

## Sodium Carboxymethylcellulose가 개복 수술한 한국흑염소의 생식기 유착 방지에 미치는 영향 평가

신현국 · 최윤석 · 이승재 · 이두수<sup>1</sup> · 조종기 · 신상태<sup>†</sup>  
충남대학교 수의과대학 · 동물의학연구소

### Reduction of Postsurgical Adhesion Formation of Reproductive Tract with Sodium Carboxymethylcellulose in Korean Black Goats

H. G. Shin, Y. S. Choi, S. J. Lee, D. S. Lee<sup>1</sup>, J. K. Cho and S. T. Shin<sup>†</sup>

College of Veterinary Medicine · Research Institute of Veterinary Medicine, Chungnam National University

#### SUMMARY

This study was performed to evaluate the efficacy of sodium carboxymethylcellulose (SCMC) for the prevention of postoperative uterus and ovary adhesion formation in the Korean black goats. Twenty adult female Korean black goats randomly were divided into five groups with four animals in each group. After the routine laparotomy, catheter for injection was inserted into the abdomen. Before abdominal closure, saline, 1% SCMC, 2% SCMC or 0.4% HA solution (50 ml/10 kg of body weight/head) were injected in the abdominal cavity in each group. Three weeks after surgery, second laparotomy was performed and the adhesions were scored on a scale of 0 to 10 according to their vascularity and adhesion size in uterus and ovary. This trial was repeated the four times with the interval of three weeks. In the first and second trial, the group treated with 2% SCMC significantly reduced the adhesion formation than other treatment groups ( $P < 0.05$ ). In the third trial, the adhesion formation was significantly reduced in 2% SCMC and 1% SCMC ( $P < 0.05$ ). In the fourth trial, 2% SCMC reduced the adhesion formation. However, there was no significant difference among other groups. This study showed that the 2% SCMC administered at the end of the surgery reduced the adhesion formation in the Korean black goats.

(Key words : Korean black goat, postsurgical adhesion formation, sodium carboxymethylcellulose (SCMC))

#### 서 론

흑염소 수정란의 채취와 이식에는 개복 수술이 필수적이다. 개복 수술 후 형성되는 유착은 불임, 통증 및 위장관의 폐쇄 등을 유발하는 수술 후 합병증의 주요 원인이다(Corfman과 Badran, 1994). 개복 수술에 따른 생식기 및 복강 장기의 유착은 실험 동물로서의 암컷 흑염소의 반복 사용 횟수를 제한시키고 채란 및 이식의 난이도를 높이는 걸림돌이 되어 왔다. 수술 후 유착을 방지하기 위한 제제는 동물 모델에서 여러 가지가 실험되었으나, 오직 Interceed<sup>®</sup>(Johnson & Johnson Medical, New Brunswick, NJ)와 Seprafilm<sup>®</sup>(Genzyme Corporation, Cambridge, MA)만이 현재 사람에게서 이용되고 있다. 이러한 제제는 수술 후 재복막화가 이루어지는 동안 손상 받은 복막이 병치되는 것을 막아 유착을 방지하게 된다. 이러한 과정은 랫드 모델에서는 대략 7일 정도가 소요되는 것으로 보

고되었다(Raftery, 1979). 실제로 이 두 제제는 시술 후 유착을 감소시킨다고 여러 차례 보고된 바 있다(Diamond, 1996; INTERCEED adhesions barrier study group, 1989).

최근에 sodium carboxymethylcellulose(SCMC)는 복강 내에서 손상 받은 복막을 서로 분리시키고 복강내의 장기들을 서로 윤택시켜 줌으로써 유착을 예방할 수 있는 제제로 추정되고 있으며, sodium hyaluronate와 carboxymethylcellulose 젤은 랫드 모델과 토끼 모델에서 유착을 방지한다고 보고되었다(Burns 등, 1996). 또한 sodium hyaluronate와 carboxymethylcellulose 젤은 수술 후 토끼의 자궁 유착을 줄인다고 보고되었다(Leach 등, 1998).

한국흑염소를 수정란 이식을 위한 실험 동물로 이용할 때는 그 준비 과정이 복잡하고 기간이 오래 걸리므로, 한번 사용했던 염소를 수차례 반복 수술하는 것이 바람직하다. 그러나 SCMC의 이용에 있어 농도에 따른 효과 여부를 확인할 수

본 연구는 한미약품 연구센터의 지원에 의해 이루어진 것임.

<sup>1</sup> 한미약품 연구센터(Hanmi Research Center).

<sup>†</sup> Correspondence : E-mail : stshin@cnu.ac.kr

없었으며, 반복되는 개복 수술로 인한 SCMC의 효과에 대해서도 보고된 바가 없다. 또한 SCMC가 한국흑염소의 자궁 유착 방지에 어느 정도의 효과가 있는지에 대해서는 보고가 없는 실정이다.

이에 한국흑염소의 복강 수술에 SCMC와 hyaluronic acid (HA)의 각기 다른 농도를 적용하여 SCMC와 HA의 개복 수술 후 생식기 유착 방지 효과를 확인함으로써, 수정란 이식 실험에 사용되는 한국흑염소의 이용 효율을 증대하고, 채란 및 이식의 난이도를 감소시키고자 본 연구를 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험 동물

실험 동물로는 임상적으로 건강하다고 인정되는 성숙한 한국흑염소 암컷 20두를 기초 사육한 후 실험에 이용하였다.

### 2. 처치 방법

Rompun<sup>®</sup>(xylazine hydrochloride, Bayer Korea, Korea) 0.5 mg/kg을 경정맥으로 주사하여 진정시켰으며, 양와위로 고정시킨 후 베타딘과 알코올로 수술부를 소독하고 2% lidocaine (lidocaine chloride, Jae-il Pharmaceutical, Korea) 2 ml로 피하 국소 마취를 실시하였다. 하복부 정중선을 따라 유두의 기시 부로부터 약 1 cm 후방 지점에서 시작해서 약 7 cm 가량 피부를 절개한 후 복막을 둔성 절개하였다. 자궁각을 잡고 자궁을 당겨서 절개부 밖으로 완전히 노출시킨 후 난소와 난관 전체를 자궁을 따라 꺼내었다. 이 후 자궁과 난관을 생리 식염수로 씻어낸 후 장기를 원위치시켰다. 카테터를 절개부의 앞쪽에 위치시킨 후 복막과 피부를 봉합하였다. 염소의 전지를 들고 카테터를 후방으로 향하게 한 다음 4마리씩 5군으로 분리한 대상 산양 각각에 체중 10 kg당 50 ml씩의 생리식염수, 1% SCMC, 2% SCMC, 또는 0.4% HA 용액을 복강내에 주입

한 후 약 2분간 염소의 전지를 들어 용액의 순환을 용이하게 하였다. 대조군은 복강에 아무 것도 주입하지 않았다. 수술의 횟수에 따른 유착의 정도를 판정하기 위하여 21일 간격으로 4회의 수술을 동일한 방법으로 실시하였다.

### 3. 등급 판정

수술 후 3주후에 개복하여 좌우측 자궁과 난관체로부터 난소까지 각각 2부분의 유착 정도를 유착 범위, 피막의 상태 및 유착부의 분리 여부 등을 Table 1에서와 같은 기준에 의해 등급을 정하였다.

### 4. 통계 처리

모든 결과는 ANOVA test로 통계 처리하였으며, 유의 수준은 0.05 이하로 하였다.

## 결 과

1차 실험에서 자궁과 난소에서 SCMC 2% 군의 점수(mean±SD)가 각각 0.8±1.4 및 1.5±2.8로 다른 군에 비해 유의적으로 낮았으며( $P<0.05$ ), SCMC 1% 군은 각각 4.3±3.9 및 1.6±3.5이었다(Table 2와 Table 3). 또한 HA 0.4% 군은 각각 2.8±1.9 및 3.5±1.9이었으며, Saline 군은 각각 3.0±2.9 및 2.3±2.3이었다. 그리고 대조군은 각각 4.1±2.2 및 5.8±3.0이었다. 반복된 2차 실험에서도 SCMC 2% 군의 자궁과 난소 점수가 각각 4.1±1.6 및 1.9±2.1로 다른 군에 비해 유의적으로 낮았다( $P<0.05$ ).

3차 실험에서 자궁의 판정 점수는 SCMC 1% 군에서 6.0±2.0, 그리고 난소 점수는 SCMC 2% 군에서 4.0±1.1로서 다른 군에 비해 낮았고, 4차 실험에서는 자궁과 난소 모두에서 SCMC 2% 군에서 각각 7.0±2.1 및 3.2±1.9로 다른 군에 비해 낮았다(Table 2와 Table 3). 수술이 반복되면서 모든 군에서의 자궁과 난소의 판정 점수는 1차 실험의 점수보다 유의적으로 높게 나타나는 경향을 나타냈다( $P<0.05$ ).

Table 1. Adhesion description for each grade

Grade	Description of adhesion		
	Extent	Structure	Separation
0	No uterine/ovary adhesion	No adhesion	No adhesion
1	1~25% involvement	Filmy avascular	If the adhesion separated from tissue with gentle traction
2	26~50%	Vascular or opaque	Requiring moderate traction
3	51~75%	Cohesive attachment of uterine horns to each other or other abdominal structure	Requiring sharp dissection
4	76~100%	Severe adhesion	Severe adhesion

Table 2. Adhesion score (mean±SD) of the uterus for each of the treatment (50 ml/10 kg of body weight/head) and control groups

Group	Trials			
	First	Second	Third	Fourth
Control	4.1±2.2 <sup>ab</sup>	5.5±2.0 <sup>a</sup>	8.3±2.2	8.2±2.3
Saline	3.0±2.9 <sup>ab</sup>	8.0±1.4 <sup>a</sup>	7.0±1.5	9.0±1.2
SCMC 1%	4.3±3.9 <sup>a</sup>	5.3±1.9 <sup>a</sup>	6.0±2.0	8.5±1.7
SCMC 2%	0.8±1.4 <sup>b</sup>	4.1±1.6 <sup>b</sup>	7.0±1.4	7.0±2.1
HA 0.4%	2.8±1.9 <sup>ab</sup>	5.3±1.9 <sup>a</sup>	6.3±1.7	8.3±1.7

<sup>ab</sup> Values with different superscripts are significantly different ( $P<0.05$ ).

Table 3. Adhesion score (mean±SD) of the ovary for each of the treatment (50 ml/10 kg of body weight/head) and control groups

Group	Trials			
	First	Second	Third	Fourth
Control	5.8±3.0	4.8±2.5 <sup>a</sup>	7.8±1.8	6.2±1.8
Saline	2.3±2.3	4.6±3.7 <sup>a</sup>	5.5±1.5	7.5±1.0
SCMC 1%	1.6±3.5	3.7±3.6 <sup>a</sup>	4.1±3.9	6.5±1.7
SCMC 2%	1.5±2.8	1.9±2.1 <sup>b</sup>	4.0±1.1	3.2±1.9
HA 0.4%	3.5±1.9	4.4±1.8 <sup>a</sup>	6.6±1.7	8.3±1.4

<sup>ab</sup> Values with different superscripts are significantly different ( $P<0.05$ ).

## 고찰

유착은 복강 개복술 후의 주요한 부작용으로 수술 후 환자의 생존율에 많은 영향을 미친다. 따라서 사람에서는 유착에 민감한 부위의 손상을 줄이기 위한 수술법의 발달과 수술 후 유착방지제의 이용은 수술 성공률 높이기 위해 한다(Thornton과 diZerega, 1996; diZerega, 1994). 특히 cortisone, Interceed<sup>®</sup>, Preclude<sup>®</sup>와 Seprafilm<sup>®</sup>의 사용은 개복 후의 유착을 방지하는데 효과가 있다고 보고되었다(Weiss 등, 1987, 1986, 1981; Thomas 등, 1982). 또한 SCMC와 플라스미노젠 활성제, Seprafilm의 합제가 랫드의 수술 후 유착을 방지한다고 보고되었다(Buckenmaier 등, 2000). 수의학에서도 SCMC의 단독사용시 말의 수술 후 유착을 줄일 수 있다고 보고되었으며(Hay 등, 2001), 1% SCMC 혹은 hyaluronate와 carboxymethylcellulose 합제가 말의 개복 후 유착을 방지하는데 효과가 있다고 보고

되었다(Mueller 등, 2000; 1995).

동물 모델에서 다양한 제제들이 효과적인 것으로 보고되었는데, Poloxamer 407<sup>®</sup>(Mediventure, Clayton, NC)은 propylene oxide와 ethylene oxide 중합체로 실온에서는 액체지만 체온에서는 젤의 형태를 띠게 되며 이 제제를 랫드와 햄스터 모델의 양측 자궁에 손상을 유발한 후 도포한 결과 자궁 유착을 감소시켜 내시경 수술 후의 유착을 감소시킨다고 보고된 바 있다(Steinleitner 등, 1991; Leach와 Henry, 1990).

Interceed<sup>®</sup>(Johnson & Johnson Medical)도 동일한 모델에서 실험한 결과 Poloxamer와 동일한 효과가 있는 것으로 보고되었다. 특히 이 제제는 내시경 시술시 액상의 형태로 투여할 수 있으며, 따라서 유착을 감소시키는 기타 다른 약제를 첨가하여 상승적으로 술 후 유착을 감소시킬 수 있는 장점이 있다(Rice 등, 1993).

Hydrogel<sup>®</sup>(Focal, Inc., Cambridge, MA)은 광중합 거대 분자물질로 365 nm의 자외선에 노출되면 젤 형태를 띠게 된다. 이 때 젤의 경도는 젤라틴과 유사하며, 랫드의 수술 후 유착을 감소시키는 효과가 있다고 보고되었다(Hill-West 등, 1994).

HA와 SCMC는 각각 수술 후 첨가제로 여러 동물 모델에서 연구되어 왔다. HA는 천연 glycosaminoglycan으로(Toole 등, 1972), 조직에서 수분의 흐름을 억제하고 세포-세포간 결합을 억제하여 유착을 방지하게 된다(Toole, 1982). 0.4% HA 용액은 CO<sub>2</sub> 레이저로 자궁에 손상을 주기 전에는 복막내 주입시 유착을 억제하지만, 손상 후에는 효과가 없는 것으로 보고되었다(Urman 등, 1991). HA는 윤활작용을 통해 장막의 건조를 예방하여 유착을 방지하는 것으로 사료된다. HA는 토끼 모델에서 난소를 손상시킨 후 액상의 형태로 주입한 결과 효과가 없었으나, 막 형태로 이용할 경우 효과가 있는 것으로 보고되었다(Grainger 등, 1991).

SCMC는 고분자 다당류로 Dextran 70<sup>®</sup>(Pharmacia)보다 점도는 높지만, 젤 형태를 띄지는 않는다(Diamond 등, 1988). SCMC는 토끼의 자궁 손상 모델에서 유착을 감소시키며, 3%, 2%, 1% 순으로 효과가 있다고 보고되었다. 또한 2% 용액에서 50 ml보다 20 ml 투여시 더욱 효과가 높은 것으로 보고되었다(Diamond 등, 1988). 또한 SCMC는 토끼모델과 랫드 모델에서 유착뿐만 아니라 재유착의 발생율도 효과적으로 감소시키는 것으로 보고되었다(Elkins 등, 1984a; b). 이것은 아마도 SCMC가 조직의 표면을 코팅하여 조직의 병치로 인한 유착을 감소시키는 것으로 추측된다. 이것은 SCMC의 농도와 투여량에 따라 결과가 달라지는 것과는 일치한다. SCMC는 복막의 대식 세포나 호중구가  $\beta$ -galactosidase를 분비하여 자유 산소기를 생성하는 것을 방해하지 않는다고 보고되었다(Elkins 등, 1991).

결론적으로 SCMC 2%는 한국 재래 흑염소의 수술 후 유착 방지에 효과가 있으며, 반복되는 시술에도 재유착을 방지하는

것으로 사료되며, 향후, 본 제제의 성능을 향상시키기 위해서는 시술시 젤 형태의 SCMC를 이용한 실험이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## 적 요

Sodium carboxymethylcellulose(SCMC)와 Hyaluronic acid (HA)가 수정란 이식 및 채란을 위한 복강 수술 후 생식기의 유착 방지 효과 여부를 확인하기 위하여 본 실험을 수행하였다. 실험 동물로 성숙한 암컷 한국 흑염소 20두를 대조군, saline 투여군, SCMC 1%, SCMC 2% 및 HA 0.4% 투여군에 각각 4마리씩 배치하였다. 수정란 채취를 위한 통상적인 방법의 수술을 시행한 후 약물 주입용 카테터를 절개부를 통하여 복강에 정착시킨 후 앞쪽에 끼운 채로 복막과 피부를 봉합한 후 약물을 처치하였다. 각 군의 흑염소들에 각각 체중 10 kg 당 50 ml의 용액을 복강내로 투여하였으며, 대조군은 무처치하였다. 각 군은 3주 후에 상기와 동일한 방법으로 개복 수술하여 좌·우측의 자궁 및 난관체에서부터 난소까지의 2 부분으로 구분하여 각 부분의 유착 정도를 유착 범위, 피막의 상태 및 유착부의 분리 여부에 대해 각각의 등급을 정하여 판정하였고, 실험 동물의 반복 이용 가능성에 대해 알아보고자 똑같은 처치 방법으로 수술과 등급 판정을 반복하였다. 1차 실험에서는 자궁과 난소쪽 모두에서 SCMC 2% 군의 점수(mean±SD)가 각각 0.8±1.4 및 1.5±2.8로서 다른 군에 비해 유의적으로 낮았으며( $P<0.05$ ), 반복된 2차 실험에서도 SCMC 2% 군의 자궁과 난소에서의 점수가 각각 4.1±1.6 및 1.9±2.1로서 다른 군에 비해 유의적으로 낮았다( $P<0.05$ ). 3차 실험에서 자궁의 판정 점수는 SCMC 1%가 6.0±2.0, 난소 점수는 SCMC 2%가 4.0±1.1로 다른 군에 비해 낮았고, 4차 실험에서는 자궁과 난소 모두에서 SCMC 2%가 각각 7.0±2.1 및 3.2±1.9로 다른 군에 비해 낮았으나 유의성은 없었다. 반복되는 실험 결과에 따른 비교시 모든 군에서 실험횟수가 반복될수록 유착점수가 높게 나타났다.

결론적으로 한국흑염소에서 수정란의 채취 및 이식을 위한 개복 수술 후 SCMC 2% 용액을 복강 내로 주입하는 것이 다른 처치에 비해 생식기의 유착 방지에 효과가 있으며, 반복 수술에 따른 생식기 유착 정도를 완화시켜줄 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- Buckenmaier CC, Summers MA and Hetz SP. 2000. Effect of the antiadhesive treatments, carboxymethylcellulose combined with recombinant tissue plasminogen activator and Seprafilm, on bowel anastomosis in the rat. *Am. Surg.*, 66: 1041-1045.
- Burns JW, Skinner K, Colt MJ, Burgess L, Rose R and Diamond MP. 1996. A hyaluronate based gel for the prevention of postsurgical adhesions: evaluation in two animal species. *Fertil. Steril.*, 66:814-821.
- Corfman RS and Badran O. 1994. Effect of pelvic adhesions on pelvic pain and fertility. In: Leach RE, guest ed. *Infertility and reproductive clinics of North America: adhesions*. Philadelphia: WB Saunders, pp. 400-421.
- Diamond MP, DeCherney AH, Linsky CB, Cunningham T and Constantine B. 1988. Assessment of carboxymethylcellulose and 32% dextran 70 for prevention of adhesions in a rabbit uterine horn model. *Int. J. Fertil.*, 33:278-282.
- Diamond MP. 1996. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil. Steril.*, 66:904-910.
- diZerega GS. 1994. Contemporary adhesion prevention. *Fertil. Steril.*, 61:219-235.
- Elkins TE, Bury RJ and Ritter JL. 1984a. Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat. Part I. *Fertil. Steril.*, 41:926-928.
- Elkins TE, Ling FW and Ahokas RA. 1984b. Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat. Part II. *Fertil. Steril.*, 41:929-932.
- Elkins TE, Warren J and Portz DM. 1991. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation II. The interaction of oxygen free radicals and adhesion-preventing substances. *Int. J. Infert.*, 36:231-237.
- Grainger DA, Meyer WR, DeCherney AH and Diamond MP. 1991. The use of hyaluronic acid polymers to reduce postoperative adhesions. *J. Gynecol. Surg.*, 7:97-101.
- Hay WP, Mueller PO, Harmon B and Amoroso L. 2001. One percent sodium carboxymethylcellulose prevents experimentally induced abdominal adhesions in horses. *Vet. Surg.*, 30:223-227.
- Hill-West J, Chowhury S and Sawhney A. 1994. Prevention of postoperative adhesions in the rat by *in situ* photopolymerization of bioresorbable hydrogel barriers. *Obstet. Gynecol.*, 83:59-64.
- INTERCEED(TC7) Adhesion Barrier Study Group. 1989. Prevention of postsurgical adhesions by INTERCEED(TC7), an absorbable adhesion barrier: a prospective randomized multicenter clinical study. *Fertil. Steril.*, 51:933-938.
- Leach RE and Henry RL. 1990. Reduction of postoperative adhesions in the rat uterine horn model with poloxamer

407. Am. J. Obstet. Gynecol., 162:1317-1319.
- Leach RE, Burns JW, Dawe EJ, SmithBarbour MD and Diamond MP. 1998. Reduction of postsurgical adhesion formation in the rabbit uterine horn model with use of hyaluronate/carboxymethylcellulose gel. Fertil. Steril., 69:415-418.
- Mueller PO, Hay WP, Harmon B and Amoroso L. 2000. Evaluation of a bioresorbable hyaluronate-carboxymethylcellulose membrane for prevention of experimentally induced abdominal adhesions in horses. Vet. Surg., 29:48-53.
- Mueller PO, Hunt RJ, Allen D, Parks AH and Hay WP. 1995. Intraperitoneal use of sodium carboxymethylcellulose in horses undergoing exploratory celiotomy. Vet. Surg., 24:112-117.
- Rafferty AT. 1979. Regeneration of peritoneum: a fibrinolytic study. J. Anat., 129:659-664.
- Rice VM, Shanti A, Moghissi KS and Leach RE. 1993. A comparative evaluation of Poloxamer 407 and oxidized regenerated cellulose (Interceed [TC7]) to reduce postoperative adhesion formation in the rat uterine horn model. Fertil. Steril., 59:901-906.
- Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C and Cantor B. 1991. Poloxamer 407 as an intraperitoneal barrier material for the prevention of postsurgical adhesion formation and reformation in rodent models for reproductive surgery. Obstet. Gynecol., 77:48-52.
- Thomas SC, Jones LC and Hungerford DS. 1982. Hyaluronic acid and its effects on postoperative adhesions in the rabbit flexor tendon. Clin. Orthop. Relat. Res., 206:281-289.
- Thornton M and diZerega GS. 1996. Using barriers to prevent adhesions. Contemp. Ob. Gyn., 41:107-124.
- Toole B, Jackson G and Gross J. 1972. Hyaluronate in morphogenesis: inhibition of chondrogenesis *in vitro*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 69:1384-1389.
- Toole BP. 1982. Developmental role of hyaluronate. Connect. Tissue Res., 10:93-101.
- Urman B, Gomel V and Jetha N. 1991. Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. Fertil. Steril., 56:563-567.
- Weiss C, Balazs EA, St. Onge R and Denlinger JL. 1981. Clinical studies of the intra-articular injection of Healon (sodium hyaluronate) in the treatment of osteoarthritis of human knees. Semin. Arthritis Rheum., 11:143-147.
- Weiss C, Levy HJ, Delinger J, Suros JM and Weiss HE. 1986. The role of Na-hylan in reducing postsurgical tendon adhesions. Bull. Hosp. Jt. Dis. Orthop. Inst., 45:9-15.
- Weiss C, Suros JM, Michalow A, Denlinger J, Moore M and Tejero W. 1987. The role of Na-hylan in reducing postsurgical tendon adhesions: Part 2. Bull. Hosp. Jt. Dis. Orthop. Inst., 47:31-39.

---

(접수일: 2007. 3. 12 / 채택일: 2007. 3. 21)