



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학박사 학위논문

동종복합조직이식 동물모델에서 골조직
대체재 재료에 따른 이식편에서의 영향 비교
연구

Comparative study on the effects of bone substitute materials
on transplant tissue in the animal model for vascularized
composite allograft

울산대학교대학원

의학과

정우식

동종복합조직이식 동물모델에서 골조직
대체재 재료에 따른 이식편에서의 영향 비교
연구

지도교수 최종우

이 논문을 의학박사 학위 논문으로 제출함

2023년 8월

울산대학교대학원

의학과

정우식

정우식의 의학박사학위 논문을 인준함

심사위원	엄진섭	(인)
심사위원	최종우	(인)
심사위원	변재경	(인)
심사위원	이운세	(인)
심사위원	오태석	(인)

울산대학교대학원

2023년 8월

국문요약

동종복합조직이식 (Vascularized Composite Allotransplantation, VCA)은 고유의 조직학적 특성으로 인해 고형 장기 이식에 비해 거부반응이 발생할 위험이 더 높다. 하지만 동종복합조직이식에서 골조직 대체재 사용과 급성 거부 반응 등의 면역학적 영향에 대한 연구가 거의 없는 실정이다. 이번 연구는 동종복합조직이식 동물모델에서 골조직 대체재의 영향에 대해 살펴봄으로써 효과적이고 성공적인 이식 전략을 개발하고자 하였다. 골조직 대체재비교를 위해 대조군, 티타늄 (Titanium), 폴리카프로락톤 (PCL), 폴리엘락틱엑시드와 비소결 하이드록시아파타이트 복합체 (PLLA-uHA), 실리콘으로 그룹화하여 총 15 마리의 SD 흰쥐를 대상으로 실험을 진행하였고 2 개월 뒤 생존한 개체에서 검체를 채취하였다. 결과적으로 대조군, Titanium 그룹에서 PCL 그룹, PLLA-uHA 그룹에 비해 더 높은 콜라겐 생성, Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α 가 확인되었고, IFN- γ 에서는 모든 군에서 차이점이 없었다. 결론적으로 PCL, PLLA-uHA 의 골조직 대체재 사용시에 이식편에서의 염증 반응이 더 높이 나타남을 확인하였다. 이를 통해 동종복합조직이식 수술과 관련하여 골조직 대체재가 필요한 케이스에서 효과적이면서 안전한 재료 선택을 할 수 있을 것으로 기대한다.

중심단어: 복합조직동종이식, 골조직 대체재, 면역 반응, 이물 반응

차 례

국문요약	i
표 목차.....	iii
그림 목차.....	iv
서론	1
연구 재료 및 방법	7
연구결과	18
고찰	44
결론	50
참고문헌	51
영문요약	56

표 목차

표 1	18
표 2	29
표 3	30
표 4	33
표 5	34
표 6	37
표 7	38
표 8	41
표 9	42

그림 목차

그림 1	4
그림 2	9
그림 3	9
그림 4	10
그림 5	10
그림 6	11
그림 7	11
그림 8	12
그림 9	14
그림 10	19
그림 11	19
그림 12	20
그림 13	20
그림 14	21
그림 15	21
그림 16	22
그림 17	24
그림 18	24
그림 19	25
그림 20	25
그림 21	26
그림 22	28
그림 23	32

그림 24.....	36
그림 25.....	40

서론

동종복합조직이식 (Vascularized Composite Allotransplantation, VCA)은 피부, 근육, 신경, 뼈, 혈관과 같은 다른 유형의 조직으로 구성된 복합 조직이 기증자로부터 이식되는 정교한 수술 절차이다. 외상, 질병 또는 선천적 결함으로 인해 심각한 조직 손실을 경험한 개인의 형태와 기능을 회복할 수 있기 위한 수술방법으로 널리 사용되고 있다. [1] 동종복합조직이식 수술의 기술적 발전은 손, 얼굴, 그리고 후두의 이식까지 가능하게 되어 수부 및 안면부의 중요한 기능과 미용적 복원이 동시에 가능하게 되었다. [2]

동종복합조직이식의 기원은 동물의 복합 조직 이식에 대한 실험이 수행되었던 20 세기 초로 거슬러 올라갈 수 있다. 인간에서의 최초의 성공적인 손 이식은 1998 년 프랑스에서 수행되어 이식 역사에 중요한 이정표를 세웠다.[3] 이후 수년간 수술 기술, 장기 보존, 면역 억제 치료 및 수술 후 관리의 발전은 동종복합조직이식 절차의 결과를 상당히 개선하였다.[4] 하지만 이러한 발전에도 불구하고 동종복합조직이식은 아직 해결해야 할 많은 과제가 있다. 주요한 과제로 면역 억제 요법의 장기적인 사용을 최소화하면서 면역학적 내성을 유도하는 것에 관한 연구가 필요하다. 이는 동종복합조직이식이 피부, 근육, 신경, 뼈 및 혈관을 포함하는 복합 조직의 고유한 조직학적 특성으로 인해 고형 장기 이식에 비해 거부반응 위험이 더 높고, 이식 거부반응 발생시 이식편의 제거가 쉽지 않기 때문이다. [5]

골조직 대체재는 성형외과 악안면수술 영역에서 자가 골 이식수술에 대한 대안으로 최근 많이 이용되고 있다. 이러한 임플란트는 일반적으로 외상, 종양 절제 또는 선천적 결함으로 인한 골 결손을 재건하는데 사용되며, 자가 골 채취 부위의 합병증 감소, 예측가능한 제작 및 사용의 편리성 등 전통적인 자가 골 이식에 비해 몇 가지 장점을 가지고 있다. (그림 1) 골조직 대체재는 티타늄 금속, 인산칼슘 세라믹(Calcium Phosphate Ceramic), 합성 고분자 등 여러가지 합성 소재로 제작된다. 이러한 재료의 특성은 임플란트에 대한 이식편 반응에 영향을 미칠 수 있다. 골조직 대체재에 대한 면역 반응은 염증, 식세포증 및 항원 특이적 면역 반응을 포함하여 선천적 (Innate) 및 적응적 (Adoptive) 면역 메커니즘을 모두 포함하다. [6] 선천적인 면역 반응은 이물질에 대한 첫 번째 방어선이며 대식세포와 호중구와 같은 면역 세포의 활성화를 포함한다. [7] 이 세포들은 이식 부위에 추가적인 면역세포를 모집하는 사이토카인 (Cytokine)과 케모카인 (Chemokine)을 방출함으로써 이물질을 인식하고 반응한다. 적응 면역 반응은 T와 B 림프구에 의한 외래 항원의 인식을 포함하는 보다 구체적인 면역 반응이다. 이 면역 반응은 T 림프구가 이식된 조직의 표면에 발현된 외래 항원을 인식하고 반응할 수 있기 때문에 이식 거부 반응에서 중요한 역할을 하게 된다.

급성 거부 반응은 동종복합조직이식 수술에서 흔하게 발생할 수 있는 합병증이며 이식 받은 수여자의 면역 체계가 이식된 조직을 외부 조직으로 인식하고 이에 대한 면역 반응을 일으킬 때 발생하게 된다. 급성 거부 반응을 치료하지 않고 방치할 경우 조직 손상 및 이식편 실패(Graft failure)로 이어질 수 있다. [8]

급성거부반응은 일반적으로 염증, 부종, 홍반, 이식 부위의 괴사 등으로 나타나게 된다. 급성 거부 반응은 경우에 따라 경미한 수준에서 이식편 실패를 유발할 정도로 심각할 수 있으며, 급성 거부 반응의 발생률은 기증자와 수여자 사이의 조직 적합성 정도, 이식된 조직의 유형, 거부 반응을 방지하는 데 사용되는 면역 억제 요법을 포함한 몇 가지 요인에 따라 달라질 수 있다. [9]

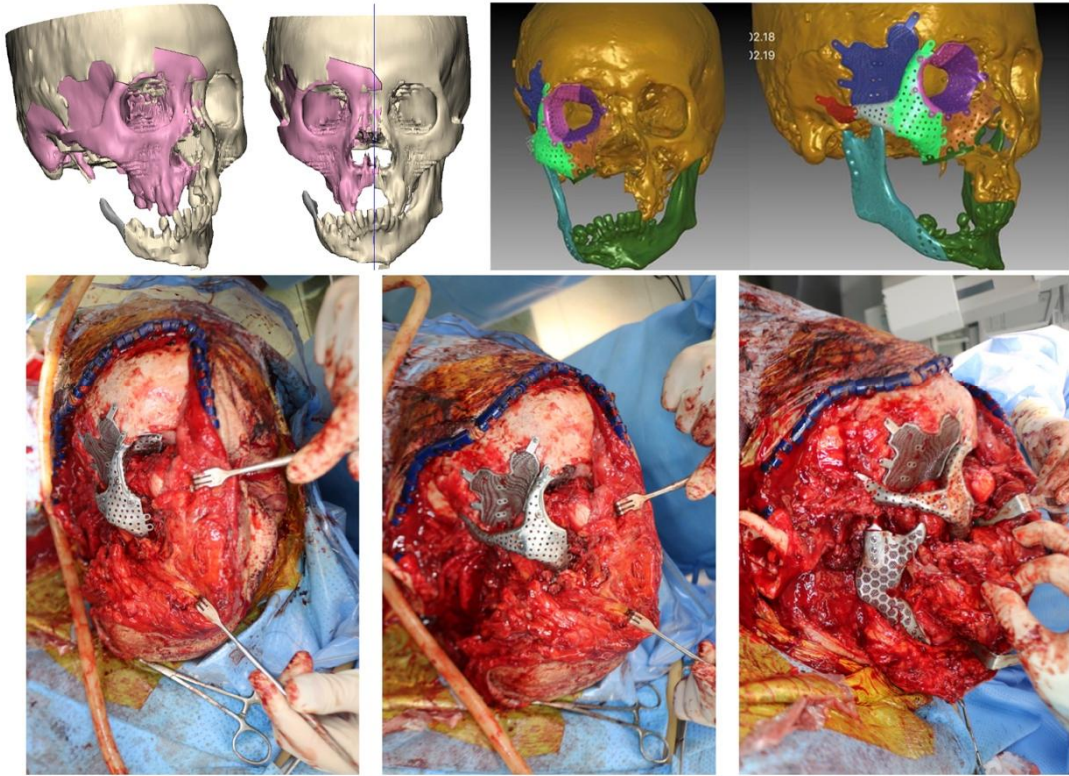


그림 1. 티타늄 임플란트를 이용한 광범위한 안면골 재건.

일반적인 동물 모델에서 골조직 대체재에 대한 면역 반응에 대한 여러 연구가 발표되어졌지만, 결과에 대해서는 다양한 보고가 이루어졌다. 골조직 대체재에 대한 면역 반응에 영향을 줄 수 있는 요인 중에서 임플란트 재료의 선택은 중요한 결정 요인이다. 골조직 대체재에 사용되는 티타늄, 인산칼슘 세라믹, 합성 고분자 등 다양한 합성 소재들은 각각의 물질에 따라 면역 반응을 조절할 수 있는 독특한 특성을 가지고 있다. 일반적인 인산칼슘 세라믹인 하이드록시아파타이트 (Hydroxyapatite, HA)는 천연 뼈의 미네랄 성분과 매우 유사하며 면역반응을 잘 일으키지 않는 것으로 보고되기도 하였다. [10] 반면에, 생체활성 세라믹 (Bioactive Glass)은 이온을 방출하고 염증을 유발하여 잠재적으로 보다 강력한 면역 반응을 유발할 수 있다. [11] 공극 밀도 및 계면화학과 같은 임플란트의 물리적, 화학적 특성도 면역 반응에 영향을 미칠 수 있다. 높은 공극 밀도는 면역세포 침투 및 염증 반응을 향상시킬 수 있는 반면, [12] 생체 분자 코팅 또는 계면화학 특성의 변경과 같은 표면 교정은 주변 조직과의 면역 반응을 조절하고 급성 거부 반응의 위험을 완화할 수 있다. [13] 이와 같이 일부 연구에서는 골조직 대체재에 대해 경미하거나 중간 정도의 염증 반응을 보이는 반면, 다른 연구에서는 이렇다 할 면역 반응을 보이지 않는 것으로 보고되기도 하였다.

그러나 동종복합조직이식 모델에서 골조직 대체재와 급성 거부 반응 사이의 관계를 조사한 연구는 거의 없다. 동종복합조직이식은 앞에서 언급한 것과 같이 피부, 근육, 신경, 뼈 및 혈관을 포함하는 복합 조직의 고유한 조직학적 특성으로 인해 고형 장기 이식에 비해 거부반응 위험이 더 높으며, 이러한 면역반응에 영향을 미치는 인자가 추가된다면, 더 많은 거부반응을 일으킬 수 있기 때문에 이에 대한 주의가 필요하다.

따라서 효과적이고 성공적인 이식 전략을 개발하기 위해서 동종복합조직이식에서 골조직 대체재에 대한 면역 반응을 이해하는 것이 필요할 것이다.

본 연구에서는 흰쥐 동종복합조직이식 모델에서 골조직 대체재의 종류에 따른 염증 급성 거부 반응 사이의 관계를 조사하였다. 일부 임플란트 재료를 이식편과 접촉되도록 이식 부위에 추가하면 급성 거부 반응의 발생률이 증가하고 이식편에 대한 면역 반응이 변화할 것이라는 가설을 세웠다. 본 연구의 결과는 급성 거부반응 및 이식 실패의 위험을 최소화하는 효과적인 골조직 대체재 재료 선택에 대한 정보를 제공할 수 있기 때문에 임상에서의 동종복합조직이식 수술에서 골조직 대체재가 필요한 환자에서 이를 바탕으로 효과적인 선택을 할 수 있을 것으로 기대한다.

연구 재료 및 방법

가. 연구재료

본 연구의 실험 동물로 280-330g 의 9 주령 수컷 SD 계 흰쥐 (Sprague-Dawley rat) 15 마리를 이용하였다. 실내 온도는 약 28.5°C 를 유지하고 멸균 사료를 제공하였으며 서울아산병원 연구소 동물 사육실에서 관리하였다. 서울아산병원 임상연구센터 동물실험 윤리위원회의 허가 하에 연구를 진행하고, 규정에 따라 실험 동물을 관리하였다.

나. 골조직 대체재 재료

비교를 위해 4 가지 유형의 골조직 대체재 재료가 사용되었다. 티타늄 메쉬 (Titanium), 폴리카프로락톤 메쉬 (Polycaprolactone, PCL), 폴리엘락틱엑시드와 비소결 하이드록시아파타이트 복합체 메쉬 (Poly L-lactic acid-unsintered hydroxyapatite, PLLA-uHA), 실리콘 시트를 사용하였다. (그림 2)

다. 실험군의 구성

- 1) Group I (대조군): 9 주령의 시기에 동종복합조직이식수술을 시행 후 이식된 복합조직 바닥에 골조직 대체재를 삽입하지 않고 봉합하였다. (n=3)

2) Group II (Titanium 그룹): 9 주령의 시기에 동종복합조직이식수술을 시행 후 이식된 복합조직 바닥에 Titanium 골조직 대체재를 삽입고 봉합하였다.

(n=3)

3) Group III (PCL 그룹): 9 주령의 시기에 동종복합조직이식수술을 시행 후 이식된 복합조직 바닥에 PCL 골조직 대체재를 삽입하고 봉합하였다. (n=3)

4) Group IV (PLLA-uHA 그룹): 9 주령의 시기에 동종복합조직이식수술을 시행 후 이식된 복합조직 바닥에 PLLA-uHA 골조직 대체재를 삽입하고 봉합하였다. (n=3)

5) Group V (Silicone 그룹): 9 주령의 시기에 동종복합조직이식수술을 시행 후 이식된 복합조직 바닥에 Silicone 골조직 대체재를 삽입하고 봉합하였다.

(n=3)

라. 수술 절차

이소플루란 4%로 마취를 유도한 후, 2-3% 흡입하여 마취를 유지한다. 수여자 및 공여자 흰쥐에서 하복부 피관을 3cm x 3cm 을 디자인하였다. [14] (그림 3) 이후 피부절개 및 연부조직 박리를 통해 하복부 피관의 피관경인 대퇴동·정맥만을 제외하고 복부에서 피관을 거상하였다. (그림 4) 수여자 및 공여자 준비가 모두 완료되면, 피관경을 절단하고 양측의 피관을 교환하였다. (그림 5) 이후 수여자의 대퇴동·정맥에 이식된 피관을 미세문합술을 이용하여 연결 해주었다. (그림 6) 피관을 봉합하기 전에 주변 조직의 지혈을 해주고, 실험 디자인에 맞추어 피관 바닥에 골조직

대체재를 고정하였다. (그림 7) 이후 4-0 바이크릴 실을 이용해 이식편을 봉합하였다.

(그림 8)

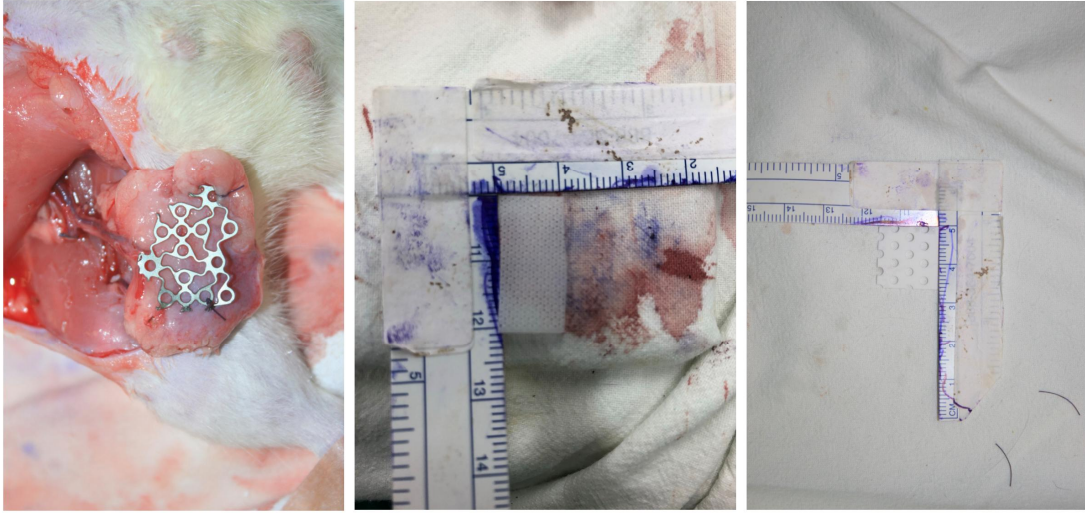


그림 2. 다양한 골조직 대체재: 티타늄 메쉬 (Titanium), 폴리카프로락톤 메쉬 (PCL), 폴리엘락틱애시드와 비소결 하이드록시아파타이트 복합체 메쉬 (PLLA-uHA).

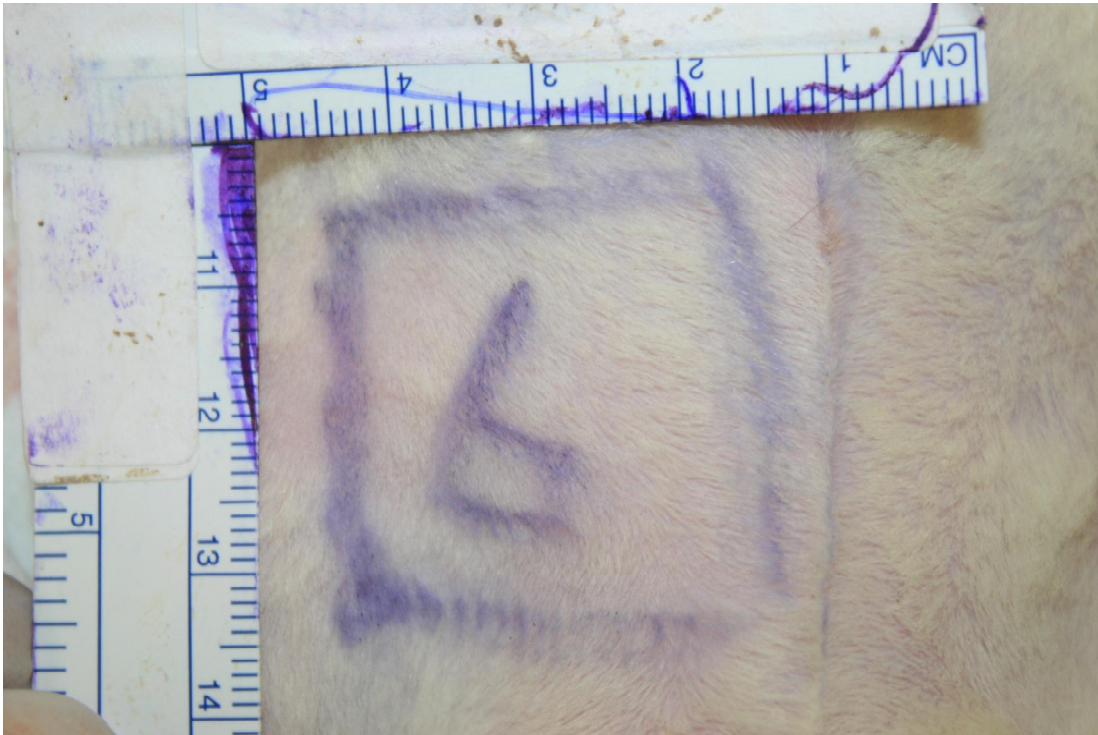


그림 3. 하복부 피판 디자인.

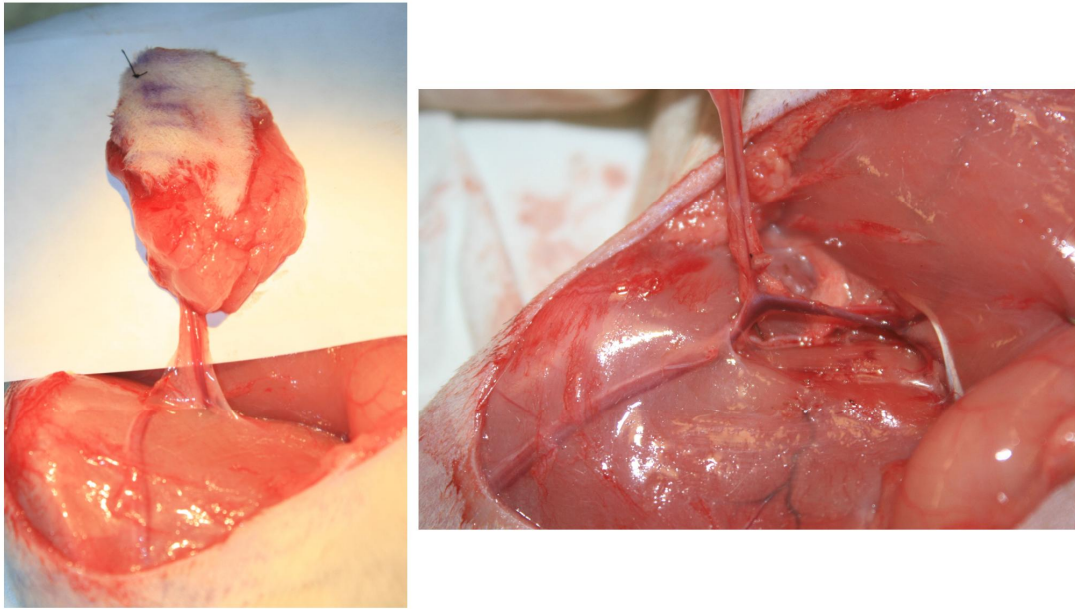


그림 4. 대퇴동·정맥을 피판경으로 하는 하복부피판 거상.

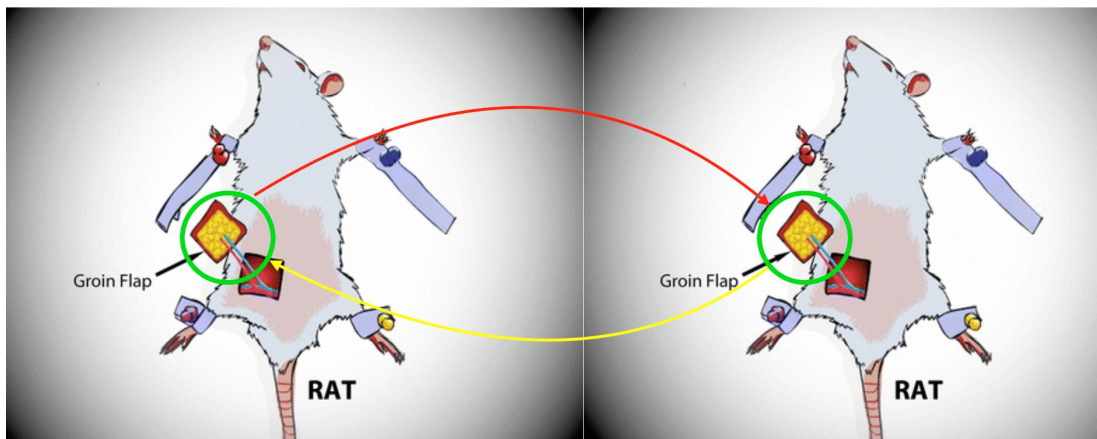


그림 5. 수여자, 공여자간의 동종복합조직 이식 모식도.

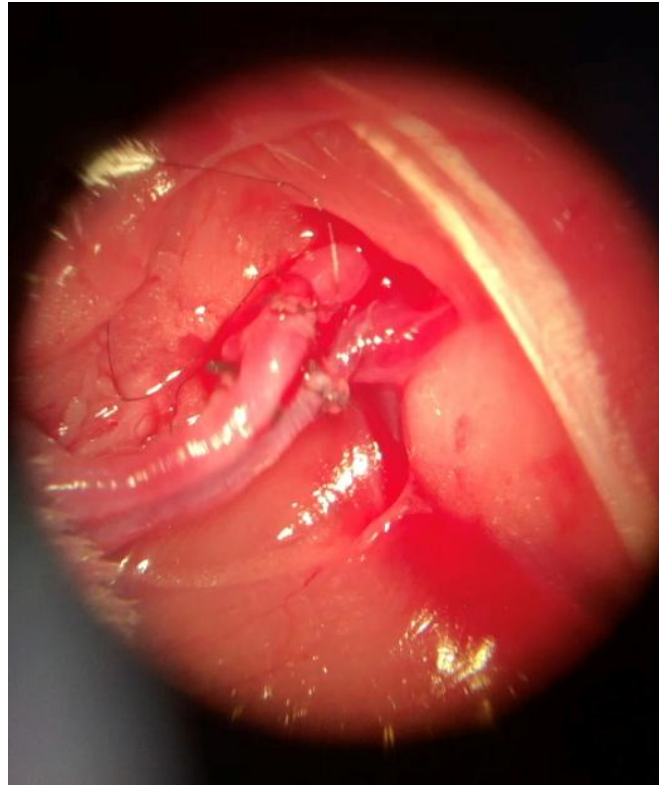


그림 6. 미세문합술을 이용한 이식편과 수여자의 대퇴동·정맥 연결.

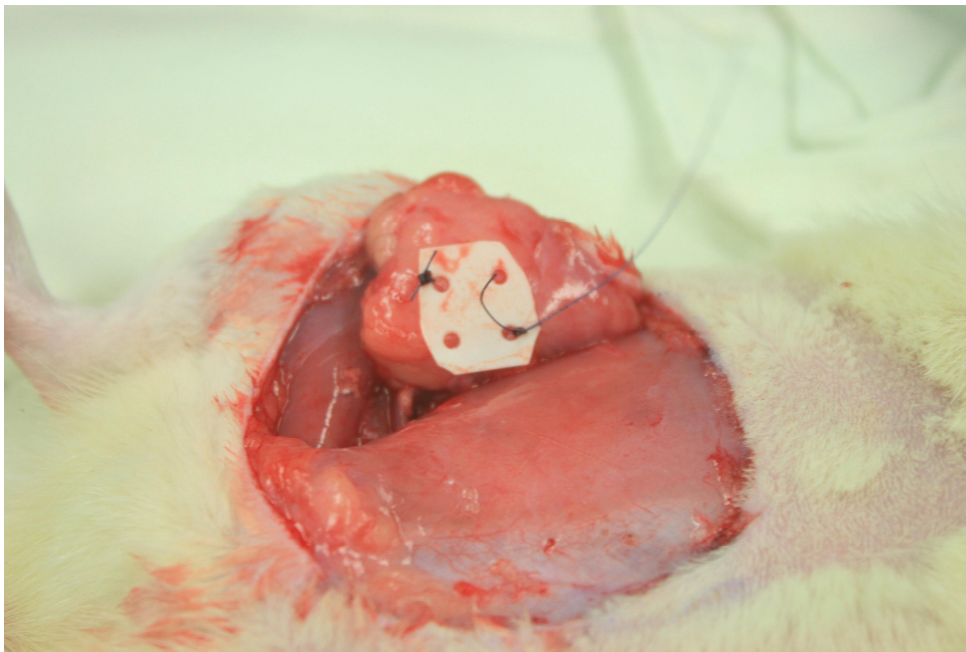


그림 7. 하복부 피관 하방에 골조직 대체재 고정. (PLLA-uHA)



그림 8. 동종복합조직이식 후 피부봉합 완료된 이식편.

마. 수술 후 관리 및 진통

수술 후 관리를 위하여 마취가 깨기 전에 암피실린 30mg/kg 근육내 주사, 케토로락 1mg/kg 근육내 주사를 시행하여 감염방지, 통증완화를 유도하였다. 암피실린은 수술 후 5일까지 1회/일 투여하였다.

바. 면역억제제 투여

동종복합조직이식에서의 급성거부반응을 조절하기 위하여 면역억제제를 사용하였다. 면역억제제는 수술 후 마취가 깨기전에 사이클로스포린 16mg/kg 를 피하 주사하였다. 사이클로스포린은 수술 후 15일까지는 매일 16mg/kg 로 유지하였고, 16일부터 8주까지는 8mg/kg 로 유지하였다.

사. 이식편 거부반응 평가

이식된 동종복합조직은 매일 피부색, 탈모 또는 부종의 변화를 포함한 거부 반응의 징후를 상처부위 드레싱 교환을 하면서 매일 평가 받았다. 또한 관찰 기간 중 주 1회 이소플루란 4%로 마취를 유도한 후, 2-3% 흡입하여 마취를 유지하면서 이식편의 조직을 2mm 정도 채취하여 염증반응 및 급성 거부 반응 정도를 평가하였다. 관찰 기간 중간이라도, 피사가 90%이상 진행된 개체는 안락사 하여, 피사가 되지 않은 부위의 조직을 채취하였다. 피사가 진행되지 않는다면, 8주간 실험 종료 후 안락사 시행하여 조직을 채취하였다. (그림 9)



그림 9. 90%이상 피사가 진행된 이식편.

아. 조직학적 분석

8 주차에 실험 동물들은 안락사 되었고 조직학적 분석을 위해 동종복합조직편을 채취하였다. 채취 후, 조직은 적절한 고정을 위해 즉시 4% paraformaldehyde (Sigma, USA)에 4°C 에서 밤새 고정하였다. 이후 각각의 조직에 탈회과정을 거쳤다.고정된 조직을 파라핀 포매(embedding)하고 5 μ m 절편을 제작하였다. 조직 슬라이드를 xylene 처리하여 파라핀을 제거하고 표준적인 방법으로 헤마톡실린과 에오신 (Hematoxylin & Eosin, H&E) 염색, 마손의 트리크롬(Masson's Trichrome, MT) 염색하였다. 면역화학염색은 인터류킨-1 베타(IL-1 β), 종양괴사인자-알파(Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 및 인터페론-감마 (Interferon- γ , IFN- γ)를 식별하고 시각화하기 위해 포르말린 고정, 파라핀 내장 조직 부분에 대해 면역조직화학을 수행하였으며, 탈파라핀화 및 재수화 후 시트레이트 완충 용액에서 슬라이드를 pH 6.0 으로 가열하여 항원 회수를 달성하였다. 내인성 과산화효소 활성은 3% 과산화물로 차단되었다. 또한 일반 혈청으로 단면을 차단하여 비특이적 결합을 방지하였다. 이후 섹션을 IL-1 β , TNF- α 및 IFN- γ 에 대한 1 차 항체로 4°C 에서 밤새 배양하였다. 세척 단계 후 슬라이드를 바이오틴화된 2 차 항체에 노출시키고 추가로 스트렙타비딘-비오틴 복합체 (SABC) 방법을 사용하여 처리하였다. 시각화는 다이아미노벤지딘(DAB) 크로모젠으로 수행되었고, 슬라이드를 헤마톡실린으로 역염색하고, 탈수한 뒤에 장착하였다.

자. 정량화 및 통계분석

통계 분석은 8 주까지 생존한 개체에서 채취한 조직을 대상으로 H&E 와 MT 염색 슬라이드를 광학현미경으로 관찰하고 40 배, 100 배, 200 배의 배율로 이미지를 캡처하였다. 형태 분석을 위하여 슬라이드에서 필드를 무작위로 선택하여 수행하였다. 섬유화의 범위는 ImageJ 소프트웨어를 사용하여 MT 염색 슬라이드의 전체 면적에 대한 파란색 착색 면적의 백분율로 계산하였다.

IL-1 β , TNF- α 및 IFN- γ 의 정량화를 위해 각 슬라이드에서 3 개의 서로 다른 영역을 무작위로 선택하고 ImageJ 소프트웨어를 사용하여 양성으로 염색된 셀의 수를 계산하였다.

데이터는 평균 \pm 표준 편차(SD)로 정리하였다. 통계 분석은 그룹간의 전반적인 비교는 크루스칼-왈리스 검정 (Kruskal-Wallis test)을 시행하였고 두 그룹간 비교는 본 페로니 교정(Bonferroni correction)을 이용한 만-휘트니 검정 (Mann-Whitney test)을 시행하였다. P 값이 0.05 보다 작을 때 통계적으로 유의하다고 간주하였으며 본 페로니교정에서 유의한 α 값은 0.0083 으로 잡았다. 모든 자료는 SPSS 21 프로그램 (SPSS Inc, IL, USA)을 사용하여 분석하였다.

연구결과

1) 동종복합조직 이식편 생존

5 개 군 모두 3 마리의 SD 흰쥐 모델에서 이식 수술을 진행하였다. 3cm x 3cm 크기의 피부, 피하지방, 근 막 및 근육을 포함한 복합조직은 단순 이식으로는 생착이 되지 않는 임계크기 이상의 피관으로, 미세수술을 통한 혈관 연결을 시행해 주어야 복합조직이식의 성공적인 생착을 기대할 수 있는 크기이다. 미세수술을 통한 혈관 연결 직후 이식편의 괴사가 진행되어 1 주 이내에 안락사한 경우가 PCL 그룹(Group III)에서 1 마리가 있었고, 이 개체에서 조직 채취 시 미세문합 된 혈관 부위에서 혈전이 확인되었다. 이는 골조직 대체재의 영향이 아닌, 이식수술 중 발생한 합병증으로 생각된다. 또한 Silicone 그룹 (Group V)은 모든 개체에서 3 주 이내에 이식편 괴사가 관찰되었고, 안락사 이후 조직 채취를 위해 확인하였을 때, 이식편 하방의 다량의 혈종 및 장액종과 동반되어 피관경 폐색이 관찰되었다. 이식편의 생존기간이 2 달을 채우지 못하고 이식편 괴사로 인해 안락사한 개체의 결과는 통계 분석에서 제외하였다. 최종적으로 이식 수술 후 2 달까지 생존한 개체는 대조군 3 마리, Titanium 그룹 3 마리, PCL 그룹 2 마리, PLLA-uHA 그룹 3 마리였다. (표 1, 그림 10 - 16)

	No. 1	No. 2	No. 3
Control	POD#56	POD#56	POD#56
Titanium	POD#56	POD#56	POD#56
PCL	POD#6	POD#56	POD#56
PLLA-uHA	POD#56	POD#56	POD#56
Silicone	POD#11	POD#14	POD#21

표 1. 그룹별 개체의 생존일수.

*POD: post operative day

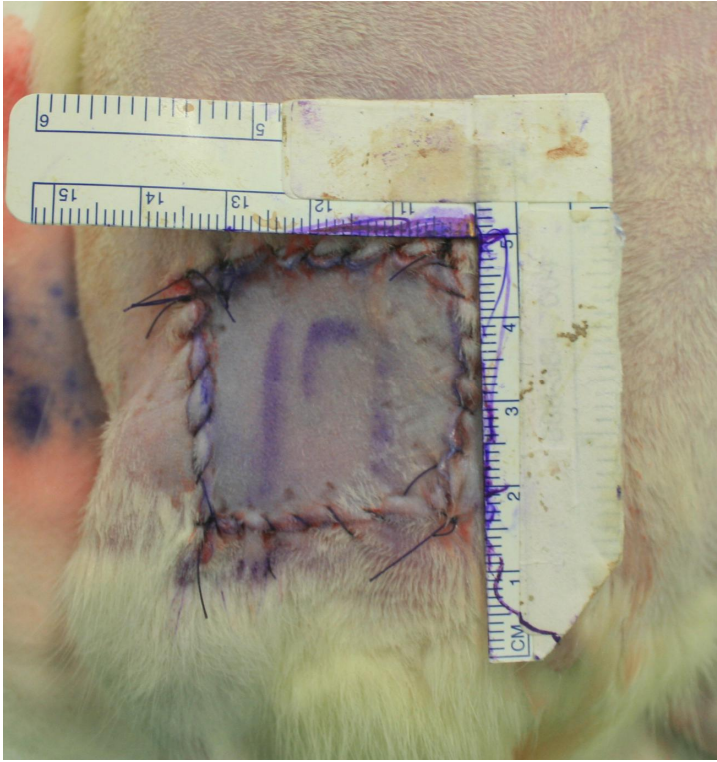


그림 10. 수술 직후 이식편 상태: 대조군.



그림 11. 수술 후 2일차 이식편 상태: 대조군.



그림 12. 수술 후 7일차 이식편 상태: 대조군.



그림 13. 수술 후 14일차 이식편 상태: 대조군.



그림 14. 수술 후 21 일차 이식편 상태: 대조군.

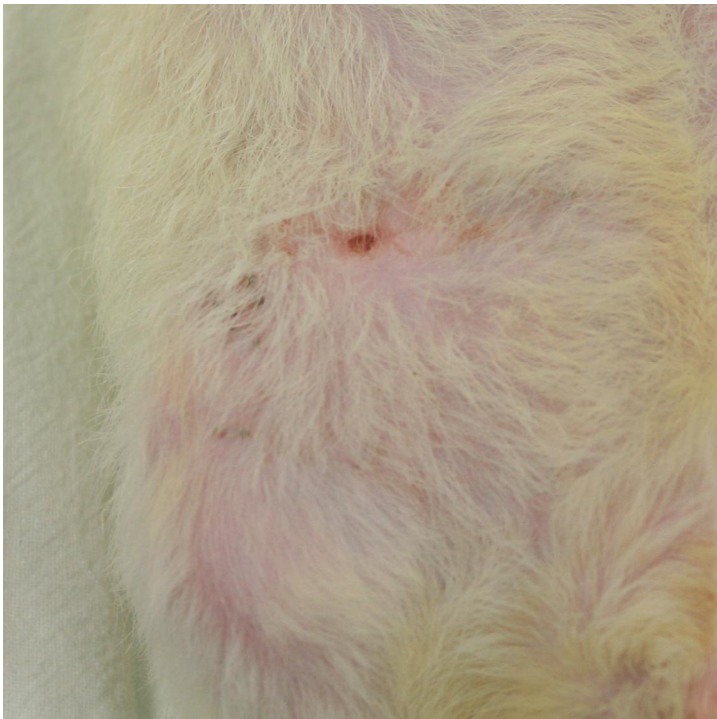


그림 15. 수술 후 28 일차 이식편 상태: 대조군.

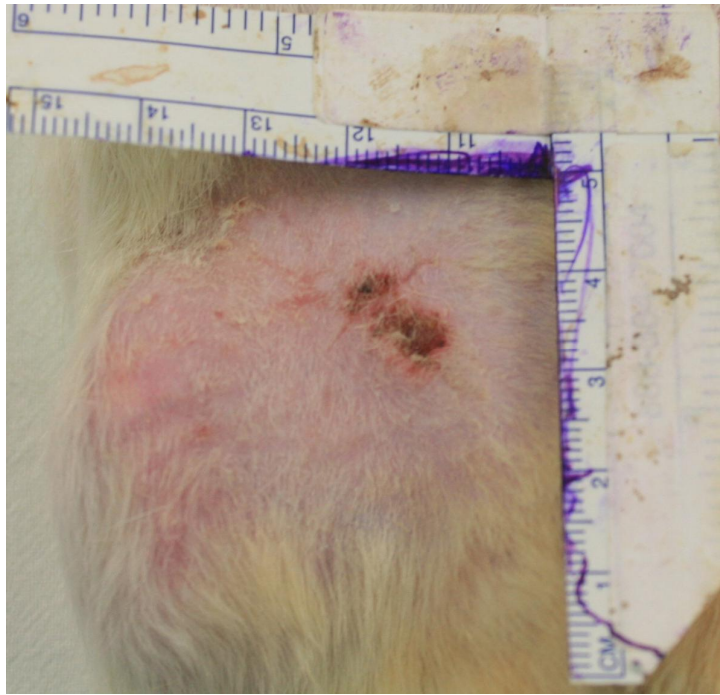


그림 16. 수술 후 56 일차 이식편 상태: 대조군.

2) 헤마토실린과 에오신 (Hematoxylin & Eosin, H&E) 염색

조직에 탈회과정을 거친이후 hematoxylin and eosin (H&E) 염색하여 광학 현미경으로 조직을 관찰하였다. 연구 기간동안, 모든 그룹의 이식편 조직에서 콜라겐섬유를 포함한 육아조직의 증식과 같은 점진적인 세포 변화를 보였다. 그러나 조직채취 당시 이미 괴사가 진행된 silicone 그룹 외에는 그룹 간에 현저한 차이가 육안적으로 관찰되지는 않았다. (그림 17-21)

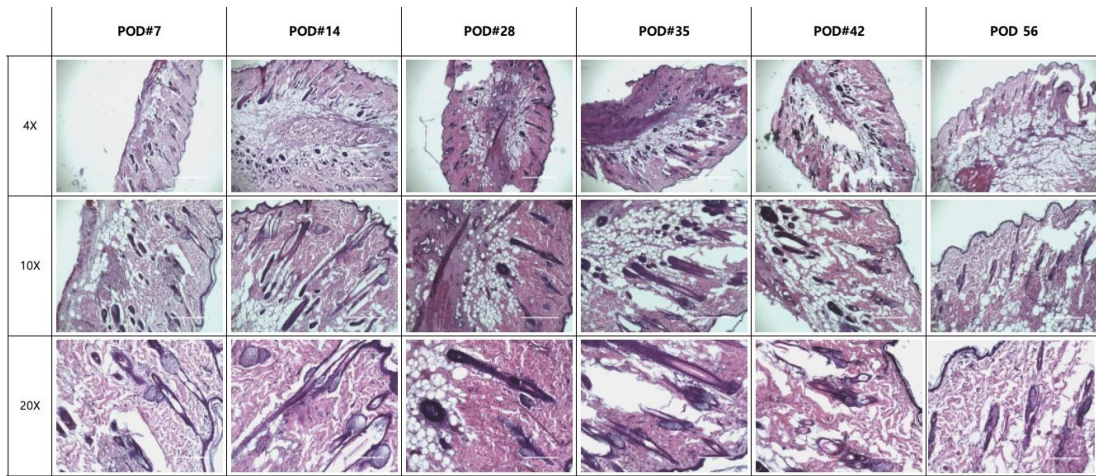


그림 17. 대조군에서의 H&E 염색결과

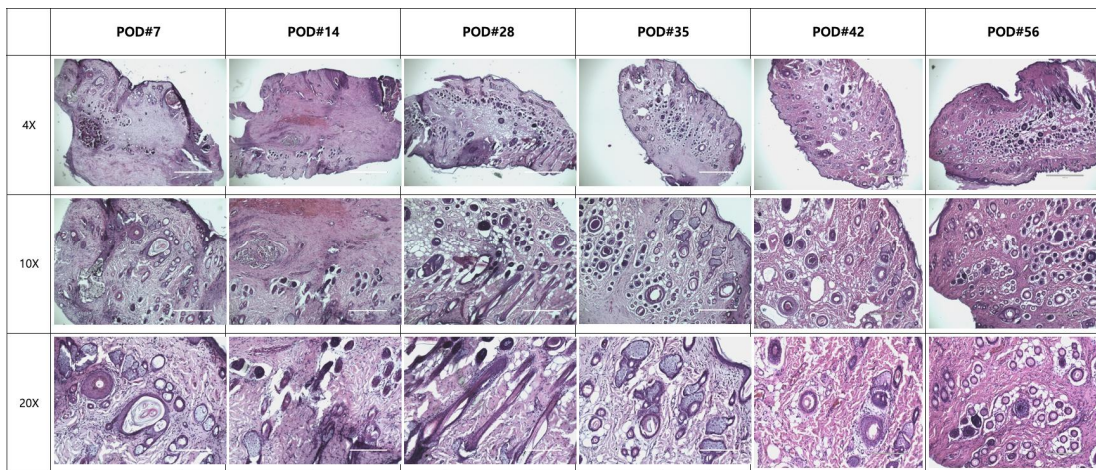


그림 18. Titanium 그룹에서 H&E 염색결과.

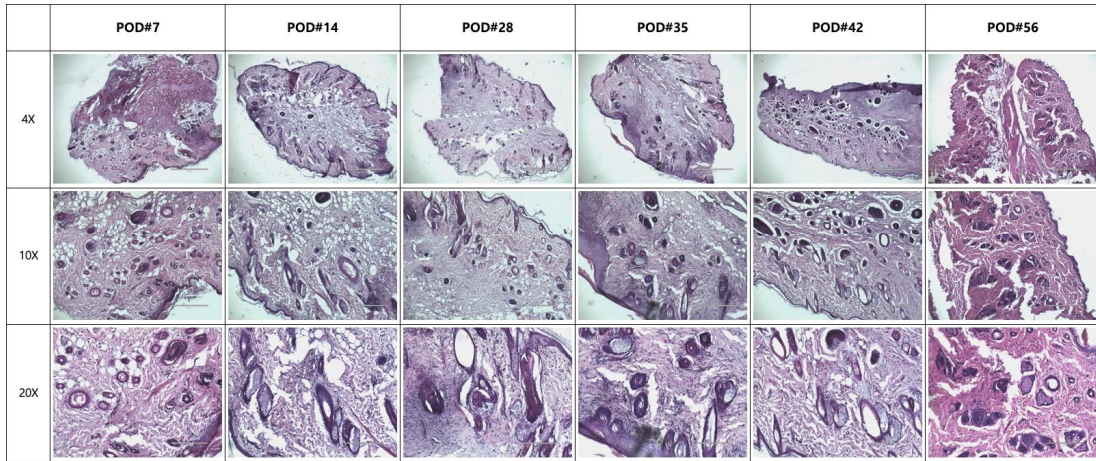


그림 19. PCL 그룹에서 H&E 염색결과.

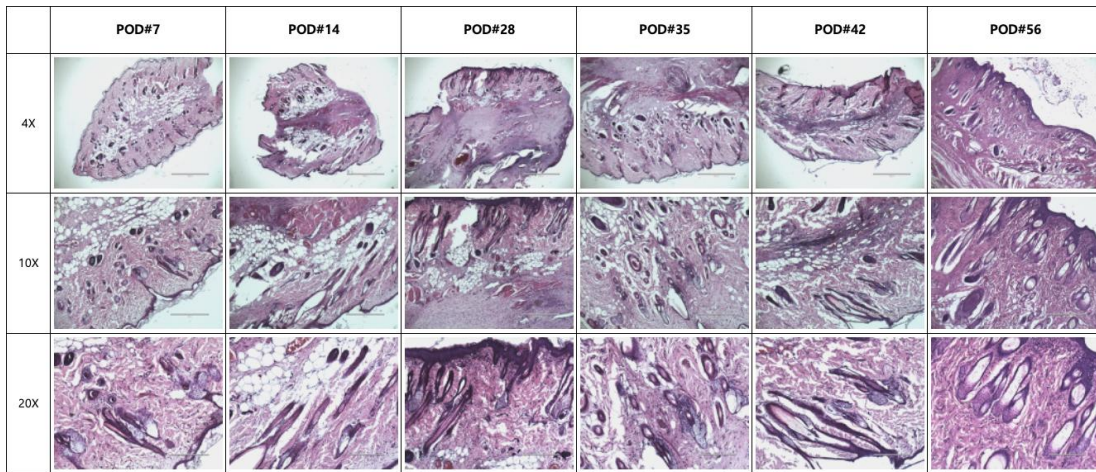


그림 20. PLLA-uHA 그룹에서의 H&E 염색결과.

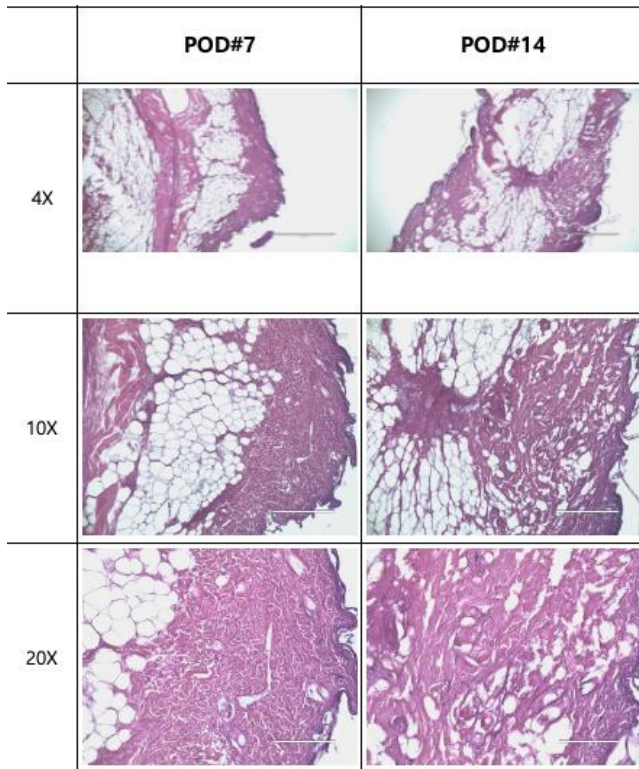


그림 21. Silicone 그룹에서의 H&E 염색결과.

2) 마손의 트리크롬(Masson's Trichrome, MT) 염색

Masson 의 Trichrome 염색은 콜라겐 섬유 구조를 시각화하고 그룹간 콜라겐 섬유 생성을 비교하여 섬유 조직 생성 반응을 비교하기 위해 사용되었다. (그림 22)

모든 그룹에서 콜라겐 형성은 의미 있는 증가 혹은 감소 양상 없이 안정 수준이 유지 되는 것으로 보였으나, (표 2) Kruskal Wallis 검정에서 그룹 간에 유의한 차이를 보였다. ($p = 0.000$) 대조군, Titanium 그룹, PCL 그룹, PLLA-uHA 그룹, Silicone 그룹의 평균값은 각각 60.93 ± 1.91 , 62.28 ± 2.75 , 52.61 ± 0.98 , 49.77 ± 1.70 , 63.48 ± 1.14 였다. (표 3)

대조군과 PCL 그룹, 대조군과 PLLA-uHA 그룹, Titanium 그룹과 PCL 그룹, Titanium 그룹과 PLLA-uHA 그룹, PCL 그룹과 PLLA-uHA 그룹 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. ($p = 0.002$, 0.002 , 0.002 , 0.002 , 0.004) PCL 그룹과 PLLA-uHA 그룹에 비해 대조군과 Titanium 그룹에서 더 많은 양의 콜라겐 형성이 확인되었고, 이는 활발한 조직 재생으로 치유과정이 더 효과적으로 진행되었음을 의미한다.

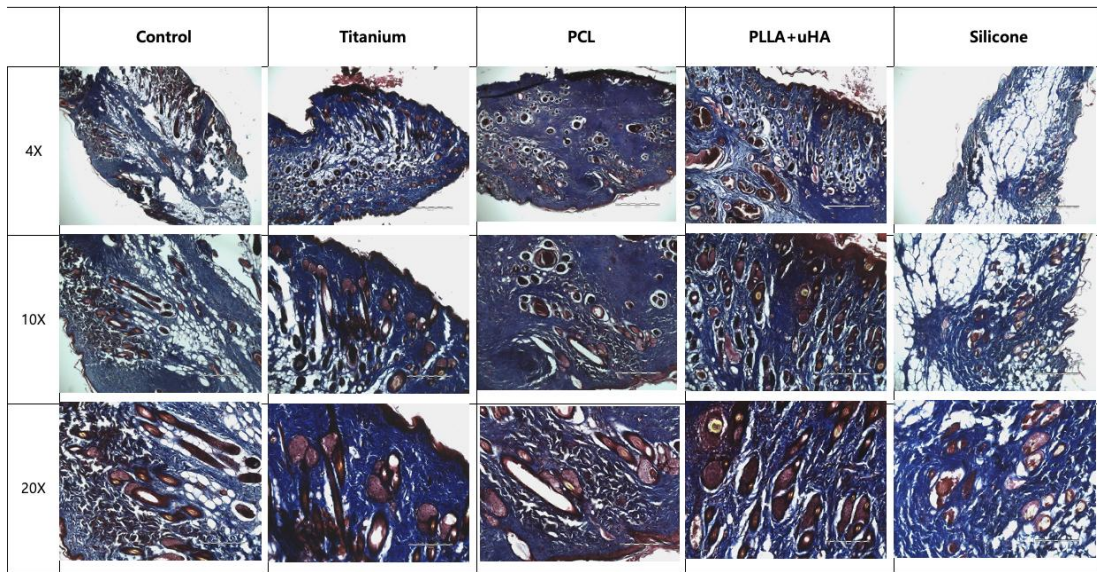


그림 22. 수술 후 2 개월에 채취된 조직에서의 그룹별 MT 염색결과. (단, Silicone 그룹은 수술 후 2 주에 채취됨.)

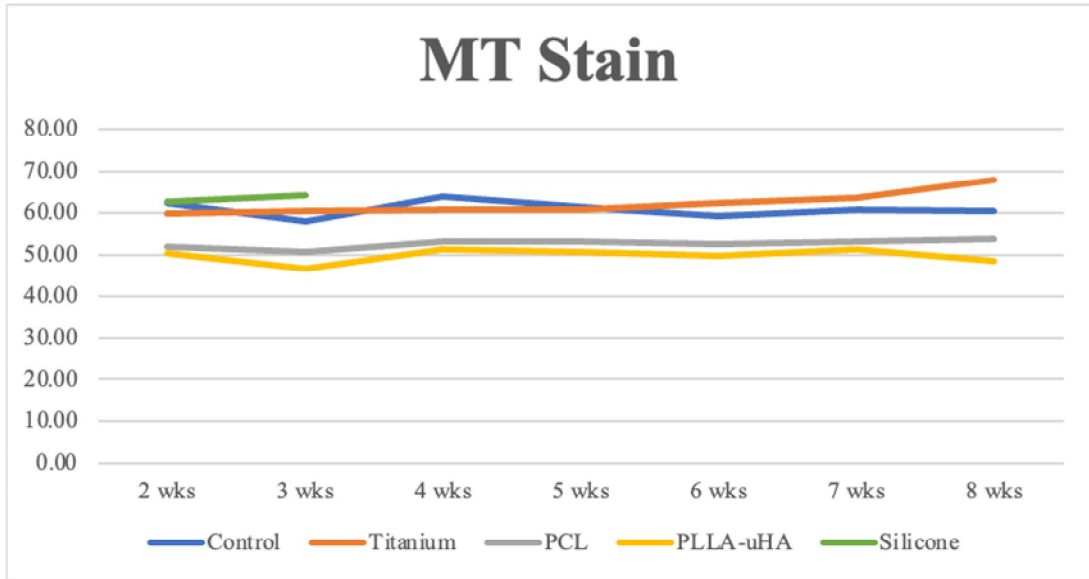


표 2. 각 그룹별 MT 염색 슬라이드에서 시간에 따른 수치 변화.

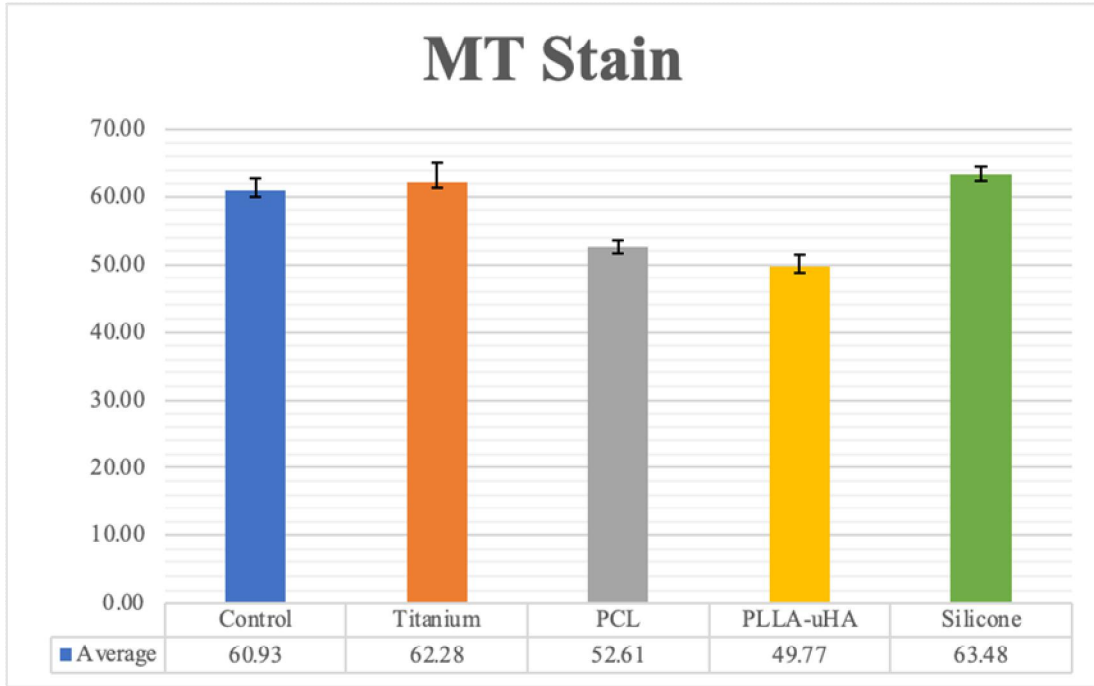


표 3. 각 그룹별 MT 염색 결과 평균값 비교.

3) 인터류킨-1 베타(Interleukin-1 β , IL-1 β)

IL-1 β 염색은 조직의 염증 반응과 관련된 지표로 그룹간 염증 반응 정도를 비교하기 위해 사용되었다. (그림 23) 모든 그룹에서 동종복합조직이식 초기에 IL-1 β 의 증가하는 양상이 확인되었다. 하지만, 대조군 및 Titanium 그룹에서는 일정 수치 이후 평탄화 되어 안정되는 모습을 보이나, PCL 그룹과 PLLA-uHA 그룹에서는 지속적으로 증가하는 추세를 보인다. (표 4) 이는 대조군 및 Titanium 그룹에서 이식 직후 발생한 염증 과정이 해소되어 안정이 되는 모습을 보이나, PCL 그룹과 PLLA-uHA 그룹에서는 지속적인 염증반응을 유발하고 있음을 의미한다. 그룹간 분석을 위해 시행한 Kruskal Wallis 검정에서는 그룹 간에 유의한 차이를 보였다. ($p = 0.000$) 대조군, Titanium 그룹, PCL 그룹, PLLA-uHA 그룹, Silicone 그룹의 평균값은 각각 6.84 ± 1.52 , 4.03 ± 2.76 , 15.94 ± 2.54 , 14.43 ± 2.71 , 3.03 ± 0.15 였다. (표 5) 대조군과 PCL 그룹, 대조군과 PLLA-uHA 그룹, Titanium 그룹과 PCL 그룹, Titanium 그룹과 PLLA-uHA 그룹 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. ($p = 0.002$, 0.002 , 0.002 , 0.002) PCL 그룹과 PLLA-uHA 그룹에 비해 대조군과 Titanium 그룹에서 IL-1 β 염색이 더 적게 관찰되었고, 이는 동종복합조직이식 후 2개월 시점에 이식편에서의 염증성 반응이 더 적다는 것을 의미한다.

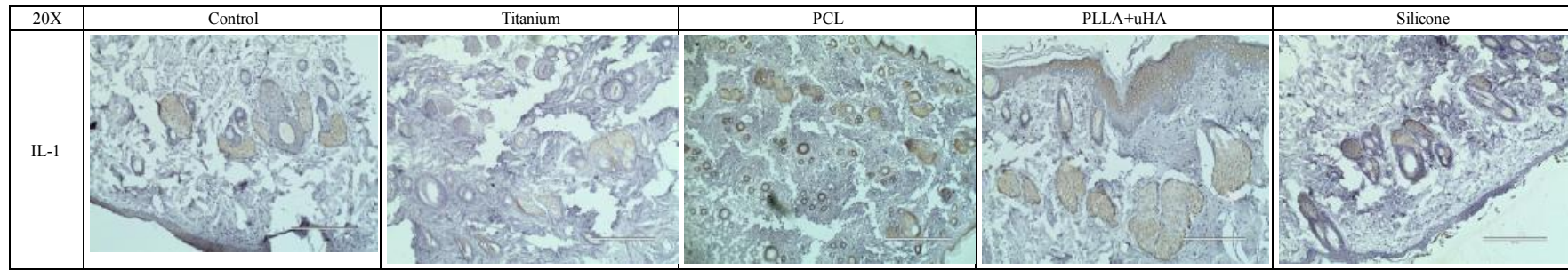


그림 23. 수술 후 2 개월에 채취된 조직에서의 그룹별 IL-1 β 염색결과. (단, Silicone 그룹은 수술 후 2 주에 채취됨.)

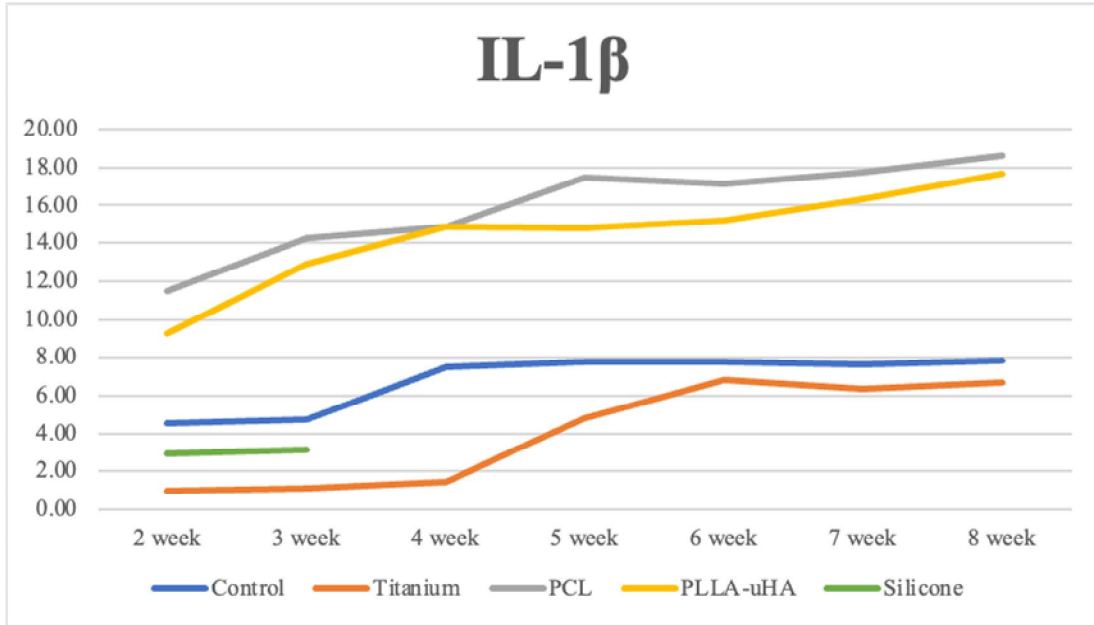


표 4. 각 그룹별 IL-1 β 염색 슬라이드에서 시간에 따른 수치 변화.

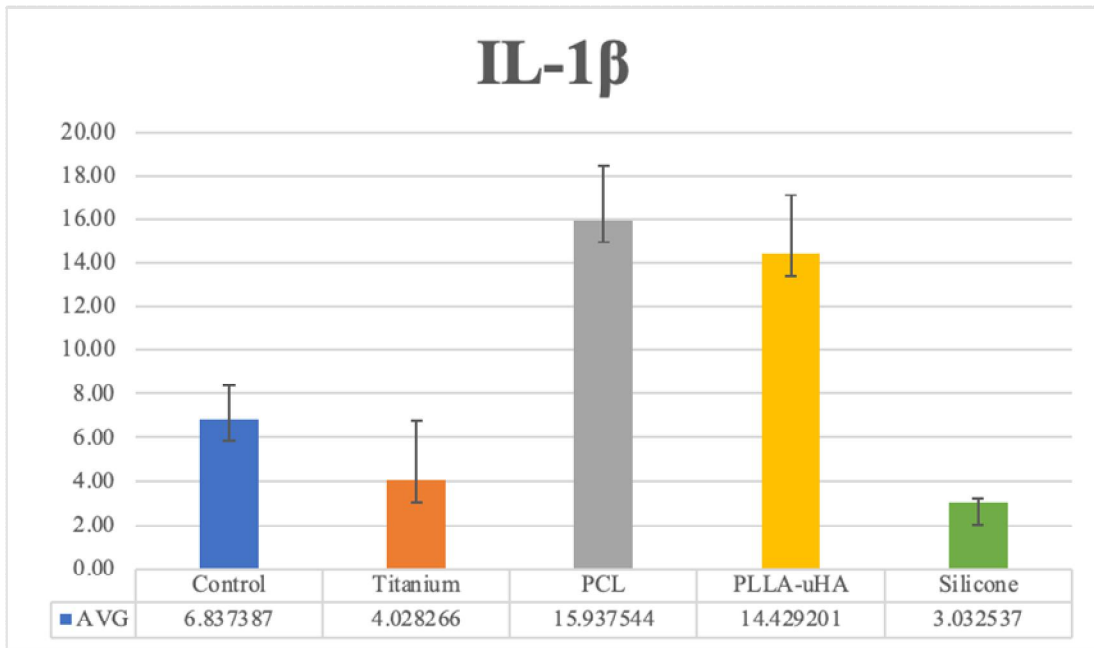


표 5. 각 그룹별 IL-1 β 염색 결과 평균값 비교

4) 종양괴사인자-알파(Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)

TNF- α 염색은 또 다른 강력한 염증성 사이토카인으로 조직의 염증 반응과 관련된 두번째 지표로 그룹간 염증 반응 정도를 비교하기 위해 사용되었다. (그림 24)

모든 그룹에서 동종복합조직이식 이후 TNF- α 가 증가하는 양상이 확인되었다. 하지만, 대조군 및 Titanium 그룹에서는 가파르지 않은 완만한 상승선을 보이나, PCL 그룹과 PLLA-uHA 그룹에서는 지속적으로 증가하는 추세를 보인다. (표 6) 이는 IL-1 β 결과와 동일하게 대조군 및 Titanium 그룹에서 이식 직후 발생한 염증 과정이 해소되어 안정이 되는 모습을 보이나, PCL 그룹과 PLLA-uHA 그룹에서는 지속적인 염증반응을 유발하고 있음을 의미한다. 그룹간 분석을 위해 시행한 Kruskal Wallis 검정에서는 그룹 간에 유의한 차이를 보였다. ($p = 0.000$) 대조군, Titanium 그룹, PCL 그룹, PLLA-uHA 그룹, Silicone 그룹의 평균값은 각각 4.78 ± 0.68 , 5.07 ± 0.59 , 8.29 ± 1.11 , 9.14 ± 2.27 , 4.93 ± 0.49 였다. (표 7) 대조군과 PCL 그룹, 대조군과 PLLA-uHA 그룹, Titanium 그룹과 PCL 그룹, Titanium 그룹과 PLLA-uHA 그룹 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. ($p = 0.002$, 0.002 , 0.002 , 0.002) IL-1 β 결과와 동일하게 PCL 그룹과 PLLA-uHA 그룹에 비해 대조군과 Titanium 그룹에서 TNF- α 염색이 더 적게 관찰되었고, 이는 동종복합조직이식 후 2개월 시점에 이식편에서의 염증성 반응이 더 적고 치유 과정이 잘 이루어지고 있다는 것을 의미한다.

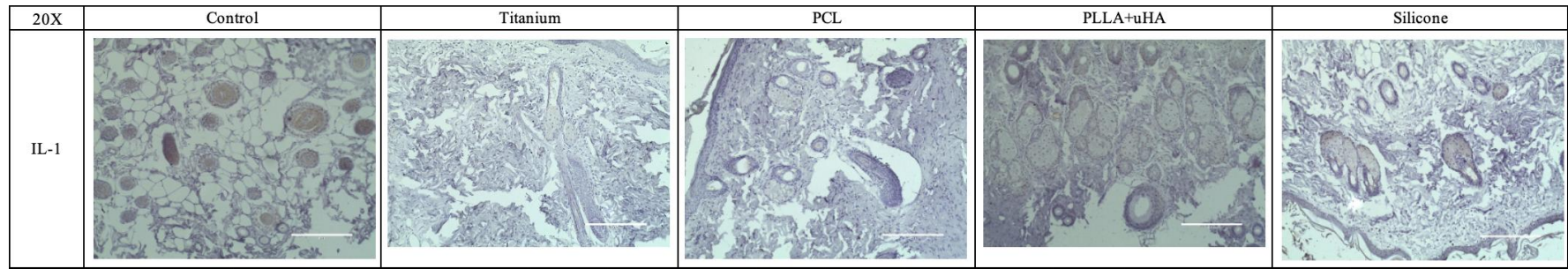


그림 24. 수술 후 2 개월에 채취된 조직에서의 그룹별 TNF- α 염색결과. (단, Silicone 그룹은 수술 후 2 주에 채취됨.)

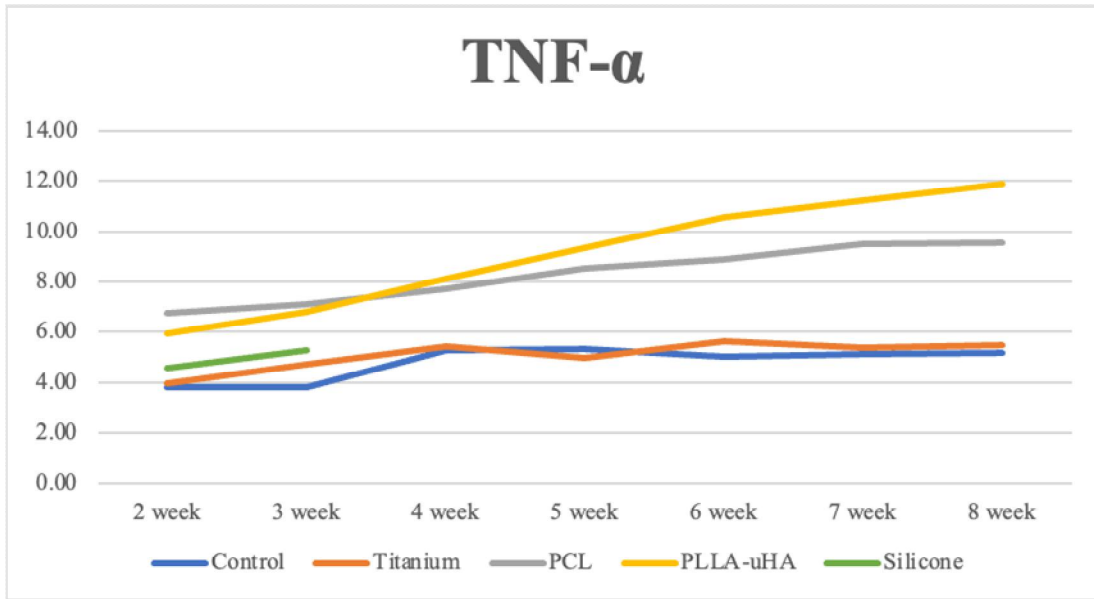


표 6. 각 그룹별 TNF- α 염색 슬라이드에서 시간에 따른 수치 변화.

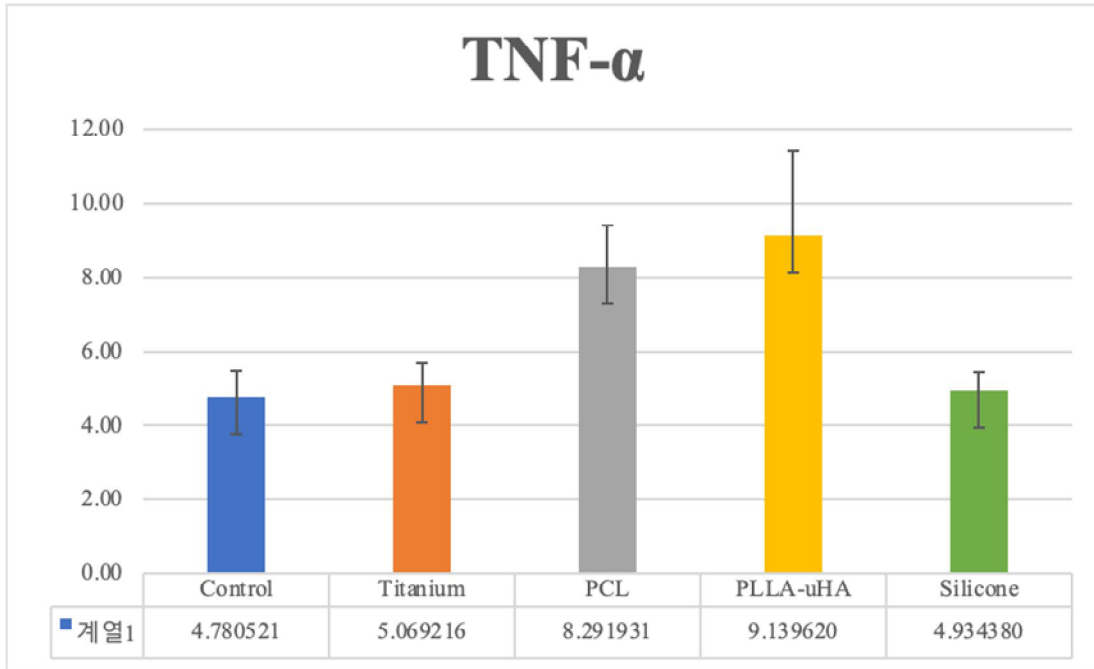


표 7. 각 그룹별 TNF- α 염색 결과 평균값 비교

5) 인터페론-감마 (Interferon- γ , IFN- γ)

IFN- γ 염색은 적응 면역의 핵심 조절 인자로 급성 이식거부 반응의 정도를 평가하기 위하여 사용되었다. (그림 25) 다른 결과들과는 다르게 모든 그룹에서 IFN- γ 의 증가는 확인되지 않았다. (표 8) 이는 IL-1 β , TNF- α 의 결과에서 보이는 증가되어 있는 염증 반응이 아직 이식거부반응에 까지 영향을 주지 않았기 때문인 것으로 생각된다. 그룹간 분석을 위해 시행한 Kruskal Wallis 검정에서는 그룹 간에 유의한 차이를 보였다. ($p = 0.017$) 대조군, Titanium 그룹, PCL 그룹, PLLA-uHA 그룹, Silicone 그룹의 평균값은 각각 4.36 ± 0.63 , 4.51 ± 0.39 , 4.36 ± 0.27 , 3.91 ± 0.22 , 4.70 ± 0.18 였다. (표 9) Titanium 그룹과 PLLA-uHA 그룹, PCL 그룹과 PLLA-uHA 그룹 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. ($p = 0.002, 0.004$)

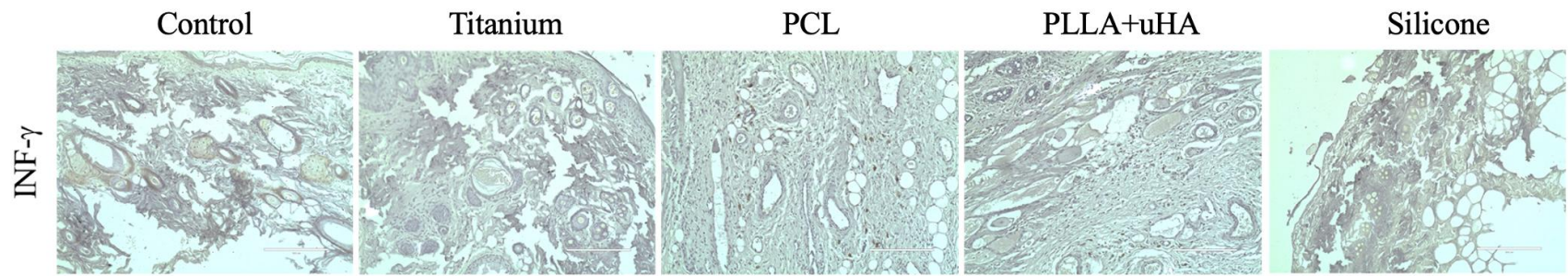


그림 25. 수술 후 2 개월에 채취된 조직에서의 그룹별 IFN- γ 염색결과. (단, Silicone 그룹은 수술 후 2 주에 채취됨.)

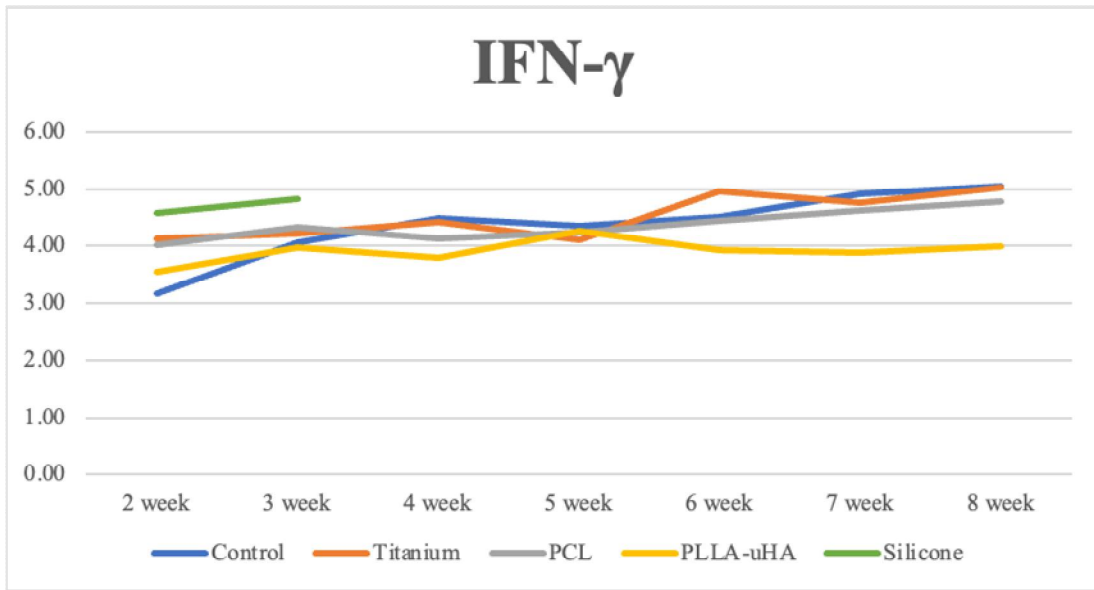


표 8. 각 그룹별 IFN- γ 염색 슬라이드에서 시간에 따른 수치 변화.

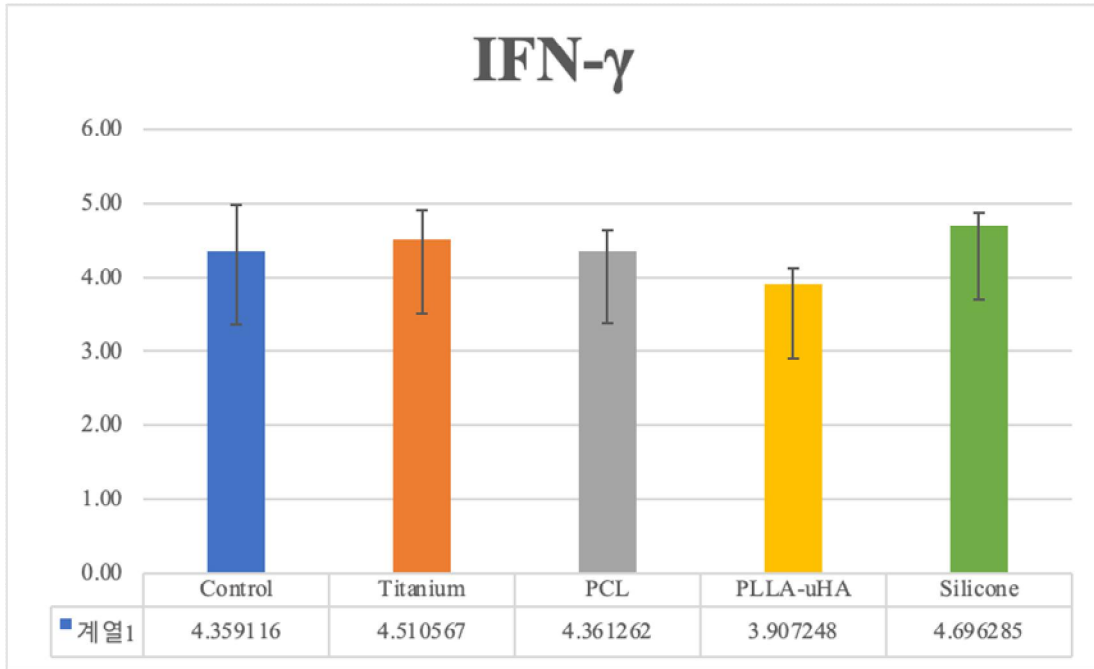


표 9. 각 그룹별 IFN- γ 염색 결과 평균값 비교

고찰

이번 연구에서는 동종복합조직이식 동물 모델에서 골조직 대체재 와 급성 거부 반응 사이의 영향에 대해 조사해보았다. 하지만 연구 가설로 세웠던 일부 임플란트 재료를 이식편과 접촉되도록 이식 부위에 추가하면 급성 거부 반응의 발생률이 증가하고 이식편에 대한 면역 반응이 변화할 수 있을 것이라는 결과는 이번 연구에서 확인하기 어려웠다. 다만, 일부 흡수성 재료로 제작되어진 임플란트에서 이식편에서의 염증 반응이 증가하였음을 확인 할 수 있었다. 증가된 지속적인 염증 반응이 추후 급성 거부반응을 유발하는 원인이 될 수는 있으나, 실험 기간이 2달로 상대적으로 길지 않아 이러한 결과가 도출되었을 수 있겠다. 또한 실험 개체수가 군당 3마리 내외로 많지 않은 것도 한가지 이유가 될 것으로 생각된다. 또한 면역반응에 대한 평가에서 이식된 조직에서의 면역반응과 이식수여 개체 자체의 조직에서의 면역 반응을 비교하여 평가하였다면, 국소 및 전신적인 거부반응에 대한 비교를 할 수 있었을 것이라는 한계점이 있겠다.

흡수성 임플란트는 종종 생체흡수성 고분자 또는 세라믹으로 구성되며 정형외과, 치과, 일반외과 등 다양한 의료 분야에서 광범위하게 사용되고 있다. [15] 흡수성 임플란트는 신체에 의해 대사되고 흡수되어 제거 수술의 필요성을 피할 수 있다는 점에서 주요 이점을 제공한다. 그러나 흡수성 임플란트가 분해를 통해 신체내에서 흡수 되기 위해 사용되어 지지만 이러한 재흡수 과정은 국부적인 염증 및 면역 반응을 유발할 수 있다. [16] 염증 반응은 이식 부위에 대한 면역 세포 모집, 염증

사이토카인의 방출 및 이식 물질의 분해를 포함하는 다양한 반응을 포함한다. 이러한 반응은 임플란트를 이물질로 인식함으로써 시작되어 백혈구의 일종인 대식세포가 현장으로 유인되는 결과를 초래한다. [17] 대식세포는 식세포화를 시도하여 TNF- α 및 IL-1 과 같은 염증성 사이토카인을 방출하여 염증 반응을 더욱 활성화 시킨다. 염증의 심각성과 지속 기간은 크기, 형태, 화학적 조성 및 분해 속도를 포함한 임플란트의 특성에 의해 영향을 받는다. [18] 급격한 분해는 과도한 부산물로 인해 신체의 제거 능력을 넘어서게 되고 이로 인해 염증 반응을 더 악화시킬 수 있다.

일부 연구에서는 생분해성 제재들이 더 많은 면역 반응 또는 이물 반응을 일으키지 않는다는 보고도 발표되고 있다. [10,19,20] 하지만 반대로 여러 연구에서는 다양한 종류의 합성물들이 염증 반응을 유발하는 것을 보여준다. Hydroxyapatite 를 포함한 인산칼슘 세라믹에 대한 세포 반응은 입자의 구성, 크기 모양에 따라 특정 조건에서 염증 반응을 일으킬 수 있고, [21] 이러한 반응은 삽입된 임플란트가 고정되지 못하고 느슨하게 만드는 원인이 되기도 한다. [22] 임플란트 주변부에 발생하는 염증 반응은 생분해성이 아닌 경우에도 재료 자체가 체내에서 작은 입자로 부서지고, 부서진 작은 입자들이 세포성, 물리적 생분해 과정을 거치면서 면역 반응을 일으키기 때문인 것으로 생각된다. [23] 이는 이번 연구에서 HA 가 섞인 골조직 대체재의 결과에서 보여주는 증가된 염증 반응을 일으킨 하나의 요인이 될 수 있겠다. 마모된 입자의 잔해, 콜로이드-유기금속 복합체, 유리 금속 이온, 무기 금속염 또는 산화물 및 침전된 유기금속 형태 등 여러가지 형태로 이러한 반응을 일으키는 것으로 알려져 있다. 만약 다양한 생화학적 활성을 가진 다양한 물질들이 국소 부위에

존재한다면, 4형 지연성 과민증에 의해 매개되는 면역 반응, 책임 세포의 세포 자멸을 통한 면역 억제, 그리고 이물 반응 등에 의해 다양한 형태로 면역 체계에 영향을 미칠 수 있다. [24] 임상적으로는 이러한 골조직 대체재 주변에서의 염증 반응이 만성적으로 지속된다면, 추후 이식된 동종복합조직에 영향을 미칠 가능성이 있으며, 이러한 영향은 반복된 급성 거부 반응을 유발할 수 있다. 급성 거부 반응은 이에 대한 적절한 치료가 이루어져 증상이 즉각적으로 호전된다고 하더라도, 이러한 반복적인 손상이 추후 만성 거부 반응을 유발하는 것으로 알려져 있기 때문에 급성 거부 반응 자체를 예방하는 것이 가장 중요하다고 할 수 있다. [25]

연구 간에 면역반응에 대한 결론의 불일치는 여러 요인에 기인할 수 있다.

우선 임플란트 재료의 종류가 면역 반응을 변화하는 데 중요한 역할을 한다. 일부 물질들에서 면역 체계와의 상호 작용에 영향을 줄 수 있는 뚜렷한 특징을 가지고 있다. 이번 연구에서는 이러한 임플란트 재료에 따른 차이를 확인하고자 하였으나, 명확한 인과 관계를 확인하지는 못했다. 하지만 이번 연구 결과 중 동물 모델에서 일부 골조직 대체재 주변 조직에서 경미한 정도에서 중간 정도의 염증 반응을 보인 것은 이전에 보고된 다른 연구 결과들과 일치한다.

다공성 및 표면 특성과 같은 임플란트 특성도 면역 반응에 영향을 미칠 수 있다. 골전도성은 적절한 매크로/마이크로 기공의 생성, 표면 형태 및 거칠기와 같은 표면 공학에 의해 임플란트 재료의 표면에서 조절될 수 있으며, 적절한 표면 구조는 특정 단백질이나 사이토카인을 농축하고 면역 세포를 모집하는 능력을 최적화할 수 있다. [12,13,26]

이식 절차와 관련하여 이식 시기도 고려해야 할 중요한 요소이다. 골조직 대체재의 삽입이 이식과 동시에 진행될 수도 있고, 이식 이전에 이미 삽입된 상태에서 동종복합조직이식이 시행될 수도 있다. 이식 시기는 이식 부위의 발생한 염증 환경의 차이로 인해 면역 반응에 영향을 미칠 수 있다. [18] 따라서 급성 거부 반응의 위험을 최소화하기 위해 골조직 대체재 삽입의 최적 시기를 알아보기 위한 추가 조사도 필요할 것이다.

또 다른 중요한 고려 사항은 실험 모델에 사용된 면역 억제 요법이다. 면역억제제는 일반적으로 이식 과정에서 투여되어 이식자의 면역반응을 억제하고 거부반응의 위험을 줄여준다. 골조직 대체재가 염증 반응 및 면역 반응에 영향을 미쳐 이식 거부 반응을 유발할 수도 있지만, 반대로 이식수술과 관련하여 사용하는 면역억제제가 골조직 대체재의 회복과정에 악영향을 미칠 수도 있다. 면역억제제가 골대사에 영향을 미치는 요인으로 인식되어 왔기 때문이다. Zheng 등은 FK-506 투여가 티타늄 임플란트 주변 뼈 치유에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구를 시행하였다. [27] 이 연구에서 FK-506 은 수술 후 2 주와 4 주 모두에서 뼈-임플란트 통합의 강도를 상당히 저하시켰고, FK-506 을 사용한 면역 억제 치료가 티타늄 임플란트의 고정에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. 사이클로스포린 A/니페디핀의 단기간 사용도 티타늄 임플란트 주변의 뼈 치유에 영향을 미칠 수 있으며, 면역억제요법의 중단에도 불구하고 그러한 영향이 완전히 회복되지 않을 수 있음을 확인하기도 하였다. [28] 장기간의 사이클로스포린에 대한 연구에서도 4 주

이상의 기간동안 투여가 골조직 대체재의 골유합을 방해하는 것으로 확인되었다.

[29,30]

일반적으로 티타늄 플레이트는 골조직 고정에 가장 널리 사용되는 제품 중 하나이며, 두경부 종양 제거 후 시행되는 비골 유리 피판을 이용한 재건 수술에서도 비골 유리 피판을 고정하기 위하여 Titanium 고정판 및 나사가 가장 많이 사용되고 있다. [31] 일부 경우에서 수술 후 골 유합 부위의 불유합, 골조직 흡수 등의 이차적인 문제가 발생하나, 이는 대부분 구강내로의 상처 및 지연된 피부결합에 따른 수술부위 감염 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. [32] 방사선 치료가 병행된 경우에 방사선 치료가 치료 실패를 유발하는지에 대해서 여러 연구가 이루어져 왔는데, 방사선 치료의 효과는 여전히 불분명 하다. 일부 연구에서는 방사선 조사를 받은 환자에게서 합병증의 더 높은 발생률을 보고하였으며, 방사선 조사의 영향에 대한 메타 분석에서는 합병증 (1.387; $p=0.014$)과 플레이트 소실 (1.585; $p=0.006$)에 대해서 상대적 위험 인자인 것으로 보고되었다. [33]

골조직 대체재와 동종복합조직이식의 영향에 대한 연구는 임상 이식 절차에서 중요한 영향을 미칠 수 있다. 골조직 대체재는 성형외과, 정형외과 수술에서 외상, 종양 절제술 또는 선천적 결함으로 인한 뼈 결함을 채우기 위해 일반적으로 사용된다. 그러나 임플란트가 복합조직이식의 결과에 영향을 미칠 수 있다면, 급성 거부반응 및 이식 실패의 위험을 최소화할 수 있는 대안을 고려해야 할 것이다. 골조직 대체재가 있는 상태에서 급성 거부반응의 위험을 최소화하기 위한 한 가지 잠재적인 전략은 면역 억제제를 더 높은 용량으로 사용하는 것이다. 그러나 면역 억제 약물의

사용은 감염, 악성 종양 및 대사 장애를 포함한 몇 가지 위험과 관련이 있기 때문에 제한이 있을 수 있다. 최근에는 골수 이식 등과 같은 추가적인 이식이 면역체계 변화를 유발하여 이식 거부 반응을 줄일 수 있다는 보고도 있다. [25] 가장 근본적으로는 복합조직이식에 미치는 영향이 적은 골조직 대체재를 이용하는 것이 효율적일 것이다. 이번 연구 결과에서는 다른 흡수성 대체재와 달리 티타늄 대체제만이 골조직 대체재와 접촉하고 있는 이식편에서의 염증 정도가 정상과 동일한 수준으로 관찰되었기 때문에 동종복합조직이식과 관련된 골조직 대체재 선택에서 티타늄 대체재를 사용하는 것이 안전한 대안이 될 가능성을 찾아볼 수 있었다.

결론

결론적으로 이번 연구의 결과는 대조군, Titanium 그룹에서 PCL 그룹, PLLA-uHA 그룹에 비해 더 높은 콜라겐 생성, Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α 가 확인되었고, IFN- γ 에서는 모든 군에서 차이점이 없었다. 이를 통해 PCL, PLLA-uHA 의 골조직 대체재 사용시에 이식편에서의 염증 반응이 더 높게 나타남을 확인하였다. 이번 연구의 결과를 바탕으로 동족복합조직이식 수술과 관련하여 골조직 대체재가 필요한 케이스에서 효과적이면서 안전한 재료 선택에 대한 대안을 제공할 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Vyas K, et al. Facial Transplantation. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2022 May;30(2):255-269.
2. Shpigel M, et al. Special Considerations in Face Transplantation: A Systematic Review *J Craniofac Surg.* 2022 Jul-Aug;33(5):1352-1357.
3. Nassimizadeh M, et al. Hand transplant surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014 Nov;96(8):571-574.
4. Anggelia MR, et al. Cell therapy in vascularized composite allotransplantation. *Biomed J.* 2022 Jun;45(3):454-464.
5. Moris D, et al. Sensitization and Desensitization in Vascularized Composite Allotransplantation. *Front Immunol.* 2021 Aug 11;12:682180.
6. Gibon E, et al. The biological response to orthopedic implants for joint replacement. II: Polyethylene, ceramics, PMMA, and the foreign body reaction. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2017 Aug;105(6):1685-1691.
7. Rais B, et al. Evaluation of the inflammatory potential of implant materials in a mouse model by bioluminescent imaging of intravenously injected bone marrow cells. *J Biomed Mater Res A.* 2016 Sep;104(9):2149-2158.
8. Fischer S, et al. Acute rejection in vascularized composite allotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014 Dec;19(6):531-544.

9. Kollar B, et al. The Significance of Vascular Alterations in Acute and Chronic Rejection for Vascularized Composite Allotransplantation. *J Vasc Res.* 2019;56(4):163-180.
10. LeGeros RZ. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev.* 2008 Nov;108(11):4742-4753.
11. Huang Y, et al. Regulation of immune response by bioactive ions released from silicate bioceramics for bone regeneration. *Acta Biomater.* 2018 Jan 15;66:81-92.
12. Hady TF, et al. Uniform 40- μ m-pore diameter precision templated scaffolds promote a pro-healing host response by extracellular vesicle immune communication. *J Tissue Eng Regen Med.* 2021 Jan;15(1):24-36.
13. Morra M. Biomolecular modification of implant surfaces. *Expert Rev Med Devices.* 2007 May;4(3):361-372.
14. Siemionow M, et al. The reversed paradigm of chimerism induction: Donor conditioning with recipient- derived bone marrow cells as a novel approach for tolerance induction in vascularized composite allotransplantation. *Microsurgery.* 2016 Nov;36(8):676-683.
15. Hollinger JO, Battistone GC, Biodegradable bone repair materials. Synthetic polymers and ceramics. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Jun;(207):290-305.
16. Costantino MD, et al. Inflammatory response to magnesium-based biodegradable implant materials. *Acta Biomater.* 2020 Jan 1;101:598-608.

17. Brodbeck WG, et al. Interleukin-4 inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced and spontaneous apoptosis of biomaterial-adherent macrophages. *J Lab Clin Med.* 2002 Feb;139(2):90-100.
18. Suljevic O, et al. Immunological reaction to magnesium-based implants for orthopedic applications. What do we know so far? A systematic review on in vivo studies. *Mater Today Bio.* 2022 Jun 9;15:100315.
19. Chalidis B, et al. Does the Inion OTPSTM absorbable plating system induce higher foreign-body reaction than titanium implants? An experimental randomized comparative study in rabbits. *Biomed Mater.* 2020 Sep 26;15(6):065011.
20. Matsumoto MA, et al. Tissue response to poly-L-lactide acid-polyglycolic acid absorbable screws in autogenous bone grafts: a histologic morphological analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2005 Feb;16(1):112-118.
21. Lange T, et al. Size dependent induction of proinflammatory cytokines and cytotoxicity of particulate beta-tricalciumphosphate in vitro. *Biomaterials.* 2011;32:4067-4075.
22. D'Antonio JA, et al. Hydroxyapatite coated implants: Total hip arthroplasty in the young patient and patients with avascular necrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1997;344:124-138.
23. Klein CP, et al. Interaction of biodegradable beta-hydroxyapatite ceramics with bone tissue: an in vivo study. *Biomaterials* 1985;6:189-192.

24. Bondarenko A, et al. Comparison of morphological changes in efferent lymph nodes after implantation of resorbable and non-resorbable implants in rabbits. *Biomed Eng Online*. 2011 Apr 26;10:32.
25. Etra JW, et al. Mechanisms of rejection in vascular composite allotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018 Feb;23(1):28-33.
26. Xiao D, et al. The role of calcium phosphate surface structure in osteogenesis and the mechanisms involved. 2020 Apr 1;106:22-33.
27. Zheng X, et al. Effect of FK-506 (tacrolimus) therapy on bone healing of titanium implants: a histometric and biomechanical study in mice. *Eur J Oral Sci*. 2017 Feb;125(1):28-33.
28. Duarte PM, et al. The effect of an immunosuppressive therapy and its withdrawal on bone healing around titanium implants. A histometric study in rabbits. *J Periodontol*. 2001 Oct;72(10):1391-1397.
29. Sakakura CE, et al. Influence of cyclosporin A therapy on bone healing around titanium implants: a histometric and biomechanic study in rabbits. *J Periodontol*. 2003 Jul;74(7):976-981.
30. de Molon RS, et al. Effect of the long-term administration of Cyclosporine A on bone healing around osseointegrated titanium implants: A histomorphometric study in the rabbit tibia. *Microsc Res Tech*. 2017 Sep;80(9):1000-1008.

31. Kim NK, et al. Comparison of miniplates and biodegradable plates in reconstruction of the mandible with a fibular free flap. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Mar;53(3):223-229.
32. Hidalgo DA. Titanium miniplate fixation in free flap mandible reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1989 Dec;23(6):498-507.
33. Chung JH, et al. Comparison of Mechanical Stability between Fibular Free Flap Reconstruction versus Locking Mandibular Reconstruction Plate Fixation. *Arch Craniofac Surg.* 2014 Aug;15(2):75-81.

영문요약

Comparative study on the effects of bone substitute materials on transplant tissue in the animal model for vascularized composite allograft

Woo Shik Jeong, Jong Woo Choi

Department of Medical Science
The Graduate School, Ulsan University
(Directed by Professor Jong Woo Choi)

Vascularized Composite Allotransplantation (VCA) has a higher risk of rejection than solid organ transplantation due to its unique histological characteristics. However, there are few studies on immunological effects between the use of bone substitutes and acute rejection in VCA. This study designed to develop an effective and successful VCA strategy by clarification of the impact of bone substitutes materials in the animal VCA model. A total of 15 SD rat were studied with five groups as control group, Titanium group, Polycaprolactone group (PCL), Poly-L-lactic acid and non-sintering hydroxyapatite complex group (PLLA-uHA), and silicone group to compare bone substitutes. All samples were collected from surviving individuals two months later with immune suppressive drug. As a result, higher collagen production, Interleukin-1 β , and Tumor Necrosis Factor- α were confirmed in control group and Titanium group, compared to PCL group and PLLA-uHA group. However, there was no difference in all groups in IFN- γ . In conclusion, it was confirmed that the inflammatory response in the graft was higher when using the bone substitutes of PCL and PLLA-uHA. Through this, it is expected that effective and safe material selection can be made in cases that require bone substitutes with VCA.

Key Words: Vascularized composite allotransplantation, bone substitute materials, Immune response, Foreign body reaction