

## 가토에서 신장된 하악골에 대한 혈소판농축혈장의 효과

배금휴 · 국민석 · 박홍주 · 오희균

전남대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실, 치의학연구소

### Abstract

#### EFFECTS OF ADMINISTRATION PLATELET RICH PLASMA ON THE DISTRACTED MANDIBLE IN RABBITS

Kum-Hyu Bae, Min-Suk Kook, Hong-Ju Park, Hee-Kyun Oh

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Dental Science Research Institute, Chonnam National University*

For reconstruction of the bony defect, distraction osteogenesis has many advantages in comparison with bone graft. However, it needs long consolidation period for sufficient bone maturity. This study is performed to evaluate the effect of PRP injection into the distracted mandible on bone formation in rabbits.

Twelve house rabbits, weighing 2 kg, were used. All animals underwent bilateral mandibular osteotomy under general anesthesia. A internal distractor device was positioned along a plane perpendicular to the line of osteotomy. After 5 days of latency period, distraction osteogenesis was started at a rate of 1 mm/day for 9 days which was distracted 9 mm totally. After completion of distraction, 0.5 ml of PRP which collected in rabbit blood was injected into the distracted mandible on experimental group, whereas no injection was done in control group. Macroscopical, radiographical, and histological, and histomorphometric examinations were performed 2, 4 and 8 weeks after distraction.

All animals showed distracted mandible and severe anterior cross-bite. In radiographical findings 2 weeks after distraction, more radiopacity in the distracted gap was found in experimental group than that of control group. At 4 weeks after distraction, distracted bone was similar to normal bone in experimental group.

In histological findings, 1) At 2 weeks after distraction, number of osteoblasts and angiogenesis in the distracted gap was found in experimental group than that of control group. 2) At 4 weeks after distraction, more active and distinct bone in the distracted gap was found in experimental group than that of control groups. 3) At 8 weeks after distraction, more dense and matured lamellated bone in the distracted gap was found in experimental group than that of control group. In histomorphometrical findings 8 weeks after distraction, more bone formation was observed in experimental group than control group ( $p < 0.01$ ).

These results indicate that administration of PRP into the distracted mandible can promote bone formation.

**Key words** : Distraction osteogenesis, Platelet rich plasma

### I. 서 론

선천적인 기형, 외상 및 질환으로 인하여 악안면 영역에는 다양한 기형, 결손을 가지는 악골의 상태를 흔히 관찰할 수

있다. 악안면 기형이나 결손의 기능적, 심미적 회복을 위한 수술 방법에는 악교정술, 인공보철물 삽입술 등 많은 방법들이 사용되고 있으나 최근에는 골 신장기를 이용한 골신장술이 새로운 치료 방법으로 각광을 받고 있으며 이 술식에

대한 연구와 임상 적용이 활발하게 보고 되고 있다.

골신장술은 Ilizarov<sup>1,2)</sup>에 의해 사지의 골결손 또는 골단축 (limb shorting)의 재건에 성공적인 방법으로 소개되었다. 이 술식은 골과 주위 연조직을 서서히 신장하므로 골형성과 연조직의 가동성이 매우 우수하며 신경손상 또는 근육 구축 등의 합병증이 매우 적은 것으로 보고되고 있다<sup>3)</sup>.

악안면영역에서는 1972년에 Snyder 등<sup>4)</sup>이 성견에서 하악골 신장을 위해 처음으로 골신장술을 사용하였으며 1992년 McCarthy 등<sup>5)</sup>은 안면반구왜소증을 보이는 소아의 하악골에 처음으로 골신장술을 이용한 이래 골신장술은 근래에 들어 다양한 증례에 사용되고 있다<sup>6)</sup>.

골신장술은 많은 장점에도 불구하고 골신장을 완료한 후 수개월 가량 골신장기를 착용해야 하므로 성장기 환자의 사회적 활동이 제한되고 심리적으로 좋지 않은 영향을 초래하는 등의 문제가 있어 이런 치료기간을 단축하기 위한 연구가 필요하다<sup>7)</sup>. 김 등<sup>8)</sup>은 가토의 하악골 신장시 염화불소를 전신 투약하여 짧은 기간 내에 골형성을 유도하는 효과가 있었다고 하였으며, Robiony 등<sup>9)</sup>은 심하게 퇴축된 하악골을 가진 환자의 골신장시 자가골혈소판겔 (autologous bone platelet gel)을 형성하여 주입하고 하악골을 신장한 결과 우수한 골재생을 관찰하였다고 보고하였다. Greenwald 등<sup>10)</sup>은 설치류의 하악골 신장시 신장기간동안 골의 신장과 압축을 반복함으로써 우수한 골형성을 관찰할 수 있다고 하였으며, Mofid 등<sup>11)</sup>은 가토의 하악골 신장시 초기 골경화기시에 압축과 신장을 반복함으로써 신장부의 골재생을 촉진하여 골경화기를 단축시킬 수 있다고 하였다. Kitoh 등<sup>12)</sup>은 세명의 환자에서 경골과 장골의 신장시 혈소판농축혈장겔 (platelet-rich plasma (PRP) gel)을 신장부에 이식함으로써 골재생을 촉진하여 치료기간을 단축하였다고 보고하였다.

골형성과 창상치유를 촉진한다고 알려진 혈소판농축혈장은 다른 제제에 비하여 값이 싸고, 이용이 용이하다는 장점

을 가지고 있으며, 골이식의 유합에 필수적인 골재생과 혈류증가에 양호한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다<sup>13)</sup>. PRP는 자신의 혈액에서 농축, 분리되어 혈소판을 다량 함유하고 있으며 다량의 성장인자들, 즉 platelet-derived growth factor(PDGF), transforming growth factors (TGF)- $\beta$ , insulin-like growth factor(IGF)를 포함하고 있어 초기에 조직재생을 유도하는 장점이 있다<sup>14)</sup>. PRP는 많은 성장인자들을 포함하고 있어 최근에 창상치유를 촉진하는 생리활성물질로써 임상에서 많이 이용되고 있다<sup>15)</sup>. 특히 치과영역에서는 악골재건술, 골증대술, 상악동거상술, 임플란트 치료 등에서 자가골이나 동종, 이종, 인공골 등의 생체재료와 혼합하여 많이 사용하고 있다<sup>14-16)</sup>. 많은 연구<sup>15-17)</sup>에서 PRP 투여시 골모세포(osteoblast)의 형성을 유도하여 해면골 및 골지주(trabeculae)의 형성을 증가시킨다고 보고되고 있다. 하지만 악안면영역에서 PRP를 자가골과 혼합하여 골형성능력을 평가하는 연구는 많이 있었으나, 골신장술시 PRP만을 단독으로 주입하여 그 효과를 평가한 연구는 미미한 실정이다.

본 연구는 골신장술시 보다 짧은 기간내에 골형성을 유도하고, 골 신장기 착용기간을 줄이기 위하여 골형성을 촉진하는 효과를 가진 것으로 알려진 PRP를 가토의 하악골 신장부에 투여하여 그 효과를 평가해 보고자 시행하였다.

## II. 실험 재료 및 방법

### 1. 실험 재료

실험동물로는 체중 2.0 kg 내외의 건강한 잡종 가토 12마리를 사용하였고, 약 2주 동안 동일한 조건에서 사육하였다. 골신장기는 기존의 교정치료에 이용되는 최대 11 mm 까지 늘릴 수 있는 교정용 expansion screw를 이용하여 제작하였다(Figs. 1, 2).



Fig. 1. Photograph of distractor (Pre-activation view).

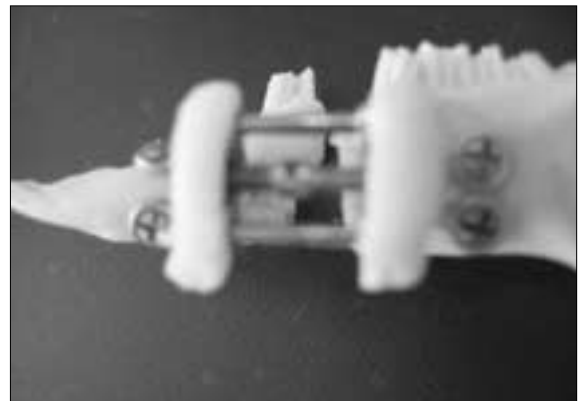


Fig. 2. Photograph of distractor (Post-activation view).

## 2. 실험방법

### 1) 골절단술

PRP 투여여부에 따라 실험동물을 실험군과 대조군으로 분류하였다. 즉, 신장완료 후 가토의 혈액에서 0.5 ml의 PRP를 채득하여 신장부로 주입한 가토의 좌측 하악 신장부를 실험군으로, PRP를 주입하지 않은 우측 신장 부를 대조군으로 하였다.

전신마취를 위하여 50 mg/kg의 ketamine과 1 ml/kg의 xylazine을 혼합하여 근육주사하였다. Calcium tioglycolate 연고를 양측 악하주위에 도포하여 털을 제거하고 베타딘으로 소독하였다. 가토의 하악골 하연과 평행하게 약 2 cm 가량의 절개를 가하고 협측 골막을 거상하여 하악골을 노출하였다. 이때 설측에 부착된 연조직이 분리되지 않도록 주의하였다. 가토의 하악전치와 구치사이의 하악 골체부에 골절단선을 표시하고 미리 제작된 골신장기를 골절단선을 기준으로 장착될 자리에 위치시킨 후 골신장기의 screw hole에 맞추어서 드릴링 하고 miniscrew를 이용하여 골신장기를 고정시킨 다음, miniscrew를 풀어서 장치를 제거하였다. 미리 표시된 골절단선을 따라 electric saw를 이용하여 설측 연조직이 손상되지 않도록 협측 피질골 전체와 설측 피질골 일부를 절단한 후 spatula osteotome을 이용하여 완전히 하악골을 절단하였다.

절단된 골에 골신장기를 위치시키고 miniscrew로 다시 고정한 후 expansion screw를 여러 바퀴 회전하여 골이 잘 신장되는지 확인한 다음 다시 골편이 원래의 위치로 갈 수 있도록 반대방향으로 돌려 골절부위의 골편이 잘 접촉되도록 하였다. 절개 부위는 3-0 vicryl과 3-0 Mersilk를 이용하여 층별 봉합하였다. 창상부위의 감염 예방을 위해 문합 후 3일 동안 Peracillin® 0.2 g/kg을 주사용 증류수 2 ml에 혼합하여 근육주사하였다.

### 2) 골신장

골신장기를 장착한 후 5일간의 잠복기를 가진 다음 expansion screw를 1 mm/day로 골을 신장하여 대조군과 실험군 모두에서 9일간 총 9 mm를 신장하였다.

### 3) PRP 제작

골신장 완료시 실험군의 대퇴 정맥에서 혈액 10 cc를 채혈하여 항응고제(ACDC, Boinmedica Inc, Korea)가 포함되어 있는 튜브에 넣고, 혈소판 농축 혈장 제작용 원심분리기(PLACON, OCT Inc, Korea)를 이용하여 첫째 과정의 원심분리(Step 1: 2000G×3분)를 시행하였다. 상부 투명 혈장층과 연층을 함께 분리 채취하여 새로운 튜브에 넣고 둘째 과정의 원심분리 (Step 2: 5000G×5분)를 시행한 다음 연층을 포함하여 약 0.5 cc의 농축 혈소판 액을 채취하

였다. 채취된 PRP를 1 ml 인슐린 주사기를 이용하여 좌측 하악골 신장부에 직접 주입하였다. 주입은 구강내로 하악구치부 근심면으로부터 전방 3-4 mm에 약간의 저항감이 사라질 때까지 주사 바늘을 자입 후 서서히 후퇴하면서 PRP가 고르게 주입되도록 하였다.

### 4) 실험동물의 희생 및 조직표본 제작

신장완료 2주, 4주 및 8주째에 pentothal sodium을 과량 주사하여 각각 4마리의 실험동물을 희생한 다음 신장된 하악골을 적출하여 방사선 사진을 촬영하였다. 적출된 하악골에서 골신장기를 제거하고 신장부 주변의 정상골이 약 2 cm 포함되도록 채취한 후 하악 하연에서 상연까지 상방, 중간, 하방에서 하연에 평행하게 협설측으로 하악골을 절단하고 각각 1개씩의 시편을 제작하여 EDTA 용액으로 탈회하였다. 알콜을 이용하여 일련의 탈수과정을 거친 후 파라핀에 포매하였다. 조직은 하악골의 길이방향을 따라 협설측으로 5 mm의 박절편을 제작하고 H&E 염색하였다.

### 5) 육안적, 방사선학적 및 조직학적 검사

모든 실험동물에서 신장정도 및 하악골 운동을 관찰하고, 신장완료 후 2주, 4주 및 8주째에 실험동물을 희생한 후 하악골을 박리하여 신장된 양상을 육안적으로 관찰하였다.

또, 신장완료 후 2주, 4주 및 8주째에 방사선 촬영을 위하여 60 KVP, 6 mA, 관구와 피사체의 거리는 15 cm로 규격화시킨 상태에서 교합필름을 이용하여 평행촬영법으로 상하방과 측면을 단순 x-ray로 촬영하여 신장부위를 검사하였다. 조직학적 검사는 H&E 염색된 조직시편을 광학 현미경을 통해 검경하였다.

### 6) 조직형태계측학적 분석

가토 4마리에서 신장완료 8주째 신장부에서 생성된 골면적(Bone Deposition Area; BDA)을 평가하기 위해 신장된 하악골의 상방, 중간, 하방에서 협설측으로 절단된 실험군과 대조군 각각 12개의 시편을 광학현미경상 50배 확대 하에서 현미경에 보이는 신장부위만을 디지털 영상으로 저장하는 방법으로 한 시편에서 중첩되지 않도록 2개의 영상을 얻었다. Scion image®(Scion corp, USA)를 이용하여 조직형태계측학적 분석을 시행한 후, Mann-Whitney test로 통계적 유의성을 검증하였다. 변형골 면적율(Modified Bone Deposition Area; MBDA)은 각 슬라이드 상에서 생성된 골의 면적을 슬라이드의 총면적으로 나누어서 구하였다.

골면적(inch<sup>2</sup>) = 슬라이드상 생성된 골의 면적

변형골면적율(%) = 슬라이드상 골의 면적 / 슬라이드의 총면적

### Ⅲ. 결 과

#### 1. 육안적 관찰

골신장 기간동안 염증이나, 감염 및 장치의 탈락 등 특별한 부작용은 발생하지 않았다. 또한 골신장기간동안 가토의 악관절 운동은 모두 정상이었다. 모든 실험동물에서 하악골이 신장되었으며 전치부의 교차교합(cross-bite)이 관찰되었다.

#### 2. 방사선학적 검사

적출된 양측 하악골에 대한 상하방 단순 x-ray를 촬영하여 비교한 결과 신장완료 후 2주째에서 대조군에 비해 실험군에서 신장된 부위의 설측에 보다 많은 방사선 불투과상이 관찰되었고(Fig. 3), 신장완료 후 4주째에 실험군에서 주변의 정상골과 유사한 정도의 방사선 불투과상과 피질골의 연속성을 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 신장완료 후 8주째 두 군 모두에서 피질골의 연속성을 볼 수 있었으며 실험군에서 보다 치밀한 방사선 불투과상을 관찰할 수 있었다(Fig. 5).

#### 3. 조직학적 소견

##### 1) 2주 소견

- (1) 대조군 : 신장된 부위에서 신연방향을 따라 평행하게 배열된 가는 방추상 모양의 골양 침착물이 관찰되었다(Fig. 6).
- (2) 실험군 : 신장된 부위에 다소 두터운 선상의 골양 침착물이 관찰되며 이 골양 침착물은 신연 방향을 따라 평행하게 배열되어 있었다(Fig. 7).

##### 2) 4주 소견

- (1) 대조군 : 많은 신생혈관 및 골형성세포를 관찰할 수 있었으며, 골양 침착물이 광화된 미성숙 골(woven bone)이 신생혈관 사이로 관찰되었다(Fig. 8).
- (2) 실험군 : 많은 신생혈관 및 골형성세포를 관찰할 수 있었으며, 이 방추상 모양의 미성숙골은 신연방향에 평행하게 배열되어 있었다. 골양 침착물의 광화로 형성된 미성숙 골을 볼 수 있었다. 신장 방향에 평행하게 배열된 미성숙골은 서로 연결되어 소주 구조와 유사한 형태를 보였다(Fig. 9).

##### 3) 8주 소견

- (1) 대조군 : 성숙단계의 골지주 양상과 층판골 형성을 관찰할 수 있었으며, 이러한 층판골이 얇은 방추형으로 신장 방향과 일치하게 느슨하게 배열된 것이 관찰되었다(Fig. 10).



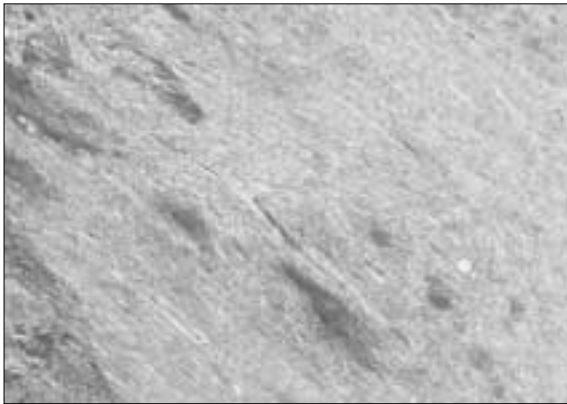
Fig. 3. Photoradiograph 2 weeks after distraction. (Lt : experimental group. Rt : control group)



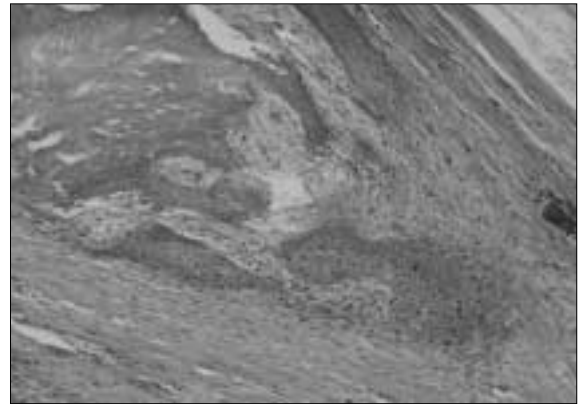
Fig. 4. Photoradiograph 4 weeks after distraction. (Lt : experimental group. Rt : control group)



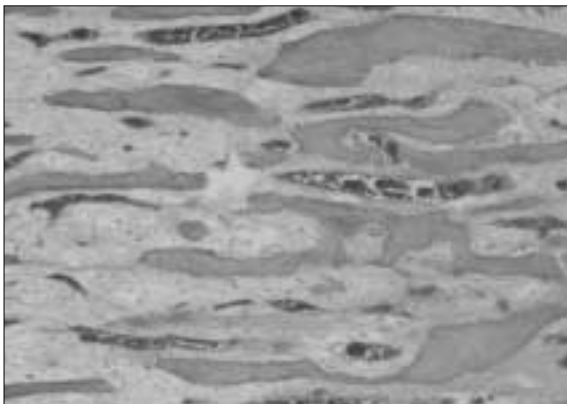
Fig. 5. Photoradiograph 8 weeks after distraction. (Lt : experimental group. Rt : control group)



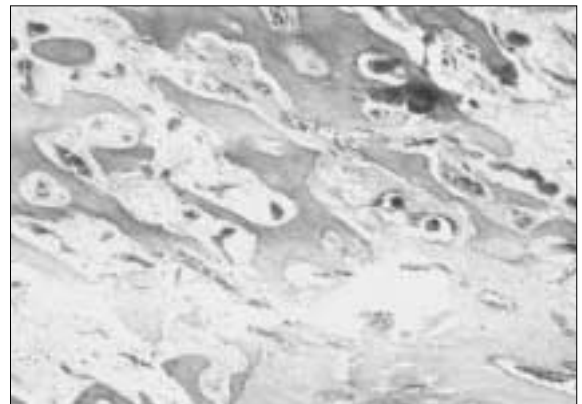
**Fig. 6.** Photomicrograph 2 weeks after distraction of control group. Hemorrhagic and fibrous tissues are presented in the distracted space (H-E,  $\times 50$ ).



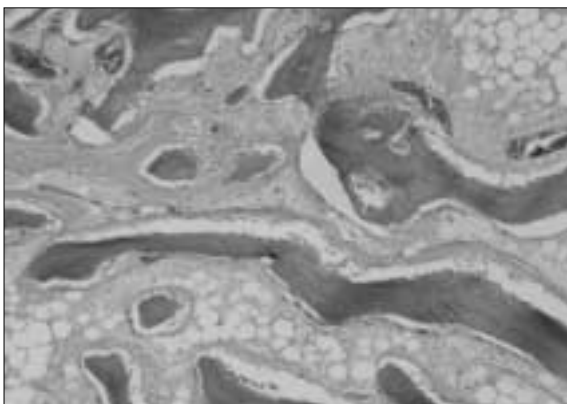
**Fig. 7.** Photomicrograph 2 weeks after distraction of experimental group. Many osteoblasts are presented in the distracted space (H-E,  $\times 50$ ).



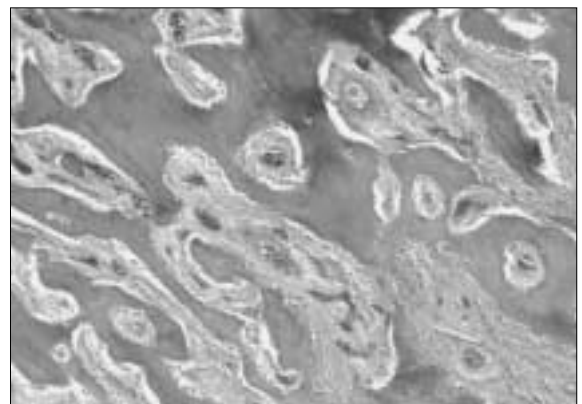
**Fig. 8.** Photomicrograph 4 weeks after distraction of control group. Numerous capillaries and woven bones are seen (H-E,  $\times 50$ ).



**Fig. 9.** Photomicrograph 4 weeks after distraction of experimental group. A lot of mature woven bone are presented with longitudinal trabeculae (H-E,  $\times 50$ ).



**Fig. 10.** Photomicrograph 8 weeks after distraction of control group. Slender trabeculae of non-lamellar bone are surrounded by lamellar bone with flattened osteocyte lacunae (H-E,  $\times 50$ ).



**Fig. 11.** Photomicrograph 8 weeks after distraction of experimental group. More mature bone is presented with marginal lamellaiton (H-E,  $\times 50$ ).

**Table 1.** Regenerated Bone Score at 8 weeks after Distraction in Two Groups

Groups	BDA (inch <sup>2</sup> , Mean ± SD)	MBDA (% , Mean ± SD)
Control	1.67 ± 0.99	23.18 ± 6.14
Experimental	3.39 ± 0.55	48.12 ± 7.92

\*, p<0.01; SD, standard deviation;

BDA, Bone Deposition Area; MBDA, Modified Bone Deposition Area

(2) 실험군 : 성숙단계의 골지주 양상과 증판골 형성을 관찰 할 수 있었으며, 새로 형성된 증판골내로 활발한 신생혈관이 관찰되었고 이러한 신생골은 소주 형태로 배열되어 있었다(Fig. 11).

#### 4. 조직형태계측학적 분석

신장완료 8주째의 조직에서 새로 생성된 골면적(BDA)은 대조군에서 평균 1.7±1.0 inch<sup>2</sup>, 실험군에서 평균 3.4±0.6 inch<sup>2</sup>로 통계학적으로 각 군간에 유의한 차이를 보였다. 변형골면적율(MBDA)은 대조군(23.18±6.14%)에 비해 실험군(48.12±7.92%)에서 더 많은 골형성이 관찰되었다(p<0.01, Table 1).

### Ⅳ. 고 찰

임상적으로 골신장술은 골절단기(osteotomy), 잠복기(latency period), 골신장기(distraction period), 골경화기(consolidation period) 및 재생기(remodeling period) 등 5단계로 구성된다. 골절단기는 골의 연속성을 차단하면서 골을 두 골편으로 분리시킨 후 골신장기를 장착하는 것을 말한다. 잠복기는 골절단에서 신장까지의 기간으로서 골절편들 사이에 재생 가골의 형성이 시작되는 기간이다. 잠복기 동안의 치유과정은 파절된 골의 치유과정과 유사하다<sup>18,19</sup>. 즉 혈관손상으로 인해 골절편 주변과 사이에서 혈종이 형성되며 혈종은 혈병으로 전환되고 골절편의 끝에서 골괴사가 일어난다. 이러한 치유과정은 1일에서 3일동안 지속되고 혈병은 염증세포, 섬유아세포(fibroblast), 콜라겐 등으로 구성된 육아조직으로 대체된다<sup>20,21</sup>. 이어서 연성가골(soft callus)이 형성되는 시기로 약 3주동안 지속되며 이런 육아조직은 섬유아세포에 의해 섬유조직으로 대체된다<sup>22</sup>. 성공적인 신장을 위해서는 이러한 가골이 형성될 때까지 기다리는 것이 좋다<sup>23</sup>. 잠복기는 골 절단부 및 주위조직으로 혈류 재개에 의해 결정되면 악안면 영역은 사지에 비해 혈행이 풍부하므로 이 기간을 약간 줄일 수 있다<sup>24</sup>. 적절한 잠복 기간에 대하여는 논란이 되고 있다. 잠복기 없이 골신장이 시행되기도 하지만 통상적으로 악안면 영역에서는

일반적으로 4~7일간의 잠복기를 허용하고 있다<sup>24,25</sup>. 본 연구에서 Tavacoli 등<sup>24</sup>과 do Amaral 등<sup>25</sup>의 연구를 참고로 하여 5일간의 잠복기를 시행하였으며 골신장시 골편의 찢어짐이나 조기 골유합 등의 별다른 부작용없이 골신장을 얻을 수 있었다.

골신장기는 절단된 골편 사이에 점차적인 신장력을 적용함으로써 실제로 골신장이 이루어지는 시기이다. 골이 신장됨에 따라 두 개의 골절편은 점차적으로 떨어지게되며 골절편 사이에서 점차로 새로운 골 조직이 형성되게 된다. 골신장은 하루에 0.5~1 mm씩 신장하며 0.5 mm/day 미만의 느린 신장은 골편 간의 조기유합을 야기할 수 있으며 1.5 mm/day 이상의 빠른 신장은 골편 사이에 섬유 조직의 게재로 비유합을 초래할 수 있다<sup>2,26,27</sup>. 신장 횟수에 대하여 Ilizarov<sup>23</sup>는 하루에 한번 1 mm를 신장하는 것보다 0.25 mm씩 4번 신장하는 것이 유리하다고 하였으며, Ayoub 등<sup>28</sup>은 하루 동안에 1 mm를 신장시켜주는 자동 신장기를 실험 동물에 부착하여 우수한 결과를 얻었다고 하였다. Swennen 등<sup>29</sup>은 신장 횟수에 대한 많은 실험과 적절한 자료의 부족으로 명확한 결론은 낼 수 없다고 언급하고 하루에 수차례 신장을 시키는 것이 환자나 술자에게 불편함만을 초래한다고 하였다. 본 연구에서 하루에 한번 1 mm/day 속도로 하악골을 신장한 결과 조기유합이나 비유합 등 별다른 이상없이 골과 연조직 모두 신장이 일어났으며 신장 완료 후 전치부의 교차교합이 관찰되었다.

골신장 완료 후 골경화기를 갖게 된다. 이 기간에 신장력에 의하여 생성된 새로운 조직의 완전한 석회화가 이루어진다. 신장완료 후 섬유화 조직은 점진적으로 골화가 되며 연골세포(chondrocyte)의 중심부가 석회화된 기질에 의해 둘러싸여 연골이 형성된다<sup>30,31</sup>. 골경화 기간에 대하여 Swennen 등<sup>29</sup>은 하악에서는 보통 6-8주, 상악에서는 2-3개월의 골경화 기간이 적절하다고 하였으며, Fischgrund 등<sup>32</sup>은 골의 신장량이 많을수록 골경화 기간이 길어진다고 하였다. 이러한 골경화 기간 동안에는 산장부의 골절이나 변형없이 유지하기 위하여 골신장기의 견고한 고정만 필수적이다. 본 연구에서 신장 완료 후 2주, 4주 및 8주째의 골경화기를 두고 각각 4마리의 실험동물을 희생하여 실험군과 대조군을 비교하였다.

골재생기는 새로 형성된 골이 완전한 골로 개조되는 기간이다. 이 기간동안 형성된 bony scaffold는 평행한 층판골에 의해 강화되며 피질골과 골수강이 재생되고 허버시안 구조가 형성된다<sup>33)</sup>. 이러한 신장골의 성숙은 신생골의 구조가 기존골과 유사한 구조를 가지기 위해 일년 이상 계속된다.

골신장술에 대한 연구나 임상 적용이 두개악안면골 영역에서 활발히 진행되고 있으나, 골경화기 동안에 안면부에 골신장기를 부착해야 하므로 환자의 사회적 활동을 제한하고 심리적으로도 좋지 않은 영향을 초래할 수 있어 이를 해결하고자 하는 연구들<sup>7-12)</sup>이 보고되고 있다. 본 연구는 골신장기의 부착 기간을 감소시키기 위해 PRP가 신장부의 골재생을 촉진하는지 알아보려고 시행하였다.

골형성을 촉진시키기 위하여 신장방법을 변형시키는 실험으로 Greenwald 등<sup>10)</sup>은 설치류의 하악골 신장시 신장기간 동안 골의 신장과 압축을 반복함으로써 일반적인 신장술을 시행한 대조군에 비하여 우수한 골형성을 관찰할 수 있다고 하였으며, Mofid 등<sup>11)</sup>은 가토의 하악골 신장시 초기 골경화기시에 압축과 신장을 반복함으로써 신장부의 골재생을 촉진하여 골경화기를 단축시킬 수 있다고 하였다. 김 등<sup>8)</sup>은 가토의 하악골 신장시 골다공증 환자에 치료약으로 쓰이고 있으며 골모세포의 형성을 유도한다고 알려진 염화불소를 식수를 통하여 투약하여 짧은 기간 내에 골형성을 유도하는 효과가 있었다고 하였다. 그러나 Kokoroghiannis 등<sup>34)</sup>은 가토의 경골 신장시 갑상선과 부갑상선에서 분비되며 혈중 칼슘과 인을 저하시키는 호르몬으로 알려진 칼시토닌의 투여가 골의 형성에 영향을 주지 못한다고 보고하였다. 임상적으로 Robiony 등<sup>9)</sup>은 심하게 퇴축된 하악골을 가진 환자의 골신장시 골절단 후 PRP를 이용하여 자가골혈소판겔 (autologous bone platelet gel)을 형성하여 주입하고 하악골을 신장한 결과 우수한 골재생을 관찰하였다고 보고하였다. Kitoh 등<sup>12)</sup>은 세명의 환자에서 경골과 장골의 신장시 PRP겔을 신장부에 이식함으로써 골재생을 촉진하여 치료 기간을 줄였다고 보고하였다. 압축과 신장을 반복하는 골신장 방법은 신장시 통증과 골신장기간이 길어지는 단점을 가지고 있어 본 연구에서는 골형성 촉진제 중 채취가 용이하며 값이 다른 제재에 비하여 저렴한 PRP를 신장부에 주입하는 방법을 사용하였다. Robiony 등<sup>9)</sup>과 Kitoh 등<sup>12)</sup>에서는 PRP를 이용하여 겔을 형성하고 신장부에 주입하였으나, 본 연구에서는 PRP를 주사기를 이용하여 직접 신장부에 주입함으로써 겔을 형성하는 준비기간이 필요하지 않으며 간단히 시술할 수 있었다.

PRP는 PDGF, TGF- $\beta$ , IGF 등의 골재생과 관련된 성장인자를 분비한다고 알려져 있으며 platelet concentrate, platelet gel, autogenous platelet gel 등의 명칭으로 문헌에서 보고되고 있다<sup>35)</sup>. 혈소판의  $\alpha$ -granule에서 유리되는 PDGF는 동종이합체 또는 이종이합체로서 결합되는 2가지

폴리펩타이드 사슬로 구성되어 있으며, 성장 인자의 저장과 지혈 인자로서의 기능을 함으로써 거의 모든 창상 치유에 관여한다. PDGF는 창상부에서 초기에 나타나는 성장 인자이며 혈관 신생과 콜라겐 합성 그리고 골재생을 유도한다<sup>36,37)</sup>. TGF- $\beta$ 는  $\beta$ 1과  $\beta$ 2가 있으며 이들은 골재생에 관여할 뿐만 아니라 골 이식체의 성숙과 재형성을 포함한 장기간의 치유와 골재생을 유지시키는 역할도 한다<sup>38)</sup>. 따라서 TGF- $\beta$ 는 조골세포 전구체의 분열에 있어 골재생과 관련된 성장과 분화 인자이다. 또한 부가적으로 과골세포 형성과 골흡수를 억제한다. 따라서 TGF- $\beta$ 는 골재생을 일으킬 뿐만이 아니라 골재생을 장기간 유지하는 역할을 한다고 알려져 있다<sup>39)</sup>.

IGF는 PDGF와 같이 혈소판 내에 많이 존재하지만, 골아세포의 전구체에 기능하고 이식 후 초기의 미성숙한 섬유성 골을 생성하는 골내막의 골아세포에도 작용한다. 일반적으로 골아세포를 증식시키며 골침착을 촉진하기 위해 골형성 시에 골아세포에서 분비되는 성장인자라고 생각되고 있다<sup>40)</sup>.

Lynch 등<sup>41)</sup>은 골재생에 있어 PDGF와 IGF의 복합사용이 도움이 된다고 하였으며, Anitua 등<sup>42)</sup>은 발치장에서 PRP의 적용이 더욱 향상되고 증가된 골재생을 가져온다고 보고하였다. Marx 등<sup>15)</sup>은 혈소판을 농축해서 사용하는 방법에 대해 보고하고 PRP를 임상에 사용하였을 때 골형성과 골밀도가 증가되는 것을 보고하였다. 본 연구에서 PRP를 골신장부에 주입한 결과 대조군에 비해 골형성이 촉진됨을 관찰할 수 있었다.

방사선학적으로 김 등<sup>8)</sup>의 연구에서 가토의 하악골 신장시 염화불소를 전신 투약하여 신장완료 후 4주째부터 피질골의 연속성을 관찰하였다고 하였다. 본 연구에서 신장완료 후 2주째에 촬영한 방사선사진상에서 대조군에 비해 실험군에서 방사선 불투과상이 증가되어 있었고 신장완료 후 4주째에 실험군에서 피질골의 연속성을 관찰할 수 있었다.

하악골 신장시 조직학적 연구에서 김 등<sup>8)</sup>은 가토의 하악골 신장시 염화불소를 전신 투약한 결과 2주째에 미성숙골이 출현하여 골지주의 모습을 볼 수 있었으며 골지주가 석순모양으로 증가된 양상을 관찰할 수 있었고 4주째에 골지주가 많이 형성되어 두껍게 나타났고 8주째에 지주골 주변에 층판골 양상이 관찰되었다고 하였다. 압축과 신연을 반복하였던 Mofid 등<sup>11)</sup>의 실험에서는 골경화기 3주와 5주의 조직학적 소견상 실험군에서 대조군에 비해 더 많은 무기질 침착을 볼 수 있었다고 하였다. 본 연구에서 신장완료 후 4주째에 조직학적으로 실험군과 대조군 모두에서 많은 신생혈관 및 골형성세포를 관찰할 수 있었으며 광화되어 가고 있는 것을 볼 수 있었다. 실험군에서는 더욱 활발한 골형성 소견과 층판골이 관찰되었다. 8주째에는 실험군과 대조군 모두에서 신장부의 성숙한 층판골 형성이 관찰되었으며, 대조군에서는 이러한 층판골이 얇은 방추형으로 신장방향과

일치하게 느슨하게 배열되어 있었으나 실험군에서는 새로 형성된 증판골 내로 활발한 신생혈관이 관찰되었고 이러한 신생골은 불규칙한 방향으로 배열되어 있었다. 또 대조군에 비하여 실험군에서 더 두꺼운 피질골이 관찰되었다. 이러한 점에서 볼 때 가토의 하악골에서 신장부위에 PRP를 직접 주입하는 것으로 골형성을 촉진하기 위한 다른 실험과 유사한 결과를 보였으며 골경화기간을 단축시킬 수 있는 유용한 방법으로 생각된다.

Aghaloo 등<sup>13)</sup>은 토끼의 두개골을 이용한 조직형태측학적 실험에서 PRP의 이용으로 이식된 자가 골유합에서 골형성을 증가시키는 결과를 얻었다고 하였으며 Mofid 등<sup>11)</sup>의 실험에서도 압축과 신장을 반복한 실험군에서 조직형태측학적으로 무기질 침착률이 증가되었다고 하였다. 김 등<sup>8)</sup>은 컴퓨터단층촬영을 통하여 신장부위의 방사선 골밀도를 측정 한 결과 sodium fluoride를 투여한 실험군에서 통계학적으로 골밀도가 증가하였다고 하였다. 본 연구에서 골경화기 8주째의 조직형태측학적으로 측정한 결과 대조군에 비해 PRP를 신장부에 주입한 실험군에서 골형성이 증가되어 있었다.

본 연구에서 가토의 하악골 신장시 신장부에 PRP를 직접 주입하고 방사선학적, 조직학적 및 조직형태측학적으로 관찰한 결과 PRP 주입이 신장부의 골형성이 촉진되는 효과가 있음을 확인하였다. 임상에서 골신장술시 신장부에 PRP 주입함으로써 골경화 기간을 감소시킬 수 있을 것으로 보이지만 보다 효과적인 PRP의 사용과 골형성 촉진 효과를 위해 향후 PRP의 투여 시기와 투여량 조절 및 골경화기간의 단축에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## V. 결 론

본 연구는 골형성을 촉진한다고 알려진 PRP를 가토 하악골의 신장부위에 투여시 PRP의 골재생 촉진 효과를 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 모든 실험동물에서 별다른 합병증 없이 하악골 신장이 일어났으며 신장완료 후 심한 교차교합(cross-bite)을 보였다.
2. 신장 완료 2주째에 촬영한 방사선 사진상에서 대조군에 비해 실험군에서 방사선 불투과상이 증가되었고, 4주째 실험군의 골신장 부위는 정상골과 유사한 형태를 나타냈다.
3. 조직학적 소견상 신장 완료 2주째에 대조군에 비해 실험군의 신장부에서 많은 골형성세포와 신생혈관을 볼 수 있었다. 신장 완료 4주째 대조군에 비해 실험군의 신장부에서 더 활발하고 성숙된 골형성을 관찰할 수 있었다. 신장 완료 8주째 대조군에 비해 실험군의 신장부에서 더 치밀하고 성숙된 증판골을 관찰할 수 있었다.

4. 조직형태측학적 분석 결과 대조군에 비해 실험군에서 골형성이 더 많았다( $p < 0.01$ ).

이상의 결과는 하악골 신장시 PRP의 주입이 골신장부의 골형성을 촉진하는 효과가 있음을 시사한다.

## 참고문헌

1. Ilizarov GA : The tension-stress effect on the genesis and growth of the tissues; Part I. The influence of stability of fixation and soft tissue preservation. Clin Orthop 238 : 249, 1989.
2. Ilizarov GA : The tension-stress effect on the genesis and growth of the tissues; Part II. The influence of stability of fixation and soft tissue preservation. Clin Orthop 239 : 263, 1989.
3. Wagner H : Operative lengthening of the femur. Clin Orthop 136 : 125, 1978.
4. Snyder CC, Levine GA, Swanson HM et al : Mandibular lengthening by gradual distraction; Preliminary report. Plast Reconstr Surg 51 : 506, 1973.
5. McCarthy JG, Schreiber J, Karp N et al : Lengthening the human mandible by gradual distraction. Plast Reconstr Surg 89 : 1, 1992.
6. Mattick CR : Osteogenic distraction within the craniofacial complex. Dent Update. 27 : 426, 2000.
7. Diner PA, Kollar EM, Martinez H et al : Intraoral distraction for mandibular lengthening; a technical innovation. J Craniomaxillofac Surg 24 : 92, 1996.
8. Kim YH, Kang MS, Kim JC, et al : The bone forming effect of sodium fluoride during distraction osteogenesis on membranous bone: An experimental study in the mandibles of rabbits. J Korean Soc Plast Reconstr Surg 107 : 538, 1999.
9. Robiony M, Polini F, Politi M : Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandible. J Oral Maxillofac Surg 60 : 630, 2002.
10. Greenwald JA, Luchs JS, Mehrara BJ et al : An evaluation of oscillation distraction osteogenesis in the rodent mandible. Ann Plast Surg 44 : 516, 2000.
11. Mofid MM, Inoue N, Atabay A et al : Callus stimulation in distraction osteogenesis. Plast Reconstr Surg 109 : 1621, 2002.
12. Kitoh H, Kitakoji T, Tsuchiya H et al : Transplantation of marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma during distraction osteogenesis. Bone 35 : 892, 2004.
13. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG : Investigation of platelet-rich in rabbit cranial defects. J Oral Maxillofac Surg 60 : 1176, 2002.
14. Rodriguez A, Anastassov GE, Lee H et al : Maxillary sinus augmentation deproteinated bovine bone and platelet rich plasma with simultaneous insertion of endosseous implants. J Oral Maxillofac Surg 61 : 157, 2003.
15. Marx RE, Carlson ER, Eichstedt RM et al : Platelet-rich plasma; Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 85 : 638, 1998.
16. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP et al : Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus graft. Int J Periodont Resto Dent 22 : 45, 2002.



17. Canalis GF, McCarthy TL, Cetrella, M : Effects of platelet-derived growth factors on bone formation in vitro. *J Cell Physiol* 140 : 530, 1989.
18. Frost HM : The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clin Orthop* 248 : 283, 1989.
19. Landry PS, Marino AA, Sadasivan KK et al : Bone injury response. An animal model for testing theories of regulation. *Clin Orthop* 332 : 260, 1996.
20. Andrew JG, Andrew SM, Freemont AJ et al : Inflammatory cells in normal human fracture healing. *Acta Orthop Scand* 65 : 462, 1994.
21. Hulth A : Current concept of fracture healing. *Clin Orthop* 249 : 265, 1989.
22. Postacchini F, Gumina S, Perugia D et al : Early fracture callus in the diaphysis of human long bones. *Clin Orthop* 310 : 218, 1995.
23. Gaggli A, Schultes G, Karcher H : Distraction implants-a new possibility for augmentative treatment of the edentulous atrophic mandible: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 37 : 481, 1999.
24. Tavakoli K, Walsh WR, Bonar F et al : The role of latency in mandibular osteodistraction. *J Cranio Maxillofac Surg* 26 : 209, 1998.
25. do Amaral CM, Di Domizio G, Tiziani V et al : Gradual bone distraction in craniostyosis: Preliminary results in seven cases. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 31 : 25, 1997.
26. Davies J, Turner S, Sandy JR : Distraction osteogenesis - a review. *Br Dent J* 185 : 462, 1998.
27. Siciliano S, Lengele B, Reyhler H : Distraction osteogenesis of a fibular free flap used for mandibular reconstruction: preliminary report. *J CranioMaxillofac Surg* 26 : 386, 1998.
28. Ayoub AF, Richardson W, Koppel D : Segmental mandibular reconstruction by microincremental automatic distraction osteogenesis. *British J Oral Maxillofac Surgery* 39 : 356, 2001.
29. Swennen G, Schliephake H, Dempf R et al : Craniofacial distraction osteogenesis: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30 : 89, 2001.
30. Yasui N, Sato M, Ochi T : Three modes of ossification during distraction osteogenesis in the rat. *J Bone Joint Surg* 79(5) : 824, 1997.
31. Li G, Simpson AH, Triffitt JT : The role of chondrocytes in intramembranous and endochondral ossification during distraction osteogenesis in the rabbit. *Calcif Tissue Int* 64 : 310, 1999.
32. Fischgrund F, Paley D, Suter C : Variables affection time to bone healing during limb lengthening. *Clin Orthop* 301 : 31, 1994.
33. Tajana GF, Morandi M, Zembo MM : The structure and development of osteogenic repair tissue according to Ilizarov technique in man: characterization of extracellular matrix. *Orthop* 12 : 515, 1989.
34. Kokoroghiannis C, Papaioannou N, Lyritis G et al : Calcitonin administration in a rabbit distraction osteogenesis model. *Clin Orthop* 415 : 286, 2003.
35. Howell TH, Fiorellini JP, Paquette DW : A Phase I/II clinical trial to evaluation a combination of recombinant human platelet derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 68 : 1186, 1997.
36. Izeng DY, Deul TF, Hwang JS et al : Platelet-derived growth factor promote human peripheral monocyte activation. *Blood* 66 : 179, 1985.
37. Bauer EA, Cooper TW, Hwang JS et al : Stimulation of in vitro human skin collagenase expression by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Sci USA* 82 : 4132, 1985.
38. Miyazano K, Ten-Dijke P, Ichiyo H et al : Receptors for transforming growth factor beta. *Adv Immunol* 55 : 181, 1994.
39. Birnbaum RS, Bowsher RR, Wiren KM : Change in IGF-I and -II expression and secretion during the proliferation and differentiation of normal rat osteoblasts. *J Endocrinol* 144 : 251, 1995.
40. Canalis E, Centrella M, Busch W et al : Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 83 : 60, 1989.
41. Lynch SE, Williams RC, Polson AM et al : A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 16 : 545, 1989.
42. Anitua E : Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral maxillofac Implants* 14 : 529, 1999.

**저자 연락처**

우편번호 501-757  
 광주광역시 동구 학동 5번지  
 전남대학교 치과대학 구강악안면외과  
**오 희 균**

원고 접수일 2004년 11월 25일  
 게재 확정일 2005년 2월 15일

**Reprint Requests**

**Hee-Kyun Oh**  
 Dept. of OMFS, School of Dentistry, Chonnam National Univ.  
 5 Hak-Dong, Dong-Ku, Gwangju, 501-757, Korea  
 Tel: 82-62-220-5439 Fax: 82-62-228-8712  
 E-mail: hkoh@chonnam.ac.kr

Paper received 25 November 2004  
 Paper accepted 15 February 2005