

백서 치조골 천공결손부에서의 합성골 이식재의 재생효과

강윤경 · 박준봉 · 권영혁 · 허익

경희대학교 치과대학 치주과학교실

I. 서론

치주치료의 목적은 소실된 치주조직을 재생하여 그 기능을 회복하고 유지하는 것이라고 할 수 있다. 그 목적을 달성하기 위하여 다양한 신부착술이 임상에서 이용되고 있으며 그 중 한 방법으로서 골이식술이 응용되고 있다¹⁻⁸⁾. 자가골, 동종골, 이종골 및 합성골 이식 등이 소실된 치조골 회복과 치조골 증대를 위하여 연구되고 사용되어 왔다.

자가골 이식은 치조골 결손부에서 가장 널리 이용된 골이식술로서 동일한 개체내에서 구내와 구외부로부터 적절한 골조직을 채취하여 골결손부를 채우는 술식이다. 이 술식은 골결손부의 충전이란 장점도 있으나 치근 흡수나 골성장직을 야기한다는 단점^{4,7)}이 밝혀졌고, 시술 후 예견성이 부족할 뿐만 아니라 다량의 골조직 채취에 제한이 있다. 그 외 골채취를 위한 부가적 수술과 골채취시 공여 부위의 손상 및 시술 후 합병증, 필요한 형태 부여가 어렵다는 등의 단점이 지적되고 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해 동종골 이식이 연구되었으나, 질병의 전이가능성, 불확실한 면역반응 및 골편 흡수의 문제가 보고³⁾되었다.

상기의 제한성과 문제점을 보완하기 위해 생물학적 적합성을 가지며 신생골로 대체될 수 있는 합성

골 이식재가 연구되었다. 합성골 이식재는 임상적용이 용이하고 조작과 보관이 쉬우며 필요할 때 즉시 이용 가능할 뿐만 아니라 교차 감염의 위험이 없는 것이 큰 장점으로 보고^{13,14,15)}되고 있다. 합성골 이식재는 흡수성과 비흡수성으로 분류되는데, 비흡수성에는 중합체와 치밀형 수산화인회석이 있고, 흡수성에는 다공성 수산화인회석, tricalcium phosphate, calcium carbonate와 생체 유리 등이 있다¹⁶⁾.

천연산호는 Porites종의 바다산호에서 추출된 생체 흡수성의 합성골 이식재로 생체내에서 분해되고 골전도성이 있어서 파괴된 치주조직을 재생시키기 위한 치주수술에서 골대체재로 임상에서 이용되어 왔다. 이는 화학적으로 aragonite 결정체의 형태로 다공성의 구조로 되어 있고^{17,18)}, 이와 같은 천연산호의 구조는 혈관분포를 용이하게 하고 골성장을 유도한다.

한편, 합성골 이식재중 Hydroxyapatite(이하 HA로 표기)입자와 Calcium sulfate hemihydrate(이하 CS로 표기)를 혼합한 이식재가 고안되었다. 이는 65%가 직경이 250-420 μ m 인 구형의 비흡수성 수산화인회석(Ortho-Matrix[®] HA- 500), 35%가 흡수성 결합제인 medical grade plaster(calcium sulfate hemihydrate)로 이루어진 혼합 합성골 이식재이다^{19,20)}. CS는 HA 입자의 초기 안정을 제공한 후, 나중에 흡수해 골 내

교신저자: 박준봉, 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 치과대학 치주과학교실, 우편 번호 130 - 701

입성장에 대한 HA 비계 역할을 한다. HA와 CS를 혼합한 복합 이식재(Hapset[®])는 초기 치유동안 이식재를 안정화시키기 위해 불충분한 치주 병소와 발치와에 HA 입자를 유지시키는 것을 도와주는 합성골 이식재이다.

그 동안 치조골 천공결손부를 이용한 실험모델은 collagen matrix, 비흡수성 수산화인회석 그리고 골형태형성단백질 등이 골결손부 치유과정에 미치는 영향을 연구하는데 응용²¹⁻²⁴⁾ 되어 왔으나 백서에서의 골이식재 사용 후 치유 효과에 대해서는 아직 보고된 바가 없다.

현재까지 합성골 이식재에 대해 많은 연구들이 이루어져 왔으나 아직까지도 이상적인 골이식재의 임상적인 조직반응에 대한 평가는 불충분하며 치조골 천공결손부에서의 치주조직의 초기 재생과정에 대한 골이식재의 평가 또한 부족한 실정이다. 이에 저자는 백서의 하악골에 외과적으로 치조골 천공결손부를 형성하고 두 종류의 합성골 이식재를 이식한 후 이식재가 치주조직재생과정에 미치는 초기 효과를 관찰하고자 본 연구를 실시하였다.

II. 연구재료 및 방법

1. 연구재료

본 연구에 사용된 실험동물은 생후 8-9개월의 평균 체중 520g의 웅성백서 12마리를 사용하였으며, 영구치는 완전히 맹출된 상태였고 실험시작전 치주조직은 염증이 없는 건강한 상태였다.

실험에 사용된 이식재료는 300-450 μ m 입자 크기를 갖는 천연산호 이식재(Biocoral[®], Inteb Co, France), 250-420 μ m 입자크기의 Hydroxyapatite/ Calcium sulfate hemihydrate 골이식재(Hapset[®], Lifecore, USA)를 사용하였다.

2. 연구방법

1) 인위적 치조골 천공결손부 형성

치조골 천공결손부를 형성하기 위하여 실험 대상

백서를 Pentobarbital Sodium Solution(40mg/ml)으로 복강내 마취한 후 하악골 좌측 피부 털을 제거하였다. 외과용 가위로 하악 하연에 약 2cm의 표층 피부를 절개하고 박리하였다. Superficial fascia를 분리하고 하방의 교근을 노출시킨 후 골에 대한 교근 인대 부착부를 절단하고 나서 골막을 절개하였다. 구강내 각화 치은연에 대한 부착을 확인하면서 조직을 거상하였다. 하악 제1, 2 대구치를 덮고 있는 골을 저속엔진하에서 직경 약 1mm의 Tapered fissure bur로 제거하였다. 골결손부 상연은 구강점막부착부 직하방에 위치하는데, 즉 제 1, 2 대구치의 치조정에서 약 1mm 하방에 위치되게 형성하였다. 폭 1.5mm X 길이 4mm의 치조골 천공결손부를 형성하는데, 치근단을 포함시키지 않도록 주의하였다. 협측 치근단까지는 연장하지 않아서 치아 생활력을 유지하였다. 근관 천공을 막기 위해 치주인대에서 출혈이 될 때를 기준으로 해서 결손부 깊이를 결정하였고, 결손부 주위에 남아있는 연조직은 curette으로 완전히 제거하였다.

2) 결손부 처치과정

지혈을 목적으로 리도카인 주사액으로 세척하고 소독된 거즈로 결손부를 건조시킨 후, 인위적으로 형성한 치조골 천공결손부에 합성골 이식재를 이식하였으며 박리된 골막을 재위치시킨 후, 흡수성 봉합사로 봉합한 후 피부를 봉합하였다.

대조군은 실험동물의 하악골에 치조골 천공결손부만 형성하고 아무런 이식재를 삽입하지 않은 군으로 정하였고, 실험군은 형성된 치조골 천공결손부에 천연산호를 이식한 부위(이하 NC군으로 표기)와 수산화인회석/경석고를 이식한 부위(이하 HA/CS군으로 표기)로 구별 설정하였다. 10일, 35일에 각각의 군을 2마리씩 하여 희생하였다.

3) 조직처리

실험동물은 실험개시 10, 35일 후에 2.5% Glutaraldehyde(0.1M phosphate buffer, pH 7.2)를 이용하여 cardiac perfusion에 의해 고정하여 희생시키고 좌측 하악골을 적출하여 10% neutral buffered

formalin에 1주간 고정시킨 후, 0.1M hydrochloric acid(Calci-Clear Rapid™, Atlanta Georgia, 영국)에서 2주간 탈회시키고 통법에 따라 paraffin에 포매하여 시편을 횡단면으로 약 7 μ m 두께의 조직절편을 만들어 Hematoxylin- Eosin 중염색을 시행한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

III. 실험성적

1. 대조군 소견

1) 10일군

결손부 대부분이 치밀한 결체조직으로 채워져 있으며 염증세포의 침윤상은 결체조직에서 보이지 않았다. 절단된 치근면에 인접해서 신생골소주의 형성과 신생 백악질 형성은 거의 관찰되지 않았고 치근 흡수를 동반한 골성장각의 소견은 없었다.

2) 35일군

결손부 대부분이 신생골조직으로 대체되고 10일 소견에 비해 보다 치밀한 결체조직이 관찰되었다. 신생골조직 주위로 치밀 결합조직섬유의 발달상이 관찰되었다. 10일 소견과 유사하게 결손부내 염증세포 반응은 없었고 절단된 치근면에 인접한 신생 백악질 형성과 골성장각은 보이지 않았다.

2. 실험군 소견

1) 천연산호군

실험 10일 후 NC군에서는 치조골 천공결손부의 대부분을 NC입자가 잘 채워져 있으며 염증세포 침윤은 관찰되지 않았다. 이식재 입자 주위를 소성결체조직이 둘러싸고 있었고 이식재 입자주위로 골 기질의 형성 소견은 볼 수 없었다. 10일군에서 이식재 입자의 흡수 소견은 보이지 않았다.

실험 35일 후에는 이식재 입자주위로 치밀결체조직이 둘러싸는 양상이 관찰되었고 입자주위로 뚜렷한 골소주의 형성은 보이지 않았다. 이식재 입자의 흡수 양상은 관찰되지 않았고 입자와 연관되어 염

세포 반응도 보이지 않았다. 10일, 35일 소견 모두에서 주목할 만한 신생골, 신생 백악질 형성의 소견과 치근흡수와 연관된 골성장각은 관찰되지 않았다.

2) 수산화인회석/경석고군

실험 10일 후 HA/CS군에서는 치아와 인접한 결손부에 소성 결체조직으로 둘러싸인 이식재 입자가 관찰되었고, 신생골 형성 양상을 볼 수 없었다. 이식재 입자로 인한 염증세포 침윤은 보이지 않았고 이식재의 흡수 소견도 관찰되지 않았다. 결손부에 인접한 치근면에 신생 백악질과 유사한 조직으로 보이는 띠가 미약하게나마 보였다.

실험 35일 후 결손부내 염증세포 침윤상은 보이지 않았고 이식재 입자를 치밀결체조직이 둘러싸고 있었고, 신생골조직이 형성된 뚜렷한 소견은 보이지 않았다. 천연산호군과 마찬가지로 이식재 입자가 줄어 들거나 골성장각의 소견은 관찰되지 않았다.

IV. 총괄 및 고찰

치주치료는 다양한 원인으로 인해 소실된 치주조직을 이상적인 형태로 재건하고 유지하는 것이라고 할 수 있으며, 이를 위해 외과적 치주수술이 질환의 심도에 따라 단계적 수준으로 도입되었다. 특히 골내낭의 치료에 있어서 과거에는 질환에 이환된 환부의 절제형 수술이 많이 시행되었으나, 이러한 술식은 지지조직의 약화, 치근이개부병변의 야기, 심미적인 문제, 노출된 치근의 지각과민증 등이 단점으로 지적되면서, 골결손부 충전으로 치주낭이 제거될 뿐만 아니라 치주조직을 재건하고 생리적 골외형을 재현시킬 수 있는 골이식술로 점진적 발달이 이루어졌다.

소실된 치조골 회복과 보존을 위해 여러 가지 골이식재가 연구 및 사용되어 왔고, 그 공급원에 의하여 골이식재는 자가골, 동종골, 이종골 및 합성골 이식으로 분류되었다. 자가골인 경우 골채취를 위한 부가적 수술의 필요성, 합병증의 발생, 이식골 수집의 제한성, 시술비용의 증대 등과 같은 문제가 보고^{3-13,25)}되었고, 동종골 이식인 경우에는 항원성의 문제 및 공급자로부터 질환의 감염 가능성 등이 우려되고

있으며, 이종골 이식인 경우 역시 항원성 문제가 아직 미해결인 상태이다. 이렇듯 여러 골이식재의 단점을 극복하고자 합성골 이식재에 대한 연구가 이루어졌다. 합성골 이식재는 생체내에서 흡수되는 재료와 흡수속도가 늦거나 흡수되지 않는 재료로 구분되고, 제작과정 및 형태의 차이로 인해 소공의 유무, 입자의 크기가 다르며 이로 인한 생체내에서의 반응도 차이가 나타날 것으로 사료된다.

본 연구에서는 골결손부 치료에 있어서 합성골 이식재의 재생 효과를 규명하기 위해 백서의 치조골 천공결손부를 동물실험 모델로 이용하였는데, 과거에 치조골 천공결손부는 일반적으로 치주조직 치유를 증대시키는 이식재, 치근면의 생물학적 수정 그리고 세포외 기질 요소들의 잠재성을 연구하기 위해 다각도로 이용되어 왔다²¹⁻²⁴). 동물 모델을 이용하는데 실질적인 문제들로 수술 감염 조절, 기계적 손상으로부터 수술 부위 보호 등을 고려할 수 있다. 통상의 실험모형에서 결손부내 그리고 결손부 사이의 주변 조직의 다양성 때문에 실제 치료의 효과를 평가하기는 어렵지만, 치조골 천공결손부 같은 단순화된 모델은 그런 요소들의 영향을 평가하는데 유용할 수 있다고 판단된다.

치조골 천공결손부를 실험동물 모델로 응용시 대동물인 비글견을 이용하거나, 백서를 이용할 경우에는 미세수술기구(microsurgery kit)를 실험에 사용하였다. 백서에 치조골 천공결손부를 형성하여 합성골 이식재의 초기 재생효과를 연구한 예는 드물다. 따라서 본 연구에서는 합성골 이식재의 초기 재생과정을 조사하고자 백서에 치조골 천공결손부라는 실험 모델을 형성하였다. Bye 등(1987)²¹)은 비글견 치조골 천공결손부모델이 치유과정 동안에 일어날 수 있는 세균성 변연조직 염증의 영향을 제거해서 유사한 환경에서의 다른 이식재의 비교를 가능하게 한다고 보고하였다. Choi 등(1993)²²)에 의하면 치주조직치유에 대한 collagen matrix의 영향을 평가하기 위해 비글견에 형성한 상악전치 치조골 천공결손부가 백악질과 골 재생을 증진시키는 요인들을 평가할 수 있는 모델이라고 제시하였다. King 등(1997, 1998)^{23,24})은 백서에서 본 연구와 유사한 치조골 천공

결손부 모델을 제시하였는데, 동물에 인위적으로 의과적 결손부를 형성했을 때 자가치유가 일어날 수 있는 문제점이 있지만 상처 치유동안에 약물이나 성장 인자들의 효과를 조사하는데 신뢰할 만하다고 보고하였다.

본 연구에서는 백서에 치조골 천공결손부를 형성하여 골이식재를 이식하지 않은 군을 대조군으로 하여 초기 치유과정을 관찰하였다. 실험 10일 후 결손부는 대부분 결체조직으로 치유되었는데, 그 양상은 매우 치밀하게 배열된 결합조직섬유로 조직내 염증세포 침윤은 거의 관찰되지 않았다. 실험 35일 후 결손부는 신생골조직과 보다 치밀한 결체조직으로 관찰되었다. 모든 대조군에서 절단된 치근면에 인접하여 신생 백악질 형성과 기능적인 치주인대섬유의 배열, 그리고 골성장직을 관찰할 수 없었다. 한편, Bye 등(1987)²¹)은 비글견에 치조골 천공결손부를 형성하여 1, 3, 5, 그리고 6개월에 각각 치유 과정을 관찰하였다. 실험 1개월 후 이식재를 이식하지 않은 대조군은 섬유성 결체조직으로 채워져 있지만 결손부 변연에 조골세포와 골양조직이 존재함을 그리고 완전한 골회복은 실험 3개월 후 일어났다고 보고하였다. Choi 등(1993)²²)에 의하면 비글견 치조골 천공결손부에서 4주 후 대조군을 관찰했을 때 백악질과 신생골이 재생되었다고 보고하였다. King 등(1997)²³)은 본 연구와 유사한 백서 치조골 천공결손부에서 collagen gel만 적용한 대조군을 관찰했을 때 실험 10일 후 신생골과 신생 백악질 형성을 그리고 실험 38일 후 결손부의 완전한 치유가 일어나 신생골, 신생 백악질 형성, 치주인대강 유지 그리고 치근면에 기능적으로 배열된 교원질 섬유소의 소견을 보고하였다.

한편, Porites종의 바다산호에서 추출된 생체 흡수성의 합성골 이식재인 천연산호는 화학적으로 98% 이상이 탄산칼슘, 나머지가 1% 아미노산 등의 oligo-elements와 0.005% 중금속으로 구성되어 있는 aragonite 결정체의 형태로 단백질이 없으며, 구조적으로 해면골과 유사하고 100-220 μ m의 소공이 서로 연결되어 있는 다공성의 구조로 되어 있다^{17,18}). 골조직 재생에 영향을 미치는 요소는 이식재의 크기, 이식부위, 그리고 소공의 크기 정도인데, 천연산호의 다공

성 구조가 골과 유사하여 골조직내에 이식되었을 때 소공의 부피, 구조, 그리고 규칙성은 혈관분포가 진행됨에 따라 혈관세포들이 이식체에 신속하고 완전히 침투하게 하면서 골세포들을 증가시킨다^{17,18)}.

본 연구에서 사용된 이식재는 300-450 μ m의 입자 크기 및 평균 150 μ m의 소공 크기를 갖는 천연 산호 (Biocoral[®], Inteb Co. France)로, Yukna 등(1994)²⁴⁾에 의하면 다공성의 천연산호는 다른 합성골이나 동종골의 경우 골형성을 위한 일련의 과정으로 HA가 carbonate로 표면전환을 해야 하지만 천연산호의 경우 이러한 전환 단계가 불필요해서 골형성 과정이 신속히 진행된다고 하였다. Issahakian 등(1989)²⁷⁾, Guillemain 등(1987, 1989)^{17,18)}은 300-450 μ m의 입자 크기를 갖는 천연산호 이식재가 주로 치조골 결손부 재생을 위하여 사용되며 그보다 더 큰 650-1000 μ m의 입자 크기를 가진 이식재는 발치와나 낭종 등의 충전을 목적으로 사용되고 100-150 μ m의 입자들은 단지 세포이주를 촉진시키며 골재생 효과가 적다고 하였다. Guillemain 등(1989)¹⁸⁾은 서로 크기가 다른 소공을 가진 천연산호 이식재의 비교 연구 실험에서 소공 부피가 크면 클수록 산호 흡수와 신생골 침착이 더욱 크다고 하였으며 이는 효소작용에 기인한다고 하였다.

천연산호는 생체내에서 분해되고 조골세포 침착의 직접적인 기틀을 제공해주는 효과적인 골전도성 생재료로 자가골, 동종골, 또는 이종골을 대체할 수 있다고 하였고^{17,18)}, 파괴된 치주조직을 재생시키기 위해 치주수술에서 골대체재로 이용되고 있으며^{17,18,28-30)}, 최근에는 임플란트 수술에도 사용되고 있다.

본 연구의 천연산호 10일군 소견에서 결손부는 소성결체조직으로 채워져 있었고 이식재 입자주위로 신생 골양조직 형성은 관찰되지 않았다. 35일군에서도 이식재 주위로 신생골 형성은 보이지 않았지만 보다 치밀한 결체조직이 관찰되었다. 10일, 35일군 모두에서 이식재 입자의 흡수상과 신생골이나 신생 백악질형성 소견은 보이지 않았다. 한편, Ouhayoun 등(1989, 1992)^{15,31)}은 천연산호를 이식하여 1주 후부터 이식재 주위로 신생골이 형성되었다고 보고하였

고, Ohgushi 등(1992)³²⁾은 다공성의 천연산호와 수산화인회석의 골형성 과정을 연구하였는데 이들은 골세포와 함께 약 4주 후 골조직이 형성되며 이들 골형성은 초기에는 입자표면에서 시작하여 입자 중심을 향하여 진행된다고 하였다. 박 등(1993)³³⁾은 천연산호인 경우 2주째 소견에서 골세포의 발현을 보여 다른 이식재에 비해 빠른 재생 양상을 증명하였으며, 최 등(1994)³⁴⁾은 천연산호 이식 2주 후 기존골과 인접한 이식재 주위로 골양조직이 많이 형성되었다고 보고하였다. Naaman 등(1998)³⁵⁾은 직경 8mm의 백서 두개골결손부에 천연산호를 이식해서 28일 후에 신생골 형성 정도를 비교하였을 때, 천연산호는 자연적으로 치유되지 않는 결손부에서 골형성을 증진시킨다고 보고하였고, 신생골 형성정도는 골이식재의 형태와 무관하다고 하였다.

골이식술에서 상처 치유동안 골이식재의 초기 소실은 재생을 방해하므로 이식재의 유지가 적절한 치유에 필수적이라는 연구 보고³⁵⁻³⁷⁾가 있어 왔다. 본 연구에서 형성된 백서 치조골 천공결손부는 해부학적으로 치근면을 천공시키지 않으면서 치주인대의 출혈을 일으키는 정도로 결손부 깊이가 제한적이라고 할 수 있다. 인위적으로 형성된 결손부 깊이가 2mm 이내로 골이식재를 유지하기에는 부적절하였고 이식재 입자에 비해 상대적으로 결손부 크기가 협소하여 골이식재가 오히려 초기 치유과정을 방해해서 이식재를 충전시키지 않은 대조군과 비교해서 신생골 형성 정도가 미약하지 않았나 사료된다.

한편, 골결손부를 수복하기 위해 다공성 또는 치밀형 HA를 가지고 시도되었는데³⁸⁻⁴⁰⁾, 이들은 골결손부에서 충전재로 작용하며 새로운 골조직 형성은 그것들의 표면을 따라 일어난다고 하였고 흡수된 치조정의 증대를 향상시키며 골성장을 증가시키기 위한 뼈대로 작용한다고 하였다. 개를 대상으로 한 연구⁴¹⁾에서 외과적으로 형성한 치조골 결손부에 비흡수성 HA를 이식한 경우 대조군은 16주 후 신생골로 완전 치유된 반면, 실험군은 섬유혈관조직이 대부분 발달된 소견을 보였고, 비슷하게 Bye 등(1987)²¹⁾은 인위적으로 골결손부를 형성한 동물실험에서 골이식을 하지 않은 부위에서는 3개월경에 골조직으로의 회복

을 보인 반면 치밀형 HA를 이식한 부위에서는 실험 후 6개월까지도 상대적으로 불완전한 치유를 보였다고 하였는데, 이러한 결과는 결손부의 형태, 위치나 이식재 종류 등 그 밖의 요인에 따라 달라질 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구에 사용된 HA 입자는 평균 직경이 약 300 μm 인 구형으로 함께 충전시 입자들 사이에 큰 소공의 균일한 기질이 형성된다. White 등(1986)⁴²⁾은 소공의 크기에 따른 치유양상을 비교 연구한 결과 10 μm 이하인 경우 세포의 안쪽 성장이 방지되고 15-50 μm 인 경우는 섬유혈관조직의 안쪽 성장을 유도하며 50-150 μm 인 경우 골양조직을 형성하며 150 μm 이상일 때 신생골의 안쪽 성장을 유도한다고 보고하였다.

HA 입자를 이식할 때 가장 큰 문제점은 결손부내 입자의 유지로, 이를 해결하기 위해 CS와 혼합한 이식재를 사용하려는 시도가 있어 왔다. CS는 초기에 HA 입자를 유지시키는 결합체로 작용하다가 점차로 흡수되어 골 내입성장과 비흡수성 HA 입자 부착을 위한 다공성의 기질을 형성한다. 즉, 흡수가 일어나 신생골이 그것을 대체할 때까지 결손부 공간을 채워서 상피 내입을 막는 것이다⁴³⁻⁴⁷⁾.

한편, 사람의 3면 이하의 치조골내낭에 CS를 이식시 골조직이 형성되지 않았다고 보고¹⁹⁾하면서 치조골의 재생 능력에 회의를 가지게 되었으나 그 후, CS를 HA와 함께 치조골 재건에 사용시 조작성과 골형성을 향상시킨다고 보고³⁸⁾된 바 있다. Bell(1964)¹³⁾은 CS의 빠른 흡수율이 신생골조직 형성율과 매우 잘 조화된다고 보고하였고, Terry 등(1989)⁴⁶⁾은 CS가 향상된 골 치유 반응에 기여하고 생체적합하다고 하였으며, CS의 흡수율이 골 안쪽 성장률보다 더 빠르지만 골 형성을 방해하지 않는다고 보고하였다.

Hanker 등(1986)⁴⁵⁾은 복합 이식재의 HA와 CS 성분이 골형성능 또는 골전도성이 있고, Cranin 등(1986)⁴³⁾은 비글견의 발치와에 HA/CS 이식재를 이식한 결과 입자 유지와 조작이 용이하다고 보고하면서 CS는 HA 입자의 효과적이고 생체적합한 생분해성의 운반체라고 결론지었다. Carnevale 등(1989)⁴⁷⁾은 단단한 혼합이식재(HA/CS)의 존재가 치근면을 따라 상피가 하방 증식하는 것을 방지한다고 보고하

였고, Terry 등(1989)⁴⁶⁾은 혼합 HA/CS 이식재가 골결손부와 그로 인한 형태 이상을 수정하는데 이용가능하다고 보고하였다. Lewis 등(1989)⁴⁸⁾은 혼합 HA/CS 이식재가 비외과적 치료가 실패한 복잡 치근단 결손부와 병소 치료에도 효과적이라고 하였다.

본 연구의 HA/CS 10일군 소견에서 결손부내 염증반응이 보이진 않았지만 소성결체조직이 이식재 입자를 둘러싸고 있는 소견을 보였다. 35일군에서도 신생골 형성은 보이지 않았고 10일군에 비해 보다 치밀한 결체조직이 이식재 입자를 둘러싸고 있었다. 실험 10일, 35일군 모두에서 신생골과 두드러진 신생 백악질 형성 소견 그리고 치근 흡수를 동반한 골성장직은 보이지 않았다. 한편, Radentz 등(1965)⁴⁹⁾은 개의 치조골에 이식한 결과 CS가 3-6주 사이에 흡수되고 12주후에는 신생골이 형성됨을 관찰하였다. Cranin 등(1986)⁴³⁾에 의하면 비글견의 발치와에 HA/CS 이식재 이식 3주 후 조직학적으로 경석고는 완전히 흡수되어 관찰되지 않았다고 보고하였고, Ricci 등(1986)⁴⁴⁾은 사람의 치조제 증대술에서 HA/CS 이식재를 이식한 2주 후 조직학적으로 이식재 중심부에서 소량의 경석고가 보이면서 이식재 주변으로는 골소주가 침윤된 소견을 그리고 4주 후 경석고는 보이지 않고 소주골이 이식재를 완전히 침윤시켰다고 보고하였는데, 이는 Parsons 등(1988)²⁰⁾의 연구결과와 일치하였다.

본 연구에서 백서 치조골 천공결손부에 합성골 이식재를 이식한 결과 이식재를 넣지 않은 대조군이 실험군에 비해 치주조직 재생을 향상시키는 경향을 보였다. 합성골 이식재가 치주조직의 초기 재생에 긍정적인 영향을 주지 못한 데는 여러 요인들을 고려할 수 있는데, 실험 동물, 결손부의 형태, 위치나 이식재 종류 등을 들 수 있다. 우선 본 실험에 사용된 실험 모델이 백서를 대상으로 해서 골이식재의 효과를 관찰하기에 적당한 깊이와 크기를 가진 결손부를 형성하기가 용이하지 않았고, 결손부가 형태나 크기 면에서 입자성 골이식재의 초기 재생 효과를 관찰하기에는 다소 부적절한 측면이 있었다고 사료된다.

King 등(1997, 1998)^{23,24)}은 본 연구와 유사한 백서 치조골 천공결손부에 collagen gel을 운반체로 이용

해 골형태형성단백질을 적용했을 때 실험 38일 후 신생 백악질과 신생골 형성이 증가하였다고 보고하였다. 이를 근거로 추정해보면 형성한 결손부에 비해 골이식재의 입자 크기가 상대적으로 커서 결손부 치유에 부정적인 영향을 끼친 것으로 사료된다. 선행학들의 연구²²⁻²⁴⁾에서 알 수 있는 것처럼 본 연구 모델에는 보다 입자 크기가 작은 골이식재나 입자성 골이식재가 아닌 결손부에서 유지하기가 용이한 젤 형태로 적용되는 성장 인자 등이 실험재료로 더 적당하다고 생각된다. 어떤 술식이든지 치료의 궁극적인 결과는 초기 치유 단계동안에 결정되고 일반적으로 상처 안정화는 치주치유 결과에 결정적인데, 본 연구에서 형성된 치조골 천공결손부는 입자성 골이식재의 유지 및 안정화에 부정적인 영향을 끼친 것으로 추정된다.

본 연구는 백서 치조골 천공결손부에서 합성골 이식재의 초기 재생에 미치는 영향을 조직학적으로 분석한 결과로 합성골 이식재 각각의 정확한 흡수 양상이나 신생골조직의 재생을 규명하기 위하여 실험동물을 보다 대동물로 변화시켜 결손부 형태와 크기를 조정할 필요성이 있다. 나아가 골조직의 재생뿐만 아니라 신생 백악질의 재생 양상과 치은결합조직 섬유화 상태를 관찰하기 위해 좀더 장기적이고 표준화된 일련의 과정들이 사전에 준비되어야 할 것으로 사료된다.

V. 결론

생후 8-9개월된 평균 체중 520g 내외의 웅성 백서 12마리를 대조군 4마리와 실험군 8마리로 나누어 하악 좌측 제 1, 2 대구치부위에 구외로 접근하여 치조골 천공결손부를 형성한 다음 천연산호(natural coral)를 이식한 경우를 NC군, 수산화인회석/경석고(hydroxyapatite/calcium sulfate hemihydrate)를 이식한 경우를 HA/CS군, 그리고 이식재를 넣지 않은 경우를 대조군으로 하여 각각 10, 35일에 희생시켜 조직학적으로 비교관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 10일군에서 치조골 천공결손부의 치유 정도는 대부분 섬유성 결체조직의 증식으로 관찰되었고 합성골 이식재를 이식한 실험군보다 대조군에서 섬유성 결체조직이 보다 치밀하게 관찰되었다.
2. 대조군 35일에서 결손부는 신생골조직으로 채워져 있었고 치근면에 연관되어 신생 백악질 형성은 관찰되지 않았다.
3. 실험 35일군에서 신생 골양조직 형성은 대조군이 실험군보다 다소 많은 것으로 나타났다.
4. 두 종류의 합성골 이식재 모두 10일군과 35일군에서 입자 크기가 줄어든 소견이나 염증반응을 보이지 않았다.

이상의 소견에서 사용된 합성골 이식재에 의한 염증 반응, 이물거대세포반응은 거의 일어나지 않아서 천연산호 및 수산화인회석/경석고 이식재는 생체친화성이 우수한 재료라고 사료된다.

V. 참고문헌

1. Page, R.C. : Periodontal therapy: Prospects for the future. J. Periodontol., 64:744-753, 1993.
2. Schallhorn, R.G. : The use of autogenous hip marrow biopsy implants for bony crater defects. J. Periodontol., 39:145-147, 1968.
3. Seibert, J.S. : Reconstructive periodontal surgery : Case report. J. Periodontol., 41:113-118, 1970.
4. Sullivan, H., Vito, A., and Melcher, A. : A histological evaluation of the use of hemopoietic marrow in intrabony periodontal defects. Int. Assoc. Dent. Res. abstracts, 171, 1971.
5. Schallhorn, R.G. : Postoperative problems associated with iliac transplants. J. Periodontol., 43:3-9, 1972.
6. Burnette, E.W. : Fate of the iliac crest graft. J. Periodontol., 43:88-90, 1972.
7. Drago, M.R., and Sullivan, H.C. : A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone

- grafts in humans :Part II. External root resorption. *J. Periodontol.*, 44:614-625, 1973.
8. Jeffrey, P.F., Abram, I.C., John, D., and Michael, C.A. : Preserved scleral allografts in periodontal defects in man. *J. Periodontol.*, 48:4-12, 1977.
 9. Schallhorn, R.G. : Present status of osseous grafting procedures. *J. Periodontol.*, 48:570-576, 1977.
 10. Buck, B.E., Malinin, T.I., and Brown, M.D. : Bone transplantation and human immunodeficiency virus. An estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome(AIDS). *Clin. Orthop.*, 240: 129-136, 1989.
 11. Brunsvold ,M.B., and Mellonig, J.T. : Bone grafts and periodontal regeneration. *Periodontology* 2000, 1:80-91, 1993.
 12. Young, C., Sandstedt, P., and Skoglund, A. : A comparative study of anorganic xenogenic bone and autogenous bone implants for regeneration in rabbits. *Int. J. Oral Maxillofac. implants*, 14:72-76, 1999.
 13. Bell, W.H. : Resorption characteristics of bone and bone substitutes. *Oral Surg.*, 17:650-657, 1964.
 14. Shetty, V., Han, T.J. : Alloplastic materials in reconstructive periodontal surgery. *Dent. Clin. North Am.*, 35(3):521-530, 1991.
 15. Ouhayoun, J.P., Shabana, A.H.M., Issahakian, S., Patat, J.L., Guillemain, G., Sawaf, M.H., and Forest, N. : Histological evaluation of natural coral skeleton as a grafting material in miniature swine mandible. *J. Mat. Sci:materials in medicine*, 3:222-228, 1992.
 16. Polson, A.M. : Synthetic grafts and regeneration : Periodontal regeneration, 103-112, 1994.
 17. Guillemain, G., Patat, J.L., Fournie, J., and Chetail, M. : The use of coral as a bone graft substitute. *J. Biomed. Mat. Res.*, 21:557-567, 1987.
 18. Guillemain, G., Meunier, A., Dallant, P., Christel, P., Pouliquen, J.C., and Sedel, L. : Comparison of coral resorption and bone apposition with two natural corals of different porosities. *J. Biomed. Mat. Res.*, 23:765-779, 1989.
 19. Shaffer, C.D., and App, G.R. : The use of plaster of Paris in treating infrabony periodontal defects in humans. *J. Periodontol.*, 42:685-690, 1971.
 20. Parsons, J.R., Ricci, J.L., and Alexander, H. : Osteoconductive composite grouts for orthopedic use. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 523:190-207, 1988.
 21. Bye, F.L., Krause, M.E., Regezi, J.A., and Caffesse, R.G. : Histologic evaluation of periodontal implants in a biologically "Closed" Model. *J. Periodontol.*, 58:11-114, 1987.
 22. Choi, S.Y., Nilveus, R.E., Minutello, R.D., Zimmerman, G.J., and Wikesjo, U.M.E. : Effect of a collagen matrix on healing in periodontal fenestration defects in dogs. *J. Periodontol.*, 64:878-882, 1993.
 23. King, G.N., King, N., Cruchley, A.T., Wozney, J.M., and Hughes, F.J. : Recombinant human bone morphogenetic protein-2 promotes wound healing in rat periodontal fenestration defects. *J. Dent. Res.*, 76(8) :1460-1470, 1997.
 24. King, G.N., King, N., and Hughes, F.J. : Effect of two delivery systems for recombinant human bone morphogenetic protein-2 on periodontal regeneration in vivo. *J. Periodont. Res.*, 33:226-236, 1998.
 25. Alderman, N.E. : Sterile plaster of paris as an implant in the infrabony environment. *J. Periodontol.*, 40:11-13, 1969.
 26. Yukna, R.A. : Clinical evaluation of coralline calcium carbonate as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects. *J. Periodontol.*, 177-185, 1994.
 27. Issahakian, S., Ouhayoun, J.P., Shabana,

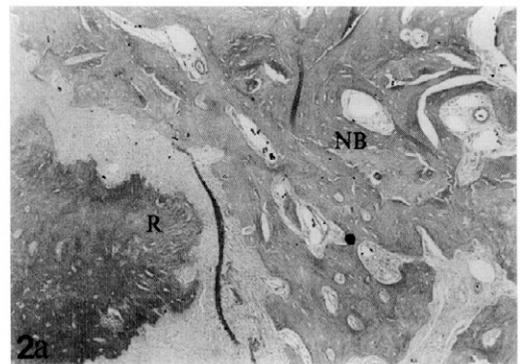
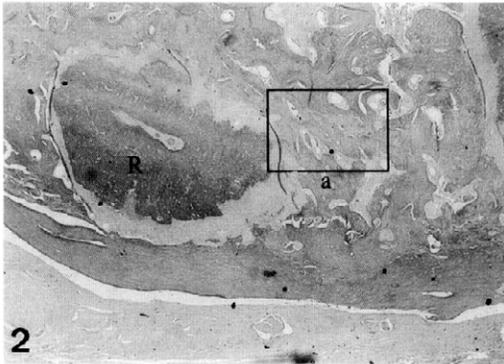
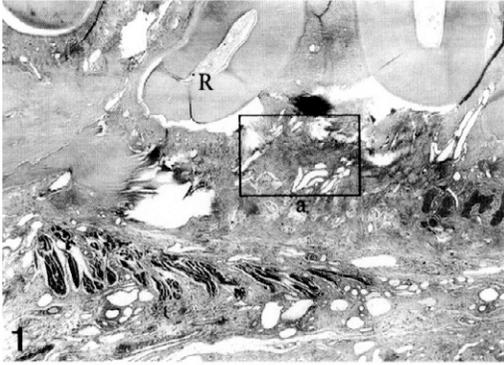
- A.H.M., and Sawaf, M.H. : Evaluation of new biomaterial in periodontal defects: Natural coral. *J. Dent. Res.*, 68(Special issue): Abst. No. 274, 1989.
28. Ouhayoun, J.P., Issahakian, S., Patat, J.L., Guillemin, G., Sawaf, M.H., Shabana, A.H.M., and Forest, N. : Influence of biomaterials on the healing pattern of bony defects in miniature pig mandible. *J. Dent. Res.*, 68(Special issue):Abst. No. 1244, 1989.
29. 임순연, 채중규 : Porous resorbable calcium carbonate가 성견 치조골 결손부 치유에 미치는 영향. *대한치주과학회지*, 21:365-384, 1991.
30. Mora, F., and Ouhayoun, J.P. : Clinical evaluation of natural coral and porous hydroxyapatite implants in periodontal bone lesions:Results of a 1-year follow up. *J. Clin. Periodontol.*, 22:877-884, 1995.
31. Ouhayoun, J.P., Issahakian, S., Patat, J.L., Guillemin, G., Shabana, A.H.M., and Forest, N. : Histological evaluation of alloplastic grafting material in animal closed model. *J. Dent. Res.*, 68(Special issue): Abst. No. 275, 1989.
32. Ohgushi, H., Okumura, M., Yoshikawa, T., Inoue, K., Senpoku, N., Tamai, S., and Shors, E.C. : Bone formation process in porous calcium carbonate and hydroxyapatite. *J. Biomed. Mat. Res.*, 26:885-895, 1992.
33. 박양제, 권영혁 : 수중의 합성골이식재가 성견 치조골 결손의 치유에 미치는 영향에 관한 비교연구. *대한치주과학회지*, 23:422-441, 1993.
34. 최성제, 권영혁 : 탈회동결건조골과 합성골이식재가 치조골 결손부 재생과정에 미치는 영향. *대한치주과학회지*, 24:671-689, 1994.
35. Naaman, N.B., Ouhayoun, J.P. : Bone formation with discs or particles of natural coral skeleton plus polyglactin 910 mesh: histologic evaluation in rat calvaria. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, 13(1):115-20, 1998.
36. Pepelassi, E.M., Bissada, N.F., Greenwell, H., and Farah, C.F. : Doxycycline-tricalcium phosphate composite graft facilitates osseous healing in advanced periodontal furcation defects. *J. Periodontol.*, 62:106-115, 1991.
37. Nilveus, R., Johansson, O., and Egelberg, J. : The effect of autogenous cancellous bone graft in healing of experimental furcation defects in dogs. *J. Periodont. Res.*, 13:532-537, 1978.
38. Frame, J.W., Rout, P.G., and Browne, R.M. : Ridge augmentation using solid and porous hydroxylapatite particles with and without autogenous bone or plaster. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 45: 771-778, 1987.
39. Krejci, B., Bissada, N.F., Farah, C., and Greenell, H. : Clinical evaluation of porous and nonporous hydroxyapatite in the treatment of human periodontal defects. *J. Periodontol.*, 58:521-528, 1987.
40. Kenny, EB., Lekovic, V., Han, T., and Carranza, Jr. F.A. : The use of a porous hydroxylapatite implant in periodontal defects. *J. Periodontol.*, 56:82-88, 1985.
41. Nery, E.B., Lynch, K.L., Hirthe, W.M., and Mueller, K.H. : Bioceramic implants in surgically produced infrabony defects. *J. Periodontol.*, 46:328-347, 1975.
42. White, E., and Shors, E.C. : Biomaterial aspect of interpore 200 porous hydroxyapatite. *Dent. Clin. North Am.*, 30:49-67, 1986.
43. Cranin, A.N., Tobin, G., Ronen, E., and Gelbman, J. : Hydroxyapatite with a calcium sulfate vehicle for ridge maintenance in dogs. *12th Ann. Mtg. Soc. Biomat.*, 1986.
44. Ricci, J., Alexander, H., Parsons, J.R., Salsburry, R., and Weiss, A.B. : Partially resorbable hydroxylapatite-based cement for repair of bone defects. *12th Ann. Mtg. Soc. Biomat.*, 1986.
45. Hanker, J.S., Tucker, M.R., Terry, B.C.,

- Carnevale, R.A., and Giammara, B.L. : Composite plaster/hydroxyapatite implants for jaw bone restoration. *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 55:77-96, 1986.
46. Terry, B.C., Baker, R.D., Tucker, M.R., and Hanker, J.S. : Alveolar ridge augmentation with composite implants of hydroxylapatite and plaster for correction of bony defects, deficiencies and related contour abnormalities. *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 110:187-198, 1989.
47. Carnevale, R.A., Greco, G.W., Bullard, C.M., and Hanker, J.S. : Hydroxylapatite/Plaster implantation for the treatment of severe periodontal osseous defects. *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 110:247-256, 1989.
48. Lewis, R.D., Carnevale, R.A., Giammara, B.L., and Hanker, J.S. : Composite hydroxylapatite/plaster implants for complex endodontic periapical defects and lesions. *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 110:301-309, 1989.
49. Radenz, W.H., and Collings, C.K. : The implantation of plaster of Paris in the alveolar process of the dog. *J. Periodontol.*, 36:357-364, 1965.
50. Souyris, F., Pellequer, C., Payrot, C., and Servera, C. : Coral, a new biomedical material. Experimental and first clinical investigations on Madreporaria. *J. Maxillofac. Surg.*, 13(2):64-69, 1985.
51. Roux, F.X., Brasnu, D., Loty, B., and Guillemin, G. : Madreporic coral : a new bone graft substitute for cranial surgery. *J. Neurosurg.*, 69:510-513, 1988.
52. Yukna, R.A., and Yukna, C.N. : A 5-year follow-up of 16 patients treated with coralline calcium carbonate(Biocoral™)bone replacement grafts in infrabony defects. *J. Clin. Periodontol.*, 25:1036-1040, 1998.

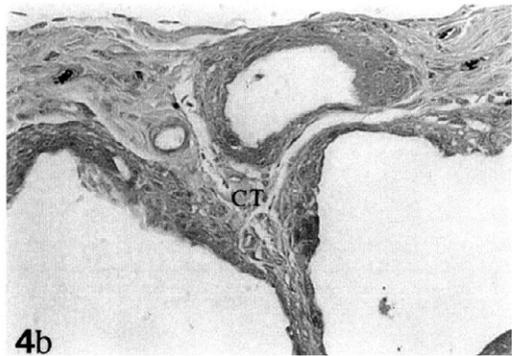
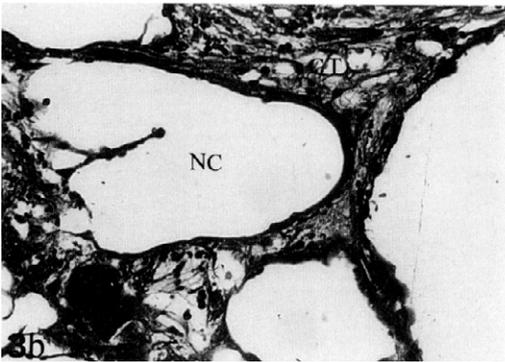
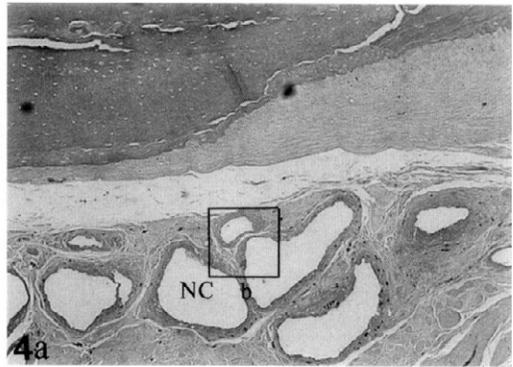
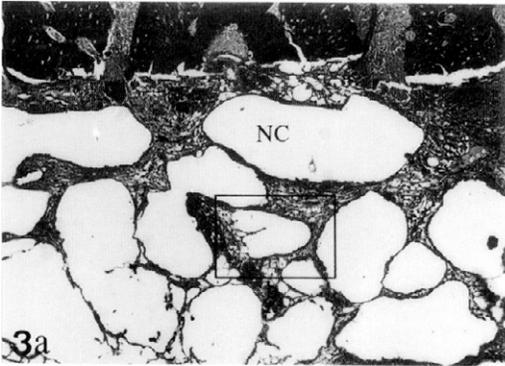
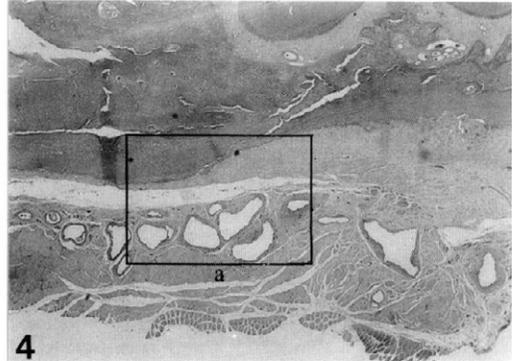
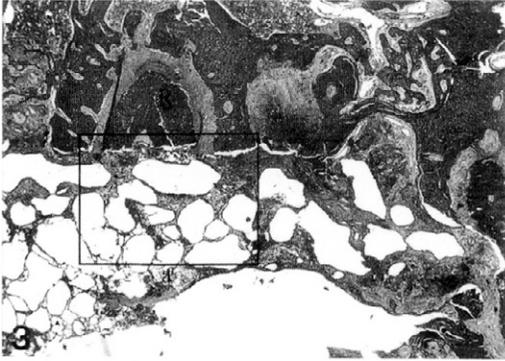
사진부도 설명

- Figure 1. Control group at 10 days(H-E stain, $\times 40$). The large part of bone defect was filled with the dense connective tissue. R:root
- Figure 1a. Control group at 10 days(H-E stain, $\times 100$). Dense connective tissue was apparent. CT:connective tissue
- Figure 2. Control group at 35 days(H-E stain, $\times 40$). The formation of new bone was seen in bone defect. R:root
- Figure 2a. Control group at 35 days(H-E stain, $\times 100$). New bone formation was prominent. R:root, NB:new bone
- Figure 3. NC group at 10 days(H-E stain, $\times 40$). The large part of defect was filled with natural coral particles. R:root
- Figure 3a. NC group at 10 days(H-E stain, $\times 100$). NC particles were surrounded by loose connective tissue. NC:natural coral
- Figure 3b. NC group at 10 days(H-E stain, $\times 400$). A loose connective tissue was apparently intervened between the particles. CT:connective tissue, NC:natural coral
- Figure 4. NC group at 35 days(H-E stain, $\times 40$). NC particles were surrounded by more dense fibrous tissue than 10 days.
- Figure 4a. NC group at 35 days(H-E stain, $\times 100$). NC particles were surrounded by dense connective tissue. NC:natural coral
- Figure 4b. NC group at 35 days(H-E stain, $\times 400$). A dense connective tissue accumulation was apparent at the interface of graft particles. CT:connective tissue
- Figure 5. HA/CS group at 10 days(H-E stain, $\times 40$). The large part of defect was filled with graft particles. R:root
- Figure 5a. HA/CS group at 10 days(H-E stain, $\times 100$). HA/CS particles were surrounded by loose connective tissue. R:root, CT:connective tissue, HA/CS:hydroxyapatite/calcium sulfate hemihydrate
- Figure 5b. HA/CS group at 10 days(H-E stain, $\times 400$). New cementum-like tissue was seen on the cut root surface.
- Figure 5c. HA/CS group at 10 days(H-E stain, $\times 400$). Loose connective tissue entrapped the HA/CS particles. CT:connective tissue, HA/CS:hydroxyapatite/calcium sulfate hemihydrate
- Figure 6. HA/CS group at 35 days(H-E stain, $\times 40$). HA/CS particles were surrounded by more dense fibrous tissue than 10 days.
- Figure 6a. HA/CS group at 35 days(H-E stain, $\times 100$). HA/CS particles were surrounded by dense connective tissue. CT:connective tissue, HA/CS:hydroxyapatite/calcium sulfate hemihydrate
- Figure 6b. HA/CS group at 35 days(H-E stain, $\times 400$). A dense connective tissue accumulation was apparent at the interface of graft particles. CT:connective tissue

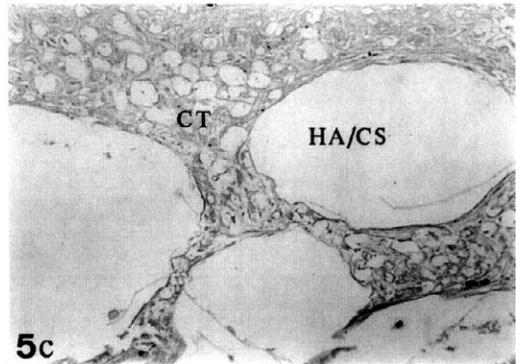
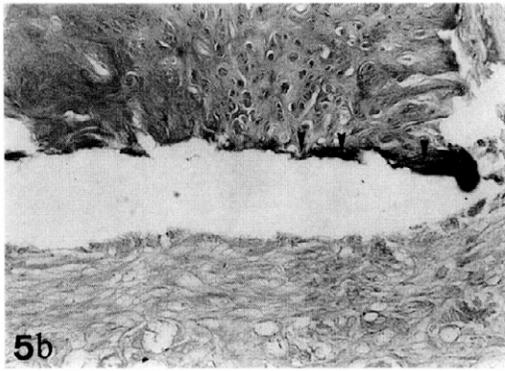
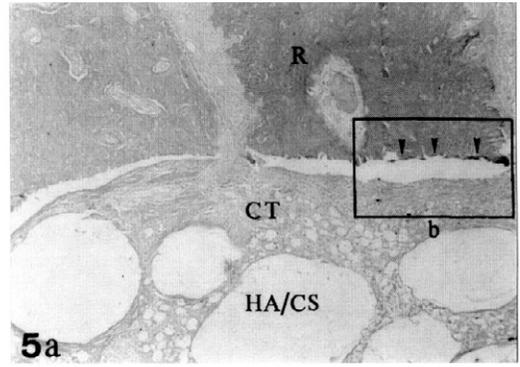
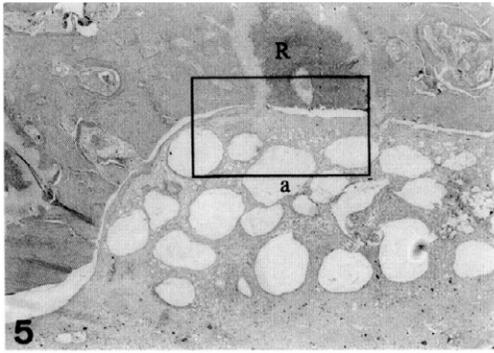
사진부도 (I)



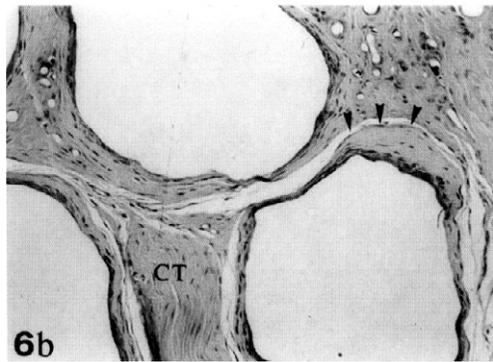
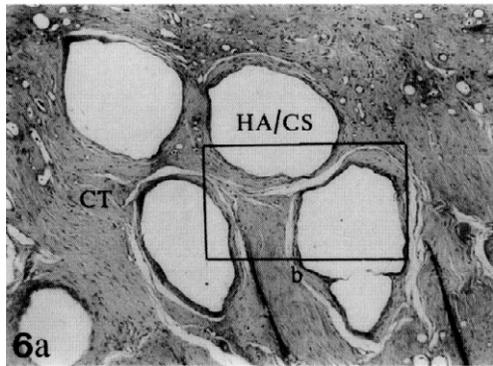
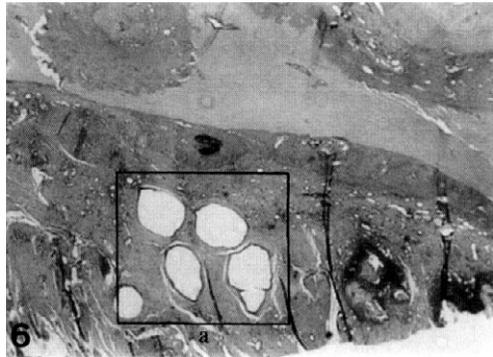
사진부도(II)



사진부도 (Ⅲ)



사진부도 (IV)



Regenerative Effects of Alloplastic Grafts in Rat Periodontal Fenestration Defects

Yun-Kyung Kang, Joon-Bong Park, Young-Hyuk Kwon, Yeek Herr

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

The purpose of this study was to investigate effects of the natural coral(NC) and the hydroxyapatite/calcium sulfate hemihydrate(HA/CS) on an early stages of wound healing in the rat periodontal fenestration defects. In this experiment, twelve male rats(Mean : 520g in BW) aged 8 to 9 months were used. Experimental periodontal fenestration defects were surgically created with tapered fissure bur at the buccal surface of the left mandibular 1st, 2nd molars. The buccal aspects of molar roots were carefully denuded of their periodontal ligament through a bony window created in the left mandibles of rats under general anesthesia. Each experimental periodontal fenestration defect was grafted with natural coral and HA/CS, randomly. An area without bone graft was assigned for negative control group. At 10, 35 days, rats were serially sacrificed via intracardiac perfusion with 2,5% glutaraldehyde and specimens were processed with Hematoxylin-Eosin stain for light microscopic evaluation.

The results of this study were as follows :

1. The defect areas were filled with dense connective tissues at 10 days in control group. But in the test(NC, HA/CS) groups, the connective tissues around graft materials were formed more loosely and the response of inflammation by graft materials itself was not found.
2. The defect areas were filled with new osteoid tissues and new cementum was not formed on the cut root surface at 35 days in the control group.
3. New osteoid tissue formation was more prominent at 35 days in control than test groups.
4. The NC and HA/CS particles were encapsulated by loose connective tissues at 10 days and by dense connective tissues at 35 days, respectively.
5. In the test groups, resorption of graft particles was not found through the experimental time.

From the above results, natural coral and hydroxyapatite/calcium sulfate hemihydrate may be biocompatible and osteoconductive and have a weak adverse reaction to the periodontal tissues.