

방사선 조사후 매식한 임프란트와 관주에 따른 골치유에 대한 비교연구

홍성팔 · 이건주 · 차용두 · 오세종 · 현정민 · 최동주 · 박영주 · 박준우

한림대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과

Abstract

INFLUENCE OF TOPICAL IRRIGATION USING THE HA & PURE Ti IMPLANTS ON BONE FORMATION; A STUDY ON THE IRRADIATED RABBIT TIBIA

Sung-Pal Hong, Yong-Doo Cha, Se-Jong Oh, Jung-Min Hyun,
Dong-Joo Choi, Young-Joo Park, Jun-Woo Park, Gun-Joo Rhee
Dept. of OMFS, Dept. of Dentistry, College of Medicine, Hallym University

In this study, the rate of bone formation and the pattern of bone to implant contact surface around HA coated implant and pure Ti implant inserted into the irradiated tibia of rabbit were compared.

Sixteen mongrel mature male rabbits were used as experimental animal.

Each rabbit received 15 Gy of irradiation.

Four weeks after irradiation, two holes were prepared on the tibia of each rabbit for placement of HA coated type and pure Ti type implants.

Prior to implant placement, one group received steroid irrigation and the control group was similarly irrigated with normal saline. This was immediately followed by placement of the two different types of implants.

Postoperatively, tetracycline was injected intramuscularly for 3 days. For fluorescent labelling, 3 days of intramuscular alizarine red injection was given. 2 weeks before sacrifice, followed by intramuscular calcein green on the last 3 days before specimen collection.

Each rabbit was sacrificed on the second, fourth, sixth and eighth week after the implantation. The specimens were observed by the light microscope and the fluorescent microscope.

The results were as follows;

1. All implants inserted into the irradiated tibia of rabbit were free from clinical mobility and no signs of bony resorption were noted around the site of implant placement.
2. Under the light microscope, new bone formation proceeded faster around implants that received steroid irrigation compared to the control group irrigated with saline. Bone to implant contact surface was greater in the steroid irrigated group than the saline irrigated group. Therefore, better initial stabilization was observed in the group pretreated with steroid irrigation.
3. Under the light microscope, HA coated implants showed broader bone to implant contact surface than pure Ti implants, and HA coated implants had better bone healing pattern than pure Ti implants.
4. In the steroid pretreated group, acceleration of bone formation was demonstrated by fluorescent microscopy around the 2, 4 weeks group and the 6 weeks HA coated implant group. The difference in the rate of bone formation proved to be statistically significant ($P < 0.05$).

Faster bone formation was noted in the saline irrigated group in the 6 weeks pure Ti implants and 8 weeks group. The difference was not statistically significant ($P < 0.05$).

5. For the rabbits that were sacrificed on the second and fourth week after the implant placements, the rates of bone formation around HA coated implants proceeded faster than those around pure Ti implants under the fluorescent microscopy.

For the rabbits that were sacrificed on the sixth week after the implant placements, the rates of bone formation around pure Ti implants proceeded faster than those around HA coated implants under the fluorescent microscopy. But this result did not show statistical significance ($P < 0.05$).

For the rabbits that were sacrificed on the eighth week after the implant placements, the rates of bone formation around HA coated implants proceeded faster than those around pure Ti implants under the fluorescent microscopy. This result was statistically significant ($P < 0.05$).

홍 성 팔

134-701, 서울시 강동구 길동 445

한림대학교 의과대학 강동성심병원 치과 구강악안면외과

Sung-Pal Hong

Dept. of OMFS, Kangdong Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym Univ.

445, Gil-Dong, Kangdong-Gu, Seoul, 134-701, Korea

Tel: 82-2-2224-2332, 3 Fax: 82-2-483-9647

I . 서 론

안면골은 해부학적으로 복잡한 구조를 가지고 있으며 피질골의 특성 함유, 말단 동맥을 통한 주된 영양공급 등으로 방사선 치료에 예민하여 골괴사 등의 합병증이 다발 함으로 두경부 결손

의 크기, 형태, 위치 등이 필히 고려되어야 할 사항이다(Asikainen et al., 1991). 결손부의 수복 재건술에 대해서는 여러 논란이 있어 왔으나, 환자의 관점, 중앙학적 관점, 치료학적 관점 등에서 종합적으로 판단해야 하겠지만 환자에게는 조기에 재건술을 시행하여 보다 나은 기능적, 심미적 조건을 제공할 수 있어야 한다. 재건술에는 자가 조직 이식술과 악안면 보철에 의한 방법으로 크게 구분 될 수 있다. 자가 조직 이식술에는 자가골 이식, 피판이식, 혈관부착 유리골 이식 등이 널리 알려져 있지만(Conley & Patow, 1989), 국내에서는 악안면 보철에 의한 재건술은 아직 미흡한 상태로써 구강외(epithese)와 구강내(prothese)로 나누어 epithese의 경우는 silicone rubber를 이용한 안면부 연조직 결손의 회복을 의미하며 prothese의 경우는 구강내 치아 결손 및 경조직 결손의 회복을 말한다(瀬戸, 1978).

최근에는 악안면 보철에 임플란트가 응용됨으로써 보철물의 보다 높은 유지와 심미성이 개선되게 되었다. 임플란트에 사용되는 재료로는 금속제인 stainless steel, Co-Cr-Mo, 순수 타이타늄, 타이타늄계 합금과 비금속제인 bioglass, ceramic, aluminum oxide, carbon, polymer 등이 있다(Brånemark, 1983; Ozawa & Kasugai, 1996). 이중 불활성, 비부식성, 비분해성 그리고 가장 중요한 생체적합성을 갖춘 재료로서 타이타늄이 널리 사용되어왔지만 기계적 강도가 낮고 용융점이 높아 가공이 어려우므로 순수 타이타늄에 알루미늄, 바나듐 등을 첨가하여 기계적, 물리적 강도를 개선한 타이타늄계 합금이 사용되어왔다(Morales et al., 1987; Parel & Tjellström, 1991; Kasperk et al., 1995).

최근에는 생체적합성의 증진을 위하여 골조직과의 넓은 접촉 면적을 부여하고 신생골 형성 촉진을 위하여 타이타늄 분말이나 생체 활성화 재료인 수산화인산염(hydroxyapatite)등을 임플란트 표면에 plasma spray coating하여 골의 직접 유합과 우수한 골재생 능력, 골유도 능력을 확인하는 연구도 활발하게 진행되었다(Weinlaender et al., 1992; Matsui et al., 1994 b; Dattilo et al., 1995). 그 밖에도 금속, polymer, ceramic 등 재질에 대한 연구와 접촉면적의 확대를 위한 임플란트의 육안적 구조, 미세구조의 변화, 생체적합성 효과의 비교 연구도 꾸준히 진행되고 있다(Block et al., 1987; S o /balle et al., 1990; Gottlander et al., 1992; Munting, 1996).

악안면 영역에서의 악성 종양 환자를 치료하는데 있어서 수술요법, 화학요법, 방사선 치료법 혹은 그 조합법이 사용되고 있으나 방사선 치료법의 경우는 저산소증, 교원섬유 분해, 점막 손상 등으로 인한 방사선 골괴사 등의 심각한 후유증으로 인해 어려움을 접하는 경우가 많다. 따라서, 방사선 치료의 후유증을 최대한 줄이기 위해 방사선 투여방법, 방사선량의 강도, 수술시기와 방사선 치료까지의 시간간격, 재건술의 시기 등에 대한 많은 논의가 있어왔다(Marx et al., 1987; Granström & Tjellström, 1993; Matusi, 1994 a,b; 김 등, 1997).

방사선 조사에서 사용되는 광선으로 γ 선이나 x 선은 전자기파로서 생체조직에 다양한 물리적, 생물학적 영향을 미치며, 이온화 방사선은 생체조직에 작용하여 생체분자들을 불완전한 전자상태로 만들며 분자변성과 새로운 화학물질을 만든다. 방사선은 총 흡수된 방사선량, 방사선 투여 속도, 특정부위, 조직의 민감도

정도, 연령, 개인적 변이 등에 따라 생체조직에 영향을 미치는 정도가 다를 수 있다(Marx et al., 1987).

Rubin & Casarette(1968)는 방사선 조사후 조직병리학적 및 생리학적인 변화는 골세포에 미치는 직접적인 영향과 혈관장애에 따라 이차적으로 야기되는 골재생 지연이라 보고하였고, King et al.,(1970)은 방사선 조사시 초기에는 염증이 야기되며 피질골에서는 혈관 감소가, 해면골에서는 골재생 감소가 현저하게 나타났다고 하였다. Marx(1983 a)는 2.5~5.0Gy 방사선량에서 골손상 범위가 나타났으며 선량이 증가될수록 골재생 능력이 감소된다고 하였고, Schweiger (1989)는 단일 조사량보다는 분할 조사량이 조직에 좀더 많은 손상을 준다고 하였다.

임플란트를 이용한 재건술은 방사선 조사 4주후 악안면 재건을 위하여 가능하다고 하였으나(Morales et al., 1987), 그 외의 치유 기간에 대한 연구에서는 Datta et al.,(1983)은 20Gy의 방사선 조사 후 수개월이, Jacobsson et al.,(1985 a)은 15Gy의 방사선 조사 후 12개월이 필요하다고 함으로써 Epstein et al.,(1987)의 방사선 골괴사가 12개월에 가장 높은 발병율을 보이고 그 이후로는 감소한다는 보고와 거의 일치하였다. 또한 방사선 치료를 받은 환자에게 임플란트 이식술을 한 경우 Tjellström et al.,(1988)은 96%, Albrektsson et al.,(1987)은 85%, Granström & Tjellström,(1993)은 98%의 성공률을 보고하였다.

이와 같이 임플란트와 골조직의 이상적인 골유착을 위해서는 정확하고 섬세한 외과적 술식과 적당한 수술시기 선택, 이상적인 재료의 선택, 방사선치료에 대한 합병증과 후유증에 대한 올바른 이해가 필수적이다. 본 연구에서는 소염 효과가 우수하고 면역반응 억제, 부신피질자극호르몬의 억제, 항부종 억제제로 널리 알려진 glucocorticoid계인 dexamethasone의 응용을 착안하였다.

혈중농도를 통한 스테로이드의 골형성에 미치는 효과에 대해서는 최근 많은 논란이 있어왔다. Locasio et al.,(1990)은 장기간의 glucocorticoid 투여시 골조직 회생의 감소에 관하여 보고하였고, Weinlaender et al.,(1992)는 glucocorticoid가 외부 칼슘의 흡수를 방해하고 갑상선 비대증의 유발과 조골세포의 형성을 방해한다고 보고하였으나, Cheng et al.,(1994)은 dexamethasone이 골수조직 세포기질 강화에 필수적이므로 골형성 촉진과 골흡수를 억제한다고 보고하였다. 또 다른 연구에서는 glucocorticoid가 골형성에 미치는 영향은 투여시간과 양에 의존한다고 하였다(Le parc et al., 1987; Wong et al., 1990).

본 실험에서는 2.5~3.0kg의 한국산 잡종 가토를 실험동물로 하여 먼저 15Gy 방사선원을 단일 조사한 후 4주 경과 후에 수산화인회석(hydroxyapatite) 피복 임플란트와 순수 타이타늄 임플란트를 가토 경골에 각각 매식시, 생리식염수를 관주한 실험군과 dexamethasone을 관주한 실험군으로 분류하여 각각 2, 4, 6, 8주 후 회생시켜 각 임플란트의 골조직 유착정도 및 재생능력을 비교 평가하고 관주군에 따른 소염 효과와 골재생 능력을 규명함으로써 임상적으로 악안면 재건에 보다 향상된 술식을 제공하고 자 본 실험을 착안하였기에 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험재료

본 실험에서는 일정한 조건하에서 사육한 한국산 잡종 가토 16 마리(평균 몸무게: 2.5~3.0kg)를 채택하였으며, 식립된 임프란트는 IMTEC 시스템(IMTEC Co, U.S.A.)으로서 지름 3.75mm, 길이 8.00mm의 나사형 hydroxyapatite coated implant(이하 HA 임프란트)와 같은 지름과 길이를 가진 나사형 순수 titanium implant(이하 Ti 임프란트)를 사용하였다.

그리고 골삭제 부위에 관주한 스테로이드는 dexamethasone(dexamethasone sodium phosphate, 5mg/ml, 국제약품, 한국)을 이용하였다.

2. 실험방법

1) 방사선 조사

각 토끼는 ketamine(25mg/kg)과 xylazine-Hcl(Rompun, 7mg/kg, 한국 바이엘)로 전신마취 하에 우측 경골 근심부에 15Gy의 방사선 조사를 받았다. 방사선원 Linac(선형가속기) 6MeV를 이용하여 15Gy를 단회조사하였고, 방사선 조사범위는 5×5cm였고, 조직등가물질인 silicone bolus를 방사선 조사부위인 경골 상방부위에 2cm 두께로 얹어 피부에 15Gy의 방사선량이 도달하게 하였다.

2) 임프란트 식립

방사선 조사 4주 후 전신마취를 방사선 조사 때와 동일한 방법으로 시행하고 경골 근위부에 절개를 가하여 골을 노출시킨 후, 두 마리의 토끼에서 상방에는 HA 임프란트, 하부에는 Ti 임프란트를 식립하기 위한 골삭제를 하고 30ml의 생리식염수 관주(이하 생리식염수 관주)후에 각각의 임프란트를 식립하였다.

다른 두 마리의 가토는 같은 실험 조건하에서 임프란트 식립시 dexamethasone(5mg/ml) 1 ampule을 30ml의 생리식염수와 혼합

하여 골삭제부위에 관주(이하 steroid 관주)하였다. 그리하여 4 마리의 가토를 한군으로 지정하여 임프란트 식립 후 희생시기에 따라서 2주군, 4주군, 6주군, 8주군으로 구분하였다.

임프란트 식립 후 감염을 방지하기 위하여 수술 당일 lincomycin 100mg을 근육내 주사하였고 amoxicillin powder 80mg을 식이와 혼합하여 4일간 투여하였다.

3) 형광약제의 투여

골조직 형성 속도를 관찰하기 위해 세 종류의 형광약제를 투여하였다. tetracycline HCl(Sigma Co., St. Louis, MO, U.S.A.)과 alizarin red(Sigma Co., St. Louis, MO, U.S.A.)는 증류수에 희석하였고, calcein green(Sigma Co., St. Louis, MO, U.S.A.)는 중탄산나트륨에 희석시킨 다음 각각의 희석된 약제를 0.45 μ m millipore로 여과하였다. 임프란트 식립 직후 tetracycline HCl(30mg/kg)을 3일간 근육내 주사하였고, 희생 2주전에 alizarin red(10mg/kg)를 3일간 근육내 주사하였으며, 희생 직전 3일간 calcein green(10mg/kg)를 근육내 주사하였다. 2주군은 임프란트 식립 직후 tetracycline과 희생 직전에 calcein green만을 주사하였다.

4) 실험동물 희생과 경골추출

임프란트 식립 후 2주, 4주, 6주, 8주에 각 군 가토 귀의 정맥에 염화칼륨을 주사하여 희생시킨 후 임프란트를 포함하고 있는 경골을 채취하고 육안적 관찰과 방사선 사진을 촬영하였다(Fig. 1, 2).

5) 표본 제작 과정 및 관찰

희생시킨 가토의 우측 경골을 떼내어 10% formalin에 10일간 고정하였으며 상등 알코올로 탈수하여 hard methylmethacrylate로 포매하여 식립한 임프란트 장축방향으로 임프란트를 포함한 150 μ m두께로 Exakt sawing machine(Exakt Apparatebau, Norderstedt, Germany)으로 절삭하였으며 80 μ m까지 연마(Exakt grinding machine)하였다. 이를 slide glass위에 고정 후 골표지와 골개조를 형광현미경으로 관찰하였다. 같은 표본을 Goldner's modified

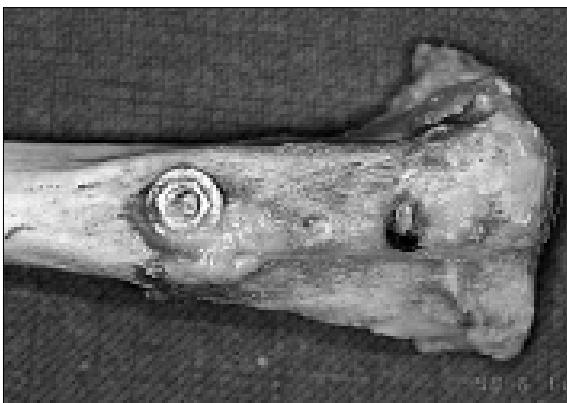


Fig. 1. A view of resected tibia taken after sacrifice. Two implant bodies were placed on the anterior border of tibia.



Fig. 2. A radiographic view of implant body inserted into the irradiated tibia. Hydroxyapatitecoated implant was placed in the upper portion and pure Ti implant was placed in the lower portion of the tibia.

Masson's trichrome 법으로 염색하여 광학현미경으로 골과 임플란트 계면을 관찰하였다.

6) 골개조 속도 측정

골개조 속도는 미국 Bioquant®(Nashville, TN, U.S.A.)사의 컴퓨터 영상 분석기를 이용하였다. 간략히 형광현미경하에서 표본을 관찰하면 alizarine red, calcein green 등이 각기 다른 적, 녹색의 형광물질을 내게 된다. 이 영상을 컴퓨터에 저장하고, 저장된 영상을 분석하였다. 즉, 각각의 적, 녹색의 형광띠 사이의 거리를 직각으로 측정하고 이를 평균하여 평균거리를 산출한 후 단위 날짜로 나누었다($\mu\text{m}/\text{day}$). 이와 같이 산출한 숫자를 골개조 속도로 하여 단위 날짜당 칼슘이 침착하여 골형성되는 비율로 표시하였다.

7) 통계처리

자료의 통계처리는 SPSS 7.0 프로그램을 사용하여 각 군의 골개조 속도 측정치의 평균, 표준편차를 산출한 후 측정치 차이가 통계학적으로 유의성이 있는지를 알아보기 위하여 t-test를 시행하였고 귀무가설은 각 실험군 사이에 골개조 속도가 없는 것으로 수립하였으며 통계적 유의수준은 $P < 0.05$ 에서 판정하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 임상소견

경골에서 임플란트 식립 부위 노출시 2주간 한 마리와 8주간 한 마리에서 근육 괴사 소견은 보였으나, 동요를 보이는 임플란

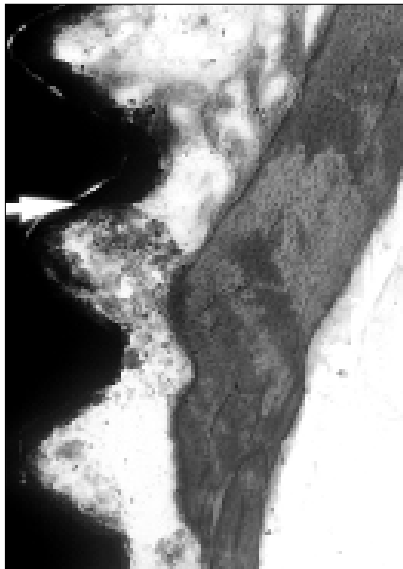


Fig. 3. 2nd week HA implant group with saline irrigation($\times 100$). Some woven bone and necrotic bone area was observed, while there were rarely new bone.

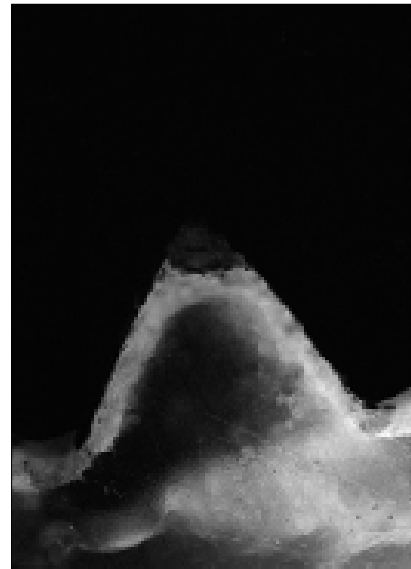


Fig. 4. 2nd week HA implant with saline irrigation($\times 100$). Bone labelling couldn't be observed rarely and atypical diffuse fluorescent material was seen.

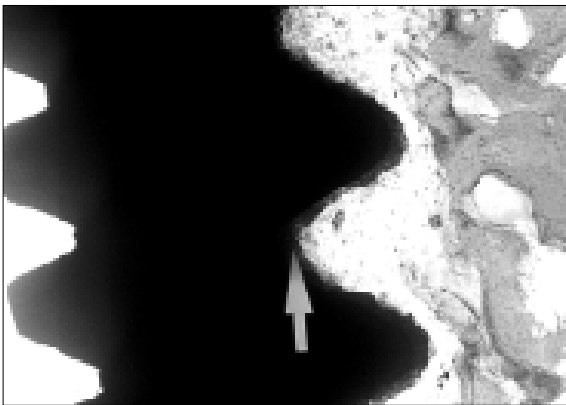


Fig. 5. 2nd week HA implant group with steroid irrigation($\times 100$). The lamellar pattern of pre-existing bone was observed and diffuse fibrosis was in progression



Fig. 6. 2nd week HA implant with steroid irrigation($\times 100$). Bone labelling of tetracycline layer was seen. The trabeculae of pre-existing bone was seen around implant labelled with tetracycline.

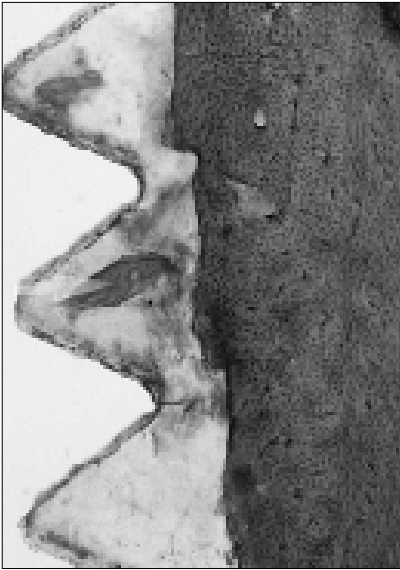


Fig. 7. 2nd week Ti implant group with saline irrigation($\times 100$). Remaining cortical bone and diffuse fibrosis between thread of implant can be seen.

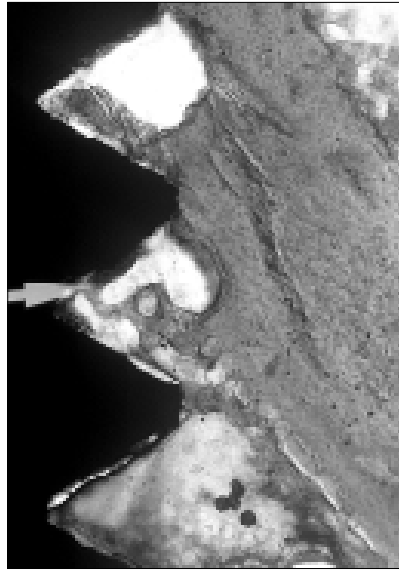


Fig. 8. 2nd week Ti implant group with steroid irrigation($\times 100$).

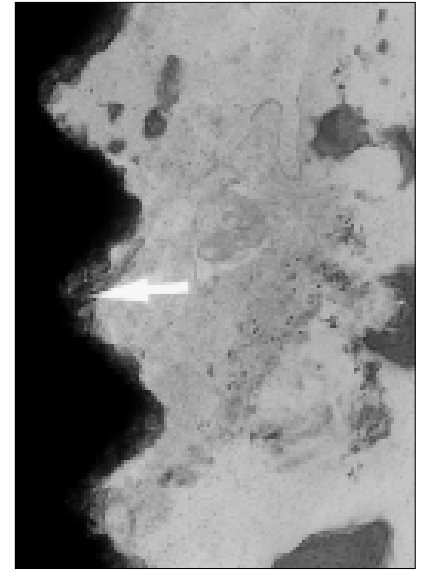


Fig. 9. 4th week HA implant group with saline irrigation($\times 100$). Pre-existing bone in contact with hydroxyapatite layer was seen accompanied low level fibrosis.

트는 없었다.

2. 형광현미경 및 광학현미경 소견

1) 2주, HA 임플란트, 생리식염수 관주군

광학현미경 소견에서는 신생골은 거의 없었으며 약간의 교직골과 기존골의 피사부위를 관찰할 수 있었고 염증세포의 침윤은 거의 관찰되지 않았다(Fig. 3).

형광현미경하에서 골표지는 거의 관찰이 되지 않았고 비특이적인 미만성의 형광물질을 관찰할 수 있었다(Fig. 4).

2) 2주, HA 임플란트, 스테로이드 관주군

광학현미경 소견에서는 기존골의 판상구조 관찰이 가능했으며 임플란트 나사부위에 미만성의 섬유화가 진행되고 있었고, 2주 HA 임플란트 생리식염수 관주군보다 골피사가 적었으며 염증세포도 적게 관찰되었다(Fig. 5).

형광현미경 소견에서는 tetracycline에 의한 골표지가 관찰되었으며, 임플란트 주위에 기존 골의 골소주가 관찰되며 이 골소주의 가장자리에 tetracycline이 강하게 표지 되었다(Fig. 6).

3) 2주, Ti 임플란트, 생리식염수 관주군

광학현미경 소견에서 현존하는 피질골과 임플란트 나사 사이 사이에는 미만성의 섬유화를 관찰할 수 있으며 또한 부서진 골편을 관찰할 수 있었다(Fig. 7).

형광현미경소견은 2주 HA 임플란트 생리식염수 관주군과 동일한 소견을 보였다.

4) 2주, Ti 임플란트, 스테로이드 관주군

광학현미경 소견상 피질골에서 임플란트 나사 사이사이로 소

주골의 증식이 관찰되었으며 부위에 따라서는 미만성의 섬유화를 동반하고 있었고(Fig. 8), 형광현미경 소견에서 골표지는 calcein green만 관찰되었다.

5) 4주, HA 임플란트, 생리식염수 관주군

광학현미경 소견은 HA층에 결합된 기존 골편을 보이며 주위에 경도의 섬유화를 동반하고 있었다(Fig. 9).

형광현미경 소견에서는 tetracycline에 의한 골표지는 약간 보였으며, alizarine red의 표지가 뚜렷이 관찰되었다. 골원주위에 tetracycline과 alizarine red 표지가 순서대로 침착되어 있었다(Fig. 10).

6) 4주, HA 임플란트, 스테로이드 관주군

광학현미경 소견에서는 신생골이 임플란트 나사골 사이까지 형성되었으며, 광화된 부분은 파란색으로 관찰되며, 부위에 따라 경도의 섬유화가 관찰되었다(Fig. 11).

형광현미경 소견은 tetracycline과 alizarine red가 이중으로 골표지를 형성하였다. 임플란트 식립 직후 주사된 tetracycline이 뚜렷한 표지를 형성하며 임플란트와 골 인접면에서 떨어진 부위에 형성되었고, calcein green이 바로 인접면에 광범위하게 골표지를 형성하고 있었다(Fig. 12).

7) 4주, Ti 임플란트, 생리식염수 관주군

광학현미경 소견은 4주 HA 임플란트 생리식염수 관주군과 거의 유사하게 나타났다(Fig. 13).

형광현미경 소견에서는 tetracycline과 alizarine red에 의한 골표지가 뚜렷이 관찰되었다.

8) 4주, Ti 임플란트, 스테로이드 관주군

광학현미경 소견은 나사골 사이로 자라 들어간 신생 골양조직이 거의 광화되어 골원을 형성하고 있는 소견을 보였다(Fig. 14).

형광현미경 소견에서 골표지 양상은 4주 HA 임플란트 스테로이드 관주군과 같았고, tetracycline 표지가 더 강하게 나타남을 관

찰할 수 있었다.

9) 6주, HA 임플란트, 생리식염수 관주군

광학현미경 소견은 자라 들어간 교직골이 판상골로 개조되고 그 주위로 신생 골양조직이 붉은색으로 첨가되는 양상을 보였

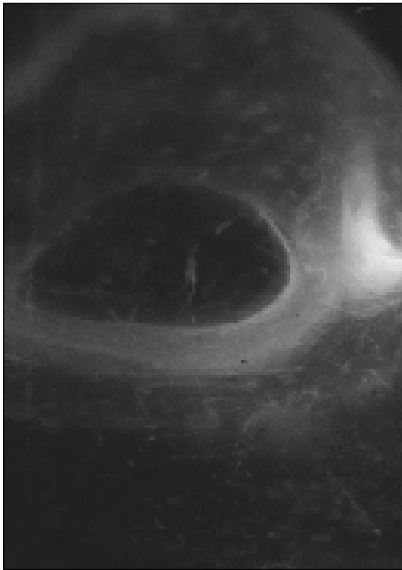


Fig. 10. 4th week HA implant with saline irrigation (× 200). Bone labelling of tetracycline layer was faintly observed and that of alizarin red was distinct in a step by step pattern.

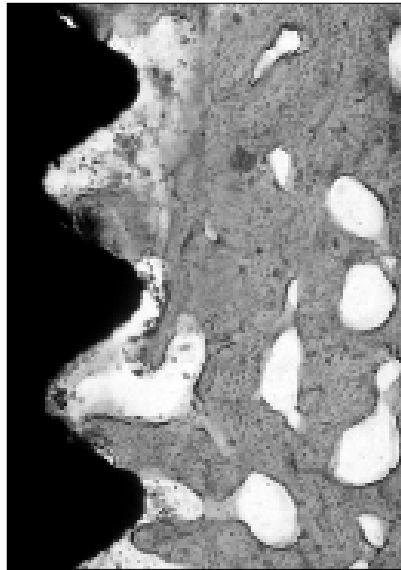


Fig. 11. 4th week HA implant group with steroid irrigation (× 100). Newly formed bone was formed around the thread of implant.



Fig. 12. 4th week HA implant with steroid irrigation (× 100). The layer of tetracycline and calcein green formed bone labelling in alternate layers.

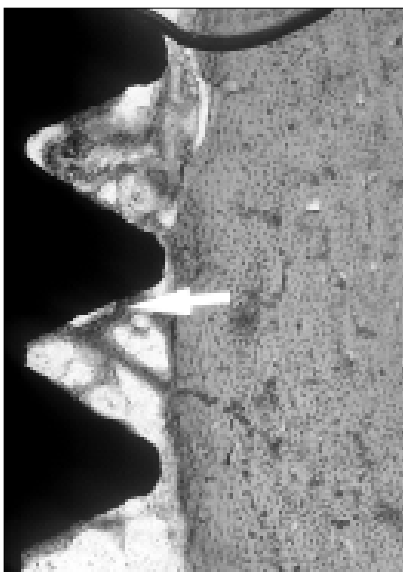


Fig. 13. 4th week Ti implant group with saline irrigation (× 100).

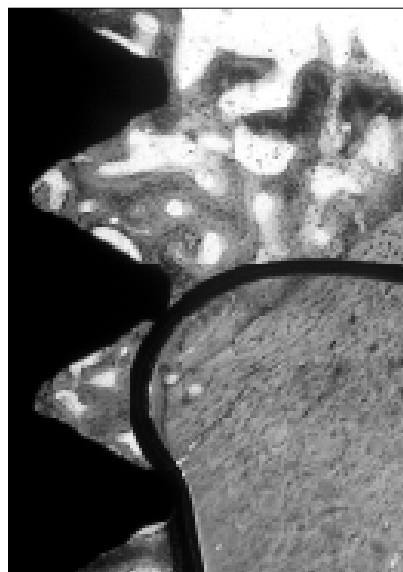


Fig. 14. 4th week Ti implant group with steroid irrigation (× 100). Osteoid tissue was almost mineralized and was forming osteon.

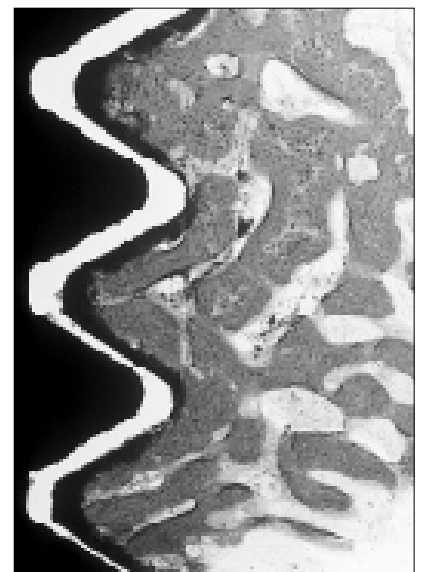


Fig. 15. 6th HA week implant with saline irrigation (× 100). Woven bone remodelled to lamellar bone, newly formed reddish osteoid was added around it. There were much new bone in contact with hydroxyapatite layer.

다. 그리고, 많은 양의 골조직이 임프란트의 HA층과 직접적인 결합을 보이는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 15).

형광현미경 소견에서 tetracycline과 calcein green이 이중으로 강한 골표지를 형성하였다. 골원을 중심으로 처음에 주사한 tetracycline이 가장 안쪽에 노란색으로 나타나고 그 바깥쪽으로 alizarine red, 그리고 희생 3일전부터 투여했던 calcein green이 가장 바깥쪽으로 넓게 형성되었다(Fig. 16).

10) 6주, HA 임프란트, 스테로이드 관주군

광학현미경 소견은 신생 광화된 골조직이 HA 임프란트 표면에 강하게 결합되어 있고, 접촉 면적이 6주 HA 임프란트 생리식염수 관주군에 비해 넓은 것을 볼 수 있었다(Fig. 17).

형광현미경 소견은 6주 생리식염수 관주군과 거의 유사하며, 초기에 투여된 tetracycline 골 표지가 기존에 존재하던 판상골의 골원 중심에 약간만 존재하였다.

11) 6주, Ti 임프란트, 생리식염수 관주군

광학현미경 소견은 자라 들어간 신생골이 Ti 임프란트 표면과 밀접한 결합을 보이며 그 양은 HA 임프란트 표면에서보다 적은 것을 볼 수 있었다(Fig. 18).

형광현미경 소견은 6주 HA 임프란트 생리식염수 관주군과 거의 유사한 양상을 보이나, 표지가 뚜렷한 정도가 미흡했다.

12) 6주, Ti 임프란트, 스테로이드 관주군

광학현미경 소견에서는 신생 광화된 골조직이 Ti 임프란트의 나사골 사이로 완전히 자라 들어간 모습이 관찰되나 개재된 연

조직은 관찰되지 않는다(Fig. 19).

형광현미경 소견은 투여한 alizarine red가 환상으로 잘 침착하여 신생골의 골원 형태가 완전한 모양을 형성해가고 있으며 6주 HA 임프란트 스테로이드 관주군과 거의 유사하였다(Fig. 20).

13) 8주, HA 임프란트, 생리식염수 관주군

광학현미경 소견은 완전히 개조된 증판골이 많은 양 관찰되고 HA 층과 강하게 결합되어있는 것이 관찰되었다(Fig. 21).

형광현미경 소견은 6주 소견들과 거의 유사하나, 초기 주사된 tetracycline 표지와 alizarine red 표지가 아주 강하게 나타났다(Fig. 22).

14) 8주, HA 임프란트, 스테로이드 관주군

광학현미경 소견에서는 개조된 골조직이 HA 층과 강하게 결합되어 있었고, 새로이 형성된 골소주에는 환상의 골원조직이 관찰되었다. 또한 신생골양조직이 임프란트 나사골 사이에서 HA 층과 바로 접하여 형성되는 모습을 볼 수 있었다(Fig. 23).

형광현미경 소견에서는 tetracycline 골표지가 거의 관찰되지 않으며 상대적으로 형광이 밝은 alizarine red 표지가 강하게 나타났다(Fig. 24).

15) 8주, Ti 임프란트, 생리식염수 관주군

광학현미경 소견과 형광현미경 소견은 8주 HA 임프란트 생리식염수 세척군과 거의 유사하나, Ti 임프란트 표면과 골조직 사이에 연조직이 개재된 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 25).

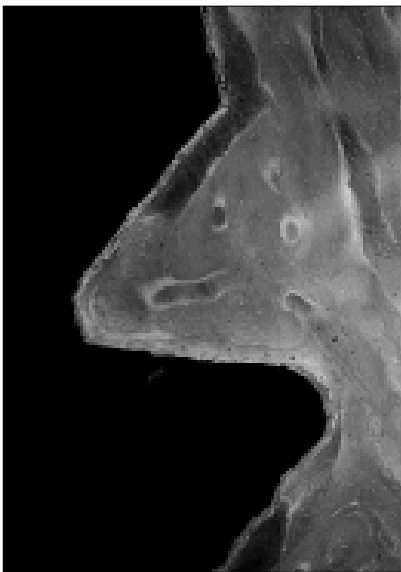


Fig. 16. 6th week HA implant with saline irrigation (×100).

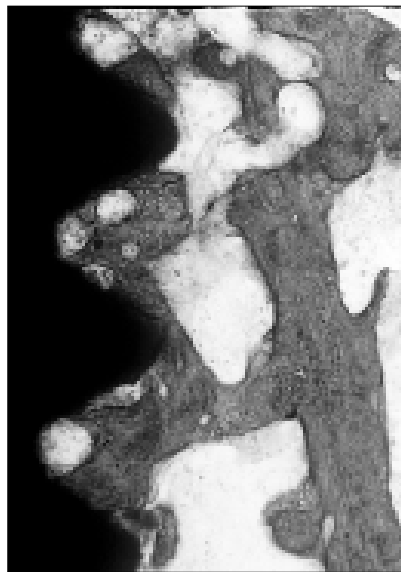


Fig. 17. 6th week HA implant with steroid irrigation (×100). There were much new mineralized bone in contact with hydroxyapatite coated implant surface.

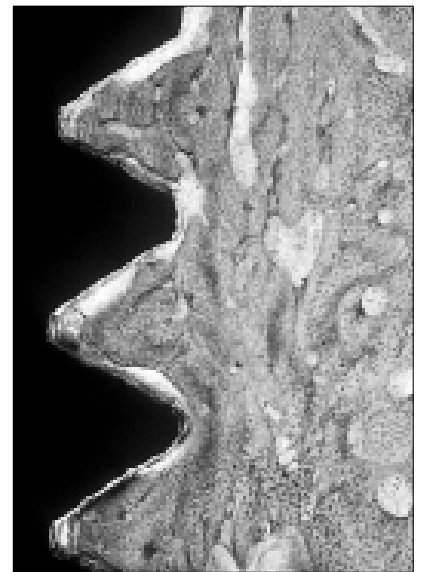


Fig. 18. 6th week Ti implant with saline irrigation (×100). Growing new bone around titanium implant surface was contacted intimately.

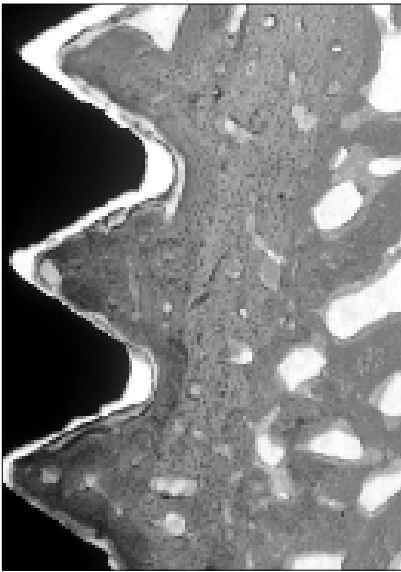


Fig. 19. 6th week Ti implant with steroid irrigation($\times 100$). Newly mineralized bone tissue was completely ingrowing to the thread of Ti implant and intercalated fibrous tissue was not observed.

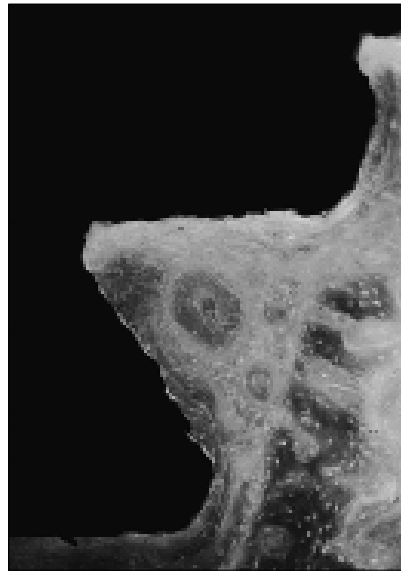


Fig. 20. 6th week Ti implant with steroid irrigation($\times 100$). The configuration of osteon of newly formed bone was gradually forming a complete shape.



Fig. 21. 8th week HA implant with saline irrigation($\times 100$). Completely remodelled lamellated bone in intimate contact with hydroxyapatite layer.

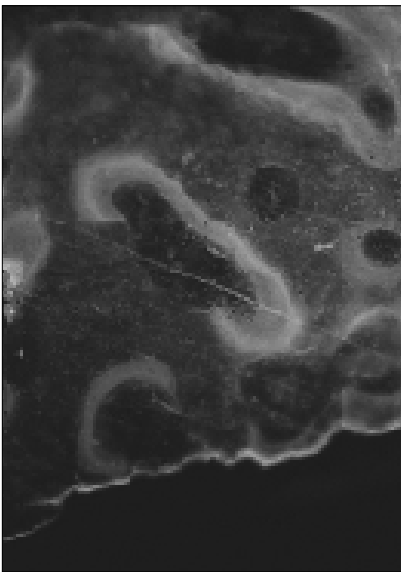


Fig. 22. 8th week HA implant with saline irrigation($\times 200$). The labelling of tetracycline and alizarine red was observed clearly.

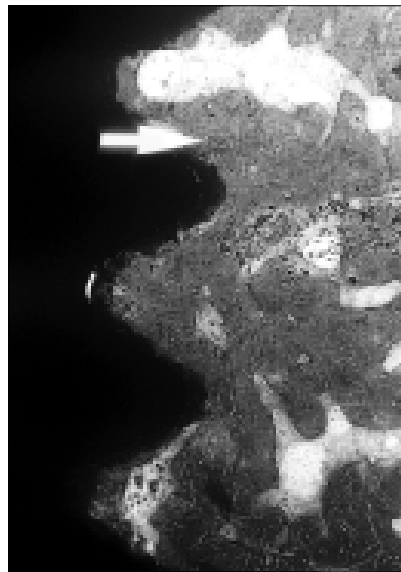


Fig. 23. 8th week HA implant with steroid irrigation($\times 100$). Completely remodelled bone tissue was in intimate contact with hydroxyapatite layer and newly formed osteoid tissue was observed in circular shape.

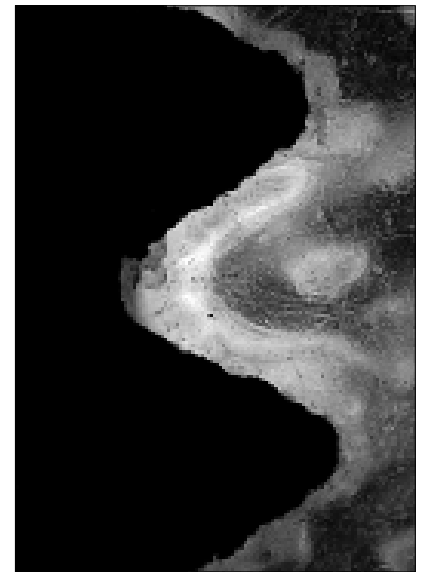


Fig. 24. 8th week HA implant with steroid irrigation($\times 100$). The labelling of alizarine red was observed clearly, but that of tetracycline was not

16) 8주, Ti 임플란트, 스테로이드 관주군
 광학현미경 소견은 완전히 개조된 관상골을 볼 수 있으며, Ti 임플란트 표면과 인접골 사이에서 연조직은 관찰되지 않았다 (Fig 26).

형광현미경 소견에서는 tetracycline 표지는 거의 사라지고

alizarinered와 calcein green 표지가 강하게 나타났다.

3. 골표지 속도

1) 스테로이드 관주군과 생리식염수 관주군의 비교 (Table 1)

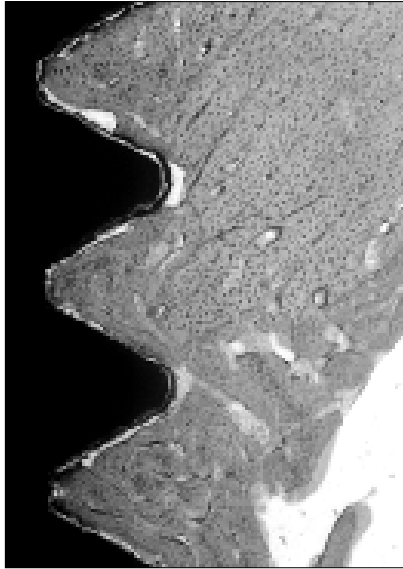


Fig. 25. 8th week Ti implant with saline irrigation (×100)

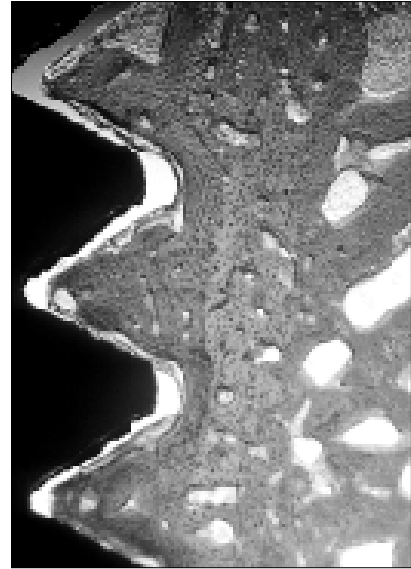


Fig. 26. 8th week Ti implant with steroid irrigation (×100). Completely remodelled lamellar bone was observed and soft tissue which was intercalated between implant surface and adjacent bone was not.

2, 4주군에서는 HA 임플란트와 Ti 임플란트군 모두에서 스테로이드 관주군이 생리식염수 관주군에 비해서 높은 골형성 속도를 보여주었으며 통계학적으로 유의성이 있었다(P<0.05).

6주군에서는 HA 임플란트군에서 스테로이드 관주군이 생리식염수 관주군에 비해서 높은 골형성 속도를 보여주었으며 통계학적으로 유의성이 있었다(P<0.05).

6주군 Ti 임플란트군과 8주군에서는 생리식염수 관주군의 골형성 속도가 빠른 것으로 나타났으나 통계학적으로 유의성이 없

었다(P<0.05).

2) HA 임플란트군과 Ti 임플란트군의 비교(Table 2)

2, 4주군에서는 HA 임플란트군이 높은 골형성 속도를 보여주고, 6주군에서는 Ti 임플란트군이 높은 골형성 속도를 보여주었지만 통계학적으로 유의성이 없었다(P<0.05).

8주군에서는 HA 임플란트군이 높은 골형성 속도를 보여주었으며 통계학적으로 유의성을 가졌다(P<0.05).

Table 1. A comparison of bone remodelling rate between steroid irrigation and saline irrigation group

Week	Implant Type	Steroid Irrigation	Mean(μm/day)	S.D	P<0.05
2	HA	(+)	47.33	7.31	(+)
		(-)	26.32	3.07	
4	CP	(+)	30.88	4.77	(+)
		(-)	25.42	3.58	
4	HA	(+)	69.82	15.99	(+)
		(-)	32.75	6.17	
6	CP	(+)	44.74	7.29	(+)
		(-)	30.03	7.54	
6	HA	(+)	74.28	4.85	(+)
		(-)	47.92	1.47	
8	CP	(+)	25.68	3.68	(-)
		(-)	29.91	5.60	
8	HA	(+)	36.62	7.14	(-)
		(-)	47.01	7.07	
8	CP	(+)	18.00	1.17	(-)
		(-)	20.04	2.54	

Steroid Irrigation(+)= steroid irrigation group, Steroid Irrigation(-)= saline irrigation group

P<0.05 (+)= statistically significant, P<0.05 (-)=not statistically significant

Table 2. A comparison of bone remodelling rate between HA

Week	Implant Type	Mean($\mu\text{m/day}$)	S.D	P<0.05
2	HA	26.32	3.07	(-)
	CP	25.42	3.58	
4	HA	32.75	6.17	(-)
	CP	30.03	7.54	
6	HA	47.92	1.47	(-)
	CP	29.91	5.60	
8	HA	47.01	7.07	(+))
	CP	20.04	2.54	

-coated implant and Ti implant

P<0.05 (+) = statistically significant,

P<0.05 (-) = not statistically significant

IV. 총괄 및 고안

악성 종양, 선천성 기형, 외상 등으로 인한 악안면부 결손 회복을 위한 재건술에는 자가조직이식술과 악안면 보철에 의한 방법 등으로 크게 구분할 수 있다. 자가조직이식술은 자가골이식, 피판이식, 혈관 부착 유리골 이식 등이 응용되어지고 있으며 (Conley & Patow, 1989), 악안면보철에 의한 재건술은 구강외(epithese)와 구강내(prothese)로 나누어 epithese는 silicone제재를 이용하여 안면부 연조직 예를 들면 눈, 코, 귀 등의 결손 회복을 의미하며, prothese는 구강내 치아 및 경조직 결손을 국소의치나 총의치 등을 이용하여 회복시킴을 말한다(瀬戶, 1978).

이런 악안면 보철물의 조직에 대한 부착은 과거에는 접착제를 이용하여 부착시켰으나 발견되는 피부자극과 알레르기, 돌발적인 탈락, 비심미적인 변연, 보철물의 변색 등의 단점이 있었는데, 최근에는 임플란트를 이용함으로써 보철물을 잘 유지시켜주고, 환자의 높은 만족도로 정서적 안정을 기할 수 있으며, 또한 종양의 재발을 쉽게 관찰할 수 있는 장점을 얻을 수 있다(Brånemark & Tolman, 1998).

악안면 악성종양을 치료하기 위해 수술법과 방사선 치료법의 병합이 이용되는데 광범위한 골절제술 후 재건을 위하여 악안면 보철을 위한 임플란트 식립이 상기의 장점들로 인하여 많이 이용되어진다(Granström & Tjellström, 1993).

Granström & Tjellström,(1993)은 종양수술 후 악성종양 환자에게 방사선이 조사된 골에 악안면 보철을 위한 피부관통형 타이타늄 임플란트를 사용하여 고선량의 방사선이 조사된 골에서도 성공적인 임플란트 식립과 하중을 견딜 수 있었다고 보고하였으며, 방사선 조사 후 임플란트 식립에 관한 실험적, 임상적 연구가 많은 연구가들에 의하여 보고된 바 있다(Schweiger, 1989; Parel & Tjellström, 1991; Granström et al., 1992; Matsui et al., 1994 a, b). 또한 국내에서 김 등(1997)은 구강에 발생한 편평세포암 환자를 수술과 방사선치료 및 고압산소요법의 보조적 사용으로 큰 합병증 없이 구강내에서 임플란트를 성공적으로 식립하였다고 하였다.

방사선 치료의 목적은 주위의 정상조직에 최소한 영향을 주면서 종양을 근절하는 것인데 방사선 골염, 방사선 골괴사, 골절, 성장장애, 악성종양 등의 합병증을 일으킬 수 있으며(Macomber et al., 1957), 이중 방사선 골괴사증이 주로 문제가 되는 합병증으로서, 괴사의 기전은 방사선은 이온화와 투과성의 고유 특성을 갖고 생체조직과 반응시 유리 방사선을 형성하여 세포 내에 저세포성, 저산소성, 저혈관성 등을 야기하여 골내 방사선 괴사증을 유발하는 것으로 알려져 있다(Jacobsson et al., 1985 b; Marx, 1983 a). 한편 Meyer(1970)는 골 괴사의 세 가지 주증상으로서 방사선조사, 외상, 감염의 3단계로 설명했으나, Marx(1983, b)는 방사선 골괴사는 방사선 조사를 받은 골조직의 일차적 감염이 아니라 대사과정과 세포의 항상성 부족으로 인한 결과이고 미생물은 단지 오염원일 뿐이며 외상은 초기 기여요인 일 수 있다고 하였으며 이때 방사선량 등이 관계될 수 있다고 하였다. 또한 방사선 골괴사를 조직학적으로 세포사, 교원섬유분해, 점막파손 등으로 설명하였다. 이와 같은 방사선 골괴사의 효과적인 예방법으로는 방사선 선량 선택, 방사선 치료의 시간 간격, 단일 조사나 분할 정도, 재건술 시기와 부위, 매식물 종류, 산란효과 등을 고려해야 함을 권고하고 일반적으로 선량이 증가될 수록 골괴사 등으로 인한 시술의 실패 가능성이 크다고 하였다(Marx, 1983 a; Jacobsson et al., 1985 a; Granström et al., 1992). 또한 방사선 조사 후 방사선 골괴사 등의 증상이 나타나지 않더라도 방사선 조사에 따라 초기 골형성의 감소와 골재생 지연이 발생할 수 있다(Hayashi & Suit, 1971). 그리하여 본 실험에서 사용한 방사선 조사량은 Jacobsson et al.,(1985, c,d)의 5 - 8Gy에서 20%, 15Gy에서 75%, 25Gy에서 69%의 골재생 지연을 보였다는 연구결과 중 가장 심한 골재생 지연을 보인 15Gy와 Gantous et al.,(1994)이 5마리 몽골 성견에 추천한 방사선 조사량 수치를 참조하여 가토에 Linac 60MeV를 이용하여 15Gy를 단회 조사하였고 조직 등가물 질인 silicone bolus를 피부에 덮어 흡수선량이 15Gy가 되게 하였으며 이것은 사람에게 투여시 약 45Gy에 해당하는 양이다.

Granström et al.,(1994)은 환자의 관점에서는 조기에 재건술을 시행해주는 것이 좋고, 종양학적 관점에서는 종양재발의 인지가 가능한 1~3년을 기다리는 것이 좋고, 방사선 치료 개념으론 치유기가 시작되는 2~4개월을 권유하였으며, 또한 높은 에너지원을 조사한 경우가, 분할 조사 보다는 단일 조사가 합병증을 줄일 수 있었으며, 수술과 방사선 조사의 시간 간격은 수술 후 조직 치유기간으로서 가골 형성이 이루어지는 기간인 3주 후에 방사선 치료를 시작하고, 재건술은 방사선 치료 1개월에서 6개월 후 시행할 것을 권유하였다. 이에 본 실험에서는 방사선 조사 4주 후에 임플란트 식립을 시행하였으며 15Gy 단일 조사량은 2Gy를 22회 분할로 5주 이내에 5회 투여한 양과 생물학적으로 동일한 것으로 산정 하였다. Granström et al.,(1992)은 고압산소의 사용은 모세혈관증식 유도, 섬유아세포 증식, 교원섬유합성을 자극하여 방사선 골괴사의 치유와 예방에 좋은 결과를 보인다고 하였으며 또한 조사골과 비조사골 비교시 고압산소의 보조적 사용으로 피부 부작용을 현저히 줄였다고 보고하였다. Marx(1983, a)는 골괴사의 주된 치료법으로 수술과 고압산소요법의 보조적 수

단을 권장했으며 국내에서도 김 등(1997)이 하악골 악성종양 절제 후 방사선 조사와 임프란트 식립시 고압산소 요법의 병행으로 좋은 결과를 보고한 바 있다.

많은 연구에서 악안면 보철 수복시 보철 금속물이 방사선조사에 미치는 효과에 의문을 갖고 연구하였다(Asikainen et al., 1991; Granström et al., 1992; Larsen et al., 1993; Granström et al., 1994). Stoll et al., (1990)은 납, 철, 타이타늄, 알루미늄 순으로 선량 증가가 12.5%에서 16%까지 나타났다고 보고하였고 연조직만 충분한 두께로 존재하면 임프란트의 수명에는 이상이 없다고 하였다. 본 실험에서는 임프란트 식립전 방사선 조사를 시행했으므로 금속 산란 효과와 보조적 방사선 치료는 무시할 수 있었으며 본 실험에 사용된 타이타늄은 위 실험 결과에 따라 16%미만의 선량강화를 가정하여 15Gy 단일 조사시 매식물 주위 신생골과 기존 골의 증식과는 무관하므로 무시할 수 있다. 그러나 매식물 식립 후 지속적인 방사선 조사가 시행될 경우에는 고려해야할 사항이다.

임프란트 재료와 방사선 조사의 관계는 골유합 관계에 있어서 중요한 의미를 갖는다. 특히 하중을 지속적으로 견뎌야 하는 구강내 임프란트의 요구조건은 특별한 주의를 요한다. 1960년대 blade 형태의 임프란트가 소개된 이후 여러 연구를 거쳐서 최근엔 골유합성 임프란트 개념이 확대되면서 임프란트와 골과의 직접 골 접촉이 매우 중요시되었으며 이에 따라 금속, 중합체, 세라믹 등 여러 재료에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔다(Brånemark, 1983; Morales et al., 1987; Parel & Tjellström, 1991; Kasperk et al., 1995; Ozawa & Kasugai, 1996). 이에 본 실험에서는 최근 널리 사용되는 HA 임프란트와 순수 타이타늄 임프란트를 식립하여 골과 유합되는 계면부위의 골형성을 Goldner's modified Masson's trichrome 염색법에 의하여 관찰하였다.

방사선 조사시 임프란트의 성공은 조직학적으로 단기적 관찰과 장기적 관찰로 나누어 설명할 수 있겠다. Matsui et al.,(1994 a)은 방사선 조사 3개월, 6개월, 12개월후 가토 하악골에 HA 임프란트를 식립하고 7일, 14일, 30일, 60일후 희생시킨 장기간 연구에서 방사선 조사 3개월 후 7일군에서는 미성숙 섬유화 조직이, 14일군에서는 신생골 형성이, 30일군에서는 임프란트 표면에 절반정도의 신생골 접촉이 관찰되었고, 60일군에서는 관주골이 감소되며 성숙골로 대체되었다고 보고하였으며, 방사선 조사 6, 12개월 후에는 7일군에서 이미 신생골 형성이, 14일군에서는 다수의 관주골이, 30일군에서 임프란트 모든 표면에 신생골과 접촉이 관찰되었다고 하였다. 본 실험에서는 방사선 조사 4주 후 HA 임프란트를 식립하고 2주, 4주, 6주, 8주를 관찰한 결과 2주군에서는 기존골의 피사와 염증세포가 보이며 약간의 교직골만을 관찰할 수 있었고, 4주군에서는 신생골이 임프란트 나사골 사이에 형성되었으며 6주군에서는 교직골이 판상골로 개조됨을, 8주군에서는 완전히 개조된 층판골을 관찰할 수 있었다. 본 실험 초기에 염증세포와 피사가 심했던 것은 방사선 조사후 휴식기간의 차이 때문으로 사료되며 6주, 8주군의 장기적 관찰에서는 별 차이가 없는 것으로 관찰되었다. 또한 Schön et al., (1996)은 타이타늄 임프란트 식립후 단기간인 5일후에 Co60 방사선 조사후 7일 후 희생군에서는 임프란트 표면을 따라서 이미 미성숙 소주골의

형성을 관찰하였다고 하였으며 14일 희생군에서는 임프란트 표면과 기존골이 직접 접촉하고 있는 조직 소견을, 28일군에서는 더욱 확실한 골과의 접촉을, 56일군에서는 층판골이 임프란트 표면과 접촉하고 있는 것을 관찰할 수 있었다고 보고하였다.

본 실험과 비교할 때 신생골 형성에 시간적으로 큰 차이를 보이는 것은 본 실험에서는 임프란트를 식립하기 전에 방사선 조사를 한 경우이고 Schön et al., (1996)은 임프란트 식립 후 방사선 조사를 한 경우로써 방사선 조사를 먼저 실시한 경우가 골조직에 더 큰 손상이 있는 것으로 사료된다. Morales et al., (1987)은 골 이식술 후에 방사선 조사를 한 경우와 방사선 조사 후 골 이식술을 한 경우의 치유효과에 대한 비교 연구에서 방사선 조사를 먼저 실시한 경우가 치유과정이 지연되었다는 보고와 유사한 관점에서 이해하여야 될 것으로 사료된다.

골형성 시기와 골개조 정도를 검사하는 유용한 방법은 석회화 시기와 방향 및 골형성 정도를 식별하기에 용이한 형광 약제를 투여하고 각 투여 시기별로 나타나는 형광 표지 층을 관찰하는 것이다. Piattelli et al., (1993)과 박 등(1998)은 골과 매식물의 계면부위의 관찰에 scanning electron microscope, light microscope, fluorescent microscope, laser scanning microscope(LSM)의 응용을 권하였고, 그중 LSM의 해상력이 가장 우수했다고 추천하였다. 본 실험에서는 형광현미경에 의한 관찰을 시행하였으며, 사용된 형광 약제 중 tetracycline은 칼슘 이온 등과 결합력이 높아 신생 골조직에 침착되어 황색 형광을 나타내며, calcein green은 중탄산나트륨에 용해시켜 주사할 경우 신생 골조직에 녹색 형광을 나타내고, alizarin red는 신생골에 침착 후 적색으로 나타났다(Frost, 1969; Suzuki & Mathews, 1966). 본 실험에서는 tetracycline을 임프란트 식립 직후 3일간, 희생 2주전 alizarin red를 3일간, 희생직전 3일간 calcein green을 순서적으로 투여하여 관찰한 결과 생리식염수를 관주한 2주 HA 임프란트군과 Ti 임프란트군 모두에서 골 표지가 거의 관찰되지 않았지만 미미하지만 HA 임프란트 군에서는 calcein green층이 희미하게 관찰되었다. 그러나 스테로이드를 관주한 2주 HA 임프란트 군에서는 tetracycline과 calcein green이 희미한 선상으로 보였으며 Ti 임프란트 군에서는 calcein green이 선상으로 관찰되어 골계면 부위와 치밀골 내부에서는 골형성이 진행중인 것으로 사료된다. 4주군에서는 스테로이드 관주한 군에서 더욱 뚜렷한 tetracycline과 calcein green층이 나타나 생리식염수 관주군보다는 골개조가 활발함을 알 수 있었다. 6주와 8주에서는 생리식염수군과 스테로이드 군에서 신생골의 골원 형태가 완전한 형태를 갖춘 것이 관찰되며 8주에서는 완전한 골개조가 이루어진 층판골이 관찰되었다. 이런 신생골의 형광 표지 층은 Jacobsson et al.,(1985 b)과 Asikainen et al., (1991)의 연구결과와 유사하였다. 골 생물학적으로 인간과 실험동물간의 골형성기간의 비교에서 가토를 기준으로 성견은 2배, 사람은 3배의 기간이 소요되는데(Misch, 1993), Roberts et al., (1987)은 성견에 임프란트 식립 후 골 치유 과정을 관찰한 결과 4주 후 교직 가골이, 12주 후 층판골과 일차 골원이 발견되었다고 보고하였다. 본 실험에서도 Roberts et al., (1987)이 제시한 보고와 동일하게 6주 스테로이드군과 생리식염수군에서 골형성을 관찰할 수 있었다.

골형성에 대한 시간적, 양적 속도를 측정함으로써 보다 객관적인 개념을 도입한 것이 조직 형태학적 골개조 속도 측정법이다 (Frost, 1969). 이것은 형광물질로 골표지를 시킨후 형광현미경을 통하여 조직형태학 분석을 실시한다. 형광물질은 골조직의 광화 침착부위에 침착됨으로써 활발한 골형성과 광물화(mineralization)가 일어나는 부위를 표현하는 수단으로 사용된다(Misch et al, 1987). 형광물질은 빠르게 이 부위에 축적되면서 형광현미경 하에서 밝은 형광 성상으로 나타나게 된다. 그러므로 일정한 시간 내에 투여된 형광물질 사이의 거리를 평행하게 측정함으로써 형광물질 투여기간 동안에 축적된 골개조 속도를 알 수 있다 (Frost, 1969). 본 실험에서도 이 방법을 이용하여 HA 임프란트와 Ti 임프란트 표면에서 골형성 능력을 측정한 결과 2주, 4주, 6주 군에서는 큰 유의성이 없는 것으로 나타났으나, 8주군에서는 통계학적으로 유의성을 가졌다. Matsui et al., (1994 a)은 Co60을 조사한 HA 임프란트에 대한 연구에서 7일, 14일, 30일군에서는 매우 빠른 골개조 속도를 나타냈으나 60일, 90일군 사이에서는 둔화된 속도를 나타냈다고 보고하였다. 본 실험에서도 유사한 결과로써 HA 임프란트 2.4주에서는 골개조 속도가 인지되었으나, 오히려 8주에서는 6주보다 둔화된 수치를 나타냈다. 또한 임프란트 형태, 종류에 대한 연구에서 Weinlaender et al.,(1992)은 타이타늄 나사형, plasma flame sprayed 타이타늄 cylinder, HA 임프란트를 비교한 결과 HA 임프란트, plasma sprayed, 타이타늄 나사형 순서로 골개조 속도가 빠르다고 보고하였고, Matsui et al.,(1994 b)도 HA 임프란트는 2주에서 1개월까지 빠른 속도로 상승하고 1개월 이후에는 일정한 속도로 골형성이 이루어지나 Ti 임프란트는 1개월에서 6개월의 오랜 기간 지속적으로 상승하여 6개월 이후에도 HA 임프란트의 40%정도 속도를 갖는다고 보고하였다. Gottlander et al.,(1992)도 거의 유사한 결과를 보고함으로써 본 실험의 결과와 유사함을 관찰할 수 있었다. 그밖에도 HA 임프란트의 우수성에 대하여 Granström et al.,(1992)은 육안적 구조, 미세구조 및 역학적 방법을 이용하여, Dattilo et al.,(1995)은 임상적으로 장골 이식시 HA의 응용을, Piattelli et al.,(1993)은 laser scanning 현미경을 통하여 관찰한 결과에서 골유합의 우수함을 증명하였다. Ozawa & Kasugai(1996), Munting(1996), Takeshita et al.,(1997)등도 골과 HA 임프란트 계면을 관찰하여 중간에 계재된 섬유조직 등을 발견할 수 있었다고 보고하였다.

스테로이드 투여와 골형성간의 정확한 상관 관계의 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았다. Kasperk et al.,(1995)은 인간의 조골세포 동화 작용에 미치는 glucocorticoid의 다양한 효과를 분석한 결과 외부 칼슘 흡수를 방해하여 이차적 부갑상선 기능 항진증 유발, 파골세포를 자극하여 골흡수 촉진, 조골세포 방해를 가져온다고 하였으며, Locascio et al.,(1990)등은 장기간의 prednisolone 치료시의 조직 소견에서 소주골은 더 얇아지고 골수공간이 커지며, 골소주 경계는 불규칙적이고 조골세포의 활동성은 보이지 않았으며 이전에 glucocorticoid를 치료 받지 않은 환자에서 골소실이 심했는데 특히 초기에 심했다. 최종적으로는 골형성의 감소로 기인했다고 한다. Le parc et al.,(1987)은 가토 실험 결과 prednisolone을 고농도 투여시 혈관과 골강의 지방변성을 가져와

초기 피사를 유발하며 골과 골수 생명력의 심각한 변성을 초래했고 골형성 세포에 직접 작용하여 유해 효과를 미쳤다고 하였다. 그러나 Weilaender(1991)는 골유합에서 dexamethasone의 영향을 조사한 결과 생리적 농도에서는 dexamethasone군에서 매식물 주위반응의 범위가 크고 결국 골형성 증가와 골흡수 억제효과가 있었음을 밝혔으며 Cheng et al.,(1996)은 생리적 농도의 glucocorticoid는 특정 기질단백질 성분의 발현을 유지함으로써 사람의 골수내 기질 원조골유도 세포의 분화와 석회화에 관여한다고 하였다. 또한 Cheng et al.,(1994)은 dexamethasone의 골형성 관계에서 alkaline phosphatase와 C-AMP 활동성 증가, PTH, prostaglandine E2의 증가를 가져오는데 이것은 세포의 기질강화에 필수적이며 glucocorticoid가 인간 골수의 골유도 세포에 대해 어떤 특정 역할을 함을 암시받았으며 결론적으로 glucocorticoid의 투여시간과 투여량에 의해서 골형성이 좌우된다고 하였다.

본 연구에서는 스테로이드를 국소적으로 투여하여 관주하는 효과를 가져왔으므로 전신적인 투여와는 다른 생리 신체적 효과를 가져 올 수 있으므로 실험 결과의 해석을 달리할 필요가 있을 것으로 사료된다. 또한 특이한 골형성이나 골접촉면의 증가 등 차이점을 수술 후 2, 4주군에서 발견할 수 있었으며 소염효과도 이 시기에 발견할 수 있었다. 좀 더 정확한 glucocorticoid와 골형성간의 기전을 이해하기 위해서는 투여량을 전신적 혈중 농도별로 조절 가능해야 하고 시간 경과별로 세분화된 고찰이 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 실험에서는 방사선 조사 후 HA 임프란트와 순수 타이타늄 임프란트를 식립하여 골형성 속도의 차이와 골접촉 양태를 비교하였고, 항염증 효과를 가지는 스테로이드를 관주하여 골형성에 미치는 영향을 비교하였다.

16마리의 가토에 15Gy의 방사선을 조사한 후 경골의 상방에는 HA 임프란트, 하방에는 순수 타이타늄 임프란트를 식립하였으며, 한 군에는 스테로이드 관주, 다른 군에서는 생리식염수 관주를 실시하였다. 임프란트 식립 2주후, 희생 2주전, 희생 3일전에 tetracycline, Alizarin red, calcein green을 투여하였고 임프란트 식립 2주, 4주, 6주, 8주후에 희생하여 형광현미경 및 광학현미경으로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 방사선 조사 4주후 가토의 경골에 식립한 임프란트에서는 임상소견상 유동성을 보이지 않았으며 방사선 사진에서는 골흡수 양상을 보여주지 않았다.
2. 광학현미경 소견결과, 스테로이드 관주군에서는 생리식염수 관주군 보다 빠른 신생골 형성과 골접촉 양태를 보여 주어 보다 좋은 임프란트 초기고정을 얻을 수 있었다.
3. 광학현미경 소견 결과, HA-coated 임프란트 군이 pure Ti 임프란트 군보다 보다 넓은 골과 임프란트 계면의 직접 접촉 양태를 보여 주었으며 골치유 양상이 좋았다.
4. 형광현미경 소견결과, 조직형태학적 분석시 스테로이드를

관주한 2, 4주군과 6주 HA 임프란트 군에서는 생리식염수 관주군보다 골개조 속도의 향상을 보여주었으며 통계학적으로 유의성이 있었고, 6주 Ti 임프란트 군과 8주군에서는 생리식염수 관주군의 골형성 속도가 빠른것으로 나타났으나 통계학적으로 유의성이 없었다($P<0.05$).

5. 형광현미경 소견결과, HA-coated 임프란트와 pure Ti 임프란트 비교시 2, 4주군에서는 HA 임프란트군이 높은 골형성 속도를 보여주고, 6주군에서는 Ti 임프란트 군이 높은 골형성 속도를 보여주었지만 통계학적으로 유의성이 없었고, 8주군에서는 HA-coated 임프란트에서 보다 빠른 골형성 속도를 보여주었으며 통계학적으로 유의성을 가졌다($P<0.05$).
6. 본 실험 결과, 방사선 조사를 받은 악골에서 임프란트를 이용한 악안면 보철을 계획시에 HA 임프란트의 사용과 식립시 스테로이드 관주 효과는 임프란트와 골과의 보다 좋은 초기 고정을 얻을 수 있으리라 사료된다.

참고문헌

1. 김용각, 박형국, 현재훈, 김재환, 방사선 조사받은 악골에서의 임프란트, 대한악안면성형재건외과학회지 19(2):143-148, 1997.
2. 박연천, 안병근, 박영주, 이용찬, 조병욱, Chitosan으로 표면처리된 인공 매식체 계면에 대한 confocal laser scanning microscopy 연구, 대한구강악안면외과학회지 24(4):440-447, 1998.
3. 瀬戸腕一, エビテ-ゼに関する私の研究の概要, 顎顔面補綴, 1(1):7-9, 1978.
4. Albrektsson T, Brånemark PI, Jacobsson M & Tjellström A, Present clinical applications of osseointegrated percutaneous implants, *Plast Reconstr Surg* 79:721-730, 1987.
5. Asikainen P, Kotilainen R, Vuilemin T, Sutter F, Voipio HM & Kullaa A, Osseo-integration of dental implants in radiated mandibles: An experimental study with beagle dogs, *J Oral Implantol* 17:48-54, 1991.
6. Block MS, Kent JN & Kay JF, Evaluation of hydroxyapatite coated titanium dental implants in dogs, *J Oral Maxillofac Surg* 45:601-607, 1987.
7. Brånemark PI, Osseointegration and its experimental background, *J Prosthet Dent* 50:339-347, 1983.
8. Brånemark PI & Tolman DI, Osseointegration in craniofacial reconstruction, pp.3-337, Quintessence, Illinois, 1998.
9. Cheng SL, Yang JW, Rifas L, Zhang SF & Avioli LV, Differentiation of human bone marrow osteogenic stromal cells in vitro: induction of the osteoblast phenotype by dexamethasone, *Endocrinology* 134:277-286, 1994.
10. Cheng SL, Zhang SF & Avioli LV, Expression of bone matrix proteins during dexamethasone-induced mineralization of human bone marrow stromal cells, *J Cell Biochem* 61:182-193, 1996.
11. Conley J & Patow C, Flaps in head and neck surgery, pp.3-24, Thieme, New York, 1989.
12. Datta R, Saha S & Datta SI, Quantitative determination of tolerance dose for preoperative and postoperative radiotherapy of bones, *Med Phys* 10(2):243-245, 1983.
13. Dattilo DJ, Misch CM & Arena S, Interface analysis of hydroxyapatite-coated implants in a human vascularized iliac bone graft, *Int J Oral Maxillofac Implants* 10:405-409, 1995.
14. Epstein JB, Wong FLW & Stevenson MP, Osteoradionecrosis; clinical experience and a proposal for classification, *J Oral Maxillofac Surg* 45:104-110, 1987.
15. Frost HM, Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling, *Calc Tiss Res* 3:211-237, 1969.
16. Gantous A, Philips JH, Catton P & Holmberg D, Distraction osteogenesis in the irradiated canine mandible, *Plast Reconstr Surg*. 93:164-168, 1994.
17. Gottlander M, Albrektsson T & Carlsson LV, A histomorphometric study of unthreaded hydroxyapatite-coated and titaniumcoated implants in rabbit bone, *Int J Oral Maxillofac Implants* 7:485-490, 1992.
18. Granström, Jacobsson M & Tjellström A, Titanium implants in irradiated tissue; Benefits from hyperbaric oxygen, *Int J Oral Maxillofac Implants* 7:15-25, 1992.
19. Granström G & Tjellström A, Postimplantation irradiation for head and neck cancer treatment, *Int J Oral Maxillofac Implants* 8:495-501, 1993.
20. Granström G, Bergström K, Tjellström A & Brånemark PI, A detailed analysis of titanium implants lost in irradiated tissue, *Int J Oral Maxillofac Implants* 9:653-662, 1994.
21. Hayashi S & Suit HD, The effect of fractionation of radiation dose on callus formation at site of fracture, *Radiology* 101:181-186, 1971.
22. Jacobsson MG, Jacobsson AK, Albrektsson T & Turesson I, Short- and long-term effects of irradiation on bone regeneration, *Plast Reconstr Surg* 76:841-850, 1985(a).
23. Jacobsson M, Albrektsson T & Turesson I, Dynamics of irradiation injury to bone tissue, *Acta Radiologica Oncology* 24 Fasc 4:343-350, 1985(b).
24. Jacobsson M, Jansson A, Albrektsson T & Turesson I, Alterations in bone regenerative capacity after low level gamma irradiation, *Scand J Plast Reconstr Surg* 19:231-236, 1985(c).
25. Jacobsson M, Jansson A, Albrektsson T & Turesson I, Doseresponse for bone regeneration after single doses of ^{60}Co irradiation, *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 11:1963-1969, 1985(d).
26. Kasperk C, Schneider U, Sommer U, Niethard F & Ziegler R, Differential effects of glucocorticoids on human osteoblastic cell metabolism in vitro, *Calcif Tissue Int* 57:120-126, 1995.
27. King MA, Casarette GW, Weber DA, A study of irradiated bone: histologic and physiologic changes, *J Nucl Med* 20:1142-1149, 1970.
28. Larsen PE, Stronczek MJ, Beck FM & Rohrer M, Osseointegration of implants in radiated bone with and without adjunctive hyperbaric oxygen, *J Oral Maxillofac Surg* 51:280-287, 1993.
29. Le Parc JM, Durigon B, Michalski B, Paolaggi F & Paolaggi JB, Experimental bone marrow alterations following single and multiple high-dose steroids in rabbits, *Appl Pathol* 5:198-200, 1987.
30. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milanti S, Tartarotti D & Della Rocca C, Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy, *Bone and Mineral* 8:39-51, 1990.
31. Macomber WB, Wang MK, Trabue JG & Konzler R, Irradiation injuries. acute and chronic and squela, *Plast Reconstr Surg* 19:9-27, 1957.
32. Marx RE, A new concept in the treatment of osteoradionecrosis, *J Oral Maxillofac Surg* 41:351-357, 1983(a).
33. Marx RE, Osteoradionecrosis; A new concept of its pathophysiology, *J Oral Maxillofac Surg* 41:283-288, 1983(b).
34. Marx RE, Johnson RP, Fla NM & Texas SA, Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 64:379-390, 1987.
35. Matsui Y, Ohno K, Michi KI & Tachikawa T, Histomorphometric examination of healing around hydroxyapatite in CO60 irradiated bone, *J Oral Maxillofac Surg* 52:167-172, 1994(a).
36. Matsui Y, Kohsuke O, Michi K & Yamagata K, Experimental study of high-velocity flame-sprayed hydroxyapatite coated and noncoated titanium implants, *Int J Oral Maxillofac Implants* 9:397-404, 1994(b).
37. Meyer I, Infectious diseases of the jaws, *J Oral Surg* 28:17, 1970.
38. Misch RA, Rall DP & Tobie JE (1957), Bone localization of the tetracycline, *Journal of the National Cancer Institute*, 1987.
39. Misch CE, Contemporary implant dentistry, Mosby, St. Louis, pp.313-354, 1993.
40. Morales MJ, Marx RE & Gottlieb CF, Effects of pre-and postoperative irradiation on the healing of bone grafts in the rabbit, *J Oral Maxillofac Surg* 45:34-41, 1987.
41. Munting E, The contributions and limitations of hydroxyapatite coat-

- ings to implants fixation, International Orthopaedics(SICOT) 20:1-6, 1996.
42. Ozawa S, Kasugai S, Evaluation of implant materials (hydroxyapatite, glass-ceramics, titanium) in rat bone marrow stromal cell culture, *Biomaterials* 17:23-29, 1996.
 43. Parel SM, Tjellström A, The United States and Swedish experience with osseointegration and facial prostheses, *Int J Oral Maxillofac Implants* 6:75-79, 1991.
 44. Piattelli A, Trissi P, Emanuelli M, Bone reactions to hydroxyapatite-bone interface; an experimental study in humans: histologic study using SEM, light microscopy, and laser scanning microscopy, *Int J Oral Maxillofac Implants* 8:69-74, 1993.
 45. Roberts WE, Turley PK, Brezniak N, Fielder Pj, Bone physiology and metabolism, *J Calif Dent Assoc* 15:54-61, 1987.
 46. Rubin P, Casarette GW, In clinical radiation pathology Vol 2, pp.19-33, W.B. Saunders, Philadelphia, 1968.
 47. Schweiger JW, Titanium implants in irradiated dog mandibles, *J Prosthet Dent* 62:201-205, 1989.
 48. Schön R, Ohno K, Kudo M, Michi K, Peri-implant tissue reaction in bone irradiated the fifth day after implantation in rabbits; histologic and histomorphometric measurements, *Int J Oral Maxillofac Implants* 11:228-238, 1996.
 49. S o/balle K, Hansen ES, Pedersen CM & Büngr C, Hydroxyapatite coating enhances fixation of porous coated implants, *Acta Orthop Scand* 61:299-306, 1990.
 50. Stoll P, Wachter R, Hodapp N, Schilli W, Radiation and osteosynthesis, *J Cranio-Max-Fax Surg* 18:361-366, 1990.
 51. Suzuki HK, Mathews A, Two-color fluorescent labelling of mineralizing tissues with tetracycline, *Stain Technol* 41:57-60, 1966.
 52. Takeshita F, Lyama S, Ayukawa Y, Suesugu T, Oishi M, Abscess formation around a hydroxyapatite-coated implant placed into the extraction socket with autogenous bone graft. A histological study using light microscopy, image processing, and confocal laser scanning microscopy, *J periodontal* 68:299-305, 1997.
 53. Tjellström A, Thomsen P, Albrektsson T, Turesson I, Integration of titanium implants in irradiated bone, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97:337-340, 1988.
 54. Weinlaender M, Bone growth around dental implants, *Dental Clinics of North Ameri* 35:585-601, 1991.
 55. Weinlaender M, Kenney EB, Lekovic V, Beumer J, Moy PK, Lewis S, Histomorphometry of bone apposition around three types of endosseous dental implants, *Int J Oral Maxillofac Impants* 7:491-496, 1992.
 56. Wong MM, Rao LG, Ly H, Hamilton L, Tong J, Sturtridge W, Mcbroom R, Aubin JE & Murray TM, Long-term effects of physiologic concentration of dexamethasone on human bonederived cells, *J Bone Min Res* 5(8):803-813, 1990.