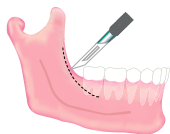


제4장

동종골 이식

Allografts





임상에서 사용되는 동종골의 대부분은 deep-freezing 혹은 동결건조법(freeze-drying)으로 처리된다. 골의 동결건조 술식은 1950년대 초 Hyatt 등이 처음 기술한 바 있다. Oikarinen은 동결 동종골이 어떤 잔여 항원반응을 갖는다는 것을 발견하였으며 신생골 형성을 지연시키는 염증반응을 유발한다고 하였다. Chalmer는 동결건조가 동종골 이식재 내의 항원을 불활성시키는 것을 발견했다. Langer 등은 심도로 동결된 동종골 이식재는 leukocyte migration test를 통해 백서에서 신선 동종골 이식과 유사한 면역거부 반응을 유발한다는 것을 발견하였다. Turner 등은 성견에서 동결건조와 동결 인레이 피질골 이식을 비교하고 동결건조 이식재가 동결 이식재보다 확실히 우위에 있는 것으로 결론지었다. Lee와 Yim은 백서의 Rectus abdominoicus에 동결건조 및 방사선 소독된 동결건조골을 이식한 후 만성 염증반응과 파골 형성이 점차적으로 사라지는 것을 관찰했지만 골유도 현상은 관찰하지 못했다.

1965년 Urist가 피질골에 존재하는 골형성 유도단백질(bone morphogenic protein, BMP)에 의한 골유도(osteinduction) 개념을 언급한 이래 동종골 이식에 대한 연구와 재료 개발이 활발해지면서 최근 에 상품화된 수많은 동종골 이식재료가 시판되면서 임상에 사용되고 있다.

Sampath 등은 osteogenin(후에 Icroix)이라는 골성장 인자를 발견하였고 골의 비콜라겐성 기질로부터 골유도성 단백질을 확인하였다. BMP와 Osteogenin은 설치류와 고등 영장류에서 이소성 골형성을 유도한다. 한편 동종이식골 안에는 다른 골 유도성 물질이 있을 것이고, BMP나 osteogenin 등의 성장인자들과 독립적으로 혹은 협력적으로 작용한다. 골유도 능력은 부분적으로 숙주의 나이에 따라 다양하게 나타날 수 있다. Hosny와 Sharawy는 백서에서 흉강의 피하조직 내로 탈회골 분말을 이식한 결과 늙은 백서의 골유도 반응이 어린 백서에서보다 덜 뚜렷한 것을 관찰하였다.

Feuille는 10명의 환자를 대상으로 FDBA를 사용해 치조능 증강술을 진행하고 임상 및 조직학적 평가를 시도하였다. 6개월 후 채취한 조직 표본에서 평균  $47.6 \pm 14.2\%$ 의 신생골과  $52.4 \pm 15.1\%$ 의 잔존 FDBA를 관찰할 수 있었다.

Karabuda는 FDBA, DFDBA, Bio-Oss를 각각 단독으로 상악동에 이식하고, 6개월 후 조직학적 검사를 시행하였다. FDBA 이식군에서는 신생골 50%, 잔류 이식재 20%, DFDBA군에서는 신생골 70~75%, 잔류 이식재 5~10%, Bio-Oss군에서는 신생골 20~35%, 잔류 이식재 30~40%였다고 보고하였다. 최근 논문에서는 DFDBA, FDBA를 단독으로 사용하는 경우는 적고 대개 자가골 혹은 다른 골 대체 재료와 혼합하여 사용하는 경우가 많이 보고되고 있다.

정형외과와 구강악안면외과 영역에서 다양한 골결손을 수복하기 위해 사용된 동종골과 자가골의 치유를 비교한 연구가 진행되어 왔다. Lane 등은 생체 내에서 원숭이의 하악골 하연결손에 이식된 동결건조 동종골과 자가골의 치유를 비교하였다. 6개의 동종이식골 모두 결손부에 완전히 결합되어 성공적으로 치유되었으나, 3개는 골수의 재생과 신생골 침착이 지연되었음을 보고하였다. 이 결과는 비록 결합이 늦더라도 동결건조 동종골은 안전한 이식재임을 확인하는 다른 연구들과 일치한다는 것을 보여 주었다.

Glowacki 등은 입자 크기를 줄여서 동종골의 표면적 대비 용적을 증가시키으로써 BMP의 유용성을 증진시킬 것을 제안하였고 몇몇 연구자는 BMP의 방출을 증가시키는 방법으로 동결건조 동종골의 탈회를 제안하였으며 이 연구는 탈회동종골 이식계에 새로운 발판을 제공하게 되었다. Huggins 등, Mellonig 등은 탈회냉동 건조골을 동종이식했을 때 2~3주에서 신생골 형성을 확인하였고, 8주 후에는 이식 부위가 완전히 신생골로 채워진다고 하였다. Block과 Kent는 발치 직후 임플란트 식립 시 4mm 이상의 골결손부에 탈회골 이식을 권장하였으며 골이 상부까지 형성됨을 보고하였고, Sonis 등, Mellonig 등은 치주질환에서 탈회동결 건조골이 BMP에 의해 골유도능을 보이는 것을 보고하였다.

냉동건조 동종골의 골유도 능력은 다음과 같은 처리 및 제조 방법에 의해 많은 영향을 받으며 다양한 임상 결과를 보이기 때문에 검증된 재료를 선택하는 것이 중요하다.

- 1) 골 저장 처리법(deep frozen, freeze-dried)
- 2) 골 무기성분 처리법(undecalcified, surface decalcified, or fully decalcified)
- 3) 사용된 골의 종류(cortical, cancellous)
- 4) 이식재료의 물리적 상태(powder, chips, blocks, laminated strips)
- 5) 수용부의 조건
- 6) 골이식재의 성능을 테스트한 실험 동물의 종류
- 7) 이식재의 기원
- 8) 공여자의 연령
- 9) 이식재 입자의 크기
- 10) 멸균 처리법

Nataraj 등은 동종골 이식재의 평가를 위한 performance-based criteria에 관한 실험적 연구를 시행했으며 동종골 이식재의 생물학적 및 생역학적 특성은 공여자에 달려 있으며(donor dependent), 단순히 연령과 성별을 기준으로 임의로 판단하는 것은 문제가 있다고 언급하였다. 따라서 공여자들의 골조직에 대한 performance derived tests(osteointductivity study, mechanical study)를 시행하는 것이 바람직하다고 하였다.

탈회동종골의 멸균처리를 위해 방사선 멸균법이 많이 사용되는데, 방사선 조사가 DBM의 골형성 단백질 혹은 골성장 요소들에 유해한 작용을 일으킬 가능성이 제기되어 왔다. 그러나 25~31kGy의 감마 방사선 조사를 이용한 실험에서 DBM의 골유도 능력에 전혀 영향을 미치지 않으면서 완벽한 멸균효과를 얻을 수 있다는 연구결과가 보고되었다. 최종 멸균은 대개 15kGy 내외의 방사선 조사를 통해 이루어진다.

## 동종골의 장단점



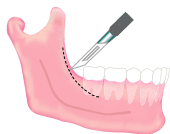
### 장점

- ① 사용하기 쉽다.
- ② 공여부에 대한 수술이 필요 없다.
- ③ 술중 출혈이 감소된다.
- ④ 술후 합병증이 적다.



### 단점

- ① 항원성에 의한 면역거부반응 가능성
- ② 바이러스성 질환의 감염 전파 위험성  
: 조기HIV 감염 공여자에서 채취한 동종골을 사용함으로써 전염될 위험성은 약 1:1,600,000이라는 보고가 있다.
- ③ 조직은행, 처리방법(골기질의 양과 질), 공여부의 종류, 제공자의 건강상태 및 나이에 따라 다양한 골유도능력을 보인다.

**처리 방법에 따른 동종골의 종류****1) 신선한 동종골 (fresh allograft)**

세포성 면역거부 반응이 심하므로 이식된 동종 골편은 괴사되어 골 형성에 직접 관여하지 못하며 입상에 서 전혀 사용되지 않는다.

**2) 냉동골 (frozen bone)**

면역거부 반응을 약화시키는 저장 방법으로 냉동 생물학적 기술인 냉동법을 이용하기도 한다. 이 방법은 동결건조골이나 탈회골에 비해 비교적 골의 강도가 유지되므로 많은 힘을 받는 광범위한 골결손부의 재건에 사용된다. 또한 탈단백질화시키거나 끓인 골에 비해 혈류재생이 잘되고, 흡수 및 재형성 측면에서 유리하다.

**3) 냉동 감마선 조사 냉동골 (frozen irradiated bone)**

냉동된 동종골에 1.5~2.5mega rad(15~25 kGy)의 gamma선을 조사하여 사용한다. 이 방법을 이용하여 보다 확실한 멸균효과를 얻을 수 있으며, 면역반응을 감소시킬 수 있다.

**4) 동결건조 비탈회골 (freeze-dried non-demineralized bone, lyophilized bone, FDBA) (그림 1, 2)**

사후 12~24시간이 경과하지 않은 사체 공여자(cadaveric doner)의 시신에서 채취한 피질골 및 해면골을 탈지시킨 후 저온냉동 보관하였다가 동결건조 처리하여 사용하는 것이다. 동시에 다량의 이식재를 생산할 수 있는 장점이 있으나 사체에서 골을 채취하기 위한 무균 수술실, 검사 및 처리를 위한 많은 장비와 인원이 필요하기 때문에 유지 비용이 많이 든다. 만일 채취 시 완벽한 무균적 처리가 되지 않았다고 판단되면 에틸렌옥사이드(Ethylene Oxide) 가스 멸균법이나 15~25kGy(1.5~2.5Mrad)의 감마선을 조사하는 방사선 멸균법(Radiation Sterilization)과 같은 2차 멸균을 시행한다. 이 재료는 체내에 이식되어 흡수되기 때문에 잔존 약물의 독성이 우려되는 에틸렌옥사이드 가스 멸균법보다 방사선 멸균법이 더 확실하고 안전하게 여겨지나 장비 설치가 복잡하고 비용이 많이 드는 단점이 있다. Meffert 등은 DFDBA로 상악동 골이식을 시행한 후 6개월째 조직검사서 치밀한 결체조직이 주로 생성되었지만 FDBA를 이식한 경우엔 신생골 형성이 우수하였다고 보고하였다.

비탈회 냉동건조 동종골의 생착은 콜라겐에 의해 도움을 받으며 콜라겐은 섬유아세포의 부착을 촉진시킨다는 보고가 있었다. 임플란트 식립 전 치조능 증강술 시 FDBA를 이식하고 e-PTFE 차단막으로 보강한 부위는, 예지성 있는 결과를 보인다는 임상적·조직학적 연구가 보고된 바 있다.

Keith 등은 2001년부터 2004년까지 비탈회 동종골 블록을 이용하여 국소적인 치조능 재건술을 시행한 후 임상 및 조직학적 평가를 시행하였다. 4~6개월의 치유기간 후 임플란트를 식립하였으며 보철물이 장착된 후 25~36개월간 경과를 관찰하였다. 블록골 이식편은 12개월 후 93%에서 생존하였고 흡수율은 생존한 블록골의 69%에서 전혀 흡수가 없었고, 31%에서는 0~2mm의 경미한 흡수가 관찰되었다. 7개의 블록골편이 실패하여 제거되었다. 실패 원인은 부적절한 외형, 보철물에 의한 압박 및 감염이었다. 동종골 블록 이식 부위에 식립된 임플란트의 생존율은 99%로 매우 우수하였으며, 동종골 블록 이식술은 술식에 매우 민감하며 높은 예지성을 보인다고 발표하였다.

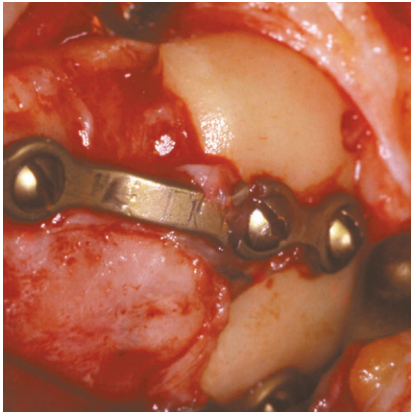


그림 1. 동결건조 비탈회골 블록을 이식한 후 금속판으로 고정된 모습

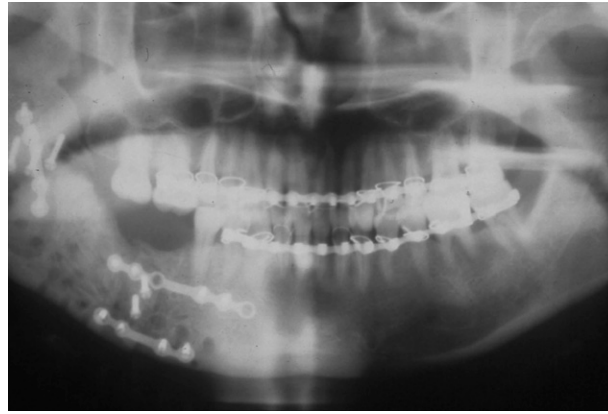


그림 2. 동결건조 비탈회골 블록 이식 후 파노라마 방사선사진

### 특징

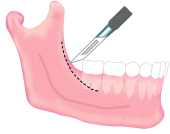
- ① 골유도 및 골전도 기능
- ② 탈회동결 건조골에 비해 강도가 우수하다.  
DFDBA 이식 6개월 후에 조직 병리학적 검사에서 연골 형성이 관찰되지만 FDBA 이식 부위는 강도가 증가된 골성 조직이 존재하는 것이 관찰되었다. 특히 골이식 후 임플란트를 식립할 때 골성조직이 존재하는 것이 임플란트 골유착에 매우 중요한 역할을 한다.
- ③ 이식 6개월 후에 견고한 골성 치유를 보인다. 따라서 임플란트 주변 결손부에 적용 시 많은 장점이 있을 수 있다.
- ④ 서서히 흡수되기 때문에 광경화된 골격이 신생골 형성을 위한 지지 역할을 수행하고 신생골이 형성되기 전에 우선 혈관화가 이루어진다.

### 임상적용

- ① 소규모의 치조능 증강술
- ② 열개성 결손(fenestrations) 수복
- ③ 신선 발치와 충전
- ④ 상악동 골이식술
- ⑤ 실패해 가는 임플란트의 수복
- ⑥ 온레이 이식
- ⑦ 자가골 이식을 위한 crib 혹은 retainer 역할

### 제품

MTF(Dentsply Friadent CeraMed, Lakewood, CO) FDBA  
 OraGraft FDB  
 Tutoplast allograft



### 5) 탈회동결 건조골(demineralized freeze-dried allogeneic bone:DFDBA, Demineralized bone matrix; DBM) (그림 3)

동결건조골은 부분적 탈회 혹은 완전 탈회 처리하여 사용되고 있다. 탈회 처리의 장점은 다른 처리법으로 활성화되지 않는 골형성 단백질(bone morphogenic protein)을 활성화시킴으로써 간엽성의 전구체 기질(premesenchymal progenitor cell substrate)의 골유도(osteoinduction) 현상을 야기하는 데 있다. 이것은 Urist 및 여러 학자에 의해 계속 연구되어 왔으며, 다양한 종류의 골형성 단백질이 분리되어 추출되었으며, 최근에는 다량으로 합성된 골형성 단백질들의 임상적 이용 방법에 대한 연구가 진행되고 있다. 이 재료 역시 에틸렌옥사이드가스 멸균법보다는 방사선 멸균법이 더 확실하고 안전하다. 동결건조, 탈회, 혹은 에틸렌옥사이드가스 멸균법이나 방사선 조사 시 단백질 변성으로 인한 골형성 단백질의 골유도 능력의 감소가 예상될 수 있기 때문에 엄격한 처리 방법 및 품질 관리가 필요하다. 노출된 골기질에 존재하는 BMPs와 noncollagenous proteins이 DFDBA의 골유도 능력에 관여하며 이런 특성은 골기질의 질과 양에 달려 있다. 골형성 단백질은 피질골에 많이 포함되어 주로 피질골을 사용한다. 탈회피질골 분말, 탈회피질골칩, 부분탈회피질망상골 블록 또는 부분탈회피질골 블록 등의 형태로 가공되고 있다. 조직은행, 공여 조직의 특성에 따라 다양한 반응을 보이며 아직까지 골유도 능력을 평가하고 보장할 수 있는 세계적으로 공인된 검사 방법이 없는 상태다.

일부 학자들은 DFDBA의 골유도 효과가 예측 불가능하기 때문에 치주결손부와 같은 작은 결손부 수복에 한정하여 사용할 것을 추천하기도 하며, 한때는 신생골 재생능력이 불확실하기 때문에 이식재로 사용하는 데 논란이 있었다. 예컨대 한 인체 연구에서는 이식한 DFDBA 입자가 비염증성 결체조직으로 둘러싸여 있었으며 신생골 형성은 거의 없었다고 보고한 바 있다. 다른 학자들은 골성장을 촉진시킬 수 있는 잠재력을 증가시키기 위해 tetracycline, osteogenin과 같은 다른 재료들과 혼합하여 사용할 것을 추천하기도 했으나 확실한 결과를 얻지는 못하였다. 탈회냉동건조 동종골은 골치유 과정에서 흡수 단계가 생략되므로 보다 빠른 골형성이 가능하나 물리적 강도가 약하므로 상악동 골이식술이나 치조능 증강술과 같이 물리적 강도가 요구되는 경우 단독으로 탈회골만을 사용하는 경우에는 골치유가 완성되기 전에 이식재가 완전히 흡수되는 결과를 보이기도 한다.

Pinholt 등은 탈회 및 비탈회 동종골로 개의 치조능을 증강시킨 후 임플란트를 식립한 실험을 시행하였다. 3.5, 5.5개월 후 조직 병리학적 평가에서 모든 임플란트는 다핵거대세포와 염증세포를 포함하는 섬유

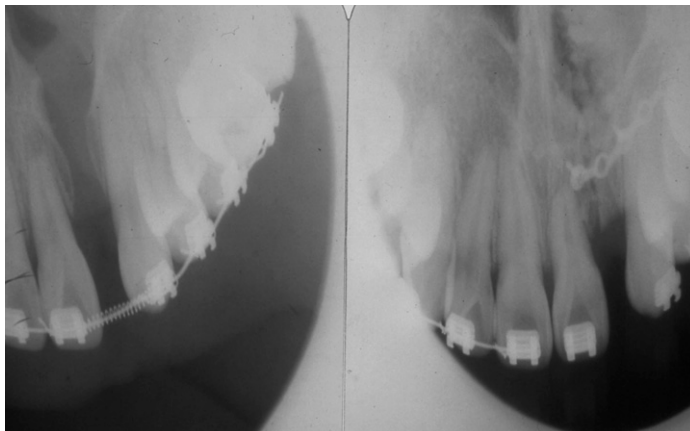


그림 3. 치조열(cleft alveolus) 성형술을 시행하면서 입자형 탈회동결 건조골을 이식한 술 전후 방사선사진

성 조직으로 둘러싸였으며 이식재료의 석회화 소견은 보이지 않으면서 좋지 못한 결과를 보였다고 보고하였다. Jensen 등은 하악 견치 부위에서 동결건조 탈회골과 차단막을 사용하였을 때 골-임프란트의 직접적인 접촉이 형성되었지만 자가골 이식을 시행한 경우에 비해 좋지 못한 소견을 보였다고 보고하였다.

조직공학에서 골이식재의 기능은 골전도를 담당하는 무기질(HA)과 골유도를 담당하는 유기질(collagen, 골형성 인자)로 구분할 수 있다. 탈회 과정은 콜라겐, BMP와 골성장 인자들(TGF-beta, PDGF, FGF, VEGF 등)을 노출시키고 활성화시킨다. 탈회 과정에 사용되는 산(scid)은 단백질의 가수분해(hydrolysis)를 유발하고 collagen matrix of the DBM을 좀 더 흡수가 잘 되도록 하며 골성장 인자들을 활성화시키는 역할을 한다.

### Proportional osteoinduction

Proportional osteoinduction이란 탈회냉동건조 동종골의 골유도 효과는 탈회골기질(DBM) 내에 함유된 골형성 단백질에 달렸으며, DBM의 함량이 클수록 골유도 효과는 현저하게 증가한다는 것이다. DBM의 함량이 100%인 경우와 17%인 경우 골형성 효과를 비교한 실험에서 100%인 경우에 압도적으로 신생 혈관 형성, 골아세포 활동, 연골 형성 및 골형성 부분에서 우수한 결과를 보였다. 따라서 임상의들이 탈회냉동건조 동종골 제품을 선택할 경우엔 DBM의 함량이 높은 제품을 선택하는 것이 좋다고 생각된다.

### 특징

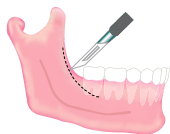
- ① BMP와 다른 비콜라겐성 단백질이 존재하여 골유도 기능에 관여한다.
- ② 골은행에서 제조된 방법에 따라 골유도 능력에 많은 차이가 있을 수 있다.
- ③ 호제(paste), 분말, 입자, 블록, 휠 수 있는 판상의 형태 등 다양하게 공급되고 있다.

### 임상적용

- ① 임프란트 주변 골결손부 수복
- ② 상악동 골이식술
- ③ 치조능 증강술
- ④ 국소적인 치조골 결손 수복
- ⑤ 이식골의 용적을 증가시킬 목적으로 자가골과 혼합하여 사용

### 형상에 따른 동종골의 종류

- ① 입자형
- ② 블록형
- ③ Putty
- ④ Gel
- ⑤ 판상형(sheet)
- ⑥ 칩(chips)
- ⑦ 피질골(cortical bone)
- ⑧ 해면골(cancellous bone)



### 동종골 이식재의 선택 기준

- ① 국내외 임상을 통해 안전성 및 효능이 입증된 제품
- ② 이식 후 적은 흡수율
- ③ 제품의 골유도 능력을 객관적으로 평가한 제품  
동물 실험, in vitro test 등
- ④ 조작의 편리성

### 피질골과 해면골의 기능적 특성

	피질골	해면골
체적 증가 효과	++++	+++
공간 유지	++++	+++
밀도	++++	++
골전도 가능	+++	++++
골유도 가능	+++	+++

### 동종골 이식재의 안정성 측정 기준

최근 국내에서는 동종골 이식재 인체조직법이 시행되면서 인체 조직의 수입과 유통 권한을 조직은행에 한정하고, 또 사용에 대한 철저한 관리감독 규정을 명시하였으며 치과에서 사용되는 동종골 이식제도 인체 조직법의 적용을 받게 되었다.

### Donor serology test guide line

- HEP surface antigen
- HCV Hepatitis C virus antibody
- HIV-1/2
- Antigen
- HTLV-1/2
- RPR

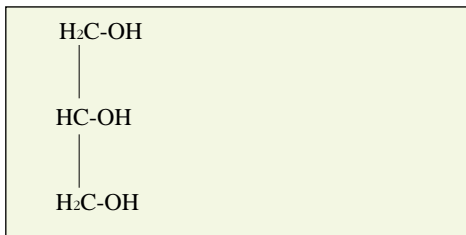


## 시판되는 상품

1 Grafton<sup>®</sup> DBM(demineralized bone matrix) (OSTEOTECH, USA)

## 1) 성분

탈회시킨 동결건조골을 glycerol(Grafton<sup>®</sup> DBM allografts) 또는 starch(Grafton<sup>®</sup> Plus<sup>™</sup> DBM allografts)와 혼합하여 조각이 용이하도록 제조하였다.



## 2) 특징

- (1) 골유도 및 골전도에 의한 신생골 형성을 촉진하며 fibers이 신생골이 성장할 수 있는 우수한 경로를 제공한다.
- (2) 10년 이상의 임상 적용과 연구를 통해 안전성이 입증된 재료이다.
- (3) 조작하기 쉽고 이식재의 유동성이 적다.
- (4) 다른 골이식재료와 복합 사용할 수 있으며 다른 이식재료들의 유동성을 방지하는 장점이 있다.
- (5) 평균 pore size는 98.6um이며 total porosity는 40.8%이다.

## 3) 제품

(1) Grafton<sup>®</sup> DBM Putty (그림 4~9): 0.5cc, 1cc, 2.5cc, 5cc, 10cc

손으로 주물러서 적당한 크기 및 형태로 조작할 수 있으며 불규칙한 골결손부, 발치와, 임플란트 주변 골결손부에 이식하기 용이하다.

(2) Grafton<sup>®</sup> DBM Flex (그림 10): 1.5×1.5cm, 2.5×5cm

작은 strips의 형태로 공급된다. Bridge gaps, 골편 사이의 작은 공간, 치조능 폭경을 증가시키기 위한 veneer onlay 이식에 사용할 수 있다.

(3) Grafton<sup>®</sup> DBM Matrix Plug: 8×8×10 mm size(그림 11~13)

발치창에 단독으로 충전하기 쉽다.

(4) Grafton<sup>®</sup> DBM Putty in a Syringe (그림 14~16): 0.25cc, 0.5cc

Syringe에 충전되어 공급됨으로써 접근하기 어려운 결손부에 이식하는 데 유용하다.

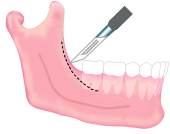


그림 4. 0.5cc Grafton® Putty의 포장상태



그림 5. 포장에서 빼낸 Grafton® 용기

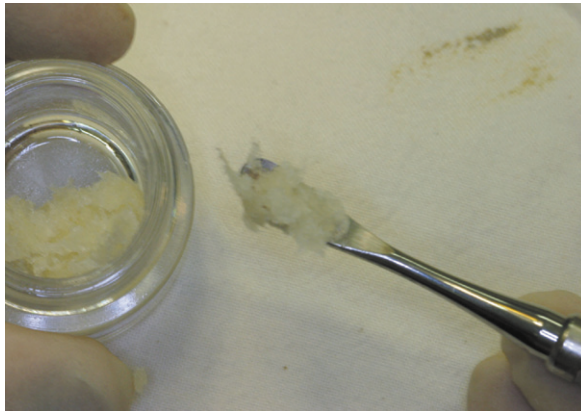


그림 6. 용기의 뚜껑을 열면 putty 형태의 동종골 이식재료가 들어 있으며 적당한 기구나 손가락으로 원하는 형태로 조작하기 쉽다.

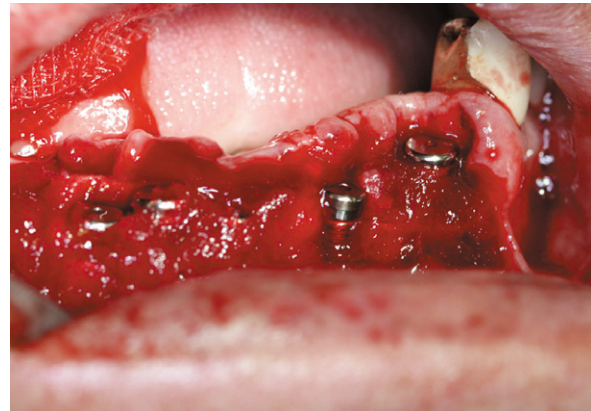


그림 7. 하악 전치부 발치 후 즉시 임플란트를 식립하고 주변 결손부에 Grafton® putty를 이식한 모습

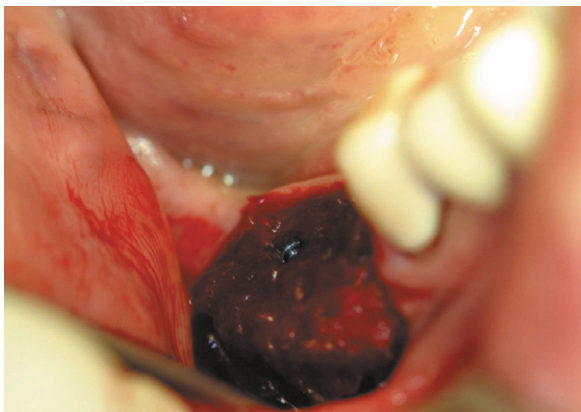


그림 8. 하악 우측 구치부에 임플란트를 식립한 후 주변 결손부에 Grafton® putty를 이식한 모습