

## 생체재료를 이용한 치아재생

조 의 리·김 병 수

### 1. 서 론

치아에 관한 질병에는 치주염, 치아 우식(충치), 구강암, 선천성 결함 등 여러 가지가 있다. 치주염은 주로 박테리아 감염에 의해서 생기는 질병으로서, 치아를 지탱하는 조직의 파괴와 치주낭을 형성, 마침내는 치아의 손실을 유발한다. 이 질병은 가장 흔한 치아 질병중의 하나로, 미국의 경우 19세 이상의 인구중 36%가, 45-65세 인구중 53%가 이 질병을 가지고 있으며,<sup>1</sup> 치료비용으로 연간 50-60억 달러가 지출된다.<sup>2</sup> 치아 우식 또한 치주염과 함께 가장 흔한 치아 질병중의 하나로, 박테리아 감염으로 인해 치아가 손상된 상태를 말한다. 미국의 경우, 17세 이하의 인구 중 84%가 최소한 하나의 치아 우식을 가지고 있다. 구강암은 상당한 부분의 치아 손실이라는 결과를 초래하는데, 미국에서 대략 연간 30,000건의 구강암이 보고되고 있다. 본 글에서는 생체재료를 이용한 손상된 치주, 상아질, 치수 조직의 새로운 치료방법에 대해서 기술하고자 한다.

손상된 치아를 치료하는 한 가지 방법은 생체재료를 이용하는 것이다. 즉, 생체재료를 이용하여 배양된 세포로부터 새로운 생체조직을 만들거나, 건강한 주위 조직으로부터 생체조직의 재생을 유도하거나, 생체재료 자체로 손상된 치아조직을 대체할 수 있다. 치아재생 분야에서 생체재료는 크게 다음과 같은 몇 가지 역할을 한다. 첫째, 손상된 조직의 해부학적 위치에 원하지 않는 종류의 세포의 이동, 성장을 차단시키고, 특정 종류의 세포의 이

동, 분화, 성장을 유도하여 특정 세포로만 구성된 생체조직의 재생을 돕는 기계적 기능의 차폐막 역할을 한다.<sup>3</sup> 둘째, 박테리아 감염을 치료하고 조직 재생을 촉진시키기 위해서 항생물질이나 세포성장 인자를 국부적 치아조직에 전달하는 매개체 역할을 한다.<sup>4</sup> 셋째, 치아의 우식이나 파절 등으로 인해 생긴 치아 파손 부위의 치관 전체를 수복하는 역할을 한다. 넷째, 치아에 수복물이나 고정장치의 고정과 수복물의 하부기반을 위한 와동 이장재 및 베이스 역할을 한다. 다섯째, 세포를 부착하여 특정 해부



조 의 리

2002 한양대학교 응용화학공학부 (학사)  
2002~ 현재 한양대학교 응용화학공학부 석사과정



김 병 수

1990 서울대학교 공업화학과 (학사)  
1992 서울대학교 공업화학과 (석사)  
1999 University of Michigan 화학공학과 (박사)  
1999~2000 하버드대 박사후연구원  
2001~ 현재 한양대학교 응용화학공학부 전임강사

### Teeth Regeneration Using Biomaterials

한양대학교 응용화학공학부 (Eui Ri Jo and Byung Soo Kim, Division of Chemical Engineering, College of Engineering, Hanyang University, 17 Haengdang-dong, Seongdong-ku, Seoul 133-791, Korea)

학적 위치에 이식할 때 전달자로서의 역할을 하고, 세포이식 후 세포가 분열하여 새로운 생체조직을 형성할 수 있도록 정의된 모양과 크기의 삼차원적 공간을 제공한다.<sup>5</sup>

## 2. 치아 재생을 위한 생체재료

골같은 구조를 가진 치아는 음식을 씹고 분쇄하는 기능을 가졌으며, 법랑질(enamel), 상아질(dentin), 치수(pulp)로 이루어진다. 법랑질은 몸 전체에서 가장 딱딱한 생체 조직이며, 치아 표면을 덮고 있어 충치로부터 치아를 보호한다. 법랑질은 굉장히 석회화된 조직으로 대략 96%의 수산화인회석, 3%의 물, 그리고 1%의 enamelin으로 구성되어 있다. 상아질은 대략 70%의 수산화인회석, 20%의 콜라겐을 비롯한 단백질, 10%의 물로 이루어진 딱딱하고 석회화된 조직으로 많은 상아세관을 포함하는 다공성이며, 법랑질과 치수 사이에 위치하여 치수를 보호하고 음식을 씹는데 있어서 주요한 기계적 기능을 한다. 상아질은 법랑질과 같이 혈관이 없는 조직이지만, 법랑질과는 다르게 상아질을 합성하는 조상아세포(odontoblast)가 상아질과 치수의 경계에 위치하고 있어 필요할 때 상아질을 생산한다. 치수는 중심부분과 주변부분으로 나뉘어진다. 중심부분은 섬유아세포와 글루코아미노그리칸과 콜라겐으로 구성되며, 혈관과 신경이 존재하여 치아에 영양분을 공급하고 열, 냉기, 압력같은 자극을 감지하여 치아를 보호한다. 주변부분에는 조상아세포가 있어 상아질을 형성하고 상아질이 손상되었을 때 회복시키는 기능을 한다.

### 2.1 치아 수복을 위한 생체재료

충치 등에 의한 치아의 환부를 도려낸 와동을 치아 대체 재료로 밀봉하는 것을 수복이라고 한다. 치아 수복재는 치아의 우식이나 파절 등으로 인해 생긴 치아 파손 부위의 치관 전체를 수복하거나 동요치를 고정시키는 일반적인 치과 시술 이외에도 치아 교정이나 심미적 치과 치료 등 매우 넓은 범위에 걸쳐 사용되고 있는 핵심적인 치과 재료 중의 하나이다. 수복재료 분야는 복합 레진, 글라스 아이오노머 등 수복재료와 이 재료들을 치아와 결합하는 결합제에 관한 분야로 나눌 수 있다. 치과 재료는 구강 내의 특수한 조건으로 인해 인체의 다른 부분에 사용되는 재료보다 까다로운 조건을 요구한

다. 침과 체액에 의한 습윤한 환경, 음식을 씹을 때 발생하는 교합압(최대 470 MPa), 급격한 온도 변화, 무수한 세균의 상주는 물론이고 개개인의 높은 심미적 욕구로 인해 미관상 아름다워야 한다.

수은과의 합금인 아말감은 오랫동안 치과재료로서 많이 사용되어 왔다. 그러나 수은 사용으로 인한 인체에 대한 유해성 여부로 인하여, 아직까지 건강에 심각한 위해 작용을 한다는 증거가 부족함에도 불구하고 점차 사용이 줄어드는 추세에 있다. 수은은 환자에게 뿐만 아니라 치과종사자 및 폐수 발생 등의 환경오염의 위험도 내포하고 있기 때문에 주의 깊게 취급되어야 할 물질이다. 향후 아말감을 대체할 수 있는 재료로는 금 인레이, 금박, 갈륨 합금, 글라스아이오노머 시멘트, 복합(composite) 레진, 레진 강화형 글라스 아이오노머 시멘트, 콤포머, 세라믹 등이 될 것이다.<sup>6</sup>

수은독성에 대한 우려를 낮게 하는 아말감 소재의 대체물로서 복합레진인 고분자계 치아 수복재(polymeric dental restorative material, PDRM)가 개발되었다. 이 재료는 치료 부위의 파절, 부식 치아와의 결합능력 부족, 심미감 결여 등의 문제를 해결하기 위해 쓰이며 금, 은과 같은 금속 수복재에 비해 저렴하다는 장점을 가지고 있다. PDRM은 고분자 재료의 장점인 성형 가공성이 뛰어나 직접적인 치과 시술과 가공이 용이하며, 기존 재료인 아말감이나 실리케이트 시멘트 등에 비해 기계적 성질이 매우 우수하다. 과거에는 인체에 유해한 자외선이나 화학반응에 의한 중합 방법이 많이 사용되었지만, 현재는 무해한 가시광선을 사용하는 광중합형 PDRM의 사용이 일반화되었다.

와동에 무기질 충전재와 가교제를 섞은 조성물을 채우고 중합 경화시키는 것을 충전용 복합레진이라고 한다. 복합레진인 PDRM은 일반적으로 주로 높은 분자량의 다관능기를 가진 아크릴계 또는 메타아크릴계 단량체, 실리카계 무기 필러, X-선 불투과성의 금속 실리케이트, 광개시제, 광중합제, 기타 안정제 등으로 구성된다.<sup>7</sup> 현재 사용하고 있는 치과용 복합레진의 경우 아크릴계 단량체가 중합되면서 중합 수축하게 되는 것이 가장 큰 문제이다. 즉, 와동을 수복한 후에 치아와 수복재 사이에 미세한 틈이 발생되어 접착성이 떨어지거나 그 틈새에 박테리아 등이 침투해 치아 우식을 조장할 염려가 있다. 우식이 심하여 치수부분까지 세균에 오염이 되었다면 치수를 별균처리 하고 수복재로 상아질과

법랑질의 와동을 밀폐하여야 하기 때문에 중합수축 현상으로 접합부위에 틈이 생기게 되면 치료가 곤란하다. 일반적인 고분자는 단량체가 중합하면서 고분자 사슬에 의해 빈공간이 증가하여 부피가 증가하는데 복합레진은 가교결합을 하기 때문에 사슬이 더욱 단단히 묶여져 수축하게 된다. 이는 사슬과 결합하지 않는 필러를 첨가하여 수축률을 어느 정도 줄일 수는 있지만 완벽한 해결책은 되지 못한다. 중합수축 문제를 해결하여도 치아와 충전재의 열팽창계수의 차이로 변연에 틈을 발생할 수 있는데 이 문제를 해결하기 위하여 충전재의 열팽창계수를 음수로 만드는 방법 등 여러 방법이 고안되고 있다.<sup>8</sup> 또한 중합수축을 적게 발생하거나 또는 약간 팽창할 수 있는 레진 기질의 개발에 관한 연구 및 필러의 조성, 함량 등의 변화를 통하여 수축을 감소시키기 위한 연구가 병행되고 있다.

1970년대에 개발된 글라스 아이오노머는 실리케이트와 폴리아크릴레이트계를 합한 것으로, 치아의 재석회화 정도를 증가시키고 항우식작용이 뛰어난 재료이다. 이 재료는 산반응성 글라스 분말을 폴리아크릴산 용액과 같이 사용하면 투명하고 강한 시멘트를 형성하므로 접착 및 충전용 재료로 사용한다. 분말은 산에 녹는 칼슘-알루미늄 규소 글라스를 함유하며, 용액은 폴리아크릴산의 공중합체와 이타콘산(또는 말레산)이다. 분말은 미세하게 갈아 만든 칼슘 알루미늄 실리케이트 글라스로 입자크기는 충전용은 약 40  $\mu\text{m}$ , 접착용은 25  $\mu\text{m}$  이하이다.<sup>9</sup> 치과용 글라스 아이오노머는 화학적 특성에 따라 2종으로 나눌 수 있는데 하나는 중화작용으로 경화하여 취성을 갖게 되는 자가 경화형이고, 다른 하나는 중합과정과 중화과정을 동시에 나타내는 레진 강화형이다. 2종 모두 법랑질이나 상아질과 화학적으로 결합하며 실제 유용한 정도의 불소를 방출한다. 이 재료는 사용이 간편하고 생물학적 친화성이 우수하다는 장점이 있다. 그러나, 반응초기 물에 대한 용해도가 크고 파절강도가 낮은 것이 문제점으로 지적되고 있다. 혼합이 쉽고, 높은 강도, 산용해에 저항성, 높은 접착성 등의 좋은 물성이 있는 반면 수분에 민감하고, 초기경화 지연, 치수과민성 등의 단점도 있다.

## 2.2 치아접합용 생체재료

치과용 시멘트는 다양한 쓰임새가 있지만 주된 용도는 와동의 수복물을 접착하거나 와동을 충전하는 수복재로 쓰인다. 그러나 시멘트의 강도는 비교

적 낮기 때문에 힘이 덜 받는 부분이나 임시충전재로 사용된다. 치과용 접착제는 충전재를 치아에 부착 시키거나 치아 교정시 교정용 장치인 브래킷(Brackets)을 치아에 접합시키는 용도로 쓰인다.

치과용 시멘트는 치아에 수복물이나 교정장치의 고정, 치수의 보호, 수복물의 하부기반을 위한 와동 이장재 및 베이스, 치아 충전재의 용도로 사용하며, 그 사용량은 작으나 매우 중요한 재료이다. 치과용 시멘트는 구강 내에서 용해도가 낮아야 하며, 기계적 결합과 접촉으로 치아 또는 수복물과 강한 결합력을 보여야 한다. 또한 수복물과 치아 사이의 계면에서 응력에 저항할 수 있는 강도와 파괴인성을 가져야 하며, 조작이 용이해야 하고 생체에 적합해야 한다. 20세기 초부터 인산아연, 산화아연 유지놀, 인산실리케이트 시멘트들이 개발되어 사용되어 왔다. 특히 인산아연 시멘트나 산화아연 유지놀 시멘트는 현재에도 활발히 사용되고 있다. 그러나 높은 생체적합성과 치질과의 결합성이 요구되어 레진 시멘트 및 폴리아크릴릭산을 바탕으로 하는 폴리카복실레이트 시멘트와 뒤이어 글라스 아이오노머 시멘트가 개발되었다. 이러한 시멘트는 치수에 대한 저자극성, 인산아연 시멘트와 비슷한 강도 및 용해도 및 접착성을 가져 인산아연 시멘트를 점점 대체하고 있다.

치과용 시멘트는 대부분 분말과 용액으로 공급되며, 인산아연 유지놀 시멘트와 레진 시멘트를 제외하고는 분말은 산화아연과 유리 분말, 용액은 인산과 아크릴산으로 대별할 수 있다. 분말과 용액의 조합에 따라 인산아연 시멘트, 폴리카복실레이트 시멘트, 실리케이트 시멘트, 글라스 아이오노머 시멘트로 구분될 수 있다. 레진 시멘트는 고분자 분말과 단량체 액을 이용하는 것으로 중합반응에 의한 경화반응을 유도한다.<sup>10</sup> 시멘트 선택의 조건은 생물학적 친화성과 인체조직간의 파민성, 불소유리 등이 있다. 아직까지는 인산아연 시멘트의 사용이 많으나 유해한 산성용액을 사용하고 치질과 기계적인 결합밖에 하지 못하기 때문에 불소를 유리하는 글라스 아이오노머 시멘트나 레진 시멘트에 점차 그 자리를 넘겨주고 있다.

보철 치료 부문에 가장 중요시 여겨지는 것 중의 하나가 접착제이다.<sup>11</sup> 접착제가 가장 많이 사용되는 분야는 수복 분야와 치과교정 분야이다. 수복 재료에는 금속, 세라믹, 복합레진 등의 다양한 재료들이 사용된다. 이러한 재료들을 접합할 때 치과

용 접착제는 법랑질보다는 결합력이 부족한 상아질의 결합에 역점을 두고 개발되고 있다.<sup>12</sup> 치아의 결손 부분을 수복하는 보철 치료는 일반 의학 분야에서의 결손된 신체 일부를 회복하는 것과는 조금 다르게 결손부의 회복뿐만 아니라 그 기능도 함께 회복시켜야 하는 중요한 의미를 지니고 있다. 이러한 접착제의 접착 시스템은 크게 3가지로 나뉘는 구성을 가지고 있다. 첫째, 산부식 방법을 이용하여 상아질 표면에 미세한 구멍을 만들어 기계적 결합성을 높이는 방법이 있다. 둘째는 프라이머(primer)라고 하는데 친수성 성분으로 되어 있기 때문에 표면을 습윤시켜 치아 표면에서 중합시켜 결합시킨다. 셋째는 접착제로 치아 표면의 친수성 프라이머와 일반적인 소수성 수복재를 연결시킬 수 있는 이중의 성분으로 구성되어 있다. 대표적인 접착제 단량체의 종류로는 GPDM, NPG-GMA, Phenyl P, PMDM, 4-META, BPDM 등이 있다.

수복재를 접착시키는 방법은 접착시키는 치아의 부분에 따라 다르다. 법랑질에 접착을 할 때는 법랑질의 하이드록시아파타이트 결정에 30% 인산액에 15~30초 정도 노출시켜 산부식을 시킨다. 산이 표면을 깨끗하게 하고 접합할 표면적을 증가시키기 때문에 법랑질 기공으로 흘러들어간 레진이 레진태그를 형성하여 법랑질과 강한 접착을 한다.<sup>13</sup> 반면, 법랑질은 단백질을 거의 포함하지 않았으나, 상아질 기질은 부피의 17%가 콜라겐으로 구성되어 있는데 콜라겐은 하이드록시아파타이트 결정에 둘러싸여 있기 때문에 접착이 쉽지 않다. 레진이 상아질에 침투되는 통로는 상아세관이며 많은 수의 상아세공 때문에 상아질은 다공성을 갖는다. 상아질의 수분 함량, 탄성 및 비균질성과 같은 다양성 때문에 접착에 많은 문제를 나타낸다. 일반적으로 상아질 접착제를 사용하여 상아질을 접착하기 위해서는 etching, priming, bonding의 세 단계를 거친다. 먼저 산을 이용하여 상아세관을 덮고 있는 도말층을 제거하고 상아질을 부분적으로 탈회시켜 주로 콜라겐으로 구성된 상아질의 유기질 부분을 노출시킨다. 그 다음 친수성기와 소수성기를 함유하는 프라이머는 콜라겐 구조 내로 침투해서 친수성기는 콜라겐 섬유와 결합하고 소수성기는 다음 단계에 적용되는 접착성 레진과 결합함으로써 레진으로 강화된 상아질층이 형성되게 하며, 도말층의 투과성을 증가시켜 도말층에 대한 접착제의 침투를 허용한다. 접착제는 소수성의 복합레진에 접착제를

연결시키기 위해 프라이머와 공유결합을 하며, 접착제가 치아의 불규칙한 면을 젖게 하여 치아와 레진이 상호 결합되도록 함으로써 기계적인 결합력을 부여한다.<sup>13</sup>

### 2.3 치수 재생을 위한 생체재료

치수 재생을 위해 조직공학적인 방법으로 환자의 섬유아세포를 채취하여 PGA, 콜라겐, 알긴산(alginate) 등의 주형에서 체외 배양한 후 재이식하는 방법이 연구되고 있다. 세포가 성장함에 따라 주형은 점차 분해되어 없어지고 결국은 조직만이 남게 된다. 치수는 법랑질과 상아질의 안쪽에 있는 무른 결합 조직으로써 치아의 영양, 감각 및 보호 기능을 담당하고 있다. 또한, 상아질 세포와 자기 자신, 즉 치수 세포가 자라나는 장소이기도 하다. 치수에 손상이 가해졌을 때 현재의 치과 치료는 이 부분을 파내고 다른 합성물로 대체하는 치료를 해줄 수밖에 없다. 하지만 이 대체물은 치아의 영양, 감각 및 재생 기능을 해줄 수 없다는 큰 단점을 지니고 있어서, 결국 언젠가는 치아의 손실로 이어질 수밖에 없다. 치수는 주로 치아 우식, 기계적 자극, 열 자극에 의해서 손상을 입는다. 즉, 치수가 박테리아에 감염되어 부분적 또는 전체적으로 괴사하거나, 치아 치료시 고속 절삭용 연마기구에 의해서 충혈 상태(hyperemic)가 되거나, 지속적인 열이나 갑자기 차가운 냉기에 의해서 손상을 받는다. 이렇게 손상된 치수는 현재까지 치수복탁술, 치수절단술(pulpotomy), 치수절제술(pulpectomy)에 의해서 치료되어져 왔다. 치수절단술이란 치수의 손상 정도가 심하지 않을 때 포르모크레졸이나 글루타르알데히드 등의 약제를 써서 손상된 치수를 고정시키고, 아직 손상되지 않은 치수를 보호하는 방법이다. 치수절제술이란 치수가 많이 손상되었을 때 그 치수를 모두 제거하고 은이나 zinc oxide eugenol 등의 인조합성물질로 채워주는 방법이다. 하지만 이러한 방법들은 치료성공률이 낮거나, 대체된 합성물질이 치수조직의 생물학적 기능을 대체하지 못하고 치아손실이라는 결과까지 가져오는 등의 문제점이 있다.

손상된 치수는 남아 있는 손상되지 않은 치수조직으로부터 재생되어질 수 있기 때문에, 손상된 부분이 비교적 작으면 박테리아로부터 오염된 부분을 제거한 후 조직유도재생술을 이용하여 재생시킬 수 있다. 하지만 손상된 부분이 클 경우에는 조직유도재생술이 별로 효과적이지 못하다. 이런 경우의 치

수 치료를 위해 최근 Mooney 등에<sup>14</sup> 의해 획기적인 접근방법이 제시되었다. 그들은 치수의 섬유아세포를 분리하여 세포배양 기법을 이용해서 굉장히 많은 수의 세포로 배양한 후, 이 세포들을 생분해성 합성고분자인 PGA 부직포에 배양시켰다. PGA 섬유의 지름이 12 마이크론인 이 부직포는 표면적 대 부피 비율이 높아 많은 세포가 부착되어 자랄 수 있으며, 다공성이 커서(97%) 세포 배양 배지로부터 영양소 전달이 쉽게 이루어진다. 여기서 생분해성 부직포는 세포가 새로운 조직을 형성할 수 있도록 구조적 공간을 제공한다. 몇 주 동안 세포들은 성장하면서 새로운 치수조직을 이루었고, PGA 섬유는 생분해되어 치수조직 밖으로 배출되었다. 이 방법으로 그들은 자연적인 치수조직과 유사한 세포농도와 조직학적 모양을 가진 새로운 치수를 만들 수 있었다. 환자 자신의 치아로부터 소량의 세포를 분리하여 많은 수의 세포로 배양한 다음 이 기술로 새로운 치수를 만들 수 있고, 이렇게 해서 만들어진 치수는 그 환자의 치아로 이식될 때 면역 반응을 일으킬 염려가 없다는 장점이 있다. 이러한 생체조직공학 방법은 치수뿐만 아니라 치주인대, 골 등의 조직재생에도 응용되어질 수 있다. 이때 세포가 조직을 형성하는데 삼차원적 공간을 제공하는 생분해성 고분자물질은 새로운 생체조직이 정의된 크기와 모양대로 형성될 수 있도록 기계적 물성이 좋아야 하고, 조직재생 속도에 따라서 고분자물질의 생분해 속도가 조절되어야 한다.

### 3. 치주 재생을 위한 생체재료

#### 3.1 조직유도 재생술을 위한 생체재료

치아는 치조골(alveolar bone)과 치주인대(perio-dontal ligament) 등의 조직에 의하여 지탱되는데 치주염에 의하여 이 조직이 손상되면 치아가 흔들리고 외부 충격에 쉽게 손상된다. 그런데 치근면에 세포 조직을 재생시키려 시도했을 때 상피세포가 침입, 성장하여 치주조직의 재생을 방해한다.<sup>15</sup> 즉, 손상된 어떤 조직을 재생시키려고 할 때 다른 조직으로부터의 세포가 유입되는 것은 치주염 치료에 있어서 커다란 장애요인이다. 따라서 치주조직 재생의 한 방법은 다른 종류의 세포(상피세포 등)의 유입을 배제시킨 가운데 건강한 조직에 있는 progenitor cells를 손상된 조직으로 이동을 유도하여

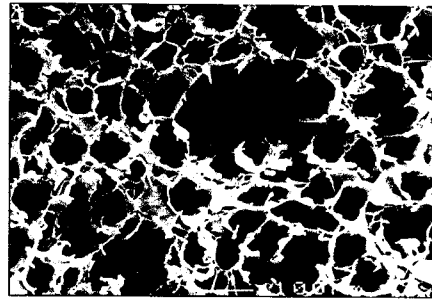


그림 1. PLA 로 만들어진 차폐막.

손상된 조직의 재생을 유도하는 것이다. 이것은 조직유도재생술(guided tissue regeneration ; GTR)이라고 하는데, 여기서 차폐막(그림 1)은 다른 종류의 세포 유입을 차단하고 원하는 종류의 세포를 특정 위치에 제한하는 역할을 한다. 조직유도재생술은 새로운 결합조직에 의한 부착형성과 골의 재생에 이용될 수 있다. 새로운 결합조직에 의한 부착형성의 경우, 차폐막을 치근면과 치주관막 사이에 설치하여 골세포, 치은결합조직세포, 치은상피세포가 손상된 조직 부근으로 유입되는 것을 막고, 치주인대로부터 유래한 세포가 치근면에서 성장하도록 유도하여 새로운 부착을 형성시킨다. 골재생의 경우, 손상된 골 조직에 막을 설치하여 골세포이외의 다른 종류의 세포의 유입과 성장을 막고, 모세혈관을 만드는 세포와 골세포의 성장을 유도하여 손상된 골을 재생시킨다.<sup>16</sup>

조직유도재생술에 이용되는 차폐막은 몇 가지 성질이 고려되어야 한다. 첫째, 막의 구멍크기와 다공성이 중요하다. 막은 세포의 유입을 차단해야 하므로 막의 구멍크기가 10-15  $\mu\text{m}$  정도이어야 한다. 또한, 주위 세포조직으로부터 모세혈관이나 신경세포의 유입을 유도해야 하므로 다공성이 커야 하고, 구멍크기가 너무 작아서는 안 된다. 둘째, 막의 기계적 성질이 중요하다. 막은 차폐의 목적으로 사용될 수 있도록 강한 물성을 가져야 하고, 또한 재생할 조직의 모양에 맞출 수 있도록 유연성도 가져야 한다. 셋째, 막은 박테리아감염이나 면역반응을 일으키지 않도록 손상된 조직이 재생되는 동안 생분해되어 몸 밖으로 배출되어야 한다. 그리고 막의 생분해 속도는 조직이 재생되는 속도에 맞추어져야 한다. 인공막은 종류에 따라 생분해되어 몸 밖으로 배출되는 소재의 경우에는 한번의 수술로 가능하지만 만약 흡수되지 않는 막은 시술 후 제거

수술이 필요하다.

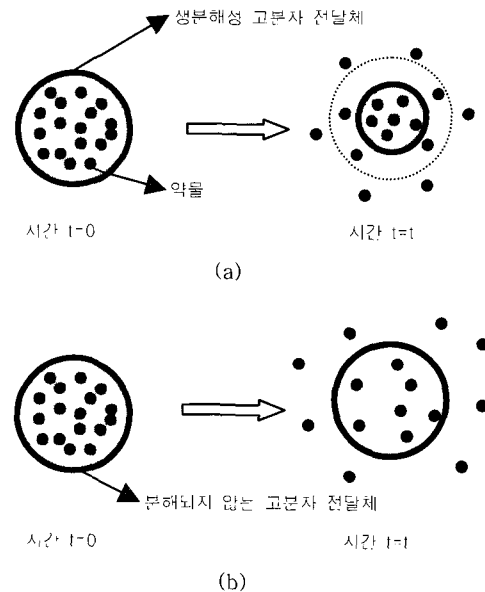
예전에는 차폐막으로 ePTFE(expanded polytetrafluoroethylene)가 많이 사용되어 왔다. 이 합성 고분자 물질은 화학적, 생물학적 활성이 없고, 강한 기계적 물성을 가졌으며 생체적합하여 널리 사용되었으나 생분해성이 없어서 삽입 후 박테리아의 감염 등의 우려가 있고 시술 후 4~6주 후 제거수술을 하여야 하는 번거로움이 있었다. 그리고 잇몸으로부터의 모세혈관 유입을 차단하여 치은퇴축(gingival recession, 잇몸이 내려앉음)을 유발하였다.

이러한 ePTFE의 단점을 극복하기 위하여 최근에는 polyglycolic acid(PGA), polylactic acid(PLA), poly(lactic-co-glycolic acid)(PLGA)가 개발되었다. 이 재료들은 생분해성 고분자로, 몸 안에서 가수분해에 의해 생분해되기 때문에 삽입 후 제거수술이 필요 없으며, 생분해된 물질은 인체에서 발견되는 자연대사물이고 또 몸 밖으로 배출되기 때문에 염증이 거의 없다. 게다가, 이 합성고분자는 가공이 비교적 용이하여 원하는 구멍의 크기, 다공성, 기계적 물성, 생분해 속도를 가진 차폐막으로 쉽게 제조가능하다. PLGA의 경우 lactide와 glycolide의 분자량과 혼합방법에 의해 쉽게 기계적 물성과 생분해 속도를 조절할 수 있다.<sup>17</sup> 액체로 된 생분해성 고분자 소재가 차폐막으로 개발되기도 하였는데, 이 물질은 시술후 몸안에서 단단한 막을 형성하여 상피세포의 유입을 막을 수 있었다.<sup>18</sup>

여러 동물 실험에서 PLA가 차폐막으로 사용되었을 때 ePTFE에 비해 치은퇴축이 거의 없었고,<sup>19</sup> 새로운 치주 부착이 형성되었으며,<sup>20</sup> 골의 재생이 이루어졌다.<sup>3</sup> 또한, PLGA도 여러 동물 실험에서 치주조직의 재생을 위해 이용되었다.<sup>21-23</sup> PLA와 PLGA는 사람의 치주염 치료에도 직접 사용되어 성공적으로 치주조직을 재생시키기도 하였다.<sup>24,25</sup>

PLA에 알긴산(alginate) 필름을 결합시킨 차폐막도 고안되었다. PLA막은 알긴산 막을 기계적으로 지지하는 동시에 차폐막으로써 조직의 유입을 막는 역할을 하며 알긴산은 뼈의 생성을 촉진하는 성장인자(TGF- $\beta$ )를 전달하는 매개체의 역할을 한다. 막은 약 100일 동안 기계적 성질을 유지하며 생분해 되면서도 약 6개월간 안정적으로 유지된다. 현재 시판되는 GTR용 차폐막과 비교하여 보다 낮은 박테리아 부착률을 나타내었다.<sup>26</sup>

### 3.2 약물전달을 위한 생체재료



**그림 2.** 약물전달의 대표적 메커니즘. (a) 매개체의 생분해에 의한 약물전달. (b) 약물의 확산에 의한 약물전달.

조절된 약물전달(controlled drug delivery) 기술은 고분자물질과 같은 매개체(drug delivery vehicle)를 이용하여 약물을 국부적 위치에 일정 기간 동안(보통 24시간 이상) 미리 계획된 속도로 전달하는 기술이다.<sup>27</sup> 치과적 적용에서 이 기술은 다음과 같은 두 가지 용도로 응용되어질 수 있다. 첫째, 항생제를 치주낭에 전달하여 치주염의 진행을 막거나 진행속도를 늦추는데 이용될 수 있다.<sup>28</sup> 둘째, 성장인자를 전달하여 손상된 세포조직의 재생을 유도하거나 재생속도를 높일 수 있다.<sup>29</sup> 약물전달 기술의 장점은 구강투여에 비하여 많은 양의 약물을 국부적으로 특정 위치에 집중적으로 전달할 수 있기 때문에 약물의 효과를 극대화할 수 있고, 다른 부위에는 약물이 전달되지 않으므로 약물의 부작용을 줄이거나 제거할 수 있다. 또한, 오랜 기간 동안 일정한 속도로 약물이 전달될 수 있고, 그 기간 동안 약물이 매개체에 의해서 분해, 변성으로부터 보호되기 때문에 약효가 장기간 지속될 수 있다.

치과적 적용에서 매개체로부터 약물이 방출되어 주위 세포조직으로 전달되는 메커니즘은 주로 약물을 포함하고 있는 매개체의 분해나 매개체 내부로부터의 약물의 확산이다(그림 2). 확산이 메커니즘일 경우 약물전달 속도와 기간은 구멍크기와 매개체의 구조에 의해서 주로 결정되고, 매개체의 생분

해가 메카니즘일 경우 매개체의 분해속도와 분해메카니즘에 의해 결정된다. 고분자 매개체의 분해메카니즘은 전체분해(bulk degradation)와 표면분해(surface degradation)로 구분되는데, 이것은 사용된 고분자물질에 의해 결정된다.<sup>27</sup> 전체분해는 고분자물질이 전체적으로 결합사슬이 끊어져 분해되는 것을 말한다. 이 경우 약물전달은 초기에는 느린 속도로 이루어지지만, 말기에는 매개체가 작은 조각들로 깨어져 갑자기 많은 양의 약물이 방출된다. 이에 반해 표면분해는 고분자매개체의 표면에서만 분해가 일어나고, 노출된 매개체표면의 약물이 주위 세포조직으로 방출된다. 이 경우 약물전달은 전체분해 경우보다 비교적 일정한 속도로 이루어진다. 치과적 적용에서 사용되는 고분자물질의 생분해는 주로 가수분해에 의해서 이루어지는데, 표면분해는 표면에서의 가수분해 속도가 물의 고분자내부로의 침투속도보다 훨씬 빠를 때 일어난다.

약물전달 매개체로서 주로 poly(ethylene-co-vinyl acetate)<sup>30,31</sup> (Ciancio *et al.*, 1992; Goodson *et al.*, 1991), acrylic strip,<sup>32</sup> ethylcellulose 등<sup>33</sup> 생분해가 되지 않는 고분자물질들이 사용되어 왔으나, 이 경우 약물전달 후 고분자매개체를 제거하기 위한 2차수술이 필요하다는 단점이 있다. 이것을 보완하기 위해 몸안에서 생분해되는 PLGA가 매개체로서 이용되기도 하였다.<sup>34,35</sup> 치주염 치료에 이용된 많은 약물전달의 예를 보면 공통적으로 약물전달 속도가 너무 빠르고 약물전달 지속기간이 너무 짧다는 단점이 있다. PLGA는 합성시 사용된 lactide와 glycolide의 단량체 비율에 의해서 생분해기간이 몇 주에서 몇 년까지 조절될 수 있어<sup>17</sup> 약물전달 속도와 기간을 조절할 수 있다. 매개체로서 glyceride와<sup>36</sup> alginate로<sup>37</sup> 만든 젤이 사용되기도 하였다. 젤의 경우 그물모양으로 엮어진 고분자사슬이 약물방출을 늦추어 장기간 약물을 전달할 수 있다. 젤은 주사기 바늘을 통해 원하는 조직으로 주입될 수 있기 때문에 시술이 간편하나, 고체 형태의 고분자매개체에 비해 오랜 기간 동안 약물을 전달하기 어렵다는 단점이 있다.<sup>28</sup>

### 3.2.1 항생제 전달을 위한 생체재료

치주염은 주로 박테리아 감염이 주 원인이며, 치아손실이라는 결과까지 낳는다. 치주염의 치료로서 tetracycline, doxycycline, metronidazole 등의 항생제가 효과가 있다는 연구가 있는 후,<sup>38-40</sup> 항생제를 고분자 매개체를 이용하여 장기간 일정한 속

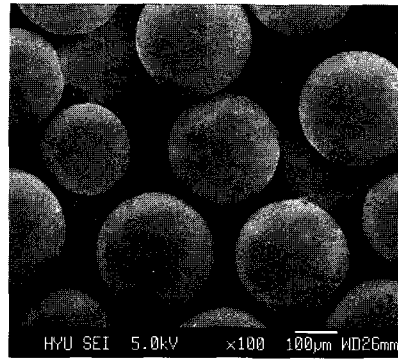


그림 3. PLGA 로 만들어진 약물전달용 미립구.

도로 전달하고자 하는 시도가 이루어지고 있다. 매개체로서 poly(ethylene-co-vinyl acetate)를 이용한 tetracycline hydrochloride의 전달은 스케일링, 치근활택술(root planing, 스케일링후 치근을 매끄럽게 하여 박테리아 부착이 잘 안되게 하는 방법)과 같은 치료효과를 나타내었다.<sup>31</sup> Chlorhexidine, metronidazole, tetracycline를 포함한 acrylic strip은 치주낭에서 박테리아 증식을 현격히 줄였다.<sup>41</sup> 또한, ethylcellulose strip은 chlorhexadine을 4일 동안 방출하기도 했다.<sup>33</sup> 젤라틴이 매개체로서 이용되기도 했는데, tetracycline이 치주낭에서 7-10일 동안 방출되었다.<sup>42</sup>

생분해성 합성고분자를 매개체로 이용한 항생제 전달 연구도 활발히 진행되었다. Baker 등은<sup>34</sup> tetracycline을 포함한 PLGA 미립구(그림 3)들을 polyoxypropylene-polyoxyethylene 블록공중합체에 섞어서 주사기 바늘을 통해 치주낭에 주입했다. 이 블록공중합체는 상온에서는 점성이 낮지만 체온에서는 점성이 아주 높아져서 생체조직으로 주입된 후 특정 위치에 고정될 수 있다. Dunn 등은<sup>43</sup> sanguinarine, doxycycline라는 항생제를 PLA 매개체에 삽입시킨 후 이를 *N*-methyl-2-pyrrolidone 용액에 섞어서 손상된 치주조직에 주사기바늘을 통하여 주입하였다. 이 고분자 물질은 치주조직 속에서 응집되어 고체를 형성하여 고정되었고, 7-10일 동안 분해되면서 항생제를 방출하였다. 그 기간 동안 치주조직 안에서 항생제의 농도는 박테리아의 성장을 저해하는 최소한의 수준으로 유지되었고, 이것은 항생제의 구강투여로 이룰 수 있는 농도보다 100배 이상 높은 농도였다. 또 다른 시도로서, minocycline을 PLGA 미세캡슐에 삽입하여 미세분

말 형식으로 치주조직에 주입되었다.<sup>44</sup>

항생제의 일종인 tetracycline을 함유하는 차폐막도 실험되었다. 테트라사이클린은 항 박테리아 성질을 가지며 조직을 재진시키고 osteoblast chemotactic effect, anti-collagenolytic activity가 있기 때문에, PLLA (poly(L-lactide)acid) 용액에 첨가되어 PGA (poly(glycolide)acid) 망상조직에 캐스팅하여 차폐막으로 제조하여 사용한다. 이 막에서의 약물방출은 테트라사이클린의 친수성 정도와 막의 다공성 정도에 따라 결정되며 함유 약물의 종류에 따라 방출률을 조절할 수 있다. 이 막은 약 4주 동안 차폐막으로써의 기능을 할 수 있고 동물실험 결과 테트라사이클린이 함유되지 않은 막에 비하여 향상된 세포 부착도를 나타내었다.<sup>45</sup>

### 3.2.2 성장인자 전달을 위한 생체재료

조직유도재생술은 차폐막을 설치하여 다른 종류의 세포의 유입을 막으면서 건강한 주위조직으로부터 원하는 종류의 세포의 유입을 유도하여 치주조직의 재생을 돕는다. 그러나 이 방법은 세포의 이동과 성장을 촉진시키지는 않기 때문에 치주조직 재생의 수동적인 방법일 수 있다. 최근, 손상된 치주조직의 재생을 촉진시키기 위해 손상된 부위로의 세포이동과 성장을 자극하는 성장인자들을 전달하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factor(FGF))와 혈소판 유래 성장인자(platelet derived growth factor(PDGF))는 치주인대의 섬유아세포의 이동을 유도시킨다.<sup>46</sup> Transforming growth factor(TGF)는 세포 이동을 유도하지는 않지만 섬유아세포에 의해 생산된 콜라겐의 침전을 촉진시킨다. 섬유아세포 성장인자와 인슐린 유사 성장인자(insulin-like growth factor(IGF-1))가 함께 사용되면 콜라겐 침전이 향상될 뿐만 아니라, 혈소판 유래 성장인자만 사용되었을 때보다 섬유아세포의 성장 효과가 탁월하다. 혈소판 유래 성장인자와 인슐린 유사 성장인자가 함께 사용되면 치주조직의 섬유아세포의 이동과 성장을 크게 촉진시키고, 다른 어떤 단일 성장인자보다 골 기질의 형성을 월등히 촉진시킨다.<sup>47</sup> 동물실험에서 겔을 매개체로 한 혈소판 유래 성장인자와 인슐린 유사 성장인자의 전달은 치주조직의 빠른 재생을 나타내었다.<sup>48</sup>

치주조직의 골의 재생을 촉진시키는데 가장 많이 이용되는 성장인자는 bone morphogenetic proteins(BMP)이다.<sup>49</sup> BMP는 간엽전구세포(mesenchymal

precursor cells)가 골을 형성하는 세포로 분화하는 것을 촉진시켜 골 형성을 돕는다.<sup>50</sup> 여러 동물 실험에서 BMP는 치주염에 의해 손상된 치조골의 재생을 촉진시켰다.<sup>51,52</sup> 흥미로운 사실은 조직유도 재생술이 성장인자 전달 기술과 결합되었을 때 더 향상된 치주조직 재생의 결과를 가져온다는 것이다. Sigurdsson(1995b) 등은<sup>53</sup> ePTFE를 차폐막으로 사용하고 BMP를 전달하여 더 두꺼운 세포성 백악질을 형성시켰고 골의 재생을 더욱 향상시켰다. BMP는 치아의 손실을 방지하거나 지연시킬 수 있으며, 또한 이식된 치아를 주위 치주조직에 고정시키는데도 도움을 줄 수 있다.

## 참 고 문 헌

1. L. J. Brown, R. C. Oliver, and H. Loe, *J. Periodontol.*, **60**, 363 (1989).
2. R. C. Oliver, L. J. Brown, and H. Loe, *J. Periodontol.*, **60**, 371 (1989).
3. P. M. Robert and R. M. Frank, *J. Periodontol.*, **65**, 414 (1994).
4. K. V. Roskos, B. K. Fritzinger, S. S. Rao, G. C. Armitage, and J. Heller, *Biomaterials*, **16**, 313 (1995).
5. A. J. Putnam and D. J. Mooney, *Nature Med.*, **2**, 824 (1996).
6. F. C. Eichmiller, *Compend. Contin. Educ. Dent.*, **18**, 24 (1997).
7. O. Y. Kim, J. M. Um, H. H. Son, and J. Y. Cheon, *Polymer Science and Technology*, **12**(4), 463 (2001).
8. C. W. Kim and Y. G. Lee, *J. Korean. Res. Soc. Dent. Mater.*, **26**(1), 1 (1999).
9. C. W. Kim, *Polymer Science and Technology*, **12**(4), 452 (2001).
10. J. A. Kenneth, "Phillips' Science of Dental Materials", 10th Ed., W. B. Saunders Company, 1996.
11. J. W. Nicholson, *Adhesion & Adhesives*, **20**, 11 (2000).
12. J. W. Nicholson, *Adhesion & Adhesives*, **18**, 229 (1998).
13. D. K. Han, S. H. Park, K. D. Ahn, and J. H. Jung, *Polymer Science and Technology*, **12**, 484 (2001).
14. D. J. Mooney, C. Powell, J. Piana, and B. Ruth-erford, *Biotechnol. Prog.*, **12**, 865 (1996b).
15. T. Karring, S. Nyman, and J. Lindhe, *J. Clin.*



- Periodontol.*, **7**, 96 (1980).
16. C. Dahlin, J. Gottlow, A. Linde, and S. Nyman, *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand. Surg.*, **24**, 13 (1990).
  17. D. J. Mooney, C. L. Mazzoni, C. Breuer, K. M. McNamara, D. Hern, J. P. Vacanti, and R. Langer, *Biomaterials*, **17**, 115 (1996a).
  18. A. M. Polson, G. L. Southard, R. L. Dunn, and A. P. Polson, *Compend. Contin. Educ. Dent.*, **24**, 1162 (1993).
  19. J. Gottlow, L. Laurell, and D. Lundgren, *et al.*, *Int. J. Periodontics. Rest. Dent.*, **14**, 437 (1994).
  20. A. R. Vernino, F. L. Jones, R. A. Holt, R. E. Nordquist, and J. W. Brand, *Int. J. Periodont. Rest. Dent.*, **15**, 85 (1995).
  21. A. H. Gager and A. J. Schultz, *J. Periodontol.*, **62**, 276 (1991).
  22. J. Lindhe, R. Pontoriero, T. Berglundh, and M. Araujo, *J. Clin. Periodontol.*, **22**, 276 (1995).
  23. U. Zappa, *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.*, **101**, 1147 (1991).
  24. A. M. Polson, S. Garrett, N. H. Stoller, G. Greenstein, A. P. Polson, C. Q. Harrold, and L. Laster, *J. Periodontol.*, **66**, 377 (1995).
  25. S. Vuddhakanok, S. W. Solt, J. C. Mitchell, D. W. Forman, and F. A. Alger, *J. Periodontol.*, **64**, 202 (1993).
  26. E. Milella, G. Barra, P. A. Ramires, G. Leo, P. Aversa, and A. Romito, *J. Biomed. Res.*, **57**(2), 248 (2001).
  27. R. Langer, *Science*, **249**, 1527 (1990).
  28. I. G. Needleman, N. V. Pandya, S. R. Smith, and D. M. Foyle, *Eur. J. Prosthodont. Rest. Dent.*, **3**, 111 (1995).
  29. R. B. Rutherford, J. Wahle, M. Tucker, D. Rueger, and M. Charette, *Archs. Oral. Biol.*, **38**, 571 (1993).
  30. S. G. Ciancio, C. M. Cobb, and M. Leung, *J. Periodontol.*, **63**, 849 (1992).
  31. M. Goodson, M. A. Cugini, R. L. Kent, G. C. Armitage, and C. M. Cobb *et al.*, *J. Periodont. Res.*, **26**, 371 (1991).
  32. S. Abu Fanas, D. B. Drucker, and P. S. Hull, *J. Dent.*, **19**, 92 (1991).
  33. A. Soskoline, G. Golomb, M. Friedman, and M. N. Sela, *J. Periodontol. Res.*, **18**, 330 (1983).
  34. R. W. Baker, E. A. Krisko, F. Kochinke, and M. Grassi, *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **15**, 238 (1988).
  35. R. K. Agarwal, D. H. Robinson, G. I. Maze, and R. A. Reinhardt, *J. Control. Rel.*, **23**, 137 (1993).
  36. J. Ainamo, T. Lie, and B. H. Ellingsen *et al.*, *J. Clin. Periodontol.*, **19**, 723 (1992).
  37. M. Wilson, M. Gibson, D. Strahan, and W. Harvey, *J. Periodont. Res.*, **27**, 522 (1992).
  38. J. Lindhe and B. Liljenberg, *J. Clin. Periodontol.*, **11**, 399 (1984).
  39. W. J. Loesche, E. Schmidt, B. A. Smith, R. Caffesse, and J. Stoll, *J. Periodont. Res.*, **22**, 224 (1987).
  40. CAG. McCulloch, P. Birek, S. Aitken, and W. Lee, *J. Dent. Res.*, **68**, 916 (1989).
  41. M. Addy, H. Hassan, J. Moran, W. Wade, and R. Newcombe, *J. Periodontol.*, **59**, 557 (1988).
  42. M. Minabe, A. Uematsu, and K. Nishijima *et al.*, *J. Periodontol.*, **60**, 113 (1989).
  43. R. L. Dunn, A. J. Tipton, R. J. Harkrader, P. C. Reinhart, J. A. Jensen, G. L. Southard, A. M. Polson, and D. M. Thompson, *J. Dent. Res.*, **70**, 323 (1991).
  44. J. R. Lawter, M. Lanzilotti, N. Brizzolara, C. Fransson, L. A. Christersson, and O. Johanson, *Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **17**, 230 (1990).
  45. Y. J. Park, Y. M. Lee, S. N. Park, J. Y. Lee, C. P. Chung, and S. J. Lee, *J. Biomed. Mater. Res.*, **51**(3), 391 (2000).
  46. V. P. Terranova, S. Hic, and L. Franzetti *et al.*, *J. Periodontol.*, **58**, 247 (1987).
  47. S. E. Lynch, "Periodontal Regeneration. Current Status and Directions", p.179, Quintessence Publishing Co., 1994.
  48. W. V. Giannobile, R. D. Finkelman, and S. E. Lynch, *J. Periodontol.*, **65**, 1158 (1994).
  49. J. M. Wozney, *J. Periodontol.*, **66**, 506 (1995).
  50. A. Yamaguchi, T. Katagiri, T. Ikeda, J. M. Wozney, V. Roxen, E. A. Wang, A. J. Kahn, I. Suda, and S. Yoshiki, *J. Cell Biol.*, **113**, 681 (1991).
  51. M. Mayer, J. Hollinger, E. Ron, and J. Wozney, *Plast. Reconstr. Surg.*, **98**, 247 (1996).
  52. T. J. Sigurdsson, M. B. Lee, and K. Kubota *et al.*, *J. Periodontol.*, **66**, 131 (1995a).
  53. T. J. Sigurdsson, D. N. Takakis, and M. Lee *et al.*, *J. Periodontol.*, **66**, 511 (1995b).