

표지

제목: 생존 기증자로부터 채취된 경조직(대퇴골두 등)의 조직은행
술식

저자: 이은영^{1,2}, 김경원¹, 엄인웅²

소속: 충북대학교 의과대학 구강악안면외과학교실¹, 한국조직은행²

연락처: 이은영

Tel: 043-269-6296(외래)

019-431-5360

ley926@chungbuk.ac.kr

별책부수: 30부

생존 기증자로부터 채취된 경조직(대퇴골두 등)의 조직은행 술식

이은영^{1,2}, 김경원¹, 엄인웅²

충북대학교 의과대학 구강악안면외과학교실¹, 한국조직은행²

Abstract

Standard operating procedures of hard tissues such as femoral head, allografts obtained from living donors

Eun-Young Lee^{1,2}, Kyung-Won Kim¹, In-Woong Um²

Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, College of Medicine and Medical Research Institute, Chungbuk National University¹ and Korea Tissue Bank²

Progress in medical science and cell biology has resulted in the transplantation of human cells and tissue from one human into another, facilitating reproduction and the restoration of form and function, as well as enhancing the quality of life. For more than 40 years, society has recognized the medical and humanitarian value of donation and transplanting organs and tissues.

The standard operating procedures of hard tissues reflect the collective expertise and conscientious efforts of tissue bank professionals to provide a foundation for the guidance of tissue banking activities.

Procurement of allograft tissues from surgical bone donors is a part of tissue banking. During the past decades the use of bone allografts has become widely accepted for the filling of skeletal defects in a variety of surgical procedures. In particular in the field of orthopaedic and oral and maxillofacial surgery the demand for allografts obtained from either living or post-mortem donors has increased.

Hospital-based tissue banks mainly retrieve allografts from living donors undergoing primary total hip replacement for osteoarthritis or hemi arthroplasty for hip fractures and orthognatic surgery such as angle reduction.

Although bone banks have existed for many years, the elements of organized and maintaining a hospital bone bank have not been well documented. The experience with a tissue bank at Korea Tissue Bank(KTB) between 2001 and 2004 provides a model of procurement, storage, processing, sterilization and documentation associated with such a facility. The following report describes the standard operating procedures of hard tissues such as femoral head obtained from living donors

Key Words: living donors, standard operating procedures, surgical bone bank etc.

서론

조직은행(tissue bank)이란 사후나 생전에 자신의 조직을 다른 사람에게 유익하게 쓰일 수 있도록 기증하면 기증자의 뜻에 따라 인체조직을 기증 받아 채취, 저장, 처리, 보관, 분배를 하는 기관을 말한다.

사후 기증이란 자신의 생명이 다한 후 신체를 기증하면 조직은행에서 근골격계, 심혈관계, 피부 및 연조직으로 구분하여 채취한 후 원형대로 복원하여 장례절차를 치르게 된다. 사후 기증자를 기증받는 조직은행에는 지역적 또는 전국적 규모의 조직은행이 있다.

생존자 기증이란 수술 도중 적출되는 신체의 일부 즉, 대퇴골두(femoral head)나 절단된 사지, 피부 등을 적출물로 처리하여 폐기하지 않고 조직은행에 기증함으로써 다른 환자에게 이식될 수 있도록 하는 것을 말한다. 일반적으로 병원에 설립된 뼈은행은 생존자 기증이 주 업무이며 퇴행성 골관절염이나 고관절 골절시 시행되는 수술에서 제거된 경조직(대퇴골두 등)을 기증 받는다. 이렇게 기증된 동종골은 환자의 골결손부에 골칩(bone chip)이나 골편(slap bone)의 형태로 이식되어 진다¹⁻³.

외국의 경우 유럽쪽에서는 유럽조직은행연합회(EATB: European Association of Tissue Banks)와 유럽근골격이식연합회(EAMST: European Association of Musculoskeletal Transplantation), 아시아태평양 지역에서는 국제원자력기구(IAEA)와 관련된 아시아태평양조직은행연합회(APASTB: Asia Pacific Association of Surgical Tissue Banks), 그리고 미주 지역에서는 미국조직은행연합회(AATB: American Association of Tissue Banks)가 활발히 활동하고 있다. 근대 조직은행의 역사는 1949년 미해군조직은행(Navy Tissue Bank)이 설립되면서 시작되었으며 1950년 발발한 한국전쟁으로 인해 발전하게 되었다.

이후 미국에서는 하버드대학, 메이오클리닉, 예일대학, 플로리다대학 등에 조직은행이 잇따라 설립되었고, 1982년 국립보건연구원(NIH)에서 시행한 조사에서 이들 병원의 뼈은행의 효용성이 입증되었다. 2004년 현재 미국내 미국조직은행연합회에서 인정한 조직은행만 83개가 있으며 그 외 많은 지역적 조직은행(regional tissue bank)이 설립 운영되고 있다.

국내의 경우 지역적 조직은행보다 병원단위의 뼈은행에 주로 운영되고 있다. 국내 뼈은행의 현황은 ‘강’의 논문에서 100여개의 수련병원 중에서 56개 병원이 뼈은행을 운영하는 것으로 조사되었다. 대부분(75%)이 -70℃이하의 냉동고(deep freezer) 1대를 보유하면서, 수술 중에 채취한 대퇴골두나, 외상 환자의 절단지(amputated limb)에서 오염이 안된 부분을 채취하여 냉동고에 보관하였다가 사용하고 있었다. 이때 기증자(donor)에 대한 사전검사(screening)는 56%에서 시행하고 있었으며, 보관중인 조직에 대한 세균배양검사 혹은 동종 조직에 대한 소독(sterilization)과정 없이 그대로 사용하는 경우가 많은 것으로 파악되었다. 보관중인 동종조직에 대한 장부 기록은 84%에서 보관한다고 응답하였으나, 보관 중인 뼈조직에 대한 X-선 촬영은 하지 않아(94%) 보관중인 조직의 관리가 철저히 이루어지지 않고 있는 것으로 파악되었다. 채취한 조직의 보관은 이중 포장(74%)을 하고, 2년 정도 보관하는 것으로 응답하였다. 동종조직이식에 사용한 동종골에 대한 의료수가는 82%에서는 동종골 이식 후에도 동종골처리, 보관에 따른 비용청구를 못하고 있는 것으로 파악되었다. 최근에는 약 40%의 병원에서 본인들이 운영중인 뼈은행에 대한 질(quality)적인 확신이 없어 외국에서 수입한 동종골 이식을 선호하는 것으로 파악되었다. 국내에서 장기 이식 후에 얻어진 동종골을 보관하였다가 사용하는 경우도 있었는데, 적절한 수가를 인정받지 못하여 채취 후

보관, 처리, 저장 상태가 열악하여 사용에 많은 문제점이 있는 것으로 파악되어 국내 뼈은행 운영의 체계성이 없는 것으로 보고하였다⁴.

의학적으로는 오래 전부터 수입된 인체조직이 광범위하게 사용되고 있었으나 이를 관리, 감독하는 체제는 갖추고 있지 않았던 것이 국내실태이었다. 이를 개선하기 위해 한국조직은행에서는 설립당시부터 미국조직은행연합회의 지침서를 기준으로 국내사정에 맞는 지침서를 발간하여, 운영과 인체조직이식재의 기증, 채취, 저장, 처리, 보관, 분배에 근간으로 삼고 있다. 2002년 2월 식품의약품안전청에서 이식재로 사용되는 각종 인체조직(human tissues)은 사람에서 유래되기 때문에 그 특성상 체계적 안전관리와 이에 따른 제도적 장치마련이 시급히 필요하다고 판단하여 이식재별로 우수조직품질관리기준(초안)을 마련하여 검토하였다. 이와같이 국내에서 많이 사용되어오고 있는 인체조직에 대한 관심이 높아져 2003년 7월 30일 국회에서 “인체조직안전및관리등에관한법률안”이 발의되었으며 2004년 1월에 공표되었고 2005년 1월부터 시행될 예정이다.

이와같이 사회적, 의학적으로 인체조직의 사용과 관리에 대한 관심이 높아지고 있기 때문에 본 연구에서는 생존자 기증을 중심으로 한 조직은행 술식을 살펴, 보다 안전하고 질높은 인체조직이식재를 처리, 가공, 분배하는 방법을 알아보려고 한다. 이러한 조직은행 술식이 정립되면 정형외과뿐만이 아니라 다른 외과분야에서도 수술시 적출되는 인체조직을 유용하고 안전하게 활용할 수 있다. 구강악안면외과적으로는 비록 양은 많지 않으나 우각부 절제술이나 악교정수술 후 나오는 양질의 막성골기원의 뼈를 사용할 수 있는 장점이 있다

연구내용

생존 기증자 조직 기증의 정의에 대하여

생존 기증자 조직 기증이라 함은 사후 기증자가 아닌 살아있는 동안에 고관절 골절 등의 원인으로 수술로 일부 경조직을 제거하게 될 때 적출되는 조직을 조직은행에 기증하는 것이다. 대부분의 경조직은 대퇴골두(Femoral Head)이며 수술에서 얻어지므로 병원을 중심으로 한 뼈은행에서 주로 시행되는 조직은행 술식이다.

조직은행(뼈은행)의 구성 및 운영

일반적으로 조직은행의 구성은 지침(규정), 인원, 설비 등으로 세분할 수 있다.

본 연구에서는 생존 기증자의 대퇴골두를 중심으로 한 뼈은행(조직은행) 술식 중 인원과 설비 및 처리 방법과 조직세균배양검사 등을 살펴보기로 하고 규정에 관한 사항은 미국조직은행연합회 지침서와 한국조직은행 지침서를 근간으로 했다^{5,6}.

인원은 전체 진행과정 및 조직의 기증, 채취, 저장, 처리, 보관, 분배에 대한 전반적 운영을 총괄하는 책임자(또는 의료감독)과 실무를 담당하는 연구원(테크니션), 그리고 품질 검사(Quality System)을 위한 감사(또는 책임자)가 있어야 한다. 뼈은행의 특성상 채취팀이 따로 구성되어 있지 않고 수술에 참여하는 외과팀이 채취팀으로 구성된다. 조직은행에 종사하는 직원은 진행 절차를 문서로 작성하고 책임자는 문서 및 진행 과정을 확인, 검사, 승인한 뒤

서면으로 기록을 남긴다.

설비측면에서 별도의 가공절차(예; 탈회, 시약처리 등)없이 초저온 냉동 및 소독 절차를 거친다면 기본적으로 갖추어야 될 사항은 먼저 통제가 되는 크린룸이다. 출입인원이 통제가 되고, 공기 먼지 입자 및 세균이 조절되는 크린룸 시스템과 무균조작이 가능한 크린벤치의 설치가 안전한 이식재 처리에 필요하다. 기증된 조직을 저장하기 위한 -70°C 이하의 초저온 냉동고는 필수이다. 그 외 처리 및 가공에 필요한 장비가 필요할 수 있다. 병원에 기초를 둔 뼈은행의 특성상 기증자의 혈액학적 검사 및 세균학적 검사는 병원의 기존 시스템을 활용할 수 있다. 소독의 경우 방사선 조사를 원칙으로 하며 방사선 조사를 하는 경우에는 외부시설에 위탁이 가능하다. 한편 대퇴골두 사용 시에는 가열 소독법을 이용한 장비를 이용하여 처리 및 멸균을 동시에 해결하는 방법이 유럽을 중심으로 사용되고 있기도 하다. 병원 단위의 뼈은행 설립이 용이하지 않은 병원에서는 지역적 조직은행의 생존자 기증 프로그램을 이용할 수 있다. 즉 채취와 일시적 저장만을 병원에서 담당하고 채취된 조직을 지역적 조직은행에 기증하여 처리하게 하는 것이다.(Fig.1 생존자 조직 기증을 위한 병원과 지역적 조직은행의 협진 체계 모식도)

대퇴골두 기증 시 기증동의서에 대하여

사후기증과 마찬가지로 생존자 기증시에도 서면으로 작성된 기증동의서에 기증자나 보호자로부터 기증에 대한 서명을 받아야 한다. 우리나라에서 조직은행에 대한 인지도가 적기 때문에 조직기증에 대한 홍보 및 안내가 필요하며 기증 전에 충분히 기증의 의미와 사용 용도에 대해 설명이 되어야 한다. 이를 위해 한국조직은행에서는 대퇴골두 기증에 관한 안내문을 만들어 병원관계자 및 기증자, 보호자에게 설명하고 기증동의를 받고 있다. 앞으로 보다 포괄적인 조직 기증에 대한 홍보가 일반인은 물론 의료인과 의료관계자에게 이루어져야 하며, 기증자나 보호자가 기증에 대해 동의할 경우 기증동의서를 작성하거나 수술동의서에 기증 의사를 표시하여 이를 기증동의서로 대체할 수 있는 시스템이 필요할 수 있다. 기증동의의 과정은 기증자와 보호자에게 생존자 기증에 대한 충분한 홍보 및 교육이 전제되어야 하고 명확하고 쉬운 단어와 강압적이지 않은 자연스런 상황에서 이루어져야 한다.

기증동의서 작성 시 혈청 검사를 위한 혈액채취에 대한 설명 및 동의가 필요하다. 현재 수술 전에 시행하는 혈청검사 항목이외에 조직은행에서 전염성 질환 방지를 위해 실시하는 검사항목이 있어 기증자의 혈액샘플이 추가로 필요할 수 있다.

기증적합성 검사 및 저장, 운송에 대하여

- 의료병력지 검사

담당주치의의 승인 하에 기증자의 의료병력지 검토가 필요하다. 필요하다면 사본하여 기증자 기록지에 같이 보관할 수 있다. 의료병력지 검사에는 현재의 이환된 질병, 과거력, 사회력 및 신체 검사 등의 자료가 포함되어 있다.

- 혈청 검사

혈액샘플은 기증과 동시에 채취하거나 기증 전, 후 14일 이내에 채취되어야 한다.

혈청검사 항목은 다음과 같다. anti-HIV, HBsAg, anti-HCV, anti-HTLV-I, anti-HTLV-II, VDRL(syphilis)이다. 만약 혈청검사항목에서 양성 반응이 나온다면 기증자나 담당 주치의에게 통보한다.

- 생존기증자 기록지 작성

생존기증자 기록지란 기증과 채취 및 채취 담당 병원에서의 채취 후 저장 상태, 운송 상태에 대한 내용을 적시한 것을 말한다. 여기에는 다음과 같은 항목이 포함된다.

- 생존기증자의 이름, 성별, 나이, 병록번호, 입원일, 수술일, 병명, 혈청검사 결과, 기증 등의 유무 등
- 조직 채취 병원 명, 담당의 명, 연락처
- 채취된 조직에 부여된 고유 조직은행 번호
- 조직 채취 시 세균배양검사 시행 유무
- 채취된 조직의 포장 상태
- 채취된 조직의 병원에서의 저장 조건 및 상태
- 채취된 조직 운반 담당자
- 채취된 조직의 운반 상태
- 채취된 조직의 의료기록 확보 및 동의서 확보 확인 유무 등
- 조직은행으로 운반된 후 인계자 명과 저장 상태, 저장일

- 조직세균배양 검사

일반적으로 채취수술직후 수술장에서 시행하여야 하나 시행하지 못한 경우에는 조직처리 및 가공 시 해동 직후에 실시한다. 만일 채취 시에 시행한 경우는 해동 시 시행하지 않는다. 그 외 추가적으로 세균배양검사를 시행하는 단계는 조직처리과정 중에 책임자가 필요하다고 판단되는 경우이고 일반적으로 최종 포장 및 멸균을 시행한 다음 분배되기 전에는 반드시 시행한다.

- 수술장에서 채취된 조직의 포장, 저장, 운송에 대하여

수술장에서 무균적으로 채취된 조직은 멸균된 생리식염수에 세척 후 멸균 생리식염수에 적신 거즈로 싸아서 멸균 3중 포장을 실시한다. 조직의 무균상태를 유지하기 위해서 조직은행에서는 일차 포장시 멸균된 플라스틱 통, 이차 포장시 멸균된 비닐백, 삼차 포장시 기증자의 이름, 성별, 나이, 병록번호, 채취 날짜를 기록할 수 있는 멸균 비닐백을 항상 수술장에 비치하도록 하고 있다.

이렇게 무균 포장된 조직(대퇴골두 등)은 가능한 빨리 냉장고나 $-20\sim -70^{\circ}\text{C}$ 가 유지되는 일반 냉동고, 또는 -70°C 초저온 냉동고에 저장되어야 한다. 냉장상태로 보관된 조직은 5일 이내에 -70°C 이하 초저온 냉동고로 이동 저장되어야 한다.

-70°C 초저온 냉동고에 저장 가능한 기간은 약 5년이며 $-20\sim -70^{\circ}\text{C}$ 가 유지되는 일반 냉

동고에 저장가능한 기간은 6개월이다.(표1. 미국적십자조직은행 지침서의 각 조직별 저장상태 및 기간)

채취된 조직을 운송하기 위해선 아이스박스나 드라이 아이스를 이용하여야 하며 가능한 빠른 시간 내에 -70°C 이하 초저온 냉동고에 저장해야 한다.

대퇴골두의 처리, 가공 및 멸균방법에 대하여

전염성 질환의 전이를 방지하기 위해서 여러 기증자의 대퇴골두가 섞이지 않도록 하며 한 기증자의 대퇴골두를, 동시에 준비된 처리기구 및 인원으로, 한번에 실시하는 랫(lot)의 원칙을 준수한다.

대퇴골두의 처리 및 가공의 과정은 기록으로 남아야 하다.

조직은행 책임자는 대퇴골두 처리 전, 후 방사선 멸균조사를 시행 할 수 있다.

대퇴골두 처리, 가공 및 멸균방법은 다음과 같다.

- 신선 냉동법
- 세척, 다양한 시약처리, 냉동 건조
- 가열처리 멸균법
- 에틸렌옥사이드(EO) 가스 멸균법
- 방사선 멸균조사법 등

단순히 -70°C 이하 초저온 냉동고에 보관된 후 사용되는 방법은 냉동기술의 발전이 조직은행의 시발점이 된 것과 관계되어 오랜 기간 사용되어져 왔다^{7,8}.

냉동 건조를 시행하는 경우는 다양한 형태로 대퇴골두를 부수거나 모양 형성이 가능하여 이식수술시 편리성을 도모하였다. 또한 전염성 질환의 매개체가 될 수 있는 혈액과 골수 성분이 여러 차례의 세척과 시약처리에서 제거되고 냉동건조를 통해 실온 보관이 용이할 뿐 아니라 면역 억제 효과도 있는 것으로 알려져 있다^{9~15}.

가열처리 방법은 조직을 100°C 이하에서 가열하여 세균 및 바이러스를 사멸하는 방법으로 조직의 처리와 멸균을 동시에 시행하는 것이다. 이는 유럽에서 주로 사용되어져 왔고 일정 온도, 일정 시간동안 가열 처리하는 기계가 나와 있다^{16~18}.(Fig.2 대퇴골두의 가열, 처리 멸균을 위한 장치)

에틸렌옥사이드(EO) 가스 멸균법은 주로 냉동 건조법으로 처리된 경조직에서 주로 사용되고 있다. 널리 사용되는 소독법이지만 잔류 EO가스의 유해성으로 미국조직은행연합회 지침서에서는 그 잔류량을 확인하도록 하고 있다¹⁹. (표2. 미국조직은행연합회 지침서의 인체조직이식재의 잔존 EO 가스 허용치)

방사선 멸균조사 방법은 현재 전세계적으로 널리 사용되고 있으며 조직의 경우 최소 $15\text{kGy}(1.5\text{ megarads})$ 를 추천하고 있으며 한국조직은행의 경우 조직에 따라 $25\text{kGy}(2.5\text{ megarads})$ 를 사용하고 있다^{5,6,20}. 이렇게 멸균된 후에는 대표샘플을 정하여 세균배양검사를 시행하여 멸균의 유무를 확인, 기록에 남겨야 한다.

처리, 가공된 대퇴골두의 최종 포장 및 라벨에 관하여

처리, 가공된 방법에 따라 최소 2종의 무균포장이 이루어진다. 최종 포장재에는 조직을 식

별할 수 있는 라벨이 부착되며 라벨에는 다음과 같은 사항이 표시된다.

- 조직의 고유번호
- 조직의 처리 방법
- 조직의 소독방법
- 조직의 유효기간
- 조직은행의 명칭 및 연락처

동일한 조직의 고유번호가 적힌 라벨은 조직이 분배될 때, 반송엽서와 같이 분배되어 이식 후 이식된 환자의 차트와 반송엽서에 부착되며 반송엽서는 조직은행으로 회송될 수 있는 시스템을 갖춘다. 이러한 역추적 조사 시스템은 기증된 조직이 이식되기까지의 전 과정이 기록에 남게 되어 일부 발생 가능한 전염성 질환의 전이여부 및 이식환자 부작용의 원인 규명에 활용될 수 있다. 또한 동종조직이식재의 이식 현황에 대한 데이터로 활용되어 통계학적인 중요자료가 된다.(Fig.3 역추적 시스템 자료 사진)

조직의 분배에 대하여

조직의 분배는 의료기관이나 이식당당의 요청에 의해 이루어진다.

분배 요청이 접수되면 조직은행의 책임자는 분배될 조직의 관련 서류 및 실물에 대한 최종 검사를 시행한다. 최종 검사에 해당되는 항목은 다음과 같다.

- 기증자 기록지
- 처리 및 멸균기록지
- 세균배양 검사기록지
- 최종포장 상태
- 라벨 등

조직이 분배될 때 분배에 관한 기록지가 작성되고 역추적 시스템에 관련된 서류가 동봉된다. 의료기관이나 이식을 담당하는 의사는 이식 후 잔류 조직이 발생될 경우 이에 대한 처리 결과를 해당 조직은행에 통보해야 하는데 이는 오염된 조직이 오용되는 것을 방지하기 위함이다^{5,6}.

이식 후 문제점이나 합병증 발생 시

환자에게 이식된 후 합병증이 발생된 경우 이식된 조직에 대한 문제인지를 확인하기 위해 발생 즉시 조직은행에 통보해야한다. 통보 받은 조직은행에서는 이식된 조직의 서류검사를 다시 시행하여 최대한 신속하게 환자의 처치에 도움이 되도록 한다. 발생한 문제점이나 합병증 및 어떻게 처리 및 해결되었는지를 기록한다.

품질관리(Quality System)에 대하여

조직의 기증부터 분배에 이르기까지의 전 과정을 일정 기간마다 조직은행의 전문적 지식을 가진 책임자가 검토, 기록, 서명을 해야한다. 이는 안전하고 질 높은 조직이식재를 다루기

위한 절차이다.

총괄 및 고찰

근대 조식은행의 발전은 1947년 Wilson, 1948년 Bush와 Garber에 의하여 냉동 동종골 이식술이 소개된 이후로 급속화되었고 광범위하고 다양한 보존 방법들과 함께 임상에 응용되어왔다. 동종조직 혹은 동종골 이식의 효용성과 결과는 이미 수많은 보고들을 통하여 입증되었고 이제는 의학의 모든 영역에서 없어서는 안될 필수적인 치료법으로 자리잡게 되었다^{21~27}. 국내에는 병원단위의 뼈은행이 운영되고 있어 동종 조직 중 현재 국내에서 가장 많이 사용되는 조직은 생존자 기증으로 얻어지는 대퇴골두이다²⁸. 현재 동종골이식술에 사용되는 인체조직은 2000년도에 공식적으로 집계된 수입인체조직이식재만 4,900여kg에 달하고, 국내의 뼈은행으로부터는 연간 약 2000여개의 대퇴골두가 사용되고 있을만큼 성장하고 있고 향후 수요가 더욱 증가할 것이다. 외국의 경우 사회적, 의학적 수요가 증가하고 있는 조직 이식재의 안전성 확립의 일환으로 조직은행을 중심으로 이식과 관련된 감염의 기회를 최소화하기 위해 여러 가지 조직처리 방법을 채택하여 사용해 왔다.

안전한 조직을 확보하기 위해 시행한 조직의 표면 세균 배양 검사에서 생존자 기증의 경우 조직 채취시 약 10%의 조직에서 양성이 발견되었고 이는 사후 기증자의 경우 보다 현저히 낮은 비율이다²⁹. 세계 각국의 다른 조직은행에서 보고된 생존자 기증의 경우도 1~19% 정도의 비교적 낮은 오염율을 보였다^{30~39}. 그러나 시료 채취의 방법과 각 실험실의 검사 방법에 따라 결과는 모두 상이하므로 최근에는 표면세균배양 검사시 단지 겉표면만 검사하는 것이 아니고 조직 자체를 샘플링하거나 대퇴골의 경우 절단면이나 관절막이나 활액을 채취하여 검사하는 방법이 추천된다³⁰. 이와 같은 세균검사는 조직의 처리 수준과 소독의 방법을 결정하는데 중요 요인이 된다.

환자에게 이식되는 인체조직이식재는 세균에 오염되지 않은 무균상태여야하고 인체에 적합한 생물학적 강도와 특성을 유지해야 한다. 그러므로 이식을 위한 조직이식재의 적합성 향상을 위한 처리는 다양하게 발전되어 왔다. 여기에는 조직이식재의 세척, 오염물질의 제거, 최종멸균 등이 포함된다. 이와 같은 처리 방법들이 조직이식재의 생물학적, 물리학적 성상에 영향을 끼친다^{40~42}. 대부분의 채취된 대퇴골두는 분쇄되어 골조직의 결손 부위를 채우는데 사용되기 때문에 물리적 강도보다는 생물학적 성상이 더 중요하다.

적절한 처리는 조직의 성상을 유지시켜주면서 안전성까지 더해주고 처리과정 및 최종 시행되는 검증된 멸균법은 채취시 시행되는 여러 검사의 필요성을 줄인다.

위와같이 채취, 저장된 조직은 처리과정을 거치면서 안전성이 강화되어진다. 이들 과정은 대부분 조직이식재를 통한 전염성 질환의 감염 위험성을 감소시킬 수 있으며 안전한 이식재를 위해 철저한 기증자의 병력, 사회적 선별조사와 무균 시설에서의 채취 및 바이러스, 미생물 선별검사 시행하는 것이 중요하다. 이식재 안전성 강화를 위해 이용되는 다양한 처리 방법은 이식재의 쓰임에 따라 여러 가지 방법이 사용되어 왔다. 큰 골연골 조직이식재는 관절부의 연골과 연조직이 손상되지 않고 부착되어 있어야 하며, 이러한 종류의 이식재는 골암종의 절제 시 골 결손 부위를 재건하는데 사용된다. 이 경우의 조직이식재는 처리를 하지 않거나, 고유의 생물학적, 물리학적 성상을 보존할 수 있는 최소한의 처리를 시행한다⁴³. 처리 방법은 합병증을 예방할 수 있는 방법으로 선택하는 것이 좋다. 연조직과 경조직이 함께

있는 슬개골건의 처리방법 중 에틸렌 옥사이드를 사용한 멸균법은 관절면에 영향을 미치고, 냉동 건조나 방사선 조사는 건 조직의 물리적인 강도를 약화시키므로 조직이식재의 처리 방법을 선택하는 것은 쓰임에 따라 제한적이고 선별되어야 한다^{44~47}.

골조직 처리는 일반적으로 불필요한 연조직과 골막과 골수를 제거하는 것으로 시작한다. 이것은 전염의 위험성을 줄일 수 있는 방법이고 골조직 처리에 따른 HIV-1 전염의 유무가 보고되었다. 미처리 냉동신선 조직을 세명의 수혜자가 이식받고 HIV-1에 감염되었으나, 이식 의사가 골수를 제거한 조직이식재를 이식받은 수혜자와 냉동건조된 연조직을 이식받은 세명의 수혜자, 에탄올 처리한 조직을 이식받은 25명의 수혜자는 HIV-1항체 검사에서 음성반응을 나타내었다. 이것은 기증자의 조직처리가 얼마나 중요한가를 보여주는 것이다⁴⁸.

불필요한 조직을 제거한 다음에 필요한 크기로 자르고, 전염의 위험성을 줄일 수 있도록 멸균용액이나 세정액으로 세척하거나 담궈 놓는다.

조직이식재의 소독과 멸균 방법은 무균 처리와 최종 멸균법으로 분류된다. 무균 처리는 조직이식재를 철저한 멸균 조건 하의 청정실에서 멸균술식을 사용하여 처리하는 것을 말한다. 무균처리에는 바이러스의 비활성화 단계가 포함되고, 박테리아 관리가 철저하게 수행된다. 수술과 처리가 덜 엄격한 조건 하에서 시행되는 반면, 방사선 조사, 에틸렌 옥사이드 같은 최종 멸균법은 최종 처리 단계에서 조직의 멸균을 획득하기 위하여 철저하게 시행된다. 멸균은 조직이식재가 최종 포장된 상태에서 시행된다.

처리시 사용되는 항생제와 다양한 세정제가 조직을 소독하는 의미로 사용되어 왔는데, 알콜(메탄올, 에탄올)은 수분과 지방을 제거하는데 유효한 것으로 보고되었다. 이러한 방법들은 광범위하고 오랜 기간 연구되어 조직이식재의 강도와 수혜자의 체내로 이식되었을 때 아무런 영향을 끼치지 않는다는 것이 증명되어졌다^{49,50}. 이러한 종류의 시약들이 박테리아와 바이러스를 불활성화시키는 멸균력은 유효한 것으로 평가되어왔다^{51,52}.

감마 방사선 조사를 이용한 조직의 멸균과 소독은 처음에 ⁶⁰Cobalt를 이용하여 시행하였다. 방사선 조사법은 조직 이식재의 멸균하는 역할과 조직 이식재의 강도와 수혜자에게 이식되기 위한 조직이식재의 특성 보존을 동시에 획득하는 처리방법이다. 방사선 조사는 조직이식재의 최종 멸균 방법으로 사용된다^{46,53,54}.

에틸렌 옥사이드(Ethylene Oxide: EO)를 이용한 멸균방법은 조직은행에서 널리 사용되고 있다. 이 방법은 동종골조직 이식재의 멸균법으로 살균과 항바이러스 효과가 뛰어나다 그러나 에틸렌 옥사이드를 사용하는 데에 있어서 두 가지의 문제점이 있다. 첫 번째는 시약이 독성이 있고 이것이 발암 물질이라는 것이다. 두 번째는 에틸렌 옥사이드의 허용치 또는 이것이 동종 골조직이식재에 잔존하는 수치에 대해 규정된 것이 없고, 이 잔존하는 독성 물질이 멸균 후에도 조직이식재에 여전히 남아 있다는 것이다. 수혜자에게 염증을 일으키는 원인이 되어 조직이식재를 제거해야하는 경우가 발생하기도 한다⁴⁷. 이러한 부작용을 줄이기 위해 미국조직은행연합회에서는 잔존 에틸렌 옥사이드의 농도를 검사, 제한하고 있다. (표2. 미국조직은행연합회 지침서의 인체조직이식재의 잔존 EO가스 허용치)

특정 온도에서 가열하는 방법을 이용하여 대퇴골두를 처리하는 장치는 현재 유럽에서 널리

사용되고 있다. 살균과 항바이러스 효과를 낼 수 있는 80℃까지 조직이식재에 열을 가하는 이 방법은 사용하기 쉽고 병원에서 간편하게 조직은행 술식을 계속 시행할 수 있게 하며, 추가적인 안전성까지 부여한다. 하지만, 이 방법은 조직이식재의 골유도능에 심각한 영향을 끼칠 수 있다⁵⁵. Ohura등에 의하면 골유도능을 가진 골형성단백질(bone morphogenetic proteins, BMP)은 60도 열처리 후에는 90%이상 보존되지만 80도 처리 후에는 80%정도 보존되고 100도 이상 되거나, 고압멸균증기소독(autoclaving) 후에는 소멸되는 것으로 보고되어 있다^{56~59}.

경조직에서 높은 열은 멸균의 장점과 골유도능 저하라는 단점을 지니고 있고 저온(0℃이하)의 경우는 생물학적 특성을 보존할 수 있다는 장점을 가지고 있다. -20℃에서 -80℃사이의 냉동온도는 조직이식재의 생물역학적인 성질에 부정적인 영향을 끼치지 않으며 조직이식재의 면역성을 감소시킨다⁶⁰. 따라서 냉동법은 큰 골조직과 건 조직이식재를 보존하는 방법으로 적절하다.

냉동건조는 골조직이식재의 보존 방법으로 보편화되었다. 이 방법은 낮은 온도에서 압력을 가하여 조직이식재에서 수분을 제거하는 방법이다. 냉동 건조를 시행한 조직은 포장 후 실온에서 5년까지 보관이 가능하다. 하지만 이 방법은 물질의 물리적 강도에 심각한 영향을 끼치므로 큰 조직이식재와 건의 보존방법으로는 적합하지 않다. 대신에 골 조직이식재의 골유도능에는 영향이 없어서 낭종과 같은 단순 골 결손이나 인공관절 삽입술의 치료와 관련된 골조직의 결손을 재건하는데 사용되는 조직의 보존에 사용되고있다.

결론

우리나라에서는 유교적 문화권의 지배를 받아 장기기증 및 조직기증에 대한 홍보와 인식이 널리 알려지지 않고 있음에도 해마다 필요한 장기 및 조직은 증가하고 있는 추세이다. 2001년에 장기등 이식에 관한 법률이 시행되었고 2005년 인체조직안전관리방안에 대한 법률의 시행도 눈앞에 두고 있는 현시점에서 수술 후 단순히 적출물로 폐기되어질 인체조직을 안전하고 효용성있도록 관리하는 체계와 지침서는 필수적이다. 본 연구에서는 지난 14년간의 인체조직에 대한 연구와 5년간의 조직은행 실무를 토대로, 생존자 기증을 통해 인체조직의 안전한 관리방안을 제안하고 또한 국내 연구진들이 직접 인체조직의 처리, 가공 및 이식에 참여함으로써 세계적으로 발전하고 있는 인체조직이식재 가공법 개발에 앞장설 수 있는 계기를 마련하고 이를 토대로 조직공학의 기초가 세워질 수 있음을 확인하였다.

참고문헌

1. Jackson DW, Windler GE, Simon TM. Intra-articular reaction associated with the use of freeze-dried, ethylene oxide-sterilized bone-patella tendon-bone allografts in the reconstruction of the anterior cruciate ligament. Am J Sports Med 1990,18(1):1-10.

2. Boyce T, Edwards J, Scarborough N. Allograft bone. The influence of processing on safety and performance. *Orthop Clin North Am* 1999,30(4):571-81.
3. Jinno T, Miric A, Feighan J et al. The effects of processing and low dose irradiation on cortical bone grafts. *Clin Orthop* 2000,375:275-85.
4. 강용구. 한국의 골 및 조직은행 운영현황, 대한 골·연부조직이식학회지 2001,(1):27~29.
5. 엄인웅, 이은영. 한국조직은행지침서, 한국조직은행, 2001.
6. Woll JE, Kasprisin D. American Association of Tissue Banks Standards for Tissue Banking, AATB, 2001.
7. Wilson PD. Experiences with a bone bank. *Ann Surg*, 1947,126:932-946.
8. Bush LR. and Garber CZ. The bone bank. *J Am Med Assn*, 1948,137:588-591.
9. 엄인웅. 동결 건조한 한국인 상하악골에 대한 실험적 연구 I. 단순냉동 및 냉동 건조된 동종골의 멸균에 관한 실험적 연구, 대한구강악안면외과학회지, 1991,Vol. 13, No.4.
10. 엄인웅, 김수남, 이동근, 김강주, 임창준, 이종현, 정종평. 방사선 멸균된 냉동건조 동종 이식에 의한 백서의 T 림프구 아형변화. 대한구강생물학회지, 1992,Vol. 16, No.1.
11. 진국범, 김수남, 엄인웅, 김귀희, 김일호. 탈회된 인체 이종골 매식체의 조직반응에 대한 실험적 연구. 대한구강악안면외과학회지, 1992,Vol. 14, No.3.
12. 엄인웅, 김은철. 탈회 염산농도가 동종골 이식 치유 과정에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 대한구강악안면외과학회지, 1993,Vol. 19, No.2.
13. Pruss A, Kao M, von Versen R, Gurtler L. IE-43 Virus inactivation in allogeneic avital bone tissue transplantats by peracetic acid-ethanol, gamma irradiation and moist heat. 26th Annual Meeting American Association of Tissue Banks, Aug. 2002.
14. Pruss A, Kao M, Baumann B, Seibold M, Versen R, Goebel UB, Pauli G. Validation of antimicrobial effects by peracetic acid/ethanol-treatment in bone tissue transplants (Model : spongiosa cuboids), *Tissue Preservation & Sterilization*, Oct 22, 2000,14.10-14.20.
15. Asselmcier,M.A.: Caspari,R.B.:and Bottenfield,S.:A review of allograft processing and sterilization techniques and their role in the transmission of the human immunodeficiency virus. *Am J Sp Med.*,1993,21:170-175.
16. Deijkers, R. L. M., Bloem, R. M., Petit, P. L. M., Brand, R., Vehmeyer, S. B. W., Veen, M. R.: Contamination of bone allografts. *J Bone Joint Surg [Br]* 1997,79-B:161-166
17. Veen, M. R., Bloem, R. M., Petit, P. L. C.: Sensitivity and negative predictive value of swab cultures imusculoskeletal allograft procurement. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1994,No.300;259-263
18. Gurtler, L. valuation of the inactivation of HIV-1 in human femoral heads by heat treatment to 80°C in a heating device Final Report, Max v. Pettenkofer-Institut, Munich 1995,12
19. Cloward,R.B: Gas-steilization of bone grafts, *Arch. surg.*, 1955,71:784-789.
20. Eastlund T., Jackson B., and Soonerud K. Preliminary study results using ethylene oxide(ETO) or heat to inactivate HIV in cortical bone. Poster abstract presented at the Annual Meeting of the American Association of Tissue Banks. Baltimore. Maryland.

1989;Oct.1-4.

21. Bush LR and Garber CZ : The bone Bank. J Am Med Assn, 1948,137:588-591.
22. Cohen E : Tissue banking in the USSR. Transplant Proc (Suppl.1),1976,8:39-42.
23. Dexter F : Tissue banking in England. Transplant Proc(Suppl.1),1976,8:43-48.
24. Klen R : Tissue banking in Czechoslovakia. Transplant Proc (Suppl.1), 1976,8:49-51.
25. Malinin TL : University of Miami tissue bank : Collection of postmortem tissues for clinical use and laboratory investigation. Transplant Proc(Suppl.1),1976,8:53-58.
26. Smith MFW : Northern California Transplant Bank. Transplant Proc(Suppl.1),1976,8:59-61.
27. Wilson PD : Wilson PD : Experiences with a bone bank. Ann Surg, 1947,126:932-946.
28. 조윤제, 김성근 : Cost Effectiveness of Tissue Bank. 대한골연부이식학회지 Mar,2001,1(1):14-19.
29. Deijkers RLM, Bloem RM, Petit PLC et al. Contamination of bone allografts: analysis of incidence and predisposing factors. J Bone Joint Surg[Br] 1997,79-B(1):161-6.
30. Journeaux SF, Johnson N, Bryce SL et al. Contamination rates during bone allograft retrieval. J Arthroplasty 1999,14(6):677-81.
31. Husted H, Kramhoft MU. [Microbiology of Femoral head grafts in bone banks].Ugeskr Laeger 1996,158(44):6260-2.
32. Aho AJ, Hirn M, Aro HT et al. Bone bank service in Finland. Experience of bacteriologic, serologic and clinical results of the Turku Bone Bank 1972-1995[see comments]. Acta Orthop scand 1998,69(6):559-65.
33. Chapman PG, Villar RN. The bacteriology of bone allografts. J Bone Joint Surg[Br] 1992,74-B(3):398-9.
34. Barrios RH, Leyes M, Amillo S et al. Bacterial contamination of allografts. Acta Orthop Belg 1994,60(3):293-5.
35. Ivory JP, Thomas IH. Audit of a bone bank. J Bone Joint Surg[Br] 1993,75-B(3):355-7.
36. Kakaiya RM, Jackson B. Regional programs for surgical bone banking. Clin Orthop 1990,251:290-4.
37. Campbell DG, Oakeshott RD. Bone allograft banking in South Australia [see comments]. Aust N Z J Surg 1995,65(12):865-9.
38. Tomford WW, Ploetz JE, Mankin HJ. Bone allografts of femoral heads: procurement and storage. J Bone Joint Surg[Am] 1986,68-A(4):534-7.
39. Hart MM, Campbell ED, Jr., Kartub MG. Bone banking. A cost effective method for establishing a community hospital bone bank. Clin Orthop 1986,206:295-300
40. Thoren K, Aspenberg P. Ethylene oxide sterilization impairs allograft incorporation in a conduction chamber. Clin Orthop 2000,375:275-85.
41. Jinno T, Miric A, Feighan J et al. The effects of processing and low dose irradiation on cortical bone grafts. Clin Orthop 2000,375:275-85.

42. Simonian PT, Conrad EU, Chapman JR et al. Effect of sterilization and storage treatments of screw pullout strength in human allograft bone. *Clin Orthop* 1994,302:290-6.
43. Tomford WW, Mankin HJ. Bone banking. Update on methods and materials. *Orthop Clin North Am* 1999,30(4):565-70.
44. Jackson DW, Grood ES, Wilcox P et al. The effects of processing techniques on the mechanical properties of bone-anterior cruciate ligament-bone allografts. An experimental study in goat. *Am J Sports Med* 1988,16(2):101-5.
45. Gibbons MJ, Butler DL, Grood ES et al. Effects of gamma irradiation on the initial mechanical and material properties of goat bone-patellar tendon-bone allografts. *J Orthop Res* 1991,9(2):209-18.
46. Fideler BM, Vangsness CT, Jr., Lu B et al. Gamma irradiation: effects on biomechanical properties of human bone-patellar tendon-bone allografts. *Am J Sports Med* 1995,23(5):643-6.
47. Jackson DW, Windler GE, Simon TM. Intraarticular reaction associated with the use of freeze-dried, ethylene oxide-sterilized bone-patella tendon-bone allografts in the reconstruction of the anterior cruciate ligament. *Am J Sports Med* 1990,18(1):1-10.
48. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL et al. transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor [see comments]. *N Engl J Med* 1992,326(11):726-32.
49. Boyce T, Edwards J, Scarborough N. Allograft bone. The influence of processing on safety and performance. *Orthop Clin North Am* 1999,30(4):571-81.
50. Jinno T, Miric A, Feighan J et al. The effects of processing and low dose irradiation on cortical bone grafts. *Clin Orthop* 2000,375:275-85.
51. Pruss A, Kao M, Kiesewetter H et al. Virus safety of avital bone tissue transplants: evaluation of sterilization steps of spongiosa suboids using a peracetic acid methanol mixture. *Biologicals* 1999,27(3):195-201.
52. Wutzler P, Sauerbrei A. Virucidal efficacy of a combination of 0.2% peracetic acid and 80% ethanol (PAA-ethanol) as a potential hand disinfectant. *J Hosp Infect* 2000;46(4):304-8.
53. Hamer AJ, Suvarna SK, Stockley I. Histologic evidence of cortical allograft bone incorporation in revision hip surgery. *J Arthroplasty* 1997;12(7):785-9.
54. Pelker RR, Friedlaender GE. Biomechanical aspects of bone autografts and allografts. *Orthop Clin North Am* 1987;12(5):628-36.
55. Urist MR, Silverman BF, Buring K et al. The bone induction principle. *Clin Orthop* 1967;53:243-83.
56. Kohler P, Kreicbergs A and Stromberg L : Physical properties of autoclaved bone. *Acta Orthp. Scand.* 1989,155-161.
57. Nakanishi K, Sato K, Sato T : Preservation of bone morphogenetic protein in heat-treated bone. *J.Jpn. Orthop. Assoc.* 1992,66:949-954.

58. Nisson OS, Urist M, Dawson EG, Schmalzried TP and Fineman GAM : Bone repair induced by bone morphogenetic protein in ulnar defects in dogs. J. Bone and Joint Surg. 1986,68B:635-642.
59. Ohura K : Osteoconduction of heated bone graft. J. Jpn. Orthop. Assoc., 1990,64-68:S114.
60. Stevenson S, Li XQ, Davy DT et al. Critical biological determinants of incorporation of non-vascularized cortical bone grafts. Quantification of a complex process and structure. J bone Joint Surg[Am]1997;79-A(1):1-16.

사진

Fig.1 생존자 조직 기증을 위한 병원과 지역적 조직은행의 협진 체계 모식도

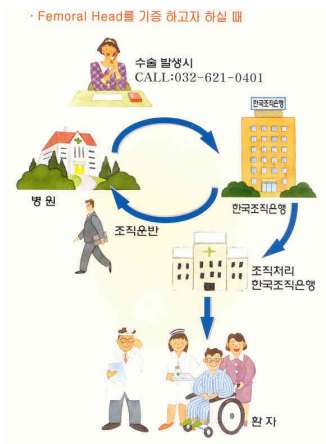


그림 1

Fig.2 대퇴골두의 가열, 처리 멸균을 위한 장치

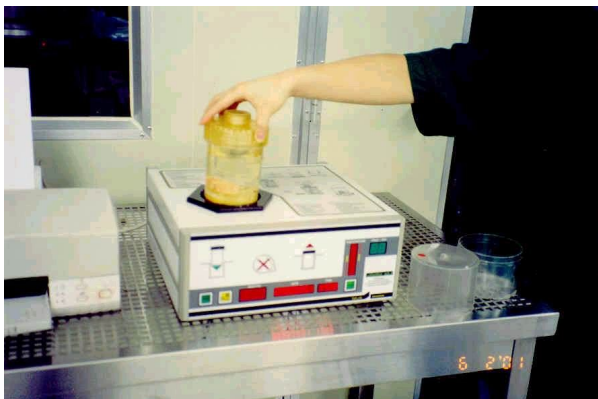


Fig.3 인체조직이식재의 역추적 시스템 자료 사진



표1. 미국적십자조직은행 지침서의 각 조직별 저장상태 및 기간

조직	15~30℃	2~8℃	-20~-70℃	-70~-100℃	-100℃ 이하	액화질소
단순냉동뼈			6개월	5년		
동결건조뼈	5년					
단순냉장연골		72시간				
극저온골연골					10년	10년
단순냉장피부		7일				
극저온피부				2년	10년	10년
동결건조피부	5년					
단순냉동결합조직			6개월	5년		
동결건조결합조직	5년					
알콜장수결합조직		1년				
극저온심장밸브					10년	
극저온동정맥					10년	

표2. 미국조직은행연합회 지침서의 인체조직이식재의 잔존 EO 가스 허용치

Residual Level in Parts per Million			
Tissue Size / Weight	Ethylene Oxide	Ethylene Chlorhydrin	Ethylene Glycol
Very Small(<100mg)	2,500	2,500	5,000
Small(<10grams)	250	250	5,000
Medium(10-100grams)	100	100	2,000
Large(>100grams)	25	25	500

저자 : 이은영

충북대학교 의과대학 구강악안면외과학교실

충북 청주시 흥덕구 개신동 62번지 우)361-711

Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, College of Medicine and Medical Research
Institute, Chungbuk National University

Gaeshin-dong 62, Heungdeok-gu, Cheongju, Chungbuk 361-711, South Korea

Tel : 82-43-269-6296

E-Mail : ley926@chungbuk.ac.kr