

투고일 : 2014. 7. 16

심사일 : 2014. 7. 16

게재확정일 : 2014. 8. 12

임플란트의 새로운 응용 - 임플란트 매개 약물 전달 시스템

¹서울대학교 치의학대학원 구강해부학교실, ²서울대학교 치의학대학원 치과교정학교실, ³황치일 치과의원
박영석¹, 이신재², 황치일³

ABSTRACT

New Application of Endosseous Implants - Implant Mediated Drug Delivery System(IMDDS)

¹Department of Oral Anatomy, Seoul National University School of Dentistry and Dental Research Institute,
²Department of Orthodontics, Seoul National University School of Dentistry, ³Hwang Chee Il Dental Office
¹Young-Seok Park, DDS, MSD, PhD, ²Shin-Jae Lee, DDS, MSD, PhD, ³Chee IL Hwang DDS, MSD, PhD

The restorative treatment with dental implants in edentulous patients has been a well documented treatment modality proven in experimental studies and long-term clinical investigations. The aim of this paper is to introduce the implant mediated drug delivery system as a novel application of endosseous implants. The system is composed of hollow cylindrical implants which has multiple microholes for drug delivery. For this purpose, the general outlines of drug delivery system and drug delivery route is discussed briefly. In addition, this paper deals with the results of experiments done up to now and the future perspective of the system.

Key words : drug delivery system, drug delivery route, implant, osseointegration

Corresponding Author

Shin-Jae Lee, DDS, MSD, PhD.

Department of Orthodontics,

Seoul National University School of Dentistry and Dental Research Institute,

101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-768, Korea

E-mail: nonext@snu.ac.kr

Acknowledgements

This research was supported by a grant from the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (Grant no. H 113C1474).

I. 서론

오랜 동안 무치악 환자들에게 있어서 가철성 의치, 보다 친숙하게 말해 ‘틀니’는 상당한 불편함과 번거로

움이 없지는 않았지만, 잠자는 시간을 제외하면 늘 같 이하는 인생의 동반자였고, 적어도 보철물이라는 이 름을 가지고 있는 다른 종류들, 즉 의수, 의안, 의족 등에 비해서는 매우 뛰어난 기능을 자랑하고 있었다.

이런 소중한 친구에게 인류가 서서히 작별을 고할 수 있게 된 시점은 1965년 스웨덴의 Brånemark 교수가 티타늄의 osseointegration 현상을 발견하고 나서 부터이다¹⁾.

물론 지금도 가철성 의치가 가지는 대체불가능한 고유한 장점과 쓰임새에 의존해야 하는 부분이 여전히 남아있지만, 그간 티타늄 임플란트가 물고 온 상실치아에 대한 수복 치료의 혁명적인 변화는 굳이 진부한 설명이 필요하지 않을 것이다. 그리고 이후, 벌써 반 세기가 흘렀다.

그동안 임상가들은 임플란트를 이용한 치료 적응증을 단일 치아 상실 증례까지 확장해 갔고 다양한 연·경조직 이식, 골유도 재생술 등의 첨단 술식과 조합을 통해 개발 초기에 비해 비약적인 치료기간의 단축을 가져 왔다. 임플란트 표면과 디자인에 관한 연구자들의 거듭된 혁신과 개량이 이를 뒷받침하였음은 물론이다. 술식의 예후에 대한 믿음이 공고해지자, 환자들은 더 이상의 것들을 요구하게 되었다. 최근 눈높이는 자연치 상실 이전 보다 더 향상된, 다시 말해 나의 치아 보다 더 아름답게 수복된 치료 결과물을 원한다²⁾.

이러한 급속한 기술의 발전과 보급은 시술자와 환자 모두의 강한 수요가 그 배경이 되었다. 90년대 이후 치과용 임플란트는 서서히 우리나라 치과 의료시장 규모 확대의 화두를 차지했다. 그리고 2013년 현재, 임플란트를 이용한 수복치료는 국민건강보험의 적용을 받을 만큼 이미 보편적 치료가 되어 가고 있다.

정리해 보면, 치과용 임플란트 50년의 연구 역사는 수요자의 요구사항에 대한 부응으로 요약할 수 있겠다. 끊임없는 연구를 통해 앞으로도 훌륭한 개선들이 이루어지겠지만, 한편으로는 티타늄 임플란트가 이미 기술의 완숙기에 접어들지 않았나 하는 우려도 있다. 이런 시각에서 바라본다면, 지금이 바로, 과거 이루어낸 개선과 개량의 차원을 넘어선 혁신을 고민해야 될 최적기일 수도 있다. 본 원고에서는 이러한 혁신의 한 가지 예를 소개하고자 하며, 치과용 임플란트의 디자인을 변형하여 만든 약물 전달 시스템을 다

루고자 한다.

II. 약물 전달 시스템

1. 약물전달 시스템 개요

약물 전달 시스템이란 매우 넓은 범위를 포함하는 용어로서, 약물의 방출, 흡수를 제어하거나 약물의 부작용을 줄이고 효능 및 효과를 극대화시켜 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 설계된 시스템을 의미한다³⁾. 실제로 우리 주변의 매우 친숙한 경구용 제재들에는 약물이 가지는 물리·화학적 특성에 따라 복잡하고 다양한 약물 전달 기술이 적용되어 있는 경우가 많은데, 이와 같이 약제 자체에 시스템이 적용되어있는 경우도 있고, 이와는 달리 BT, IT, NT의 융합기술을 활용한 약물 투여 장치를 의미하기도 한다.

약물 전달 시스템은 최근 들어 약제의 종류가 다양화되고, 펩타이드, 단백질, 핵산 등의 고분자량을 약물의 등장으로 그 중요성이 더욱 부각되고 있다. 특히, 엄청난 투자가 요구되는 신약 개발을 통하지 않고, 기존의 약제의 효능을 극대화시킬 수 있다는 매력이 있어, 시장은 더욱 확대될 것으로 예상되어, 대형 제약사들의 연구와 특허 경쟁이 매우 치열한 분야라고 할 수 있다⁴⁾.

현재까지 널리 연구된 약물 전달 시스템이 적용된 제형은 주로 고분자 물질을 이용하는 것으로서, 장기 약효 지속형, 서방출성 제형, 난용성 약물의 흡수촉진 그리고 표적 지향 약물 전달과 같은 기술들이 소개되고 있으며, 최근 자극 감응형 폴리머와 같은 기술도 소개되고 있다.

장기 약효 지속제형의 경우는 주로 고분자 바이오의약품에 적용되는 기술로서 체내 효소에 의해 쉽게 분해되어 체내 반감기가 짧은 이들 약물의 약효 지속 시간을 늘리기 위해 사용되는 기술인데, 상업화 된 것

으로는 폴리에틸렌글리콜이나 히알루론산 등을 사용한 것들이다. 서방출성 제형의 경우는 주입된 약물저장고와 같은 구조에서 약물이 체내에 천천히 지속적으로 전달되게 하는 기술로서 마이셀이나 하이드로젤 등을 이용한다. 난용성 약물의 흡수 촉진 제형은 수용성 고분자를 접합하는 기술을 통해 약물의 용해도를 높이고, 이를 통해서 체내 흡수를 촉진하는 방법을 말한다.⁵ 마지막으로 표적 지향 약물 전달 제형의 경우, 특정 조직에만 약물을 선택적으로 전달하여 약물의 부작용을 최소화하고자 하는 기술로서 암세포의 특이 단백질을 인식하는 기능 등을 가진다.

한편, 약물 전달 디바이스로는 체내 이식 가능한 임플란트 디바이스와 마이크로 니들 패치를 대표적인 예로 들 수 있는데, 최근 다양한 스마트 장치들이 시도되고 있다⁶⁾.

2. 치과 분야에서의 약물 전달 시스템

개원한 치과의사가 사용하는 약의 종류는 다소 한정적이며, 치과 시술의 특성상 약물을 주요 치료 방법으로 사용하는 증례는 그리 많지 않다. 오히려 더 친숙한 부분은 각종 전신질환을 이유로 투여 받는 약물들이 치과치료에 미치는 영향에 관한 내용일 수도 있다. 최근 개원가에서 관심을 많이 가졌던 약물을 꼽으라면, 골괴사와 연관된 Bisphosphonate 계열⁶⁾과 신경손상 시 때때로 처방되는 Gabapentin⁷⁾ 정도를 들 수 있겠다.

그럼에도 불구하고 치과 분야에서 약물 전달에 대한 연구는 의외로 꽤 진행되어 있으며, 그 가능성도 다분한 편이다. 특히, 구강조직을 전신 질환 치료를 위한 약물 투여의 루트로 생각할 경우 더욱 그러하다. 그 좋은 예로서 우식증과 관련하여 불소의 서방출형 전달장치(Slow release fluoride device)⁸⁾나 재광화 성분을 포함한 껌⁹⁾, 그리고 치주염의 치료에 사용되는 미노클린 패치¹⁰⁾ 등을 들 수 있겠다. 골 이식과 관련하여 골형성유도물질의 전달¹¹⁾과 국소마취제의 전달¹²⁾

역시 많이 연구되었다. 한편 구강점막 조직을 통한 약물 전달에 관해서는 매우 광범위한 연구가 진행되어 있으며, 구강 건조증 시 타액 분비 촉진을 위한 필로카핀 껌¹³⁾, 점막접착시스템(Mucoadhesive system)의 형태나 스프레이를 포함한 다양한 제형의 투여가 이미 상용화 되어 있다. 현재 상업적으로 시판되고 있는 약제들을 보면, 협심증 치료제인 nitroglycerin을 필두로 마약성 진통제, 남성호르몬제제, 수면제, 항진균제에서 인슐린에 이르기 까지 매우 다양하다. 이들은 주로 얇은 필름이나 스트립, 스프레이와 같은 기술이 사용되어 있다^{14, 15)}.

Ⅲ. 임플란트를 이용한 약물 전달 시스템

1. 약물 전달 경로와 만성 질환자의 약물 투여

약물의 투여 경로는 크게 경구와 비경구로 구분된다. 현재 약물 투여의 가장 보편적인 방법은 경구용 약물 투여로, 이 방법을 통해 투여된 약물은 위장관벽을 통과한 후 혈류로 유입되어 약효를 나타나게 된다. 가장 오래되고 친숙한 방법이라 거부감이 적고, 다량의 약물을 사용하거나 비교적 저렴한 약물 사용할 때 선호된다. 다양한 단점도 존재하는데, 위장내용물의 종류 양에 따라 흡수의 차이가 있어 약효가 일정하지 않고, 소화액에 의해 약물이 불활성화되는 경우 약효가 감소되며, 작용발현이 늦고, 긴급을 요할 경우에는 사용할 수 없다. 약리학적으로는 이른바 초회통과효과(first pass effect)가 큰 약물의 경우는 생체이용률이 현저히 떨어지는 약점을 보인다³⁾.

일시적인 약물의 복용으로 충분한 환자에 비해서 장기간의 지속적 약물투여가 필요한 만성 질환자의 경우 경구용 약물 투여가 흔히 선택되지만, 그 단점이 더욱 부각되기도 한다. 위장관 점막에 자극성을 띠고 있는 약물들의 지속적인 복용은 소화기계의 궤양과 같은 부작용을 유발하여, 부가적인 약처방을 요구한다. 무엇

보다도, 여러 가지 원인으로 환자들이 약 복용의 규칙적인 스케줄을 지키지 못할 때가 많다는 점은 환자나 의사 모두에게 질병의 제어에 좋지 않은 결과를 가져오며, 대부분의 만성질환용 약제들이 보험 적용이 된다는 점을 생각하면 국가 보건으로 예산의 낭비를 가져올 수 있다.

개원치과의사가 거의 매일 만난다고 해도 과언이 아닌 만성질환 환자는 고혈압 환자와 당뇨 환자일 것이다. 이들은 대부분의 경우에서 매일 1회 이상 꾸준하게 약을 복용해야 하고 약을 중단해도 되는 시점이 정해져 있지 않은데, 때로는 치과 내원 시에 깜빡 잊고 약을 복용하지 않고 와서 시술을 미뤄야 하는 웃지 못할 경험을 하는 경우도 허다하다.

이 중 당뇨 환자의 경우를 예로 들어보자. 세계보건기구 WHO에 따르면, 당뇨 환자는 2013년 전 세계 인구 중 3억 5천만명으로 추산되었으며 현재 계속 증가 추세에 있고, 2030년 경 전 세계인구 중 무려 4억 4천만명에 이를 것으로 예상된다고 한다^{16, 17)}(Fig. 1). 많은 환자들이 경구용 당뇨제제를 소비하고 있지만, 위에서 언급한 경구용 제제의 단점과 엄격한 혈당 관리의 필요, 그 밖의 이유로 적지 않은 환자들은 인슐린 피하주사제를 사용하고 있으며, 최근에는 인슐린 펌프라고 불리는 약물 전달 장치가 보급되었다. 지속

적인 약물 농도 유지에 큰 장점을 보이는 이 장치는 아쉽게도 피하 주사 바늘을 환자 스스로 반복 자입해야 한다는 단점을 가지고 있다. 치과의사로서 우리는 매일 시행하는 국소 마취 시술에서의 바늘이 가지는 의미를 너무 잘 알고 있다.

2. 변형 임플란트 매개 약물 전달 장치의 개발 과정

임플란트 매개 약물 전달 시스템(Implant mediated drug delivery system, IMDDS)은 기본적으로는 디바이스 형태에 해당하며, 위에서 언급한 약물의 지속적 장기복용이 필요한 만성질환자들을 대상으로 고안된 것¹⁸⁾으로, 본 원고에서는 이 장치의 개념과 현재까지의 연구 결과를 간략히 보고하고자 한다.

이 장치는 기본적으로는 티타늄 재질로 이루어져 있으며, 치과용 임플란트와 동일한 Osseointegration이라는 현상을 통해서 인체의 골 조직에 고정된다. 따라서, 매식 수술때의 술식은 기존의 치과용 임플란트와 큰 차이가 없다. 다만, 치과용 임플란트와 달리 상실된 치아를 대체함이 목적이 아니므로 식립 장소가 치조골로 한정되지 않는다. 예컨대 구개부나 후구치부와 같은 부위에도 가능할 뿐만 아니라 구강을 벗

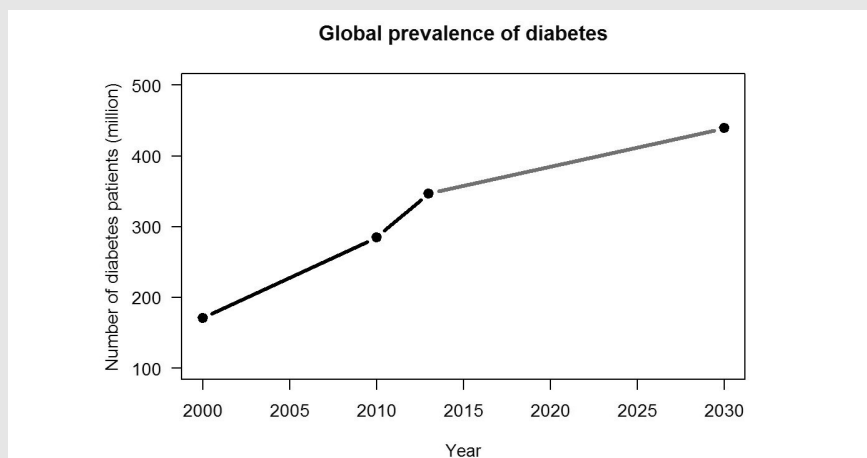


Fig. 1. Global estimates of the prevalence of diabetes^{16, 17)}

임상가를 위한 특집3

어나 인체의 모든 골조직에 식립하는 것이 가능하며, 현재 연구를 통해 가능성을 조사 중이다. 그러나 여기에 소개되는 기술과 도해 (Fig. 2)들은 우리에게 보다 익숙한 치과용 임플란트와 비교를 위한 편의상 치조골

에 식립된 경우를 특정한 일례로 들었다.

장치의 기본적인 구조는 그림과 같이 나사 형태 임플란트 형태를 띠고 있으며, 내부에 약물 카트리지를 수용할 수 있는 수용부가 내강을 형성하고 있고, 임플

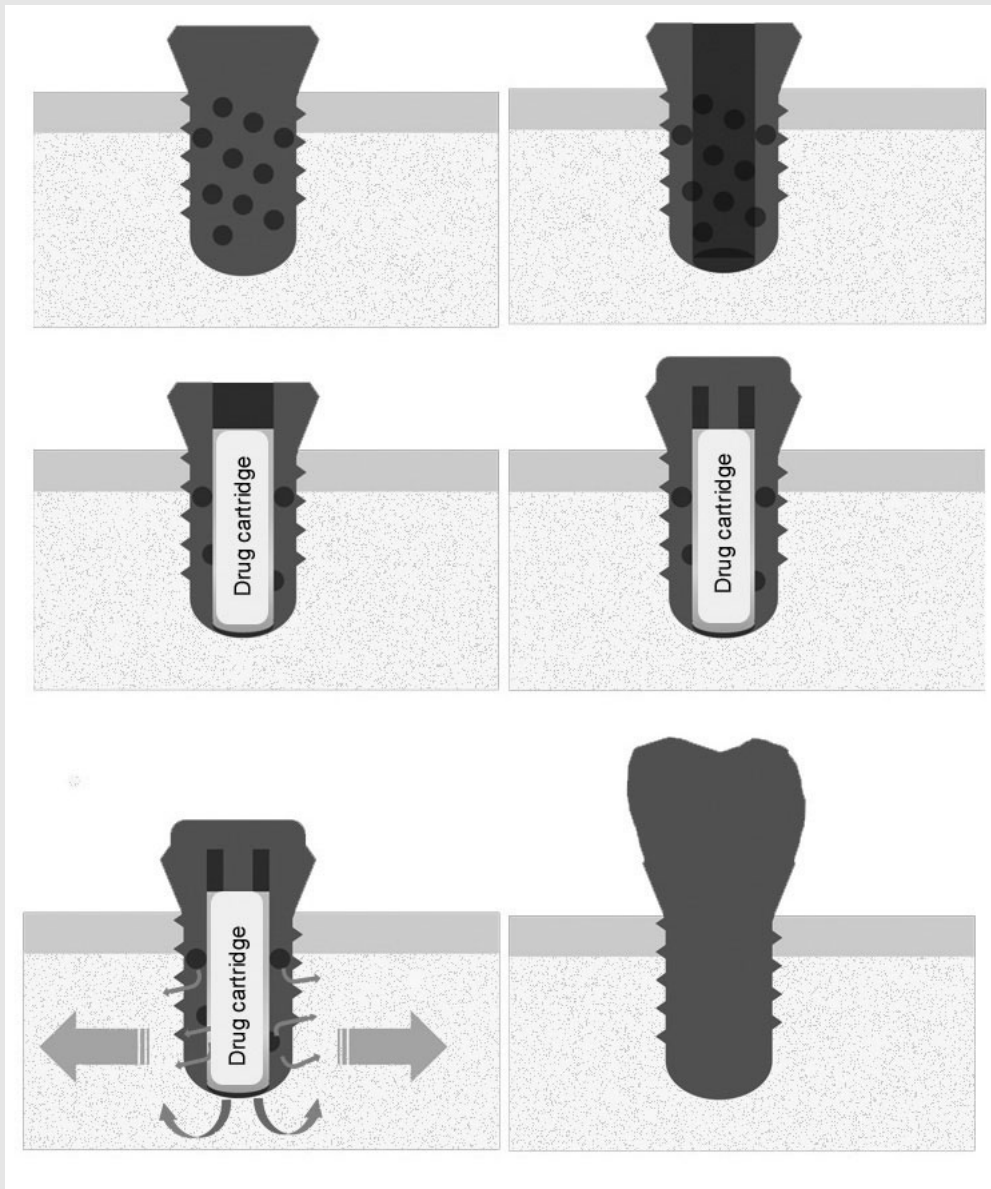


Fig. 2. Concepts of IMDDS, Orange area denotes cortical bone and yellow area denotes marrow bone. External form (top left), cross-sectioned feature (top right), drug cartridge inserted (middle left), lid closed (middle right), IMDDS in function (bottom left) and general dental implant with crown portion for comparison (bottom right).

란트 형태의 벽면과 바닥에는 약물카트리지로부터 약물이 확산될 수 있는 다공성 구조를 가지고 있다. 약물은 골수강 혹은 연조직을 통해서 전신 순환계로 확산된다. 또한 외부와 연결되는 부위에는 외부로부터의 오염을 차단하고 약물 카트리지를 반영구적으로 착탈할 수 있는 계폐부가 존재한다. 본 장치의 식립 기술은 기본적으로 transmucosal part를 가지고 있는 one stage surgery implant의 프로토콜을 따른다.

3. 현재까지 진행된 연구 결과와 앞으로의 방향

앞선 2년여의 연구를 통해 IMDDS의 기본적인 개념에 대한 확인 작업이 완료되었다. 토끼를 이용한 동물 실험에서 특별한 처리를 가하지 않은 Dexamethazone이 상당기간 비교적 일정한 농도로 지속적으로 방출되는 것이 확인되어 보고되었다⁵⁾(Fig. 3). 현재 triamcinolone과 metformin를 비롯한 화학적 특성이 다른 약물을 사용한 실험과 비글견을

이용하여 다양한 매식 부위에 대한 가능성을 확인 중에 있으며, 특허 등의 문제로 공개하기 어려운 다양한 실험 들이 진행 중이다.

IV. 총괄 및 고안

기존의 약물 투여 경로에 비해 임플란트 매개 약물 전달 장치(IMDDS)가 가지는 장점은 아래와 같이 요약할 수 있다. 첫째, 환자의 빈번한 복용 횟수를 줄임으로써, 만성 질환자의 협조도 부족에 의한 문제를 극복할 수 있다. 둘째, 장기간 약물의 지속적 체내 농도 유지를 가능하게 한다. 셋째, 경구용 복용이 가지는 소화기계 부작용이 없다. 넷째, 바늘을 사용하지 않는다. 다섯째, 적절한 유지 관리만 된다면, (저작 기능을 담당하지 않는 경우는 더더욱) 반영구적 사용이 가능할 수 있고, 다양한 용도의 변형과 응용이 가능하다. 무엇보다도 IMDDS 식립을 통해 환자는 계속해서 편리하게 사용할 수 있는 약물 투여 경로를 하나 더 확보

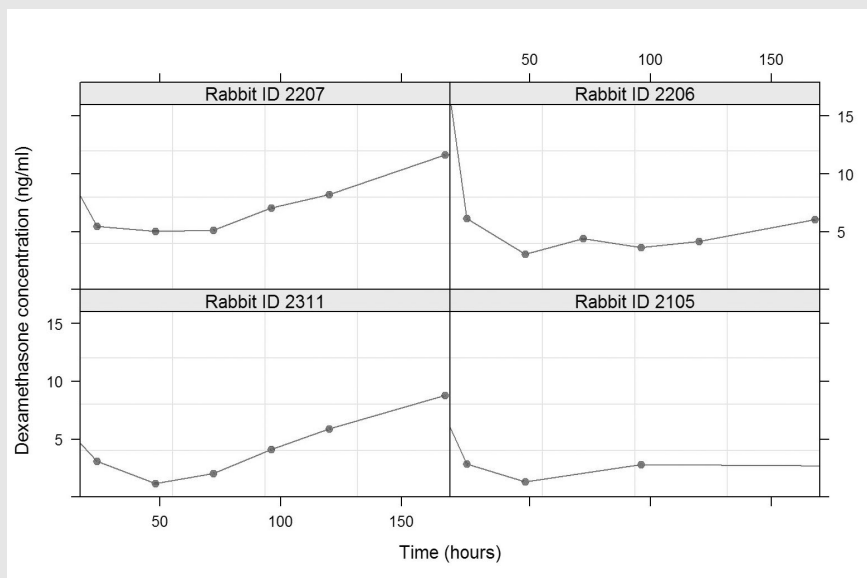


Fig. 3. Example of pharmacokinetics after administration of dexamethasone in rabbits.

하는 셈이다.

앞서 기술한 바와 같이 IMDDS는 기본적으로 신체의 어떤 골조직이라도 식립이 가능하지만, 치조골을 포함한 구강은 스스로의 자정작용이 있어 여전히 가장 매력적인 후보 중 하나라고 할 수 있다. 이는 과거 티타늄 임플란트 등이 악안면 보철에 사용될 때 발생하는 피부염 등을 통해서 쉽게 알 수 있다. 다른 어떤 부위라도 마찬가지이겠지만, 구강 내에 식립된 IMDDS는 치과용 임플란트처럼 유지 관리가 필수적이다. 이런 유지관리는 아무래도 구강위생관리의 노하우가 축적된 일선 치과의사들의 담당이 될 것은 자명하며, 다시 말해서 전신질환의 관리에 치과의사의 참여의 폭이 확대될 것이다.

물론, 현재까지의 결과로서 IMDDS는 겨우 첫발을 내디딘 상태로서, 이 장치가 성공적인 시스템으로 자리 잡기 위해서는 대답해야 될 질문들과 극복해야 될

문제점 등이 산적하며, 이를 해결하기 위한 많은 시간과 자본 그리고 노력이 요구될 것으로 전망된다. 그럼에도 불구하고, 이 시스템이 가지고 있는 가능성에 대한 검증은 언급하지 못한 다양한 응용과 함께 지속적인 연구가 필요하다.

치과의료 시장은 급격한 환경 변화를 겪고 있으며, 이는 일시적인 현상이 아니다. 굳이 기술 수명 주기 이론을 들지 않더라도, 더 이상 골드포일을 시술하는 치과를 찾기 어렵고, 블레이드 임플란트는 공급업체를 찾기가 힘들다. 지금 보편화 되어 있는 임플란트 시술은 머지 않은 미래에 자가 치아 배양 치아 이식으로 대체되는 것이 자연스런 수순일지도 모르겠다. 물론 이런 때일수록 일선 개원가에서 기본에 입각한 진료는 더욱 강조된다. 하지만 동시에 학계와 산업계에서는 미래 성장 동력 발굴 노력이 있어야 하고, 여기에 모든 치과의료 인력의 관심과 격려가 필수적이다.

참 고 문 헌

1. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark P-I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg* 1981;10:387-416.
2. Laney WR. The emphasis on esthetics. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:625.
3. Tiwari G, Tiwari R, Sriwastawa B, Bhati L, Pandey S, Pandey P, Bannerjee SK. Drug delivery systems: an updated review. *Int J Pharm Investig* 2012;2:2-11.
4. Kumar RB. "Needle free injection systems," *The Pharma Innovation* 2012;1:57-72.
5. 한세광. 약물전달 시스템의 개발현황과 전망. *Bioin 스페셜 Webzine* 2008;3:1-16.
6. Kos M. Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. *Arch Med Sci* 2014;10:117-123.
7. Clark GT. Persistent orodental pain, atypical odontalgia, and phantom tooth pain: when are they neuropathic disorders? *J Calif Dent Assoc* 2006;34:599-609.
8. Tumba KJ, Al-Ibrahim NS, Curzon MEJ. A review of slow-releasing fluoride devices. *Eur Arch Paediat Dent* 2009;10:175-182.
9. Dodds MWJ, Chidichimo D, Haas MS. Delivery of active agents from chewing gum for improved remineralization. *Adv Dent Res* 2012;24:58-62
10. Goodson JM, Holborow D, Duun RL, Hogan P, Dunham S. Monolithic tetracycline-containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets. *J Periodontol* 1983;54:575-579.
11. Haidar ZS, Hamdy RC, Tabrizian M. Delivery of recombinant bone morphogenetic proteins for bone regeneration and repair. Part B: Delivery systems for BMPs in orthopaedic and craniofacial tissue engineering *Biotechnol Lett* 2009;31:1825-1835
12. de Paula E, Cereda CMS, Fraceto F, de Araújo DR, Franz-Montan M, Tofoli GR, Ranali J, Volpato MC, Groppo F. Micro and nanosystems for delivering local anesthetics. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9:1505-1524.
13. Lee SK, Lee SW, Chung SC, Kim YK, Kho HS. Analysis of residual saliva and minor salivary gland secretions in patients with dry mouth. *Arch Oral Biol* 2002;47:637-641.
14. Patel VF, Liu F, Brown MB. Advances in oral transmucosal drug delivery. *J Control Release* 2011;153:106-116.
15. Hearnden V, Sankar V, Hull K, Juras DV, Greenberg M, Kerr AR, Lockhart PB, Patton LL, Porter S, Thornhill MH. New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64:16-28.
16. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
17. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.
18. Park YS, Cho JY, Lee SJ, Hwang CI. Modified titanium implant as a gateway to the human body: the implant mediated drug delivery system. *Biomed Res Int* 2014;2014:801358 [Epub ahead of print]