

흰쥐에서의 카르복시메틸셀룰로오스나트륨과 겔란검 혼합겔의 유착방지 효과

권윤환 · 이시범 · 이정권* · 박용덕** · 박정숙 · 황성주[†]

충남대학교 약학대학, *(주)아미티에 부설연구소, **영동대학교 애완동물과
(2004년 10월 22일 접수 · 2004년 11월 29일 승인)

Prevention of Postsurgical Adhesions with a Mixed Gel of Sodium Carboxymethyl Cellulose and Gellan Gum in the Rat

Yun-Hwan Kwon, Si-Beum Lee, Jong-Goen Lee*, Yong-Deuk Park**, Jeong-Sook Park, Sung-Joo Hwang[†]

NRL of Pharmaceutical Technology, College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

*Institute for R&D, Amitie Co., LTD.

**Dept. of Pet Science, Youngdong University, Chungbuk 370-701, Korea

(Received October 22, 2004 · Accepted November 29, 2004)

ABSTRACT—The aim of the present study was to investigate the efficacy of a mixed gel formulation composed of sodium carboxymethyl cellulose and gellan gum (Na-CMC gel) for the prevention of adhesions after laminectomy. The anti-adhesive effect of the Na-CMC gel was tested in a controlled randomized study using an animal model of lumbar laminectomy. The animals (60 female Sprague-Dawley rats) were randomly allocated into two treatment groups to receive the Na-CMC gel on the injured area or no gel (control). The incidence of adhesions and their grade were blindly evaluated at 4, 8 and 12 weeks after surgery. The amount of scar tissue and tenacity were grossly reduced by the Na-CMC gel at postoperative 4, 8, and 12 weeks. The mean adhesion scores were 0.75, 1.25, and 1.38 at 4, 8, and 12 weeks in the gel-treated group, respectively. No significant inflammatory reaction was observed and the healing of wound was not affected by the Na-CMC gel. The Na-CMC gel reduced the amount of scar formation and tenacity in rat laminectomy model without affecting the healing of operation wound and other complications. Therefore, the Na-CMC gel may be the potential to prevent postsurgical adhesions in clinical state.

Key words—Antiadhesion, Sodium carboxymethyl cellulose, Gellan gum, Laminectomy

유착(adhesion)이란 서로 분리되어 있어야 하는 인체의 조직이나 기관이 상처에 의해 섬유조직을 형성하여 서로 떨어지지 않는 현상을 말한다.^{1,2)}

사람 및 동물에서 수술 후 흔히 일어나는 후유증 중의 하나는 장기의 유착 형성이다. 수술 부위에 따라 복강장기의 유착은 장폐쇄,³⁾ 장기의 기능장애, 수태율의 저하 및 유산 등을 일으켜 그 피해가 크고 재수술을 받아야 하는 경우도 있다. 또한 척추 디스크 및 경막 수술에 의한 유착은 하반신 마비와 심한 통증을 유발하여 일상생활 및 사회생활에서 치명적인 장애 요소가 되고 있다.^{4,6)}

유착의 기전은 장기 손상 및 수술 부위의 상피세포 표면 손실로부터 염증 반응을 일으키고 창상 조직의 혈관 투과성이 증가하여 많은 장애성 혈액 삼출물이 생산되는 것이다. 이 장애성 삼출물은 피브리노겐(fibrinogen)과 플라스미노겐

(plasminogen)을 함유하는데, 피브리노겐은 트롬빈(thrombin)에 의해서 섬유소로 전화되고 초기의 섬유성 유착을 일으킨다.^{7,8)} 플라스미노겐은 플라스미노겐 활성화제에 의하여 플라스민(plasmin)으로 전환되는데 이것은 특수한 섬유소 용해 효소로서 초기의 유착을 용해한다.⁹⁾ 초기의 유착이 용해되지 않고 3일 이상 지속되면 그 내부에서 섬유아세포가 증가하여 영구적으로 유착이 지속된다. 이러한 유착의 원인은 대부분 섬유소성 부착물의 자연적인 용해를 방해하는 요소들과 직접적으로 관련이 있다. 또한 수술 후의 유착을 방지하기 위하여 일반적으로 사용하는 유착방지제(antiadhesion barrier)는 수술 부위가 치유되는 동안 세포조직이 엉키는 것을 방지하는 물질로, 섬유소로 덮인 표면을 물리적으로 분리시켜 유착형성을 억제시키는 기능에 대한 연구가 진행되고 있다.¹⁰⁾

생체분해성 유착방지제는 천연고분자로서 생체적합성이 뛰어나고 생분해성과 체내 무독성을 가지는 alginate와 산화 재생 셀룰로오스, hyaluronic acid, Dextran 70, 카르복시메

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : 042)821-5922, E-mail : sjhwang@cnu.ac.kr

칠셀룰로오스나트륨(sodium carboxymethyl cellulose, 이하 Na-CMC라 명한다)등이 유착방지제 제조에 사용된다.^{3,9,11-16)}

Na-CMC는 흡수성이 큰 백색의 분말로서 물에 용해되어 점성을 나타낸다. Na-CMC는 주원료인 셀룰로오스에 NaOH를 작용시켜 알칼리 셀룰로오스를 만들고 여기에 monochloro aretic acid를 반응시켜 cellulose의 -OH기를 카르복시메틸기(-CH₂COONa)로 치환시켜 만들어진 음이온성의 수용성 cellulose 유도체이다. Na-CMC의 생리작용에 대하여 대한약전, 식품첨가물공전(제4품목별 규격 및 기준, 식품의약품안정청) 및 미국의 식품화학규정집(Food Chemical Codex)에 등재되어 있으며 UN식량농업기구(Food and Agriculture Organization of United Nation) 및 세계보건기구(World Health Organization)에서 일반적으로 안전한 물질로 인정하고 있다. 또한 식품첨가물의 안전성에 대해서는 미식품의약품국의 GRAS리스트(Title 21, Section 182.1745)에 기재되어 있으며 안전한 식품첨가물로 인정하고 있다.¹⁷⁾ 겔란검(gellan gum)은 회백색의 분말로써 *Pseudomonas elodea*를 사용하여 탄수화물을 순수배양 발효시켜서 얻은 고분자 다당류검물질을 이소프로필알콜로 정제하고 건조, 분쇄하여 얻어지는 것으로서,¹⁸⁾ 람노오스, 글루쿠론산 및 포도당이 1:1:2로 구성된 이성다당체이다. 식품첨가물의 안정성에 대하여 식품첨가물공전(제4 품목별 규격 및 기준, 식품의약품안정청)에 등재되어 사용되고 있다.

본 연구에서는 Na-CMC를 유착방지효과를 나타내는 겔을 형성하는 기제로 사용하였고,^{9,11-14)} Na-CMC가 급속히 분해되거나 흡수되는 것을 지연시켜 필요한 기간 동안 겔형태를 유지하기 위하여 gellan gum을 가하였다. 또한 gellan gum을 사용하여 겔에 윤활성을 부여함으로써 수술 후에 생체조직이 바른 위치에 정착할 수 있도록 하였다.¹⁹⁻²¹⁾

실험 방법

시약 및 기기

본 실험에 사용한 Na-CMC (food grad)와 gellan gum (plant tissue culture grad)은 Wako Chemical Co. (Japan)의 제품을 구입하였다. 마취제는 (주)한림제약 (한국)의 엔도발 주사제를 사용하였고 포르말린 등의 기타 시약은 Sigma-Aldrich Co. (St.Louis, U.S.A)의 제품을 사용하였다. 연구에 이용된 주요 기기에는 autoclave (AC-01, Jeio Tech Co., Ltd., Korea), microtome (HM450, Mediatech Ind., Co., Korea), microscope (DMIRE2, Leica Co., Ltd, Bensheim, Germany), microbalance (SG202F, Ohaus Co., Ltd, New York, U.S.A)등을 사용하였다.

Na-CMC와 gellan gum의 혼합겔 제조

Na-CMC와 gellan gum을 각각 3 wt%로 멸균증류수(대한약품공업주식회사, 한국)에 용해한 후 균일하게 혼합하여 겔을 제조하였다. 제조한 겔은 121°C에서 30분간 고압멸균하였다.

실험동물

실험동물은 대한바이오링크에서 약 10 주령(무게 250~300 g)의 Sprague-Dawley (SD) 랫드 암컷을 구입하여 실내온도 20±2°C, 상대습도 60±10%, 조명 12시간, 조도 200~300 Lux로 설정된 사육시설에서 약 1주일간의 순화기간을 거치며 사육하였다.

시험계는 유착방지제를 삽입한 실험군 30마리, 유착방지제를 삽입하지 않은 대조군 30마리를 선정하였다.

실험군의 경우, 랫드에 엔도발(한림제약, pentobarbital sodium 20%, 50 mg/kg)을 복강내 주사하여 전신 마취한 다음 후궁 절제술을 통하여 제4, 5 요추부의 경막을 노출시킨 다음 충분히 지혈시키고, 이 경막에 Na-CMC와 gellan gum의 혼합겔 0.5 ml를 도포하였다. 상처 봉합은 근육층의 경우 PDSII(4-0, Ethicon, U.S.A)으로 봉합한 후 Autoclip® (9 mm, Becton Dickinson, U.S.A)을 이용하여 피부를 봉합하였다. 대조군은 실험군과 같은 부위에 후궁 절제술을 시행한 후 동일하게 요추부를 노출시키고 지혈 후 혼합겔을 도포하지 않고 바로 상처를 봉합하였다.

유착방지 효과의 평가

수술 후 4주, 8주 및 12주째 실험동물을 엔도발을 과량(100 mg/kg이상)으로 복강내 주사한 후 경추탈구로 희생시켜 생리식염수로 혈관에 관류한 후 10%포르말린 용액으로 혈관에 관류시켜 육안 소견과 현미경적 소견에 따라 상처 조직양 (amount)과 유착도 (tenacity)를 평가하였다. 실험동물의 수는 각 주 마다 실험군 10마리, 대조군 10마리로 하였다.

조직학적 평가를 위한 염색은 수술 부위를 근육층과 경막을 포함하여 떼어낸 후 10% 포르말린 용액에 24시간 동안 넣어 고정시킨 다음 탈골화 용액에 48시간 동안 넣어서 충분히 탈골시킨 후 헤마톡실린-에오신(hematoxylin-eosin) 염색으로 현미경을 이용한 조직학적 평가를 하였다.²³⁾

통계처리

통계처리는 실험군과 대조군에서 평균 흉터 조직양 점수와 유착도 점수를 Student *t*-test로 비교 검증하였다.

결 과

유착방지효과

수술 시행 후 Na-CMC와 gellan gum 혼합겔의 투여군 (이하 실험군으로 표기)과 대조군에서 사육중 폐사한 동물이 없었으며, 신경학적 이상 없이 모두 회복 되었다.

육안적 평가는 Einhaus 등²²⁾이 사용한 흉터조직의 양과 유착도를 4단계로 평가한 방법을 이용하여 점수화하였다. 또한 흉터조직의 양은 후궁위와 근육층까지 흉터조직이 형성 되면 3점, 후궁위로 얇은 흉터조직이 있으면 2점, 후궁 아래 부분과 경막사이에 국한된 흉터조직이 있으면 1점, 근육층 아래로 흉터조직이 전혀 없으면 0점으로 평가하였다. 랫드 실험군과 대조군의 흉터 조직양과 유착도에 대해서는 랫드 4주째는 실험군이 흉터 조직양 0.63점 및 유착도 0.75점 이었고, 대조군에서는 흉터 조직양 2.34점 및 유착도 2.5점이 었다 (Figure 1, 2). 8주째는 실험군이 흉터 조직양 1.13점 및 유착도 1.25점이었고 대조군에서는 상처조직양 3점, 유착도 2.5점이었다 (Figure 1, 2). 12주 에서는 실험군이 상처 조직양 1.38점, 유착도 1.38점 이었고, 대조군에서는 모두 3 점이였다 (Figure 1, 2). 실험군과 대조군 사이에 상처 조직의 양과 유착도는 시간이 지남에 따라 모두 통계적으로 유의성을 나타내었다.

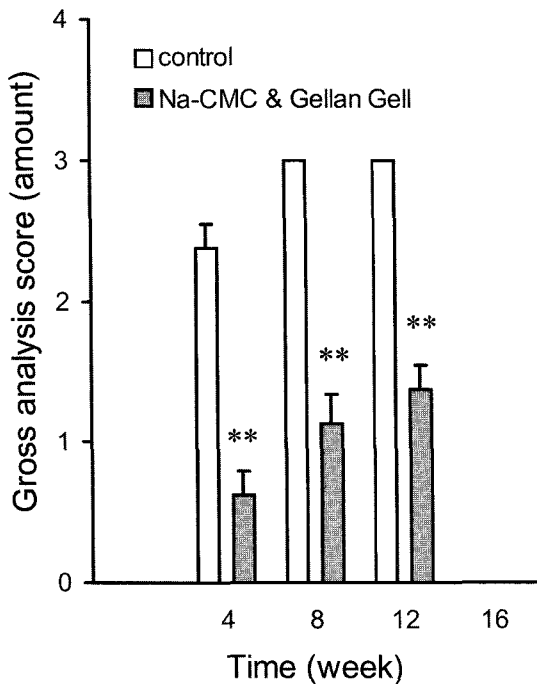


Figure 1-The scar scoring points for amount were reduced in Na-CMC & gellan gum treated-group significantly. (rat model, $p < 0.01$).

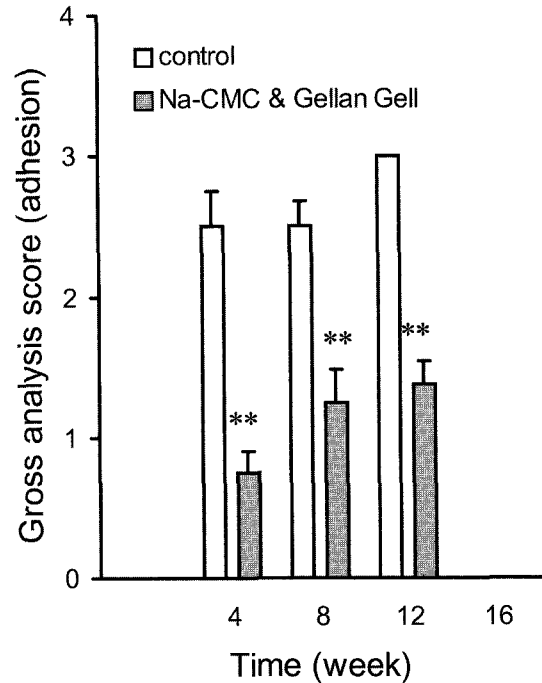


Figure 2-The scar scoring points for adhesion were reduced in Na-CMC & gellan gum treated-group significantly. (rat model, $p < 0.01$)

조직학적 결과

대조군은 4, 8 및 12 주 모두 실험 기간 경과에 따라 염증 반응 정도의 차이 없이 미약한 염증반응을 보였다 (Figure 3A). 즉, 국소적으로 만성 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 8주와 12주의 조직검사결과 척추 후궁절제술을 시행한 부위에서 모세혈관이 풍부한 섬유조직이 척추 주위에서 관찰되었다 (Figure 3A). 이런 형태의 섬유조직은 매우 치밀하여 공간을 함유하지 않았다. 실험군은 4주차에서는 염증세포에 의하여 둘러싸인 혼합겔 공간이 많이 발견되고 이물반응에 의한 다핵거대세포가 관찰되었다 (Figure 4). 8주에서는 4주에 비해 혼합겔의 양이 감소되고 척추 후궁절제술을 실시한 부위에서는 이물반응을 포함한 정도의 염증세포 침윤 및 섬유화 현상 소견이 보였다. 12주에 들어서 만성 염증세포 침윤 및 혼합겔에 의한 이물반응의 정도는 8주군과 유사하였으나 혼합겔의 양은 더욱 감소하였다 (Figure 4). 척추 후궁절제술을 시행한 부위에서도 역시 미약한 염증반응, 이물반응 및 섬유화가 관찰되었고 척수와 섬유조직의 사이에 미세한 간격이 존재하였다. 섬유조직은 대조군이 치밀한 결체조직의 양상을 보이는데 비해 12주 실험군에서는 섬유조직 사이사이에 공간이 형성되어 있는 점이 달랐다 (Figure 3). 일부 실험동물에서는 척수와 근육섬유가 접하여 있었는데 염증반응은 거의 관찰되지 않았다.

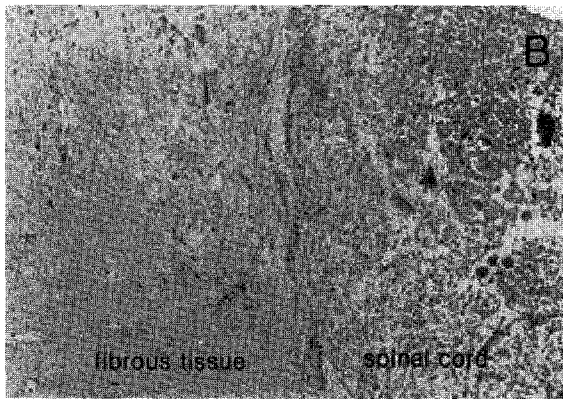
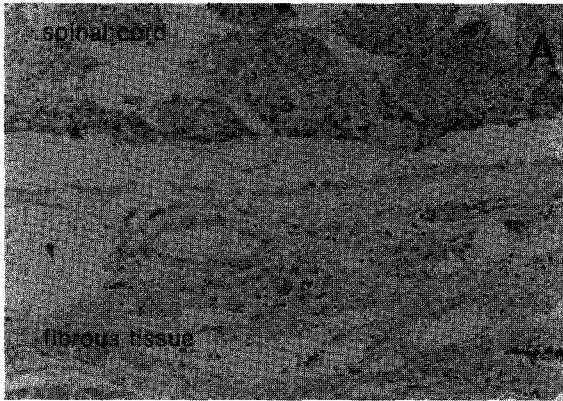


Figure 3—Hematoxylin-Eosin stain at 12 weeks after spinal surgery (A) mixed gel Na-CMC and gellan gum (B) control.

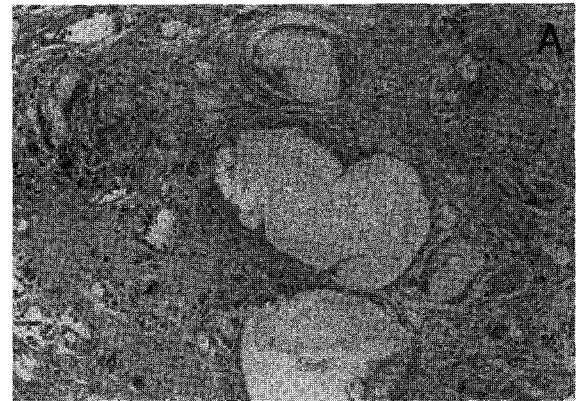


Figure 4—Hematoxylin-Eosin stain (A) at 4 weeks after mixed gel Na-CMC and gellan gum (B) at 12 weeks after control.

고 찰

척추 수술후 발생하는 섬유조직에 의한 신경근 주변의 유착현상은 지속적인 신경근 압박으로 인한 신경증상 외에도 재수술이 필요한 경우에 예후를 나쁘게 하는 중요한 요인으로 인식되어 왔다.²⁴⁻²⁶⁾ 수술 후 발생하는 섬유조직은 손상된 조직을 복원하는 과정에서 발생하는 정상적인 인체반응으로서 이를 억제하기 위한 다양한 방법이 시도되어 왔다. 지금까지는 gel form을 수술부위에 덮어주거나 지방을 이식함으로써 수술 후 섬유조직 형성을 억제하려는 시도가 있었으나 별다른 효과가 없는 것으로 알려졌고, 지방이식 같은 경우에는 오히려 지방조직의 증식, 낭종형성 등으로 인한 신경근 압박을 증가시킬 수 있다는 보고가 있다.^{19,27)}

본 실험에서는 혼합젤을 적용하여 척추 수술 후 주변 조직과 신경을 싸고 있는 척추경막 사이의 유착이 방지되는지를 확인하였다. Na-CMC와 gellan gum 혼합젤의 섬유조직 유착 방지효과는 섬유조직이 얼마나 양적으로 발생하였는지와 유착부위가 척추경막과 얼마나 쉽게 박리되는지를 알아

보는 육안, 조직학적검사를 통해 대조군과의 차이를 확인할 수 있다. 육안적으로 4, 8, 12주에서 섬유조직은 양적으로 실험군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였고 척추경막과 상 처부위도 용이하게 박리되었다. 수술 이후에 발생하는 섬유 조직은 정상적으로 수술 부위에 염증세포의 침윤, 모세혈관의 발달, 육아조직의 형성, 섬유모세포의 조직 침윤 순서로 진행되고 결과적으로 질기고 단단한 섬유조직으로 이행된다. 수술시 혼합젤은 척추경막 위에 도포되고 그 위에 근육과 피부를 봉합하였다. 양적으로 섬유조직의 형성이 감소되었다는 관찰결과를 혼합젤이 육아조직의 형성을 감소시키거나 섬유모세포의 상처부위 침윤을 억제한다고 추정할 수 있다. 혼합젤을 사용한 실험군과 대조군에서 염증세포의 침윤은 두 군간에 거의 비슷하였다. 이는 수술 후 염증 반응은 두 군에서 정상적으로 이루어짐을 뜻한다. 반면에 모세혈관의 발달은 실험군보다 대조군이 더 활발하였다. 모세혈관의 발달은 육아조직의 형성에 필수적이며 이는 섬유모세포 등의 세포 이동과 증식에 중요한 요소이다. 혼합젤을 사용한 실험군에서 대조군에 비해 모세혈관의 형성이 적은 것은 이 물질에

의한 모세혈관 증식과 육아조직 증식을 억제하는 효과가 있을 것이라는 추정을 가능케 한다. 섬유모세포의 침윤과 증식을 억제하는 효과는 직접적으로 확인할 수는 없으나 모세혈관과 육아조직의 증식을 억제하는 간접적인 효과일 수도 있다. 혼합겔을 사용한 실험군에서 척추경막과 주변 연부조직이 쉽게 분리되는 육안검사 결과는 임상적으로 매우 유용한 사항이다.

유착방지효과에 대한 조직학적 기전은 현미경 조직검사에서 추정할 수 있었는데, 혼합겔에 의한 조직 공간 형성이었다. 척추경막에 도포되면 이물질로서 존재하게 되고 서서히 흡수된다. 이는 4주차 조직검사에서는 상당한 양의 혼합겔이 관찰되었으나 8주차 조직검사에서는 양이 확연하게 줄었고 12주차에서는 거의 흡수되었음을 볼 수 있었다. 혼합겔의 흡수는 이물질의 흡수라는 조직 재형성 과정에서 자연스러운 현상이며 염증세포와 더불어 거식세포로 구분되는 거대다핵세포가 발견되는 것으로 알 수 있다. 중요한 관점은 혼합겔이 흡수되면서 그 공간이 섬유조직으로 대체되지 않고 여전히 공간으로 남아 있다는 점이다. 조직검사에서 대조군의 섬유조직은 매우 치밀한 조직인 반면에 실험군에서는 조직 사이사이에 혼합겔이 존재하였던 공포조직이 존재하여 섬유조직이 덜 치밀하게 되었다. 또한 척추 경막과 주변 조직사이에 공간이 존재하는 것을 발견할 수 있었는데 이는 척추 경막위에 도포된 혼합겔이 조직 공간을 형성하고 이 부분이 섬유조직으로 대체되지 않게 됨으로써 척추 경막과 주변 조직이 쉽게 분리된 것으로 추정된다.

결 론

Na-CMC와 gellan gum 혼합겔을 랫드에 적용한 실험에서 육안 소견상 혼합겔을 투여한 실험군이 대조군에 비해 4, 8 및 12주에 섬유조직의 양에서 유의하게 감소하였고 주변 조직과의 박리가 용이하였다는 것을 관찰하였다. 조직학적 현미경 검사에서 염증반응은 두 군간에 차이가 없었으나 대조군은 모세혈관이 풍부하고 치밀한 섬유조직이 발생한 반면에 실험군에서는 조직 사이에 공간 형성이 많았고 척추경막과 주변 조직사이에 공간이 생겨 척추경막과 주변조직의 박리를 용이하게 하는 기전으로 판단하였다. 혼합겔을 사용하였지만 염증이 심해지거나 조직의 괴사 현상은 발견할 수 없었으며 신경독성에 의한 마비 등의 부작용도 없었다. 본 실험으로서 Na-CMC와 gellan gum 혼합겔은 상처 섬유조직 감소와 척추경막의 유착 현상 방지에 효과가 있는 것으로 판단되며, 향후 다른 종의 동물실험에 좋은 자료가 될 것으로 생각된다.

감사의 말씀

본 연구는 과학기술부 국가지정연구실 사업(과제번호: M1-0302-00-0016)의 지원에 의하여 이루어진 것임.

문 헌

- 1) P.J. Beauchamp, M.M. Quigley and B. Held, Evaluation of progestogens for postoperative adhesion prevention, *Fertil Steril*, **42**, 538-542 (1984).
- 2) A.M. Trent and J.V. Bailey, Bovine peritoneum: fibrinolytic activity and adhesion formation, *Am. J. Vet. Res.*, **47**, 653-659 (1986).
- 3) H.D. Moll, J. Schumacher, J.C. Wright and J.S. Spano, Evaluation of sodium carboxymethylcellulose for prevention of experimentally induced abdominal adhesions in ponies, *Am. J. Vet. Res.*, **52**, 88-91 (1991).
- 4) B. Benner and G. Ehni, Spinal arachnoiditis. The postoperative variety in particular, *Spine*, **3**, 40-44 (1978).
- 5) M. Hurme, K. Katevuo, F. Nykvist, T. Aalto, H. Alaranta and S. Einola, CT five years after myelographic diagnosis of lumbar disk herniation, *Acta Radiol*, **32**, 286-289 (1991).
- 6) U. Merrild and I. Sogaard, Sciatica caused by perifibrosis of the sciatic nerve, *J. Bone Joint Surg. Br.*, **68**, 706 (1986).
- 7) G.T. Colegrove, Agricultural application of microbial polysaccharides, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **22**, 456-460 (1983).
- 8) J.M. Seeger, L.D. Kaelin, E.M. Staples, Y. Yaacobi, J.C. Bailey, S. Normann, J.W. Burns and E.P. Goldberg, Prevention of postoperative pericardial adhesions using tissue-protective solutions, *J. Surg. Res.*, **68**, 63-66 (1997).
- 9) C.K. Ryan and H.C. Sax, Evaluation of a carboxymethylcellulose sponge for prevention of postoperative adhesions, *Am. J. Surg.*, **169**, 154-159 (1995).
- 10) J.W. Burns, M.J. Colt, L.S. Burgess and K.C. Skinner, Preclinical evaluation of Seprafilm™ bioresorbable membrane, *Eur. J. Surg. Suppl.*, **577**, 40-48 (1997).
- 11) A. Hadaegh, J. Burns, L. Burgess, R. Rose, E. Rowe, W.W. LaMorte and J.M. Becker, Effects of hyaluronic acid/carboxymethylcellulose gel on bowel anastomoses in the New Zealand white rabbit, *J. Gastrointest. Surg.*, **1**, 569-578 (1997).
- 12) M.P. Diamond, A.H. DeCherney, C.B. Linsky, T. Cunningham, and B. Constantine, Assessment of carboxymethylcellulose and 32% dextran 70 for prevention of adhesions in a rabbit uterine horn model, *Int. J. Fertil*, **33**, 278-282 (1988).
- 13) C.M. Fredericks, I. Kotry, G. Holtz, A.H. Askalani and G.I. Serour, Adhesion prevention in the rabbit with sodium carboxymethylcellulose solutions, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **155**, 667-670 (1986).
- 14) S.H. Wurster, V. Bonet, A. Mayberry, M. Hoddinott, T. Williams and I.H. Chaudry, Intraperitoneal sodium carboxymethylcellulose administration prevents reformation of peri-

- toneal adhesions following surgical lysis, *J. Surg. Res.*, **59**, 97-102 (1995).
- 15) Adhesion Study Group, Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32% Dextran-70: a prospective, randomized clinical trial, *Fertil. Steril.*, **40**, 612-619 (1983).
 - 16) B. Urman, V. Gomel and N. Jetha, Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model, *Fertil. Steril.*, **56**, 563-567 (1991).
 - 17) 이순홍, 허훈, 이영무, 김진일, 박영훈, 변성 셀룰로오즈막의 표면물성과 혈액 적합성, *공업화학회지*, **4**, 188-195 (1993).
 - 18) H.S. Kwon and S.J. Koo, Study on rheological characterization of gellan gum produced by *Pseudomonas elodea*, *J. Kor. Soc. Food Sci.*, **4**, 17-26 (1988).
 - 19) H. LaRocca and I. Macnab, The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs, *J. Bone Joint Surg. Br.*, **56**, 545-550 (1974).
 - 20) H. Moritaka, S. Kimura and H. Fukuba, Rheological properties of matrix-particle gellan gum gel: effects of calcium chloride on the matrix, *Food Hydrocolloid*, **17**, 653-660 (2003).
 - 21) M. Paulsson, H. Hagerstrom and K. Edsman, Rheological studies of the gelation of deacetylated gellan gum (Gelrite) in physiological conditions, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **9**, 99-105 (1999).
 - 22) S.L. Einhaus, J.T. Robertson, F.C. Dohan, J.R. Wujek and S. Ahmad, Reduction of peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy in dogs by a resorbable gel (ADCON-L), *Spine*, **22**, 1440-1446 (1997).
 - 23) 전국임상병리교수 협의회 조직세포분과위원회, 조직검사학, 고려의학, 서울, 한국, pp. 91-170 (1998).
 - 24) E.B. Siqueira, L.I. Kranzler and D.D. Dharkar, Fibrosis of the dura mater. A cause of "failed back" syndrome, *Surg. Neurol.*, **19**, 168-170 (1983).
 - 25) R.B. North, J.N. Campbell, C.S. James, M.K. Conover-Walker, H. Wang and S. Piantadosi, Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up in 102 patients undergoing repeated operation, *Neurosurgery*, **28**, 685-690 (1991).
 - 26) G.M. Weisz, The value of CT in diagnosing postoperative lumbar conditons, *Spine*, **11**, 164-166 (1986).
 - 27) S. Martin-Ferrer, Failure of autologous fat grafts to prevent postoperative epidural fibrosis in surgery of the lumbar spine, *Neurosurgery*, **24**, 718-721 (1989).