

# 혈소판유래 성자인자 함유 흡수성 차폐막이 치주조직의 재생에 미치는 영향

구 영\* · 김정은\* · 한수부\* · 정종평\* · 박윤정\*\* · 이승진\*\* · 권영혁\*\*\*

\*서울대학교 치과대학 치주과학교실 및 치학연구소

\*\*이화여자대학교 약학대학

\*\*\*경희대학교 치과대학 치주과학교실

## I. 서 론

파괴된 치주조직의 재생에 관한 연구는 치주분야의 최우선 과제이다. 손상된 치주조직의 치유과정에서 치은상피의 빠른 증식으로 인하여, 손상부위의 기저부에 이르기까지 긴 접합상피가 치면과 만나게 됨으로써, 새로운 백악질과 치주인대 그리고 치조골의 형성에 의한 실질적인 재생을 바라는 치주 치료의 목적을 어렵게 한다<sup>1~4)</sup>. 상피의 하방증식을 막기 위한 방법으로 Ellegaard등<sup>5)</sup>은 골내낭에 자가골을 이식한 후 치은이식편을 피개하는 술식을 제안하였고, Prichard<sup>6)</sup>는 치간부위에 모든 연조직을 제거한 후 치조골을 노출시키는 방법을 고안하기도 하였다. Magnusson등<sup>7)</sup>은 치유과정중 치은결체조직과 상피가 치근면과 만나지않게 하기위해 밀리포어막(Millipore filter)을 이용한 동물실험에서 노출된 치근면의 50%에서 새로운 섬유성 부착을 관찰할 수 있었다고 보고하였으며, 이는 Gottlow등<sup>8)</sup>이 이전에 실험동물의 치관을 제거한 후 치은상피와 치은결체조직이 치근과 접하게하지 않게하기위해 밀리포어막을 이용하여 치주인대

세포만 증식되게 한 연구의 결과와 유사하였다. 이러한 연구결과들은 신부착의 형성은 접합상피와 치은 결체조직을 배제하고, 치주인대와 치조골 조직의 증식을 유도함으로써 얻을 수 있다는 이른바 조직재생유도술의 기본원리를 제시하여 주었다. 이후 Gottlow등<sup>9)</sup>과 Becker등<sup>10)</sup>은 각각 테프론막과 신장형 사불화 에틸렌 중합체(expanded polytetrafluoroethylene, ePTFE)막을 이용한 임상보고를 통해 임상적, 조직학적으로 신부착을 관찰할 수 있었다고 하였다. 그 후, 2급 치근이개부 병변의 치료에 조직유도재생법을 이용한 많은 임상결과들이 보고되었다<sup>11, 12)</sup>. Pontoriero등<sup>11)</sup>은 ePTFE막을 이용한 하악 구치부의 2급 치근이개부 병변의 치료에서 치료 6개월 후 완전한 이개부위의 폐쇄를 얻을 수 있었다고 하였으며, Caffesse등<sup>12)</sup>은 하악 구치부 2급 치근이개부 병변치료에서 ePTFE막을 사용한 군에서 부착증가를 얻었으나 완전한 이개부 폐쇄는 얻지못하였다고 하였다. 그 후 조직재생유도술식에 의한 치주조직의 신부착 효과를 높이기 위해 치근면의 탈회나 골 또는 골 대체물질의 이식을 병행한 시도들이 있었다<sup>13~15)</sup>. 이들의 임상 연구 결과

\* 본 논문은 한국과학재단 1994 특정기초·협력 연구과제 연구비(94-0403-05-02 -3)지원에 의하여 이루어짐.

들은 매우 다양하며 지금까지는 이같은 부가적인 약제 및 재료의 사용은 차폐막만을 사용한 것에 비해 유의성있는 차이를 보이고 있지는 않았다.

초기의 조직재생유도술식에 관한 연구에서 사용되어진 차폐막은 대부분 생체비흡수성인 밀리포어막과 ePTFE이었다. 특히 ePTFE막은 조직에 대한 차폐능력이 뛰어나고 생체 안정도와 생체 친화성이 우수한 물질로 인정되고 있으나<sup>10~16)</sup>, 이것은 생체내에서 완전한 불활성 및 비흡수성 차폐막이므로 막의 제거를 위한 2차 수술이 필요하다는 점이 단점으로 지적되고 있다. 특히 2차 수술은 미성숙된 신생치주조직에 손상을 주기때문에 치료의 결과에 좋지않은 영향을 줄 수도 있다. 최근에는 이러한 단점을 보완하기 위해 제거수술이 필요없는 생체흡수성 차폐막(bioresorbable membrane)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며 현재까지 시도되었거나 사용되고 있는 재료로는 type I 콜라젠<sup>16)</sup>, 아테로콜라젠(atelocollagen) 또는 카자일(cargile)과 같은 교원질막<sup>17~24)</sup>, 폴리글락틴(polyglactin) 910<sup>25, 26)</sup>, 폴리락트산(polylactic acid)-폴리글라이콜산(polyglycolic acid) 공중합체<sup>27)</sup>, 폴리우레탄(polyurethan)<sup>28)</sup>, 그리고 폴리락트산<sup>29~33)</sup> 등의 합성 고분자들이 있다. 콜라젠은 글루탈알데하이드와의 화학적인 가교의 정도에 따라 분해속도가 달라지는데, 치주인대조직에 대한 화학주성과 지혈작용이 있으며, 초기 혈관과 조직이 안으로 자라올 수 있도록 섬유성 지지대의 역할을 한다. 그러나 이 소재는 사용되어진 콜라젠의 유형에 따라 다양한 면역반응이 나타나며 치주조직 재생에 긍정적인 결과를 보인 경우도 그 효과는 그다지 크지 않았다<sup>19, 21)</sup>. 특히 소의 콜라젠을 이용하는 경우, 동물로 부터의 Creuzfeldt-Jakob 질환과 같은 감염문제에서 완전히 벗어나지 못하는 등이 문제점으로 지적되고있다<sup>21)</sup>. 정형외과 영역에서 처음 사용되었던 폴리락트산은 가수분해

를 통해 물과 이산화탄소의 형태로 체내에서 빠져나가는 생체흡수성 합성고분자로 Galgut 등<sup>34)</sup>이 처음으로 이 소재를 치주영역에 적용한 후로 Gottlow 등<sup>30)</sup>은 동물실험에서 임상적으로 염증이나 치은퇴축이 거의 없었으며, 조직학적으로도 상당한 양의 신부착과 신생골 형성을 관찰하였다고 보고하였으며, 또다른 보고에서 생체흡수성 합성고분자는 ePTFE보다 치은퇴축이나 차폐막의 노출이 적었으며 더 많은 신부착을 볼 수 있었다고 하였다<sup>35)</sup>.

성장인자는 창상의 치유과정에서, 관련된 여러가지 세포 활동을 자극하여 세포에 대한 이동과 증식, 그리고 기질의 합성에 영향을 미치는 강력한 생물학적 매개체의 역할을 하는 폴리펩타이드(polypeptide)로서, 혈소판유래성장인자(platelet derived growth factor, PDGF), 외피성장인자, 전환성장인자 그리고 인슐린 유사성장인자(insulin like growth factor, IGF) 등이 있다. 이들 중 혈소판유래 성장인자는 높은 양전하를 띠는 2개의 긴 폴리펩타이드 사슬이 황결합(sulfide bond)으로 연결된 이중체 단백질로서 분자량이 28,000내지 35,000 Da에 이른다. 서로 다른 폴리펩타이드 즉, PDGF-A, PDGF-B는 서로 다른 유전자로부터 유래되지만 56%정도의 유사부분을 보이고 있다<sup>36~38)</sup>. 사람의 혈소판에서 분리한 PDGF는 동종 이중체인 AA와 BB, 그리고 이종 이중체인 AB가 존재하는데<sup>39)</sup> 이들 중 PDGF-AB와 PDGF-BB가 사람의 섬유아세포의 디옥시리보핵산의 합성을 촉진시킨다고 알려져 있다<sup>40, 41)</sup>. Lynch 등<sup>42, 43)</sup>은 PDGF와 IGF-1(insulin like growth factor-1)의 혼합물을 이용한 동물실험에서 신생골 및 신생백악질의 형성이 증가하였다고 보고하였고, 그 후 Matsuda<sup>44)</sup>와 Oates 등<sup>45)</sup>도 시험관 실험을 통해 PDGF-BB가 사람의 치주인대조직에 대해 강력한 유사분열유도(mitogenic)효과를 보인다고 보고하였다. 따라서 이와 같은 효과를 가진 성장인자를 생체흡수성차폐막에 함입시

켜 조직재생유도술식에 사용한다면 치주조직 재생의 효과를 증진시킬 수 있을 것으로 생각된다.

이 연구의 목적은 폴리락트산(poly-L-lactic acid)과 폴리글라이콜산(polyglycolic acid)으로 제작된 흡수성 차폐막에 200ng/cm<sup>2</sup>의 농도로 혈소판유래 성장인자를 함유하여 치주조직의 재생을 평가하는데 있다.

## II. 실험 재료 및 방법

### 1. 실험 동물

체중 13kg 내외의 생후 18개월된 6마리의 비글견(Marshall Farms USA, Inc., New York, U. S. A.)을 실험 동물로 하였으며, 이들 중 2마리는 암컷이었고 4마리는 수컷이었으며, 모두 임상적으로 치주질환이 없었다. 실험 견들은 실험 기간 동안 각각 다른 우리에서 사육되었으며 변화된 환경에 대한 2주간의 적응기간을 갖게 한 후 실험을 시작하였으며, 결손부 형성 수술 전까지는 고형사료(서현초이스, 서현축산, 한국)를 먹게 하였다.

### 2. 실험 재료

실험용으로 만든 차폐막은 다음과 같은 방법으로 제작하였다. 폴리글라이콜산(점도 18,000 poise)(삼양사, 서울, 한국)을 용융하여 방사기(Extrusion system Ltd., Drighlington, England)로 250°C에서 방사를 하여 관형편직기(tube knitter)(Koike Ltd., Nara, Japan)로 편직을 하였다. 제작된 망사를 펴서 고정된 후, 염화메틸렌으로 녹이고 에틸아세테이트를 첨가시킨, 분자량 367,900의 폴리락트산(Purac Biochem BV, Gorinchem, Holland)을 피막 시켰다. 이 후 상온에서 24시간 건조하여 용매를 증발시키고 다시 24시간 진공 건조시켜 남은 용매를 제거하였다. PDGF-BB(Genzyme,

CA, U. S. A.)를 함유하는 차폐막을 제조하기 위해서는 PDGF-BB를 소의 혈청알부민(bovine serum albumin, BSA)이 폴리락트산 중량에 대하여 10% 비율로 함유된 인산염 완충액(pH 7.4)에 가하고 이를 폴리락트산 용액에서 유화 시켰다. 이 유탁액을 폴리글라이콜산으로 제작된 편직물에 기구(doctoring blade)를 이용하여 피복 시켰다.

### 3. 실험 방법

상악은 좌우 제 2 소구치, 하악은 좌우측의 제 2, 4 소구치를 실험대상으로 하였고 수술은 2% 염화자일라진액(Rompun®, 한국 바이엘, 서울, 한국) 15mg/kg을 정맥주사 하여 전신마취를 유도한 후 시행하였으며, 수술 부위에는 에피네프린(1:100,000)이 포함된 2% 염산 리도케인(유한양행, 서울, 한국)을 이용한 국소마취 하에서 무균적 조건에서 실시하였다.

#### (1) 치조골의 결손부 형성

치은열구 절개를 한 후 상하악의 실험대상 치아의 인접치아까지가 포함되게 협측에만 전층판막을 만들었다. 육아조직을 모두 제거한 후, 저속 회전하는 다이아몬드 절삭용 바와 치즐을 이용하여 협측 치조골을 제거하였다. 과열에 따른 조직 손상을 줄이기 위하여 멸균생리식염수로 충분히 세척하면서 실시하였다. 협측골의 제거는 백악법랑경계부에서 치근방향으로 4mm 정도의 길이까지, 그리고 근원심 치근의 우각부까지 연장하였으며, 실험치아와 차폐막 사이의 공간을 확보하기 위해 2급 치근이개부를 형성하였다. 이 과정에서 백악질이 제거되지 않도록 주의하였다. 자연 치유를 방지하고 만성염증의 상태를 일으키기 위해 실리콘 고무 인상재(Provil®, Bayer Dental, Lever Kusen, Germany)를 결손부에 넣고 판막을 재 위치시킨 후 흡수성 봉합사인 4-0 chromic cat-gut(Ethicon Ltd,

England)을 이용하여 수직누상봉합법으로 봉합하였다. 수술후 유동식을 섭취하게 하였고 600,000 U의 페니실린 G 프로케인(Pfizer Co, New York, U. S. A.)을 5일간 근주하였고 이후 1달 동안 아무런 구강위생처치를 하지 않았다.

## (2) 재건수술

결손부 형성 1개월 경과 후, 치은열구절개 및 전층판막을 만들어 고무인상재를 제거한 후 스케일링 및 치근면 활택술을 시행하였다. 노출된 결손부의 최하방점을 기준점으로 정하기 위해 33½ round bur로 잔존 치조골과 같은 높이에서 기준홈을 형성하였다. 저자들이 만든 실험용 차폐막은 수술 전날 24시간 동안 산화에틸렌가스로 소독하였다. 실험군으로는 PDGF-BB 함유 차폐막을, 대조군으로는 아무런 차폐막도 넣지 않은 것, PDGF-BB가 함유되지 않은 실험용 차폐막을 상악 좌우측 제 2소구치, 하악의 좌우측 제 2, 4소구치를 임의로 선택하여 결손부에 각각 피개하였다. 차폐막은 결손부 보다 2-3mm 측방 및 치근 방향으로 연장되게 크기를 조절하였으며, 치유 기간 중 차폐막의 움직임이나 탈락을 막기 위해 막의 치근단부 좌, 우측에 각각 1개씩의 핀(Frios® Friatec AG, Mannheim, Germany)으로 고정한 후 판막을 치관부로 약간 당겨서 수직누상봉합을 하였다. 수술 후 7일간 600,000 U 페니실린 G 프로케인 항생제(Pfizer Co, New York, U. S. A.)를 근주하였고 매일 0.1% 클로르헥시딘액(부광약품, 서울, 한국)을 사용하여 구강위생을 유지하게 하였으며 유동식을 섭취하게 하였다.

차폐막 매식 수술 2주, 5주 후에 암컷이 한 마리씩 포함되게 각 3마리씩 선정하여 2% 염화자일라진주사액(Rompun®, 한국 바이엘, 서울, 한국)을 정맥주사 하여 전신마취 시킨 후 경동맥을 통해 10% 중성 포르말린 완충용액을 주입하여 조직을 관류고정시킨 후 희생시

키고 3주간 10% 중성 포르말린 완충용액에 담긴 용기 속에 보관하였다.

## (3) 조직학 및 조직계측학적 관찰

### ① 조직의 처리

고정된 조직을 Donath와 Breuner<sup>46)</sup>가 기술한 방법에 따라 비탈회표본을 제작하였다. 먼저 치근의 정중부를 중심으로 협설측 방향으로 좌우를 다이아몬드로 처리된 띠모양의 톱(Exakt-cutting grinding system, Exakt-Apparateb, Hamburg, Germany)을 이용, 분리하여 시편의 두께가 2-3mm되게 절단하였다. 통법에 따라 탈수(50, 70, 90, 95, 100%의 에탄올과 자일렌을 이용, 이 중 100%의 에탄올에는 3일간, 나머지는 2일간을 4°C에서 교반 시킴)시킨 후 메틸메타아크릴레이트(Osteobed® bone embedding solution, Polyscience, Inc, Warrington, PA, U. S. A.)를 이용하여 포매하였다. 포매는 3단계로 나누어 실시하였는데, 1단계는 유리병에다 포매액만 넣고, 2단계는 포매액에다 촉매제(benzoyl peroxidase)를 1.0w/v%만큼 섞은 용액으로 하였다. 1,2단계의 포매는 2일에 한 번씩 액을 교환해주면서 4°C 냉장실에서 교반하면서 실시하였다. 3단계는 촉매제를 2.5w/v% 만큼 섞은 포매액에 담구어 실온에서 하루동안 둔 후 다음날 35°C의 진공오븐(35°C, 25psi)에서 1일간 두었다가 이 후 55°C에서 4일간 두어 완전히 경화시켰다. 1, 2와 3단계의 포매과정은 플라스틱 주사기를 이용하여 진공을 형성한 상태에서 실시하였다. 중합이 완료된 시편이 든 유리병은 -70°C의 냉동실에 20분간 두었다가 종이타월로 싼 다음, 망치를 이용하여 깨뜨려 포매가 완성된 블록을 얻었다. 블록을 적당한 부위까지 연마한 다음 그 반대편도 처음 면과 평행하게 갈아내었다. 이렇게 만든 블록을 플라스틱 슬라이드에 시아노아크릴레이트로 접착시키고 압력을 가한 상태로 24시간 두었다. 블록이 붙은 슬라이드를 Exakt-micro

grinding system(Exakt-Apparateb, Hamburg, Germany)으로 연마하여 슬라이드면과 블록의 반대면이 완전히 평행이 되게 하였다. 또 다른 플라스틱 슬라이드를 Exakt-precision adhesive system을 이용하여 블록이 붙은 슬라이드와 평행하게 시아노아크릴레이트로 고정하여 블록을 사이에 두고 고정된 평행한 두 개의 슬라이드를 얻었다. 먼저 고정한 슬라이드를 Exakt-cutting and grinding system의 진공장치에다 연결하여 단단히 고정시킨 후 두께가 약 100 $\mu$ m 정도가 되게 절단하였다. 절단된 표본은 Exakt-micro grinding system에다 800, 1200, 2500, 4000 사포를 차례로 이용하여 연마하여 최종적으로 두께 20 $\mu$ m의 매끈하고 얇은 표본이 얻어지게 하였다. 연마 후 toluidine blue 와 multiple 염색법으로 염색하고 광학 현미경(Olympus BH-2, Olympus Co, Tokyo, Japan)으로 조직 소견을 관찰하였다.

## ② 조직계측학적 분석

조직계측학적 분석은 Global Lab Image Analysis System(Data Translation Inc., Malboro, MA.,U. S. A.)을 이용하였다. 광학 현미경(Olympus BH-2, Olympus Co, Tokyo, Japan)에 CCD 카메라(ITC-47, Ikegami Tsushinki Co. Ltd., Tokyo, Japan)를 부착하여 영상저장장치(framegrabber)(DT-55, Data translation Inc., USA)로 컴퓨터와 연결하여 조직의 현미경상이 256 흑화도값(gray level)을 가지는 640×480 화소(pixel)의 디지털 영상으로 컴퓨터 화면상에 나타나도록 한 후, 영상분석소프트웨어(Global lab Image Analysis System)(Data Translation Inc., Malboro, MA.,U. S. A.)를 사용하여 정량 계측하였다. 먼저 현미경상의 조직계측치의 기본단위를 화소 단위에서 밀리미터 단위로 변환하여 표현하기 위하여 1mm 눈금의 모눈종이를 디지털 영상으로 저장하여 화면상의 화



그림 1 Newly formed bone coronal to the apical border of the notch was captured.

소값을 밀리미터 값에 대응시켰다. 길이의 측정은 화면상에서 측정하고자 하는 두 개의 기준점을 선택하여 값을 구하였으며, 신생 골의 면적은 컴퓨터 화면상에서 기준홈에서부터 신생 골의 치관부 말단까지를 포함하는 영역을 하나의 블록에 포함되게 선택한 후 블록 내에 있는 신생 골과 주위조직과의 흑화도(grayness)의 차이를 이용하여 신생 골만을 채택하게 하여 계산하였다(그림 1).

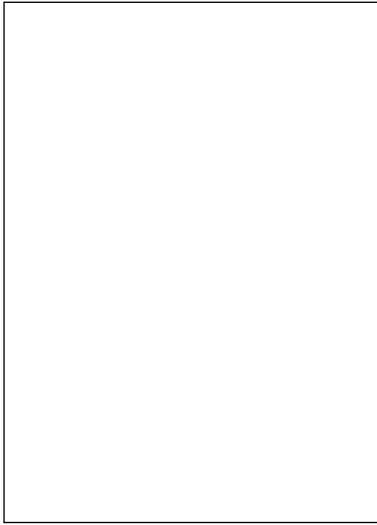
## Ⅲ. 연구 결과

### 1. 조직학적 소견

#### (1) 실험 2주 소견

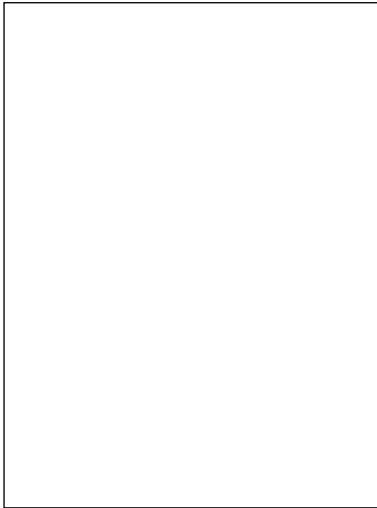
아무것도 넣지 않은 군에서는 잔존 치조골 부근까지 상피의 하방 증식이 일어나고 있었으며 골막에서 나온 치밀한 결합조직이 빠른 속도로 자라 올라오는 소견이 관찰되었다(그림 2).

PDGF-BB를 함유하지 않은 차폐막 소견에서는 파골 세포의 모습은 보이지 않았고 신생 골의 형성도 아직은 발견되지 않았다. 기준홈 안에는 얇은 소성결합조직이 차 있고 밖으로는 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 잔존 치조골 상방에는 역전층(reverse line)이 보



**그림 2 Without membrane specimen at 2 weeks.**

Alveolar bone resorption was observed below the apical end of root planing (arrow). (toluidine blue staining : original magnification  $\times 40$ )



**그림 4 PDGF-BB loaded membrane specimen at 2 weeks.**

Inflammatory cell infiltration were seen adjacent to resorbing membrane (M) and reverse line (arrow) was seen in alveolar crest. (multiple staining : original magnification  $\times 40$ )

이며 조골세포양의 모습도 보였다(그림 3).

PDGF-BB 함유 차폐막군에서는 신생 골이나 신생백악질의 형성은 아직 미미하였고 차폐막의 내측으로는 막의 흡수에 따른 염증세포의 침윤이 보이며 침윤의 정도는 치근면으로 올수록 그 정도가 덜하였다. 잔존 치조골 상부에는 역전층이 보였다(그림 4). 차폐막과 치면 사이의 결합조직은 차폐막측에서는 느슨하였고 치근면 가까이에서는 치밀한 소견을 보였으며 섬유아세포 및 다형핵백혈구도 관찰되었다(그림 5).

한편 실험 2주째 막의 내측으로 자라 내려오는 상피의 하방 증식관찰에서 상피가 백악법랑경계부에서 멈춘 경우를 증식 차단(prevented), 치관부1/3 에서 멈춘 것을 부분적 증식 차단(limited), 그리고 기준홈까지 내려온 경우를 완전 하방 증식(complete)으로 구분하여 관찰한 결과, PDGF-BB 함유 및 PDGF-BB 비함유 실험용 차폐막군에서는 기

**그림 3 Drug-unloaded membrane specimen at 2 weeks.**

Thin connective tissue (CT) was filled in experimental notch area and reverse line (large arrow) and osteoblast-like cells (small arrow) were seen in alveolar crest. (toluidine blue staining : original magnification  $\times 100$ )



그림 5 PDGF-BB loaded membrane specimen at 2 weeks.

Connective tissue attachment on a dentin(D) without new cementum formation,(multiple staining ; original magnification  $\times 100$ )

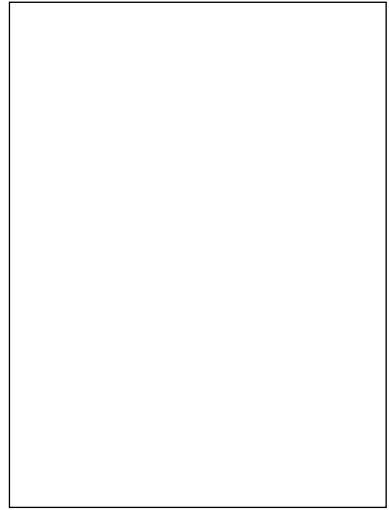


그림 6 Without membrane specimen at 5 weeks.

Newly formed alveolar bone marrow (arrow) was seen surrounded by woven bone(W) and lamella bone (L),(toluidine blue staining ; original magnification  $\times 40$ )

표 1 Histological Observation of Epithelial Downgrowth Along the Barrier at 2 weeks

Membrane Epithelial Downgrowth	Without membrane (n=6)	Unloaded (n=6)	PDGF-BB loaded (n=6)
Prevented	0	4	4
Limited(coronal 1/3)	2	2	2
Complete	4	0	0

준홈과 백악법랑경계부를 기준으로 치관부 1/3에서 증식이 멈춘 반면, 아무것도 피개하지 않은 군에서는 기준홈에까지 이르는 상피의 하방증식이 관찰되었다(표 1).

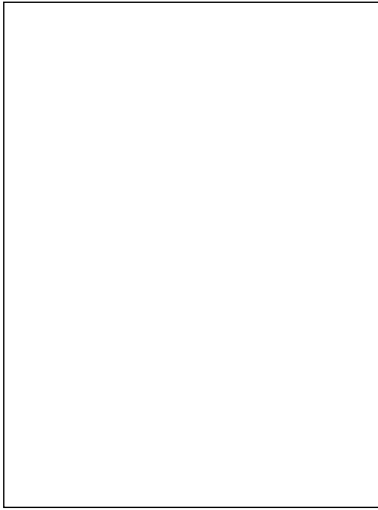
## (2) 실험 5주 소견

아무것도 넣지 않은 군에서는 기준홈의 상부로 해면골과 층판골이 보였으며 그 사이로 골수의 형성도 관찰되었다. 신생백악질도 관찰되며 신생골은 기준홈 부근에서만 관찰되었다(그림 6, 7).

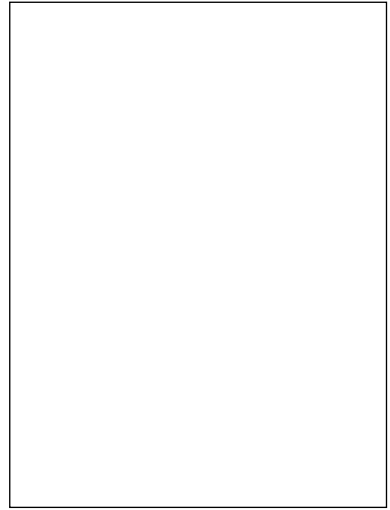
PDGF-BB를 함유하지 않은 차폐막군에서

는 염증세포의 침윤이 보이고 있으며 차폐막은 거의 흡수되어 보이지 않았다. 기준홈 주위로는 느슨한 결합조직이 발달되어있는 소견을 보이고 있었으며 신생 골과 얇은 신생 백악질의 형성이 관찰되었다(그림 8, 9).

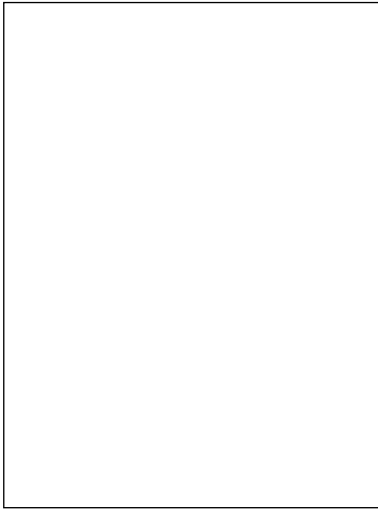
PDGF-BB 함유 차폐막군에서는 신생 골이 치관부로 많이 증식된 소견을 보였으며, 차폐막은 거의 흡수되어 보이지 않았다. 해면골 형태의 신생 골 주위로 신생백악질의 생성도 관찰되었다. 신생 골 외측으로 골막이 잘 형성되어 있으며 기존의 골의 상방 뿐만 아니라 외측 면에서도 골의 형성이 발달된 소견



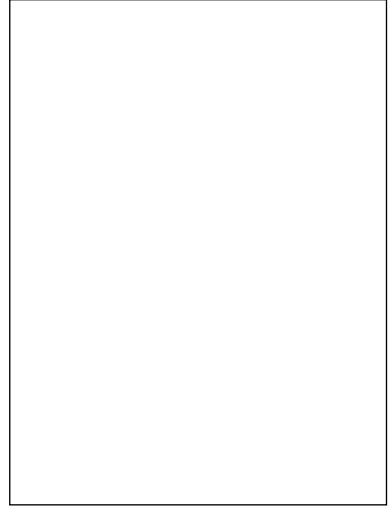
**그림 7 Without membrane specimen at 5 weeks.**  
(toluidine blue staining ; original magnification  $\times 100$ )



**그림 9 Drug-unloaded membrane specimen at 5 weeks.**  
Cementum neoformation was observed (arrow).  
(toluidine blue staining ; original magnification  $\times 100$ )



**그림 8 Drug-unloaded membrane specimen at 5 weeks.**  
Thread like new bone (N) near the notch and woven bone like trabeculae on the apical notch was seen. New cementum deposition (arrow) was also seen.  
(toluidine blue staining ; original magnification  $\times 40$ )



**그림 10 PDGF-BB loaded membrane specimen at 5 weeks.**  
Active alveolar bone formation (B) was observed from the base of the experimental notch (N). (toluidine blue staining ; original magnification  $\times 40$ )

이 관찰되었다(그림 10).

실험 5주째에서도 2주째와 마찬가지로 차폐막을 피개한 군에서는 상피의 하방증식이 치

관부 1/3에서 거의 멈춘 반면, 아무것도 피개하지 않은 군에서는 기준홈에까지 이르는 증식이 관찰되었다(그림 11)(표 2).



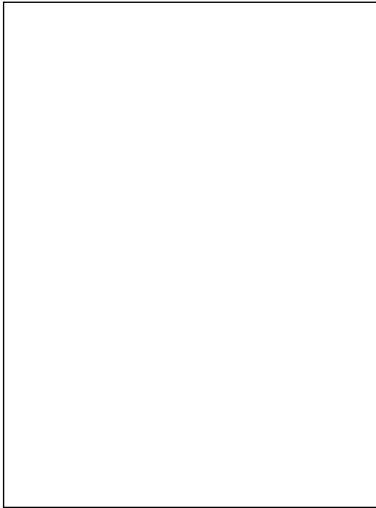


그림 11 PDGF-BB loaded membrane at 5 weeks.

Epithelial downgrowth was prevented (arrow) near the cemento-enamel junction, (original magnification  $\times 40$ )

## 2. 조직계측학적 분석 결과

실험 2주군에서 백악법랑경계부에서 기준홈의 하연까지의 길이는 실험군간에 차이가 거

의 없었다(표 3). 그러나 기준홈의 하연에서 치조골 상연까지의 길이를 측정하여본 결과 PDGF-BB 함유 차폐막군에서는 0.30mm로 미미하지만 신생 골이 기준홈의 상방으로 형성된 반면, 아무것도 피개하지않은 군, PDGF-BB가 함유되지 않은 차폐막군에서는 오히려 기준홈의 하방으로 골의 흡수로 인한 음의 측정값이 나타났다. 신생 백악질의 길이 또한 아무것도 피개하지않은 군과 PDGF-BB 함유 차폐막군에서는 평균치가 각각 0.20mm와 0.11mm였던 반면 PDGF-BB 비함유차폐막군에서는 거의 미미하였다(표 3).

실험 5주에서 백악법랑경계부에서 기준홈의 하연까지의 길이 역시 군간의 차이는 거의 없었다. 그러나 신생 골의 길이는 PDGF-BB 함유 차폐막군에서 평균 1.33mm로 가장 큰 경향을 보였고, 신생 골의 면적 측정에서도 PDGF-BB 함유 차폐막군의 평균치가 0.16mm<sup>2</sup>로 가장 많은 경향을 보였으며, 그 다음이 아무것도 피개하지 않은 군이었고 PDGF-BB 비함유 차폐막군에서 평균치가 가장 낮았다.

표 2 Histological Observation of Epithelial Downgrowth Along the Barrier at 5 weeks

Membrane Epithelial Downgrowth	Without membrane (n=6)	Unloaded (n=6)	PDGF-BB loaded (n=6)
Prevented	0	4	5
Limited(coronal 1/3)	1	2	1
Complete	5	0	0

표 3 Histometric Assessment at 2 weeks

	Without Membrane (n=6)	Unloaded (n=6)	PDGF-BB loaded (n=6)
Assessment	mean	mean	mean
Height of Defect(mm)	4.03	4.07	4.06
Length of New Bone(mm)	-0.09	-0.11	0.30
Length of New Cementum(mm)	0.20	0.04	0.11

표 4 Histometric Assessment at 5 weeks

	Without Membrane (n=6)	Unloaded (n=6)	PDGF-BB loaded (n=6)
Assessment	mean	mean	mean
Height of Defect(mm)	4.03	4.02	4.05
Length of New Bone(mm)	0.53	0.35	1.33
Area of New Bone(mm <sup>2</sup> )	0.08	0.04	0.16
Length of New Cementum(mm)	0.19	0.33	0.66

신생백악질의 길이 또한 PDGF-BB 함유 차폐막군에서 0.66mm로 가장 많은 경향을 보였고 나머지 군에서는 평균치가 0.3mm 이하로 나타났다(표 4).

#### IV. 총괄 및 고안

이 연구는 폴리락트산과 폴리글라이콜산으로 제작한 생체흡수성차폐막내에 혈소판유래 성장인자(PDGF)를 함유시키고, 인위적으로 형성된 실험동물의 치조골 결손부에 피개시켜 치주조직의 재생능력을 평가하고자 하였다.

Scantlebury<sup>47)</sup>는 차폐막이 갖추어야 할 5 가지 조건으로 첫째 막 자체가 조직과 융합되면서 상피의 이동을 제한하여야 하며, 둘째, 세포들을 분리시키고 흡수가 되더라도 일정 기간 붕괴되지 않아서 공간확보가 가능해야 하며, 셋째, 너무 뻘뻘하여 조직을 뚫는 일이 없어야 하며, 넷째, 임상적으로 조작이 용이해야 하고 마지막으로 문제가 생기면 제거가 가능해야 한다고 제시 하였다. 이 연구에서 사용한 생체흡수성 차폐막과 폴리락트산만을 이용한 소재, 그리고 폴리락트산과 폴리글라이콜산을 공중합시켜 만든 폴리글락틴 910 등과 같은 생체흡수성 합성고분자들은 앞의 조건들을 완전하게 만족시키지는 않지만 약물을 함유시켰을 때 방출속도를 조절하기 쉽고 분해기간 및 물리적 성질을 조절하기가 비교

적 용이한 특성이 있다<sup>48, 49)</sup>. 이 연구에서 사용한 실험용 차폐막은 폴리글라이콜산 편직 물에다 폴리락트산용액을 피막 시키고 건조시킨 것으로서 두께가 150 $\mu$ m 정도였으며 백서의 피하조직내의 조직반응은 매식 1, 2주에는 염증반응이 나타났지만 4주 이후에는 염증반응이 감소하였으며 이런 양상은 ePTFE막과 비슷하였다<sup>51)</sup>.

자연에 존재하는 다단백질인 성장인자는 중배엽 기원의 세포(섬유아세포, 신경교세포, 평활근)들에 대한 증식, 이동 및 기질 생성에 영향을 미치는 강력한 생물학적 매개체의 역할을 하는 물질이다. 이들 중 PDGF는 두 개의 이중체(AA, BB와 AB)가 존재하는데 이중 동종 이중체인 PDGF-BB가 치주인대조직에 대한 유사분열 유도효과 및 화학주성이 높음이 관찰되었다<sup>51)</sup>. Matsuda 등<sup>44)</sup>은 백서의 섬유아세포에 대한 성장인자의 화학주성 및 유사분열유도능에 관한 실험에서 PDGF-BB는 0.1-1ng/ml에서도 유사분열유도능을 가지며 10ng/ml에서 최대에 이른다고 하였으며, 화학주성은 0.01ng/ml 정도의 저 농도에서도 나타나며 최대효과는 0.1ng/ml 에서였다고 보고하였다. 또한 Lee 등<sup>52)</sup>은 200ng/cm<sup>2</sup>의 PDGF-BB를 생분해성 차폐막에 함입하여 약물의 방출 실험을 한 결과 1일째 0.75ng이 방출되었으며 이후 0.1ng씩 지속적으로 방출되었으며 이는 표면에 노출된 PDGF-BB가 먼저 방출되고 내부의 약물이 순차적으로 용출

된 것으로 생각된다고 하였다. 따라서 우리들의 연구에서는 이를 바탕으로 200ng/cm<sup>2</sup>의 약물이 함유된 차폐막을 이용하여 차폐막 분해에 따른 지속적인 약물의 서방출효과(slow release)를 기대하였다. 한편 이런 성장인자를 손상 실험부위에 적용하는 방법에 대해 다양한 시도들이 진행되어 왔다. Lynch등<sup>42, 43)</sup>은 PDGF-BB와 IGF(insulin-like growth factor) 혼합물을 카복시메틸셀룰로스 담체(carrier)를 이용하여 치근면에 적용하여 골 융합 없이 신생 골 및 신생백악질의 증가를 보고하였고, Rutherford<sup>55)</sup>는 PDGF-BB와 텍사메타손을 콜라겐 매트릭스를 담체로 치근면에 적용하였다. 그러나 Park등<sup>54)</sup>은 담체를 이용하게 되면 손상부 공간 내로 세포의 이동이 방해받아 세포증식과 새로운 기질 침착이 어렵고 담체의 제거에 담식세포가 필요하므로 면역반응이 초래될 뿐만 아니라 담체의 유지기간이 짧아서 약물의 단시간의 효과밖에 기대할 수 없다고 하여 구연산으로 탈회한 치근면에 미세피펫으로 성장인자를 직접 바르는 방법을 제시하였다. 이 방법은 PDGF-BB가 세포의 기질과 결합하므로 성장인자가 치근면에 안전하게 유지되어 초기 치유기간에 지속적으로 유리될 뿐 아니라 세포의 이동과 증식에 아무런 방해도 없고 면역반응도 초래하지 않는다고 하였다. 그러나 이 방법 역시 초기 속 방출(burst) 후 약물이 체액으로 빠져나가 버려 지속적인 서방출효과를 기대하기는 어려우리라 생각된다. 그들은 이런 우려 때문에 Matsuda등<sup>44)</sup>이 제시한 유효약물농도 보다 훨씬 높은 3-5 $\mu$ g의 고농도의 PDGF-BB를 사용하였다.

차폐막 소재 자체의 치주조직재생능력 비교를 위해서는 최소한 1개월 이상 장기간의 실험기간이 필요하지만 저자들의 연구는 소재에 대한 비교 평가보다 약물에 의한 초기 재생능력에 더 비중을 두었으므로 Lynch등<sup>42, 43)</sup>의 PDGF를 이용한 실험에서와 같이 2주와 5

주간의 비교적 단기간의 평가를 하였다.

상피의 하방증식은 실험 2주째에서 차폐막을 피개한 군에서는 거의 치관부 1/3이내에서 멈춘 반면 아무것도 피개하지않은 군에서는 기준홈 가까이 까지 증식되는 양상을 보였다. 이는 일반적인 치주치료 후 긴 접합상피의 치유가 일어난다는 여러 보고와 같았다<sup>2, 3, 4)</sup>. 이와 같은 경향은 실험 5주째에서도 비슷한 양상을 보였으며, 차폐막을 사용한 군들에서도 일부 표본에서 드물게 상피의 전위를 보였다. Warrer등<sup>28)</sup>은 조직재생유도술식은 사용되는 차폐막의 특성에 따라 그 결과는 매우 민감하다고 하였으며, 차폐막을 따라 자라는 상피의 하방증식을 막거나 지연시키는 정도가 가장 중요한 요소라고 하였다. Selvig등<sup>55)</sup>은 상피의 하방증식은 세균 침착의 가능성을 시사하는 것이며 신 부착 형성에 좋지 못한 결과를 초래한다고 하였으며 Vuddhakanok등<sup>27)</sup>도 치은의 퇴축, 막의 조기 노출, 상피의 하방 증식과 신 부착과는 서로 상반된 관계를 보인다고 하였다. 우리들의 실험 결과와 김등<sup>50)</sup>과 Lee등<sup>52)</sup>이 동일한 약물함유차폐막을 사용한 백서의 두개골 폐쇄효과 실험에서 보고한 골 재생유도효과의 결과가 다소 상이점을 보이는 것은 실지 임상 적용시에는 앞에서 언급한 세균의 침착, 치은의 퇴축, 막의 조기 노출 등의 변수들이 결과에 영향을 미쳤기 때문이라고 생각된다.

실험 2주째에 PDGF-BB 함유차폐막군을 제외한 나머지 군에서 기준홈의 하방에 치조골이 위치하고 있었다. 이는 저속 회전하는 절삭용 바를 이용한 손상부 형성 시에 받은 외상 때문에 골의 괴사가 생기고 술후 치유에 영향을 미쳐 골 높이의 감소로 나타난 것으로 생각된다. Loben과 Glickman<sup>56)</sup>은 저속 회전하는 다이아몬드 바를 이용한 협측 치조골의 삭제가 술 후 치주조직에 미치는 영향에 대한 보고에서 치조정의 손상없이 협측의 치조골만 삭제하여도 실험 14일째 상, 하악

모두에서 치조골 높이의 감소가 일어났음을 보고하였다. 그들은 또 골 삭제는 치조골과 판막사이의 혈병에 염증상태를 일으켜서, 이로 인한 조직화 및 성숙을 방해한다고 하였다. PDGF-BB 함유차폐막의 경우는 신생 골의 형성이 다소 관찰되었으나 Lynch등<sup>42, 43)</sup>의 보고와는 그 절대량에 있어서는 상당히 차이가 있는데, 이는 약물의 적용방법 및 약물 농도의 차이에 기인한 것으로 생각된다.

실험 5주에서 모든 군이 신생골의 형성을 보였는데, 그 중 PDGF-BB 함유차폐막군의 경우는 2주의 소견과 연관지어 볼 때 많은 양의 신생 골을 형성하였는데 이는 시간이 지날수록 염증반응의 소실과 지속적인 성장인자의 방출에 의한 치주조직 재생효과의 결과로 생각된다.

Dahlin등<sup>67)</sup>은 조직재생유도술식에 사용되는 흡수성 차폐막의 문제점으로 탐식활동에 따른 국소적 염증반응, 공간확보 및 세포 차단과 관련하여 치주조직재생의 완성과 차폐막의 분해, 흡수 사이의 적절한 시간동안의 유지의 문제를 지적하였다. Blumenthal<sup>68)</sup>도 원하는 세포집단의 완성과 차폐막의 분해사이의 적절한 시간 간격이 매우 중요하다고 하였으며, Minabe<sup>59)</sup>는 3-4주 까지가 매우 중요하며 치주조직의 재생을 최대로 하기 위해서는 너무 빨리 차폐막이 흡수되거나 매식물에 의한 염증반응등으로 인해 창상의 치유가 방해받아서는 안된다고 하였다. 그러나 동물실험을 통한 연구 결과, 막 자체의 분해 및 흡수와 관련된 염증반응이 창상의 치유에는 별다른 영향을 미치지 않는 것 같다고 하였다. 우리들의 연구에서도 2주 소견에서는 막의 분해에 따른 염증세포의 침윤이 다수 관찰되었으나 실험 5주 군에서는 염증의 정도가 덜하였고 치주조직 재생에 크게 영향을 미치지 않았다.

흡수성 합성고분자를 이용한 여러 동물실험의 결과는 매우 다양하게 보고되고 있다. 이

는 앞에서도 언급했듯이 생분해성 차폐막은 막의 흡수 시기와 정도, 막의 구조 및 형태에 따라 조직재생효과가 크게 달라지기 때문에 생각된다. 이 연구는 PDGF-BB가 함유된 차폐막의 치주조직재생 효과를 관찰할 목적으로 단기간의 실험을 하였기 때문에 조직재생 효과의 절대치를 다른 연구결과와 비교하는데는 한계가 있다. 그러나 이 연구의 한계 내에서 PDGF-BB가 함유된 차폐막은 신생 치조골 및 신생 백악질 형성에 효과가 있음을 알 수 있었다. 이 전의 연구결과에 따르면 차폐막이 시간이 경과함에 따라 점차 분해되면서 함입된 성장인자의 방출이 지속되고 있어<sup>52)</sup> 향후 장기간에 걸친 실험을 통하여, 그 효과를 재검증할 필요성이 있을 것으로 생각되며, 아울러 차폐막의 형태를 임상적용에 용이하게 개선하여 실시한다면 더 정확한 결과를 찾을 수 있을 것이다.

## V. 결 론

6마리의 비글견에다 인위적인 치조골 결손부를 형성한 후, 200ng/cm<sup>2</sup> 농도의 PDGF-BB가 함유된 생체흡수성차폐막이 손상된 치주조직의 재생에 미치는 영향을 조직학적 및 조직계측학적으로 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 이 실험에서 사용된 차폐막은 상피의 하방 증식을 억제하였다.
2. 실험 2주의 조직학적 소견에서는 차폐막을 이용한 군에서 염증세포의 침윤이 관찰되었고, 신생 치조골의 소견은 보이지 않았다.
3. 실험 5주의 조직학적 소견에서는 모든 군에서 기준 홈의 상부로 신생 치조골의 모습이 관찰되었고, PDGF-BB 함유차폐막군에서는 기준 골의 상방 뿐만 아니라 외측 면에서도 골의 형성이 발달된 소견이 관찰되었다.

4. 실험 2주의 조직계측학적 분석에서 PDGF-BB 함유차폐막군에서 대조군들보다 신생 치조골 양의 평균값이 높게 나타나는 경향이였다.
5. 실험 5주의 조직계측학적 분석에서는 PDGF-BB 함유차폐막군이 신생 치조골의 길이, 신생 치조골의 면적 그리고, 신생 백악질의 길이의 평균값이 높은 경향을 보였다.

## 참고문헌

1. Dragoo MR. Regeneration of the periodontal attachment in humans. Philadelphia: Lea and Febiger ; 1981 : 36-37.
2. Stahl S, Slavkin H, Yamada L. Speculations after gingival repair. J Periodontol 1972 ; 43 : 395-402.
3. Caton J, Nyman S, Zander H. Histometric evaluation of periodontal surgery. II. Connective tissue levels after four regenerative procedures. J Clin Periodontol. 1980 ; 7 : 224-231.
4. Wirthlin MR. The current status of new attachment therapy. J Periodontol 1982 ; 52 : 529-544.
5. Ellegaard B, Karring T, Loe H. New periodontal attachment procedure based on retardation of epithelial migration. J Clin Periodontol 1974 ; 1 : 75-88.
6. Prichard JP. Present state of the interdental denudation procedure. J Periodontol 1977 ; 48 : 566-569.
7. Magnusson I, Nyman S, Karring T, Egelberg J. Connective tissue attachment formation following exclusion of gingival connective tissue and epithelium during healing. J Periodont Res 1985 ; 20 : 201-208.
8. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. J Clin Periodontol 1984 ; 11 : 494-503.
9. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. J Clin Periodontol 1986 ; 13 : 604-616.
10. Becker W, Becker BE, Berg L, Prichard J, Caffesse R, Rosenberg E, Gian-Grasso J. New attachment after treatment with root isolation procedures : Report of treated class III and class II furcations and vertical osseous defects. Int J Periodontics Restorative Dent 1988 ; 8(3) : 9-23.
11. Pontoriero R, Lindhe J, Nyman S, Karring T, Rosenberg E, Sanavi F. Guided tissue regeneration in degree II furcation-involved mandibular molars. A clinical study. J Clin Periodontol 1988 ; 15 : 247-254.
12. Caffesse RG, Smith BA, Duff B, Morrison EC, Memill D, Becker W. Class II furcations treated by guided tissue regeneration in humans : Case reports. J Periodontol 1990 ; 61 : 510-514
13. Gantes B, Martin M, Garrett S, Egelberg J. Treatment of periodontal furcation defects. II. Bone regeneration in mandibular class II defects. J Clin Periodontol 1988 ; 15: 232-239.
14. Schallhorn RG, McClain PK. Combined osseous composite grafting, root conditioning, and guided tissue regeneration. Int J Periodontics Restorative Dent 1988; 8(4): 9-31.

15. Handelsman M, Davarpanah M, Celletti M. Guided tissue regeneration with and without citric acid treatment in vertical osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1991 ; 11 : 315-363.
16. Hyder PR, Dowell P, Singh G, Dolby AE. Freeze-dried, cross-linked bovine type I collagen : analysis of properties. *J Periodontol* 1992 ; 63 : 182-186.
17. Blumenthal NM. A clinical comparison of collagen membranes with e-PTFE membrane in the treatment of human mandibular buccal class II furcation defects. *J Periodontol* 1993 : 64 : 925-933.
18. Blumenthal NM, Steinberg J. The use of collagen membrane barriers in conjunction with combined demineralized bone collagen gel implants in human infrabony defects. *J Periodontol* 1990 : 61 : 319-327.
19. Choi SY, Rolf R, Nilveus RE, Minutello RD, Grenith J. Effect of a collagen matrix on healing in periodontal furcation defects in dogs. *J Periodontol* 1993: 64: 878-882.
20. Chung KM, Salkin LM, Stein MD, Freedman AL. Clinical evaluation of a biodegradable collagen membrane in guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1990 ; 61 : 732-736
21. Garrett S, Loss B, Chamberlain D, Egelberg J. Treatment of intraosseous periodontal defects with a combined adjunctive therapy of citric acid conditioning, bone grafting, and placement of collagenous membranes. *J Clin Periodontol* 1988 ; 15 : 383-389.
22. Pitaru S, Noff M, Grosskopf A, Moses O, Tal H. Heparan sulfate and fibronectin improve the capacity of collagen barriers to prevent apical migration of the junctional epithelium. *J Periodontol* 1991 : 62 ; 598-601.
23. Pitaru S, Tal H, Soldinger M, Azar-Avidam O, Noff M. Collagen membrane prevents the apical migration of epithelium during periodontal wound healing. *J Periodont Res* 1987 : 22 : 331-333.
24. Pitaru S, Tal H, Soldinger M, Grosskopf A, Noff M. Partial regeneration of periodontal tissues using collagen barriers, initial observation in the canine. *J Periodontol* 1988 : 59 : 380-386.
25. Gager AH, Schultz AJ. Treatment of periodontal defects with an absorbable membrane(Polyglactin 910) with and without osseous grafting ; Case reports. *J Periodontol* 1991 : 62 : 276-283.
26. Schultz AJ, Gager AH. Guided tissue regeneration using an absorbable membrane(Polyglactin 910) and osseous grafting. *Int J Periodontics Rest Dent* 1990 ; 10 : 9-17.
27. Vuddhakanok S, Solt CW, Mitchell JC, Foreman DW, Alger FA. Histologic evaluation of periodontal attachment apparatus following the insertion of a biodegradable copolymer barrier in humans. *J Periodontol* 1993 ; 64 : 202-210.
28. Warrer K, Karring T, Nyman S, Gogolewski S. Guided tissue regeneration using biodegradable membranes of polylactic acid or polyurethane. *J Clin Periodontol* 1992 ; 19 : 633-640.
29. Brekke JH, Olson RaJ, Scully JR, Osbon

- DB. Influence of polylactic acid mesh on the incidence of localized osteitis. *Oral surg Oral Med Oral Pathol* 1983 ; 56 : 240-245.
30. Gottlow J, Lawrell L, Lundgren D, Mathisen T, Nyman S, Rylander H, Bogentoft C. Periodontal tissue response to a new bioresorbable guided tissue regeneration device : A longitudinal study in monkeys. *Int J Periodontics Rest Dent* 1994 ; 14 : 437-449.
  31. Magnusson I, Batich C, Collins BR. New attachment formation following controlled tissue regeneration using biodegradable membranes. *J Periodontol* 1988 ; 59 : 1-7.
  32. Lawrell L, Gottlow J, Nyman S, Falk H, Fornell J, Johard G. Gingival response to Guidor, a bioabsorbable device in GTR therapy. *J Dent Res* 1992 ; 71(AADR Abstracts 1536) : 298.
  33. Robert PM, Frank RM. Periodontal guided tissue regeneration with a new resorbable polylactic acid membrane. *J Periodontol* 1994 ; 65 : 414-422.
  34. Galgut PN. Oxidized cellulose mesh used as a biodegradable barrier membrane in the technique of guided tissue regeneration. A case report. *J Periodontol* 1990 ; 61 : 766-768.
  35. Gottlow J, Lundgren D, Nyman S, Laurell L, Rylander H. New attachment formation in the monkeys with bioresorbable and non-resorbable guided tissue regeneration devices. *J Dent Res* 1993 ; 72(Spec. Issue) : 206(Abstr. 823).
  36. Antoniades HN, Hunkapiller MW. Human platelet-derived growth factor(PDGF) : amino terminal amino acid sequence. *Science* 1983 ; 220 : 963-965.
  37. Waterfield MD, Scrace GT, Whittle N. Platelet-derived growth factor is structurally related to the putative transforming protein p28sis of simian sarcoma virus. *Nature* 1983 ; 304 : 35-39.
  38. Bersholtz C, Johnsson A, Heldin CH. cDNA sequence and chromosomal localization of human platelet-derived growth factor A-chain and its expression in tumor cell lines. *Nature* 1986 ; 320 : 695-696.
  39. Hammacher A, Hellman U, Johnsson A. A major part of PDGF purified from human platelets is a heterodimer of one A and one B chain. *J Biol Chem* 1988 ; 263 : 16493-16498.
  40. Nister M, Hammacher A, Mellstrom K. A glioma-derived PDGF A chain homodimer has different functional activities than a PDGF-AB heterodimer from human platelets. *Cell* 1988 ; 52 : 791-799.
  41. Kazlauskas A, Bowen-Pope D, Seifert R. Different effects of homo- and heterodimers of platelet-derived growth factor A and B chains on human and mouse fibroblasts. *EMBO J* 1988 ; 7 : 3727-3735.
  42. Lynch SE, Williams RC, Polson AM, Howell TH, Reddy MS, Zappa UE, Antoniades HN. A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J Clin Periodontol* 1989 ; 16 : 545-548.

43. Lynch SE. Platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor. I. Mediators of healing in soft tissue and bone wounds. *Periodont Case Rep* 1991 ; 13 : 13-20.
44. Matsuda N, Lin WL, Kumar M, Cho MI, Genco RJ. Mitogenic, chemotactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J periodontol* 1992 ; 63 : 515-525.
45. Oates TW, Rouse CA, Cochran DL. Mitogenic effects of growth factors on human periodontal ligament cells in vitro. *J Periodontol* 1993 ; 64 : 142-148.
46. Donath K, Breuner GA. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. *J Oral Pathol* 1982 ; 11 : 318-326.
47. Scantlebury T. 1982-1992 : A decade of technology development for guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1993(supplement) : 64 : 1129-1137
48. Tarcha PJ. *Polymers for controlled drug delivery*. CRC press, 1991
49. Tsuruta T, Hayashi T, Kataoka K, Ishihara K, Kimura Y. *Biomedical applications of polymeric materials*. CRC press 1993.
50. 김동균, 이승진, 정종평. 약물함유 생체 분해성 차폐막의 유도조직재생에 관한 연구. *대한치주과학회지* 1995 ; 25 : 192-209.
51. Boyan LA, Bhargava G, Nishimura F, Orman R, Price R, Terranova VP. Mitogenic and chemotactic responses of human periodontal ligament cells to the different isoforms of platelet-derived growth factor. *J Dent Res* 1994 : 73(1) ; 1593-1600.
52. Lee SJ, Park YJ, Ha SJ, Pai CM, Chung CP. Porous poly(l-lactide) membranes for guided tissue regeneration and drug delivery. *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 1996 ; 23 : 232-233.
53. Rutherford RB, Traio-Smith MD, Ryan ME, Charette MF. Synergistic effects of dexamethasone on platelet-derived growth factor mitogenesis in vitro. *Arch Oral Biol* 1992 ; 37 : 139-145.
54. Park JB, Matsuura M, Han KY, Norderyd O, Lin WL, Genco RJ, Cho MI. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J Periodontol* 1995 ; 66 : 462-477.
55. Selvig KA, Kersten BG, Chamberlain DH, Wikesjo UME, Nilveus RE. Regenerative surgery of intrabony periodontal defects using ePTFE barrier membranes : Scanning electron microscopic evaluation of retrieved membranes versus clinical healing. *J Periodontol* 1992 ; 63 : 974-978.
56. Lobene R, Glickman I. The response of alveolar bone to grinding with rotary diamond stones. *J Periodontol* 1963 ; 34 : 105-119.
57. Dahlin C, Lindhe J, Gottlow J, Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1988 ; 81 : 672-676.
58. Blumenthal NM. The use of collagen membranes for guided tissue regeneration. *Compen Contin Educ Dent* 1992 ; 62 : 171-179.



59. Minabe M. A critical review of the biologic rationale for guided tissue regeneration. J Periodontol 1991 ; 62 : 171-179.

## Effects of platelet-derived growth factor loaded bioresorbable membrane on periodontal regeneration

Young Ku\*, Jeong-Eun Kim\*, Soo-Boo Han\*, Chong-Pyoung Chung\*,

Yoon-Jeong Park\*\*, Seung-Jin Lee\*\*, Young-Hyuk Kwon\*\*\*

\*Department of Periodontology, College of Dentistry, Seoul National University  
and Dental Research Institute

\*\*College of Pharmacy, Ewha Woman's University

\*\*\*Department of Periodontology, College of Dentistry, Kyung-Hee University

PDGF-BB has been recognized as a highly potential growth factor for guided tissue regeneration in periodontal defect. This study carried out histologic and histometric evaluation of 200ng/cm<sup>2</sup> PDGF-BB loaded bioresorbable membrane made from polyglycolic and polylactic acid. It was tested for its biocompatibility, ability to prevent epithelial downgrowth and amount of periodontal regeneration. Without membrane and PDGF-BB unloaded bioresorbable membrane were used as control. Healthy six beagle dogs were used. Each dog was anesthetized and buccal flaps were reflected in the mandibular and maxillary premolar areas. Buccal alveolar bone between the mesiobuccal and distobuccal line angles was surgically removed on the lower 2nd and 4th premolar in mandible, 2nd premolar in maxilla, to a level 4mm apical to the cemento-enamel junction with creating a Class II buccal furcation defect for available space. Care was taken not to remove the root cementum layer and rubber impression materials were placed over each surgically created defect. Flaps were repositioned and sutured. Reconstructive surgery was performed 1 month after defect preparation. PDGF-BB loaded membranes and controls were randomly placed on maxillary 2nd premolars and mandibular 2nd and 4th premolars. Plaque control regimen was instituted with daily brushing with a 0.1% chlorhexidine digluconate during experimental periods. The animals were sacrificed 2 and 5 weeks after surgery and undecalcified specimens were prepared for histologic evaluation.

The degree of coronal regrowth of new bone, new cementum and the amount of new bone areas formed on the defected area of the PDGF-BB loaded membranes turned superior to without membrane and drug unloaded membrane. Experimental membrane could prevent the epithelial downgrowth irrespective of drug loaded or not and showed good biocompatibility. These results implicated that PDGF-BB loaded bioresorbable membrane could be highly useful tool for guided tissue regeneration of periodontal defects.

Key words : guided tissue regeneration; membranes, artificial ; polyglycolic acid/therapeutic use ; polylactic acid/therapeutic use ; PDGF-BB.