

가토에서 조직 재생 이식재로서 무세포성 진피 기질의 효용

최종학 · 류재영 · 유선열

전남대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실, 전남대학교 치의학연구소

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2008;34:220-229)

USEFULNESS OF ACELLULAR DERMAL MATRIX GRAFT ON THE TISSUE REGENERATION IN RABBITS

Jong-Hak Choi, Jae-Young Ryu, Sun-Youl Ryu

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry,
Dental Science Research Institute, Chonnam National University*

Purpose: The present study was aimed to examine the effect of acellular dermal matrix (AlloDerm[®]) grafted to the experimental tissue defect on tissue regeneration.

Materials and Methods: Male albino rabbits were used. Soft tissue defects were prepared in the external abdominal oblique muscle. The animals were then divided into 3 groups by the graft material used: no graft, autogenous dermis graft, and AlloDerm[®] graft. The healing sites were histologically examined at weeks 4 and 8 after the graft. In another series, critical sized defects with 8-mm diameter were prepared in the right and left iliac bones. The animals were then divided into 5 groups: no graft, grafted with autogenous iliac bone, AlloDerm[®] graft, AlloDerm[®] graft impregnated with rhBMP-2, and AlloDerm[®] graft with rhTGF- β 1. The healing sites of bone defect were investigated with radiologic densitometry and histological evaluation at weeks 4 and 8 after the graft.

Results: In the soft tissue defect, normal healing was seen in the group of no graft. Inflammatory cells and foreign body reactions were observed in the group of autogenous dermis graft, and the migration of fibroblasts and the formation of vessels into the collagen fibers were observed in the group of AlloDerm[®] graft. In the bone defect, the site of bone defect was healed by fibrous tissues in the group of no graft. The marked radiopacity and good regeneration were seen in the group of autogenous bone graft. There remained the traces of AlloDerm[®] with no satisfactory results in the group of AlloDerm[®] graft. In the groups of the AlloDerm[®] graft with rhBMP-2 or rhTGF- β 1, there were numerous osteoblasts in the boundary of the adjacent bone which was closely approximated to the AlloDerm[®] with regeneration features. However, the fibrous capsule also remained as in the group of AlloDerm[®] graft, which separated the AlloDerm[®] and the adjacent bone.

Conclusions: These results suggest that AlloDerm[®] can be useful to substitute the autogenous dermis in the soft tissue defect. However, it may not be useful as a bone graft material or a carrier, since the bone defect was not completely healed by the bony tissue, regardless of the presence of osteogenic factors like rhBMP-2 or rhTGF- β 1.

Key words: Acellular dermal matrix (AlloDerm[®]), Experimental tissue defect, Tissue regeneration, Graft material, Carrier

I. 서 론

조직 결손이 발생하였을 때 연속성을 회복하고 조직을 증대하기 위하여 다양한 이식재와 대체재가 사용된다. 연조직 결손부에 사용되는 이식재로는 자가 이식재와 이물성형재를 포함한 비자가 이식재 등 다양한 재료들이 있으며^{1,2}, 결손된 골의 재건을 위한 골 이식재로서 자가골, 동종골, 이종골, 합성골 또

는 이들을 혼합하여 사용한다^{3,6}. 이러한 이식재 중에서 자가 이식재가 예후가 좋은 것으로 인정되고 있으나 공여부가 한정되어 있고 부가적인 수술이 필요한 단점이 있다^{7,8}. 반면에 비자가 이식재는 면역조직적합성과 비경계성 등의 문제점을 가지고 있다^{9,10}.

특히 골 이식술의 대용품으로 합성골이나 이종골 등이 연구 개발되어 왔으나 골전도능만을 제공하는 경우가 많을 뿐더러 흡수되지 않고 남아 있는 경우도 있어 이로 인한 감염이나 염증 반응 때문에 골 유합의 지연과 같은 합병증을 일으킬 수 있다¹¹. 골 치유를 촉진하는 골 생성인자들에 관한 연구와 함께 조직공학의 발달은 이러한 문제점들을 해결할 수 있는 다양한 골 대체재와 조직 활성 인자 등의 사용 가능성을 제시하고 있으나 아직 이상적인 골간 대체재의 개발이 진행되고 있다^{12,13}.

무세포성 진피 기질(AlloDerm[®])은 사체의 피부를 채취하여

유선열

501-757 광주광역시 동구 학동 5번지

전남대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실

Sun-Youl Ryu

Dept. of OMFS, School of Dentistry, Chonnam National University

5 Hak-dong, Dong-Ku, Gwangju, 501-757, Korea

Tel: 82-62-220-5439 Fax: 82-62-228-8712

E-mail: ryu-suny@hanmail.net

세포성 면역반응의 항원 대상인 주요 조직적합성 복합체 항원 I형과 II형을 가지는 표피와 진피 기질 내의 세포들을 제거하고 급속 동결 건조시켜 진피층의 3차원 구조를 유지한 인체의 동종진피로서 수혜부 조직과의 친화성이 좋아 진피 기질 내로 섬유세포와 신생 혈관의 성장이 빠른 것으로 알려져 있다^{14,15}. 따라서 비성형술이나 구순증대술 등 악안면 성형 영역을 포함한 여러 영역에 이용범위가 증가하고 있다^{16,17}. 골 결손부에 AlloDerm[®]을 이식한 연구에서 박 등¹⁸은 인접 골로부터 AlloDerm[®] 내로 골 재생이 일어난다고 하였고, Novaes와 Souza¹⁹는 AlloDerm[®]이 조직유도 재생술에 차단막으로 사용될 수 있다고 하였다. 이러한 관점에서 골 결손부에 AlloDerm[®]을 이식할 경우 주변 연조직의 내증식은 차단되고 인접 골 절단면으로부터 신생 골조직이 내성장되어 들어오면서 골재생을 유도할 수 있는지 구명할 필요가 있다.

골의 재형성은 호르몬과 골 생성인자에 의해 조절되는 일련의 과정이다. 골 생성인자로서 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor), 섬유모세포성장인자(fibroblast growth factor), 혈소판유래성장인자(platelet-derived growth factor), 골형성 단백질(bone morphogenetic protein, BMP), 및 형질전환 성장인자 베타(transforming growth factor β , TGF- β) 등이 있으며, 이들은 차단막이나 골전도 물질의 사용과는 달리 치유 과정에서 조직 재생에 필수적인 신생 혈관의 형성, 세포의 화학주성 및 분열 촉진 등을 조절한다^{20,21}. 골 생성인자 사용시에는 운반체(carrier)에 따라 결과가 변할 수 있는 것으로 알려져 있으며²² 특히 운반체로서 섬유성 콜라겐이 추천되고 있다²³. 따라서 이러한 운반체로서 AlloDerm[®]의 사용 가능성에 대하여 밝힐 필요가 있다.

본 연구는 무세포성 진피 기질이 조직 재생을 위한 이식재로

서 또는 운반체로서 사용 적합한가 구명하고자 하였다. 가토에서 실험적으로 유발한 조직 결손부에 이식한 AlloDerm[®]의 치유 양상 및 조직 재생 효과를 알아보고, BMP와 TGF- β 를 침습시킨 AlloDerm[®]의 골 재생 효과를 비교함으로써 조직 재생을 위한 이식재로서 또는 운반체로서 AlloDerm[®]의 사용 가능성을 조사하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험재료

실험재료는 전남대학교 의과대학 동물사에서 동일한 조건에서 사육한 체중 3.0 kg 정도의 건강한 잡종 가토 32 마리를 사용하였다. 실험 대상으로는 24 군데의 복부와 40 개의 장골을 택하였다. 연조직 및 골 결손부에 이식한 재료로는 실험 중에 채취한 자가진피, 자가장골 및 AlloDerm[®](LifeCell Corp., Branchburg, NJ, USA)(Fig. 1)을 사용하였으며, 골 결손부에 AlloDerm[®]과 함께 사용한 골 생성인자로는 rhBMP-2와 rhTGF- β_1 (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA)을 사용하였다.

2. 실험방법

가토를 0.2 ml/kg의 tiletamine/zolazepam(Zoletil[®], Virbac, France)과 0.1 ml/kg의 xylazine hydrochloride(Rompun[®], Bayer, Korea)를 혼합한 용액을 근육주사하여 마취하였다. 연조직 결손부 실험을 위해 가토를 양와위로 고정된 다음, 복부와 좌우측 서혜부의 털을 제거하고 베타딘으로 소독하였다. 지혈을 위해 복부와

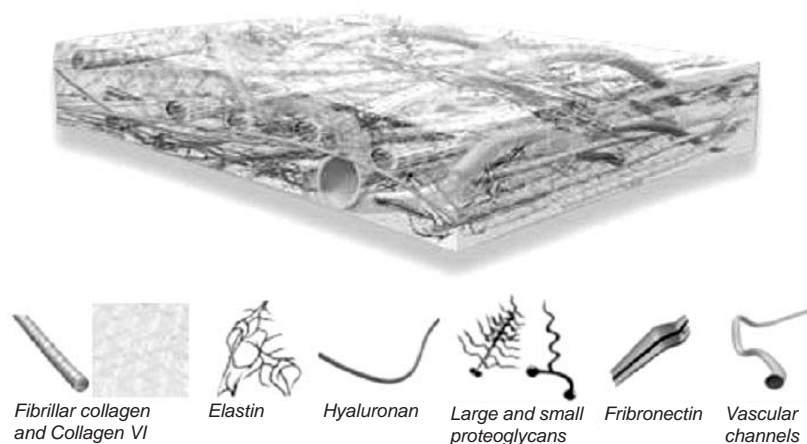


Fig. 1. AlloDerm[®] is an acellular dermal matrix derived from donated human skin tissue. The human donor tissue undergoes a multi-step proprietary process that removes both epidermis and the cells responsible for immune response and graft rejection. What remains is a matrix of framework of the natural biological components, ready to enable the body to mount its own tissue regeneration process. [Cited from the webpage of LifeCell corporation].

서혜부 주변에 1:100,000 에피네프린 함유 2% 리도케인을 국소 주입하였다. 자가진피는 가토의 대퇴 곧은근(rectus femoris muscle)과 배바깥 경사근(external abdominal oblique muscle) 상방의 표피를 제거한 후 진피를 8 × 8 mm 크기로 채취하였다. 가토 복부에 정중 절개를 가하여 배바깥 경사근의 근막을 노출시키고 조직을 박리한 다음, 배바깥 경사근에 8 × 8 mm 크기의 결손부를 형성하였다. 결손부에 아무 것도 이식하지 않은 S-1군(n=8), 서혜부에서 채취한 자가 진피를 이식한 S-2군(n=8), 그리고 생리식염수에 30분간 침습시킨 AlloDerm®만을 이식한 S-3군(n=8)으로 분류하였다. 결손부에 이식편들을 위치시킨 다음, 5-0 Vicryl과 5-0 Nylon을 이용하여 층별 봉합하였다. 각 이식편은 다시 5-0 silk를 이용하여 표피를 관통하는 봉합을 시행하여 고정하였으며, 수술 후 이식편 절취 시 이 봉합을 경계를 확인하는 표지자로 이용하였다.

골 결손부 실험을 위해 가토를 복와위로 위치시키고 둔부의 털을 제거한 다음 베타딘으로 소독하였다. 지혈을 위해 장골능 주변에 1:100,000 에피네프린 함유 2% 리도케인을 국소 주입하였다. 장골능 부위를 축진하고 상방의 피부에 길이 5 cm 정도의 절개를 가한 후 장골능 부위를 노출시켰다. 식염수를 주수하면서 trephine bur를 이용하여 내외측 장골을 관통하는 직경 8 mm의 원형 골 결손부를 형성하였다. 골 결손부에 아무 것도 이식하지 않은 B-1군(n=8), 반대측 자가장골편을 분쇄하여 이식한 B-2군(n=8), 생리식염수에 30분간 침습시킨 AlloDerm®만을 이식한 B-3군(n=8), 10 µg/ml 농도의 rhBMP-2가 섞인 생리식염수에 AlloDerm®을 침습시켜 이식한 B-4군(n=8), 그리고 10 µg/ml 농도의 rhTGF-β₁이 섞인 생리식염수에 AlloDerm®을 침습시켜 이식한 B-5군(n=8)으로 분류하였다. 골막이 골 생성에 미치는 영향을 줄이고자 골 결손부 주변의 골막을 제거하였으며, 5-0 Vicryl과 5-0 Nylon을 이용하여 층별 봉합하였다. 실험동물에서 감염 방지를 위하여 술전과 술후 5일 동안 항생제를 투여하였다.

이식 후 4주 및 8주에 실험동물을 희생시켰다. 희생한 실험동물의 장골을 채취하여 구내 방사선촬영기(GD-70, Genoray, Korea)를 이용하여 관전압 70 kVp, 관전류 3 mA, 노출시간 0.15 초로 노출조건을 동일하게 하여 방사선사진을 촬영하였다. 방사선사진을 이용하여 흑화도(Densitometry)를 측정하였다. 방사선사진 촬영 후 이식편과 주위 정상 장골을 포함한 조직시편을 절취하였으며, 복부에서도 이식편과 주위 정상 연조직을 포함한 조직시편을 절취하였다. 절취한 조직편을 10% 포르마린 용액에 고정한 다음 파라핀에 포매하고 5 µm 두께의 절편을 제작한 다음, H-E 염색하고 광학현미경으로 관찰하였다.

3. 통계학적 분석

각 실험군에서 방사선 흑화도를 비교하기 위하여 통계분석 프로그램인 SPSS(version 12.0, Datasolution, Korea)를 이용하였으며, 일원배치 분산분석을 시행하였다.

III. 결 과

1. 육안적 소견

실험동물의 복부 또는 장골 상방의 모든 수술부위에서 뚜렷한 염증 소견이나 열개 또는 기타 이식 부위와 관련된 합병증은 관찰되지 않았다. 장골 조직시편에서 육안적 소견으로는 아무 것도 이식하지 않은 군에서만 골 결손부의 섬유성 치유양상이 관찰되었으며, AlloDerm®만을 사용한 경우에는 일부 골 결손부에서 AlloDerm®의 형태를 확인할 수 있었다. 그 외의 골 결손부에서는 정상적인 치유를 보였으며 각 실험군 간에 별다른 차이를 관찰할 수 없었다.

2. 방사선학적 소견

이식 4주와 8주 후에 희생한 모든 실험군 가운데 자가장골을 이식한 군에서 방사선불투과상이 가장 높게 나타났다(Fig. 2). 아무 것도 이식하지 않은 군과 AlloDerm®만을 이식한 군에서는 방사선불투과상이 가장 낮게 나타났으며, 실제 방사선사진 상 골 결손부가 거의 그대로 유지되었다(Fig. 3, 4). AlloDerm®에 rhBMP와 rhTGF-β를 침습시켜 이식한 군에서는 중간 정도의 방사선불투과상을 나타냈다(Fig. 5, 6). 자가장골을 이식한 군에서 다른 실험군에 비해 방사선불투과상의 정도가 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 1).

3. 조직학적 소견

가. 연조직 결손부

S-1군에서는 이식 4주와 8주 모두 정상적인 치유가 나타났다(Fig. 7-A, B). S-2군에서는 이식 4주에 자가진피 이식편에서 각화된 상피로 이장되어 있는 상피내 낭종(epidermal inclusion cyst)이 관찰되었다(Fig. 8-A). 이식 8주에는 자가진피 이식편에서 상피내 낭종과 함께 낭종의 내강에서는 각질이 관찰되며, 이장된 낭종 벽에서는 모낭이 관찰되었다(Fig. 8-B). S-3군에서는 이식 4주에 AlloDerm®의 주변에서 염증세포가 관찰되었으며, AlloDerm®에서 콜라겐 섬유 주변부로 섬유아세포의 이주가 관찰되었다(Fig. 9-A). 이식 8주에는 염증 반응이 감소하면서 AlloDerm®의 콜라겐 섬유 내에서 신생 혈관 및 섬유아세포의 침윤이 관찰되었다(Fig. 9-B).

나. 골 결손부

B-1군에서는 이식 4주에 골 결손부가 빈 공간으로 유지되고 있었고, 골 절단면에서 골아세포와 신생골이 관찰되나 결손부 내부에서는 관찰할 만한 조직이 없었다(Fig. 10-A). 이식 8주에는 골 결손부가 신생 골조직으로 채워지지 못하고 대신 섬유성 조직이 일부 위치하고 있으며, 빈 공간으로 남아 있는 부분도 관찰되었다(Fig. 10-B).

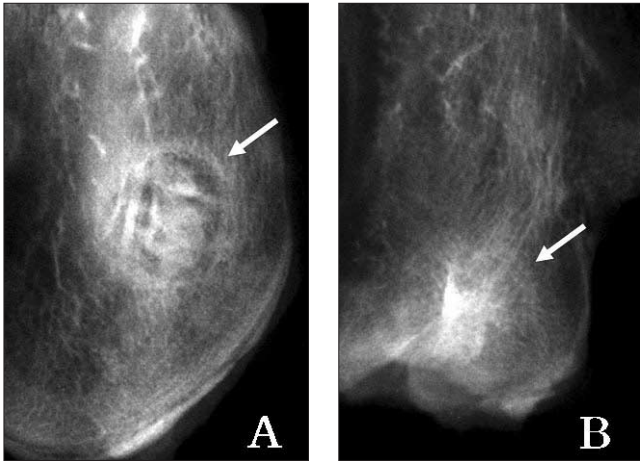


Fig. 2. Radiographs of the B-2 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. The marked radiopacity of the bone defect is observed at weeks 4 and 8.

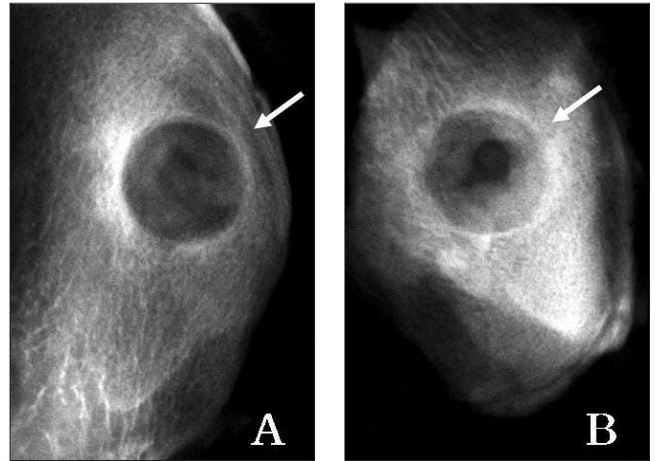


Fig. 3. Radiographs of the B-1 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. The radiolucency of the bone defect is observed at weeks 4 and 8.

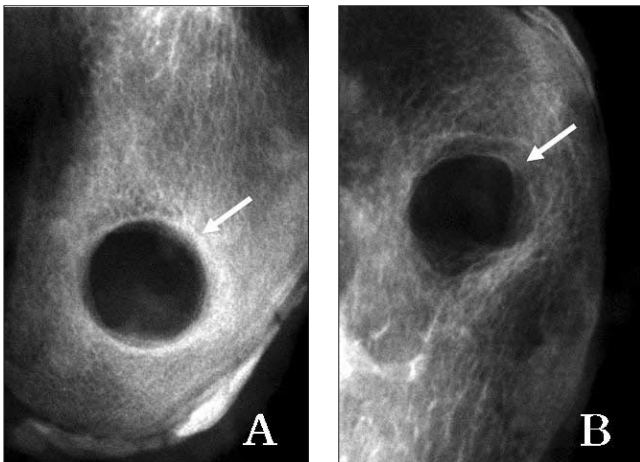


Fig. 4. Radiographs of the B-3 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. The marked radiolucency of the bone defect is observed at weeks 4 and 8.

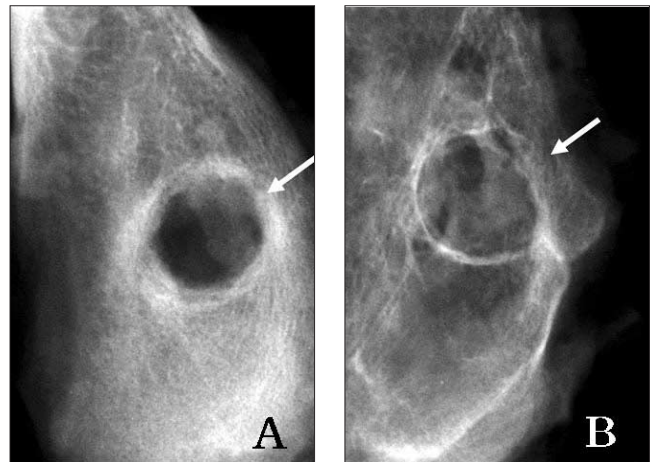


Fig. 5. Radiographs of the B-4 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. A, The radiolucency in the bone defect is observed. B, The more increased radiopacity is observed at week 8 than at week 4.

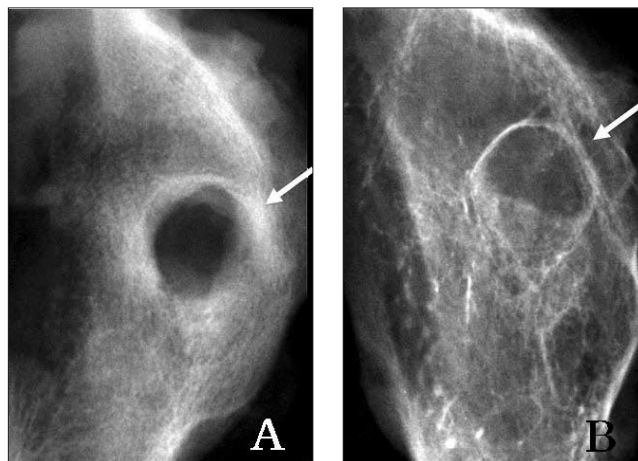


Fig. 6. Radiographs of the B-5 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. A, The radiolucency of the bone defect is observed. B, The radiopacity is more increased at week 8 than at week 4.

Table 1. Summary of densitometry

Groups	Week 4	Week 8
B-1	1.22 ± 0.03	1.25 ± 0.06
B-2	0.93 ± 0.16*	1.02 ± 0.14*
B-3	1.22 ± 0.07	1.20 ± 0.01
B-4	1.11 ± 0.06	1.15 ± 0.07
B-5	1.14 ± 0.17	1.08 ± 0.09

The values are expressed as the mean ± SD. * p<0.05, compared with the B-1.

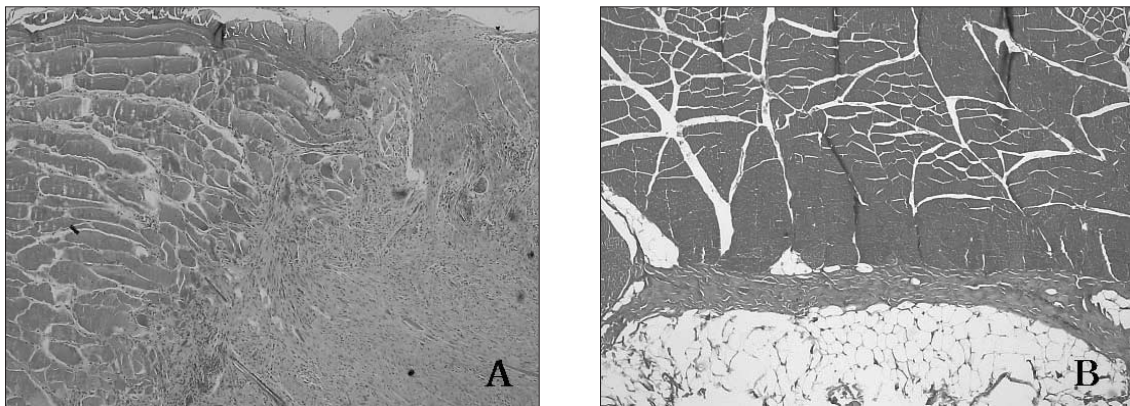


Fig. 7. Photomicrographs of the S-1 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. A, The adjacent tissue is closely attached to the muscle tissue (H-E stain, original magnification × 40). B, There is no traces of the tissue defect (H-E stain, original magnification × 40).

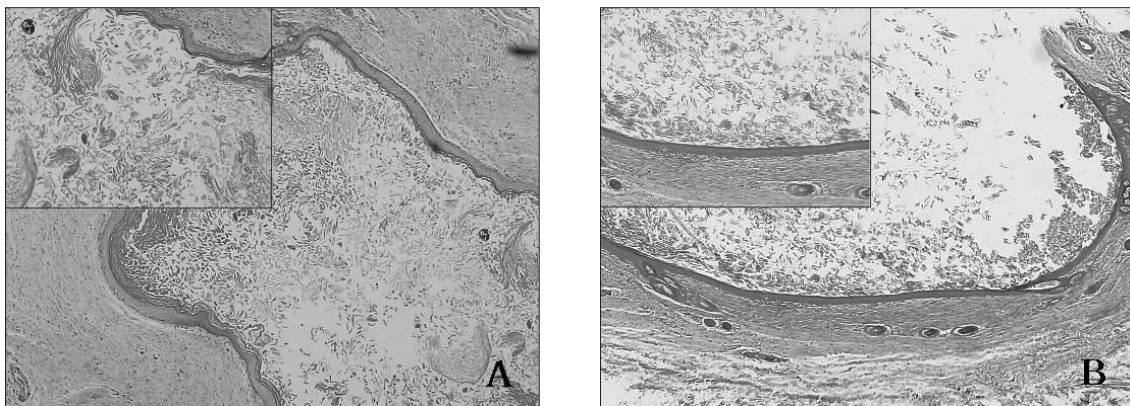


Fig. 8. Photomicrographs of the S-2 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. A, The epidermal inclusion cyst lined by the keratinized epithelia is observed (H-E stain, original magnification × 40 and inset × 100). B, The keratins are observed in the lumen of the cyst and the hair follicles noted in the lining wall (H-E stain, original magnification × 40 and inset × 100).

B-2군에서는 이식 4주에 골 결손부에 이식한 자가골과 조혈 세포를 포함하는 골수 조직이 관찰되었다. 이식한 자가골은 골아세포로 둘러싸여 활발한 신생골 형성을 보였다(Fig. 11-A). 이식 8주에 골 결손부는 4주에 비해 신생골 형성이 증가하여 이식한 자가골과 신생골이 혼재되어 관찰되었으며 이식한 골

조직과 신생골의 구분이 어려웠다. 골수에서는 대부분 조혈세포로 구성된 적골수(hemopoietic marrow)를 관찰할 수 있었다 (Fig. 11-B).

B-3군에서는 이식 4주에 AlloDerm®이 골 결손부에서 잘 유지되고 있었으며, AlloDerm®을 둘러싸고 있는 섬유성 피막과 인

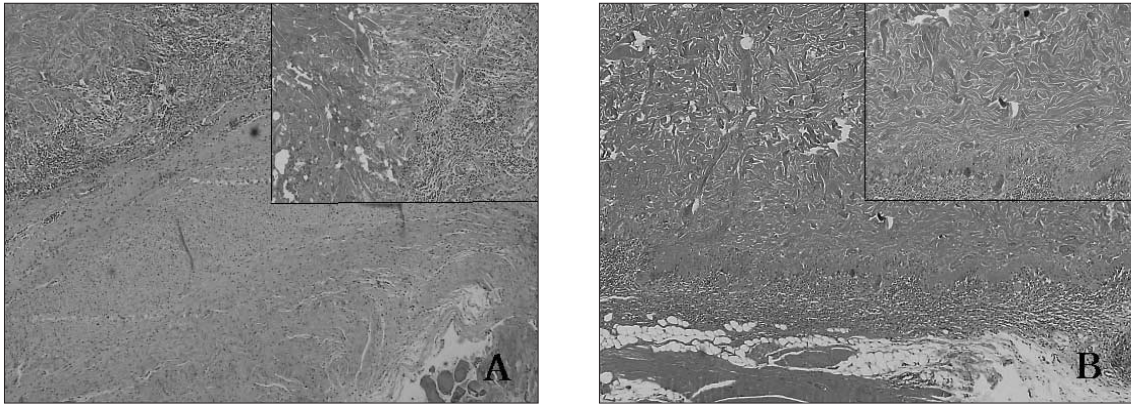


Fig. 9. Photomicrographs of the S-3 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. A, The migration of the fibroblasts into the periphery of collagen fibers is observed (H-E stain, original magnification $\times 40$ and inset $\times 100$). B, The inflammatory cells are decreased and the vascular ingrowth is observed at the collagen fibers of the AlloDerm[®] (H-E stain, original magnification $\times 40$ and inset $\times 100$).

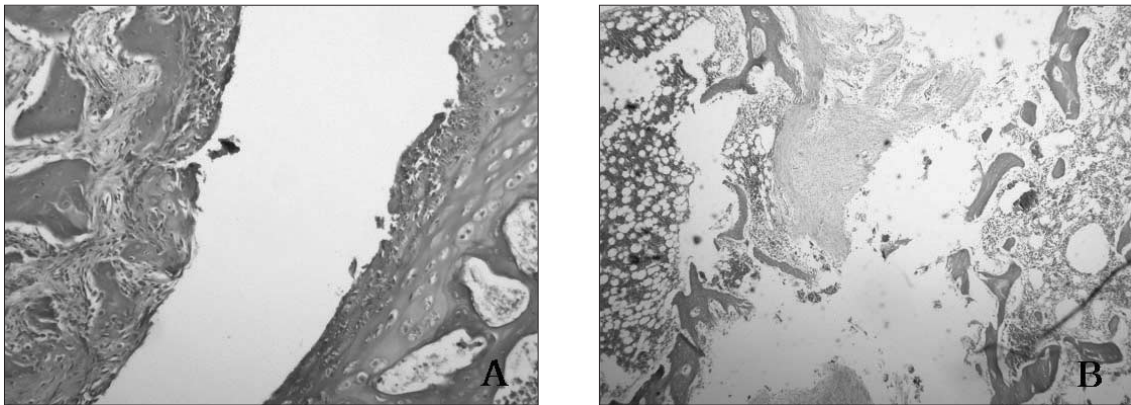


Fig. 10. Photomicrographs of the B-1 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. A, The defect site remain empty. The osteoblasts and the new bones are seen at the osteostomy sites of the bone defect (H-E stain, original magnification $\times 40$). B, The fibrous tissue is observed in the defect site (H-E stain, original magnification $\times 40$).

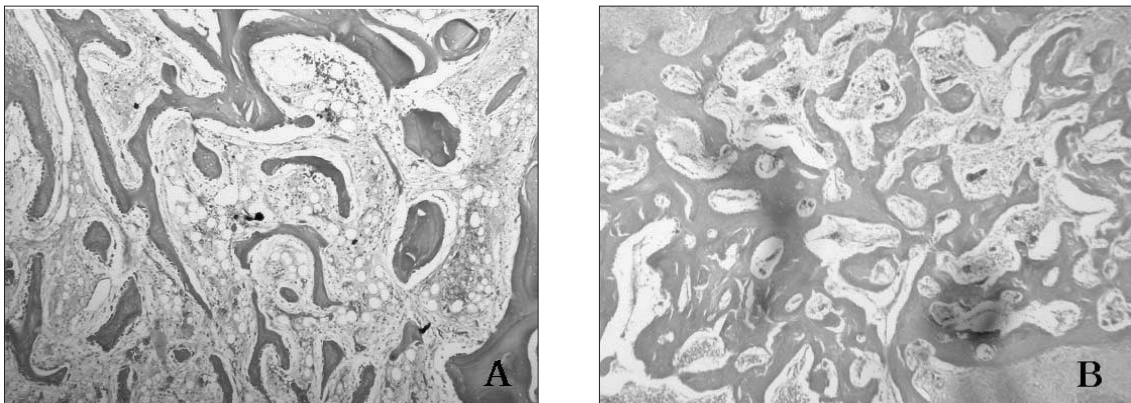


Fig. 11. Photomicrographs of the B-2 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. A, The grafted autogenous bone and bone marrow containing the hematopoietic cells can be seen in the defect site (H-E stain, original magnification $\times 40$). B, The increased bone regeneration and the hemopoietic marrow can be seen in the defect site (H-E stain, original magnification $\times 40$).

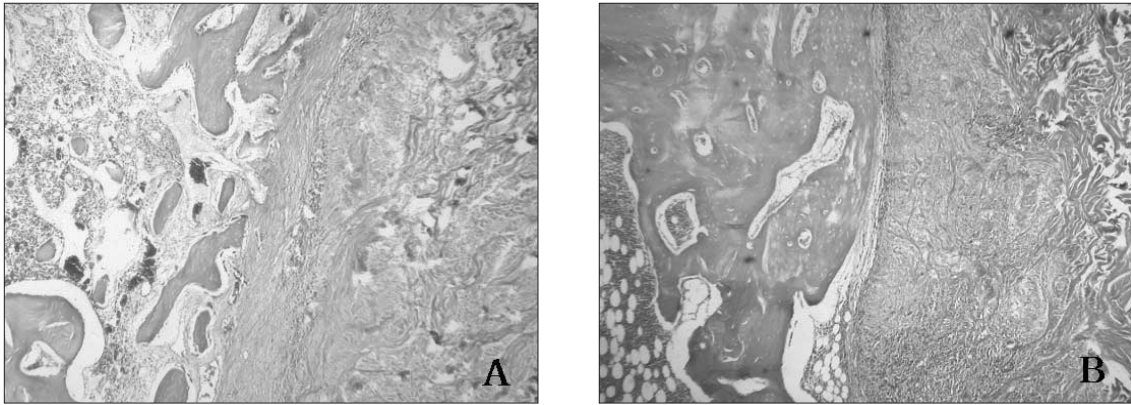


Fig. 12. Photomicrographs of the B-3 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. A, The AlloDerm® is well maintained at the defect site and enclosed by the fibrous capsule (H-E stain, original magnification $\times 40$). B, The fibrous capsule separate the AlloDerm® and the adjacent bone (H-E stain, original magnification $\times 40$).

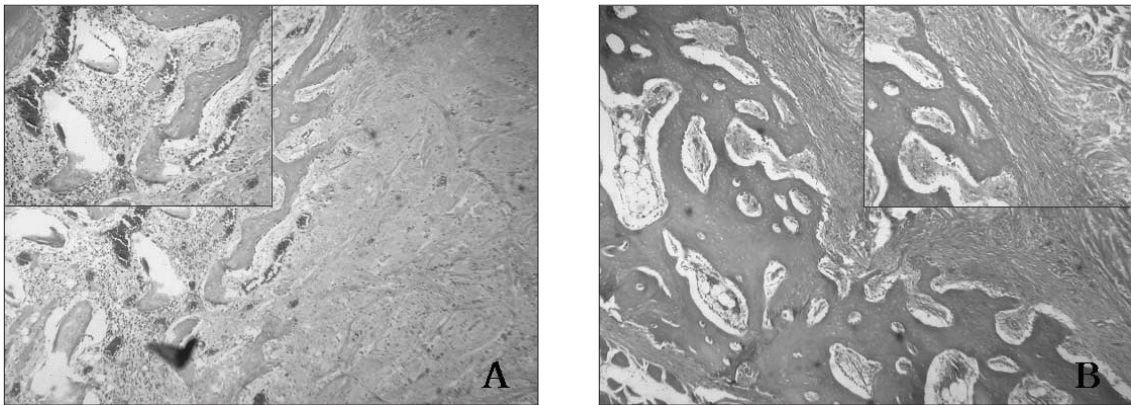


Fig. 13. Photomicrographs of the B-4 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. A, The adjacent bone tissues are closely attached to the AlloDerm®. There are numerous osteoblasts and blood vessels in the boundary of the adjacent bone (H-E stain, original magnification $\times 40$ and inset $\times 100$). B, There is an active bone formation in the adjacent bone tissue. The adjacent bone tissue is also mature (H-E stain, original magnification $\times 40$ and inset $\times 100$).

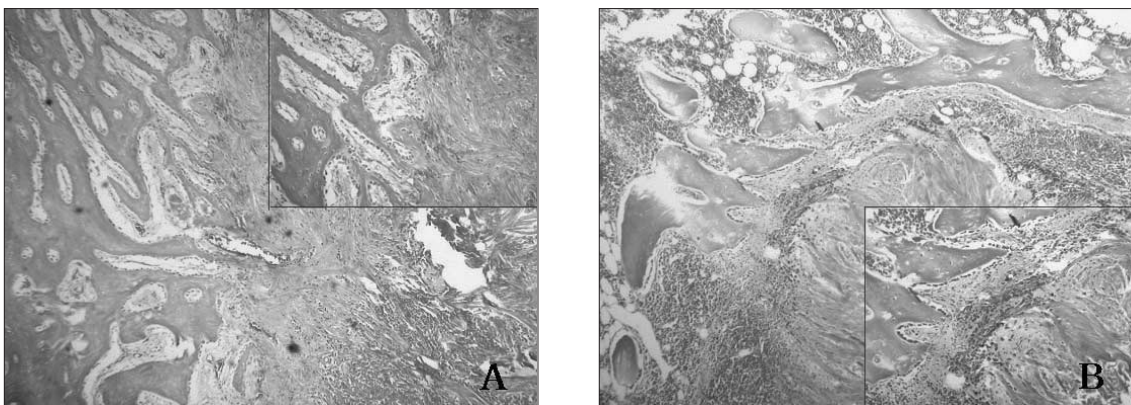


Fig. 14. Photomicrographs of the B-5 group at 4 (A) and 8 (B) weeks after the graft. A, The adjacent tissues are closely attached to the AlloDerm®. There are numerous osteoblasts in the boundary of adjacent bone (H-E stain, original magnification $\times 40$ and inset $\times 100$). B, The adjacent tissue is also closely attached to the AlloDerm®. There is an active bone regeneration in the adjacent tissue (H-E stain, original magnification $\times 40$ and inset $\times 100$).

접 골조직 사이에서는 염증 반응이 관찰되지 않고 경계선 없이 잘 접촉되어 있었다(Fig. 12-A). 이식 8주에 골 결손부 주변의 골조직은 성숙한 층판골 양상을 보였고, AlloDerm® 주위의 섬유성 피막도 성숙되어 인접 골조직과 분리되는 경계선을 보였다(Fig. 12-B).

B-4군에서는 이식 4주에 골 결손부에 위치한 AlloDerm®과 인접 골조직은 밀접하게 잘 연결되어 있었고 인접 골조직이 AlloDerm® 주변부로 이주되는 양상을 보였다(Fig. 13-A). 이식 8주에는 4주에 비해 AlloDerm® 주위의 섬유성 피막이 성숙되어 B-3군에서와 같이 경계선을 이루는 양상이 관찰되었으나, 인접 골조직이 성숙되고 많은 골아세포가 관찰되어 활발한 골 형성 소견을 보였다(Fig. 13-B).

골 결손부에 rhTGF-β₁을 침습시킨 AlloDerm®을 이식한 B-5군에서는 이식 4주에 B-4군과 유사하게 AlloDerm®과 인접 골조직이 밀접해 있고 일부에서는 염증반응이 관찰되었다(Fig. 14-A). 이식 8주에는 4주에 비해 AlloDerm® 주위에 적은 양의 섬유성 피막만이 남아 있었으며 인접 골조직은 AlloDerm® 주변에 밀접해 있으면서 활발한 골 형성 양상을 보였으나, B-3군에서와 같이 AlloDerm®과 인접 골조직이 구분되어 있었다(Fig. 14-B).

IV. 고 찰

조직 결손의 회복을 촉진하기 위해 여러 가지 이식재가 이용되고 있으며, 이때 적절한 대체재를 사용하였는지 여부는 치유의 성공 또는 실패에 결정적인 역할을 하게 된다²⁵. 자가 이식재의 경우 공여부의 수술로 인하여 반흔과 부가적인 결손을 야기하게 되고, 비자가 이식재는 면역조직적합성과 비경계성 등의 문제점을 가지고 있다^{9,10}. 비교적 근래에 상용화된 인체의 동종진피인 AlloDerm®은 세포성 면역반응을 제거한 무세포성 진피 기질로서 점차 그 이용범위가 확대되고 있다^{16,17}. 본 연구에서는 가토에서 실험적으로 유발한 연조직 결손부와 골 결손부에서 자가진피와 AlloDerm®을 이식했을 때 조직 재생 효과를 비교함으로써 자가진피의 대체재로서 AlloDerm®의 사용 가능성을 조사하였다. 연조직 결손부에서 자가진피는 표피가 잔존하는 경우 상피내 낭종을 형성하였고 공여부의 반흔과 부가적인 결손을 야기하였다. 그러나 AlloDerm® 이식군에서는 활발한 섬유아세포의 이주 및 신생 혈관의 형성을 관찰할 수 있었다. 이는 연조직 내에 AlloDerm®을 이식하면 AlloDerm® 내로 신생 혈관과 섬유아세포가 성장하여 결손부 치유가 진행된다고 알려진 기존의 여러 연구 결과^{14,15,26,27}와 일치하였다. 또한 AlloDerm® 이식편에서 다핵거대세포와 같은 이물반응을 유발하는 세포가 관찰되지 않았다. 따라서 AlloDerm®은 연조직 결손의 회복에 사용할 수 있는 생체적합성이 우수한 이식재라고 생각된다.

박 등¹⁸에 의하면 AlloDerm®을 골 결손부에 이식하였을 때 AlloDerm® 내로 골 재생이 이루어진다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 골 결손부에 AlloDerm®을 이식한 경우 AlloDerm® 내

에서 골 재생 소견은 관찰되지 않았다. 방사선학적 소견에서도 방사선불투과상이 가장 낮았고 아무 것도 이식하지 않은 군과 비슷하게 낮은 흡화도를 보였다. AlloDerm®만을 이식한 경우 AlloDerm® 주위에 섬유성 피막이 둘러싸고 있어 인접 골조직이 AlloDerm® 내로 침투하기 어려울 것이라 보인다. 이는 인접 골조직의 골아세포가 AlloDerm®의 주성분인 콜라겐 섬유 내로 이주하지 못하기 때문이라 생각된다. 골 조직 대신에 사람 치아의 백악질 상방에 AlloDerm®을 이식한 연구²⁸에서 백악질과 AlloDerm® 간의 부착 또는 백악질의 신생 소견은 관찰되지 않았다. 결국 AlloDerm®과 골조직 간의 완전한 혼재의 가능성은 적을 것으로 생각된다. 이상적인 이식재의 조건은 이식재 내로 수혜부 조직의 이주와 신생 혈관이 발생하여 주변의 숙주 조직과 혼재되고 결국 잠재적인 치환이 발생하는 것이라고 할 수 있다¹⁷.

본 연구에서 골 결손부에 아무 것도 이식하지 않은 경우 섬유 조직이 결손부로 함입되어 비정상적인 치유 양상을 나타냈다. 조직학적 소견에서도 결손부에 정상적인 골 재생 소견은 관찰되지 않았으며 빈 공간으로 남아 있거나 부분적으로 섬유성 조직이 관찰되었다. 이는 이전 연구들^{29,30}에서 언급된 것처럼 형성된 골 결손부의 크기가 결손임계치수임을 의미한다 하겠다. 한편 골 결손부에 자가장골을 이식한 경우에 방사선사진상에서 가장 높은 흡화도를 보여 광화작용(mineralization)이 많이 진행되었음을 시사하였다. 자가골은 현재까지 알려진 골 결손부를 회복하기 위한 재료 중 가장 우수한 재료이다^{29,31}.

골 이식재와 관련하여 최근에는 조직 공학을 통한 접근이 시도되고 있다. 골 재생은 호르몬과 골 생성인자에 의해 조절되는 일련의 과정이므로 골형성 능력을 돕기 위하여 각종 골 생성인자를 개발하여 임상에 적용하기 위한 연구가 진행되고 있다. BMP는 골 기질 내에서 높은 수치로 발견되는 골 유도 물질로서, 골아세포의 분화 및 증식에 작용하여 신생골 형성을 유도하는 것으로 알려져 있다^{32,33}. 특히 BMP는 골수 내에서 유래된 줄기세포 외에도 전지방세포(preadipocyte)나 섬유아세포, 근세포 등의 세포로 분화된 경우에도 조골세포로의 역분화를 유도할 수 있을 만큼 골 형성에 큰 효과를 갖는 물질이다^{34,37}. 한편 TGF-β는 골막의 간엽세포로부터 골아세포로의 분화를 유도하며, 동시에 이 세포들의 증식과 골에 특징적인 세포 기질 단백질의 합성을 촉진하는 작용이 있다고 알려져 있다³⁸. 그러나 TGF-β는 고농도에서는 세포 증식을 억제하고, 저농도에서는 촉진시키는 상반된 작용이 있다²². 본 연구에서는 AlloDerm®에 rhBMP와 rhTGF-β를 침습시켜 이식한 경우 치유 소견에서 AlloDerm®만을 사용하였을 때에 비해 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

이와 같이 골 이식재와 골 생성인자들을 혼합 이식하려는 시도와 함께, 골 생성인자의 운반체에 대해서도 연구가 진행되고 있다^{39,41}. AlloDerm®은 주위에서 섬유 조직이 함입되는 것을 막는 일종의 차단막 역할을 하는 것으로 보고되었으며¹⁹, 그와 더불어 골 생성인자가 방출된다면 골형성과 골전도에 더욱 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 특히 BMP와 같은 골 생성인

자는 운반체에 따라 그 효과에 차이가 나타나는 것으로 알려져 있다²³⁾. 골 생성인자의 효과적인 운반체로서 섬유성 콜라겐이 추천되고 있으며, 섬유성 콜라겐은 BMP를 서서히 유리시켜 보다 지속적인 골형성을 유도한다²⁴⁾. AlloDerm[®]은 콜라겐 성분으로 되어 있으므로 골 생성인자의 운반체 역할을 수행할 수 있을 것으로 생각되어, AlloDerm[®]에 골 생성인자를 침습시킨 경우의 골 재생 효과를 비교하였다.

본 연구에서 rhBMP와 rhTGF- β 를 침습시킨 AlloDerm[®]을 이식한 경우 AlloDerm[®]만을 이식한 경우에 비해 이식재 주변의 섬유성 피막은 감소하였고, 인접 골조직과 AlloDerm[®] 사이가 더욱 근접해 있으면서 인접 골조직에서 많은 골아세포가 보이고 보다 활발한 골형성 소견이 관찰되었다. 그러나 AlloDerm[®]만을 이식한 경우에서와 같이 AlloDerm[®]과 인접 골조직이 섬유성 피막으로 구분되어 있었으며 AlloDerm[®] 내에서 골 재생 소견을 관찰할 수 없어 골 생성인자와 골 재생 소견 간의 직접적인 연관성은 확인하기 어려웠다. 골 결손부에 AlloDerm[®]만을 이식한 경우에는 결손부에 AlloDerm[®]이 남아 있어 만족할 만한 골 재생 양상을 관찰할 수 없었다. AlloDerm[®]과 rhBMP-2 또는 rhTGF- β_1 를 함께 이식한 경우에도 AlloDerm[®]과 인접 골조직이 밀접하게 접근해 있었지만 골 결손부가 완전한 골조직으로 치유되지는 않았다. 이러한 결과는 골 재생을 위한 이식재로서 또는 운반체로서 AlloDerm[®]의 사용이 적절하지 않음을 시사한다 하겠다. AlloDerm[®]이 골 생성인자를 방출하는 운반체 역할을 수행할 가능성에 대해서는 추후 더 구명되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

본 연구는 무세포성 진피 기질(AlloDerm[®])이 조직 재생을 위한 이식재로서 또는 운반체로서 사용 적합도가 구명하고자 하였다. 연조직 결손부에 아무 것도 이식하지 않은 경우 정상적인 자가조직으로 치유되었다. 자가진피를 이식한 군에서는 상피내 낭종이나 모낭 형성이 관찰되었으며, AlloDerm[®]을 이식한 군에서는 AlloDerm[®]의 콜라겐 섬유 내에서 신생 혈관 및 섬유아세포의 침윤이 관찰되었다. 골 결손부에 아무 것도 이식하지 않은 군에서는 섬유성 조직으로 치유되었고, 자가장골을 이식한 군에서 가장 높은 방사선 불투과성과 우수한 골 재생 양상을 관찰할 수 있었다. 반면에 AlloDerm[®]만을 이식한 군에서는 골 결손부에 AlloDerm[®]의 흔적이 남아 있어 만족할 만한 골 재생 양상을 관찰할 수 없었다. rhBMP 또는 rhTGF- β 를 침습시킨 AlloDerm[®] 이식군에서는 인접 골조직이 이식재와 밀접해 있으면서 더 활발한 골아세포들을 관찰할 수 있었으나 AlloDerm[®]만을 이식한 군에서와 같이 AlloDerm[®]과 인접 골조직이 섬유성 피막으로 구분되어 나타났다. 이상의 결과는 AlloDerm[®]이 연조직 결손부에서는 자가진피의 대체재로 사용 가능한 반면, 골 결손부에서는 BMP-2와 TGF- β_1 과 같은 골 생성인자의 사용 여부에 무관하게 골 재생을 위한 이식재로서 또는 운반체로서 적절하지 않음을 시사하였다.

참고문헌

- Gunter JP, Rohrich RJ: Augmentation rhinoplasty: dorsal onlay grafting using shaped autogenous septal cartilage. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:39-45.
- Homicz MR, Watson D: Review of injectable materials for soft tissue augmentation. *Facial Plast Surg* 2004;20:21-29.
- Boyne PJ: Autogenous cancellous bone and marrow transplants. *Clin Orthop Relat Res* 1970;73:199-209.
- Schaberg SJ, Petri WH, Gregory EW, Auclair PL, Jacob E: A comparison of freeze-dried allogeneic and fresh autologous vascularized rib grafts in dog radial discontinuity defects. *J Oral Maxillofac Surg* 1985;43:932-937.
- Thilander BL, Stenstrom SJ: Bone healing after implantation of some hetero- and alloplastic materials: An experimental study of the guinea pig. *Cleft Palate J* 1970;7:540-549.
- Jarcho M: Biomaterial aspects of calcium phosphate. Properties and applications. *Dent Clin North Am* 1986;30:25-47.
- Conley JJ, Clairmont AA: Dermal fat fascia grafts. *Otolaryngol* 1978;86:641-649.
- Mulliken JB, Glowacki J: Induced osteogenesis for repair and construction in the craniofacial region. *Plast Reconstr Surg* 1980;65:553-560.
- Wolf DL: Complication following lip augmentation with Gore-Tex. *Plast Reconstr Surg* 1995;95:1334-1341.
- Yim CJ: Oral and maxillofacial reconstruction with bone allograft. *J Kor Acad Maxillofac Plast Reconstr Surg* 1997;19:217-231.
- Moore WR, Graves SE, Bain GI: Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg* 2001;71:354-361.
- Thomson RC, Mikos AG, Beahm E, Lemon JC, Satterfield WC, Aufdemorte TB, et al: Guided tissue fabrication from periosteum using preformed biodegradable polymer scaffolds. *Biomaterials* 1999;20:2007-2018.
- Cheng MH, Brey EM, Allori A, Satterfield WC, Chang DW, Patrick CW Jr, et al: Ovine model for engineering bone segments. *Tissue Eng* 2005;11:214-225.
- Menon NG, Rodriguez ED, Byrnes CK, Giroto JA, Goldberg NH, Silverman RP: Revascularization of human acellular dermis in full-thickness abdominal wall reconstruction in the rabbit model. *Ann Plast Surg* 2003;50:523-527.
- Eppley BL: Experimental assessment of the revascularization of acellular human dermis for soft tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:757-762.
- Jackson IT, Yavuzer R: AlloDerm[®] for dorsal nasal irregularities. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:553-558.
- Gryskiewicz JM: AlloDerm[®] lip augmentation. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:953-954.
- Park SW, Lee KS, Kim JS: The effects of bone regeneration of the dermal collagen matrix (AlloDerm[®]) graft in the rabbit calvarium. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 2005;32:335.
- Novaes AB Jr, Souza SL: Acellular dermal matrix graft as a membrane for guided bone regeneration: a case report. *Implant Dent* 2001;10:192-196.
- Schilephake H: Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:469-484.
- Chen D, Zhao M, Mundy GR: Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 2004;22:233-241.
- Chandrasekhar S, Harvey AK: Transforming growth factor- β is a potent inhibitor of IL-1 induced protease activity and cartilage proteoglycan degradation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;157:1352-1359.
- King GN: The importance of drug delivery to optimize the effects of bone morphogenetic proteins during periodontal regeneration. *Curr Pharm Biotechnol* 2001;2:131-142.
- Shigenobu K, Kaneda K, Nagai N, Kuboki Y: Localization of bone morphogenetic protein-induced bone and cartilage forma-

- tion on a new carrier: fibrous collagen membrane. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 1993;207:85-90.
25. Fini M, Motta A, Torricelli P, Giavaresi G, Aldini NN, Tschon M, et al: The healing of confined critical size cancellous defects in the presence of silk fibroin hydrogel. *Biomaterials* 2005;26:3527-3536.
 26. Rennekampff HO, Kiessig V, Griffey S, Greenleaf G, Hansbrough JF: Acellular human dermis promotes cultured keratinocyte engraftment. *J Burn Care Rehabil* 1997;18:535-544.
 27. Sclafani AP, Romo T 3rd, Jacono AA, McCormick S, Cocker R, Parker A: Evaluation of acellular dermal graft in sheet (AlloDerm®) and injectable (micronized AlloDerm®) forms for soft tissue augmentation. Clinical observations and histological analysis. *Arch Facial Plast Surg* 2000;2:130-136.
 28. Richardson CR, Maynard JG: Acellular dermal graft: a human histologic case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002;22:21-29.
 29. Elshahat A, Inoue N, Marti G, Safe I, Manson P, Vanderkolk C: Guided bone regeneration at the donor site of iliac bone grafts for future use as autogenous grafts. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:1068-1075.
 30. Tsuang YH, Lin FH, Tai HC, Sun JS, Liu HC, Hang YS: Biocompatibility and osteoconductivity of the pyrost bone substitutes. *Histol Histopathol* 1997;12:19-24.
 31. Burchardt H: Biology of bone transplantation. *Orthop Clin North Am* 1987;18:187-196.
 32. Islam AA, Rasubala L, Yoshikawa H, Shiratsuchi Y, Ohishi M: Healing of fractures in osteoporotic rat mandible shown by the expression of bone morphogenetic protein-2 and tumor necrosis factor- α . *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;43:383-391.
 33. Onishi T, Ishidou Y, Nagamine T: Distinct and overlapping patterns of localization of bone morphogenetic protein (BMP) family members and a BMP type II receptor during fracture healing in rats. *Bone* 1998;22:605-612.
 34. Zachos TA, Shields KM, Bertone AL: Gene-mediated osteogenic differentiation of stem cells by bone morphogenetic proteins-2 or -6. *J Orthop Res* 2006;24:1279-1291.
 35. Skillington J, Choy L, Derynck R: Bone morphogenetic protein and retinoic acid signaling cooperate to induce osteoblast differentiation of preadipocytes. *J Cell Biol* 2002;159:135-146.
 36. Hirata K, Tsukazaki T, Kadowaki A, Furukawa K, Shibata Y, Moriishi T, et al: Transplantation of skin fibroblasts expressing BMP-2 promotes bone repair more effectively than those expressing Runx2. *Bone* 2003;32:502-512.
 37. Chen Y, Luk KD, Cheung KM, Xu R, Lin MC, Lu WW, et al: Gene therapy for new bone formation using adeno-associated viral bone morphogenetic protein-2 vectors. *Gene Ther* 2003;10:1345-1353.
 38. Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, Miller DM, Sporn MB: Transforming growth factors- β in human platelet. *J Biol Chem* 1983;258:7155-7160.
 39. Beck LS, Deguzman L, Lee WP, Xu Y, McFtridge LA, Gillett NA, et al: Rapid publication TGF- β 1 induces bone closure of skull defects. *J Bone Miner Res* 1991;6:1257-1265.
 40. McKinney L, Hollinger JO: A bone regeneration study: transforming growth factor- β 1 and its delivery. *J Craniofac Surg* 1996;7:36-45.
 41. Beck LS, Ammann AJ, Aufdemorte TB, Deguzman L, Xu Y, Lee WP, et al: In vivo induction of bone by recombinant human transforming growth factor β 1. *J Bone Miner Res* 1991;6:961-968.