[UCI]I804:24011-200000234026

*2007*년 *2*월

석사학위논문

백서에서 β-*TCP*와 이종 탈유기 골기질 이식재 이식이 골형성에 미치는 효과

조 선 대 학 교 대 학 원

치 의 학 과

임 채 수

백서에서 β-*TCP*와 이종 탈유기 골기질 이식재 이식이 골형성에 미치는 효과

Effect of Synthetic β-CMP and Bovine Derived HA Grafting on Bone Regeneration in Rats

*2007*년 *2*월 *23*일

조 선 대 학 교 대 학 원

치 의 학 과

임 채 수

백서에서 β-*TCP*와 이종 탈유기 골기질 이식재 이식이 골형성에 미치는 효과

지도교수 김 수 관

이 논문을 치의학 석사학위신청 논문으로 제출함.

*2006*년 *10*월

조 선 대 학 교 대 학 원

치 의 학 과

임 채 수

임채수의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 김 명 수 인

위원 조선대학교 교수 김 석 영 인

위원 조선대학교 교수 김 수 관 인

2006년 11월

조 선 대 학 교 대 학 원

목 차

표 목 차 ····· *i*
도 목 차 ····· *ii*
ABSTRACT ····· *iii*

I. 서 론 ····· *1*

II. 실험 재료 및 방법 ····· *3*

III. 실험 결과 ····· *4*

IV. 총괄 및 고안 ····· *6*

V. 결 론 ····· *10*

참 고 문 헌 ····· *11*

사진부도 설명 ····· *16*

사 진 부 도 ····· *18*

표 목 차

Table 1. Experimental design ……

Table 2. Histomorphometric analysis of new bone forming activity after grafting

……

도 목 차

Fig. 1. Photomicrograph of control group. (H-E staining, × 40) ……

Fig. 2. Photomicrograph of experimental group 1 after implantation for 1 week. (H-E staining, × 40) ……

Fig. 3. Photomicrograph of experimental group 2 after implantation for 1 week. (H-E staining, × 40) ……

Fig. 4. Photomicrograph of experimental group 3 after implantation for 1 week. (H-E staining, × 40) ……

Fig. 5. Photomicrograph of experimental group 1 after implantation for 2 weeks. (H-E staining, × 40) ……

Fig. 6. Photomicrograph of experimental group 2 at the 2 week after experiment. (H-E staining, × 40) ……

Fig. 7. Photomicrograph of experimental group 3 after implantation for 2 weeks. (H-E staining, × 40) ……

Fig. 8. Photomicrograph of experimental group 1 after implantation for 4 weeks. (H-E staining, × 40) ……

Fig. 9. Photomicrograph of experimental group 2 after implantation for 4 weeks. (H-E staining, × 40) ……

Fig. 10. Photomicrograph of experimental group 3 after implantation for 4 weeks. (H-E staining, × 40) ……

<ABSTRACT>

Effect of Synthetic β-CMP and Bovine Derived HA Grafting on Bone Regeneration in Rats

Chae-Su Lim. D.D.S.
Advisor : Prof. Kim, Su-Gwan. D.D.S., Ph.D.
Department of Dentistry,
Graduate School of Chosun University

The purpose of this study was to evaluate the bone healing effect of grafting materials such as synthetic β-TCP (Bio-Oss®), bovine bone derived HA (Cerasorb®) and the mixture of β-TCP and HA in rats. Each type of samples was grafted in the frontal area of the prepared cranial bone defects (8mm) of 15 rats. The control group was performed without any grafting materials for 4 weeks and experimental three groups with grafting materials were conducted for 1, 2, 4 weeks. After implantation for 1, 2, 4 weeks, the rats were sacrificed for the histomorphometric studies using a light microscope and the observed data were analyzed by ANOVA.

The results were as follows:

1. In all experimental groups, considerable inflammation and fibrosis were observed after 1, 2 weeks
2. However, in all experimental groups after 4 weeks, inflammation was reduced and fibrosis was stabilized. New bone formation was observed at the defect margin
3. Statistically, there was no considerable difference in new bone formation among the three experimental groups.

It can be concluded that there is no considerable difference in new bone formation among the three grafting samples, such as Bio-Oss®, Cerasorb®, and the mixture of Bio-Oss®and Cerasorb®.

I. 서 론

구강내 골결손부는 다양한 원인으로 인해 발생할 수 있으며 그 대표적인 예가 발치와, 낭종, 외상 또는 치주질환 등이 있다. 이러한 원인에 의해 발생한 골결손부를 그대로 방치할 경우 연조직의 형성이 골 재생 보다 더욱 빨리 발생하여 골결손부를 채우게 되며, 연조직에 의해 골 생성이 방해를 받아 결국 해부학적인 변형, 이차감염 및 기능적인 문제를 일으켜 결국은 2차 수술이 필요하게 된다[1]. 따라서 골 이식이 행해지게 되는데 주요한 골이식재는 자가골(autogenous bone), 동종 이식재(allograft), 그리고 상업적으로 시판되는 이종이식재(xenograft)를 포함하는 합성 이식재(alloplast) 등 3가지로 분류할 수 있다.

자가골은 동일 환자에서 채취한 유기재로서 골형성, 골유도 및 골전도 과정 모두를 통해 신생골을 형성한다. 자가골의 사용은 오랫동안 이식재의 황금기준으로 여겨져 왔으며, 조기 재혈관화를 포함하여 감염에 대한 저항력이 우수하고 면역학적 활성을 지닌다는 장점을 지니고 있으나 채취량이 제한되고 공여부의 불편감, 수술시간의 연장등과 같은 단점[2-5]으로 인해 자가골을 대체하기 위한 재료의 개발이 이루어졌다[6-8]. 이를 대체하기 위해 다양한 동종골에 대한 연구가 진행되었으며 임상에 시행되기도 하였다[9-11]. 그러나 이러한 것들은 재혈관화가 상당히 늦어 이식상에 생착되는 속도가 현저히 늦고 질환 전염등의 위험성이 있는 등의 단점을 내재하고 있었다[12-14]. 이러한 이유로 현재 다양한 이종이식재와 합성이식재의 연구개발이 이루어지고 있다.

Bio-Oss 는 소뼈에 화학 처리를 하여 유기성분을 제거한 후 멸균 처리한 수산화인회석(hydroxyapatite, HA) 이식재이다. 이 이식재는 이식후 숙주 면역 반응을 일으키지 않고 골전도성이며 시간이 경과함에 따라 생리적인 재형성을 거쳐서 주위골과 유합하는 과정을 거친다. 치주 결손, 임플란트 주변 열개나 천공, 적은 양의 상악동 이식술 등의 처치에 이식재 단독 혹은 차단막과 함께 사용되기도 한다[15].

Cerasorb®는 베타 제3인산 칼슘(tricalcium phosphate, β-TCP)으로, 치유기간 중 교원질과 혈관이 입자 및 입자간 공극에 유합하며 입자가 흡수되기 전 교원질 섬

유가 모세혈관과 신생골의 생성을 유도 한다[15]. β-TCP는 수산화 인회석과 유사하나 자연골에는 존재하지 않는 성분으로, 체내에서 TCP는 천천히 흡수되어 일부는 결정형 수산화 인회석으로 변화되며, 흡수율은 화학적 구조, 기공률, 입자의 크기에 따라 달라진다. β-TCP 역시 골전도성을 갖는 물질로 신생골침착에 적합한 물리적인 기질로서 작용한다.

본 연구의 목적은 백서 두개골 결손부에 Bio-Oss®와 Cerasorb® 및 이들의 혼합물(1:1)을 이식하여 골결손부에서 골이 치유되는 과정을 비교 평가하여, 골 이식재로서의 효과를 알아보는데 있다.

II. 실험 재료 및 방법

I. 실험 재료

1.1 실험동물

실험동물로 동일한 조건하에서 사육한 12주령의 암컷 Sprague-Dawley 백서 60마리를 사용하였다.

실험 1군은 Bio-Oss®(Osteohealth, Shirley, NY, USA)만 이식한 경우, 실험 2군은 Bio-Oss®와 Cerasorb®(Curasan, Kleinosthein, Germany)을 질량비 1:1로 혼합하여 사용한 경우, 실험 3군은 Cerasorb®만 사용한 경우로 대조군은 이식재료 없이 결손부만 형성한 경우로 설계되었다.

Table 1. Experimental design

Group	Grafting Material	Rats/Implantation Period (weeks)		
		1	2	4
Control	without material	5	5	5
Experimental 1	Bio-Oss®	5	5	5
Experimental 2	Bio-Oss® & Cerasorb®	5	5	5
Experimental 3	Cerasorb®	5	5	5

B. 실험 방법

1) 동물 실험

염산 케타민(케타라®, 유한양행, 5mg/kg)을 근주하고 추가로 xylazine(Rompun®, 한국바이엘주식회사, 0.3mg/kg)을 정주하여 전신마취를 유도하고 술 전에 감염방지 목적으로 gentamicin(겐타마이신®, 녹십자, 5mg/kg)을 근주한 후, 두개골 정중앙부를 제모하고 소독하였다. 지혈 목적으로 2% lidocaine HCl(1:100,000 epinephrine 함유)을 수술부위에 주사한 후, 두개골 정중앙부를 절개하여 골을 노출시켰다. 골막박

리는 양쪽 안와 상연까지 골막에 손상을 주지 않도록 시행하였으며 노출된 두개골에 봉합선을 피하여 뇌경막 손상을 주지 않도록 하면서 직경 8mm의 원형 크기로 1/4 원형 bur를 사용하여 전층으로 두개골을 제거하였다. 결손부 생성시 물을 주수하여 열 발생을 최소화하였다. 결손부가 형성되는 즉시 이식재를 결손부에 매식하고 골막과 상부 근육 조직을 봉합하였다.

그 후 골 절제술을 시행한 부위를 봉합하였고, 술 후 5일간 gentamicin(5mg/kg)을 하루 1회씩 근주하였다. 실험군의 경우 1주, 2주, 4주 후에 xylazine을 과량 정주하여 희생시켜 매식술을 시행한 부위가 포함되게 조직을 채취하였으며, 대조군의 경우 실험 4주째에 희생시켜 실험군과 동일한 방법으로 조직을 채취하였다.

2) 조직 절편의 제작

채취된 조직은 10% 포르말린 용액에 24시간 고정한 후 Nitric acid(De-Cal Rapid, Pational Diagnosis, Atlanta, USA)로 24시간 탈회하고 통법에 따라 파라핀 포매하고 약 5㎛ 두께로 시상면상에서 박절하여 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였다.

3) 조직의 절편의 평가

광학 현미경으로 제작된 조직 절편을 관찰하여 조직반응, 신생골의 형성과 그 양, 골의 특징, 염증세포의 침윤, 신생혈관의 증식, 골모세포의 활성도 등을 조사하였다[16].

4) 통계학적 분석

제작된 절편에서 신생골의 양을 측정하여 ANOVA(Analysis Of Variance :분산분석)를 통해 분석을 시행하여 실험 1군과 2군, 3군을 비교하였으며, 95% 유의수준에서 통계적인 유의성을 평가하였다.

III. 연구 결과

1) 육안적 소견

술 후 수술 부위의 혈종에 의한 심한 종창이 대조군에서만 관찰 되었으며 이는 주사기 흡인 및 항생제의 투여로 치유되었다. 절제술을 시행한 부위의 종창이나 감염은 대부분 수술 초기에 소실되는 것으로 보아 이식재 자체의 감염이라기 보다는 절제술로 인한 외과적 손상과 술 후 출혈에 의한 것이라고 판단되었다.

2) 조직학적 소견

가. 대조군

대조군에서는 모든 증례가 신생골 형성의 증거 없이 완벽한 critical size defect 소견을 보였다 (Fig. 1).

나. Bio-Oss군

1, 2주군은 이식재에 의한 염증 및 섬유화 소견이 두드러지며 (Figs. 2, 3), 4주군은 염증은 완화되고 섬유화가 안정화되는 소견을 보였다. 또한 신생골의 형성은 거의 전적으로 결손부 변연을 중심으로 골형성이 이루어졌다 (Fig. 4).

다. Bio-Oss+Cerasorb군

1, 2주군은 이식재에 의한 염증 및 섬유화 소견이 두드러지며 (Figs. 5, 6) 4주군은 염증은 완화되고 섬유화가 안정화되는 소견을 보였으며 4주군은 타군에 비해 좋은 골형성을 보였다 (Fig. 7).

라. Cerasorb군

1, 2주군은 이식재에 의한 염증 및 섬유화의 소견이 두드러지며 (Figs. 8, 9), 4주군은 염증은 완화되고 섬유화가 안정되는 소견을 보였다. 신생골 형성은 결손부 변연을 중심으로 이루어졌다 (Fig. 10).

3) 통계학적 분석

골절제술이 시행되고 골이식술이 시행된 부위에서 신생골이 형성된 양을 ANOVA(Analysis Of Varience: 분산분석)를 사용한 결과, Bio-Oss와 Cerasorb를 혼합 사용한 경우에 Bio-Oss 혹은 Cerasorb를 단독 이식한 경우보다 신생골 형성이 두드러졌으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다. 또한 Bio-Oss와 Cerasorb를 단독으로 사용한 경우에는 골형성량을 비교하였을 때 역시 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. Histomorphometric analysis of new bone forming activity after grafting (unit: mm^3, mean±SD)

	Control	Bio-Oss®	Bio-Oss® & Cerasorb®	Ceresorb®	p
1 week	0.030±0.022	0.190±0.180	0.240±0.339	0.010±0.020	0.272*
2 weeks	0.156±0.066	0.480±0.188	0.292±0.141	0.349±0.194	0.291**
4 weeks	0.202±0.027	0.902±0.250	1.172±0.628	0.842±0.267	0.460***

*>0.05 : no significance, **>0.05 : no significance, ***>0.05 : no significance

IV. 총괄 및 고안

이상적인 골이식재의 요구 조건은 골모 세포의 증식과 골전도성에 따른 골 생성이 있어야 하며 간엽세포를 통한 골 유도성이 있어야 한다. 매식된 이식재는 다음과 같은 방법에 의해 골을 형성한다. 첫째, 골형성(osteogenesis)으로서 이는 이식재 안에 살아 남아있는 골모 세포와 전구 세포가 매식체 주위에서 골화 반응을 일으킬수 있는 능력을 가짐으로써 신생골의 형성이 이루어진다. 둘째, 골전도(osteoconduction)는 이식부 주위골의 유기질 또는 무기질 성분의 숙주의 미분화 간엽세포들이 연골모세포, 골모세포들을 제공하여 이식된 물질을 기질로 하여 골을 형성하는 것이다. 이때 이식재는 매식부위 내측으로의 혈관화를 위한 비계(scaffold)로서의 역할만을 하게 된다. 골전도 이식재는 기존골에서는 골의 침착과 성장을 돕지만 연조직에서는 그 자체만으로 골형성 능력이 없다. 따라서 골전도 이식재를 사용하려면 기존골이나 분화 간엽세포가 이식재의 주변에 존재하여야 한다. 셋째, 골유도(osteoinduction)로서 매식체 내의 어떤 화학 주성을 가진 물질들이 매식부 주위에 있는 숙주의 미분화 간엽 세포들을 연골모세포, 골모 세포로 변환 하게끔 유도하여 골형성이 이루어지게 되는 것이다. 골유도 이식재의 경우 골이 존재하지 않는 영역으로도 골이 성장할 수 있도록 도와준다[6,17,18].

자가골은 오랫동안 이식재의 황금 기준으로 알려져 왔으며, 사용가능한 이식재 중 유일하게 골형성능을 가진 이식재이다. Buchardt 등[19-20]과 Alberius 등[21]에 의하면 자가골을 이식하였을 때 가장 좋은 결과를 얻을 수 있다고 보고하였다. 그러나 자가골 이식은 공여부에 따른 또 다른 수술이 필요하고 충분한 양의 골을 얻을 수 없으며 수술 시간이 길어진다는 단점을 가지고 있다. 이러한 단점들로 인해 동종 이식재와 합성 이식재에 대한 개발이 이루어졌다.

동종골은 사체 혹은 다른 공여자로부터 얻어지는 것으로 공여부가 필요 없으며 수술시간이 짧아진다는 장점을 가지고 있으나 이식재가 항원으로 작용하여 수여자에게 면역반응을 일으 킬수 있으며 골형성능이 없기 때문에 자가골에 비해 골이 형성되는 시간이 더 걸리며 형성되는 골양도 적다는 단점이 있다.

이러한 자가골과 동종골의 단점으로 인해 여러 가지 골대체재료가 개발 사용되

고 있다. 이중 가장 일반적으로 사용되는것이 세라믹재 이다[15]. 유기물을 제거한 소뼈나 수산화 인회석이나 TCP와 같은 합성 인산 칼슘 세라믹 그리고 산호질과 같은 탄산 칼슘등이 이에 해당하는데 이러한 세라믹들은 골전도성만을 가지고 있다 13,22). 즉 골조직의 치유와 성장을 증진 시켜주는 기질 혹은 비계로 작용하게 된다. 일반적으로 이러한 세라믹재들은 압축강도는 강하지만 인장 강도는 약하며 이는 인체 골과 유사한 성질이다[15].

Bio-Oss®(Osteohealth, Shirley, NY)는 HA (hydroxyapatite)재료로서 일반적으로 가장 많이 사용되는 골대체재료이다. 이것은 소뼈에서 숙주의 면역반응을 야기할 수 있는 유기질 성분을 제거한 것으로 제작 시 수산화인회석(HA)내에 존재하던 모세혈관들과 서로 연결된 미세터널(intercrystalline microtunnel)들을 남긴채 제거된다. 남은 Bio-Oss®의 HA 무기질은 인간의 골과 매우 유사한 화학적 조성, 형태, 초미세 구조(ultrastructure)를 갖는다. 이러한 초미세구조의 다공체는 골아세포의 부착을 증가시키고 기질의 합성을 가능하게 한다. 또한 높은 표면적을 가지는 내부 구조를 갖는다[15,23].

Slotte 등[24]에 의하면 쥐의 실험에서 특이한 거부 반응 없이 높은 신생골 형성 능력을 가지고 있다고 보고하였다. Hockers 등[25]에 의하면 자가골 이식과 비교하였을 때 신생골 형성능력이 떨어지지 않는다고 주장하였다. Young 등[26]은 동물 실험에서 자가골이 다핵 세포에 의해 흡수되는 반면 Bio-Oss의 경우 흡수되지 않고 골을 형성한다고 보고하였으며, Merkx 등[27]은 16주 후에도 흡수되지 않고 남아있으며 주위 치조골에 유합되는 경향을 보인다고 보고하였다. Melloing 등[28]은 치주질환으로 인한 결손부위에 Bio-Oss®를 이식한 결과 신생골 및 백악질, 새로운 치주인대의 재생 등에 효과가 있어 치주적 결손부로의 이식이 추천된다고 보고하였으며, Yildirim 등[29]은 이식 6개월 후의 조직 소견에서 결손부에서 14.7%의 신생골이 형성되며 29.7%의 Bio-Oss가 남아 있고, 그중 29.1%가 주변골과 유합되어 있다고 보고하였다. 또한 Valentini 등[30]은 상악동 거상술시 Bio-Oss®를 이식한 결과 6개월 후 39.17%, 12개월 후에 11.64%가 잔존하며 신생골은 6개월 후 21.08%가 12개월 후에는 27.55%가 형성되었다고 보고하였다. 이러한 Bio-Oss와 다른 대체재료와의 비교연구 또한 이루어졌는데, Jensen 등[31]은 가토에서 소뼈 유래 골재체재료인 Endobon®, Bio-Oss®, 그리고 산호질 유래 골 대체재료인 Proosteon 500®, 그리고

Interpore 500 HA/CC® 등을 비교한 결과 Bio-Oss®가 다른 대체재료에 비해 주변 골과 유합되는 양상이 가장 뛰어났으며 Interpore 500 HA/CC®의 경우 완벽히 흡수되는 경향을 나타냈다고 보고하였다. Kim 등[32)]은 백서에서 치과용 연석고, 치아 회분말, Bio-Oss®를 이식한 후 16주 후의 조직소견에서 Bio-Oss®의 효과가 가장 좋았다고 보고하였다.

Cerasorb®(Curasan, Kleinosthein, Germany)는 베타 β-TCP(β-tricalcium phosphate)으로, 자연골에는 존재하지 않는 무균의 인공 재료로 혈액이나 조직을 매개로 하는 감염으로부터의 위험성을 제거할 수 있는 혈액이나 인공의 생체 친화성 골대체재료인다. 다른 골대체재료와 마찬가지로 골전도성을 보이며, 신생골 침착에 적합한 물리적 기질로서 작용을 한다[13)]. 다공성으로 입자 크기가 커서 일반적으로 대식세포의 식작용을 받지 않는다. 보통 3개월에서 24개월 후에 완전 분해되면서 자연골로 대치되며 치유기간 동안 교원질과 혈관이 입자의 미세기공(micropore) 및 큰공극(macropore)에 유합된다. 입자가 유합되기 전에 교원질 섬유가 모세혈관과 신생골의 생성을 유도한다[15,33)]. 많은 연구에서 이러한 인공물질의 골생성에 기여하는 바와 이러한 이물질의 흡수에 대한 결과가 밝혀졌다.

Lu 등[34,35)]은 TCP의 생체 분해성이 물리적 화학적인 용해 또는 분해과정을 거치는 단계와 파골세포와 식세포의 분해과정에 의해서 일어나고, 이식 초기에는 주로 물리 화학적인 분해과정이 주를 이루고, 후반기로 갈수록 세포와 관련된 형태의 흡수를 보이면서 골개조 현상이 일어난다고 보고하였다. Wilfang 등[36)]에 의하면 α와 β-TCP의 흡수양상을 관찰한 결과 4주에서는 비슷하고 16주에서는 70%, 40% 그리고 약 80주 후에는 둘 다 10% 이하로 남게 되므로 인공치아는 5-6개월 후에 이식하여야 한다고 보고하였다. Wiltfang 등[37)]에 의하면 β-TCP는 미세기공으로 연결된 재료로서 수산화인회석보다 높은 용해도를 보이며, 다른 calcium phosphate ceramic에 비해 빠른 흡수를 보이며 또한 골형성을 촉진하는 한편 용출, 흡수의 과정을 거쳐서 자가골로 치환될 수 있다고 보고하였다. Szabo 등[38)]은 12-18개월 후에 완전히 흡수되고 해부학적으로나 기능적으로 골로 대체된다고 보고하였다. Merten 등[39)]은 β-TCP의 골형성 과정에서는 초기에는 hydrolytic celluar degradation이 주로 일어나고 후반 20주 이상에서는 bifunctional remodeling이 주로 일어난다고 하

였다. Monchau 등[40]은 동물실험에서 파골세포에 의한 결정의 흡수를 살펴본 결과 수산화인회석의 경우 천층의 흡수만 관찰되며 한정적으로 흡수되는 경향을 보이나 β-TCP의 경우 좀 더 깊고 광범위하지만 천층에 한해서 이러한 골개조 현상이 일어난다고 보고하였다. Kondo 등[41]과 Zerbo 등[42]은 β-TCP를 주의 경골에 이식한 후 관찰한 결과 7일 후부터는 신생골 형성이 관찰되며 28일후부터 골수로 치환된다고 보고하였다. 또한 다핵성 TRAP(tartrate-resistent acid phosphatease)에 양성, 그리고 ED1 단백질에 양성을 보이는 파골세포가 β-TCP에 붙어서 이를 흡수한다고 보고하였다. Fujita 등[43]은 이식 8주후에 결손부의 변연골과 β-TCP 사이를 연결하는 세망 조직이 관찰되며 많은 골세포가 관찰되었다고 보고하였으며 Gaasbeek 등[44]은 경골에 결손부를 만들어 이식한 결과 신생골과는 구별되면서 지닌다고 보고하였다. 또한 Lee 등[45]은 동물동물 시험에서 자가골과 β-TCP를 시술한 후 골형성 단백질을 관찰한 결과 신생골의 형성은 자가골에서 4주에 β-TCP에서 8주에 관찰되었으며, 골형성 단백질의 경우 자가골에서는 4주에 가장 많이 발현되고 12주째로 갈수록 감소하며 β-TCP에서는 12주로 갈수록 증가하는 결과를 보고하였으며 이를 미루어볼 때 골치유기간은 자가골보다 더 많이 필요하다고 보고하였다. Kasten 등[46]은 bone marrow stromal cell이 calcium deficient hydroxyapatite나 demineralized bone matrix에 비해 β-TCP에서 많이 발현된다고 보고하였다.

이전의 연구를 종합해 볼 때, Bio-Oss®는 수년간 그 안정성과 효용성이 입증된 상태이며, 자가골이나 동종골을 대체할 수 있는 골대체재로 인정을 받고 있고, β-TCP 제재인 Cerasorb®의 경우도 생체에 잘 적합하며, 안전하고 다른 골대체재와 같이 골전도성이며, 신생골 침착에 적합한 물리적 기질로 작용함을 확인할 수 있었다. 본 연구에서는 백서 두개골 결손부에 Bio-Oss와 Cerasorb 및 이의 혼합물을 이식하여 골결손부에서 골이 치유되는 과정을 비교 평가한 결과, 각각의 재료와 두 재료를 혼합한 경우 모두에서 특이할만한 이상반응을 관찰할 수 없었으며, 그 안정성을 확인할 수 있었다. 골형성량 비교에서 Bio-Oss와 Cerasorb를 혼합 사용한 경우에 Bio-Oss 혹은 Cerasorb를 단독 이식한 경우보다 신생골 형성이 두드러졌으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다. 또한 Bio-Oss와 Cerasorb를 단독으로 사용한 경우 골형성량을 비교하였을 때 역시 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 따라서 새

로운 골 대체 재료로서 Cerasorb를 사용하여도 큰 문제가 없으리라고 사료된다.

V. 결론

백서 두개골에 골절제술을 시행하고 골결손부에 Bio-Oss®, Bio-Oss®+Cerasorb® (1:1), Cerasorb®을 이식하여 신생골 형성을 통한 치유 과정을 비교 연구 하였다. 골결손부는 critical defect인 직경 8mm의 크기로 형성하였으며, 실험 1주, 2주, 4주째에 희생하고 광학 현미경으로 치유과정을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 실험 1주군에서는 대조군에서는 0.030±0.022 mm^3, Bio-Oss®에서는 0.190±0.180 mm^3, Bio-Oss®+Cerasorb®에서는 0.240±0.339 mm^3, Ceresorb®에서는 0.010±0.020mm^3을 얻었다.
2. 실험 2주군에서는 대조군에서는 0.156±0.066 mm^3, Bio-Oss®에서는 0.480±0.188 mm^3, Bio-Oss®+Cerasorb®에서는 0.292±0.141 mm^3, Ceresorb®에서는 0.349±0.194 mm^3을 얻었다.
3. 실험 4주군에서는 대조군에서는 0.202±0.027 mm^3, Bio-Oss®에서는 0.902±0.250 mm^3, Bio-Oss®+Cerasorb®에서는 1.172±0.628 mm^3, Ceresorb®에서는 0.842±0.267 mm^3을 얻었다.

위의 실험 결과를 토대로 결론지어보면 Bio-Oss®와 Cerasorb®을 혼합 사용한 경우 Bio-Oss® 혹은 Cerasorb®를 단독 이식한 경우보다 신생골 형성이 약간 우수하였으나 통계학적으로 유의한 수준은 아니었다. 또한 Bio-Oss®와 Cerasorb®를 단독으로 사용한 경우 골형성량을 비교하였을 때 역시 통계적으로 유의한 수준이 아니었다. 따라서 새로운 골 대체 재료로서 Cerasorb®를 사용하는데 큰 문제가 없으리라고 사료된다.

참고문헌

1. Dahlin C, Linda A, Gottlow J, Nyman S.. "Healing of bone defect by guided tissue regeneration." Plast Reconstr Surg 81:672-676, 1988

2. Bosch C, Melsen B, Vargervik K.. "Importance of the critical-size bone defect treating bone-regenerating materials." J Craniofac Surg 9:310, 1998

3. David H.. "The use of fresh frozen allogenic bone for maxillary and mandibular reconstruction." Int J Oral Maxillofac Surg 21:260, 1992

4. Decamplain R.W.. "Mandibular reconstruction." J Oral Surg 31:448, 1973

5. Kim Y.K, Kim S.G, Lee M.H.. "An experimental study on the healing process after implantation of a various bone substitutes in the rats." Kor J Maxillofac PLast Reconst 27:15, 2001

6. Bursten A.H, Einhorn T.A, Kopman C.R, Lane J.M, Vigorita V.J.. "The healing of segmental bone defects induced by demineralized bone matrix." J Bone Joint Surg 66:274, 1984

7. Hollinger J.O, Kleinschmidt J.C.. "The critical size defects as an experimental model to test bone repair materials." J Craniofac Surg 1:60, 1990

8. Schaberg S.J, Petri W.H, Gregory F.W, Auclair P.L, Jacob E.. "A comparison of freeze dried allogenic and fresh autogenous vascularizes rib graft in dog radial discontinuity defects." J Oral Maxillofac Surg 43:932, 1985

9. 엄인웅. "동결건조한 한국인 상하악골에 대한 실험적 연구: 단순 냉동 및 냉동 건조된 동종골의 멸균에 관한 실험적 연구." 대한 악안면 성형재건 외과학회지, 13(4):405, 1991

10. 이창우, 임창준, 이동근. "백서 복근에 매식된 동결건조 및 방사선 멸균 처리된 동종돌의 조직 반응에 관한 실험적 연구." 대한 악안면 성형 재건외과학회지, 13(3):265, 1991

11. Bhaskar S.N, Brady J.M, Gettrt L, Grower M.P.. " Biodegradable ceramic

implant in bone, electron and light microscopic analysis." Oral Surg 32:336,1971
12. Lane J.M.. "Bone graft substitutes." West J Med 163:565-566, 1995
13. Misch C.E, Dietsh F.. "Bone grafting materials in implant dentistry." Implant Dent 2:158-167, 1993
14. Schepers E.J, Ducheyne P, Barbier L, Schepers S.. "Bioactive glass particles of narrow size range: A new material for the repair of bone defects." Implant Dent 2:151-156, 1993
15. 정인원, 홍순민, 김진만, 김지형, 손동석, 이백수. “Implant를 위한 골생물학, 채취 그리고 이식.” 한국 퀸테센스, 2005
16. Coetzee A.S.. "Regeneration of bone in the presence of calcium sulfate." Arch Otolaryngol 106:405-409, 1980
17. Glowacki J, Mulloken J.B.. "Demineralized bone implants." Clin Plast Surg 12:233, 1985
18. Rawlings C.E, Wilkins R.H, Hanker J.S, Georgiade N.G, Harrelson J.M.. "Evaluation in cats of new material for cranioplasty: A composite of plaster of paris and hydroxyapatite." J Neurosurg 69:269-275, 1988
19. Buchardt H.. "The biology of bone graft repair." Clin Ortho Related Res 17:28-42, 1983
20. Buchardt H, Enneking, W.F.. "Transplantation of bone." Surg Clin North Am 58:403-427, 1978
21. Alberius P, Dahlin C, Linde A.. "Role of osteopromotion in experimental bone grafting to the skull: A study in adult rats using a membrane technique." J Oral Maxillofac Surg 50:829-834, 1992
22. Meffert R.M, Thomas J.R, Hamilton K.M, Brownstein C.N.. "Hydroxylapatite as an alloplastic graft in the treatment of human periodontal osseous defects." J Periodontol 56:63-73, 1985
23. 김수관. “골유도재생술.” 대한나래출판사, 2003
24. Slotte C, Lundgren D.. "Augmentation of calvarial tissue using nonpermeable

silicone domes and bovine bone mineral." Clin Oral Impl Res 10:468-476, 1999
25. Hockers T, Abensur D, Valentini P, Hammerle C.H.F.. " The combined use of bioresorbable membranes and xenografts or autografts in the treatment of bone defects around implants. A study of beagle dogs." Clin Oral Impl Res 10:487-498, 1999
26. Young C, Sandstedt P, Skoglund A.. "A comparative study of anorganic xenogenic bone and autogenous bone implants for regeneration in rabbits." Int J Oral Maxillofac Imolants 14:72-76, 1999
27. Merkx M.A.W, Maltha J.C, Hoff M.V, Kuijpers-Jagtman A.M, Freihofer H.P.. "Tooth eruption throug autogenous and xenogenous bone transplants: a histologic and radiographic evaluation in beagle dogs." J Cranio Maxillofac Surg 25:212-219, 1997
28. Melloning J.T.. "Human histologic evaluation of a bovine bone derived bone xenograft in the treatment of periodontal osseous defects." Int J Periodontics Restorative Dent 20:19-29, 2000
29. Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoff D.. "Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute materials Bio-Oss in combination with venous blood." Clin Oral Impl Res 11:217-229, 2000
30. Valentini P, Abensur D, Wenz B, Peetz M, Schenk R.. "Sinus grafting with porous bone mineral(Bio-Oss) for implant placement: A 5-year study on 15 patients." Int J Periodontics Restorative Dent 20:245-253, 2000
31. Jensen S.S, Aaboe M, Pinholt E.N, Hjorting-Hansen E, Melsen F.. "Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes." Int J Oral Maxillofac Implants 11:55-66, 1996
32. Kim S.G, Kim H.K, Lim S.C.. "Combined implantation of particulate dentine, plaster of Paris, and a bone xenograft(Bio-Oss) for bone regeneration in rats." J Cranio-Maxillofac Surg 29:282-288, 2001
33. Fetner A.E, Hartigan M.S, Low S.B.. "Periodontal repair using PerioGlas in

nonhuman primates: Clinical histologic observations." Compendium 15:935-938, 1994
34. Lu J, Gallur A, Flautre B.. " Comparative study of tissue reaction ti calicium phosphata ceramics among cancellous, cortical and medullar bone sites in rabbits." J Biomed Mater Res 42:357-367, 1998
35. Lu J, Descamps M, Dejou J.. "The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone." J Biomed Mater Res 63:408-412, 2002
36. Wiltfang J, Merten H.A, Schlegel K.A.. " Degradation charactristics of alpha and beta tri-calcium phosphate(TCP) in minipigs." J Biomed Mater Res 63:115-121, 2002
37. Wiltfang J, Schlegel K.A, Scultze-Mosgau S.. "Sinus floor augmentation with beta-tricalcium phosphate: dose platelet rich plasma promote its osseous integration and degradation?" Clin Oral Implants Res 14:213-218, 2003
38. Szabo G, Suba Z, Hrabak K, Barabas J, Nemeth Z.. "Autogenous bone versus β-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevation: Preliminary results." Int J Oral Maxillofac Imolants 16:681-692, 2001
39. Merten J, Wiltfang J, Grohmann U.. "Intraindividual comparative animal study of α- and β-tricalcium phosphate degradation in conjuction with simultanrous insertion of dental implants." J Craniofac Surg 12:59-68, 2001
40. Monchau F, Lrfevre A, Descamps M, Belquin-Myrdtcz A, Laffargue P, Hildebrand H.F.. "In vitro studies of human and rat osteclast activity on hydroxyapatite, β-tricalcium phosphate, calicium carbonate." Biomolecular Engineering 19:143-152, 2002
41. Kondo N, Ogose A, Tokunaga K, Ito T, Arai K, Kudo N, et al "Bone formation and resorption of highly purified β-tricalcium phosphate in rat femoral condyle." Biomaterials 26:5600-5608, 2005
42. Zerbo I.R, Bronkers A, Lange G.D, Burger E.H.. "Localization of osteogenic and osteoclastic cells in porous β-tricalcium phosphate particles used for human

maxillary sinus floor elevation." Biomaterials 26:1445-1451, 2005
43. Fujita R, Yokoyama A, Nodasaka Y, Kohgo T, Kawasaki T.. "Ultrastructure of ceramic-bone interface using hydroxyapatite and β-tricalcium phosphate ceramics and replacement mechanisms of β-tricalcium phosphate in bone." Tissue & Cell 35:427-440, 2003
44. Gaasbeek R.D.A, Toonen H.G, Heerwaarden R.J, Buma P.. "Mechanism of bone incorporation of β-tricalcium phosphate bone substitute in open wedge tibial osteotomy in patients." Biomaterials 26:6713-6719, 2005
45. Lee S.H, Song S.I, Han J.Y, Hwang K.G, Paik S.S, Shim K.S.. "The experimental study of the bone regeneration on β-TCP in rabbit cranial bone." J Kor Oral Maxillofac Surg 30:282-291, 2004
46. Kasten P, Luginbuhl R, Griensven M, Barkhausen T, Krettek C, Bohner M, Bosch U.. "Comparison of human bone marrow stromal cells seed on calcium-deficient hydroxyapatite, β-tricalcium phosphate and demineralized bone matrix." Biomaterials 24:2593-2603, 2003
34. Lu J, Gallur A, Flautre B.. " Comparative study of tissue reaction tri calicium phosphata ceramics among cancellous, cortical and medullar bone sites in rabbits." J Biomed Mater Res 42:357-367, 1998

사진 부도 설명

Fig. 1. Photomicrograph of control group. (H-E staining, × 40) : a prepared defect at cortical bone

Fig. 2. Photomicrograph of experimental group 1 after implantation for 1 week (H-E staining, × 40) : with grafting Bio-Oss®, considerable inflammation and fibrosis were observed.

Fig. 3. Photomicrograph of experimental group 1 after implantation for 2 weeks (H-E staining, × 40) : with grafting Bio-Oss®, considerable inflammation and fibrosis were observed.

Fig. 4. Photomicrograph of experimental group 1 after implantation for 4 weeks (H-E staining, × 40) : with grafting Bio-Oss®, inflammation was reduced and fibrosis was stabilized. And new bone formation was observed at defect margin.

Fig. 5. Photomicrograph of experimental group 2 after implantation for 1 week (H-E staining, × 40) : with grafting the mixture of Bio-Oss® and Cerasorb®, considerable inflammation and fibrosis were observed.

Fig. 6. Photomicrograph of experimental group 2 after implantation for 2 weeks (H-E staining, × 40) : with grafting the mixture of Bio-Oss® and Cerasorb®, considerable inflammation and fibrosis were observed.

Fig. 7. Photomicrograph of experimental group 2 after implantation for 4 weeks (H-E staining, × 40) : with grafting the mixture of Bio-Oss® and Cerasorb®, inflammation was reduced and fibrosis was stabilized.

Fig. 8. Photomicrograph of experimental group 3 after implantation for 1 weeks (H-E staining, × 40) : with grafting Cerasorb®, The inflammation was reduced and fibrosis were stabilized.

Fig. 9. Photomicrograph of experimental group 3 after implantation for 2 weeks (H-E staining, × 40) : with grafting Cerasorb®, considerable inflammation and fibrosis were observed.

Fig. 10. Photomicrograph of experimental group 3 after implantation for 4 weeks (H-E staining, × 40) : with grafting Cerasorb®, inflammation was reduced and fibrosis was stabilized. And new bone formation was observed at defect margin. There was no evidence of osteoinduction by Cerasorb®.

저작물 이용 허락서

학 과	치의학과	학 번	20057622	과 정	석사
성 명	한글: 임채수	한문 : 林采洙		영문 : Lim, Chaesu	
주 소	경남 진주시 상대동 299-2 기분좋은치과				
연락처	E-MAIL :freeden@naver.com				
논문제목	한글 : 백서에서 β-TCP와 이종 탈유기 골기질 이식재 이식이 골형성에 미치는 효과				
	영문 : Effect of Synthetic β-CMP and Bovine Derived HA Grafting on Bone Regeneration in Rats				

본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.

- 다 음 -

1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제, 기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함
2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함.
3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.
4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사 표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.
5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함.
6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음
7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의 전송·출력을 허락함.

동의여부 : 동의(o) 반대( )

2007년 2월 23일

저작자: 임 채 수 (서명 또는 인)

조선대학교 총장 귀하