

# Tissue engineering in periodontal regeneration

## The role of Bone graft in periodontal regeneration

연세대학교 치과대학 치주과학교실, 치주조직재생 연구소,  
연세대학교 치과대학 치과생체재료공학교실, 치과생체재료공학연구소<sup>2</sup>

최 성 호<sup>1</sup>, 백 정 원<sup>1</sup>, 이 용 근<sup>2</sup>

### I. 서론-조직 공학의 개념

치주 치료의 궁극적인 목적은 치주 질환에 의하여 상실된 치주조직의 구조적, 기능적 재생(regeneration)에 있다. 최근, 결손된 조직의 재생을 위해 조직공학(Tissue engineering)을 응용하고자 하는 연구는 외과학 뿐 아니라 제약, 분자세포 생물학, 생리학, 고분자 화학 등 다양한 분야에서 활발히 이루어지고 있다. 조직공학이란 다양한 다공 흡수성 기질(Matrix)에서 배양된 세포가 생산하는 조직을 일컫는 용어이며, 이는 재생을 기대하여 자연 조직을 흉내내하고자 하는 생모방(Biomimetics)과는 구분되는 개념이다<sup>1)</sup>.

조직공학에는 세 가지 기본 요소가 있는데, 기질, 세포, 용해성 조절 인자이다. 기질은 조직 재생을 위한 골격(scaffold)의 기능을 담당하는 다공성 구조로서 재생 과정동안 1) 결손부의 구조적 강화, 2) 주위 조직에 대한 방어, 3) 세포의 이주와 증식의 골격, 4) 비용해성 조절 인자를 제공하는 역할을 수행할 수 있다. 주로 사용되는 기질로는 합성 고분자(e.g. Polylactic acid, Polyglycolic acid), 자연 고분자(e.g. Collagen, Fibrin, Chitosan), Anorganic bone 등의 흡수성 기질과 Polytetrafluoroethylene, 세라믹 등의 비흡수성 기질이 있다<sup>2)3)4)</sup>.

이러한 기질이 존재한다면 정상적으로 조직 내의 세포들에 의해 재생이 일어날 수 있으나 전구 세포가 손상을 받아 부족한 경우 외부 세포와 세포 분열 인자가 필요하다. 이들은 외부에서 기질 내로 투여할 때 결손 부위에 국한되도록 하는 것이 필요하다<sup>5)</sup>.

재생을 촉진하는 용해성 조절 인자는 성장 인자(Growth factor), 골 형성 단백질(Bone morphogenetic protein)과 같은 분화 인자, 혈관 형성이나 세포의 이주를 촉진하는 화학주성 인자 등이 있다<sup>6)7)</sup>.

이들 세 가지 기본 구조가 조화롭게 병행되어 적절한 환경에서 치유 기간을 가진다면 조직 재생은

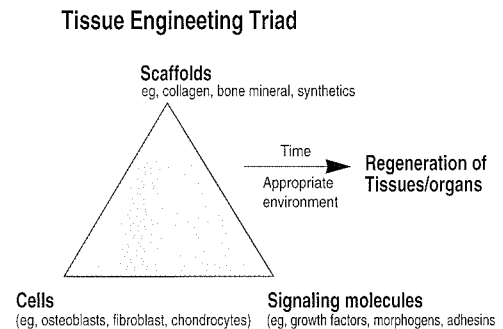


그림 1. 조직 공학의 개요

일어날 수 있으며, 이는 많은 임상적 문제들을 해결할 수 있는 열쇠가 될 것이다.

## II. 골 이식재

조직 공학에서 세포 조작이나 재생을 용이하게 하기 위한 기질 제작을 위한 연구가 계속되고 있는데 이는 정상적인 세포의 성장과 기능을 위해 필요한 미세 구조와 화학적 조성을 가지고 있어야 한다.

골 대체 이식물질이 골 재생을 촉진하기 위해서는 비슷한 물리적, 화학적, 기계적 성질을 가지는 재료가 바람직한데 이러한 성질들이 정상적 골 성장과 기능에 영향을 미칠 수 있기 때문이다. 이러한 골 이식재는 구조적, 기능적 지지가 필요한 결손부에서 재생을 위한 기질로서의 역할을 수행하게 된다.

### 1. 골 이식 기전

성공적인 골 이식과 관련되어 골 형성(Osteogenesis), 골 유도(Osteoinduction), 골 전도(Osteoconduction)의 세 가지 과정이 있다<sup>8)</sup>.

골 형성은 골의 형성 및 발달 과정으로, 골 형성 이식재는 골의 회복 및 성장에 포함되는 조직으로 구성되어 있다. 골 형성 세포들은 연조직 내에서 골 형성을 촉진시키고 골 부위에서는 골이 더 빠르게 성장되도록 활성화시킨다. 골 유도는 골 형성을 자극하는 작용 혹은 그 과정을 뜻하며, 골 유도 이식재는 골 재생을 증진시키는 작용을 하고 정상적으로 골이 발견되지 않는 부위에서도 골을 자라게 한다.

골 전도는 새로운 골이 침착되기에 적합한 물리적인 기질이나 골격을 제공하는데, 기존의 골로부터 신생골이 침착될 수 있지만 연조직으로 이식된 경우에는 골을 형성하지 않는다. 골 전도성 이식재의 표면으로 골 성장이 촉진되기 위해서는 기존의 골 또는 이미 분화된 간엽 세포의 존재가 요구된다. 모든 골 이식 재료들은 이들 세 가지 작용 기전 중

적어도 한 가지 능력을 포함하고 있다.

## 2. 골 이식재의 분류

A. 인간 골(Human bone)	
자기골(Autografts)	구내(Intraoral) 구외(Extraoral)
등종골(Allografts)	Fresh frozen bone Freeze dried bone allografts Deminerzalized freeze dried bone allografts
B. 골 대체 물질(Bone substitutes)	
이종골(Xenogenic grafts)	Bovine derived Hydroxyapatite Coralline calcium carbonate
합성골(Synthetic grafts)	Polymers-HTR Plaster of Paris Carcium carbonate Bioceramics      Hydroxyapatite Tricalcium phosphate Bioactive glass

### A. 인간 골(Human bone)

#### (1) 자기골(Autografts)

오랜 기간 가장 최상의 재료로 인식되고 있는 재료로 이식된 자기골은 골 형성, 골 유도, 골 전도의 과정을 거쳐 골내로 성장하며 치유된다<sup>9)</sup>. 동일한 개인에서 골조직을 채취하여 이식하는 방법으로 다음과 같은 방법이 있다.

#### 가) 구내 자기골(Intraoral autografts)

① 피질골 이식(Cortical bone graft ; osseous coagulum)<sup>10)</sup> : 구강내에서 chisel이나 작은 round bur를 이용하여 채취한 피질골편을 dappen dish에 넣어 환자 자신의 혈액과 혼합한 후 결손부위에 이식하는 방법이다. 주로 여가서 사용되는 골편은 치주 수술시 골성형술, 골절제술 도중에 나오는 골편을 이용하나 이 밖에 외골증(exostosis), 골융기(torus), 무치악 융선(edentulous ridge)부위에서 채취하기도 한다.

이 술식의 장점은 동일 수술 부위에서 골편을 손쉬운 방법으로 채취할 수가 있고 빠른 시간 내에 시술을 할 수 있다는 점이다. 그러나 골

결손 부위가 광범위한 경우에는 골조직을 확보하는 데에 문제가 야기되고 골 형성 능력이 낮은 것이 단점으로 지적되고 있다.

② 피질골과 망상골의 혼합이식(Combination of cortical and cancellous bone : bone blend)<sup>11)</sup>: 피질골, 망상골을 구강내에서 채취하여 소독된 생리 식염수와 혼합하여 amalgamator를 이용하여 약 60 초간 trituration하여 100-200 μm로 입자로 만들어서 이식하는 방법이다. chisel이나 bone rongeur를 이용하여 외골증, 발치와(extraction socket), 무치악 부위, 시술할 골 결손 부위에서 채취하게 된다. 이 방법은 골 조직을 쉽게 얻을 수 있고, 망상골이 포함되어 있기 때문에 상대적으로 골 형성 능력이 유리하나, 골 결손 부위가 광범위한 부위에는 골 조직의 확보에 문제가 있고 amalgamator와 같은 기구 소독에 문제점이 있다.

③ 골 압인(Bone swaging) : 1965년 Edwen에 의해 소개가 된 방법이다. 치조골 결손부위의 인접 부위에 무치악 상태가 존재하는 경우, 무치악 부위의 치조골을 골절시켜서 골 결손부위로 밀어주는 방법이다. 이 경우 완전히 골절시키면 안되므로 시술 기술상에 난점이 있고, 항상 인접면에 무치악 상태가 존재해야 한다는 한계점이 있다.

④ 망상골, 골수 이식(cancellous bone and marrow graft)<sup>12)</sup> : Trephine을 이용하여 구강내의 망상골, 골수를 채취하여 이식하는 방법이다. 골 조직은 주로 상악 결절, 최근에 발치한 곳, 8~12주가 경과된 치유되고 있는 발치 부위와 무치악 부위에서 채취하게 된다. 이 방법은 골수 성분이 포함되어 있으므로 골 형성 능력이 상대적으로 매우 높으며, 시술이 용이하나 골 조직을 얻기 위하여 구강내의 다른 부위를 손상시킨다는 단점이 있다.

나) 구외 자가골(Extraoral autografts)<sup>13)</sup>

Modified turkle trephine needle을 이용하여 주

로 장골(ilic bone)의 전상방 부위에서 망상골, 골수를 채취하여 이식하는 방법이다. 채취한 골 조직을 minimum essential media에 넣어 -70°C의 냉동실에 보관하였다가 사용하게 된다. 이 경우 광범위한 골 결손 부위에서 충분한 양의 골 조직을 채취할 수가 있어 유리하고, 높은 골 형성 능력과 나중에 사용하기 위해 저장을 할 수 있는 장점이 있으나, 부가적인 구강 외 부위를 손상시키고, 치근 흡수, 골성 강직(ankylosis)을 일으킬 수가 있으며, 경제적으로는 정형 외과 의사의 필요성 등 과외경비 및 인력이 요구된다는 단점이 있다.

## (2) 동종골(Allografts)

자가골 이식의 경우 골 형성 능력이 우수하나 신체의 타 부위에 손상을 주고 부가적인 경비와 치료가 필요하므로 이러한 단점을 보완하기 위하여 종이가 같은 개인에서 채취한 동종골 이식이 대두되었다. 동종골은 사체로부터 얻어진 골로서, 미국 조직은행 협회(American Association of Tissue Bank)에 의해 인증된 조직 은행에서 완전 멸균 상태로 처리하여 골 은행에 보관한다. 동종골의 일차적 형태는 동결, 동결 건조, 탈회 동결 건조 및 방사선으로 조사한 골이다. 동종골은 골 형성 능력이 없기 때문에 골 형성 기간은 더 오래 걸리며 결과적으로 자가골에서 관찰되는 것보다 더 적은 양이 형성된다<sup>9)</sup>. 또한, 이식 후 항원성으로 인한 부작용을 배제하기 위해 질환이 있는 사람의 조직은 제외하고 화학 약제 등을 이용하여 항원성을 주의 깊게 제거해야 한다.

① Fresh frozen bone : 가장 항원성이 높은 골로서 동결 혹은 동결 건조시켜 항원성을 감소시킨다.

② Freeze dried bone allografts(FDBA)<sup>14)</sup> : 골을 형성할 때 골 유도 및 골 전도 기전을 이용할 것으로 추정된다. 광물화되어 있기 때문에 탈회 동결 건조 동종골(Demineralized freeze dried bone)보다 빨리 단단해진다. 골 성장을 촉진하는 입자 크기에 관한 연구가 있었는데

작은 입자의 FDDB가 표면적의 증가로 골 형성 단백질의 노출이 많아져 골 유도 작용이 촉진된다고 보고하였다.

- ③ Demineralized freeze dried bone allografts (DFDBA)<sup>15)</sup> : 골 유도와 골 전도를 통해 골을 형성하는데 골 형성 단백질과 기질 내의 다른 비교원성 단백질들이 재료의 골 유도성을 담당한다고 믿는다. 200-1000 $\mu$  크기의 입자들을 사용하면 비슷한 결과를 보인다.

## B. 골 대체 물질

### (1) 이종골

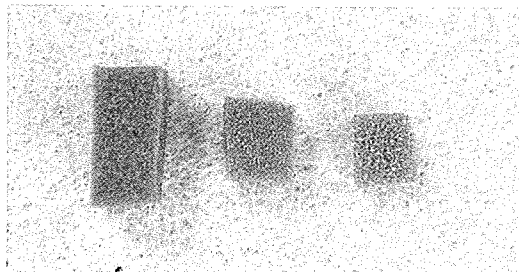
- ① Bio-Oss<sup>®</sup> : 유기 물질을 제거하기 위해 화학적으로 처리된 비유기질의 소뼈이다. 매우 높은 골 전도성을 가지고 골 재생을 야기하며 시간이 지나면서 이식재는 생리적 골 개조를 거쳐 주위골과 융합된다<sup>16)</sup>.
- ② PepGen P-15<sup>®</sup> : 무기질 소뼈에 I형 교원질의 세포 결합 부위 아미노산을 피개한 이식재료

자가골을 대체할 수 있도록 고안된 것이다<sup>17)</sup>.

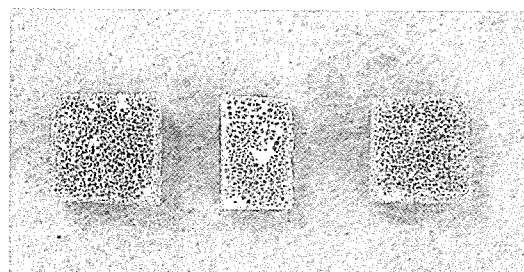
- ③ BBP<sup>®</sup> (Bovine Bone Powder) : 최근 국내에서 Bio-Oss<sup>®</sup>와 제조과정과 생물학적 성격이 유사하게 개발된 이식재이다.
- ④ Coralline calcium carbonate(Biocoral<sup>®</sup>)<sup>18)</sup> : 천연 산호에서 얻은 흡수성 이식재료 100-200 $\mu$ 의 다공성 구조이다. 골 전도성이 우수하다.

### (2) 합성골

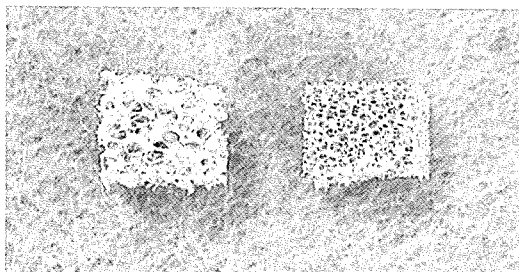
- ① Polymer-HTR<sup>19)</sup> : 수산화 칼슘 표면으로 된 미세 다공성 복합 수지로, 천천히 흡수되어 4~5년 후에는 골로 대체된다.
- ② Plaster of Paris(Calcium sulfate)<sup>20)</sup> : Capset<sup>®</sup>, hydroxyapatite와 혼합한 Hapset<sup>®</sup> 등이 있다.
- ③ Hydroxyapatite : 흡수성(OsteoGen<sup>®</sup>), 비흡수성(Interpore 200<sup>®</sup>) 이식재가 있으며 골 조직 구성 요소 중 일차적인 무기질성의 천연 구성 요소이다. 생체 적합성이 매우 우수하며 인접 경조직, 연조직에 잘 부착한다.
- ④ Tricalcium phosphate<sup>21)</sup> : Hydroxyapatite 와



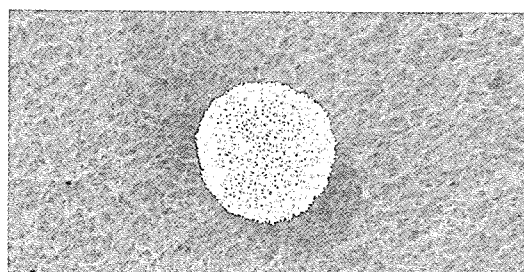
(a) Skeletal sponge.



(b) 혼합된 paste형의 calcium phosphate를 sponge에 적용한 상태.



(c) Sponge를 조각시킨 상태.



(d) 적절한 형태로 제작한 상태.

그림 2. 새로운 형태의 다공성 calcium phosphate의 개발

유사하지만 골의 천연 구성 요소는 아니다. 인체 내에서 일부가 hydroxyapatite 로 전환된다. 흡수 속도는 이식재의 화학적 구조와 다공성, 입자 크기 등에 의해 결정되며 골 전도성이 있다.

- ⑤ 0Bioactive glass(Biogran<sup>®</sup>)<sup>22)</sup> : 골이나 치아에서 광물화되기 위해 필수 요소인 소듐염과 실리콘이 존재하는 것과 유사한 비율의 칼슘염과 인산염으로 구성된 무정형의 재료이다.

### 3. 새로운 골 대체 물질의 개발

#### (1) 이상적인 골 대체 물질의 요구 조건

- ① Induce Osteogenesis and Cementogenesis
- ② Biocompatible and No carcinogenic and antigenic
- ③ Low cost and comfortable
- ④ 초기 강도와 적절한 크기
- ⑤ 특별한 다공성과 적절한 화학 조성

#### (2) 새로운 형태의 Calcium phosphate의 개발

현재 다양한 기질을 재료로 하는 이식재의 개발

이 진행되고 있다. 다음 그림(그림 2)은 현재 분과에서 진행되고 있는 개발 중인 이식재료 calcium phosphate를 기질로 하는 새로운 형태의 이식재이다.

#### (3) 향후 연구 과제

조직 공학적 측면에서 기질로 작용하는 골 이식재, 세포, 용해성 조절 인자의 적절한 조합을 선택하는 것은 의미 있는 일이다. 특히, 이러한 재생 과정을 촉진하기 위해 기질로 작용하는 다공성의 물질을 개발하는 연구가 계속되고 있으며, 현재 임상에서는 다양하게 사용할 수 있는 광범위한 이식 재료가 시판되고 있다. 순수한 골 성장의 면에서 볼 때 자가골은 능동적으로 빨리 골 형성을 할 수 있는 기질로 작용하므로 최고의 골 이식재료로 여겨지지만, 자가골도 몇 가지 단점이 있으므로 모든 경우에 적용증이 되거나 꼭 필요한 것은 아니다. 이종골이나 동종골, 혹은 합성 재료들도 각각의 적용 영역을 갖고 있다. 임상가들은 각 이식재의 물리적, 화학적 성질과 그 작용 기전을 숙지함으로써 당면한 문제들을 치료하는데 있어 최선의 방법을 선택해야 할 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science. 1993;260:920-926.
- 2) Jensen SS, Aeboe M, Pinholt EM, Hjorting-Hansen E, Melsen F, Ruyter IE. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. Int J Oral Maxillofac Implants 1996;11:55-66.
- 3) Dahlin C, Lindhe A. Bone formation by guided tissue regeneration. In: Glimcher MJ, Lian JB (eds). The chemistry and Biology of Mineralized Tissue. New York: Gordon and Breach, 1988:20-22.
- 4) Damien CJ, Parsons JR. Bone graft and bone graft substitutes: A review of current technology and applications. J Applied Biomater 1991;2:187-208.
- 5) Calpan AI, Dink DJ, Goto T, Linton AK, Young RG, Wakitani S, et al. Mesenchymal stem cells and tissue repair. In: Jackson DW, et al (eds). The Anterior Cruciate Ligament: Current and Future Concepts. New York; Raven Press, 1993:405-417.
- 6) Giannobile WV. Periodontal tissue engineering by growth factors. Bone 1996;19:23S-37S.
- 7) Urist MR, Nilsson O, Rasmussen J, Hirota W, Lovell T, Schmalzreid T, Finerman GAM. Bone regeneration under the influence of a bone morphogenetic protein (BMP) beta tricalcium phosphate (TCP) composite in skull trephine defects in dogs. Clin Orthop 1987;214:295-304.
- 8) Lane JM. Bone graft substitutes. Western J Med 1995;Dec:565-567.
- 9) Mische CE, Dietsch F. Bone-grafting materials in

## 참 고 문 헌

- implant dentistry. *Implant Dent* 1993;2:158-167.
- 10) Koole R, Bosker H, van der Dussen FN. Late secondary autogenous bone grafting in cleft patients comparing mandibular and iliac crest grafts. *J Craniomaxillofac Surg* 1989;17:28-30.
  - 11) Hiatt WH, Schallorn RG. Intraoral transplants of cancellous bone and marrow in periodontal lesions. *J Periodontol* 1973;44:194.
  - 12) Frounum SJ, Thaler R, Scoop IW, Stahl SS. Osseous autografts. I Clinical response to bone blend or hip marrow grafts. *J Periodontol* 1975;46:515.
  - 13) Garg AK. *Practical Implant Dentistry*. Dallas: Taylor, 1996:89-101.
  - 14) Meffert RA. Current usage of bone fill as an adjunct in implant dentistry. *Dent Implantol Update* 1998;68:1076-1084.
  - 15) Zhang M, Powers RM Jr, Wolfenbarger L Jr. A quantitative assessment of osteoconductivity of human demineralized bone matrix. *J Periodontol* 1997;68:1076-1084.
  - 16) Pinholt EM, Bang G, Haanaes HR. Alveolar ridge augmentation in rats by Bio-Oss. *Scand J Dent Res* 1991;99:154-161.
  - 17) Yukna RA, Callan DP, Krauser JT, Evans GH, Aichelmann-Reidy ME, Moore K, Cruz R, Scott JB. Multi-center clinical evaluation of combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell binding peptide (P-15) as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects. 6-month results. *J Periodontol*. 1998 Jun;69(6):655-63.
  - 18) Yukna RA. Clinical evaluation of coralline calcium carbonate as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects. *J Periodontol* 1994;65:177-185.
  - 19) Ashman A. Clinical applications of synthetic bone in dentistry. Part I. *Gen Dent* 1992;40:481-487.
  - 20) CK Kim, JK Chai, KS Cho, SH Choi. Effect of calcium sulphate on the healing of periodontal intrabony defects. *Int Dent J* 1998;49:330-337.
  - 21) Sturb JR, Gaberthal TW, Firstone AR. Comparison of tricalcium phosphate and frozen allogenic bone implants in man. *J Periodontol* 1979;50:624.
  - 22) JS Park, JJ Suh, SH Choi, IS Moon, KS Cho, CK Kim, JK Chai. Effects of pretreatment clinical parameters on bioactive glass implantation in intrabony periodontal defects. *J Periodontol* 2001;72:730-740.