

칼슘포스페이트 이중코팅 이종골(InduCera[®])을 이용한 골이식술: 증례보고

김영균

분당서울대학교병원 치과 구강악안면외과

Bone graft using calcium phosphate dual-coating xenograft material (InduCera[®]): case reports

Young-Kyun Kim

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

These case reports were performed to evaluate the short-term clinical outcome of the newly developed xenograft material. Implants were installed combined with guided bone regeneration (GBR) using calcium phosphate crystal double coating xenograft material in 5 patients. Favorable bony healing was observed within 1 to 2.5 months. There were no implant failures. This new graft material can be used for guided bone regeneration, however, long-term clinical evaluation and histologic study are necessary. (JOURNAL OF DENTAL IMPLANT RESEARCH 2014;33(3):67-72)

Key Words: Bone graft, Calcium phosphate, Xenograft

서 론

이종골은 1960년대에 많이 사용되다가 자가면역질환을 유발하는 문제점 때문에 퇴조되었다가 1990년대부터 단백질을 제거하는 처리 기술이 발달하면서 다시 등장하였다. 이종골의 대표적인 제품은 anorganic bovine bone인 Bio-Oss (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland)이다. 이 재료는 칼슘 이온이 제거된 carbonate apatite로 구성되어 있으며 다중 위생처리된 소뼈를 이용하여 제조되었고 오래 전부터 전세계적으로 가장 많이 사용되고 있다¹⁾. Valdre 등은 칼슘과 인의 비율, 표면적, 결정의 크기, 다공성 등의 특성들을 탈회동결건조중골, 합성골인 수산화인회석과 비교했을 때 Bio-Oss가 인간의 해면골과 가장 유사하다고 보고하였다. Bio-Oss는 빈 공간을 가진 가교성 구조(interconnecting system)를 가졌기 때문에 골전구세포들과 신생혈관이 수용부로부터 이식재 사이로 잘 침투해 들어오면서 국소적인 골형성이 우수하다고 알려져 있다²⁾.

한편 국내 오스코텍 사에서는 한우 송아지의 해면골을 이용하여

제조한 BBP[®] (Osscotec, Cheonan, Korea)를 출시하였고 BBP[®]에 calcium-phosphate (CaP) nano crystal을 박막 코팅한 새로운 개념의 표면개질형 이종골이식재 Biocera[®] (Osscotec, Cheonan, Korea)를 개발하여 국내에서 많이 사용된 바 있다. Biocera[®]는 코팅한 CaP가 음전하를 띠기 때문에 체액 내의 성장인자들을 끌어들이고, 이 성장인자들은 간엽세포를 조골세포로 분화 및 증식시켜 신생골 형성을 유도한다. 즉 간접적인 골유도 효과가 있어 골의 재생력이 더욱 뛰어나다고 제조사 측에서는 주장하고 있다¹⁾. 오스코텍 사는 2011년 호주산 소뼈를 주원료로 한 InduCera[®] (Osscotec, Cheonan, Korea)를 출시하였으며 미국, 유럽, 일본, 중국 등 해외특허를 취득한 기술과 함께 국산신기술(KT) 인증을 받은 Ca-P 크리스탈 코팅기술을 적용해 골 재생 능력을 더욱 증진시켰다. 특히 1차 코팅과 열처리 과정을 거친 후 다시 한번 2차 코팅하는 이중 코팅 방식을 적용한 점이 가장 큰 특징이다. 저자는 InduCera[®]를 이용하여 임플란트 주변의 소규모 결손부에 골이식을 시행하여 좋은 결과를 얻은 증례들을 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

Received December 12, 2014, Revised December 20, 2014, Accepted December 25, 2014.

© 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: 김영균, 463-707, 경기도 성남시 분당구 구미동 300, 분당서울대학교병원 치과 구강악안면외과

Correspondence to: Young-Kyun Kim, Young-Kyun Kim, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Section of Dentistry, Seoul National University Bundang Hospital, 300, Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea. Tel: +82-31-787-7541, Fax: +82-31-787-4068, E-mail: kyk0505@snuh.org

증례보고

1. 증례 1. 우측 하악 제1, 2대구치 임플란트 식립과 골이식 증례(Fig. 1-9)

55세 남자 환자가 상하악 양측 구치부 소실 부위에 대한 보철치료를 위해 내원하였다. 심혈관질환으로 혈전용해제를 지속적으로 복용하고 있었으나 혈액응고검사에서는 정상 소견을 보였다. 상악 구치부는 잔존골량이 부족하여 상악동골이식과 임플란트 식립이 필요하였으나 환자가 침습적인 수술을 거부하여 국소의치를 장착하기로 하였고 하악 좌측 제2대구치 부위 임플란트 식립은 보류하였다. 따라서 하악 우측 제1, 2대구치 부위에만 2개의 임플란트를 식립하기로 결정하였다. 2011년 4월 11일 국소마취 하에서 임플란트를 식립하기 위해 피판을 거상한 결과 발치창(6개월 전 발치)의 치유가 불완전한 소견이 관찰되었다. 드릴링을 시행한 후 2개의 임플란트(Osstem TS III SA, #46:4.5D/10L, #47:5D/10L)를 식립하였다. 임플란트 주변 결손부를 탐침기로 측정한 결과 #46 부위에서는 근심수직결손 6 mm, 근심수평결손 3 mm, 원심 수직결손 3 mm, 원심수평결손 3 mm, 협측 수직결손 2 mm였고 #47 부위에서는 근심 수평결손 1 mm, 근심수직결손 2 mm, 원심수평결손 3 mm, 원심수직결손 5 mm, 협측 수직결손 1 mm였다. Osstell Mentor device



Fig. 1. Initial panoramic radiograph.



Fig. 2. Mucoperiosteal flap was elevated. The healing of the extraction sockets was incomplete.

(Integration Diagnostics AB, Göteborg, Sweden)로 측정된 초기고정 값은 #46: 70, #47: 77 ISQ 였다. 골결손부에 InduCera를 이식한 후 흡수성콜라겐막(CollaGuide: RIEMSET Inc., NC, USA)을 피개하고 창상을 일차봉합하였다. 2개월 후 이차수술을 시행하여 임플란트를 노출시켰다. 골결손부 치유는 비교적 양호하였으

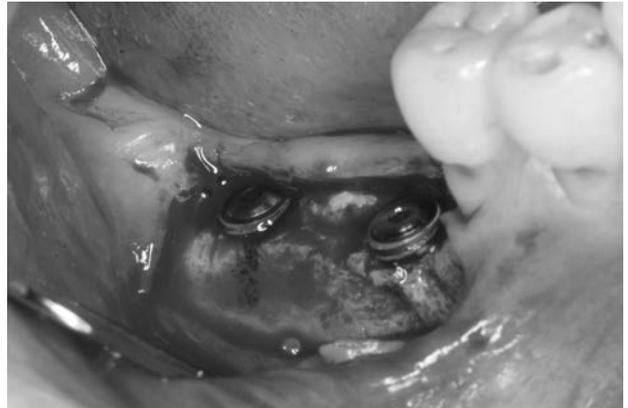


Fig. 3. Implants were installed. Peri-implant defects are observed.

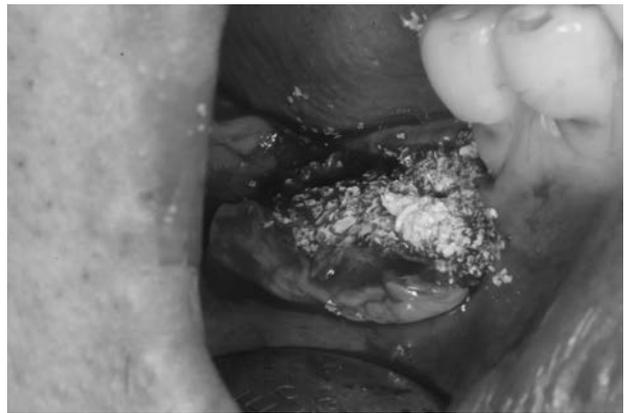


Fig. 4. InduCera[®] was grafted.



Fig. 5. Resorbable collagen membrane (CollaGuide[®]) was covered and primary wound closure was performed.

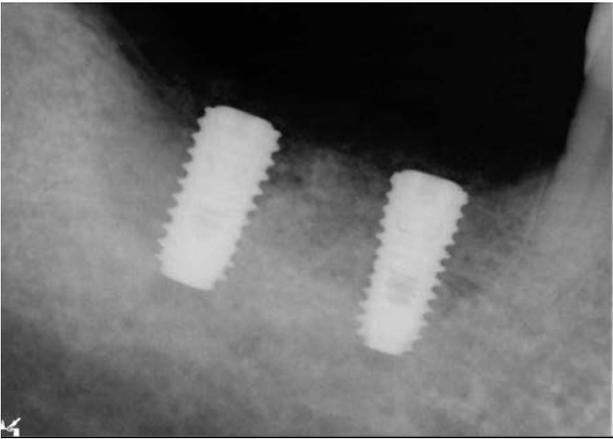


Fig. 6. Periapical radiograph 2 weeks after implant placement.

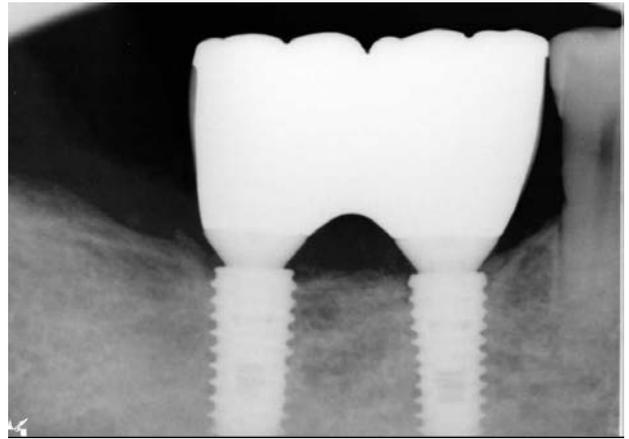


Fig. 9. Periapical radiograph 12 months after final prosthetic delivery.

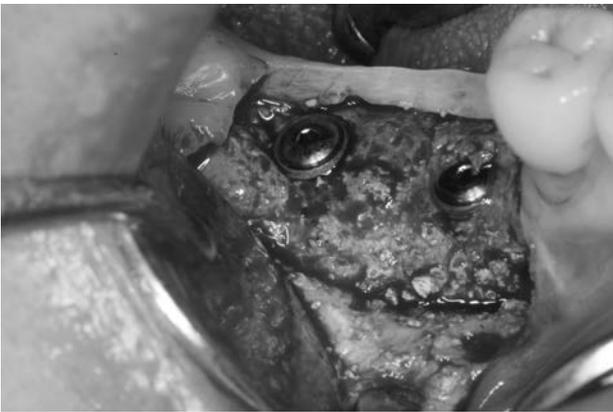


Fig. 7. Second surgery was performed 2 months after implant placement. Favorable healing of peri-implant bone defect was obtained.

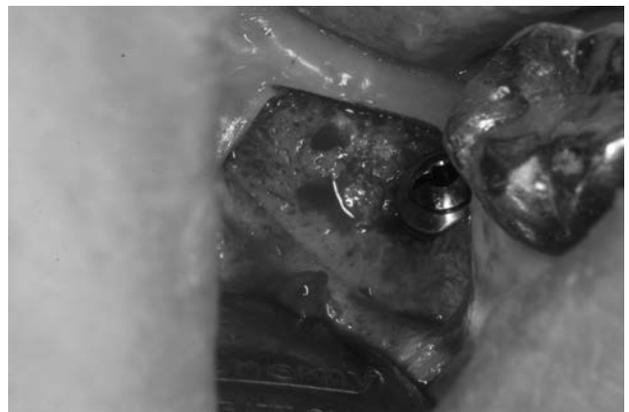


Fig. 10. Mucoperiosteal flap was elevated. The healing of extraction socket was incomplete. Implant (Dentium Superline, 5D/8L) was installed.

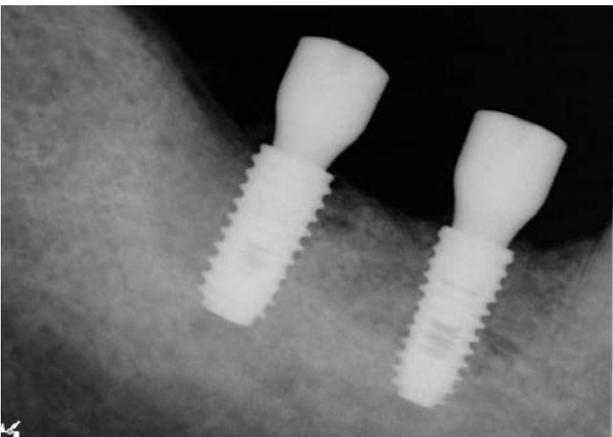


Fig. 8. Periapical radiograph after second surgery.

며 이차수술 시 임플란트 주위 골결손량은 #46 부위에서 협측 수직 결손 1 mm, #47 부위에서 협측 수직결손 1 mm가 관찰되었다.

이차고정 값은 #46: 78 ISQ, #47: 80 ISQ였다. 2011년 7월 19일 상부 보철물이 장착되었고 2011년 8월 12일 상악 국소의치가 장착된 후 정기적인 유지관리를 받고 있다.

2. 증례 2. 하악 우측 제2대구치 부위 임플란트 식립

41세 여자환자가 하악 우측제2대구치 협측 치은 종창 및 유동성을 주소로 내원하였다. 저작 시 통증과 협측 누공이 존재하고 있었으며 발치 후 임플란트 지연식립을 계획하였다. 2011년 1월 3일 발치 후 소파술을 시행한 후 자연치유를 유도하였다. 3개월 후 임플란트 식립을 위해 피판을 거상한 결과 발치창의 치유는 불완전하였으며 결손부가 일부 남아있었다. 임플란트(Dentium Superline, 5D/8L)를 식립 후 주변 골 결손부(원심측 수직 2 mm, 수평 3 mm, 협측 수직 골열개 1 mm)에 InduCera[®]를 이식하였으며 차단막은 사용하지 않았다.(Fig. 10, 11) 오스텔멘토로 측정된 초기 고정값은 59 ISQ였다. 1개월 후 이차수술을 통해 임플란트 노출시켰으며 골결손부는 비교적 양호한 골치유 소견을 보였고 임플란트 이차고정

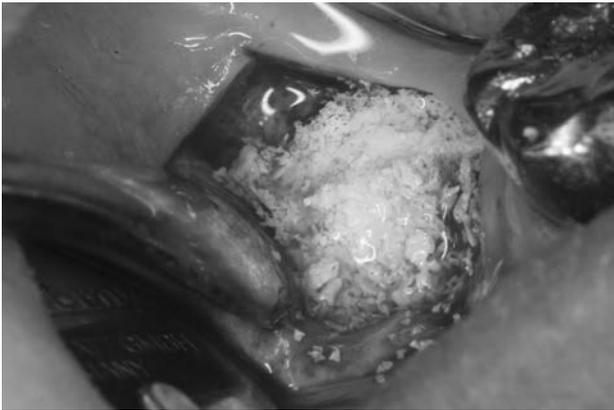


Fig. 11. InduCera[®] was grafted around the peri-implant defect. Membrane was not used.



Fig. 12. Second surgery was performed 1 month after implant placement. Favorable bone healing is shown.

Table 1. Case summary I

Case	Age	Sex	Area	Type of implant	Diameter (mm)	Length (mm)	Other BG	Membrane
1	55	F	14	TS III HA	4, 4	11.5		Titanium shield
			15					
2	57	M	46	TS III BioSA	5	11.5	ICB	Ossix
3	43	F	47	Superline	5	8		No
4	63	F	46	Superline	4.5	8		No
5	57	M	46	TS III SA	4.5	10		Collagide
			47					

BG: bone graft material.

Table 2. Case summary II

Case	Primary stability	Secondary stability	Healing period (months)	Complication
1	84	70	2.5	Swelling, wound dehiscence
	55	61		
2	72	78	2	
3	59	67	1	
4	78	80	1.5	
5	70	78	2	
	77	80		

값은 67 ISQ였다.(Fig. 12) 2011년 5월 17일 최종 보철물이 장착되었고 정기적인 유지관리를 받고 있다.

2011년 2월부터 4월 사이에 임플란트를 식립하면서 주변 결손부에 InduCera[®]를 이용하여 골이식술을 시행한 5명의 환자들을 조사하였다. 환자들의 나이는 43세부터 63세까지로 평균 52세였다. 남자가 2명 여자가 3명이였다. 2명의 환자가 전신질환(고혈압, 당뇨, 심혈관질환)을 보유하고 있으나 내과적으로 잘 조절되었다. 총 7개의 임플란트가 식립되었고 3명의 환자에서 차단막(titanium shield, Ossix, CollaGuide)이 사용되었다. 1명의 환자에서는 동종골(Irradiated mineralized allogeneic cancellous bone : Rocky Mountain Tissue Bank, Colorado, USA)을 혼합하여 사용하였다. 1~2.5개월의 치유기간을 거친 후 보철치료가 완료되었으

며 단기간의 관찰 기간 동안 실패한 임플란트는 없었다(Table 1, 2).

고 찰

모든 이종골 및 합성골은 기본적으로 골전도성 치유를 보이는 재료이다. 그러나 처리방법에 따라 골전도성 치유 능력에 차이가 있는 것은 분명하다. 결정도가 높고 입자 크기가 클 경우에는 체내에서 생분해가 거의 불가능하고 골전도 능력이 매우 낮으며 파골세포에 의해 분해될 수 없다. 저결정성 탄소아파타이트(low crystalline carbonic apatite)일 경우 가장 우수한 골전도 효과를 보인다^{3,4)}. 골조직에 존재하는 아파타이트는 세라믹/고분자 나노복합체의 형태를 이루고 있다. 사람의 골조직에 존재하는 아파타이트는 저결정성

이면서 입자 크기가 수십 나노미터 수준이다. 대부분의 합성골은 높은 온도에서 소결과정을 거치면서 제작된 수산화아파타이트이며 고 결정성이고 소결과정 중 입자성장이 발생하여 골조직에 존재하는 아파타이트보다 수십 배 더 큰 크기를 갖게 된다. 즉 골전도성 치유 능력이 저결정성 이식재들에 비해 떨어질 수 밖에 없다^{3,5)}. Bio-Oss는 저온에서 처리한 제품으로서 합성골들에 비해 저결정성을 띠며 골전도성 치유 능력이 매우 우수한 것으로 알려져 있다. 다양한 골이식재료의 무기성분을 분석한 Kim 등, Tadic & Eppl의 논문에서 Bio-Oss와 합성골의 피크 위치가 유사하지만 Bio-Oss의 피크는 합성골들의 XRD pattern에 비해 옆으로 퍼져 있는 양상을 보이고 있다. 즉 저결정성이며 결정의 크기(domain)가 작다는 것을 의미한다^{6,7)}. 본 증례보고에서 사용된 InduCera[®]도 저온에서 처리한 이종골이식재로서 인체의 골조직과 유사한 저결정구조를 가지는 것으로 알려져 있다. 시판되고 있는 다양한 이종골이식재들은 처리방법 및 결정구조에 따라 골전도성 치유에 많은 차이가 있을 것으로 예상되며 임상자들은 학술적 개념에 입각하여 재료를 선택해야 할 것이다. 그러나 시판되는 제품들의 처리 방법 등에 대해 정확한 정보를 알 수 없는 경우가 많기 때문에 재료 선택 시 신중을 기해야 할 것으로 생각된다.

소뼈를 이용하여 제작한 이종골들은 2가지 유형으로 구분될 수 있다. 한가지는 Bio-Oss와 같이 유기성분을 화학적으로 제거한 천연 무항원성(nonantigenic), 다공성(porous), 무기질(mineral matrix)이고 다른 한가지는 유기성분을 물리적으로 제거한 소뼈유래 수산화인회석 등(PepGen P-15, Dentsply, Lakewood, Co)이 있다. 최근에는 유사 제품으로 Nu-Oss[®] (ACE surgical supply co., MA, USA)가 개발되어 시판되고 있다. Bio-Oss와 같은 탈단백 소뼈(deproteinized bovine bone)는 10년 이상 인체 내 수술 부위에 잔존하는 것이 확인되었으며 그 흡수의 속도는 시간이 경과할수록 더 느려진다는 보고가 있다. 골이식재가 잘 흡수되지 않는 경우, 잔존하는 이식재가 오히려 신생골의 추가적인 성장과 속주골과 임플란트 접촉을 방해할 수 있다는 문제점이 제기된 바 있다^{8,9)}. 한편 Bio-Oss와 같은 이종골은 흡수 여부에 상관없이 신생골 형성을 방해하지 않는다는 의견들이 많이 제시되었다. Bio-Oss는 재생골 내에서 석회화된 골조직 공간이 아닌 골수 연조직 공간을 차지하기 때문에 성장하는 신생골을 방해하지 않는다. 또한 잔존하는 Bio-Oss가 골-임플란트 접촉을 전혀 방해하지 않는다는 사실도 입증되었다. 조직학적으로 관찰하였을 때 이식된 Bio-Oss는 임플란트 표면과 거의 접촉하지 않거나 전혀 접촉하지 않았다. 그 이유는 Bio-Oss가 신생골에 의해 완전히 둘러싸이는 경우가 많으며, 임플란트에 바로 인접한 골은 골개조(remodeling)가 잘 되기 때문으로 추정되었다. 실제로 골-임플란트접촉률은 Bio-Oss 이식부와 자가골 이식부, 그리고 골이식을 하지 않은 부위에서 차이가 없었다^{8,9)}. Rosenlicht와 Tarnow, Valentini 등, Scarano 등은 이종골이식재가 임플란트 표면과 직접 융합되지는 않지만 이식 후 골개조 과정

중에 광질 성분을 증가시키면서 골의 성숙도를 촉진시키고 골-임플란트 접촉을 방해하지 않는다고 언급하였다¹⁰⁻¹²⁾.

소뼈를 사용할 경우 광우병의 위험성에 대한 걱정하는 경우가 많지만 적절히 처리된 소뼈를 치과영역에서 사용할 경우 질환의 전파 위험성이 거의 없다고 한다¹³⁾. 광우병 전염을 우려하여 말뼈, 돼지뼈 등을 이용한 이종골들이 개발되었다. Orsini 등은 돼지뼈유래 생물질(procine bone-derived biomaterial)을 이용한 상악동골이식 후 재생된 골조직의 조직학적 및 초미세구조분석(ultrastructural analysis)을 시행하였다. 그 결과 돼지뼈를 이용한 이종골은 정상적인 골재생과정을 방해하지 않음을 확인하였고 임플란트 골유착 과정을 방해하지 않을 것이라고 언급하였다¹⁴⁾. 국내에서 다양한 이종골 이식재들이 수입되거나 개발되어 시판되었으며 이들 중엔 국내 시장에서 공급이 중단된 제품들도 있다. 소뼈유래 이종골이식재는 Bio-Oss (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland), OCS-B (NIBEC, Jincheon, Korea), BBP (Oscotec, Cheonan, Korea), Biocera (Oscotec, Cheonan, Korea), XenoBT (Korea Tissue Bank, Seoul, Korea), Ti-Oss (Chiyewon, Guri, Gyungido), Nu-Oss (ACE Surgical Supply Co., Pearl Street Brockton, MA, USA), Endobon (Biomet 3i, FL, USA), 말뼈 유래 골이식재는 BIO-GEN (BIOTECK, Arcugnano, Italy), OCS-H (NIBEC, Jincheon, Korea), 돼지뼈 유래 골이식재는 Por-Oss (Osstem Implant Co., Seoul, Korea)가 있다.

InduCera[®]는 저온 열처리(100~600도씨)한 소뼈 아파타이트에 calcium phosphate crystals을 이중코팅한 제품으로서 외층은 poorly crystalline apatite (PCA)과 Octacalcium phosphate (OCP)으로 구성되어 있고 내층은 medium-crystalline apatites로 구성되어 있다. 즉 외층은 저결정성으로서 단기간 작용하면서 PDGF, TGF- β 등의 성장인자들을 유도하고 간엽세포를 조골세포로 분화시키고, 파골세포를 활성화시킨다. 내층은 중등도 결정성을 띠면서 장기간 작용하는데 조골세포와 결합하여 지속적으로 신생골을 형성하도록 한다. 높은 다공구조를 가짐으로써 혈관 형성과 신생골 관여 성장인자 부착에 최적의 환경을 제공한다. InduCera[®] 이식재는 생체 이식 후 체액과 섞이면서 Ca-P는 PO_4^{3-} , HPO_4^{3-} , CO_3^{2-} 와 같은 음전하를 띄게 된다. 음전하를 가진 Ca-P 결정은 체액내의 여러 성장인자들을 끌어 들여 미분화된 간엽세포(mesenchymal cells)를 조골세포(osteoblasts)로 분화시키는 역할을 하게 된다. 이렇게 분화된 조골세포는 결손된 뼈 조직과 이식재 주위로 신생골을 형성하도록 유도하게 된다. 또한, 음전하를 띠는 Ca-P 결정은 세포와 반응성이 매우 높아 파골세포, 조골세포와 잘 결합할 수 있다. Ca-P 결정에 부착해 증식된 파골 세포가 이식재를 흡수시키고 조골세포가 신생골을 형성하도록 간접적으로 유도하여 정상적인 골 개조 과정(remodeling)을 진행시켜 성숙골로 전환되도록 한다.

본 연구에서는 5증례에서 임플란트를 식립하면서 주변 결손부에 InduCera[®]를 이식하였고 3증례에서는 차단막을 사용하였다. 임플

란트 초기 및 이차 안정성은 모두 우수하였고 이차수술까지 치유기간은 1~2.5개월 정도에 불과하였다. 한 증례에서 슬후 창상이 벌어지면서 골이식재의 일부가 노출되었으나 양호한 이차치유가 이루어졌고 짧은 기간의 관찰 기간 중에 실패한 임플란트는 없었다. 짧은 치유기간 중에 골치유 정도를 정확히 평가하기 위해서는 조직학적 연구 등이 필요할 것으로 생각되며 향후 다양한 외과적 술식이 적용된 증례들에 대한 장기 관찰을 통한 임상연구가 필요하다고 사료된다.

REFERENCES

1. Kim YK, Kim SG, Lee BG. Bone Graft and Implant. Vol 1. Bone biology and bone graft material. Seoul: Narae Pub Co., 2007.
2. Valdrè G, Mongiorgi R, Ferrieri P, Corvo G, Cattaneo V, Tartaro GP. Scanning electron microscopy (SEM) and microanalysis (EDS) applied to the study of biomaterials for dental use. *Minerva Stomatol* 1995;44:55-68.
3. Balasundaram G, Sato M, Webster TJ. Using hydroxyapatite nanoparticles and decreased crystallinity to promote osteoblast adhesion similar to functionalizing with RGD. *Biomaterials* 2006;27: 2798-805.
4. Glimcher MJ. Molecular biology of mineralized tissues with particular reference to bone. *Rev Mod Phys* 1959;31:359-93.
5. Lee SH. Low Crystalline hydroxyl carbonate apatite. *J Korean Dental Assoc* 2006;44:524-33.
6. Kim GW, Kim YK, Yeo IS, Kim SG, Um IW. Analysis of crystalline structure of autogenous tooth bone graft material: X-ray diffraction analysis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2011; 37:225-8.
7. Tadic D, Epple M. A thorough physicochemical characterization of 14 calcium phosphate-based bone materials in comparison to natural bone. *Biomaterials* 2004;25:987-94.
8. Brunski JB. In vivo bone response to biomechanical loading at the bone-dental implant interface. *Adv Dent Res* 1999;13: 99-119.
9. McAllister BS, Margolin MD, Cogan AG, Buck D, Hollinger JO, Lynch SE. Eighteen-month radiographic and histologic evaluation of sinus grafting with anorganic bovine bone in the chimpanzee. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:361-8.
10. Rosenlicht J, Tarnow DP. Human histologic evidence of functionally loaded hydroxyapatite-coated implants placed simultaneously with sinus augmentation: A case report 2 1/2 years post-treatment. *Int J Oral Implantol* 1999;25:7-10.
11. Valentini P, Abensur D, Densari D, Graziani JN, Hämmerle C. Histological evaluation of Bio-Oss in a 2-stage sinus floor elevation and implantation procedure. A human case report. *Clin Oral Implants Res* 1998;9:59-64.
12. Scarano A, Pecora G, Piattelli M, Piattelli A. Osseointegration in a sinus augmented with bovine porous bone mineral: Histological results in an implant retrieved 4 years after case insertion. A case report. *J Periodontol* 2004;75:1161-6.
13. Sogal A, Tofe AJ. Risk assessment of bovine spongiform encephalopathy transmission through bone graft material derived from bovine bone for dental applications. *J Periodontol* 1999; 70:1053-63.
14. Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S, Piattelli A. Histologic and ultrastructural analysis of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using a porcine bone-derived biomaterial. *J Periodontol* 2006;77:1984-90.