

치근면 처치 (Modification of the periodontally diseased root surface)

전남대학교 치과대학 치주과학교실
부교수 정현주

I. 서론

전통적인 치주질환처치의 목적은 치주조직내 염증의 제거와 치주조직 파괴의 중단이지만 궁극적인 목표는 치주질환으로 인해 파괴, 소실된 조직의 원상회복, 즉 신부착이다. 정상적인 결합조직성 부착은 치은및 치주인대의 섬유아세포, 치은상피, 혈관내피세포, 신경세포돌기, 치조골, 여러 세포외기질(교원질, 당단백, 단백질)의 복합체이며 조직재생에 필요한 생물학적 과정에는 치유부위의 세포 이동, 부착, 증식, 그리고 상실된 구조의 수복을 위해 필요한 기질의 합성이 포함된다. 재생능을 갖는 세포를 자극하는데 필수적인 요인에 대해서는 완전히 밝혀져 있지 않으나 주변에서 유래한 단백질이 관여하리라 추정된다.

한편 치주질환에 의해 구강내나 치주낭내로 노출된 치근표면에는 Ca,P, 그리고 F등의 무기질과 유기질이 흡수되고, 내독소의 침착에 의한 세포독성효과를 가지는 등 여러 변화가 초래될수 있다.따라서 이들 변화를 환원시켜야 주변 치주조직과의 적합성이 회복될 수 있다.이를 위한치근면 처치과정에는 기계적인 처치방법으로 치근면활택술(root planing)과, 과석회화된 노출치근면을 탈회시키고 세포부착을 증가시키기 위한 화학적인 처치방법이 포함된다.그러나 활택후의 치근면에 상피및 섬유아세포를 배양시 상피세포는 섬유아세포에 비해 10배 빨리 증식한다고 알려져 있으며 따라서 임상적으로 결합조직성부착을 얻기는 용이하지 않다. 치근-연조직간 경계면의 치유를 위해 노출치근면 상아질로의 선택적인 세포의 집결이 필수적이므로 특정세포, 즉 치주인대세포의 이동을 증가시킬때 신부착의 가능성이 증진된다.

최근 관심이 모아지고 있는 신부착성(new attachment) 치주조직치유를 위한 치근면 처치방법으로 1) 치근면 탈회(root conditioning agent: 구연산 및 Tetracycline-HCL) 2) attachment protein(fibronectin)의 이용 3) polypeptide growth factors의 이용 4) 골유도및 골형성물질(osteoinductive/osteogenic material)의 이용중 4)항은 골이식부분에서 설명될것이므로 앞의 세가지에 국한하여 그 이용및 연구 현황에 대해 알아보고자 한다.

II. 본론

1) 치근면 탈회(root surface demineralization)

치주질환에 노출되었던 치근면은 병리적 변화, 즉 collagen fiber 부착상실, 세균과 내독소에 의한 치근면의 오염, 무기질의 밀도와 성분의 변화, progenitor cell에 대한 주화성 상실로 인해 세포부착과 fiber 발달을 위한 적절한 기질로서 작용하지 못하므로 접합상피가 치근면과 결합조직사이로 성장하여 하나의 physical barrier로 작용하여 재생을 방해한다.

결합조직 세포가 치근면으로 이동해서 부착할 수 있도록 치근면을 개선하기 위해서는 치근면 처치를 해야한다. 치근면에 기구조작(치석제거술및 치근면활택술)을 한뒤에 치근면 처치제를 도포시키면, 기구조작으로 인해 생긴 smear layer가 제거되고, dentinal tubule이 개방되고, 치근면의 collagen matrix가 3-10 μ m까지 노출되고, intertubular dentin surface가 탈회되어 fibrillar surface texture를 나타낸다. 또한 내독소의 제거와 항균작용도 나타낸다(detoxification). 노출된 collagen matrix는 주로 type I collagen으

로 구성되며 다형핵백혈구, 섬유아세포, 결합조직세포 등에 주화성을 나타내며, fibrin linkage를 위한 기질로 작용함으로써 섬유아세포의 이주와 부착을 좀더 용이하게 해줌과 동시에 상피의 성장을 억제한다.

< 치주영역에서의 연구현황 >

1982년 Polson & Caton이 diseased periodontium보다는 diseased root surface가 치주조직 재생을 더 방해한다고 보고한 이래 치근면처치가 중요하다고 새로이 인식되고 있다. 치근면탈회에 대한 연구로 Urist(1965)가 치근면 탈회후 dentin에서 inductive property를 나타낸다고 처음 보고하였으며, Register(1973년)는 염산처리한 치근면에서 신부착, cementogenesis, osteogenesis가 일어난다고 했고 여러 종류의 산중 PH 1의 구연산(saturated solution, 2-3분)이 가장 적절하다고 보고했다. 치주조직 재생을 위한 세포부착에 있어 Aleo (1975)는 치주질환에 이환된 치근면에서 내독소와 치태가 섬유아세포의 부착을 방해하므로 이를 제거하는 detoxification 과정으로 산처리 이용될 수 있다고 보고했고 Cogen 등 (1984)은 산처리 유무와 관계없이 치근면활택술후 세포(gingival fibroblast)증식을 증진시켰다고 보고했다. 그리고 Lowenberg 등(1984)은 demineralized surface에서 세포부착이 증

진되었다고 보고했고 demineralization보다는 detoxification이 필수적이라고 보고했다.

또한 구연산이외의 치료약제로는 Wikesjo(1986)가 Tetracycline-HCL(50mg/ml)로 치근면을 처리했을때 탈회능력이 있음을 보고하였다. Tetracycline-HCL은 상아질과 결합한 후에 생물학적 활성형태로 지속적으로 유리(substantivity) 된다고 알려졌고(1983, Baker), 1986년 Terranova 등의 연구에서는 Tetracycline-HCL이 fibronectin의 결합을 증진시켜 섬유아세포의 부착과 성장을 촉진시켰으며, 섬유아세포의 부착은 구연산 처리한 부위보다 3배 더 높았고, 상피세포의 부착과 성장이 억제되었다. 1988년 Wikesjo는 성견의 치근면에서 Tetracycline-HCL(100 mg/ml 용액, 5분)과 구연산(PH 1의 saturated solution, 3분)의 효과를 비교시 결합조직부착이 같은 정도로 일어났다고 보고했다. Labahn 등(1992)은 Tetracycline-HCL을 도포시 tissue collagenase를 억제했음을 보고했다. Tetracycline 용액은 이런 잇점으로 인해 구연산용액보다 최근 선호되는 경향이 있다.

치근면 탈회후 인접조직의 반응으로 상피의 이동이 지연되고(Larjava 등, 1988) 치주인대로부터의 progenitor cell이 상방으로 이동되어 결합조직 부착이 증진된다고(Gottlow, 1984) 알려져 있다. 동물실험에서 Crigger 등(1978)과 Nilveus

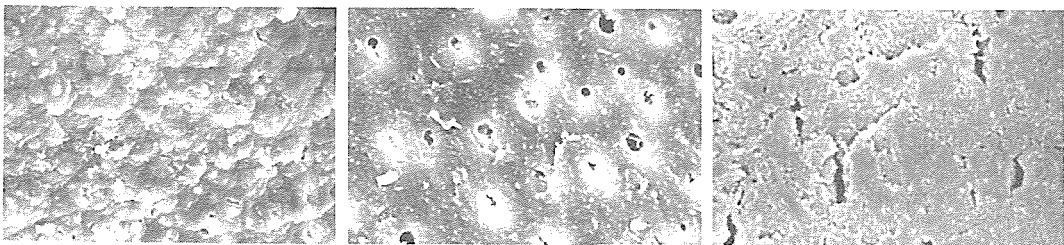


그림. 1: 치근활택술후 구연산이나 tetracycline 용액으로 탈회한 치근면의 주사전자현미경사진

- a. 치근활택술만 시행한 치근면(x2000)
- b. 치근활택술후 구연산처리한 치근면(x2000)으로 상아세관이 열려 있다.
- c. 치근활택술후 tetracycline 용액을 처리한 치근면(x3000)으로 상아세관의 개방과 기질섬유의 노출이 관찰된다.

Table 1. Matrix sets

cell type	collagens	glycoproteins (attachment protein)	proteoglycan
fibroblast	type I, III	type I, III	chondroitin sulfate
chondrocyte	type II	type II	chondroitin sulfate
epithelial cell	type IV	type IV	heparan sulfate
endothelial cell	type I, III, IV	type I, III, IV	heparan sulfate
smooth muscle	type I, III, V	type I, III, V	chondroitin sulfate
nerve	type I, III, IV, V	type I, III, IV, V	heparan sulfate

등(1980)은 개에서 치주질환에 이환된 소구치의 이개부 치근면을 구연산으로 처리한 후 새로운 결합조직 부착 소견을 보고했다. 그리고 Ririe 등(1980)과 Selvig 등(1981)도 개를 대상으로한 연구에서 치은결합조직의 섬유조직과 탈회된 치근면상의 fibrii사이의 interdigitation으로 인해 초기부착(2주)은 cementum 형성전에 일어나며 cementum 형성(42일)후에 부착을 강화시킨다고 보고했다. Proye 와 Polson(1983)은 원숭이에서 치근면 탈회후 새로운 결합조직 부착이 일어났음을 보고했다.

한편 Cole(1980)은 임상실험에서도 치근면 기구조작후 5분동안 구연산처리후 치주질환에 이환된 치근면에서 치주조직 재생(상피이동 억제, 신부착, cementum deposition, bone regeneration)이 일어남을 보고했다.

2) Attachment protein(fibronectin)

최근 여러 연구의 결과 세포와 세포외기질의 특이적 상호작용이 세포의 성장, 형태및 기능에 중요하며 따라서 세포외기질은 세포및 조직특이성을 갖는다고 알려졌다. 또한 이들 분자는 인접 조직과 세포에 효과를 가지며 서로 다른 세포와 조직간의 상호작용을 조절할 수 있다. 여러 세포들의 세포외기질은 다음으로 요약된다(Table 1).

각세포는 세포특이성을 갖는 attachment factor를 생산하고 이용하며 이는 교원질과의 결합

에서도 특이성을 갖는다. 개개의 기질성분은 세포의 부착과 증식및 성장을 자극하며 세포의 분화에 따라 그 생성량이 조절된다. 특정세포와 기질간 작용에서 중요한 인자는 당단백성 attachment factor로 특정세포를 기질에 결합시키고 다른 attachment factor에 대한 세포표면수용기를 노출시키며 이에 따라 세포의 표현형을 변화시키게 된다. 이러한 과정이 조직발달및 치유수복에 주역할을 할 수 있다.

이들중 섬유아세포의 기질 성분인 fibronectin (440,000Da)은 섬유아세포를 기질에 부착시키는 당단백으로 여러 조직과 혈액에 분포하고 여러형의 교원질,섬유소, heparan sulfate, 기타 여러 기질 당단백질에 결합하는 것으로 알려져 있다. 분자의 형태는 세포외환경의 이온성과 산도에 따라 구형및 확장형으로 다양하며 세포표면에는 특이수용기가 존재한다. fibronectin은 wound healing에서 중요한 역할을 하며, 다른 cell이나 extracellular matrix에 대한 cell attachment와 관련이 있다.

< 치주영역에서의 연구현황 >

Kurkinen등(1980)은 fibronectin이 repair process동안 collagenous tissue의 primary matrix였다고 보고했고, Baum 과 Wright(1980)은 human gingival fibroblast에서 fibronectin을 확인했다.

Table 2. The effects of fibronectin on periodontal regeneration from various laboratories.

authors	subject defects	treatment method	regeneration			epithelial downgrowth
			cementum	bone	CT	
Caffese (1985)	beagle dog /ds	surgery	-	+	-	+
		CA	-	+	+	-
		FN	-	+	-	+
		CA+FN	+	+	+	-
Smith (1987)	mongrel dog surgical def.	CA	-	-	+	+
		CA+FN	+	-	+	-
Ripamonti (1987)	baboon surgical def.	CA	+	+	+	-
		CA+FN+Fibrin	++	++	++	-
Nasjleti (1987)	monkey /ds	MWF+CA	-	-	+/-	+
		MWF+CA+LAP	-	-	+	-
Caffese (1988)	human /ds	MFW				
		MFW+CA+FN	more clinical attachment			
Alger (1990)	human /ds	control	-	-	-	+
		TC	+	-	+	+/-
		TC+FN	-	-	+	+

MWF: Modified Widman flap

TC : Tetracycline-HCL

CA : Citric acid

FN : Fibronectin

LAP: Lyophilized autologous plasma

Terranova 와 Martin(1982)이 치주질환이환 치근면에 기구조작과 탈회후에 fibronectin처리 시 섬유아세포부착이 개선됨을 처음 발표한후, Caffesse등과 Ryne등이 고양이에서 Caffesse등 (1985)은 성견의 치주질환치아에서, 결합조직성 부착이 증진됨을 보고하였고 1987년에는 원숭이의 탈회치근면에 도포시 수술후 초기 2주동안 치조정 상방과 치주인대의 치관측 부위에서 세포의 증식이 증가함으로써 치유가 더 빠른 것을 보고하였다. 그러나 1987년 Smith등은 혈장내 농도(0.3-0.5 mg/ml)이상으로 fibronectin의 농도를 증가시켜도 잇점은 없었다고 보고했다. 한편 사람에서 사용한 임상례로는 Caffesse등 (1988)이 치주질환자에서 변형 Widman판막술 중 치근면탈회후 자가fibronectin을 도포하여 1년후 임상적 개선정도를 비교한 결과 치주판막술만 시행한 군에 비해 치근면 탈회후 fibronectin을 도포한 군에서, 더 많은 부위에서 임상적

치주부착도가 2mm이상 증가하였고 Alger등(1990)도 치주판막술중 질환이환치근을 Tetracycline-HCL로 탈회시키고 Fibronectin처리 3개월후의 결합조직성 치유가 증진되었으나 치주판막술만 시행한 군에서는 long junctional epithelium으로 치유됨을 관찰하였다(table 2).

한편 Mendieta등(1990)은 건강한 치근백악질에의 fibronectin의 흡착및 방출에 관한 연구결과 백악질로의 fibronectin흡착은 임상적인 치주부착개선을 위해 시행될 수 있으나 도포시의 조건에 의해 치근면에 잔류하거나 유리될 수 있다고 하였고 tetracycline-HCL로 탈회된 치근면에 도포하면 단백질의 흡착과 잔류가 증진될 수 있다고 보고했다.

3) Polypeptide growth factor(PGF)

최근에 관심을 끌고 있는 성장및 창상치유,종양형성,염증에 있어서 또다른 생물학적 반응조

절인자(Biologic reaction modifier)는 PGF로 구조와 기능에 있어서 호르몬과 유사하며, 생성부위와 대상세포(target cell)로의 이동양상이 호르몬에 비해 다양하다. 이것은 생성세포내에 저장되지 않고 지속적으로 유리되어 대상세포로 확산된다. 이의 작용에 대한 확실한 생화학적 기전은 밝혀지지 않았지만 이들이 대상세포표면에 존재하는 친화력 높은 수용기와 결합한 후 signal transduction에 의해 증식반응이 야기되는 것으로 믿어지고 있다. PGF의 주작용으로 성장촉진외에도 주화성효과를 가지며 이는 세포성장과 분화에 관여한다.

(1) Platelet derived growth factor(PDGF)

주로 혈액응고시 혈소판의 alpha 과립에서 분리되지만 macrophage, monocyte, 손상내피세포에서도 지속적으로 형성되는 분자량 30,000-35,000Da의 peptide로서 체내 조직손상시 창상치유과정의 기시에 주역할을 하며 종류로는 homodimer form(PDGF-AA, PDGF-BB)과 heterodimer form(PDGF-AB)이 있다. 생리적 기능으로 DNA합성과 세포증식을 자극하며(G₀/G₁ phase-->S phase: competence factor) 간엽유래세포의 주화성과 교원질 및 비교원성단백질 형성을 자극하여 골수복합 및 치주인대세포의 창상으로의 이주를 도모하며 어떤 세포들을 자극해서 이들 세포의 progression factor 생성 및 결합을 증진하는 한편 병리적 기능으로 악성종양을 유도할 수도 있다. 그리고 PDGF는 competence factor로서 IGFs와 같은 progression factor 공존시에는 상승효과를 나타낸다.

(2) Insulin-like growth factor(IGF, somatomedins)

성장호르몬 의존성 peptide로 활동범위 및 구조에서 insulin과 유사성을 가진다. IGF I (somatomedin C)의 분자량은 7649Da이며 주로 liver에서 생성되며 순환 hormone과 같이 기능하며 조직, 세포생성을 위한 국소 성장인자로 작용하고 성장호르몬에 의해 조절된다. IGF II의 분자량은 7471Da이며 placental lactogen에 의해 조절되며 태생기 성장에 관여한다.

주기능은 세포증식 및 분화된 기능의 증진으로 성장호르몬에 의한 자극시 골성장판의 증식대에서 생성되어 골성장에도 기여한다. 그리고 cell cycle에서 progression factor로 작용한다. Canalis에 의하면 IGF- I, II는 골형성전구세포, 골아세포, 교원질형성, 비교원성골단백질 형성에 효과를 가진다고 하였다.

(3) Endothelial cell growth factor(ECGF)

내피세포의 주화성요인으로 창상치유의 필수 단계인 신생혈관형성(neovascularization)에 작용하는 mitogen이며 치주인대세포의 chemo-attractant이다. 간엽유래세포에 그 수용기가 존재하며 heparin에 의해 내피세포 주화성이 증진된다.

(4) Fibroblast growth factor(FGF)

Heparin binding ECGF로 bovine pituitary glands에서 분리된 13,000Da의 물질로 간엽세포와 내피세포에 대한 강력한 mitogen이며 주화성을 갖는다. 그리고 신생 혈관형성을 자극하는 기능도 가지고 있다. α -FGF는 15,000-18,000Da인 anionic polypeptide로 주로 신경조직에서 유래하며 β -FGF는 16,000-18,500Da인 cationic polypeptide로 여러조직, 종양, 세포배양시에 유래한다.

FGFs는 competence factor로 작용하는 것으로 믿어지며 DNA 합성과 cell growth를 극대화시키기 위해서는 progression factor의 공동작용이 필요하다

(5) Epidermal growth factor(EGF)

single chain peptide로 mouse-derived EGF(6540Da)와 human-derived EGF(5400Da)의 형태가 존재하며 주로 urine, salivary gland에서 유래한다. 기능으로는 다양한 세포에서 DNA합성과 세포성장을 자극하며 prostaglandin 생산을 자극해서 골흡수를 유도한다.

(6) bone derived growth factor(BDGF)

두개골조직의 배양시 유리된 autologous tiss-

ue growth stimulating factor이며 BDGF I 은 DNA합성을 ,BDGF II는 골교원질및 DNA합성을 자극한다.

(7) Transforming growth factor(TGF alpha, beta 1,beta 2,beta 3)

구조적, 기능적으로 무관한 protein군으로 두 가지 형태가 가장 잘 특징지어져 있다. TGF- α (5600Da)는 EGF와 42% homology를 나타내며 상피세포와 내피세포를 자극한다. TGF- β (25,000Da)는 bone과 platelet에서 주로 합성되며 세포복제와 분화에서 주요한 조절인자이며, 세포 반응을 변경시키거나 세포발현을 유도함으로써 PDGF, TGF- α , EGF, FGF와 같은 다른 growth factor를 조절할 수 있다. 또한 상피세포의 증식을 억제하고 간엽세포를 자극하며 섬유아세포에 대해서 주화성을 가지며 증식을 자극한다.

< 치주영역에서의 연구현황 >

PGF는 거의 모든 세포유형의 증식,분화,이동 및 기질합성을 조절하는 정상적인 생물학적 매개물질로 연조직및 경조직창상의 치유에 기여함을 관찰하였으며 교원질,골질,백악질을 포함하는 간엽조직의 형성을 자극하므로써 치주조직재생을 용이하게 하리라 생각할 수 있다. 연구에 있어서 관심을 끄는 것은 섬유성치주조직재생을 위한 치주인대세포의 보충과 치유과정에 중요한 신생혈관형성과정에 관여하는 성분의 규명으로 다음의 4요인이 주요대상이다.

- (1) platelet derived growth factor(PDGF)
- (2) Insulin-like growth factor(IGF, somatomedins)
- (3) endothelial cell growth factor(ECGF)
- (4) fibroblast growth factor(FGF)

조직재생에 있어서 필수적인 생물반응은 특정 세포의 방향성에 의한 이동(주화성)이다.방향성 세포이동에 관련된 물질로 세포외기질(ECM)과 이들 성장요인(polypeptide growth factors, mitogen)들이 포함된다.

Terranova등(1987)은 치근상아질에 부착시킨 ECM과 ECGF의 치주인대세포 주화성및 증식에

대한 효과를 세포배양실험에서 평가한 결과 치주인대세포는 tetracycline-HCL로 탈회된 치근면에 잘 결합되는 fibronectin과 ECGF를 향하여 이동하고 증식하나 laminin이 이용된 경우 치은 상피세포의 이동및 증식이 증진됨을 관찰하였다. 그리고 1989년에 이들은 5-10ng/32mm² dentin과 같은 낮은 농도의 β -FGF로서 사람의 내피세포와 치주인대세포의 이동,증식을 자극했고, β -FGF와 fibronectin을 함께 사용한 경우 치주인대세포의 주화성이 크게 증가했으며 β -FGF는 치근면에 결합하였고, 치근면을 Tetracycline-HCL이나 구연산으로 탈회시켰을때 β -FGF와 치근면간의 결합이 증가했음을 보고했다. Tweden등(1989년)은 β -FGF가 type I collagen stroma와 dentin surface에서 capillary-like tubular structure의 형성뿐 아니라 내피세포의 이동,증식을 야기했다고 보고했다.

한편 Lynch등(1987)은 순수정제된 PDGF를 pig의 외과적 창상내에 도포시에는 피부치유에 도움이 안되나 부분정제된 PDGF와 IGF-I을 혼합도포한 경우 조직치유를 증진하는 것으로 관찰되어 PDGF는 IGF-I와 함께 사용시 창상치유에 상승작용을 가짐을 보고하였고, 1989년에는 정제된 human PDGF와 recombinant IGF-I을 각각 1 μ g씩 함유한 gel 75 μ l를 성견의 치주질환 이환치아에 도포한 2주후 조직학적으로 관찰하였을때 신생골및 백악질의 생성이 증가되고 치관측 신생골형성부에 세포의 밀집상을 보여 치주조직재생이 증진됨을 보고했다. 1991년 개의 치주염병소에 3 μ g의 PDGF와 IGF-I를 혼합삽입한 실험에서 IGF-I의 반감기는 3시간, PDGF는 4.2시간이었으며 4일후에는 96%가 제거되고 2주에는 전혀 검출되지 않았다. 2-5주후의 치유양상으로 대조군에 비해 처리군에서 백악질및 골의 형성이 5-10배 증가되었고 유착이 없이 생리적인 치주인대간격이 유지되었다. 이와 같이 실험적으로는 이들 요인의 사용효과가 입증되고 있다.

III. 결 론

여러 생물학적 활성인자들의 치주조직재생에서의 역할에 대한 연구가 진행되어 치주질환 치료방법으로 치주판막술중 치근면에서 치석제거술과 치근면활택술후, 치주조직을 재생시킬 수 있는 특별한 progenitor cell population의 이동, 증식, 성숙을 증진시키기 위해, 치근면을 탈회시켜 collagenous root matrix를 노출시키고, 세포 부착을 증진시키기 위해 fibronectin을 국소도포하고, slow-release biodegradable device에 polypeptide growth factor의 혼합체를 첨가할 수 있지만 임상적 치료방법으로 활용되기 위해서는 아직 미진한 상태이다. 그리고 치주조직의 치유에 있어 critical event는 root surface adhering fibrin clot을 형성하고 유지시켜 주는 것이므로 치근면 처치이외에도 spatial relationship, wound stabilization과 같은 요소도 치유에 영향을 미치는 것으로 보인다.