

수산화인회석 코팅 임플란트의 골치유과정에 관한 실험적 연구

엄태관^{1,2} · 김종화³ · 조인희² · 정창모⁴ · 조용석⁵ · 김영균³

¹부산대학교 치의학전문대학원 치의학과, ²오스템임플란트 연구소,
³서울대학교 치의학대학원 분당서울대학교병원 치과 구강악안면외과,
⁴부산대학교 치의학전문대학원, ⁵앞선치과병원

Abstract (J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011;37:295-300)

Experimental study about the bony healing of hydroxyapatite coating implants

Tae-Gwan Eom^{1,2}, Jong-Hwa Kim³, In-Hee Cho², Chang-Mo Jeong⁴, Yong-Seok Cho⁵, Young-Kyun Kim³

¹Interdisciplinary Program in Biomedical, Pusan National University, Busan, ²Implant R&D Center, OSSTEM IMPLANT Co., Ltd., Busan,

³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Section of Dentistry, Seoul National University Bundang Hospital, School of Dentistry, Seoul National University, Seongnam, ⁴Pusan National University, School of Dentistry, Busan, ⁵Apsun Dental Hospital, Seoul, Korea

Introduction: Hydroxyapatite(HA) coating implant can accelerate osseointegration, however, there are many controversies.

Materials and Methods: This study examined the early osseointegration of two types of hydroxyapatite coated implants. Twelve adult male miniature pigs (Medi Kinetics Micropigs, Medi Kinetics Co., Ltd., Busan, Korea) were used in this study. In the implants placed in the mandible, a histomorphometric evaluation was performed to evaluate the bone-implant contact (BIC) ratio.

Results: The BIC ratio increased with time. TS III HA and Zimmer HA were not significantly different ($P>0.05$). At 8 weeks, the BIC of Zimmer HA was higher than TS III HA, but there was no significant difference ($P>0.05$).

Conclusion: HA coated implants will accelerate early osseointegration.

Key words: Bone-implant contact, Hydroxyapatite coated implant

[paper submitted 2011. 3. 11 / revised 2011. 7. 18 / accepted 2011. 7. 20]

I. 서 론

Machined surface implant가 처음 도입된 이후 초기 골유착을 촉진시키기 위해 임플란트 표면처리에 대한 연구가 지속적으로 시행되어 왔고 임상에 적용하면서 치유기간이 현저히 단축되고 있다. 최근 임상에서는 resorbable blast media (RBM) surface, sandblast large-grit acid-etching (SLA), anodized surface 등의 제품들이 많이 사용되고 있으며 많은 논문들에서 골유착 시기가 단축되며 조기 하중이 가능하다고 언급되고 있다¹⁻³.

한편 1990년대에 초기 골유착을 촉진시키기 위한 목적으로 hydroxyapatite (HA) coated surface implant가 사용된 적이 있으나 실패율이 높다는 연구논문들이 발표되면서 많은 제품들이 시장에서 소멸되었다. 일부 학자들은 장기적으

로 볼 때 HA implant는 코팅층이 벗겨지거나 흡수되어 임플란트와 골 사이에 공간이 생기며 이로 인해 역학적으로 불안정해지면서 골유착이 파괴될 가능성이 있다고 주장한다. 또한 초기 골유착이 우수하더라도 HA 표면은 감염되기 쉽고 일단 감염되면 코팅층이 흡수되면서 조기 탈락의 원인이 된다고 하였다^{4,5}.

그러나 과거의 HA 코팅 임플란트들은 코팅 기술이 미숙한 제품이 많았으며 제품에 따라 코팅의 질에 많은 차이가 있었다. 2005년 Trisi 등⁶은 10년간 기능한 HA 코팅 임플란트의 부검검체에서 시편을 채취하여 조직학적 분석결과를 보고하였는데 HA 코팅층 소실은 25%를 넘지 않았고 bone-implant contact (BIC) ratio는 78.48%였음을 관찰하였다. 즉 적절한 보철치료가 진행되고 유지관리가 잘 시행되는 환자들에서는 HA 코팅이 훼손되지 않고 장기간의 생존을 보장할 수 있다고 하였다. 그 외에도 HA 코팅 임플란트의 좋은 임상성적을 보고하는 문헌들이 많이 발표되었다^{7,9}.

본 연구에서는 2가지 유형의 수산화인회석 코팅 임플란트의 초기골유착 상태를 평가하기 위해 조직형태측정학적 분석을 통한 골-임플란트 접촉률(BIC ratio)을 측정하여 비교하였다.

김영균

463-707 성남시 분당구 구미동 300

분당서울대학교병원 치과 구강악안면외과

Young-Kyun Kim

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Section of Dentistry,
Seoul National University Bundang Hospital

300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam, 463-707, Korea

TEL: +82-31-787-7541 FAX: +82-31-787-4068

E-mail: kyk0505@snuh.org

*This study was supported by a grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea.(A101724)

II. 연구 대상 및 방법

본 연구는 Medikinetics 연구소 동물실험윤리위원회의 허가를 받은 후 시행되었다.(Medikinetics-IACUC: 100125-001) Adult male miniature pigs (Medi Kinetics Micropigs, Medi Kinetics Co., Ltd., Busan, Korea) 12마리가 실험에 사용되었다.

1. 전신마취

Atropine (0.05 mg/kg)을 정맥주사한 후 Zoletil (Virbac Laboratories, Carros, France)과 xylazine (Narcosyl, Intervet Korea, Seoul, Korea)을 근육 및 정맥주사하여 전신마취를 유도하였다. Isoflurane (Ifran, Hana Pharm Co., Ltd., Seoul, Korea) with oxygen, 1:1 (5-10 mL/kg/min)으로 전신마취를 유지하면서 수술을 진행하였다.

2. 임플란트 종류 및 수술

1군은 Osstem TS III HA, 2군은 Zimmer HA (MP-1 HA)로 배정하였다.(Fig. 1) 12 miniature pigs의 양측 대구치들을 발치하고 4개월의 치유기간을 거친 후 2가지 종류의 임플란트를 식립하였다. 구강내는 0.1% chlorhexidine 용액으로 소독하고 구강외 피부는 베타딘과 에탄올로 닦은 후 소독된 소공으로 덮어 수술부위만 노출시켰다. 수술부위에 1:100,000 에피네프린 함유 리도카인으로 침윤마취를 하여 국소적 지혈과 마취효과를 동시에 얻도록 하였다. 치조정 절개를 가한 후 점막골막피판을 형성하여 치조골을 노출시켰다. 초기 드릴링을 시행한 후 2.0, 3.3, 3.5 mm 직경까지 드릴링을 시행한 후 직경 3.7 mm, 길이 8.5 mm 임플란트를

식립하였다. 뒀개나사를 연결하고 봉합하여 수술을 종료하였다. Dexamethasone-21-isonicotinate (Voren; Boehringer Ingelheim Korea Ltd, Seoul, Korea) 1 mL을 수술 후 마취회복 전에 1회 근육 주사하였다. 진통 목적으로 Hyoscine-N-butylbromide (Buscopan Comp, Boehringer Ingelheim Korea Ltd.) 0.4 mg/kg를 수술 후 3일간 근주하였다. 술후 감염 방지를 위해 Clemizole Penicillin G & Sodium Penicillin G (Antipen-SM, WooGene B&G Ltd, Seoul, Korea) 1 mL/10 kg을 수술 후 2일 간격으로 3회 근주하였다.

3. 골-임플란트 접촉률 분석

수술 2주, 4주, 8주에 각 4마리씩 희생시켰으며 임플란트와 주변 골조직을 포함한 시편을 채취하였다. 채취된 시편은 10% phosphate buffered formalin 용액으로 고정하였다. 알콜을 이용하여 단계별 탈수를 한 후 레진(Technovit 7210 VLC, Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Germany)을 이용하여 포매하였다. 포매된 block을 diamond band cutting system (Exakt CP, Exakt Apparatebau, Norderstedt, Germany)으로 협설측 방향으로 절단하고 micro grinding system (Exakt 400CS, Exakt Apparatebau)을 이용하여 30-40 μ m 두께로 연마한 후 H&E stain을 하였다. 조직학적 관찰 및 조직계측학적 분석을 위하여 광학현미경(BX51, Olympus Co., Tokyo, Japan)에 digital camera (DP71, Olympus Co.)를 부착하여 $\times 100$ 배율의 이미지를 얻은 다음 이미지분석 프로그램(Image-Pro Plus, Media Cybernetics Inc., Maryland, SA)을 이용하였다. 2가지 임플란트의 HA 코팅된 부위를 계측하기 위해 Ts III HA는 작은 나사산 2개, 큰 나사산 4개 부위, Zimmer 임플란트는 나사산 8개 부위를 기준으로 BIC를 측정하였다.(Fig. 2) BIC(%)는 나사산과 접촉한 골조직의 길



Fig. 1. TS III HA and Zimmer HA.

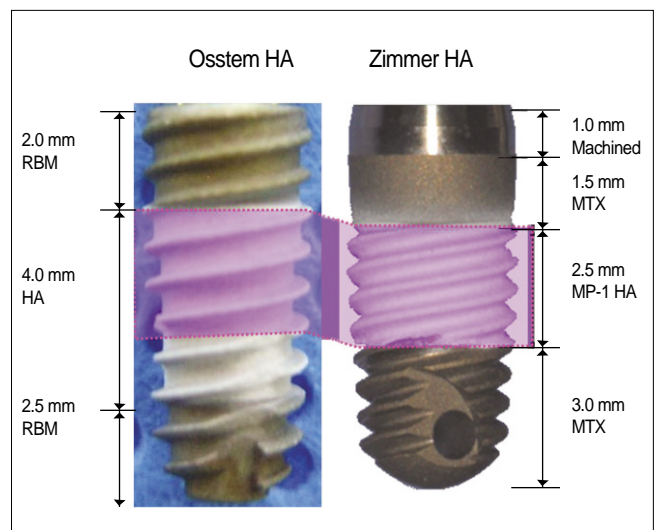


Fig. 2. Bone-implant contact measuring area.

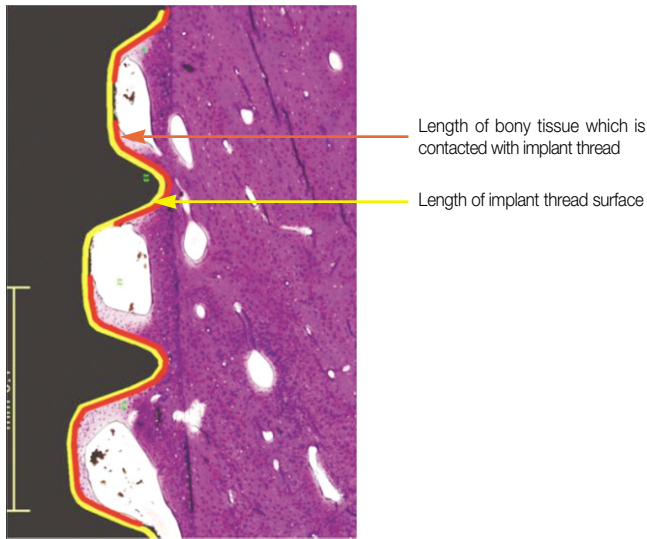


Fig. 3. Bone-implant contact measuring method.

Table 1. Specimens for bone-implant contact analysis

Period	TS III HA	Zimmer	Total
2 weeks	6	8	14
4 weeks	7	6	13
8 weeks	8	8	16
Total	21	22	43

이와 나사산 표면의 전체 길이 비율을 사용하여 평가하였다.(Fig. 3) 조직 슬라이드 제작 오류 등이 발생한 시편들은 분석대상에서 제외시켰으며 각 시기별 시편 수는 Table 1 (TS III HA군 21개, Zimmer군 22개)과 같았다.

$$\text{BIC (\%)} = \frac{\text{나사산과 접촉한 골조직의 길이}}{\text{나사산 표면의 전체길이}} \times 100$$

4. 통계

SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 Mann-Whitney test를 시행하였다. 유의성은 $P < .05$ 로 하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 조직학적 소견

2주에 모든 군에서 기존에 존재하던 층판골(old lamellar bone)에서 새롭게 형성된 소주직골(newly formed trabecular woven bone)이 임플란트 나사산 쪽으로 자라 들어가고, 임플란트 표면과 직접 접촉된 곳도 관찰되었다. 4주에는 신

생 소주골의 두께가 두꺼워지면서 골밀도가 증가되는 양상을 보였다. 8주에는 신생골의 침착으로 골밀도가 더욱 증가하고 신생골에는 혈관구조와 골세포(osteocytes)들이 관찰되며, 골개조가 잘 이루어지고 있었다. 기간이 증가함에 따라 모든 군에서 신생골의 형성이 증가하는 양상을 보였다.(Figs. 4-9)

2. 골-임플란트 접촉률(Table 2, Fig. 10)

시간이 경과하면서 골-임플란트 접촉률은 점차 증가되었다. 각 시기별 골-임플란트 접촉률은 TS III HA와 Zimmer HA 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$)

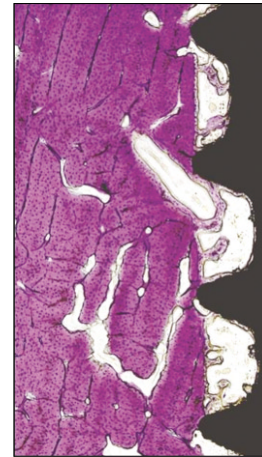


Fig. 4. Histological finding of TS III HA after 2 weeks. New bones grew from the cutting line of the host bone to contact the screw threads directly, which was superior to the two other surfaces.(H&E stain, $\times 100$)

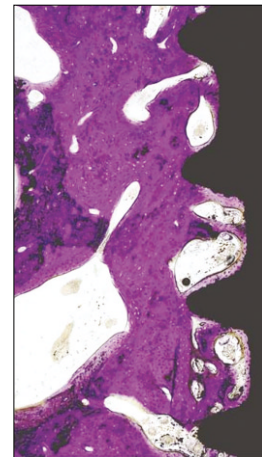


Fig. 5. Histological finding of TS III HA after 4 weeks. The thickness of the newly formed trabecular bones increased, and bone remodeling was ongoing.(H&E stain, $\times 100$)

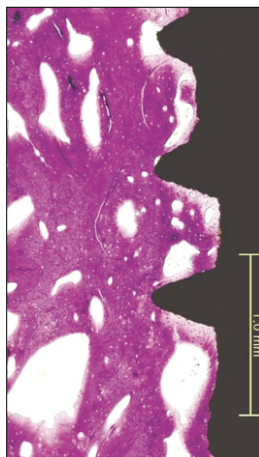


Fig. 6. Histological finding of TS III HA after 8 weeks. Lamellar structures formed by the apposition of new bones were observed, and bone remodeling was ongoing. (H&E stain, $\times 100$)

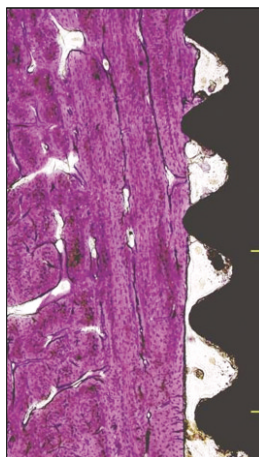


Fig. 7. Histological finding of Zimmer HA after 2 weeks was similar with that of TS III HA.

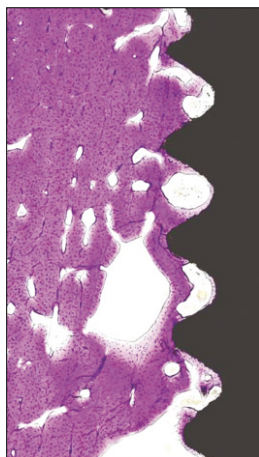


Fig. 8. Histological finding of Zimmer HA after 4 weeks was similar with that of TS III HA.

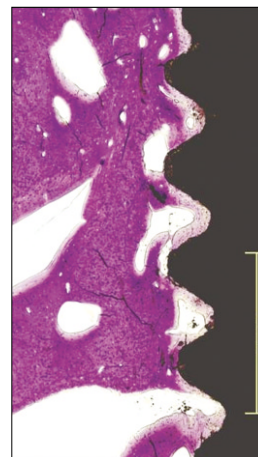


Fig. 9. Histological finding of Zimmer HA after 8 weeks was similar with that of TS III HA. Bone-implant contact ratio of Zimmer was higher than TS III HA, however, there was no statistically significant difference.

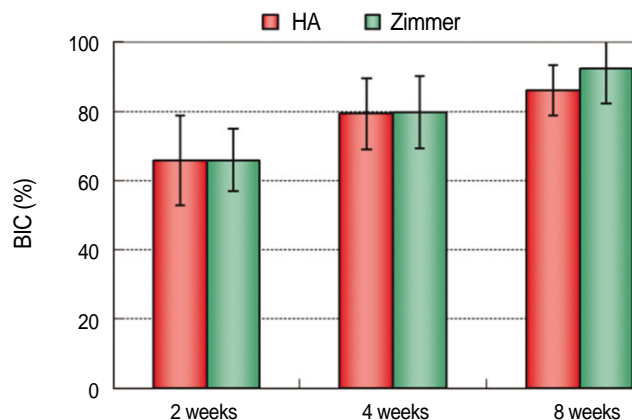


Fig. 10. Bone-implant contact ratio of TS III HA and Zimmer implant.

Table 2. Bone-implant contact comparison between 2 groups

	TS III HA	Zimmer	P value
2 weeks	65.74 ± 12.89	65.88 ± 8.94	0.796
4 weeks	79.24 ± 10.18	79.77 ± 10.46	1.000
8 weeks	85.97 ± 7.29	92.22 ± 9.86	0.064

P-values were calculated with Mann-Whitney test.

Ⅳ. 고 찰

임프란트 표면을 거칠게 하여 표면적을 증가시킴으로써 골유착 속도를 빠르게 하려는 생각에서 **blasting and acid etching**, **RBM**, **SLA**, **Oxidation** 등 다양한 방법들이 개발되어 임상에 적용되고 있다. HA 코팅 임프란트는 오래 전부터 임상에 적용되었으나 결과가 좋지 못하였고 학자들에 따라 상반된 의견들이 제시되었다.

초기 HA 코팅 제품들은 코팅하는 과정에서 충분한 결정을 유지하지 못해 실망스런 결과를 초래한 경우가 많았다. Spline implant system은 HA를 plasma coating 한 후 압축, 수화열처리 가공의 특수한 MP-1 과정을 거쳐 HA crystallinity를 97% 이상으로 높이면서 이전의 많은 문제점들을 해결하였다¹⁰.

Kim 등¹¹은 electron-beam evaporation process을 통해 500 um 두께의 thin calcium phosphate film을 SLA titanium surface에 침착시키는 방법을 소개하였다. Ca-P deposited SLA implant는 신생골 형성 능력이 현저하게 향상되었다고 언급하였다. Rohner 등¹²은 Yorkshire pigs의 경골, 장골능, 견갑골 부위에 4.1 mm 직경의 SLA 표면을 가진 ITI 임프란트들을 식립하였으며 각각의 길이는 8, 10, 12 mm 였다. 골-임프란트 접촉률은 3주 후 경골 $35.2 \pm 11.5\%$, 견갑골 $63.7 \pm 6.8\%$, 장골능 $24.2 \pm 10.9\%$ 를 나타냈다. 6주 후에는 경골 $44.4 \pm 10.9\%$, 견갑골 $73.8 \pm 8.2\%$, 장골능 $44.2 \pm 10.6\%$ 로 증가하였다. 12주 후에는 경골 $46.8 \pm 12.6\%$, 견갑골 $74.2 \pm 6.5\%$, 장골능 $52.5 \pm 11.2\%$ 를 나타냈다고 보고하였다. Choi 등¹³은 3가지 생체재료들을 사용하여 임프란트 주변의 3벽성 골내결손부에 이식한 후 용해되는 것에 관한 실험적 연구를 시행하였다. 이 연구에서 CaP nanocoating 임프란트들이 사용되었으며 주변 결손부에는 무정형(amorphous calcium phosphate, ACP), MBCP, FDBA가 이식되었다. 12주 후 조직형태측정학적 분석을 통해 골-임프란트 접촉률을 측정한 결과 대조군에서는 $32.12 \pm 12.11\%$, ACP $61.91 \pm 24.56\%$, MBCP $63.57 \pm 21.57\%$, FDBA $48.65 \pm 12.7\%$ 를 보였다고 발표하였다.

고전적인 HA 코팅 임프란트가 5년 성공율은 약 85%로 보고되었지만 Zimmer MP-1 HA의 5년 성공율은 97%로 매우 높게 보고되었다^{14,15}. 2010년 오스템사에서 개발된 TS III HA 임프란트는 상부의 일부(2 mm)는 RBM 표면이고 나머지는 HA 코팅처리한 hybrid type을 채택하고 있다. 코팅 두께는 TS III HA 20-70 um, Zimmer 20-150 um이며 두가지 제품 모두 열프라스마 방식의 코팅처리가 시행되었다. XRD 및 EDS 분석을 시행한 결과 Ca/P ratio는 Zimmer 1.65, TS III HA 1.69이고 결정화 정도는 Zimmer 96.3 ± 0.6 , TS III HA 98% 라고 자체 실험을 통해 발표되었다¹⁶.

HA 코팅 임프란트는 골표면과 접촉 시 우수한 생체적합성을 보이고 골전도에 의한 주변 신생골의 성장을 유도하면서 골성숙을 촉진시키는 장점을 가진다고 알려져 있다. 또한 임프란트와 골조직의 접촉강도를 현저히 증가시키기 때문에 골질이 불량한 부위에서 좋은 효과를 발휘할 수 있고 골유착 기간이 단축되기 때문에 조기 부하를 시행할 수 있는 장점이 있다¹⁷⁻¹⁹. 임상적으로 골유착의 정도를 평가하는 방법은 periotest, RFA, 타진, 촉진 및 치근단방사선사진을 이용하는 방법 등이 있으나 정확하지 못한 것은 분명하다^{20,21}. 정확한 평가법은 기계적 분석법인 제거회전력(removal torque value)과 조직형태측정학적 분석법인 골-임

프란트 접촉률이 있으나 동물실험을 통해서만 가능한 방법이고 실제 임상에 적용할 수 없는 한계점이 있다^{19,22,23}. 본 연구에서는 동물실험을 통해 골-임프란트 접촉률을 조직형태측정학적으로 평가하였다.

본 연구에서 골-임프란트 접촉률은 시간이 경과하면서 증가하는 경향을 보였으며 2주, 4주 시점에는 2가지 실험군이 매우 유사한 값을 보였다. 8주 군에서는 Zimmer 임프란트의 골-임프란트 접촉률이 다소 높은 소견을 보였지만 통계적으로 유의성 있는 차이를 보이지 않았다. 본 연구 결과들을 타 연구들과 직접적으로 비교하는 것은 어렵다. 왜냐하면 실험 부위, 동물, 사용된 임프란트의 직경 및 길이, 표면 처리 등 실험조건이 다양하기 때문이다.

V. 결 론

Miniature pigs 하악골에 식립된 2가지 HA 코팅 임프란트의 골-임프란트 접촉률은 2주부터 높은 양상을 보였고 시간이 경과하면서 증가하였다. 따라서 HA 코팅 임프란트는 골유착 기간을 단축시킬 가능성이 있다고 판단된다.

References

1. Jeong R, Marin C, Granato R, Suzuki M, Gil JN, Granjeiro JM, et al. Early bone healing around implant surfaces treated with variations in the resorbable blasting media method. A study in rabbits. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(1):e119-25.
2. Abdel-Haq J, Karabuda CZ, Arisan V, Mutlu Z, Kırkçü M. Osseointegration and stability of a modified sand-blasted acid-etched implant: an experimental pilot study in sheep. *Clin Oral Implants* 2011;22:265-74.
3. Zhu X, Ong JL, Kim S, Kim K. Surface characteristics and structure of anodic oxide films containing Ca and P on a titanium implant material. *J Biomed Mater Res* 2002;60:333-8.
4. Whitehead RY, Lucas LC, Lacefield WR. The effect of dissolution on plasma sprayed hydroxylapatite coatings on titanium. *Clin Mater* 1993;12:31-9.
5. Wheeler SL. Eight-year clinical retrospective study of titanium plasma-sprayed and hydroxyapatite-coated cylinder implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:340-50.
6. Trisi P, Keith DJ, Rocco S. Human histologic and histomorphometric analyses of hydroxyapatite-coated implants after 10 years of union: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:124-30.
7. McGlumphy EA, Peterson LJ, Larsen PE, Jeffcoat MK. Prospective study of 429 hydroxyapatite-coated cylindrical omniloc implants placed in 121 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:82-92.
8. Lee JJ, Rouhfar L, Beirne OR. Survival of hydroxyapatite-coated implants: a meta-analytic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:1372-9.
9. Morris HF, Ochi S. Hydroxyapatite-coated implants: a case for their use. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:1303-11.
10. Chang YL, Lew D, Park JB, Keller JC. Biomechanical and morphometric analysis of hydroxyapatite-coated implants with varying crystallinity. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999;57:1096-108.
11. Kim H, Choi SH, Chung SM, Li LH, Lee IS. Enhanced bone forming ability of SLA-treated Ti coated with a calcium phosphate thin film formed by e-beam evaporation. *Biomed Mater* 2010;5:044106.

12. Rohner D, Tay A, Chung SM, Hutmacher DW. Interface of unloaded titanium implants in the iliac crest, fibula, and scapula: a histomorphometric and biomechanical study in the pig. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19:52-8.
13. Choi JY, Jung UW, Lee IS, Kim CS, Lee YK, Choi SH. Resolution of surgically created three-wall intrabony defects in implants using three different biomaterials: an *in vivo* study. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:343-8.
14. Thierer T, Davliakos JP, Keith JD Jr, Sanders JJ, Tarnow DP, Rivers JA. Five-year prospective clinical evaluation of highly crystalline HA MP-1-coated dental implants. *J Oral Implantol* 2008;34:39-46.
15. Artzi Z, Carmeli G, Kozlovsky A. A distinguishable observation between survival and success rate outcome of hydroxyapatite-coated implants in 5-10 years in function. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:85-93.
16. Osstem Implant Co. TS III HA implant system clinical monitoring, 2010;1-36. Busan.
17. Cook SD, Key JF, Thomas KA, Jarcho M. Interface mechanics and histology of titanium and hydroxylapatite-coated titanium for dental implant applications. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1987;2:15-22.
18. Block MS, Kent JN, Kay JF. Evaluation of hydroxylapatite-coated titanium dental implants in dogs. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:601-7.
19. Baker D, London RM, O' Neal R. Rate of pull-out strength gain of dual-etched titanium implants: a comparative study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:722-8.
20. Friberg B, Sennerby L, Linden B, Grondahl K, Lekholm U. Stability measurements of one-stage Brånemark implants during healing in mandibles. A clinical resonance frequency analysis study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28:266-72.
21. Noguerol B, Munoz R, Mesa F, de Dios Luna J, O' Valle F. Early implant failure. Prognostic capacity of Periotest: retrospective study of a large sample. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:459-64.
22. Masuda T, Yliheikkilä PK, Felton DA, Cooper LF. Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part I. *In vivo* studies. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13:17-29.
23. Nkenke E, Fenner M, Vairaktaris EG, Neukam FW, Radespiel-Tröger M. Immediate versus delayed loading of dental implants in the maxillae of minipigs. Part II: histomorphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:540-6.