

유리지방이식의 생존에 대한 실험적 연구*

이화여자대학교 의과대학 성형외과학교실

윤진호·김한중

= Abstract =

The Comparative Evaluation of Free Fat Graft Survival in Pigs

Chin Ho Yoon · Han Jung Kim

Department of Plastic Surgery, College of Medicine, Ewha Womans University

Human adipose tissue transplantation was first attempted in 1893 by Neuber and subsequently it was used widely as a surgical method to correct surface depression or to augment soft tissue during the period of the 20th century. But the fat grafts lost about the 50 % of their weight and volume and complication has been discovered. Recently, with introduction of the suction-associated lipectomy and the minced free fat injection technique, there has been revived interest in using suctioned adipose tissue for transplantation to correct contour deficiencies.

The purpose of this study is to evaluate adipocyte survival in pigs under 3 different conditions as follows ;

- 1) Type of grafts : Lump (Excised) & minced (liposuctioned).
- 2) Beneficial effects of insulin : the addition to the specimens and not.
- 3) State of Donor site ; old scar bed and fresh bed.

The biopsy specimens from 8 groups were taken after 4 and 8 weeks and routinely measured their survival weights and prepared for microscopic examination.

The result shows ;

- 1) The differences between the specimens of 4 weeks and those of 8 weeks were revealed in the survival weights and histologic findings.
- 2) While the survival adipocytes in lump and minced groups did not differ histologically, there was statistically significant increasing of survival weights in minced groups (2.3 ± 0.34 , 2.0 ± 0.26) compared with the lump groups.
- 3) Insulin did not show any effects on survival weights and histology.
- 4) There was no statistically significant differences between specimens of scar bed groups and those of non-scar bed groups ($P\text{-value} > 0.05$).

*본 연구는 이화여자대학교 교수연구기금 연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

자가 지방이식은 1893년 Neuber에 의해 시도된 이래 금세기 초까지 성형외과 영역에서 널리 이용되어 왔지만, 감염, 흡수등의 문제점이 제기되어, 지방조직 대신 이물질이 대치 사용되어 온 실정이다. 이물질 역시 거부반응등으로 그 이용이 제한되고 있다.

최근 성형외과 영역에서 지방을 흡입한 후 간단히 피하에 주사하는 자가지방주입술(Free Fat Iniection Technigue)이 소개되어 임상에 이용되고 있다. 이에 저자들은 지방이식의 획기적인 계기가 된 자가지방주입술에 대한 실험적 연구가 요구되는바 인간의 피하조직과 가장 유사한 동물인 가돈을 대상으로 1) 유리이식지방의 모양 및 형태, 2) 인슐린 처치 여부, 3) 수혜부 상태에 따른 이식지방의 생존을 비교 연구키 위해 실험하였다.

재료 및 방법

약 60kg의 가돈 5마리를 대상으로 하였으며 가돈 kg당 Ketamine 10mg으로 피하주사하여 유도마취한 다음 Entobar 정맥주사로 유지하였다. 수술부위는 세발후 베타딘과 알코올로 소독하였으며 공여부로는 서혜부 지방을 이용하였고, 수혜부는

양측 등배부를 그림 1과 같이 좌·우측을 8군으로 구분하였다. 공여부에서 채취한 지방을 $1 \times 1.2 \times 3$ cm 크기로 3gm 무게의 Lump 4개군과, -1 기압을 가진 지방흡입기(Liposuction)를 이용하여 빼내 잘게 부서진 약 4cc의 유리지방을 생리식염수로 세척한 minced 4개군으로 준비하였으며, 수혜부는 그림 1과 같이 양측 등배부 8군을 각각 3×5 cm 피판으로 거상한 후 지방이식을 하도록 하였다. 이 식시 Lump군은 사진 1과 같이 피판 아래 직접 이식하였으며 Minced군은 사진 2와 같이 14 gauze needle이 달린 주사기로 주입하였다. 인슐린 처치는 Lump군과 Minced군중 선택적으로 10cc saline 당 1 unit 인슐린(N.P.H. insulin-40)(사진 3)을 첨가하여 처치군과 비처리군으로 나누었으며, 창상

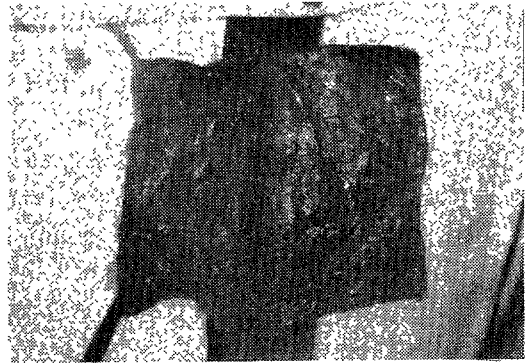


사진 1.

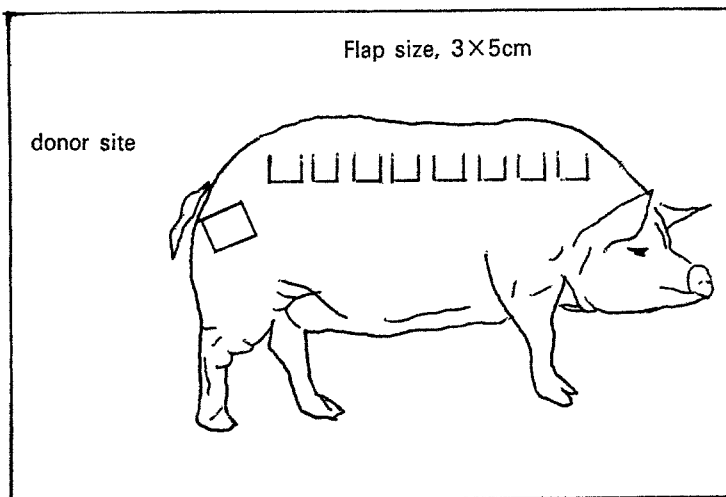


그림 1.

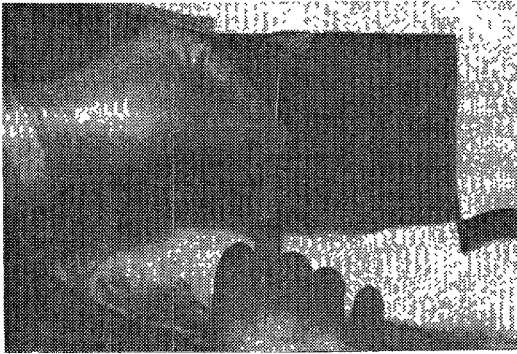


사진 2.

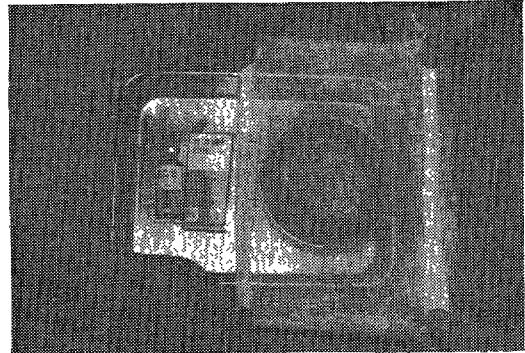


사진 3.

(scar)군과 비창상군은 약 4주전에 3×5cm의 피판을 거상하여 반흔조직이 생성된 군을 창상군으로 유리지방 이식과 동시에 피판을 작성한 군을 비창상군으로 구분하였다. 따라서 전체 실험군을 8군으로 표 1에서와 같이 조합되었으며 시간 경과에 따른 이식 지방의 생착을 알아보기위해 각 가든의 우측은 4주에 좌측은 8주에 각각 육안적 관찰 및 지방의 무게, 조직생검을 실시하였다.

결 과

1. 육안적 관찰 및 생존 이식지방의 무게측정

모든 군에서 공통적으로 4주 및 8주째에 육안적 유리이식지방의 양적감소를 알수 있었으며 생존 이식지방 무게도 표 2와 같이 4주째 평균이 2.2±0.42gm, 8주째 평균이 1.9±0.35gm으로 표 2 P<0.05로 통계학적으로 의의있는 무게의 감소를 보였다. Lump군의 평균무게는 4주째 1.9±0.30gm 8주

표 1.

	Lump or Minced	Insulin	Scar
Group I	L	I ₀	S ₀
II	L	I _x	S _x
III	L	I ₀	S _x
IV	L	I _x	S _x
V	M	I ₀	S ₀
VI	M	I _x	S ₀
VII	M	I ₀	S _x
VIII	M	I _x	S _x

표 2.

	4 weeks	8 weeks
Group I (L I ₀ S ₀)	1.8±0.24	1.6±0.19
II (L I _x S ₀)	1.8±0.37	1.6±0.22
III (L I ₀ S _x)	2.1±0.32	1.8±0.31
IV (L I _x S _x)	2.0±0.28	1.9±0.26
V (L I ₀ S ₀)	2.3±0.16	1.9±0.33
VI (M I _x S ₀)	2.2±0.41	2.1±0.47
VII (M I ₀ S _x)	2.5±0.25	2.1±0.35
VIII (M I _x S _x)	2.4±0.29	2.1±0.29
Mean	2.2±0.24	1.9±0.35

째 1.7±0.32gm으로 나타났으며 Minced군의 평균 무게는 4주째 2.3±0.34gm 8주째 2.0±0.26gm 표 3을 보여 시간경과에 따른 무게의 감소를 알수 있었으며 Lump군과 Minced군의 유리이식지방의 생존을 알 수 있는 무게차이는 4주째 0.4gm, 8주째 0.3gm으로 Lump군과 Minced군을 비교해보면 P-value가 0.001이하로 의의가 있는 생존의 차이가 있었다. 지방대사에 영향미치는 인슐린 처치군과 비처치군과의 생존 이식지방 무게의 차이는 4주, 8주째 표 4 모두 차이가 없었으며, 창상군과 비창상군은 4주째 2.0±0.24와 2.2±0.41, 8주째 1.8±0.36과 1.9±0.28로 0.1gm 표 5의 차이를 보였으나 P-value가 0.05이상이므로 통계학적으로는 생존에 유의한 차이는 없었다.

2. 조직학적 소견

각 군의 4주와 8주째에 채취된 이식지방조직 78 개를 H & E 염색하여 광학현미경으로 관찰하였

표 3.

	4 weeks	8 weeks
Mean wt, of Lump group (I-IV)	1.9± 0.30	1.7± 0.32
Mean wt, of Minced group (V-VIII)	2.3± 0.34	2.0± 0.26

표 4.

	4 weeks	8 weeks
Mean wt of Insulin group (I, III, V, VII)	2.2± 0.25	1.9± 0.26
Mean wt of Non-insulin group (II, IV, VI, VIII)	2.5± 0.33	1.9± 0.23

다. 모든 군을 fat cell이 macrophage 혹은 giant cell에 의해 탐식된 소견 (사진 4, 5, 7)을 보였으며, 육안적으로 확인 될 수 없었던 central fat necrosis 소견(사진 4), large empty cyst등의 소견

표 5.

	4 weeks	8 weeks
Mean of Soar tissue group (I, II, V, VI)	2.05± 0.24	1.8± 0.36
Mean of Normal tissue group (III, IV, VII, VIII)	2.2± 0.41	1.9± 0.28

(사진 7, 8, 9)을 보였다. Lump군과 Minced군에 비해 보다 많은 이식지방의 central necrosis, inflammatory reaction(사진 4, 5), empty cyst 소견을 보였으며, 인슐린 처치군과 비처치군에서는 조직학적 차이가 발견되지 않았다. 창상군은 비창상군에 비하여 severe inflammatory reaction, free fat cell 주위의 vascularity의 감소 소견(사진 4, 6, 8)을 보였다. 4주와 8주째의 조직학적 변화는 각 군 공히 동일하였으며 8주의 소견은 4주의 소견에 비하여 fibrosis의 진행(사진 8~11), inflammatory reaction의 감소, empty cyst의 크기 및 수의 증가 소견을 보였으며 fat cell의 생착이 이루어짐을 볼 수 있었다(사진 8~8).

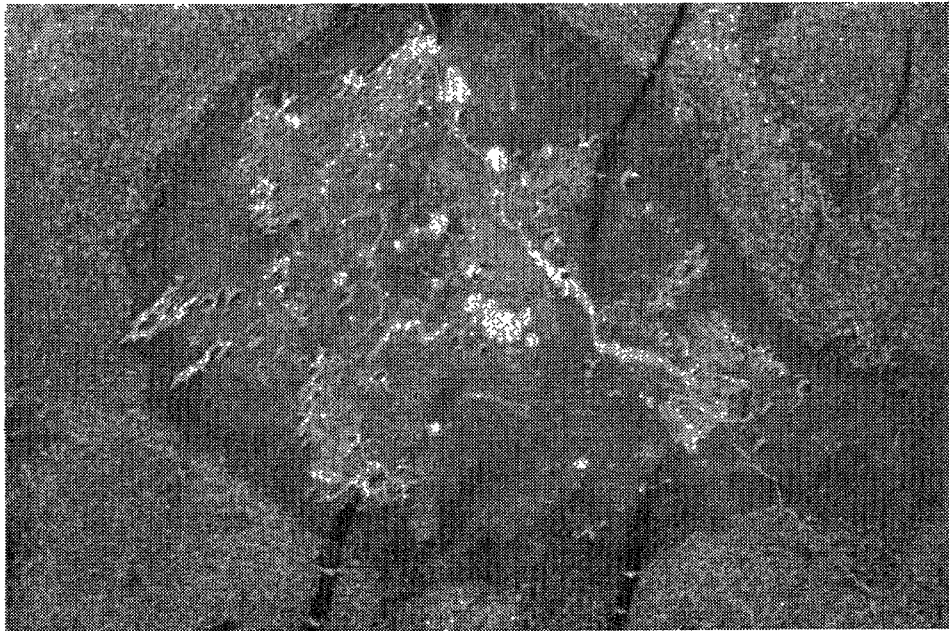


사진 4. POD 4 Weeks Group I (LIoSo) ×40.

고 찰

지방이식의 역사로는 처음 1893년 Neuber¹⁾가

orbit에 관한 cosmetic operation에서, 1896년 Silex²⁾가 depressed된 scar의 치료로, 1896년 Czerny³⁾가 large lipoma를 chronic mastitis로 제거된 breast에 replacement하는 등 수 많은 임상 시도

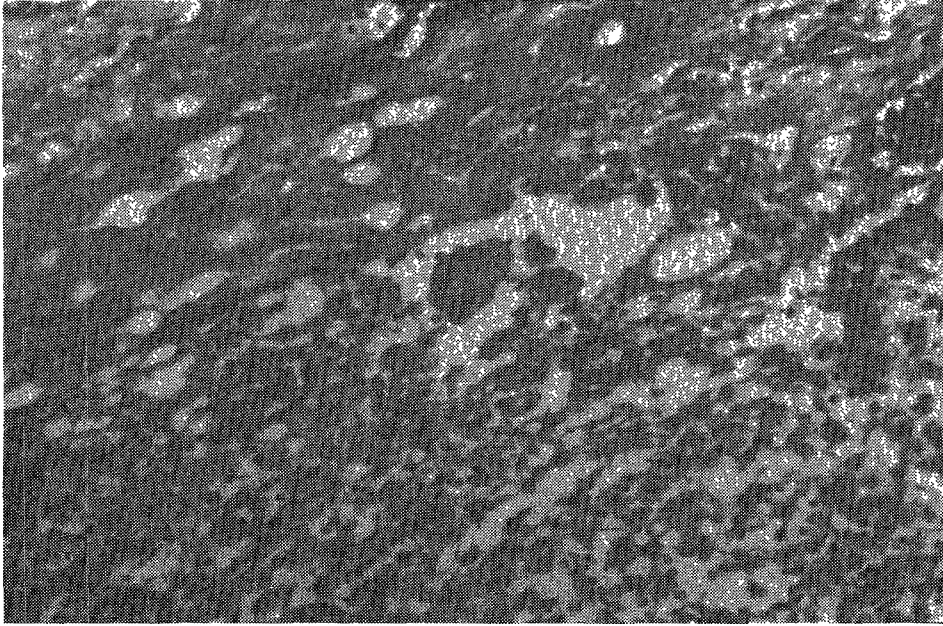


사진 5. POD 4 Weeks GroupIII (LloSx) ×200.

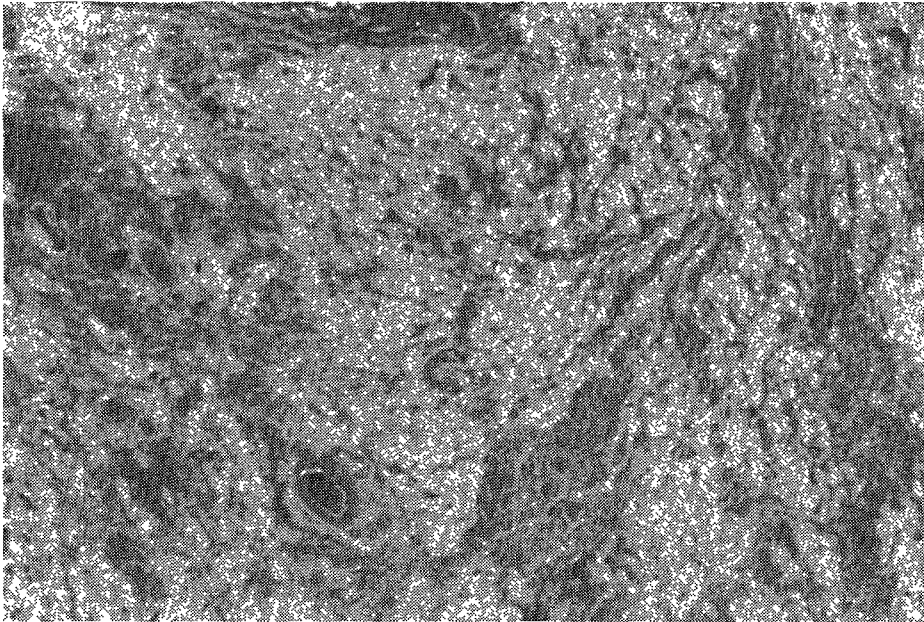


사진 6. POD 4 weeks group V (MloSo) ×100.

4)~7)가 있었으나 감염, 흡수등으로 사용이 제한되어 왔으며, 이를 보완하는 방법으로 Bames⁸⁾와 Waston⁹⁾이 deficient breast에 buttock area의 dermis-fat graft를 사용하여 좋은 결과를 얻었다고 소

개되었는데 이는 dermal vessel에 의한 fat의 re-vascularization에 의해 설명되어지고 있기는 하지만 이 역시 공여부쪽에 scar를 남기기 때문에 미용적으로 바람직하지 못하다고 하겠다. 그 후 fat

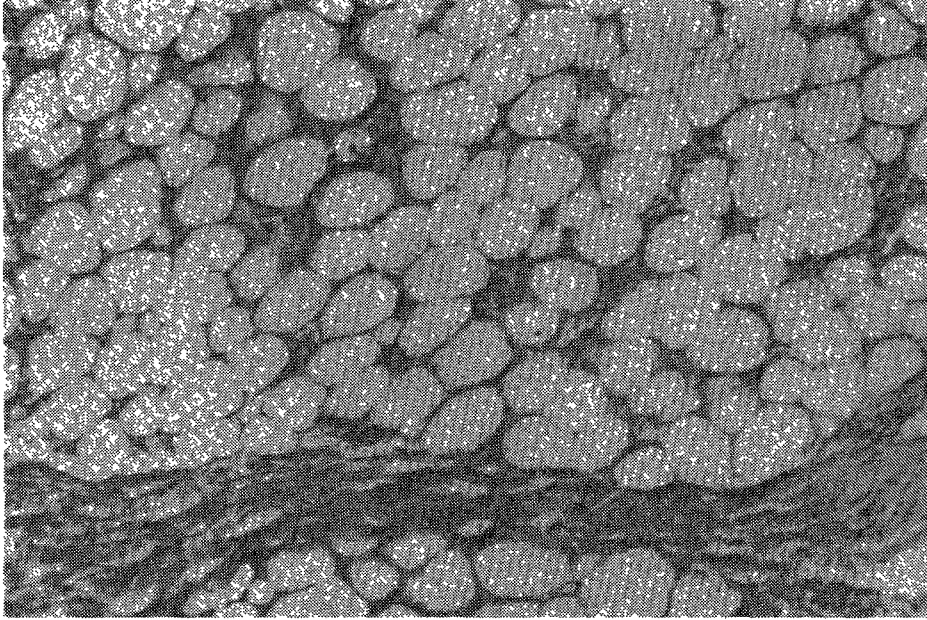


사진 7. POD 4 weeks group VII (Miosx) ×200.

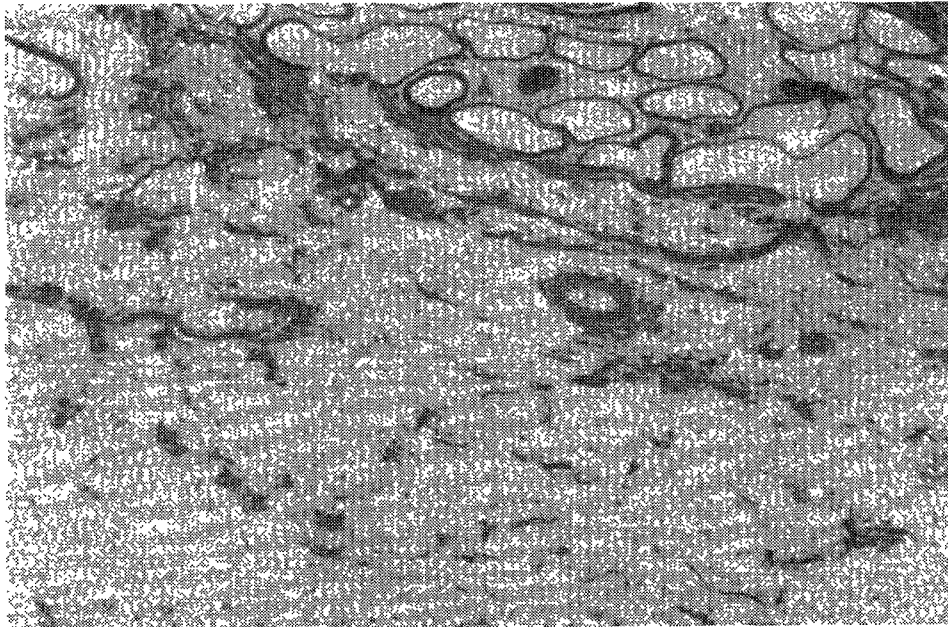


사진 8. POD 8 weeks group II (Lixso) ×100.

대신 이 물질인 inorganic material으로 zydexm, injectable collagen¹⁰⁾¹¹⁾과 Silicone fluid¹²⁾로 soft tissue ougmentation하는 것등이 소개되었으나 Klein¹³⁾은 이 방법 역시 immediate나 delayed ad-

verse reaction이 있다고 하여 안전한 방법이 못된다고 주장한 바 있다. Excisional fat cell graft시 생기는 흡수 및 양의 감소에 대해서는 Peer¹⁴⁾¹⁵⁾가 언급한 바에 의하면 지방이식후 1년이 지나서

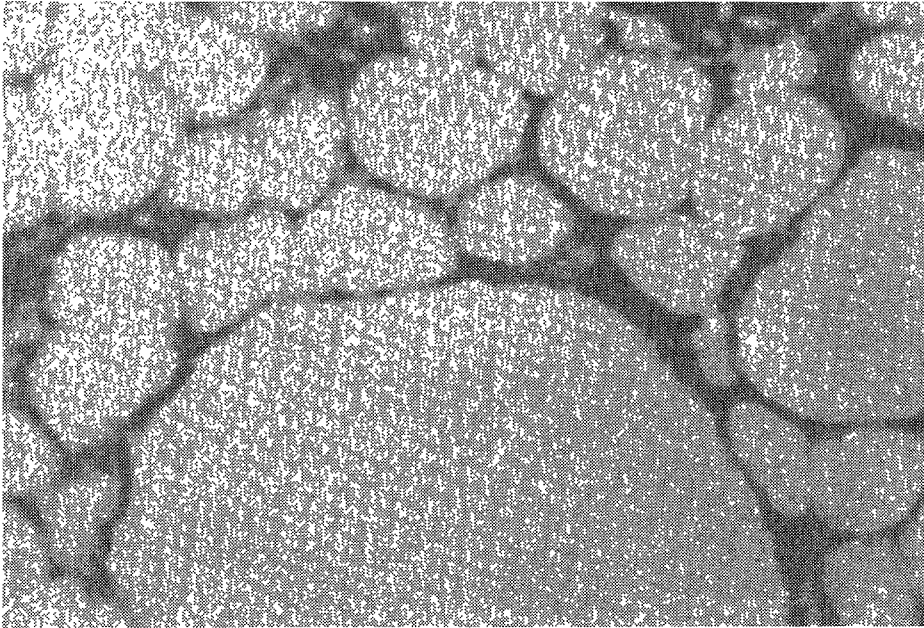


사진 9. POD 8 weeks group IV (LixSx ×400).

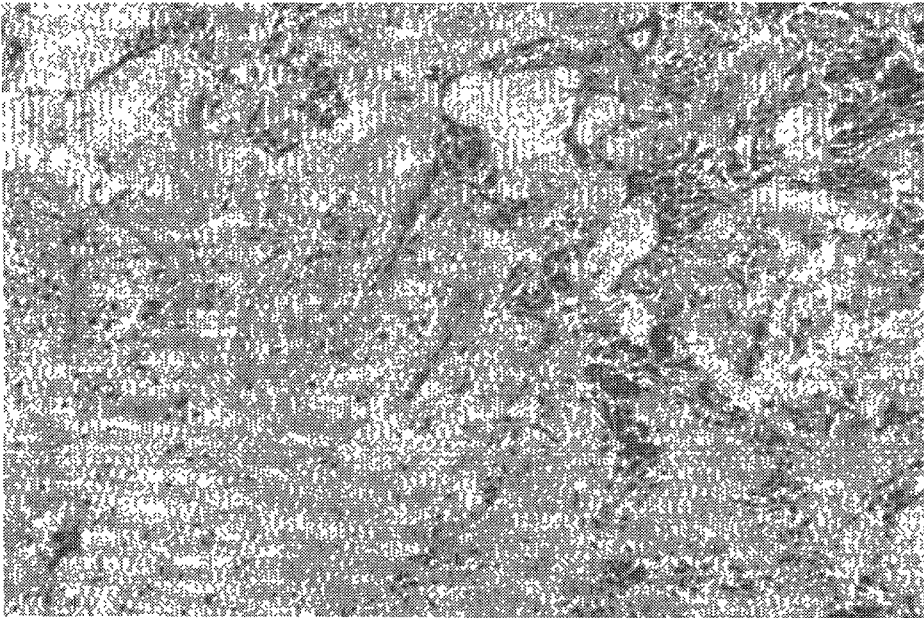


사진 10. POD 8 weeks group VI (LixSo ×100).

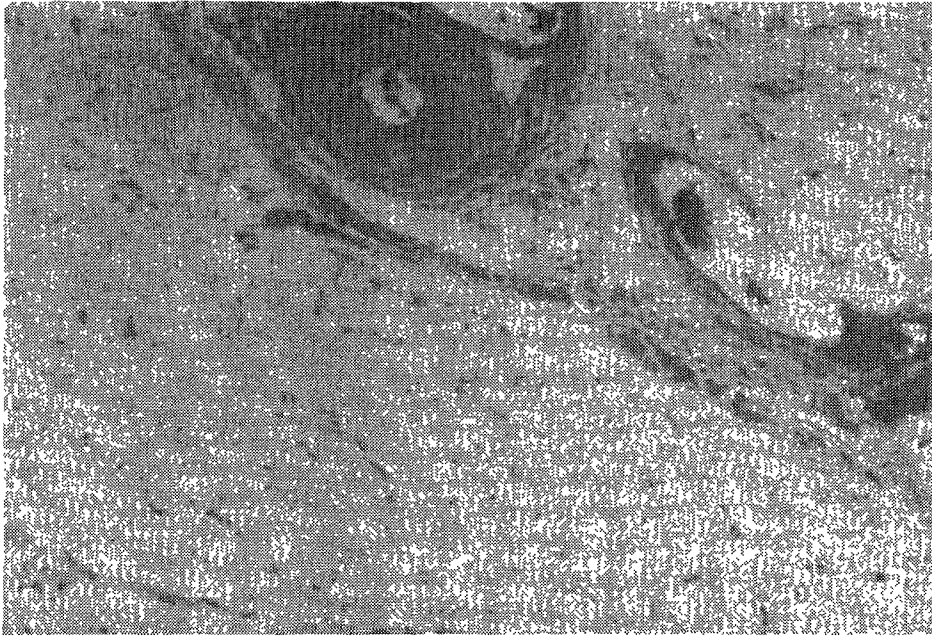


사진 11. POD 8 weeks group VIII (LIXSx) ×400.

host histiocyte가 fat cell을 침범하고 fat graft가 trauma를 받음으로서 약 50% 정도의 volume 및 weight 감소¹⁶⁾¹⁷⁾가 따르므로 gentle하게 handling 되어져야 하고 원하는 양보다 많은 fat cell을 transplantation해야 된다는 cell survival theory를 발표한 바 있다. 이에 저자는 보다 나은 fat cell graft survival을 도모하기 위해 지방조직을 liposuction에 의해 흡입한 후 잘게 부서진 형태의 minced군을 주사기로 injection하는 것과 절개에 의한 덩어리체로 이식한 Lump군간의 비교 및 인슐린 처치로 인한 효과와 수혜부 조직 상태에 따른 효과를 비교하게 되었다.

1986년 Illouz¹⁸⁾는 liposuction technique으로 depression defect area에 free fat graft를 한 결과 Lump로 free fat graft를 한 것보다 fat cell survival이 더 좋다고 하였는데 이는 fat cell survival이 neovessel formation에 의한 vascularization이 되기 까지 osmosis에 의해 이루어지므로 면적이 넓은 minced가 더 좋은 생존 결과를 얻을 수 있다고 하겠다. 본 실험의 조직학적 결과에서도 보듯이 주위의 vascular bed와 contact가 더 많은 minced군에서 fat necrosis가 적음도 이를 뒷받침하고 있다. 수혜부의 반흔조직과 정상조직에 대한 이식지방에

대한 연구는 Illouz가 post-traumatic defect에 생기는 neovascularization 때문에 반흔 조직에서의 이식지방 생존율이 높다고¹⁸⁾ 하였으나 본 실험에서는 조직학적 변화 및 무게차이에서는 통계학적으로 의의는 발견되지 않았으며 오히려 적은 차이지만 정상조직에서 더 많은 이식지방 생존율을 보였다. 이는 fat cell survival이 neovascularization에 의한 영향도 중요한 것을 나타낸다 하겠다. Saggerson¹⁹⁾, Haasman²⁰⁾, Hiragun²¹⁾ 등은 fasting시나 당뇨병 환자의 경우 인슐린 부족으로 biosynthetic process가 감소되는 것을 바탕으로 인슐린이 glucose capouture 역할과 동시에 in vitro에서 culture preadipocyte가 인슐린에 의해 lipoprotein lipase activity가 stimulation된다는 것을 발표하였고, 해부학의 Barnett's²²⁾는 인슐린에 의한 adipose tissue의 metabolic, ultrastructural change에서 adipose cell에 의한 glucose의 uptake의 증가와 glucose에 의한 fat cell의 rapid synthesis를 발표한 적이 있으나 저자의 실험에서는 육안적, 조직학적으로 큰 차이를 발견할 수 없어 앞선 주장들과 일치하지 않음을 알 수 있었다. 이상의 소견들을 종합하여 볼때 반흔조직 및 인슐린에 의한 영향보다는 이식되는 fat cell의 형태가 이식지방의 생존에

더 많은 영향을 준다고 하겠으며 반흔조직 및 인슐린에 의한 영향에 대한 연구는 다른 방향에서 더욱 연구 되어져야 할 것이다.

결 론

저자는 유리지방이식의 생존율을 높이기 위해 가돈을 대상으로 유리지방 3gm을 절개에 의한 Lump군과 liposuction을 통하여 얻어진 잘게 부서진 약 4cc양의 minced군과의 비교, 인슐린 처치군과 비처치군과의 비교 및 수혜부의 반흔조직과 정상조직에 대한 비교를 육안적 관찰 및 무게 측정, 조직학적 관찰을 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 4주와 8주의 비교에서는 각각 생존 지방의 평균 무게가 $2.2 \pm 0.42\text{gm}$ 과 $1.9 \pm 0.35\text{gm}$ 으로 시간 경과에 따른 통계학적으로 유의있는 무게 감소(P-value < 0.05) 있었으며 조직학적으로는 8주째 fat cell의 감소 및 fibrosis의 증가 형태를 보였다.

2) Minced군의 평균 무게는 4주째 $2.3 \pm 0.34\text{gm}$, 8주째 $2.0 \pm 0.26\text{gm}$ 으로 나타났고 Lump군의 평균 무게는 4주째 $1.9 \pm 0.30\text{gm}$, 8주째 $1.70 \pm 0.32\text{gm}$ 으로 나타나 Minced군이 Lump군보다 통계학적으로 의미있는 높은 생존율을 보였다(P < 0.001).

3) 인슐린 처치군과 비처치군에서는 생존이나 조직학적으로 차이가 없었다.

4) 비창상군이 창상군에 비해 약 0.2gm의 무게 차이를 보였으나 P-value가 0.05 이상으로 통계학적으로 의미가 없었다.

References

- 1) Neuber GA : Fettransplantation. *Verh Dtsch Ges Chir Kong Verh* 1983 : 22 : 66
- 2) Silex : Ueber Lidbildung mit Stiellosen II Auttla-
ppen (Fettgewebe Zur Unterfütterung) *Klin. Mo-
natshefte. F Augenh.* 1896 : pp626
- 3) Czerny : Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch
ein Lipom. *Chir Kong Verhandl* 1895 : 2 : 216
- 4) Von Gaza W : Free retropharyngeal fat grafting
in cleft palate. *Arch Klin Chir* 1926 : 142 : 590
- 5) Moszkowicz L : Treatment of facial hemiatrophy
by transplantation of fat tissues. *Med Klin* 1930
: 26 : 1472
- 6) Cotton FJ : Contribution to technic of fat grafts.
N Engl J Med 1934 : 211 : 1051
- 7) Uruza R : Fat grafts for facial scarring. *Rev Asoc
Med Argent, 1939,53* : 647 in spanish
- 8) Peer LA : Transplantation of fat In Converse
(ED). *Reconstructive Plastic Surgery* 1977 : Vol.1.
2 Ed Chapter 8 p245
- 9) Boering G Huffstadt AJC : The use of dermafat
graft in the face. *Br J Plast Surg* 1969 : 20 : 172
- 10) Pharis B : Zyderm. *Plast Reconstr Surg* 1984, 74
: 849
- 11) Vinas Jet al : La region Pubiana Como Dadora
de injertos de grossa. *Pren Med Arg* 1973 : 60 :
942
- 12) Smahel J : Failure of adipose tissue to heal in
the capsule performed by a silicone implant. *Chir
Plast* 1985, 8 : 109
- 13) Klein A Rish D : Substance for soft tissue aug-
mentation. Collagen and Silicone. *J Dermatol
Surg Oncol* 1985 : 11
- 14) Peer LA Paddock R : Histologic studies on the
fate of deeply implanted dermal grafts : Observa-
tion on sections of implants buried from one week
to one year. *Arch Surg* 1937 : 34 : 268
- 15) Peer LA : The neglected free fat graft. *Plast Re-
constr Surg* 1956 : 18 : 233
- 16) Williams HB : Free dermal fat graft to the face.
Ann Palst Reconstr Surg 1977 : 3 : 1
- 17) Peer LA : Loss of weight and volume in human
fat grafts. *Plast Reconstr Surg* 1950 : 5 : 217
- 18) Illouz YG : Note to the editor, the fat cells.
"Graft" a new technique to fill depression. *Ann
Soc Plast Reconstr Surg J* 1986 : 78 : 122
- 19) Saggerson ED : Hormonal regulation of biosyn-
thetic activities in white adipose tissue. In : Cryer
A, Van RLR. *New perspectives in adipose tissue
: Structure, functions and development.* 1985 :

Butterworth, London p87-120

20) Hausman GJ : *Search for the adipocyte precursor cell and factors that promote its differentiations. J Lipid Res* 1980 : 21 : 657

21) Hiragen A : *Cell and tissue culture models of adipocyte development in* : Cryer A, Van RLR

(eds) *New perspectives in adipose tissue, Structure, function and development. 1983 : Butterworth. London p333*

22) Barnett RJ : *Metabolic and ultrastructural changes induced in adipose tissue by insulin. J Biopsus Biochem Cytol* 1960 : 8 : 83