

티타늄 임플란트의 골융합 촉진을 위한 플라즈마를 표면처리 기술에 관한 문헌 고찰

Plasma surface treatment technologies to enhance osseointegration of
titanium implant: literature review

임유봉¹, 염문섭^{*2}

¹플라즈맵, ²서울탑치과

You bong Lim¹, Moon Seop Yum²

¹Plasmapp Co., Ltd, Seoul, Korea

²Seoul Top Dental Clinic, Seoul, Korea

Abstract

Introduction: Titanium implants have become the most prevalent method for replacing missing teeth over the past 50 years. Titanium is biocompatible but biologically inactive material; therefore, there are several technologies that can improve its bioactivity, such as sandblasting and acid-etching, and calcium coating. However, concerns remain due to the bioactivity aging due to the long storage time and following hydrocarbon deposition. Concerns about surface aging motivated the development of various chair-side surface treatment solutions. The purpose of this review is to introduce the plasma surface activation method and assess its potential for future clinical application.

Materials and Methods: The PubMed search was performed using the terms 'plasma surface treatment,' 'osseointegration,' and 'dental implant' to retrieve 58 articles published in the last five years, from 2018 to November 8, 2022. Based on the correlation with plasma surface treatment on dental implants, we reselected 38 papers from this group.

Results and Conclusion: The current review demonstrated that plasma surface

*교신저자: 염문섭 yumdent@gmail.com

서울 양천구 오목로 345 5층 07999 서울탑치과

treatment on dental implants is remarkably effective at promoting osseointegration. Particularly, plasma surface activation has been demonstrated to improve extracellular protein adsorption, cell adhesion, and differentiation. Furthermore, these effects shown in vitro were also validated in vivo through increased bone-to-implant contact and peak torque in a number of pre-clinical studies. If further clinical trials corroborate this effect and efficacy, plasma surface activation technology is anticipated to be widely utilized as a chair-side solution.

Key words: Dental implant, Osseointegration, Plasma surface treatment

서 론

티타늄 소재의 임플란트는 지난 50년간 꾸준히 발전하여 이제는 결손 된 치아를 대신하는 가장 일반적인 치료법으로 자리잡았다.¹⁾ 전세계적으로 고령화가 진행되면서 임플란트 기술은 지속적으로 늘어나는 추세에 있고, 특히, 국내에서는 2016년부터 노인 임플란트 급여가 적용되기 시작하면서 임플란트 기술이 빠른 속도로 늘고 있다.^{2, 3)} 티타늄 외에도 다양한 소재가 개발된 바 있지만, 그 중에서도 티타늄은 우수한 내식성(corrosion resistance)과 강성(elastic modulus)을 지니고 있어 인체에 이식용 의료기기들에 널리 사용되고 있으며 치과, 정형외과, 성형외과, 이비인후과 등 다양한 분야에서 응용되고 있다.^{4, 5)} 다만, 티타늄은 기본적으로 생물학적으로 비활성 소재이므로, 표면에 단백질이 흡착된 후 혹은 추가적인 표면처리를 통해 생물학적 활성(bioactivity)을 지니게 된다.⁴⁾ 예를 들어, 치아 임플란트는 식립된 후 주변의 혈액을 포함한 체액 내의 각종 단백질이 일차적으로 흡착되어 일차 단백질 층이 표면에 형성되고, 이 위에 주변 골조직의 조골세포가 결합되어 골융합이 유도된다.^{6, 7)}

임플란트와 주변조직과의 결합을 촉진시키고 치유과정을 단축시키기 위하여 티타늄 임플란트의 생물학적 활성을 높이는 것이 중요하다는 점이 지속적으로 강조되어 왔고, 이러한 요구에 부응하여 다양한 표면처리 기술들이 개발되었다. 다양한 티타늄 표면처리 기술들 중에서도 sandblasted, large grit, acid-etched(SLA)은 티타늄 임플란트 표면의 활성을 대폭 증진시킬 수 있어 현재 널리 사용되고 있는 표면처리 기술 중 하나이다.⁸⁾ 이 외에도 티타늄 표면에 칼슘 등과 같이 골융합에 도움이 되는 물질을 코팅하는 등 표면에 생물학적 활성 부여해 줄 수 있는 기술들이 개발되며 표면처리 기술은 발전을 거듭해 오고 있다.⁹⁾ 최근에는 임플란트 제작 시 적용하는 표면처리 기술에서 더 나아가 체어사이드(chair-side)에서 적용할 수 있는 표면처리 기술이 다양하게 제시되고 있다.

체어사이드 표면처리 기술이 주목을 받는 이유는 임플란트 표면의 노화(aging)에 대한 우려 때문이다. 임플란트 제작 시 적용하는 표면처리 기술들의 골융합 증진 효과는 많은 연구들을 통해 이미 검증이 되었으나 문제는 티타늄 임플란트의 표면 활성이 시간이 지날수록 감소된다는 데에 있다.^{10, 11)} 임플란트를 제조한 후 유통이 되면서 보관기간(storage time)이 길어지면 임플란트 표면에 탄화수소(hydrocarbon)와 같은 불순물들이 축적될 수 있고, 이러한 불순물들에 의하여 표면의 생물학적 활성은 떨어지며 노화된다.¹⁰⁾ 따라서 노화가 진행된 티타늄 표면에서 이러한 불순물들을 제거하고 표면의 생물학적 활성도를 다시 높여 줄 수 있는 기술들이 개발되었다. 이러한 기술로는 자외선(ultraviolet)이나 플라즈마(plasma)로 표면을 처리하는 방식들이 존재한다. 자외선 처리 방식은 Ogawa그룹에서 2009년에 구체적으로 제안되기 시작하였으며, 활발한 연구와

축적된 데이터들을 바탕으로 다양하게 상용화 되어왔다. 국내에서는 대표적으로 (주)디오의 UV Activator가 있다.^{12, 13)}

플라즈마는 반도체 공정에서도 많이 사용되고 있는 에칭공정(etching process)에 적극 활용되고 있을 정도로 그 표면개질(surface modification) 효과는 이미 널리 알려져 있다. 최근 많은 연구들에서 플라즈마의 의학적 응용방안이 다양하게 제시되어 왔으며, 그 결과 치과용 임플란트 표면의 생물학적 활성 증가에도 적용되기 시작하였다.^{14, 15)} 대표적인 예로 (주)네오바이오텍의 대기압 플라즈마 처리기 OsteoActive와 (주)플라즈맵의 진공 플라즈마 처리기 ACTILINK mini가 있다. 최근 이와 같이 다양한 플라즈마 표면처리 기술들이 주목받고 있는 바, 본 논문에서는 이 플라즈마를 이용한 티타늄 임플란트 표면처리 기술을 소개하고, 이 플라즈마 처리 기술의 현 주소와 앞으로의 활용 가능성에 대하여 평가해보고자 한다.

연구방법 및 대상

PubMed 데이터베이스에서 2018년부터 2022년 11월 08일까지 최근 5년간 출판된 논문을 대상으로 plasma surface treatment, osseointegration, dental implant 키워드를 입력하여 총 58개의 논문을 검색하였다. 이렇게 검색된 논문들을 플라즈마를 활용한 치과 임플란트 표면처리와의 연관성을 고려하여 38개로 다시 추렸다. 이렇게 추려진 플라즈마를 활용한 치과 임플란트의 표면처리 연구내용들은 크게 두개의 기술로 분류가 되는데, 첫번째는 플라즈마를 상온 플라즈마(cold plasma)를 임플란트 표면에 조사하여 표면 개질을 하는 기술이며, 두번째는 고온 플라즈마(thermal plasma)를 활용하여 특정 물질을 표면에 코팅하는 기술이다. 본 논문에서는 이 두 기술들 중에서도 전자인 상온 플라즈마를 임플란트 표면에 조사하여 임플란트의 표면의 생물학적 활성을 높이는 기술과 관련된 24개의 논문들을 대상으로 문헌리뷰를 진행하였다. 특히, 플라즈마의 작용 기작과 생체내(in vivo)·생체외(in vitro) 연구들에서 확인된 플라즈마가 골유착 효율에 주는 영향에 초점을 맞추어 고찰하였다.

고 찰

플라즈마는 흔히 고체, 액체, 기체에 이은 제4의 상태라고 불린다. 에너지를 가하면 고체에서 액체로, 액체에서 기체로 상전이가 되듯이 기체에 에너지를 가하면 일부의 중성상태의 입자에서 전자가 튀어나오며 이온과 전자로 분리된 채로 섞여 있는 플라즈마가 된다. 더 구체적으로 설명하자면 플라즈마는 부분적으로 이온화된 가스(partially ionized gas)로써 전자(electron), 이온

(ion)들과 중성상태의 입자들(neutral gas), 자외선 등 다양한 활성입자(reactive species)가 혼재 되어있는 상태이다. 이렇게 에너지가 높고 반응성이 높은 활성입자들을 내포하고 있으므로, 플라즈마와 닿은 물질은 다양한 물리 화학적반응을 통해 그 물리적, 화학적 상태가 변할 수 있다. 플라즈마의 이러한 특성을 이용하여 플라즈마 표면처리 기술은 다양한 분야에서 표면에서의 표면개질(surface modification), 표면세척(surface cleaning) 등을 위한 기술로 활용되어 왔다.

참고한 문헌들은 이러한 플라즈마의 표면처리 기술을 치과 임플란트에 적용하였으며 그 중에서도 특히 티타늄 기반의 임플란트 표면개질에 주로 활용하였다. Jang(2021), Dong(2021)를 포함한 다수의 문헌들에 의하면 플라즈마 처리는 일차적으로 임플란트 표면의 친수성을 극적으로 높여준다.¹⁴⁻¹⁸⁾ 이러한 친수성의 증가는 단순히 표면의 물리화학적 특성을 변화시키는 것에서 그치는 것이 아니라 피브론렉틴(fibronectin), 콜라겐(collagen)과 같은 세포외기질(ECM, extracellular matrix) 단백질 흡착을 촉진해주고, 세포의 부착력을 향상시켜주는 것으로 확인되었다.¹⁹⁻²¹⁾ Lee(2022), Wagner(2022), Wang(2020) 등의 보고에 따르면 플라즈마를 활용한 임플란트 표면개질은 세포의 단순한 부착력 향상에 그치는 것이 아니라 세포의 증식과 분화도 도움이 되었다.^{19, 22-25)} 플라즈마를 처리한 티타늄 표면에 전조골세포(preosteoblast)나 골수세포(bone marrow cell)를 부착시켜 배양한 경우 조골세포로의 분화가 촉진되었고, 조골세포(osteoblast)를 부착시켜 배양한 경우 무기질화(mineralization)가 플라즈마를 처리하지 않은 대조군 대비 현저히 증가되는 것이 확인되었다.^{19, 23-25)}

임플란트 표면의 생물학적인 활성을 증진시키는 효과는 플라즈마 처리가 임플란트 표면을 정전기적으로 대전시키는 효과(electrostatic effect)와 탄화수소(hydrocarbon)와 같은 불순물을 제거해주는 효과에 의한 복합적인 작용으로 인한 것으로 알려졌다.^{17, 19, 21)} 이 외에도 플라즈마 내의 각종 활성종들은 살균효과가 있는 것으로 알려져 있는데, 이로 인하여 플라즈마로 임플란트 표면처리를 하면 임플란트 표면의 세균막(biofilm)을 제거하여 임플란트 주위염(peri-implantitis)과 같은 염증성 질환이나 감염을 막을 수 있어 임플란트 식립 성공률을 더욱 높여줄 수 있을 것으로 알려졌다.²⁶⁻²⁹⁾ 이외에도 Becker(2019)의 연구결과에 의하면 플라즈마 처리한 임플란트를 전혈(whole blood)과 반응시켰을 경우 interleukin-1과 같은 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)이 덜 생성되는 것으로 보고되었으며, 이는 플라즈마 처리가 임플란트를 식립하였을 때 염증발생을 완화 시킬 수도 있을 것이라는 것을 의미한다.³⁰⁾

플라즈마 표면처리 기술이 더욱 기대가 되는 것은 이와 같은 다양한 생체외(in vitro) 연구 결과 들 뿐 아니라 다양한 동물실험 결과들을 통해서도 그 골융합 증진 효과가 입증되었다는 것이다. Berger(2022)의 토끼실험 결과에 의하면 실험개체의 성별에 따라서 플라즈마 처리에

따른 차이가 다소 존재하기는 하지만 플라즈마 표면처리에 의한 골융합 증진 효과가 있는 것으로 보고되었다.³¹⁾ Jang(2021), Dong(2021), Naujokat(2019) 등의 연구에 의하면 플라즈마 처리한 경우 골-임플란트 접촉률(bone-to-implant contact)이 더 빠르게 증가하였고, 최대 토크(peak torque)도 유의하게 증가하였다.¹⁶⁻¹⁸⁾

본 문헌 고찰을 통해 연구동향을 파악한 바에 의하면 플라즈마를 이용한 표면처리 기술은 기존의 고온플라즈마를 활용한 표면처리 기술에서,³²⁾ 점차 체어사이드에서 활용할 수 있는 저온플라즈마 표면활성 기술로 그 무게중심이 이동하고 있는 것을 알 수 있었다. 또한 최근 플라즈마를 표면활성기술이 주목받고 있는 만큼 플라즈마 기술을 임플란트에 국한하지 않고 더욱 다양한 치과분야에서 활용하려는 움직임이 있는 것을 확인할 수 있었다.^{33, 34)} 예를 들어 본 문헌조사 대상에는 없었으나 Canullo 그룹에서는 플라즈마를 abutment 표면에 처리한 경우와 처리하지 않은 경우를 비교하는 임상실험을 진행하였으며 플라즈마 처리가 임플란트 주위골 흡수(peri-implant bone resorption)를 최소화하는 데에 도움을 줄 수 있다는 가능성을 제시한 바 있다.^{33, 34)} 종합적으로 현재까지 발표된 다양한 전임상 연구결과들을 정리하여 평가해보자면 플라즈마 처리가 골융합 증진에 매우 효과적일 것으로 판단이 된다. 향후 추가적인 임상연구를 통해 이 효과와 유효성을 더욱 명확히 확인한다면 플라즈마 표면활성 기술은 효율적인 체어사이드 솔루션으로 널리 활용될 수 있을 것으로 보인다.

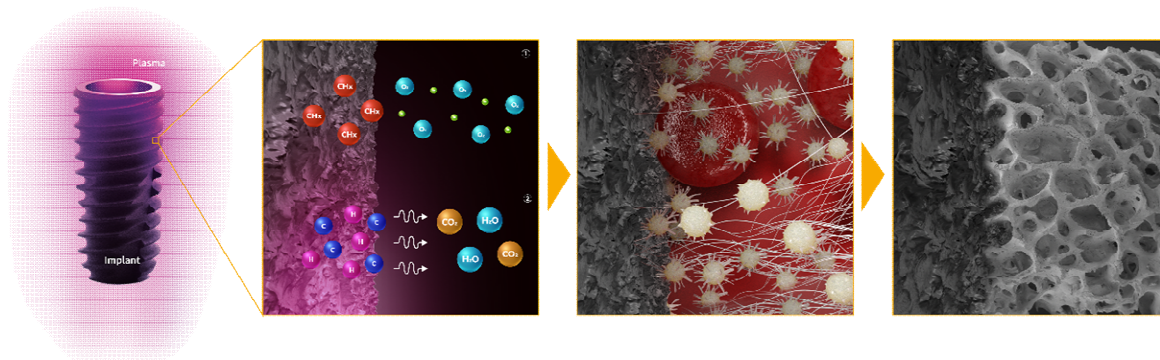


Fig. 1 플라즈마를 활용한 치아 임플란트 표면활성 기술의 개념도

Reference

1. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. Scand J Plast Reconstr Surg. 1969;3:81-100.

2. Ryu JI, Jeon, JE. Utilization rate of dental implant for elderly in National Health Insurance in Korea. *The Journal of the Korean dental association*. 2019;57:496-503.
3. 신서희. The trend of national health insurance dental treatment in the last 10 years. *HIRA 정책동향* 2020;14:70-84.
4. Schuler M, Trentin D, Textor M, Tosatti SG. Biomedical interfaces: titanium surface technology for implants and cell carriers. *Nanomedicine (Lond)*. 2006;1:449-463.
5. Donald MB, Pentti T, Marcus T, Peter T. *Titanium in Medicine: Material Science, Surface Science, Engineering, Biological Responses and Medical Applications* (Berlin Heidelberg, 2001, Springer. pp. 171-230.
6. Cai S, Wu C, Yang W, Liang W, Yu H, Liu L. Recent advance in surface modification for regulating cell adhesion and behaviors. *Nanotechnology Reviews*. 2020;9:971-989.
7. Ayala R, Zhang C, Yang D, et al. Engineering the cell-material interface for controlling stem cell adhesion, migration, and differentiation. *Biomaterials*. 2011;32:3700-3711.
8. Verardi S, Swoboda J, Rebaudi F, Rebaudi A. Osteointegration of Tissue-Level Implants With Very Low Insertion Torque in Soft Bone: A Clinical Study on SLA Surface Treatment. *Implant Dent*. 2018;27:5-9.
9. Feng B, Weng J, Yang BC, Qu SX, Zhang XD. Characterization of titanium surfaces with calcium and phosphate and osteoblast adhesion. *Biomaterials*. 2004;17:3421-3428.
10. Att W, Hori N, Takeuchi M, et al. Time-dependent degradation of titanium osteoconductivity: an implication of biological aging of implant materials. *Biomaterials*. 2009;29:5352-5363.
11. Iwasa F, Hori N, Ueno T, Minamikawa H, Yamada M, Ogawa T. Enhancement of osteoblast adhesion to UV-photofunctionalized titanium via an electrostatic mechanism. *Biomaterials*. 2010;10:2717-2727.
12. Aita H, Hori N, Takeuchi M, et al. The effect of ultraviolet functionalization of titanium on integration with bone. *Biomaterials*. 2009;6:1015-1025.
13. Att W, Hori N, Iwasa F, Yamada M, Ueno T, Ogawa T. The effect of UV-photofunctionalization on the time-related bioactivity of titanium and chromium-cobalt alloys. *Biomaterials*. 2009;26:4268-4276.

14. Pesce P, Menini M, Santori G, Giovanni E, Bagnasco F, Canullo L. Photo and Plasma Activation of Dental Implant Titanium Surfaces. A Systematic Review with Meta-Analysis of Pre-Clinical Studies. *J Clin Med*. 2020;9:2817.
15. Hui WL, Perrotti V, Iaculli F, Piattelli A, Quaranta A. The Emerging Role of Cold Atmospheric Plasma in Implantology: A Review of the Literature. *Nanomaterials (Basel)*. 2020;10:1505.
16. Dong Y, Long L, Zhang P, et al. A chair-side plasma treatment system for rapidly enhancing the surface hydrophilicity of titanium dental implants in clinical operations. *J Oral Sci*. 2021;63:334-340.
17. Jang MH, Park YB, Kwon JS, Kim YJ, Lee JH. Osseointegration of Plasma Jet Treated Titanium Implant Surface in an Animal Model. *Materials (Basel)*. 2021;14: 1942.
18. Naujokat H, Harder S, Schulz LY, Wiltfang J, Flörke C, Açil Y. Surface conditioning with cold argon plasma and its effect on the osseointegration of dental implants in miniature pigs. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019;47:484-490.
19. Lee H, Jeon HJ, Jung A, et al. Improvement of osseointegration efficacy of titanium implant through plasma surface treatment. *Biomed Eng Lett*. 2022;12:421-432.
20. Miller EP, Pokorski JK, Palomo L, Eppell SJ. A Bottom-Up Approach Grafts Collagen Fibrils Perpendicularly to Titanium Surfaces. *ACS Appl Bio Mater*. 2020;3:6088-6095.
21. Matsumoto T, Tashiro Y, Komasa S, Miyake A, Komasa Y, Okazaki J. Effects of Surface Modification on Adsorption Behavior of Cell and Protein on Titanium Surface by Using Quartz Crystal Microbalance System. *Materials (Basel)*. 2020;14:97.
22. Wagner G, Eggers B, Duddeck D, et al. Influence of cold atmospheric plasma on dental implant materials - an in vitro analysis. *Clin Oral Investig*. 2022;26:2949-2963.
23. Wang L, Wang W, Zhao H, Liu Y, Liu J, Bai N. Bioactive Effects of Low-Temperature Argon-Oxygen Plasma on a Titanium Implant Surface. *ACS Omega*. 2020 ;5:3996-4003.
24. Komasa S, Kusumoto T, Hayashi R, et al. Effect of Argon-Based Atmospheric Pressure Plasma Treatment on Hard Tissue Formation on Titanium Surface. *Int J Mol Sci*. 2021;22:7617.
25. Zheng Z, Ao X, Xie P, et al. Effects of novel non-thermal atmospheric plasma treatment of titanium on physical and biological improvements and in vivo

- osseointegration in rats. *Sci Rep.* 2020;10:10637.
26. Lee SK, Ji MK, Jo YJ, Park C, Cho H, Lim HP. Effect of Non-Thermal Plasma Treatment of Contaminated Zirconia Surface on *Porphyromonas gingivalis* Adhesion and Osteoblast Viability. *Materials (Basel).* 2022;15:5348.
 27. Rizo-Gorrita M, Luna-Oliva I, Serrera-Figallo MA, Torres-Lagares D. Superficial Characteristics of Titanium after Treatment of Chorreated Surface, Passive Acid, and Decontamination with Argon Plasma. *J Funct Biomater.* 2018;9:71.
 28. Zeng Y, Komasa S, Nishida H, Agariguchi A, Sekino T, Okazaki J. Enhanced Osseointegration and Bio-Decontamination of Nanostructured Titanium Based on Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma. *Int J Mol Sci.* 2020;21:3533.
 29. Hui WL, Perrotti V, Piattelli A, Ostrikov KK, Fang Z, Quaranta A. Cold atmospheric plasma coupled with air abrasion in liquid medium for the treatment of peri-implantitis model grown with a complex human biofilm: an in vitro study. *Clin Oral Investig.* 2021;25:6633-6642.
 30. Becker M, Quabius S, Kewitz T, et al. In vitro proinflammatory gene expression changes in human whole blood after contact with plasma-treated implant surfaces. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019;47:1255-1261.
 31. Berger MB, Cohen DJ, Levit MM, Puetzer JL, Boyan BD, Schwartz Z. Hydrophilic implants generated using a low-cost dielectric barrier discharge plasma device at the time of placement exhibit increased osseointegration in an animal pre-clinical study: An effect that is sex-dependent. *Dent Mater.* 2022;38:632-645.
 32. Wu H, Xie L, He M, et al. A wear-resistant TiO₂ nanoceramic coating on titanium implants for visible-light photocatalytic removal of organic residues. *Acta Biomater.* 2019;97:597-607.
 33. Canullo L, Tallarico M, Peñarrocha-Oltra D, Monje A, Wang HL, Peñarrocha-Diago M. Implant Abutment Cleaning by Plasma of Argon: 5-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *J Periodontol.* 2016;87:434-42.
 34. Canullo L, Tallarico M, Penarrocha M, Corrente G, Fiorellini J, Penarrocha D. Plasma of Argon Cleaning Treatment on Implant Abutments in Periodontally Healthy Patients: Six Years Postloading Results of a Randomized Controlled Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017;37:683-690.