

Disodium pamidronate가 외고정핀의
고정강도 및 골절치유에 미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

박 진 오

Disodium pamidronate가 외고정핀의 고정강도 및 골절치유에 미치는 영향

지도 장 준 섭 교수

이 논문을 박사 학위논문으로 제출함


2000년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

박 진 오


박진오의 박사 학위논문을 인준함

심사위원 장준섭 

심사위원 한수봉 인

심사위원 김영진 인

심사위원 양규현 인

심사위원 박은숙  인

연세대학교 대학원

2000년 6월 일

감사의 글

본 논문을 완성함에 있어서 시종 간곡히 지도를 하여주신 장준섭 교수님께 진심으로 감사드리며, 지도와 자문에 응하여 주신 정인혁 교수님, 박은숙 교수님, 모든 어려운 일이 있을 때마다 격려와 지도를 아끼지 않으셨던 한수봉 교수님, 양규현 교수님께 심심한 사의를 표합니다. 또한 이 연구의 여러과정에서 도움을 주신 정형외과학교실 여러분과 재생병원 해부병리과 최윤정 과장님, 치과대학 구강병리학 교실 육종인 교수님, 힘들고 어려울 때 힘이 되어주신 영동세브란스병원 정형외과에 감사를 드립니다.

지금까지 의사로 키워주신 부모님, 그리고 함께 애쓰고 수고한 아내와 아이들에게 이 논문을 받칩니다.

저 자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서 론	3
II. 재료 및 방법	4
1. 실험동물	4
2. 외고정 장치의 종류 및 핀의 모양	4
3. 수술방법	4
4. 수술 후 처치	5
5. 방사선학적 검사	5
6. 검체채취 및 핀의 제거	5
7. 약물 투여 방법	5
8. 조직학적 평가	5
9. 생역학적 검사	6
10. 통계학적 분석	7
III. 결 과	7
1. 핀의 회전강도	7
2. 경골에 대한 3점 고정 굴곡검사	8
3. 광학현미경 소견	9
가. 절골술을 시행한 경골	9
나. 체중이 부하되지 않은 경골	10
VI. 고 찰	10
V. 결 론	13
참고문헌	13
영문요약	16

그림 차례

- 그림 1.** 절골술을 시행한 경골에서 수술 직후, 6주, 12주에 촬영한
경골의 전후투사 방사선 사진 7
- 그림 2.** 절골술을 시행한 12주 후에 유합된 가골부의 광학현미경 사진 ... 9
- 그림 3.** 외고정 기구를 장착하여 12주간 체중이 부하되지 않은 경골의
광학현미경 사진 9
- 그림 4.** 이인산 화합물의 일반적 분자구조 10

표 차 례

표 1. 핀의 삽입 및 제거시 최대회전강도	8
표 2. 3점 굴곡 실험에서 최대파열강도	8

국문요약

Disodium pamidronate가 외고정핀의 고정강도 및 골절치유에 미치는 영향

외고정 장치는 개방성 골절에서 치료의 핵심을 이뤄왔으며 원형 외고정 장치의 도입으로 그 적응증이 크게 확대되었으나 외고정 장치의 역학적 특성상 핀과 골조직사이의 이완이 아직까지 해결되지 않은 문제로 남아 있다. 핀과 골조직사이의 이완을 감소시키기 위하여 외고정 장치의 안정성을 높이는 여러 가지 시도가 있으나 기계적으로는 한계에 다다르고 있다.

Bisphosphonate는 일반적으로 항 골 흡수 작용을 통한 골다공증 치료제로 알려져 있으나, 최근 인공관절 치환술을 시행한 환자에서 금속 삽입물과 골 조직 사이의 이완을 감소시킬 수 있다는 보고도 있다. 외고정핀의 이완은 어떤 이유에서든지 파골세포의 활성화에 의한 골 흡수 작용에 의하므로 bisphosphonate의 항 골 흡수 작용이 핀과 골조직사이의 고정력을 유지시킬 수 있다면 외고정 장치의 문제점을 생물학적으로 크게 보완할 수 있을 것으로 추정된다.

이 가설을 증명하기 위하여 12마리의 잠종 개를 두 군으로 나누어 6마리는 disodium pamidronate를 0.5 mg/kg의 용량을 2주 간격으로 6회 투여하고 나머지 6마리는 대조군으로 하여 위약을 투여하였다. 모든 개에서 6개의 핀으로 고정되는 외고정 장치를 경골에 부착하고 우측 경골에 장축에 90도 방향으로 1 mm 간격의 절골술을 시행하였다. 수술 후, 2주, 4주, 6주, 8주, 12주에 전체 경골에 대한 전방 및 측방 방사선촬영을 시행하였으며 방사선 검사상 전체 핀 주위에 0.5 mm 이상의 방사선 투과성선 음영 (radiolucent line)이 나타나면 핀의 이완으로 진단하였다. 골절의 유합까지 걸린 기간은 약물 투여군에서 10.4주(8~12주), 대조군에서 9.8주(8~12주)로 두 군 사이에 차이가 없었으며, disodium pamidronate는 골절 유합 기간에 영향을 미치지 않았다. 심한 핀의 이완으로 핀의 회전강도를 역학적으로 측정할 수 없었던 경우는 약물 투여군에서 72핀 중 4에, 대조군에서 12예로 약물 투여군에서 의미 있게 핀의 이완이 적었다($p < 0.01$). 측정이 가능하였던 나머지 핀의 최대 회전 강도의 평균증가는 약물 투여군에서 0.35 Nm, 대조군에서 0.27 Nm로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 유합이 완성된 우측 경골에서 측정한 3점 굴곡 실험 결과에서 최대 파열 강도는 약물 투여군과 대조군에서 차이가 없었다. 즉, 골절의 유합 강도에 대하여 약물이 영향을 주지 않았다. 외고정을 통하여 체중이 부하되지 않은 경골에서는 약물 투여군이 대조군에 비하여 최대파열강도가 의미 있게 증가하였으며 조직학적 소견으로도 소주골의 소실을 방지하는 효과가 있었다($p < 0.01$).

이상의 결과로 aminobisphosphonate의 일종인 disodium pamidronate는 핀의 심한 이완을 감소시킬 수 있었으며 정상적인 골 치유 과정을 크게 방해하지 않으면서 골유합을 유도하고 체중이 부하되지 않은 경골에 발생하는 골감소를 방지하는 효과가 있었음을

증명할 수 있었다. 향후 bisphosphonate 제제는 골절 환자에서 지역적 골다공증을 예방하고 외고정 핀의 고정력을 유지 강화함으로써 외상 치료에 크게 기여할 것으로 기대된다.

핵심되는 말: pamidronate, 외고정, 회전고정강도, 골절치유, 골감소

Disodium pamidronate가 외고정핀의 고정강도 및 골절치유에 미치는 영향

<지도 장 준 섭 교수>

연세대학교 대학원 의학과

박진오

I. 서론

골절 치료시 다양한 방법의 내고정 및 외고정 방법을 이용하고 있으며, 내고정 및 외고정 장치의 부단한 변화와 개발이 진행되어 역학적으로는 완벽에 가까운 기구들이 개발되고 있다. 외고정 장치는 개방성 골절에서 치료의 핵심을 이뤄왔으며 원형 외고정 장치의 도입으로 그 적응증이 크게 확대되었으나 외고정 장치의 역학적 특성상 핀과 골조직 사이의 이완이 아직까지 해결되지 않은 문제로 남아 있다. 핀과 골조직 사이의 이완을 감소시키기 위하여 외고정 장치의 본체의 안정성을 높였으며,^{1,3} 핀의 재질과 모양새를 변화시켜 굵기, 나사산의 크기, 점차 가늘어지는 핀 등을 조합하여 이상적인 핀을 개발하였으며 최근에는 수산화 인회석을 점착시킨 핀까지 개발되었다.⁴⁻¹¹ 그러나 이와 같은 지속적인 발달에도 불구하고 핀과 골조직 사이의 이완은 아직까지 완전히 해결되지 않은 상태이며, 기계적으로는 개발 한계점이 다다랐기 때문에 최근에는 핀과 골조직 사이의 고정력을 높이기 위하여 골조직 자체의 질적 향상에 관심을 갖게 되었다.

인공관절 치환술에서 인공삽입물과 골조직사이의 이완을 감소시키기 위하여 이인산화합물(bisphosphonates)제재의 연구가 활발하다.^{12,13} 최근에 Shanbhag 등은 개에서 인공관절 치환술을 시행한 후 polyethylene, titanium합금, cobalt-chrome합금의 조각을 일정한 비율로 혼합하여 치환된 관절에 주입한 결과 이인산화합물은 이들 조각들에 의하여 발생하는 파골세포에 의한 골흡수를 의미있게 감소시킬 수 있었다는 보고를 하면서 인공 삽입물의 가장 큰 실패의 원인인 골흡수에 의한 이완을 줄일 수 있다는 가능성을 보고하였다.¹⁴ 외고정 기구에 있어서 핀과 골조직사이의 이완도 파골세포가 크게 관여하며 핀 주위의 스트레스와 감염으로 인한 핀 주위의 골흡수가 이완의 주요 인자로 작용하고 있다. 이인산화합물 제재가 외고정 장치에서도 핀 주위에서 발생하는 골흡수를 방지하고 핀의 최대 회전 강도

를 유지시켜줄 수 있다면 임상적으로 외고정 장치를 안전하게 장기간 사용할 수 있는 기반을 마련해 줄 수 있다.

이에 저자는 핀과 골조직간의 이완을 줄이고자 하는 시도의 관점을 골조직으로 옮겨 disodium pamidronate가 핀 주위의 골조직을 파골세포에 의한 골흡수로부터 보호하고 핀의 고정력을 유지할 수 있다는 가설을 증명하고자 개를 실험대상으로 하여 생역학적, 조직형태학적으로 관찰하고자 한다. 또한 유합된 가골의 역학적, 조직학적 소견을 통하여 disodium pamidronate가 골절 치유에 어떠한 영향을 미치는 지를 확인하고 체중이 부하되지 않은(stress-shielded) 장관골에 발생하는 골흡수를 방지할 수 있는 지를 생역학적, 조직형태학적으로 관찰하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물

20 kg에서 30 kg 사이의 혼합번식된 12마리의 개중 실험동물의 기준에 부합되는 개를 대상으로 하였다. 각각의 성장정도는 근위경골부의 방사선학적 검사를 실시하고 확인하여 성장판이 완전히 유합된 성장이 완료된 개를 대상으로 하였다. 임상적으로 노화의 소견을 나타내는 개는 제외하였다.

2. 외고정 장치의 종류 및 핀의 모양

일반적으로 이용되는 편측성 외고정 장치인 Orthofix (Orthofix SRL, Verona, Italy)를 6개의 핀과 함께 사용하였다. 핀의 재질은 stainless철이고 각부(shank)는 6 mm이고 나사부분(threaded portion)은 4.5 mm에서 3.5 mm로 감소한다. 음고(pitch)는 1.25 mm이고 좁아지는 각도는 1도였다. 외고정의 형태, 즉 외고정 장치의 틀과 골조직 사이의 거리는 실험기간 내내 일정하게 유지하였다.

3. 수술방법

마취 후 양측 하퇴부를 소독한 다음 각 핀 위치의 피부를 하퇴부 전내측에서 절개하였다. 경골에 2.5 mm 직경의 저속 drill을 이용하여 구멍을 낸 후 외고정기구에 맞도록 제작된 틀을 이용하여 모두 6개의 핀을 삽입하였다. 핀과 외고정기구의 방향은 보행에 지장이 없도록 전방으로 위치하였다. 근위부의 3개의 핀은 전방 근육군을 통과하며 원위부의 3개의 핀은 경골원위부에 직접 관통하도록 하였다. 핀은 hand drill로 삽입하였다. 핀 삽입시에 핀이 양측 피질골을 통과하면 회전강도 측정기(instrumented torque wrench, 60 kgfcm, Tohnichi, Japan)를 이용하여 핀 삽입시의 최대 회전 강도(Nm)를 측정하였다. 같은 작업을 반대측 경골에도 시행한다. 핀이 통과하는 위치는 근위부에서 가장 슬관절에 가까운 핀과

원위부에서 가장 즉관절에 가까운 핀의 경우에 경골의 해면골을 통과하도록 고안하였다. 핀 삽입이 끝나면 좌측 경골에서 핀사이의 경골 중간부를 절골하였다. 이 때 절골의 방향은 경골 장축에 대하여 90도가 되도록 하며 사용하는 톱의 두께는 1 mm로 하였다. 우측 경골에서는 완전골절을 유발하여 불안정성 골절이 되도록 하고 반대쪽에서는 절골술을 시행하지 않고 외고정 장치만을 부착하여 체중이 부하되지 않은 모델로 하여 골다공증을 유발하였다. 절골 후 피부봉합을 시행하였다.

4. 수술 후 처치

수술 후 개의 활동 및 체중부하에 제한을 두지 않았다. 수술 후 매일 각각의 개에 있어서 체중부하상태와 핀 삽입부의 감염에 의한 분비물의 유무를 관찰하였다.

5. 방사선학적 검사

수술 후, 2주, 4주, 6주, 8주, 12주에 전체 경골에 대한 전방 및 측방 방사선촬영을 시행한다. 방사선 검사상 전체 핀 주위의 0.5 mm 이상의 방사선 투과성선 음영(radiolucent line)이 나타나면 핀의 이완으로 진단하였다.

6. 검체채취 및 핀의 제거

수술 후 12주에 안락사 시킨 후 핀과 피부의 접촉부를 관찰한 후 회전강도 측정기를 이용하여 핀 제거시의 최대회전강도를 측정한다. 핀 삽입시 강도에 대해 변화된 최대회전강도의 정도를 측정한다.

7. 약물 투여 방법

12마리의 개를 6마리씩 2개의 군으로 나누어 실험군에는 수술 후 0.5 mg/kg의 disodium pamidronate (Panorin, 한림제약, 서울)를 정주하였다. 이후 2주일 간격으로 6회 같은 용량을 주입한다. 대조군에는 같은 용량의 위약(동량의 완충용액)을 같은 방법으로 투약한다. 수술 후 3일간 정주 항생제를 투여하였으며 핀 삽입부의 감염이 있는 경우에는 추가적으로 정주 항생제를 투여하였다.

8. 조직학적 평가

유합된 경골 및 체중이 부하되지 않은 경골에 대한 생역학적 검사를 실시하고 골절부 재접합시킨 후 골절부 및 중심부의 양방향으로 10 mm 부위를 횡으로 절단한 후, 5% formalin용액에 고정하고 탈회하여 파라핀으로 포매한 다음 양측 피질골을 포함하는 3 μ m 두께의 절편을 제작하였으며, hematoxylin-eosin염색 후 광학현미경으로 관찰하였다.^{15,16}

9. 생역학적 검사

역학적 측정을 위한 시편은 검사시까지 -70°C 에서 보관하였으며, 검사시작 6시간 전에 실온에서 해동하여 생리식염수로 건조를 방지하였다. 유합된 골절부 및 외고정된 정상 경골의 생역학적 검사는 electromechanical testing machine (Instron model 6022; Instron Co., Canton, Massachusetts, U.S.A.)을 사용하여 3점고정 굴곡 실험(3-point bending test)을 통하여 계측하였다. 실온에서 electromechanical testing machine 상에서 서로 4 cm 거리를 둔 두 개의 원통 받침목 위에 경골들을 똑같은 위치(양와위)로 얹어 놓고 압박장을 골절부위에 0.5 mm/min의 균등한 속도로 지속적으로 하강시켜 압박력을 가하였으며, 경골이 파절될 때까지 부하하였다. 이 계측으로부터 얻어지는 부하-변형 곡선(stress-strain curve)으로부터 다음과 같은 생역학적 인자(biomechanical indices)를 산출하였다.

- (1) 최대부하(ultimate load, N)
- (2) 최대부하에서의 변형(deflection at ultimate load, mm)
- (3) 최대응력(ultimate stress, N/mm^2)

최대 부하의 값들은 각 뼈의 크기나 골량, 밀도에 따른 차이를 반영할 수 있으므로, 이를 보정하기 위해 최대응력(ultimate stress)값을 산출하였으며, 이를 위해 골절이 일어난 경골의 횡단면을 광학 사진으로 촬영한 후 컴퓨터 영상분석기(Image-Pro, Media Cybernetics Co., Silver Spring, Maryland, U.S.A.)를 이용하여 단면에서 장축과 단축방향에서의 내경 및 외경을 구하였다. 이때 얻어진 측정값들로부터 다음 보정값(correction data)을 산출하여 최대응력값을 얻었다.

$$M = P L_o / 4$$

(M = 단면에서 계산된 모멘트, bending moment of the section)

P = 최대부하, ultimate load

L_o = 두 개 bar 사이의 거리 = 40 mm, distance between two supporting bars equal to the length of the section)

$$I = \pi (b_2 a_2^3 - b_1 a_1^3) / 64$$

(I = 면적관성모멘트, second moment of area)

a_1 and b_1 = 부하방향에서의 내경 및 외경, internal and external diameters in the load direction

a_2 and b_2 = 부하직각 방향에서의 내경 및 외경, internal and external diameters perpendicular to the load direction)

$$\delta m = M a^2 / 2I$$

(δm = 최대응력, ultimate stress)

위와 같은 조작을 골유합이 완성된 경골들과 체중이 부하되지 않은 경골들에 대하여 시행하여 최대 굴곡응력을 구한다.

10. 통계학적 분석

실험군의 절골술을 시행한 경골에서 감소한 최대회전 강도의 변화를 대조군과 비교하여 이완이 의미있게 감소하였는지를 t-test로 검정한다. 절골술을 시행하지 않은 경골에서도 최대회전강도의 감소율을 실험군과 대조군에서 비교한다. 유합된 골절부에서 3점 굴곡실험을 하여 측정된 최대굴곡응력을 Wilcoxon rank sum test로 통계처리한다. 외고정을 시행하여 체중이 부하되지않은 경골에 대하여도 같은 측정치를 구하여 통계처리한다. p 값이 0.05 이하일 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

III. 결 과

본 연구에 사용되었던 12마리 모두가 생존하였으며 수술 후 마취에서 깨어나면서 기립 자세를 취하면서 수시간 후 사지보행이 가능하였다. 골절의 유합까지 걸린 기간은 약물 투여군에서 10.4주(8~12주), 대조군에서 9.8주(8~12주)로 두 군사이에 차이가 없었다(그림 1).

1. 핀의 회전강도

전체 144개의 핀중 약물 투여군에서는 72개 중 4개, 대조군에서는 72개 중 12개의 핀에서 거시적인 이완과 함께 핀주위의 감염이 동반되어 핀의 회전강도의 측정이 불가능하여 대조군에서 심한 이완이 의미있게 많았다($p < 0.01$, chi-square test). 약물 투여군에서 핀삽입시의 최대회전강도는 0.62 Nm (SD=0.36), 제거시는 0.97 Nm (SD=0.50)로 0.35 Nm가 증가

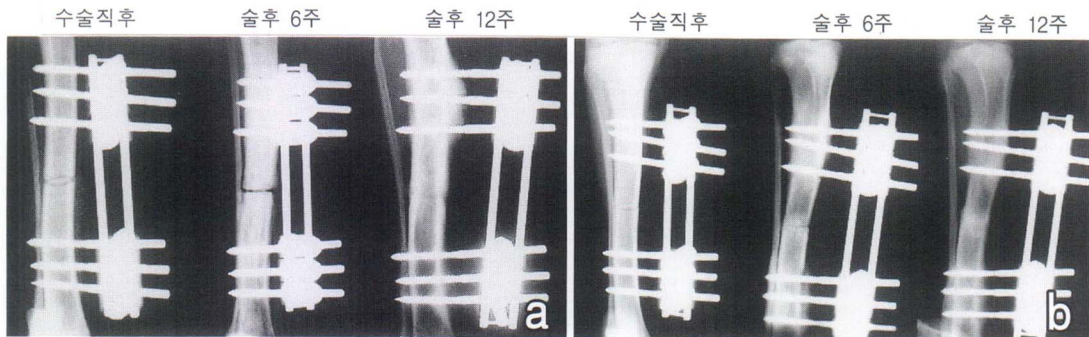


그림 1. 절골술을 시행한 경골에서 수술 직후, 6주, 12주에 촬영한 경골의 전후투사 방사선 사진. a. Disodium pamidronate를 투여한 개에서 절골술을 시행한 수술 직후, 6주, 12주에 촬영한 경골의 전후투사 방사선 사진으로 절골술후 12주에는 완전히 유합된 소견을 볼 수 있음. b. Placebo (동량의 완충용액)를 주입한 대조군의 개에서도 12주에 완전히 유합된 소견을 볼 수 있음.

표 1. 핀의 삽입 및 제거시 최대회전강도

단위: Nm

	삽입강도	제거강도
약물 투여군	0.62 ± 0.36	0.97 ± 0.50
대조군	0.67 ± 0.37	0.94 ± 0.51
<i>p</i> value*	0.36	0.48

*: by Student t-test

The values are written as mean ± SD.

하였고 대조군에서는 삽입시 0.67 Nm (SD=0.37), 제거시는 0.94 (SD=0.51)로 0.27 Nm가 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(표 1).

2. 경골에 대한 3점 고정 굴곡검사

3점 고정 굴곡검사를 시행한 모든 경골에서 횡적 또는 이에 가까운 방향으로 골절이 발생하였다. 절골술을 시행한 후 유합된 가골에 대한 3점 고정 굴곡검사상 최대 파열강도(ultimate stress)는 약물 투여군에서 227 N (SD=129)였고 대조군에서 256 N (SD=45)으로 대조군에서 약간 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.58$). 외고정 장치만을 사용하여 체중이 부하되지 않은 경골에서는 약물 투여군에서 202 N (SD=25)였고 대조군에서는 68 N (SD=16)으로 약물 투여군에서 의미있게 최대파열강도가 높았다($p=0.007$). 체중이 부하되지 않은 경골에서 부하방향에서의 직경, 즉 외경은 대조군에서 의미있게 증가되어있었

표 2. 3점 고정 굴곡실험에서 최대파열강도

	Osteotomized tibia			Stress-shielded tibia		
	medicated	control	<i>p</i> * value	medicated	control	<i>p</i> * value
SDIA	14.17 ± 1.33	12.83 ± 1.17	0.18	8.5 ± 2.38	10 ± 1.34	0.12
LDIA	15.33 ± 1.75	14.33 ± 1.51	0.33	10.17 ± 2.21	13 ± 1.79	0.03
PST	1793 ± 1023	2523 ± 449	0.38	1108 ± 1118	689 ± 161	0.09
UL	227 ± 129	256 ± 45	0.58	202 ± 25	68 ± 16	0.007

SDIA: short diameter of outer cortex (mm)

LDIA: long diameter of outer cortex (mm)

PST: raw peak stress measured in 3-point bending test (N)

UL: ultimate load calculated from SDIA, LDIA, PST (N)

The values are written as mean ± SD.

*: Wilcoxon rank sum test

으나 이는 오히려 환산과열강도를 증가시키는 역할을 하므로 파열강도의 증가를 더욱 의미있게 만들어줄 것으로 추정된다(표 2).

3. 광학현미경소견

가. 절골술을 시행한 경골

골절은 가골이 형성된 부위와 그 주위의 정상 골조직을 통과하여 발생하였다. 가골의 형

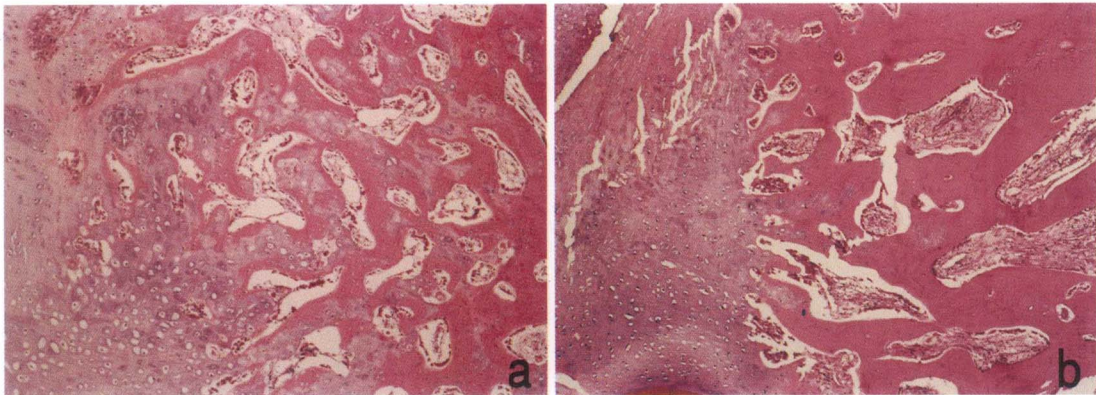


그림 2. 절골술을 시행한 12주 후에 유합된 가골부의 광학현미경 사진. a. Disodium pamidronate를 투여한 개에서 절골술을 시행한 12주 후 유합된 경골의 가골부의 광학현미경 소견. 연골내 골화에 의하여 연골양조직(chondroid tissue)이 정상 골조직으로 이행되어가는 소견을 볼 수 있으나 골형성구역(osteogenic zone)이 대조군에 비하여 확장되어 연골양조직의 잔류물이 비교적 성숙된 소주골 사이로 깊이 들어가 있는 형태를 띤다. b. Placebo를 주입한 개에서 절골술을 시행한 12주 후 유합된 경골로 골형성구역이 상대적으로 좁은 형태를 띤다(hematoxylin-eosin염색, $\times 100$).

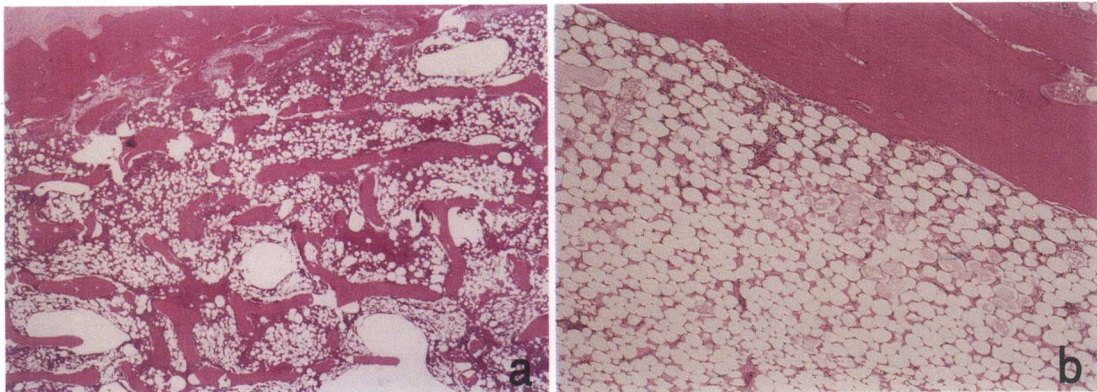


그림 3. 외고정 기구를 장착하여 12주간 체중이 부하되지 않은 경골의 광학현미경 사진. a. Disodium pamidronate를 투여한 경골의 광학현미경 소견. 정상골조직에 비해 골량이 감소되어 소주골이 단절되어 있으나 비교적 소주골의 형태가 남아 있음. b. 모든 소주골의 형태가 소실되고 지방세포가 침윤되어 있는 형태를 띤다(hematoxylin-eosin염색, $\times 50$).

성 및 골유합은 연골내 골화에 의해 이루어지는 소견을 볼 수 있었으나 약물 투여군에서는 대조군에 비하여 골화구역이 넓어지는 소견이 관찰되었다(그림 2).

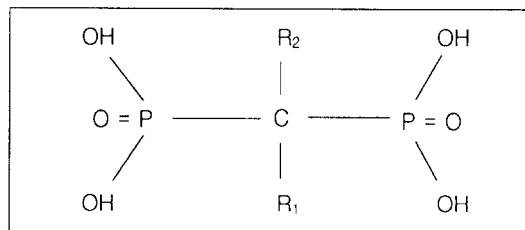
나. 체중이 부하되지 않은 경골

약물 투여군에서 소주골의 감소와 함께 지방세포의 침윤이 관찰되었다. 대조군에서는 전체소주골의 소실과 함께 지방세포의 침윤이 관찰되었다(그림 3).

IV. 고 찰

이인산화합물의 파골세포에 대한 억제기능은 파골세포를 형성하는 전구세포의 생성을 억제하고 파골세포의 동원(recruitment)을 감소시키고 성숙한 파골세포의 apoptosis를 증가시키는 세가지 작용에 의하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁻²⁰ 그러나 여러 가지 증거로 보아 이인산화합물이 파골세포에 의해 생성되어지는 재형성공간을 없애는 것 이외에 다른 anabolic effect도 있는 것으로 추정된다. Giuliani 등은 세포배양실험에서 이인산화합물이 골아세포의 전구세포의 형성을 촉진하며, 동물실험에서도 어린 쥐와 나이든 쥐에서 모두 골아세포의 형성을 촉진하는 것으로 보고하고 있다.²¹

일반적으로 이인산화합물은 골의 흡수도 감소시키나 동시에 골의 대사율도 감소시킴으로서 중장기적으로는 골절시 골조직의 치유를 지연시키는 것으로 예상할 수 있다. 실제로 초기의 이인산화합물인 etidronate와 같은 약물들은 Paget병 환자에서 병적골절을 일으킨다고 보고되었으며, 개실험에서도 골절의 치유를 방해 또는 지연시키는 것으로 보고되었다.²²⁻²⁵ 위의 보고들은 초기의 이인산화합물들이 골조직의 골화(mineralization)를 방해하여 골연화증을 유발하므로 생기는 결과라고 생각할 수 있다. 최근 같은 계열의 aminobisphosphonate는 etidronate같은 초기의 이인산화합물보다 파골세포의 억제작용이 강하면서 과치료용량에서도 골화를 방해하지 않는 것으로 보고되어 있는데 이 계열의 약물로는 pamidronate와 alendronate같은 약물들이 있다.^{26,27}



R₁ : Bone hook (-OH)
 R₂ : Biological Moiety

그림 4. 이인산 화합물의 일반적 분자구조.

Disodium pamidronate는 2세대 이인산화합물로서 골조직의 수산화 인회석에 강하게 결합하여 골조직의 파골세포에 의한 흡수를 방지하는 것으로 알려져 있다. 이인산화합물은 탄소원자를 중심으로 2개의 인산기가 결합하고(P-C-P구조) 여기에 R1과 R2의 두 개의 사슬이 연결되어 있는 구조로서 R1사슬이 PCP구조와 함께 수산화 인회석 결정에 부착하여 이인산화합물의 생역학적 작용을 하는 것으로 알려져 있다. R2사슬의 기능은 파골세포에 의한 골흡수를 억제하는 작용을 하는 것으로 알려져 있으며 이의 변형에 따라 다양한 항골흡수 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.^{28,29}

대부분의 실험들은 골다공증을 유발한 대상에서 약물의 효과를 보았으나 Lafage 등은 난소를 제거하지 않은 minipig에서 alendronate가 골조직의 양을 감소시키지 않는다고 보고하였다.³⁰ 골다공증이 없는 정상 동물에서는 이인산화합물의 항골흡수 작용에도 불구하고 골량에 영향을 주지 않았다. 이는 건강한 동물에서는 50~70%의 골량의 증가 혹은 감소는 스스로 보상시킬 수 있는 작용이 있다는 보고와 일치한다.³¹ 보상기전으로는 기계적인 하중에 의한 Wolff's law에 따른 것으로 생각되어지나 다른 기전도 있는 것으로 추정된다.³²

외고정 장치의 핀에 관련된 문제는 현대적인 발달된 수술수기에도 불구하고 아직 많은 문제를 가지고 있으며 확실한 원인이 밝혀져 있지 않다. 종종 핀삽입구의 감염을 동반하나 이것 역시 기계적인 이완이 먼저인지 감염이 우선인지 명확하지 않다. 그러나 골조직의 열손상이나 골조직 자체의 결합이 핀과 골조직 사이의 이완의 원인이 될 수 있으며 반대로 핀과 피부조직의 세균의 균락형성이 핀과 골조직 사이로 파급될 때도 역시 핀의 이완이 발생하는 것으로 밝혀졌다. 핀삽입구 주위의 만성 골수염은 심각한 합병증이지만 수술 또는 항생제 치료를 통해서 치료하거나 예방할 수 있다.

나사핀의 이완을 감소시킬 수 있는 방법은 여러 가지를 생각할 수 있다. 일단 핀삽입시에 drill로 전처치를 하고(predrilling), 원통 모양의 가장 큰 직경을 통하여 핀을 삽입하고, 핀의 직경이 굵은 것을 사용하는 방법 이외에도 여러 가지 방법을 통하여 이완을 감소시키기 위한 노력을 시행할 수 있다.³³ 또한 골조직 자체를 강하게 만드는 방법 또한 핀삽입구의 문제를 감소시킬 수 있는 한가지 대안이 될 수 있다. 최근 골다공증의 치료 또는 인공관절 성형술시에 금속삽입물의 이완방지를 위한 효과가 있다고 보고되어 있는 이인산화합물 제제들을 사용하면 골파괴세포의 억제를 통하여 핀과 골조직사이의 이완을 감소시킬 수 있다는 가능성이 제기된다.

본 실험에서는 pamidronate를 투여한 군에서 방사선사진상 핀주위에 골흡수 음영이 있던 4개의 핀은 제외하고 68개의 핀에서 강도를 측정할 수 있었고, 대조군에서는 12개의 핀을 제외한 60개의 핀에서 유의한 핀의 회전강도를 측정할 수 있었다. 뚜렷한 이완이 있는 핀의 수는 약물 투여군에서 의미있게 적었다($p < 0.01$, chi-Square). 그러나 약물투여유무에 따른 삽입 및 제거회전강도의 차이는 의미가 없었다. 이는 pamidronate가 어느정도 역학적으로 안정된 핀과 골조직의 계면에는 영향을 주지 못하나 심한 핀의 이완은 줄여줄 수 있음

을 의미한다. Pamidronate가 골과 편조직 사이의 강도를 강화시켜 심한 편이 이완의 빈도를 줄여주었다면 나머지 측정 가능하였던 편이 최대회전강도도 약물 투여군에서 의미있게 증가하여야 하는데 실제로는 두군에서 차이가 없었다. 심한 편이 이완이 발생된 경우 모든 편 삽입구에서 거시적인 감염이 동반되어 있었다. Pamidronate가 세균감염에 대한 골조직의 저항력을 강화하거나 또는 이로인한 골흡수를 감소시킬 수 있는 가능성도 있을 것으로 추정되나 이에 대하여는 추가적인 실험이 필요할 것으로 사료된다. 임상적으로도 심한 편이 이완이 우려되는 경우에는 효과가 있을 것으로 사료된다.

아무리 골조직의 기계적인 강도를 강화시켜도 골절의 유합을 방해하는 약물은 외고정사에 사용하기에 어려운 점이 많다. 초기의 골다공증치료제로 사용하던 1세대 이인산화합물인 etidronate는 파골세포에 대한 억제작용 등으로 인해 골절의 유합시 필수적인 파골세포의 작용이 저해됨으로서 가골형성 및 골조직의 재형성을 방해하는 것으로 밝혀져 있었다. 1996년 Peter 등은 개에서 alendronate가 골절의 치유 및 재형성에 영향을 주지않음을 보고하였으나³⁴ clodronate가 가골에서 칼슘의 양을 증가시킨다는 보고도 있다.³⁵ 본 실험에서는 골절후 생성된 가골에 대한 3점 굴곡 검사상 약물투여여부에 따른 최대과열강도(ultimate load)의 차이가 없었다. Pamidronate는 실험에 사용된 0.5 mg/kg의 용량으로는 골절유합강도에 영향을 주지않음을 알 수 있었다. 골절시킨 후 형성된 가골에 대한 병리조직학적인 검사상 골절부의 유합이 형성되는 부위에서 연골내골화(enchondral ossification)가 관찰되었는데 약물 투여군에서 골형성구역(osteogenic zone)이 확대되는 것을 관찰할 수 있었다. 이는 파골세포에 대한 억제작용으로 인하여 식세포 작용이 저하되어 연골세포 및 그 주위의 기질이 오랜 기간 남아있음으로서 나타나는 소견으로 추정된다.

체중이 부하되지 않은(stress-shielded) 골조직의 경우 골다공증이 유발되며 이 경우 이인산화합물이 골파괴세포를 억제하여 골의 대사율을 감소시킨다면 장시간 보행이 불가능하고 침상 안정을 해야되는 환자에서 골소실을 감소시킬 수 있을 것으로 추정된다.

본 실험에서는 개의 정상 경골에 근위부 및 원위부에 각각 3개씩의 외고정편을 삽입하는 외고정 장치를 이용하여 체중이 부하되지 않은 경골의 모델을 만들어 12주 경과한 후 3점 굴곡실험을 시행함으로써 체중이 부하되지 않은 정상 골조직에 대한 pamidronate의 효과를 보고자 하였다. 정상 골조직에서 이인산화합물이 영향을 주지 못하는 것은 Wolff의 법칙에 따르는 체중부하에 의한 보상이 주된 기전으로 생각되어 왔으며 본 실험에서는 pamidronate가 체중이 부하되지 않은 경골의 강도가 약화되는 것을 방지하여 줄 수 있었으며 병리검사상 상대적으로 해면골이 보존되었다. 1998년 Li등은 쥐의 뒷다리를 굴곡상태에서 밴드로 고정하여 뒷다리로 걸지 못하게 하여 체중이 부하되지 않도록 고안하였는데 이때 이인산화합물의 일종인 icadronate disodium이 근위 경골부의 골소실을 막아준다고 보고하였다.³⁶ 정상 골조직에서 이인산화합물이 골조직의 강도에 영향을 미치지 못하는 것이 체중부하에 의한 보상작용이 한가지 기전이 될 수 있을 것으로 추정된다.

V. 결 론

Pamidronate는 역학적으로 비교적 안정된 핀과 골조직 사이의 기계적인 강도에는 영향을 주지 않았으나 심한 외고정물의 이완을 의미있게 감소시켰다. 0.5 mg/kg의 치료용량에서는 pamidronate는 신생골의 형성이나 가골의 강도에 영향을 미치지 않음으로서 골절의 유합을 저해하지 않았다. Pamidronate는 체중이 부하되지 않아 발생한 골흡수를 방지할 수 있었으며 주로 해면골의 보존에 관여하는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Huiskes R, Chao EYS, Crippen TE. Parametric analyses of pin-bone stresses in external fracture fixation devices. *J Orthop Res* 1985;3:341-6.
2. Magyar G, Toksvig-Larsen S, Moroni A. Hydroxyapatite coating of threaded pins enhances fixation. *J Bone Joint Surg* 1997;79-B:487-9.
3. Papapoulos SE. Bisphosphonates: structure-activity relations from a clinical perspective. *Medicina (B Aires)* 1997;57 Suppl 1:61-4.
4. Ivanoff CJ, Sennerby L, Johansson C, Rangert B, Lekholm U. Influence of implant diameters on the integration of screw implants. An experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26:141-8
5. Klokkevold PR, Nishimura RD, Adachi M, Caputo A. Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:442-7
6. Kwok AW, Finkelstein JA, Woodside T, Hearn TC, Hu RW. Insertional torque and pull-out strength of conical and cylindrical pedicle screws in cadaveric bone. *Spine* 1996;21:2429-34.
7. Schatzker J, Sanderson R, Murnaghan JP. The holding power of orthopedic screws in vivo. *Clin Orthop Related Res* 1975;108:115-26.
8. Seligson D, Mehta S, Mishra AK, FitzGerald TJ, Castleman DW, James AH, et al. In vivo study of stainless steel and Ti-13Nb-13Zr bone plates in a sheep model. *Clin Orthop Related Res* 1997;343:213-23.
9. Gonzalez JV, Trout BM, Stuck RM, Vrbos LA. Time analysis for screw application: traditional lag technique versus self-tapping lag technique. *J Foot Ankle Surg* 1997;36:422-4.
10. Ronderos JF, Jacobowitz R, Sonntag VK, Crawford NR, Dickman CA. Comparative pull-out strength of tapped and untapped pilot holes for bicortical anterior cervical screws. *Spine* 1997;22:167-70.
11. Schatzker J, Horne JG, Sumner-Smith G. The effect of movement on the holding power of

- screws in bone. *Clin Orthop Related Res* 1975;111:257-62.
12. Huiskes R, Chao EYS. Guidelines for external fixation frame rigidity and stresses. *J Orthop Res* 1986;4:68-75.
 13. Chao EYS, Kasman RA, An KN. Rigidity and stress analysis of external fracture fixation devices - A theoretical approach. *J Biomech* 1982;15:579-91.
 14. Shanbhag AS, Hasselman CT, Rubash HE. The John Charnley Award. Inhibition of wear debris mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty model. *Clin Orthop Related Res* 1997;344:33-43.
 15. Jowsey J, Kelly PJ, Riggs BL. Quantitative microradiographic studies of normal and osteoporotic bone. *J Bone Joint Surg* 1965;47-A:784-85.
 16. Harris WH, Weinberg EH. Microscopic method of measuring increases in cortical bone volume and mass. *Calcif Tiss Res* 1972;8:189-90.
 17. Hughes DE. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995;10:1478-87.
 18. Hughes DE, MacConald BR, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest* 1989;83:1930-35.
 19. Jilka RL. Loss of estrogen upregulates osteoblastogenesis in the murine bone marrow: evidence for autonomy from factors released during bone resorption. *J Clin Invest* 1998;101:1942-50.
 20. Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1996;11:150-59.
 21. Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, Passeri G, Impicciatore M, Girasole G. Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and nodules in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. *Bone* 1998;22:455-61.
 22. Boyce BF, Smith I, Fogelman E, Johnston S, Ralston, Boyle IT. Focal osteomalacia due to low dose diphosphate therapy in Paget's disease. *Lancet* 1984;1:821-4.
 23. Flora L, Hassing GS, Parfitt AM, Villanueva AR. Comparative skeletal effects of two diphosphonates in dogs. *Metab Bone Dis Related Res* 1980;2:389-407.
 24. Johnston CC, Altman RD, Canfield RE, Finerman AM, Taulbee JD, Ebert ML. Review of fracture experience during treatment of Paget's disease of bone with sodium etidronate. *Clin Orthop Related Res* 1983;172:186-94.
 25. Lenehan T, Balligand M, Nunamaker DM, Wood FE Jr. Effect of EHDP on fracture healing in dogs. *J Orthop Res* 1985;3:499-507.
 26. Fleisch H. New bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993;3 Suppl 2:S15-S22.
 27. Schenk R, Egli P, Fleisch H, Rosini S. Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory

- activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. *Calcif Tissue Int* 1986; 38:342-49.
28. Pataki A, Green JR, Ma YF, Li QN, Jee WS. Effects of short-term treatment with the bisphosphonates zolendronate and pamidronate on rat bone: a comparative histomorphometric study on the cancellous bone formed before, during, and after treatment. *Anat Rec* 1997;249:458-68.
 29. Peter CP, Guy J, Shea M, Bagdon W, Kline WF, Hayes WC. Long-term safety of the aminobisphosphonate alendronate in adult dogs. I. General safety and biomechanical properties of bone. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;276:271-6.
 30. Lafage MH, Balena R, Battle MA, Shea M, Seedor JG, Klein H, et al. Comparison of alendronate and sodium fluoride effects on cancellous and cortical bone in minipigs: A one-year study. *J Clin Invest* 1995;95:2127-33.
 31. Rodan GA. Perspectives: mechanical loading, estrogen deficiency, and the coupling of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 1991;6:527-30.
 32. Frost HM. Perspectives: the role of changes in mechanical usage set points in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1992;7:253-61.
 33. Schatzker J, Horne JG, Sumner-Smith G. The reaction of cortical bone to compression by screw thread. *Clin Orthop Related Res* 1975;111:263-5.
 34. Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res* 1996;14:74-9.
 35. Nyman MT, Paavolainen P, Lindholm TS. Clodronate increases the calcium content in fracture callus. *Arch Orthop Trauma Surg* 1993;112:228-31.
 36. Li J, Mori S, Mashiba T, Kaji Y, Taki M, Komatsubara S, et al. Preadministration of incadronate disodium can prevent bone loss in rat proximal tibial metaphysis when induced by hindlimb immobilization by bandage. *Bone* 1998;23:459-63.

Abstract

Effect of Disodium pamidronate on the interface of external fixation half-pins and fracture healing

Jin Oh Park

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Jun Seop Jahng)

The use of external fixators are being popular for treatment of fractures, but because of its dynamic characteristics, there is a problem of loosening between the pin and bone. Many attempts have been made to solve this problem, but mechanically there are limits. Biphosphonate is generally known as therapeutic agent of osteoporosis by preventing bone resorption. However, it has been reported recently that it may reduce the loosening between the implant and bone in a patient who received total joint arthroplasty. The loosening of external fixation pin is occurred by resorption of bone through activation of osteoclast cells. It is presumed that if biphosphonate's effect of preventing bone resorption can increase the strength between the pin and bone, the problem of external fixator can be supplemented. Twelve dogs were divided into 2 groups; 6 were treated with disodium pamidronate 0.5 mg/kg every two weeks for 6 weeks and the remaining 6 were treated with placebo. External fixator with 6 pins was applied on both tibia and osteotomy of 1mm interval was performed on right tibia, perpendicular to the long axis of tibia for all 12 dogs. Bone union was noted on average of 10.1 (8~12) weeks, but the drug had no influence on interval of bone union. Torque strength could not be measured in 4 cases of 72 pins in medication group and 12 cases in control group because of pin loosening due to definite infection. The pin loosening in medication group was significantly lower ($p < 0.01$). The average increment of maximal torque strength in measureable pins were 0.35 Nm in medication group and 0.27 Nm in control group, which is statistically insignificant. Results of maximal breakage strength measured by 3 point bending test in unioned right tibia showed no difference between the medication and control group statistically. That means that medication had no effect on union strength of fractured bone. Stress-shielded tibia also showed significantly higher ultimate strength and effect of preventing trabecular disappearance was confirmed histologically ($p < 0.01$). Disodium pamidronate is an aminobiphosphonate which can prevent severe pin loosening and prevent bone loss in stress-shielded tibia.

Key Words: pamidronate, external fixation, torque strength, fracture healing