

## 동종 골 이식을 이용한 구강악안면 재건

단국대학교 치과대학 구강악안면외과

임 창 준

### ORAL AND MAXILLOFACIAL RECONSTRUCTION WITH BONE ALLOGRAFT

Chang-Joon Yim

*Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Dankook University*

*Autogenous bone grafting has a broad range of applications and implications, and also limitations, though it is the oldest and most important reconstructive techniques in the oral and maxillofacial surgical field.*

*Further understanding of bone healing mechanisms, bone physiology and bone biology, transplantation immunology, and development of tissue banking procedures has enabled oral and maxillofacial surgeons to reconstruct even the most difficult bony defects successfully with the preserved allogeneic bone implant.*

*Now autogenous bone and allogeneic bone implants present a wide variety of surgical options to surgeons, whether used separately or in combination. The surgeons are able to make judicious and fruitful choices, only with a thorough knowledge of the above-mentioned biologic principles and skillful techniques.*

*The author evaluated 116 cases where allogeneic bones were transplanted for oral and maxillofacial reconstruction.*

#### I. 서 론

골 결손부를 재건하기 위하여 여러가지 크거나 모양, 서로 다른 위치, 혹은 크고 작은 양의 골 이식편을 필요로 한다. 구강악안면 영역에서도 비록 정도의 차이는 있지만 골결손부를 수복하기 위하여 많은 골이식 방법들이 시도되어 왔다. 결손된 골의 재건을 위한 방법을 크게 두 가지로 나누어 생각해볼 수 있는 데,

첫번째 방법은 살아있는 뼈 이식재(graft)를 옮겨 심는(transplantation) 것이고 두번째 방법은 생명력이 없어진 실활 골조직이나 합성 재료로 된 매식재(implant)를 매식(implantation)하는 것이다.

일반적으로 원어 'graft'를 번역한 이식재라는 용어는 살아있는 조직을 옮겨 심는 경우에 사용된다. 이때 이식 술식이 임상적, 면역학적으로 성공되었다면 이식된 세포는 정상적인

방법으로 생존해야 하며, 정상적 기능을 수행해야 한다. 'implant'를 번역한 매식재라는 용어는 실험조직 혹은 합성재료를 옮기는데 (transfer) 인용된다. 이렇게 매식재를 옮기는 경우 특별히 매식(implantation)한다고 일컬으며, 편의상 두 가지 경우 모두 '이식한다'고 표현되는 경우가 대부분이다. 그러므로 'implant'로서 동물 기원의 실험 무기물질 혹은 유기물질을 생각할 수 있는데, 예를 들어 실험시킨 동종골이나 동물뼈의 추출물들이 이에 해당된다. 한편 'Plaster of paris', 'ceramic hydroxylapatite', 'tricalcium phosphate'와 같은 무생물 기원의 합성 이물성형재료(alloplastic material)들도 또한 'implant'로서 분류될 수 있다. 이 용어는 'Allograft'와 혼동되어서는 안 되는데, 'Allograft'는 이식재료의 생활력 여부에 관계없이 동종의 이식재료 모두를 포함하여 사용되는 것이다. 이런 정의에 의하면 'implant'란 용어의 사용범위는 금속에도 적용될 수 있다. 아마도 치과계에서 가장 일반적으로 알려진 'implant'는 상실치를 수복하는 금속성 인공치아 매식체(이하 'dental implant')일 것이다.

최근 골 생물학(bone biology), 골 생리학(bone physiology), 이식 면역학(transplantation immunology), 조직은행술식(tissue banking procedure)들의 발전 및 외과적 기술 개발과 더불어 골 재건(bone reconstruction) 분야에 많은 진보를 해왔다. 따라서 구강악안면 외과의사들은 다양한 골 이식 재료들을 사용하여 악안면 골 재건술의 성공율을 높일 수 있게 되었다.

Oikarinen<sup>1)</sup>은 동결 동종골이 어떤 잔여 항원반응이 있는 것을 발견하였는데 그것은 신생골 형성을 지연시키는 염증 반응이 있는 것으로 나타났다. Chalmer<sup>2)</sup>는 동결건조가 동종골 이식재 내부에 조직 적합성 항원을 불활성화시키는 것을 발견했다. 또한 그는 같은 공여부로부터의 연속된 피부이식은 동결건조 골 이식 후에 따르는 초기의 거부반응을 일으키지 않는다는 것을 알아냈다.

재건술식에 사용될 수 있는 몇 가지 골 이

식재들은 그들의 면역학적 근원에 따라 다음과 같이 분류된다.

1. Autogenous graft (autograft 혹은 autologous graft) : 당사자로부터 획득된 조직으로부터 구성된다.

2. Allogeneic grafts/implant (nomograft 혹은 allograft) : 동종의 다른 개체로부터 획득된 조직으로 구성되는데 유전적으로는 유사성이 없다.

3. Isogeneic grafts/implants (isograft 혹은 syngenesioplasmic grafts) : 유전적으로 수용체와 관련이 있는 동종의 개체로부터 획득되는 조직으로 구성된다.

4. Xenogeneic graft/implants (heterogeneous grafts/implant 혹은 Xenograft) : 다른 종의 공여체로부터 획득된 조직으로 구성된다.

예를 들어 인간에게 이식된 동물뼈 (ox, calf, dog)가 이종이식체에 해당된다. 신선 자가골 이식체는 같은 환자로부터 채취되며, 피질망상해면골(Cortirocancellous bone), 망상해면골(Cancellous bone), 피질골(Cortical bone) 등 세 가지의 다른 형태로 얻어진다. 그들은 살아있고, 면역적합성의 골세포를 제공하는 유일한 종류로서 골형성의 초기 단계에 필수적이다. 다른 골이식체들은 면역반응을 유도하는데에 다른 잠재성을 지니고 있다. 그들의 출처와 강력한 면역반응을 피하기 위한 골 준비 방법에 따라서 골 이식체들은 다른 특성과 적응증을 가지고 있다.

저자는 동종골을 이용한 저자의 치험예를 분석하고, 이와 관련된 지식들을 알아봄으로써 향후 임상가들이 동종골을 사용할 경우 성공률을 높이고자 본 연구를 시행하였다.

## II. 연구재료 및 방법

1990년부터 1996년까지 저자가 동종골을 이용하여 구강악안면 영역의 재건을 시행한 116 증례들을 수술 방법 및 사용된 동종골의 종류에 따라 분류하였다(표 1, 표 2). 그리고 그들 중 2차 수술이 가능하였던 110증례를 따로 분석하여 신생골 형성량을 알아보았다(표 3).

표 1. 시술된 골이식재료에 따른 분석

동종 하악골 구유(crib)+세포성 자가 망상골 입자 +동결 건조 동종 골 가루	1
동종 하악골 구유(crib)+세포성 자가 망상골 입자	3
동종 장골 구유(crib)+세포성 자가 망상골 입자	1
동종 늑골 골판(plate)+세포성 자가 망상골 입자	1
동결건조 탈회 동종 골 가루 (DFDB)	110
DFDB만 사용한 경우	(94)
DFDB+흡수성 수산화인회석 가루	( 9)
DFDB+자가골 입자	( 7)

표 2. 시술부위의 해부학적인 분류

Mn.	Ant.	14	56	116
	Post.	42		
Mx.	Ant.	33	60	
	Post.	27		

### III. 연구 결과

동종골을 이용하여 치료한 증례들의 종류는 광범위한 크기의 결손부로서 하악골의 절제술로 인해 야기된 불연속성 하악골 결손부(6예), 중등도 내지 작은 골 결손부로서 수평 및 수직적인 치조골의 결손(41예), 협측 골의 천공으로 인한 결손(5예), 협설측 골연의 파괴로 인한 결손(6예), 발치 후 즉시 골유착성 인공치근 매식시 형성된 골 결손(6예), 상악동 거상 후 형성된 골 공간(23예), 기타 인공치근 매식체 주변의 골 결손(23예), 낭종 적출 후 골

결손(5예), 골절 후 비 유합(1예) 등이었다. 이들 증례들에 사용되었던 동종골의 종류로는 광범위한 크기의 결손부인 절제되었던 하악골 재건을 위하여 동결 건조시킨 동종 하악골 구유(crib)에 세포성 자가 망상골(cancellous cellular bone) 입자와 동결 건조시킨 동종 골 가루를 혼용한 경우가 1예, 동결 건조시킨 동종 하악골 구유에 세포성 자가 망상골 입자를 채워 사용한 경우가 3예, 동결 건조시킨 동종 장골 구유에 세포성 자가 망상골 입자를 채워 사용한 경우가 1예, 동결 건조시킨 동종의 늑골 골판에 세포성 자가 망상골 입자를 채워 사용한 경우가 1예 있었다. 중등도 내지 작은 골 결손부 110예에는 주로 동결 건조 및 탈회시킨 동종 골 가루 (Demineralized Freeze-dried Bone powder : DFDB)를 결손부에 사용하였는데, DFDB만 사용한 경우가 94예, DFDB와 흡수성 수산화인회석 가루를 혼용한 경우가 9예, DFDB와 자가골 입자를 혼용한 경우가 7예 이었다(표

표 3. 2차수술시 신생골 형성량의 각 증례별 분류 ( 성공률 : 96.4% )

	Complete	Partial(≥50%)	Failed(50%)	Total
Crestal bone defect	33	6	2	41
Dehiscence	5	—	—	5
Fenestration	6	—	—	6
Fresh ext. site	4	1	1	6
Subantral lift area	22	—	1	22
Other periimplant defect	23	—	—	23
Cyst cavity	5	—	—	5
Fracture non-union	1	—	—	1
Total	99	7	4	110

1).

이상 총 116예의 시술 부위를 해부학적으로 나누어 보면 하악 전치부가 14예, 하악 구치부가 42예였고, 상악 전치부는 33예, 상악 구치부는 27예이었다(표 2).

이차 수술시 신생골 형성 여부를 확인할 수 있었던 중등도 내지 작은 골 결손부 110예를 각 증례별로 분류하고 그 예후를 살펴본 결과 결손부의 양에 비해 50% 이하의 골이 형성된 경우가 수평 및 수직적인 치조골의 결손 증례 중 2예, 발치 후 즉시 골유착성 인공치근 매식을 한 경우 1예, 상악동 거상술의 경우 1예로서, 골 형성에 실패하였다고 여겨지는 증례는 총 4예가 있었다. 따라서 저자의 증례 중 성공률은 약 96.4%에 해당하였다.

#### IV. 총괄 및 고안

##### 인간의 동종 저장골의 안전한 사용

역사적으로 동종골의 이용을 위한 근대적인 골 저장술은 2차대전을 거쳐 한국전쟁 도중에 실질적으로 발전하게 되었다<sup>3)</sup>. 빈번하게 발생되는 전상 환자의 골 재건시 자가골은 미처 수요를 충족할 수 없었고, 따라서 심각한 질병이 없이 막 사망한 다른 사람의 뼈를 이용하게 되어 미해군에 최초로 조직은행이 설립되었다. 필연적으로 신선도와 면역학적 거부현상의 문제가 대두되었으며, 여러가지 화학약물에 의한 처리, 끓이기 등의 시도와 함께 동결 처리가 가장 무난하다는 결론에 도달하게 되었다. 그러나 냉동골을 수술장까지 수송하는 데는 한계가 있었으며 무언가 다른 저장법의 필요성이 증대되었다. 이 즈음 식품이나 약품을 동결건조 처리하여 저장하는 기술이 개발되었으며, 이 기술은 자연스럽게 조직은행에서 뼈를 저장하는데 응용을 하게 되었다<sup>3)</sup>.

미해군 조직은행에서는 냉동 건조와 진공포장을 하기 전에 호기성 및 혐기성 세균배양을 하고, 실험 이식하기 바로 전에 멸균유무를 검사하는 방법을 관찰하고 있다. 무균상태에서 골을 채취하여도 혈액이나, 조직과 접촉하는

모든 용액들에 대하여 세균 독성을 실시 소독 여부를 확인하여야 한다. 오염되었다고 생각되는 경우에는 Ethylene Oxide 가스 소독이나 방사선조사를 실시하여야 하고 화학소독제의 경우 잔여독성에 대한 분석도 실시하여야 한다. Tomford<sup>4)</sup>는 골은행에 보존된 동종골 이식할 경우 약 6.9%의 감염율을 보인다고 하였고, 동종골 이식이 자가골 이식보다 약 2배의 감염율을 보인다고 하였다. 그러나 이식 후의 감염이 세균에 의한 것인지, 또는 동종골 자체에 대한 것인지에 대한 확인 작업도 필요하다.

1985년 후천성 면역결핍증(AIDS)이 바이러스에 의해 전염된다고 알려진 이래 미국조직은행협회(AATB)에서는 모든 조직 기증자에 대해 본 질병에 대한 바이러스 검사를 시행하게 규정을 정하였다. 그러나 이 질병의 진단을 위해 검사되는 항체가 형성되기까지는 6개월 가량이 걸리기 때문에 실제 감염이 되었는데도 검사 시에는 음성인 기증자들이 생기게 되었다. 이 문제는 너무나도 심각하였기 때문에 조직은행을 통한 동종골의 이용에 결정적인 타격을 가하게 되었다. Simonds 등<sup>5)</sup>은 사망 당시 인간 면역결핍 바이러스1형(Human Immuno-deficiency Virus Type 1) 음성이었던 총상 환자가 기증한 장기들과 조직들이 사용된 환자들을 추적하였던 바, 신장, 심장, 간 등의 신선한 장기를 이식 받은 환자들과, 골수가 제거되지 않은 냉동골을 이식받은 환자들은 모두 후천성 면역결핍 증후군에 전염되었으나, 같은 환자가 기증한 골수를 제거한 냉동골, 동결건조 처리한 골, 동결건조 처리한 피부나 대퇴근막같은 연조직, 방사선 조사 및 동결건조 처리한 뇌막, 신선한 각막을 이식받은 환자들은 전혀 후천성 면역결핍 증후군에 전염되지 않은 사실을 추적하여 보고하였다. 이것으로 미루어 조직 저장 및 처리시 혈액이 깨끗이 제거되는 경우는 바이러스 감염의 위험이 없을 것으로 추정 사료하였다. 한편 Mellonig 등<sup>6)</sup>은 면역결핍 바이러스에 감염된 뼈를 탈회시킴으로써 바이러스를 비활성화시킬 수 있다고 보고한 바 있다. 따라서 기증된 인간골의 동결건조 및 탈회 처리가 완벽하게 시행된다면 후천성 면역결핍 증후군에

감염될 가능성은 없다고 추정 사료된다.

## 동종골 이식재의 생물학

구강악안면외과의사는 모든 종류의 골이식 술식에 대한 기초적인 생물 원리에 관해 숙지하고 있어야 한다. 이식재와 술식의 정확한 선택은 이식면역학과 이식 치유기전에 관한 이해가 요구된다.

### 1. 조직 이식 면역학

조직이 같은 개체 내에서 이식이 이루어졌다면 면역학적 합병증은 유발되지 않는다. 그것은 체내에서 이식된 조직이 자신의 것으로 인식하고 있는 이상 면역계는 유발되지 않기 때문이다. 조직이 한 개체로부터 다른 개체로 혹은 다른 종으로 이식되었을 때 면역계는 다양한 조직반응을 보일 것이다. 만약 이식재가 숙주에 의해 이물질로 인식이 되었다면 강력한 면역반응이 이식재를 거부하기 시작할 것이다. 이 반응은 일차적으로 T-임파구에 의한 세포성 면역반응이다. 이물질에 대한 반응은 즉시 나타나지 않는다. 초기에는 숙주에 의한 이식골의 영입이 정상적으로 진행되는 것처럼 보인다. 이 잠복기의 기간은 숙주와 수용체간의 유전자적 유사성에 달려있다. 숙주와 수용체간에 면역학적으로 유사할수록 면역반응이 나타나는 잠복기가 길어진다. 이식술 이전에 공여부와 수용부 사이의 유사성을 비교하는 조직형별 판정술식(tissue typing procedure)는 거부율을 감소시킬 수 있다. 이것은 현재 장기이식(organ transplantation) 시 시행하지만 골 이식 시에는 반드시 필요한 것은 아니다.

처리되지 않은 동종골과 이종골의 강력한 면역반응을 억제하는 방법에는 두 가지가 있다<sup>7-10</sup>. 첫 번째 방법으로 숙주면역반응을 억제하는 것이다. 이 방법은 장기이식시 사용되는 가장 일반적인 것이다. 면역억제는 다양한 약제에 의해 이루어질 수 있고 그것은 장기수용의 기회를 증진시킨다. 그러나 이 방법은 골이식술에서는 일반적으로 사용되지 않는데 그 이유는 면역억제후 많은 잠재성 있는 합병증이

따르기 때문이다. 두 번째 방법은 이식재의 항원성을 변경시킴으로써 숙주 면역반응이 자극받지 않도록 하는 것이다. 이식재를 처리하는 많은 방법들, 즉 끓이기, 단백질 제거, 화학약품 사용(merthiolating), 냉동, 동결건조, 방사선 조사, 그리고 건열법 등이 외과적 골 이식술 시에 광범위하게 사용되어 왔다.

골의 많은 면역유전적 요소를 논증하기 위하여 동물표본을 통해 수많은 연구가 있었다. 그들은 적은 교원질과 기질을 포함하고 있지만 명백히 세포표면항원은 면역유전성의 가장 강력한 근원이 된다<sup>11</sup>. 골수 내 잔존골에 존재하는 주세포들과 많은 조혈세포들은 이식기간 동안 면역유전성의 주요 근원인 면역적합성 항원으로 작용한다. 이 작용은 깊게 동결시킴으로서 명백히 감소되며, 동결건조시키는 경우에는 거의 감지할 수 없을 정도까지 많이 감소된다. 이 현상은 다양한 실험과 수 많은 골이식재 보존 연구를 통해 문서로 입증되었다. 자주 입증된 바 있듯이 골의 세포 요소들은 대부분이 이식성 항원을 함유하고 있다. Burwell, Gowland & Dexter<sup>12-14</sup>는 골수를 없앤 장골은 비록 항원성이 있긴 있지만 미약하다고 보고하였다. 단백질과 같이 DNA를 담은 골의 세포내 구조물(Subcellular particles)들은 면역반응을 나타낼 가능성이 있는 것으로 보여왔다<sup>15</sup>. 냉동 혹은 동결건조 술식은 이들 세포내 구조물들과 세포생존력 모두를 파괴시킬 수 있다. 그러므로 장차 이식을 위해 기질이 손상받지 않도록 남겨 놓는 한편 보존된 골의 조직 면역성은 감소되게 된다<sup>16,17</sup>.

이식재의 면역유전성을 감소시키기 위한 유사한 능력을 가진 다른 처리법들은 이식재 내의 바람직하다고 생각되는 성질들을 파괴시킨다. 이식재를 끓이거나 화학적으로 처리하는 것은 세포를 죽이고 항원성을 감소시키는 반면 이 방법은 어떤 유도기능을 파괴시킬수 있는데, 골내에 존재하는 골 형성 단백질(bone morphogenic protein)을 변질시킴으로써 유발된다<sup>18-20</sup>. 끓이기(boiling), 건조법, 혹은 화학처리법은 유기요소들을 응고시키게 되므로 숙주가 일련의 세포 반응을 통해 그들을 제거하는 것은

매우 어렵다<sup>21, 22</sup>). 골의 방사선 조사는 멸균과 골내 함유된 항원을 파괴시키는 방법으로 사용되어져 왔다<sup>13, 23-26</sup>). 멸균에 필요한 방사선 조사량은 골의 물리적 성질을 유지시키거나 골형성을 유도할 수 있는 용량을 초과할 수도 있다<sup>26, 27</sup>).

임상에서 사용되는 동종골의 대부분은 냉동법 혹은 동결건조법으로 처리된다. 골의 동결건조술식은 1950년대 초 Hyatt 등이 기술한 바 있다<sup>17, 28-30</sup>). 이 방법에 대한 이론적 장점은 공정처리에 의해 이식재의 세포파괴가 예상되는데 이식재 골성 기질의 항원성을 변경시키는 생화학적 효과가 수반된다<sup>31</sup>). Oikarinen<sup>1)</sup>은 냉동 동종골이 어떤 잔여 항원반응이 있는 것을 발견했는데 그것은 신생골 형성을 지연시키는 염증반응 등으로 나타났다. Chalmer<sup>2)</sup>는 동결건조가 동종골 이식재내에 조직적합성 항원을 불활성화시키는 것을 발견했다. 또한 그는 같은 공여부로부터의 연속된 피부이식은 동결건조 골 이식 후에 따르는 초기 거부반응을 일으키지 않는 것을 알아냈다. Langer와 그의 동료<sup>10)</sup>들은 백서에서 심도로 동결된 동종골 이식재가 신선 동종골 이식만큼 면역반응을 가지고 있는 것을 관찰하였다. Turner 등<sup>32)</sup>은 성견에서 동결건조 골과 동결 인레이 피질골을 비교하고 동결건조 이식재가 동결이식재보다 확실히 우위에 있는 것으로 결론지었다. 이와 임 등<sup>33)</sup>은 백서의 Rectus abdominoicus에 매식된 동결건조 및 방사선 멸균된 동결건조골이 만성 염증반응과 파골형성의 점차적인 증가로 사라지는 것을 관찰하였고, 그들은 골유도 현상을 관찰하지 못하였다.

신선 동종골의 매식후 체액성 혹은 세포성 면역을 판단하기 위해 많은 방법들이 시행되어져 왔다<sup>10, 24, 34-37</sup>). 골이 다양한 유형의 세포와 기질들을 함유하고 있는 복합조직이라는 것의 현대 면역 실험의 가장 중요한 관점 중의 하나이다. 비록 동종골에서 가장 중요한 항원의 근원은 표면항원(HLA in humans)을 품고있는 세포로 생각되지만 기질의 어떤 성분이 면역반응을 일으킬수 있는지에 대해서는 거의 증거가 없다<sup>38-40</sup>).

동종골의 항원성에 관한 여러 가지 보고들이 있으며, 그 중에는 주로 두 가지의 의문점이 대두 되었다<sup>41-44</sup>). 첫째 이식골의 면역거부 반응을 정의하기 어렵다는 점과, 둘째 모든 면역반응이 해로운 것이 아니라는 점이다. 실제로 어떠한 감각(sensitivity)의 형태들은 이식골 영입에 이로울 수 있다. Friedlaender 등<sup>45)</sup>은 임상적으로 중요한 면역반응이 일어났는지를 알아보기 위해 동결건조골의 이식을 받은 사람들을 검사하였다. 알려진 조직형의 기증자로부터의 동결건조 동종골 이식을 받은 43명 중 9명에서 감각현상으로 항체가 나타났다. 감각되었던 9명의 환자 중 8명은 평균 23개월간 방사선적으로 확인한 결과 안전하게 치유되었다. 9 번째 환자는 4개월 후 해결이 되었다. 이 결과는 동결건조가 어떤 항원을 원래대로 남겨놓기는 하지만 그들의 임상적 중요성은 무시할 만하다는 것을 가리킨다.

## 2. 이식된 골의 치유 기전

골 형성 세포들을 제공하는 자가골 이식의 기능과는 달리, 동종골은 수동적이고 골의 치유의 초기 단계에 주로 기질로만 작용한다. 수혜부의 상태는 숙주에 이식골이 결합(incorporation)되기 위한 모든 필수적인 요소들을 제공하기 때문에 가장 중요하다. 동종골의 장점들은 1) 공여부의 병적 상태가 없는 것과, 2) 골 결손은 그들의 정확한 해부학적 구조물에 의해 수복될 수 있다는 점이다. 즉 동결건조 하악골은 하악골 절제후 재건을 위하여 이용될 수 있다. 그 단점으로는 1) 골을 생성하는 생활(viable) 세포들을 공급하지 않고, 2) 항원성을 감소시키는 처치를 해야 한다는 것이다.

이식된 동종골은 골전도(osteoconduction)에 의해 치유되는 것으로 관찰되었다. 그것은 이식체 내부로 모세혈관들의 싹이 트고(sprout out), 간엽조직성 골 전구세포들이 수용부로 이동하여 이식골 내로 성장하는 수동적인 과정이다.

골유도(osteoinduction)의 발견은 골이 신체 내에서 상실된 부위의 재생을 유도하는 근본적인 능력을 함유하는 조직이라는 것을 증명

하였다. 이식된 골의 주성분인 유기질에는 골 형성 유도 단백질(bone morphogenetic protein)이 함유된 것으로 믿어진다. 이 물질은 골의 위표피인 무기질(mineral)을 파괴함으로써 방출되고 숙주 조직과 접한 후에 숙주의 다변성 전구세포(host pluripotential progenitor cell)들을 조연골세포(chondroblast) 혹은 조골 세포(osteoblast)로 변화시킨다. 즉 동종 이식 골은 골 전도성이 있는 것은 물론 처리 방법에 따라 골 유도성을 띌 수도 있다.

Urist(1965)<sup>46)</sup>가 염산에 의해 탈회된 골 기질이 골 유도성을 띤다는 것은 입증한 이후 실험 연구의 관심은 기질에 의해 골이 형성되는 이유 및 그 기전이였다. Urist<sup>47)</sup>는 골 유도 현상이 비교원질성 골 기질의 골 형태 발생 능력에 달려있다고 하였다. 골형성의 유도는 산불용성 단백질 집합체를 통해 유도된 골을 형성할 수 있는 전구성 혈액세포들의 분화와 활성으로 초래된 다. Urist<sup>48)</sup>는 자신이 골 형성 유도 단백질(bone morphogenetic protein : BMP)이라고 불렀던 산불용성 단백질 집합체가 지속적으로 이소성과 동소성의 골형성을 유도할 수 있다고 나타났다.

Urist와 동료들<sup>49)</sup>은 유도물질이 분화를 하기 위하여 응답세포와 접촉해야 한다고 제안하였는데, 저분자량(15,000 to 18,000dalton)의 올리고당류 당단백(oligosaccharide glycoprotein)으로 생각되는 이 유도물질은 최근 세포내 기질과 골공 주위(perilacunar)의 골벽 내에 위치한 것으로 추정되고 있다<sup>50)</sup>. 이 단백질은 80°C 이상의 열, cryolysis, 40kGy(4 mega rad) 이상의 감마 방사선 조사, 혹은 단백질 분해 효소에 의해 파괴될 수 있다<sup>51)</sup>. 동결건조 동종 골은 비탈회골이든 탈회골이든 골 형성 유도 단백질을 함유한 것으로 인식되고 있으나<sup>52)</sup>, 비탈회골에서 단백질의 작용은 골 무기질에 의해 어느 정도 방해받아서 그 발현이 숨겨질 수 있다<sup>33, 53)</sup>. 즉, 뼈를 탈회시켜서 무기질을 제거하면 골 기질 속의 골 형성 유도 단백질은 매식된 부위 주위의 골 전구세포들과 보다 많이 접촉할 수 있다.

Sampath와 동료들<sup>54)</sup>은 그들이 발견한 단백

질을 osteogenin이라고 명명하였으며, 골의 비콜라겐성 기질로부터 추출된 골유도성 단백질임을 확인하였다. BMP와 Osteogenin은 설치류와 고등 영장류에서 이소성 골형성을 유도한다<sup>55)</sup>. 동종골 조제물내에는 다른 골유도성 물질도 있을 것이고, 이들은 BMP나 osteogenin과 독립적으로 혹은 협력적으로 작용한다.

골유도 능력은 나이와도 관계가 있다. Hossny와 Sharawy<sup>56)</sup>는 다양한 연령층의 노소백서의 흉강 피하조직층 안으로 탈회골 분말을 이식하였는데 늙은 백서에서의 골 유도 반응은 젊은 백서에서 보다 덜 뚜렷하였다.

정형외과와 구강악안면외과 영역의 많은 선학들<sup>57-61)</sup>은 동종골과 자가골의 치유 반응을 비교하였는데, 이식골이 숙주에 의해 완전히 영입된 후에는 동종이식과 자가이식재를 구분하기가 불가능한 것으로 나타났다. Lane과 동료들<sup>62)</sup>은 원숭이의 하악골 하연 결손에 이식된 동결건조와 자가골의 치유를 비교하였다. 6개의 동종 이식재 모두 결손부에 완전히 결합되어 성공적으로 채워졌으며, 그중 3개의 경우 골수의 재생과 신생골 침착이 지연되었다. 이 결과는 비록 결합 속도가 느리기는 하지만, 동종 동결건조골이 안전한 이식재임을 확인하는 다른 연구들<sup>63, 64)</sup>과 일치한다.

Stroud등<sup>66)</sup>과 Frost등<sup>66)</sup>은 원숭이에서 Le Fort I downfracture에 의해 형성된 결손부 사이에 자가골과 동종골을 이식한 결과, 비록 동종골이 자가골에 비해 혈관재생이 늦어 골 형성 능력이 떨어지지만 동종골이 여전히 숙주골 침착에 골격으로서 도움을 주는 것을 관찰하였다. Marx 등<sup>67)</sup>은 성견의 치조골 파열부에서 동종골과 자가골의 치유반응을 비교하여 보고 자가골을 이식한 경우 더 많은 골이 채워지는 것을 관찰하였다. 동종골과 자가골을 비교했던 다른 연구와 같이 이 연구도 이식된 세포가 신생골 형성에 매우 중요하다는 개념을 따른다.

비록 동종 이식재의 수복률이 자가 이식재에 비해 늦고, 공여체와 수용체간의 조직적합성이 부족하다 할지라도 동종골 이식재는 일반적으로 만족스러운 만한 임상결과를 나타낸다. 신선

자가골이 이식된 후의 신생골은 두 단계에 의하여 형성된다<sup>66, 69</sup>. 초기 단계는 대략 첫 3주 까지로서 골 이식재 내에 생존된 생활세포들의 활동성에 달려있다. 이 단계는 미리 처리되었던 동종골 이식 경우에는 관찰되지 않는다. 골 이식 후 4주에서 8주 사이에 시작하는 후기 치유 단계는 숙주조직으로부터 유도된 세포에 의해 완성된다. 이 두번째 단계는 동종골을 이식한 경우 골이 치유되는 근본적인 기전이다.

동종골의 운명은 실험 골조직과 유사하고 또한 고형 자가 피질골 골편의 운명과도 유사한 것으로 보고되었다<sup>70, 71</sup>. 동종골 내부로는 혈관 재생 과정에 의해 혈관이 우선적으로 침투되어야 한다. 작은 혈관과 혈관 주위의 결합조직 세포들이 자가골 이식재 안으로 성장해 들어가는 데 1주에서 2주 정도가 걸리는데 반해, 동종골 이식재에서는 더 많은 시간이 요구된다<sup>32, 60, 72, 73</sup>. 이식 후에 나타나는 파골세포와 염주세포들은 숙주에 의해 자라 들어온 혈관에 의해 운반된다. 골의 실험기질은 혈액이 지나가는 골 내 영양관들의 주위로부터 천천히 흡수된다. 실험 골 조직이 이식재의 어떤 부위로부터 흡수되는 동안 골형성 간엽세포들에 의해, 공여부의 다른 골주표면으로 신생골이 형성된다. 방사상 양식으로 축적된 신생골은 완전히 치환되어 건조되고 새로운 기능의 골원을 재건한다. 골 흡수와 골 침착의 유동성은 동종골이 완전히 대체될 때까지 지속되며, 이 과정은 'creeping substitution'이라 불리운다. Creeping substitution은 신선 자가이식재에서보다 동종이식재에서 느리게 진행된다<sup>32, 60, 72, 73</sup>. 어떤 연구에서 비탈회 피질 이식골의 큰 골편은 너무 느리게 결합되어 이식한지 20년이 지난후에 부골화된 조각으로 발견될 수 있다고 하였다<sup>74, 75</sup>. 이 치유기전은 대부분의 고형 피질골과 혹은 동결건조시킨 동종 망상골 이식재가 결합되는 기본 과정이다. 그러나 이식재가 어떤 공정 처리를 받았는지에 따라 약간의 차이가 생긴다. 치유에 영향을 주는 변수는 다음과 같다. 1) 골 저장 처리법(냉동, 동결건조 등), 2) 골 무기성분 처리법(비탈회, 탈회 정도), 3) 사용된 골의 종류(피질골, 망상골), 4) 이식재

료의 물리적 상태(이식재의 크기, 성상). 한편 동종골을 이식재로 사용하였을 때 골형성을 불완전하게 하고 지연시킬 수 있는 이유로 다음 3가지 요소들을 생각할 수 있다. 1) 동종골 이식재에는 BMP의 양이 불충분하다. 2) 동결건조 동종골의 경우 BMP의 방출이 불완전하다. 이것은 주위 숙주조직 안으로 도달하기 보다는 무기질 안쪽에 머무른다. 3) BMP에 대해 면역학적 차단이 있다. 이상의 문제점들을 해결하기 위하여 몇 가지 방법들이 시도되었다.

Turner와 동료들<sup>32</sup>은 성견에서 동결건조 및 냉동 시킨 인레이 피질골의 치유 반응을 비교하여 동결건조 이식재가 냉동 이식재보다 명백히 우수한 것으로 결론지었다. 그 밖에도 위에 기술한 처리법을 시행한 후에 나타나는 면역학적 변화에 관해 많은 연구들이 있어왔다. 탈회골 이식재는 석회화 이식재보다 더욱 완벽한 융합 과정을 수행하는 것으로 보였다. 탈회골 분말은 연골내 골화와 유사한 과정을 수행한다. 이 과정에서는 연골이 먼저 형성되고 기질의 석회화가 이루어진다.

골 이식재의 물리적 상태, 입자 크기 또한 혈관재생율과 치유에 영향을 준다. Burwell<sup>71, 76</sup>은 백서에서 중간크기의 자가피질골이 골재생에 최적의 잠재력을 가지고 있다고 하였다. 작은 크기의 입자들은 골로써 인정될 수 없고 반면에 큰 입자들은 혈관재생이 되지 않는다. Fonseca<sup>77</sup>는 작은 동종골 이식재가 큰 이식재보다 빠르게 혈관 재생이 이루어진다는 것을 발견하였다. 비록 작은 이식재가 큰 이식재에 비해 전체 이식재 용적을 유지하기 어렵지만, 작은 골 분말은 주위 조직으로 골 형성 유도 단백질의 이동을 위한 최대의 표면적을 제공한다.

70년대 말과 80년대 초 탈회골 분말에 관한 많은 연구가 행해졌는데, 몇몇 연구자들은 골 형성 유도 단백질의 방출을 증가시키는 방법으로서 동결건조 동종골의 탈회를 제안하였다. Glowacki 등<sup>78, 79</sup>은 입자 크기를 줄여서 탈회 동종골의 단위 표면적 당 용적비를 결과적으로 증가시킴으로서 골 형성 유도 단백질의 유용성을 증진시킬 것을 제안하였다. 이 연구는 탈회 동종골 이식계에 새로운 양식을 유도해 냈다.



Mulliken과 Glowacki<sup>76)</sup>는 백서의 두개골 결손에 분쇄된 고품 탈회골과 비탈회골을 매식했다. 매식된 탈회골 분말은 2주 만에 예견되어졌던 골 치유를 보였으며, 이 치유 과정은 탈회골 입자가 채워진 전 이식부에 걸친 고도의 재형성과 동시적인 연골내 골화 과정을 통해 일어났다. 탈회 고품 동종골 이식은 결손부를 신선 자가골과 같이 잘 치유시켰으나 대조적으로 비탈회 고품 동종골 이식의 경우 불량한 골 치유 반응을 보였다. Glowacki와 동료들<sup>79)</sup>은 탈회골 입자에 의해 야기된 골 형성 상태를 연구하고 탈회 혹은 비탈회 매식재의 입자 크기에 따른 쥐의 두개골 결손부의 상대적인 골 형성 과정을 평가하였다. 지름 75 마이크로 미터에서 250 마이크로 미터 사이 크기의 탈회골 입자는 흡수되지 않고 신생골 안으로 잘 융합되었으며, 다양한 입자 크기(75 $\mu$ m 미만, 75 $\mu$ m-250 $\mu$ m, 250 $\mu$ m-450 $\mu$ m, 450 $\mu$ m 이상)의 탈회골에 의해 유도된 신생골의 조직학적 평가는 작은 입자가 큰 입자보다 단위 면적당 더 골을 유도한다고 보고하였다. 대조적으로 비탈회골은 3주 후에 두개골 결손부의 수복이 불완전한 상태이며, 이들 표본들은 많은 결체조직을 포함하고 있었다.

동종골은 구유 형태, 크고 작은 골편, 입자 등의 형태로 이용된다. 구강악안면외과 영역에서의 임상적 적용은 1. 골와와 낭종강 골 결손 부위의 충전, 2. 악안면 골 재건용 매식체 혹은 인공 치근 매식체의 매식 수술 시 매식체 주위 골 결손부에 대한 충전술, 3. 자연치아의 외과적 재이식술, 4. 치아 주위 치조골의 결손, 5. 치조골 증강술, 6. 악골 절단술 후 골단 간 골 이식, 7. 악골 골절 후 비유합된 증례, 8. 치조골 파열로 인한 골 결손부의 충전, 9. 하악골의 비연속성 결손부의 재건 등의 증례이다.

이상적인 이식재는 세포성 자가 망상골 이식재의 골생성 능력과 피질-수질 골편 이식재의 강도와 구조적 특징들을 모두 가져야만 한다. 하나의 공여부만이 이용될 때 이것은 어렵다. 큰 골편 이식재를 얻는 것은 환자의 큰 부위를 제거하는 것이 필요하고 해부학적

으로도 불리하며, 활발하고도 밀도가 높은 골생성의 특성을 제공하지 않을 수도 있다.

하악 결손의 재건에 잘 사용되는 방법은 자가골과 이인자형 골의 이식의 장점을 모두 가지는 방법으로, 강도가 높은 큰 구유 형태의 틀에 우수한 골 형성세포들을 공급하기 위해 자가 수질골 입자들이 첨가된다. 이 복합 이식 방법은 1960년대 후반과 1970년대 초에 소개된 이래 굉장한 성공이 되었다. 높은 골생성 잠재력 때문에 골수와 해면골은 하악골의 재건에, 특히 베트남 전쟁 시 부상당한 군인에게 이용되었다. 초기에는 구멍이 뚫린 금속망이나 플라스틱 구유(crib) 안에 해면골을 채워 사용하였다<sup>80-86)</sup>. Boyne 등<sup>87,88)</sup>, DeFries 등<sup>89)</sup>, Osbon<sup>90)</sup>은 alloplast 대신에 이인자형 골 구유의 사용을 시도하였다. 이 골 구유는 굉장한 생체적합성을 나타냈다. 이 방법은 Marx에 의해 대중화되었으며, 이후 이것의 혼용에 의한 하악재건술은 지금도 널리 쓰인다<sup>91,92)</sup>.

하악골, 늑골 또는 장골의 동종 이인자형 골 이식재는 진공 상태에서 냉동 또는 동결건조되어 포장된다. 이 이식재들은 강도, 구조가 하악골 재건 시 우수하다. 동종 이인자형 하악골이나 장골은 피질골판만 남도록 안을 비운다. 이때 협측 골판에 비해 가급적 설측 골판을 더 많이 삭제하여 주위 연조직으로부터 혈액 공급이 원활히 되도록 한다. 환자로부터 세포성 자가 망상골을 채취하여 골 형성의 첫 단계에 필수적인 골 생성세포의 공급을 위하여 겹질 안에 채운다. 필요한 경우 근육 피판을 이용하여 가급적 사강을 최소화 시키고, 이식된 자가골로 혈액공급이 최대한으로 잘 되게끔 한다. 고정된 동종 골판이 안정되게 잘 유지될 수 있도록 6주 내지 8주 간의 약간 고정이 필요하다. 골 생성의 두 단계에 필수적인 성분은 생물학적으로 분해될 수 있는 동종 이식재가 틀로 유지된 상태로 잘 공급되며 이것은 시간이 지나면 숙주골로 완전히 대체된다. 이인자형 골은 자가골수가 순수 자가이식재에서 얻을 수 있는 반응과 유사한 반응을 일으키는 틀로써 쓰인다.

Pike와 Boyne<sup>93)</sup>은 하악 이인자형 골을 원승

이의 하악 결손 재건에 사용하여 성공하였다. 몇 명의 연구자들<sup>94-96)</sup>은 무치악의 증상에 이인자형 골과 자가골을 혼합 사용하여 만족한 결과를 관찰하기도 하였다. 이인자형 골과 자가망상골을 혼합하여 이식하는 방법의 편리한 효과는 망상해면골과 골수가 고도의 신생 골형성 능력을 지니고 있다는 중요한 생물학적 원리에 기초를 둔다. Burwell 등<sup>12-14, 71, 76)</sup>도 골 이식재와 함께 작용하는 숙주 골수의 역할을 강조했다. 이런 발견들은 이인자형 이식재 안에 존재하는 골 형성 유도 단백질이 이식된 자가골 형성 전구세포들(osteocompetent cell)을 자극하는 것이라는 것을 암시하기도 하였다. 동결건조시킨 이인자형 골편 이식재는 자가골수와 함께 쓰일 때 더 우수한 초기 결과를 보이며, 이때 골수는 숙주골에 동결건조 골을 부착시키는 초기 반응성 골형성을 촉진하는 것으로 보인다.

이상으로 보아 통상의 악안면 결손 즉, 구개 파열, 상악 열성장, 인공치근 매식술, 악골 낭종, 비연속성 하악골 결손 등의 치료에 있어서 동종골 매식체는 매우 유용함을 알 수 있다. 강조될 필요가 있는 중요한 의문점은 동종골 매식체 단독으로 유도되는 골의 질과 기계적 특성에 관한 것으로, 이것은 특히 치조열과 무치악 치조능의 치료에 중요하다. 신생골에 인공치근을 매식할 수 있는가? 유도된 골이 저작 도중 전달되는 힘을 견딜 능력이 있는가? 유도된 골이 인접치에 가해지는 교정력에 어떻게 반응하는가? 정상 기능 도중 가해지는 압축력과 비틀림에 대한 반응으로 일어나는 후기 흡수를 피할 수 있는가? 이것들이 동종골 매식체를 표준 술식으로 적용시킬 수 있게 하기 위해 앞으로 연구되어야 할 의문점들이 이 의문을 밝혀내기 위한 실험적 및 임상적 연구들이 필요하다.

## V. 결 론

저자는 1990년부터 1996년까지 동종골을 이용하여 구강악안면 영역의 재건을 시행한 116 증례들을 수술 방법 및 사용된 동종골의 종류에

따라 분류하고(표 1, 표 2), 그들 중 2차 수술이 가능하였던 110증례를 따로 분석하여 신생골 형성량을 알아보았다(표 3).

치료된 증례들의 종류는 불연속성 하악골 결손부 6예, 수평 및 수직적인 치조골의 결손 41예, 협측 골의 천공으로 인한 결손 5예, 협설측 골연의 파괴로 인한 결손 6예, 발치 후 즉시 골유착성 인공치근 매식시 형성된 골 결손 6예, 상악동 거상 후 형성된 골 공간 23예, 기타 인공치근 매식체 주변의 골 결손 23예, 낭종적출 후 골 결손 5예, 골절 후 비 유합 1예 등이었다. 이들 증례들에 사용되었던 동종골의 종류로는 동결 건조시킨 동종 하악골 구유(crib) 4예, 동결 건조시킨 동종 장골 구유 1예, 동결 건조시킨 동종의 늑골 골판 1예 이었다. 중등도 내지 작은 골 결손부 110예 중 동결 건조 및 탈회시킨 동종 골 가루(DFDB)만 사용한 경우가 94예, DFDB와 흡수성 수산화인회석 가루를 혼용한 경우가 9예, DFDB와 자가골 입자를 혼용한 경우가 7예 이었다(표 1).

이차 수술시 신생골 형성 여부를 확인할 수 있었던 골 결손부 110예 중 50% 이상의 골형성에 실패한 증례는 총 4예로서, 성공률은 약 96.4%에 해당하였다.

## 참 고 문 헌

1. Oikarinen J. and Korhonen L.K.: The bone inductive capacity of various bone transplanting materials used for treatment of experimental bone defects. Clin Orthop 140 : 208, 1979
2. Chalmers J.: Transplantation immunity in bone homografting. J Bone Joint Surg 41 B : 160, 1959
3. Tomford W.W.: A history of musculoskeletal tissue banking in the United States. In: Musculoskeletal tissue banking, Tomford W.W.(ed.), Raven Press, New York, pp.1-18, 1993
4. Tomford W.W., Thongphasuk J., Mankin H.J., et al: Frozen musculoskeletal allog-

- rafts. A study of the clinical incidence and causes of infection associated with their use. *J Bone Joint Surg* 72A : 1137–1142, 1990
5. Simonds R.J., Holmberg S.D., Hurwitz R. L., et al : Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *N Eng J Med* 326 : 726–732, 1992
  6. Mellonig J.T., Prewett A.B., Moyer M.P. : HIV inactivation in a bone allograft. *J Periodontol* 63 : 979–983, 1993
  7. Anderson K.J. : The behavior of autogenous and homogenous bone transplants in the anterior chamber of the rat's eye. *J Bone Joint Surg* 43A : 980,1961
  8. Anderson K.J., Dingwall J.A., Schmidt J., et al : The effect of particle size of the heterogenous bone transplantation on the host tissue. II. Histological study. *J Bone Joint Surg* 43A : 996,1961
  9. Enneking W.F. : Immunologic aspects of bone transplantation. *South Med J* 55 : 894, 1962
  10. Langer F., Czitrom A., Pritker K.P., et al : The immunogenicity of fresh and frozen allogeneic bone. *J Bone Joint Surg* 57 : 216,1975
  11. Friedlaender G.E. : Immune responses to osteochondral allografts : Current knowledge and future directions. *Clin Orthop Rel Res* 174 : 58,1983
  12. Burwell R.G. : Studies in the transplantation of bone. VII. The fresh composite homograft-autograft of cancellous bone. *J Bone Joint Surg* 46B : 110,1964
  13. Burwell R.G. and Gowland G. : Studies in the transplantation of bone. III. The immune responses of lymph nodes draining components of fresh homologous cancellous bone and homologous bone treated by different methods. *J Bone Joint Surg* 44B : 131,1962
  14. Burwell R.G., Gowland L.C. and Dexter F. : Studies in the transplantation of bone VI. *J Bone Joint Surg* 45 : 597,1963
  15. Medawar P.B. : Transplantation immunity and subcellular particles. *Ann NY Acad Sci* 68 : 255,1957
  16. Chalmers J. : Transplantation immunity in bone homografting. *J Bone Joint Surg* 41 B : 160,1959
  17. Hyatt G.W. : The storage of human tissues for surgical application. In : *Recent Researchers in Freezing and Drying*, pp. 251–280,1959
  18. Deleu J. and Trueta J. : Vascularization of bone grafts in the anterior chamber of the eye. *J Bone Joint Surg* 47B : 319,1965
  19. Keith W.S. : Small bone grafts. *J Bone Joint Surg* 16 : 314,1934
  20. Urist M.R. : Surface-decalcified allogeneic bone implants, *Clin Orthop* 56 : 37,1968
  21. Williams G. : Experiences with boiled cadaveric cancellous bone for fractures of long bones. *J Bone Joint Surg* 46B : 398, 1964
  22. Bush L.F. and Garber C.Z. : Bone bank. *JAMA* 137 : 588,1948
  23. Wilson P.D. : Experiences with a bone bank. *Ann Surg* 126–932,1947
  24. Bassett C.A.L. and Packard A.H. : A clinical assay of cathode ray sterilized cadaver bone grafts. *Acta Orthop Scand* 28 : 198, 1959
  25. Elves M.W. : Humoral immune response to allografts of bone. *Internat Arch Allergy* 47 : 708,1974
  26. Urist M.R., Mikulski A.J. and Boyd S.D. : A chemosterilized antigen extracted bone morphogenetic alloimplant. *Arch Surg* 110 : 416,1975
  27. Urist M.R. : Practical applications of basic

- research on bone graft physiology In : Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopedic Surg, Vol 25, St Louis, CV Mosby, 1967
28. Hyatt G.W. : Bone storage. *Transplant Bull* 1 : 159, 1954
  29. Hyatt G.W., Turner T.C., Bassett C.A.L., et al : New methods for preserving bone, skin and blood vessels. *Postgrad Med* 12 : 239, 1952
  30. Kreuz F.P., Hyatt G.W., Turner T.G., et al : Use of preserved tissues in orthopedic surgery. *Arch Surg* 64 : 148, 1952
  31. Billingham R.E., Lampkin G.H., Medawar P.B., et al : Tolerance to homografts, twin diagnosis, and the free martin condition in the cattle. *Heredity*. 6 : 201, 1952
  32. Turner T.C., Bassett C.A.L., Pate J.W., et al : An experimental comparison of freeze-dried and frozen cortical bone-graft healing. *J Bone Joint Surg* 37A : 1197, 1955
  33. Lee C.W., Yim C.J. and Lee D.K. : An experimental study on tissue response following implantation of the freeze-dried and radiation-sterilized allogeneic bone in Rectus abdominus of the Rat. *J Korea Biomaterial Research Institute*, 2 : 134 - 141, 1992
  34. Bos G.D., Goldberg V.M., Zika J.M., et al : Immune responses of rats to frozen bone allografts. *J Bone Joint Surg* 65A : 239, 1983
  35. Friedlaender G.E. : The antigenicity of preserved allografts. *Transplant Proc* 8 (Suppl.) : 195, 1976
  36. Lee E.H., Langer F., Halloran P., et al : The immunology of osteochondral and massive bone allografts. *Trans Orthop Res* 4 : 61, 1979
  37. Lee E.H., Langer F., Halloran P., et al : The effect of major and minor histocompatibility differences on bone transplant healing in inbred mice. *Trans Orthop Res Soc* 4 : 60, 1979
  38. Friedlaender G.E., Ladenbauer-Bells I.M. and Chrisman O.D. : Cartilage matrix components as antigenic agents in an osteoarthritis model. *Trans Orthop Res Soc* 5 : 170, 1980
  39. Poole A.R., Reiner A., Choi H., et al : Immunological studies of proteoglycan subunit from bovine and human cartilages. *Trans Orthop Res Soc* 4 : 55, 1979
  40. Yablon I.G., Brandt K.D. and DeLellis R.A. : The antigenic determinants of articular cartilage : Their role in the homograft rejection. *Trans Orthop Res Soc* 2 : 90, 1977
  41. Friedlaender G.E., Strong D.M. and Sell K.W. : Donor graft specific HL-A antibodies following freeze-dried bone allografts. *Trans Orthop Res Soc* 2 : 87, 1977
  42. Lundgren G., Miller E. and Thorsby E. : In vitro cytotoxicity by human lymphocytes from individuals immunized against histocompatibility antigens. II. Relation to HL-A incompatibility between effector and target cells. *Clin Exper Immunol* 6 : 671, 1970
  43. Rodrigo J.J., Fuller T.C. and Mankin H.J. : Cytotoxic HL-A antibodies in patients with bone and cartilage allografts. *Trans Orthop Res Soc* 1 : 131, 1976
  44. Urovitz E.P., Langer F., Gross A.E., et al : Cell-mediated immunity in patients following joint allografting. *Trans Orthop Res Soc* 1 : 132, 1976
  45. Friedlaender G.E., Strong D.M. and Sell K.W. : Studies on the antigenicity of bone. II. Donor-specific anti-HLA antibodies in human recipients of freeze-dried allografts. *J Bone Joint Surg* 66A : 107, 1984
  46. Urist M.R. : Bone formation by autoinduction. *Science* 150 : 893, 1965
  47. Urist M.R. and Strated B.S. : Bone mor-

- phogenetic protein. *J Dent Res* 50(Suppl) : 1392,1971
48. Urist M.R. : Bone morphogenetic protein induced bone formation in experimental animals and patients with large bone defects. In : *Cell and Molecular Biology of Vertebrate Hard Tissues*, Symposium 136, (Evered D, Barnett S(eds), London, England, CIBA Foundation,1988,pp.281
  49. Urist M.R., Silverman B.F., B ring K., Dubuc F.L. and Rosenberg J.M. : The bone induction principle. *Clin Orthop* 53 : 243, 1967
  50. Urist M.R., Lietz A., Uizutani H., et al : A bovine low molecular weight bone morphogenetic protein (BMP) fraction. *Clin Orthop* 162 : 219,1982
  51. Dubuc F.L. and Urist M.R. : The accessibility of the bone induction principle in surface-decalcified bone implants. *Clin Orthop* 55 : 217,1967
  52. Urist M.R. : Isolation and characterization of bone morphogenetic protein. In : *Bone Grafting : Biology and Application*. Plastic Surgery Research Foundation of San Diego and the Bone and Joint Disease Foundation Course, Dec.4-6,1981
  53. Urist M.R. and Strates B.S. : Bone formation in implants of partially and wholly demineralized bone matrix. *Clin Orthop* 71 : 271,1970
  54. Sampath T.K., Muthukumaran N. and Reddi A.H. : Isolation of osteogenin, and extracellular matrix-associated protein, by heparin affinity chromatography. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 7109,1987
  55. Hollinger J., Mark D.E., Bach D.E., Reddi A.H. and Seyfer A.E. : Calvarial bone regeneration using osteogenin. *J Oral Maxillofac Surg* 47 : 1182,1989
  56. Hosny M. and Sharawy M. : Osteoinduction in young and old rats using demineralized bone powder allografts. *J Oral Maxillofac Surg* 43 : 925,1985
  57. Wilson P.D. : Experience with the use of refrigerated homogenous bone. *J Bone Joint Surg* 33B : 301,1951
  58. Bush L.F. : The use of homogenous bone grafts. *J Bone Joint Surg* 29 : 620,1947
  59. Challas J.H., Lyttle J.A. and Stuart A.E. : Strangulated lumbar hernia and volvulus following removal of iliac crest bone graft. *Acta Orthop Scand* 46 : 230,1975
  60. Reynolds F.C. and Oliver D.R. : Experimental evaluation of homogenous bone grafts. *J Bone Joint Surg* 32A : 283,1950
  61. Weaver J.B. : Experiences in the use of homogenous (bone bank) bone. *J Bone Joint Surg* 31 : 778,1949
  62. Lane S.W., Guggenheim B. and Egyedi P. : Comparison of homogenous freeze-dried and fresh autogenous bone grafts in the monkey mandible. *J Oral Surg* 30 : 649,1972
  63. Heiple K.G., Chase S.W. and Herndon C.H. : A comparative study of the healing process following different types of bone transplantation. *J Bone Joint Surg* 45 : 1593, 1963
  64. Marble HB : Homografts of freeze-dried bone in cystic defects of the jaws. *Oral Surg* 26 : 118,1968
  65. Stroud S.W., Fonseca R.J., Sanders G.W. and Burkes E.J. : Healing of inter-positional autologous bone grafts after total maxillary osteotomy. *J Oral Surg* 38 : 878, 1980
  66. Frost D.E., Fonseca R.J. and Burkes E.J. : Healing of interpositional allogeneic lyophilized bone grafts following total maxillary osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg* 40 : 776,1982
  67. Marx R.E., Miller R.I., Ehler W.J., Hubbard G. and Malinin T.I. : A comparison of par-

- ticulate allogeneic and particulate autogenous bone grafts into maxillary alveolar clefts in dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 42 : 3,1984
68. Axhausen W. : The osteogenic phase of regeneration of bone, a historical and experimental study. *J Bone Joint Surg* 38A : 593–601, 1956
  69. Gray J.C., and Elves M.W. : Donor cell's contribution to osteogenesis in experimental cancellous bone grafts. *Clin Orthop* 163 : 261–271, 1982
  70. Enneking W.F., Burchardt H., Puhl J.J., et al : Physical and biological aspects of repair in dog cortical bone transplants. *J Bone Joint Surg* 57A : 232,1975
  71. Burwell R.G. : The fate of freeze-dried bone allograft. *Transplant Proc* 8 (Suppl. 1) : 95,1976
  72. Burman M.S. and Umansky M. : An experimental study of free periosteal transplants, wrapped around tendon. *J Bone Joint Surg* 12 : 579,1930
  73. Peer L.A. : *Transplantation of Tissues. Volume 1. Cartilage, Bone, Fascia, Tendon, and Muscle.* Williams and Wilkins, Baltimore.,1955, pp.152–153
  74. Urist M.R. : Surface-decalcified allogeneic bone implants. *Clin Orthop* 56 : 37, 1968
  75. Wilson P.D. : A clinical study of the biomechanical behavior of massive bone defects. *Clin Orthop* 87 : 81,1972
  76. Burwell R.G. : The fate of bone grafts. In : *Recent Advances in Orthopedics*, Apley A.G.(ed), London, Churchill Ltd.,1969, pp.115–207
  77. Fonseca R.J., Nelson J.F., Clark P.J., Frost D.E. and Olson R.A.J. : Re-vascularization and healing of onlay particulate allogeneic bone grafts in primates. *J Oral Maxillofac Surg* 41 : 153,1983
  78. Mulliken J.B. and Glowacki J. : Induced osteogenesis for repair and construction in the craniofacial region. *Plast Reconstr Surg* 65 : 553,1980
  79. Glowacki J., Altobelli D. and Mulliken J.B. : Fate of mineralized and demineralized osseous implants in cranial defects. *Calcif Tiss Int* 33 : 71, 1981
  80. Marble H.B., Boyne P.J., Luther N.K., Koutrakos J. and Richter H.E. : Grafts of cancellous bone and marrow for restoration of avulsion defects of the mandible : report of two cases. *J Oral Surg* 38 : 138,1970
  81. Kelly J.F. : Bone graft rehabilitation of maxillofacial battle casualties. *Milit Med* 136 : 562,1971
  82. Rappaport I., Boyne P.J. and Nethery J. : The particulate graft in tumor surgery. *Am J Surg* 122 : 748,1971
  83. Kelly J.F. : Maxillofacial missile wounds : evaluation of long-term results of rehabilitation and reconstruction. *J Oral Surg* 31 : 438,1973
  84. Commole P.W. : Mandibular cancellous bone grafts : discussion of 25 cases. *J Oral Surg* 32 : 745,1974.
  85. Leake D.L. : Mandibular reconstruction with a new type of alloplastic tray : a preliminary report. *J Oral Surg* 32 : 23,1974
  86. Schwartz H.C., Leake D.L. and Pizzoferrato A. : Evaluation of autologous cancellous bone grafting of mandibular discontinuity defects in dogs using a dacron-urethane prosthesis. *J Oral Maxillofac Surg* 45 : 143,1987
  87. Richter H.E. and Boyne P.J. : New concepts in facial bone healing and grafting procedures. *J Oral Surg* 27 : 557,1969
  88. Mainous E.G., Boyne P.J., Hart G.B. and Terry B.C. : Restoration of resected mandible by grafting with combination of mandible homograft and autogenous iliac mar-

- row, and postoperative treatment with hyperbaric oxygenation. *Oral Surg* 35 : 13, 1973
89. DeFries H.O., Marble H.B. and Sell K.W. : Reconstruction of the mandible. Use of a homograft combined with autogenous bone marrow. *Arch Otolaryng* 93 : 426, 1971
  90. Osbon D.B. : Intermediate and reconstructive care of maxillofacial missile wounds. *J Oral Surg* 31 : 429,1973
  91. Marx R.E., Kline S.N., Johnson R.P., Malinin T.I., Matthews J.G. and Gambill V. : The use of freeze-dried allogeneic bone in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Surg* 39 : 264,1981
  92. Marx R.E. and Saunders T.R. : Reconstruction and rehabilitation of cancer patients. Chapter 9 in : *Reconstructive Preprosthetic Oral and Maxillofacial Surgery*, Fonseca R.J. and Davis W.H. (eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1986, pp.347 – 426
  93. Pike R.L. and Boyne P.J. : Use of surface-decalcified allogeneic bone and autogenous marrow in extensive mandibular defects. *J Oral Surg* 32 : 177,1974
  94. Kelly J.F. and Friedlaender G.E. : Preprosthetic bone graft augmentation with allogeneic bone : a preliminary report. *J Oral Surg* 35 : 268,1977
  95. Wolford L.M. and Epker B.N. : The use of freeze-dried bone as a biologic crib for ridge augmentation. *Oral Surg* 43 : 499, 1977
  96. Kraut R.A. : Composite graft for mandibular alveolar ridge augmentation : A preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 43 : 856,1985