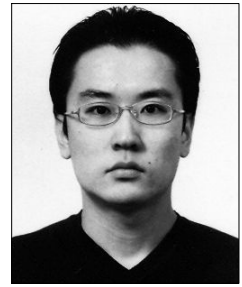


근육 하 보형물 삽입 시 보툴리눔 독소 A의 주사가 피막형성에 미치는 영향



정연우¹ · 민경원¹ · 김재중² · 장 학¹

서울대학교 의과대학 성형외과학교실¹, 삼성제일 성형외과²

Effect of Botulinum Toxin A on Capsule Formation in Submuscular Breast Implant Insertion: Rabbit Experimental Model

Yeon Woo Jeong, M.D.¹, Kyung Won Minn, M.D.¹, Jae Jung Kim, M.D.², Hak Chang, M.D.¹

¹Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul;

²Samsung Cheil Plastic Surgery, Seoul, Korea

We examined the effects of botulinum toxin after submuscular implant insertion, observing the degree of capsule formation after restricting movement of muscle. 12 female Newzeland white rabbits weighing 2.5~3.0 kg were used in our study. A skin incision 5cm in length was made to above the Latissimus Dorsi muscle followed by a 4cm incision on the muscle. An implant was inserted under the muscle. Botulinum toxin was injected at the right side of the 12 rabbit Latissimus Dorsi muscles (experimental group). Then rabbits were divided in two group, 6 rabbits each. Saline was injected at the left side of the 6 rabbit Latissimus Dorsi muscles (control group) and nothing was given to the others (negative control group). The 12 rabbits were euthanized after 6 months and the capsule surrounding the implant was excised along with adjacent tissue. The thickness of the capsule was taken from 5 locations from the stained tissue and the results were statistically analyzed. There was no statistical significant difference among the groups. Restriction of muscular movement did not have a significant effect in the formation of capsule formation.

(J Korean Soc Aesthetic Plast Surg 16: 151, 2010)

Key Words: Botulinum toxin type A, Breast implants, Capsule, Contracture

I. 서론

유방 내 보형물 삽입은 유방 확대를 원하는 여성의 미용적인 요구에 의해, 또는 유방암 절제술 등을 받고 발생한 유방의 변형을 교정하기 위한 목적으로 많이 사용되고 있다. 인체 내에 보형물이 삽입되는 경우 체내에서는 이를

이물질로 인식하고 이를 몸에서 격리시키기 위하여 피막(capsule)을 형성하게 된다.¹ 그러나 이러한 피막형성이 심하게 진행되는 경우 피막구축현상(capsular contracture)이 발생하게 된다. 피막구축현상의 원인과 기전은 아직 완벽하게 밝혀지지 않아 성형외과 의사를 괴롭히는 난제로 남아있다. 본 실험에서는 근육 하 보형물 삽입 수술 후 보툴리눔 독소 A (botulinum toxin type A)를 주입하여 근육의 움직임을 제한했을 때 피막 형성의 정도를 동물모델을 이용한 실험을 통해 살펴보고자 한다.

II. 재료 및 방법

가. 실험동물

실험동물은 몸무게 2.5~3.0 kg의 암컷 Newzeland white rabbit 12마리를 사용하였다. 실험동물은 온도 22 ± 2°C, 습

Received July 28, 2010
Revised October 1, 2010
Accepted October 6, 2010

Address Correspondence: Kyung Won Minn, M.D., Ph.D.,
Department of Reconstructive Plastic Surgery, Seoul National
University College of Medicine, Seoul National University Hospital,
28 Yongun-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea. Tel: 82-2-
2072-2374 / Fax: 82-2-742-3821, E-mail: minnkw@snu.ac.kr

* 이 논문은 2008년도 정부 (교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. R11-2005-065).

도 $50 \pm 10\%$ 및 12시간 주기로 명암이 자동으로 조절되는 사육조건 하에 관리되었으며, 10일간의 검역기간을 거친 후에 실험에 사용되었다.

나. 보형물

보형물은 주문 제작한 코헤시브겔 보형물 (cohesive gel implant; Hans Biomed Corp., Seoul, Korea)를 사용하였다 (Fig. 1). 보형물은 지름 5 cm, 높이 1 cm 크기로 제작되었고 멸균상태로 보관되었다.

다. 실험방법

토끼의 대퇴부 근육에 xylazine 50 mg/kg + ketamine 1 mg / kg solution을 근육주사하여 마취를 시행하였다. 토끼의 피부에 상 절개선 부근에서 제모를 시행하고 2% 리도카인 (lidocaine) 주사를 통하여 피부와 광배근 (latissimus dorsi muscle)에 국소마취를 시행하였다. 양측 배부의 중앙 부위 (bilateral midback area)에 5 cm 가량의 피부절개를 시행하였다. 피부하 박리 (Subcutaneous dissection)을 진행하여 광배근을 확인한 다음 광배근에 4 cm 가량의 절개를 시행하였다. 근육하 박리 (submuscular dissection)를 시행하여 보형물을 삽입하기 위한 pocket을 충분한 크기로 형성하고 보형물을 근육아래로 삽입하였다 (Fig. 2). 보형물 삽입 시 등 부위의 해부학적인 구조물은 잘 보존 되었으며 보형물 삽입으로 인한 약간의 압력은 관찰되었으나 피부나 근육에 손상을 줄 정도의 압력은 아니었다. 각 군에 맞는 시술을 시행한 다음 광배근을 봉합하고 피부봉합을 시행하였다. 마취가 깨어나기 전에 통증 조절을 위하여 meloxicam 0.04 mL/kg를 피하 주사하였다.



Fig 1. Custom made smooth round cohesive gel implant (Hans Biomed): Diameter of implant was 5 cm and height was 1 cm. All implants were kept in sterilized condition.

라. 실험군 (Fig. 3)

1) 음성대조군

보형물을 삽입한 이후에 아무런 처치를 시행하지 않은 군으로 6마리 토끼의 좌측 광배근하 보형물 삽입 부위를 음성대조군 (n=6)으로 지정하였다.

2) 양성대조군

보형물을 삽입한 이후에 생리식염수를 광배근에 주입한 군으로 6마리 토끼의 좌측 광배근 부위를 양성 대조군 (n=6)을 지정하였다. 주입량은 0.5~0.6 mL로 실험 군에 사용된 보톡스 부유액양과 동일량을 사용하였다.

3) 실험군

Clostridium botulinm type A neurotoxin complex (Meditoxin[®], Pacificpharma Corp., Seoul, Korea)을 100 unit를 0.9% 생리식염수 4.0 mL와 혼합하여 25 unit/mL의 농도로 희석액을 만들고 5 unit/kg의 비율로 12마리 (n=12) 토끼의 우측 광배근에 1 mL 주사기를 사용하여 5~6 부위에 나누어 주입하였다 (Fig. 4). 광배근을 마비시키기 위한 독소의 용량은 이



Fig. 2. Submuscular insertion of implant: 4 cm sized incision was made on latissimus dorsi muscle. After dissection along the submuscular plane, an implant was inserted.

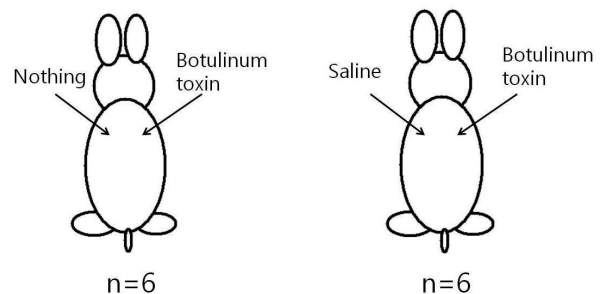


Fig. 3. The Schematic picture of designed groups.

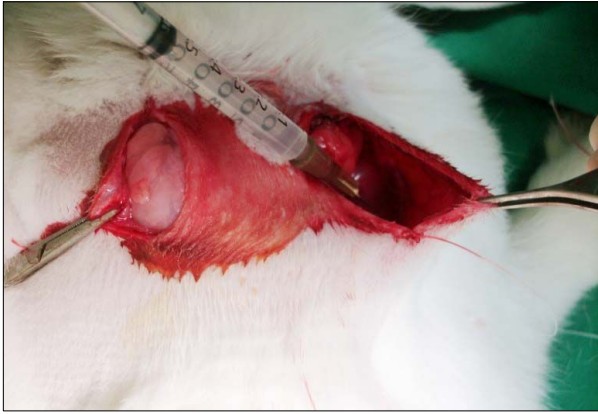


Fig. 4. Meditoxin® (Clostridium botulinm type A neurotoxin complex) injection: 100 unit/vial of botulinum toxin was mixed with 0.9% NaCl 4.0 mL solution. Intramuscular injection was performed on 5 to 6 point of latissimus dorsi muscle.

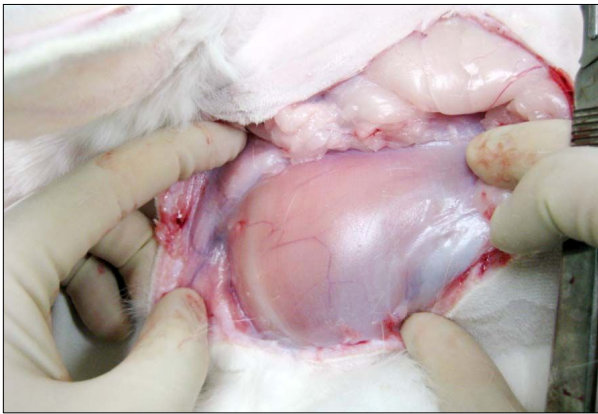


Fig. 5. Tissue obtained: Capsule with adjacent soft tissue was resected simultaneously.

전 연구들을 참조하여 용량을 정하였다.^{2,3}

마. 결과의 판정

1) 조직학적 검사

실험 후 6개월 뒤에 12마리의 토끼를 안락사 시키고 보형물 주변에 형성된 피막을 주변조직을 포함하여 절제하였다 (Fig. 5). 모든 군에서 채취한 조직은 피막을 중심 지름 축을 기준으로 5등분하여 약 1 cm 간격으로 5개의 조직을 얻어낸 후 Hematoxylin and Eosin, Toluidine blue, alpha SMA (smooth musctin actin) 염색을 시행하여 관찰하였다. 피막의 내측면에서 피막주변의 연부조직까지의 경계면까지를 피막의 두께로 정하고 100배의 현미경 배율 하에서 μm 단위로 측정을 시행하였다 (Fig. 6). 두께의 측정에는 Adobe photoshop (Adobe Systems Inc., USA)을 사용하였다.

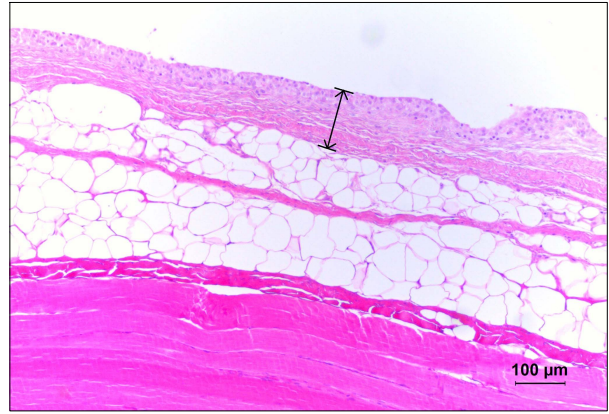


Fig. 6. Measurement of thickness of the capsule. Thickness of the capsule was defined from the inner most part of the capsule to the border of adjacent normal soft tissue (arrow).

2) 통계

Hematoxylin and Eosin 염색을 시행한 조직에서 피막의 두께를 측정 후 얻은 결과를 바탕으로 GraphPad Prism 5 for Windows (Version 5.00) (GraphPad Software, Inc., California, USA) 프로그램을 사용하여 통계적 분석을 시행하였다. 각 군의 검사결과 대상 수가 적어 normality test상 Gaussian distribution을 따르지 않아 Kruskal-Wallis test를 이용하여 one-way ANOVA test를 시행하였다. 이후 Mann Whitney test를 추가로 시행하여 $p=0.05$ 수준에서 유의성을 검증하였다. 또한 개체 간에 미치는 영향을 배제하기 위해 추가적으로 한 개체 내에서 음성대조군과 실험군, 양성대조군과 실험군이 동시에 실험되어 있는 각 6마리에 대하여 paired test로 Wilcoxon signed rank test를 시행하여 $p=0.05$ 수준에서 유의성을 검증하였다 (Fig. 3)

III. 결 과

가. 조직학적 검사

모든 조직학적인 검사에서 피막은 동일한 구조로 이루어져 있었다. 피막은 기본적으로 3개의 층으로 형성되어 있었다. 보형물과 인접한 내측면은 단층 혹은 여러 층의 히알린층 (hyaline membrane)으로 이루어져 있고 중간층은 내측면에 수평으로 배열된 성긴 콜라겐 조직으로 이루어진 결체조직 층이 형성 되어 있었다. 보형물에서 가장 먼 바깥층은 촘촘히 배열된 결체조직 층이 배열되어 있는 것을 알 수 있었다 (Fig. 7).

나. 피막의 두께

피막 두께의 평균치는 음성대조군에서 $345.5 \pm 21.9 \mu\text{m}$

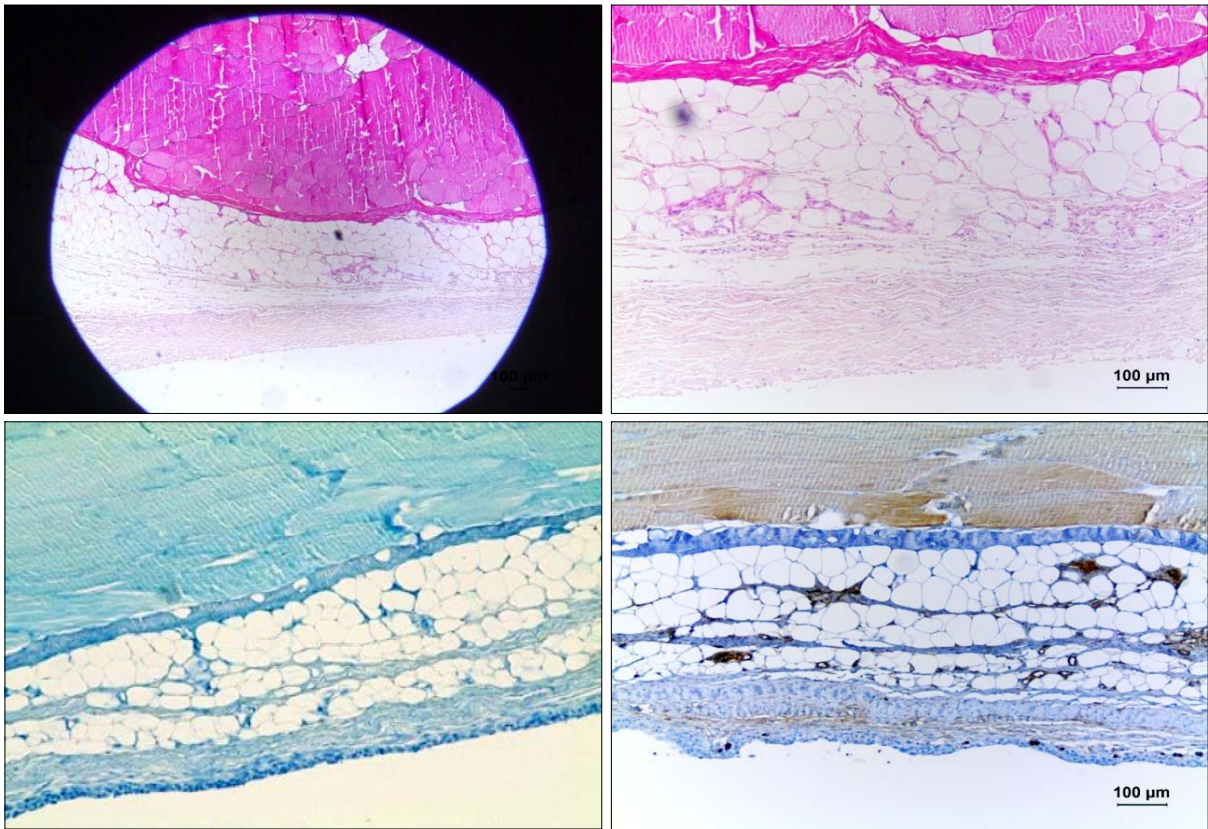


Fig 7. Histology of capsule: Muscle, fat tissue and capsule is observed (Above, left, H & E, $\times 40$, Above, right, H & E, $\times 100$). The inner layer with singled or multilayered hyaline membrane (Below, left, Toluidine blue, $\times 100$). Fibrous capsule is consisted with three-layer connective tissue (Below, right, alpha SMA, $\times 100$).

Thickness(μm)

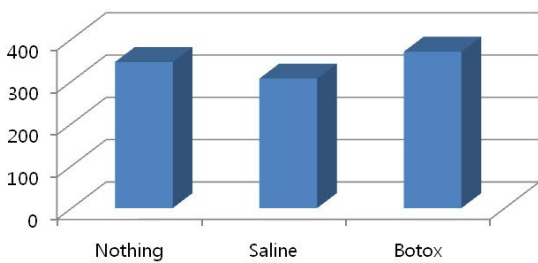


Fig 8. Thickness of capsule: negative control 345.5 \pm 21.9 μm ; positive control 306.4 \pm 36.1 μm ; experimental 369.9 \pm 36.1 μm . There is no significant difference among the groups

양성대조군에서 306.4 \pm 36.1 μm 실험군에서 369.9 \pm 36.1 μm 로 나타났다 (Fig. 8).

다. 통계적 유의성

3군 간에 시행한 one-way ANOVA test에서는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다 ($p=0.7100$). 양성대조군

과 음성대조군, 음성대조군과 실험군, 양성대조군과 실험군을 비교한 Mann Whitney test에서도 $p=0.6991$, $p=0.8883$, $p=0.4260$ 으로 통계적으로 유의한 차이를 보여주지 않았다. 또한 음성대조군과 실험군, 양성대조군과 실험군이 동시에 실험되어 있는 6마리의 개체 안에서 paired test로 시행한 Wilcoxon signed rank test는 모두 $p > 0.05$ 이었다. 결과적으로 보툴리눔 독소 A를 주입하여 근육의 움직임을 제한한 군과 근육의 움직임을 제한하지 않은 군에서 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않은 것을 알 수 있었다.

IV. 고찰

수술을 통한 유방 확대술은 성형외과 영역에서 널리 시행되는 술식이다. 이때 삽입된 유방 보형물 주변은 콜라겐 조직으로 형성된 피막(collagenous capsule)에 의해 둘러싸이게 된다. 피막은 초기에 얇고 부드러운 막으로 형성되나 시간이 지나면서 두꺼워 지거나 단단해 지는 경우들이 발생한다. 이러한 피막 형성의 정도가 심해질 경우 피막구축 현상이 발생되게 된다. 피막구축현상은 유방의 경화, 통증

을 비롯한 여러 임상적인 증상 그리고 모양의 변형을 가져올 수 있다.

피막구축현상에 영향을 미치는 요소들에 대해서는 많은 연구가 진행되어 왔는데 보형물의 종류와^{4,6} 보형물을 삽입하는 위치,^{7,8} 세균에 의한 오염 등 여러 요소가 영향을 미칠 수 있는 것으로 생각되고 있다. 일반적으로 유선하(subglandular) 보형물 삽입술보다 근육 하 보형물 삽입술에서 피막구축현상이 적은 것으로 알려져 있다. 이러한 현상을 설명하는 것으로는 대흉근(pectoralis major)이 보형물을 유선조직이 가지고 있는 정상세균총으로부터 격리시켜준다는 이론과 대흉근의 움직임에 의한 자연적인 '마사지 효과'에 의한 것이라는 이론이 있다.⁹ 그러나 이러한 '마사지 효과'에 대해서는 아직 검증된 바가 없다. 만약 '마사지 효과'가 존재하는 것이라면 보툴리눔 독소 A를 주입한 쪽의 경우 보형물의 움직임이 줄어들어 피막이 더 많이 형성되었어야 하나 본 실험에서는 그런 현상이 관찰되지 않았다.

Smooth (non-textured) type의 보형물을 삽입할 경우 피막구축현상을 줄이기 위해 수술 시 보형물이 삽입될 공간을 보형물의 크기보다 크게 만들고, 수술 후 5일경부터 보형물 이탈운동(displacement exercise)를 시행하는 것이 피막구축현상의 예방에 도움이 되는 것으로 알려져 있다.^{10,11} 그러나 이러한 믿음과는 달리 임상연구를 통하여 이러한 이탈운동과 피막구축의 상관관계에 대하여 연구가 시행된 적은 없다.¹² 오히려 6주간 환자의 팔 움직임과 브래지어(brassier)를 이용한 유방의 움직임의 제한을 통하여 피막구축을 줄일 수 있었다는 임상보고가 있다.¹³ 즉 수술 후 시행하는 마사지의 경우 아직 확립된 과학적인 근거가 없다고 하겠다.

본 실험에서는 토끼의 광배근 아래에 보형물을 삽입하여 인체에서 근육 하 보형물 삽입술을 시행하는 모델을 만들어 보았다. 사람에서 유선하 보형물 삽입과 유사한 모델로 토끼나 쥐의 등에 있는 피부 밑 근육층(panniculus carnosus) 밑으로 보형물을 삽입하는 실험을 많이 시행하고 있으나 이는 근육 하 보형물 삽입에 적절한 모델은 아니며 토끼의 광배근 아래로 보형물을 삽입하는 새로운 모델을 시도하게 되었다.¹⁴ 물론 복잡하고 가장 실제에 가까운 모델을 사용하여 실험하면 좋겠지만 주변 근육 움직임의 정지가 보형물 주변의 피막형성에 어떤 영향을 미치는가를 가장 단순화시켜 보여줄 수 있는 모델이라고 생각되며 실제로 보형물 주변으로 피막의 형성이 잘 관찰되었다. 피막형성을 관찰하는 시기는 8주~1년까지 연구논문에 따라 다양하게 보고되어 있다.^{14,15} 이 연구에서는 보툴리눔 독소 A의 활성화기간이 일반적으로 3~6개월 인 것을 참조로 하여

독소의 영향력이 떨어져 근력이 돌아올 것으로 생각되는 6개월경에 피막형성을 관찰해 보았다.

토끼의 광배근을 마비시키기 위한 보툴리눔 독소 A의 양을 정하는 것도 어려워 이전 연구들을 참조하여 용량을 정하였다. 2.5~3.0 kg 토끼의 평균 광배근의 무게는 13 g가량으로 밝혀져 있고 5 g의 교근(masseter)를 완전 마비시키기 위해 6~7.2 unit를 8.5 g의 비복근(gastrocnemius)를 마비시키기 위해 10 unit의 보툴리눔 독소 A를 사용하였다는 것을 참조하여 용량을 정하였다.^{2,3} 광배근 마비되었을 때 토끼의 자세나 보행 변화가 나타나 이를 객관적으로 확인할 수 있는 지표에 관한 연구가 아직 시행된 바가 없어 광배근이 완전 마비가 일어났을 지 확인할 방법은 없었으나 이전 연구들을 바탕으로 충분한 양의 독소를 근육에 직접 주입하였으므로 광배근의 움직임에 제한을 가했으리라 예측할 수 있다. 향후 추가 연구들에서는 이에 대한 객관화도 필요하다고 생각된다.

보툴리눔 독소 A는 근육 하 보형물 삽입술 후 대흉근 연축(pectoral spasm) 일어난 경우에 사용하여 환자의 통증과 불편감을 경감시킬 수 있다.¹⁶ 이러한 용도로 보툴리눔 독소 A를 사용한 경우 저자들은 임상적으로 피막구축 현상이 오히려 덜 발생하는 경향을 간혹 관찰할 수 있었다. 이는 전술한 가설과는 반대로 보툴리눔 독소 A가 피막구축현상을 줄여주는 도구로 사용될 수 있음을 암시한다. 최근 연구에 따르면 보툴리눔 독소 A가 섬유모세포의 세포주기에 영향을 미칠 수 있다는 결과가 보고된 바 있다.¹⁷ 보툴리눔 독소 A가 섬유모세포의 생성과 활성화에 영향을 미친다면 위와 같이 피막구축이 오히려 줄어드는 임상현상을 설명하는 하나의 가설이 될 수 있다고 보여지며 이에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

V. 결론

저자들은 토끼모델에서 광배근 아래에 보형물을 삽입한 이후에 보툴리눔 독소 A를 이용하여 광배근의 움직임을 제한하고 피막형성의 정도를 확인해 보았다. 근육의 움직임의 제한이 피막의 형성이나 축진에 영향을 미치는 현상은 관찰되지 않았다. 이는 술후 시행하는 유방 마사지의 효과에 대해서 재고의 여지를 남기며 또한 보툴리눔 독소 A의 기전에 대한 추가적인 연구의 필요성을 제시하였다.

REFERENCES

1. Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, Klinge U, Rath W, Klosterhalfen B: Histological analysis of silicone breast im-

- plant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials* 24: 1101, 2003
2. Barron DJ, Etherington PJ, Winlove CP, Pepper JR: Scapular insertion of the rabbit latissimus dorsi muscle: gross anatomy and fibre-type composition. *Cells Tissues Organs* 168: 312, 2001
 3. Kwon TG, Park HS, Lee SH, Park IS, An CH: Influence of unilateral masseter muscle atrophy on craniofacial morphology in growing rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 1530, 2007
 4. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley SE: Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg* 117: 2182, 2006
 5. Fagrell D, Berggren A, Tarpila E: Capsular contracture around saline-filled fine textured and smooth mammary implants: a prospective 7.5-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 108: 2108, 2001
 6. Wong CH, Samuel M, Tan BK, Song C: Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 118: 1224, 2006
 7. Hendricks H: Complete submuscular breast augmentation: 650 cases managed using an alternative surgical technique. *Aesthetic Plast Surg* 31: 147, 2007
 8. Ventura OD, Marcello GA: Anatomic and physiologic advantages of totally subfascial breast implants. *Aesthetic Plast Surg* 29: 379, 2005
 9. Araco A, Caruso R, Araco F, Overton J, Gravante G: Capsular contractures: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 124: 1808, 2009
 10. Mathes SJ, Hentz VR: Breast augmentation. G Patrick M: *Plastic surgery*. 2nd ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006, 6: p 28
 11. Spear SL: Augmentation mammoplasty. G Patrick M: *Surgery of the breast: principles and art*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p 1253
 12. Becker H, Springer R: Prevention of capsular contracture. *Plast Reconstr Surg* 103: 1766, 1999
 13. Marshall WR: Amelioration of capsular contracture by motion restriction. *Ann Plast Surg* 16: 211, 1986
 14. Adams WP Jr, Haydon MS, Ranieri J Jr, Trott S, Marques M, Feliciano M, Robinson JB Jr, Tang L, Brown SA: A rabbit model for capsular contracture: development and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 117: 1214, 2006
 15. Bucky LP, Ehrlich HP, Sohoni S, May JW Jr: The capsule quality of saline-filled smooth silicone, textured silicone, and polyurethane implants in rabbits: a long-term study. *Plast Reconstr Surg* 93: 1123, 1994
 16. Senior MA, Fourie LR: Botox and the management of pectoral spasm after subpectoral implant insertion. *Plast Reconstr Surg* 106: 224, 2000
 17. Zhibo X, Miaobo Z: Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 61: 1128, 2008