

혈관 응고술에 의한 토끼 귀 정맥의 육안 및 조직 변화 : 혈관 확장증의 치료를 위한 기초 실험

이화여자대학교 의과대학 피부과학교실
황 규 광

Abstract

Clinical and Histologic Study of Sclerotherapy in the Rabbit Ear Vein Model : Basic Research for Treatment of Varicose and Telangiectatic Vein

Kyu-Kwang Whang

Department of Dermatology, College of Medicine, Ewha Womans University

Sclerotherapy has become a popular method for obliterating both varicose veins and telangiectases. Through the animal model of sclerotherapy, we would understand its mechanism as a basis of clinical application. Clinical and histologic changes were observed periodically after injecting the hypertonic saline into the dorsal marginal rabbit ear vein, and the results were as follows.

There was no color and diameter changes in the vein after the normal saline injection as a control. Clinical changes after injection of sclerosant were that the color of vein changed to blue or dark blue at the early period, and it was faded out one month later. Histologic examination after injection of sclerosant showed the intravascular thrombosis, cutaneous necrosis, vascular proliferations, and fibrosis at the early period, and large vein was disappeared and replaced by several telangiectasis and matured fibrosis one month later.

We could predict the outcome clinically and histologically, and the complication like cutaneous necrosis should be warned during the clinical application.

서 론

피부혈관 확장증이나 정맥류의 치료에 사용되는 혈관 응고술의 시행은 일찌기 1851년 Charles-Gabriel Pravaz가 정맥류에 Ferric Chloride를 주입한 것으로부터 시작하였으나, 폐색전증, 과민반응 등의 치명적인 부작용이 있어 발전이 지체되어 왔다¹⁻³⁾. 20세기에 들어서 매독의 정맥치료시 약물이 주입된 정맥에 혈관이 경화되는 현상이 관찰되어 혈관 응고술에 대한

관심이 다시 고조되었다⁴⁾.

서구에서는 응고 기제의 종류들의 발달로 Sodium Tetradecyl Sulfate⁵⁾⁶⁾, Polidocanol(Aethoxyskerol)⁷⁾⁸⁾, Hypertonic Saline⁹⁾ 등 수개의 응고기제들이 FDA의 공인을 받아 주로 사용되고 있으며 혈관 응고술이 피부혈관 확장증이나 정맥류의 치료에 일상적인 방법으로 통용되고 있다. 그러나 국내에서는 혈관 응고술이 임상적으로 아직 잘 이용되고 있지 않으며, 이에 대한 임상 및 동물 실험들도 거의 안된 상태이다.

연구 재료 및 방법

1. 연구재료

평균 2.5~3.0kg에 달하는 16마리의 토끼를 임의로 1번부터 16번까지 번호를 붙인후, 귀의 배부에 털을 깎았다. 주입 시기에 따라 각 시기별로 2마리씩 토끼의 귀를 사용하였다. 정상대조군은 생리 식염수를 사용하였으며, 실험군에서는 응고기제로써 23.4%의 고농도 식염수(concentrated sodium chloride 23.4% (4 Eq/ml), American reagent laboratories, Inc., NY)을 사용하였다.

23.4%의 고농도 식염수는 임신 증절에 사용되어 왔으나¹⁰⁾, 과민 반응의 부작용이 없으므로 heparin 혹은 lidocain 등의 첨가 혹은 첨가없이 표제성 정맥류 및 피부혈관 확장증에서의 사용이 보편화되어 있다¹¹⁻¹³⁾. 고농도 식염수는 삼투압에 의해 내피세포를 탈수시킴으로써 응고작용을 나타내며¹⁴⁾ sodium tetracycl sulfate 등은 세정제의 작용을 통해 직접 내피 세포 손상 및 탈락을 유도하게 된다¹⁵⁾.

본 연구에서는 고농도 식염수를 토끼 귀의 배부 변연부 정맥에 투여하여 시간이 경과됨에 따라 육안적 및 조직학적으로 어떻게 변화되는 지를 관찰하고 이를 토대로 임상적으로 나타나는 시술 효과와 합병증 등을 예측해 보고자 하였다.

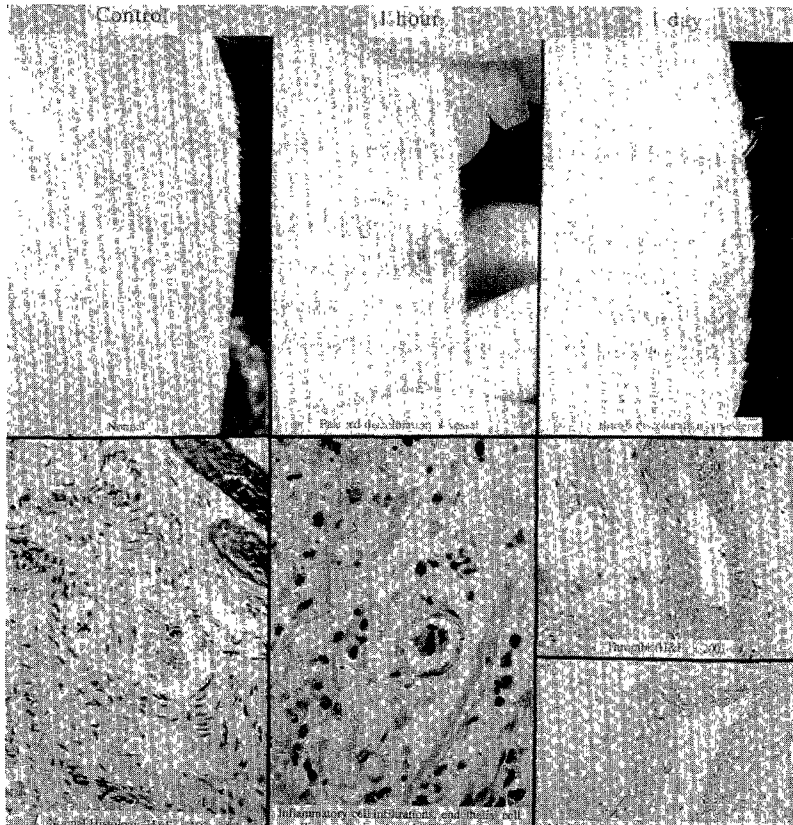


Fig. 1. a) (upper left) No changes after control injection.
 b) (upper middle) Pale red discoloration 1 hour after sclerotherapy.
 c) (upper right) Bluish discoloration 1 day after sclerotherapy.
 d) (lower left) Normal histologic finding after control injection(H-E,×100).
 e) (lower middle) Inflammatory cell infiltration, endothelial cell swelling, and microthrombi 1 hour after sclerotherapy(H-E,×100).
 f) (lower right) Thrombi formation and marked swelling and thickening of vessel wall 1 day after sclerotherapy(H-E,×200, ×100).

2. 연구방법

모든 주입부는 이개동맥과 배부 변연부 정맥의 융합부의 정점으로 부터 4cm 떨어진 부위에 시행하였다. 응고기제는 30G 1회용 바늘이 부착된 1mL 일회용 주사기에 넣어 0.25mL 주사하였다. 주입직후 응고기제와 혈관벽의 접촉시간을 연장시키기 위해서 주입구로 부터 5~6cm 떨어진 근위부 및 원위부에 손가락으로 30초간 압력을 가하였다. 이때 경우에 따라 소량의 응고기제가 혈관주위로 새어 나온 경우도 있었다.

육안 및 조직학적 관찰을 위해 주입전, 주입후 1시간, 4시간, 1일, 2일, 7일, 14일, 30일에 사진촬영과

조직생검을 시행하였다. 조직생검은 토끼를 전신마취시킨 후 응고기제 주입구 양측 1cm를 포함하여 2cm 정도 크기로 실시하였으며 hematoxylin-eosin 염색을 시행하여 광학현미경하에서 관찰하였다.

연구성적

1. 정상 대조군의 육안 및 조직학적 관찰

정상대조군에서 생리 식염수를 주입후 1시간, 4시간, 1일, 7일, 14일, 30일까지 관찰한 결과, 주입전과 아무런 차이없이 같은 혈관색, 굵기를 보였으며, 조직학적으로도 정상 정맥 혈관의 소견을 보였다(Fig. 1a, d).

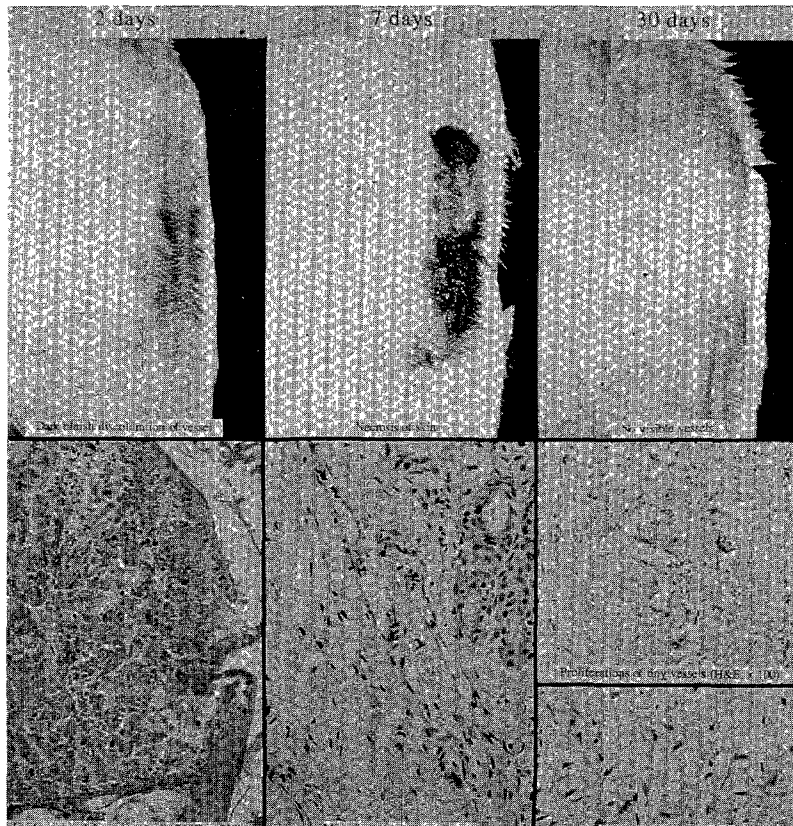


Fig. 2. a) (upper left) Dark bluish discoloration 2 days after sclerotherapy.
 b) (upper middle) Necrosis of skin 7 days after sclerotherapy.
 c) (upper right) No visible vessel 30 days after sclerotherapy.
 d) (lower left) Epidermal and dermal necrosis 2 days after sclerotherapy(H-E, X200).
 e) (lower middle) Vascular proliferation, early fibrosis and microthrombi 7 days after sclerotherapy(H-E, X400).
 f) (lower right) Proliferation of tiny telangiectatic vessels and fibrosis 30 days after sclerotherapy(H-E, X100, X100).

2. 응고기제 주입 후 육안적 변화

응고기제 주입 1시간 후에는 별 변화가 없거나 다소 혈관색이 옅은 색을 띠었으나, 주입 1일후 혈관색이 점차 어두운 푸른색으로 변화되었다(Fig. 1b, c). 2일째에는 검은 빛이 더 심하거나, 갈색의 과색소 침착의 양상을 보였다(Fig. 2a).

주입 7일째에는 임상적으로 피부 괴사의 형태를 보이는 경우도 많았으며, 괴사된 조직이 떨어져 나가기도 했다(Fig. 2b). 30일이 경과한 후에는 주입부 양측 1.5cm 부위 정도의 정맥 혈관이 소실된 것을 관찰할 수 있었으며, 혈류가 주위 부수 혈관으로 흐르는 것으로 판단할 수 있었다(Fig. 2c)

3. 응고기제 주입 후 조직학적 변화

주입 1시간후 내피세포 및 혈관주위의 부종, 미세혈전의 형성과 경한 염증세포의 침윤을 관찰할 수 있었으며(Fig. 1e), 주입 1일후 혈관내벽에 형성된 혈전을 관찰할 수 있었고, 종창으로 인하여 혈관벽이 상당히 두꺼워져 있는 것을 알 수 있었다(Fig. 1f). 주입 2일후에는 표피 및 진피조직의 괴사와 중등도 이상의 염증세포 침윤이 보였다(Fig. 2d). 주입 7일후 진피의 혈관 증식이 상당히 이루어지고, 초기 섬유화 현상을 관찰할 수 있었으며, 염증세포의 침윤과 미세혈전도 계속 남아있었다(Fig. 2e). 주입 30일 후에는 직경이 큰 정맥혈관은 소실되었고 진피 전반적으로 섬유화가 진행되었으며 새로운 모세혈관들의 형성이 관찰되었다(Fig. 2f).

고 찰

혈관 응고술이 피부혈관 확장증이나 정맥류의 치료에 일상적인 방법으로 통용되고 있는 이유는 이에 관한 연구와 문헌 보고가 최근 많이 이루어 지고 있으며, 혈관의 외과적 제거술후 남는 흉터와 이환율의 문제로 인하여 미용적인 치료 방법이 요구되고 있기 때문이다¹⁾. 정맥류 등으로 인하여 정맥 고혈압이 지속되면 피부부종, 피부착색, 울혈 피부염, 피부 궤양 등의 부작용을 유발할 수 있으며, 혈관 확장증 만으로도 다리 근육통 및 불편감을 초래할 수 있으므로 치료하는 것이 좋다.

혈관 응고술의 목표는 혈관 내피세포의 파괴로 인한 내벽의 응고와 이로 인한 섬유화 과정이 소실되면서

이루어 진다. 파괴의 정도가 적으면 섬유화 없이 혈전형성과 조기 재관통이 이루어지며, 너무 과도하게 파괴되면 혈관의 파열로 인해 적혈구와 응고제가 혈관 주위 조직으로 들어가 색소 침착과 응고제의 독성으로 인한 진피괴사가 일어나게 된다. 또한 과도한 염증은 혈관형성을 촉진하게 되고 혈관 확장을 일으켜 말초 혈관 확장증을 유발할 수 있다. 그러므로 적절한 종류의 응고제 선택, 적절한 농도 등이 중요하다. 기제의 이상적인 농도는 혈관의 굵기, 혈행의 속도, 동물 모델의 선택 및 선택된 해부학적 위치 등에 따라 다를 수 있다¹⁾¹⁰⁾.

토끼 귀의 배부 변연부 정맥 굵기는 직경 0.35 내지 0.45mm로써 세정맥의 혈관 확장증의 경우와 굵기가 비슷하다. 그러므로 혈관 응고술의 동물 모델로써 토끼귀가 적절할 것으로 판단된다.

토끼귀의 경우 온도 조절 작용을 위한 주위 분산 정맥과 빠른 혈행 때문에 토끼의 배부 정맥에서 응고기제의 희석 농도를 파악하기가 어렵다¹⁷⁾. 그러므로 중비구의 근위부와 원위부를 30초이상 압박하므로써 사람의 혈관 확장증과 유사한 상태를 조성할 수 있다. 이렇게 토끼의 배부 정맥은 임상 및 조직학적으로 여러 혈관 응고기제의 작용기전을 파악하고 비교분석할 수 있으나 임상적으로 일치하는지는 아직 확실치 않다.

고농도 식염수는 삼투압에 의해 내피세포를 탈수 시킴으로써 응고작용을 나타내지만, sodium tetracycl sulfate 등은 세정맥의 작용을 통해 직접 내피세포 손상 및 탈락을 유도하게 된다. Goldman등¹⁰⁾에 의하면 0.5% sodium tetracycl sulfate를 혈관내로 주입할 때 1시간내에 내피세포 손상이 일어났으며 혈전의 빠른 형성과 이에 따른 유기화가 일어났다.

고농도 식염수의 혈관 응고 효과는 개의 경정맥¹⁸⁾과 사람의 정맥류¹⁹⁾에서 조직학적으로 관찰된 바 있다. 이들은 주입 1시간 내에 혈전의 형성과 내피세포의 손상을 관찰하였으며, 2주 내지 4주내에 섬유대 형성을 알 수 있었다. 본 실험에서도 주입후 1시간 내에는 미세혈전의 형성과 내피 세포의 부종을 볼 수 있었으며 주입후 1주일부터 30일에 걸쳐 섬유화 과정이 진행됨을 알 수 있었다.

혈관응고술상 발생가능한 부작용으로는 피부괴사²⁰⁾, 피부착색²¹⁾, 그물형의 모세혈관망 형성, 과민 반응, 정맥염 등을 들 수 있다²²⁾. 본 연구에서도 발생한

피부 괴사 및 모세혈관화 현상은 상기 기술한 부작용의 가능성을 예고하는 것으로서 실제 임상적용시 주의가 필요함을 지적해주는 결과라 하겠다.

결 론

고농도 식염수를 토끼 귀의 배부 정맥에 투여하여 시간이 경과됨에 따라 육안적 및 조직학적인 변화를 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 정상대조군을 주입후 혈관색, 굵기에 주입전과 아무런 차이가 없었으며, 조직학적으로도 정상 정맥 혈관의 소견을 보였다.

2) 응고기제 주입 후 육안적 변화로써 주입 초기 혈관색이 어두운 푸른색을 띠거나, 주입후 한달이 경과되면 정맥 혈관이 소실된 것을 확인할 수 있었다.

3) 응고기제 주입후 조직학적 변화로써 주입 초기에는 혈관내에 혈전 형성을 관찰할 수 있었으며 진피조직의 괴사와 혈관 증식이 이루어지고, 초기 섬유화 현상을 관찰할 수 있었으며, 주입후 한달 이후에는 직경이 큰 정맥혈관은 소실되어 모세혈관 확장으로 대체되며 섬유화가 진행되었다.

이상의 결과로 혈관 응고술의 임상적용시 발생할 변화를 예측하여 볼 수 있었으며, 피부 괴사의 부작용 등도 함께 유의해야 할 점으로 판단된다.

References

- 1) Goldman MP : *Sclerotherapy : advances in treatment. In Roenigk PK, Roenigk HH : Surgical dermatology, Spain, Martin dunitz, 1993 : pp425-440*
- 2) Biegeleisen HI, Biegeleisen RM : *The current status of sclerotherapy for varicose veins. Clin Med 1976 : 83 : 24-31*
- 3) Dick ET : *The treatment of varicose veins. NZ Med J 1966 : 65 : 310-313*
- 4) Stemmer R : *Sclerotherapy of varicose veins. Switzerland, Anzoni & Cie AG, 1990 : 6-8 Cited from ref 1)*
- 5) Shields JL, Jansen GT : *Therapy for superficial telangiectasias of the lower extremities. J Dermatol Surg Oncol 1982 : 8 : 857-860*
- 6) Mantse L : *A mild sclerosing agent for telangiectasias. J Dermatol Surg Oncol 1985 : 11 : 855*
- 7) Jacobsen BH : *Aethoxysklerol : A new sclerosing agent for varicose veins. Ugeskr Laeger 1974 : 136 : 532-534*
- 8) Amblard P : *Our experience with aethoxysklerol. Phle-*

- biologie 1977 : 30 : 213-215*
- 9) Sadick NS : *Sclerotherapy of varicose and telangiectatic leg veins : minimal sclerosant concentration of hypertonic saline and its relationship to vessel diameter. J Dermatol Surg Oncol 1991 : 17 : 65-70*
- 10) Goldman MP, Kaplan RP, Oki LN, Cavender PA, Strick RA, Bennett RG : *Sclerosing agents in the treatment of telangiectasia : Comparison of the clinical and histologic effects of intravascular polidocanol, sodium tetradecyl sulfate, and hypertonic saline in the dorsal rabbit ear vein model. Arch Dermatol 1987 : 123 : 1196-1201*
- 11) Foley WT : *The eradication of venous blemishes. Cutis 1975 : 15 : 665-668*
- 12) Alderman DB : *Therapy for essential cutaneous telangiectasias. Postgrad Med 1977 : 61 : 91-95*
- 13) Bodian EL : *Techniques of sclerotherapy for sunburst venous blemishes. J Dermatol Surg Oncol 1985 : 11 : 696-704*
- 14) Schneider W : *Contribution to the history of the sclerosing treatment of varices and to its anatomo-pathologic study. Soc Fran Phlebol 1965 : 18 : 117-130*
- 15) Imhoff E, Stemmer R : *Classification and mechanism of action of sclerosing agents. Soc Fran Phleb 1969 : 22 : 143-148*
- 16) Carlin MC, Ratz JL : *Treatment of telangiectasia : comparison of sclerosing agents. J Dermatol Surg Oncol 1987 : 13(11) : 1181-1183*
- 17) Reiner L : *The activity of anionic surface active compounds in producing vascular obliteration. Proc Soc Exp Biol Med 1946 : 62 : 49-54*
- 18) Kern HM, Angle LW : *The chemical obliteration of varicose veins : A clinical and experimental study. JAMA 1929 : 93 : 595-602*
- 19) McPheeters HO, Anderson JK : *Injection treatment of varicose veins and hemorrhoids. Philadelphia, FA Davis Co Publishers, 1938 Cited from ref 10)*
- 20) Goldman MP, Kaplan RP, Oki LN, Bennett RG, Strick RA : *Extravascular effects of sclerosants in rabbit skin : a clinical and histologic examination. J Dermatol Surg Oncol 1986 : 12(10) : 1085-1088*
- 21) Goldman MP, Kaplan RP, Duffy DM : *Postsclerotherapy hyperpigmentation : a histologic evaluation. J Dermatol Surg Oncol 1987 : 13(5) : 547-550*
- 22) 황규광 : 피부 외과적 치료. In 대한피부과학회 교과서 편찬위원회 : 피부과학, 개정 3판, 서울, 여문각, 1994 : pp572-579