

스트렙토조토신으로 유도된 당뇨백서에서 미세혈관문합술후 혈관의 조직병리학적 연구

박성진 · 신상훈 · 정인교*

동아대학교 의과대학 구강악안면외과

부산대학교 치과대학 구강악안면외과학교실*

Abstract

Histopathologic study on the microvascular anastomosis of streptozotocin induced diabetic rats.

Sung-Jin Park, Sang-Hun Shin, In-Kyo Jung*

Dept. of Oral and Maxillofacial surgery, College of Medicine, Dong-A University

*Dept. of Oral and Maxillofacial surgery, College of Dentistry, Pusan National University**

Purpose : The purpose of this study is to establish clinical guidance of microvascular anastomosis in diabetic patients. This study was performed with experimental microvascular anastomosis in streptozotocin induced diabetic rats and observed histopathologic change and endothelial healing process.

Materials and Methods : 70 Sprague-Dawley rats, weighting 200 to 250grams, were used for the experiment. 35 induced diabetic rats with streptozotocin and 35 control group were selected. After end-to-end carotid artery microvascular anastomosis was done, the experimental rats were sacrificed at different time interval (1st day, 3rd day, 1st week, 2nd, 4th, 6th and 8th week) for histologic examination. Light microscope observation was used in this study.

Results :

1. Histopathologic changes are nearly the same healing process in two groups. But period of tissue reaction was faster in the control than diabetic group.
2. In endothelial healing, control group started at 1 week after and completed at 4 weeks after, but diabetic group was observed partially at 4 weeks after and complete healing was not observed still at 8 weeks after.
3. In subintimal hyperplasia, control group was observed at 6 weeks after but diabetic group was observed at 6 weeks after and partially at 8 weeks after.
4. All groups showed severe inflammatory response in the early period. This response is decreased at 2 weeks after in control group but still remained at 8 weeks after in the diabetic group.
5. In media, inflammatory response and degeneration were observed in early period. Regeneration of smooth muscle cell was observed at 1 week after in control group but 4 weeks after in the diabetic group.

Conclusions : As the results of study, it could be thought that vascular regeneration process was not failed but delayed in the diabetes. It was considered that diabetes mellitus was not absolute contraindication of microvascular anastomosis.

Key Word : Diabetes Mellitus, Microvascular Anastomosis

I. 서론

악안면 영역의 외상, 선천적 또는 후천적 기형 및 종양 제거 후 다양한 악안면 영역의 조직 결손이 생길 수 있다. 악안면 영역의 조직 결손은 저작, 발음, 연하와 같은 기능적 장애와 심미적 문제를 일으킬 수 있다.

이러한 악안면 영역의 조직 결손을 재건하기 위해 예전부터 많은 방법들이 연구되어져 왔다. 대부분의 방법들은 인접조직으로부터 구할 수 있는 피판에 의한 재건술이다. 삼각흉근¹⁾, 대흉근²⁾, 승모근³⁾ 등에 의한 유경 피판술이 이용되었으나 조직 결손부를 재건하기 위해 채취할 수 있는 피판 크기의 제한, 피판 이동 범위의 제한, 술 후 공여부의 큰 반흔으로 인한 기능적, 심미적 문제 등의 단점이 있음이 보고되어 최근에는 미세혈관 문합술을 이용한 유리 피판술이 많이 사용되고 있으며 유리 피판술의 적용 범위가 점차 확대되고 있다.

당뇨병은 인슐린 적용의 부족에 의한 합수탄소 대사이상으로 초래되는 임상적 증상으로 정의되며, 현재 우리나라의 당뇨병 유병율에 관한 정확한 통계는 없는 실정이지만 과거에 비하여 환자수가 증가하고 있는 것만은 임상가들이 공통적으로 느끼는 사실이다. 당뇨 환자들은 여러 전신 질환을 동반하는 경우가 많기 때문에 외과적 수술 시에 많은 주의가 필요하며 수술 시에 당뇨병이 수술의 금기가 되는 경우가 많다. 1984년 Nahai 와 Jurkiewicz⁴⁾ 당뇨환자에서의 하지 재건 수술시 미세 혈관 문합 실패를 보고하였고, 1987년 Wagenknecht 등⁵⁾은 당뇨환자에서 penile revascularization의 실패를 보고하였지만 이는 감염이나 이전에 존재하는 혈관 질환 등의 요인들도 작용하므로 당뇨에 의한 실패라고 결론 내리기에는 어려우며 당뇨환자에서의 미세 혈관 문합술 후 실패에 대한 임상보고가 적기 때문에 당뇨병이 미세 혈관 문합술의 금기사항이 되는지에 대해서는 확인된 것이 없다.

미세 혈관 문합술 후 혈관에서 일어나는 조직학적 변화들에 대한 실험적 연구는 많이 보고되고 있으며 내피세포 재생의 과정에 대해서도 보고가 되고 있다. 그리고 당뇨유도 백서에서 미세 혈관 문합술 후 내피세포 재생율이 감소한다는 연구 결과도 있다⁶⁾. 그러나 위의 결과는 미세 혈관 문합술 후 10일째의 단기간 소견이므로 이 결과만으로 당뇨 시에 혈관내피세포의 재생율이 낮다고 결론을 내릴 수 없을 것으로 사료되어 이에 본 연구의 목적은 Streptozotocin으로 유도된 당뇨 백서의 미세 혈관 문합술 후 장기간에 걸친 혈관의 조직병리학적 변화 및 내피세포의 변화에 대해 연구하여 전신질환 특히 당뇨 환자에서 미세 혈관 문합술 시행 시에 임상적 자료를 제공하고자 함이다.

II. 연구재료 및 방법

1. 연구재료

1) 실험동물

체중 200-250gm 의 Sprague-Dawley계 백서 70마리를 암수 구별 없이 택하여 정상군 35마리 당뇨군 35마리로 나누었으며, 대상 혈관은 경동맥을 선택하였다. 정상군에 미세혈관 문합술을 시행하였으며, 당뇨군은 streptozotocin으로 당뇨 유도 한 1주일 뒤 미세혈관 문합술을 시행하였다.

2) 실험재료

실험재료로는 비흡수성 봉합사인 9-0 polypropylene (ProleneTM, Ethicon, U.K.)을 미세혈관 문합을 위한 봉합사로 실험에 사용하였으며, 수술용 현미경(Dual Zoom Stereomicroscope Nisso Optical Co. Japan)과 미세수술용 기구(S&T Co. Switzerland)를 미세혈관 문합시에 사용하였다.

2. 연구방법

1) 당뇨 유발

Streptozotocin(Sigma Chemical Co., U.S.A.)을 citrate buffer(PH 4.5)에 용해시켜 65mg/kg의 용량을 복강 내에 투여하였다. 1주 후 대퇴정맥에서 혈액을 채취하여 Dextrometer(AMES. Co., U.S.A.)로 혈당치를 측정하고 그 수치가 350mg/dl 이상이며 실험기간 동안 지속적으로 검출된 동물만을 당뇨 백서로 인정하였다.

2) 혈관 문합

Xylyzine (RumpunTM, Bayer, Korea)과 Ketamin HCL (KetalarTM, Yuhan, Korea)을 1:4로 혼합하여 5mg/100g의 용량으로 대퇴부에 근육 주사하여 마취를 시행하였으며 마취 후 실험대에 양와위로 고정하였다. 전경부를 제모하고 1.5% 포비돈으로 소독한 후 홍골절흔으로부터 하악의 정중부까지 정중선을 따라 수직절개하고 홍쇄유돌근과 설골하근을 분리한 다음 수술용 현미경하에서 미주신경을 주의 깊게 박리하여 경동맥을 완전히 노출시켰다.

노출된 경동맥을 미세혈관 겸자로 혈관의 양측을 고정한 후 문합시 혈관에 가해질 수 있는 장력을 없애기 위해 적절한 문합거리가 유지될 수 있도록 조정하였다.

수술용 현미경 (×20)하에서 미세가위로 혈관을 횡절단하고 양쪽 혈관내강을 생리 식염수로 세척하여 혈액응고 물질을 제거하였다. 문합부 주변의 외막은 최소한으로 박리되도록 하였다. 혈관 내강을 혈관 확장기로 확장하고 9-0 Prolene을 이용하여 각 10~12번의 단속봉합(interrupted

suture)으로 절단한 양 쪽 혈관을 문합하였다. 봉합을 마친 후 생리 식염수로 봉합부위를 세척하고 원위부 혈관 겹사를 제거한 후 약 30초간 압박하였다. 그리고 근위부 혈관 겹사를 제거한 후 약 1분간 압박지혈을 시행하고 10분 후 occlusion test법으로 혈관 개존 검사를 시행하였다. 개존이 확인된 후 3.0 silk를 이용하여 절개된 피부를 봉합하고 1.5% 포비돈으로 소독하였으며 수술 후 항생제나 항응고제는 투여하지 않았다.

3) 실험기간

실험동물은 경동맥 미세 혈관 문합술 시행후 정상군 당뇨군 모두 1일, 3일, 1주, 2주, 4주, 6주 및 8주 경과한 다음 각 군 당 정상 군과 당뇨군을 각각 5마리씩 희생하여 표본을 제작하였다.

4) 표본제작 및 병리조직학적 관찰

해당 백서의 희생에 앞서 실험 방법에서 기술한 방법으로 혈액을 채취 혈당치를 확인하고 당뇨군에서 350mg/dl 상태가 지속되고 있는 것을 확인하였다. 실험동물은 문합 후 1일, 3일, 1주, 2주, 4주, 6주 및 8주 경과 후에 각 군별로 5마리씩 문합 시행 시와 동일한 방법으로 마취한 후 문합시의 절개부에 재 절개를 가해 동맥을 노출시킨 후 혈관 문합부를 육안으로 관찰하고 개존을 조사하였으며 문합부를 중심으로 상하 약 2mm의 길이로 절취하였다. 적출한 관찰 재료를 미세 수술 현미경하에서 혈관장축으로 절개한 후 광학 현미경용 표본을 제작하기 위해 10% 중성 포르말린에 고정하고, 5% 질산 용액에 탈회한 후 통법에 의해 파라핀에 포매한 후 절편을 만들어 hematoxylin-eosin 염색 하였으며, 광학현미경(Olympus Bx 50, Japan)으로 관찰하여 내피세포의 재생, 내막하 비후 정도, 염증세포의 침윤정도, 중막의 변화등을 정상군과 대조군에서 비교 관찰하였다.

III. 연구 성적

1. 육안적 소견

각 실험 기간별 문합 혈관의 개존율을 검사하였다. 문합된 모든 혈관의 개존율은 정상군에서는 100%의 개존율을 보였으며, 당뇨군에서는 6주군과 8주군에서 1마리씩의 실패가 있었다. 그리고 동맥류 형성은 보이지 않았다.

2. 광학 현미경적 소견

1) 정상동맥

정상 동맥은 내막, 중막, 외막의 3층으로 구성되어 있으며 내막은 내막세포층과 소성결합조직인 내막하층으로 구성되

고, 중막은 5~6층의 탄력막과 평활근 세포로 구성되어 있다. 외막은 소성결합조직섬유와 교원 섬유로 이루어져 있다. 내막과 중막은 내탄력막에 의해 경계되어지고 중막과 외막 사이에는 외탄력막이 존재한다.

2) 정상군

가) 술 후 1일

내막은 심한 부종 상태를 보이고, 내막층에서 떨어져 나온 피사 산물과 적혈구가 모여서 혈전을 형성하였으며 내피세포의 상실이 관찰되었다. 내막에 급성 염증 반응(중성구 침윤)이 나타난다. 그러나 내탄력막은 원래대로 유지되어 있다. 중막은 비교적 건전하게 유지되지만 급성 염증세포의 침윤이 관찰되었다.

나) 술 후 3일

내막의 부종은 술 후 1일에 비해 감소되어 있고 혈전이 다소 용해되는 소견을 보였다. 중막, 외막에서 많은 염증세포의 침윤이 관찰되었다.

다) 술 후 1주

내막의 부종이 감소하고 급성 염증 반응의 감소가 관찰되고 내막에 평활근 세포의 증가가 관찰되었다. 내막에 내피세포 출현이 관찰되었다. 중막에 염증 세포의 침윤이 여전히 보이지만 중막 평활근 세포의 재생을 일으키는 섬유모세포의 증식이 활발하게 관찰되었다.

라) 술 후 2주

내막의 염증 세포는 완전히 사라졌으며 내막의 부종도 없어졌다. 내피세포가 더욱 증가되어 있으며, 뚜렷하고 규칙적인 배열을 보였다. 중막에서 염증 세포의 감소가 관찰되었다.

마) 술 후 4주

내피세포 증식이 활발하게 진행되고 있으며, 더 이상 내막과 중막에서 염증 소견이 관찰되지 않는다.

바) 술 후 6주

더욱 증가된 내피세포와 내막하 비후가 관찰되며 중막 평활근 세포의 활발한 증가가 관찰되었다.

사) 술 후 8주

술 후 6주에 비하여 내막하 비후가 더욱 증가되어 나타났다. 내막하 비후층이 혈관 두께의 절반이상을 차지한다.

3) 당뇨군

가) 술 후 1일

내막 대부분이 탈락되었고 내피세포 소실이 관찰되지만 중막은 비교적 건전하게 유지된다. 급성 염증 세포 침윤이 중막과 외막에 나타났다.

나) 술 후 3일

내피세포 소실 소견과 내막 탈락이 여전히 나타나며 중막과 외막의 염증 역시 여전히 관찰되었다.

다) 술 후 1주

내막 평활근 세포의 증가가 관찰되지만 내피세포의 출현은 보이지 않으며 내막의 부종이 관찰되었다. 중막의 염증 세포 침윤은 여전히 나타나지만 전반적인 염증 소견은 감소되었다.

라) 술 후 2주

내막에 내피세포는 관찰되지 않지만 더욱 많은 수의 평활근 세포가 관찰되었다. 중막의 염증 세포는 감소되었지만 외막에는 여전히 많은 수의 염증세포가 관찰되었다.

마) 술 후 4주

내막에 내피세포가 출현이 관찰되지만 아직 내막 부종이 존재하였다. 중막에서는 평활근 세포의 증가가 나타나지만 염증세포 역시 존재하고 있다. 외막은 여전히 염증세포의 침윤이 관찰되었다.

바) 술 후 6주

내피세포는 증가 되었지만 아직 내막하 비후 소견은 관찰되지 않았다. 중막에 염증세포의 감소가 나타나며 평활근 세포의 증가가 관찰되었다. 외막에는 여전히 염증세포의 침윤 양상을 보였다.

사) 술 후 8주

내막하 비후 소견이 일부 나타나고 내피세포 역시 증가되었다. 외막에서는 염증세포가 관찰되지만 많이 감소된 양상을 보였다.

4) 내피세포 재생

정상군과 당뇨군 모두 혈관 문합술 후 내피세포의 상실이 관찰되었으며 정상군의 경우 술 후 1주에 내피세포가 출현하며 평활근 세포의 현저한 증가와 함께 내강에 규칙적 배열을 이루며 술 후 4주에 완전한 재생소견을 보였다. 당뇨군의 경우 술 후 4주에 내피세포의 출현이 관찰되었고 술 후 8주에도 정상군의 4주에 미치지 못하는 재생소견이 관찰되었다.

5) 내막하 비후

정상군의 경우 문합술 후 6주에 내막하 비후가 시작되었으며, 술 후 8주에 더욱 증가된 내막하 비후가 관찰되었다. 당뇨군의 경우 술 후 8주에 부분적인 내막하 비후가 관찰되었다.

6) 염증 세포의 침윤정도

정상군과 당뇨군 모두 초기에는 비슷한 정도의 염증세포 침윤이 관찰되며, 정상군의 경우 문합술 후 1주부터 염증세포의 감소가 보이며, 술 후 4주에는 염증세포 침윤이 소실되었다. 당뇨군의 경우 시간이 경과할수록 염증세포의 감소가 보이지만 술 후 8주에서도 여전히 많은 수의 염증세포 침윤이 관찰되었다.

7) 중막의 변화

정상군과 당뇨군 모두 초기에는 내막에 비해 비교적 건전하게 유지되지만 중막의 부종과 염증세포의 침윤 양상이 관찰되며 중막 평활근 세포의 소실로 인한 변성을 보였다. 정상군의 경우 술 후 1주에 중막 평활근 세포의 재생을 일으키는 섬유모세포의 증식이 활발하게 나타나고 술 후 2주에 뚜렷한 염증 소견의 감소가 나타나고 술 후 4주에 염증 소견이 완전히 사라졌다. 당뇨군의 경우 술 후 1주부터 염증 소견의 감소가 나타나지만 술 후 6주에도 여전히 염증 세포들이 관찰되고 평활근 세포의 증가는 술 후 4주에 나타났다.

IV. 총괄 및 고찰

외상, 기형, 종양 절제 후 발생하는 악안면 영역의 조직 결손부를 재건하기 위한 노력이 많이 있었으며¹⁻³⁾ 최근에는 미세 혈관 문합술을 이용한 유리 피판술도 사용되어 점차 사용범위가 확대되고 있다⁹⁻¹²⁾.

1921년 Nysten¹³⁾이 현미경을 수술에 처음 사용하였고 1960년 Jacobson과 Suarez¹⁴⁾가 직경 3mm의 혈관을 7-0 silk로 15-25침 봉합하여 문합에 성공한 이래 수술용 현미경, 미세 수술용 기구, 외과적 수기, 재료의 발달로 현재에는 미세 혈관 수술이 보편화되었고 실제 임상 적용 시 좋은 결과들을 얻고 있다. 그러나 전신질환을 가진 경우 특히 당뇨병에서는 아직 미세 혈관 문합술을 사용한 보고가 많이 없으므로 당뇨병이 미세 혈관 문합술에 금기가 되는지에 관해서 논란이 되고있다.

당뇨병은 성인병의 하나로 인슐린 적용의 부족에 의한 합수탄소 대사 이상으로 초래되는 임상적 증상군이라 정의되며 현재 우리 나라의 당뇨병 유병률에 관한 정확한 통계는 없는 실정이지만 과거에 비하여 환자수가 증가하고 있는 것만은 임상가들이 공통적으로 느끼는 사실이다. 실험적인 당뇨병 유발 시에 이용되는 약제에는 항고혈압제제로써 사

용되는 혈관 이완제인 diazoxide나 뇌종양을 억제하기 위한 고농도의 corticosteroid가 당뇨유발을 가능하게 하고 과량의 theophylline, aspirin, isoniazid, nalidixic acid 등의 약물들은 일시적인 고혈당증을 유발시킬 수 있으며, streptozotocin과 alloxan, rodenticide Vacor와 같은 약제는 영구적으로 당뇨병을 유발시킬 수 있다¹⁵⁾. 이 중 streptozotocin은 췌장의 인슐린 분비 작용에 영향을 미치는 것이 아니라 포도당에 의한 인슐린 분비작용에 대해 역치를 증가시켜 주는 약물로 알려져 있으며 또한 streptozotocin은 세포 내에서도 작용하여 β 세포내의 DNA를 파괴시킨다¹⁶⁾.

당뇨병으로 인한 혈관변화 유발에 대해 많은 보고가 있어 왔다. 이는 혈관 손상, 혈관 폐쇄 등의 혈관장애와 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 당뇨병성 혈관 장애는 큰 혈관에 오는 대혈관 합병증과 작은 혈관에 오는 미세혈관 합병증의 두 가지로 구분된다. 이로 인한 혈관 변화는 모세혈관으로부터 시작되어 주위의 좀 더 굵은 혈관으로 번진다. 대혈관의 기본적인 변화는 기저막 비후이다. 당뇨병성 기저막 비후는 질환을 앓는 동안 점진적으로 서서히 이루어지나 수년 후 장기의 기능이 마비되어 혈관병증이 뚜렷이 나타날 때 비로소 기저막이 비후 되었음을 알게된다. 이런 대혈관 합병증은 궤양, 석회화, 혈전 형성 등의 합병증을 보이기도 하며 혈관 내강이 좁아짐으로 인해 장기에 허혈성 변화를 초래하기도 한다. 소혈관 합병증은 모세혈관 기저막의 비후로 특징지어지며 전신에 걸쳐 일어난다. 그러나 기저막 두께는 증가하지만 혈장 단백질 투과는 더 쉽게 된다. 또한 모세혈관에서는 동맥류가 잘 발생하게 되는데, 이는 혈관 주위 세포가 소실되면서 그 부위가 약해져 초래하게 되거나, 모세혈관 투과성의 증가로 부종이 초래되어 부분적 허탈을 초래 동맥류가 생기기도 한다.

당뇨병은 혈소판 기능과 혈장 단백질의 변화를 일으킨다. 당뇨병환자의 혈장 단백질과 혈액 점성의 변화에 대한 연구에서 혈액내 적혈구가 형태변화에 대한 적응력이 감소하여 쉽게 응집하며 이에 따른 혈류 변화로 혈액 점성이 증가하고¹⁷⁾, 혈소판 유착의 증가, 혈관 내피 세포 내 prostacyclin의 감소, 지단백질(lipoprotein) 대사의 변화, plasminogen 활성화인자 형성의 감소를 가져온다¹⁸⁾. 그리고 혈장에서 Von Willebrand Factor(vWF)는 증가하는 반면 항혈우병인자(AHF)는 정상수준을 보인다¹⁹⁾.

즉 당뇨병에서 혈관 내막에서 분비되는 Von Willebrand Factor의 상승, prostacyclin 형성의 감소, 섬유소 용혈력의 변화 등으로 인해 내피가 손상될 수 있다.

혈소판 기능의 변화에 대해서도 많이 보고되었는데, 당뇨병환자의 혈소판이 ADP, Epinephrine, Collagen, Arachidonic acid에 대해 정상 혈소판보다 증가된 양의 PGE₂ 유사물질을 합성하며, 이는 혈소판 응집 증가의 기본 대사과정이 prostaglandin 합성 증가에 의한 것으로 생

각할 수 있으며, 성장 호르몬과 Von Willebrand factor 활성화도의 감소를 통해 혈전 형성 예방에 도움을 줄 수 있다²⁰⁾. 또한 혈소판의 유착 및 응집, thromboxane 형성, β -thromboglobulin 및 factor 4 platelet derived growth factor가 증가하고²¹⁾, 비정상적인 혈소판 기능으로 인한 혈소판 활성화, 다수의 혈액응고 인자의 증가, 천연 항응고제의 감소, 감소된 fibrinolytic activity를 일으킬 수 있다고 하였고, plasminogen 활성화인자 형성의 감소에 의해 혈관 합병증과 연관된다²²⁾. 그리고 혈소판은 정상혈관의 내피세포에는 점착되지 않으나 손상된 내피세포가 존재하면 혈소판이 모여 내피세포 하방의 교원질 조직과 부착되고 응집된다고 하였다. 이때 혈소판-유리 반응의 산물 중 thromboxan A₂가 혈소판응집과 혈관 평활근의 수축을 유도하고 prostacyclin은 혈관 확장과 혈소판 응집을 억제하여 thromboxane A₂와 함께 항상성 조절에 기여한다고 하였다. 혈관 손상이 경미하면 손상된 혈관에 부착되어 있는 혈소판이 인접 혈관벽에서 prostacyclin의 분비를 유도하여 더 이상의 혈전이 형성되는 것을 억제하여 혈소판이 혈관내피세포의 치유에 참여하도록 유도한다²³⁾.

정상 동물 군에서 미세 혈관 문합술 후 시간에 따른 내피 재생과정의 관찰에 대한 많은 보고가 있다. 내피 재생과정은 문합 수 시간 후 내피세포의 광범위한 탈락과 혈소판 응집 현상이 보이고, 약 1주 후에는 내피화가 시작되며²⁴⁻²⁷⁾, 2주 후에는 완전히 내피화가 되는데 초기의 내막 결손이 존재하는 기간 동안이 임상적으로 혈관 개존이 위험한 시기라고 할 수 있다²⁸⁾. 본 연구에서는 정상군에서 문합 후 1주에 내피의 재생조건이 관찰되었으며, 4주에 완전한 재생이 관찰되었다. 당뇨병에서는 문합술 후 4주에 내피세포가 재생되었지만, 술 후 8주에도 완전한 재생을 보이지 않았다. 따라서 초기의 내막 결손이 존재하는 기간 동안이 혈관 개존이 위험한 시기라고 볼 때 내막 결손 시기가 더 긴 당뇨병군에서 보다 많은 주의가 요구된다. 내피의 탈락에 대한 연구에서 혈관내피는 저산소증에 민감하기 때문에 공기와 같은 낮은 산소 농도 하에 노출되면 10분 후에 내피의 변성이 일어나며²⁹⁾, 이러한 저산소증이 내피 탈락을 일으키는 중요한 요소이며²⁸⁾ 내피 탈락을 일으키는 부가적 요인으로 기계적 손상, 탈수 등을 들 수 있다²⁴⁾.

미세혈관 문합술 후 혈전형성에 관한 연구는 백서의 장골 동맥에서 초기 지혈 반응을 주사 전자 현미경과 투사 전자 현미경으로 관찰시 초기에 내피세포가 파괴되어 내막하층의 교원 섬유가 노출되면 여기에 혈소판이 최초로 부착되고 형태변화가 되어 ADP(Adenosine diphosphate)등을 유리하여 다른 혈소판과 응집되어 백색혈전을 형성하고 이후 섬유소와 적혈구 침착 되어 적색 혈전을 형성함을 보고하였다³⁰⁾.

혈관의 문합부 치유과정에 대한 관찰은 중막이 치유과정

에 가장 중요한 구성 성분이고, 이러한 중막의 반응으로 세포의 증식과 탄성 섬유의 형성이 증가되며 결국 새로운 내탄성판을 구성한다고 하였다. 또한 중막의 생활력 정도가 문합술의 성공에 중요한 인자로 작용하기 때문에 중막에 대한 손상을 가능하면 적게 주어야 된다고 하였다³¹⁾. 미세혈관 문합술 후 정상 치유과정에 관한 연구에서 초기에 내피세포는 상실되지만 내막하층 교원섬유는 대부분 유지되고, 중막은 문합 부위에서 세포구조의 파괴와 핵 소실에 의해 초자화변성 양상을 보이고, 외막은 문합 부위에서의 괴사와 전반적인 염증 소견을 보인다고 하였다. 그리고 재생 과정 시에는 내막에 내막하 비후가 나타나고, 중막에서는 괴사되었던 부위는 3개월 후에도 재생되지 않고 대신 내피세포에 의해 채워지게 되며, 외막은 인접 지역으로부터 이주해온 섬유아세포에 의해 재생된다고 하였다³²⁾. 본 연구에서는 정상군과 당뇨군 모두 초기에 내피세포의 상실과 심한 염증세포의 침윤이 관찰되었고, 정상군은 술 후 1주부터 염증세포의 감소가 나타났으며, 술 후 4주에 염증의 소실이 관찰되었다. 그러나 당뇨군의 경우 시간이 경과할수록 염증세포의 감소는 나타나지만 술 후 8주에도 여전히 많은 염증세포가 관찰되었다. 내막하 비후는 정상군의 경우 술 후 6주에 시작되고 술 후 8주에는 더욱 증가된 내막하 비후 소견을 보이는 반면 당뇨군에서는 술 후 8주에도 부분적인 내막하 비후만이 관찰되었다.

내피세포 재생시기와 재생된 내피세포의 기원에 관한 연구에서는 많은 학자들의 주장이 있는데, Thurston 등²⁵⁾은 1주내 내피세포의 재생이 일어난다고 하였고, Harashina 등³³⁾은 2주 내에, Nightingale 등³⁴⁾은 4주, Milward와 Raymer³⁵⁾는 6주가 되어야 완전히 재생이 된다고 주장하였다. 재생된 내피세포의 기원은 인접 내피세포로부터의 성장에 의해서^{25,36)}, 중막의 평활근 세포에 의해서³⁷⁾, 혈류로부터의 다원화세포(multipotential cells)에 의해서³⁸⁾ 재생된다는 여러 가설이 존재하지만 아직 명확하게 규명된 것은 없다. 그러나 재생된 내피세포의 기원에 대한 연구들에 의해 내피세포의 재생은 손상받지 않은 인접 지역으로부터 이주해오는 내피세포에 의해서 재건된다는 사실이 받아들여지고 있다^{39,40)}. 또한 내막하 비후는 중막에서 내막으로의 elastic 'rails'를 따라 일어나는 평활근 세포의 이주에 의해 나타난다는 보고가 있다⁴⁰⁾. 그러나 본 연구에서는 광학현미경 관찰만을 하였기 때문에 재생된 내피세포의 기원은 알 수가 없었다.

본 연구에서 정상군의 경우 미세혈관 문합술 후 혈관의 조직병리학적 소견은 앞에서 언급한 문헌들의 보고와 대체로 일치하였으나, 당뇨군에서는 미세혈관 문합술 후 혈관의 치유는 정상군 보다 지연되어서 나타나는 것으로 보였다. 그러나 시간이 경과할수록 내피세포의 증가, 내막하 비후 형성, 염증세포 침윤 감소 등과 같이 점차 정상에 가까운 혈관

의 치유가 나타나기 때문에 당뇨병이 미세혈관 문합술의 절대적인 금기증 이라고 생각되지는 않는다.

V. 결 론

당뇨가 미세 혈관 문합술에 미치는 영향을 연구하고자 70마리의 백서를 대조군과 Streptozotocin을 사용한 당뇨 유발군으로 나누어 경동맥 미세 혈관 문합술을 시행하여 문합 후 1일, 3일, 1주, 2주, 4주, 6주 및 8주 경과 후 각 군 당 5마리씩 희생시켜 광학 현미경하에서 혈관의 치유과정을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 병리조직학적 소견상 정상군과 당뇨군의 조직 반응은 비슷하게 나타났으나, 정상군에서 보다 빠른 치유양상을 보였다.
2. 혈관 내피세포의 재생은 정상군에서 문합술 후 1주부터 나타난 반면에 당뇨군의 경우에는 문합술 후 4주에 내피세포의 재생이 나타났다.
3. 내막하 비후의 정도는 정상군의 경우, 문합술 후 6주에 내막하 비후가 시작되었으며, 당뇨군의 경우 문합술 후 8주에 부분적인 내막하 비후 소견이 관찰되었다.
4. 염증세포의 침윤정도는 정상군에서는 술 후 2주에 염증세포의 감소가 보이는 반면, 당뇨군에서는 술 후 8주에도 여전히 많은 염증세포의 침윤이 관찰되었다.
5. 중막은 정상군의 경우 술 후 1주에 중막 평활근 세포의 재생을 일으키는 섬유모세포의 증식이 활발하게 나타나지만, 당뇨군의 경우 평활근 세포의 증가는 술 후 4주에 나타난다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 당뇨 백서에서 미세 혈관 문합술 후 치유 과정이 정상군에 비해 다소 늦었으나 치유양상은 동일한 것으로 관찰되었으며 시간이 경과할수록 내피세포의 증식, 내막하 비후, 염증세포 감소 등과 같은 정상에 가까운 치유과정이 일어나기 때문에 당뇨 환자에서 미세 혈관 문합술이 절대적인 금기증은 아니라고 사료된다.

참 고 문 헌

1. McGregor IA, Jacobson I : The extended role of the deltopectoral flap. Br J Plast Surg 23 : 173, 1971.
2. Ariyan S : the pectoralis major myocutaneous flap : A versatile flap for reconstruction in the head and neck. Plast Reconstr Surg 63 : 73, 1979.
3. McGraw JB, Magee WP, Kalwaic H: Uses of the trapezius and sternomastoid myocutaneous flaps in head and neck reconstruction. Plast Reconstr Surg. 63 : 49, 1979.
4. Nahai F, Jurkiewicz MJ : Microsurgery : replantation and free flaps. Advances in Surgery 17 : 73, 1984.
5. Wagenknecht LV, Shukfeh F and Ballmajo CJ : Impotence

- in diabetes mellitus. Etiological factors and therapeutic possibilities. *Andrologia* 19 : 302, 1987.
6. LC Barr and AD Joyce : Microvascular anastomoses in diabetes : an experimental study. *Br J Plast Surg*. 42 : 50, 1989.
 7. 조경숙, 김한중 : 백서에서 당뇨 유발 후 미세혈관 문합술에 대한 실험적 연구 : 대한 성형외과 학회지 20 : 25, 1993.
 8. 김영재, 류선열 : 당뇨백서의 대퇴동맥 미세혈관 문합술 후 내피 세포의 재생에 관한 연구. 전남대학교 학위 논문, 1991.
 9. Dinieil RK, Taylor OI : Distant transfer of an island flap by microvascular anastomosis. *Plast Reconst Surg* 52 : 111, 1973.
 10. Ostrup LT, Frederickson JM : Reconstruction of mandibular defect after radiation using free, living bone graft transferred by microvascular anastomoses. *Plast Reconst Surg* 55 : 563, 1975.
 11. Rosen IB, Bell MS, Barron PT, Zuker RM, Manktelow RT : Use of microvascular flaps including free osteocutaneous flap in reconstruction after composite resection for radiation of recurrent oral cancer. *Am J Surg* 138 : 544, 1979.
 12. Duncan MJ, Manktelow RT, Zuker RM, Rosen IB : Mandibular reconstruction in the radiated patient : the role of osteocutaneous free tissue transfer. *Plast Reconst Surg* 76 : 829, 1985.
 13. Nylén CO : The microscope in aural surgery : it's first use and later development. *Acta Otolaryngol* 116 : 226, 1954.
 14. Jacobson JH, Suarez EL : Microsurgery in anastomosis of small vessels. *Surg Forum* 11 : 243, 1960.
 15. Ferner, R. E. : Drug-induced diabetes. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab* 6 : 849, 1992.
 16. Agaval MKL : Theory and Practice. In Rifkin H, Porte D(eds): *Ellenberg and Rifkin's Diabetic Mellitus*. 4th ed, New York, Elsevier Science Publishing Co., Inc., 301, 1991.
 17. McMillan DE : Deterioration of the microcirculation in diabetes. *Diabetes* 24 : 944, 1975.
 18. Almer LO, Pandolfi M, Aberg M : The plasminogen activator activity of arteries and veins in diabetes mellitus. *Thrombosis Research* 6 : 177, 1975.
 19. Bensoussan D, Levy-Toledano S, Passa P, Caen J, Canivet J : Platelet hyperaggregation and increased plasma level of Von Willebrand factor in diabetics with retinopathy. *Diabetologia* 11 : 307, 1975.
 20. Colwell JA, Halushka PV, Sarji K, Levine J, Sagel J, Nair RMG : Altered platelet function in diabetes mellitus. *Diabetes* 25 : 826, 1976.
 21. Murray M, Bern : Platelet functions in diabetes mellitus. *Diabetes* 27 : 342, 1978.
 22. Kwaan HC : Changes in blood coagulation, platelet function, and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes* 41 : 32, 1992.
 23. Moncada S, Vane JR : Arachidonic acid metabolites and the interactions between plates and blood-vessel wall. *New Engl J Med* 300 : 1142, 1979.
 24. Fishman JA, Ryan GB, Karnovsky MJ : Endothelial regeneration in the rat carotid artery and the significance of endothelial denudation in the pathogenesis of myointimal thickening. *Laboratory Investigation* 32 : 339, 1975.
 25. Thurston JB, Buncke HJ, Chater NL, Weinstein PR : A scanning electron microscopy study of microarterial damage and repair. *Plast Reconstr Surg* 57 : 197, 1976.
 26. Mimmerjahn A, Dahm HH : Scanning electron microscope observation of microvascular anastomosis in the rat carotid artery. *J Maxillofac Surg* 7 : 225, 1979.
 27. Margic K : Early changes in dissected small vessels : experimental study of rat arteries and veins. *Plast Reconstr Surg* 75 : 375, 1985.
 28. Acland RD, Trachtenberg L : The histopathology of small arteries following experimental microvascular anastomoses. *Plast Reconstr Surg* 59 : 868, 1977.
 29. Morrison AD, Berwick L, Orchi L & Winegard AI : Morphology and metabolism of an aortic intima-media preparation in which an intact endothelium is preserved. *J Clin Invest* 57 : 650, 1976.
 30. Shoop R, Bakerzak SP, Larrimer NR, Lee RE : Surface morphology of the early hemostatic reaction. *Am J Med Sci* 260 : 122, 1970.
 31. Baxter TJ, O'Brien BM, Henderson PN, Bennett RC : The histopathology of small vessels following microvascular repair. *Br J Surg* 59 : 617, 1972.
 32. Lidman D, Daniel RK : The normal healing process of microvascular anastomosis. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 15 : 103, 1981.
 33. Harashina T, Fujino T, Watanabe S : The intimal healing of microvascular anastomoses. *Plast Reconstr Surg* 58 : 608, 1976.
 34. Nightingale G, Fogdestam I, O'Brien BM : Scanning electron microscopy study of microarterial damage and repair. *Plast Reconstr Surg* 57 : 197, 1976.
 35. Millward T, Raymer CRW : A method or studying endothelial regeneration in small vessels. *Plast Reconst Surg* 58 : 490, 1976.
 36. Lauritzen C, Johnsson BR, Ericksson E : Long-term study of the microvascular sleeve anastomosis. *Scand J Plast Reconstr Surg* 14 : 165, 1980.
 37. Spaet Th, Stemerman M, Lejnics I : The role of smooth muscle cell in repopulation of rabbit aortic endothelium following balloon injury. *Fed Prc* 32 : 219, 1973.
 38. Ghani AR, Tibbs DJ : Role of blood-borne cells in organization of mural thrombi. *Br Med J* 1 : 1244, 1962.
 39. Tomasello F, Spadaro A, Albanese V, Conforti P : SEM evaluation of endothelial changes following end to side microvascular anastomoses in rats. *J Neurosurg* 54 : 525, 1981.
 40. Rekhter MD, Vialov SL, Pshenisnov KP, Sidorov VB, Baumen OA, Mironov AA : Regeneration of the rat aortic intima in the region of a microsurgical suture. *Tsitol Genet* 25 : 16, 1991.

저자연락처

우편번호 602-715
부산시 서구 동대신동 3가 1번지
동아대학교병원 구강악안면외과
박성진

원고 접수일 2000년 01월 07일
게재 확정일 2000년 02월 28일

Reprint requests

Sung-Jin Park
Dept. of OMS, College of Medicine, Dong-A University,
1-3, Dongdaesin-Dong, Seo-Gu, Pusan, 602-715, Korea
E-mail : hoyaoms@hanmir.co.kr

Paper received 7 January 2000
Paper accepted 28 February 2000

사진부도 ①

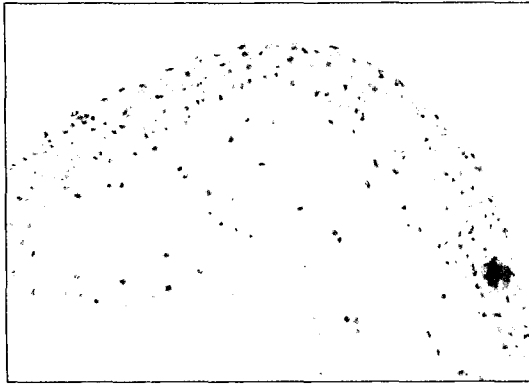


Fig. 1. Photomicrographs of normal rat carotid artery, H-E Stains x200

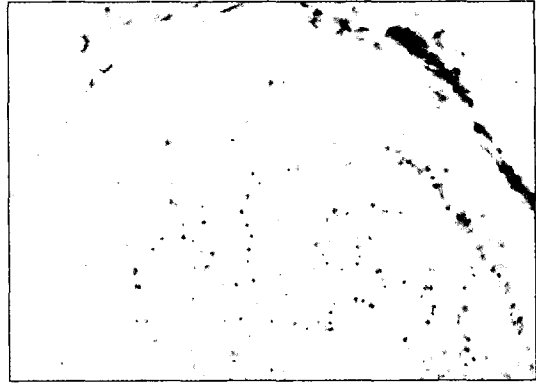


Fig. 2A. Post OP 1 day x200

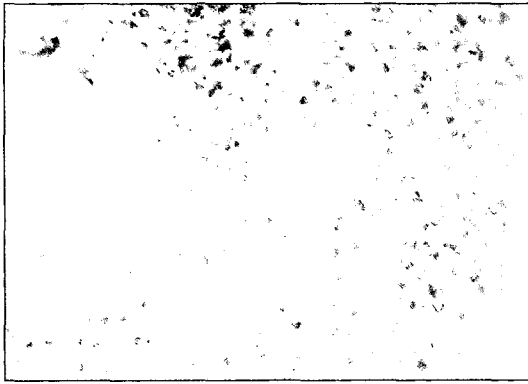


Fig. 2B. Post OP 3 days x400

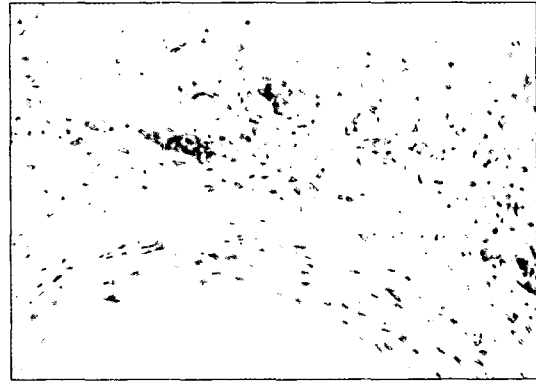


Fig. 2C. Post OP 1 week x200

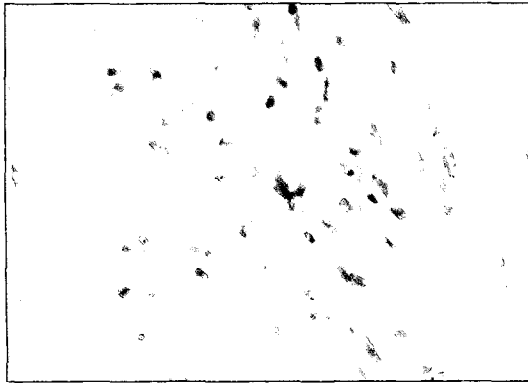


Fig. 2D. Post OP 2 weeks x400



Fig. 2E. Post OP 4 weeks x200

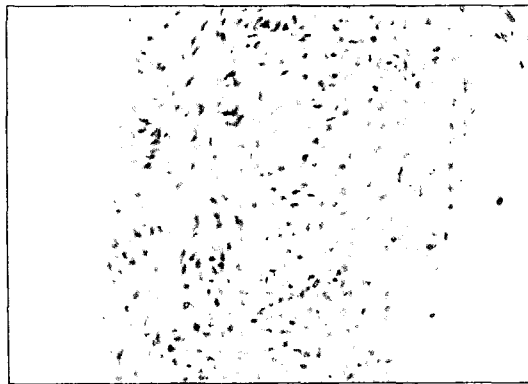


Fig. 2F. Post OP 6 weeks x200

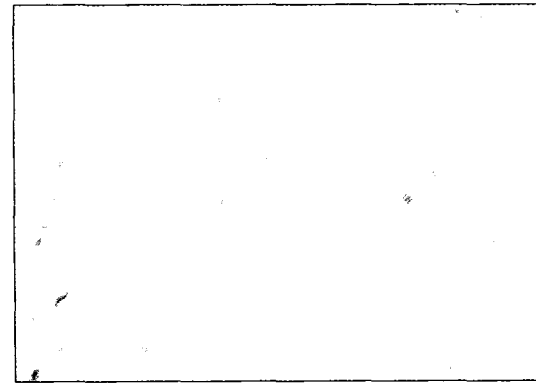


Fig. 2G. Post OP 8 weeks x200

사진부도 ②

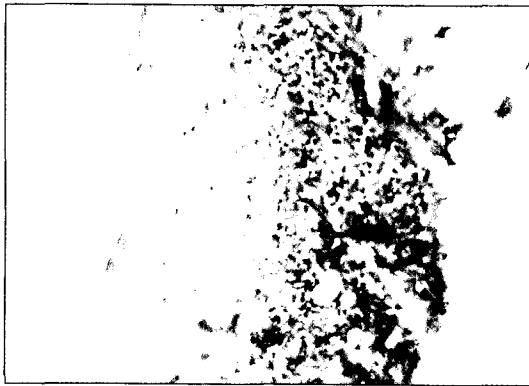


Fig. 3A. Post OP 1 day $\times 200$

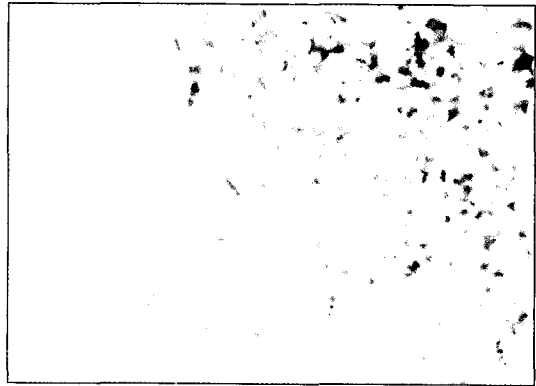


Fig. 3B. Post OP 3 days $\times 400$

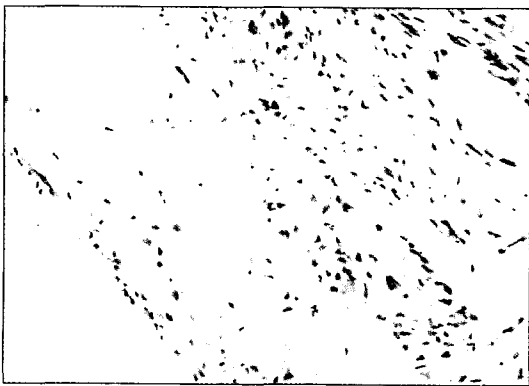


Fig. 3C. Post OP 1 week $\times 200$

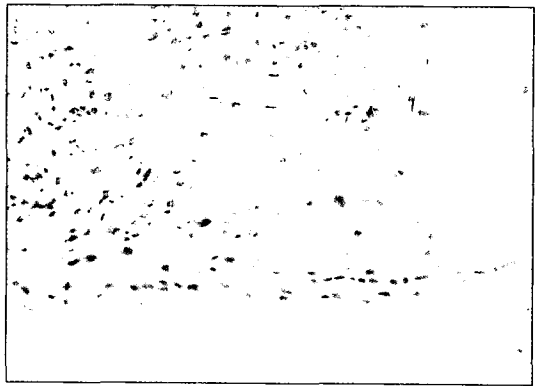


Fig. 3D. Post OP 2 weeks $\times 200$



Fig. 3E. Post OP 4 weeks $\times 200$



Fig. 3F. Post OP 6 weeks $\times 400$

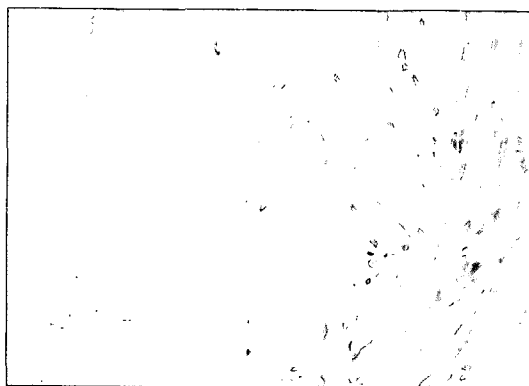


Fig. 3G. Post OP 8 weeks $\times 200$