



# 골 대체물 및 골 치유 촉진에 대한 발전

이동현 · 김지완<sup>✉</sup>

인제대학교 해운대백병원 정형외과

## Bone Substitutes and the Advancement for Enhancing Bone Healing

Dong-Hyun Lee, M.D., Ji Wan Kim, M.D., Ph.D.<sup>✉</sup>

Department of Orthopaedic Surgery, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

### ✉Correspondence to:

Ji Wan Kim, M.D., Ph.D.  
 Department of Orthopaedic Surgery,  
 Inje University Haeundae Paik Hospital,  
 875 Haeun-daero, Haeundae-gu,  
 Busan 48108, Korea  
 Tel: +82-51-797-0668  
 Fax: +82-51-797-0669  
 E-mail: bakpaker@hanmail.net

Financial support: None.

Conflict of interests: None.

With an aging population and the development of surgical techniques, there is a growing demand for bone reconstruction in areas of trauma, arthroplasty, and spinal fusion. Although autogenous bone grafting may be the best method for stimulating bone repair and regeneration, there are still problems and complications, including morbidity related to bone harvesting and limitation of harvest amount. Allogeneic bone grafts have a limited supply and risk of transmission of infectious diseases. Over the past several decades, the use of bone substitutes, such as calcium phosphate, has increased; however, they have limited indications. Biomedical research has suggested a possibility of stimulating the self-healing mechanism by locally transmitting the external growth factors or stimulating local production through a gene transfer. In this review, we evaluate recent advances, including bone graft, bone substitutes, and tissue engineering.

**Key Words:** Bone substitutes, Allografts, Tissue engineering

## 서 론

골절이나 종양, 감염 등의 여러 가지 원인에 의해서 골 결손이 발생할 경우 자가골이나 동종골 이식이 많이 사용되어 왔다. 골의 치유를 위한 자가골 이식은 골 형성능(osteogenesis)이 가장 우수하나 수술 공여부에 대한 추가적인 수술과 이와 관련된 합병증이 있을 수 있고 채취할 수 있는 양이 제한되는 단점이 있다.<sup>1)</sup> 동종골 이식은 사체에서 채취한 뼈를 이식하는 것으로, 상대적으로 많은 양을 얻을 수 있고 추가적인 수술이 필요 없으나 살균 및 보관을 위한 가공 과정에서 본래의 생물학적, 역학적 성질이 변하게 된다. 척추 유합술이나 인공관절의 재수술, 관절 유합술이 필요한 수요가 늘면서 동종골 공여자의 수의 상대적 부족과 자가골 혹은 동종골

골이식의 단점으로 인해 골 대체재의 필요성이 증가하고 있다.<sup>2)</sup>

골의 치유는 골 형성 세포, 골전도 기질, 골유도 신호의 세가지와 더불어 기계적 안정성 및 혈관화 과정을 필요로 하는 다각적인 과정이다. 따라서 가장 이상적인 자가골 대체재는 이러한 조건들을 충족시키면서 면역학적 거부 반응이나 질환 감염의 위험이 없으며, 재생되는 골에 의하여 점진적으로 대체되어 이식물이 숙주골(host bone)에 합병되는 융합(incorporation)이 이루어져야 한다.<sup>3)</sup> 골 대체재 물질들은 구성, 기계적 강도, 기능의 생물학적 기전이 다양하며, 각각 고유의 장단점들을 가지고 있어 생물학적 특징의 다양한 측면과 골 치유와의 연관성에 대한 이해가 요구된다. 최근에는 조직공학 기법들을 이용하여 새로운 형식의 3차원적인 틀을 만들

수 있을 뿐만 아니라 세포나 유전자 차원의 조작을 통하여 골 치유 촉진 인자와 간엽줄기세포를 더 공급할 수 있게 되고 이들의 구조적 틀을 효과적으로 함께 사용할 수 있게 되었다.<sup>4)</sup> 정형외과 수술의 임상적 환경에서 최근에 사용하는 골 대체물과 향후에 유망할 것으로 여겨지는 새로운 치료적 접근에 대해서 알아보았다.

## 자가골성 보조제

### 1. 자가골수(autogenous bone marrow)

장골에서 채취되는 자가골수는 골 형성 줄기세포들을 함유하고 있어 골 형성능이 있으며, 이식된 세포에서 분비되는 사이토카인과 성장인자를 통해 골 형성을 자극한다. 경피적 흡인을 통하여 공여부 관련 합병증을 최소화할 수 있는 장점이 있다.<sup>5)</sup> 이식 전에 원심분리를 하여 골 전구세포를 농축시키거나 성장인자나 콜라겐을 같이 사용하여 줄기세포의 증식과 분화를 증가시킨 후 사용할 수 있고, 단일재로서 주입되거나 골 형성 단백질(bone morphogenetic protein, BMP)이나 동종골 같은 전달체(carrier)와 함께 주입할 수도 있다.<sup>6)</sup> 자가골수를 10 mg의 BMP와 함께 사용하여 골 결손부를 채우는 데 성공적으로 사용했다는 보고도 있으나<sup>7)</sup> 전통적인 골 이식 술기보다 골 치유를 촉진시키지는 못한다. 장골의 불유합에서 경피적으로 주입된 자가골수로 유합을 얻었다는 보고도 있으나<sup>5)</sup> 급성 골절에서의 사용은 아직까지 연구되지 못하여 미래의 연구과제로 남아있다.

### 2. 혈소판풍부혈장(platelet rich plasma)

혈액을 원심분리하여 얻어낸 혈소판풍부혈장의 혈소판의 농축은 혈액의 5배 이상이며 다양한 성장인자와 사이토카인을 포함하고 있다. 이러한 성장인자와 사이토카인은 골치유의 과정을 도울 수 있으나<sup>8)</sup> 여러 연구에서 자가골수와 함께 척추 수술에 사용 후 낮은 척추의 유합률을 보고하여<sup>9)</sup> 아직까지 임상적인 사용의 근거는 부족한 상태이다.

## 동종골성 보조제

### 1. 동종골 이식(allo bone graft)

동종골은 사체의 골이나 생체에서 대퇴 골두 같은 조직으

로부터 주로 얻어져 골 조직은행을 통해 관리된다. 공여자 선별(screening) 검사의 발전으로 감염의 위험을 극소화하면서<sup>10)</sup> 합성 골 대체물이 나오기 전까지 동종골은 광범위하게 사용되어 왔다. 동종골 이식의 장점은 이식골 공여부 이환이 없고 사용량에 제한을 받지 않으며 다양한 모양과 크기로 기계적 지지도 제공할 수 있는 것이다. 하지만 멸균과 보관의 과정에서 골의 강도가 약화되고 세포가 제거되기 때문에 골 형성능이 없고 골 유도능도 미미해져<sup>11)</sup> 주로 골전도제로 사용되며, 전염성 질환의 전파와 면역 거부 반응이 보고되어<sup>12)</sup> 이러한 합병증을 피하고자 합성골 대체물의 필요가 대두되었다. 상업적으로 해면골, 피질해면골, 구조적 피질골의 형태로 사용이 가능하다.

동종 해면골은 역학적 안정성이 없기 때문에 주로 낭종성의 골 결손의 치료에 많이 사용되며, 특히 척추 유합의 보강과 인공 관절 재치환술의 골 결손부에 많이 사용되고 있다. 하지만 제조공정에서 골유도성이 떨어지므로 자가 해면골 이식에 비해서 융합과정이 느리게 진행된다.<sup>11,13)</sup> 동종 피질골 이식은 역학적 지지를 필요로 하는 골 결손부에 효과적으로 사용될 수 있으나 동결-건조 처리되는 과정을 거치면 역학적 강도와 혈관성이 유의하게 감소하게 된다.<sup>14-16)</sup> 이식골의 표면에서 막내골화와 연골내골화가 모두 일어나며, 가교성 연골내골 형성으로 외가골(external callus)이 동종골 주위로 형성되면서 피질골의 흡수와 잠행성 치환(creeping substitution)이 일어나 철판 2개가 용접되듯이 붙는다.<sup>17)</sup> 또한 접합면에서만 유합이 발생하며 대부분 이식골의 가장 내부는 죽은 골소주가 수년간 남아있게 된다.<sup>18)</sup> 이때 골의 강도는 3-6개월경에 가장 약하며 1-2년째가 되면서 서서히 회복되게 된다. 이식골의 크기가 클 경우 괴사부위에서 골절이 될 수 있어 역학적으로 보호된 환경에서 사용되어야 한다.<sup>17,19)</sup>

### 2. 탈무기질화 골 기질

탈무기질화 골 기질(demineralized bone matrix, DBM)은 동종 피질골을 잔여 칼슘을 5% 이하가 되도록 화학적으로 탈회시켜 피질골 기질 내에 함유되어 있는 1형 콜라겐과 BMP, transforming growth factor (TGF) 같은 골유도성 성장인자를 포함하는 비콜라겐성 단백질이 남은 것이다. 골 무기질은 제거되었지만 원래 조직의 섬유주성 콜라겐 구조가 남아있어 3차원적인 틀(scaffold)을 제공하여 골 전도능도가 진다.<sup>20)</sup> 전달체가 없는 DBM은 이식부위에 고착되지 못하고, 체액에 씻겨 유실되는 등 단독으로 사용이 제한되어 제조

사에 따라 glycerol, hyaluronic acid, calcium sulphate 같은 다양한 전달체와 함께 제조된다.

DMB의 골 유도능은 함유되어 있는 주요성장인자인 BMP-2와 BMP-7의 용량에 의존적이다. 골 유도능은 DBM 제품들마다 매우 다르게 나타나는데 이는 공정과정의 차이와 소독과 보관 과정에서 기능성 BMP들의 양이 감소하는 것에 기인하며<sup>21)</sup> 또한 같은 공정의 제품이라 하더라도 재료가 되는 동종골 공여자의 골질에 따라 영향을 차이가 나게 된다.<sup>22)</sup> 따라서 함유된 BMP의 양이나 생활성이 감소하여 단독으로 사용할 경우 골 유도능을 기대하기는 어렵다.<sup>23)</sup> 따라서 동종 해면골이나 자가골수 등을 첨가하는 것이 효과적이다. 동종골과 마찬가지로 바이러스성 감염병의 전파 위험이 있으며, 자체적인 역학적 안정성은 가지지 못한다. 구조적으로 안정된 환경에서 사용해야 하며, 주로 골 낭종, 비구의 재수술, 척추 유합술, 불유합 등에서 사용된다.

DBM의 임상적인 사용은 유망하지만 골 대체물로 단독 사용되는 것을 지지하는 레벨 1-2의 연구 근거는 아직 부족한 실정이다.<sup>24)</sup> 현재로는 적은 수의 무작위 대조군 연구만 있으므로 DBM의 정규 임상 사용을 신뢰할 만한 방법으로서 정립되기 위해서는 장기 추시 결과와 자료가 더 필요하다.

## 국소 보조제(Local adjuvants)

### 1. 세라믹(ceramic)

세라믹은 골 대체물로의 안정성과 효과가 입증된 대표적인 칼슘 기반의 합성 골 대체재이며 골전도성만을 가지고 있다. 세라믹은 특정한 다공성을 가지게 변형되어 제조될 수 있는데 이것은 골모세포와 혈관 조직이 자라 들어오는 틀의 역할을 하게 된다. 이러한 다공성의 비율과 크기는 제품의 역학적 강도와 밀접하게 연관이 된다.<sup>25)</sup> 인공적으로 만들어진 세라믹은 소공은 있으나 이들 소공 사이의 연결이 제대로 되어 있지 않아서 뼈가 자라 들어오는 데 지장을 초래하여 골치유의 속도와 적절한 강도를 얻기 위한 재형성 과정을 지체시킬 수 있다. 또한 부식되는 성향이 있어 수술 시 원하는 모양으로의 변형이 어려워 조작성이 떨어지는 단점이 있다. 제제에 따라 흡수의 정도가 다양한데, 이때 생체 내에서 흡수되지 않고 남게 되면 재형성 과정을 방해하여 역학적인 응력 집중의 부위가 된다. 재형성 과정은 주로 세라믹의 생분해성에 의해 좌우되는데, 이는 파골세포 같은 세포와 생체내 용해에 의해서 조정되며, 결정도(crystallinity), 입자의 크기, 접촉면적,

다공성 등에 영향을 받는다.<sup>25)</sup> 흡수 속도가 너무 느리면 골의 재형성에 지장을 주고 너무 빠르면 역학적 안정성에 감소하며 골 형성 대신 섬유조직으로 대체되게 된다.<sup>26)</sup>

#### 1) 인산칼슘(calcium phosphate)

인산칼슘은 가장 활발히 사용되는 골 대체재 중의 하나로 실제 골 기질의 주요 구성 성분이다. 인산칼슘 제재인 수산화 인회석(hydroxyapatite, HA)과 인산 삼칼슘(tri-calcium phosphate, TCP)을 40%-60%의 비율로 혼합하여 역학적 강도 및 흡수 속도를 적절히 조절할 수 있도록 양단계 세라믹(biphasic ceramic) 형태의 다양한 제품들이 있다.<sup>27)</sup> 조각형, 과립형이나 치약형 같이 다양한 형태로 제조되며, 세라믹의 조작성 문제를 해결하기 위해 calcium phosphate cement (CPC)가 도입되어 주사가 가능하도록 사용하고 있다.<sup>25)</sup>

(1) 인산 삼칼슘(tri-calcium phosphate, TCP):  $[Ca_3(PO_4)_2]$ 의 구조식을 가진다. HA보다 더 다공성으로 역학적 강도가 취약하며 흡수가 빨라 적절한 골 유합을 얻기에는 조금 이른 이식 후 6주 이내에 생분해과정을 겪게 된다. 압박 및 신장 강도는 해면골과 매우 유사하여 부하가 거의 없는 곳이나 추가적인 고정과 함께 사용한다.<sup>28)</sup>

(2) 수산화 인회석(hydroxyapatite, HA):  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ 의 구조식을 가지는 TCP의 결정 형태이며 이빨과 뼈의 무기질 구성물의 약 70%를 차지한다. 자연에서는 산호(coral)를 기반으로 제조된다. TCP보다 단단하여 100 MPa까지 압박력에 견딜 수 있다. 생체흡수가 매우 늦어 체내에서 오랜 기간 남아 있게 되어 골의 재형성에 방해가 되어 신생골의 역학적 취약성을 연장시킬 수 있다. TCP와 마찬가지로 역학적 안정성이 유지된 곳에서 사용되어야 한다.<sup>28)</sup>

(3) Calcium phosphate cement (CPC): CPC는 흰 분말의 인산칼슘 등으로 구성되어 있으며 용액과 섞여지면 작업이 가능한 치약의 형태로 변해 수술 시에 골 결손에 맞게 모양을 만들 수 있다. 용액에 한 종류 이상의 인산칼슘을 녹이면 침전을 유도되는데, 이 침전 과정 중 결정체가 자라고 서로 연결되어 역학적 강도를 지닌 cement가 된다.<sup>29)</sup> Cement는 20분 이내에 경화되고 경화반응 중에 발열이 없으며 형성되는 nanocrystalline HA는 등온성이며 생리적인 pH로 반응 중에 조직의 손상을 일으키지 않는다. 이후 수시간이 경과하여 최종 압박 강도에 가깝게 도달하게 된다. 하지만 CPC는 세라믹의 물성으로 취약하기 때문에 부하가 적은 곳이나 추가적인 고정과 함께 사용된다. Apatic CPC가 brushite CPC보다 역학적으로 조금 더 강하며, 강도를 향상시키기 위해 chitosan

이나 Vicryl meshes 같은 생흡수성 강화 첨가제를 같이 사용하기도 한다. 골전도의 역할을 하면서 골의 재형성 과정에서 점차적으로 흡수되고 새로운 뼈로 대체된다.<sup>28)</sup>

임상적으로 관절내 골절로 인한 골간단부와 연골하 골결손을 채우는 데 유용하게 사용되며 많은 연구자료들이 관절내 골절에서의 임상적인 효과를 입증하였다. 최근에는 척추나사못의 고정력을 높이는 보강제로도 사용되고 있으며 치약의 형태로 주입이 가능하기 때문에 최소침습적인 술기에 보조적으로도 사용된다. 또한 항생제나 항암제, 성장인자 등을 첨가하여 전달하는 전달체로서도 사용된다. 최근의 연구들은 CPC의 역학적 강도를 증가시키고 세포와 성장인자들을 cement에 첨가하는 것에 초점을 맞추고 있다.<sup>3,28)</sup>

## 2) 황산칼슘(calcium sulfate)

황산칼슘은  $[CaSO_4]$ 의 구조식을 가지며 석고봉대의 성분으로, 물과 반응하여 발열 반응을 일으키고 재결정화를 통해 고형물을 이루어 삽입 부위에 역학적인 안정성을 부여한다. 대다공성의 결여로 내부의 골전도가 제한되며 흡수가 빨라 4-8주 후에 생분해 과정을 겪게 된다. 빠른 흡수로 장기적인 역학적 안정성을 요구하는 곳에는 단독 사용이 제한되며 인산칼슘 제제에 비해 사용빈도가 높지 않다.<sup>28)</sup>

## 2. 골 형성 단백질(bone morphogenetic protein, BMP)

정형외과 영역에서 가장 두드러지는 골 유도능을 가진 성장인자이다. 이소성 골 형성을 유도하는 능력으로 발견되었으며,<sup>30)</sup> TGF- $\beta$ 의 superfamily로 상업적으로 BMP-2와 BMP-7의 두 종류가 사용되고 있으며 콜라겐을 기질에 연결하여 사용한다.<sup>31)</sup>

척추의 요추 유합술에 있어서의 보조제로 사용되고 있으며, BMP-2를 동종골 이식과 함께 사용하였을 때 자가골 이식과 유사한 유합률을 보였다는 보고도 있다.<sup>32)</sup> 소수의 무작위 대조군 연구만 존재하여 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에서는 선택적인 임상 적응증으로 개방성 경골 간부 골절에 대해서 BMP-2의 사용을,<sup>33)</sup> 장골의 불유합과 외상성 골 결손에 대해서 BMP-7의 사용을 승인하였다.<sup>34)</sup>

BMP를 생리적 과량으로 사용하는 것은 골용해를 야기할 수 있고,<sup>35)</sup> 환자나 부위에 따라 필요량이 다양하며 여전히 가격이 비싼 점이 있다. 경추에 있어서의 사용은 부작용으로 금기증이 있다.<sup>36)</sup> 또한 BMP의 단회성 투여는 효능이 떨어지

로 이러한 성장인자를 장기적으로 조절되면서 국소 전달하기 위해 조직공학적 접근이 유망한 분야로 연구되고 있다.

## 골 대체물을 위한 새롭게 떠오르는 전략들

### 1. 골 조직 공학에서 생체 유사성(biomimetic) 물질

골 재생을 촉진하는 생물학적 기능을 증가시키기 위해서 조직 공학을 이용하여 생활성 분자 및 약물을 전달하는 생분해성 틀(biodegradable scaffold)이나 세포들을 손상 부위에 전달하는 것들이 개발되고 있다. 전달 매체의 효능은 적절한 치료기간 동안에 적절한 용량의 치료물질을 제공하는 능력에 달려 있으며 그 조직의 재생에 필요한 생리적인 요구에 맞춰서 역동적으로 미세하게 조절되는 것이 이상적이다.<sup>37,38)</sup>

중합체는 지지구조의 수용성 불안정 결합과 조율 가능한 생분해를 때문에 효과적인 전달매체이다. 콜라겐, 피브린 같은 천연(natural) 중합체들은 고유의 생적합성과 생체동성에 기인하는 장점이 있으나 역학적인 안정성이 없고 생분해율이 부적절할 수 있으며 채취 및 소독이 어렵고 면역반응을 유발할 수 있는 단점이 있다. 합성 생활성 분자들은 중합체들에 공유결합할 수 있거나 중합체 기질 안으로 생리적으로 포착될 수 있어 생리적인 환경 안에서 중합체들이 분해되면서 분자들이 방출된다.<sup>3)</sup> Poly lactic-acid, poly glycolic-acid, poly caprolactone 같은 aliphatic polyesters와 그것들의 혼성중합체(copolymer)들은 골 조직공학에서 가장 일반적으로 사용되는 중합체이다.<sup>39)</sup> 공중합(copolymerization)을 거쳐 다수의 중합체들을 결합하면 생분해율, 소수성(hydrophobicity), 결정도를 더 조절 가능하게 된다. 가장 일반적으로 이용되는 혼성 중합체는 poly lactic acid-co-glycolic acid이며, 다양한 성장인자 및 항생제, DNA, RNA, 화학치료제, bisphosphonate 등을 포함하여 캡슐화하고 생분해과정에서 이들을 점진적으로 방출하는 데 이용하기 위해 연구되고 있다.<sup>40)</sup> 하지만 이러한 중합체들은 역학적 안정성이 해면골에 비해서 낮으므로 역학적 안정성이 유지되는 곳에 사용되어야 하겠다.

### 2. 유전자 기반의 치료(gene based therapy)

유전자 치료에서 세포들은 국소적으로 골유도 유전자들을 생산하고 전달하는 생활성 매개물이 된다. 유전 공학적으로 변형된 세포들은 적용된 해부학적 위치에 접목되어 지속 기간 동안 유전자 생산물을 생리적인 용량을 유지하며, 동



물 실험에서 골 치유에서 좋은 결과를 보였다.<sup>41)</sup> 이러한 세포의 변형된 유전자 주입은 사이토카인이나 성장인자들의 단순 보충에 비해서 장점을 가지고 있다. 성장인자들의 일회성 단순 주입 시에는 보통 생물학적 효과를 나타내기에는 양과 기간이 충분하지 않고, 선택된 단백질들은 짧은 반감기를 가져 요구되는 양의 단백질을 충당하기 위한 비용은 엄두도 내지 못할 만큼 비싸다. 하지만 유전적으로 변형된 세포들에 의해서 지속적으로 합성되는 단백질은 원하는 효과를 낼 가능성을 높여준다. 유전적으로 변형된 자가 간엽줄기세포들은 성장인자들과 사이토카인을 과발현하여 골 형성 분화를 유도하고 유지하기 위한 자가분비(autocrine)와 측분비(paracrine) 자극을 제공한다. 그러므로 유전적으로 변형된 자가 간엽줄기세포들은 위치-특이적 골 치유를 목표로 하는 치료 계획을 위한 유망한 세포적 요소이다.<sup>42)</sup>

유전자 변형을 위해 바이러스적, 비바이러스적 방법들이 있는데, 바이러스적 방법들이 목표 유전자들에 대한 높은 전이 효율을 보여준다. 골절 치유를 위해 필요한 한정된 기간에 걸쳐 BMP-2와 같은 성장인자들을 지속적으로 전달하기 위한 방법으로서 조직 이식에 있어서 생체 외 아데노바이러스형질 도입은 미래의 임상적 사용을 위해 발전되고 있는 흥미로운 방법이다.<sup>43)</sup> 하지만 몇몇의 안정성 문제로 임상적인 사용은 제한되고 있다.

### 3. 세포 기반의 치료(cell based therapy)

간엽줄기세포(mesenchymal stem cell, MSC)는 근골격조직으로 다분화될 수 있는 세포로 쉽게 분리할 수 있고 생체 외에서 증식 가능하다는 큰 장점이 있으며, 면역조절 특성이 있으므로 잠재적으로 동종 이식에 적합할 수 있다.<sup>44)</sup> 순수 미분화 MSC는 주변환경에 의해 계통 분화가 유도되는 경향이 있어 손상된 골에 골전도성 틀과 함께 주입 시에 자발적으로 골 형성적 분화를 할 수가 있다.<sup>45)</sup> 그럼에도 불구하고 임상적으로 사용될 만한 수준의 MSC를 생산하기 위해서는 생체 외 대규모의 배양 증식을 위한 전용 공장 시설들이 요구된다. 아직까지는 줄기세포들의 국소적인 적용은 최근 고도로 특화된 센터들에서만 사용되고 있다. 소수의 임상 시험들이 골 재생을 위한 MSC 기반의 치료를 개척하기 위해 진행 중이다.<sup>46)</sup>

## 전신적인 보조제(Systemic adjuvant): 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone, PTH)

부갑상선 호르몬(parathyroid hormone, PTH)은 무기질의 항상성 유지에 관여하는 주 조절자로서 골모세포의 수용체에 결합하여 그 효과를 나타낸다. 위장관 내에서 칼슘과 인산염 흡수 증가와 함께 주요 작용은 신장에서 인산염의 배설과 1,25-dihydroxyvitamin D의 합성을 조절한다. PTH의 지속적인 유리는 파골세포 수와 활성을 증가시키고 반면에 간헐적인 노출(매일 투여)은 골모세포를 더 활성화시켜 골 형성을 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>47)</sup> 골다공증 치료제로 나온 PTH는 두 종류로 84개의 아미노산으로 이루어진 사람의 PTH 중 아미노말단의 34개 아미노산으로 구성된 PTH(1-34) (teriparatide)와 사람의 PTH와 같은 84개의 아미노산으로 구성된 인간 재조합 PTH(1-84)가 있다.<sup>48)</sup> PTH(1-84)는 유럽에서만 승인되었고, teriparatide는 미국과 유럽에서 승인되어 국내에서도 사용 중이며 최근 일본과 국내에서 승인받은 또 다른 형태의 teriparatide acetate가 사용 중이다. 골다공증 치료제인 teriparatide는 폐경 후 여성에서 골밀도의 증가와 척추 및 다른 골다공증 관련 골절의 위험성을 감소시키는 것으로 보고되고 있다. 골절 치유와 관련하여 동물 및 임상연구에서 teriparatide가 골절 부위의 골강도와 골무기질의 강화를 유도하고 골절 치유 기간을 단축시키는 것으로 보고되면서<sup>49)</sup> 골절 치료에서 중요한 역할을 할 것으로 기대되고 있다. Teriparatide가 골절 치유에 미치는 영향에 대한 연구는 동물 실험과 증례 보고 위주로 발표되다가 최근 6개의 무작위 전향 연구와 4개의 후향적 연구가 발표되었다.<sup>49-58)</sup> 3개의 연구에서 근위부 대퇴골을 대상 골절로 삼았고, 골반, 원위 요골 및 척추 골절에서 각각 2개의 연구가, 원위부 대퇴골 및 근위부 상완골 골절을 대상으로 한 연구가 각각 1개씩이었다. 6개의 연구에서 teriparatide가 방사선적 골유합에서 긍정적인 효과를 보였고,<sup>49,52,54-57)</sup> 3개의 연구에서는 방사선적 차이가 없다고 하였다. 임상적 기능에 있어서 6개의 연구에서 통증의 감소 혹은 거동까지 시간이 단축되었다는 긍정적인 결과가 있었으나 2개의 연구에서는 관련 없다고 하였다.<sup>50,51)</sup> Teriparatide가 골절 치유 촉진에 영향을 미치는지를 확인하기 위해서는 추가적인 임상 결과가 필요할 것이다.

## 기타 골 치유 촉진 방법: 초음파 자극

골-골 접촉(bone to bone contact)이 이루어진 곳에 저장

도 박동성 초음파(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)는 지연융합의 치유에 효과적일 수 있다.<sup>59)</sup> 동물과 임상시험 모두에서 신선 골절, 지연융합이나 불융합에서 골치유를 촉진하고 골절 가골의 기계적 강도를 증가시키는 것으로 보고되었다. Rutten 등<sup>60)</sup>은 71명의 경골 불융합 환자에서 LIPUS 치료가 73%의 치유율을 보여 자연 치유율보다 유의하게 높음을 보고하였으며, 추가적인 수술을 피할 수 있다는 장점이 있다고 하였다. 하지만 아직 임상 연구 결과가 충분하지 못해 추가적인 연구가 뒷받침되어야 할 것이다.

## 결론

골의 치유에는 골 형성 세포, 혈관화, 역학적 안정성, 성장 인자와 골전도성 등이 필요하다. 골 치유에 있어서 많은 자가 골 대체물들이 사용되고 있으나 아직까지 모든 대체물들이 이 개념에서 하나 이상의 요소들이 부족하다. 그러므로 최선의 골 대체재를 선택하는 것은 쉬운 일이 아니며, 조직 생존 능력, 골 결손의 크기, 이식물의 크기와 모양, 생역학적인 특성, 조작용의성, 비용, 윤리적인 문제, 생물학적 특성과 관련된 합병증을 고려하여, 그리고 각각의 임상적인 상황의 생물학적, 역학적 환경에 대한 적절한 평가를 통해 선택해야 한다.<sup>61)</sup> 조직공학의 발달로 정형외과 수술에 있어서도 생물학제재(biologics)에 대한 관심은 빠르게 증가하고 있고 다가오는 시대에 정형외과적 생물학제재는 골 치유를 향상시킬 최상의 기회를 가지고 있는 것으로 기대한다.

## 요약

인구의 고령화와 더불어 수술 기법의 발전으로 외상, 인공 관절수술, 척추 융합술과 같은 부분에서 골의 치유를 필요로 하는 수요가 늘어나고 있다. 자가골 이식은 지금까지 골의 수복과 재생을 자극하는 데 최선의 방법으로 여겨지고 있으나 이식골의 채취에 동반되는 수혜부 이환과 같은 합병증과 채취량의 제한 등과 같은 문제점이 있다. 자가골 이식 외 다른 방법으로 동종골 이식은 공급의 제한과 감염병의 전파 위험성이 있다. 지난 수십 년간 칼슘인과 같은 골 대체물의 사용이 증가하였으나 적응증에 제한이 있다. 생의학적 연구는 외부의 성장인자들을 국소적으로 전달하거나 유전자 이식을 통해 국소 생산을 자극하여 신체의 자기 치유 기전을 자극하는 것을 가능하게 만들었다. 이에 저자들은 골 이식, 골 대체물과 더불어 조직 공학을 포함하는 최신 지견을 살펴보고자

한다.

**색인 단어:** 골 대체물, 동종 이식, 조직 공학

## References

- Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield ML: Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. Clin Orthop Relat Res, (339): 76-81, 1997.
- Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, et al: Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications. J Bone Joint Surg Am, 83 Suppl 2 Pt 2: 98-103, 2001.
- Campana V, Milano G, Pagano E, et al: Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. J Mater Sci Mater Med, 25: 2445-2461, 2014.
- Moshiri A, Oryan A: Role of tissue engineering in tendon reconstructive surgery and regenerative medicine: current concepts, approaches and concerns. Hard Tissue, 1: 11, 2012.
- Garg NK, Gaur S, Sharma S: Percutaneous autogenous bone marrow grafting in 20 cases of ununited fracture. Acta Orthop Scand, 64: 671-672, 1993.
- Connolly J, Guse R, Lippiello L, Dehne R: Development of an osteogenic bone-marrow preparation. J Bone Joint Surg Am, 71: 684-691, 1989.
- Connolly JF: Injectable bone marrow preparations to stimulate osteogenic repair. Clin Orthop Relat Res, (313): 8-18, 1995.
- Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF: The biology of platelet-derived growth factor. Cell, 46: 155-169, 1986.
- Kitoh H, Kawasumi M, Kaneko H, Ishiguro N: Differential effects of culture-expanded bone marrow cells on the regeneration of bone between the femoral and the tibial lengthenings. J Pediatr Orthop, 29: 643-649, 2009.
- Manlych M, Navarro A, Koller J, et al: European quality system for tissue banking. Transplant Proc, 41: 2035-2043, 2009.
- Shigeyama Y, D'Errico JA, Stone R, Somerman MJ: Commercially-prepared allograft material has biological activity in vitro. J Periodontol, 66: 478-487, 1995.
- Tomford WW: Transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts. J Bone Joint Surg Am, 77: 1742-1754, 1995.
- Lohmann CH, Andreacchio D, Köster G, et al: Tissue response and osteoinduction of human bone grafts in vivo. Arch Orthop Trauma Surg, 121: 583-590, 2001.
- Hamer AJ, Strachan JR, Black MM, Ibbotson CJ, Stockley I, Elson RA: Biomechanical properties of cortical allograft bone using a new method of bone strength measurement. A comparison of fresh, fresh-frozen and irradiated bone. J Bone Joint Surg Br, 78: 363-368, 1996.
- Stevenson S, Emery SE, Goldberg VM: Factors affecting bone graft incorporation. Clin Orthop Relat Res, (324): 66-74, 1996.

16. Sandhu HS, Grewal HS, Parvataneni H: Bone grafting for spinal fusion. *Orthop Clin North Am*, 30: 685–698, 1999.
17. Enneking WF, Campanacci DA: Retrieved human allografts: a clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am*, 83: 971–986, 2001.
18. Finkemeier CG: Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am*, 84: 454–464, 2002.
19. Ullmark G, Obrant KJ: Histology of impacted bone-graft incorporation. *J Arthroplasty*, 17: 150–157, 2002.
20. Lane JM: Bone morphogenetic protein science and studies. *J Orthop Trauma*, 19: S17–S22, 2005.
21. Grabowski G, Cornett CA: Bone graft and bone graft substitutes in spine surgery: current concepts and controversies. *J Am Acad Orthop Surg*, 21: 51–60, 2013.
22. Wildemann B, Kadow-Romacker A, Pruss A, Haas NP, Schmidmaier G: Quantification of growth factors in allogenic bone grafts extracted with three different methods. *Cell Tissue Bank*, 8: 107–114, 2007.
23. Niederauer GG, Lee DR, Sankaran S: Bone grafting in arthroscopy and sports medicine. *Sports Med Arthrosc*, 14: 163–168, 2006.
24. Kinney RC, Ziran BH, Hirshorn K, Schlatterer D, Ganey T: Demineralized bone matrix for fracture healing: fact or fiction? *J Orthop Trauma*, 24 Suppl 1: S52–S55, 2010.
25. Blokhuis TJ, Arts JJ: Bioactive and osteoinductive bone graft substitutes: definitions, facts and myths. *Injury*, 42 Suppl 2: S26–S29, 2011.
26. Parikh SN: Bone graft substitutes in modern orthopedics. *Orthopedics*, 25: 1301–1309; quiz 1310–1311, 2002.
27. Moore DC, Chapman MW, Manske D: The evaluation of a bi-phasic calcium phosphate ceramic for use in grafting long-bone diaphyseal defects. *J Orthop Res*, 5: 356–365, 1987.
28. Zwingenberger S, Nich C, Valladares RD, Yao Z, Stiehler M, Goodman SB: Recommendations and considerations for the use of biologics in orthopedic surgery. *BioDrugs*, 26: 245–256, 2012.
29. Tay BK, Patel VV, Bradford DS: Calcium sulfate- and calcium phosphate-based bone substitutes. Mimicry of the mineral phase of bone. *Orthop Clin North Am*, 30: 615–623, 1999.
30. Urist MR: Bone: formation by autoinduction. *Science*, 150: 893–899, 1965.
31. Bishop GB, Einhorn TA: Current and future clinical applications of bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery. *Int Orthop*, 31: 721–727, 2007.
32. Slosar PJ, Josey R, Reynolds J: Accelerating lumbar fusions by combining rhBMP-2 with allograft bone: a prospective analysis of interbody fusion rates and clinical outcomes. *Spine J*, 7: 301–307, 2007.
33. Govender S, Csimma C, Genant HK, et al: Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am*, 84: 2123–2134, 2002.
34. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, et al: Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial non-unions. *J Bone Joint Surg Am*, 83 Suppl 1: S151–S158, 2001.
35. Baas J, Elmengaard B, Jensen TB, Jakobsen T, Andersen NT, Soballe K: The effect of pretreating morselized allograft bone with rhBMP-2 and/or pamidronate on the fixation of porous Ti and HA-coated implants. *Biomaterials*, 29: 2915–2922, 2008.
36. Shields LB, Raque GH, Glassman SD, et al: Adverse effects associated with high-dose recombinant human bone morphogenetic protein-2 use in anterior cervical spine fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*, 31: 542–547, 2006.
37. Holland TA, Mikos AG: Biodegradable polymeric scaffolds. Improvements in bone tissue engineering through controlled drug delivery. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 102: 161–185, 2006.
38. Doll B, Sfeir C, Winn S, Huard J, Hollinger J: Critical aspects of tissue-engineered therapy for bone regeneration. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 11: 173–198, 2001.
39. Rezwan K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR: Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 27: 3413–3431, 2006.
40. Nie H, Wang CH: Fabrication and characterization of PLGA/HAp composite scaffolds for delivery of BMP-2 plasmid DNA. *J Control Release*, 120: 111–121, 2007.
41. Lattanzi W, Parrilla C, Fetoni A, et al: Ex vivo-transduced autologous skin fibroblasts expressing human Lim mineralization protein-3 efficiently form new bone in animal models. *Gene Ther*, 15: 1330–1343, 2008.
42. Caplan AI: Mesenchymal stem cells and gene therapy. *Clin Orthop*, (379 Suppl): S67–S70, 2000.
43. Evans C: Gene therapy for the regeneration of bone. *Injury*, 42: 599–604, 2011.
44. Prockop DJ, Oh JY: Medical therapies with adult stem/progenitor cells (MSCs): a backward journey from dramatic results in vivo to the cellular and molecular explanations. *J Cell Biochem*, 113: 1460–1469, 2012.
45. Parrilla C, Saulnier N, Bernardini C, et al: Undifferentiated human adipose tissue-derived stromal cells induce mandibular bone healing in rats. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 137: 463–470, 2011.
46. Barba M, Cicone C, Bernardini C, et al: Spinal fusion in the next generation: gene and cell therapy approaches. *ScientificWorldJournal*, 2014: 406159, 2014.
47. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR: Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev*, 26: 78–113, 2005.
48. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al: Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in

- postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 344: 1434–1441, 2001.
49. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al: Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res*, 25: 404–414, 2010.
50. Aspenberg P, Malouf J, Tarantino U, et al: Effects of Teriparatide compared with Risedronate on recovery after Pertrochanteric hip fracture: results of a randomized, active-controlled, double-blind clinical trial at 26 weeks. *J Bone Joint Surg Am*, 98: 1868–1878, 2016.
51. Bhandari M, Jin L, See K, et al: Does Teriparatide improve femoral neck fracture healing: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Orthop Relat Res*, 474: 1234–1244, 2016.
52. Ha YC, Park YG, Nam KW, Kim SR: Trend in hip fracture incidence and mortality in Korea: a prospective cohort study from 2002 to 2011. *J Korean Med Sci*, 30: 483–488, 2015.
53. Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, et al: The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int*, 23: 2141–2150, 2012.
54. Huang TW, Chuang PY, Lin SJ, et al: Teriparatide improves fracture healing and early functional recovery in treatment of osteoporotic intertrochanteric fractures. *Medicine (Baltimore)*, 95: e3626, 2016.
55. Johansson T: PTH 1–34 (teriparatide) may not improve healing in proximal humerus fractures: a randomized, controlled study of 40 patients. *Acta Orthop*, 87: 79–82, 2016.
56. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G: Parathyroid hormone 1–84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am*, 93: 1583–1587, 2011.
57. Song HK, Kim SJ, Lee JH, Yang KH: Intermittent parathyroid hormone treatment for stimulation of callus formation in elderly patients. *J Korean Fract Soc*, 25: 295–299, 2012.
58. Tsuchie H, Miyakoshi N, Kasukawa Y, et al: The effect of teriparatide to alleviate pain and to prevent vertebral collapse after fresh osteoporotic vertebral fracture. *J Bone Miner Metab*, 34: 86–91, 2016.
59. Romano CL, Romano D, Logoluso N: Low-intensity pulsed ultrasound for the treatment of bone delayed union or nonunion: a review. *Ultrasound Med Biol*, 35: 529–536, 2009.
60. Rutten S, Nolte PA, Korstjens CM, van Duin MA, Klein-Nulend J: Low-intensity pulsed ultrasound increases bone volume, osteoid thickness and mineral apposition rate in the area of fracture healing in patients with a delayed union of the osteotomized fibula. *Bone*, 43: 348–354, 2008.
61. Brydone AS, Meek D, MacLaine S: Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering. *Proc Inst Mech Eng H*, 224: 1329–1343, 2010.