

# 가토의 상악골에 자가 골막, 연골막, 근막으로 싸서 첨부한 coral의 생물학적 양태

계명대학교 의과대학 성형외과학교실

손대구·강진성

계명대학교 의과대학 병리학교실

조승제

=Abstract=

## THE BIOLOGIC BEHAVIOR OF CORAL WRAPPED WITH PERIOSTEUM, PERICHONDRIUM, AND FASCIA GRAFTED ON THE MAXILLA IN THE RABBIT

Dae Gu Sohn, M.D., Jin Sung Kang, M.D.

*Department of Plastic and Reconstructive Surgery  
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

Seung Che Cho, M.D.

*Department of Pathology Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

In the last decade various biomaterials have come into widespread use in clinical practice. Hydroxyapatite (HA) is one of the more extensively studied materials recently developed as a bone graft substitute. As an onlay bone graft substitute, however, there are disadvantages, including difficulty in secure fixation, soft-tissue thinning over the implant, and the potential for late exposure. Because of their high density and hardness, synthetic HA substance can lead to nonanatomic remodeling, with bone loss in some areas and densification in others.

Coral (Biocoral®, Inoteb B.P., Saint Gonnery, France) is a biomaterial derived from natural corals, and is used as a bone graft substitute. After harvesting, the natural coral is transformed into a biomaterial by a series of preparation, purification, shaping, and sterilization processes. It is composed of 99% calcium carbonate and 1% amino acids. Its physical architecture is similar to bone with mean pore diameter of 150  $\mu\text{m}$ . Unlike HA, resorption occurs in coral in the tissues. Resorbable coral has the advantage of being replaced by newly formed bone. The resorbability

of the bone substitute can be advantageous, particularly for substance whose longterm presence could jeopardize the function of surrounding tissue. In animal studies coral appeared to be a satisfactory bone graft substitute, and successful clinical applications were reported.

In this study we implanted coral blocks wrapped totally with autogenous periosteum, perichondrium, and fascia on the maxilla of the rabbit. The purpose of this study is to investigate the role of the periosteum, fascia, and perichondrium in bone and cartilage induction.

Fifteen rabbits were used. Five samples of periosteum-wrapped, fascia-wrapped, perichondrium-wrapped, and non-wrapped coral implants, respectively were collected at 4, 8 and 12 weeks postoperatively. They were carefully examined grossly and microscopically.

There was no morbidity or mortality among the rabbits in the study. No implant infection or movement was seen. At 4 weeks, there were foci of new bone formation in periosteum-wrapped, fascia-wrapped, and perichondrium-wrapped groups. In all sections we observed fibroconnective tissue and capillary infiltration into holes of the entire block. At 8 weeks, all the periosteum-wrapped implants demonstrated significantly greater amounts of woven bone formation, some of which was lamellating. Other groups formed only woven bone formation without maturation. At 12 weeks, all periosteum-wrapped implants contained predominantly mature lamellar bone, and corals appeared to be resorbed completely and were replaced with newly formed bone. Compared with specimens at 8 weeks, specimens of other groups did not show any particular change at 12 weeks. These results suggest that periosteum plays an important role of bone induction. It is expected that periosteum-wrapped coral will be able to be used not only as the simple onlay bone graft, but also as a substitute of vascularized bone graft after bone formation is accomplished, furthermore as a free flap. In addition, the use of coral shortens the operating time during the craniomaxillofacial reconstruction since it is no longer necessary to harvest a bone graft.

**Key Words:** Bone graft substitute, Coral, Hydroxyapatite

## I. 서 론

자가골이식의 단점은 골 결손이 클 때 그만한 양의 자가골 이식편을 채취하기가 곤란하고, 어느 정도 흡수 될지 예측할 수가 없으며, 공여부에 이환, 출혈, 변형이 생길 수 있으며, 수술 시간이 길어지는 문제점들이 있는 것이다.<sup>1</sup> 가공동종골이식 또한 질병의 전염 가능성, 가공하기 어려움, 면역학적 거부 반응 그리고 조기에 흡수되어 버리는 문제들을 가지고 있다. 그래서 자가골대용품에 대한 연구가 시작되었다.

자가골과 가공동종골 대용품으로 가장 널리 사용되는 인공성형물질은 hydroxyapatite [ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ ] (이하 HA라 칭함)이다. HA를 크게 분류하면 흡수되지 않는 것과 흡수되는 것 두 종류가 있다.

전자에는 두 종류가 있는데, 하나는 탄산칼슘(calcium carbonate) 성분으로 구성되어 있는 산호속(珊瑚屬)인 porites나 goniopora를 열과 압력으로 처리하여("replamineform", sintering/ 燒結)<sup>2</sup> 인산칼슘(calcium phosphate) 성분으로 전환시킨 산호질 HA(corralline hydroxyapatite)이고, 다른 하나는 석회석으로 만든 HA 세라믹(hydroxyapatite ceramic)이다. 후자에는 자연산 산호를 생체에 사용 가능하도록 가공한 coral과, 삼인산칼슘(tricalcium phosphate)이 있다. HA는 흡수되지 않는 것이든

흡수되는 것이든 산호와 마찬가지로 골원(骨元 osteon)을 제거한 피질골과 비슷한 다공성 구조를 갖고 있기 때문에 이것을 조직 내에 넣어 두면 이들 수많은 구멍들 속으로 골조직과 결합조직이 자라 들어가게 된다. 이렇게 골전도(骨傳導 osteoconduction) 역할을 하는 HA에 다른 물질을 첨가하여 조직 친화성(tissue affinity)과 골유도(骨誘導 osteoinduction)를 더욱 증대시키기 위한 많은 연구들이 있었다. 이들 물질 중 골형태생성단백(bone morphogenic protein, BMP)이 골재생을 촉진하는 가장 믿을 만한 물질로 주목받고 있다.<sup>3~7</sup> 본 교실에서도 HA에 골가루를 섞어서 골이식을 했을 때 골재생이 더 많이 이루어진 것을 관찰한 바 있다.<sup>8</sup>

HA는 임상적으로 골 결손부 복구,<sup>9</sup> 하악골의 위축된 치조능 증대,<sup>10</sup> 하악골의 분절 결손부 복구,<sup>11</sup> 악안면 중첩골이식<sup>12</sup> 등의 골이식 대용품으로 사용되어 왔다.

현재 성형외과 영역에서는 흡수되지 않는 HA를 중첩골이식편(onlay bone graft)이나 간치골이식편(interpositional bone graft)의 대용품으로 사용하고 있다. 이러한 HA는 악골교정수술에서 간치이식 목적으로 사용하기에 비교적 만족스럽다.<sup>13, 14</sup> 그러나 중첩이식 때에는 부서지기 쉬워 중첩해 놓고 견고히 고정하기 어렵고, 오랜 시일에 걸쳐 이것을 덮고 있는 연조직이 점차 얇아지는 수가 있고, 너무 딱딱하여 주위에 있는 골의 어떤 부위에는 골침식을 일으키고 또 어떤 부위에는 경화(densification)를 일으키는 단점을 갖고 있다.<sup>15, 16</sup> 비록 흡수되지 않은 HA와 수혜부의 골 사이가 안정되고, 주위의 골조직으로 둘러 싸여 결합된다 하더라도 이것이 골로 대체되지는 못하고 여전히 HA로 남아 있어 인공성형물질로서의 속성인 감염, 연조직의 변화와 노출의 가능성을 그대로 가지고 있다.

흡수되지 않는 HA와는 대조적으로 흡수되는 골 대용품은 장기적으로 생체 내에 있더라도 주위 골조직에 악영향을 주지 않으며 결국은 골조직으로 거의 대체되기 때문에 최근에는 흡수되는 골 대용품을 많이 사용하는 경향이다. 자연산 산호의 탄산칼슘 성분을 그대로 가지고 있는 coral (Biocoral®, Inoteb B.P., Saint Gonnery, France) (Fig. 1)은 흡수되는 HA의 범주에 속하는 것으로서 생체 적합성(biocompatibility)이 우수하고 시일이 경과해도 부

피가 상당량 유지되며 새로 생성된 골의 내성장(ingrowth)에 의해 거의 완전히 골로 대체된다. 그래서 저자들은 흡수되지 않는 HA를 사용하는 대신 흡수되는 coral을 사용하여 실험하였다.

산호질 HA는 세라믹 HA는 피하(subcutaneous),<sup>5</sup> 근육내(intramuscular),<sup>6, 17</sup> 골막하(subperiosteal),<sup>12, 18</sup> 그리고 두개악안면 골 결손부<sup>12~15</sup> 등에 단독으로 혹은 골유도물질을 혼합하여 이식하였을 때 일어나는 조직학적 변화와 골생성 유무 및 그 정도에 관한 많은 동물실험과 임상적 추적 관찰이 있었다. 그러나 골생성에 직접적 혹은 간접적으로 관여하는 어떤 막처럼 생긴 자가조직으로 싸서 조직 내에 넣어 준 후에 이를 관찰한 예는 찾아보기 어렵다.

저자들은 골전도 역할을 하는 coral을 골생성세포를 많이 갖고 있는 골막, 연골과 골생성 능력을 갖고 있는 연골막, 그리고 수혜부의 혈관과 이식편의 혈관 접합이 단시일 내에 이루어질 뿐 아니라 골생성전세포(osteoprogenitor cells)를 포함하고 있는 근막 등으로 싸서 넣어 주면 coral을 그냥 넣어 주기 보다 더 좋을지 알아보기 위하여 이 실험을 실시하였다

## II. 재료 및 방법

실험 동물로는 체중 2.0~2.5 kg되는 성숙한 가토 15마리를 암수 구별 없이 사용하였다. Ketamine hydrochloride (125 mg/kg)를 대퇴부 근육내 주사하여 마취를 시행하였다. 가토를 고정하고 머리와 귓바퀴의 털을 깎은 다음 4% hibicloud와 1% zephran 용액으로 소독하여 무균상태에서 실험하였다. 두피에 약 5 cm의 정중절개를 가한 뒤 골막위로 박리하여 두정골과 전두골을 노출하고 측두골 쪽으로 연장하여 측두근막을 잘 보이게 하였다. 귓바퀴에서 이개 연골막을 채취하기 위해 약 4 cm의 절개를 가하고 피부를 일으킨 다음 골막기자를 이용하여 연골막을 2.5×2.5 cm 크기로 채취하였다. 전두골 부위에서는 골막을, 측두부에서는 측두근막을 같은 크기로 채취하였다. 미리 다듬어서 소독해 둔 10×5×3 mm 크기의 육면체 coral 덩어리 3개를 각각 전두골 골막, 측두근막, 이개 연골막으로 쌌다. 자가 연조직 막으로 쌌던 것들과 아무 조직으로도 싸지 않은 것 도합 4개의 coral 덩어리를 Fig. 2와 같이 양편 상악골 골막

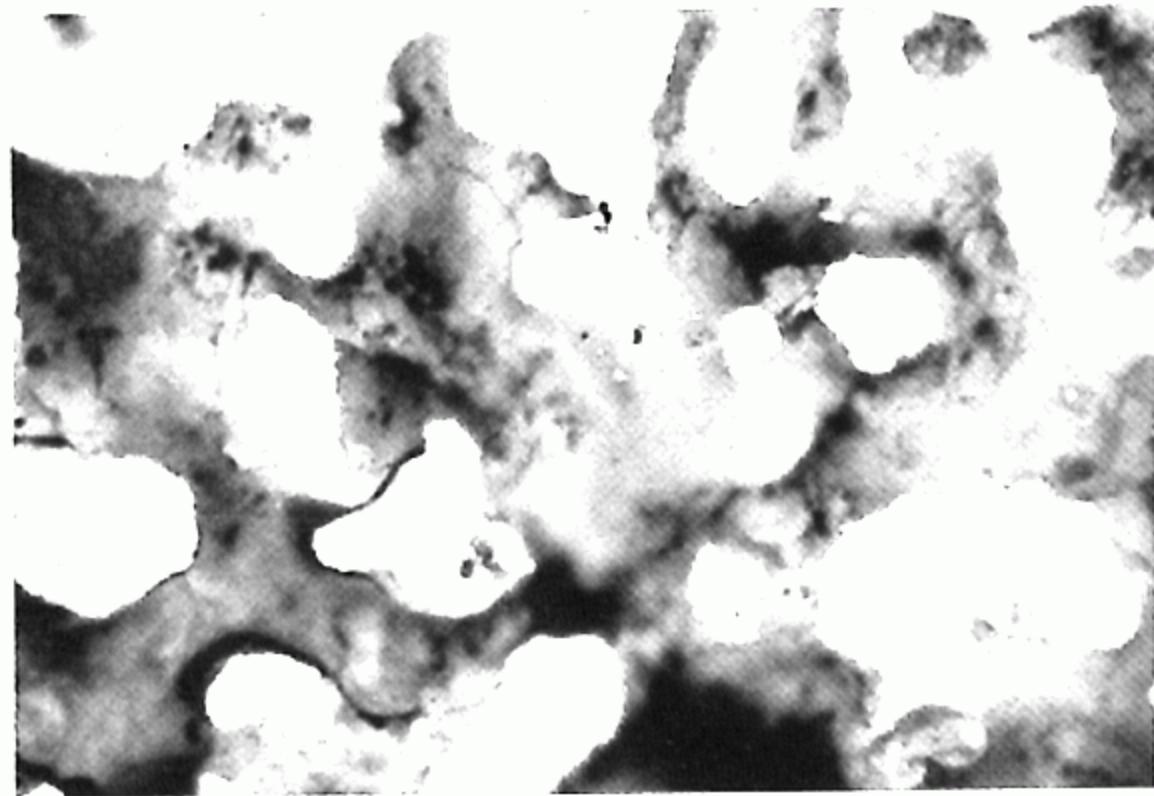


Fig. 1. Microscopic finding of coral implant used in the experiment.

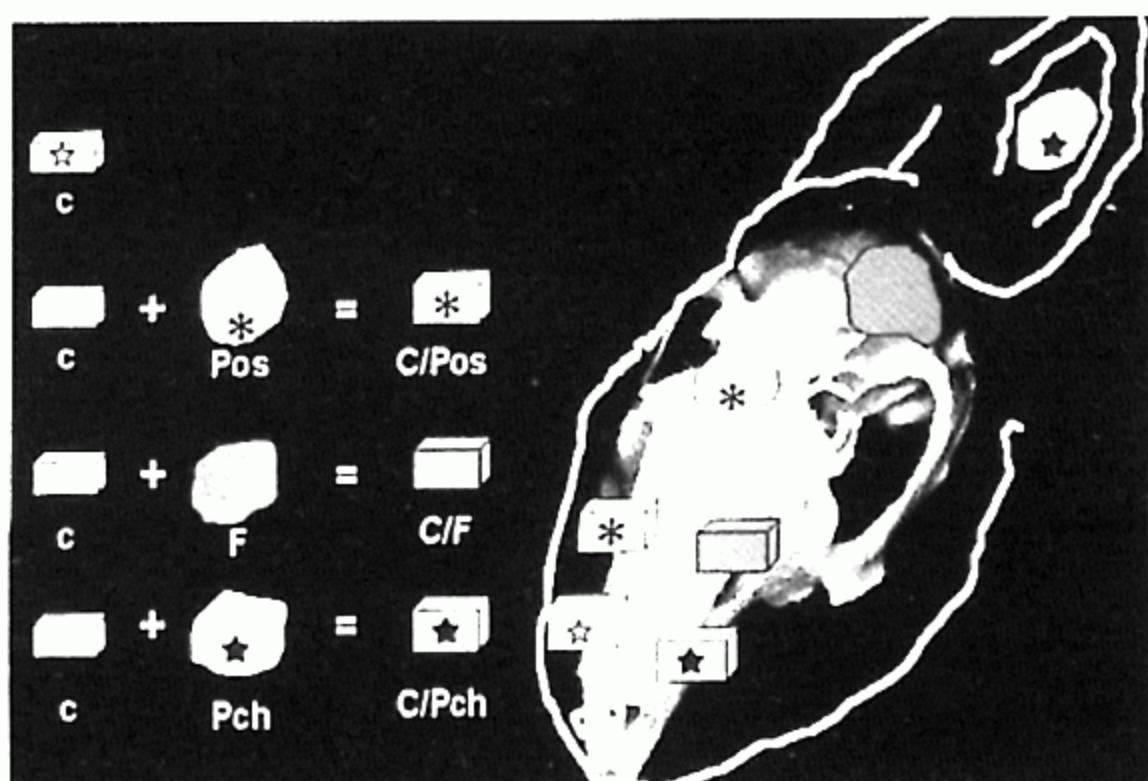


Fig. 2. Diagram of coral implantation; After making a skin incision on the head and the scalp pinna of each rabbit; periosteum(Pos) overlying the frontal bone; temporal fascia(F), and perichondrium(Pch) of the aural pinna, measuring  $2.5 \times 2.5$  cm in each membrane were prepared. Rabbit model showing placement of non-wrapped(C), periosteum-wrapped(C/Pos), fascia-wrapped(C/F), and perichondrium-wrapped(C/Pch) corals on the maxilla.

위에 얹어 주었다. 수혜부의 위치에 따른 차이를 없애기 위해 이것들을 순서대로 시계 방향으로 돌아가면서 첨부하였다(Fig. 2). 절개 부위 피부는 4-0 nylon으로 단순봉합하였다. 수술 후 모든 가토는 동일 조건하에서 각각 독립 사육하였고 감염을 방지하기 위해 수술 직전부터 수술 후 3일까지 penicillin

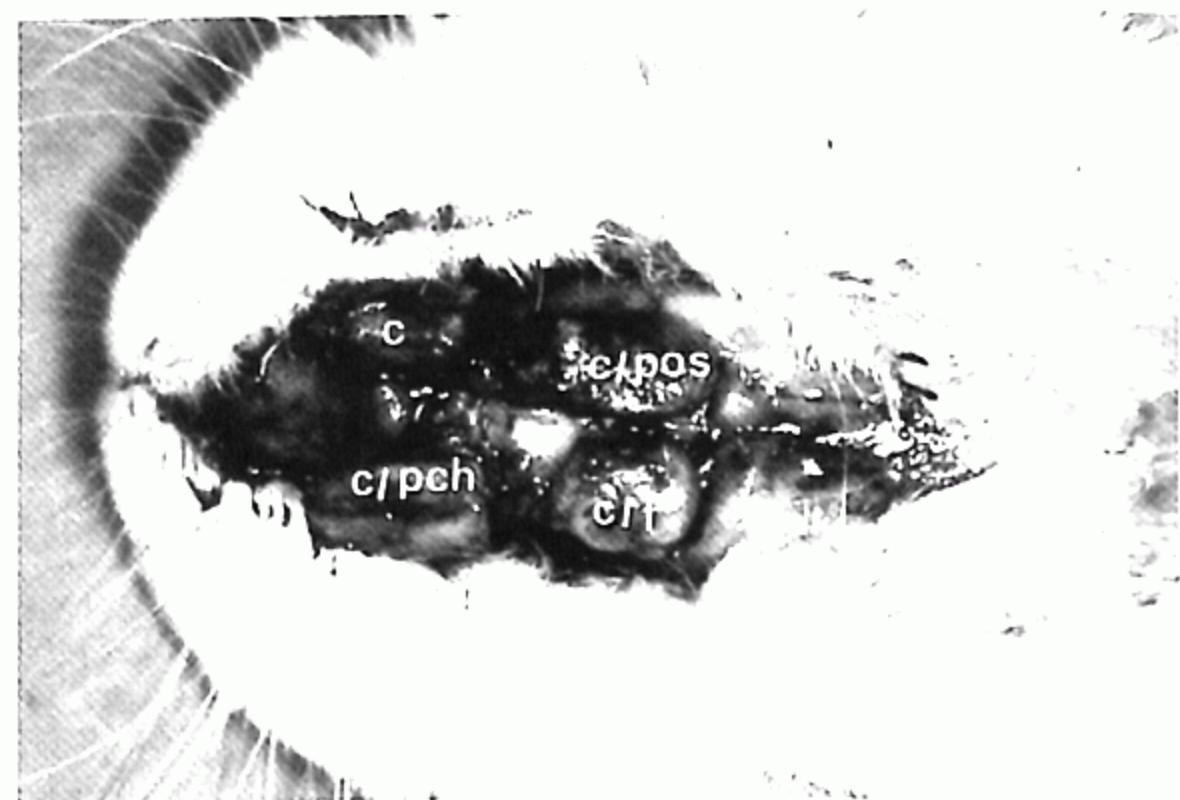


Fig. 3. Gross finding of coral implants at 4 weeks (C: coral blocks, C/Pos: coral block wrapped with periosteum, C/F: coral block wrapped with temporal fascia, C/Pch: coral block wrapped with perichondrium).

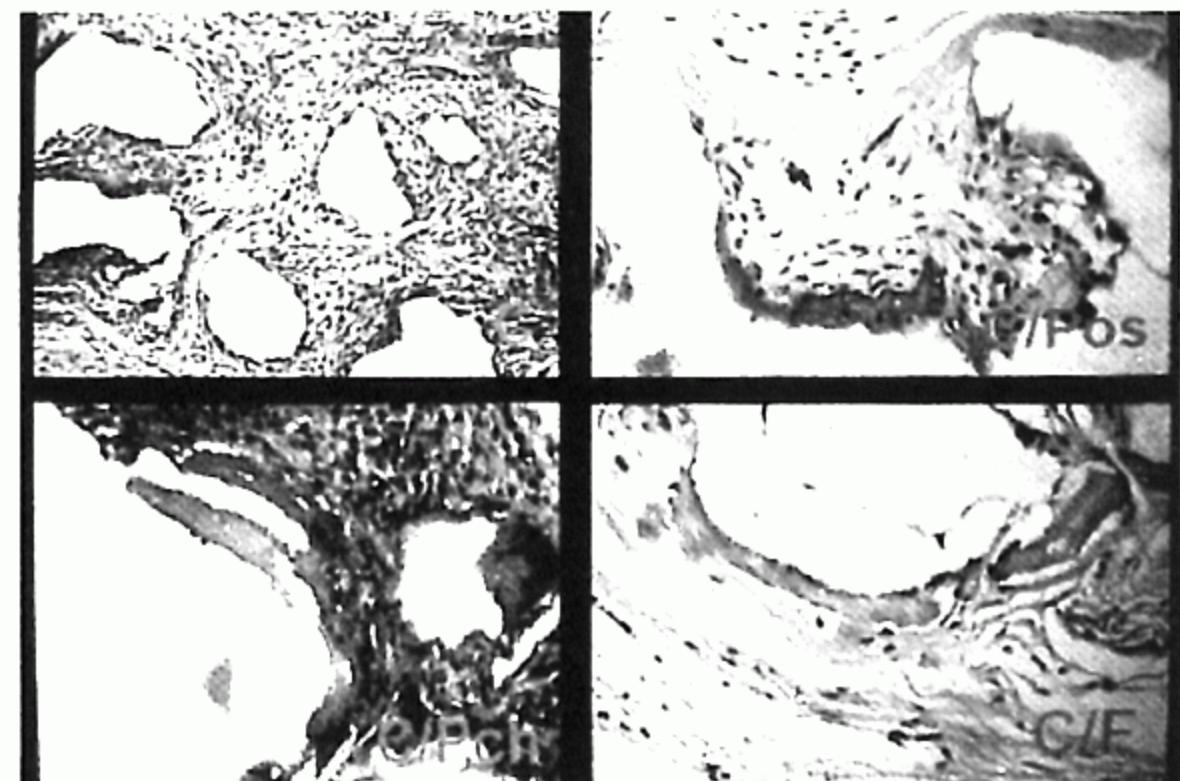


Fig. 4. Microscopic findings from 4 weeks show ingrowth of fibrovascular connective tissue with mild inflammatory reaction at the coral group (C), and foci of new bone formation at the periosteum, fascia, and perichondrium groups (C/Pos, C/F, and C/Pch) (H&E, original magnification, x 100(C), x 200(C/Pos, C/F, and C/Pch)).

G 15만 I.U/kg를 대퇴부에 근육내 주사하였다. 15마리를 3군으로 나누어 수술 후 4주, 8주, 12주에 각각 5마리에서 표본을 채취하였다. 표본을 육안적으로 관찰한 다음, 이것을 10% 중성 포르말린에 고정하여 탈회(decalcification)한 뒤 정중선에서 수직으로 잘라 파라핀으로 포매하고 5  $\mu\text{m}$ 의 조직절편을 취해 hematoxylin-

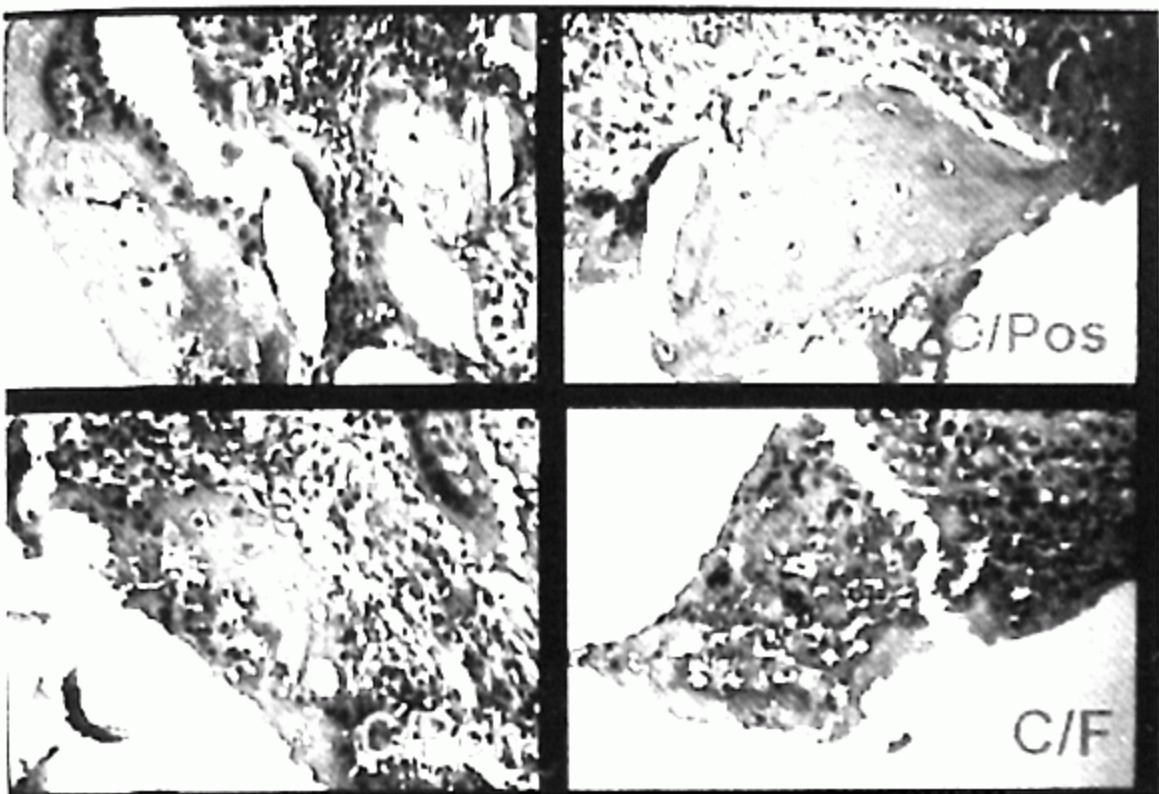


Fig. 5. Microscopic findings from 8 weeks show new bone formation in all groups (H&E, original magnification, x 200(C, C/Pos, C/F, and C/Pch)).

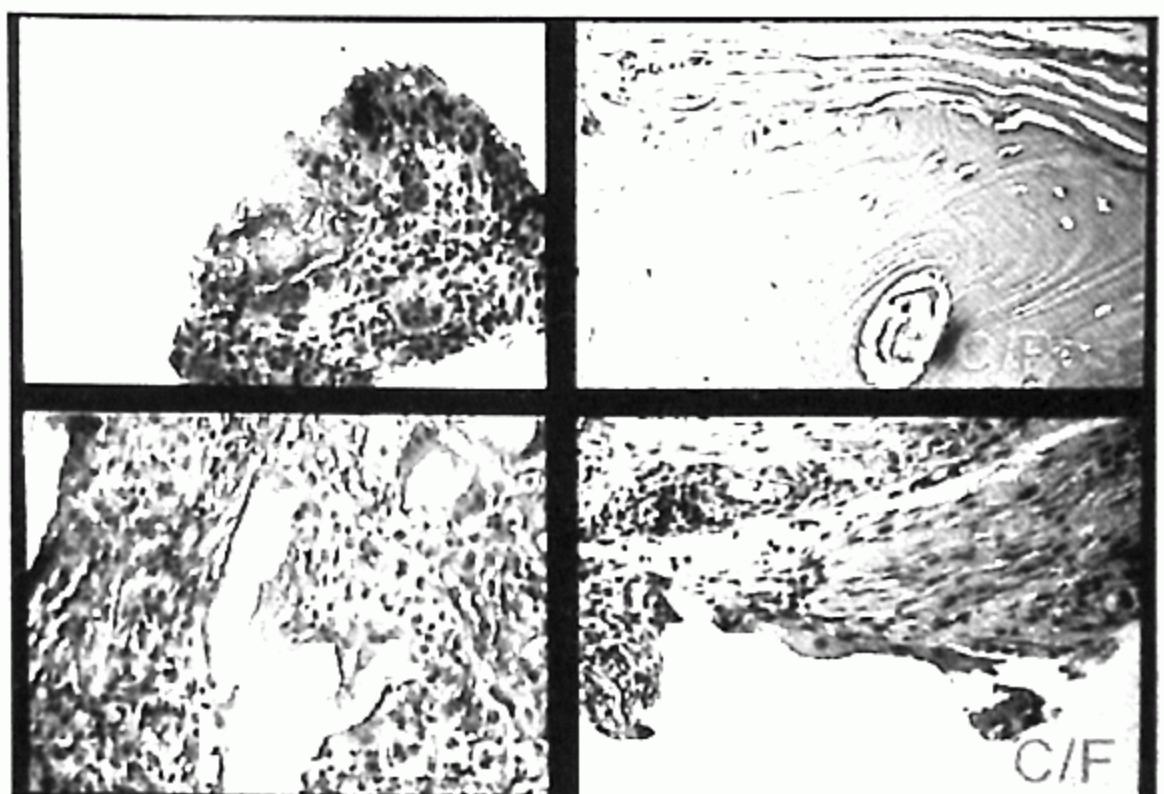


Fig. 6. Microscopic findings from 12 weeks show mature lamellar bone formation at periosteum group (C/Pos), and foci of small amount of woven bone formation at coral, fascia and perichondrium groups (C, C/F, and C/Pch) (H&E, original magnification, x 200(C/Pos, C/F, and C/Pch).

eosin 염색을 하여 광학현미경하에서 조직학적 소견을 관찰하고, 현미경에 달린 눈금자를 이용하여 coral의 두께를 측정하였다. 결과에 대한 통계분석은 ANOVA 다중비교방식으로 하였다( $p < 0.05$ ).

### III. 결 과

#### 가. 육안적 소견

모든 실험 동물은 수술 부위의 감염, 삽입물의 돌출 등 합병증 없이 표본 채취 때까지 모두 생존해 있었다. Coral을 넣어 둔 자리가 틸에 가려서 미관상 보이지는 않았으나 상악골 위를 손으로 더듬어 보았을 때 처음 넣어준 곳에서 잘 촉지되었다. 표본을 채취하기 위해 두피를 절개하고 상악골을 노출하여 coral 덩어리들을 관찰해 보았을 때 이동(migration)되었거나 이물 반응은 없었다. 모든 coral 덩어리들은 처음 쌌던 막으로 잘 둘러 싸여져 있었다. 주위 조직과는 조금 유착이 있긴 했으나 개개의 coral덩어리가 잘 구별되어 있어서 표본을 채취하는데는 어려움이 없었다(Fig. 3).

#### 나. 조직학적 소견

수술 후 4주의 모든 표본에서 풍부한 모세혈관을 가진 섬유성 결합조직(fibrous connective tissue)이

coral 덩어리 안으로 자라 들어와(ingrowth) 모든 구멍을 채우고 있었다. 경도의 단핵구(주로 형질세포, 임파구 및 호산구 등)와 이물다핵거세포(foreign body multinucleated giant cells)들의 침윤이 관찰되었다. 골막으로 쌓은 다섯 표본 중 한 표본에서 골세포(osteocyte)를 가진 직골(纖骨 woven bone) 형성을 부분적으로 볼 수 있었다. 연골막으로 쌓은 것과 근막으로 쌓은 표본 중에서도 각각 한 표본에서 군데군데 직골 형성을 볼 수 있었다. 이외는 대조적으로 아무 것으로도 싸 주지 않은 군에서는 직골 형성을 볼 수 없었다(Fig. 4). 수술 후 8주에 채취한 모든 표본에서는 염증 반응이 많이 감소되어 있었다. 골막으로 쌓은 군에서는 다섯 표본 모두에서 직골이 4주째 보다 훨씬 더 많이 생겨 있었으며 이것이 층판골(層板骨 lamellar bone)로 성숙해 가는 것이 관찰되었다. 그러나 연골막으로 쌓은 군과 근막으로 쌓은 군 중 각각 두 표본에서 여전히 군데군데 직골만 형성되어 있는 것을 볼 수 있었다. 아무 것으로도 싸 주지 않은 군에서는 두 표본에서 일부분에만 직골 형성이 있었다(Fig. 5). 수술 후 12주에 채취한 골막으로 쌓은 군의 다섯 표본 모두에서는 직골이 거의 층판골로 되어 성숙된 골조직에 가깝게 되었다. 그러나 다른 군의 표본에서는 이와 같은 층판골을 볼 수 없었고 종전과 마찬가지 정도로 직골이 군데군데 있을 따름이

었다(Fig. 6). 골 형성 빈도와 조직학적 소견을 요약하면 Table I 및 II와 같다.

#### 다. 삽입물의 두께 변화

수술 후 4주에 채취한 모든 표본의 coral의 두께를 삽입하기 전 coral의 두께와 비교해 보았을 때 조금 감소하였다. 8주 후부터 점차 흡수되어 얇아지는 경향을 보였는데 골막으로 쌓은 군의 coral의 두께가 평균 2.14 mm로서 가장 적게 흡수되었음을 알 수 있었다. 12주에 채취한 모든 군의 표본에서는 coral이 계속 흡수된 탓으로 그 두께가 8주 때보다 더 얇아져 있었으며, 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

그러나 골막으로 쌓은 군의 12주에 채취한 표본에는 coral 덩어리가 완전히 흡수되어 버렸고 그 자리는 모두 층판골로 대체되어 있었으며 그 두께는 평균 1.80 mm로서 이것은 삽입하기 직전 coral 두께인 3 mm의 60%에 해당하는 것으로서 다른 군에 비해 가장 삽입물의 두께가 두꺼움을 알 수 있었다(Table III).

#### IV. 고 칠

HA는 골이식 대용품으로 가장 널리 사용되고 있다. 이것을 조직내에 넣어 두었을 때 HA의 수많은 구멍들 속으로 골조직과 결합조직이 자라 들어가며, 피막

Table I. Incidence of Bone Formation in Each Group

Group	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Coral	-	2/5	3/5
Coral/Periosteum	1/5	5/5	5/5
Coral/Fascia	1/5	2/5	4/5
Coral/Perichondrium	1/5	2/5	4/5

Table II Histology of Regenerated Bone

Group	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Coral	loose CT, vessel	WB	WB
Coral/Periosteum	WB	WB+LB	LB
Coral/Fascia	WB	WB	WB
Coral/Perichondrium	WB	WB	WB

( CT, connective tissue; WB, woven bone; LB, lamellar bone. )

Table III Thickness of Implant (mm)

Group	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Coral	2.78±0.29	1.95±0.66	1.38±0.83
Coral/Periosteum	2.48±0.53	2.14±0.29	*1.80±0.32
Coral/Fascia	2.80±0.29	1.30±1.36	1.10±0.80
Coral/Perichondrium	2.63±0.39	1.44±0.53	1.60±0.52

\* Completely replaced bone.

(capsule)을 형성하지 않고 주위의 골조직이나 새로 형성된 골조직으로 직접 둘러싸이게 됨으로써 높은 조직 친화성(tissue affinity)이 있다는 것이 알려졌다.<sup>14, 19</sup> 이미 성형외과 영역에서는 중첩골이식(onlay bone graft)<sup>9</sup>이나 간치골이식(interpositional bone graft)<sup>2, 13, 20</sup> 목적으로 사용하여 비교적 만족할 만한 결과를 얻고 있다. 그러나 Holmes 등<sup>14</sup>은 9명의 악안면골수술 환자에게 HA를 삽입한 후 추적 관찰해 보았을 때 시일이 지남에 따라 골생성이 지속되는 것이 아니라 일정 시일이 지난 이후에는 골생성이 저하한다는 것을 알았다. 다른 학자들의 실험에서도 새로 생긴 골이 어느 정도 깊이까지 자라 들어가는지, 또한 새로운 골이 자라 들어감으로써 HA의 강도(strength)가 어떻게 되는지 알 수 없었다.<sup>21</sup>

HA의 조직 친화성과 골유도(osteoinduction)를 증가시키기 위하여 Urist<sup>22</sup>는 골형태생성단백(bone morphogenic protein, BMP)을 사용하였다. 불완전한 유전자 조합으로 사람의 골형태생성단백(recombinant human bone morphogenic protein)을 제조하여 임상적으로 사용할 수 있게 될 것이다.<sup>23</sup> 또 다른 시도로서 HA 세라믹 표면에 얇은 골유사층(bone apatite-like layer)을 첨가하여 자연골에 가까운 bioceramic으로 만든 것이 있는데 골 결합과 골생성에 좀 더 효과적이라고 한다. 그러나 자연골(natural bone)과 같은 구조와 조직 친화성과 골유도능을 가진 골 대용품을 만든다는 것은 아직 불가능하다.<sup>16</sup> 왜냐하면 자연골은 칼슘과 인산 외에도 탄산염, 마그네슘, 소다움, hydrogenophosphate 이온과 극미량 원소로 구성되어 있고 합성 HA보다 결정률(crystallinity)이 낮고 결정체(crystallite)의 크기가 작기 때문이다. 이같은 차이 때문에 자연골과 HA는 생물학적 양태가 서로 다르다.<sup>16</sup> Ono 등<sup>23</sup>은 처음으로 BMP를 결합시킨 HA 세라믹을 자가 골막피판(periosteal flap)으로 싸서 첨부하는 실험을 하였다. 그러나 예측한 만큼 신생골이 유도되지 않았다. 그래서 골유도물질(bone inducing substance)을 포함하고 있는 HA를 골막위에 첨부하지 않고 골실질(bone parenchyma)과 접촉되게 첨부해 줄 때만 성공적인 골생산이 이루어질 것이라고 생각하게 되었다.

HA에 대한 많은 동물실험과 임상증례를 종합해 보

면 HA가 중첩이식 때는 HA 결정체의 밀도(density)와 경도(hardness)가 자연골에 비해 높기 때문에 고정하기 위해 구멍을 뚫을 때 부서져서 견고하게 고정하기가 어렵고 또, 지나치게 딱딱하여 HA 주위에 있는 골의 어떤 부위에는 골침식을 일으키고 또 어떤 부위에는 경화(densification)되는 단점을 갖고 있다. 특히, 연골하부(subchondral)에 넣은 경우 위에 놓인 관절연골(articular cartilage)이 퇴행(degradation)될 위험이 있으며 오랜 시일에 걸쳐 삽입물을 덮고 있는 연조직이 점차 얇아질 수 있다.<sup>6, 16</sup> 즉, 조직 내에 존재하는 흡수되지 않은 HA는 영구 삽입물(permanent implant)과 다름없는, 이를 반응을 일으키지 않는 이물질(foreign body)인 것이다. 따라서, 이상적인 골이식 대용물질은 인체 적합성이 우수하고 시간이 지남에 따라서도 부피를 유지하며 새로 생성된 골의 내성장에 의해 골로 완전히 치환(replace)되는 것이라 할 수 있다. 다시 말하면 장기적으로 생체 내에 있을 때 주위 조직의 기능에 악영향을 주지 않으며, 골유도와 골전도가 뛰어나 거의 골로 대체되는 흡수(resorbable)되는 물질이 완전한 골이식 대체의 가능성이 있는 인공성형물질인 것이다.

저자들이 실험에 사용한 coral은 골유도단백을 포함하고 있지는 않으나 골전도 역할을 하는 흡수되는 물질이다. 이같은 coral을 골생성세포를 많이 갖고 있는 골막, 골 및 연골 생성 능력을 갖고 있는 연골막, 수용부의 혈관과 이식편의 혈관 접합이 단시일 내에 이루어질 뿐만 아니라 골생성전세포(osteoprogenitor cell)를 포함하고 있는 근막 등으로 싸서 골막위에 넣어 줌으로 좀 더 이상적인 골이식 대용품을 찾고자 하였다.

Coral은 자연 산호(natural coral)를 여러 단계의 정제 과정을 통해 생물질(biomaterial)로 전환시킨 것으로 99%의 탄산칼슘(calcium carbonate)과 1%의 아미노산(amino acid)으로 구성되어 있다. 이것의 물리적 구조는 골과 아주 유사하며 구멍의 크기는 평균 150  $\mu\text{m}$  내외이다.<sup>24</sup> 이러한 3차원적인 coral의 구조 안으로 골이 자라 들어와 새로운 골을 형성한다. 전술한 인산칼슘(calcium phosphate) 성분으로 구성된 흡수되지 않는 HA와는 달리 coral은 점차 흡수된다. 동물실험에서 생체 적합성과 골전도성이 우수

하고 점차적으로 흡수되면서 골로 대체되어 골이식 대용 물질로 만족할 만한 결과를 보이고<sup>25,26</sup> 성공적인 임상 적용이 보고되어 왔다.<sup>27</sup> 저자들의 실험에서도 조직 내에 삽입한지 4주째에 모든 coral의 구멍 안으로 결합조직과 모세혈관이 빠르게 자라 들어오고, 초기의 염증 반응이 시간이 지남에 따라 점차 감소해 가고, 여러 가지 자가막으로 싸서 넣은 곳으로부터 주위로 이동하지 않았고, 감염 등의 부작용도 일으키지 않아 coral은 생체 적합성이 우수하였다.

Alpaslan<sup>24</sup>은 coral을 골막하에 삽입하였을 때 30일에 골막표면을 따라 새로운 골의 형성을, 60~90일에는 직골이 점차적으로 층판골(lamellar bone)로 개형(remodeling)되는 것을 발표하였다. Roux 등<sup>27</sup>은 두개수술 (cranial surgery)에 임상적으로 사용하여 2~3개월간 추적하여 재골화와 재흡수를 관찰하였는데 6~7주에 골모세포의 부가(apposition)가 개형 과정으로 이어지고 이와 동시에 coral의 점차적인 흡수가 일어난다고 하였다. 저자들의 실험 결과 골막으로 쌓은 군에서 4주부터 신생골이 형성되고 12주에 층판골로 개형되는 것이 관찰되었다. 이것은 골과 직접 접촉되게 실험한 위의 연구 결과들과 비교하여 차이가 없는 것이다. Coral의 흡수 과정은 파골세포(osteoclast)에 있는 효소인 carbonic anhydrase에 의해 조절되며 coral 골격에서 파괴된 칼슘이온은 새로운 골형성에 결합(incorporation)된다고 한다.<sup>24</sup> 흡수되는 정도는 이식한 양(volume)과 넣은 장소(site), 그리고 칼슘의 경도에 달려 있다.<sup>28</sup>

Ripamonti 등<sup>6</sup>은 흡수되지 않는 HA와 흡수되는 coral을 같이 사용하고 비교 분석하였다. 근육 내에 삽입 했을 때 흡수되지 않는 HA에서만 골이 형성되고, 두개골 결손 부위에 넣었을 때는 양쪽 모두에서 골 형성이 있는 것을 알았다. 이는 흡수되는 삽입물은 골과 직접 접촉하는 상태에서만 골형성의 환경을 제공하는 것을 의미한다. 그렇지 않은 경우에는 골이 생성되기 전에 삽입물이 조기용해(premature dissolution)되기 때문에 흡수되는 삽입물의 골형성이 저하된다고 설명하였다. 그러나 저자들의 실험에서 골막으로 쌓은 군에서는 삽입물이 골과 직접 접촉하지 않고 골유도 단백질도 첨가하지 않았지만 골생성이 활발하고 coral 덩어리가 완전히 골로 치환된 것을 볼 때 골막이 골생성에 결정적인 역할을 하는 것

으로 생각된다. 정상 골막은 골생성전세포(osteoprogenitor cell)를 포함하고 있는 골의 외피(envelope)로 외상, retrovirus, 종양, 림프구 유사분열 물질(lymphocyte mitogens)에 의해 활성화(activation)되어 증식하게 되며 활성화된 골막은 연골과 골을 형성한다.<sup>29</sup> 골막은 내막과 외막 두 층으로 되어 있다. 골내막(cambium layer, endosteum)은 골생성전세포(osteoprogenitor cell), 골모세포(osteoblast), 파골세포(osteoclast)와 혈관성내피(vascular endothelium)층으로 구성되어 있고 골외막(epiosteum)은 몇 층의 섬유성 막과 같은 세포층으로 구성되어 있다. 성인에서의 골막은 골막하 층판골을 생산하고 골단판(epiphyseal plate)의 국소성장(local growth)을 조절하는 역할을 한다.<sup>29</sup> 전이된 골막의 골생성(osteogenesis)은 혈액 공급 정도와 생골(viable bone)과의 인접 상태, 그리고 수혜부면과의 상호 작용하는 능력에 달려 있다.<sup>30</sup> 저자들의 실험에서 골막이 생골과 접촉하지 않았으나 이와 같은 골막의 왕성한 골생성 능력으로 인해 수술 후 12주에 성숙한 골이 만들어 진 것으로 생각된다.

연골막의 연골형성(chondrogenesis)은 Skoog<sup>31</sup>에 의해 처음 기술되고 Sohn과 Ohlsen<sup>32</sup>이 연이어 발표하였다. 임상에서는 Skoog<sup>31</sup>가 양배추 모양의 이개변형(cauliflower ear)을 연골막성형술(perichondroplasty)로 재건하였고 Brent와 Ott<sup>33</sup>는 귀, 코, 비중격의 재건에 연골막피부이식(perichondrocutaneous graft)을 이용하였다. Donski와 O'Brien<sup>34</sup>은 유리이식과 혈관경을 가진 이식(vascularized graft)을 비교했을 때 역시 연골 재생의 정도에는 차이가 없음을 알았다. Hartig<sup>35</sup>의 실험에서도 같은 결과가 나왔으며 그 이유는 유리 연골막(free perichondrium)이 급속히 신생혈관화(neovascularization)되기 때문이라고 하였다.

Bean 등<sup>36</sup>은 탈광물우형골기질 [ Demineralized Bovine Bone Matrix (DBBM) ]을 귀의 연골막판으로 싸서 기관지에 복합이식(composite graft)하였을 때 8주 후에 다공성 물질인 DBBM이 완전히 새로 형성된 연골로 전환된 현상을 이용하여 성공적으로 기관(trachea) 재건에 이용하였다.

Takato 등<sup>37</sup>은 가토에서 이개연골막과 늑연골막을 간이나 복부 같은 혈행이 좋은 수혜부에 이식하였을

때 연골 뿐만 아니라 골도 왕성하게 생성되는 것을 보고하였는데 이렇게 새로 생긴 골이 연골로부터 이차적으로 생성된 것인지 아니면 연골막 자체에서 바로 형성된 것인지는 확실하지 않다고 하였다. 저자들은 위와 같은 문헌 고찰을 바탕으로 연골막으로 coral을 쌓 경우 coral이 점차 흡수되면서 연골이나 골로 대체될 것이라고 기대하였다. 그러나 군데군데 직골만 생성되었을 뿐 연골형성은 찾아보기 어려웠다. 측두 근막도 골생성전세포와 섬유아세포(fibroblast)가 풍부하여 유도기간(induction phase) 동안 골세포로 전환된다<sup>38</sup> 하였으나 마찬가지로 직골만 생성되는 것으로 보아 연골막이나 근막은 지속적으로 골유도를 일으키는데 한계가 있지 않나 생각된다.

아무것으로도 싸지 않은 군에서 골이 생긴 것은 Eeden과 Ripamonti<sup>17</sup>가 삽입물의 기하학적(geometry) 구조 자체가 골의 분화(differentiation)에 중요한 역할을 하며 임계 농도의 내인성 골형태 단백(endogenous BMP)이 삽입물로 흡수되어 골을 유도한다는 설명과 부합한다. 이렇게 유도 기간이 필요하며 혈관재통(revascularization)이 다른 군에 비해 늦기 때문에 8주에 비로소 골형성이 있는 것으로 생각된다. 골막으로 쌓 군에서 12주에 완전히 대체된 층판골의 두께는 평균 1.80 mm로 처음 삽입한 coral 덩어리 두께의 60% 였다. 그러나 아무것으로도 싸지 않은 것의 두께는 1.38 mm로 처음의 43% 였다. 이같은 결과는 통계적으로는 각 군 간에 유의한 차이가 없다. 하지만 골막으로 쌓 경우는 자가 골을 이식했을 때와 비슷하며 이종이식(heterograft)했을 때보다는 월등하다고 볼 수 있다.<sup>9,39</sup>

이같은 결과로 coral을 다른 어느 조직으로 싸 주기 보다 골막으로 싸 주었을 때 골형성이 가장 많이 된 것을 알 수 있었다. 저자들의 이와 같은 연구 결과는 골대용품으로서 coral의 용도를 한층 더 넓힐 것으로 앞으로의 연구 과제는; 이렇게 새로 형성된 골이 시간이 지남에 따라 원래 삽입한 삽입물 부피의 어느 정도까지 대체될 것인가 하는 점과 이렇게 형성된 새로운 골은 장기적으로 어떤 운명을 걸을 것이며 골유도 단백을 같이 사용할 때는 어떨 것인가 하는 점이다. 만약 혈관경을 가진 골막으로 coral을 싸서 지속적으로 혈액을 공급시킨다면 coral이 시간이 지남에 따라 완전히 골로 대체될 것이고 이때 유리 혹은

혈관경을 가진 골피판으로 사용할 수도 있을 것이다. 이것이 이루어진다면 공여부의 골을 구태여 손상시킬 필요도 없을 것이다.

## V. 요 약

저자들은 가토의 상악골에 자가 골막, 연골막, 근막으로 coral 덩어리를 싸서 골막위에 첨부하는 실험을 하여 coral이 생물학적으로 어떠한 양태를 나타낼 것인지를 연구하고 다음과 같이 결과를 얻을 수 있었다.

- 가. Coral의 구멍들 안으로 결합조직과 모세혈관이 빠르게 자라 들어오고 이물 반응이 거의 없어 생체 적합성이 우수하였다.
- 나. Coral을 아무것으로도 싸지 않았거나 연골막, 근막으로 싸서 골막위에 첨부한 경우에는 군데 군데 직골만 생성되었을 뿐이었다. 이렇게 생긴 직골이 시간이 지남에 따라 더 많아지거나 성숙되지는 않았으며 coral은 점차 흡수되었다.
- 다. Coral을 골막으로 싸 준 경우에는 수술 후 12주의 모든 표본에서 coral이 성숙한 층판골로 완전히 대체 되었다.
- 라. 모든 coral 덩어리는 4주까지는 그 두께를 거의 유지하고 있다가 8주 이후 점차 흡수되어 두께가 점차 얇아 졌으나 골막으로 쌓 것이 가장 많이 유지됨을 알 수 있었다. 12주에 골막으로 쌓 군에서 완전히 대체된 층판골의 두께는 평균 1.80mm로 처음 삽입한 coral 덩어리 두께의 60% 였다.

## References

1. Piecuch JF, Topazia RG, Skoly S, Wolfe S : *Experimental ridge augmentation with porous hydroxyapatite implants* *J Dent Res* 62 : 148, 1983
2. Roy DM, Linnehan SK : *Hydroxyapatite formed from coral skeletal carbonate by hydrothermal exchange*. *Nature* 247 : 220, 1974
3. Sato K, Urist MR : *Induced regeneration of calvaria by bone morphogenetic protein*

- (BMP) in dogs. *Clin Orthop* 197 : 301, 1985
4. Nilsson OS, Urist MR, Dawson EG : *Bone repair induced by bone morphogenic protein in ulnar defects in dogs*. *J Bone Joint Surg* 68A : 635, 1986
  5. Miller TA, Kobayashi M, Wollman JS, Turk AE, Holmes RE : *The induction of bone by an osteogenic protein and the conduction of bone by porous hydroxyapatite : A laboratory study in the rabbit*. *Plast Reconstr Surg* 87 : 87, 1991
  6. Ripamonti U, Ma SS, Reddi AH : *Induction of bone in composites osteogenic and porous hydroxyapatite in baboons*. *Plast Reconstr Surg* 89 : 731, 1992
  7. Breitbart AS, Staffenberg DA, Thorne CH, Glat PM, Cunningham NS, Reddi AH, Ricci J, Steiner G : *Tricalcium phosphate and osteogenin: A Bioactive onlay bone graft substitute*. *Plast Reconstr Surg* 96 : 699, 1995
  8. 강진성, 오재훈, 송중원, 한기환 : 가토에서 골가루와 hydroxyapatite 가루의 혼합에 의한 골이식. *대한성형외과 학회지* 19 : 18, 1992
  9. Holmes RE : *Bone regeneration within a coralline hydroxyapatite implant*. *Plast Reconstr Surg* 63 : 626, 1979
  10. Piecuch JF : *Extraskeletal implantation of porous hydroxyapatite ceramic*. *J Dent Res* 61 : 1458, 1982
  11. Chang CS, Matukas VZ, Lemons JE : *Histologic study of hydroxylapatite as an implant material for mandibular augmentation*. *J Oral Maxillofac Surg* 41 : 729, 1983
  12. Rosen HM, McFarland MM : *The biologic behavior of hydroxyapatite implanted into the maxillofacial skeleton*. *Plast Reconstr Surg* 85 : 718, 1990
  13. Rosen HM : *Porous, block hydroxyapatite as an interpositional bone graft substitute in orthognathic surgery*. *Plast Reconstr Surg* 83 : 985, 1989
  14. Holmes RE, Wardrop RW, Fracds, Wolford LM : *Hydroxylapatite as a bone graft substitute in orthognathic surgery*. *J Oral Maxillofac Surg* 46 : 611, 1988
  15. Salyer KE, Hall CD : *Porous hydroxyapatite as an onlay bone-graft substitute for maxillofacial surgery*. *Plast Reconstr Surg* 84 : 236, 1989
  16. Spector M : *Anorganic bovine bone and ceramic analogs of bone mineral as implants to facilitate bone regeneration*. *Clin plast surg* 21 : 437, 1994
  17. Eeden SP, Ripamonti U : *Bone differentiation in porous hydroxyapatite in baboons is regulated by the geometry of the substratum : Implications for reconstructive craniofacial surgery*. *Plast Reconstr Surg* 93 : 959, 1994
  18. Grenga TE, Zins JE, Bauer TW : *The rate of vascularization of coralline hydroxyapatite*. *Plast Reconstr Surg* 84 : 245, 1989
  19. Holmes RE, Hagler HK : *Porous hydroxylapatite as a bone graft substitute in mandibular contour augmentation : A histometric study*. *J Oral Maxillofac Surg* 45 : 421, 1994
  20. El Deeb M, Hosny M, Sharawy M : *Osteogenesis in composite grafts of allogeneic demineralized bone powder and porous hydroxyapatite*. *J Oral Maxillofac Surg* 47 : 50, 1989
  21. Holmes RE, Hagler HK : *Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in cranial reconstruction: A histometric Study*. *Plast Reconstr Surg* 81 : 662, 1988
  22. Urist M : *Practical application of basic research in bone graft physiology*. *Am Assoc Orthop Surg Instruc Course Lect* 25 : 1, 1976. In Georgiade NG, Georgiade

GS, Rieffel R, et al(eds) : *Essentials of Plastic Maxillofacial and Reconstructive Surgery*, Baltimore Williams & Wilkins 1987, p 69

23. Ono I, Gunji H, Suda K, Kaneko F, Mutata M, Saito T, Kuboki Y : *Bone induction of hydroxyapatite combination with bone morphogenic protein and covered with periosteum*. *Plast Reconstr Surg* 95 : 1265, 1995
24. Alpaslan C, Alpaslan G, Oygur T : *Bone reaction to subperiosteally implanted hydroxyapatite / collagen / glycosaminoglycans and coral in the guinea pig*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77 : 335, 1994
25. Ouhayoun JP, Issahakian S, Patat JL : *Influence of biomaterials on the healing pattern of bony defects in miniature pig mandible*. *J Dent Res* 68 : 1022, 1989
26. Ouhayoun JP, Issahakian S, Patat JL : *Histological evaluation of alloplastic grafting materials in an animal closed model*. *J Dent Res* 68 : 643, 1989
27. Roux FX, Brasnu D, Loty B, George B, Guillemin G : *Madreporic coral : a new bone graft substitute for cranial surgery*. *J Neurosurg* 69 : 510, 1988
28. Guillemin G, Patat L, Fournle J, Chetail M : *The use of coral as a bone graft substitute*. *J Biomed Mater Res* 21 : 557, 1987
29. Wlodarski KH : *Normal and heterotopic periosteum*. *Clin Orthop and Related Research* 241 : 265, 1989
30. Canalis RF, Burstein FD : *Osteogenesis in vascularized periosteum, interactions*

*with underlying bone*. *Arch Otolaryngol* 111 : 511, 1985

31. Skoog T : *Cartilage regeneration*. In *plastic surgery*. Philadelphia, London, Toronto, WB Saunders Co., 1974, P 287
32. Sohn SA, Ohlsen L : *Growth of cartilage from a free perichondrial graft placed across a defect in a rabbit's trachea*. *Plast Reconstr Surg* 53 : 55, 1974
33. Brent B, Ott R : *Perichondro-cutaneous grafts*. *Plast Reconstr Surg* 62 : 1, 1978
34. Donski P, O'Brien BM : *Perichondrial microvascular free transfer : An experimental study in rabbits*. *Br J Plast Surg* 42 : 223, 1989
35. Hartig GK, Esclamado RM, Telian SA : *Chondrogenesis by free and vascularized rabbit auricular perichondrium*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103 : 901, 1994
36. Bean JK, Verwoerd - Verhoef HL, Verwoerd CDA : *Reconstruction for the anterior laryngeal wall with a composite graft of demineralized bovine bone matrix and autogenous perichondrium*. *Acta Otolaryngol* 56 : 224, 1994
37. Takato T, Harii K, Nakatsuka T : *The development of bone after perichondrial grafting : an experimental study using ear and rib perichondrium in rabbit*. *Br J Plast Surg* 40 : 636, 1987
38. Habal MB : *Composite bone graft*. In *Habab MB, Reddi AH : Bone graft & bone substitutes*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1992, p 247
39. Enneking WF, Morris JL : *Human autologous bone transplants*. *Clin Orthop* 87 : 28, 1972