

<표지>

논문제목: 발치 후 즉시 임플란트 식립시 이식된 hBMP-1의 조직학적 고찰

저자: 이은영, 김경원, 최희원, 엄인웅\*, 정호용\*\*

소속기관: 충북대학교 의과대학 구강악안면외과학교실, 의학연구소, 한국조  
직은행\*, 인치과클리닉\*\*

별책부수: 30부

## 발치 후 즉시 임플란트 식립시 이식된 hBMP-I의 조직학적 고찰

이은영, 김경원, 최희원, 엄인웅\*, 정호용\*\*

충북대학교 의과대학 구강악안면외과학교실, 의학연구소, 한국조직은행\*, 인치과클리닉\*\*

### <Abstract>

The histologic study of hBMP-I for immediate implant fixation

Eun-Young Lee, Kyoung-Won Kim, Hee-Won Choi, In-Woong Um,\*  
and Ho-Yong Chung\*\*

Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, College of Medicine and Medical Research  
Institute, Chungbuk National University, Korea Tissue Bank\* and In-Dental Clinic\*\*

A low molecular weight component named bone morphogenetic protein(BMP) chemically isolated from the organic matrix of bone, induce postfetal connective tissue cells surrounding small blood vessels to differentiate into cartilage and bone. The end product of BMP is a spherical ossicle of lamella bone filled with red bone marrow for the functional loading. This is a important point that the graft material is embedded the defect site during the implant surgery.

Because present knowledge of the relationship between BMP and bone regeneration arises mainly from studies of induced bone formation in heterotopic sites, it would be helpful to determine whether BMP plays any part in the process of bone healing. The BMPs have been shown to play crucial roles in normal skeletal development as well as bone healing and are able to activate transcription of genes involved in cellular migration, proliferation, and differentiation. The delivery of BMP on matrices has been efficacious in the treatment of defect bone in implant surgery.

The purpose of the histologic study was to evaluate the effect of DLB(demineralized lyophilized bone) coated with purified human BMP(hBMP-I) in immediate implant surgery with bony defect to obtain the functional structure of implant asap.

The ability of a graft of hBMP-I to accelerate bony defect repair provides a rationale for its use in immediate implant surgery that have large bone defect in edentulous area.

**Key Words:** hBMP-I, DLB, Immediate implant, Purified human BMP

## I. 서론

동종골, 자가골, 이종골, 및 합성골 등 수많은 골이식재들이 구강 및 악안면 영역의 골결손부 재건을 위해 사용되어 왔다. 이러한 이식재들에 대한 평가는 생리적, 구조적 회복뿐만 아니라 기능적 회복을 통한 재건의 결과를 통하여 평가되므로 보다 빠른 기간 내에 정상적인 해부학적 구조 및 기능적 역할을 수복할 수 있도록 발전되어 왔다<sup>1)</sup>. 특히 사회적, 경제적 발전과 함께 구강악안면영역에서의 임플란트 식립술은 단기간 동안에 많은 발전을 가져왔으며 임플란트의 금속재료의 발전과 함께 골결손이 동반된 부위에 대한 임플란트 식립술도 보다 많이 요구되고 있다. 임플란트와 주위 골조직과의 골유합(osseointegration)을 위해서는 주위 실활골(living bone)이 중요한 역할을 수행하므로 골결손이 있는 경우에 신생골을 조속히 유도할 수 있는 이식재에 대한 많은 연구가 되고 있다.

통상의 임플란트 시술에서 추후 보철물을 장착하여 정상적인 기능을 얻기 위해서는 먼저 임플란트를 식립하기 전에 치아를 발거한 뒤 발치와의 골치유를 위하여 6-12개월 기다리거나 골결손이 있는 경우는 GBR(guided bone regeneration)을 실시하여 골치유의 기간을 두었다. 적절한 골치유가 이루어진 뒤 임플란트 식립 후에도 임플란트와 주위 골간의 골유합을 위해 수개월을 기다려야 하기에 골결손을 동반한 발치 후 최소 1-2년 후에야 최종 보철물의 장착이 가능하다. 발치와의 골치유를 기다리는 수개월의 기간은 의사나 환자 모두에게 지루하고 고통스러울 뿐만 아니라 그 기간동안의 치조골의 수직적, 수평적 골 흡수도 필연적이며 골낭종과 같은 양성종양이나 염증 등으로 인한 골결손부의 크기를 확대시킬 수 있는 인자가 존재하는 경우, 이는 임플란트 식립시 불리한 식립 조건이며, 또한 양호한 임플란트와 주위골 사이의 골유합도 기대하기 어렵다. 이러한 불리한 여건으로 인해 임플란트와 주위 골조직 사이에 골유합이 이루어지지 않고 섬유성유합(fibrointegration)이 일어날 경우는 임플란트의 실패를 의미한다. 여기에서의 골유합은 살아 있는 골조직과 저작기능을 할 임플란트간의 구조적, 기능적 직접 결합을 의미한다. 이는 살아있는 골조직과 삽입해야 하는 이식조직의 표면과의 관계이며, 식립된 임플란트 주변과 표면에서 골전도와 골유도를 통한 적절한 골형성이 필요하다. 그러나 타이타늄(Titanium) 임플란트는 훌륭한 골전도능을 보유하고 있지만 골유도능을 가지고 있지는 않으므로 임플란트와 주위 자가골 사이의 결손부에 신생골 형성을 빠른 시간 내에 유도하여 임플란트와 골조직 사이의 골유합을 얻기 위하여 골이식이 필요하게 된다<sup>2,3)</sup>.

골형성 기전은 일반적으로 세 가지 기전으로 설명하는데, 첫 번째는 골생성(Osteogenesis)으로써 이식재가 골아세포나 골세포를 형성할 수 있는 전골아세포로 이루어진 것으로 이는 자가골 이식을 들 수 있고, 두 번째는 골유도(Osteoinduction)로 이식재가 이식부위에 혈관생성과 골생성을 자극하는 국소 성장인자를 가지고 있는 경우이다. 섬유아세포나 혈소판, 손상부위의 혈병으로부터 유리되는 다양한 오토크라인, 파라크라인 성장인자와 상호 관련된 많은 실험 논문이 나와 있고 이러한 성장인자들이 이식부위의 미분화간엽세포를 자극하여 골아세포나 골세포로 세포 변환을 유도한다는 것이다. 세 번째의 기전은 골전도(Osteoconduction)로 골형성을 위한 스캐폴드(Scaffold, 발판재료)로 이식재가 작용하는 것이다<sup>2~9)</sup>. 수혜부위에 혈관, 혈관주위조직, 전골아세포 등이 밀려들어올 수 있는 스캐폴드를

구성하는 것으로서 이와 같은 과정은 이식부위의 골형성을 위해 최소한 3곳의 골벽이 유지되어야 한다. 이식재 입자 주위에 파골세포군이 형성되면서 스캐폴드의 흡수와 신생골 형성이 조화를 이루게 되며 이는 생리학적 리모델링 과정과 유사하다. 이때 이식재는 다공성을 보이고 신생골은 잔존 이식재 입자를 둘러싸는 'capping'의 양상을 보인다<sup>9-11)</sup>.

이와 같은 골치유기전이 임플란트와 주위 골 사이에서 일어나므로 보다 효율적인 임플란트와 주위 골 사이에 골유합을 위하여 결손부에 이식할 이식재의 선별에 신중을 기해야 한다. 이식재의 종류는 일반적으로 알려진 대로 자가골, 동종골, 이종골, 합성골 등이 다양하게 있지만 골형성 기전을 중심으로 그리고 각 이식재의 장단점을 살피고 수술부위의 상태와 환자의 여건에 따라 선별되어야 할 것이다. 환자 자신의 신체에서 채취하는 경우가 아니라면 골치유 기전에 따라 골유도와 골전도를 동시에 일으킬 수 있는 이식재를 선별하는 것이 일반적인 이식재를 선택하는 하나의 기준이 될 수 있고 본 연구에서는 골형성 기전에 따라 골유도능을 향상시킨 동종골 분말을 치근단 낭종을 동반한 하악 제1대구치를 발치한 후 즉시 식립한 임플란트와 함께 이식한 임상증례를 살펴보기로 한다. 본 연구에서는 인체골에서 추출된 골형성단백/비교원질성 단백질 복합체(BMP/NCPs)를 효과적으로 이식하기 위해 전달체로 동종탈회골분말(DLB in Korea Tissue Bank)을 사용하여 처리한 BMP(hBMP-I in Korea Tissue Bank)를 사용하였다. 임플란트 주위의 큰 결손부에 hBMP-I을 이식한 뒤 수술 후 5주와 15주에 이식부위에 생성된 신생골을 채취하여 주변 환경에 따른 동일 이식재의 골화 과정 차이를 관찰하였다. 조직학 및 방사선학적 고찰에서 구조적, 기능적으로 양호한 결과를 얻었으며, 향후 보다 많은 증례 및 연구가 필요하리라 사료된다.

## II. 대상 및 방법

hBMP-I의 처리과정은 한국조직은행의 방법에 따른 것으로, 사람의 장골(long bone)을 이용하여 탈회동종골분말로 처리하고 여기에서 Urist의 방법에 의하여 native BMP를 추출하였다. 추출한 BMP의 전달체는 자체에 BMP를 포함하고 있는 탈회동종골분말(DLB)을 사용하여 여기에 인체에서 추출한 BMP를 코팅하여 초기 골유도능을 향상시킨 이식재를 처리하여 사용하였으며 완제품은 한국조직은행의 hBMP-I을 사용하였다.<sup>12)</sup>

증례는 47세의 남자 환자로서 하악 제1대구치에 발생한 치근단 낭종 및 치주질환으로 심한 치아 동요와 방사선 촬영상에 치아 주위로 심한 골파괴 양상으로 인한 골결손부를 관찰할 수 있었다(Fig.1). 해당 치아를 발거하고 즉시 임플란트를 식립하기를 희망하여 임플란트 식립하고 주위의 골결손부에는 빠른 기간 내에 신생골 형성을 유도하기 위해 hBMP-I을 이식하였다. 또한 협측골 결손을 회복하기 위해 골조직인 동시에 차폐막 역할의 수행이 가능한 GBM(gelatinized bone matrix)을 이식부위와 치주조직 사이에 삽입하였다(Fig.2). 골형성 과정을 확인하기 위해 식립 즉시(Fig.3), 식립 4주후 (Fig.4), 식립 8주후, 이차 수술 직후 및 식립 1년 3개월 후(Fig. 5)의 방사선 촬영을 시행하였다. 또한 조직학적 관찰을 위해 hBMP-I을 이식한 곳에서 생성된 신생골을 이식후 5주(Fig.6-a,b,c) 및 15주(Fig.7-a,b,c)에 채취하여 조직학적 소견을 고찰하였다.

### III. 결과

#### 1. 조직학적 고찰

이식 후 5주와 15주의 조직학적 고찰은 3부위에서 조직을 채취하여 H&E 염색을 시행하여 관찰하였다. 먼저 피판(flap)을 형성한 직하방에 이식된 부분(Ⓐ)과 그 하방쪽, 즉 임플란트의 커버스크류 직상방 부위(Ⓑ), 그리고 임플란트 본체의 측면에 이식된 부위(Ⓒ)로 구분하였다(Fig. 4 참조).

이식 후 5주째에는 치은 하방부위(Fig.6-a)에서는 많은 수의 염증세포와 출혈 소견이 관찰되었으나, 커버스크류 상방 부위(Fig. 6-b)와 임플란트 본체 주위(Fig.6-c)에서는 염증반응이 관찰되지 않았고 임플란트 본체 주위(Ⓒ)는 커버스크류 상방부위(Fig. 6-b)와 유사하나 보다 치밀한 상태로 주변 자가골로부터 유입된 결합조직으로 잘 싸여져 있었고 이식재는 별다른 흡수 소견 없이 골치유의 양상을 관찰할 수 있었다.

이식 15주의 조직학적 소견은 치은 직하방(Fig.7-a) 부위는 이식 5주(Fig.6-a)와 비교하여 염증소견은 없었고 이식재의 흡수와 함께 잘 구성된 교원질 섬유조직이 관찰되었으며 커버스크류 직상방 부위(Fig.7-b)에서는 이식재 주위로 잘 구성된 치밀한 결합조직이 관찰되고 이식재 내부로의 신생혈관의 유입과 더불어 골아세포의 유입과 부착을 관찰할 수 있었다. 임플란트 본체 주변(Fig.7-c)의 이식부위에서는 많은 수의 골아세포 및 골세포를 관찰할 수 있었고 많은 혈관과 함께 이식재에 바로 침착된 신생골 형성을 보이고 하버시안시스템의 구성단계에 진입하고 있음을 관찰할 수 있었다.

#### 2. 방사선학적 고찰

방사선학적 고찰에서 임플란트 식립 직후(Fig.3)와 식립 4주후(Fig.4)를 비교해본 결과 식립 4주만에 임플란트 주위 및 커버스크류 상방에 많은 양의 신생골로 보이는 방사선 불투과상을 관찰할 수 있어 임상적으로 신생골 형성의 단계로 추정할 수 있었다.

임플란트 식립후 1년 3개월 후(Fig. 5)에도 보철물이 장착되어 기능을 수행하면서 임플란트 주위골의 흡수소견은 없었고 이식된 골결손부의 골소주(trabecula)와 함께 주위골과 유사한 흑화도를 관찰할 수 있어 양호한 골개조(remodeling)의 과정을 거친 골적응(adaptation) 단계를 확인할 수 있었다.

#### 3. 육안적 임상 고찰

생검을 위해 술후 5주에 이식부위 개방 당시 hBMP-10이 이식된 곳은 기구 탐침시 일정 강도가 있었고 커버스크류 상방에 많은 양의 신생골이 형성되어 일부를 생검용으로 적출하였다.

협측부에 삽입한 GBM은 흡수소견 없이 차폐막의 역할을 수행하였다.

술후 15주에는 육안으로 거의 인접골과 유사한 상태의 골강도를 보였고 GBM은 술후 5주보다는 흡수가 된 것으로 보이거나 일정 두께를 유지하고 있었다.

치주질환으로 인해 치아 발치 후 골결손부가 컸음에도 불구하고 통상적인 보철물 장착의 시

기보다 빠른 임플란트 식립 후 20주에 보철물을 장착하여 약 10개월 후에도 골흡수 없이 임플란트의 기능을 잘 수행하고 있었다.

#### IV. 고찰

임플란트 식립의 성공은 임플란트와 주변 골사이의 긴밀한 골유합이 이루어지고 상부 보철물의 기능이 잘 이루어져야 한다. 임플란트 주재료인 Titanium은 생물학적 적합성이 뛰어나고 주위의 골조직과 잘 결합하므로 이식재로서는 이상적이라 할 수 있고 실제로 오랜 기간 사용되어져 왔다<sup>11,12)</sup>. 어떤 종류의 임플란트라든 직접적인 골유합과 간접적인 뼈 고정에 따라 장기간의 결과가 달라지며 골유합이 이루어지지 않고 섬유성 유합이 임플란트와 주위 골 사이에 일어났다면 이는 임플란트의 실패를 의미하는 것이다. 더욱이 식립된 임플란트 주위로 골결손부가 존재하여 골유도 재생술이 필요한 경우는 이식된 이식재의 종류에 따른 골형성 과정의 평가가 임플란트 식립 후 보철 수복의 시기 결정 및 임플란트의 성공여부에 막대한 영향을 미치게 된다. 현재 일반적으로 임플란트 식립 후 2차수술까지 수개월의 긴 시간이 임플란트 시술의 단점일 수 있으므로 골유합을 가속화할 수 있는 확실한 방법이 필요하다. 더욱 상악의 경우와 같이 골질이 나쁠 때 골유합을 증가시킬 수 있는 방법이 있다면 임상에서 실제 진료를 시행하는데 많은 도움이 될 것이다.

골유합을 가속화시키는 방법을 찾기 위해서는 골형성과 치유에 관한 기전 및 그 생리에 대한 완벽한 이해가 필수적이며 이러한 과학적인 지식과 사실 바탕 위에 여러 방법이 논의되어야 한다. 그 중 하나가 골 성장인자(bone growth factor)를 국소적으로 도포하여 뼈를 형성하고 재생하는 것을 촉진시키는 방법이다 할 수 있다.

Urist 등은 탈회골기질에서 골유도능이 있는 골형성 단백질(Bone Morphogenetic Protein : BMP)을 추출하여, 쥐의 근육, 동물과 사람의 골결손 부위에 이식한 경우 일관되게 신생골을 형성한다는 것을 관찰, 보고하였다<sup>13)</sup>. 이는 BMP의 골유도능에 대한 발견이며 BMP의 발견이후 지속적인 임상응용에 대한 시도가 되어왔다. 정형외과 영역에서는 재조합BMP를 골절부위에 주입하여 주입하지 않은 골절부위에서는 관찰되지 않았던 연골성 가골이 주입 1주만에 관찰되었으며 통상의 골치유의 기간을 20-50%정도 단축할 수 있음을 발표하였다<sup>14)</sup>. 임상적으로 재조합BMP(rhBMP-2)를 장골(long bone) 골절이나 척추의 재건술에 사용하기 위해 흡수성 콜라겐과 함께 사용한 경우에도 골절부위의 골재생이 신속히 일어났음을 보여주고 있다<sup>14-16)</sup>.

구강악안면외과 영역에서는 골결손 부위를 채워 줄 수 있으면서 동시에 무치악 부위나 상악동과 같이 골증강술이 필요한 경우가 많으므로 부피의 충족(space filler)과 골형성을 신속히 할 수 있는 이식재가 요구된다는 점에서 흡수성 콜라겐이 BMP와 같이 사용되어져 왔다<sup>17)</sup>. 더욱이 종양세포의 성장을 촉진하지 않는다는 결과를 통해 BMP가 성장인자라기 보다는 분화인자임을 알 수 있다. 이와같이 BMP가 골형성의 여러 단계에서 영향을 미친다는 것의 중요성은 치과 영역에서의 BMP 작용이 연골을 형성을 하지 않는다는 것으로 그 이유는 첫째로 상, 하악골의 발생기전 자체가 골막내골을 형성하기 때문이며, 둘째 상, 하악골 골절치유에 있어서도 견고 고정(rigid fixation)만 된다면 연골을 생성하지 않는다는 것이다. 견고

고정의 개념은 임플란트와 연관지어 생각한다면 초기 고정을 의미하는 것으로 볼 수 있는 것이다. 따라서 골유도 단계에서 세포분열(mitosis) 후 바로 직접 골 침착(bone matrix deposition)이 되므로 몇 단계를 단축시킬 수 있다<sup>18)</sup>.

이와 같이 치유기간의 단축할 수 있는 가능성은 본 연구의 식립 15주의 조직학적 고찰에서 이식재 주위로 연골화 과정없이 신생골이 직접 침착되는 현상에서 확인할 수 있었다(Fig. 7-c). 또한 동일 이식재 일지라도 수혜부의 상태에 따라 다른 치유양상을 나타내므로 주변 조직에서 풍부한 혈관유입이 가능하고 미분화 간엽세포를 제공받을 수 있다면 BMP가 증강된 이식재는 이식재 표면에 바로 신생골을 침착시키면서 기능을 수행할 수 있는 하버시안 시스템의 구축을 한다는 사실을 조직학적 고찰과 방사선 사진을 통해 확인할 수 있었다. 비록 환자에게 이식된 조직을 채취하는 것이 용이하지는 않았으나 이식 15주 후 치은 하방의 치유상태(Fig. 7-a)는 잘 구성된 교원질 섬유로 치주조직과 동화되어 있었고 임플란트 커버 스크류 상방(Fig. 7-b)에서는 주변환경이 메탈인 임플란트와 인접하고 주위 골조직으로부터의 혈행공급이 임플란트의 측면부위보다 적게되어 골유도에서 관찰되는 세포분화보다는 이식재 주위로 치밀한 결합조직이 관찰되는 골전도의 양상을 보였다. 협측으로는 골벽 소실이 있어 GBM으로 차폐막(barrier)을 형성하였으나 측면과 설측으로는 골조직으로부터 혈행공급이 원활한 임플란트 측면부위(Fig. 7-c)에서는 이식재에 포함된 BMP의 영향을 받은 분화된 세포들이 이식재 표면에 직접적으로 골을 형성하여 연골 형성없이 신생골을 침착시키고 있었으며 리모델링을 확인할 수 있는 하버시안 시스템을 초기 구성하고 있어 기능성 골치유의 양상을 확인할 수 있었다. 즉 임상적으로 신생골을 형성하고 기능적 골치유를 한다는 것은 조직학적으로 단순한 골양 물질만을 형성하는 것과 많은 차이가 있으며 기능적 골치유는 하버시안 시스템을 완성하여 일정 스트레스를 견딜 수 있어야 한다는 측면에서 식립 1년 3개월의 방사선 사진(Fig. 5)의 골소주 양상은 식립 15주의 조직학적 사진에서 기능적인 골적응의 단계로 발전하였음을 보여주고 있다.

Wang등도 동물실험에서 BMP를 임플란트 주위에 이식하여 술 후 2주에 신생골을 유도하였고 4주에는 거의 완벽한 골유합을 이룬다고 하여 초기에 direct bone apposition을 관찰하고 BMP의 임상적 유용성을 증명하였다<sup>19)</sup>.

이러한 BMP를 얻기 위한 분리 및 정제가 완전하지 않아 순도 높은 BMP를 다량으로 얻는 것은 매우 어려운 일로써 Urist가 발표한 논문에서 BMP는 젖은 신선뼈로부터 1mg/kg이 추출되며 분자량은 17-18kDa이라 하였다<sup>20)</sup>.

추출 BMP외에 유전자 재조합을 통한 BMP의 합성이 이루어졌으며 많은 동물실험 및 임상 실험에서 그 유효성이 입증되었다<sup>14,21)</sup>.

그러나 Bessho 등은 추출된 BMP와 재조합된 BMP의 성능을 알아보는 실험에서 근육에 이식해서 이소성 골형성을 확인한 결과 50 $\mu$ g의 추출 BMP와 동량의 재조합 BMP 이식 후 3주에 신생골 형성을 관찰 할 수 있었는데 칼슘 함량이 추출 BMP의 경우 298.9이고 재조합 BMP의 경우는 30.2로 추출 BMP에서 칼슘 함량이 10배정도 많음을 보고하였다. 조직학적인 소견에서도 차이를 보고하였는데 추출 BMP의 경우 이식체 주위 및 내부 모두에서 신생골 형성을 관찰 할 수 있는 반면 재조합 BMP의 경우에는 외부에서만 신생혈관 형성 및 지방세포를 형성한 골수의 성상이 관찰되었다고 보고하였다<sup>22,23)</sup>.

가도를 이용한 동물실험에서 광학현미경상 추출 BMP를 코팅한 탈회동종골분말 이식후 2주에 왕성한 신생골 형성을 관찰할 수 있었으며 이는 자가골과 유사한 양상을 나타내었고 이종골(소뼈)를 이식한 경우는 치밀한 결합조직의 유입이 관찰되는 등 골전도의 양상을 보였으나 BMP를 증강시킨 탈회동종골이나 자가골에서 관찰된 신생골이 직접 침착되는 골유도의 양상은 관찰되지 않아 추출 BMP의 골치유 능력을 확인할 수 있었다<sup>12)</sup>.

본 연구의 조직학적 고찰에서는 앞에서 인용한 동물실험에서와 같이 BMP가 증강된 탈회동종골이 이식된 경우 기저(recipient bed)에 존재하고 있던 미분화 간엽세포들의 골아세포로 전환되면서 신생골이 형성되어 연골화의 과정 없이 직접 골침착됨과 동시에 신생혈관 유입과 치밀 결합조직이 형성되는 골전도의 골치유 기전을 동시에 관찰하였다. 또한 치은 직하방과 커버스크류 상방과 같은 주변 골치유 환경이 좋지 않은 부위에서도 골유도의 효과는 좋았으나 양호한 골전도능을 보였고 조직학적 소견뿐만이 아니라 방사선학적 고찰이나 임상적 고찰에서도 우수한 골치유의 양상을 확인할 수 있었다.

비록 환자의 치유가 목적인 진료의 한계로 조직 검사의 횟수가 이식 후 5주와 15주로 제한되어 조직학적으로 완전한 하버시안 시스템을 형성한 관찰은 불가능하였으나 이식 후 1년 3개월의 방사선학적 사진에서 임플란트 주위로 골흡수 없이 잘 형성된 골소주 양상은 주변골과 유사하여 임상적으로 골적응이 우수한 상태임을 알 수 있었다. 저자가 시행하였던 이전의 동물 실험<sup>12)</sup>의 결과와 임상에서의 조직학적 소견과 방사선학적 소견의 결과가 유사하였고 주변골의 상태에 따라 동일한 이식재일지라도 치유기전의 차이가 있음을 관찰하였다. 지금까지 이식재에 대한 조직학적 연구가 실험동물에 의존하여 이식된 이식재의 골화 과정을 확인한 연구는 많았으나 인체에서는 조직학적 고찰에 한계가 있어 실제 이식된 이식재가 숙주골의 환경과 이식부위에 따라 골형성 과정을 확인한다는 것은 용이하지 않았으나 본 연구를 통해 골유도능을 함유한 골이식재는 실제 임플란트와 골유합이 일어나는 위치에선 신생골이 직접 이식재에 결합하는 골유도와 많은 신생 혈관화가 관찰되어 생리적 기능을 수복할 수 있는 골개조를 통한 골적응의 단계가 완성됨을 관찰하였다. 더욱이 숙주의 환경이 골조직이나 생리적 차폐막을 사용하지 않았던 임플란트 상방 부분에서도 이종골 이식시 관찰되었던 치밀한 결합조직과 더불어 골아세포의 신생골 형성이 관찰되어 BMP를 증강시킨 탈회동종골의 골치유능을 확인할 수 있었다<sup>12)</sup>.

이러한 BMP의 임상적 효용성을 높이기 위한 수많은 전달체(carrier)에 대한 연구가 지속되어 왔다. 임상적으로 편리하게 BMP를 적용하기 위해선 다루기 쉽고 체내에서 일정 기간 지속적으로 BMP를 유리할 수 있으면서 골형성을 유도해야 하므로 적은 양의 BMP를 효과적으로 골결손부에 전달, 유지, 점진적 유리를 위한 전달체의 역할은 혈관과 세포 내로 침윤되어 BMP가 분화인자로 작용하도록 해야하고 공간을 제공하여 생성되는 뼈의 양과 모양을 조절하는데 있다. 즉, 국소적으로 BMP의 활동성을 증가시켜야 하며, 골유도가 시작되어 확실히 골형성이 이루어지고 나면 완전히 흡수되어야 한다. 때문에 전달체는 생물학적 적합성과, 적절한 강도, BMP 활동에 대한 제한이 없어야 한다<sup>24)</sup>. 모든 사항에 부합되는 이상적인 전달체는 아직 연구 개발되지 않았으나 탈회동결건조골은 이식골 기질내의 BMP의 영향으로 숙주의 골형성전구세포가 활성화되어 연골이나 골을 형성하는 골유도 과정을 수행하고 이식된 골 자체가 혈관과 섬유조직의 성장을 유도하는 골전도 효과가 나타나 골의 증식과

안정성에 기여한다는 보고가 있었다<sup>25~27)</sup>.

본 연구에 사용된 이식재(hBMP-I)는 한국조직은행에서 처리한 탈회골 분말에 동량의 BMP를 코팅한 것으로 탈회골 자체에 BMP를 따로 함유하고 있어 자체로 골유도능이 있으면서 생체 적합성이 뛰어나고 골분말 입자 외부에 코팅된 BMP가 초기 이식부위에서 세포분화를 촉진하며 점진적인 흡수에 따라 골분말 자체에서 지속적으로 BMP가 유리되고 신생혈관 및 세포의 이주를 가능케 하는 스캐폴드의 역할을 하고 자가골 및 이종골과의 비교 동물 실험에서 우수한 골형성을 관찰되었는 바 인체골에서 추출한 BMP를 임상에서 효과적으로 사용하는 것을 가능하게 하였다<sup>2)</sup>.

## V. 결론

치주질환으로 인해 치아발거 후 골결손부가 큰 경우 임플란트 식립시 양호한 골유착 및 구조적, 기능적으로 재건을 용이하게 하기 위해 사용된 이식재 hBMP-I은 술후 방사선상 및 조직학적 고찰에서 양호한 결과를 보여 통상의 임플란트 식립 후 상부 보철물을 제작하는 기간을 단축할 수 있을 것으로 추정되며, 보다 빠른 저작 기능 회복에 도움이 될 수 있는 것이다. 향후 보다 정확한 평가를 위해 보다 다양한 부위와 조건 하에서의 임상적 관찰이 필요할 것으로 사료되나 선행된 동물 실험 및 임상실험과 선행들의 연구에서 추출된 BMP의 골형성 능력이 입증되어 앞으로 보다 나은 이식재의 개발에 밑거름이 되리라 사료된다.

## 참고문헌

1. Heiple KG, Chase SW, Hernon CH: A comparative study of the healing process following different types of bone transplantation. J Bone Joint Surgery 1963;45A:1593-1616.
2. 이은영: The effect of purified human BMP with DLB(hBMP-I) on osseointegration of immediate titanium implants: cases report. JKMPR 2003;25(2):176-185.
3. Branemark P: Osseointegration and its experimental background. J Prosthet Dent 1983;50:399.
4. Caplan AI: Mesenchymal stem cells. J Orthop Res 1991;9:641-650.
5. Aronow MA, Gerstenfeld LC, Owen TA: Factors that promote progressive development of the osteoblast phenotype in cultured rat calvaria cells. J Cell Physiol 1990;143:213-221.
6. Boden SD, Hair G, Titus L: Glucocortico-induced differentiation of fetal rat calvarial osteoblasts is mediated by bone morphogenetic protein-6. Endocrinology 1997; 138:2820-2828.
7. Boden SD, Sumner DR: Biologic factors affecting spinal fusion and bone

- regeneration. Spine 1995;20(Suppl 24):102S-112S.
8. Kim SS, Denis F, Lonstein JE: Factors affecting fusion rate in spondylolisthesis. Spine 1990;15:979-984.
  9. Subach BR, Haid RW, Rodts GE and Kaiser MG: Bone morphogenetic protein in spinal fusion: overview and clinical update. Neurosurg Focus 2001;10(4): Article 3.
  10. Burchart H: The biology of bone graft repair. Clin Orthop 1983; 174:28-42.
  11. Khalid A. Al Ruhaimi. Bone Graft Substitutes: A Comparative Qualitative Histologic Review of current Osteoconductive Grafting Materials. The International J of Oral Maxillofac Implants 2001;16(1): 105-113.
  12. 이은영, 엄인웅, 이종호: hBMP-I의 골유도능에 관한 실험적 연구. Dental Professional Implantslogist 2002;12(6):55-60.
  13. Urist MR, Huo YK, Brownell AG: Purification of bovine bone morphogenetic protein by hydroxyapatite chromatography. Proc Natl Acad Sci USA 1984;81:371
  14. Einhorn TA, Majeska RJ, Mohaideen A, Kagel EM, Bouxsein ML, Turek TJ, Wozney JM. A single percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates fracture repair JBJS 2003;85-A(8):1425-1434.
  15. BMP-2 Evaluation in surgery for tibial trauma(BESTT) study group. Govender S, Csimma C, Genabt HK: Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective controlled, randomized study of four hundreds fifty patients. J Bone Joint Surg Am. 2002;84:2123-34.
  16. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierry G, Muschler GF, et al: Osteogenic protein-1(bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. J Bone Joint Surg Am 2001;83:Suppl 1(Pt 2):S151-158.
  17. Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, Triplett G, Lazaro E, Lilly LC, et al: A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. Int J Periodontics Restorative Dent 1997;17:11-25.
  18. 엄인웅: The effect of hBMP-I on osseointegration of titanium implant. Dental Professional Implantslogist 2002;6:55-61.
  19. Wang xiang: The effect of bone morphogenetic protein on osseointegration of Titanium Implants. J oral Maxillofac Surg 1993;51:647-651.
  20. Urist MR, Sato K, Brownell AG: Human bone morphogenic protein(hBMP). Proc Soc Exp Biol Med 1983;173(2):194-199.
  21. Einhorn TA: Clinical application of recombinant human BMPs: early experience and future development. JBJS 2003;85-A(3), 82-88.
  22. Bessho K: Purification and characterization of bone morphogenetic protein(BMP). Mie Med J 1990;40:61.
  23. Bessho K, Tagawa T, Murata M: Purification of bone morphogenetic protein derived from bovine bone matrix. Biochem Biophys Res Commun 1989;165:595.

24. Gao TJ, Lindholm TS, Marttinen A: Composite of bone morphogenetic protein type IV collagen, coral-derived hydroxyapatite and tricalcium phosphate ceramics. In Press kd
25. 임창준: 동종 골 이식을 이용한 구강악안면 재건. 대약성회지 1997;19(3):217-231.
26. Brugnami F, Then PR, Moroi G: Histologic evaluation of human extraction sockets treated with demineralized freeze-dried bone allograft(DFDBA) and cell occlusive membrane. J Periodontol 1996;67:821.
27. Urist MR: A bone morphogenetic system in residual bone matrix in the mouse. Clin Orthop 1973;9:210.

사진부도



Fig. 1. Preoperative periapical view shows a periapical lesion and alveolar bone destruction of tooth(#36).



Fig. 2. Intraoperative photograph shows a implant installation and grafted hBMP-I and GBM in the bony defect site and buccal side of the fixture.

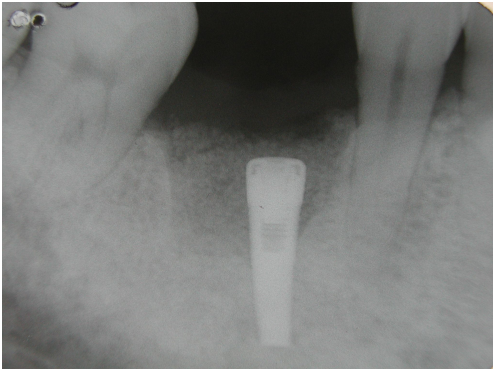


Fig. 3. Immediate postoperative periapical view shows the implant fixture and grafted materials.

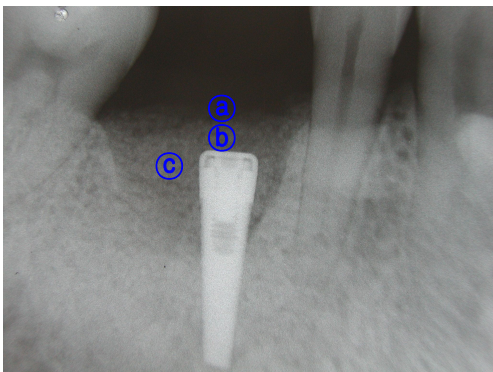


Fig. 4. Postoperative periapical view(4 weeks) shows the newly formed immature bone around the implant and above cover screw.

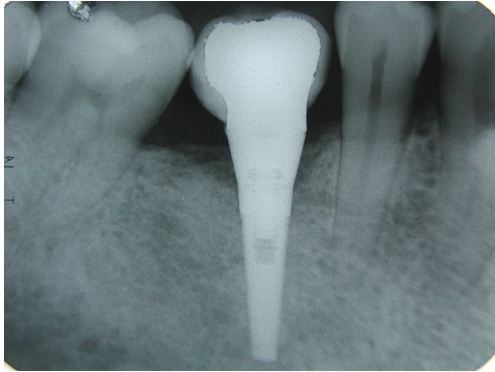


Fig. 5 Postoperative periapical view(15 months) shows that the new bone have become mature bone during the functional loading.

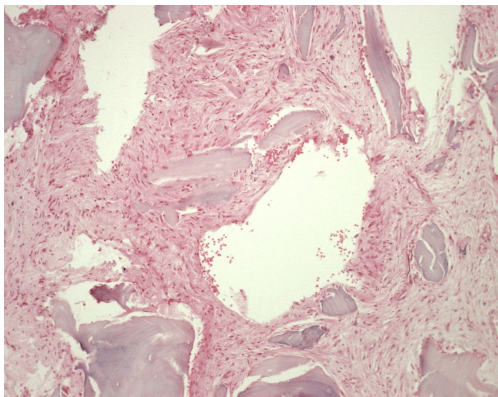


Fig. 6-a Histologic finding at five weeks after implant installation(X100, H&E):

It shows that inflammatory cell infiltration and hemorrhage at site (a) of Fig. 4.(beneath the gingival tissue).

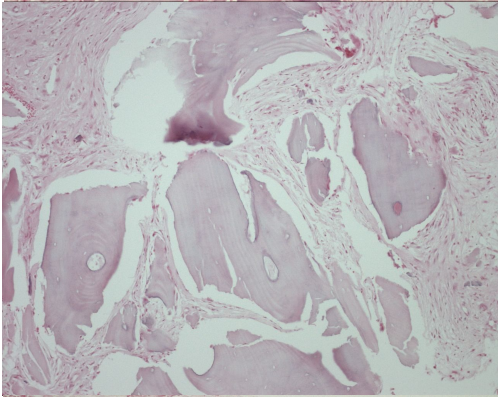


Fig. 6-b. Histologic finding at five weeks after implant installation(X100, H&E):

It shows that the dense connective tissue is well organized in the graft area at the site (b) of the Fig. 4. (above the cover screw).

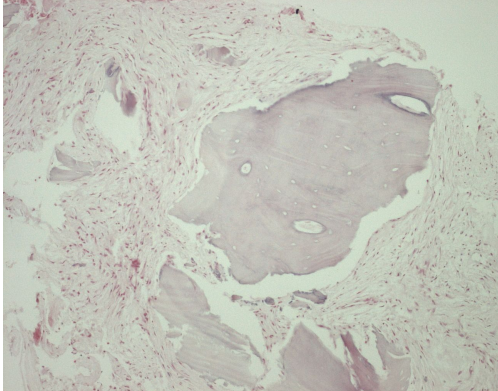


Fig. 6-c. Histologic finding at five weeks after implant installation(X100, H&E):

It shows that the dense connective tissue at the site (c)(adjacent area of body of implant) is more well-organized than that of the Fig.6-b(site (b))

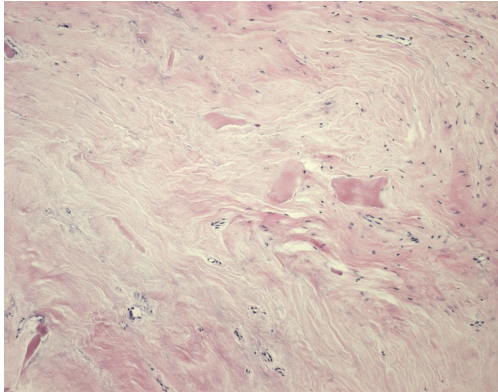


Fig. 7-a. Histologic finding at fifteen weeks after implant installation(X100, H&E):  
There is remarkably decreased inflammatory reaction and observed incorporated collagen fibers at the site ㉠ of Fig.4.

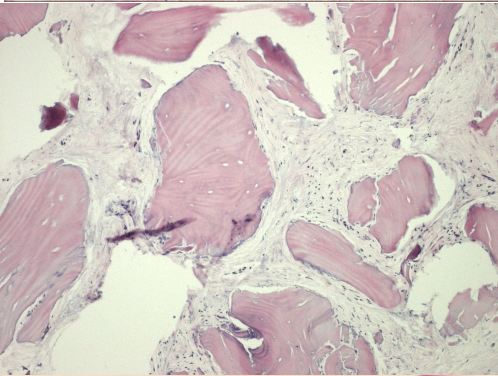


Fig. 7-b. Histologic finding at fifteen weeks after implant installation(X100, H&E):  
There is observed osteoconductive and osteoinductive activity simultaneously. New blood vessel infiltrated the DLB particles and osteoblasts lined up on grafted materials at the site ㉡ of the Fig.4

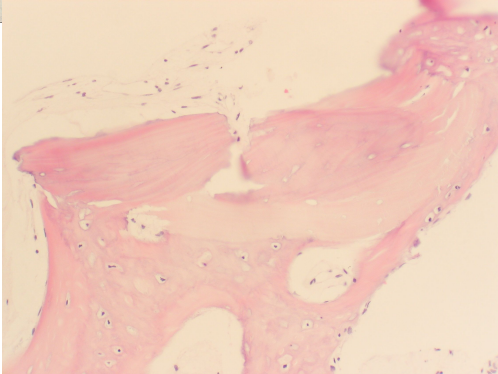


Fig. 7-c. Histologic finding at fifteen weeks after implant installation(X200, H&E):  
There is showed actively increased new bone formation and direct bone apposition without the chondrogenesis at the site ㉢ of the Fig.4.

저자 : 이은영

충북대학교 의과대학 구강악안면외과학교실

충북 청주시 흥덕구 개신동 62번지 우)361-711

Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, College of Medicine and Medical Research Institute, Chungbuk National University

Gaeshin-dong 62, Heungdeok-gu, Cheongju, Chungbuk 361-711, South Korea

Tel : 82-43-269-6296

E-Mail : ley926@chungbuk.ac.kr