

Sodium Carboxymethylcellulose 및 Dextran의 투여가 토끼 자궁의 유착방지와 수정란에 미치는 영향

이효종¹ · 강태영 · 윤희준 · 최민철
경상대학교 수의과대학, 동물의학연구소

Effect of Administration of Sodium Carboxymethylcellulose and Dextran on Prevention of Adhesion Formation on Uterus and Embryo Collection in Rabbits

Hyo-jong Lee¹, Tae-young Kang, Xi-jun Yin, Min-cheol Choi
College of Veterinary Medicine, Institute of Animal Medicine,
Gyeongsang National University, Chinju, 660-701, Korea

ABSTRACT : The effectiveness of sodium carboxymethylcellulose (SCMC) and dextran in the prevention of adhesion formation on the uterus and embryo collection in rabbits was elucidated. Following induction of adhesion on uterus and uterine horns by abrasion and retrograde flushing of embryos in gonadotropins primed rabbits, the solutions of saline (for control), 1% SCMC, 10% dextran and a synthetic solution of 1% SCMC and 10% dextran in saline were infused in the abdominal cavity at the dose of 5 ml/kg of body weight. The average percentage of adhesion was 11.1, 28.6, 41.7 and 73.3% in the rabbits infused with the synthetic, 1% SCMC, 10% dextran and saline solutions, respectively. The synthetic solution was more effective than other solutions in the rabbits. The average number and recovery rate of embryos were significantly ($P<0.01$) higher in the synthetic solution group than 1% SCMC, 10% dextran or saline solution groups. Among the collected embryos in the groups, the distribution of the normal embryos was higher in the synthetic solution group (99%) and the 10% dextran solution group (95.7%) than the 1% SCMC solution group (78.4%) and saline (66.2%). Therefore, a synthetic solution which is combined with 1% SCMC and 10% dextran in saline can be effectively used for the prevention of adhesion formation after uterine surgery and embryo collection.

Key words : adhesion, sodium carboxymethylcellulose, dextran, uterus, embryo, rabbit

서 론

사람 및 동물에서 복강장기치료를 위한 개복수술, 채란 및 불임시술을 위한 복강경 시술, 외과적 수정란 이식, 및 난산처치를 위한 제왕절개술 후에 흔히 일어나는 후유증 중의 하나는 자궁과 난관의 유착이다. 이러한 유착은 소화기관과 비노생식기관의 기능장애, 복통, 복막염의 발생, 수태율의 저하 및 유산 등을 일으켜 그 피해가 크며 재수술을 받아야 하는 경우도 있

으며 심할 경우 죽음을 초래하기도 한다. 사람에서는 개복수술후 유착발생율이 55-100%로 매우 높으며, 불임원인 중 25%는 유착에 기인한다고 하였다².

오래전부터 최근에 이르기까지 유착의 방지목적으로 여러가지 약제가 개발·응용되어 오고 있으나, 아직까지 완벽한 효과를 기대하기 어려운 기술수준에 머물고 있으며 개선의 여지가 많다. 종래에 많이 사용되어 오던 약제중 32% dextran 용액은 유착방지 효과는 현저하나 전해질 불균형, anaphylactic shock, 및 면역기능의 저하 등을 일으켜 폐사율이 높은 단점이 있다^{9,11}. 비스테로이드성 소염제인 ibuprofen과 indomethacin 그리고 스테로이드성 소염제인 progesterone과 dexamethasone은 유착방지 효과가 불명확하고, 수정란의

이 논문은 1995년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

¹Corresponding author.

착상을 방해하여 수태율을 떨어뜨리는 단점이 있다. SCMC는 dextran 보다는 부작용이 적으면서도 유착방지 효과는 좋은 것으로 보고되고 있으나 3% SCMC 용액은 체중감소를 일으킨다고 한다⁸.

본 연구자는 이를 개선하여 보고자 토끼¹⁰와 쥐^{18,19}를 실험동물로 사용하여 공장에 유착자극을 일으키고 SCMC 및 dextran을 단독 혹은 병용투여하여 보았던 바 이 두가지 약물을 합제로 만들어 투여하였을 경우 적은 용량으로도 유착방지효과(90% 이상)가 뚜렷하였을 뿐만 아니라 상승효과가 있음을 확인한 바 있다.

본 연구에서는 생식기관의 수술처치로 인한 자궁과 난관의 유착을 방지하고 나아가서 수태율의 향상을 도모하기 위하여 토끼를 실험동물로 사용하여 자궁각 일부에 외상을 입혀 유착형성을 유도한 다음 dextran 및 SCMC를 단독 혹은 합제로 투여하고 이들의 유착방지 효과와 난소의 반응과 수정란의 회수율 및 질(quality)에 대하여 조사하였다.

재료 및 방법

실험동물

실험동물은 New Zealand White 종의 토끼로서 임상적으로 건강한 성숙된 암컷만을 사용하였으며, 사료와 물은 자유로이 먹을 수 있도록 급여하였다.

유착방지제의 준비

SCMC 용액은 생리식염수에 sodium carboxymethylcellulose (Sigma Chem Co, USA)를 1% 함유되게 녹인 다음 멸균하여 사용하였으며, dextran 용액은 생리식염수에 dextran 70 (Sigma Chem Co USA)이 10% 함유되게 녹인 다음 멸균하여 사용하였다. 그리고 SCMC와 dextran의 합제(Synthetic 용액)는 생리식염수에 SCMC를 1% 함유되게 그리고 dextran 이 10% 함유되게 녹인 다음 멸균하여 사용하였다.

실험군의 배치

실험에 사용한 토끼는 총 59두로서 아래와 같은 실험구로 배치하였고 투여량은 각 용액 공히 체중 kg 당 5 ml 수준으로 하였다.

(1) 대조군(n=15); 자궁 관류 및 자궁각에 abrasion 후 생리식염수 처리군.

(2) SCMC 용액처리군(n=14); 자궁 관류 및 자궁각에 abrasion 후 SCMC 용액처리군.

(3) Dextran 용액처리군(n=12); 자궁 관류 및 자궁각에 abrasion 후 dextran 용액처리군.

(4) Synthetic 용액처리군(n=18); 자궁 관류 및 자궁각에 abrasion 후 synthetic 용액처리군.

유착처리 및 수술방법

암토끼를 PMSG 100IU를 근육주사하고 72시간후 hCG 100IU를 이정맥으로 주사하여 과배란을 유기하고 수토끼와 교미시켰다. 수정란의 채란 및 유착처리를 위한 수술은 hCG처리로부터 44시간째에 실시하였다. 각각의 토끼는 수술전에 24시간 절식시킨 다음 Sepamin (Samsung, Korea)을 10 mg/Kg 수준으로 근육주사하고 10분 후에 ketamine HCl (Yuhan Co. Korea)을 44 mg/Kg 수준으로 근육주사하여 전신마취를 유도하였다. 하복부를 면도날로 제모하고 소독한 다음 후복정중선을 절개하여 개복을 실시하였다. 맹장과 소장 및 대장의 일부를 밖으로 노출시키고 생리식염수로 적신 멸균거즈로 노출된 장기를 덮었다. 오른쪽 자궁각에서 폭 1 cm로 3군데에 건조된 멸균 거즈로 50회 전후로 문질러 약간의 출혈이 일어나도록 찰과상(abrasion)을 일으켰다. 난관채대로 외경 2 mm의 tygon tube를 삽입하고 자궁각상단을 21 gauge 주사침으로 천자한 다음 Dulbecco's phosphate buffered saline 또는 Tissue culture medium 199을 3 ml 정도 주입하여 역관류시킴으로써 난관세척을 실시하여 수정란을 채란하였다. 장기를 다시 복강내에 환납하고 멸균된 생리식염수 또는 유착방지제를 5 ml/Kg B.W. 수준으로 복강내에 주입하고 일반외과 수술법에 준하여 복벽을 봉합하였다. 수술후 매일 포비돈액으로 수술부위를 소독하고 지속성 항생제인 Terramycin (Pfizer, Korea)을 20 mg/kg씩 3일간격으로 2회 근육주사하였다.

유착의 확인 및 난소반응 조사

각 처리군의 동물은 수술 후 4주에 PMSG (100IU)와 hCG (100IU)로 과배란 유기하고 교미 임신시킨 후 일반 외과수술방법에 따라 전신마취 후 개복하여 유착의 여부와 난소반응을 확인하였다. 유착의 확인은 Steinleitner 등¹⁵의 판정기준에 따라 유착정도를 평가하고, 난소반응은 난포수와 배란수, 수정란의 회수율을 확인하고 현미경하에서 형태, 크기, 발달상태를 근거로 정상과 비정상으로 분류하였다.

통계학적 분석

실험결과와 통계학적 분석은 Snedecor와 Cochran¹⁴에 의한 Chi-Square test, 분산분석 및 Student's T-test 등을 실시하여 각 처리군의 유의성을 검정하였다.

결 과

유착방지제의 유착형성 방지효과

토끼의 자궁각에 멸균거즈로 abrasion을 일으켜 인공창상을 유도한 후 각종 유착방지제를 복강내에 주입하고 4주 후에 개복하여 유착형성여부와 그 정도를 조사한 결과는 Table 1에 나타난 바와 같다. 유착자극 후 생리식염수만 주입한 대조군에서는 15두 중 11두(73.3%)가 유착을 보였고, SCMC 용액처리군에서는 14두 중 4두(28.6%), dextran 용액처리군에서는 12두 중 5두(41.7%), 그리고 synthetic 용액처리군에서는 18두 중 2두(11.1%)가 유착을 보였다. 대조군과 SCMC 와 synthetic용액처리군의 유착형성율은 유의적(P<0.05) 차이를 보였으나 dextran 용액처리군은 유의적인 차를 보이지 않았다. 그리고 유착방지제간의 유착방지효과는 합제가 SCMC와 dextran 단독 주입보다 더 효과적인 것으로 나타났다. 유착의 정도는 대조군이 score 1 이상의 유착형성을 보여 다른 유착방지제 처리군과는 유의적인 차이를 보였다.

유착방지제투여가 난소반응과 수정란 회수율에 미치는 영향

토끼에 abrasion으로 인공창상을 유도한 후 각 종 유착방지제를 투여하고 4주 후 과배란 처리 및 교미시킨 다음 46시간 후 수정토끼에서의 난소반응과 수정란 회수율을 조사하였다(Table 2 참조). 유착자극 후 생리식염수만 주입한 대조군에서는 평균 난포수와 혈포수 및 배란수가 각각 7.6, 5.6 및 24.0 이었고, SCMC 용액처리군에서는 14.6, 8.4, 및 26.0, dextran 용액처리군에서는 4.4, 19.0, 및 22.4, synthetic 용액처리군에서는 3.0, 11.0, 및 25.8 로써 배란율에 있어서는 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 그러나 수정란의 회수율에서는 synthetic 용액처리군이 79.8%를 보여 대조군과 다른 유착방지제 처리군에 비해 유의적(P<0.01)으로 높은 율을 나타내었다.

유착방지제투여가 수정란의 질에 미치는 영향

유착방지제가 수정란의 질에 미치는 영향을 조사하였던 결과는 Table 3에 나타난 바와 같다. 유착자극 후 생리식염수만 주입한 대조군에서는 정상 및 비정상 수정란의 분포비율은 66.2 및 33.8% 였고, SCMC 용액처리군에서는 78.4 및 21.6%, dextran 용액처리군은 95.7 및 4.3%, synthetic 용액처리군에서는 99.0 및 1.0% 로써 dextran 용액처리군과 synthetic 용액처리군이

Table 1. Postoperative adhesion scores in reproductive system of rabbits following abrasion and infusion of saline, SCMC* and dextran solutions

Treatment groups	No. of rabbits		Adhesion score (Mean ± SE)	
	Used	Adhered (%)	Uterine horn	Oviduct
Saline	15	11(73.3) ^a	1.3±0.4 ^a	0.6±0.3 ^a
1% SCMC soln	14	4(28.6) ^{bc}	0.3±0.2 ^b	0.1±0.1 ^{bc}
10% dextran soln	12	5(41.7) ^{ac}	0.3±0.1 ^b	0.3±0.1 ^{ac}
Synthetic soln	18	2(11.1) ^{bd}	0.1±0.1 ^b	0.1±0.1 ^{bc}

The values with different superscript were significantly(P<0.05) different.

* Sodium carboxymethylcellulose.

Table 2. Ovarian response and rate of embryo recovery following abrasion and infusion of SCMC* and dextran solutions in rabbits (Mean ± SD)

Treatment groups	No. of animals treated	Ovarian response				Total	No. of embryos recovered (%)
		No. of unovulated follicles	No. of hemorrhagic follicles.	No. of ovulation points			
Saline	5	7.6±4.9 ^a	5.6±10.8 ^a	24.0±10.5 ^a	37.2±22.1	13.0±4.7(54.2) ^a	
1% SCMC soln	5	14.6±9.9 ^{ac}	8.4± 9.5 ^a	26.0± 7.8 ^a	49.0± 7.7	14.8±7.6(56.9) ^a	
10% dextran soln	5	4.4±5.2 ^{ad}	19.0±13.9 ^a	22.4±13.6 ^a	45.8±26.3	14.0±8.2(62.5) ^a	
Synthetic soln	5	3.0±2.3 ^{bd}	11.0±15.9 ^a	25.8± 2.3 ^a	38.2±14.5	20.6±3.4(79.8) ^b	

The values with different superscript were significantly(P<0.01) different.

* Sodium carboxymethylcellulose.

Table 3. Quality of embryos following infusion of SCMC* and dextran solutions in rabbits abraded on uterine horn (Mean \pm SD)

Treatment groups	No. of animals used	No. of embryos		
		Recovered	Normal(%)	Abnormal(%)
Saline	5	13.0 \pm 4.7	8.6 \pm 8.0(66.2) ^a	4.4 \pm 4.6(33.8) ^a
1% SCMC soln	5	14.8 \pm 7.6	11.6 \pm 9.7(78.4) ^{ac}	3.2 \pm 4.1(21.6) ^d
10% dextran soln	5	14.0 \pm 8.2	13.4 \pm 8.6(95.7) ^{ac}	0.6 \pm 0.9(4.3) ^b
Synthetic soln	5	20.6 \pm 3.4	20.4 \pm 3.2(99.0) ^{bd}	0.2 \pm 0.4(1.0) ^b

The values with different superscript were significantly(P<0.01) different.

* Sodium carboxymethylcellulose.

대조군과 SCMC 용액처리군보다 정상 수정란의 비율이 유의적(P<0.01)으로 높게 나타났다.

고 찰

개복수술 후 유착형성은 사람, 소, 말 및 토끼 등에서 잘 일어나는 것으로 알려져 있다⁴. 사람에서 개복수술 후 유착 발생율은 55-100%로 상당히 발생율이 높은 것으로 보고되고 있다^{3,5,6,12,16}. 특히 난산으로 인한 제왕절개술 후에는 유착형성이 잘 일어나고 이는 2차적인 불임의 중요한 원인이 된다. 근래에는 사람 및 동물에서 외과적으로 수정란을 난관 또는 자궁에서 채취 및 이식하였을 때, 이들 생식기관의 유착은 수정란의 착상의 장애를 가져와서 수태율의 저하를 일으키는 요인으로 주목되고 있다.

본 실험에서 토끼 자궁에서의 유착형성율은 생리식염수에 비하여 1% SCMC 용액이나 10% dextran 용액 또는 synthetic 용액을 투여하였을 때 보다 현저하게 낮은 수치를 보여 유착방지효과가 나타났고, 특히 synthetic 용액이 SCMC와 dextran 용액 단독투여 보다 탁월한 효과를 보여 상승효과가 나타났다. 이와 같은 결과는 이 등¹⁰이 토끼의 공장에서 인공창상을 일으키고 이 용액을 투여하였을 때의 유착방지효과(90% 이상)와 유사한 결과이며 장기의 특성과 차이로 인하여 효율에 약간의 차이가 나타났던 것으로 사려된다.

Fredericks 등⁸은 dextran 용액은 유착감소효율이 20%인데 비하여 1% SCMC 용액은 40%로서 더욱 높았다고 하는데, 본 실험에서도 10% dextran 용액보다는 1% SCMC 용액이 유착방지효율이 높게 나타났다. Oelsner 등¹¹은 토끼자궁각을 절개후 봉합한 다음 1% SCMC 용액을 투여하였던 바 유착형성율이 33.3%이었다고 하는데 본 실험에서의 28.6%와 유사한 성적이었다. 그러나 그는 마리당 25 ml (약 8 ml/kg)을 투여한데 비하여 본 실험에서는 체중 kg당 5 ml를 투여

하여 인공창상 유도방법과 투여용량면에서 약간의 차이가 있었다.

유착형성 및 방지제 투여 후 난소반응, 수정란의 회수율 및 질에 관한 조사 보고를 입수하지 못하여 다른 논문과 비교가 어려우나, 본 실험에서는 synthetic 용액을 투여하였을 때 난소반응에는 차이가 없었으나 수정란의 회수율 및 정상 수정란의 분포가 유의적으로 높았으므로 SCMC 및 dextran 용액보다 효과가 우수하였다.

SCMC는 수용성 polymer로서 이 용액은 점조도가 높아 생체조직의 분리효과가 높으며 서서히 흡수됨으로써 유착방지효과가 dextran 용액보다 높을 뿐만 아니라 부작용은 오히려 더 적은 것으로 알려져 있다⁷.

Dextran 70은 높은 분자량(약 70,000)을 가지고 있으며 점조도가 높고(viscosity: 229 CP) siliconizing agent로 작용할 뿐만 아니라 유착형성에 관여하는 fibrin을 용해하는 작용이 있어서 유착방지제로 오래전부터 응용되어 왔다. 그러나 면역기능을 저하시키고(특히 Ig G와 A의 저하), macrophage의 탐식작용을 저하시켜 세균의 증식을 억제하는 데에는 불리하며 항원성이 있으므로 동물에 알러지반응을 일으킬 수 있다고 한다¹.

이 등¹⁷은 토끼를 개복수술한 후 소장 일부에 창상(abrasion & electrocautery)자극으로 인공 유착을 일으키고 SCMC와 dextran 용액을 사용하여 유착방지효과가 뚜렷한 합성제를 만들었고, 이 합성제는 적은 용량으로 90%이상의 높은 유착방지효과를 보였다고 한다. 또한 이들은 위의 합제를 사용하더라도 부작용이 관찰되지 않았다고 한다.

결 론

토끼의 자궁에서 인공창상을 유도하고 SCMC와 dextran 용액을 단독 혹은 합제로 만들어 투여한 다음

4주 후 회복하여 이들 약물의 유착방지효과와 난소반응, 수정란 회수율 및 회수된 수정란의 질을 조사하였다. Synthetic 용액이 다른 유착방지용액보다 유착방지 효과가 더욱 우수하였다. 채란율과 채란수에서도 synthetic 용액처리군이 1% SCMC 용액, 10% dextran 용액 그리고 생리식염수 처리군에 비해 유의적($P < 0.01$)으로 좋은 성적을 보였다. 채란된 수정란에서 정상수정란의 비율은 synthetic 용액처리군(99%)과 dextran 용액처리군(95.7%)에서 높게 나타났다.

그러므로 1% SCMC와 10% dextran 70으로 만든 합제가 자궁 수술 후 유착방지와 수정란 채란에 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 본다.

참고문헌

- Adoni AR, Atto-Levi, Mogle P. Post-operative pleural effusion caused by dextran. *Int J Gynaecol Obstet* 1980; 18: 243-244.
- Cofer KF, Himebaugh KS, Gauvin JM, Hurd WW. Inhibition of adhesion reformation in the rabbit model by meclofenamate: an inhibitor of both prostaglandin and leukotriene production. *Fertil Steril* 1994; 62(6): 1262-1265.
- Daniell JF, Pittaway DE. Short-interval second-look laparoscopy after infertility surgery: a preliminary report. *J Reprod Med* 1983; 28: 281.
- David HM, Schumacher J, Wright JC, Spano JS. Evaluation of sodium carboxymethyl-cellulose for prevention of experimentally induced abdominal adhesions in ponies. *Am J Vet Res* 1991; 52(1): 88-91.
- DeCherney AH, Mezer HC. The nature of post-tuboplasty pelvic adhesions as determined by early and late laparoscopy. *Fertil Steril* 1984; 41: 643.
- Diamond MP, Daniell JF, Feste J, McLaughlin DS, Martin DC. Pelvic adhesions at early second look laparoscopy following carbon dioxide laser surgery procedures. *Infertility* 1984; 7: 39.
- Elkins TE, Ling FW, Ahokas RA, Abdella TN, Homsey CA, Malinak LR., Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat. II. *Fertil Steril* 1984; 41(6): 929-32.
- Fredericks CM, Kotry I, Holtz G, Askalani AH, Serour GI. Adhesion prevention in the rabbit with sodium carboxymethylcellulose solutions. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 667-70.
- Holtz G, Baker ER. Inhibition of peritoneal adhesion re-formation after lysis with thirty-two per cent dextran 70. *Fertil Steril* 1980; 34(4): 394-5.
- Lee HJ, Choi MC, Kang TK, Park CS. Study on prevention of adhesion formation by use of sodium carboxymethylcellulose and dextran 70. I. Adhesion formation by artificial injuries and its preventive effect of sodium carboxymethylcellulose and dextran 70 in rabbits. *Korean J Vet Res* 1994; 34(1): 213-218.
- Oelsner, G., R.A. Graebe, F.P. Haseltine, E.R. Barnner, H. Fakih and A.H. DeCherney. Chondroitin sulphate, a new intraperitoneal treatment for postoperative adhesion prevention in the rabbit. *J Reprod Med* 1987; 32: 812-814.
- Pittaway DE, Daniell JF, Maxson WS. Ovarian surgery in an infertility patients as an indication for a short-interval second-look laparoscopy: a preliminary study. *Fertil Steril* 1985; 44: 611.
- Rein MS, Hill JA. 32% Dextran 70 (Hyskon) inhibits lymphocyte and macrophage function in vitro: a potential new mechanism for adhesion prevention. *Fertil Steril* 1989; 52(6): 953-7.
- Snedecor GW, Cochran WN. *Statistical Methods* (6th ED). 1968. Iowa State Univ. Press, Ames.
- Steinleitner A, Kelly E, Lambert H, Swanson J, Montoro L, Sueldo C., The use calcium channel blockade for the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 1988; 50(5): 818-21.
- Surrey MW, Friedman S. Second-look laparoscopy after reconstructive pelvic surgery for infertility. *J Reprod Med* 1982; 27: 658.
- 이효종, 최민철, 강태영, 박충생. Sodium carboxymethylcellulose 및 Dextran 70을 이용한 유착형성 방지에 관한 연구. II. 유착자극 후 Sodium carboxymethylcellulose 및 Dextran 70의 투여가 토끼의 혈액상에 미치는 영향. *대한수의학회지* 1993; 10(2): 227-235.
- 최민철, 강태영, 이효종. 쥐에서 Sodium carboxymethylcellulose 및 Dextran 70의 유착방지 효과. *한국수의임상학회지* 1992; 9(2): 117-122.
- 최민철, 이효종, 김근섭. 쥐에서 Sodium carboxymethylcellulose 및 Ibuprofen 을 이용한 유착형성 방지에 관한 연구. *한국임상수의학회지* 1993; 10(2): 203-214.