

GTR 차폐막

이 승 진 · 정 중 평

1. 서 론

치주 재생 치료에 조직유도재생술(GTR, guided tissue regeneration)이 널리 사용되고 있다. 치주에 존재하는 세포 집단은 새로운 cementum, alveolar bone, periodontal ligament를 생산할 수 있는 능력이 있는데, 이로써 이 세포 집단은 치주에 생긴 상처를 치유할 수 있게 된다. 그러나 이것은 상처 부위로 침입해 들어오는 상피세포나 잇몸의 fibroblast 등의 다른 세포를 효과적으로 배제시킬 때 가능해진다. 이런 이유로 GTR을 위한 차폐막의 개발이 필요한 것이다.

치주 수술에 사용된 최초의 임상 용구는 cellulose acetate(paper) laboratory filter였다. 이 paper filter의 사용으로 GTR을 이용한 최초의 치주 재생이 이루어진 것이다.^{1,2} 그러나 이 차폐막은 GTR에 필요한 모든 조건을 충족시키지는 못했기 때문에 이 이후에 여러 물질들을 이용한 차폐막이 만들어지기 시작했다.²

생체재료란 생물학적 시스템과 상호 작용할 수 있도록 고안된 의학 용구에 쓰여지는 물질을 말한다. 어떤 용구이든지 안전성(safety)과 유용성(efficacy), 이 두 가지 요인을 만족시켜야 한다.³ 안전성은 *in vitro*, *in vivo* 실험을 통해 생체적합성을 증명함으로써 평가할 수 있다. 생체적합성이란 어떤 물질이 생체에 중대한 악영향을 미치지 않는 동시에 생체도 그 물질에 대해 중대한 악영향을 미치지 않는

것을 말한다.³ 세포 독성, 피부 자극, 피하 이식, 용혈, 발암성, 변이원성, 발열원성, 과민성과 단기, 장기 조직 반응 등으로 생체적합성을 평가한다. 이런 일반적인 시험법 이외에도 그 용구의 최종 용도에 따라 특별한 시험법이 필요하기도 하다.³⁻⁵

GTR을 위한 의학 용구가 유용하기 위해서는 몇 가지 성질을 만족시켜야 한다. 가장 우선적인 것이



이승진

1976~ 서울대학교 약학대학 제약학과 (약학사)
1980~ 서울대학교 대학원 약학과 (약학석사)
1983~ 유타대학교 약학대학(Ph.D), Postdoc
1987~ 이화여자대학교 약학대학
현재 약학부 교수



정중평

1963~ 서울대학교 치과대학 치의학과 (학사)
1969 서울대학교 대학원 치의학과 (석사)
1970~ 서울대학교 대학원 치의학과 (박사)
1972 서울대학교 대학원 치의학과 (박사)
1975~ 서울대학교 치과대학 교수
1979 대한의용생체공학회 부회장
1998~ 현재 서울대학교 치과대학 학장
2000~ 현재

Guided Tissue Regeneration(GTR) Barrier Membrane

이화여자대학교 약학대학 약학과(Seung Jin Lee, Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Ewha Womans University, 11-1 Daehyun-dong, Seodaemun-ku, Seoul 120-750, Korea)

서울대학교 치과대학 치주과(Chong Pyoung Chung, Department of Periodontology, College of Dentistry, Seoul National University, 28-2 Yongon-Dong, Chongno-ku, Seoul 110-749, Korea)

생체적합성이고, 이를 제외한 성질로는 세포 배제 (cell exclusion)를 들 수 있다. 이를 위해서는 차폐막 안쪽의 상처 부위에서 성장해 나오는 fibrin과 잇몸 피부판(flap)을 분리시켜주는 구조적인 요소가 가미되어 있어야 한다. 차폐막의 전체적인 형태나 어떻게 결손 부위에 적용시켰는지에 따라 재생되는 조직을 분리시키는 능력이 달라지게 된다.

세 번째로, 재생되는 조직을 위한 적당한 공간을 제공할 수 있는 능력이 있어야 한다. 적당한 공간을 제공하기 위해서는 차폐막이 피부판에 의한 압박을 견디고, 연한 조직의 붕괴나 상처 부위의 축소를 막아 줄 수 있는 물리적인 성질을 가져야 한다.⁶⁻⁸

네 번째로, 차폐막은 조직결합(tissue integration)을 가능하게 하여 상처의 안정화와 상피의 이동을 억제할 수 있어야 한다. 조직결합을 위해서는 세포배제를 수행하는 동시에, 용구 안에 조직의 내성장(ingrowth)을 증진시키는 요소가 가미되어 있어야 한다. 차폐막의 조직결합을 통한 피부판의 안정화로 상처 치료의 실패나 초기 치유 과정 중에서 치아-잇몸 피부판 사이에서 나타나는 상피화(epithelization)를 막을 수 있다. 피부판의 안정화와 이 결과로 나타나는 상피 이동 억제는 연결 조직의 부착을 증가시키는 결과를 가져온다.^{6,9,10} 비록 상처를 안정화하는 것이 새로 생성된 연결 조직을 부착시켜주는데 필수적이지만, 적당한 공간과 조직/세포의 배제 또한 치주 재생에 매우 중요한 부분이다.⁸

마지막으로 GTR 용구는 사용이 간편해야 한다. 사용이 간편하면 그만큼 임상(臨床)의 필요로 한 시간 낭비를 줄이고 좀 더 중요한 부분에 집중할 수 있게 해준다.

2. 본 론

2.1 비흡수성 차폐막

비흡수성 차폐막은 차폐막 중 임상 사용이 처음으로 허가된 종류이다. 비흡수성 차폐막은 조직에 존재하는 한 계속 그 구조와 강도가 유지되는 것이 가장 큰 장점이다. 이러한 구성과 구조의 안정성으로 인해 시술 후에도 완전한 control이 가능하며, 비교적 일정한 임상효과를 나타낸다.

비흡수성 차폐막은 시술 후 제거를 위한 2차적 수술을 필요로 한다. 따라서 수술 절차에 따르는 여러 위험성 및 시간, 비용, 환자의 acceptance 등의 문

제가 따르게 된다. 차폐막으로서의 기능은 일시적으로 필요한 것이며, 이 기능을 완수한 후에는 환부에 차폐막이 더 이상 필요하지 않고, 또 조직친화성이 좋은 차폐막이라 하더라도 수술 후의 세균감염 등의 문제를 일으킬 수 있으므로 환부로부터 차폐막을 제거하는 것이 가장 좋다.

2.2 흡수성 차폐막

흡수성 차폐막은 삼입 후 별도의 제거기술이 필요 없어 수술로 인한 이환율을 줄여 환자의 편의를 도모하고 비용도 절감할 수 있다. 흡수성 차폐막 고유의 성질로 인해 적용부위의 길이에 한계가 있다. 이는 차폐막의 분해과정이 조직 대체과정과 동시에 일어나고, 마치 콜라겐의 경우처럼 효소에 의한 분해과정을 거치기 때문에 특정 생체적합물질의 분해 정도에 있어서 환자간의 개체 차이가 크기 때문이다. GTR의 생물학적 원리에 근거하여 Minabe는¹¹ 흡수성 차폐막은 최소한 4주간 *in vivo* structure를 유지하여야 한다고 밝혔다. 이에 관해 더 장기간 유지해야 한다는 의견도 있다.¹²

흡수성 차폐막은 생분해성을 가짐으로써 부득이하게 상처치유에 영향을 미칠 수 있는 조직반응을 유도할 수 있다. 이상적으로는 이러한 염증반응이 초기의 재생목표를 달성하는데 영향을 미치지 않아야 한다. 이는 물질의 양을 어느정도로 한정하느냐, 내성이 어느정도 발휘되느냐에 의해 좌우되며, 대개는 초기 치료과정 후에 나타난다.

GTR에 사용되는 흡수성 차폐막을 천연물질과 합성물질의 두 분야로 나누어 살펴보고자 한다.

2.2.1 천연물질

콜라겐은 그 생물학적, 물리학적 성질로 인해 널리 상품화되어 있다. 인체를 구성하는 단백질 중 1/3이 콜라겐으로 이루어져 있다. 19종의 콜라겐 중 type I 콜라겐(인체 콜라겐의 90%를 차지)이 가장 풍부한데, 이는 소(小)섬유의 형태를 띄고 있고 특히 건이나 뼈, 피부를 이루는 조직에 다량 함유되어 있다. 잇몸 연결조직의 60%, 뼈를 구성하는 단백질 총량의 90%가 콜라겐으로 이루어져 있다.¹³

내재성 콜라겐은 연한 조직과 골의 치유에 관여한다. 지혈 작용을 하는 외인성 콜라겐은 활성화된 중성 과립구나 fibroblast를 공격할 수 있고 조직 리모델링과 상처 치유중에 다양한 세포들과 상호작용할 수 있다. 이와 같은 생체작용을 수행하면서도 면역원성이 낮기 때문에 콜라겐이 상품가치를 갖는다. 최근 주입형 콜라겐 사용시 항 콜라겐성 항체가 유

표 1. 현재 시판 혹은 연구중인 콜라겐 차폐막

물질명	FDA 임상승인여부	제조회사	재 료	가교방법	주 성 분
BioMend	승인	Sulzer Calcitek, Carlsbad, CA	소 tendon	Formaldehyde	100% type I 콜라겐
Periogen	-	Collagen Inc, Palo Alto, CA	소 피부	Glutaraldehyde	Type I과 III 콜라겐
Paroguide	-	Coletica, Lyon, France	송아지 피부	DPPA	96% type I 콜라겐과 4% chondroitin-4-sulfate (양 비강격막 유래)
Biostite	-	Coletica, Lyon, France	송아지 피부	DPPA	콜라겐과 hydroxyapatite
BioGide	승인	Geistlich, Wohlhusen, Switzerland	돼지 피부		Type I과 III 콜라겐
Tissue guide	-	Koken Co, Tokyo, Japan	소 피부와 tendon	HMDI	Atelocollagen (primary)와 tendon 콜라겐
SX-COL	-	Dr. Pitaru(Israel)	쥐 꼬리 tendon	Not treated(gel then air dried)	100% type I 콜라겐

DPPA = diphenyl-phosphoryl-azide. HMDI = hexamethylenediisocyanate.

도되었고 또한 감염된 콜라겐을 사용했을 때 소의 스폰지 형태의 뇌증이 전도될 수 있음이 밝혀졌음에도 미국 FDA에서는 계속적으로 콜라겐의 사용을 승인하고 있다.¹⁴

현재 시판 혹은 연구중인 콜라겐 차폐막의 종류에는 여러 가지가 있다(표 1). 1900년대에 들어서 내장 봉합술을 시작으로 콜라겐이 사용되기 시작하여 지난 20년간 지혈 스폰지, 주입형 이식물질 등으로 그 이용범위가 더욱 확장되었다. 콜라겐은 주로 소의 피부, 건, 장이나 양의 장으로부터 채취하여 다음 두 방법 중 하나의 과정으로 분리, 정제한다. 수용성 콜라겐은 효소를 이용해 분리하거나 콜라겐성 조직의 소(小)섬유성 콜라겐을 화학물질을 이용해 추출하는 방법이 그것이다. 분리, 정제 후에 원하는 형태(겔, 스폰지, 필라멘트, 막 등)로 성형, 제품화한다. 가장 일반적인 공정은 glutaraldehyde 처리에 의한 가교형성으로, 이로 인해 최종 물질의 조직독성을 어느 정도 제한할 수 있다. 가교형성률이 높을수록 물 흡수와 용해도, 효소분해에 대한 민감성이 줄어들고, 인장강도, 생분해 기간은 늘어나며 면역원성은 낮아진다. 이식된 콜라겐은 마크로파지나 다형핵 백혈구로 침윤하여 효소작용에 의해 분해된다.¹⁵

콜라겐 막을 이용한 GTR이 다음의 동물실험을 통해 평가되었다. 소 콜라겐막은 8주만에 분해되었고 쥐 꼬리 콜라겐은 4주만에 분해되었다. 쥐 꼬리 콜라겐의 경우 구강 환경 하에서는 5일만에 분해되었다. 치명적인 감염이 막 존재 중이나 용해 직후에

일어났으나 이는 시간이 지나면 해소된다. 두 종류의 막 모두 치주재생을 보조하는 것으로 확인되었다.¹⁶

Type I 콜라겐 차폐막으로서 상품화된 것으로는 소의 아킬레스건에서 유래한 BioMendTM가 있다. 이는 반투과성(유효 pore size 0.004 μm)막으로 4~8주만에 완전히 분해된다. 임상적용시에는 결손부위의 type에 따라 막의 적용을 달리한다. 이는 적용부위의 크기와 유지시간을 제한한다.

또 다른 type I 콜라겐 차폐막은 송아지 심막에서 유래한 것으로 diphenylphosphorylazide로써 가교를 형성하고 있다. 조직학적 소견에 의하면 이 막에 의한 감염 유도가 보이며 2주만에 분해된다. 개에 적용했을 때에는 약한 재생능력만이 확인되었는데 놀랍게도 임상적용시에는 유효한 것으로 판명되었다.¹⁷

그러나 콜라겐 차폐막은 상처 부위에서의 용구와 유지에 한계가 있다. 다른 천연물질로서 dura mater, cargile 막, oxidized cellulose, laminar bone이 연구되고 있다(표 2).

Dura mater는 시체로부터 채취한 불규칙한 콜라겐 섬유의 network로, 항원성과 발열원성을 제거하고 냉동건조, 멸균한 물질이다. 인체 생검에 의한 조직학적 소견으로는 조직결합은 2주만에 이루어져야 하고 감염이 없어야 하며 상피세포의 이동을 막아야 한다. 물질 주변을 따라 골 재생이 확인되었고 대부분의 물질이 6주만에 분해되었다. 임상실험에 의하

표 2. 현재 시판 혹은 연구중인 여러 가지 천연물 유래 흡수성 차폐막

재 료 명	제조회사	주 성 분
Periosteum	N/A	콜라겐
이식용 연결조직 (Connective tissue graft)	N/A	콜라겐
freeze-dried dura mater	University of Miami Tissue Bank, Miami, FL	콜라겐
Alloderm	Dentsply Implant, Encino, CA	비세포성 피부 매트릭스 allograft
Lambone	Pacific Coast Tissue Bank, Los Angeles, CA	demineralized freeze-dried bone sheet/plate
Grafton	Osteotech, Holmdel, NJ	Allograft 겔
Cementum-impregnated 젤라틴 막	Under development by Nishimura(Japan)	Cementum particle과 젤라틴 겔
Emdogain	Biora, Inc, Chicago, IL	에나멜 매트릭스 단백질
Surgicel	Johnson & Johnson, Skillman, NJ	Oxidized cellulose
Gelform	Upjohn Pharmaceuticals, Kalamazoo, MI BioFill Produtos	Cellulose
Gengiflex	Biotechnologicos, Curitiba, PR, Brazil	Alkali cellulose
Capset	Lifecore Biomedical, Curitiba, Brazil	Plaster of Paris(calcium sulfate)
Hapset	Lifecore Biomedical, Curitiba, Brazil	Plaster of Paris(calcium sulfate)와 hydroxyapatite
Cargile 막	Ethicon, Inc, Somerville, NJ	소 망장 유도물질
Elastin-fibrin matrix	Etikpatch, OVI s.a., Martillac, France	Elastin, fibrin, type I 콜라겐, fibronectin

면 dura mater의 치주재생능은 한계가 있다. 시체로부터 채취한 dura mater는 환자뿐 아니라 집도의에게도 Creutzfeldt-Jacob 병을 일으킬 우려가 있다.

Cargile 막은 소의 망장에서 채취하여 크롬함유장 봉합과 유사한 방법으로 조작한다. 조직학적 소견에 따르면 개에 있어 상피세포 이동을 약하게 억제하고 4주만에 분해된다. 분해양상은 동물들 간에 뚜렷이 다르게 나타나고 조작에 어려움이 따른다.

Oxidized cellulose mesh는 이식 후 4주만에 분해되고 적용부위의 넓이와 유지기간이 한정되어 있

으며, 세포 배제가 나타나고 재생 결과에 대해서는 잘 알려진 바가 없다. Oxidized cellulose는 연한 조직에 내성이 좋으며 골 재생은 더디게 나타난다. 이는 물질이 산성을 띄는데서 기인하는 것으로 보이며 다른 부작용도 이로부터 기인한다고 알려져 있다.

Laminar bone은 300~500 μ m두께의 골 외피로서 demineralized freeze-dried bone allograft와 유사방법으로 조작하여 demineralized freeze-dried bone allograft와 결합하여 쓴다.

이식용 연결조직 역시 GTR에 이용되고 있다.¹⁸

2.2.2 합성물질

의료용으로 사용되는 합성의 흡수가능한 용구들은 보통 유기 지방족 가소성 고분자로 제조한다. 가장 많이 사용되는 물질은 poly(α -hydroxy acicolic acid)로, poly(lactic acid), poly(glycolic acid), poly(glycolide-lactide) 등을 포함한다. Poly(glycolic acid)와 poly(lactic acid)는 단량체를 catalytic polymerization시켜 만들어지며 봉합사 및 약물제어방출 용구로 널리 사용된다. Poly(α -hydroxy acid)의 다각도에서의 성질을 살펴보면 다음과 같다.²⁰⁻²³

Poly(α -hydroxy acid)의 가장 큰 장점은, hydrolysis에 의하여, citric acid cycle을 통해 물과 이산화탄소로 대사되는 물질로 분해된다는 것이다. 이 분해속도는 pH와 기계적 응력, 효소 및 세균(감염)에 의해 좌우된다. 또한 구성에 따라서도 달라진다; Poly(L-lactide)를 cross-linking으로 modify하거나, D-lactide 또는 glycolide를 가하면 분해속도가 빨라지게 된다.²⁴⁻²⁶ *in vitro*에서 poly(glycolic acid)가 가장 빨리 분해되며 poly(L-lactide)는 가장 안정하다.²⁵ *in vivo*에서, 100% poly(L-lactide)의 반감기는 6달 이상이며, 25:75 poly(glycolic acid):poly(L-lactide) 공중합체는 2주, 50:50 공중합체는 1주의 반감기를 나타낸다. 인체에서 골 고정을 위해 사용된 poly(L-lactide) 나사를 생조직검 사해본 결과 약 4년에서 6년간 지속되는 것으로 관찰되었다.²⁷⁻²⁹ 이 고분자는 조직 내에서 오래 지속되는 동안 late localized foreign-body type 반응을 일으킨다. 이 반응의 조직학적 특징은 세포 내의 poly(L-lactide)조각들과 함께 foamy macrophage 등의 세포들이 관찰되는 것이다.²⁷⁻²⁹ 또한 poly(glycolic acid)로 된 고정용구에서도 이러한 반응이 관찰되나, 수술 후 더 빠른 시간 내에 나타난다(3개월).³⁰

이 고분자들의 가수분해 결과 각각의 단량체(lactic, glycolic acid), dimer 및 다른 oligomer들이 방출된다.²⁵ 이러한 분해산물이 고농도가 되면 세포에 독성을 일으킬 수 있으나, poly(L, DL-lactide)와 poly(L-lactide-co-glycolide) 고분자 등은 *in vitro*에서 만족할 만한 생체적합성을 나타낸다.³¹ 이 산성의 가수분해 산물이 독성을 나타내는 기전은 부분적으로, 국소 pH가 저하되기 때문이다. 또한, 분해산물 자체도 pH에 따른 독성을 나타내기도 한다.^{31,32} 이 분해산물의 농축에 따른 독성은 이러한 고분자로 만들어진 골 고정 용구 사용시 나타나는 osteolytic effect, 또한 이러한 고분자가 빠르게 분해될 때 관찰되는 osteogenesis에 대한 억제효과의 원인이 된다.³³

Poly(α -hydroxy acid)를 근간으로 한 GTR 용구들은 골고정에 쓰이는 용구와 같은 부피나 밀도를 가지지 않을 수도 있으며, 따라서 용구의 분해로 인한 부작용 또한 제한되어 나타나게 된다. 그럼에도 불구하고, 개에 대한 실험에서 이식수술 후 4주만에 치주에서 porous한 poly(DL-lactide) polymer implant(6%의 고분자와 94%의 공기로 구성)에 대한 foreign-body reaction이 관찰되었다.¹⁰

50:50 polyglycolide:poly(DL-lactide) 공중합체는 3달간 인체 이식후 조직학적으로 평가해본 결과 상피의 정상세포가 침투해 들어오는 것을 효과적으로 막지 못하였을 뿐만 아니라 어떠한 재생효과도 나타내지 못했다. 2주 이내로 피부판이 후퇴하기 시작하였으며 1달째에는 큰 변화를 보였다. 차폐막의 노출된 부분은 3주 내에 완전히 흡수되었다. 3달째에는 재료에 의한 조직학적 변화가 더 이상 관찰되지 않았다.³⁴

또 다른 흡수성 차폐막 물질로 polyurethane이 흔히 사용된다.³⁵⁻³⁷ Polyurethane은 urethane group(-NH-COO-)을 포함한 유기 고분자로서, 다양한 목적으로 수많은 용도에 사용된다. Polyurethane이 보통 비흡수성으로 인식되고 있으나, 초기에 개발되고 사용되었던 poly(ester urethane)은 가수분해되어 *in vivo*에서 흡수가 가능하다. 또한 나중에 개발된 poly(ether urethane)은 효소나 산화의 기전으로 분해가 가능하면서도, 더 안정하다.^{38,39}

Warrer 등에³⁷ 따르면 GTR에 사용되는 polyurethane 막을 영장류에 실험해 본 결과 poly(lactic acid)에 비해 피부판 가장자리에서 염증이 조금 더 관찰되었고, 피부판의 후퇴 정도가 더 증가했다.

Poly(lactic acid) 막과는 달리 polyurethane 막은 조직 내에서 부푸는 경향을 보였다.

인체 내에서의 이식수술 후 결과를 관찰해 보면, polyurethane 막은 염증반응이나 감염 존재하에서도 적어도 8주간은 분해되지 않고 제 형태를 유지하는 것으로 알려져 있다.³⁵

3. 결 론

현재 GTR에 사용 가능한 제형으로는 위에서 설명한 여러 가지 일차 이차적인 물질들을 사용한 것들이 있을 수 있다. 앞으로 우리가 더 생각할 수 있는 것으로는 생체적합성을 향상시켜서 안정성을 도모하면서 더욱더 효능을 높이도록 하는데 궁극적인 목적이 있다. 이러한 것들은 몇 가지 변형을 통하여 가능하고 현재에도 여러 가지 시도들이 행해지고 있다.

하나의 방법으로 일반적으로 물질 표면의 성질을 변화시키는 것을 들 수 있다.⁴⁰ 이것에는 특별히 부착단백질을 결합함으로써 행해진다. 표면성질의 물리적 또는 화학적 변화는 물질의 생체적합성을 향상시키고 생리적 활성화를 시키는 경우도 있다. 여기서의 생리적 활성화는 표면이 세포나 조직의 결합을 유도할 수 있는 것을 의미한다. 이것은 한발 더 나아가 특별한 부착 분자의 적용은 표면에 조직 선택성을 증가시킨다는 것을 의미한다.

또한 세포와 세포사이 또는 세포와 매트릭스 사이에 관계하는 단백질이나 펩티드와 같은 부착 분자는 많은 생리적 반응이나 염증과 같은 병리적 단계에 있어서 역할을 하게 된다.⁴¹⁻⁴⁵ 부착분자가 치근막의 생리학적이고 병리학적 현상에 필수적이라는 사실은 널리 알려져 있다.⁴⁶⁻⁴⁹ 물질의 표면에 조직 특이적이거나 조직 선택성의 부착인자를 결합하는 것은 특정 세포 종류를 유도하는 능력을 향상시킨다.⁵⁰⁻⁵² 이러한 수단으로 연구결과 상당한 조직 융합 물질의 발전의 결과를 이끌어냈다.

부착분자는 또한 박테리아 세포의 부착에 영향을 준다는 증거가 있다.⁵³ 이러한 이상적인 경우에 박테리아 세포의 제거로 빠른 조직의 부착과 통합을 하도록 한다.

그 외에 해로운 효과를 최소한으로 하기 위해서 연구자들은 항생물질들의 결합에 의한 고안의 변형을 제안한다.⁵⁴⁻⁵⁶ 중요한 초기의 치료시기에 있어서 고안된 물질로부터 항생물질 활성을 갖는 것은

GTR 과정에 있어서 임상적인 이점을 제공할 수 있다. 이러한 이점은 독점적으로 항생물질의 항생효과에 의한 것만은 아니다. 예를 들면 항생효과를 갖으면서 동시에 콜라게나제를 억제하는 성질을 갖는^{57,58} 테트라사이클린의 경우 박테리아와 관련되는 경우가 아니더라도 이러한 성질로 인하여 재생효과를 향상시킨다.⁵⁴

일부의 특정 분해성 고분자 물질의 낮은 산도와 같은 성질들을 해결하려는 노력과 같은 경우, 염과³² 같은 여러 가지 부형제의 연구가 치주막 재생을 위한 제형을 향상시키고 변형시키는 하나의 다른 시도가 될 수 있다.

또한 다른 가능한 변형으로 성장 또는 분화인자를 포함하도록 하는 것을 들 수 있다. 이러한 인자들은 뼈나 치아의 백악질 같은 조직의 재생에 있어서 적절한 생리학적인 발현을 가능하게 하는 것으로 보여진다.^{59,60} 또한 이러한 단백질의 목적부위로의 수송은 주요한 연구분야로서 다루어지고 있다.^{61,62} 성장인자를 분해성 고안물질에 결합에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.^{54,62-67} 성장인자를 전달 시스템에 결합하는 하나의 다른 방법으로 또한 물질의 표면 변화에도 적용되고 있다.^{68,62} 성장인자 또는 분화인자의 조합은 분해 가능한 물질을 사용한 시스템의 고안에 있어서 치주막 조직 재생을 위해서 기본적인 변형이 될 수 있다.

요약하자면 앞으로 GTR에 대한 노력은 하나 또는 여러 가지의 생리적 활성을 갖도록 하는 시도가 되어지고 있다. 이것은 손상부위에 있어서 그리고 중대한 상황에 있어서 좀더 효과적인 재생결과를 기대할 수 있다.

참 고 문 헌

1. S. Nyman, J. Gottlow, T. Karring, and J. Lindhe, *J. Clin. Periodontol.*, **9**, 257 (1982).
2. S. Nyman, J. Lindhe, T. Karring, and H. Rylander, *J. Clin. Periodontol.*, **9**, 290 (1982).
3. J. Black, "Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility", 2nd Ed., p. 3, Marcel Dekker, New York, 1992.
4. J. S. Hanker and B. L. Giammara, *Science*, **242**, 885 (1988).
5. R. Hardwick, B. K. Hayes, and C. Flynn, *J. Periodontol.*, **66**, 495 (1995).
6. J. M. Haney, R. E. Nilveus, P. J. McMillan, and U. M. E. Wikesjo, *J. Periodontol.*, **64**, 883 (1993).
7. T. J. Sigurdsson, R. Hardwick, G. C. Bogle, and U. M. E. Wikesjo, *J. Periodontol.*, **65**, 350 (1994).
8. U. M. E. Wikesjo, R. E. Nilveus, and K. A. Selving, *J. Periodontol.*, **63**, 158 (1992).
9. U. M. E. Wikesjo, N. Claffey, and J. Egelberg, *J. Clin. Periodontol.*, **18**, 60 (1991).
10. U. M. E. Wikesjo and R. E. Nilveus, *J. Periodontol.*, **61**, 719 (1990).
11. M. Minabe, *J. Periodontol.*, **62**, 171 (1991).
12. P. M. Robert and R. M. Frank, *J. Periodontol.*, **65**, 414 (1994).
13. R. E. Barron, "Anatomy and Ultrastructure of Bone", 3rd Ed., ed. by Favus MJ, p. 3, Lippincott-Raven Publishers for the American Society for Bone and Mineral Research, Philadelphia, 1996.
14. J. M. Pachence, *J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)*, **33**, 35 (1996).
15. M. Chvapil, "The Fate of Natural Tissue Prostheses", ed. by D. F. Williams vol. 16, p. 12, CRC Press, Boca Raton, 1981.
16. N. M. Blumenthal, *J. Periodontol.*, **59**, 830 (1988).
17. M. Crigger, G. C. Bogle, S. Garrett, and B. G. Gantes, *J. Periodontol.*, **67**, 403 (1996).
18. T. A. Scott, H. J. Towel, D. A. Assad, and B. K. Nicoll, *J. Periodontol.*, **68**, 679 (1997).
19. Hom-Lay Wang and R. Lamont MacNeil, *Dental Clinics of North America*, **42**, 505 (1998).
20. K. A. Athanasiou, G. G. Niederauer, and C. M. Agrawal, *Biomaterials*, **17**, 93 (1996).
21. C. C. Chu, "The Biomedical Engineering Handbook", ed. by J. D. Bronzino, p. 611, CRC Press, Boca Raton, 1995.
22. A. Gopferich, *Biomaterials*, **17**, 103 (1996).
23. J. O. Hollinger and G. C. Battistone, *Clin. Orthop.*, **207**, 290 (1986).
24. J. E. Bergsma, de Rozema FR, Bos RRM, G. Boering, de Bruijn WC, and A. J. Pennings, *Biomaterials*, **16**, 267 (1995).
25. B. Marcato, G. Paganetto, G. Ferrara, and G. Cecchin, *J. Chromatogr. B.*, **682**, 147. (1996).
26. R. A. Miller, J. M. Brady, and D. E. Cutright, *J. Biomed. Mater. Res.*, **11**, 711 (1977).
27. J. E. Bergsma, de Bruijn WC, Rozema FR, Bos RRM, and G. Boering, *Biomaterials*, **16**, 25 (1995).
28. O. M. Bostman, H. K. Pihlajamaki, E. K. Partio, and P. U. Rokkanen, *Clin. Orthop.*, **320**, 101 (1995).
29. J. Tams, F. R. Rozema, RRM Bos, JLN Roodenburg, PGJ Nikkels, and A. Vermey, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, **25**, 20 (1996).
30. O. Bostman, E. Partio, E. Hirvensalo, P. Rokkanen, and R. Treves, *J. Rheumatol.*, **23**, 545 (1996).
31. A. A. Ignatius and L. E. Claes, *Biomaterials*, **17**, 831 (1996).
32. C. M. Agrawal and K. A. Athanasiou, *J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.)*, **38**, 105 (1997).
33. H. Winet and J. O. Hollinger, *J. Biomed. Mater. Res.*,

- 27, 667 (1993).
34. S. Vuddhakanok, C. W. Solt, J. C. Mitcheel, D. W. Foreman, and F. A. Alger, *J. Periodontol.*, **64**, 202 (1993).
35. G. C. Leghissa and A. R. Botticelli, *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, **11**, 210 (1996).
36. P. Schupbach, T. Gaberthuel, and F. Lutz, *J. Periodont. Res.*, **28**, 281 (1993).
37. K. Warrer, T. Karring, S. Nyman, and S. Gogolewski, *J. Clin. Periodontol.*, **19**, 633 (1992).
38. L. Pinchuk, *J. Biometer. Sci. Polymer Educ.*, **6**, 225 (1994).
39. B. D. Ratner, K. W. Gladhill, and T. A. Horbett, *J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 509 (1988).
40. Y. Ikada, *Biomaterials*, **15**, 725 (1994).
41. E. C. Bucher and L. J. Picker, *Science*, **272**, 60 (1996).
42. C. S. Goodman, *Annu. Rev. Neurosci.*, **19**, 341 (1996).
43. E. Rouslahti and M. D. Pierschbacher, *Science*, **14**, 17 (1987).
44. G. Berton, S. R. Yan, L. Fumagalli, and C. A. Lowell, *Int. J. Clin. Lab. Res.*, **26**, 160 (1996).
45. A. A. Vaporciyan, H. M. DeLisser, H. C. Yan, I. I. Mendiguren, S. R. Thom, M. L. Jones, P. A. Ward, and S. M. Albelda, *Science*, **262**, 1580 (1993).
46. G. Meyle, *Periodontol. 2000*, **6**, 26 (1994).
47. S. Murakami, Y. Shimabukuro, T. Saho, E. Hino, D. Kasai, T. Hashikawa, H. Hirano, and H. Okada, *J. Periodont. Res.*, **32**, 110 (1997).
48. M. S. Tonetti, A. M. Straub, and N. P. Lang, *Arch. Oral Biol.*, **40**, 1125 (1995).
49. T. C. Waldrop, D. C. Anderson, W. W. Hallmon, F. C. Schmalstieg, and R. L. Jacobs, *J. Periodontol.*, **58**, 400 (1987).
50. S. P. Massia and J. A. Hubbell, *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 223 (1991).
51. J. P. Mazzucotelli, M. Moczar, L. Zede, L. S. Bambang, and D. Loisanse, *Int. J. Artif. Organs*, **17**, 112 (1994).
52. M. S. Ronetti, A. M. Straub, and N. P. Lang, *Arch. Oral Biol.*, **40**, 1125 (1995).
53. T. Kitano, Y. Yutani, A. Shimazu, I. Yano, H. Ohashi, and Y. Yamano, *Int. J. Artif. Organs*, **19**, 353 (1996).
54. C. P. Chung, D. K. Kim, Y. J. Park, K. H. Nam, and S. J. Lee, *J. Periodont. Res.*, **32**, 172 (1997).
55. D. Markman, S. E. Fracalanza, and A. B. Novaes, Jr., *J. Periodontol.*, **66**, 978 (1995).
56. J. Slots, Smith MacDonald, and E. H. Nowzari, *Periodontol. 2000*, **13**, 164 (1999).
57. B. R. Rifikin, A. T. Vernillo, and L. M. Golub, *J. Periodontol.*, **64**, 819 (1993).
58. K. Suomalainen, T. Sorsa, L. M. Golub, N. Ramamurthy, H. M. Lee, V. J. Uitto, H. Saari, and Y. T. Konttinen, *Anrimicrob Agents Chemother.*, **12**, 231 (1992).
59. S. Mohan and D. J. Baylink, *Clin. Orthop.*, **263**, 30 (1991).
60. T. J. Sigurdsson, M. B. Lee, K. Kubota, T. J. Turek, J. M. Wozney, and U. M. E. Wikesjo, *J. Periodontol.*, **66**, 131 (1995).
61. D. L. Cochran and J. M. Wozney, *Periodontol. 2000*, **19**, 40 (1999).
62. M. E. Nimni, *Biomaterials*, **18**, 1201 (1997).
63. P. J. Camarata, R. Suryanarnyanan, D. A. Turner, R. G. Parker, and T. J. Ebner, *Neurosurgery*, **30**, 313 (1992).
64. J. O. Hollinger and G. C. Battistone, *Clin. Orthop.*, **207**, 290 (1986).
65. M. C. Meikle, W. Y. Mark, S. Papaionnou, E. H. Davies, N. Mordan, and J. J. Reynolds, *Biomaterials*, **13**, 177 (1993).
66. K. A. Selvig, U. M. E. Wikesjo, G. C. Bogle, and R. D. Finkelman, *J. Clin. Periodontol.*, **21**, 380 (1994).
67. U. M. E. Wikesjo, S. S. Razi, T. J. Sigurdsson, D. N. Tatakis, M. B. Lee, B. Ongpipattanakul, T. Nguyen, and R. Hardwick, *J. Clin. Periodontol.*, **25**, 475 (1998).
68. S. Q. Liu, Y. Ito, and Y. Imanishi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 909 (1993).