

체외충격파분쇄기가 실험동물의 담석 및 장기에 미치는 영향*

이화여자대학교 의과대학 의과학교실

최 용 만

= Abstract =

Effects of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Experimentally Induced Cholelithiasis and Organs in the Dog

Yong Man Choi

Department of General Surgery, College of Medicine, Ewha Womans University

Since extracorporeal shock waves lithotripsy in urinary tract has been proved successful, it leads to extend the technology to the treatment of gallstones. Before preliminary clinical application of extracorporeal shock wave lithotripsy for gall stone, I evaluated the effects of Extracorporeal SD-3 lithotripsy on the various abdominal organs of the dogs and its efficacy on experimentally induced cholelithiasis in the same species.

In spite of a limited number of observation, the high energy shock wave was not serious complication of abdominal organs, and experimentally induced gall stone in the dogs seems to be effectively fragmented and tolerated in the composition of cholesterol stone, but not effect in pigment stone.

In conclusion, the biliary lithotripsy with extracorporeal shock wave may be a useful treatmental method if applied in selected cases and it should be opened for further study in larger experimental group.

서 론

1980년 Chaussy¹⁾ 등이 체외충격파쇄석기(Extracorporeal Shock Wave Lithotriper)를 이용하여 신결석 및 상부요로결석을 처음 치료한 이래 경이로운 좋은 결과를 보이고 있으며 최근에 이르러 체외충격파쇄석기로 담석을 분쇄하고자 Cotard²⁾ 및 Brendel과 Enders³⁾ 등이 동물실험을 통하여 조직손상의 유무, 담석의

분쇄상을 관찰하였고 Sauerbuch⁴⁾ 등은 1986년 처음으로 임상에 응용하기에 이르렀다.

본원에서도 1988년 체외충격파쇄석기(미국 North-Gate사제품, 제2세대 ESWL, SD-3)를 도입하여 신결석치료에 이용하고 있다. 본 연구에서 체외충격파쇄석기로 담도계 결석을 분쇄한다는 궁극적 목적하에 임상적 응용에 앞서 실험동물을 통하여 체외충격파가 복부장기에 미치는 영향을 알아보고자 현미경학적 조

*본 논문은 1989년도 이화여자대학교 교수연수기금 연구비지원으로 이루어졌음.

직검사를 시행하였고 실제로 어떤 성분의 담석이 분쇄되는지를 관찰하였다.

재료 및 방법

체외충격파쇄석기는 미국 North-Gate사 제품 제2세대 ESWL, SD-3를 사용하였다. 실험동물은 무게가 11~16kg의 잡종개 10마리였으며 이를 5군으로 분류하였는데 제1군은 정상대조군으로 2마리, 제2군은 체외충격파 1,200회 충격시술한 2마리, 제3군은 체외충격파 2,400회 시술한 2마리, 제4군은 수술로 제거된 10~15mm크기의 사람의 담석을 적외선흡수분광기(Infrared spectrophotometer 파장범위 600~4000cm⁻¹⁰)를 이용 분석한후 순수 콜레스테롤담석 1개씩을 개의 담낭에 이식 수술한후 제7일째 체외충격파 2,400회를 충격시술한 2마리, 제5군은 같은 방법으로 분석된 색소담석(pigment stone) 1개씩을 개의 담낭에 이식수술한후 제7일째 체외충격파 2,400회를 충격시술한 2마리였다. 제1, 2, 3군은 동시에 실험을 실시하였는바 Ketamine(5mg/kg)을 정맥 및 근육조사로 마취한 후 예견되는 조직손상이 마취에 의한 것인지 오로지 충격파에 의한 것인지를 구별하기 위함이며 제 2, 3군에서는 충격파 횟수에 따른 조직손상의 유무 및 심도를 알기 위해서

담낭을 중심으로 1,200회, 2,400회를 가했다. 제1, 2, 3군 공히 마취 및 체외충격파 시술을 가하기 직전과 직후에 혈액을 채취하여 간기능검사를 시행하였고 체외충격파를 가한후 제7일째에 담낭, 간, 췌장, 위 및 십이지장의 조직을 얻었다. 제4, 5군의 4마리 실험동물은 Phenobarbital로 정맥마취하에 분석된 사람의 담석을 E.O gas로 48시간 소독한후 개의 담낭에 이식수술을 시행하고 술후 제7일째에 체외충격파 2,400회를 각각 가했다. 그리고나서 제7일째에 실험동물을 도살하여 담석분쇄의 육안적 검사를 시행하였다.

결 과

제1군의 마취전의 간기능검사중 AST : 27u/l(정상범위 7-27), ALT : 20/u/l(정상범위 8-30), Total Bilirubin ; 0.5mg/dl(정상범위 0.2-1.4), ALP ; 70u/l(정상범위 8-76)로 정상범위에 속했고 마취후의 간기능검사결과도 비슷하게 나왔다. 부검시 담낭, 간, 췌장, 위 및 십이지장의 육안적으로는 특이 소견이 없었다. 현미경학적 조직소견은 ① 담낭-점막에 경한 임파구 침윤만 보였다(Fig. 1). ② 간-경한 울혈이 있었다. ③ 췌장-조직학적 변화는 없었다. ④ 위 및 십이지장-점막에 경한 부종 및 임파구침윤이 있었다(Table

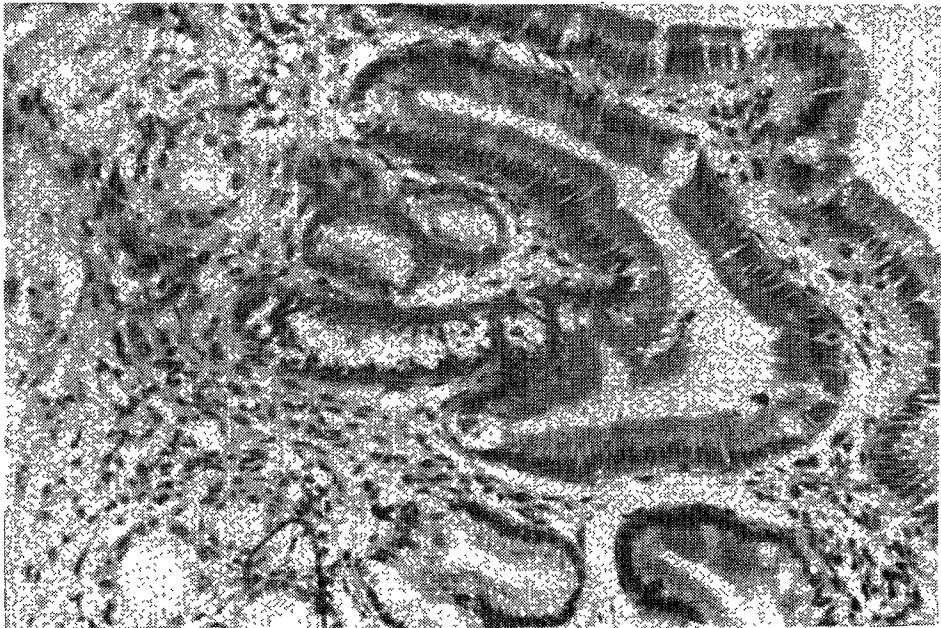


Fig. 1. (+) Lymphocyte infiltration (GB, Group 1, H-E, ×200).

Table 1. Histopathological changes of various organs in group 1

Organs	Animal No.	Congestion	Edema	Lymphocyte infiltration	Granulation tissue
GB	1	-	-	+	-
	2	-	-	+	-
Liver	1	+	-	-	-
	2	+	-	-	-
Pancreas	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
Stomach	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
Duodenum	1	-	+	+	-
	2	-	+	+	-

GB : Gallbladder - : Negative + : Mild ++ : Moderate +++ : Severe

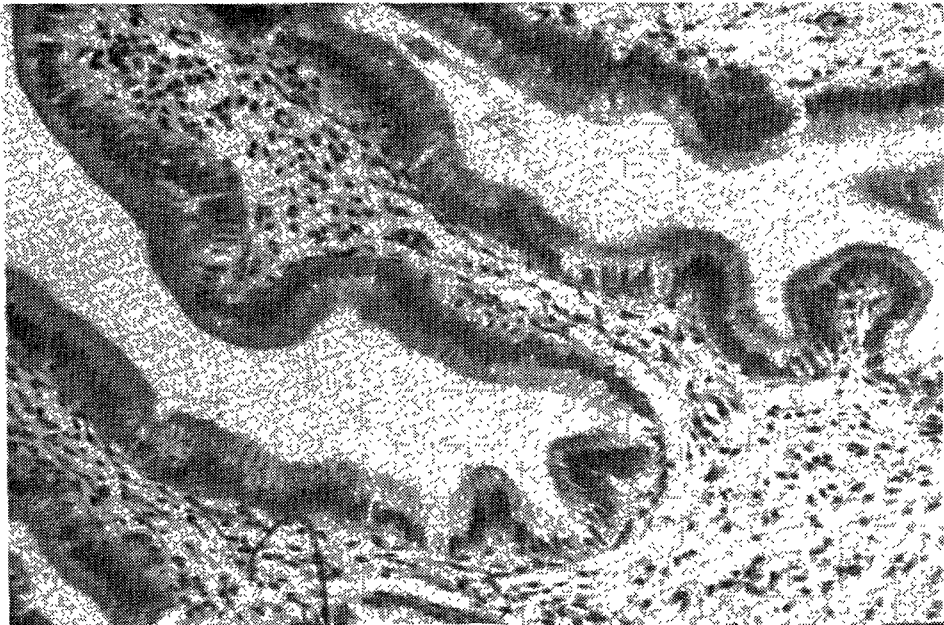


Fig. 2. (+) Congestion, (++) Edema, (+, ++) Lymphocyte infiltration (GB, Group 2, H-E, X200).

1).

제 2군의 간기능검사는 제 1군과의 차이가 없었다. 현미경학적 조직소견 ① 담낭-울혈이 경도로, 부종이 중정도, 임파구침윤이 경도 내지 중정도로 나타났다 (Fig. 2). ② 간-제1군과 차이가 없었다. ③ 췌장-조직학적 변화가 없었다. ④ 위 및 십이지장-위에는 변화가 없었고 십이지장점막에 경한 부종과 중정도의 임파구침윤이 있었다 (Table 2). 제3군의 간기능검사는 제1군과 차이가 없었다. 부검시 담낭, 간, 췌장, 위 및

십이지장의 육안적으로는 특이소견 없었다. 현미경학적 조직소견 ① 담낭-점막에 고도의 부종과 경도의 울혈과 임파구침윤이 나타났다 (Fig. 3). ② 간-중정도 및 고도의 울혈이 나타났다 (Fig. 4). ③ 췌장-경도의 울혈이 나타났다. ④ 위 및 십이지장-위에는 변화가 없었고 십이지장점막에 중정도의 부종과 임파구침윤이 있었다 (Table 3). 부검시 육안적소견은 이식수술한 담낭주위에 유착이 심하게 나타났으나 타장기에는 특이소견이 없었고 담즙유출도 보이지 않았다. 제4군의

Table 2. Histopathological changes of various organs in group 2

Organs	Animal No.	Congestion	Edema	Lymphocyte infiltration	Granulation tissue
GB	1	+	++	+	-
	2	+	++	++	-
Liver	1	+	-	-	-
	2	+	-	-	-
Pancreas	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
Stomach	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
Duodenum	1	-	+	++	-
	2	-	+	++	-

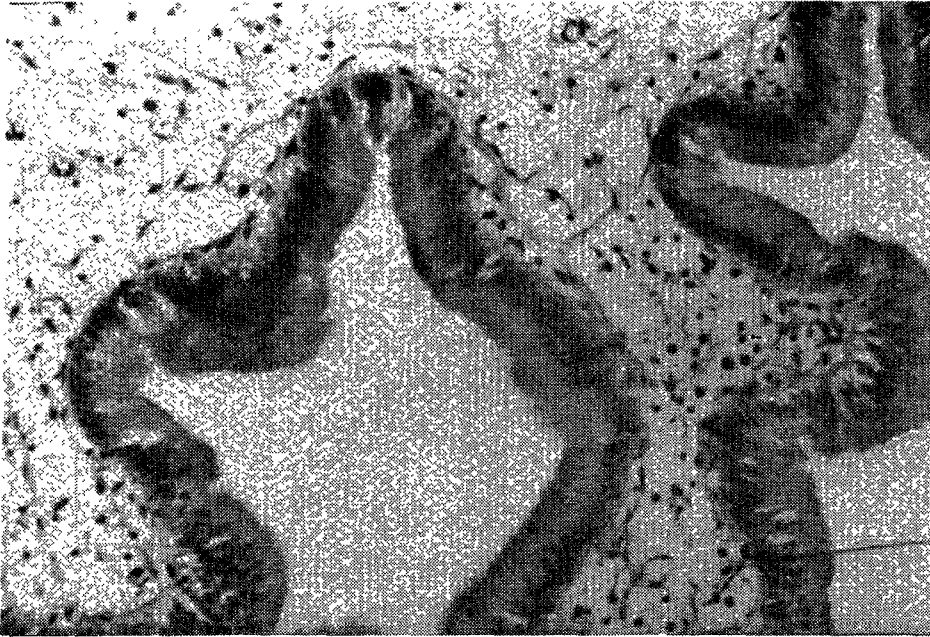


Fig. 3. (+++) Edema, (+) Congestion, (+) lymphocyte infiltration (GB, Group 3, H-E, $\times 200$).

이식수술전의 간기능검사는 제1군과 차이가 없었으나 부검직전의 간기능검사에서 AST : 45u/l, ALT : 50u/l, Total Bilirubin : 1.5mg/dl, ALK : 120u/l가 약간 증가되어 있었다. 부검시 육안적 소견은 이식수술로 인한 유착이 담낭주위에 심하게 있었으나 담즙유출은 없었다. 현미경학적 조직소견, ① 담낭-점막의 울혈, 부종, 임파구침윤 및 육아증식이 각각 중정도로 나타났다 (Fig. 5). ② 간-중정도의 울혈과 경도의 부종이 있었다 (Fig. 6). ③ 췌장-제1군과 유사하였다. ④ 위 및 십이지장-점막에 임파구침윤과 울혈 및 부종이 경정

도로 관찰되었다 (Table 4). 간과함께 제거된 담낭을 절개하여 열거한 결과 1마리에서 분쇄된 잔류담석의 크기가 1-2mm 정도로 담낭내 점액질과 함께 엉켜져 있었다 (Fig. 7). 그러나 다른 1마리의 개의 담석은 부분적으로 분쇄되어 있었다 (Fig. 8). 제5군의 이식전의 간기능검사는 제1군과의 차이가 없었으나 부검직전 간기능검사는 제4군의 수치와 비슷하게 약간 증가되어 있었다. 부검시 육안적 소견은 이식수술로 인한 유착이 담낭주위에 있었으나 심하지 않았고 담즙유출을 없었다. 현미경학적 조직소견 ① 담낭-점막의 울혈이 고도

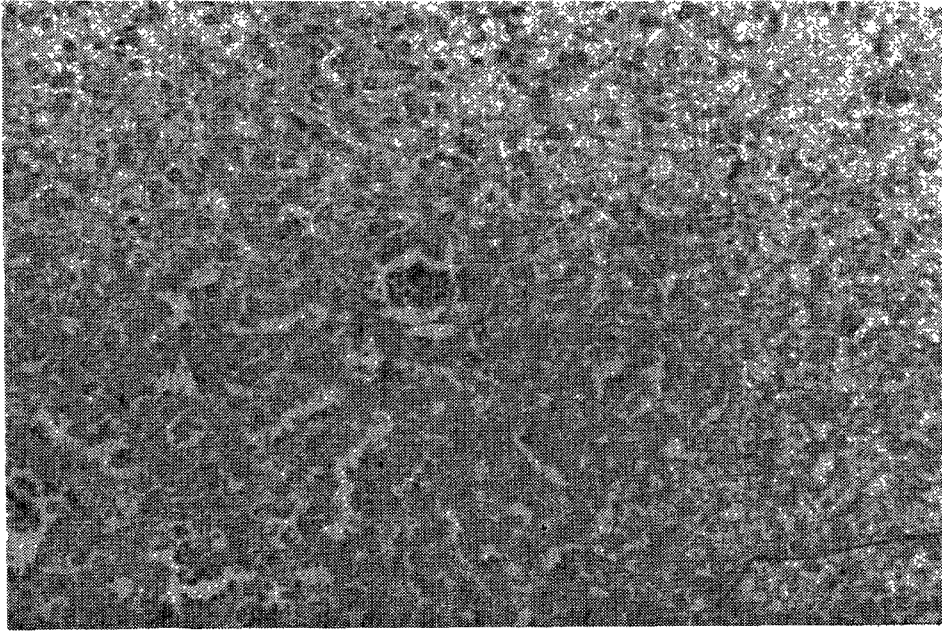


Fig. 4. (++, +++) Congestion, (+) Edema (Liver, Group 3, H-E, ×200).

Table 3. Histopathological changes of various organs in group 3

Organs	Animal No.	Congestion	Edema	Lymphocyte infiltration	Granulation tissue
GB	1/2	+	+++	+	-
Liver	1/2	+++	+	-	-
Pancreas	1/2	+	-	-	-
Stomach	1/2	-	-	-	-
Duodenum	1/2	+	++	++	-

Table 4. Histopathological changes of various organs in group 4

Organs	Animal No.	Congestion	Edema	Lymphocyte infiltration	Granulation tissue
GB	1/2	++	++	++	++
Liver	1/2	++	+	-	-
Pancreas	1/2	-	-	-	-
Stomach	1/2	+	+	+	-
Duodenum	1/2	+	+	+	-



Fig. 5. (++) Congestion, (++) Lymphocyte infiltration, (++) Granulation tissue (GB, Group 4, H-E, $\times 200$).

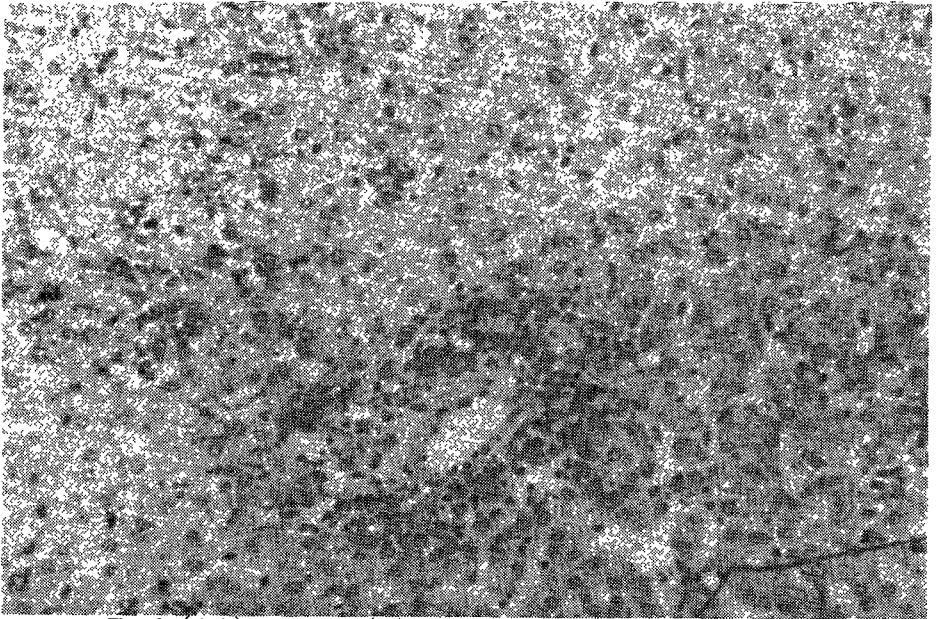


Fig. 6. (++) Congestion, (+) Edema (Liver, Group 4, H-E, $\times 200$).

및 중정도로 나타났고 부종은 중정도 및 경도로, 임파구침윤은 중정도 및 고도로 육아증식이 중정도로 나타났다(Fig. 9). ② 간-울혈이 중정도로 부종과 임파구침윤이 경정도로 나타났으나 그외는 제1군과 유사하였다. ③ 췌장-제1군과 유사하였다. ④ 위 및 십

이지장-임파구침윤과 울혈 및 부종이 경정도로 나타났다(Table 5). 간과함께 제거된 담낭을 절개하여 열계한 결과 2마리 모두에서 담석이 분쇄되지 않은 상태로 있었다(Fig. 10).

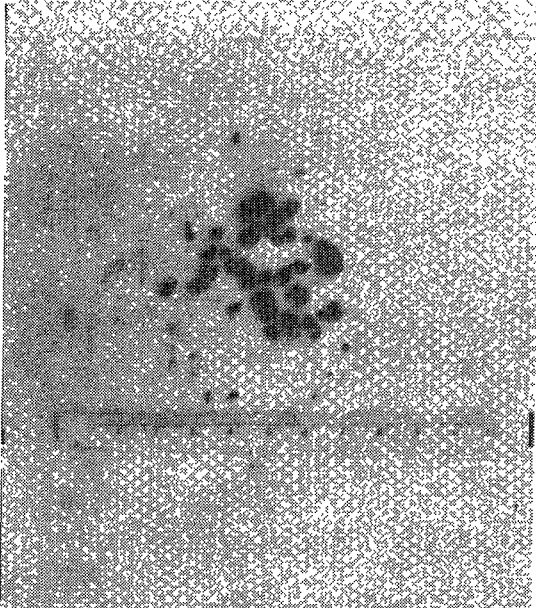


Fig. 7. Fragmented cholesterol stone(GB) in Group 4.

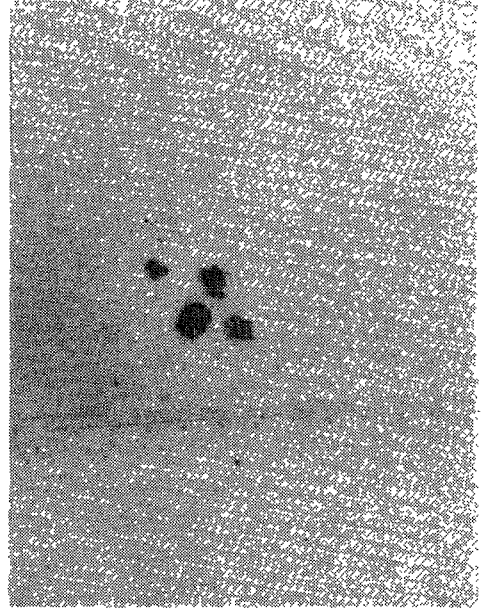


Fig. 8. Partial fragmented cholesterol stone(GB) in Group 4.

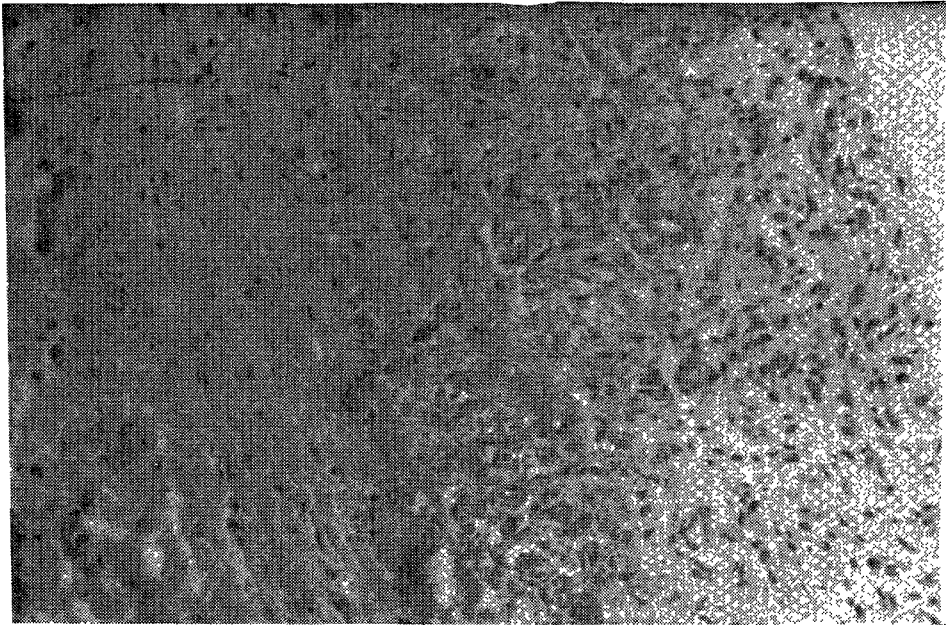


Fig. 9. (++, +++) Congestion, (+, ++) Edema, (++, +++) Lymphocyte infiltration (GB, Group 5, H-E, $\times 200$).

고 안

Brendel과 Enders는 서독 Dornier사 Water-bath식 제1세대 기기인 채외충격파쇄석기를 이용하여 24마리의 개실험을 통하여 조직손상도 폐에서만 폐포출혈(al-

veolar hemorrhage)이 8마리에서 관찰되었다고 보고 하였으나 수증조에 들어가지 않는 2세대기기인 EDAP, LT-OI Lithotripter를 이용한 Cotard는 조직손상은 없었다고 보고하였다. 그러나 Vallancien⁵⁾등은 신장에 파막하혈종(Subcapsular hematoma)이 소수예에서 관

Table 5. Histopathological changes of various organs in group 5

Organs	Animal No.	Congestion	Edema	Lymphocyte infiltration	Granulation tissue
GB	1	+++	++	++	++
	2	++	+	+++	++
Liver	1	++	+	+	-
	2	++	+	+	-
Pancreas	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
Stomach	1	+	+	+	-
	2	+	+	+	-
Duodenum	1	+	+	+	-
	2	+	+	+	-

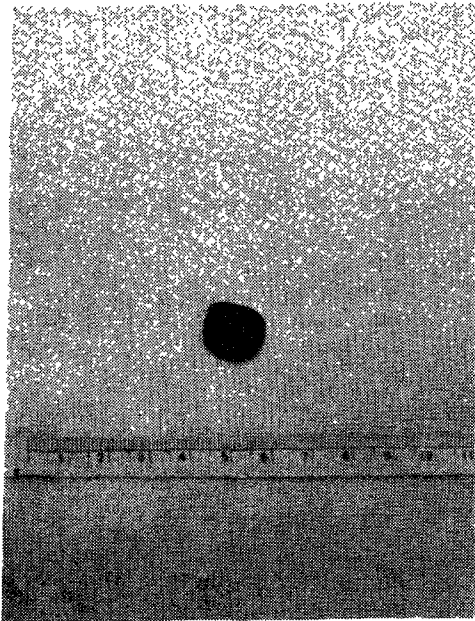


Fig. 10. Non-fragmented pigment stone (GB) in Group 5.

찰되었지만 임상적 증상은 나타나지 않았다고 하였다. 체외충격파는 Acoustic Wave이며 이Wave는 각조직안으로 전달되며(Transmission) 조직안에서 Energy deposit를 하므로 결석에 대한 분쇄의 기능을 가지게 되는 것이다. 체외충격파쇄석기는 ① energy source 또는 type of shock wave generator ② focussing 또는 reflecting device ③ coupling medium ④ image localization technique(Ultrasound, fluoroscopy)등을 갖추어야 한다. Deaconson⁶⁾등에 의하면 ESWL SD-3는 16.5~20KV의 Spark gap system의 generater를 가지며 실험동물에서

1600회이하에서는 조직손상이 전혀 없으며 shock wave의 frequency는 사람에 있어서는 맥박수에 의하며 실험동물에서는 45~180분동안 가동하여도 기계에 아무런 이상이 없다고 하였다. Delius⁷⁾에 의하면 개의 실험에서 극소수의 예에서 간실질의 출혈과 수포형성 등을 나타내었고 담낭에는 장막하출혈이 나타났다고 보고하였다. 체외충격파쇄석기도 보다 발전된 제3세대의 제품이 시판되고 있으며 보고에 의하면 새로운 제품은 보다 극미한 조직손상이 기대된다고 하였다. Brendel과 Enders의 보고에 의하면 24마리의 개에 이식수술한 담낭결석에 체외충격파쇄석술을 해 본 결과 8마리에서 완전히 분쇄되었으며 16마리에서 잔류담석을 남겼다고 하였다. Deaconson등은 ESWD SD-3를 돼지 22마리의 담낭에 사람의 담낭결석을 이식술한후 20마리에 26-28KV의 energy level에서 2000회를 가한후 10일째에 도살해 본 결과 담결석의 fragment가 9mm보다 적거나 같거나 (Munich group에서는 9mm이하 또는 같은때는 성공이라고 정의하고 있음)한 경우 17예로 85%였으며 4mm이하는 14마리 70%에서 나타났다고 하였다. 담석이 체외충격파로 분쇄는 되어지만 Sand like residual stone fragment가 담낭내에 있게된다. 담낭에 분쇄된 잔류담석이 존재할때 일부는 자연적으로 담도계를 통해 십이지장으로 배출될 수 있다는 점과 분쇄잔류담석이 빠른 용해가 일어나면 완전히 제거될 수 있다는 가능성은 매우 드물게 일어날 것으로 예견되어지는 바 Brendel과 Enders의 Urso-deoxy cholic acid같은 약제를 병용하면 잔류담석의 완전제거 가능성은 향상시킬 수 있다는 점을 시술하였고 실제로 Sauerbuch등은 체외충격파시술후 담즙산

Table 6. Histopathological changes of various organs

Group	Organs	Animal No.	Congestion	Edema infiltration	Lymphocyte tissue	Granulation
1	GB	1/2	-	-	+	-
	Liver	1/2	+	-	-	-
	Pancreas	1/2	-	-	-	-
	Stomach	1/2	-	-	-	-
	Duodenum	1/2	-	+	+	-
	GB	1/2	+	++	++	-
2	Liver	1/2	+	-	-	-
	Pancreas	1/2	-	-	-	-
	Stomach	1/2	-	-	-	-
	Duodenum	1/2	-	+	++	-
	GB	1/2	+	+++	+	-
	Liver	1/2	++	+	-	-
3	Pancreas	1/2	+	-	-	-
	Stomach	1/2	-	-	-	-
	Duodenum	1/2	+	++	++	-
	GB	1/2	++	++	++	++
	Liver	1/2	++	+	-	-
	Pancreas	1/2	-	-	-	-
4	Stomach	1/2	+	+	+	-
	Duodenum	1/2	+	+	+	-
	GB	1/2	+++	++	+++	++
	Liver	1/2	++	+	+	-
	Pancreas	1/2	-	-	-	-
	Stomach	1/2	+	+	+	-
5	Duodenum	1/2	+	+	+	-
	Pancreas	1/2	-	-	-	-
	Stomach	1/2	+	+	+	-

GB : Gallbladder, - : Negative, + : Mild, ++ : Moderate, +++ : Severe

(bile acid)을 투여하여 좋은 결과를 얻었다.

체외충격파치료의 적응증은 첫번째는 담석이 담낭 내에 있어야한다. 체외충격파 치료기중 담석의 위치를 확인하는 방법으로 초음파진단장치와 방사선 투시장치가 있는데 담석의 진단을 위해서는 초음파 진단장치가 부착되어야 하며 초음파 진단장치에 의해 효과적으로 위치가 확인되는 담석은 담낭내 담석이기에 때문이다. 두번째는 담석의 성분이 콜레스테롤이어야 한다는 점이다. 세번째는 환자의 담낭기능이 정상이어야 한다는 점이다. 담낭의 기능은 분쇄된 담석의 배출담석용해제의 담낭내 농도등과도 관련이 있지만 담낭의 기능이 저하된 경우 담석을 분쇄시켰다고 환자의 질환이 치유된다고는 볼수없기 때문에 체외충격파 치료만으로 충분한 치료가 될수 있다고 보기 어려운 까닭이다. 네번째는 담석의 크기가 2.0cm을 넘지 않아야 된다는 점이다. 담석이 지나치게 클 경우 분쇄된 담석의 부서러기가 담관쪽으로 이동하여 폐쇄에 의한 합병증의 가능성이 더욱 많아지기 때문이다. 이상의 적응증이 다 갖추어 진다면 시술해 보는것을 추천하고 있는 실정이다.

결 론

본 연구에서 비수술적 방법으로 담석을 제거시키기 위해 체외충격파쇄석기를 사람담석증환자에서 사용함에 앞서 동물실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 체외충격파는 충격파회수에 비례해서 담낭과 간조직에 변화가 나타났지만 합병증은 없었고 타장기조직에는 영향이 없었다.

2) 실험적으로 이식된 개담낭담석 중 콜레스테롤 성분담석은 체외충격파쇄석기로 분쇄되었으나 색소석은 분쇄되지 않았다.

이상의 결과로 체외충격파쇄석기로 사람의 담석증중 콜레스테롤성분의 담석에는 사용해 볼만한 것으로 사료되어지나 앞으로 더많은 예의 연구가 필요할 것으로 생각되어진다.

References

- 1) Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E : *Experimentally induced destruction of kidney stones by shock waves. Lancet* 1980 : 21 : 265
- 2) Cotard JP : *Report on the use of the EDAP LTOI lithotripter in the treatment of experimentally produced cholelithiasis in the dog. Paper published by EDAP, 1986*
- 3) Brendel W, Enders G : *Shock wave for gallstone : Animal studies, Lancet* 1983 : 7 : 1054
- 4) Sauerbuch T, et al : *Fragmentation of gallstone by extracorporeal Shock-Wave. New Engl J Med* 1986 : 314 : 818
- 5) Vallancien G, et al : *EDAP LTOI extracorporeal lithotripter pater published by EDAP, 1986*
- 6) Deaconson TF, et al : *Biliary lithotripsy ; Studies of efficacy and unjury using a North gate SD-3 Lithotripter : Paper published by ESWL, 1988*
- 7) Delius M : *Extracorporeal Shock-Wave lithotripsy of gall stones : Surgical research ; Recent concept and results : Berlin, SpringerVerlage, 1987 : pp77-81*