



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

치의학석사 학위논문

Mineral Trioxide Aggregate의
생체적합성에 대한 고찰

A Review of Biocompatibility of Mineral
Trioxide Aggregate

2015년 2월

서울대학교 치의학대학원

치 의 학 과

이 재 희

Mineral Trioxide Aggregate의 생체적합성에 대한 고찰

A Review of Biocompatibility of Mineral
Trioxide Aggregate

지도교수 양형철

이 논문을 치의학석사 학위논문으로 제출함
2014년 10월

서울대학교 치의학대학원
치 의 학 과
이 재 희

이재희의 석사학위논문을 인준함
2014년 11월

위 원 장 임 범 순 (인)

부 위 원 장 양 형 철 (인)

위 원 안 진 수 (인)

국 문 초 록

Mineral Trioxide Aggregate (MTA)는 1990년대 치근단 역충전재로써 개발되었으며 뛰어난 밀폐 능력, 훌륭한 장기적 예후, 안정된 치수 반응, 조작의 상대적 편이성, 조직 재생을 자극하는 능력, 우수한 생체 적합성 등의 특성을 가지고 있다. 이러한 MTA의 특성들에 힘입어 치근단 역충전부터 치근 천공 수리, 생활치수 치료 및 근단 폐쇄술 등 다양한 임상 영역에서 MTA의 적용 범위는 갈수록 넓어지고 있다. MTA의 임상 적용 술식 특성상 연조직 및 경조직에 직접 접촉된다는 점을 함께 고려하면, MTA의 생체적합성(biocompatibility)은 매우 중요하게 다루어져야 하는 특성이라고 할 수 있다.

본 연구에서는 MTA의 생체적합성(biocompatibility)에 대한 이전 연구들을 조사하고 in vitro 연구와 in vivo 연구로 나누어 분석하여 MTA의 생체적합성 특성을 정리하였다.

MTA의 in vitro 생체적합성 연구는 주로 세포독성, 유전독성, 다양한 세포반응 등에 대하여 이루어져왔다. *Salmonella Typhimurium* LT-2를 사용한 Ames assay에서 MTA의 돌연변이원성은 나타나지 않았고, 다양한 세포를 이용한 모든 유전 독성 실험에서 MTA의 유전독성은 관찰되지 않았다. 그리고 MTA 자체 혹은 용출물과 함께 배양된 다양한 종류의 세포의 전자 현미경 관찰, 세포 활성화 측정, 알칼리성 인산가수 분해 효소의 활성화 측정 등을 통해서 세포독성을 평가하였는데 대부분의 세포 배양 연구들에서 MTA가 세포독성이 매우 적은 재료 중 하나라는 것을 보였다. 그리고 MTA 존재 하에 세포 반응으로 다양한 종류의 cytokine들과 신호 전달 분자들의 증가가 보고되었으며, cements conductivity, osteoconductivity와 같은 특성도 관찰되었다.

MTA의 피하 이식 연구는 MTA에 대한 피하 반응이 괴사부터 석회화에 이른다는 것을 보여주었으며, 이식초기에는 중등도의 조직 반응을 보이지만 시간이 지나면서 진정되었다. 그리고 MTA의 골내 이식 실험에서는 MTA에 대한 골 반응이 피하 이식에서보다 상대적으로 가볍고 염증이 적다는 것을 보였다. 또 MTA를 이용한 치근단 역충전, 치근 천공 수리, 생활치수 치료 및 근단 폐쇄술 등에 대한 *in vivo* 연구들은 모두 MTA 사용 시 염증이 없고 경조직 형성과 치주조직 재생을 촉진하는 등 긍정적인 조직반응을 나타내었다.

현재까지 보고된 대부분의 *in vitro* 및 *in vivo* 결과들은 MTA가 생체 적합한 물질이라는 것을 나타내고 있지만 아직은 모든 임상 분야에 대해 임상연구들이 충분하지 않으므로 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

주요어 : MTA, mineral trioxide aggregate, 생체적합성
학 번 : 2011-22476

목 차

| | |
|--|----|
| I. 서론 | 1 |
| II. MTA의 in vitro 생물학적 특성 | 4 |
| 1. MTA 유전독성 | 4 |
| 2. MTA 세포독성 | 4 |
| 가. ProRoot MTA의 세포독성 | 4 |
| 나. White ProRoot MTA의 세포독성 | 7 |
| 다. MTA-Angelus의 세포 독성 | 8 |
| 라. 다른 물질 혼합 시 세포 독성의 변화 | 9 |
| 3. 사이토카인과 신호전달 분자 생성 유도 | 10 |
| 가. ProRoot MTA | 10 |
| 나. MTA-Angelus | 14 |
| III. MTA에 대한 in vivo 조직반응 | 16 |
| 1. 이식 반응 | 16 |
| 가. 피하 반응 | 16 |
| 나. 골내 반응 | 18 |
| 2. Usage test 시 조직 반응 | 19 |
| 가. Root-end filling, Apexification, Obturation of canal .. | 19 |
| 나. Pulp capping, Pulpotomy | 21 |
| 다. Perforation repair | 22 |
| IV. 결론 | 24 |
| V. 참고문헌 | 26 |

I. 서론

치의학 분야에서 더 나은 물리적 특성과 생체적합성을 갖는 새로운 물질에 대한 탐구는 계속적으로 이루어져 왔다. 지금까지 다양한 재료들이 개발되고 사용되어 왔는데 그러한 새로운 재료 중에서도 특히 주목을 받은 재료가 Mineral trioxide aggregate (MTA)이다. MTA는 1990년대 Loma Linda University, California, USA의 Mahmoud Torabinejad에 의해 치근단 역충전재로써 개발되었으며, 1993년에 처음 보고되었다.¹ 그리고 1998년에 U.S. Food and Drug Administration에 의해 승인을 받았으며, ProRoot MTA ((Dentsply, Tulsa, OK, USA)로써 상업적으로 이용 가능하게 되었다.² 현재 상업적으로 이용 가능한 MTA 제품은 ProRoot MTA (Dentsply, Tulsa, OK, USA), White ProRoot MTA (Dentsply, Tulsa, OK, USA), MTA-Angelus (Angelus, Londrina, PR, Brazil),³ Bioaggregate (Innovative Bioceramics, Vancouver, Canada) 등이 있으며,⁴ 계속적으로 MTA를 주성분으로 하는 새로운 제품들이 개발되고 있다.

MTA는 처음에 물리적 특성, 경화 조건, 이상적인 치유와 약제로써 필요한 특성 때문에 개발되었으며,^{1,5-7} 이후 많은 연구들로부터 MTA가 뛰어난 밀폐 능력, 훌륭한 장기적 예후, 좋은 치수 반응, 조직의 상대적 편이성, 조직 재생을 자극하는 능력, 우수한 생체 적합성 등을 나타낸다는 것이 밝혀졌다.^{1,2,5-12} 하지만 MTA는 다른 재료들에 비해 경화 시간이 길고 low stress-bearing area에만 사용할 수 있다는 제한이 있다.¹³ 또 변색이 일어날 수 있기 때문에,¹⁴ 심미성이 중요한 영역에는 사용하기 힘들다.

이러한 제한점들에도 불구하고 MTA의 우수한 물리적 특성들에 힘입

어, 치근단 역충전부터 치근 천공 수리 생활치수 치료 및 근단 폐쇄술 등 다양한 임상 영역에서 MTA의 적용 범위는 갈수록 넓어지고 있다.^{1,12,15,16}

MTA는 tricalcium silicate, dicalcium silicate, tricalcium aluminate, tricalcium oxide, silicate oxide, bismuth oxide로 이루어져 있다.⁷ 이들의 구성은 bismuth oxide가 포함되었다는 것을 제외하면 Portland cement의 구성 성분과 유사하다고 할 수 있다. Portland cement는 입자의 크기가 다양한 반면 MTA는 입자의 크기가 작고 균일하며,¹⁷ MTA에는 물리적 특성들과 방사선 불투과성을 향상시키기 위해 bismuth oxide (17-18 wt%)가 첨가된다.⁷

MTA의 수화 반응의 부산물로 calcium hydroxide가 생성되는데,¹⁸ 이 calcium hydroxide는 MTA가 물과 혼합한 직후에는 10.2, 3시간 후에는 12.5의 높은 alkaline pH를 유도한다.⁷ 이러한 alkaline pH는 일부 미생물의 단백질 구조에 파괴적인 영향을 미치고 일부 세포막 효소의 불활성을 촉진해 막에 손상을 준다.¹⁹ 더욱이 높은 alkaline pH는 MTA가 유기 조직에 접촉해 있을 때 광화 조직의 형성에 영향을 주기도 한다.²⁰ 그리고 높은 pH는 alkaline phosphatase의 발현을 활성화시키고 촉진하며 낮은 염증 반응과 함께 fibrous capsule의 형성을 일으키기도 한다.^{9,20} MTA의 이러한 생물학적 작용들과 더불어 MTA의 임상 적용 술식 특성상 연조직 및 경조직에 직접 접촉된다는 점을 함께 고려하면, MTA의 생체적합성(biocompatibility)은 매우 중요하게 다루어져야 하는 특성이라고 할 수 있다.

본 연구에서는 MTA의 생체적합성(biocompatibility)에 대한 이전 연구들을 조사하고 in vitro 연구와 in vivo 연구로 나누어 분석하여 MTA의 생체적합성 특성을 정리하였으며, MTA의 생체적합성에 대한 앞으로의

연구 방향에 대해 제시하였다.

II. MTA의 in vitro 생물학적 특성

1. MTA 유전독성

먼저 MTA의 돌연변이원성은 Ames assay를 이용해 평가되었다. 이 실험에서는 MTA와, 다른 치근단 역충전 재료들인 IRM, Super-EBA가 다양한 돌연변이 유발원에 민감한 *Salmonella Typhimurium* LT-2와 함께 배양되었고 revertant bacteria colony counts가 측정되었다. 실험 결과 MTA를 포함한 어떠한 시험 재료에서도 revertant bacteria colony counts의 증가가 측정되지 않았고 이것은 MTA, IRM, Super-EBA가 돌연변이 유발 물질로 간주되지 않는다는 것을 나타낸다.¹⁰

MTA의 유전독성은 여러 연구에서 mouse lymphoma cell, human peripheral lymphocyte, Chinese hamster ovary cell, human osteosarcoma cell (MG63)을 이용해 single cell gel assay 또는 mitochondrial colorimetric assay로 평가하였는데 어떤 연구에서도 MTA의 유전독성은 나타나지 않았다.²¹⁻²⁴

2. MTA 세포독성

가. ProRoot MTA의 세포독성

MTA의 in vitro 세포 독성 연구는 많은 연구자들에 의해 진행되었는데, MG63 세포, Saos2 세포, human osteoblast, mouse fibroblast 등 다양한 종류의 세포들에 대해서, MTA 재료나 용출물의 부근에서 배양된

세포의 전자 현미경 관찰, 세포 부착도 측정, 형광 측정, 세포 활성화도 측정, 알칼리성 인산가수 분해효소의 활성화도 측정 등을 통해 세포독성을 평가하였다.^{21,23,25-48}

대부분의 세포 배양 연구들에서 MTA가 세포독성이 매우 적은 재료라는 것을 보였다. Koh et al.은 MTA 존재 시 osteoblast의 cytomorphology를 scanning electron microscopy를 이용하여 관찰하였는데 1일 후와 3일 후에 IRM 존재 시에는 세포들이 둥근 형태를 한 반면, MTA와 접촉해 있는 세포들은 건강하다는 것을 보였다.²⁵ 그리고 Riberio et al.은 mouse lymphoma cells에서 alkaline single cell gel (comet) assay와 trypan blue exclusion test를 이용해 MTA와 Portland cements의 유전독성과 세포독성을 평가하였는데 1000 µg/ml의 농도까지 DNA 손상을 발견할 수 없었고 세포독성도 보이지 않았다.²¹ 또 Chinese hamster ovary cell을 37°C에서 1시간 동안 1-1000 µg/ml 농도의 MTA와 white Portland cement에 노출시킨 후 alkaline single cell gel (comet) assay와 trypan blue exclusion test를 이용해 평가하였는데 모든 화합물에서 유전독성과 세포독성이 나타나지 않았다.²³

MTA의 세포 부착과 세포독성을 평가하기 위해 여러 재료와의 비교 연구도 많이 진행되었는데, 다양한 세포 배양에서 MTA는 아말감, Super EBA, IRM, glass ionomers, gallium GF2, gutta-percha, N-Rickerts, Diaket, a cyanoacrylate-based adhesive dental cement, Life, Dycal보다 세포 독성 또는 세포 부착에서 더 좋은 결과를 보였다.^{29,31-43}

앞에서와 같이 대부분 실험에서 MTA는 다른 재료들보다 세포 독성이 낮았지만, 이러한 연구들에 반해서 MTA의 세포독성이 다른 재료들과 큰 차이가 없거나 더 낮게 나온 연구들도 있었다. MTA의 세포독성

은 화학적 비활성인 티타늄 합금과 비슷하게 나왔으며,³³ 쥐의 섬유아세포와 대식세포를 이용해 MTA, IRM, 아말감, Retroplast에 대해 이루어진 실험에서 아말감과 MTA 사이에 유의미한 차이를 찾을 수 없었다.³⁰ 그리고 murin pre-osteoblastic clone cell 배양에서 이루어진 또 다른 연구에서는 MTA와 Super Bond resin이 세포 부착과 증식에서 유의미한 차이를 보이지 않았다.³⁹ 또 gingival fibroblast에서 다양한 치근단 역충전 재료를 시험한 관찰 연구의 결과 MTA에 비해 Geristore에 더 높은 세포 부착을 나타냈다.⁴⁴

Koulaouzidou et al.은 fibroblast cell line에서 MTA, zinc oxide-eugenol (ZOE) cement, glass-ionomer cement의 증식억제 효과를 비교하였다. 실험 결과 증식억제 효과의 정도는 ZOE, glass-ionomer cement, MTA의 순이었고 MTA가 가장 낮은 증식억제 활동을 나타냈다.⁴⁵

MTA의 혼합 후 경화 시간에 따른 세포 독성의 변화를 나타내는 연구들도 있었다. 갓 혼합한 gray MTA (GMTA)는 pH값이 높아 쥐의 섬유아세포, 대식세포와 직접 접촉했을 때 세포용해를 유도하였지만 경화된 GMTA는 세포의 형태에 영향을 주지 않았고 우수한 생체적합성을 보였다.³⁰ 또 치주인대 섬유아세포의 SEM 분석에서는 갓 혼합된 GMTA 샘플에서는 세포들이 원형이고 밀도가 낮았으며 MTA에 대한 부착이 부족했지만 24시간 경화된 MTA 표면에서는 정상 형태를 가지며 세포들의 성장과 부착을 보이는 것을 발견하였다.⁴⁶ 그리고 murine의 백악모세포와 케라틴세포를 이용한 다른 실험에서는 1일 경화된 GMTA에 비해 12일 경화된 GMTA가 세포 성장을 유의미하게 증가시킨다는 것을 보였다.⁴⁷ 위와 같이 대부분 실험들에서 MTA가 혼합 초기에는 세포독성을 보이지만 시간이 지날수록 세포 독성이 줄어드는 결과를 보이고 있었

다.

이러한 결과들에 반해서, Osteoblast 세포 배양을 이용한 다른 연구에서는 GMTA와 white MTA (WMTA)의 1일 경화된 샘플은 28일 경화된 샘플보다 더욱 나은 생체적합성을 보였다.²⁸

MTA의 신경독성은 fetal mice cortical neuronal cell과 glial cell들을 노출시키고 lactate dehydrogenase 활성도를 측정하여 평가하였다. 이 실험에서는 MTA를 포함하여 Diaket, 아말감, Super EBA의 신경독성 효과가 평가되었는데 실험 결과 MTA를 제외한 모든 재료에서 신경독성을 나타내었으며 MTA는 신경독성이 거의 없거나 완전히 없는 것으로 보고되었다.⁴⁸

앞에서 보았듯이 MTA는 대부분의 세포 독성 실험에서 생체 적합하게 나타났지만, 세포 배양 환경이나 세포의 종류에 따라서 반응이 다르기 때문에 MTA의 임상적 적용을 위해서 추가적인 세포 배양 실험 시 세포의 종류나 세포 배양 환경을 신중하게 선택해야 할 것이다.

나. White ProRoot MTA의 세포독성

더 최근에 소개된 WMTA는 GMTA와 화학적 조성에서 차이가 있는데, WMTA는 입자 크기가 더 작고 알루미늄, 마그네슘, 특히 철의 함량이 GMTA 보다 더 적다.^{49,50} WMTA에 대한 세포독성 연구에 대해서는 연구자들 사이에서 의견의 불일치가 있었다. 먼저 primary osteoblast와 MG-63 osteosarcoma 세포를 이용한 한 연구에서는 WMTA 표면에 세포 부착 후 13일이 지났을 때 WMTA 표면에서 primary osteoblast가 관찰되지 않은 반면 같은 기간 동안 GMTA에서는 두 세포 모두 잘 자랐다.⁵¹ 하지만 GMTA와 WMTA에서 murine의 백악모세포와 케라틴세

포의 세포 증식을 비교한 실험에서는 두 종류의 세포 모두 GMTA보다 WMTA의 표면에서 더 잘 증식하는 것을 볼 수 있었다.⁴⁷ 반면 human osteosarcoma와 human alveolar bone 세포를 이용한 2개의 다른 연구는 세포독성과 세포 증식에 관하여 GMTA와 WMTA 사이에 차이를 발견하지 못했다.^{52,53}

WMTA는 갓 혼합한 것과 경화된 것 사이에 분명한 차이가 없이 murine odontoblast-like cell과 미분화 치수 세포의 증식을 유도했다.⁵⁴ WMTA의 농도에 따른 세포독성의 차이도 있었는데, 백악모세포의 생존률과 형태학적 모습은 저농도의 WMTA에 의해서는 영향을 받지 않지만 고농도 (20mg/mL)의 WMTA는 세포 활성도를 감소시키고 백악모세포에 의한 BSP의 생성뿐만 아니라 광화 작용을 억제했다.⁵⁵

다. MTA-Angelus의 세포 독성

Angelus MTA (AMTA)에 대해서도 세포 독성에 대한 연구들이 진행되었는데 여러 세포 배양 연구에서 AGMTA와 AWMTA가 Mouse lymphoma cells, Chinese hamster ovary cells, Human peripheral lymphocytes에 대해 세포독성과 유전독성을 보이지 않는다는 것을 보였다.^{22,23,56,57}

이에 반해 V79 fibroblast에 대해 진행된 연구에서는 ProRoot MTA와 AMTA가 glass-ionomer, N-Rickert, SuperEBA, gutta-percha 보다는 낮지만 세포독성을 가진다는 것을 보였다.³⁷

Human endothelial cell에 대한 연구에서는 GMTA와 AMTA가 첫 24시간동안은 endothelial cell viability를 유의미하게 억제하여 세포독성을 보였지만 48시간과 72시간으로 갈수록 세포독성은 점차 감소하여 대조군

과의 차이가 발견되지 않았다.⁵⁸

AMTA와 다른 재료들과의 비교연구도 많이 진행되었는데 Buckley's formocresol, CH, ferric sulfate solution과 같은 pulpotomy agent들과의 비교 연구에서 AMTA가 가장 낮은 세포독성을 갖는 것을 보였다.⁵⁹ 그리고 다른 연구에서는 AWMTA와 WMTA가 Vitrebond와 Super EBA에 비해 세포 활성화도에서 우수하다는 것을 보였다.⁶⁰ 또 감염된 human pulp cell에서 진행된 AMTA와 castor oil과의 비교 연구에서도 두 재료 모두 세포독성 효과를 보이지 않았다.⁶¹

이러한 연구들에 근거하여 AMTA도 세포 배양에서 ProRoot MTA와 유사한 효과를 가지며 세포 독성이 매우 낮다는 것을 알 수 있다.

라. 다른 물질 혼합 시 세포 독성의 변화

많은 연구에서 항균력의 증가, 경화 시간의 감소, 재료의 조작성 증가 등을 위해 MTA 혼합물에서 MTA 파우더의 성분을 변화시키거나 증류수를 다른 액체로 대체하는 것을 시도했다.⁶²⁻⁷² 그리고 이러한 MTA의 새로운 조합에 대한 세포독성을 평가하기 위해 많은 연구들이 시행되었다.

먼저 murine fibroblast와 macrophage에서는 WMTA가 멸균수와 혼합되었을 때보다 0.12% chlorhexidine gluconate와 혼합되었을 때 유의미하게 더 큰 세포독성을 나타내었다.⁷³ 한 L929 세포 배양 연구는 경화되었거나 갓 혼합된 WMTA와 GMTA의 세포독성에 대해 물, saline, 2% lidocaine, 5% CaCl₂, 3% NaOCl gel, KY liquid 같은 다양한 첨가물들의 효과를 평가하였다.⁷⁴ 이 연구는 MTA가 경화된 후에는 다양한 첨가물들이 MTA의 세포독성에 영향을 주지 않는다는 것을 보였다. 또한 3%

NaOCl gel을 제외하고는 MTA가 갖 혼합되었을 때도 세포독성에 영향을 주지 않았다. Kang et al.은 WMTA에 0.1 wt% citric acid, 10 wt% calcium chloride, 43.4 wt% calcium lactate gluconate 용액을 혼합해 각각의 생체적합성을 연구하였다. 그 결과 0.1 wt% citric acid와 혼합된 MTA는 좋은 생체적합성을 보였고 43.4 wt% calcium lactate gluconate 용액이 혼합된 MTA도 1일 째는 호의적인 생체적합성을 보였지만 10 wt% calcium chloride와 혼합된 MTA는 순수한 MTA에 비해서 항상 낮은 세포 활성도와 세포 부착을 보였다.⁶⁸ 또 다른 연구에서는 K-Y jelly를 WMTA 파우더와 혼합하여 human PDL cell에 대한 세포독성을 조사하였다. 그 결과 WMTA를 K-Y jelly와 혼합한 것은 물과 혼합한 것과 유사한 생체적합성을 보였다.⁷⁵ WMTA와 15% Na₂HPO₄ 용액을 혼합하여 mouse fibroblast에 대한 세포독성을 평가한 실험에서는 1일과 7일 후에 세포활성도에 있어서 증류수와 혼합한 것과 유의미한 차이를 보이지 않았다.⁶⁴

이러한 연구 결과들로부터 여러 혼합 재료들 중 특히 CHX과 calcium chloride를 혼합했을 때 순수한 MTA에 비해 생체적합성에 불리한 영향을 미친다는 것을 알 수 있다.

3. 사이토카인과 신호전달 분자 생성 유도

가. ProRoot MTA

MTA 자체 혹은 용출물이 있을 때 세포의 반응은 여러 연구에서 평가되었다. 다양한 세포 배양 연구에서 다른 재료들과 비교했을 때 MTA 존재 하에 다양한 종류의 사이토카인들과 신호 전달 분자들의 증가가 보

고되었다. 이러한 사이토카인들과 신호 전달 분자들은 interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, osteocalcin, alkaline phosphatase, bone sialoprotein, osteopontin, BMP-2 등을 포함한다.^{25-27,34,76-83}

여러 실험에서 사이토카인의 발현이 세포 분화의 지표로써 사용되었다. MTA는 bone cell에서 염증성 사이토카인의 발현을 유도하고 좋은 세포 부착을 나타냈는데 먼저 human osteosarcoma cell line (U2OS)에서 IL-4와 IL-10의 발현을 증가시켰다.³⁵ 그리고 Huang et al.도 염증성 사이토카인에 대한 CH-based material (Life), Suepr EBA, MTA의 영향을 비교하여, MTA가 존재할 때가 다른 재료들이 존재할 때보다 IL-4와 IL-10의 양이 유의미하게 많다는 것을 보였다.⁷⁶

Mitchell et al.은 MTA 존재 시 IL-1 α 와 IL-1 β 의 증가 없이 IL-6과 IL-8이 증가한다는 것을 보여주었고,²⁷ Deller-Quinn et al.도 mouse preosteoblast에서 IL-1 α 의 증가 없이 IL-6가 증가한다는 것을 보여주었다.⁷⁸ 하지만 Koh et al.은 세포들을 MTA에 6일동안 접촉시키고 IL-6와 함께 IL-1 α , IL-1 β 의 증가도 보였다.²⁶ 그리고 MTA가 존재할 때 M-CSF도 증가되었지만 그것은 MTA에서 뿐만 아니라 다른 치과 재료들의 존재 하에서도 일어났다.²⁷

대부분의 연구들에서 MTA는 일반적으로 염증성 사이토카인 반응을 유발했지만 일부 연구에서는 사이토카인의 생산이 관찰되지 않았다. 먼저 mouse fibroblasts와 macrophages를 이용해 진행한 실험에서 IL-1 β 와 IL-6의 생산이 일어나지 않았고, 사이토카인의 결핍은 MTA 주변의 세포 용해와 단백질 변성과 동반되었다.³⁰ 그리고 M1과 M2 macrophage를 이용한 실험에서도 사이토카인의 생산이 관찰되지 않았다.⁸⁴ 또 다른 실험은 MTA가 M1과 M2 macrophage phagocytosis에 영향을 주지 않

는다는 것을 보고했다.⁸⁵

Tomson et al.은 신호 전달 분자의 분비에 대한 WMTA와 GMTA의 가용성 성분의 영향을 조사하였다.⁸⁶ 그들의 결과는 두 가지 종류의 MTA 모두 glycosaminoglycans, noncollagenous proteins, adrenomedullin (ADM), TGF- β 1을 유리시킨다는 것을 보였다. 이 결과들은 MTA에서 임상적으로 가용성의 성분들이 잠재적으로 dentine repair와 regeneration을 위한 cellular event에 영향을 줄 수 있는 dentine matrix 성분들을 분비할 수 있다는 것을 암시한다.⁸⁶

Pistorius et al.은 gingival fibroblast를 사용하여 MTA, 아말감, inert titanium alloy에 의한 PGE2의 합성량을 측정하였다. 그들의 결과는 titanium alloy와 MTA가 PGE2 생산을 증가시킨 반면 아말감은 PGE2 합성을 저하시킨다는 것을 보였다.³³

한 세포 배양 연구에서 MTA는 NF-kappa B signaling system의 활성화를 통해 PGE2 생산을 증가시키고 COX-2와 NOS mRNA 발현을 증가시켰다.⁸⁷ MAPK 경로는 부분적으로 세포의 성장과 분열, 분화, 사멸을 조절한다. Huang et al.은 human osteosarcoma (U2OS) 를 이용하여 MTA의 존재 시에 세포배양에서 extracellular regulated kinases (ERKs) 가 증가한다는 것을 밝혔다.⁸⁸ ERKs 활성은 MTA의 농도가 낮아지면 줄어들고 처리 시간이 길어질수록 감소하였다. ERK 억제제를 첨가하여 ERK 경로를 억제하면 MTA에 대한 용량의존성과 시간의존성이 감소하였다. 이것은 osteosarcoma cell에 대한 MTA의 효과는 ERK, MAPK의 경로에 의해 유도된다는 것을 나타낸다.⁸⁸

Yasuda et al.은 쥐의 dental pulp cell을 이용하여 MTA, Dycal, adhesive resin cement를 비교하였다.⁴³ 그 결과 MTA는 dental pulp cell을 자극하여 mineralization을 증가시킬 뿐만 아니라 BMP-2 생산도 증

가시켰다. 그에 반해서 Dycal은 BMP-2 발현을 감소시켰고 dentin adhesive cement는 BMP-2 생산에 영향을 미치지 않았다.⁴³ 몇몇의 세포 배양 연구는 MTA 존재 시 type I collagen의 생산과 osteocalcin 발현을 보였다.^{32,43,79,80}

Cementoblast에 대한 한 연구에서 MTA는 BSP와 collagen type I의 발현과 mineralization을 증가시켰다.⁵⁵ 이 연구 결과는 MTA가 cementoblast 세포의 행동을 조절하며 cementoconductive한 재료라는 것을 나타낸다. 그리고 bone cell (MG63)에 대한 실험에서 MTA가 type I collagen, osteocalcin, alkaline phosphatase, bone sialoprotein, osteopontin 발현의 현저한 증가를 일으킨 것으로 보아 MTA는 bone cell에 대해 osteoconductive effect를 가지는 것 같다.⁷⁹

최근에 Laurent et al.은 MTA 용출물을 세포 배양에 추가한 후 nestin 발현과 mineralized matrix의 형성을 관찰하였다.⁴² 한편 Simon et al.은 MTA의 용출물을 pulp-derived cell culture에 추가하였을 때 type I collagen과 dentin sialoprotein (DSP)이 강하게 발현되는 것을 보고하였다.⁸⁹ Pulp capping 후 dentin bridge에서 DSP의 존재도 확인되었다.⁹⁰ 그리고 Min et al.은 enamel matrix derivative와 MTA의 조합이 MTA만 사용하는 것보다 human dental pulp cell의 분화를 빠르게 하며, alkaline phosphatase 활성, DSPP 발현, BSP 발현, mineralization을 크게 향상시킨다는 것을 보고하였다.⁸¹

Rat의 pulp cell과 면역조직화학법을 이용한 한 연구는 WMTA의 효과를 Dycal과 비교하였다. WMTA와 배양된 대부분의 세포는 pulp healing 동안 상아질모세포 분화의 표지로서 heat-shock protein 25를 나타냈고 DSP와 HSP 25를 위한 mRNA의 높은 발현을 나타냈다.⁹¹

Human alveolar osteoblast에 대한 또 다른 세포 배양 연구는 멸균수

또는 마취액과 혼합한 GMTA와 WMTA의 존재 하에 조골세포 분화와 골 형성에 필수적인 Runt-related transcription factor 2의 발현을 보고 하였다.⁹²

일부 연구들은 몇몇 사이토카인들과 신호전달 분자의 증가된 농도가 세포의 apoptosis를 포함한 부정적인 영향을 유발할 수 있다는 것을 보였다.⁹³⁻⁹⁵ 따라서 dentin matrix로부터의 bioactive signaling molecule의 분비가 적당한 양, 속도, 비율로 일어나는 것이 중요하다.⁸⁶ MTA와 simulated tissue fluid가 접촉 후 MTA 위에 HA가 형성되며,^{96,97} 이를 위해서는 osteopontin의 양이 HA 형성을 자극하는 특정 레벨이 되어야 한다.^{98,99}

대부분의 in vitro 연구는 MTA가 사이토카인과 신호전달 분자를 증가시키는 물질이라는 것을 확인하였다. 사이토카인 생산에 대한 MTA의 효과에 대한 일부 연구들 간의 상충되는 결과들은 세포 배양의 종류, MTA의 종류, 연구된 사이토카인의 종류에 따른 결과일 수 있다.

나. MTA-Angelus

MTA-Angelus에 대해서도 사이토카인과 신호전달 분자 생성 유도 능력에 대해 많은 연구들이 이루어졌다. Guven et al.은 human gingival cell에 의한 TGF- β 1과 BMP-2 생산에 대한 GMTA와 AMTA의 효과를 비교했다. 그들은 두 가지 종류의 MTA 모두 세포 성장을 자극한다는 것을 보였다. 24시간과 72시간에서 TGF- β 1의 양은 GMTA 그룹보다 AMTA 그룹에서 더 높았다. 그에 반해서 BMP-2 레벨은 24시간에서 AMTA에 비해 GMTA 그룹에서 더 높았다.⁸³ 그리고 또 다른 세포 배양 연구는 GMTA와 AMTA에 대한 mouse macrophage의 반응을 평가했는

데 모두 사이토카인 상향조절이 나타나지 않았다.⁸⁴

Gomes et al.은 쥐의 복막강 내로 AMTA 현탁액을 주사하고 PMN의 이주에 대한 AMTA의 효과를 연구하였다. 그들의 결과는 AMTA가 있을 때 비만세포와 대식세포는 PMN 이주를 시간 의존, 용량 의존 방식으로 중재하는 IL-1 β , MIP-2, LT-B4 같은 많은 사이토카인을 생산한다는 것을 밝혔다.¹⁰⁰

Silva et al.은 다양한 염증성 사이토카인이 있는데서 mRNA의 발현을 위해 murine teeth에 부분 치수절단술 시행 후 남아있는 치수 조직을 평가하였다. 그들의 결과는 AGMTA가 CC5, IL-1 α , interferon- γ 의 mRNA 발현을 하향 조절한다는 것을 나타냈다.¹⁰¹ 이러한 결과에 근거하여 볼 때 AGMTA는 항염증 효과가 있는 것 같다.

III. MTA에 대한 in vivo 조직반응

1. 이식 반응

가. 피하 반응

많은 연구들이 MTA와 아말감, CH, Super EBA, 다양한 근관 봉합제, IRM, ZOE, cold ceramic, EBA 등 다른 재료들에 대한 실험동물에서의 피하 반응을 비교했다. 몇몇 연구는 MTA 시료에 대한 석회화 조직 반응을 보고했다.^{19,102-106} 이 연구들의 대부분은 석회화 구조의 존재를 발견하는 Von Kossa 기법을 사용하였다.^{19,102-104} 실험 결과 1주 후 MTA 주변으로 Von Kossa-positive인 구조들이 존재하는 것을 보였으며 더 오래 지난 MTA 시료에서 더 큰 석회화 구조들이 존재했다.^{19,102} GMTA와 WMTA 모두 이식된 튜브 주위로 석회화 구조들을 보였다.^{19,102-106}

그에 반해서 어떤 연구들에서는 이식된 MTA 주변으로 석회화 구조의 형성이 보이지 않았다.^{36,107-109} Von Kossa 기법을 사용했음에도 석회화 구조의 형성을 보이지 않은 연구도 있었다.¹¹⁰

Holland et al. 은 PC, CH, MTA로 한 실험에서 재료들 사이에 유사한 피하 반응을 보고하였으며, 모든 실험 재료들이 조직 내에 이산화탄소가 존재할 때 재료로부터 나오는 칼슘에 의해 일어나는 동일한 현상을 통해 석회화 조직을 생성한다는 것을 제안했다.^{103,104}

Rabbit ear chamber를 이용하여 진행된 다른 연구에서 MTA는 생체 적합성을 보였고 결합 조직의 미소순환계에서 어떠한 부작용도 나타내지 않았다.¹¹¹

Moretton et al. 은 쥐에서 피하 이식 되었을 때 GMTA가 EBA에 비해 유의미하게 많은 염증을 일으킨다는 것을 밝혔다.¹⁰⁵ 초기에는 응고 피사, 이영양성 석회화와 함께 극심한 반응을 나타냈지만 시간이 지나면서 반응은 진정되었다. 피하 이식 된 MTA에서 골 형성은 관찰되지 않았고 이것은 재료가 이 조직에서 osteo-inductive하지 않다는 것을 나타낸다.¹⁰⁵

한 연구에서 이식 초기에 아말감 시료에 비해 GMTA 샘플 주변으로 더 적은 염증을 보였지만,¹⁰⁷ 또 다른 연구에서는 이식 초기에 MTA와 아말감 사이에 유의미한 차이가 없었다.¹⁰⁸ GMTA와 WMTA에 대한 피하 반응의 비교에 관련해서도 상반되는 결과들이 있다. 한 연구에서는 이식 3일 후에는 WMTA가 GMTA에 비해 유의미하게 적은 염증을 일으켰고 7일 후에는 WMTA가 GMTA보다 더 많은 염증을 일으켰다.¹⁰⁷ 반면 또 다른 연구에서는 GMTA와 WMTA에 대한 염증 반응에서 유의미한 차이를 찾지 못했다.¹⁰⁹ 이 논문의 저자는 결과가 다르게 나온 것에 대해 조직병리학적 평가 방법이 다르기 때문이라고 하였다.

PC와 WMTA가 쥐의 피하 조직에 이식되었을 때는 둘 다 유사한 경미하거나 중간 정도의 조직 반응을 보였다.¹¹² 또 다른 연구는 이식 후 7일과 14일에 같은 기간 동안 더 많은 호산구를 보인 CPM에 비해 MTA 주변에서 더 많은 조직 피사와 거대 세포의 형성을 보였다.¹¹³ 최근의 한 연구는 WMTA에 2.5 wt% Na_2HPO_4 를 첨가하여 피하로 이식했을 때 WMTA만 이식했을 때에 비해 유의미하게 더 낮은 염증 반응을 나타내는 것을 보고하였다.¹¹⁴

또 다른 연구는 AMTA, Sealapex, Endo CPM sealer에 대한 피하 반응을 비교하였다. 이식 후 7일까지의 초기 기간을 제외하고는 두 종류의 MTA 사이에는 유의미한 차이가 관찰되지 않았으며 Sealapex보다는 더

육 생체적합하다는 것을 보였다. 이식된 모든 MTA 시료 주변에서 석회화 침전물이 관찰되었다.¹¹⁵

이 연구들은 MTA에 대한 피하 반응이 괴사부터 이영양성 석회화에 이른다는 것을 보여주었으며 이식초기에는 중등도의 반응을 보이지만 시간이 지나면서 진정되었다.

나. 골내 반응

골내 반응에 대한 연구들은 MTA에 대한 골 반응이 피하 이식에서보다 상대적으로 가볍고 염증이 적다는 것을 보였다. Sousa et al.은 ZOE, light-cured composite, MTA에 대한 guinea pig의 osseous reaction을 비교하였다.¹¹⁶ 이식 4주 후 MTA의 반응이 없거나 미약한 것으로 평가된 반면 ZOE는 괴사, 골 흡수, 단핵의 염증 세포와 이물거대세포의 침윤을 보였다. 광중합 복합레진 시료는 이식된 재료 근처에 중등도의 만성 염증 침윤을 보였다. 골내 이식에서 재료에 대한 조직 반응은 12주 후 진정되어 모든 실험 재료들은 생체적합 특성을 나타냈다.¹¹⁶

Torabinejad et al.은 예비 연구에서 guinea pig의 하악골에 이식된 Super EBA와 MTA에 대한 조직 반응을 조사하였고 MTA에 대한 골 반응이 Super EBA에 대한 것보다 조금 약하다는 것을 보고했다.¹¹⁷ 또 다른 연구에서 이 연구원들은 아말감, Super EBA, IRM, MTA에 대한 guinea pig 경골의 반응을 조사하였고 그 중 MTA가 가장 긍정적인 반응을 나타낸다고 보고하였다.¹¹⁸

Moretton et al.은 MTA와 EBA의 이식에 대한 피하 반응과 골내 반응을 조사하였다. 초기에는 골 형성의 패턴이 유사했지만 60일에는 EBA 주변보다 더 큰 골 형성을 하는 것을 관찰하였다. 이 연구는 두 재료 모

두 골전도성을 가진다는 것을 보고했다.¹⁰⁵ Cintra et al.은 MTA와 새로운 calcium hydroxide containing sealer (MBPc)에 대한 쥐의 치조골 반응을 분석했는데 두 시험 재료 사이에 유의미한 차이를 찾을 수 없었다.¹¹⁹

2. Usage test 시 조직 반응

가. Root-end filling, Apexification, Obturation of canal

MTA가 in vivo로 치근단 역충전에 사용되었을 때 MTA는 5일 후와 18주 후 아말감과 비교하여 치근단 주위 염증이 유의미하게 더 적었으며 거의 모든 GMTA 시료는 GMTA 표면에 새로운 백악질 조직의 성장을 나타냈다.¹¹ 다른 연구에서도 MTA 표면에서 백악질의 존재가 자주 관찰되어 이를 뒷받침한다.¹²⁰ 또 MTA에 의해 형성되는 치근단 경조직의 양은 다른 재료들과 비교하여 비슷했지만 다른 재료들에 비해 높은 consistency와 함께 치근단 경조직 형성을 유도하였다.¹²¹ 염증의 정도는 재료들 간에 유의미하게 다르지 않았다.¹²¹ 그리고 MTA는 개의 하악 소구치를 이용해 진행된 연구에서 감염되지 않은 치아에서 치근단 역충전 재료 사용되었을 때 치근 주위 치주 조직의 거의 완벽한 재생을 지지하였다.¹²²

MTA에 대한 가장 특징적인 조직 반응은 수술 첫 주 이후 결합조직의 조직화가 일어난다는 것이었다.¹²³ MTA 치근단 역충전 후 초기 조직 치유 이벤트는 주변의 치근벽에서부터 MTA-연조직 계면을 따라 점차적으로 활성화되는 경조직 형성이 특징이다.¹²³ 염증은 가끔 관찰되었다. Canine model을 이용했을 때 갓 혼합되거나 완전히 경화된 MTA는 치

근단 수술 후 사용되었을 때 치근단 치유에서 차이를 보이지 않았으며 두 그룹 모두 골치유와 백악질 침적이 관찰되었다.¹²⁴ 게다가 canine model에서 유도된 치근단 병소와 관련된 충전된 근관에서의 치근단 수술에서, MTA는 cemental coverage의 형성과 함께 MTA, Super EBA, 아말감 중 가장 호의적인 치근단 조직 반응을 나타내었다.¹²⁵ 치근단 수술 후 42일이 지난 후 시행한 조직학적 평가에서, ZOE preparation에 인접한 조직은 중등도의 염증을 나타낸 반면 GMTA에 인접한 조직은 경도의 염증을 나타냈다. 아말감에 인접한 조직은 뚜렷한 염증을 나타내었다. 그리고 GMTA만 치근단 역충전 물질 위로 백악질 성장을 나타냈다.¹²⁵

Cynomolgus monkey 모델을 이용하여 치근단 역충전 재료인 GMTA와 zinc-free 아말감에 대한 치근단 조직 반응을 알아본 실험에서 수술 5달 후 아말감 수복물 주변의 치근 주위 조직은 섬유성 피막의 형성과 함께 중등도에서 심각한 염증까지 나타냈지만 GMTA 주변의 조직은 한 샘플에서만 염증을 나타냈다.¹²⁰ MTA로 역충전된 6개의 치근단 중 5개에서 충전물 위로 완전한 백악질 층이 형성되었다. 그에 반해서 아말감으로 충전된 치근단에서는 충전물 위로 백악질이 형성되지 않았다.¹²⁰

치근 주위 수술 후 calcium sulfate와 GMTA를 위치시킨 후 견치 치근단 조직의 치유를 평가하였다. 수술 4달 후 조직학적 평가 결과, calcium sulfate와 GMTA를 동시에 사용하는 것이 치근 주위 조직의 치유에 유의미한 영향을 주지 않았다.¹²⁴ 반면 치근단 형성술에서 MTA를 calcium hydroxide와 함께 사용하였을 때는 재료 각각을 사용하였을 때보다 치주 조직에서 더 빠른 재생을 나타내었다.¹²⁶

한 연구에서는 GMTA와 glass-ionomer를 obturation material로 사용하였을 때 견치 치근단 조직의 조직학적 반응을 보고하였다. 충전 6개월

후 GMTA로 충전된 모든 근관은 새로운 백악질 형성과 함께 apical closure를 나타낸 반면 glass-ionomer 재료는 소수에서만 부분적인 cementum closure가 관찰되었다. 두 재료가 모두 좋은 생체적합성을 나타낸다고 보고되었지만, 저자는 GMTA가 더 나은 생물학적 특성을 나타낸다고 주장하였다.²⁴

모든 in vivo 연구에서 MTA가 root-end filling, apexification, obturation of canal 등에 사용되었을 때 경조직 형성과 치주조직 재생을 촉진하는 등 호의적인 조직 반응을 나타내었으며 Super EBA, 아말감, glass-ionomer 등 다른 재료와 비교하여도 더 나은 조직 반응을 나타냈다.

나. Pulp capping, Pulpotomy

치수복조 또는 부분 치수절단술에 사용된 MTA는 reparative dentine의 형성을 촉진한다. MTA로 capping된 pulp는 염증의 징후 없이 완전한 dentine bridge 형성을 보였다.^{90,127,128} MTA가 치수절단술 후 pulp stump 상에 위치되었을 때도 치수복조에 사용했을 때와 같은 결과가 얻어졌다.¹²⁹ 개의 치아에 대해 치수복조 또는 치수절단술에 ProRoot MTA, MTA-Angelus, grey PC, white PC를 사용한 실험에서 4가지 재료 모두 치수 괴사가 없고 치수 위에 경조직 bridge가 형성되는 유사한 조직 반응을 나타냈다.¹³⁰

Calcium hydroxide cement와의 비교 연구에서도 MTA로 pulp capping한 치아는 모두 염증이 없고 완전한 tubular dentin bridge를 형성한 반면 calcium hydroxide cement 그룹은 모든 시료가 완전한 dentin bridge를 형성하지는 못했으며 염증이 존재하는 시료도 있었다.¹³¹

Andelin et al.은 MTA나 BMP-7으로 pulp capping한 후 DSP의 존재를 연구하였다. 그들의 결과는 BMP-7보다 MTA로 capping된 치아의 calcified bridge에서 DSP의 더 많은 염색을 나타냈다.⁹⁰ MTA로 복조한 pulp의 DSP-positive staining을 근거로 저자는 MTA에 의해 형성되는 경조직이 상아질과 더욱 유사하다는 결론을 내렸다. 또 Kuratate et al.은 rats에서 WMTA로 pulp capping한 후 osteopontin, nestin, 5-bromo-2-deoxyuridine assay (BrdU) immunopositive cells의 상향 조절을 보였다.¹³²

Min et al.은 인간 제3대구치 치수를 MTA 또는 calcium hydroxide로 direct capping하고 상아질교의 형성, 치수 내에서 DSP와 heme oxygenase-1의 발현을 연구하였다. 실험 결과 MTA 그룹에서 calcium hydroxide 그룹보다 상아질교의 두께가 더 두꺼웠고, DSP와 heme oxygenase-1에 대해서도 calcium hydroxide 그룹보다 MTA 그룹에서 더욱 강한 양성의 면역염색을 나타냈다.¹³³ 이러한 결과들은 인간 pulp capping에서 MTA가 calcium hydroxide보다 dentinogenic process를 더욱 용이하게 유도한다는 것을 나타낸다. 그리고 인간 연구도 동물 연구와 마찬가지로 MTA가 신호 분자들의 생산을 유도한다는 것을 보여주었다.

다. Perforation repair

개의 치아를 이용하여 GMTA와 resin-based, calcium hydroxide root canal sealer (Sealapex)를 이용한 실험에서 middle 1/3과 coronal 1/3의 경계에서 재료들 간의 lateral root perforation의 치유를 비교하였다.¹³⁴ 30일에 GMTA에 의해 치료된 샘플들은 천공 부위 주변으로 백악질 침

적을 나타내었고 ankylosis 부위가 작게 나타나거나 완전히 나타나지 않았다. 게다가 GMTA로 과충전한 부위를 제외하고는 모든 부위에서 염증이 거의 나타나지 않았다. 그러나 resin-based, calcium hydroxide root canal sealer는 만성 염증과 ankylosis를 크게 유발하였으며 과충전된 부위는 국소적인 치주 인대의 피사를 나타내었다. 그리고 치료 후 180일에 GMTA에 의해 치유된 시료들은 ankylosis를 나타내지 않았으며 대부분의 시료들은 백악질과 치조골 사이에 PDL 형성과 함께 백악질이 형성되는 치유를 나타내었다. 그에 반해서 sealer에 의해 치유된 시료들은 약간의 백악질 형성을 나타냈으나 이물거대세포와 대식세포로 이루어진 만성 염증 반응이 일어났다.¹³⁴

Canine model을 이용한 또 다른 실험에서는 GMTA와 아말감의 치근 분지부 천공의 치유를 비교하였다.⁹ 치근 분지부 천공이 있는 근관치료된 치아를 즉시 또는 타액 오염 6주 후 두 재료로 치유하였다. 즉시 치유 상황에서 4개월 후 아말감 샘플은 모두 염증이 발생했고 치유 부위에 백악질 형성이 일어나지 않았다. GMTA에 의해 치유된 시료는 6개 시료 중 5개에서 백악질 형성과 함께 염증이 존재하지 않았다. 지연된 치유 그룹에서는 GMTA에 의해 치유된 시료 중 절반이 염증이 없고 백악질 형성이 일어났다. 아말감에 의해 수복된 지연된 치유 그룹에서는 중등도 또는 심각한 염증이 발생했다.⁹

위 연구들에서 MTA가 치근 천공의 치유에 이용되었을 때도 염증이 없고 백악질 형성을 나타내는 등 호의적인 조직 반응을 나타내는 것을 볼 수 있었다.

IV. 결론

MTA의 in vitro 생체적합성 연구는 주로 세포독성, 유전독성, 세포반응 등에 대하여 이루어져왔다. 먼저 *Salmonella Typhimurium* LT-2를 사용한 Ames assay에서 MTA의 돌연변이원성은 나타나지 않았고, mouse lymphoma cell, human peripheral lymphocyte, Chinese hamster ovary cell, human osteosarcoma cell (MG63)을 이용한 모든 연구에서 MTA의 유전독성은 나타나지 않았다.

MTA의 세포 독성에 대한 연구도 많이 이루어졌는데, MTA 자체 혹은 용출물과 함께 배양된 다양한 종류의 세포의 전자 현미경 관찰, 세포활성도 측정, 알칼리성 인산가수 분해효소의 활성도 측정 등을 통해서 세포독성을 평가하였다. 대부분의 세포 배양 연구들에서 MTA가 세포독성이 매우 적은 재료 중 하나라는 것을 보였으며 amalgam, Super EBA, IRM, glass ionomer, gallium GF2, gutta-percha, N-Rickerts, Diaket, cyanoacrylate-based adhesive dental cement 등 다른 재료들보다 세포독성 또는 세포 부착에서 더 좋은 결과를 보였다. Gray MTA와 white MTA의 생체적합성에 대한 비교 연구들은 상반되는 결과들을 보였고 이에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다. Angelus MTA도 세포 배양에서 ProRoot MTA와 유사한 효과를 가지며 세포독성이 매우 낮았다. MTA의 항균성을 향상시키기 위해 chlorhexidine gluconate를 혼합했을 때 생체적합성에는 불리한 영향을 미쳤다.

그리고 MTA 존재 하에 세포 반응으로 다양한 종류의 사이토카인들과 신호 전달 분자들의 증가가 보고되었다. 이러한 사이토카인들과 신호 전달 분자들은 IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, osteocalcin, alkaline phosphatase, bone sialoprotein, osteopontin, BMP-2 등을 포함

한다. MTA는 bone cell에서 염증성 사이토카인의 발현을 유도하고 좋은 세포 부착을 나타냈다. 몇몇 상충되는 연구들도 있었지만 대부분의 in vitro, 동물, 인간 연구에서 MTA가 사이토카인과 신호전달 분자의 생산을 자극하는 물질이라는 것을 확인하였다. 그리고 일부의 보고에서는 몇몇 사이토카인과 신호전달 분자의 증가된 농도가 세포의 apoptosis 등 부정적인 영향을 유발할 수 있다는 것을 보였다.

MTA의 피하 이식 연구는 MTA에 대한 피하 반응이 피사부터 이영양성 석회화에 이른다는 것을 보여주었으며, 이식초기에는 중등도의 반응을 보이지만 시간이 지나면서 진정되었다. 그리고 MTA의 골내 이식 실험에서는 MTA에 대한 골 반응이 피하 이식에서보다 상대적으로 가볍고 염증이 적다는 것을 보였다. 또 MTA를 이용한 치근단 역충전, 치근 천공 수리, 생활치수 치료 및 근단 폐쇄술 등에 대한 in vivo 연구들은 모두 MTA 사용 시 염증이 없고 경조직 형성과 치주조직 재생을 촉진하는 등 호의적인 조직 반응을 나타내었으며 Super EBA, 아말감, glass-ionomer, calcium hydroxide 등 다른 재료와 비교하여도 더 나은 조직 반응을 나타냈다.

현재까지 보고된 in vitro 및 in vivo 결과들은 MTA가 생체적합한 재료라는 것을 뒷받침하고 있다. 하지만 아직은 MTA가 사용될 수 있는 모든 임상 분야에 대해 장기간에 걸친 임상연구들이 충분하지 않으므로 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다. 또 대부분의 실험들이 치아 우식증이 없고 치수가 감염되지 않은 이상적인 조건에서 진행되었기 때문에 앞으로 다양한 조건에서의 후속 연구가 필요할 것이다. 그리고 계속해서 개발되고 있는, MTA를 주성분으로 하는 새로운 제품들에 대해서도 향후 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

V. 참고문헌

1. Lee SJ, Monsef M, Torabinejad M. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations. *Journal of endodontics*. 1993;19(11):541-4.
2. Schwartz RS, Mauger M, Clement DJ, Walker WA, 3rd. Mineral trioxide aggregate: a new material for endodontics. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 1999;130(7):967-75.
3. Srinivasan V, Waterhouse P, Whitworth J. Mineral trioxide aggregate in paediatric dentistry. *International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children*. 2009;19(1):34-47.
4. Mukhtar-Fayyad D. Cytocompatibility of new bioceramic-based materials on human fibroblast cells (MRC-5). *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2011;112(6):e137-42.
5. Schmitt D, Lee J, Bogen G. Multifaceted use of ProRoot MTA root canal repair material. *Pediatric dentistry*. 2001;23(4):326-30.
6. Sluyk SR, Moon PC, Hartwell GR. Evaluation of setting properties and retention characteristics of mineral trioxide aggregate when used as a furcation perforation repair material. *Journal of endodontics*. 1998;24(11):768-71.
7. Torabinejad M, Hong CU, McDonald F, Pitt Ford TR. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *Journal of endodontics*. 1995;21(7):349-53.

8. Arens DE, Torabinejad M. Repair of furcal perforations with mineral trioxide aggregate: two case reports. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1996;82(1):84-8.
9. Ford TR, Torabinejad M, McKendry DJ, Hong CU, Kariyawasam SP. Use of mineral trioxide aggregate for repair of furcal perforations. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1995;79(6):756-63.
10. Kettering JD, Torabinejad M. Investigation of mutagenicity of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *Journal of endodontics*. 1995;21(11):537-42.
11. Torabinejad M, Hong CU, Lee SJ, Monsef M, Pitt Ford TR. Investigation of mineral trioxide aggregate for root-end filling in dogs. *Journal of endodontics*. 1995;21(12):603-8.
12. Torabinejad M, Watson TF, Pitt Ford TR. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *Journal of endodontics*. 1993;19(12):591-5.
13. Camilleri J, Montesin FE, Juszczuk AS, Papaioannou S, Curtis RV, Donald FM, et al. The constitution, physical properties and biocompatibility of modified accelerated cement. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*. 2008;24(3):341-50.
14. Bortoluzzi EA, Araujo GS, Guerreiro Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M. Marginal gingiva discoloration by gray MTA: a case report. *Journal of endodontics*. 2007;33(3):325-7.

15. Chacko V, Kurikose S. Human pulpal response to mineral trioxide aggregate (MTA): a histologic study. *The Journal of clinical pediatric dentistry*. 2006;30(3):203-9.
16. Erdem AP, Sepet E. Mineral trioxide aggregate for obturation of maxillary central incisors with necrotic pulp and open apices. *Dental traumatology : official publication of International Association for Dental Traumatology*. 2008;24(5):e38-41.
17. Dammaschke T, Gerth HU, Zuchner H, Schafer E. Chemical and physical surface and bulk material characterization of white ProRoot MTA and two Portland cements. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*. 2005;21(8):731-8.
18. Camilleri J, Montesin FE, Brady K, Sweeney R, Curtis RV, Ford TR. The constitution of mineral trioxide aggregate. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*. 2005;21(4):297-303.
19. Holland R, de Souza V, Nery MJ, Otoboni Filho JA, Bernabe PF, Dezan Junior E. Reaction of rat connective tissue to implanted dentin tubes filled with mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide. *Journal of endodontics*. 1999;25(3):161-6.
20. Hauman CH, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review. Part 1. Intracanal drugs and substances. *International endodontic journal*. 2003;36(2):75-85.
21. Ribeiro DA, Duarte MA, Matsumoto MA, Marques ME, Salvadori DM. Biocompatibility in vitro tests of mineral trioxide

aggregate and regular and white Portland cements. *Journal of endodontics*. 2005;31(8):605-7.

22. Braz MG, Camargo EA, Salvadori DM, Marques ME, Ribeiro DA. Evaluation of genetic damage in human peripheral lymphocytes exposed to mineral trioxide aggregate and Portland cements. *Journal of oral rehabilitation*. 2006;33(3):234-9.

23. Ribeiro DA, Sugui MM, Matsumoto MA, Duarte MA, Marques ME, Salvadori DM. Genotoxicity and cytotoxicity of mineral trioxide aggregate and regular and white Portland cements on Chinese hamster ovary (CHO) cells in vitro. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(2):258-61.

24. Holland R, de Souza V, Nery MJ, Otoboni Filho JA, Bernabe PF, Dezan Junior E. Reaction of dogs' teeth to root canal filling with mineral trioxide aggregate or a glass ionomer sealer. *Journal of endodontics*. 1999;25(11):728-30.

25. Koh ET, McDonald F, Pitt Ford TR, Torabinejad M. Cellular response to Mineral Trioxide Aggregate. *Journal of endodontics*. 1998;24(8):543-7.

26. Koh ET, Torabinejad M, Pitt Ford TR, Brady K, McDonald F. Mineral trioxide aggregate stimulates a biological response in human osteoblasts. *Journal of biomedical materials research*. 1997;37(3):432-9.

27. Mitchell PJ, Pitt Ford TR, Torabinejad M, McDonald F. Osteoblast biocompatibility of mineral trioxide aggregate. *Biomaterials*.

1999;20(2):167-73.

28. Camilleri J, Montesin FE, Papaioannou S, McDonald F, Pitt Ford TR. Biocompatibility of two commercial forms of mineral trioxide aggregate. *International endodontic journal*. 2004;37(10):699-704.

29. Zhu Q, Haglund R, Safavi KE, Spangberg LS. Adhesion of human osteoblasts on root-end filling materials. *Journal of endodontics*. 2000;26(7):404-6.

30. Haglund R, He J, Jarvis J, Safavi KE, Spangberg LS, Zhu Q. Effects of root-end filling materials on fibroblasts and macrophages in vitro. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2003;95(6):739-45.

31. Osorio RM, Hefti A, Vertucci FJ, Shawley AL. Cytotoxicity of endodontic materials. *Journal of endodontics*. 1998;24(2):91-6.

32. Pelliccioni GA, Ciapetti G, Cenni E, Granchi D, Nanni M, Pagani S, et al. Evaluation of osteoblast-like cell response to Proroot MTA (mineral trioxide aggregate) cement. *Journal of materials science Materials in medicine*. 2004;15(2):167-73.

33. Pistorius A, Willershausen B, Briseno Marroquin B. Effect of apical root-end filling materials on gingival fibroblasts. *International endodontic journal*. 2003;36(9):610-5.

34. Thomson TS, Berry JE, Somerman MJ, Kirkwood KL. Cementoblasts maintain expression of osteocalcin in the presence of mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*. 2003;29(6):407-12.

35. Huang TH, Yang CC, Ding SJ, Yan M, Chou MY, Kao CT.

Biocompatibility of human osteosarcoma cells to root end filling materials. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2005;72(1):140-5.

36. Kao CT, Tsai CH, Huang TH. Tissue and cell reactions to implanted root-end filling materials. *Journal of materials science Materials in medicine*. 2006;17(9):841-7.

37. Souza NJ, Justo GZ, Oliveira CR, Haun M, Bincoletto C. Cytotoxicity of materials used in perforation repair tested using the V79 fibroblast cell line and the granulocyte-macrophage progenitor cells. *International endodontic journal*. 2006;39(1):40-7.

38. de Souza Costa CA, Duarte PT, de Souza PP, Giro EM, Hebling J. Cytotoxic effects and pulpal response caused by a mineral trioxide aggregate formulation and calcium hydroxide. *American journal of dentistry*. 2008;21(4):255-61.

39. Yoshimine Y, Ono M, Akamine A. In vitro comparison of the biocompatibility of mineral trioxide aggregate, 4META/MMA-TBB resin, and intermediate restorative material as root-end-filling materials. *Journal of endodontics*. 2007;33(9):1066-9.

40. Gorduysus M, Avcu N, Gorduysus O, Pekel A, Baran Y, Avcu F, et al. Cytotoxic effects of four different endodontic materials in human periodontal ligament fibroblasts. *Journal of endodontics*. 2007;33(12):1450-4.

41. Vajrabhaya LO, Korsuwannawong S, Jantararat J, Korre S. Biocompatibility of furcal perforation repair material using cell culture technique: Ketac Molar versus ProRoot MTA. *Oral surgery, oral*

medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006;102(6):e48-50.

42. Laurent P, Camps J, De Meo M, Dejou J, About I. Induction of specific cell responses to a Ca(3)SiO(5)-based posterior restorative material. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*. 2008;24(11):1486-94.

43. Yasuda Y, Ogawa M, Arakawa T, Kadowaki T, Saito T. The effect of mineral trioxide aggregate on the mineralization ability of rat dental pulp cells: an in vitro study. *Journal of endodontics*. 2008;34(9):1057-60.

44. Camp MA, Jeansonne BG, Lallier T. Adhesion of human fibroblasts to root-end-filling materials. *Journal of endodontics*. 2003;29(9):602-7.

45. Koulaouzidou EA, Papazisis KT, Economides NA, Beltes P, Kortsaris AH. Antiproliferative effect of mineral trioxide aggregate, zinc oxide-eugenol cement, and glass-ionomer cement against three fibroblastic cell lines. *Journal of endodontics*. 2005;31(1):44-6.

46. Balto HA. Attachment and morphological behavior of human periodontal ligament fibroblasts to mineral trioxide aggregate: a scanning electron microscope study. *Journal of endodontics*. 2004;30(1):25-9.

47. Oviir T, Pagoria D, Ibarra G, Geurtsen W. Effects of gray and white mineral trioxide aggregate on the proliferation of oral keratinocytes and cementoblasts. *Journal of endodontics*. 2006;32(3):210-3.

48. Asrari M, Lobner D. In vitro neurotoxic evaluation of root-end-filling materials. *Journal of endodontics*. 2003;29(11):743-6.
49. Asgary S, Parirokh M, Eghbal MJ, Brink F. Chemical differences between white and gray mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*. 2005;31(2):101-3.
50. Asgary S, Parirokh M, Eghbal MJ, Stowe S, Brink F. A qualitative X-ray analysis of white and grey mineral trioxide aggregate using compositional imaging. *Journal of materials science Materials in medicine*. 2006;17(2):187-91.
51. Perez AL, Spears R, Gutmann JL, Opperman LA. Osteoblasts and MG-63 osteosarcoma cells behave differently when in contact with ProRoot MTA and White MTA. *International endodontic journal*. 2003;36(8):564-70.
52. Al-Rabeah E, Perinpanayagam H, MacFarland D. Human alveolar bone cells interact with ProRoot and tooth-colored MTA. *Journal of endodontics*. 2006;32(9):872-5.
53. Camilleri J, Montesin FE, Di Silvio L, Pitt Ford TR. The chemical constitution and biocompatibility of accelerated Portland cement for endodontic use. *International endodontic journal*. 2005;38(11):834-42.
54. Moghaddame-Jafari S, Mantellini MG, Botero TM, McDonald NJ, Nor JE. Effect of ProRoot MTA on pulp cell apoptosis and proliferation in vitro. *Journal of endodontics*. 2005;31(5):387-91.
55. Hakki SS, Bozkurt SB, Hakki EE, Belli S. Effects of mineral trioxide aggregate on cell survival, gene expression associated with

mineralized tissues, and biomineralization of cementoblasts. *Journal of endodontics*. 2009;35(4):513-9.

56. Ribeiro DA, Matsumoto MA, Duarte MA, Marques ME, Salvadori DM. In vitro biocompatibility tests of two commercial types of mineral trioxide aggregate. *Brazilian oral research*. 2005;19(3):183-7.

57. da Silva GN, Braz MG, de Camargo EA, Salvadori DM, Ribeiro DA. Genotoxicity in primary human peripheral lymphocytes after exposure to regular and white mineral trioxide aggregate. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;102(5):e50-4.

58. 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. *International endodontic journal*. 2005;38(9):604-9.

59. de Menezes JV, Takamori ER, Bijella MF, Granjeiro JM. In vitro toxicity of MTA compared with other primary teeth pulpotomy agents. *The Journal of clinical pediatric dentistry*. 2009;33(3):217-21.

60. Koulaouzidou EA, Economides N, Beltes P, Geromichalos G, Papazisis K. In vitro evaluation of the cytotoxicity of ProRoot MTA and MTA Angelus. *Journal of oral science*. 2008;50(4):397-402.

61. Camargo SE, Camargo CH, Hiller KA, Rode SM, Schweikl H, Schmalz G. Cytotoxicity and genotoxicity of pulp capping materials in two cell lines. *International endodontic journal*. 2009;42(3):227-37.

62. Ber BS, Hatton JF, Stewart GP. Chemical modification of proroot mta to improve handling characteristics and decrease setting

- time. *Journal of endodontics*. 2007;33(10):1231-4.
63. Bortoluzzi EA, Broon NJ, Bramante CM, Garcia RB, de Moraes IG, Bernardineli N. Sealing ability of MTA and radiopaque Portland cement with or without calcium chloride for root-end filling. *Journal of endodontics*. 2006;32(9):897-900.
64. Ding SJ, Kao CT, Shie MY, Hung C, Jr., Huang TH. The physical and cytological properties of white MTA mixed with Na₂HPO₄ as an accelerant. *Journal of endodontics*. 2008;34(6):748-51.
65. Holt DM, Watts JD, Beeson TJ, Kirkpatrick TC, Rutledge RE. The anti-microbial effect against enterococcus faecalis and the compressive strength of two types of mineral trioxide aggregate mixed with sterile water or 2% chlorhexidine liquid. *Journal of endodontics*. 2007;33(7):844-7.
66. Hong ST, Bae KS, Baek SH, Kum KY, Lee W. Microleakage of accelerated mineral trioxide aggregate and Portland cement in an in vitro apexification model. *Journal of endodontics*. 2008;34(1):56-8.
67. Huang TH, Shie MY, Kao CT, Ding SJ. The effect of setting accelerator on properties of mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*. 2008;34(5):590-3.
68. Kang JY, Lee BN, Son HJ, Koh JT, Kang SS, Son HH, et al. Biocompatibility of mineral trioxide aggregate mixed with hydration accelerators. *Journal of endodontics*. 2013;39(4):497-500.
69. Kogan P, He J, Glickman GN, Watanabe I. The effects of various additives on setting properties of MTA. *Journal of endodontics*. 2006;32(6):569-72.

70. Nandini S, Ballal S, Kandaswamy D. Influence of glass-ionomer cement on the interface and setting reaction of mineral trioxide aggregate when used as a furcal repair material using laser Raman spectroscopic analysis. *Journal of endodontics*. 2007;33(2):167-72.
71. Stowe TJ, Sedgley CM, Stowe B, Fenno JC. The effects of chlorhexidine gluconate (0.12%) on the antimicrobial properties of tooth-colored ProRoot mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*. 2004;30(6):429-31.
72. Wiltbank KB, Schwartz SA, Schindler WG. Effect of selected accelerants on the physical properties of mineral trioxide aggregate and Portland cement. *Journal of endodontics*. 2007;33(10):1235-8.
73. Hernandez EP, Botero TM, Mantellini MG, McDonald NJ, Nor JE. Effect of ProRoot MTA mixed with chlorhexidine on apoptosis and cell cycle of fibroblasts and macrophages in vitro. *International endodontic journal*. 2005;38(2):137-43.
74. Jafarnia B, Jiang J, He J, Wang YH, Safavi KE, Zhu Q. Evaluation of cytotoxicity of MTA employing various additives. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2009;107(5):739-44.
75. Karimjee CK, Koka S, Rallis DM, Gound TG. Cellular toxicity of mineral trioxide aggregate mixed with an alternative delivery vehicle. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;102(4):e115-20.
76. Huang TH, Yang CC, Ding SJ, Yeng M, Kao CT, Chou MY.

Inflammatory cytokines reaction elicited by root-end filling materials. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2005;73(1):123-8.

77. Abdullah D, Ford TR, Papaioannou S, Nicholson J, McDonald F. An evaluation of accelerated Portland cement as a restorative material. *Biomaterials*. 2002;23(19):4001-10.

78. Deller-Quinn M, Perinpanayagam H. Osteoblast expression of cytokines is altered on MTA surfaces. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2009;108(2):302-7.

79. Chen CL, Huang TH, Ding SJ, Shie MY, Kao CT. Comparison of calcium and silicate cement and mineral trioxide aggregate biologic effects and bone markers expression in MG63 cells. *Journal of endodontics*. 2009;35(5):682-5.

80. Tani-Ishii N, Hamada N, Watanabe K, Tujimoto Y, Teranaka T, Umemoto T. Expression of bone extracellular matrix proteins on osteoblast cells in the presence of mineral trioxide. *Journal of endodontics*. 2007;33(7):836-9.

81. Min KS, Yang SH, Kim EC. The combined effect of mineral trioxide aggregate and enamel matrix derivative on odontoblastic differentiation in human dental pulp cells. *Journal of endodontics*. 2009;35(6):847-51.

82. Bonson S, Jeansonne BG, Lallier TE. Root-end filling materials alter fibroblast differentiation. *Journal of dental research*. 2004;83(5):408-13.

83. Guven G, Cehreli ZC, Ural A, Serdar MA, Basak F. Effect of

mineral trioxide aggregate cements on transforming growth factor beta1 and bone morphogenetic protein production by human fibroblasts in vitro. *Journal of endodontics*. 2007;33(4):447-50.

84. Rezende TM, Vargas DL, Cardoso FP, Sobrinho AP, Vieira LQ. Effect of mineral trioxide aggregate on cytokine production by peritoneal macrophages. *International endodontic journal*. 2005;38(12):896-903.

85. Rezende TM, Vieira LQ, Cardoso FP, Oliveira RR, de Oliveira Mendes ST, Jorge ML, et al. The effect of mineral trioxide aggregate on phagocytic activity and production of reactive oxygen, nitrogen species and arginase activity by M1 and M2 macrophages. *International endodontic journal*. 2007;40(8):603-11.

86. Tomson PL, Grover LM, Lumley PJ, Sloan AJ, Smith AJ, Cooper PR. Dissolution of bio-active dentine matrix components by mineral trioxide aggregate. *Journal of dentistry*. 2007;35(8):636-42.

87. Minamikawa H, Deyama Y, Nakamura K, Yoshimura Y, Kaga M, Suzuki K, et al. Effect of mineral trioxide aggregate on rat clonal dental pulp cells: expression of cyclooxygenase-2 mRNA and inflammation-related protein via nuclear factor kappa B signaling system. *Journal of endodontics*. 2009;35(6):843-6.

88. 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(22):3909-13.

89. Simon S, Cooper P, Smith A, Picard B, Ifi CN, Berdal A.

Evaluation of a new laboratory model for pulp healing: preliminary study. *International endodontic journal*. 2008;41(9):781-90.

90. Andelin WE, Shabahang S, Wright K, Torabinejad M. Identification of hard tissue after experimental pulp capping using dentin sialoprotein (DSP) as a marker. *Journal of endodontics*. 2003;29(10):646-50.

91. Masuda-Murakami Y, Kobayashi M, Wang X, Yamada Y, Kimura Y, Hossain M, et al. Effects of mineral trioxide aggregate on the differentiation of rat dental pulp cells. *Acta histochemica*. 2010;112(5):452-8.

92. Perinpanayagam H, Al-Rabeah E. Osteoblasts interact with MTA surfaces and express Runx2. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2009;107(4):590-6.

93. He WX, Niu ZY, Zhao SL, Jin WL, Gao J, Smith AJ. TGF-beta activated Smad signalling leads to a Smad3-mediated down-regulation of DSPP in an odontoblast cell line. *Archives of oral biology*. 2004;49(11):911-8.

94. He WX, Niu ZY, Zhao SL, Smith AJ. Smad protein mediated transforming growth factor beta1 induction of apoptosis in the MDPC-23 odontoblast-like cell line. *Archives of oral biology*. 2005;50(11):929-36.

95. Zermati Y, Fichelson S, Valensi F, Freyssinier JM, Rouyer-Fessard P, Cramer E, et al. Transforming growth factor inhibits erythropoiesis by blocking proliferation and accelerating differentiation of erythroid progenitors. *Experimental hematology*.

2000;28(8):885-94.

96. Bozeman TB, Lemon RR, Eleazer PD. Elemental analysis of crystal precipitate from gray and white MTA. *Journal of endodontics*. 2006;32(5):425-8.

97. Sarkar NK, Caicedo R, Ritwik P, Moiseyeva R, Kawashima I. Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*. 2005;31(2):97-100.

98. Hunter GK, Hauschka PV, Poole AR, Rosenberg LC, Goldberg HA. Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins. *The Biochemical journal*. 1996;317 (Pt 1):59-64.

99. Pampena DA, Robertson KA, Litvinova O, Lajoie G, Goldberg HA, Hunter GK. Inhibition of hydroxyapatite formation by osteopontin phosphopeptides. *The Biochemical journal*. 2004;378(Pt 3):1083-7.

100. Gomes AC, Filho JE, de Oliveira SH. MTA-induced neutrophil recruitment: a mechanism dependent on IL-1beta, MIP-2, and LTB4. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2008;106(3):450-6.

101. Barbosa Silva MJ, Vieira LQ, Sobrinho AP. The effects of mineral trioxide aggregates on cytokine production by mouse pulp tissue. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2008;105(5):e70-6.

102. Holland R, de Souza V, Nery MJ, Bernabe o F, Filho JA, Junior ED, et al. Calcium salts deposition in rat connective tissue after the implantation of calcium hydroxide-containing sealers. *Journal*

of endodontics. 2002;28(3):173-6.

103. Holland R, de Souza V, Nery MJ, Faraco Junior IM, Bernabe PF, Otoboni Filho JA, et al. Reaction of rat connective tissue to implanted dentin tube filled with mineral trioxide aggregate, Portland cement or calcium hydroxide. *Brazilian dental journal*. 2001;12(1):3-8.

104. Holland R, Souza V, Nery MJ, Faraco Junior IM, Bernabe PF, Otoboni Filho JA, et al. Reaction of rat connective tissue to implanted dentin tubes filled with a white mineral trioxide aggregate. *Brazilian dental journal*. 2002;13(1):23-6.

105. Moretton TR, Brown CE, Jr., Legan JJ, Kafrawy AH. Tissue reactions after subcutaneous and intraosseous implantation of mineral trioxide aggregate and ethoxybenzoic acid cement. *Journal of biomedical materials research*. 2000;52(3):528-33.

106. Yaltirik M, Ozbas H, Bilgic B, Issever H. Reactions of connective tissue to mineral trioxide aggregate and amalgam. *Journal of endodontics*. 2004;30(2):95-9.

107. Shahi S, Rahimi S, Lotfi M, Yavari H, Gaderian A. A comparative study of the biocompatibility of three root-end filling materials in rat connective tissue. *Journal of endodontics*. 2006;32(8):776-80.

108. Sumer M, Muglali M, Bodrumlu E, Guvenc T. Reactions of connective tissue to amalgam, intermediate restorative material, mineral trioxide aggregate, and mineral trioxide aggregate mixed with chlorhexidine. *Journal of endodontics*. 2006;32(11):1094-6.

109. Vosoughhosseini S, Lotfi M, Shahi S, Baloo H, Mesgariabbasi

M, Saghiri MA, et al. Influence of white versus gray mineral trioxide aggregate on inflammatory cells. *Journal of endodontics*. 2008;34(6):715-7.

110. Prescott RS, Alsanea R, Fayad MI, Johnson BR, Wenckus CS, Hao J, et al. In vivo generation of dental pulp-like tissue by using dental pulp stem cells, a collagen scaffold, and dentin matrix protein 1 after subcutaneous transplantation in mice. *Journal of endodontics*. 2008;34(4):421-6.

111. Masuda YM, Wang X, Hossain M, Unno A, Jayawardena JA, Saito K, et al. Evaluation of biocompatibility of mineral trioxide aggregate with an improved rabbit ear chamber. *Journal of oral rehabilitation*. 2005;32(2):145-50.

112. Hwang YC, Lee SH, Hwang IN, Kang IC, Kim MS, Kim SH, et al. Chemical composition, radiopacity, and biocompatibility of Portland cement with bismuth oxide. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2009;107(3):e96-102.

113. Martinez Lalis R, Esain ML, Kokubu GA, Willis J, Chaves C, Grana DR. Rat subcutaneous tissue response to modified Portland cement, a new mineral trioxide aggregate. *Brazilian dental journal*. 2009;20(2):112-7.

114. Lotfi M, Vosoughhosseini S, Saghiri MA, Mesgariabbasi M, Ranjkesh B. Effect of white mineral trioxide aggregate mixed with disodium hydrogen phosphate on inflammatory cells. *Journal of endodontics*. 2009;35(5):703-5.

115. Gomes-Filho JE, Watanabe S, Bernabe PF, de Moraes Costa

- MT. A mineral trioxide aggregate sealer stimulated mineralization. *Journal of endodontics*. 2009;35(2):256-60.
116. Sousa CJ, Loyola AM, Versiani MA, Biffi JC, Oliveira RP, Pascon EA. A comparative histological evaluation of the biocompatibility of materials used in apical surgery. *International endodontic journal*. 2004;37(11):738-48.
117. Torabinejad M, Hong CU, Pitt Ford TR, Kaiyawasam SP. Tissue reaction to implanted super-EBA and mineral trioxide aggregate in the mandible of guinea pigs: a preliminary report. *Journal of endodontics*. 1995;21(11):569-71.
118. Torabinejad M, Ford TR, Abedi HR, Kariyawasam SP, Tang HM. Tissue reaction to implanted root-end filling materials in the tibia and mandible of guinea pigs. *Journal of endodontics*. 1998;24(7):468-71.
119. Cintra LT, de Moraes IG, Estrada BP, Gomes-Filho JE, Bramante CM, Garcia RB, et al. Evaluation of the tissue response to MTA and MBPC: Microscopic analysis of implants in alveolar bone of rats. *Journal of endodontics*. 2006;32(6):556-9.
120. Torabinejad M, Pitt Ford TR, McKendry DJ, Abedi HR, Miller DA, Kariyawasam SP. Histologic assessment of mineral trioxide aggregate as a root-end filling in monkeys. *Journal of endodontics*. 1997;23(4):225-8.
121. Shabahang S, Torabinejad M, Boyne PP, Abedi H, McMillan P. A comparative study of root-end induction using osteogenic protein-1, calcium hydroxide, and mineral trioxide aggregate in dogs.

Journal of endodontics. 1999;25(1):1-5.

122. Regan JD, Gutmann JL, Witherspoon DE. Comparison of Diaket and MTA when used as root-end filling materials to support regeneration of the periradicular tissues. *International endodontic journal*. 2002;35(10):840-7.

123. Economides N, Pantelidou O, Kokkas A, Tziafas D. Short-term periradicular tissue response to mineral trioxide aggregate (MTA) as root-end filling material. *International endodontic journal*. 2003;36(1):44-8.

124. Apaydin ES, Shabahang S, Torabinejad M. Hard-tissue healing after application of fresh or set MTA as root-end-filling material. *Journal of endodontics*. 2004;30(1):21-4.

125. Baek SH, Plenk H, Jr., Kim S. Periapical tissue responses and cementum regeneration with amalgam, SuperEBA, and MTA as root-end filling materials. *Journal of endodontics*. 2005;31(6):444-9.

126. Ham KA, Witherspoon DE, Gutmann JL, Ravindranath S, Gait TC, Opperman LA. Preliminary evaluation of BMP-2 expression and histological characteristics during apexification with calcium hydroxide and mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*. 2005;31(4):275-9.

127. Faraco Junior IM, Holland R. Histomorphological response of dogs' dental pulp capped with white mineral trioxide aggregate. *Brazilian dental journal*. 2004;15(2):104-8.

128. Ford TR, Torabinejad M, Abedi HR, Bakland LK, Kariyawasam SP. Using mineral trioxide aggregate as a pulp-capping

material. *Journal of the American Dental Association* (1939). 1996;127(10):1491-4.

129. Holland R, de Souza V, Murata SS, Nery MJ, Bernabe PF, Otoboni Filho JA, et al. Healing process of dog dental pulp after pulpotomy and pulp covering with mineral trioxide aggregate or Portland cement. *Brazilian dental journal*. 2001;12(2):109-13.

130. Menezes R, Bramante CM, Letra A, Carvalho VG, Garcia RB. Histologic evaluation of pulpotomies in dog using two types of mineral trioxide aggregate and regular and white Portland cements as wound dressings. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2004;98(3):376-9.

131. Faraco IM, Jr., Holland R. Response of the pulp of dogs to capping with mineral trioxide aggregate or a calcium hydroxide cement. *Dental traumatology : official publication of International Association for Dental Traumatology*. 2001;17(4):163-6.

132. Kuratate M, Yoshiba K, Shigetani Y, Yoshiba N, Ohshima H, Okiji T. Immunohistochemical analysis of nestin, osteopontin, and proliferating cells in the reparative process of exposed dental pulp capped with mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*. 2008;34(8):970-4.

133. Min KS, Park HJ, Lee SK, Park SH, Hong CU, Kim HW, et al. Effect of mineral trioxide aggregate on dentin bridge formation and expression of dentin sialoprotein and heme oxygenase-1 in human dental pulp. *Journal of endodontics*. 2008;34(6):666-70.

134. Holland R, Filho JA, de Souza V, Nery MJ, Bernabe PF,

Junior ED. Mineral trioxide aggregate repair of lateral root perforations. Journal of endodontics. 2001;27(4):281-4.

Abstract

A Review of Biocompatibility of Mineral Trioxide Aggregate

Lee Jaehee
Department of Dentistry
The Graduate School
Seoul National University

Mineral Trioxide Aggregate (MTA) was developed in the 1990s as a root-end filling material and it has good sealing ability, ease of handling, good long term prognosis and ability to stimulate tissue regeneration. Because of these excellent physical properties, it has been used during many clinical applications such as root-end filling, apexification, direct pulp capping, repair of perforations and so on. Since it is used in direct contact with soft tissue and hard tissue, the biocompatibility of MTA is very important characteristic. In this article, previous studies regarding the biocompatibility of MTA were reviewed.

In vitro biocompatibility studies of MTA materials have evaluated cytotoxicity, genotoxicity, cell response. The mutagenicity of MTA were evaluated using the Ames mutagenicity assay with *Salmonella Typhimurium* LT-2 strains and the results showed no mutagenicity. Moreover, none of studies with various cells have shown genotoxic

effects of MTA. The cytotoxicity of MTA was evaluated in various cell culture systems and a number of investigations have shown that MTA is one of the least cytotoxic dental materials. An increase of various types of cytokines and signaling molecules has been reported in the presence of MTA in various cell culture studies. Subcutaneous reaction investigations showed a moderate response to MTA with necrosis, dystrophic calcification. Osseous reaction studies have shown relatively mild response to MTA. And various in vivo studies regarding root-end filling, apexification, direct pulp capping and repair of perforations showed favorable tissue reactions.

In conclusion, studies regarding the biocompatibility of MTA in general tend to support the excellent biocompatibility of MTA. However, since clinical studies in all of its clinical applications are insufficient yet, further long-term clinical studies are encouraged.

**keywords : MTA, mineral trioxide aggregate,
biocompatibility**

***Student Number* : 2011-22476**