

## 여러 가지 가교제가 인체 무세포진피의 안정성에 미치는 영향

강낙헌<sup>1</sup> · 윤영목<sup>1</sup> · 우종설<sup>1</sup> · 안재형<sup>2</sup> · 김진영<sup>2</sup>

충남대학교 의과대학 성형외과학교실<sup>1</sup>, 한스 바이오메드<sup>2</sup>

### Effects of Cross-Linking Agents on the Stability of Human Acellular Dermal Matrix

Nak Heon Kang, M.D.<sup>1</sup>, Young Mook Yun, M.D.<sup>1</sup>,  
Jong Seol Woo, M.D.<sup>1</sup>, Jae Hyung Ahn<sup>2</sup>, Jin Young Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Plastic & Reconstructive Surgery, College of Medicine, Chungnam National University, <sup>2</sup>Hans Biomed, Daejeon, Korea

**Purpose:** Human acellular dermal matrix(ADM) is widely used in the treatment of congenital anomalies and soft tissue deficiencies. But it is rapidly degraded in the body and does not provide satisfactory results. There is a need to improve collagen fiber stability through various methods and ultimately regulate the speed of degradation.

**Methods:** The ADMs were added with various cross-linking agents called glutaraldehyde, dimethyl 3,3'-dithio-bispropionimidate to produce cross-linked acellular dermal matrices. 1,4-butanediol diglycidyl ether solution was applied with a pH of 4.5 and 9.0, respectively. The stability of cross-linked dermal matrix was observed by measuring the shrinkage temperature and the degradation rates. The cross- and non-cross linked dermis were placed in the rat abdomen and obtained after 8, 12 and 16 weeks.

**Results:** The shrinkage temperature significantly increased and the degradation rate significantly decreased, compared to the control( $p<0.05$ ). All of cross-linked dermises were observed grossly in 16 weeks, but most of non-cross linked dermis were absorbed in 8 weeks. Histologically, the control group ADM was found to have been infiltrated with fibroblasts and most of dermal stroma were transformed into the host collagen fibers. However, infiltration of fibroblasts in the experiment was insignificant and the original collagen structure was intact.

**Conclusion:** Collagen cross-linking increases the

structural stability and decreases degradation of acellular dermis. Therefore, decrease in body absorption and increase in duration can be expected.

**Key Words:** Cross-linking, Acellular dermal matrix

### I. 서 론

선천성 기형이나 외상에 의해 변형된 연부조직을 교정할 때 자가조직을 이용하는 것이 가장 이상적이지만 술후 흡수, 변형 및 채취량의 제한점과 공여부의 반흔으로 인하여 인공 충전물이 오래 전부터 사용되고 있다.<sup>1</sup> 이들 인공삽입물 중에서 인체 무세포진피는 연부조직 결손이나 전층 피부 결손의 재건, 함몰 반흔이나 반안면 위축의 교정 및 잇몸결손의 교정 등에 사용되어 왔으며,<sup>2</sup> 최근에는 주름살 제거, 유두재건, 입술 확대, 코성형 등의 미용성형외과 영역에서도 사용이 점차 확대되고 있다.<sup>3</sup> 인체 무세포진피는 사체의 피부에서 모든 세포를 제거하고 진피와 세포외기질(extracellular matrix)의 구조적, 생화학적 고유성과 고정 섬유소(fibril)를 포함한 기저막 복합체(basement membrane complex)를 그대로 유지시킨 냉동 건조된 무세포, 탈상 피화된 진피로 세포성 면역반응의 표적인 항원성을 제거하여 거부반응이 없이 자가이식의 대체물로서 안전하고 효과적으로 사용할 수 있다.<sup>4</sup> 또한 콜라겐섬유소, 탄력소(elastin), 혈관 통로(channel), 기저막 등 3차원적 구조로 이루어져 있어 이식 시 자가 줄기세포(host stem cell)의 유착, 분화 및 증식을 돕는다. 그러나 무세포진피는 세포의 이동 및 증식에 적합한 미세 환경을 제공할 수 있는 기질로서 우수한 생체적합성을 가지고 있음에도 불구하고, 생체 내에 이식 시 미세혈관과 섬유모세포들이 내부로 침윤하면서 숙주의 콜라겐섬유 등 자가조직으로 대체되고 시간이 지날수록 분해되어 그 부피가 점차 줄어드는 등 만족할만한 효과를 기대하기 어렵다는 단점을 가지고 있다. 그러므로 이를 해결하기 위해서는 어느 정도 과한 교정을 하든지 혹은 다양한 방법을 통해 콜라겐섬유의 안정성을 향상시킬 필요가 있다.<sup>1,5</sup>

Received February 15, 2008

Revised March 28, 2008

**Address Correspondence:** Jong Seol Woo, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Chungnam National University Hospital, 640 Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea. Tel: 042) 280-7380 / Fax: 042) 280-7384 / E-mail: bell-snow@hanmail.net

\* 본 논문은 2007년도 충남대학교 교원연구력강화사업의 지원에 의하여 연구되었음.

본 연구에서는 가교제(cross-linking agent)에 의한 무세포진피의 안정성을 알아보기 위해 SureDerm®(한스바이오메드, 대전, 한국)에 여러 가지 가교제를 교차 결합시킨 후 콜라겐의 열변성온도와 분해정도를 측정하였으며 동물실험에 의한 육안적, 조직학적 검사를 통해 비교 관찰하였다.

## II. 재료 및 방법

### 가. 실험재료

인산완충용액(PBS, Sigma, USA)에 담겨있던 무세포진피 중의 수분을 제거한 후, glutaraldehyde(GA, Sigma, USA), dimethyl 3,3'-dithiobispropionimide(DTBP, Sigma, USA) 및 1,4-butanediol diglycidyl ether(BDDGE, Sigma, USA)를 사용하여 가교시켰다.

GA를 이용하여 우선 분리한 진피를 PBS 중 0.5% GA 용액(pH 7.4)에 넣어 2시간 동안 실온에서 반응시킨 후 4 M NaCl 용액과 증류수로 세척하고 동결 건조하였다. DTBP를 사용한 가교에서는 분리한 진피를 0.2 M Tris-buffer 중 0.5% DTBP 용액(pH 9.0)에서 2시간 동안 반응시킨 후 5 mM lysine으로 미반응 DTBP를 제거한 다음 증류수와 PBS로 세척하고 동결 건조하였다. BDDGE를 사용한 가교과정은 반응조건, 즉 완충용액의 pH를 4.5(BDDGE45)와 9.0(BDDGE90)으로 각각 다르게 하였다. pH 4.5의 완충용액은 0.1 M 2-[N-morpholino]ethanesulfonic acid를 사용하여 만들었으며, pH 9.0의 완충용액은 0.025 M di-sodiumtetraborate-decahydrate(Roche, German)를 사용하여 제조하였다. 가교과정은 각각의 완충용액에 4 wt% 농도로 BDDGE를 녹인 후 이 용액에 진피를 함침시켜 상온에서 7일 동안 반응시킨 다음 증류수로 세척하고 동결 건조시켰다. 또한 가교시키지 않은 진피를 동결 건조하여 대조군으로 사용하였다.

### 나. 실험방법

#### 1) 열변성온도(shrinkage temperature) 측정

열에 대한 구조적 안정성을 측정하기 위해 가교제의 종류에 따라 4개의 실험군으로 나누었다. 비가교 진피를 대조군으로 사용하였으며 각 군마다 7회의 실험을 반복하였다. 분석하기 전 진피의 무게를 측정 후, PBS에서 15-18시간 동안 4°C에서 수화시키고 표면의 수분을 제거한 후 알루미늄 접시에 봉인하였으며 대조군으로는 빈상자를 사용하였다. 질소 환경 하에서 온도를 25°C에서 95°C까지 2°C/min의 속도로 올려주면서 열량의 흐름변화를 관찰하였다. 시차주사열량계(Differential scanning

calorimeter, Perkin Elmer Pyris-1 DSC, USA)를 이용하여 전이 흡열 최고점을 측정하였다.

#### 2) 콜라겐 분해효소에 의한 분해정도 측정

각각의 진피를 10 mg씩 정량한 후 0.005 M CaCl<sub>2</sub>, 0.05 mg/mL NaN<sub>3</sub>(Sigma, USA)를 함유한 0.1 M Tris-HCl(Sigma, USA) 완충용액(pH 7.4) 1.0 mL를 첨가하여 37°C에서 1시간 동안 두었다. 여기에다가 Tris-HCl 완충용액(pH 7.4)에 녹인 콜라겐 분해효소(Clostridium histolyticum)로부터 얻어진 bacterial collagenase: 100 U/mL)용액 0.5 mL를 첨가하고 정해진 시간에 0.25 M EDTA 0.1 mL(Sigma, USA)를 첨가하여 분해를 정지시킨 후 냉각 및 원심분리하였다. 상층액은 버리고 남은 침전물을 증류수로 세척한 후 원심분리 및 동결 건조하여 효소처리에 따른 무게 변화를 측정하였다. 분해 정도는 효소 처리 전에 대한 처리 후의 무게 비율(%)로 표시하였다.

#### 다. 통계분석

통계분석은 SPSS program(Version 11.5)을 사용하였고 측정치는 평균과 표준편차로 표현하였다. 실험군과 대조군의 비교는 independent T-test로 검정하였고, 실험군간의 비교는 ANOVA 검정법을 이용하였으며 유의수준(p값)이 0.05 이하일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

#### 라. 동물실험

##### 1) 실험동물

체중 200 gm 내외의 수컷 Sprague-Dawley 흰쥐 32마리를 사용하였고, 일정한 온도와 습도, 사료 등 표준화된 실험조건 하에서 사육하였다.

##### 2) 무세포진피의 이식

4개의 실험군으로 나누고 각 군당 8마리의 흰쥐를 배분하였다. 대퇴부에 5% ketamine hydrochloride(휴온스제약, 한국)를 체중 kg당 40 mg씩 근육 내 주사하여 마취시킨 후 복부의 털을 깎고 10% povidone-iodine 용액으로 소독한 후 5 cm 가량의 종결개를 가하였다. 육상층(panniculus carnosus)에 포켓을 만들고 백색선(linea alba)에서 약 0.5 cm 떨어진 우측에는 대조군으로, 좌측에는 실험군으로 10 × 10 mm 크기 및 1 mm 두께의 SureDerm®을 각각 이식하고 5-0 black silk로 네 모서리를 근육에 봉합하여 고정하였다(Fig. 1). 감염 방지를 위해 술후 매일 lincomycin(유유산업, 한국)을 0.1 mg/100 gm의 농도로 희석하여 5일 동안

둔부에 근육주사 하였으며 창상감염, 혈종 및 장액종의 형성 유무를 관찰하였다. 실험 후 8주, 12주, 16주에 각 군마다 삽입물을 채취하여 육안적 관찰 및 조직학적 검사를 통해 분해정도 및 생체적합성을 비교하였다.

III. 결 과

가. 열에 대한 안정성

가교 전·후의 열변성온도(Ts)를 측정된 결과, 대조군인 비가교 진피는 62.26 ± 6.62°C, 가교 진피는 GA가 76.28 ± 6.77°C, DTBP가 80.93 ± 7.13°C, BDDGE45가 78.23 ± 6.42°C, BDDGE90이 80.53 ± 5.50°C에서 전이 현상이 나타났다(Table I). 대조군에 비해 실험군 모두에서 통계적으로 유의하게 열변성온도가 높아졌으나, 각각의 실험군의 비교에서는 통계적 유의성이 없었다.

나. 효소에 의한 분해성

실험군 진피는 콜라겐 분해효소 처리 9시간 후에 GA가 91.34 ± 2.7%, DTBP가 91.85 ± 1.92%, BDDGE45가 88.21 ± 2.46%, BDDGE90이 89.84 ± 2.10% 남아 있었으

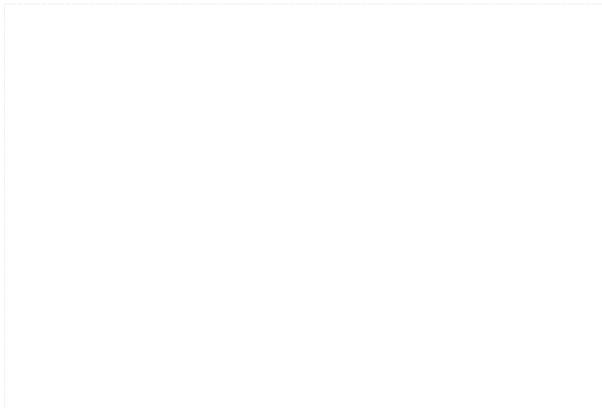


Fig. 1. Acellular dermal matrices grafted in the rat abdomen.

Table I. Shrinkage Temperature(°C)

| Group(n=7) | Mean ± SD     |
|------------|---------------|
| Control    | 62.26 ± 6.62  |
| GA         | 76.28 ± 6.77* |
| DTBP       | 80.93 ± 7.13* |
| BDDGE45    | 78.23 ± 6.42* |
| BDDGE90    | 80.53 ± 5.50* |

\*p<0.05 compared with control group

나 대조군 진피는 3.65 ± 1.32%만 남아 있어, 가교 진피가 비가교 진피에 비해 유의하게 분해정도가 감소하는 것으로 나타났다(p < 0.05). 120시간 후에도 GA가 89.31 ± 1.94%, DTBP가 90.02 ± 2.32%, BDDGE45가 82.79 ± 2.84%, BDDGE90이 89.05 ± 2.25% 남아 있었으나 대조군에서는 모두 흡수(0%)되어 분해정도가 현저하게 감소하였다(Table II). 그러나 각 실험군의 비교에서 통계적인 유의성은 없었다.

다. 육안적 관찰

조직채취 전 육안상으로 삽입물의 용기정도를 알 수 있었으며 모든 흰쥐에서 감염의 소견은 보이지 않았다. 이식 8주에 대조군 진피는 주위 조직과 유착이 심하고 대부분이 흡수되어 주위 조직과 비교가 힘들 정도로 두께가 감소해 있었다. 이에 반해 모든 실험군 진피는 주위 조직과 심한 유착이 없고 비교적 경계가 명확한 피막을 형성하고 있었으며 이식 당시의 모양을 거의 그대로 유지하고 있었다. 12주와 16주에 비가교 진피는 8주에 비해 분해가 좀 더 진행되었을 뿐 특이한 육안적 차이를 보이지 않았고, BDDGE45를 제외한 모든 가교 진피는 주위 조직과의 유착과 피막형성이 더 심해졌을 뿐 거의 흡수되지 않고 처음 모양을 유지하고 있었으며 실험군 간에 특별한 차이는 보이지 않았으나, BDDGE45 가교 진피는 대부분이 흡수되어 형태를 알아보기 힘들었다(Fig. 2).

Table II. Remaining Amount after Treatment of Collagenase(%)

| Group(n=7) | 9 hrs         | 24 hrs        | 120 hrs       |
|------------|---------------|---------------|---------------|
| Control    | 3.65 ± 1.32   | 7.02 ± 2.35   | 0             |
| GA         | 91.34 ± 2.75* | 94.11 ± 4.21* | 89.31 ± 1.94* |
| DTBP       | 91.85 ± 1.92* | 98.01 ± 1.09* | 90.0 ± 2.32*  |
| BDDGE45    | 88.21 ± 2.46* | 95.98 ± 3.28* | 82.79 ± 2.84* |
| BDDGE90    | 89.84 ± 2.10* | 95.16 ± 4.16* | 89.05 ± 2.25* |

\*p<0.05 compared with control group



**Fig. 2.** Gross findings of grafted acellular dermal matrixes. At 8 weeks, control group dermis were almost absorbed to the surrounding tissues making decreased thickness. All experimental dermis were not absorbed and well capsulated remaining their appearance. No specific change was shown during 12 and 16 weeks. Except BDDGE45, all cross-linked dermis-remained their appearance without any absorption.

라. 조직학적 소견

대조군 진피는 이식 8주에 뚜렷한 피막형성을 볼 수 있었으며 단핵구와 섬유모세포의 침윤과 함께 신생혈관을 관찰할 수 있었다. 심한 기질 내 변성과 함께 원래의 진피 기질 대부분이 자가 콜라겐섬유로 대체되는 양상을 보였으며 이식 12주에는 진피기질이 완전히 콜라겐섬유로 대체되어 자체의 구조를 유지하지 못하는 양상을 보였다.

GA, DTBP, BDDGE45 및 BDDGE90 가교 진피는 12주까지 모두 비슷한 조직학적 소견을 보였다. 모든 실험군 진피는 8주에 거대세포 같은 염증세포의 침윤을 관찰할 수 있었으나 이식물 내부로의 섬유모세포 침윤은 관찰할 수 없었다. 12주에 염증세포의 침윤이 현저하게 증가하였으며 섬유모세포의 침윤이 표면에 국한되는 양

상을 보였다. 그리고 GA, BDDGE45, BDDGE90 가교진피에서는 석회화 소견이 관찰되었다. 16주에 GA 가교진피는 이식물 내부로의 섬유모세포의 침윤은 미미하였으나 염증세포의 침윤이 증가하였고 석회화도 더 많이 관찰되었다. DTBP 가교진피는 GA와 BDDGE90 가교진피에 비해 섬유모세포의 침윤이 이식물 내부로 더 진행되어 자가 콜라겐섬유로 대체되는 양상을 보였으나 염증세포는 감소하는 소견을 보였다. 또한 BDDGE90 가교진피는 이식물 내부로의 섬유모세포의 침윤이 더 진행되었으나 염증세포의 수는 감소하였고 석회화 정도도 미미하였다.

이에 반해 BDDGE45 가교진피는 16주에 섬유모세포가 이식물 내부로 현저하게 많이 침윤하여 기질 내 변성이 심하게 진행되었고 진피기질 대부분이 자가 콜라



**Fig. 3.** Histologic findings of grafted acellular dermal matrices(Hematoxylin and eosin stain,  $\times 40$ ). In 8 weeks, all experimental dermis groups showed invasion of inflammatory cells. Invasion of inflammatory cells were observed in 12 weeks and invasion of fibroblast was localized in the surface and experimental group showed calcification appearance. During 16 weeks, All group of dermis matrix was substituted to autologous collagen fiber during 16 weeks.

겐섬유로 대체된 소견을 보였다(Fig. 3).

#### IV. 고 찰

무세포진피의 대부분을 구성하고 있는 콜라겐은 진피, 뼈, 연골, 건, 인대와 같은 결합조직의 주요 구조단백질이며, 많은 의학적 분야에 적용이 가능한 화학적, 구조적, 생물학적 성질을 지닌 생체물질로서 높은 인장강도, 낮은 신장성, 조절 가능한 가교도, 낮은 항원성, 세포부착과 성장의 촉진 등의 특성을 가지고 있다. 이런 성질로 인해 콜라겐은 신경 재생, 연부조직 증대, 화상 피복, 탈장 수술, 요로 수술, 심혈관계 수술, 안과 및 치과 수술 등의 임상분야에 적용되고 있다.<sup>6</sup> 그러나 콜라겐은 생체 내에서 빠르게 분해되므로 분해속도를 조절하거나 항원성을 최소화시키기 위해서는 일반적으로

다양한 방법을 통해 교차 결합을 시켜야 한다.<sup>5,7</sup>

가교방법에는 열, 자외선 또는 감마선 조사, 탈염수 처리와 같은 물리적 가교와 알데하이드, 디이소시아네이트(diisocyanate), 에폭시 등의 반응기를 가진 시약에 의한 화학적 가교가 있다.<sup>8</sup> 가교를 통해 콜라겐의 기계적 강도의 증가, 분해성의 감소, 항원성의 감소와 같은 안정적 특성을 얻을 수 있으나, 물리적 가교는 콜라겐의 부분적 변성을 초래하여 오히려 강도의 감소 및 분해속도의 증가를 가져올 수 있으며 화학적 가교는 세포독성을 일으킬 수 있다.<sup>8</sup> 화학적 가교제는 두개의 인접한 콜라겐 분자의 라이신 잔기의 아민 그룹과 반응하거나, 인접한 폴리펩티드 사슬의 아민 그룹과 반응하여 글루타민산(glutamic acid)이나 아스파라긴산(aspartic acid) 잔기의 카르복시산(carboxylic acid) 그룹을 활성화시킴으로써 가교 작용을 나타낸다.<sup>9</sup>

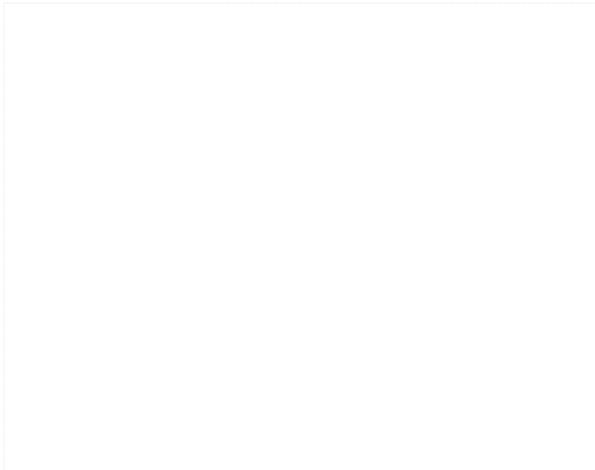


Fig. 4. A schematic representation of the basic structural design of a collagen fiber.

화학적 가교 중 가장 많이 사용되는 가교제인 Glutaraldehyde(GA)는 콜라겐의 아민 그룹과 반응하여 나선내(intrahelical) 혹은 나선간(interhelical) 가교로 매우 안정적인 콜라겐을 형성하나 강한 세포독성을 나타내며, 장기간 사용할 때 발생하는 석회화가 문제가 되고 있다.<sup>7,10</sup>

3,3'-dithiobispropionimidate(DTBP)는 콜라겐의 유리 아민 그룹(free amine group)과 반응하여 나선 내, 나선간, 그리고 미세원섬유간(intermicrofibrillar) 가교를 형성하며,<sup>7</sup> GA보다 가교 밀도는 낮으나 이황화결합(disulfide linkage)으로 인해 콜라겐 분해효소에 대한 저항성은 거의 동일하다.<sup>11</sup> 염증반응이 적고 세포독성이 없어 가장 이상적인 가교제로 알려져 있다. 1,4-butanediol diglycidyl ether(BDDGE)는 알칼리성 환경(pH > 8.0)에서는 BDDGE의 에폭시 그룹(epoxide group)이 콜라겐의 아민 그룹과 반응하며, 산성 환경(pH < 6.0)에서는 콜라겐의 카르복시산 그룹과 반응하여 나선내, 나선간, 그리고 미세원섬유간 가교를 형성한다(Fig. 4).<sup>12,13</sup> 이것은 일반적으로 잘 알려진 충전물질인 레스틸렌(Restylane<sup>®</sup>, Q-med., Sweden)의 히알루론산(hyaluronic acid) 가교에 사용되는 가교제이다.

본 연구는 SureDerm<sup>®</sup>의 화학적 가교에 의한 안정성, 지속성 및 생체적합성의 변화를 비교한 것으로, 열변성 온도가 GA, DTBP, BDDGE45, BDDGE의 실험군에서 대조군인 비가교진피에 비해 현저히 증가하였다. 이것은 열변성이 일어나는 온도로 이 온도에서 콜라겐 사슬 내의 수소결합이 파괴되어 삼중나선 구조가 풀림으로써 콜라겐섬유의 변성이 일어나는 것을 의미하는 것이다.<sup>5,7</sup>

또한 분해효소에 의한 콜라겐 분해정도 비교에서도

효소처리 후 120시간이 지난 시점에서 GA가 89.31, DTBP가 90.02, BDDGE45가 82.79, BDDGE90이 89.05%가 남아 있어 모두 흡수된 대조군에 비해 현저히 감소하였다. 대조군 진피는 9시간 만에 거의 대부분이 분해되었는데, 이것은 구조적 안정성이 취약한 진피를 가교시킴으로써 열 저항성 및 안정성을 증가시킬 수 있음을 시사해주는 것이다.

동물실험에 의한 육안적 관찰에서 가교진피는 BDDGE45를 제외하고 이식 후 16주까지 대부분이 남아 있었지만 비가교진피는 8주에 대부분이 흡수되었다. BDDGE45 가교진피는 16주에 흡수가 상당히 진행되었는데, 이것은 van Wachem 등<sup>13</sup>이 양의 진피를 대상으로 BDDGE의 가교를 비교해 본 결과와도 일치하는 것으로 BDDGE45는 가교 밀도가 낮고 글루타민산과 아스파라긴산의 카르복시산 그룹 사이의 에스테르 함유 가교로 인해 효소에 의해 쉽게 가수분해 된다고 하였다. 그에 비해 BDDGE90은 가교 밀도가 높고 효소에 의해 끊어지지 않는 결합이 존재함으로써 쉽게 분해되지 않아 가장 좋은 가교제라고 하였는데 이것은 저자들의 연구결과와도 일치한다.

조직학적 관찰에서 비가교진피는 8주에 이미 섬유모세포가 침윤하여 진피기질 대부분이 자가 콜라겐섬유로 대체되어 자체의 구조를 유지하지 못하는 양상을 보였으나 가교진피는 16주까지 숙주의 세포침윤이 미미하고 원래의 콜라겐 구조를 잘 유지하고 있었다. 그러나 BDDGE45는 숙주의 섬유모세포 침윤이 기질 내부로 상당히 진행된 양상을 보였고 석회화도 심하였다.

석회화는 염증에 의해 괴사된 조직에서 발생하며 대부분의 경우 기능장애를 일으키지 않으며 세포손상이 있었다는 것을 의미한다. 조직학적으로 세포 내 또는 세포 외 바탕질에서 염기성인 과립이나 덩어리로 보이며 석회화가 일어난 부위에 화생에 의해 뼈조직이 만들어지기도 한다. 세포 외에서의 석회화의 과정은 바탕질 소포의 산성 지질이 칼슘과 친화력이 있기 때문에, 칼슘의 농축이 일어나 탈인산화효소의 작용으로 인산염이 축적에 의한다. 세포 내에서는 칼슘 농도의 조절력을 잃어버린 변성된 미토콘드리아에서부터 시작되며 아교질과 인단백인 오스테오폰틴 등이 관여된다.

인체 동종 무세포진피를 이용한 연부조직 재건 시 생체 내 분해와 흡수로 인한 부피감소를 해결하기 위한 또 다른 방법으로 어느 정도의 과교정을 할 수 있는데, 김현태 등<sup>1</sup>은 SureDerm<sup>®</sup>을 토끼 귀에 이식한 뒤 이식된 진피의 두께에 따른 흡수정도를 측정함으로써 이식시 필요한 과교정의 정도를 예측하였다. 그 결과 비교적 두꺼운 SureDerm<sup>®</sup>을 이식할 경우 연부조직 용기효

과는 12주째까지 처음 두께의 84.5%로 비교적 잘 유지되며 이식된 SureDerm®의 두께가 두꺼워도 흡수율이 증가하지는 않는다고 하였고, 12주째까지 원하는 조직의 용기효과를 얻기 위해서는 약 18% 정도의 과교정이 필요하다고 보고하였다.

한편 박대승 등<sup>14</sup>은 누드마우스에 이식한 Alloderm®은 부피가 12주까지 감소하지만 그 이후부터는 부피가 계속 유지된다고 하였으며, Sclafani 등<sup>15</sup>은 Alloderm®을 10명의 성인 이개 후면에 이식한 후 그 연부조직 용기 효과의 시간에 따른 변화를 조사하였는데, 12개월째에 수술 직후 효과의 20.2%만 남아있는 양상을 보고하면서 Alloderm®을 이용한 연부조직 용기술 시 원하는 용기효과를 얻기 위해서는 반드시 과교정을 해야 한다고 주장하였다.

그러나 인체 동종 무세포진피를 이용한 연부조직의 용기술 시 과교정을 하게 되면 그로 인해 비용이 증가할 뿐만 아니라 이식된 진피가 원하는 부피만큼 흡수될 때까지 연부조직이 과용기 상태로 있게 되므로, 가교를 통해 인체 내에 이식된 진피가 분해되지 않고 오랫동안 원하는 부피를 유지할 수 있다면 이러한 결점을 보완할 수 있을 것으로 생각된다.

## V. 결 론

무세포진피인 SureDerm®의 안정성, 지속성 및 생체 적합성을 알아보기 위해서 여러 가지 가교제를 사용하여 교차 결합시킨 후 콜라겐의 열변성온도 및 분해정도 측정하였으며 육안적, 조직학적 검사를 시행한 결과 콜라겐의 가교는 무세포진피의 구조적 안정성 및 효소분해에 대한 저항성을 향상시킨다고 볼 수 있으며 체내에서의 흡수율을 현저히 감소시키고 지속성을 증가시킬 것으로 기대된다. 앞으로 임상실험을 통해서 가교제의 세포독성과 이물반응 및 석회화 등의 조직학적 변화를 관찰한다면 생체적합성에 대한 더 자세하고 정확한 정보를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- Kim HT, Ahn ST, Park JG: Absorption rates of various-thickness human acellular dermal graft(SureDerm®). *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 30: 224, 2003
- Matsui R, Okura N, Osaki K, Konishi J, Ikegami K, Koide M: Histologic evaluation of skin reconstruction using artificial dermis. *Biomaterials* 17: 995, 1996
- Na YC, Kang YS, Ryu BS, Yang JY: Reconstruction of soft tissue defect of feet and legs using Alloderm®. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 26: 996, 1999
- Castor SA, To WC, Papay FA: Lip augmentation with Alloderm® acellular allogenic dermal graft and fat autograft: a comparison with autologous fat injection alone. *Aesthetic Plast Surg* 23: 218, 1999
- Liang HC, Chang Y, Hsu CK, Lee MH, Sung HW: Effects of crosslinking degree of an acellular biological tissue on its tissue regeneration pattern. *Biomaterials* 25: 3541, 2004
- Zeeman R, Dijkstra PJ, van Wachem PB, van Luyn MJ, Hendriks M, Cahalan PT, Feijen J: Crosslinking and modification of dermal sheep collagen using 1,4-butanediol diglycidyl ether. *J Biomed Mater Res* 46: 424, 1999
- Sung HW, Chang WH, Ma CY, Lee MH: Crosslinking of biological tissues using genipin and/or carbodiimide. *J Biomed Mater Res A* 64: 427, 2003
- Weadock K, Olson RM, Silver FH: Evaluation of collagen crosslinking techniques. *Biomater Med Devices Artif Organs* 11: 293, 1983
- Olde Damink LH, Dijkstra PJ, van Luyn MJ, van Wachem PB, Nieuwenhuis P, Feijen J: Cross-linking of dermal sheep collagen using hexamethylene diisocyanate. *J Mater Sci Mater Med* 6: 429, 1995
- Harriger MD, Supp AP, Warden GD, Boyce ST: Glutaraldehyde crosslinking of collagen substrates inhibits degradation in skin substitutes grafted to athymic mice. *J Biomed Mater Res* 35: 137, 1997
- Charulatha V, Rajaram A: Dimethyl 3,3'-dithiobispropionimidate: a novel crosslinking reagent for collagen. *J Biomed Mater Res* 54: 122, 2001
- Zeeman R, Dijkstra PJ, van Wachem PB, van Luyn MJA, Hendriks M, Cahalan PT, Feijen J: Successive epoxy and carbodiimide cross-linking of dermal sheep collagen. *Biomaterials* 20: 921, 1999
- van Wachem PB, Zeeman R, Dijkstra PJ, Feijen J, Hendriks M, Cahalan PT, van Luyn MJ: Characterization and biocompatibility of epoxy-crosslinked dermal sheep collagens. *J Biomed Mater Res* 47: 270, 1999
- Park DS, Kim HK, Kim SH, Kim SH, Lee TJ: Comparison of survival of human dermis, Alloderm® and Terudermis® graft in nude mouse. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 29: 188, 2002
- Sclafani AP, Romo T 3rd, Jacono AA, McCormick SA, Cocker R, Parker A: Evaluation of acellular dermal graft(Alloderm®) sheet for soft tissue augmentation: a 1-year follow-up of clinical observations and histological findings. *Arch Facial Plast Surg* 3: 101, 2001