

Sodium Carboxymethyl Cellulose의 심막유착 방지효과에 관한 실험적 연구

이 석 열* · 전 철 우* · 이 만 복* · 이 길 노* · 고 은 석** · 엄 영 익***

=Abstract=

A Experimental Study for the Effect of Sodium Carboxymethyl Cellulose on Prevention of Pericardial Adhesion

Seock Yeol Lee, M.D.*, Cheol Woo Jeon, M.D.*, Man Bok Lee, M.D.*, Kihl Rho Lee, M.D.*,
Eun Suk Koh, M.D.** , Young Ik Uhm, M.S.***

Background: Pericardial adhesion poses a major problem during re-operative cardiac surgery. The purpose of this study was to determine the effect of sodium carboxymethyl cellulose on experimental pericardial adhesions. **Material and Method:** Twenty-four rabbits were divided into 2 groups of 12 rabbits each and pericardial mesothelial injury was induced by abrasion. Group A included rabbits receiving intrapericardial injection of Ringer's solution, and Group B included rabbits receiving intrapericardial injection of 3% sodium carboxymethyl cellulose solution. Three weeks after the surgery, the incidence of adhesions in Group A was compared with that in Group B. **Result:** Pericardial adhesions were evaluated by tenacity and type scores. Tenacity scores of 3 or greater were considered clinically significant adhesion. Pericardial adhesion was found in 100% of rabbits in group A. However 25% of the rabbits in Group B had pericardial adhesions($p < 0.0001$). Type scores were also considered clinically significant between 2 groups. **Conclusion:** Our findings demonstrated that intrapericardial injection of 3% sodium carboxymethyl cellulose solution reduced the incidence of pericardial adhesions in an animal models.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:541-6)

Key Words : 1. Pericardium
2. Adhesion
3. Models, experiment

*순천향대학교 구미병원 흉부외과

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Soonchunhyang University Kumi Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine.

**순천향대학교 구미병원 해부병리과

Department of Anatomic Pathology, Soonchunhyang University Kumi Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine.

***순천향대학교구미병원 화학분석실

Chemical Analysis Room, Soonchunhyang University Kumi Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine.

논문접수일 : 2000년 3월 23일 심사통과일 : 2000년 6월 27일

책임저자 : 이석열(730-030) 경북 구미시 공단동 250번지, 순천향대학교구미병원 흉부외과. (Tel) 0546-463-7151, (Fax) 0546-463-7504

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

심장수술후 유착은 통상적으로 심외막과 심막, 흉골 늑막과 다른 주위조직사이에서 형성된다. 이러한 유착으로 생기는 반흔조직은 때때로 밀집되고 광범위하나 대개는 즉각적이며 명백한 사망률이나 이환율을 유발하지는 않는다. 그러나 심장을 재수술해야하는 경우에는 이러한 유착이 외과의사를 어렵게 하고 환자들에게는 위험을 초래할 수 있다. 심장의 재수술시 수술시간을 연장시키고 복잡한 유착박리는 2~6%의 환자들에게서 심장, 대혈관, 관상동맥 이식편등에 중대한 손상을 줄수 있다¹⁾. 부가적으로 수술후 심장유착은 심장기능에 해로운 효과를 낼수도 있으며²⁾ 관상동맥 이식편의 개통율을 감소시킬수도 있다³⁾. 이러한 유착을 방지하기 위하여 sodium carboxymethyl cellulose를 동물실험에 이용하여 복강내 유착방지에 효과가 있다는 여러 보고들이 있다^{4~8)}. 그러나 심막유착에 대하여 sodium carboxymethyl cellulose를 단독으로 사용한 예는 없다. 이에 본 연구는 sodium carboxymethyl cellulose의 심막유착 방지효과를 관찰하고자 가토들에게 인위적 심막유착을 유발후 sodium carboxymethyl cellulose를 주입하여 심막유착 방지효과를 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물

국내에서 식용으로 키우는 2~3 kg(평균 2.5 kg)의 잡종토끼 24마리를 실험대상으로 각기 대조군과 연구군을 12마리씩으로 구분하였다.

2. Sodium Carboxymethyl Cellulose준비

Sodium carboxymethyl cellulose는 증류수 1liter에 30 g의 분말이 용해되도록 하여 stirrer/hotplate기(CORNING)를 이용하여 magnetic bar를 넣고 48시간동안 녹여서 3% sodium carboxymethyl cellulose용액을 만들었다. Magnetic bar를 제거후에 121°C에서 20분간 고압증기 멸균을 하였다. 실험전에 sodium carboxymethyl cellulose용액의 균주배양 검사를 시행하여 아무런 균도 검출되지 않음을 확인하였다.

3. 실험방법

체중 kg당 50 mg의 ketamine hydrochloride를 근육주사하여 마취하였고 시간이 지남에 따라 마취가 불충분할 경우에는 kg당 25 mg을 추가로 근주하였다. 실험은 토끼의 검사돌기에 서부터 상방으로 5~7 cm 정도의 흉골 정중절개술을 실시한 후에 노출된 벽측심막을 약 5 mm정도 절개하고 거즈를 이용하여 벽측심막에 10회의 마찰손상을 가한 후 분당 0.5 liter의

Table 1. Classification of Pericardial Adhesion.

Tenacit	score
Grade I : no pericardial adhesion	1
Grade II : mild pericardial adhesion, but only requiring digital maneuver	2
Grade III : moderate pericardial adhesion requiring instrument	3
Grade IV : severe pericardial adhesion	4
Type	score
Grade I : normal pericardium	1
Grade II : mild opaque, filmy	2
Grade III : moderate opaque, mild-thick	3
Grade IV : severe opaque, thick	4

산소를 3분간 가하였다. 토끼의 귀정맥에서 신선한 혈액을 1 ml정도 채취하여 심낭에 주입하였다. 그후에 대조군인 A군은 링거액을 kg당 1 ml씩 심낭에 주입을 하였고 연구군인 B군은 3% carboxymethyl cellulose 용액을 kg당 1 ml를 심낭에 주입을 한후 절개된 심막은 6-0 prolene으로 봉합하였다. 수술후 7일간 cefazolin을 kg당 30 mg을 1일 1회 근주하였다. 3주후에 실험동물들은 sodium phenobarbital을 고량투여하여 치사시킨 다음 심장과 심낭을 절제하였다. 절제된 조직은 10%포르말린 용액에 고정하고 탈수시켜 파라핀에 포매한 후에 절편을 만들어 hematoxylin과 eosin에 염색하였고 대조군과 연구군의 조직소견을 비교 분석하였다.

4. 유착의 평가

심막유착의 정도를 유착의 점도(tenacity)에 따라 grade I(no-adhesion), grade II(minimal-adhesion), grade III(moderate-adhesion), grade IV(severe-adhesion)로 분류하였고 형태에 따라 grade I(normal), grade II(mild opaque, filmy) grade III(moderate opaque, mild-thick), grade IV(opaque, thick)으로 분류하였다(Table 1). 각 군에서의 심막유착의 유무와 그 정도를 비교하였으며 측정값은 평균값과 이의 표준편차(Mean ± Standard deviation)로 표시하였다. 각 군간의 비교는 Mann-Whitney test를 이용하였고 p-value는 0.05이하를 유의성 있게 보았다.

결 과

연구기간동안에 사망한 동물은 없었다. 대조군인 A군에서 심막유착점도에 따른 점수는 3,4가 대부분을 차지하는 등 대부분에서 중등도 이상의 유착을 나타낸 반면에 연구군인 B

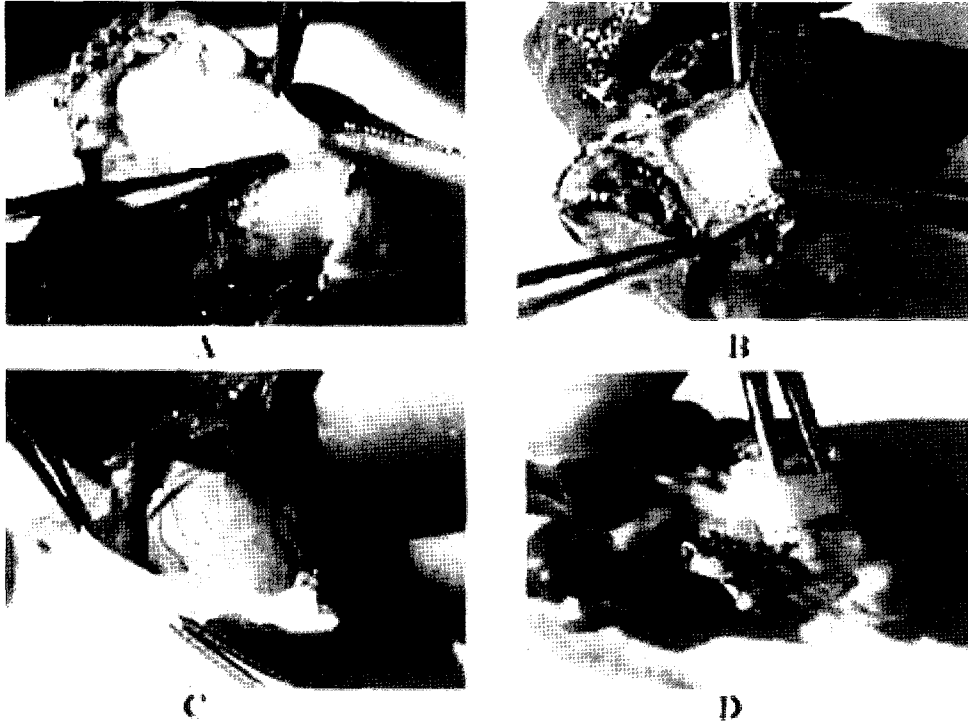


Fig. 1. Specimens in study control group(A,B), study group (C,D).

Table 2. Result : mean adhesion scores by group.

Group	Tenacity	Type	Total Score
A(n=12)	3.25 ± 0.75	3.17 ± 0.58	6.42 ± 1.00
B(n=12)	2.08 ± 0.67	2.17 ± 0.39	4.25 ± 0.96
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Values are means ± SD

군에서는 2마리는 유착이 없었고 유착점도에 따른 점수도 대부분 2,3을 나타냈다. 심막유착에 따른 형태학적 변화도 대조군인 A군에서는 심막유착 형태에 따른 점수가 대부분 3,4로 중등도 이상의 혼탁도를 나타낸 반면에 연구군인 B군에서는 이보다 낮은 점수들을 보였다. 이러한 유착점수들을 평균값으로 계산을 하였고 통계학적 유의성을 판단하였다. 유착점도에 따른 평균값은 대조군이 3.25±0.75, 연구군이 2.08±0.67로 통계학적 유의성이 있었다(p<0.0001, Table 2). 그리고 형태학적 점수는 대조군이 3.17±0.58, 연구군이 2.17±0.39로 대조군에서 형태학적으로 더 혼탁한 양상을 보였고 통계학적으로 유의성을 나타냈다(p<0.0001, Table 2). 점도와 형태에 따른 종합점수는 연구군이 6.42±1.00, 대조군이 4.25±0.96로 통계학적으로 유의성을 보였다.(p<0.0001, Table 2). Fig 1은 대조군과 연구군의 심막표본 사진이다. 대조군의 경우 A는 점도에 따른 점수는 4이고 형태에 따른 점수도 4이

며 B는 점도에 따른 점수는 3이고 형태에 따른 점수는 3이다. 실험군의 경우 C는 점도에 따른 점수는 1이고 형태에 따른 점수는 2이다. D의 경우는 점도에 따른 점수는 2이고 형태에 따른 점수는 3이다.

Fig 2는 대조군과 연구군에서 관찰된 조직사진이다. A의 경우 대조군에서 광범위한 심막 섬유화와 함께 심막자체가 심하게 부종이 있고 두꺼워진 양상과 함께 임파구의 침착을 나타냈다. 연구군의 심막인 B의 경우는 심막중피의 증식과 함께 경증의 섬유화 양상을 나타냈다.

고 찰

심막유착은 심장수술의 흔한 합병증이며 심장수술후 다시 재수술을 하여야하는 경우에는 장기의 직접적인 손상으로 심막유착에 의한 무명정맥, 대동맥, 폐동맥, 우심방 및 우심실 등의 열상이 보고되었다⁹⁾. 또 수술시간을 지연시켜 입원 일수를 연장시키며, 더 많은 수혈을 요하고 재수술시의 이환율과 사망률의 빈도를 증가시키게 된다^{9,10)}. 또한 심막유착은 섬유조직이 심막강을 폐쇄시키고 결국에는 심장을 압박하는 중대한 문제를 일으킬 수도 있다.

그러나 이러한 유착이 형성되는 정확한 기전은 불분명하다. 심장과 복부수술을 받은 동물들에서 심막과 복막의 조직학적 연구에서 중피조직에 손상을 주는 것이 유착을 일으킨다고 한다^{11,12)}. 심막의 중피손상부분에 섬유소가 침착하면

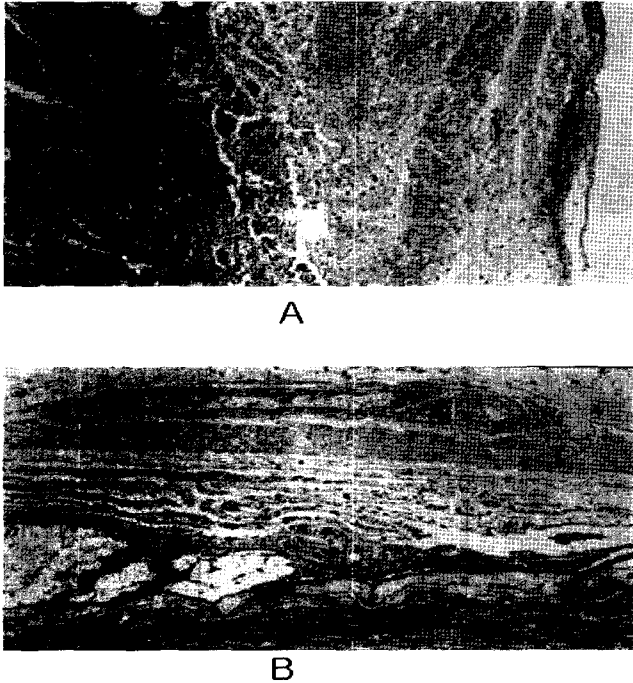


Fig. 2. Histologic findings in study : control group(A), study group(B). A; Photomicrograph showing extensive pericardial fibrosis with lymphocytic infiltration(H-E stain:original magnification, X100, B; Photomicrograph showing pericardial mesothelial hyperplasia with minimal fibrosis(H-E stain:original magnification, X100)

심막의 섬유소성 유착이, 특히 혈액이 같이 존재할 때, 일어나게 된다^{13,14}. 이어서 초기 섬유소성 유착이 용해되지 않으면 섬유모세포(fibroblast)들의 활성화에 의해 병리학적 결합 조직의 합성으로 유착은 더욱 조직화된다¹⁵. 복막유착에 관한 실험들에서도 유착의 형성과정을 복강내에 공기를 주입한 후 혈액을 가하였을 때 복막유착이 형성됨을 관찰하였고 공기에 의하여 복막이 건조되면 복막의 중피세포들이 손상을 받게되고, 손상된 부위에 혈액이 침착되며, 여기에 염증 반응과 육아조직반응이 발생하게 되고 이들이 섬유조직으로 기질화 함으로써 유착이 형성된다고 하였다¹⁶. Hurle등¹⁷은 흉막중피에 물리적 손상이 심막유착을 일으키는 원인이 된다고 하였고 또한 심막표면에 손상이 있고 혈액이 같이 존재하면 유착이 일어난다고 하였다. Robinson들¹⁸도 심낭을 가아제(gauze)로 문지른 다음 심낭에 혈액을 주입하여 90%의 심막유착 형성을 보고하였다. 이러한 유착을 방지하기 위한 동물실험으로는 인위적인 복강내 유착을 만들어 sodium carboxymethyl cellulose를 복강내 주입하여 효과를 보았다는 많은 보고가 있다^{4~8}). Sodium carboxymethyl cellulose를 심막 유착에 적용시킨 실험으로는 Seeger등이¹⁵) 0.1%와 0.4%

Sodium hyaluronic acid 과 0.4% carboxymethyl cellulose 혼합 용액으로 우수한 심막유착방지효과를 관찰하였다. 그러나 심막유착에 이러한 약물을 단독으로 사용하여 그 효과를 관찰한 예는 아직 없다. 이에 본 실험은 인위적인 심막유착을 만든 후 sodium carboxymethyl cellulose를 심막강내에 주입하여 심막유착방지효과를 관찰한 것이다.

Sodium carboxymethyl cellulose는 수용성 중합체로서 cellulose에서 기원하였으며 음식, 화장품, 화학제품 등에서 넓게 쓰여지고 있으며 통상적으로 cellulose gum으로 알려져 있다. Sodium carboxymethyl cellulose는 대용성 다당질(substitute polysaccharide)로 natural cellulose에서 monochloroacetate와의 반응으로 만들어진다. Sodium carboxymethyl cellulose의 분자량은 그것이 만들어지는 specific cellulose source에 따라 다양하다. 분자량은 350,000이상이고⁴) 대사되지 않는다고 한다⁵). 또한 sodium carboxymethyl cellulose는 열에 안정적이며 끓는 물에 5분이면 멸균화가된다. Sodium carboxymethyl cellulose 수용성용액은 투명하며 반야교성으로 윤활성과 활액의 점도를 갖고있는 것으로 보인다¹⁹).

Sodium carboxymethyl cellulose의 기전은 정확히 알려져 있지 않다. 복막 유착의 방지효과에 관한 논문에서 고점액성의 Sodium carboxymethyl cellulose는 인접 장기표면의 유착을 예방하는데 장벽과 윤활제로서 작용을 하며 복부에서 dextran 액보다 흡수가 늦다고 한다^{4,5}). 또한 고분자량의 Sodium carboxymethyl cellulose는 복막에서의 흡수가 천천히 일어나서 상피재생기간 동안 장막면과 복막면을 분리시킨다고 하나 모든 종류의 수술후 유착을 완전히 없애는 것은 불가능하다^{4,6}). Elkins등⁴)은 Sodium carboxymethyl cellulose가 10% dextran 40 보다 복강내에서 천천히 흡수된다고 하였고 이러한 것이 약제의 효과로 여겨진다. 또한 Sodium carboxymethyl cellulose 1%, 2%, 3%를 이용한 실험에서 농도와 심막유착방지효과는 비례한다고 하였다⁴). Sodium carboxymethyl cellulose는 dextran보다 항원성이 적고 세균증식이적고^{5,20,21}), 부작용은 거의 없는 것으로 되어있다. 동물실험에서 Sodium carboxymethyl cellulose를 토끼의 전방안구과와 슬관절에 주입하였으나 자극을 일으키지 않았으며 어떠한 손상도 없다고 하였다⁵). Fredericks등⁶)은 Sodium carboxymethyl cellulose가 생리학적으로 불활성체라고 하였으며 흰쥐, 개, 돼지와 인간에게 사용되었을 때 어떠한 독성도 없다고 하였다. 그러나 이러한 sodium carboxymethyl cellulose를 인체의 복강이나 심막강내에 적용시킨 예는 아직 없다. 이는 이러한 약제를 인체에 적용시키기에는 아직도 명확한 안정성이 규명되지 않았기 때문으로 생각된다. 본 동물실험에서 Sodium carboxymethyl cellulose가 심막유착을 줄이는데 효과적이었다. 그러나 효능과 안전성에 대하여는 더많은 연구가 이루어져야 할

것으로 사료된다.

결 론

가토들에게 실험적으로 심막유착을 유발후 3% sodium carboxymethyl cellulose 용액을 심낭내 주입하여 우수한 심막 유착 보호효과를 관찰하였다.

참 고 문 헌

1. Loop FD. Catastrophic hemorrhage during sternal reentry. *Ann Thorac Surg* 1984;37:271-2.
2. Bailey LL, Zejian L, Schulz E, Roost H, Yahiku P. A cause of right ventricular dysfunction on after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:539-42.
3. Urschel HC, Jr Razzuk MA, Gardner M. Coronary artery bypass occlusion second to postcardiotomy syndrome. *Ann Thorac Surg* 1976;22:528-31.
4. Elkins TE, Bury RJ, Ritter JL, et al. Adhesion prevention by solutions of sodium carboxy methyl cellulose in the rat. I. *Fertil Steril* 1984;41(6):926-8.
5. 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.
6. Fredericks CM, Korty I, Holtz G, Askalani AH, Serour GI. Adhesion prevention in the rabbit with sodium carboxymethylcellulose solutions. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:3:667-70.
7. Heidrick GW, Pippitt CH Jr, Morgan MA, Thurnau GR. Efficacy of intraperitoneal sodium carboxymethylcellulose in preventing postoperative adhesion formation. *J Reprod Med* 1994;39(8):575-8
8. Moll HD, 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
9. Londe S, Sugg WL. The challenge of reoperation in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1974;17:157-62.
10. Stewart DC, De weese JA. The determinants of survival following reoperation on prosthetic cardiac valves. *Ann Thorac Surg* 1978;25:555-7.
11. Burns, JW, Skinner K, Colt J, et al. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *J Surg Res* 1995;59:644-52.
12. Cliff WJ, Grobety J, Ryan GB. Postoperative pericardial adhesions: The role of mild serosal injury and spilled blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;65:744-50.
13. Goldberg EP, Burns JW, Yaacobi Y. Prevention of postoperative adhesions by precoating tissues with dilute sodium hyaluronate solutions. In: diZerega(Ed.). *Gynecologic Surgery and Adhesion Prevention*. New York:Wiley-Liss,1993;191-204.
14. Gallo I, Artinano E, Duran CG. Late clinical results with the use of heterologous pericardium for closure of the pericardial cavity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:709-12.
15. Seeger JM, Kaelin LD, Staples EM, et al. Prevention of postoperative pericardial adhesions using tissue-protective solutions. *J Surg Res*, 1997;68(1):63-6.
16. Ryan GB, Grobety J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions: A study of the mechanism. *Am J Pathol* 1971; 67:117-48.
17. Hurlle A, Vega MDL, Feijoo JJ, et al. Effect of physical protection on the mesothelial integrity of the pericardium. *Ann Thorac Surg*, 1997;63(4):1091-4.
18. Robinson RJ, Brown JW, Deschner WP, Highes B, King H. Prevention of pericardial adhesions with dextran 70. *Ann Thorac Surg* 1984;37:488-90.
19. Homsy CA, Stanley RF, King JW. Pseudosynovial fluids based on sodium carboxymethyl-cellulose. In:Gobelnick HL, Springfield ML, Thomas CC. *Rheology of biological systems*. Chap 11, 1973;278.
20. Borten M, Seibert CP, Taymor ML. Recurrent anaphylactic reaction to intraperitoneal dextran 75 used for prevention of postsurgical adhesion. *Obstet Gynecol* 1983;61:755-7.
21. Elkins TE, trenthem L, McNeely SG Jr, et al. Potential for in vitro growth of common bacteria in solutions of 32% dextran 70 and 1.0% sodium carboxymethylcellulose. *Fertil Steril* 1985;43(3):477-8.

=국문초록=

배경: 심막유착은 심장을 재수술하는 경우 큰 문제가 된다. 이 연구의 목적은 실험적 심막유착에서 sodium carboxymethyl cellulose의 효과를 관찰한 것이다. **대상 및 방법:** 24마리의 토끼들을 12마리씩 2군으로 나누어 심막에 찰과상을 가하여 심막중피에 손상을 주었다. A군은 링거액을 주었고 B군은 3% sodium carboxymethyl cellulose액을 주었다. 수술 3주후에 A군과 B군의 유착정도를 비교하였다. **결과:** 심막유착의 정도를 점도와 형태로 평가하였다. 점도에 따른 점수는 3이상일 경우 임상적으로 유착이 있다고 판단하였다. 대조군인 A군에서는 100%유착을 보였으나 연구군인 B군에서는 25%의 심막유착을 나타냈다($p<0.0001$). 형태에 따른 점수도 두군사이에 유의성을 나타냈다. **결론:** 3% sodium carboxymethyl cellulose액을 심막내로 주입하는 것은 동물 실험에서 심막유착의 빈도를 감소시켰다.

- 중심단어: 1. 심막
2. 유착
3. 모형, 실험