

토끼 두개골 모델에서 탈회동종골, 탈회우골, 및 합성 Hydroxyapatite의 골재생 비교연구

Comparative Study of Bone Regeneration in Rabbit Calvarial Defect Following Implantation with Demineralized Bone Matrix Gel, Bovine Bone, Synthetic Hydroxyapatite

Ming-Lan Zhang · Otgonbayar Unursaikhan · 양혜주 · 이종석 · 정의원 · 김창성 · 최성호*

Ming-Lan Zhang, Otgonbayar Unursaikhan, Cheryl Yang, Jung-Seok Lee, Ui-Won Jung, Chang-Sung Kim, Seong-Ho Choi*

연세대학교 치과대학 치주과학교실, 치주조직재생연구소

Department of Periodontology, Research Institute for Periodontal Regeneration, Yonsei University College of Dentistry, Seoul, 120-752, Korea

(Received August 6, 2012/Accepted November 2, 2012)

The purpose of this study was to compare bone regenerative effects of allograft, xenograft, and alloplast bone substitutes in rabbit calvarial defects. 14 male New Zealand rabbits were used. Four defects with a diameter of 8 mm were created on each animal. Demineralized bone matrix (DBM) gel, bovine bone (BB) and hydroxyapatite (HA) were used as the three test groups, while the control group was left unfilled. The animals were sacrificed after 2 and 8 weeks of healing. All experimental groups at 8 weeks showed statistically significant differences in new bone formation compared 2 weeks. Residual biomaterials in sites received DBM gel decreased compared to the sites received BB and HA. Within the limits of this study, there were no significant differences in bone regeneration between the sites received DBM gel, BB, and HA.

Key words: Allograft, Xenograft, Hydroxyapatite, Bone regeneration, Calvaria

서 론

손상된 치주조직을 회복하기 위해 다양한 재생술식들이 사용되고 있는데 그 중 골재생을 목적으로 하는 골이식술이 가장 예지성있게 사용되고 있다.¹⁾ 골이식재의 재생기전을 3가지로 볼 수 있다. 골세포를 함유하고 있어 직접 골을 형성하거나, 골이 형성되는 비계로 골전도 능력을 갖고 있거나, 골을 유도하는 기질로 작용함으로써 골유도 능력을 갖고 있는 것이다.²⁾ 골이식재는 기원에 따라 자가골, 동종골, 이종골, 합성골로 나눌 수 있다.³⁾ 자가골은 염증반응과 면역반응이 없고 골형성 능력이 우수하여 표준 골이식재로 사용되어 왔다.⁴⁾ 하지만 부가적인 수술부위가 필요하고 충분한 양을 획득하기 어려우며 치근흡수 등 합병증을 야기할 수 있어 사용에 제한성이 있다.^{1,3)} 이런 단점들을 보완하기 위하여 동종골, 이종골, 합성골이 개발되어 사용되고 있다.

동종골은 동결건조 동종골과 탈회동결건조 동종골로 나눌 수 있는데 입자, 젤 등 여러가지 형태로 제공되고 있다. 동종골은 자가골과 같은 특성을 갖고 있지만 조직처리과정에서 골원성

세포들이 파괴되었기 때문에 무세포성이다. Demineralized bone matrix(DBM)는 인체조직 유래의 탈회된 골기질로서 불용성 교원질과 단백질로 구성되어 있으며 저농도의 골형성단백질(BMP; Bone morphogenetic protein)과 같은 성장인자가 함유되어 있다고 보고되고 있다.⁵⁾ DBM의 골형성 능력은 BMP와 같은 저분자량의 당단백질에 의해 실현된다.⁶⁻⁸⁾ 입자형태의 DBM의 골형성 능력에 대해서는 이미 긍정적인 결과가 보고된 바가 있다.⁹⁾ 하지만 임상응용에서 입자형태는 술자의 테크닉이 필요하다. 젤형태의 DBM은 골 결손부에 이식을 했을 때 점도가 급격히 상승하여 체액환경에서 형태를 잘 유지할 수 있다.¹⁰⁾ 또한 연구에 따르면 젤형태의 DBM의 첨가제인 poloxamar는 BMP로 하여금 DBM에서 더욱 유효하게 방출하게 한다고 보고된 바가 있다.¹¹⁾ 많은 임상연구 및 동물실험에서 동종골의 골유도 능력은 공여자의 연령, 골상태, 조직처리과정에 따라 다양한 결과차이를 보여주고 있다.^{12,13)}

이종골은 공급량에 제한성이 적고 사람의 해면골과 구조가 유사하다는 장점이 있다. Bovine bone(BB)은 대표적인 이종골로서 인체 hydroxyapatite와 유사한 다공구조를 가지고 있는 천연 무기질이다.¹⁴⁾ 여러 문헌에서 BB는 상악동거상술 등의 술식에서 이식재의 외형을 오래도록 유지할 수 있다고 보고된 바

*책임연락처: shchoi726@yuhs.ac.

가 있다.^{15,16} 하지만 느린 흡수는 신생골의 형성에 역효과가 있을 수 있다는 단점도 있다.

합성골 제작이 용이하고 질병전이의 가능성이 없으며 가격이 저렴하나, 골흡수와 형성 속도가 다양하다는 단점이 있다.¹⁷ 합성골은 calcium phosphate ceramics, calcium carbonate, polymer, bioactive glass ceramics이 연구되었으며 이 중에서도 hydroxyapatite(HA)와 beta-tricalcium phosphate(β -TCP)는 calcium phosphate ceramics의 대표적인 재료들로서 많은 연구들이 진행되고 있다.^{18,19} 이 중 HA는 인체뼈와 결정학적, 화학적으로 유사하여 생체적합성이 우수하고 골형성의 지지체로 사용할 수 있지만 단독으로 사용했을 때 흡수가 느리고 골형성 능력이 떨어진다고 보고된 바가 있다.²⁰

본 연구에서는 토끼 두개골에 형성된 결손부에 동종골, 이종골, 합성골을 이식하여 치유과정에 따른 골재생 효과를 조직학적 및 조직 계측학적으로 비교 분석하였다.

재료 및 방법

실험 동물

본 연구에서는 14마리 2.8-3.2 kg 무게의 토끼(New Zealand white rabbits)를 사용하였다. 실험 동물의 선정과 관리, 외과적 처치 및 준비는 연세대학교 의과대학 임상의학연구센터의 지침에 따라 시행되었다.

실험 재료

본 연구에서는 동종골인 demineralized bone matrix(DBM) gel, 이종골인 bovine bone(BB) 및 합성골인 hydroxyapatite(HA)를 사용하였다. DBM gel(BongenerTM; CG Bio, Co., Ltd, Seongnam, Korea)은 인체조직 유래의 탈회된 골기질에 생체적합성이 높은 수용성 고분자 poloxamer hydrogel carrier를 첨가한 gel형태의 생체이식 재료이다. BB(Bio-Oss[®], Geistlich-pharma, Wolhusen, Switzerland)는 0.25-1.0 mm 입자 크기를 사용했으며 HA(Bongros[®]-HA; Bio- α , Co., Ltd, Seongnam, Korea)가 사용되었다.

실험군 설정

14마리 토끼 두개골에 각각 네개의 원형 결손부를 형성하여 아래와 같이 골이식재를 충전하였다. 각 군은 2주, 8주 후 안락사 시켰고 각 군별로 7마리씩 배정하였다.

- 1) 대조군(2주, 8주 각각 7마리): 골 결손부가 혈병으로만 채워지도록 설정하였다.
- 2) DBM gel 이식군(2주, 8주 각각 7마리): 골 결손부에 demineralized bone matrix gel을 이식하였다.
- 3) BB 이식군(2주, 8주 각각 7마리): 골 결손부에 bovine bone을 이식하였다.
- 4) HA 이식군(2주, 8주 각각 7마리): 골 결손부에 hydroxyapatite를 이식하였다.

외과적 처치

실험 토끼에 ketamine hydrochloride(Ketalar, Yuhan, Seoul, Korea)와 xylazine(Rompun, Bayer Korea Co., Seoul, Korea)으로 전신마취를 유도한 후 두개골부 제모를 시행하고 povidone iodine으로 수술부위 소독을 하였다. 2% lidocaine(LidocaineHCl, Huons, Seoul, Korea)으로 침윤마취를 시행하고 전두골 전방부에서 후방부까지 중앙부를 따라 절개하였다. 전층판막을 거상하고 두개골을 노출시킨 후 외경 8 mm trephine bur로 네개의 원형 골 결손부를 형성하였다. 네개의 골 결손부를 임의로 구분하여 각각 DBM gel, BB, HA를 이식하고 나머지 한개의 골 결손부는 혈병으로만 채워지도록 하였다(Figure 1). 골막을 흡수성 봉합사(5-0 Vicryl[®], Ethicon, Somerville, NJ, USA)로 봉합하고 두피는 흡수가 느린 봉합사(Monosyn[®], Braun, Tuttlingen, Germany)로 봉합하였다. 수술 1주일 후에 발사하고 술 후 2주, 8주 후에 희생하였다.

평가방법

임상적 관찰

육안으로 표본의 염증소견, 합병증 및 특이사항 유무를 관찰하였다.

Micro CT 관찰

표본채득 후 micro CT(SkyScan 1072, SkyScan, Aartselaar, Belgium)를 촬영하여 영상학적으로 골형성 소견을 관찰 분석하였다.

조직학적 관찰

수술부위를 포함하여 두개골 절편을 채득하고 10%중성 formalin에 10일간 고정한 후 5%의 질산에 5일간 탈회하고 파라핀에 포매하였다. 표본을 5 μ m 두께로 관상면 정중앙부에서 절단하고 hematoxylin and eosin(HE)으로 염색하였다. 표

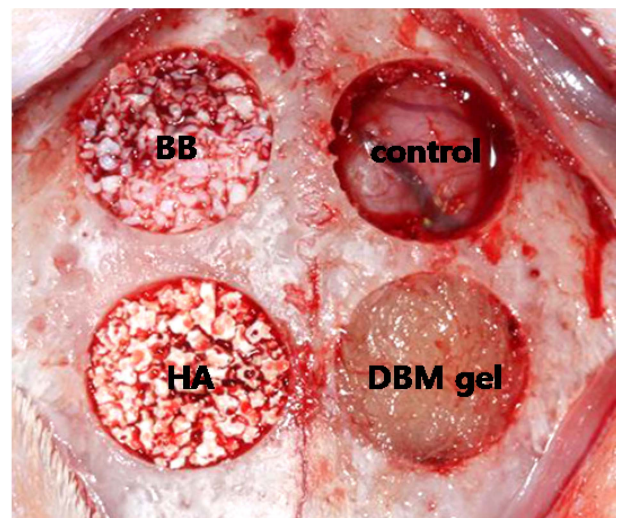


Figure 1. Application of bone materials.

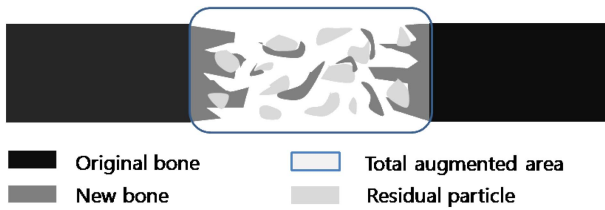


Figure 2. Schematic diagram of a calvarial osteotomy defect showing the histometric analysis.

본의 조직슬라이드는 광학현미경(Olympus BX50, Olympus Optical Co., Tokyo, Japan)으로 관찰하였다.

조직 계측학적 관찰

조직 계측학적 측정은 자동 영상분석 프로그램(Image-Pro Plus; Media Cybernetics, Silver Spring, MD, USA)을 이용하여 진행하였다. 1) 조직증대 면적(mm²): 신생골과 신생 결합조직, 지방조직, 혈관, 잔존 이식재료들의 총 면적, 2) 신생골 면적(mm²): 조직증대부분 내에서 광화된 신생골의 면적, 3) 잔존 이식재 면적(mm²): 잔존한 이식재입자의 면적을 측정하였다(Figure 2).

통계학적 분석

각 군의 계측값을 SPSS(SPSS 18.0; SPSS, Chicago, IL, USA) 통계분석 시스템으로 처리하고 비 모수 통계분석Kruskal-Wallis test($P < 0.05$)를 이용하여 각 군간의 유의차를 평가 분석하였고 Mann-Whitney test($P < 0.05$)로 2주군과 8주군간의 유의차를 평가 분석하였다.

결 과

임상적 관찰

치유기간 동안 모든 동물에서 특이할 만한 합병증이나 염증 소견은 관찰되지 않았다.

Micro CT 관찰

대조군에서는 결손부 변연부위에서 약간의 방사선적 불투과상이 보였고 이 영역은 8주군에서 2주군보다 약간 늘었다. DBM gel이식군은 2주군에서 결손부 변연부에서 약간의 불규칙적인 방사선적 불투과상이 보였고 8주군에서는 결손부 변연부와 중심부에서 모두 저밀도의 방사선적 불투과상이 보였다. BB이식군과 HA이식군에서는 2주군, 8주군 모두 고밀도의 방사선적 불투과상이 보였다(Figure 3).

조직학적 관찰

대조군

2주군에서 골 결손부 변연부와 인접한 부위에서 소량의 신생골이 형성된 것을 관찰할 수 있었고 대부분 성긴 결합조직으로 채워져 있었으며 두께는 감소했다. 8주군에서는 신생골의

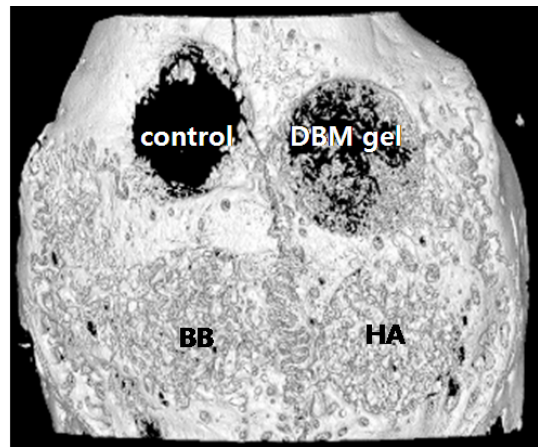


Figure 3. Micro CT presentation of calvarial defects after 8 weeks of healing.

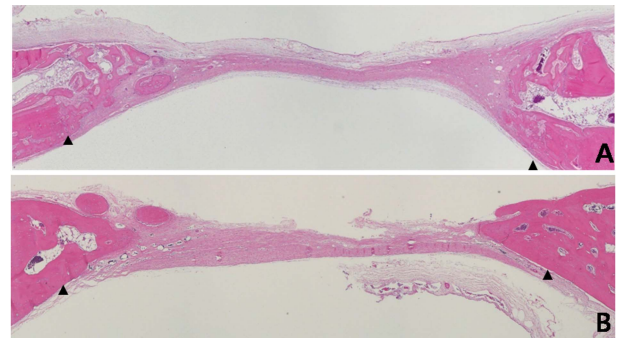


Figure 4. Histologic presentation of a specimen from the control group after 2 weeks (A) and 8 weeks (B) of healing. (A, H&E, × 40; B, H&E, × 40). Arrowheads, defect margin.

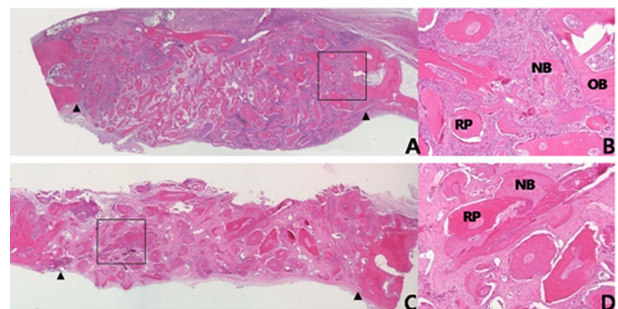


Figure 5. Histologic presentation of DBM gel group after 2 weeks (A,B) and 8 weeks (C,D) of healing. (A,C, H&E, × 40; B,D, H&E, × 100). Arrowheads, defect margin. OB: original bone, NB: new bone, RP: residual particle.

형성량이 2주군에 비해 증가하였고 Bony islands를 관찰할 수 있었다(Figure 4).

DBM gel 이식군

2주군에서 이식부위 전체에서 많은 염증세포의 침윤이 관찰되었고 골 결손부위와 인접한 부위에서 극소량의 신생골이 형성되었으며 골 결손부의 형태는 잘 유지되었다. 8주군에서는

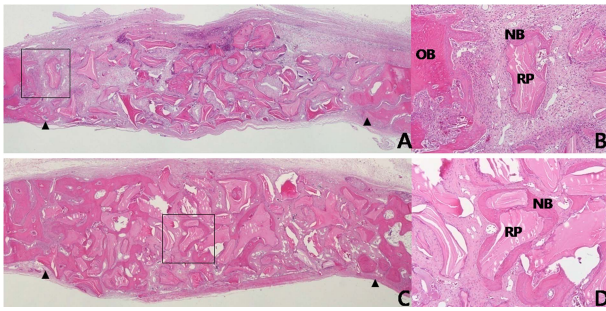


Figure 6. Histologic presentation of BB group after 2 weeks (A,B) and 8 weeks (C,D) of healing. (A,C, H&E, × 40; B,D, H&E, × 100). Arrowheads, defect margin. OB: original bone, NB: new bone, RP: residual particle.

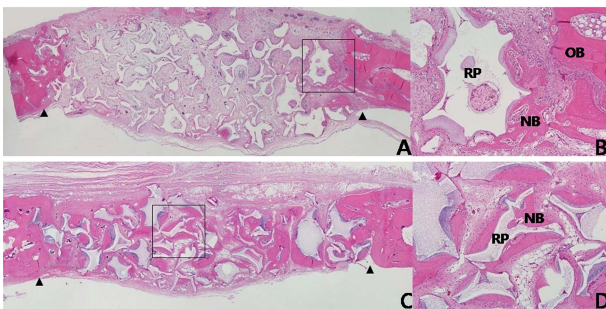


Figure 7. Histologic presentation of HA group after 2 weeks (A,B) and 8 weeks (C,D) of healing. (A,C, H&E, × 40; B,D, H&E, × 100). Arrowheads, defect margin. OB: original bone, NB: new bone, RP: residual particle.

골 증대 면적이 현저하게 줄어들었고 이식재의 흡수와 동시에 이식재와 긴밀히 연결된 미성숙 신생골을 확인할 수 있었으며 대부분 성긴 결합조직으로 채워졌다(Figure 5).

BB 이식군

치유기간 동안 결손부의 형태는 안정적으로 유지되었고 이식된 재료도 결손부 내에서 안정적 이었다. 2주군에서 결손부와 인접한 변연부에서 소량의 신생골을 관찰할 수 있었고 대부분은 잔존 이식재와 섬유성 결합조직으로 채워져 있었다. 8주군에서는 결손부와 인접한 변연부 뿐만이 아니라 이식재 입자 주위로도 신생골이 형성된 것을 관찰할 수 있었다. 2주군에 비해 신생골이 많이 증가되긴 했으나 대부분의 결손부는 신생골로 대체되지 않았다(Figure 6).

HA 이식군

2주군에서 결손부와 인접한 변연부에서 소량의 신생골이 형성되었고 나머지 부분은 이식재 입자와 성긴 결합조직으로 채워졌다. 치유양상은 이중골 이식군과 비슷하였다. 치유 기간동안 결손부 형태는 안정적이었고 면적의 크기변화는 크지 않았다. 8주군에서는 2주군에 비해 신생골이 많이 증가하였고 골 결손부 중심부에서 골가교가 관찰되었으며, 신생골과 이식재 사이에는 공간이 있었다(Figure 7).

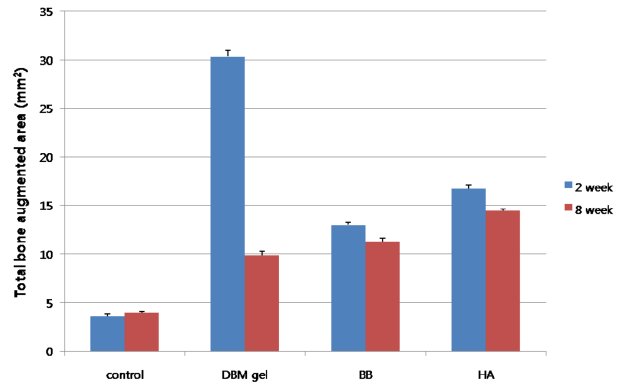


Figure 8. Total bone Augmented area of Histometric results at 2 and 8 weeks. Error bars represent standard errors.

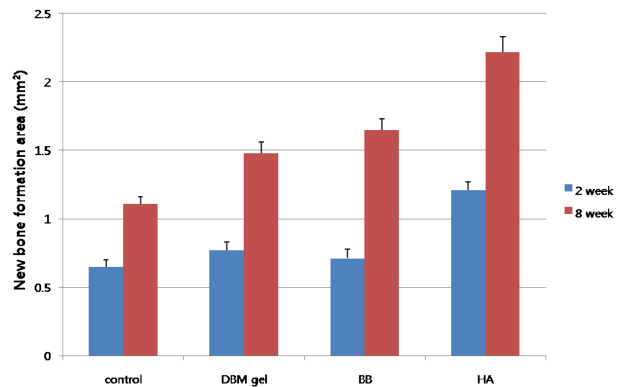


Figure 9. Total new bone formation area of Histometric results at 2 and 8 weeks. Error bars represent standard errors.

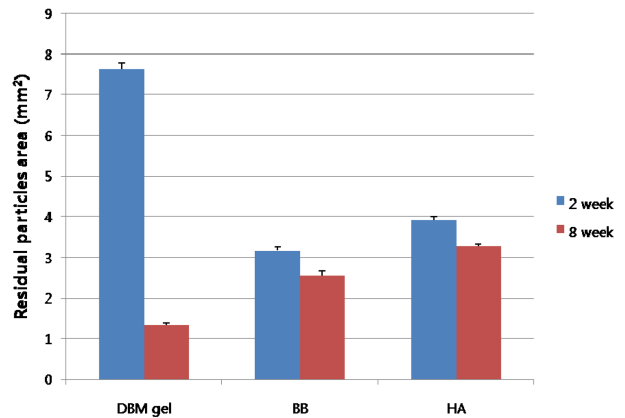


Figure 10. Residual particles area of Histometric results at 2 and 8 weeks. Error bars represent standard errors.

조직 계속학적 분석

결손부의 조직증대 면적은 DBM gel이식군에서만 2주, 8주에 거쳐 $30.35 \pm 4.68 \text{ mm}^2$ 에서 $9.88 \pm 3.16 \text{ mm}^2$ 로 줄어 통계학적 유의차를 보였다($P < 0.05$). BB이식군과 HA이식군에서는 8주에서 2주보다 줄어들긴 했으나 변화는 크지 않았으며 통계학적 유의차는 없었다. 대조군과 비교를 했을 때 DBM gel, BB, HA이식군 모두 2주, 8주에서 대조군보다 더 많은 조직이

Table 1. Histometric results after 2 and 8 weeks of healing (mm²)

Parameters	Control	DBM gel	BB	HA
2 wk (n = 7)				
Augmented area	3.65 ± 1.40 ^{b)}	30.35 ± 4.68 ^{a)}	13.02 ± 1.83 ^{a)b)}	16.76 ± 2.54 ^{a)b)}
New bone area	0.65 ± 0.36	0.77 ± 0.41	0.71 ± 0.52	1.21 ± 0.42
Residual particles		7.62 ± 1.12	3.17 ± 0.52 ^{b)}	3.91 ± 0.58 ^{b)}
8 wk (n = 7)				
Augmented area	3.98 ± 1.00 ^{b)}	9.88 ± 3.16 ^{a)c)}	11.34 ± 2.12 ^{a)}	14.48 ± 1.37 ^{a)}
New bone area	1.11 ± 0.38	1.48 ± 0.56 ^{c)}	1.65 ± 0.55 ^{c)}	2.22 ± 0.78 ^{c)}
Residual particles		1.33 ± 0.44 ^{c)}	2.55 ± 0.80 ^{b)}	3.27 ± 0.34 ^{b)}

Values are presented as mean ± SD

^{a)}Significant statistical difference compared to control group at each week ($p < 0.05$)

^{b)}Significant statistical difference compared to DBM gel group at each week ($p < 0.05$)

^{c)}Significant statistical difference compared to 2 weeks ($p < 0.05$)

DBM gel: demineralized bone matrix gel, BB: bovine bone, HA: hydroxyapatite

증대하였다(Figure 8).

신생골 면적은 대조군을 제외하고 DBM gel이식군, BB이식군, HA이식군 모두 8주에서 2주보다 신생골이 더 많이 형성되었고 통계학적 유의차가 있었다($P < 0.05$). 하지만 군간 신생골 형성량은 유의차가 없었다(Figure 9).

남은 골이식재의 양은 이식재 입자의 양만 측정을 하였고 주위 결합조직이나 신생혈관조직 등은 제외하였다. BB이식군과 HA이식군에서는 이식재 흡수가 적었고 DBM gel이식군에서는 남은 골이식재 양이 $7.62 \pm 1.12 \text{ mm}^2$ 에서 $1.33 \pm 0.44 \text{ mm}^2$ 로 8주군에서 2주군보다 유의하게 줄어들었다($P < 0.05$) (Figure 10, Table 1).

고찰

다양한 골이식재로 파괴된 치주조직이나 골조직을 재생하기 위하여 여러 연구들이 진행되었다. 임상적으로 적합한 골이식재를 찾기 위해 많은 동물실험과 임상연구들이 진행되어 왔다. 골재생을 위한 골이식재는 우선 생체적합성이 좋아야 하고 골세포의 부착 및 분화가 쉬워야 하며, 이식재 입자는 흡수되어 신생조직으로 대체되거나, 신생골과 긴밀히 결합하여야 한다.¹⁸⁾ 하지만 현재까지 이 모든 조건을 만족하는 골이식재는 없으며, 이의 평가를 위해 임상연구 단계에서 조직학적으로 계측하고 분석하기는 어렵다.²¹⁾ 그래서, 현재까지 동물실험을 통하여 골이식재의 골재생 능력과 부작용의 유무를 검증하고 임상에서 객관적인 지표로 골이식재의 재생능력을 평가하고 있다.

이번 연구에서는 동종골, 이종골, 합성골의 골재생 능력을 비교 평가하기 위하여 토끼 두개골에 4개의 8 mm 결손부를 형성하여 대조군, DBM gel이식군, BB이식군, HA이식군으로 나누어 2주, 8주 치유기간에 골재생 효과를 평가 분석하였다. 8 mm 결손부 직경은 토끼 두개골 모델에서 재골화를 평가하는 결손부 임계크기인 10-15 mm보다는 작지만 골이식재의 골재생 효과를 평가하기에는 충분한 크기로 제시되었으며, 여러 골이식재의 비교 평가에 유리한 모델이다.²²⁾

본 연구의 조직학적 소견을 보면 탈회우골(BB)은 골 결손부에서 2주, 8주동안 안정적으로 유지되었고 8주군에서 2주군보

다 신생골이 유의성 있게 많이 형성되었고 입자주위로도 신생골이 형성된 것을 확인할 수 있었다. Um¹⁹⁾등의 연구에서도 bovine bone을 이식한 군에서 8주 때 결손부 형태가 안정적으로 유지되었다고 보고하였다. 여러 임상연구에서도 우골의 느린 흡수 기간에 대해 보고한 바가 있다.^{23,24)} 우골의 느린 흡수는 안정적으로 부피를 유지할 수 있지만 신생골의 형성을 방해한다는 상반된 의견도 있다.²⁵⁾ 합성골 이식군에서는 이종골 이식군과 비슷한 양상을 보였다. 이식된 재료가 안정적으로 결손부 형태를 유지하였고 8주에서 2주보다 신생골이 유의하게 많이 생겼으나 이식재의 대부분이 신생골로 대체되지 못했다. Kenney²⁶⁾등의 연구에서도 hydroxyapatite는 신생골을 형성하는데 제한성이 있다고 보고된 바가 있다. 다른 임상연구에서도 hydroxyapatite를 단독으로 사용시 흡수가 느리다는 보고가 있었다.^{20,27)}

동종골 이식재의 사용은 이식재 내에 함유된 골형성단백질(BMP; Bone morphogenetic protein)에 의한 골유도에 대한 개념을 근거로 시작되었다.²⁸⁾ 골기질내의 골형성단백질은 주위 간엽조직세포(mesenchymal cell)를 조골세포로 분화하게 하여 골재생을 유도한다. 본 연구에서 사용된 인체유래의 DBM(Demineralized Bone Matrix)gel은 섬유형태의 gel체제로 기존의 입자형태보다 임상적 사용이 용이하고, 그물망구조를 형성하여 공간유지 능력을 향상시킨 재료이다. 2주와 8주군의 비교시, 신생골 면적이 $0.77 \pm 0.41 \text{ mm}^2$ 에서 $1.48 \pm 0.56 \text{ mm}^2$ 로 유의하게 증가하였고, 8주군에서 신생골이 이식재와 긴밀히 연결되어 있는 것을 관찰할 수 있었지만, 대조군과 비교했을 때 신생골의 양은 유의성 있는 차이는 보이지 않았다. 남은 이식재의 면적을 측정했을 때 2주군에 비해 8주군에서 현저하게 줄어들었고 이식재의 흡수양상을 확인할 수 있었다. 이식재의 빠른 흡수로 인해, 조직의 형태와 부피는 유지되지 못한 것으로 사료된다. Mogbadam¹⁰⁾등의 연구에 의하면 토끼 두개골 모델에서 토끼 유래의 DBM gel을 이식한 결과 45%의 신생골이 형성되었다고 보고하였다. Clokie²⁹⁾등은 똑같은 모델에서 입자형 DBM을 이식한 결과 신생골의 형성량이 95%라고 보고하였다. 이 차이는 입자형태의 DBM이 gel형태의 DBM보다 BMP함량이 더 많기 때문일 것이라고 제시하였다.¹⁰⁾ Coulson³⁰⁾

등은 젤 형태의 자연 흡수는 조직의 재혈관화와 비슷한 시기에 일어난다고 하였다. 조직재생에는 재혈관화를 요구하기 때문에 이는 흡수성 재료의 장점이라 할 수 있다고 하였다.³¹⁾ Kim³²⁾등의 연구에 의하면 인체조직 유래의 DBM을 토끼 두개골 결손부에 이식한 결과 신생골의 형성면적은 자가골 이식군에서 제일 많았고 human DBM이식군에서는 처치를 하지 않은 대조군 보다는 많았지만 미약하였다. 이와 같이 DBM의 골재생에 관한 연구들은 다양한 결과들을 보여주고 있다. 동종골의 골유도 능력은 공여자의 특성, 조직처리방법 등에 의해 편차가 있을 수 있다. Schwartz¹³⁾등은 공여자의 나이에 따른 이식재의 골유도 능력 차이를 보고하였고, Nyssen-Behets³³⁾등은 나이가 젊은 공여자의 이식재에서 alkaline phosphatase의 활성이 더 높게 나타났다고 하였다. 본 연구에서 신생골의 형성량은 대조군과 통계학적 유의차는 없었으나 초기에 골 결손부는 안정적으로 유지되었다. 하지만 시간에 따른 이식재의 흡수가 빨랐고 8주에서는 부피가 많이 줄어들었다. 골재생에 효과적인 DBM gel을 생산하기 위해서는 더 많은 연구와 조직처리 방법의 개발이 필요하다고 사료된다.

결 론

본 연구는 토끼 두개골 모델에서 동종골(DBM gel), 이종골(BB), 합성골(HA)의 골재생 능력을 조직학과 조직 계측학적으로 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 모든 실험군에서 8주에서 2주보다 신생골 형성량이 유의하게 많았지만 대조군과 비교 했을 때 통계학적 유의차는 없었고 군간 비교시도 통계학적 차이는 없었다($P < 0.05$).

2. DBM gel이식군에서 이식재 흡수가 제일 빨랐고 BB이식군과 HA이식군에서는 골 결손부가 안정적으로 유지되었다.

본 연구의 제한적인 결과로부터 DBM gel, BB, HA의 골재생 능력에는 통계학적 차이가 없다는 결론을 지을 수 있다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A101578).

참고문헌

1. H. L. Wang, H. Greenwell, J. Fiorellini, et al, "Periodontal regeneration," *Journal of periodontology*, **76(9)**, 1601-1622 (2005).
2. J. Lindhe, T. Karring, N. Lang. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 3rd ed. Copenhagen: Munksgaard, (1998, 1997).
3. D. L. Hoexter. "Bone regeneration graft materials," *The Journal of oral implantology*, **28(6)**, 290-294 (2002).
4. R. E. Marx. "Clinical application of bone biology to mandibular and maxillary reconstruction," *Clinics in plastic surgery*, **21(3)**, 377-392 (1994).
5. A. Khoshzaban, S. Adibi, B. Maryam, et al. "The comparative effectiveness of demineralized bone matrix, beta-tricalcium phosphate, and bovine-derived anorganic bone matrix on inflammation and bone formation using a paired calvarial defect model in rats," *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, **69** (2011).

6. W. Becker, B. E. Becker, R. Caffesse. "A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets," *Journal of periodontology*, **65(12)**, 1128-1133 (1994).
7. E. H. Groeneveld, E. H. Burger. "Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration," *European journal of endocrinology/ European Federation of Endocrine Societies*, **142(1)**, 9-21 (2000).
8. H. S. Sandhu, S. N. Khan, D. Y. Suh, S. D. Boden. "Demineralized bone matrix, bone morphogenetic proteins, and animal models of spine fusion: an overview," *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, **10 Suppl 2**, S122-131 (2001).
9. T. C. Lindholm, T. J. Gao, Lindholm. T. S. Granular "hydroxyapatite and allogeneic demineralized bone matrix in rabbit skull defect augmentation," *Annales chirurgiae et gynaecologiae, Supplementum*. **207**, 91-98 (1993).
10. H. G. Moghadam, G. K. B. Sándor, H. H. I. Holmes, C. M. L. Clokie. "Histomorphometric evaluation of bone regeneration using allogeneic and alloplastic bone substitutes," *Journal of oral and maxillofacial surgery*. **62(2)**, 202-213 (2004).
11. C. M. Clokie, M. R. Urist. "Bone morphogenetic protein excipients: comparative observations on poloxamer," *Plastic and reconstructive surgery*. **105(2)**, 628-637 (2000).
12. E. M. Pinholt, E. Solheim, G. Bang, E. Sudmann. "Bone induction by composites of bioresorbable carriers and demineralized bone in rats: a comparative study of fibrin-collagen paste, fibrin sealant, and polyorthoester with gentamicin," *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. **50(12)**, 1300-1304 (1992).
13. Z. Schwartz, A. Somers, J. T. Mellonig, et al. "Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation is dependent on donor age but not gender," *Journal of periodontology*. **69(4)**, 470-478 (1998).
14. E. M. Pinholt, G. Bang, H. R. Haanaes. "Alveolar ridge augmentation in rats by Bio-Oss," *Scandinavian journal of dental research*. **99(2)**, 154-161 (1991).
15. R. Haas, G. Mailath, O. Dortbudak, G. Watzek. "Bovine hydroxyapatite for maxillary sinus augmentation: analysis of interfacial bond strength of dental implants using pull-out tests," *Clinical oral implants research*. **9(2)**, 117-122 (1998).
16. Z. Artzi, C. E. Nemcovsky, D. Dayan. "Bovine-HA spongiosa blocks and immediate implant placement in sinus augmentation procedures. Histopathological and histomorphometric observations on different histological stainings in 10 consecutive patients," *Clinical oral implants research*. **13(4)**, 420-427 (2002).
17. M. A. Reynolds, M. E. Aichelmann-Reidy, G. L. Branch-Mays, J. C. Gunsolley. "The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review," *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. **8(1)**, 227-265 (2003).
18. S. J. Gu, J. Y. Sohn, H. C. Lim, et al. "The effects of bone regeneration in rabbit calvarial defect with particulated and block type of hydroxyapatite," *J Korean Acad Periodontol*. **39**, 321-329 (2009).
19. Y. J. Um, J. Y. Hong, S. T. Kim, et al. "Bone formation of newly developed biphasic calcium phosphate in rabbit calvarial defect model : A pilot study," *J Korean Acad Periodontol*. **38**, 163-170 (2008).

20. R. A. Yukna, B. G. Harrison, R. F. Caudill, G. H. Evans, E. T. Mayer, S. Miller. "Evaluation of durapatite ceramic as an alloplastic implant in periodontal osseous defects. II. Twelve month reentry results," *Journal of periodontology*. **56(9)**, 540-547 (1985).
21. S. B. Lee, Y. J. Young, G. J. Chae, et al. "A study of the clinical effects of various bone graft materials," *J Korean Acad Periodontol*. **37(4)**, (2007).
22. J. Y. Sohn, J. C. Park, Y. J. Um, et al. "Spontaneous healing capacity of rabbit cranial defects of various sizes," *Journal of periodontal & implant science*. **40(4)**, 180-187 (2010).
23. A. Scarano, G. Pecora, M. Piattelli, A. Piattelli. "Osseointegration in a sinus augmented with bovine porous bone mineral: histological results in an implant retrieved 4 years after insertion. A case report," *Journal of periodontology*. **75(8)**, 1161-1166 (2004).
24. P. Valentini, D. Abensur, D. Densari, J. N. Graziani, C. Hammerle. "Histological evaluation of Bio-Oss in a 2-stage sinus floor elevation and implantation procedure. A human case report," *Clinical oral implants research*. **9(1)**, 59-64 (1998).
25. A. Stavropoulos, L. Kostopoulos, J. R. Nyengaard, T. Karring. "Deproteinized bovine bone (Bio-Oss) and bioactive glass (Biogran) arrest bone formation when used as an adjunct to guided tissue regeneration (GTR): an experimental study in the rat," *Journal of clinical periodontology*. **30(7)**, 636-643 (2003).
26. E. B. Kenney, V. Lekovic, J. C. Sa Ferreira, T. Han, B. Dimitrijevic, F. A. Carranza, Jr. "Bone formation within porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects," *Journal of periodontology*. **57(2)**, 76-83 (1986).
27. B. S. Moskow, A. Lubarr. "Histological assessment of human periodontal defect after durapatite ceramic implant. Report of a case," *Journal of periodontology*. **54(8)**, 455-462 (1983).
28. M. R. Urist. "Bone: formation by autoinduction," *Science*. **150(3698)**, 893-899 (1965).
29. C. M. Clokie, H. Moghadam, M. T. Jackson, G. K. Sandor. "Closure of critical sized defects with allogenic and alloplastic bone substitutes," *The Journal of craniofacial surgery*. **13(1)**, 111-121; discussion 122-113 (2002).
30. R. Coulson, C. M. Clokie, S. Peel. "Collagen and a thermally reversible poloxamer deliver demineralized bone matrix (DBM) and biologically active proteins to sites of bone regeneration," *Presented at the Portland Bone Symposium*. 619-637 (1999).
31. A. Reddi, S. Wientroub, N. Muthukumar. "Biologic principles of bone induction," *Orthopedic Clinics of North America*. **18(2)**, 207-212 (1987).
32. J. W. Kim, I. S. Park, S. H. Lee, et al. "The effect of human DBM(GRAFTON) graft on skull defect in the rabbit," *J Korean Maxillofac Plast Reconstr Surg*. **28(2)**, (2006).
33. C. Nyssen-Behets, O. Delaere, P. Y. Duchesne, A. Dhem. "Aging effect on inductive capacity of human demineralized bone matrix," *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. **115(6)**, 303-306 (1996).