

# 백서 경골에서 신연속도에 따른 골형성 비교 연구

김부경 · 신상훈 · 김종렬\*

동아대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과, 부산대학교 치과대학 구강악안면외과학교실\*

## Abstract

### A COMPARISON STUDY ON DISTRACTION OSTEOGENESIS IN THE RAT'S TIBIA ACCORDING TO DISTRACTION RATES

Boo-Kyoung Kim, Sang-Hun Shin, Jong-Ryoul Kim\*

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Medicine, Dong-a University

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Pusan National University\*

The purpose of this study is to investigate the clinical and histologic changes in distraction osteogenesis according to different distraction rates in the rat's tibia. Eighteen adult rats underwent open osteotomy and attachment of an external unilateral distraction device in the middle of left tibia. Latency was allowed for 7 days before distraction began. The distraction device was activated with varying distraction rates of 0.5mm, 1mm, 2mm and same rhythm of twice a day until 5mm length gain was achieved. The animals were sacrificed at post-distraction 4, 8 weeks to observe the bony healing states. At each group, clinical, radiographic and histologic studies were done.

The results obtained from this study were as follows:

1. The 0.5mm group showed excellent osteogenesis than other groups.

The new bone was formed by intramembranous bone formation mostly and endochondral bone formation partly.

2. The 1mm group showed delayed osteogenesis and incomplete bony healing at 8 weeks.

3. The 2mm group showed weak osteogenesis and fibrous union or nonunion at 8 weeks.

From these results, it could be stated that distraction rate of 0.5mm per day was most useful in rat's tibia. The rate of 1mm showed delayed bony healing and needed more consolidation period.

Distraction osteogenesis is a excellent clinical method for regenerating local bone deficiencies in limbs and craniofacial area. The more studies needed for the higher animals and human about distraction rates and other biomechanical factors on the basis of this study.

**Key words** : Distraction osteogenesis, Rat, Tibia

## I. 서 론

신연골형성술은 골절단술(osteotomy)이나 피질골절단술(corticotomy)을 이용하여 분리된 골절단편에 점진적이고 주기적인 장력을 가하여 신연시켜줌으로써 골면사이에 신생골형성이 일어나는 과정이다. 조직이 서서히 점진적인 장력을 받으면 세포의 증식이 일어나고 세포의 생합성기능이 자극을 받아 신진대사가 활발해져 조직이 재생되고 활발한 성장이 일어난다는 tension-stress의 법칙이 1954년 Ilizarov<sup>1)</sup>에 의해 처음으로 소개되었

고, 피부, 근막, 혈관, 신경, 근육, 인대, 연골 및 골막 등의 다양한 조직에 적용됨이 보고되었다<sup>2-10)</sup>.

신연골형성술은 1905년 Codivilla<sup>11)</sup>가 하지에 적용한 이후, Ilizarov<sup>1-3)</sup>에 의해 이론적으로 정립화되어 정형외과 분야에서는 사지의 단축변형시 사지길이의 복원을 위한 이상적인 치료법으로 정착되어가고 있으며, 악안면영역에서도 1973년 Snyder 등<sup>12)</sup>이 개의 하악골에 대하여 처음으로 실험적 연구결과를 발표한 이후 많은 실험적인 보고가 있었고, 1992년 McCarthy 등<sup>13)</sup>은 구외장치를 이용하여 하악골을 신장시킨 임상증례를 보고하였다. 이후에 구내장치<sup>14,15)</sup>의 개발로 안면의 반흔 형성을 최소화하고 있으며, 하악골 뿐아니라 상악골, 협골, 안와, 두개 등에 적용하여 상하악골 저성장, 안면 비대칭, 선천적 소악증 등의 악안면 기형의 치료에 많은 발전을 보이고 있다.

성공적인 신연골형성을 위해서는 신연장치의 안전성, 골절단시 손상의 최소화, 신연속도 및 신연빈도가 중요하게 영향을 미치며 부분적인 연조직피개의 보존과 풍부한 혈관화가 필요하다

### 김 부 경

602-715 부산광역시 서구 동대신동 3가 1

동아대학병원 치과(구강악안면외과)

Boo-Kyoung Kim

Dept. of Dentistry(OMFS), College of Medicine, Dong-a University,

#1, 3-Ga, Dongdaeshin-Dong, Seo-Gu, Pusan, 602-715, Korea

TEL : (051) 240-5470, 5475 H.P : 011-842-9704

Fax : (051) 247-3180 E-mail : kkbk91@hanmail.net

고 하였다<sup>23,10</sup>. 이 중 신연속도는 하루에 신연되는 선형적인 길이를 의미하며, 동일한 길이의 신연이 필요한 경우 신연속도를 빨리할 수 있으면 신연기간을 감소시킬 수 있고 신연장치의 오랜 장착으로 인한 합병증, 즉 구외장치의 장착시 피부반흔의 형성이나 감염을 최소화하는 등의 장점을 보일 수 있다. 신연속도는 사용하는 동물의 종류 및 연구자에 따라 다양하게 보고되고 있으며, 바람직한 신연속도가 명확히 규정된 바는 없다. 그러므로 적용되는 대상에 대하여 보다 적절한 신연속도를 규정하는 것은 실험의 표준화 및 임상적인 적용을 위해 중요한 의의가 있다고 생각한다.

본 연구에서는 백서 경골에서 신연골형성시 각기 다른 신연속도에 대한 골형성반응을 임상적, 방사선학적 및 조직학적인 검사를 통하여 비교하여 백서에서 적절한 신연속도의 범위를 정하고, 차후 보다 진전된 실험의 기준으로 적용하고자 하며, 또한 이를 이용하여 적절한 신연속도 부여시 일어나는 골반응을 예측하여 임상적으로 보다 성공적인 신연골형성술을 시행하고자 하였다.

## II. 연구재료 및 방법

### 1. 실험 동물

체중 300~350g 내외의 백서 18마리를 암수 구별없이 택하여 사용하였다. 실험기간 중 백서는 각각 분리되고 제한된 우리내에서 자유로이 활동하게 하였으며, 실온에서 실험 동물용 고형사료와 수돗물을 자유 습식하였다.

### 2. 실험 재료

#### 1) 외고정기

신연장치는 교정용 확대스크류 [expansion screw (Dentaram, Germany)]와 기공용 강철호선을 이용하여 자체 제작하였으며, 열쇠를 이용하여 시계방향으로 360도 회전시 0.8mm씩 신연되었다. 장치의 고정을 위해 2개의 티타늄 나사(직경:2.0mm, 길이:8mm 또는 10mm)를 이용하였다 (Fig. 1).

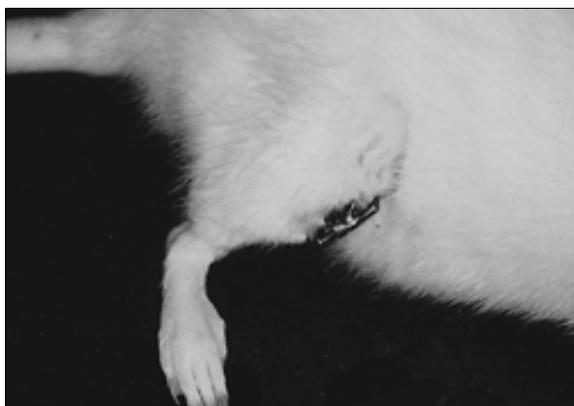


Fig. 1. The distraction device in place on rat's tibia

### 3. 실험방법

#### 1) 실험군

- 0.5mm군 : 0.5mm를 하루 두번에 나누어 10일 동안 신연
- 1 mm군: 1mm를 하루 두번에 나누어 5일 동안 신연
- 2 mm군: 2mm를 하루 두번에 나누어 2일 12시간 동안 신연

#### 2) 실험조작

전신마취를 위하여 Xylazine HCl(Rompun®, Bayer사, 한국) 10mg/kg와 Ketamine HCl (Ketalar®, 유한양행, 한국) 100mg/kg를 혼합하여 백서에 복강내 주사하였다. 백서를 양외위로 고정 한 후 좌측 슬관절부에서 족관절부의 피부를 제모하고 베타딘용액을 도포하여 소독한 후, 지혈목적으로 1 : 100,000 epinephrine을 함유한 2% lidocaine HCl(Octacaine® 100, Novocol pharmaceutical of Canada, Inc.)을 피하주사하였다. 좌측 경골부의 내측 피부에 종적인 절개를 가한 다음 피부를 넓게 박리하고, 골절단부위만 근육과 골막 절개를 가한 뒤 박리기를 이용하여 골막 박리후 경골을 노출시켰다. 슬관절하부의 경골의 근위부에 치과용 저속 회전 엔진을 이용하여(3500 rpm) 생리식염수를 적하하면서 직경 1.6mm로 양측성 피질골이 관통되도록 구멍을 형성한 후 충분히 세정하였다. 원위부에도 신연장치의 길이에 맞춰서 근위부와 평행하게 동일한 방법으로 구멍을 형성하였다. 두 골형성 부위의 중간의 골막이 박리된 부위에 주위 골막이나 근육이 절단되지 않도록 주의하면서 디스크를 이용하여 골절단을 시행하였고, 비골-경골의 결합부위도 골절시켰다. 형성한 구멍에 2mm 티타늄 나사를 각각 삽입하여 신연장치를 고정하고, 신연용 열쇠의 회전방향이 바깥쪽을 향하게 하였다. 40 Dexon을 이용하여 골막과 근육의 봉합을 시행하고, 4-0 흑모사를 이용하여 피부봉합을 시행하였다.

모든 동물은 술전 예방적 항생제로서 Gentamicin 0.1mg (Gentamicin®, 동화약품, 한국)을 대퇴부에 근육 주사하였다. 각 실험군의 절골된 경골은 7일 간의 잠복기를 거친 후, 각 0.5mm, 1mm, 2mm의 신연속도로 하루에 두 번씩 나누어 신연길이가 5mm가 될 때까지 신연을 시행하였다.

#### 3) 표본제작

전신마취를 위하여 Xylazine HCl(Rompun®, Bayer사, 한국) 10mg/kg와 Ketamine HCl (Ketalar®, 유한양행, 한국) 100mg/kg를 혼합하여 백서에 복강내 주사하고, 조직고정을 위한 심장관류법을 시행하였다. 흉곽부에 Y절개를 가하여 흉곽을 열어 심장을 노출시킨 후 연동성 관류펌프와 연결된 20게이지 바늘을 좌심실 침부에서 삽입하여 대동맥으로 통하게 한후 지혈검자로 고정하고 인산완충식염수(Phosphate buffered saline)를 사용하여 20분간 전 혈액을 세척하였다. 동시에 우심방벽을 절개하여 체순환된 혈액이 체외로 배출되도록 하였다. 고정을 위해 4% 중성포르말린용액을 30분간 주입하였다. 관류고정 직후 슬관절부와 족관절부를 절단하여 신연장치와 함께 경골부위를 적출한 뒤, 신연부위를 포함하여 5mm의 정상 골조직이 포함되도록 시편을 형성하

고 외고정장치는 제거하였다. 적출한 조직은 동일한 고정액에 6 시간동안 고정한 후, 흐르는 물에 세척하고 5% 포름산과 구연산 나트륨을 동량으로 희석한 탈회액에서 7일간 탈회를 하였다. 그 후 조직을 조직캡슐에 넣어 흐르는 물에 12시간 동안 수세한 다음, 통상적인 방법에 따라 알콜과 크실렌으로 탈수와 투명화를 한 후 파라핀에 포매하고 4 $\mu$ m 두께로 시상연속절편을 제작하였다. 절편에는 수질골과 양측 피질골이 모두 포함되고 신연부위와 정상부위가 포함되도록 제작하였다.

#### 4) 육안적 검사

신연장치 장착 후 백서의 활동정도, 신연부위 및 신연장치 장착부위의 주위 조직반응에 대해 검사하고, 신연을 위한 회전시 저항감의 정도 및 안정성을 관찰하였으며, 4주, 8주에 희생시 형성된 검체에서 골치유 상태를 육안적으로 관찰하였다.

#### 5) 방사선학적 검사

백서를 마취한 후(Ketamine HCl, 100mg/kg, IM) 외고정기기를 유지한 상태에서 경골 전체를 대상으로 전후 방사선 사진촬영을 시행하였다. 치과용 구내 표준필름(Eastman Kodak, Rochester, N.Y, U.S.A)을 이용하여 방사선 촬영튜브(Gendex GX, Germany)와 약 7cm 정도의 거리를 둔 후, 65kvp, 7.5mA, 25msec의 조건하에 촬영하였다. 술후, 신연 직후, 4주, 8주에 각각 방사선사진을 촬영하였다.

#### 6) 조직학적 검사

탈회한 표본을 통상적인 방법으로 hematoxylin-eosin(H-E) 및 Masson's trichrome 염색법을 써서 광학현미경(Olympus BH60, Japan)으로 검경하였다.

### III. 연구 결과

#### 1. 육안적 소견

모든 실험동물들은 골절단술후 및 신연 기간동안 체중감소 등의 별다른 이상을 보이지 않았고 신연 직후에도 제한된 우리내에서 자유롭게 움직였다.

합병증으로는 신연장치 부위의 감염, 고정나사의 헐거워짐, 피부열개, 골절단부의 노출 등이 있었다. 고정나사가 헐거워지는 경우는 주로 고정나사가 관절강 내 또는 연조직내로 잘못 식립되었거나, 장치가 경골의 내측이나 외측이 아닌 전방에 위치하는 경우에 발생하였다.

신연시 저항감은 초기에는 거의 없었으며 신연길이가 증가할수록 조금씩 증가하였으나 5mm신연시까지는 큰 문제를 보이지 않았고, 신연속도에 따른 차이는 없었다.

신연 4주후 실험동물 희생시 0.5mm군과 1mm군에서 신연부위는 가골 형성을 동반하여 비교적 단단한 골양조직으로 채워져 있었으며, 골표면이 불규칙하고 주위의 정상적인 골에 비해 골밀도가 적고 비대해져 정상골과 확연히 비교되었다. 2mm군에서

는 신연부위가 섬유성조직들로 덮여 있었고 가골형성은 거의 관찰되지 않았다. 신연장치를 제거시 0.5mm군과 1mm군에서는 신연부가 단단하게 형성되어 있어서 장치제거가 용이했으나, 2mm군에서는 장치제거시 형성된 신연골 부위의 미세한 동요를 보였다.

신연 8주후 실험동물 희생시 4주에 비해 보다 진전된 골형성양상을 관찰할 수 있었으며, 0.5mm군과 1mm군에서는 주위골과 잘 구별되지 않을 정도로 치유되어 있었고, 2mm군은 주위골에 비해 함몰된 양상을 보여 구분되었으며 장치제거 시의 동요도는 보이지 않았다.

#### 2. 방사선학적 소견

신연장치 장착후 촬영한 방사선 사진에서는 골절단부에 방사선투과상을 보이고 비골의 중앙부나 경골-비골 결합부위에 파절된 상을 보이고 있었으며, 신연장치가 양측 피질골을 관통하여 고정되어있음을 확인할 수 있었다.

신연 완료후 촬영한 방사선사진에서 신연부위는 방사선투과상을 보여 신연정도를 확인할 수 있었다. 대부분의 경우에 식립시 평행하던 고정나사가 외측으로 분기된 모양을 하고 있어 외측이 내측보다 더 많이 신연되어 경골축의 변형이 있음을 관찰할 수 있었다. 신연 4주 후에 촬영시 0.5mm군에서는 가골형성과 함께 층별구조를 보였으며, 중심부의 방사선투과성인 선의 양측으로 방사선불투과성의 부분이 둘러싸고 있었으며 그 주위로 다시 방사선투과성 부위를 통해 주위골과 연결되어 있었다 (Fig. 2). 1mm군은 신연부위 주위로 많은 가골형성을 보이면서 신연부위에서는 불규칙한 방사선불투과성을 보였으나, 0.5mm군에서와 같은 층별구조는 관찰되지 않았다 (Fig. 3). 2mm군은 가골형성을 보이지 않으면서 주변골과 완만히 연결되어 보였으며, 신연부위에서 비교적 균일한 방사선투과도를 보였다 (Fig. 4). 신연 8주 후에 촬영시, 0.5mm군에서 중심부의 방사선투과성의 선 부위가 일부 잔존하나 골결합을 보이면서 4주에 비해 보다 진전된 골형성을 보였다 (Fig. 5). 1mm군에서는 중앙부에서 방사선불투과성의 골형성부위가 관찰되고 주변으로 방사선투과성부분을 통해 주변골과 연결되어 있었다 (Fig. 6). 2mm군에서는 4주군에 비해 방사선 불투과성이 증가되어 보였으나 주변골에 비해 감소된 직경의 골형성양상을 보였다 (Fig. 7).

#### 3. 조직학적 소견

신연 4주후 형성한 표본에서, 0.5mm군은 골절단부 주변으로 형성된 가골 및 신연부위 내측으로 규칙적인 배열을 하는 섬유성조직들이 관찰되었고, 이의 양측으로 미성숙 골소주가 형성되고 있었다 (Fig. 8). 1mm군에서는 양측의 가골형성 부위에서부터 부분적으로 연골내골화가 진행되고 있었고 주변골과의 연결부위에 일부 막내골화 소견이 관찰되었으며, 신연부위에서는 콜라겐성 섬유들이 신연방향에 평행하게 규칙적으로 주행하고 있었으며 섬유사이로 자라 들어온 신생 혈관이 관찰되었다 (Fig. 9).

2mm군에서 주변의 가골형성이 관찰되지 않았으며 신연부위는 불규칙한 배열을 한 섬유조직들로 차 있었고, 신연부위에 인접한 골절단면에서는 조골세포의 배열이 관찰되고 일부 막내골화가 진행되고 있었다 (Fig. 10).

신연 8주째 형성한 표본에서 0.5mm군에서는 골절단부에서는 부분적으로 연골내골화가 계속 진행중이며 주변의 막내골화 부위에서는 보다 진행된 골화 양상을 보이며 미성숙골의 일부는 층판골로 바뀐 양상을 보였다 (Fig. 11). 1mm군에서는 골절단부에서 직접적인 골결합조건은 보이지 않았으나 연골내골화가 진행중이었으며, 신연부위 내측에서는 일부 콜라겐성 섬유가 잔존해 있었고 주변골과 연결되는 부위에서는 막내골화가 관찰되었다 (Fig. 12). 2mm군에서는 양측의 골절편이 완전히 분리된 불유합 양상을 보였고 중앙에는 연조직의 개재를 동반한 섬유성 조직들로 가득 차 있었다 (Fig. 13).

#### IV. 총괄 및 고찰

과거 수세기동안 외상, 감염, 종양, 선천적인 기형 등으로 인한 골결손이나 부족을 재건하기 위한 다양한 방법이 연구되어왔으며, 골결손부의 재건을 위해 자가골이식술, 혈행골 포함 근피판술, 유리 혈류화 골판술, 동종골 및 이종골 이식술, 다양한 인공적인 골대체물들의 개발 그리고 최근에는 신연골형성술이 적용되고 있다. 그러나, 골이식은 이식골의 흡수, 골공여부의 결손 등의 단점이 있으며, 골피판술은 외과적 술식의 번거로움, 공여부의 제한성 등의 문제점이, 그리고 인공물질은 염증이나 노출시의 감염, 이물질 반응 등의 단점이 알려졌다. 또한 골결손이 광범위한 경우는 이식골이나 이식재의 노출, 감염 등을 피하기 위해 연조직이식이 부가적으로 요구되기도 한다. 반면 신연골형성술은 결손부위의 골을 신연시켜 요구되는 만큼의 골형성을 유도할 수 있으므로 골이식으로 인한 이차적인 수술과 부가적인 합병증을 피할 수 있다. 또한 신연골 주변의 연조직 즉, 피부, 근막, 근육, 혈관, 신경 등에도 적용됨으로 인하여 연조직의 부족까지 해결할 수 있다<sup>2,10</sup>.

1905년 Codivilla<sup>10</sup>가 대퇴골에서 신연골형성을 보고하였고, 이후 1927년 Abbott<sup>20</sup>가 경골의 연장술에 대하여 보고하였으나, 당시까지는 제한된 외과적 기술의 문제와 피부괴사, 핀 삽입로를 통한 감염, 신연부의 예측불허성 등의 문제로 인하여 부정적인 방법으로 여겨졌으나, 1950년대 Ilizarov<sup>1-3)</sup>가 사지 골절환자에서 우연히 골신연시 골형성이 됨을 발견한 후 생물학적인 연구에 입각하여 효율적인 방법임을 증명하였으며 이후 임상적인 방법으로 발전시켰다.

악안면 영역에서는 1973년 Snyder 등<sup>19</sup>이 개의 하악골에서 인위적으로 유도한 교차교합이 신연골형성술에 의해 정상적으로 회복될 수 있음을 발표한 이후 동물실험을 통한 많은 성공적인 보고가 있었으며, 1992년 McCarthy 등<sup>18</sup>은 소아의 편측 하악골에서 18~22mm까지 성공적으로 신연되었음을 보고하였다. 이후에 안면의 반흔 형성을 최소화하기 위한 구내장치의 개발<sup>14,15</sup> 및 장치를 최소화하는 등의 발전을 보였고, 하악골 뿐아니라 상악골,

협골, 안와 및 두개골에 적용되고 있으며, 부분적으로는 치조골 결손시 보철전 수술로서도 적용되고 있다<sup>23</sup>.

신연골형성술은 골절단술, 잠복기, 골신연 및 경착의 4단계로 구성된다.

골절단술에는 골절단술(osteotomy)과 피질골절단술(corticotomy)의 방법이 사용되고 있으며 이때 성공적인 골신연을 위해서는 가능한 골외막, 골내막, 골수강내의 혈류를 최대한 보존하는 것이 중요하다고 보고되고 있다<sup>24</sup>. Ilizarov<sup>1-3)</sup>는 피질골절단술을 사용하여 수질골의 혈액공급을 최대한 보존하는 것이 골치유를 촉진하는 중요한 요소라고 하였다. 반면 Kojimoto 등<sup>26</sup>은 수질골이 손상된 후에도 골막이 보존된다면 우수한 골치유가 일어날 수 있으므로 조심스러운 피질골절단술보다 골막을 최대한 보존하는 것이 가장 중요하다고 하였으며, Delloye 등<sup>25</sup>은 골치유정도나 형성된 신생골의 정도는 골절단술이나 피질골절단술에 상관없다고 하였다. 본 실험에서는 경골을 분리시 골절단술을 이용하였고, 이때 골절단부만을 최소한으로 노출시켰으며 골막이 손상받지 않도록 주의깊게 견인하였고 골막봉합을 시행하는 등으로 가능한 골막을 보존하려고 하였다.

잠복기(latency period)는 신연장치 장착후 신연을 시작하기 전까지 골절단부의 재혈관화와 염증의 소실을 위해 필요한 기간이며 이 기간동안 장치가 안전하게 유지되어야 한다. 잠복기는 일차 가골이 형성되는 시기이며 골절치유의 초기단계와 유사하다. 적절한 잠복기에 대해서는 동물실험과 임상실험 분야에서 많은 이견을 보이며, 이상적인 잠복기는 아직 밝혀지지 않았다. 잠복기가 너무 길면 절단부의 조기 결합이 형성되어 원하는 길이만큼 신연할 수 없게 되며, 잠복기가 너무 짧으면 가골형성이 적고 혈관화가 부족할 수 있다<sup>26-28</sup>. 적절한 잠복기는 선택된 골의 종류, 골절단술의 종류, 주변 연조직의 손상정도, 환자의 연령 등을 고려하여 술자에 의해 결정되어야 한다<sup>26</sup>. 임상적으로 사지 신연에서는 2~15일의 잠복기<sup>29-31</sup>가 하악골 신연에서는 0~14일의 잠복기<sup>13,15,32-36</sup>가 보고되어 있다. 백서를 이용한 신연골형성시는 0~10일의 잠복기가 보고되었다<sup>7,17-21</sup>. White와 Kenwright<sup>27,28</sup>은 잠복기를 두지 않은 경우에 신연부위에 섬유화 및 반흔형성 등이 일어난다고 하였으며, Aronson 등<sup>17</sup>은 잠복기를 두지 않은 경우에는 막내골화만이 발생하였으나 7일의 잠복기를 허용한 경우 막내골화와 연골내골화가 동반된다고 하였다. Tavakoli 등<sup>26</sup>은 하악골에서 잠복기 자체는 신연골의 물리적, 기계적 성질에 유의한 영향을 미치지 않으며, 악안면 영역에서 골신연시는 잠복기가 불필요하며 잠복기를 두는 경우에는 오히려 연골성 요소들이 우세하게 나타난다고 하였다. 본 실험에서는 봉합부위의 치유 및 신연 장치의 안정성 평가와 술후 실험동물의 적응기간을 부여하기 위해 7일의 잠복기를 허용하였다.

경착(consolidation)은 신연후 형성된 신생골이 재형성을 통해 성숙되고 골화되어 정상적인 피질골과 수질골로 수복되는 과정으로서 정상적인 기능이 가능할 때까지 충분한 기간동안 신연부위가 안정하게 유지되어야 한다. 본 실험에서는 경착과정동안 고정나사의 헐거워짐 (44.4%) 및 고정장치의 탈락(22.2%)등의 합병증이 다수 발생하였고, 장치의 탈락은 모두 8주군에서 일어났

다. 원인으로는 신연장치의 식립위치, 신연장치의 기계적 안정성 등을 생각할 수 있다. 즉, 유사한 장치를 이용한 실험들이 있었으나 하악골에 적용한 경우들에서 성공적인 결과를 보고하였고, 경골은 하악골과는 달리 백서의 체중을 지탱하며 이동시 제한을 주는 점등을 고려하여 신연장치에 대한 보다 나은 개선이 필요하리라 사료된다.

신연골형성을 위한 실험동물 모델로서 이전에는 성견, 가토, 면양 등이 다양하게 제시되어 왔으나, 본 실험에서 사용한 백서는 내분비계, 골형성 메카니즘 및 생화학적인 분야에서 이미 잘 알려져 있고 경제적이며 실험시 다루기 용이하다는 등의 장점을 보여 최근에 많이 사용되고 있다. 백서의 경골은 장골로서 수술적 접근이 가장 용이하고 장치 장착후에도 거의 정상적인 자세에서 체중 지탱이 가능하며 일상적인 움직임에 크게 방해를 주지 않고 또한 초기의 실험모델로 사용된 개의 경골과 비교가 가능하기 때문에 사용하였다.<sup>17,21)</sup>

신연골의 조직화적인 소견에 대해서 다양한 실험동물들에 대해 다양한 조건하의 결과가 보고되었다. Ilizarov<sup>13)</sup>는 개의 경골에서, 신연부의 중앙에 신연된 조섬유세포로 구성된 얇은 골형성층인 성장대가 있으며 여기에서부터 골소주가 형성되어 근원위로 뻗어나간다고 하였다. 골형성은 일반적으로 장골의 골단부와 유사하게 연골내골화에 의해 형성되고, 최상의 조건을 갖춘 경우에는 막내골화가 발생한다고 하였다. Aronson 등<sup>17)</sup>에 의하면 백서 경골에서 신연부위는 중앙에서부터 섬유성 중간부위(fibrous interzone), 일차 광화기질층(primary mineralization or matrix front), 골소주형성층(microcolumn formation zone)으로 구성된다고 하였으며, 잠복기에 따라 골형성장상이 차이가 나는데 잠복기를 두지않은 군에서는 막내골화만이 발생하였고, 7일의 잠복기 부여시는 초기에 막내골화와 연골내골화가 혼재되어 나타나다 점차 막내골화가 우세하게 나타나고 골결합도 2주 정도 더 늦게 발생한다고 하였다. 또한 백서의 조직화적인 결과가 이전의 성견, 가토, 면양에서와 유사하게 나타난다고 하였다. 반면 Kojimoto 등<sup>20)</sup>은 가토의 경골에서 신연 중앙의 방사선투과성 부위가 신연된 연골조직들로 차 있었고 신연골은 주로 연골내골화에 의해 형성된다고 하였다. Karp 등<sup>30)</sup>은 개의 하악골을 이용한 실험에서 신연골은 막내골화에 의해 형성되며 섬유조직대, 골형성대, 골재형성대, 성숙골대의 층으로 구성되고, 하악골에서의 골형성 메카니즘이 장골에서와 유사하다고 하였다. Yasui 등<sup>20)</sup>은 백서에서 연골내골화, 막내골화에 더하여 골화의 세번째 메카니즘으로서 연골양골화(chondroid bone formation)를 따로 구분하였으며, 이는 연골세포양 세포에 의해 형성되는 막내골화와 연골내골화 사이의 중간 단계를 의미한다고 하였다. 본 실험에서는 0.5mm군의 8주 조직 표본에서 신연 중심부에서 일부 연골내골화가 진행됨이 관찰되었으나 대부분은 막내골화에 의해 형성되었다. 1mm군에서도 가골형성 부위에서는 일부 연골내골화를 보이고 정상골과 인접하는 부위에서는 일부 막내골화를 보였다.

성공적인 신연골형성을 위해 Ilizarov<sup>13)</sup>는 신연장치의 안정성, 골절단시 손상의 정도, 신연속도 및 신연빈도가 중요하게 영향을 미친다고 하였다. 이중 신연속도는 하루에 신연되는 선형적

인 총 길이를 의미하며, 신연빈도는 일정한 신연속도에 대한 하루의 신연횟수를 의미한다. 신연속도는 적절한 골형성 유도과 적절한 혈류공급을 위해 중요한 조건으로 실험적으로나 임상적으로 치료 계획시 반드시 고려되어야 한다. 적절한 신연속도가 가해지면 골치유과정이 자극을 받아 골재생이 일어난다. 만일 동일한 조건하에서 신연속도를 빠르게 조절할 수 있다면 구외장치 장착시의 나사로 인한 피부누공의 형성이나 감염현상 등의 합병증을 최소화 할 수 있으며 경착을 위한 시간이 부가적으로 부여되고 신연목표에 빨리 도달할 수 있으므로 보다 바람직한 신연결과를 형성할 수 있다. Ilizarov<sup>13)</sup>는 개의 경골을 이용한 실험에서 하루에 1mm의 속도가 가장 적절하며, 0.5mm씩 신연시는 골형성이 신연속도를 초과하여 조기경착이 일어나고 2mm씩 신연시는 불유합이 발생하며 골주변의 연조직에도 해로운 결과를 보인다 하였다. Stewart 등<sup>30)</sup>은 가토에서 0.5mm, 1.5mm를 하루에 두번에 나누어 실험한 결과 골밀도나 생역학적인 검사시는 차이가 없었으나, 조직학적으로 1.5mm군의 50% 정도에서 불유합소견을 보이므로 빠른 신연시는 주의해야 한다고 하였다. Aronson 등<sup>17)</sup>은 백서 경골을 이용한 실험에서 신연속도가 느릴수록 더 광화된 골조직이 생성되며 0.5mm를 하루에 두번에 나누어 잠복기 없이 신연시 막내골화가 가장 잘 일어난다고 하였으며, 2mm씩 더 빠른 속도로 신연시는 지연된 유합이나 불유합을 보인다 하였다. Rowe 등<sup>18)</sup>은 백서의 하악골을 이용한 실험에서 0.25mm를 하루에 한번 또는 두번에 나누어 신연시 신연부위의 완전한 골결합을 보였고, 1.5mm, 3.0mm로 즉각적인 골신연시는 섬유성결합을 보이거나 골형성이 최소한으로 관찰된다 하였다. 심 등<sup>19)</sup>은 백서의 경골에서 0.25mm내지 0.75mm의 신연속도 범위에서 성공적인 가골신연을 얻을 수 있었으나, 0.25mm의 신연속도가 0.75mm에 비하여 유의하게 더 우수한 골형성을 보인다고 하였다. Yasui 등<sup>20)</sup>은 백서의 대퇴골에서 0.5mm를 하루에 두번에 나누어 시행시 양호한 골형성이 발생함을 보고하였고, Skoulis 등<sup>9)</sup>은 백서의 대퇴골 신연시 좌골신경에 손상을 주지 않으면서 가장 안전하고 빠른 신연속도는 1mm라고 하였다. 이상에서 보았듯이 백서의 경골에서는 0.25mm~1mm 범위의 신연속도가 적용되고 있으며, 본 연구에서는 하루 0.5mm의 신연속도를 적용하는 것이 가장 좋은 것으로 나타났고, 1mm의 신연속도는 지연된 유합을 나타내며, 2mm의 신연속도는 섬유성유합이나 불유합을 나타내는 것으로 나타났다. 신연골형성술은 사지 및 악안면영역의 골결손 및 재건을 위해 임상적으로 적용할 수 있는 방법으로 이를 성공적으로 시행하기 위해서는 많은 생역학적인 요소의 표준화가 필요하다. 그러므로 본 실험의 결과에 따른 적절한 신연속도 하에서 보다 진전된 연구가 필요하며, 또한 다른 고등동물이나 인간에게 적절한 신연속도와 방법에 대해서는 더욱 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

저자는 신연골형성시의 기초적인 정보를 획득하고 적절한 신연속도를 평가하기 위하여 백서 18마리의 경골을 이용하여 신연

속도 0.5mm, 1mm, 2mm를 각각 적용하여 4주, 8주에 각각 희생한 후 임상적, 방사선학적, 조직학적소견을 관찰한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 0.5mm군이 신연부위에서 가장 우수한 골결합을 보였으며, 골형성은 주로 막내골화 양상을 보였다.
2. 1mm군은 0.5mm군에 비해 지연된 골결합을 보였으며, 8주까지도 완전한 골형성을 보이지 않았다.
3. 2mm군은 섬유성결합 또는 불유합을 보이므로, 신연골형성술에 부적절하게 보였다.
4. 신연골형성술에서 신연속도는 골형성정도를 결정하는 중요한 요소로 보였다.

그러므로 백서의 경골에서는 하루 0.5mm의 신연속도를 적용하는 것이 가장 좋은 것으로 나타났다. 앞으로 성공적인 신연골형성을 위해 많은 생역학적인 요소들에 대한 보다 진전된 연구가 필요하리라 사료된다.

### 참고문헌

1. Ilizarov GA : A new principle of osteosynthesis with the use of crossing pins and rings. In Collection of Scientific Works of the Kurgan Regional Scientific Medical Society. Kurgan, USSR, 1954, 145-160.
2. Ilizarov GA: The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues : Part I The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. Clin Orthop 238:249-281,1989.
3. Ilizarov GA: The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues : Part II The influence of the rate and frequency of distraction. Clin Orthop 239:263-285,1989.
4. Yasui N, Kojimoto H, Shimizu H, Shimomura Y : The effect of distraction upon bone, muscle, and periosteum. Orthop Clin N Am 22:563-567,1991.
5. Rowe NM, Mehrara BJ, Luchus JS et al : Angiogenesis during mandibular distraction osteogenesis. Ann Plast Surg 42:470-475,1999.
6. Block MS, Daire J, Stover J, Matthews M : Changes in the inferior alveolar nerve following mandibular lengthening in the dog using distraction osteogenesis. J Oral Maxillofac Surg 51:652-660,1993.
7. Skoullis TG, Vekris MD, Terzis JK : Effect of distraction osteogenesis on the peripheral nerve : experimental study in the rat. J Reconstr Microsurg 14:565-574,1998.
8. Schumacher B, Keller J, Hvid I : Distraction effects on muscle : leg lengthening studied in rabbits. Acta Orthop Scand 65:647-650,1994.
9. Lee DY, Choi IH, Chung CY, Chung PH, Chi JG, Suh YL : Effect of tibial lengthening on the gastrocnemius muscle: a histopathologic and morphometric study in rabbits. Acta Orthop Scand 64:688-692,1993.
10. Fisher E, Staffenberg DA, McCarthy JG, Miller DC, Zeng J: Histopathologic and biochemical changes in the muscles affected by distraction osteogenesis of the mandible. Plast Reconstr Surg 99:366-371,1997.
11. Codivilla A : On the means of lengthening in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. Am J Orthop Surg 2:353-359,1905 (cited from a reprint of the original article under the title "The Classic" in Clin Orthop 301:4-9,1994).
12. Snyder CC, Levine GA, Swanson HM, Browne EZ : Mandibular lengthening by gradual distraction. Plast Reconstr Surg 51:506-508,1973.
13. McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH : Lengthening of the human mandible by gradual distraction. Plast Reconstr Surg 89:1-10,1992.
14. Guerrero CA, Bell WH, Contasti GI, Rodriguez AM : Mandibular

widening by intraoral distraction osteogenesis. Br J Oral Maxillofac Surg 35:383-392,1997.

15. Diner PA, Kollar EM, Martinez H, Vazquez MP : Submerged intraoral device for mandibular lengthening. J Craniomaxillofac Surg 25:116-123,1997.
16. Aronson J : Temporal and spacial increase in blood flow during distraction osteogenesis. Clin Orthop 301:124-131,1994.
17. Aronson J, Shen XC, Skinner RA, Hogue WR, Badger TM, Lumpkin CK : Rat model of distraction osteogenesis. J Orthop Res 15:221-226,1997.
18. Rowe NM, Mehrara BJ, Dudziak ME, Steinbreck DS, Mackool RJ, Gittes GK, McCarthy JG, Longaker MT : Rat mandibular distraction osteogenesis : Part I Histologic and radiographic analysis. Plastic Reconstr Surg 102:2022-2032,1998.
19. 심중섭, 최인호, 정상철 등 : 백서 경골에서 신연골형성시 신연속도가 골아세포계의 활성도에 미치는 영향. 대한정형외과학회지 31:790-800,1996.
20. Kossmann T, Giebel G, Glombitza A: Rat model for limb lengthening by callus distraction. Res Exp Med(Berl) 193:13-20,1993.
21. Yasui N, Sato M, Ochi T, Kimura T, Kawahata H, Nomura S : Three modes of ossification during distraction osteogenesis in the rat. J Bone Joint Surg 79-B:824-830,1997.
22. Abbott LC : The operative lengthening of the tibia and fibula. J Bone Joint Surg 9:128-152,1927.
23. Oda T, Sawaki Y, Ueda M : Alveolar ridge augmentation by distraction osteogenesis using titanium implants : an experimental study. Int J Oral Maxillofac Surg 28:151-156,1999.
24. Kojimoto H, Yasui N, Goto T, Matsuda S, Shimomura Y : Bone lengthening in rabbits by callus distraction : the role of periosteum and endosteum. J Bone Joint Surg 70-B:543-549,1988.
25. Delloye C, Delefortrie G, Coutelier L, Vincent A : Bone regenerate formation in cortical bone during distraction lengthening. Clin Orthop 250:34-42,1989.
26. Tavakoli K, Walsh WR, Bonar F, Smart R, Wulf S, Poole MD : The role of latency in mandibular osteodistraction. J Craniofac Surg 26:209-219,1998.
27. White SH, Kenwright J : The timing of distraction of an osteotomy. J Bone Joint Surg 72-B:356-361,1990.
28. White SH, Kenwright J : The importance of delay in distraction of osteotomies. Orthop Clin N Am 22:569-579,1991.
29. Aldegheri R, Renzi-Brivio L, Agostini S : The callotasis method of limb lengthening. Clin Orthop 241:137-145, 1989.
30. De Bastani G, Aldegheri R, Trivella G, Renzi-Brivio L : Limb lengthening by callus distraction(callotasis). J Pediatr Orthop 7:129-134,1987.
31. Aldegheri R : Distraction osteogenesis for lengthening of the tibia in patients who have limb-length discrepancy or short suture. J Bone Joint Surg 81-A:624-634,1999.
32. Carls FR, Sailer HF : Seven years clinical experience with mandibular distraction in children. J Craniomaxillofac Surg 26:197-208,1998.
33. Klein C, Howaldt HP : Lengthening of the hypoplastic mandible by gradual distraction in childhood : a preliminary report. J Craniomaxillofac Surg 23:68-74,1995.
34. Takato T, Harii K, Hirabayashi S, Komuro Y, Yonehara Y, Susami T: Mandibular lengthening by gradual distraction: analysis using accurate skull replicas. Br J Plast Surg 46:686-693,1993.
35. Molina F, Ortiz-Monasterio F : Mandibular elongation and remodeling by distraction : a farewell to major osteotomies. Plast Reconstr Surg 96:825-840,1995.
36. Chin M, Toth BA : Distraction osteogenesis in maxillofacial surgery using internal devices. J Oral Maxillofac Surg 54:45-53,1996.
37. Karp NS, McCarthy JG, Schreiber JS, Sissons HA, Thorne CHM : Membranous bone lengthening : a serial histologic study. Ann Plast Surg 29:2-7,1992.
38. Stewart KJ, Lvoff GO, White SA, Bonar SF, Walsh WR, Smart RC, Poole MD : Mandibular distraction osteogenesis : a comparison of distraction rates in the rabbit model. J Craniofac Surg 26:43-49,1998.

사진부도 ①

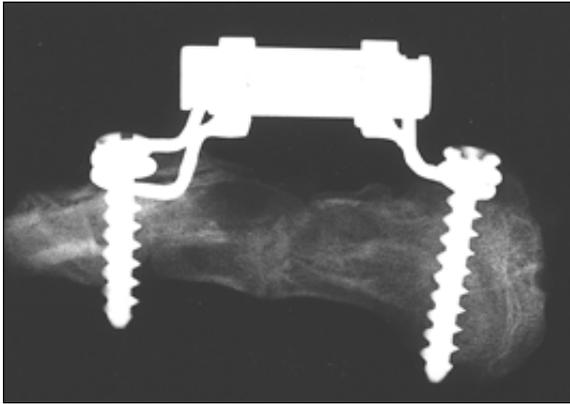


Fig. 2. Radiographic findings at 4 weeks in 0.5mm group.

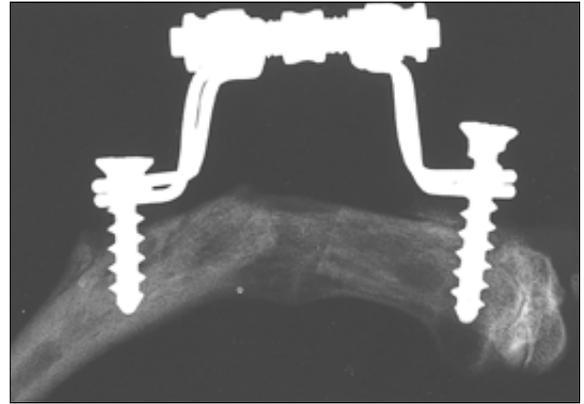


Fig. 3. Radiographic findings at 4 weeks in 1mm group.

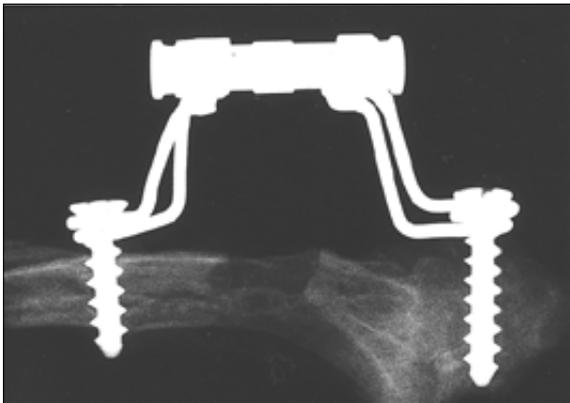


Fig. 4. Radiographic findings at 4 weeks in 2mm group.

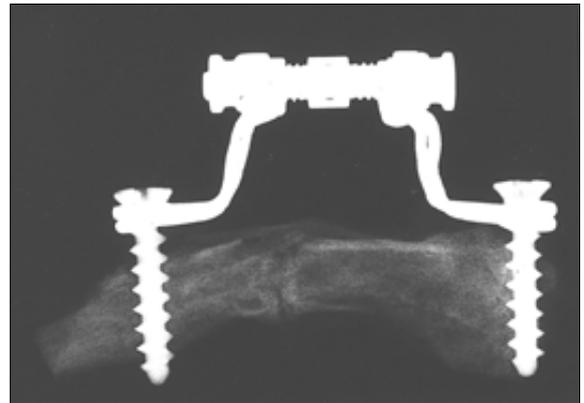


Fig. 5. Radiographic findings at 8 weeks in 0.5mm group.

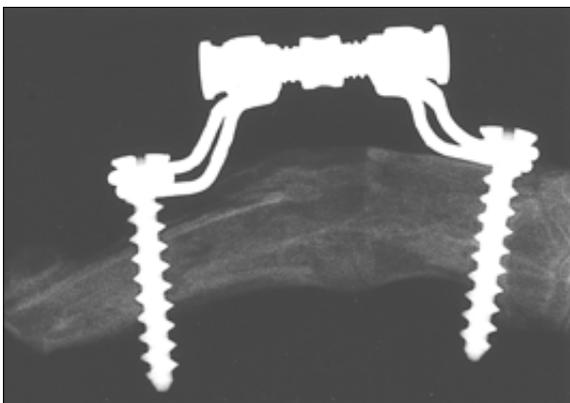


Fig. 6. Radiographic findings at 8 weeks in 1mm group.

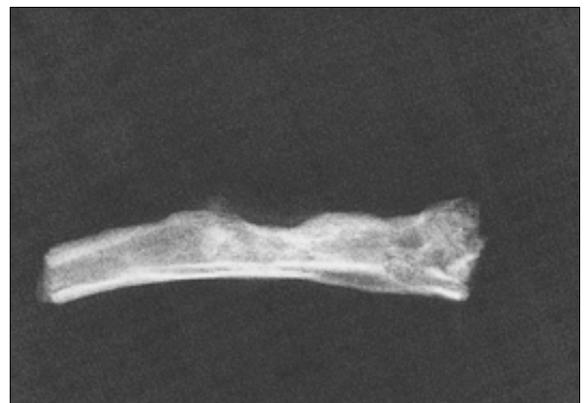
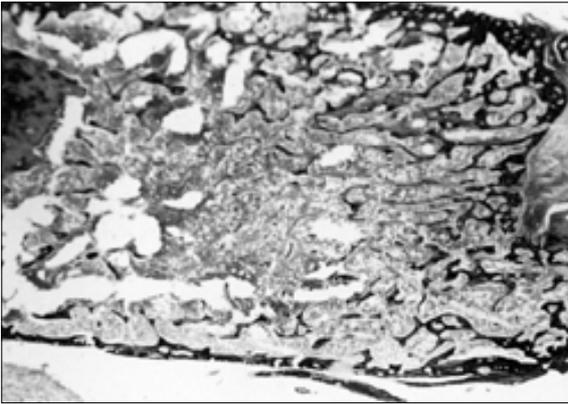
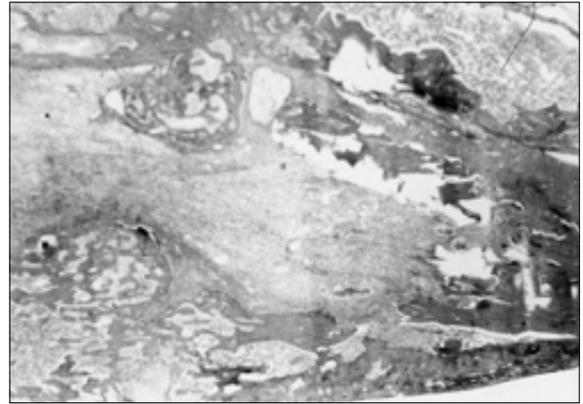


Fig. 7. Radiographic findings at 8 weeks in 2mm group.

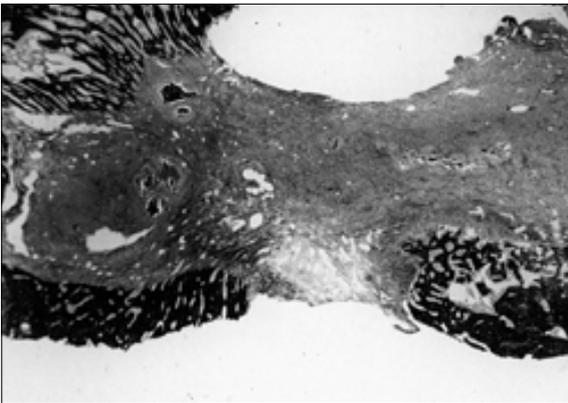
사진부도 ②



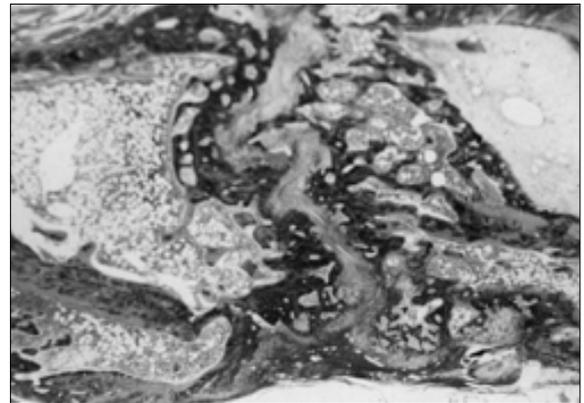
**Fig. 8.** Histologic findings at 4 weeks in 0.5mm group (Masson's trichrome stain,  $\times 10$ ).



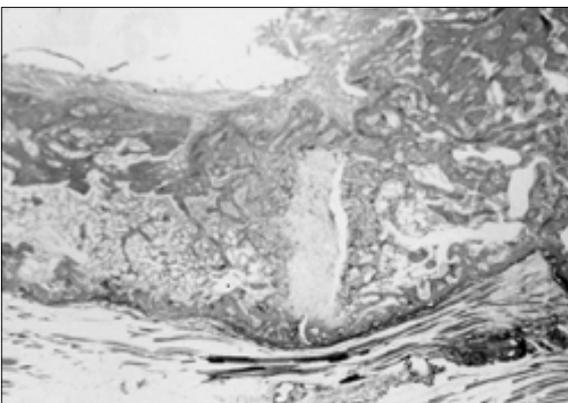
**Fig. 9.** Histologic findings at 4 weeks in 1mm group (Masson's trichrome stain,  $\times 10$ ).



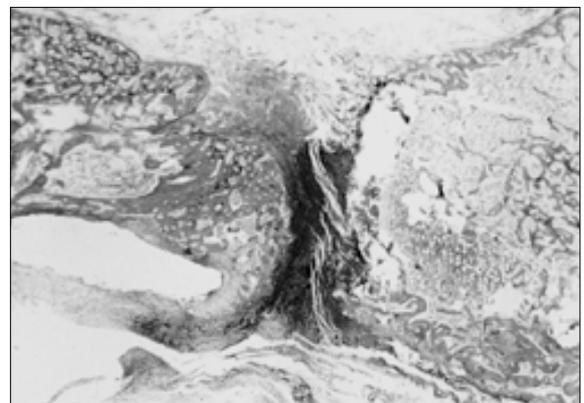
**Fig. 10.** Histologic findings at 4 weeks in 2mm group (Masson's trichrome stain,  $\times 10$ ).



**Fig. 11.** Histologic findings at 8 weeks in 0.5mm group (Masson's trichrome stain,  $\times 10$ ).



**Fig. 12.** Histologic findings at 8 weeks in 1mm group (Masson's trichrome stain,  $\times 10$ ).



**Fig. 13.** Histologic findings at 8 weeks in 2mm group (Masson's trichrome stain,  $\times 10$ ).