

쥐에서 경구 독시사이클린, 동종 혈액, 탈크의 흉막 유착에 대한 비교

강신광* · 원태희* · 김시욱* · 나명훈* · 유재현* · 임승평* · 이 영* · 강대영**

Comparison of the Effectiveness of Oral Doxycycline, Homologous Blood and Talc as Pleural Sclerosing Agents in Rats

Shin Kwang Kang, M.D.*, Tae Hee Won, M.D.*, Si Wook Kim, M.D.*, Myung Hoon Na, M.D.*
Jae Hyun Yu, M.D.*, Seung Pyung Lim, M.D.*, Young Lee, M.D.*, Dae Young Kang, M.D.**

Background: Parenteral tetracycline is no longer available for pleural sclerosing agent for pleurodesis in Korea due to the discontinuation of the production. The purposes of this study were to determine whether oral doxycycline (ODC) could be used as an effective sclerosing agent for pleurodesis, and to compare the effectiveness of ODC to other agents, such as homologous blood and talc. **Material and Method:** Twenty male rats were divided into four groups (A to D). Following agents were given to each group intrapleurally; 10 ml/kg of 0.9% saline to group A, 10 mg/kg of ODC to group B, 2 ml/kg of homologous blood to group C, and 70 mg/kg of talc slurry to group D. All animals were sacrificed 28 days after instillation. The pleural spaces were assessed grossly and microscopically and were graded from 0 to 3, and the thicknesses of the pleura were measured. **Result:** The gross score of group A was 0.0, group B was 1.4 ± 0.9 , group C was 1.0 ± 0.7 , and group D was 2.2 ± 0.8 . Significant adhesions were examined in group B and D grossly ($p < 0.05$). The pleural thickness of group A was $0.7 \pm 0.2 / 10^2$ mm, group B was $1.2 \pm 0.4 / 10^2$ mm, group C was $1.4 \pm 0.4 / 10^2$ mm, and group D was $3.5 \pm 0.9 / 10^2$ mm. Group D showed pleural thickening significantly ($p < 0.05$). The microscopic score of group A was 1.0, group B was 1.7 ± 0.5 , group C was 1.5 ± 0.4 , and group D was 2.8 ± 0.4 . Group B and D showed significant inflammations and depositions of collagen ($p < 0.05$). **Conclusion:** ODC showed significant pleurodesis grossly and microscopically, and homologous blood did not show adhesion. Talc was a significant sclerosing agent for pleurodesis causing extensive inflammation and collagen deposition.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2003;36:721-727)

- Key words:** 1. Pleurodesis
2. Doxycycline
3. Blood
4. Talc

*충남대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

**충남대학교 의과대학 병리학교실

Department of Pathology, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

† 본 논문은 제 34차 대한흉부외과 추계학술대회에서 구연되었음.

논문접수일 : 2003년 5월 30일, 심사통과일 : 2003년 8월 12일

책임저자 : 이 영 (301-721) 대전광역시 중구 대사동 640번지, 충남대학교 의과대학 흉부외과학교실

(Tel) 042-220-7375, (Fax) 042-220-7373, E-mail: y_lee@cnu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

흉막 유착술은 임상에서 비교적 흔히 시행하는 수기이며, 기흉, 수술 후 지속적인 공기 누출, 악성 흉수, 반복적인 흉막 삼출 등에서 간단히 시행할 수 있다[1-3]. 지난 수십년 간 다양한 항생물질, 항암제, 탈크($Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$), 50% 포도당 용액, 자가 혈액 등을 흉막 유착을 위해 사용하였다[3-8]. 흉막 유착 물질의 이상적인 조건으로는 유착의 성공률이 높고, 전신적인 부작용 및 다른 약물과의 상호 작용이 적어야 하며, 쉽게 구할 수 있어야 하고, 경제적으로 부담이 적어야 한다[8,9]. 주사용 테트라사이클린은 널리 사용되었으나, 지금은 국내 생산이 중단되어 더 이상 구할 수 없어 대체 약물이 필요하게 되었다[8,9]. 이 연구의 목적은 쥐를 실험 동물로 하여 테트라사이클린 계열의 약물인 경구 독시사이클린의 흉막 유착 정도를 알아보고, 다른 흉막 유착 물질인 탈크와 동종 혈액과의 비교를 통하여 임상적 효용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

20마리 숫쥐(Strague Dawley rat, 600~650 g)를 무작위로 5마리씩 A군, B군, C군, D군으로 나누었다. A군은 대조군으로 0.9% 생리식염수 10 ml/kg를 한 쪽 흉강에 주입하였다. B군은 경구 독시사이클린군으로 경구용 독시사이클린(Doryx, 100 mg/CA, 보령제약) 100 mg을 0.9% 생리식염수 100 ml에 녹인 후 가압 증기 멸균하여 10 mg/kg를 한 쪽 흉강에 주입하였다. C군은 동종 혈액군으로 동종 숫쥐의 하대정맥에서 동종 혈액을 채혈하여 2 ml/kg를 흉강 내 주입하였다. D군은 산화에틸렌 가스 소독한 탈크 1.0 g을 0.9% 식염수 100 ml에 섞어 현탁액을 만들어 70 mg/kg를 흉강 내 주입하였다(Table 1). 마취는 ether로 하였고 몸체를 고정하고 포비돈 용액으로 천자 부위를 소독하고 22 게이지 주사바늘(D&B cath, 보인메디카)을 이용하여 각각의 약물을 주입하였다. 주입 후 수차례 자세를 변동시키고, 5분 간 수봉식 배액 후 주사 바늘을 제거하였다. 28일 후 모든 예를 ether로 안락사시켜 정중 흉골 절개한 후 양 쪽 흉강으로 접근하였다. 육안으로 유착을 관찰하고 사진을 찍고 유착이 가장 심한 부분의 벽측 흉막을 흉벽과 함께 1×1 cm 크기로 절편을 만들어 10% 중성 포르말린으로 고정하여 Hematoxylin & Eosin (H&E) 염색과 Masson's trichrome (MT) 염색을 하였다. 육안으로 관찰한 유착 정도(gross findings)는 유착 없음(0점), 국소적 유착(1점, 수개

Table 1. Pleural sclerosing agents and dosages

Group	Sclerosing agent	Dosage
Group A (N=5)	0.9% saline	10 ml/kg
Group B (N=5)	Oral doxycycline	10 mg/kg
Group C (N=5)	Homologous blood	2 ml/kg
Group D (N=5)	Talc	70 mg/kg

의 섬유 밴드), 전반적인 유착(2점, 반 이하의 유착), 흉강의 완전 유착(3점, 반 이상의 유착)으로 점수화하였고, 육안으로 관찰하고 사진을 찍어 두 명의 흉부외과의가 각각 점수화하여 평균값을 최종 점수(Gross score)로 하였다. 흉막 두께(thickness of pleura)는 H&E 염색을 하여 광학 현미경 배율 ×100 (대물렌즈 ×10, 대안렌즈 ×10) 하에서 사진 촬영하여 인화 후 흉막 두께를 측정하였다. 염증 및 콜라겐 밀도(Degree of inflammation and density of collagen)는 H&E 염색과 MT 염색하여 염증 세포 및 콜라겐의 양과 밀도에 따라 없음(absence, 0), 경도(mild, 1), 중등도(moderate, 2), 중증도(severe, 3)로 나누어 조직 병리 전문의 2 명이 각각 슬라이드를 관찰하여 점수화한 다음 평균치를 최종 점수(microscopic score)로 하였다. 각각의 점수와 측정치는 평균±표준편차로 나타내었고, 각 군의 비교는 SPSS 10.0을 이용, one-way ANOVA test로 하였으며 p < 0.05를 유의하다고 판단하였다.

결 과

흉강 내 약물 주입 후 실험 동물은 마취에서 깨어 정상적인 활동을 하였다. 마취사 1예와 탈크 주입 후 1일째 호흡 부전으로 사망한 1예는 결과에서 제외하였고, 그 외 실험 동물들은 실험 기간동안 특이 소견 없었다. 모든 예에서 흉수는 소량 혹은 거의 없는 정도였고, 반대쪽 흉강은 육안적으로 정상이었다. 대조군은 모든 예에서 유착을 보이지 않았다(Fig. 1A). 탈크는 28일 후에도 흉강에 남아 유착되어 있었고, 경구 독시사이클린과 동종 혈액은 흡수되어 흉강에 보이지 않았다. 유착은 연하고 질긴 강도의 차이가 있었으나, 개수와 넓이를 기준으로 점수화하였다. 전반적인 유착(2점)과 완전 유착(3점)이 있는 경우에 횡격막 상승과 종격동 이동이 관찰되었다. 경구 독시사이클린군은 1.4±0.9점(Fig. 1B), 동종 혈액군은 1.0±0.7점이었고(Fig. 1C), 탈크군은 2.2±0.8점이었었다(Fig. 1D, Table 2). 대

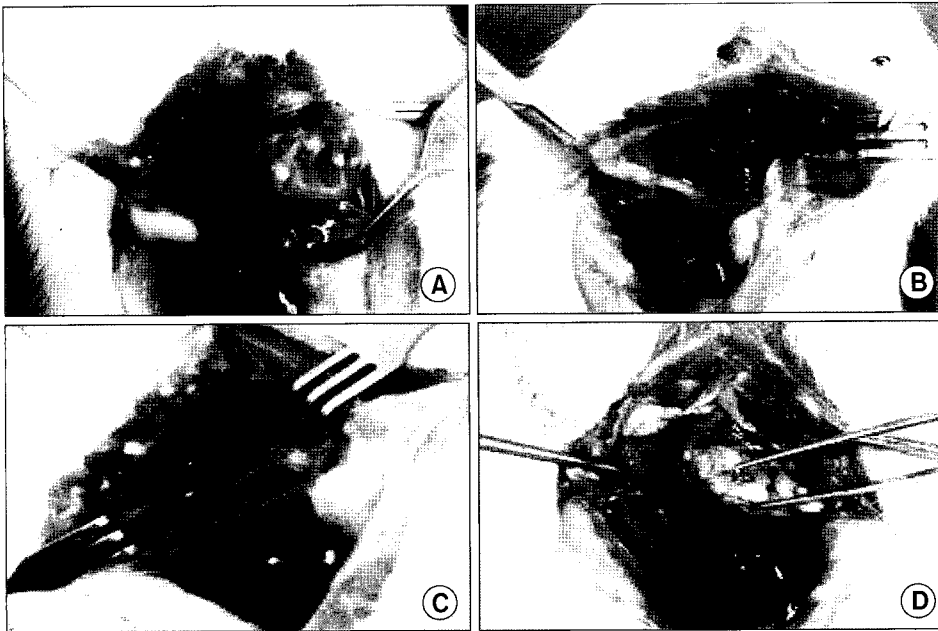


Fig. 1. These photographs show gross findings of the pleural cavity at necropsy. (A) The pleural cavity of the control group was normal. (B) and (C) Oral doxycycline and homologous blood were absorbed and disappeared, and these show focal adhesion. (D) Talc remained in the pleural space with nearly complete obliteration of the pleural cavity.

Table 2. Gross score, thickness of the pleura, and microscopic score of each groups

	Gross score*	Thickness of pleura* ($\times 10^{-2}$ mm)	Microscopic score*
A	0.0	0.7 ± 0.2	1.0
B	1.4 ± 0.9 (p=0.049)*	1.2 ± 0.4 (p=0.632)	1.7 ± 0.4 (p=0.025)*
C	1.0 ± 0.7 (p=0.214)	1.4 ± 0.4 (p=0.348)	1.5 ± 0.4 (p=0.143)
D	2.2 ± 0.8 (p=0.002)*	3.5 ± 0.9 (p=0.000)*	2.8 ± 0.3 (p=0.000)*
	p=0.01	p<0.05	p<0.05

p value=compared to control group by one-way ANOVA test;
*=significant statistically.

조군과 비교하여 경구 독시사이클린군과 탈크군은 유의한 흉막 유착을 보였고(p<0.05), 동종 혈액군은 유의한 흉막 유착을 보이지 않았으며(p=0.214), 독시사이클린군과 탈크군 간에는 차이가 없었다(p=0.391). 흉막 두께(thickness of pleura)는 H&E 염색을 하여 광학 현미경($\times 100$)으로 촬영하여 인화한 후 흉막의 두께를 측정하였다. 조직 절편의 처리 과정에서 생긴 겹쳐 보이는 부분은 제외하고, 되도록 균일한 부분의 흉막 중 가장 두꺼운 부분을 측정하였다. 대조군은 $0.7 \pm 0.2/10^2$ mm, 경구 독시사이클린군은 $1.2 \pm 0.4/10^2$ mm, 동종 혈액군 $1.4 \pm 0.4/10^2$ mm이었고, 탈크군은 $3.5 \pm 0.9/10^2$ mm이었다. 대조군과 비교하여 경구 독시사이클린군과 동종 혈액군은 흉막 두께의 차이

는 있었으나, 통계적인 유의성은 없었다. 탈크군은 유의한 흉막 비후를 보였다(Table 2). 염증 및 콜라겐 밀도(degree of inflammation and density of collagen)는 대조군에서 균일한 중피 세포의 배열을 보이고 염증 세포는 보이지 않았으며, 1점으로 하였다(Fig. 2A). 경구 독시사이클린군은 1.7 ± 0.4 점이었으며(Fig. 2B), 동종 혈액군은 1.5 ± 0.4 점이었었다(Fig. 2C). 탈크군은 2.8 ± 0.3 점이었고 탈크가 조직 내로 침투하여 육아종성 염증반응을 일으키는 것이 관찰되었다(Fig. 2D). 대조군과 비교하여 경구 독시사이클린군 탈크군은 유의한 염증과 콜라겐 밀도를 보였고, 동종 혈액군은 차이가 없었다(Table 2).

고 찰

아직까지 흉막 유착 물질이 어떻게 유착을 일으키는지는 정확히 알려져 있지는 않지만, 흉막, 특히 중피(mesothelium)에 손상을 일으켜 일어난다고 알려져 있다[9-11]. 흉막 자극 물질에 노출되면 첫 24시간 동안 급성 염증반응이 일어나는데, 혈관 투과성의 증가에 따른 피브리노겐(fibrinogen) 등 혈액 응고 인자에 의해 피브린(fibrin)의 유리가 일어난다[6,12]. 손상된 세포의 재생과 손상된 조직으로 결합 조직의 이입이 3~5일에 걸쳐 일어나며, 궁극적으로 수주 후에는 섬유화가 된다[6,11]. 콜라겐(collagen)은 이러한 섬유화 과정에 있어서 가장 중요한 단백질이며, Masson's trichrome(MT) 염색으로 볼 수 있고, 섬유화

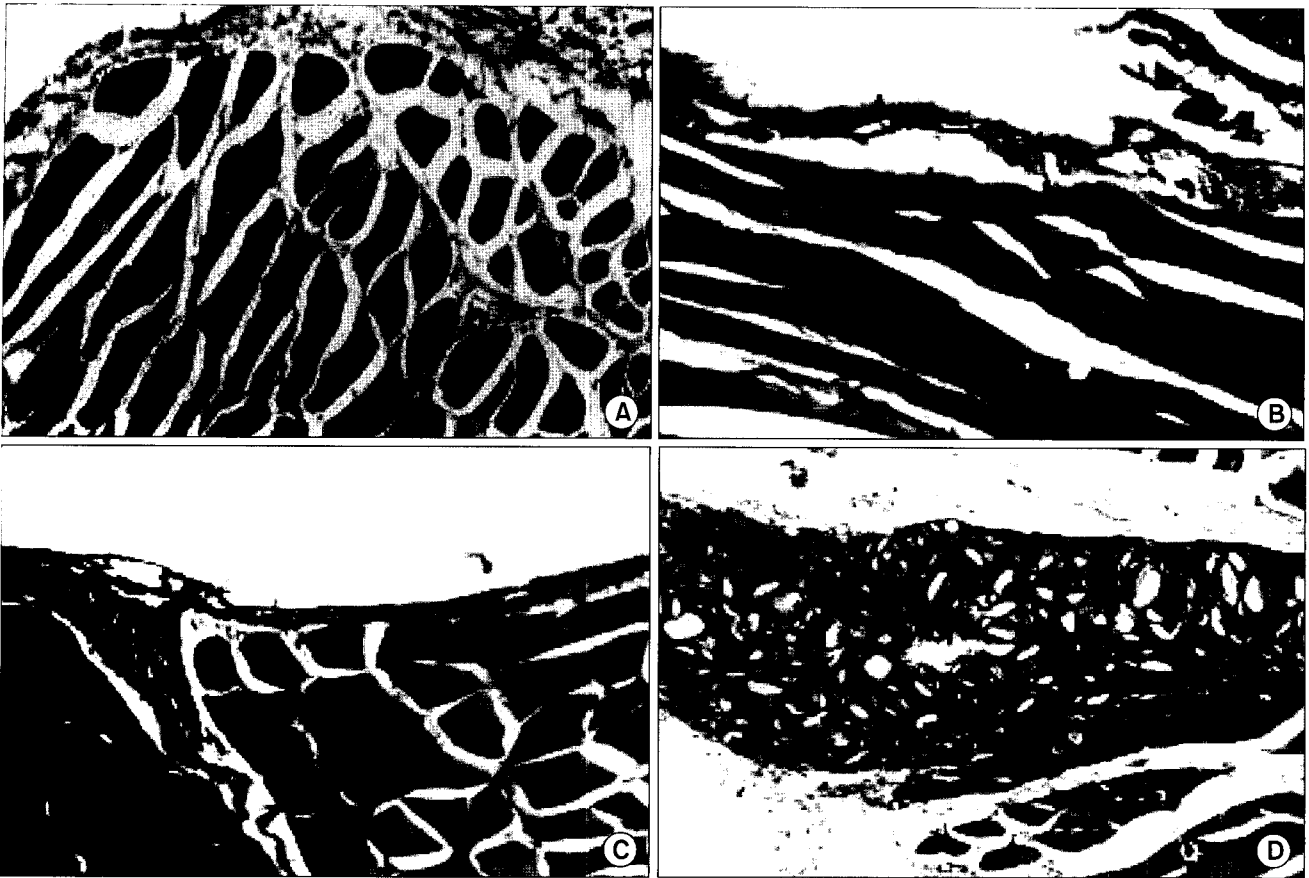


Fig. 2. These are microscopic findings of the parietal pleura. (A) The parietal pleura of control rat shows absence of collagen. (B) and (C) The pleura of oral doxycycline and homologous blood show mild to moderate degree of collagen depositions, but thicknesses of pleura are not increased significantly. (D) The parietal pleura of a rat instilled talc slurry, which is thickened about $3.5/10^2$ mm and shows foreign body granuloma typically (Masson's trichrome stain, $\times 100$).

정도를 알아보는 데 유용하다[5,8,10,11]. 흉막 유착을 일으키는 데 영향을 주는 몇 가지 인자 중 가장 중요한 것은 초기에 일어나는 흉막의 손상 정도이다[6,13]. 화학적 화상(chemical burn)으로 알려진 이 기전은 과거에 pH에 관계한다고 하였으나, 실험적으로 pH는 크게 영향을 주지 않는다고 밝혀졌으며, 물질 고유의 성질로 인한 조직 손상으로 기저막 파괴와 혈관 투과성이 증가하여 염증세포의 침윤이 생기기 때문이라는 것이 증명되고 있다[5,9]. Hurewitz 등[11]은 pH 2.0 테트라사이클린, pH 2.0 독시사이클린, 7.6 독시사이클린의 흉막 유착에 대한 비교 연구에서 조직학적으로 차이가 없다고 보고하였다. 염증 반응이 일어나면 흉막 주위의 혈관염이 동반되고 이러한 조직의 반응은 혈관 신생(neovascularization)과 함께 염증 매개 물질의 지속적인 분비로 염증 반응의 증폭이 일어난다 [1,5]. 중피 세포는 손상 치유에 중요한 역할을 하고 콜라

겐의 전구체인 프로콜라겐과 여러 가지의 염증 매개 물질을 분비한다[11]. 흉막 유착에 영향을 주는 또 다른 인자는 중피 세포의 역할이다[8]. 중피 세포는 흉막 내에 섬유소 용해 작용(fibrinolysis)의 조절에 핵심적인 기능을 한다고 알려져 있다[8]. 흉수에는 정상적으로 중피 세포에서 분비되는 플라스미노겐 활성 억제인자(plasminogen activator inhibitor)와 알파-2 항트립신(α -2 antitrypsin)과 같은 섬유소 용해 인자(fibrinolytic factor)로 인해 혈액 응고가 잘 일어나지 않는다[7,11]. 그러나 염증 반응이 일어나면 흉막 중피 세포의 손상과 섬유모세포의 작용으로 섬유소 용해 작용이 억제되고 섬유화가 진행된다[6,9-11]. 콜라겐은 중피 세포와 섬유모세포에서 분비되는데, 중피 세포는 독시사이클린에 노출되면 섬유모세포 유사 성장 인자(fibroblast-like growth factor)를 분비한다고 알려져 있으며, 세포 손상으로 인한 섬유모세포의 작용으로 콜라겐이 지속적

으로 침착된다[6,10,11]. 흉강 내에는 이러한 섬유화 작용과 섬유소 용해 작용이 균형을 이루고 있는데, Strange 등[14]은 헤파린이나 유로키나제의 흉강 내 주입이 테트라사이클린의 흉막 유착을 줄일 수 있다고 보고하였다. 염증 반응 기간과 강도도 흉막 유착에 영향을 준다. Xie 등[12,15]은 전신적으로 스테로이드를 투입한 실험 동물에서 탈크와 독시사이클린의 흉막 유착 정도가 저하되었고, Rogers 등[16]은 종양 괴사 인자 차단 항체(tumor necrosis factor blocking antibody)의 흉강 내 주입으로 유착이 저하된다고 보고하였다. 반면 흉강에 지속적으로 남아 있는 탈크나 일부 항암제는 염증 반응이 지속되어 그 효과가 증대된다고 알려져 있다[5]. 효과적인 흉막 유착을 이루기 위해서는 적절한 양의 흉막 유착 물질을 사용해야 한다. 적절한 조직 손상을 유도하기 위한 약물의 양은 보고에 따라 차이는 있으나, Hurewitz 등[11]은 독시사이클린의 적정량은 10 mg/kg라고 하였다. 탈크는 다양한 양을 사용하는데 실제 임상에서는 골고루 바를 정도의 양으로 50~70 mg/kg이 추천된다[4,17]. 저자는 경구 독시사이클린은 10 mg/kg, 탈크는 70 mg/kg, 동종 혈액은 2 ml/kg를 사용하였다. 흉막 유착 물질로 인하여 염증 반응이 일어나면 첫 48 시간 동안 흉수와 혈흉이 동반된다[1,10]. 만약 흉관을 가지고 있다면 이러한 흉수나 혈흉을 효과적으로 배액시키므로 벽측 흉막과 장측 흉막의 접근(approximation)을 돕게 된다[1,10]. 실제 임상에서 사용하는 흉막 유착물질의 양은 실험동물에서 보다 적는데, 대부분의 임상 예에서는 흉관을 갖고 있기 때문에 효과적인 공기 배출과 흉수 배액이 되어 적은 양으로도 흉막 유착의 성공률을 높인다고 보고되었다[1,2,10]. 본 실험에서 탈크는 흉강 내 주입 4주 후에도 육안으로 관찰하여도 흉강 내에 남아 있었고, 조직 속에 침투하여 육아종성 염증을 일으키는 것이 현미경으로 관찰되었다[5]. 탈크의 이러한 특성은 강한 흉막 유착을 일으키는 원인으로 알려져 있으나 시간이 지남에 따라 중력의 작용으로 흉강 하부에 국한되기 때문에 효과적이지 못할 때가 있다[5]. 흉강경 하에 탈크 현탁액(slurry)을 골고루 뿌리거나 살포(poudrage)하는 것으로 이러한 문제를 해결할 수 있다[3,8]. 탈크는 실험 동물과 임상에서 가장 효과적인 흉막 유착 물질로 쓰이고 있으나, 성인 호흡부전증후군의 이환율이 8%까지 보고되고 있으며, 사망률은 1%로 보고되고 있다[7]. Rivas 등[18]은 자가 혈액은 다른 흉막 유착 물질과 마찬가지로 염증 반응으로 흉막 유착을 일으키기도 하지만 혈액 자체가 폐 혹은 흉막을 덮는 패치 효과(patch effect)를 가지며 폐절제술 후 지속적

인 공기 유출에서 효과적인 방법이라고 보고하였고, 송 등[19]도 자가혈을 이용해 흉막 유착에 좋은 결과를 얻었다고 보고하였다. 본 실험에서는 자가 혈액이 아닌 동종 혈액을 사용하였는데, 자가 혈액 채혈이 어려워 동종 혈액을 사용하였다. 쥐도 혈액형이 있다고는 하지만 그 중요성은 미미하다고 하며, 실제 실험에서도 동종 혈액군에서 동종 혈액의 주입으로 인한 부작용은 없었다. 블레오마이신과 같은 항암제는 가격이 비싸고, 악성 질환이 아닌 환자에서는 사용이 곤란하여, 기흉 환자보다는 반복적인 악성 흉수가 문제가 되는 환자에서 흉막유착 물질로 사용한다[7,20]. 악성 흉수를 가진 환자는 흉강의 림프 청소율(lymphatic clearance)이 저하되어 있으므로 항암제가 흉강 내에 머무는 시간이 길어 그 효과가 증대되고 항암제 고유의 작용으로 흉막을 치유하여 악성 흉수의 생성을 억제한다고 알려져 있다[20]. 각각의 흉막 유착 물질의 유착 성공률은 저자에 따라서 다양하게 보고되고 있다. 경구 독시사이클린은 임상 실험에서 68~72%의 성공률을 보이고 있으며, 탈크는 91~93%, 블레오마이신은 50% 내외로 보고되고 있다[7,9]. 본 연구는 임상 적용 예는 아니었지만, 탈크는 거의 100%에 가까운 흉막 유착을 보였고, 경구 독시사이클린도 기존의 보고와 비슷한 정도의 유착 성공률을 보였다. 각각의 약물은 흉통, 발열 등의 비 특이적인 증상이 있을 수 있고, 간 독성을 보이는 경우도 있으며, 흉관 폐쇄, 농흉, 호흡 부전의 위험성을 갖고 있으므로 시술 전후에 세심한 주의와 관찰이 필요하다[5,6,19]. 주사용 테트라사이클린은 흉막 유착 물질로서 비교적 높은 유착 성공률과 안정성으로 과거에 널리 사용하던 약물이었으나 국내 생산이 중단되어 사용이 불가능해졌다[8,9]. 본 연구에서 경구 독시사이클린은 육안으로, 또한 조직학적으로 유의한 흉막 변화를 일으키는 것으로 관찰되었으나, 흉막 비후를 일으키지는 못하였다. 동종 혈액은 유의한 흉막 유착을 일으키지 못하였고, 탈크는 다른 물질과 비교하여 조직학적 변화를 가장 크게 일으키는 것으로 관찰되었다.

결 론

본 연구는 쥐에서 경구 독시사이클린의 흉막 유착 정도를 알아보고, 동종 혈액과 탈크의 흉막 유착에 대한 육안적인 관찰과 조직학적인 유착 정도를 비교하였다. 동종 혈액은 흉막 유착 물질로 적당하지 않은 것으로 관찰되었다. 탈크는 경구 독시사이클린과 동종 혈액과 비교하여

조직학적인 유착이 가장 강력한 흉막 유착 물질이었다. 경구 독시사이클린은 대조군과 비교하여 육안으로, 또한 조직학적으로 유의한 흉막 변화를 일으키는 것으로 관찰되었으나, 임상 적용을 통한 효과와 부작용은 더 연구되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Wu W, Teixeira LR, Light RW. *Doxycycline pleurodesis in rabbits: comparison of results with and without chest tube.* Chest 1998;114:563-8.
2. Xie C, Teixeira LR, McGovern JP, Light RW. *Effect of pneumothorax on pleurodesis induced with talc in rabbits.* Chest 1998;114:1143-6.
3. Bresticker MA, Oba J, LoCicero J 3rd, Greene R. *Optimal pleurodesis: a comparison study.* Ann Thorac Surg 1993;55:364-7.
4. 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 1999;67:917-21.
5. Kennedy L, Harley RA, Sahn SA, Strange C. *Talc slurry pleurodesis. Pleural fluid and histologic analysis.* Chest 1995;107:1707-12.
6. Choi JB, Lee SY, Lee CB. *Talc pleurodesis in patients undergoing thoracotomy.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1966;29:548-53.
7. Light RW, Wang NS, Despars JA, Gruer SE, Sassoon C, Vargas FS. *Comparison of mitoxantrone and tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits.* Lung 1996;174:373-81.
8. Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MA, et al. *Silver nitrate is superior to talc slurry in producing pleurodesis in rabbits.* Chest 2000;118:808-13.
9. Shields TW. *General thoracic surgery.* 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000;800-2.
10. Light RW, Wang NS, Sassoon CS, Gruer SE, Vargas FS. *Comparison of the effectiveness of tetracycline and minocycline as pleural sclerosing agents in rabbits.* Chest 1994;106:577-82.
11. Hurewitz AN, Lidonici K, Wu CL, Reim D, Zucker S. *Histologic changes of doxycycline pleurodesis in rabbits. Effect of concentration and pH.* Chest 1994;106:1241-5.
12. Teixeira LR, Wu W, Chang DS, Light RW. *The effect of corticosteroids on pleurodesis induced by doxycycline in rabbits.* Chest 2002;121:216-9.
13. Vargas FS, Teixeira LR, Antonangelo L, et al. *Experimental pleurodesis in rabbits induced by silver nitrate or talc: 1-year follow-up.* Chest 2001;119:1516-20.
14. Strange C, Baumann MH, Sahn SA, et al. *Effects of intra[leural heparin or urokinase on the extent of tetracycline-induced pleural disease.* Am J Respir Crit Care Med 1995;151:508-15.
15. Xie C, Teixeira LR, McGovern JP, et al. *Systemic corticosteroids decrease the effectiveness of talc pleurodesis.* Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1441-4.
16. Rogers JT, Cheng D, Wheeler A, et al. *The effects of tumor necrosis factor alpha (TNF) blocking antibody on pleurodesis in rabbits (abstract).* Chest 1998;114:260.
17. Xie C, Teixeira LR, Wang N, McGovern JP, Light RW. *Serial observations after high dose talc slurry in the rabbit model for pleurodesis.* Lung 1998;176:299-307.
18. Rivas de Andres JJ, Blanco S, de la Torre M. *Postsurgical pleurodesis with autologous blood in patients with persistent air leak.* Ann Thorac Surg 2000;70:270-2.
19. Song JP, Lee JH, Kim BY, Lee JH, Kang KM. *Pleurodesis with autologous blood plus sclerosing agents.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:92-5.
20. Vargas FS, Wang NS, Lee HM, Gruer SE, Sassoon CS, Light RW. *Effectiveness of bleomycin in comparison to tetracycline as pleural sclerosing agent in rabbits.* Chest 1993;104:1582-4.

=국문 초록=

배경: 홍막 유착 물질로서 정맥 주사용 테트라사이클린은 국내 생산이 중단되어 더 이상 사용할 수 없게 되었다. 본 연구 목적은 쥐에서 경구 독시사이클린의 홍막 유착 효과를 알아보고, 경구 독시사이클린과 자가 혈액과 탈크의 홍막 유착 정도를 비교하여 임상적인 효용성을 알아보고자 하였다. 대상 및 방법: 20마리의 숫쥐를 5마리씩 네 군으로 나누었다. A군은 0.9% 생리식염수 10 ml/kg를 한 쪽 홍강에 주입하였고, B군은 경구 독시사이클린 10 mg/kg, C군은 동종 혈액 2 ml/kg, D군은 탈크 70 mg/kg을 각각 주입하였다. 28일 후 모든 예를 도살하여, 육안으로 확인한 유착과 조직학적 변화를 0에서 3으로 점수화하여 관찰하고, 홍막의 두께를 비교하였다. 결과: 육안으로 관찰한 A군은 0.0점, B군 1.4±0.9점, C군 1.0±0.7점, D군은 2.2±0.8점이었고, B군과 D군은 유의한 홍막 유착을 보였다($p < 0.05$). 홍막 두께는 A군이 $0.7 \pm 0.2 / 10^2$ mm, B군 $1.2 \pm 0.4 / 10^2$ mm, C군 $1.4 \pm 0.4 / 10^2$ mm, D군은 $3.5 \pm 0.9 / 10^2$ mm이었고, D군은 유의한 홍막 비후를 보였다($p < 0.05$). 조직학적으로 A군은 1.0점, B군 1.7±0.5점, C군 1.5±0.4점, D군은 2.8±0.4점이었고, B군과 D군이 유의한 조직학적 변화를 보였다($p < 0.05$). 결론: 본 연구에서 대조군과 비교하여 경구 독시사이클린은 육안으로, 또한 조직학적으로 유의한 홍막 변화를 일으키는 것으로 관찰되었다. 동종 혈액은 홍막 유착 물질로 적당하지 않은 것으로 관찰되었다. 탈크는 경구 독시사이클린과 동종 혈액과 비교하여 조직학적인 유착이 가장 강력한 홍막 유착 물질이었다.

- 중심 단어 : 1. 홍막 유착
2. 경구 독시사이클린
3. 동종 혈액
4. 탈크