

투고일 : 2010. 11. 9

심사일 : 2010. 11. 15

게재확정일 : 2010. 11. 18

Mineral Trioxide Aggregate (MTA) 의 생물학적 기전에 대한 고찰

연세대학교 치과대학 치과보존과
김 의 성, 신 수 정

ABSTRACT

Mineral Trioxide Aggregate (MTA): Review of its biologic properties

Yonsei University, Department of Conservative Dentistry

Euiseong Kim, Su-Jung Shin

Introduction : MTA has been studied for more than 15 years since it was introduced and developed at Loma Linda University. The purpose of this review was to present the current published papers regarding MTA's biologic properties and to provide a deep insight into the material's mechanisms of actions.

Results : MTA has appeared to be biocompatible in many previous researches. In addition to that, it had a potential to increase cell reactions such as proliferation and differentiation. Recently, MTA like new endodontic materials has been introduced and marketed.

Conclusions : On the basis of current evidences, MTA seems to be biocompatible. Meticulous studies need to be performed to adopt new endodontic materials into clinical applications.

Key words : MTA; biocompatibility; portland cement

서론

최신 근관치료의 영역에서 mineral trioxide aggregate는 치근단 수술 시의 역충전재, 천공시의 수복, 미성숙영구치의 근관충전재 등의 용도로 활발히 사용되고 있다 (Fig 1). MTA 이전에도 immediate restorative material (IRM), super ethoxybenzoic acid (EBA) cement, 수산화칼슘,

composite resin, glass ionomer cement 등을 포함한 여러 재료가 치근단 수술시 역충전재나 천공시의 수복재로 사용되어 왔다. 이는 적용되는 재료가 살아있는 조직 (vital tissue)과 직접 접촉을 이루게 되는 부위이다. 과거에 사용해 왔던 대부분 재료의 문제점은 치근단 수술이나 치근 천공시 생기는 출혈이나 수분이 완벽히 조절되기 어렵기 때문에 재료가 경화하면서 강도가 약화되거나 접착이 결여되어 누출이 생기는

※ 본 논문에 발표된 연구결과는 보건복지부 Korean Health Care Technology R&D project(A084458)에 연구비를 수혜 받았음.



Fig. 1. MTA를 치근단 역충전재로 사용해서 치아재식을 시
행하는 과정

경우가 흔히 있다는 것이다.

반면, MTA는 재료가 경화하는 과정에서 수분이 필요하며 경화된 다음에는 우수한 밀폐성을 보이기 때문에 재료가 vital tissue와 직접 접촉하는 부위에 상대적으로 누출을 일으킬 가능성이 낮다. MTA의 밀폐성은 여러 실험을 통해서 밝혀졌는데 2010년 현재까지 발표된 많은 연구에서 아말감, 레진, super EBA, glass ionomer cement에 비해서 MTA가 누출이 적은 것으로 보고되고 있다³⁾.

앞서 언급한 대로 MTA는 여러 세포들과 조직에 직접 접촉을 이루게 된다. MTA가 조직과 맞닿는 부분에서는 어떠한 반응이 나타나며 조직의 치유는 어떠한 기전으로 일어나는지 여러 연구자나 임상가들이 관심을 가져왔으며 현재까지 많은 연구가 이루어져 왔다. 따라서 현재까지 알려진 MTA의 생물학적 기전에 대한 가설 혹은 기전을 정리하고 고찰하는 것을 본 종설의 목적으로 한다.

MTA에는 독성이 없는가?

살아있는 조직에 직접 맞닿게 되는 어떤 재료를 평가할 때 가장 먼저 독성에 대한 고려를 하게 된다. MTA는 포틀랜드 시멘트에 bismuth oxide를 첨가한 것을 기본으로 하는 재료로서 처음 MTA가 시판되었을 때 기존의 술자들은 공업용으로 사용해왔던 시멘트재료를 치

과재료로 쓴다는 것에 많은 의구심을 가졌었다. 또한 MTA가 경화하면서 일시적으로 pH가 높게 올라가는데 이로 인해 주위조직에 자극을 줄 가능성이 고려되었다.

재료의 독성을 평가하는 여러 방법 중 세포수준에서 MTA를 물과 혼합하고 그 paste를 세포배양접시에 덮은 후 세포를 그 위에 분주하여 배양했을 때 세포가 MTA상에서 건강하게 증식할 수 있는가를 평가해 볼 수가 있다. 세포를 3-7일간 배양한 후 살아있는 세포의 수를 비교해 보거나 (MTT assay), 고정을 시켜서 주사전자현미경 등으로 세포의 형태와 밀도등을 관찰하게 된다. 실제 이런 방식으로 몇몇 논문이 발표되었는데 2000년 Zou등이 Journal of Endodontics에 발표한 결과에 따르면⁴⁾ osteoblast를 MTA위에서 배양했을 때 세포들이 MTA에 잘 접촉되고 수많은 세포 돌기를 뻗어서 비교적 납작해진 형태를 보였다. 반면 아말감 등 독성이 있는 것으로 알려진 재료 위에서 자란 세포들은 재료에 잘 접촉되지 못하여 둥근 형태를 띄는 것으로 나타났다. MTA와 접촉하여 배양된 세포와 그렇지 않은 대조군 간의 세포 수를 비교한 실험들에서도 통계학적으로 차이가 없거나, 혹은 오히려 MTA가 있는 환경에서 더 많은 수의 세포들이 있는 것으로 나타나서 MTA가 세포와 접촉하고 있는 환경이 오히려 세포성장을 증진시킬 가능성이 제시되었다.

1990년대 후반에서 2000년 초반의 대부분의 연구는 MTA를 혼합하여 경화시킨 후 그 위에 세포배양을 한 경우가 많았다. 이런 경우 많은 사람들이 우려하는 MTA의 초기 pH로 인한 자극을 평가할 수 없어서 이후 몇몇 연구들은 MTA를 바로 혼합하자마자 세포배양을 해서 독성을 평가하기도 했다. Balto의 2004년 논문에 따르면,⁵⁾ 인간의 치주인대세포를 MTA위에 배양했을 때 경화된 MTA상에서는 잘 성장하지만 바로 혼합한 MTA상에서는 초기에 접촉이 일어나지 않고 세포가 건강하지 않은 모습이 관찰된다고 보고하였다. 하지만 대부분 MTA를 바로 적용했을 때에도 시간이

지남에 따라 세포성장에는 큰 지장을 주지 않는 것으로 나타났다⁶⁾.

현재까지 많은 연구에서 MTA는 치과재료 중 가장 좋은 생체적합성을 가지는 재료중의 하나로 평가되고 있다. 그 다음으로는 MTA가 세포의 성장, 분화, 생존(survival)에 있어서 어떠한 영향을 주는지 연구가 이루어졌다.

MTA가 세포의 증식과 분화에 미치는 영향

생체적합성이 세포에 어떤 자극도 주지 않는 특성을 평가하는 것이라면 그 다음단계는 MTA가 세포의 성장과 분화에 어떤 직접적인 변화를 줄 수 있는가를 살펴볼 수 있다.

여러 동물실험을 통해서 얻어진 조직표본 상에서 MTA를 치근단 역충전재, 혹은 치근천공의 수복재료 사용했을 때 MTA주위로 염증세포가 거의 관찰되지 않으며, 골조직의 회복과 치주 인대막, 백악질의 생성이 관찰되었다⁷⁾. 이러한 우수한 동물실험결과를 토대로 MTA가 치유를 유도하는 어떤 작용을 하게 될 가능성이 제시되었다.

먼저 MTA가 세포에서 증식과 분화를 증진시키기 위한 특정 cytokine이나 signaling pathway를 활성화 시킬 수 있는가에 대한 연구가 진행되었다. Koh등의 연구에 의하면⁸⁾ MTA가 몇몇 cytokine의 분비를 증가시킨다는 결과가 보고되었다. 이들 cytokine은 염증반응의 매개체들로 MTA가 세포 배양 시 존재하면 세포들이 이런 매개체를 더 많이 분비하는 것으로 가정할 수 있다. 일부 연구에서는 MTA가 세포증식을 증가시킨다는 결과를 보였는데 MTA와 함께 세포배양을 한 경우 MTA없이 세포배양을 한

대조군 보다 일정시간 내에 더 많은 세포가 증식했음을 시사한다. 또한 이러한 기전을 밝히기 위한 몇몇 연구에서 보면 MTA는 대표적으로 알려진 세포증식기전인 Erk-signalng pathway를 활성화시킨다고 보고되어서 MTA가 세포증식을 활성화 시킬 가능성을 뒷받침해주고 있다⁹⁾.

치유과정에서 세포증식만큼 의미가 있는 것이 세포 분화인데 손실된 조직에 가장 가까운 이상적인 치유가 일어나기 위해서는 치유에 참여하고 있는 세포들이 적절한 시기에, 골세포, 백악모세포 등으로 분화를 일으켜서 골조직, 백악질 등을 생성할 수 있어야 하기 때문이다. MTA를 위의 골조직속에 매식했을 때 주위에 골조직이 침착 되었고, 위의 연조직에 매식했을 때는 주위에 염증조직 없는 fibrous tissue로 capsulation된 것으로 볼 때 MTA자체가 BMP-2 처럼 골을 만들수 있는 능력이 있는 것은 아니지만 골형성을 돕는(osteoconductive)역할을 하는 것으로 예상 된다¹⁰⁾. 분화를 평가하는 많은 연구들에서 MTA를 접촉시켜서 세포배양을 하고 gene level에서 변화를 측정하여 특정 marker들의 발현이 높은가를 평가하고 있다. 예를 들어서 osteoblast를 MTA와 함께 배양해서 골을 형성하는 몇몇 marker-예를 들어 alkaline phosphatase나 osteopontin, osteonectin 등-가 더 많이 발현되는가를 보았을 때 일부 연구에서는 MTA가 여러 세포들을 분화시키는 데 기여한다고 보고 하였다¹¹⁾.

MTA가 세포의 증식과 분화 등 여러 작용을 할 것이라는 가설과 몇몇 실험들이 이를 뒷받침하고 있기는 하지만 연구자에 따라 MTA를 적용한 방법이 다르며, 각각 다른 종류의 세포를 사용하는 등 현재까지 명확한 이론이 확립되어 있지는 않은 부분이다.

Portland cement를 MTA대신 사용해도 되는가?

MTA의 단점 중의 하나는 고가의 재료라는 점이다. MTA가 원래 portland cement에서 기인했다는 점에 착안하여 MTA와 portland cement를 비교한 연구도 진행되어 왔다²⁾. 실제 gray MTA는 75%의 portland cement, 5% calcium, 20%의 bismuth oxide를 함유하고 있다. 많은 연구들에서 MTA와 멸균된 portland cement간에 물성이나, 밀폐성, 생체적합성 등에서 큰 차이를 보이지 않았다. 하지만 portland cement를 실제 환자에 적용하는 것은 여러 가지 이유에서 권장되고 있지 않은데 우선 portland cement는 다양한 곳에서 제조되기 때문에 성분이나 물성이 제각각 이기 때문에 환자에게 사용할 수 있도록 허가를 받은 MTA와는 다르다. 많은 portland cement에 과량의 aluminum이 포함되어 있거나 particle의 크기가 크거나, 혹은 용해도가 높음이 보고되어 왔다. 인체에 적용하기 위해서는 적절한 멸균과정과 particle의 크기를 균일화하고 독성이 있는 금속성분을 제거하는 과정을 거쳐야 하는데 일반 시판되는 시멘트를 이용해서 이런 시도를 하는 것은 바람직하지 않은 것으로 보여진다.

MTA 이후 새롭게 개발된 재료들

가장 먼저 브라질에서 MTA angelus(Angelus, Londrina, PR, Brazil)라는 상품이 개발되었으며 이 재료와 MTA를 비교한 논문은 비교적 다수가 발표되었다^{13,14)}. 이 재료의 성분은 기존의 MTA와 거의 유사하며 세포독성이 없고 생체친화성은 MTA와 마찬가지로 우수한 것으로 보고되고 있다. 비슷한 재료로써 아르헨티나에서 제조된 Egeo (Egeo, Buenos Aires, Argentina)라는 제품도 나와있다.

이후 캐나다에서는 MTA와 성분은 유사하지만 bismuth oxide대신 tantalum oxide를 첨가한 Bioaggregate (Innovative Bioceramix, Vancouver, Canada)라는 재료를 시판해오고 있

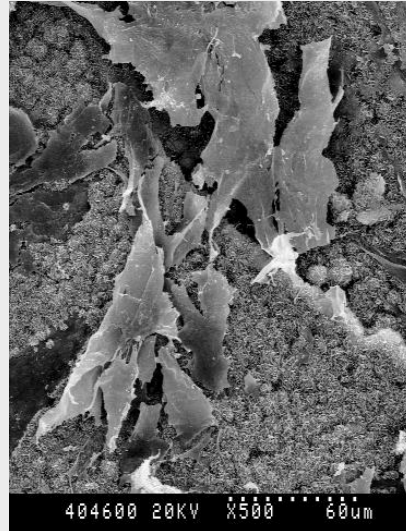


Fig. 2. Bioaggregate상에서 치수세포를 배양했을 때의 사진

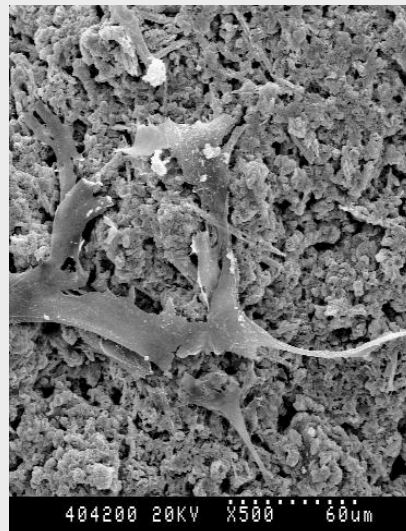


Fig. 3. OrthoMTA상에서 치주인대세포를 배양했을 때의 사진

으며, 현재까지 이 재료에 대한 연구가 어느 정도 진행되었는데, MTA와 유사한 정도의 생체적합성을 가지는 것으로 보고되었다(Fig 2)¹⁵⁾.

최근 한국에서도 OrthoMTA(DO.Co.Ltd., Daejeon, Korea)라는 재료가 시판되고 있는데 최신재료로서 관련된 연구는 비교적 많지는 않은 편이다(Fig 3).

결론

MTA에 대한 현재까지의 많은 연구결과를 토대로 볼 때 MTA는 독성이 없는 생체친화적인 재료로 조직에 직접 접촉했을 때 주위 조직과 세포에 최소한의 자극을 줌으로써 염증반응이 기존의 어떤 치과재료보다도 적은 것으로 보고되고 있다. 하지만 MTA가 주위 세포에 직접적으로 어떤 active한 작용을 하여 세포증식이나 분화, 유지를 유도하는 가에 대한 정설은 확립되어 있지 않은 상태로 현재까지의 연구들에 근거하여

그 가능성은 충분히 고려해 볼 수 있겠다. MTA를 토대로 전세계적으로 몇몇 유사한 재료들이 개발되어서 사용되고 있음을 미루어 볼 때 향후 MTA 유사 시멘트가 더 다양하게 개발되고 시판될 것으로 예상된다. 다만 이러한 신재료들을 vital tissue에 직접 접촉하는 상황에 적용하기 위해서는 MTA를 그동안 검증하기 위해서 행해왔던 수많은 실험들이 반복되지는 않을 것이다. 하지만 그동안 근관치료 과정에서 MTA가 중요하게 평가되어 왔던 몇몇 중요한 특성들—sealability, biocompatibility등 이 신재료들에 대해서도 엄격한 기준으로 평가되어야 할 것으로 사료된

참 고 문 헌

1. Torabinejad M, Watson TF, Pitt Ford TR. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *J Endod* 1993; 19(12): 591-595.
2. Lee SJ, Monsef M, Torabinejad M. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral perforations. *J Endod* 1993; 19(11): 541-544.
3. Nkata TT, Bae KS, Baumgartner JC. Perforations repair comparing mineral trioxide aggregate and amalgam using an anaerobic bacterial leakage model. *J Endod* 1998; 24: 184-186.
4. Zhu Q, Haglund R, Safavi KE, Spangberg LS. Adhesion of human osteoblasts on root-end filling materials. *J Endod* 2000; 26(7): 404-406.
5. Balto HA. Attachment and morphological behavior of human periodontal ligament fibroblasts to mineral trioxide aggregate: a scanning electron microscope study. *J Endod* 2004; 30: 25-29.
6. Ovir T, Pagoria D, Ibarra G, Geurtsen W. Effects of gray and white mineral trioxide aggregate on the proliferation of oral keratinocytes and cementoblasts. *J Endod* 2006; 32: 210-213.
7. Baek SH, Plendk H Jr, Kim S. Periapical tissue responses and cementum regeneration with amalgam, SuperEBA, and MTA as root-end filling materials. *J Endod* 2005; 31: 444-449.
8. Koh ET, Torabinejad M, Pitt Ford TR, Brady K, McDonald F. Mineral trioxide aggregate stimulates a biological response in human osteoblasts. *J Biomed Mater Res* 1997; 37: 432-439.
9. Huang TH, Ding SJ, Hsu TC, Kao CT. Effects of mineral trioxide aggregate(MTA) extracts on mitogen-activated protein kinase activity in human osteosarcoma cell line (U2OS). *Biomaterials* 2003; 24: 3909-3913.
10. Moretton TR, Brown CE Jr, Legan JJ, Kafrawy AH. Tissue reactions after subcutaneous and intraosseous implantation of mineral trioxide aggregate and ethoxybenzoic acid cement. *J Biomed Mater Res* 2000; 52: 528-533.
11. Perinparanayagam H, Al-Rabeah E. Osteoblasts interact with MTA surfaces and express RunX2. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 590-596.
12. Asgary S, Eghbal MJ, Parirokh M, Ghodduji J, Kheireh S, Brink F. Comparison of mineral trioxide aggregate's composition with Portland cements and a new endodontic cement. *J Endod* 2009; 35: 243-250.
13. Koulaouzidou EA, Economides N, Beltes P, Geromichalos F, Pappas K. In vitro evaluation on the cytotoxicity of ProRoot MTA and MTA Angelus. *J Oral Sci* 2008; 50: 397-402.
14. De Deus G, Ximenes R, Gurgel-Filho ED, Plotkowski MC, Coutinho-Filho T. Cytotoxicity of MTA and Portland cement on human ECV 304 endothelial cells. *Int Endod J* 2005; 38: 604-609.
15. Yuan Z, Peng B, Jiang H, Bian Z, Pan P. Effect of bioaggregate on mineral associated gene expression in osteoblast cells. *J Endod* 2010; 36(7): 1145-1148.