# 생약제제를 이용한 치주조직 재생

원광대학교 치과대학 치주과학교실
교수 유 형 근

치주 치료의 최종 목적은 진행되는 치주 질환의 증상을 제거하는 것뿐만 아니라 이미 파괴된 지지조직을 기능적으로 재생시키는데 있다. 치주조직의 재생이란 염증으로 인해 파괴된 치조골(齒槽骨, alveolar bone), 치주인대, 백악질 및 치은을 포함하는 치아지지조직들이 구조적, 기능적으로 새롭게 형성되는 것을 의미한다. 현재 임상에서는 파괴된 치조조직의 재생을 위해 골 이식술과 조직유도 재생술(GTR) 등이 주로 행해지고 있다.

골 이식의 종류는 자가골 이식, 동종골 이식, 이종골 이식, 골 대체물과 합성골 이식 등으로 나눌 수 있으며 이식 재료를 선택하는 데에는 몇 가지 고려사항이 있다. 즉, 생체적합성, 결과 예측성, 임상적 실행 가능성, 최소한의 수술 횟수 및 치료 후 후유증 등의 여러 가지가 있으나 이상의 모든 조건을 만족시키는 이식재를 찾는다는 것은 현재 매우 어렵다. 자가골 이식의 경우 치조골 결손 부위에서 임상적으로 성공적인 결과를 나타내고 있으나, 부가적인 수술의 필요성, 골 유착, 치근 흡수, 큰 결손부의 경우 충분한 양을 얻을 수 없다는 등의 제한점이 있다. 동종골 또는 이종골 이식의 경우 광범위한 골결손 부위에 이식하기가 적합하고 환자에게 추가적인 외상을 주지 않는다는 장점이 있으나, 질병 전염의 가능성과 이식 항원에 대한 거부반응이 나타날 우려가 있으며 이런 원인에 의한 실패는 원인규명이 쉽지 않다. 합성골 이식재는 골재생을 위한 공간 형성을 주목적으로 개발되어서 골형성 능력이 의문시되고 있으며, 재료 사이로 결합조직이 증식할 수 있는 충전재로서만 주로 작용하고 있다. 또한 근래에는 골이식재 뿐만 아니라, 치주조직 재생과 관련된 세포의 증식과 분화를 조절하는 BMP, PDGF, IGF, VEGF 등과 같은 성장인자(Growth Factor)에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있다. 위와 같이 치주조직 재생을 위해서는 여러 방법들이 사용되고 있으며, 조직 재생을 위한 최선의 재료와 기술은 아직도 개발 중인 상황이다.

본 교실에서는 위의 전통적인 조직재생 기술 외에 부작용이 적고, 장기적으로 사용할 수 있으며,

경구 및 국소 투여가 가능하고, 인체에 안전하고 경비도 경제적이라는 장점을 가진 여러 가지 생약제제들을 사용하여 조직재생 기술에 응용하고자 하였다. 생약제제를 이용한 전신적인 골재생 및 골질환 치료법은 우리나라와 중국의 한의학서를 통하여 많이 소개되고 있으며, 최근에는 국내외의 연구진에 의해 치주조직 재생을 위한 기본실험 및 전임상 연구가 활발히 진행되고 있다.

치주질환 치료 및 조직 재생에 효과가 있는 것으로 알려진 생약제제로는 후박, 황금, 대조, 황백, 죽염, 황련, 목단피, 은행잎, 옥수수 추출물, 홍화 및 속단 등이다. 골재생과 관련 있는 대표적인 약재로는 홍화씨(safflower seeds, 이하 SFS)가 있는데 골절과 골다공증, 골형성 부전증 등 각종 골 질환에 이용되는 약재이다[1].

SFS에서 골형성과 재생에 작용을 할 수 있는 성분으로는 β-carotene, adenosine, tocopherol, cystine, lysine, methionine, arginine, linoleic acid와 다양한 지방산 등이며, 손상된 조직의 염증치료와 조직재생에 부가적인 치료제로 효과적일 것으로 사료되어서 과학적인 실험과 임상적 응용 방법에 대해 많은 연구가 진행되고 있다[2-6]. SFS에 대한 치주조직 재생에 대한 연구에서 두진수 등[7]은 SFS를 비롯한 4가지 약제를 사용하여 치주인대세포와 치은섬유아세포의 세포활성도를 측정하였는데, SFS는 세포의 활성도를 증가시켜 치주조직 재생을 위한 약재로 사용할 수 있다고 하였다. 강정구 등[8]과 이광수 등[9]은 SFS 추출물을 치주인대세포와 골아세포에 투여하여 골광물화 과정을 관찰한 결과, SFS 추출물이 각 세포의 광물화 과정을 촉진시켜 치주조직을 재생시킬 것으로 추정하였다. 이후에 윤동환 등[10]은 SFS가 실제 동물에서 골재생 효과가 있는지를 알아보기 위해서 쥐 두개골에 인위적으로 골 결손부를 형성한 후 SFS 추출물을 사료와 함께 섭취하도록 하는 실험을 하였다. 이 연구의 조직학적 결과에서 SFS를 투여한 경우 골결손부 주위에서 신생골 형성과 골유도 현상이 뚜렷하게 관찰되었으며, 대조군과는 다르게 골 결손부에서 신생골 형성과 조골세포 활성이 현저하게 많이 관찰되고 파골세포 출현도 대조군보다 훨씬 적었다. 또한 조직계측학적으로 측정을 한 결과에서도 SFS 추출물 투여를 한 경우 투여를 하지 않은 대조군에 비해 신생골 형성이 훨씬 증가 하였다(표 1). 그리고, SFS 추출물을 쥐 두개골 결손부에 국소적으로 직접 투여한 김덕규 등[11]의 실험에서도 SFS 추출물의 국소 투여가 골세포에 자극을 주어 골 형성을

표 1. 백서 두개골 결손부에서 SFS 추출물의 조직계측학적 효과.

| Duration \ Group | Control | SSE |
|---|---|---|
| 1 week | 123.25±97.91 | 870.27±450.89* |
| 4 weeks | 1016.30±385.97 | 1963.89±575.50* |
| 8 weeks | 1223.87±307.25 | 3201.87±1050.44* |

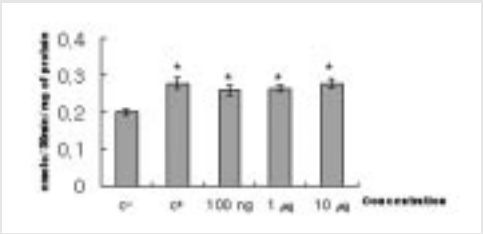


그림 1-1.

그림 1-2.

그림 1. 태아골아세포에 SD 분획물의 염기성 인산분해효소 활성 효과(그림 1-1)와 골 결절 형성 능력 (그림1-2)

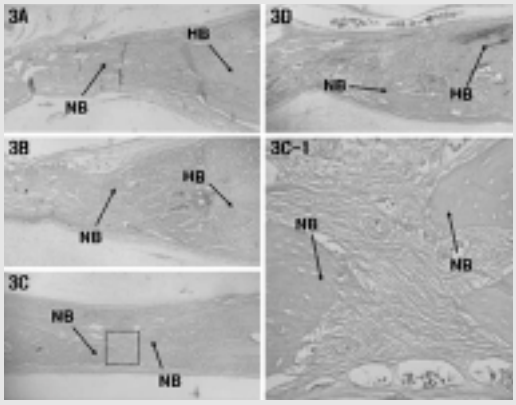


그림 2. 백서 두개골 결손부에서의 골재생 효과

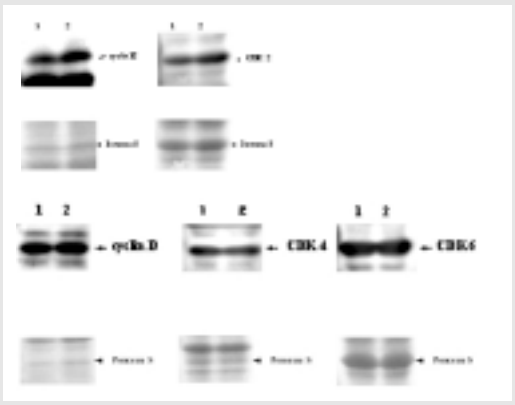

그림 3. 치은섬유아세포에서 세포주기조절 단백질의 발현

촉진하는 동시에 염증반응 감소 및 파골세포의 억제 작용을 하는 것으로 사료되어, 임상적으로 치조골 결손, 골증대술 등 골 형성 촉진이 필요한 경우에 이를 이용하여 긍정적인 효과를 얻을 수 있을 것으로 기대되었다. 치조골 결손부의 조직 재생 또는 손상 부위의 신생골 유도를 촉진 시킬 수 있는 방법을 연구하고자 최종적으로 대동물인 성견을 이용한 실험을 하였다. 2000년에 서재진 등[12]은 인공적으로 형성된 성견의 악골(mandible) 및 경골(tibia) 결손부에 SFS 추출물과 골이식재(bone material)를 직접 국소 투여하여 골 형성에 미치는 효과를 평가하였다. 골 결손부의 섬유화 및 골형성이 SFS 투여군에서 가장 많았으며, 하악골 손상부가 대조군 및 골이식재 투여군보다 SFS 투여군에서 치밀한 결합조직 및 골조직으로 치유되었다. 또한 SFS 투여군의 경골에서만 골화가 관찰되었으며 신생 혈관증식도 많이 일어났다.

그리고, 조직계측에 의한 신생골 형성 면적은 SFS 투여군에서 대조군 및 골이식재 투여군 보다 유의하게 증가하였다. 이상과 같은 실험 결과를 종합해 볼 때 SFS는 골재생에 효과가 있음을 과학적으로 증명할 수 있었으며, 치주조직 재생을 위한 약재로 사용할 수 있고, 치조골 결손부를 위한 골이식술의 대체방법 및 초기 골절 치료에 있어서도 유효한 효과가 있을 것으로 여겨진다.

한편 또 다른 생약제제로 속단(續斷, 이하 SD)이 있다. 2003년 이영준 등[13]의 연구에서 SD 분획물은 태아골아세포의 세포증식과 염기성 인산분해효소의 합성을 증가시키고, 골결절(bone nodule)의 생성에 유효한 효과를 보임으로써 세포수준의 골 형성 및 치유과정에 효과가 있음을 알 수 있었고 치주질환으로 파괴된 치조골의 재생제로 이용 가능성이 있다고 하였다(그림1). 그리고, 백서 두개골 결손부 재생에 미치는 효과를 검증하기 위해 SD 활성성분을 투여한 연구에서도 신생골 형성을 유의하게 증가시켰다(그림 2). 또한 2005년 유석주 등[14]의 연구에서도 SD 생리활성물질은 cdk2, cdk4, cdk6, cyclin D1 및 cyclin E의 발현증가와 p21과 p53의 발현감소를 유발함으로써 치은섬유아세포에 대한 세포활성을 증가시키고 세포주기 진행을 촉진시키는 것으로 나타났다(그림 3). 이상과 같은 연구결과로 치조골 결손부나 골손상 시 SD 활성물질의 투여는 골재생에 효과가 있어서 치주조직 결손부 수복을 위해 임상적으로 사용할 수 있을 것으로 여겨진다. 그리고, 최근에는 본 교실에서 골결손부의 재생이나 치료를 위한 방법으로서 성체줄기 세포에

대해 연구가 이루어지고 있다. 특히 치과 영역에서 쉽게 적용할 수 있도록 하기 위하여 골형성 능력이 뛰어난 사람의 치조골에서 채취한 골수유래 성체 줄기세포를 이용하여 치주조직 재생을 위하 연구를 진행되고 있다. 성체 줄기세포에 SD의 분획물질을 투여하여 골조직 재생에 대한 연구를 한 결과 염기성 인산분해효소 활성의 증가, 칼슘 축적능 향상, BSP와 OC 같은 골 분화 단백질의 발현 등에 좋은 효과를 미치는 것으로 나타났으며, 동물 실험에서도 임플란트 주위의 골결손부에 골이식재와 자가 성체줄기세포를 함께 이식한 경우 골재생 효과가 더 좋은 것으로 밝혀졌다.

이상과 같은 연구 결과를 종합해 보면, 치주조직의 재생을 위하여 골이식의 대체 방법 또는 골이식과 함께 생약제제를 사용할 수 있으며, 그 동안 한의학에서 사용되었던 우수한 생약제제를 이용한다면 조직 재생을 위한 훌륭한 약(또는 재료)가 나올 것으로 기대된다.

## 참 고 문 헌


1. 본초학(本草學). 학국생약교수협의회, 사단법인 대한 약사회. 553-555, 1995.
2. Kim HY, Kim CS, Jhon GJ, Moon IS, Choi SH, Cho KS, Chai JK, Kim CK. The effect of safflower seed extract on periodontal healing of 1-wall intrabony defects in beagle dogs. J Periodontol. 73:1457-66, 2002.
3. Kim HJ, Bae YC, Park RW, Choi SW, Cho SH, Choi YS, Lee WJ. Bone-protecting effect of safflower seeds in ovariectomized rats. Calcif Tissue Int. 71(1):88-94, 2002.
4. Alam MR, Kim SM, Lee JI, Chon SK, Choi SJ, Choi IH, Kim NS. Effects of Safflower seed oil in osteoporosis induced-ovariectomized rats. Am J Chin Med. 34(4):601-12, 2006.
5. Song WS, Kim CS, Choi SH, Jhon GJ, Kim HY, Cho KS, Kim CK, Chai JK. The effects of a bioabsorbable barrier membrane containing safflower seed extracts on periodontal healing of 1-wall intrabony defects in beagle dogs. J Periodontol. 76(1):22-33, 2005.
6. 류 인철, 이 용무, 구 영, 배 기환, 정 종평:홍화 추출물이 치주인대세포, 조골세포 활성도에 미치는 영향. 대한치주과학회지 27(4):867-882, 1997.
7. 두 진수, 강 정구, 유 형근, 신 형식:생약제제가 세포활성도에 미치는 효과. 대한치주과학회지, 27(3):459-468, 1997.
8. 강정구, 유형근, 신형식:홍화씨 추출물이 치주인대세포와 조골유사세포의 골 광물화 작용에 미치는 효과. 대한치주과학회지 28(3):475-489, 1998
9. 이광수, 홍성우, 유경태, 유형근, 김윤철, 신형식:홍화씨 성분 분리 추출물이 치주인대세포와 조골모유사세포의 광물화에 미치는 영향. 대한치주과학회지 28(4):745-754, 1998
10. 윤동환, 이승철, 김명은, 김은철, 유형근, 김윤철, 신형식:홍화씨 추출물이 조골모유사세포 활성 및 골재생에 미치는 영향. 대한치주과학회지 28(4):769-784, 1998
11. 김덕규, 홍성우, 유경태, 서재진, 김흥식, 유형근, 신형식:홍화씨 추출물의 국소투여가 백서 두개골 결손부 재생에 미치는 영향. 대한치주과학회지 29:297-310, 1999.
12. 서재진, 김탁, 피성희, 윤기연, 유형근, 신형식:홍화씨 추출물 및 우골유도합성골이 성견골 결손부 재생에 미치는 영향. 대한치주과학회지 30:553-569, 2000
13. 이영준, 최희인, 김윤철, 신형식, 유형근:속단의 dichloromethane 분획물이 태아골모세포의 골형성 유도에 미치는 효과. 대한치주과학회지 33:259-269, 2003
14. 유석주, 장길용, 윤호상, 최호철, 선기종, 김현아, 피성희, 신형식, 유형근:속단의 생리활성성분이 치은섬유아세포의 세포주기조절에 미치는 영향. 대한치주과학회지 35:87-98, 2005