

성견의 열개형 골 결손부에서 PDGF-BB와 IGF-1이 치주조직 치유에 미치는 영향

손효상 · 조규성

연세대학교 치과대학 치주과학교실

I. 서 론

생체내에서 가장 복잡한 병인기전과 치유과정을 거치는 곳이 치주조직이라 할 수 있는데 치주질환을 치료할 경우 세균은 제거되고 염증상태는 해결할 수 있지만 치주결손부는 잔존하게 된다. 치주 결손부 치유를 위해서는 다음과 같은 조직들 즉, 치은 상피, 치은 결합조직, 치주인대, 백악질, 치조골, 혈관조직등이 모두 관여하여 질환 이전의 상태와 동일한 세포 및 구조로 회복되어야 한다.

이에 차단막이 개발되어 치은상피로부터 유래되는 세포를 배제시켜 선택적 세포들만 치근면에 모이도록 하여 상실된 치주조직을 어느 정도 회복하였으나 재생에 필요한 세포과정 즉, 증식, 이주, 기질 합성등을 촉진하지는 않았다. 따라서 세포과정을 촉진시키는 성장인자에 관심이 모아지기 시작했다¹⁻⁴⁾. 성장인자란 유사분열 활성을 갖는 polypeptide로 정의되는데 자신이 작용하는 세포에서 분비되든지 (autocrine factor), 다른세포에서 분비되든지 (paracrine factor) 다양한 조직에서 합성된다⁵⁾.

치주조직의 재생을 위해서는 치주인대, 치은 결합조직, 치조골, 백악질 모두의 수복이

요구되는데 이 때 중요한 작용을 한다고 알려진 성장인자로는 혈소판 유래 성장인자 (platelet derived growth factor, PDGF), insulin-like growth factor (IGF), transforming growth factor- α (TGF- α), TGF- β , basic fibroblast growth factor (b-FGF), bone morphogenetic protein (BMP)이 있다.

근래에 주목받고 있는 것이 PDGF인데, 이는 질량 30,000 daltons의 polypeptide이며, 다양한 정상조직 및 염증세포에서 발견되고, 혈소판의 α -입자에서 처음으로 분비된다^{5, 6)}. PDGF는 2 peptide 고리 즉, A, B로 구성되는데, heterodimer (AB) 혹은 homodimer (AA, BB)로 구성된다. PDGF는 두가지 수용체 단위 (α , β)에 의해 매개되는데, 수용체 단위는 PDGF가 없을 때는 분리되거나 가역적인 복합체를 유지하나 PDGF가 있을 때는 안정된 dimer 즉, $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\beta$ 를 이룬다. PDGF-BB는 모든 수용체와 결합 가능하나, PDGF-AB는 $\alpha\alpha$ 혹은 $\alpha\beta$ 에 결합가능하고, PDGF-AA는 $\alpha\alpha$ 에만 결합가능하다. 사람의 변형되지 않은 섬유아세포에는 β 가 α 에 비해 20배 정도 많으므로 PDGF-AA의 유사분열 효과는 PDGF-BB에 비해 적은 편이다⁷⁾. 그러나 Gilardetti 등⁸⁾에 의하면 골아세포에서 세포 한개당 PDGF-

BB가 43,000개의 결합부위를, PDGF-BB는 55,000개의 결합부위를 갖는다고 한다.

PDGF가 수용체와 결합시 여러 가지 세포 내 반응이 빠른 속도로 이루어지는데, 성장관련인자의 표현증가, 세포모양의 급격한 변화, ion 유입의 변화, 수용체를 인산화시키는 receptor tyrosine kinase의 활성화 등을 통해 교원질 및 비교원질 단백질 증가, 치주인대내 섬유아세포 및 골아세포의 이주, 세포의 증식을 초래하며 용량에 의존적으로 작용하는 것으로 알려졌다⁸⁻¹⁵⁾.

IGF는 proinsulin과 구조적으로 유사하며 간에서 생성되어 6가지 부착 단백질 중 1개에 부착되어 순환하며 합성은 주로 성장인자에 의해 조절된다¹⁶⁾. 이에 IGF-I 과 IGF-II의 2가지가 있고, 골세포 복제를 일으키며, I형 교원질과 골기질 합성을 유도하여 정상적인 골개조의 생리적인 조절인자로 작용하는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 또한 이들은 용량에 의존적이며 골세포의 DNA와 교원질 합성시 IGF-I 이 IGF-II 보다 4~7배정도 더 강력한 것으로 밝혀졌다^{5, 18)}.

Lynch 등은 돼지 피부 창상을 통한 실험에서 결합조직의 치유에 대한 PDGF-BB와 IGF-I의 효용성을 처음으로 시사하였는데¹⁹⁾, 계속된 돼지 피부를 이용한 실험에서 PDGF-BB와 IGF-I의 복합 처치가 조직치유에 탁월한 결과를 보였음을 보고하였고²⁰⁾, 개의 소구치를 이용한 실험에서 수평골 상실부위에 두 성장인자를 동반처치하여 상피의 근단이동이 줄었고, 백악질이 생성되었으며, 모든 방향으로 신생골이 형성되었다고 발표함에 따라 성장인자의 복합처치에 관심이 모아지기 시작했다²¹⁾. 계속해서 Pfeilschifter 등¹⁵⁾은 21일된 신생쥐의 두개골의 기질을 이용한 실험에서 PDGF, IGF-I, TGF- β 가 단독으로는 효과가 없는 농도(1nM)에서도 이 성장인자들을 복합투여시에는 골기질 축적 효과가 월등하였다고 보고하였으며, Lynch 등²²⁾은

PDGF-BB와 IGF-I을 복합이용할 경우 지금까지의 통념과 달리 치은조직하에서도 치주인대 재생이 가능함을 말하였고, Rutherford 등²³⁾은 수평골 결손부에서도 골재생이 일어났음을 발표했으며, Matsuda 등¹⁴⁾은 치주인대 섬유아세포의 유사분열 및 화학주성에 대한 여러 성장인자의 단독 혹은 복합처치에서 PDGF-BB와 IGF-I이 가장 우수한 능력을 보였다고 했다.

한편, Becker 등²⁴⁾은 PDGF-BB와 IGF-I을 개의 즉시발치와 매식체에 사용하여 최소한의 염증과 함께 골량의 증가 및 매식체 주위 치밀골의 발달을 보고했는데 이는 Lynch 등²⁵⁾, Buser 등²⁶⁾의 실험과 함께 성장인자가 자연치아 이외에 다른 치과 영역에서도 이용될 수 있는 가능성을 의미하는 것이었다.

특히 Lynch 등²¹⁾, Lynch 등²²⁾, Rutherford 등²³⁾, Giannobile 등²⁷⁾, Lynch 등²⁵⁾의 공통적인 연구결과는 PDGF-BB와 IGF-I의 복합사용으로 2주에서 5주까지의 짧은 기간내 새로운 조직이 재생될 수 있다는 것인데, 이것은 지금까지의 어떤 재료나 차단막으로도 이렇게 빨리 반응을 나타내진 못했다.

성장인자와 더불어 치주조직재생의 양태에 영향을 미치는 것이 성장인자를 함유한 매개물질이다. 매개물질로는 현재 methylcellulose gel, collagen matrix, tricalcium phosphate (TCP), demineralized freeze-dried bone (DFDB) 등이 사용되고 있으며, 매개물질을 사용한 술자에 따라 다소 상이한 의견들이 개진되고 있다.

collagen matrix는 원래 혈소판을 응집하여 지혈시킬 목적으로 collagen fibril을 원료로 개발된 물질인데, sponge형태인 것은 다공성이어서 혈전형성을 유도하여 신속히 출혈을 멈추게 하는 것으로 알려졌다²⁸⁾. 이를 매개물질로 사용할 경우, 성장인자를 보다 장기간 함유한 결과 성장인자의 지속적인 유리를 유도하고, 상피의 근단이동을 방지하여 신생치주

조직을 형성시키는 환경을 제공한다는 주장이 있었다²⁹⁾. 그러나, 세포의 이주 및 증식을 방해하여 치주조직의 치유를 지연시킨다는 보고도 있었으며^{30, 31)}, TCP나 DFDB의 경우 조직재생을 위한 공간 제공능력은 뛰어나지만 역시 창상 치유를 지연시킨다는 단점이 지적되었다^{24, 31)}.

methylcellulose gel의 경우 조작방법이 쉽고 사용여부에 따라 신생조직 형성에 영향이 없는 것으로 알려져 현재 보편적으로 널리 이용되고 있다^{19, 21-23, 25, 26)}.

현재 치주질환 결손부를 수복하기 위해 PDGF-BB와 IGF-I의 단독 혹은 복합처치에 의한 치주재생에 대한 여러 연구가 있었으나 치주 재생이 일어나기 힘든 열개형 결손부에 대한 실험은 아직까지 없었다. 이에 본 연구는 성견의 하악에서 소구치들의 치관을 제거하고 치근만 매복시킨 후 협측에 열개형 결손부를 형성하고 구연산을 도포한 후 제 2 소구치에는 methylcellulose gel을, 제 3 소구치에는 PDGF-BB와 IGF-I을 함유한 gel을, 제 4 소구치에는 PDGF를 함유한 gel을 도포한 후 성장인자가 치주재생에 미치는 영향을 8주 후 비교 관찰한 바 다소 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 연구 재료 및 방법

1. 실험 동물

본 연구에 사용된 실험 동물은 생후 1년 이상된 체중 15kg 내외의 잡종성견으로 성별에 관계없이 4마리를 사용하였으며 실험 시작전 치주조직은 염증이 없는 건강한 상태였다.

2. 실험 재료

제조회사의 지시에 따라 PDGF는 10mM Acetic acid 100 μ l에 97% 순도의 recombinant Human PDGF-BB* 10 μ g을 용해하여 희석시킨 후 micropipette을 이용하여 치근 1개당 2 μ g/20 μ l를 사용하였다. IGF도 10mM Acetic acid 100 μ l에 95% 순도의 recombinant Human IGF-I** 10 μ g을 용해시킨 후 치근 1개당 1 μ g/10 μ l을 사용하였다. 매개물질로는 methylcellulose gel***을 사용하였다.

3. 실험 방법

(1) 매복치근 형성

Entobar 30mg/Kg을 성견의 족근에 정맥주사하여 전신마취시킨 후 실험부위 주위를 2% Lidocaine HCl로 침윤마취시켰다. 제 1 소구치를 발거한 후 제 2 소구치에서 제 4 소구치까지 협설로 전충치은판막을 박리하여 치근이 개부가 보일때까지 치조골상방 소구치의 치관 부위를 모두 삭제하고 근심 및 원심을 완전분리한 후 이개부를 다듬었다. 치근의 높이는 치조골과 같은 위치가 되도록 하고 노출된 치수는 caviton®**으로 봉한 후 치근이 노출되지 않도록 치은판막을 재위치시키고 3-0 봉합사로 봉합하였다. 12주간의 치유기간을 거치는 동안 치근은 노출되지 않았으며 골 결손부 형성전 염증은 없었다.

(2) 골 결손부 형성 및 성장인자 도포

Entobar 30mg/Kg으로 전신마취시키고 2% Lidocaine HCl로 실험 부위를 침윤마취시켰다. 치근이 매복된 치조골능 점막을 근원심으

* : Platelet-Derived Growth Factor-BB, Sigma Chemical Co., U.S.A.

** : Insulin-like Growth Factor- I , Sigma Chemical Co., U.S.A.

*** : Methocel, Dow Chemical Co., U.S.A.

* : Caviton®, G.C., Japan.

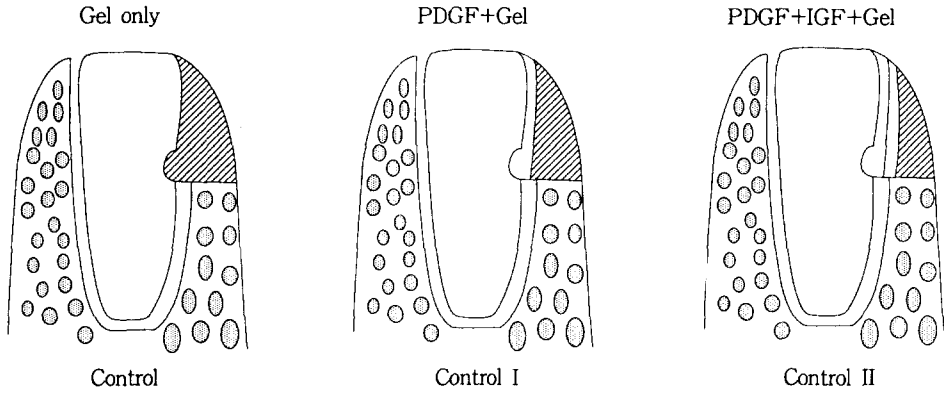


Fig 1. Experimental design for each group

로 절개하여 협측 판막을 박리하여 치근 협측을 노출시킨 후 4×4mm의 열개형 골결손부를 형성하였다.

골결손기저부에 1/4 round bur로 notch를 형성하여 기준점이 되도록 하고 골 결손부 치근은 치주기구로 치근활택술을 시행하여 백악질을 모두 제거하였다. 치근면은 건조시킨 후 구연산을 1분간 도포하고 생리식염수로 완전 세척한 후 다시 건조시켰다.

골결손부에 4% methylcellulose gel만 충전한 것을 대조군으로, 치근면에 PDGF를 함유한 gel을 충전한 것을 실험 I 군으로, PDGF 및 IGF를 함유한 gel을 충전한 것을 실험 II 군으로 설정한 후 치근이 노출되지 않도록 수평 누상봉합을 시행하였다(사진부도 1, 2, 3, 4).

2주 후 봉합사를 제거하였고, 수술후 1주일간 1일 500mg의 ampicillin을 정맥주사하고, 2% chlorhexidine 용액으로 구강세척을 시행하였다. 수술 8주후 실험 동물을 희생시키고 실험 부위를 적출하였다(Fig 1).

(3) 조직학적 관찰

적출한 조직을 10% formalin에 10일간 고정시키고 formic acid로 2주간 탈회시킨 후 통법에 따라 paraffin에 포매하였다. 치근의 치수가 보이는 중앙부분에서 5μm 두께로 협설 방

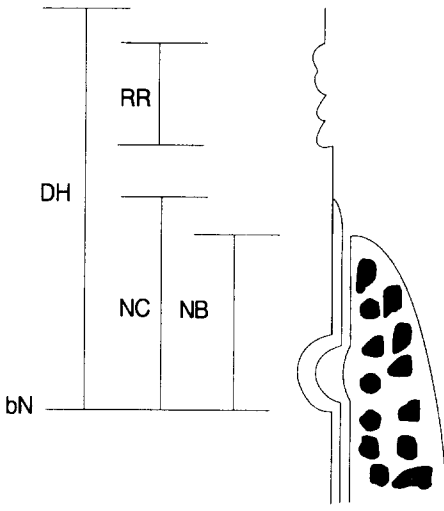
향으로 절단하여 매 15번째 절편 4개를 hematoxylin-eosin 염색하였으며 간격은 약 80 μm이 되었다. 광학현미경을 이용하여 다음을 관찰하였다.

- 1) 신생골의 형성정도
- 2) 신생백악질의 형성정도 및 양태
- 3) 결합조직 부착의 양상
- 4) 신생골과 신생백악질 사이의 치주인대 섬유배열상태
- 5) 치근흡수 정도
- 6) 골유착 여부

(4) 조직계측학적 분석

- 1) 골결손부의 높이 : notch 기저부에서 치근 상단까지
- 2) 신생골 형성 : notch 기저부에서 신생골 상단까지
- 3) 신생백악질 형성 : notch 기저부에서 신생백악질 상단까지
- 4) 치근흡수 : 신생백악질상단 치근흡수된 길이

한 block당 4개씩 제작된 절편으로 각각의 거리를 측정하여 평균값으로 통계 처리하였으며, Kruskal-Wallis test를 시행하였다.



DH : defect height NC : new cementum
 NB : new bone RR : root resorption
 bN : base of notch

Fig 2. Histometric parameters and landmark

III. 연구 성적

1. 조직학적 관찰

(1) 대조군

형성된 신생골의 상방에 골형성 활동이 일어나고 있는 것이 관찰되며 신생골의 치주인대 및 치은 결합조직쪽 표면에 조골세포양 세포들이 연속적으로 한층을 이루고 있었다. 따라서 골형성은 치주인대쪽, 치관쪽, 골막쪽으로 진행되고 있었으며 신생골내에는 기존골에 비해 골세포가 더 많이 관찰되어 골형성이 활발히 일어났음을 알 수 있었다. 신생골의 Haversian system은 기존골에 비해 아직 크기가 작았으며 기존골과 거리가 멀수록 성숙도가 떨어졌다. Notch 상방의 신생백악질은 notch의 굴곡을 따라 얇게 치면을 따라 생성되었다. 신생골과 신생백악질 사이의 치주인대 섬유는 기존골 쪽에 비해 비슷한 정도의 치밀도를 보였으나 사주섬유의 배열은 다소

불규칙했다. 치주인대강은 비교적 생리적인 넓이를 유지하고 있었다(사진부도 5, 6).

(2) 실험 I 군(PDGF를 도포한 군)

신생골은 notch의 굴곡을 따라 형성되어 있었기 때문에 기존골능의 표면과 연속성이 결여되어 형태적으로 이들을 구분하는 것이 가능하였고 치면을 따라 치관쪽으로 갈수록 손가락 모양으로 얇아졌다. 신생골의 치주인대쪽 표면에서는 조골세포양 세포들이 연속적인 한 층으로 배열되어 있었고 신생골 상단에서는 활발한 골형성이 관찰되었다. 기존백악질과 연속되는 notch 기저부의 신생백악질은 두꺼웠으나 상단으로 갈수록 얇아졌으며 신생백악질에 박힌 치주인대 섬유들 사이 사이에는 백악아세포양 세포들이 보였다. 치주인대에서 섬유들은 신생골 기저부에서 치밀하고 불규칙한 배열을 보였으나 치관쪽으로 갈수록 치근면에 수직으로 일정하게 배열되어 있었고 많은 수의 섬유아세포들과 함께 큰 혈관들이 발견되었다(사진부도 7, 8, 9, 10).

(3) 실험 II 군(PDGF및 IGF를 도포한 군)

신생골은 notch의 굴곡을 따라 형성되어 형태적으로 기존골과 구분이 되어 있었으며 신생골 상단에서 골 형성이 진행되는 것이 관찰되기도 하였다. 신생골 치주인대 섬유들의 방향은 기존골에 비해서는 다소 불규칙하나 치관쪽으로 갈수록 규칙적인 배열의 사주섬유 형태를 보였고, 골능의 섬유들은 치은결합조직의 섬유들과 연속성을 이루었다. 신생골내에서 형성과정중인 Haversian system은 아직 크기가 작아 크고 두터운 기존골조직과 명확한 대조를 보였다. 신생백악질은 notch 기저부에서 두꺼웠으나 상단으로 갈수록 점차 얇아졌다. 골 결손부의 치관쪽에서 치근흡수를 일부 보였지만 골유착은 없었다(사진부도 11, 12, 13, 14).

2. 조직계측학적 관찰

(1) 대조군

골 결손부에 대해 신생백악질 형성은 $1.26 \pm 0.69\text{mm}$ 이며 수복률은 32%였고, 신생골 형성은 $1.00 \pm 0.53\text{mm}$ 수복률은 26%였으며, 치근흡수는 $1.12 \pm 0.64\text{mm}$ 이고 전체 골 결손부의 29%로 나타났다(table 1, Fig 3).

(2) 실험 I 군

골 결손부에 대한 신생백악질 형성은 1.80

$\pm 0.84\text{mm}$ 수복률은 40%이며, 신생골 형성은 $1.53 \pm 0.63\text{mm}$ 수복률은 35%이고, 치근흡수는 $1.34 \pm 0.73\text{mm}$ 였으며 전체 골 결손부의 30%로 나타났다(table 1, Fig 3).

(3) 실험 II 군

골 결손부에 대한 백악질 형성은 $1.93 \pm 0.51\text{mm}$ 수복률은 47%이고, 신생골 형성은 $1.33 \pm 0.45\text{mm}$ 수복률은 32%이며, 치근흡수는 $0.79 \pm 0.59\text{mm}$ 전체 골결손부의 19%로 나타났다(table 1, Fig 3).

Table 1. Histometric analysis

(unit : mm)

	Control		Group I		Group II	
	mean	S.D.	mean	S.D.	mean	S.D.
Defect height	3.88	0.74	4.43	0.32	4.11	0.49
New cementum	1.26	0.69	1.80	0.84	1.93	0.51
New bone	1.00	0.53	1.53	0.63	1.33	0.45
Root resorption	1.12	0.64	1.34	0.73	0.79	0.59

Control : Gel only

Group I : PDGF-BB + Gel

Group II : PDGF-BB + IGF-I + Gel

(n=4 dogs)

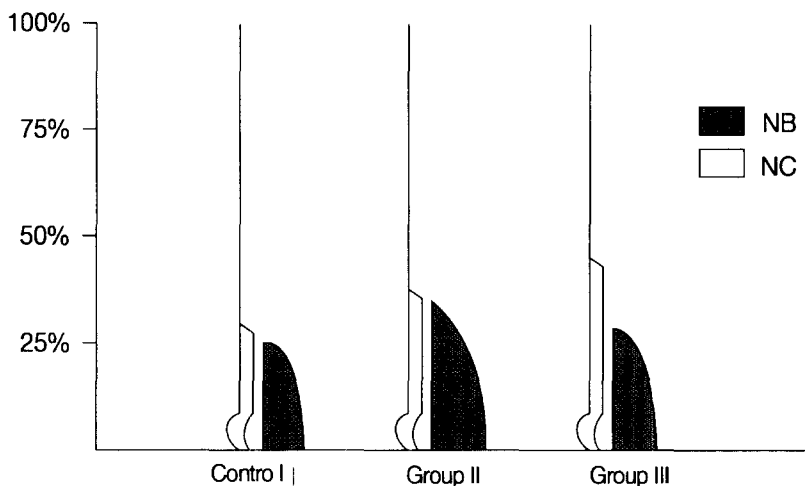


Fig 3. Histometric results expressed as a percent(%) of the defect height.

통계학적으로 계산된 결과를 보면 신생백악질 형성, 신생골형성 및 치근흡수 모두 각 구간 유의성 있는 차이가 없었다($p > 0.05$). 골유착은 세 군 모두에서 발견되지 않았다.

IV. 총괄 및 고찰

치주질환이란 지지하는 치조골 및 치주인대의 파괴를 동반하는 염증상태이다.

치주치료를 할 경우 세균은 제거되고 염증상태는 해결할 수 있지만 치주 결손부는 치주조직에 잔존하게 된다. 지금까지 결손부에 대한 치료는 치은섬유의 재형성, 치조골과 치주인대의 파괴, 긴 접합상피의 형성으로 귀결되어 왔다.

치주재생에 있어서 성장인자의 화학주성효과는 매우 중요하다³²⁻³⁴. 특히 조골세포와 치주인대세포의 이주능력에 대한 작용이 중요한데 그 이유는 치주병소의 기저부에는 항상 골조직과 치주인대가 있으며 완벽한 치주재생이 이루어지기 위해서는 이들 세포가 치관쪽으로 이동하여야 하기 때문이다. 강력한 주성성분없이 세포들의 치관쪽 이동은 일어나지 않을 것이며, 골형성 이식재나 차단막으로도 일어나지 않는다. 세포의 이주능력과 함께 증식이 중요한데 병소 기저부의 치주인대세포들이 창상부위로 이주한 후 휴지기에 빠지는 것을 방지하여야 하기 때문이다. 이를 위해 최근 몇년 동안 성장인자들에 대한 연구가 진행되어 왔는데 중요한 역할을 하는 것으로 PDGF, IGF, TGF- α , TGF- β , EGF, bFGF, BMP 등을 들 수 있다.

PDGF는 사람의 정상 plasma에는 극미량 존재하며 정맥주입시 혈액에서 급속히 제거되어 반감기는 2분이하이다⁶). 따라서 PDGF는 혈소판 응집후 분비되어 일어나는 국소적인 작용에 의하여 중요한 역할을 하며 골형성과 창상 치유에 주로 관계하는 것으로 알려졌다^{5, 35}. 또 상피조직보다는 골아세포와 간

엽조직이 풍부한 조직에서 특히 유사분열활성이 뛰어나기 때문에 골막이 PDGF에 지속적으로 노출된다면 골막비후를 초래한다^{10, 11}). 이 외에도 PDGF는 골흡수와 교원질 퇴화에도 관여하는데 이는 교원질 분해효소의 생성을 자극하기 때문이다⁶).

PDGF의 연조직의 치유에 관한 작용도 밝혀졌는데 Lynch 등¹⁹)은 신생결합조직 형성, 세포의 결합조직기질 및 단백질 형성을 자극한다고 보고하였고, Bartold 등³⁶)은 치주질환시 염증을 악화시키는 당지질에 의한 치은섬유아세포 증식억제를 감소시킨다고 발표했으며, Antoniades 등¹⁰)에 의하면 PDGF와 PDGF receptor mRNA의 발현수위는 조직치유의 시기와 상관관계를 보여서 초기, 즉, 세포의 이주 및 성장, 기질 합성이 활발할 때에 가장 높다고 했다.

TGF- β 에 대한 연구도 진행되었는데 각 성장인자를 단독 투여시 TGF- β 가 골기질 축적에 가장 뛰어난 결과를 보였고, 사람의 진피섬유아세포에 대해 화학주성 효과를 보였으며 돼지를 이용한 동물실험에서 1,500ng/ml에서 TGF- β 만이 결합조직 생성량증가, 교원질 함량 및 숙성증가, 맥관형성 증가를 보였다는 발표들이 있었다^{15, 20, 37}). 그러나, 치주인대세포에 대한 TGF- β 의 효과는 오히려 방해작용으로 나타나며, 염증의 유발, 비정상적인 상피분화, 상피 용적의 감소가 나타났다는 발표가 있어서 아직까지는 TGF- β 단독의 치주인대세포에 대한 유사분열 및 화학주성 효과는 부정적인 것이 일반적인 견해이다^{12, 14, 16, 20}).

이 외에도 Blom 등¹³)은 쥐의 치주인대내 섬유아세포의 유사분열 및 형태에 대한 rEGF와 nFGF, nPDGF의 효과에 관한 실험에서 nPDGF를 제외한 다른 성장인자들은 DNA 합성에 제한된 효과를 보였다고 발표했고, Selvig 등³⁸)은 개의 천공형 치주결손부에서 IGF- II , b-FGF가 섬유아세포 증식 및 교원질 합성에 효과가 없음을 보고하였으며,

Matsuda 등¹⁴⁾ 역시 EGF의 유사분열, 화학구성, 교원질 합성에 대한 연구에서 효과가 거의 없거나 오히려 억제작용을 한다고 발표했다.

이렇게 치주인대 세포에 대하여 특정 성장인자가 효과가 없는 원인은 세포표면의 성장인자 수용체 부족과 세포반응의 지연때문으로 알려졌다^{13, 39)}.

IGF-I은 처음에는 크게 주목받지 못하였으나 Lynch 등의 1987년³⁵⁾, 1989년¹⁹⁾, 1991년²²⁾ 동물실험에서 PDGF와 복합처치에 사용되면서 이목을 끌기 시작했다.

IGF-I는 조골세포에 대해 세포증식과 세포외 기질의 분비를 촉진시켜 골형성에 중요한 인자이지만¹⁶⁾, 다른 성장인자와는 다음으로 구분된다. 즉 조골세포의 유사분열외에 세포의 분화된 기능을 직접 자극하여 교원질 형성을 조절하며 성장호르몬 조절하에 골격세포에 의해 합성된다는 것이다⁵⁾. 치주재생 과정에 있어서 PDGF와 IGF-I의 정확한 역할에 대해 명확하게 알려지진 않았지만 Canalis 등^{5, 11)}에 의하면 PDGF는 IGF-I의 교원질 합성을 저해하고, IGF-I는 PDGF의 교원질 퇴화작용을 저해하며 이 두 성장인자가 치주인대세포들을 병소 부위로 이주시키고 증식시키는데 서로 상승작용을 일으킨다고 한다. 그러나 IGF-I은 PDGF, TGF- β 와 함께 쥐의 두개골 세포를 이용한 Pfeilschifter 등¹⁵⁾의 실험에서 단독처치시 골기질 침착효과가 가장 미약하였고, 개에서 b-FGF, TGF- β 와 복합처치시 오히려 골재생이 방해 받는 것으로 나타났으며 EGF 혹은 TGF- β 와 동반 처치시에도 쥐의 치주인대세포에 대한 증식 및 화학구성 효과는 제한적이거나 방해받는 것으로 나타나서 PDGF 이외의 성장인자를 통한 복합처치 효과는 미미한 것으로 알려졌다^{14, 38)}. PDGF 역시 dexamethasone, TGF- β , TGF- β 및 EGF, TGF- α 등 여러성장인자와 복합처치를 시행하였으나^{12, 20, 29, 40)}, PDGF 단독

으로 실험하거나^{11, 12, 19, 30, 31)} IGF와 함께 한 실험이 가장 우수한 실험 결과를 보였으므로^{12, 14, 21-23, 27)} 본 연구에서는 methylcellulose gel만 넣은 경우, PDGF를 포함한 gel을 넣은 경우, PDGF및 IGF를 gel과 함께 넣은 경우로 나누어 실험하였다.

Titanium 매식체의 열개형⁴¹⁻⁴⁵⁾ 및 천공형⁴⁶⁾ 골 결손부에 막을 사용하여 80~90%의 골 재생이 있었다는 여러 보고들이 있었지만 치주재생이 가장 힘든 자연치아의 열개형 골 결손부에 성장인자를 사용한 실험은 미미한 실정이므로 성견의 소구치 부위에 인위적으로 열개형 결손부를 형성하고 성장인자를 도포한 후 결과를 검증하였다. 또, Caton⁴⁷⁾이 제시한 동물실험 방법을 참고로 하여 결손부내 치주인대 및 백악질은 완전히 제거하였으며 치주조직의 재생을 최소화 하기 위하여 결손부는 개의 소구치 치근에서 형성할 수 있는 최대한의 크기인 4×4mm로 형성하였다.

Polson 등⁴⁸⁾은 Rhesus monkey를 이용한 실험에서 건강한 치근면에는 신생백악질과 결합조직 부착이 있었고 염증에 노출된 치근면에는 치조골 흡수와 접합상피에 의한 치유를 보고하면서 치주조직재생에 가장 중요한 것은 염증에 노출된 치근면이라고 밝혔다. Klinge 등⁴⁹⁾도 신부착이 일어나기 위해서는 병소의 크기보다 치근면이 결정인자라고 밝히면서 치근면의 탈회를 제시하였다. 치근 활택술 후 치근면을 산처리하면 상아질 세관의 입구가 깔대기 모양이 되고 세관사이 영역이 미세섬유질 즉, 교원기질이 노출된 상태가 되는데³⁾, Polson 등^{4, 30, 51)}은 치유초기 1~3일 동안 노출된 교원기질과 섬유소간 결합이 일어나서 접합상피의 근단이동을 방지하고 7일이 지나면 섬유소를 대체하여 결합조직 세포와 교원섬유가 증식되어 결합조직 부착이 진행된다고 발표하였다. 결국 결합조직 부착이 일어나기 위해서는 치근면과 섬유소간 결합이 있어야 하고 초기 병소부위 고정이 중요한데

52, 53), 구연산으로 치근면을 탈회시키면 병소의 조기 고정에 도움이 되고 많은 세포들과 섬유들이 탈회면에 부착되어 더욱 향상된 결합조직 부착으로 귀결된다는 것이다^{50, 54}). 본 연구에서 성장인자를 도포하기전 구연산을 처치한 것은 이런 이유 때문이었다. 그러나 치근면 탈회를 하더라도 결합조직 부착은 기존 혹은 신생백악질에만 있었고, 상아질에는 직접적인 부착없이 상피와 치주낭이 존재했다는 보고와 백악질 재생이 일어나기 위해서는 치주인대세포에서 그 전조세포가 와야한다는 내용을 볼 때 치근면 탈회 이외에도 세포들의 이주, 증식 및 교원질의 합성이 필요한 실정이다.⁵⁵).

관찰 시기를 8주로 잡은 것은 Lynch 등²¹) 이 성견의 소구치를 이용한 실험에서 PDGF와 IGF 처치 2주만에 활성화된 조골세포에 의해 골이 형성되었고 백악질이 치근면을 따라 얇게 재생되었다고 하였고, Lynch 등²²)은 술식 2주에 치주인대가 발견됐으며 성장인자가 소실된 5주 후에도 골이 성장한다고 말하였으며, Rutherford 등²³) 역시 PDGF와 IGF사용 4주만에 소실된 치주부착의 50%를 획득하고 수평골 상실 부위에서도 신생골이 형성되었다고 하였으며, Lynch 등¹⁹)도 돼지의 결합조직 창상에 PDGF, PDFG 및 IGF를 이용하여 1~10일 사이에 신생결합조직, DNA함량, 단백질 합성이 성장인자 처치군에서 그렇지 않은 군에 비해 월등한 결과를 보였다는 보고들을 종합적으로 검토해 볼 때, 2~5주간의 PDGF와 IGF의 조기효과 여부가 어느 정도 정립되었기 때문이다. 6주 이후의 PDGF와 IGF를 이용한 동물 실험은 아직 전무한 실정이며, 통상적인 치주수술 후 결합조직 섬유 기능적 부착은 6주 이후에 관찰가능하며¹), 신생골과 신생백악질의 윤곽이 6~8주가 되어야 드러나고⁴⁸), 특히 Lynch 등³²)이 돼지 피부 조직에 PDGF, PDFG 및 IGF를 처치하여 조직학적으로 관찰해 본 결과 6주 후 대조군과

실험군간 차이가 없는 것으로 밝혀져서 성장인자 사용시 보다 장기간의 관찰이 필요하였기 때문이다.

본 연구에서 전체 골 결손부에 대한 각 군의 평균 신생골과 신생백악질의 재생량을 보면 대조군에서 각각 26%, 32%, 실험 I군에서 35%, 40%, 실험 II군에서 32%, 47%로 나와 골보다 백악질의 재생이 더 많이 일어났는데 이는 Lynch 등²²)의 신생골이 더 크게 형성되었다는 실험과는 대조가 되었고, Wikesj 등⁵⁶)이 개에서 5mm 크기의 치조골 결손부를 형성한 후 치유 양태를 관찰한 결과 각 조직의 재생율이 백악질은 30%, 골은 20%였다고 발표한 것과는 유사하였다. 또, 실험결과 나타난 치근흡수 양상을 보면 결손부에 대한 흡수율이 대조군에서 29%로 나왔고 치근의 치관쪽 1/3에서 가장 뚜렷이 혹은 빈번히 나타났는데 치근흡수가 수술 2~3주 내에 가장 활발히 일어난다는 것을 감안하면 Wikesj 등의 실험 4주후 20%정도 일어났고 치근의 상방 1/3에서 많이 관찰됐다는 결과와 서로 부합하였다^{56, 57}).

세 군 모두 치조골 상단 부위에서 골형성이 계속 일어나고 있었으며 치주인대쪽 골면에는 조골세포들이 한층으로 배열되어 있어서 이 부위의 골 활성이 높음을 알 수 있었다. 대조군의 신생골은 대부분 미성숙골이었고 Haversian system의 크기는 작았으며 치밀하지 못했다. 이에 비해 PDGF를 사용한 군과 PDGF 및 IGF를 사용한 군은 신생골이 기존 골에 비해 성숙도는 떨어지지만 Haversian system의 성장이 뚜렷하여 동심원상의 층판골 형성이 명확하였다.

또 기존골과 신생골간 거리가 멀수록 신생골의 성숙도가 떨어졌는데 이는 세 군의 공통된 현상이었다. 신생백악질은 notch 기저부가 가장 두꺼웠고 치관쪽으로 갈수록 얇아졌으며 Sharpey's fiber 혹은 치은결합조직 섬유의 부착은 백악질이 형성된 곳에서만 이루어

였는데 이는 Albair 등¹⁾의 연구결과와 일치하였다.

치주인대강은 세 군 모두 생리적인 넓이를 유지하고 있었으며 골 유착의 징후는 어디에서도 발견할 수 없었다. Lynch 등²²⁾의 결과와 마찬가지로 대조군의 신생골과 신생백악질의 형성량이 작고 치유단계가 늦어진 것을 제외하면 치유양상은 세 군 모두 비슷하였다. 한편, 대조군의 신생골 및 신생백악질의 양은 Wikesj 등^{53, 56)}이 치주 결손부 형성 후 제시한 실험결과와 비슷하여 gel의 존재여부가 초기 치유에 중요한 혈전 형성 및 치면과 섬유소간 결합에 특별한 영향을 주는 것 같지는 않았다⁵¹⁾.

이번 실험 결과 대조군과 실험군들간 신생백악질 및 신생골의 형성에 있어서 통계적으로 유의성 있는 차이가 나타나지 않은 것은 여러 가지 면에서 검토해 보아야 할 것 같다.

첫째, 사용된 성장인자의 양을 보면 한 부위당 Lynch 등²¹⁾은 PDGF와 IGF 각각 1 μ g을 Lynch 등²²⁾등은 각각 3 μ g의 PDGF와 IGF를, Rutherford 등²³⁾은 각각 5 μ g의 PDGF와 IGF를, Rutherford 등²⁹⁾는 2 μ g의 PDGF를, Giannobile 등²⁷⁾은 1 혹은 3 μ g의 PDGF와 IGF를, Lynch 등²⁵⁾은 각각 4 μ g의 PDGF와 IGF를, Wang 등⁵⁸⁾은 10 μ g의 PDGF를, Lynch 등¹⁹⁾은 25ng, 250ng, 500ng, 1 μ g의 PDGF를, Lynch 등²⁰⁾은 0.1~1.5 μ g의 PDGF와 IGF를 사용하였는데, 5~10 μ g의 많은 양에서는 물론 1 μ g 이하의 저용량에서도 탁월한 효과를 보였다는 보고들과 함께 PDGF를 과량 사용시 오히려 독성으로 작용하여 염증반응을 일으키거나 혈전형성을 방해할 수 있다는 주장⁵⁸⁾을 검토한 결과 PDGF 2 μ g으로써 충분한 실험적 가치를 지닐 것으로 사료되어 PDGF의 양을 결정했으며 IGF의 양을 1 μ g으로써 PDGF의 반으로 한 것은 Lynch 등²⁰⁾이 PDGF:IGF의 최적의 비율은 2:1이라고 밝혔기 때문이었다. 하지만 사용되는 성장인자의

양에 대한 정립된 이론은 아직 없기 때문에 사용된 양이 적절한 것이었는지에 대해 확신을 하기는 어려웠다.

둘째, 성장인자의 매개물질에 관한 문제이다. 실험부위를 조직학적으로 관찰해 보면 Lynch^{21, 22)}, Rutherford 등²³⁾, Wang 등⁵⁸⁾의 실험에서 매개물질로 gel을 사용하였는데도 치주결손부가 열개형이 아니었던 관계로 치아나 기존골에 의해 원래의 형태로 유지되어 있는 상태인 데 반해 본 실험에서는 기존골 상방의 신생골 부위가 외부의 압력에 눌리어 있는 상태로 관찰되었는데 예를 들면 치근노출을 막기 위해 시행된 견고한 봉합술 등에 의해 매개물질인 gel이 결손부의 공간을 유지하지 못해 신생골이 손가락 모양으로 납작하게 형성되어 골재생이 영향을 받은 점이다. 이를 뒷받침하는 것이 Becker 등²⁴⁾이 즉시 발치와에 열개형 결손부를 형성한 후 titanium 매식체를 식립한 실험인데 PDGF와 IGF를 막과 함께 사용한 군, 막만 사용한 군, 막과 DFDB를 사용한 군, 대조군으로 나눈 실험에서 막을 사용한 군과 사용하지 않는 군 사이에는 통계적으로 유의성 있는 차이를 보이고 있지만 성장인자와 막을 사용한 군과 막만 사용한 군 사이에서는 유의성이 없는 단지 제한적인 개선 효과만이 확인되었다는 것이다.

셋째, 형성된 결손부의 형태이다. 본 연구에서는 결손부를 열개형으로 설정하였는데 이는 Lynch 등^{21, 22)}, Rutherford 등²³⁾이 실험한 치주질환 병소나 Wang 등⁵⁸⁾의 천공형 결손부, Cho 등³¹⁾의 치근이개부 병소에 비하여 조직재생이 일어나기 어려운 형태로써 치유기간 동안 성장인자에 의해 유도되는 치주인대 내 각 조직의 전조세포들의 이주 및 증식을 위한, 또 세포외 기질의 합성을 위한 근원영역이 상당히 제한되고, 이와 더불어 창상 치유시 조직에서 분비되는 성장인자 역시 감소되어 인위적으로 적용된 PDGF 혹은 PDGF

및 IGF와의 상승작용이 줄어든 것이 원인으로 추측된다.

마지막으로 고려할 사항은 실험동물 각 개체에 따른 변이성이다. Selvig 등³⁸⁾은 성견의 치아에 천공형 골 결손부를 설정하고 IGF-Ⅱ, b-FGF, TGF- β 를 사용한 실험에서 2주 후 소견이 성장인자를 사용하지 않은 군에서 오히려 우수하게 나타나자 이의 원인으로 미약한 성장인자의 효과보다 동물개체의 변이성이나 술식 과정 중의 변수를 지적했는데 저자도 이에 어느 정도 동조하는 입장이다.

즉, 신생골이 자라 올라오는 양상이 개체에 따라 달랐으며 같은 개체라도 어떤 부위는 연속적으로 성장하는 백악질 층을, 또 다른 곳은 불연속적인 신생백악질을 보이기도 했으며, 같은 부위의 치아라도 어떤 곳은 백악질이 형성된 곳을 제외한 거의 전 치근면에서 치근흡수가 일어나기도 했으며 또 다른 곳은 거의 일어나지 않았다.

이러한 사항들을 고려하여 볼 때 앞으로의 연구에서는 다음의 실험방법들을 도입해 볼 필요성이 있을 것으로 사료된다. 우선 골 결손부를 유지할 수 있는 막을 함께 사용하는 것이다. Becker 등²⁴⁾에 의하면 열개형 골 결손부가 있는 titanium 매식체에 PDGF 및 IGF를 막과 함께 사용하면 막을 단독으로 사용한 군에 비해 신생골 형성량은 비슷하지만 매식체와 골사이 접촉 면적이 증가하였고 매식체 주위 치밀골이 더 많이 형성되어서 매식체 안정에 도움이 된다고 하였고, Park 등⁵⁹⁾도 Ⅲ급 치근이개부 병소에 PDGF와 막을 함께 사용한 군이 막만 사용한 군보다 향상된 초기 치유를 보였다고 했기 때문이다. 비록 성장인자와 막을 함께 사용하는 것에 대해 부정적인 견해가 있긴 하지만 좀 더 연구가 필요한 분야라고 생각된다⁵⁸⁾.

다음으로 Wikej 등⁵²⁾이 실험한 polylactic acid를 사용해 보는 것이다.

Polylactic acid는 흡수성 ester polymer인데

어떠한 치주 병소부의 형태에도 조각을 하여 적용가능하며 견고한 물성에 의해 결손부의 공간유지 능력과 초기 창상 고정효과가 우수한 것으로 알려졌다. 또한 다공형인 관계로 치유기간 초기에 나타나는 혈전형성 및 치근면에 대한 섬유소의 부착에도 도움이 되기 때문에^{51, 56)} 상대적으로 더딘 흡수율만 개선된다면 gel을 대체할 성장인자의 뛰어난 매개물질로 사료된다.

성장인자가 지속적으로 유리될 수 있는 재료나 방법도 생각해 볼 수 있겠다.

PDGF와 IGF의 반감기가 3~4시간이고 실험부위에서 PDGF가 96시간 후 4%만이 남아 있었고 2주후에는 완전히 소실된다는 사실을 고려해 볼 때²²⁾ Buckley 등⁶⁰⁾이 제시한 polyvinyl alcohol sponge에 성장인자를 점적시켜 성장인자가 지속적으로 분비될 수 있도록 하는 방법을 사용하는 것도 계획해 볼 만 하다.

근래에 관심을 끄는 물질이 TGF- β 와 구조적으로 유사한 BMP(bone morphogenetic protein)인데 Sigurdsson 등⁶¹⁾은 성견에서 recombinant Human BMP-2를 처치한 군의 신생백악질 형성은 40%라고 밝혔으며 간엽세포의 분화를 위해 성장인자의 효용성을 제시하였다. 따라서 성장인자와 BMP를 복합처치하는 것도 사용가능한 방법으로 추측된다.

흥미로운 사실은 치주조직의 치유가 일어날 때 세포의 이주 및 증식을 위해 제공되는 근원지는 200~400 μ m의 극히 제한적인 치주인대 영역이라는 것이다⁶²⁾. 즉, 병소 기저부의 치주인대에서 600 μ m 이상의 깊은 부위에 있는 세포들은 조직재생에 거의 도움이 되지 않는다는 것인데, 제한된 최소한의 치주인대 세포들을 어떠한 방법으로 이주 및 증식을 최대화시키느냐가 치주재생의 관건이라고 하겠다. 이를 위하여 PDGF 단독, 혹은 PDGF 및 IGF 복합사용 이외에 다른 성장인자와의 조합에 관한 연구가 필요하다고 사료되는데,

PDGF 처치시 TGF- β 를 첨가하면 PDGF수용체 증가와 mRNA를 유도하여^{7, 63)} 치주인대세포의 반응성 증가가 일어나므로 TGF- β 를 PDGF 및 IGF와 동반처리하거나^{15, 22)} PDGF 및 EGF와 복합사용하는 것을 그 방법으로 들 수 있겠다⁴⁰⁾.

한편 한가지 유형의 치주인대 전조세포를 급속히 증식시키는 것은 바람직스럽지 않은데, 예를 들어 골유도세포만을 분화시킬 경우 골유착을 일으킬 수 있기 때문에 반드시 다양한 유형의 세포들이 조화롭게 성장하여야 한다. 앞으로 각 전조세포들의 가장 활발한 이주 및 성장시기가 규명되어 치주재생술 후 적절한 시기에 적절한 양으로 필요한 성장인자가 각 전조세포들에 작용한다면 가장 이상적인 치주치료가 될 것이다.

V. 결 론

본 연구는 PDGF-BB와 IGF-I 이 성견의 열개형 골 결손부에서 치주조직 치유에 어떠한 영향을 미치는지 알아보기 위하여 실시되었다.

성견의 하악 제1소구치를 발거하고 제 2, 3, 4소구치의 치관부위를 치조골 수준으로 절단하여 치근을 매복시킨 후 12주째에 치근 협측에 4×4mm의 열개형 골 결손부를 형성하고 기저부에 notch로 기준점을 정한 후 치근면을 탈회시킨 다음 methylcellulose gel만 도포한 군을 대조군으로, PDGF-BB가 포함된 methylcellulose gel을 도포한 군을 실험 I 군으로, PDGF-BB와 IGF-I 가 포함된 methylcellulose gel을 도포한 군을 실험 II 군으로 설정하여 8주 후에 신생백악질과 신생골의 형성, 치근 흡수를 조직계측학적으로 비교 관찰하여 다음 결과를 얻었다.

1. 신생백악질의 형성은 대조군이 1.26±0.69mm, 실험 I 군이 1.80±0.84mm, 실험 II 군에서 1.93±0.51mm로 나타났으며, 실험 II 군, 실험 I 군, 대조군의 순으로 증가된 양상을 보였으나, 세 군간 유의성 있는 차이는 없었다.

실험 II 군, 실험 I 군, 대조군의 순으로 증가된 양상을 보였으나, 세 군간 유의성 있는 차이는 없었다.

2. 신생골의 형성은 대조군이 1.00±0.53mm, 실험 I 군이 1.53±0.63mm, 실험 II 군이 1.33±0.45mm로 나타났으며, 실험 I 군, 실험 II 군, 대조군의 순으로 증가된 양상을 보였으나, 세 군간 유의성 있는 차이는 없었다.

3. 치근흡수는 대조군이 1.12±0.64mm, 실험 I 군이 1.34±0.73mm, 실험 II 군이 0.79±0.59mm로 나타났으며 세 군간 유의성 있는 차이는 없었다.

이상의 결과를 보면, 열개형 골 결손부에서 PDGF-BB를 단독처리하거나 PDGF-BB와 IGF-I 을 복합 처리할 경우, 신생백악질과 신생골 형성이 다소 증가되는 경향을 보였지만, 유의성 있는 차이는 없었다.

참고문헌

1. Albair, W.B., Cobb, C.M., Killoy, W.J. : Connective tissue attachment to periodontally diseased roots after citric acid demineralization. J. Periodontol. 53 : 515, 1982.
2. Amar, S., Chung, K.M. : Clinical implications of cellular biologic advances in periodontal regeneration. Curr. Opin. Periodontol. 128, 1994.
3. Polson, A.M., Frederick, G.T., Ladenheim, S., Hanes, P.J. : The production of a root surface smear layer by instrumentation and its removal by citric acid. J. Periodontol. 55:443, 1984.
4. Polson, A.M. : The root surface and regeneration : present therapeutic limitations and future biologic potentials. J. Clin. Periodontol. 13 : 995, 1986.

5. Canalis, E., McCarthy, T.L., Centrella, M. : The role of growth factors in skeletal remodeling. *Endocrinol. Meta. Cli. North Am.* 18 : 903, 1989.
6. Ross, R., Raines, E.W., Bowen-pope, D. F. : The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 46 : 155, 1986.
7. Ishikawa, O., LeRoy, E.C., Trojanowska, M. : Mitogenic effect of transforming growth factor β 1 on human fibroblasts involves the induction of platelet-derived growth factor α receptors. *J. Cell Physiol.* 145 : 181, 1990.
8. Gilardetti, R.S., Chaibi, M.S., Stroumza, J., Williams, S.R., Antoniades, H.N. : High-affinity binding of PDGF-AA and PDGF-BB to normal human osteoblastic cells and modulation by interleukin-1. *Am. J. Physiol.* 261 : C980, 1991.
9. Williams, L.T., Escobedo, J.A., Keating, M.T. : The stimulation of paracrine and autocrine mitogenic pathways by the platelet-derived growth factor receptor. *J. Cell Physiol. Supple.* 5 : 27, 1987.
10. Antoniades, H.N., Galanopoulos, T., Janine, N.G., Kiritsy, C.P., Lynch, S. E. : Injury induces in vivo expression of platelet-derived growth factor(PDGF) and PDGF receptor mRNAs in skin epithelial cells and PDGF mRNA in connective tissue fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88 : 565, 1991.
11. Canalis, E., McCarthy, T.L., Centrella, M. : Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro. *J. Cell Physiol.* 140 : 530, 1989.
12. Oates, T.W., Rouse, C.A., Cochran, D. L. : Mitogenic effects of growth factors on human periodontal ligament cells in vitro. *J. Periodontol.* 64 : 142, 1993.
13. Blom, S., Holmstrup, P., Dabelsteen, E. : A comparison of the effect of epidermal growth factor, and fibroblast growth factor on rat periodontal ligament fibroblast-like cell's DNA synthesis and morphology. *J. Periodontol.* 65 : 373, 1994.
14. Matsuda, N., Lin, W.L., Kumar, N.M., Cho, M.I., Genco, R.J. : Mitogenic chemotactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J. Periodontol.* 63 : 515, 1992.
15. Pfeilschifter, J., Oechsner, M., Naumann, A., Gronwald, R.G.K., Minne, H.W., Ziegler, R. : Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors : A comparison between insulin-like growth factor I, platelet-derived growth factor, and transforming growth factor. *Endocrinology* 127 : 69, 1990.
16. Graves, D.T., Cochran, D.L. : Periodontal regeneration with polypeptide growth factors. *Curr. Opi. in Periodontol.* 178, 1994.
17. Hock, J.M., Centrella, M., Canalis, E. : Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 122 : 254, 1988.
18. Blom, S., Holmstrup, P., Dabelsteen, E. : The effect of insulin-like growth factor-I and human growth hormone on periodontal ligament fibroblast morphology, growth pattern, DNA synthesis, and receptor binding. *J. Periodontol.* 63 : 960, 1992.
19. Lynch, S.E., Nixon, J.C., Colvin, R.B.,

- Antoniades, H.N. : Role of platelet-derived growth factor in wound healing : Synergistic effects with other growth factors. Proc. Natl. Acad. Sci, USA 84 : 7696, 1987.
20. Lynch, S.E., Colvin, R.B., Antoniades, H. N.: Growth factors in wound healing : Single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds. J. Clin. Invest. 84 : 640, 1989.
21. Lynch, S.E., Williams, R.C., Polson, A. M., Howell, T.H., Reddy, M.S. : A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. J. Clin. Periodontol. 16 : 545, 1989.
22. Lynch, S.E., Castilla, G.R., Williams, R.C., Kintsh, C.P., Howell, T.H. : The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. J. Periodontol. 62 : 458, 1991.
23. Rutherford, R.B., Niekrash, C.E., Kennedy, J.E., Charette, M.F. : Platelet-derived and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. J. Periodont. Res. 27 : 285, 1992.
24. Becker, W., Lynch, S.E., Lekholm, U., Becker, B.E., Caffesse, R. : A comparison of ePTFE membrane alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants. J. Periodontol. 63 : 929, 1992.
25. Lynch, S.E., Buser, D., Hernandez, R. A., Weber, H.P., Stich, H., Fox, C.H. : Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor- I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. J. Periodontol. 62 : 710, 1991.
26. Buser, D., Hernandez, R., Weber, H.P., Williams, R.C., Stich, H. : Effect of growth factors on bone regeneration around titanium implants. J. Dent. Res. 70 : 301, 1991.
27. Giannobile, W.V., Finkelman, R.D., Lynch, S.E. : Comparison of canine and non-human primate animal models for periodontal regenerative therapy : Results following a single administration of PDGF/IGF- I. J. Periodontol. 65 : 1158, 1994.
28. Stein, M.D., Salkin, L.M., Freedman, A. L., Glusko, V. : Collagen sponge as a topical hemostatic agent in mucogingival surgery. J. Periodontol. 56 : 35, 1985.
29. Rutherford, R.B., Ryan, M.E., Kennedy, J.E., Tucker, M.M., 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, 1993.
30. Cho, M.I., Lin, W.L., Genco, R.J.: Platelet-derived growth factor-modulated guided tissue regenerative therapy. J. Periodontol. 66 : 522, 1995.
31. 조무현, 박광범, 박준봉 : 혈소판 유래성장인자-BB가 성견 치근이개부 병변의 조직재생에 미치는 효과. 대한치주과학회지. 23 : 535, 1993.
32. Terranova, V.P., Hick, S., Franzetti, L.,

- Lyll, R.M., Wikesj, U.M.E. : A Biochemical approach to periodontal regeneration. *AFSCM : Assays for specific cell migration*. *J. Periodontol.* 58 : 247, 1987.
33. Terranova, V.P., Franzetti, L.C., Hic, S., Wikesj, U. M. E. : Bio-chemically mediated periodontal regeneration. *J. Periodont. Res.* 22 : 248, 1987.
 34. Terranova, V.P., Odziemiec, C., Tweden, K.S., Spadone, D.P. : Repopulation of dentin surfaces by periodontal ligament cells and endothelial cells. *J. Periodontol.* 60 : 293, 1989.
 35. Antoniades, H.N., Scher, C.D., Stiles, C.D. : Purification of human platelet-derived growth factor. *Cell Biol.* 76 : 1809, 1979.
 36. Bartold, P.M., Narayanan, A.S., Page, R.C. : Platelet-derived growth factor reduces the inhibitory effects of lipopolysaccharide on gingival fibroblast proliferation. *J. Periodont. Res.* 27 : 499, 1992.
 37. Postlethwaite, A.E., Jorna, K.O., Moses, H.L., Kang, A.H. : Stimulation of the chemotactic migration of human fibroblasts by transforming growth factor. *J. Exp. Med.* 65 : 251, 1987.
 38. Selvig, K.A., Wikesj, U.M.E., Bogle, G. C., Finkelmann, R.D. : Impaired early bone formation in periodontal fenestration defects in dogs following application of insulin-like growth factor(II). Basic fibroblast growth factor and transforming growth factor beta 1. *J. Clin. Periodontol.* 21 : 380, 1994.
 39. Walters, J.D. : Transmembrane signaling in periodontal mesenchymal cells : the linkage between stimulus and response. *Periodontol.* 2000. 3 : 76, 1993.
 40. Assoian, R.K., Grotendorst, G.R., Miller, D.M., Sporn, M.B. : Cellular transformation by coordinated action of three peptide growth factors from human platelets. *Nature* 309 : 804, 1984.
 41. Becker, W., Becker, B.E., Handlesman, M., Celletti, R., Ochsenbein, C. : Bone formation at dehiscenced dental implant sites treated with implant augmentation material : A pilot study in dogs. *Int. J. Periodont. Res. Dent.* 10 : 93, 1990.
 42. Becker, W., Becker, B.E. : Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets and for implant dehiscences : Surgical techniques and case reports. *Inter. J. Periodont. Res. Dent.* 10 : 377, 1990.
 43. Buser, D., Brgger, U., Lang, N.P., Nyman, S. : Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin. Oral Impl. Res.* 1 : 22, 1990.
 44. Jovanovic, S., Spiekermann, H., Richter, E.J. : Bone regeneration around titanium dental implants in dehiscenced defect sites : A clinical study. *Int. J. Maxillofac. Impl.* 7 : 233, 1992.
 45. Zaboltsky, M., Meffert, R., Caudill, R., Evans, G. : Histological and clinical comparisons of guided tissue regeneration on dehiscenced hydroxyapatite-coated and titanium endosseous implant surfaces : A pilot study. *Int. J. Oral Maxillofac. Impl.* 6 : 294, 1991.
 46. Dahlin, C., Andersson, L., Linde, A. : Bone augmentation at fenestrated implants by an osteopromotive membrane

- technique : A controlled clinical study. Clin. Oral Impl. Res. 2 : 159, 1991.
47. Caton : Non-human primate models for testing the efficacy and safety of periodontal regeneration procedures. J. Periodontol. 65 : 1143, 1994.
 48. Polson, A.M., Caton, J. : Factors influencing periodontal repair and regeneration. J. Periodontol. 53 : 617, 1982.
 49. Klinge, B., Nilv us, R., Kiger, R. D., Egelberg, J. : Effect of flap placement and defect size on healing of experimental furcation defects. J. Periodont. Res. 16 : 236, 1981.
 50. Polson, A.M., Proye, M.P. : Effect of root surface alterations on periodontal healing. I. Citric acid treatment of the denuded root. J. Clin. Periodontol. 9 : 441, 1982.
 51. Polson, A.M., Proye, M.P. : Fibrin linkage : A precursor for new attachment. J. Periodontol. 54 : 141, 1983.
 52. Wikesj, U.M.E., Nilv us, R. : Periodontal repair in dogs : Effect of wound stabilization on healing. J. Periodontol. 61 : 719, 1990.
 53. Wikesj, U.M.E., Claffey, N., Egelberg, J. : Periodontal repair in dogs : Effect of heparin treatment of the root surface. J. Clin. Periodontol. 18 : 60, 1991.
 54. Hanes, P.J., Polson, A.M., Ladenheim, S. : Cell and fiber attachment to demineralized dentin from normal root surfaces. J. Periodontol. 56 : 752, 1985.
 55. Aukhil, I., Simpson, D.M., Suggs, C., Petterson, E. : In vivo differentiation of progenitor cells of the periodontal ligament. J. Clin. Periodontol. 13 : 862, 1986.
 56. Wikesj, U.M.E., Nilv us, R. : Periodontal repair in dogs : Healing patterns in large circumferential periodontal defects. J. Clin. Periodontol. 18 : 49, 1991.
 57. Aukhil, I., Greco, G., Suggs, C., Torney, D. : Root resorption potentials of granulation tissue from bone and flap connective tissue. J. Periodont. Res. 21 : 531, 1986.
 58. Wang, H.L., Pappert, T.D., Castelli, W. A., Chego, D.J., Smith, B. A. : The effect of platelet-derived growth factor on the cellular response of the periodontium : An autoradiographic study on dogs. J. Periodontol. 65 : 429, 1994.
 59. Park, J.B., Matsuura, M., Han, K.Y., Norderyd, O., Lin, W. L. : Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. J. Periodontol. 66 : 462, 1995.
 60. Buckely, A., Davidson, J.M., Kamerath, C.D., Wolt, T.B. : Sustained release of epidermal growth factor accelerates wound repair. Cell Biol. 82 : 7340, 1985.
 61. Sigurdsson, T., Lee, M.B., Kubota, K., Turek, T.J., Wozney, J.M., Wikesj, U. M.E. : Periodontal repair in dogs : Recombinant human bone morphogenetic protein-2 significantly enhances periodontal regeneration. J. Periodontol. 66 : 131, 1994.
 62. Aukhil, I., Ighaut, I. : Periodontal ligament cell kinetics following experi-

mental regenerative procedures. J. Clin. Periodontol. 15 : 374, 1988.

63. Dennison, D.K., Vallone, D.R., Pinero, G. J., Rittman, B., Caffesse, R. G.:

Differential effect of TGF- β 1 and PDGF on proliferation of periodontal ligament cells and gingival fibroblasts. J. Periodontol. 65 : 641, 1994.

사진 부도 설명

Fig 1 : 치근이 매복되어 있는 상태.

Fig 2 : 치근에 4×4mm의 열개형 골 결손부를 형성한 상태.

Fig 3 : 결손부에 구연산으로 치근처리를 하고, PDGF-BB와 IGF- I 이 포함된 gel을 도포한 상태.

Fig 4 : 성장인자를 도포하고 봉합을 끝낸 상태.

Fig 5 : 대조군의 소견(H-E, ×20)

치유된 치근 전체의 모습으로 상방 부위의 심하게 치근흡수된 모습이 보인다.

Fig 6 : 대조군의 소견(H-E, ×40)

신생백악질이 관찰되고 신생골이 형성되고 있다.

Fig 7 : 실험 I 군의 소견(H-E, ×40)

치근면의 notch를 따라 형성된 신생골과 신생백악질이 보인다.

Fig 8 : 실험 I 군의 소견(H-E, ×100)

신생골의 치주인대쪽 면에 한 층의 조골세포들이 보이고 치밀하게 형성된 치주인대 섬유들이 관찰된다.

Fig 9 : 실험 I 군의 소견(H-E, ×40)

신생골은 손가락 모양으로 성장하였으며, Haversian System이 형성 중이다.

Fig 10 : 실험 I 군의 소견(H-E, ×100)

신생백악질에 치주인대 섬유가 수직으로 박혀있는 모습이 보이며 섬유들 사이에 백악아세포양 세포들이 보인다.

Fig 11 : 실험 II 군의 소견(H-E, ×40)

신생골은 notch의 굴곡을 따라 형성되었고 기존골과 미성숙된 신생골의 경계는 뚜렷하다.

Fig 12 : 실험 II 군의 소견(H-E, ×100)

신생골 상단의 섬유들이 신생백악질에 치밀하게 박힌 모습이 관찰되고 치은결합조직 섬유들과 문합을 이루고 있다.

Fig 13 : 실험 II 군의 소견(H-E, ×40)

신생골은 치면을 따라 납작하게 형성되어 있고 치주인대강은 생리적인 넓이를 유지하고 있다.

Fig 14 : 실험 II 군의 소견(H-E, ×100)

notch 기저부의 신생백악질은 두텁게 형성되어 있고 신생 치주인대강에는 섬유들이 치밀하게 형성되어 있다.

사진부도 약자풀이

RR : 치근흡수

NB : 신생골

NC : 신생백악질

OB : 조골세포

N : reference notch

PL : 치주인대

CT : 결합조직

사진 부도

사진부도 1

사진부도 2

사진부도 3

사진부도 4

사진부도 5 대조군의 소견(H-E, A ×20)

사진부도 6 대조군의 소견(H-E, ×40)

사진부도 7 실험 1군의 소견(H-E, ×40)

사진부도 8 실험 1군의 소견(H-E, ×100)

사진부도 9 실험 1군의 소견(H-E, ×40)

사진부도 10 실험 1군의 소견(H-E, ×100)

사진부도 11 실험 II군의 소견(H-E, ×40)

사진부도 12 실험 II군의 소견(H-E, ×100)

사진부도 13 실험 II군의 소견(H-E, ×40)

사진부도 14 실험 II군의 소견(H-E, ×100)

THE EFFECTS OF PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR-BB AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I ON THE REGENERATION OF PERIODONTIUM IN THE DEHISCENCE DEFECTS OF DOGS

Hyo-Sang Son, Kyoo-Sung Cho

Department of Periodontology, College of Dentistry Yonsei University

The ultimate goal of periodontal treatment has been to facilitate regeneration of diseased periodontal tissues, destroyed by inflammatory periodontal disease. For regeneration of the periodontium to occur, all of component tissues must be restored to their original position and architecture. Growth factors which were known to promote the cellular processes, ie, proliferation, migration and matrix synthesis, have been in the spotlight of current periodontics. Platelet-derived growth factor(PDGF) stimulates collagen and non collagen protein synthesis, migration and proliferation of periodontal ligament cells. Insulin-like growth factor(IGF) has potentials to induce collagen and bone matrix synthesis so that it regulates normal bone remodeling. Application of the combination have been known to facilitate formation of bone and cementum, and to synergistically interact to promote coronal migration and proliferation of periodontal ligament cells.

These two growth factors have been reported to exhibit positive effect in the periodontally diseased teeth or class III furcation defects. The aim of the present study was to test the hypothesis that PDGF-BB alone or the combination of PDGF-BB and IGF- I can predictably enhance regeneration of the periodontium in the dehiscence defect. Following the resection of premolars, roots were embedded. After 12 weeks of healing period, standardized experimental 4 × 4mm dehiscence defects were created on the mid-facial of the premolar roots in each of 4 young adult dogs. In control group, only methylcellulose gel was inserted in the defects. In experimental group I and II, gel with 2μg of PDGF-BB or 2μg of PDGF-BB and 1μg of IGF- I was inserted in the defects, respectively. At 8 weeks postsurgery, the dogs were sacrificed. The results were observed histologically and analyzed histomorphometrically.

The results of this study were as follows.

1. The new cementum formation was 1.26 ± 0.69 mm in the control group, 1.80 ± 0.84 mm in the experimental group I, 1.93 ± 0.51 mm in the experimental group II. The experimental group II, the experimental group I, the control group were in the order of cementum formation without statistically significant differences between control and all experimental groups.

2. The new bone formation was 1.00 ± 0.53 mm in the control group, 1.53 ± 0.63 mm in the experimental group I, 1.33 ± 0.45 mm in the experimental group II. The experimental group I, the experimental group II, the control group were in the order of bone formation without statistically significant differences between control and all experimental groups.
3. The root resorption was 1.12 ± 0.64 mm in the control group, 1.34 ± 0.73 mm in the experimental group I, 0.79 ± 0.59 mm in the experimental group II without statistically significant differences between control and all experimental groups.

These results suggested that the use of PDGF-BB alone or PDGF-BB and IGF-I in the dehiscence defects might facilitate periodontal regeneration in some degree, but has not shown statistically significant results.

Key words : platelet derived growth factor-BB, Insulin-like growth factor-I, dehiscence defect.