

투고일 : 2014. 11. 25

심사일 : 2014. 11. 26

게재확정일 : 2014. 12. 23

rhBMP-2의 작용기전과 구강악안면 영역의 골재생을 위한 rhBMP-2의 활용

서울대학교 치의학대학원/치과병원 구강악안면외과

황 순 정, 박 민 우, 박 재 봉, 박 현 수, 백 승 준, 설 희 경, 이 경 진, 홍 동 환

ABSTRACT

Bone regeneration in oral and maxillofacial field using rhBMP-2

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Seoul National University Dental Hospital, School of Dentistry,
Seoul National University

Soon Jung Hwang, Min-Woo Park, Jae bong Park, Hyun Soo Park, Seung-Jun Paek,
Hee-Kyung Sul, Kyung jin Lee, Dong-Hwan Hong

To overcome shortcoming of autogeneous, allogenic, xenogenic and alloplastic bone grafts, various growth factors related to bone regeneration have been identified and developed. Among them, rhBMP-2 is regarded as the most potent osteoinductive growth factor and it can trigger the differentiation of mesenchymal stem cells to osteogenic cells for accelerated new bone formation. And several commercial products of rhBMP-2 are available in Korea. It is applied to maxillary sinus augmentation, guided bone regeneration and preservation of extraction socket. In this review, the development, action mechanism and clinical applications of rhBMP-2 will be described.

Key words : rhBMP-2, carrier, alveolar bone, oral and maxillofacial bone regeneration

Corresponding author

Prof. Soon Jung Hwang

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Seoul National University Dental Hospital, School of Dentistry,
Seoul National University, 101 Daehak-ro, Jongro-gu, Seoul, Korea

치조골 결손을 비롯한 다양한 구강악안면영역의 골 결손 또는 골위축 부위의 회복을 위하여 다양한 수술 방법과 골이식재가 사용되어지고 있다. 그 중, 골신장술을 통한 골결손 회복은 힘든 수술과정과 수술 후 합병증으로 선택적으로만 사용되므로, 대부분의 골결손은 자가골, 동종골, 이종골과 합성골의 단독 또는 혼

합한 골이식을 통해 치료되어진다. 치과 임플란트가 시술되기 전에는 구강악안면영역에서의 골결손의 회복을 위하여 많은 경우 자가골을 이용하였고, 일부 동종골이나 합성골인 하이드록시아파타이트 단독 또는 자가골과 혼합하여 사용하였다. 치과 임플란트가 식립되면서 골결손부위의 회복을 위하여 다양한 골이식

재가 사용되고 있는데, 주로 골재생 유도술, 블록뼈 이식술과 상악동거상술에 사용되고 있다. 자가골은 뼈를 생성할 수 있는 조골세포와 줄기세포를 포함하여 가장 좋은 골이식재로 평가되고 있으나 골 공여부에서의 합병증과 조직손상, 골흡수등의 문제점이 있고^{1, 2)}, 동종골은 골유도물질이지만 이식 후 골흡수가 많고 골 재생능이 우수하지 못하며³⁾, 이종골이나 합성골은 골 전도물질이라서 골형성 능력이 느리고 적으며⁴⁾, 이식 부위의 골형성 세포의 상태와 골이식재의 표면과 내부의 구조 상태와 세포 친화력에 따라 골형성 정도가 다르다⁵⁾.

이러한 문제점을 극복하기 위하여 다양한 성장인자를 개발하여 골형성 촉진을 시도하였는데, 그 중에서도 골형성단백질(bone morphogenic protein)이 가장 강력한 성장인자로 알려져 있다^{6~8)}. 1965년 Marshal Urist가 탈회된 골기질 속에서 뼈의 형성을 촉진하는 물질을 발견하고 처음 BMP의 골유도 역할에 대한 가설을 발표한 후⁹⁾, 소뼈에서 BMP 물질(BMP-3)를 처음 추출한 것은 1980년대의 이루어졌고¹⁰⁾, 1988년 Wozney가 유전자 재조합으로 BMP-2와 BMP-4를 제조하였고¹¹⁾ 1990년대에 사람 BMP-2의 크리스탈 구조가 밝혀졌다¹⁰⁾. BMP는 TGF- β (transforming growth factor beta)에 속하는 다기능 성장인자로서, 그 구조와 기능에 따라서 4개로 분류될 수 있다; (1) BMP-2와 BMP-4, (2) BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8a와 BMP-8b, (3) BMP-9, BMP-10, (4) BMP-12, BMP-13, BMP-14¹⁰⁾. 이중에서 BMP-2, BMP-4와 BMP-7이 골형성 촉진을 하는 역할을 가지고 있다¹⁰⁾. 골조직에서는 조골전구세포(osteoprogenitor cell), 조골세포(osteoblast), 연골세포(chondrocyte), 혈소판(platelet)와 혈관내피세포(endothelial cell)등이 BMP를 생성한다. 세포에서 배출된 BMP는 세포외기질(extracellular matrix)에 저장되어 있다가 골형성과 리모델링 과정에서 방출되게 된다¹⁰⁾.

BMP는 수많은 연구자들의 거듭된 연구에 의해 그 기능과 염기서열이 밝혀짐으로써 현재 20 종류 이상의 물질이 밝혀져 있다. BMP-2, -4 -7는 골형성을 유도할 수 있는 탁월한 기능을 보여주며¹⁰⁾, 대량생산이 용이한 유전자 재조합형 BMP(rhBMP) 중 rhBMP-2가 가장 효과적으로 널리 사용되고 있다. 2001년과 2002년 미국식품안전청(FDA)에서 rhBMP-7과 rhBMP-2을 정형외과적 수술인 척추 융합술에 응용할 수 있게 허가된 후, 점점 더 그 활용 범위가 넓혀져 가고 있으며, 2007년에서 치과영역에서의 적용도 허가되었다. BMP-2와 BMP-7은 상품화 되어 InductOS[®], InFuse[®] Bone Graft, and Op-1 Implant[®]의 상품명으로 세계시장에 시판되고 있으나 국내에는 들어와 있지 않으며, 국내에서는 (주)대웅바이오의 노보시스-텐트와 (주)코웰메디의 코웰BMP (주)셀루메드의 라퓨젠 BMP-2가 시판되고 있다.

I. 개발 과정과 작용기전

BMP-2는 탈회된 뼈에서 추출할 수도 있지만, 대량의 뼈가 필요하고 고비용이 드는 문제로, 1988년 Wozney가¹¹⁾ 유전자 재조합으로 BMP-2와 BMP-4를 제조하여 보고한 후로는 유전자 조합에 의해 생산되어 상품으로 나오고 있다. 이러한 과정은 해당 cDNA의 유전자 재조합을 통해 포유류 세포인 CHO 세포(Chinese hamster ovary cells)나 미생물인 Escherichia coli, Picchia pastoris등에서 BMP가 발현되고 이를 통해 recombinant human BMP-2(rhBMP-2)가 생성되게 된다. 인체 내 BMP-2는 단백질 합성 후 glycosylation이라는 과정이 이루어지는데, 이 과정이 이루어지는 포유류 세포인 CHO 세포를 이용하여 rhBMP-2를 합성하였으나, 생산수율이 낮고 대량생산이 용이하지 않고 고가의 생산비용이 들고 이로 인해 상품가격이 매우 비

임상가를 위한 특집 3

싸 치조골 수복과 같은 치과 용도로 사용하기에는 제한적인 문제점이 있다. 이에 반해 대장균인 Escherichia coli 유래 rhBMP-2는 생산효율이 높아 대량생산이 가능하며 이로 인해 낮은 비용으로 생산이 가능한 장점이 있고, glycosylation 과정은 일어나지 않지만 최근 Escherichia coli 유래 rhBMP-2의 골형성 능력이 CHO 세포 유래 rhBMP-2에 비해 비슷하거나 더 우수한 연구결과가 보고 되어¹²⁻¹⁴⁾ 환자 치료 시 경제적인 부담을 덜 수 있게 되었다.

BMP-2의 세포 내 신호전달 체계는 BMP-2가 세포 수용체인 BMP-2 receptor type I/II에 결합 시 Smad1/5/8를 통한 표준 경로가 활성화되거나, mitogen activated protein kinase(MAPK) 경로 활성화를 통해 촉진된다¹¹⁻¹⁴⁾. 이들 신호전달체계는 BMP의 표적 유전자중 골형성과 관련된 RUNX2, Dlx5, Osterix 전사인자의 발현을 증가시키고 이로 인해 골세포 분화 인자인 ALP, IGF-1, Osteopontin, Osteocalcin 의 발현이 증가하여 골형성 과정을 촉진시킨다¹¹⁻¹⁴⁾(그림 1). 그러나 최근에

는 BMP-2 는 골형성의 길항작용인 골흡수 과정 또한 촉진시키는 것으로 밝혀졌다. 골형성 기전인 Smad를 통해 SOST 및 DKK1 유전자의 발현이 증가하고 이들 두 인자들은 Wnt 경로의 수용체인 LRP5에 결합하여 Wnt 경로를 불활성화시키고, 이 작용으로 말미암아 RANKL/OPG 비율이 증가하여 파골세포 활성화를 촉진시키고 결국에는 골질량을 감소시킨다¹⁵⁾. BMP-2의 골대사 조절기전에서의 양면성은 과도한 골형성을 조절하는 생체 내 정교한 조절 시스템을 시사한다. 또한 BMP-2는 골조직 외에도 배아 발달, 연골세포, 지방세포로의 분화를 촉진시킨다는 세포 실험 결과들이 있으나, 생체 내 고용량의 rhBMP-2 이식 시에는 근육이나 피하조직 등 골조직 이외의 조직에서도 골조직 형성을 유도하는 강력한 골유도성인자의 특성을 나타낸다¹¹⁻¹⁴⁾.

II . BMP 전달체(carrier)

골결손 부위에 BMP를 적용하여 효과적인 골재생을 하려면, BMP를 수용하고 전달할 전달체가 중요한

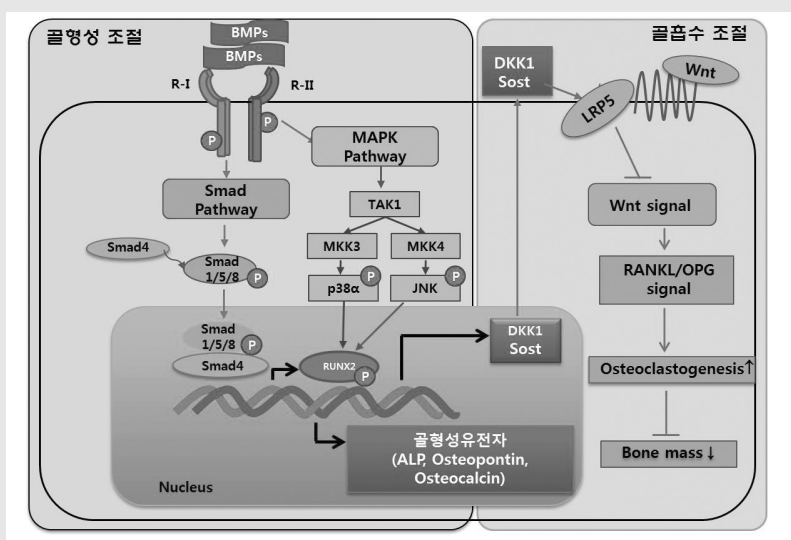


그림 1. BMP-2의 골대사 조절기전

역활을 하는데, BMP의 생물학적 활성도를 유지하면서 서서히 방출될 수 있는 기능이 중요하다⁶⁾. 동물에 비해 고용량의 rhBMP-2가 필요한 인체에서 사용시 초기에 일어나는 BMP의 대방출 효과(initial burst effect)를 저지하고 골형성이 필요한 시점에 서서히 방출될 수 있는 전달체가 활발히 연구되고 있다. 전임상 연구에서 사용되고 있는 전달체는 다양한 종류가 있지만, 현재 상품으로 나온 BMP-2와 함께 사용되고 있는 전달체는 콜라겐스폰지와 동종골, 합성골인 hydroxyapatite 또는 β -tricalcium phosphate의 단독 또는 혼합물의 형태이며, 이종골에 적용한 임상연구도 보고 되었다. 국내에는 들어와 있지 않지만 국제적으로 가장 많이 사용되고 있는 InFuse[®] 제품은 전달체로 콜라겐스폰지를 사용하는데, 골형성 초기의 염증에 의해 rhBMP-2와 콜라겐스폰지 단백질이 용해되는 단점과 초기 방출량이 많으며, 물성이 약한 문제점이 있다. 현재 흡수성 고분자 화합물이나 다양한 종류의 하이드로젤을 이용하여 각 조직에 적합한 스마트 전달체 또는 지지체의 개발이 활발히 이루어지고 있어, 향후 이들의 향상된 기능과 더불어 rhBMP-2 적용은 골조직 재생기간을 성공적으로 단축시킬 수 있는 효과로 환자의 고통 완화와 빠른 신체 회복에 크게 기여할 것으로 기대된다.

Ⅲ. 치과에서의 임상적용

치과 영역에서 처음으로 BMP를 적용한 것은 2003년 11명의 환자에서 상악 치조골결손 부위에 탈회소뼈(Bio-Oss[®] Geistlich Pharma AG, Wohlhausen, Switzerland)에 자체적으로 생산한 E. coli 유래 rhBMP-2를 섞어서 조직재생유도술 후 6개월 후 생검을 하고 조직형태학적 계측분석을 통해 골재생의 효과를 보고한 임상연구로, 총 신생골의 양은 rhBMP-2를 사용하지 않은 탈회 소뼈(30 ± 8.9%) 보다 rhBMP-2를 사용한(평균 총 용량:

0.18 ± 0.13 mg/1명) 탈회 소뼈(37 ± 11.2%)에서 더 높았지만, 통계적으로 유의하지 않았다. 하지만 신생골 중에서 단단히 굳은 lamellar bone의 양은 57 ± 18.3%와 76 ± 14.4%로 rhBMP-2를 사용한 탈회 소뼈에서 통계적으로 유의한 차이로 높았다고 보고 하였다⁵⁾. 처음으로 임상시험 대상자의 무작위배정을 통한 rhBMP-2의 임상시험의 결과는 Boyne등에 의해서 2005년 보고되었는데, 콜라겐스폰지에 CHO 세포 유래 rhBMP-2를 0.75mg/ml와 1.5mg/ml의 두가지 농도로 적용하여 35명의 피험자에서 상악 동거상술에 적용하여 자가골 또는 자가골과 동종골의 혼합 골이식재를 사용한 17명의 대조군과 비교하였다¹⁶⁾. 이 임상시험에서는 명확한 골형성 효과를 알기 위해서인지 많은 양의 rhBMP-2를 사용하였는데, 상악동거상술 1개당 rhBMP-2의 총량 평균은 0.75mg/ml을 사용한 그룹에서는 8.9mg(5.2-12.0mg)이었고 1.5mg/ml을 사용한 그룹에서는 20.8mg(10.8-24.0mg)사용하였다¹⁶⁾. 방사선 평가를 이용한 분석에서 0.75mg/ml보다는 1.5mg/ml에서 더 좋은 골형성 효과를 보여, 연이은 두번째 임상시험에서는 1.5mg/ml의 농도로 160 피검자를 대상으로 다기관 무작위 배정의 임상시험을 상악동거상술에서 진행하였다¹⁷⁾. 이 두번째 임상시험의 대조군 골이식재는 첫번째 임상시험의 대조군과 같았으며, 상악동거상술 1개당 rhBMP-2의 총량 평균은 19.4mg (1.6-24.0mg)이었다¹⁷⁾. 수술 후 6-12개월 사이에 시행된 조직검사 결과에서 대조군과 실험군의 골형성 정도나 골질의 차이가 보이지 않았다고 보고하였으며, CT 사진을 이용한 평가에서 대조군과 실험군에서 골재생된 평균 치조골 높이가 9.66mm와 7.83mm였고 평균 골밀도가 각각 283mg/cm³와 200mg/cm³로 통계적으로 유의성 있는 차이를 보였지만, 생검의 조직학적 평가에서는 실험군과 대조군에서 차이를 보이지 않았고, 신생골도 상악골의 자연골과 같은 밀도와 구조를 보였다고 보고하였다¹⁷⁾. 현재 시판되고 있는 (주)대웅바이오의 노보시스-덴트의 임

임상가를 위한 특집 3

상시험은 상악동거상술 후 3개월에 생검을 하여 조직 형태학적 분석을 통해 평가되었는데, rhBMP-2를 사용한 군에서의 신생골의 양($16.10 \pm 10.52\%$)이 대조군으로 사용된 탈회 소뼈를 적용한 경우의 신생골 양($8.25 \pm 9.47\%$) 보다 2배 정도 더 많음을 보였다 (그림 2). 특히 한 개 상악동거상술에 사용한 rhBMP-2의 총량이 Boyne 등의 임상시험과 Triplett등이 시행한 임상시험에서는^{16, 17)} 1.6-24mg의 고용량이었으나 노보시스-덴트에서는 이보다 훨씬 적은 0.5-2mg만 사용하였다. 탈회 소뼈를

상악동거상술에 이식하고 생검을 시행하여 조직계측학적으로 평가한 Lee등이 보고한 임상연구에서¹⁸⁾ 신생골 양이 6개월경에 $18.3 \pm 5.4\%$ 형성되었음을 고려하면, 상악동거상술 6개월 후 노보시스-덴트에 의한 생성될 수 있는 신생골은 최소한 32% 이상될 수 있을 것으로 추측된다.

Freitas등이¹⁹⁾ 보고한 바에 따르면, 무치악치조골에서 수평적 골증강을 위하여 rhBMP-2와 콜라겐 스폰지를 적용한 실험군과 자가골을 이식한 대조군의 신생골 형성을 술후 6개월에 cone beam CT를 이용

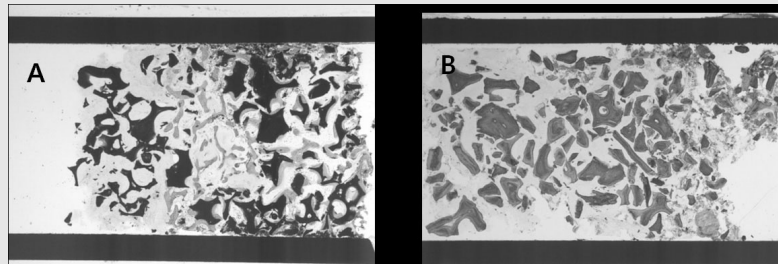


그림 2. 상악동거상술에서 (A) rhBMP-2와 하이드록시아파타이트(노보시스-덴트, ㈜ 대웅바이오)를 혼합하여 이식하고 (B) 탈회 소뼈(Bio-Oss®, Geistlich Pharma AG)를 이식한 후 3개월에 생검 후 조직사진

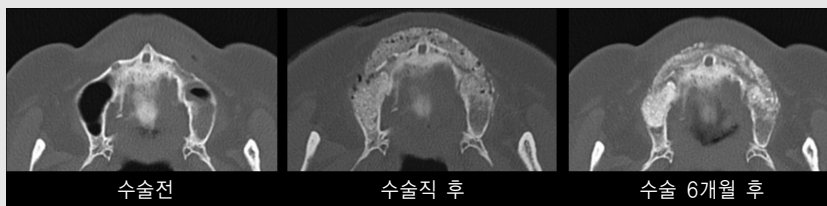


그림 3. 상악 치조골의 높이와 폭이 작은 환자의 수술전 CT 이미지와 rhBMP-2와 하이드록시아파타이트(노보시스-덴트, ㈜ 대웅바이오)를 혼합하여 상악동과 치조골 협측에 이식하고 조직재생유도술(GBR)을 시행한 직후 CT 이미지 및 6개월 후 골재생된 모습을 보이는 CT 이미지. 상악동과 상악 전치부와 소구치부 치조골 협측에 이식된 골이식재가 수술직 후에 비해 6개월 후에 잘 골화되고 있음이 관찰된다.

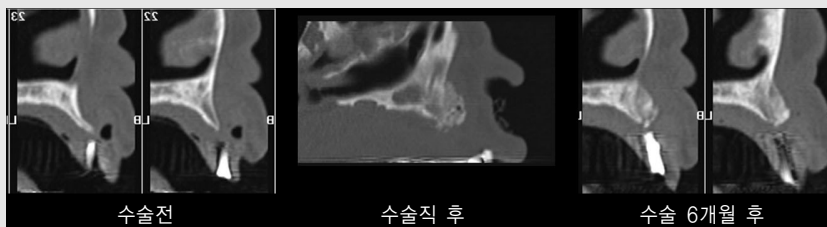


그림 4. 상악 견치 치조골의 폭이 작은 환자의 수술전 CT 이미지와 rhBMP-2와 하이드록시아파타이트(노보시스-덴트, ㈜ 대웅바이오)를 혼합하여 치조골 협측에 이식하고 조직재생유도술(GBR)을 시행한 직후 CT 이미지 및 6개월 후 골재생된 모습을 보이는 CT 이미지. 상악 견치부의 협설측 치조골 두께가 수술 전에 비해 6개월 후에 많이 증가되었음이 관찰된다.

하여 비교하는 임상연구에서, 수술 전 치조골 폭경이 치조정보다 양호했던 치조골 중간 높리와 아래쪽에서는 실험군과 대조군의 차이가 없었지만, 수술전 폭경이 매우 좁았던 치조정에서는 rhBMP-2를 사용한 실험군에서 유의하게 더 많은 골재생을 보였다. 그 외에도 골결손이 큰 하악골 재건에서 적용하거나^{20, 21)}, 구순구개열환자의 치조골 파열부 골재생술과²²⁻²⁴⁾ 발치와 보존술에²⁵⁾ 적용하여 성공적인 골재생이 이루어졌다는 보고들이 있다. BMP-2를 사용한 후 임상적 합병증으로 보고된 것으로 수술부위의 부종과 장액종(seroma)이 있으며^{26, 17)}, BMP-2가 조골세포와 줄기세포의 골형성을 촉진하는 기능 뿐 아니라 적용 초기에 파골세포 활성화의 기능이 있어 초기 골흡수를 야기하는 점이 있으나 저용량으로 사용하는 경우에는 그 작용이 미미하며, 고용량으로 사용하더라도 장기적으로는 더 많은 뼈가 재생되는 것으로 알려져 있다. rhBMP-2를 사용한 후에 혈액에서 이에 대한 항체가 생성되었는지를 조사한 임상연구에서 같이 사용한 콜라겐스폰지에 대한 항체를 보인 피검자는 있었지만 rhBMP-2에 대한 항체가 있는 피검자는 관찰되지 않았다고 보고되었다⁷⁾. 한번에 40mg 이상의 고용량 rhBMP-2를 사용하면 암발생 가능성을 제시한 연구

가 있지만²⁸⁾, 아직까지는 명확한 근거가 없으며, 이로 인해 암을 가졌거나 가진 경험이 있었던 환자는 사용 금지로 간주되고 있다. 하지만, 3-4mg 이하의 저용량 rhBMP-2를 사용하는 경우에는 그 가능성이 매우 희박하다고 판단된다.

rhBMP-2가 한국에서 출시된 후, 상악동거상술 외에도 조직재생유도술이나 발치 후 치조골보존술 또는 bisphosphonate 등의 골다공증 약 투약 후 생긴 골괴사나 골수염증에 적용한 증례들에서 좋은 결과를 보이고 있다. 저자들이 무치악 상악골에서 심한 골흡수로 치조골 폭과 높이가 매우 적은 환자에서 조직재생유도술과 상악동거상술을 시행하고 임플란트를 식립하기에 적절한 높이와 폭경의 골재생이 된 것을 CT를 이용한 방사선적 검사로 확인한 바가 있는데, 그림 3은 좌우 상악동과 협설측 폭이 매우 좁은 상악 치조골에 rhBMP-2와 하이드록시아파타이트를 적용하여 6개월 후 충분한 폭경의 전치부 및 소구치 치조골과 구치부의 상악동내 골조직이 재생됨을 보여주는 CT 사진이며, 그림 4는 견치에서 좁은 폭경의 치조골이 rhBMP-2와 하이드록시아파타이트를 적용한 후, 임플란트 식립에 충분한 골조직이 재생됨을 보여주는 CT 사진이다.

참 고 문 헌

1. Chiapasco M, Di Martino G, Anello T, Zaniboni M, Romeo E: Fresh Frozen versus Autogenous Iliac Bone for the Rehabilitation of the Extremely Atrophic Maxilla with Onlay Grafts and Endosseous Implants: Preliminary Results of a Prospective Comparative Study. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2013
2. Martuscelli R, Toti P, Sbordone L, Guidetti F, Ramaglia L, Sbordone C: Five-year outcome of bone remodelling around implants in the maxillary sinus: assessment of differences between implants placed in autogenous inlay bone blocks and in ungrafted maxilla. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2014
3. von Arx T, Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Buser D: Lateral ridge augmentation using different bone fillers and barrier membrane application. A histologic and histomorphometric pilot study in the canine mandible. *Clin Oral Implants Res* 12: 260-269, 2001
4. de Lange GL, Overman JR, Farre-Guasch E, Korstjens CM, Hartman B, Langenbach GE, et al: A histomorphometric and micro-computed tomography study of bone regeneration in the maxillary sinus comparing biphasic calcium phosphate and deproteinized cancellous bovine bone in a human split-mouth model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117: 8-22, 2014
5. Bignon A, Chouteau J, Chevalier J, Fantozzi G, Carret JP, Chavassieux P, Boivin G, Melin M, Hartmann D. Effect of micro- and macroporosity of bone substitutes on their mechanical properties and cellular response. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 14:1089-1097, 2003
6. Triplett RG, Nevins M, Marx RE, Spagnoli DB, Oates TW, Moy PK, et al: Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 1947-1960, 2009
7. Gutwald R, Haberstroh J, Stricker A, Ruther E, Otto F, Xavier SP, et al: Influence of rhBMP-2 on bone formation and osseointegration in different implant systems after sinus-floor elevation. An in vivo study on sheep. *J Craniomaxillofac Surg* 38: 571-579, 2010
8. Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner BK: A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned. *Spine J* 11: 471-491, 2011
9. Urist MR: Bone: formation by autoinduction. *Science* 150: 893-899, 1965
10. Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E, Navarro RD, Sogayar MC, Granjeiro JM: Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives. *J Dent Res* 93: 335-345, 2014
11. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, et al: Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science* 242: 1528-1534, 1988
12. Bessho K, Konishi Y, Kaihara S, Fujimura K, Okubo Y, Iizuka T: Bone induction by Escherichia coli -derived recombinant human bone morphogenetic protein-2 compared with Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38: 645-649, 2000
13. Yano K, Hoshino M, Ohta Y, Manaka T, Naka Y, Imai Y, et al: Osteoinductive capacity and heat stability of recombinant human bone morphogenetic protein-2 produced by Escherichia coli and dimerized by biochemical processing. *J Bone Miner Metab* 27: 355-363, 2009
14. Kim IS, Lee EN, Cho TH, Song YM, Hwang SJ, Oh JH, et al: Promising efficacy of Escherichia coli recombinant human bone morphogenetic protein-2 in collagen sponge for ectopic and orthotopic bone formation and comparison with mammalian cell recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Tissue Eng Part A* 17: 337-348, 2011
15. Kim RY, Oh JH, Lee BS, Seo YK, Hwang SJ, Kim IS. The effect of dose on rhBMP-2 signaling, delivered via collagen sponge, on osteoclast activation and in vivo bone resorption. *Biomaterials* 35: 1869-1881, 2014
15. Jung RE, Glauser R, Scharer P, Hammerle CH, Sailer HF, Weber FE: Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clin Oral Implants Res* 14: 556-568, 2003
16. Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, Moy PK, Nevins M,

참 고 문 헌

- Spagnoli DB, et al: De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 63: 1693-1707, 2005
17. Triplett RG, Nevins M, Marx RE, Spagnoli DB, Oates TW, Moy PK, et al: Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 1947-1960, 2009
 18. Lee YM, Shin SY, Kim JY, Kye SB, Ku Y, Rhyu IC: Bone reaction to bovine hydroxyapatite for maxillary sinus floor augmentation: histologic results in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* 26: 471-481, 2006
 19. de Freitas RM, Susin C, Spin-Neto R, Marcantonio C, Wikesjö UM, Pereira LA, Marcantonio E Jr. Horizontal ridge augmentation of the atrophic anterior maxilla using rhBMP-2/ACS or autogenous bone grafts: a proof-of-concept randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 40:968-75, 2013
 20. Carter TG, Brar PS, Tolas A, Beirne OR. Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2(rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans. *J Oral Maxillofac Surg*. 66:1417-25, 2008
 21. Herford AS, Boyne PJ. Reconstruction of mandibular continuity defects with bone morphogenetic protein-2(rhBMP-2). *J Oral Maxillofac Surg*. 66:616-24, 2008
 22. Herford AS, Boyne PJ, Rawson R, Williams RP: Bone morphogenetic protein-induced repair of the premaxillary cleft. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 2136-2141, 2007
 23. Pradel W, Lauer G: Tissue-engineered bone grafts for osteoplasty in patients with cleft alveolus. *Ann Anat* 194: 545-548, 2012
 24. Neovius E, Lemberger M, Docherty Skogh AC, Hilborn J, Engstrand T: Alveolar bone healing accompanied by severe swelling in cleft children treated with bone morphogenetic protein-2 delivered by hydrogel. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 66: 37-42, 2013
 25. Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, Toljanic J, Jones A, Nevins M. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol*. 76:605-13, 2005
 26. Chrastil J, Low JB, Whang PG, Patel AA. Complications associated with the use of the recombinant human bone morphogenetic proteins for posterior interbody fusions of the lumbar spine. *Spine(Phila Pa 1976)* 38:E1020-E1027, 2013.
 27. Leknes KN, Yang J, Qahash M, Polimeni G, Susin C, Wikesjö UM(2008). Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-2: radiographic observations. *Clin Oral Implants Res* 19:1027-1033, 2008
 28. Devine JG, Dettori JR, France JC, Brodt E, McGuire RA. The use of rhBMP in spine surgery: is there a cancer risk? *Evid Based Spine Care J* 3:35-41, 2012