

칼슘 채널 차단제가 피판 생존에 미치는 영향에 대한 실험적 연구

이화여자대학교 의과대학 성형외과학교실
윤진호

= Abstract =

Experimental Study of the Influence of the Calcium Channel Blockers on Flap Survival

Chin Ho Yoon

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

Flap surgery and its survival is a major interest of the plastic surgeon. There have been numerous investigations concerned with finding a safe and effective method for increasing the area of skin flap survival. As the delay phenomenon theory, that is vascular smooth muscle relaxation augments the blood flow to the capillary bed of the skin flap, experimental study using the Sprague-Dawley rats was performed with the calcium antagonists which cause the dilatation of vascular smooth muscle by blocking the calcium influx into the cells.

The experimental results were as followings :

Survival area increased up to 72.7% with verapamil treatment and 81.22% with nimodipine treatment compared to 58.62% in the control. There was no significant difference between verapamil and nimodipine treatment groups.

서론

피부 피판술은 성형외과의 술기중에서 가장 기본적인 것의 하나이나 피사의 가능성 때문에 재건수술에 있어서 피판의 생존율을 증가시키거나 피사의 가능성을 줄일 수 있는 술기나 약제에 대한 연구가 계속되어지고 있다.

피판수술은 피판의 종류, 크기, 지연유무, 거상의 정도 등 여러가지 원인으로 항상 피판의 피사가 초래될 수 있다. 피판 파괴의 직접 원인은 피판 거상에 따른 제신경이 이 혈관벽 평활근 세포의 수축을 야기하기 때문이며, 혈관벽 평활근의 수축은

세포막에 존재하는 칼슘통로를 통한 칼슘이온의 유입에 의해 좌우된다¹⁾. 따라서 피판의 생존은 칼슘유입을 억제시켜 피판내의 혈관 수축을 억제한다면, 피사를 방지할 수 있어 그 생존이 크게 개선되리라 기대된다.

성형외과 영역에서 1982년 Smith²⁾등이 Raynaud's phenomenon환자에서 nimodipine이 좋은 효과를 나타내었다고 보고하였고 1989년 Stark³⁾등은 뇌졸중, 뇌출혈 환자에서 nimodipine이 국소 미세혈류 장애의 치료에 탁월한 효과를 보고하였다. 이에 저자는 피판 수술에서도 국소적인 혈행의 장애가 초래되는 현상을 주지하여, 세포내로의 칼슘유입을

직접 차단하는 칼슘통로차단제를 투여할 경우 평활근 이완에 따른 모세혈관 확장으로 피부관의 생존을 증대시킬 수 있을 것이라는 가정아래 칼슘차단제인 verapamil, nimodipine으로 전신 처리한 백서의 두경부에 기저를 둔 피판을 작성하여 그 생존 면적을 대조군과 비교, 관찰함으로써 칼슘차단제들이 피관 생존에 미치는 영향을 조사하고자 한다.

실험재료 및 방법

실험 재료로는 일정 기간동안 동일 조건하에서 사육한 체중 200~300g의 Sprague-Dawley계의 성숙 백서를 암수 구별없이 60마리를 사용하였다. 마취는 에테르 흡입으로 마취를 유도한 후 ketamine(케타라, 유한양행 500mg/cc)을 복강내 주사하여 유지시켰다.

먼저 서혜부의 털을 깎고 절개선을 가해 대퇴 정맥을 노출시킨 후, 제 1 군은 대조군으로써 생리 식염수 1cc, 제 2 군은 verapamil 100ug/Kg을 생리

식염수 1cc에 섞어 주입하였고 제 3 군은 nimodipine 1μg/Kg을 생리 식염수 1cc에 섞어 주입하였고 제 3 군은 nimodipine 1μg/Kg을 또한 생리 식염수 1cc에 희석하여 주사하였다.

실험에 필요한 피관은 백서의 배부를 삭모하고 베타딘과 알코올로 소독한 후, 조직 손상을 최소화하여 실험군과 대조군 모두에서 배부에 폭 3cm, 길이 9cm 크기의 피관을, 기저부를 정중부의 두경부에 두어 작성하였다. 이때 작성된 피관은 피부, 피하조직 및 피하근막층(panniculus carnosus)을 근막층으로부터 완전히 박리한 후 거상하고 이를 다시 원위치에 놓고 4~0 견사를 이용하여 이를 다시 원위치에 고정하였다(Fig. 1).

제 2 군과 제 3 군에서는 각각의 약물을 80mg/L, 20μL로 2주간 경구투여하였다.

2주후, 각 군의 피관 생존 면적을 구분 구적법을 이용하여 측정하였으며 이를 통계처리하였다.

조직소견은 실험 2주째 각 실험군의 피관 원위부에서 조직을 얻어 각 약물 주입에 따른 조직학적 변화 소견을 관찰하였다.

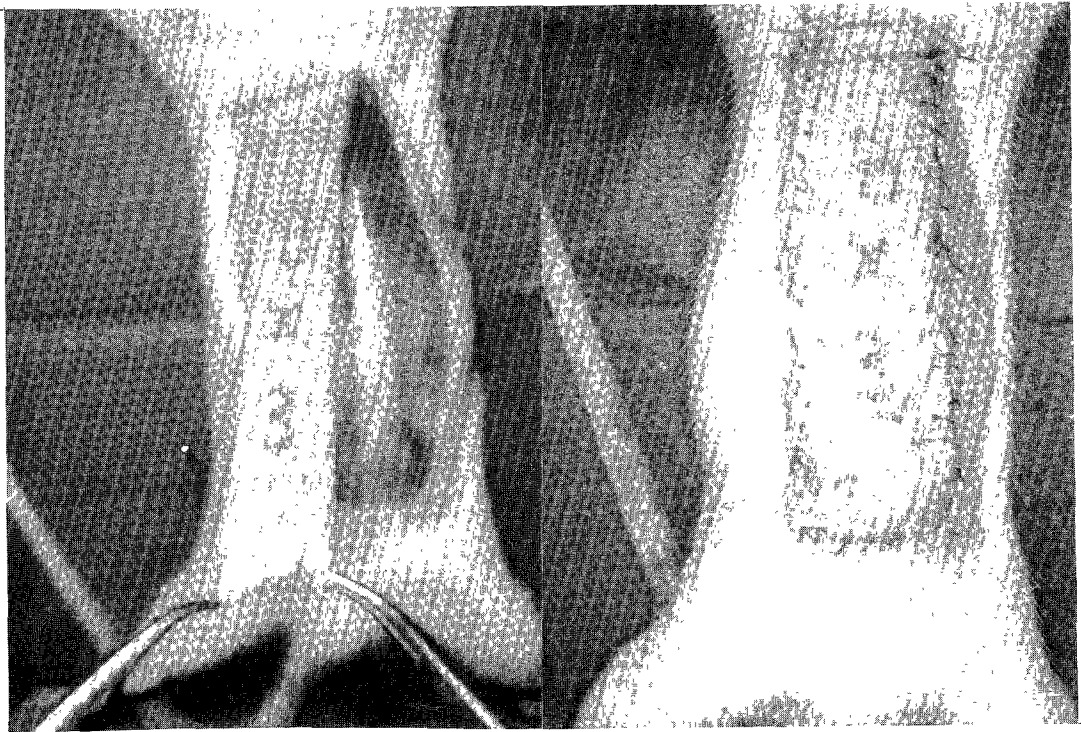


Fig. 1. Rat with skin flap elevated and sutured flap.

결 과

실험 성적은 대조군에서의 피판 생존 면적은 15.83cm²으로 전체 피판 면적 27cm²의 58.62%를 차지하였고 verapamil처리군에서는 평균 19.63cm²으로 전체 피판 면적의 72.70%, nimodipine처리군은 평균 21.93cm²로서 전체 피판의 81.22%에 해당되었다.

각 실험군과 대조군 간의 피판 생존 면적을 비교해 보면 verapamil처리군은 통계학적인 생존율의 증가를 보였고($p < 0.025$), nimodipine처리군 역시 통계학적으로 증가된 생존율을 나타내었다($p < 0.001$)(Table 1, 2).

Verapamil처리군과 nimodipine처리군 사이에는 통계적인 차이가 없었다($p = 0.048$).

육안적 소견에서는 각 군에 따른 피판의 생존 면적의 차이를 보이며(Fig. 2, 3, 4), 조직학적 소견을 보면 대조군은 표피층과 진피층의 현저한 염증세포, 진피층의 괴사 및 육아조직의 형성을 보이며 고배율에서는 임파구의 침윤, 간질성 부종

Table 1. Mean survival area of skin flaps in each group. Mean survival area(cm²) represents data with mean±SD

Group	Mean survival area(cm ²)	Survival area(%)	P-value
Control	15.83±3.17	58.62	
Verapamil	19.63±3.44	72.70	$p < 0.025$
Nimodipine	21.93±2.97	81.22	$p < 0.001$

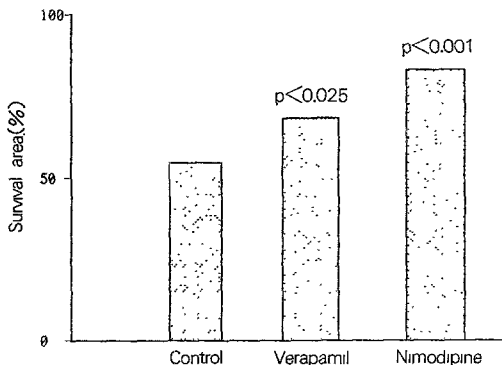


Table 2. Comparison of survival area of skin flaps in each group

및 근육세포의 위축이 관찰되었다.

Verapamil처리군에서는 염증세포의 침윤 및 표피 부속기의 감소를 보이며 고배율 상에서 임파구의 침윤을 보이나 근육세포는 비교적 정상에 가까운



Fig. 2. Survived flaps control group at post-operative day 14.

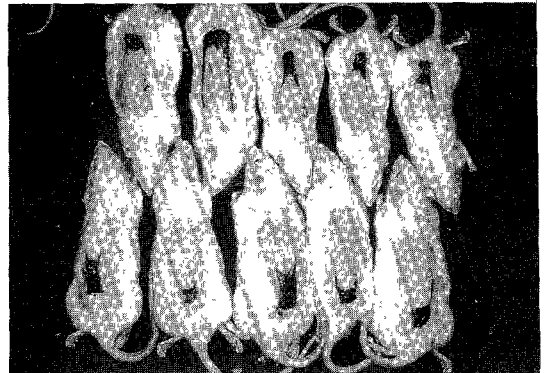


Fig. 3. Survived flaps verapamil group at post-operative day 14.

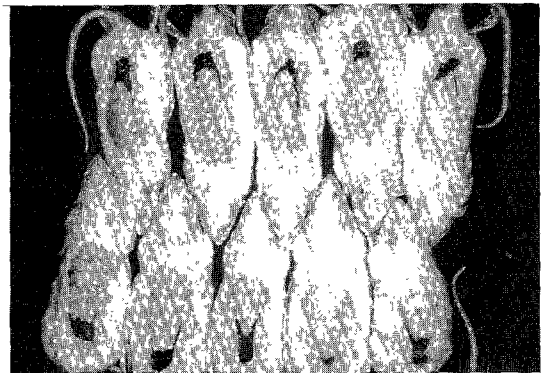


Fig. 4. Survived flaps nimodipine group at post-operative day 14.

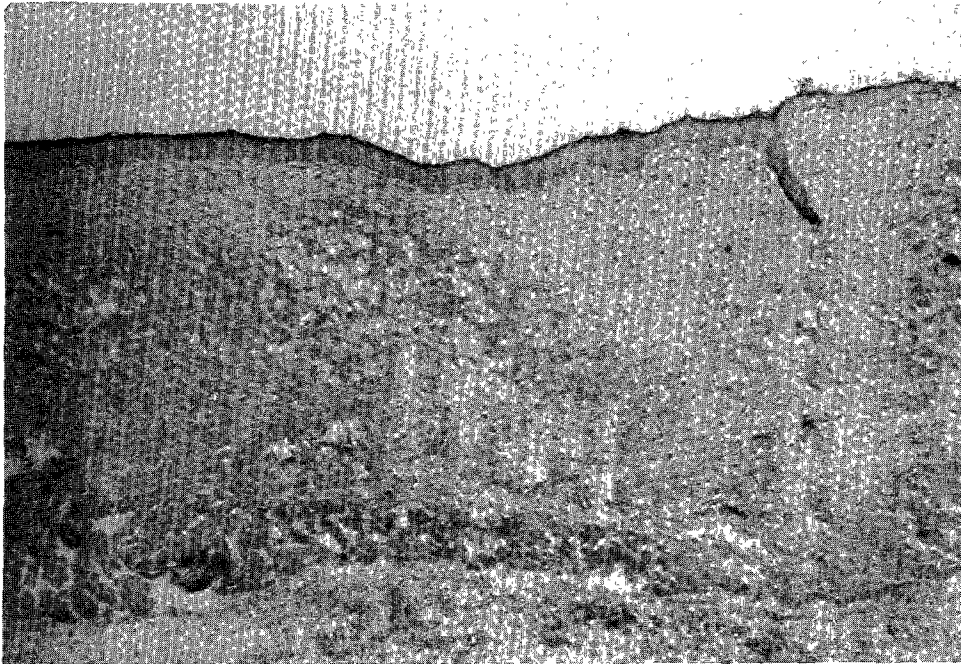


Fig. 5. Histologic finding of control group at 14th day : Granulation tissue formation in the dermis and inflammatory cell infiltration of the panniculus carnosus are noted($\times 100$).

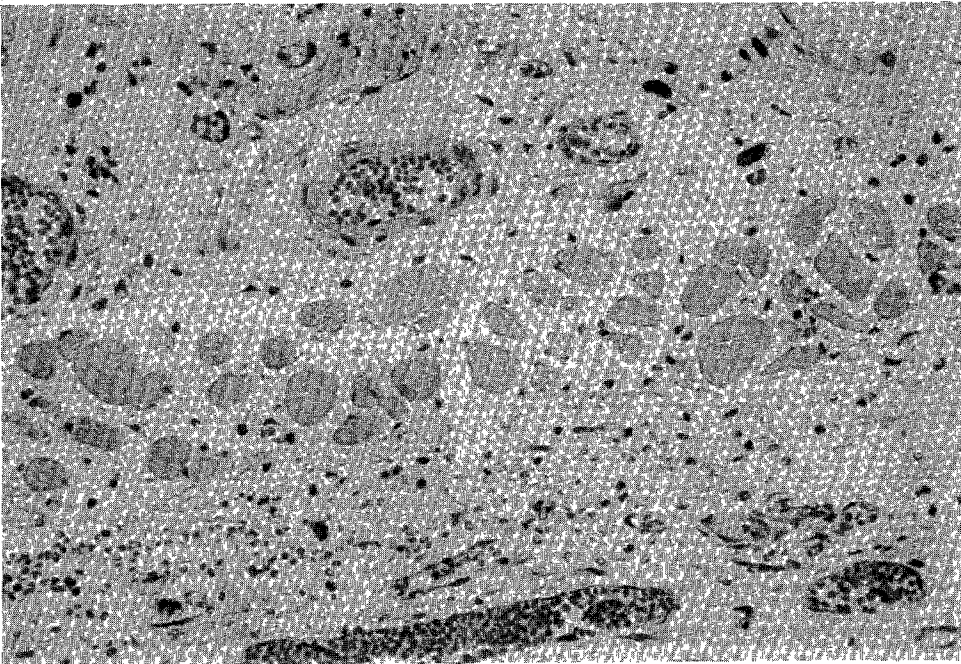


Fig. 6. Histologic finding of nimodipine group at 14th day : High magnification of minimal inflammatory cell deposition and relatively normal appearing layer($\times 400$).

형태를 보였다.

Nimodipine처리군에서는 약간의 염증세포 소견을 보이나 피부 부속기 및 전 층에 있어서 정상에 가까운 형태를 유지하고 있다(Fig. 5, 6).

고 찰

성형외과 영역에서의 피판 생존 면적의 증대는 중요한 관심사로 보다 많은 피판 생존 면적을 얻기 위하여 여러 방법들이 모색되고 있다.

피판괴사의 주요원인은 혈류가 유지되더라도 미세순환계의 변화가 큰 비중을 차지한다는 보고가 있으며⁴⁾ 피부 미세 혈류 순환의 재배열을 위해서는 교감신경차단, 동맥지 절단 또는 정맥분지 절단등을 들 수 있는데 이 경우 공통되는 현상은 혈관 확장으로, 이런 혈관 확장 작용에 의해 피판 생존 면적 증대를 유추해 낼 수 있다.⁵⁾⁶⁾⁷⁾

이러한 가설들은 결국 피판의 괴사를 막기 위해 피판내로 가는 혈류를 증가 내지는 피판을 구성하는 조직의 허혈에 대한 내성 증가라는 두가지 큰 내용으로 나타났고, 이러한 조건을 얻을 수 있는 방법으로 피판으로 가는 혈류의 양에 영향을 미치는 약제에 대한 연구가 꾸준히 지속되고 있다.

이러한 약제로는 혈관의 내경을 확장시키는 교감신경 차단제나 직접적인 혈관확장제, 그리고 칼슘통로 차단제등과 혈류의 점도를 떨어뜨리는 pentoxifylline등의 혈류제와 조직의 허혈에 대한 내성을 증가시키는 prostaglandin이나 steroid등이 있고 고압 산소 요법을 이용하는 경우도 있다. 이 중 isoxsuprine hydrochloride와 여러 칼슘 차단제가 피판 생존 면적을 증가시키기 위해 시도되었지만 결론적으로 유의성은 없었다.⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾

다른 칼슘통로 차단제인 nifedipine의 경우, 돼지에서 임의형 피판을 완전히 거상시킨 후 경구 투여한 결과 피판 생존 면적을 증가시키지 못하였다. 이는 동물 실험에서 혈압이 약 30%정도 감소된 결과로 생각된다¹¹⁾.

혈관 수축 반응은 칼슘유입 및 세포내 저장된 칼슘의 유리후 세포내 칼슘농도 증가에 기인한 것이며¹²⁾¹³⁾, 혈관근 이완 반응은 세포내 칼슘의 배출과 세포내 저장소에서의 재흡수에 의한 세포질내 칼슘의 감소에 기인함이 알려졌다¹³⁾¹⁴⁾.

이와 같은 4가지 기전중 한가지 이상의 기전에 변동이 일어날 때 혈관근의 수축 혹은 이완 반응이 나타난다고 한다¹⁵⁾.

혈관 수축을 일으키는 약물 중 epinephrine과 norepinephrine등의 neurotransmitter는 일차적으로 칼슘 유리를 증가시키고, 이차적으로는 칼슘유입을 유발시켜 지속적인 수축 작용(tonic contraction)을 유지시킨다고 한다. 따라서 칼슘유입을 억제하는 약물, 즉 칼슘 길항제는 이러한 neurotransmitter에 의한 혈관 수축 작용을 억제시킴으로서 미세 혈류 장애를 개선시킬 수 있을 것이다.

정상적인 관주가 피판을 거상시킴으로써 방해받게 되기 때문에 이러한 방해 요소가 혈관성(vascularity)에 있다고 가정하면 이러한 혈관에 작용하여 관류를 증가시키는 약제를 써서 피판 생존의 증가를 기대할 수 있다. 세포벽에 존재하는 칼슘통로를 통한 칼슘유입이 혈관벽 평활근을 수축시키는데 이러한 칼슘유입은 전압에 의해 개폐되는 통로(potential-operated channels)와 수용체에 의해 개폐되는 통로(receptor-operated channels)를 차단하는 칼슘길항제에 의해 특이하게 억제된다¹⁹⁾.

칼슘통로 차단제들중 nimodipine이 소혈관벽에 가장 특이하게 작용하는 것으로 알려진 반면 다른 칼슘길항제들은 심장근에 더욱 친화성을 가진 것으로 알려졌다¹⁹⁾.

수용체에 의해 개폐되는 통로를 통해 여러 vasoactive substance에 의한 혈관경련이 유도되는데 여기에는 catecholamine, serotonin, prostaglandin, thromboxane, whole blood, blood derivatives 등이 있으며 이는 수용체에 의해 개폐된 통로를 차단함으로써 혈관경련이 억제된다¹⁸⁾. 제신경한 임의형 피판에서 이와같은 수용체에 의해 개폐통로를 통해 혈관수축을 유발하는 것이 피판 괴사의 큰 원인이 되기도 한다.

본 실험에서 사용한 nimodipine은 허혈상태에서 소혈관벽에 선택적으로 작용하는 것 같으며 이는 고양이 실험에서 nimodipine은 일시적 뇌 혈류 장애 후에 이차적으로 생긴 hypoperfusion을 억제시켰다는 보고¹⁶⁾¹⁷⁾와 일치하는 것이라 하겠다.

본 실험에서 nimodipine을 투여한 쥐에서 대조군에 비해 거의 40% 이상의 피판 생존 면적의 증대를 보였다. 이같은 결과는 결국 혈관활성물질에

의한 소혈관벽의 혈관경련을 선택적으로 억제한 결과라 할 수 있다.

Verapamil도 nimodipine과 같은 칼슘통로 차단제로서 말초혈관에서 평활근 이완 효과를 나타내지만 주로 심장근육에 작용하는 것으로 알려졌으며 소혈관벽에 작용하는 정도의 유의성을 증명하려 했지만 본 실험에서는 nimodipine과의 통계적인 유의성은 없었던 것으로 나타났다.

결과적으로 대조군보다는 실험군에서 수술 도중 피판에서 출혈이 많았었고 이는 nimodipine과 verapamil의 칼슘통로 차단으로 인한 혈관확장 때문으로 추정되며, 실험군에서 대조군보다 넓은 피판 생존 면적을 보인 것은 피판거상에 의한 허혈의에 칼슘 차단제에 의한 혈관확장 등의 총체적 결과라 추론된다.

결 론

본 실험은 칼슘통로 차단제인 verapamil과 nimodipine이 혈관 확장에 의해 이루어 진다는 혈관 확장설을 기초로 하여 칼슘의 세포내로의 유입을 차단시켜서 강력한 혈관근 이완을 나타내어 신경을 차단시키고 피판을 들어올린 백서에서 정맥 및 경구 투여하여 대조군과 비교한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 대조군에 비해 verapamil 투여군에서 피판 생존 면적에 대한 통계학적인 유의성을 보였다($p < 0.025$).

2) 대조군에 비해 nimodipine 투여군에서 피판 생존 면적에 대한 통계학적인 유의성을 보였다($p < 0.001$).

3) Verapamil 투여군과 nimodipine 투여군에서는 통계학적인 차이가 없었다($p = 0.480$).

이상의 결과로 보아 백서를 이용한 임의형 피판 수술시 nimodipine과 verapamil은 피판의 미세혈류를 개선시키며 이러한 칼슘 차단제는 피판술에서 미세혈류장애를 증진시키는데 사용할 수 있을 것이라고 추측된다.

References

1) Thluesius O : Calcium antagonist as vasodilators.

Vasa 1986 : 15 : 111

- 2) Smith CD, McKendry RJR : Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. Lancet 1982 : ii : 1299
- 3) Stark GB, Hong C, Futrell JW : Enhanced neovascularization of rat tubed pedicle flaps with low perfusion of the wound margin. Plast Reconstr Surg 1987 : 80 : 814
- 4) Reisch JE : Pathophysiology of skin flap circulation. Plast Reconstr Surg 1974 : 54 : 585
- 5) Crawford BS : The management of tube pedicles. Brit J Plast Surg 1965 : 18 : 387
- 6) Des Prez JD and Kiehn CL : Effects of local hypothermia on pedicle flap tissue, II. Hemodynamic changes. Plast Reconstr Surg 1962 : 29 : 539
- 7) Palmer B : Sympathetic denervation and reinnervation of cutaneous blood vessels following surgery. Scand J Plast and reconstr Surg 1970 : 4 : 93
- 8) Cho YP, Christopher RF, Steven FM : Pharmacological augment of skin flap viability : A hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon or a wishful thought. Ann Plast Surg 1989 : 22 : 293
- 9) Kerrigan CL, Daniel RK : Skin flap research : A candid view. Ann Plast Surg 1984 : 13 : 383
- 10) Myers B, Valencia S : Augmentation of vascularity measured with the flash fluorometer and survival in rat flaps from nitrendipine. Paper presented at the 31st Annual Meeting of the Plast Surg. Research Council, Norfolk, VA, October 1986 : 12-21
- 11) Miller AP, Falcone RE, Nappi J, Redmoon HA : The lack of effect of nifedipine on failing skin flaps. J Dermatol Surg Oncol 1985 : II : 612
- 12) Heinke JAM, Wilson WL and Burnham SC : Calcium and the contractility of arterial smooth muscle. Am J Physiol 1964 : 206 : 211
- 13) Raeymaeters I and Casteels R : Measurement of Ca^{++} uptake in the endoplasmic reticulum of the smooth muscle cells of the rabbit ear artery. Arch Int Physiol Biochim 1981 : 89 : 33
- 14) Deth R and van Breeme C : Agonist-induced release of intracellular Ca^{++} in the rabbit artery. J Membrane Biol 1977 : 30 : 363
- 15) Dube GP, Baik YH and Schwarz A : Effects of a novel artery : Biphasic mechanical response and paradoxical potentiation of contraction by diltiazem and nimodipine. J Cardiovasc Pharmacol 1985 : 7

: 377

- 16) Kazda S, Hoffmeister F, Garthoff B, Towart R : *Prevention of the postischemic impaired reperfusion of the brain by nimodipine. Acta Neurol Scand 1979 : 60 : 302*
- 17) Allen GS, Ahn HS, Prazios TJ, et al : *Cerebral arterial spasm - a controlled trial of nimodipine in patient with subarachnoid hemorrhage with nimodipine. Neurochirurgia 1985 : 28 : 118*
- 18) Gelmers HJ : *Effects of calcium antagonists on the cerebral circulation. Am J Cardiol 1987 : 59 : 173 B*
- 19) Stark GB, Dorer A : *The influence of the calcium channel blocker on flap survival. Ann Plast Surg 1989 : 23 : 306*