

Fibrin Glue를 이용한 미세 혈관문합술에 대한 실험적 연구 *

이화여자대학교 의과대학 성형외과학교실

윤진호·김한중

=ABSTRACT=

Experimental Study on Microvascular Anastomosis without Sutures Using Fibrin Glue

Chin Ho Yoon, M.D., Han Joong Kim, M.D.

Department of Plastic surgery, College of Medicine, Ewha Womans University

Since the anastomosis by suture most widely used in microvascular surgery has two major disadvantage in that it may inflict considerable damage on the vessel ends and that the suture material may function as a thrombogenic agent, much effort has been spent in developing methods of anastomosis in which the number of sutures is reduced to minimum. As one of such efforts, we performed the following experiment using only fibrin glue without leaving out any suture material. First, we divided the femoral artery of the rats and telescoped the proximal end into the distal end by traction of two U-shaped guide sutures. Next, we removed the guide sutures and dropped the fibrinogen and the thrombin solution dissolved in the distilled water and calcium chloride respectively on the telescoped area. After waiting for 5 minutes, vascular clamps were released.

The results we got from the gross and histological examination showed that this method has advantage as follows ;

- 1) This method is easier and speedier than suture technique.
- 2) Suture material was not exposed into the lumen.
- 3) There was less vessel trauma owing to fewer sutures and less manipulation of the vessel end.
- 4) Blood leakage from the anastomosal site was prevented.
- 5) There was no aneurysm.

* 본 연구는 1987년 한국 생활과학 연구원 연구비 지급에 의한것임.

성형외과 영역에서 통상술기로 사용되고 있는 미세혈관문합술로는 단순봉합에 의한 단단문합술이 가장 널리 이용되고 있으나, 봉합사는 혈관벽에 손상을 주고 혈전유발물질로 작용하므로 가능한 한 봉합의 수를 줄이기 위해 많은 방법들이 시도되어 왔다.

그중 1978년 Lauritzen¹⁾은 2개의 guide suture를 사용하여 혈관의 근위부 말단을 원위부내로 함입시키는 Sleeve anastomosis 방법을 제시하였으며 1977년 Matras²⁾은 fibrin glue를 조직접착제로 사용하는 방법을 시도하였는데, 이에 본교실에서는 2개의 guide suture로 혈관말단을 함입시키고 봉합사를 제거한 후 fibrin glue로 접착시키는 방법을 도입하여 단순봉합술에 의한 단단문합술과 비교관찰하였다.

실험동물은 평균체중 약300g의 백서 60마리를 대상으로, 좌측 서혜부의 털을 깎고 betadine과 alcohol로 소독한 후 황으로 절개하여 평균외직경 1.2 mm의 대퇴동맥을 노출시키고 (사진 1), 혈관감자로 잡은 후 중간부위를 절단하였다(사진 2). 이와 같은 상태에서 30마리의 실험군은 10-0 nylon 봉합사로 0°와 180° 방향의 장소에 혈관의 근위부 말단을 원위부 말단대로 2mm가량 함입시킬 수 있도록 U자형 guide suture를 시행하고 (부도 1, 사진 3), 혈관감자 간격을 좁히며 봉합사의 양끝을 잡아당겨 근위부에서 원위부쪽으로 향하는 혈류에 장애가 없도록 혈관말단을 함입시켰다(부도 2, 사진 4). 봉합사를 제거한후 원위부 혈관의 내막과 근위부 혈관의 외막이 접하는 부위에 75mg fibrinogen/1ml water 용액과 500NIH unit thrombin/1ml calcium chlo-



Photo. 1. 대퇴동맥을 노출시키고 분지를 결찰한 모습.



Photo. 2. 대퇴동맥을 혈관감자로 잡은후 중간부위를 절단한 모습.

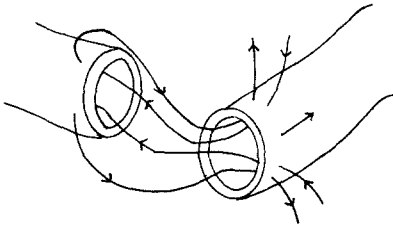


Fig. 1. 근위부 말단을 원위부 말단내로 2mm 가량 함입시킬 수 있도록 guide suture를 시행함
※→혈류 방향.

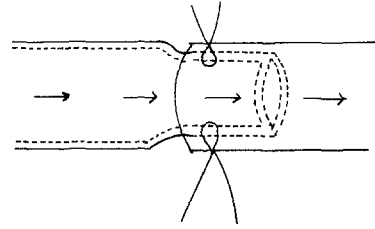


Fig. 2. 혈류에 장애가 없도록 혈관 근위부말단을 원위부내로 함입 시킴.

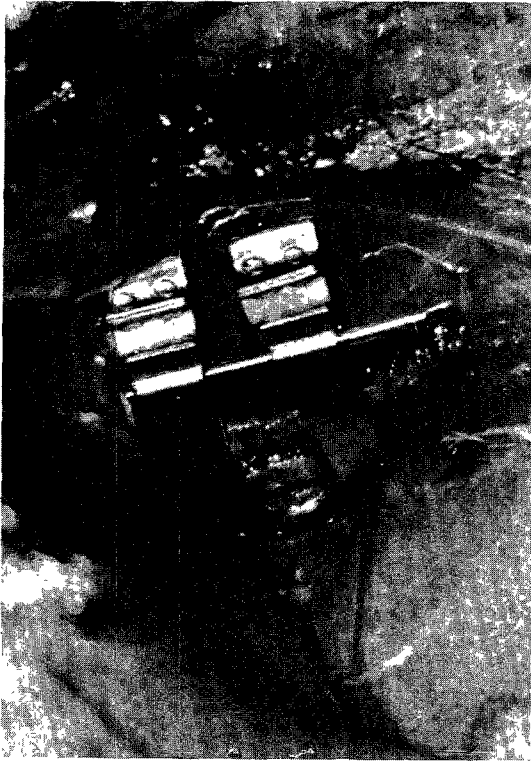


Photo. 3. Guide suture를 시행한 모습.



Photo. 4. guide suture의 양끝을 잡아당겨 혈관을 함입시킨 모습.

ride 용액을 26gauge needle이 부착된 1cc 주사기로 각각 점적하였다(부도 3, 사진 5). 약 5분후 혈관감자를 제거하고 동맥의 개존과 박동을 확인하였으며(사진 6), 문합술에 소요된 시간을 기록하였다.

대조군으로 다른 30마리는 단순봉합술에 의한 단단문합술을 시행하였다.

실험동물은 실험군 10마리와 대조군 10마리를 1조로하여 문합후 1주, 2주및 4주에 개존율과 혈관의 상태를 확인하고, 시술 부위의 혈관 조직을 절취하여 Hematoxyline-Eosine 염색 표본을 만들어 조직학적

변화를 관찰하고, 주사현미경 검사를 시행하여 혈관 내막의 상태를 비교 관찰 하였다.

결 과

문합 직후 개존율은 실험군과 대조군모두 100%였으며, 실험군은 실험후 1주에 100%, 2주와 4주에 각 1예씩 폐쇄되어 각각 90%로 평균 93%의 개존율을 나타냈으며, 대조군은 1주에 100%, 2주에 1예

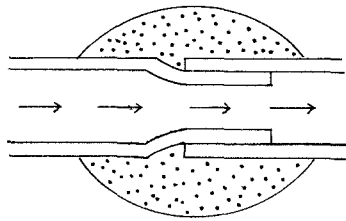


Fig. 3. guide suture 제거후 fibrin glue를 점적함.

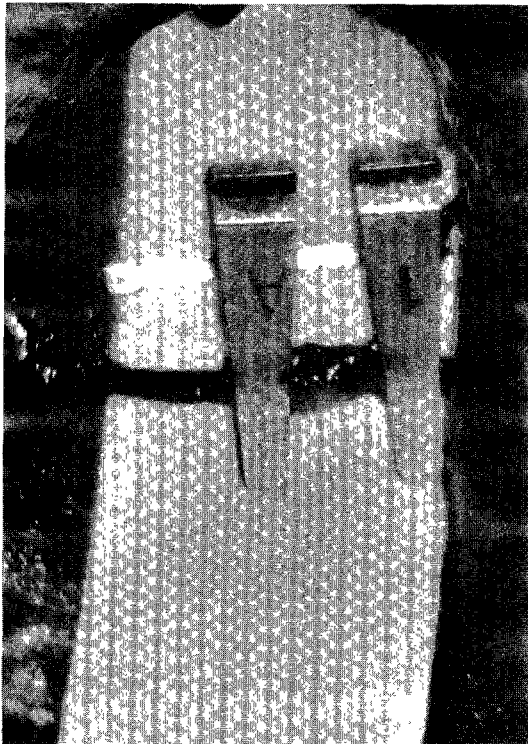


Photo. 5. Fig. 3을 시행한 모습.

폐쇄되어 90%, 4주에 2예 폐쇄되어 80%로 평균 90%의 개존율은 나타내어 실험군과 대조군 사이에 유의성있는 차이는 없었다(표 1).

동맥류 형성은 실험군과 대조군 모두에서 시술 후 4주까지 발견되지 않았다.

대퇴동맥 절단 후부터 혈관감자 제거시까지 실험군은 14분에서 19분사이로 평균 17분, 대조군은 19분에서 25분사이로 평균 22분이 소요되었다.

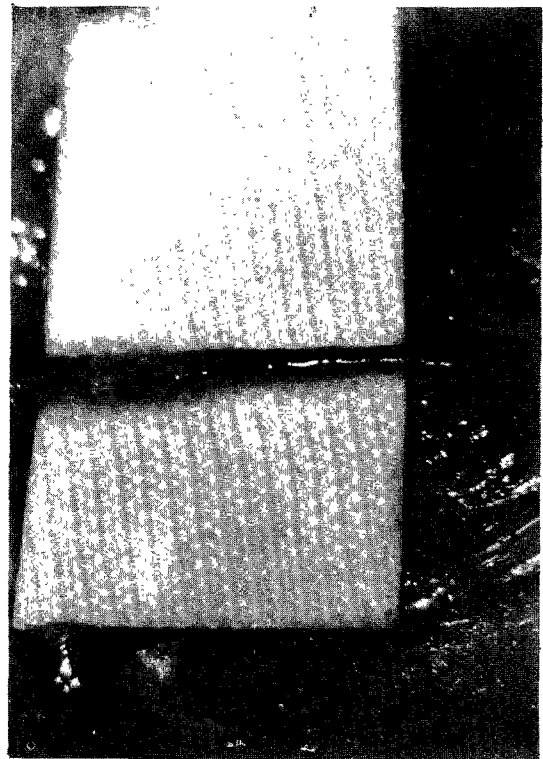


Photo. 6. 혈관감자 제거후 혈류 누출이 없이 혈관이 개존된 모습.

HE 염색의 조직소견은 실험군에서는 1주후부터 문합부위가 내피세로로 덮히기 시작하고 fibrin glue가 부분적으로 남아있다가 점차 소실된데 비해(사진 7, 사진 8), 대조군에서는 봉합사 주위에 조차변성이 지속되었다.

시술후 4주째 주사전자현미경 소견은 실험군은 문합부위가 신생내막으로 덮힌채 유연하게 연결되어 있는데 비해(사진 9), 대조군에서는 혈관 내측에 봉합사가 노출되어 이물질이 삽입되어 있었다(사진 10).

고 찰

1960년 Jacobson과 Suarez²⁾가 최초로 실험에 성공한 이후 미세혈관문합술은 다양한 영역에서 통상술기로 사용되고 있다.

미세혈관문합술에서는 단순봉합에 의한 문합술이 널리 이용되고 있으나, 단순봉합술시 직경 1mm의 동맥 문합에 최소 8개의 봉합이 필요한데⁴⁾, 봉합수가

Table 1. Patency rate

	Experimental group	Control group
POD #7	10/10(100%)	10/10(100%)
POD #14	9/10(90%)	9/10(90%)
POD #28	9/10(90%)	8/10(80%)
aver.	28/30(93%)	27/30(90%)

POD : postoperative date

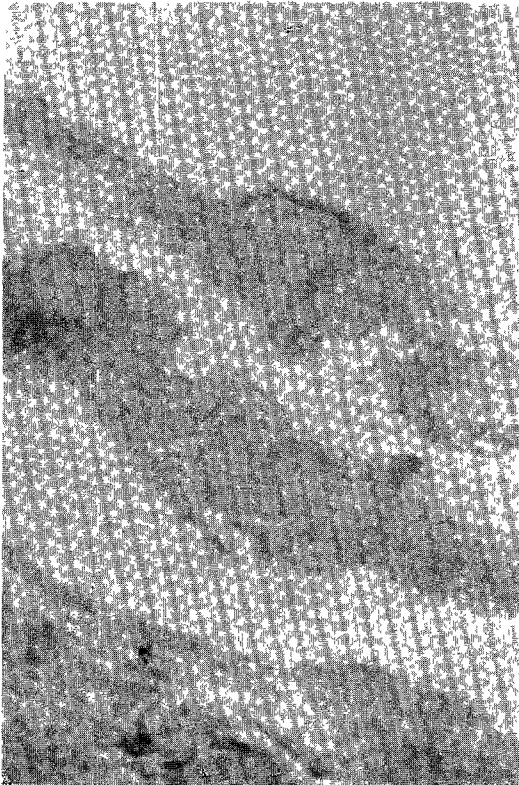


Photo. 7. 실험군 POD#2w HE stain ×100
 시술 2주후 혈관의 개존이 유지되어 있으며
 fibin glue는 거의 소실됨.

많을수록 혈관에 손상을 주고 정상적인 생리작용을 방해하므로 봉합의 수를 줄이기 위한 다양한 방법들이 시도되고 있다.

수술현미경 사용 이전에 1900년 Payr⁷⁾가 absorbable extraluminal magnesium ring을 고안하여 기술한 이후 vitallium tube⁶⁾, metallic staple device^{7⁸⁾, everting pinned-ring device⁹⁾, tantalum cuffing ring¹⁰⁾등이 개발되어 왔으며, 수술현미경 개발이후인 1973년에와서는 Mclean¹¹⁾이 Saran wrap cuff를 사용하}

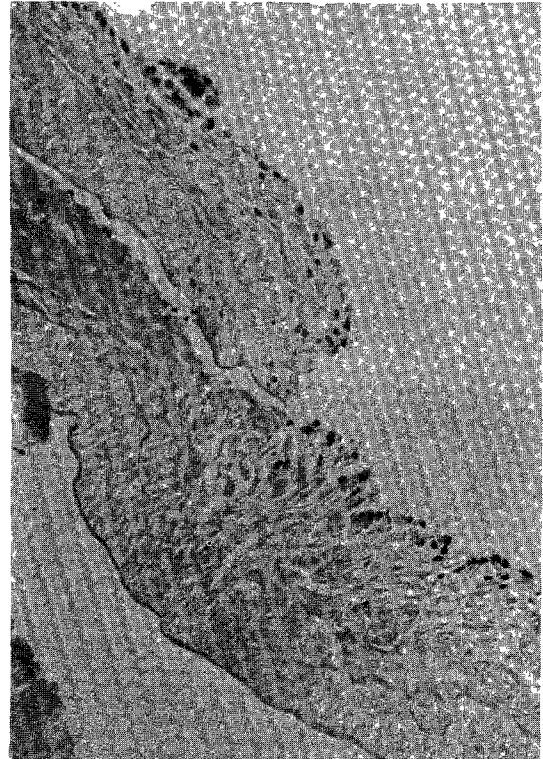


Photo. 8. 실험군 POD#2w HE stain ×400
 시술 2주후 근위부 말단이 원위부 말단내로
 함입된 부분.

였으며, MgSO₄와 silicone cuff²⁾, autogenous arterial cuff 및 microfibrillar collagen cuff³⁾, absorbable polymer polyglactin¹⁴⁾¹⁵⁾, 등의 anastomotic device들이 미세혈관문합에 사용되었다.

1978년 Lauritzen¹⁾은 근위부 혈관 외막에 suture를 혈관벽을 관통하지 않게 시행하여 원위부 혈관 내부로 함입시키는 sleeve method를 사용하여 100%의 개존율을 보고하였고, Mayer등¹⁶⁾은 근위부 말단을 관통하는 guide suture를 사용하여 원위부 혈관 내부로 함입시키는 방법으로 80%, Sully등¹⁷⁾은 Ma-

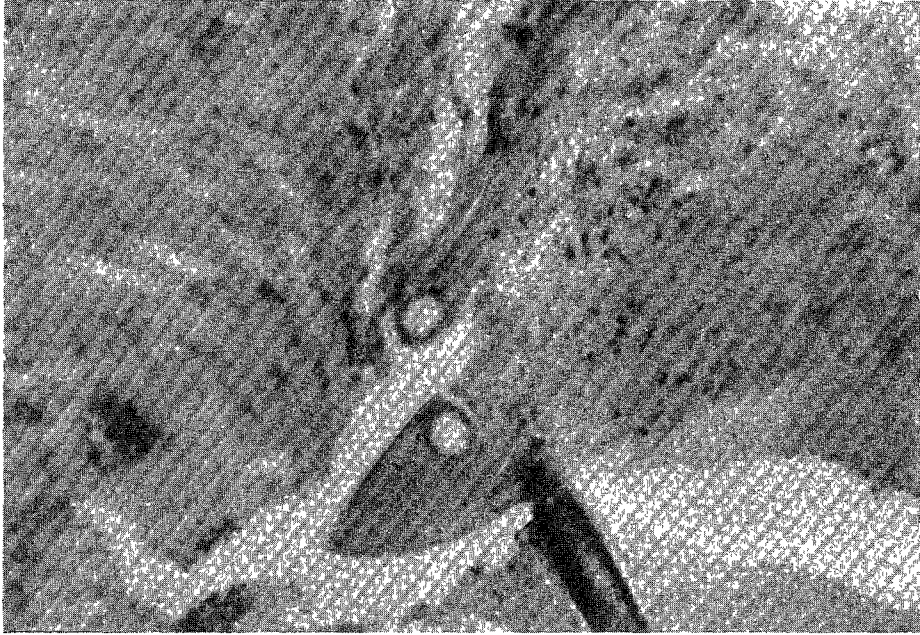


Photo. 9. 대조군 POD #2w HE stain $\times 400$
 시술 2주후 봉합사주위에 초자변성이 계속됨.



Photo. 10. 실험군 POD #4w SEM $\times 150$
 시술후 문합부위가 유연하게 연결되어 있음.



Photo. 11. 대조군 POD #4w SEM $\times 150$
 시술후 4주후 봉합사가 혈관내에 노출되고 이물질이 삼입되어있음.

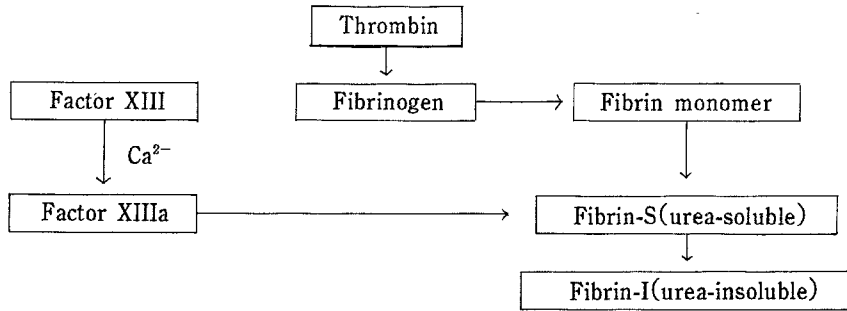


Fig. 4. Action mechanism of fibrin glue.

ger의 방법에 2개의 외막봉합을 추가하여 84%, Hyland등¹⁸⁾은 Lauritzen 방법에 Mayer식 합입봉합 1개를 traction suture로 병행하여 90%의 개존율을 보고하였는데, 이들은 이러한 합입방법들이 조각이 쉽고 빠르며 개존율이 높고 혈전과 동맥류 형성이 적은 장점이 있다했는데, 이는 본실험에서도 확인되었다.

조직접착제를 사용한 혈관문합술로는 (1964년 Hosbein등¹⁹⁾이 개의 경동맥에서 혈관말단을 합입시킨 후 methyl-2-cyanoacrylate monomer에 적신 근막으로 접착시켰으며, 본실험에 사용된 fibrin은 1909년 Bergel²⁰⁾이 분말형태로 지혈에 사용하였고 접착제로서의 작용은 thrombin에 의해 fibrinogen이 urea soluble fibrin-S로 전환되고, 여기에 Ca^{2+} 에 의해 활성화된 factor \ast 이 작용하여 urea insoluble fibrin-I로 전환되어 나타나게 되는데(부도 4)²¹⁾, aminocaproic acid solution²²⁾, aprotinin, C_1 -esterase²³⁾등의 fibrinolysis inhibitor를 첨가하면 clot의 stability를 증강시킬수 있다.

Thrombin 용액의 적용방법은 본실험에서는 고전적인 방법대로 500NIH unit/1ml로 fibrin 용액과 별개의 주사기를 사용하여 점적하였는데, 최근 thrombin 용액은 농도를 4NIH unit/ml 정도로 낮게하여 fibrin 용액과 혼합한 후 적용하면 지혈효과는 떨어지나 두 용액이 완전히 혼합되어 접착력이 높은 균일한 clot을 얻을 수 있는 장점이 있다하여 이 방법을 위해 분무용 double syringe가 고안되어 있다²³⁾. 또, 접착시킬 부위의 체액을 압축 공기로 건조시킨 후 사용하면 접착력을 증가시킬 수 있다²³⁾.

1940년 Young등²⁴⁾은 fibrin을 접착제로 처음 사용, 토끼의 좌골신경 분합에 사용하였고, Tidrick등²⁵⁾은

피부이식 고정에 시도하였으나 충분한 접착력과 안정을 얻지 못해 당시는 임상적용은 못하였다.

그 후 1970년대 초에 이르러서 Matras등²⁶⁾²⁷⁾이 말초신경분합에 실험및 임상적용하였고, 골이식²⁸⁾을 비롯한 골연골부의 병소에 미치는 영향²⁹⁾에 대해 연구되고 있다.

미세혈관문합술에서의 사용은 1977년 Matras등²⁹⁾이 동맥의 단단문합술에 fibrin glue를 사용한 실험 결과를 보고하였고, 1978년 Kletter등³⁰⁾이 12개의 임상례에 적용, 천측두동맥과 중대뇌동맥을 문합하고 혈관조영술을 시행, 11예에서 좋은 결과를 얻었다고 보고하였다.

1981년 Karl등³¹⁾은 백서의 대퇴동맥과 정맥 각 10개에서 혈관말단을 합입시키고 봉합사를 제거한 후 fibrin glue를 도포하는 방법으로 동맥에서는 100%, 정맥에서는 80%의 개존율을 보고하였으며, 1985년 Sugiura등³²⁾은 절단된 동맥에 정맥을 삽입하고 근위부에는 2개의 합입봉합 원위부에는 4개의 단순봉합을 한 후 각각 fibrin glue를 도포하는 방법으로 실험하여 조직검사 결과 봉합사가 더 많이 남은 원위부 쪽에 초자변성이 발생한 소견을 발견하고 임상에 적용, 4.5cm의 결손이 있는 우측 장지의 양측성 수지동맥 손상에서 척골측은 단순봉합으로, 요골측은 실험한 방법으로 정맥이식술을 시행 결과 6개월 후 혈관조영술상 척골측 동맥은 폐쇄되었으나 요골측은 완벽하게 개존되어있음을 보고하였다.

이와같이 다양한 목적으로 널리 사용되고 있는 fibrin adhesive system은 지혈및 dead space filling 효과로 혈종의 발생을 방지하고, 모세혈관 및 섬유아세포의 증식을 유도하여 상처의 치유를 촉진하며, 조직의 고정, 골결손부의 밀폐, 경막누출의 처치등에

효과적이고 항염작용이 있다고 보고되고 있다²¹⁾²³⁾.

Fibrin glue를 미세혈관문합술에 조직 접착제로 사용한 본 실험에서는 단순봉합술을 사용한 대조군과는 달리 봉합사주위에 초자변성이 없고 봉합사와 이물질이 혈관내로 노출되지 않고 문합부위가 유연한 장점을 보였다.

결 론

봉합사를 남기지 않고 혈관말단을 합입시킨 후 조직접착제로 fibrin glue를 사용하는 방법으로 미세혈관문합술을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 수술의 조직은 용이하고, 소요시간은 15분내지 19분, 평균 17분으로 단순봉합술을 사용한 대조군의 평균 23분 보다 빨랐다.
- 2) 혈관말단에 대한 조직이 적고, 혈관내로 봉합사의 노출이 없으므로 혈전형성이 적고 개존율이 높았다.
- 3) 문합후 혈관감자 제거시 혈류 누출이 없었다.
- 4) 동맥류 형성은 실험 후 4주까지 발견되지 않았다.

REFERENCES

- 1) Lauritzen C : A new and easier way to anastomose micro vessels. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1978 ; 12 : 291
- 2) Martras H, Chiari FM, Kletter G, Dinges HD : Zur Klebung von Microgefäßen anastomosen. Ein Experimentelle Studie in Schmid E, Widmaier W : *Widerherstellung von Form und Funktion Organischer Einheiten der Verschiedenen Körperregionen Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1977, 357-360. (cited from Caronni EEP : Cranofacial surgery, 1st ed, Boston Little Brown and company 1985 : pp33-41*
- 3) Jacobson JH, Suarez EL : *Microsurgery in anastomosis of small vessels. Surg Forum* 1960 ; 11 : 243
- 4) Converse JM : *Reconstructive plastic surgery. 2nd ed, Philadelphia, WB Saunders 1977 ; pp340-391*
- 5) Payr E : *Beitrage zur Technik der Blutgefäß- und Nerven-naht nebst Mittheilungen über die Verwendung eines resorbibaren Metalles in der Chirurgie. Arch. Klin. Chir.* 1900, 62 ; 67. (cited from Daniel RL, et al : *An absorbable anastomotic device for microvascular surgery ; experimental studies. Plast Reconstr. Surg* 1984 ; 74 : 329)
- 6) Blakemore AH : *Restoration of blood flow in damaged arteries. Further studies on a nonsuture method of blood vessel anastomosis. Ann Surg* 1943 ; 117 : 481
- 7) Androsov PI : *New method of surgical treatment of blood vessel lesions. Arch Surg* 1956 ; 73 : 902
- 8) Inokuchi K : *A new type of vessel suturing apparatus. Arch Surg* 1958 ; 77 : 954
- 9) Nakayama K : *A simple new apparatus for small vessel anastomosis (free autograft of the sigmoid included) Surg* 1962 ; 52 : 918
- 10) Haller JD : *Longterm results of small vessel anastomosis with a ring technique. Ann Surg* 1965 ; 161 : 67
- 11) McLean DH, Buncke HJ : *Use of the saran wrap cuff in microsurgical arterial repair. Plast Reconstr Surg* 1973 ; 51 : 624
- 12) Nomoto H, Buncke HJ, Chalder NL : *Improved patency rate in microvascular surgery when using magnesium sulfate and a silicone rubber vascular cuff. Plast Reconstr Surg* 1974 ; 54 : 157
- 13) Harris GD, Finseth F, Buncke HJ : *The microvascular autogenous cuff. Br J Plast Surg* 1981 ; 34 : 50
- 14) Daniel RL, Olding M : *An absorbable anastomotic device for microvascular surgery ; Experimental studies. Plast Reconstr Surg* 1984 ; 74 : 329
- 15) Daniel RL, Olding M : *An absorbable anastomotic device for microvascular surgery ; Clinical application. Plast Reconstr Surg* 1984 ; 74 : 337
- 16) Mayer VE, Donski P, Smahel J : *Fifth symposium of the international society of reconstructive surgery, Barzil, 1978*
- 17) Sully L, Nightingale G, O'Brien MC, Hurley JV : *The sleeve technique in microarterial anastomosis. Plast Reconstr Surg* 1982 ; 70 : 2
- 18) Hyland W, Botens SR, Minami JS : *A re-apprai-*

- sal and modification of the Lauritzen technique of micro-vascular anastomoses. Br J Plast Surg 1981 ; 34 : 451*
- 19) Hosbein DJ, Blumenstock DA : *Anastomosis of small arteries using a tissue adhesive. Surgery Gynecology and Obstetrics 1964 ; pp112-114*
 - 20) Bergel S : *Dtsch Med Wochenschr 1909 35 ; 663 (cited from Caronni EP : Craniofacial surgery, 1st ed Boston Little Brown and Company 1985 ; pp33-41)*
 - 21) Siedentop K : *Craniofacial surgery, 1st ed Boston Little Brown and Company 1985 ; pp33-41*
 - 22) Siedentop K : *Autologous fibrin tissue adhesive. Laryngoscope 1985, Sep, 95*
 - 23) Matras H : *Use of fibrin sealant in oral and maxillofac Surg 1982 ; 40 : 617*
 - 24) Young JZ, Medawar PB : *Fibrin suture of peripheral nerves. Measurement of the rate of regeneration. Lancet 1940 ; 239 : 126*
 - 25) Tidrick RJ, Warner ED : *Fibrin fixation of skin transplants. Surg 1944 ; 15 : 90*
 - 26) Matras H, Braun F, Lassmann H, Ammerer HP, Mamoli B : *Plasma clot welding of nerves (experimental report) J Maxillofac Surg 1973 ; 1 : 236*
 - 27) Matras H, Kuderna H : *Glueing nerve anastomoses with clotting substances. Presented at the Sixth international congress of plastic and reconstructive Surgery 1975 ; pp134-136*
 - 28) Arbes H : *Preliminary clinical experience with heterologous cancellous bone grafting combined with fibrin adhesive system Arch Orthop Trauma Surg 1981 ; 98 : 3*
 - 29) Albrecht F : *Closure of osteochondral lesions using chondral fragments and fibrin adhesive. Arch Orthop Traum Surg 1983 ; 101 : 213*
 - 30) Kletter G, Matras H, Dinges HP : *Partial glueing of extra-intra cranial anastomoses. Klin Wochenschr, 1978 ; 90 : 415*
 - 31) Karl P, Tilgner A, Heiner H : *A new adhesive technique for microvascular anastomosis ; a preliminary report. Br J Plast Surg 1981 ; 34 : 61*
 - 32) Sugiura K, Nakatsuchi Y, Yagi R, Sugimoto Y : *A new method for venous interposition grafts using fibrin glue. Microsurg 1985 ; 6 : 125*
-