

혈소판 유래 성장인자가 임플란트 주위 골형성에 미치는 효과에 대한 실험적 연구

고려대학교 의과대학 치과학교실, 병리학교실*

류재준 · 권종진 · 김한겸*

I. 서 론

치과학 영역에서의 임플란트 기술은 장기간의 관찰 결과 성공률이 높은 것으로 보고¹⁾가 되었으나 보철물 제작에 유리하게 매식을 하기 위해서는 적절한 고경과 폭경의 골이 필요하다. 또한 골밀도도 중요한 영향을 미치는데, 골주가 잘 형성된 해면골과 더불어 두꺼운 피질골판이 있는 경우 임플란트 기술의 성공을 높일 수 있다고 알려져 있다²⁾. 임플란트의 성공을 위하여 매식전에 12개월정도 발치와 치유기간이 필요한데 최근에는 치유기간을 줄이기 위해 발치 직후 매식술^{3,4)}이 시행되어 지기도 한다. 성공적인 골유착을 얻기 위해 임플란트 주위에 골형성을 증가시키는 방법으로 성장호르몬, fibrin adhesive system, 전기적 자극 등이 제안^{5,7)} 되었으나 성공률은 그다지 높지 않은 것으로 보고 되었으며 치조골폭경이 좁은 부위에 임플란트 기술로 초래되는 노출부위의 골형성 유도와 국소적인 치조골 고경증가를 위해 차단막을 골이식재와 함께 사용한 성공적인 사례^{9,10,11)}들이 보고되었다.

또한 임플란트는 시술후 안정이 예후에 큰 영향을 미치는 것으로 알려졌다. 시술부위의 조건에 따라 예후가 달라질 수 있는데 Jaffin과 Berman²⁾은 치과영역에서 나사형 임플란트 실패의 55%가 골의 질이 좋지 않은 것에 기인한다고 하였으며 골주의 발달이 미약하고 피질골판이 매우 얇은, Lekholm 등의 분류¹⁾에 의한 Type IV골의 경우,

35%의 임플란트가 5년 이내에 실패했으며 이는 골수강이 차지하는 면적이 크고 임플란트 주위에 긴밀한 골접촉을 얻지못함으로 인해 안정을 얻는 속도가 늦음에 기인한다고 하였다.

최근 치주조직의 재생에 필요한 세포의 증식, 이주, 기질합성 등을 조절하는 폴리펩타이드 성장인자들이 실험적 및 생체실험¹²⁻¹⁸⁾을 통해 치주조직의 치료와 임플란트 매식시 골형성을 촉진할 수 있다는 것이 알려졌다. 1989년 Piche와 Graves¹⁷⁾는 골유래 세포배양시 혈소판 유래 성장인자(Platelet-Derived Growth Factor ; PDGF)를 첨가한 경우 세포의 증식율이 촉진되었다고 보고하였고 Canalis 등¹⁹⁾은 PDGF가 조골세포의 이주를 촉진한다고 하였다. 치과영역에서 Buser 등²⁰⁾과 Lynch 등^{14,21)}은 PDGF와 Insulin-like Growth Factor를 혼용하여 자연치와 임플란트 주위의 초기치유과정을 관찰하여 치조골의 형성을 보고하였으며 최근에는 조 등²²⁾과 박 등²³⁾이 자연치의 분지부 노출부위에 차단막과 PDGF를 사용하여 치주조직 재생에 효과가 있음을 보고하였다.

이에 저자는 PDGF가 치조골재생에 도움을 줄 것으로 사료되어 정상 임플란트 식립군을 제외한 치조골 증대술을 이용한 임플란트식립술에 있어서 PDGF가 골형성에 미치는 효과를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

II. 연구방법

1. 실험동물 및 재료

실험 동물은 성별 구별없이 생후 1년이상, 몸무게 15kg내외의 성견 6마리를 사용하였다.

임플란트는 직경 4mm, 길이 12mm이고 상방 1/3 부분에 연마띠(Polished band)를 형성한 나사형 임플란트(제일, 한국)를 순티타늄(Cp-titanium)으로 제작 식립하였다.

성장인자는 혈소판 유래 성장인자(Platelet-Derived Growth Factor)중 hPDGF B/B (Boehringer Mannheim, 독일)를 사용하였으며 함유매개체로는 Oxidized Cellulose 막. [상품명:Surgicel (Ethicon, Ltd., Scotland)]을 사용하였다. 성장인자는 polypropylene auto pipette 을 사용하여 10mM acetic acid 6 μ 에 용해된 4 μ g의 recombinant human PDGF B/B 를 Surgicel에 점적 흡수시켜 사용하였다.

2. 실험방법

가) 발치 및 치조제형성

성견 kg당 Ketamin 10mg (유한 양행, 한국)을 근육주사하여 전신마취시키고 1/10만 epinephrine이 함유된 lidocaine으로 침윤 마취후 하악 좌우측 제 1, 2, 3, 4 소구치를 발치하고 치조골을 삭제하여 치조골 폭경을 5mm 이하로 만들고 8주간의 치유기간을 가졌다.

나) 임플란트 매식 및 PDGF 투여

· 실험 A(자가골판 이식술)대조군

발치시와 같은 방법으로 마취하여 우측 하악골의 원심부에서는 임플란트 상방 약 1/3(연마띠까지)의 협면이 노출되게 식립하고 구치부 하방에서 채취한 약 가로 2cm 세로 1cm의 자가골을 최대한 밀착되도록 근접하여 덮은 후 고정용나사(Martin Champy)를 이용하여 움직이지 않도록 고정하고 3-0 vicryl을 이용하여 단속결절봉합(interrupted)과 수직봉합(mattress) 방법에 의해 봉합하였다.

· 실험 B(골절단술)대조군

발치시와 같은 방법으로 마취하여 우측 하악골의 근심부에는 치조정을 따라서 협설측이 같은 폭을 가지도록 치조골을 절단하고 협측에 약 2cm의 폭을 두고 약 1cm 높이의 수직절단을 근원심 두 곳에 행한 후, 약 2mm 정도만 기저부가 골절되지 않도록 주의하여 벌리고, 임플란트 길이의 1/2이상이 골에 고정되도록 실험 임플란트를 식립하였다. 3-0 vicryl을 이용하여 단속결절봉합(interrupted)과 수직봉합(mattress) 방법에 의해 봉합하였다.

· 실험 A, B. 실험군

좌측 하악골에서는 동일한 방법으로 임플란트를 식립하고 polypropylene auto pipette 을 사용하여 10mM acetic acid 6 μ 에 용해된 4 μ g의 recombinant human PDGF B/B 를 Surgicel에 적서 이개된 공간에 채웠으며, Veneer된 부위를 피개하였다. 그후 감염 방지를 위해 1일 500mg의 cefazolin을 5일간 근육 주사하였다.

다) 희생

실험후 각각 3일, 1주, 2주, 3주, 6주, 12주에 희생시켜 조직표본을 제작하였다. 자가골 이식에서는 자가골과 임플란트 사이의 공동 부분을 관찰할 수 있도록 협설 방향으로 절단했고, 골절단술에서는 절단후 이개된 부분의 공동을 관찰할 수 있도록 근원심 방향으로 절단하였다.

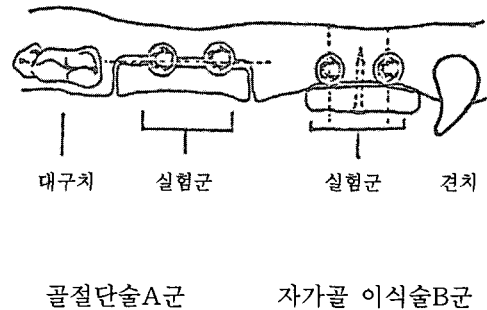
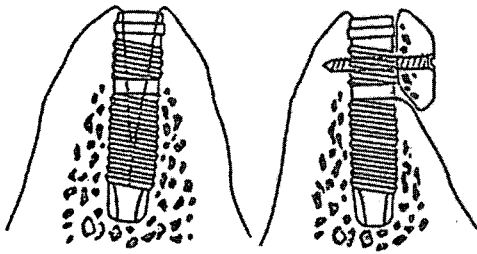
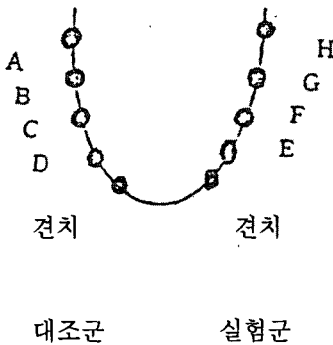


Fig. 1. 임플란트 식립의 모식도



골절단술A군 자가골 이식술B군

Fig. 2. 임플란트식립 단면도



A,B : 자가골 이식술
 C,D : 골절단술
 E,F : 골절단술 +PDGF
 G,H : 자가골이식술+PDGF
 임플란트 중심사이 길이 : 9mm

Fig. 3. 임플란트식립 위치

라) 비탈회 표본 제작
 표본제작방법은 Donath(EXACT, Germany)에 의한 Cutting - Grinding Technique 에 따라 시행하였다.

III. 실험성적

1. 임상적 소견

모든 실험동물은 체중증가가 있었고 질병징후는 없었으며 임플란트의 노출이나 염증, 골의 노출은 없었다. 조직표본제작시 상부연조직을 포함시켜 골의 육안적 관찰이 불가능하였다.

2. 방사선학적 소견

각 기간별로 뚜렷이 구분되는 소견은 없었으며 실험A의 실험군 12주와 실험B의 실험군 6주에서 cover screw 가 다소 풀린 소견과 실험A의 실험군 6주에서 고정나사가 있는 상방부분의 골소실이 보였다. 그러나 시기의 경과에 따라 실험A의 자가골판 이식골 경계와 실험B의 골절단 경계 부위와의 방사선 투과상이 약간 약해지는 것을 관찰할 수 있었으나, 방사선 투과상의 변화는 실험군과 대조군은 물론 시기별로도 관찰할 수 없었다.

3. 광학현미경적 소견

A. 자가골 이식술군 (실험A)

1) 1주 소견

(1) 대조군

임플란트 주변은 섬세한 섬유결합조직이 나사산 외형을 따라 형성되어 있었으며, 이 섬유성 결합 조직으로부터 가는 선상의 미성숙 골주들이 침착되고 있었다.

(2) 실험군

상부 섬유결합조직 내에서도 신생골 형성이 왕성하여 골주들이 증식되고 있음을 보였으며, 또 이 부분의 임플란트 표면에서는 Sharpey's fiber와 유사한 구조를 보이는 섬유가 임플란트 표면에 배열되어 있었다.

2) 2주 소견

(1) 대조군

임플란트 표면 나사산 부분까지 신생골이 채워져 있으며, 부분적으로 임플란트 표면에 골이 직접 접촉되어 있기도 하고 결합조직이 표면에 개재되어 있는 부분도 보였다.

(2) 실험군

임플란트의 연마면 아래부분에서 골주들이 증식되고 있었으며 나사산 내부로도 증식되어 부분적으로 임플란트 표면과 골면이 접촉된 것으로 보였다. 임플란트 근단부분에서는 섬유막이 임플란트 표면과 골수 사이에 개재되어 있었다.

3) 6주 소견

(1) 대조군

임플란트 표면의 형태에 따라 치조골이 침착되어 있고 임플란트 표면과 침착된 치조골 사이에는 대부분 섬유막이 개재되어 있었다. 그러나 부분적으로 임플란트 표면에 직접 골이 접촉되어 있기도 하였다. 이식골은 부골의 소견을 보였다.

(2) 실험군

임플란트 표면과 치조골 사이에는 얇은 결합조직이 개재되어 있고 치조골은 임플란트의 나사산의 형태에 준하여 거치상으로 형성되어 있으며, 임플란트의 나사산이 없는 부분(연마띠)에서도 임플란트 표면의 형태에 따라 골주가 형성되어 있었다. 이 부분에 형성된 치조골은 비교적 치밀골로 이루어져 있었다.

B. 골절단술군 (실험B)

1) 1주 소견

(1) 대조군

계면에서 혈병과 섬유모세포의 증식을 볼 수 있고 염증세포의 침윤은 거의 보이지 않았다.

(2) 실험군

임플란트 상부에서도 섬유모세포의 증식과 미성숙된 가는 신생골주들의 증식상을 볼 수 있었다. 섬유조직반응기에서 가골 피포기로 진행중인 양상을 보였다.

2) 3주 소견

(1) 대조군

임플란트 표면에 직접 골이 접촉되고 있는 부위와 소성결합조직이 임플란트표면과 골 사이에 개재된 부분이 보였다.

(2) 실험군

이개된 부분의 신생골주들은 임플란트의 나사산 상부까지 증식되어 올라오고 있었으며 조골현상이 왕성하였다.

3) 12주 소견

(1) 대조군

임플란트 표면은 치조골이 임플란트 외형을 따라 형성되어 있으나 골과 임플란트 표면 사이에는 결합조직과 혈관들이 개재되어 있었다. 임플란트와 임플란트 사이에서 임플란트 표면에 직접 골이 접촉된 부분을 볼 수 있었으나, 대부분 임플란트 표면과 골 사이에 혈관을 포함한 결합조직이 개재되어 있었다. 임플란트 사이 공간은 성숙된 골로 채워져 있었다.

(2) 실험군

임플란트의 나사산 상부까지 성숙된 골로 채워져 있고, 이개부 사이는 성숙된 골주들로 이루어지고 이개부 외측으로는 나사산이 완전히 골에 의해서 채워지며 이 부분에 골수강에서 보이는 혈관들이 확장되어 있고 울혈상을 보였다.

4. 골성장 속도 분석

조직형태계측학적 관찰법에 따라 계측하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 실험 A

대조군: 1주(32%)는 가장 낮은 비율을 보였고 기간의 경과에 따라 약간 증가하였는데 12주에서는 실험B와 같은 결과를 나타내었다.

실험군: 1주는 68%로 대조군에 비해 양호한 비율을 보였고 기간경과에 따라서도 대조군에 비해 양호한 결과를 나타내었다.

2) 실험 B

대조군: 1주(68%)는 실험 A 실험군과 같은 비율을 나타냈으며 기간경과에 따라 급속히 증가하여 6주에서 100%를 나타내었다.

실험군: 1주(77%)부터 높은 비율을 보였으며 2주(100%)부터는 최대에 이르러서 12주까지 지속되었다.

Table 1. 골성장 속도 분석

군	기간				
	1주	2주	3주	6주	12주
대조군 (자가골이식술)	32%	53%	58%	46%	100%
실험군(자가골이식술+PDGF)	68%	58%	79%	60%	94%
대조군(골절단술)	68%	92%	84%	100%	100%
실험군 (골절단술+PDGF)	77%	100%	100%	100%	100%

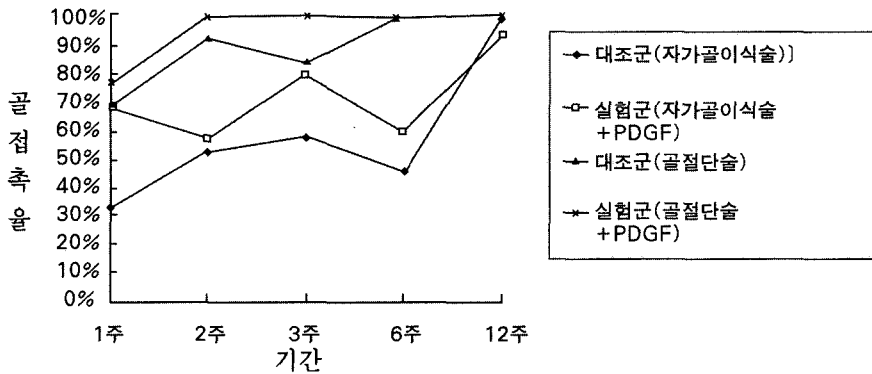


Table 2. 골성장 속도 분석 도표

V. 고 찰

본 연구에서는 우수한 임플란트를 사용하기 위하여, 현 등²⁴⁾의 유한 요소 분석(Finite Element Analysis) 중에서 가장 양호한 응력분포형태의 요소를 조합하고 구강내에서 장기간 사용 중에 나타날 수 있는 나사산의 노출과 미생물, 음식의 부착 등 박테리아 독소에 의한 치은의 자극에 의해 생길 수 있는 골소실의 가속화를 차단할 수 있도록 임플란트의 상방 1/3 부위에 연마띠를 형성한 순티타늄의 치과 임플란트를 새로 제작하여 실험에 이용하였다^{25,26)}.

치과학 영역에서의 임플란트 시술은 장기간의 예후 관찰결과 성공률이 높은 것으로 보고되었으나¹⁾ 보철물 제작의 용이 심미적 구강청결 등을 유리하게 매식하기 위해서는 적절한 고경과 폭경의 치조골이 필요하다. 또한 골밀도도 중요한 영향을 미치는데, 골주가 잘 형성된 해면골과 더불어 두꺼운 피질골판이 있는 경우 임플란트 시술의 성공을 높일 수 있다고 알려져 있다²⁷⁾.

성공적 골유착을 얻기 위하여 매식전에 12개월

정도의 발치와 골재형성기간이 필요하다. 이러한 치유기간은 심미적으로나 기능적으로 환자의 회생을 요구하며 치과의사는 이 기간동안 임시로 심미적이고 경제적으로 기능적인 보철물을 해줘야 하는 문제가 따른다. 때문에 최근에는 치유기간을 줄이기 위해 발치 직후 매식술^{3,4,9)}이 시행되어 지기도 한다. 임플란트 주위에 골형성을 증가시키는 방법으로 성장호르몬, 섬유소 접착방법, 전기적 자극 등이 제안되었으나^{20,21,22)} 성공률은 그다지 높지 않은 것으로 보고 되고 있으며 충분한 높이는 있으나 골폭경이 부족한 경우나, 절대적 폭경은 충분하지만 보철물 설치를 위한 방향 때문에 추가적인 폭경 확장이 필요한 경우를 위한 방법에 대한 연구는 최근에 들어와서야 활발해지기 시작했다. Gore-tex 등의 방어막을 이용하거나 타가골이나 골대체물 등을 이용하여 시술한 사례^{9,10,11)}가 있기는 하지만, 아직 임상적으로 명백히 인정받지는 못하고 있다²⁷⁾. 이에 따라 최근에는 임상적으로 비교적 쉽게 시술할 수 있는 술식인 골절단술(bone-splitting technique)과 자가골판 이식술(autogenous veneer bone graft) 등이 골폭경 부족을 위

한 또 다른 시술법으로 주목받고 있다.

1990년 Bruschi 등은 골폭경 확장을 위해 최초로 greenstick 골절을 이용하여 임플란트를 동시 시술한 사례를 보고하였다. 이런 방법에 의해 넓힐 수 있는 골폭경은 최대 약 4 mm 정도이나, 하악골에서는 단단한 치밀골로 인해 완전골절시키지 않고는 2 mm 정도 가능한 것으로 알려져 있다²⁶⁾. 최근에는 이를 이용하여 이식골없이 골절단술과 임플란트 식립을 동시에 하는 방법들이 많이 보고되었다. Simion 등²⁸⁾은 골절단술에 의해 임플란트와 골 사이에 생긴 공간에 Gore-tex 막을 이용한 골유도재생술을 병행하여 성공한 임상 사례를 보고하였으나 방어막을 이용한 경우에는 이를 제거하기 위한 추가적인 시술이 필요하고, 노출에 의한 감염의 우려라는 또다른 문제를 일으킬 수 있다²⁷⁾.

권²⁹⁾은 자가골 이식, 타가골, 골대체물, 골유도재생술의 병행없이 골절단술만을 이용한 성공적 임상 사례를 발표하였다. 이후에 Scipioni 등³⁰⁾은 같은 방법으로 5년간의 연구에 의해서 98.8%의 성공률을 보고하였다. 최근에는 적용 범위가 더욱 확대되어 일반적인 골절단술로는 불가능할 정도로 아주 좁은 폭경의 치조골에 fissure bur 등을 이용하여 임플란트를 식립한 사례를 Duncan 등³¹⁾이 보고하였으며, Engelke 등³²⁾은 강판(microplate) 고정법을 이용하여 다중 분할적 골절단술로 다수의 임플란트를 동시에 식립한 사례를 발표하기도 하였다.

골폭경 확장을 위한 다른 시술법은 치조골 외측에 골을 확장시키는 것이다. 이를 위한 방법으로 자가골, 동결탈회골 등의 타가골, Hydroxylapatite 등의 골대체물, 방어막을 이용한 골유도재생술 등이 연구되었다. 동결탈회골의 효과에 대한 성공 사례도 많이 보고되었지만, 자가골 만큼의 치유력과 예후를 갖지 못한 것으로 알려져 있다³³⁾. Hydroxylapatite 등의 골대체물도 임상적 적용에 안전하고 어느정도 효과가 있는 것으로 알려져 있으나, 임플란트와의 골유착을 뒤받침할 만한 장기간의 연구와 조직학적 관찰은 보고된 바 없다³⁴⁾. 골유도재생술을 이용한 경우도 성공적인 사례 보고가 많이 있으나, 급성 감염의 가능성 및 이를 위해 요구 되는 장기간의 치유(6-10개월) 기간 때문에 임상적으로 쉽게 적용하기가 힘들다. 따라서 수

술의 어려움과 골 제공부위의 이환 우려 등의 문제에도 불구하고 이들 중에서는 자가골을 이용하는 것이 최상의 방법으로 인정되고 있다³⁵⁾.

자가골 공여부는 구외에서는 두개골, 경골, 늑골 등도 이용되나 장골이 가장 많이 이용된다. 그러나 부분 무치악의 경우처럼 필요한 골의 양이 많지 않은 경우에는 구강내에서도 충분히 채득할 수 있으며, 하악 이부, 하악의 후구치 부위, 상악 결절 부위 등을 이용할 수 있다^{35,36)}. 최근에는 하악 이부 주위의 골이 가장 많이 이용되고 있다. 이는 비교적 골채득 시술이 쉽고, 골내막성골(intramembranous bone)인 하악 이부가 연골내골(endochondral bone)에 비해 골흡수가 적기 때문인데, 이는 재혈관화가 빠르기 때문으로 알려져 있다^{37,38)}. 본 연구에서는 실험 동물인 성견의 이부에서 골채득이 불가능하여 이에 가장 비슷한 성질을 갖는 하악 후구치 부위에서 골채득하여 이용하였다.

이식골은 이식형태에 따라 구분되기도 하는데, 판(veneer), 중첩(onlay), 감입(inlay), 안장(saddle) 이식 등으로 나뉜다³⁹⁾. 나머지들이 대부분 골 높이의 증대를 위해 이용되는 술식인데 반해, 치조골의 협면에 판 모양의 이식골을 부착하는 방법인 판이식술은 골폭경 확장에 이용될 수 있다.

외측에 자가골판 이식술을 이용한 골폭경 확장술로 임플란트 식립을 하는 방법은 다른 이식 방법과 마찬가지로 골이식 후 이식골의 생착에 필요한 일정 기간 후 임플란트를 식립하는 2단계 방법과 임플란트 식립을 자가골 이식과 동시에 행하는 방법으로 구분할 수 있다. 2단계에 의한 방법으로는 Misch 등³⁵⁾이 상악 구치부에 하악이부 부위골 이식 후 임플란트를 식립한 사례를 보고하였다. 동시 시술법은 이식골판을 우선 부착, 고정한 후 이식골을 관통하면서 임플란트를 식립하는 방법과 임플란트를 치조골의 원하는 위치에 우선 식립하고 노출된 부위를 이식골판을 피개, 고정하는 두가지 방법으로 구분된다. Collins 등은 전자의 방법에 의한 성공적인 시술 사례를 보고한 바 있으며, 후자의 방법으로는 권⁴⁰⁾이 임플란트 식립과 동시에 노출 부위를 하악 결절부에서 채취한 골로 피개하고 고정된 술식을 보고하였으며, 본 연구에서도 권의 방법을 이용하였다.

해부학적인 장애나 심한 골흡수로 인하여 임플란트를 식립하기에 부적절한 경우에 사용되는 자가골판 이식술 (Autogenous Veneer bone graft)과 골절단술(Splitting technique)에서 치조골 재생에 도움을 줄것으로 사료되어 지는 혈소판 유래 성장인자(PDGF)를 첨가하여 티타늄 임플란트 주변의 조기골 형성에 미치는 효과에 대하여는 별로 알려진 바가 없다.

손상부위의 초기치유과정에 관여하는 성장인자 중의 하나인 혈소판 유래 성장인자(Platelet-Derived Growth Factor : PDGF)는 1974년 Ross⁴¹⁾과 Kohler와 Lipton⁴²⁾에 의해 발견되었으며 혈소판내의 유사분열인자(mitogen)라는 의미에서 PDGF로 명명되었으나 혈소판의 α -granule 뿐 아니라 단핵구성 탐식세포, 거핵세포, 혈관내피세포, 혈관평활근 세포, 태반세포, 섬유모세포 등에 의해서도 분비되는 것으로 알려졌다⁴³⁻⁴⁶⁾. PDGF는 골생장의 전신적 또는 국소적 인자로 작용할 수 있는데 전신적 성장인자로서는 혈소판 응고시 분비되어 골절의 초기 치유과정에 중요한 역할을 할 수 있으며 국소적 인자로서는 다른 호르몬이나 성장인자와의 반응을 통해 골개조에 영향을 미칠 수 있다¹²⁾.

치과영역에서 Lynch 등은 PDGF와 Insulin-like Growth Factor(IGF)를 혼용하여 자연치¹⁴⁾와 임플란트^{20,21)} 주위의 초기치유과정을 관찰한 실험을 통해 치조골의 형성을 보고하였으며 125I-label을 사용하여 PDGF와 IGF의 반감기를 측정 한 결과 IGF는 3시간 후에 PDGF의 경우엔 42시간후에 반감기에 도달하였으며 96시간후에 4%이하의 radio-labeled proteins이 발견되었으며 2주후엔 radioactivity가 소멸되었으나 2주와 5주사이에 골형성이 계속 증가되었다고 보고하였다.

일차적 골형성과정은 미성숙 교직가골(woven calus) 형성단계와 충판골형성단계의 2단계로 구분되는데 사람에서는 17-18주, 개에서는 12주에 일차적 골형성과정이 일어나는 것으로 알려져 있다. 이 중 미성숙 교직가골 형성단계는 개에서 3-4주에 진행되는 것으로 알려져 있다.

실험A 자가골판 이식술군에서는 대조군은 2주째에, 실험군에서는 1주째에 골형성이 시작되었으나 형성된 양이 미약하였으며, 3주째에 대조군에

비해 실험군에서 골형성증가를 관찰할 수 있었고 신생골이 주로 이식골 하방의 치조골 기저부에서 유래하였다. 자가 이식골 이외의 부분에서는 정상적인 치유양상을 보였으며, 자가이식골에서는 초기군에서 골증식 양상이 보이지 않았으나 대조군에서는 12주에서 골증식 양상이 보였고, 실험군에서는 12주에서 완전한 골피개를 보였다. 그러나 성속도에서는 떨어졌다. 본 실험에서는 나사산 노출부위만 이식골로 피개하며 실제적으로 골과 접촉하고 있어 전체적인 골유지에는 이식골 자체가 큰 영향을 끼치지 않을 것으로 사료된다. 또한 12주군에서 볼 수 있듯이 이식골이 외부의 연조직 침투를 차단하면서 골형성을 유도 하였다고 사료된다. 이로 미루어 PDGF를 사용한 자가골판이식술은 정상식립시기에 준한 2차수술 및 보철물 제작이 가능하다고 사료된다.

실험B 골절단술군에서는 대조군과 실험군에서 1주째에 골형성이 시작되었으나 형성된 양이 미약하였으며 2주째에 대조군에 비해 실험군에서 골형성증가를 관찰 할 수 있었다. 공동부위에서는 시간경과에 따라 골형성이 지속적으로 이루어졌고, 실험군에서는 6주에서 완전한 골피개가 이루어진 것으로 나타났고 대조군에서는 12주에서 완전한 골피개가 이루어진 것으로 나타났다. 초기군, 중기군에서는 공동부위의 활발한 골형성에도 불구하고 일부분을 제외하고는 골유착을 관찰할 수 없었는데 공동부위에서 임플란트 사이의 거리가 있기 때문으로 사료된다. 실험군 6주에서 완전한 골피개가 이루어 졌으나 골밀도나 성속도가 떨어져 있었다. 실험군 6주에서의 대조군 6주와의 차이는 PDGF를 사용한 골절단술식이 공동부위로의 상부연조직 침투를 막고 골재생을 유도하였다는 것을 알 수 있었다. 또한 12주에서 실험군, 대조군 모두 양호한 결과를 보였으나 실험군에서 골밀도나 성속도가 대조군에 비해 더 좋았다. 이로 미루어 PDGF를 사용한 골절단술도 정상식립시기에 준한 2차 수술 및 보철물 제작이 가능하다고 사료된다.

임플란트와 골 사이의 직접적인 골 관찰을 위해서는 비탈회 조직 표본을 제작하는 것이 효과적인 것으로 알려져 있다. 과거에도 비탈회 조직을 관찰하기 위한 연구는 있었다. 1976년에 Dellling 등은 골과 치아를 탈회 없이 조직관찰하였으나 보철물이

나 임플란트가 있는 경우는 불가능하였고, 1977년에 Gross 등이 비로소 미세톱을 이용하였으나 조직의 두께를 50 μ m 이하까지 얇게 삭제할 수는 없었기 때문에 미세 관찰하지는 못하였다. 지금처럼 5 μ m 정도까지 미세 관찰이 가능하게 된 것은 1980 연대에 Donath 등에 의해서 본 실험에 사용한 것과 같은 미세 절단 연마술이 소개되면서 부터이다⁴⁷⁾. 이런 비탈회 조직 표본 제작법이 발달함에 따라 치과 임플란트 분야에도 기초적인 연구에 많이 이용되고 있으며, 골과 임플란트 사이의 골유착도 주위 조직의 변형없이 직접 관찰할 수 있게 되었다.

직접적인 골유착 관찰 이외에 비탈회 조직 표본의 제작은 치과 임플란트에서의 조직형태측을 가능하게 하였다. 조직형태측 분석법은 프랑스의 Dellese의 입체학에서 유래하였다. 이차원적 형상을 입체적으로 구상하는 입체학이 형태학적으로 응용되면서 형태계측학이 되었고, 이것이 다시 조직학에 응용되어 조직형태계측학이 되었다⁴⁸⁾. 치과 임플란트에서의 조직형태계측은 대개 임플란트 계면에서 골의 직접 부착율을 측정하거나, 임플란트 주위의 골증식을 등을 측정하는데 많이 이용된다. 본 연구에서는 골절단술 및 자가골 이식술 부위에서 골조직의 임플란트를 향한 증식속도를 정량적으로 비교하기 위하여 실험군과 대조군에서 골생성이 양호한 표본을 선택하여 공동부위의 전체 나사산에서 골이 제일 높이 형성된 정점의 나사산까지의 길이를 측정하여 골성장 속도를 비교하였는데 골절단술 군에서 전반적으로 골성장속도가 빨랐으며 실험A, B 모두 실험군에서 성장속도가 빠른 것으로 나타났다. 그러나 실험A 자가골 이식술 대조군에서도 시간경과에 따라 12주군에 가서는 서로 비슷한 결과를 보였다.

본 연구에서는 골형성이 가장 부족한 부위인 골절단술을 이용한 임플란트 식립에서 공동부위와 자가골판 이식술군의 이식골 내면을 관찰하여 이 부위에서의 혈소판 유래 성장인자의 영향을 관찰하였다. 이 부위는 골형성이 되어야 할 많은 공간이 있는 부위로 정상식립부위와의 비교는 무의미하여 골유착 정도의 비교는 할 수 없었다. 실험A 자가골판이식술군에서는 실험군 12주에서 충분히 정상군에 비교할만한 결과를 얻었고 실험B 골절단술

군에서는 대조군, 실험군 모두 양호한 결과를 얻었고 특히 실험군 12주에서 성공적 골유착을 얻어 임상에 있어 유용할 것이라 사료된다.

이상에서 혈소판 유래 성장인자를 병용한 골폭경 확장술식인 자가골판 이식술과 골절단술은 임상적용에 어려움이 없으리라고 사료되며 골유착의 차이는 관찰기간에 따라 차이가 있어 실험 A, B 모두 더 오랜 치유기간을 가지면 더 증가하리라 사료된다. 조직학적 및 골성장속도 분석 결과 혈소판 유래 성장인자가 신생골 형성속도를 증가 시킨다고 사료된다.

생체내에서 골절치유나 손상치유 과정 중에 각종 성장인자들이 상호보완적으로 작용한다는 것은 잘 알려진 사실이다. 이러한 관점에서 볼 때 여러 성장인자들을 복합 투여할 경우 한가지만 사용한 것 보다 좋은 결과를 얻을 수 있으리라 생각된다. 따라서 PDGF와 다른 성장인자와의 병용투여에 대한 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다.

V. 결 론

Surgicel을 함유매개체로 사용하여 혈소판 유래 성장인자(PDGF)가 골 폭경이 부족한 경우 티타늄 임플란트 주변의 조기골 형성에 미치는 효과를 알아보기 위해 직경 4mm, 길이 12mm의 나선형 임플란트를 자가골판 이식술 및 골절단술 부위에 식립하고 골결손 부위를 4 μ B의 혈소판 유래 성장인자를 Surgicel에 점적 흡수시켜 성견 하악골에 매식후 3일, 1주, 2주, 3주, 6주, 12주에 걸쳐 임상적, 방사선학적 및 광학 현미경으로 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 임상적 및 방사선학적 소견에서는 염증소견이나 임플란트 주위에 방사선투과상이 관찰되지 않았다.
2. 광학현미경적 소견에서 실험A 대조군은 2주째에, 실험군은 1주째에 골형성이 시작되었으나 형성된 양이 미약 하였으며 3주째에 대조군에 비해 성장인자를 사용한 실험군에서 골형성 증가를 관찰할 수 있었고 실험B는 대조군과 실험군에서 1주째에 골형성이 시작되었으나 형성된 양이 미약하였으며 2주째에 대조군에 비해 성장

인자를 사용한 실험군에서 골형성 증가를 관찰할 수 있었다.

3. 실험A에서는 자가골이식 부위에서 골유착은 거의 없이 섬유성 피개만 이루어지고 실험군(PDGF) 12주에서는 완전한 골피개가 이루어졌으나 성숙도에서는 떨어졌다. 실험B는 대조군절단 부위에 비교적 고르게 골형성이 일어나고 상부로부터의 연조직침투도 예방한 것으로 관찰되었다. 실험군에서는 6주에서 대조군 12주에 비견한만한 골피개 양상이 관찰되었다.
4. 골성장속도 분석에서는 모든 실험군에서 성장속도가 빠른 것으로 나타났다.

결론적으로 혈소판 유래 성장인자는 신생골형성속도를 증가시킨다고 사료된다. 향후 혈소판 유래 성장인자의 적정농도에 대한 연구와 차폐막의 병용사용에 의한 조기골 형성에 대해서도 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 성장인자의 투여방법 즉 함유매개체에 대한 추가적인 연구도 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Adell, R., Lekholm, U., Rockler, B., et al. : A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. *Int. J. Oral Surg.*, 10 : 387, 1981.
2. Jaffin, R.A., Berman, C.L. : The excessive loss of Br nemark fixtures in type IV bone. : A 5-year analysis. *J. Periodontol.*, 62:2, 1991
3. Barzilay, I., Graser, G., Iranpour, M., et al. : Immediate implantation of a pure titanium implant into an extraction socket : Report of a pilot procedure. *Int. J. Oral Maxillofac. Impl.*, 6:277, 1991.
4. Krump, J.L., Barnett, B.G. : The immediate implant : A treatment alternative. *Int. J. Oral Maxillofac. Impl.*, 6:19, 1991.
5. Lazzara, R. : Immediate implant placement into extraction sites : surgical and restorative advantages. *Int. J. Perio. Rerio. Dent.*, 9:333, 1989.
6. Wittbjer, J., Rohlin, M., Thorngren, K-G. et al. : Bone formation in demineralized bone transplants treated with biosynthetic human growth hormone. *Scand. J. Plast. Reconstr., Surg.*, 17:109, 1983.
7. Zilch, H., Nofke, B. : Beeinflusst der fibrinkleber die Knochenneobildung. *Unfallheilkunde*, 84:363, 1981.
8. Park, J-B., Young, S.O., Kenner, G.H., et al. : Dental implant fixation by electrically mediated process. *Biomater. Med. Devices Artif. Organs*, 6:291, 1978.
9. Nyman, S., Lang, N.P., Buser,D., et al. : Bone regeneration adjacent to titanium dental implants using guided tissue regeneration : A report of two cases. *Int. J. Oral Maxillofac. Impl.*, 4:19, 1989.
10. Becker, W. Becker, B.E. : Guided tissue regeneration for implants placed into extraction socket and implants dehiscences : Surgical techniques and case report. *Int. J. Perio. Dent.*, 10:377, 1990.
11. Buser, D., Bragger, U., Lang, N.P., et al. : Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clin. Oral Impl. Res.*, 1:22, 1990.
12. Canalis, E., McCarthy, T.L., Centrella, M. : The role of growth factors in skeletal remodelling. *Endocrinol. Metabol. Clinics North Am.*, 18:903, 1989.
13. Lynch, S.E., Williams, R.C., Polson, A.M., et al. : A combination of platelet-derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 16:545, 1989.
14. Lynch, S.E., Ruiz, de Castila, G., Williams, R.C., et al. : The effect of short term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing. *J. Periodontol.*, 62:458, 1991.
15. Pfeilshifter, J., Oeshner, M., Neuman, A., et al. : Stimulation of bone matrix appostion, in

- vitro by growth factors, a comparison between insulin-like growth factor-I, platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta. *Endocrinol.*, 127:69, 1990.
16. Canalis, E. : Effect of growth factors on bone cells replication and differentiation. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 193:246, 1985.
 17. Piche, J.E. Graves, D.T. : Study of the growth factor requirements of human bone-derived cells. : A comparison with human fibroblasts. *Bone*, 10:131, 1989.
 18. Bonewald, L.F. Mundy, G.R. : Role of transforming growth factor-beta in bone remodeling. *Clin. Orthop.*, 250:261, 1990.
 19. Canalis, E., McCarthy, T.L., Centrella, M. : Effects of platelet-derived growth factor on bone of formation in vitro. *J. Cell Physiol.*, 140:530, 1989.
 20. Buser, D., Hernandez, R., Weber, H.P., et al. : Effects of growth factors on bone regeneration around titanium implants. *J. Dent. Res.*, 70:301, 1991
 21. Lynch, S.E., Buser, D., Hernandez, R.A., et al. : Effects of the Platelet-derived growth factor/Insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J. Periodontol.*, 62:710, 1991.
 22. Cho, M., Lin, W-L., Genco, R.J. : Platelet-derived growth factor-modulated guided tissue regenerative therapy. *J. Periodontol.*, 66:522, 1995.
 23. Park, J-B., Matsuura, M., Han, K-Y., et al. : Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with Platelet-derived growth factor. *J. Periodontol.*, 66:462, 1995.
 24. 현영근, 권종진: 삼차원 유한요소 해석에 의한 골내 임플란트의 구조에 관한 연구. *대한치과보철학회지*, 35: 181-210, 1997.
 25. Sennerby, L., Ericson, L.E., Thomsen, P., et al.: Structure of the bone-titanium interface in retrieved clinical oral implants. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2: 103-111, 1991.
 26. Misch, C.E.: *Contemporary implant Dentistry*, Mosby publishing, 19-42, 1993.
 27. Dahlin, C., Lekholm, U. Linde, A.: Membrane-induced bone augmentation at titanium implants. A report on ten fixtures followed from 1 to 3 years after loading. *Int. J. Periodont. Rest. Dent.*, 11: 273-281, 1991.
 28. Simion, M., Baldoni, M. Zaffe, D.: Jaw bone enlargement using immediate implant placement associated with a split-crest technique and guided tissue regeneration. *Int. J. Periodont. Rest. Dent.*, 12: 463-473, 1992.
 29. 권종진: 심하게 퇴축된 치조골에서의 임플란트 식립술(bone-split technique). *치과 연구*, 37: 29-35, 1995.
 30. Scipioni, A., Bruschi, G. Calesini, G.: The edentulous ridge expansion technique: A five-year study. *Int. J. Periodont. Rest. Dent.*, 14: 451-459, 1994.
 31. Duncan, J.M. Westwood, R.M.: Ridge widening for thin maxilla: A clinical report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 12: 224-227, 1997.
 32. Engelke, W.G.H., Doz, P., Diederichs, C.G., et al.: Alveolar reconstruction with splitting osteotomy and microfixation of implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 12: 310-318, 1997.
 33. Becker, W., Becker, B.E. Caffesse, R.: A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. *J. Periodontol.*, 65: 1128-1133, 1994.
 34. Deed, M.E., Hosny, M. Sharawy, M.: Osteogenesis in composite grafts of allogenic demineralized bone powder and porous hydroxylapatite. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 47: 50-56, 1989.
 35. Misch, C.M., Misch, C.E., Resnik, R.R. et al.: Reconstruction of maxillary alveolar defects with mandibular symphysis grafts for dental implants: A preliminary procedural report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 7: 360-366, 1992.

36. Bruggenkate, C.M., Kraaijenhagen, H.A., Kwast, W.A.M., et al.: Autogenous maxillary bone grafts in conjunction with placement of ITI endosseous implants. A preliminary study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 21:81-84, 1992.
37. Smith, J.D. Abramson, M.: Membranous vs endochondral bone autografts. *Arch. Otolaryngol.*, 99: 203-205, 1974.
38. Kusiak, J.F., Zins, J.E. Whitaker, L.A.: The early revascularization of membranous bone. *Plast. Reconstruc. Surg.*, 76: 510-514, 1985.
39. Block, M.I. Kent, J.N.: Endosseous implants for maxillofacial reconstruction. Saunders company, 1995.
40. 권중진: 심하게 퇴축된 치조골에서의 임플란트 식립술(veneered bone graft). *치과연구*, 37: 29-33, 1995.
41. Ross, R., Glomset, J., kariya, B., et al.: A platelet derived growth factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc. Nat. Acad. sci(USA)*., 71:1207, 1974.
42. Kohler, N. Lopton, A. : Platelets as a source of fibroblast growth promoting activity. *Exp. cell Res.*, 87:297, 1974.
43. Ross, R., Raines, E.W., Bowen-Pope, D.F. : The biology of platelet-derived growth factor. *Cell*, 46:155, 1986.
44. Ross, R. Vogel, A. : The platelet-derived growth factors. *Cell*, 14:203, 1978.
45. Bennett, N. Schultz, G.S. : Growth factors and wound healing : Biochemical properties of growth factors and their receptors. *AM. J. Surg.*, 165:728, 1993.
46. Caffesse, R.G. Quinones, C.R. : Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontology 2000*, 1:69, 1993.
47. Donath, K. Breuner, G.: A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. *J. Oral Pathology*, 11: 318-326, 1982.
48. Buser, D., Dahlin, C. Schenk, R.K.: Guided bone regeneration in implant dentistry. Quintessence publishing, 1994.

Explanation of Photographs

- Fig. 1. Group A Control (1st week, x40)
< autogenous veneer bone graft >
Granulation tissue with abundant inflammatory cells was seen.
- Fig. 2. Group A Experiment (1st week, x40)
< autogenous veneer bone graft +PDGF >
Blood clot and osteoclast was observed at grafted site.
- Fig. 3. Group A Control (1st week, X40)
Granulation tissue having abundant inflammatory cells was seen.
- Fig. 4. Group A Experiment (1st week, X40)
Blood clot and osteoclast were observed at grafted site.
- Fig. 5. Group A Control (12th week, x2,3)
Bone formation from basal bone was seen at grafted site.
- Fig. 6. Group A Experiment (12th week, x2,1)
Note the bone formation from the grafted bone.
- Fig. 7. Group A Control (12th week, x40)
Upward bone growth and connective tissue was seen.
There was no direct contact found at grafted site.
- Fig. 8. Group A Experiment (12th week, x40)
Direct contact was found at the grafted site, and no connective tissue was seen.
- Fig. 9. Group B Control (1st week, x40)
< bone - split >
Note the early bone formation, however with no bone found close to the implant.
- Fig. 10. Group B Experiment (1st week, x40)
< bone - split + PDGF >
There is an active newly formed bone formation close to the implant.
- Fig. 11. Group B Control (3rd week, x40)
Granulation tissue was still found with no direct contact.
- Fig. 12. Group B Experiment (3rd week, x40)
The interface was composed of more calcified bone.
- Fig. 13. Group B Control (12th week, x2,6)
Deep bone infiltration into space in between the threads were seen.
- Fig. 14. Group B Experiment (12th week, x2,3)
The interface was almost filled with mature lamellated bone.
- Fig. 15. Group B Control (12th week, x40)
Direct contact can be seen with mature bone.
- Fig. 16. Group B Experiment (12th week, x40)
Direct contact can be seen in nearly all surfaces with mature bone.

논문사진부도 ①



Fig. 1



Fig. 2

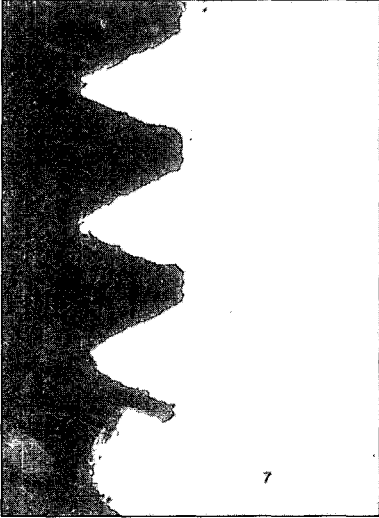


Fig. 3

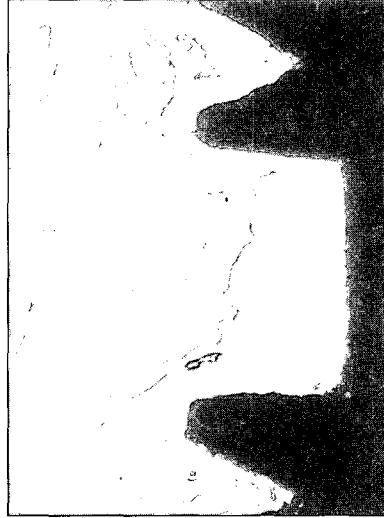


Fig. 4

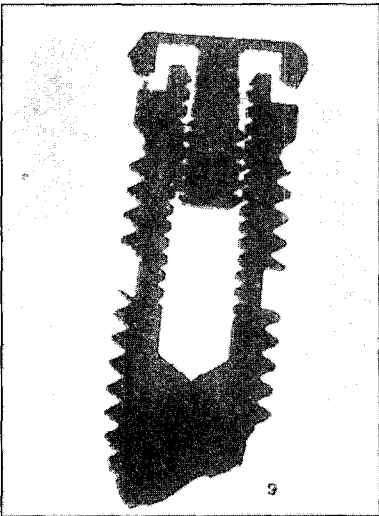


Fig. 5

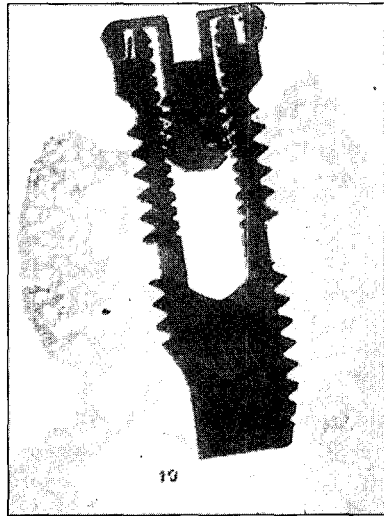


Fig. 6

논문사진부도 ②

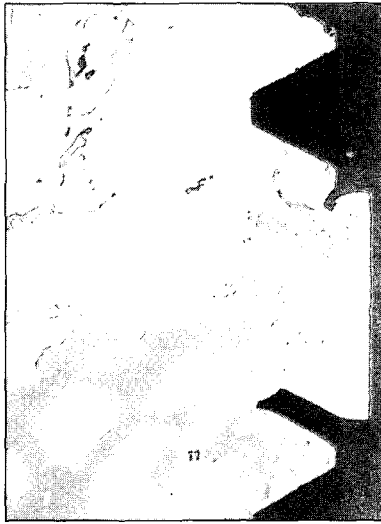


Fig. 7



Fig. 8

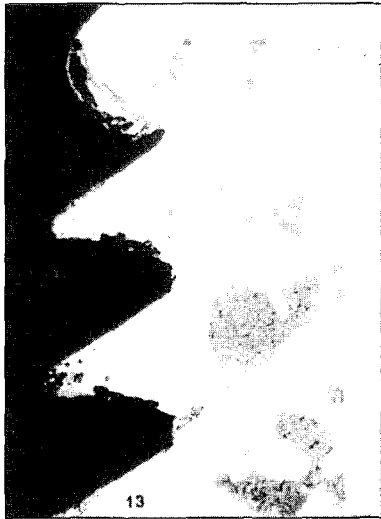


Fig. 9



Fig. 10

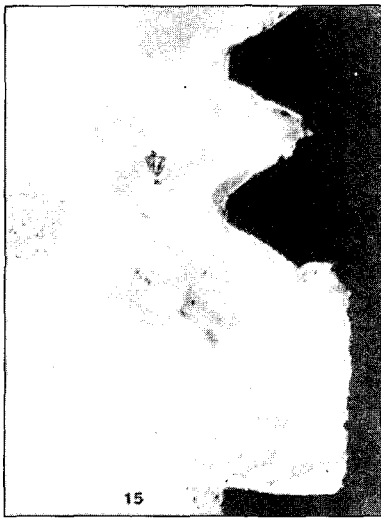


Fig. 11



Fig. 12

논문사진부도 ③

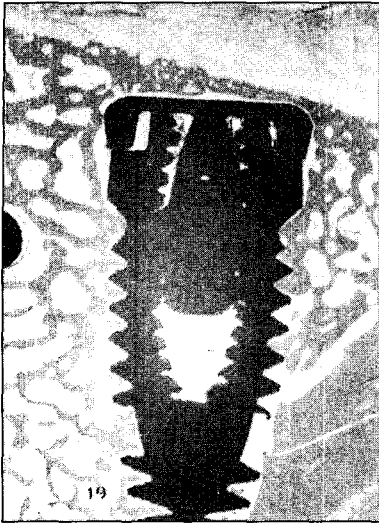


Fig. 13

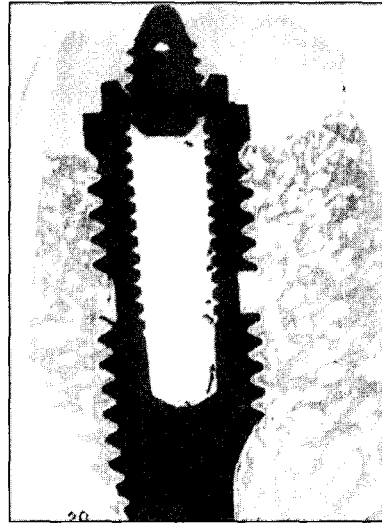


Fig. 14

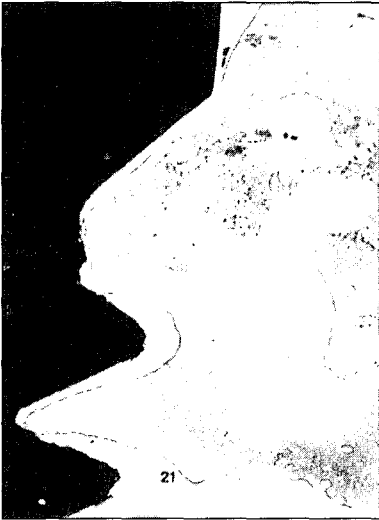


Fig. 15



Fig. 16

ABSTRACT

AN EXPERIMENTAL STUDY OF PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR ABOUT BONE FORMATION IN DENTAL IMPLANT

Jae-jun Ryu · Jong-jin Kwon · Han-kyum Kim

Major in Dentistry, Department. of Medical Science, Korea University.

Bony fixation of implants during the early phase of healing is important in order to get secondary stability of the implant assuring the success of the treatment. Because the successful placement of the implant is limited by the quality and quantity of bone, other agents which stimulate bone formation in the peri-implant spaces has been illustrated.

Platelet-derived growth factor (PDGF) has been shown to regulate DNA and protein synthesis in bone cells in vitro and to interact synergistically to enhance soft tissue wound healing in vivo.

The purpose of this study was to evaluate bone promotion around implants which were augmented with sagittal split osteotomy or autogenous veneer bone graft using the platelet derived growth factor(PDGF).

After placement of newly designed twenty four screw-type implants, which were 12mm in length and 4mm in diameter in 6 dogs, 4 μ g of PDGF B/B was applied with surgical carriers. The dogs were sacrificed at 3 days, 1, 2, 3, 6, and 12 weeks after implantation. Specimens were examined clinically, radiographically, histologically, and histomorphometrically.

The results were as follows:

1. Clinically and radiologically, there was no significant difference in bone formation and healing pattern between experimental and control group.
2. In autogenous veneer bone graft group, bone formation was observed at 1st week in the experimental groups but 2nd week in the control groups.

At 3rd week, the experimental groups showed more bone formation comparing to the control groups.

3. In sagittal split osteotomy group, bone formation was observed at 1st week in both groups.

But the experimental groups showed more bone formation comparing to the control groups after 2nd week.

4. The bone growth rate of experimental group was more rapid than that of control group.

These results indicated that PDGF did not affect the initiation of new bone formation, but it accelerated the bone formation at the early period.