大韓臨床獸醫學會誌 第9卷 第2號
Korean J. Vet. Clin. Med.
Vol. 9, No. 2, December, 1992

쥐에서 Sodium Carboxymethylcellulose 및 Dextran 70의 유착방지 효과

최민철·강태영·이효종

경상대학교 수의과대학

서 론

복강내 유착은 복강장기의 수술후 일어날 수 있는 가장 심각한 후유증의 하나이며 특히 생식불능을 일으키기도 하므로 산과영역에서도 이의 방지에 관한 연구가 진행되어 오고 있다.

유착은 일반적으로 조직에 창상, 염증반응의 동반, 섬유소원의 삼출, 섬유아세포의 증식, fibrin matrix의 상흔조직의 결합 등으로 일어난다.[9,11] 복강에서 섬유소의 침착으로 일어나는 유착은 복막에 대한 손상반응으로 나타나며 보통의 경우 섬유소가 녹아서 흡수되지만 어떤 경우에는 남아서 여기에 섬유아세포가 침투되어 불가역적인 유착을 형성하게 된다.

복강유착은 장을 해부학적으로 압박하거나 염좌시켜서 문제를 일으키며 탈장륜이나 volvulus를 유발하기 쉽게 한다.[16] 골반수술후의 유착의 발달은 불임이나 재건성 난관수술의 실패를 일으키는 주요 원인이 된다.[4,14]

이러한 유착형성을 방지하고자 corticosteroids, antihistamine, heparin, hyaluronidase 및 oxidized cellulose 등[9]의 여러가지 약제들이 이용되어 왔으며 유착예방에 대한 이들 약제의 약리학적인 기전은 소염작용, 혈액응고의 방지, 섬유소 침착의 억제, 섬유아세포의 증식억제, 섬유소의 융해증진 및 창상을 입은 조직을 기계적으로 분리해 주는 것이다.[3]

복강수술후에 유착을 방지하고자 복강내에 여러가지 고분자량의 용액들을 넣어주는 것이 일반적이다. 이들 용액들은 장막과 복막 표면사이에 보호되거나 윤활성의 피막을 형성하는 등의 여러가지 기전 등으로 유착형성을 방지시킨다.

Dextran 70은 토끼에서 난관수술실험에서 유착형성을 방지하고 이로써 수태율을 증가시키고, 복강 창상으로 인한 유착방지에도 우수함이 증명되었다.[10,18] Elkins 등[5]은 쥐에서 0.9%와 1.0%의 sodium carboxymethylcellulose 용액에서 유착방지 효과가 우수함을 증명하였고, Fredericks 등[7]은 토끼에서 sodium carboxymethylcellulose의 농도를 1, 2 및 3%로 달리하였을 때 농도가 높을수록 유착방지효과가 우수함을 밝혔다.

그러나 이런 약제의 우수성이 인정되지만 사람에서 dextran을 복강 유착방지를 위해 400~500㎖ 투여후에 25명중 12명에서 흉막삼출현상이 있음이 보고되었고[2], 다른 연구[15]에서는 32% dextran은 *in vitro* 실험에서 임파구의 증식을 억제하며 대식세포의 탐식작용을 억제한다고 하였다.

본 연구는 쥐에서 인공적인 절개와 봉합을 맹장과 양쪽 자궁각에 실시하고 이때 2% sodium carboxymethylcellulose 용액과 10% dextran 70 용액의 주입으로 유착방지의 효과를 알아보고 이들 약제의 부작용이나 합병증의 검토를 위해 혈액상의 변화를 아울러 조사하였기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

실험동물 : 본 실험에 사용된 실험동물은 Sprague-Dawley계의 암컷 쥐(rat)로서 체중 150~200g의 생후 7~9주령의 건강한 동물을 사용하였다. 이들은 온도(20~24℃), 습도(60~70%) 및 빛(light : 14hrs,

dark : 10 hrs)을 조절하여 사육하였으며 물과 사료(실험동물용 펠렛사료)는 자유로이 급식토록하였다.

시 료 : Sodium carboxymethylcellulose(이하 CMC로 표기)는 Sigma Chemical Co.의 것을 사용하여 증류수에 녹여서 2%의 농도를 만들어 사용하였다. Dextran 70은 Sigma Chemical Co.의 것을 사용하여 생리식염수에 녹여서 10%의 농도로 만들어 사용하였다.

실험방법 : 실험동물은 수술 2일전 발정을 유도하고자 PMSG 40 IU를 피하주사하고 하루밤 절식을 시키고 복부의 털을 깎고 povidone-iodine으로 소독하였다. 혈액은 눈의 안와정맥총에서 채취하여서 혈액검사에 이용하였다. Table 1과 같이 실험군의 동물을 무작위로 나누어 실험동물의 복부를 절개하여 맹장에 가까운 결장과 양 자궁각을 노출시켜 2cm 종절개와 아울러 6/0 chromic catgut로서 봉합한 뒤, 실험군의 용액은 5㎖/kg of B.W. 용량으로 투여하였고, 대조군은 용액을 주입하지 않고 일반적인 방법으로 복벽을 봉합하였다. 각 실험동물은 수술후 제 2일 및 5일에 2회 항생제(penicillin+streptomycin)를 근육주사하였다.

유착의 확인 : 각 실험동물은 수술후 10일만에 전신마취후 개복하여 유착의 여부를 확인하고 Steinleitner 등[17]의 판정기준에 준하여 Table 2와 같이 유착정도를 평가하였다.

체중의 측정 : 측정은 수술전과 수술 제10일에 측정하였다.

혈액의 검사 : 수술전, 수술후 제 2, 5 및 10일에 쥐의 안와정맥총에서 채혈하여 적혈구수 및 백혈구수는 hematocytometer로 측정하였으며 혈장단백질은 refractometer로 측정하였고, packed cell volume(PCV)은 microhematocrit법으로 측정하였으며 혈장섬유소원은 Miller법으로 측정하였다.

통계학적 방법 : 실험성적의 통계학적인 분석은 T-test 및 분산분석(ANONA)을 실시하여 각 군간의 유의적 차이를 조사하였다.

Table 2. Classification of Adhesions

Grade	Adhesions
0	No macroscopic adhesions
1	Thin, filmy and easily separated adhesions
2	Thick, avascular and limited to one site
3	Thick, avascular, extensive and limited to over two sites
4	Thick adhesions connection adnexa to bowel or pelvic sidewall with more Grade 3 adhesions

결 과

유착의 형성 : 쥐에서 인공창상으로 유착자극을 준 뒤 유착방지제인 2% CMC 용액과 10% dextran 용액을 복강내에 주입한후 10일에 개복하여 유착의 형성여부를 확인하였다(Table 3 참조).

Colon에서는 대조군이 유착방지제 처치군보다 유의적 차이를 보이면서 grade 2 이상의 높은 유착형성을 보였다($p<0.01$). 유착방지제 처리군은 대조군에 비해서는 거의 유착의 형성을 볼 수 없을 정도였으며 CMC 처리군과 dextran 처리군에서의 유착방지효과에 대해서는 뚜렷한 유의적인 차이를 보이지 않았다. Uterine horns에서의 유착방지 효과도 역시 CMC 처리군과 dextan 처리군과의 유의적 차이는 보이지 않고 대조군만이 유의적인 유착형성을 보였다.

체중의 변화 : 유착방지제를 사용함으로써 체중증가율의 변화는 대조군의 변화보다 유의성있게 체중증가율의 감소가 일어났다. 10% dextran을 처리한 군이 대조군과 2% CMC 처리군에 비해서 체중증가율은 낮았다.

혈액상의 변화 :

적혈구수의 변화 : 쥐에서 인공창상을 유도한 뒤 유착방지제를 복강내에 주입한 처리군과 대조군에서

Table 1. Design of Experiment

Group	No. of animals	Treatment
Control	11	Adhesion induction only by longitudinal incision and suture on colon and uterine horns
2% CMC	12	Adhesion induction and intraperitoneal infusion of 2% sodium carboxymethylcellulose solution
10% Dextran	12	Adhesion induction and intraperitoneal infusion of 10% dextran 70 solution

Table 3. Postoperative Adhesion Scores in Colon and Uterine Horns of Rats at 10 Days after Operation

(Mean±S.D.)

Groups	No. of animals used	Colon	Uterine horns		
			Right	Left	Total
Control	10	2.90±1.20**	1.50±1.18**	1.10±1.10	2.60±1.71**
2% CMC	11	0.55±0.82	0.55±0.82	0	0.55±0.82
10% Dextran	12	0.92±0.90	0.33±0.65	0.50±0.61	0.83±0.94

** : denotes the 1% statistical difference within the column.

Table 4. Changes in Body weight in Artificially Adhesion Induced Rats before and 10 Days after Operation

(Mean±S.D, Millions/$\mu\ell$)

Groups	No. of animals	Pre-operation (g)	Post-operation (g)	Increament rate of B.W (%)
Control	10	168.91±9.21	193.91±21.39	15.86±14.26**
2% CMC	11	162.91±11.61	179.64±17.38	10.18± 6.24*
10% Dextran	12	169.92±11.16	174.67±10.68	3.13± 8.21

*, ** : denote the 5% and 1% statistical differences within column.

Table 5. Changes in Erythrocyte Count of Blood in Artificially Adhesion Induced Rats Treated with 2% CMC and 10% Dextran 70 Solution

(Mean±S.D, Thouands/$\mu\ell$)

Groups	No. of animals	Pre-operation	Post-operation		
			2-days	5-days	10-days
Control	10	9.42±0.44	8.42±1.23	7.15±0.46	8.92±1.60
2% CMC	11	9.13±0.53	8.05±2.63	6.36±0.56	8.90±0.78
10% Dextran	12	9.16±0.57	7.60±3.80	7.38±0.57	8.86±0.68

Table 6. Changes in Leucocyte Count of Blood in Artificially Adhesion Induced Rats Treated with 2% CMC and 10% Dextran 70 Solution

(Mean±S.D, %)

Groups	No. of animals	Pre-operation	Post-operation		
			2-days	5-days	10-days
Control	10	10.50±4.53	13.13±5.03	16.71±5.60	11.48±8.75
2% CMC	11	11.12±3.53	12.43±4.86	12.37±4.99	13.46±4.24
10% Dextran	12	12.63±2.98	8.72±3.28	12.55±3.98	12.56±4.94

Table 7. Changes in PCV of Blood in Artificially Adhesion Induced Rats Treated with 2% CMC and 10% Dextran 70 Solution

(Mean±S.D.)

Groups	No. of animals	Pre-operation	Post-operation		
			2-days	5-days	10-days
Control	10	45.91±1.88	43.5±2.49	41.55±3.27	46.65±2.90
2% CMC	11	45.05±1.97	44.64±2.37	41.64±1.32	45.68±4.41
10% Dextran	12	44.92±2.81	44.80±2.62	42.46±2.31	43.64±2.35

의 적혈구수의 변화에서는 유의적 차이를 보이지 않았다. 대조군과 유착방지제를 주입한 처리군에서 수술 5일까지는 감소하는 추세를 보이다가 그 이후 정상으로 회복하는 경향을 보였다.

백혈구수의 변화 : 쥐에서 인공창상을 유도한 뒤 유착방지제를 복강내에 주입한 처리군의 백혈구수의 변화는 거의 변화가 없었다. 대조군의 변화는 수술 후 5일 까지는 계속증가하다가 10일에는 정상수준으

Table 8. Changes in Plasma Protein of Blood in Artificially Adhesion Induced Rats Treated with 2% CMC and 10% Dextran 70 Solution (Mean±S.D, g/dℓ)

Groups	No. of animals	Pre-operation	Post-operation		
			2-days	5-days	10-days
Control	10	8.45±0.44	8.33±0.50	8.81±0.46	9.37±0.72
2% CMC	11	8.80±0.45	8.19±0.44	8.65±0.34	9.00±0.53
10% Dextran	12	8.81±0.51	8.57±0.33	9.03±0.80	9.70±0.76

Table 9. Changes in Plasma Fibrinogen of Blood in Artificially Adhesion Induced Rats Treated with 2% CMC and 10% Dextran 70 Solution (Mean±S.D, mg/dℓ)

Groups	No. of animals	Pre-operation	Post-operation		
			2-days	5-days	10-days
Control	10	584.6± 85.0	690.9± 80.1	659.1± 58.4	730.0±125.2*
2% CMC	11	609.1± 94.4	781.8±103.1	600.0±165.8	610.0±152.4
10% Dextran	12	526.0±177.7	770.8±101.8	525.0±143.8	530.0±141.8

(* : denotes the 5% statistical difference within column.)

로 회복하는 경향을 보였다. 유착방지제 처리군과 대조군과의 유의적 차이도 없었다.

PCV의 변화 : 대조군과 유착방지제 처리군에서의 PCV의 변화는 적혈구수 변화와 같은 양상을 보여 점차 감소하다가 정상으로 회복하였으며 군간의 유의적 차이는 볼 수가 없었다.

혈장단백질의 변화 : 유착방지제 처리군과 대조군에서의 혈장단백질의 변화는 수술 2일까지 약간 감소하다가 그 이후 다시 정상수준으로 회복하는 경향을 보였다. 각 처리군간의 통계적인 유의차는 나타나지 않았다.

혈장섬유소원의 변화 : 혈장섬유소원의 변화에서는 유착형성이 심한 대조군에서 저속적인 증가를 보여서 유의적인 차이를 보였다($p<0.05$). CMC와 Dextran 처리군간에 유의적 차이는 보이지 않았으며 혈장섬유소원은 수술 2일까지는 증가하다가 그 이후 정상수준으로 회복하는 경향을 나타내었다.

고 찰

Sodium CMC는 polysaccharide 대체물로서 그 용액은 매우 투명하고 점조성을 갖는다. 이 용액의 유착방지효과에 대하여 Moll 등[12]은 망아지의 공장을 인공적으로 마른 멸균 거즈로 창상을 일으킨 뒤 이 용액을 1% 농도로 하여 복강내 투여후에 복강내 유착이 대조군보다 현저하게 줄었음을 보고하였고, Elkins 등[5,6]은 rat에서 0.9% 또는 1%의 농도로 투여하였을 때 유착방지의 효과가 있었음을 보고하였다. 본 실험에서는 농도를 다소 높인 2% 용액을 사용하였고 결장에서나 자궁의 인공창상으로 인한 유착방지에 효과가 있음이 역시 확인되었다. 또한 수술후 복강유착, 자궁각과 난관수술후의 유착방지 효과가 인정되며[1,18] 일반적으로 사용되는 dextran을 본 실험에서는 10% Dextran 70 용액으로 사용하여 유착방지 효과가 나타났다.

Elkins 등[5]은 rat의 실험에서 0.9% 또는 1% CMC 용액이 10% dextran 40보다 유착방지효과가 뛰어나다고 하였으나 본 실험에서는 2% CMC 용액이 10% dextran 70보다 유착이 적게 일어났지만 통계학적으로 유의차는 없었다. 또한 본 실험에서는 용액의 용량도 Elkins 등[5]이 사용한 두당 10mℓ보다 적은 5mℓ/kg B.W. 사용하여서도 우수한 방지효과를 보았다. 이는 비록 투여용액량은 적었어도 농도가 높아지므로서 복강내 체액이 좀더 저류하게 되어 "floating bath"가 형성되어 유착방지가 이루어지지 않았나 사료된다.

Sodium CMC의 유착방지 기전에 대하여서는 잘 알려져 있지 않으나 이 용액의 높은 점조성과 함께 인근 장기표면끼리의 유착하는데 차단제나 윤활제로 작용하는 것으로 생각되어지고 있으며[9], rat의 복강내 투여후 서서히 흡수된다는 보고[5]로 CMC의 위의 설명을 어느 정도 입증할 수 있을 것이다.

Dextran은 약제의 우수성이 인정되지만 부작용으로 사람에서 dextran을 복강유착방지를 위해 투여후

에 pleural effusions[2], 다른 연구[15]에서는 *in vitro* 실험에서 임파구의 증식과 대식세포의 탐식작용을 억제하며 사람에서 투여후의 불편한 느낌, 복부의 여러가지 문제점, 호흡실조, 대퇴부의 수종, 서맥 등이 관찰되었다고 하였다.[8] 그러나 본 실험에서 dextran 투여군에서 체중증가율이 다른 군보다 유의치 있게 적게 나타난것 이외에 수술후 10일에 부검결과 pleural effusion, 대퇴부의 수종 같은 증상을 찾아볼 수 없었는데 이는 다른 실험에서보다 dextran의 농도(10%)와 투여용량(5mℓ/kg of B.W.)이 적게 사용되어서 그 가능성이 배제되었지 않았나 사료된다.

Dextran의 작용기전은 역시 잘 알려져 있지 않으나 고분자량의 dextran 70이 복강내 서서히 흡수되고 일시적인 복수를 형성하여 조직표면끼리 분리가 되는 "hydroflotation mechanism"설명[1]이 지배적이다.

Utian 등[18]은 토끼 자궁의 유착실험에서 32% Dextran투여군에서 일부 동물의 수술후 초기사망이 있었는데 이는 이 용액의 hyperosmolarity로 인한 체액의 불균형이 아닌가 생각되어진다 하였고 저자들의 CMC의 예비실험에서 3% 용액을 투여받은 실험동물에서 수술후 초기사망이 역시 관찰되었는데 Dextran이나 CMC 용액농도에 따른 안전한 범위의 삼투압, 점조성과 pH에 관하여서도 앞으로의 연구가 더 필요하리라 생각된다.

유착에 따른 진단에 있어 Nishimura 등[13]은 생화학적 검사로 자궁의 유착부위 조직에서 glycosaminoglycans와 collagen 형성과 관련성이 있어서 이의 검사로 유착정도를 알 수 있는 가능성을 시사했으며 정 등[19]은 산양에 1위를 인공적으로 복벽에 유착시킨뒤 이의 진단으로 1위벽에 전극을 장착하여 복벽근전도로 유착진단에 도움이 될 수 있다고 하였다. 본 실험에서는 수술후 10일에 있어서 혈액성분중 섬유소원의 농도가 유착과 관련하여 유착이 많이 형성될수록 그 농도가 증가하는 것으로 나타났는데 이로서 혈액의 섬유소원의 농도는 glycosaminoglycans와 collagen 농도, 근전도의 이용과 함께 유착정도를 알 수 있는 지시표가 될 수 있으리라 생각되어진다.

결 론

쥐에서 인공창상을 유도한 뒤 유착방지제인 2% carboxymethylcellulose 용액과 10% dextran 용액을 복강내 주입하여서 유착방지효과, 체중의 변화 및 혈액상의 변화를 관찰하였다. 그 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 유착방지제를 처리하지 않은 대조군에서 유착의 형성은 대장과 자궁각이 각각 grade 2.90±1.20, 2.60±1.71로서 높은 형성을 보였다. 2% CMC 용액과 10% dextran 용액을 처리한 군은 대조군에 비하여 유의적인 유착방지효과를 보였다($p<0.01$). 그러나 이 두 처리군(2% CMC vs.10% dextran)간의 유착방지효과의 차이는 없었다.

2. 유착방지제를 사용함으로써 체중의 증가율의 변화는 대조군, 2% CMC 및 10% dextran 투여군에서 각각 15.86±14.26, 10.18±6.24 및 3.13±8.21%이었다. 10% dextran 처리군이 대조군과 2% CMC 처리군에 비해서 체중의 증가율은 현저하게 낮았다($p<0.05$).

3. 혈액상의 변화에서는 적혈구수, 백혈구수, PCV 그리고 혈장단백질의 변화는 대조군이나 유착방지제 처리군간의 차이는 없었으나 혈장섬유소원의 변화에서는 유착형성을 심하게 일으킨 대조군에서 유착방지제 처리군에 비해 높은 유의치를 보였다($p<0.05$).

참 고 문 헌

1. Adhesion study group : Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32% dextran 70 : a prospective, randomized clinical trial. Fertil. Steril. (1983) 40 : 612~619.
2. Adoni, A., Atto-Levi, R. and Mogle, P. : Post-operative pleural effusion caused by dextran. Int. J. Gynaecol. Obstet. (1980) 18 : 243~244.
3. Beauchamp, P.J., Quigley, M.M. and Held, B. : Evaluation of progesterones for postoperative adhesion prevention. Fertil. Steril. (1984) 42 : 538~542.
4. diZerega, G.S., Hodgen, G.D. : Prevention of postoperative tubal adhesions : compative study of commonly used agents. Am. J. Obstet. Gynecol. (1980) 136 : 173~178.
5. Elkins, T.E., Bury, R.J., Ritter, J.L., et al. : Adhtsion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat. Ⅰ. Fertil. Steril. (1984) 41 : 926~928.
6. Elkins, T.E., Ling, F.W., Ahokas, R.A., Abdella, T.N., Homsey, C.A. and Malinak, L.R. : Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat. Ⅱ. Fertil. Steril. (1984) 41 : 929~932.
7. Fredericks, C.M., Kotry, Ⅰ., Holtz, G., Askalani, A.H.

and Serour, G.I. : Adhesion prevention in the rabbit with sodium carboxymethylcellulose solutions. Am. J. Obset. Gynecol. (1986) 155 : 667~670.
8. Gauwerky, J., Heinrich, D. and Kubli, F. : Complications and side effects of artificial ascites for adhesion prevention. Geburtshilfe-Frauenheilkd (1985) 45 : 664~669.
9. Holtz, G. : Prevention of postoperative adhesions : J. Reprod. Med. (1980) 24 : 141~146.
10. Holtz, G. and Baker, E.R. : Inhibition of peritoneal adhesion re-formation after lysis with thirty-two per cent dextran 70. Fertil. Steril. (1980) 34 : 394~395.
11. Levinson, C. and Swolin, K. : Postoperative adhesions : etiology, prevention and therapy, Clin. Obstet. Gynecol. (1980) 23 : 1213~1220.
12. Moll, H.D., Schmacher, J., Wright, J.C. and Spano, J.S. : Evaluation of sodium carboxymethylcellulose for prevention of experimentally induced abdominal adhesion in ponies. Am. J. Vet. Res. (1991) 52 : 88~91.
13. Nishimura. K., Nakamura, R.M. and diZerega, G.S. : Ibuprofen inhibition of postsurgical adhesion formation : a time and dose .response biochemical evaluation in rabbit. J. Surg. Res. (1984) 36 : 115~124.
14. Pfeffer, W.H. : Adjuvants in tubal surgery. Fertil. Steril. (1980) 33 : 245~256.
15. Rein, M.S. and Hill, J.A. : 32% dextran(Hyskon) inhibits lymphocyte and macrophage function in vitro : a potential new mechanism for adhesion prevention. Fertil. Steril. (1989) 52 : 953~957.
16. Robertson, J.T. : Conditions of the stomach and small intestine. Vet. Clin. North. Am. [Large Anim. Prac] (1982) 4 : 105~127.
17. Steinleither, A., Kelly, E., Lamber, H., Swanson, J., Montoro, L. and Sueldo, C. : The use of calcium channel blockade for the prevention of postoperative adhesion formation. Fertil. Steril. (1988) 50 : 818~821.
18. Utian, W.H., Goldfarb, J.M. and Starks, G.C. : Role of dextran 70 in microtubal surgery. Fertil. Steril. (1979) 31 : 79~82.
19. 정종태, 정창국, 남치주 : 한국재래산양에 있어서 제1위의 복벽유착에 대한 근전도학적 진단. 대한수의학회지 (1987) 27 : 335~337.

Effects of Sodium Carboxymethylcellulose and Dextran 70 on Prevention of Adhesion in Rats

Min-Cheol Choi, D.V.M., M.S., Ph.D., **Tae-Young Kang,** D.V.M. **and Hyo-Jong Lee,** D.V.M., M,S., Ph.D,

College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University

Abstract

The 2% Sodium carboxymethylcellulose(CMC) and 10% Dextran 70 solutions were evaluated for the prevention of postoperative adhesion formation in rats. The artificial injuries(2cm longitudinal incision and suture) were performed on the colon and uterine horns in the rats. 2% CMC and 10% dextran solutions were applied to the injured surfaces and peritoneal cavity in the rats. Ten days later, there were significant difference($p<0.01$) in the prevention of adhesion formation between control and treated groups(2% CMC and 10% dextran 70), but there was no significant difference between 2% CMC and 10% dextran 70 treated groups.

The increment rate of body weight in the 10% dextran 70 treated group was lower than 2% CMC and control groups($p<0.05$). A positive correlation was found between the severity of adhesion formation and the plasma fibrinogen concentration in blood.