

## 개에서 동결건조한 돼지 치밀골의 Chloroform-methanol Solution 추출시간에 따른 이식골의 변화

최인혁<sup>1</sup> · 이미진 · 최은경\* · 정인성\*\* · 최성진 · 김남수

전북대학교 수의과대학

\*충북대학교 수의과대학

\*\*건국대학교 수의과대학

### Changes of Xenograft According to Extracted Time with Chloroform-methanol Solution in freeze-dried Cortical bone of Pig Transplanted to Dogs

In-hyuk Choi<sup>1</sup>, Mi-Jin Lee, Ohn-kyung Choi\*, In-sung Joung\*\*, Sung-jin Choi and Nam-soo Kim

Collage of Veterinary Medicine, Chonbuk National university

\*Collage of Veterinary Medicine, Chungbuk National University

\*\*Collage of Veterinary Medicine, Kunkuk University

**Abstract :** It has been known that periods of absorption varies allografts or xenografts of transplantations of freeze-dried cortical bone(FDCB). In this study, changes of absorption of FDCB in xenograft transplantations were evaluated according to extracted time with chloroform-methanol solution(CM sol.). The FDCB from pig was removed soft tissue by surgical knife. Fat of the FDCB was removed with treatments of CM sol. for 2, 6, and 10 days, then the treated FDCB was freeze-dried at -80°C and sterilized with ethylene oxide gas. The FDCB was transplanted to fifteen millimeter artificial-defected regions of 6 dogs on fibular diaphyses. This was biweekly examined by radiograph for 18 weeks. In result, new bone formation with FDCB treated for 6 days was higher than the other bones treated for 2 and 10 days. Duration of absorption with FDCB treated for 6 days was longer than the others. The remain with FDCB treated for 10 days was more than the others.

**Key words :** Chloroform-methanol solution, Freeze-dried bone, Bone resorption, Xenograft, Pig

### 서 론

동종골이나 이종골 이식에 있어서 중요한 점은 면역거부 반응의 억제 및 신생골 형성으로 치유를 촉진하고 지지력을 유지하는 방법이다. 이러한 문제점을 해결하기 위한 이식골의 처리방법으로 동결법, 동결건조법, 탈회법, 탈단백법 등 여러 방법들이 보고 되어 있으며 이들 방법 중 일반적으로 많이 이용되는 방법은 동결법과 동결건조법으로 알려져 있다.<sup>10, 8, 27, 28, 36</sup> 이식골에서 골형성을 유도하는 것은 골에 함유되어 있는 골 형성원성 단백질(bone morphogenetic protein: BMP)인 것으로 알려져 있다.<sup>20, 27, 28</sup> 동결법은 이식골을 -20°C 에서 -196°C (액체질소)까지의 다양한 온도에서 동결시키는 방법으로 BMP의 보존능력은 우수하나 면역거부반응의 억제는 미약하다.<sup>9, 11, 29</sup> 한편 동결건조법은 연부조직의 제거와 chloroform-methanol(CM) 용액의 처리로 면역성 거부반응의 억제는 우수하나 BMP에 많은 손상을 주는 단점을 가지고

있다.<sup>2, 8, 11, 21, 33, 35</sup> 이것은 자가골을 동결건조 처리한 후 이식한 경우에 골 형성능력이 동종골이나 이종골보다 낮은 연구의 결과들이 입증하고 있다.<sup>34</sup> 또한 동결건조 처리법으로 처리된 이식골은 숙주내에서 조기흡수 되거나 잔존하는 등의 다양한 변화를 갖는 것으로 알려져 있다.<sup>5, 15, 16, 34, 35</sup> 그러나 지금까지 이러한 이식골편의 다양한 변화과정의 기전에 대해서는 알려져 있지 않다. 동결건조 처리법에서의 CM 용액 처리는 면역원성 물질인 지질과 세포막의 지질단백 및 anti-morphogenetic hydrophobic glycopeptides(AHG)를 추출하고 골 내의 유기물에 함유된 면역원을 억제하지만 BMP에는 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>6, 8, 13, 19, 24, 25, 29</sup> 따라서 이식골의 CM 용액 처리과정에서 면역성의 억제 정도가 이식골편의 조기흡수나 잔존 등에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 동결건조처리의 목적이 면역의 억제와 BMP의 보존을 위한 처리과정이며 ethylene oxide gas의 처리는 멸균에 목적이 있기 때문에 CM 용액 처리가 면역의 억제에 큰 영향을 미칠 것으로 판단하게 된 것이다. 이것은 또한 이식골편의 조기흡수는 면역거부반응의 지표가 될 수 있다는 이론을 근거로 한 것이다.<sup>4</sup>

또한 이종골 이식의 유용성은 이종골에 함유된 BMP가 중

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : ihc@chonbuk.ac.kr

이 논문은 2001년도 전북대학교의 지원 연구비에 의하여 연구되었음.

의 특이성이 없다는 사실에 근거를 둔 것이다<sup>20,26</sup>. 또한 많은 연구의 결과에서도 다른 종간의 이종골 이식으로 신생골의 형성을 관찰하여 다른 종간에 BMP의 특이성이 없음을 나타내고 있다<sup>26,32,35</sup>. 그러나 지금까지도 돼지와 개에서 동결건조법에 의한 이종골 이식의 보고는 많지 않다.

따라서 본 연구에서는 돼지의 치밀골을 동결건조법으로 처리하여 개에게 이식하였을 경우에 신생골이 형성될 수 있는가를 관찰하여 BMP의 특이성을 검토하고, 한편으로는 동결건조 처리법에서 CM 용액의 처리시간이 이식골의 흡수에 미치는 영향을 검토하기 위하여 돼지의 치밀골을 동결건조 처리하는 과정에서 CM 용액 처리시간을 달리한 이식골을 개의 비골에 이식하여 이식골의 변화과정 및 신생골 형성 정도를 방사선학적으로 검토하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물

암수 구별 없이 임상적으로 건강하다고 인정되는 1년령 이상이고 체중 평균 4.0 kg(4.0±0.5)인 8두의 개를 실험에 사용하였다. 이종골을 이식한 실험군은 CM 용액 처리시간에 따라 3군으로 분류하여 각 군에 2두씩, 6두를, 자가골을 이식한 대조군에는 2두를 배치하였다.

### 이식골의 동결건조처리

이식에 사용한 치밀골은 도축 후 6시간 이내에 돼지 상완골과 대퇴골의 골간부에서 채취하였다. 치밀골의 주위에 있는 연부조직과 해면골 및 골막을 외과도를 이용하여 모두 제거하고 band saw로 비골 이식에 적합한 직경 3-4 mm, 길이 15 mm 크기로 성형하였다. 성형된 골은 chloroform과 methanol을 1:1의 비율로 혼합한 CM 용액을 이용하여 실험군에 따라 각각 2일, 6일 그리고 10일간 침지한 후 -80°C의 급속동결기 내에서 24시간 예비동결을 거쳐 -80°C에서 72시간 동안 동결건조기에서 건조시켰다. 동결건조된 골의 수분 함량은 간이측정법으로서 100°C의 건조기에서 1시간 동안 건조시켜 측정하였다. 동결건조가 완료된 골은 ethylene oxide gas로 멸균 포장하여 상온에 보관 후 이식에 사용하였다.

자가골 이식에 사용된 골은 실험에 이용된 실험견의 양쪽 비골 골간부를 길이 15 mm 크기로 절취하여 연부조직을 모두 제거하고 CM 용액에 2일간 침지한 후 이종골과 같은 방법으로 처리하여 이식에 사용하였다.

### 이식수술

마취는 전마취제로 atropine sulfate(0.025 mg/kg)를 사용하였으며, xylazine hydrochloride(2 mg/kg)와 ketamine hydrochloride (20 mg/kg)로 혼합마취를 하였다.

수술은 일반적인 술식에 따랐으며 비골은 하퇴부 외측 근위부로 접근하였다. 노출된 비골의 근위 골간부를 길이 약 15 mm 절제하였고(Fig 1), 절제된 양측비골의 결손부(6두,

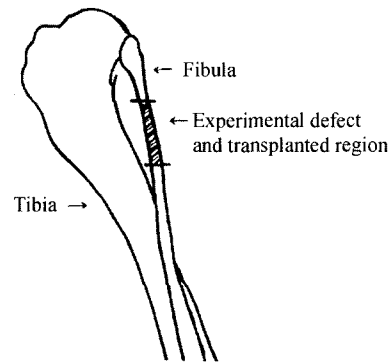


Fig 1. Diagram of experimental defect and transplanted region of fibula in dog.

n=12)에 각 실험군에 따라 준비된 이종 이식골을 이식하였으며 일반적인 수술방법에 따라 봉합하였다.

자가골 이식은 양측의 비골을 채취하고 동결건조처리 한 후 좌, 우 양측의 비골을 서로 바꾸어 이식하였다.

후처치는 3일간 ampicillin(20 mg/kg, IM)을 투여하였고 포대는 상황에 따라 적절히 교체하였으며 내외부고정은 하지 않았다.

### 방사선학적 검사

이식 후 2주 간격으로 18주까지 방사선 사진을 촬영하였고 신생골의 형성과 이식골의 변화는 칼슘의 침착으로 음영이 나타난 시기를 신생골 형성으로 간주하였으며 방사선 사진상으로 이식골편이 변화된 형태를 관찰하였다.

## 결 과

### 이식골의 변화

방사선 사진의 판독에서 이식골편이 변화된 상태는 3가지 유형으로 구분하였다. 즉, 신생골 형성이 확인되고 이식골과 숙주골 사이에 조기유합이 형성된 유합형(union form), 신생골의 형성이 관찰되지 않고 이식골의 흡수가 관찰된 흡수형(absorption form), 그리고 신생골의 형성이 관찰되지 않고 이식골편의 변화도 없는 잔존형(remain form)으로 분류하여 정리한 결과는 Table 1과 같다.

이종골을 이식한 12예중 유합형이 3예(25%), 흡수형이 6예(50%), 잔존형이 3예(25%)로 나타났다.

CM 용액 처리시간에 따른 이종골의 흡수는 모든 처리기간에서 50%수준이었다. 이종골에서 신생골이 형성되어 유합된 경우는 6일 탈지군에서 50%로 높게 나타났으나, 10일 탈지군에서는 신생골이 전혀 형성되지 않았다. 이종골이 변화 없이 18주 까지 잔존된 것은 10일 탈지군에서 50%로 높게 나타났으나 6일 탈지군에서는 신생골 형성으로 유합되거나 흡수되어 있었다. 자가골을 이식한 대조군의 이식골편은 모두 흡수되었다. 이식골의 흡수는 이식 후 2-4주에서 시작되어 6주에서 14주 사이에 흡수가 종료되었다. 이식골의

**Table 1.** Changes of according to the treated phases of transplanted FDCB grafts

Classification	Defatting Periods	Case no.	Weeks										
			0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	
Autograft	2 days	1	n	n	r	r	r	r	r	-	-	-	-
		2	n	n	r	r	r	r	-	-	-	-	-
		3	n	r	r	r	-	-	-	-	-	-	-
		4	n	r	r	r	-	-	-	-	-	-	-
	2 days	1	n	n	r	r	-	-	-	-	-	-	-
		2	n	r	r	r	-	-	-	-	-	-	-
		3	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
		4	n	bf	bf	bf	bf	bf	bf	bf	bf	rm	rm
Xenografts	6 days	1	n	r	r	r	r	r	-	-	-	-	-
		2	n	r	r	r	r	r	r	r	-	-	-
		3	n	bf	bf	bf	rm	rm	rm	rm	rm	rm	rm
		4	n	n	bf	bf	bf	bf	bf	bf	bf	bf	bf
	10 days	1	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
		2	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
		3	n	n	r	r	-	-	-	-	-	-	-
		4	n	r	r	-	-	-	-	-	-	-	-

FDCB: freeze-dried cortical bone, r: resorption, n: no change of grafts, bf: new bone formation, rm: remodeling

흡수기간을 확인하기 위하여 평균흡수기간(흡수가 시작된 주 + 흡수가 종료된 주)÷2을 산출한 결과 6일 탈지군에서 평균 7주로 가장 늦게 나타났다. 2일 탈지군(Fig 2, B)과 10일 탈지군은 모두 4.5주로, 2일간의 탈지로 자가골을 이식한 대조군은 평균 5.5주로 나타났다. 흡수가 종결된 시기는 대조군에서는 평균 8.5주로, 실험군에는 평균 8주로 나타났다. 탈지군 별로는 2일과 10일 탈지군에서는 6주, 6일탈지군에는 12주로 나타났다.

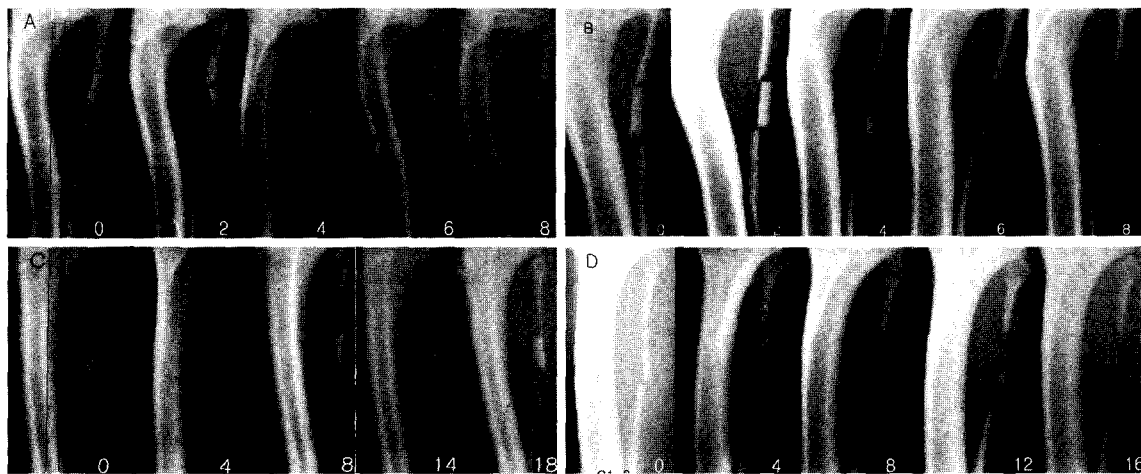
이식 후의 신생골의 형성은 6일 탈지군(Fig 2, A)에서 2예로 나타났으며 1예에서는 2주째에 신생골이 출현하기 시

작하여 6주에 완전한 유합을 이루었으나 다른 1예는 4주에 신생골 형성이 시작되어 20주에 유합을 이루었다.

이식골이 흡수의 변화 없이 18주 이상 잔존된 경우는 10일 탈지군(Fig 2, C) 2예(50%)와 2일 탈지군 1예(25%)에서 나타났고 6일 탈지군이나 자가골을 이식한 대조군에서는 관찰되지 않았다.

**고 찰**

돼지뼈를 동결건조 처리하여 개의 비골에 이식한 결과, 12



**Fig 2.** Serial changes of transplanted FDCB grafts in fibulae of dogs. A: Union form in 6 day-defatting group, B: Absorption form in 2 day-defatting group, C: Remain form in 10 day-defatting group, D: Absorption form in control group.

예중 3예(25%)에서 신생골 형성과 유합을 나타내고 있었다. 이러한 결과는 돼지와 개 사이에 BMP가 특이성이 없음을 시사하고 있다. 본 연구자들이 동결건조된 산양뼈를 개에 이식한 결과에서도 30%에서 신생골이 형성되어 산양과 개 사이에도 중간에 특이성이 없음을 보고한 바 있다<sup>33</sup>. 소나 양의 뼈를 개에 이식한 실험에서 신생골이 형성된 결과들은 BMP는 중간에 특이성이 없다는 주장을 뒷받침하고 있다<sup>20,26,27,30</sup>.

대조군인 자가골 이식에서 신생골의 형성이 일어나지 않았을 뿐만 아니라 조기에 흡수가 일어났다. 면역거부반응을 보이지 않는 자가골의 동결건조골에서 이식골의 조기흡수가 일어난 결과는, 지금까지 조기흡수는 면역거부반응 때문이라고 알려진 것<sup>4</sup>과는 상반된 결과이다. 또한 면역반응이나 염증반응이 없는 경우에 이식골의 조기흡수는 신생골의 형성을 동반한다는 보고<sup>23</sup>와도 상반된 결과를 나타내고 있다. 일반적인 이식골의 흡수는 파골세포(osteoclast)에 의해서 일어나며 파골세포는 이식골 표면의 맥관으로부터 monocyte-macrophage line에서 여러 자극에 의하여 기원되는 것으로 알려져 있다<sup>22,23</sup>. 특히 자가 치밀골의 경우에는 해부학적 구조상 맥관의 침투가 늦기 때문에 2주에서 왕성하며 6주까지 지속되고 1년간까지도 흡수가 일어나는 것으로 알려져 있다<sup>22,31</sup>. 본 연구에서 흡수가 종결된 시기는 대조군과 탈지군에서 8.5주와 8주로 유사하게 나타났으며, 대조군 전부와 이종골의 50%에서 흡수가 일어난 것이 동결건조골이 죽은 골이라는 점을 고려한다면 죽은 골에서 흡수가 잘 일어나는 것은 살아있는 골세포가 파골세포를 억제하는 인자를 가지고 있기 때문이라는 설명과 일치되는 점이 있다<sup>23</sup>. 그러나 본 연구의 평균흡수기간에서 6일 탈지군이 평균 7주로 가장 길게 나타나고 신생골이 형성율이 6일 탈지군에서 높게 나타난 것은 신생골의 형성과 조기흡수가 밀접한 관계가 있다는 주장과<sup>23</sup> 다른 점이 있으며 이것은 신생골의 형성과 이식골의 흡수가 독립적으로 일어날 수도 있다는 것을 시사하고 있다. 죽은 골에서 파골세포 외의 골의 흡수는 육아조직에 의해서 부골의 형태로 일어날 수 있으나 치밀골의 흡수는 피막의 형성으로 수년이 걸린다고 하는 점<sup>1</sup>을 고려한다면 본 실험에서 나타난 조기 흡수는 부골성 흡수로 인정하기 어렵다.

본 실험에서 신생골의 형성은 이식 후 2주에서 시작되어 8주까지 일어나고 있었으며 동결건조골에서 신생골의 형성이 늦게 일어나는 것은 죽은 골에서의 흡수의 저항 때문이라는 주장과 일치하고 있으나<sup>1,22</sup> 탈지 6일 처리군의 1예에서는 이식 후 8주에 remodeling이 시작되어 흡수의 저항없이 신생골의 형성이 이루어져 모든 이식골에서의 흡수 저항설은 적용되기 어려울 것으로 생각된다.

또한 맥관의 침투가 신생골형성의 지표로 알려져 있음에도<sup>6</sup> 불구하고 본 실험의 자가골에서는 전 예에서 신생골 형성이 일어나지 않고 있었으며 오히려 6일 CM 용액 처리를 한 이종골에서 신생골의 형성이 일어났다. 신생골이 형성된 시기도 맥관의 침투가 일어난 2-4주 사이에 일어나고 있어 일반적인 신생골의 형성의 양상과 차이가 없다. 그러나 자가골

이나 10일의 CM 용액처리를 한 이종골에서 신생골이 전혀 형성되지 않은 것은 골유도가 전혀 일어나지 않았음을 알 수 있다. 골 형성세포가 제거된 이식골에서의 신생골 형성은 숙주의 간엽세포의 분화로 이루어지고 간엽세포의 분화는 BMP를 비롯한 transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 및 골아세포의 유도인자나 활성화인에 의해서 이루어지며 이러한 자극은 골이식 후 염증과정에서 이루어지는 것으로 알려져 있다<sup>1,17,18,22</sup>.

CM 용액 처리는 지질뿐 만 아니라 antimorphogenetic hydrophobic glycopeptide(AHG)를 추출하는 것으로 알려져 있다<sup>28</sup>. 또한 CM 용액 처리가 BMP에 영향을 미치지 않는다는 연구결과들이 보고 되어 있다<sup>6,8,13,19,24,25,29</sup>. 그러나 CM 용액 탈지 처리기간에 따른 이식골의 변화를 관찰한 결과에서 탈지 기간이 6일인 경우에 신생골의 형성이 4예중 2예에서 일어났으나 10일 탈지군이나 자가골을 이식한 경우에는 전혀 신생골이 형성되지 않았다. 이러한 결과는 CM 용액 처리가 BMP에 영향을 주지 않는다고 하였으나 장기간의 처리는 탈지기간에 따라 BMP가 영향을 받을 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 본 실험의 결과에서 자가골의 신생골 유도가 없는 점이나 CM 용액 처리에 따라 신생골의 형성에 차이가 있는 점은 CM 용액 처리가 이식골편의 유기물이나 골형성유도억제 물질등의 추출 정도에 따라 영향을 미친 것으로 생각된다. 이러한 차이는 대부분의 연구자들이 CM 용액 처리기간을 수 시간에서 2일정도 한 것에<sup>24,34-36</sup> 비하여 장기간 처리한 결과로 생각된다. 동결건조 처리된 자가골이나 동종골 또는 이종골의 이식에서 이 실험결과에서와 같은 이식골의 흡수는 여러 연구결과에서 보고되고 있다<sup>5,9,16,34,35</sup>.

이 실험결과에서 CM 용액의 처리기간이 연장 될수록 이식골의 흡수가 일어나지 않는 경향을 나타내고 있었다. 이식골의 흡수가 지연되거나 일어나지 않는다는 것은 맥관 침투가 일어나지 않아 파골세포가 활성화되지 못하여 파골세포의 기능이 억제되고 있거나 치밀골에서의 맥관침투의 지연 현상이 일어난 것으로 생각된다. 이러한 결과는 치밀골의 화학적인 장기적인 처리가 침투기간에 밀접한 영향을 미친 것으로 여겨진다. 이 실험결과에서 조기흡수가 일어나지 않으면 20주 이상 잔존된 상태로 유지되고 있는 점은 흡수지연이라기 보다는 화학적인 장기간의 처리가 흡수를 방해하거나 파골세포의 분화없이 염증세포의 macrophage나 giant cell 또는 collagen에 의하여 이식골이 피복되고 맥관의 침투를 억제하고 있다고 생각할 수 있다. 이식골이 형태적인 변화 없이 잔존하는 비율은 다양하나 사람의 경우에는 90%에 달한다고 하였으며<sup>28</sup> 동결건조 처리된 이식골에서의 이러한 잔존 현상은 여러 연구자들에 의해서 보고 되어 있다<sup>5,16,28,34,35</sup>. CM 용액 처리시간의 증가는 이식골의 지질과 AHG 추출 외에도 methanol이나 chloroform으로 용해될 수 있는 hydrophobic proteins 또는 peptides 등의 유기물의 추출이 증가되었음을 의미한다. 그러나 뼈의 어떤 유기물이 골아세포의 유도에 어떤 영향을 미쳤는지는 알 수 없다. 또한 이식골이 이물로서 거대세포에 피복된 것인지, 또는 이식골과 숙

주간의 환경이 잔존 흡수를 좌우하는 것에 대해서는 부분적으로 알려져 있으나 명확하게 밝혀지지 않았다. 또한 CM 용액 처리가 어떤 기전에 의해서 이식골의 잔존이나 흡수에 영향을 미치고 있는지에 대해서는 앞으로 연구되어야 할 과제로 생각된다.

### 결론

이종 치밀골의 동결건조처리 과정에서 CM 용액의 처리기간이 길 수록 이식골의 잔존율이 증가하고 6일 처리군에서 신생골 형성율이 높게 나타나 CM 용액 처리기간이 이식골의 흡수와 신생골의 형성에 영향을 미치고 있음을 알 수 있었다.

### 참고 문헌

1. Brinker WO, Piermattei DL, Flo GL. Treatment of acute and chronic bone infection, In: Handbook of small animal orthopedics & fracture treatment. 2nd ed. WB Saunders Com. 1983; 60.
2. Burchardt H. Biology of bone transplantation. Orthop Clin Nor Am 1987; 18(2): 187-196.
3. Burchardt H, Busbee III GA, Enneking WF. Repair of experimental autologous grafts of cortical bone. J Bone Joint Surg 1975; 57-A: 814-819.
4. Burchardt H, Enneking WF. Transplantation of bone. Surg Clin North Am 1978; 58(2): 403-407.
5. Burchardt H, Jones H, Glowczewskie FP, et al. Freeze-dried allogeneic segmental cortical-bone grafts in dogs. J Bone Joint Sur 1978; 60(8): 1082-1090.
6. Burwell RG. The fate of freeze-dried bone allograft. Transplan proc 1976; 8: 95-111.
7. Conrad EU, Ericksen DP, Tencer AF, et al. The effects of freeze-drying and rehydration on cancellous bone. Clin Orthop Related Res 1993; 290: 279-284.
8. Cutting CB, McCarthy JG, Knize DM. Repair and Grafting of Bone. In: Plastic Surgery. Vol. 1. W.B. Saunders Co. 1990: 583-629.
9. Friedlaender GE, Strong DM, Sell KW. Studies on the Antigenicity of bone. I. Freeze-dried and deep-frozen bone allografts in rabbits. J Bone Joint Surg 1976; 58(6): 854-858.
10. Friedlaender GE, Horowitz MC. Immune responses to osteochondral allografts: nature and significance. Orthopedics 1992; 15(10): 1171-1175.
11. Goldberg VM, Shaffer JW, Field G, et al. Biology of vascularized bone grafts. Orthop Clin Nor Am 1987; 18(2): 197-205
12. Habal MB, Reddi AH. Biologic principles of bone induction: application to bone grafts. In: Bone grafts and bone substitutes. Philadelphia, WB Saunders co. 1992: 93-98.
13. Hanson PD, Markel MD. Bone and cartilage transplantation. VCOT 1992; 5: 163-169.
14. Hubble MJW. Bone transplantation. Current Orthopaedics 2001; 15(3): 199-205.
15. Kakiuchi M, Ono K. Defatted gas-sterilised cortical bone allograft for posterior lumbar interbody vertebral fusion. Int Orthop 1998; 22: 69-76.
16. Kakiuchi M, Ono K. Preparation of bank bone using defatting, freeze-drying and sterilization with ethylene oxide gas. Part 2. Clinical evaluation of its efficacy and safety. In Orthop 1996; 20: 147-152.
17. Kingsmill VJ, Boyde A, Jones SJ. The resorption of vital and devitalized bone in vitro: significance for bone graft. Calcif Tissue Int 1999; 64: 252-26
18. Martinez SA, Walker T. Bone grafts. Vet Clin Nor Am 1999; 29(5): 1207-1219.
19. Mikulski AJ, Urist MR. An antigenic anti-morphogenetic bone hydrophobic glycopeptide(AHG). Prep Biochem 1975; 5: 21-37.
20. Nilsson OS, Urist MR, Dawson EG, et al. Bone repair induced by bone morphogenetic protein in ulnar defects in dogs. J Bone Joint Surg [Br] 1986; 68-B(4): 635-642.
21. Reddi AH. Bone morphogenetic proteins: from basic science to clinical applications. J Bone Joint Surg Am 2001; 83-A (Suppl 1, pt 1): s1-s6
22. Stevenson S. Bone grafting, In: Textbook of small animal surgery. WB sounders Co. 1993: 1694-1702.
23. Suda T, Udagawa N, Nakamura I, Miyaura C, Takahashi N. (1995) Modulation of osteoclast differentiation by local factors. Bone 17(suppl): 87S-91S
24. Thorén K, Aspenberg P, Thorngren KG. Lipid extracted bank bone: bone conductive and mechanical properties. Clin Orthop Rel Res 1995; 311: 232-246.
25. Thorén K, Aspenberg P, Thorngren KG. Lipid extraction decreases the specific immunologic response to bone allografts in rabbits. Acta Orthop Scand 1993; 64(1): 44-46.
26. Tuominen T, Jms T, Tuukkanen J, et al. Bovine bone implant with bovine bone morphogenetic protein in healing a canine ulnar defect. In Orthop 2001; 25: 5-8
27. Urist MR. Bone formation by autoinduction. Science 1965; 150: 893-899.
28. Urist MR. Bone transplantation In: Fundamental and Clinical Bone Physiology. JB Lippincott, Philadelphia. 1980: 331-368.
29. Urist MR, Mikulski A, Boyd SD. A chemosterilized antigen-extracted autodigested alloimplant for bone banks. Arch Surg 1975; 110: 416-428.
30. Viljanen VV, Gao TJ, Lindholm TC, et al. Xenogeneic moose(Alces alces) bone morphogenetic protein (mBMP)-induced repair of critical-size skull defects in sheep. Int J Oral Maxillofac Sur 1996; 25: 217-222.
31. Weisbrode SE. In: Function, structure, and Healing of the musculoskeletal system. small animal orthopadics. Mosby 1995: 27-55.
32. Young C, Sandstedt P, Skohlund A. A Comparative study of anorganic xenogenic bone and autogenous bone implant for bone regeneration in rabbits. Int J Oral Maxillofac Implants 1999; 14: 72-76.
33. 장익열. 동결건조골에 대한 소고. J Kor Orthop Assoc 1988; 23(3): 929-935
34. 최인혁, 김현경, 김남수. 개의 비유합 골절 모델에 있어서 동결 건조골이식의 효과. Korean J Vet Res 1996; 36(2): 495-511.
35. 최인혁, 이종일. 동결건조한 산양뼈의 개이식 효과. Korean J Vet Clin Med 1998; 15(2): 442-449.
36. 垣内 雅明. 同種保存骨その意義と新しい應用. 日整會誌 1994; 68: 26-35.