대한골절학회지 제 20 권, 제 3 호, 2007년 7월
Journal of the Korean Fractrure Society
Vol. 20, No. 3, July, 2007

경피적 추체성형술에서 자가 경화 DBM-CP 복합체의 적합성

이 정 희

경희대학교 의과대학 정형외과학교실

목 적: Demineralized bone matrix (DBM)과 자가경화 인산칼슘 시멘트 (self-setting calcium phosphate cement, CPC)의 복합체에 대한 물리적 특성을 분석하여 경피적 추체성형술에 대한 적합성을 분석하고자 한다.
대상 및 방법: DBM을 tap volume 방식에 따라 0%, 20%, 30%, 40% 및 50%의 부피비로 CPC에 혼합하여 복합체를 제조하였다. 다양한 부피비의 복합체에 대하여 증류수를 경화액으로 사용하여 혼합하고 주입성, 유동성, 경화 과정 등을 분석하였다.
결 과: DBM-CP계 복합체의 주입성 및 유동성은 우수하였고 초기 경화 과정은 3~10분이며, 최대 온도는 5°C 이하였다. 광학 현미경에서 두 재료는 고른 분포를 나타냈으며, DBM의 부피비가 감소할수록 주입성, 유동성 및 압축 강도는 증가하였다.
결 론: DBM-CP계 복합체는 주입성, 경화능 및 유동성이 우수하며, 경화 과정에서 발생되는 열이 적은 복합체로 경피적 추체성형술에서 골시멘트를 대체할 수 있는 임상적 유용성이 매우 높은 복합체로 사료된다.

색인 단어: DBM, CPC, DBM-CP계 복합체, 경피적 추체성형술

Compatibility of Self-setting DBM-CP Composites in Percutaneous Kyphoplasty

Jung Hee Lee, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Purpose: To analyze the physical properties of demineralized bone matrix (DBM) and self-setting calcium phosphate cement (CPC) composite for its compatibility to percutaneous kyphoplasty.
Materials and Methods: According to tap volume method, DBM was mixed with CPC in variable ratio 0%, 20%, 30%, 40% and 50%. Distilled water was used as a hardening fluid. Its properties, including injectability, mold applicability, setting time and its behavior, maximum temperature, and mechanical strength, were analyzed.
Results: The DBM-CP composites has a good injectability and mold applicability, a maximum temperature of less than 5°C, a initial setting time of 3 to 10 minutes. The outer surface of DBM-CP composites showed their even distribution in optical microscopy. Injectability, mold applicability and compressive strength were in inverse proportion to the amounts of DBM.
Conclusion: This study suggests that the DBM-CP composites has a good injectability and mold applicability with a low setting temperature and even distribution of compound. Therefore this composite might be used as a substitute of PMMA in kyphoplasty.

Key Words: DBM, CPC, DBM-CP composites, Percutaneous kyphoplasty

통신저자 : 이 정 희
서울시 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 의과대학 부속병원 정형외과
Tel : 02-958-8357 · Fax : 02-964-3865
E-mail : ljhos@khmc.or.kr

*이 연구는 2006년도 경희대학교 연구비 지원에 의한 결과임(KHU-20061233).

Address reprint requests to : Jung Hee Lee, M.D.
Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Kyung Hee University, 1, Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea
Tel : 82-2-958-8357 · Fax : 82-2-964-3865
E-mail : ljhos@khmc.or.kr

서 론

경피적 추체 성형술은 골다공증성 척추 압박 골절에 대한 치료로 압박의 진행 방지, 동통 완화 등의 임상적 결과가 우수하다[11,14,16,22,28]. 우수한 임상적 결과에도 불구하고, 골절된 추체에 주입되는 polymethyl methacrylate (PMMA)는 경화 과정에서 고열이 발생되어 척추관으로 유출될 경우 신경 조직이 손상될 수 있으며[27], 골전도 능력이 없기 때문에 시간이 경과되면 PMMA주위로 섬유질이 둘러싸이게 되어 이완될 수 있고[1,15], 인접 추체와의 강도 차이가 현저하여 인접 추체에 골절을 야기할 수 있는 문제점이 있다[7,12]. 따라서 골다공증성 척추 압박 골절의 치료에서 주입성이 용이하며, 발열반응이 적고, 초기 강도가 일반적인 해면골과 유사한 이상적인 골 충전물 복합체가 요구되고 있다.

골전도, 주입성 (injectability) 및 강도가 우수하며, 자가 경화 (self setting)가 가능한 calcium phosphate cement (CPC)[24,25]와 골유도가 우수한 demineralized bone matrix (DBM)의 복합체에 대하여 다양한 혼합 비율에 따른 복합체의 물리적 특성을 분석하여 경피적 추체성형술에서 PMMA를 대체할 수 있는지에 대한 가능성을 분석하고자 한다.

Table 1. Ohura's recipe of self-setting CPC and the amount of aqueous media

Powder			Liquid
Tri-calcium phosphate	Mono-calcium phosphate monohydrate	Calcium sulfate hemihydrate	Distilled water
64.06 g	19.97 g	15.98 g	0.8 ml

대상 및 방법

1. DBM-CP계 복합체의 제조

CPC는 Ohura 등[21]의 조성비에 따라 β-tricalcium phosphate (TCP), monocalcium phosphate monohydrate (MCPM)와 calcium sulfate hemihydrate (CSH)를 혼합하여 제조하였다(Table 1). 경화액은 증류수 (distilled water)를 사용하였고, DBM은 Allogro® (Wright Medical Technologies, USA)를 사용하였다.

DBM-CP계 복합체를 DBM과 CPC의 부피에 따른 비율로 DBM을 0%, 20%, 30%, 40% 및 50%로 혼합하여 복합체를 제조하였으며 경화액은 0.8 ml를 사용하였다.

2. DBM-CP계 복합체의 주입성 및 유동성 분석

복합체의 주입성은 지름 2 mm의 바늘과 용량 5 ml인 주사기에 각각의 복합체를 주입하여 주입 전 및 주입 후의 질량을 측정하여 주입성을 평가하였다[2,8,13]. 복합체의 유동성 (rheology: mold applicability)은 지름 4 mm, 길이 3 cm의 십자형 관이 있는 아크릴 몰드에 각각의 복합체를 주입하여 복합체가 아크릴 몰드 내부의 십자형 관에 채워지는 정도를 측정하여 유동성을 평가하였다 (Fig. 1).

3. DBM-CP계 복합체의 경화 과정 분석

복합체의 경화 반응에 따른 온도 변화와 경화 시간을 각각의 복합체에 대하여 분석하였다. 복합체의 경화 과정에서 발생되는 온도 변화는 열전대 (thermocouple)를 이용하여 시간에 따라 측정하였고, 경화 시간은 Vicat needle을 이용하여 측정하였다.

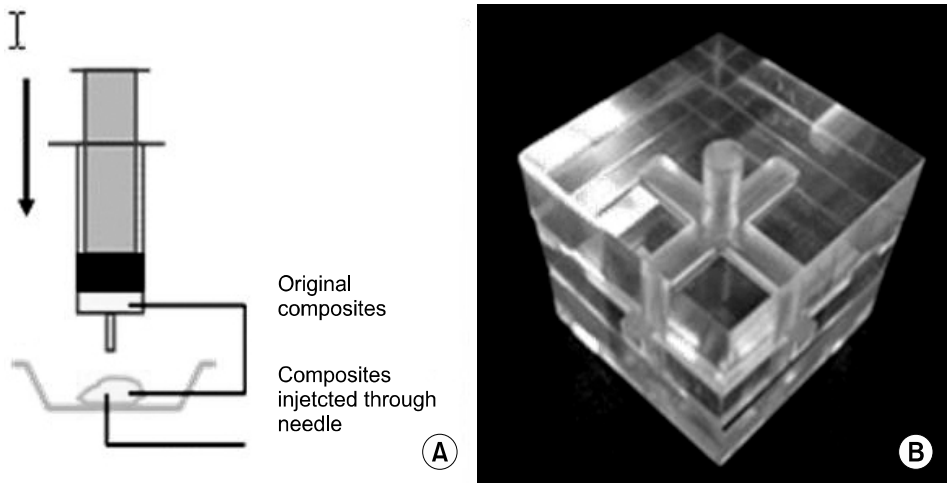

Fig. 1. Schematic diagram of the injectability test **(A)** and acryl mold for the rheological test **(B)**.

4. DBM-CP계 복합체의 압축 강도 분석

복합체의 압축 강도는 혼합 비율이 다른 각각의 복합체를 모서리의 길이가 1 cm인 정육면체의 형태로 3개씩 제조한 후 Univeral Testing Machine® (Instron, UK)을 이용하여 측정하였다. 이 때 crosshead는 0.5 mm/sec의 속도로 이동시켰다.

5. DBM-CP계 복합체의 분포 (distribution)에 대한 분석

경화된 복합체의 표면 및 내부에서 DBM 및 CPC가 균등하게 분포되었는지에 대하여 광학 현미경 검사를 각각의 복합체에 시행하였다.

결 과

1. DBM-CP계 복합체의 주입성

DBM-CP계 복합체의 주입성은 DBM의 혼합 비율에 따라 DBM의 부피비가 0%인 경우 92.4±0.3% (92.2~92.7%), 20%인 경우 84.8±5.3% (80.4~90.6%), 30%인 경우 78.3±5.6% (71.8~81.7%), 40%인 경우 68.3±6.2% (64.1~75.4%), 50%인 경우 44.5±7.2% (36.2~48.8%)로 관찰되어 CPC의 양이 증가하고 DBM의 양이 감소할수록 주입성은 증가하였다 (Fig. 2). 주입성과 마찬가지로 CPC의 양이 증가하고 DBM의 양이 감소할수록 복합체의 유동성은 증가되었다 (Fig. 3).

2. DBM-CP계 복합체의 경화 시간 및 온도 변화

DBM-CP계 복합체의 초기 경화 및 최종 경화에 이르는 시간은 DBM의 혼합 비율에 따라 DBM의 양이 0%인 경우 평균 9분 및 10분 50초, 20%인 경우 평균 3분 30초 및 5분, 30%인 경우 평균 3분 및 4분 10초, 40%인 경우 평균 2분 50초 및 4분, 50%인 경우 평균 2분 30초 및 3분 30초로 DBM

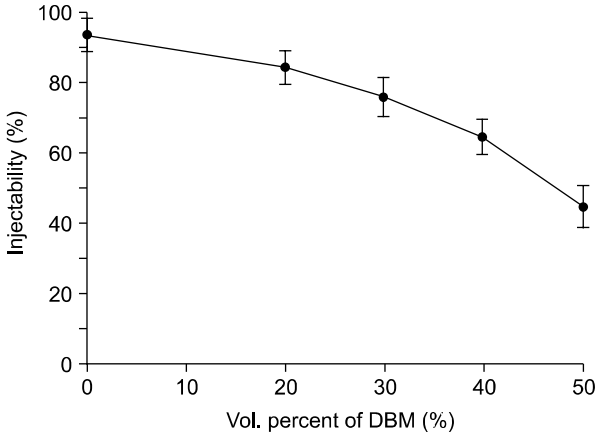

Fig. 2. Injectability (I) of the DBM-CP composites.

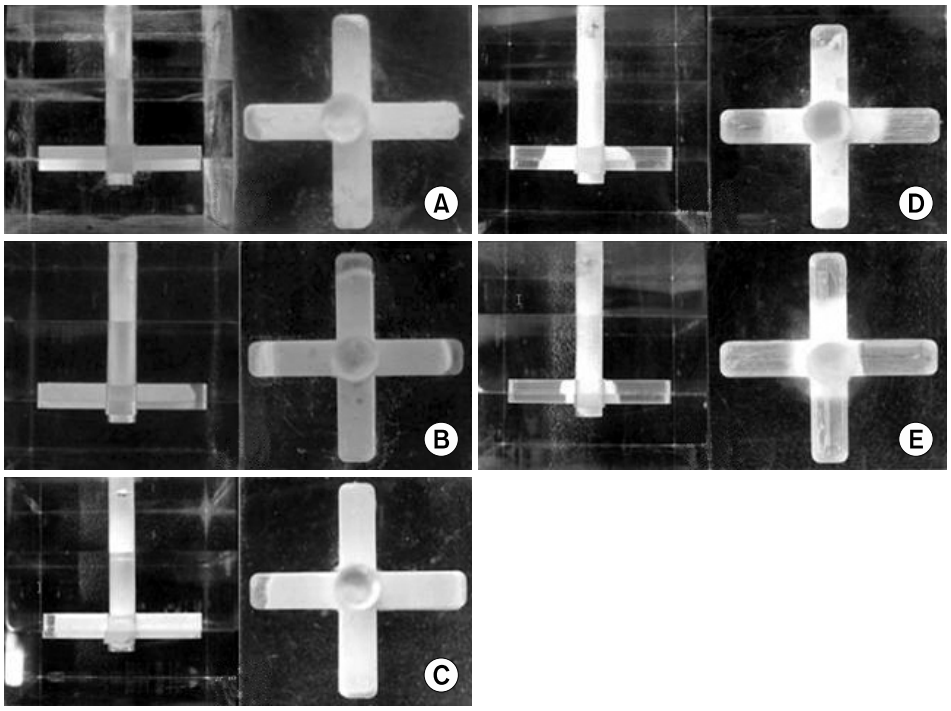

Fig. 3. Rheological behavior of the DBM-CP composites injected into acryl mold.
(A) Plain CPC.
(B) 20 volume % of DBM.
(C) 30 volume % of DBM.
(D) 40 volume % of DBM.
(E) 50 volume % of DBM.

의 양이 증가하고 CPC의 양이 감소할수록 감소하였다. 모든 복합체에서 DBM의 양에 상관 없이 10분 미만의 시간에 초기 경화가 관찰되었다 (Fig. 4). 복합체의 경화과정에서 발생되는 열은 DBM의 혼합 비율에 따라 DBM의 양이 0%인 경우 평균 4.4°C, 20%인 경우 평균 1.9°C, 30%인 경우 평균 1.8°C, 40%인 경우 평균 2.3°C, 50%인 경우 평균 2.7°C로 모든 복합체에서 5°C가 넘지 않았다 (Fig. 5).

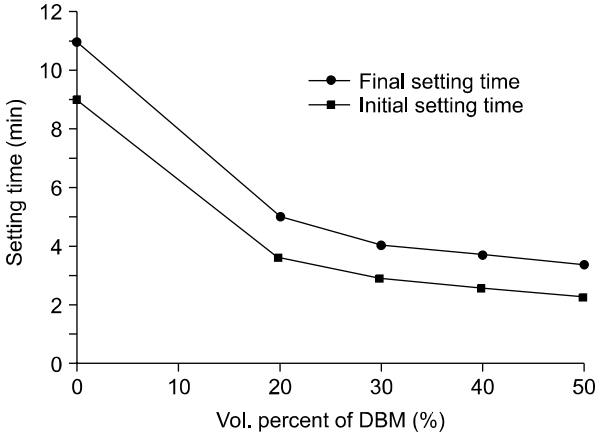

Fig. 4. Setting time of the DBM-CP composites.

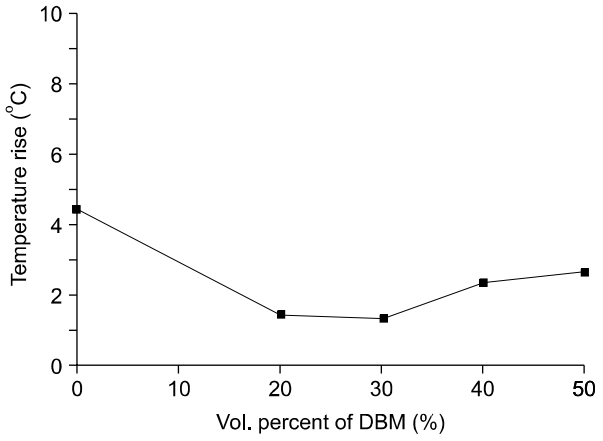

Fig. 5. Tmperature rise of the DBM-CP composites.

3. DBM-CP계 복합체의 압축 강도

DBM-CP계 복합체의 압축 강도는 DBM의 혼합 비율에 따라 DBM이 0%인 경우 639.8±94.1 kPa (571.8～747.6), 20%인 경우 542.5±38 kPa (208～283.2), 30%인 경우 232.6±29.3 kPa (206.7～264.4), 40%인 경우 115±13.7 kPa (99.3～124.8), 50%인 경우 59.5±2.8 kPa (56.4～61.7)로 CPC의 양이 증가하고 DBM의 양이 감소할수록 압축 강도는 증가하였다.

4. DBM-CP계 복합체의 자가 경화 후 분포 (distribution)

경화된 복합체에서 DBM은 복합체 표면에 고른 분포를 이루고 있었다 (Fig. 6).

고 찰

경피적 추체성형술은 임상적 결과가 우수하지만[11,14,16,22,28], 골절된 추체에 주입되는 PMMA는 경화 과정에서 발생되는 고열[27], PMMA의 이완[1,15] 및 강도 차이에 의한 인접 추체의 골절 등의 문제점이 있다[7,12]. 따라서 경피적 추체성형술에서 사용되는 PMMA를 대체할 수 있는 주입성이 용이하며, 발열반응이 적고, 초기 강도가 일반적인 해면골과 유사한 이상적인 골 충전물 복합체가 요구되고 있다.

최근 소개된 CPC계의 골시멘트는 주변 조직과의 친화성이 우수하고 발열도 심하지 않은 장점이 있으며 Brown과 Chow의 tetracalcium phosphate (TTCP)와 dicalcium phosphate dehydrate (DCPD)계는 우수한 골전도를 지니지만 생체내 흡수되지 않는 특성을 지니며, Mirtchi 등에 의해 개발이 시작된 tricalcium phosphate (β-TCP)계는 DCPD를 생성

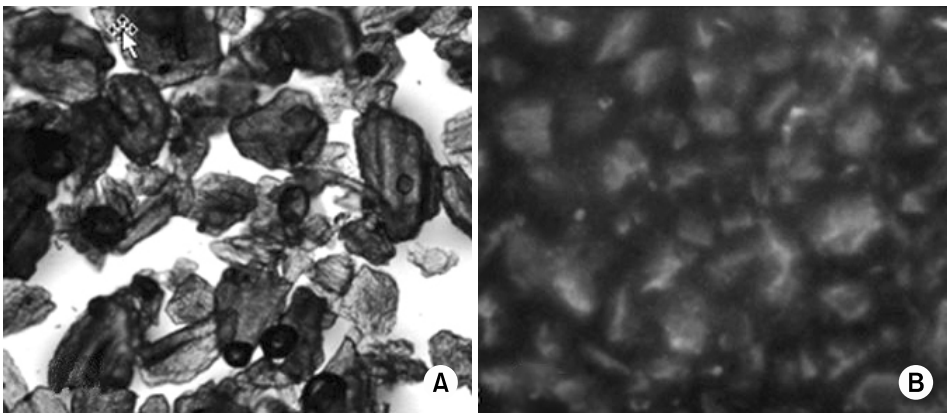

Fig. 6. Optical microscopic findings of DBM **(A)** and DBM-CP composites **(B)**. After self-setting procedure of 50 volume percent DBM-CP composites, the mixture showed even distribution of DBM.

하여 경화반응이 일어나게 되는데 생리적 조건에서는 DCPD는 점차적으로 hydroxyapatite로 분해가 된다[3-5,19,24,25]. 이러한 자가 경화형 CPC는 주입성이 우수하며, 자가 경화를 통해 형태를 유지할 수 있는 장점이 있다.

따라서 골전도, 주입성 및 강도가 우수하며, 자가 경화가 가능한 CPC와 골유도가 우수한 DBM과의 복합체에 대한 연구는 이상적인 복합체로 활용될 수 있는 연구 분야이지만 복합체의 강도, 자가 경화의 가능 여부, 경화 시간, 온도 변화, 주입성 및 생체 활성 등에 대한 실험적 연구가 필요한 상태이다.

본 연구에서 DBM-CP계 복합체는 DBM의 부피비가 감소하거나 CPC의 양이 증가할수록 주입성이 증가하였다. 이러한 결과는 DBM의 입자가 CPC의 입자보다 크기 때문에 DBM의 양이 증가할수록 복합체의 주입성을 감소시킨 것으로 판단된다[2,13]. 유동성 또한 주입성과 같이 DBM의 혼합 비율이 감소할수록 증가하였으며, 이러한 결과는 주입성과 같은 이유에 의해 발생된 것으로 판단된다. 따라서 DBM-CP계 복합체는 본 연구의 실험 결과 주입성 및 유동성이 우수하여 골다공증성 압박 골절에 사용이 가능할 것으로 판단된다.

경화 과정에서 발생되는 열은 DBM-CP계 복합체에 함유된 DBM을 손상시킬 수도 있으며, 골절된 추체에 주입 과정에서 유출될 경우 신경 조직이 손상될 수 있으나 모든 혼합 비율의 복합체에서 5°C가 넘지 않는 우수한 결과가 관찰되어 복합체 함유된 DBM 및 인체 조직에 손상을 주지 않을 것으로 판단된다.

CPC는 자가 경화가 가능하여 액체 상태로 골절된 추체 및 다양한 골 결손 부위에 주입하여 사용할 수 있는 장점이 있다. 이러한 CPC에 DBM이 함유된 복합체에서도 DBM의 양이 증가하고 CPC의 양이 감소할수록 경화 시간이 단축되는 양상과 모든 복합체에서 혼합 비율에 상관없이 10분 미만의 시간에 초기 경화가 관찰되는 우수한 경화 과정이 관찰되었다. 경화 과정을 마친 DBM-CP계 복합체는 적절한 강도 유지가 필요하다.

골다공증성 압박 골절에 사용되는 경우 강도가 골다공증에 이환된 추체보다 현저하게 강한 경우 인접 추체에 골절을 야기할 수 있고, 강도가 약하면 추체에 주입 후 조기에 추체의 붕괴를 초래할 수도 있다[6,7,12]. 따라서 DBM-CP계 복합체는 경화 과정 후에 일정한 강도를 유지할 수 있어야 하며 강도 조절이 가능해야 한다. 본 연구 결과 DBM-CP계 복합체는 DBM의 혼합 비율이 감소할수록 압축 강도가 증가하였다. 따라서 DBM-CP계 복합체에서 DBM의 자체 성질은 복합체의 경화에 영향을 미치지 못하지만 혼합 비율에 따른 자가 경화를 일으킬 수 있는 CPC의 함유량이 증가될수록 압축 강도는 증가하는 것으로 판단되어 CPC의 강도를 조절하거나 DBM의 혼합 비율을 조절하여 복합체의 강도를 조절할 수 있을 것으로 판단된다. DBM과 CPC는 복합체의 표면과 내부에서 고르게 분포되어야 생체 내에 노출된 후 주위로 세포들의 접근이 용이해져 골유도 및 골전도가 활발하게 이루어져 복합체가 신생골로 대체될 수 있다[6,9,10,17,18,20,23,26]. DBM-CP계 복합체의 경화 과정 후에 DBM-CP계 복합체에 DBM이 함유되어 있음에도 불구하고 광학 현미경으로 검사한 경화된 복합체의 표면에서 DBM은 복합체 표면에 고른 분포를 이루고 있었다.

결 론

DBM-CP계 복합체는 주입성 및 유동성이 우수하여 추체성형술에 사용되는 PMMA를 대체할 수 있을 뿐만 아니라 다양한 형태 및 강도로 조절이 가능하여 임상적 활용 가능성이 매우 높은 복합체로 사료되지만 임상적 활용을 위해서는 CPC의 강도를 조절하고 생체 활성 검사 등이 선행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1) **Allen MJ, Park CK, Yuan PS:** Barrier techniques for preventing PMMA induced thermal injury of the spinal cord. Proceedings of the 44th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. Chicago, Rider Dickerson: 240, 1998.

2) **Bohner M, Baroud G:** Injectability of calcium phosphate pastes. Biomaterials, **26:** 1553-1563, 2005.

3) **Brown WB, Chow LC:** A new calcium phosphate, water-setting cement. Cements Research Progress, 351-379, 1986.

4) **Chow LC:** Development of self-setting calcium phosphate cements. The Centennial Memorial Issue of the Ceramic Society of Japan, **99:** 954-964, 1991.

5) **Chow LC, Takagi S, Constantino PD, Friedman CD:** Self-setting calcium phosphate cements. Materials Research Society Symposium Proceedings, **179:** 3-24, 1991.

6) **Dahners LE, Jacobs RR:** Long bone defects treated with demineralized bone. South Med J, **78:** 933-934, 1985.

7) **Freitag TA, Cannon SL:** Fracture characteristics of acrylic bone cements. II. Fatigue. J Biomed Mater Res, **11:** 609-624, 1977.

8) **Gbureck U, Barralet JE, Spatz K, Grover LM, Thull R:** Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part I: hypodermic injection and strength improvement of apatite cement. Biomaterials, **25;** 2187-2195, 2004.

9) **Gepstein R, Weiss RE, Hallel T:** Bridging large defects in bone by demineralized bone matrix in the form of a powder.

A radiographic, histological, and radioisotope - uptake study in rats. J Bone Joint Surg Am, **69:** 984-992, 1987.

10) **Handal JA, Wallace J, Dossett AB:** Autograft vs composite autograft/demineralized bone matrix in spinal fusion. North Am Spine Soc, **12:** 333-334, 1997.
11) **Hwang JK, Kim JH, Kim JH:** Vertebroplasty in the treatment of osteoporotic compression fracture more than 1 year follow up. J Korean Fracture Soc, **17:** 368-373, 2004.
12) **Johnson JA, Provan JW, Krygier JJ, Chan KH, Miller J:** Fatigue of acrylic bone cement - effect of frequency and environment. J Biomed Mater Res, **23:** 819-831, 1989.
13) **Khairoun I, Boltong MG, Driessens FC, Planell JA:** Some factors controlling the injectability of calcium phosphate bone cements. J Mater Sci Mater Med, **9:** 425-428, 1998.
14) **Kim YW, Chang HG, Lee KB, Ji YN, Lee YB, Ku JM:** Vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. J Korean Fracture Soc, **17:** 49-54, 2004.
15) **Konno S, Olmarker K, Byröd G, Nordborg C, Strömgvist B, Rydevik B:** The European Spine Society AcroMed Prize 1994. Acute thermal nerve root injury. Eur Spine J, **3:** 299-302, 1994.
16) **Lapras C, Mottolese C, Deruty R, Lapras C Jr, Remond J, Duguesnel J:** Percutaneous injection of methyl-metacrylate in osteoporosis and severe vertebral osteolysis (Galibert's technic). Ann Chir, **43:** 371-376, 1989.
17) **Lowery GL, Maxwell KM, Karasick D:** Comparison of autograft and composite grafts of demineralized bone matrix and autologous bone in posterolateral fusions: an interim report. Innov Tech Biol Med, **16:** 18, 1995.
18) **Martin G, Boden SD, Morone MA:** New formulations of demineralized bone matrix as a more effective graft alternative in experimental posterolateral lumbar spine arthrodesis. Spine, **24:** 637-645, 1999.
19) **Mirtchi AA, Lemaitre J, Terao N:** Calcium phosphate cements: study of the beta-tricalcium phosphate - monocalcium phosphate system. Biomaterials, **10:** 475-480, 1989.
20) **Morone MA, Boden SD:** Experimental posterolateral lumbar spinal fusion with a demineralized bone matrix gel. Spine, **23:** 159-167, 1998.
21) **Ohura K, Bohner M, Hardouin P, Lemaître J, Pasquier G, Flautre B:** Resorption of, and bone formation from, new beta-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements: an in vivo study. J Biomed Mater Res, **30:** 193-200, 1996.
22) **Peters KR, Guiot BH, Martin PA, Fessler RG:** Vertebroplasty for osteoporotic compression fractures: current practice and evolving techniques. Neurosurgery, **51(Suppl 5):** S96-103, 2002.
23) **Sassard WR, Eidman DK, Gray PM, et al:** Augmenting local bone with Grafton demineralized bone matrix for posterolateral lumbar spine fusion: avoiding second site autologous bone harvest. Orthopedics, **23:** 1059-1064, 2000.
24) **Slew S, Chow LC, O'Young A, Tssao NK, Brown W:** Evaluation of the biocompatilibity of a new calcium phosphate setting cement. J Dental Res, **65:** 195, 1986.
25) **Sugawara A, Chow LC, Takagi S, Chohayeb H:** In vitro evaluation of the sealing ability of a calcium phosphate cement when used as a root canal sealer-filler. J Endod, **16:** 162-165, 1990.
26) **Tuli SM, Singh AD:** The osteoinductive property of decalcified bone matrix. An experimental study. J Bone Joint Surg Br, **60:** 116-123, 1978.
27) **Wang JS, Franzen H, Toksvig-Larsen S, Lidgren L:** Does vacuum mixing of bone cement affect heat generation? Analysis of four cement brands. J Appl Biomater, **6:** 105-108, 1995.
28) **Wu SS, Lachmann E, Nagler W:** Current medical, rehabilitation, and surgical management of vertebral compression fractures. J Womens Health (Larchmt), **12:** 17-26, 2003.