

개의 요·척골유합부전의 Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 적용 치료례

홍 성 혁¹

동경대학교 농학생병과학연구과 수의외과학전공

Ulnar Radial Nonunion Fracture Treated with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 in a Dog

Sung-Hyeok Hong¹

Laboratory of Veterinary Surgery, Division of Veterinary Medical Sciences, The University of Tokyo

Abstract : A 6-year-old male mongrel dog with a 7-month history of ulnar-radial nonunion fracture was treated with implantation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). The dog had received surgical correction three times prior to the admission but radiography of the affected limb revealed a typical figure of nonunion fracture. Glossly, the fractured ends were sclerotic and the area between the ends was filled with fibrous tissue. After debridement the shaft was fixed by an 10-hole plate. rhBMP-2 at a total dose of 256 micrograms was implanted with a synthetic carrier into the 10-mm defect formed by the debridement. Callus formation responding to rhBMP-2 was radiographically observed at 4 weeks after implantation and the defect bridged both fracture ends by 8 weeks after implantation. The plate was removed at 12 months after implantation. Any complications were not observed for 5 months after removal of the plate.

Key words : rhBMP-2, dog, nonunion fracture, implantation

서 론

골 이식수술은 골절유합부전, 만성감염이나 종양의 절제 등으로 인한 광범위한 골 손실시 가장 흔하게 사용되어지는 치료방법이다. 그러나 이러한 치료방법들에는 여러 가지의 단점들이 존재한다. 자가이식수술시 골 이식을 하기 위하여 또 다른 부위를 수술을 하여야만하고, 채취할 골 이식 재료가 한정되며, 동종이식이나 타종이식수술의 경우 면역거부반응이나 다른 감염원을 전달할 가능성이 있으며, 기술적으로 vascularized grafts에 어려움 등이 존재한다^{12,13}. 이에 최근에 임상적으로 골 이식 대용물로서 bone morphogenetic protein (BMP)를 사용하는 골재건술이 많은 관심을 일으키고 있다.

BMP는 여러 포유류동물에서 BMP를 이식하거나 주사함으로써 국소적인 골 형성을 유도한다⁸. 특히 BMP는 자가골 이식 없이 분절된 골 손실부위를 치료하며¹⁸, 골절의 치유를 가속화시키며⁵, 척추골의 융합을 자극한다^{2,9}. 또한 BMP는 설 치류에서 골 이외의 부위에 이식을 하였을 때 간염계세포들이 골아세포 및 연골아세포로 분화하는 것을 유도한다^{11,16}. BMP는 1965년 Urist¹⁵에 의해 보고된 후 여러 가지 방법의 추출기술이 보고되었고, 최근에는 DNA 합성 기술의 결과로 12가지 이상의 human BMP가 성공적으로 합성되어 보고된

바 있다^{1,10,17}. 이들 합성 BMP 중 BMP-2가 다른 것들보다도 골 유도작용이 강하기 때문에 임상적으로 많은 연구가 이루어지고 있다⁷. 이와 같이 개에서 실험적으로 유도한 결손 부위에 BMP를 적용해 좋은 결과들은 얻었다는 보고가 있지 만^{4,14}, 아직 자연발생 골절의 유합부전에 대한 연구보고는 극히 드물다³.

이에 본 증례에서는 자연발생 골절의 유합부전의 결손 부위에 recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2)를 적용하여 성공적으로 치료한 증례를 보고하고자 한다.

증 례

병 력

요골·척골의 유합부전을 보이는 6년령 10 kg의 수컷 잡종견이 도쿄대학 부속가축병원에 내원하였다. 이 환축은 7개월 전 외상으로 인해 좌측 요골과 척골의 골절로 진단되어 수술을 실시하였으나 골유합이 이루어지지 않아 수술 5개월 후 2번째 재수술을 실시하였으나 골치유가 보이지 않고, 다시 3 번째 수술을 실시하였지만 역시 골치유가 이루어지지 않아 요골·척골의 유합부전으로 본 부속가축병원에 내원하였다.

신체검사 및 방사선검사

초진시의 좌측 전지에 체중을 실지 못하며, 좌측 전지를 들어올린 체 서 있었으며, 골절부위는 열감과 종창이 있었으

¹Corresponding author.
E-mail : hongsu@mail.nih.gov

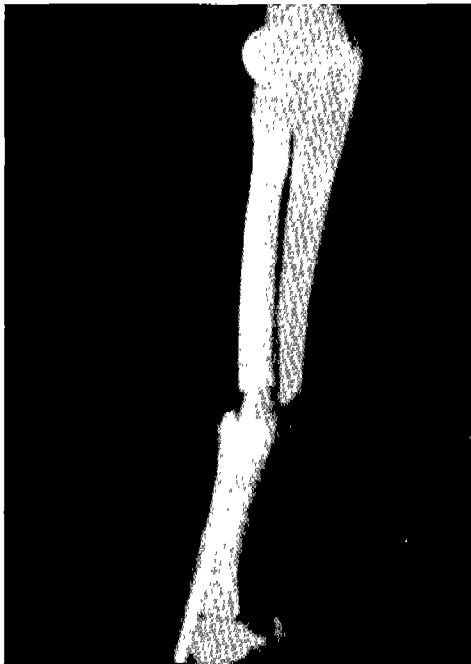


Fig 1. A radiograph of the fracture region at the time of admission. The fracture gap was visible without any callus formation.

며 촉진시 통증을 호소하였다. 골절부를 움직이면 마찰음이 청취되었다. 그러나 다른 일반상태는 아주 양호하였다.

환부 X선 촬영한 결과 양측 골단면이 확실히 보이며, 가교 (bridging)의 형성이 없는 골막성 가골이 보였으나 양측 골단면의 경화현상이 뚜렷이 관찰되는 요골과 척골부의 골유합부전 골절부가 확인되었다 (Fig 1). 이에 일반적인 골정복술로는 완전한 치유를 유도할 수 없다고 판단, 골 형성을 촉진하는 rhBMP-2를 이식하는 치료방침을 세웠다.

수술 및 방사선 치료

전 마취제로 atropine sulfate (0.025 mg/kg, SC)를 전처치한 후 acepromazine (0.05 mg/kg, IM), butorphanol (0.2 mg/kg, IM)를 혼합하여 진정시킨 후 thiopental sodium (10 mg/kg)로 도입 마취하였다. 삽관 후 isoflurane으로 유지 마취하였다.

먼저 환측을 횡외자세로 보정한 후 골수내 핀을 제거하고 일반적인 골 정복술에 준하여 환부에 접근하였다. 골절부위에는 섬유소성 조직들이 충전되어 있었으며 혈관의 분포가 극히 드물었으며 양측 골절단은 경화된 모습을 보였다. 충전된 섬유소성 조직을 분리하고, 경화된 양측 골단을 절단하여 인위적으로 10 mm의 결손부위를 만들었다. 여기에 10-hole plate를 요골에 적용하여 고정하였다.

고정된 요골의 골 결손부위에 rhBMP-2를 결손부위와 같은 크기의 carrier에 실어서 이식하였다. 이 carrier는 poly D, L lactic-co-glycolic acid/gelatin sponge complex (PGS)로서 이식직전에 골 결손부위와 같은 크기로 절단한 후

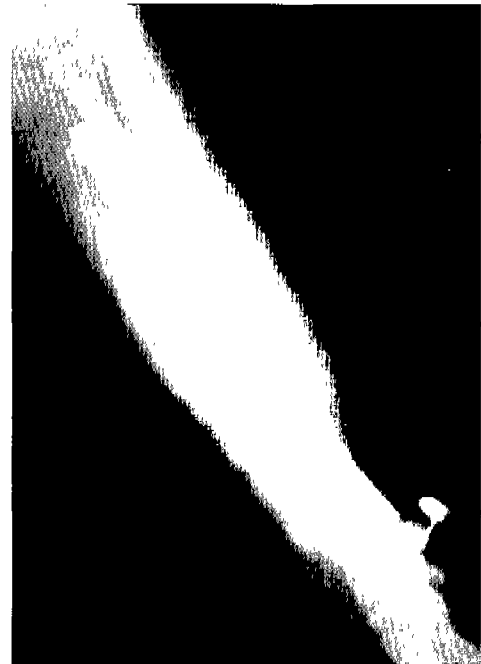


Fig 2. A radiograph of the fracture region after 6 days of rhBMP-2 implantation.

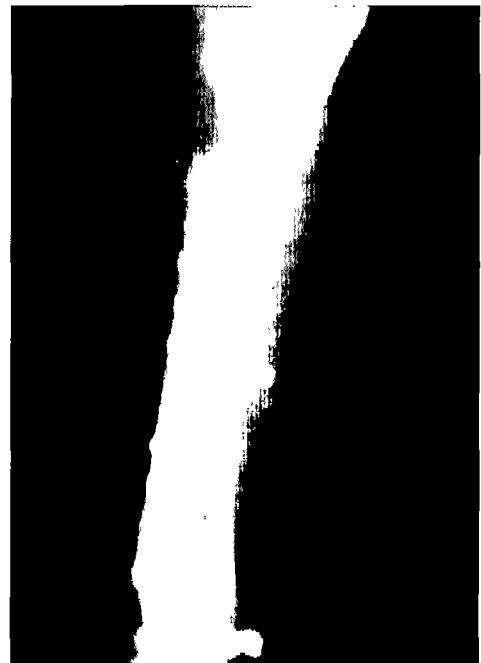


Fig 3. A radiograph of the fracture region after 8 months of rhBMP-2 implantation.

rhBMP-2를 도포한 후 결손부위에 이식하였다. 이식 후 근육 및 피부의 봉합은 일반적인 술법에 준하여 실시하였다.

수술 후 정기적으로 X선 촬영을 하여 골의 생성여부를 관찰하였다 (Fig 2, 3). 수술 1개월 후부터 rhBMP-2를 이식

한 결손부위에 골 형성반응이 보이기 시작하여 2개월째에는 골 형성이 진행되어 양쪽 골절단을 연결하는 소견이 관찰되었다. 수술 8주 후에는 골 결손부위가 줄어들고 골의 밀도도 균등하게 증가하였다. 수술 2개월 후에 splint를 제거하였다. splint제거 1주일 후 환측은 좌측전지에 체중을 실었으며, 통증도 없었으며 파행을 관찰할 수 없었다. 이에 수술 후 12개월째 plate를 제거하였으며, 제거 후 5개월까지 어떤 이상을 관찰할 수 없었다.

고 찰

본 증례는 골수내 편을 이용한 골절의 수복수술 후 불안정한 고정으로 인해 골절치유에 도달하지 못하고 수차례의 추가수술을 시도하였으나 결국 유합부전으로 발전된 증례이다. 이와 같이 골절의 유합부전은 부적절한 고정 및 정복, 불완전한 혈액공급, 감염, 광범위한 골 결손시에 나타나게 된다. 골절의 유합부전의 원인 중 대부분은 부적절한 고정으로 인해 나타나며 특히 소형견의 작은골의 경우 유합부전이 빈발한다. 또한 수술 후의 운동제한의 어려움으로 인해 유합부전이 발생하는 또 하나의 중요한 원인이기도 하다. 지금까지 알려진 바에 의하면 첫 번째 수술의 실패의 원인은 확인하기 어렵지만, 두 번째 교정수술의 경우 불완전하고 적절하지 못한 골수내 편을 이용하여 정복한 경우 유합부전으로 되기 쉽다.

이와 같은 유합부전의 치유방법으로서 여러 가지 방법이 알려져 있으며 특히 수의학 영역에서는 해면골 자가이식 수술이 널리 사용되고 있다. 해면골 자가이식술은 면역거부반응 없이 이식부위에 빠르고 확실하게 골이 생성되어 골절치유 가능성이 높으나, 해면골을 채취하기 위하여 또 다른 부위를 수술을 하여 환측에게 스트레스를 주게 되고, 소형품종의 경우 채취할 해면골 이식재료가 한정되어 있는 등 문제점이 있다. 또한 동종이식이나 타종이식수술의 경우 면역거부반응이나 다른 감염원을 전달할 가능성이 있으며, 기술적으로 vascularized grafts에 어려움 등이 존재한다^{12,13}. 이에 최근에 임상적으로 골 이식 대용물로서, 미분화된 간엽세포를 연골 및 골아세포로 분화 유도 시키며, 분화된 이들 세포들의 분열증식을 유도하는 것으로 알려진 BMP를 적용하는 골재건술이 많이 사용되고 있다. 본 증례에서도 수차례의 수술로도 골절치유에 도달하지 못하고 골유합부전으로된 환측에 BMP-2를 적용하여 골절치유를 본 바 유합부전의 골절치유에 BMP-2의 적용은 좋은 치료방법이라고 사료된다.

BMP-2를 임상에 적용하는데 있어서 중요한 점은 적절한 용량을 결정하는데 있다. 이전의 연구결과에 의하면, 척골의 골 결손 모델에 BMP-2를 적용한 바 골절치유의 적정용량으로서 25-100 μg BMP-2/ cm^3 PGS 였다고 보고하였다⁴. 그러나 이 연구결과는 신선한 골절에 BMP-2를 적용한 것으로 골절유합부전의 환측측과는 국소환경 요인의 많은 차이가 존재한다. 지금까지 BMP-2를 임상에 적용하는데 고려되어야 할 사항으로는 첫째 이식부위 주변의 골형성 반응이 저조하고,

둘째 정상부위의 골 형성을 넘어선 골 형성에 의해서 인접한 조직의 기능적인 장애가 야기되고, 셋째 3차원적인 골 형성이 필요한 기능적인 골격재건술등으로 알려져 있다⁶. 본 증례의 경우 근위축, 섬유화로 인한 혈관신생의 저하, 골절단의 경화현상이 있어, 신선한 골절에 BMP-2를 적용한 것보다는 더딘 골절치유를 보인 것으로 사료된다. 또한 본 증례에서는 적절한 BMP-2의 용량보다 많은 용량을 사용하였으나 이는 이전의 연구결과 보고에 의하면 400 μg BMP-2/ cm^3 PGS가 이식후에 여분의 골 생성을 최소화할 수 있는 용량이라는 결과에 근거를 둔 것이다⁴. 본 증례에서처럼 여분의 골 생성이 적은 것은 인접한 장기의 골 반응이 적은 것을 의미하며, 골 재구축시 다른 인접장기의 기능장애가 최소화한다는 것을 의미하는 이상적인 골절치유를 말한다. 이상과 같이 골절유합부전에 BMP-2를 적용한 바 이상적인 골절 치유의 효과를 보았으며 앞으로 이에 대한 효과를 검증하기 위하여는 다양한 형태의 골절에 적용하는 것이 필요하리라고 사료된다.

결 론

오골·척골의 유합부전을 보이는 6년령 10kg의 수컷 잡종견이 도쿄대학 부속가축병원에 내원하였다. 이에 골수내 편을 제거하고 경화된 양쪽 골단을 절단하여 인위적으로 10mm의 결손부위를 만든 후 10-hole plate를 적용하여 골을 고정하였다. 골 결손부위에 400 μg BMP-2/ cm^3 PGS를 이식하였다. 수술 후 1개월 후부터 rhBMP-2를 이식한 결손부위에 골 형성반응이 보이기 시작하여 2개월째에는 골 형성이 진행되어 양쪽 골절단을 연결하는 소견이 관찰되었다. 수술 후 8주 후에는 골 결손부위가 줄어들고 골의 밀도도 균등하게 증가하였으며 환측은 좌측전지에 체중을 실었으며, 통증도 없었으며 파행을 관찰할 수 없었다. 이에 수술 후 12개월째 plate를 제거하였으며, 제거 후 5개월까지 어떤 이상을 관찰할 수 없었다.

이상과 같이 골절유합부전에 BMP-2를 적용한 바 이상적인 골절 치유의 효과를 보았으며 앞으로 이에 대한 효과를 검증하기 위하여는 다양한 형태의 골절에 적용하는 것이 필요하리라고 사료된다.

감사의 글

본 증례를 작성하는데 많은 도움을 주신 Dr. Nobuo Sasaki, Dr. Ryohei Nishimura께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Celeste AJ, Iannazzi JA, Taylor RC, Hewick RM, Rosen V, Wang EA, Wozney JM. Identification of transforming growth factor beta family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone. Proc Natl Acad Sci U S A 1990; 87: 9843-9847.

2. David SM, Gruber HE, Meyer RA, Murakami T, Tabor OB, Howard BA, Wozney JM, Hanley EN. Lumbar spinal fusion using recombinant human bone morphogenetic protein in the canine. A comparison of three dosages and two carriers. *Spine* 1999; 24: 1973-1979.
3. Itoh T, Mochizuki M, Fuda K, Nishimura R, Matsunaga S, Kadosawa T, Sasaki N. Femoral nonunion fracture treated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a dog. *J Vet Med Sci* 1998; 60: 535-538.
4. Itoh T, Mochizuki M, Nishimura R, Matsunaga S, Kadosawa T, Kokubo S, Yokota S, Sasaki N. Repair of ulnar segmental defect by recombinant human bone morphogenetic protein-2 in dogs. *J Vet Med Sci* 1998; 60: 451-458.
5. Johnson EE, Urist MR, Finerman GA. Resistant nonunions and partial or complete segmental defects of long bones. Treatment with implants of a composite of human bone morphogenetic protein (BMP) and autolyzed, antigen-extracted, allogeneic (AAA) bone. *Clin Orthop* 1992; 277: 229-237.
6. Khouri RK, Koudsi B, Reddi H. Tissue transformation into bone in vivo. A potential practical application. *Jama* 1991; 266: 1953-1955.
7. Kirker-Head CA. Recombinant bone morphogenetic proteins: novel substances for enhancing bone healing. *Vet Surg* 1995; 24: 408-419.
8. Meyer RA, Gruber HE, Howard BA, Tabor OB, Murakami T, Kwiatkowski TC, Wozney JM, Hanley EN. Safety of recombinant human bone morphogenetic protein-2 after spinal laminectomy in the dog. *Spine* 1999; 24: 747-754.
9. Muschler GF, Hyodo A, Manning T, Kambic H, Easley K. Evaluation of human bone morphogenetic protein 2 in a canine spinal fusion model. *Clin Orthop* 1994; 308: 229-240.
10. Riley EH, Lane JM, Urist MR, Lyons KM, Lieberman JR. Bone morphogenetic protein-2: biology and applications. *Clin Orthop* 1996; 324: 39-46.
11. Sampath TK, Reddi AH. Dissociative extraction and reconstitution of extracellular matrix components involved in local bone differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78: 7599-7603.
12. Sinibaldi KR. Evaluation of full cortical allografts in 25 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 1570-1577.
13. Szentimrey D, Fowler D, Johnston G, Wilkinson A. Transplantation of the canine distal ulna as a free vascularized bone graft. *Vet Surg* 1995; 24: 215-225.
14. Toriumi DM, Kotler HS, Luxenberg DP, Holtrop ME, Wang EA. Mandibular reconstruction with a recombinant bone-inducing factor. Functional, histologic, and biomechanical evaluation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 1101-1112.
15. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965; 150: 893-899.
16. Urist MR, Iwata H, Ceccotti PL, Dorfman RL, Boyd SD, McDowell RM, Chien C. Bone morphogenesis in implants of insoluble bone gelatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70: 3511-3515.
17. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mittleman LM, Whitters MJ, Kriz RW, Hewick RM, Wang EA. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science* 1988; 242: 1528-1534.
18. Yasko AW, Lane JM, Fellingner EJ, Rosen V, Wozney JM, Wang EA. The healing of segmental bone defects, induced by recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2). A radiographic, histological, and biomechanical study in rats. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74: 659-670.