

# 골형태형성단백질과 흡수성차폐막이 치주조직 재생에 미치는 영향

임상철 · 권영혁 · 이만섭 · 박준봉

경희대학교 치과대학 치주과학교실

## I. 서론

상실된 치주조직의 재생을 얻고자 많은 술식의 발달이 있었으나 아직까지 완전한 치주조직의 재생을 이루어 낼 수 있는 술식이 확립되어 있지 못한 형편이다<sup>1-3)</sup>. 현재까지 치주조직의 재생을 위하여 사용하였던 술식에는 골이식술<sup>4-5)</sup>, 치근면 처치술<sup>6-8)</sup>, 조직유도재생술<sup>9-11)</sup>, 성장인자를 이용하는 방법<sup>12-13)</sup>, 성장인자를 동반한 조직유도재생술<sup>14)</sup> 등이 있다. 조직유도재생술이란 결합조직의 부착을 방해하는 치은 상피세포와 치은 결합조직 세포가 창상부위로 이주하는 것을 차단하고, 치주인대세포의 선택적 증식을 도모하여 치주조직 재생에 관여하는 신생 백악질, 치주인대, 치조골이 형성될 수 있는 공간을 확보해 줌으로써 조직의 재생을 유도하는 술식으로 정의할 수 있다<sup>17-21)</sup>. Nyman등(1982)<sup>17)</sup> 은 millipore filter를 이용한 실험에서 치주인대세포가 치주조직재생의 주역할을 담당한다고 하였고, Magnusson등(1985)<sup>18)</sup> 은 millipore filter를 이용한 동물실험에서 노출된 치근면에서 결합조직의 신부착을 관찰함으로써 치주인대세포가 치주조직재생에 주역할을 담당하는 것과 조직재생에 있어서 차폐막의 기능을 암시하였다. 그러나, millipore filter는 쉽게 부서지고 치근면에 적용하기가 어려운 단점이 있다. 그후 여러 실험에서는 expanded polytetrafluoroethylene(e-PTFE)막을

이용하였는데, Gottlow등(1986)<sup>19)</sup>은 e-PTFE막을 이용한 임상연구에서 임상적, 조직학적 신부착이 일어났다고 하였으며, Pontoriero등(1988)<sup>20)</sup> 과 Caffesse등(1990)<sup>21)</sup> 은 하악 구치부의 2급 치근이개부 병변을 치료하는데 있어서 e-PTFE막이 조직유도 재생에 효과적이었음을 보고하였다. 이후로 e-PTFE막을 이용한 연구가 광범위하게 진행되었고 임상에서도 성공적인 치료 결과가 확인 보고 되어 지금까지 널리 사용되고 있다. 그러나, e-PTFE 차폐막은 비흡수성 막으로써, 막의 제거를 위하여 2차 수술을 해야 하는 단점이 있다. 또한 2차수술 과정에서 새로이 형성된 신생조직에 외과적 손상을 줄 수 있는 문제점이 있다<sup>22)</sup>. 최근에는 이러한 단점을 보완하기 위하여 차폐막제거가 필요없는 생체 흡수성 차폐막에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 현재까지 많은 흡수성 막을 이용한 실험이 이루어져 왔다.

현재 사용되고 있는 흡수성 차폐막 재료로는 type I collagen<sup>23-25)</sup>, oxidized cellulose<sup>26)</sup>, polylactic acid, polylactic acid와 polyglycolic acid의 중합체<sup>27-28)</sup> 등이 있다. 이들 중에서 glycolide와 lactide로 이루어진 중합체는 동물 및 인체실험에서 해로운 작용이 없는 것으로 보고되었고 빠른 속도로 흡수되는 교원질에 비하여 그 생분해 속도가 느려서 치주조직의 재생에 충분한 효과가 있는 것으로 보고되었다<sup>29-32)</sup>. 한편, glycolide와 lactide로 이루어진 중합체인 생분해성차

폐막을 이용하여 성견의 골연하 결손부에서 시행한 연구에 의하면 술후 8주까지 구조적 형태를 유지하며 서서히 흡수되기 시작하여 24주에는 거의 흡수되었으며, 상피조직의 하방증식을 억제하여 효과적인 치주조직재생을 유도하였다<sup>33)</sup>. 2차 수술이 필요 없어, 환자에게 경제적으로나 정신적으로 부담을 덜 주며, 차폐막제거시 재생조직의 손상을 피할 수 있는 흡수성차폐막의 사용이 계속적으로 증가하는 추세이다.

다양한 차폐막을 이용하는 조직유도재생술과 더불어 치근면의 성상을 변화시켜 신생 결합조직의 부착을 향상시키려는 시도가 있는데, 구연산과 염산테트라사이클린과 같은 약제로 치근면을 탈회시키는 방법<sup>34)</sup>, fibronectin을 치근면에 도포하여 신생 결합조직의 부착을 향상시키는 방법<sup>35)</sup>, 성장인자를 사용하여 세포의 화학주성, 증식, 분화 및 세포기질 형성을 자극하여 치주조직의 재생을 도모하는 방법<sup>12-16, 36)</sup> 등이 있다. 특히 최근에는 강력한 골형태형성유도물질인 골형태형성단백질(Bone Morphogenetic Protein)을 이용한 치주 조직재생에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다<sup>37-41)</sup>. BMP는 1965년 Urist가 처음 발견하여 명명한 이래로 일반적인 특성, 아미노산 서열, 삼차원적인 구조가 TGF- $\beta$ 와 유사성을 갖는 대가계로 알려져 있으며 이들은 아미노산 서열의 유사성에 따라 다시 BMP-2/-4군, BMP-5/-6/-7/-8군, BMP-3/-12/-13군의 3개의 소군으로 나누어 지며, 생체내 여러세포에 의해 합성되어 dimeric, glycosylated protein의 형태로 존재한다<sup>37-38, 40-41)</sup>.

BMP는 태생기 분화 및 신체골격 형성과 기관형성에 관여하며 태생기 이후에도 세포들의 생합성 및 연골아세포와 골아세포의 분화를 촉진시켜 골형성을 유도 한다<sup>36, 40)</sup>. 여러 실험과 연구를 통하여 BMP의 골형성 유도능력이 평가되었으며, 이중에서도 BMP-2/-4군이 낮은 농도에서도 골형성 능력이 뛰어난 것으로 보고되고 있다<sup>36)</sup>. 세포실험에서 BMP-2/-4군은 alkaline phosphatase의 활성 증가, 화학주성의 향상, cAMP 생산 증가, 교원질 합성, DNA합성, 단백질의 축적 증가, 석회화결절의 형성에 영향을 미치는 것으로 관찰되었고, 동물실험에서는 신생골의 형성,

신생백악질의 형성촉진, 신생결합조직 부착의 증가와 같은 치주조직재생에 영향을 미치는 것으로 보고되었다<sup>36-41)</sup>.

그러나, 성장인자의 일종인 BMP는 실험부위에서 치근강직을 보이는데, BMP는 미분화간엽세포를 자극하여 골형성의 중간단계인 연골단계없이 간엽에서 직접 골형성을 일으킨다. 즉, 충분히 높은 농도의 BMP는 막내골화를 통해 골형성을 유도하는 것으로 여겨진다. 치주조직재생에 있어서 이러한 치근강직은 완전한 치주조직재생을 이룰 수 없게 한다. 이와 같이 BMP는 특히 신생골의 형성에는 효과적이거나 치근강직의 소견을 보여 치주조직재생술식에 단독으로 적용하기에는 어려움이 있다<sup>70)</sup>.

따라서, 본 연구는 BMP를 이용하여 신생골의 형성을 도모하고 흡수성 차폐막을 적용함으로써 치근강직을 방지하며, 나아가 치주인대내 세포들이 치근면을 따라 이주하여 신생 백악질 및 치주인대까지 형성되는 완전한 치주조직 재생을 이룰 수 있는 술식의 한 모델을 제시하고자 시행하였으며, 이 술식을 임상에 적용하고자 할 때 그 가능성 및 타당성을 검증하고자 하였다.

## II. 실험재료 및 방법

### 1. 실험 동물

본 실험에서는 생후 1년6개월 이상 된 체중 14-16kg인 순종 웅성 비글견 3마리를 사용하였다. 수술 1주일전 sodium pentobarbital(Tokyo chemical Co., Japan)을 정맥 주사하여 전신 마취를 하였으며, 초음파 스케일러를 사용하여 치은 연상 및 치은 연하 치석 제거술을 시행하였고, 하악 제1, 2 소구치는 재생수술시 전층 판막을 치관쪽으로 용이하게 이동시키기 위하여 발거 하였다. 실험기간 동안 고행사료(도그라인, 대한사료공업, 한국)를 공급 하였으며, 수술 직후에는 7일간 고행사료를 물에 불려 섭취시켜, 수술부 창상을 보호하였고, 분리된 실내 사육실에서 사육하였다.

## 2. 실험 방법

### 1) 치근이개부 수평결손의 형성

sodium pentobarbital로 전신 마취를 시행하였으며, 수술 부위 치조점막에 2% 리도케인(1:80,000 epinephrine함유, 유한양행, 한국)을 침윤마취 하여 출혈조절 및 심도있는 마취를 얻었다. 초음파 스케일러와 큐렛을 사용하여 전 치열 에 걸쳐 치은 연상 치석제거술을 시행하였다. 좌, 우측 하악 제 3, 4 소구치까 지 열구 절개를 시행하여 전층 관막을 만든후 초음파 스케일러와 1/2 round bur, 치즐을 이용하여 3급 치근이개부 수평결손을 백악법랑 경계부로부터 기저 부까지 제 3, 4 소구치에 각 각 4.5mm, 5.5mm가 되도록 형성하였다. 교정용 철선을 이용하여 이개부를 관통시켜서 치관을 넘어 백악법랑경계부에 결찰하여 4주간 치태침착을 유도함으로써 만성 치주염을 유발시켰다.

### 2) 재생 수술

재생수술 1주일전에 교정용 철선을 제거하고 치은 연상 치석제거술을 실시하였다. 하악 우측부위를 실험부위로 하고 좌측부위를 대조부위로 하여 재생수술을 시행하였다. 전신마취하에 수술부위를 전층 관막을 형성하고 육아조직을 완전히 제거한 후에 초음파 스케일러와 큐렛을 이용하여 치근활택술을 시행하였다. 구연산(pH=1)으로 3분간 치근면을 처리하고 증류수로 세척한 후 건조시켰다. 실험부위의 경우 노출된 치근면에 한 치아당 BMP-4(R&D Systems Inc., USA) 를 0.05M acetic acid 10 $\mu$ l에 20 $\mu$ g을 용해시켜 5 $\mu$ l씩 도포하여 건조시킨후 흡수성 차폐막(Biomesch<sup>®</sup>, 삼양사, 한국)을 적용시켰다. 대조부위의 경우는 BMP-4의 도포없이 흡수성 차폐막만을 적용시켰다. 치근을 완전히 피개하기 위하여 전층 관막의 내면에 골막절개를 시행하고 치관측으로 이동시킨 후 봉합하였다.

### 3) 술후 처치

수술후 7일간 창상부를 보호하기 위하여 고행사료를 물에 불려 사용하였고 세균감염을 방지하기 위하

여 Cleocin 300mg(유한양행, 한국)을 1주간 근주하였으며, 0.2% Chlorhexidine을 사용하여 치태조절을 하였고, 봉합사는 1주일 후에 제거하였다.

### 4) 조직 준비 및 분석

실험동물들은 재생수술 2, 4, 8주에 각각 sodium pentobarbital을 과량 정맥주사 하여 희생시켰으며, 경동맥을 통하여 0.1M phosphate buffer에 혼합된 2.5% glutaraldehyde로 경동맥을 통하여 관류고정하였다. 절제한 조직을 동일 고정액에 1주일간 추가 고정한 후에 2mm 두께로 근원심쪽으로 절편을 형성하고 Rapid-Decal(Calci-Clear Rapid<sup>™</sup>, National Diagnostics, Georgia, USA)로 탈회 하였고, 통법에 따라 탈수하고 파라핀에 포매하였다.

4-5 $\mu$ m두께로 절편을 형성한 후, Hematoxylin -Eosin 염색 및 Goldner modified Masson's Trichrome 중염색을 시행하여 검경하였다.

## III. 실험 성적

### 1. 재생수술후 2주 소견

#### 1) 흡수성 차폐막 적용부위

골결손부의 대부분을 소성 결체조직이 채우고 있었으며 골결손부의 치근이개부 정상부위는 상피조직의 하방증식과 더불어 상피하결체조직내에 많은 염증세포의 침윤이 관찰되었다(Figure 1, 1a, 1T, 1Ta). 완전히 흡수되지 않은 흡수성차폐막의 잔사가 관찰되며(Figure 1a), 고배율로 관찰시 잔사주위에서 다핵거대세포가 관찰되었다(Figure 1c).

골결손부의 기저부 근처에 치근면에서 미약한 신생백악질의 형성이 관찰되었으며 치주인대도 형성된 것이 관찰되었다(Figure 1b).

#### 2) BMP-4와 흡수성 차폐막 적용부위

수평치근이개부 골결손부의 치관쪽 1/3부위에서 뚜렷한 상피의 하방증식이 관찰되었으며(Figure 2, 2a, 2T), 그 하방에서 많은 염증세포가 침윤되어 있었다(Figure 2a). 골결손부 기저부 근처에서 미약한 백

악질의 형성이 관찰되었으며(Figure 2b, 2Ta), 결체조직내 교원섬유의 주행은 일정하지 않았다(Figure 2Ta). 흡수성차폐막의 잔사가 결체조직내에서 관찰되었고 잔사주위에서 다핵거대세포가 발견되었다(Figure 2c).

## 2. 재생수술후 4주 소견

### 1) 흡수성 차폐막 적용부위

골 결손부의 치근이개부 정상부위에서 상피조직의 하방증식을 관찰할 수 있었으며, 그 하방에는 상피하 결체조직내에 많은 염증세포의 침윤이 관찰되었다(Figure 3, 3a). 치근이개부 하방부위에는 교원섬유가 치근면을 따라 평행하게 주행하고 있었으며, 신생백악질의 형성은 관찰할 수 없었다(Figure 3b, 3Tc). 흡수성 차폐막은 완전히 흡수되어 그 잔사는 발견되지 않았다(Figure 3c). 골결손부 기저부에서 미약한 소주골의 형성이 관찰되었다(Figure 3c).

### 2) BMP-4와 흡수성 차폐막 적용부위

골결손부의 치근이개부 정상부위에서 상피조직의 하방 증식이 관찰되었으며, 그 하방에는 상피하 결체조직내에 많은 염증세포가 침윤되어 있는 것이 관찰되었다(Figure 4a). 상피조직은 치근면을 따라 하방 증식하여 긴 접합상피의 형성이 관찰되었다. 골결손부의 치근이개부 하방부위에는 잔존골 상방에 신생골의 형성이 보였는데(Figure 4), 고배율로 관찰하였을 때, 신생백악질의 형성이 관찰되었으며 특히 교원섬유가 신생백악질로 함입되어 있는 사피섬유가 관찰되었다(Figure 4c, 4Tb). 신생골이 생성된 부위에서는 소주골의 형성이 관찰되었으며 신생백악질과 소주골 사이에 치주인대가 형성되어 있는 것을 관찰할 수 있었다(Figure 4c, 4Tb). 흡수성 차폐막은 완전히 흡수되어 그 잔사는 발견할 수 없었다(Figure 4).

## 3. 재생수술후 8주 소견

### 1) 흡수성 차폐막 적용부위

4주 소견과 유사하게 이개부의 치관부에서 상피조

직의 하방증식이 관찰되었으며, 그 하방의 상피하 결체조직내에 중등도의 염증세포침윤이 관찰되었다(Figure 5, 5a). 이개부 하방부위에는 교원섬유가 치근면을 따라 평행하게 주행하는 경향을 보였으며 4주 소견과는 달리 신생 백악질의 형성이 관찰되었다(Figure 5b). 흡수성 차폐막의 잔사는 발견되지 않았으며, 4주 소견에 비하여 신생골이 치근면을 따라 이개부 1/2까지 형성되어 있는 소견을 보였다(Figure 5Tc).

### 2) BMP-4와 흡수성 차폐막 적용부위

4주 소견과는 달리 골결손부의 이개부 정상부에서 상피조직의 하방증식 관찰되지 않았으며 이 부위를 소성의 결체조직이 채우고 있는 것이 관찰되었다(Figure 6, 6a). 염증세포의 침윤은 보이지 않았다(Figure 6a). 신생골이 치근면을 따라 이개부 정상까지 형성되어 있는 것이 관찰되었다(Figure 6). 골결손부 기저부에서 새로이 형성된 백악질의 뚜렷한 소견이 관찰되었고(Figure 6c), 고배율로 관찰시 치주인대가 치조골과 새로이 형성된 백악질에 함입되어 있는 사피섬유가 관찰되었다(Figure 6b). 흡수성 차폐막의 잔사는 관찰되지 않았다(Figure 6).

## IV. 총괄 및 고찰

치주질환으로 파괴된 치주조직을 재생시키기 위한 조직유도재생술이 치주치료영역에 도입된 이후로 많은 연구와 재료들이 개발되었으며, e-PTFE막이 가장 효과적인 것으로 보고되어 왔다<sup>44-48)</sup>. e-PTFE막은 세포에 대한 차폐능력이 뛰어나고 생체 안정도와 친화성이 우수한 것으로 인정되어 왔다. 그러나, 막의 제거를 위한 2차 수술이 필요하다는 단점이 있다. 2차 수술은 미성숙 신생 치주조직에 손상을 줄 수 있으므로 치주조직 재생에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있다. 이러한 단점을 극복하기 위하여 2차 수술의 필요성이 없는 흡수성 차폐막에 대한 연구가 활발히 진행되었다<sup>48-62)</sup>. 흡수성 차폐막으로 사용된 재료로는 여러 가지가 있으나 poly(lactic acid)와 poly(glycolic acid)의 중합체가 많이 이용되고 있다.

Calgut<sup>48)</sup>과 Magnusson<sup>등(1988)<sup>31)</sup>은 동물실험을 통해 polylactic acid가 e-PTFE나 millipore filter보다 유사하거나 우수한 상피이주 억제효과를 보인다고 보고 하였고, Fleisher<sup>등(1988)<sup>30)</sup>은 polylactic acid와 polyglycolic acid로 만든 흡수성 차폐막을 이용하여, 단순관막술만을 시행한 대조군에 비하여 더 많은 백악질과 치조골, 신부착 형성을 얻을 수 있다고 보고한 바 있다. 여러 학자들이 PLA/PGA막이 e-PTFE막과 유사한 임상적 효과를 나타내었다고 보고한 바 있다<sup>49-55)</sup>.</sup></sup>

본 실험에서는 PLA와 PGA 중합체의 기본구조에 강도보강을 위하여 PGA fiber를 첨가한 흡수성 차폐막을 사용하였다. e-PTFE막은 비흡수성 차폐막으로서 치은결체조직 및 상피세포가 이동하는 것을 막아서 조직재생을 위한 공간을 확보할 수 있도록 적절한 강도를 지니며, 이를 위하여 특별히 고안 설계된 collar부위가 존재한다<sup>57)</sup>. 그러나, 본 실험에 사용한 흡수성 차폐막은 치면에 맞추어 재단하기가 용이하지 않았다.

Dahlin<sup>등(1988)<sup>43)</sup>은 조직유도재생술식에 사용되는 흡수성 차폐막의 문제점으로 세포의 탐식활동에 의한 국소적 염증 반응, 차폐막의 분해, 흡수가 일어나는 시기가 치주조직재생을 위한 충분한 공간 확보 및 세포차단의 효과에 적절한지의 문제를 제기하였다. Minabe<sup>등(1991)<sup>74)</sup>은 외과적 처치후 3-4주까지가 조직재생에 매우 중요하며 너무 빨리 차폐막이 흡수되거나 염증반응 등으로 인해 신생조직의 성숙에 방해가 되어서는 안된다고 하였다. Blumenthal<sup>등(1993)<sup>44)</sup>도 원하는 세포집단이 재생조직을 만들어내는 시간과 차폐막이 분해되는 시간 사이에 적절한 시간 간격이 매우 중요하다고 하였다.</sup></sup></sup>

본 실험에서 사용한 흡수성 차폐막은 4주만에 완전히 흡수되는 양상을 보였다. 이로 인하여서 3급치근이개부 골결손부에서의 치주조직재생은 흡수성 차폐막만을 사용한 경우는 거의 일어나지 않았으며, BMP-4와 함께 사용한 군에서도 만족할 만한 조직재생이 보이지는 않았다. 결국, 흡수성 차폐막은 치주조직재생을 위한 충분한 시간확보가 가능하도록 조직내에서 흡수되지 않고 유지되는 것이 중요하리라

생각된다.

흡수성 차폐막의 노출에 대해서는 Bouchard<sup>등(1997)<sup>75)</sup>이 밖으로 노출된 흡수성 차폐막(PLA/PGA)은 1주일 이내에 가수분해 된다고 하였고, Laurell<sup>등(1994)<sup>51)</sup>은 노출된 PLA 흡수성 차폐막이 노출된지 6-8주경 자연분해 된다고 하였다. 사람을 대상으로 시행한 임상실험에서 PLA/PLGA 흡수성 차폐막이 노출된지 3주만에 완전히 분해되었으며, 분해되는 과정에서 인접 변연 치은에 약간의 염증을 유발하였다고 보고하였다. 이는 이들 물질이 분해될 때 주변조직의 pH를 높이므로 인접조직에 염증반응을 야기한 것이라고 볼 수 있다<sup>59)</sup>.</sup></sup>

차폐막의 노출이 치유에 미치는 영향에 대해서는 Tonetti<sup>등(1993)<sup>60)</sup>, Matchei<sup>등(1995)<sup>61)</sup>이 환자의 구강위생 관리능력만 좋다면 조직의 치유에 큰 영향은 미치지 않는다고 하였고, Becker<sup>등(1996)<sup>58)</sup>도 흡수성 차폐막의 조기노출이 치유에 큰 영향을 주지 못한다고 하였다. 그러나, Selvig<sup>등(1992)<sup>62)</sup>은 차폐막의 노출로 인한 영향이 조직재생에 미칠 수 있다고 하였으며, 차폐막이 노출된 정도와 세균오염의 정도가 조직유도재생술식에 장기간의 예후에 영향을 미친다고 하였다. 본 실험에서는 차폐막이 실험기간동안 노출되지 않았으므로 이로 인한 영향은 없었다고 생각된다.</sup></sup></sup></sup>

한편, 많은 임상연구에서 다양한 골이식재와 차폐막의 병용이 차폐막을 단독 적용하였을 때 보다 더 많은 골형성과 신부착을 얻었다고 보고하였다<sup>45)</sup>. 특히, 하악구치부 II급 치근이개부 병변에서 차폐막과 골이식술, citric acid를 함께 적용한 경우에 더 좋은 결과를 얻었다고 보고하기도 하였다<sup>47)</sup>. 이러한 결과는 골 이식재들이 차폐막을 지지하여 조직재생에 필요한 공간이 유지되게 함으로써 더 많은 신부착과 신생골 형성을 유도한 것으로 생각된다<sup>45-47)</sup>. 완전한 조직재생을 위하여 시도되어 온 치주술식이 실패하는 이유에는 노출된 치근면을 따라 빠르게 증식되는 점접합상피로 인하여 신부착이 방해받기 때문인데 이를 극복하기 위하여 조직재생의 능력이 있는 치주인대의 빠른 증식이 치주조직재생에 있어서 중요한 관건이라고 할 수 있다<sup>63,64)</sup>. 치주질환에 의하여 장기간

구강내에서 노출된 치근면에 조직의 부착증진을 위한 연구들 중에서 치근면의 변화에 대한 연구가 광범위하게 이루어져 왔는데, 백악질에 깊숙히 침투되어 있는 내독소를 충분히 제거하기 위하여 구연산 및 염산테트라사이클린이 사용되어 왔다. 이들은 치근면에 적용시 상아세관내의 교원섬유가 탈회로 노출되고 내독소의 작용을 차단하여 치주인대 세포와 노출된 교원섬유간의 부착을 증진시킨다. 이 술식이 결체조직의 재부착을 유도하는데 효과적임에도 불구하고 이 술식 자체만으로는 조직재생이 미흡하고 종종 치근흡수를 야기하는 단점이 있다<sup>42)</sup>. 조직유도 재생술을 적용시 신부착 및 미약한 골재생과 백악질 재생의 증가가 동물 및 임상실험에 의하여 증명되었으나 완전한 치주조직재생을 이룬다고는 할 수 없고 결손부가 크면 조직유도재생술이 비효과적임이 동물 및 임상실험에서 입증되었다<sup>40)</sup>.

성장인자들은 자연적으로 발생하는 폴리펩타이드로써 창상 치유과정중에 일어나는 여러가지 세포활성도를 자극하는 생물학적 매개체이다. 이들중 몇몇은 섬유아세포의 화학주성 및 증식을 자극하고 기질성분의 합성을 촉진시킨다. 특히, 재생되는 세포의 증식속도를 촉진시키므로써 선택적인 조직증식을 유도할 수 있는 가능성이 제시되었다<sup>66-67)</sup>. 이들 성장인자 중에서 혈소판유래성장인자, 인슐린유사성장인자, 상피성장인자등이 동물의 창상치유 및 치주조직재생에 관여하는 것으로 보고 되었다<sup>66-67)</sup>.

최근에는 BMP를 이용한 조직재생에 관한 연구가 활발히 진행되고 있는데, BMP는 골의 분화과정의 기시제로 작용하여 태생기 분화 및 구강악안면 조직을 포함한 신체 골격형성과 기관형성에 관여하며 태생기 이후에도 치유될 골조직으로 세포들의 이주와 부착, 세포들의 증식, 세포들의 생합성 및 연골아세포와 골아세포의 분화를 촉진시켜 골형성을 유도하게 된다<sup>40)</sup>. 또한 BMP는 미분화 간엽세포를 자극하여 정상적인 골대사과정, 골절부위의 치유 및 이식골의 생착등에 관여한다고 하였다<sup>40)</sup>. 본 연구에 사용된 BMP는 4군으로써 다른 군에 비하여 낮은 농도에서도 골형성능력이 뛰어나 많은 실험에 이용되고 있다. BMP-4군은 치배, 상아모세포층, 구개궁, 두개 안

면부 조직의 발생에 기여하며 손상된 치주조직의 치유시 치근흡수를 방지하고 치아의 유착을 줄여주며 치주인대와 백악질 및 치조골의 생성을 촉진하는 등 치주조직 재생에 영향을 미치는 것으로 보고되었다<sup>36,68,69,70)</sup>. 이러한 성장인자나 BMP의 적용에 있어서 문제점으로 지적할 수 있는 것은 치근강직이다. 단순히 골조직의 재생만을 목표로 할 때에는 문제가 되지 않지만 치주조직의 재생을 도모하는 술식에 있어서는 치근강직이 발생하는 것은 엄격한 의미에서의 완전한 치주조직재생이라고 볼 수는 없다. 이러한 사실을 감안하여 Cho등(1995)<sup>42)</sup>은 성장인자인 PDGF-BB와 차폐막을 함께 사용하여 PDGF-BB 조절성 조직유도재생술을 개발하였다. 이 방법은 PDGF-BB를 단독으로 투여할 때 발생하는 치근강직을 방지하는데 성공적이었다. 한편, Choi 등(1997)은 치근강직을 방지하기 위하여 차폐막 대신 상피성장인자를 적절히 사용하였다. 상피성장인자는 교원질 합성과 alkaline phosphatase의 활성을 억제한다고 알려져 있으며 생체내에서도 잘 조화된 육아조직을 유도하고 섬유아세포 증식을 촉진시키므로써 창상 치유를 증진시킨다고 하였다<sup>73)</sup>. 본 실험에서는 BMP를 적용하였을때 발생할 수 있는 치근강직을 차폐막을 이용하여 방지함과 동시에 치주조직 재생에 관여하는 세포들이 이주, 분화하기에 충분한 시간적, 공간적 보호를 이루고자 하였다. 실험을 통하여 치근강직을 방지하고자 하는 시도는 성공적이었으나 조직재생이라는 최종적인 목표에는 미흡하였다. 이는 실험에 사용했던 흡수성 차폐막이 4주 이내에 완전히 흡수됨으로써 BMP의 신생골 재생효과가 감소하였으며, 조직 재생에 관여하는 세포들이 이주, 분화하는데 충분한 공간적, 시간적 확보가 미흡하였기 때문으로 생각된다. 또한, 차폐막이 분해되면서 생성되는 부산물과 주변조직의 pH를 높이는 작용 때문에 골형태형성단백질의 효과를 감소시킨 것으로 생각된다.

앞으로의 연구를 통하여 차폐막의 역할이 충분할 수 있도록 하는 방안이 강구된다면, BMP와 흡수성 차폐막을 통한 치주조직 재생의 효과는 빠른 시간내에 원하는 재생조직을 얻고자하는 치료 목표에 보다

근접할 수 있는 좋은 술식으로 평가될 수 있을 것이다.

## V. 결론

본 연구는 BMP와 흡수성 차폐막을 적용하여 신생골, 신생 백악질 및 치주인대까지 형성되는 완전한 치주조직 재생을 이룰 수 있는 술식의 한 모델을 제시하고자 시행되었다. 생후 1년 6개월 이상이고 체중 14-16kg인 순종 웅성 비글견 3마리를 실험동물로 하여 좌, 우측 하악 제 3, 4 소구치에 3급 수평이개부골 결손을 형성하였다. 하악 우측부위를 실험부위로 하여 BMP-4와 흡수성 차폐막을 함께 적용하였고 좌측 부위를 대조부위로 하여 흡수성 차폐막만을 적용하였다. 재생 수술 2, 4, 8주에 각각 1마리씩 희생하여 조직학적 관찰을 시행하였고 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수술 2주후에는 차폐막만을 적용한 부위나 차폐막과 BMP-4를 함께 적용한 부위 모두에서 접합상피의 하방증식과 미약한 신생 백악질의 형성이 있었다.
  2. 수술 4주후에서 흡수성 차폐막만을 적용한 부위에서는 흡수성 차폐막이 완전히 흡수되었으며, 긴접합상피의 하방증식을 방지하지 못하였다. 흡수성 차폐막 과 BMP-4를 함께 사용한 부위에서는 신생골 및 신생백악질의 형성과 사피섬유의 형성이 있었다.
  3. 수술 8주후에서 흡수성 차폐막만을 적용한 부위에서는 접합상피의 하방증식이 있었으나 신생백악질이 형성되었고, 흡수성 차폐막과 BMP-4를 함께 사용한 부위에서는 신생골 및 신생 백악질의 형성이 보다 많았고, 뚜렷한 사피섬유의 형성이 있었다.
  4. 흡수성 차폐막은 세포매개에 의해 흡수되는 양상이었다.
  5. 골조직재생은 흡수성 차폐막과 BMP-4를 동시에 사용한 경우가 보다 우수하였다.
- 이상의 결론은, 흡수성 차폐막은 그 흡수속도가 급

속하여 접합상피의 하방증식을 방지하지 못한 반면, BMP-4는 치주조직재생에 미치는 영향이 큰 것으로 나타나서, 차후 BMP-4의 임상적용 가능성이 높음을 제시해 주고 있다.

## VI. 참고 문헌

1. Bower, G. M., Chardroft, B., Carnevale, R., Mellonig, J. J., and Corio, R. : histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans Part II. J. Periodontol., 60 : 675-682, 1989.
2. Gottlow, J., Nyman, S., Lindhe, F., Karring, T., and Wennstrom, : New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. J. Clin. Periodontol., 13 : 604-616, 1986.
3. Renvert, S., Nilveous, R., and Egelber, J. : Healing after treatment of periodontal intraosseous defects, V. Effect of root planing versus flap surgery. J. Clin. Periodontol., 12 : 619-629, 1985.
4. Stahl, S. S., and Froum, S. J. : Histologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. J. Periodontol., 58 : 689-695, 1987.
5. Meffert, R. M., Thomas, J. R., Hamilton, K. M., and Browstein, C. N. : Hydroxylapatite as an alloplastic graft in the treatment of human periodontal osseous defects. J. Periodontol., 56 : 63-73, 1985.
6. Isidor, F., Karring, T., Nyman, S., and Lindhe, J. : New attachment formation on citric acid treated roots. J. Periodont. Res., 20:421-430, 1985.
7. Nilvéus, R., and Egelberg, J. : The effect of topical citric acid application on the healing of experimental furcation defects in dogs. III. The relative importance of coagulum support, flap design and systemic antibiotics. J. Periodont.

- Res., 15 : 551-560, 1980.
8. Wikesjö, U. M. E., Clafley, N., Nilvéus, R. E., and Egelberg, J. : Periodontal repair in dogs: Effect of root surface treatment with stannous fluoride or citric acid on root resorption. *J. Periodontol.*, 62 : 180-184, 1991.
  9. Blumenthal, N. H. : The use of collagen membranes to guide regeneration of new connective tissue attachment in dogs. *J. Periodontol.*, 59 : 830-836, 1988.
  10. Pontoriero, R., Nyman, S., Ericsson, I., and Linde, J. : Guided tissue regeneration in surgically- produced furcation defects. An experimental study in the beagle dog. *J. Clin. Periodontol.*, 19 : 159-163, 1992.
  11. Caffesse, R. G., Smith, B. A., Castelli, W. A., and Nasjleti, C. E. : New attachment achieved by guided tissue regeneration in beagle dogs, *J. Periodontol.*, 59:589-594, 1988.
  12. Lynch, S. E., Williams, R. C., and Polson, A. M. : A combination of platelet-derived growth factor and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 16 : 545-548, 1989.
  13. Lynch, S. E., de Castilla, G. R., Williams, R. C., Kiritsty, C. P., Howell, T. H., Reddy, M. S., and Antoniadis, H. N. : The effects of short-term application of a combination of a platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *J. Periodontol.*, 62 : 458-467, 1991.
  14. Rutherford, R. B., Hiekrash, C. E., and Kennedy, M. F. : Platelet-derived and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J. Periodont. Res.*, 27 : 285-290, 1992.
  15. Rutherford, R. B., Ryan, M. E., Kennedy, J. E., Tucker, M. M., and Charette, M. F. : Platelet-derived growth factor and dexamethasone combined with a collagen matrix induce regeneration of the periodontium in monkeys. *J. Clin. Periodontol.*, 20:537-544, 1993.
  16. Park, J. B., Matsuura, M., Han, K. Y., Norderyd, O., Lin, W. L. Genco, R. J. and Cho, M. I. : Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J. Periodontol.*, 66 : 462-477, 1995.
  17. Nyman, S., Gottlow, J., Karring, T., and Lindhe, J. : The regenerative potential of the periodontal ligament. *J. Clin. Periodontol.*, 9 : 257-265, 1982.
  18. Magnusson, I., Nyman, S., Karring, T., and Egelberg, J. : Connective tissue attachment formation following exclusion of gingival connective tissue and epithelium during healing. *J. Periodont. Res.*, 20 : 201-208, 1985.
  19. Gottlow, J., Nyman, S., Lindhe, J., Karring, T., and Wennstrom, J. : New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J. Clin. Periodontol.*, 13 : 604-616, 1986.
  20. Pontoriero, R., Lindhe, J., Nyman, S., Karring, T., Rosenberg, E. and Samavi, F. : Guided tissue regeneration in degree II furcation-involved mandibular molar. A Clinical study. *J. Clin. Periodontol.*, 15 : 247-254, 1988.
  21. Caffesse, R. G., Smith, B. A., Duff, B., Morrison, E. C., Memiu, D. and Becker, W. : Class II furcations treated by guided tissue regeneration in human. Case reports. *J. Periodontol.*, 61 : 510-514, 1990.
  22. Wikesjö, U. M. E., Nilveus, R. E., and Selvig, K. A. : Significance of early healing events on periodontal repair. A review. *J. Periodontol.*, 63 : 158-165, 1992.
  23. Pitaru, S., Tal, H., Soldinger, M., Azar-Avidam, O., and Noff, M. : Collagen membrane prevents

- the apical migration of epithelium during peri-odontal wound healing. *J. Periodont. Res.*, 22 : 331-333, 1987.
24. Blumenthal, N. M. : The use of collagen membrane to guided regeneration of new connective tissue attachment in dogs. *J. Periodontol.*, 59 : 830-836, 1988.
  25. Chung, K. M., Salkin, L. M., Stein, M. D., and Freedman, A. L. : Clinical evaluation of a biodegradable collagen membrane in guided tissue regeneration. *J. Periodontol.*, 61 : 732-736, 1990.
  26. Galgut, P. N. : Oxidized cellulose mesh used as a biodegradable barrier membrane in the technique of guided tissue regeneration. A Case report. *J. Periodontol.*, 61 : 766-768, 1990.
  27. Card, S. J., Caffesse, R. G., Smith, B., and Nasjlet, C. : New attachment following the use of a resorbable membrane in treating periodontitis in beagle dogs. *Int. J. Periodont. Res. Dent.*, 9 : 59-69, 1989.
  28. Gottlow, J., Nyman, S., and Laurell, L. : Clinical result of GTR-therapy using a bioabsorbable device(Guidor). *J. Dent. Res.*, 71 : 298, 1992.
  29. Magnusson, I., Stenberg, W. V., Batich, C., and Egelberg, J. : Connective tissue repair in circumferential periodontal defect in dogs following use of a biodegradable membrane. *J. Clin. Periodontol.*, 17 : 243-248, 1990.
  30. Fleisher, N., Waal, H. D., and Bloom, A. : Regeneration of lost attachment apparatus in the dog using vicryl absorbable mesh(Polyglactin 910). *Int. J. Periodont. Res. Dent.*, 8 : 45-54, 1988.
  31. Magnusson, I., Batich, C., and Collins, B. R. : New attachment formation following controlled tissue regeneration using biodegradable membranes. *J. Periodontol.*, 59 : 1-6, 1988.
  32. Caffesse, R. G., Nasjleti, C. E., Morrison, E. C., and Sanchez, R. : Guided tissue regeneration : Comparison of bioabsorbable and nonbioabsorbable membranes. Histologic and histometric study in dogs. *J. Periodontol.*, 65 : 583-591, 1994.
  33. 류인철, 구영, 정종평, 한수부, 최상묵. : Poly(alpha-hydroxy acids)제제 생분해성 차폐막의 치주조직 재생 유도 능력에 관한 조직학적 장기관찰. *대한치주과학회지*, 27 : 633-645, 1997.
  34. Wikesjö, U. M. E., Claffey, N., and Christersson, L. A. : Repair of periodontal furcation defects in beagle dogs following reconstruction surgery including root surface demineralization with tetracycline hydrochloride and topical fibronectin application. *J. Clin. Periodontol.*, 15 : 73-80, 1988.
  35. Caffesse, T.G., Nasjleti, C. E., and Anderson, G. B. : Periodontal healing following guided tissue regeneration with citric acid and fibronectin application. *J. periodontol.*, 62 : 21-29, 1991.
  36. Ripamonti, R., and Red, A. H. : Periodontal regeneration : Potential role of bone morphogenetic proteins. *J. Periodont. Res.*, 29 : 225-235, 1994.
  37. Shigeyama, Y., D'Errico, J. A., Stone, R., and Somerman, M. J. : Commercially-prepared allograft material has biological activity in vitro. *J. Periodontol.*, 66 : 478-487, 1995.
  38. Wozney, J. M. : The potential role of bone morphogenetic protein in periodontal reconstruction. *J. Periodontol.*, 66 : 506-510, 1995.
  39. Riley, E. H., Lane, J. M., Urist, M. R., Lyons, K. M., and Lieberman, J. R. : Bone morphogenetic protein-2 : Biology and application. *Clin. Ortho. Rel. Res.*, 324 : 39-46, 1996.
  40. Lee, M. B. : Bone morphogenetic proteins : Background and implication for oral reconstruction. A review. *J. Clin. Periodontol.*, 24 : 355-365, 1997.

41. Wozney, J., and Rosen, V. : Bone morphogenetic proteins and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. *Clin. Ortho. Rel. Res.*, 346 : 26-37, 1998.
42. Cho, M. I., Lim, W. L., and Genco, R. J. : Platelet-derived growth factor-modulated guided tissue regenerative therapy. *J. Periodontol.*, 66 : 522-530, 1995.
43. Dahlin, C., Lindhe, A., Gottlow, J., and Nyman, S. : Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast, Reconstr. Surg.*, 81 : 672-676, 1988.
44. Blumenthal, N. M. : A clinical comparison of collagen membranes with e-PTFE membranes in the treatment of human mandibular buccal class II furcation defects. *J. Periodontol.*, 64 : 925-933, 1993.
45. Schallhorn, R. G., and McClain, P. K. : Combined osseous composite grafting root conditioning and guided tissue regeneration. *Int. J. Periodont. Rest. Dent.*, 8 : 24-31, 1988.
46. McGuire, M. K. : Reconstruction of bone on facial surfaces : A series of case report. *Int. J. Periodont. Rest. Dent.*, 12 : 133-144, 1992.
47. McClain, P. K., and Schallhorn, R. G. : Composite grafting root conditioning and guided tissue regeneration. *Int. J. Periodont. Rest. Dent.*, 13 : 9-27, 1993.
48. Galgut, P., Pitrola, R., Waite, I., Doyle, C., and Smith, R. : Histologic evaluation of biodegradable and non-degradable membrane placed transcutaneously in rats. *J. Clin. Periodontol.*, 18 : 581-586, 1991.
49. Cortellini, P., Pini-prato, G., and Tonetti, M. S. : Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioresorbable membranes. A controlled clinical trial. *J. Periodontol.*, 67 : 217-223, 1996.
50. Caffesse, R. G., Mota, L. F., Quinones, C. R., and Morrison, E. C. : Clinical comparison of resorbable and nonresorbable barriers for guided periodontal tissue regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 24 : 747-752, 1997.
51. Laurell, L., Falk, H., Fornell, J., Johard, G., and Gottlow, J. : Clinical use of a bioresorbable matrix barrier in guided tissue regeneration therapy. Case series. *J. Periodontol.*, 65 : 967-975, 1994.
52. Weltman, R., Trejo, E., Morrison, E., and Caffesse, R. : Assessment of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects with bioresorbable and nonresorbable barriers. *J. Periodontol.*, 68 : 582-591, 1997.
53. Teparat, T., Solt, C. W., Claman, L. J., and Beck, F. M. : Clinical comparison of bioabsorbable barriers with non-resorbable barriers in guided tissue regeneration in the treatment of human intrabony defects. *J. Periodontol.*, 69 : 632-641, 1998.
54. Eickholz, P., Kim, T. S., and Holle, R. : Guided tissue regeneration with nonresorbable barriers : 6 months results. *J. Clin. Periodontol.*, 24 : 92-101, 1997.
55. Christgau, M., Schmalz, G., Weuzel, A., and Hiller, K. A. : Periodontal regeneration of intrabony defects with resorbable and nonresorbable membranes : 30 month results. *J. Clin. Periodontol.*, 24 : 17-27, 1997.
56. Paolantonio, M., D'Archivio, D., Di Placido, G., Di Peppe, G., Del Gilio Matarazzo, A., and De Luca, M. : Expanded polytetrafluorethylene and rubber dam barrier membranes in the treatment of periodontal intrabony defects. A comparative clinical trial. *J. Clin. periodontol.*, 25 : 920-928, 1998.
57. Gottlow, J. : Guided tissue regeneration using bioresorbable and nonresorbable devices : initial healing and long-term results. *J. Periodontol.*, 64

- : 1157-1165, 1993.
58. Becker, W., Becker, B. E., Mellonig, J., Caffesse, R. G., Warrar, K., Caton, J. G., and Reid, T. : A prospective multicenter study evaluating periodontal regeneration for class II furcation invasion and intrabony defects after treatment with a bioresorbable barrier membrane : 1 year results. *J. Periodontol.*, 67 : 641-649, 1996.
  59. Hutmacher, D., Hürzeler, M. B. and Schliephake, H. : A review of material properties of biodegradable and bioresorbable polymers and devices for GTR and GBR applications. *Int. J. Maxillofac. Implant.* 11 : 667-678, 1996.
  60. Tonetti, M. S., Pini-Prato, G., and Cortellini, P. : Preiodontal regeneration of human intrabony defect. IV. Determinants of healing response. *J. Periodontol.*, 64 : 934-940, 1993.
  61. Machtei, E. E., Dunford, R., Grossi, S. G., and Genco, R. J. : Gingival recession and exposure of barrier membrane : Effect on guided tissue regeneration of class II furcation defects. *Int. J. Periodont. Rest. Dent.*, 15 : 591-599, 1995.
  62. Selvig, K. A., Kersten, B. G., Chamberlain, D. H., and Wikesjö, U. M. E. : Regenerative surgery of intrabony periodontal defects using e-PTFE barrier evaluation of retrieved membranes versus clinical healing. *J. Periodontol.*, 63 : 974, 1992.
  63. Isidor, F., Karring, T., Nyman, S., and Lindhe, J. : The significance of coronal growth of periodontal ligament tissue for new attachment formation. *J. Clin. Periodontol.*, 13 : 145-150, 1986.
  64. Egelberg, J. : Regeneration and repair of periodontal tissue. *J. Periodont. Res.*, 22 : 233-242, 1987.
  65. Petersen, E. C., and Ankhil, I. : Citric acid conditioning of roots affects guided tissue regeneration in experimental periodontal wounds. *J. Periodont. Res.*, 21 : 543-552, 1986.
  66. Terranova, V. P., and Wikesjö, U. M. E. : Extracellular matrices and polypeptide growth factors as mediators of functions of cells of the periodontium. *J. Periodontol.*, 58 : 371-380, 1987.
  67. Howell, T. H., Martuscelli, G., and Oringer, R. J. : Polypeptide growth factors for periodontal regeneration. *Current Opinion Periodontol.*, 3 : 149-159, 1996.
  68. King, G. N., King, N., and Hughes, F. J. : The effects of two delivery systems for recombinant human bone morphogenetic protein-2 on periodontal regeneration in vivo. *J. Periodont. Res.*, 33 : 226-236, 1998.
  69. Ripamonti, V., Heliotis, M., Van den Heever, B., and Reddi, A. H. : Bone morphogenetic proteins induce periodontal regeneration in the baboon (*Papio ursinus*). *J. Periodont. Res.*, 29 : 439-445, 1994.
  70. Sigurdsson, T. J., Lee, M. B., Kubota, K. J., Turek, T., Wozney, J. M., and Wikesjö, U. M. E. : Periodontal repair in dogs : Recombinant human bone morphogenetic protein-2 significantly enhances periodontal regeneration. *J. Periodontol.*, 66 : 131-138, 1995.
  71. Canalis, E. : Effect of epidermal growth factors on bone formation in vitro. *Endocrinology*, 104 : 862-869, 1979.
  72. Canalis, E. : Effects of hormones and growth factors on alkaline phosphatase activity and collagen synthesis in cultured rat calvariae. *Metabolism*, 32 : 14-20, 1983.
  73. 최종우, 이만섭, 권영혁, 박준봉 : 혈소판유래 및 상피성장인자가 치주조직재생에 미치는 영향. *대한 치주과학회지*, 27 : 647-668, 1997.
  74. Minabe, M. : A critical review of the biologic rationale for guided tissue regeneration. *J. Periodontol.*, 62 : 171-179, 1991.
  75. Bouchard, P., Giovannoli, J. L., Mattout, C.,

Davarpanah, M., and Etienne, D. : Clinical evaluation of a bioresorbable regenerative material in mandibular class II furcation therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 24 : 511-518, 1997.

76. Wikesjö, U. M. E., Guglielmoni, P., Promsudthi,

A., Cho, K. S., Trombelli, L., Selvig, K. A., Jin, L., and Wozney, J. M. : Periodontal repair in dogs : effect of rhBMP-2 concentration on regeneration of alveolar bone and periodontal attachment. *J. Clin. Periodontol.*, 26 : 392-400, 1999.

## 사진부도 설명

### Figure 1 : Resorbable membrane-applied site

(2 weeks after regenerative surgery)

1 : Horizontal furcation defect filled with granulation tissue.  $\times 20$ , H&E.

1a : Higher magnification of the area "a" shown in Figure 1.

Note the remnant of resorbable membrane.  $\times 40$ , H&E.

1b : Higher magnification of the area "b" shown in Figure 1.

Note cementum, periodontal ligament, and alveolar bone.  $\times 100$ , H&E.

1c : Higher magnification of the area "c" shown in Figure 1a.

Note the remnant of resorbable membrane(arrow) and multinucleated giant cell(open arrow).  $\times 400$ , H&E.

1T : Bone defect filled with granulation tissue.  $\times 40$ , Trichrome.

1Ta : Higher magnification of the area "a" shown in Fig. 1T.

Note epithelial downgrowth.  $\times 100$ , Trichrome.

(D : dentin, RB : remaining bone, PDL : periodontal ligament, AB : alveolar bone, ICT : infiltrated connective tissue)

### Figure 2 : BMP-4 -and-resorbable membrane-applied site

(2 weeks after regenerative surgery)

2 : Bony defect filled with granulation tissue.  $\times 40$ , H&E.

2a : Higher magnification of the area "a" shown in Fig. 2.

Note the epithelial downgrowth and infiltration of inflammatory cells.  $\times 100$ , H&E.

2b : Higher magnification of the area "b" shown in Figure 2.

Note slight new cementum.  $\times 100$ , H&E.

2c : Higher magnification of the area "c" shown in Figure 2.

Note remnant of resorbable membrane(arrow) and multinucleated giant cell(open arrow).  $\times 400$ , H&E.

2T : Granulation tissue  $\times 40$ , Trichrome.

2Ta : Note slight new cementum.  $\times 100$ , Trichrome.

(AB : alveolar bone, ICT : infiltrated connective tissue, CT : connective tissue)

### Figure 3 : Resorbable membrane-applied site

(4 weeks after regenerative surgery)

3 : Note the epithelium and connective tissue.  $\times 40$ , H&E.

3a : Higher magnification of the area "a" shown in Figure 3.

Note the epithelial downgrowth.  $\times 100$ , H&E.

3b : Higher magnification of the area "b" shown in Figure 3.

Note collagen fiber parallel to root surface.  $\times 400$ , H&E.

3c : Higher magnification of the area "c" shown in Figure 3.

Note trabecular bone. ×100, H&E.

3Tc : Note direction of collagen fiber. ×400, Trichrome.

Figure 4 : BMP-4 -and-resorbable membrane-applied site

(4 weeks after regenerative surgery)

4 : Note newly formed bone, connective tissue, and epithelium. ×40, H&E.

4a : Higher magnification of the area "a" shown in Figure 4.

Note epithelial downgrowth. ×100, H&E.

4b : Higher magnification of the area "b" shown in Figure 4.

Note new cementum and trabecular bone. ×200, H&E.

4c : Higher magnification of the area "c" shown in Figure 4b.

Note new cementum and Sharpey's fiber. ×400, H&E.

4Tb : Note cementocyte(cc), Sharpey's fiber. ×400, Trichrome.

Figure 5 : Resorbable membrane-applied site

(8 weeks after regenerative surgery)

5 : Note epithelial downgrowth and new bone formation near the defect base. ×40, H&E.

5a : Higher magnification of the area "a" shown in Figure 5.

Note the epithelial proliferation and infiltrated connective tissue. ×200, H&E.

5b : Higher magnification of the area "b" shown in Figure 5.

Note new cementum and bone formation. ×200, H&E.

5Tc : Higher magnification of the area "c" shown in Figure 5b.

Note orientation of collagen fiber(arrow). ×400, Trichrome.

(D : dentin, NB : new bone, CT : connective tissue, NC : new cementum, CF : collagen fiber, ICT : infiltrated connective tissue )

Figure 6 : BMP-4 and -resorbable membrane-applied site

(8 weeks after regenerative surgery)

6 : Note no epithelial downgrowth and new bone formation along the root surface. ×40, H&E.

6a : Higher magnification of the area "a" shown in Figure 6. Note no epithelial downgrowth and loose connective tissue. ×100, H&E.

6b : Higher magnification of the area "b" shown in Figure 6.

Note new bone and cementum formation and Sharpey's fiber(arrow). ×400, Trichrome.

6c : Higher magnification of the area "c" shown in Figure 6.

Note remarkable new cementum formation and Sharpey's fiber.

×200, H&E.

(D : dentin, NB : new bone, CT : connective tissue, SF : Sharpey's fiber)

사진 부도(1)

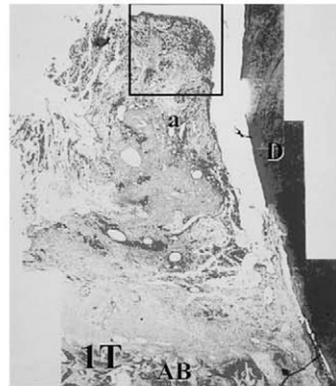
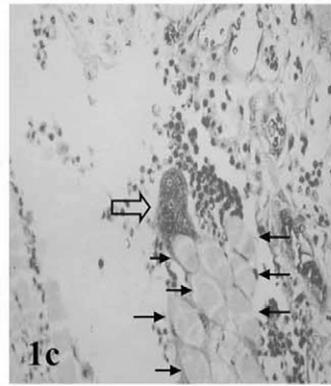
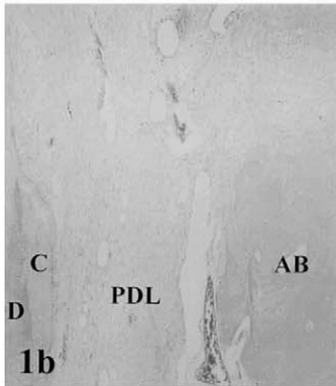
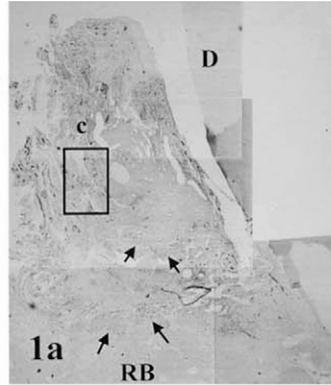
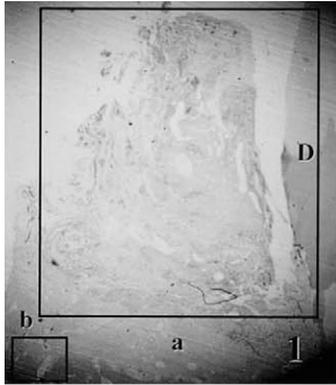


사진 부도(II)

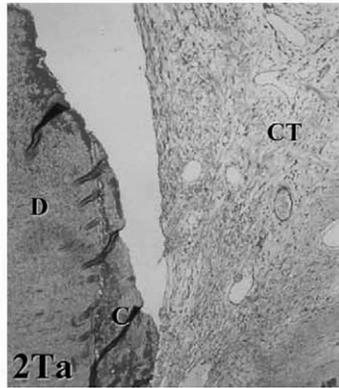
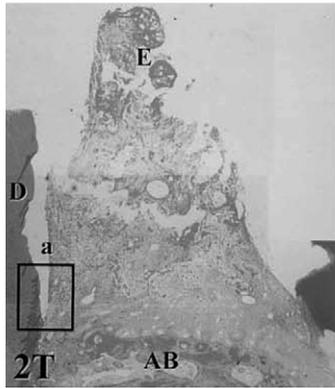
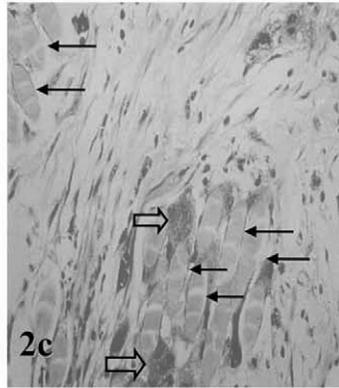
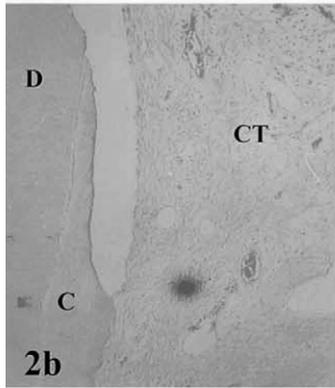
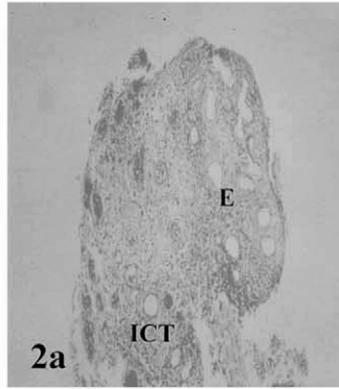
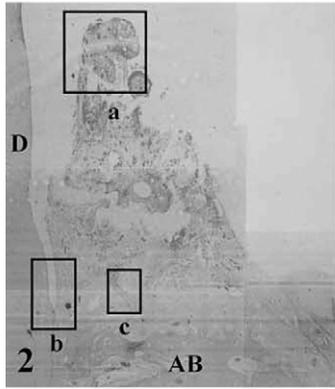


사진 부도(Ⅲ)

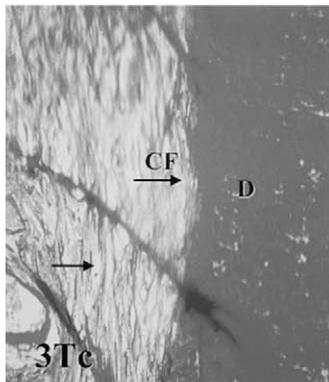
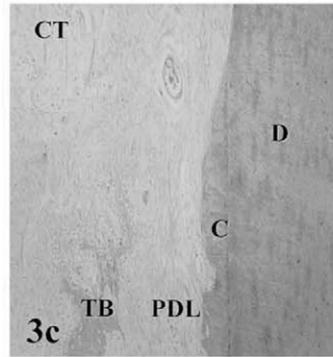
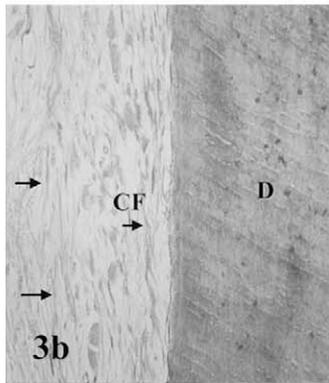
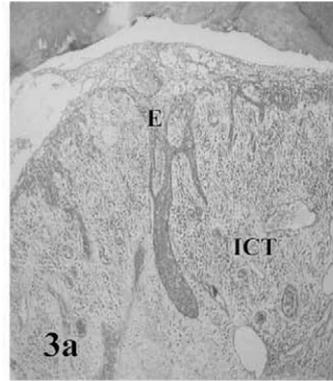
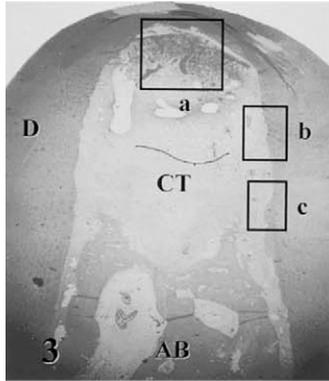


사진 부도(Ⅳ)

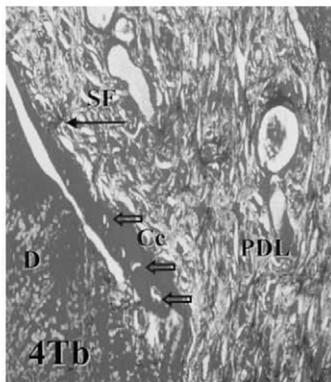
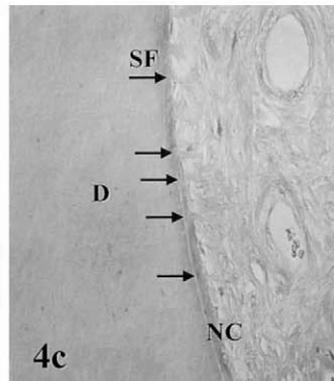
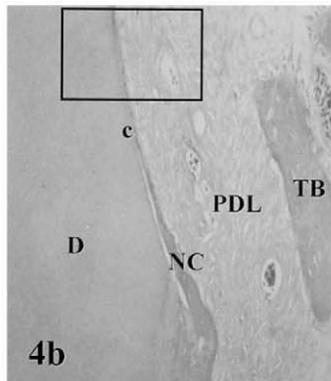
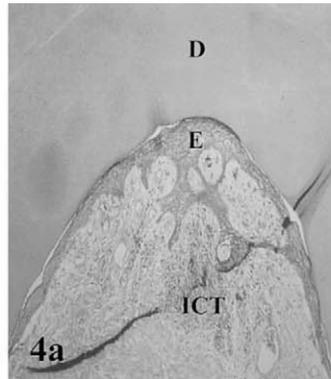
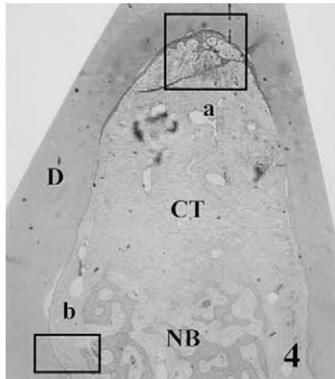


사진 부도(V)

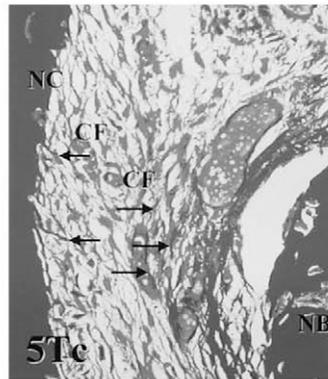
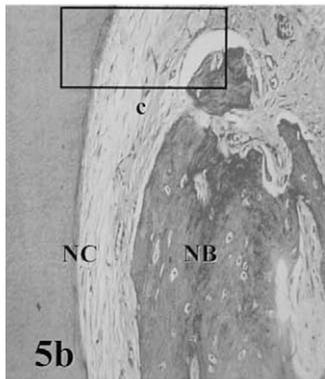
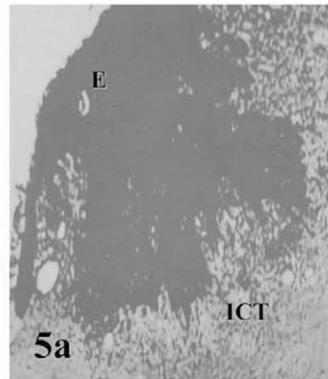
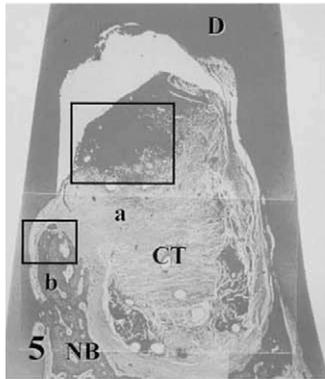
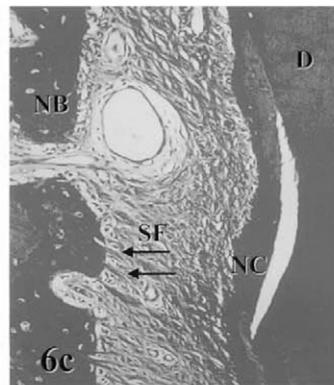
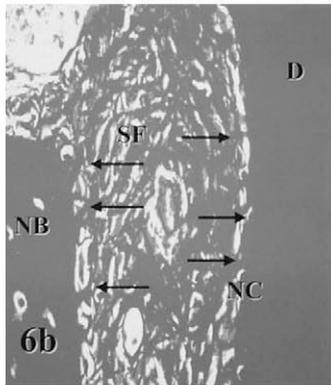
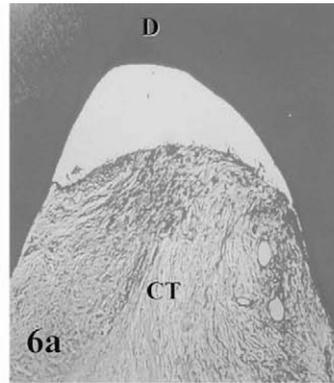
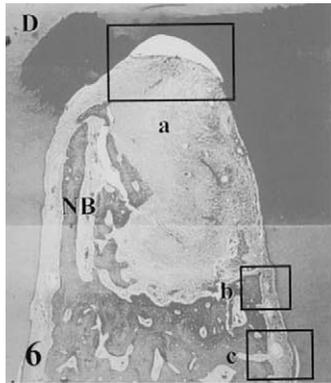


사진 부도(VI)



## The Effects of Bone Morphogenetic Protein-4 and Resorbable Membrane on the Regeneration of Periodontal Tissues

Sang-Cheol Lim, Young-Hyuk Kwon, Man-Sup Lee, Joon-Bong Park

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

The aim of our study is to achieve complete periodontal tissue regeneration by the application of BMP and resorbable membrane. Three beagle dogs aged over one and half years and weighed 14 to 16 kg were used in this study. Mandibular 1st, 2nd premolars were extracted bilaterally.

Horizontal furcation defects were induced around 3rd, 4th premolars bilaterally. BMP-4 were applied in the right side with resorbable membranes and only resorbable membranes were applied in the left side respectively. Each animal was sacrificed at 2, 4, and 8 weeks, after regenerative surgery.

Specimens were prepared with Hematoxylin-Eosin stain and Goldner's modified Masson Trichrome stain for light microscopic evaluation.

The results were as follows:

1. At 2 weeks after regenerative surgery, downgrowth of junctional epithelium was observed both in the membrane-applied site and BMP-4-and-membrane-applied site.
2. At 4 weeks after regenerative surgery, resorbable membranes were completely resolved, therefore would not prevent downgrowth of junctional epithelium. New bone formation, new cementum formation and Sharpey's fiber were observed in BMP-4-and-membrane-applied site.
3. At 8 weeks after regenerative surgery, downgrowth of junctional epithelium was observed in the membrane-applied site. But, new cementum formation was observed in the same site. The extensive regeneration of new bone, new cementum and remarkable formation of Sharpey's fiber were showed in BMP-4-and-membrane-applied site.
4. Resorbable membranes were resolved via the cell-mediated processes.
5. Periodontal tissue regeneration were better achieved in the BMP-4-and-membrane-applied site than in the membrane-applied site.

Within the above results, BMP-4 may have the strong capability to form the new bone and resorbable membrane may be able to prevent the bony ankylosis. However, resolution rate of resorbable membrane may not be enough to protect rapid epithelial downgrowth for ideal periodontal regeneration. In conclusion, I suggest BMP-4 may have the strong possibility to be utilized in the clinical periodontal treatments.