

THE 2013 JO
URNAL 제5권 1호
OF KAO 대한인공치아골유착학회지
KOREAN
ACADEM
Y OF
OSSSEOI
NTEGR
TION

August 20**13**



대한인공치아골유착학회지

The Journal of Korean Academy of Osseointegration

Vol.5 No.1 Aug 2013



대한인공치아골유착학회

C

ONTENTS

목 차

1. 임플란트 표면특성에 따른 세포반응(문헌고찰) 박지선, 임영준	05
2. 임플란트와 연관된 비스포스포네이트 연관 골괴사 권대근	19
3. 의도적 재식술이 시행되었던 치아의 재 의도적 재식술; 증례보고 윤지영, 최용훈, 배지현, 박지훈	29
4. 하치조 신경 전위 수술 시 치조정을 포함한 새로운 골창 형성법; 증례 보고 김영래, 이현기, 권선규, 최현준, 정명진, 고경우, 이효현, 황주선, 이희상, 김용곤, 이동우, 최지혜, 김원직, 이현수, 양수남	35
5. 임플란트 환자의 성공적인 교합 설정; 증례 보고 김태형	39
6. 제거가 용이한 형태의 시멘트 유지형 임플란트 보철; 증례보고 이원섭	53
7. 대한인공치아골유착학회지 투고 규정	57

임플란트 표면특성에 따른 세포반응(문헌고찰)

박지선¹, 임영준²

¹서울대학교 치의학대학원 치의학과, ²서울대학교 치의학대학원 치의학과 치과보철과

Effect of implant surface characteristics on cellular response: a literature review

Ji-Sun Park¹, Young-Jun Lim²

¹Department of Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University

²Department of Prosthodontics and Dental Research Institute, School of Dentistry, Seoul National University

Corresponding Author : Young-Jun Lim, DDS, MSD, PhD

Department of Prosthodontics and Dental Research Institute

School of Dentistry, Seoul National University

101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-749, Korea

Tel : +82-2-2072-2940 Fax : +82-2-2072-3860 E-mail : limdds@snu.ac.kr

Abstract

Cell adhesion to implant biomaterials has become of great importance to the prosthetic success of implants because it plays a major role during the initial phase of the biological response to implants. It is reported that this cellular process is mediated by the absorbed protein layer. In particular, many previous studies have revealed that surface characteristics of implants influence the cellular behavior associated with integration to the surrounding tissue. Therefore, the surface of an implant is a critical factor for determining its biocompatibility and osseointegration. This literature review investigates various implant surface characteristics such as chemical composition, wettability, surface charge and topography and discusses their synergistic effect on the cellular response to implants.

Key words: dental implant, surface treatment, surface characterization, cellular response

I. 서론

생체에 매식된 물질의 표면에서는 부착 단백질을 매개로 하여 세포와 표면과의 상호작용이 일어난다. 특히 표면의 물리적, 화학적 특성은 이러한 상호작용을 매개하는 데 중요한 요소로 인식되고 있다^{1,2}. 그 동안의 많은 연구들을 바탕으로 현재 의학에서 사용되는 재료들은 미세한 물리적, 화학적인 표면 특성까지 조절되어 보다 긍정적인 방향으로 세포의 반응을 유도할 수 있게 되었다. 특히 정형외과와 치과에서 사용되는 임플란트는 골유착과 이후 연조직 반응이 치료의 예후를 결정하므로, 임플란트의 표면을 코팅하거나 다른 표면 처리를 통해 특성을 변화시키는 방법이 현재 관심의 대상이 되고 있으며³, 이 분야의 많은 연구가 조골세포와 티타늄 표면 사이에 골유착 반응을 촉진할 수 있는 형태적, 화학적 성질을 가지는 표면을 가공 제작하는 것을 목표로 한다. 이 종설에서는 표면의 화학적 조성의 변화, 친수성/소수성, 전기적 성질, 지형적 특성을 조사하고 각 요소가 세포반응에 미치는 영향에 대하여 고찰하였다.

II. 표면 특성에 따른 세포반응

1. 표면의 화학적 조성의 변화

임플란트가 식립 되었을 때 표면의 화학적 조성은 세포의 부착(attachment)과 확장(spreading)을 변화시킬 수 있는 중요한 요소이다. 예를 들어 표면의 작용기는 각 유형의 세포에 특정반응을 도모하는 데 중요한 역할을 한다. 조골세포(osteoblast)의 경우 $-CH_3$ 은 세포의 부착과 광화(calcification)를 유도하고, $-OH$ 와 $-NH_2$, $-COOH$ 역시 부착과 광화에 관여한다^{4,5}. 아미노산은 조골세포의 확장과 관계가 있고⁶, RGD 펩타이드는 세포의 확장과 형태, 세포골격의 조직에 관여한다⁷. 표면의 화학적 특성을 통해 세포의 신호전달과정(signal pathway)을 조절하는 과정의 중요성은 세포 부착에 있어서 단백질의 흡착이 얼마나 필수적인 역할을 하는가를 보면 잘 알 수 있다⁴.

물질의 표면은 다양한 방법으로 변화시킬 수 있다. 표면에 화학적 농도차를 부여할 수도 있고, 자가조립형단일층(self-assembled monolayers: SAMs)을 입힐 수도 있으며, 표면에 생물학적 활성을 갖는 물질을 입혀 화학반응을 유도할 수도 있다. 원하는 표면조성을 갖도록 하기 위하여 자주 이용되는 자가조립형단일층의 말단기를 변화시키는 방법을 이용하여, Houseman and Mrksich⁸는 RGD 혼합물과 oligo(ethylene glycol) group으로 이루어져 있으면서 단백질의 불특정 흡착에 저항성을 가지는 시스템을 고안하였다. 펩타이드의

표면밀도는 $17-0.7 \text{ pmol/cm}^2$ 로 확인되었다. 펩타이드 사이의 간격은 각각 tri-, tetra-, penta-, hexa(ethylene glycol)을 표지하는 티올 그룹으로 조절하였고, 나머지 특성은 동등하게 두었다. 이 실험에서 단일층에 대한 세포의 부착은 oligo(ethylene glycol)의 길이가 증가함에 따라 감소하였고, 고정된 펩타이드의 밀도가 낮을수록 세포부착의 감소가 두드러졌다. 세포의 부착과 신장(growth)은 tri(ethylene glycol)을 사용한 경우에는 펩타이드의 농도에 영향을 받지 않았고, 보다 긴 글라이콜 올리고머를 포함한 경우 펩타이드의 농도에 높은 민감성을 보였다.

이 실험은 표면 작용기들 사이의 거리가 세포부착도에 영향을 미칠 수 있음을 보여주었다는 점에서 중요하다. 폴리에틸렌 글라이콜(polyethylene glycol)을 바탕으로 하는 물질은 생물학적으로 안정되고 세포부착에 저항성을 가지는 것으로 알려져 있기 때문에⁹, 이것을 표면의 펩타이드 사이 공간에 기저물질로 사용하여 세포부착과 대사활동도를 살펴보았다. 그 결과 $58-73 \text{ nm}$ 의 간격에서 focal adhesion이 가장 활발하게 생성되는 것으로 나타났으며, 그 이상의 간격에서는 세포 부착이 억제되는 경향을 보였다¹⁰. 이는 인테그린이 결합할 장소의 밀도가 충분하지 않기 때문인 것으로 추정된다¹¹. 4 nm 간격을 갖고 배열된 RGD 펩타이드와 그의 함께 작용하는 리간드(ligand)인 PHSRN(Pro-His-Ser-Arg-Asn) 역시 세포부착을 유도하는 것으로 나타났다¹². 이러한 결과는 펩타이드 리간드의 미세환경이 인테그린과의 친화도에 영향을 미친다는 것을 명백하게 보여준다.

서로 다른 작용기를 가진 자가조립형단일층에 대한 다양한 세포들의 반응도 연구되어 왔다. 표면의 메틸 그룹과 수산화기는 각각 중립적 pH와 소수성, 그리고 친수성 특성을 대변하는 것으로 나타났다. 아미노기와 카르복실기가 존재하는 표면은 각각 음전하와 양전하의 특성을 보여 준다. 메틸기나 수산화기, 아미노기, 카르복실기 등 다양한 작용기로 변화된 표면은 실제로 생체 내 표면에서도 관찰된다. 달라진 표면의 화학적 특성에 대한 세포반응의 차이는 세포의 부착을 매개하는 단백질 층에 변화가 일어났기 때문이라고 추정된다. 이러한 표면의 화학적 특성은 focal adhesion의 조성을 변화시키고 세포의 신호전달도 조정하며¹³, 세포의 표현형과 기능을 조절할 수 있다¹⁴. 또한 세포의 증식과 분화에 영향을 미치고¹⁵, 다른 세포의 신호전달체계의 조정에도 영향을 미친다¹⁶. 이와 같은 화학적 변화는 자가조립형단일층의 일부분을 다른 기능적 활성을 갖는 두 번째 분자로 대체하는 방법으로 응용될 수 있으며, 이는 표면이 화학적으로 특정 패턴을 이룰 수 있게 한다¹⁷. 표면을 화학적으로 패턴화(patterning)하는 것은 세포의 이동과 성장을 조절할 수 있는 한 가지 방법이 될 수 있는데, 예를 들어 소수성 부분은 세포부착으로부터

배제되고, 이웃의 친수성 부분에서 세포의 부착과 신장이 일어난다¹⁸.

기질 표면의 화학적 조성을 변화시키는 방법 중 현재 가장 활발히 연구되고 있는 분야는 생리적 기능을 가진 생체분자(biomolecules)를 결합시키는 것이다. 이는 단백질이나 또는 단백질의 기능에 핵심적 역할을 담당하는 일부분을 펩타이드 상태로 티타늄 등에 결합시킴으로써 생체에서 우호적 반응을 유도하는 방법이다. 이 때 사용되는 단백질 또는 펩타이드는 대개 인테그린이나 피브로넥틴처럼 부착 관련 기능을 담당하거나, 콜라겐처럼 조직 구성 분자를 이용하기도 하고, BMP(bone morphogenic protein)와 같이 조골반응을 유도하는 물질이기도 하다.

인테그린 수용체에 특정하게 결합하는 RGD 펩타이드도 빼놓을 수 없는데, RGD를 포함하도록 합성한 펩타이드 만으로도 원래의 분자와 마찬가지로 인테그린과 상호작용하여 세포의 부착력을 재현할 수 있는 것으로 잘 알려져 있기 때문이다¹⁹. 펩타이드는 그 화학적 조성을 정확히 조절할 수 있고 합성이 비교적 용이할 뿐 아니라, 고분자 단백질에 비해 pH나 열에 의한 변성에도 더 강하다. 이 같은 장점 덕분에 이를 이용한 매우 많은 연구가 이루어져 왔고 현재까지도 활발히 진행 중이다.

최근의 경향을 보여주는 몇몇 연구만 보면 다음과 같다. 1996년에 Dee et al.²⁰은 유리표면에 RGD를 고정시켜 조골세포에 미치는 영향을 관찰하였다. 이어진 연구에서²¹ RGD 펩타이드는 조골세포의 부착에만 관계하는 것이 아니고, 세포막의 헤파란 설페이트 프로테오글리칸(heparan sulphate proteoglycans)과 세포외기질 단백질의 헤파란 결합부위와의 결합도 돕는 것으로 나타났다. 그래서 골접촉 촉진 활성을 가지는 재료를 설계하려면 RGD 펩타이드와 함께 헤파란 설페이트의 결합 서열인 라이신-아르기닌-세린-아르기닌(KRSR)을 포함시켜야 한다.

이후 RGD 펩타이드를 결합시키는 다양한 방법이 등장했다. Xiao et al.²²은 3-aminopropyltriethoxysilane로 활성화시킨 티타늄 표면에 RGD 펩타이드를 결합시켰고, De Giglio et al.²³은 polypyrrole로 코팅된 티타늄에 펩타이드를 연결하였다. Polypyrrole은 금속기질에서 직접 전기화학적으로 성장하여 주목할 만한 추가적인 층을 형성한다.

Le guilloou-Buffello et al.²⁴은 티타늄 표면에 각각 수산화인회석, 제 1형 콜라겐, 그리고 RGD peptide를 결합시키고, 사람의 조골선조세포(human osteoprogenitor cell, HOP)의 부착을, Quartz Crystal Resonator와 Confocal Laser Scanning Microscopy를 이용해 확인하였다. 그 결과 RGD 펩타이드를 처리한 표면에서만 배양 후 빠른 시간 안에 HOP 세포 부착의 증가를 보였으며, 수산화인회석 층에 RGD 펩타이드를 처리한

경우 수산화인회석 층만 존재할 때보다 focal adhesion이 증대되었다. 이는 세포 배양 시작 후 초기부터 RGD 펩타이드가 조골세포의 신장, 분화를 촉진시키는 효과를 발휘함을 보여준다.

Balasundaram et al.²⁵은 Bone morphogenetic proteins-2(BMP-2)의 일부인 20 개의 아미노산으로 구성된 펩타이드도 세포 부착의 향상을 위해 이용될 수 있음을 보였다. 이들은 양극 산화된 티타늄 표면에 BMP-2의 knuckle epitope(73-92)으로 알려진 부착관련 부위의 아미노산 서열과 일치하는 펩타이드를 합성하여, 양극산화과정을 통해 나노튜브 구조를 갖게 한 티타늄 표면에 고정시켰다. 사람의 조골세포를 시편에 배양한 결과, 양극 산화되지 않은 티타늄이나 또는 양극산화만 한 경우, 그리고 양극산화 후 아민기를 결합시킨 경우보다 펩타이드를 고정시킨 경우에 조골세포의 부착이 가장 향상되었다.

Maddikeri et al.²⁶은 골융합을 유도하는 것이 아닌 세균 감염을 예방하는 측면에서 접근하였다. 이들은 음으로 대전된 티타늄 산화막 표면에 섬유아세포, 조골세포, 상피세포의 부착을 감소시키는 것으로 알려져 있던 PLL-g-PEG(poly(L-lysine)- grafted-poly(ethylene glycol))을 흡착시켰다. PLL-g-PEG는 RGD와 같은 생체리간드(bioligand)에 의해 활성화되면 세포의 부착력은 회복시키지만, 불특정 단백질의 부착에는 여전히 저항력을 보인다. 또한 PLL-g-PEG는 RGD의 결합여부와 상관없이 티타늄 표면에 *Staphylococcus aureus*의 부착을 방지한다고 알려져 있었다²⁷. 이 실험에서는 *Staphylococcus epidermis*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa* 같은 다른 임플란트 관련 감염 유발 세균에도 같은 효과를 보이는지 조사하였는데, PLL-g-PEG로 코팅된 티타늄 표면에서 24 시간 후 세균 부착이 88-98%까지 감소하였으며 섬유아세포나 조골세포의 부착은 방해하지 않아, 선택적으로 작용하는 표면을 고안할 수 있는 방법으로 제안하였다.

한편 생물학적 기능을 그대로 발휘할 수 있는 온전한 상태의 부착 단백질을 표면에 미리 처리하는 방법도 비교적 간단한 실험방법 덕분에 일찍부터 많은 실험에 이용되었다. 생물학적 물질을 이용한 티타늄 표면의 개선방법에 관한 초기의 논문들은 대부분 임플란트와 연조직 사이의 부착을 개선하는 데 초점을 두었다. 표면에 미리 부착한 단백질의 도움으로 초점부착의 수가 증가하면, 임플란트와 그를 둘러싼 연조직이 보다 밀접한 접합과 안정한 폐쇄를 이루어 박테리아가 빠져 접촉하고 있는 부분으로 침입하는 것을 막고자 했다. 그러한 개념을 가지고 Lowenberg et al.²⁸은 1988년에 다공성의 Ti-6Al-4V(티타늄-6%알루미늄-4%바나듐) 디스크를 각각 콜라겐과 혈소판 유래 성장인자가 함유된 콜라겐으로

코팅하였다. 이 디스크들은 대조군에 비해 월등히 높은 세포부착과 일관성 있는 배열을 보였으며, 혈소판 유래 성장인자를 포함한 경우에는 그 효과가 더욱 증가하였다. 생물학적 분자를 이용하여 티타늄 표면을 개선하는 방법이 임상적으로 유용하게 응용될 수 있음을 소개한 실험이라 할 수 있다.

Dean et al.²⁹은 티타늄 표면에 피브로넥틴을 코팅했을 때 치은조직의 섬유아세포의 결합이 두 배 내지 세 배까지 증진되고, 상피세포에서는 그 효과가 덜했다는 내용을 발표하였다. 라미닌을 코팅한 경우 치은 상피세포에서는 모든 임플란트 표면에 대해 세 배 내지 네 배 향상된 세포부착을 보였으나 섬유아세포에서는 그 효과가 더 적었다. 이는 서로 다른 단백질 분자를 이용하면 특정 세포 유형에 대한 선택성을 가지는 티타늄 표면을 만들 수 있음을 의미한다고도 볼 수 있다.

Tamura et al.³⁰과 El Ghannam et al.³¹은 라미닌-5 코팅에 대한 보다 상세한 연구를 수행하였다. 전자는 치과용 임플란트의 막관통 부분의 주변에 생물학적 봉쇄를 형성하는 것에 초점을 두었다. 라미닌 이형체의 하나인 라미닌-5는 세포 기저막의 구성요소로서 헤미데스모솜(hemidesmosome)의 조립과 유지에 결정적인 역할을 한다. 헤미데스모솜은 치은의 상피와 임플란트를 연결하는 구조로 세포가 경질의 표면에 결합하는데 사용되는 부착기구의 한 종류이다. 이 논문의 in vitro 결과들은 티타늄 합금표면에 생물학적 활성을 부여하는 인자로서 라미닌-5를 코팅했을 때 치은 상피 세포와 IHGK(immortalized human gingival keratinocyte)의 부착을 촉진시킴을 보여준다. IHGK 세포들은 라미닌-5를 코팅한 티타늄 합금에서는 부착 후 24 시간 이내에 헤미데스모솜을 구성했지만, 라미닌-5가 코팅되지 않은 티타늄 합금에서는 헤미데스모솜을 만들지 않았다. El Ghannam의 연구에서는 XPS, ToF SIMS, AFM을 이용해 표면 성질을 과학적으로 검사하였고, DNA 분석에서는 라미닌-5가 normal human epidermal keratinocyte(NHEK)의 Ti-6Al-4V에 대한 부착을 라미닌-10이나 대조군보다 더 강화했다는 결과를 내놓았다. 이 결과는 티타늄 금속 표면의 전처리 여부(패시베이션과정)에도 영향을 받았다.

위의 실험들은 단백질의 수동적 흡착을 기반으로 하고 있다. 즉 이 실험들에서는 기질표면이 단백질을 포함하고 있는 용액에 잠기도록 하여 자연스러운 과정에 의해 흡착이 일어나도록 하였다. 이와는 달리 단백질을 표면에 공유결합으로 부착시켜 본 연구도 있다. Endo^{32,33}는 사람 혈장의 피브로넥틴(human plasma fibronectin: pFN)을 gamma-aminopropyltriethoxysilane(gamma-APS)로 코팅된 NiTi 기질에 글루타알데하이드와 함께 공유결합으로 연결하였다. 단계마다 표면의 화학적 특성의 변화를 관찰하기 위해 XPS 분석을 사용하였고,

고정된 pFN의 양은 형광을 이용한 활성 측정 방법인 Fluorometric assay를 이용해 측정하였다. pFN은 1.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 표면밀도로 고정되었고 섬유아세포의 신장을 상당 수준 촉진하였다. Nanci et al.³⁴도 aminosilane spacer molecule을 티타늄 산화막에 공유결합 시킨 뒤 alkaline phosphatase 또는 알부민을 아미노 자유 말단기(free terminal NH_2 groups)에 글루타알데하이드와 함께 공유결합으로 연결시켜 단백질의 농도를 측정할 결과 이 부착방법이 예상보다도 더 우수한 부착능을 보였다고 보고했다.

Matsumura³⁵와 동료들은 티타늄 표면 변화를 위해 이용된 재료 중 하나인 콜라겐을 표면에 고정시켜보았다. 콜라겐은 티타늄 임플란트에 코팅된 poly(ethylene-co-vinyl alcohol : EVA)에 빠르게 결합했다. 이렇게 만들어진 표면이 치주인대 세포의 부착과 증식을 촉진한다는 결과도 있다. 콜라겐은 인체에 가장 많은 섬유상 단백질로, 세포의 성장과 분화를 조절하는데 핵심적인 역할을 하는 것이 알려져 있다. 골조직에서 세포 외기질은 85% 정도가 제1형 콜라겐으로 구성되어있고 기질 성분과 세포의 상호작용이 조골세포의 표현형을 조절하는데 중요한 것으로 나타났다. 따라서 콜라겐은 충분히 티타늄 표면의 개선을 위해 사용해 볼 만한 생체분자이다. Geissler et al.³⁶은 제1형 콜라겐으로 코팅된 티타늄과 그렇지 않는 티타늄에서 24 시간 동안 쥐 두개골의 조골세포를 관찰했다. 콜라겐은 Ti-6Al-4V 표면에 수동적으로 흡착되었으며, 표면특성은 SEM, ELISA, 염색검사를 사용해 조사하였다. 실험결과, 제 1형 콜라겐은 fetal calf serum이 있을 때 초기 조골세포의 부착을 가속화하였으나, 한 시간이 지난 뒤에 부착한 세포의 비율은 두 표면에서 큰 차이가 없는 것으로 나타났다. 용해시킨 펩타이드를 이용한 검사는 조골세포가 제 1형 콜라겐이 코팅된 티타늄 합금 표면에 결합할 때에는 RGD 펩타이드가 아닌 인테그린 $\beta 1$ 이 사용되었고, 코팅되지 않은 티타늄 합금에 결합할 때에는 인테그린 $\beta 1$ 은 사용되지 않고 RGD 펩타이드가 사용되었다.

Roehlecke et al.³⁷은 섬유상의 콜라겐과 트로포 콜라겐(tropocollagen: 콜라겐 원섬유의 기본 구성단위)을 Ti-6Al-4V에 코팅한 표면에서 조골세포의 행동을 관찰했다. 세포부착, 신장, 세포골격 조직, focal adhesion 형성, 증식, 분화된 표현형의 발현 등 다양한 항목을 평가하였는데, 코팅되지 않은 티타늄 합금에 비해 콜라겐으로 코팅된 합금에서 신장이 증가되었고, 더 신속하게 focal adhesion과 관련 섬유들이 형성되었다. 조골세포의 증식력과 오스테오폰틴의 세포내 발현도 더 증가된 결과를 보였다. Becker³⁸의 연구에서는 반대되는 결과가 나왔다. 마찬가지로 제 1형 콜라겐 피막을 티타늄 합금에 형성시키고 세포의 증식, 분화, 광화능력을

평가하였는데, 콜라겐 코팅이 세포의 증식이나 alkaline phosphatase의 활동도, 콜라겐 합성, 칼슘 축적, 오스테오펀틴, 오스테오칼신, MMP-2의 mRNA 수준 등에 영향을 미치지 않았다.

비슷한 결과가 Van den Dolder et al.³⁹의 실험에서도 나타났다. 이들은 티타늄 섬유망(fiber mesh)에 피브로넥틴과 제 1형 콜라겐을 코팅하여 쥐 골수세포의 증식과 조골세포로의 분화에 미치는 영향을 알아보려 했다. 아무 처리를 하지 않은 티타늄 섬유망 외에 피브로넥틴 코팅, 제1형 콜라겐 코팅, 제1형 콜라겐 코팅 위에 피브로넥틴 코팅을 한 네 가지 그룹이 실험에 이용되었다. 1, 4, 8, 16 일을 배양한 후 DNA 정량분석을 이용해 세포 증식을 비교하였으나 이들 사이에 의미 있는 차이가 없었다. 피브로넥틴 항체와 제 1형 콜라겐에 대한 인테그린을 사용한 경우에는, 피브로넥틴이 코팅된 실험군을 제외한 나머지에서 세포증식의 확연한 감소가 일어났다. Alkaline phosphatase의 활동도도 표면에 따른 차이가 나타나지 않았다. 이러한 결과들은 피브로넥틴과 제 1형 콜라겐이 티타늄 섬유망 표면에 쥐의 골수세포가 분화를 자극하지 못한다는 것을 보여준다. 안타깝게도 이런 서로 다른 결과들에 대한 평가와 비교는 쉽지가 않은데, 이런 유형의 실험논문에서는 표면처리 과정만을 언급한 경우가 많아 각 실험에서의 표면상태에 대한 객관적인 정보를 얻을 수가 없기 때문이다. 다행히 근래에 와서는 XPS, ESCA, AFM, XRD 등 분석기기의

발달로 객관적인 표면 상태의 분석이 용이해져, 위에서 언급했던 Ghannam³¹ 등의 예에서 볼 수 있듯이 많은 실험에서 일정 단계를 거친 후에 정확한 표면 상태를 확인하고 있어 앞으로의 연구를 기대해 볼 만 하다.

2. 표면의 친수성/소수성

세포의 부착과 이후의 활동은 친수성 표면에서 더 우수한 것으로 알려져 있다⁴⁰. 따라서 골조직과 결합할 수 있는 티타늄이나 수산화인회석같은 물질들이 큰 작은 친수성을 띠는 것은 비교적 합리적인 현상으로 여겨진다. Takebe et al.⁴¹은 티타늄 표면(cpTi)에 수열작용을 통한 양극산화(hydrothermal anodization) 방법을 이용하여 수산화인회석 층을 형성시켰는데(HA/cpTi), 이때 접촉각을 조사한 결과 cpTi와 HA/cpTi가 각각 $64.5^\circ \pm 8.5^\circ$, $22.1^\circ \pm 2.0^\circ$ 로 수산화인회석의 처리가 친수성을 증가시킨 것으로 나타났다. 쥐(rat)의 골수세포를 각 시편에 부착시킨 결과, 세포 가장자리에서 액틴섬유로 구성되어 수산화인회석과 결합하는 filopodia와 유사한 돌출부가 생성되었다. 이들은 수산화인회석의 처리로 표면의 친수성이 증가하고, 젖음성이 좋아진 표면에서 세포의 부착이 개선된 것이라 결론지었다. HA/cpTi 표면에 쥐의 골수 기질세포가 부착한 모습을 SEM으로 확인하였다 (Fig. 1).

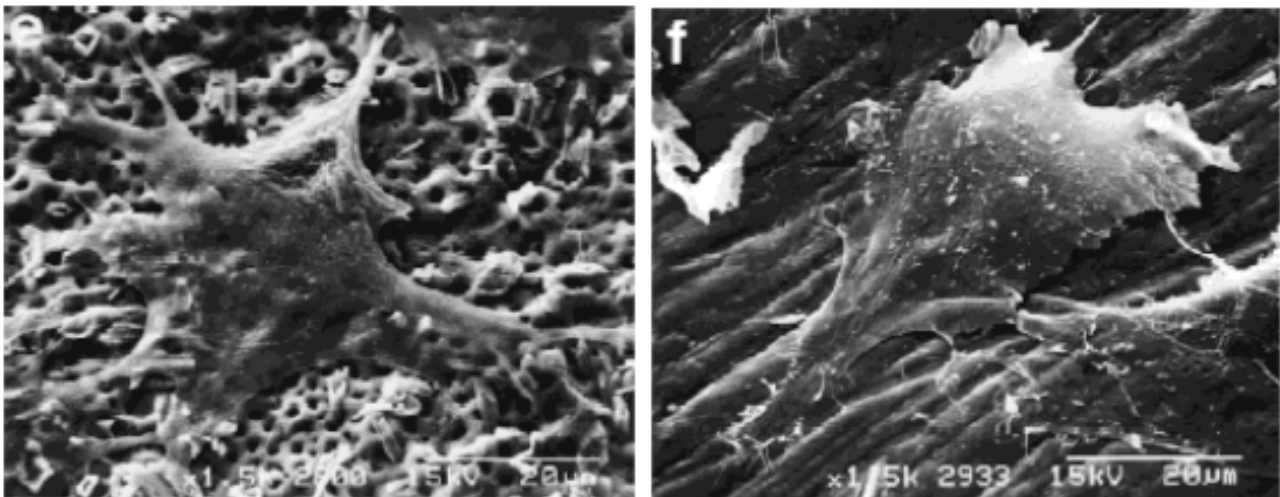


Fig. 1. HA/cpTi 표면에 rat bone marrow stromal cell이 부착한 모습⁴¹

이 실험에서는 cpTi의 경우 접촉각을 볼 때 친수성이라고 단정하기 어렵다고 언급하였는데, 실로 여러 연구에서 티타늄의 접촉각의 범위는 33° ⁴²에서 70° ⁴³에 이르기까지 다양하다. 실제적으로 같은 cpTi 시편이라도 운반과정이나 측정 환경에 따라 결과가 달라질 수 있다. 실험의 기본내용이 같더라도 실험실마다 실험방법에 조금씩 차이가 존재하기 마련인데, 특히 임플란트 표면 처리법의 경우 현재 새로운 방법들이 고안, 시도 중이므로 아직 규격화되지 않은 경우가 많다는 점을 실험의 결과를 비교할 때 고려해야 한다.

친수성 표면이 소수성 표면과 비교하여 세포반응을 증진시키는 이유는 친수성 표면과 소수성 표면에서 혈액 성분으로부터 흡수된 단백질의 배열 차이이다⁴⁴. 특히 친수성 표면에서는 비트로넥틴이 보다 우월한 흡착 능력을 보이는 것으로 나타났는데^{45,46}, 실제로 혈장에 노출되었을 때 친수성의 산화된 폴리스티렌에는 아무 처리도 하지 않은 소수성의 폴리스티렌에서보다 더 많은 비트로넥틴이 흡착되었고, 이것은 세포부착의 향상과 조골세포의 이동으로 나타났다⁴⁷. 비트로넥틴과 피브로넥틴 모두 순수한 용액으로부터도 흡착될 수 있고, 친수성, 소수성 표면에 모두 흡착될 수도 있다는 점을 고려해보면, 비트로넥틴이 혈장으로부터의 흡착 경쟁에서 우월함을 알 수 있다.

비트로넥틴의 기능적 특성은 흡착 표면의 친수성에 따라 달라지지 않았으며⁴⁸ 친수성 표면과 소수성 표면에서 비슷한 정도의 β sheet 구조의 상실을 보였다⁴⁹. 반면에 피브로넥틴은 소수성 표면에서 세포 부착 기능이 상당량 소실되는 것으로 나타났다⁵⁰. 피브로넥틴이 친수성 표면에서 기능적 특성을 유지하는 능력은 세포 반응을 개선하기 위한 방법으로 고려할 수 있을 것이다.

세포와 표면 사이의 상호작용에 관한 실험과정에서 짚고 넘어가야 할 사항은 세정, 멸균의 방법이 결과에 영향을 미친다는 점이다. 티타늄과 Ti-6Al-4V를 이용한 많은 연구에서 오염에 의해 표면의 화학적 특성, 표면에너지, 이온 방출 등에 변화가 생겼다⁵¹⁻⁵³. 이로 인해 세포의 활동도 역시 영향을 받는데, 티타늄 표면에 자외선 살균과 EO gas(ethylene oxide), 고압증기멸균법을 비교한 실험에서는 자외선 살균에서 가장 적은 표면 특성의 변화가 나타났고, 고압증기멸균법에서 가장 많은 표면의 변질이 일어났으며, 이는 세포부착의 감소와도 관계가 있었다⁵⁴. 에탄올을 이용한 멸균과정은 표면의 소수성을 증가시키는 경향이 있는 것으로 확인되었다⁴⁴.

3. 전기적 특성

사실상 거의 모든 계면은 수용액 상태에서 전하를 띠며⁵⁵, 세포막이 음전하를 띠고 있다고 했을 때, 정전기적

상호작용이 임플란트에 대한 생물학적 작용에 중요한 역할을 할 수 있음을 쉽게 짐작해 볼 수 있다. 그러나 음으로 대전된 상태인 세포막과 전하를 띤 기질 사이의 상호작용이 중요하기는 하지만, 음전하를 가진 표면과 양전하를 가지는 표면 모두에서 이것만으로는 세포의 부착과 이동을 설명하기에는 부족하다⁵⁶.

세포부착의 방식은 음전하를 띤 표면과 양전하를 띤 표면에서 분명히 구별된다. 양전하로 대전된 표면에는 세포막이 전체적으로 밀접하게 부착되지만, 거의 중립적인 표면이나 음전하로 대전된 표면은 특정 점에서만 접촉이 일어난다^{57,58}. Shelton의 연구⁵⁷는 이 차이가 일차적으로 정전기적 인력과 척력(electric attraction and repulsion)에서 기인한다고 하였을 뿐 아니라 단백질 흡착의 차이가 세포의 형태나 이동에서도 마찬가지로 나타난다고 하였다. 피브로넥틴일 것으로 추정되는 220 kDa의 세포부착 단백질은 양전하를 띤 표면에서만 발견되는 데 비해 밝혀지지 않은 30 kDa의 부착 관련 단백질은 고도로 음전하로 대전된 표면에서만 검출되었다⁵⁹. 65-70 kDa 범위의 또 다른 부착 매개 단백질은 모든 표면에서 찾을 수 있었는데, 그 크기나 부착기능, 그리고 보편적인 흡착양상으로 미루어 볼 때 비트로넥틴일 것으로 생각된다.

피브로넥틴은 다른 연구에서도 대전된 표면에서 발견할 수 있었다^{60,61}. 그러나 티타늄 표면에 일련의 처리를 한 MacDonald의 실험⁶⁰을 보면, 전하보다는 소수성이 부착에 영향을 미치는 더 중요한 요소인 것으로 보인다. 피브로넥틴은 조직배양용 폴리스티렌에서보다 질소를 함유하고 있는 표면(Primaria tissue culture surface, Falcon, BD Biosciences Discovery Labware, Bedford, MA)에서 더 향상된 부착능을 보였다⁶². Primaria는 질소 성분으로 인해 극성 내지는 양으로 대전된 그룹이 노출되어 있고, 산화된 조직배양용 폴리스티렌은 생리적 pH에서 음전하를 띠므로 이 결과는 합리적인 것으로 보인다.

다른 연구들에서 언급된 것과는 반대로 Scotchford의 실험에서는⁶³ 음으로 대전된 표면에서 피브리노겐 흡착이 가장 많이 일어났고, 수산화기로 기능화 되어 극성이고 전하를 띠지 않는 표면에서는 피브리노겐의 흡착이 감소되었으며, 메탈기로 기능화 된 무극성이고 전하도 띠지 않는 표면에서는 피브리노겐이 검출되지 않았다고 보고했다. 이러한 경향은 골유래성 세포들의 부착과 성장 양상에도 반영되어 나타났다. 또한 그들이 시행한 다른 실험에서도 양으로 대전된 알루미늄 옥사이드 표면에서 다른 음으로 대전된 산화금속의 표면에서보다 피브린이 덜 검출되었으며 조골세포는 패턴화 된 표면에서 알루미늄 영역을 피하는 방향으로 이동하였다.

Shelton은⁵⁷ 서로 다르게 대전된 표면에서의 단백질 흡착양상의 변화를 관찰하였으며, Qui⁶⁴는 양으로 대전된

인동-주석 옥사이드에서 세포부착이 강화되었다고 보고하였는데 이는 혈장의 영향을 받지 않았다. 양으로 대전된 표면에서 부착은 증가했지만 세포의 신장이나 분화는 저해되는 것으로 나타났다. 이는 세포와 표면 사이의 정전기적 인력이 세포의 부착은 향상시켰지만, 이는 비정상적인 범주여서 세포의 기능을 돕지는 못하기 때문인 것으로 추정할 수 있다. 아마도 음으로 대전된 표면에서 수용체와 리간드를 매개로 부착이 이루어지는 것이 보다 정상적인 상태로, 정상적인 세포골격의 구성을 가능하게 하는 것으로 생각된다.

티타늄, Ti-6Al-4V, Co-Cr-Mo, 스테인리스 스틸을 포함한 대부분의 외과적으로 이용되는 금속들은 산화막 때문에 생리적 pH에서 전체적으로 음전하를 띠게 된다^{60,65}. 수산화인회석나 β -tricalcium phosphate(β -TCP)도 불포화된 산소결합 때문에 전체적으로 음전하를 띤 표면-수용액 계면을 형성하며 이는 제타포텐셜(zeta potential)로 특징지어진다⁶⁶. 제타포텐셜이란 두 표면 사이의 좁은 간격을 액체가 압력을 받아 흐를 때 생성되며, 액체의 pH에 영향을 받는다. Cai 등⁶⁷은 SAM layer를 이용하여 티타늄 표면에 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 와 $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ 를 각각 결합시킨 후 zeta potential을 측정하고, 그에 따른 단백질 부착과 세포반응의 차이를 살펴보았다. Ti-COOH 실험군은 가장 낮은 접착각과 pH 7.0에서의 제타포텐셜을 보였으며, 피브리노겐 흡착량도 가장 적었다. 또한 이 표면에서는 세포의 증식도 가장 억제된 것으로 나타나 표면의 전기적 특성이 세포반응에 미치는 영향을 보여준다.

4. 표면 지형적 특성

기질의 표면지형적 특성의 변화는 세포행동에 영향을 줄 수 있다. 많은 연구에서 이용한 표면 처리방법은 나노미터에서 밀리미터에 단위에 이르기까지 무작위적인 다양한 범위의 표면지형을 형성한다. 예를 들면 길쭉한 홈(grooves)이 나노미터 수준인지 마이크로미터 수준인지, 또는 어떤 특징적 지형이 규칙적으로 배열되어 있는지 무작위적으로 배열되어 있는지, 함몰부(pits)나 솟아오른 부분(spikes)은 없는지 등에 따라 세포반응이 달라질 수 있다⁶⁸⁻⁷⁰. Massia와 Hubbell⁷¹은 리간드의 밀도에 대한 반응이 표면 지형적 특성에 따라 달라질 수 있다는 결과를 보고했다. 이들은 마이크로미터 수준의 표면특성을 부여한 경우에는 그렇지 않을 때보다 콜라겐의 합성이 없더라도 세포부착이 200% 향상되었다고 보고하였다. 이 연구에서는 변수로 마이크로미터 수준의 표면특성과 vinculin을 이용한 생물학적 활성 요인을 두었는데 두 변수는 함께 영향을 미치는 것으로 나타났다. 1-100 μm 단위의 표면 특성이 세포의 부착과 경조직 형성에 영향을 줄 수 있음이 확인된 바 있고⁷², 1 μm 이하의 표면 특성은

세포의 방향성과 이동성, 부착, 형태에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다⁷³. 특히 근래에 나노미터 수준의 표면 가공이 가능해지면서 이 스케일에서의 표면의 기하학적 특성이 세포반응에 미치는 영향에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 그러나 세포가 직접 나노미터 수준의 표면지형학적 특성을 인지하는 것인지, 또는 나노 스케일의 표면 변화가 초기 단백질 흡착에 영향을 미치기 때문에 세포반응을 변화시키는 것인지는 정확히 알 수 없다.

나노미터 수준에서의 표면특성이 생물학적으로 어떤 영향을 미치는지 아직 정립된 사실은 부족한데, 이는 우선 나노미터 수준에서 반복적으로 조절된 표면지형-일정한 지름과 깊이를 갖는 구멍이나 모양이 일정한 선과 같은-을 갖는 표면을 만들기가 어려웠기 때문이다. 그러나 최근 photolithography, electron-beam lithography와 같은 방법을 이용해 재현가능하고 조절된 나노미터 수준의 표면특성을 구현하는 것이 가능해짐에 따라 나노미터 수준의 기하학적 특성이 세포반응에 미치는 영향에 관한 실험들이 많이 이루어지고 있다. Photolithography는 평평한 표면에 마이크로 스케일의 패턴을 형성하기 위해 사용되는 방법으로, 표면에 틀 역할을 할 코팅막을 입힌 뒤 여기에 패턴을 UV로 각인시킨 뒤, 해당부위를 산으로 부식시킨 뒤 코팅막을 제거한다 (Fig. 2)⁷⁴.

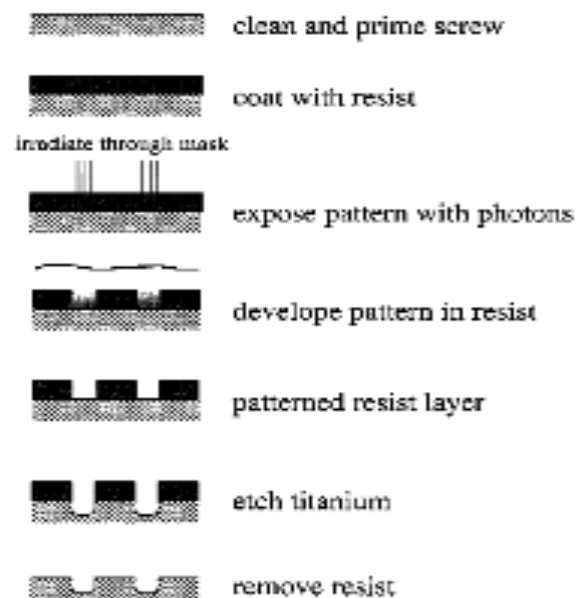


Fig. 2. photolithography의 과정⁷⁴

Lim et al.⁷⁵은 poly(L-lactic acid)와 polystyrene를 혼합하여 나노미터 수준의 기하학적 특징을 갖는 얇은 막(nanotopographic film)을 형성시킴으로써 세포의 인위적 배열을 유도하였다. PLLA의 비율이 증가할수록 표면은 함몰부가 주도적이던 구조에서 돌출부가

주도적인 형태로 변화하였으며, 깊이 또는 높이는 3-29 nm 범위였고, 생성된 막의 최상층은 분자량이 작은 PLLA가 0.2nm 두께로 존재하였다. 조골세포를 부착시킨 결과, 나노미터의 표면특성이 부여된 경우 평평한 PLLA 표면일 때보다 세포부착이 증가하였고, 이러한 경향은 함몰부가 많은 경우보다 돌출부가 주도적인 경우에 더욱 두드러지는 것으로 나타났다고 밝혔다. Lim et al.의 또 다른 나노미터 수준의 표면특성에 관한 연구⁷⁶는 표면지형적 특성이 인테그린에 의해 매개되는 초점 부착에 미치는 영향에 관해 알아보았다. 이 연구에서는 14, 29, 45nm의 함몰부(pit)를 갖는 polystyrene 계열의 표면에서 인테그린 소단위의 발현, 초점부착 기구의 형성, 세포의 부착과 신장을 비교해보았을 때 14, 29nm일 때에 45nm에서보다 활발한 부착활성을 보였다고 하였다.

한편 Biggs 등⁷⁷은 위의 결과와는 다소 상반되는 결과들을 보고했다. electron- beam lithography를 이용해 polycarbonate에 다양한 크기의 나노미터 수준의 함몰부를 형성시킨 실험에서 조골세포의 신장과 부착은 오히려 감소한 것으로 나타났다. 이들은 또 다른 논문⁷⁸에서 120nm 지름과 100nm 깊이의 나노미터 함몰부를 300nm의 간격으로 위치시키고 조골세포의 부착을 확인하였는데, 나노미터의 함몰부는 사각형, 육각형, 그리고 거의 사각형과 유사한(near-square) 세 가지 종류의 패턴으로 배열되었다. Bromodeoxyuridine을 이용한 면역형광법으로 사람의 조골세포의 부착양상을 확인한 결과, 오히려 표면이 기하학적 특성을 가질 때 부착의 거리와 숫자는 더 불균일해지는 경향을 보이며 감소하였다. 다만 조절된 불규칙성이라 할 수 있는 near-square 배열의 경우 초점 부착의 형성이 증가한 것으로 나타났다. 규칙적인 표면형태는 세포의 신장에도 영향을 미쳐 세포가 연장되는(elongated) 결과를 가져왔으며, 이는 세포의 이동성이 증가했음을 의미한다. 반면 near-square 배열의 경우 조골세포의 spreading을 가져왔다. 이들은 보다 최근의 연구⁷⁹에서 또한 nano-crater와 nano-island가 존재할 경우 평평한 대조군 기질에서 보다 부착형성이 잘 일어났고, nano-pits의 경우 직접적으로 크기가 큰 부착기구의 형성을 방해하며, 세포의 유전자 발현 양상에도 변화를 가져왔다고 보고하였다.

세포외기질 내의 섬유소들은 마이크로미터 이하의 크기수준을 가지고 있고, 실제 생체 내에서 무기물의 구조도 나노미터 수준의 표면 지형적 특성을 보이므로, 나노미터 수준의 환경 조절을 통해 세포 행동에 영향을 줄 수 있을 것이라 예상되고 있다. 비록 아직 작은 크기의 특성들이 세포에 영향을 미치는 실제적 방법은 명확히 알려져 있지 않지만, 실제로 서로 다른 크기 차원에서 발생하는 일들을 매개하는 연결고리가 필요하며 그것은 크기나 기능으로 미루어 볼 때 세포부착을 매개하는 단백질의 역할일 가능성이 크다. 즉, 표면 특성의 변화는

부착 단백질의 변화를 통해 세포 반응에 변화를 가져오는 것으로 생각되고 있다.

세포가 나노미터 수준의 표면지형을 인지하는가라는 질문에 대해, 나노미터 수준에서 다양한 고도를 가지는 표면지형을 갖도록 화학물질의 배열을 변화시켜보는 실험이 있었다. 서로 다른 화학적 특성을 갖는 물질을 공간적으로 특정 규칙에 따라 배열하는 화학적 무늬화(chemical patterning)는 달라지는 높이로 인한 작은 규모의 표면 지형적 변화를 가져왔는데 이는 처음에 결합시킨 화학물질 층 내에서의 차이 뿐 아니라 그에 부착하는 단백질의 차이까지 만들었다. 세포들은 500nm 이하의 깊이를 갖는 홈이 파여진 표면에서 마치 화학적 줄에 맞춰 서듯이 배열되었다. 그러나 5μm와 같이 깊은 홈이 있는 표면에서는 80%정도에 달하는 대다수의 세포들이 표면의 특성과는 그다지 연관관계가 없는 상태로 배열되었다. 앞서 논의했듯이 그간의 연구를 통해 10-100μm 정도의 지름을 갖는 표면 특성이 분명한 세포반응을 이끌어 낼 수 있음이 알려져 있다⁸⁰. 그러나 모든 유형의 세포들이 같은 방식으로 표면특성에 반응하는 것은 아니다⁷³. 예를 들어 마이크로미터 수준과 나노미터 수준의 표면지형 특성을 가지도록 개량된 PLGA 표면에서 상피세포는 증식과 이동이 억제된 반면 조골세포의 증식과 이동은 촉진되었다는 결과가 있다⁸¹.

조직공학은 어떻게 세포가 특정 배양조건에서 부착 가능 물질의 2 차원적인 표면만을 인지하는 것이 아니라 세포를 둘러싸고 있는 주변 환경인 기질에 따라 다르게 반응할 수 있는지를 이해하고자 했다⁸². In vitro와 in vivo 실험에서 세포들은 2 차원과 3 차원 골격구조(scaffold)에서 서로 다르게 반응했는데, 그는 아마도 3 차원 구조에서는 세포외기질의 단백질이 세포의 전 방향에서 영향을 미칠 수 있기 때문인 것으로 생각된다. 세포와 세포사이의 상호작용과 혈관화 과정도 3 차원적 환경을 제공하는 기질의 다공성 여부에 따라 매우 달라졌다. 따라서 최적의 임플란트 다공도(porosity)는 단순히 결정된 수 없으며, 사용된 물질과 미세공(micropore) 사이의 연관도, 서로 다른 세포 유형에 따른 행동 범주의 차이 등에 따라 달라질 수 있다. 이들의 영향은 다공도의 변화와 밀접하게 연관되어 있고 세공의 내부 곡률과 같은 일종의 표면지형도 영향을 미친다⁸³. 수산화인회석 세라믹과 같은 다공성 물질에서 매크로 수준에서의 크기는 같으나 마이크로 수준의 조도가 다른 세공을 갖는 경우를 비교한 결과, 마이크로 수준의 특정 표면지형은 세포의 부착을 향상시켰다⁸⁴.

임플란트의 단기적, 장기적 골유착을 개선하기 위해 현재 많은 시도가 이루어지고 있는 표면 조도 변화 역시 위와 같이 조절되고 일종의 표준화된 표면을 만들어 내는 방향으로 진행되고 있다. Bigerelle et al.⁸⁵은 Ti-6Al-4V와 순수티타늄에서 사람의 조골세포 반응에

표면조도가 미치는 영향을 분석했다. 세포의 크기보다 더 큰 매크로 수준과 세포 크기 이하의 마이크로 수준의 거칠기를 형성했는데, 등방성의 표면을 만들기 위한 새로운 방법으로 전기부식(electro-erosion)을 이용했다. 이를 연마과정을 통해 얻어진 등방성 표면과 기계절삭된 이방성 표면과 함께 비교한 결과, 21 일의 조골세포 배양 후 전기부식한 표면에서 보다 높은 조골세포의 반응을 확인할 수 있었다. 또한 이 표면에서의 조골세포의 다각형 모양은 실제 사람의 골소주 내에서의 조골세포의 형태와 매우 유사했다. 이 표면의 표면지형을 분석해 본 연구팀은 세포 수준 이하에서는 등방성의 평활한 면이 조골세포와 결합하기에 유리하지만, 표면지형이 매크로 수준일 때는 거친 등방성 환경이 세포 부착과 성장에 유리하다고 결론지었다. Anselme K et al.⁸⁶도 티타늄 표면에 매크로 수준과 마이크로 수준의 거칠기를 부여하되 방향성을 갖도록 조직된 표면지형을 형성하였다.

사람의 조골세포를 이용한 in vitro 실험에서 마이크로 수준에서는 낮은 반복성을 갖는 표면이, 매크로 수준에서는 높은 표면 거칠기를 갖는 표면이 더 유리한 것으로 나타났다. 조골세포의 장기적 반응을 관찰한 이들의 최근 연구⁸⁷에 의하면 전기부식에 의해 형성된 등방성의 거친 표면에서 세포부착의 강도가 강한 것으로 나타나, 이들은 조골세포가 표면조도의 크기보다는 표면지형의 조직성과 형태에 더 민감한 것으로 결론지었다. Zhu X. et al.의 연구⁸⁸는 보다 명확하게 기전을 짐작할 수 있게 해준다. 이들은 양극산화로 마이크로미터 단위와 그 이하의 수준의 구조를 양극산화를 통해 만들었다. 평균적인 세공의 크기는 각각 0.5, 2 μm 의 지름과 0.2, 0.4 μm 정도의 깊이였다. 두 스케일의 구조에서 모두 향상된 조골세포의 부착이 관찰되었다. 이들은 잘 발달된 filopodia들이 직접 나노미터 크기의 세공으로 들어가 조골세포의 초기 부착에 기여하고 있음을 관찰하였으며 반면에 평활한 티타늄 면에서는 초점 접합을 통해 세포 부착이 일어나고 있었는데, 이는 filopodia의 형성이 용이하지 않았기 때문인 것으로 추정하였다. 이를 바탕으로 나노미터 수준의 구조들이 임플란트 표면에 조골세포가 선택적으로 부착하도록 유도하는 역할을 할 수 있을 것이라고 이 연구는 결론짓고 있다.

III. 결 론

이 종설에서 표면의 물리, 화학적 특성이 세포반응에 미치는 영향에 대하여 고찰하였다. 표면특성에 따른 세포반응에 대한 연구들에서도 단백질의 흡착이 유리한 화학적 특성을 지닌 표면에서 향상된 세포부착을 보였다.

기질 표면의 화학적 조성을 변화시키는 방법 중 현재 가장 활발히 연구되고 있는 분야는 생리적 기능을 가진 생체분자(biomolecules)를 결합시키는 것으로 부착 관련 기능을 담당하거나 콜라겐처럼 조직 구성 분자를 이용하거나 BMP와 같은 단백질 또는 펩타이드로 표면을 코팅할 경우 세포부착이 개선되었다. 또 서로 다른 단백질 분자를 이용하면 특정 세포 유형에 대한 선택성을 가지는 티타늄 표면을 만드는 연구들을 하고 있다.

세포의 부착과 이후의 활동은 친수성 표면에서 더 우수한 것으로 알려져 있다. 세포와 표면 사이의 상호작용에 관한 실험과정에서 세정, 멸균의 방법이 결과에 영향을 미친다는 점이다. 사실상 거의 모든 계면은 수용액 상태에서 전하를 띠며, 음으로 대전된 상태인 세포막과 전하를 띤 기질 사이의 상호작용이 중요하다.

세포외기질 내의 섬유소들은 마이크로미터 이하의 크기수준을 가지고 있고, 실제 생체 내에서 무기물의 구조도 나노미터 수준의 표면 지형적 특성을 보이므로, 나노미터 수준의 환경 조절을 통해 세포 행동에 영향을 줄 수 있을 것이라 예상되고 있다. 임플란트의 단기적, 장기적 골유착을 개선하기 위한 표면 처리는 일종의 표준화된 표면을 만들어 내는 방향으로 진행되고 있다. 조골세포가 표면조도의 크기보다는 표면지형의 조직성과 형태에 더 민감한 것으로 보이며, 나노미터 수준의 구조들이 임플란트 표면에 조골세포가 선택적으로 부착하도록 유도하는 역할을 할 수 있을 것이라고 여겨진다. 세포반응의 상관관계에 대해서는 일관된 결론을 얻기에는 아직 더 많은 연구가 필요하다.

References

1. Lohmann CH, Sagun R, Sylvia VL, Cochran DL, Dean DD, Boyan BD, et al. Surface roughness modulates the response of MG63 osteoblast-like cells to 1,25-(OH)₂D₃ through regulation of phospholipase A₂ activity and activation of protein kinase A. *J Biomed Mater Res*. 1999;47:139-151.
2. Kieswetter K, Schwartz Z, Dean DD, Boyan BD. The role of implant surface characteristics in the healing of bone. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1996;7:329-45.
3. Macdonald W, Campbell P, Fisher J, Wennerberg A. Variation in surface texture measurements. *J Biomed Mater Res*. 2004;70B:262-9.
4. Keselowsky BG, Collard DM, García AJ. Integrin binding specificity regulates biomaterial surface

- chemistry effects on cell differentiation, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005;26:5953-7.
5. Keselowsky BG, Collard DM, García AJ. Surface chemistry modulates focal adhesion composition and signaling through changes in integrin binding. *Biomaterials*, 2004;25:5947-54.
6. Rawsterne RE, Todd SJ, Gough JE, Farrar D, Rutten FJ, Alexander MR, et al. Cell spreading correlates with calculated log P of amino acid-modified surfaces. *Acta Biomater*, 2007;3:715-21.
7. Arnold M, Cavalcanti-Adam EA, Rubner B. Controlling mammalian cell interactions on patterned polyelectrolyte multilayer surfaces. *Langmuir*, 2004; 20:1362-8.
8. Houseman BT, Mrksich M. The microenvironment of immobilized Arg-Gly-Asp peptides is an important determinant of cell adhesion. *Biomaterials*, 2001; 22:943-55.
9. Elbert DL, Hubbell JA. Conjugate addition reactions combined with free-radical cross-linking for the design of materials for tissue engineering. *Biomacromolecules*, 2001;2:430-41.
10. Arnold M, Cavalcanti-Adam EA, Glass R, Blümmel J, Eck W, Kantlehner M, et al. Activation of integrin function by nanopatterned adhesive interfaces. *Chemphyschem*, 2004;19:383-8.
11. Balaban NQ, Schwarz US, Riveline D, Goichberg P, Tzur G, Sabanay I, et al. Force and focal adhesion assembly: a close relationship studied using elastic micropatterned substrates. *Nat Cell Biol*, 2001;3:466-72.
12. Benoit DS, Anseth KS. The effect on osteoblast function of colocalized RGD and PHSRN epitopes on PEG surfaces. *Biomaterials*, 2005;26:5209-20.
13. Rouahi M, Champion E, Hardouin P, Anselme K. Quantitative kinetic analysis of gene expression during human osteoblastic adhesion on orthopaedic materials. *Biomaterials*, 2006;27:2829-44.
14. Curran JM, Chen R, Hunt JA. Controlling the phenotype and function of mesenchymal stem cells in vitro by adhesion to silane-modified clean glass surfaces. *Biomaterials*, 2005;26:7057-67.
15. Lan MA, Gersbach CA, Michael KE, Keselowsky BG, García AJ. Myoblast proliferation and differentiation on fibronectin-coated self assembled monolayers presenting different surface chemistries. *Biomaterials*, 2005;26:4523-31.
16. Kotobuki N, Ioku K, Kawagoe D, Fujimori H, Goto S, Ohgushi H. Observation of osteogenic differentiation cascade of living mesenchymal stem cells on transparent hydroxyapatite ceramics. *Biomaterials*, 2005;26:779-85.
17. Benoit DS, Anseth KS. The effect on osteoblast function of colocalized RGD and PHSRN epitopes on PEG surfaces. *Biomaterials*, 2005;26:5209-20.
18. Scotchford CA, Gilmore CP, Cooper E, Leggett GJ, Downes S. Protein adsorption and human osteoblast-like cell attachment and growth on alkylthiol on gold self-assembled monolayers. *J Biomed Mater Res*, 2002;59:84-99.
19. Pierschbacher MD, Ruoslahti E. Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. *Nature*, 1984;309:30-3.
20. Dee KC, Rueger DC, Andersen TT, Bizios R. Conditions which promote mineralization at the bone implant interface: a model in vitro study. *Biomaterials*, 1996;17:209-15.
21. Dee KC, Andersen TT, Bizios R. Design and function of novel osteoblast-adhesive peptides for chemical modification of biomaterials. *J Biomed Mater Res*, 1998;40:371-7.
22. Xiao SJ, Textor M, Spencer ND, Wieland M, Keller B, Sigrist H. Immobilization of the cell-adhesive peptide Arg-Gly-Asp-Cys (RGDC) on titanium surfaces by covalent chemical attachment. *J Mater Sci Mater Med*, 1997;8:867-72.
23. De Giglio E, Sabbatini L, Colucci S, Zamboni G. Synthesis, analytical characterization, and osteoblast adhesion properties on RGD-grafted polypyrrole coatings on titanium substrates. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2000;11:1073-83.
24. Le Guillou-Buffello D, Bareille R, Gindre M, Sewing A, Laugier P, Amédée J. Additive effect of RGD coating to functionalized titanium surfaces on human osteoprogenitor cell adhesion and spreading. *Tissue Eng Part A*, 2008;14:1445-55.
25. Balasundaram G, Yao C, Webster TJ. TiO₂ nanotubes functionalized with regions of bone morphogenetic protein-2 increases osteoblast adhesion. *J Biomed Mater Res A*, 2008;84:447-53.
26. Maddikeri RR, Tosatti S, Schuler M, Chessari S, Textor M, Richards RG, et al. Reduced medical infection related bacterial strains adhesion on bioactive RGD modified titanium surfaces: a first step toward cell selective surfaces. *J Biomed Mater*

- Res A. 2008;84:425-35.
27. Harris LG, Tosatti S, Wieland M, Textor M, Richards RG. Staphylococcus aureus adhesion to titanium oxide surfaces coated with non-functionalized and peptide-functionalized poly(L-lysine)-grafted-poly(ethylene glycol) copolymers. *Biomaterials*. 2004;25:4135-48.
28. Lowenberg BF, Pilliar RM, Aubin JE, Sodek J, Melcher AH. Cell attachment of human gingival fibroblasts in vitro to porous-surfaced titanium alloy discs coated with collagen and platelet-derived growth factor. *Biomaterials*. 1988;9:302-9.
29. Dean JW 3rd, Culbertson KC, D' Angelo AM. Fibronectin and laminin enhance gingival cell attachment to dental implant surfaces in vitro. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1995;10:721-8.
30. Tamura RN, Oda D, Quaranta V, Plopper G, Lambert R, Glaser S, et al. Coating of titanium alloy with soluble laminin-5 promotes cell attachment and hemidesmosome assembly in gingival epithelial cells: potential application to dental implants. *J Periodontal Res*. 1997;32:287-94.
31. El-Ghannam A, Starr L, Jones J. Laminin-5 coating enhances epithelial cell attachment, spreading, and hemidesmosome assembly on Ti-6Al-4V implant materials in vitro. *J Biomed Mater Res*. 1998;41:30-40.
32. Endo K. Chemical modification of metallic implant surfaces with biofunctional proteins (Part 1). Molecular structure and biological activity of a modified NiTi alloy surface. *Dent Mater J*. 1995;14:185-98.
33. Endo K. Chemical modification of metallic implant surfaces with biofunctional proteins (Part 2). Corrosion resistance of a chemically modified NiTi alloy. *Dent Mater J*. 1995;14:199-210.
34. Nanci A, West JD, Peru L, Brunet P, Sharma V, Zalzal S, et al. Chemical modification of titanium surfaces for covalent attachment of biological molecules. *J Biomed Mater Res*. 1998;40:324-35.
35. Matsumura K, Hyon SH, Nakajima N, Peng C, Iwata H, Tsutsumi S. Adhesion between poly(ethyleneco-vinyl alcohol) (EVA) and titanium. *J Biomed Mater Res*. 2002;60:309-15.
36. Geissler U, Hempel U, Wolf C, Scharnweber D, Worch H, Wenzel K. Collagen type I-coating of Ti6Al4V promotes adhesion of osteoblasts. *J Biomed Mater Res*. 2000;51:752-60.
37. Roehlecke C, Witt M, Kasper M, Schulze E, Wolf C, Hofer A, et al. Synergistic effect of titanium alloy and collagen type I on cell adhesion, proliferation and differentiation of osteoblast-like cells. *Cells Tissues Organs*. 2001;168:178-87.
38. Becker D, Geissler U, Hempel U, Bierbaum S, Scharnweber D, Worch H, et al. Proliferation and differentiation of rat calvarial osteoblasts on type I collagen-coated titanium alloy. *J Biomed Mater Res*. 2002;59:516-27.
39. Van den Dolder J, Bancroft GN, Sikavitsas VI, Spauwen PH, Mikos AG, Jansen JA. Effect of fibronectin- and collagen I-coated titanium fibre mesh on proliferation and differentiation of osteogenic cells. *Tissue Eng*. 2003;9:505-15.
40. Kasemo B. Biological surface science. *Surface Sci*. 2002;500:656-77.
41. Takebe J, Itoh S, Okada J, Ishibashi K. Anodic oxidation and hydrothermal treatment of titanium results in a surface that causes increased attachment and altered cytoskeletal morphology of rat bone marrow stromal cells in vitro. *J Biomed Mater Res*. 2000;51:398-407.
42. Walivaara B, Aronsson BO, Rodahl M, Lausmaa J, Tengvall P. Titanium with different oxides: In vitro studies of protein adsorption and contact activation. *Biomaterials*. 1994;15:827-34.
43. Kilpadi DV, Weimer JJ, Lemons JE. Effect of passivation and dry heat-sterilization on surface energy and topography of unalloyed titanium implants. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Aspects*. 1998;135:89-101.
44. Nygren H. Initial reactions of whole blood with hydrophilic and hydrophobic titanium surfaces. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 1996;6:329-33.
45. Fabrizio-Homan DJ, Cooper SL. Competitive adsorption of vitronectin with albumin, fibrinogen, and fibronectin on polymeric biomaterials. *J Biomed Mater Res*. 1991;25:953-71.
46. McFarland CD, Thomas CH, DeFilippis C, Steele JG, Healy KE. Protein adsorption and cell attachment to patterned surfaces. *J Biomed Mater Res*. 2000;49:200-10.
47. DiMilla PA, Stone JA, Quinn JA, Albelda SM, Lauffenburger DA. Maximal migration of human smooth muscle cells on fibronectin and type IV collagen occurs at an intermediate attachment strength. *J Cell Biol*. 1993;122:729-37.

48. Underwood PA, Steele JG, Dalton BA. Effects of polystyrene surface chemistry on the biological activity of solid phase fibronectin and vitronectin, analysed with monoclonal antibodies. *J Cell Sci*. 1993;104:793-803.
49. Pitt WG, Fabrizio-Homan DF, Mosher DF, Cooper SL. Vitronectin adsorption on polystyrene and oxidized polystyrene. *J Colloid Interface Sci*. 1989;129:231-39.
50. Lewandowska K, Balachander N, Sukenik CN, Culp LA. Modulation of fibronectin adhesive functions for fibroblasts and neural cells by chemically derivatized substrata. *J Cell Physiol*. 1989;141:334-45.
51. Kasemo B, Lausmaa J. Biomaterial and implant surfaces: on the role of cleanliness, contamination, and preparation procedures. *J Biomed Mater Res*. 1998;22:145-58.
52. Callen BW, Lowenberg BF, Lugowski S, Sodhi RN, Davies JE. Nitric acid passivation of Ti6Al4V reduces thickness of surface oxide layer and increases trace element release. *J Biomed Mater Res*. 1995;29:279-90.
53. Kilpadi DV, Raikar GN, Liu J, Lemons JE, Vohra Y, Gregory JC. Effect of surface treatment on unalloyed titanium implants: Spectroscopic analyses. *J Biomed Mater Res*. 1998;40:646-59.
54. Vezeau PJ, Koorbusch GF, Draughn RA, Keller JC. Effects of multiple sterilization on surface characteristics and in vitro biologic responses to titanium. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 54:738-746.
55. Haynes CA, Norde W. Globular proteins a solid/liquid interfaces. *Colloids and surfaces, B, Biointerfaces*. 1994;2:517-66.
56. Davies JE. The importance and measurement of surface charge species in cell behaviour at the biomaterial interface. In: Ratner BD ed. *Surface Characterization of Biomaterials*. Amsterdam: Elsevier Science, 1988, pp. 219-234.
57. Shelton RM, Rasmussen AC, Davies JE. Protein adsorption at the interface between charged polymer substrata and migrating osteoblasts. *Biomaterials*. 1988;9:24-9.
58. Davies JE, Causton B, Bovell Y, Davy K, Sturt CS. The migration of osteoblasts over substrata of discrete surface charge. *Biomaterials*. 1986;7:231-3.
59. Anselme K, Bigerelle M, Noël B, Iost A, Hardouin P. Effect of grooved titanium substratum on human osteoblastic cell growth. *J Biomed Mater Res*. 2002;60:529-40.
60. MacDonald DE, Deo N, Markovic B, Stranick M, Somasundaran P. Adsorption and dissolution behavior of human plasma fibronectin on thermally and chemically modified titanium dioxide particles. *Biomaterials*. 2002;23:1269-79.
61. Margel S, Vogler EA, Firment L, Watt T, Haynie S, Sogah DY. Peptide, protein and cellular interactions with self-assembled monolayer model surfaces. *J Biomed Mater Res*. 1993;27:1463-76.
62. Steele JG, Dalton BA, Johnson G, Underwood PA. Adsorption of fibronectin and vitronectin onto Primaria and tissue culture polystyrene and relationship to the mechanism of initial attachment of human vein endothelial cells and BHK-21 fibroblasts. *Biomaterials*. 1995;16:1057-67.
63. Scotchford CA, Ball M, Winkelmann M, Voros J, Csucs C, Brunette DM, et al. Chemically patterned, metal-oxide-based surfaces produced by photolithographic techniques for studying protein- and cell-interactions. II. Protein adsorption and early cell interactions. *Biomaterials*. 2003;24:1147-58.
64. Qiu Q, Sayer M, Kawaja M, Shen X, Davies JE. Attachment, morphology, and protein expression of rat marrow stromal cells cultured on charged substrate surfaces. *J Biomed Mater Res*. 1998;42:117-27.
65. Hallab NJ, Bundy KJ, O' Connor K, Clark R, Moses RL. Cell adhesion to biomaterials: Correlations between surface charge, surface roughness, adsorbed protein, and cell morphology. *J Long Term Eff Med Implants*. 1995; 5:209-231.
66. Lopes MA, Monteiro FJ, Santos JD, Serro AP, Saramago B. Hydrophobicity, surface tension, and zeta potential measurements of glass-reinforced hydroxyapatite composites. *J Biomed Mater Res*. 1999;45:370-5.
67. Cai K, Frant M, Bossert J, Hildebrand G, Liefelth K, Jandt KD. Surface functionalized titanium thin films: zeta-potential, protein adsorption and cell proliferation. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2006;50:1-8.
68. Flemming RG, Murphy CJ, Abrams GA, Goodman SL, Nealey PF. Effects of synthetic micro- and nano-structured surfaces on cell behavior. *Biomaterials*. 1999;20:573-88.
69. Martinez E, McGhee K, Wilkinson C, Curtis A. A

- p>parallel-plate flow chamber to study initial cell adhesion on a nanofeatured surface.
- IEEE Trans Nanobioscience*
- . 2004;3:90-5.
70. Wan Y, Wang Y, Liu Z, Qu X, Han B, Bei J, et al. Adhesion and proliferation of OCT-1 osteoblast-like cells on micro- and nano-scale topography structured poly(L-lactide). *Biomaterials*. 2005;26:4453-9.
71. Massia SP, Hubbell JA. An RGD spacing of 440 nm is sufficient for integrin V3-mediated fibroblast spreading and 140 nm for focal contact and stress fiber formation. *J Cell Biol*. 1991;114:1089-100.
72. Chehroudi B, Mc Donnell D, Brunette DM. The effects of micromachined surfaces on formation of bonelike tissue on subcutaneous implants as assessed by radiography and computer image processing. *J Biomed Mater Res*. 1997;34:279-90.
73. Curtis A, Wilkinson C. New depths in cell behaviour: reactions of cells to nanotopography. *Biochem Soc Symp*. 1999;65:15-26.
74. Hallgren C, Reimers H, Gold J, Wennerberg A. The importance of surface texture for bone integration of screw shaped implants: an in vivo study of implants patterned by photolithography. *J Biomed Mater Res*. 2001;57:485-96.
75. Lim JY, Hansen JC, Siedlecki CA, Hengstebeck RW, Cheng J, Winograd N, et al. Osteoblast adhesion on poly(L-lactic acid)/polystyrene demixed thin film blends: effect of nanotopography, surface chemistry, and wettability. *Biomacromolecules*. 2005;6:3319-27.
76. Lim JY, Dreiss AD, Zhou Z, Hansen JC, Siedlecki CA, Hengstebeck RW, et al. The regulation of integrin-mediated osteoblast focal adhesion and focal adhesion kinase expression by nanoscale topography. *Biomaterials*. 2007;28:1787-97.
77. Biggs MJ, Richards RG, Gadegaard N, Wilkinson CD, Dalby MJ. The effects of nanoscale pits on primary human osteoblast adhesion formation and cellular spreading. *J Mater Sci Mater Med*. 2007;18:399-404.
78. Biggs MJ, Richards RG, Gadegaard N, Wilkinson CD, Dalby MJ. Regulation of implant surface cell adhesion: characterization and quantification of S-phase primary osteoblast adhesions on biomimetic nanoscale substrates. *J Orthop Res*. 2007;25:273-82.
79. Biggs MJ, Richards RG, Gadegaard N, McMurray RJ, Affrossman S, Wilkinson CD, et al. Interactions with nanoscale topography: Adhesion quantification and signal transduction in cells of osteogenic and multipotent lineage. *J Biomed Mater Res A*. 2008;Sep 23. [Epub ahead of print].
80. Mrksich M. What can surface chemistry do for cell biology. *Curr Opin Chem Biol*. 2002;6:794-7.
81. Owen GR, Jackson J, Chehroudi B, Burt H, Brunette DM. A PLGA membrane controlling cell behaviour for promoting tissue regeneration. *Biomaterials*. 2005;26:7447-56.
82. Stevens MM, Mayer M, Anderson DG, Weibel DB, Whitesides GM, Langer R. Direct patterning of mammalian cells onto porous tissue engineering substrates using agarose stamps. *Biomaterials*. 2005;26:7636-41.
83. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*. 2005;26:5474-91.
84. Yuan H, Kurashina K, de Bruijn JD, Li Y, de Groot K, Zhang X. A preliminary study on osteoinduction of two kinds of calcium phosphate ceramics. *Biomaterials*. 1999;20:1799-1806.
85. Biggerelle M, Anselme K, Noël B, Ruderman I, Hardouin P, Iost A. Improvement in the morphology of Ti-based surfaces: a new process to increase in vitro human osteoblast response. *Biomaterials*. 2002;23:1563-77.
86. Anselme K, Biggerelle M, Noël B, Iost A, Hardouin P. Effect of grooved titanium substratum on human osteoblastic cell growth. *J Biomed Mater Res*. 2002;60:529-40.
87. Anselme K, Biggerelle M. Topography effects of pure titanium substrates on human osteoblast long-term adhesion. *Acta Biomater*. 2005;1:211-22.
88. Zhu X, Chen J, Scheideler L, Altebaeumer T, Geis-Gerstorfer J, Kern D. Cellular reactions of osteoblasts to micron- and submicron-scale porous structures of titanium surfaces. *Cells Tissues Organs*. 2004;178:13-22.

임플란트와 연관된 비스포스포네이트 연관 골괴사

권대근
경북대학교 치의학 전문대학원 구강악안면외과

Implant associated Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

Tae-Geon Kwon
Department of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry,
Kyungpook National University

Corresponding Author : Tae-Geon Kwon, DDS, PhD
Department of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry,
Kyungpook National University
188-1 Samduck-dong 2ga, Jung-gu, Daegu, 700-412, Korea
Tel : +82-53-600-7551 Fax : +82-53-426-5365 E-mail : kwondk@knu.ac.kr

Abstract

Bisphosphonates are widely prescribed for many patients with osteoporosis who can be a potential candidate for dental implant treatment. The prognosis of dental implant placed in patients covering bisphosphonates (BP) remained in controversial issue. Considering the time between implant placement and BP administration, various reports had shown that previous well functioning dental implant also can be developed to BRONJ after BP initiation. Therefore, potential risk of BRONJ need to be explained to patients before or after the dental implant installation if intravenous BP or long term oral BP administration is indicated.

Key words : Bisphosphonate, Jaw, Necrosis, Implant

I. 서론

골다공증치료 및 골 전이성 암치료를 널리 이용되는 비스포스포네이트 (bisphosphonate, BP) 투여 후 생기는 골 괴사증례(비스포스포네이트 연관 골괴사, Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; BRONJ)가 2003년 Marx (2003), Migliorati (2003) 등에 의하여 문헌에 보고된 이래로 다양한 임상증례들이 보고되고 있다. BRONJ는 BP투여 중 혹은 투여 후에 구강 악안면영역에 8주 이상 골노출이 지속되는 경우에 진단되며 방사선조사병력이 있는 경우는 제외한다 (Rugiero 2009). 우리나라에서도 Choi 등이 2009년도에 첫 증례를 보고한 이래 다양한 보고들이 이어져오고 있다 (Son 2009, Han 2011). 골다공증환자의 치료제로 쓰이는 BP가 턱뼈의 골괴사(jaw necrosis)를 유발할 가능성에 대하여 많은 임상 치과 의사들의 우려가 높아지고 있다. 이미 여러 문헌과 증례보고를 통하여 치과 의사들이 BRONJ에 대한 이해가 높지만, 최근 들어서 골다공증 치료를 받고 있는 환자에 대한 치료에 대하여 치과 의사들이 과도하게 방어적인 자세를 취하는 경향이 나타나고 있다. 고령화 사회를 넘어서 초고령화 사회에 진입하는 우리나라의 현실을 비추어볼 때, 골다공증 치료를 받는 환자에 대한 치료를 꺼리게 될 경우 환자들의 진료접근이 제한될 우려가 있다. 치과 의사의 입장에서 이러한 BRONJ 환자에 대한 이해뿐 아니라 골다공증 환자에 대한 치료 원칙을 이해하고 각각의 치료제의 특성을 파악하는 것이 우선이다. 또한 BRONJ 위험을 최소화하면서 안전한 치과적 수술을 수행하고, 임플란트를 식립할 수 있도록 질환의 양상을 잘 파악하는 것이 필요하다. 본 논문에서는 BP 투약과 관련한 임플란트 관련 BRONJ의 일반적인 임상 양상을 파악하여 BP 치료중인 임플란트 식립 환자의 진료에 기본 자료를 제공하고자 한다.

II. BP치료와 관련하여 초래된 BRONJ의 임상적 양상

1. BP의 임상적 작용과 임플란트 식립에 대한 영향

대부분의 BRONJ는 nitrogen기를 가지는 BP(amino-BP)투여 후에 대부분 나타나는 것으로 알려져 있다. BP가 골조직의 무기질에 결합하여 골흡수가 될 때 서서히 유리되고, 방출된 BP는 파골세포에 의하여 흡수된다. BP는 파골세포에 의하여 흡수된 후, cholesterol synthesis와 관련된 mevalonate pathway를 억제함으로써 최종 산물인 farnesyl pyrophosphate의 형성을 억제하게 된다 (Coleman). 이러한 mevalonate pathway 억제는 세포 내 vesicular transport가 저해되는 결과를 초

래하며, 이로 인하여 osteoclast는 골 흡수 기능에 필수적인 역할을 하는 파골세포의 ruffled border의 정상적인 형성이 불가능하게 된다 (Matsumoto). 일반적으로 BP는 정맥주사나 경구로 투여된다. Multiple myeloma나 유방암 또는 전립선 암으로 인한 골전이가 동반된 환자의 경우는 정맥주사를 통한 zoledronate, pamidronate 등의 정주제제를 이용하지만, 골다공증환자의 대부분은 alendronate, risedronate, ibandronate와 같은 경구제제를 흔히 이용하게 된다. 가장 널리 이용되는 경구용 BP인 alendronate의 경우 골조직의 전체에서 차지하는 무기질의 레벨을 증가시키지만 골조직의 부피(bone mass)를 증가시키지는 못하는 것으로 보고되고 있다. 이로 인하여 골조직내의 과도한 무기질화가 진행되며 골조직이 충격에 취약한 구조가 되어 미세골절에 쉽게 이환되게 된다 (Odvina 2005, Reid 2009).

임플란트 식립 환자에 있어서 BP가 투여되는 대부분의 경우는 전이성 골질환이나 multiple myeloma와 같은 악성종양보다는 골다공증이 동반된 경우가 다수를 차지하므로 과연 BP가 이러한 임플란트 식립에 어떠한 영향을 미치는지 다양한 연구가 이루어져 왔다. Madrid & Sanz (2009)가 보고한 1966년에서 2008년까지의 출판된 문헌의 분석에 의하면, 오직 한편의 전향적 연구 (Jeffcoat 2006)와 세편의 후향적 연구 (Fugazzotto 2007, Bell & Bell 2008, Grant 2008)에서 BP투여가 임플란트 치료 성공률에 미치는 영향을 분석하였다고 하였다. 이들 논문에 의하면 임플란트 식립 후 2~4년간 경구 BP를 투여할 경우 95~100%의 성공률을 나타내어 BP 투여하지 않은 대조군보다 임플란트 성공률에서 차이가 없다고 보고하였다. Jeffcoat (2006)의 보고에 의하면 BP투여의 효과가 자연치열에서도 긍정적으로 나타나며, alendronate 투여 후 치성 감염과 치아 소실률이 통계적으로 유의하게 감소함을 보여준 적이 있다. 즉, IV BP투여하는 경우에는 임플란트 치료를 포함하는 모든 치과 수술적 치료가 BRONJ의 위험도를 증가시킨다는 것은 이미 밝혀진 바 있으나 (Vahtsevanos, Sarin, Yoneda, Woo), 경구용 BP를 투여하는 환자에 있어서는 임플란트 치료가 금지된다고 할만한 근거가 없음을 주장하는 다양한 논문들이 보고되어져 왔다 (Wang 2007, Madrid & Sanz). 이에 반해 Kasai 등 (2009)은 경구 BP 투여하는 환자에서 임플란트 성공률이 86% 인 반면, BP를 투여하지 않는 대조군 환자에서 95%의 성공률을 보고하였다. 최근 Yip (2012) 등은 337명의 40세 이상 여성환자에서 식립된 1181개의 임플란트를 대상으로 분석하여, 하나이상의 임플란트 실패가 존재할 경우를 실험군, 그렇지 않은 군을 대조군으로 하여 임플란트의 성공에 영향을 미치는 요소를 분석한 결과, 경구용 BP투여가 임플란트 실패확률을 2.69배 증가시키는 것으로 보고하였다. 비록 이러한 연구가 실험-대조군 선정의 통계적 편향이

나 샘플수의 한계 등을 가지고 있다 하더라도 임플란트 식립하는 환자의 경우 임플란트 식립 3~6개월 이전에 그리고 임플란트 식립 후 수개월간 BP를 중지하는 것을 권고하고 있다는 점에서 시사점이 크다고 하겠다.

2. BP투여와 관련된 BRONJ 병소의 양상

일반적으로 임플란트 식립 부위에 BRONJ가 발생하는 경우 장기간 임플란트 식립 부위 주변골의 노출, 화농성 삼출물의 배농, fistula나 sinus tract 등의 형성, 부종, 종창 또는 인접구조물 (상악동, 하악관, 비강저) 골파괴 혹은 침식소견이 동반된다 (Jacobsen 2011, Lazarovici 2010).

Fig. 1 증례에서 제시된 환자의 경우, 전신질환으로서 당뇨를 지속적으로 지니고 있었으며, 골다공증으로 인하여 지난 4년간 경구 BP를 지속적으로 복용하던 중 하악 치아소실로 인한 결손부위에 임플란트를 식립하였다. 임플란트 식립 후 약 1년 정도 경과 후 임플란트 식립 부위의 골 노출과 함께 임플란트 주위 감염소견으로 인하여 내원하였다. 환자는 지속적인 항생제 및 구강 내 세정제를 이용하여 보존적 치료를 시도하였으나 초진 후 약 5

개월 지나서 저절로 임플란트가 탈락하여 본원에 내원하였고 탈락한 임플란트 하방에도 여전히 괴사된 골의 노출이 동반되었음을 볼 수 있었다. 탈락한 임플란트는 주위의 골조직 일부와 골유합이 되어있는 상태에서 임플란트-골 계면을 일부 유지하면서 부골화를 이루며 탈락되는 양상, 즉 “en-block sequestration” 을 보였다 (Fig 1). 이러한 양상은 Shirota (2009), Lazarovici (2010), Favia (2011)의 증례에서도 관찰되는 것으로, 임플란트 주위에 BRONJ 발생시 하나의 흥미로운 특징으로 여겨진다. 이러한 패턴이 생기는 원인에 대하여서는 Kwon 등(2013) 이 가설을 제시한바 있으나 향후 이를 뒷받침할만한 추가적인 연구가 필요하다.

3. BP 투여 시기에 따른 임플란트 연관 BRONJ; Early, delayed, & late-onset BRONJ

Bedogni 등 (2010)이 제시한 바에 따르면, 임플란트 관련된 BRONJ는 임플란트 식립 자체에 의한 조직손상에 의한 것과 이유를 알 수 없이 저절로 생기는 유형으로 (spontaneous) 크게 나누어 볼 수 있다고 하였다. 임플란트 식립 후 2개월 (Bedogni 2010) 혹은 6개월 미

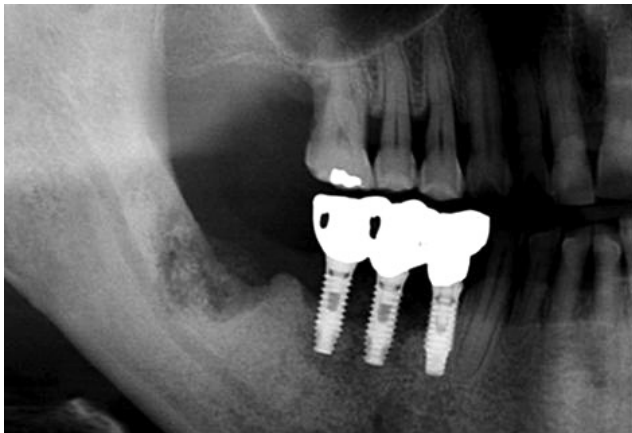


Fig. 1. A 68-year-old female patient with severe bone resorption and peri-implantitis at right mandibular posterior molar and ramus area (Upper left). After the conservative treatment, the patient showed a implant thread exposure (Upper right). Five months after the initial visit to the author's hospital, the patient experienced spontaneous exfoliation of the implants (Lower left). After implant loss, the remaining necrotic bone still existed (Lower left).

만(Lazarovici 2010)에 생기는 BRONJ는 수술 그 자체의 손상으로 인한 골괴사라고 볼 수 있지만 임플란트 식립 후 6~7개월 이상 지난 이후에 생기는 BRONJ의 경우는 임플란트 수술로 인한 창상때문에 골괴사가 발생했다고 볼 수는 없다는 것이다. (Bedogni 2010, Lazarovici 2010). 저자 등이 2013년 집계한 바에 따르면 (Kwon 2013), 임플란트 수술 그 자체와 관련된 BRONJ는 전체 임플란트 연관 BRONJ의 16% (n=3/19)에 불과하였다. 따라서 수술과 관련된 BRONJ는 early-onset BRONJ로, 수술이 아닌 이유에 의하여 임플란트 식립 후 생기는 BRONJ를 delayed-onset BRONJ로 분류할 수 있다고 사료된다. 이와 같은 경우는 Table 1에 잘 제시되어져 있다.

특이하게도, 수술 후 수년간 보철적 하중을 성공적으로 유지하는 임플란트에서 또 다른 하나의 만기 발생성 BRONJ (Late-onset BRONJ)가 생길 수 있다. 이러한 유형은 Shirota 등(2009)이 처음으로 보고한 이래 몇몇 문헌에서 보고한바 있으며, 본 저자의 경우도 임플란트 식립 후 잘 지내오던 환자가 BP를 투여한 후 BRONJ가 생긴 경우가 3례 발견되었다 (Kwon 2013). Lazarovici 등(2010)의 보고에서도 22~125개월간 잘 기능하던 임플란트가 BP투여 시작한 후 1~156개월이 지나자 BRONJ가 초래된 4례를 보고하고 있다 (Table 2). 이러한 early, late, 그리고 delayed-onset BRONJ의 존재는 임상 의들에게 중요한 시사점을 보여주는 것으로서 단순히 임플란트 식립 후 조직손상뿐 아니라 임플란트 존재 그 자체도 임플란트 연관 BRONJ를 초래할 수 있다는 가능성을 보여준다고 할 수 있다.

또한 임플란트 환자들에 대한 장기적인 관찰이 필요하다는 것은 임플란트 연관 BRONJ가 생기는 경우 BP 총 투여기간을 보면 잘 알 수 있다 (Table 1 & 2). Lazarovici (2010)의 경우 정주용 BP투여 후 평균 41.6개월, 경구용은 58.7개월 후 임플란트 주위 골괴사가 발생하였으며, Jacobsen 등(2012)은 정주용 BP 38개월, 경구용 BP 50개월, Kwon 등(2013)은 정주용 BP 38개월, 경구용 BP 60.5개월 투여 후에 골괴사가 발생함을 보여주고 있다. 이는 BP투여 후 4년 정도 경과하는 경우 각별히 주의하여야 함을 시사한다. 또한 임플란트 식립 후 BRONJ가 생기는 것도 식립 후 평균 2년 정도 경과 후에 나타나므로 이 시점까지 주의 깊은 관찰이 필요하다는 것을 보여준다고 할 수 있다.

III. 임플란트 연관 BRONJ의 임상적 의미와 향후 전망

임플란트 관련 BRONJ의 치료예후는 비교적 나쁘지 않은 것으로 되어있다 (Lazarovici 2011, Jacobsen

2012, Kwon 2013). 하지만 임플란트 치료에 고가의 비용이 소모된 후 임플란트 fixture의 제거와 광범위한 골결손부를 남기는 BRONJ 병소를 미리 예방할 수 있는지에 대한 답은 아직 명확치 않다. 우선, 비슷한 시기에서 차례로 심은 임플란트 중 왜 꼭 특정 임플란트에서만 문제가 생겼는지 아직 대답할 수 없다. 이를 위해서는 좀더 많은 증례를 가지고 체계적으로 분석하여 병인론을 확립할 수 있어야 한다.

최근 대한구강악안면외과의 집계에 따르면 2010년 한 해동안 14개 수련기관에서 BRONJ진단을 받은 총 환자수는 254명으로 나타나(Lee 2013) 최근 일본 구강악안면외과에서 일본 248개 수련기관의 통계를 집계하여 568증례를 모집한 데이터와 거의 필적할만한 수의 환자가 발생함을 보여주고 있다 (Urade 2011). 이는 다른 나라의 해외 문헌상 보고된 증례와 비교할 때 상당히 많은 수치라고 볼 수 있다. Vescovi 등(2011)의 보고에 의하면 이탈리아 8개병원 구강악안면외과에서 4년 5개월간 672 증례가 발생하였으며, Otto 등(2011)이 밝힌 유럽내 11개 병원 구강악안면외과 2004~2008년 통계에 의하면 4년 4개월간 470 증례가 집계되었다고 보고되어 있다.

앞서 언급한 우리나라 BRONJ 집계 (Lee 2013)에 의하면 대부분이 경구용 BP에 의한 골괴사가 다수를 차지하여, 경구 BP 관련이 78.7%, 정맥주사 관련이 21.3%로 나타났고 alendronate가 가장 많이 관련된 약제로 나타나 59.2%로 나타났다. 일본 구강악안면외과 통계에 의하면 BRONJ 환자의 57.8%가 IV BP, 39.5%가 Oral BP 투여 후 골괴사가 발생하였음이 보고되었으며 (Urade 2011), 이는 유럽, 미국, 호주 등에서 5% 정도만이 Oral BP와 관련된 것으로 나타난 것과 큰 차이를 나타낸다고 볼 수 있다 (Bamias 2005, Mavrokokki 2007). 건강보험심사평가원에 따르면 2008년도 골다공증으로 의료이용이 있었던 환자 156만명 중 83%가 투약 중이며 전체 처방전 중 50%가 BP인 것으로 나타났다. 동일년도 골다공증이 주상병인 전체 환자수는 2008년 657,073명으로 집계되었다 (Choi 2012). 따라서 우리나라에서 BP 투여하는 환자수를 대략 60만명이라고 추산한다면 Lee 등(2013)의 다기관간 후향적 연구집계 환자수만을 대입하여도 예상되는 BRONJ 발병률은 최소한 0.04% (1 / 2,300명)으로 예상된다.

우리나라의 경우 고령화 사회로 진입하면서 골다공증 치료제 처방빈도가 점점 증가하고 있고, 이러한 영향으로 인하여 향후 BP관련한 골괴사의 빈도도 증가할 것으로 예상된다. 특히 BRONJ가 발치 혹은 치과적 수술 이후에 가장 많은 빈도로 발생한다는 것은 널리 알려진 사실이므로, 연령증가에 따라 영구치 소실율이 증가하면서 임플란트 치료에 노출되는 환자도 증가하게 된다. 이러한 BP 치료중인 환자의 경우 드물다고 할지라도 잠재적인 임플란트 식립수술 관련 골 괴사의 위험성은 항상 존

재한다고 볼 수 있다.

Table 1. BRONJ related with dental implant (1) : BP initiation before implant surgery (Early and delayed onset)

Author	Number of cases & Type of BP	BP start ~ Implant fixation (Months)	Implant fixation ~ BRONJ (Months)	Duration of BP before BRONJ	Early onset (Surgery-triggered) BRONJ
Bedogni et al (2010)	PO, n=1	6.5yr	3 mo	6.8yr	n=1/1
Goss et al (2010)	Total n=7 (all PO)			Nearly 5 years	n=3/7
Lazarovici et al (2010)	Total n=23 (IV, n=14; PO, n=9)	Total 36.2 mo (IV, 25.6mo; PO, 49.9mo)	Total 12.9 mo (IV, 16mo; PO, 8.8mo)	Total 49 mo (IV, 41.6mo; PO, 58.7mo)	n=6/23
Favia et al (2011)	IV, n=1	5 year	3 mo	4yr 9 mo (3 mo drug holiday before implant)	n=1/1
Jacobsen et al (2012)	Total n=14 (IV, n=7; PO, n=5)	Total ? (IV, 21mo; PO, 24.4mo)	Total 20.9 mo (IV, 17mo; PO, 25.6mo)	Total ? (IV, 38mo, PO, 50mo)	n=1/14
Kwon et al (2013)	Total n=16 (IV, n=3; PO, n=13)	Total 33.2mo (IV, 27.3mo; PO, 34.9mo)	Total 27.3mo (IV, 10.7mo; PO, 30.3mo)	Total 60.5 mo (IV, 38mo; PO, 60.5mo)	n=3/16

Table 2. BRONJ related with dental implant (2) : BP initiation after implant surgery (Late-onset BRONJ)

Author	Number of cases & Type of BP	Implant fixation ~ BP start	BP start ~ BRONJ (=Duration of BP)	Triggering factors
Shirota et al (2009)	IV, n=1	around 4 years	around 2 years	Unknown
Lazarovici et al (2010)	Total n=3 (IV, n=3; PO, n=1)	Total 80 mo (IV, 99.3mo; PO, 22mo)	Total 48.3 mo (IV, 12.3mo; PO, 156mo)	Unknown
Kwon et al (2013)	Total n=3, all PO	Total 49 mo	Total 19.3 mo	Unknown

IV. 결론

임플란트 관련 BRONJ는 크게 세가지로 분류될 수 있다. 장기적인 BP 투여가 이루어지는 환자들 중 1) 수술에 의한 손상에 의하여 6개월 이내에 생기는 BRONJ, early-onset BRONJ, 2) 수술 후 6개월 이상 경과하여 나타나는 BRONJ, delayed-onset BRONJ, 그리고 이미 임플란트를 잘 사용하는 도중 환자가 BP복용을 시작한 이후 생기는 BRONJ, late-onset BRONJ로 나뉘어질 수 있다. Delayed 또는 late-onset BRONJ의 경우 임플란트 식립 후 평균 2년 정도 경과 후 BRONJ가 생기는 것

으로 나타나고 있으므로 임플란트 환자가 장기적인 BP 복용시 좀더 체계적이고 장기적인 경과관찰을 필요로 한다는 것을 알 수 있다. 재한다고 볼 수 있다.

References

1. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Russo PA, Kreusch T. "Bisphossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*. 2008 Mar;36(2):95-103.
2. Allen MR, Burr DB. Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66: 987-94.
3. Almazrooa SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J Am Dent Assoc*. 2009; 140: 864-75.
4. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005 ;23:8580-7.
5. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jul;68(7):1662-6. Review.
6. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Mar. 1;105(3):358-364.
7. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 May;66(5):1022-4.
8. Berardi D, Carlesi T, Rossi F, Calderini M, Volpi R, Perfetti G. Potential applications of biphosphonates in dental surgical implants. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007 Jul-Sep;20(3):455-65. Review.
9. Borromeo GL, Brand C, Clement JG, McCullough M, Thomson W, Flitzanis E, Wark JD. Is bisphosphonate therapy for benign bone disease associated with impaired dental healing? A case-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Apr 10;12:71.
10. Choi BJ, Kwon YD, Lee B, Walter C, Al-Nawas B. Maxillary sinusitis as a complication of oral bisphosphonate rrelated osteonecrosis of the jaw: A case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2009;35:39-40.
11. Choi HJ, Shin CS, Ha YC, Jang SM, Jang SH, Park CM, Yoon HK, Lee SS. Burden of osteoporosis in adults in Korea: a national health insurance database study. *J Bone Miner Metab* 2012; 30:54-58
12. Coleman R. The use of bisphosphonates in cancer treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1218:3-14.
13. Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ, Ebetino FH, Rogers MJ. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone* 2008; 42: 848-60.
14. Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011 Mar;13(1):58-63.
15. Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone*. 2009; 45: 406-13.
16. Fedele S, Porter SR, D' Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, Arduino PG, Broccoletti R, Musciotto A, Di Fede O, Lazarovici TS, Campisi G, Yarom N. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med*. 2010; 123: 1060-4.
17. Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol*. 2007 Sep;78(9):1664-9.
18. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Feb;68(2):337-43.
19. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Feb;66(2):223-30.
20. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale.

- Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;104:186-193.
21. Han YS, Lee IW, Lee H, Suh JW, Kim SM, Myoung H, Hwang SJ, Choi JY, Lee JH, Choung PH, Kim MJ, Seo BM. Retrospective study on the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011;37:470-6
22. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med. 2006; 35: 155-60.
23. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2008;23:826-836.
24. Ida M, Tetsumura A, Kurabayashi T, Sasaki T. Periosteal new bone formation in the jaws. A computed tomographic study. Dentomaxillofac Radiol 1997; 26: 169-76.
25. Jang S, Park C, Jang S, Yoon HK, Shin CS, Kim DY, Ha YC, Lee SS, Choi HJ, Lee YK, Kim BT, Choi JY. Medical Service Utilization with OsteoporosisEndocrinol Metab 2010; 25:326-339
26. Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. J Periodontol. 2010 Apr;81(4):479-84. Review.
27. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. Int J Oral Maxillofac Implants. 2006 May-Jun;21(3):349-53.
28. Kapitola J, Zák J. Effect of pamidronate on bone blood flow in oophorectomized rats. Physiol Res. 1998; 47: 237-40.
29. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, Beneton MN, Gertz BJ, Sciberras DG, Holland SD, Orgee J, Coombes GM, Rogers SR, Porras AG. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 1997 Oct;12(10):1700-7.
30. Kim KW, Kim BJ, Lee CH. Clinical study of diagnosis and treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2011;37:54-61
31. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. J Dent Res. 2007;86:1022-33. Review.
32. Koka S, Babu NM, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. J Prosthodont Res. 2010 Jul;54(3):108-11.
33. Korea Center for Disease Control & Prevention, Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, Korean National Health and Nutrition Examination Survey in 2005. Available at: <http://knhanes.cdc.go.kr>
34. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. J Can Dent Assoc. 2007;73:417-422.
35. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. J Oral Maxillofac Surg. 2010 Apr;68(4):790-6.
36. Lee JK, Kim KW, Choi JY, Moon SY, Kim SG, Kim CH, Kim HM, Kwon YD, Kim YD, Lee DK, Min SK, Park IS, Park YW, Kook MS, Park HJ, Baek JA, Park JW, Kwon TG. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in Korea: a preliminary report. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2013;39:9-13
37. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. Clin Oral Implants Res. 2012 Dec 26. doi: 10.1111/clr.12088. [Epub ahead of print]
38. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, Rizzoli R, Saffar JL, Samson J. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? Bone. 2009; 45: 843-52.
39. Lo JC, O' Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, et al: Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg 68(2):243-253.
40. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. Am J Med. 2004; 15:117: 440-1.

41. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Sep;20 Suppl 4:87-95. Review.
42. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Nov;63(11):1567-75.
43. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115-7.
44. Matsumoto S, Kimura S, Segawa H, Kuroda J, Yuasa T, Sato K, Nogawa M, Tanaka F, Maekawa T, Wada H. Efficacy of the third-generation bisphosphonate, zoledronic acid alone and combined with anti-cancer agents against small cell lung cancer cell lines. *Lung Cancer*. 2005;47:31-39.
45. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-423.
46. Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA, Woo SB. Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67: 593-601
47. Melani C, Sangaletti S, Barazzetta FM, Werb Z, Colombo MP. Amino-biphosphonate-mediated MMP-9 inhibition breaks the tumor-bone marrow axis responsible for myeloid-derived suppressor cell expansion and macrophage infiltration in tumor stroma. *Cancer Res*. 2007; 67: 11438-46.
48. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 4253-4.
49. Odvina CV, Zerwekh JE, Sudhaker Rao D, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: A potential complication of alendronate therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism* 2005; 90(3):1294-1301
50. Otomo-Corgel J. Implants and oral bisphosphonates: risky business? *J Periodontol*. 2007 Mar;78(3):373-6.
51. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, Mücke T, Mast G, Köhnke R, Volkmer E, Haasters F, Lieger O, Iizuka T, Porter S, Campisi G, Colella G, Ploder O, Neff A, Wiltfang J, Ehrenfeld M, Kreusch T, Wolff KD, Stürzenbaum SR, Schieker M, Pautke C. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2011 ;39:272-7.
52. Owens G, Jackson R, Lewiecki EM. An integrated approach: bisphosphonate management for the treatment of osteoporosis. *Am J Manag Care*. 2007;13 :290-308.
53. Park HM, Lee ES, Kim SM The Use of Osteoporosis Medications in Korea in 2008 *Korean Journal of Bone Metabolism*, 16(2): 87-93, 2009
54. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone*. 2009; 44: 4-10.
55. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, Grbic J, Jontell M, Landesberg R, Laslop A, Wollenhaupt M, Papapoulos S, Sezer O, Sprafka M, Reginster JY. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 841-847.
56. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2-12.
57. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62:527-534, 2004
58. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO (2008). Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 14:277-85. Review.
59. Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dent*. 2006 Sep;15(3):212-8.
60. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc*. 2009; 140: 1259-65.
61. Serra MP, Llorca CS, Donat FJ. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: a review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Dec 1;13(12):E755-60. Review.
62. Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S. Bisphosphonate-related

- osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Dec;20(12):1402-8. Epub 2009 Sep 30.
63. Son HJ, Jang HY, Keum YS, Lee JY, Kim HC, Lee SC. Oral bisphosphonates induced osteonecrosis of the mandible : A case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2009;35:106-111
64. Thumbygere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S, Hughes PJ, Michaloxicz BS, Leach JW, Swenson KK, Swift JQ, Adkinson C, Basi DL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1904-13.
65. Urade M, Tanaka N, Furusawa K, Shimada J, Shibata T, Kirita T, Yamamoto T, Ikebe T, Kitagawa Y, Fukuta J. Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 69: e364-71.
66. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadou K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009;27:5356-5362.
67. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, Solazzo L, Gabriele M, Gaeta GM, Favia G, Peluso F, Colella G. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol*. 2011 Mar;47(3):191-4. Epub 2011 Feb 2.
68. Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol*. 2007 Mar;78(3):584-94. Review.
69. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar J. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761.
70. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. (2010). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 28:365-83.

의도적 재식술이 시행되었던 치아의 재 의도적 재식술; 증례보고

윤지영, 최용훈, 배지현, 박지훈
분당서울대학교병원 치과 보존과

Intentional replantation of an intentionally replanted tooth: A case report

Ji-Young Yoon, Yong-Hoon Choi, Ji-Hyun Bae, Ji-Hoon Park,
Department of Conservative Dentistry, Section of Dentistry,
Seoul National University Bundang Hospital

Corresponding Author : Yong-Hoon Choi

Department of Conservative Dentistry, Section of Dentistry, Seoul National University Bundang Hospital Gumi-dong,
Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Korea
Tel : +82-31-787-2780 E-mail : yhchoi.snubh.org

Abstract

Intentional replantation(IR) is a reliable treatment option for maintaining the natural tooth in cases in which conventional endodontic treatment, non-surgical retreatment, and periradicular surgery have failed. However, clinicians may be dissuaded from trying IR because of its reported failures. Among the various causes for IR failure, root resorption and ankylosis are commonly reported. In this report, we introduce a clinical case in which a symptomatic tooth, even after a prior IR, was successfully treated with a second IR. The second IR itself was an opportunity to prove that the first IR had not caused any root resorption or ankylosis, about which most authors have raised concerns. The patient, a 54-year-old man, presented with recurrence of clinical symptoms such as discomfort and a sinus tract 16 months after the first IR. Instead of extraction of the tooth, a second attempt at IR was decided with the patient's consent. Unlike in the first IR, orthodontic extrusion and the use of the Physics Forceps[®] were crucial in the second IR, for the safe extraction of the tooth. Apart from the extraction, the other procedures, including the use of mineral trioxide aggregate (MTA), were similar to those employed in the first surgery. In the first IR, poor adaptation of the MTA at the mesial root-end resulted in a recurrence of a fistula. Although the first IR failed because of MTA leakage, the well-preserved periodontal ligament, through which the delicate extraction was conducted, made the second IR possible. About 2 years after the second IR, the patient showed no clinical problems, and the radiographs revealed significant healing.

I. Introduction

Intentional replantation (IR) is a series of procedures in which a tooth is intentionally and carefully extracted, the root canal is treated extra-orally by using retrograde filling materials such as mineral trioxide aggregate(MTA), and the tooth is reinserted into the socket in order to correct the failures of conventional root canal treatments¹. Although IR is a classical concept that was introduced in the eleventh century², most clinicians are still wary of the risks and failures associated with it and consider it to be the last option¹. The success rates of IR vary between 72 and 85%³⁻⁵; nevertheless, various articles focus more on its complications such as root resorption, ankylosis, formation of sinus tract, tenderness to percussion, and tooth fracture during the procedure¹. It appears that the reported failures of IR make clinicians reluctant to try it. Most authors express concern over root resorption and ankylosis, which are common causes for failure of IR, but there are very few studies that clarify the actual occurrence of root resorption and ankylosis after performing an IR. The aim of this report is to introduce a clinical case, in which a symptomatic tooth was successfully treated with a second IR, even after a prior IR. The second IR itself was an opportunity to prove that the first IR had not caused any root resorption or ankylosis about which most authors have raised concerns.

II. Case Report

1. The first intentional replantation

The patient, a 54-year-old man, presented with a recurrent fistula in the lower left first molar and was

referred to the Department of Conservative Dentistry, Seoul National University Bundang Hospital on July 7, 2009. The root canal treatment (RCT) of this tooth had been completed several years ago, yet the first molar was tender to percussion and had a fistula accompanied by discomfort. The periapical radiograph showed radiolucent lesions along the mesial and distal roots of the first molar and widened periodontal ligament spaces (Fig. 1A). The first molar was diagnosed as a prior RCT with chronic symptomatic periapical periodontitis. An intentional replantation was planned instead of a periradicular surgery, because of the dense distobuccal cortical bone and limited intra-oral accessibility of the distal root.

On July 17, 2009, the tooth was extracted using conventional forceps with a slow, weak, and continuous buccolingual force. The extraction time was about 7 min (not recorded to the second). The patient was instructed to bite on saline-soaked gauze during the extraoral procedure. No cracks or perforations were observed on the tooth during examination under the operating microscope (OPMI Pico, Carl Zeiss, Oberkochen, Germany). The extracted tooth was wrapped in physiological saline-soaked gauze. A root tip resection with a 3-mm length was performed using a high-speed diamond bur, and retrograde cavity preparation was performed with a #330 high-speed bur for a 3-mm depth. MTA (ProRoot MTA, Dentsply, Tulsa Dental, Tulsa, OK) was used as the material for retrograde filling.

The extraction socket was examined, the root tip area was lightly curetted, and the blood clot was removed by saline irrigation. The tooth was repositioned into the socket. The extraoral time was 12 min. The patient was instructed to bite on a roll of gauze for 2 h; no resin/wire



Fig. 1. (A) A periapical radiograph shows radiolucent lesions on the mesial and distal root of the first molar, and widened periodontal ligament spaces. (B) Three months after the first IR, the final restoration was fabricated, and no fistula or clinical symptom was present. (C) There were no specific clinical symptoms or problems, and the periapical radiograph showed decreased apical radiolucency at the 6-month recall appointment.

splint was applied. The patient was given a prescription for amoxicillin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Two months after the surgery, the clinical symptoms disappeared, the buccal fistula had resolved, and the periodontal pocket depth and mobility were normal. Three months after the IR, a gold crown was fabricated and cemented (Fig. 1B). There were no specific clinical symptoms or problems, and the patient was satisfied with the treatment results at the 6-month recall appointment (Fig. 1C).

2. The second intentional replantation

The patient returned after 10 months, on November 16, 2010, complaining of a swelling near the first molar, which also showed sensitivity to percussion and a recurrent fistula. The periapical radiograph showed recurrent apical radiolucency along the mesial root of the first molar (Fig. 2A). Instead of extracting the tooth, a second attempt at IR was planned with the patient's consent. As this was the second attempt at IR, there were more considerations for safe extraction, such as

orthodontic extrusion and use of the Physics Forceps[®]. Before the second IR, orthodontic appliances were placed on the lower left premolar and molars, and a .014-inch nickel titanium (Ni-Ti) wire was engaged for extrusion of the first molar for 3 weeks to increase tooth mobility and the volume of the periodontal ligament. Under local anesthesia, the Physics Forceps[®] was used as an extraction instrument to minimize the risk of tooth fracture. The extraction was successful with no root fracture and occurred within 4 min and 21 s. By examining the extracted tooth, it could be physically verified that there was no external root resorption or ankylosis (Fig. 2B). The extraction socket and soft tissue were clean, and no alveolar bone fracture was observed (Fig. 2C). It appeared that a microleakage, resulting from the washing out of the MTA, had caused contamination and a dark discoloration at the mesial root (Fig. 2D). The extraoral procedure and the materials and instruments were the same as in the first IR. The retrograde root canal preparation and filling with MTA took 9 min and 30 s (Fig. 2E). Thereafter, the tooth was replanted into the socket, and a no resin/wire splint was applied. As in the first IR, amoxicillin and NSAIDs were prescribed for 5 days.

The patient returned about 7 weeks after the second

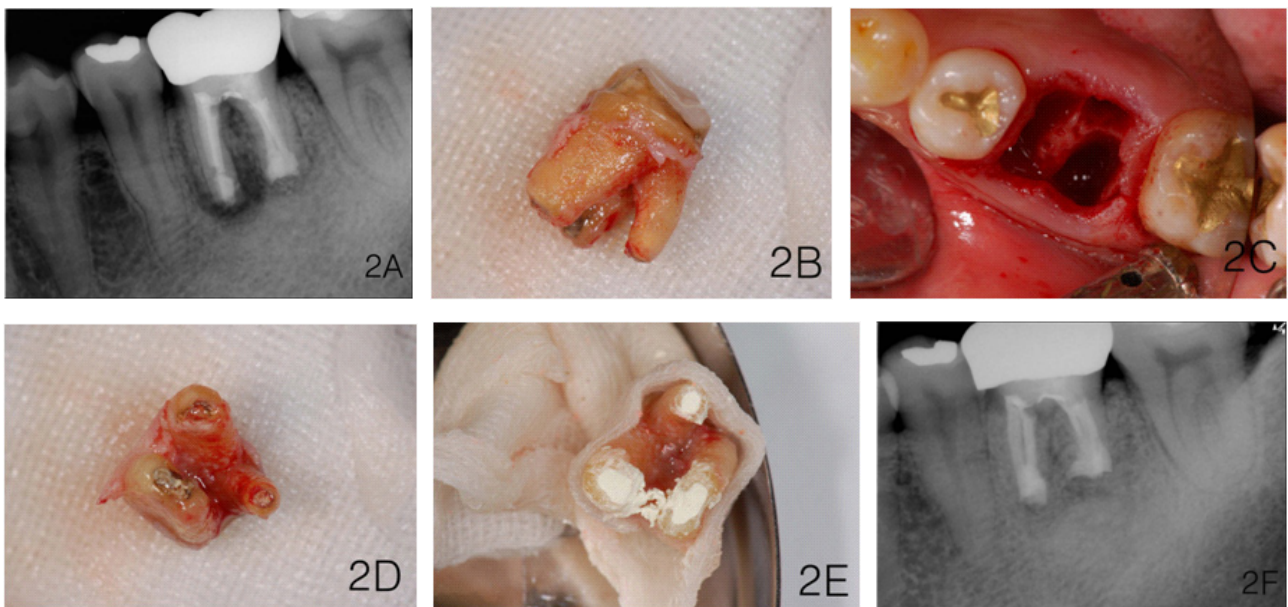


Fig. 2. (A) A periapical radiograph shows recurrent apical radiolucency on the mesial root of the first molar. (B) Through the extracted teeth, it could be verified that there was no external root resorption or ankylosis (C) The extraction socket and soft tissue were clean, and no alveolar bone fracture was observed. (D) Contamination of the retrograde filling material, MTA, had been caused by a microleakage, which was the main cause of the failed first IR. (E) The retrograde preparation and filling with MTA. (F) About 2 years after the second IR, the tooth was still asymptomatic and showed normal pocket depth and periodontal ligament space.

IR and had no specific clinical symptoms or discomfort. Tooth mobility was normal, and the probing depths were no greater than 3 mm. The periapical radiograph showed that the radiopacity around the first molar had improved, and the periodontal ligament (PDL) space was intact (Fig. 2F). A new gold crown was fabricated and cemented; even about 2 years after the second IR, the tooth remained asymptomatic and showed good healing with a normal pocket depth.

III. Discussion

The success of an IR is normally evaluated clinically and radiographically³. Discomfort, tenderness to percussion, presence of a sinus tract, and poor periodontal conditions are considered to be the clinical evidence of a failed IR. Radiographically, features such as the absence of root resorption, an intact lamina dura, and decreased apical lucency suggest a successful IR³. However, it is sometimes difficult to detect the presence of root resorption and ankylosis through two-dimensional (2D) periapical radiographs because of the superimposition of the buccal and lingual aspects⁷. To overcome the limitations of 2D imaging, cone-beam computed tomography (CBCT) has been recently introduced and facilitates evaluation of root resorption and ankylosis⁷. As CBCT is generally required for an accurate evaluation, this case was a significant opportunity, in that we could directly verify the absence of root resorption and ankylosis after the IR, without necessitating a CBCT. If root ankylosis had happened after the first IR, the orthodontic extrusion before the second IR would not have been possible, and the alveolar bone or roots would have broken during the extraction procedure. Furthermore, the absence of root resorption was confirmed through a microscope immediately after the extraction.

Despite the absence of root resorption and ankylosis, the first IR was likely to fail because of the leakage of MTA. It is well known that the setting time of MTA with sterile saline is as long as 3 h and that MTA itself, with its sandy nature, is not easy to handle. If MTA is not compactly inserted into the preparation, it can eventually be rinsed out⁸. It appears that in the first IR,

these properties of MTA resulted in poor adaptation at the mesial root-end that resulted in the recurrence of the fistula.

Although the first IR failed because of the leakage of MTA, the well-preserved periodontal ligament, through delicate extraction, made the second IR possible. For favorable results in IR, the extraction procedures should be carried out with the utmost care. It is evident that the protection of the periodontal ligament around the roots is closely related to the success of IR, with no ankylosis or resorption⁹⁻¹¹. It is also known that the loss of cementum causes resorption of the root¹². Furthermore, extra-socket time of less than 20 min is one of the most important factors for maintaining the vitality of the periodontal ligament: the shorter the extra-socket time, the higher the success rate of the IR¹³⁻¹⁵. In the first IR, there was an attempt to carefully extract the tooth with conventional forceps. The forceps were placed on the enamel instead of the cementum, and no elevators were used, thus preventing damage to the periodontal ligament and the cementum.

The extraoral time was as short as 12 min, and during the extra-socket manipulation, the moisture in the periodontal ligament was preserved by wrapping the tooth in saline-soaked aseptic gauze. Hank' s Balanced Salt Solution (HBSS) is usually mentioned as the ideal medium for preserving a periodontal ligament¹⁶. However, in actual IR cases, sterile saline is normally used to moisten the periodontal ligament^{17,18}. In this case, sterile saline was used during both IRs and did not cause any specific problem with regard to the preservation of the periodontal ligament cells.

Based on the criteria for declaring an IR to be successful, such as normal function, no tooth mobility, no root resorption, normal probing pocket depth, and no apical radiolucency^{19,20}, this case can be considered a success after an event-free, 28-month follow-up period. In this case, the careful and atraumatic management of the periodontal ligament allowed a successful IR. Root resorption and ankylosis can be accurately evaluated by a three-dimensional CBCT or the Periotest M[®], but this case was significant in that we could physically confirm that the first IR had not resulted in root resorption and ankylosis. As seen in this case, because there was no root resorption or ankylosis after the first IR, the second IR of the symptomatic tooth was possible

References

1. Peer M. Intentional replantation a 'last resort' treatment or a conventional treatment procedure? Nine case reports. *Dent Traumatol* 2004;20:48-55.
2. Weinberger B. Introduction to the history of dentistry, Vol.1. St.Louis; CV Mosby; 1948. P. 105.
3. Bender IB, Rossman LE. Intentional replantation of endodontically treated teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:623-30.
4. Grossman LI. Intentional replantation of teeth. *J Am Dent Assoc* 1966;72:1111-8.
5. Raghoobar GM, Vissink A. Results of intentional replantation of molars. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:240-4.
6. Choi YH, Bae JH, Kim YK. Atraumatic safe extraction for intentional replantation. *J Korean Dent Assoc* 2010;48:531-537.
7. Kabashima H, Mizobe K, Sakai T, Nakamura H, Kurita K, Terada Y. The usefulness of three-dimensional imaging for prognostication in cases of intentional tooth replantation. *J Oral Sci* 2012;54:355-8.
8. Kogan P, He J, Glickman GN, Watanabe I. The effects of various additives on setting properties of MTA. *J Endod* 2006;32:569-72.
9. Deeb E, Prietto PP, McKenne RC. Reimplantation of luxated teeth in humans. *J South Calif Dent Assoc* 1965;33:194-206.
10. Weiss J. Reimplantation of teeth. *J Am Dent Assoc* 1961;63:224-5.
11. Krueger LF. Roentgenographic observation of resorption following replantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1953;6:335.
12. Trope M. Root resorption due to dental trauma. *Endod Topics* 2002;1:79-100.
13. Healy A, Harry J. Replantation: a brief review and report of a case sequel. *J Oral Surg* 1954;6:775-9.
14. Andreasen J, Hjørting-Hansen E. Replantation of teeth. Part I. Radiographic and clinical study of 110 human teeth replanted after accidental loss. *Acta Odont Scand* 1966;24:263-86.
15. Andreasen J, Hjørting-Hansen E. Replantation of teeth. Part II. Histological study of 22 replanted anterior teeth in humans. *Acta Odont Scand* 1966;24:287-306.
16. Trope M, Friedman S. Periodontal healing of replanted dog teeth stored in Vispan, milk, and Hank's balanced salt solution. *Endod Dent Traumatol* 1992;8:183-8.
17. Benenati FW. Intentional replantation of a mandibular second molar with long-term follow-up: report of a case. *Dent Traumatol* 2003;19:233-6.
18. Messkoub M. Intentional replantation: A successful alternative for hopeless teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:743-7.
19. Emmertsen E. Replantation of extracted molars; a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1956;9:115-22.
20. Talim ST, Anita FE. A Roentgenographic evaluation of reimplanted teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966;21:602-8.

하치조 신경 전위 수술 시 치조정을 포함한 새로운 골창 형성법; 증례 보고

김영래, 이현기, 권선규, 최현준, 정명진, 고경우, 이효현, 황주선, 이희상,
김용곤, 이동우, 최지혜, 김원직, 이현수, 양수남
청주한국병원 구강악안면외과

New bony window formation technique including alveolar crest during inferior alveolar nerve repositioning; A case report

Young-rae Kim, Hyeon-gi Yi, Sun-kyu Kwon, Hyun-joon Choi, Myung-jin Jung,
Kyung-woo Ko, Hyo-heon Lee, Joo-sun Hwang, Hee-sang Lee, Yong-gon Kim,
Dong-woo Lee, Ji-hye Choe, Won-jik Kim, Hyun-su Lee, Su-nam Yang
Department of Oral and Maxillofacial surgery, Hankook Hospital

Corresponding Author : Su-nam Yang
Department of Oral and Maxillofacial surgery, Hankook Hospital
125-5, Yeongun-dong, Sangdang-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do, Korea
TEL : +82-43-222-6175 FAX : +82-43-255-7007 E-mail : sny1110@nate.com

Abstract

A patient with mandibular partial edentulous ridge visited my clinic for implant treatment. The available bone height from the alveolar crest to inferior alveolar canal was deficient absolutely. We performed the new inferior alveolar nerve repositioning and simultaneous implant placement and got the favorable results. So we reported the new inferior alveolar nerve reposition with reference.

Key words : inferior alveolar nerve repositioning, implant placement

I. 서론

하치조 신경전위술은 심하게 위축된 하악 구치부에서 하치조 신경을 외측으로 전위시킨 후 충분한 길이의 임플란트를 식립하는 술식이다. 하치조 신경전위술의 장점은 훌륭한 초기 고정성, 치유기간 감소 그리고 전신상태에 대해 영향을 덜 받는 것이다. 하치조 신경전위술의 단점은 신경 감각 이상 위험이 높다는 것이다¹. 단, 시술 중 하치조 신경이 과도하게 견인되거나 절단되지 않으면 신경 감각 이상은 일시적이다. 또한 시술이 매우 어렵다(technic sensitive). 하치조신경 전위술의 적응증은 하악 의치 장착시 이신경(mental nerve)이 압박되어 동통을 느끼는 경우, 하악관 상방 치조골이 불충분하여 적절한 길이의 임플란트 식립이 어려운 경우, 잔존 치조골 높이가 7mm이하이면서 악간거리가 부족한 경우이다. 하치조 신경 전위술의 금기증은 치조골 흡수가 심하여(하악관 상방 골높이: 2mm미만) 골절 위험이 있는 경우, 임플란트 보철물

상부구조가 너무 길어져 이상적인 보철물이 될 수 없는 경우이다². 술식에 필요한 하악관 상방의 최소 치조골 고경에 대해서 Jensen 등³은 5mm라고 주장하였고, Periklis 등⁴은 2mm라고 주장하였다. 기존의 하치조 신경 전위술의 단점인 감각이상 위험이 높다는 점과 시술이 매우 어렵다는 점에 대해 본원에서는 새로운 하치조 신경 전위술 방법을 제시하고자 한다. 기존의 하치조 신경 전위술은 하악골의 협측에서 골창을 형성한 후에 하치조 신경을 협측으로 이동시킨후 임플란트를 식립하고, 형성된 골창에는 골이식을 하였다⁵. 본원에서 제시하는 새로운 하치조 신경 전위술은 하악골의 협면과 교합면을 포함한 골창을 형성하고 하치조 신경을 협측으로 이동하여 임플란트를 식립한다. 그 후 골창을 형성할때 채취한 골편을 다시 재위치 시키는 방법을 사용하였다. 기존의 하치조 신경 전위술 (A)과 본 증례의 하치조 신경전위술 (B)차이를 보여주는 그림 1 은 다음과 같다.

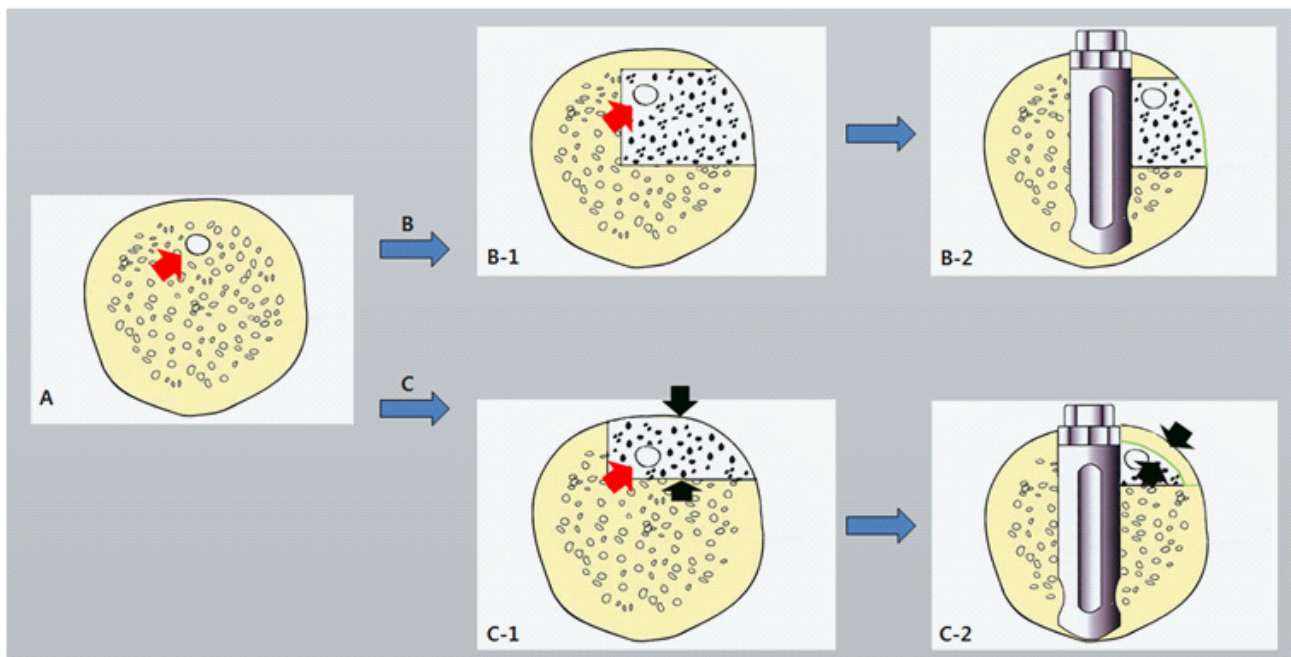


그림 1. 기존 하치조 신경 전위술 (B)와 새로운 하치조 신경 전위술 (C). 하치조 신경이 치조정에 위치 (A). 협측 골창 형성 (B-1), nerve retraction 후 임플란트 식립과 bone chip graft (B-2). 교합면을 포함한 협측 골창 형성 (C-1), nerve retraction 후 임플란트 식립 및 bone chip graft 시행 후 골창을 형성하면서 채취한 block bone 재위치 (C-2).

II. 증례보고

74세 여성 환자가 하악 무치악부위 임플란트 식립을 주소로 내원하였다. 환자는 하악 양측 치조골 흡수가 심하게 진행되었고, #11, 12, 13, 16, 21, 22, 23, 24, 25, 35, 36, 37, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 치아가 결손된 상태였다(그림 2). 이에 본원에서는 하악에 하치조 신경전위술을 이용하여 임플란트를 식립하는 치료계획을

세웠다. 하악에 남아 있는 #31, 32, 33, 34 bridge 의 상태가 좋지 않아, 치아를 모두 발치하고 임플란트를 #33, 36, 37, 43, 46, 47에 식립하기로 하였다. 초진 시 촬영한 방사선 사진에서 하악 양측 구치부에 잔존 치조골이 심각하게 흡수되어 있으며 특히 우측 하악구치부에서는 이공이 치조정에 가깝다. Conbeam CT 촬영 사진에서 우측 이공에서 치조정까지 길이는 1.4mm 이었다.

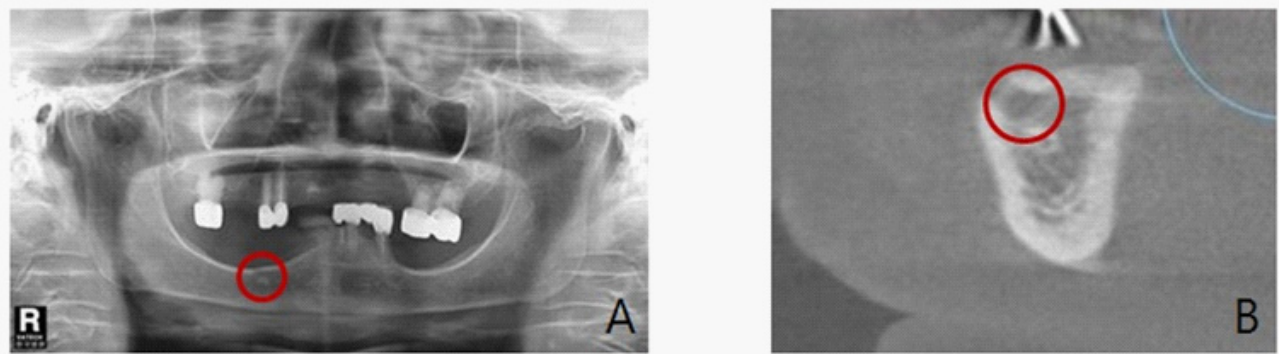


그림 2. 초진시 방사선 사진. 하악 양측 치조골이 심하게 흡수되었다. 하악 우측 치조골에서 이공이 치조정에 근접한 모습이 관찰된다. (A,B)

수술은 국소마취하에 진행되었다. #43 부위 임플란트 식립시 하악 우측 이공과 근접하여 하치조 신경 전위술을 시행하였다. 하악 우측 치조골을 노출 시키고 Marking pencil로 예상되는 하치조 신경의 주행경로와 임플란트 식립 위치를 표시한 후, 교합면을 포함한 협측 골창을 형성하여 골창을 개방하고 하치조 신경을 노출시켰다. 그리고 하치조 신경을 협측으로 전위 시켜서 임플란트를 식립하였다. 임플란트의 직경은 4.3mm, 길이는 14.0mm

를 사용하였다 (Alls, SNUCONE, Korea). 임플란트의 초기 고정력은 하악 하연의 기저 피질골과 설측의 피질골에서 확보하였다. 골창에서 채취한 block bone에서 임플란트의 top 부위에 해당하는 부위를 제거하여 식립된 임플란트 위치에 맞추어 재위치 시켰다. 이식된 골편은 screw로 고정하지 않고 collagen mambrane으로 덮은 후 봉합을 시행하였다 (그림 3).



그림 3. 수술 전 구강내 사진 (A,B). 이공이 치조정 높이와 매우 근접하여 위치. Marking pencil로 예상되는 하치조 신경 주행 경로와 임플란트 식립 위치 표시 (C). 교합면을 포함 한 협측 골창을 형성하여 골창을 개방하고 수기구를 이용하여 신경을 노출시킴 (D). 하치조 신경을 협측으로 전위시킴 (E). 임플란트 식립 (4.3 x 14.0mm). 초기고정력이 하악하연의 기저피질골과 설측의 피질골에서 확보됨 (F). 골창에서 채취한 block bone에서 임플란트 top부위에 해당하는 bone을 제거함 (G). 골창에서 채취한 block bone을 식립된 임플란트 위치에 맞추어 재위치시킴 (F). screw로 고정하지 않고 collagen membrane을 덮은 후 봉합시행 (I)

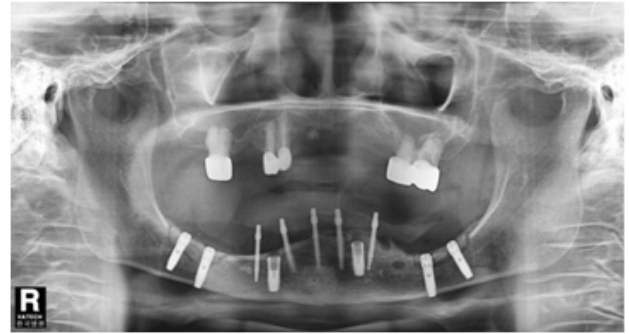


그림 4. 수술 전 스텐트 위치 후 촬영한 방사선 사진 (좌측), 수술 후 방사선 사진 (우측)

III. 결론 및 고찰

본 증례에서는 기존의 협측 접근 방식이 아닌 협측 및 교합면을 포함한 골창을 형성하여 임플란트 식립을 하였으며 술 후 환자는 hypoesthesia, paresthesia, hyperesthesia와 같은 신경이상을 호소하고 있지 않으며 현재까지 양호한 결과를 보이고 있다. 하악관 상방에서 치조정까지 길이가 2mm미만일 때 하치조 신경전위술시, 기존의 방식대로 협측으로만 접근하여 골창을 형성하는 경우 장점은 교합면측 잔존골을 남겨 두어 하악골 상연과 하연의 피질골에서 고정을 얻어서 짧은 임플란트를 식립하여도 충분한 초기고정을 얻을 수 있다는 것과 하악골 상연의 피질골이 남아있어 하악골이 골절될 위험성도 줄어든다는 것이다. 단점은 교합면측 잔존골을 남겨두면서 협측으로만 골창형성 시 수술 중 시야 확보가 어렵고 기구의 조작도 어렵다는 것이고, 신경의 조작이 어렵고 술 후 신경이상과 같은 합병증이 발생할 위험이 높아진다는 것이다. 따라서 하치조 신경전위술은 금기시되어왔다. 그러나 본 증례처럼 교합면을 포함한 골창을 형성하는 경우에 장점은 수술 시야가 좋아지고 수기구의 조작이 편하여 수술이 훨씬 더 수월해진다는 것, nerve의 조작이 용이해지면서 술 후 신경이상이 나타날 가능성이 훨씬 감소된다는 것이다. 단점은 하악하연에서 주로 고정력을 얻어야 하므로 긴 임플란트를 사용하여야 한다는 것과 하악 하연의 기저피질골에서 주로 초기 고정력을 얻어야 하므로 하악 하연의 골절이 생길 위험이 있다는 것이다. 그러나 하악 기저골에 조심스럽게 접근하면서 충분히 주의해서 임플란트 식립을 한다면 하악 하연의 골절 위험없이 설측의 피질골과 하악하연의 기저피질골에서 충분한 초기고정을 얻을 수 있다. 그리고 교합면과 협면을 포함한 골창을 형성하면서 만들어진 Block bone을 임플란트 top 부위에 맞추어 다시 재위치 시켜줌으로 인해서 협측으로만 골창을 형성했을 때의 장점인 하악골 상연에서의 임플란트 고정성을 보충해

줄 수 있다. 결론적으로 하치조신경관 상방으로 골이 2 mm미만의 높이로 하치조 신경이 거의 치조정 높이와 같은 경우 교합면과 협면을 포함하여 골창을 형성시 하치조 신경전위술의 성공률이 더 높아진다고 볼 수 있다.

References

1. Choi EH, HA JW, Kim SG, Chung TY, Kim SH. Inferior alveolar nerve repositioning in the atrophic posterior mandibular alveolar ridge. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2001; 23: 226-231.
2. Kim YK. Inferior alveolar nerve repositioning and implant placement: Case reports. J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg 2007;11:56-64
3. Jensen J, Reiche-Fischel O, Sindet-Pedersen S. Nerve transposition and implant placement in the atrophic posterior mandibular alveolar ridge. J Oral Maxillofac Surg. 1994; 52: 662-668.
4. Peliklis Proussaefs. Inferior alveolar nerve transposing in a situation with minimal bone height: a clinical report. J Oral Implantol 2005;31:180-5.
5. Peleg M, Mazor Z, Chaushu G, Garg AK. Lateralization of the inferior alveolar nerve with simultaneous implant placement: a modified technique. Int J Oral Maxillofac Implants. 2002 ;17:101-6.

임플란트 환자의 성공적인 교합 설정(증례 보고)

김태형
김앤이치과

Occlusion for successful dental implant restorations - Case reports

Tae-hyung Kim,
Kim and Lee Dental Clinic

Corresponding Author : Tae-hyung Kim DDS, PhD.
503, 1329-8, Seocho-2-dong, Seocho-gu, Seoul, Korea
Tel : +82-2-2055-2875 Fax : +82-2-2055-2275 E-mail : kthrock@lycos.co.kr

Abstract

It has been recommended for implant fixed restoration to provide slight underocclusion at maximum intercuspal position and to offset from antero-lateral guidance. However, implant occlusion nowadays do not differ from those of natural teeth occlusion and antero-lateral guidance can be designed on implant fixed restoration if needed. The aim of this article is to report a case with successful occlusal scheme that was beneficial for both implant restoration and natural teeth by providing same degree of occlusion at centric and eccentric position.

I. 서론

과거에는 임플란트를 이용한 보철 치료시, 최대 교두감합(maximum intercuspation)시에 임플란트 인공치아의 교합을 살짝 낮게 하고, 하악의 전방 운동(protrusive movement)이나 측방 운동(lateral excursion)시에 임플란트 인공치아에는 전방 유도(anterior guidance)¹를 부여하지 않는 방식을 많이 사용하였다. 그러나 근래에는 임플란트 인공치아에도 일반적으로 인접 자연치와 똑같은 교합을 설정하고, 필요하다면 임플란트 인공치아에 하악의 전방 및 측방 운동시에 전방 유도와 전측방 유도를 설정해주고 있다. 이는 임플란트의 표면 처리가 획기적으로 개선되고 임플란트 매식 부위의 전치치 기술의 발달 등으로 임플란트의 실패율이 많이 감소한 것이 중요한 동기가 되었지만, 임플란트를 보호하기 위한 교합 설정을 해주었을 때 인접 자연치에 외상성 교합으로 인한 동요도 증가와 치조골 상실 등의 부작용도 많이 발생하였기 때문이다.

안정적인 교합 설계를 위해 Dawson이 언급한 조건²으로서는, 1) 각 전치의 안정된 유지 접촉, 2) 동등한 강도의 구치부 접촉과 동시에 일어나는 중심위 접촉, 3) 기능 범위와 조화를 이루는 전치의 위치와 형태, 4) 하악이 중심위에서 떠나는 순간에 모든 구치의 즉각적인 이개, 5) 중립대(neutral zone)와 구순폐쇄경로(lip closure path)가 조화를 이루는 모든 전치의 위치와 형태 등을 들 수 있다.

그런데, 자연치뿐만 아니라 임플란트 인공치아로 수복을 해야 하는 환경에서는, 위에서 Dawson이 제시한 것 외에도, 자연치가 상실된 부위에 그 환자의 교합력과 저작 습관 등에 맞는 임플란트 인공치아 수복이 필요하다는 점이 특히 중요하다. 치료가 모두 끝난 후에도 정기적인 치태 관리와 교합 점검이 필요한 것은 두말할 나위가 없다.



그림 1. 상악 좌측 구치부의 임플란트가 너무 가까이 위치해있고, #26, 27 두 임플란트 모두 협축으로 치우쳐져 있어서 초기부터 골흡수가 심하게 진행되었다.

이제부터 몇몇 임상 증례를 통해, 임플란트 수복시에 우리가 맞닥뜨리기 쉬운 문제들을 어떻게 해결해나가는지 함께 고민해보았으면 한다.

II. 임상 증례

1. 증례 1

다음과 같이 상악 좌측 구치부에 임플란트 인공치아 수복 치료를 받은 환자가 있었다 (그림 1). 3년 경과 후, 환자분이 상악 좌측 구치부 임플란트 인공치아에 통증을 느껴 내원하여 검사해본 결과, #27 부위의 임플란트가 심하게 노출되어있고 (그림 2a). 골 유착도 심하게 상실되어있는 상태였다 (그림 2b). #27 임플란트를 발거하고 새로운 임플란트를 매식하였으나, 이번에는 너무 구개부쪽으로 치우쳐져 심었고 (그림 3), 최종보철 수복시에 #26, 27 임플란트 인공치아는 거의 반대교합(cross-bite)으로 제작하게 되었다. 따라서 보철물 형태상 최대교두감합시에도 적절한 구치부 지지를 획득하지 못하였고, 저작 효율도 많이 떨어지는 상태의 보철물이 되었다 (그림 4).

3년 후, 환자분이 상악 좌측 소구치부의 통증을 주소로 내원하였을 때 방사선 검사와 임상 검사 결과, 상악 좌측 견치부터 제2소구치(#23~25)까지 중등도 이상의 치주염과 치주인대의 비후 및 2도 이상의 치아 동요도를 보였는데 (그림 5a,b), 이는 구치부 임플란트 인공치아의 교합 지지가 불충분하여 인접 자연치에 외상성교합(TFO)이 누적되어 악화된 결과로 추정해볼 수 있다 (그림 5c,d). 2년이 더 경과하여, 좌측 제2소구치(#25)를 발치할 수밖에 없는 상태가 되었고, #25 치아와 #26 임플란트를 같이 발거하고 새로 임플란트를 매식하여 #25~27 부위에 임플란트 인공치아를 수복해주었고 인접 치아와 비슷하게 교합 설정을 해주었다 (그림 6a~c). 3년 후 임플란트와 인접 자연치 모두 양호한 결과를 보여주고 있다 (그림 6d,e).



그림 2a. 3년 경과 후 #27 부위의 임플란트가 심하게 노출되어있다.

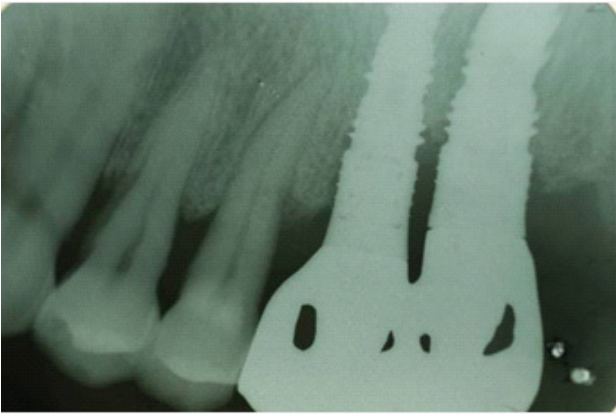


그림 2b. #27 임플란트의 골유착이 많이 상실되어있는 상태이고, #26 임플란트도 그렇다.

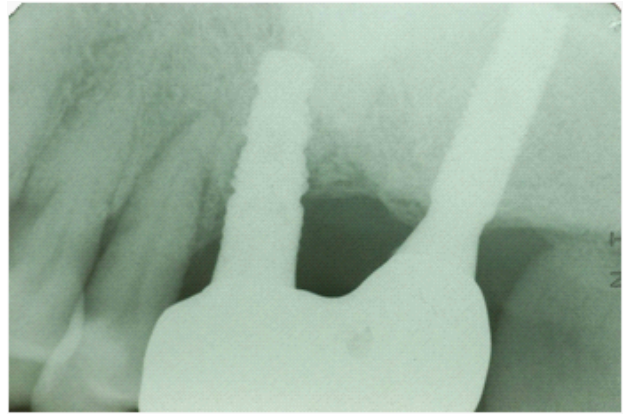


그림 5a. X-ray 촬영 결과 #23, 24,25 치아의 심한 치조골 파괴와 치주인대의 비후를 관찰할 수 있었다.



그림 3. #27 임플란트를 제거하고 새로운 임플란트를 매식하였으나, 이번에는 너무 구개부쪽으로 치우쳐서 심었다.



그림 5b. 상악 좌측 견치(#23)~제2소구치(#25)에서 중등도 이상의 치주염 증상과 치아 동요도를 보였다.



그림 4. #26,27 임플란트 인공치아 보철물이 반대교합 상태가 되었다.



그림 5c. 좌측 측방 운동(lateral excursion)시에 견치부터 소구치까지 균기능교합이 되고 있다.



그림 5d. #26,27 임플란트 보철물에 교합점이 찍힌 모습을 보면, 구치부 지지와 저작 효율 모두 떨어지고, 상대적으로 전방 인접치아인 견치와 소구치에 교합력이 많이 전달되어왔음을 알 수 있다.

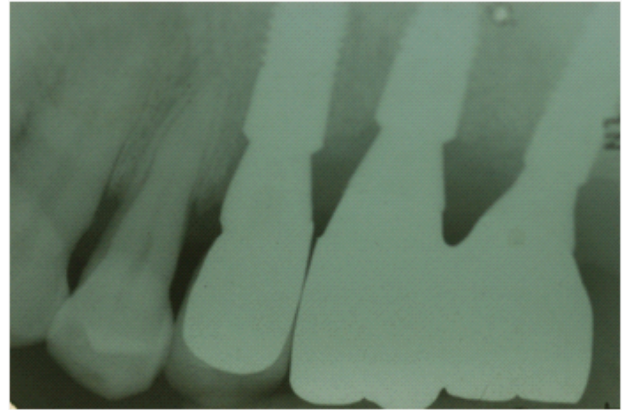


그림 6c. #25~27 임플란트에 새로운 인공치아 보철물을 수복하였고, 교합 관계도 인접 자연치와 비슷하게 설정해주었다.

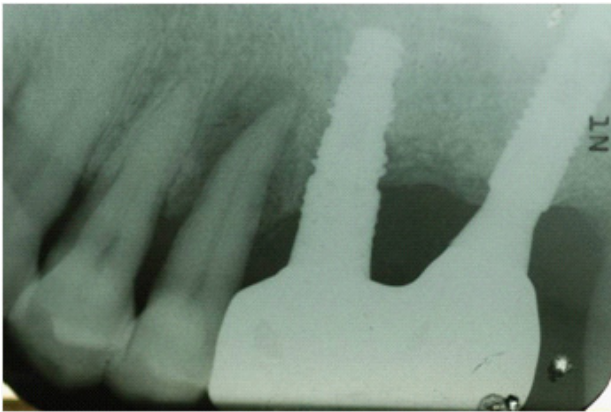


그림 6a. 2년이 더 경과하여 제2소구치(#25)와 #26 임플란트를 모두 발거하게 되었다.



그림 6d. 다시 3년 경과 후 #25~27 부위의 임플란트와 #23,24 부위의 자연치 모두 양호한 상태이다.

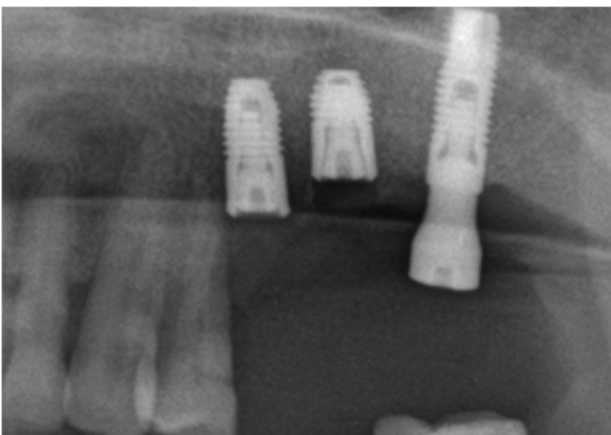


그림 6b. 제2소구치(#25)와 #26 부위의 임플란트를 발거하고 새로 임플란트를 심었다.

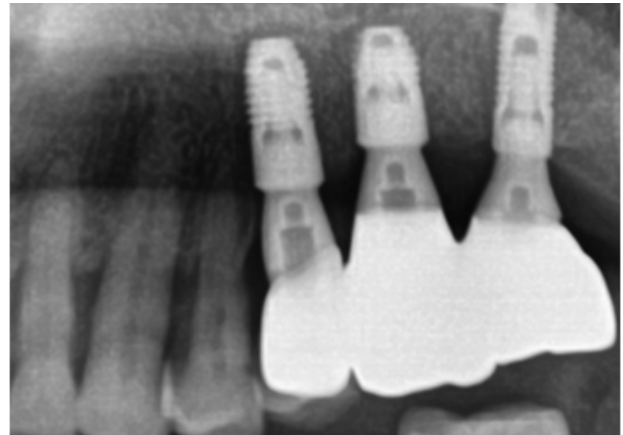


그림 6e. 3년 경과 후 X-ray 상에서 자연치와 임플란트 모두 건강한 소견을 보여주고 있다.

따라서 임플란트 인공치아의 보철물 형태와 교합 관계가 적절하지 못할 경우, 인접 자연치아를 포함하여 전체 악구강계에 미치는 영향이 크다는 점을 염두에 두고 치료 계획을 세워야 한다. 위 증례에서도 초기에 구치부의 #26,27 임플란트 인공치아 수복과 교합 설정이 제대로 되었다면, 그 앞의 소구치부(#24,25) 및 견치(#23)가 이렇게까지 손상 받지는 않았을 것으로 생각한다.

2. 증례 2

본 증례의 환자(13세 3개월/F)는, 초진 시 선천성 부분치아결손과 유치 만기 잔존 등을 주 소로 치과에 내원하여 구강 검사 및 방사선 검사를 시행한 결과, 다음과 같은 소견을 보였다 (그림 7a~f). 환자의 나이가 아직 어리고(13세 3개월) 치아 이동을 통한 공간 재배열이 반드시 필요한 상태이므로, 치아 교정을 선행한 후 만 16세 이상이 되면 골이식 후 임플란트 치료를 하기로 계획하였다^{3,4}. 왜소치인 상악 좌측 측절치는 교정 기간 동안 레진으로 수복한 다음, 최종 치료 시 포셀린 라미네이트로 수복하기로 하였다 (그림 7e~f).



그림 7a. 초진시(13세 3개월) 정면 사진. 상악 우측 측절치의 결손과 좌측 측절치의 왜소치가 두드러져보인다.



그림 7b. 초진시 파노라마 사진

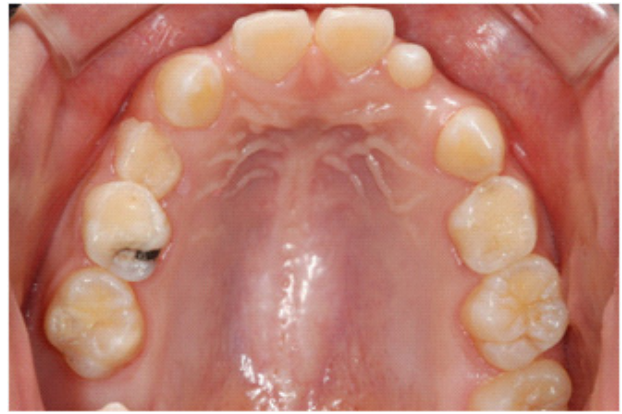


그림 7c. 초진시 상악 교합면. 상악 우측 견치(#13)의 후방 이동과 좌측 견치(#23)의 전방 이동이 필요할 것으로 진단하였다.

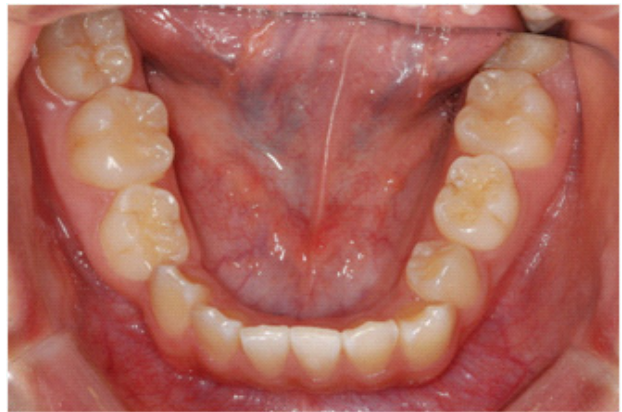


그림 7d. 초진시 하악 교합면



그림 7e. 초진시 우측면. 상악 제1유구치와 하악 제2유구치는 심한 저위교합(infraocclusion) 상태이므로, 유구치 발치 및 치아 교정 후 상악 우측 측절치(#12)와 하악 우측 제1소구치 부위(#44)에 임플란트 보철 수복을 하기로 하였다.



그림 7f. 초진 시 좌측면. 상악 좌측 견치(#23)의 치체 이동(Bodily movement)을 통해, 1급 견치관계(Class I canine key)를 맞춰주고, 상악 좌측 제1소구치 부위(#24)에는 임플란트를 매식하기로 계획하였다.



그림 8b. 상악 좌측 견치(#23)는, 치체이동에 가깝게 된 후 치조골 및 연조직의 성숙을 위한 유지기간이 필요하여, 상악 좌측 제1소구치 부위(#24)의 임플란트 매식은 6개월 이후에 시행하기로 하였다.

3년 6개월 후 어느 정도 공간 재배열이 되었고, 상악 중절치의 중심선은 안면 중심선과 거의 평행하게 정렬이 되었으나, 하악의 경우 좌측 제2유구치만 남기고 우측 제2유구치는 발거 후 소구치 공간(#44) 크기만큼만 공간 유지를 하였으므로, 하악 중절치의 중심선은 어쩔 수 없이 우측으로 약 2mm 벗어나게 되었다 (그림 7a).

환자의 나이도 만 16세 9개월이 되어 하악 우측 제1소구치 부위(#44)에 임플란트를 매식하고 상악 우측 측절치 부위(#12)에는 골이식을 시행하기로 하였으며 (그림 8a), 상악 좌측 제1소구치 부위(#24)의 임플란트 매식은 6개월 후 시행하기로 하였다. 이는 상악 좌측 견치(#23)의 치체이동(Bodily movement) 후 치조골 및 연조직 성숙을 위한 유지 기간이 필요한 바, 좌측 제1소구치 부위(#24)의 임플란트 수술로 인한 견치(#23)의 외상을 최소화하기 위해서이다 (그림 8b).



그림 8a. 교정 시작 후 3년 6개월이 경과하였고, 어느 정도의 공간 재배열이 이루어졌으며, 환자의 나이가 16세 9개월이 되어 임플란트 매식 및 골이식이 가능한 나이가 되었다.

상악 우측 측절치 부위(#12)는, 순설측으로 골폭이 매우 좁고 순측 점막 부위의 undercut이 심하여 곧바로 임플란트를 매식하기는 매우 어려운 상황이었으므로 (그림 8a), 타이타늄 메쉬를 이용한 골이식^{5,6} 후 6개월 뒤 임플란트를 매식하는 staged approach를 시행하였다 (그림 9). 이는 측절치 부위(#12)에 적절한 두께의 임플란트 fixture를 매식하여 보철 수복을 해줌으로써, 전방 유도 교합(anterior guidance occlusion)시에 측절치 부위의 임플란트 인공치아도 적절한 역할을 할 수 있도록 하기 위함이었다.



그림 9. 상악 우측 측절치 부위(#12)에 골이식을 하고, 하악 우측 제1소구치 부위(#44)에는 임플란트를 매식한 후의 파노라마 사진

하악 우측 제1소구치 부위(#44)에 임플란트 매식 3개월 후 잠정수복물을 시적해주었고, 상악 우측 측절치 부위(#12)는 6개월 후 타이타늄 메쉬를 제거한 다음 4.0mm 직경의 Astra 임플란트를 매식하였다 (그림 10a~b). 상악 좌측 제1소구치 부위(#24)에는, Osteotome을 이용한 상악동 거상술과 동시에 직경 4.0mm의 Astra 임플란트를 매식하였다 (그림 10c).



그림 10a. 상악 우측 측절치 부위(#12)의 골이식 후 6개월 경과된 모습



그림 11a. 상악 우측 측절치(#12)와 좌측 제1소구치 부위(#24)에 잠정수복물을 시적한 모습

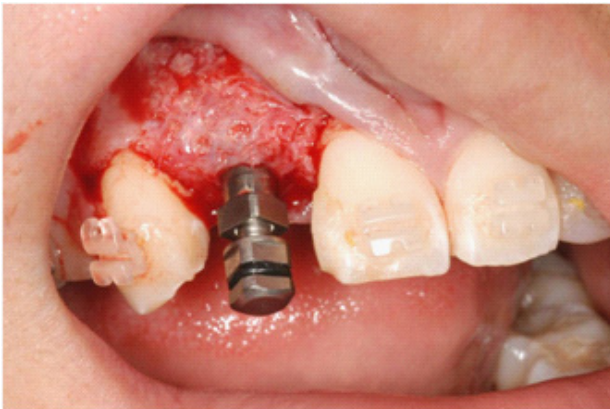


그림 10b. 상악 측절치 부위(#12)의 Comfort zone 내로 임플란트를 매식하고 있다⁷.



그림 11b. 상악 좌측 견치(#23)의 치체이동이 성공적으로 진행된 모습을 볼 수 있다.

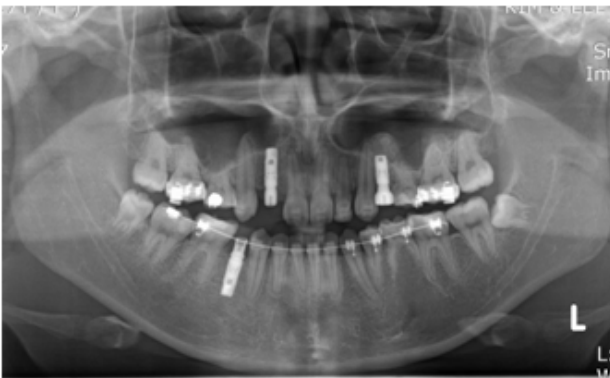


그림 10c. 상악 우측 측절치 부위(#12)와 좌측 제1소구치 부위(#24)에 임플란트를 매식한 후의 파노라마 사진

상악 우측 측절치(#12)와 좌측 제1소구치 부위(#24)에 임플란트를 식립한지 3개월만에 인상을 채득하고 잠정수복물을 시적해주었다 (그림 11a~b). 특히 상악 좌측 견치(#23)는 근심 방향으로 치체이동에 가깝게 성공적으로 이동하여 충분한 유지기간을 거침으로써, 동요도가 많이 감소하여 향후 하악의 전측방 운동시에 견치 유도 교합(canine guidance occlusion)^{1,8}의 역할을 담당할 수 있다고 판단하였다.

상악 우측 측절치와 좌측 제1소구치 부위에 잠정 수복물을 시적한지 2개월이 경과되어 임플란트 주위 점막이 안정적으로 유지되는 것을 확인하였고 (그림 12a), 상악 최종 인상을 채득하였다. 상악 좌측 측절치(#22)는 포셀린 라미네이트로 수복하기로 하였고, 환자의 치아 색깔이 투명하기보다는 약간 opaque한 색조를 띄고 있으므로 (그림 12b) 임플란트 크라운은 모두 지르코니아 크라운으로 수복하기로 하였다⁹.

그러나, 상악 우측 측절치 부위(#12)의 임플란트 주위 점막이 얇으므로, 점막 하방의 지대주 색깔이 어둡게 비취 보일 수 있는 점이 우려되어¹⁰, 지르코니아 지대주(ZirAce, 신원치재)를 사용하기로 하였고 (그림 12c), 상악 좌측 제1소구치(#24)와 하악 우측 제1소구치 부위(#44)에는 TiDesign 지대주(AstraTech)를 사용하였다 (그림 12d).



그림 12a. 상악 우측 측절치와 좌측 제1소구치 부위에 잠정수복물을 시적한지 2개월이 경과되어 임플란트 주위 점막이 안정적으로 유지되는 것을 볼 수 있다. 우측 측절치 부위는 점막 두께가 얇으므로, 타이타늄으로 된 inner metal socket을 가진 지르코니아 지대주를 사용하여 수복하기로 하였다.

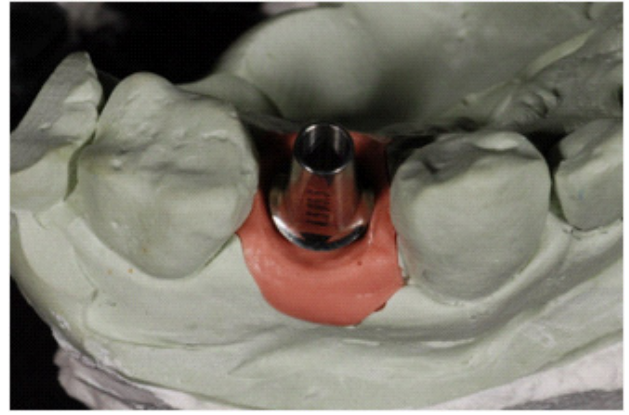


그림 12d. 상악 좌측 제1소구치(#24)와 하악 우측 제1소구치 부위(#44)에는 해부학적 형태의 TiDesign 지대주(AstraTech)를 사용하였다.



그림 12b. 환자의 치아가 다소 opaque한 상태이다.

상악 우측 측절치 부위에 사용한 지르코니아 지대주에 지르코니아 전용 도재(Cerbien ZR, Noritake)를 축성하여 맞춤형 지르코니아 지대주를 제작하였다 (그림 13).



그림 13. 맞춤형 지르코니아 지대주를 정면에서 본 모습



그림 12c. 내부원추연결형(internal conical connection) 임플란트 내부에 들어가는 inner metal socket과 external hexagon connection 형의 ZirAce 지르코니아 지대주가 결합된 형태의 지대주.

이렇게 제작한 지르코니아 지대주와 타이타늄 지대주 위에 지르코니아 내관을 제작한 다음(ZirCorea CAD/CAM center), 지르코니아 전용 도재(Cerbien ZR, Noritake)를 축성하여 지르코니아 크라운을 완성하였다. 상악 좌측 제1소구치 부위(#24,44)는 자연스런 gingival emergence profile을 형성하기 위해 크라운 마진을 치은 연하 깊이 위치시키게 됨으로써, 시멘트 제거를 위해 SCRП 형태의 보철물로 제작하였다 (그림 14).



그림 14. 완성된 지르코니아 크라운. 상악 제1소구치 크라운은 SCRCP 형태의 보철물.

상악 우측 측절치 부위에 지르코니아 지대주를 조인 후(30Ncm 이상) 지르코니아 크라운을 부착하였고, 좌측 측절치에는 포셀린 라미네이트 크라운을 시적하였으며, 상악 좌측 제1소구치와 하악 우측 제1소구치 부위에도 지르코니아 크라운을 접착하였다 (그림 15 a~e). 그러나 상악 좌측 측절치 포셀린 라미네이트가 다른 치아보다 더 투명한(translucent) 점이 아쉬웠고, 향후 좀더 opaque한 형태의 보철물로 교체해줄 계획이다 (그림 15c~d).



그림 15a. Positioning zig를 이용하여 지르코니아 지대주를 시적한 후, 30~35Ncm의 torque로 조여주었다. 지르코니아 지대주를 조일 때는 흔들리지 않게 잘 고정하는 다음 조여주어야 한다.



그림 15b. 지르코니아 지대주를 시적한 모습.



그림 15c. 지르코니아 지대주 위에 지르코니아 크라운을 RMGI 시멘트(Fugi-cem, GC)로 접착한 모습. 상악 좌측 측절치(#22)는 포셀린 라미네이트 크라운을 제작한 다음 레진시멘트로 부착하였지만(Variolink II, Ivoclar Vivadent), 라미네이트 크라운의 투명도가 너무 두드러졌다.



그림 15d. 최종 치료 후 웃는 모습

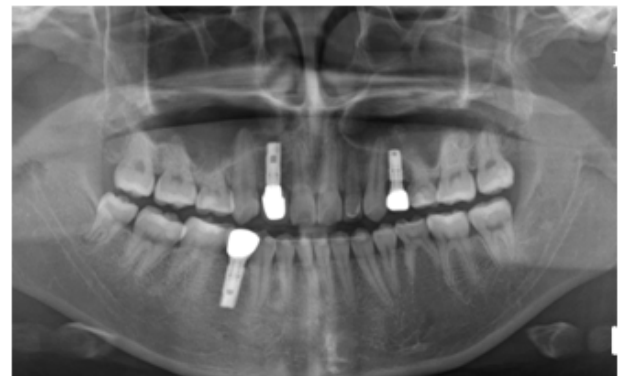


그림 15e. 최종 치료 후 파노라마 사진

치아교정 및 임플란트 보철 수복 후, 수복된 치아와 자연치 모두에 장기간의 안정성을 부여해줄 수 있는 중요한 요소 중의 하나는 바로 적절한 교합 형성과 정기적인 점검이다. 또한 이제는 임플란트 인공치라도 경우에 따라 자연치처럼 하악의 전방 운동과 측방 운동시에 교합 유도(guidance)의 역할을 해야 할 수도 있는 바, 무조건 임플란트 인공치아를 전방, 측방 운동시에 disclusion시키다보면 장기적으로 인접 자연치에 무리한 힘이 가해질 수 있기 때문이다.

본 증례에서도 전방 유도 교합시에는 상악 우측 측절치의 임플란트 인공치아도 다른 자연치와 같이 교합되도록 하였고, 상악 4전치와 견치 설면 경사 부위에 freedom in centric을 부여하였다 (그림 16a~b)¹¹. 하악의 좌우 측방 운동시에는 견치 유도 교합이 되도록 설정하였으며, 견치의 설면 경사 부위의 경사도를 비교적 완만하게 형성함으로써, 상악 좌우 견치에 지나친 측방압이 가해지지 않도록 하였다. 본 증례에서 특이한 점은, 3년 7개월이 지나 본 환자가 20대 초반의 성인이 되었을 때, 모든 치아가 성장을 한 반면(adult growth) #12와 #24의 임플란트 인공치아는 상대적으로 저위교합이 된 것을 알 수 있다 (그림 17a,b)¹².

이런 환자에서는 훗날 임플란트 인공치아의 저위교합 상태가 더욱 커지는 경우, 임플란트 인공치아를 재제작해주어 교합 관계를 맞춰줄 필요도 있을 것이다.



그림 16a. 하악의 전방 운동시에 임플란트 인공치아를 포함한 상악 4전치 모두 전방 유도교합이 되고 있는 모습

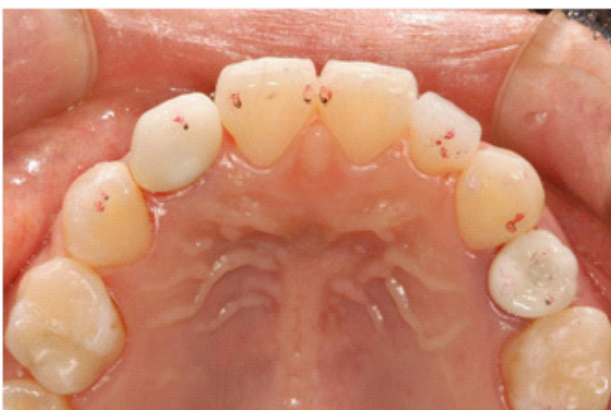


그림 16b. 상악 4전치의 설면 경사 부위에 freedom in centric과 전방 유도 교합이 되고 있고, 좌우측 견치에는 하악의 측방 운동시에 견치 유도 교합이 되고 있음을 보여주는 교합지 자국이 찍혀있다.



그림 17a. 3년 7개월 경과 후 하악의 전방 운동시의 교합 관계. #12 임플란트 인공치아를 제외한 전치부 모두 전방 유도 교합이 되고 있다. #22 치아는 2년 전에 지르코니아 크라운으로 교체해주었다.



그림 17b. 3년 7개월 경과 후의 전치부 교합면 모습. #12와 #24의 임플란트 인공치아가 저위교합 상태임을 알 수 있다.

3. 증례 3

본 환자(54세/남)는, 상악 좌측 구치부의 상실과 임플란트 치료를 주소로 내원하였으며, 초진시의 정면 사진과 파노라마 사진은 다음과 같다 (그림 18a~b). 환자에 대한 임상 검사와 병력 검사에서, 이 환자분이 이갈이(bruxism)가 심한 상태이며 저작시에 구치부의 교합 간섭이 있음을 알 수 있었으며 (그림 19a~b), 1차 교합 조절을 통해 상악 우측 구치부(#16,17)의 교합 간섭을 제거하였다².



그림 18a. 초진시의 정면 사진. 심한 이갈이(bruxism)로 인해 환자 치아의 마모도와 치경부 마모(abrasion)가 심한 것을 알 수 있다.



그림 18b. 초진시의 파노라마 사진. 상악 좌측 구치부의 치아 상실(#25), 치아 파절(#26), 치아 정출(#27) 및 하악 좌측 제2대구치(#37)의 상실 상태.



그림 19a. 최대교두감합시의 좌측 전치부~제1소구치(#24)의 교합 상태. 제1소구치(#24)는 보철물이 탈락된 상태.



그림 19b. 좌측 측방 운동시에 상악 좌측 측절치(#22)와 견치(#23)에서 교합 유도가 이루어지지 않고 있음을 알 수 있는 바, 이로써 반대편 구치부에서 교합 간섭이 있음을 발견하였고, 1차 교합 조절을 통해 상악 우측 구치부(#16,17)의 교합 간섭을 제거해주었다.

이 환자는 보통 환자들 이상으로 강한 교합력과 또 parafunction을 가지고 있으므로, 상악 좌측 구치부의 임플란트 수복시에 가능한 한 굵은 임플란트를 심도록 하였고 (그림 20) 나사 유지형의 보철물로 수복하기로 하였다. 이는 차후에 임플란트 인공치아에 과도한 힘이 가해지더라도 보철물의 occlusal screw에서 먼저 나사 풀림이 일어남으로써 임플란트와 지대주의 파절 가능성을 줄여주자는 목적도 있었다.

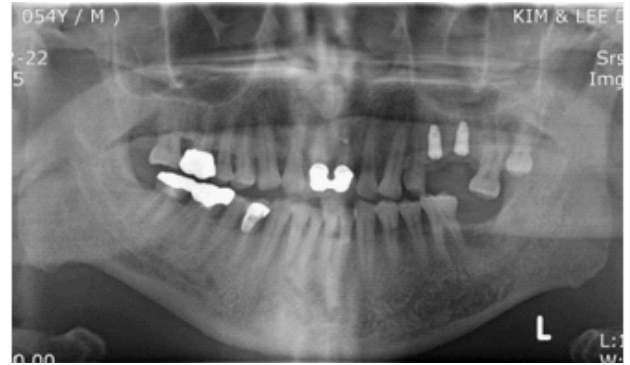


그림 20. 상악 좌측 구치부에 굵은 직경(5.0mm)의 SuperLine 임플란트(덴티움)를 매식.

상악 좌측 구치부에 임플란트를 매식한 후, 좌측 제1소구치의 보철 수복을 시행하면서 이 환자의 이갈이 습관이 치아에 가하는 외력이 얼마나 강한지를 알 수 있었던 바, 시적 후 2주일밖에 되지 않은 PFG crown의 금속 교합면에 이갈이 자국이 선명하게 형성되었기 때문이다 (그림 21). 따라서 이 환자에게는 최종 보철 수복이 모두 끝나더라도, splint 등을 제작해주어 수면시의 이갈이 습관을 조금이라도 줄여줄 필요가 있다고 판단하였다.



그림 21. 수복한지 2주일밖에 되지 않은 제1소구치 PFG crown의 교합면에 이갈이 자국(하늘색 화살표)이 선명하게 찍혀있다.

상악 좌측 구치부(#25,26) 임플란트의 2차수술 후 fixture level로 인상을 채득하고, 마스터 캐스트 상에서 연조직 두께에 맞는 1-piece type의 Screw abutment(Dentium, Seoul, Korea)를 선택하고 잠정수복물을 제작하였다. 구강 내에 Screw abutment를 시적한 다음(30Ncm), 잠정 수복물을 시적하였다 (그림 22a~b). 추후에 Screw abutment를 re-tightening해줄 필요가 있으므로, non-hex형의 temporary cylinder를 이용하여 잠정수복물 제작 예정이다 (그림 22c).



그림 22a. 1-piece형의 Screw abutment 30Ncm으로 장착.

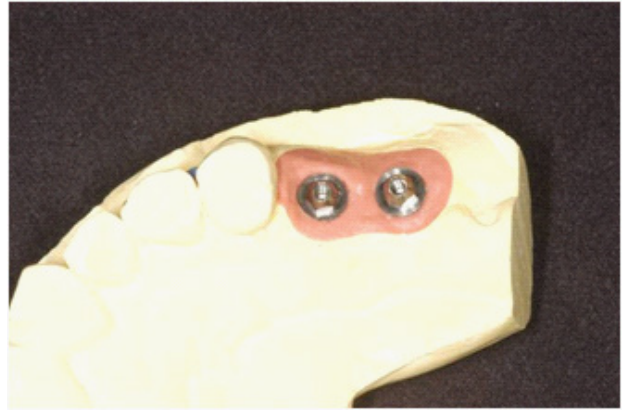


그림 23a. Abutment level에서 최종 인상을 채득하여 완성된 마스터캐스트 모습



그림 22b. Screw abutment 위에 잠정수복물을 시적. 잠정수복물의 occlusal screw는 15Ncm 정도로 조여주면 된다.

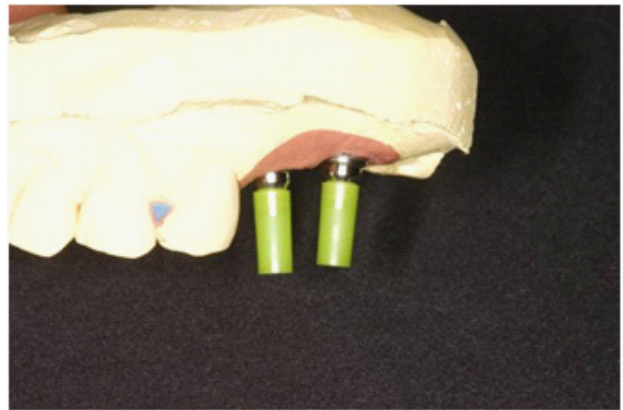


그림 23b. Gold collar가 있는 burn-out cylinder. Gold collar가 없는 plastic burn-out cylinder를 이용할 수도 있다.

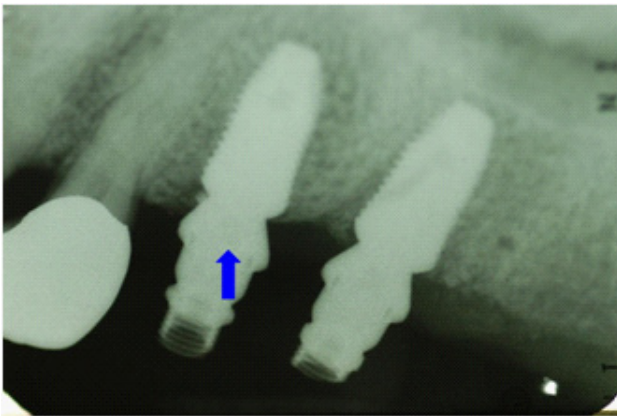


그림 22c. 잠정수복물 안에 들어가는 temporary cylinder는 non-hex type을 쓰는 것이 좋다. 추후에 Screw abutment를 re-tightening할 수도 있기 때문이다.



그림 23c. 완성된 최종 보철물 모습.

1~2개월 동안 잠정수복물을 사용한 다음 Screw abutment를 re-tightening하고, 지대주 level에서 최종 인상을 채득하여 (그림 23a), gold collar가 있는 burn-out cylinder를 선택한다 (그림 23b). Burn-out cylinder를 이용하여 교합고경을 채득하고 최종 수복물을 완성한다 (그림 23c).

완성된 최종 보철물을 구강 내에 시적하고, 추가적인 교합 조절을 통해 교합 간섭을 제거하였으며 (그림 24a~b), 수면시의 이갈이 방지를 위해 스플린트를 제작하였다 (그림 24c).



그림 24a. #25,26 부위에 최종 보철물을 구강 내에 시적한 모습

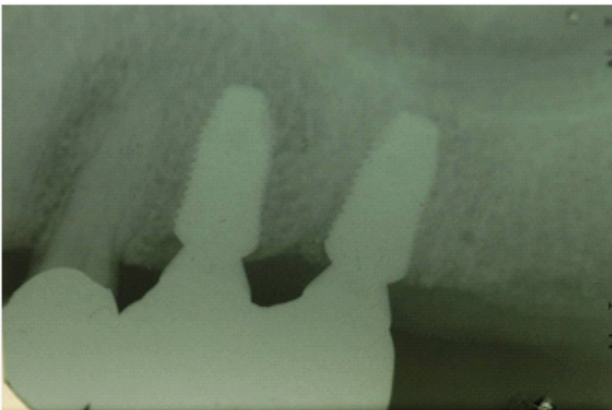


그림 24b. 최종 보철물 시적 후 X-ray 사진.



그림 24c. 이갈이 방지용 스플린트를 시적한 모습

보철 수복 후 환자의 좌측 측방 운동시 교합 관계를 보면, 상악 측절치와 견치 및 제1소구치(#22~#24)에서 군기능 교합(Group function occlusion)을 이루고 있다 (그림 25a~b). 실제 임상에서도 견치 유도교합(Canine guidance occlusion)은 20% 미만이고 80% 가까이 군기능 교합을 보이고 있으므로, 군기능 교합에 적응된 환자를 특별한 이유없이 견치 유도 교합을 바꿀 이유는 없다. 또한 (그림 26a,b)를 보면 임플란트 인공치아 수복 후 4년이 지났을 때, 임플란트 인공치아의 상태는 양호하게 잘 유지되고 있었다.



그림 25a. 최종 보철 수복 후, 최대교두감합시의 좌측 전치부~구치부의 교합된 모습.



그림 25b. 좌측 측방 운동시의 교합 모습. 군기능 교합이 되고 있음을 알 수 있다.



그림 26a. 4년 경과 후의 교합면 모습. #24 자연치와 임플란트 인공치아의 교합면 상태로 보아 저작압과 이갈이의 영향이 상당히 있었을 것으로 판단된다.

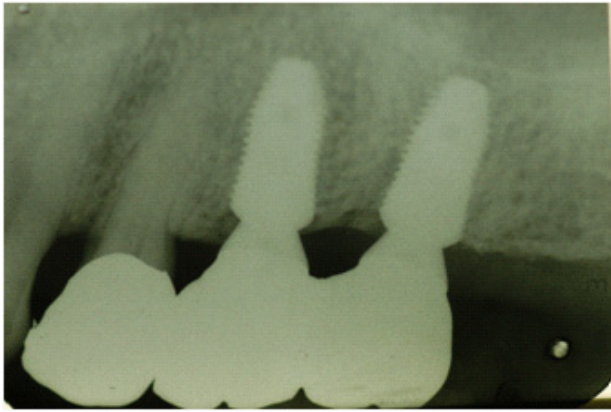


그림 26b. 최종 보철물 시적 후 4년 경과시의 X-ray 사진.
#24 치아와 임플란트 모두 양호한 상태를 유지하고 있다.

III. 결론

지금까지 임상에서 쉽게 접할 수 있는 몇몇 증례를 통해 임플란트 인공치아 수복시에 고려해주어야 할 구치부 지지, 하악의 전방 및 측방 유도시의 교합에 대해 필자가 고민하면서 치료하였던 방법 등을 소개해보았다. 지면 관계로, Class II deep bite 환자에서의 임플란트 수복 및 전악 수복 등에서의 교합 형성 증례를 신지 못한 것은 다소 아쉬운 바이다. 교합과 관련된 치료 방법에 대해서는 여러 가지 다양한 의견이 있을 수 있고, 필자의 경험이나 지식이 짧다보니 미처 생각하지 못한 바도 많을 것이므로, 앞으로 더 많은 연구와 임상 경험이 필요할 것으로 생각한다.

References

1. Santos JD, Jr.: Occlusion. Principles and concepts, St. Louis, Tokyo, Ishiyaku EuroAmerica, Inc., 1985.
2. Dawson PE: Evaluation, diagnosis and treatment of occlusal problems, St. Louis, C.V. Mosby Co., 1989.
3. Oesterle LJ, Cronin RJ, Ranly DM. Maxillary implants and the growing patient. Int J Maxillofac Implants 1993;8:377-387.
4. Cronin RJ, Oesterle LJ, Ranly DM. Mandibular implants and the growing patient. Int J Maxillofac Implants 1994;9:55-62.
5. Proussaefs P, Lozada J, Kleinman A, Rohrer MD, McMillan PJ. The use of titanium mesh in conjunction with autogenous bone and inorganic bovine bone mineral(Bio-Oss) for localized alveolar ridge augmentation. A human study. Int J Periodont Restor Dent 2003;23:185-195.
6. Louis PJ, Gutta R, Said-Al-Naief N, Bartolucci AA. Reconstruction of maxilla and mandible with particulate bone graft and titanium mesh for implant

- placement. J Oral Maxillofac Surg 2008;66:235-245
7. Buser D, Martin W, Belser UC. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations. Int J Oral Maxillofac Implants. 2004;19 Suppl:43-61. Review.
8. D' amico A. The canine teeth- normal functional relation of the natural teeth of man. J. South Calif Dent Assoc. 1958;26:194.
9. Her SB. Relative translucency and structural reliability of several zirconia core materials. 2007.
10. Jung RE, Sailer I, Hämmerle CH, Attin T, Schmidlin P. In Vitro color changes of soft tissues caused by restorative materials. Int J Periodontics Restorative Dent 2007;27:251-257.
11. Schuyler CH. Freedom in Centric. DCNA 1969; 13(3):681-686.
12. Thilander B, Odman J, Jemt T. Single implants in the upper incisor region and their relationship to the adjacent teeth. An 8-year follow-up study. Clin Oral Impl Res 1999;10:346-355.

제거가 용이한 형태의 시멘트 유지형 임플란트보철 ; 증례보고

이원섭
가톨릭대학교 세인트메리병원 보철과

Case report: Fabrication of retrievable cemented implant restorations

Wonsup Lee
Dental Prosthodontics, St. Mary's Hospital, Catholic University of Korea, Seoul, Korea.

Corresponding Author : Wonsup Lee, DMD
222, Banpo-daero, St. Mary's Hospital, 4th Floor, Dental Prosthodontics,
Seocho-gu, Seoul, Korea, 137-701
Tel : +82-2-2258-1797 Fax : +82-2-537-2374 E-mail : cmcpros@gmail.com

Acknowledgement
이 논문은 2013년도 대한인공치아골유착학회의 연구비 지원을 받아 연구하였음

Abstract

This article is a case report to present clinical application of fabrication method of multiple unit retrievable cemented implant restoration which can be retrieved with flat bladed implant torque driver.

I. Introduction

The clinician is often required to retrieve an implant restoration from abutment in case of abutment screw loosening or achieving access to implant for periodontal therapy. Therefore, the property of retrievability is an advantage of screw retained implant restoration over cement retained implant restoration¹. However, there are cases such that the clinician has no choice other than cemented implant restoration due to different reasons.

Removing a cemented implant restoration is not a predictable procedure. When there is screw loosening, the effort of removing the restoration can end up with breaking the abutment screw which is detrimental for further prosthetic treatment. And often, the abutment gets severely damaged during the cutting procedure. Patient may complain of mucosal irritation due to blast of metal particles. Potential risk of thermal trauma to surrounding tissue cannot be overlooked when the ultrasonic device is used².

Various methods have been introduced to provide retrievability to cemented implant restoration. Those methods include cement- and screw-retained implant prosthesis³, Cement- and screw-retained implant-supported prostheses⁴, set screw⁵, retrieving screw⁵, and removing driver⁶ technique. The indication of cement- and screw-retained implant prosthesis technique is limited due to screw hole position. Cement- and screw-retained implant-supported prostheses technique cannot be applied to single unit implant restoration. Set screw, retrieving screw, and removing driver technique demand special set of tools to fabricate the restoration which is not commonly available.

Shweitzer⁷ et al introduced A technique for retrieval of cement retained implant-supported prostheses. This article is a case report is to present clinical application of this new technique of retrievable cemented implant restorations.

II. Technique

1. Incorporate a vertical channel in the lingual axial wall of customized abutment (Gold cast abutment; Osstem Implant, Seoul, Korea). The width of the channel should be enough to fit a flat bladed implant torque driver (Slot torque driver; Osstem Implant, Seoul, Korea); at least

wider than 2 mm. The depth of the channel depends on the lingual volume of the restoration, but minimum of 1.5 mm is recommended to engage the driver tip. The path of the channel has to be parallel to the restorative path of insertion especially in case of multiple unit prosthesis (Fig 1).



Fig 1.

2. Fabricate the cemented implant restoration with the male part on internal surface of the restoration that can slide into the channel of the abutment. The margin of the restoration over the channel is carved to form a vent, or opening to allow engagement of flat bladed implant torque driver (Fig 2).



Fig 2.

3. Deliver the abutment and cement the restoration in conventional method except the vent is filled with the composite resin. In order to close the vent with the composite resin, the lingual margin of the abutment and the restoration has to be coronal to the soft tissue level from the beginning (Fig 3).

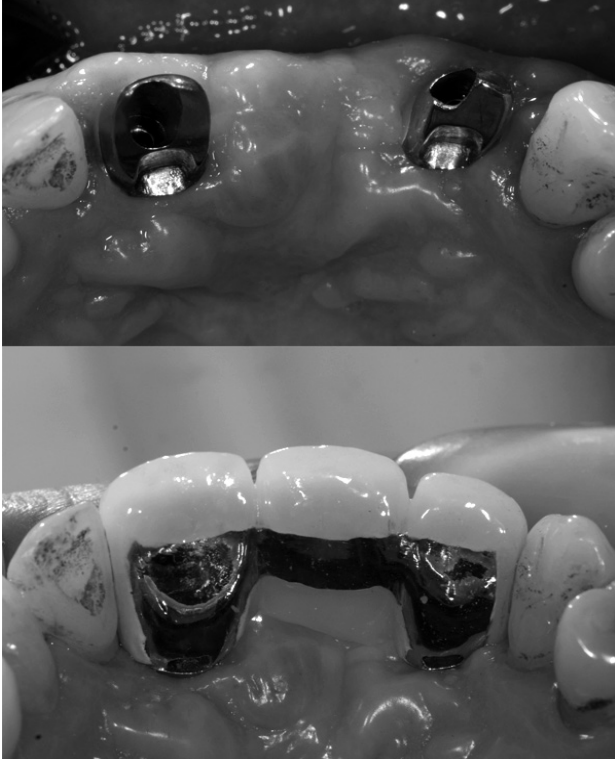


Fig 3.

4. When indicated, remove the composite from the vent and 'lift' the restoration from the abutment by engaging and twisting a flat bladed implant torque driver in the vent with the help of torque wrench (Torque wrench; Osstem implant, Seoul, Korea) (Fig 4).

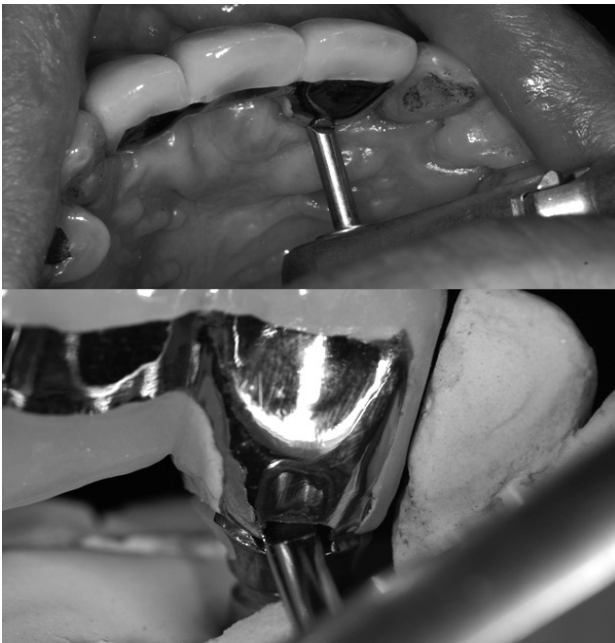


Fig 4.

III. Discussion

This technique described above can be applied not only to the gold cast customized abutment but also to the CAD-CAM milled titanium customized abutment. It does not require other than common tools for implant restoration; universally applicable.

IV. Summary

A technique of fabricating retrievable cemented implant restoration by incorporating vertical channel and sliding male part in abutment and restoration, respectively, is described which is universally applicable.

References

1. Lee A, Okayasu K, Wang HL. Screw- versus cement-retained implant restorations: current concepts. *Implant Dent*. 2010 Feb;19(1):8-15.
2. Chee W, Aloum A. Restoration of the anterior maxilla after thermal trauma as a sequela to post removal: a clinical report. *J Prosthet Dent*. 2011 Sep;106(3):141-4.
3. Rajan M, Gunaseelan R. Fabrication of a cement- and screw-retained implant prosthesis. *J Prosthet Dent*. 2004 Dec;92(6):578-80.
4. Preiskel HW, Tsolka P. Cement- and screw-retained implant-supported prostheses: up to 10 years of follow-up of a new design. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004 Jan-Feb;19(1):87-91.
5. Chee WW, Torbati A, Albouy JP. Retrievable cemented implant restorations. *J Prosthodont*. 1998 Jun;7(2):120-5.
6. Okamoto M, Minagi S. Technique for removing a cemented superstructure from an implant abutment. *J Prosthet Dent*. 2002 Feb;87(2):241-2.
7. Schweitzer DM, Berg RW, Mancía GO. Schweitzer DM, Berg RW, Mancía GO. A technique for retrieval of cement-retained implant-supported prostheses. *J Prosthet Dent*. 2011 Aug;106(2):134-8.

대한인공치아골유착학회 학회지 투고 규정

1. 투고 자격

본 학회지 원고 투고 자격은 치과의사 및 기타 치과와 임플란트 학문에 관련된 사람 및 간행위원회에서 인정하는 사람으로 한다.

2. 원고 종류

본 학회지는 원저, 임상연구, 증례보고, 종설을 포함한다. 위에 속하지 않은 원고는 간행위원회에서 심의하여 채택할 수 있다.

3. 원고 작성 언어 및 용어

- (1) 원고작성은 한글 또는 영문으로 하며 한글원고는 영문 초록을, 영문원고는 한글 초록을 작성한다.
- (2) 한글논문 작성시 학술용어는 교육부 발행 과학기술용어집이나 대한치과의사협회에서 발행한 치의학 용어집 최신판에 준하여 한글로 표기한다. 단 한글로 번역한 단어의 의미가 명확하지 않은 경우 괄호안에 원어나 한자를 첨부할 수 있다.
- (3) 약품의 경우 성분명과 상표명을 같이 기입하고 임플란트 제품은 상품명과 제조회사 및 국가도 포함한다.

4. 고유명사, 숫자 및 측정단위

- (1) 인명 지명 그 밖에 고유명사는 그 원어를 사용하며 숫자는 아라비아 숫자를 사용한다.
- (2) 길이, 높이, 질량, 부피 등의 측정단위는 모두 미터법 단위(미터,그램, 리터)의 십배수를 사용한다.
- (3) 온도는 ℃로 혈압 mmHg은 을 사용한다.
- (4) 혈액학적 수치와 임상검사상의 검사 외에는 통상적인 단위나 국제단위를 사용한다.

5. 원고의 제출 형식

- (1) 원고의 작성은 MS Word(Ver.5.0 이상)로 작성하며 원고는 A4용지를 사용하고 상하좌우에 25mm이상의 여백을 두며 원고의 첫페이지부터 일련번호를 붙인다.
- (2) 제출은 학회 홈페이지 혹은 편집이사의 이메일을 이용한다.

6. 원고의 작성

- (1) 원고는 제목, 저자, 저자소속기관, 교신저자, 초록, 연구비 지원관계, 연구비 수혜논문 여부, 본문, 참고문헌의 순서로 하며 도표 및 그림은 본문에 넣는다.
- (2) 저자의 소속이 2군에 이상인 경우 아라비아 숫자 윗첨자를 이용하여 구분한다.
- (3) 초록은 300단어 이내로 작성하며 영문초록인 경우 제목과, 저자, 저자 소속기관의 영문명을 적는다.
- (4) 초록의 하단에는 중심단어(key word)를 5개 이내 부여하며 해당 단어가 미국 국립의학 도서관의 medical subject heading(MeSH)(홈페이지: <http://www.nlm.nih.gov/mesh>)에 있는지 확인한다.
- (5) 본문은 원저나 임상연구인 경우 서론, 대상 및 방법, 결과, 고찰 및 결론의 형식으로 하며 종설이나 증례보고의 경우는 자유로운 형식을 취할 수 있다.
- (6) Reference는 아래의 형식으로 작성한다. (Endnote를 사용하는 경우 Dentistry 에서 JADA의 reference 형식을 따른다.)

Periodical

1. Bader JD, Shugars DA, Martin JA. Risk indicators for posterior tooth fracture. JADA 2004;135:883-92

Book

2. Cohen S, Burns RC. Pathways of the pulp. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2002:196.

Book chapter

3. Byrne BE, Tibbetts LS. Conscious sedation and agents for the control of anxiety. In: Ciancio SG, ed. ADA guide to dental therapeutics. 3rd ed. Chicago: American Dental Association; 2003:17-53.

Government publication

4. Medicine for the public: Women' s health research. Bethesda, Md.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 2001. DHHS publication 02-4971.

World Wide Web site

5. Hoffman ED, McFarland CM, Curtis CA. Brief summaries of Medicare & Medicaid: Title XVIII and Title XIX of the Social Security Act as of November 1, 2002. Baltimore, Md.: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Medicare & Medicaid Services, Office of the Actuary; 2002. Available at: "www.cms.hhs.gov/review/supp/2001/overview.pdf" . Accessed Aug. 2, 2004.

Publication in press

6. McCoy J. Alteration in periodontal status as an indicator of general health. JADA (in press). NOTE: Authors should double-check the status of any in-press work cited in their reference lists before submitting the final manuscript to JADA.

Presentation

7. Eichenstadt L, Brenner T. Caries levels among low-income children: report of a three-year study. Paper presented at: 146th Annual Session of the American Dental Association; Oct. 7, 2005; Philadelphia.

7. 그림 사진 및 도표

- (1) 사진은 해상도가 300dpi 이상 되어야 하며 설명은 한글논문의 경우 그림1 등으로 표시하고 영문의 경우 Fig1 등으로 표시한다. 화질이 좋지 않은 경우 간행위원회에서 별도의 파일을 요구 할 수 있다.
- (2) 도표의 제목은 상단에 작성하며 표의 좌측에 정렬한다. 한글논문의 경우 표 1 등으로 표시하며 영문논문의 경우 Table 1. 등으로 표시한다.

8. 원고심사

접수된 원고는 학회에서 의뢰한 심사 위원들 중 2인 이상의 심사를 하여 수정, 보완을 저자에게 요구 할 수 있고 최종적인 게재여부는 간행위원회에서 결정한다.

9. 저작권

게재가 결정된 원고의 저작권은 대한인공치아골유착학회로 귀속되며 논문의 저자는 게재확정지가 발송되어 게재에 동의하면 자동 승락 하는 것으로 한다. 대한인공치아골유착학회는 게재된 원고를 학회지나 다른 매체에 출판, 매도, 인쇄할 수 있는 권리를 가진다.

대한인공치아골유착학회지

THE JOURNAL OF KOREAN ACADEMY OF OSSEOINTEGRATION

발행일 : 2013년 8월 31일

인쇄일 : 2013년 8월 31일

발행인 : 성길현

편집인 : 이은영

발행처 : 대한인공치아골유착학회

서울시 서초구 서초2동 1329-8 삼원빌딩 503호 김앤이치과

Tel:02-2055-2875 / E-mail:perio_fura@naver.com

편집위원장 : 박영주 Young-Ju Park

편집위원 : 양수남 Soo-Nam Yang

지영덕 Yeong Deok Ji

김태형 Tae Hyung Kim

이진한 Jin-Han Lee

권영선 kwon young sun

편집제작 : (유) 플러스기획
