

콜라젠 기질(Terudermis[®])의 피하이식 후 조직학적 변화: 자가 진피 이식과의 비교

김부영¹ · 강소라¹ · 이지혁¹ · 범진식¹ · 김양우¹ · 이민진² · 강원경³

이화여자대학교 의과대학 성형외과학교실¹, 해부병리학교실², 강원경 성형외과³

Experimental Assessment of the Histologic Changes of Collagen Matrix(Terudermis[®]) in Subcutaneous Implantation: Comparison with Autologous Dermal Graft

Boo Yeong Kim, M.D.¹, So Ra Kang, M.D.¹,
Ji Hyuck Lee, M.D.¹, Jin Sik Burm, M.D.¹,
Yang Woo Kim, M.D.¹, Min Jin Lee, M.D.²,
Won Kyung Kang, M.D.³

Departments of ¹Plastic and Reconstructive Surgery,
²Pathology, Ewha Womans University, Seoul, Korea,
³Dr. Kang Won Kyung's Plastic Surgery Center, Seoul, Korea

Purpose: Numerous materials, both autologous and nonautologous, have been used for augmentation of sunken areas, but they have their own limitations. The purpose of this study is to determine the histologic response and volume change of the xenogenic collagen-based scaffold(Terudermis[®]) to the transfer into a subcutaneous soft tissue location in vivo rabbit model.

Methods: Eighteen New Zealand white rabbits were used. Three 1.2 × 1.2 cm sized subcutaneous pockets were created on the dorsal surface of each ear. 1 × 1 cm sized collagen matrix(Terudermis[®]) and autologous dermal graft were implanted into each pocket. Full thickness of ear was harvested in 3 days, 1, 2, 4 weeks, 3, 6 months after implantation.

Results: Histological analysis of implants demonstrated progressive neovascularization, fibroblast infiltration, neocollagen bundle synthesis and organization, and few foreign body reaction. The thickness of the collagen matrix in 3 days after the operation was 87.69% of the thickness of the collagen matrix in wet state. Then it decreased to 30.17% in 6 months after the operation. The rate of decrease was similar at all points at the same time compared with autologous dermal graft.

Conclusion: Our experimental study suggests that

Terudermis[®] could be a safe material as an implant for permanent augmentation in subcutaneous tissue. However the choice of graft for augmentation should be remained to the clinical situations.

Key Words: Terudermis[®], Artificial dermis

I. 서론

이상적인 연부조직 대체물을 찾고 개발하는 노력을 지속해오고 있으나, 만족할만한 물질을 찾지 못하고 있다. 무생물 재료를 이용한 생합성물질은 이식 후 이물반응을 유발할 수 있어, 하이아루론산(hyaluronic acid)이나 정제된 콜라젠을 재료로 한 생합성물질이 연부조직을 대체할 수 있는지에 대한 연구가 이루어져 왔다. 그 중 콜라젠은 생체적합성이 좋고 조직에의 독성이 없으며 오랜 기간을 거쳐 그 구조적, 물리적, 화학적, 생물학적, 면역학적 특성이 잘 연구되어 안전성이 입증된 유용하고 안전한 천연의 중합체이다. 이를 주입 가능한 형태로 사용해 본 결과 3개월 정도의 기간이 지나면 거의 다 분해되어 반복적 주입이 필요하다는 단점이 있었다.¹ 이를 극복하기 위해 자가 콜라젠과 섬유아세포를 배양해, 주입 가능한 형태가 개발되었으나 배양기간이 4-6주간 걸리며, 그 비용이 비싸다는 단점이 있었다.¹

1982년 이후 Yannas 등은 glycosaminoglycan을 첨가한 콜라젠을 재료로 한 새로운 인조피부를 개발하였고,² 1996년 Matsui 등이 송아지 콜라젠을 열탈수 가교하여 만든 콜라젠 스폰지를 쥐의 등 부분의 전층 피부결손에 이식했던 바, 4주째의 조직 소견에서 섬유아세포와 모세혈관의 침입, 증식을 확인하고, 인조진피의 의사진피조직에로의 변화를 확인하였다.³ 또한 이 콜라젠 기질을 골 노출부 및 심부피부 연부조직 결손부에 사용하여 부드럽고 구축이 적은 진피조직이 형성되는 결과를 얻을 수 있다고 하였다.⁴ 이후 콜라젠 기질은 피부 및 연부조직 결손에 자가 피부이식과 함께 진피 대체재로서 쓰여지고 있다.

Hatoko 등의 콜라젠 기질이 골 변형을 동반한 피부낭종 환자에서 중앙 절제 후 함몰 변형의 교정에서 유용하다는 임상보고⁵와 Yurugi 등의 외상 후 변형 교정에 유용하다는

Received April 28, 2006

Revised July 31, 2006

Address Correspondence: So Ra Kang, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Dongdaemoon Hospital, Ewha Womans University, 70 Jongno 6-ga, Jongno-gu, Seoul 110-783, Korea. Tel: 02) 760-5133 / Fax: 02) 760-5576 / E-mail: srps@lycos.co.kr

임상보고⁶가 있다. 그러나 연부조직 충전제로서 피하에 이식하여 사용하는 것에 대한 실험적 연구가 부족하다. 이에 이중 콜라겐으로 구성된 인조진피를 연부조직 대체를 위해 피하에 이식한 경우 조직학적 변화, 특히 혈관 재생성 및 숙주조직으로의 치환과 이식편의 부피 변화 정도에 대해 실험적으로 알아보고, 그 임상적 유용성에 대해 생각해 보고자 한다.

II. 재료 및 방법

가. 실험 동물 및 재료

1.8-1.2 kg의 New Zealand 백색 가토 암컷 18마리를 실험 대상으로 하여 일정한 온도와 습도, 사료 등 동일한 실험조건 하에서 사육하였다.

이식 재료로 송아지 진피로부터 정제한 섬유화 아텔로콜라겐과 열변성 아텔로콜라겐을 단시간 탈수가공한 스폰지 모양의 구조의 이중 콜라겐 기질인 Terudermis[®](Terumo Corporation, Tokyo, Japan)를 사용하였다. 건조된 상태로 두께 5 mm, 크기 5 × 5 cm로 포장된 재료를 1 × 1 cm 크기로 잘라 사용하였다.

나. 실험방법

가토에 Ketamine(Ketara[®]; 유한양행) 25 mg/kg와 럼핀(Rompen[®]) 4 mg/kg를 근주사하여 마취하였다. 수술 중 Ketamine 12.5 mg/kg를 이용, 마취 유지하였다. 둔부와 양쪽 귀 배부의 털을 2-3 mm 정도 남기고 짧게 깎은 후 제모제인 80% thioglycolic acid cream(니트크림[®], 일동제약)을 도포하고 10분 후 마른 거즈로 문질러 털을 완전히 제거하였다. Bethadine 원액을 적신 거즈로 둔부와 양쪽 귀 배부를 닦아 소독하였다.

가토의 둔부에 가로로 4 cm의 얇은 절개를 가한 후 표피층을 잘 드는 면도날로 깎아 내어 4 × 1.5 cm 면적의 진피를 노출시켰다. 노출된 진피와 주위 피부와의 경계부에 절개를 가한 후, 진피 아래 근막 층으로부터 분리시켜 자가 진피를 얻었다. 얻은 자가 진피를 1 × 1 cm 크기로 잘라 생리식염수로 적신 거즈에 보관하였고 공여부는 4-0 나일론사로 봉합하였다.

양쪽 귀 배부에 1 cm 크기 절개창을 낸 후 연골막과 진피 사이에 1.2 × 1.2 cm 크기의 피하 공간을 작은 가위로 박리하여 각각의 귀에 세 개씩 피하 공간을 만들었다. 1 × 1 cm 크기의 Terudermis[®]는 실리콘 막을 제거한 후 좌측 귀의 피하 공간에 이식하였고, 우측 귀의 피하 공간에 준비해둔 자가 진피를 각각 한 조각씩 이식하였다. 이식 후 절개창은 5-0 나일론사로 봉합하였다. 각각의 이식부위는 생리식염수로 닦아낸 후 테라마이신[®]연고(화이자)를 발라주

었다. 수술 1일까지 각각의 가토는 감염예방을 위해 2세대 cephalosporin 항생제 12 mg/kg 근육주사를 하루 두 번 시행 후 한 마리씩 분리하여 동일한 조건에서 사육하였다.

이식 후 3일, 1주, 2주, 4주, 3개월, 6개월에 이식시와 동일한 방법으로 마취 후, 3마리의 가토 각각의 귀에서 세 개의 이식편을 피부와 연골까지 모두 포함하여 전 층으로 얻었다. 각 조직은 10% 포르말린 용액에 고정 후 통상적 방법으로 파라핀 포매하여 Hematoxylin and eosin 염색 시행 후 광학 현미경 하에서 검경하였다. 이 때 자가 진피 이식편 중 혈종이 있는 1개의 조직과 콜라겐 기질 이식편 중 혈종이 있는 1개의 조직은 배제하였다.

이식편의 횡축 길이를 측정된 후, 이를 6등분하여 중간 5 지점을 1, 2, 3, 4, 5로 표시하였다. analySIS 5.0[®](Soft Imaging System) 프로그램을 이용, 각 지점에서의 이식편 수직 두께를 측정하였다. 이식 직후 두께의 변화 없이 이식편의 조직을 얻을 수 없어 정확한 이식 직후의 두께를 얻기 어려워 이식편을 체외에서 생리식염수에 적신 후 5분간 손가락으로 누른 후 이 두께를 이식 직후 이식편의 두께로 기준하였다. 각각의 측정값은 SPSS for windows (Version 10.0.7) 프로그램을 이용하여 통계 처리하고 그 값을 그래프로 표시하였다. 시간에 따른 두께 변화의 비교는 repeated measure analysis of variance를 이용하였으며 p값이 0.05 이하일 때 유의한 것으로 판정하였다.

양 귀에서 얻은 조직을 1 × 1 mm 크기로 면도날로 자른 후, 0.1 M phosphate 완충액으로 조정된 2.5% glutaraldehyde로 2시간 전 고정하고, 동일 완충액으로 30분씩 3회 세척한 다음 1% osmium tetroxide로 1시간 후 고정하였다. 후고정한 후 표본을 동일 완충액으로 세척한 후, 60, 70, 80, 90, 95% ethanol로 각 10분씩, 100% ethanol로 10분씩 2회 탈수하여 propylen oxide로 15분간 2회 치환하여 Epon812로 포매하였다. 포매한 표본을 중합시킨 후, Reichert-jung ultramicrotome으로 1 μm 두께로 잘라 1% toluidine blue로 염색하여 광학현미경으로 부위를 관찰하고 60-70 nm의 초박절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 전자 염색하여 Hitachi H-7650형 투사 전자현미경으로 관찰하였다.

III. 결 과

가. 이식 부위의 육안적 관찰

이식 후 콜라겐 인조진피에서 3개의 혈종이 관찰되었으나 수술 1주에 크기가 줄어든 1개를 제외하고 모두 사라졌다. 자가 진피에서는 이식 후 4개의 혈종이 발생 후 1개를 제외하고 모두 사라져 두 이식편 간의 육안적 차이는 없었다.

Table I. Thickness and Width of Collagen Matrix(μm)

Time	Point 1	Point 2	Point 3	Point 4	Point 5	Mean	Width
3 days	426.56	547.15	613.85	529.61	370.35	497.50	965.23
1 week	342.34	433.51	489.51	432.94	353.89	410.44	872.67
2 weeks	297.70	383.34	453.01	377.51	271.91	356.69	879.67
4 weeks	166.17	232.83	274.20	223.51	162.11	211.76	874.67
3 months	131.41	165.49	203.87	172.05	130.74	160.72	882.50
6 months	129.70	163.50	201.33	169.97	129.16	158.88	875.02

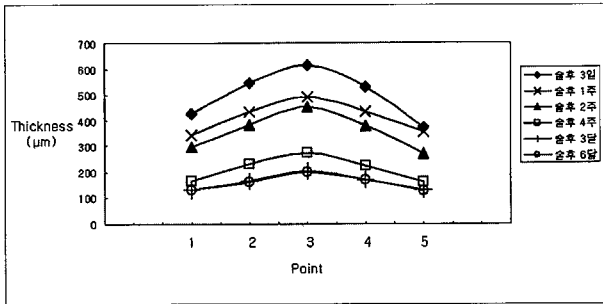


Fig. 1. Thickness of collagen matrix(Terudermis®).

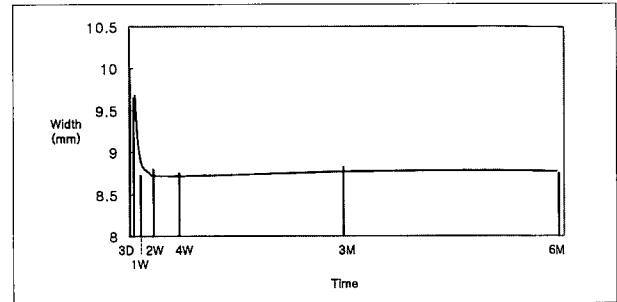


Fig. 3. Changes in width of collagen matrix. There was no significant changes in width in 1 week after the operation. D: days, W: weeks, M: months.

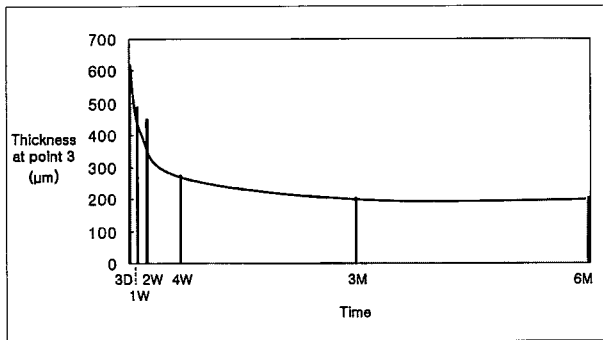


Fig. 2. Changes in thickness of collagen matrix at point 3. The thickness of the collagen matrix in 3 months after the operation is 30.55% ($p=0.000$) of the thickness in wet state of Terudermis®. D: days, W: weeks, M: months.

두 이식편 모두 이식 후 문제가 될 만한 육안적인 염증 반응이 관찰되지 않았다. 공여부 창상열개가 1건 발생하였으나, 보존적 치료로 창상치유되었다.

나. 콜라젠 기질(Terudermis®)의 두께 변화 관찰

이식 후 기간에 따른 콜라젠 기질의 두께 및 기저부의 횡축 길이는 다음과 같았다(Table I, Fig. 1). 술후 콜라젠 기질 이식편 가운데의 두께는 생리식염수에 적신 후 5분간 손가락으로 누른 두께(0.7 mm)에 비해, 술후 3일에 87.69%, 술후 1주에 69.93%, 술후 2주에 64.72%, 술후 4주

에 39.17%, 술후 3개월에 30.55%, 술후 6개월에 30.17%로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$)(Fig. 2). 이식 3일 이후 동일한 시기에 각 측정 점에서의 콜라젠 기질의 두께는 일정하게 감소하였다. 이식 후 콜라젠 기질 이식편 기저부의 횡축 길이는 건조 시 길이에 비해 술후 3일에 96.53%, 술후 1주에 87.26%, 술후 2주에 87.97%, 술후 4주에 87.47%, 술후 3개월에 88.25%, 술후 6개월에 87.58%로, 술후 1주 이후 87-88%의 길이를 유지하였다(Table I, Fig. 3).

다. 이식편의 광학현미경 소견

1) 술후 3일

자가 진피 이식편의 콜라젠 섬유 사이와 주변 조직에 염증세포가 산재되어있었으나 주목할 만한 염증 반응은 관찰되지 않았다. 자가 진피 이식편에서 눈에 띄는 혈관 생성은 없었다. 자가 진피 이식편과 주변 조직 사이의 분리가 있었다.

콜라젠 기질(Terudermis®, 이하 콜라젠 기질이라 함)의 하부에서 혈관과 섬유아세포들이 산재되어 보였다. 신생된 혈관은 콜라젠 기질 이식편의 전체 두께 중 하부 50% 미만에 한정되어 나타났으며 상부 50% 영역에서는 관찰되지 않았다. 콜라젠 기질 이식편의 콜라젠 섬유 사이와 주변 조직에 염증세포가 산재되어있었으며 그 정도는 자가 진피와 유사하였다. 콜라젠 기질 이식편과 주변 조직에

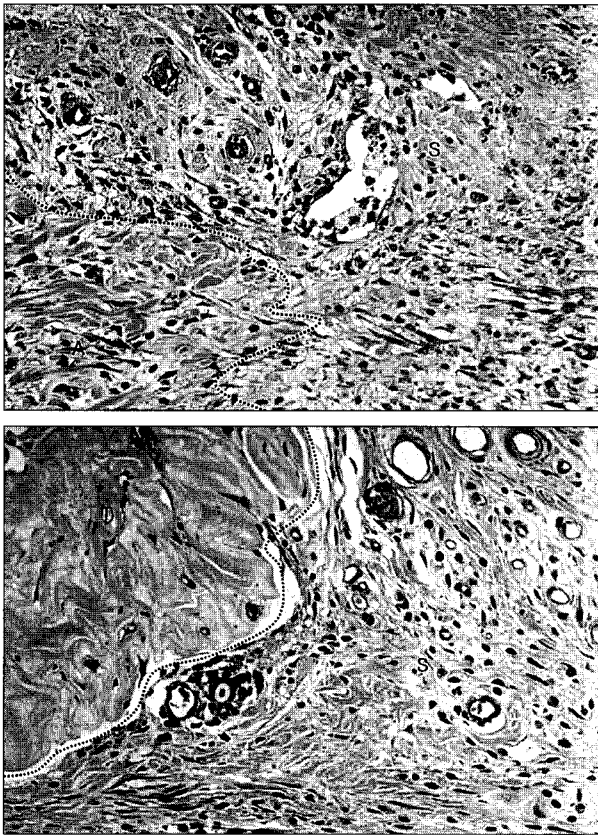


Fig. 4. Histologic findings in 1 week after the operation. (Hematoxylin and eosin stain, × 200) (Above) Autologous dermis (A). The boundary of autologous dermis implant is not clear. (Below) Terudermis[®] (T). The boundary of implant is clear. S: Tissue around implant.

서 주목할만한 이물반응은 관찰되지 않았다. 대부분의 조직에서 콜라겐 기질 이식편과 주변 조직 사이의 분리가 관찰되었다.

2) **술후 1주**

자가 진피 이식편의 콜라겐 섬유 밀도가 증가하고, 전층에 걸쳐 혈관과 섬유아세포가 산재되어 나타났다. 자가 진피 이식편과 주변 조직에 염증세포가 산재되어 있었으나 그 정도는 술후 3일 소견과 비슷하였으며, 눈에 띄는 이물반응은 없었다. 자가 진피 이식편의 콜라겐과 주변 조직의 콜라겐의 형태는 육안상 확연히 구별되었으나, 이식편과 주변 조직 사이의 분리는 없었다.

콜라겐 기질의 콜라겐 밀도가 증가하였고, 그 정도는 자가 진피에서보다 더 많이 증가하였다. 콜라겐 기질의 상부에서 하부에 비해 혈관과 섬유아세포가 산발적으로 산재되어 관찰되었다. 콜라겐 기질 이식편과 주변 조직에 산재된 염증세포의 정도는 술후 3일 소견과 비슷하였다. 술후 3일에 관찰되었던 콜라겐 기질 이식편과 주변조직 사이의

분리가 관찰되었으나 그 정도는 감소하였다(Fig. 4).

3) **술후 2주**

자가 진피 이식편의 콜라겐 섬유 밀도가 눈에 띄게 증가하였고, 자가 진피 이식편의 전층에 신생혈관과 섬유아세포가 균일하게 나타났다. 자가 진피 이식편과 주변 조직의 염증세포는 감소하였고 섬유아세포의 수가 증가하였다. 자가 진피 이식편과 주변 조직의 콜라겐 섬유의 형태는 구별되었으나, 자가 진피 이식편으로 주변 조직의 섬유아세포와 콜라겐 섬유가 침윤해 경계가 불분명해졌다.

콜라겐 기질의 콜라겐 밀도가 증가하였고, 자가 진피 이식편과 비교해 두 조직간 밀도차가 유사하게 관찰되었다. 콜라겐 기질 이식편의 상부에 신생혈관이 증가하여 전층에 걸쳐 혈관 분포가 균일하였다. 콜라겐 기질 이식편과 주변 조직의 콜라겐 섬유 형태의 차이는 확연하였으나 두 조직 사이의 분리는 발견되지 않았다. 자가 진피와 마찬가지로 콜라겐 기질 이식편 주변 조직의 섬유아세포가 증가하였고, 염증세포 침윤 정도 또한 자가 진피 이식편과 유사하였다(Fig. 5).

4) **술후 4주**

자가 진피 이식편의 신생혈관의 크기가 전반적으로 증가하였고, 그 수에 큰 변화 없었다. 자가 진피 이식편의 콜라겐 형태는 주변 조직과 유사하게 변화하였다. 자가 진피 이식편과 주변 조직의 염증세포와 섬유아세포의 수가 감소하였다.

콜라겐 기질의 신생혈관의 수와 크기, 콜라겐 밀도가 큰 변화없이 유지되었다. 콜라겐 섬유 사이로 섬유아세포가 발견되나 그 수가 줄어든 것을 볼 수 있었다. 콜라겐 기질 이식편 주변으로 주변 조직의 콜라겐 섬유가 규칙적으로 배열하여 형성되었다.

5) **술후 3개월**

자가 진피 이식편 내부의 신생혈관의 내강의 크기가 눈에 띄게 증가하였다. 자가 진피 이식편의 콜라겐 형태는 주변 조직과 거의 유사하게 변화하여, 이식편과 주변 조직 사이의 경계부를 육안으로 구별하기 힘들었다. 주변 조직에서 모낭과 여러 선(gland)들이 자가 진피 이식편 내로 침습하여 발견되었다.

콜라겐 기질 이식편 내의 혈관의 분포 및 수에 큰 변화가 없었다. 콜라겐 기질 이식편의 콜라겐 형태가 주변 조직과 유사하게 변화하였으나 여전히 주변 조직과 잘 구별되었다. 콜라겐 기질 이식편과 주변 조직 사이의 경계부에서 모낭의 침습이 보였으나, 콜라겐 기질 이식편 내부에서 모낭이 발견되지 않았다.

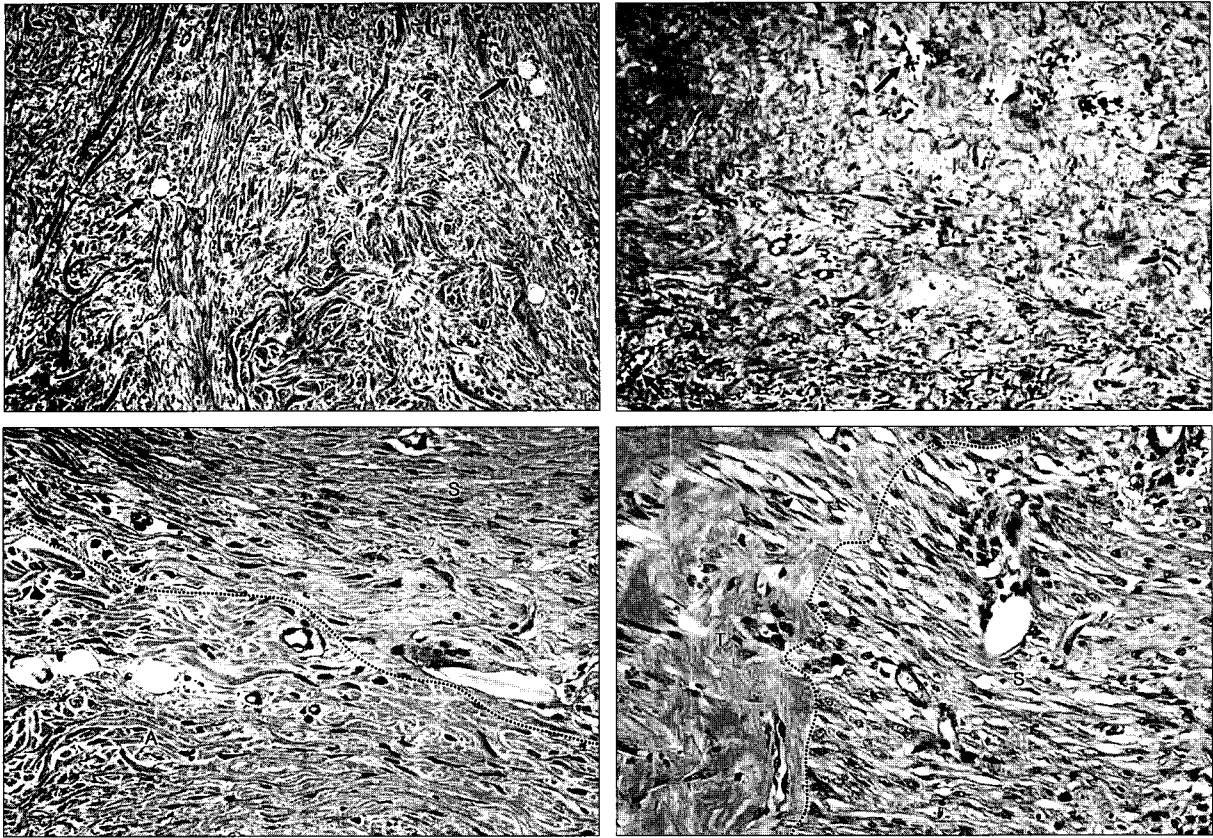


Fig. 5. Histologic findings in 2 weeks after the operation. (Hematoxylin and eosin stain) (Above, left) Autologous dermis ($\times 100$). (Above, right) Terudermis[®]. Vessels (arrow) can be seen throughout the graft ($\times 100$). (Below, left) Autologous dermis(A) ($\times 200$). (Below, right) Terudermis[®](T). The number of inflammatory cell is decreased and the number of fibroblast is increased. The boundary of implant is not clear. But there is a clear distinct in the pattern of collagen fiber between collagen matrix and tissue around implant(S) ($\times 200$).

6) 술후 6개월

자가 진피 이식편 내부의 신생혈관의 크기 및 수에 큰 변화가 없었다. 자가 진피 이식편의 콜라겐 형태 및 이식편 내부의 모낭과 선들의 침습이 술후 3개월 소견과 큰 차이가 없었다.

콜라겐 기질 이식편 내의 혈관 분포 및 수에 변화가 없었다. 콜라겐 기질 이식편의 콜라겐 형태는 술후 3개월 소견에 비해 주변 조직과 유사하게 변화하였으나 주변 조직과 구별 가능하였다.

라. 이식편의 전자현미경 소견

1) 술후 3일

자가 진피 이식편은 자신의 진피 구조를 유지하고 있었다. 콜라겐 섬유 다발 사이로 퇴화되어 가는 세포와 염색 세포가 발견되었다.

콜라겐 기질의 콜라겐 섬유 다발 구조가 자가 진피보다 낮은 밀도로 관찰되었다. 콜라겐 섬유 사이로 염색세포가 발견되었고, 자가 진피와 달리 콜라겐 기질의 콜라겐 다발

구조 사이로 골지복합체와 과립세포질세망이 발달된 활성화기의 섬유아세포를 관찰할 수 있었다(Fig. 6).

2) 술후 1주

자가 진피 이식편의 콜라겐 섬유 밀도가 증가하였고, 그 다발 구조를 잘 유지하고 있었다. 콜라겐 섬유 다발 구조 사이로 활성화기의 섬유아세포가 보였다.

콜라겐 기질의 콜라겐 섬유의 다발구조가 명확치 않게 변화되었고, 그 사이사이 콜라겐 섬유와 엘라스틴 섬유가 산재되어 나타나는 것이 관찰되었다. 섬유아세포가 술후 3일에서보다 더 빈번하게 관찰되었다.

불규칙한 타원형 또는 콩팥 모양의 핵을 가지고 염색질 과립이 굵고 많으며 여러 개의 핵소체를 가진, 큰 포식세포가 두 이식편 모두에서 관찰되었다.

3) 술후 2주

자가 진피의 콜라겐 다발 구조는 잘 보존되었다. 활성화기의 섬유아세포와 큰 포식세포가 여전히 발견되었고 그 수

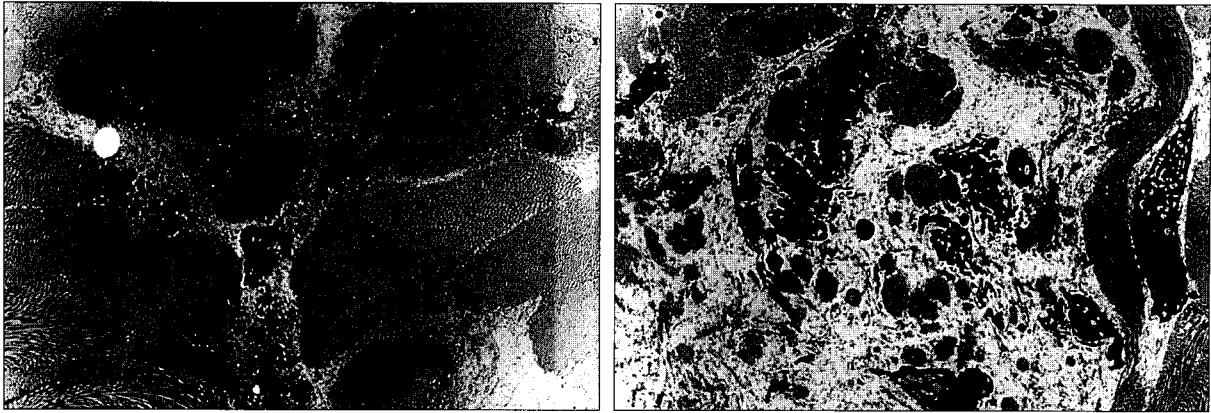


Fig. 6. Electron microscopy findings in 3 days after the operation. (Left) Autologous dermis. There was no fibroblast. (Right) Terudermis[®]. Note active fibroblast(arrow) and collagen bundles. The density of collagen bundles is lower than autologous dermis implant.

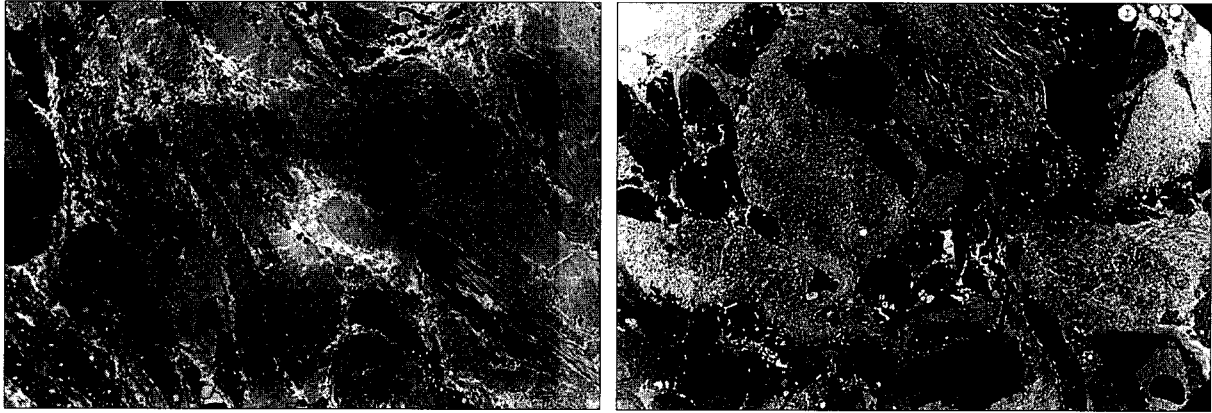


Fig. 7. Electron microscopy findings in 2 weeks after the operation. (Left) Autologous dermis. The structure of collagen bundle is maintained. (Right) Terudermis[®]. The structure of collagen bundle was disappeared. Collagen fibers and elastic fibers are scattered. Foreign body giant cell(arrow) is seen.

는 이전과 큰 차이가 없거나 약간 증가하였다.

콜라겐 기질의 콜라겐 다발 구조는 완전히 사라졌다. 새로 신생된 콜라겐 섬유와 엘라스틴 섬유가 활성기의 섬유아세포 사이로 불규칙하게 산재되어 있었다. 섬유아세포의 수가 증가되었다. 자가 진피 이식편에서 관찰할 수 없었던, 큰 포식세포들이 모여 융합한 못핵 거대이물질세포가 나타났으나, 그 세포질 내에 탐식한 콜라겐 섬유는 관찰되지 않았다(Fig. 7).

4) 술후 4주

자가 진피 이식편의 콜라겐 다발 구조는 조밀하게 잘 유지되었다. 콜라겐 섬유 사이로 안정기의 섬유세포는 발견되지 않았고, 섬유아세포의 수가 증가하였다. 술후 2주에 비해 큰 포식세포는 줄어들었다.

콜라겐 기질에서 섬유세포를 중심으로 콜라겐 섬유들이

규칙적으로 배열하여, 사라졌던 다발구조가 나타나기 시작하였으며, 그 밀도가 증가하였다. 콜라겐 섬유 다발구조 사이로 엘라스틴 섬유들이 규칙적으로 산재되어 있었다. 활성기의 섬유아세포와 안정기의 섬유세포가 혼재되어 관찰되었다.

5) 술후 3개월

자가 진피 이식편의 구조는 큰 변화 없이 유지되었다. 콜라겐 섬유 사이로 안정기의 섬유아세포와 안정기의 섬유세포가 혼재하였고 그 수는 감소하였다. 큰 포식세포는 잘 관찰되지 않았다.

콜라겐 기질에서 콜라겐 다발구조가 자가 진피 이식편과 유사하게 형성되었으며, 그 밀도가 증가하였다. 안정기의 섬유세포가 관찰되며 그 수는 감소하였다. 활성기의 섬유아세포와 못핵 거대이물질세포는 발견되지 않고, 안정

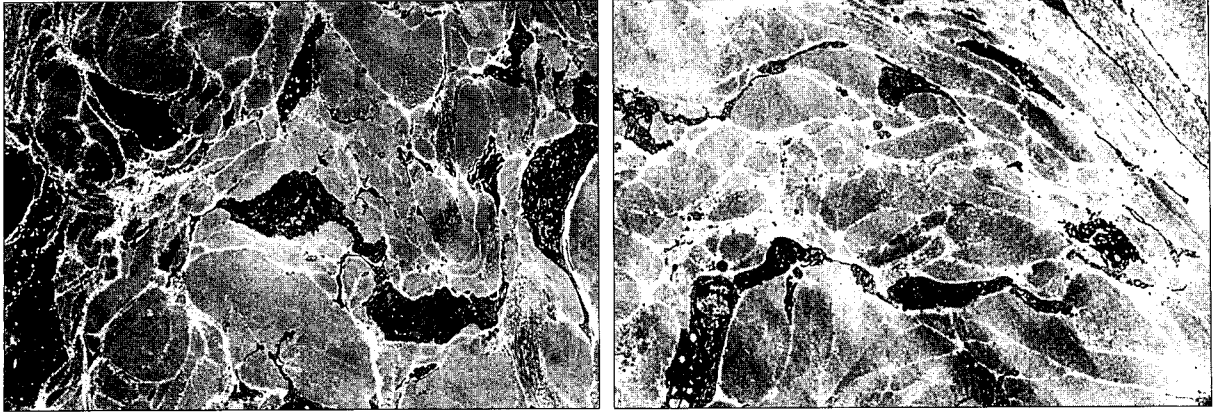


Fig. 8. Electron microscopy findings in 3 months after the operation. (Left) Autologous dermis. Collagen density is increased. The number of fibroblast is decreased. (Right) Terudermis[®]. The structure of collagen bundle is similar with autologous dermis. The number of fibrocyte is decreased.

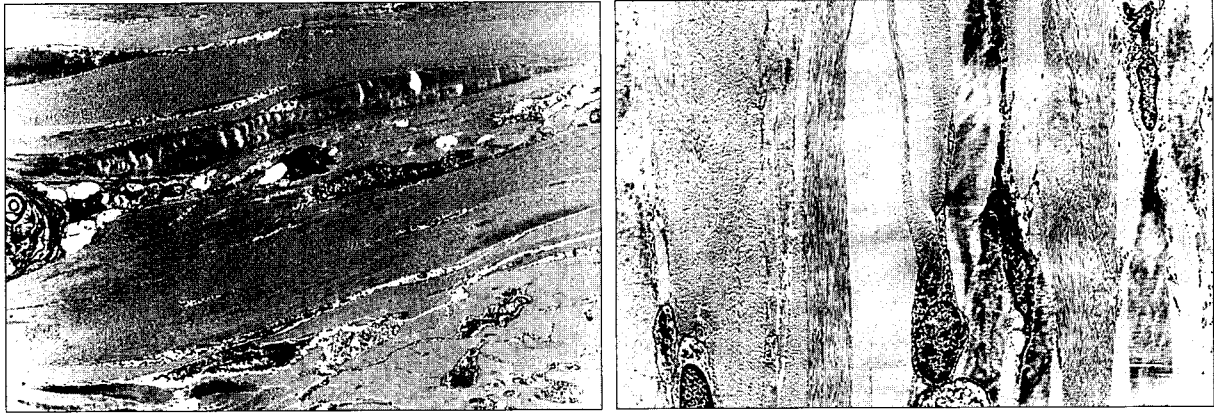


Fig. 9. Electron microscopy findings in 6 months after the operation. (Left) Autologous dermis. Collagen density is not changed. (Right) Terudermis[®]. The structure of collagen bundle is similar with autologous dermis. The number of fibrocyte is not changed.

된 진피조직을 보였다(Fig. 8).

6) 술후 6개월

자가 진피 이식편과 콜라겐 기질 모두 술후 3개월 소견과 유사한 소견을 보였다.

콜라겐 기질의 콜라겐 다발구조는 자가 진피 이식편의 콜라겐 다발구조와 유사한 형태로 조밀하게 형성되어있었고, 안정기의 섬유세포의 수에 큰 변화가 없었다(Fig. 9).

IV. 고 찰

연부조직 대체 삽입물은 생체적합성이 좋아야 하고, 이식 후 면역반응을 일으키지 않아야 하며, 쉽게 얻을 수 있어야하고, 그 비용이 싸고 영구적인 지속성을 가져야 하며, 쉽게 사용할 수 있어야 한다.

콜라겐은 오랜 시간을 거쳐 그 안전성이 입증된 안전한 천연의 중합체로서 조직과의 친화성이 높아, 생체 내에서 자연히 흡수되어 숙주의 조직과 치환되는 장점 때문에 조직 재건 재료로 이용되고 있다.⁷ 송아지 콜라겐의 인체에서의 알러지성 반응은 3% 정도로, 이식 후 면역반응이 거의 없으며, 면역반응의 표적이 되는 세포성분이 없어 생체적합성이 좋다.⁸ 그러나 주사 가능한 형태로 사용할 경우 이식 후 3개월째 거의 분해되어 사라져 반복적 주사를 필요로 하거나, 무혈관성의 섬유조직증식을 유발하였다.¹

이에 조직 내 지속성을 높이기 위해, 자가조직을 이용해 콜라겐과 섬유아세포를 배양하여 피하 내 주입 후 섬유아세포에 의해 새로운 콜라겐이 생성되어 영구적인 연부조직 대체를 가능케 했으나, 그 배양기간이 오래 걸리고 비용이 많이 들어 상용화하기에 어려움이 있었다.¹

무세포성의 동종 진피(Alloderm[®]; LifeCell Co.)는 초기

에 화상 환자에서 부분층 피부이식술과 함께 사용되어 창상 수복에 광범위하게 사용된다 근래에는 연부조직 대체재로서 피하에 이식, 그 사용의 범위를 넓히고 있다.⁹ Allograft[®]을 피하에 이식 시, 이식 후 두께에 따른 속도 차이는 있으나 비교적 짧은 시간에 이식편 전 층에 걸쳐 완전히 혈관재생이 일어나 자기 콜라겐으로 대체될 수 있다.⁹ 그러나 장기간에 걸쳐 흡수되는 문제가 있었으며 그 비용이 비싸다는 단점이 있었다.

무세포성의 이종 진피는 그 자체로 피하 이식할 경우 장기간 그 부피 변화는 크게 없으나 석회화, 뼈 형성 등의 형성 이상이 발생하여 연화도에 문제가 있었다.¹⁰ 그러나, 채취한 진피조직 그대로를 사용하기보다는 적절한 화학적, 물리적 처리를 거쳐 콜라겐 기질의 형태로 사용할 경우 훌륭한 연부조직 대체재로서 사용할 수 있다.⁸ 간편하면서 얻을 수 있는 양에 제한이 없고, 그 비용이 저렴하며 이종을 사용해도 콜라겐 자체의 특징상 생체적합성이 우수하다. 또한 콜라겐 기질은 그 자체로 세포의 부착, 증식, 분화를 가능케 하는 자연배지로서의 특징을 가져, 신체에 이식 시 진피조직을 생성하는 기능을 가짐과 동시에, 그 자체의 콜라겐은 콜라겐 분해 효소에 의해 분해되어 장기적인 이물반응과 감염을 유발하지 않는다고 보고되어 있다.⁸ 또한 콜라겐 골격 합성 시, 그 다공구조 및 밀도를 조절하거나 화학처리를 달리함으로써 생체 내 이식 시 그 분해 속도와 기질적 특징을 바꿀 수 있게 된다.¹¹

Terudermis[®](Terumo Corporation, Tokyo, Japan)는 효소 처리한 송아지의 진피 콜라겐을 산성용액 중에서 중화 처리하여 얻은 섬유화 콜라겐과 열변성 콜라겐을 단시간 열탈수 가교한 복합체이다. 섬유화 아텔로콜라겐은 생체 내에서의 안정성이 높고, 열 변성 아텔로콜라겐은 세포침윤의 장소를 제공해 세포친화성을 강하게 한다.¹² Terudermis[®]를 쥐의 등 부위의 전층피부결손에 이식했을 때, 4주째의 조직 소견에서 섬유아세포와 모세혈관의 침입 및 증식이 확인되고, Terudermis[®]의 의사진피조직으로의 변화가 관찰되었다.³ 또한 가토에서 골 노출부에 이식할 경우에도 의사진피조직으로 변화됨이 증명되었다.⁴ 이후 외상으로 인한 골 노출부, 화상 후 반흔구축의 재건 등 피부 및 연부조직결손에 자가피부이식과 함께 진피 대체재로서 쓰여져왔다.

이후 외상 후 함몰변형 및 유착성 병변에 이식하여 사용 후 피부의 조직유착 방지를 위한 연부조직 충전물로 이용되었고,⁶ 골 변형을 동반한 피부낭종 환자에서 종양 절제 후 함몰 변형의 교정을 위한 충전재로 사용되어 결손 상처가 아닌 연부조직 충전재로서의 유용성이 제시되었다.⁵

이에 본 실험에서 연부조직 충전재로 피하에 콜라겐 기질을 이식하였을 경우 어떤 조직학적 변화가 일어나는지,

피부 및 연부조직 결손부에서 사용한 경우와 같이 의사진피조직으로 변화하는지 알아보았다.

본 실험에서 Terudermis[®]의 피하 이식편은 혈종을 형성하는 정도가 자가 진피와 별 차이 없이 속주에 잘 정착되었다. 이식 후 1일에 발생하였던 혈종은 시간이 지남에 따라 저절로 흡수되는 양상 보였으며 그 속도는 자가 진피와 유사하거나 다소 빨랐다. 이식 후 3일에 관찰되었던 이식편과 주변 조직 사이의 분리는 이식 후 2주에 완전히 사라졌다. 이로서 이식 후 지혈 효과 및 조직 친화도가 좋다는 것을 알 수 있었다.

유의할 만한 염증세포 침윤이 보이지 않았으며 현미경 소견 상 염증세포의 반응이 자가 진피와 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 2002년 Hatoko 등⁵의 피하 내 이식 레에서나 본 실험에서도, 알리지성 반응이나 감염, 이물반응이 발생하지 않았다.

섬유아세포 등의 세포들을 유도하여 이식편의 하부부터 신생혈관 형성도 순조롭게 이루어져, 자가조직과 유사한 속도로 이식편 전 층에 균일하게 혈관 형성이 이루어진 후 잘 유지되었다. 이는 자가육아조직 형성을 위한 적절한 환경을 형성하여 콜라겐이 잘 생성되도록 하였다.

다공 구조의 콜라겐 기질을 연부조직에 이식할 경우, 콜라겐 구조가 조직재생의 배지로서의 기능을 제공하였다. 동시에 이식된 콜라겐 성분은 서서히 분해 흡수되어 이식 1주 후 이식편의 콜라겐 다발 구조가 완전히 사라지고 이식 4주 후 신생 재생된 콜라겐 섬유들이 새로운 콜라겐 다발 구조를 생성하여 이식 후 3개월에 자가진피 이식편과 유사한 콜라겐 구조를 형성하였다. 이식된 이종 콜라겐이 분해 흡수됨으로써 장기적으로 발생 가능한 이물반응의 가능성을 배제할 수 있었다. 또한 자가 진피 구조가 재생되고, 재생된 조직에 혈관 형성이 균일하게 일어남으로, 장기적으로 재생된 진피조직이 유지될 수 있도록 한다. 이식 후 3개월에 이식한 콜라겐 진피와 전혀 다른, 자가 진피와 유사한 콜라겐 구조가 신생되어 그 구조 및 두께가 유지됨을 확인할 수 있었다.

사용한 콜라겐 기질의 건조 상태의 두께는 5 mm이며, 생리식염수에 적신 후 5분간 압력을 가하면 0.7 mm로 줄어든다. 이때의 이식편 두께를 기준으로, 술후 3일에 콜라겐 기질의 두께는 87.69%였으며, 이식 후 4주에 39.17%로 급격히 감소하였다. 이후 6개월의 콜라겐 기질 두께는 30.17%로 감소폭이 확연히 줄었고, 3개월의 콜라겐 기질 두께와 비교해 보아 거의 변화가 없음을 알 수 있었다.

이식편의 횡축 길이 변화를 측정된 결과, 술후 1주에 이식 직후 길이의 87.26%로 감소 후, 87-88%의 길이를 유지하였다. 콜라겐 기질 이식 2주 후, 이식된 콜라겐 흡수 후 자신의 콜라겐의 생성 및 재구성이 일어나 그 길이를 유지

할 수 있는 것으로 보여, 조직 소견에 부합하였다. 또한 이는 문제가 될 만한 이식편의 구축 발생 가능성이 낮음을 시사한다.

본 결과를 통해 화학적 재구성을 포함한 콜라겐 구조의 변이를 통한다면 콜라겐 기질 이식 후 부피의 장기 유지 및 부피 변화의 예측이 가능하다는 사실을 확인할 수 있었다.

위에서 살펴본 바와 같이 콜라겐 기질은 다음과 같은 이상적인 이중이식편의 조건을 만족하였다. 첫째, 이식 후 지혈 효과를 가지고, 주변조직에 친화도가 좋다. 둘째, 이식 후 즉각 또는 지연성 염증반응을 유발하거나 어떤 이물반응도 유발하지 않는다. 셋째, 조직 내에서 섬유아세포의 분화 및 혈관 생성을 촉진하여 적절한 자가 육아조직을 생성할 수 있다. 넷째, 생체 내 이식 후 그 조직 양의 변화를 예측 가능하다.

단, 피하에 콜라겐 기질을 이식할 때 이식편 상부 조직의 하중압력 조건에 따라 이식편 두께의 감소 정도가 달라지게 된다.⁵ 또한 비외상성 증례보다 외상성 증례에서 부피가 더 많이 감소될 수 있다고 하였다. 이는 주변부의 반흔 조직의 압박과, 정상 조직 보다 반흔 조직의 콜라겐 진피로 섬유아세포 등의 이동 능력이 떨어져 피부유사조직의 합성이 지연되기 때문이다.⁶ 본 실험에서는 반흔이 없는 조직, 유사한 압력 하에서 이식편의 두께 감소 정도가 일정함을 확인할 수 있었다.

실제 임상에서 인체에 적용하는 경우, 이식환경이 동물 실험과는 다르고 다양한 변수가 있을 것이다. 그러나 본 실험 결과를 바탕으로 이식할 주변 환경을 고려하여 그 사용량을 정해 임상에 적용한다면, 콜라겐 진피는 손쉽고 합병증 없이 훌륭한 연부조직 충전제로서의 역할을 할 수 있을 것이다.

V. 결 론

본 연구결과 가토 피하에 이식된 이중 진피 콜라겐 기질은 자가 진피와 유사한 속도로 빠르게 혈관 생성이 이루어졌다. 이식편 전 층에 걸쳐 혈관 생성이 이루어짐으로써 숙주 세포의 이동으로 인해 이식편이 순조롭게 자가 진피 조직으로 치환될 수 있었다. 또한 이식된 콜라겐 기질과 자가 진피를 비교해 보았을 때 유의할만한 염증반응이나 이물반응도 보이지 않았다. 이식편의 콜라겐은 완전히 흡수된 후 새로운 자가 콜라겐이 생성되었다. 이는 공여부의 제한점 없이 자가조직으로의 치환으로 연부조직의 증가를

이룰 수 있다는 이점을 가진다.

자가조직 이식편에서 그 장기적인 부피 변화가 예측이 어려운데 반해, 콜라겐 기질의 이식 후 시기에 따른 두께의 감소 정도와 횡축 길이 변화는 예측 가능한 결과를 보였다. 정상 피하조직에서의 이식편 두께 감소 정도를 기준하여, 이식 환경을 고려 후 교정량의 정도를 조절하면 사용하게 되면, 보다 나은 장기적인 결과를 얻을 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Alster TS, West TB: Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: current status and role in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 105: 2515, 2000
2. Yannas IV, Burke JF, Orgill DP, Strabur EM: Wound tissue can utilize a polymeric template to synthesize a functional extension of skin. *Science* 215: 174, 1982
3. Matsui R, Osaki K, Konishi J, Ikegami K, Koide M: Evaluation of an artificial dermis full-thickness skin defect model in the rat. *Biomaterials* 17: 989, 1996
4. Osaki K, Miura A, Koide M, Katakura T, Suqihara T: The effect of a collagenous implant on deep dermo-periosteal defects in the rabbit. *J Dermatol* 23: 83, 1996
5. Hatoko M, Kuwahara M, Tanaka A, Yurugi S, Iioka H, Niitsuma K: Correction of bone deformity after resection of dermoid cyst using artificial dermis implantation. *Aesthetic Plast Surg* 26: 35, 2002
6. Yurugi S, Hatoko M, Kuwahara M: Usefulness and limitations of artificial dermis implantation for posttraumatic deformity. *Aesthetic Plast Surg* 26: 360, 2002
7. Lee DH, Han DW, Baik BS: Histologic changes of various artificial dermis graft in rabbit. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 27: 550, 2000
8. Ruzczak Z: Effect of collagen matrices on dermal wound healing. *Adv Drug Deliv Rev* 55: 1595, 2003
9. Eppley BL: Experimental assessment of the revascularization of acellular human dermis for soft-tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg* 107: 757, 2001
10. Kelley P, Gordley K, Higuera S, Hicks J, Hollier LH: Assessing the long-term retention and permanency of acellular cross-linked porcine dermal collagen as a soft-tissue substitute. *Plast Reconstr Surg* 116: 1780, 2005
11. Koide M, Osaki K, Konishi J, Oyamada K, Katakura T, Takahashi A, Yoshizato K: A new type of biomaterial for artificial skin: Dehydrothermally cross-linked composites of fibrillar and denatured collagens. *J Biomed Mat Res* 27: 79, 1993
12. Shin JH, Tanabe HY, Tai Y, Kiyokawa K, Inoue Y: Treatment of skin and soft tissue defect using the artificial dermis(Terudermis). *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 24: 998, 1997