

악골결손 재건을 위한 탈회 및 비탈회 동결건조 동종골의 이용

조선대학교 치과대학 구강악안면외과학교실*
원광대학교 치과대학 구강악안면외과학교실**

이기혁* · 여환호* · 김영균* · 김수관* · 이병준* · 박인순* · 엄인웅**

USE OF DEMINERALIZED AND MINERALIZED FREEZE-DRIED ALLOGENIC BONE GRAFT FOR THE CORRECTION OF MAXILLOFACIAL DEFORMITIES; CASE REPORTS

Gi-Hyug E*, Hwan-Ho Yeo*, Young-Kyun Kim*, Su-Gwan Kim*,
Byung-Joon Lee*, In-Soon Park*, In-Woong Um**

*Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Chosun University.**

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

Bone graft has been used to repair one defect caused by disease and trauma, congenital and acquired deformities. Graft materials are autogenous bone, allogenic bone, xenogenic bone, synthetics. Autogenous bone graft is the most superior to other materials for immunologic reaction, compatibility to host tissue, and revascularization. However, autogenous bone graft is required for additional operation and the amount of taking is limited. Autografts are obtained at own expense and also limited in size, shape. In order to compensate these problems, allogenic bone graft has been used increasingly. But allogenic bone graft encounters immunologic complications. Therefore, it has been used after freezing, lyophilization, or demineralization. Allogenic bone processed by only lyophilization includes potential antigenic properties on its surface, therefore it is demineralized to deplete immunologic reaction. Demineralized bone releases BMP and helps the mesenchymal cells transform to the chondroblast to produce cartilage and bone. This reaction is called osteoinduction. Many authors have reported that mineralized lyophilized bone had less antigenicity clinically and favorable bony consideration with host bone.

In our department from 1995 to now, we have used banked allogenic bone graft that has been prepared from Wonkwang Bone Bank in 5 cases and mineralized lyophilized bone graft in 2 cases to reconstruct the maxillofacial bone defect after tumor resection and cyst enucleation and cleft alveolus. We will report with literature review that the result is favorable functionally and esthetically.

Key words : Demineralized, mineralized, lyophilization.

I. 서 론

골이식은 질환, 외상에 의한 골결손부, 선천적 및 후천적 기형 등에 이용되고, 종류로는 자가골이식, 동종골이식, 이종골이식, 합성재료 등이 있다. 이 중에서 자가골이식은 면역학적인 측면, 숙주와의 친화력, 혈관신생 등의 관점에서 가장 우수한 이식종류이다. 그러나, 자가골 이식은 부가적인 수술, 사용가능한 골의 제한, 특히, 유아나 어린이에서는 채취하는 공여부가 더욱 한정되고, 수술시간이 긴 단점이 있기 때문에 동종골이나 이종골 등의 골대체물이 개발되어 이용되고 있다^{1,2,3,4,5,6)}.

동종골은 면역학적인 문제로 인해서 단순냉동, 냉동건조, 탈단백, 탈회, 방사선 조사 및 자가용해성 항원추출골 등과 같은 여러방법으로 보존처리하여 사용되고 있다. 이런 방법중 오늘날 가장 많이 사용되고 있는 것은 냉동건조 및 탈회 냉동건조방법이다^{7,8,9,10)}.

본교실에서는 1995년부터 현재까지 중앙적출후의 악골결손, 치조열, 낭종적출후 골결손 부위에 대해서 원광 골은행에서 준비한 탈회 냉동건조골을 이용하여 5명의 환자를, 본교실에서 준비한 냉동건조 동종골을 이용해서 2명의 환자에서 결손부 재건을 하여 임상검사 및 방사선 사진검사 결과 각각의 환자에서 좋은 결과를 얻었기에 문헌고찰을 통하여 동종골이식에 관하여 소개하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 동종골의 준비(Preparations of allogenic bone)

원광 골은행에서의 골 공여자는 수술방의 무균상태에서 두경부골절이나 악교정의과 수술을 받는 환자들을 대상으로 연령에 제한없이 전염성 질환이 없는 경우에 선택하고 있으며, 공여자로서의 급기증은 결핵이나 간염 등의 감염과 원인을 알 수 없는 질환 및 약물중독, 스테로이드 등의 장기 투여환자 등이다¹⁾.

원광 골은행에서 채취한 골은 미국 조직은행연합의 골처리방법을 근간으로, AATB Gui-

deline에 따라 붙어있는 연조직이나 혈액을 제거한 다음 -70°C 의 deep freezer에서 골형태에 따라 24, 48, 72시간 동결 건조시킨 다음, 0.5N 염산용액에서 90분에 걸쳐서 탈회를 시킨 후, phosphate buffered saline으로 pH 6.9로 조절한다음 다시 freeze-dry시킨 후 Ethylene oxide gas소독을 시켜서 실온에 보관하며, 수술실에서 이식전 생리식염수에 적셔 재수화시킨다. 사용되고있는 골의 형태는 골조각(bone chips, 0.5-2.0mm), 골편(bone block)의 두가지로 주로 사용하고 있다.

본교실에서 준비한 비탈회 냉동건조골은 사체의 하악골에서 획득한 것으로서, 원광 골은행에서 준비한 것과 같이 골에 묻어있는 연조직과 혈액 및 골수조직을 제거한 다음 LANCO-NCO Freeze zone 4.5 freeze dryer에서 24시간동안 동결건조시킨 후 Ethylene Oxide gas에 소독하여 사용하였다.

2. 환자의 선택(Patient selection)

동종골 이식을 시행할 환자는 다음과 같은 경우를 대상으로 하였다.

- 1) 어리거나 부가적인 수술을 피하고자 한 경우.
- 2) 골결손부가 작은 경우.
- 3) 사용가능한 자가골의 양이 불충분하거나 하악골 재건이 요구된 경우.
- 4) 환자 및 가족들이 동종골 이식술을 동의한 경우.

본교실에서 동종골 이식술이 시행된 환자들은 낭종성 결손환자 2명, 치조열 환자 2명, 법랑아세포종 환자 1명에서는 탈회 동결건조골을 이용하였고, 법랑아세포종 환자 2명에게는 비탈회 동결건조 동종골을 이용하였다. (Table 1)

Table 1. Patient Diagnosis

Cyst defect	2
Cleft alveolus	2
Ameloblastoma	3
Total	7

3. 치유의 평가(Evaluation of Healing)

이식한 골치유의 평가는 임상적, 방사선학적, 이화학적 검사에 의해서 평가를 하였다. 임상적 치유는 골조각을 이용한 경우에 촉진시 파동과 동통이 없고 감염이나 이물반응이 없는 상태로 간주하였고, 방사선학적 치유는 결손 부위가 광물화 소견(Appearance of mineraliza-

tion)을 보였을 때로 간주하였다.

III. 결 과

7명의 환자중 6명의 환자가 현재까지 임상적 개념에서 치유되고 있다. 골편을 사용한 한명의 환자에서 술후 8일에 구강내 봉합한 부위가

Table 2, Case Analysis of 7 Patients

Case	Age/Sex	Dx	Site	Used Form	Complications	F / U
1.	16/F	Cyst	Maxilla	Bone Chips(D)	No	14months
2.	30/M	Cyst	Maxilla	Bone Chips(D)	No	13months
3.	19/M	Cleft Alveolus	Maxilla	Bone Chips(D)	No	13months
4.	4/F	Cleft Alveolus	Maxilla	Bone Chips(D)	No	10months
5.	32/F	Ameloblastoma	Maxilla	Bone Chips(D)	Plate Fx.	9months
6.	76/M	Ameloblastoma	Maxilla	Bone Chips(M)	No	4months
7.	52/F	Ameloblastoma	Maxilla	Bone Chips(M)	No	4months



Fig. 1. 상악전치부에 형성된 술전 cyst모습 및 골이식 2개월후 방사선사진으로 잘 치유되고 있다.

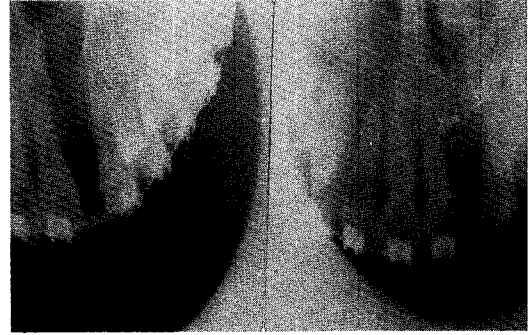


Fig. 3. cleft alveolus 환자에서 술전 술후 1개월된 방사선사진으로서 잘 치유되고 있는 모습을 관찰할 수 있다.



Fig. 2. 골이식 13개월된 방사선모습으로 아주 양호한 치유양상을 관찰할 수 있는모습.

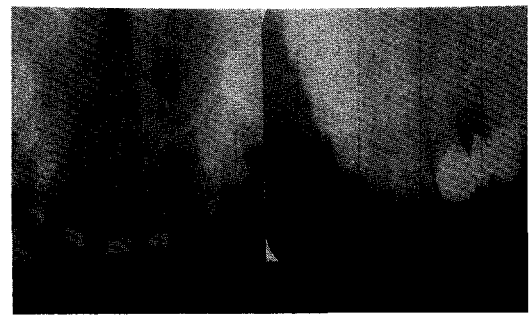


Fig. 4. 술후 2개월과 13개월된 모습으로 골흡수 소견없이 잘 치유되고 있다.

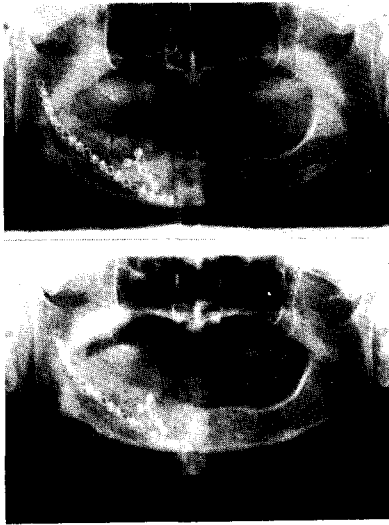


Fig. 5. 범랑아세포종 제거후 골편을 이용한 골 이식후 1개월 및 4개월된 파노라마 사진모습으로 양호한 치유 양상을 볼 수 있다.

개통되었으나 재봉합후 합병증없이 치유되었고, 또 한환자에서는 수술 5개월후 고정에 사용된 금속판이 골절되었으나 이를 제거하고 다시 고정시켰다(Table 2).

현재, 3개월에서 18개월까지 관찰결과 고정에 사용된 금속판이 골절된 한명의 증례를 제외하고는 좋은 결과를 얻고 있으며, 계속적인 추적조사가 필요하리라 생각된다(그림 1, 2, 3, 4, 5).

IV. 총괄 및 고찰

구강악안면부위의 결손부의 재건에 이용되는 동종골이식은 숙주조직의 면역반응을 자극하지 않도록 이식체의 면역성을 감소시켜 사용하고 있는데 여기에는 단순냉동, 냉동건조, 탈단백법, 방사선조사 등의 방법이 있다. 냉동건조법이 면역항원성을 줄이고 단백질 변성을 최소화시킬 수 있는 가장 우수한 방법이며, 가장 널리 이용되고 있다. 그러나 냉동건조가 이식물의 항원성을 완전히 없애지는 못하기 때문에 면역기전을 변화시키기 위해서 방사선조사를 하거나 탈회를 하기도 한다.

냉동건조는 냉동된 골의 수분을 제거하는 것을 의미한다. 비록, 냉동건조골이 생활력을 유지하지는 않지만, 형태학적(morphology), 가용성(solubility), 화학적(chemistry) 3가지 주요한 특징을 보유한다¹¹⁾. 냉동건조는 단순냉동에 비하여 항원성이 크게 감소되고 신생골 형성능력이 뛰어나며 장기간 물리적 성질을 일정하게 유지하면서 숙주조직과 친화력이 좋고 실온에서 장기간 보존과 다루기 편리한 장점이 있으나, 가장 적당한 냉동온도와 건조 방법에 대해서는 아직까지 명확하게 알려진 바가 없다⁶⁾.

1889년 Senn은 골수염환자에서 탈회한 골이식에 대해서 언급하였고, 1965년 Urist는 탈회 냉동건조골의 이식후 골형성이 유도된다는 사실을 발견하였다. 비탈회 냉동건조골은 최소한의 골치유를 보이며 골형성없이 흡수되나, 탈회된 골은 골유도 과정이 일어나는 동안에 대부분 흡수가 되지않는 것으로 보고되고있다¹¹⁾. 탈회한 골의 신생골 형성능력이 비탈회골보다 뛰어난 것으로 되어 있으며 탈회한 골은 연골내 골화과정과 유사하여 연골이 형성된 다음에 골기질이 식회화된다. 일반적으로 탈회과정은 골형성단백질을 제거하지 않는 것으로 알려져 있고, 탈회하지 않는 골은 골형성단백질을 보유하고 있으나 골내 무기질이 이단백질의 작용을 억제하는 것으로 알려져 있다⁹⁾.

이식된 골의 치유와 혈관신생의 기본단계를 이해하는 것이 골의 장래를 이해하는데 중요하다.

이식물의 치유와 신생골의 형성은 2가지 다른 방식에 의해서 일어난다. 즉 골형성(osteogenesis), 골유도(osteinduction), 골전도(osteconduction)로 구분된다. 골형성은 이식물 자체가 살아있는 골아세포를 함유하는 것이다. 이는 신선자가골을 이식한 경우에만 해당된다. 이식된 골세포는 죽고 빈 공간만 남기고, 전구파골세포, 전구골아세포, 파골세포만 살아남을 수 있다^{11,14)}. 골유도는 유도물질의 영향으로 유도성 골형성 전구세포가 활성화되어 연골이나 골을 형성하는 과정이다. 골형성단백질로 알려진 골유도인자는 1979년 Urist가

비용해성 탈회골기질 젤라틴으로부터 골유도성이며, 소수성이고 저분자량인 단백질 분리를 보고하였다. 이골형성단백질은 많은 인자에 의해 쉽게 비활성화되는 불안정 물질로, 골형성단백질의 보존은 동종골 처리 과정에서 매우 중요한 단계이다. 예를들면, 쥐의 탈회된 골 이식체를 4°C에서 72시간 또는 실온에서 36시간 동안 보관할 경우 골유도의 효과를 크게 억제시킨다. 골전도란 미분화 간엽세포가 이식체로 침범해서 연골을 형성한 후 골화되는 과정을 말한다. 이때 골이식은 수동적인 작용만을 하고, 골전도는 세라믹이나 플라스틱같은 매식 물질이 흡수가 없는 비생체재료의 골격내에도 일어난다¹⁵⁾.

골이식을 일단하게 되면, 골의 피질부위는 무혈관성이며, 표면에 살아있는 세포는 거의 없다. 이 골은 숙주골에 의해서 대체되고 이 동안에 혈관을 관찰할 수 있다. 골이식을 둘러싸고 있는 부위는 혈관이 아주 풍부하며, 골이식은 혈관아세포와 치유초기단계에서 볼 수 있는 모세혈관을 형성한다. 이런 증식은 자가골 이식과 동종골 이식 사이에 일차적인 차이가 있다. 자가골 이식은 이식 후 일주일 이내에 초기 혈관아세포의 증식이 시작되는 반면에, 동종골 이식을 한 경우에는 더 늦게, 즉 7일에서 14일후에 시작이 된다. 골이식의 가장자리에서 골을 흡수시키는 파골세포를 볼 수 있다. 이런 무혈관 무세포성 골이식체는 새로운 골이 가장자리에 형성되면서 점점 대체된다. 자가골은 동종골보다 훨씬 더 많은 양의 골로 대체가 된다. 동종골은 3개월에서 6개월 사이, 동종골은 6개월에서 1년사이에 골이 대체되는데, 그 이후 혈관과다성 반응은 점점 사라지게 된다¹⁶⁾.

동종골의 사용되는 형태는 골분말(bone powder), 골조각(bone chips), 골편(bone block)등이 있고, 치유능력은 입자의 크기가 작을수록 높은 것으로 알려져 있다. 즉, 분말의 형태가 숙주조직의 가장 넓은 면에 노출되기 때문이다. 그러나 형태를 유지하기가 어렵다는 단점이 있고, 골조각의 경우 골편들이 파골세포에 의해서 흡수되며, 인접골로부터 이식골

로의 혈관 및 조골조직의 내측성장을 통해 골 흡수와 형성이 동시에 일어나는 소견이 나타난다. 골편의 치유과정은 분말과는 다르게 이식초기에 골유도에 의한 신생골 침착이 바로 나타나는 것이 아니라, 골전도에 의한 골흡수와 골생성이 동시에 나타나는 이행성 골대체(creeping substitution) 과정을 보이고, 표면에서만 골유도 효과를 나타내는 단점이 있다^{1, 3, 6, 13)}.

성공적인 골이식체의 평가기준으로는 유해한 면역학적 반응을 유발하지 않아야 되고, 능동적, 수동적으로 숙주의 골 재생과정을 도울수 있어야 하며, 수술부위에 가해지는 힘에 견딜수 있고, 궁극적으로는 완전히 흡수되면서 숙주의 골조직으로 치환되어야 한다^{5, 12)}. 술후 6개월 이후의 골의 치유과정은 임상적인 검사보다는 방사선 소견을 참고하는 것이 더욱 좋다. 안면골 골절부위의 치유과정은 장골에서 보이는 가골의 석회화와는 달리 방사선상으로는 석회화를 확인할 수 없다. 그래서 초기에는 컴퓨터 단층촬영이 유용하다⁴⁾.

골이식에는 많은 변수가 작용을 한다. 공여부의 변수로는 골의 종류(자가골대 동종골, 골의 질(해면골대 피질골), 골의크기 등이 관여한다. 수여부의 변수로는 혈관의 질, 구강내 감염의 존재유무, 사용된 이식체의 형태 등이 해당된다^{11, 13, 14)}. 동종골 이식후 발생하는 감염율은 6.9%로 자가골이식후 발생하는 감염률 2.7%에 비해서 동종골 이식후 감염률이 약 2배 정도 되는 것으로 보고되고 있으나 흥반, 상피화 장애, 배농 등이 반드시 감염의 증거는 아니며, 이런 현상은 세균의 감염없이 혈관차단 조직에서도 존재할 수 있다¹⁶⁾. 따라서 보고된 감염은 진정한 감염을 의미하지는 않으며, 각 증례가 세균성 오염에 의한 것인지, 동종골 자체가 오염 원인인지는 아직 밝혀져 있지 않다. 본 교실에서도 한 증례에서 술후 8일째에 구강내 개통이 있었으나, 재봉합 및 드레싱으로 잘 치유되었다. 이식할 골에 고농도의 항생제를 혼합하여 사용시 골형성을 방해하지는 않는다. 감염된 골결손부에는 고농도의 항생제를 포함한 동종골을 이식하면 보다 나은 결과를 얻을 수 있다고 보고되고 있다^{17, 18)}.

본교실에서는 낭종적출후 결손부위, 치조열, 하악골 재건 및 자가골이 어려운 유아나 어린이에서 동종골 이식을 시행하였으며, 수여부 감염의 존재, 전신질환 환자에서는 사용하지 않았다. 그러나 동종골 이식을 수행하기 위해서는 골의 채취, 보관처리 등의 실험실 및 임상연구가 계속되어야 하고, 동종골의 이식 치유과정, 면역반응 등에 대한 연구 및 추적조사가 필요하리라 사료된다.

V. 결 론

동종골 이식은 수술시간의 감소, 2차수술에 의한 출혈이나 감염에 의한 술후 동통과 합병증을 피할 수 있는 장점을 가지고 있어 고려해 볼만한 가치를 가지고 있고, 본 조선대학교 구강악안면과학교실에서도 1995년 1월부터 현재까지 악골결손부 환자에서 냉동건조 및 탈회냉동건조골을 이용해서 수복한 결과 특이한 합병증없이 잘 치유되고 있으며, 앞으로 계속적인 추적조사가 필요하겠다. 그러나 동종골 이식에 관한 골의 채취, 보관, 저장, 처리 등의 골은행 술식의 확립이 해결되어야 하고, 골이식의 면역반응, 전이성 바이러스 질환의 해결, 불연속 결손부에 대한 성공여부 등에 대한 계속적인 실험 및 임상연구가 필요하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. 김귀희, 엄인웅, 이동근 : “악안면영역의 동종골이식 : 임상적 고찰”, 대한구강악안면외과학회지, 19 : 2, 226-234, 1993.
2. 김영조, 엄인웅, 이동근, 김수남 : “냉동건조 탈회골편의 치유과정에 관한 조직학적 연구”, 대한구강악안면외과학회지, 19 : 1, 432-443, 1993.
3. 엄인웅 : “동종골 이식에 의한 하악골 재건”, 대한치과의사협회지, 30 : 11, 397-401, 1992.
4. Mulliken, B., Kaban, L.B., et al. : Ase of Demineralized Allogenic Bone Implants for

the Correction of Maxillocranial Deformities, Ann. Surg. , September : 366-372, 1981.

5. 노홍섭, 김경욱, 임창준 : “백서 대둔근에 매식된 동결건조 처리된 동종골의 면역 반응에 관한 면역조직화학적 연구”, 구강악안면외과학회지 2 : 1, 7-17, 1994.
6. Langer, F., Czitrom, A., et al : The Immunogenicity of Fresh and Frozen Allogenic Bone, Bone Joint Surg., 57. A : 2, 216-220, 1975.
7. 김영조, 엄인웅, 이동근, 김수남 : “냉동건조 탈회골편의 치유과정에 관한 조직학적 연구”, 대한구강악안면외과학회지, 19 : 1, 432-443, 1993.
8. Kubler, N., Reuther, et al. : Osteoinductive, Morphologic, and Biomechanical Properties of Autolyzed, Antigen-Extracted, Allogenic Human Bone, Oral maxillofac Surg., 51 : 1346-1357, 1993.
9. Urist, M.R., Mikulski, A. et al. : A Chemosterilized Antigen-Extracted Autodigested Alloimplant for Bone Banks, Arch Surg., 110 : 3, 416-428, 1975.
10. Iwata, H., Hanamura, H., et al. : Chemosterilized Autolyzed Antigen-Extracted Allogenic Bone Matrix Gelatin for Repair of Defects from Excision of Benign Bone Tumors, Clinical Orthopaedic and Related Research, 154 : anuary-February, 150-155, 1981.
11. Fonseca, R., Ddnvis, W.H., : Reconstructive Preprosthetic Oral and Maxillofacial Surgery, 2nd ed., Saunders, 1995, P. 41-72.
12. Kruger, G.V. : Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery, 6th ed., Mosby, 1984, p. 296-332.
13. Harakas, N.K, Demineralized Bone-matrix-Induced Osteogenesis, Clinical Orthopaedic and Related Research, 199 : september, 239-247.

14. Prolo, D., Rodrigo., Contemporary Bone Graft Physiology and Surgery, Bone Graft Physiology and Surgery, 200 : November, 322-339, 1985.
15. 김귀희, 엄인웅, 이동근 : “동종골 이식 : 병리학적 고찰”, 대한구강악안면외과학회지, 19 : 3, 288-296, 1993
16. Tomford, W.W, Starkweather, R., Goldman, M.H. : A study of the Clinical Incidence of Infection in the Use of Banked Allograft Bone, The journal of Bone and Joint Surgery, 63-A : 2, February 1981.
17. Petri, W.H. III, Schaberg, S., The Effects of antibiotic-supplemented Bone Allografts on Contaminated, Partially Avulsive Fractures of the Canine Ulna Oral Maxillofac Surg., 42 : 699-704, 1984.
18. Petri, W.H. III, Osteogenic Activity of Antibiotic-supplemented Bone Allografts in the Guinea Pig, Oral maxillofac Surg., 42 : 631-636, 1984.