

생체활성 유기물로 표면이 개질된 임플란트 개발 추이 분석 연구

황성택¹ · 한인호² · 허중보³ · 강정경⁴ · 류재준^{1*}

¹고려대학교 임상치의학대학원 심미수복학과, ²연세대학교 의과대학 의학교육과, 고려대학교 임상치의학연구소

³부산대학교 치의학전문대학원 치과보철학교실, ⁴서울보훈병원 치과보철과

연구 목적: 기존의 기계적 결합 방식인 티타늄 표면에 생체활성 유기물질이 코팅된 생체 활성 임플란트에 관한 연구가 최근에 많이 이루어지고 있다. 이러한 생체 활성 임플란트는 임플란트 자체에 골유착 및 골형성 효과를 부여할 수 있다. 본 연구의 목적은 생체 활성 임플란트 표면에 대한 연구 동향을 분석함으로써, 표면처리 기술 개발의 현황과 향후 발전 전망에 대해서 알아보고자 하였다.

연구 재료 및 방법: 본 문헌 분석 연구는 'Web of Science (<http://isiknowledge.com>, Thomson Scientific)' 를 통해 SCI (science citation index) 등재 논문들을 기반으로 분석하였다. 주제별로 연구비중을 비교하기 위해서, 임플란트 표면 코팅에 사용되는 생체활성 유기물질로 키워드를 선정하고 각 키워드로 대표되는 리서치 그룹을 선정하여 각 그룹들의 연구 동향을 분석하였다. 또한 키워드별로 동물실험 동향을 분석하여 상용화 가능성에 대해서도 고찰하였다.

결과: 연구의 비중은 콜라겐, 피브로넥틴, 골형성단백질, RGD (Arg-Gly-Asp) 순으로 나타났으며, 콜라겐을 이용한 연구가 40%로 가장 많은 연구가 이루어지고 있었다. 네 가지 주제 모두 시간의 경과에 따라 연구횟수가 증가하는 양상을 보였으며, 특히 RGD에 관한 연구횟수가 가장 급격하게 증가하였다. 콜라겐 대표 리서치 그룹의 연구 동향을 분석하였을 때, 콜라겐은 단독 사용보다는 다른 생체활성 유기물 및 무기물과의 병용 처치에 관해 주로 연구가 되고 있었으며, 특히 세포외기질인 콘드로이틴 설페이트와의 병용 처치에 관한 연구가 가장 많이 이루어지고 있는 것으로 나타났다. 골형성단백질의 대표 리서치 그룹들에서는 rhBMP-2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2)에 관한 연구가 주로 이루어지고 있었다. 동물실험에 관한 연구 동향 분석 결과 콜라겐은 차폐막 혹은 약물 전달 매체로서 주로 사용되고 있었고, 골형성단백질은 치조골이식술 혹은 임플란트 표면 코팅에 대한 효과가 연구되고 있었다.

결론: 연구 결과를 주제별로 분석하였을 때 주제별로 일관성 있는 결과를 얻기 어려웠으며, 보다 나은 결과를 얻기 위한 기계적 표면처리와 여러 세포외기질, 성장인자 등의 생체물질의 최상의 조합을 찾기 위한 노력이 진행중이었다. 연구가 초기단계에 머물고 있기 때문에 상용화에 이르기까지는 많은 시간과 노력이 필요할 것이다. (대한치과보철학회지 2011;49:254-262)

주요단어: 치과 임플란트, 표면 개질, 생체재료, 세포외기질, 성장인자

서론

치과 임플란트는 치조골에 수술적으로 식립되고, 티타늄 표면으로 골이 재생되어 티타늄-골 간의 밀접한 연결에 의해 유지된다. 이러한 현상을 골유착이라고 정의한다.^{1,2} 이러한 생물학적 고정인 임플란트 유지형 보철물과 그 장기적 성공에 선결조건이다. 지난 40년간 부분 혹은 완전무치악 환자에서 고정식 및 가철식 형태의 임플란트 유지형 보철 수복을 위해 치과 임플란트가 예지성이 있는 치료 옵션이 되었다.⁴

오늘날 다양한 재료, 형태, 크기, 계면형태, 표면특성을 가진 1300개 이상의 구내 임플란트가 개발되어 상업적으로 이용 가능하다.⁵ 근래의 문헌 연구(systematic review)에서 표면 개질, 임플란트 형태, 특정 물질이 실제로 임상적 성과를 증진시키는지에 대한 의문을 제기하였다.⁶ 그에 대한 결론은 어떤 특정한 종류의 치과 임플란트도 장기적 성공이라는 측면에서 우월한 결과를 낸다는 증거가 없다는 것이었다. 이는 티타늄 고유의 생

체 친화적인 성질 때문에 티타늄에 부여한 조건에 관계없이 장기적으로 유사한 수준의 골유착 성공을 얻을 수 있다는 것이다.

그러나 현재 임플란트 표면처리의 초점은 더 이상 골유착의 성패에 있지 않다. 해부학적으로 불리한 위치에 임플란트를 식립하여 임플란트 성공율을 높이는 것과 보다 빠른 골유착을 얻어 치료기간을 단축시키는 것이 최근 임플란트가 지향하는 목표인 것이다.

임플란트 표면의 화학적 조성이나 전하가 초기 세포부착에 영향을 미친다.⁷ 이것이 골유착의 속도를 증가시키기 위한 방법으로써 임플란트 표면 개질에 대한 지대한 관심을 불러일으켰다. 임플란트 표면 개질의 다양한 전략은 표면에 거칠기를 부여하는 방법, 표면에 생체유사 물질을 코팅하는 방법, 성장인자를 적용하는 방법 등이 있다.⁸ 현재의 임플란트 표면 개질의 목표는 이미 유효성이 입증된 기존의 거친 표면에 생체활성 유기물을 결합하여 골유착에 능동적인 임플란트를 개발하

*교신저자: 류재준

425-707 경기 안산시 단원구 고잔1동 516 고려대학교의료원 안산병원 치과 031-412-5370; e-mail, koprosth@unitel.co.kr

원고접수일: 2011년 4월 11일 / 원고최종수정일: 2011년 5월 3일 / 원고채택일: 2011년 5월 20일

*이 연구는 식품의약품안전청의 지원으로 수행된 2008년 기획연구사업 [첨단융합기술 의료기기 평가기술 개발사업; 첨단기술이 융합된 수복용 재료 및 기능대체용 의료기기 평가기술 개발기획(08042기획연802)]의 일환으로 수행되었습니다.

고자 하는 것이다. 이를 위해 다양한 접근법들이 시도되고 있으며, 매우 활발히 연구되고 있다.

임플란트 표면처리에 대해 다양한 문헌 연구가 있었다. Junker 등⁹은 2009년 연구에서 최근 상업화된 임플란트와 실험적으로 만들어진 임플란트에 대해 골 유착의 효과에 대해 분석하였다. 이 연구에서는 실험적 표면 개질에 대해 조직학적 평가와 기계적인 평가결과를 요약하였다. Coelho 등¹⁰은 2008년 문헌 연구에서 치과 임플란트 표면의 최신 추세를 시험관 내 연구(*in vitro*), 동물 연구(*in vivo*), 임상 연구(*clinical trial*), 생체 외 연구(*ex vivo*)로 계층적으로 분석하여 임플란트 표면 디자인에 대한 합리적인 가이드라인을 제시하고자 하였다. 그러나 이 연구는 표면 거칠기 부여와 생체활성 세라믹 요소에 대한 주제만을 제시하였으며, 생체유사물질에 대한 언급은 없었다. 김 등¹¹은 2008년 문헌 연구에서 치과 임플란트에 세포 외 기질, 펩타이드, 성장인자 등과 같은 생물학적 분자를 적용하는 임플란트 표면에 대해 소개하였다.

최근의 임플란트 표면개질에 대해 다양한 문헌 연구가 진행되었지만, 생체모방분자의 임플란트 표면에의 적용에 대해 상대적 연구 비중을 분석하거나 시간에 따른 연구 경향을 분석한 연구는 없었다. 이러한 상대적 연구 비중과 연구 경향 분석은 새로운 방식의 임플란트 표면 처리의 현황과 그 상용화 가능성에 대해 알아볼 수 있으며, 앞으로 임플란트 표면 개질에 대해 연구하는 이들로 하여금 연구 방향을 설정하는데 가이드라인을 제시할 수 있을 것이다.

본 연구의 목적은 최근에 개발되고 있는 생체활성 유기질을 이용한 임플란트 표면처리 기술의 개발 추이에 대해 분석하고, 임플란트 표면처리 기술 개발의 현황과 향후 발전 방향에 대해 알아보는 것이다.

연구 재료 및 방법

1. 주제별 연구 비중 분석

1) 검색방법

SCI급 이상의 검증된 문헌을 중심으로 고찰을 하기 위하여 'Web of Science' (<http://isiknowledge.com> provided by Thomson Reuters)를 사용하여 문헌검색을 시행하였다.

2) 검색어

생체활성 유기질을 이용하여 임플란트 표면을 개질하는 것은 세포부착과 세포분화라는 두 가지 목적을 가진다. 각 전략과 관련하여 관련 세부주제들을 분류한 결과, 다음의 Table 1에 제시한 주제들을 주요검색어로 채택하였다.

3) 검색조건

Table 1에 제시된 검색어를 조합하였으며, 임플란트에 사용된 경우에 국한하며, 티타늄이라는 재료적인 측면으로 제한하기 위

Table 1. Search words for analysis of developmental trend of implant surface modification using bioactive organic materials

Cell attachment : Extracellular matrix components	Cell differentiation : Growth factors
Collagen	BMP (Bone morphogenetic protein)
RGD (Arg-Gly-Asp peptide sequence)	TGF (Transforming growth factor)
Fibronectin	VEGF (Vascular endothelial growth factor)
Fibrin & fibrinogen	
Integrin	

Table 2. Combinations of search words related with bioactive organic materials and search conditions restricted by implant and titanium in topic

Extracellular matrix components	(collagen OR rgd* OR fibronectin OR fibrin OR fibrinogen OR integrin) AND (implant*) AND (ti* OR titanium)
Growth factors	(bmp* OR tgf* OR vegf OR growth factor) AND (implant*) AND (ti* OR titanium)

Table 3. Categorization of searching period and details

Searching period	Details
All years	- 2010.4
Recent 5 years	2005. 1 - 2010. 4
Recent 3 years	2007. 1 - 2010. 4

해 Table 2와 같은 검색조건을 설정하였다. 모든 검색조건은 'topic' 내에서 검색되도록 하였다. 'Topic' 은 Title, Abstract, Author Keywords, Keywords Plus[®]를 포함하는 조건을 의미한다. 검색의 편의를 위해 한 문헌이 여러 검색어에 중복으로 검색되는 것을 허용하였다. 이는 결과에서 제시한 상대적 연구 비중 분석에서 동일 문헌이 중복으로 포함될 수 있음을 의미한다.

4) 검색기간

검색 기간은 제한이 없도록 한 전체연도와 최근 동향을 밝히기 위하여 최근 5년 및 최근 3년으로 제한한 연도로 검색을 하였고 세부 기간은 Table 3과 같다.

2. 주제별 대표 연구 그룹의 연구 주제 변화 분석

주제별 연구 비중 분석의 결과를 바탕으로 상대적 연구비중이 높은 콜라겐과 골형성단백질(BMP)을 중심으로 대표 리서치 그룹을 선정하고, 이 그룹의 연구 동향을 분석하였다.

1) 대표 리서치 그룹의 선정

- 발행 논문 수가 많은 저자 순으로 순위를 부여한 후 가장 많은 논문을 발행한 저자를 선정
- 이 저자가 속한 리서치 그룹의 연구 주제의 시간의 흐름에 따른 변화를 분석

3. 동물 실험 비중 분석

현재 생체활성 유기질을 이용한 임플란트 표면처리 기술에 관한 연구는 대부분 전 임상적인 연구가 진행 중이다. 미래의 임플란트 표면처리의 연구 방향과 상용화 가능성을 가늠해 보기 위해, 1.에서 행한 주제별 연구 비중 분석의 결과를 바탕으로 실험동물 별 연구비중을 비교하였다. 이를 토대로 대사 회전 속도가 인간과 가장 근접한 dog model 연구를 중심으로 연구내용을 요약하였다.

1) 검색조건

1.과 동일

2) 추가 검색어

- A. Dog
- B. Rabbit
- C. Rat

결과

1. 주제별 연구 비중 분석

전체 연구 수의 합계는 2000년대 이후로 급격히 증가하는 경향을 보여준다. 이러한 경향은 모든 주제에 대해서도 동일하게 2000년대 이후 증가하는 추세를 보여주었다. 콜라겐과 관련된 연구는 1990년대에 시작되어 꾸준히 증가하는 추세를 보여주었다. RGD는 2000년대에 들어서면서부터 연구가 되기 시작하였으며 최근 5년에 연구 수가 급격히 증가하였다. 인테그린 역시 2000년대부터 본격적으로 연구가 시작되었다.

골형성단백질(BMP)과 전환성장인자(TGF)는 1995년 이후에 연구가 되기 시작하여 2000년대 이후 본격적으로 연구되기 시작하였다. 혈관성장인자(VEGF)는 최근 5년에 연구되기 시작하였다.

1) 생체활성 유기물 관련 검색어별, 상대적 연구 비중 분석
콜라겐이 세 가지 기간 모두에서 약 40%로 가장 많은 비중을 차지하였다. 피브로넥틴이 약 16%로 두 번째로 많은 비중을 차지하였으며, 골형성단백질(BMP)이 약 11%정도로 세 번째로 많은 비중을 차지하였다. 검색 기간에 따라 비교하면 전체 연도에서 골형성단백질(BMP)(11%)의 비중이 RGD(9%)에 비해 앞서 있었는데, 최근에는 약 11%로 거의 비슷한 비중을 차지하였다. 전체 연도에서 피브린 및 피브리노젠(9%)이, RGD(8%)에 비해 약간 높은 비중을 차지하였으나, 최근에는 그 비중이 역전되어 RGD가 11%, 피브린 및 피브리노젠이 7-8%정도의 비중을 보여주었다. 최근 3-5년 사이에 RGD의 비중이 상대적으로 증가되고 있었다(Figs. 1-3).

2) 생체활성 유기물 관련 검색어별, 단위 기간에 따른 증가 추세 비교

콜라겐에 대한 연구가 압도적으로 많은 비중을 차지하였다. 최근의 피브로넥틴, 골형성단백질(BMP), RGD에 대한 연구 수는 콜라겐의 10년 전 수준 정도인 것으로 나타났다. 혈관성장인자(VEGF)를 포함한 다른 성장인자는 상대적으로 매우 적은 논문 수를 보여주었다.

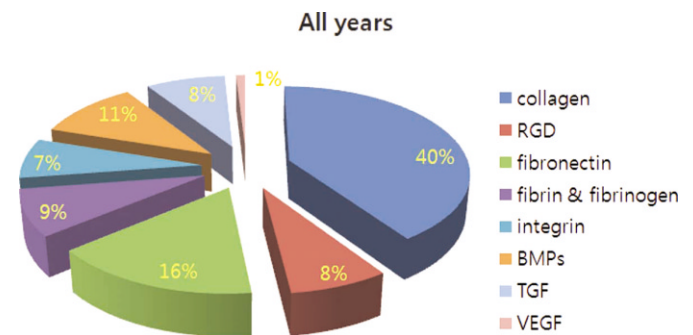


Fig. 1. Relative % ratio of search words related with bioactive organic materials in all years.

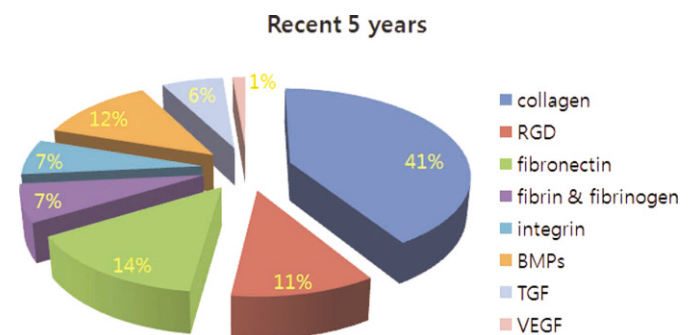


Fig. 2. Relative % ratio of search words related with bioactive organic materials in recent 5 years.

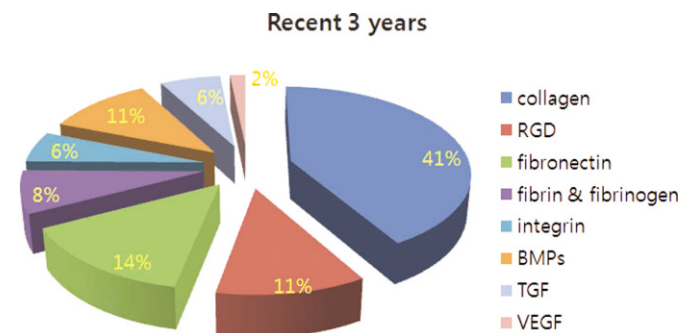


Fig. 3. Relative % ratio of search words related with bioactive organic materials in recent 3 years.

콜라겐에 대한 연구가 지속적으로 증가하는 것으로 관찰되었으나 증가속도는 대조군인 'dental implant' 와 유사하였다. RGD와 골형성단백질(BMP)은 최근 10년 사이에 활발히 연구되기 시작하였다. RGD (1995 - 2000년)에 비해(2001 - 2005년)의 연구 수가 7배 증가하였으며, 최근 5년 사이에 그 전 5년 동안에 비해 2.5배 증가하였다. 골형성단백질(BMP) 역시(1995 - 2000년)에 비해(2001 - 2005년)이 4배 증가하였다. 최근 5년에도 증가하는 추세를 보였다. 최근 5년에 증가하는 것은 콜라겐, RGD, 피브로넥틴, 골형성단백질(BMP)이었다. 피브린 및 피브리노겐과 인테그린, 전환성장인자(TGF)는 최근 5년에 정체하는 추세를 보였다(Fig. 4).

연도별 추이를 보면, 콜라겐, RGD, 피브로넥틴, 골형성단백질(BMP)이 주로 연구되는 주제였다. 콜라겐은 다른 연구주제에 비해 3배 정도 높은 연구비중을 보였으며, 최근 5년간 지속적으로 증가하였으나 그 증가율은 크지 않았다. 골형성단백질(BMP), 전환성장인자(TGF)는 최근 3년 간(2007 - 2009) 증가하는 추세에 있었다(Fig. 5).

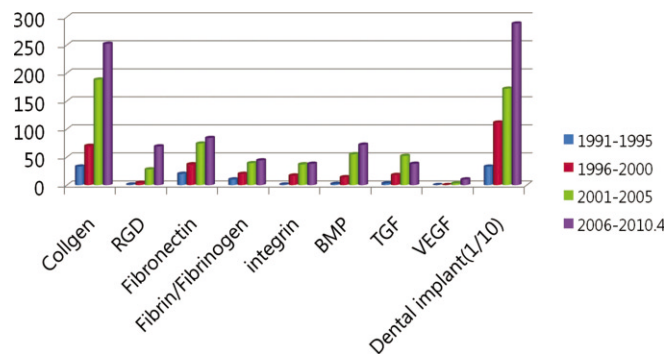


Fig. 4. Comparison of the number of articles in search words related with bioactive organic materials in 5-year unit period.

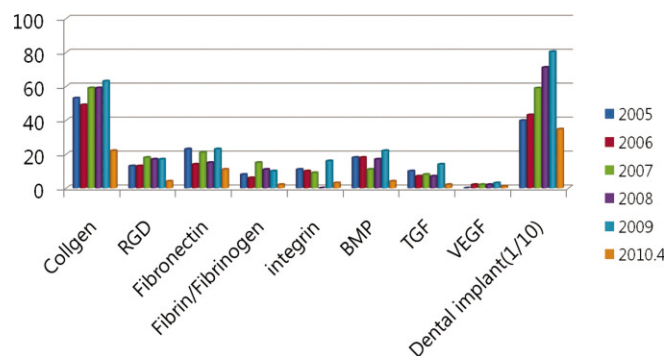


Fig. 5. Comparison of the number of articles in search words related with bioactive organic materials in recent 5 years.

2. 생체활성 유기물 관련 주제별, 대표 리서치 그룹의 연구 주제 흐름 분석

1) Collagen 관련 논문 대표 저자 선정

: Scharnweber D.가 41개로 가장 많은 논문을 발표하였다.

이 리서치 그룹이 콜라겐과 함께 연구한 주제에 대한 빈도와 시간에 따른 연구 주제의 변화에 대해 Fig. 6과 7을 통해 도식화하였다. 이 연구 그룹은 콜라겐만을 사용한 경우는 아주 드물었고, 콜라겐과 함께 다른 생체활성 물질을 병용하는 것에 대한 비교 연구가 주로 이루어지고 있었다. 그 빈도는 프로테오글리칸/글리코사미노글리칸(proteoglycan/glycosaminoglycan, PG/GAG), 칼슘포스페이트/하이드록시아파타이트(calcium phosphate/hydroxyapatite, CaP/HA), 성장인자(growth factor, GF), RGD, 피브로넥틴(fibronectin, FN) 순이었다. 최근에는 PG/GAG에 대한 연구가 주로 이루어졌다. 하이드록시아파타이트와 관련하여서도 임플란트 표면에 콜라겐 혹은 하이드록시아파타이트를 각각 코팅하는 것과 하이드록시아파타이트-콜라겐을 순차적으로 코팅하는 것, 광물화 콜라겐(mineralized collagen)을 비교하는 것에 대한 논문이 최근에 주로 발표되었다. 반면 이 연구 그룹은 성장인자나 RGD, 피브로넥틴에 대한 연구는 상대적으로 큰 비중을 차지하지 않았으며, 최근 활발히 연구되고 있는 rhBMP-2에 대한 연구도 진행되고 있지 않았다(Figs. 6, 7).

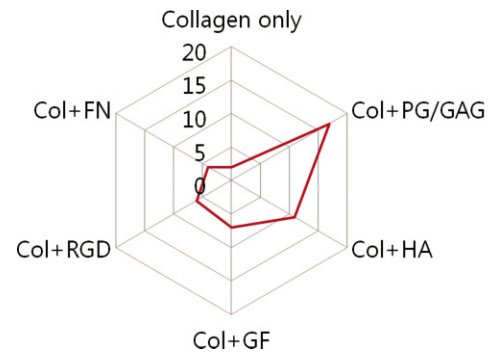


Fig. 6. Comparison of accumulative frequency of subject studied with collagen by Scharnweber *et al.*

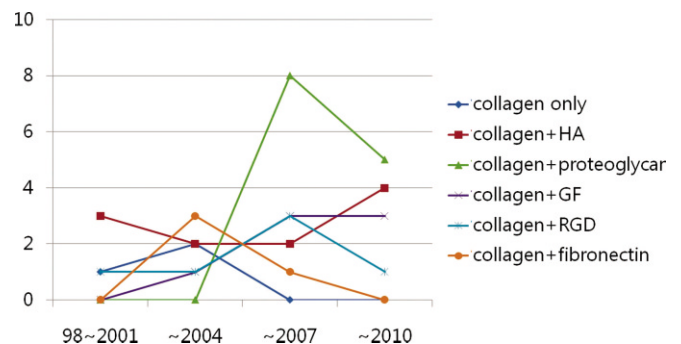


Fig. 7. Changes of frequency of subject studied with collagen according to published year by Scharnweber *et al.*

2) BMP관련 논문 대표 저자의 선정

Jansen JA가 8개로 가장 많은 논문을 발행하였다. 그러나 연구 수가 작고, 다양한 연구주제 보다는 한 가지 주제에 대해 연속적으로 일관성 있는 연구를 하고 있었다. 따라서 BMP관련한 연구에 대한 소개를 하기에 부족한 측면이 있어서 BMP와 관련하여 각기 다른 방향성을 가지고 있는 상위 세 개의 리서치 그룹의 연구 주제에 대해 분석하였다.

Jansen JA의 연구 8개 중 6개가 2005년 이전의 연구로 최근의 논문이 많지 않았다. 연구주제는 티타늄 섬유망(titanium fibre mesh)에 다양한 세포외기질 혹은 골형성단백질을 코팅하여 위에 피하이식함으로써 골유도능을 평가한 것이었다. 이중동물에서 얻어진 세포외기질과 자가 골형성단백질을 병용하는 것에 대한 연구가 연속적으로 진행되었다.

Jennisen HP도 역시 가장 최근 논문이 2007년으로, 최신의 논문은 없었다. 연구주제는 주로 티타늄 임플란트 표면에 rhBMP-2를 코팅하는 방법에 대한 연구였다. 주로 티타늄 표면에 염황산(chromosulfuric acid surface enhanced, CSA)처리를 하여 매우 높은 친수성을 얻는 것과 rhBMP-2의 병용 혹은 rhBMP-2의 비공유결합성 코팅에 대한 연구들이 발표되었다.

Wikesjo UME는 상대적으로 최근의 논문이 많이 검색되었다. 이 리서치 그룹은 개의 하악골에 임플란트 주위 defect model을 만들고, 여기에 'critical size'를 평가하는 실험을 하였다. 이후에 이 연구 모델을 바탕으로 rhBMP-2 혹은 rhBMP-7에 대한 골형성능에 대한 평가를 비교적 일관성 있게 진행하고 있었다.

3. 동물 실험 비중 분석

1) 유기질 관련 검색어별, 실험동물에 따른 발행 논문 수
콜라겐과 골형성단백질(BMP)과 관련된 주제가 'dog model'과 'rabbit model'에서 활발히 연구되고 있었다(Table 4).

2) 동물 실험 주제 분포

: 임플란트 시술에 대한 콜라겐의 적용은 1) 흡수성 콜라겐 차폐막, 2) 이식재, 3) 성장인자와 함께 결합된 약물전달자(drug carrier) 및 4) 하이드록시아파타이트와 결합된 표면처리가 있었다. 2003년 이전에는 주로 차폐막으로서의 사용빈도가 높았으며, 최근에는 rhBMP-2 이하 성장인자와 결합된 약물 전달자(drug carrier)로서의 연구의 빈도가 높았다. 이외의 경우는 대부분 임플란트 주위 결합조직의 조직학적 평가요소로서 콜라겐 섬유 방향성 혹은 양이 조사된 것들이었다. 결과를 다음의 Fig. 8과 9와 같이 도식화하였다.

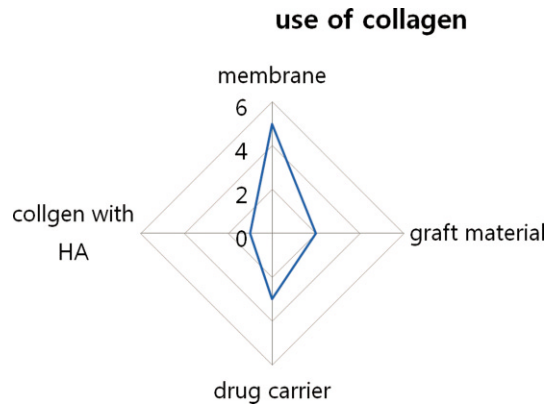


Fig. 8. Comparison of accumulative frequency of subject according to use of collagen: 24 dog model studies.

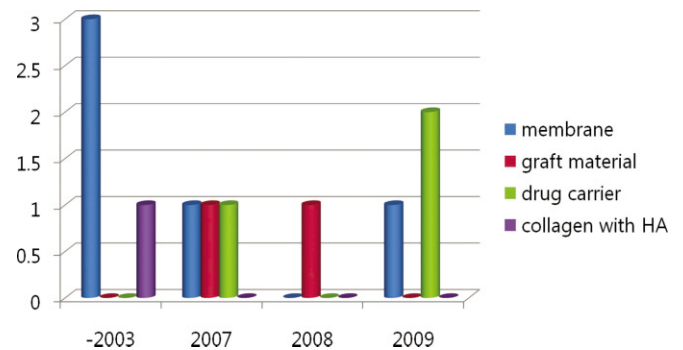


Fig. 9. Comparison of frequency of subject according to published year: 24 dog model studies.

BMP와 관련된 dog study는 주로 임플란트 주위 치조골 형성을 위한 골유도재생술(guided bone regeneration, GBR)에서 약물 전달자(drug carrier)와 결합된 형태로 골형성단백질(BMP)이 적용되거나, 골형성단백질(BMP)이 코팅된 임플란트를 적용하는 것으로 나타났다.

고찰

임플란트의 임상적 성공에 결정적인 역할을 하는 것이 골유착이다. 임플란트 표면의 화학적 조성이나 전하가 초기 세포 부착에 영향을 미치며, 이것이 골유착의 속도를 증가시키기

Table 4. The number of articles related with bioactive organic materials according to study animal

Study animal	Collagen	RGD	Fibronectin/fibrinogen	Fibrin	Integrin	BMP	TGF	VEGF	Total
Dog	24	0	1	4	0	6	1	0	36
Rabbit	22	4	3	6	2	9	4	2	52
Rat	55	11	27	12	17	18	14	0	

위한 방법으로 임플란트 표면 개질에 지대한 관심을 불러일으켰다고 전술하였다. 골유착을 가속화시키기 위한 임플란트 표면 개질을 위해 다음의 시도들이 있었다.

첫째는 기계절삭 가공된 티타늄 임플란트 표면을 깎거나, 표면에 다른 물질을 붙여 표면에 거칠기를 부여하는 것이다. 전자는 알루미늄, 티타니아, 칼슘 포스페이트(CaP)와 같은 단단한 물질을 분사하거나, 티타늄 분말을 소성시키거나, 산부식을 하는 등의 방법들이 사용되었다. 후자는 티타늄 입자를 플라즈마 용사법을 통해 붙이거나, 양극산화법을 통해 산화막의 성질을 변화시키는 방법이 사용되었다.

둘째는 생체모방적 접근으로써 생체활성 무기질을 이용한 임플란트 표면 개질이다. 임플란트의 티타늄 표면을 주로 하이드록시아파타이트(HA)로 구성되어 있는 칼슘 포스페이트(CaP)로 코팅하는 것인데, 주로 플라즈마 용사법을 사용한다. 칼슘포스페이트(CaP)는 임플란트 식립 후 임플란트 주변부로 분출되어 순차적인 골형성 세포의 부착과 성장을 위한 매트릭스로서 작용하는 생물학적 아파타이트를 촉발시킨다. 이에 대한 연구는 최근 가장 많이 연구되었고, 그에 대한 결과들로 상용화된 제품들이 이미 소개되고 있다. 본 연구에서 지향하는 최근에 개발되고, 상용화되기 이전 단계의 새로운 임플란트 표면에 관한 연구동향을 분석하고자 하는 취지에 맞지 않아, 임플란트 표면에 무기질을 코팅하는 주제는 제외하였다.

셋째는 생체활성 유기질을 이용한 임플란트 표면 개질이다. 유기질을 이용하여 임플란트 표면을 개질하는 것은 다음의 두 가지 전략을 가진다. 하나는 세포부착과 관련된 것으로 골 기질 구성성분을 임플란트 표면에 부착시키는 것이다. 이로써 혈중의 골재생에 필요한 세포들이 임플란트 표면에 직접 부착할 수 있는 세포친화성을 얻고자 하는 것이다. 다른 하나는 임플란트 주위 골 재생을 증진시키기 위해 골형성 신호전달 분자를 전달하는 것이다. 이는 세포 분화와 관련된 것으로 성장인자를 통해 창상치유에 필요한 조골세포나 혈관세포의 이주, 분화, 증식을 촉진하는 방법이다.

임플란트 표면 개질에 대한 발전은 초기의 기계절삭 가공된 표면으로부터 위의 세 단계의 순서로 발전하였다. 임플란트 표면 개질의 최신의 경향은 생체활성 유기물을 임플란트에 적용하여, 골형성에 능동적인 효과를 부여하는 것이다. 따라서 본 연구에서는 이와 관련한 연구주제를 중심으로 제시한 검색어를 선정하였다.

연구 비중 분석 결과에서 연구주제의 총합은 2000년대 이후로 급격히 증가하는 경향을 보여준다. 이러한 추세는 각 세부 주제에서도 역시 나타났다. 이는 임플란트에 유기질을 적용하고자 하는 다양한 노력들이 2000년대 이후에 시도되었음을 의미한다.

전체 연구 주제 중 콜라겐에 대한 연구가 압도적으로 많았으며 기간에 따라 지속적으로 증가하는 추세가 발견되었다. 콜라겐의 효과는 이미 검증된 단계이며, 기존의 검증된 효과에 더하여 또 다른 세포 외 기질이나 성장인자 등과의 병용이 시

너지 효과를 일으키는지의 연구가 진행 중이었다.

RGD와 골형성단백질(BMP)은 최근 10년 사이에 활발히 연구되기 시작하였다. 상대적 비중이 가장 눈에 띄게 증가한 것이 RGD였다. RGD는 최근 5년 사이에 그 전 5년 동안에 비해 2.5배 많은 연구가 발표되었다. 검색 기간에 따른 비중 비교에서 RGD는 전체연도의 9%에서 최근 5년 및 3년의 11%로 증가하였다. 타 주제와 비교 시 최근 골형성단백질(BMP)과 유사한 비중으로까지 증가하였고, 피브린 및 피브리노겐의 비중을 역전하였다. 이처럼 최근 RGD의 비중이 늘어나는 이유는 다른 세포 외 기질이나 성장인자에 비해 작은 분자량이 장점으로 작용할 수 있기 때문인 것으로 보인다. 임플란트는 기계적으로 고정을 얻어야 하기 때문에 코팅 기술을 구현하였다 하더라도 식립 과정에서 외력을 받을 수밖에 없다. 이러한 외력에 의해 코팅층이 박리되거나, 코팅된 물질이 구조적 변형을 일으켜 기능을 상실할 수 있다. 분자량이 클수록 이러한 문제에 영향을 많이 받을 것인데, RGD는 분자량이 작기 때문에 이러한 영향이 적을 것이다. RGD의 또 다른 장점은 합성이 가능하며, 특성을 변형시킬 수 있다는 것이다. RGD 아미노산 서열을 가진 작은 합성 peptide가 훨씬 큰 parental 분자와 유사한 효과를 보여주었다. 성장인자는 골형성단백질(BMP)과 전환성장인자(TGF)가 주로 연구되고 있었다. 골형성단백질(BMP)은 1995 - 2000년에 비해 2001 - 2005년에서 4배 증가하였다. 최근 5년에도 증가하는 추세를 보여주었다.

대표 리서치 그룹 연구 흐름 분석에서 콜라겐과 관련된 연구를 가장 많이 발표한 Schamweber D 그룹의 연구주제를 시간에 따라 분석해 본 결과 초기(1998 - 2003년)에는 주로 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite)에 관한 연구가 주로 이루어졌다. 콜라겐과 하이드록시아파타이트를 비교하거나 혹은 광물화 콜라겐 혹은 하이드록시아파타이트-콜라겐을 순차적으로 처리하였을 때를 비교하는 연구가 주로 이루어졌다. 2005년 이후로는 콘드로이친 설페이트(Chondroitin Sulphate, CS)에 대한 연구가 시작되었으며, 2008년까지 콘드로이친 설페이트의 세 분류(CS A,B,C)를 비교하거나 데코린(decorin), 바이글리칸(biglycan)을 비교하는 다수의 연구가 지속적으로 발표되었다. 2008년 이후로는 주로 콘드로이친 설페이트에 대한 연구만 이루어진 것을 보아 다른 프로테오글리칸에 비해 콘드로이친 설페이트가 콜라겐과 병용하였을 시 유리한 결과를 내는 것을 짐작할 수 있었다. 성장인자에 대한 연구는 2007 - 2008년 사이에 주로 이루어졌는데 연구주제는 BMP4나 TGF-1이었다. 최근 다른 리서치 그룹이 주로 BMP-2에 대한 연구를 진행 중이나, 이 리서치 그룹은 최근 성장인자에 대한 연구보다는 콜라겐과 칼슘포스페이트 및 콘드로이친 설페이트와 병용에 대한 연구에 초점을 맞추고 있다. 피브로넥틴에 대한 연구는 2003 - 2005년에 이루어졌으며 최근에는 연구되지 않고 있었다. 이 연구 그룹은 콜라겐만을 사용한 경우는 아주 드물었고, 콜라겐과 함께 다른 생체활성 물질을 병용하는 것에 대한 비교 연구가 주로 이루어지고 있었다. 그 빈도는 PG/GAG-CaP/HA-GF-RGD-FN순이었

다. 최근에는 PG/GAG에 대한 연구가 주로 이루어졌고 이에 대해서도 콘드로이틴 설페이트, 데코린, 바이클리칸 등이 연구되었지만, 콘드로이틴 설페이트와의 병용에 대한 효과는 어느 정도 검증이 된 것으로 보였다. 콜라겐과 하이드록시아파타이트의 병용과 관련된 논문이 최근에 주로 발표되었다. 반면 이 연구 그룹은 성장인자나 RGD, 피브로넥틴에 대한 연구는 상대적으로 큰 비중을 차지하지 않았으며, 최근 활발히 연구되고 있는 rhBMP-2에 대한 연구도 진행되고 있지 않았다.

BMP 관련 대표 리서치 그룹의 1, 2 위는 비교적 최근에 발표한 논문이 적었다. 이에 반해 Wikesjo UME는 상대적으로 최근의 논문이 많이 검색되었다. 이는 전술한 1, 2위의 리서치 그룹에 비해 상당히 의미있는 결과를 보여준다고 하겠다. 이 리서치 그룹은 개의 하악골에 임플란트 주위 골결손 모형(defect model)을 만들고, 여기에 'critical size'를 평가하는 실험을 하였다. 이후에 이 연구 모델을 바탕으로 rhBMP-2 혹은 rhBMP-7에 대한 골형성능에 대한 평가를 비교적 일관성 있게 진행하고 있었다. 단 임플란트 코팅방법이 'dip and dry'에 그쳐 진정한 의미의 표면 코팅 처리라고는 볼 수 없는 것이 한계점이라 하겠다.

Jennisen이 임플란트에 rhBMP-2를 화학적으로 고정하기 위한 노력을 하였지만 최근에는 발표된 논문이 없으며, Wikesjo의 연구가 임플란트 표면에 rhBMP-2를 적용하여 유의미한 결과를 얻었다고는 하지만, 'dip and dry'의 형태의 기본적인 수준의 표면처리 기술을 사용한 것을 미루어 유추하였을 때 티타늄 임플란트 표면에 생체활성 물질을 화학적으로 코팅하는 기술이 초기단계에 있다고 할 수 있겠다. 또한 코팅이 가능하다 하더라도 보관, 유통의 과정 및 비용 문제 및 식립 시 박리의 문제 등이 있을 수 있다. 따라서 BMP의 코팅은 기술적 어려움 뿐 아니라 상용화까지 많은 노력이 필요할 것으로 사료된다.

동물실험 관련 분석에서 임플란트 기술에 대한 콜라겐의 적용은 흡수성 콜라겐 차폐막, 이식재, 성장인자와 함께 결합된 drug carrier 및 하이드록시아파타이트와 결합된 표면처리가 있었다. 초기에는 주로 차폐막으로서의 사용빈도가 높았으며, 최근에는 rhBMP-2 이하 성장인자와 결합된 약물 전달자(drug carrier)로서의 연구의 빈도가 높았다. 흡수성 콜라겐을 활용한 차폐막은 이미 통용되고 있고 상용화가 완료된 상태이다. 콜라겐이 약물 전달자(drug carrier)로서 활용될 수 있다는 것은 기존의 콜라겐 적용의 효과에 시너지 효과를 기대하는 측면이라고 이해할 수 있겠다.

골형성단백질(BMP)과 관련된 'dog study'는 주로 임플란트 주위 치조골 형성을 위한 골유도재생술(GBR)에서 약물 전달자(drug carrier)와 결합된 형태로 골형성단백질(BMP)이 적용되거나, 골형성단백질(BMP)이 코팅된 임플란트를 적용하는 것으로 나타났다. 이로써 보다 불리한 해부학적 형태에서의 수직적, 수평적 골이식의 가능 여부를 평가하거나, 골유도가 가능한 임플란트를 식립하기 위한 것으로 실험이 설계되어 있다.

Zhang 등¹²의 연구에서 'chitosan/collagen scaffold'에 동결건조법

을 이용하여 BMP-7과 PDGF- β 가 결합된 것을 개의 하악골에 이식하였을 때의 효과를 평가하였는데 BMP-7의 효과가 인정되었으며, 두 성장인자가 병용되었을 때 시너지 효과를 일으키는 결과를 얻었다. Leknes 등¹³의 연구는 rhBMP-7의 효과를 두 가지 농도에서 비교하였는데(1.5, 3 mg/ml) 방사선학적 평가에서 rhBMP-7의 효과가 입증되었다. 따라서 사용된 'porous-oxidized' 표면이 rhBMP-7의 효과적인 전달자라는 결론을 내렸다. Leknes¹⁴는 또한 rhBMP-2에 대해서도 4가지의 농도를 비교하였는데(0.75, 1.5, 2, 3 mg/ml) 역시 rhBMP-2의 효과가 인정되었고 'porous-oxidized' 표면이 전달자로 사용될 수 있음을 보여주었다.¹⁴ 치료농도로서 0.75 - 1.5 mg/ml를 제시하였지만 대체에 따른 차이가 있을 수 있으므로 더욱 많은 연구가 요구된다고 하였다.

반면에 Baas 등¹⁵의 연구는 rhBMP-2는 골형성을 증가시키고, 함께 이식된 동종골의 대사회전 속도를 증가시켰지만, 이 때문에 임플란트의 기계적 안정성은 오히려 감소하였다. 비스포스포네이트 제제인 'Pamidronate'는 골대사를 방해하는 효과를 보여주었으며, rhBMP-2와 같이 사용했을 때도 마찬가지였다. Baas 역시 치료농도에 대해 강조하였다. Salata 등¹⁶은 실험적으로 형성한 defect에 자가골이식과 병용하여 BMP-2를 사용하였는데 조직학적 평가에서 BMP-2의 효과가 없었다.

전체적으로 rhBMP-2, 7은 골형성의 양적 측면에서 긍정적인 효과가 있었지만, 부정적인 결과를 내기도 했다. 골형성단백질은 골세포 뿐 아니라 골파괴세포의 활성화 역시 증가시킬 수 있다. 농도에 따라 골파괴세포의 활성화와 같은 부정적인 영향을 줄 수 있기 때문에, 임상적으로 적용시키기까지는 치료농도에 대한 연구가 과제로 남아있다.

본 문헌 분석 연구는 SCI에 등재된 논문을 대상으로 시행되었다. 상대적으로 양질의 논문임에도 불구하고 검색 조건에 부합하는 논문의 양이 많지 않은 경우가 있었다. 대부분 현재 초기 단계의 연구이기 때문에 일관성 있는 결론을 낼 수 없었으며, 향후 임플란트 표면의 발전 전망을 제시하기 보다는 제시한 연구주제와 관련한 다양한 전략과 연구결과를 소개하는데 그 의의를 두어야 하겠다.

생체활성 유기물의 임플란트 표면 개질에 이용되는 연구는 기술적 구현이 아직 초기 단계에 있고, 무수한 접근법들이 실험실 연구에서 진행 중이다. 따라서 이것에 국한하여 문헌 분석을 하기 위해서는 물리적 한계가 따르기 때문에, 임플란트 표면 개질 및 임플란트 주변부 개선을 위한 치과적 사용에 대해 제한 없이 문헌검색을 시행하였다.

제시한 주제는 시험관 내 연구(*in vitro*) 혹은 동물 실험(*in vivo*)에서 장기적으로 어느 정도의 유효성이 검증되어 있는 상태이다. 하지만 다양한 연구 조건에 따라 상반되는 결과를 보여주었다. 티타늄 임플란트의 표면거칠기를 얻기 위한 물리적, 기계적 표면개질과 여러 가지 유기물질 간의 최적의 조합을 찾기 위한 노력이 진행 중이었다.

결론

본 연구는 최근에 개발되고 있는 생체활성 유기물을 이용한 임플란트 표면처리 기술의 개발추이에 대해 분석하였다. 약물 전달자(drug carrier)로서 콜라겐과 세포부착 매개체로서의 RGD, 골형성 자극인자로서 골형성단백질(BMP)이 임플란트와 병용한 치료 전략으로 최근 활발히 연구되고 있으며, 유의미한 결론을 많이 도출하고 있었다. 최신의 시험관 연구에서 그 구현을 위한 방법이 다양화되고 있다. 향후 상용화 단계에 이르기 위한 여러 가지 시도들이 이루어질 것이다.

참고문헌

1. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1969;3:81-100.
2. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* 1977;16:1-132.
3. Schroeder A, Pohler O, Sutter F. Tissue reaction to an implant of a titanium hollow cylinder with a titanium surface spray layer. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 1976;86:713-27.
4. Ostman PO. Immediate/early loading of dental implants. Clinical documentation and presentation of a treatment concept. *Periodontol* 2000 2008;47:90-112.
5. Binon PP. Implants and components: entering the new millennium. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:76-94.
6. Esposito M, Murray-Curtis L, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;4: Art. No.: CD003815.
7. Kasemo B, Gold J. Implant surfaces and interface processes. *Adv Dent Res* 1999;13:8-20.
8. Chang PC, Lang NP, Giannobile WV. Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:1-12.
9. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:185-206.
10. Coelho PG, Granjeiro JM, Romanos GE, Suzuki M, Silva NR, Cardaropoli G, Thompson VP, Lemons JE. Basic research methods and current trends of dental implant surfaces. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009;88:579-96.
11. Kim TI, Jang JH, Kim HW, Knowles JC, Ku Y. Biomimetic approach to dental implants. *Curr Pharm Des* 2008;14:2201-11.
12. Zhang Y, Shi B, Li C, Wang Y, Chen Y, Zhang W, Luo T, Cheng X. The synergetic bone-forming effects of combinations of growth factors expressed by adenovirus vectors on chitosan/collagen scaffolds. *J Control Release* 2009;136:172-8.
13. Leknes KN, Yang J, Qahash M, Polimeni G, Susin C, Wikesjö UM. Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-7 (rhBMP-7/rhOP-1): radiographic observations. *J Clin Periodontol* 2008;35:914-9.
14. Leknes KN, Yang J, Qahash M, Polimeni G, Susin C, Wikesjö UM. Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-2: radiographic observations. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:1027-33.
15. Baas J, Elmengaard B, Jensen TB, Jakobsen T, Andersen NT, Soballe K. The effect of pretreating morselized allograft bone with rhBMP-2 and/or pamidronate on the fixation of porous Ti and HA-coated implants. *Biomaterials* 2008;29:2915-22.
16. Salata LA, Burgos PM, Rasmusson L, Novaes AB, Papalexou V, Dahlin C, Sennerby L. Osseointegration of oxidized and turned implants in circumferential bone defects with and without adjunctive therapies: an experimental study on BMP-2 and autogenous bone graft in the dog mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:62-71.

Review of the developmental trend of implant surface modification using organic biomaterials

Sung-Taek Hwang¹, DDS, MSD, In-Ho Han², PhD, Jung-Bo Huh³, DDS, MSD,
Jeong-Kyung Kang⁴, DDS, MSD, Jae-Jun Ryu^{1*}, DDS, MSD, PhD

¹*Department of Prosthodontics, Department of Dentistry, Korea University Ansan Hospital, Ansan,*

²*Cellbiocontrol Laboratory, Department of Medical Engineering, Yonsei University College of Medicine, Institute for Dental Research,
Korea University, Korea University Guro Hospital, Seoul,*

³*Department of Prosthodontics, School of Dentistry, Pusan National University, Yangsan,*

⁴*Department of Prosthodontics, Department of Dentistry, Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea*

Purpose: This study aims to evaluate and prospect for current research trend and developmental perspectives via analyzing recent biomaterial coated-implants study. **Materials and methods:** To investigate each subject respectively, several biomaterials that are using for implant surface coating were set as 'keywords'. By these keywords, major research groups in each subject were chosen, and research trend of them was analyzed. Trend of *In vivo* studies that examined selected biomaterials were analyzed to evaluate commercial potential. **Results:** The collagen research accounted for 40% of total implant study, which was the highest, and fibronectin, BMPs (bone morphogenetic proteins) and RGD (Arg-Gly-Asp) peptides followed, which were ranked in descending order. Furthermore, figures of all four research subjects were also increased with time, especially a sharp increase in RGD research. According to the results of major research group, collagen that was combined with other organic and inorganic biomaterials was mostly examined, rather than using collagen only. Major research groups investigating BMPs mostly focused on rhBMP-2. In animal studies, collagen was used as resorbable membrane in guided bone regeneration (GBR) or drug carrier, while BMPs were used with bone graft materials or coating material for titanium implant surface. **Conclusion:** There is not consistency of results even in identical subjects research field. Many studies are ongoing to optimize combination between mechanical surface treatment and biomaterials such as extracellular matrix component and growth factors. (*J Korean Acad Prosthodont* 2011;49:254-62)

Key words: Dental implant, Surface modification, Biomolecule, Extracellular matrix, Growth factor

*Corresponding Author: **Jae-Jun Ryu**

Korea University Ansan Hospital, Gojan 1-dong, Danwon-gu, Ansan, 425-707, Korea

+82 31 412 5370: e-mail, koprosth@unitel.co.kr

Article history

Received April 11, 2011 / Last Revision May 3, 2011 / Accepted May 20, 2011