

지르코니아의 생체적합성과 임플란트로서의 생체활성에 대한 연구: *In vivo* 실험 문헌 고찰

서다원¹ · 김영균² · 이양진^{3*}

¹서울대학교 치의학대학원, ²분당서울대병원 구강악안면외과, ³분당서울대병원 치과보철과

A review of biocompatibility of zirconia and bioactivity as a zirconia implant: *In vivo* experiment

Da-Won Suh¹, Young-Kyun Kim², Yang-Jin Yi^{3*}

¹School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam,

School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

³Department of Prosthodontics, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam,

School of Dentistry, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

Increasing demands for esthetic dental treatment, zirconia, which has high mechanical and esthetic properties, had been applied more and more in clinics. Therefore, assessment of biocompatibility of zirconia is necessary. In this article, a review of *in vivo* studies of zirconia compatibility was performed. *In vivo* studies showed zirconia had great biocompatibility both on soft and hard tissue. Studies with various animals and patients reported high biocompatibility of zirconia. In terms of bone synthesis and bone adhesion, zirconia showed similar biocompatible properties to titanium. On the other hand, zirconia could be used as implant. For using as an implant, various methods of Hydroxyapatite (HA) coating had been suggested. Since HA coating on titanium implant showed some problems such as low bonding strength and degeneration of HA, HA-zirconia composite, HA-coated zirconia, and HA-zirconia functionally graded material (FGM) or intermediate layer of alumina had been proposed. These methods showed higher bonding strength and biocompatibility. (*J Korean Acad Prosthodont* 2019;57:88-94)

Keywords: Bioactivity; Biocompatibility; HA coating; Implant; Zirconia

서론

치과영역에서 도재를 활용한 것은 1774년 Duchateau가 도재 인공치아를 처음으로 제작하면서부터이다.¹ 지르코니아는 1969년 Helmer와 Driskell에 의해 처음으로 의료영역에의 활용이 제기되었다.² 이들은 고관절의 보철물로 사용되던 알루미늄 및 티타늄을 대신할 재료로 지르코니아를 제시하였다. 이후 심미에 대한 요구가 늘어나면서 지르코니아를 이용한 수복의 범위가 점

점 확장되고 여러 치과의 심미수복 영역에서 지르코니아가 광범위하게 이용되어 왔다. 이러한 시대적 요구에 따라 지르코니아가 수복에 적합한지를 평가하기 위해, 지르코니아의 연조직, 경조직에 대한 생체적합성을 평가하는 것은 중요한 주제라 할 수 있다. 이번 논문에서는 현재까지 연구된 지르코니아의 생체적합성과 생체활성에 관한 연구를 *in vivo* study 중심으로 고찰하였다. 크게 연조직에 대한 생체적합성, 경조직에 대한 생체적합성으로 나누어 기술하였으며, 세균부착에 대한 평가를 정리하였다.

*Corresponding Author: Yang-Jin Yi

Department of Prosthodontics, Seoul National University Bundang Hospital,
82 Gumi-ro 173-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Republic of Korea
+82 (0)31 787 7546; e-mail, navydent@snubh.org

Article history: Received September 19, 2018 / Last Revision November 13, 2018 / Accepted November 28, 2018

© 2019 The Korean Academy of Prosthodontics

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

최근에는 지르코니아의 우수한 생체적합성에 착안하여 지르코니아를 임플란트 지대주(abutment)나 수복물뿐 아니라 임플란트(implant)로 활용하고자 하는 시도도 상당히 진행되고 있다. 이에, 지르코니아의 생체활성을 높여 임플란트로 활용하기 위한 다양한 표면처리 방법에 대해서도 살펴보았다.

재료 및 방법

지르코니아의 생체적합성에 대해 Pubmed 및 Google scholar에서 'zirconia, biocompatibility'를 keyword로 검색하여 전체 문헌을 이용 가능한 경우(full text available)로 한정하여 연구를 진행하였다. 해당 논문의 'related citation' 목록에서 필요한 경우 문헌을 추가하여 연구를 진행하였다. 고전적인 *in vivo* 연구를 포함시키기 위해서 발간연도는 한정하지 않았다.

결과 및 고찰

1. 연조직에 대한 생체적합성

다양한 동물 및 환자의 임상실험을 통해 지르코니아의 생체적합성이 확인되었다. Garvie 등³은 20마리의 토끼 성체의 paraspinalis muscle에 Mg-PSZ (partially stabilized zirconia) implant를 식립하여 조직반응을 관찰하였다. 대조군으로서 sham operation (임플란트 식립없이 절개만 시행)을 한 경우와 비교하였으며, 식립 후 1주, 1달, 3달, 6달 뒤에 조직반응을 살펴보았다. 실험 결과, Mg-PSZ implant에 의한 어떠한 연조직 부작용이 발견되지 않았다. Hulbert 등⁴이 수행한 토끼를 이용한 실험도 동일한 결과를 도출하였다. 연구진은 CaO-알루미나, CaO-티타늄, CaO-지르코니아 시편을 각각 다공성 구조 및 일반구조 디스크로 준비하여, 해당 시편들의 생체적합성을 실험하였다. 각 시편은 토끼의 근육 및 결합조직에 식립되었고, 1주, 3달, 6달, 9달 뒤에 조직반응을 관찰하였다. 모든 시편에 대해 감염, 염증 등의 조직 부작용은 관찰되지 않았으며, 다공성 구조를 가진 경우 더 빠른 조직접착을 이루는 것이 관찰되었다. 토끼의 연조직 외에도 쥐의 연조직을 이용한 *in vivo* 실험에 대해서도 지르코니아는 뛰어난 생체적합성을 보였다. Christel 등⁵은 Y-PSZ를 이용하여 원통형의 시편을 제작하여 생체적합성을 살펴보았다. 이들은 쥐의 paraspinal muscle에 Y-PSZ 시편을 식립하고, 12주 뒤에 조직반응을 살펴보았다. 대조군으로 사용한 알루미나 시편 식립과 비교해서, 연조직 막의 두께, 세포의 분포 등에서 차이가 발견되지 않았다. Y-PSZ의 생체적합성 및 장기간 안정성을 보기 위하여 Ichikawa 등⁶은 쥐의 피하조직에 Y-PSZ 임플란트를 식립하였다. 식립 12개월 후에 조직학적 변화를 관찰한 결과, 지르코니아 임플란트는 80 µm 미만의 얇은 섬유성 조직으로 완전히 둘러싸인 것이 관찰되었다. 식립한 임플란트의 전후 무게를 비교하고, 3점 굽힘실험을 진행한 결과, 무게나 굽힘강도에 있어서 변화가 없었다. Ichikawa 연구진은 임플란트가 연조직상에서 높은 생체적합

성을 가질 뿐 아니라 장기간 안정적인 물질이라고 결론을 내렸다.

동물뿐 아니라 실제 환자에서 진행된 임상연구에서도 지르코니아의 생체적합성이 확인되었다. Bianchi 등⁷은 티타늄 임플란트의 점막관통부위를 지르코니아로 대체하는 디자인을 제시하였다. 이를 통해 지르코니아가 제공하는 높은 연조직 적합, 적은 세균 침착, 높은 심미성을 티타늄 임플란트로도 이용할 수 있다고 주장하였다. 이러한 특징을 확인하기 위해 지르코니아 변연의 티타늄 임플란트를 환자에게 식립한 경우, 일반적인 임플란트보다 더 낮은 치주염 점수를 보였다. 또한, human fibroblast, osteoblast-like cell을 이용한 *in vitro* 실험을 진행하여 확인한 결과, 세포의 부착 및 증식이 지르코니아 변연을 가진 임플란트에서 뛰어난 것이 확인되었다. Degidi 등⁸은 티타늄과 지르코니아의 healing caps에 대한 조직반응을 면역화학법을 이용해 심층적으로 분석하였다. 5명의 환자(남성 3명, 여성 2명)를 대상으로 일반적인 티타늄 임플란트를 식립한 후에, 절반은 일반적인 티타늄의 healing caps를 나머지 절반은 지르코니아의 healing caps를 이용하였다. 6개월 뒤 치은조직을 조직검사하여 비교하였다. 그 결과, 미세혈관 밀도, NOS1(nitric oxide synthase 1), NOS3(nitric oxide synthase 3), VEGF(vascular endothelial growth factor) 모두 티타늄의 healing caps에서 더 높은 것으로 나타났다. 이러한 지표는 지르코니아의 healing caps가 상대적으로 세균 부착 및 염증반응이 적기 때문에 나타난 것으로 해석된다.

이처럼 대다수의 연구에서 다양한 동물의 연조직에 대해 지르코니아는 높은 생체적합성을 보였다. 환자에서 이루어진 임상연구에서 지르코니아를 이용할 경우 연조직 세포의 부착 및 증식이 증가하며, 염증반응이 적게 일어났음이 확인되었다. 이러한 결과는 임플란트의 지대주로 지르코니아를 사용했을 때, 티타늄보다 더 뛰어난 임상적 성공률을 보여줄 것을 시사한다.

2. 세균 부착에 대한 평가

임플란트 주변의 골흡수는 재료의 세균 플라그 형성 정도와 관련이 있다. 따라서 실제 환자의 구강 내 환경에서 지르코니아의 세균부착 정도를 파악하는 것이 중요하다. Scarano 등⁹은 동일한 표면 거칠기를 가진 티타늄과 지르코니아에 대해 세균 플라그 형성정도를 비교하였다. 10명의 피실험자의 소구치 및 대구치의 협면에 티타늄 및 지르코니아 시편을 부착하였으며, 24시간 뒤에 SEM을 통해 각 시편의 세균 부착면적을 비교하였다. 실험결과 지르코니아(12.1%)는 티타늄(19.3%)보다 세균이 덜 부착되는 것으로 나타났다($P = .0001$). 이러한 실험결과는 지르코니아가 임플란트 지대주로 사용되었을 경우 티타늄보다 더 좋은 치주반응을 보일 것이라는 점을 시사한다.

Rimondini 등¹⁰의 실험 역시 비슷한 결과를 보였다. 앞의 실험과 유사하게 지르코니아와 티타늄 시편을 피실험자에게 부착한 후, 초기 세균 부착정도를 SEM으로 평가하였다. 그 결과 지르코니아가 티타늄보다 세균이 덜 부착되는 것을 확인하였다.

3. 경조직에 대한 생체적합성

경조직에 대해서도 지르코니아의 높은 생체적합성이 보고되고 있다. Scarano 등¹¹은 5마리의 토끼 성체를 이용해 지르코니아 임플란트의 생체적합성을 실험했다. 각각 토끼의 tibia에 4개의 임플란트를 식립했으며, 식립 4주 후 조직반응을 관찰하였다. 그 결과, 지르코니아와 접촉한 신생골의 생성 및 osteoblast의 존재를 확인하였다. 신생골의 접촉비율은 68.4%였으며 염증반응은 관찰할 수 없었다. 이 실험을 통해 지르코니아의 생체적합성 및 osteoconduction을 확인할 수 있다. Sennerby 등¹²은 지르코니아의 표면처리가 신생골 합성에 미치는 영향을 살펴보고 있다. 20마리의 토끼의 tibia에 임플란트를 식립하고, 6주 뒤에 조직반응을 살펴보고 있다. 실험에는 티타늄 및 지르코니아 임플란트를 사용하였다. 지르코니아 임플란트의 경우는 일반적인 지르코니아와 pore-former를 이용하여 표면 거칠기를 높인 지르코니아, 두 가지를 이용하였다. 모든 경우에 신생골의 생성정도에 차이가 없었다. 일반 지르코니아 임플란트는 티타늄 임플란트보다 낮은 제거토크를 보였지만, 표면 거칠기를 높인 지르코니아 임플란트는 티타늄과 차이가 없었다. Piconi 등¹³은 토끼를 이용하여 zirconia aging의 효과를 실험하였다. 조직에서의 화학반응을 높여 aging을 가속시키기 위해, Y-TZP (tetragonal zirconia polycrystal) 시편을 연마하지 않고 토끼의 quadriceps muscle, femur notch, tibia에 식립하였다. 6개월 뒤, 조직반응을 살펴본 결과 신생골의 합성을 확인할 수 있었으며, 어떠한 조직 부작용도 관찰할 수 없었다. 이처럼 토끼를 이용한 *in vivo* 실험에서 지르코니아 임플란트의 뛰어난 생체적합성을 확인할 수 있었으며, 티타늄 임플란트에 준하는 신생골 생성 및 뼈의 부착을 관찰할 수 있었다.

토끼 외에도 다양한 실험동물에서 지르코니아 임플란트의 경조직에 대한 생체적합성을 확인할 수 있었다. Akagawa 등¹⁴은 Y-PSZ 임플란트를 4마리의 beagle dogs에 심어서 생체적합을 관찰하였다. Y-PSZ 임플란트는 하중 group, 비하중 group으로 나누어 실험되었다. 식립 1달, 2달, 3달 후 plaque index, gingival index, cervical fluid volume unit, probing depth 등의 임상적인 결과를 살펴보았으며, 마지막으로 시편을 만들어 조직학적으로 분석하였다. 임상적인 결과값은 하중, 비하중 group이 동일하였으며, 두 group 모두 시편 상에서 직접적인 신생골 부착이 확인되었다. 하지만 하중 group에서 치조골의 소실이 더 큰 것으로 나타났다. Schultze-Mosgau 등¹⁵의 미니피그를 대상으로 한 실험도 유사한 결과를 도출하였다. 각각 20개의 지르코니아 및 티타늄 임플란트를 Gottinger minipig에 식립하였으며, 6개월 뒤에 시편을 제작하여 조직학적으로 관찰하였다. 미니피그에 형광 마커를 주입한 뒤, 형광 현미경으로 조직시편을 살펴보면 신생골의 형성 패턴을 파악할 수 있다. 이를 통해 신생골 형성을 살펴본 결과, 지르코니아와 티타늄 임플란트 사이에는 차이가 발견되지 않았다. 임플란트 표면의 뼈 접촉과 섬유성 조직접촉의 비율을 비교하면, 지르코니아가 1.47 (SD 1.12), 티타늄이 0.95 (SD 1.10)로 유의미한 차이가 나타났다($P = .02$). 이는 지르코

니아 표면에서 더 많은 bony healing이 발생했음을 의미한다. Warashina 등¹⁶은 쥐의 calvarial bone을 알루미늄, 지르코니아, 고밀도 polyethylene(high density polyethylene, HDP), 티타늄 합금으로 대체하였을 때 조직반응을 관찰하였다. 식립한 지 1주일 후에 조직시편을 얻어, 염증 매개요소와 골흡수를 평가하였다. 염증반응, 골흡수에 대해 알루미늄, 지르코니아는 negative control과 차이가 없었으며, HDP, 티타늄 합금보다 더 낮았다.

이처럼 다양한 동물에서 경조직에 대한 지르코니아 임플란트의 생체적합성이 보고되었다. 이러한 결과는 임플란트 재료로서 지르코니아가 티타늄을 대체할 수 있음을 시사한다.

4. 지르코니아 임플란트의 표면 처리와 생체활성

높은 생체활성 및 생체적합성을 가지는 hydroxyapatite (HA)를 임플란트에 활용하고자 하는 시도는 오래 전부터 계속되어 왔다. 그 일환으로 기존의 티타늄 임플란트에 HA를 코팅하는 시도 역시 이루어졌다. 하지만 많은 경우, HA 코팅을 금속제 임플란트에 시행하는 것은 낮은 결합강도 및 조성변화가 문제가 되었다. MacDonald 등¹⁷은 HA-coated 티타늄 임플란트의 임상적 안정성에 대해 실험하였다. 환자에게 총 53개의 HA-coated 티타늄 임플란트를 식립하였으며, 이 중에서 동요도, 방사선학적 병소 등의 이유로 45개의 임플란트가 제거되었다. 제거된 임플란트를 SEM으로 관찰한 결과, 시간이 지날수록 HA의 코팅층이 점점 얇아지는 것이 관찰되었다. XRD 및 electron spectroscopy 분석에서는 HA가 무정형 인산칼슘, TCP (β -tricalcium phosphate)등으로 변성된 것이 관찰되었으며, bulk coating chemical analysis에서는 Ca/P 비율이 높아진 것이 관찰되었다. 이러한 지표들은 티타늄의 HA coating이 시간에 따라 변성되고 소실되었다는 점을 의미한다.

위와 같은 이유로, 높은 생체활성을 가진 HA를 안정적으로 사용하고자 티타늄 임플란트 대신 지르코니아 임플란트를 이용하는 방법이 제시되고 있다. HA를 지르코니아 임플란트에 활용하는 방법은 크게 두 가지가 있다. 첫째는 HA-based composite로 HA를 주재료로 하고 powder, platelet, fiber의 형태로 다른 물질을 첨가하는 방식이다. Kong 등¹⁸은 이러한 방식으로 composite를 제작한 경우, 순수 HA를 사용한 경우보다 강도와 파괴인성이 3배 증가하였다고 보고했다. 또한, Kong 등¹⁹은 HA-based 지르코니아 임플란트를 토끼의 tibia에 식립하였을 때, 순수 티타늄 임플란트의 제거 토크보다 2배 증가하였다고 보고했다. 하지만, HA-based composite의 문제점 중 하나는 HA가 첨가된 물질과 반응하여 과량의 TCP상으로 변화한다는 점이다. TCP상은 HA에 비해 매우 빠르게 체액에 녹아 임플란트의 재료로 사용하기에는 부적합하다. 하지만, HA와 TCP의 biphasic calcium phosphate (BCP)가 뼈 재생을 빠르게 하고, 더 높은 강도를 가지는 것으로도 보고되고 있다.²⁰ 따라서 TCP의 생성량을 적절히 조절할 수 있다면 좋겠지만 HA-based composite는 이러한 조절이 어려운 단점이 있다.

또 다른 방법으로 HA-added composite가 제시되고 있다. 기계적 강도가 좋은 지르코니아 등을 주재료로 하여 HA를 첨가하는 방식이다. Kong 등²¹은 지르코니아 80 wt% + 알루미늄 20 wt% (ZA)의 nano-composite에 HA를 첨가한, HA-added ZA nano-composite를 제작하였다. HA의 함량이 증가할수록(10 - 40%), 굽힘강도가 떨어지지만 MG63 세포의 증식 및 HOS (human osteoblastic cell line) 세포의 ALP 활성도가 증가하는 것으로 나타났다. 임플란트가 요구하는 기계적, 생물학적 기준에 맞추어 HA 농도를 조절한다면 HA-added ZA nano-composite가 유용할 것으로 생각된다. 또한, XRD 검사 결과 HA의 농도에 상관없이 적절한 TCP의 양이 생성되었다. HA-added ZA nano-composite의 경우 반응이 일어날 수 있는 표면적이 한정되어 TCP의 생성이 조절된다고 생각된다. Silva 등²²의 연구는 HA-지르코니아 composite의 생체적합성에 대해 힘을 실어주었다. Silva 연구진은 지르코니아, HA 및 지르코니아-HA composite의 분말의 생체적합성을 살펴보았다. Near-confluent monolayers of cell line L-929을 각각의 분말과 함께 24시간 배양한 뒤 세포 독성 여부를 관찰하였다. 모든 경우에서 세포독성, 세포변형 등의 이상이 관찰되지 않았다. 더 나아가 생체적합성을 *in vitro* 뿐 아니라 *in vivo*에서도 살펴보았다. 20마리의 알비노 쥐를 대상으로 분말을 주입한 결과, 피부의 염증반응이나 급성 독성반응이 나타나지 않았다.

HA를 효과적으로 이용하기 위한 또 다른 접근방법으로 기존의 지르코니아 임플란트에 HA를 코팅하는 방식이 연구되고 있다. Torricelli 등²³은 지르코니아 및 알루미늄에 생체활성이 있는 silica-based glass인 RKKP (A. Ravaglioli, A. Krajewski, M. Kirsch, A. Piancastelli)를 코팅한 분말을 통해 실험하였다. 쥐의 femoral condyle의 해면골에서 fresh rat osteoblast를 채취하여, RKKP 코팅이 있는 지르코니아 및 알루미늄과 코팅이 없는 경우의 생체적합성을 비교하였다. 또한 MTT assay를 통해 세포증식을 관찰하고, ALP 활성을 통해 세포분화 정도를 관찰하였다. 코팅의 여부와 관계없이 세포증식은 단순배지배양과 유사하였으며, 세포분화에 대해서는 RKKP를 코팅한 시편에서 크게 증가하였다. 모든 시편이 적절한 생체적합성을 지녔으며, RKKP는 세라믹의 생체활성에 기여하는 것으로 보인다.

Kim 등²⁴은 기존의 powder-based slurry를 통해 HA를 zirconia에 코팅할 경우 발생하는 낮은 결합강도를 지적하였다. 대안으로 HA에 phosphate-based glass (P-glass)를 혼합하여 표면에 소결하는 방법을 제시하였다. 소결된 표면을 XRD 검사한 결과 HA, TCP, DCP (dicalcium phosphate), 3가지의 CaP상이 모두 관찰되었으며, 순수한 HA를 코팅한 경우보다 표면 결합강도가 60 - 80% 증가하였다. HOS cell line을 이용해 세포증식을 관찰한 결과, 배양 2일 및 5일 이후 코팅하지 않은 지르코니아, 순수 HA 코팅, HA/P-glass 코팅 모두 차이를 보이지 않았다. 하지만 ALP 활성을 통해 본 세포분화는 코팅하지 않은 경우보다 HA/P-glass 코팅이 더 높았으며, 순수 HA 코팅한 경우와 유사하였다. 종합하면 P-glass를 HA와 함께 포함시켜 코팅 처리하면 순

수 HA 코팅 수준의 생체적합성과 동시에 더 향상된 기계적 성질을 얻을 수 있었다.

이처럼 HA는 고유의 낮은 기계적 성질로 인해 단독으로 사용하기는 어렵다, 따라서 지르코니아와 같이 우수한 기계적 강도를 가진 재료에 표면처리를 하는 방식으로 다양하게 연구되어 왔다. 하지만 더 높은 결합강도를 위해 처리방식을 변화시켜도, HA와 지르코니아의 계면에서 발생하는 급격한 기계적 특성의 변화는 계면사이의 결합강도를 약화시키는 큰 원인이 된다. 이를 해결하기 위해 등장한 개념이 functionally graded material (FGM)이다. FGM은 coating 물질의 조성에 경사를 주는 것으로, 자연골이 가지고 있는 형태를 모사한 방식이다. FGM은 안쪽으로 갈수록 점점 zirconia의 기계적 물성에 유사해지도록 하여 계면에서의 급격한 물성의 변화를 방지한다. 이를 통해 계면에서 발생하는 결함을 최소화할 수 있다. Guo 등²⁵은 HA와 지르코니아의 vol %가 표면에서 내부로 가면서 서서히 변화하도록 설계하여 FGM을 제작하였다. Guo 연구진은 spark plasma sintering (SPS)라는 기술을 통해 HA/Y-PSZ FGM을 제작하였으며, 소결 조건은 1200도, 5분이었다. 이러한 소결조건에서 HA의 상변이 혹은 Y-PSZ의 단사정상으로의 상변이 없이 안정적인 FGM 형성이 가능하였다. 이와 같이 형성한 HA/Y-PSZ의 FGM은 순수 HA를 사용했을 때 보다 더 큰 기계적 성질을 가지게 되었다.

Quan 등²⁶은 위와 같은 HA-지르코니아 FGM의 생체적합성을 평가하였다. 지르코니아로 Y-PSZ를 사용하였으며, 지르코니아 green body 표면에서부터 HA의 wt%를 30, 50, 70, 100%로 높여가며 graded composite를 제작하였다. 이렇게 제작한 시편을 RPMI-1640 배지에 1.0 g/5 ml로 투여하고, 37도에서 72시간 동안 방치하여 얻어진 추출물을 통해 실험을 진행하였다. L929 mouse fibroblast cell에서 확인한 결과, 세포독성 및 세포증식에 영향을 주지 않았다. Hemolysis assay 실험 결과, 적혈구에는 거의 영향이 없는 것으로 나타났다. 추출물을 건강한 쥐에 주입한 결과 생리식염수를 주입한 경우와 마찬가지로 급성 독성이 나타나지 않았다. 마지막으로 토끼에 HA-지르코니아 FGM의 임플란트를 식립한 뒤, SEM으로 조직반응을 관찰하였다. 감염 혹은 염증과 같은 기타 악영향이 발견되지 않았으며 임플란트와 근육사이의 긴밀한 접촉을 확인하였다. 더욱이 임플란트 식립 3주부터 주변에서 신생골의 생성이 관찰되었다. 종합적으로 보았을 때 HA-지르코니아 FGM의 높은 생체적합성을 확인할 수 있었다.

이러한 HA/zirconia FGM의 높은 기계적, 생물학적 특성에도 불구하고, 여전히 계면결합이 문제가 되었다. 이는 FGM만으로는 극복되기 어려운 HA와 지르코니아의 물성차이에서 기인한다. Afzal 등²⁷은 이러한 문제점을 해결하기 위해 HA와 지르코니아의 중간층으로 알루미늄층을 추가하는 방법을 발표하였다. 가장 바깥층은 'HA + 20 %wt 알루미늄', 중간층은 '알루미늄 + 20 %wt Y-PSZ', 안쪽은 순수 Y-PSZ로 구성하는 방식이다. 적절한 소결조건을 통해 HA의 TCP로의 전이 및 Y-PSZ 정방정상의 단사정상으로의 전이 없이 새로운 HA-Al₂O₃-Y-PSZ FGM을 생성하였다. 분석결과 중간층인 알루미늄은 HA와 지르코니아

의 중간수준의 경도, 파절강도를 지녀서 효과적으로 기계적 특성의 중간층 역할을 하는 것으로 나타났다. 이어서 Afzal 연구진은 HA-Al₂O₃-Y-PSZ FGM의 생체적합성을 여러 실험을 통해 살펴보았다. L929 fibroblast cell을 이용해 실험한 결과, 세 층 모두에서 세포부착, 세포생존 및 세포분열을 확인하였다. 세 층 중 HA층에서 가장 세포분열 및 세포밀도가 높은 것으로 나타났으며, HA의 생체활성을 확인할 수 있었다. Saos-2 osteoblast cell을 이용한 실험도 유사한 결과를 보였다. 세 개의 층에서 모두 세포부착, 세포생존 및 세포분열을 확인하였으며, 특히 HA층에서 1.5배 높은 세포밀도를 보였다. 이러한 실험결과는 HA-Al₂O₃-Y-PSZ FGM이 연조직, 경조직에 대해 생체적합성을 가질 뿐만 아니라, 뛰어난 osseointegration, osteoconduction을 가진다는 점을 시사한다.

결론

In vivo 실험에서는 연조직, 경조직 모두에서 지르코니아가 우수한 생체적합성을 보여주는 것으로 나타났으며, 낮은 세균부착도 관찰되었다. 이처럼 지르코니아는 높은 생체적합성을 가져 임상적으로 안정적인 수복물질이다. 나아가 지르코니아를 임플란트로 사용하기 위한 노력도 이어지고 있다. 우선 높은 생체적합성을 가지는 지르코니아에 HA를 첨가하여 생체활성을 높이려는 연구가 계속되고 있다. 또한 HA의 결합강도를 높이기 위해 HA-지르코니아 composite, HA/glass 코팅, FGM 등의 다양한 방식이 제시되고 있다. 이러한 HA-coated zirconia는 높은 생체활성, 생체적합성, 계면결합력을 나타냈다.

ORCID

Da-Won Suh <https://orcid.org/0000-0002-2806-5573>

Young-Kyun Kim <https://orcid.org/0000-0002-7268-3870>

Yang-Jin Yi <https://orcid.org/0000-0001-8341-4759>

References

- Helmer JD, Driskell TD. Research on bioceramics. Symposium on use of ceramics as surgical implants. Clemson University, Clemson, SC. 1969.
- Deany IL. Recent advances in ceramics for dentistry. Crit Rev Oral Biol Med 1996;7:134-43.
- Garvie RC, Urbani C, Kennedy DR, McNeuer JC. Biocompatibility of magnesia-partially stabilized zirconia (Mg-PSZ) ceramics. J Mater Sci 1984;19:3224-8.
- Hulbert SF, Morrison SJ, Klawitter JJ. Tissue reaction to three ceramics of porous and non-porous structures. J Biomed Mater Res 1972;6:347-74.
- Christel P, Meunier A, Heller M, Torre JP, Peille CN. Mechanical properties and short-term in-vivo evaluation of

- yttrium-oxide-partially-stabilized zirconia. J Biomed Mater Res 1989;23:45-61.
- Ichikawa Y, Akagawa Y, Nikai H, Tsuru H. Tissue compatibility and stability of a new zirconia ceramic in vivo. J Prosthet Dent 1992;68:322-6.
- Bianchi AE, Bosetti M, Dolci G Jr, Sberna MT, Sanfilippo S, Cannas M. In vitro and in vivo follow-up of titanium transmucosal implants with a zirconia collar. J Appl Biomater Biomech 2004;2:143-50.
- Degidi M, Artese L, Scarano A, Perrotti V, Gehrke P, Piattelli A. Inflammatory infiltrate, microvessel density, nitric oxide synthase expression, vascular endothelial growth factor expression, and proliferative activity in peri-implant soft tissues around titanium and zirconium oxide healing caps. J Periodontol 2006;77:73-80.
- Scarano A, Piattelli M, Caputi S, Favero GA, Piattelli A. Bacterial adhesion on commercially pure titanium and zirconium oxide disks: an in vivo human study. J Periodontol 2004;75:292-6.
- Rimondini L, Cerroni L, Carrassi A, Torricelli P. Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an in vitro and in vivo study. Int J Oral Maxillofac Implants 2002;17:793-8.
- Scarano A, Di Carlo F, Quaranta M, Piattelli A. Bone response to zirconia ceramic implants: an experimental study in rabbits. J Oral Implantol 2003;29:8-12.
- Sennerby L, Dasmah A, Larsson B, Iverhed M. Bone tissue responses to surface-modified zirconia implants: A histomorphometric and removal torque study in the rabbit. Clin Implant Dent Relat Res 2005;7:S13-20.
- Piconi C, Burger W, Richter HG, Cittadini A, Maccauro G, Covacci V, Bruzzese N, Ricci GA, Marmo E. Y-TZP ceramics for artificial joint replacements. Biomaterials 1998;19:1489-94.
- Akagawa Y, Ichikawa Y, Nikai H, Tsuru H. Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconia endosseous implant in initial bone healing. J Prosthet Dent 1993;69:599-604.
- Schultze-Mosgau S, Schliephake H, Radespiel-Tröger M, Neukam FW. Osseointegration of endodontic endosseous cones: zirconium oxide vs titanium. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;89:91-8.
- Warashina H, Sakano S, Kitamura S, Yamauchi KI, Yamaguchi J, Ishiguro N, Hasegawa Y. Biological reaction to alumina, zirconia, titanium and polyethylene particles implanted onto murine calvaria. Biomaterials 2003;24:3655-61.
- MacDonald DE, Betts F, Stranick M, Doty S, Boskey AL. Physicochemical study of plasma-sprayed hydroxyapatite-coated implants in humans. J Biomed Mater Res 2001;54:480-90.
- Kong YM, Kim S, Kim HE, Lee IS. Reinforcement of hydroxyapatite bioceramic by addition of ZrO₂ coated with Al₂O₃. J Am Ceram Soc 1999;82:2963-8.
- Kong YM, Kim DH, Kim HE, Heo SJ, Koak JY. Hydroxyap-

- atite-based composite for dental implants: an in vivo removal torque experiment. *J Biomed Mater Res* 2002;63:714-21.
20. Alam I, Asahina I, Ohmamiuda K, Enomoto S. Comparative study of biphasic calcium phosphate ceramics impregnated with rhBMP-2 as bone substitutes. *J Biomed Mater Res* 2001; 54:129-38.
 21. Kong YM, Bae CJ, Lee SH, Kim HW, Kim HE. Improvement in biocompatibility of ZrO_2 - Al_2O_3 nano-composite by addition of HA. *Biomaterials* 2005;26:509-17.
 22. Silva VV, Lameiras FS, Lobato ZI. Biological reactivity of zirconia-hydroxyapatite composites. *J Biomed Mater Res* 2002;63:583-90.
 23. Torricelli P, Verné E, Brovarone CV, Appendino P, Rustichelli F, Krajewski A, Ravaglioli A, Pierini G, Fini M, Giavaresi G, Giardino R. Biological glass coating on ceramic materials: in vitro evaluation using primary osteoblast cultures from healthy and osteopenic rat bone. *Biomaterials* 2001;22:2535-43.
 24. Kim HW, Georgiou G, Knowles JC, Koh YH, Kim HE. Calcium phosphates and glass composite coatings on zirconia for enhanced biocompatibility. *Biomaterials* 2004;25:4203-13.
 25. Guo H, Khor KA, Boey YC, Miao X. Laminated and functionally graded hydroxyapatite/yttria stabilized tetragonal zirconia composites fabricated by spark plasma sintering. *Biomaterials* 2003;24:667-75.
 26. Quan R, Yang D, Wu X, Wang H, Miao X, Li W. In vitro and in vivo biocompatibility of graded hydroxyapatite-zirconia composite bioceramic. *J Mater Sci Mater Med* 2008;19:183-7.
 27. Afzal MAF, Kesarwani P, Reddy KM, Kalmodia S, Basu B, Balani K. Functionally graded hydroxyapatite-alumina-zirconia biocomposite: Synergy of toughness and biocompatibility. *Mater Sci Eng C* 2012;32:1164-73.

지르코니아의 생체적합성과 임플란트로서의 생체활성에 대한 연구: *In vivo* 실험 문헌 고찰

서다원¹ · 김영균² · 이양진^{3*}

¹서울대학교 치의학대학원, ²분당서울대병원 구강악안면외과, ³분당서울대병원 치과보철과

심미적 치료에 대한 요구가 늘어나면서 높은 강도와 심미성을 갖는 지르코니아의 요구도 증가하고 있다. 이러한 흐름에 비추어 지르코니아의 생체적합성을 평가하는 것은 중요한 일이다. 이번 논문에서는 지르코니아의 생체적합성에 대한 *in vivo* 실험에 대한 문헌 연구를 진행하였다. *In vivo* 실험에서 연조직, 경조직에 대한 지르코니아의 생체적합성을 확인할 수 있었다. 다양한 실험동물 및 환자에서 진행된 연구의 대다수에서 지르코니아의 높은 생체적합성이 보고되었으며, 신생골 합성 및 골부착의 면에서 티타늄과 유사한 성질을 보였다. 한편, 지르코니아는 임플란트로도 활용할 수 있다. 임플란트로 활용하기 위해 HA (hydroxyapatite)를 처리하여 생체활성을 높이는 다양한 방식이 제안되고 있다. 하지만 기존의 티타늄 임플란트에 HA를 코팅하는 방식은 낮은 결합강도 및 HA의 변성으로 인한 문제점이 있었기 때문에 HA-지르코니아 composite, HA-coated 지르코니아, HA-지르코니아 functionally graded material (FGM) 또는 알루미늄 개재 HA-지르코니아 등의 새로운 방식이 연구되고 있다. 이러한 방식들은 보다 높은 결합강도를 지니고 있으며, 높은 생체적합성을 보여주고 있다. (*대한치과보철학회지* 2018;57:88-94)

주요단어: 생체활성; 생체적합성; HA 코팅; 임플란트; 지르코니아

*교신저자: 이양진

13620 경기도 성남시 분당구 구미로 173번길 82 분당서울대병원 치과보철과

031 787 7546: e-mail, navydent@snuh.org

원고접수일: 2018년 9월 19일 / 원고최종수정일: 2018년 11월 13일 / 원고채택일: 2018년 11월 28일

© 2019 대한치과보철학회

© 이 글은 크리에이티브 커먼즈 코리아 저작자표시-비영리 4.0 대한민국 라이선스에 따라 이용하실 수 있습니다.