

치수/치근단 질환에 이환된 영구치의 치수 조직 재생과 치근 형성

유연지 · 백승호 · 손호현*

서울대학교 치의학대학원 치과보존학교실

ABSTRACT

PULP TISSUE REGENERATION AND ROOT FORMATION OF PERMANENT TEETH WITH PULPAL/PERIAPICAL DISEASES

Yeon-Jee Yoo, Seung-Ho Baek, Ho-Hyun Son*

Department of Conservative Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, Korea

Numerous cases about additional growth of roots or pulp tissue regeneration by using various intracanal medicaments in immature permanent teeth with periapical or pulpal disease have been reported. The underlying mechanism has not been clearly delineated, but it has been widely accepted that undifferentiated mesenchymal cells and stem cells are involved. Moreover, the growth and deposition of osteoid or cementoid tissues have been observed in regenerated pulp and roots. This new and non-invasive treatment has brightened the future of endodontics, and enlarged the vision of regenerative root canal treatment with multi-potent stem cells and various tissue engineering techniques. (J Kor Acad Cons Dent 35(4):238-245, 2010)

Key words: Revascularization, Pulp tissue regeneration, Root formation, Tri-antibiotic paste, Tissue engineering

-Received 2010.6.23., revised 2010.6.28., accepted 2010.6.30.-

I. 서론

현대 의학은 과거와 달리 질병의 예방과 회복에 그 초점을 맞추고 있으며, 이러한 보존적인 치료 방식이 실패한 경우에만 외과적 수술이나 인공적 보철물을 이용한 치료를 시행하고 있다. 또한 최근에는 병적인 조직을 제거한 후 잠재적인 발생 가능성이 있는 세포 또는 조직의 발생을 유도하여 조직 또는 기관을 원상태로 복구하는 치료와 줄기 세포를 이용하여 상실된 조직을 재생하는 치료에 관심이 집중되고 있다. 이러한 추세는, 치수 질환 또는 치근단 질환을 가진 미성숙 영구치의 치근 형성에 관여하는 세포 또는 줄기 세

포를 활성화시켜 치근 형성을 유도하고 나아가 치수 조직을 재생하려는 연구에도 영향을 미치고 있다. 이에 본 종설에서는 전통적인 보존적 치료의 일부분으로 시행되어 왔던 근첨 형성술과 조직 재생을 근간으로 하는 치근 형성 및 치수 조직 재생(revascularization)을 정리, 보고하고자 한다.

II. 보존적 치료

2.1. 미성숙 치아의 치료

6-16세 아동의 경우 혼합 치열기를 지나면서 영구치들이 순차적으로 맹출, 발달되며 악골도 발육 과정 중에 있다. 미성숙 영구치는 상대적으로 치수 조직의 부피가 크고 풍부한 혈류 공급을 받기 때문에 손상에 대한 치유 능력이 성숙 영구치에 비해 뛰어나지만, 치수의 생리학적인 환경에 영향을 주는 모든 요소들은 치근의 완성에 장애를 줄 수가 있다. 따라서 이 시기에는 치근의 발육에 있어서 중요한 역할을 하

*Corresponding Author: **Ho-Hyun Son**
Department of Conservative Dentistry and Dental Research Institute, School of Dentistry, Seoul National University
28-2 Yeongeon-Dong, Jongro-Gu, Seoul, 110-749, Korea
Tel: +82-2-2072-2652 Fax: +82-2-2072-3859
E-mail: hhson@snu.ac.kr

는 Hertwig's epithelial sheath (HERS)의 생활력을 보존하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다.¹⁾

보존적 치료로는 직접 치수 복조, Cvek 치수 절단술, 치수 절단술, 근침 형성 유도술, 근침 형성술 등의 다양한 방법이 시행되고 있으며,¹⁻⁶⁾ 최근에는 치수에서 기원한 dental pulp stem cell (DPSC), 발치된 유치에서 기원한 stem cells from exfoliated deciduous teeth (SHED), apical papilla에서 기원한 stem cells from apical papilla (SCAP), 치주 인대에서 기원하는 periodontal ligament stem cells (PDLSC) 등 dental stem cell의 발견 및 그 배양 기술의 발달과 더불어 이러한 전통적인 치료 방법에도 새로운 견해가 나타나고 있다. Dental stem cell은 다른 줄기 세포들과 마찬가지로 자가 재생 능력과 다분화 능력을 가지며, 이 중 stem cells from exfoliated deciduous teeth (SHED)를 제외하고는 모두 영구치에서 발견되는 줄기 세포이다. 발육 중인 치아의 치배에는 성숙된 영구치에서보다 더 많은 줄기 세포가 존재하여 치수 회복 및 그에 따른 치근 발육의 잠재력을 내재하고 있다고 알려져 있다.⁷⁾

2.2. 치수 조직 재생(Revascularization)

보존적 치료 중 근침 형성 유도술 또는 근침 형성술을 결정할 때에는 치수의 생활력에 따라 통상적으로 생활 치수이면 근침 형성 유도술, 생활력이 없는 치수이면 근침 형성술을 시행하고 있다. 하지만 이와 같은 이분법적인 접근 방식은 임상 검사 결과 치수 생활력이 없다고 판정되어 근침 형성술을 진행하게 되는 증례 중 근침 형성 유도술의 가능성을 가지고 있을지도 모르는 증례들을 간과하게 되는 맹점이 있다. 실제로 치수 생활력 검사에서 음성 반응을 보이고 만성 치근단 치주염 또는 농양을 가지는 미성숙 영구치에서 근침 형성이 일어난 증례들이 보고되고 있다.^{5,8-10)}

Iwaya 등⁵⁾은 치근단 병소와 부종을 보이는 미성숙 영구치를 치료한 증례를 발표하였다. 해당 치아는 괴사 치수를 가지고 치수 생활력 검사에 음성 반응을 나타내었으나, 치수 조직을 남겨두고 근관 내 소독을 위해 triantibiotic paste를 적용하여 증상이 사라진 것을 확인한 후 그 상방에 MTA와 Cavit으로 밀폐하였다. 그 결과 5개월 후 치근단 병소가 사라지고 치근의 성장이 진행된 것을 볼 수 있었고, 30개월 후에는 치근단이 형성되고 치근 발육이 완성된 것을 관찰할 수 있었다. 또한 Banchs와 Trope⁹⁾는 설측에 누공을 보이고 괴사 치수를 가진 미성숙 치아를 위와 같은 방법으로 치료한 결과, 6개월 후 치근단 병소가 소실되었고 24개월 후에는 치근단 병소의 소실과 함께 치근의 두께와 길이가 증가한 것을 관찰할 수 있었다. 이 외에도 다양한 유사 증례들이 보고되고 있는데 이들은 모두 치료 전 치수가 괴사되어 있고 치근단 병소와 누공을 보여 근침 형성술을

시행해야 한다고 생각되는 미성숙 영구치에서 치료 후 치근이 연속적인 형태로 성숙, 발육하는 양상을 나타내었다. 이에 Iwaya 등⁵⁾은 치아 외상 분야에서 사용되던 용어인 "revascularization"을 차용하여, 근관 치료 분야에서 비전통적인 치료 방법을 통하여 치근의 발육과 성숙을 도모하는 술식이라고 설명하였다. 최근에는 이와 같은 증례 보고들이 늘어남에 따라 revascularization의 의미가 하나의 치료 방법으로 확장되어 사용되고 있는 실정이다.

Revascularization은 조직이나 기관의 혈행을 재생시키는 술식으로 혈관 우회로술(bypass surgery) 또는 혈관 성형술(angioplasty)의 형태로 의과에서 심장, 간, 폐 등의 재활(rehabilitation)에 사용되고 있다. 치과 영역에서의 revascularization은 치수 손상 후에 치수 공간 내의 혈행을 재형성하는 술식으로 의과에서의 의미와는 다소 차별화되어, 조직의 생리적인 형성과 재생을 목표로 하고 있다. 즉, 괴사된 치수의 세균 감염이 전파되는 힘과 아직 남아있는 생활 조직들이 괴사된 치수를 기질로 삼아 재생되려는 힘이 경쟁을 하는 상황에서, 생활력을 잃은 조직의 생활력을 재건하고 조직의 치유와 재생을 도모하기 위해 조직 내의 환경을 무균 상태로 만들어 주면 서서히 치수 생활력이 회복되어 괴사된 조직을 대체하는 조직을 형성하게 된다는 것이다.

Revascularization 술식은 근침 형성술에서는 기대할 수 없는 치근 발육의 완성을 도모할 수 있고 치료 기간도 짧으며 치근단이 완성된 이후 수복의 필요성이 줄어들어 경제적이고, 근관 충전을 하지 않아도 된다는 장점을 가진다. 하지만 아직은 증례 보고들만 존재하는 수준이어서 장기적인 임상적 결과가 정립되지는 않은 실정이며, revascularization을 시행한 후에는 근관이 협착되는 증례가 많이 나타나고 있다.

2.2.1. Revascularization의 기전

Revascularization의 기전은 아직 확실하게 규명되지는 않았으나 다음과 같은 가설에 대해 생각해 볼 수 있다.

먼저 근관 내에서 염증 과정에도 살아남은 생활력 있는 치수 조직이 관여한다는 가설이다.⁹⁾ 생존한 치수 조직들은 새로이 생성된 기질 내에서 상아모세포로 분화되어 치근 조직을 형성하게 되며, 이 과정에는 염증에도 쉽게 손상받지 않는 Hertwig's epithelial sheath (HERS)가 영향을 미치는 것으로 생각된다. 다음으로는 dental pulp stem cell을 생각해 볼 수 있다.^{11,12)} 이것은 치근단에 위치하고 있던 dental pulp stem cell이 치근단의 상아질 벽에 부착되어 상아모세포로 분화된 후 삼차 상아질 또는 무세관 상아질을 형성할 것이라는 가설이다. 세 번째는 치주 인대 조직의 줄기 세포를 생각해 볼 수 있다.^{11,13)} 치주 인대 조직의 줄기 세

포들은 치근단과 근관 내부로 분화, 증식하여 경조직을 형성하게 되는데 이는 revascularization 후 새로 생긴 경조직에서 백악질과 Sharpey fiber가 발견되어 이 가설을 뒷받침해주고 있다. Apical papilla와 골수 내의 줄기 세포가 연관될 가능성도 생각해 볼 수 있다. 치근단 외부로 기구 조작을 하여 출혈을 유발하면 그 기구 조작에 의해 골조직 또는 apical papilla에 있던 줄기 세포들이 근관 내벽으로 이식되어 증식, 분화할 수 있다는 가설인데, 연구에 의하면 다른 줄기 세포에 비해 apical papilla에 위치하는 줄기 세포들은 분화 능력이 월등히 뛰어난 것으로 밝혀져 있다.^{8,13,14} 마지막으로 근관 내에 의도적으로 형성된 혈관이 revascularization에 기여할 것이라는 가설이 있다. 혈병에는 platelet-derived growth factor, vascular endothelial growth factor, platelet-derived epithelial growth factor, 그리고 tissue growth factor 등 다양한 성장 인자들이 풍부하게 존재하고 있어 새로이 생성된 조직 기질 내에 있는 미성숙, 미분화된 간엽 세포들이 섬유모세포, 상아모세포, 백악모세포 등으로 분화, 성장, 성숙되는 것을 촉진할 것이라고 여겨지고 있다.¹⁵

2.2.2. Revascularization의 조직학적 특징

위와 같은 여러 가지 기전들에 의해 revascularization된 치아는 공통적으로 치근단이 완성되고 치근의 길이와 두께가 증가하며, 근관 내부가 협착되는 양상을 보인다. Nevins 등^{16,17}은 원숭이를 이용한 실험과 증례 보고에서 수산화칼슘 또는 콜라겐 겔(gel)을 이용하였을 때 근관 내부와 근침 주변에서 백악질 조직과 치주 인대와 유사한 조직이 형성되는 것을 관찰하였고 이 조직은 조직학적으로 Sharpey fiber의 존재를 통해 확인되었다. Ellis 등^{18,19}은 원숭이를 이용한 실험에서 치근의 중간 부분까지 발수한 결과 근관 내의 공간으로 백악질, 치주 인대 조직과 더불어 골조직이 근관 내부에 침착되며 그 조직이 치수강에까지 확장되는 것을 관찰하였다. 이와 같은 동물 실험들을 통해 전체 치수를 발수하여도 멸균 상태가 유지된다면 치주 조직이 근관 내부로 자라 들어온다는 것을 알 수 있고, 이는 revascularization 후 근관 공간이 서서히 협착되어 좁아지는 현상을 설명할 수 있다. 사람의 치수 세포가 다양한 growth factor와 morphogen들의 존재 하에서 odontogenic, osteogenic, chondrogenic, 또는 adipogenic phenotype 등 다양한 형태로 분화할 수 있다는 것을 감안한다면 이와 같은 조직 반응은 그리 놀라운 일은 아닐 것이다.^{20,21} Ritter 등²²에 의하면 순수한 치수 조직의 근관 공간 내로의 재형성이 일어나는 확률은 약 30% 정도였으나, 최근 Wang 등²³에 의하면 개의 미성숙 치아에서 triantibiotic paste를 이용한 revascularization 술식을 통해 형성된 치근을 조직학적으로 분

석한 결과 총 60개의 치아 중 하나에서만 치수 조직이 재생되었고, 거의 대부분에서는 백악질양 물질 또는 골양 물질의 침착이 관찰되었다.

과연 이 새롭고 보존적인 치료법이 기존의 근침 형성술을 완전히 대체할 만한 치료법인지에 대해 고려하기 위해서는 보다 안정되고 예측 가능한, 그리고 가능하면 완전한 치수 재생과 치근 형성의 결과를 얻기 위해서는 다능성(pluripotent)의 줄기 세포를 이용하여 치근단 영역에서 치수 재생을 도모하기 위한 연구가 더 필요할 것이며, 궁극적으로는 감염된 미완성 영구치에서 상아질 및 치수 재생이 가능하도록 하는 조직 공학 기술에 대한 연구가 활발하게 이루어져야 할 것이다.

2.2.3. Revascularization의 증례 선택

아직까지는 revascularization의 증례 선택에 대한 정확한 지침이 제시되어 있지는 않지만, 증례 선택을 하는 데 있어서 고려해야 할 만한 요소로는 다음과 같은 것들을 생각해 볼 수 있다.

첫 번째 요소로는 치수 조직과 apical papilla의 생활력을 생각해 볼 수 있다. 임상 검사에서 치수생활력 검사에 음성으로 나오거나, 누공 또는 지속적인 농 배출이 있는 경우라도 근관 내에 남아있는 조직을 현미경을 통해 면밀하게 관찰한 뒤 K file이나 gutta percha 등을 근관 내에 삽입하였을 때 환자가 통증을 느끼거나 출혈이 일어나는 경우 생활력 있는 조직이 남아있다고 간주하고 revascularization을 시도해 볼 수 있다. 하지만 임상적으로는 현미경이 필요하고 출혈이 과도하게 지속되는 경우 정확하게 조직을 관찰하기가 쉽지 않다는 한계점이 있다. 두 번째로는 감염의 지속 기간을 생각해 볼 수 있다. 감염 기간이 길면 길수록 치수 세포 또는 줄기 세포들이 생존할 기회가 줄어들고, 세균이 상아 세관으로 더 깊게 침투하는 시간적 여유를 주게 되어 살균이 더욱 어렵게 된다.

이와 같은 요소와 더불어, 아직은 증례 보고가 주를 이루고 있고 임상적인 성공률은 통계로 확립되어 있지 않은 상황이지만, 미성숙 영구치에 대해서는 revascularization을 먼저 시도하여 치근의 발육을 기대해 보는 더 보존적인 접근 방식이 필요하며, 이 시도가 실패한 경우에 한해서 근침 형성술을 시행해야 한다는 데에 의견이 모아지고 있다.

2.2.4. 임상적 술식

Revascularization의 임상적 술식은 다음과 같이 정리해 볼 수 있다.

먼저, 가능하면 최소한의 근관 형성을 해야 한다. Cooke와 Rowbotham²⁴은 미성숙 영구치의 치근단에 자극을 주

는 경우 apical mesodermal tissue를 형성할 수 있는 살아 있는 Hertwig's epithelial sheath (HERS)가 손상 받을 수 있으므로 최소한의 근관 내 기구 조작으로 치수 괴사 등의 염증 과정에 살아남은 Hertwig's epithelial sheath (HERS)를 보호하는 것이 중요하다고 하였다. 후에 Sonoyama 등²⁵⁾은 이 mesodermal tissue를 apical papilla라고 하였는데, apical papilla는 성장 중인 치근의 치근단(Epithelial diaphragm의 치근단) 쪽에 느슨하게 붙어있는 조직으로 줄기 세포를 풍부하게 가지고 있어 치근의 발달에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 그 위치(치근단측)와 측부 순환(collateral circulation) 덕분에 치수 괴사가 일어나는 동안에도 생활력을 유지할 수 있는 능력이 큰 것으로 생각되고 있다.

다음으로는 근관 내부를 2.5-5.25% NaOCl로 충분히 세척해 주어야 한다. 증례 보고에 따르면 3% H₂O₂나 peridex 또는 saline 등을 부가적으로 사용하는 경우도 있지만 공통적으로는 NaOCl을 기본으로 하고 있다. 충분히 세척하여 근관 내부가 깨끗해지고 출혈이 멎게 되면 남아 있는 치수 조직에 조금 못 미치는 정도로 조심스럽게 antimicrobial paste를 적용하고, 상방에 Caviton과 IRM, Glass Ionomer 등을 이용하여 이중 가봉을 한다.

2주 후에 증상이 없고 병적인 징후가 나타나지 않으면 다시 근관 와동을 개방한 후 현미경 하에서 근관 내부의 상태를 면밀하게 관찰하여, 근관 내 삼출물이 더 이상 나타나지 않는 것이 확인되면 NaOCl과 chlorhexidine, saline 등으로 조심스럽게, 그리고 충분히 세척, 건조시켜 MTA 또는 Glass Ionomer 등으로 밀폐하고 주기적으로 검사한다. 만약 주기적인 검사에서 3개월 정도 위와 같은 세척 및 칩약 과정을 몇 차례 반복하여도 통증이나 누공 등이 소실되지 않는 등 임상적인 증상이 개선되지 않을 경우에는 근침 형성술을 시행해야 한다.

2.2.5. Antimicrobial paste의 적용

2.2.5.1. Ca(OH)₂

Revascularization의 임상적 술식에 사용할 antimicrobial paste로서 먼저 기존에 근침 형성 유도술과 근침 형성술에 사용되어 왔던 수산화칼슘에 대해 생각해 볼 수 있다. 1964년 Kaiser²⁶⁾는 수산화칼슘을 CMCP (Camphorated paramonochlorophenol)와 함께 혼합하여 사용하는 것이 근관 내 소독에 효과적이라고 보고한 이후 Klein과 Levy²⁷⁾는 cresatin과 혼합하여 사용하면 CMCP와 사용하는 경우보다 염증 반응을 일으킬 위험이 낮고 독성도 현저히 적다고 보고하였다. 현재는 세포 독성의 가능성을 최소화하기 위해 saline이나 sterile water 또는 distilled water와 혼합하여 사용하는 방법이 보편화되어 있다.

수산화칼슘이 항균 효과를 나타내는 데에는 여러 가지 요소가 관여하고 있다. 수산화칼슘은 반응성이 매우 높고 강력한 산화제로 작용하는 hydroxyl 이온을 유리하고, 세균의 세포막에 손상을 주게 되며, 단백질과 세균 DNA를 변성시키고, 모세혈관 전팔약근의 Ca²⁺ 농도를 높여 혈류 속도를 느리게 하는 효과를 나타낸다. 또한 여러 가지 효소의 대사 과정을 변하게 하는데 대표적으로는 콜라겐 합성과 병소의 치유 메커니즘에 관여하는 효소인 pyrophosphatase를 들 수 있다.

이 외에도 수산화칼슘은 경조직 형성 능력을 가져 오래 전부터 근침 형성 유도술 또는 근침 형성술에 사용되어 왔다. 수산화칼슘은 적용된 부위의 표층을 괴사시켜 약한 염증 반응을 야기하게 되며 이 부위로 Ca²⁺이 유입되어 새로이 생성된 콜라겐 기질을 토대로 석회화가 진행된다.²⁸⁾ 이 모든 과정은 수산화칼슘의 강알칼리성에 기초를 두고 있으며, 유입되는 Ca²⁺의 기원은 적용된 수산화칼슘 약제가 아니라 혈류이기 때문에²⁹⁾ 정확한 석회화 기전에 대해서는 더 연구가 필요한 실정이다.

더불어, 수산화칼슘을 이용하여 apical barrier를 형성하는 데에는 몇 가지 한계점을 고려해야 한다. 먼저 barrier 형성을 유도하기 위해서는 최소 6개월에서 많게는 24-30개월까지 시간이 소요되고, 이렇게 형성된 apical barrier는 연속적이거나 치밀하지 않으며 다공성인 특성을 보인다.³⁰⁾ Baldassari-Cruz 등³¹⁾은 그 단면을 SEM으로 관찰한 결과 치근단에 모자를 씌워 놓은 듯한(Cap-like fashion) 모양을 나타내며 형성된 경조직에는 수많은 함요부와 돌출부, 그리고 기타 불규칙한 성상을 관찰할 수 있다고 하였다. Trope³²⁾은 조직학적으로 외층에는 치밀한 무세포성 백악질 양 조직으로 되어있고 내층은 다양하고 불규칙한 입자들을 가지는 고광화된 석회화 조직이 치밀한 섬유성 콜라겐 덩어리와 섞여있는 'Swiss-cheese like' 양상을 나타낸다고 설명하였다. 또 다른 한계점으로는 치근의 발육을 유도하는 것이 아니라 새로운 석회화 조직의 침착이 유도되므로 barrier가 형성된 후 근관 충전이 필요하며, 이 때 유체 차단 밀폐 상태(fluid tight seal)를 얻기 힘들고 얇은 치근벽으로 인해 근관 충전 중 치근 파절이 발생할 위험성이 있다는 점을 생각해야 한다. 또한, 장기간 수산화칼슘을 근관 내에 적용하는 경우 수산화칼슘의 강알칼리성과 흡습성(hygroscopic), 단백 용해성(proteolytic) 때문에 치아의 유기 물질이 변성(denaturation)과 가수 분해(hydrolysis)를 거쳐 분해되고 결과적으로 치질에 유기 물질이 감소하게 되어 탄성과 굴곡 강도가 감소하고 부서지기 쉬운 상태(brittle)가 되는 등 상아질의 기계적 성질에 변화가 생기게 된다.^{33,34)} 뿐만 아니라 이와 같이 수산화칼슘에 의해 형성된 경조직은 그 자체로 물리적 장벽 역할을 하여 미분화 간엽 세포들의 이동을 방해함으로써 근관 내벽에서의 조직 재생을 방해하

게 되며, 수산화칼슘이 나타내는 높은 pH는 세포 생활력에 불리하게 작용하고 독성을 가지므로 재생 능력을 가지는 apical papilla와 HERS에 손상을 줄 가능성이 있다.³⁵⁾ 위와 같은 한계점으로 미루어 볼 때, 수산화칼슘을 이용한 revascularization 증례에서 다른 항생제를 이용한 경우보다 낮은 성공률을 나타내는 것을 설명할 수 있다고 생각된다.^{5,10)}

2.2.5.2. Triple-antibiotics regimen

위와 같은 한계점으로 인해 revascularization에는 수산화칼슘을 대신하여 triple antibiotics paste가 사용되고 있다. Triple antibiotics 요법은 metronidazole, ciprofloxacin, minocycline 세 가지 항생제를 섞어서 적용하는 방법으로, Sato 등^{36,37)}에 의해 꾸준히 보고되고 있다. 첫 번째로 선택된 항생제는 광범위한 항균 범위를 가지며 혐기성 세균에 작용하는 metronidazole로, 구강 내에 혐기성 세균이 많다는 점에 착안하여 선택되었지만, 어떤 병소에 있는 세균들은 이 항생제에 내성을 보여 다른 두 가지 항생제들이 추가적으로 선택되었다. Ciprofloxacin은 독일 Bayer사에서 만든 fluoroquinolone 계열의 항생제로 위장관 계열의 치료 등 다양한 방면에 사용되고 있으며, Minocycline은 tetracycline 계열의 정균성 광범위 항균 제제이다.

일본에서는 LSTR-NIET therapy (Lesion Sterilization and Tissue Repair, Non-Instrumentation Endodontic Treatment)라고 하여 위의 세 가지 항생제를 섞어서 사용하면 구강 내 감염성 병소의 소독에 대부분 효과적이라고 하는 주장을 하고 있다. 이와 같은 그들의 주장은 상아질, 치수, 치근단, 치주 조직 병변에서 나타나는 세균을 동정한 뒤 그를 토대로 세 가지 항생제를 선택하였다는 데 근거를 두고 있다. Hoshino 등³⁷⁾은 발거된 사람의 치아를 이용하여 실험한 결과 이 세 가지 항생제의 혼합 제제가 매우 효과적이라는 보고를 한 바 있으며, Thibodeau 등³⁸⁾의 개를 이용한 최근의 실험을 보면 근관 내에 세 가지 항생제를 20 mg/ml 적용한 경우 CFU (colony-forming unit)의 99%에 달하는 효과를 나타내었다고 한다. 최근에는 이 세 가지 항생제를 1 : 1 : 1의 비율로 섞은 분말을 macrogol과 propylene glycol (1 : 1)로 섞어 3-mix mp라는 이름으로 사용하고 있으며, 분말과 용액은 섞는 비율에 따라 그 점도가 달라지며 필요에 따라 변화를 주어 사용할 수 있다. 이와 같은 3-mix mp를 이용한 치료 방법은 주로 일본에서 유행하고 있으며, 이러한 흐름은 몸의 자연 치유 능력과 접목되어 유행처럼 번져 광범위하게 사용되고 있는 것으로 보인다.

이 세 가지 항생제의 혼합 제제는 거의 대부분의 세균에

적용되기 때문에 revascularization에서 근관 내의 소독에 효과적인 것은 분명한 사실이지만, 그 부작용에 대해서도 생각하지 않을 수 없다. 아직까지는 그 부작용에 대한 증례 보고, 또는 그에 대해 실험한 논문도 없는 실정이지만, 이들은 강력한 항생제들이기 때문에 revascularization에서 적용되는 양이 극소량임에도 환자의 항생제에 대한 감수성과 세균의 내성 문제, 그리고 minocycline에 의한 치아 변색 등에 대해 고려해야 한다.

2.2.6. 근관 내 혈병 형성

마지막으로 혈병을 이용하여 revascularization을 유도하는 방법에 대해 알아보겠다.

조직의 치유 과정에서 혈병이 치유를 도와주는 요소로 작용한다는 점은 널리 알려진 사실이다. 이와 마찬가지로 혈병은 새로운 조직이 자라날 수 있는 scaffold 역할을 하며 조직의 재생과 회복을 위한 여러 가지 다양한 성장 인자들을 공급해 주는 공급원 역할을 하는 것으로 생각된다.³⁸⁾ 혈병을 이용하는 증례들에서는 공통적으로 #30 K file을 이용하여 출혈을 유발한 후 15분 정도 기다려서 혈병이 형성되도록 유도하는 방법을 사용하고 있다. Jung 등³⁹⁾은 치근단 병소와 함께 누공을 보이는 미성숙 #45치아를 혈병을 이용하여 치료한 증례를 보고하였다. 위에 소개되었던 술식과 같은 방법으로 소독한 뒤 마취하지 않은 상태에서 #100 Gutta purcha cone을 근관 내로 삽입하여 환자 반응을 관찰하여 생활력 있는 치수의 잔존 여부를 평가하였다. 그 후 #30 K file을 이용하여 출혈을 유발한 후 15분 동안 혈병 형성을 유도한 다음, 혈병 상방으로 MTA를 이용하여 밀폐하였다. 1년 후 평가에서 아직 치근단이 완전히 발육되지는 않았지만 치근단 병소의 크기가 현저히 감소한 것을 관찰할 수 있었다.

아직은 혈병의 치수 조직 재생에 대한 조직학적인 근거가 확립되지 않았으며 혈병의 유무에 따른 revascularization 성공률의 차이는 논문에 따라 다양한 결과를 나타내고 있다. Thibodeau 등³⁸⁾의 개를 이용한 실험에서는 혈병이 조직 치유와 재생에 기여할 것이라는 가설과 다르게 혈병 유무에 관계 없는 결과를 보고하였지만, 이러한 증례 보고들을 통해 미성숙 영구치의 치유 능력에 대한 어느 정도의 지침을 가늠할 수 있다는 점에서는 그 의의가 있다고 할 수 있겠다.

Ⅲ. 조직 공학 기술의 적용

조직 공학 기술(Tissue engineering technique)은 최근 발달한 줄기 세포와 유전자 관련 기술을 이용하여 상아질, 치수, 백악질, 치주 인대 등을 재생시키는 방법으로, 중요한

요소로 크게 cell source, scaffold, 신호 전달 인자(signaling molecule) 세 가지로 나누어 생각해 볼 수 있다. 상아 모세포는 치수 세포 또는 치아 줄기 세포 등 다양한 세포들에서 분화될 수 있는데 이 때 분화되는 상아모세포들은 cell source에 따라 그 표현형에 차이가 있으며 이에 대한 연구는 여러 가지 간엽 세포들의 분화를 유도하는 데 도움을 주고 있다. 또한, 조직은 삼차원 구조이기 때문에 세포의 성장과 분화를 촉진하기 위해서는 적절한 scaffold가 필요하며, 최근에는 Bone sialoprotein, Synthetic extracellular matrix, Alginate hydrogel, Mineral trioxide aggregate (MTA) 등 다양한 scaffold에 대한 연구가 진행되고 있다. 성장 인자와 다른 signaling molecule들은 세포의 분화와 증식을 촉진하는 능력을 가지고 있으며, 치수 세포 역시 특정 signaling factor의 존재 하에서는 odontoblast, osteoblast, adipocyte, chondrocyte 등으로 분화될 수 있다. 이와 같은 점들로 미루어 거부 반응 또는 이물 반응의 가능성을 방지하고 채득의 편의성을 고려하여 자기 발생 (autogenous)의 cell source와 scaffold, 그리고 성장 인자가 풍부한 dentin extract 또는 다양한 signaling molecule 등을 근관 내에 적용한다면 regenerative method의 하나로서 상아질 형성을 촉진할 수 있을 것이라고 추측할 수 있다. 예를 들어 최근에는 자가 세포이며, 비교적 쉽게 dental setting에서 준비할 수 있는 scaffold의 하나로 platelet-rich plasma (PRP)에 관심이 모아지고 있다. platelet-rich plasma (PRP)는 혈병과 비교하여 성장 인자를 더 많이 포함하고 있으며 혈병 형성 후 괴사 과정을 거치는 적혈구를 포함하지 않고, 시간이 지남에 따라 자연 분해된다는 장점이 있으나 아직까지는 더 많은 연구가 필요할 실정이다.

이 외에도 어느 부분에 초점을 두느냐에 따라 stem cell therapy, pulp implantation, scaffold implantation, injectable scaffold delivery, three-dimensional cell printing, gene delivery 등 다양한 방법들이 제시되고 있지만 아직은 실험 단계이거나 동물 대상 실험에 머물고 있는 상황이다. 이에 현재 기초 연구 분야에서는 transliteration 또는 knock-out animal 등 분자 생물학의 거의 모든 수단을 활용하여 치아 조직 공학에 대해 연구하고 있지만, 중요한 것은 임상적으로 활용 가능한 조직 공학 기술을 치수 및 치근 재생에 접목시키는 과정이라고 할 수 있을 것이다.

IV. 결 론

미성숙 영구치의 치료에서 치수 생활력 검사에 음성 반응을 보이거나 치근단 치주염 또는 치근단 농양을 보이는 증례에서 근점 형성술을 시행하기 보다는 revascularization을 시도하는 것이 더 보존적이고 바람직한 접근 방식이라고

할 수 있을 것이다. Revascularization에 의해 형성된 치근 조직에 대한 정확한 조직학적 기원은 아직 밝혀지지 않았지만, 치아 줄기 세포에 대한 연구와 조직 공학 기술의 발달은 치수/치근단 질환에 이환된 영구치의 치수 조직 재생과 치근 형성에 더 밝은 비전을 제시하고 있다.

References

1. Rafter M. Apexification: a review. *Dental Traumatology* 21:1-8, 2005.
2. Bishop BG, Woollard GW. Modern endodontic therapy for an incompletely developed tooth. *General Dentistry* 50:252-256, 2002.
3. Goldstein S, Sedaghat-Zandi A, Greenberg M, Friedman S. Apexification & apexogenesis. *The New York State Dental Journal* 65:23-25, 1999.
4. Webber RT. Apexogenesis versus apexification. *Dent Clin North Am* 28:669-697, 1984.
5. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract or/not. *Dental Traumatology* 17:185-187, 2001.
6. Rafter M. Vital pulp therapy-a review. *Journal of the Irish Dental Association* 47:115-121, 2001.
7. Gronthos S, Brahim J, Li W, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 81:531-535, 2002.
8. Chueh L-H, Huang GTJ. Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *J Endod* 32:1205-1213, 2006.
9. Banchs F, Trope M. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod* 30:196-200, 2004.
10. Thibodeau B, Trope M. Pulp revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatric Dentistry* 29:47-50, 2007.
11. Lieberman J, Trowbridge H. Apical closure of non vital permanent incisor teeth where no treatment was performed: case report. *J Endod* 9:257-260, 1983.
12. Nevin A, Wrobel W, Valachovic R, Finkelstein F. Hard tissue induction into pulpless open-apex teeth using collagen-calcium phosphate gel. *J Endod* 3:431-433, 1977.
13. Krebsbach P, Kuznetsov SA, Satomura K, Emmons RV, Rowe DW, Robey PG. Bone formation *in vivo*: comparison of osteogenesis by transplanted mouse and human marrow stromal fibroblasts. *Transplantation* 63:1059-1069, 1997.
14. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:13625-13630, 2000.
15. Wang Q, Lin XJ, Lin ZY, Liu GX, Shan XL. Expression of vascular endothelial growth factor in dental pulp of immature and mature permanent teeth in human. *Shanghai Kou Qiang Yi Zue* 16:285-289, 2007.
16. Nevins A, Finkelstein F, Laporta R, Borden BG. Induction of hard tissue into pulpless open apex teeth using collagen-calcium phosphate gel. *J Endod* 4:76-81, 1978.
17. Nevins A, Wrobel W, Valachovic R, Finkelstein F.

- Hard tissue induction into pulpless open apex teeth using collagen-calcium phosphate gel. *J Endod* 3:431-433, 1977.
18. Ellis E, 3rd, Cox CF, Hitchcock R, Baker J. Vital apicoectomy of the teeth: a 1-4 week histopathological study in *Macaca mulatta*. *J Oral Pathol* 14:718-732, 1985.
 19. Hitchcock R, Ellis E, 3rd, Cox CF. Intentional vital root transection: a 52-week histopathologic study in *Macaca mulatta*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 60:2-14, 1985.
 20. Wei X, Ling J, Wu L, Liu L, Xiao Y. Expression of mineralization markers in dental pulp cells. *J Endod* 33:703-708, 2007.
 21. Huang GT, Shagranova K, Chan SW. Formation of odontoblast-like cells from cultured human dental pulp cells on dentin *in vitro*. *J Endod* 32:1066-1073, 2006.
 22. Ritter AL, Ritter AV, Murrah V, Sigurdsson A, Trope M. Pulp revascularization of replanted immature dog teeth after treatment with minocycline and doxycycline assessed by laser Doppler flowmetry, radiography, and histology. *Dent Traumatol* 20:75-84, 2004.
 23. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin LM, Huang GTJ. Histologic Characterization of Regenerated Tissues in Canal Space after the Revitalization/Revascularization Procedure of Immature Dog Teeth with Apical Periodontitis. *J Endod* 36:56-63, 2010.
 24. Cooke C, Rowbotham TC. The closure of open apices in nonvital immature incisor teeth. *British Dental Journal* 165:420-421, 1988.
 25. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, *et al*. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod* 34:166-171, 2008.
 26. Kaiser HJ. Management of wide open apex canals with calcium hydroxide. Presented at the 21st Annual Meeting of the American Association of Endodontists, Washington DC April 17 1964.
 27. Klein SH, Levy BA. Histologic evaluation of induced apical closure of a human pulpless tooth. *Oral Surg* 38:954-959, 1974.
 28. Schroder U, Granath L. Early reaction of intact human teeth to calcium hydroxide following experimental pulpotomy and its significance to the development of hard tissue barrier. *Odontol Revy* 22:379-395, 1971.
 29. Pisanti S, Sciaky I. Origin of calcium in the repair wall after pulp exposure in the dog. *J Dent Res* 43:641-644, 1964.
 30. Ghose LJ, Bagdady VS, Hikmat BYM. Apexification of immature apices of pulpless permanent anterior teeth with calcium hydroxide. *J Endod* 13:285-290, 1987.
 31. Baldassari-Cruz LA, Walton RE, Johnson WT. Scanning electron microscopy and histologic analysis of an apexification 'cap'. *Oral Surg* 86:465-468, 1998.
 32. Trope M. Treatment of immature teeth with non-vital pulps and apical periodontitis. *Endodontic Topics* 14:51-59, 2006.
 33. Sim TP, Knowles JC, Ng YL, Shelton J, Gulabivala K. Effect of sodium hypochlorite on mechanical properties of dentine and tooth surface strain. *Int Endod J* 34:120-132, 2001.
 34. Driscoll CO, Dowker SE, Anderson P, Wilson RM, Gulabivala K. Effects of sodium hypochlorite solution on root dentine composition. *J Mater Sci Mater Med* 13:219-223, 2002.
 35. Grigoratos D, Knowles J, Ng Y-L, Gulabivala K. Effect of exposing dentin to sodium hypochlorite and calcium hydroxide on its flexural strength and elastic modulus. *Int Endod J* 34:113-119, 2001.
 36. Sato I, Ando-Kurihara N, Kota K, Iwaku M, Hoshino E. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline *in situ*. *Int Endod J* 29:118-124, 1996.
 37. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, *et al*. *In-vitro* antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int Endod J* 29:125-130, 1996.
 38. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, Caplan DJ, Trope M. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod* 33:680-689, 2007.
 39. Jung IY, Lee SJ, Hargreaves KM. Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. *J Endod* 34:876-887, 2008.

국문초록

치수/치근단 질환에 이환된 영구치의 치수 조직 재생과 치근 형성

유연지 · 백승호 · 손호현*

서울대학교 치의학대학원 치과보존학교실

최근 치수 질환 또는 치근단 질환을 가진 미성숙 영구치에 대한 보존적 치료의 방법으로 여러가지 근관 내 소독 약제를 이용하여 증상 개선은 물론 치근의 성장 및 치수의 재생이 이루어진 증례들이 보고되고 있다. 그 기전에 대해서는 아직 명확하게 밝혀지지지는 않았지만 여러가지 줄기 세포 또는 미분화 간엽 세포들이 관여하는 것으로 생각되며, 실제로 재생된 조직에서는 대부분 백악질양 또는 골양 물질의 침착이 관찰되고 있다. 이 새롭고 보존적인 치료 접근 방법은 다능성 줄기 세포와 다양한 조직 공학 기술에 대한 연구와 더불어, 재생적 근관 치료에 더 밝은 비전을 제시하고 있다.

주요단어: Revascularization, 치수 조직 재생, 치근 형성, Tri-antibiotic paste, 조직 공학 기술