



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

가토에서 흉막유착술에 사용되는
화학적 경화제의 비교분석

부제 : Taurolidin의 유용성에 대한 분석

아주대학교 대학원

의학과

윤유상

가토에서 흥막유착술에 사용되는
화학적 경화제의 비교분석

부제 : Taurolidin의 유용성에 대한 분석

지도교수 홍 유 선

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2008년 8월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

윤 유 상

윤유상의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 홍 유 선 인

심 사 위 원 임 상 현 인

심 사 위 원 최 소 연 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2008년 6월 23일

가토에서 흉막 유착술에 사용되는 화학적 경화제의 비교분석

부제 : Taurolidin의 유용성에 대한 분석

배경 및 목적 : 흉막유착술은 재발성 기흉, 지속적인 공기유출, 악성 흉수 환자에서 흔히 시행되는 치료방법으로, 그 효과를 인정받고 있는 흉막유착술의 화학적 경화제로는 Talc, Tetracycline, Doxycycline, Bleomycin 등 여러 제제가 있으나 사용에 제한점이 있다. 따라서 본 병원 외에 국내 많은 병원에서는 대안으로 Taurolidin (Taulorine[®])을 흉강내 화학적 경화제로 사용하는데 이는 경제적이고, 다루기 편리하며 독성이 없으나 효과 면에서 임상적인 검증된 바가 없다. 본 연구에서는 Tauloridin의 임상적 유용성을 가토에서 비교 실험을 통하여 검증해 보고자 한다.

대상 및 방법 : 42마리의 New Zealand 수컷 흰 토끼(몸무게: 2.6 ± 0.3 Kg)를 무작위로 대조군(n=2)과 Taurolidin, Talc, Tetracycline, Bleomycin으로 각각 흉막유착술을 시행한 실험군(n=10)으로 나누었다. 흉막유착술 28일 후 실험동물을 부검하여 육안적으로 유착 정도를 0에서 4까지 등급화 하였고, 현미경적으로는 장측 및 벽측 흉막의 염증반응과 세포충실도에 따라 0에서 3까지 등급화 하였다. 통계학적인 비교를 위하여 Kruskal-Wallis test를 시행하였다.

결과 : 각 군의 육안적 등급(Gross necropsy score)은 Talc군 2.64 ± 0.51 , Tetracycline군 1.86 ± 0.75 , Taurolidin군 1.78 ± 0.56 , Bleomycin군 1.21 ± 0.23 순이었다. 현미경적 등급(Microscopic score)은 장측 흉막에서 Talc군 2.05 ± 0.97 , Tetracycline군 1.85 ± 0.89 , Taurolidin군 1.80 ± 0.63 , Bleomycin군 1.07 ± 0.36 순이었고, 벽측 흉막에서는 Talc군 1.98 ± 0.91 , Taurolidin군 1.67 ± 0.60 , Tetracycline군 1.50 ± 1.04 , Bleomycin군 1.26 ± 0.46 순이었다. 육안적 등급과 장측 흉막의 현미경적 유착등급에서만 Talc군이 Bleomycin군보다 통계적 유의성이 있는 화학적 경화제로 나왔다.

결론 : 가토를 이용한 화학적 경화제의 비교 실험에서 Talc군, Tetracycline군, Taurolidin군, Bleomycin군 순으로 경화효과가 나타났으며, 육안적 등급과 장측 흉막의 유착등급에서만 Talc군이 Bleomycin군보다 통계적 유의성이 있었다. Taurolidine군은 육안적 및 현미경적 병리 소견에서 나머지 군과 유의한 차이를 보이지 않아서 효과적인 화학적 경화제로 사용이 할 수 있을 것이며, Talc군이 가장 우수한 경화효과를 보였다. 추 후 Taurolidin의 효과에 대한 임상적인 비교실험이 더 필요할 것으로 생각된다.

핵심어: 화학적 흉막유착술, 화학적 경화제, Taurolidin (Taulorine[®]), Talc, Tetracycline, Bleomycin

차 례

국문요약	i
차례	iii
그림 차례	iv
표 차례	v
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	2
A. 대상 및 방법	2
B. 육안적 및 현미경적 관찰	3
C. 통계 처리	5
III. 결과	7
IV. 고찰	10
V. 결론	15
참고문헌	16
ABSTRACT	18

그림 차례

Fig. 1. Ficture of thickened visceral pleura. (Masson's trichrome staining, X 200)	4
Fig. 2. Grade 1 photographs show visceral and parietal pleura was thickened mildly (Masson's trichrome staining, X200)	5
Fig. 3. Grade 3 photographs show visceral and parietal pleura was thickened severely (Masson's trichrome staining, X100)	5
Fig 4. Normal visceral and parietal pleura in control. (Masson's trichrome staining, X100)	7
Fig 5. A structural formula of Taurolidin	12

표 차례

Table 1. Gross pleural adhesion score (Scale : 0 - 4)	3
Table 2. Microscopic pleural adhesion score in the visceral and parietal pleura (Scale : 0 -3)	3
Table 3. Gross necroscopic Scores and <i>p</i> values of sclerosing agents scoring compared to Talc and Taurolidin in gross scoring	8
Table 4. Microscopic adhesion scoring of visceral and parietal pleura	8
Table. 5. <i>p</i> values of sclerosing agents compared to Talc in microscopic scoring	9
Table. 6. <i>p</i> values of sclerosing agents compared to Taurolidin in microscopic scoring	9

I. 서 론

화학적 흉막유착술은 재발성 기흉, 지속적인 공기유출, 악성 흉수 환자에게 흔히 시행되는 치료방법이다(Micheal와 Junichi, 1993). 현재 그 효과를 인정받고 있는 흉막유착술용 화학적 경화제로는 Talc, Tetracycline, Doxycycline, Bleomycin 등 여러 제제가 있으나 임상적으로 사용에 제한점이 있다(손동섭과 김양수, 1998; Tan 등, 2006). Talc의 경우 가장 효과적인 화학적 경화제이나 암 유발 물질을 함유하고 있어 정제된 제제를 사용하여야 하는데 국내 생산이 없어 고가의 수입제품을 사용하여야 하는 실정이다(Kennedy 등, 1995). 항생제로 쓰이는 Tetracycline과 Doxycycline은 효과에 있어 Talc에는 못 미치지만 가격, 효능, 안전성 등의 면에서 매우 합리적인 제제로 알려져 있다(Bresticker 등, 1993; Mitchem 등, 1999; Whitlow 등, 1996; Light 등, 1994). 그러나 국내에서 이들 제제는 수익성이 떨어진다는 이유로 수입 또는 생산이 오래 전에 중단되었다. 항암제인 Bleomycin은 암 환자의 악성 흉수에만 보험이 인정되는 고가의 제제이다(Ruckdeschel 등, 1991). 최근에는 자가 혈액을 화학적 경화제로 사용하는 시도가 있는데 그 효과가 다소 떨어지는 것으로 보고된 바 있다(Mitchem 등, 1999).

최근 증가하는 폐암환자와 폐기종환자 중 악성 흉수 및 기흉으로 인한 흉막유착술의 적응이 증가하는 추세임에도 불구하고 적절한 경화제가 없는 실정하기에 아주대의료원 등 많은 병원에서 복강 세척용으로 사용되어지기도 하는 항생제인 Taurolidin(Taulorine[®])을 흉강내 화학적 경화제로 사용하는데 이는 경제적이고, 다루기 편리하며, 독성이 없으나 국내 뿐 아니라 세계적으로도 효과 면에서 임상적으로 검증된 바 없다.

본 연구에서는 뉴질랜드(New Zealand) 수컷 흰 토끼를 Talc, Tetracycline, Bleomycin, Taurolidin군으로 나누어 흉막유착술을 시행 후 육안적 및 현미경적 병리 소견으로 화학적 경화제의 흉막 유착 정도를 비교해 Taurolidin의 임상적 유용성을 알아보려고 한다.

II. 연구대상 및 방법

A. 대상 및 방법 :

실험은 42마리의 New Zealand 수컷 흰 토끼(몸무게 : $2.6 \pm 0.3\text{kg}$)를 무작위로 흉관 삽관만 하였던 대조군(N=2)과 Taurolidin, Talc, Tetracycline, Bleomycin 군으로 각각 10마리씩을 실험군(N=10)으로 나누었다. 각 군은 Taurolidin(Taulorine[®]) 1.5cc/kg, Bleomycin 1mg/kg, Talc 300mg/kg, Tetracycline 20mg/kg 으로 흉막유착술을 시행하였다.

토끼를 Ketorolac 35mg/Kg (Ketamine[®]) 과 Midazolam 5mg/kg (Dormicom[®])을 근주하여 마취 유도 후 산소를 공급하고 기도를 유지하였다. 우측 흉부의 수술 부위를 면도한 후 2% Betadine 용액으로 소독하고 소독된 무균포로 도포하였다.

2% Lidocaine 0.1cc/kg을 사용하여 국소 마취한 후에 10 Fr. 크기의 Silastic Trocar 흉관(Mallinckordt Medical Inc., Athlone, Ireland)을 5 번째 늑간의 전액와선을 통해 삽입한 후 Under water sealed chest drainage bottle(Hyupsung Medical co., Kyunggi-do, Korea)에 연결시켰다. 각 군별로 각각의 화학적 경화제를 사용하여 무균적으로 흉막유착술 시행 후 자세 변화를 시행하였다. 흉막유착술 1시간 후 음압을 이용하여 폐를 재팽창시켰다. 공기 누출이 없는 것을 확인 한 후 흉관을 제거하였다. 울음소리를 내거나, 호흡수가 빠르거나 불안해하는 경우 통증으로 판단하여 Tramadol (Tridol[®]) 0.1 cc/Kg을 근주하였다.

흉막 유착술 시행 28일에 각 군의 토끼를 Potassium (5 mEq/Kg) 정주하여 희생시킨 후 정중췌골선을 따라 갈비뼈를 완전히 절제하여 흉곽 전체를 관찰하였다. 육안적 흉막 유착정도를 0에서 4가지 등급화하여 검사하였고, 벽측 및 장측 흉막을 생검하여 현미경적 흉막 유착정도를 0에서 3까지 등급화하여 검사하였다. 육안적 및 현미경적 흉막 유착정도는 모두 맹검적인 조사자에 의해 평가되었다.

B. 육안적 및 병리학적 관찰 :

부검 시 흉막 유착의 육안적 소견은 정도는 폐 표면적 중 유착 부분의 정도를 측정해서 Bresticker 등이 기술한 표 1과 같이 5단계로 등급화를 하였다 (Bresticker 등, 1993).

Table 1. Gross pleural adhesion score (Scale : 0 - 4)

-
- 0** : Complete absence of adhesion
 - 1** : Periincisional adhesions only
 - 2** : Adhesion of one lobe to chest wall or mediastinum
 - 3** : Adhesion of more than one lobe to chest wall or mediastinum
 - 4** : Adhesion of more than one lobe to chest wall and mediastinum
-

상엽과 하엽에서 전체 두께의 장측 및 벽측 흉막을 생검하여 H & E (Hematoxylin and eosin) 염색과 Masson's Trichrome 염색을 하고 병리의사가 염증 정도와 세포도, 신생혈관 형성도 등을 고려하여 Mitchem 등이 기술한 표 2와 같이 4단계로 등급화를 하였다(Mitchem 등, 1999).

Table 2. Microscopic pleural adhesion score in the visceral and parietal pleura (Scale : 0 -3)

-
- 0** : Absence of cellularity and neovascularization
 - 1** : Mild cellularity and neovascularization
 - 2** : Moderate cellularity and neovascularization
 - 3** : Severe cellularity and neovascularization
-

(Fig. 1)은 장측 흉부의 비후를 Masson's trichrome 염색 후 200 배율에서 촬영한 사진으로 많은 신생혈관과 섬유아세포를 관찰할 수 있으며, 섬유아세포에서 형

성된 다량의 콜라겐 섬유가 파란색으로 염색되는 것을 관찰할 수 있다(Fig. 1).

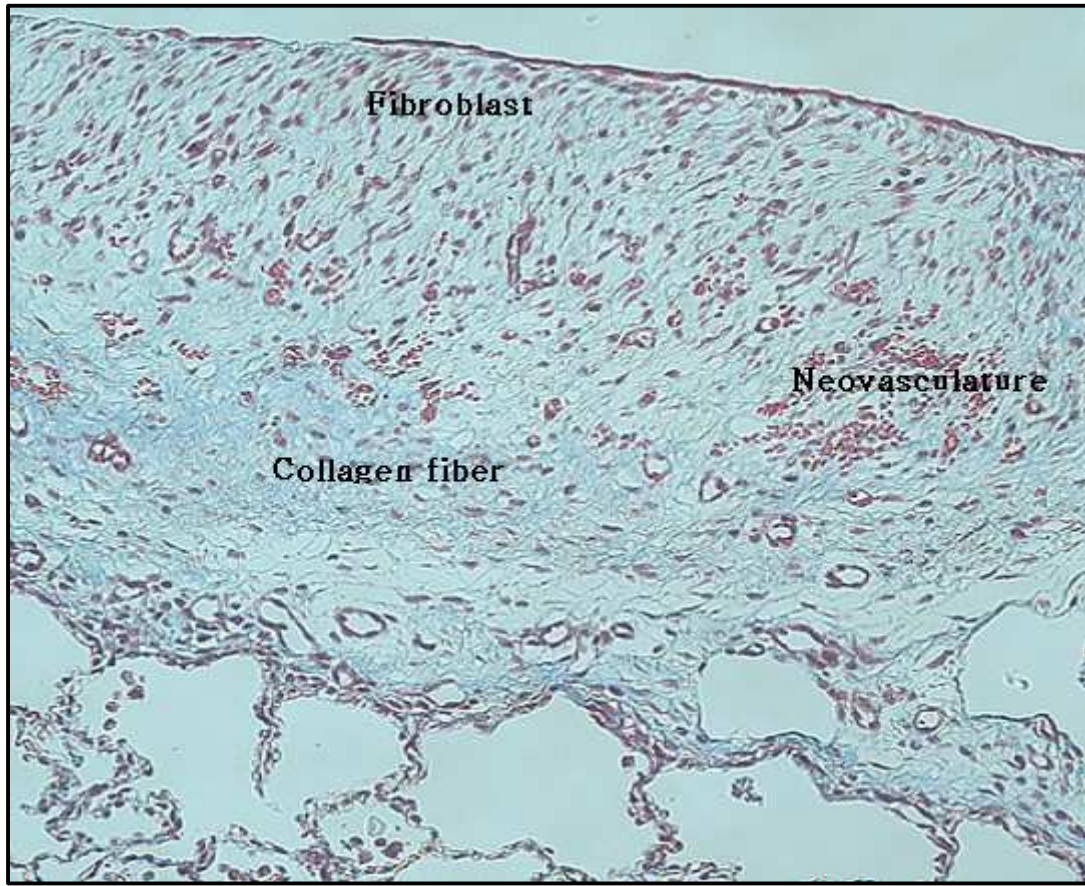


Fig. 1. Photograph of the thickened visceral pleura.(Masson's trichrome staining, X 200) This photograph shows visceral pleural thickening. Pneumocytes were seen in the bottom of picture. Many fibroblasts and vessels were seen. Collagen fibers have been dyed blue color.

(Fig. 2)는 경한 장측 및 벽측 흉막의 유착을, (Fig. 3)은 심한 장측 및 벽측 흉막의 유착을 보여주는 사진이다. 염증 정도와 세포도, 신생혈관 형성도, 흉막의 두께 등의 차이를 볼 수 있고 이러 변화 정도들을 고려하여 유착 점수가 평가하였다 (Fig. 2, Fig. 3).

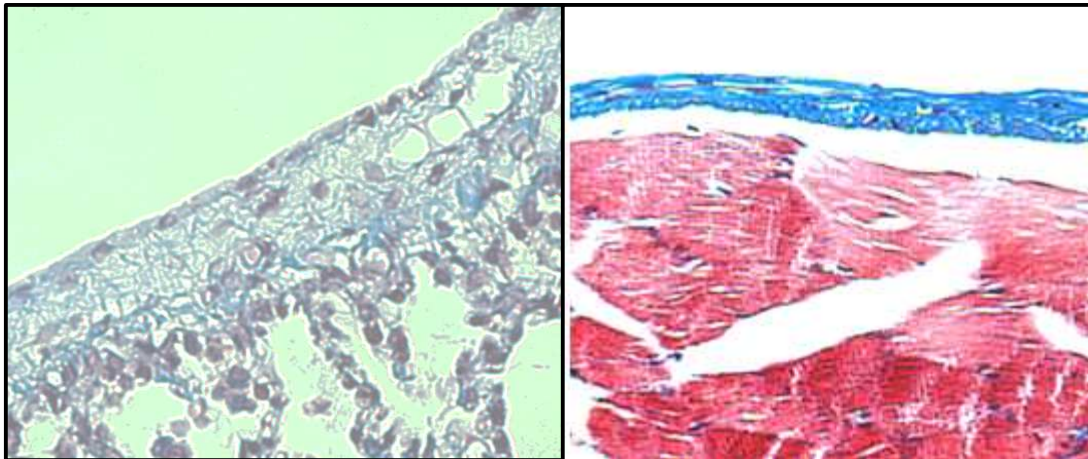


Fig. 2. Grade 1 photographs show visceral and parietal pleura was thickened mildly. (Masson's trichrome staining. X200)

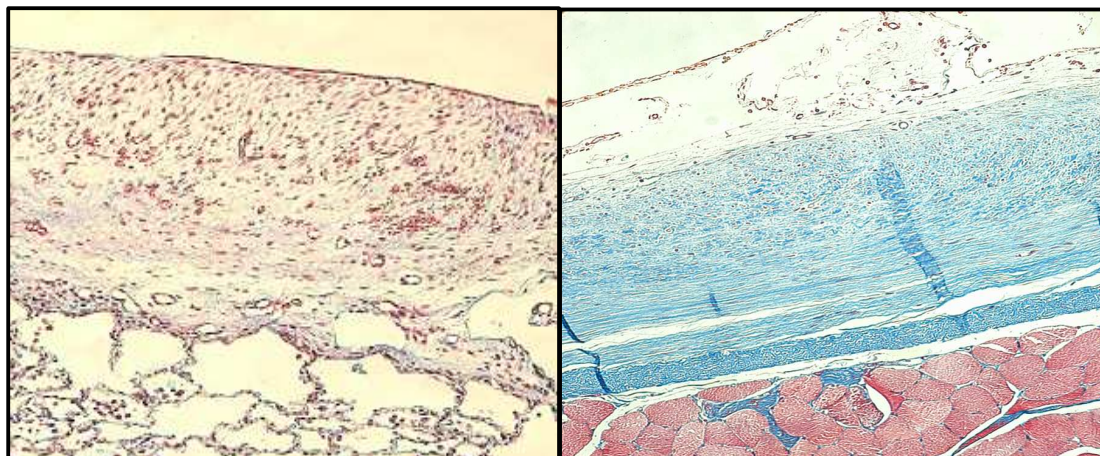


Fig. 3. Grade 3 photographs show visceral and parietal pleura was thickened severely. (Masson's trichrome staining. X100)

C. 통계처리 :

본 연구에서는 선행적, 임의적 이중 맹검법을 사용하여 토끼들을 Taurolidin, Talc, Tetracycline, Bleomycin군으로 나누어 흉막 유착술 후 유착 정도를 육안

적 및 현미경적으로 단계화하였다. 육안적 및 현미경적 흉막 유착의 수치를 각 군별로 평균과 표준 편차로 표현하였고, 분산 분석법 중 Kruskal-Wallis 방법으로 통계적 검증을 하였다. p 값이 0.05보다 작은 경우 통계적 의미를 부여하였다.

III. 결 과

육안적 흉막 유착은 흉관만 넣었다 제거한 대조군의 부검에서는 전혀 관찰되지 않았다(Fig. 4). 각각의 실험군에서의 흉막 유착의 수치는 Talc군 2.64 ± 0.51 , Tetracycline군 1.86 ± 0.75 , Taurolidin군 1.78 ± 0.56 , Bleomycin군 1.21 ± 0.23 이었다(Table 3).

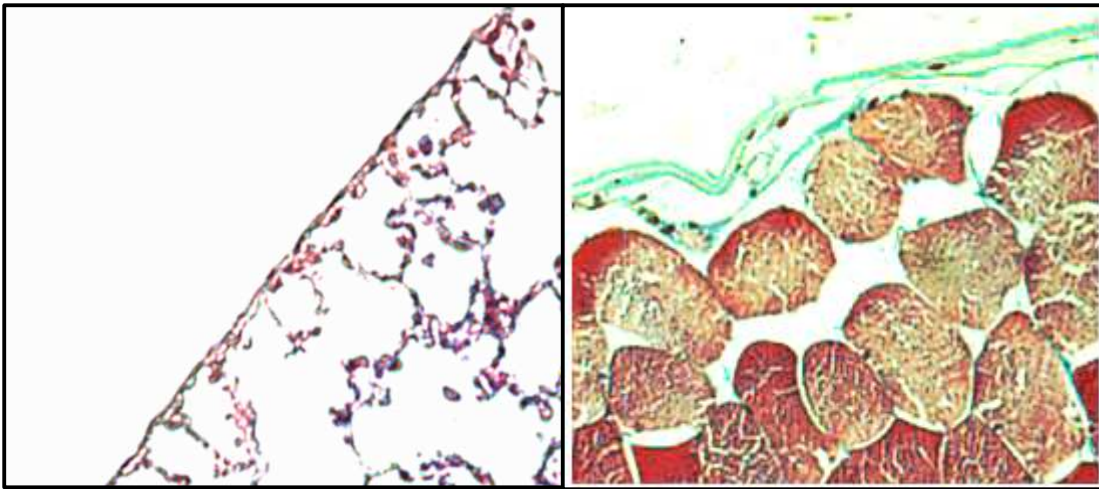


Fig. 4. Normal visceral and parietal pleura in control. (Masson's trichrome staining. X 100)

Talc가 가장 효과적인 화학적 경화제였으며, Talc군과 다른 화학적 경화제 군들을 비교할 때 Bleomycin 군에서만 유의한 차이($p = 0.23$)를 보였고, 나머지 Tetracycline군과 Taurolidin군에서는 통계적으로 차이가 없었다(Table 3). Taurolidin군은 다른 군과의 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3).

Table 3. Gross necroscopic scores and *p* values of sclerosing agents compared to Talc in gross scoring.

	Control	Talc	Tetracycline	Taurolidin	Bleomycin
Average Score	0	2.64±0.51	1.86±0.75	1.78±0.56	1.21±0.23
<i>p</i> values to Talc			0.314	0.125	0.039
<i>p</i> values to Taurolidin		0.125	0.732		0.090

현미경적 흉막 유착의 수치는 맹검적으로 해부 병리 의사에 의해 염증 정도와 세포 밀집도, 신생혈관 형성도, 콜라겐 형성도 등을 고려하여 장측과 벽측 흉막으로 나누어서 관찰하였다. 장측 흉막의 현미경적 흉막 유착정도는 Talc군 2.05 ± 0.97, Tetracycline군 1.85 ± 0.89, Taurolidin군 1.79 ± 0.63, Bleomycin군 1.07 ± 0.36 의 순서로 심하였으며, 벽측 흉막의 현미경적 흉막 유착적도는 Talc군 1.98 ± 0.91, Tetracycline군 1.50 ± 1.04, Taurolidin군 1.67 ± 0.60, Bleomycin군 1.26 ± 0.46 의 순서였다(Table 4).

Table 4. Microscopic adhesion scoring of visceral and parietal pleura.

	Talc	Tetracycline	Taurolidin	Bleomycin
Visceral pleura	2.05±0.97	1.85±0.89	1.79±0.63	1.07±0.36
Parietal pleura	1.98±0.91	1.50±1.04	1.67±0.60	1.26±0.46

장측 흉막에서의 현미경적 흉막 유착정도는 Talc군과 비교하여 bleomycin군에 서만 유의한 차이(*p* = 0.025)를 보였고, 나머지 군과의 통계적 차이는 없었다. 벽 측 흉막에서의 현미경적 흉막 유착정도는 유의한 차이를 보이는 군은 없었다(Table

5).

Table 5. p values of sclerosing agents compared to Talc in microscopic scoring

Sclerosing agent	Visceral pleura (p value)	Parietal pleura (p value)
Tetracycline	0.650	0.305
Taurolidin	0.490	0.593
Bleomycin	0.025	0.061

Taurolidin군의 현미경적 흉막 유착정도를 다른 군과 비교하면 벽측 흉막 및 장측 흉막 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 6).

Table 6. p values of sclerosing agents compared to Taurolidin in microscopic scoring

Sclerosing agent	Visceral pleura (p value)	Parietal pleura (p value)
Talc	0.490	0.593
Tetracycline	0.700	0.660
Bleomycin	0.074	0.363

IV. 고 찰

화학적 흉막유착술은 재발성 기흉, 지속적인 공기유출, 재발성 악성 흉수 환자에게 흔히 시행되는 치료방법이다. 그 기전은 늑막강 내에 화학적 경화제를 주입하여 늑막의 비특이적인 염증반응, 섬유화, 혈관 생성 등을 유도해 결과적으로 콜라겐을 축적시키고 장측 늑막과 벽측 늑막을 유착시킴으로서 기흉 및 흉수가 발생할 수 있는 공간을 없애는 것이다(Mitchem 등, 1999).

화학적 흉막 유착술의 적응증이 되는 자연성 기흉은 흉부외과 의사가 흔히 경험하게 되는 질병 중에 하나이다. 특히 젊고, 마른 건강한 남성에게 갑자기 발생하는 경향이 있으며 원인은 폐첨부의 흉막하 소기포(subpleural bleb)의 파열 때문이다. 동측으로의 재발이 흔하며, 첫 발생시에 약 20%의 재발율이 나타나며, 3번이상의 재발성 기흉에서는 약 80%이상까지 재발율이 상승한다(Gets와 Beasley, 1983). 치료는 흉관을 삽관하여서 폐를 재팽창시키고 파열된 소기포가 흉막의 유착으로 막히게 하는 것이다. 재발한 자연성 기흉의 경우 개흉술을 실시하여 소기포의 절제 및 기계적인 흉막 유착술을 실시하는 것이 가장 효과적인 치료법으로 알려져 있다(Bresticker 등, 1993). 그 외의 비침습적인 치료법으로 다양한 화학적 경화제를 흉막강에 넣는 화학적 흉막 유착술이 있는데 Tetracycline을 이용한 흉막유착술 후 재발율은 13-25%이며, Talc 분말을 이용한 흉막유착술 후 재발율은 3-8%이고, Nd:Yag laser를 이용한 흉막유착술의 경우 재발율이 7%로 보고된 바 있다(Bresticker 등, 1993; Amlind 등, 1989). 특히 자연성 기흉에서 Talc 흉막유착술 후 재발 방지 성공률의 장기 성적은 95%로 최근 보고된 바 있다(Gyorik 등, 2007).

현재 그 효과를 인정받고 있는 흉막유착술용 화학적 경화제로는 Talc, Tetracycline, Minocycline, Doxycycline, Silver nitrate, Iodopovidone 등의 비항암제와 Flurouracil, Interferon-beta, Bleomycin, Mitomycin C, Cisplatin, Cytarabine, Doxorubicin, Etoposide 등의 항암제 등이 있다(손동섭과 김양수, 1998; Tan 등, 2006). 이와 같이 다양한 화학적 경화제제가 있으며, 몇몇 제제는

임상적으로 사용에 제한점이 있는 것으로 알려지고 있다(손동섭과 김양수, 1998). Talc의 경우 가장 효과적인 화학적 경화제이나 암 유발 물질을 함유하고 있어 정제된 제재를 사용하여야 하는데 국내 생산이 없어 고가의 수입제품을 사용하여야 하는 실정이다(Kennedy 등, 1995). 또한 정제가 덜된 Talc는 폐포 모세혈관의 손상과 비례하여 ACE(Angiotensin-converting enzyme) 수치가 올라가며, 급성 호흡부전 증후군 (ARDS: Adult respiratory distress syndrome)과 연관된다는 보고가 있다(de Campos 등, 2001). 항생제로 쓰이는 Tetracycline과 Doxycycline은 효과에 있어 Talc에는 못 미치지만 가격, 효능, 안정성 등의 면에서 매우 합리적인 제재로 알려져 있다(Bresticker 등, 1993; Mitchem 등, 1999; Whitlow 등, 1996; Light 등, 1994). 그러나 국내에서 이들 제재는 수익성이 떨어진다는 이유로 수입 또는 생산이 오래 전에 중단되었다. 항암제인 Bleomycin 등은 암 환자의 악성 흉수 시에만 보험이 인정되는 고가의 제재여서 기흉 환자에게는 사용에 제한이 있고, 전신적인 부작용과 고가의 제재여서 사용에 한계가 있다(Ruckdeschel 등, 1991). 최근에는 자가 혈액을 화학적 경화제로 사용하는 시도가 있는데 독성이 없다는 장점이 있으나 그 효과가 다소 떨어지는 것으로 보고된 바 있다(Mitchem 등, 1999).

이와 같이 재발성 기흉이나 폐절제술 후 지속적인 공기 누출의 경우에 다양한 화학적 경화제를 이용하여 흉막유착술을 시행할 수 있으나 몇몇 병원에서는 위에서 언급한 제한점 때문에 Taurolidin을 화학적 경화제로 사용하고 있는 중이다.

본 연구에서 효과를 알아보려고 사용한 화학적 경화제인 Taurolidin (Bis-1,1-dioxoperhydro-1,2,3-thiadiazinyl-4-methane)은 aminosulphonic acid와 taurine의 유도체인 2개의 taurinamide molecule로 구성된 광범위 살균제이며 항균 작용과 항내독소 효과가 있다(Fig. 5)(이재백과 황용, 1989). hydroxy methyl group을 방출함으로써 세균을 죽이고 독소를 중화시키며, 내성이 있는 원내 감염균을 포함한 Gram 음성균과 Gram 양성균 및 병원성 진균 감염을 막을 수 있는 감염증의 예방 및 치료에 사용되는 항균제이다.(서경석 등, 1992) 대장 및 직장수술의 전처치 및 복외음 절제술에서의 복강 세척용으로 임상

적 효과에 대한 보고들이 있다.(이재백과 황용, 1989; 서경석 등, 1992) 복강 세척 용 및 흉막강 농흉 치료에 사용되어지는 항생제인 Taurolidin은 경제적이고, 다루기 편리하며, 독성이 없으나 국내 뿐 아니라 세계적으로도 흉강 내 화학적 경화제로의 효과 면에서 임상적으로 검증된 바 없다.

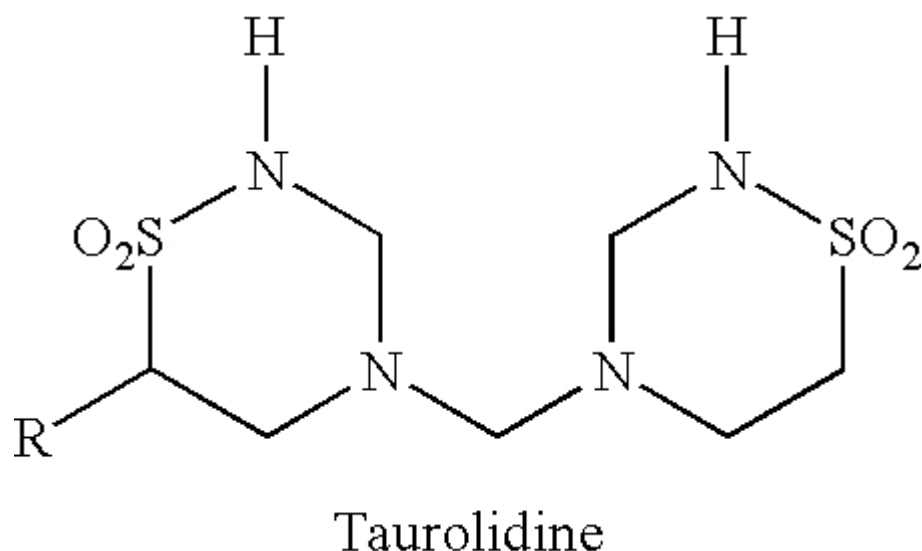


Fig. 5. A structural formula of Taurolidine

본 연구에서는 Taurolidin의 화학적 경화제로써의 효과를 이미 효과를 인정받은 흉막 유착술용 화학적 경화제인 Talc, Tetracycline, Bleomycin 등과 흉막 유착 효과를 비교하였다. 육안적 및 현미경적 흉막 유착의 병리 소견을 등급화하여 각 화학적 경화제의 효과를 비교하여 Taurolidin의 흉막 유착 효과의 유용성을 알아보고자 하였다.

육안적 흉막 유착의 정도는 Talc, Tetracycline, Taurolidin, Bleomycin 순서로 심한 유착을 보여서(Table 3), 그 중 Talc가 가장 효과적인 화학적 경화제였다. 유착정도를 Talc군과 비교할 때 Bleomycin 군에서만 유의한 차이($p = 0.23$)를 보였고, 나머지 Tetracycline 및 Taurolidin군은 통계적 차이가 없었다(Table 3). Taurolidin군의 육안적 흉막 유착 정도는 나머지 군과 비교하면 통계적 유의한 차

이가 없었다(Table 3). 따라서 육안적 흉막 유착 정도로 보면 Taurolidin도 Talc 및 Tetracycline과 비슷한 정도의 유착정도를 가짐을 알 수 있었다.

장측 흉막의 현미경적 흉막 유착 정도는 Talc, Tetracycline, Taurolidin, Bleomycin의 순서였으며, 벽측 흉막의 현미경적 흉막 유착 정도도 Talc, Taurolidin, Tetracycline, Bleomycin의 순서였다(Table 4). 장측 흉막에서의 흉막 유착 정도는 Talc군과 비교하여 Bleomycin 군에서만 유의한 차이($p = 0.025$)를 보였고, 나머지 군과의 통계적 차이는 없었다. 벽측 흉막에서의 흉막 유착 정도는 Talc군과 비교하여 유의한 차이를 보이는 군은 없었다(Table 5). Taurolidin군의 현미경적 흉막 유착 정도는 장측 및 벽측 흉막 모두에서 다른 군과 비교하였을 때 통계적 유의한 차이가 없었다(Table 6).

육안적 및 현미경적 흉막 유착의 병리 소견을 종합해 보면 Talc, Tetracycline, Taurolidin, Bleomycin군의 순서로 우수한 흉막 유착 정도를 보였으며, 육안적 흉막 유착의 정도와 장측 흉막에서의 흉막 유착 정도에서 Talc군과 Bleomycin군에서만 유의한 통계적인 차이를 보였다.

그러므로 Taurolidin의 흉막 유착 효과는 Talc, Tetracycline, Bleomycin군과 육안적 및 현미경적 흉막 유착 정도의 비교에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으므로 효과적인 화학적 경화제로 사용할 수 있을 것이다.

본 실험 결과와 마찬가지로 Talc는 가장 흔히 사용되어지고, 또한 흉막 유착의 성공률이 제일 높은 화학적 경화제로 알려져 있다(Tan 등, 2006). Campos 등은 15년 동안 614명의 환자에서 흉강경을 이용한 Talc 분말 도포를 실시하였다. 그 중 393명의 악성 흉수 환자에서의 흉막 유착 성공률은 93.4%, 108명의 재발성 양성 흉수 환자에서의 흉막 유착 성공률은 97%, 49명의 기흉 환자에서의 흉막 유착 성공률은 100%였다(de Campos 등, 2001).

본 연구는 흉강 내 흉관을 삽관하면서 기흉을 만든 후에 흉막 유착술을 시행하여서 화학적 경화제의 효과를 비교 검토한 것으로 악성 흉수나 재발성 양성 흉수에서의 Taurolidin의 흉막 유착 효과에 대한 평가는 이루어지지 않았다.

또한 Taurolidin이 화학적 경화제로 사용될 때의 적절한 용량에 대한 실험이 이

루어져서 더 효과적인 용량을 알아보아야 할 것이다. 그 후에 임상적 적용을 통한 인체에서의 유용성에 대한 연구가 더 필요하리라 사료된다.

V. 결론

본 연구는 가토들을 Talc, Tetracycline, Doxycycline, Bleomycin군으로 나누어 각 화학적 경화제로 흉막 유착술을 시행 후 육안적 및 현미경적 병리 소견을 비교해 Taurolidin의 화학적 경화제로써의 임상적 유용성을 비교해 보았다. Taurolidin 군은 육안적 및 현미경적 병리 소견에서 나머지 군과 유의한 차이를 보이지 않아서 효과적인 화학적 경화제로 사용이 할 수 있을 것이다. 육안적 흉막 유착 등급과 장측 흉막의 흉막 유착등급에서만 Talc군이 Bleomycin군보다 통계적 유의성이 있었고, Talc가 가장 유용한 화학적 경화제로 나타났다. 본 연구의 결과로 Taurolidin도 화학적 경화제로 사용 가능하나, 효과적인 용량과 재발성 흉수에서의 효과에 대한 실험이 더 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 이재백, 황 용: 대장 및 직장수술의 전처치에 사용된 Taurolin의 임상적 효과. *전북의대 논문집* 13: 67-73, 1989
2. 서경석, 유창식, 조삼제, 박재갑: 복회음 적제술 시 Taorulin관주에 관한 전향적 임상 실험. *대한대장항문병학회지* 8: 29-33, 1992
3. 손동섭, 김양수: 악성늑막삼출증의 흉강경 탈크늑막유착술. *대한흉부외과학회지* 31: 266-270, 1998
4. Amlind M, Lange P, Viskum K: Spontaneous pneumothorax : Comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. *Thorax* 44: 627-630, 1989
5. Bresticker MA, Oba J, Locicero J III, Greene R: Optimal Pleurodesis: a comparison study. *Ann Thorac Surg* 55: 364-367, 1993
6. de Campos JR, Vargars FS, de Campos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB, Light RW: Thoracoscopy Talc poudrage: a 15-year experience. *Chest* 119: 801-6, 2001
7. Gets SB, Beasley WE. Spontaneous pneumothorax. *Am J Surg* 145: 823-827, 1983
8. Gyorik S, Erni S, Studler U, Hod다-Wuerz R, Tamm M, Chhaged PN: Long-term follow-up of thoracoscopic talc pleurodesis for primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 29: 757-760, 2007
9. Kennedy L, Harley RA, Sahn SA, Strange C: Talc slurry pleurodesis pleural fluid and histologic analysis. *Chest* 107: 1707-1712, 1995

10. Light RW, Wang NS, Sassoos CS, Gruer SE, Vargas FS: Comparison of the effectiveness of tetracycline and minocycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Chest* 106: 577–582, 1994
11. Mitchem RE, Herndon BL, Fiorella RM, Molteni A, Battie CN, Reisz GR: Pleurodesis by autologous blood, doxycycline, and talc in a rabbit model. *Ann Thorac Surg* 67: 917–921, 1999
12. Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, Einhorn LH, Mandelbaum I, Koeller J, Weiss GR, Losada M, Keller JH: Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. A randomized comparison of Bleomycin and tetracycline. *Chest* 100: 1528–1535, 1991
13. Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasur T: The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion : a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 29: 829–838, 2006
14. Vargas FS, Teixeira LR, Silvia LM, Carmo AO, Light RW: Comparison silver nitrate and tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Chest* 108: 1080–1083, 1995
15. Whitlow CB, Craig R, Brady K, Hetz SP: Thoracoscopic pleurodesis with minocycline vs talc in the porcine model. *Surg Endosc* 10: 1057–1059, 1996

**Comparison Study of Taourolidin, Talc, Tetracycline and
Bleomycin pleurodesis in the Rabbit Model**

Subtitle : Analysis of the Taurolidin's effectiveness

Yoo Sang Yoon

Department of medical sciences
The Graduate School, Ajou university

(Supervised by Associate Professor You Sun Hong)

Background and Purpose: Management of recurrent spontaneous pneumothorax or symptomatic pleural effusion often uses chemical pleurodesis. Numerous sclerosing agents such as Talc, Tetracycline, Doxycycline and Bleomycin have been used to induce pleurodesis. These agents have some limits of these use. Therefore some have used Taurolindin (Tauroline[®]) as chemical irritant which is inexpensive, nontoxic and easy to deal. However it has not been investigated the effectiveness of sclerosing agent. We classified the effects of each chemical irritant and inspect the effectiveness of Taurolidin in pleurodesis.

Material and Methods: Administrated Agents including Talc, Tetracycline, Taurolidin and Bleomycin were given thorough a 10 Fr. silastic trocar catheter to 40 Rabbits. 2 rabbits as control had been only inserted using a 10 Fr. silastic trocar catheter at 30 days after

pleurodesis pleural surfaces were graded by gross observation and histologic examination. These scores have been compared.

Results: Overall gross necropsy score was Talc 2.64 ± 0.51 , Tetracycline 1.86 ± 0.75 , Taurolidin 1.78 ± 0.56 and Bleomycin 1.21 ± 0.23 . Overall histologic score of visceral pleura was Talc 2.05 ± 0.97 , Tetracycline 1.85 ± 0.89 , Taurolidin 1.80 ± 0.63 and Bleomycin 1.07 ± 0.36 . Overall histologic score of parietal pleura was Talc 1.98 ± 0.91 , Taurolidin 1.67 ± 0.60 , Tetracycline 1.50 ± 1.04 and Bleomycin 1.26 ± 0.46 . Effect of Taurolidin pleurodesis was no different to other sclerosing agents. Only Bleomycin was less effect compared to Talc in gross score and histologic score of the parietal pleura ($p < 0.05$).

Conclusion : In our study, effective sclerosing agents were Talc, Tetracycline, Taurolidin and Bleomycin in order. Taurolidin seems effective sclerosing agent because of no statistic difference to other effective agents. Talc was the most effective agent but had no statistic significance. Taurolidin should be more investigated for its effects compared with other agents in clinical trials.

Key words: Chemical pleurodesis, Sclerosing agent, Talc, Tetracycline, Taurolidin, Bleomycin