

치과임플란트의 실패원인으로서의 임플란트 과민반응의 가능성

팽준영

경북대학교병원 구강악안면외과

The possibility of titanium allergy as a cause of implant failure

Jun-Young Paeng

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

Titanium is commonly used in dental implantology because of high biocompatibility and corrosion resistance in a physical environment. Many reasons for implant failure have been reported in the literature. However, metal sensitivity to titanium was usually not considered as a cause of the implant failure. A few papers on the allergic reactions after titanium implant installation were reported. It is still careful to consider the hypersensitivity to titanium is the main cause of the implant failure because it is difficult to exclude other reasons related with implant failure. In this review, hypersensitivity to metal esp. titanium will be considered as a cause of implant failure with literature reviews. (JOURNAL OF DENTAL IMPLANT RESEARCH 2012;31(3):88-91)

Key Words: Implant failure, Titanium allergy, Hypersensitivity

타이타늄은 치과 임플란트의 재료로서 뿐 아니라 정형외과 등 타 외과 분야와 구강악안면외과에서의 osteosynthesis plate 등으로 오랫동안 사용되어져 왔다. 생체재료로서의 타이타늄은 생체적합성 (biocompatibility)이 우수하고, 표면의 얇은 산화막(TiO₂ layer)의 보호작용으로 corrosion에 높은 저항성을 가지는 장점 때문에 생체내에 들어가는 생체재료로서 다른 금속에 비해 우선 선택이 되어져 왔다.

하지만, 세상의 어떠한 물질도 완벽하게 생체적합성을 가질 수는 없으며, 이는 Titanium의 경우에도 예외는 아니다. 최근에 타이타늄에 대한 과민성이 임플란트의 실패와 관련한 원인 중의 한가지로 제시되어 왔다¹⁻³⁾. 하지만 아직 Titanium allergy에 의한 dental implant의 실패에 대한 보고는 많지 않은 상태이다. 보고가 적은 것은 타이타늄 자체에 대한 알려지에 대해서 아직 확립된 연구가 없으며, 대부분의 임플란트 실패가 복합적인 원인에 의해 발생하고, 그 원인이 임플란트에 대한 과민반응으로 확진하는 것이 어렵기 때문이다.

본 논문에서는 치과 임플란트에 대한 실패의 원인 중 하나로 타이타늄 혹은 타이타늄을 포함한 임플란트를 이루는 금속성분에 대한

알려지의 가능성에 대해서 문헌 고찰을 통해 그 가능성과 그동안 많이 다루어지지 못한 임플란트 등의 생체재료에 대한 알려지 반응에 대해 알아보려 하였다.

생체재료로서의 타이타늄

타이타늄은 4 nm정도의 두께의 산화막을 가지는 반응성이 강한 금속이다. 초기의 monolayer가 형성되면 산화막 층은 성장이 일어나며 두꺼워지게 된다. 산소이온은 금속방향으로 이동하여 산화막의 기저부에서 타이타늄과 반응한다. 일반적으로 타이타늄 특유의 내식성(corrosion resistance) 및 생체적합성은 대기 또는 용액내에서 타이타늄 표면에 형성되는 이 산화층에 기인하는 것으로 알려져 있다. 임플란트와 골의 계면은 부분적으로 임플란트 재료의 표면특성(표면의 거칠기, 표면의 구성과 구조)과 산화막의 두께, 그리고 표면의 오염물질의 유무 등에 의존하게 된다^{4,5)}. 또한 dental implant를 식립하게 되면, 주위의 조직뿐 아니라 주위의 임파절과 폐에서도 산화 타이타늄이 관찰될 수 있다는 보고도 있었다⁶⁾.

치과 임플란트는 “상업적으로 순수한(commercially pure)” 타

Received September 25, 2012. Revised October 30, 2012. Accepted November 20, 2012.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 팽준영, 700-705, 대구시 중구 달구벌대로 2175, 경북대학교병원 구강악안면외과

Correspondence to: Jun-Young Paeng, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kyungpook National University Hospital, 2175, Dalgubeoldae-ro, Jung-gu, Daegu 700-705, Korea. Tel: +82-53-600-7551, Fax: +82-53-423-5365, E-mail: jypaeng@gmail.com

이타늄(ASM cpTi: grade I to IV)의 형태로서 사용되어져 왔다. ASTM grade중 1, 2, 3, 4, 7, 11, 12가 unalloyed form이지만, grade 1에서 4까지만 commercially pure titanium으로 간주된다. 하지만 cpTi이라 하더라도 소량의 금속(N, C, H, Fe, O, Al, V)을 포함하고 있는 것으로 알려져 있다⁷⁾. 타이타늄은 생체적합성이 뛰어나지만 전단강도, 내마모성같은 기계적 성질이 낮아서 그 자체로서 기계적인 하중을 견디는 부위에서의 사용에는 한계점을 가지고 있다. 그래서 합금(alloy)의 형태로(Grade V titanium)사용되어 Ti-6Al-4V, Nitinol (Ti-Ni), Ti-Co나 titanium-zirconium 등이 부위에 따라 혼용되어 사용되고 있으며, 특히 narrow implant의 재질로 사용이 되고 있다.

하지만 이들 합금의 경우 생체적합성의 면에서 문제점을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 초기에 충분한 생체 적합성의 검토가 부족한 상태로 임상에 바로 적용 되어져 온 것이 사실이다. 알루미늄의 경우 Alzheimer병과의 관련성에 대한 논란이 있으며, 바나듐의 경우 호흡기계 독성에 대해서도 보고된 적이 있다. 또한 합금에서 방출되는 금속이온은 골수의 기질세포가 골모세포로 분화하는 것을 억제하여 골생성에 방해가 될 수 있다는 보고도 있다.

금속에 대한 알러지 반응

알러지 혹은 과민반응은 어떤 알려진 항원과 접촉했을 때 일어나는 급성의 면역반응으로 정의될 수 있다. 과민반응은 즉각적인 humoral response (type I, II, III 반응의 항원/항체 복합체의 결과로서)나, 지연성(type IV)의 세포 매개 반응으로 나타내게 된다. Type IV 지연형 과민반응이 보통 임플란트와 관련된 과민반응에 해당된다. 타이타늄은 의료가기 이외에서 화장품이나 음식 등 생활 환경 속에 산화 타이타늄의 형태로 들어있고, 이들에 의해 sensitization이 일어날 가능성은 충분히 있다. 사람의 체내에는 약 50 ppm의 타이타늄이 있는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 금속에 대한 알러지 반응은 피부반응검사(skin test), lymphocyte transforming test (LTT) 그리고 leukocyte migration inhibition test (in vitro) 등의 검사법을 사용하게 된다. 아직까지 타이타늄에 대한 patch test는 표준화되어 있지 않고, 양성반응도 매우 드물게 보고되고 있다.

부식과 타이타늄 알러지

생체와 접촉하는 모든 금속성 생체 물질들은 부식이라는 분해과정을 거치게 된다. 부식은 금속 이온을 형성하게 되고 이것은 내인성 단백질과 복합체를 이루게 되어 면역반응을 유도하게 된다. 타이타늄이라고 하더라도 생체내에서는 어느정도의 부식의 가능성을 완전히 배제할 수는 없다^{9,10)}. 이 과정은 식립된 물질 자체의 구조적 생물학적인 변화를 가져오게 되고, 조직내에서 비감염성의 임플란트 느

슨함이나 세균성 임플란트 주위염을 일으키게 된다. 인체내에 식립된 금속이나 그 합금의 부식은 매우 복잡한 과정이고 인체의 부식성인 환경때문이기도 하다. 이러한 화학적 과정은 금속원자를 금속에서 비금속성으로 만들게 된다. 어떠한 금속물질도 생체조직내에서 부식이나 이온화에 완전히 저항성을 가질 수는 없다. 금속과 그 합금은 인체내에서 보호성의 표면막을 통해 passivity를 가질 수 있다.

유리된 금속이온이나 particle들은 국소적으로 남아있거나, 인체내에서 이동하게 된다.

생체내 임플란트의 실패의 원인으로서는 금속알러지

금속판과 나사를 이용한 고정용 재료나 인공관절은 치과 임플란트 이전부터 정형외과나 구강악안면외과에서 사용이 되어 왔다. 이미 재료 자체에 의한 수술 후의 문제점과 실패 등에 관한 보고가 있었으며, 이를 개선하는 방향으로 재료와 기구의 발전이 이루어져 왔다. 인체 내에 금속재료들의 삽입 후에 발생할 수 있는 알러지 반응으로는 allergic dermatitis, urticarial, bullous reactions, vasculitis, impaired wound healing, 그리고 다른 부위에서의 전신적인 allergic dermatitis를 비롯하여 implant loosening, pain, swelling, chronic inflammation 등이 보고되었다¹¹⁾. 일반적으로 임플란트(치과임플란트 혹은 osteosynthesis plate and screws)를 식립한 후에 발생한 알러지 반응이 있을 경우 임플란트가 그 원인일 가능성으로 추측하기 위해서는 논리적으로 Table 1에서와 같은 기준들을 생각해 볼 수 있다.

타이타늄에 대한 지연과민반응이 처음으로 보고된 것은 심장박동기를 장착한 환자에서이다^{12,13)}. 이후에도 골절후의 금속판과 관련한 Type IV allergy에 대한 보고 등도 있었다¹⁴⁾. 사실 이러한 보고들과 구강내의 임플란트 관련 타이타늄과 같이 생각하기에는 구강내 환경이 다르다는 측면도 있다. 피부와 구강점막은 알러지를 일으킬 가능

Table 1. The causative relationship between implant hypersensitivity and metal allergic reactions.

1. 임플란트 삽입 후 수주에서 수개월에 걸쳐 시작된 만성적 피부염(chronic dermatitis)
2. 임플란트 식립 주변에 발생한 eruption
3. Dermatitis에 해당하는 형태(erythema, induration, papules, vesicles)
4. 드물게 전신적인 dermatitis reaction이 발생할 수 있다
5. Allergic contact dermatitis에 해당하는 조직학적 소견
6. 임플란트에 사용된 금속에 대한 patch test의 양성반응
7. 의심이 가는 금속에대한 낮은 농도에서의 연속 희석법 patch test의 양성반응
8. Lymphocyte transformation test (LTT) 같은 in vitro test의 양성반응
9. 치료에 잘 반응하지 않는 피부염
10. 임플란트의 제거 후에 완전히 회복되는 경우

Table 2. Impurity of titanium and titanium alloys (n.t.: not traceable).

Material	Analysis values in % by weight												
	Al	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Hf	Mn	Mo	Ni	Pd	V
Sponge titanium (Japan)	0.001	0.001	0.001	0.001	0.002	0.007	0.001	0.001	0.001	0.001	0.008	0.001	0.001
Sponge titanium (Russia)	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.002	0.001	0.007	0.001	0.001	0.001	0.001
TiAl6Nb7	5.980	0.001	0.001	0.001	0.11	0.001	0.15	0.001	0.002	0.001	0.014	0.001	0.001
Ti21SRx	0.005	0.001	0.001	0.001	0.005	n.t.	0.037	0.001	0.002	15.00	0.017	0.001	0.001
TiAl6V4	5.930	0.001	0.001	0.001	0.033	0.001	0.160	0.001	0.004	0.002	0.031	0.001	3.880
FG-TiAl6V4 ASTM F 1108	6.20	0.001	0.001	0.001	0.012	0.001	0.170	0.001	0.001	0.001	0.011	0.001	4.150
TMZF	0.005	0.001	0.001	0.001	0.008	0.001	2.090	0.035	0.001	12.00	0.013	0.001	0.002
Pure titanium rod, Ti-2, Timet	0.021	0.001	0.001	0.001	0.014	0.001	0.041	0.001	0.002	0.001	0.013	0.001	0.012
Pure titanium Ti-1, Plate (Deutsche Titan)	0.004	0.001	0.001	0.001	0.012	0.001	0.028	0.001	0.001	0.001	0.012	0.001	0.001
Iodide titanium	0.003	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.010	0.013	0.001	0.001	0.001	0.001	0.002

By Harloff et al. 2010⁷⁾.

성에 대해여러가지 면에서 차이점을 가지고 있다. Langerhans cell 은 피부에 더 많으며, 구강점막의 경우 혈관네트워크가 더 발달해 있으며, 구강점막이 항원에 대해 투과성이 덜하다. 또한 구강내에서 임플란트가 노출되면, glycoprotein에 의해 덮혀 보호막의 역할을 하여 직접 구강점막과 접촉하지 않는다. 치과 임플란트의 경우 정형외과 임플란트보다 골의 접촉면적이 적다는 특징을 가지고 있다.

치과 임플란트에서 타이타늄 알러지 관련 보고

타이타늄 임플란트에서 타이타늄과 다른 성분들이 유리되어 조직 내에서 발견된다는 실험적인 보고도 있다¹⁵⁾. 타이타늄으로부터 금속 이온이 유리되는 원인은 명백히 밝혀져 있지는 않다. 그러나 유리된 타이타늄 이온은 과민반응을 일으킬 수 있으나, 임플란트의 실패의 원인으로서 과민 반응이 보고된 예는 드물었다. 2007년 Preez 등은 임플란트의 실패의 원인으로 타이타늄 과민반응이 의심되는 증례보고를 하였다¹⁶⁾. 임플란트 주변으로 심한 조직 반응을 나타냈으며, 조직학적 검사에서 섬유화와 함께 만성 염증을 나타냈다. 2008년 Egusa 등은 over-denture 환자에서 안면의 eczema를 보이는 환자를 보고하였다. ASTM grade I의 high purity (99.64%)의 임플란트였으며, 임플란트 식립후 1주일 후부터 나타난 안면의 홍조가 주된 증상이었다. Lymphocyte transformation test (LTT)를 시행하였으며 타이타늄에 대한 양성반응을 보였다. 이 두 보고에서는 임플란트를 제거 후 증상의 개선을 보였다. Sicilia (2008) 등은 3년간의 prospective study에서 1,500명의 임플란트 환자에서 9명에서 타이타늄 알러지로 의심되는 증례가 있었다고 하였으며, 5명은 설명할 수 없는 이유로 임플란트를 제거하였으며, 네명은 임플란트 수술후에 알러지 증상을 나타냈다. 한명의 환자에서 성대의 부종 등으로 응급 치료를 받았다고 하였다. Patch test에서 양성을 보인 환자는 0.6% (1/800)였다.

순수한 타이타늄 알러지인가?

이론적으로 치과 임플란트에 대한 과민반응과 알러지가 가능하지만 이것이 순수하게 타이타늄에 대한 알러지 반응인지에 대해서는 논란의 여지가 많다. 여러가지 이유로 치과 임플란트에서는 Ti alloy가 많이 사용되며, 이 속에는 적지만 다양한 양의 금속들이 포함된 불순(impurity)한 상태라고 알려져 있다. 여기에는 beryllium (Be), cobalt (Co), chromium (Cr), copper (Cu), iron (Fe), nickel (Ni), palladium (Pa) 등의 금속이 미량 포함되어 있을 가능성이 높다. 또한 임상적으로 순수 타이타늄이라 하더라도 제조과정에서 nickel같은 금속을 포함하게 되는 경우가 많다.(Table 2) 5개의 회사에서 제공받은 순수 타이타늄 디스크를 조사한 결과 0.034wt%까지 nickel을 포함하고 있었다는 보고도 있다¹⁷⁾. 알러지를 일으키는 금속으로 대표적인 것은 Chromium, Nickel, Cobalt로 알려져 있다. 그 중에 nickel이 접촉성 알러지 반응을 가장 잘 일으킨다고 보고되고 있다. 인구의 2~12% 정도로 알려져 있다. Swiontkowski에 따르면 정형외과의 금속 알러지에서 sensitization의 유행율은 chromium 0.2%, nickel 1.3%, cobalt 1.8%라고 보고되고 있다¹⁸⁾.

임플란트 주위 점막의 반응성 병소에 대해 보고한 Olmedo의 논문에서 주변의 macrophage 등에 titanium particle과 유사한 금속 particle이 발견되었다는 보고도 있다¹⁹⁾. 임플란트 표면의 타이타늄 particle은 임플란트와 조직의 골 재형성(remodeling)을 억제하는 부정적인 영향을 나타내는 것으로 보고되었다³⁾.

금속에 대한 과민반응은 전통적으로 항원을 피부에 3~4일정도 붙이고 있는 ‘patch-test’를 사용하여왔고, erythematous reaction을 양성반응으로 간주하였다. 그러나 이 검사의 신뢰도가 낮은 것으로 false-positive나 false-negative의 조건을 보이기도 하고, skin test 이후에 sensitization되는 보고도 있다. Muller 등²⁰⁾은 치과 임플란트를 포함하여 타이타늄을 기본으로한 임플란트에 만성

적으로 노출된 환자에서 임상적으로 증상을 보이는 환자 56명을 대상으로 검사한 결과 피부검사에서는 54명이 타이타늄에 음성을 나타냈으나, LTT-MELISA[®] (Memory Lymphocyte Immuno-Stimulation Assay, Medica Foundation, Danderyd, Sweden)를 이용하여 검사한 결과 56명중 21명이 타이타늄에 양성을 보였다고 하였다. 이중 54명이 임플란트를 제거하였고 제거한 후 임상적인 증상의 개선이 되었으며, 제거한 환자중 15명에서 MELISA를 다시 한 결과 반응이 정상으로 돌아와 있었다고 보고되었다.

결론

치과 임플란트와 관련된 합병증은 다양하게 나타나며 복합적인 원인에 의해 발생하게 된다. 치과 임플란트에 사용되는 타이타늄은 생체적합성이 매우 높은 것으로 인식되어 그와 관련된 증상이나 합병증의 경우에도 금속알러지가 그 원인으로 고려가 되지 못하고, 연구 또한 진행되지 못한 것이 사실이다. 하지만, 기타 의료 영역에서 금속알러지의 하나로 다루어지며, 드물지만, 타이타늄 알러지에 대한 보고가 오래 전부터 있어 왔다. 타이타늄 자체에 대한 과민반응인지는 임상적으로 밝혀내기가 매우 어렵지만, 치과 임플란트에 대한 금속알러지성 반응에 대한 보고와 가능성이 근거를 가지고 있기 때문에 임상적으로 특이성 증상에 대하여 금속 및 타이타늄에 대한 과민반응에 대한 고려와 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Egusa H, Ko N, Shimazu T, Yatani H. Suspected association of an allergic reaction with titanium dental implants: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2008;100:344-7.
- Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, Guisasola C, Ruiz E, et al. Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res* 2008; 19:823-35.
- Mine Y, Makihira S, Nikawa H, Murata H, Hosokawa R, Hiyama A, et al. Impact of titanium ions on osteoblast-, osteoclast- and gingival epithelial-like cells. *J Prosthodont Res* 2010;54:1-6.
- Albrektsson T. Microangiographic representation of the microvascular system in bone tissue: a vital microscopic evaluation in the rabbit. *Clin Orthop Relat Res* 1981;(159):286-93.
- Kasemo B. Biocompatibility of titanium implants: surface science aspects. *J Prosthet Dent* 1983;49:832-7.
- Wennerberg A, Ide-Ektessabi A, Hatkamata S, Sawase T, Johansson C, Albrektsson T, et al. Titanium release from implants prepared with different surface roughness. *Clin Oral Implants Res* 2004;15:505-12.
- Harloff T. Titanium allergy or not? "Impurity" of titanium implant materials. *Health* 2010;2:306-10.
- Forte G, Petrucci F, Bocca B. Metal allergens of growing significance: epidemiology, immunotoxicology, strategies for testing and prevention. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008;7: 145-62.
- Strietzel R, Hösch A, Kalbfleisch H, Buch D. In vitro corrosion of titanium. *Biomaterials* 1998;19:1495-9.
- Chaturvedi TP. An overview of the corrosion aspect of dental implants (titanium and its alloys). *Indian J Dent Res* 2009;20: 91-8.
- Thyssen JP, Menné T, Schalock PC, Taylor JS, Maibach HI. Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. *Br J Dermatol* 2011;164:473-8.
- Peters MS, Schroeter AL, van Hale HM, Broadbent JC. Pacemaker contact sensitivity. *Contact Derm* 1984;11:214-8.
- Yamauchi R, Morita A, Tsuji T. Pacemaker dermatitis from titanium. *Contact Derm* 2000;42:52-3.
- Thomas P, Bandl WD, Maier S, Summer B, Przybilla B. Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature. *Contact Derm* 2006;55: 199-202.
- Olmedo DG, Duffó G, Cabrini RL, Guglielmotti MB. Local effect of titanium implant corrosion: an experimental study in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37:1032-8.
- Preez du LA, Bütow KW, Swart TJP. Implant failure due to titanium hypersensitivity/allergy?—Report of a case. *SADJ* 2007; 62:22-5.
- Schuh A, Thomas P, Kachler W, Göske J, Wagner L, Holzwarth U, et al. Allergic potential of titanium implants. *Orthopade* 2005;34:327-33.
- Swiontkowski MF, Agel J, Schwappach J, McNair P, Welch M. Cutaneous metal sensitivity in patients with orthopaedic injuries. *J Orthop Trauma* 2001;15:86-9.
- Olmedo DG, Paparella ML, Brandizzi D, Cabrini RL. Reactive lesions of peri-implant mucosa associated with titanium dental implants: a report of 2 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39:503-7.
- Müller K, Valentine-Thon E. Hypersensitivity to titanium: clinical and laboratory evidence. *Neuro Endocrinol. Lett* 2006;27 Suppl 1:31-5.