

## 고양이의 절제된 폐단면에 histoacryl의 폐쇄효과에 대한 실험적 연구

이 두 연\* · 오 중 환\* · 방 정 현\*

—Abstract—

### Sealing of leakage on the raw surface of pulmonary resection with histoacryl in cats

Doo Yun Lee, M.D.\*, Jung Hwan Oh, M.D.\*, Jung Hyeun Bang, M.D.\*

Segmental resection or wedge resection of the lung and direct cutting across of bronchi frequently results in postoperative airleaks or bronchopleural fistula in some cases.

Many methods have been devised to handle air leak problems by oversuturing the raw edges, the application of pleural onlay flaps, the use of cautery or tissue adhesives, but these still has not solved the problem of air leaking from raw surfaces of the lung with only partial successful.

We have tried the use of histoacryl to closure the raw surface of the resected lung and compared its results with of the closure with chromic catgut sutures in cats from Mar 19 89 to Jan. 1990 at the department of the thoracic and cardiovascular surgery, Yonsei University, College of Medicine. Ninety lobe of the lungs were used in this study and forty nine of which have been divided segmentally and closed with histoacryl on the raw surfaces. Forty one of which have been divided segmentally and closed with sutures using chromic catgut for control.

There were air leakages in twelve cases among 49 cases with applying histoacryl and airleak were in two cases among 12 cases with reapply histoacryl. But there were air leak in two cases among 41 cases with sutures using chromic catgut and airleak were in one case among with resutures using chromic catgut.

### 서 론

호흡관란이 심한 폐질환 환자에서 기관지 늑막루가 발생한 경우 전통적인 봉합방법으로는 상당한 범위의

정상 폐조직의 손실이 예상되며, 이로인한 폐기능 감소가 예상된다. 이와같이, 폐기능이 한계점에 해당하는 환자에서 기관지 늑막루부위에만 조직접착제를 도포하여 공기누출을 해결할 수 있다면 정상 폐조직의 보존 및 수술시간의 단축으로 호흡부전 환자의 치료에 크게 도움이 되리라 믿는다. 연세대학교 의과대학 흉부외과에서는 조직 접착제인 histoacryl을 이용하여 실험동물인 고양이의 폐를 적출절단 하여 절단면에 histoacryl을 도포하였다. 대조군으로 적출폐의 절단면을 chromic catgut으로 봉합하였고 각각의 공기누출정

\*연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

\*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University, College of Medicine

본 논문은 1989년 흉부외과 교수연구비 보조에 의하여 작성되었음.

1990년 3월 15일 접수

도를 비교관찰 하였기에 이에 문헌고찰과 더불어 보고 하는 바이다.

### 실험 대상

실험동물에는 3.4kg의 고양이를 암수구별없이 사용하였으며 엔토바를 100mg내지 120mg 복강내에 주사하여 전신 마취하였고 전신마취후 정중 흉골절개하여 양측폐를 기관을 포함하여 절제하였다.

### 실험 방법

절제된 양측 폐는 실내온도의 생리식염수로 세척하였고 harvard respirator에 기관을 연결하여 폐팽창과 수축을 유도하였으며 좌 우측의 상엽혹은 하엽부위에 폐검자를 이용하여 절단면이 3.0cm되게 폐를 절제하였다. 절단면은 준비된 histoacryl을 얇게 도포하여 5분간 방치후 폐검자를 제거하였다. 이들 폐조직은 준비된 생리 식염수에 담구어 공기유출여부를 확인하였다.공기가 유출되는 경우 도포된 histoacryl을 모두 제거하고 스폰지와 소독솜을 이용하여 절단 면의 물기를 제거하였고 다시 histoacryl을 도포하여 5분간 방치후 생리식염수내에 담구어 공기누출여부를 관찰하였다. 대조군 역시 동일 방법으로 실험준비를 하였고 폐절단면은 chromic catgut을 이용하여 계속수평식상 봉합 및 계속봉합 하였다. 봉합폐쇄후 생리식염수에 담구어 호흡기를 이용하여 흡기내 압력을 40cmH<sub>2</sub>O로 상승시켜 공기유출여부를 관찰하였다(그림 1).

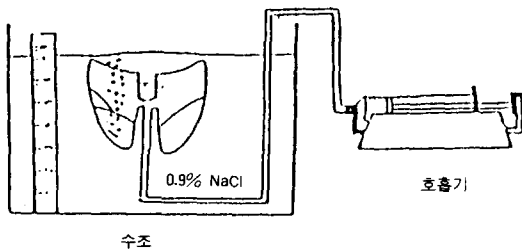


그림 1.

### 실험결과

실험에 사용된 폐부위는 좌상엽이 21예, 좌하엽이 24예, 우상엽이 22예, 우하엽이 21예, 우중엽이 2예로 도합 90예이었다(표 1). 실험약물인 조직접착제인 histoacryl은 N-butyl cyanoacrylate로서 49예에서 부작위로 사용하였으며 41예의 대조군에선 chromic

Table 1. N=90

Lobe	LUL	LLL	RUL	RLL	RML
	21	24	22	21	2

Table 2. N=90

Materials	No.	leakage
chromic catgut	41	12
histoacryl	49	2
	90	

catgut 4-0, 5-0을 구별없이 사용하였다(표 2). Histoacryl을 사용한 49예중 12예에서 공기누출이 관찰되었고 이들 12예에서 다시 조직접착제를 도포하였으나 2예에서 공기누출이 계속되었다. 12예의 공기누출경우에서 절단면의 혈액과 물기를 깨끗하게 제거한 후 다시 얇게 조직접착제를 도포하였다. 재도포의 경우 폐검자의 도움없이 조직접착제를 도포하였다. 대조군 41예에선 계속봉합(over-and over running sutures)하여 봉합 하였으며 생리식염수에 담구어 흡기내 압력을 40cmH<sub>2</sub>O로 상승시켜 동일한 방법으로 생리식염수내에서 공기누출여부를 관찰하였다. 2예에서 공기누출이 관찰되었다. 공기누출부위는 다시 chromic catgut으로 봉합폐쇄하였다. 조직접착제사용 2예와 chromic catgut 봉합 1예에서 공기누출이 관찰되었으나 이 이상의 실험은 진행하지 않았다(표 3).

Table 3. Results

Materials	Retry	leakage
chromic catgut	2	1
histoacryl	12	2
	14	3

### 고 안

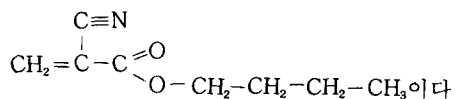
1960년 Carton<sup>1)</sup>, Nathan<sup>2)</sup>등은 조직접합제인 methyl 2-cyanoacrylate를 독자적으로 사용 보고하였고 1962년 Healy<sup>3)</sup>등은 기관지단면 문합폐쇄에 methyl

2-cyanoacrylate를 사용 하여 수술시간을 크게 단축시킴으로써 조직접착제의 임상응용의 가능성을 제시하였다.

1963년 sawyer등<sup>4)</sup>은 mongrel dog에서 폐절제후 methyl 2-cyanoacrylate로 도포하였고 뚜렷한 염증반응, 조직의 괴사없이 기관지단면의 문합 폐쇄, 폐절단면의 도포에 크게 도움이 되었다. raw lung surface의 봉합사 봉합은 정상 폐조직의 enfolding 및 기관지 및 혈관구조물의 distortion이 유발되나 조직접착제는 이들 정상 폐조직의 손상 없이 공기누출 폐쇄가 가능하여 기관지늑막루폐쇄치료에 크게 도움이 되리라고 믿는다.

1968년 Matsumoto<sup>5)</sup>등은 조직접착제인 ethyl cyanoacrylate monomer인 aron alpha와 2-cyanoacrylate 혹은 n-butylcyanoacrylate의 사용이 결과가 양호함을 보고하였다.

조직접착제의 조건에는 대략 12가지가 있으며 1. 안정성이 있어야하며 2.습기가 있는 경우도 중합작용(polymerization)이 진행되어 얇은 중합막을 형성하여야 하며 3. 중합작용시간이 적당하여야 하며 4. 광범위하게 스며들지 않아야하며 5. 습기가 적어야 한다. 6. 또한 열생성이 적고 7. 조직접착의 힘이 강하고 유연하여야 하며 8. 조직독성이 적어야 하고 9. 생물학적 소멸성 (biodegradability)이 양호하여 체내에서 흡수되거나 소멸되어야 한다. 10. 도포방법이 간편하여야 하고 11. 발암이나 항원효가가 없어야 하며 12. 정상조직기능이나 창상치유에 이상이 없어야 한다<sup>6)</sup>. 이들 조직접착제에는 methyl, ethyl, isobutyl, N-propyl, N-butyl, N-heptyl, N-octyl cyanoacrylate monomer, 95% heptyl and 5% methyl cyanoacrylate 등이 있으며 이중 methyl과 N-butyl, 95% heptyl and 5% methyl cyanoacrylate가 가장 바람직하다고 본다. 저자가 사용하는 N-butyl cyanoacrylate는 side chain이 적은 cyanoacrylate보다 조직독성이 적고 side chain이 긴 cyanoacrylate(heptyl cyanoacrylate)보다 접착력이 강하다. butyl cyanoacrylate의 분자식은



저자가 사용하였던 butyl-cyanoacrylate인 histoacryl R blue는 blue dye가 포함되어 있으며 도포한 부위의

구별이 가능하고 흡수가 빠르고 생체에 해가 없다. 적용방법은 drop method와 spray method 가 있으며 drop method에서는 3...20초가 소요되었으며 spray method에선 10초가 소요되었다. spray method가 보다 빠르게 중합작용이 일어난다<sup>7)</sup>. Stone등<sup>8)</sup>은 2-cyanoacrylate 는 조직의 습기가 없고 이물질이 없어야 조직접착이 보다 용이하며 다량의 조직접착제보다는 소량의 접착제사용이 접착력이 더욱 강하다고 하였다. 주위조직과의 조직접착제에 의한 불필요한 접착을 방지하기 위하여 polyethylene sheet을 이용하여 폐쇄가 필요한 크기의 창을 형성한후 spray gun을 사용하여 homogenous, uniform하게 광범위하게 도포할 수 있게 되었다<sup>9)</sup>. 조직접착제는 주위기관, 수술기구, 장갑 등에도 심하게 부착된다. 고로 사용후 nozzle과 teflon tip을 nitromethane 및 acetone으로 세척하여 기구에 부착된 접착제를 제거하여야 한다. 위장천공에서 조직접착제의 도포후 내강의 협착이나 주위조직과의 유착은 적었으며 2...4주후 현미경 조건에서 점막의 완전한 결합이 관찰되었다. 봉합사를 이용한 경우 역시 2...4주후에 점막의 완전한 결합을 보여주었다.

methyl-2-cyanoacrylate monomer에선 polymerization이 55초, 30초등으로 길어 임상이용엔 어려움이 있으나 저자가 사용한 N-butyl cyanoacrylate 인 histoacryl 은 중합작용의 소요시간이 10초로써 임상사용에 어려움이 없었다고 본다. higher homologous는 서서히 degrade 되어 steriles abscess가 형성되기도 하나 spray method를 사용한 도포와 polyethylene sheet로 눌러줌으로써 strile abscess가 줄어 질 수 있다. 95% heptyl and 5% methyl monomer는 쉽게 degrade하여 임상사용이 보다 용이하다.

1966년 Dutton 등<sup>10)</sup>은 조직접착제인 methyl-2-cyanoacrylate monomer : CM2C-1의 접착 기전은 1. molecular attraction(specific adhesion)과 irregular surface의 interlocking 효과(mechanical adhesion)에 관계가 있다고 하였다. 조직부작용에 대하여는 Lehman 등<sup>11)</sup>은 조직 접착제의 부작용으로 coagulation necrosis와 polymorphonuclear infiltration zone의 형성이 있으며 이들 조직반응의 기전은 2가지가 있으며 이들 monomer의 polymerization중 열이 발생하는 것과 degradation중 독성물질이 유리되어 나타난다고 하였다. 조직접착제 역시 조직이물질로써 창상감염의 빈도가 많으리라고 보았으나 조직 조직접착제의 평균

작용과 도포시 피사조직이 적은 점과 봉합사가 없거나 적기 때문에 봉합사 이용봉합보다 창상감염이 적다고 하였다.

1966년 Lehman 및 Kaplan<sup>11,12)</sup>은 methyl, ethyl, N-propyl, N-butyl, N-amyl, N-hexyl, N-heptyl, N-octyl, isobutyl 2-cyanoacrylate의 blood agar 및 배지에서 균배양하여 세균성장이 억제됨이 보고되었다.

이들 조직접착제는 공기누출 치료외에도 출혈방지 기능까지 관찰되었으며 10~25kg mongrel dogs의 대퇴동맥분합에서 수술적인 봉합사 분합에선 45분이상 혈액누출이 있었으나 95% heptyl and 5% methyl cyanoacrylate, N-butyl cyanoacrylate를 도포시킨 후 즉각적인 지혈이 되었다고 하였다<sup>13)</sup>. 혈관 분합에선 혈관 협착이 적으며 항응고제 사용이 수월하여진다. 특히 정맥의 절개 봉합에 더욱 도움이 된다<sup>11,14,15)</sup>.

butyl cyanoacrylate와 heptyl 95% and methyl 5% cyanoacrylate가 가장 바람직한 monomers로 사용되고 있으나 butyl cyanoacrylate가 보다 서서히 degrade 되어 상당기간 조직에 남아 있게 된다. heptyl 95% and methyl 5% monomer가 보다 빨리 흡수·소멸되어 임상에 보다 많이 응용되고 있다. histoacryl의 저장온도는 냉동실에 보관하여야 장기간 액체 상태로 보관이 가능하다. 사용 1시간 전에 실온에 보관하여 사용하여야 중합작용이 빠르게 나타난다. 조직접착제는 효과는 용량과 도포방법에 따라 차이가 있으며 특히 혈액이 스며나오는 경우 조직접착제의 효과는 없다고 본다. 또한 heptyl 및 amyl cyanoacrylate는 조직접착면과의 접착이 일어나기 전에 자체 polymerization 이 일어나기 때문에 절단면과의 접착이 미비하여 후에 다시 출혈이 나타나는 이유가 된다. 저자의 경우 폐절단면에 물기 및 혈액이 남아있는 경우에선 histoacryl의 접착이 불량하여 공기누출이 발생하였고 습기를 제거한 후 다시 histoacryl을 도포하여 공기누출이 해결되었다. 조직접착제의 도포는 적은 용량으로 폐표면을 건조시킨 후 균등하게 도포함으로써 효과가 있다고 본다.

Dutton 등<sup>10)</sup>은 조직접착제인 methyl-2-cyanoacrylate monomer : CM 2C-1의 접착 기전은 1. molecular attraction (specific adhesion)과 irregular surface의 interlocking 효과(mechanical adhesion)에 관계가 있다고 한다.

polymer의 표면의 강한 negative electrostatic

charge로 local fibrin이 축적되며, 전반적인 혈관벽의 세포가 사망하여, medial muscle과 arterial elastic responser가 소실되어 동맥류형성이 용이하다. 그러나 혈관내 혈전형성은 극히 크다.

methyl cyanoacrylate의 조직접착제의 부작용으로 necrotizing and scarring 등이 있으며 조직접착제 도포 4개월후까지 발견되었다<sup>16)</sup>.

1962년 Healey 등<sup>3,10)</sup>은 조직접착제의 사용부위는 적은 혈관의 분합, 헤파린의 사용환자에서 혈관 분합, 기관지 및 십이지장분합, 기관지절단면의 기관지능막류폐쇄, 식도분합 부위에서의 보강에 이용할 수 있다고 하였다.

## 결 론

1. 연세대학교 의과대학 흉부외과에서는 4-5Kg의 실험동물 고양이를 이용하여 폐일부를 절단하여 조직접착제인 histoacryl과 chromic catgut을 이용하여 절단면을 봉합폐쇄하여 서로 비교연구하였다.
2. 사용된 폐조직은 좌상엽이 21예, 좌하엽이 24예, 우하엽이 21예, 우중엽이 2예로 모두 90예이었고 이중 49예에선 histoacryl을 이용한 봉합폐쇄하였고 41예는 chromic catgut을 이용하여 봉합폐쇄하였다.
3. 조직접착제인 histoacryl을 사용한 49예중 12예에서 공기누출이 발생하였고 조직접착제의 재사용후 2예에서 공기누출이 계속되었다. chromic catgut으로 봉합폐쇄하였던 41예중 2예에서 공기누출이 발생하였고 다시 재 봉합폐쇄하였으나 1예에서 공기 누출이 계속되었다.
4. 이와같은 동물 실험에서 폐 절단면의 histoacryl 도포는 1차의 경우 chromic catgut 봉합폐쇄보다 공기누출율이 많았으나 재도포후 급격한 성적 향상을 보였다. 이와같은 사실은 histoacryl 사용기술의 개발 및 습득과 기술을 개발함으로써 양호한 결과를 기대할 수 있으리라고 본다.

## REFERENCES

1. Carton Ca, Kessler La, Seidenberg B, Hurwitt ES : *Experimental studies in surgery of small blood vessels II patching of arteriotomy using a plastic adhesive. J. Neurosurg 18 : 188, 1961.*

2. Nathan He et al : *Nonsuture closure of arterial incisions using a rapidly polymerizing, Ann Surg* 152 ; 4, 1960. 3.
3. Healey Jh, sheena KS, Gallager HS, Clark RL, Oneill P : *The use of a plastic adhesive in the technique of bronchial closure, S. Forum* 13 ; 15 3, 1962.
4. Sawyers JI, Vasko J, Tenn N : *Sealing cut lung surface with plastic adhesive ; J Thorac Cardiovasc Surg* 46 ; 526, 1963, 5.
5. Lehman CA, Hayes BG, Leonard F : *Toxicity of alkyl 2-cyanoacrylates, Arch Surg* 93 ; 441, 19 66.
6. Matsumoto MT, Pam KC, Hardaway CRM, Leonard F : *Closure of gastrointestinal perforations with cyanoacrylate tissue adhesive Arch Surg* 94 : 184, 1967.
7. Leonard F : *Bushey tj, cameron JL : a spray gun for tissue adhesive, Surg* 57 ; 749, 1965.
8. Stone HH : *Utilization of methyl 2-cyanoacrylate in the fixation of methyl 2-cyanoacrylate in the fixation of skin grafts, 112, 439, 1966.*
9. Matsumoto ltc T. Hardaway RM, Pani KC. Marget S pm : *Disposable aerosol tissue adhesive spray : Arch Surg* 95 : 685, 1967.
10. Dutton J. Yates PO : *An experimental study of the effects of a plastic adhesive, methyl 2-cyanoacrylate monomer in various tissues : J Neurosurg* 24 : 876, 1966.
11. Matsumoto MT, Pani KC, Heardaway RM, Leonard F. Jennings PB, Heisterkamp, CA : *Higher homologous cyanoacrylate tissue adhesives in injured kidney, Arch Surg.* 94 : 392, 1967.
12. Kaplan G, Borchardt KA : *The antibacterial properties of methyl 2-cyanoacrylate in nonsuture closure of experimentally infected wound : preliminary report, Plastic and Reconstructive Surg* 38 ; 507, 1966.
13. Matsumoto T, Pani KC, Hardaway RM, Jennings PB, Teschan PE, Leonard F : *A method of arterial anastomosis using cyanoacrylate tissue adhesives ; Arch Surg* 94 ; 388, 1967.
14. Matsumoto MT, Hardaway RM, Leonard F, Heisterkamp : *cyanoacrylate tissue adhesive in surgery in anticoagulated subjects, Arch Surg* 94 : 187, 1967.
15. Myers MB, Cherry G : *Effect of methyl cyanoacrylate on thehepatic capsule : An J Surg* 113 ; 6 42, 1967.