

가토 하악골 골신장 후 맥동전자기장이 조기 골경화에 미치는 효과에 대한 연구

황경균¹ · 조태형² · 송윤미² · 김도균³ · 한성희³ · 김인숙² · 황순정^{2,3}

¹한양대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과, ²서울대학교 치학연구소, BK 21 치의학생명과학사업단

³서울대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

Abstract

EFFECT OF PULSED ELECTROMAGNETIC FIELD STIMULATION ON THE EARLY BONE CONSOLIDATION AFTER DISTRACTION OSTEOGENESIS IN RABBIT MANDIBLE MODEL

Kyung-Kyun Hwang¹, Tae-Hyung Cho², Yun-Mi Song², Do-Kyun Kim³, Sung-Hee Han³,
In-Sook Kim², Soon-Jung Hwang^{2,3}

¹*Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Korea*

²*Dental Research Institute, Brain Korea 21 for Dental Life Science, Seoul National University*

³*Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Seoul National University, Korea*

Introduction: Distraction osteogenesis is widely used as for bone lengthening in patients with maxillofacial deformity and alveolar bone atrophy. One of the major problems in distraction osteogenesis is long consolidation period for 2-3 months, in which the devices have to be fixed on the bone to prevent relapse. It results in scar formation on the face, disturbance of mastication and speech. This study was performed to evaluate the stimulating effect of pulsed electromagnetic field on the early bone consolidation in distraction osteogenesis.

Materials and methods: Total 10 rabbit were used (5 for control group, 5 for experimental group). A vertical osteotomy in the mandibular body was performed and the distraction device was fixed. After 5 days distraction was done 1mm per a day for 7 days. A pulsed electromagnetic field (38 Gauss, 60 Hz) was applied for 8 hours per day and it continued for 5 days immediately after distraction in the experimental group. Both groups were sacrificed after 2 weeks. Histological specimens with H&E and Masson Trichrome staining were made and histomorphometrically analysed with image analyser.

Results: The device for distraction osteogenesis was displaced in one animal for each group, therefore, only four animals in both groups were evaluated. In both groups, a new bone formation was observed in the distracted area after 2 weeks. The bone formation was enhanced in the experimental groups ($31.76 \pm 8.68\%$) compared with control group ($9.94 \pm 3.23\%$), its difference was statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusion: This study suggests that electrical stimulation with electromagnetic field may be effective in the early bone formation after distraction osteogenesis. Further studies with large number of animals are needed before clinical application.

Key words: Distraction osteogenesis, Electromagnetic field, Bone consolidation

※ 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: A030102(03-PJ1-PG3-20500-0099)).

I. 서론

골신장술 효과는 혈류가 보존된 뼈의 골절단술 후 절단면에 가해지는 장력에 의해 신생골이 형성함에 기인한다.^{1,2)} 이러한 수술 술식은 사지의 뼈1에서 적용된 후, 안면골에서도 성공적으로 사용되고 있다.^{3,4)} 뿐만 아니라, 이러한 골신장의 원리가 치조골의 수직적 골부족에도 적용되어, 골신장술은 치조골의 양적 부족에 있어 임플란트 보철에 앞서 사용할 수 있는 안정된 수술이라고도 평가되고 있다.⁵⁻⁹⁾

골신장술은 여러가지 단점을 가지고 있는데, 대표적인 단점으로는 골신장 방향 조절의 어려움, 긴 골경화 기간, 장치물 제거를 위한 2차 수술등이다.⁸⁻¹³⁾ 이러한 단점들 중에서 다른 문제점은 장치물의 타입이나 수술기법을 달리해서 해결하거나 그 정도를 줄일 수 있지만, 8-12주간의 골경화기간은 이러한 방법을 통해 줄일 수 없는 가장 큰 단점이다. 골경화 기간에는 골신장 장치를 악골에 지속적으로 유지하여 주어야 하고, 수술 부위의 청결 어려움과 심미적인 손상으로 정상적인 사회생활이 어려울 뿐 아니라, 장치물에 의해 저작 기능의 저하로 환자들에게 많은 불편과 번거로움을 준다.⁸⁻¹³⁾ 그 외에도 상처의 과대 증식이나 감염, 장치물의 이완과 탈락등의 합병증이 보고되고 있다.^{9,11-13)}

전기적 자극이 골형성을 증가시키거나 골절의 치유를 촉진시키는 것은 이미 잘 알려져 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 1950년대와 1960년대에 뼈에 자연적인 전기적 특성을 있다는 연구결과¹⁷⁻¹⁹⁾가 있기 전후에, 불량 유합을 동반한 골절 환자에서 전기적 자극으로 골형성을 촉진 하였다는 보고가 있었으며²⁰⁻²⁴⁾ 그 이후 다양한 형태의 전기자극이 뼈의 재생에 대한 효과를 *in vitro* 실험이나 동물실험에서 조사하였다.²⁵⁻²⁸⁾ 전기자극은 수술을 요하는 침습적 직류 전기를 이용하는 것과 맥동전자기장(pulsed electromagnetic field: PEMF)과 같은 비침습적 전기를 이용하는 방법이 있다. 비침습적 전기자극의 임상적 응용은 골절이나 불유합의 치료에서 긍정적인 결과를 나타내고 있고^{23,24,26,29)} 그 중 맥동전자기장을 이용한 방법은 임상응용에서 가장 많이 사용하고 있다.^{23,24,26,30)} 맥동전자기장은 조골세포의 성장과 분화 및 뼈의 경화를 촉진할 뿐 아니라, *in vitro* 실험에서 TGF- β 1 or BMP-2, -4과 같은 사이토카인들의 생성을 촉진하는 것으로 알려져 있다.^{31,32)} 조골세포, 연골세포 및 조골세포 전단계 세포들의 *in vitro* 실험에서 전기적 자극은 골체조직의 세포에서 세포외 기질을 해당하는 유전자들의 발현을 조절하고 그리하여 뼈와 연골의 생성을 촉진시킨다고 보고 되었다.³³⁾

동물실험에서, 맥동전자기장이 골신장에 미치는 효과에 대해 사지의 길이를 늘리는 모델에서 적용하여 발표된 연구들이 있지만, 이들 연구에서는 생역학적인 반응이나 방사선적 결과만 제시하고, 조직계측학적인 결과를 제시하지 않았을 뿐 아니라, 안면골의 골신장에서 조기 골형성에 대한 실

험은 보고 된 바가 없다. 본 연구에서는 가토의 하악골 신장술 모델에서 맥동전자기장이 골경화에 미치는 효과에 대해 평가하고자 한다.

II. 연구재료 및 방법

1. 맥동전자기장 장치

본 실험에 사용된 맥동전자기장에 대한 설명은 앞서 발표한 논문에서 이미 자세히 기술되었고^{34,35)} 같은 장치를 이용하여 실험을 진행하였다. 이를 간단히 기술하면 맥동 전자기장 발생장치는 Gerling 등³⁶⁾의 방법에 준하여 제작하였고, 맥동주파수 100 MHz, 맥동폭 12 μ s, 자기력 선속밀도³⁸⁾ Gauss를 가지는 맥동전자기장이 생성되도록 하였다. 장치물은 실험동물을 위치시키는 내부장착장치와, 맥동전자기장을 생성하는 펄스와 전자계 자극장치의 2부분으로 조합되었다. 내부장착장치는 실험동물을 이 장치 속에 장착하게 하되 골신장된 가토의 하악골 부위가 원형 코일들의 중심축에 놓이도록 하였다. 펄스와 전자계 자극장치의 구성은 맥동 주파수 조정기(pulsed frequency modulator) 및 펄스폭 조정기(pulsed width modulator)를 갖는 신호 발생기(master pulse oscillator), 펄스파 전류 출력장치(pulsed current driving circuit) 및 전자계 자극코일(electromagnetic field stimulation coil)로 되어 있다.

2. 골신장 장치

골신장 장치는 상악 구개부를 수평으로 벌리는 장치인 하이렉스[®](Dentaurum Co., Pforzheim, Germany)를 이용하였다. 장치물을 상악 구치부에 연결하게 되어 있는 고정부를 등골개 구부러 레진이 잘 고정되어 되고 하게, 이곳에 레진(Orthojet[®], Lang Dental Mfg Co., Wheeling Il, USA)을 부어 두께가 7mm정도가 되게 하여 나사로 장치물을 하악골에 고정하더라도 움직임을 적게 하게 하여서 경화시키고, 이곳에 나사가 들어갈 수 있는 구멍을 양쪽에 형성하였다.

3. 동물실험

몸무게가 4-5kg 하는 10마리의 성장이 완료된 가토(New Zealand White rabbit, Samtako Co.)를 대상으로 실험을 진행하였다. 하악골에 골신장을 하였지만, 자극을 받지 않은 대조군(n=5)과 자극을 받은 실험군(n=5)으로 나누고, 이들 2개 그룹으로의 동물 배정은 무작위로 하였다. 실험에 사용된 모든 동물은 서울대학교 치과대학의 실험동물의 안전과 윤리에 대한 위원회에서 정한 규칙에 따라

반입과 사육 및 실험과 안락사 과정을 처리하였다. 실험 동물은 난방과 냉방장치로 22°C로 일정하게 유지 되는 사육실에서 사육되었고 음식의 섭취에 제한을 두지 않았다.

모든 수술과정은 xylazine (Rumpen® Bayer Korea Ltd., Korea, 10mg/kg)를 섞은 ketamine hydrochloride (Ketara®, Yuhan Corp. Korea, 40mg/kg)를 가토의 귀에 있는 정맥에 주사하여 전신마취가 된 상태에서 진행하였다. 수술 부위를 전기 모발기로 털을 깎아내고 10% Betadine (Potadine®, Sam-II Pharm., Korea)으로 수술 부위를 소독한 후, 통증과 출혈을 줄이기 위해서 1:100,000 epinephrine를 함유한 2% lidocaine (Lidocaine HCL Inj®, Yuhan Corp., Korea)를 하악골에 피하 주사하였다. 하악골의 하방을 따라 피부절개를 하고, 골막을 들어올리고 이신경(mental nerve)를 절단한 후 조심스럽게 구치부의 하악골을 노출시켰다. 견치와 제1소구치 사이에 장치물의 중간선이 위치되게 하였고, 고정 스크류가 위치될 곳에 드릴로 구멍을 내고, 2.2mm self tapping 스크류(Le Forte®, Jeil Medical Co., Korea)로 협측과 설측의 피질골을 모두 관통되게 일시적으로 고정하였다. 장치물과 나사를 제거한 후, 식염수로 냉각과 세척을 하면서 fissure bur로 견치와 제1소구치 사이에 수직 골절단을 하였고, 이때 견치의 치근이 함께 절단이 되었다. 골신장 장치를 원래 위치하였던 곳에 2개의 나사로 다시 고정한 후, 4-5mm 정도의 골신장을 하여 불완전한 골절단이나 장치물의 작동에 문제가 없는지 확인을 하고, 골막을 5.0 흡수성 봉합사(vicryl®)로, 피부는 4.0 실크로 봉합하였다.

4. 골신장과 맥동전자기장의 자극

수술 후 골신장과 전기자극 및 안락사의 과정에 대해 Fig. 1에서 간략히 표시하였다. 주일간의 잠복기 후, 하악골을 하루에 1mm씩 1주일 동안 골신장하여 총 7mm가 골신장

되게 하였다. 맥동전자기장 자극은 실험군에서 골신장이 끝난 1일 후부터 하루에 8시간씩 5일 동안 주었고, 자극을 주는 동안 맥동전자기장의 내부장착장에 가두고 머리만 돌출시키게 하였고, 대조군에서는 실험군과 같은 과정에서 맥동전자기장의 자극은 주지 않았다. 맥동전자기장 자극을 마지막을 주고 2주일 후에 실험 동물을 formalin으로 perfusion시키면서 안락사 시키고, 하악골을 채취하여 조직학 검사를 시행하였다.

5. 조직학적 검사 및 평가

골신장 장치물을 하악골에서 제거하고 골신장된 곳(길이 7mm)을 중심으로 총 20mm길이의 골편을 하악골에서 채취하고, 절단된 골편을 하이드로클로릭 산(Calci-clean Rapid®, Atlanta, USA)으로 7일간 탈회를 시키고, 10% 중성 formalin에 1주일 동안 고정을 하였다. 그 후, 통상적인 절차에 따라 탈회와 파라핀 고정을 하였고 4mm 두께로 표본의 시상면으로 절단하여 박절 표본에서 하악골의 치조정과 하악 하연 사이에 골신장으로 형성된 뼈가 보일 수 있도록 하였고 시상면의 절단 되는 위치는 해당 하악골 폭의 중간으로 하여 모든 골절편에서 동일하게 평가될 수 있도록 하였다. 염색은 hematoxylin and eosin (H&E, Sigma, USA)과 Masson-Trichrome (MT)을 시행하였다.

골신장 부위에서의 골형성 정도를 평가하기 위해, 골신장된 전체 면적(7mm in length × buccolingual distance)과 신생골이 형성된 면적을 광학 현미경(Axioskop Microscope, Olympus BX51, Olympus Co, Tokyo, Japan)에 올려 영상을 찍고 이 영상을 영상분석 프로그램(SPOT version 4.1, Diagnostic instrument Inc., MI, USA)을 이용하여 조직계측학적으로 측정하였다. 측정치는 전체 면적에 대한 신생골 형성 비율(%)로 계산하였다.

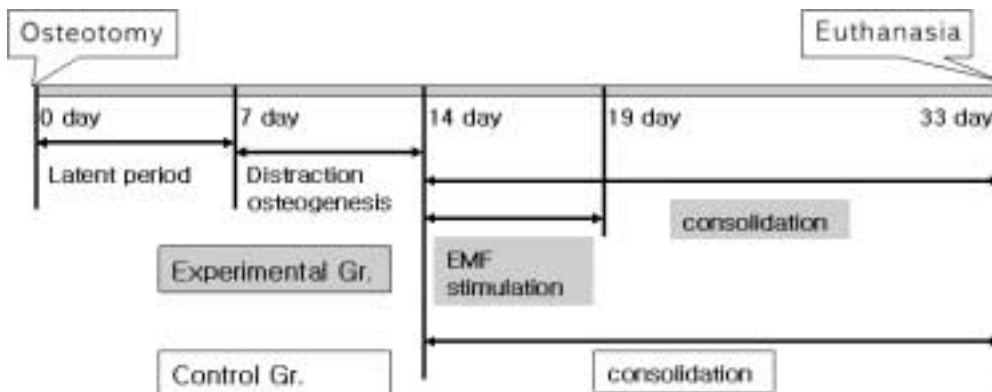


Fig. 1. Time table of distraction osteogenesis and stimulation using pEMF.

6. 통계 분석

각 그룹의 결과는 평균값±표준편차로 표시하였고, 통계적 유의성은 Kruskal-Wallis 검사에 의해 SPSS 프로그램을 이용하여 검증하였고, 통계적으로 유의함은 $p < 0.05$ 일 때로 간주하였다.

Ⅲ. 실험 성적

1. 육안 및 촉각적 소견

골경화 기간 중에 실험군과 대조군에서 각각 1마리씩에서 골신장 장치의 탈락이 있었고, 그로 인해 골절단부에서 하악골이 변위되어 있는 모습이 관찰되었다. 골신장 장치가 탈락되지 않은 나머지 동물에서는 골신장이 진행됨에 따라, 전치부에서 반대교합이 형성되었고, 장치물을 고정한 나사가 피부를 관통하는 부위에서 피부에 국한된 경미한 염증이 있었지만 동물을 안락사시킨 후 조직을 관찰한 결과 하악골까지 미치는 이상 염증증세는 관찰되지 않았다. 피부를 제거한 후, 골신장 부위에서의 시각적으로 골조직 양의 차이나 형태의 차이는 없었지만, 촉각적으로 실험군에서 대조군보다 더 단단한 양상을 보였다. 장치물을 제거할 때 대조군에서 골절단 부위에서 분리되려는 경향이 있었지만, 실험군에서는 안정된 양상이 관찰되었다.

2. 조직학적 소견

골경화 기간 중에 골신장 장치가 탈락된 동물에서는 골신장 부위에서 골형성이 되지 않고 혈종으로 부분적으로 채워

져 있고 염증성 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 나머지 동물들에서는 대조군과 실험군 모두에서 골외 또는 골내의 염증성 반응은 관찰되지 않았고, 절개나 골노출이 없었던 치조정 부위에서는 대체로 정상적인 구강 점막조직이 관찰되었고, 하악 하연 부위에서는 골절단술을 시행할 때의 연조직 절개와 골막 박리로 인해 부분적으로 치밀한 섬유조직이 관찰되었다. 대조군에서는 골신장 중심부에서는 골신장이 되지 않은 인접골에서 보다 골밀도가 현저하게 적었고 많은 부분이 간엽조직으로 채워져 있었다. 전체적으로 신생골 형성이 골절단 면에서 골신장 중심으로 증가되는 양상으로 골신장 중심부에서는 신생골의 형성이 미약하게 관찰되었지만, 부분적으로는 골신장 중심부에서도 비교적 많은 양의 신생골이 형성된 것을 관찰할 수 있었고(Fig. 3), 망사골의 골소주 방



Fig. 2. Displacement of distraction device: bone segment is malpositioned and distracted area is filled with hematoma. a. hematoma, b. malpositioned bone segment

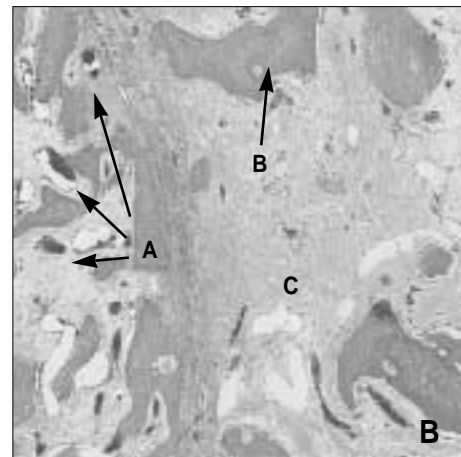
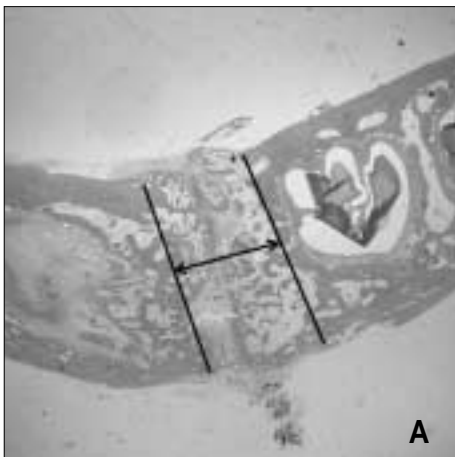


Fig. 3. A. Bone formation at the distracted area in the control group (arrow indicates the distracted length). B. Bone formation at the distracted area in the control group (magnified Fig. 3A). A: new vessels, B: newly formed bone, C: fibrous matrix

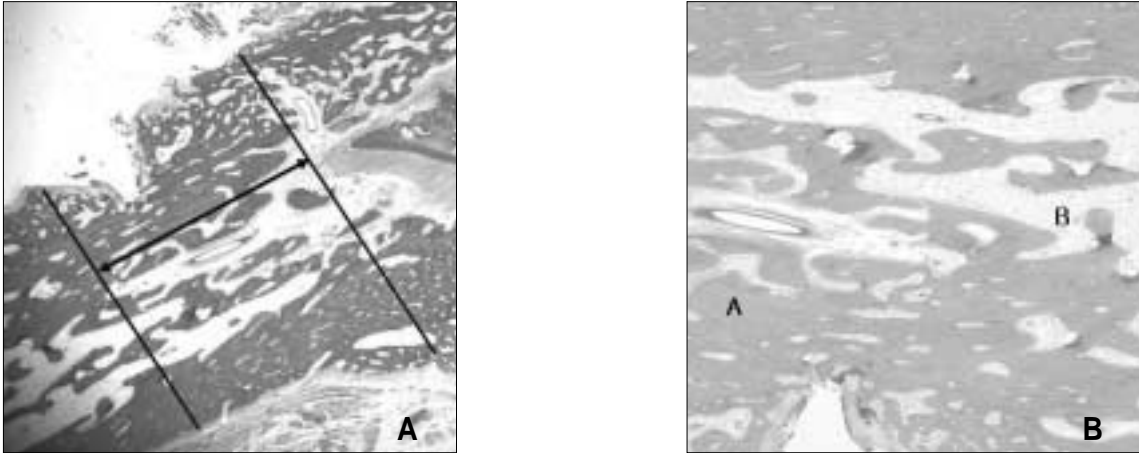


Fig. 4. A. Enhanced bone formation at the distracted area in the experimental group (arrow indicates the distracted length).
 B. Enhanced bone formation at the distracted area in the experimental group (magnified Fig. 4A).
 A: mineralized newly formed bone, B: bone marrow

향은 골신장 방향과 유사 하였다. 골신장 부위의 피질골 외연에서는 막성골화로 골형성이 형성되고 있었지만, 피질골 외연 안쪽에서는 섬유성 조직이 아직 존재하였고 신생골 형성이 양쪽 골절단면으로부터 골신장 중심부위로 증가하는 양상을 보였다. 하지만 망사골이 있는 골내부에서는 골신장 부위에서 섬유성결합 조직은 비교적 적게 관찰되고, 인접골과 유사한 골밀도로 신생골이 관찰되었고, 비교적 많은 미세혈관들이 관찰되었으며, 골신장 중심부와 골절단면 사이에서는 일부 연골형성이 보였다(Fig. 3).

실험군에서는 인접골과 골신장 부위에서의 골밀도 차이가 보이지 않았고 골신장을 하지 않은 인접골 부위에서의 골밀도도 대조군에서의 같은 부위에서보다 현저하게 높음을 확인할 수 있었다. 전체적으로 골소주의 방향은 골신장 방향과 같았고, 대조군에 비해 미세혈관의 수가 적게 관찰되었고 골신장 부위에서 섬유성 조직이나 연골조직이 관찰되지 않았다. 골신장 부위의 망사골 부위가 피질골 부위에서 보다 상대적으로 약간 신생골 형성이 적은 양상을 보였지만, 골신장 중심부의 작은 부위를 제외하면 피질골 부위와 망사골 부위에서의 신생골 형성의 차이가 없었고, 골소주의 두께도 증가한 형태를 보였다(Fig. 4).

3. 조직계측학적 평가

실험군과 대조군의 각각 1마리씩에서 골신장 장치가 탈락되어, 이들은 제외하고 실험군과 대조군 각각 4마리에서 평가를 하였다. 대조군에서의 골형성은 $9.94 \pm 3.23\%$, 실험군에서는 $31.76 \pm 8.68\%$ 였고, 이들의 차이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.001$)

IV. 총괄 및 고찰

골신장술은 악골뿐 아니라 악골을 둘러싼 연조직을 같이 신장시킬 수 있어, 기존의 골이식을 방법과 비교하여 많은 장점이 있는 반면에, 골신장술은 골신장 방향 조절의 어려움, 장기간의 골경화 기간과 그로 인한 연조직의 염증, 안면 피부의 상처 형성과 2차 수술의 필요성 등 여러가지 단점⁸⁻¹³을 가지고 있다. 이러한 단점 중에서 장기간의 골 경화기간을 줄이기 위하여 신장된 골부위에 골형성을 촉진하는 물질을 주입하는 방법으로 조골세포나 줄기세포를 이식하거나³⁷⁻³⁸, 혈소판 풍부 혈장을 주입하는 방법^{38,39,40}이 보고되었고, 그 이외에도 BMP⁴¹나 신경성장요소를 주입하여 골형성을 촉진한 연구결과가 있다⁴². 다른 방법으로, 물질을 직접 주입하는 대신, 외부에서 자극을 주어 골형성을 촉진하는 방법을 사용한 연구들이 보고되었는데, 이러한 자극에는 레이저⁴³, 초음파⁴⁴와 전기적^{25,45,46} 자극 등이 사용되었다.

뼈의 전기적 현상에 대한 연구가 시작되기 전, 1841년 Hartshorne²⁰과 1850년 Lente²¹에 의해 골절 후 치유부전의 환자에서 처음으로 전기적 자극이 적용되었다. 그 후 Yasuda¹⁸가 역학적 힘에 대해 뼈에서 전기적 현상이 발생한다는 보고를 하였고, Fukada와 Yasuda¹⁷가 가토의 대퇴부를 이용한 실험에서 음극부위에 신생골이 형성된다는 연구결과를 발표하였다. 이러한 현상은 전기적으로 안정된 상태를 유지하고 있는 골에서 외부의 자극에 의해 전기적 평형에 변화가 와서, 뼈에 전기적 성질을 생기게 하는 것으로 보고하였다^{17,18}. Friedenber와 Brighton¹⁹은 성장을 하거나 치유가 되고 있는 뼈에서는 전기적으로 음극을 가진다고 보고 하면서 bioelectric 또는 steady-state potential

이라고 하였다. 현대 의학에서 처음으로 Friedenberg 등²²⁾이 1971년 direct current를 이용한 전기적 자극을 nonunion 골절 환자에서 사용한 후, 1974년 Bassett 등^{23,24)}이 nonunion 치료에 전자기장을 성공적으로 사용한 보고를 하였고, 그 이후, 전자기장은 골절치료를 위해 임상에서 다양하게 사용되었다^{30,36,47-49)}.

전기적 자극은 전기자극기 전체를 체내에 위치시키는 매식형과, 체외에 위치시키는 비매식형이 있고, 전극과 전기선이 일부만 체내에 위치하고 자극기는 체외에 두는 반매식형이 있다. 매식형이나 반매식형의 경우 한번 또는 두번의 수술이 필요하여 그로 인한 연조직의 감염이나 골수염 등의 합병증이 동반 할 수 있는 단점이 있는 반면에, 맥동 전자기장은 비매식형이라 이러한 단점이 없다, 또한 매식형이나 반매식형의 경우 전극이 체내에 위치하여 전기가 흐르는 동안 전하를 가진 단백질들이 반대 전하를 가진 전극에 부착하여 전기의 흐름을 방해할 수 있고, 전기자극을 받는 과정에서 hydrogen peroxidase과 같은 전기화학적 부산물이 생기고⁵⁰⁾ 이들은 골흡수를 야기할 수 있다고 보고 되었다⁵¹⁾. 뿐만 아니라, 매식형 전기 자극에서 많이 사용하는 direct current는 조직내 pH를 증가시켜⁵²⁾ 뼈 형성에 관여하는 세포들을 손상시킬 수 있는 문제점이 있다. 반면, 맥동 전자기장과 같이 비매식형 전기자극은 자극하는 범위가 넓고, 장치가 커서 많은 공간을 차지하며, 동물실험과 임상적용에서 안전한 치료방법으로 성공적으로 사용되고 있다. 경우에 따라 암을 야기할 수 있다는 이론도 제기되고 있지만 맥동 전자기장은 1987년에 미국 FDA허가를 받아⁵³⁾ 안정성에 대해서는 문제가 없는 것으로 받아들여지고 있다.

골형성 증진에 대한 전자기장의 기전은 아직 정확하게 밝혀지지 않았지만, 뼈에서 외부자극과 생물학적 반응을 연결하는 것은 전기적 신호에 의한다는 이론⁵⁵⁾에 근거해서, 전기적 자극이 골형성을 촉진시킬 것이라는 추측에서 장치물들이 만들어 지고, 동물실험과 임상적용에 사용되기 시작했다. 외부자극에 대한 뼈의 생물학적인 반응은 collagen matrix의 변형에 의한 piezoelectric potential⁵⁶⁾과 체중의 부하 아래에서 이온을 가진 체액이 조직내의 전하를 띤 기질 분자들을 통과하면서 생기는 streaming potential로 알려져 있고, 정확하게 밝혀져 있지는 않지만, streaming potential의 정도가 piezoelectric potential 보다 더 큰 것으로 알려져 있다⁵⁷⁾. 전자기장에 조직이 노출되면 조직에 따라 전기에 대한 저항의 차이로 와전류(eddy current)의 정도가 다르게 되고, 조직의 경계에서 와전류의 평형을 이루기 위해 전하를 띄게 된다. 골형성 촉진의 과정은 전자기장에 의해 손상된 뼈에서 높았던 저항이 감소되어 신생골 형성이 촉진된다고 설명되고 있다⁵⁴⁾. 이러한 이론적인 전자기장의 효과를 검증하기 위한 많은 동물실험적 연구가 이루어졌는데, 전자기장이 골형성에 관여되는 섬유성 연골조직의

석회화를 촉진시키고, 분화된 조골세포의 기능을 증가시키며⁵⁸⁾ 그로 인해 골밀도가 현저하게 증가하고, 인장력이나 뒤틀림 운동에 대한 저항을 현저하게 빠르게 회복시킬 수 있었다고 보고 되었으며^{46,59)}. 골다공증에 있어서도, 동물모델에서 전자기장 자극을 통해 골소실이 감소함이 관찰되었다⁶⁰⁻⁶¹⁾.

전자기장이 골형성에 어떤 영향을 주는지를 알기 위해 배양되는 세포에 전자기장 자극을 주어 다양한 세포 반응을 연구한 결과들이 보고 되었다. 전자기장의 영향으로 세포막에서 부갑상선 호르몬의 활성이 감소하고 파골세포를 활성화시키는 요소들의 감소하였고⁶⁴⁾, 혈관 내피세포의 증식과 모세혈관의 형성이 증가할 뿐 아니라⁶⁵⁾, 골치유과 관련된 BMP 2 and 4, TGF- β 1과 IGF I, II 등의 성장요소들의 분비와 생성을 촉진^{66,67)}하는 것이 관찰되었다. 본 연구에서는 골신장이 끝난 후 19일이 경과한 조직을 대상으로 조사하여, 신생혈관의 형성이 왕성한 초기 조직 반응은 관찰할 수 없어, 실험군에 비해 대조군에서 신생혈관의 밀도가 더 높았지만, 골밀도는 실험군에서 현저하게 높게 관찰되었다. 전자기장에 의한 세포의 생화학적 반응으로, voltage gated cell membrane channel이 열리고 세포막 외에 있는 칼슘이 유입되며, 동시에 phospholipase에 의한 PGE2의 생성이 세포막에서 활성화된다. cAMP의 상승은 세포골격에 연관 있는 활성화된 calmodulin의 증가를 가져와서 세포의 증식과 TGF- β 1의 발현을 증가시켜서 골형성에 기여하는 것으로 보고 되었다⁶⁸⁾.

전자기장을 이용한 골형성 촉진은 대부분 골절에 있어 골형성 효과에 대한 동물실험과 nonunion 환자들의 치료를 위하여 사용되었고^{30,36,47-49,58)}, 골신장 모델에서 전자기장 자극을 주어 골경화 촉진에 대한 연구는 매우 적다. Fredericks 등⁵⁹⁾은 가토의 경골신장 모델에서, 골절단술 1일 후부터 0.25mm씩 하루에 두번씩 21일간 골신장을 하였고 하루에 1시간씩 전자기장 자극을 주고 외력에 대한 강도를 측정하였다. 전자기장 자극을 받은 동물에서 받지 않은 동물에서 보다 뼈의 강도가 통계적으로 유의하게 더 높았고, 골신장술 후 16일 경과한 후에는 자극을 받은 실험군에서는 정상적인 골의 강도를 보인 반면, 자극을 받지 않은 대조군에서는 마지막 관찰기간이었던 골신장술 후 23일 이후에도 정상적인 역학적 강도에 이르지 못한다고 하였다. Taylor⁶³⁾등은 가토의 경골을 절단하고 1주일 후부터 하루에 0.5mm씩 두번, 총 10일간 10mm의 골신장을 하고, 골경화기간에 하루에 1시간씩 총 20일간 전자기장의 자극을 주고 골신장을 마치고 3주일 후에 동물을 안락사 시켜 전자기장의 효과에 대해 조사를 하였다. 대조군에 비해, 자극을 받은 실험군에서 가골 형성의 면적에서나 가골의 미네랄화된 비율에서뿐만 아니라, 형성된 뼈의 단단함과 뒤틀림에 저항하는 최대 강도의 세기에 있어서도 통계적으로 유의할

만한 차이를 보이지 않았지만, 골절단이 이루어진 피질골과 망사골에서의 골침착률은 골신장술 후 1-2주 기간에서 있어 실험군에서 통계적으로 유의할 만한 증가가 있었다. 하지만 이러한 차이는 골신장술 후 2-3주 기간에서 실험군과 대조군의 차이가 없어, 초기에만 약간의 효과가 있음을 제시하였는데, 지금까지의 전자기장 자극을 이용한 골절치료의 다른 연구에서는 골신장기와 골경화기에 자극을 주어 효과적인 골형성 결과를 보인 반면, 이들 연구에서는 전자기장의 자극이 골경화 기간에만 주어서 확연한 효과를 보지 못했다고 저자들이 분석하였다. 본 연구에서는 Fredericks 등⁵⁹⁾나 Taylor⁶³⁾ 등의 연구와 달리 골형성이 현저하게 증가한 결과를 보였는데, 이는 하루에 8시간씩 자극을 주어 자극 시간이 많았음에 기인할 수도 있겠다. 또한, 본 연구에서는 조직계측학적 평가를 한 반면, 앞서 시행된 두 실험에서는 외력에 대한 역학적 안정성이나 방사선에서 평가를 하여 조직계측학적 골형성에 대한 수치나 조직에 대한 사진이 없어 전자기장에 대한 효과를 직접적으로 비교하기 어려웠다. 본 연구와 Taylor⁶³⁾ 등의 연구에서 모두 골경화기에 자극을 주었지만, Taylor⁶³⁾ 등의 연구에서는 자극에 대한 노출시간이 짧았을 뿐만 아니라, 자극의 세기에서도 1.5 Hz에 2 Gauss로 본 연구에서 사용한 100 Hz에 38 Gauss 보다 상당히 적었다. 본 연구에서 사용한 자극 세기는 Gerling³⁶⁾ 등이 미니피그의 하악과두에 사용한 세기에 근거하였으며, 골신장술에 대한 적절한 전자기장의 자극세기와 시간에 대한 연구는 없어 본 실험에 사용한 수치가 적절하였는지에 대해서는 좀더 많은 연구가 필요하겠다. 앞서 기술한 동물 실험 외에 임상에서 골신장술 후 전자기장을 적용한 유일한 연구로 Luan Gonzalez⁶²⁾ 등은 양측 상완골(humerus), 대퇴골(femur) 또는 경골(tibia)의 골신장술을 받은 30명의 환자에서 골절단술 10일 후부터 하루에 8시간씩 편측에만 전자기장의 자극을 주었다. 자극을 받은 다른 쪽은 받지 않은 쪽보다 가골의 형성이 빨랐을 뿐만 아니라, 가골의 골밀도도 더 높았고, 외부 고정장치를 한달 더 일찍 제거할 수 있었다고 보고 하였다. 악골의 골신장술 후에 전자기장을 주어 그 효과에 대한 연구는 본 연구가 처음으로, 사지의 골신장술에서와 같이 현저하게 증가된 골형성을 보였고, 앞으로 좀더 많은 동물을 대상으로, 전자기장의 노출시간의 정도와 골신장술의 시기에 따른 골형성 효과에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

V. 결 론

본 연구는 가토의 악골신장 모델에서, 골신장술 하루 후부터 골신장 부위에 맥동전자기장을 자속 38 Gauss, 주파수 100 Hz를 하루8시간씩 5일간 자극을 준 후, 2주 후에 실험 동물을 안락사 시켜 조직계측학적 평가를 한 결과, 전자기

장 자극을 받지 않은 대조군에서의 골형성은 $9.94 \pm 3.23\%$, 자극을 받은 실험군에서는 $31.76 \pm 8.68\%$ 였고, 이들의 차이는 통계적으로 유의한($p < 0.001$) 결과를 얻었다.

이러한 결과로 보아 골신장 부위에서 맥동전자기장이 신생골의 경화를 현저하게 가속화시킬 수 있음을 알 수 있었다. 악골의 골신장술 후에 전자기장을 주어 그 효과에 대한 연구는 본 연구가 처음으로, 사지의 골신장술에서와 같이 현저하게 증가된 골형성을 보였다. 앞으로 좀더 많은 동물을 대상으로, 전자기장의 노출시간의 정도와 골신장술의 시기에 따른 골형성 효과에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

참고문헌

1. Ilizarov GA : The tension-stress effect on the genesis and growth of tissue : Part I. the influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. Clin Orthop 238 : 249, 1989.
2. Ilizarov GA : The tension-stress effect on the genesis and growth of tissue: Part II. the influence of rate and frequency of distraction. Clin Orthop 239 : 263, 1989.
3. McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne Ch et al : Lengthening the human mandible by gradual distraction. Plast Reconstr Surg 89 : 1, 1992.
4. Schreuder WH, Jansma J, Bierman MW et al : Distraction osteogenesis versus bilateral sagittal split osteotomy for advancement of the retrognathic mandible: a review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg 36 : 103, 2007.
5. Block MS, Chang A, Crawford C : Mandibular alveolar ridge augmentation in the dog using distraction osteogenesis. J Oral Maxillofac Surg 54 : 309, 1996.
6. Block MS, Almerico B, Crawford C et al : Bone response to functioning implants in dog mandibular alveolar ridges augmented with distraction osteogenesis. Int J Oral Maxillofac Surg 13 : 342, 1998.
7. Chin M, Toth BA : Distraction osteogenesis in maxillofacial surgery using internal devices: Review of five cases. J Oral Maxillofac Surg 54 : 45, 1996.
8. Hwang SJ, Jung JG, Jung JU et al : Vertical alveolar bone distraction at molar region using lag screw principle. J Oral Maxillofac Surg 62 : 787, 2004.
9. Saulacic N, Somosa Martin M, de Los Angeles Leon Camacho M et al : Complications in alveolar distraction osteogenesis: a clinical investigation. J Oral Maxillofac Surg. 65 : 267, 2007.
10. Schreuder WH, Jansma J, Bierman MW et al : Distraction osteogenesis versus bilateral sagittal split osteotomy for advancement of the retrognathic mandible: a review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg. 36 : 103, 2007.
11. Satoh K, Mitsukawa N, Tosa Y et al : Simultaneous hybrid of maxillary Le Fort I halo distraction and mandibular set-back for patients with severe cleft jaw deformity. J Craniofac Surg. 17 : 962, 2006.
12. Nout E, Wolvius EB, van Adrichem LN et al : Complications in maxillary distraction using the RED II device: a retrospective analysis of 21 patients. Int J Oral Maxillofac Surg 35 : 897, 2006.
13. Mazzonetto R, Allais M, Maurette PE et al : A retrospec-

- tive study of the potential complications during alveolar distraction osteogenesis in 55 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36 : 6, 2007.
14. Brighton CT, Shaman P, Heppenstall RB et al : Tibial nonunion treated with direct current, capacitive coupling, or bone graft. *Clin Orthop Relat Res* 321 : 223, 1995.
 15. Simonis RB, Parnell EJ, Ray PS et al : Electrical treatment of tibial non-union: a prospective, randomised, double-blind trial. *Injury*. 34 : 357, 2003.
 16. Hodges SD, Eck JC, Humphreys SC : Use of electrical bone stimulation in spinal fusion. *J Am Acad Orthop Surg* 11 : 81, 2003.
 17. Fukada E, Yasuda I : On the piezoelectric effect of bone. *J Physiol Soc Jpn* 12 : 1158, 1957.
 18. Yasuda I : On the piezoelectric property of bone. *J Jpn Orthop Surg Soc* 28 : 267, 1954.
 19. Friedenberg ZB, Brighton CT : Bioelectric potentials in bone. *J Bone Joint Surg Am* 48A : 915, 1966.
 20. Hartshorne E : On the causes and treatment of pseudarthrosis and especially that form of it sometimes called supernumerary joint. *Am J Med* 1 : 121, 1841.
 21. Lente RW : Cases of ununited fracture treated by electricity. *NY State J Med* 5 : 317, 1850.
 22. Friedenberg ZB, Harlow MC, Brighton CT : Healing of medial malleolus by means of direct current: A case report. *J Trauma* 11 : 883, 1971.
 23. Bassett CAL, Pawluk RJ, Pilla AA : Acceleration of fracture repair by electromagnetic fields: A surgically noninvasive method. *Ann N Y Acad Sci* 238 : 242, 1974.
 24. Bassett CAL, Pawluk RJ, Pilla AA : Augmentation of bone repair by inductively coupled electromagnetic fields. *Science* 184 : 575, 1974.
 25. El-Hakim IE, Azim AMA, El-Hassan MFA et al : Preliminary investigation into the effects of electrical stimulation on mandibular distraction osteogenesis in goats. *Int. J Oral Maxillofac Surg* 33 : 42, 2004.
 26. Farndale RW, Murray JC : Pulsed electromagnetic fields promote collagen production in bone marrow fibroblasts via athermal mechanisms. *Calcif Tissue Int* 37 : 178, 1985.
 27. Brighton CT, Wang W, Seldes R et al : Signal transduction in electrically stimulated bone cells. *J Bone Joint Surg Am* 83-A : 1514, 2001.
 28. Lorich DG, Brighton CT, Gupta R et al : Biochemical pathway mediating the response of bone cells to capacitive coupling. *Clin Orthop Relat Res*. 350 : 246, 1998.
 29. Benazzo F, Mosconi M, Beccarisi G et al : Use of capacitive coupled electric fields in stress fractures in athletes. *Clin Orthop Relat Res* 310 : 145, 1995.
 30. Saltzman C, Lightfoot A, Amendola A : PEMF as treatment for delayed healing of foot and ankle arthrodesis. *Foot Ankle Int* 25 : 771, 2004.
 31. Bodamyali T, Bhatt B, Hughes FJ et al : Pulsed electromagnetic fields simultaneously induce osteogenesis and upregulate transcription of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in rat osteoblasts in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 250 : 458, 1998.
 32. Fitzsimmons RJ, Strong DD, Mohan S et al : Low-amplitude, low frequency electric field-stimulated bone cell proliferation may in part be mediated by increased IGF-II release. *J Cell Physiol* 150 : 84, 1992.
 33. Ciombor DM, Lester G, Aaron RK et al : Low frequency EMF regulates chondrocyte differentiation and expression of matrix proteins. *J Orthop Res* 20 : 40, 2002.
 34. KG Hwang, JH Lee, MJ Kim et al. : A study of effect of pulsed electromagnetic fields on osteogenesis in rabbit cranial bone defect. *J Kor Oral Maxillofac Surg* 28 : 264, 2002.
 35. SW Kim, KG Hwang, BS Lim et al. : The effect of pulsed magnetic fields on β -TCP graft in rabbit cranial bone defect. *J Kor Oral Maxillofac Surg* 32 : 360, 2006.
 36. Gerling JA, Sinclair PM, Roa RL : The effect of pulsating electromagnetic fields on condylar growth in guinea pigs. *Am J Orthop* 87 : 211, 1985.
 37. Shao Z, Liu B, Peng Q, Liu W et al : Transplantation of osteoblast-like cells to the distracted callus in the rabbit mandible. *Plast Reconstr Surg* 119 : 500, 2007.
 38. Kitoh H, Kitakoji T, Tsuchiya H et al : Transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in distraction osteogenesis of the long bones. *Bone* 40 : 522, 2007.
 39. SH Oh, SK Min, KS Lee, MJ Kang, EC Kim : Early bone formation capacity of PRP on a distraction osteogenesis in rabbit. *J Kor Maxillofac Plas Reconstr Surg* 26 : 521, 2004.
 40. SJ Ryu, CK Yi, BH Choi : Effect of platelet-rich plasma on bone formation in distracted area of canine mandible. *J Kor Oral Maxillofac Surg* 27 : 498, 2001.
 41. Hu J, Qi MC, Zou SJ et al : Callus formation enhanced by BMP-7 ex vivo gene therapy during distraction osteogenesis in rats. *J Orthop Res* 25 : 241, 2007.
 42. Wang L, Zhou S, Liu B et al : Locally applied nerve growth factor enhances bone consolidation in a rabbit model of mandibular distraction osteogenesis. *J Orthop Res* 24 : 2238, 2006.
 43. Miloro M, Miller JJ, Stoner JA : Low-level laser effect on mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 65 : 168, 2007.
 44. Mayr E, Laule A, Suger G et al : Radiographic results of callus distraction aided by pulsed low-intensity ultrasound. *J Orthopaedic Trauma* 15 : 407, 2001.
 45. Hagiwara T, Bell W H : Effect of electrical stimulation on mandibular distraction osteogenesis. *J Cranio-Maxillofac Surg* 28 : 12, 2000.
 46. Fredericks C F, Piehl D, Baker J T et al : Effects of pulsed electromagnetic field stimulating on distraction osteogenesis in the rabbit tibial leg lengthening model. *J Pediat Ortho* 23 : 478, 2003.
 47. Borsalino G, Bagnacani M, Bettati E et al : Electrical stimulation of human intertrochanteric osteotomies: Doubleblind study. *Clin Orthop* 237 : 256, 1988.
 48. Hinsenkamp MG : Treatment of non-unions by electromagnetic stimulation. *Acta Orthop Scand Suppl* 196 : 63, 1982.
 49. Tabrah FL, Ross P, Hoffmeier M et al : Clinical report on long-term bone density after short-term EMF application. *Bioelectromagnetics* 19 : 75, 1998.
 50. Spadaro JA, Becker RO : Function of implanted cathodes in electrodeinduced bone growth. *Med Biol Eng Comput* 17 : 769, 1979.
 51. Bax BE, Alam AS, Banerji B et al : Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 183 : 1153, 1992.
 52. Bodamyal T, Kanczler JM, Simon B et al : Effect of faradic products on direct current-stimulated calvarial organ culture calcium levels. *Biochem Biophys Res Commun*. 264 : 657, 1999.
 53. Food and Drug Administration : Summary of Safety and Effectiveness: Osteostim HS11 Implantable Bone Growth Stimulator. Silver Spring, Office of Device Evaluation, 1987.
 54. Spadaro JA : Bioelectrical properties of bone and response

- of bone to electrical stimuli. In Bone. Vol 3, CRC Press, Boston, 1991, p. 109.
55. Kushner A : Evaluation of Wolff's law of bone formation. J Bone J Surg 22 : 589, 1940.
 56. Marino AA, Becker RO : Origin of the piezoelectric effect in bone. Calcif Tissue Res 8 : 177, 1971.
 57. Hastings GW, Mahmud FA : Electrical effects in bone. J Biomed Eng 10 : 515, 1988.
 58. Bassett CAL, Valdes MG, Hernandez F : Modification of fracture repair with selected pulsing electromagnetic fields. J Bone Joint Surg Am 64A : 888, 1982.
 59. Fredericks DC, Nepola JV, Baker JT et al : Effects of pulsed electromagnetic fields on bone healing in a rabbit tibial osteotomy model. J Orthop Trauma.14 : 93, 2000.
 60. Cruess RL, Kan K, Bassett CA : The effect of pulsing electromagnetic fields on bone metabolism in experimental disuse osteoporosis. Clin Orthop 173 : 245, 1983.
 61. Rubin CT, McLeod KJ, Lanyon LE : Prevention of osteoporosis by pulsed electromagnetic fields. J Bone Joint Surg [Am] 71 : 411, 1989.
 62. Luna Gonzalez F, Lopez Arevalo R, Meschian Coretti S et al : Pulsed electromagnetic stimulation of regenerate bone in lengthening procedures. Acta Orthop Belg 71 : 571, 2005.
 63. Taylor KF, Inoue N, Rafiee B et al : Effect of pulsed electromagnetic fields on maturation of regenerate bone in a rabbit limb lengthening model. J Orthop Res 24 : 2, 2006.
 64. Luben RA, Cain CD, Chen MC et al : Effects of electromagnetic stimuli on bone and bone cells in vitro: inhibition of responses to parathyroid hormone by low-energy, low frequency fields. Proc Natl Acad Sci 79 : 4180, 1982.
 65. Yen-Patton GP, Patton WF, Beer DM et al : Endothelial cell response to pulsed electromagnetic fields: stimulation of growth rate and angiogenesis in vitro. J Cell Physiol 134 : 37, 1988.
 66. Ryaby JT : Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing. Clin Orthop 355S : S205, 1998.
 67. Bodamyali T, Bhatt B, Hughes JF et al. Pulsed electromagnetic fields simultaneously induce osteogenesis and upregulate transcription of bone morphogenic proteins 2 and 4 in rat osteoblasts in vitro. Biochem Biophys Res Comm 250 : 458, 1998.
 68. Zhuang H, Wang W, Seldes RM et al : Electrical stimulation induces the level of TGF- β 1 mRNA in osteoblastic cells by a mechanism involving calcium/calmodulin pathway. Biochem Biophys Res Comm 237 : 225, 1997.

저자 연락처

우편번호 110-749
 서울특별시 종로구 연건동 28
 서울대학교 치과대학 구강악안면외과학교실 부교수
황순경

원고 접수일 2007년 1월 8일
 게재 확정일 2007년 3월 13일

Reprint Requests

Soon-Jung Hwang
 Associate Professor, Dept. of OMFS, College of Dentistry,
 Seoul National University
 28 Yeongun-Dong, Chongro-Gu, Seoul 110-749 Korea
 Tel: +82-2-2072-3061 Fax: +82-2-766-4948
 E-mail: sjhwang@snu.ac.kr

Paper received 8 January 2007
 Paper accepted 13 March 2007