

척수손상 환자의 이소성 화골증에 대한 위험인자 연구

경희대학교 의과대학 재활의학과

김희상·안경희·나영설

— Abstract —

The Study of the Risk Factors for Heterotopic Ossification in Spinal Cord Injury

Hee Sang Kim, M.D., Kyung Hoi Ahn, M.D. and Young Sul Nha, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Kyung Hee Medical Center

The Heterotopic Ossification is a biologic process in which new bone formed in tissues where it is not found normally, and it is a complication in 16% to 53% of Spinal Cord Injury(SCI) patients. The prophylaxis of H.O. for all SCI patients is pharmacologic medication such as disodium etidronate, indometacin, acetylsalicylic acid, and oxyphenbutazon, Radiotherapy & ROM Ex.

The Charts of 75 randomly selected SCI patients, followed up above 1yr ago, were reviewed retrospectively to learn if criteria. which would predict high risk patients could be identified.

A Total of 10 variables (Age, Sex, Completeness of lesion, level of lesion, cause of injury, muscle tonicity (spasticity or flaccid), pressure sore, UTI, S-ALP, site of H.O) were studied, Four of the 10 variables (Age, Completeness of lesion, presence of pressure sore, & spasticity) were significantly related to H.O.formation.

The risk factors appear to be additive. When the risk factor were present above 3 factors, 92% of patients were found to have all H.O.

Key Words: Spinal cord injury, Heterotopic ossification, Risk factor

서 론

비 정상적인 위치인 연부조직이나 결합조직에 화골이 생기는 이소성 화골증은 척수 손상 환자에 있어서 16~53%가 합병증으로 생긴다^{3,17,29}.

이 병은 1983년 Freehafer등에 의해 신경학적 질환의 관절 주위의 이소성 화골의 발생을 처음 보고한후, 1918년 Dejerine과 Ceillier등이 원인과 병력, 임상증상등에 대한 상세한 연구발표가 있었다^{13,54}.

그후 척수손상^{1,5,8,10,13,16,22,26,27}, 외상성 두부손상^{12,15,19,31~34}, 뇌졸중, 소아마비, tetanus¹⁸, multiple

sclerosis등 신경학적 질환과 화상^{35,37}, 고관절 전치환술^{21,30,36} 중에서도 관절주위에 석회화가 생긴다는 보고가 있었다.

이러한 이소성 화골증이 생기게 되면 관절가역 운동의 제한, 부종, 동통, 국소열감등과 bony ankylosis^{1,7,27,41}가 생겨 보행은 물론 이동동작, 일상생활동작, 기능적 독립성, 작업활동에 제한이 되어 재활치료에 장애가 된다.

이 질병의 예방적 치료로서는 disodium etidronate와 같은 약물치료^{4,19,30,36}와 방사선 치료^{20,21}, 관절가역운동이 있으나 잠재적 부작용으로 인하여 장기적 치료에 신중해야 하며 모든 환자에게만 선택적으로 치료하기 위하

여 본 경희의료원 재활의학과에서는 척수손상환자중 이소성 화골증이 X-ray상으로 확인된 25명과 1년이상 추적관리가 가능한 50명의 척수손상 환자를 무작위로 선택하여 이들의 chart를 세밀히 조사하여 위험인자를 찾아 조기부터 적절한 예방치료를 하여 합병증의 방지와 더불어 이소성화골증의 원인규명에 다소나마 도움이 되고자 연구 조사하였다.

대상 및 방법

1983년 이후부터 본 경희의료원 재활의학과에 입원했던 환자와 현재 산업재활원에 입원중인 환자중 X-ray로 이소성 화골증이 확인된 25명과 1년이상 입원한 척수손상 환자중 이소성 화골증이 없었던 환자중 50명을 무작위로 선택하여 그들의 연령, 성별, 발병률, 손상정도(Complete or incomplete lesion), 손상부위, 욕창, 근육의 긴장도(spasticity or flaccid), 요로감염, 손상원인, 혈청 ALP, 이소성화골의 발생부위등을 조사하였다.

욕창의 Grade II 이상의 환자만을 조사하였고 요로감염은 염증증상과 소변검사상 WBC가 20이상/HPF, Bacteria로 배양검사상 양성인 경우를 의미있게 하였고, 손상부위는 T1과 T2를 기준으로 사지와 하지마비로 나누었으며 이소성 화골증의 발병일은 처음으로 X-ray상으로 발견날로 정하였다.

결 과

1) 연령 분포

이소성 화골증이 발생한 25명의 척수손상환자의 연령 분포는 Table 1에서 보는바와 같이 24세에서 56세로 평균 38.2세이며 이소성화골증이 발생하지 않은 50명의 분포는 3세에서 74세로 평균 35.8세였으며, 이소성화골증이 동반된 경우 31세이상의 환자는 72%를 차지하였으며 동반되지 않은 Group은 52%에 불과해 31세 이후에 손상시 이소성화골증이 생길 가능성이 높았다(Table 1).

2) 성별 분포

성별 분포는 Table 2에서 보는바와 같이 이소성 화골증이 생긴 Group과 생기지 않는 Group간에 차이가 없이 남자에게 척수손상 환자가 많이 발생하였으며, 남녀

Table 1. Age Distribution in Spinal Cord Injury (SCI)

Age	With heterotopic ossification	Without H.O.
	No. (%)	No. (%)
0-20	0 (0)	3 (6)
21-30	7 (28)	21 (42)
31-40	8 (32)	11 (22)
41-50	5 (20)	6 (12)
51	5 (20)	9 (18)
Total	25 (100)	50 (100)
Mean	38.2	35.8

Table 2. Sex Distribution in SCI (%)

Sex	With H.O.	Without H.O.
Male	23 (92)	43 (86)
Female	2 (8)	7 (14)

Table 3. Completeness of Lesion in SCI (%)

Completeness	With H.O.	Without H.O.
Complete lesion	22 (88)	29 (58)
Incomplete lesion	3 (12)	21 (42)

Table 4. M. Tonicity in SCI (%)

M. tonicity	With H.O.	Without H.O.
Spasticity	21 (84)	24 (48)
Flaccid	4 (16)	26 (52)

별로 각각 92%, 8%와 86%, 14%였다(Table 2).

3) 손상 정도(Completeness of lesion)

척수손상 정도는 Table 3에서 보는바와 같이 Group 중 88%가, 그리고 안생긴 Group에서는 58%만이 완전 손상으로 이소성 화골증이 완전손상된 경우가 불완전 손상때보다 의미있게 많이 발생하였다(Table 3).

4) 근육의 긴장력

이소성 화골증이 생긴 Group중 84%가 Spasticity type이며 안생긴 Group중에서 48%만이 Spasticity

Table 5. Site of Pressure Sore in SCI

Site	With H.O.	Without H.O.
	No. (%)	No. (%)
Sacroccocyx	17 (68)	11 (22)
Trochanter	6 (24)	2 (4)
Ankle	2 (24)	1 (2)
Back		4 (8)
Total	22 (88)	16 (32)
(-)	3 (12)	34 (68)

Table 6. Injury Level in SCI (%)

Level	With H.O.	Without H.O.
Quadri	9 (36)	12 (26)
Para	16 (64)	37 (74)

type으로 Spasticity type이 flaccid type보다 의미있게 많이 발생하였다(Table 4).

5) 욕창

Table 5와 같이 이소성 화골증이 생긴 환자중 88%가 화골이 생긴 부근의 피부에 Group II 이상의 욕창이 발생하였으며 안생긴 Group중 68%가 욕창발생이 없었던 것으로 보아 욕창은 척수손상환자에서 이소성 화골증이 생긴 가능성이 높은것으로 사료된다(Table 5).

6) 손상 부위

척수손상 부위를 T1, T2를 경계로 사지와 하지마비로 분류한 결과 Table 6에서 보는바와같이 이소성 화골증이 있는 Group은 36%, 64%, 안생긴 Group은 26%, 74%로 양 Group안에 통계학적 의미가 없었다(Table 6).

7) 요로 감염

요로감염은 소변검사상 WBC가 HPF당 20개이상, Bacteria가 배양검사상 양성이면서 염증증상이 있는 경우를 양성으로 판명한 결과 Table 7과 같이 발병으로부터 1년이내에 양쪽 Group에 88~92%의 높은 감염력이 있고 이소성 화골증과는 직접적인 관련이 적은 것으로 사료된다(Table 7).

Table 7. Urinary Tract Infection in SCI (%)

UTI	With H.O.	Without H.O.
+	23 (92)	44 (88)
-	2 (8)	6 (12)

Table 8. Serum Alkaline Phosphatase Level in SCI (%)

S-ALP.	With H.O.	Without H.O.
Elevation	12 (48)	15 (30)
WNL	13 (52)	30 (70)

Table 9. Cause of Injury in SCI (%)

Cause of injury	With H.O.	Without H.O.
T.A.	14 (56)	23 (46)
Fall Down	7 (28)	15 (30)
Trauma	3 (12)	10 (20)
Vascular or Tumor	1 (4)	2 (4)

8) 혈청ALP

일반적으로 이소성 화골증의 발병시기와 activity가 왕성한 시기에는 혈청ALP가 정상보다 현저하다는 의견이 지배적이나 본 연구에서는 단지 48%에서만 이소성 화골증이 생긴 환자에서 증가하였으며 52%에서 X-ray 상으로 발견시에 검사한 소견으로 정상소견이며, 발생하지 않은 Group에서도 30%는 혈청ALP가 증가하여 다른 질환과 구별해야 했다(Table 8).

9) 손상 원인

척수손상환자중 이소성 화골증이 발생했거나 발생하지 않은 Group 모두에서 46~56%가 교통사고였으며 그 다음은 낙상, 외상, 그리고 혈관질환이나 종양의 순이었다(Table 9).

10) 이소성 화골의 발생부위

25명의 이소성 화골증이 생긴 환자중 80%가 고관절부근에 발생하였으며 20%는 대퇴골 건부에 그리고 슬관절과 견관절에는 각 8% 발생하였고 그외에 주관절, 수관절, 족관절에 각 4%씩 발생하였다. 그리고 6명에서도

Table 10. H.O. Site in SCI (%)

Site	No. (%)
Hip	20 (80)
Femoral shaft	5 (20)
Knee	2 (8)
Shoulder	2 (8)
Elbow	1 (4)
Wrist	1 (4)
Ankle	1 (4)
Total	25 (100)

Table 11. Risk Factors and Heterotopic Ossitication(%)

Risk factor	With H.O.	Without H.O.
1. Complete lesion	88%	58%
2. With pressure sore	88%	32%
3. With spasticity	84%	48%
4. Age older than 30 yrs.	72%	52%

다발적으로 2관절이상에서 발생하였다(Table 10).

11) 위험인자와 이소성 화골증

이상과 같은 결과를 Table 11로 정리하면 척수손상 환자에서 이소성 화골증이 발생한 Group은 88%가 완전 마비와 욕창이 생겼고 84%에서 Spasticity type이며 72%는 31세 이후에 손상당한 환자였다(Table 11).

토 론

척수나 두부손상등 신경학적 병변이 있거나 화상, 고관절 전치환술을 실시한 환자에서 이소성 화골증에 대한 예방적 치료로서 Disodium etdrionate를 추천하고 있지 만^{2,3,19,28,29} 이소성 화골증이 생긴 위험인자가 많은 환자 에게 예방적으로 치료하기 위하여 본 경희의료원 재활의 학과에서 척수손상 환자에서 이소성 화골증이 생긴 25명 과 손상당시부터 1년이상 입원내지 통원치료로 추적관 리가 가능했던 환자중 X-ray상으로 이소성 화골증이 발 생하지 않은 50명을 무작위로 선택하여 이들을 대상으로 위험인자를 조사하였다.

이소성 화골증은 척수손상환자의 16~53%정

도^{1,2,22,24,28}로 다양하게 발생하나 의미있는 이소성 화골 증은 약 20%~30%^{1,30}로 나타나고 있다.

발생원인으로는 대개 골유도성 기질(Osteo-inductive matrix), 화학극성 또는 비유사분열성 인자(Che-motactic or mitogenic factor), 조직 과민성 및 자율면 역반응(tissue hypersensitivity & Autoimmune res-ponse), 작은손상(minor trauma), 성장호르몬(Grow-th hormone), immobilization, 그리고 과격한 수동 성 관절가역 운동등이 원인으로 추적하고 있다^{1-3, 14,16,18,43}.

발병시기는 Samuel에 의하면 척수손상후 빠르게는 18일부터, 대개는 1~4개월내에 높은 발병률을 보이며 X-ray 상으로는 7개월에 많이 발견되며 늦게는 1년 이후 에도 발병할 수 있다^{16,19}. 본 연구에서도 7개월이내에 72%가 발견되었으며 빠르게는 20일에 늦게는 2년 10개 월에 발견되어 유사함을 보였다.

자주 침범되던 부위로 대부분 고관절이며 그 외에 많 은 순서로는 슬관절, 견관절, 주관절순이며 드물게 족관 절, 수관절, 부척추근, 정골등으로 Garland등이 발표한 대로 본 연구에서도 같은 순서로 빈도가 나왔다^{2,7,12, 18,22,24,26,31}.

임상증상으로는 부종, 국소열감, 종창, 발적, 동통등 과 같은 염증성 반응과 관절가역 범위의 제한등이 동반 된다.

이와 구별해야 할 질병으로는 심부혈전성 정맥염, 봉 와염, 골막염, 관절패혈증, 국소외상, 혈종, 골절등이 있다^{2,18}.

진단 방법은 상기와 같은 임상 증상과 혈청 ALP, X-ray검사, Bone scan, 그리고 골농도 측정이 사용된 다. 이중 혈청 ALP는 R.Furmann등에 의하면 증상초 기 발현시에 상승하여 X-ray 상으로 화골의 크기가 더 이상 증가하지 않은 시기 즉 진행이 비활동적인 시기에 는 혈청 ALP가 정상으로 내려가므로 질병의 초기진단 이외에 질병코스까지 알려주므로 주기적인 혈청ALP를 검사하여 상승유무를 관찰하는 것이 필요하다고 강조하 였으며¹⁰, Miller & O'neil과 Wharton등은 이소성 화 골증과 혈청ALP와는 상관 관계가 적어 이소성 화골증 환자에서 정상 조건이 혈청 ALP로 보고하였다^{5,7,15,44}.

본 연구에서도 이소성 화골증이 환자중 52%가 정상범 위 었으며 발병하지 않은 Group중에 30%가 증가된 소 견을 보였다. 다만 activity가 왕성하고 다발성 침범시

와 커다란 크기의 화골이 발견된 Group에서는 의미있게 증가하였다. 이러한 혈청ALP가 척수손상 환자에게서 상승시에는 이소성 화골증 이외에도 담도폐쇄, 간염, Occult carcinoma, 부갑상선항진증, 청소년 골성장기, Paget's disease of bone이 있으므로 감별을 요한다²⁷⁾.

그리고 X-ray에 대한 진단은 상기 임상증상이 나타난 후 1~2주 내에서 발견할수 없으며 다만 Radioisotope bone scan은 임상증상이 나타나기 전이라도 uptake가 증가할수 있다.

이외에도 최근에는 골농도 측정이 초기 진단에 유용하게 사용되는 추세다.

치료로는 우선 증상이 생기면 휴식을 취하며 부드러운 수동적 관절가역운동을 실시하며 X-ray상으로 확인되면 호전적인 관절가역운동을 실시하여 관절구축을 방지하거나 일상생활 동작에 장애가 없도록 전반적인 재활처료를 해야한다. 하지만 호전적인 관절가역운동은 오히려 Pseudoarthrosis의 원인이 되기도 하며 또한 다른 이소성 화골증의 원인이 되기도 한다. 이외에도 열치료, 약물치료, 도수조작, 방사선 치료와 수술적 제거법도 있다.

특히 예방적 목적으로는 Disodium etdronate, indometacin, acetylsalicylic acid, Oxyphenbutazon과 같은 약물치료와 관절가역운동, 방사선치료가 사용되고 있다⁴⁰⁾.

이중에서 disodium etidronate가 최근에 가장 유용하게 사용되고 있다. 용량으로는 학자에 따라 다양하지만 첫 3개월간은 20 mg/kg/day를, 그후 3개월간은 10 mg/kg/day를 사용하며 일단 발병시에는 1년간 10 mg/kg/day를 권장하고 있다¹⁹⁾. 다만 부작용으로 골통, 골절, 설사, 오심등이 있고 이외에도 잠재성 부작용이 우려되고 있다^{19,25)}.

방사선 조사 법으로는 주로 고관절 전치환등에 사용되고 있는데 특히 이소성 골형성 자체를 방지하는 것으로 급성 류마치스성 척추염, 및 이소성 골 제거후에 재발을 예방하는데 효과가 있다. 하지만 부작용으로 연부조직의 창상 치유의 지연이나 골유합의 지연, 골형태의 심한 변화와 연골 성장에 장애가 발생되며 발암성의 가능성도 완전히 배제할수는 없다²¹⁾. 그리고 일단 화골이 형성된 후 더 이상의 진행이 없는 상태에서는 관절가역 범위를 증가시키기 위해 수술적 요법이 도움된다.

척수손상환자에서 이소성화골증이 발생할 위험인자로

Table 12. Relationship of Risk Factor and Heterotopic Ossification in SCI

Risk factors	With H.O.	Without H.O.
0 - 4	25 (%)	50 (%)
0	0 (0)	6 (12)
1	1 (4)	8 (16)
2	1 (4)	23 (46)
3	12 (48)	10 (20)
4	11 (44)	3 (6)

는(여러학자들이 연구한 바) Samuel등¹⁶⁾은 욕창과 관절가역운동, 열치료, immobilization, massage, 도수조작과 hypoproteinemia, Tissue hypoxia가 손상된 조직에 부종이 있는 경우를 위험인자로 설명하였고, Damanski등²⁶⁾은 피부욕창, hypoproteinemia, 심한 요로감염이 중요한 인자라고 주장했으며, Spasticity와 flaccid type에서 발병률이 같다고 하였다.

Paul Major등⁴²⁾은 욕창, 외상, 요로감염등이 병원성 이론으로 설명한다. 즉 이러한 국소적 원인들이 인접된 뼈와 연부조직의 부종, 혈류의 변화, PH의 변화등에 의하여 칼슘을 이용할수 있는 pool를 제공해주며 Osteoblastic activity의 능력이 있는 간엽 조직으로부터 유래된 세포의 존재가 원인이 되며 전신적인 원인으로는 bone metabolism이 산발적으로 비정상화되어 Paravertebral venous plexus의 정체등이 원인이 되어 이소성 화골증이 생긴다고 보고한다.

이외에 다른 인자로서 신경인성 병인보다도 외상성 척수손상이 보다 높게 나타난다고 하였다. 척수손상의 level이나 Severity나 m.spasticity 혹은 flaccidity¹⁶⁾의 정도와는 무관하며 연부조직 케양과 요로감염, 부종 등이 위험인자로 생각했다.

그리고 1989년 Santosh Lal등¹¹⁾은 이소성 화골증의 75%가 완전마비, 74%에서 욕창이, 84%에서 spasticity type이며 72%가 31세이후에 발병하여 척수손상 환자에서 완전마비, 욕창, Spasticity type, 31세 이후에 발병시에 이소성 화골증이 생길 위험인자로 측정되며, 성별 손상부위 및 원인, 요로감염 혈청 ALP등의 위험인자와는 거리가 멀었다.

또한 Table 12에서 보는 바와 같이 31세 이상, 완전마비, 욕창, Spasticity type의 4인자중 3개 이상의 위

협 인자가 있는 환자가 92%를 차지하며 2개이하를 포함한 한 환자는 84%를 차지하고 위험인자가 없는 환자는 아무도 없었고 척수손상 환자중 이소성 화골증이 발생하지 않는 Group에서 2개 이하인 위험인자가 있는 환자는 74%였으며, 3개이상인 환자는 26%정도이며 따라서 3개이상의 위험인자가 있는자는 즉각적인 예방적 치료가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

척수손상 환자중 이소성 화골증이 잘 생길 위험인자가 있는 환자를 선택적으로 예방치료하기 위하여 본 경희의료원 재활의학과에서는 이소성 화골증이 있는 25명과 1년이상 관찰시 생기지 않은 50명을 대상으로 조사한 결과 이소성 화골증에 대한 위험인자의 결론을 다음과 같이 얻었다.

- 1) 척수 손상 환자중 이소성 화골증의 발생은 88% 완전손상이며 발생하지 않은 환자중 58%가 불완전 손상으로, 완전손상때가 의미있게 많이 발생하였다.
- 2) 이소성 화골증이 발생한 환자중 84%가 Spasticity type이며, 발생하지 않은 환자중 52%가 flaccid type으로 spasticity type에서 많이 발생하였다.
- 3) 욕창이 생긴 환자일수록 인근부위에 이소성 화골증이 잘 생긴다.
- 4) 이소성 화골증이 발생한 환자의 72%가 31세 이후에 척수손상을 당하였으며 발생하지 않은 환자의 42%는 30세 이전에 척수손상을 당하였다.
- 5) 손상부위, 손상원인, 성별, 요로감염과는 이소성 화골증의 발생과 관계가 적었다.
- 6) 혈청 ALP의 상승과 이소성 화골증의 발병유무와 관련이 적었고 이보다는 이소성 화골의 크기가 크거나 다발성 침범시에 의미있게 증가하였다.
- 7) 이소성 화골은 척수손상시 1대를 제외하면 마비된 관절에서 발생하였으며 빈도는 고관절, 대퇴골간부, 슬관절, 견관절, 주관절, 수관절, 족관절 순이다.
- 8) 척수손상시 이소성 화골증의 위험인자인
 - (1) 완전손상
 - (2) 욕창
 - (3) Spasticity type
 - (4) 31세 이후 발생으로 사료되며, 이들 위험인자가 많은수록 발병률이 높았다.

참 고 문 헌

- 1) Santosh Lal, BB Hamilton, A Heinemann: *Risk factors of H.O. in SCI. Ach PMR 5, May 1989*
- 2) Syllabus
- 3) Krusen
- 4) Freed JH, Hahn H, Menter R, Dillon T: *Use of three-phase bone scan in the early diagnosis of H.O. & in the evaluation of Didronal therapy. Paraplegia 20:208-216, 1982*
- 5) Miller LF, O'Neil GJ: *Myositis-ossificans in paraplegia J Bone and Joint Surgery Am 31:203-294, 1949*
- 6) Street Dana M: *paraarticular bone formation. Proceedings of seventh Annual Clinical Paraplegia Conference, Nov. 18-20. 1958, pp31-39*
- 7) Wharton GW, Morgan TH: *Ankylosis in paralyzed patient. J Bone and Joint Surg Am 52:105-112, J 1970*
- 8) Heilbrum N, Kahn WG Jr: *Erosive bone lesion & soft tissue ossifications associated with SCI. Paraplegia Radilogy 48:579-592, J 1947*
- 9) Soule AB JR: *Neurogenic ossifying fibromyopathies: A preliminary report J NS 2:485-497, 1945*
- 10) Furman R, Nicholas JJ, Jivott L: *Elevation of the serum alkaline Phosphatase Coincident with ectopic bone formation of paraplegic patient. J Bone & joint Surg 52(A):1131-1137, 1970*
- 11) Ruskin
- 12) Garland DE, Blum CE, Waters RL: *Periarticular H. O. in head injury adults. J B & J Surg 62(A)1143-1146, 1980*
- 13) Dejerine M, A Ceillier A, Dejerine Y: *Para-osteoarthropathies. des para-plegiques par lesions medullaries Rev. Neurol 34:399-407, M 1919*
- 14) Izumi K: *Study of ectopic bone formation in experimental SCI rabbits: Paraplegia 21:351-363, 1983*
- 15) Zeev Groswasser. Irena Reider-Groswasser. *Heterotopic new bone formation in the cervical spine following head injury.*
- 16) Samuel L Stover, eJ Hataway, H Evan Zeiger: *H.O. in SCI pt. Arch, PMR, Vol 56, May 1957*
- 17) AG Hardy, Sheffield, JW Dick son, Ipswish. England: *The J. of Bone Jf Surgery. Vol 45 No 1, Feb 1963*
- 18) Good Gold
- 19) Spielman G, Gennarelli TA, Rigers CR: *Disodium*

- etidronate: It's roll in preventing H.O. in severe Head Injury. Ach PMR 64:539-542, 1983*
- 20) Mark B, conventry & paul W. Scannion: *The use of radiation to discourage Ectopic Bone. J. Bone & joint Surg 63-A 201-208, 1981*
 - 21) 이인성, 안병문, 왕영식, 이창주 : 이소성 골형성에 대한 방사성 치료의 경험 레, 대한정회외과 학회지 17:1218-1222
 - 22) Hardy AG, Dickson JW: *Pathological ossification in traumatic paraplegia. J Bone & Joint Sug St(B) 76-87, 1980*
 - 23) Roberts PH: *H.O. complicating paralysis of intracranial origin. J B & Jt Surg 50(B) 70-77, 1968*
 - 24) Venier LH, Ditunno JF: *H.O. in paraplegic pt. Arch PMR 52:475-479, 1971*
 - 25) Douglas Z. Garland, Betzabe, Alday, Kenneth G venos, Jean C vogt: *Diphosphonate. Treatment for H. O in SCI Patients: clinical Orth-ioeducs & research. No 176, 197-201. June 1983*
 - 26) Damansk: *M. (901): H.O in paraplegia, A clinical study. J B & Jt Surg:43-B. 286*
 - 27) John J Nicholus: *Ectopic Bone formation in patients with SCI. Arch PMR Vol 54, August 354-359. 1973*
 - 28) Leon II Venier, John F Ditunno Jr: *H.O in the paraplegia patient.*
 - 29) 신일수 등 : 이소성 화골증의 임상적 고찰. 대한재활 의학회지 11(1):82-89, 1985
 - 30) Finerman GAM, Stover SL: *H.O following hip replacemant of SCI: two clinical studies with EHDP. Metab. Bone Disease Rel Res 3:337-342, 1981*
 - 31) Garland DE, Alday CE, Waters RL: *Periarticular H. O. in head injured adults: Incidenced & location. J Bone & Jt Sutg(Am) 62:1143-1146, 1980*
 - 32) Garland DE, Razza BE, Waters RL: *Forceful it manipulation in head injured adults with H.O. Clin Orthop 169:133-138. 1982*
 - 33) Hajeck VE: *H.O. in hemiplegia following stroke. Arch PMR 68:313-314, 1987*
 - 34) Irving J, Le BrumH: *Myositis Ossificans in hemiplegia J Bone & Joint Surg 36:440-441, 1954*
 - 35) Minaire P, Betuel H, Girard R, Pilonchery G *Neurologic: paraarthopathies, and Human leukocyte antigens. Arch PMR 61:214-215, 1980*
 - 36) Finerman GAM, Krengel WF Jr, Lowell JD, Murray WR, Vo12 RD, Bowerman JW, Gold RH: *Role of Disphosphonate (EHDP) in prevention of H.O. after total hip arthro plasty: preliminary report. Proceedings of Fifth Open Scientific Meeting of Hip society St. Louis, Mosby, 1977, pp 222-234*
 - 37) Boyd BM, Roberts WM, Miller GR: *Periarticular Ossification following burns. Southern Med J 52: 1048-1051, 1959*
 - 38) Pitts NC: *M.O. as a complication of tetanus. JAMA 189:237-239,1964*
 - 39) 장순자 등 : 외상성 뇌손상 환자에서 이소성 화골증의 임상적 고찰. 대한재활의학회지 12(2) 280-285. 1988
 - 40) BJ Thomas, HC Amstutz: *Results of the administration of diphosphonate for the prevention of H.O. after total hip Arthroplasty: J B & Jt. Vol 67-(A) 3 400-403. Mar 1985*
 - 41) AJ Rosin: *Ectopic Calcification around joints of paralysed limbs in hemi-plegia, diffuse brain damage, and other neurological diseases. Ann Rheum Dis 499-509, 34. 1975*
 - 42) Paul Major, Donal Resnick, Guerdon Greenway: *H. O. in paraplegia: A passible disturbance of the Paraverbral Venous Plexus: Radiology 136:797-799. Sep. 1980*
 - 43) R Simth: *Head Injury, Fracture healing & Callus. J B & Jt Surg Vol 69-B-4. 518-520. Aug. 1987*
 - 44) Kewalramani L, Groswasser Z, Najenson T: *Periarticular new bone formation in patients suffering from head injuries. Scand J R M 7:141-145, 1975*