

## 쥐에서 인공창상에 의한 유착형성에 관한 연구

강태영·최민철·이효종

경상대학교 수의과대학

### 서 론

유착은 조직의 외상이나 감염, 이물질 등으로 인하여 생체가 염증반응을 일으켜 섬유소원의 삼출, 섬유아세포의 증식으로 인하여 fibrin matrix가 상흔 조직에 기질화되어 발생하게 된다.<sup>14)</sup>

이와같은 유착은 인체나 동물에서의 내부장기의 개복수술, 복강장기의 관찰 및 수술, 수정란 이식을 위한 개복수술 그리고 비뇨생식기관의 질병치료를 위한 수술 등으로 복강장기의 유착을 형성하게 된다.<sup>10,18)</sup> 복강장기의 유착으로 장폐쇄, 소화장애, 복막염의 발생, 복강장기의 기능장애, 수태율의 저하 및 유산 등의 합병증을 초래하여 그 피해와 손실이 막대하다. 특히 섬유소성 유착은 사람뿐만 아니라 소와 말에서 흔히 발생한다고 알려져 있다.<sup>11)</sup> 근래에는 사람 및 동물에서 외과적인 수술방법으로 수정란을 난관 또는 자궁으로 부터 채취 및 이식을 할 때 이들 생식기관의 유착은 수정란의 착상의 장애를 가져와서 수태율의 저하를 일으키는 요인으로 되고 있다.

이와같은 유착을 방지하기 위하여 고분자물질인 dextran 40 또는 70<sup>9,19,24)</sup>, 비스테로이드성 소염제인 Ibuprofen 또는 indomethacin<sup>3)</sup>, 스테로이드성 소염제인 progestogens 및 dexamethasone<sup>1,16)</sup>, 세포분열억제제인 colchicine 등<sup>8)</sup>이 응용되어 왔으며 이 외에도 calcium channel blockers<sup>21)</sup>, oxidized regenerates cellulose<sup>12,16)</sup>, chondroitin sulfate<sup>17)</sup>, hyaluronate<sup>7,22,23)</sup>, 안정제인 sodium carboxymethylcellulose 등<sup>2,4,6,14)</sup>이 연구되어 오고 있다.

그러나 이들 약제들의 유착방지 효율이 따르고 폐사율의 증가, 출혈, 면역기능의 저하, 체중감소, 착

상방해 및 운동성 저하 등의 부작용이 많아 이의 개선과 방지를 위한 연구가 필요하다.

그리고 이들 약제는 제한된 실험적 연구와 동물에서만 효과가 인정되고 다양한 동물이나 여러가지 유착약제의 합용에 대한 연구도 부분적으로 수행되어 왔으며 약제에 따른 효용성, 방법 및 처방에 대하여도 명확히 설정이 되어 있지 않아서 일정한 성공적 효과를 위해서는 아직 많은 연구가 필요하다. 특히 이들 약제실험에서 유착의 인공적인 형성을 위하여 많은 방법들이 쓰여졌으며 이로 인한 실험의 결과도 다양하였다.

따라서 본 실험에서는 복강장기의 수술에 있어서 abrasion, cautery 및 incision 등의 처치에 다른 복강장기의 유착형성 정도와 혈액상의 변화에 대하여 비교 조사된 바가 없어서 정확한 자료를 얻기 위하여 수행하였다. 나아가서 이러한 자료를 앞으로 유착형성 방지법의 개발에 활용하고자 수행하였다.

### 재료 및 방법

**공시동물** : 본 실험에 사용한 동물은 체중이 160~240g되는 SD 계통의 암컷 쥐를 사용하였다. 공시동물의 사육환경은 실내온도는 20~24°C로, 습도는 50~60%로 유지하였으며, 조명은 1일 14시간(08:00~22:00)으로 조절하였다. 물과 사료(실험동물용사료, 천호사료)는 자유로이 급식시켰으며 임상적으로 건강한 동물만 사용하였다.

**실험군의 처리** : 총 48마리의 쥐를 아래와 같이 4개의 처리군으로 각각 12마리씩 배치하여 시행했다.

(1) 대조군(n=12)

(2) Abrasion 처리군(n=12)

(3) Electrocautery 처리군(n=12)

(4) Incision 처리군(n=12)

**수술방법** : 실험동물은 수술 2일전 PMSG(PEMA-X, Zoki Ltd., Japan)40 IU를 피하주사하여 발정을 유도하였고 수술전날 절식을 시킨 뒤 ketamin (Ketalar, 40mg/ml, 유한양행)과 xylazine(Rompun, 2mg/ml, 한국바이엘화학)을 근육주사하여 전신마취를 유도하였다. 마취후 복부를 전기면도기로 깨끗히 제모를 하고 안와정맥총으로 채혈을 하였다. 정중선 절개를 하여 colon과 양쪽 자궁각을 절개부위 밖으로 노출시킨 뒤 대조군에서는 laparotomy만 실시하였고, abrasion 처리군에서는 노출된 colon과 양 자궁각을 2cm 크기로 수술도로 출혈이 있을 정도로 문질렀고, electrocautery 처리군에서는 노출된 colon과 양 자궁각을 전기소각기로 2cm 크기로 소각하였고, incision 처리군은 노출된 colon과 양 자궁각을 2cm 크기로 절개한후 6/0 cat-gut으로 봉합하였다. 이렇게 처리를 한후 장기를 다시 복강내로 환납하고 멸균된 saline을 5ml/kg B.W 수준으로 복강내에 주입하고 일반외과 수술방법에 준하여 복벽을 봉합하였다. 수술후 항생제를 2회 주사하였다.

**유착의 확인** : 각 처리군의 실험동물은 수술후 10일만에 전신 마취후 개복하여 유착의 여부를 확인하고 Steinleitner 등<sup>21)</sup>의 판정기준에 준하여 다음과 같이 유착정도를 평가하였다.

**Table 1.** Classification of Adhesions

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

**측정 항목 및 측정방법** : 유착상태는 수술후 10일에 마취를 한후 개복하여서 Table 1과 같이 판정하여 확인하였다. 혈액성분중 적혈구, 백혈구, PCV(Packed cell volume), 혈장 단백질, 혈장 섬유소원은 수술전, 수술후 2일, 5일, 10일에 안와정맥총으로부터 채혈하여 다음과 같은 방법으로 측정하였다.

혈액성분중 적혈구수, 백혈구수는 혈구회석계를 사용하여서 count 하였으며 PCV는 microhematocrit법

으로 측정하였고, 혈장단백질은 굴절계를 사용하였고, 혈장섬유소원은 Miller의 방법으로 측정하였다.

**통계학적 분석** : 각 처리군에서의 유착형성과 혈액성분의 유의성 차이는 T-test 및 분산분석(ANOVA)을 실시하였다.

## 결 과

**유착형성** : 쥐에서 인공창상으로 유착자극을 준후 10일에 개복하여서 유착의 상태를 확인하였다(Table 2).

**Table 2.** Postoperative Adhesion Scores in Colon, Uterin Horns of Rats at 10 Days after Operation

Groups	No. of animals used	Colon	Uterine horn		
			Right	Left	Total
Control	12	0	0	0	0
Abrasion	12	1.67±1.50	0.17±0.39	0.33±0.88	0.50±0.90
Electrocautery	9	3.00±0.50**	0.78±0.83*	1.11±1.36	1.80±1.83**
Incision	12	1.42±0.79	0.92±0.29*	0.58±0.67	1.50±0.80**

(\* , \*\* : denote 5% and 1% significant differences within column, respectively)

총 48마리의 쥐를 사용하여서 실험을 하였는데 electrocautery 처리군에서는 3마리가 수술 3~4일만에 폐사하였다. 부검결과 유착으로 인한 맹장의 팽대, 염증, 복강장기의 기능저하로 폐사하였다. Colon에서는 electrocautery 처리군이 대부분 grade 3 이상으로 incision 및 abrasion 처리군에 비하여 유착형성이 고도의 유의성을 보이면서 현저하게 일어났다(p<0.01). Uterine horn에서는 electrocautery 및 incision 처리군이 abrasion 처리군에 비하여 유의적으로 유착이 잘 일어났다(p<0.01).

### 혈액상의 변화

1) **적혈구의 변화** : 인공적인 수술로 유착을 유도한 뒤 적혈구의 변화는 수술후 2일까지는 incision을 처리한 군만 증가하였고 나머지 군은 감소하는 경향을 보이다가 5일후부터 증가하여 정상으로 회복하는 경향을 나타내었다(Fig. 1).

2) **백혈구의 변화** : 대조군 및 abrasion 처리군에서는 수술 2일까지는 감소하다가 수술 5일 후에는 정상 수준으로 유지하는데 비하여 electrocautery 및 incision 처리군에서는 수술후 2일부터 점차 증가하다가 5

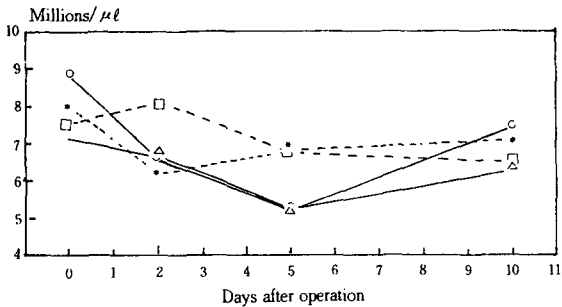


Fig. 1. RBC changes in artificially adhesion induced rats.

—○— CONTROL —●— ABRASION \* ELECTROCAUTERY -□- INCISION .

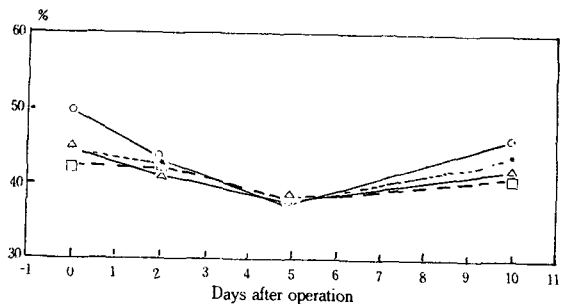


Fig. 3. PCV changes in artificially adhesion induced rats.

-○- CONTROL —●- ABRASION \* ELECTROCAUTERY -□- INCISION

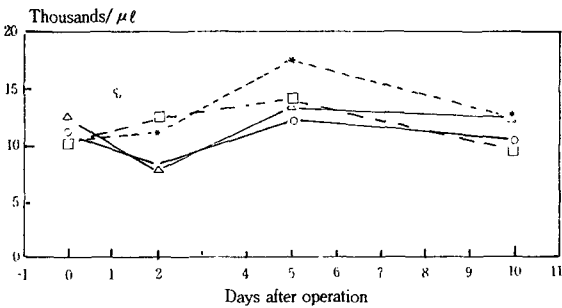


Fig. 2. WBC changes in artificially adhesion induced rats.

—○— CONTROL —●— ABRASION \* ELECTROCAUTERY -□- INCISION

일 후에는 유의적으로 높았으며( $p < 0.01$ ), 10일 후에는 다시 정상수준으로 회복하였다(Fig. 2).

3) PCV(적혈구 용적)의 변화: PCV는 적혈구의 변화와 거의 같은 경향으로 모든 처리군에서 수술 5일까지 감소하는 경향을 보이다가 점차 정상수준으로 회복하는 경향을 나타냈다(Fig. 3).

4) 혈장단백질의 변화: 혈장단백질의 변화는 수술 2일까지는 대조군과 abrasion군은 큰 변화가 없었으나 electrocautery와 incision 처리군에서는 수술 2일까지는 현저히 감소하는 경향을 나타내었다( $p < 0.01$ ). Incision 처리군에서는 수술 5일후부터는 점차 회복하는 경향을 보이는 추세를 보였으나 electrocautery 처리군에서는 회복이 지연되는 경향이였다(Fig. 4).

5) 혈장섬유소원의 변화: 혈장섬유소원은 모든 처리군에서 수술후 2일까지 증가하였고 대조군을 제외한 3처리군에서는 수술후 10일까지 대조군에 비하여 높은 수준을 유지하였는데 electrocautery 처리군에서 가장 높은 수준을 유지하였다(Fig. 5).

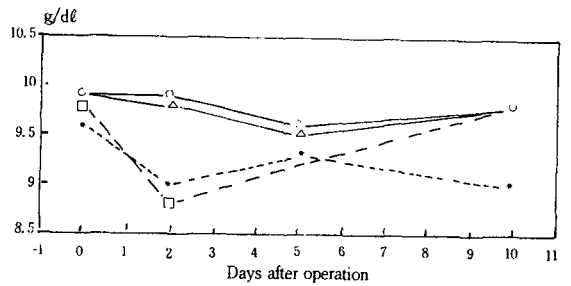


Fig. 4. Protein changes in artificially adhesion induced rats.

—○— CONTROL —●— ABRASION \* ELECTROCAUTERY -□- INCISION

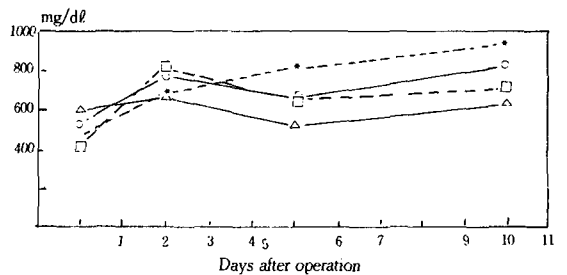


Fig. 5. Fibrinogen changes in artificially adhesion induced rats.

—○— CONTROL —●— ABRASION \* ELECTROCAUTERY -□- INCISION

## 고 찰

복강내 장기의 유착은 주로 다음의 2가지 요인으로 형성된다. 즉, 기계적이거나 무산소적인 창상(mechanical or anoxic injury)과 표면과의 접촉에 의해서 이루어진다.<sup>3)</sup>

이러한 복강장기의 유착이 여러가지 소화장애, 장기 기능저하, 불임과 번식장애를 유도한다. 특히 유

착으로 인하여 치치군에서는 심한 복강장기들의 유착으로 심한 소화장애가 있었고, 이는 따라서 식욕 저하도 유발시킨 결과로 사료된다. 또한 이런 현상으로 치치군에서의 유의치 있는 혈청 단백질의 감소의 결과도 일어난 것으로 생각된다.

Nishimura 등<sup>15)</sup>은 토끼에서 ibuprofen의 유착방지 효과실험에서 유착을 위해 우측 자궁각을 수술도로 출혈(punctate bleeding)이 일어나도록 abrasion하는 방법, collateral blood supply를 제거하는(devasclation) ischemia의 방법, Kelly forceps로 3분간 자궁각을 집어서 좌상(crushing)의 방법에서 가장 효과적이고 일정한 유착형성방법은 abrasion과 devasclation에 의한 ischemia 방법이었다고 하였다. 또한 McDonald 등<sup>13)</sup>은 토끼의 복막을 나누어서 복막을 가위로 절제 후 polyglycolic acid sutures로 봉합(sutures)한 것, 복막을 cautery한 방법, scalpel로 abrasion한 방법, absorbable copolymer로 staples한 방법에서 2주후에 유착은 staples과 sutures의 방법이 abrasion, cautery, resection 보다 현저하다고 하였다. 이때 이 방법들의 유착형성은 손상부위의 혈액공급을 감소시키고 이물질로서 작용하고 조직의 ischemia를 일으켜서 생성된다고 하였고, cautery도 역시 손상을 입혀 다소간 유착을 나중에 일으킬 수 있고, 복막을 abrading이나 excising도 최소한 조직손상을 입힐 수 있다고 밝혔다.

본 실험에서는 intestines에서 electrocautery로 cautery한 것이 수술도로 출혈이 있게한 abrasion보다는 유착이 현저하였고, uterus에서는 incision방법이 abrasion 방법보다 다소 유착이 잘 일어난 것으로 보였다. 이와같은 결과상의 차이점은 해부학적인 장기의 차이점으로 인한 것이 아닌가 사료되며 자궁에서의 incision이 좀 더 유착이 잘 일어나는 것은 Nishimura 등<sup>15)</sup>의 보고와 유사하였다. 앞으로 복부장기, 조직별로 유착이 손상방법에 따라서 얼마나 형성에 차이가 나타나는 가는 더 연구할 과제이다.

유착에 따른 혈액상의 변화에 관한 문헌은 쉽게 접할 수가 없었으며 본 실험상 나타난 결과는 적혈구와 PCV는 수술후 5일까지 계속 감소하였다가 이후 회복되는 경향을 보였으며, 백혈구는 수술 5일에서 최고치를 나타내다 이후로 정상으로 회복하는 경향을 보였다. Fibrinogen의 농도는 유착이 현저한 electrocautery, abrasion 처리군에서 높게 나타나서 유착의 진단에 적용성을 시사하였다. 정상인 상황에서

fibrin은 체내에서 녹아서 흡수되나 어떤 경우에는 남아있게 되어 섬유아세포들이 침범하여 유착이 결정적 역할을 하므로<sup>14)</sup>, fibrin의 전구물질인 fibrinogen을 좀더 정확한 측정방법 등을 통하여 유착에 따른 농도변화, 복강내 체액중에 fibrinogen 농도변화에 관한 연구의 필요성이 요구된다. 혈장단백질의 농도는 유착이 심하였던 electrocautery 처리군에서 수술후 10일에 가장 낮은치를 기록한 것은 복강장기의 창상으로 인한 소화기능 장애, 식욕감퇴 등으로 인한 것으로 사료된다.

이상의 결과로 보아 복강수술에 있어서 인공창상은 복강장기의 유착을 형성할 뿐만 아니라 혈액상의 변화를 수반하는 것으로 사료되며 앞으로 이의 방지에 관한 연구가 더 수행되어야 하겠다.

## 결 론

건강한 쥐(rat)의 colon과 uterine horn에 abrasion, incision 및 electrocautery와 같은 인공적인 창상방법으로 유착을 형성시켜서 복강장기의 유착형성 정도와 그에 따른 혈액상의 변화를 조사하였다. 그 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 대장에서의 유착형성 정도는 electrocautery 처리군에서 grade 3이상( $3.00 \pm 0.50$ )의 심한 유착형성을 보여 abrasion 처리군( $1.67 \pm 1.50$ )과 incision 처리군( $1.42 \pm 0.79$ )에 비해 높은 유의성을 보였다( $p < 0.01$ ). 그리고 자궁각에서는 electrocautery 처리군( $1.89 \pm 1.83$ ), incision 처리군( $1.50 \pm 0.80$ ), abrasion 처리군( $0.50 \pm 0.90$ )순으로 유착형성을 보였다.
2. 유착형성으로 인한 혈액상의 변화에서 적혈구수와 적혈구용적은 인공창상후 5일까지는 감소하는 추세를 보이다가 그 이후 정상수준으로 회복하는 경향을 보였다.
3. 유착형성으로 인한 혈액상의 변화에서 백혈구수의 변화는 electrocautery 처리군 및 incision 처리군에서 수술 2일 후부터 증가하다가 5일 후에는 유의적으로 높았으며( $p < 0.01$ ), 차츰 정상수준으로 회복하였다.
4. 유착형성으로 인한 혈액상의 변화에서 혈장 단백질의 변화는 유착을 현저히 보인 electrocautery 처리군이 수술후 2일에 많은 감소를 보이고 회복도 지연되었다.

5. 유착형성으로 인한 혈액상의 변화에서 혈장 섬유소원의 변화는 대조군을 제외한 나머지군은 정상 수준보다 높은 수준을 유지하였고, electrocautery 처리군이 가장 높은 수준을 나타냈다.

## 참 고 문 헌

1. Beauchamp, P., Quigley, M.M. and Held, B. : Evaluation of progestogens for postoperative adhesion prevention. *Fertil. Steril.* (1984)42 : 538~542.
2. David, H.M., Schumacher, J., Wright, J.C. and Spano, J.S. : Evaluation of sodium carboxymethylcellulose for prevention of experimentally induced abdominal adhesions in ponies. *Am. J. Vet. Res.* (1991) 52(1) : 88~91.
3. De Leon, F.D., Toledo, A.A., Sanfilippo, J.S. and Yussman, M.A. : The prevention of adhesion formation by nonsteroidal antiinflammatory drugs : an animal study comparing ibuprofen and indomethacin. *Fertil. Steril.* (1984) 41 : 639~642.
4. Elkins, T.E., Ling, F.W., Ahokas, R.A., Abdella, T.N., Homsey, C.A. and Malinak, L.R. : Adhesion prevention by solution of sodium carboxymethylcellulose in the rat. II. *Fertil. Steril.* (1984) 41 : 929~932.
5. Ellis, H. : The cause and prevention of postoperative adhesion. *Surg. Gynecol. Obstet.* (1971) 133 : 497~511.
6. 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. Obstet. Gynecol.* (1986) 155 : 667~670.
7. Gaughan, E.M., Nixon, A.J., Krook, L.P., Yeager, A.E., Mann, K.A., Mohammed, H. and Bartel, D. : Effects of sodium hyaluronate on tendon healing and adhesion formation in horses. *Am. J. Vet. Res.* (1991) 52 : 764~773.
8. Granat, M., Tur-Kaspa, I., Zylber-Katz, E. and Schenker, J.G. : Reproduction of peritoneal adhesion formation by colchicine : a comparative study in the rat. *Fertil. Steril.* (1983) 40 : 369~372.
9. Holtz, G. and Baker, E.R. : Inhibition of peritoneal adhesion reformation after lysis with thirty-two percent dextran 70. *Fertil. Steril.* (1980)34 : 394~395.
10. Lundorff, P., Thorburn, J., Hahlin, M.H., Lindblom, B. and Källfelt, B. : Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy a randomized trial versus laparotomy. *Fertil. Steril.* (1991) 55 : 911~915.
11. MacCoy, D. Peritonitis. In : Bojrab MJ, ed. *Pathophysiology in small animal surgery*. 1st ed. Philadelphia : Lea & Febiger, (1981) pp. 142~147.
12. Maxson, W.S., Herbert, C.M., Oldfield, E.L. and Hill, G.A. : Efficacy of a modified oxidized cellulose fabric in the prevention of adhesion formation. *Gynecol. Obstet. Invest.* (1988)26 : 160~165.
13. McDonald, M.N., Elkins, T.E., Wortham, G.F., Stovall, T.G., Ling, F.W. and McNeeley, S.G.Jr. : Adhesion formation and prevention after peritoneal injury and repair in the rabbit. *J. Reprod. Med.* (1988) 33 : 436~439.
14. Moll, H.D., Schumacher, 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.
15. Nishimura, N., Nakamura, R.M. and diZerega, G.S. : Biochemical evaluation of postsurgical wound repair : prevention of intraperitoneal adhesion formation with ibuprofen. *J. Surg. Res.* (1983) 34 : 216~219.
16. O'Brien, W.F., Drake, T.S. and Bibro, M.C. : The use of ibuprofen and dexamethasone in the prevention of postoperative adhesion formation. *Obstet. Gynecol.* (1982) 60 : 373~378.
17. Oelsner, G., Graebe, R.A., Haseltine, F.P., Barner, E.R., Fakih, H. and DeCherney, A.H. : Chondroitin sulphate, a new intraperitoneal treatment for postoperative adhesion prevention in the rabbit. *J. Reprod. Med.* (1987) 32 : 812~814.
18. Operative Laparoscopy Study Group. : Postoperative adhesion development after operative laparoscopy : evaluation at early second-look procedures. *Fertil. Steril.* (1991) 55 : 700~704.
19. Rein, M.S. and Hill, J.A. : 32% dextran 70(Hyskon) inhibits lymphocyte and macrophage function in vitro : a potential new mechanism for adhesion prevention. *Fertil. Steril.* (1989) 52 : 953~957.
20. Shimanuki, T., Nishimura, K., Montz, F.J., Nakamura, R.M. and diZerega, G.S. : Localized prevention of postsurgical adhesion formation and reformation with oxidized regenerated cellulose. *J. Biomed. Mat. Res.* (1987) 21 : 173~185.
21. 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.
22. urman, B. and Gomel, V. : Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation and reformation in the rat model. *Fertil. Steril.* (1991) 56 : 568~570.

23. Urman, B., Gomel, V. and Jetha, N. : Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. *Fertil. Steril.* (1991) 56 : 563-567.
24. Utian, W.H., Goldfarb, J.M. and Starks, G.C. : Role of dextran 70 in microtubal surgery. *Fertil. Steril.* (1979) 31 (1) : 79-82.

## **Study on Adhesion Formation by Artificial Injuries in Rats**

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

Department of Veterinary Medicine, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University

### **Abstract**

This experiment was carried out to establish the grade of adhesion formation and changes of blood following artificial injuries such as abrasion, incision and electrocautery on colon and uterine horns in rats.

36 rats (abrasion-, incision-, electrocautery-treated groups) had laparotomy and abdominal injuries, twelve rats (control group) had only laparotomy. Ten days following abdominal injuries, the score of adhesion formation and changes of blood were noted.

1. Electrocautery-treated group was significant evident in adhesion formation in colon ( $p < 0.01$ ) and electrocautery and incision-treated groups were more evident than abrasion and control group in uterine horns ( $p < 0.01$ ).

2. Changes of erythrocytes number and PCV were tended to decrease during 5 days after operation, but recover normal level 10 days after operation.

3. Changes of leucocytes number were showed to significantly increase in electrocautery and incision-treated groups 5 days after operation.

4. The electrocautery-treated group was showed to significantly decrease in plasma protein and increase in plasma fibrinogen concentration.