

냉동 건조 탈회 동종골 이식시 조직 접착제가 골 치유 과정에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

원광대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

김치경* · 김수남 · 민승기

AN EXPERIMENTAL STUDY OF EFFECTS OF THE FIBRIN ADHESIVE ON BONE FORMATION PROCESS AFTER FREEZE DRIED DEMINERALIZED ALLOGENEIC BONE GRAFTS

Chi-Kyeong Kim*, Soo-Nam Kim, Seung-Ki Min

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Wonkwang University

Allogeneic bone grafting has recently been used in oral and maxillofacial regions to restore the cosmetic and functional problem. There are several types of allogeneic bone grafts ; bone powder, bone chips, bone blocks. Empirically, it is thought to be better to combine the allogeneic bone chips to any type of tissue adhesive not to displace during packing and condensing. But, there are no reports about using tissue adhesive in allogeneic bone grafting.

This experimental study is designed to investigate the effect of the fibrin adhesive on bone healing process after demineralized allogeneic bone grafting in 60 rats. In control groups (30 rats), routine demineralized allogeneic bone grafting were done in 7 × 7mm calvarial bone defects which were drilled intentionally. And we used the fibrin adhesive for holding the bone particle in experimental groups (30 rats).

Each experimental specimen was sacrificed at 1, 2, 4, 6, 8 weeks postoperatively

The results were as follows :

- 1. The degree of inflammatory cell infiltrations were more prominent in experimental than in control groups till 2 weeks.*
- 2. Early fibroblast proliferation and new capillary proliferation were unincorporated around graft sites in the experimental groups later than in control groups at early stages.*
- 3. Osteoblastic activity in control group was more prominent at 2 weeks.*
- 4. Osteoclastic activity in experimental groups was more prominent than in control group till 4 weeks.*
- 5. New bone formation was more in control group than experimental group till 3 weeks, but similar appearance after that time.*

As above results, initial bone healing within 2 weeks were more processed in without adhesive

group than with adhesive group. But above 4 weeks, similar bone healing were observed.

Key Word : Freeze-dried, Allogeneic bone, Fibrin adhesive

I. 서 론

구강 악안면 영역의 선천적 골 결손이나 기형 치료시에 골 이식술은 많이 이용된다. 골 이식 방법에는 자가골 이식, 동종골 이식, %골 이식 등이 있으나 순수자가골 이식은 일반적으로 면역학적 수용, 혈관의 신생, 숙주와의 친화력, 또는 골조직의 재생이란 관점에서 다른 이식술보다도 우수한 방법으로 알려져 왔다¹⁻³⁾. 그러나 신체 타 부위에 부가적인 수술을 해야 하고 이로 인한 수술후 감염, 장시간의 수술시간으로 인한 실혈량의 증가, 마취시간 연장, 수술 후 부가적인 동통 등 많은 제한적 요소들을 내포하고 있다⁴⁻⁶⁾. 이러한 제약을 보완하기 위하여 단순 냉동골, 냉동 건조골, 비 탈회골, 완전 또는 불완전 탈회골, 자가 용해성 항원성 추출골 등과 같은 보존 처리된 동종골 또는 이종골이 이용되고 있다. 그러나 이러한 이식골들은 인체에 사용시 조직 적합성 등과 관련된 이식체의 이물 반응 및 면역 반응에 관한 많은 연구 보고가 있으며 최근에는 골행을 통한 조직적인 관리 및 인력의 공급으로 임상에 탈회 동종골 이식술이 성공적으로 많이 이용되고 있다⁷⁻⁹⁾.

탈회 동종골의 이용은 골 분말(bone powder) 및 소골편(bone chip), 골편(bone block) 등으로 나누어 이용될 수 있다. Reddi와 Huggins 등은 쥐의 연조직에서 탈회한 골 분말의 이소골 유도 현상을 관찰하고 국소 간염세포들이 조연골로 변하는 것을 관찰하였다^{7,8)}.

공여 동종골의 형태에 따른 임상적 적용에 관하여 최근에 더욱 연구가 진행중이며 골 분말보다 소골편 형태가 초기 골유도 과정에 유리한 것으로 알려져 있고 실제 임상에서 이러한 소골편의 적용은 골편 자체의 유지에 부적절 때문에 이식편의 소실, 필요한 부위 및 양의 적용이 어려운 경우가 대두된다. Tayaponsak

등은 하악골 재건시 자가 입자 골수 망상골 이식재(autologous particulate marrow cancellous bone)를 자가 추출한 섬유소와 소의 트롬빈을 이용하여 술후 4주에 골융합(bone incorporation)과 골 개조(remodelling)를 관찰하였으며 정상 치유 과정보다 신속히 진행됨을 보고하였다⁹⁾.

조직 접착제(fibrin adhesive)는 인체에서 채취하여 동결 건조된 피부리노겐과 소에서 추출한 트롬빈의 두가지 성분으로 구성되어 있다. 이중 피부리노겐 성분은 혈액 응고 인자인 factor X III을 포함하며 용해성 fibrin monomer를 비 용해성 fibrin polymer(혈병)로 중합시키는 작용으로 혈액 응고 기전에 직접 관여한다. 또한 조직 접착제는 피부리노겐 용해를 방지하여 주는 aprotinin용액과 트롬빈 용해제인 염화 칼슘액을 함유하므로 빠른 혈액 응고 작용을 나타낸다¹⁰⁾.

조직 접착제에 대해서는 1940년 Young과 Medawer가 처음으로 연구하였으나 임상적으로는 1944년에 Cronkite등이 피부 이식편 고정에 처음 이용하였다. 이후 조직 접착제는 간, 비장, 시장 등의 일반외과 수술에서 단순한 외과적 봉합으로는 해결할 수 없는 넓은 면적의 조직 접착을 위하여 사용되기 시작하였고, 두개골내 동맥류 치유 및 혈관 문합, 척수액 누수 등의 치료시 신경외과 영역에서 이용되었으며 지지분한 창상유 및 화상 환자 치료, 신경 및 혈관문합 등 안면 성형술에 이용되어 왔다¹¹⁻¹⁸⁾.

구강 악안면 영역에서는 1970년대 중반부터 미세신경 접합술 및 피부 이식술에 이용하였고 현재는 골 이식 후의 골편의 고정, 연조직의 유착 도모, 지혈 작용, 발치 후 출혈지, 봉합 후 지지 도모, 그리고 혈관종의 치유 등 광범위하게 응용되어 왔다¹⁹⁻²³⁾.

이에 저자는 탈회 동종골 이식시 골편의 고

정을 목적으로 사용된 조직 접착제의 창상 치유 과정에 미치는 영향을 규명하고자 백서의 두정골에 골 이식술을 시행하였으며 정상적인 치유 과정과 비교하여 다소의 지견을 얻었기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 연구재료 및 방법

1. 연구 재료

1) 실험 동물

실험 동물로는 체중 250gm 정도의 웅성 백서 60마리를 대상으로 하였으며 30마리씩 2군으로 나누었다.

제 1군 : 대조군으로 일반적인 두정부 골 절제후 동종골 이식한 군.

제 2군 : 동종골 이식후 골편의 안정성을 도모하기 위하여 조직 접착제를 적용한 군 등이며 실험의 일정성을 유지하기 위하여 실험 1주전 부터 실험 동물은 시판되는 사료 및 일반적인 조건하에서 사육하였다.

2) 조직 접착제로는 Fibrin Ashesive Kit, Beriplast (Behring, Behringweke AG, D-3350, Marburg, FRD) 1ml를 이용하였으며, 다음의 4가지로 구성되어 있다.

- (1) 동결 거노된 Sealant Proper : Fibrinogen (Human Plasma) 65-115mg과 Factor X III Human Placenta) 40~80U.
- (2) Aprotinin Solution (Bovine) : ,000 KIU/ml
- (3) Thrombin (Bovine) : 400~600 I.U.
- (4) Calcium Chloride Solution : 40 mmol/L 등이다(그림 1).

2. 연구방법

1) 이식체 준비

10마리의 백서 두개골과 하악골을 모든 연조직을 제거하고 골편으로 만들어 24시간 냉동 건조 후 0.5N 염산에서 90분간씩 2회에 걸쳐



FIGURE 1. Fibrin adhesive (Beriplast) sample.

탈회하였다. 탈회한 부유액을 버린후 인산염 완충용액(phosphate buffered saline 0.14 mol/ml)으로 pH를 6.9로 조정하고 다시 24시간 동안 냉동 건조하였다. 실험전에 냉동 건조하여 완료된 골을 밀봉하여 ethylene oxide 가스 소독을 하여 보관하였다(그림 2).

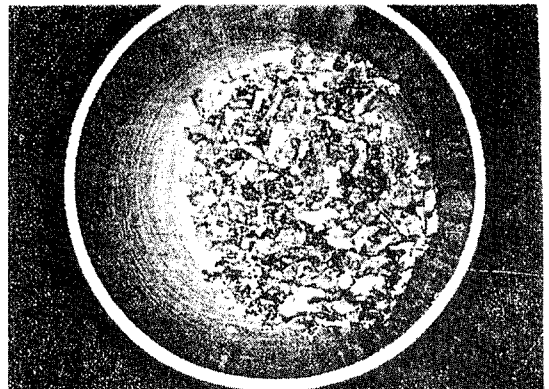


FIGURE 2. Prepared allogeneic bone chip.

2) 조직 접착제 준비

4개의 성분 중 Aprotinin용액 전량을 멸균된 일회용 주사기를 이용하여 피부리노겐 농축물 병에 넣어 섞어 주고 염화칼슘 용액 전량을 새로운 일회용 주사기를 이용하여 트롬빈 병에 넣어 내용물이 완전히 녹을때까지 흔들어서 놓았다(그림 3).

3) 조직 접착제 적용

피부리노겐 농축물 용액을 접착이 필요한 조직 표면에 뿌리고 즉시 그 위에 트롬빈-염화칼슘 용액을 뿌렸다.

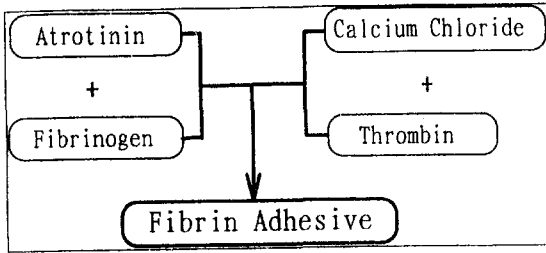


FIGURE 3. Mechanism of formation of fibrin adhesive

4) 동물 실험

각 실험 동물은 Ether를 이용하여 전신마취시켰으며 통법에 의한 두정부 제모 및 포타딘 소독을 통하여 무균적 수술 시야를 확보하였다. 실험 제 1군은 두정부 중앙에 약 2cm의 절개를 하고 골막을 포함한 두정골을 노출시켰다. 전기 drill로 좌측에 약 7×7mm 크기의 골 결손부를 형성하였다. 이어서 준비된 동종골편을 질서 정연하게 골 결손부에 삽입하고 통법에 의한 두피를 봉합하였다. 실험 제 2군은 제 1군과 같은 동종골 이식술을 시행하고 골편의 안정성을 도모하기 위하여 이식 상부에 준비된 조직 접착제를 도포하고 약 4분간의 접착제 고정 시간을 기다린 뒤 두피를 봉합하였다. 술후 감염을 위하여 각 실험 동물에게 겐타마이신 1.3mg/kg을 근육 주사하였다(그림 4).

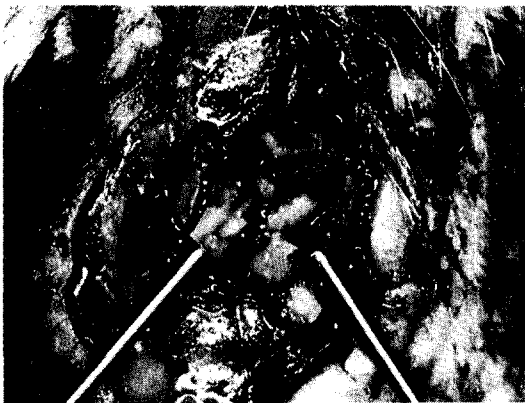


FIGURE 4. Operative procedure in allogeneic bone grafting in rat calvarial bone.

5) 광학 현미경적 검사

각 실험군의 조직편은 술후 1주, 2주, 4주, 6주, 8주에 수술 부위에서 절제해내고 통법에 의한 고정 및 탈수, 포매 과정을 통하여 5μm의 절편을 만들었으며 HE 염색과 Masson's Trichrome 염색 등을 시행하여 광학 현미경하에서 수술 부위의 염증 세포의 침윤, 신생 혈관의 증식, 섬유 조직의 형성, 골모세포와 파골세포의 활성화 및 신생골 형성을 관찰하였으며 병리학자의 검증에 의하여 나타난 소견을 4단계로 경미한 소견 O, 경도의 소견(+), 중증도의 소견(++) 및 중도의 소견(+++)으로 구분하여 표시하였다.

III. 연구성적

1) 대조군

1주: 숙주골과 이식골편 사이는 염증성 결합조직으로 이루어져 있고 중증도의 출혈과 함께 경미한 파골세포 침윤을 볼 수 있었다. 이식골 내부와 변연부에서는 생활력은 미약하였으나 일부 골모세포에서 활성이 관찰되기 시작했다. 이식골 주위의 섬유조직은 미성숙하였고 골막하방에서 교원질 형성을 관찰할 수 있었다. 이식골 내부의 일부에서는 유골 양상의 모습도 제한적으로 관찰되었다(표 1, 3, 4, 논문 사진부도 1).

2주: 이식골과 숙주골사이의 섬유조직내에서 중증도의 모세혈관 증식이 관찰되었다. 염증 세포는 상당히 감소되었으나 신생골 형성은 일부에서 관찰되지만 아직 이식골의 활성화는 근찰되지 않았다. 이식골 내부에 혈관 증식이 있었고 이식골 중추 독립된 섬유성 조직에서 골모세포로 분화하는 양상이 관찰되었으며 파골세포도 아직 잔존이 되어 있는 상태이다(표 2, 3, 6, 논문 사진부도 2).

4주: 이식골 주변에 신생 혈관들이 관찰되었으며 골모세포 및 신생골의 침착은 많이 관찰되지 못하였다. 그러나 염증세포 침윤은 미약한 소견이다. 파골세포에 의한 골 흡수는 나타나지 않으며 MT 염색에서 이식골 내부에 유골들의 침착이 관찰되고 이식골 주의 모세

Table 1. The Degree of Inflammatory Cell Infiltrations.

	Control Group	Beriplast Group
1 week	++	+++
2 week	+	+++
4 week	+	+
6 week	+	+
8 week	+	+

(+ ; trace, + ; mild, ++ ; moderate, +++ ; severe)

Table 2. The Degree of New Capillary Proliferations.

	Control Group	Beriplast Group
1 week	+	++
2 week	++	++
4 week	+	+
6 week	+	+
8 week	+	+

(+ ; trace, + ; mild, ++ ; moderate, +++ ; severe)

Table 3. The Degree of Fibrous Tissue Formation.

	Control Group	Beriplast Group
1 week	+	+
2 week	++	+
4 week	+++	+
6 week	+++	++
8 week	+++	+++

(+ ; trace, + ; mild, ++ ; moderate, +++ ; severe)

Table 4. The Degree of Osteoblastic Activity.

	Control Group	Beriplast Group
1 week	+	+
2 week	+	+
4 week	+	+
6 week	++	++
8 week	+++	+++

(+ ; trace, + ; mild, ++ ; moderate, +++ ; severe)

Table 5. The Degree of Osteoclastic Activity.

	Control Group	Berioplast Group
1 week	+	+
2 week	+	++
4 week	+	+
6 week	+	+
8 week	+	+

(+ ; trace, + ; mild, ++ ; moderate, +++ ; severe)

Table 6. The Degree of New Bone Formation.

	Control Group	Berioplast Group
1 week	+	+
2 week	+	+
4 week	+	+
6 week	++	+
8 week	+++	+

(+ ; trace, + ; mild, ++ ; moderate, +++ ; severe)

혈관들이 감소된 소견이었다(표 4, 5, 6 논문 사진부도 3).

6주 : 이식골과 숙주골 사이에 골성 융합이 이루어져 있으며 섬유조직은 이식골 사이에 약간 잔존하여 있고 중등도의 골모세포가 관찰되었다. 파골세포의 활성도는 관찰되지 않았다(표 4, 5, 6, 논문 사진부도 4).

8주 : 이식골과 숙주골이 밀접히 연결되어 있고 층판골을 형성하고 있었다(표 6, 논문 사진부도 5).

2) 실험군

1주 : 급성 염증 세포들이 침윤되어 있고 이식골 사이에 대조군보다 적은 출혈 소견을 보였다. 이식골 내부의 미성숙 섬유조직으로 둘러싸여져 있으며 이식골 자체의 세포 활성이나 골모세포의 형성 등은 대조군과 큰 차이를 보이지 않았다(표 1, 2, 3, 논문 사진부도 6).

2주 : 이식골 주변의 염증 세포 침윤이 많이 관찰되며 미성숙 섬유조직이 침착되어 나타났다. 섬유조직은 이식골들을 둘러싸며 부분적으로 신생 모세혈관과 파골세포들이 관찰되었고

골모세포의 활성이 대조군보다 중등도로 적게 나타났다(표 1, 4, 논문 사진부도 7).

4주 : 경미한 염증 세포가 존재해 있고 대조군에 비하여 골성 융합이 숙주골과 뚜렷하게 구별되지 않았으며 골 형성 정도가 미약하게 나타났다. MT 염색에서 유골 형성을 보이기 시작했다(표 5, 6, 논문 사진부도 8).

6주 : 대조군과 큰 차이 없이 유골 형성을 보이고 있으며 이식골을 둘러싼 섬유조직이 부분적으로 관찰되었다(표 5, 6, 논문 사진부도 9).

8주 : 이식 부위는 신생골 형성으로 거의 대체되었으나 아직 활성을 나타내지 못한 이식골 및 숙주골이 부분적으로 관찰되었다(표 5, 6, 논문 사진부도 10).

IV. 총괄 및 고찰

1987년 Ollier가 골의 보존에 관한 개념을 처음 기술한 이래 동종골 이식에 대한 연구는 많았으며 Inclan과 Wilson이 저장된 골의 선택적 사용과 임상적 유의성에 관하여 보고하였고

실험적으로는 1950년 미해군 조직 은행이 본격적으로 시작하였다^{24, 25)}.

또한 Senn이 1989년 처음으로 단순 탈회 동종골을 골 이식에서 성공한 후 장골 결손부에 탈회골이 많이 이용되어졌고 일부 연구자들은 탈회 동종골이 자가골보다 우수하다고도 하였다. 그러나 탈회 동종골의 이식 후의 임상적 유용성에 관하여는 계속 논란이 되어왔다¹⁾.

Urist는 탈회 동종골이 이식 후 골 치유 과정에서 강한 골 유도 능력을 가진다고 하였으며 신생골 형성을 촉진한다고 하였다. 이러한 사실은 탈회 과정에서 골형성 단백질(bone morphogenetic protein)이 보존되어 골 형성에 관여하고, 비 탈회골은 골 형성 단백질을 함유하고는 있지만 골내의 무기질이 골 형성 단백질의 작용을 억제하는 것으로 알려져 있다. 이는 탈회 과정은 숙주에 대한 골 형성 유도 물질의 작용을 쉽게 한다는 것이다²⁶⁾.

탈회 동종골은 오래전부터 사용되었으나 신선 자가골 이식 때문에 그 중요성을 인식하지 못하였다. 탈회 동종골은 연골내 골화 과정과 유사하여 연골이 형성된 다음에 골 기질로 석회화 된다. Narang등은 탈회골 이식 후에 칼슘이 점진적으로 증가하여 8주 후에는 정상 수준에 도달하였으나, 비 탈회 신선 자가골과 동종골이식시에는 초기 3주간에는 칼슘의 감소가 나타나고 점차적으로 증가하여 8주 후에는 정상 수준으로 돌아 왔음을 보고하였다. 이 실험 결과로 비 탈회골의 이식시에는 이식 초기에 탈회 과정을 거치므로 탈회골의 사용이 골 이식시 탈회 과정이 생략되므로 골 융합 과정(bony incorporation)이 촉진된다고 하였다²⁷⁾.

본 연구에서 냉동 건조 탈회골은 술후 1주에 이식골 주위의 섬유성 결체조직 형성되고 부분적으로 골 유도 과정인 골모세포와 패골세포가 관찰되어 활발한 세포성을 띠었다. 술후 2주에 더욱 증가된 섬유세포와 활발한 골모세포의 출혈이 관찰되었으며 4주에는 골양조직으로 보이는 유골들이 관찰되었다. 이러한 일련의 과정들은 일반적인 탈회골 이식 후 진행되는 골 형성 과정과 유사하였으며 특이한 변이 과정은 나타나지 않았다.

모양을 쉽게 구축하기 위하여 조직 접착제의 이용은 많은 보고가 있다. Wittkamp²⁸⁾는 외측된 치조골 증축시 hydroxyapatite 입자를 조직 접착제와 섞어 사용하여 조직 접착제와 형태를 만든 hydroxyapatite가 물에 닿아도 흐트러지지 않았다고 하였다. Kent²⁹⁾은 splint의 사용을, Propper³⁰⁾는 특별한 봉합술로, Frame³¹⁾은 plaster of paris와 같은 조절 매개체를, Gongloff³²⁾와 Mehlich³³⁾은 교원질 섬유를 이용하여 이식체의 형태를 유지하였다. Watzek과 Matejka³⁴⁾는 동종골과 조직 접합제를 합치성 낭종 제거 후 이식 재료로 이용하여 결손 부위의 회복에 좋은 예후를 보고하였다. 또한 골막하부에서의 조직 접합제의 사용은 부가적으로 지혈 효과와 응고 인자 XIII로 창상 치유 촉진이 있었다 할 수 있다. Bosch³⁵⁾은 망상골과 조직 접착제를 같이 사용하였을 때 대조군에 비하여 방사선 사진과 동위 원소 검사에서 빠른 골 치유 과정과 골 형성을 보였다고 하였다. 또한 조직 접착제는 골편 사이의 간격을 좁혀주고 신생 모세혈관 형성을 증가시켜 이식골융합과 골개조를 증진시켜 준다고 하였다.

또한 Tayapongsak³⁶⁾은 자가 입자 골수 망상골 이식시 조직 접착제를 같이 사용하였을 때 사용하지 않았을 때 보다 골 형성 과정이 빠름을 보였으며 Fibronectin이 교원질과 섬유소, XIII 인자, 트롬빈등과 작용하여 간엽 조직을 빨리 이동 가능하게 해주고 섬유소 자체가 섬유모세포와 골모세포의 성장을 자극하여 준다고 하였다. 본 연구에서 이식 골편과 조직 접착제는 이식부에 형태를 잘 유지하고 있었으며 조작도 간단하였으나 골 형성 과정은 대조군보다 늦게 진행되었다.

조직 접착제는 제품의 종류나 사용된 농도에 따라 작용 기전에 미세한 차이를 보이나 일반적으로 조직에 대한 작용 기전은 도포 4분 후에 조직에 응고되어 부착되기 시작하고 약 2시간 후에 최대 접착 효과를 나타낸다고 알려져 있으며 응고된 접착 효과는 12일에서 15일간 그대로 유지되고 그 후 3주~8주 후에 정상적 섬유소 분해 작용과 식세포 활동에 의하여 분해된다고 한다³⁶⁻³⁸⁾. Tayapongsak등은 골 이식

후 조직 접착제는 완전히 흡수되어 이물반응을 보이지 않는다고 하였으며 생체 변성 과정(bio-degradation)은 약 24시간 정도에서 시작하며 3일 정도에서 완전히 흡수된다고 하였다⁹⁾.

조직 치유 과정에 필수 요소로서 충분한 섬유모세포의 증식이 필요하며 섬유모세포의 성장은 혈액 응고 인자 X III의 존재량 여부에 달려 있다¹³⁾. 그러나 본 연구에서는 조직 접착제를 도포한 이식군에서 섬유모세포의 증식이 대조군에서 보다 느리고 신생 모세혈관 증식이 적었으며 염증 세포 침윤이 많이 관찰되어 유리 접착 이식 후 연조직에서 조직 접착제의 조직 치유 과정의 촉진과는 차이를 보이고 있다.

혈액 응고 인자 X III은 1948년에 Laki와 Lorand가 처음 발견하였으며 혈장내에서 비 활성 전구물질인 Beta-II-Globulin이라는 단백질로 트롬빈에 의하여 활성화된다^{39,40)}. 결과적으로 피부리노겐-트롬빈-factor X III 체계가 기본적인 창상 유착에 중요한 요소이다⁴¹⁾ (그림 5).

Methyl meta-acrylate, synthetic resins, silicone polymer, EDH-adhesive, cyanoacrylate glues 등의 합성 화학 접착제는 비교적 조직에 독작용이 적으며 짧은 시간의 중합 반응과 술후 가수분해 작용 등이 있으면서 조직 접착력이 좋아 많이 개발되었으나 동물 실험에서 암 유발 가능성 및 국소적인 거부 반응 등이 나타난 임상에서 응급 치료 외에는 쓰이지 않는다^{37,38)}.

Bergel⁴²⁾은 1909년 최초로 피부린 분말을 이용하여 작은 모세혈관들의 유착을 도모하였으며, Grey⁴³⁾는 실험 동물에서 두개내 수술시 지혈을 목적으로 피부린 tampons을 사용하였고 Harvery⁴⁴⁾는 실질 장기에 피부린 tampons과 Sheets를 이용하여 혈액 응고를 유도하였다. 또한 Seddon⁴⁵⁾과 Seddon과 Medawar⁴⁶⁾ 등은 1942년에 피부리노겐을 이용하여 신경 분합술을 보고하였으며 Tidrick와 Warner³⁸⁾는 피부 이식술에서 공여부에는 피부리노겐으로 포화된 citrated plasma용액을, 수여부에는 정제된 트롬빈용액을 발라주어 이식편 고정시간을 짧게 하였으며 치유과정이 단축됨을 관찰하였다. Cronkite¹³⁾와 Tidrick과 Warner³⁸⁾ 등이 이 방법을 체계화 하였으며 그 후로 조직 접착제가

사용되기 시작했다. 초기에는 유리 피판의 고정에 원형 그대로의 피부리노겐과 트롬빈(fibrinogen-thrombin prototype)을 이용하였으나 낮은 피부리노겐 농도 때문에 최소한의 조직 접착 및 지혈 작용만을 나타냈다. 이러한 결과로 별로 임상에 이용되지 못하다가 피부리노겐 농도를 증가시켜 골과 연조직 지혈, 경막 폐쇄(dural sealing), 유리 피판 고정, 미세혈관 및 신경 분합등에 성공적으로 사용하였다^{47,48)}.

동결 건조된 인체의 피부린과 소의 트롬빈으로 구성된 조직 접착제는 탈회 동종골 이식시 초기 염증 반응을 일으켰으며 동종골 이식의 가장 흔한 형태인 골편의 이식부에 대한 고정에 관해서는 더욱 많은 연구 검토가 있어야 될 것으로 시려된다.

IV. 결 론

탈회 동종골 이식 후 조직 접착제가 골 형성에 미치는 영향을 알아보고자 쥐의 두정부에 동종골 이식을 시행하였으며 술후 1, 2, 4, 6, 8주 후의 조직 병리학적 소견을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 이식골과 숙주골 사이의 염증 세포 침윤은 초기 2주까지 실험군에서 대조군보다 많이 나타났으며 섬유 조직 형성도 늦게 일어났으나 4주 이후에는 큰 차이가 없었다.
2. 이식골내 신생 모세혈관 증식 및 골모세포 활성화는 초기 2주에는 대조군에서 실험군보다 많이 형성되었으나 4주이후에는 비슷한 소견이었다.
3. 파골세포활성은 두군 모두 비슷한 소견이었다.
4. 신생 혈관 및 골모세포 형성은 대조군에서 빠르게 활성화되어 나타났으며 실험군보다 현저한 골형성 소견을 보였다.

위와 같은 소견에서 대조군과 실험군 사이의 동종골 이식 후 골 형성 과정은 대조군에서 초기 2주내 골 형성 과정이 관찰되었으나 실험군에서는 중등도의 초기 염증 세포 침윤이 관찰되었고 신생골 형성 과정도 늦게 진행되어 나타났다.

REFERENCES

1. Kaban LB, Mulliken JB and Glowacki J : Treatment of jaw defects with demineralized bone implants. *J Oral Maxillofac Surg* 40 : 623, 1982.
2. Hosney M and Sharawy M : Osteoinduction in young and old rats using demineralized bone powder allografts. *J Oral Maxillofac Surg* 43 : 925, 1985.
3. Gepstein R, Weiss RE : Bridging large defects in bone by demineralized bone matrix in the form of a powder. *J Bone Joint Surg* 69A : 984, 1987.
4. Ray RD : Vascularization of bone grafts and implants. *Clin Ortho* 87 : 43, 1972.
5. Enneking WF and Morris JI : Human autologous cortical bone transplants. *Clin Ortho* 87 : 28, 1972.
6. Friedlander GE and Strong DM : Studies on the atigenecity of bone. *J Bone Joint Surg* 33A : 85, 1976.
7. Reddi AH and Huggins CB : Biochemical sequences in the transformation of normal fibroblasts in adolescent rats. *Pro Nation Acad Sci USa* 69 : 1601, 1972.
8. Huggins CB : Transformation of fibroblasts by allogeneic and xenogeneic transplants of demineralized tooth and bone. *J Exp med* 132 : 1250, 1970.
9. Tayapongsak P, O'brien D, and Monteiro CB : Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg* 52 : 161, 1994.
10. Gregoiry EW and Schabeg SJ : Experimental use of fibrin sealant for skin graft fixation in mandibular vestibuloplasty. *J Oral Maxillofac Surg* 44 : 171, 1986.
11. Samit A and Popowich L : Mandibular vestibuloplasty : A clinical up data. *J Oral Surg* 54 : 141, 1982.
12. Marchac D and Renier D : Fibrin Glue in craniofacial Surgery. *J Craniofac Surg* 1 : 32, 1990.
13. Crnkite EP, Loxner EL and Deaver JM : Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. *J Amer Med Ass* 124 : 976, 1944.
14. Albin MS and Dagostine AN : Nonsuture sealing of a dural substitute utilizing a plastic adhesive. methyl 2-Cyanoacrylate. *J Neurosurg* 19 : 545, 1962.
15. Carton CA, Heifetz MD and Kessler LA : Patching of intracranial internal carotid artery in man use a plastic adhesive (WEast-man 910 adhesive). *J Neurosurg* 19 : 887, 1962.
16. Hayes GJ and Leaver RC : Methyl methacrylate investment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 25 : 79, 1966.
17. Hjortrup A, Nordkild P and Kiaergaard J : Fibrin adhesive versus sutured anastomosis : A comparative intra-individual study in the small intestine of pigs. *Br J Surg* 73 : 760, 1986.
18. Marchac D, Pugash E and Gault D : The use of sprayed fibrin glue for face lifts. *Eurp J Plast surg* 10 : 139, 1987.
19. Martinowits U, Mazar A and Rakocz M : Dental extraction for patients in oral anticoagulant therapy. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*, 70 : 274, 1990.
20. Cvetinovic M, Jovic N and Mesterovic M : Per primary healing of large mandibular cysts. 10th congress of the Eurpoian Associate of Maxillo-Facial surg (EAMF) in Brussels, September 10~14, 1990.
21. Staindl O : Tissue adhesion with highly concentrated human fibrinogen in otolarngology. *J Ann Otol* 88 : 413, 1979.
22. Kim MJ and Park HK : Fibrin sealants in maxillofacial surgery ; A intruductory report. *J Korean Acad Maxillofac Plastic*

- and Recons Surg 13 : 129, 1992.
23. 정훈, 김형근, 김영수, 유기준, 안병근 : 관절 원판 절제술후 중간 삽입물 고정에 피브린 접착제의 응용. 대한 악안면 성형외과학회, 14 : 175, 1992.
 24. Inclan A : The use of preserved bone graft in orthopaedic surgery. H Bone Joint Surg 24 : 81, 1942.
 25. wilson PD : Experience with the use of refrigerated homogenous bone. J Bone Joint Surg 33B : 301, 1951.
 26. urist MR and Iwata H : A chemico-sterilized antigen extracted autodigested alloimplant for bone banks. Arch Surg 110 : 46, 1975.
 27. narang R, Wells H and Loyd WS : Demineralization of bone transplants in vivo. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol 36 : 291, 1973.
 28. Wittkamp ARM : Augmentation of the maxillary ridge with hydroxylapatite and fibrin-glue. J Oral Maxillofac Surg 46 : 1019, 1988.
 29. Kent JN, Quinn MF and Guerra LR : Hydroxylapatite alveolar ridge reconstruction : clinical experiences, complications and technical modifications. J Oral Maxillofac Surg 44 : 37, 1986.
 30. Propper RH : A technique for controlled placement of hydroxylapatite over atrophic mandibular ridges. J Oral Maxillofac Surg 43 : 469, 1985.
 31. Frame JW, Rout PGL and Browne RM : Ridge augmentation using solid and porous hydroxylapatite particles with and without autogenous bone or plaster. J Oral Maxillofac Surg 45 : 771, 1987.
 32. Gongloff RK, Montgomery CK and Lee R : Collagen tubes : Role in subperiosteal contour augmentation. Int J Oral Maxillofac Surg 15 : 669, 1985.
 33. Mehlisch DR, Taylor Td and Leibold DG : Evaluation of collagen / hydroxylapatite for augmenting deficient alveolar ridges : A preliminary report. J Oral Maxillofac Surg 45 : 408, 1987.
 34. Martas H : Fibrin seal : The state of the art. J Oral Maxillofac Surg 43 : 605, 1985.
 35. Bosch P, Lintner F and Arbes S : Experimental investigations of the effect of the fibrin adhesive on the kiel heterologous bone graft. Arch orthop Trauma Surg 96 : 177, 1980.
 36. Bruck HG : Fibrin tissue adhesion and its use in rhytidectomy : A pilot study. J Aesth Plast Surg 6 : 197, 1962.
 37. Katzke D, Pusalkar A and Steinbach E : The effects of fibrin tissue adhesive on the middle ear. J Otolaryngo 97 : 141, 1983.
 38. Tidrick RT and Warner ED : Fibrin fixation of skin transplants. Surgery 15 : 90, 1944.
 39. Laki K and Loran L : On the solubility of fibrin clots. J Science 108 : 280, 1948.
 40. Von Seelich T and Redl H : Das Fibrinlebesystem. Biochemische Grundlagen der Klebmethode. Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir 3 : 22S, 1979.
 41. Vibe P and Pless J : A new method of skin graft adhesion. Scand J Plast Reconstr Surg 17 : 263, 1983.
 42. Bergel S : Uber wirkungen des Fibrins. Dtsch Med Wochenschr 35 : 633, 1909.
 43. Grey EG : Fibrin as a hemostatic in cerebral surgery. Surg gynecol Obstet 21 : 452, 1915.
 44. Harvey SC : Hemostatic in parenchymatous organs. J Boston Med Surg 174 : 659, 1916.
 45. Seddon HJ : Early management of peripheral nerve injuries. J Practitioner 152 :

101, 1944.

46. Seddon HJ and Medawar PB : Fibrin suture of human nerve. *Lancet* 2 : 87, 1942.
47. Matras H, Dinges HP and Lassmann J : Zur nahtlosen interfazikularen Nerve-

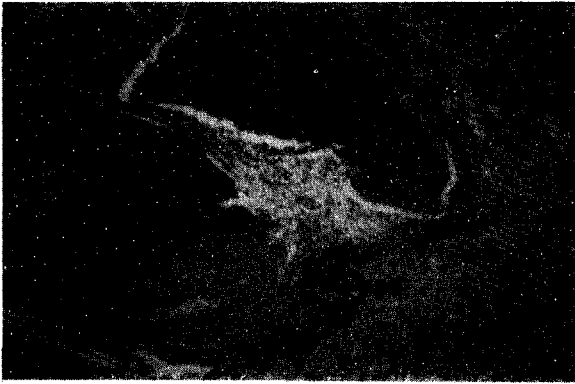
ntransplantation im Tierexperiment. *Wien Med Wochenschr* 122 : 517, 1972.

48. Lindner A, Elliott and Holzer F : Die Optimierung des Fibrinogen-Thrombin-Klebesystems. *Wien Klin Wschr* 109 (Suppl) : 1, 1980.

논문 사진 부도 설명

- Photo 1. Photography of control group at 1 week postoperatively. Moderate inflammatory cell infiltration and fibrous tissue arranged near the grafted bone. Slight increased osteoblastic activity has showed (H&E, $\times 100$).
- Photo 2. Photography of control group at 2 weeks postoperatively. New bone formation has showed or grafted bone itself and increased cellularity around the grafted bone (MT, $\times 200$).
- Photo 3. Photography of control group at 4 weeks postoperatively. Increased new bone formation between the intergrafted bone and new capillary proliferation has showed (H&E, $\times 200$).
- Photo 4. Photography of control group at 6 weeks postoperatively. Abundant new bone formation and continued osteoblastic activity (H&E, $\times 200$).
- Photo 5. Photography of control group at 8 weeks postoperatively. Well formed bone has showed (H&E, $\times 200$).
- Photo 6. Photography of experimental group with fibrin adhesive at 1 week postoperatively. Abundant inflammatory cell infiltration and less cellularity around grafted bone has showed (H&E, $\times 100$).
- Photo 7. Photography of experimental group with fibrin adhesive at 2 weeks postoperatively. Inflammatory cell infiltration has remained partially and osteoblastic activity in the grafted bone has examined (H&E, $\times 100$).
- Photo 8. Photography of experimental group with fibrin adhesive at 1 weeks postoperatively. Small inflammatory cell infiltration has remained partially and new bone formation has increased (H/T, $\times 100$).
- Photo 9. Photography of experimental group with fibrin adhesive at 6 weeks postoperatively. Postoperatively. New bone formation between the grafted bone and increased cellularity near the periphery of host bone (H&E, $\times 100$).
- Photo10. Photography of experimental group with fibrin adhesive at 1 weeks postoperatively. Well formed new bone and active osteoblastic activity has showed (H&E, $\times 100$).

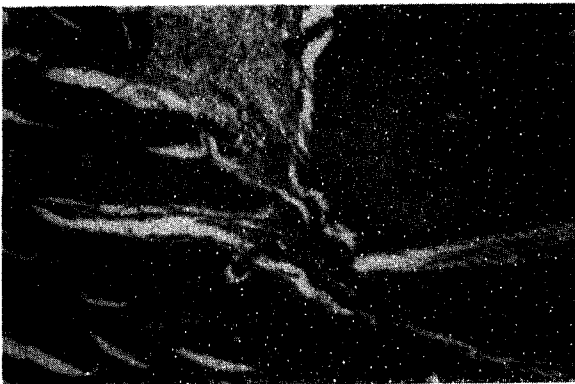
논문 사진 부도(1)



논문 사진 부도 1



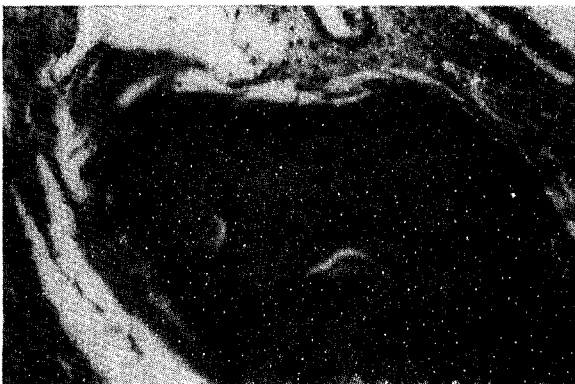
논문 사진 부도 2



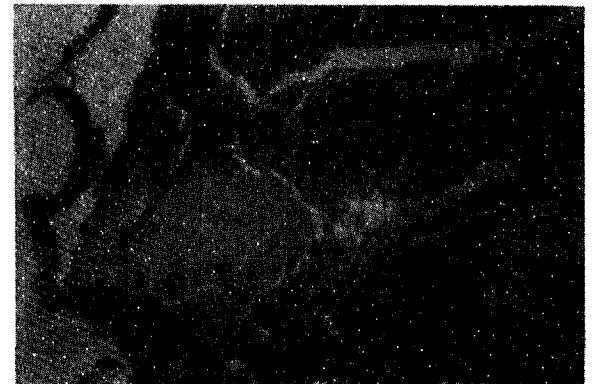
논문 사진 부도 3



논문 사진 부도 4

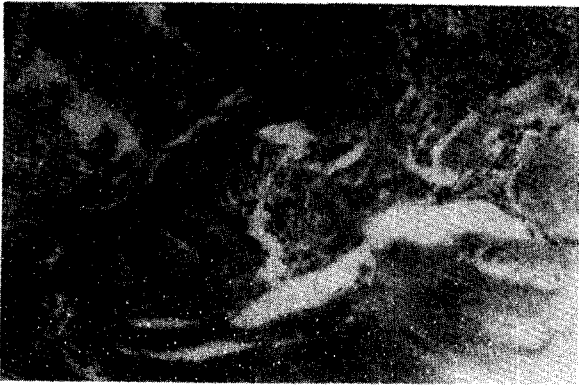


논문 사진 부도 5

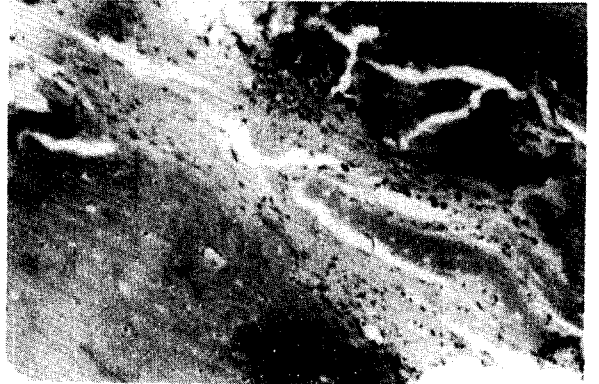


논문 사진 부도 6

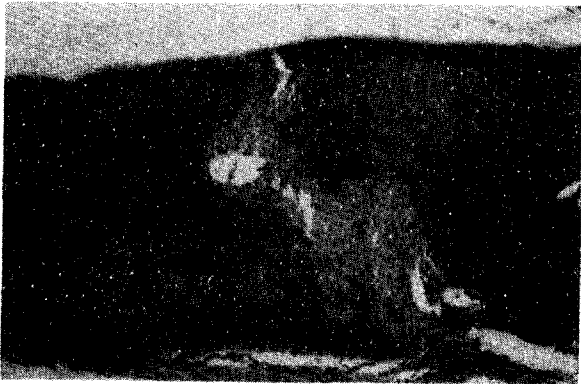
논문 사진 부도(2)



논문 사진 부도 7



논문 사진 부도 8



논문 사진 부도 9



논문 사진 부도 10