미미하게

분해되고 있어서 혈소판응집작용이 뚜렷하지 않다. 그러나 혈소판이 혈전형성물질과 접촉하면 저장파립에서 ADP가 분비되고 이 ADP가 phosphodisterase의 효소작용을 증진시켜 C-AMP의 분해가 더욱 촉진되고 나아가서는 혈소판이 활성화되어 혈소판응집이 일어나게 된다<sup>19)</sup>.

염산 ticlopidine은 상기한 교원질과 ADP에 의한 혈소판응집작용 뿐만 아니라 epinephrine에 의한 혈소판응집작용도 억제함으로써 더욱 강력한 항혈전작용을 나타내게 된다<sup>16, 17, 18)</sup>. 특히 ADP에 의한 혈소판응집 억제작용은 persantin 보다 더 강력한 것으로 알려져 있다<sup>19)</sup>.

부작용면에서도 aspirin은 피부와 점막에 자극이 심하고 출혈성 위염이나 간과 신장에 지방침윤동을 초래할 수 있으며, persantin은 오심, 구토, 설사등을 일으킬 수 있는데 비해, 염산 ticlopidine은 대량 사용시 허탈감과 타액분비를 나타내는 것이 고작이므로 이들 두 약제 보다 비교적 안전하게 복용할 수 있는 약물이다.

저자의 실험에서 개존율은 문합후 20분에는 모든 군에서 100%였고, 문합후 3일에는 ticlopidine 군이 대조군과 aspirin-persantin 군보다 5% 높았고, 3주에서도 대조군 보다는 10%, aspirin-persantin 군보다는 5% 높았다. 그래서 ticlopidine 군이 aspirin-persantin 군보다도 개존율이 약간 높은 것을 알 수 있었다.

그러므로 0.5mm 이하의 아주 미세한 혈관문합술에 aspirin과 persantin 대신에 염산 ticlopidine을 사용하면 개존율을 좀 더 높일 수 있을 뿐만 아니라 보다 더 안전하다고 말할 수 있을 것이다.

항혈전제를 미세혈관문합술에 사용했을 때 문제가 되는 것은 문합부로 부터 지속적으로 혈액이 누출되는 것이다. 이러한 문합부로 부터의 혈액누출을 막기 위하여 Mclean 등<sup>20)</sup>은 thrombin powder, gel-form strip, micropore tape, silicone sheet, gold leaf, saran wrap 등을 사용하였고 Nomoto 등<sup>21)</sup>은 silicone cuff를 사용하였다. 이렇게 합으로써 봉합수도 줄일 수 있었다고 한다.

저자는 항혈전제로서 여태까지 사용해 오고 있는 aspirin과 persantin을 복합적으로 투여해 주는것 보다 좀 더 강력한 것으로 알려져 있는 염산 ticlopidine을 사용하기 때문에 문합부의 혈액누출이 없도록 더 애썼다. 즉 문합부위를 대퇴근막으로 덮고 이것이 혈관외벽에 잘 밀착되도록 일시적으로 실리콘교무판을 씌워주는 방법을 사용하였다.

Huang<sup>22)</sup>의 보고에 의하면 0.20mm의 혈관문합에 10-0 nylon을 사용했을 때는 혈전형성으로 인하여 전부 실패하였지만 11-0 nylon과 12-0 nylon을 사용함으로써 각각 33%, 95%의 개존율을 얻을수 있다고 한다.

저자는 바늘과 실이 가늘수록 문합하기는 어려워도 개존율을 높이는는데는 도움이 될 것으로 생각하여 바늘과 실의 굵기가 각각 50μm, 18μm인 11-0 nylon을 사용하였다. 그리고 자기근막으로 문합부를 덮어 씩위 혈액누출을 감소시킴으로써 봉합수도 4개로 줄일 수가 있었다.

## V. 요 약

저자는 흰쥐 120마리를 대조군, aspirin-persantin 복합투여군, 염산 ticlopidine 투여군으로 나누어 의경이 평균 0.25mm인 동맥을 4개의 11-0 nylon 봉합으로 단단문합한 후 20분 3일 3주에 육안적 및 조직학적으로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 개존율은 문합후 20분에는 모든 군에서 100%였고, 3일에는 대조군과 aspirin-persantin 군과의 차이는 없었으나 ticlopidine 군은 이들 두군에 비해 약간 높은 개존율을 보였다. 문합후 3주에는 ticlopidine 군이 aspirin-persantin 군에 비해 약간 높았으며 대조군에 비해서는 좀 더 높은 개존율을 보였다.

2. 광학현미경적 소견은 각군간에 별 차이가 없었다. 육안적으로 판단된 개존율과 광학현미경적으로 판단된 개존율은 동일하였다.

(끝으로 생검표본 판독에 적극적으로 협조해 주신 병리학교실 정재홍 교수님께 감사드립니다).

## 참 고 문 헌

- Mustard JF, Packham MA: Thromboembolism. *Circulation* 1970; 42: 1.
- Salzman EW, Harris WH, Desanctis RW: Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function. *N Engl J Med* 1971; 284: 1287.
- Justice C, Papavangelou E, Edwards WS: Prevention of thrombosis with agents which reduce platelet adhesiveness. *Am Surg* 1974; 49: 186.
- Clagett GP, Salzman EW: Prevention of venous thromboembolism in surgical patients.

- N Engl J Med* 1974 ; 290 : 93.
5. Ketchum LD, Wennen WW, Masters FW, Robinson DW: Experimental use of Pluronic F68 in microvascular surgery. *Plast Reconstr Surg* 1974 ; 53 : 288.
  6. 전종완, 한기환, 강진성 : 미세혈관 문합에 영산 ticlopidine 의 항혈전효과. *대한성형외과학회지* 1987 ; 14 : 23.
  7. Jacobson JH, Suarez EL: Microsurgery in anastomosis of small vessels. *Surg Forum* 1960 ; 11 : 243.
  8. O'Brien BM, Hayhurst JW: Principles and techniques of microvascular surgery, in Converse JM(ed): *Reconstructive Plastic Surgery*, ed 2. Philadelphia, WB saunders Co, 1977, p 349.
  9. Acland RD: Thrombus formation in microvascular surgery: An experimental study of the effects of surgical trauma. *Surgery* 1973 ; 73 : 766.
  10. Acland RD: Prevention of thrombosis in microsurgery by the use of magnesium sulfate. *Br J Plast Surg* 1972 ; 25 : 292.
  11. Sinclair S: The importance of topical heparin in microvascular anastomoses. *Br J Plast Surg* 1980 ; 33 : 422.
  12. O'Brien JR: Aspirin in the prevention of thrombosis. *Am Heart J* 1973 ; 86 : 711.
  13. 강진성 : 성형외과학, 대구, 계명대학교 출판부, 1986, p 443.
  14. 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 1361.
  15. Smith JB, Willis Al: Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelet. *Nature N Biol* 1971 ; 231 : 235.
  16. Ashida S, Abiko Y: Mode of action of ticlopinine in inhibition of platelet aggregation in the rat. *Thromb Haemostas* 1979 ; 41 : 436.
  17. Ashida S, Abiko Y: Inhibition of platelet aggregation by a new agent, ticlopidine. *Thromb Maemostas* 1979 ; 40 : 542.
  18. Knudsen JS, Gormsen J: The effect of ticlopidine on platelet function in normal volunteers and in patients with platelet hyperaggregability in vitro. *Thromb Res* 1979 ; 16 : 663.
  19. Vallee E, Maffrand JP, Delebassee AB, Tissinier A: Ticlopidine as an experimental antithrombotic agent, in Gorden DL(ed): *Ticlopidine*, Basel, Birkhauser Verlag Co, 1984, p 50.
  20. Mclean DH, Buncke HJ: Use of the Saran wrap cuff in microsurgical arterial repairs. *Plast Reconstr Surg* 1973 ; 52 : 624.
  21. Nomoto H, Buncke HJ, Chater NL: Improved patency rates in microvascular surgery when using magnesium sulfate and a silicone rubber vascular cuff. *Plast Reconstr Surg* 1974 ; 52 : 157.
  22. Huang CD, Chow SP, Chan CW: Experience with anastomosis of arteries approximately 0.20mm in external diameter. *Plast Reconstr Surg* 1982 ; 69 : 299.