



골유합 부전의 대사적, 역학적 원인

박삼국 · 손옥진[✉]

영남대학교 의과대학 영남대학교병원 정형외과학교실

Impaired Bone Healing Metabolic and Mechanical Causes

Sam-Guk Park, M.D., Oog Jin Shon, M.D.[✉]

Department of Orthopedic Surgery, Yeungnam University Medical Center, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

[✉]Correspondence to:

Oog Jin Shon, M.D.
Department of Orthopedic Surgery,
Yeungnam University Medical Center,
170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu
42415, Korea
Tel: +82-53-620-3640
Fax: +82-53-628-4020
E-mail: ossoj@ynu.ac.kr

Financial support: None.
Conflict of interests: None.

Non-union is one of the most devastating complications after fracture fixation. It usually results in prolonged treatment duration and unpredictable results. We reviewed the literature to identify recent information regarding the following: risk factors of nonunion; mechanical risk factors, including fracture gap width and stability, osteonecrosis and healing mechanism, osteoporotic fracture and fixation method, the characteristics of fracture, soft tissue injury, local infection, and multiple fractures; as well as the metabolic risk factors, including age, comorbidities, smoking, alcoholism, and medications. The technique and devices for fracture treatment have been developed, and treatments of nonunion are evolving according to the enhancement of our understanding of nonunion. Clinicians should refer to the risk factors and advancements while developing a treatment plan.

Key Words: Nonunion, Metabolic, Mechanical

서 론

골조직은 골절되었을 때 배아 골 형성(embryo bone formation) 과정처럼 반흔 형성 없이 유합할 수 있는 자연적 역량을 가지고 있다. 골유합은 여러 가지 복잡한 시간적, 공간적 세포들의 순차적 상호 작용으로 구성되며 이러한 생리적 연쇄반응이 붕괴되면 지연유합 또는 불유합을 초래하게 된다.¹⁾ 불유합은 유병률이 전체 장관골 골절의 5%~10%로 드물지 않고,^{1,2)} 치료 과정에서 환자와 의사 모두에게 험난한 시간과 인내를 요구하며, 치료의 결과를 예측하기 어려운 경우가 많다. 따라서 골절 치료를 시작할 때 불유합의 발병 요소 및 가능성을 미리 파악하여 치료 방법을 결정하고 환자 및 보호자에게 효과적으로 조언하는 것이 중요하다 할 수 있다. 그러나 골절의 유합은 여러 가지 역학적(mechanical), 대사

적(metabolic) 인자들의 시간적, 공간적 차이를 두고 상호작용하는 결과이기 때문에 많은 임의 추출 임상 실험이 시행되었으나 인과 관계가 명확하게 밝혀진 원인을 제시하지는 못하고 경우가 많고,³⁾ 대규모의 대퇴골 골절 환자군에서 골수 내정술을 시행했을 때 1%에서 10%까지 일관성이 없는 발병률 보고^{4,5)}가 방증하듯이 불유합의 표준화된 진단 기준이 없는 상태이다.⁶⁾ 그러나 최근 골절 부위의 굽힘 강도(bending stiffness), 진동 또는 초음파의 전도를 이용하여 불유합 및 지연유합의 객관적 기준을 찾으려는 연구가 시도되고 있다.⁷⁾ 또한 도플러 초음파 검사를 이용한 가골의 혈관분포(vascularity) 측정, 인터류킨들(interleukin [IL]-1, IL-6), 형질 전환 생장인자(transforming growth factor-beta, TGF- β)와 같은 사이토카인 또는 골 형성인자와 골흡수인자의 혈중 농도를 측정하여 지연유합 및 불유합을 초기에 진단하려는 시도가

진행되고 있다.^{8,9)} 그래서 본 저자들은 불유합과 관련된 역학적, 대사적 인자들에 대해 기존에 알려진 지식들을 고찰하고 최신 지견을 살펴보고자 하였다.

본 론

1. 정의

정상적 생물학적 환경에서 대부분의 골격계 골절은 6주에서 8주 정도에 문제없이 유합이 되지만 대사적 또는 역학적 환경이 좋지 않거나 대퇴골이나 경골 간부처럼 피질골이 두꺼운 부위의 골절의 경우 골유합이 지연될 수 있다.^{10,11)} 불유합 또는 가관절증은 치료 없이는 골유합을 기대할 수 없는 상태를 말하며, 미국식품의약국(Food and Drug Administration)에서는 수상 후 9개월 이상 유합되지 않은 골절에서 방사선 검사상 연속된 3개월 이상 유합의 징조가 보이지 않는 경우로 불유합을 정의하고 있으나,⁶⁾ 일반적으로는 장관골 간부 골절 후 6개월까지 유합을 얻지 못하는 경우를 말한다.¹²⁾ 지연유합은 유합까지 회복 속도가 늦어 기대치보다 더 긴 시간이 걸리는 경우를 말하며, 일반적으로 장관골 골절 후 4개월까지 유합을 얻지 못하는 경우를 의미한다.¹²⁾ 이론적으로 불유합의 경우 골의 재생력(regeneration capability)을 재현하는 데 치료의 초점을 맞추어야 하고, 지연유합의 경우 생물학적 자극(biological stimulation)에 기초한 골유합의 촉진에 초점을 맞추어야 하기 때문에 불유합과 지연유합의 명확한 구분이 필요하다고 할 수 있다.²⁾ 그러나 교과서에 ‘지연유합과 불유합의 구분은 더 이상 수술 없는 치유를 바라는 의사들의 희망의 반영이다’라고 언급되었듯이 실제 임상에서 명확한 구분은 쉽지 않다.¹³⁾ 그러나 경골 골절에서 골절 부위 굽힘 강도가 정상의 25%, 3점 점촉 굽힘 검사(3 point bending test)에서 15 Nm/deg의 강도에 도달했을 경우를 유합의 기준으로 제시하고 있는가 하면,^{14,15)} 원적 비중 측정 분석(radiostereometric analysis)을 통한 골절 부위 미세한 움직임 측정, 진동 분석을 이용한 진동강도(vibration intensity)의 변화, 그리고 초음파의 전도 속도와 감쇄(attenuation)량을 측정하여 불유합 및 지연유합의 객관적 기준을 찾으려는 연구들도 시도되고 있다.^{7,16-18)}

2. 골절의 치유 과정과 불유합

골절의 치유는 염증반응, 전구 세포들의 분화와 증식에 의

한 섬유연골 가골 형성, 혈관 형성과 뒤따르는 가골의 무기화(mineralization), 골수 순환(medullary circulation)의 복원, 무층골(woven bone)의 층판골(lamellar bone) 전환과 같은 중요한 세포 작용의 단계가 중첩되어 일어나게 되며, 모든 중요한 현상들은 수많은 사이토카인과 성장인자에 의해 조절되는 복잡한 과정으로 설명되고 있다. 그러나 치료가 어려운 골절을 이해하고 치료하는 데 도움이 되기 위해 새로운 골조직과 연골 조직이 형성되는 동화 단계(anabolic phase)와 연골이 골조직으로 교체되고, 정상적인 골 구조로 재형성되는 이화 단계(catabolic phase)로 명확하게 구분하자는 주장도 있다.¹⁹⁾

1) 염증기(inflammation phase)

골절의 치유는 골, 연 조직, 손상된 혈관에서 일어나는 염증 반응에 의한 혈종 형성에서 시작된다.²⁰⁾ 혈소판에서 분비되는 IL들, 종양괴사인자(tumor necrosis factor- α), 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factor), TGF- β 집단과 같은 사이토카인들이 염증 세포들을 불러오고, 연골과 혈관 형성을 위한 연쇄반응을 시작하게 한다. 대식세포에서 분비되는 IL-1, IL-6는 혈관 형성과 골아세포, 파골세포의 분화를 촉진하고, 손상된 조직에서 분비된 TGF- β 에 의해 간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell)와 면역 세포를 유도한다.²⁰⁻²²⁾ 골절 부위에서 형성된 저산소증은 골편을 괴사시키고, 괴사조직을 제거하던 거식세포들을 표현형 이동(phenotypic shift)시켜서 여러 가지 성장인자를 분비하여 간엽 줄기세포와 간세포(progenitor cell)들을 유도하는 세포로 전환하게 한다.^{2,23)} 염증기는 섬유모세포와 골모세포에 의해 형성된 육아조직이 골절에 의한 결손 부위를 채워 골편 간의 움직임을 감소시킨 후 증식기(proliferation phase)로 넘어가게 된다.

주요 동맥 손상이 동반된 골절과 개방성 골절의 경우 염증기에 혈종 형성이 지연되고 골절의 치유에 필요한 영양소, 사이토카인, 세포, 성장인자의 공급이 차단되어 세포 증식과 가골, 골기질 형성이 제한되게 된다.^{24,25)} 염증기를 대변하는 생물학적 표지자로 알려진 IL-1, IL-6는 정상적으로 골절 후 3일 정도 혈중 농도가 증가되지만 고령이거나 당뇨와 같은 만성 질환을 앓고 있는 경우 또는 비스테로이드 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)를 투약하는 경우 IL-1, IL-6의 증가가 7일에서 10일로 염증기가 더 길어지고 연골 형성이 지연되며 가골의 크기가 작아진다고 보고되었다.^{23,26)} 최근 골수에서 나오는 대식세포가 골수강 내부를 싸고 있는 골모세포와 중요한 연관관계가 있고, 대식세포가

표현형 이동 후 골절 치유의 핵심적인 동화작용을 하는 것으로 밝혀지고 있기 때문에,^{23,27,28)} 대식세포의 유입을 방해할 수 있는 유전적 질환이나 약물 또는 고령 환자에서 대식세포 표현형 이동이 지연 또는 둔화되는 경우 골유합이 지연될 수 있다고 한다.^{2,23)}

2) 증식기(proliferation phase)

증식기는 연골세포, 골세포, 그리고 가골 형성과 관계된 다른 세포들의 증식과 분화가 특징인 시기로, 골절 부위를 연결하는 섬유연골 가골 형성에 의해 골절 부위 추가적인 안정성을 얻게 된다. 먼저 연골 형성기(chondrogenic phase)에서는 여러 가지 성장인자의 유도에 의해 연골세포가 연성 가골(soft callus, fibrocartilage callus)을 형성하는 시기로, 초기 연성 가골은 혈관이 없는 조직이다.^{20,29)} 연골세포에서 분비되는 혈관 내피 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)와 혈소판 유래 성장인자(platelet derived growth factor)와 같은 인자에 의해 연성 가골의 혈관형성이 시작되는데, 이 혈관들은 연성 가골의 연골내 골화 과정을 위한 무기화에 필요한 산소, 영양소, 그리고 부갑상선 호르몬, vitamin D와 같은 인자들이 공급되는 통로로 작용한다. 따라서 가골의 혈관화 과정은 골절 치유에서 핵심 과정 중 하나라고 할 수 있다. 연골 형성기의 말기에 골모세포가 증식하면서 골 형성기(osteogenic phase)가 시작된다. 골모세포는 골막과 골내막에서 유래되어 골절의 변연부에서는 막내 골화에 의한 유골(osteoid)을 분비하여 재형성기에 무기화하여 무충골이 될 기질을 형성한다. 골절 부위에 공급된 간엽 줄기세포의 분화 과정에서는 TGF- β family와 골격 형태형성 단백질(bone morphogenic protein, BMP) 등과 같은 조절 인자 외에 골절 부위의 안정성, 조직의 산소 농도의 역할이 조명되고 있다. 저산소 상태에서는 간엽 세포의 연골 세포로의 분화가 촉진되어 연골내 골화 과정을 거치게 되고,^{30,31)} 산소 농도가 높을 때는 골모세포로 분화가 촉진되어 골절의 막내 골화가 활성화된다고 보고되고 있다.^{32,33)}

골조직의 순환에 손상이 있을 정도의 심한 손상을 입었거나 새로운 혈관이 골절 부위의 간격을 통과하지 못할 정도의 불안정성이 지속되는 경우 증식기에 가골의 혈관화가 이루어지지 않게 되고 재형성기의 무기화까지 어렵게 된다.^{2,23)} 염증기와 초기 증식기에 혈액 공급이 빈약하고 불안정성이 동반된 경우 위축성 불유합(atrophic nonunion)이 유발되고, 후기 증식기에 충분한 혈액 공급이 있으나 불안정성에 의해 가골의 완전한 혈관화가 이루어지지 않는 경우 비후성 불유합

(hypertrophic nonunion)이 발생하게 된다.³⁴⁾ 골절의 간격이 커서 신생 혈관이 골절 부위를 건너가지 못하고 경성 가골이 형성되지 않는 경우 oligotrophic 불유합이 초래될 수 있다.²⁾ 골절의 치유과정에서 연골과 골조직으로 분화되는 대부분의 줄기세포와 전구세포는 골절 부위 주위의 골막에서 유래된다고 밝혀지고 있고,³⁵⁾ 가골을 형성하고 있는 세포를 계통추적(lineage tracing)한 결과 골막에서는 연골과 골조직 모두를 형성할 수 있으나 골내막에서는 골조직만을 형성할 수 있는 것으로 보고되고 있기 때문에 골절 치료과정에서 골막 보존의 중요성은 과거보다 더 강조되고 있다고 할 수 있다.³⁶⁾

3) 재형성기(remodeling phase)

재형성기는 섬유연골 가골의 연골내 골화로 무기화된 골조직으로 대체되고, 골수강을 재형성하는 시기이며 초기 재형성기의 무기화 과정에서 골조직의 강도는 회복되지만 원래의 뼈 모양까지 회복하는 기간은 수년을 요하는 골절의 치유에서 가장 긴 과정이다.^{29,37)} 이때 가골의 연골내 골화는 혈관 분포가 좋은 가골의 변연부에서 주로 시작되어 골절 부위의 안정성과 지속적 혈관 형성이 동반될 때 고질의 중심부까지 골화가 진행되게 된다.³⁸⁾ 무기화 후 형성된 무충골은 파골세포에 의해 흡수된 다음 골아세포에 의해 성숙한 층판골로 대체되어 막내 골화하게 된다.²⁰⁾ 골수 순환(medullary circulation)의 복원은 재형성기의 핵심 과제로 골막의 혈류량을 다시 줄이고 VEGF를 감소시켜 추가적인 연골내 골화가 억제되고 경성 가골(hard callus)의 골조직이 재형성되게 한다. 재형성기의 마지막 단계는 응력에 대한 골의 반응으로 압전기 효과(piezoelectric effect)에 의해 불룩한 면에서는 파골세포가 골흡수를, 오목한 면에서는 골아세포가 골 형성을 관장하여 원래의 모양을 회복하게 된다.

골유합의 진행에 따라 적당한 부하와 압박은 전구세포의 BMP 분비를 증가시켜 골유합을 촉진시키는 것으로 알려져 있으나,^{39,40)} 재형성기에 골절 부위의 불안정성은 증식기 후기와 같이 효과적인 혈관화 및 무기화의 진행을 막게 된다. 이차 골유합을 목적으로 하는 골유합술 때 골절 치유의 초기에는 골절 부위의 불안정성과 같은 기계적 자극이 간엽 세포의 연골세포로의 분화를 촉진하여 더 많은 가골을 형성하게 하지만,⁴¹⁾ 같은 강도의 자극이 골유합의 후기에는 유합을 방해하는 요소가 될 수 있다.^{42,43)}

3. 불유합의 역학적 원인(mechanical factor for nonunion)

골절 부위의 역학적 환경은 골절 치료의 결과뿐만 아니라 골유합 기전을 결정하는 가장 중요한 요소 중 하나이다.^{44,45)} 일반적으로 피질골 골유합은 두 가지 기전으로 설명되는데, 일차적 골유합은 단단한 구조물을 이용하여 골편 간 압박력이 작용되도록 고정된 경우로 골절 간격이 0.1 mm 이하, 골편 간의 움직임(interfragmentary motion: δL)을 골절 간격(fracture gap width: L)으로 나눈 값(변형률, strain value, $\epsilon = \delta L/L$)이 2% 이하로 고정되었을 때 가골 형성 없이 파골세포 절단원뿔(osteoclast cutting cone)이 지나간 자리에 골아세포가 골조직을 형성하며 유합되는 기전을 말한다. 이차적 골유합은 bridge plate, 골수내정과 같은 유연한 기구로 고정되고, 골절 간격은 2 mm 이하, 변형률 2%~10% 정도의 골편 간 움직임이 있을 때 먼저 가골이 형성된 후 재형성 과정을 거쳐 유합되는 기전을 말한다. 최근 골절 간격이 0.1~1 mm이고, 변형률 2% 이하의 단단한 고정술 후, 막내 골화에 의해 골절 간격이 메워진 후 일차적 골유합이 진행되는 gap healing이 세 번째 골유합 기전으로 받아들여 지기도 한다.^{45,46)} 이처럼 역학적 환경에 따라 명백하게 다른 치유 기전에 의한 골유합이 진행된다면 불유합도 각 기전에 따라 다른 원인이 제시되어야 할 것이다. 골절 간격과 정복의 안정성, 골괴사와 각 치유 기전의 적응증, 골다공성 골절에서 수술 술기 및 고정 기구 등에 관해서는 최근 많은 변화가 있었고, 그 외에도 골절의 양상, 연부조직 손상, 국소감염, 다발성 외상 및 다발성 골절 등이 불유합이 역학적 원인이 될 수 있다.

1) 골절 간격과 정복의 안정성

일차적 골유합을 목적으로 하는 골유합술 때 골절 부위에 작용된 압축력이 골절 면의 지속적 접촉을 유도하고 골편 간의 움직임이 최소화하여 골원(osteon)이 골절 간격을 건너갈 수 있을 정도의 미세한 간격이 유지될 때 유합을 얻을 수 있다. 그러나 골절 면 또는 골과 고정기구 사이의 수 micrometer 정도의 틈이 있어도 골흡수가 일어나게 되고,⁴⁷⁾ 수술 당시의 정확한 정복과 단단한 내고정이 유지되지 않고 작은 간격과 함께 불안정한 상태가 될 수 있다(Fig. 1). 세포를 포함한 조직의 요소가 늘어날 수 있는 정도 이상의 움직임이 있을 때 조직은 재생되지 않는다는 변형 이론(strain theory)을 적용시키면 역설적으로 작은 간격에 동반된 불안정성은 큰 간격에 같은 정도의 불안정보다 변형률이 크게 되고 조직 분화가 감소되어 골유합에 지장을 초래하게 된다(Fig. 2).⁴⁸⁾ 따라서 일차적 골유합을 목적으로 하는 경우 수술 당시 수 micrometer의 전위도 불유합이 원인이 될 수 있고 골유합 때까지 0.1 mm 이하의 전위 상태와 안정성이 유지되어야 한다고 할 수 있다. 이차 골유합을 목적으로 유연한 고정술을 하였을 때는 골흡수의 결과로 넓어진 골절 간격은 오히려 변형률을 수용할 수 있는 범위로 작게 하여 가골 형성을 촉진하게 된다. 골절 치유를 위한 적절한 변형률은 최소 가골 형성을 유도할 수 있어야 하고, 최대 골 교(bony bridge)를 형성할 수 있는 범위라 할 수 있고, 가골의 경우 50%, 무층골의 경우 10%까지의 변형률이 허용되지만,⁴²⁾ 층판골에서는 2% 이상의 변형률은 골유합에 지장을 초래하게 되고, 10%에서 30%의 변형률은 골흡수가 팽배하게 된다.⁴⁹⁾ 그러나 변형 이론($\epsilon = \delta L/L$)은 골편 간의 움직임이 일정할 때 골절 간격이 넓을수록 골유합의 가능성이 증가되는 오류가 있을 수 있는 이론이다. 골절 간격의

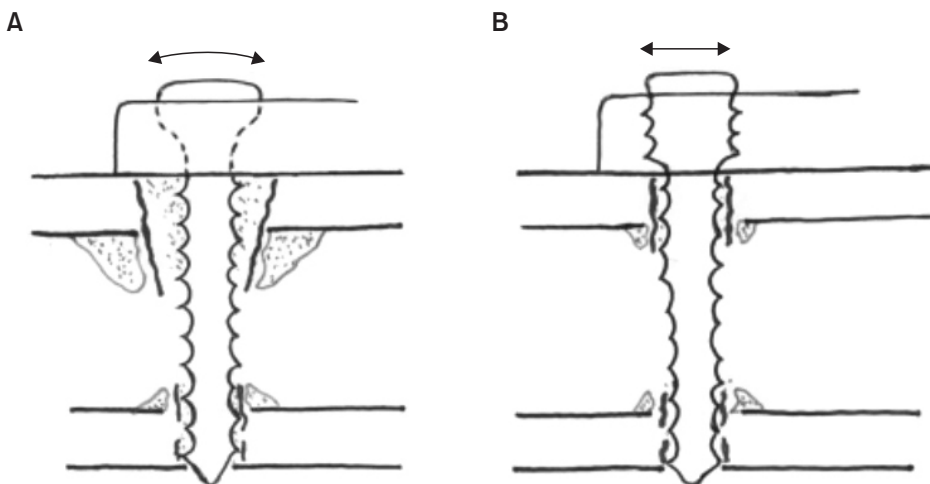


Fig. 1. (A) Small push and pull movement of the plate can make the non-locked screw loose with marked bone resorption around screw head. (B) The locked screw does not tilt around the axis, consequently the same movement of the plate does not loosen the the screw as much as the non-locked screw. Data from the article of Perren (J Bone Joint Surg Br 2002;84:1093-1110).⁴⁹⁾

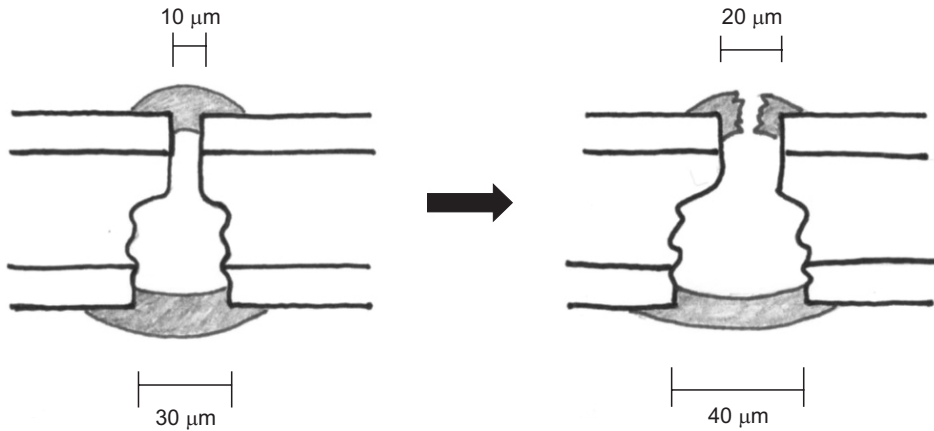


Fig. 2. The regeneration tissue in the widened gap tolerates the deformation while that in the small gap disrupts the deformation because the strain is about 100% larger. Data from the article of Perren (J Bone Joint Surg Br 2002;84:1093-1110).⁴⁹⁾

크기와 골유합에 필요한 기간은 비례 관계에 있고, 골절 부위의 혈행에 지장을 주지 않는 범위 안에서 최대한 정확한 정복과 단단한 고정을 하는 것이 이상적이라 할 수 있다.⁵⁰⁾ 이차적 골유합을 목적으로 할 때, 횡 골절의 경우 골절 간격은 2 mm 이하, 골편간 움직임은 0.2-1.0 mm 범위 안에서 허용되고, 분쇄 골절의 경우 변형에 관한 내성(tolerance of instability)이 단순 골절과 다르기에 좀더 많은 골편 간 움직임이 허용된다 (Fig. 3).⁴²⁾ 따라서 유연한 내고정 기구를 이용한 생리적 내고정술은 주로 분쇄 골절에 유리하며 단순 골절의 치료에서 장점은 아직 논란 중이라 할 수 있다.⁴⁹⁾ 움직임의 방향에 관해서는 장관골의 장축에 따라 골편 간 움직임이 있는 경우는 정상적 가골의 골화가 진행되지만 골절 부위의 회전 운동과 전단 운동은 가골의 변연부에서만 골화가 진행되어 골유합이 지연될 수 있다고 한다.⁵¹⁾

2) 골괴사와 치유 기전의 적응증

골절의 정복술 중 골조직의 혈행 손상을 최소화하는 것은 생물학적 내고정(biological internal fixation)의 핵심 철학이라 할 수 있다. 골절의 직접적 정복을 위한 골막의 박리와 골수내정 고정술 때 확공에 의한 골내막의 손상 및 영양동맥의 파괴는 의인성(iatrogenic) 골괴사의 원인으로 잘 알려져 있다. 그 외에도 금속판 아래와 골수내정 둘레에 골조직과 접촉된 부위와 같은 모양의 부골(sequestrum) 형성이 보고되었고,⁵²⁾ 동물 실험에서 금속판 고정 후 피질골의 혈류량이 60%까지 감소된다고 알려졌듯이 골조직과 고정 기구의 접촉면의 넓이 또한 골괴사의 중요한 원인으로 인식되고 있다.^{53,54)} 골괴사는 골절 치유중 재형성의 지연 또는 부전을 초래하여 회복에 수개월이 소요될 수 있고,^{54,55)} 재골절, 감염의 위험성을 증가시키는 것으로 보고되었기 때문에,⁴⁹⁾ minimally invasive

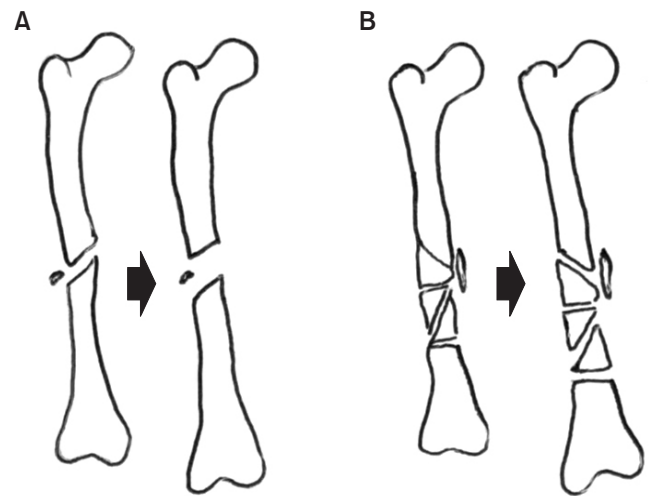


Fig. 3. (A) The displacement in a simple fracture widens the fracture gap as the same amount. (B) A multi-fragmentary fracture displaced the same amount as the simple fracture. Instead of a simple fracture, multiple gaps share the overall displacement, and the resultant strain is smaller than that of simple fracture.

percutaneous osteosynthesis와 같은 피질골과 접촉면을 최소화할 수 있는 수술 방법과 Point Contact Fixator (PC-Fix)와 같은 접촉면을 최소화할 수 있는 고정기구가 개발되고 있는 이유 중 하나라 할 수 있겠다. 따라서 골절 부위 혈액 공급이 원활하거나 bridging에 의해 복구될 수 있는 경우 이차적 골유합의 적응증이 되고, 이미 혈액 공급에 심각한 손상이 있다면 장기간의 재형성 과정을 견딜 수 있는 기존의 압박 고정술을 선택하는 것이 좋을 것으로 생각된다.⁴⁹⁾

3) 골다공성 골절에서 수술 술기 및 고정 기구

골다공성 골절의 치유 기전은 정상적일 골절의 치유와 크게 다르지 않지만 골 질량(bone mass)의 감소로 고정의 강도

에 의한 영향을 더 크게 받게 된다.⁵⁶⁾ 따라서 골다공성 골절 환자에게 수술적 치료를 시행할 때 고정도의 강도를 높일 수 있는 방법을 고려하지 않으면 불유합, 금속 파손의 원인이 될 수 있다.

(1) 기존의 압박 금속판 고정술에서는 나사에 적용되는 약 2,000-3,000 N의 힘의 일부는 골절 부위의 압박에 쓰여지기 때문에, 전체의 힘을 고정에 쓰는 잠김 나사가 고정력이 더 강하다.

(2) 잠김 나사를 서로 기울어진 방향으로 고정했을 때 평행하게 고정하였거나 기존의 비 잠김 나사로 고정한 경우보다 더 많은 골조직이 전위되어야 하기 때문에 고정력이 강하다 (Fig. 4).

(3) 피질골과 내고정 기구와의 접촉면이 나사의 압박력을 견딜 수 없는 경우 불안정해질 수 있기 때문에 PC-Fix와 같은 기구는 현실적 적용이 어렵다.

(4) 어느 정도의 불안정성을 수용할 수 있는 유연한 고정 기구를 사용할 때 골절 부위가 꺾일 때 나사가 뽑히는 힘이 적게 작용하게 된다.

(5) 나사의 뽑힘 강도(pull-out strength)는 주로 나사의 외측 지름과 관계가 있기 때문에 중심부가 두꺼운 나사를 쓰는 것이 뽑히는 힘에 강하고, 나사의 굽힘 강도도 강하다.

(6) 주어진 굽힘 모멘트(bending moment)에서 나사를 뽑아내려는 힘은 골절 부위에서 나사까지의 거리에 반비례하기 때문에 긴 내고정 기구를 썼을 때 더 강한 고정력을 얻을 수 있다(Fig. 5).

4) 골절의 양상

(1) 골절의 위치: 골간단부 골절은 골간부 골절과 다르게 빠르게 재생되고 혈류량이 많은 해면골 골소주에서 직접 가골이 형성되어 유합되기 때문에 골막에 상당한 손상이 있고, 골편의 혈행이 손상되어도 불유합이 드물다. 따라서 골간부

의 골절이 골간단부보다 불유합 가능성이 높다. 혈관의 위치에 있어서 대퇴골 경부, 상완골, 손목의 주상골, 거골 골절의 경우 영양 동맥 입구의 원위부 골절의 경우 불유합의 위험성이 크다고 알려져 있다.

(2) 골절 유형: 단순 골절의 경우 불유합이 드물지만 혈관 손상이나 심한 연부조직 손상이 동반되어 치유 이전에 영향을 주는 경우 주로 oligotrophic 불유합이 호발하고,⁵⁷⁾ 복잡 골절의 경우 잠재적으로 불안정한 골절로 골절 부위 혈행에는 손상이 없으나 고정술 후 골편간 움직임이 과도하여 비후성 불유합이 호발한다고 한다.⁵⁸⁾ 고도로 불안정한 분쇄 골절의 경우 혈류가 차단되고 골편의 괴사 및 골결손이 동반되는 경우가 많으며 안정된 고정을 얻기 힘들기 때문에 불유합 발병률이 2배로 높고 oligotrophic 또는 위축성 불유합이 호발

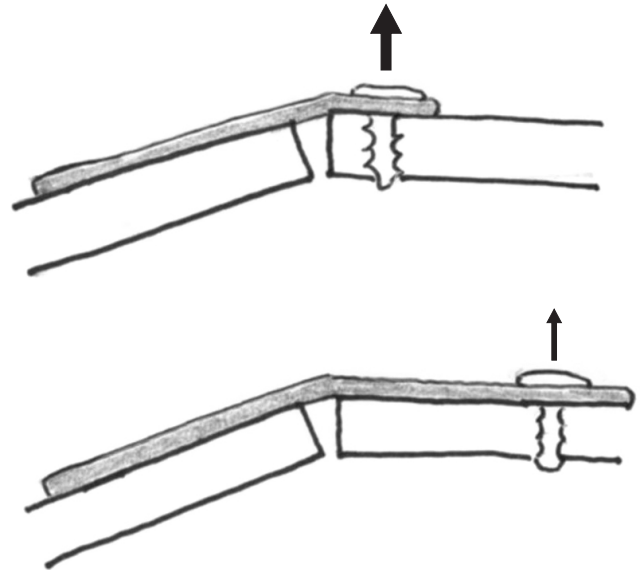


Fig. 5. When the same bending moment is applied, a long plate produces much less pull-out force than a short plate. Data from the article of Perren (J Bone Joint Surg Br 2002;84:1093-1110).⁴⁹⁾

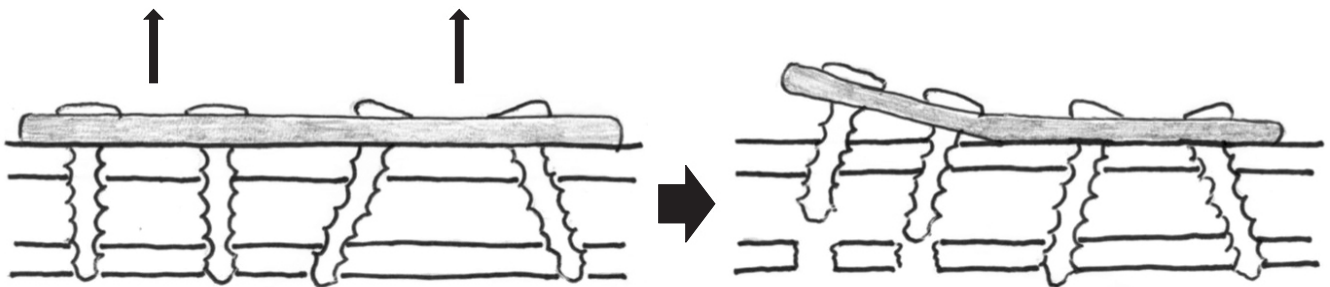


Fig. 4. The divergent locked screws showing better anchorage after application of pull-out load than parallel screws.

한다고 보고되었다.⁵⁹⁾

(3) 개방성 골절: 골절 부위가 노출된 경우, 먼저 치유에 필요한 수많은 요소를 담고 있는 혈종을 잃게 되고, 노출된 골조직은 근육, 골막과 연결된 혈관을 잃게 되어 생물학적 반응이 없는 거대한 섬유조직을 형성하여 새로운 혈관과 골모세포가 골절부위에 도달할 수 없도록 하는 장애물로 작용하게 되므로 불유합의 가능성이 높고, 골괴사, 감염의 가능성도 증가하게 된다. Gustilo and Anderson의 분류가 불유합 발병률과 비례하지는 않지만 제2, 3형 개방성 골절의 경우 고 에너지 손상에 의한 경우가 많기 때문에 불유합과 연관성이 높다고 보고되었다.⁵⁷⁾

5) 연부조직 손상

(1) 외상 에너지의 크기: 고 에너지 손상의 경우 더 복잡하고 더 심한 분쇄와 전위를 동반한 골절이 많고, 상당한 연부조직 손상 및 혈관 손상을 동반하는 경우가 많다. 연부조직 손상의 정도는 골절 치유에 아주 중요하고, 일부 압괴상이 동반된 폐쇄성 골절의 경우 Gustilo and Anderson 제1, 2형의 개방성 골절보다 더 심각할 수 있다. 골절 직후 골조직의 혈류량은 골수와 골막의 혈관 수축으로 50%까지 감소하게 된다. 골절 후 2주경 가골의 혈류량이 가장 많아지는 시기에 피질골의 혈행은 원심성 방향에서 구심성 방향으로 바뀌게 되고, 골막의 혈류량은 6배까지 증가하게 된다.⁶⁰⁾ 광범위한 연부조직 손상과 큰 혈종은 골절 후 최초 2주간 거의 유일한 골조직의 혈류 공급이 될 수 있는 피질골의 혈행에 부정적 영향을 미쳐서 골괴사 또는 불유합을 초래할 수 있다.⁵⁷⁾

(2) 구획 증후군: 구획 증후군과 동반된 골절의 경우 구획 증후군이 동반되지 않은 비슷한 골절과 비교했을 때 평균 2배의 치유 기간이 소요된다고 하고,^{61,62)} 근막 절개의 지연과 불유합의 관계에 관해서는 논란 중에 있는 것으로 보인다.

(3) 혈관 손상: Dickson 등⁶³⁾은 하지의 3개의 주 동맥 중 한, 두 개의 동맥 손상이 동반된 골절에서는 46%, 동맥 손상이 없을 때 16%의 불유합을 보고하였으며, 한 개 이상의 주 정맥이 손상되었을 때 3배 정도 높은 불유합 발병률을 보고한 경우도 있다.

6) 국소감염

국소 감염이 병발된 경우 피질골의 괴사에 의한 부골 형성, 골절 단 응해, 골절 부위에 괴사된 연부조직의 삼입, 고정 기구의 이완 등이 쉽게 초래된다. 특히 개방성 골절과 연관이 많고 염증 조절을 위하여 고정 기구를 제거해야 하는 경우 예

후가 불량한 것으로 알려져 있다.⁶⁴⁾

7) 다발성 외상 및 다발성 골절

다발성 외상 환자의 경우 내장 장기나 중요 혈관 손상의 치료가 우선되는 경우가 많기 때문에 적절하지 않지만 빠른 골절 치료를 해야 하는 경우가 많고, 고정 기구를 제거하거나 교환하는 것이 지연되는 때는 골절의 예후가 좋지 않은 경우가 많다. 동시에 여러 부위가 골절된 환자의 경우 치료 계획을 세우기 어렵고 수술 후 재활에도 제한이 많아 불유합 발병률이 높다고 한다.⁵⁷⁾

4. 불유합의 대사적 원인(metabolic factors for nonunion)

1) 나이

소아 골조직은 성장하고 있는 상태에 있기 때문에 골절 당시 이미 골절 치유를 유도하는 과정에 있다고 할 수 있고, 골막이 두껍고, 골모세포와 혈류량이 풍부하기 때문에 초기에 가골을 형성하게 된다. 동물 실험에서는 나이에 비례하여 골막 반응, 세포분화, 혈관 형성이 늦어지는 등 골절 치유 능력이 떨어진다는 보고가 있지만,^{65,66)} 인간의 경우 고령에서 골절 치유 불유합에 뚜렷한 관계가 없는 것으로 보고되고 있고, Street 등⁶⁷⁾은 고령의 환자에게도 골절부위 혈관 형성 및 성장 인자에 대한 반응이 유지되는 것으로 보고하였다. 다만 쇄골과 관절내 대퇴 경부 골절의 경우 고령에서 불유합이 많은 것으로 보고되었다.^{68,69)}

2) 동반질환(co-morbidities)

(1) 당뇨병: 동물 실험에서 당뇨병은 가골의 collagen 함량이 50%~55% 감소되고 치유 과정에 있는 세포의 양이 40%까지 감소되며, 인장 강도가 29%, 강도가 50%까지 떨어진다고 보고되었다.⁷⁰⁾ 임상적으로는 족부, 족관절 부위 골절의 경우 불유합의 강력한 위험인자로 알려져 있으며,^{71,72)} 당뇨병이 있는 165명의 족부, 족관절 골절 환자의 연구 결과 말초 신경병증이 동반된 경우, 수술 시간이 길어진 경우, hemoglobin A1c가 7% 이상인 경우에서 골절 치유에 유의한 차이가 있다고 보고되었다.⁷²⁾ 제1형, 제2형의 모든 당뇨병 환자에서 장관골 및 단골 모두에서 불유합 발병률이 약 두 배로 높다는 보고가 있지만,⁷³⁾ 하지와 경골 골절에서 당뇨병과 불유합이 무관하다는 보고도 있기 때문에,^{74,75)} 족부, 족관절부 골절 이외의 경우 인과 관계가 있다고 결론을 내리기는 어려울 것으로 생각된다.

(2) 영양 결핍(malnutrition): 동물 실험에서는 vitamin B6

결핍의 경우 가골의 골화 과정을 지연시키고, vitamin C 결핍의 경우 골모세포의 분화에 어려움을 초래한다고 보고되었으며,^{11,76)} 단백질, 칼슘, 인, vitamin D의 식이 섭취가 모자라는 경우 생역학적, 조직학적으로 약한 골유합을 얻게 된다는 보고가 있다.⁷⁷⁾ 임상적으로는 대퇴 전자간 골절 환자에서 혈중 albumin치가 3.5 g/100 ml 이하의 경우 골절 후 입원 기간이 길어지고, 골절 전 정도의 독립적 생활을 회복하는 경우가 4.6배 적다는 연구가 있으나,⁷⁸⁾ 불유합과 영양 결핍과의 뚜렷한 관계는 밝혀지지 않은 상태이다.

(3) **비만:** 비만과 불유합의 관계를 큰 표본을 대상으로 시행한 두 연구를 비교했을 때, 248예의 대퇴 간부 골절에서 확공성 금속정 고정을 시행한 경우에서는 관련이 없는 것으로 보고하였으나,⁷⁹⁾ 대퇴 원위부 골절 283예에서 잠김 금속판 고정술을 시행했을 때는 20%로 유의하게 높은 발병률이 보고되었다.⁸⁰⁾ 확공성 금속정 고정술이 비만의 위험성을 극복할 수 있을 정도로 효과적이라 해석될 수 있고, 비만이 골절 부위에 따라 다르게 영향을 미친다고 해석될 수도 있을 것으로 생각된다.

(4) **골다공증:** 골다공증은 해면골 용량을 감소시켜서 골절부위 역학적 안정성을 회복시키기가 어렵게 되고, 골모세포의 양 감소, 가골 형성 지연, 가골의 강도 감소, 등에 의해 골유합에 지장을 초래할 수 있다. 임상 연구에서는 상완골과 경골 고정부 골절의 경우 골다공증과 불유합의 상당한 연관성이 보고되었으나,^{81,82)} 1,498명의 골다공증과 연관된 골절 환자를 상대로 한 연구에서 허약한 뼈와 불유합의 위험성은 뚜렷한 관계가 없는 것으로 보고되었다.⁸³⁾

(5) **빈혈:** 동물 실험에서는 만성 철분 결핍성 빈혈의 경우 조직의 산소 농도 감소와 철분의 부족으로 콜라겐 형성에 제한이 있는 것으로 보고되었고, 급성 출혈의 경우 수액 보충에 의한 혈액량의 보충이 안 될 경우 골절 치유의 급성기 반응이 지연되는 것으로 보고되었다.⁸⁴⁾ 그러나 골절 환자에게 빈혈이 동반되었을 때 문제점에 관한 주목할 만한 보고는 없는 상태이다.

(6) **갑상선 기능 저하증:** 동물 실험에서는 thyroxine 결핍의 경우 연골내 골화 과정에 지장을 초래하여 이차적 골유합이 지연되는 것으로 보고되었으나,⁸⁵⁾ 의미 있는 임상적 연구는 현재까지 없었다.

3) 흡연

최근 20년간 흡연과 불유합의 관계에 관한 25개의 연구 중 16개(64.0%)에서 유관하다고 보고하였으며,³⁾ 최근 9개

논문, 6,356명의 환자를 포함한 review article에서 흡연은 골절 치유 기간을 연장하는 경향이 있고, 특히 개방성 골절 환자에서 불유합 발병률을 의미 있게 증가시킨다고 보고하였다.⁷²⁾ 그러나 흡연과 관계 있고 불유합의 원인이 될 수 있는 인자(심장, 폐 질환)를 다변량 기호 논리학 회귀 분석(multivariate logistic regression)했을 경우 강력한 연관성을 보이지는 않았다고 한다.³⁾ 그리고 경골간부 골절 환자 135명을 보존적 치료한 결과 흡연 환자군에서 평균 연령이 더 낮고, 고 에너지 손상이 적었지만 골유합에 소요되는 시간이 유의하게 길었고, 저 에너지 손상 골절 환자에서 지연 유합률이 4.1배 높다는 보고도 있었다.⁸⁶⁾

4) 알코올 중독

알코올은 섭취량에 비례하여 골모세포의 활동성이 감소하게 되고, 만성 알코올 중독의 경우 골 형성 부전에 의한 골감소증을 유발하며, 골절의 치유 과정에서도 골 기질 생성을 억제하는 것으로 밝혀졌다.^{87,88)} 최근 20년간 5개의 연구 중 4개의 연구에서 불유합의 위험인자로 확인되었고, 특히 하악골, 대퇴 경부, 상완골 간부 골절에서 불유합과 의미 있는 연관성을 보였다.⁸⁹⁻⁹¹⁾

5) 약물

(1) **NSAID:** NSAID는 cyclooxygenase (COX)를 비활성화시켜 골유합의 초기 염증기에서 중요한 조절인자로 작용하는 prostaglandin 혈중 농도를 감소시키는 역할 뿐만 아니라, 파골세포의 활동성을 증가시켜 골흡수를 촉진시키고, 골모세포의 분화를 촉진시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 동물 실험에서는 6주 이상 지속적으로 투약되었을 때 골유합이 지연되는 것으로 받아들여지고 있지만,⁹²⁾ 임상 연구에서는 논란 중에 있고, COX-2에 선택적인 NSAID와 비선택적 NSAID의 차이에 관해서도 결론이 나지 않은 상태라 할 수 있다.⁹³⁾

(2) **Steroid:** 정형외과 의사들 중 96%에서 steroid 투약이 불유합을 유발할 것으로 생각하지만 최근 연구된 4개의 연구에서 관련성을 밝히지 못했다.³⁾ 다만 골다공증과 같이 골절의 위험성은 증가하는 것으로 보고되었다.^{94,95)}

(3) **항생제:** 동물 실험에서 quinolone계 항생제를 투약할 때 세포가 적고, 콜라겐이 감소되어 강도가 18% 정도 떨어지는 미성숙 가골을 형성한다는 보고가 있고,^{96,97)} gentamycin의 경우 bead와 같은 형태의 고농도로 작용할 경우 골모세포의 증식이 억제된다고 하며,⁹⁸⁾ rifampicin의 경우 임상적으로

사용하는 농도에서도 골모세포의 증식을 억제한다는 보고가 있다.⁹⁹⁾ 그러나 임상 연구에서 의미 있는 연관성이 보고되지는 않은 상태이다.

(4) **Anticoagulants:** warfarin과 heparin의 경우 동물실험에서 생역학적 및 조직학적으로 골유합을 지연시키는 것으로 보고되었으나,^{100,101)} 임상적 연구는 시도된 적이 없는 상태이며, 저분자 헤파린(low molecular weight heparin)의 경우 불유합과 관계된 동물실험 보고가 없는 상태이다.

결론

골절 환자를 치료하면서 불유합의 가능성을 예측하는 것은 참으로 어렵지만 이는 꼭 해야 하는 일이다. 저자들은 기존에 알려진 지식들을 고찰하고 최신 지견들을 살펴서 어렵게 생각하고 있는 불유합의 원인들을 명쾌하게 정리해 보려는 시도를 하였으나 문헌에서는 저자들의 생각보다 더 복잡한 주장들이 설왕설래하고 있다는 사실을 확인할 수 있었다. 같은 원인에 관한 연구라 하더라도 동반된 변수들에 의해 다른 결과를 보고하는 경우가 많은 것으로 추정된다. 기술하지 못한 여러 가지 역학적 인자와 대사적 인자 외에 상호 작용에 의한 변수까지 고려한다면 골절의 불유합은 앞으로도 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 보여진다. 다행인 것은 불유합의 역학적 원인이 조금씩 밝혀지면서 내고정 기구 및 수술 방법에서 많은 발전이 지속되고 있고 대사적 인자의 작용 기전에 관한 지식도 넓어지면서 BMP, 증배엽 줄기세포 등을 이용한 불유합의 복합적 치료 방법이 각광을 받고 있다.¹⁾ 자료를 분석하는 기술의 발전으로 과거보다 큰 대상을 상대로 한 연구가 진행되고 있기 때문에 앞으로 더 명확한 인과 관계가 많이 밝혀지기를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

요약

불유합은 골절 치료 후 가장 우려되는 합병증의 하나로 환자 및 의사들이 결과를 알 수 없는 긴 치료를 견뎌내야 하는 인내를 요구하게 한다. 저자들은 불유합의 위험인자에 관한 문헌을 고찰하여 골절 간격, 안정성, 골괴사와 유합 기전, 골다공성 골절과 고정 방법, 골절의 양상, 연부조직 손상, 국소 감염, 다발성 골절과 같은 역학적 인자와 나이, 동반 이환, 흡연, 알코올 중독, 약물과 같은 대사적 인자에 관한 최근 경향을 살펴보았다. 불유합의 원인을 조금씩 알게 되면서 내고정 기구 및 수술 방법에서 많은 발전이 지속되고 있고, 대사적

인자의 작용 기전에 관한 지식도 넓어지면서 불유합의 복합적 치료 방법이 각광을 받고 있다. 골절 및 불유합 치료 시 위험인자와 치료에 있어서의 발전된 부분을 고려하여 더 좋은 계획을 세울 수 있기를 바라는 바이다.

색인 단어: 불유합, 대사적, 역학적

References

1. Giannoudis PV, Gudiapati S, Harwood P, Kanakaris NK: Long bone non-unions treated with the diamond concept: a case series of 64 patients. *Injury*, 46 Suppl 8: S48-S54, 2015.
2. Brinker MR, O'Connor DP: The biological basis for nonunions. *JBJS Rev*, 4: doi: 10.2106/JBJS.RVW.15.00078, 2016.
3. Zura R, Mehta S, Della Rocca GJ, Steen RG: Biological risk factors for nonunion of bone fracture. *JBJS Rev*, 4: doi: 10.2106/JBJS.RVW.O.00008, 2016.
4. Riemer BL, Butterfield SL, Burke CJ 3rd, Mathews D: Immediate plate fixation of highly comminuted femoral diaphyseal fractures in blunt polytrauma patients. *Orthopedics*, 15: 907-916, 1992.
5. Tornetta P 3rd, Tiburzi D: Reamed versus nonreamed antero-grade femoral nailing. *J Orthop Trauma*, 14: 15-19, 2000.
6. Bishop JA, Palanca AA, Bellino MJ, Lowenberg DW: Assessment of compromised fracture healing. *J Am Acad Orthop Surg*, 20: 273-282, 2012.
7. Augat P, Faschingbauer M, Seide K, et al: Biomechanical methods for the assessment of fracture repair. *Injury*, 45 Suppl 2: S32-S38, 2014.
8. Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, et al: A new method for evaluation of fracture healing by echo tracking. *Ultrasound Med Biol*, 34: 775-783, 2008.
9. Marsh D: Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion. *Clin Orthop Relat Res*, (355 Suppl): S22-S30, 1998.
10. Einhorn TA: The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*, (355 Suppl): S7-S21, 1998.
11. Hayda RA, Brighton CT, Esterhai JL Jr: Pathophysiology of delayed healing. *Clin Orthop Relat Res*, (355 Suppl): S31-S40, 1998.
12. Gómez-Barrena E, Rosset P, Lozano D, Stanovici J, Erntthaller C, Gerbhard F: Bone fracture healing: cell therapy in delayed unions and nonunions. *Bone*, 70: 93-101, 2015.
13. Russel T: Fractures of the tibia and fibula. In: Rockwood CA, Green DP ed. *Fractures in adults*. 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven: 2127-2200, 1996.
14. Richardson JB, Cunningham JL, Goodship AE, O'Connor BT, Kenwright J: Measuring stiffness can define healing of tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br*, 76: 389-394, 1994.
15. Wade RH, Moorcroft CI, Thomas PB: Fracture stiffness as a guide to the management of tibial fractures. *J Bone Joint Surg Br*,

- 83: 533–535, 2001.
16. Duffy P, Trask K, Hennigar A, Barron L, Leighton RK, Dunbar MJ: Assessment of fragment micromotion in distal femur fracture fixation with RSA. *Clin Orthop Relat Res*, 448: 105–113, 2006.
17. Madanat R, Mäkinen TJ, Moritz N, Mattila KT, Aro HT: Accuracy and precision of radiostereometric analysis in the measurement of three-dimensional micromotion in a fracture model of the distal radius. *J Orthop Res*, 23: 481–488, 2005.
18. Solomon LB, Stevenson AW, Callary SA, Sullivan TR, Howie DW, Chehade MJ: The accuracy and precision of radiostereometric analysis in monitoring tibial plateau fractures. *Acta Orthop*, 81: 487–494, 2010.
19. Little DG, Ramachandran M, Schindeler A: The anabolic and catabolic responses in bone repair. *J Bone Joint Surg Br*, 89: 425–433, 2007.
20. Oryan A, Monazzah S, Bigham-Sadegh A: Bone injury and fracture healing biology. *Biomed Environ Sci*, 28: 57–71, 2015.
21. Ai-Aql ZS, Alagil AS, Graves DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA: Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Res*, 87: 107–118, 2008.
22. Poniatowski ŁA, Wojdasiewicz P, Gasik R, Szukiewicz D: Transforming growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications. *Mediators Inflamm* [Internet], doi: 10.1155/2015/137823, 2015[cited 2015 Jan 29]. Available from: www.hindawi.com/journals/mi/2015/137823/.
23. Hankenson KD, Zimmerman G, Marcucio R: Biological perspectives of delayed fracture healing. *Injury*, 45 Suppl 2: S8–S15, 2014.
24. Brinker MR, Bailey DE Jr: Fracture healing in tibia fractures with an associated vascular injury. *J Trauma*, 42: 11–19, 1997.
25. Lu C, Miclau T, Hu D, Marcucio RS: Ischemia leads to delayed union during fracture healing: a mouse model. *J Orthop Res*, 25: 51–61, 2007.
26. Dishowitz MI, Mutyaba PL, Takacs JD, et al: Systemic inhibition of canonical Notch signaling results in sustained callus inflammation and alters multiple phases of fracture healing. *PLoS One*, 8: e68726, 2013.
27. Alexander KA, Chang MK, Maylin ER, et al: Osteal macrophages promote in vivo intramembranous bone healing in a mouse tibial injury model. *J Bone Miner Res*, 26: 1517–1532, 2011.
28. Xing Z, Lu C, Hu D, et al: Multiple roles for CCR2 during fracture healing. *Dis Model Mech*, 3: 451–458, 2010.
29. Marsell R, Einhorn TA: The biology of fracture healing. *Injury*, 42: 551–555, 2011.
30. Merceron C, Vinatier C, Portron S, et al: Differential effects of hypoxia on osteochondrogenic potential of human adipose-derived stem cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 298: C355–C364, 2010.
31. Amarilio R, Viukov SV, Sharir A, Eshkar-Oren I, Johnson RS, Zelzer E: HIF1 α regulation of Sox9 is necessary to maintain differentiation of hypoxic prechondrogenic cells during early skeletogenesis. *Development*, 134: 3917–3928, 2007.
32. Wagegg M, Gaber T, Lohanatha FL, et al: Hypoxia promotes osteogenesis but suppresses adipogenesis of human mesenchymal stromal cells in a hypoxia-inducible factor-1 dependent manner. *PLoS One*, 7: e46483, 2012.
33. D'Ippolito G, Diabira S, Howard GA, Roos BA, Schiller PC: Low oxygen tension inhibits osteogenic differentiation and enhances stemness of human MIAMI cells. *Bone*, 39: 513–522, 2006.
34. Riddle RC, Khatri R, Schipani E, Clemens TL: Role of hypoxia-inducible factor-1 α in angiogenic-osteogenic coupling. *J Mol Med (Berl)*, 87: 583–590, 2009.
35. Kumagai K, Vasanji A, Drazba JA, Butler RS, Muschler GF: Circulating cells with osteogenic potential are physiologically mobilized into the fracture healing site in the parabiotic mice model. *J Orthop Res*, 26: 165–175, 2008.
36. Colnot C: Skeletal cell fate decisions within periosteum and bone marrow during bone regeneration. *J Bone Miner Res*, 24: 274–282, 2009.
37. Einhorn TA: The science of fracture healing. *J Orthop Trauma*, 19: S4–S6, 2005.
38. Yuasa M, Mignemi NA, Barnett JV, et al: The temporal and spatial development of vascularity in a healing displaced fracture. *Bone*, 67: 208–221, 2014.
39. Kwong FN, Harris MB: Recent developments in the biology of fracture repair. *J Am Acad Orthop Surg*, 16: 619–625, 2008.
40. Schwarz C, Wulsten D, Ellinghaus A, Lienau J, Willie BM, Duda GN: Mechanical load modulates the stimulatory effect of BMP2 in a rat nonunion model. *Tissue Eng Part A*, 19: 247–254, 2013.
41. Thompson Z, Miclau T, Hu D, Helms JA: A model for intramembranous ossification during fracture healing. *J Orthop Res*, 20: 1091–1098, 2002.
42. Jagodzinski M, Krettek C: Effect of mechanical stability on fracture healing: an update. *Injury*, 38 Suppl 1: S3–S10, 2007.
43. Gaston MS, Simpson AH: Inhibition of fracture healing. *J Bone Joint Surg Br*, 89: 1553–1560, 2007.
44. Hak DJ, Fitzpatrick D, Bishop JA, et al: Delayed union and nonunions: epidemiology, clinical issues, and financial aspects. *Injury*, 45 Suppl 2: S3–S7, 2014.
45. Aro HT, Chao EY: Bone-healing patterns affected by loading, fracture fragment stability, fracture type, and fracture site compression. *Clin Orthop Relat Res*, (293): 8–17, 1993.
46. Claes L, Reusch M, Göckelmann M, et al: Metaphyseal fracture healing follows similar biomechanical rules as diaphyseal healing. *J Orthop Res*, 29: 425–432, 2011.

47. Ganz R, Perren SM, Rüter A: Mechanical induction of bone re-sorption. *Fortschr Kiefer Gesichtschir*, 19: 45–48, 1975.
48. Cheal EJ, Mansmann KA, DiGioia AM 3rd, Hayes WC, Perren SM: Role of interfragmentary strain in fracture healing: ovine model of a healing osteotomy. *J Orthop Res*, 9: 131–142, 1991.
49. Perren SM: Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. *J Bone Joint Surg Br*, 84: 1093–1110, 2002.
50. Claes L, Grass R, Schmickal T, et al: Monitoring and healing analysis of 100 tibial shaft fractures. *Langenbecks Arch Surg*, 387: 146–152, 2002.
51. Hietaniemi K, Paavolainen P, Penttinen R: Connective tissue parameters in experimental nonunion. *J Orthop Trauma*, 10: 114–118, 1996.
52. Wenda K, Runkel M, Degreif J, Rudig L: Minimally invasive plate fixation in femoral shaft fractures. *Injury*, 28 Suppl 1: A13–A19, 1997.
53. Kregor PJ, Senft D, Parvin D, et al: Cortical bone perfusion in plated fractured sheep tibiae. *J Orthop Res*, 13: 715–724, 1995.
54. Gautier E, Perren SM: Limited contact dynamic compression plate (LC-DCP): biomechanical research as basis to new plate design. *Orthopade*, 21: 11–23, 1992.
55. Kessler SB: “Spongiosation” of cortical bone. *Hefte Unfallheilkd*, 161: 76–79, 1983.
56. Chao EY, Inoue N, Koo TK, Kim YH: Biomechanical considerations of fracture treatment and bone quality maintenance in elderly patients and patients with osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res*, (425): 12–25, 2004.
57. Calori GM, Albisetti W, Agus A, Iori S, Tagliabue L: Risk factors contributing to fracture non-unions. *Injury*, 38 Suppl 2: S11–S18, 2007.
58. Ring D, Barrick WT, Jupiter JB: Recalcitrant nonunion. *Clin Orthop Relat Res*, (340): 181–189, 1997.
59. Rodriguez-Merchan EC, Forriol F: Nonunion: general principles and experimental data. *Clin Orthop Relat Res*, (419): 4–12, 2004.
60. Reichert IL, McCarthy ID, Hughes SP: The acute vascular response to intramedullary reaming. Microsphere estimation of blood flow in the intact ovine tibia. *J Bone Joint Surg Br*, 77: 490–493, 1995.
61. Court-Brown C, McQueen M: Compartment syndrome delays tibial union. *Acta Orthop Scand*, 58: 249–252, 1987.
62. DeLee JC, Stiehl JB: Open tibia fracture with compartment syndrome. *Clin Orthop Relat Res*, (160): 175–184, 1981.
63. Dickson K, Katzman S, Delgado E, Contreras D: Delayed unions and nonunions of open tibial fractures. Correlation with arteriography results. *Clin Orthop Relat Res*, (302): 189–193, 1994.
64. Concia E, De Lalla F, Di Perri G, et al: Orientamenti diagnostico-terapeutici nella gestione delle infezioni osteoarticolari. Salerno, Italy, Pharma Project Group s.r.l.: 2003.
65. Meyer RA Jr, Tsahakis PJ, Martin DF, Banks DM, Harrow ME, Kiebzak GM: Age and ovariectomy impair both the normalization of mechanical properties and the accretion of mineral by the fracture callus in rats. *J Orthop Res*, 19: 428–435, 2001.
66. Meyer RA Jr, Meyer MH, Tenholder M, Wondracek S, Wasserman R, Garges P: Gene expression in older rats with delayed union of femoral fractures. *J Bone Joint Surg Am*, 85: 1243–1254, 2003.
67. Street JT, Wang JH, Wu QD, Wakai A, McGuinness A, Redmond HP: The angiogenic response to skeletal injury is preserved in the elderly. *J Orthop Res*, 19: 1057–1066, 2001.
68. Robinson CM, Court-Brown CM, McQueen MM, Wakefield AE: Estimating the risk of nonunion following nonoperative treatment of a clavicular fracture. *J Bone Joint Surg Am*, 86: 1359–1365, 2004.
69. Parker MJ: Prediction of fracture union after internal fixation of intracapsular femoral neck fractures. *Injury*, 25 Suppl 2: B3–B6, 1994.
70. Macey LR, Kana SM, Jingushi S, Terek RM, Borretos J, Bolander ME: Defects of early fracture-healing in experimental diabetes. *J Bone Joint Surg Am*, 71: 722–733, 1989.
71. Jeng CL, Campbell JT, Tang EY, Cerrato RA, Myerson MS: Tibiotalocalcaneal arthrodesis with bulk femoral head allograft for salvage of large defects in the ankle. *Foot Ankle Int*, 34: 1256–1266, 2013.
72. Shibuya N, Humphers JM, Fluhman BL, Jupiter DC: Factors associated with nonunion, delayed union, and malunion in foot and ankle surgery in diabetic patients. *J Foot Ankle Surg*, 52: 207–211, 2013.
73. Ding YX, Hou LQ, Xiong KR: Effect of electroacupuncture on expression of proliferating cell nuclear antigen and glial fibrillary acidic protein in subventricular zone of Parkinson's disease rats. *Zhen Ci Yan Jiu*, 37: 286–290, 2012.
74. Gonzalez MH, Weinzwieg N: Muscle flaps in the treatment of osteomyelitis of the lower extremity. *J Trauma*, 58: 1019–1023, 2005.
75. Assiotis A, Sachinis NP, Chalidis BE: Pulsed electromagnetic fields for the treatment of tibial delayed unions and nonunions. A prospective clinical study and review of the literature. *J Orthop Surg Res*, 7: 24, 2012.
76. Dodds RA, Catterall A, Bitensky L, Chayen J: Abnormalities in fracture healing induced by vitamin B6-deficiency in rats. *Bone*, 7: 489–495, 1986.
77. Einhorn TA, Bonnarens F, Burstein AH: The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures. A biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am*, 68: 1389–1395, 1986.
78. Koval KJ, Maurer SG, Su ET, Aharonoff GB, Zuckerman JD: The effects of nutritional status on outcome after hip fracture. *J*

- Orthop Trauma, 13: 164–169, 1999.
79. Metsemakers WJ, Roels N, Belmans A, Reynders P, Nijs S: Risk factors for nonunion after intramedullary nailing of femoral shaft fractures: Remaining controversies. *Injury*, 46: 1601–1607, 2015.
80. Rodriguez EK, Boulton C, Weaver MJ, et al: Predictive factors of distal femoral fracture nonunion after lateral locked plating: a retrospective multicenter case–control study of 283 fractures. *Injury*, 45: 554–559, 2014.
81. Solomon DH, Hochberg MC, Mogun H, Schneeweiss S: The relation between bisphosphonate use and non–union of fractures of the humerus in older adults. *Osteoporos Int*, 20: 895–901, 2009.
82. Ali AM, El-Shafie M, Willett KM: Failure of fixation of tibial plateau fractures. *J Orthop Trauma*, 16: 323–329, 2002.
83. van Wunnik BP, Weijers PH, van Helden SH, Brink PR, Poeze M: Osteoporosis is not a risk factor for the development of non–union: a cohort nested case–control study. *Injury*, 42: 1491–1494, 2011.
84. Heppenstall RB, Brighton CT: Fracture healing in the presence of anemia. *Clin Orthop Relat Res*, (123): 253–258, 1977.
85. Urabe K, Hotokebuchi T, Oles KJ, et al: Inhibition of endochondral ossification during fracture repair in experimental hypothyroid rats. *J Orthop Res*, 17: 920–925, 1999.
86. Kyrö A, Usenius JP, Aarnio M, Kunnamo I, Avikainen V: Are smokers a risk group for delayed healing of tibial shaft fractures? *Ann Chir Gynaecol*, 82: 254–262, 1993.
87. Chakkalakal DA, Novak JR, Fritz ED, et al: Inhibition of bone repair in a rat model for chronic and excessive alcohol consumption. *Alcohol*, 36: 201–214, 2005.
88. Chakkalakal DA: Alcohol–induced bone loss and deficient bone repair. *Alcohol Clin Exp Res*, 29: 2077–2090, 2005.
89. Furr AM, Schweinfurth JM, May WL: Factors associated with long–term complications after repair of mandibular fractures. *Laryngoscope*, 116: 427–430, 2006.
90. Duckworth AD, Bennet SJ, Aderinto J, Keating JF: Fixation of intracapsular fractures of the femoral neck in young patients: risk factors for failure. *J Bone Joint Surg Br*, 93: 811–816, 2011.
91. Foulk DA, Szabo RM: Diaphyseal humerus fractures: natural history and occurrence of nonunion. *Orthopedics*, 18: 333–335, 1995.
92. Marquez–Lara A, Hutchinson ID, Nuñez F Jr, Smith TL, Miller AN: Nonsteroidal anti–inflammatory drugs and bone–healing: a systematic review of research quality. *JBJS Rev*, 4: doi: 10.2106/JBJS.RVW.O.00055, 2016.
93. Cottrell J, O'Connor JP: Effect of non–steroidal anti–inflammatory drugs on bone healing. *Pharmaceuticals (Basel)*, 3: 1668–1693, 2010.
94. Warriner AH, Saag KG: Prevention and treatment of bone changes associated with exposure to glucocorticoids. *Curr Osteoporos Rep*, 11: 341–347, 2013.
95. Wheelock C, Glass J, St Anna L: Clinical inquiry. Do inhaled steroids reduce bone mineral density and increase fracture risk? *J Fam Pract*, 61: 493–508, 2012.
96. Huddleston PM, Steckelberg JM, Hanssen AD, Rouse MS, Bolander ME, Patel R: Ciprofloxacin inhibition of experimental fracture healing. *J Bone Joint Surg Am*, 82: 161–173, 2000.
97. Perry AC, Prpa B, Rouse MS, et al: Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture–healing. *Clin Orthop Relat Res*, (414): 95–100, 2003.
98. Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH: Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis. *J Orthop Trauma*, 17: 212–216, 2003.
99. Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH: Toxic effect of rifampicin on human osteoblast–like cells. *J Orthop Res*, 19: 950–954, 2001.
100. Street JT, McGrath M, O'Regan K, Wakai A, McGuinness A, Redmond HP: Thromboprophylaxis using a low molecular weight heparin delays fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*, (381): 278–289, 2000.
101. Dalén P, Blomgren K, Bauer J: Warfarin can have a negative effect on bone formation. *Lakartidningen*, 96: 3074, 1999.