

CPP-ACP의 소개 및 임상적 활용

연세대학교치과대학 예방치과학교실

조교수 김 백 일

치의학 분야의 새로운 패러다임 -재광화 치료

일반적으로 구강 내에서는 치아표면의 무기질이 빠져나가는 탈회(demineralization)와 무기질이 다시

침착하는 재광화(remineralization)라는 동적인 과정이 끊임없이 반복되면서 균형을 이루고 있다.

세균이 분비하는 산에 의해서 이러한 균형이 깨져 탈회 쪽으로 기울게 되면 치아우식증이 발생하게 된다¹⁾ (그림 1).

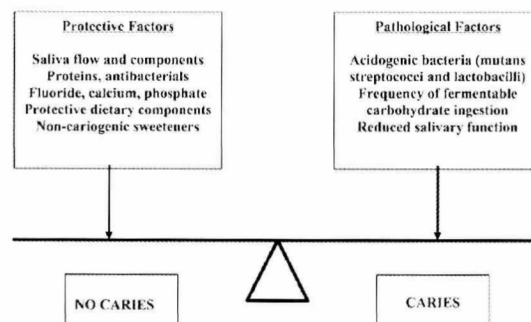


Figure 1. Schematic diagram of the balance between pathological factors and protective factors in the dental caries process. Reproduced with the permission of the publisher, Munksgaard, from Featherstone (1999).

그림 1. 치아우식증 진행과정에서 병인론적 요인과 보호 요인간의 균형에 관한 모식도¹⁾

과거의 치아우식증에 대한 주된 접근 방식은 명확한 와동이 형성되었을 때 이 부위를 외과적으로 제거하고 새로운 물질로 충전하는 외과적 접근(surgical approach)이었다. 그러나 21세기 치의학의 새로운 패러다임으로 와동 형성 이전에 초기 우식증인 백색병소(white spot)를 조기에 발견하고, 이를 다시 재광화시키는 접근법이 대두되고 있다. 이러한 변화는 크게 두 가지 선결조건이 필요한데 하나는 초기우식증을 조기에 탐지할 수 있는 방법을 개발하는 것이고, 다른 하나는 이렇게 발견된 병소를 재광화시킬 수 있는 방법을 개발하는 것이다. 전자인 초기우식증 조기 탐지를 위해서는 가시광선을 이용한 DIFOTI(Digital Fiber Optic Transillumination)나 QLF(Quantitative Light-induced fluorescence) 또는 레이저를 이용한 DiagnoDent[®]와 같은 제품들이 출시되어 임상현장에서 활용되고 있다²⁾. 한편 이렇게 발견된 초기병소의 재광화를 위해서는 지금까지 불소가 가장 대표적인 물질로 이용되어 왔다. 불소는 수돗물에 첨가하거나 치약 및 전문가용 젤의 형태로 광범위하게 활용되어 전 세계 치아우식증 유병률 감소에 크게 기여해왔다. 그러나 최근 들어서 불소 없이도 치면에서 상실된 무기질인 칼슘과 인을 보충해줄 수 있는 새로운 성분들이 개발되고 있다. 이 중에서 비교적 최근에 상품화되고 알려진 성분 이 바로 CPP-ACP(Casein

Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate)이다.

CPP-ACP의 원리

CPP-ACP는 호주의 멜버른 대학의 Eric Reynolds 교수가 개발한 물질로써, 우유에서 채취한 β -casein을 분해시킨 펩타이드인 CPP와 칼슘과 인의 복합체인 ACP를 결합시킨 나노 화합물이다^{3,4)}(그림 2). CPP-ACP 구성 성분 중에서 실제로 재광화에 큰 영향을 미치는 부분은 ACP이다. ACP는 여러 가지 칼슘과 인의 복합체 중에서 구강 내에서 용해도가 가장 높은 물질로 알려져 있다⁵⁾. 그런데 이러한 ACP가 단독으로 존재했을 경우에는 불안정한 상태가 되기 때문에 이를 보다 안정화시켜주는 처리가 필요하다.

CPP는 여러 개의 phosphoserine 잔기들(-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-)을 갖고 있으며, 이러한 부위는 전기적으로 음전하를 띠고 있기 때문에 양이온인 칼슘과 쉽게 결합할 수 있다(그림 3). 즉, 이러한 CPP의 기능을 활용하여 수용액 내에서 칼슘과 인을 안정화시키고, 저장고 역할을 할 수 있도록 CPP-ACP 복합체를 만든 것이다.

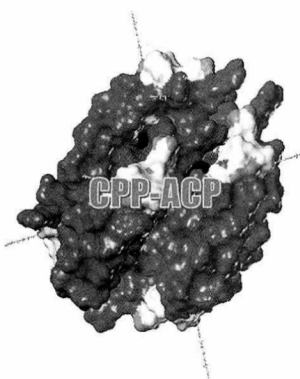


그림 2. CPP-ACP의 3차원적 모식도

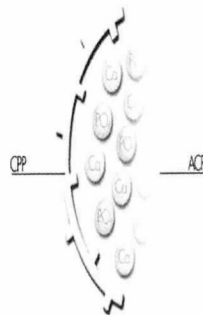


그림 3. CPP-ACP의 모식도 및 CPP의 화학적 구조

Casein Phosphopeptides	
1.	$\alpha_{s1}(59-79)$ - Gln-Met-Glu-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Val-Glu-Gln-Lys.
2.	$\beta(1-25)$ - Arg-Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu-Ser(P)-Leu-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Thr-Arg.
3.	$\alpha_{s2}(46-70)$ - Asn-Ala-Asn-Glu-Glu-Tyr-Ser-Ile-Gly-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser(P)-Ala-Glu-Val-Ala-Thr-Glu-Glu-Val-Lys.
4.	$\alpha_{s2}(1-21)$ - Lys-Asn-Thr-Met-Glu-His-Val-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Ser-Ile-Ile-Ser(P)-Gln-Glu-Thr-Tyr-Lys.
Amorphous Calcium Phosphate	
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	

이러한 복합체는 중성 상태에서는 구강 내 치태나 연조직, 치아표면에 결합된 형태로 존재하다가 구강 내 pH가 낮아질 경우 분해되면서 치아 표면에 칼슘과 인을 공급해주는 역할을 한다(그림 4).

CPP-ACP 함유 제품 소개

CPP-ACP의 상품명은 RECALDENT™인데, 이는 츄잉껌, 구강 양치액, 연고 등 다양한 제품에 첨가되어 시판되고 있다. 이중에서 CPP-ACP 연고는 CPP-ACP가 10% 함유된 연고형태의 제품으로써 국내에서는 Tooth Mousse®(GC corp, Tokyo, Japan)라는 상품명으로 판매되고 있다. 한편 CPP-ACP가 주 성분으로 함유된 츄잉껌의 재광화 효과와 관련된 많은 연구결과들도 있으며, 일본에서는 후생

성으로부터 치아우식증을 예방하는 특정 보호용 식품으로 인증을 받은 상태이다(그림 5).

CPP-ACP와 관련된 연구들

1990년대 이후로 CPP-ACP는 츄잉껌^{6,7)}, 양치액⁸⁾, 치약⁹⁾, 스포츠 음료¹⁰⁾ 등에 첨가되어 매우 다양한 형태로 재광화 및 우식 예방 효과가 검증되어왔다. 이중에서 대표적인 연구 결과 몇 가지를 소개하면 다음과 같다.

1995년 Reynolds 등¹¹⁾은 쥐를 이용한 치아우식유발 모형(rat caries model)을 통해서 CPP-ACP의 항우식 효과를 평가하였다. 그 결과 0.5% CPP-ACP가 500 ppm의 불소와 유사한 치아우식 감소 효과를 보였으며, 1%의 CPP-ACP의 경우 55%의 치아우식

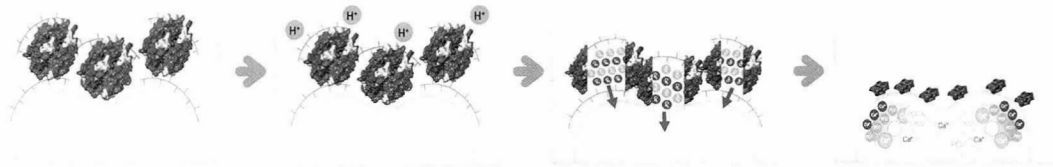


그림 4. CPP-ACP의 재광화 과정 모식도



그림 5. CPP-ACP 함유 제품들

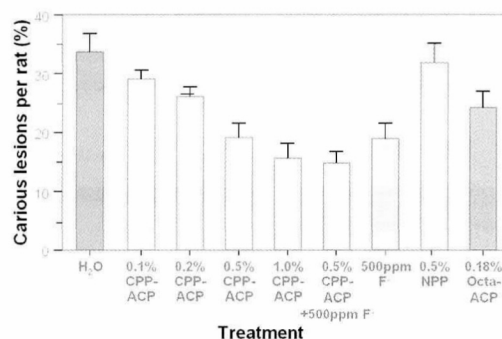


그림 6. 쥐를 이용한 CPP-ACP의 항우식 실험 결과¹¹⁾

증 감소 효과를 나타냈다고 보고하였다(그림 6).

한편 사람을 대상으로 CPP-ACP를 평가한 연구들은 피검자에게 법랑질 시편이 장착된 가철성 장치를 장착하는 *in situ* model을 이용한 연구가 대부분이었다. Shen⁶⁾ 등은 30명의 피검자들이 구강 내 법랑질 시편이 장착된 장치를 낀 상태에서 CPP-ACP가 함유된 무설탕껌을 하루 4회씩 14일간 씹은 결과, 무설탕 껌에 포함된 CPP-ACP의 함량이 증가할수록 법랑질 시편의 재광화가 증가함을 보고하였다(그림 7).

Reynolds 등은 3.0%의 CPP-ACP를 양치액의 형태로 매일 사용한 경우 치은 연상 치태에서 유의한 수준으로 칼슘과 인의 함량이 증가하였고, 특히 *S.mutans*의 세포막 표면에 CPP-ACP 입자들이 부착하여 세균의 활성을 억제한다고 보고하였다¹²⁾(그림 8).

한편 Iijima등¹³⁾은 구강 내 법랑질 시편이 장착된 가철성 장치를 장착한 피검자들이 CPP-ACP가 함유된 츄잉껌과 이 성분이 배제된 대조군껌을 하루 4회씩 14일 동안 씹게 한 뒤, 해당 법랑질 시편을 제거하여 8시간 및 16시간 동안 산에 노출시켜서 얼마나 내산성을 갖는지를 평가하였다. 실험 결과 CPP-ACP를

사용한 군의 시편이 대조군에 비해서 2배 정도 재광화가 더 일어났으며, 내산성 역시 2배 정도 높은 것으로 나타났다(그림 9).

그러나 모든 연구들에서 일관되게 CPP-ACP의 뛰어난 재광화 효과를 보고한 것은 아니다. 2007년도에 Schirrmester 등¹⁴⁾은 서로 다른 칼슘성분이 함유된 츄잉껌의 재광화 효과를 평가하는 연구에서 0.7% CPP-ACP가 함유된 츄잉껌을 양성 대조군으로 사용하였다. 이들은 CPP-ACP 함유껌의 재광화 효과가 선행연구^{6,12,13)}와는 달리 재광화 유도 물질이 전혀 없는 음성 대조군에 비해서 크지 않은 것으로 보고하였다.

한편 최근에는 CPP-ACP에 새로운 성분을 추가하여 효능을 향상시키려는 시도들이 진행되고 있다. Cai 등¹⁵⁾은 CPP-ACP 함유 츄잉껌에 citric acid를 추가할 경우 CPP-ACP만 단독으로 사용한 경우에 비해서 재광화 효과가 향상된다고 보고하였다. 한편 Cochrane 등¹⁶⁾은 제조 시 CPP-ACP 자체에 불소이온을 결합시켜서 새로운 형태의 물질인 CPP-ACFP를 제조한 결과 기존의 CPP-ACP에 비해서 재광화 효과가 더욱 향상된 것으로 보고하였다(그림 10).

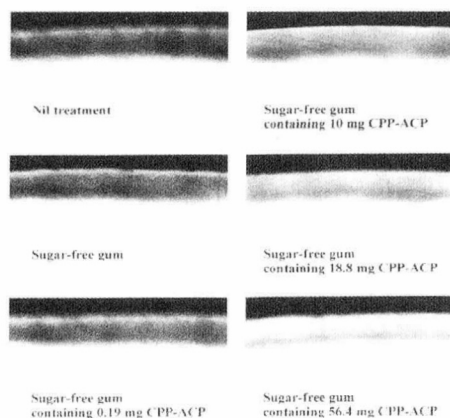


그림 7. 무설탕껌에 다양한 함량의 CPP-ACP를 함유시킨 츄잉껌 사용 후의 법랑질 시편의 변화를 담은 Microradiography사진들⁶⁾

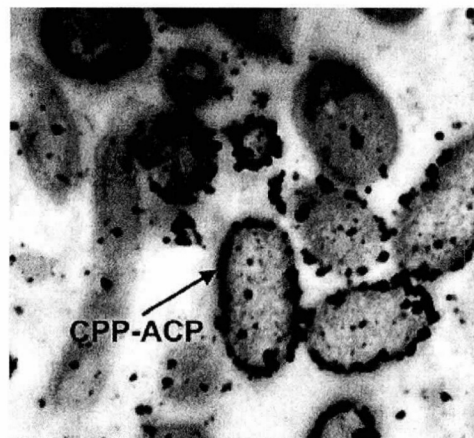


그림 8. CPP-ACP 입자가 세균의 표면과 세포내 간질에 부착된 모습¹²⁾

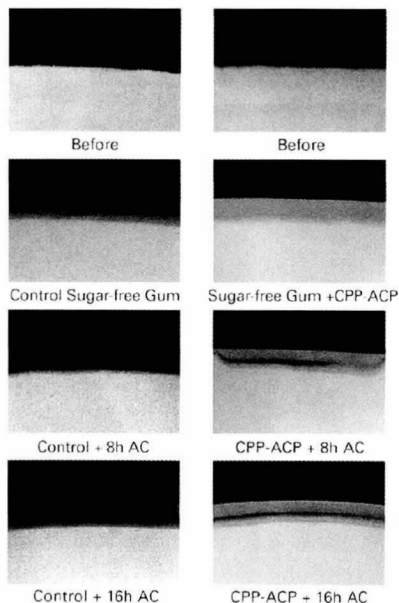


그림 9. 법랑질 시편의 표면하 병소 및 재광화 직후, 8시간, 16시간 산노출 후 시편의 Microradiography사진들¹³⁾

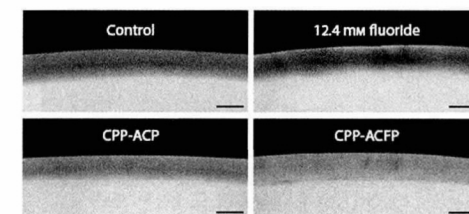
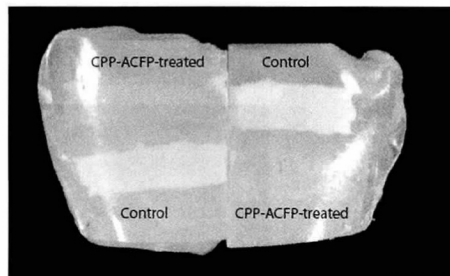


그림 10. 법랑질 표면하 병소를 pH 5.5의 2% CPP-ACP용액으로 처리한 치아 사진과 Microradiography 사진들¹⁴⁾

CPP-ACP의 임상 활용

국내에 소개된 CPP-ACP 연고인 Tooth Mousse®의 경우 다음과 같은 임상상황에서 활용할 수 있다.

- 1) 우식 고위험 환자의 치아우식증 예방, 특히 불소의 원활한 사용이 어려운 유치열기의 우식 위험 환자
- 2) 교정치료 시 탈회된 치아 부위
- 3) 지각과민증상의 완화
- 4) 법랑질 저석회화 부위
- 5) 치아 불소증 부위

진료실에서 Tooth Mousse®를 사용할 경우에는 치면세마 후 러버컵에 덜어서 문지르면서 도포할 수 있다. 한편 환자가 자가 도포할 경우는 제재를 연고처럼 면봉이나 치간칫솔 또는 손가락을 이용하여 치아 표면에 도포하며 도포 시간은 최소 3분간 유지하

도록 한다(그림 11-2, 3). 도포 후에 가능하다면 1~2 분간은 구강 내 남아있는 제재를 뱉어내지 말고, 혀를 이용해서 치면에 골고루 바르도록 교육시킨다. 도포 후 30분간은 음식물 섭취 및 구강 세정을 하지 않도록 교육하며, 아침과 저녁 하루 2회 도포를 추천하고 있다. CPP-ACP는 우유에서 추출된 성분이기 때문에 삼켜도 무해하며 lactose intolerance가 있는 사람에서도 사용 가능하다고 알려져 있다. 그러나 우유 단백질에 알러지가 있는 환자는 사용해서는 안 된다.

Tooth Mousse®를 보다 적극적으로 활용하는 방법으로는 치아미백치료 시 사용하는 custom tray를 활용하는 것이다(그림 11-4, 5). 일반적으로 손가락을 이용해서 도포할 경우 충분한 도포 시간을 확보하기 어려우나, custom tray를 활용할 경우 도포시간을 크게 늘릴 수 있다. 이와 같은 술식은 초기우식병소인 백색병소 뿐만아니라 법랑질 저형성 및 치아 불소

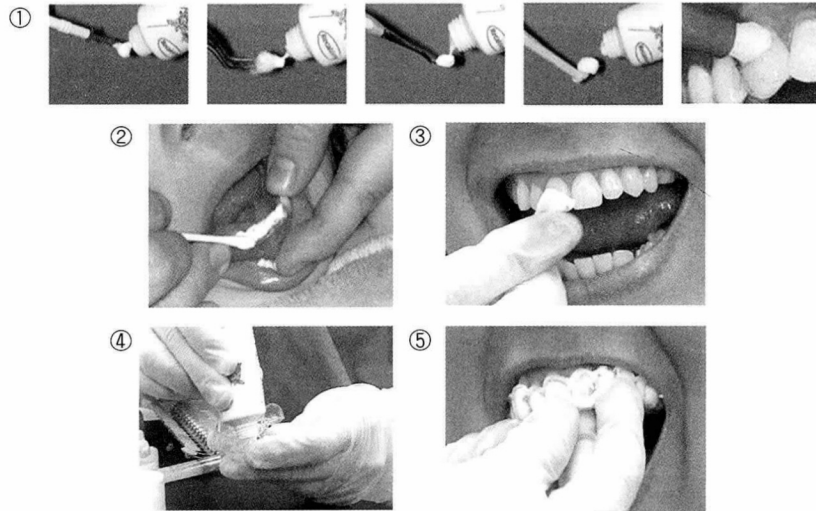


그림 11. Tooth Mousse®를 도포하는 모습. 1 : 도포를 위해서 다양한 도구를 사용함, 2, 3 : 면구와 손가락으로 도포하는 모습, 4, 5 : custom tray를 이용하여 도포하는 모습

증 부위에서도 활용이 가능하다.

먼저 치면세마를 실시한 후에 병소 부위에 산 부식(acid etching)을 시행한다. Tooth Mousse®를 도포하기 전에 산 부식을 먼저 시행하는 이유는 다음과 같다. 초기우식에 의한 백색병소 및 법랑질 저형성증, 치아불소증 등의 모든 병소들은 육안으로 관찰할 때 정상 법랑질보다 하얗게 보인다. 이런 경우 주로 표면 직하방에서 무기질 탈회가 발생하고 그 부위가 다른 정상적인 치질에 비해서 빛의 굴절율의 차이가 발생하기 때문이다. 그러므로 Tooth Mousse®를 구성하고 있는 칼슘과 인 이온이 표면 직하방 병소 부위에 보다 잘 침투할 수 있도록 통로를 확보하기 위해서 표면 부위를 열어주는 산 부식 과정이 필요한 것이다.

이후 환자는 본인에게 맞게 제작된 트레이를 이용해서 하루에 매일 30분 정도씩 Tooth Mousse®를 적용한 트레이를 장착하도록 교육한다.

결 론

21세기 치과계의 새로운 패러다임으로 기존의 외과적인 접근법보다는 Minimum Intervention 접근법이 대두되고 있다. 이러한 추세에 발맞추어서 새롭게 개발된 CPP-ACP는 기존의 대표적인 재광화 물질인 불소를 원활하게 활용하기 어려운 유치열기 환자등과 같이 특화된 집단에 활용할 경우 효과적일 것이다. 그러나 그 외의 성인 집단에 대해서는 기존 불소와의 비용 효과적인 관점에서의 체계적인 검토가 필요하다고 생각된다. 또한 지금까지 CPP-ACP에 대해서 보고된 연구들은 개발자 측에서 사람을 대상으로 한 *in-situ* 단계의 연구들이 대부분이다. 그러므로 향후 CPP-ACP에 대한 randomized control trial 등의 추후 연구도 필요할 것으로 사료되며, CPP-ACP의 효능을 좀 더 높이기 위한 꾸준한 노력도 계속되리라 예상된다. 21세기 치과계의 패러다임 변화의 첨단에 위치한 CPP-ACP의 변화와 발전을 기대해본다.

참 고 문 헌

1. Featherstone JD. The continuum of dental caries-evidence for a dynamic disease process. *J Dent Res* 2004;83 Spec No C:C39-42.
2. Pretty IA. Caries detection and diagnosis: novel technologies. *J Dent* 2006;34:727-739.
3. Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *J Dent Res* 1997;76:1587-1595.
4. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Spec Care Dentist* 1998;18:8-16.
5. LeGeros RZ. Calcium phosphate in oral biology and medicine. 1st ed. New York:Karger;1991:68-71.
6. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res* 2001;80:2066-2070.
7. Itthagarun A, King N.M, Yiu C, Dawes C. The Effect of Chewing Gums Containing Calcium Phosphates on the Remineralization of Artificial Caries-Like Lesions in situ. *Caries Res* 2005;39:251-254.
8. Reynolds EC, Cai F, Shen P, Walker GD. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar free chewing gum. *J Dent Res* 2003;82:206-211.
9. Roberts AJ. Role of models in assessing new agents for caries prevention-non-fluoride systems. *Adv Dent Res* 1995;9:304-311.
10. Ramalingam L, Messer LB, Reynolds EC. Adding casein phosphopeptide -amorphous calcium phosphate to sports drinks to eliminate in vitro erosion. *Pediatr Dent* 2005;27:61-67.
11. Reynolds EC, Cain CJ, Webber FL, Black CL, Riley PF, Johnson IH, Perich JW. Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat. *J Dent Res* 1995;74:1272-1279.
12. Reynolds EC, Cai F, Shen P, Walker GD. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in mouthrinse or sugar-free chewing gum. *J Dent Res* 2003;82:206-211.
13. Iijima Y, Cai F, Shen P, Walker G, Reynolds C, Reynolds EC. Acid resistance of enamel subsurface lesions remineralized by a sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Caries Res* 2004;38:551-556.
14. Schirrmeyer JF, Seger RK, Altenburger MJ, Lussi A, Hellwig E. Effects of various forms of calcium added to chewing gum on initial enamel carious lesions in situ. *Caries Res* 2007;41:108-114.
15. Cai F, Manton DJ, Shen P, Walker GD, Cross KJ, Yuan Y, Reynolds C, Reynolds EC. Effect of addition of citric acid and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate to a sugar-free chewing gum on enamel remineralization in situ. *Caries Res* 2007;41:377-383.
16. Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel Subsurface Lesion Remineralisation with Casein Phosphopeptide Stabilised Solutions of Calcium, Phosphate and Fluoride. *Caries Res* 2008;42:88-97.