

새로운 PGE₁인 Lipo-AS013이 피관의 혈류와 생존에 미치는 영향

설철환 · 최종우 · 지용훈 · 탁관철

연세대학교 의과대학 성형외과학교실, 인체조직복원연구소

An Effects of a New PGE₁: Lipo-AS013 on Blood Flow and Survival of Skin Flap

Chul Hwan Seul, M.D., Jong Woo Choi, M.D.,
Yong Hoon Chi, M.D., Kwan Chul Tark, M.D.

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Institute for Human Tissue Restoration, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea.

Prostaglandin E₁(PGE₁) is known to have various physiological action such as vasodilatation, decrease of blood pressure, angiogenesis, inhibition of platelet aggregation and so forth. PGE₁ has been developed in many different formulations in order to overcome its chemical instability and deactivation in the lungs when administered parenterally. Lipo-AS013 is a potent drug with higher chemical stability and greater vascular wall targeting than others.

The study was done on 3 × 10 cm model flap of dorsal skin of Sprague-Dawley rats and the flap perfusion survival were observed and documented. The flap treated with Lipo-AS013 beforehand was given intravenously Sodium fluorescein 10 minutes later, and then Percent Dye Fluorescence Index(% DFI) was calculated. The results were compared to a control group and the group administered locally epinephrine..

In the control group, the % DFI and flap survival rate increased from 54.1 ± 6.7 to 65.0 ± 2.6(p<0.01) while in Lipo-AS013 group from 55.3 ± 2.2 to 67.4 ± 1.9(p<0.01), respectively. In the epinephrine group, the % DFI(p<0.05) and flap survival rate(p<0.001) decreased. In the both epinephrine and Lipo-AS013 group Percent DFI and flap survival rate are comparable with the control group.

The result indicates that the potent Lipo-AS013 enhances the blood flow and flap survival. This highly

potent Lipo-AS013 may have targeting ability and accumulate PGE₁ onto the vascular walls.

A quantitative analysis of fluorescence on the skin surface is a reliable tool to measure the blood perfusion into an ischemic flap and its viability.

Further comparative study with conventional PGE₁ and Lipo-PGE₁ is needed in order to clarify the action and efficiency of Lipo-AS013.

Key Words: PGE₁, Lipo-AS013, Dye fluorescence index, Flap survival, Blood flow of flap

1. 서론

피관에 관한 혈관경의 해부학적 구조 구멍의 노력과 수술 술기의 발달로 인해 피관 이식 후 허혈성 피관 괴사(ischemic flap necrosis)의 빈도는 현저히 감소되었다. 그에 따라 좀더 나은 피관 생존률을 얻기 위한 노력은 수술 술기 자체의 개발보다는 다른 요인에 대한 연구, 즉 내인성 요인(intrinsic factor)들을 조절하려는 방향으로 발전되어 왔다. 현재까지 알려진 내인성 허혈성 피관 괴사의 원인으로는 병적 혈관수축(pathologic vasospasm)에 의한 저 산소 환경(hypoxic condition)에서의 연쇄 반응으로 알려져 있다. 즉, 허혈로 인해 고에너지 인산기(high-energy phosphate)가 감소되고 그에 따른 염증 반응과 혈관 내벽의 손상 및 혈액 응고로 혈관 개폐 장애가 초래되어 피관 괴사가 유발된다. 이와 같은 내인성 요인들을 극복하여 피관 생존률을 높이기 위한 많은 약물들이 연구되어 왔지만 그 안전성 및 효용성의 문제로 실제 임상에 이용되는 경우는 그리 많지 않다.

현재 동물실험 및 임상 응용에서 효용성이 증명된 약제는 대략 네 가지 정도로 대별할 수 있다.¹ 첫째, 교감 신경계에 작용하여 혈관을 확장시키는 약제로 직접 교감 신경의 말단(adrenergic neuron terminal)을 차단하는 reserpine 및 guanethidine 등이 있고, α-adrenergic receptor를 차단하여 혈관 수축을 방지하는 phentolamine이 있다. 둘째, 직접 혈관 평활근에 작용하여 혈관 이완을 시키는 약제로 hydralazine, nitroglycerine, dimethyl sulfoxide

Received August 2, 2004

Revised October 22, 2004

Address Correspondence: Kwan Chul Tark, M.D., Ph.D., Department of Plastic & Reconstructive Surgery, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: 02) 361-5694 / Fax: 02) 393-6947 / E-mail: kctark@yumc.yonsei.ac.kr

(DMSO) 및 여러 종류의 calcium channel blocker, 그리고 prostaglandin E₁(PGE₁) 등을 예로 들 수 있다. 셋째, 혈류를 향상시켜주는 약제로 pentoxifylline, low molecular weight dextran, dicumarol, dipyridamole, hyaluronidase 및 streptokinase 등이 여기에 속한다. 마지막으로 허혈에 대한 피판의 내성을 개선시켜주는 약제로서 세포막 안정화 약제(membrane-stabilizing agent)인 steroid와 xanthine oxidase의 inhibitor로 작용하여 산소 유리기 생성을 억제하는 약제로 알려진 allopurinol 및 산소 유리기 제거제(superoxide radical scavenger)인 superoxide dismutase(SOD) 등이 여기에 속한다. 일반적으로 효용성이 증명된 두 가지 이상의 서로 다른 기전으로 작용하는 약제를 동시에 투여하는 경우 각각의 약물을 단독 투여하는 것보다 상승된 효과를 얻을 수도 있다.^{2,3}

앞에서 밝힌 바와 같이 PGE₁은 상당히 강력한 혈관 확장제로 피판의 생존률을 높이는 것으로 알려져 있어 현재 임상에서는 널리 쓰이고 있는 약제이고 혈관 확장 이외에, 혈압 강하, 혈관 신생(angiogenesis), 혈소판 응집 억제 등의 여러 가지 생리작용도 나타내는 것으로 되어 있다. 하지만 PGE₁은 화학구조적으로 불안정하고 폐를 통과하는 사이에 불활성화되어 전신적으로 투여했을 때 그 효능이 매우 약화되는 것으로 알려져 있다.⁴ 이러한 취약점을 보완하고 약제의 안정성을 높이기 위해 PGE₁에 미세지방유제(lipid microspheres, LM)를 부착시킴으로써 손상된 혈관벽에 이 미세지방유제가 축적되고 따라서 PGE₁을 좀 더 효과적으로 혈관 손상부위에 전달시켜줄 수 있는, 소위 Lipo-PGE₁이라는 약물전달체계(drug delivery system, DDS)를 개발하게 되었다.⁵ 하지만 이 미세지방유제가 부착된 Lipo-PGE₁도 투여 후 곧 바로 분해되므로 안정성이 소실된다. 이를 극복하기 위해 최근의 연구에서 PGE₁을 에스터화(esterify)시킨 AS013에 불포화도

가 낮은 올레산(oleic acid)을 부착시킨 새로운 Lipo-PGE₁, 즉 Lipo-AS013(Fig. 1)을 개발하여 이의 높은 안정성을 확인하였고 활성화된 Lipo-AS013이 혈장 내 장시간 잔존함을 확인하여 보고하였다.⁴

하지만 이 Lipo-AS013이 허혈성 피판의 혈류를 증가시키고 궁극적으로 피판의 생존률을 높일 수 있다는 구체적인 연구보고는 없다. 본 연구에서는 백서 실험 모델을 이용하여 배부에 피판을 거상하고, Lipo-AS013의 전신적 투여가 피판의 혈류를 증가시키고 피판생존률을 높이는지를 확인하고자 하였고 아울러 혈관 수축제인 epinephrine과의 길항 작용 여부도 구명하고자 한다.

II. 재료 및 방법

24마리의 웅성 Sprague Dawley 백서(체중 300 gm 내지 380 gm 정도)를 ketamine(케타라[®], 유한양행, 서울)으로 복강 내 주사(0.75 ml/100 gm of body weight) 마취하고 배부 전체에 제모제(Nair[®] Carter Products, New York, USA)를 발라 체모를 제거시켰다.

각 백서 배부의 중앙에 panniculus carnosus muscle을 포함하는 3 × 10 cm 크기의 피판을 견갑골 하연에 기저부를 두고 종(從)으로 거상하였다(Fig. 2).

이렇게 거상한 24개의 피판을 한 군에 6마리씩의 백서가 되도록 다음의 4개 군으로 나누어 각기 다음과 같은 약제를 투여하거나 처치하였다.

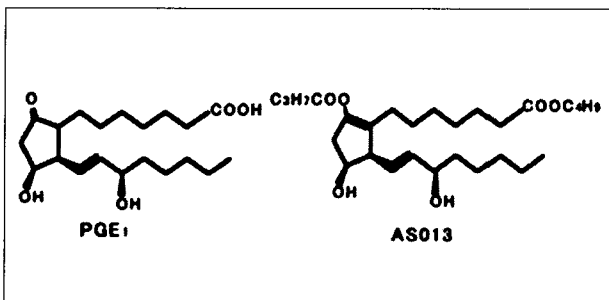


Fig. 1. Structures of PGE₁ and AS013. AS013 is a prodrug that is synthesized by esterifying PGE₁ to increase its chemical stability and lipid solubility. Lipo-AS013 can be made by oleic acid microsphere preparation of the AS013 and is a highly potential drug delivery system with a higher stability and greater vascular wall targeting.

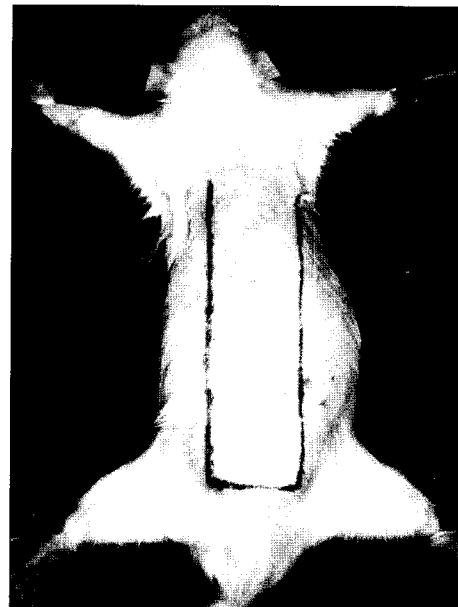


Fig. 2. The dorsal skin flap of rat. The flap was elevated longitudinally with its base on caudal border of scapula. The flap included panniculus carnosus and the size was 3 × 10 cm.

Group 1: 대조군

배부피판을 거상하고 아무런 처치를 하지 않은 채 원위치 시켰다.

Group 2: 1:100,000 Epinephrine 투여군

피판을 거상하고 원위치 시킨 30분 후 saline에 희석한 1:100,000 epinephrine 0.5 cc를 피판 기저부 피하에 고르게 나누어 주사하였다.

Group 3: Lipo-AS013 투여군

피판을 거상하고 원위치 시킨 30분 후 Lipo-AS013(Prink Inj[®] = Alprostadil, Taiyo Pharmaceutical, Japan) 0.5 µg/kg를 대퇴정맥을 통해 정주하였다.

Group 4: Lipo-AS013과 1:100,000 Epinephrine을 동시에 투여한 군

피판을 거상하고 원위치 시킨 30분 후 saline에 희석한 1:100,000 epinephrine 0.5 cc를 피판 기저부 피하에 고르게 나누어 주사하고 동시에 Lipo-AS013(Prink Inj[®] = Alprostadil, Taiyo Pharmaceutical, Japan) 0.5 µg/kg를 대퇴정맥을 통해 정주하였다.

거상하였던 모든 피판 밑에는 소독된 5/1000 inch Silastic[®] sheet(Dow Corning, Arlington, TN, USA)을 넣음으로써 bed로부터 신생되어 들어오는 혈관의 연결을 차단하였고 거상하였던 피판들을 4-0 nylon 봉합사로서 원래의 위치에 봉합하였다.

수술을 마친 백서들은 마취가 깬 후 창상 부위를 서로 물어뜯는 것을 막기 위해 한 개의 cage에 한 마리씩 넣어 사육하였다.

가. Fluoroscanner[®] surface fluorometer를 이용한 피부표면 관류 측정

각 배부 피판을 거상하고 각각의 약제를 투여하거나 처치를 시행한 이후 피판을 다시 원 위치에 봉합하고 1.5 mg/kg의 sodium fluorescein(Fluorescein[®] 10%, Cardinal Health Manufacturing Services, Puerto Rico, USA)을 Lipo-PGE₁을 정주한 반대측 대퇴정맥에 정주한 직후 10분에 피부표면의 관류상태를 Fluoroscanner[®] surface fluorometer(Fluoroscanner, Boulder, CO, USA)(Fig. 3)를 이용하여 정량적으로 측정하고 이를 정상 피부의 관류 상태와 비교하여 % Dye Fluorescence Index(% DFI)를 구하였다.⁶

$$\% \text{ DYE FLUORESCENCE INDEX} = \frac{\text{피판의 fluorescence}}{\text{정상피부의 fluorescence}} \times 100$$

나. 피판생존률의 관찰

피판을 거상하였다가 원위치 시키고 관류를 측정한 후 7일에 피판의 생존면적율을 Misholy방법⁷에 의해 투명 필

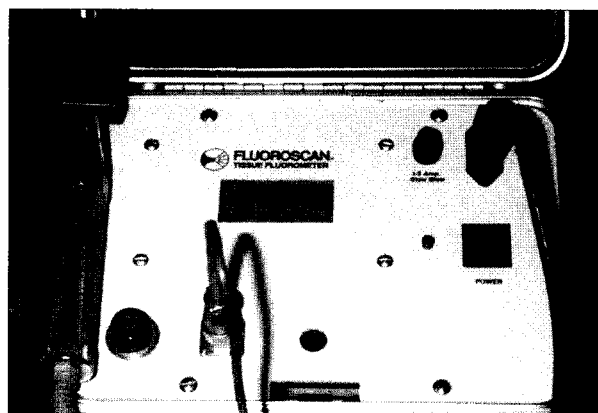


Fig. 3. Fluoroscanner[®] surface fluorometer(Fluoroscanner, Boulder, CO, USA). Before measurement, calibration was done by putting the handle tip on calibration spot.

름에 옮겨 그리고 셀로판 모눈 종이로 생존 면적을 측정하여 원래의 면적 30 cm²에 대한 percentage(% flap survival)로서 피판생존률을 구하였다.

다. 통계학적 결과 분석

모든 실험 결과는 평균 ± 표준 편차로 표시하였고, 대조군과 약제를 투여한 각 실험군 간의 비교는 ANOVA와 two tailed paired student's t test로서 검증하고 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 평가하였다. 각 실험군 내에서의 % DFI와 피판생존률과의 상관 관계를 분석하기 위해서 상관 계수(correlation coefficient)를 구하였다.

III. 결 과

실험동물 모두 피판을 거상하였다가 원위치 시키고 dye fluorescence를 측정 한 후 7일째 Misholy 방법⁷에 의해 생존면적율을 측정하였으며 실험 도중, 혹은 실험 후 7일이 되기 전에 사망하였던 백서들은 제외하고 각 실험군에서 최종적으로 6마리씩의 실험동물 데이터를 얻어서 통계 분석하였다.

대조군에서 평균 % DFI는 54.1 ± 6.7, 평균 피판생존률은 55.3 ± 2.2이었다. 1:100,000 epinephrine을 피판 기저부 피하에 투여하였던 군, Lipo-AS013을 대퇴정맥을 통해 정주하였던 군, epinephrine과 Lipo-AS013을 동시에 투여한 군에서의 평균 % DFI는 각기 45.1 ± 3.1(p < 0.05), 65.0 ± 2.6(p < 0.01), 54.4 ± 5.5(p = 0.90903)이었고, 평균 피판생존률은 각기 42.3 ± 1.6(p < 0.01), 67.4 ± 1.9(p < 0.01), 53.8 ± 1.7(p = 0.90903)로서 Epinephrine 투여는 % DFI와 피판생존률을 현저히 감소시켰고(p < 0.05와 p < 0.01) Lipo-AS013 투

여는 % DFI와 피판생존률을 현저히 증가시켰다($p < 0.01$). 반면 epinephrine과 Lipo-AS013을 동시에 투여한 군에서의 % DFI와 피판생존률은 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의 있는 차이가 없었다(Fig. 4, 5, Table I).

각 실험군 내에서의 % DFI와 피판생존률 간의 상관계수는 각기 0.4818, 0.8771, 0.5345, 0.7621로서 % DFI와 피판생존률과는 비례적인 상관 관계가 있었다(Table I).

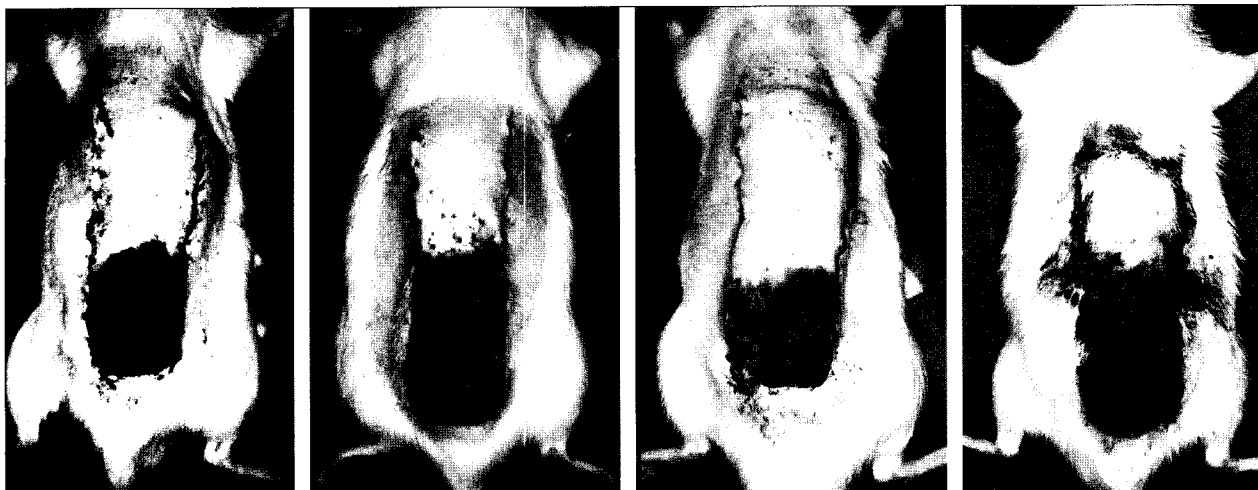


Fig. 4. The rats showing flap survival rate close to mean value. (Left) Control group. (Left, center) Epinephrine group. (Right, center) Lipo-AS013 group. (Right) Epinephrine + Lipo-AS013 group. The mean flap survival rate of each group were $55.3 \pm 2.2\%$, $42.3 \pm 1.6\%$, $67.4 \pm 1.9\%$, $53.8 \pm 1.7\%$, respectively.

Table I. Mean % DFI, Mean Flap Survival Rate, and Correlation Coefficient between % DFI and Flap Survival Rate in Each Group

GROUP	n	% DFI	p value [†] % DFI	Correlation coefficient [§]	Flap survival rate	p value* flap survival rate
Control	6	54.1 ± 6.7	-	0.4818	55.3 ± 2.2	-
Epinephrine	6	45.1 ± 3.1	0.03475*	0.8771	42.3 ± 1.6	0.00039**
Lipo-AS013	6	65.0 ± 2.6	0.00924**	0.5345	67.4 ± 1.9	0.00004**
Epinephrine + Lipo-AS013	6	54.4 ± 5.5	0.90903	0.7621	53.8 ± 1.7	0.34980

[†]p values in each group is the result of comparing to control group.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

[§]correlation coefficient between % DFI and flap survival rate in each group.

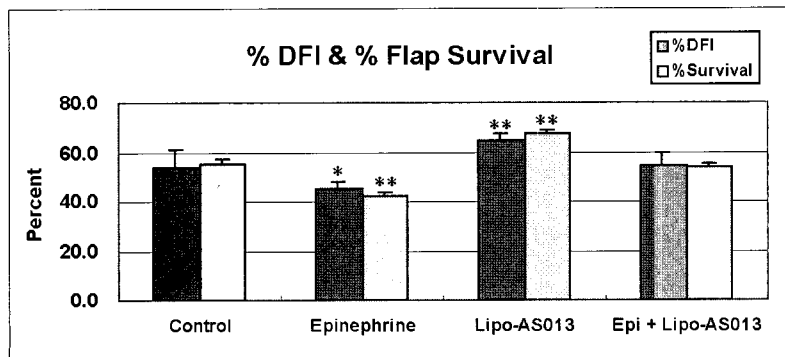


Fig. 5. Mean % DFI, mean flap survival and standard deviation. Epinephrine injection markedly decreased % DFI and flap survival rate($p < 0.05$ and $p < 0.01$) and Lipo-AS013 injection markedly increased % DFI and flap survival rate ($p < 0.01$). Contrarily, in epinephrine + Lipo-AS013 injection group, % DFI and flap survival rate did not showed statistical difference comparing to control group(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

IV. 고 찰

허혈성 뇌관괴사의 병태생리학적 기전에 대해서는 많은 연구가 진행되어 왔다. 뇌관이 거상되면 뇌관으로 가는 혈류량은 감소하게 되고, 그에 따라 병적인 혈관 수축이 일어나게 된다. 이 같은 혈관 수축이 일어나는 데 중요한 역할을 하는 인자로는 thromboxane A₂와 그 대사산물의 불균형이 주된 요인으로 작용 한다고 알려져 있으며, 이들에 의해서 혈관 수축 및 혈소판 응고가 일어난다. 한편 초기에 뇌관이 거상되면서 절단된 교감신경에서 분비되는 신경 전달제인 norepinephrine의 축적도 혈관 수축을 유발하여 모세 혈관 혈류의 감소에 기여한다고 알려져 있다.⁸

이 같은 병적인 혈관 수축으로 유발된 저산소 환경에서의 세포 생리학적 변화는 세포막 투과성의 변화에서부터 시작된다.⁹ 즉, 세포막 투과성의 변화로 세포 내로의 sodium ion의 유입이 증가되고 반대로 potassium ion의 유출이 일어나게 되어 그 결과 혈관 내벽세포에 부종이 유발되고 혈관 개관이 감소된다. 이런 저산소 환경에서 ATP 이 화학작용(catabolism)은 다량의 hypoxanthine의 축적을 초래하고, 이는 허혈성 조직에서 xanthine oxidase에 의해 xanthine과 산소 유리기로 산화된다. 이렇게 생성된 산소 유리기는 조직의 재관류에 의해 유산소 환경이 되면서 더욱 많아지고, 부가적으로 부산물(derivative)이 형성된다(Fig. 6).^{10,11}

이렇게 형성된 산소 유리기 및 부산물은 모세 혈관의 투과성 증가, 지질의 과산화(lipid peroxidation), arachidonic acid cascade의 활성화, 혈관 내피세포 유출인자(endothelium-derived relaxing factor)의 불활성화 및 혈소판과 다핵형 백혈구의 혈관벽에 대한 흡착을 증가시켜 조직의 손상을 가중시킨다.¹²

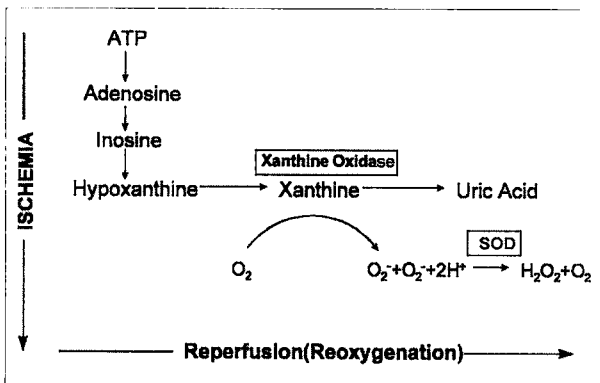


Fig. 6. The generation of oxygen free radical in ischemic condition and the action mechanism of xanthine oxidase. A large amount of hypoxanthine is accumulated by ATP catabolism in ischemic condition, and it is oxidized into xanthine and oxygen free radicals by xanthine oxidase.

실제 임상에서 이 같은 내인성 뇌관 괴사의 원인을 조절하여 뇌관의 생존률을 높이려는 노력으로 많은 종류의 약물이 개발되어 왔으나, 이들 중 대다수의 약물은 안전성과 가용성의 문제 및 불충분한 비교 연구 결과로 실제 인체에서 사용되는 예는 드물다 하겠다. 하지만 몇 가지 약제는 그 효용성이 입증되어 있는데, 그 대표적인 약물이 PGE₁이다.

PGE₁은 다른 prostaglandin E 또는 I group과 마찬가지로 혈관 평활근(vascular smooth muscle)에 대한 강력한 혈관 확장제(vasodilator)로 작용하게 되며, 이 같은 작용은 소동맥(arteriole)과 precapillary sphincter에 대한 것으로 알려져 있다. PGE₁은 이런 기전에 의해 뇌관의 혈류를 증가시켜 생존률을 높이고,^{13,14} 이 같은 작용은 직접 혈관을 통해 주입하지 않고 피부 위에 도포하였을 때에도 마찬가지로 나타남이 보고되었다.¹⁵ 또한 PGE₁은 혈관 확장제로서 작용할 뿐만 아니라 혈압을 강하시키고 혈관 신생을 촉진시키며 혈소판 응집을 억제하는 작용도 있는 것으로 알려져 있다.¹³

하지만 PGE₁은 화학적으로 불안정하고 전신적으로 투여했을 때 폐를 지나면서 비활성화되는 경향이 있다. 이를 극복하기 위해 PGE₁에 미세지방유제(lipid microspheres, LM)를 부착시켜 이 LM이 손상된 조직의 혈관 내벽에 축적되게 함으로써 보다 많은 양의 PGE₁이 손상된 조직에 운송되게 할 수 있는 시도를 하게 되었고 이를 이미 임상에 적용하여 폐쇄동맥경화증(arteriosclerosis obliterans)같은 말초 혈관 병변이나 결체조직 병변에 사용되어져 왔다.⁵ 이러한 노력에도 불구하고 대두유를 미세지방유제로 사용하는 초기의 Lipo-PGE₁에는 불포화도가 높은(불포화결합 2개) 리놀레산 [linoleic acid, CH₃(CH₂)₇CH=CHCH₂-CH=CH(CH₂)₇COOH]이 많이 포함되어 있기 때문에 역시 화학적으로 불안정하고 신체 내로 투여된 후 미세지방유제와 PGE₁이 신속히 분리되어 충분한 효과를 기대할 수 없을 뿐만 아니라 같은 효과를 얻기 위해서는 많은 용량의 PGE₁ 투여를 필요로 하게 된다.⁴ 이를 극복하기 위해 불포화도가 낮은(불포화결합 1개) 올레산[oleic acid, CH₃(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇COOH]이 주로 포함되어 있는 올리브유를 미세지방유제로 사용하고 이를 PGE₁을 에스터화(esterify)한 AS013(Fig. 1)과 부착시킴으로써 매우 안정되고 혈관 벽으로의 목표지점 도달능력(targeting ability)이 높은 새로운 Lipo-PGE₁, 즉 Lipo-AS013을 개발하게 되었다.⁴

이 Lipo-AS013은 화학적으로 안정되어 있는 PGE₁의 전 단계 물질(prodrug)로서 세포막에 대한 지용성(lipid solubility)이 높고, 생체 내에 투입되어 효과적으로 PGE₁으로 전환되는 것으로 알려져 있어 적은 양의 Lipo-AS013 투여로도 충분한 PGE₁의 효과를 기대할 수 있다. Igarashi 등⁴

은 백서 실험모델에서 Lipo-AS013을 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 주었을 때 40초 후 최대의 혈압 강하가 일어나 매우 오랫동안 지속되었다고 보고하였고 혈류량의 변화에 있어서도 기존의 PGE₁이나 또는 Lipo-PGE₁에 비해 가장 많이 증가하여 가장 오랫동안 지속되었다고 보고하였다.

본 연구에서 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 Lipo-AS013을 대퇴정맥을 통해 투여하였을 때 대조군에서 54.4 ± 5.5 이었던 % DFI가 65.0 ± 2.6 으로 증가하였고($p < 0.01$) 피관생존면적율도 $55.3 \pm 2.2\%$ 에서 $67.4 \pm 1.9\%$ 로 늘어났다($p < 0.001$). 기존의 PGE₁의 경우 피관의 혈류증가를 기대할 수 있는 일반적 용량은 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이나 본 연구에서는 그 절반의 용량인 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 으로도 % DFI와 피관생존률의 현저한 증가를 관찰할 수 있었다. Epinephrine을 피관의 기저부에 피하 주사한 군에서는 % DFI가 45.1 ± 3.1 , 피관생존면적율이 42.3 ± 1.6 으로 대조군에 비해 현저히 감소하였다. Epinephrine은 성형외과수술에서 출혈양 감소, 국소마취제 작용시간 연장 등의 목적으로 국소마취제에 혼합하여 흔히 사용하고 있지만 본 연구의 결과로 미루어 볼 때 피관의 혈류량과 피관생존률의 감소를 가져오므로 피관수술 시에는 그 사용에 주의를 기울이거나 사용에 제한을 요할 것으로 사료된다. 그러나, epinephrine의 국소 투여로 감소되었던 % DFI와 피관생존면적율도 Lipo-AS013을 대퇴정맥을 통해 정주함으로써 거의 대조군 수준으로 회복되었다. 새로운 PGE₁인 Lipo-AS013은 기존의 PGE₁보다 적은 양으로도 혈압강화와 피부혈류량 증가효과를 낸다는 기존의 연구는 있었으나⁴ 피관의 관류나 피관생존률에 대한 성형외과 영역에서의 연구는 없었다. 본 연구를 통해 Lipo-AS013의 단 1회의 투여만으로도 피관의 관류(perfusion)와 피관생존면적률이 증가된다는 사실을 알 수 있었고 이는 Lipo-AS013이 허혈로 인해 손상 받은 혈관벽에 효과적으로 축적되고 화학적으로 안정된 상태에서 안정적인 농도를 유지할 수 있었기 때문인 것으로 사료된다.

본 연구에서는 피관의 관류 상태를 측정하기 위해 fluorescein을 정주하고 Fluoroscans[®]으로서 피부 표면의 % DFI를 기록하였다. 이 % DFI와 피관생존면적율과의 상관계수는 0.4818로부터 0.8771의 분포 내에 놓여 있어 상당히 비례적인 상관관계를 갖고 있는 것으로 분석된다. Graham 등⁶은 이 skin surface fluorescence의 정량적 측정은 피부나 피하 연부조직의 관류를 객관적이고도 지속적으로 monitoring 할 수 있는 매우 유용한 방법이라고 주장하였으며 본 연구에서 % DFI가 피관생존률을 예측할 수 있는 지표로 유용하게 활용될 수 있다는 사실을 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 PGE₁ 제제 중 Lipo-AS013 만을 사용하여 피관의 관류(perfusion)와 피관생존면적율을 대조군 또는 epinephrine을 투여한 군과 비교하여 Lipo-AS013이 기

존의 PGE₁보다 적은 용량으로도 피관의 관류와 생존면적율을 향상시키는 확인하였으나 향후 기존의 PGE₁, Lipo-PGE₁ 또는 미세지방유제를 부착시키지 않은 AS013과도 비교하여 관류 향상 작용 기전과 그 효과 정도가 연구되어야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구에서는 백서 배부 피관 모델을 이용, Lipo-AS013을 투여하고 투여 직후 Fluoroscans[®] surface fluorometer를 이용하여 피부표면 관류를 측정하는 한편 일주일 후 피관생존률을 측정하여 이를 대조군, epinephrine 투여군과 비교함으로써 새로이 개발된 PGE₁인 Lipo-AS013이 피관의 관류와 생존률에 어떠한 영향을 미치는 가를 규명하고자 하였다.

연구 결과 Lipo-AS013을 피관 작성 직후 단 1회 투여하였음에도 불구하고 피관의 관류와 생존면적율 모두가 증가하였다($p < 0.01$). Epinephrine을 국소적으로 투여하였을 때 관류와 피관생존률은 모두 감소하였고($p < 0.05$) 여기에 Lipo-AS013을 추가로 투여하였을 때는 관류와 피관생존률 모두가 거의 대조군 수준으로 회복되었다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 Lipo-AS013은 적은 양으로도 허혈로 손상 받은 목표 조직에 잘 도달하여 축적되고 그 효과도 오랫동안 지속됨으로써 피관의 생존률을 높여 주는 약제임을 확인할 수 있었다. 또한 본 연구에서 피관의 관류를 측정하기 위해 사용하였던 Fluoroscans[®] surface fluorometer를 이용한 % Dye Fluorescence Index와 피관생존률과의 상관계수는 0.5에서 0.9 수준으로서 % DFI가 피관생존률을 예측할 수 있는 유용한 방법이라는 것을 알 수 있었다.

REFERENCES

1. Daniel RK, Kerrigan CL: Principles and physiology of skin flap surgery. In McCarthy JG, editor: *Plastic Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1990, p 314
2. Zachary S, Heggers JP, Robson MC, Murphy RC: Combined prostacyclin and thromboxane synthetase inhibitor UK 38485 in flap survival. *Ann Plast Surg* 17: 112, 1986
3. Zimmerman TJ, Sasaki GH, Khattab S: Improved ischemic island skin flap survival with continuous intraarterial infusion of adenosine triphosphate-magnesium chloride and superoxide dismutase. *Ann Plast Surg* 18: 218, 1987
4. Igarashi R, Takenaga M, Takeuchi J, Kitagawa A, Matsumoto K, Mizushima Y: Marked hypotensive and blood flow-increasing effects of a new lipo-PGE (lipo-AS013) due to vascular wall targeting. *J Controlled Release* 71: 157, 2001
5. Mizushima Y, Shiokawa M, Homma S, Kashiwazaki Y,

- Ichikawa Y, Hashimoto H, Sakuma A: A multicenter double blind controlled study of lipo-PGE₁, PGE₁ incorporated in lipid microspheres, in peripheral vascular disease secondary to connective tissue disorders. *J Rheumatol* 14: 97, 1987
6. Graham B H, Walton R L, Elings V B, Lewis FR: Surface quantification of injected fluorescein as a predictor of flap viability. *Plast Reconstr Surg* 71: 826, 1983
 7. Misholy H, Jacobs G, Reinisch J F, Puckett C L: A grid method for evaluating flap survival in rats. *Plast Reconstr Surg* 69: 881, 1982
 8. Pearl RM: An unifying theory of the delay phenomena-recovery from the hyperadrenergic state. *Ann Plast Surg* 7: 102, 1981
 9. Chaudly IH, Ohkawa M, Clemens MG, Baue AE: Alterations in cell function with ischemia and shock and their correction. *Arch Surg* 116: 1309, 1981
 10. Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, Bulkley GB, Hoopes JE: The role of oxygen free radicals in ischemic island skin flaps. *Ann Surg* 198: 87, 1983
 11. Im MJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE: Effects of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. *Ann Surg* 201: 357, 1985
 12. McCord JM: Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 312: 159, 1985
 13. Suzuki S, Isshiki N, Ogawa Y, Nishimura R, Kurokawa M: Effect of intravenous prostaglandin E₁ on experimental flaps. *Ann Plast Surg* 19: 49, 1987
 14. Yoon KJ, Jang HJ, Hong IP, Kim JH, Lee SI: The effect of prostaglandin E₁ on survival of skin flaps in rats. *J Korean Soc Plast Surg* 22: 733, 1995
 15. Chung S, Chung JH, Shin KS: The effect of topical PGE₁ on random flap survival and blood pressure in the rat. *J Korean Soc Plast Surg* 23: 894, 1996