

가토의 두개골 결손부에 이식한 human DBM (Grafton®)의 효과

김진욱 · 박인숙 · 이상한 · 김진수 · 장현중 · 권대근 · 김현수*
경북대학교 치과대학 구강악안면외과학교실, *포천중문의대 구미차병원 치과학교실

Abstract

THE EFFECT OF HUMAN DBM(GRAFTON®) GRAFT ON SKULL DEFECT IN THE RABBIT

Jin-Wook Kim, In-Suk Park, Sang-Han Lee, Chin-Soo Kim, Hyun-Jung Jang, Tae-Geon Kwon, Hyun-Soo Kim*
Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Kyungpook National University
**Dept. of Dentistry, Gumi Cha Hospital*

In oral and maxillofacial surgery, bone graft is very important procedure for functional and esthetic reconstruction. So, many researcher studied about bone graft material like autogenous bone, allograft bone and artificial bone materials. The purpose of this study is to evaluate the quantity of bone generation induced by Grafton® graft, human allogenic demineralized bone matrix.

Total 24 sites of artificial bony defects prepared using trephine bur(diameter 8 mm) on parietal bone of six adult New Zealand White rabbits. Experimental group had six defect sites which grafted Grafton®(0.1 cc). Active control group had nine defect sites, into which fresh autogenous bone harvested from own parietal bone was grafted and passive control group had nine defect sites without bone graft. After six weeks post-operatively, the rabbits were sacrificed. The defects and surrounding tissue were harvested and decalcified in 10% EDTA, 10% foamic-acid. Specimens were stained with H&E. New bone area percentage in whole defect area was measured by IMT(VT) image analysis program.

Quantity of bone by Grafton® graft was smaller than that of autograft and larger than that of empty defects. In histologic view Grafton® graft site and autograft site showed similar healing progress but it was observed that newly formed bone in active control group was more mature. In empty defect, quantity and thickness of new bone formation was smaller than in Grafton®-grafted defect.

Grafton® is supposed to be a useful bone graft material instead of autogenous bone if proper maintenance for graft material stability and enough healing time were obtained.

Key words : Demineralized bone matrix, Grafton, Graft, Rabbit

I. 서 론

환자의 연령이 고령화되고 그 계층이 다양화되면서 골이식을 통한 악골 재건술도 보편화되고 있다. 골이식 후 적절한 기능과 심미적 효과를 얻기 위해선 해부학적 형태회복이 중요하며 이를 위해선 적당한 골양을 확보해야 한다. 예를 들어 구개열환자에서의 치조골 재건, 인공치아 식립에서 부족한 치조골의 증강, 중앙제거술 후 골결손부의 재건 등 골이식을 이용한 치료는 이 두 가지를 모두 만족해야 하는 대

표적인 술식이라 할 수 있다. 특히 인공치아식립의 경우 상·하악골에 위치한 해부학적 구조물은 환자의 치아상실과 나이에 따른 변화로 인공치아의 식립에 상당한 제한을 주게되어 골이식을 동반하여 식립하는 경우가 많다.

이렇게 골이식이 필요한 경우에는 골재생능과 생체적합성 및 면역반응에 유리한 자가골이 지금까지 많이 사용되어져 왔으며 장골능 골이식은 자가골 이식재로서 주로 추천되었다^{2,3)}. 그러나 장골을 이용한 자가골이식 시에는 골을 얻기 위하여 또 다른 수술이 필요하고, 술 후 lumbosacral

anesthesia 등의 합병증이 단점으로 제기되었다⁴⁾.

이와 같은 자가골이식의 한계점들로 인해 인공 골대체물질이 개발되어 초기에는 calcium-sulfate 등이 이용되었으나 초기에 흡수됨으로 인해서 충분한 골의 성장을 유도하지 못하였다. 이 후 골과 유사한 구조를 가진 HA, 생체유리, β-TCP 등이 사용되었다. 최근에는 동결건조골, 이중골 등의 재료들이 임상에서 사용되고 있으며 최근 동종이식골이 사용되는 경우도 많아지고 있다³⁾. 동종이식골의 장점으로는 골채취를 위한 부가적인 수술이 필요 없으며 다른 골대체 재료에 비해 골유도능이 높다는 장점이 있다. 단점으로는 비교적 고가의 재료이므로 환자에게 경제적 부담이 될 수 있다는 점, 재료의 성상에 따라 형태유지를 위한 별도의 재료가 필요할 수 있다는 점, 그리고 드물게 면역반응을 나타낼 수 있다는 점 등이 있다. 이러한 단점들에도 불구하고 그 사용의 편의성과 재료의 발전으로 인한 성공률의 증가로 임상에서 사용되는 경우가 많아지고 있다⁹⁾.

본 연구에서 사용한 Grafton®은 이미 정형외과나 신경외과 영역에서는 임상에서 효과적으로 사용되고 있는 재료이나¹⁰⁻¹³⁾ 구강영역에서는 아직 널리 알려지지 않은 재료이다. 따라서 본 연구에서는 구강영역과 유사한 치유양상을 관찰할 수 있는 가토의 두개골에 인위적인 골결손부를 만들고 인간의 탈회골(Grafton®, Osteotech)을 이식하여 자연치유시, 그리고 가토의 자가골 이식시 골생성정도를 비교하여 인간에서 탈회동종이식골의 골생성능 정도를 간접적으로 평가하여 Grafton®의 임상응용에 기초를 제공하고자 하였다.

II. 연구대상 및 연구방법

1. 연구대상

본 실험에 사용된 New Zealand white rabbits는 모두 6 마리였으며 5개월(adult stage)이상, 무게는 평균 4 kg(± 0.3 kg)이었다. 지름 8 mm, 두께 2 mm(bicortical thick-

ness), 부피 100.48 mm³의 원형의 골결손부(4 defects/1 rabbit, Fig. 1)를 양측 측두골에 형성하였다.

실험은 Grafton®을 이식한 실험군 6부위와 자가골이식을 시행한 active 대조군 9부위, 골이식을 시행하지 않은 passive 대조군 9부위로 구분되어 시행되었다(Table 1). 자가골 이식에 사용된 골은 결손부위를 형성하면서 얻어진 측두골을 bone-mill로 분쇄하여 이용하였다.

2. 연구방법

1) 실험

실험동물은 수술 30분 전 Ketamine hydrochloride (Ketamine®, 유한양행, 한국) 30 mg/kg와 Xylazine hydrochloride(Rompun®, 바이엘코리아, 한국) 10 mg/kg을 근주하여 전신마취를 시행하였다. 실험동물을 고정 한 후 두부의 털을 알코올로 적시고 수술부위의 제모를 시행하였다. 제모를 끝낸 후 10% Povidone-Iodine solution으로 수술부위 소독을 시행하였다. 수술 중 국소마취와 지혈을 목적으로 1:100,000 에피네프린이 함유된 2% 염산리도카인을 수술부위에 주사하였다. 양측 귀 뿌리의 중앙에서 두개 정중부를 따라 약 4 cm의 절개선을 형성하고 골막하박리는 양쪽 안와상연까지 골막에 손상을 주지 않게 시행하였다. 노출된 두개골의 봉합선을 피하여 뇌경막에 손상을 주지 않도록 조심하면서 hand trephine bur(Dentsply Friadent, Korea)를 사용하여 직경 8 mm, 두께 2 mm(부피 100.48 mm³≈0.1 cc)의 원형 결손부를 편측에 2부위씩, 모두 4부위 형성하였다(Fig. 1, 2).

앞서 기술된 실험 프로토콜에 따라 Grafton®(0.1 cc), 자가골(0.1 cc)을 이식한 후 봉합하였다. 봉합은 3-0 black silk를 이용하여 전층 봉합을 시행하였다. 수술 후 당일과 다음날까지 감염 예방을 목적으로 Enrofloxacin(바이트릴®, 유한양행, 한국) 0.2 ml/kg을 근주하였다. 발사는 술 후 일주일 쯤 시행하였다.

Table 1. Defect Preparation (8 mm, thickness 2 mm) on Parietal Bone of Rabbits

		Rabbit No.					
		1	2	3	4	5	6
Left	ant.	A	G	G	A	E	E
	post.	G	A	E	E	A	A
Right	ant.	G	G	G	E	E	E
	post.	E	E	A	A	A	A

A: Autogenous bone graft

E: Empty defect

G: Grafton® graft

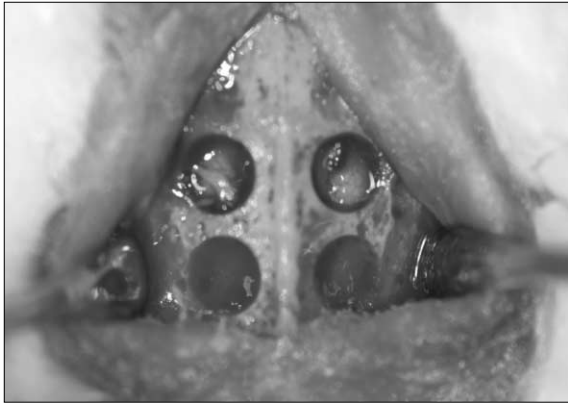


Fig. 1. Defect formation using trephin bur.

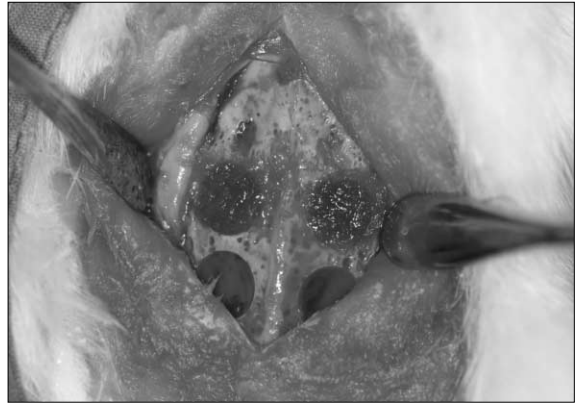


Fig. 2. Grafton® graft (0.1 cc).



Fig. 3. Commercial human DBM(Grafton®, 0.5 cc, putty type, Osteotech).

Ⅲ. 연구 결과

1. 광학현미경적 소견

가토의 신선자가골을 이식한 결손부 조직에서 골편들 간의 융합이 보이고 골질들 사이 사이에는 골수강들이 관찰되었다. 골수강내 조혈세포와 지방세포가 고루 분포하며 골모세포가 골편주위를 둘러싸며 활발한 골형성을 보여주고 있다. 이식 부위의 두께는 주위 정상골과 비슷하게 유지되며 외판과 내판이 형성되는 단계를 보이거나 완전한 연속성을 가지지는 못함을 보였다(Fig. 4-1, 2).

Grafton®을 이식한 결손부에서는 가토의 신선자가골 이식부보다는 결손부내 골질의 양은 적었으나 골소주들이 유사한 양상으로 관찰되며 경도의 염증반응을 보이는 부위도 관찰되었다. 골편의 층판구조는 자가골이식에 비해 미약하였고 골이 형성되지 못한 부위는 섬유성 결합조직이 관찰되었다. 주위 정상골과 비교시 자가골이식시와 유사하게 비슷한 정도의 두께를 유지함을 알 수 있다(Fig. 5-1, 2).

결손부에 아무런 처치를 하지 않은 대조군의 경우 외판과 내판의 형성이 명확하게 관찰되며 연속성이 보였다. 가토의 자가골이식부나 인간의 탈회동종이식골인 Grafton®의 이식부에 비해 넓은 골수강이 관찰되었다. 생성된 골의 두께는 자가골이나 Grafton®이식을 한 결손부에 비해 얇았으며 골내 lacuna의 수도 적음을 관찰할 수 있었다(Fig. 6-1, 2).

2. Quantitative analysis

양적인 평가는 원형 결손부 최대 지름 부위의 단면적으로 평가하였다. 우선 결손부와 정상골의 경계를 설정하고 IMT(VT) image analysis를 이용하여 결손부위 내의 골질

2) 조직학적 관찰

실험 6주 경과 후 2% 염산리도카인 2 ml, 생리식염수 10 ml를 섞어 심장에 주사하여 토끼를 희생하여 골막을 두 개골에 부착한 상태로 두개골을 분리하였다. 고정은 10% formaldehyde로 시행하고 10% EDTA 3일, 10% formic-acid로 3일간 탈회를 한 후 이식부 최대 지름부위에서 절단하고 hematoxyline & eosin 염색으로도 결손부와 이식골의 구별이 가능하므로 다른 염색법은 사용하지 않았다¹⁴⁻¹⁶.

3) Quantitative analysis

골이식을 시행하고 얻어진 골양을 평가하기 위해 IMT(VT) image analysis(iMTechnology, 한국)를 이용하여^{14,17} 골질과 다른 조직부위를 구별하여 골질부위는 회색, 다른 결합조직들은 검은색으로 표시하였다.

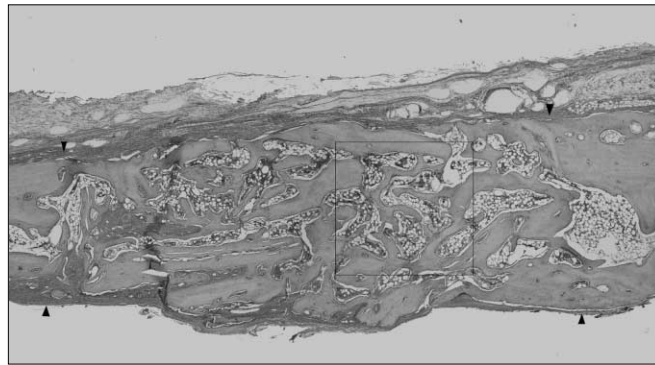


Fig. 4-1. Photomicrograph of a defect grafted with fresh autogenous bone, after 6weeks($\times 10$) shows formation of trabecular pattern, out & inner cortical table slightly and bone marrow.

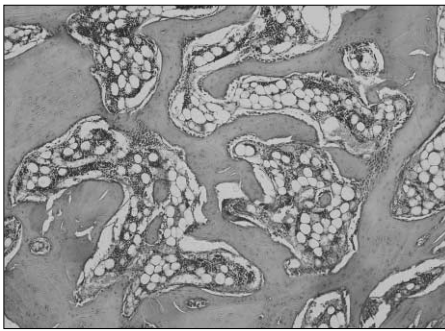


Fig. 4-2. Bony lamination and surrounding osteoblast are seen.($\times 40$)

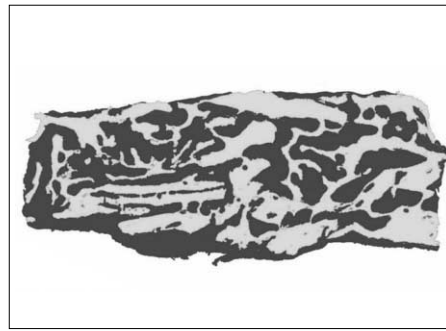


Fig. 4-3. Quantitative analysis examination. (Gray: bone, Black: other tissue)

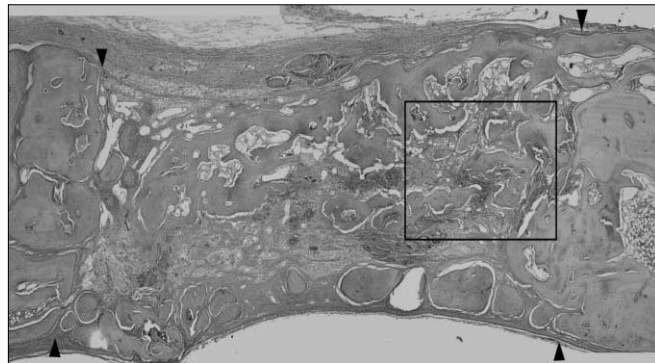


Fig. 5-1. Photomicrograph of a defect grafted with human DBM, after 6weeks($\times 10$) shows similar aspect of autogenous bone graft. Fibrous connective tissue is rich.

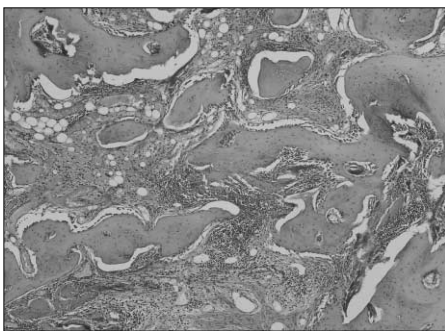


Fig. 5-2. Enlarged vessel and chronic inflammatory cells are seen.($\times 40$)

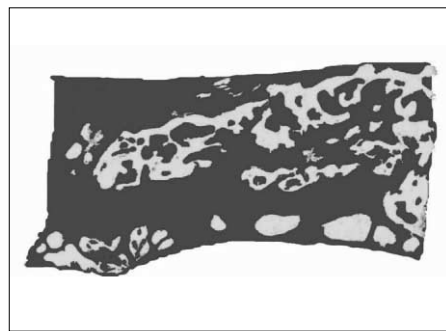


Fig. 5-3. Quantitative analysis examination. (Gray: bone, black: other tissue)

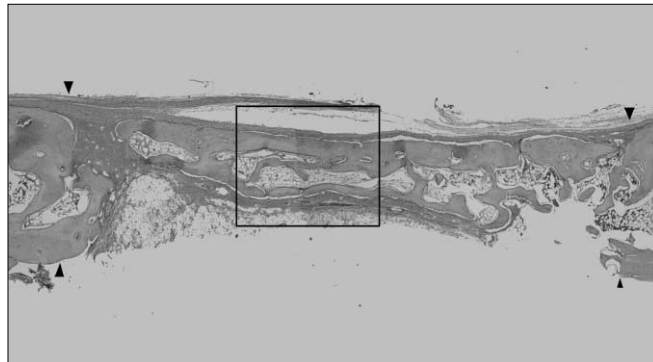


Fig. 6-1. Photomicrograph of a defect without graft, after 6weeks($\times 10$) shows formation of thin thickness outer and inner cortical table continuously and bone marrow similar sounding old bone.

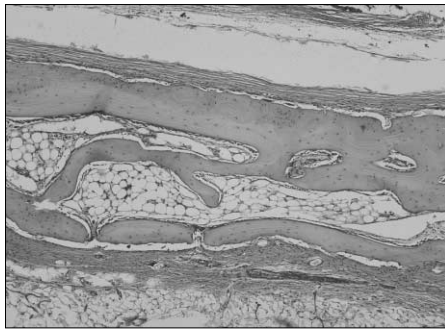


Fig. 6-2. Bone marrow are filled with fatty tissue and bony lamination pattern are seen.($\times 40$)

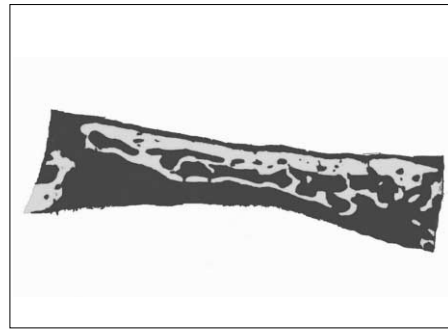


Fig. 6-3. Quantitative analysis examination. (Gray: bone, Black: other tissue)

Table 2. Quantity of New Bone in Defects of Rabbits after 6weeks

	Graft Materials		
	Empty defect	Autograft	Grafton graft
Quantity of bone (%)	32.2	23.0	30.6
	28.1	38.9	25.7
	18.1	45.6	44.5
	25.6	65.5	31.3
	31.0	54.3	24.0
	7.8	57.2	44.1
	24.1	37.0	-
	20.3	50.4	-
	Mean \pm SD	23.4 \pm 8.0	46.5 \pm 13.4

과 그 외 connective tissue를 구분하였다. 결손부 단면적을 100으로 하여 골질 부위의 면적을 퍼센트로 산출하였다 (Fig. 4-3, 5-3, 6-3). 또한 각 이식부간의 통계학적 평가는 t-test(95% 신뢰도)를 이용하였다(Fig. 7). 가토의 자가골과 빈 결손부위 중 한 부위씩은 결손부 형성시 뇌경막

의 손상 발생(No. 2-left-A, No. 4-left-E)이 의심되어 평가 시 제외하였다.

이식 후 6주간 빈 결손부에서 생성된 골의 양은 평균 23.4(\pm 8.0)%, 가토의 자가골을 이식한 부위는 46.5(\pm 13.4)% 그리고 Grafton[®]을 이식한 부위는 33.4(\pm 8.9)%

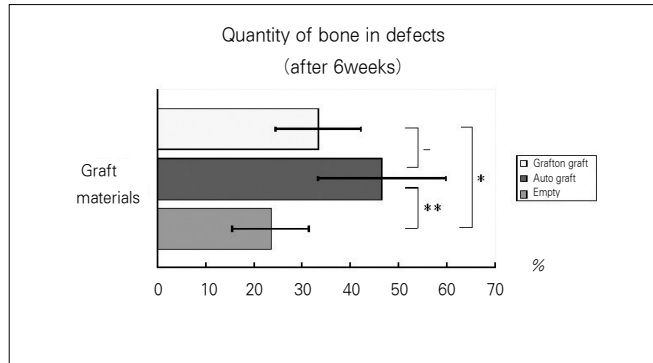


Fig. 7. Quantity of new bone in defects of rabbits after 6weeks (T-test).

* : $P < 0.01$, ** : $P < 0.05$, - : $P > 0.05$

로 나타나 빈 결손부에서 가장 적은 양의 골질이 생성되며 Grafton®을 이식한 결손부가 그 다음이며 자가골 이식부위에서 가장 많은 골질이 관찰됨을 알 수 있다(Table 2).

빈 결손부와 자가골이식을 한 결손부에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이며($P=0.001$), 빈 결손부와 Grafton®을 이식한 결손부를 비교 시 역시 유의할 만한 차이를 보였다($P=0.048$). 그러나, 자가골을 이식한 결손부와 Grafton®을 이식한 결손부를 비교 시에는 통계학적으로 유의할 만한 차이를 보이지 않았다($p=0.06$).

IV. 총괄 및 고찰

구강악안면 영역에서 선천적 질병이나 안면기형 혹은 외상, 종양 제거 등으로 인한 후천적 안면기형을 교정해 주기 위한 재건술 및 여러 경우에 생체에 적합한 골재로 와 골대체재료의 이식이 사용되고 있다. 특히 인공치아 식립의 경우 상하악골에 위치한 해부학적 구조물은 인공치아의 식립에 상당한 제한을 주게된다. 치아의 상실로 인한 상악동의 확장, 저작기능 장애, 치조골의 흡수, 상악전치부 협착골의 급속한 흡수 등의 변화된 구강 환경은 인공치아 식립을 위한 구강기능의 회복을 어렵게 한다. 이렇게 변화된 구강상태에서 인공치아를 정상적으로 식립하기 위한 골이식은 구강악안면외과 영역에서 시행하는 대표적인 골이식술 중의 하나가 되었다.

현재까지 구강내 골결손부를 재건하기 위한 골이식 재료로 가장 널리 사용되고 있는 것은 자가골이다. 자가골이식은 다른 종류의 골이식에 비해 이식편에 살아있는 조골세포 및 전구조골간엽세포가 많아 골형성기전에 의해 치유가 되고, 면역학적 거부반응이나 질환의 전파의 우려가 없는 것이 장점이다. 이러한 장점이 있어 자가장골증이식은 골이식

시 주로 추천되었다. 그러나 장골이식은 필요한 골질을 얻기 위해 또 다른 수술이 필요하고, 그에 따른 수술시간이 더 연장되며, 수용부에 맞게 적당한 모양을 만들어야 하며 얻을 수 있는 양에 제한이 있다는 것이 단점으로 제기된다. 또한 이 경우 5~35%의 환자에서 출혈, 공여부의 만성 통증, lumbosacral anesthesia, vascular injury 그리고 감염 등의 합병증이 나타난다. 따라서 nonunion이나 공여부의 합병증을 줄이기 위한 노력으로 골이식재료의 발전이 이루어졌다. 최근에는 동종골, 이종골 또는 생체 친화성이 우수한 골대체 물질을 많이 사용한다. 그러나 인공 생체재료의 경우 이물반응과 숙주와의 생물학적 부적합성 그리고 인접골의 흡수나 감염의 위험 등으로 인하여 사용이 제한되고 있다. 최근에는 동종골이나 이종골을 여러 방법으로 처리하여 면역반응을 억제하고 골유도능을 유지시키며 숙주와의 친화력을 증가시키기 위한 방법이 연구되고 있다.

골이식시 숙주의 면역반응을 감소시키기 위하여 열처리나 단순냉동, 냉동건조, 방사선조사 등 여러 가지 방법이 이용되어 왔다^(18,19). 동종골의 처리방법 중에서 열처리를 하거나 과량의 방사선을 조사하는 방법은 신생골의 형성능을 감소시킨다. 동종골의 단순냉동이나 동결건조 또는 탈회는 면역반응을 현저히 감소시키며 골유도능을 파괴시키지 않는 것으로 보고되어 이 방법이 많이 이용되고 있다. 냉동건조법이 단순냉동에 비해 장기간의 보관 및 숙주의 면역반응을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 탈회시에는 면역반응을 유발시키는 세포막 성분과 soluble haptenic glycopeptides가 파괴되며 탈회 후 잔존골원질은 매우 약한 면역반응을 가지나 여전히 강한 골유도 작용을 일으키는 것으로 알려지고 있다⁽²⁰⁾.

골이식후 치유에는 골전도(osteoconduction)와 골유도(osteinduction) 두 가지의 주요 기전이 있다. Oste-

oconduction은 모세혈관의 내성장과 이식재료에서 수여부로의 osteoprogenitor cell의 이주, 그리고 시간이 지나면서 천천히 이식재료가 흡수되고 새로운 골로 대체되는 것으로 설명된다. Urist²¹⁾는 osteoinduction을 bone morphogenetic proteins(BMPs)의 영향으로 골과 연골로 분화하는 mesenchymal cell이 증가하는 것으로 설명하였다. 그 후 골유도에 관한 많은 연구가 이루어져 bone marrow에 존재하는 여러 세포군들은 osteogenic potential을 가지고 있으며 이 osteogenic precursor cells이 분화를 하기 위해서는 molecular signal이 필요하다는 것이 알려졌다.

비록 재조합된 BMPs가 인간에서 골생성을 유도할 수 있지만, BMPs를 이용한 골이식재료는 가격면에서 매우 비싼 편이라 이 재료가 통상적으로 사용될 수 있는가, 또 compromised host에서 일반적으로 융합이 가능한가 하는 문제는 명확하지 않다²²⁾. 일반적으로 탈회골편(demineralized bone matrix)은 피질골의 탈회, BMPs를 포함한 적은 양의 osteoinductive growth factor를 가지는 extracellular matrix의 노출을 통해 얻어진다. DBM은 mineralized allograft bone보다 면역반응이 적으며²³⁾ 취급의 편의를 위해 다른 형태로 만들 수 있다. DBM은 osteoinduction property를 가지는 골이식재료로서 가격-효과면에서 사용할 만한 재료로 평가받고 있다.

DBM 형태에 따른 osteoinductive potential은 공여자의 특성, 처리방법, 혹은 carrier material에 따라 달라질 수 있다. 다양한 생물학적 정량법에도 불구하고 DBM의 osteoinductivity에 영향을 주는 다양한 요소들을 고려할 때 DBM의 골생성능에는 다소 논란의 여지가 있다. DBM의 osteoinductive property에 영향을 주는 요소에는 다음과 같은 것이 있다. 공여자 각각의 bone matrix에서 osteoinductive protein의 함유량, donor의 선천적인 osteoinductive potential, 그리고 숙주 반응과 이식부의 성장 등이 영향을 줄 수 있다. 처리 과정 또한 osteoinductive property에 중요한 영향을 줄 수 있다²⁴⁾. Schwartz, Urist, Syfrestad 등은 DBM의 osteoinductive property는 나이에 따라 다르게 나타난다고 주장했다. 즉, young donor의 DBM이 old donor의 DBM보다 좀 더 우수하다고 하였다^{25,26)}. 반면 Nyssen-Behets 등은 donor의 나이에 따른 osteoinductive property의 유의한 차이는 없으나 old donor의 alkaline phosphatase activity는 young donor의 alkaline phosphatase activity보다 낮게 나타났다고 하였다²⁷⁾. 수혜자의 연령 또한 DBM의 효과에 영향을 줄 수 있다. 숙주의 중 역시 DBM에 의한 골생성에 영향을 줄 수 있다. 또한, 큰 골편보다는 분말 형태가 골유도능이 우수하다고 하였으며 이는 분말 형태가 단위면적당 표면적이 크기 때문이라고 하였다²⁸⁾.

이 실험에서 사용된 Grafton[®]은 human long bone에서

얻어진 것이다. 그 제작과정은 cortical bone 주위의 모든 soft tissue를 제거하고 -70℃로 동결되기 전 lipid, blood, cellular material이 제거된다. Fiber형태로 만들기 위해 shaft는 길이 1-60 nm, 지름 0.5 mm로 갈려진다. 이 fiber를 0.6N HCl에서 탈회하고 무균수로 세척한 뒤 70% ethanol에 담근다. Fiber와 glycerol을 결합하고 mold에 담아서 nonwoven, flexible sheet의 형태로 만든다⁹⁾.

본 연구에서 사용된 성숙한 가토의 두개골은 대부분 사람의 중앙 안면골과 같이 단지 소량의 골수만을 함유하고 있으므로, 결과적으로 가토의 두개골 결손의 치유상태를 관찰함으로써 골이식을 요하는 구강악안면외과 환자의 상황과 유사하도록 하였다. 한편 자가골 이식에 부가적인 수술을 피하기 위해 두개골 결손부 형성시에 채취한 자가골이식을 시행하였다. 실험 결과를 살펴보면 골이식시 가장 많은 양의 골을 얻을 수 있는 이식재료는 역시 자가골이식의 경우였다. 그 다음이 Grafton[®]을 이식한 경우였고 아무런 이식을 하지 않은 경우 가장 적은 양의 신생골을 볼 수 있었다. 아무런 이식을 하지 않은 경우와 골이식을 동반한 경우에는 분명 유의할 차이를 보였다. 그러나 가토의 자가골을 이식한 경우와 Grafton[®]을 이식한 경우를 비교해 보면 평균적으로 자가골이식의 경우가 많은 양의 골질을 관찰할 수 있었으나 통계적으로 서로간의 유의할 차이를 나타내지 못하였다.

조직학적으로 가토의 자가골이식의 경우 결손부의 부피를 충분히 유지하면서 치유되는 양상을 보였으며 생성된 골은 미약하나 층판구조를 보이며 골내부에 많은 세포가 관찰되어 충분한 성숙정도를 가지지 못함을 알 수 있었다. Grafton[®]이식의 경우 조직소견상 골질은 자가골과 비슷한 정도의 성숙도를 보였으나 생성된 골의 양은 자가골이식한 경우보다 적음을 알 수 있었다. 토끼의 두개골에 자가골을 이식한 경우 약 6주 경과시 골소주는 개조되어 성숙한 판상골을 형성하여 두개골의 내판과 외판을 형성하는 것으로 알려져 있다²⁹⁾. 본 실험에서 역시 자가골의 경우 내판과 외판이 형성되는 양상을 보였으며 Grafton[®]이식의 경우 판간골이 형성되는 단계를 보이나 자가골에 비해 분리는 명확하지 못하였고 연속성 또한 미약했다. 자연치유시 생성된 골의 양은 많지 않았으나 골질은 이식의 경우보다 좀더 성숙된 양상을 보이며 내판과 외판의 구별 역시 명확하고 넓은 골수강을 관찰 할 수 있었다. Grafton[®]이식은 자연치유의 경우 보다 유지되는 골의 두께나 생성된 골양에서 우위를 보이나 자가골이식의 경우에 비해 적었다. Grafton[®]이식 일부 골편에는 염증세포가 관찰되었으며 혈관의 확장 또한 관찰되었다.

이 실험에는 몇 가지 제한적인 요소가 있다. 우선 결손부의 형성 시 trephine bur로 미약하더라도 뇌경막에 직접적인 손상이 가해질 수 있으며 이는 자연치유이든 골이식이든

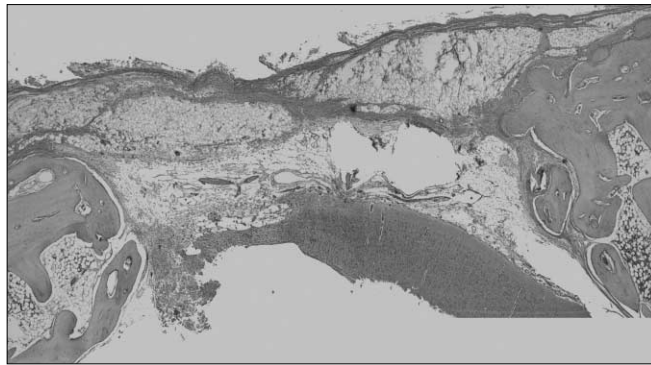


Fig. 8. Tearing of duramater. Defect was filled with fibrous connective tissue and fatty tissue.

치유에 영향을 준다. 실제로 결손부 형성 시 뇌경막의 손상이 확인된 부위에는 다른 결손부보다 현저히 골생성이 적음을 볼 수 있었다(Fig. 8). 또 다른 요소로는 이식재료의 취급에 있을 수 있다. 본 실험에서 이식되는 골은 부피로 측정을 하였다. 따라서 각 결손부에 이식된 골재료의 무게와 밀도에 차이가 발생가능하다. 특히 Grafton®의 경우 시술 시 혈액이나 생리식염수를 적셔서 원하는 형태로 만들어 사용하기 때문에 이식 시 오차가 발생하기 쉽다. 또한 Grafton®이식이 기대한 만큼의 결과를 나타내지 못한 것과 개체간의 치유정도에 편차가 나타나는 데에는 다음의 사항들이 영향을 줄 수 있다. (1) 실험에 사용된 동물 개체간의 선천적인 골재생능 차이, (2) 뇌경막의 손상으로 인한 골이식체의 유지 불량, (3) Grafton®의 취급시 발생할 수 있는 오차, (4) 실험동물에게 Grafton®은 탈회이종골에 해당한다는 점이다.

V. 결 론

현재 임상에서 골이식은 종양제거술 후 악안면재건술에서 임플란트 식립을 위한 증강술에 이르기까지 많은 경우 사용되고 있다. 골이식이 필요한 경우 자가골이식이 좋은 술식은 틀림이 없으나 술 후 나타날 수 있는 합병증으로 인해 인공골 재료(calcium-sulfate, HA, 생체유리, β -TCP), 이종골, 동종골 등 여러 가지 골이식 재료가 개발되고 있다. 그 중 동종이식골을 이용한 경우 좋은 결과를 얻을 수 있으나 면역학적 거부반응의 가능성으로 사용이 제한되고 있다. 이를 해결하기 위해 면역반응을 최소화 하고 골생성능을 유지할 수 있는 동종탈회이식골이 다양하게 개발되고 있다.

본 실험에서는 가토의 두개골에 형성한 결손부를 human DBM(Grafton®)을 이용하여 수복하여 골생성의 양적인 평가를 하고자 하였다. Grafton®이식 시 자연치유의 경우보다 많은 양의 골질이 관찰되었으며 가토의 신선자가골이식

에 미치지지는 못하였으나 통계적 유의성은 나타내지 않았다. 생성된 골의 성숙도는 자가골이식과 자연치유의 경우에 미치지 못하였다. 그리고 Grafton®이식부에서 미약한 염증반응이 관찰되었으나 뚜렷한 거부반응이나 면역반응은 관찰되지 않았다.

가토의 두개골 결손부 이식에서 Grafton®을 이용한 수복은 가토의 신선자가골을 이용한 이식과 비교해 골의 성숙도는 미약한 것으로 보이나 유사한 치유양상을 보이며 또한 자가골 이식의 경우와 비슷한 정도의 골유도능을 보이는 것으로 사료된다. 그러나 미약하게 염증반응이 일어날 수 있음을 알 수 있었다.

본 실험에서 Grafton®(putty type)은 이식재료의 유지를 위한 적절한 처치와 술 중, 술 후 항생제 요법이 동반된다면 골결손부를 수복하기 위한 자가골을 대체할 수 있는 적절한 재료로 사료된다. 그러나 Grafton®을 구강악안면외과적 영역의 골이식에 안정적으로 사용하기 위해선 추가적인 임상 실험 및 결과가 뒷받침되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Sung-Hoon Lee, Seung-Il Song, Ji-Young Han et al : The experimental study of the bone regeneration on β -TCO in rabbit cranial bone. J Kor Oral Maxillofac Surg 30 : 282, 2004.
2. Hopp SG, Dahners LE, Gilbert JA : A study of the mechanical strength of long bone defects treated with various bone autograft substitutes: an experimental investigation in the rabbit. J Orthop Res 7(4) : 579, 1989.
3. Goldberg VM, Stevenson S : Nature history of autograft and allograft. Clin Orthop 225 : 7, 1987.
4. Fernyhough JC, Schimandle JH, Weigel MC, et al : Chronic donor site pain complicating bone graft harvesting from the posterior iliac crest for spinal fusion. Spine 17 : 1474, 1992.
5. Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, et al : Complications of iliac crest bone graft harvesting. Clin Orthop 329 : 300, 1996.

6. Giovanni Cricchio, Stefan Lundgren : Donor site morbidity in two different approaches to anterior iliac crest bone harvesting. *Clin Implants Dentistry and related research* 5(3) : 161, 2003.
7. Sun-Yuo Ryu, Il-Kyu Kim, Jong-Chull Kim et al : Reconstruction of mandibular bone defect with autogenous iliac bone graft. *J Kor Oral Maxillofac Surg* 12 : 65, 1986.
8. Robert AR : Prospective evaluation of morbidity associated with iliac crest harvest for alveolar cleft grafting. *J Oral Maxillofac Surg* 55 : 219, 1997.
9. John LU, Hideki Murakami, Kim HS et al : Evidence of osteoinduction by Grafton demineralized bone matrix in nonhuman primate spinal fusion. *Spine* 29 : 360, 2004.
10. George J. Martin, Jr, Scott D. Boden, Louisa Titus et al : New formulations of demineralized bone matrix as a more effective graft alternative in experimental posterolateral lumbar spine arthrodesis. *Spine* 24(7) : 637, 1999.
11. S. Cheung, K. Westerheide, B. Ziran : Efficacy of contained metaphyseal and periarticular defects treated with two different demineralized bone matrix allografts. *Int Orthop* 27(1) : 56, 2003.
12. Frank P. Cammisa, Jr, Gary Lowery, Steven R. Garfin et al : Two-year fusion rate equivalency between Grafton® DBM Gel and autograft in posterolateral spine fusion. *Spine* 29(6) : 660, 2004.
13. Yu-Po Lee, Mark Jo, Mario Luna et al : The efficacy of different commercially available demineralized bone matrix substances in an athymic rat model. *J Spinal Disord Tech* 18(5) : 439, 2005.
14. A. Bark M. Rabie, Mei Lu : Basic fibroblast growth factor up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor during healing of allogeneic bone graft. *Arch Oral Biol* 49 : 1025, 2005.
15. Cameron M. L. Clokie, Hassan Moghadam, Micheal T. Jackson et al : Closure of critical sized defects with allogenic and alloplastic bone substitutes. *J Craniofac Surg* 13(1) : 111, 2002.
16. DeLuca L, Raszewski R, Tresser N et al : The fate of preserved autogenous bone graft. *Plast Reconstr Surg* 99(5) : 1324, 1997.
17. Hassan G, George K.B, Howard H.I et al : Histomorphometric evaluation of bone regeneration using allogeneic and alloplastic bone substitutes. *J Oral Maxillofac Surg* 62(2) : 202, 2004.
18. William JB, Irvine Jw : Preparation of the inorganic matrix of bone. *Science* 119 : 771, 1954.
19. Oikarinen J, Korhonen LK : The bone inductive capacity of various bone transplanting materials used for treatment of experimental bone defect. *Clin Orthop Relat Res* 140 : 208, 1979.
20. Sullivan WG, Szwajkun PR : Revascularization of cranial versus iliac crest bone grafts in the rat. *Plast reconstr Surg* 87 : 1105, 1991.
21. Urist MR : Bone: formation by autoinduction. *Science* 150 : 893, 1965.
22. Boden SD, Zdeblick TA, Sandhu HS, et al : The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages: Definitive evidence of osteoinduction in humans: A preliminary report. *Spine* 25 : 376, 2000.
23. Guizzardi S, Di Sliverstri M, Scandroglio R, et al : Implants of heterologous demineralized bone matrix for induction of posterior spinal fusion in rats. *Spine* 17 : 701, 1992.
24. Satoshi Takikawa : Comparative evaluation of the osteoinductivity of two formulations of human demineralized bone matrix. *J Biomed Mater Res* 65A : 37, 2003.
25. Syftestad GT, Urist MR : Bone age. *Clin Orthop* 162 : 288, 1982.
26. Schwartz Z, Somers A, Mellonig JT, et al : Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation is depend on donor age but not gender. *J Periodontol* 69 : 470, 1998.
27. Nyssen-Behets C, Delaere O, Duchesne PY et al A : Aging effect on inductive capacity of human demineralized bone matrix. *Arch Orthop Trauma Surg* 115 : 303, 1996.
28. Nishimoto SK, Chang CH, Gendler E et al : The effect of aging on bone formation in rats: Biochemical and histological evidence for decreased bone formation capacity. *Calcif Tissue Int* 37 : 617, 1985.
29. Jong-cheoll Jeong, Sun-Youl Ryu : A study on the regenerative capacity of endochondral and membranous demineralized allogenic bone matrix graft in rabbit. *J Kor Oral Maxillofac Surg* 20 : 413, 1994.

저자 연락처

우편번호 700-422
대구광역시 중구 동인동 2-101번지
경북대학병원 구강악안면외과학교실
김진욱

원고 접수일 2005년 12월 23일
게재 확정일 2006년 2월 24일

Reprint Requests

Jin-Wook Kim

Dept. of OMFS, School of Dentistry, Kyungpook National University
2-101, Dongin-Dong, Jung-Gu, Taegu, 700-422, Korea
Tel: +82-53-420-5911 Fax: +82-53-426-5365
E-mail: vocaleo@hanafos.com

Paper received 23 December 2005
Paper accepted 24 February 2006