

## 복벽 손상 백서에서 세가지 유형의 유착방지제의 효과

중앙대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>병리학교실

송형준 · 김종원 · 박준석 · 김용석 · 최유신 · 김범규  
차성재 · 박성준 · 장인택 · 박성일 · 박언섭<sup>1</sup> · 홍순억<sup>1</sup>

### Effects of Three Different Types of Anti-adhesive Agents in a Rat Abdominal Wall Defect Model

Hyung Jun Song, M.D., Jong Won Kim, M.D., Jun Seok Park, M.D., Yong Seok Kim, M.D.,  
Yoo Shin Choi, M.D., Beom Gyu Kim, M.D., Sung Jae Cha, M.D., Sung Jun Park, M.D.,  
In Taik Chang, M.D., Sung Il Park, M.D., Eon Sub Park, M.D.<sup>1</sup>, Soon Auck Hong, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

**Purpose:** Postsurgical adhesion formation is a significant clinical problem within every surgical specialty. Several adhesion barriers have been developed in the form of solution, membrane or film in an attempt to solve these problems. The purpose of the present study is to compare the efficacy of antiadhesive agents in the prevention of postsurgical adhesion formation in a standardized rat adhesion model.

**Methods:** We examined forty Sprague-Dawley rats, which is a cecal abrasion with partial peritonectomy model. Three treatment groups (Group I: Film-type Surgiwrap<sup>®</sup>, Group II: Solution-type Guardix-sol<sup>®</sup>, Group III: Membrane-type Interceed<sup>®</sup>), each consists of 10 rats, and a control group of 10 rats were used by saline. Ten days after surgery, the rats were killed, and the levels of adhesion were graded. Immunohistochemical staining for microvessel density (CD34, MVD) and macrophage (ED1) were performed in adhesion tissue.

**Results:** The peritoneum adhesion mean scores are as follows: control group:  $2.2 \pm 0.78$ , Group I:  $1.0 \pm 1.06$ , Group II:  $0.9 \pm 0.99$ , Group III:  $0.6 \pm 0.84$ . All treatment groups showed significantly less peritoneum adhesion ( $P=0.006$ ), while there was no significant difference in each group. The intraperitoneal organs adhesion mean scores are as follows: control group:  $2.8 \pm 0.91$ , Group I:  $2.6 \pm 1.06$ , Group II:  $1.4 \pm 0.84$ , Group III:  $1.0 \pm 0.81$ . Group I had no significant difference about intraperitoneal organs adhesion with control group, but Group II and Group III showed less intraperitoneal organs adhesion. The mean numbers of microvessel density are as follows: control group:  $42.5 \pm 4.83$ , Group I:  $40.8 \pm 6.53$ , Group II:  $30.9 \pm 6.15$ , Group III:  $15.60 \pm 4.37$ , from which there was a significant difference between Group II and Group III with control group ( $P<0.001$ ). The mean numbers of macrophage are as follows: control group:  $223.3 \pm 33.12$ , Group I:  $211.25 \pm 10.96$ , Group II:  $171.60 \pm 23.96$ , Group III:  $147.0 \pm 12.22$ , from which there was a significant difference between Group II and Group III with control group ( $P<0.001$ ).

**Conclusion:** In our animal model, three different types of antiadhesive agents (Surgiwrap<sup>®</sup>, Guardix-sol<sup>®</sup>, Interceed<sup>®</sup>) were effective in adhesion prevention, but Surgiwrap<sup>®</sup> had less antiadhesive effect for intraperitoneal organs adhesion. Membrane-type Interceed<sup>®</sup> had a better effect for microvessel density (MVD) and macrophage than solution-type Guardix-sol<sup>®</sup>. (J Korean Surg Soc 2009;77:7-14)

**Key Words:** Adhesion, Antiadhesive agents, Animal model, Microvessel density (MVD), Macrophage  
중심 단어: 유착, 유착방지제, 동물실험, 미세혈관밀도, 큰포식세포

## 서 론

수술 후 유착(adhesion)은 복강 내 손상 후 발생하며, 손상된 복막이 회복되는 과정에서 발생하는 생화학적, 세포학적 반응의 결과이다. 소장 폐색(small bowel obstruction)의 가장 흔한 원인이 수술 후 유착이며 전체 소장 폐색의 원인 중 65~75%를 차지하며,(1) 만성적 복부 통증, 이차적 불임, 생기능 장애 등이 유착 때문에 발생하기도 한다.

복막 또는 장과 장 사이의 유착으로 발생하는 장폐색의 발생 시기는 수술 직후에 발생할 수도 있으나, 대개는 수술 후 몇 달 혹은 몇 년 후에 발생하기도 한다. 만약 비수술적 치료로 증상의 호전이 없으면 수술적 치료로의 전환을 적극적으로 고려해야 하며, 2차 수술 시 의사와 환자들에게 많은 어려움을 주고 경제적으로도 커다란 부담이 되고 있다. 1994년 미국 통계 자료에 의하면, 복부 수술 후 유착으로 인한 합병증의 치료에 사용된 비용이 13억 달러에 이른다고 보고되었다.(2)

이러한 유착을 방지하기 위해서 수술 중 상처를 최소화하는 수술적 방법 및 여러 약물을 이용한 유착 방지 방법들이 시도되었고, 최근 들어 물리적 장벽(barrier)을 사용하는 유착방지제들이 개발되어 사용되고 있다.

유착방지제(Anti-adhesive agent)는 유착이 예상되는 부위에 일정기간 물리적인 장벽으로 남아 인접한 조직 사이에 유착이 형성되는 것을 막아주는 역할을 하며, 일정기간 후에는 분해 혹은 생체 내에 흡수되어 이물질로 남지 않아야 한다. 그러나 현재 개발된 유착방지제들이 유착 방지에 일정부분 효과가 있다고 입증은 되어 있으나, 임상에게 유착 방지에 대한 확실한 믿음을 주는 제품은 적으며, 또한 제품군별 유착 방지의 효과를 구체적으로 비교 평가하는 연구도 부족한 상태다.

따라서 본 연구에서는 임상에서 널리 사용되는 유착방지제 중 필름, 직물, 용액 형태 세 가지 유형의 유착방지제를 동물 모델을 통한 실험을 하여, 유착 방지 효과를 확인하고 면역염색을 통하여 객관적으로 비교 평가하고자 한다.

## 방 법

### 1) 실험 동물

몸무게가 200~250 g의 Sprague-Dawley rat (Samtaco Bio, Korea)을 사용하였고, 대조군 10마리, 실험군 30마리를 실험

함에 사용하였다. 실험군은 각각 10마리씩 3개군으로 배분하였다.

### 2) 유착방지제(Anti-adhesive agent)

필름 형태의 Surgiwrap<sup>®</sup> (Polylactide acid bioresorbable sheet, MAST Biosurgery Inc., USA), 용액 형태의 Guardix-sol<sup>®</sup> (Hyaluronic acid and carboxymethyl cellulose, 한미약품(주), Korea), 직물 형태의 Interceed<sup>®</sup> (Oxidized regenerated cellulose, Johnson & Johnson Medical Ltd., UK) 세 가지를 사용하였다. 위 재료들은 모두 멸균 상태를 유지하였으며, 수술 기구는 70% 알코올로 소독 후 사용하였다.

### 3) 실험 방법

실험 동물의 마취는 Urethane (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA)을 이용하였으며, 체중 100 g당 1 cc를 복강내에 주사하였다. 마취가 되면 복부의 털을 깎고 포비돈으로 소독한 다음 복부 정중선을 따라 3~4 cm 정도 개복하였다. 개복 후 절개선에서 1 cm 떨어진 우측 복막에 1×1 cm 크기로 복막의 전층을 제거하고, 복막 상처부위에 맞닿은 막창자(cecum) 장막에 전기소작기 팁 클리너(Electro-Surgical tip cleaner, Surgisite<sup>®</sup>, Johnson & Johnson Medical Ltd., UK)로 실핏줄이 터져 약간의 출혈이 멎힐 정도로 문질러서 찰과상을 유발하였다. 이후 수술 장갑(Surgical Latex gloves, Conform<sup>®</sup>, Ansell Ltd., Malaysia)의 분말(전분, Starch)을 복강 내 장기에 골고루 묻혀주었다. 40마리의 백서를 4개의 군으로 나누어 대조군(Control group)의 경우 증류수 2 ml를 복강 내에 골고루 도포하였고, 1번째 실험군(Group I)은 Surgiwrap<sup>®</sup>을 4×6 cm 크기로 잘라 개복부위를 다 덮도록 복강 내에 넣어주고 복벽을 닫아 주었다. 2번째 실험군(Group II)은 Guardix-sol<sup>®</sup> 0.5 ml를 복강 내에 골고루 도포하였고, 3번째 실험군(Group III)은 Interceed<sup>®</sup>를 4×6 cm 크기로 잘라 개복부위를 다 덮은 후 복벽을 닫아 주었다. 수술이 끝난 동물은 물과 먹이를 충분히 주면서 10일간 키운 후 희생시켜 좌하복부에 새로운 절개선을 가하여 유착 정도를 평가하였다.

### 4) 유착의 평가

유착의 평가는 복막 유착, 복강 내 장기간 유착을 따로 평가 하였다. 복막 유착의 평가는 Hooker 등(3)의 방법에 따라 0에서 3까지 분류하며, 0=유착이 없는 경우, 1=부드러운 무딘 박리술로 해결되는 유착, 2=적극적인 무딘 박리술로

해결되는 유착, 3=예리한 박리술로 해결되는 유착으로 분류하였다(Table 1, Fig. 1). 복강 내 장기간 유착은 장과 장, 장과 난소, 또는 장과 간 등의 내부 장기간 생긴 유착을 모두 포함하여 평가하였으며, Knightly 등(4)의 방법에 따라 0에서 4까지 분류하여, 0=유착이 없는 경우, 1=하나의 가늘고 쉽게 분리되는 유착, 2=많이 넓지는 않으면서 당기는 힘

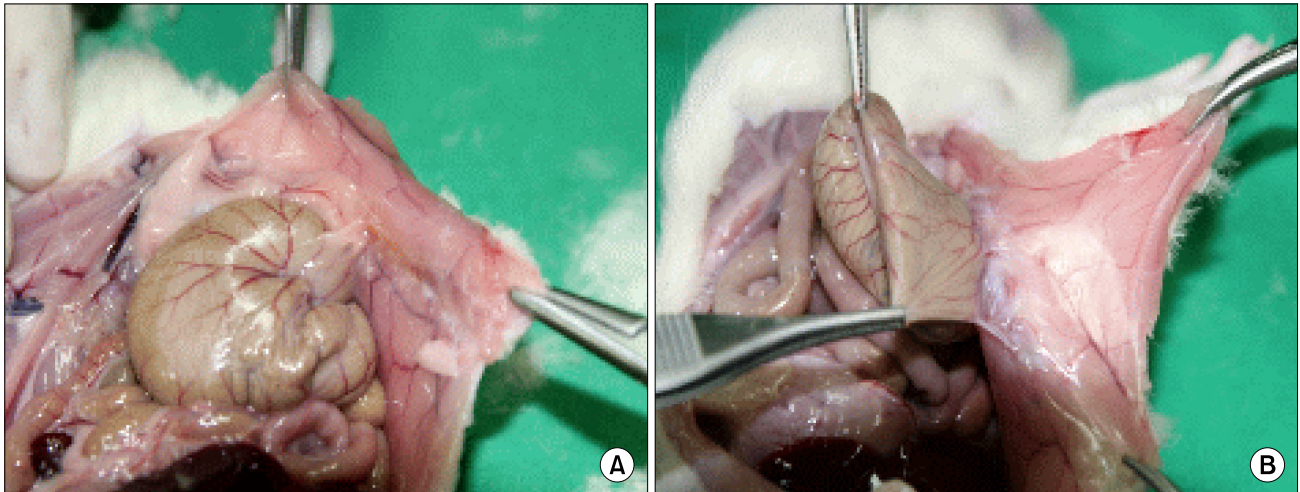
이 약한 유착, 3=다수의 넓은 내장의 유착, 4=장간막, 장, 그물막, 복막 등을 침범하는 다수의 넓고 치밀한 유착으로 분류하였다(Table 2, Fig. 2). 유착의 평가 시에는 2명의 평가

**Table 1.** Peritoneum adhesion scoring system

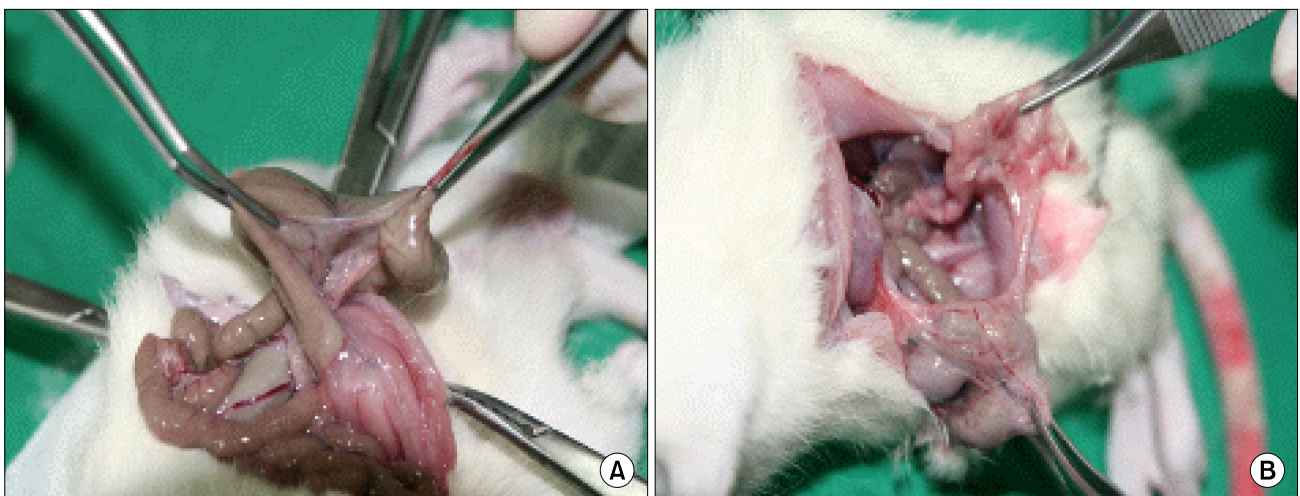
Score	Adhesion grading scale (Hooker score)
0	No adhesion
1	Gentle blunt dissection required to free adhesions
2	Aggressive blunt dissection required to free adhesions
3	Sharp dissection required to free adhesions

**Table 2.** Intraperitoneal organ adhesion scoring system

Score	Adhesion grading scale (Knightly score)
0	No adhesion
1	A single, thin, easily separable adhesion
2	Less extensive but weak adhesions which stool traction poorly
3	Numerous extensive visceral adhesions which involved the parietal extensions
4	Numerous extensive dense adhesions which involved the adjacent mesentery, intestine, and omentum, extending to the abdominal wall



**Fig. 1.** Classification of peritoneum adhesion severity (A) grade 1 adhesion (B) grade 3 adhesion.



**Fig. 2.** Classification of intraperitoneal organs adhesion severity (A) grade 3 adhesion (B) grade 4 adhesion.



자가 동시에 평가하였다.

#### 5) 면역조직화학염색

유착 심한 두 부위를 떼어내어 혈관내피세포에 대한 염색으로 anti-CD34 (Lab Vision Corp., CA, USA)를 1 : 100으로 희석하여 면역염색을 시행한 후 현미경 200배 시야에서 혈관의 숫자를 세어 미세혈관 밀도(microvessel density, MVD)를 측정하여 유착 부위 내 혈관 형성 정도를 분석하였고 (Fig. 3),(5) 큰포식세포에 대한 염색으로 anti-ED1 (AbD Serotec, Oxford, UK)을 1 : 100으로 희석하여 면역염색을 시행하고 혈관밀도와 같은 방식으로 큰포식세포의 수를 측정하였다(Fig. 4).(6)

#### 6) 통계학적 분석

대조군과 실험군의 육안적 복막 유착, 육안적 복강 내 장기간 유착, 미세혈관 밀도, 큰포식세포의 수의 측정값은 평균값과 이의 표준편차로 표시하였다. 측정값에 대한 통계

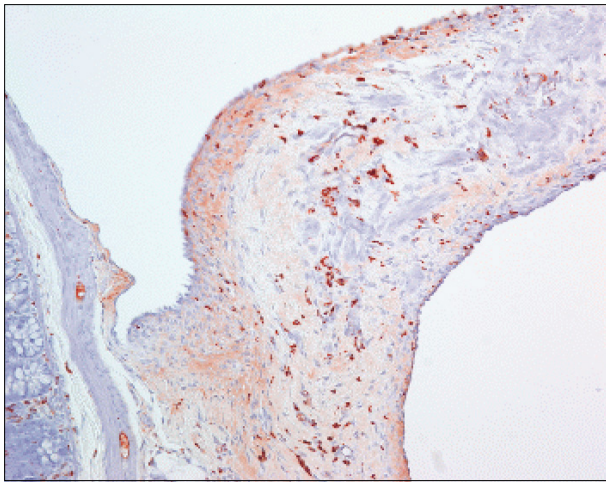
처리는 Windows용 SPSS 12K 통계 프로그램을 이용하여 Kruskal-Wallis test를 실시하여 각 군의 연관성을 조사하였다. 이후 각 군간 사후분석에는 Mann-Whitney U test를 시행하였고, P값이 0.05 미만일 때를 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

### 결 과

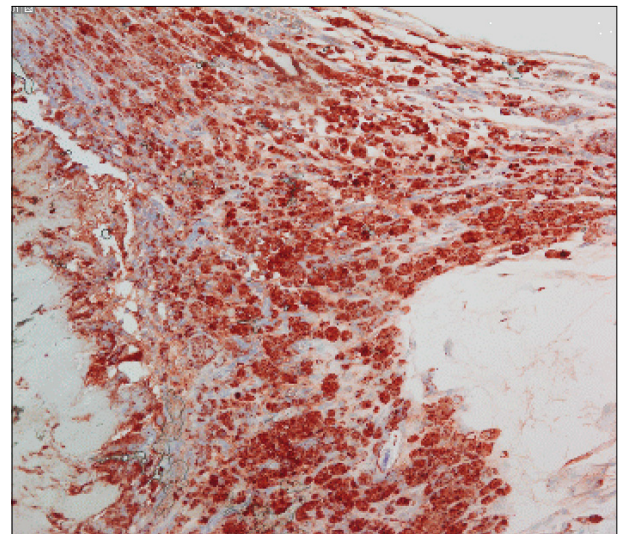
본 실험에서는 대조군 10마리, Surgiwrap<sup>®</sup>, Guardix-sol<sup>®</sup>, Interceed<sup>®</sup> 각각 10마리씩, 40마리의 백서로 실험을 진행하였다. 실험기간 중 수술 후 하루 뒤 죽은 Surgiwrap<sup>®</sup>군 2마리를 제외한, 38마리의 백서를 가지고 결과를 판정하였다.

#### 1) 복막 유착(Peritoneum adhesion)

각 평균값은 대조군은  $2.20 \pm 0.78$ , Group I은  $1.00 \pm 1.06$ , Group II는  $0.90 \pm 0.99$ , Group III는  $0.60 \pm 0.84$ 로 각 군간 통계



**Fig. 3.** Immunohistochemical staining for CD34 (Microvessel density) in adhesion tissue (anti-CD34 stain, 1 : 100, ×200).



**Fig. 4.** Immunohistochemical staining for ED1 (Macrophage) in adhesion tissue (anti-ED1 stain, 1 : 100, ×200).

**Table 3.** Peritoneum adhesion, intraperitoneal organs adhesion, microvessel density and macrophage scores (mean±Standard Deviation) of control group and each treatment group

	Control (n=10)	Group I (n=8)	Group II (n=10)	Group III (n=10)	P-value (<0.05)
	Mean±SD				
Peritoneum adhesion/Hooker score	$2.20 \pm 0.78$	$1.00 \pm 1.06$	$0.90 \pm 0.99$	$0.60 \pm 0.84$	0.006
Intra-organ adhesion/Knightly score	$2.80 \pm 0.91$	$2.63 \pm 1.06$	$1.40 \pm 0.84$	$1.00 \pm 0.81$	0.001
Microvessel density (MVD)	$42.50 \pm 4.83$	$40.88 \pm 6.53$	$30.90 \pm 6.15$	$15.60 \pm 4.37$	0.000
Macrophages (CD68)	$223.30 \pm 33.12$	$211.25 \pm 10.96$	$171.60 \pm 23.96$	$147.00 \pm 12.22$	0.000

Statistical significance test was done by Kruskal-Wallis test.

적으로 유의한 차이를 보였다( $P=0.006$ )(Table 3). 대조군과 각 실험군을 비교한 결과 Group I, II, III 모두 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 복막 유착 방지 효과를 나타내었다. 그러나 각 실험군간의 비교평가에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

## 2) 복강 내 장기간 유착(Intraperitoneal organs adhesion)

각 평균값은 대조군은  $2.80 \pm 0.91$ , Group I은  $2.63 \pm 1.06$ , Group II는  $1.40 \pm 0.84$ , Group III는  $1.00 \pm 0.81$ 로(Table 3), Group I은 대조군과 비교하여 통계학적 차이가 없었으나( $P=0.696$ ), Group II와 Group III는 대조군에 비해 유착 방지에 유의한 효과를 보였다( $P=0.005$ ,  $0.001$ ). 또한 각 실험군간 비교시 Group I과 Group II, Group I과 Group III에는 통계적으로 유의한 차이가 있었으나( $P=0.027$ ,  $0.004$ ), Group II와 Group III는 통계학적 차이가 없었다( $P=0.393$ )(Table 4).

**Table 4.** Comparison of control group and each treatment group

Group	Group	Mann-Whitney's U-test	P-value
Peritoneum adhesion/Hooker score			
Control	Group I	15.000	0.027
Control	Group II	16.000	0.009
Control	Group III	10.000	0.002
Group I	Group II	38.000	0.897
Group I	Group III	31.000	0.460
Group II	Group III	41.000	0.529
Intra-organ adhesion/Knightly score			
Control	Group I	35.500	0.696
Control	Group II	14.000	0.005
Control	Group III	8.000	0.001
Group I	Group II	15.000	0.027
Group I	Group III	9.500	0.004
Group II	Group III	38.000	0.393
Microveessel density (MVD)			
Control	Group I	31.500	0.460
Control	Group II	7.500	<0.001
Control	Group III	.000	<0.001
Group I	Group II	10.500	0.006
Group I	Group III	.000	<0.001
Group II	Group III	.000	<0.001
Macrophages			
Control	Group I	33.000	0.573
Control	Group II	7.000	<0.001
Control	Group III	.000	<0.001
Group I	Group II	8.000	0.003
Group I	Group III	.000	<0.001
Group II	Group III	14.000	0.005

## 3) 미세혈관 밀도(Microvessel density, MVD)

각 평균값은 대조군은  $42.50 \pm 4.83$ , Group I은  $40.88 \pm 6.53$ , Group II는  $30.90 \pm 6.15$ , Group III는  $15.60 \pm 4.37$ 로 관찰되었다(Table 3). 대조군과 Group I은 통계학적으로 차이가 없었으며, Group II와 Group III는 대조군에 비해 미세혈관 밀도가 유의하게 낮았다. 또한 각 실험군간 비교에서도 통계학적 차이를 보였다(Table 4).

미세혈관 밀도와 유착과의 상관관계를 분석한 결과 미세혈관 밀도와 복벽 유착과의 상관계수는  $0.695$  ( $P<0.001$ ), 복강 내 장기간 유착과의 상관계수는  $0.841$  ( $P<0.001$ )로 통계학적으로 유의한 양적 선형관계를 나타내었다(Table 5).

## 4) 큰포식세포(Macrophage)

각 평균값은 대조군은  $223.30 \pm 33.12$ , Group I은  $211.25 \pm 10.96$ , Group II는  $171.60 \pm 23.96$ , Group III는  $147.00 \pm 12.22$ 로 관찰되었다(Table 3). 대조군과 비교하여 Group I은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, Group II와 Group III는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 각 실험군 비교에서도 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 4).

큰포식세포와 유착과의 상관관계를 분석한 결과 큰포식세포와 복벽 유착간 상관계수는  $0.598$  ( $P<0.001$ ), 복강 내 장기간 유착간 상관계수는  $0.766$  ( $P<0.001$ )로 유의한 양적 선형관계를 나타내었다(Table 5).

## 고 찰

유착은 장기끼리 혹은 장기와 주변 조직, 예를 들면 복강 내 장기와 복막 같은 조직 사이에 발생하는 비정상적인 섬유 구조물이라 정의할 수 있다. 유착은 외과적 수술이 시행되는 인체의 모든 조직에서 형성될 수 있으며, 염증이나 외

**Table 5.** Correlation between microvessel density (MVD) and macrophage with peritoneum adhesion and intra-peritoneal organs adhesion

	Correlation coefficient	P-value
Microvessel density		
Peritoneum adhesion	.695	<0.001
Intra-organ adhesion	.841	<0.001
Macrophage		
Peritoneum adhesion	.598	<0.001
Intra-organ adhesion	.766	<0.001

부손상에 의하여도 발생할 수 있다.(7)

이러한 유착의 발생 기전은 아직 명확히 밝혀진 것은 없으나, Attard와 MacLean(8)에 의하면 복강 내 유착의 발생은 복막 손상시 중피하층(submesothelial layer)의 혈관 투과성(vascular permeability)의 증가와 체액 누출, 염증 반응(inflammatory response)에 의해 시작된다. 염증성 세포들이 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)을 분비하고, 지혈반응에 의해 형성된 트롬빈(thrombin)이 섬유소원(fibrinogen)을 섬유소(fibrin)로 전환시킨다. 섬유소는 정상적으로 손상된 중피층을 재생하나, 이 과정에서 섬유소 자체의 끈적끈적한 성질 때문에 주변 장기와 달라붙게 된다. 정상적인 환경에서는 섬유소가 상처 치유 시기인 4~5일 이내에만 활성화 되고, 이후에는 조직 플라스미노젠 활성화제(tissue plasminogen activator, tPA)와 유로키나제 유사 플라스미노젠 활성화제(urokinase-like plasminogen activator, uPA)에 의하여 전환된 섬유소 용해효소(plasmin)에 의해 섬유소 용해 작용(fibrinolysis)이 유발되어 섬유소의 분해가 발생한다.(9) 그러나 손상 후 5~7일이 지난 후에도, 어떠한 이유에 의해 섬유소용해 작용이 방해를 받으면, 섬유소 기질(fibrin matrix)은 지속되고, 이러한 섬유소 기질에 의하여 주변 장기간 유착(adhesion)이 발생하게 된다.(10) 섬유소 기질은 성숙될수록 단순한 연결조직이 아닌, 혈관과 신경들이 분포하는 구조화된 세포성 구조물로 형성된다.(11)

이러한 유착 발생의 기전에 따라 유착을 방지하기 위한 여러 노력들이 제안되었다. 기본적으로는 수술 시 복막이나 조직의 손상을 최소화하는 것으로 조심스럽게 조직을 다루고, 최대한 조직 접촉을 줄이며, 적극적인 지혈과 충분한 세척, 분말 장갑의 사용 자체 등의 수술 방법(12)과 최근 들어 널리 사용되는 복강경 수술 방법(13) 등이 있다. 또한 섬유소 형성을 방해하는 Heparin,(14) Adenosine(15)을 사용하거나, 염증성 반응을 억제하는 스테로이드,(16) NSAIDs,(17) 비타민E(18)를 사용하는 방법들도 시도되었다. 그리고 섬유소용해를 촉진시키기 위해 스트렙토키나제(streptokinase)나 유로키나제(urokinase), 재조합 tPA도 시도되었고,(19,20) 섬유모세포의 생성을 억제하고 세포 자멸사를 촉진시키는 mitomycin C나 streptopeptidase A도 시도되었다.(21) 근래에는 손상된 표면을 직접적으로 분리시키는 목적으로 유착방지제들이 개발되었으며, 유착 방지 재료로는 다당류의 일종인 oxidized regenerated cellulose, sodium carboxymethyl cellulose (CMC), dextran, sodium hyaluronate (HA) 등이 있으며, 합성고분자인 polyethylene glycol (PEG), Poloxamer,

Gore-Tex 등이 알려져 있다.(22) 이러한 유착방지제 중 생체 내 흡수되는 L-lactide-co-D, L-lactide 두 가지의 젖산(lactic acid)으로 이루어진 필름형태인 Surgiwrap<sup>®</sup>,(23) Hyaluronic acid (HA)와 Carboxymethyl cellulose (CMC)로 구성된 용액형태인 Guardix-sol<sup>®</sup>,(24) oxidized regenerated cellulose로 구성된 직물 형태의 Interceed<sup>®</sup>(25)로 본 실험을 진행하였다.

실험에 사용된 40마리의 백서 중 Group 1의 2마리가 실험 하루 뒤 죽어서 실험에서 제외되었다. 죽은 원인으로 한 마리는 맹장 천공에 의한 패혈증으로 죽었고, 한 마리는 정확한 원인이 밝혀지지는 않았으나, 마취와 관련이 있었을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 유착정도를 Hooker 등(3)과 Knightly 등(4)의 방법을 기초로 평가하였을 뿐 아니라, 유착 내에 존재하는 미세혈관의 개수를 파악하여 미세혈관 밀도(microvessel density, MVD)를 측정하였고, 큰포식세포(Macrophage)를 면역염색하여 큰포식세포의 수를 측정하였다. Epstein 등(5)의 연구에 의하면 유착발생과 미세혈관 형성이 밀접한 연관이 있다고 보고하였고, 본 실험에서도 미세혈관 밀도와 육안적 유착 정도의 상관 관계를 분석한 결과, 상관 계수가 0.695, 0.841로 양적 선형관계를 보였다. 또한 Binnebösel 등(6)이 보고한 유착 발생과 큰포식세포와의 연관성을 토대로, 큰포식세포와 육안적 유착 정도의 상관 관계를 분석하였고, 상관 계수가 0.598, 0.766으로 양적 선형관계를 나타냄을 확인하였다. 따라서 미세혈관 밀도가 높을수록, 큰포식세포 수가 많을수록 유착이 심해짐을 확인하였다. 이를 통하여 유착 평가시 평가자의 주관적 판단에 따른 실험적 오류를 보정하고, 실험의 객관성을 유지하였다.

Surgiwrap<sup>®</sup>은 필름형태로, 단일 젖산(lactic acid)으로 가수분해 되고 간에서 대사되어 배출된다.(23) Guardix-sol<sup>®</sup>은 HA와 CMC로 구성된 용액형태로 HA는 음이온성 다당류로써 D-gulucronic acid와 N-acetyl-D-glucosamine으로 이루어진 생체 고분자 다당류이며, CMC는 수용성고분자로 식물의 cellulose를 원료로 만들어진 음이온성 셀룰로오스 유도체이다.(22) HA는 생체 내 분해효소에 의하여 분해된 후 흡수되어 대사경로를 통해 제거된다.(3,22) 직물 형태의 Interceed<sup>®</sup>는 미세출혈 부위의 응고목적으로 사용되던 Surgicel<sup>®</sup>에서 구조식과 조직면에서 약간 다른 형태로 만들어진 물질로, 포도당, 글루루콘산(glucuronic acid)과 기타 올리고당(oligosaccharides) 등으로 대사되면서 조직에 대한 이물반응이 적은 것으로 알려져 있다.(25)

Ersoy 등(23)의 연구에 따르면 Surgiwrap<sup>®</sup>은 손상된 표면

이 서로 달라붙지 않도록 막아줌으로써 유착방지 효과를 발생시킨다. 본 실험에서도 Surgiwrap<sup>®</sup>은 복막 유착에 유의한 유착방지 효과를 보였다. 그러나 복강 내 장기간 유착에는 효과가 없었는데, 이는 유착방지제가 위치한 곳만 방어벽을 형성하여 유착을 방지하는 필름형태의 특성에 기인한 것으로 보인다. 이에 반해 직물형태의 Interceed<sup>®</sup>는 Surgiwrap<sup>®</sup>과 동일하게 복막과 복강 사이에만 위치함에도 복강 내 장기간 유착에 효과를 보였다. 이는 Interceed<sup>®</sup>가 손상된 조직표면에서 물리적 장벽으로서 유착방지 효과를 보이는 것 외에도, 분해되면서 분해산물이 유착방지 효과를 보였기 때문으로 생각된다. Reddy 등(26)의 연구에 의하면 Interceed<sup>®</sup>가 손상된 조직표면에서 큰포식세포의 염증반응을 줄여준다고 하였고, Habara 등(27)은 용해된 Interceed<sup>®</sup>의 물질들이 산화질소(nitric oxide), 인터루킨-6 (interleukin-6), matrix metalloproteinase-2, -9의 분비를 줄여줌으로써 유착을 방지한다고 보고하였다. Gago 등(25)의 연구에서는 tissue plasminogen activator (tPA)의 발현을 증가시켜 섬유소용해 작용을 촉진하고, 유착의 발생없이 상처의 치유할 수 있다고 발표하였다. 본 실험에서도 Interceed<sup>®</sup>가 복강내에서 분해되면서, 분해산물이 녹아내려 복강내 장기간 유착을 방지한 것으로 생각된다.

Lee 등(24)의 연구에 의하면 HA와 CMC 혼합물이 유착방지에 효과가 있음을 보고하였다. 본 실험에서도 Guardix-sol<sup>®</sup>의 경우 복막 및 복강 내 장기간 유착 방지에 효과가 있음을 확인할 수 있었으며, 혈관형성 및 큰포식세포의 침윤 방지에도 효과를 보여 심한 유착의 발생을 줄여줄 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 복막 유착 및 복강 내 장기간 유착에서 통계학적으로 차이가 없었던 용액형태의 Guardix-sol<sup>®</sup>과 직물형태의 Interceed<sup>®</sup>를 비교했을 때, 혈관형성이나 큰포식세포의 침윤을 억제 효과는 Interceed<sup>®</sup>가 더 나은 결과를 보였다. 이는 용액형태의 유착방지제가 액체 상태로 되어 있기 때문에 수술 부위에 집중되지 못하고 복강 내에 전체적으로 퍼지게 되며, 중력의 작용에 의해 아래쪽에 고이는 것에 비해, 직물형태의 유착방지제는 수술 부위에 고정되어 존재할 수 있으므로 유착방지 효과가 지속되기에 좋은 형태학적 장점을 가지고 있고, Interceed<sup>®</sup>가 단순한 물리적 장벽으로서의 역할만 하는 것이 아니라, 분해 산물이 생화학적 유착 방지 역할을 할 수 있다는 점에서 유착 방지에 더 좋은 효과를 보인 것으로 생각된다.

## 결론

본 연구를 통하여 필름형태의 Surgiwrap<sup>®</sup>, 용액형태의 Guardix-sol<sup>®</sup>, 직물형태의 Interceed<sup>®</sup>가 유착 방지에 효과가 있음을 확인 할 수 있었다. 그러나 제품의 형태학적 특성에 따라 필름형태의 유착방지제는 필름이 위치하는 곳의 유착만을 막아주는 것 외에는 다른 역할의 유착 방지 효과는 보이지 못하였으며, 용액형태의 유착방지제는 전반적인 복벽 및 복강 내 장기간 고루 유착방지 효과를 보였으나, 용액 상태라는 특수한 형태학적 특성 때문에 직물형태의 유착방지제보다 유착의 조직학적 중증도를 줄여주는 것에는 효과가 적음을 알 수 있었다.

본 동물 실험이 실제 임상에서 유착방지제의 효과를 동일하게 대변한다고 하기에는 다소 무리가 있지만, 유착 방지제의 임상 실험을 시행하기 어려운 점을 생각한다면 본 실험을 통하여 유착방지제의 효과를 비교하고, 임상의가 유착방지제를 선택하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

더불어, 동물 실험의 표준화 및 더 많은 개체 및 다른 종류 동물의 실험, 유착 평가의 객관성에 대한 추가 연구와 최근에 새로 개발되는 유착방지제의 추가적 실험들이 진행 된다면 임상적으로 보다 더 유용한 유착방지제의 효과를 비교 평가할 수 있을 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Parker MC, Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Wilson MS, Menzies D, et al. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;44:822-9.
- 2) Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg* 1998;186:1-9.
- 3) Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh--a randomized, controlled study. *Surgery* 1999;125:211-6.
- 4) Knightly JJ, Agostino D, Clifton EE. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery* 1962;52:250-8.
- 5) Epstein JC, Wilson MS, Wilkosz S, Ireland G, O'Dwyer ST, Herrick SE. Human peritoneal adhesions show evidence of tissue remodeling and markers of angiogenesis. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1885-92.

- 6) Binnebösel M, Rosch R, Junge K, Lynen-Jansen P, Schumpelick V, Klinge U. Macrophage and T-lymphocyte infiltrates in human peritoneal adhesions indicate a chronic inflammatory disease. *World J Surg* 2008;32:296-304.
- 7) Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000;232:52-9.
- 8) Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg* 2007;50:291-300.
- 9) Rout UK, Diamond MP. Role of plasminogen activators during healing after uterine serosal lesioning in the rat. *Fertil Steril* 2003;79:138-45.
- 10) Holmdahl L, Ivarsson ML. The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1999;165:1012-9.
- 11) Herrick SE, Mutsaers SE, Ozua P, Sulaiman H, Omer A, Boulos P, et al. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized. *J Pathol* 2000;192:67-72.
- 12) Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update* 2001;7:556-66.
- 13) Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Büchler MW. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004;18:898-906.
- 14) Bahadır I, Oncel M, Kement M, Sahip Y. Intra-abdominal use of taurolidine or heparin as alternative products to an anti-adhesive barrier (Seprafilm) in adhesion prevention: an experimental study on mice. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2209-14.
- 15) Jackson EK. Intraperitoneal administration of adenosine inhibits formation of abdominal adhesions. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1390-6.
- 16) Replogle RL, Johnson R, Gross RE. Prevention of postoperative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy: experimental and clinical studies. *Ann Surg* 1966;163:580-8.
- 17) Siegler AM, Kontopoulos V, Wang CF. Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Fertil Steril* 1980;34:46-9.
- 18) de la Portilla F, Ynfante I, Bejarano D, Conde J, Fernandez A, Ortega JM, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2157-61.
- 19) Hellebrekers BW, Trimbo-Kemper TC, Trimbo JB, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000;74:203-12.
- 20) Montz FJ, Fowler JM, Wolff AJ, Lacey SM, Mohler M. The ability of recombinant tissue plasminogen activator to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in the dog model. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1539-42.
- 21) Tander B, Bicakci U, Kilicoglu-Aydin B, Ariturk E, Rizalar R, Bernay F. Antiadhesive effects of mitomycin C and streptopeptidase A in rats with intraperitoneal adhesions. *Pediatr Surg Int* 2007;23:785-8.
- 22) Shim HS, Lee YW, Lee YM, Oh YH, Kwon SW, Kim JH, et al. Evaluation of resorbable materials for preventing surgical adhesion on rat experiment. *J Korean Surg Soc* 2002;63:179-86.
- 23) Ersoy E, Ozturk V, Yazgan A, Ozdogan M, Gundogdu H. Effect of polylactic acid film barrier on intra-abdominal adhesion formation. *J Surg Res* 2008;147:148-52.
- 24) Lee YG, Chu B, Kim NH, Kim JH, Lee YW, Kim KI, et al. The efficacy and safety of HA/CMC anti-adhesion barrier solution with varying viscosities. *J Korean Surg Soc* 2008;74:399-404.
- 25) Gago LA, Saed G, Elhammady E, Diamond MP. Effect of oxidized regenerated cellulose (Interceed) on the expression of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in human peritoneal fibroblasts and mesothelial cells. *Fertil Steril* 2006;86:1223-7.
- 26) Reddy S, Santanam N, Reddy PP, Rock JA, Murphy AA, Parthasarathy S. Interaction of Interceed oxidized regenerated cellulose with macrophages: a potential mechanism by which Interceed may prevent adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1315-20.
- 27) Habara T, Nakatsuka M, Konishi H, Asagiri K, Noguchi S, Kudo T. The biological effects of antiadhesion agents on activated RAW264.7 macrophages. *J Biomed Mater Res* 2002;61:628-33.