1998년 신진연구비 수혜논문 Korean Circulation J 2000;30(5):621-628

동맥 혈전 모델에서 초음파와 Perfluorocarbon Exposed Sonicated Dextrose Albumin을 이용한 혈전 용해의 항진

연세대학교 의과대학 심장혈관센터 심장내과학교실,[1] 심혈관연구소[2]
임세중[1] · 강석민[1] · 하종원[1] · 정광회[2] · 장양수[1] · 정남식[1]

Enhancement of Thrombolytic Therapy by Transcutaneous Ultrasound and Perfluorocarbon Exposed Sonicated Dextrose Albumin in Thrombotic Arterial Occlusion

Se-Joong Rim, MD[1], Seok-Min Kang, MD[1], Jong-Won Ha, MD[1], Kwang Hoe Chung, MD[2], Yangsoo Jang, MD[1] and Namsik Chung, MD[1]

[1]Cardiology Division, [2]Cardiovascular Research Institute, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Perfluorocarbon exposed sonicated dextrose albumin (PESDA) microbubbles has been suggested to facilitate thrombus disruption under the transcutaneous ultrasound (US). Thus, we investigated whether such a noninvasive approach could augment thrombolytic effect of fibrinolytic agent in an experimental thrombotic model. **Materials and Methods** : Thrombus formation was induced with electrical injury in the rabbit iliofemoral arteries (n=20) ; Thrombus occlusion was documented by angiography in all arteries. In the control group, only tissue plasminogen activator (t-PA, 3 mg/kg) was administered intravenously in five rabbits. In the Group 1 (n=9), injured arteries were exposed to transcutaneous US (20 kHz, 30 W/cm 2 , continuous mode) with t-PA (3 mg/kg). In the Group 2 (n=6), the same treatment was given while administering PESDA continuously (10 ml/min, intravenous). Angiographic results were evaluated at 10 minute interval for 1 hour respectively. **Results** : In the control group, two of five iliofemoral arteries (40.0%) were recanalized and one of nine iliofemoral arteries (11.1%) was recanalized in Group 1. In contrast, four of six iliofemoral arteries (66.7%) were recanalized angiographically in Group 2 (p=0.392 vs. control group ; p=0.047 vs. Group 1). However, late reocclusion occurred in all iliofemoral arteries of Group 2. **Conclusion** : Although PESDA with transcutaneous US significantly enhanced initial angiographic patency rate of t-PA, it was associated with high rate of reocclusion. Further studies will be necessary for clinical application of this noninvasive method in acute arterial occlusion. **(Korean Circulation J 2000;30(5):621-628)**

KEY WORDS : Thrombolytic effect · Transcutaneous ultrasound · Microbubbles.

서 론

혈전에 의한 말초동맥의 급성 폐색의 치료로써 t-PA(tissue plasminogen activator)나 urokinase 등의 혈전 용해제를 이용한 혈전 용해술 치료가 일반적이나, 출혈의 위험성이 있는 환자에서는 사용이 제한이 되는 문제점이 있다. 따라서 이와 같은 혈전 용해제를 대체할 수 있는 방법으로써 직접 경피적 혈관 확장성형술(direct percutaneous angioplasty), 스텐트 삽입술(st-

교신저자 : 정남식, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 심장혈관센터 심장내과학교실
전화 : (02) 361-7264 · 전송 : (02) 393-2041
E-mail : namsikc@yumc.yonsei.ac.kr

ent insertion) 및 색전 제거술(embolectomy) 등이 있으나, 이 방법들은 관혈적이고 치료적 기술에 의존해야 한다는 어려움이 있기 때문에 비관혈적이면서 비교적 안전한 방법을 찾아 보고자 하는 연구가 진행되고 있다.

1976년 Trubenstein[1]은 초음파가 장착된 도자를 이용하여 초음파로 혈전을 용해시키는 시도를 하였으며, 그 이후에 도자를 이용한 초음파의 생체 외(in vitro)[2-5] 및 생체 내(in vivo)[5-9] 효과에 대한 연구결과 들이 발표되었다. 그러나 이러한 도자를 이용한 초음파의 전달 방법은 관혈적이며 방법이 복잡하고 적용하는데 시간이 걸리는 단점이 있다. 이와 같은 단점을 보완하기 위하여 도자를 이용하지 않고 경피적으로 초음파를 직접 전달하여 혈전 용해제의 효과를 증진시키거나,[10-20] 혈전 용해제 없이 초음파 단독으로 혈전을 용해하는 연구들[21][22]이 보고되었다. 또한, 초음파에 의한 혈전 용해 효과가 미세기포에 의해 더욱 항진된다는 것이 알려졌으며,[23] 인체 혈액 내에서 더욱 안정적이라고 알려진 perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin(PESDA)가 혈전 용해제의 효과를 증강시킨다는 생체 외 실험이 보고되었고,[24] 최근에는 토끼의 장골-대퇴동맥(ileofemoral artery)의 혈전모델에서 이러한 미세기포를 이용한 초음파의 치료가 혈전 용해에 효과적임이 보고되었다.[25][26] 그러나 이러한 방법들을 임상적으로 환자에게 적용하기에는 지금까지의 자료가 불충분하며, 혈전 용해제와의 병용효과에 관해서도 분명히 밝혀지지 않은 실정이다. 따라서 초음파와 미세기포를 이용한 혈전 용해술이 향후 동맥의 급성 혈전성 폐색의 비관혈적 치료 방법으로써 이용되기 위해서는 이에 대한 구체적이고 기본적 연구가 필요하다고 생각된다.

이에 저자들은 토끼의 급성 혈전성 동맥 폐쇄모델에서 PESDA와 경피적으로 전달된 초음파가 혈전 용해제를 이용한 혈전 용해 효과를 항진시키는 지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

연세대학교 의과대학 실험동물위원회의 승인하에 암수 구별없이 체중이 3.2 kg에서 4.1 kg 사이의 New Zealand white rabbit을 이용하였다.

혈전 유도 방법

토끼를 ketamine(20 mg/kg)과 xylazine(3.0 mg/kg)을 이용하여 귀정맥을 통해 정주마취한 후, 토끼의 경부를 중앙 절개하여 우측 총경동맥을 노출시켰다. 우측 총경동맥에 Seldinger 방법을 이용하여 5 F sheath를 삽입하였다. 경동맥을 통하여 4 F multipurpose 도자를 0.018 inch 유도철선을 이용하여 총 장골동맥의 근위부에 위치시켰다. 장골-대퇴동맥의 기본 혈관 조영술을 혈관 조영제인 Hexabrix(Guerbet, Seoul, Korea)를 이용하여 시행하였다. 장골-대퇴동맥의 혈전성 폐색을 유발하는 방법은 Steffen 등[8]이 제시한 전기손상법(electrical injury)을 이용하였다. 즉 0.018 inch 유도철선을 multipurpose 도자끝으로 2 cm 가량 배출시킨 후, 3 volt 건전지를 이용하여, 양극은 유도철선 근위부에, 음극은 유도철선 원위부가 위치에 있는 토끼의 장골-대퇴동맥 부위의 피부에 연결하였다. 전류계를 이용하여 전류가 흐르는 것을 확인한 후, 30분 간격으로 혈관 조영술을 시행하여 혈전형성으로 인한 혈관 폐쇄 유무를 확인하였다.

혈관 조영술

혈관 조영술은 2 ml의 혈관 조영제를 일정한 속도로 manual injection하여 시행하였다. 각 혈관 조영술 전에는 동맥 내로 nitroglycerin 100 μg을 주입하여 동맥의 연축(spasm)에 의한 폐쇄의 가능성을 배제하도록 하였다. 혈전 형성으로 인한 혈관 폐쇄가 확인되면, heparin 1000 U를 정맥내로 투여하였다. 2명 이상의 판독자에 의하여 혈관 폐쇄 유무, TIMI(thrombolysis in myocardial infarction) grade flow, 혈류 개통(TIMI grade ≥2)까지의 시간, 혈관의 연축 유무, 원위부 또는 분지 혈관의 색전(embolism) 유무 등을 분석하였다.

초음파의 전달

초음파의 전달은 피부의 손상을 방지하기 위해 sonogel을 transducer와 피부사이에 바른 후 시행하였다. 혈관 조영술로 혈관 폐쇄가 확인되면, 폐쇄된 장골-대퇴동맥 부위의 피부에 초음파를 전달하였다. 초음파의 전달은 초음파 기기(Heat System-Ultrasonics Inc.,

NY, USA)의 converter와 generator에 0.5 inch sonicating horn(flat tip)을 연결하여 20 kHz의 frequency와 30 W/cm^{2}의 intensity의 초음파를 연속작동모드(continuous mode)로 6회에 걸쳐 10분 간격으로 전달하였다.

Perfluorocarbon Exposed Sonicated Dextrose Albumin(PESDA)의 제조

Perfluorocarbon exposed sonicated dextrose albumin(PESDA)의 제조는 Porter 등[27]이 제시한 방법을 이용하였다. 즉, 8 ml의 decafluropropane을 12 ml의 5% dextrose와 4 ml의 5% human albumin에 주사기를 이용하여 혼합시킨 후, 최대 초음파 방출계수의 25%에서 80초간 sonication하여 미세기포(직경 4.7±0.2 μm)를 만들었다. 이와 같이 만든 PESDA 미세기포는 1 ml당$(1.3\pm0.1)\times10^9$의 농도가 된다. PESDA는 kg당 0.5 ml를 생리 식염수 100 ml에 혼합하여 10 ml/min의 속도로 귀정맥을 통해 연속적으로 점적하였다.

실험 대상군

t-PA 단독 투여군(대조군)

장골-대퇴동맥에 상기와 같은 방법으로 전기적 손상을 가해 혈전성 폐쇄를 유발시킨 후, t-PA(3 mg/kg)를 귀정맥을 통해 30분간 투여하면서, 10분 간격으로 6회에 걸쳐 혈관 조영술을 시행하여 TIMI flow를 관찰하였다.

t-PA+초음파 병용 투여군(Group 1)과 t-PA+초음파+PESDA 병용 투여군(Group 2)

t-PA+초음파 투여군에서는 초음파를 장골-대퇴동맥 부위의 피부를 통하여 폐쇄혈관방향으로 10분씩 6회에 걸쳐 전달하면서 t-PA를 병용투여 하였으며, t-PA+초음파+PESDA 투여군에서는 PESDA를 정맥으로 투여하면서 상기와 같은 방법으로 초음파와 t-PA를 병용투여하여 혈관 조영술을 시행하였다.

병리 조직 관찰

실험이 종료 된 후, KCl(2 cc)을 이용해 토끼를 안락사 시켰다. 장골-대퇴동맥 혈관과 그 주위의 연부조직 및 피부를 적출하여 10% formalin 용액에 고정시킨 후, 각 군의 혈관내의 혈전유무 및 초음파 전달로 인한 피부의 손상정도를 광학 현미경을 통해 확인하였다.

통계적 분석

모든 결과는 평균 표준편차로 나타냈으며, 각 군간에 혈관 조영술을 이용한 폐쇄혈관의 개통여부에 대한 통계적 분석은 χ^2-test의 Fisher's exact test를 사용하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

총 27 마리의 토끼를 대상으로 실험을 진행하였으나, 실험 도중 장골-대퇴동맥의 박리 3예, 경동맥의 박리로 인한 급성 심낭 압전 1예, 유도철선 절단 1예, 마취제 과량 투여로 인한 사망 2예 등으로 인해 총 20마리에서만 실험이 진행되었다.

혈관 조영술의 결과

전기적 손상을 가한 후, 혈관 조영술로 확인된 혈관 폐쇄가 일어난 시간은 30분이 2예(10.0%), 60분은 16예(80.0%), 90분은 1예(5.0%), 120분은 1예(5.0%)로서 전기적 손상을 가한 후 혈관 폐쇄가 일어난 시간은 평균 58.8±18.7분이었다. 각 군의 모든 예에서 혈관 조영술상 원위부 및 분지혈관의 색전은 관찰되지 않았다.

t-PA 단독 투여군(대조군)

t-PA 단독 투여군(n=5)에서 TIMI 2 이상의 혈류 개통율은 40.0%이었다. 즉, t-PA 투여 40분에 혈류 개통(TIMI 2)이 일어난 경우가 1예(20.0%), 50분이

Table 1. Iliofemoral artery patency among groups

Group (n)	Initial patency (n, %)	Time to initial patency (min)	p value
t-PA alone (5)	2 (40.0)	40 & 50	0.392
t-PA+US (9)	1 (11.1)	50	0.047*
t-PA+US+PESDA (6)	4 (66.7)	20	-

t-PA, tissue plasminogen activatior ; US, ultrasound
PESDA, perfluorocarbon exposed sonicated dextrose albumin Initial patency : TIMI grade flow 2
p value : compared with t-PA+US+PESDA treatment group, * : $p<0.05$

1예(20.0%)였으며, 나머지 3예(60.0%)에서는 60분 동안에도 혈류 개통이 일어나지 않았다.

t-PA + 초음파 병용 투여군(Group 1)

t-PA+초음파 투여군(n=9)에서 TIMI 2 이상의 혈류 개통율은 11.1%였다. 즉, 1예(11.1%)에서 50분만에 TIMI 3의 혈류 개통을 나타냈으나, 나머지 8예(88.9%)에서는 혈류 개통을 관찰할 수 없었다.

t-PA + 초음파 + PESDA 병용 투여군(Group 2)

t-PA+초음파+PESDA 투여군(n=6)에서는 TIMI 2 이상의 혈류 개통율은 66.7%(4예)으로서 t-PA+초음파 투여군보다 유의하게 높았으나(66.7% vs. 11.1% ; p=0.047), t-PA 단독 투여군인 대조군과는 유의한 차이를 나타내지 못했다(66.7% vs. 40.0% ; p=0.392). 그러나 혈류 개통(TIMI 3)이 모두 투여 시작 20분만에 유발되어 다른 군에서보다 조기에 일어났다. 나머지 2예(33.3%)에서는 60분후에도 혈류 개통이 일어나지 않았다. 그리고 혈류 개통이 일어난 4예에서도 각각 30분(2예)과 50분(2예)에서 다시 혈관 폐쇄가 일어나는 것을 관찰 할 수 있었다(Fig. 1).

병리 소견

혈관 조영술상에서 완전 폐쇄를 나타낸 경우에는 광학 현미경을 이용해 관찰한 조직학적 소견상 혈관손상과 더불어 혈관내에 혈소판이 풍부한 혈전으로 가득 차 있었다. 또한, PESDA, 초음파 및 t-PA를 병용 투여한 군에서 혈류 개통이 일어난 혈관에는 국소적으로 잔류 혈전(residual mural thrombi)이 관찰되었다. 초음파가 전달된 피부의 조직학적 소견은 열손상으로 인해 상피세포(epidermal cell)의 박탈(detachment) 및 공포화(vacuolization)가 관찰 되었다(Fig. 2).

고 안

본 연구에서는 정맥내로 투여된 PESDA가 혈전 용해제인 t-PA와 경피적으로 전달된 초음파의 혈전 용해 효과를 증강시킨다는 사실을 동물 실험모델에서 처음으로 증명하였다. t-PA 단독 투여군에서 TIMI 2 이상의 혈관 개통율은 40.0%이었고, t-PA+초음파 병용 투여군은 11.1%였다. 그러나 t-PA+초음파+PESDA 병용 투여군에서는 TIMI 2 이상의 혈류 개통율이 66.7%로 증가되었으며, 다른 군에 비해 혈류 개통도 조기에 일어남을 알 수 있었다. 즉, t-PA+초음파+PESDA 병용 투여군에서 혈류 개통이 일어난 경우(4예, 66.7%)에는 모두 투여 20분만에 일어났다. 그러나 혈류 개통이 일어난 4예 모두에서 각각 30분(2예)과 50분(2예)에 다시 혈관폐쇄가 일어나는 것을 관찰 할 수 있었다.

현재 혈전 용해제 치료는 급성 심근경색 환자에서 동맥 경화반의 파열(atherosclerotic plaque rupture)에 의해 갑자기 막힌 관상동맥 혹은, 혈전의 색전에 의한 말초 혈관의 급성 폐쇄인 경우 혈류 개통을 위해 많이 사용되고 있다. 이러한 혈전 용해제 치료는 심근 경색의 진행을 감소시켜 좌심실의 기능을 보존하고 사망률을 감소시키지만, 비용이 비싸고 혈전 용해제에 의한 혈류 개통율도 약 50 70% 정도이며 뇌출혈 및 출혈성 위험성이 있는 환자에서는 치명적인 부작용을 유발시킬 수 있다는 단점이 있다. 또한, 말초혈관의 혈전에 의한 급성 폐쇄의 치료로써 혈전 용해제 투여외에 직접 경피적 혈관 확장성형술(direct percutaneous angioplasty), 스텐트 삽입술(stent insertion) 및 색전 제거술(embolectomy) 등이 있으나, 이 방법들은 관혈적이고 치료적 기술에 의존해야 한다는 어려움이 있다. 따라서 보다 안전하고 비용이 적게 들면서 효과적으로 혈전 용해제의 효과를 항진 시킬 수 있는 비관혈적인 방법의 개발을 위해 많은 연구가 진행되었다.

그 중에서 초음파가 장착된 도자를 이용하여 혈전을 용해 시키려는 시도가 있었는 데, 이러한 초음파의 사용은 혈전 용해제 없이[22] 혹은 혈전 용해제를 병용 투여하는 방법 등[10-20]으로 초음파의 혈전 용해 효과를 평가해 왔다. Luo 등[21]은 토끼의 장골-대퇴동맥 혈전 모델에서 혈전 형성부위에다 저주파, 고강도(low-frequency, high intensity)의 초음파를 경피적으로 전달하여 혈전의 용해를 촉진시킬 수 있다고 보고 하였다. Tachibana 등[23]은 공기를 포함하는 미세기포와 고주파, 저강도(high frequency, low-intensity)의 초음파를 이용하여 urokinase의 혈전 용해가 의미있게 항진되는 것을 보고하였다. Nishioka 등[25]은 생체 외 및 생체 내 실험에서 미세기포인 decafluoropentane(DDFP)를 이용하였는 데, 초음파 단독 투여와 DDFP 단독 투여인 경우는 혈류 개통이 모든 예에서 일어나지 않았고, 초음파에 DDFP를 병용 투여하였을 경우는 혈류 개통

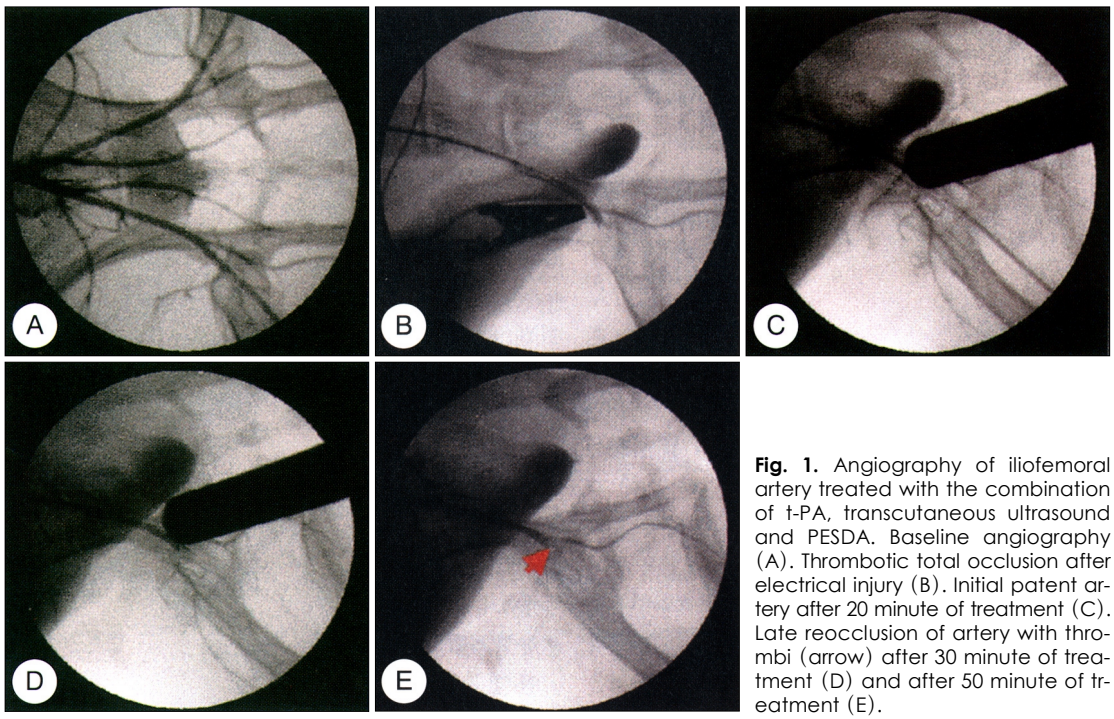

Fig. 1. Angiography of iliofemoral artery treated with the combination of t-PA, transcutaneous ultrasound and PESDA. Baseline angiography (A). Thrombotic total occlusion after electrical injury (B). Initial patent artery after 20 minute of treatment (C). Late reocclusion of artery with thrombi (arrow) after 30 minute of treatment (D) and after 50 minute of treatment (E).

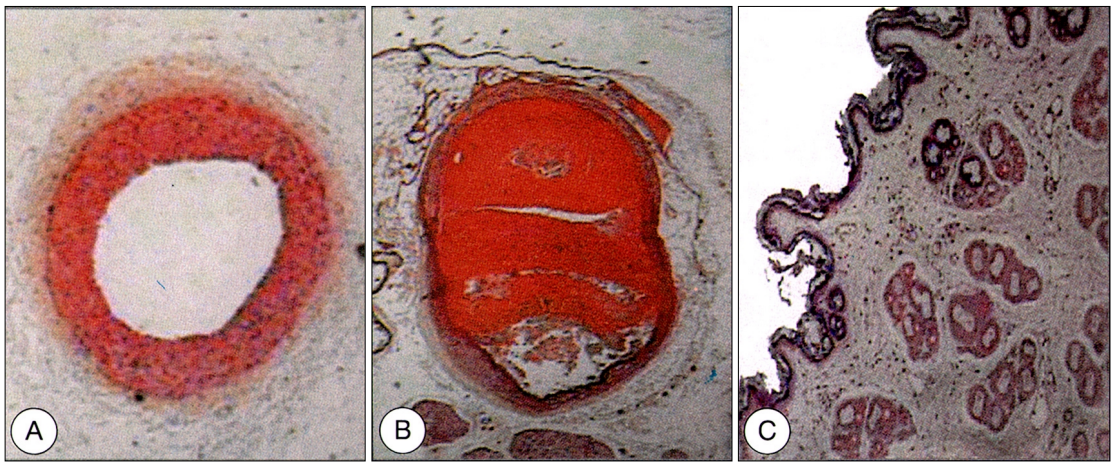

Fig. 2. Histologic findings of rabbit iliofemoral arteries. A : Normal iliofemoral artery without evidence of vessel wall damage (hematoxylin and eosin stain ; magnification×200). B : Thrombotic total occlusion in an iliofemoral artery with evidence of vessel wall damage (hematoxylin and eosin stain ; magnification×200). C : After the treatment with transcutaneous ultrasound, histologic findings of overlying skin revealed the detachment and vacuolization of epidermal cells (hematoxylin and eosin stain ; magnification×200).

율이 65%이었다고 보고하였다. 초음파의 혈전 용해 상승효과의 작용기전에 대하여 확실히 알려져 있지는 않지만 초음파의 압력에 의하여 미세기포의 분쇄(collapse)가 일어나고 이러한 분쇄가 혈전표면에서 일어나는 경우 유발되는 기류(streaming jet)가 혈전을 용해시키는 것으로 설명하고 있다. 또 다른 기전으로는 미세기포의 oscillation이나 vibration에 의하여 large shock wave가 형성되어 액체의 미세기류(microstreaming jet)를 형성한다는 것이다. 이러한 효과는 혈전용해제가 혈전의 fibrin 표면에 더 많이 노출이 되도록

하여 혈전 용해 효과를 증가 시킬 수 있는 이유가 될 수 있겠다. Porter 등[24]은 이러한 미세기포 중에서도 인체 혈액 내에서 좀더 안정적인 perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin(PESDA)이 공기를 함유한 미세기포에 비하여 어떠한 장점이 있는가를 연구하였다. 즉, 생체 외 실험에서 생리 식염수, PESDA, urokinase의 단독 투여군과 PESDA와 urokinase 혼합용액 투여군 들에서 초음파를 전달했을 때의 혈전 용해 효과를 비교하였고, PESDA 대신에 room air-filled sonicated dextrose albumin(RASDA)를 이용하여 PESDA와 RASDA의 효과도 비교하였다. 이에 따르면 urokinase와 PESDA의 혼합용액의 혈전 용해 효과는 15%로 나타났으며, 이는 urokinase 단독 투여군 경우의 17% 보다 높지 않았다고 하였다. 그러나 초음파와 urokinase를 병용 투여 하였을 경우는 48%의 혈전 용해율을 나타냈으며, urokinase 투여 없이 초음파와 PESDA 만을 투여한 군에서도 43%로 유사한 혈전 용해율을 보였다고 보고하였다. Urokinase와 PESDA를 병용투여하면서 초음파를 전달 하였을 경우에는 혈전 용해율이 60%로 더 증가되었음을 보고하였다. 그리고 PESDA와 RASDA를 비교했을 때, 혈전 용해정도가 RASDA(26%) 투여군에 비하여 PESDA(43%) 투여군에서 더 높음을 보고하였다. 이와 같은 차이는 PESDA가 혈액 내에서 더 높은 농도로 유지되고 수명이 더 길기 때문에 혈전 용해의 작용에 기여하는 정도가 더 큰 것으로 설명하고 있다. 이러한 결과를 바탕으로, 최근에 Birnbaum 등[26]은 토끼의 장골-대퇴동맥 혈전모델에서 PESDA를 정맥내로 투여하면서 초음파 전달 유무에 따른 혈전 용해의 효과를 비교하였는데, PESDA나 초음파 단독 투여군에서는 혈류의 재개통이 일어나지 않았으나, PESDA와 초음파를 병용 투여한 군에서는 모두 혈관 조영술에서 혈류 재개통이 관찰되었다고 보고하였다. 그러나 현재까지 동물실험에서 PESDA의 효과를 초음파와 혈전 용해제를 병용한 상태에서 평가한 연구는 아직 없었다.

Kornowski 등[20]은 초음파와 t-PA를 병용 투여한 군에서 초기 혈류 개통율은 증가되나, 오히려 다시 혈관 폐쇄가 일어남을 보고하여, 초음파가 혈관내의 혈소판의 활성화를 유도하여 혈전 형성을 역으로 유발 시켜 혈관 폐쇄를 일으킬 수도 있다고 제시하였다. 그 외에 혈관 폐쇄부위로 전달되는 초음파의 frequency와 intensity의 차이, 적절한 초음파의 전달 유무, 혈전 모델의 차이, 혈전 용해제의 종류 및 용량 차이 등에 기인할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 초음파와 t-PA 병용 투여군에서 혈류 개통율이 11.1%로 매우 낮음을 관찰 할 수 있었고, PESDA, 초음파 및 t-PA를 병용 투여한 군에서는 혈류 개통율(66.7%)이 다른 군보다 훨씬 높았으나, 혈류 개통이 일어난 4예 모두에서 각각 30분(2예)과 50분(2예)에서 다시 혈관폐쇄가 일어나는 것을 관찰 할 수 있었다. 가능한 이유로는, 다른 실험에 비해 t-PA의 용량이 너무 적었다거나 항혈소판 제제를 병용 투여하지 않았다는 것 또는 초음파 전달로 인한 혈관내의 혈소판 기능 항진으로 인해 혈전 형성이 다시 유발되었을 수 있고, PESDA와 초음파 및 t-PA 간의 상호작용으로 인해 혈전 형성이 오히려 촉진되었을 가능성도 있겠다. 본 연구에서는 전기적 손상법을 이용하여 혈전을 유발시켰는 데, 이는 동맥판 파열로 인한 급성 혈전 형성과 같은 혈소판 풍부 혈전(platelet-rich thrombus)을 유도한다고 알려져 있다. 즉, 혈소판 풍부 혈전이기 때문에 오히려 late reocclusion rate가 증가되었을 수 있고, 적혈구 풍부 혈전(RBC-rich thrombus)에서는 다른 결과를 나타낼 수도 있었을 것이다. 경피적 초음파 전달의 문제점으로는 정확히 혈관 폐쇄부위에다 위치시켜 초음파의 전달이 정확했느냐이다. 또한, 초음파의 전달로 인해 유발될 수 있는 피부의 열손상을 얼마나 최소화 하느냐에 있다. 본 연구에서도 피부의 손상을 방지하기 위해 sonogel을 transducer와 피부사이에 바른 후 시행하였는데, 표면적으로는 피부의 심한 열손상이 관찰되지 않았으나, 조직학적 소견상 상피세포의 박탈 및 공포화 등의 손상이 관찰되었다. 이는 향후 경피적 초음파 전달 방법에 있어 해결해야 할 문제일 것이다.

결론적으로 초음파, 혈전 용해제 및 PESDA의 병용 투여는 혈류 개통을 조기에 유발시키고 혈류 개통율을 증가시키지만, 혈류 개통이 일어난 모든 예에서 다시 혈관폐쇄가 일어나는 것을 관찰 할 수 있었다. 따라서 경피적 초음파와 혈전 용해제 및 미세기포를 이용한 혈전 용해방법이 임상적으로 환자에게 적용되기 위해서는 상기에서 기술한 여러가지 문제점에 대한 연구결과가 뒷받침 되어야 할 것으로 생각되며, 다른 방법에 대한 연구도 필요 할 것으로 생각된다.

요 약

연구 배경 :

혈전에 의한 동맥의 급성 폐색의 치료로써 미세기포를 이용한 초음파의 경피적 전달이 혈전 용해에 효과적임이 보고되었다. 그러나 혈전 용해제와의 병용효과에 관해서는 분명히 밝혀지지 않은 실정이다. 이에 저자들은 토끼의 급성 혈전성 동맥 폐쇄모델에서 PESDA와 경피적으로 전달된 초음파가 혈전 용해제를 이용한 혈전 용해 효과를 항진시키는 지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 :

New Zealand white rabbit의 장골-대퇴동맥을 전기 손상법을 이용하여 혈전성 폐색을 유발시켰다. 대조군(n=9)은 t-PA(3 mg/kg)만을 정맥 주사하였고, Group 1(n=5)은 초음파를 경피적으로 폐쇄부위 방향으로 전달하면서 t-PA를 병용투여 하였으며, Group 2(n=6)는 PESDA를 정맥을 통해 연속적으로 점적하면서 상기와 같은 방법으로 초음파와 t-PA를 병용투여하여 혈관 조영술을 시행하였다.

결 과 :

대조군에서는 TIMI 2 이상의 혈관 개통율은 40.0%이었고, t-PA와 초음파 병용 투여군(Group 1)에서는 11.1%였다. 그러나 t-PA, 초음파 및 PESDA 병용 투여군(Group 2)에서는 TIMI 2 이상의 혈류 개통율이 66.7%로 증가되었으며, 혈류 개통이 일어난 경우에는 다른 군에 비해 조기에 일어났다. 그러나 혈류 개통이 일어난 경우 모두에서 각각 30분(2예)과 50분(2예)에 다시 혈관폐쇄가 일어나는 것을 관찰 할 수 있었다.

결 론 :

결론적으로 초음파, 혈전 용해제 및 PESDA의 병용 투여는 혈류 개통을 조기에 유발시키고 혈류 개통율을 증가시키지만, 혈류 개통이 일어난 모든 예에서 다시 혈관폐쇄가 일어나는 것을 관찰 할 수 있었다. 따라서 경피적 초음파와 혈전 용해제 및 미세기포를 이용한 혈전 용해방법이 임상적으로 환자에게 적용되기 위해서는 더 많은 연구결과가 뒷받침 되어야 할 것으로 생각되며, 다른 방법에 대한 연구도 필요 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 혈전 용해 효과 · 초음파 · 미세기포.

본 연구는 98년도 대한순환기학회 산학협동 연구비의 지원으로 이루어졌음

REFERENCES

1) Trubenstein G, Engel C, Etzel F, Sobbe A, Cremer H, Stumpff U. *Thrombolysis by ultrasound. Clin Sci Mol Med 1976;51:697-8.*
2) Hong AS, Chae JS, Dubin SB, Lee S, Fishbein MC, Siegel RJ. *Ultrasonic clot disruption: An in vitro study. Am Heart J 1990;120:418-22.*
3) Stumpff U, Trubestein G. *Ultrasonic thrombolysis. J Acoust Soc Am 1979;65:545-9.*
4) Philippe F, Drobinski G, Bucherer C. *Effects of ultrasound energy on thrombi in vitro. Cath Cardiovasc Diag 1993;28:173-8.*
5) Rosenschein U, Bernstein JJ, Disegni E, Kaplinsky E, Bernheim J, Rozenzsajn LA. *Experimental ultrasonic angioplasty: Disruption of atherosclerotic plaques and thrombi in vitro and arterial recanalization in vivo. J Am Coll Cardiol 1990;15:711-7.*
6) Ariani M, Fishbein MC, Chae JS. *Dissolution of peripheral artrial thrombi by ultrasound. Circulation 1991;84:1680-8.*
7) Rosenschein U, Frimerman A, Laniado S, Miller HI. *Study of the mechanism of ultrasound angioplasty from human thrombi and bovine aorta. Am J Cardiol 1994;74:1263-6.*
8) Steffen W, Fishbein MC, Luo H, Lee DY, Nita H, Cumberland DC, *et al. High intensity, low frequency catheter-delivered ultrasound dissolution of occlusive coronary artery thrombi: An in vitro and in vivo study. J Am Coll Cardiol 1994;24:1571-9.*
9) Hamm CW, Reimers J, Koster R, Terres W, Stiel GM, Koschyk DH, *et al. Coronary ultrasound thrombolysis in a patient with acute myocardial infarction. Lancet 1994;343:605-6.*
10) Tachibana K. *Enhancement of fibrinolysis with ultrasound energy. J Vasc Interven Rad 1992;3:299-303.*
11) Lauer CG, Burge R, Tang DB, Bass BG, Gomez ER, Alving BM. *Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis. Circulation 1992;86:1257-64.*
12) Francis CW, Onundarson PT, Carstensen EL, Blinc A, Meltzer RS. *Enhancement of fibrinolysis in vitro by ultrasound. J Clin Invest 1992;90:2063-8.*
13) Blinc A, Francis CW, Trudnowski JL, Carstensen EL. *Characterization of ultrasound-potential fibrinolysis in vitro. Blood 1993;81:2636-43.*
14) Harpaz D, Chen X, Francis CW, Marder VJ, Meltzer RS. *Ultrasound enhancement of thrombolysis and reperfusion in vitro. J Am Coll Cardiol 1993;21:1507-11.*
15) Harpaz D, Chen X, Francis CW, Meltzer RS. *Ultrasound accelerates urokinase*-induced *thromobolysis and reperfusion. Am Heart J 1994;127:1211-9.*
16) Luo H, Steffen W, Cercek B, Arnuasalam S, Maurer G, Siegel RJ. *Enhancement of thrombolysis by ultrasound. Am Heart J 1993;125:1564-9.*
17) Olsson SB, Johansson B, Nilsson AM, Olsson Ch, Roijer A. *Enhancement of thrombolysis by ultrasound. Ultraso-*

und Med Biol 1994;20:375-82.

18) Luo H, Nishioka T, Berglund H, Kim CJ, Carbone M, Cercek B, *et al. Effect of external ultrasound frequency on thrombus disruption in vitro. J Thromb Thrombol 1996; 3:63-6.*
19) Kudo S. *Thrombolysis with ultrasound effect. Tokyo Jikeikai Med J 1989;104:1005-12.*
20) Kornowski R, Meltzer RS, Chernine A, Vered Z, Battler A. *Does external ultrasound accelerate thrombolysis? Results from a rabbit model. Circulation 1994;89:339-44.*
21) Luo H, Nishioka T, Fishbein MC, Cercek B, Forrester JS, Kim CJ, *et al. Transcutaneous ultrasound augments lysis of arterial thrombi in vivo. Circulation 1996;94: 775-8.*
22) Sehgal CM, LeVeen RF, Shlansky-Golderg RD. *Ultrasound-assisted thrombolysis. Investigative Rad 1993;28: 939-43.*
23) Tachibana K, Tachibana S. *Albumin microbubble echocontrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis. Circulation 1995;92:1148-50.*
24) Porter TR, LeVeen RF, Fox R, Kricsfeld A, Xie Feng. *Thrombolytic enhancement with perfluorocarbon exposed sonicated dextrose albumin microbubbles. Am Heart J 1996;132:964-8.*
25) Nishioka T, Luo H, Fishbein MC, Cercek B, Forrester JS, Kim CJ, *et al. Dissolution of thrombotic arterial occlusion by high intensity, low frequency ultrasound and dodecafluoropentane emulsion: An in vitro and in vivo study. J Am Coll Cardiol 1997;30:561-8.*
26) Birnbaum Y, Luo H, Nagai T, Fishbein MC, Peterson TM, Li S, *et al. Noninvasive in vivo clot dissolution without a thrombolytic drug; Recanalization of thrombosed iliofemoral arteries by transcutaneous ultrasound combined with intravenous infusion of microbubbles. Circulation 1998;97:130-4.*
27) Porter TR, Kricsfeld D, Cheatham S, Li S. *The effect of ultrasound frame rate on perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin microbubble size and concentration when insonifying at different flow rates, transducer frequencies, and acoustic outputs. J Am Soc Echocardiogr 1997;10:593-601.*