

상악동저 골증강을 위해 사용된 혈소판 농축혈장과  
Tisseel<sup>®</sup>의 비교실험

연세대학교 대학원  
의 학 과  
이 천 의

상악동저 골증강을 위해 사용된 혈소판 농축혈장과  
Tisseel<sup>®</sup>의 비교실험

지도 최 병 호 교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2011년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

이 천 의

이천의의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

2011년 12월 일

## 감사의 글

우선 4년이란 수련생활을 무사히 마칠 수 있도록 저에게 끊임없는 인내와 지혜를 허락하신 하나님께 감사드립니다.

부족한 저에게 아낌없는 조언과 배려로 학위논문을 완성할 수 있도록 귀한 시간을 내어 지도해주신 최병호 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 또한 구강외과 의사로서 올바른 마음가짐을 가질 수 있도록 저를 지도해주신 유재하 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 항상 따뜻한 관심으로 지도해주시는 정승미 교수님, 정원균 교수님, 이정섭 교수님, 김지훈 교수님, 이운 교수님께도 감사드립니다.

동물 실험실과 수술방에서 4년을 동고동락한 현봉 선생님과 실험에 도움을 준 조화련 선생님 및 통계작업에 도움을 주신 문소정 선생님께도 감사의 마음을 전합니다.

힘든 수련기간에 힘이 되어준 치과 의국 선,후배 선생님들께 감사드립니다. 또한 가족처럼 저를 믿고 따라주신 모든 위생부 선생님들께도 감사의 마음을 전합니다.

비록 타국에 계시지만 저를 무한히 응원해주시는 아버지와 무한한 사랑을 베풀어 주신 어머니, 묵묵히 형을 지켜봐주는 환의와 착한 막내 예의에게 수련생활의 결실인 이 논문을 바칩니다.

마지막으로 지면을 통해 일일이 언급을 하지 못했지만 그 동안 저를 아끼고 사랑해주신 모든 분들께 다시 한 번 진심으로 감사드립니다.

# 차 례

그림 차례 .....	ii
표 차례 .....	ii
국문 요약 .....	iii
I. 서론 .....	1
II. 연구재료 및 방법 .....	4
1. 실험동물 .....	4
2. 상악구치부 치아발치 .....	4
3. 자가 정맥혈의 채취 .....	6
4. 혈소판 농축혈장의 준비 .....	7
5. Tisseel <sup>®</sup> (Baxter, Vienna, Austria)의 준비 .....	8
6. 상악동 골이식과 임플란트의 식립 .....	9
7. 수술 후 관리 .....	12
8. 조직 표본 채취 및 조직 슬라이드 제작 .....	12
9. 결과분석 .....	12
(1) 조직형태학적 계측 .....	12
(2) 통계학적 분석 .....	13
III. 연구 결과 .....	14
1. 임상적 결과 .....	14
2. 조직형태학적 결과 .....	15
IV. 고찰 .....	19
V. 결론 .....	23
참고문헌 .....	24
영문요약 .....	27

## 그림 차례

그림 1. 상악동 저 골증강 실험을 위한 모델 제작 방법 .....	5
그림 2. 모델 제작 실험을 위한 선 처치 후 3개월 뒤 치유된 모습 .....	6
그림 3. 혈소판 농축혈장 제작을 위해 외경정맥을 통한 혈액의 채취 .....	7
그림 4. 혈소판 농축혈장과 Bio-Oss <sup>®</sup> 혼합물의 준비 .....	8
그림 5. Tisseel <sup>®</sup> 과 Bio-Oss <sup>®</sup> 혼합물의 준비 .....	9
그림 6. 상악동 점막 거상 후 임플란트의 식립 .....	11
그림 7. 거상된 상악동 내로 주입한 골이식재료 .....	11
그림 8. 채취한 상악동 시편 .....	14
그림 9. 제 1 실험건의 조직슬라이드 사진 .....	16
그림 10. 제 2 실험건의 조직슬라이드 사진 .....	17

## 표 차례

표 1. Tisseel <sup>®</sup> /Bio-Oss <sup>®</sup> 혼합물과 PRP/Bio-Oss <sup>®</sup> 혼합물의 implant와 골유착률 .....	18
표 2. Tisseel <sup>®</sup> /Bio-Oss <sup>®</sup> 혼합물과 PRP/Bio-Oss <sup>®</sup> 혼합물의 implant와 신생골 면적률 .....	18

## 국문 요약

# 상악동저 골증강을 위해 사용된 혈소판 농축혈장과 Tisseel<sup>®</sup>의 비교실험

상악동 골 이식술은 상악동 점막을 거상하고 상악동에 골 이식을 시행하는 기법으로, 상악 구치부의 수직적 골 높이를 증가시켜 충분한 길이의 임플란트를 식립할 수 있는 방법이다. 본 연구에서는 상악동 골 이식술을 위한 골 이식재료로서 Bio-Oss<sup>®</sup>를 혈소판 농축 혈장 또는 Tisseel<sup>®</sup>과 혼합하여 복합체를 만들어 이식하였을 때, 이들 두 개의 복합체가 얼마나 효과적으로 골을 형성하는지 비교하고자 하였다.

6마리 성견 실험견의 상악 소구치와 대구치 발거 3개월 후, 상악동 점막을 거상하고 거상된 상악동 점막하방에 치과용 임플란트를 식립한 후 즉시, 우측 상악동에는 혈소판 농축혈장과 bovine bone혼합물을 주입하였고, 좌측 상악동에는 상품화된 fibrin glue인 Tisseel<sup>®</sup> 과 bovine bone을 혼합물을 이식하였다. 6개월의 치유기간 후 상악동내 임플란트 주위에서 신생골 형성비율과 골-임플란트 유착비율을 평가하였다.

임플란트와 신생골 간의 골유착률은 혈소판 농축혈장과 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 주입한 군에서는  $43.5 \pm 12.4\%$ 를 나타냈으며, Tisseel<sup>®</sup>과 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 주입한 군에서는  $30.7 \pm 7.9\%$ 를 나타냈다. 임플란트 주변에 형성된 신생골 면적률은 혈소판 농축혈장(platelet-rich plasma)과 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 주입한 군에서는  $41.8 \pm 5.9\%$ 를 나타냈고, Tisseel<sup>®</sup>과 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 주입한 군에서는  $31.3 \pm 6.4\%$ 를 나타냈다. 두 집단 간에 이룬 골유착률과 형성된 신생

골의 면적률은 통계학적으로 유의성 있는 차이를 보였다.

결론적으로 Bio-Oss<sup>®</sup> 입자를 이용한 상악동 골 이식 시 Tisseel<sup>®</sup> 보다 혈소판 농축혈장을 함께 사용할 경우 임플란트 주위 신생골 형성비율과 임플란트-골 유착률을 높일 수 있는 재료임을 보여주었다.

핵심되는말: 혈소판 농축혈장, Bio-Oss<sup>®</sup>, Tisseel<sup>®</sup>, 상악동, 골유착, 신생골



# 상악동저 골증강을 위해 사용된 혈소판 농축혈장과

## Tisseel<sup>®</sup>의 비교실험

<지도 최 병 호 교수>

연세대학교 대학원 의학과

이 천 의

### I. 서론

상실된 상악 무치악 부위를 기능적, 심미적으로 회복하기 위해 이용하는 골유착성 임플란트를 성공적으로 매식하기 위해선 여러 요인들이 충족되어야 하는데, 이중 가용골의 충분한 넓이와 높이는 임플란트 성공의 중요한 요인이 된다. 하지만 상악 구치부는 나이가 들어감에 따라 상악동이 함기화 되고, 치아의 상실로 인해 치조골이 흡수되어 상악동저와 치조정사이의 골두께가 얇아지기 때문에 종종 임플란트를 식립하는데 있어 어려움이 따르게 된다. 임플란트 상부 보철물의 안정성을 위해선 저작압에 견딜 수 있는 충분한 높이의 골이 필요한데, 무치악부의 가용골이 충분하지 못하게 되면, 임플란트가 기능을 담당하기에 충분한 골유착을 기대하기 어렵게 되고, 이로 인해 임플란트의 실패를 야기하게 된다.

이러한 문제를 해결하기 위해 골이식술이 널리 이용되며, 골이식술은 크게 수직 및 수평적 치조골 증대술과 거상된 상악동 점막하방에 골 이식재료를 주

입하는 상악동저 골 증대술로 나뉘게 된다. 사용하는 골 이식재료의 종류로는 자가골, 동종골, 이종골, 합성골 등이 있으나 자가골 채취로 인한 문제점들이 대두되면서 Bio-Oss<sup>®</sup> 와 같은 대체 이식재료가 현재 많이 사용되고 있으며, Jensen 등<sup>1</sup>은 연구를 통해 상악동 점막 거상 후 Bio-Oss<sup>®</sup> 이식재를 사용하여 좋은 결과를 얻었다고 보고하였다. Bio-Oss<sup>®</sup> 는 소에서 채취한 이종골로 생체 친화적이며 골전도와 골유도 성질을 모두 가지는 골이식 재료이다<sup>2</sup>.

혈소판 농축혈장(Platelet-rich fibrin)(PRP)이란 농축된 혈소판이 포함된 자가 혈장으로 Platelet-derived Growth Factor(PDGF), Transforming Growth Factor  $\beta$ (TGF- $\beta$ ), Insulin-like Growth Factor(IGF-I,II), Epidermal Growth Factor(EGF) 등의 성장인자가 다량으로 함유되어 있다고 알려져 있다<sup>3</sup>. PDGF는 결체조직과 골의 재생과 치유에 관여하고, TGF는 세포의 증식과 분화를 유도하고 줄기세포를 자극하여 분화를 촉진, IGF는 조골세포의 증식과 분화를 유도하며, EGF는 세포분화 및 자극, 혈관 생성을 촉진한다<sup>4</sup>. Thor 등<sup>5</sup>은 혈소판 농축혈장이 초기 골치유를 촉진시킬 수 있다고 보고하였고, Kassolis 등<sup>6</sup>도 상악동 증강술 후 사용한 PRP의 유익성을 평가한 연구에서 골 이식재와 PRP의 사용이 골이식재와 차폐막만 사용하였을 때 보다 골 형성률을 증가시킨다고 보고하였다. 또한 혈소판 농축혈장은 입자형 골이식재료를 분산되지 않게 하면서 형태를 유지하는 역할을 하기 때문에 상악동내로 입자형 골 이식재를 주입함에 있어 술자에게 편리함을 제공하며, 수술부위의 지혈과 손상된 조직의 접합을 위해 사용되기도 한다.

그러나 혈소판 농축혈장을 임상에 사용할 경우 환자의 정맥에서 혈액을 채취해야 하는 불편함을 환자에게 주고 또한 채취한 혈액에서 혈소판 농축혈장을 분리해내는 시간이 필요하며 또한 이를 위한 장비가 준비되어야 하는 단점이 있다. 장비가 미리 준비되어 있어도 수술시 갑자기 혈소판 농축혈장을 사용해야 할 경우 제조하기 위한 시간이 소요되기 때문에 사용하기에 많은 불편

함이 따른다. 이러한 제한성을 극복하고자 상품화된 피브린글루가 임상에서 흔히 사용되고 있다. 상품화된 피브린글루로는 Tissucol/Tisseel<sup>®</sup> (Baxter, Vienna, Austria), Quixil<sup>®</sup> (Omrix Biopharmaceuticals, Brussels, Belgium), Beriplast<sup>®</sup>(Aventis Behring, Marburg, Germany), Hemaseel<sup>®</sup> (Haemacure, Sarasota, Florida, USA), Greenplast<sup>®</sup> (Green Cross, Yongin, Korea), TachoComb<sup>®</sup> (Nycomed, Unterschleissheim, Germany) 등이 있다. 이들 제품들은 fibrinogen과 thrombin으로 구성되며 이들 두 액체 성분을 혼합하면 피브린글루가 형성되도록 제조되어 술자가 임상에 쉽게 사용할 수 있는 장점을 가진다.

그러나 상품화된 피브린글루는 혈소판 농축혈장이 가지는 다양한 성장인자를 함유하고 있지 않으며, 골형성에 미치는 효과에 관하여 논란이 되고 있다. Hallman 등<sup>7</sup>은 50명의 환자에게 임플란트를 식립하기 전 거상된 상악동 점막 하방에 Tisseel<sup>®</sup>을 Bio-Oss<sup>®</sup>와 혼합하여 주입한 결과 거상된 상악동 골내로 성공적으로 임플란트를 식립 할 수 있었으며, 또한 조기에 하중을 가하는 치료를 할 수 있었다고 보고하였다. 반면에 Carmgnola 등<sup>8</sup>은 4마리의 실험견에서 좌, 우 하악 제 2,3,4 소구치를 발치한 후 형성한 원형의 골결손부에 Tisseel<sup>®</sup> 과 Bio-Oss<sup>®</sup>를 주입한 결과 Tisseel<sup>®</sup> 이 Bio-Oss<sup>®</sup>입자주변으로 골형성이 이루어지는 것을 방해한다고 보고하였다.

본 연구에서는 논란이 되고 있는 Tisseel<sup>®</sup>의 골형성 효과를 규명하고자 특히 상악동저 골증강에 미치는 Tisseel<sup>®</sup>의 효과를 규명하고자 Bio-Oss<sup>®</sup> (Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Switzerland)를 혈소판 농축 혈장 또는 Tisseel<sup>®</sup>과 혼합하여 상악동 골이식에 사용하여 이들 두형태의 젤이 상악동 내 신생골 형성에 미치는 효과를 비교관찰 하였다.

## II. 연구 재료 및 방법

### 1. 실험동물

성견 6마리를 암수 구별 없이 선택하여 실험을 진행하였다. 모든 실험견은 동일한 조건하에서 사육하였고 건강상태는 모두 양호하였다.

실험을 진행하기 전 연세대학교 원주 의과대학 동물실험 윤리위원회의 사전 심사를 통과하였으며 윤리위원회의 승인 하에 모든 실험이 진행되었다. 모든 실험은 Ketamine(케타라<sup>®</sup>, 유한, 서울, 한국) 5mg/Kg과 Xylazine hydrochloride(렘폰<sup>®</sup>, 바이엘, 서울, 한국) 2mg/Kg를 둔부에 근주하여 전신 마취 하에 시행하였다. 전신마취 후 시행된 모든 구강 내 술식은 수술부위의 출혈방지와 동통억제를 위해 1:100,000 Epinephrine이 함유된 2% Lidocaine (대한 염산리도카인<sup>®</sup>, 대한약품, 서울, 한국)으로 수술 부위 점막에 부분 마취하에 시행하였다.

### 2. 상악구치부 치아발치

본 실험에 앞서, 상악동 골이식 실험에 적합한 모델을 형성하기 위해 상악 소구치와 대구치를 모두 발거하였다. 발치는 좌, 우 상악 구치부 부착치은 하방에 부착치은과 평행하게 약 5cm의 수평절개를 가하여 점막 골막 피판을 조심스럽게 거상한 후 시행하였다. 또한 사람과 다르게 상악동 외벽 외측방까지 내려와 상악동을 넓게 감싸고 있는 관골을 삭제하여 본 실험 시 상악동으로의 접근을 용이하게 하였다. 그 후 점막 골막 피판을 제자리로 위치시키고 4-0 vicryl을 이용하여 단순단속 봉합을 시행하였다.(그림1) 시술 후 감염을 예방하고 통증을 조절하기 위해 3일간 항생제와 진통제를 주사하였으며, 3개월간

의 치유기간을 가졌다.(그림2)

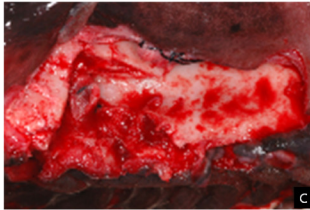
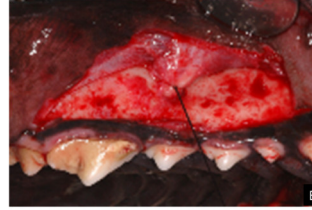
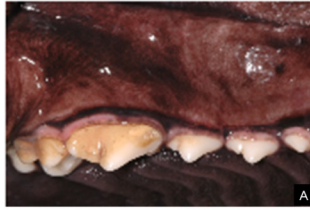


그림 1. 상악동 저 골증강 실험을 위한 모델 제작 방법

(A) 시술 전 성견의 상악 구치부

(B) 점막 거상

(C) 상악 구치발치 및 관골삭제

(D) 점막 골막 피관의 봉합



그림 2. 모델 제작 실험을 위한 전 처치 후 3개월 뒤 치유된 모습

### 3. 자가 정맥혈의 채취

실험견의 경부를 알코올로 소독한 후 1:100,000 Epinephrine을 함유한 2% Lidocaine(대한 염산리도카인<sup>®</sup>, 대한약품, 서울, 한국)으로 국소 마취를 시행하였다. 외경정맥의 위치를 촉진하여 No.15 blade로 피부를 약 2cm 정도 절개한 후 모기 검자를 이용하여 외경정맥이 노출되도록 박리하였다. 노출된 외경정맥은 주사기를 이용하여 20mL의 정맥혈을 채취하였으며 4-0 Black silk로 창상을 봉합한 후 압박 지혈하였다<sup>9</sup>.(그림3)

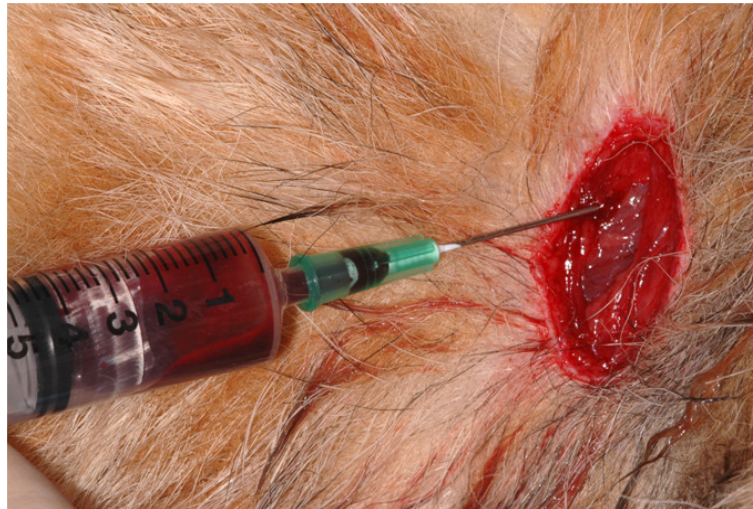


그림 3. 혈소판 농축혈장 제작을 위해 외경정맥을 통한 혈액의 채취

#### 4. 혈소판 농축혈장의 준비

수술에 앞서 20ml의 정맥혈을 실험견의 외경정맥을 통해 채취하였고, 소독된 관에 옮긴 후 응고 방지를 위해 sodium citrate(Sigma-Aldrich, St Louis, MO)를 첨가하였다. 혈소판 농축혈장은 기존에 설명된 방법을 적용하여 두 단계의 원심분리과정을 통해 제작되었다<sup>10</sup>. Refrigerated Large Capacity Centrifuge 514R (한일과학산업, 강원도, 한국)를 사용하여 200g에서 10분간의 첫 번째 원심분리를 통해 혈액구성성분은 상층의 혈소판 풍부혈장 층과 하층의 적혈구와 백혈구를 함유하는 2개의 층으로 나뉘었다. 상층의 혈소판 풍부혈장을 새로운 관으로 옮긴 후 2차 원심분리를 560g에서 10분간 시행하여 더욱 농축된 혈소판 풍부혈장과 혈소판 부족혈장 (platelet-poor protein)(PPP)으로 분리하였다. 2차 원심분리 후 생성된 상층의 PPP를 제거한 후 하층의 혈소판 농축혈장을 멸균된 주사기로 옮겨 담았다. 혈소판 풍부 혈

장은 실험에 적용되기 전에 제작하여 지체시간 없이 바로 적용하였다.(그림4)



그림 4. 혈소판 농축혈장과 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물의 준비

(A) 채취한 혈소판 농축혈장과 Thrombin      (B) PRP와 혼합한 Bio-Oss<sup>®</sup>

## 5. Tisseel<sup>®</sup>(Baxter, Vienna, Austria)의 준비

Tisseel은 혈액성분 생체재료로 여러 사람에서 얻어진 혈액에서 채취한 피브린 젤이 상품화된 제품이다. 이 제품은 fibrinogen과 thrombin 두 성분으로 구성되어 있으며, 혈장보다 30배 많은 섬유소원이 농축되어 매우 강력한 fibrin 덩어리(clot)를 형성함으로 지혈과 조직의 접착에 광범위하게 이용된다<sup>11-13</sup>. 사용 전 Tisseel<sup>®</sup>은 동결 건조 상태로 보관되어 진다. 동결 건조상태의 Tisseel<sup>®</sup>을 외부 박스에서 꺼내어 33°C에서 37°C의 무균 욕조에서 12분간 해동시킨다. 해동된 Tisseel<sup>®</sup>은 33°C에서 37°C의 온도가 사용 전까지 유지되어야 하며 무균법 시행 하에 조작되어야 한다. Tisseel<sup>®</sup> 역시 혈소판 농축 혈장처럼 신선한 상태로 실험부에 바로 적용하기 위하여 해동 후 상온에서 너무 오래 지체되지 않도록 해동시작 시간을 조절하였다.(그림5)





그림 5. Tisseel<sup>®</sup> 과 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물의 준비

(A) Fibrin sealant Tisseel<sup>®</sup>

(B) Tisseel<sup>®</sup> 과 혼합한 Bio-Oss<sup>®</sup>

## 6. 상악동내 골이식과 임플란트의 식립

실험견에 전신마취와 국소마취를 시행한 후, 상악구치부 협측 치조골 점막에 평행하게 절개를 시행하였고, 상악 제1소구치부터 제2대구치까지 상악동 외측 피질골판에 피판을 형성하였다. 외측 골벽은 Round bur를 이용하여 Schneiderian 점막이 노출될 때까지 약 1 X 1cm<sup>2</sup> 크기로 조심스럽게 삭제하였으며, 점막이 천공되지 않도록 점막 바닥에서 내측벽을 향해 조심스럽게 점막을 거상하였다. 거상된 점막 하방의 치조정에 5mm정도의 절개를 시행하여 임플란트(Diameter;4.0mm, Length;13mm, GSIItype, 오스템<sup>®</sup>, 서울, 한국)를 상악동 내로 6mm가 노출되도록 식립하였고, 이때 거상된 점막이 drilling에 의해 손상되지 않도록 주의를 하였으며, 식립 된 임플란트는 모두 초기고정을 이루었다<sup>9</sup>.(그림6)

거상된 상악동내로 임플란트를 식립 후 골이식을 시행하였다. 상악동내로 골이식은 다음과 같이 실시하였다. 실험견의 상악동에 혈소판 농축혈장과 트롬빈(이연 트롬빈 동결건조 분말 5000IU<sup>®</sup>, 이연제약, 서울, 한국)을 첨가한 후 Bio-Oss<sup>®</sup>입자와 혼합하여 1.5 ml Bio-Oss<sup>®</sup>/PRP 복합체를 이식하였고, 실험견의 반대 측 상악동에는 Tisseel<sup>®</sup>을 Bio-Oss<sup>®</sup>입자와 혼합하여 1.5ml Bio-Oss<sup>®</sup>/Tisseel<sup>®</sup> 복합체를 이식하였다. 상악동내 골이식 후 거상된 피관을 재위치 시키고 봉합하였다. 임플란트를 식립한 치조정 부위는 점막을 봉합하여 임플란트를 점막하방에 위치하게 하였다.(그림7)

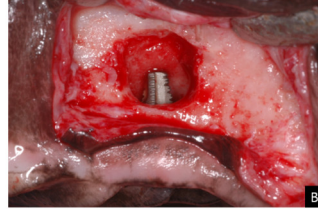


그림 6. 상악동 점막 거상 후 임플란트의 식립

(A) 상악동 점막의 거상

(B) 상악동 내로 노출된 임플란트

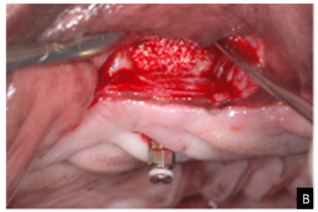
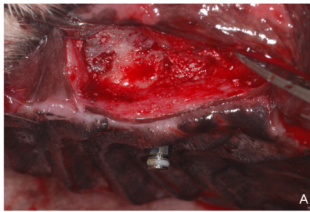


그림 7. 거상된 상악동 내로 주입한 골이식재료

(A) Bio-Oss<sup>®</sup> 와 PRP 복합체

(B) Bio-Oss<sup>®</sup> 와 Tisseel<sup>®</sup> 복합체

## 7. 수술 후 관리

수술 후 Chlorhexidine(헥사메딘액0.12%<sup>®</sup>, 부광약품, 서울, 한국)용액으로 매일 한 번씩 7일간 수술부위를 세정하였고, 감염 방지를 위해 항생제(Gentamicin, 동광겐타마이신주<sup>®</sup>, 동광제약, 서울, 한국) 3mg/Kg를 수술 후 3일째까지 근주하였다. 봉합사는 실험 1주일 후 제거되었으며, 영양관리를 위해 유동식 사료를 6개월간 공급하였다.

## 8. 조직 표본 채취 및 조직 슬라이드 제작

모든 실험견은 실험 후 6개월 후, potassium chloride 3g/20ml(중외염화칼륨주사액<sup>®</sup>, 중외제약, 서울, 한국)를 경정맥에 주입하여 희생시켰다. 상악동 내 식립된 임플란트와 그 주변 골조직 및 연조직 시편을 채취한 후, 주변 연조직을 제거하여 임플란트와 그 주변 골조직 모습을 관찰하였다. 채취한 시편은 10% 중성 포르말린으로 고정하였고 methylmetacrylate resin(spur Low-viscosity Embedding media, Polyscience, Earrington, PPA, USA)에 포매(embedding)하였다. 시편은 high-precision diamond disc(Low speed diamond wheel saw 650, SBT, Sanclement, CA, USA)를 사용하여 임플란트 정중부를 기준으로 협-구개측으로 200 μm 두께로 연마하였으며 toluidine blue 염색을 시행하였다.

## 9. 결과분석

### (1) 조직형태학적 계측

Image Analysis System(IBAS<sup>®</sup>, Kontron, Germany)을 이용한 형태계측학적 연구는 임플란트 주변에 생성된 신생골의 면적을 측정하기 위해 시행되었다. Implant표면과 형성된 신생골이 접촉한 면, 즉 임플란트가 신생골과 골유착률(osseointegration)을 이룬 골유착률을 측정 하였으며, 임플란트 주변에 형성

된 신생골의 총 면적률도 측정하였다. 골유착률은 임플란트와 골유착을 이룬 신생골의 거리를 측정하여 100분율로 나타냈으며 형성된 신생골의 면적은 임플란트 주변 2mm까지의 총면적 중 신생골의 면적을 백분율로 나타냈다.

## (2) 통계학적 분석

각 군의 신생골조직에 대한 평균과 표준편차를 산출하였고, Mann-Whitney test를 이용하여 통계적 유의성을 평가하였으며, 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

### III. 연구 결과

#### 1. 임상적 결과

외과적 술식 후 모든 성견은 빠르게 회복되었으며, 체중감소와 감염 등의 이상소견은 관찰되지 않았다. 골이식 재료가 주입된 상악동과 상악동 주변은 어떤 합병증도 관찰되지 않았으며 정상적으로 치유되었다. 채취한 시편을 육안으로 확인한 결과 상악동 점막의 천공은 관찰되지 않았으며, 상악동 점막을 거상하기 위해 형성했던 골창(bony window)은 결체조직에 의해 채워져 있었다. 모든 개체의 상악동 내부는 염증소견을 보이지 않고 깨끗하였으며, 실험시 주입한 Bio-Oss® 혼합물의 모양 역시 양호하게 유지되고 있었다. 식립한 임플란트는 골성물질에 의해 잘 덮여있었고, 임플란트를 둘러싸는 주변 골의 높이는 모든 실험견에서 구개측에 비해 협측에서 더 높았다.(그림8)

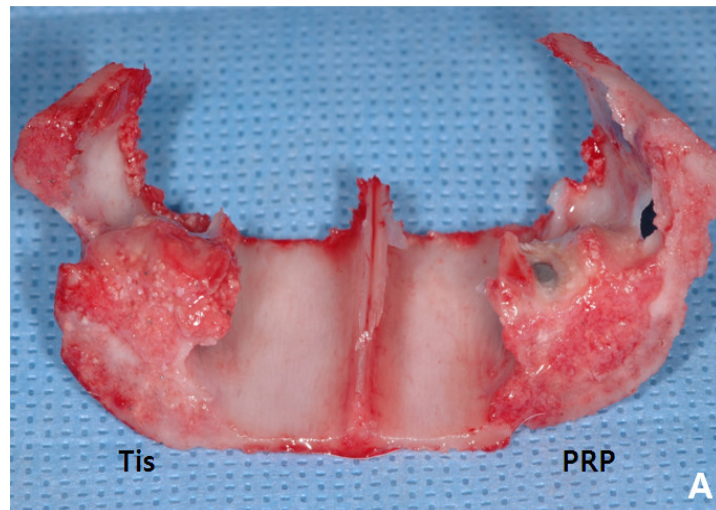


그림 8. 채취한 상악동 시편

## 2. 조직형태학적 결과

광학현미경적 검사에서 형성된 신생골은 구개측에 비해 협측에 그리고 상악동 중앙부에 비해 바닥에 더욱 많이 존재하였다.(그림9,10) 임플란트와 신생골 간의 골유착률은 혈소판 농축혈장과 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 주입한 군에서는  $43.5 \pm 12.4\%$ 를 나타냈으며, Tisseel<sup>®</sup>과 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 주입한 군에서는  $30.7 \pm 7.9\%$ 를 나타냈다.

임플란트 주변에 형성된 신생골 면적률은 혈소판 농축혈장과 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 주입한 군에서는  $41.8 \pm 5.9\%$ 를 나타냈고, Tisseel<sup>®</sup>과 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 주입한 군에서는  $31.3 \pm 6.4\%$ 를 나타냈다. 두 집단 간에 이룬 골유착률과 형성된 신생골의 면적률은 통계학적으로 유의성 있는 차이를 보였다( $p < 0.05$ ). (표1,2)

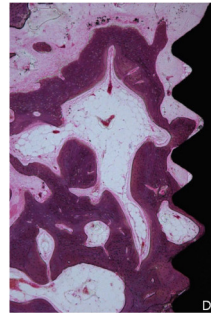
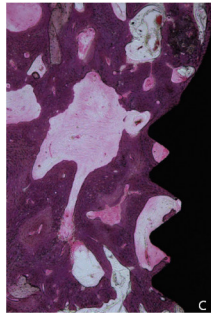
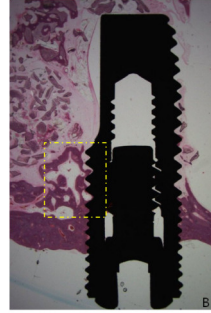
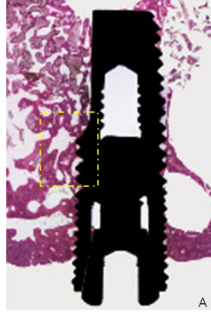


그림 9. 제 1 실험군의 조직슬라이드 사진

(A) PRP/Bio-Oss® 를 이식한 군

(B) Tisseel®/Bio-Oss® 를 이식한 군

(C) (A)의 고배율 사진

(D) (B)의 고배율 사진



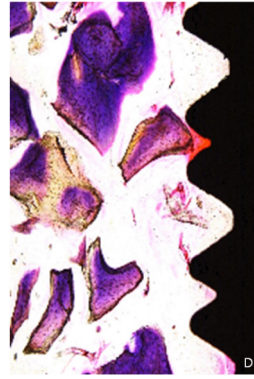
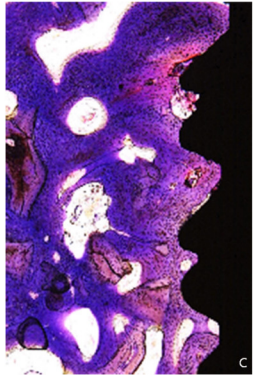
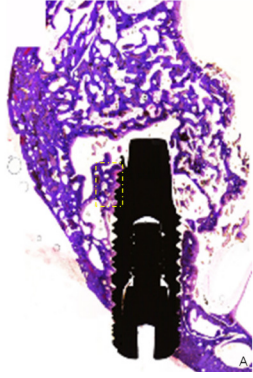


그림 10. 제 2 실험군의 조직슬라이드 사진

(A) PRP/Bio-Oss<sup>®</sup> 를 이식한 군

(B) Tisseel<sup>®</sup>/Bio-Oss<sup>®</sup> 를 이식한 군

(C) (A)의 고배율 사진

(D) (B)의 고배율 사진

표 1. Tisseel<sup>®</sup>/Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물과 PRP/Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물의 implant와 골유착률

	PRP/Bio-Oss composite	Tisseel/Bio-Oss composite	<i>p</i> - value
Osseointegration% (Mean ± SD)	43.5 ± 12.4%	30.7 ± 7.9%	0.04( < 0.05)

표 2. Tisseel<sup>®</sup>/Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물과 PRP/Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물의 신생골 면적률

	PRP/Bio-Oss composite	Tisseel/Bio-Oss composite	<i>p</i> - value
New bone% (Mean ± SD )	41.8 ± 5.9	%31.3 ± 6.4%	0.03( < 0.05)

#### IV. 고찰

Arora 등<sup>14</sup>은 PRP에 다량으로 존재하는 Platelet-derived Growth Factor(PDGF), Transforming Growth Factor  $\beta$ (TGF- $\beta$ ), Insulin-like Growth Factor(IGF-I,II), Epidermal Growth Factor(EGF) 등의 성장인자가 조직의 치유를 돕는다고 보고하였으며, Del Buono 등<sup>15-17</sup>은 손상된 조직의 치유와 조직 재생과정을 PRP가 촉진시킨다고 보고하였다. Luboshitz<sup>18</sup>와 Mazor 등<sup>19</sup>은 신생골을 형성하기 위해서는 충분한 수의 조골 전구세포(osteogenic progenitors)가 존재해야 하고, 골 이식이 이뤄지는 장소는 조골세포의 부착, 이주, 분화가 잘 일어나기 위해 기질에 의해 둘러싸여야 하며, 성장인자에 의한 세포의 자극과 혈관형성(angiogenesis)이 필요한데 이 많은 과정들이 다량의 성장인자를 포함하는 혈소판농축혈장에 의해 촉진될 수 있다고 기술하였다. 본 실험에서는 상악동 내에 골 이식재 혼합물을 주입하였을 때 모든 실험군에서 신생골이 관찰되었으며, 그 양은 Tisseel<sup>®</sup>/Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 주입했을 때에 비해 PRP/Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 주입했을 때 더 크게 나타났다. 이는 위에 기술한 바와 같이 혈소판 농축혈장 내에 존재하는 많은 성장인자가 신생골의 형성에 관여하였기 때문으로 사료되며 높은 골유착률 역시 PRP가 가지는 성장인자의 역할 때문이라고 사료된다<sup>20,21</sup>. 특히 신생골 형성에는 PDGF와 TGF 및 IGF의 역할이 중요한데, PDGF는 골개조시 조골세포의 이동 및 교원질 합성을 증가시키며 또한 조골세포가 증가되는데 영향을 미쳐 골기질이 침착되도록 하고 세포분열을 통해 모세혈관 형성을 유도하여 다른 골치유 성장인자가 지속적으로 분비되도록 촉진하는 것으로 알려져 있다. 본 실험에서도 혈소판 농축혈장에 존재하는 PDGF가 신생골 형성에 영향을 미쳤을 것으로 사료된다<sup>22,23</sup>. 또한 조골세포와 혈소판 등에서 분비되는 TGF는 신생혈관을 형성하고 골편 간 결합력

을 제공하며 골전도율을 증가시켜 초기골 재생을 촉진시키고, IGF는 골이 흡수될 때 골 기질에서 유리되어 골 형성을 촉진함으로써 신생골 형성되는데 영향을 미치는 것으로 알려져 있다<sup>24</sup>. 즉, 혈소판 농축혈장을 이용한 골이식술은 이러한 여러 성장인자들이 골이식재의 초기 치유속도를 촉진시키고 골 재생을 촉진시킴으로써 궁극적으로 이들 성장인자를 포함하고 있지 않는 Tisseel<sup>®</sup>을 이용한 골이식술보다 더욱 좋은 결과를 나타낼 수 있었던 것으로 사료된다.

Bio-Oss<sup>®</sup> 입자는 생체 친화적인 골이식 재료로서 송아지 뼈를 무균적으로 채취하여 에틸렌다이아민 등으로 화학처리하고 단백질 등의 유기질을 추출시킨 후 고온 멸균시켜서 제조한 무기질이다. 사람의 망상골과 매우 유사한 화학적인 조성과 형태, 초미세구조를 보이기 때문에 매우 높은 골전도성을 갖는 것으로 알려져 있다<sup>25,26</sup>. 본 실험에서 조직시편을 관찰한 결과 상악동 중앙부에 비해 상악동 측벽 피질골판을 따라 골표면에 가까울수록 더 많은 신생골이 형성된 것을 관찰할 수 있었는데, 이는 기존의 논문의 연구결과와도 일치하는 것으로 Sohn등<sup>27</sup>은 골이식재료를 상악동내에 이식한 후, 초기 치유단계에서의 신생골 형성은 상악동 내측 골벽에서 먼저 일어난다고 기술하였다. 이러한 현상이 일어나는 이유는 상악동 중앙부에 비해 골 표면에 근접할수록 혈류공급이 풍부하고 이로 인해 골형성 세포들이 골이식재료 안으로 더 많이 이주함으로써 일어난다고 생각된다<sup>28</sup>.

본 실험 후 채취한 시편을 육안으로 관찰해본 결과 상악동내에 식립된 모든 임플란트는 골성 물질에 의해 견고하게 잘 덮여져 있었다. 하지만 이 사실이 임플란트와 신생골 사이에 하중을 견딜만한 충분한 골유착을 이루었다는 것을 나타내는 것은 아니다. 골유착은 임플란트가 적절한 기능을 하기 위한

필수적인 요소로 적절한 골유착을 이루지 못한 임플란트는 가해지는 하중을 견디낼 수 없게 되어 결국 실패에 이르게 된다. Gottlander<sup>29</sup>와 Zarb<sup>30</sup>은 악골에 식립된 임플란트가 임상적으로 그 기능을 담당하기 위해서는 골과 임플란트 표면사이에 평균 40%의 골유착률을 보여야 한다고 주장하였다. 본 실험 결과 PRP를 이용하여 골이식을 시행했을 때 나타난 골 유착률은 약 44%로 임플란트가 그 기능을 담당하기에 적절하였다. 반면 Tisseel<sup>®</sup>/Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 주입했을 때 나타난 골유착률은 약 31%로 임플란트가 임상적으로 기능을 담당하기엔 부족하였다. 상악동내 골이식 시 임플란트 골유착률이 시간이 갈수록 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>31</sup>. 그러므로 Tisseel<sup>®</sup>/Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 상악동 골이식재료로 사용할 경우 임플란트에 하중을 가하기 전에 더 많은 골유착이 이뤄지도록 충분한 시간을 기다릴 필요가 있다고 사료된다.

본 실험에서는 임플란트 주변 2mm까지의 신생골을 측정하였는데, 이는 임플란트와 인접치아 사이에 최소 1.5mm 이상의 간격을 두어야만 치조골의 흡수를 막을 수 있다는 문헌고찰에 따른 것이다<sup>32</sup>. 1.5mm 이상의 거리를 확보하지 못하게 되면 인접치아 주변의 치조골은 임플란트가 받는 하중을 견디지 못하며, 점차적으로 흡수되어 치아상실을 야기하고 치간유두도 퇴축하는 것으로 알려져 있다<sup>33,34</sup>.

Bio-Oss<sup>®</sup>입자를 상악동내 골이식재료로 사용하는데 상품화된 피브린글루는 많은 편리함을 준다. 혈액을 채취할 필요가 없으며 필요시 언제든지 즉시 사용할 수 있고, 사용하기위해 재료를 준비하는 시간도 5분 내로 짧게 소요되며 또한 젤 형태이므로 어떤 형태의 결손부위에도 채워 넣을 수 있고, 입자를 뭉쳐 입자들이 흩어지지 않게 한다. 본 실험에서도 상품화된 피브린글루가 Bio-Oss<sup>®</sup>입자를 상악동내에 이식하는데 많은 편리함을 주었지만 혈소판 농축

혈장보다 상악동내 골형성에 덜 효과적이었다. 그러므로 상품화된 피브린글루를 상악동 골이식에 사용할 경우 케이스의 선택이 중요하다고 생각된다. 즉, 상악동내 골이식한 부위에서 많은 하중을 기대하지 않는 경우나 조기 하중을 하지 않아도 되는 경우에는 Bio-Oss<sup>®</sup>를 피브린글루와 혼합하여 사용될 수 있는 재료라고 사료된다. 또한 앞으로 피브린글루의 장점을 살리면서 골형성을 촉진할 수 있는 성장인자가 함유된 피브린글루 재료의 개발이 필요하리라 사료된다.

## V. 결론

6마리 성견 실험견의 상악 소구치와 대구치 발거 후 3개월 후, 상악동 점막을 거상하고 거상된 상악동 점막하방에 치과용 임플란트를 식립한 후 즉시, 우측 상악동에는 혈소판 농축혈장과 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물을 주입하였고, 좌측 상악동에는 상품화된 피브린글루인 Tisseel<sup>®</sup> 과 Bio-Oss<sup>®</sup> 를 혼합하여 주입하였다. 6개월 후 확인한 결과에서 임플란트의 골유착률 과 신생골의 면적률이 Tisseel<sup>®</sup>/Bio-Oss<sup>®</sup> 주입군보다 혈소판 농축혈장/Bio-Oss<sup>®</sup> 주입군에서 더 높았다. 이러한 결과는 상악동 골 이식술 시 혈소판 농축혈장과 섞은 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물은 Tisseel<sup>®</sup> 과 섞은 Bio-Oss<sup>®</sup> 혼합물보다 골유착률과 신생골 형성률을 높일 수 있는 재료임을 보여주었다.

## 참고문헌

1. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM, Hjorting-Hansen E, Melsen F, Ruyter IE. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:55-66.
2. Le Guéhennec L, Layrolle P, Daculsi G. A review of bioceramics and fibrin sealant. *European Cells and Materials* 2004;8:1-11.
3. Marx RE. Platelet-rich Plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225-228.
4. Arora NS, Ramanayake T, Ren YF, Romanos GE. Platelet-rich plasma: a literature review. *Implant Dent* 2009;18:303-310.
5. Thor A, Franke-Stenport V, Johansson CB, Rasmusson L. Early bone formation in human bone grafts treated with platelet-rich plasma: preliminary histomorphometric results. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:1164-1171.
6. Kassolis JD, Reynolds MA. Evaluation of the adjunctive benefits of platelet-rich plasma in subantral sinus augmentation. *J Craniofac Surg* 2005;16:280-287.
7. Hallman M, Nordin T. Sinus Floor Augmentation with Bovine Hydroxyapatite Mixed with Fibrin Glue and Later Placement of Nonsubmerged Implants: A Retrospective Study in 50 Patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19:222-227
8. Carmagnola D, Berglundh T, Lindhe J. The effect of a fibrin glue on the integration of Bio-Oss with bone tissue: An experimental study in labrador dogs. *J Clin Periodontol* 2002;29:377-383.
9. Kim HR, Choi BH, Feng S, Jeong SM. The use of autologous venous blood for maxillary sinus floor augmentation in conjunction with sinus membrane elevation: an experimental study. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:346-349.
10. Qi YY, Chen X, Jiang YZ, Cai HX, Wang LL, Song XH, Zou XH, Ouyang HW. Local delivery of autologous platelet in collagen matrix simulated in situ articular cartilage repair. *Cell Transplantation* 2009;18:1161-1169.
11. Bijan S, Marshall L. Stoller. The use of fibrin sealant in urology. *J*



Urology 2002;167:1218-1225.

12. David H, Sierra. Fibrin Sealant Adhesive Systems: A Review of Their Chemistry, Material Properties and Clinical Applications. *J Biomater* 1993;7:309-352.

13. Mark RJ. Fibrin sealants in surgical practice: an overview. *American J Surg* 2001;182:S1-S7.

14. Arora NS, Ramanayake T, Ren YF, Romanos GE. Platelet-rich plasma: a literature review. *Implant Dent*. 2009;18:303-310.

15. Del Buono A, Papalia R, Denaro V, Maccauro G, Maffulli N. Platelet rich plasma and tendinopathy: state of the art. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24:79-83.

16. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Adv Skin Wound Care* 2004;17:24-25.

17. Chen WH, Lo WC, Lee JJ, Su CH, Lin CT, Liu HY, Lin TW, Lin WC, Huang TY, Deng WP. Tissue-engineered intervertebral disc and chondrogenesis using human nucleus pulposus regulated through TGF- $\beta$ 1 in platelet-rich plasma. *J Cell Physiol* 2006;209:744-754.

18. Luboshitz J, Berger U, Yaari O, Wiessman A, Moshonov J. Platelet rich plasma (PRP) as adjuvant tool for bone augmentation. 2004;21:63-70,103.

19. Mazor Z, Peleg M, Garg AK, Luboshitz J. Platelet-rich plasma for bone graft enhancement in sinus floor augmentation with simultaneous implant placement: patient series study. *Implant Dent*. 2004;13:65-72.

20. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:147-159.

21. Liu J, Yuan T, Zhang C. Three cases using platelet-rich plasma to cure chronic soft tissue lesions. *Transfus Apher Sci* 2011;45:151-155.

22. Kim SJ, Kim SY, Kwon CH, Kim YK. Differential effect of FGF and PDGF on cell proliferation and migration in osteoblastic cells. *Growth Factors* 2007;25:77-86.

23. Hwang DL, Latus LJ, Lev-Ran A. Effects of platelet-contained growth factors (PDGF, EGF, IGF-I, and TGF- $\beta$ ) on DNA synthesis in porcine aortic smooth

- muscle cells in culture. *Exp Cell Res.* 1992;200:358-60.
24. Finkelman RD, Mohan S, Jennings JC, Taylor AK, Jepsen S, Baylink DJ. Quantitation of growth factors IGF-I, SGF/IGF-II, and TGF-beta in human dentin. *J Bone Miner Res* 1990;5:717-723.
25. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM, Hjorting-Hansen E, Melsen F, Ruyter IE. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:55-66.
26. Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:117-124.
27. Sohn DS, Kim WS, An KM, Song KJ, Lee JM, Mun YS. Comparative histomorphometric analysis of maxillary sinus augmentation with and without bone grafting in rabbit. *Implant Dent* 2010;19:259-270.
28. Araujo MG, Carmagnola D, Berglundh T, Thilander B, Lindhe J. Orthodontic movement in bone defects augmented with Bio-OssA: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2001;28:73-80.
29. Gottlander M, Albrektsson T. Histomorphometric studies of hydroxylapatite-coated and uncoated CP titanium threaded implants in bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1991;6:399-404.
30. Zarb GA, Albrektsson T. Osseointegration: a requiem for the periodontal ligament. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1991;11:88-91.
31. Keller JC, Young FA, Natiella JR. Quantitative bone remodelling resulting from the use of porous dental implants. *J Biomed Mater Res* 1987;21:305-319.
32. Tarnow DP, Cho SC, Wallace SS. The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest. *J Periodontol* 2000;71:546-549.
33. Grunder U, Gracis S, Capelli M. Influence of the 3-D bone-to-implant relationship on esthetics. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25:113-119.
34. Esposito M, Ekkestubbe A, Grondahl K. Radiological evaluation of marginal bone loss at tooth surfaces facing single Branemark implants. *Clin Oral Implants Res* 1993;4:151-157.

## ABSTRACT

### Comparision of platelet-rich plasma and Tisseel<sup>®</sup> for maxillary sinus augmentation : An experimental study

Chon Eu Lee

Dept. of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

**Objective.** Platelet- rich plasma and commercial fibrin glue are broadly used for hemostasis and damaged tissue repair. The aim of this study was to analyze the effect PRP and Tisseel<sup>®</sup> on new bone formation capacity and osseointegration rate around dental implants in the maxillary sinus cavities.

**Methods.** Six mongrel dogs were used in this study. After elevating the schneiderian membrane in both maxillary sinus cavities, an implant was placed into the sinus cavity. In the right sinus cavity, the PRP/Bio-Oss<sup>®</sup> composite was grafted, whereas the Tisseel<sup>®</sup>/BioOss<sup>®</sup> composite was grafted in the left sinus cavity. After 6 months of healing period, the evaluation of bone formation around the implants and bone implant contact were performed.

**Results.** The Osseointegration rate and the ratio of new bone formation in the PRP/Bio-Oss<sup>®</sup> composite were  $43.5 \pm 12.4\%$  and  $41.8 \pm 5.9\%$ , respectively. The Osseointegration rate and the ratio of new bone formation in the Tisseel<sup>®</sup> /Bio-Oss<sup>®</sup> composite group were  $30.7 \pm 7.9\%$  and  $31.3 \pm 6.4\%$ , respectively.

**Conclusion.** The results indicated that the osteogenic characteristics of autologous platelet-rich plasma are superior to commercial fibrin glue in new bone formation in the maxillary sinus graft.

---

Key words : Platelet-rich plasma, Tisseel<sup>®</sup>, Bio-Oss<sup>®</sup>, Maxillary sinus, Osseointegration, New bone formation.