

투고일 : 2010. 4. 13

심사일 : 2010. 4. 13

게재확정일 : 2010. 4. 16

뼈이식재 족보 바로 알고 사용하기

아주대학교 의과대학 치과학교실

부교수 이 정 근

ABSTRACT

Bone graft materials and its intended use

Jeong Keun Lee, DDS, PhD

Department of Dentistry, Ajou University School of Medicine

bone grafting is indicated in the case of bony defects and is classified into autograft, allograft, and xenograft. Synthetic bone graft is contrasted with these three categories in that it has a different donor source. Autograft is most prominent as it is known as a gold standard of all grafting procedures. Its principles and practices are well established via accumulated informations and clinical experiences, which imposes no regulations or restrictions in its clinical use. On the other hand, other bone graft procedures are under tight control for the safety and effectiveness of each product.

Food and Drug Administration of the United States has a system in which the information on the approvals and clearances of bone graft materials on their internet homepage. All the bone graft materials that are under the regulations of the United States are classified into the category of medical devices, which includes allogenic bone, xenogenic bone, and synthetic bone graft materials. Each bone graft material has its own indication and the FDA approvals and clearances of medical devices contain the item of "intended use" to specify the indications of each bone graft materials. US dentists, as users of the specific bone graft materials, are provided with adequate information on the approved materials they are to utilize.

As an user of these materials, Korean dentists are less provided with the information on the bone graft materials they want to use. Medical providers of the bone graft materials have to be able to provide their users with the essential information such as the intended use of the regulatory approval. Dentists must also be active in gathering informations on the material of their interest, and the system must be built in which both of the medical providers and users of bone graft materials can be satisfied in providing and getting the information, respectively.

Key words : Bone graft materials, Bone biology, Approvals and clearances

I. 들어가는 말

뼈이식은 공여부에 따라 자가뼈와 동종뼈, 이종뼈 및 합성뼈로 구분되는데 자가뼈 이식은 뼈이식의 gold standard로서 선학들의 연구가 가장 많이 진행되어 있어 그 기전이 다른 뼈이식 기전에 비하여 비교적 상세히 밝혀져 있다. 자가뼈이므로 이식 후 거부 반응도 없고 법적으로도 의학적 소견에 거스르지 않는 이상 뼈이식에 관한 엄격한 규정이 필요하지도 않다. 반면 그 외의 뼈이식은 면역 반응 등의 안전성 문제가 가장 중요한 문제로 인식되어 있어 유효성 문제와 더불어 환자들에게 사용되기까지 여러 가지 법적인 장치가 잘 마련되어 있다.

미국 식품의약품안전청(FDA)에서는 각종 뼈이식재에 관한 허가 사항을 홈페이지에서 찾아보기 쉽게 구성해 놓고 필요에 의해 자료들을 취할 수 있는 시스템을 마련해놓고 있다¹⁾. FDA에서 자가뼈를 제외한 뼈이식재는 의료기기(medical devices)로 규정되어 있으며 우리나라 식품의약품안전청에서는 그중 치과 재료로 특정되어있다²⁾. 본 연재에서는 자가뼈를 이용한 뼈이식 과정에서 나타나는 뼈치유의 일반적인 과정에 대하여 간략히 살펴보고, 의료기기로서의 동종뼈, 이종뼈 및 합성뼈 각각의 대표적인 제품의 예를 들어 허가 주체로서 미국 식품의약품안전청(FDA)이 사용 승인한 각 제품의 적응증(intended use)을 검토해 보고자 한다.

II. 자가뼈의 치유 과정

자가뼈 이식 후 치유과정은 크게 2주까지의 초기 단계와 6주까지의 뼈재생 1상, 그리고 약 4개월까지의 뼈재생 2상으로 나눌 수 있다. 초기 단계는 여느 창상 치유과정과 다를 바 없이 염증반응으로부터 시작된다. 혈소판이 창상 부위로 운집되어 창상 변연 부위에서의 출혈을 제어하기 위하여 활성화된다. 활성화된 혈소

판은 초기의 혈병을 형성하여 물리적으로 출혈을 방지하고 세포 내의 과립들을 기질로 분비하는데 이 때 Platelet Derived Growth Factor(PDGF)가 분비되어 염증세포와 혈관내피세포를 유인한다. 혈소판에서 같이 분비되는 Transforming Growth Factor- β (TGF- β)는 주변 세포기질에 교원질의 침착을 야기하고 뼈 형성 간엽세포의 증식을 유도하는데 이 효과는 Insulin-like Growth Factor(IGF)에 의하여 더욱 증강된다. 혈소판의 활동은 5일 이내로 국한되지만 약 3일째부터 나타나는 대식세포가 혈소판의 역할을 대신하게 되는데 대식세포에 의한 염증반응은 이외에도 Interleukin-1(IL-1)이나 Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)같은 cytokine의 분비에 의해 지속적으로 유지된다. 활성화된 대식세포에 의하여 prostaglandin E2(PGE2)가 세포막으로부터 유리된다. PGE2는 세포막의 구성 성분인 arachidonic acid가 phospholipase A2에 의해 분해 되어 cyclooxygenase pathway를 거쳐 생성되는 eicosanoid로 국소 부위에 잠시 동안 제한적으로 영향을 주는 autacid로서 작용한다. 대식세포는 이외에도 Fibroblast Growth Factor(FGF)를 분비하여 혈관 형성을 돕고 이후의 뼈 형성 과정을 준비한다. 조골세포(osteoblast)의 유인은 혈병의 섬유소(fibrin)와 같은 잠정적 기질에 의하여 이루어지고 대식세포를 포함한 백혈구에 의하여 강화된다. 대식세포의 활동기간은 7일을 넘지 않으며 점차 조골세포에 의한 뼈 형성 과정이 두드러진다. TGF- β , IGF, FGF 등과 함께 조골세포에서 Bone Morphogenetic Protein(BMP)이 분비되기 시작하는데 알려져 있다시피 이는 매우 강력한 뼈유도 물질로서 주변의 미분화간엽세포로부터 조골세포로의 commitment를 주도하여 조골세포 분화의 핵심 요소로 작용한다.

뼈재생 1상에 접어들면 조골세포에 의하여 형성된 골양 조직이 골화되어 교직골(woven bone)을 만들어낸다. 이때 만들어진 교직골은 세포성이고 방향이

일정치 않은 침상체를 가진 미성숙 뼈로서 물리적인 외부 자극에는 아직 취약하다. 뼈기질은 오직 조골세포에 의해서만 생성되고 기질 자체는 단지 석회화될 뿐이며 내재적인 성장 경향은 전무하여 뼈기질의 증가는 오로지 조골세포의 추가적인 유인에 의한 기질의 첨가에 의해서만 가능하다. 조골세포의 유인은 치유 초기 2주에 국한되므로 뼈치유의 가장 중요한 단계는 사실상 석회화 이전의 시기에 이미 결정된다고 본다³⁾.

뼈재생 2상에서는 외부의 기계적 자극에 반응하여 골개조(Remodeling)가 일어나며 이 결과 층판골(lamellar bone)이 형성되어 외부 자극에 적응된 효율적인 구조를 갖는다. 골개조에 있어서 파골세포와 조골세포의 조화로운 기능이 필수적인데 파골세포의 분화에 조골세포의 역할이 지대하다. 파골세포의 표면에 존재하는 Receptor Activator of Nuclear Factor κ B(RANK)는 일종의 TNF receptor로서, TNF ligand family에 속하는 조골세포 표면의 Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand(RANKL)에 의하여 활성화되어 파골세포의 분화가 촉진된다. 즉 조골세포 표면의 RANKL은 파골전구세포들의 분화를 자극하고 파골세포를 활성화 시키며 그 활동기간을 연장시킴으로써 파골세포의 활동을 강화한다. 한편 RANK와 함께 TNF receptor family에 속하는 Osteoprotegerin(OPG)은 RANK에 대하여 경쟁적으로 RANKL에 부착함으로써 파골세포의 분화를 조절한다⁴⁾. 이렇듯 조골세포와 파골세포는 조화롭게 골개조를 진행함으로써 뼈조직 내외의 다양한 자극과 구조적 필요성에 대하여 기능적으로 반응하고 있다.

자가 뼈를 이식할 때 기본적으로 골전도(osteoconduction), 골유도(osteoinduction), 그리고 골신생(osteogenesis)의 세 가지 치유 기전 중 일부를 밝게 된다⁵⁾. 골전도는 creeping substitution 이라고도 하며 이식편이 이식상에서 비계(scaffold)로 작용하여 주변의 osteoprogenitor cell들이 조골세포로 분화하여 뼈를 형성하도록 하는 기전으로 free

bone graft에 의한 치유기전에 해당된다. 비계로서 작용하는 이식편은 파골세포에 의한 골개조 과정을 밟으며 점차 흡수되고 흡수된 자리를 약간의 휴지기를 거쳐 조골세포들이 뒤따르며 구심성의 골양 조직 형성 과정을 지나 골개조를 완성한다. 골개조의 경우 태생기 혹은 뼈성장기에 나타나는 bone modeling과는 그 기전이 상이한데 후자의 경우 뼈침착과 뼈흡수가 서로 독립적으로 나타나는 양상을 보이는 반면(activation \rightarrow formation, activation \rightarrow resorption), 골개조의 경우 뼈흡수와 뼈침착은 반드시 짝을 이루어 나타난다(activation \rightarrow resorption \rightarrow formation)⁶⁾. 조직학적으로 관찰되는 골개조의 양상을 Basic Multicellular Unit(BMU)라 일컫는데⁷⁾ BMU의 진행방향은 항상 파골세포 방향이며 이를 osteoclastic front라 한다. BMU가 일정한 층을 통과하는데 걸리는 시간을 σ 라 하는데 이는 종마다 달라서 사람의 경우 약 120일인 반면 개의 경우는 석 달, 토끼의 경우는 6주 정도에 불과하기도 하다. 사람의 경우 첫 20일은 파골세포에 의한 뼈흡수가 주로 일어나며 10일 정도의 단핵구 관찰 기간을 거치면 90일간의 조골세포 관찰기가 계속된다. 여기서는 조골세포에 뒤따르는 구심성의 뼈조직 생성이 관찰된다. 중간 10일간의 단핵구 관찰기간을 reverse phase라 하는데 파골세포에 의해 생성된 irregular resorption surface를 조골세포의 침착에 대비하여 평탄화시키는 단계가 아닌가 여겨진다⁸⁾.

골유도는 미분화간엽세포를 주로 뼈형성 방향으로 이끄는 치유기전으로 BMP에 의한 치유기전이 여기에 해당된다. 미분화간엽세포들은 어느 조직으로도 분화가능성이 있는 성체줄기세포로서 국소 주변 환경이나 cytokine, growth factor의 종류에 따라 지방조직, 근육, 골이나 연골 등으로의 분화가 결정된다. BMP는 이와 같은 조직에서 다른 방향으로의 분화를 억제하고 뼈형성 방향으로 분화를 이끌어 가는데 심지어는 뼈가 아닌 다른 조직에서도 뼈의 분화를 이끌어낼 수 있는 것으로 알려져 있다(이소성 골 형성).

BMP는 TGF- β superfamily에 속하며 target cell의 표면에 부착하는 두 종류의 receptor(type I 및 type II)에 의하여 신호전달이 이루어져 골유도 효과가 나타난다. 두 종류의 receptor가 세포 표면에서 heterodimer 형태로 결합된 상태에서 BMP ligand가 인지되면 type II receptor의 인산화 활성이 일어나 type I receptor의 glycine/serine-rich domain을 인산화시키고 이는 연속적인 type I receptor의 인산화 반응을 초래한다. type I receptor의 말단에서 serine/threonine kinase의 활성화에 의하여 세포질 내의 nuclear factor가 인산화되면 이는 곧 핵 내로 유입되어 DNA 해당 부위의 전사(transcription)에 의하여 골유도 효과가 나타난다. BMP 신호에 의하여 인산화되어 핵 내로 유입되는 nuclear factor를 receptor regulated smad(R smad)라 하며 smad 1,5,8이 여기에 해당된다. R smad가 핵 내로 유입될 때 cofactor로 작용하는 것을 Co-smad라 하는데 smad 4가 여기에 속한다. 반면 R smad-Co smad complex가 형성되는 것을 방해하는 factor를 inhibitory smad(I

smad)라 하며 그 예로 smad 6, 7이 있다⁹⁾.

골신생은 공여부에서 유래된 조골세포들이 혈행을 타고 직접 이식상으로 건너와서 뼈를 생성하는 기전을 말한다. 자가뼈 이식 방법 중 혈행을 이식골편에 부착시켜 이식편을 안정적으로 이동시키는 혈행함유골 이식법에 의한 치유기전이 여기에 해당된다. 자가뼈 이식에 있어서는 위에 언급한 세 가지 기전이 모두 작용 가능한 반면 합성뼈 등의 이형질이식재(alloplastic materials)는 골전도성만을 갖는다. 동종뼈는 골전도성은 물론이고 골유도능도 있을 수 있으나 골신생의 기전은 일어나지 않는다.

III. FDA 승인 뼈이식제

인체는 고유의 성분이 아닌 것(nonsel)을 인식하여 구분하는 면역 거부 반응이 있으므로 자가뼈를 제외한 모든 뼈이식제가 면역 거부 반응의 문제를 내포하고 있다고 볼 수 있다. 더군다나 제품화되어 유통과정을 거쳐야 하므로 유통 과정상의 취약점을 극복해야



Fig 1. Login page of FDA

하는 문제가 더해진다. 따라서 FDA에서는 자가뼈를 제외한 나머지 뼈이식재들은 이식재 자체로부터 기인된 면역학적인 문제와 유통 과정에서 유의해야 할 취급상의 문제 등을 고려하여 안전성을 최우선 고려 사항으로 하고 있다.

FDA는 1976년 5월 28일 이후 자국 내의 의료기기 (medical devices)의 허가에 관한 시스템을 갖추어 놓은 법령(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)에 근거하여 의료기기 제조업자(device manufacturer)는 상품화하려는 품목을 적어도 90일 이전에 고지(Premarket Notification 510(k))하도록 규정하고 있다. FDA의 홈페이지 초기 화면에 들어가서 좌측 상단의 메뉴 중 'Medical Devices'를 클릭하면 pulldown menu가 펼쳐지는데 이중 'Approvals and Clearances'를 클릭하고 들어가면 원하는 항목을 검색할 수 있는 창이 나타난다(Fig. 1).

1. 동종뼈

동종뼈는 각국의 설치 기준에 부합되도록 설립된 뼈은행에서 제조된 사체 기증뼈에 관하여 국가가 관리하게 되는데 뼈은행은 병원이 될 수도 있고 뼈은행으로 인가받은 제조사의 형태를 띠 수도 있다. 우리나라의 식품의약품안전청에서 인가받은 동종골은 다양한데 그 중 우리나라의 보험체계에 편입된 동종뼈 이식재로 독일 DIZG사 및 미국 MTF사 제조의 동종뼈가 있다. 동일한 동종뼈이지만 유럽에서는 human drug으로 분류되어 관리되고 있고 FDA는 human tissue로 관리되고 있다. 동종뼈의 형태로 FDA에서 인가받은 수종의 뼈이식재가 있는데 그 중 하나인 OrthoBlast II에 관하여 FDA의 허가서류(510(k) summary-K070751)에 올라있는 indications for use statement은 다음과 같다.

For orthopedic use, the OrthoBlast II Paste and Putty are intended for use as an autograft extender (extremities, spine and

pelvis) and as a bone void filler (extremities and pelvis) for bony voids or gaps that are not intrinsic to the stability of the bony structure. The OrthoBlast II products are indicated to be packed gently into bony defects of the skeletal system. These defects may be surgically created or from the result of traumatic injury to the bone.

2. 이종뼈

이종뼈로서 가장 많이 사용되는 뼈는 소뼈(bovine bone)로서 치과 의사들에게 가장 많이 소개된 재료 중의 하나로 Bio-Oss를 들 수 있다. 1995년 최초로 승인된 이래 임상적으로 축적된 많은 경험에 의해 정평이 나 있는 이 제품은 광우병 파동에 따른 원산지 변경 후 FDA에서 다시 승인을 받아 현재에 이르고 있다. 당시의 FDA 허가서류에 명시된 사용 적응증은 다음과 같다(510(k) summary-K033815).

- 1) Augmentation or reconstructive treatment of alveolar ridge
- 2) Filling of periodontal defects
- 3) Filing of defects after root resection, apicoectomy, and cystectomy
- 4) Filing of extraction sockets to enhance preservation of the alveolar ridge
- 5) Elevation of maxillary sinus floor
- 6) Filling of periodontal defects in conjunction with products intended for Guided Tissue
- 7) Regeneration (GTR) and Guided Bone Regeneration (GBR)
- 8) Filing of peri-implant defects in conjunction with products intended for Guided Bone Regeneration (GBR)

3. 합성뼈

동종뼈의 최대 단점인 면역학적 반응을 회피할 수 있다는 점에서 합성뼈의 사용이 추천될 수 있다. 다양한 성분을 바탕으로 하는 다양한 형태의 합성뼈가 시중에 유통되고 있는데, 근래에 들어서는 나노 기술 및 분자생물학의 발달과 함께 새로운 형태의 합성뼈가 출시되어 임상에서의 사용의 폭이 점차 넓어지고 있다. 세라믹 등 무기재료 위주의 합성뼈 재료에서 BMP 등 growth factor나 mesenchymal stem cell 등 세포가 포함되는 합성뼈의 출시가 이미 이루어지거나 임박한 실정이다. 이미 출시된 growth factor-based synthetic material의 일례로 GEM 21S(Growth-factor Enhanced Matrix)를 들 수 있다. PDGF를 근간으로 하는 이 제품에 관하여 2005년에 FDA에서 배포된 PMA(premarket approval)상의 적응증은 다음과 같이 치주적으로 관련된 결손이다(510(k) summary-P040013).

- 1) Intrabony periodontal defects
- 2) Furcation periodontal defects
- 3) Gingival recession associated with periodontal defects

4. 차폐막

악안면 골조직의 재건을 계획할 때 많은 경우 치아가 포함된 치조골의 재건을 동반하게 된다. 치조골은 치주조직의 일종으로 조직학적으로는 기저골과 전혀 차이가 없지만 임상적으로 치아와 그 운명을 같이 하는 것을 경험하게 된다. 치조골과 함께 또 다른 치주조직으로 치주인대와 백악질, 그리고 치은조직을 들 수 있다. 치조골과 치주인대, 백악질은 모두 치조골을 포함한 치아 주위 결체 조직 성분의 재생과 관련 있지만 치은만은 상피성분의 재생과 관련 깊다. 상피 성분은 재생 속도가 결체 조직의 약 10배 가량 빠르기 때문에 개방형치주수술 (Open flap debridement) 후 긴 접

합상피(long junctional epithelium)로의 회복(repair)이 나타난다⁹⁾. 따라서 이런 형태의 불량한 회복을 지양하고 바람직한 형태의 재생을 도모하기 위하여 조직유도재생술(Guided Tissue Regeneration)이 대두되게 되었다¹⁰⁾. 이러한 조직유도재생술에 빈번히 사용되는 차폐막 역시 FDA의 인가 대상에 포함되는데 대표적인 차폐막으로 Bio-Gide의 예를 들면 FDA는 그 사용상의 적응증을 다음과 같이 적시하고 있다(510(k) summary-K042197).

- 1) Simultaneous use of GBR-membrane (Bio-Gide[®]) and implants;
- 2) Augmentation around implants placed in immediate extraction sockets;
- 3) Augmentation around implants placed in delayed extraction sockets;
- 4) Localized ridge augmentation for later implantation;
- 5) Alveolar ridge reconstruction for prosthetic treatment;
- 6) Filling of bone defects after root resection, cystectomy, removal of retained teeth;
- 7) Guided bone regeneration in dehiscence defects; and
- 8) Guided tissue regeneration procedures in periodontal defects.

IV. 맺는 말

FDA에서는 안전성과 유효성에 근거하여 이식재들을 평가하여 사용허가를 내고 있는데 각각의 이식재는 고유의 적응증이 있고 이는 FDA의 허가사항에 명시되어 있으며 치과의사는 사용자의 입장에서 각각의 이식재에 대해 허가된 정확한 적응증을 알아야 할 책임과 권리가 있다. 뼈이식재를 선택하여 임상에 이용하

려는 치과의사는 기본적으로 제품 설명서를 참조하게 된다. 이에 더하여 국가 공인 기관에서 진행된 허가 과정 상에 명시되어 있는 적응증에 관한 정보도 임상 활용 전에 반드시 숙지되어야 할 요소라 여겨진다. 따라서 뼈이식재 제조업자나 수입업자들은 각각의 뼈이식재를 사용자에게 제공할 때 FDA 허가 사항 및 이에 따라 명시된 적응증에 관한 정확한 정보를 동시에 제공해야 하리라 사료된다.

우리나라의 경우 아직 FDA에서처럼 홈페이지 등을 통하여 의료기기의 허가 사항에 관한 정보를 제공하고

있지 않다. 관계 당국에서 이미 뼈이식재 유저로서의 치과의사들의 정보 부족에 관한 현실을 인식하고 이를 개선하기 위한 노력을 경주하고 있는 것으로 알고 있다. 뼈이식재 사용 환경의 개선이 행정적인 결정만으로 충분하다면 다행이겠으나 혹시라도 부족한 부분이 있다면 법률 개정 등 입법부 차원에서의 도움을 위한 치과계의 노력 역시 필요하리라 사료된다. 치과의사들도 뼈이식 시술의 주체로서 정확한 적응증에 관한 정보를 요구할 권리가 있음을 인식하고 제반 여건을 개선해 나가려는 노력을 기울여야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances.html>
2. 의료기기 허가 등에 관한 규정. 식품의약품안전청 고시 제2009-204호(2009.12.22, 개정), 별표 3 의료기기의 품목군.
3. Davis JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Edu* 67:932-49, 2003
4. Kakagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Dis* 8:147-59, 2002
5. Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*. Chicago, IL: Quintessence Publishing Group, 1999
6. Frost HM. *Bone remodelling Dynamics*. Springfield, IL: Thomas CC, 1963
7. Frost HM. *Intermediary Organization of the Skeleton*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1986
8. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Ann Rev Biomed Eng* 8:455-98, 2006
9. Canalis E, Economides AN, Gazzerro E. bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev* 24:218-35, 2003
10. Basbutski JD, Wang HL. Periodontal and endodontic regeneration. *J Endodont* 35:321-8, 2009
11. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* 47:256-60, 1976