

치과재료의 생체적합성 평가

전임강사 이 용 근

원광대학교 치과대학 치과재료학 교실

1. 생체적합성 평가의 의의

치과재료를 포함한 치과진료가 인체에 미치는 부작용을 예방하기 위하여 생물학적 평가를 시행하는데, 부작용이 없다는 것은 역작용이 전혀 없는 이상적인 상황이라는 의미는 아니기 때문에 위험인자는 항상 고려되어야 한다. 독성(toxicity)이라는 용어는 물질의 내재적인 자극성이며, 위해성(hazard)은 독성이 있는 물질이 실제 사용될 때 자극을 유발할 수 있는 가능성을 의미하고, 위험(risk)은 특수한 상황에서 개인이 손상을 받게 될 기회를 의미한다. 대부분의 치과재료는 부작용의 위험성이 아주 적거나 없으나 이것을 확인할 자료가 필요한데, 자료를 구하려면 부작용에 관한 역학조사가 필요하다. 재료와 부작용의 상관관계에서 용량이 가장 중요한 변수가 되며 일반적으로 환자에 비하여 시술자에게 위험성이 더 크다. 판매하기 전에 광범위한 독성시험을 하는 신약품과는 달리 치과용 재료의 부작용은 치과의사가 사용 중에 발견하는 경우도 많은데 이를 제조자에게 통보하여 제조자는 제시한 부작용과 금기사항을 확인하고 보완하는 과정을 거치게 된다. 그러므로 부작용을 발견한 치과의사는 이를 널리 알려야 한다.

치과재료의 안전성을 평가할 때에는 부작용이 환자, 시술자 및 제조자에게 각각 다르다는 사실을 먼저 인지하고 연령, 성별 등 개인차이와 노출량, 경로, 시간, 체내 침적정도 및 배설 등의 변수를 고려하여야 한다. 치과재료에 의한 부작용은 국소적 또는 전신적 부작용, 독성, 과민반응 등으로 나눌 수 있는데 국소적 부작용은 특정재료에 대한 과민반응이나 염증반응으로 나타난다. 수은, 은, 동, 주석, 니켈, 크롬 및 코발트를 함유한 금속에 의하여 과민반응이 나타나는 경우가 많으며, 폼포깃트 레진의 구성성분이나 분해산물도 과민반응을 일으킨다. 전신적 독성의 발생빈도는 낮은데, 아말감에서 유출된 수은이 뇌, 신장 등에서 가끔 발견되지만 취급방법을 지키지 않은 경우 이외에는 장기의 기능을 저하시키지 않는다.

환자가 치과재료에 의한 부작용을 보이는 빈도는

300 : 1~700 : 1이며 대부분 경미한 알레르기 반응이나, 치과 의사에게 간혹 금속이나 유기물질에 의한 접촉성 알레르기 반응이 나타나는 경우가 있다. 치과주조용 합금에는 약 36 종 정도의 성분이 있는데 그중 최소 10 여종이 알레르기를 유발한다고 알려져 있다. 베릴륨, 카드뮴과 니켈 등은 독성 금속으로, 베릴륨, 카드뮴, 니켈과 크롬 등은 발암성 금속으로 분류되는데 대부분 분진을 흡입하였을 때 독성이 나타나므로 환자보다는 치과기공 종사자에게 위험성이 더 크다. 니켈 첩포시험(patch test) 결과 여자의 9%, 남자의 1.5%가 양성반응을 보였고, 크롬은 각각 1.5%와 1%에서, 코발트는 약 1%에서 양성반응을 보였다.

치과재료는 비교적 안전하고 또한 발현되는 부작용의 빈도가 낮은 것으로 보고되고 있으나 생체에서 직접 사용되는 재료들이므로 안전성에 관한 체계적인 평가와 평가방법이 확립되어야 할 것이다. 이에 여기에서는 치과재료의 생체적합성을 평가하는 규격 제정과정 및 현재 사용하는 규격을 알아보고, 재료를 몇 가지 종류로 나누어서 현재까지의 생체적합성에 관한 보고를 살펴보고자 한다. 기존 보고된 생체적합성 및 부작용에 관한 자료 이외에 치과 의사가 진료 중에 발견하는 부작용은 모든 치과 의사가 알 수 있도록 공지하여 부작용이 나타날 가능성을 줄여야 할 것이다.

2. 치과재료의 생체적합성 평가 규격

(1) 개발과정

미국에서는 두 가지의 치과재료 규격이 사용되는데 미국국립표준협회(ANSI)와 미국치과의사협회(ADA)의 치과기자재 위원회(The Council on Dental Materials, Instruments, and Equipments) 산하 규격제정위원회(Accredited Standards Committee MD156)에서 제정하는 규격과 연방규격 및 표준(Federal Specifications and Standards)이다. 국제규격의 필요성이 대두되면서 1963년에는 국제치과연

맹(FDI)과 국제표준기구(ISO)의 공동 노력으로 규격 제정계획이 세워지게 되었으며, 국내에서도 대한치과의사협회에서 대한치과의사협회 규격을 제정하게 되었다. 현재 미국치과의사협회규격은 51 품목에 관한 규격이 제정되었으며 32 품목에 관하여는 규격 제정작업을 진행중이다.

1963년 ADA는 ANSI와 공동으로 충전재의 독성 평가를 위한 소위원회를 구성하였고, 1972년에 ADA 규격 제 41 호로 치과재료의 생물학적 평가를 위한 표준 방법이 제정되었으며, 그 후 치과재료의 생물학적 효과에 관한 관심이 증가되면서 ADA 내에 독성평가 소위원회 (Subcommittee for Toxicity Tests)를 구성하게 되었다. 1976년 의료기구법안 (Medical Device Bill - S510)이 제정되면서 미국식품의약국(FDA)에서 대부분의 치과재료와 기구를 포함하는 인간에게 사용되는 약품, 재료 및 기구의 생물학적 평가를 하게 되었다.

(2) 규격 내용

ADA 규격 제 41 호의 취지를 보면 새로 개발되는 치과재료의 생물학적 평가를 위한 지침서 역할을 수행하며, 생물학적 평가방법의 차이에 따른 상이한 결과를 해석하여 완전한 규격을 제정하는데 있다고 하였는데 1979년과 1989년에 일부가 수정되었다. ADA 규격에서는 치과재료의 생물학적 평가를 위한 시험 권고항목을 예비시험으로 초기시험과 2차시험, 그리고 임상전단계 생체시험의 3가지로 나누었는데 일부 시험은 너무 전문적이어서 소수의 실험실에서만 수행할 수 있다. 규격에서 제시하고 있는 각 단계별 시험항목은 표 1과 같으며, 치과재료를 6가지로 크게 분류하고 다시 세분하여 각 재료에 필요한 시험항목을 제시하고 있다(표 2). 수년간 아무 문제없이 사용되고 있는 재료나 장비를 재평가할 필요는 없으며 성분을 바꾸거나 조성을 5% 이상 바꾼 경우에만 생물학적 평가를 하도록 되어있다.

표 1. 치과 재료의 생물학적 평가를 위한 권장시험법

| 1차 시험(초기 시험) | 2차 시험 | 3차 시험 (임상전단계 생체시험) |
|---|---|------------------------------------|
| 1. Cytotoxicity | 1. Mucous membrane irritation test(Hamster's pouch) | 1. Irritation of pulp |
| 2. Hemolysis | 2. Dermal toxicity from repeated exposures | 2. Pulp capping(include pulpotomy) |
| 4. Ames | 3. Subcutaneous implantation in guinea pigs | 3. Endodontic usage test |
| 5. Styles' cell transformation | 4. Implantation in bone of guinea pigs | 4. Dental implant |
| 6. Dominant lethal | 5. Sensitization(guinea pigs) | |
| 7. Oral LD ₅₀ (acute systemic toxicity test by oral route) | | |

표 2. 생체적합성 평가를 위한 재료의 분류

| 구분 | 해당재료 |
|--------|---|
| 1 수복재료 | 금속재료, 비금속 재료, 와동이장재와 base, 시멘트, 치면열구전색제, 전처리용 약품, 수복물 표면도포제 |
| 2 보철재료 | 인상재, 왁스와 base plate, 보철물 제작 재료, 매식재료, mouth protector |
| 3 근관재료 | 치수 복조제/pulp capping 재료, 근관충전제 |
| 4 치주재료 | pack / dressing, 레진 재료 |
| 5 교정재료 | 합 금, 레진 재료 |
| 6 기타재료 | 매물재, 석면을 함유한 재료, 저용융 금속, 납 및 용제, 전기도금 및 전기연마제, 모형재 |

3. 생물학적 평가시험항목

(1) 초기시험

초기시험은 재료의 독성에 관한 전반적인 정보를 제조자에게 알려주어서 독성이 없는 방향으로 재료의 개발을 유도하는데 목적이 있다. 치과 재료에 관한 대부분의 생체적합성 시험은 약물평가방법을 원용하며, 세포배양시험 같은 예외를 제외하고는 치과 재료만을 위하여 사용하는 초기시험은 거의 없다. 세포독성시험, 용혈시험, 전신독성시험, 흡입시험 및 기형유발이나 발암성시험 등이 있다.

1) 세포독성시험

세포독성시험은 재료에서 녹아 나오는 성분의 생물학적 활성을 알아내는 신속하고 민감한 방법이다. 세포의 분열정도를 측정하는 방법, 방사선 동위원소를 이용하는 방법, 세포막 파괴정도를 측정하는 방법 등이 사용되며 방법에 따라 결과가 약간 차이가 있는 것으로 알려져 있다.

2) 용혈시험

치과재료의 용혈정도를 알아보기 위하여 토끼 피를 사용하는데 혈액과 직접 접촉하는 재료를 대상으로 시행한다.

3) 동물시험

실험실 독성 시험결과와 실제 생체에서의 결과가 다른 경우가 있다. 그러므로 새로운 재료를 사람에게 적용하여 임상시험을 하기 전에는 실험실에서 약리적, 독성학적 특성을 알아보기 위하여 동물시험을 반드시 하여야 한다.

4) 발암성 연구

발암성 연구에 많이 사용하는 동물은 쥐, 생쥐와 시리안 햄스터인데, 특히 햄스터는 호흡기 발암인자 연구에 적당하다. 설치류를 자주 사용하는 이유는 사람과 생화학적 또는 해부학적으로 유사하기 때문이 아니고 비교적 짧은 수명, 작은 크기, 유효성 등과 같이 시험과정상 편리하기 때문이다. 위험가능성이 큰 물질의 경우에는 장기간 동물시험과 단기간의 임상시험을 통하여 신뢰할 만한 안전도 평가를 할 수 있다. 그러나 시험동물과 사람의 암에 대한 민감성이 달라 위험도를 정량화할 수는 없다. 대부분의 연구 과정에서는 설치류나 인간의 간 추물물을 첨가하여 물질을 활성화시킨다.

(2) 2 차시험

초기시험과 사용시험의 중간단계에 시행한다. 어떤 종류의 재료는 이 단계를 사용시험으로 간주하기도 하는데, 보철재료의 점막자극시험 등이 그 예이다. 피하조직 또는 골 조직에 매식시험, 점막자극시험 및 감각시험이 이에 해당한다. 반복 노출에 의한 피부독성시험도 2 차시험으로 분류하는데 재료를 주기적으로 사용하는 치과종사자에게 특히 필요하다.

1) 점막자극시험(햄스터)

시험방법은 원관형 시편을 연마, 세척, 소독한 다음 cheek pouch의 가장 깊은 곳에 넣고 봉합한다. 양성 대조군은 PVC를, 음성대조군은 gutta percha를 사용한다. 부종, 궤양, 과각질반응, 극세포증 및 상피무형성증과 같은 변화를 볼 수 있다.

2) 골내 매식시험(기니아 피그)

별관상태에서 하악골의 원심 정중부에 매식한다. 시험물질로 채운 테프론 통을 시험물질이 골조직과 접촉하도록 매식한 후 조직반응을 조사한다.

3) 감각시험(기니아 피그)

300~500 g 사이의 수컷 기니아 피그를 사용하며 이 시험에서 감각을 보이면 인간에서도 감각을 보이는 것으로 알려져 있다.

(3) 사용시험

예비시험에서 치과재료의 전반적 독성양상을 평가한 후에 시행하게 되는 사용시험은 실제 사용과정과 유사하므로 특히 중요하다. 구강점막검사와 별도로 골내 매식제의 사용시험으로 골매식시험을 시행한다. 유용한 사용시험은 모두 보존 및 근관 치료와 연관되어 있다. 따라서 이 방법은 수복제에 대한 치수 및 상아질 반응, 치수복조, 치수절단 및 근관치료에 대한 평가와 더불어 발달하였다. 피부독성시험은 치과재료의 취급과 관련된 문제를 평가하는 사용시험으로 간주한다.

1) 치수자극시험(상아질과 치수에 영향을 주는 수복제)

영장류나 개를 이용하는데 대부분은 깨끗하고 우식이 없는 치아에 5 급 와동을 형성한다. 와동저는 상아질의 내부 1/3에 위치시킨다.

2) 치수복조와 치수절단시험

치수가 재생능력을 가진다는 사실이 알려지면서, 수산화칼슘 제재는 상당한 성공률을 보이며 널리 사용되었다. 그러나 더 높은 성공률을 위한 보다 이상적인 화합물을 찾는 노력이 지속되고 있다.

3) 근관 충전시험

치근관 충전은 근관을 막거나 최소한 근단공을 불활성 재료로 차단하여 조직액이 근관 내로 흘러들어

와 재감염이 발생하는 것을 방지하고자 시행한다. 시술을 정확하게 하는 것이 충전제나 충전방법보다 더 중요하다.

4. 재료별 생체적합성 평가 결과

(1) 수복재료

1) 아말감(수은)

치과용 아말감 사용과 관련된 수은중독의 위험성이 1920년대 독일에서 발표된 이래 현재까지 많은 연구가 있었다. 수은의 독성 및 위해성에 관하여 많은 논란이 있었으며 현재도 일부에서는 대체 재료를 개발하기 위한 노력을 기울이고 있다. ADA에서는 수은 사용시 주의 사항을 잘 지키면 위해성이 없다고 결론을 내리고 있으나 보다 포괄적인 연구가 필요하다고 생각된다. 베이스나 이장재가 없는 깊은 와동에 충전한 아말감은 경미한 치수반응을 나타낼 수 있다.

2) 충전제

치수자극시험에서 보통 ZOE를 음성 대조군으로, 규산염 시멘트를 양성 대조군으로 사용하는데 ZOE는 깊은 와동에 사용하였을 때 치수반응을 거의 유발하지 않는다. 같은 제품에서도 치수반응이 다양하게 나타나므로 다른 제품의 평가를 비슷한 형태의 제품의 결과로 간주할 수는 없다. ZPC는 경미 또는 중등도의 치수반응을 유발하므로 깊은 와동은 이장을 하여야 한다. 이장하지 않은 와동에 콤포짓트 레진으로 충전하여도 거의 치수반응은 나타나지 않으며, 상아질과 결합하는 글라스아이오노머는 상대적으로 치수자극이 적다.

3) 생물학적 검사

보존재료의 전신독성, 용혈시험, 발암/돌연변이 시험에 관한 유용한 자료는 매우 제한되어 있다. 그러나 세포독성과 매식시험에 관하여는 광범위한 자료가 보고되었는데 이러한 예비시험의 결과와 치수반응 사이에는 일반적으로 미약한 상관관계를 보인다.

4) 미세누출 / 세균학적 측면

미세누출을 측정하는 방법으로는 염색약, 동위원소, 중성자 활성 분석이나 현미경을 이용한다. 음식물의 온도변화는 치질과 수복물의 열팽창을 달리하여 틈을 형성하게 된다. 아말감 주위에 미세누출이 적은 이유는 경계면에 부식물이 침착되기 때문이며, 코팔라이트 같은 도포제는 미세누출을 감소시킨다. ZOE는 변연 봉쇄 능력이 우수하며, 콤포짓트의 변연누출은 수복 전에 범랑질을 산부식하면 감소된다. 미세누출은 치수반응을 유발할 뿐 아니라 치아와 수복물 경계의 2차 우식을 유발한다.

5) 치은 반응

과충전되어 변연적합성이 낮은 경우 국소적 치은 염과 치은퇴축을 유발한다. 우식이 심하게 진행되어 치은 연하까지 수복하는 경우에 수복재에서 유출되는 원소가 치은에 영향을 줄 수 있다. 금합금이나 열중합 아크릴릭레진은 치은반응을 유발하는 경우가 드물며 실리카이트 시멘트, 화학중합 아크릴릭레진, 아말감 등은 치은염증을 유발한다.

(2) 보철재료

중합체의 경우 중합이 충분하지 못하면 생물학적 또는 임상적 부작용을 일으킬 수 있다. 단량체는 생물학적 활성물질이며 과민반응을 유발하는 물질로 알려진 포름알데하이드로 산화되는 경로를 가지고 있다. 구강 내에서는 보철물 표면에 얇지만 지속적으로 생물학적 표면막이 생성되어 독성반응을 방지한다. 이 표면막은 타액에 의해 만들어지는 것으로 구강 내에 노출되어 있는 인공치나 자연치의 표면에 빠르게 형성되어 물질의 확산을 막으므로 보철물의 효과적인 보호막 역할을 한다.

금속에 의한 부작용이 나타나는 비율은 적어도 부식 등으로 인하여 재료가 파괴될 수 있다. 부식에 의하여 특정물질이 녹아 나오고 양이 증가하면 생물학적 부작용을 일으킬 수 있다. 금속 수복재의 구성이나 적용 방법에 따라 부식정도가 달라진다.

(3) 근관재료

1) 단기효과

초기반응을 평가하기 위하여 세포독성시험과 메식시험 등을 시행한다. 메식시험 결과를 보고 재료를 생물학적 반응성에 따라 분류할 수 있으나, 시험방법에 따라 결과가 달라진다. 시험재료를 테프론으로 형성한 공간에 심은 후 조직반응은 효소조직학적 방법이나 통상의 조직병리학적 방법으로 평가할 수 있다.

2) 장기효과

근관치료의 장기간 결과는 근관의 효과적인 세척과 폐쇄 정도에 영향을 받는데, 재료는 근관치료의 효과에 영향을 주며 재료의 효과와 임상술식 자체의 효과를 구분하기는 어렵거나 불가능하다. 치근 주위 조직의 염증정도를 비교하여 조직병리학적 평가를 할 수 있다.

(4) 치주재료

치주용 드레싱의 세포독성을 평가한 연구가 이루어 졌으나 세포배양 방법에 따라 다른 결과를 보였다. 치주용 드레싱의 경우 사용시험이라고 할 수 있는 점막자극시험은 임상 결과와 상당히 일치한다. 기니아 피그를 이용하여 과민반응을 본 결과 치주 드레싱이 감작과 알레르기 반응을 유발하는 것으로 나타났다. 과민반응을 억제하기 위하여 치경부에 도포하는 둔마제는 치근면의 과광물화 반응을 유발하였다.

(5) 교정재료

1) 교정용 금속

교정용 금속의 생체적합성에 대한 포괄적인 시험은 아직 없었으나, 금속의 유출정도는 쉽게 분석할 수 있으므로 이 결과를 통하여 생물학적 활성을 평가할 수 있다. 그러나 전신적인 평가에 관한 자료는 부족하기 때문에 교정장치의 부식에 따른 독성학적

의미를 파악하기는 어렵다.

2) 교정용 중합체

교정용 중합체의 단량체는 반응성이 있다. 단량체는 환자의 구강조직이나 술자의 손가락에 접촉할 때 생물학적 효과를 일으킬 수 있다. 햄스터나 개의 피부, 치은과 점막을 대상으로 시판 결합체의 반응을 조사한 결과 일부 제품은 치은과 점막에 대하여 일관된 독성반응을 보였다. 중합되지 않은 결합체의 일부 성분은 생물학적시험(Ames test) 결과 발암가능성을 의미하는 돌연변이를 유발하였다.

3) 교정용 시멘트

시멘트의 생물학적 특성에 대한 연구로는 시멘트 원판을 세포와 접촉시켜 세포독성을 측정 한 결과 있다. 실리콘코포스페이트 시멘트와 폴리카복실레이트 시멘트는 저농도의 불소를 함유한 ZPC 보다 높은 세포독성을 보였다. 성장배지 상에서 시멘트는 아연과 불소를 방출하며, 세포의 성장속도는 불소의 영향을 가장 크게 받는 것으로 보인다.

(6) 소아치과 재료

어린이의 치과치료에 사용하는 재료에 대한 생물학적 효과를 확인하기 위한 연구는 거의 없다. 일반적으로 유치의 반응성은 영구치와 유사하기는 하지만 차이가 있다. 유치에서는 치수복조제나 치수절단 후 사용하는 수산화칼슘이 흡수되는데, 이 기전은 유치에서 보이는 정상 흡수과정과 연관이 있을 것으로 추정된다. 아말감이 붕괴되면 수복물의 해부학적 형태가 바뀌고 필연적으로 동, 수은 및 카드뮴 등이 전신적으로 흡수되는데 특히 수은의 흡수에 주의를 기울여야 한다. 기성금관이나 폴리카보네이트 금관을 사용하면 국소적인 치은반응을 야기할 수 있다.

(7) 구강외과 재료

금속봉합제는 골 내에서 치유되어야 하고 니켈과

같은 유해물질이나 알레르기 유발물질이 없어야 한다. 조직 내에서 장기간 사용되는 금속재료의 경우 용출물질을 조사하여야 한다. 접착을 관통한 부위의 연조직/임프란트 재료의 관계는 특히 중요한데 정상 치아의 부착기전과 같은 기전이 나타나야 한다. 상피와 임프란트의 접합부위는 감염경로가 될 수 있다.

참고문헌

1. 김종여, 고재승, 황성명 : 세포배양 및 피하조직 매식에 의한 수산화인회석과 생체활성유리의 생체적합성에 관한 연구, 대구해부지, 16 : 49, 1992.
2. 김철위 : 치과생체재료의 생물학적 평가, 치과생체재료학 자료집 11 권, 1995.
3. 임미경, 김은철, 유수경, 김강주 : 레진 배양액의 세포독성에 관한 연구, 대치보존지, 18 : 369, 1993.
4. 조승주, 이명중 : 인공타액에서 수중 아말감의 부식시 용해성분 및 표면 부식 생성물에 관한 실험적 연구, 치대는 문집, 17 : 141, 1993.
5. 한중식, 황성명, 고재승 : 수중 표면활성 생체요업재료의 피하조직 및 골조직 매식후 주위조직 반응, 치대논문집, 16 : 537, 1992.
6. Black, J : Biological Performance of Materials-Fundamentals of Biocompatibility, Marcel Dekker, New York, 1981.
7. Hanks, CT, Craig, RG, Diehl, ML and Pashley, DH : Cytotoxicity of dental composites and other materials in a new in vitro device, J. Oral Pathol., 17 : 396, 1988.
8. Hensten-Pettersen, A : Comparison of the methods available for assessing cytotoxicity, Int. End. J., 21 : 89, 1988.
9. Jameson, MW, Kardos, TB and Kirk, EEJ : Mucosal reactions to amalgam restorations, J. Oral Rehabil., 17 : 293, 1990.
10. Li, Y, Noblitt, TW, Dunipace, AJ and Stookey, GK : Evaluation of mutagenicity of restorative dental materials using the Ames Salmonella/microsome test, J. Dent. Res., 69 : 1188, 1990.
11. Miör, IA : Current views on biological testing of restorative materials, J. Oral Rehabil., 7 : 503, 1990.
12. Mjör, IA : Dental Materials : Biological properties and clinical evaluations, CRC, Boca Ranton, 1985.
13. Murphy, WM : The testing of endodontic materials in vitro, Int. End. J., 21 : 170, 1988.
14. Rogers, KD : Status of scrap (recyclable) dental amalgams as environmental health hazards or toxic substances, J. Ame. Dent. Assoc., 119 : 159, 1989.
15. Smith, DC and Williams, DF (eds.) : Biocompatibility of Dental Materials, CRC, Boca Ranton, 1982.
16. Spanberg, LSW and Al-Nazhan, SA : The radiochromium release method for evaluation of cytotoxicity in vitro, Int. End. J., 21 : 72, 1988.
17. Stanley, HR : Toxicity testing of dental materials, CRC, Boca Ranton, 1985.
18. Tobias, RS : Antibacterial properties of dental restorative materials : a review. Int. End. J., 21 : 155, 1988.
19. Watts, A and Patterson, RC : Pulpal response to a zinc oxide-eugenol cement, Int. End. J., 20 : 82, 1987.
20. Williams, DF (ed.) : Biocompatibility of Clinical Implant Materials, CRC, Boca Ranton, 1981.