creative commons
COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

**저작자표시**. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

**비영리**. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

**변경금지**. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

**저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.**

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

치의학석사 학위논문

# 티타늄 독성분석에 대한 연구

# Analysis of titanium toxicity

2017 년 2 월

서울대학교 치의학대학원

치의학과

김 경 태

# 티타늄 독성분석에 대한 연구

지도교수 김 성 민

이 논문을 치의학 석사학위논문으로 제출함

2016 년 10 월

서울대학교 대학원

치의학과

김 경 태

김 경 태의 석사학위논문을 인준함

2016 년 11 월

위 원 장 이 종 호 (인)

부 위 원 장 김 성 민 (인)

위 원 명 훈 (인)

# 목 차

초 록

I. 서 론

II. 연구방법

III. 결 과

III-1. 티타늄 임플란트에서의 독성

III-2. 티타늄의 독성

III-3. 티타늄 합금에서의 독성

III-4. 티타늄과 관련된 질환

IV. 고 찰

V. 결 론

참고문헌

표와 그림

영문 초록

# Contents

Abstracts

I. Introduction

II. Materials and methods

III. Results

III-1. Toxicity of dental titanium implant

III-2. Toxicity of titanium

III-3. Toxicity of titanium alloy

III-4. Disease by titanium implatnt

IV. Discussion

V. Conclusion

References

Tables

Abstracts in English

# 초 록

# 티타늄 독성분석에 대한 연구


티타늄은 현재 보편적으로 이용되는 치과용 임플란트의 소재이다. 그 이용에 있어 높은 성공률을 보이고 있지만, 일부 사례에서는 티타늄 소재의 원인으로 발생하는 문제들에 대한 보고들이 있다. 이러한 보고들에 있어 개별적 보고들이 주를 이루고 있으며, 종합적인 보고는 잘 이루어지고 있지 않다. 이에 티타늄의 소재에 대한 독성에 대하여 종합적으로 살피고자 본 논문을 작성하였다.

본 논문은 종설 논문으로 학술검색엔진(pubmed, google sholar)을 이용하여 "titanium toxicity human", "titanium alloy toxicity human", "titanium implant toxicity", "titanium implant corrosion", "titanium implant allergy", "yellow nail syndrome"의 키워드를 이용하여 검색한 자료를 바탕으로 작성하였다. 본 논문에서는 이러한 자료들을 "티타늄 임플란트의 독성", "티타늄의 독성", "티타늄 합금의 독성", "티타늄과 관련된 질환"의 4개의 카테고리로 나누어 작성하였다.

자료들을 분석한 결과 티타늄 독성에 대한 연구들이 증가하고 있는 추세이며, 환경 분야와 기초 분야에서 주로 연구 중이었지만, 현재는 의학계로 확대된 추세를 보였다. 티타늄 소재 치과용 임플란트에서 발생할 수 있는 문제점으로는 임플란트의 부식 및 마모로 인하여 발생한

티타늄과 티타늄 합금 성분의 입자와 이온들이 주변조직에 침착되어 염증반응으로 인한 골소실이 일어나 임플란트 실패의 원인이 될 수 있다. 이러한 티타늄의 이온과 입자들은 전신적으로 침착이 일어나며, 이로 인해 yellow nail syndrome 을 비롯한 타 조직에서의 독성 반응을 보일 수 있었다. 이와 더불어 과민반응으로 인한 임플란트 실패와 알레르기 반응들이 존재한다. 현재 이에 대한 대체 방안으로 지르코니아 임플란트를 생각할 수 있지만, 아직 장기적인 임상데이터가 부족하여 한계점이 따른다.

**주요어** : 티타늄 독성, 티타늄 임플란트 독성, 티타늄 합금 독성, 티타늄 알레르기, 티타늄 부식, yellow nail syndrome

**학 번** : 2013 - 22086

# I. 서 론

티타늄은 오랜 역사만큼 그 기계적 능력과 생체 적합성을 인정받아 치과용 임플란트에 가장 많이 이용되는 재료이다. 현재 이용되고 있는 티타늄 소재 치과용 임플란트는 높은 성공률을 보이고 있지만, 여전히 실패 사례들이 보고 되고 있다. 이러한 임플란트 실패의 원인을 파악하는데 있어서 주로 생물학적인 측면과 기계적인 부분에서 주로 그 원인을 찾고 있다. 구강 위생관리가 적절히 이루어지지 못하여 치태 및 치석의 침착이 일어나고 이에 따른 세균 감염으로 인한 임플란트 주위 염증을 일으키는 데서 오는 염증반응과 교합상의 문제로 인한 실패를 주 원인으로 보고 있다. 그러나 그 이전에 임플란트에 사용되는 소재의 독성으로 인한 실패도 한 원인이 될 수 있다. 주로 사용되고 있는 티타늄과 그 합금 및 표면처리 물질 역시 임플란트 실패의 원인 될 수 있다. 현재 티타늄 관련 독성 연구들이 증가하는 추세이며, 임플란트 소재가 원인이 되어 실패가 일어난 사례들이 보고 되고 있다. 대표적인 예로 임플란트 부식에 의한 염증반응으로 인한 골소실 [5-7], 티타늄에 대한 과민반응 및 알레르기반응 [9,12-14] 과 “Yellow nail syndrome” [41-44] 이 있으며, 이에 티타늄 소재의 안정성에 대하여 치의학 분야에서도 살펴볼 필요가 있다.

티타늄은 비단 임플란트 소재뿐 만 아니라, 약재의 코팅, 가공류(껌, 과자 등), 페인트 등 산업분야에서도 다양하게 이용되고 있다. 이러한 티타늄의 광범위한 사용에 있어서 티타늄이 체내에 축적되어 인체에 미칠 수 있는 악영향에 대한 우려의 목소리가 있다. 이에 따라 티타늄의 안정성 및 위험성에 대하여 연구가 진행 중이다. [22-29,32] 치의학 분야에

서도 티타늄 소재 치과용 임플란트와 표면 처리 시 티타늄이 이용되고 있으며, 악안면 수술의 고정체 등 다양한 부분에서 이용 중인 만큼 티타늄의 안정성 및 잠재적 위험성에 대해서도 논의가 필요하다.

이러한 티타늄 소재로 인하여 문제가 생겼다는 보고들과 그 잠재적 위험성에 대한 보고들이 있지만, 그러한 보고들이 종합적이기 보다는 산발적으로 이루어지고 있다. 이에 티타늄의 위험성과 잠재적인 위험성에 대한 종합적인 보고가 필요하다는 생각에 본 논문을 저술하였다.

본 논문의 목적은 티타늄 소재의 위험성과 안정성에 대하여 총괄적으로 살펴보고, 이러한 위험성에 대한 대체방안을 제시해 보고자 한다. 본 논문에서는 티타늄 임플란트의 독성, 티타늄 자체의 독성, 티타늄 합금의 독성, 티타늄으로 일어날 수 있는 질환의 네 부분으로 나누어 티타늄의 독성에 대해서 살펴 보았다.

본 논문은 종설 논문으로 학술검색엔진 pubmed, google sholar를 이용하여 "titanium toxicity", "titanium alloy toxicity", "titanium implant toxicity", "yellow nail syndrome"을 주 키워드를 이용하여 검색한 자료를 분류 및 분석하여 작성하였다.

# II. 연구방법

본 연구는 학술검색엔진 pubmed, google sholar를 이용하여 아래의 키워드 검색을 통해 2016년 3월 9일에서 6월 30일까지 수집한 자료를 이용하여 작성하였다. 이후 필요한 부분에 대해서는 추가적으로 자료를 수집하였다. 사용한 키워드는 “titaium toxicity”, “titanium alloy toxicity”, “titanium implant toxicity”, “yellow nail syndrome”을 이용하였고, 총 3148개의 논문을 찾았다. 본 주제와의 관련성과 최근의 연구과정을 살펴보고자 1991년 이후의 자료들로 한정하고, 키워드도 "titanium toxicity human", "titanium alloy toxicity human", "titanium implant toxicity", "yellow nail syndrome titanium" 으로 한정하여 1407개의 자료를 찾았다. 이와 더불어 “titanium implant corrosion”로 검색한 394개의 논문과 “titanium implant allergy”로 검색한 74개의 논문을 추가적으로 파악하여 티타늄 소재 임플란트의 독성 부분에 포함시켰다. 이렇게 얻은 자료들을 바탕으로 "티타늄 임플란트의 독성", "티타늄의 독성", "티타늄 합금의 독성", "티타늄과 관련된 질환" 4개의 카테고리로 나누어 각 항목별로 살펴보고 이를 바탕으로 본 논문을 저술하였다.

# III. 결 과

연구방법에서 언급된 대로 자료들을 검색하였고, 이러한 자료들을 분석한 결과 년도별 추이에서 2011 년에서 2016 년 까지의 논문들이 959 개로 가장 많았으며, 최근에 들어 그 연구가 급증하고 있는 추세를 보이고 있다. 저자의 전문분야 별로 살펴 보았을 때는 기초과학분야가 894 개로 가장 많았으며, 환경분야와 기초과학분야에서 주로 연구 중이었던 것이 의학계로 확대된 양상을 보였다.(Table 1-2) 티타늄 임플란트의 독성은 티타늄 부식과 티타늄 과민반응을 포함하면 633 개의 자료가 있었고, 티타늄의 독성은 916 개의 논문, 티타늄 합금의 독성은 129 개, 티타늄 관련 질환인 yellow nail syndrome 에 대해서는 318 개의 자료가 있었다.

이 부분에서는 티타늄의 독성과 관련하여 4 개의 부분으로 나누어 살펴볼 것이다. 티타늄 임플란트에서의 독성, 티타늄의 독성, 티타늄 합금의 독성, 티타늄과 관련된 질환이다. 티타늄 임플란트의 독성은 티타늄 부식에 의한 염증 반응과 티타늄에 대한 과민반응, 티타늄 임플란트에서 사요되는 나노입자의 잠재적 위험성에 대하여 살펴볼 것이다. 티타늄의 독성에서는 티타늄의 간, 폐, 신장 등 장기에 대한 독성과 인간세포에서의 세포독성, 티타늄 입자의 축적에 대한 부분을 다루었다. 티타늄 합금의 독성에서는 티타늄 합금에 대한 세포독성, 티타늄 합금으로 유발되는 주변 조직의 염증 반응에 대하여 살펴볼 것이다. 마지막으로 티타늄과 관련된 질환으로는 yellow nail syndrome 을 살핌으로써 티타늄의 독성에 대하여 보고된 자료들을 통하여 티타늄의 위험성 및 잠재적 위험성에 대하여 논해보려고 한다.

## III-1. 티타늄 임플란트의 독성

처음으로는 티타늄 소재 치과용 임플란트의 사용에 있어서 티타늄으로 인한 실패요인과 잠재적 위험성에 대해 이야기할 것이다. 본 논문에서 다룰 내용은 임플란트 표면처리에 사용되는 나노물질의 잠재적 위험성과 티타늄 소재 임플란트의 부식으로 인한 위험성, 마지막으로는 티타늄에 대한 과민반응 및 알레르기로 인한 위험성에 대하여 이야기 할 것이다.

현재 티타늄 소재 치과용 임플란트의 표면처리에는 나노물질(nanomaterial)이 이용되고 있다. 이에 대하여 2015 년 xialoli 등이 보고한 바에 따르면 이러한 나노 입자들이 중추신경계에 독성으로 작용할 가능성이 있다는 보고가 있다.[1] 이러한 나노물질(티타늄, Hydroxyapatite 등)은 현재 임플란트 픽스쳐 표면을 코팅을 하는데 이용되고 있다. 최근의 연구에 따르면 나노 입자들이 나노 케리어를 통하여 blood-brain barrier(BBB)를 통과할 수 있다고 보고 하고 있으며, 이는 BBB 를 통과한 나노 입자가 중추신경계에 작용하여 신경에 독성 작용을 일으킬 가능성을 보여준다.[1] 아직 신경독성을 일으키는지에 대한 연구는 부족하지만 BBB 를 통과한 나노 입자가 중추신경계에 영향을 줄 가능성이 있다는데 그 안전성에 대해 추가적인 연구가 이루어져야 할 부분이다.

다음으로는 티타늄의 부식에 관한 것이다. 티타늄의 표면에 산화막을 형성하며 부식에 대한 저항성이 높은 것으로 보고 되고 있지만, 불소에 대해서 낮은 pH 에 대해서는 그 부식이 유의미할 만큼 일어난다는 보고들이 있다.[2,3,4,7] 이러한 티타늄의 부식은 티타늄 소재 임플란트의 부식으로 인한 티타늄 이온이 체내에 축적되어 인체에 잠재적으로 위험성을 일으킬 수 있다는 데서 주의할 필요가 있다고 생각한다.

1998 년 Strietzel 등에 이루어진 보고에 따르면 생체 외에서 티타늄 부식 실험 결과 불소 존재 하에서 티타늄 부식에 영향을 주는 것으로 보고 되었다.[2] 더 낮은 pH 에서 더욱더 부식이 증진되었으며 유기산과 그 pH 값에서는 그 영향이 적은 것으로 보고 되었다.[2] 1997 년에 Reclaru 과 Meyer 에 의해서 불소의 티타늄과 치과용으로 사용되는 합금 부식에 미치는 영향에 대하여 보고하였다. pH 가 3.5 이하로 떨어진 경우에는 유의미한 부식이 일어났다고 보고 하였다.[3] 2001 년 Schiff 등은 불소와 pH 에 따른 티타늄과 티타늄 합금에 미치는 영향에 대하여 실험하였고 불소 이온이 티타늄과 티타늄 부동태화막층(passivation layer)을 파괴하고 부식을 야기할 수 있다고 하였다. 사용된 티타늄 합금으로는 NiTi, NiTiCo, TiAl6V4 가 있었다.[4]

이러한 실험들은 부식저항성이 높은 티타늄이라고 할 지라도 구강내 환경에서 그 부식이 일어날 수 있으며 이에 대하여 주의가 필요하다는 것을 보여준다. 물론 임상적으로 그러한 부식이 유의미하지 않다고 보고 되고 있지만 [2] “Yellow nail syndrome’ 을 보인 임플란트 식립 환자들에서 손톱에서 티타늄의 축적이 관찰되었다.[42] 이는 티타늄의 부식이 인체 내에서도 유의미할 만큼 이루어질 수 있다는 것을 보여주는 자료라고 생각하다.

티타늄 소재 치과용 임플란트의 부식이 임플란트의 실패원인이라는 보고도 있다.[5,6] 2003 년 Olmedo 등은 임플란트 부식과정에 의해 유도된 대식세포에 의해 섭식된 티타늄 입자를 확인하였다. 이는 대식세포가 임플란트 주변에 골 소실을 일으키고 이것이 임플란트의 실패에 중요한 역할을 할 것이라고 보았다.[7] 부식에 의해 생기 자유 티타늄 이온은 hydroxyl apatite 의 성장을 저해한다는 보고도 있다.[6] 이런 부식은 모든 금속들이 구강 내에서 전기화학적 반응에 의해 일어날

수 있으며, 마찰 및 마모에 의해서도 금속입자가 생길 수 있을 것이다. 임플란트의 경우 특히나 장기적으로 구강 내에 존재하기 때문에 부식에 의한 축적이 지속적으로 일어나면서 문제가 충분히 일어날 수 있다고 본다.[6]

치과용 임플란트가 실패하는 요인 중 하나로 티타늄에 대한 알레르기 반응이 있다. 티타늄 소재 임플란트를 사용한 후 홍반, 두드러기, 습진, 붓기, 통증, 괴사 및 골소실 등의 과민반응을 보인 경우가 보고 되고 있다. [9,12–14] 많은 케이스가 보고 되고 있지는 않지만 간과할 수 없는 부분이다. 이러한 티타늄 소재 임플란트 사용 후 일어난 알레르기 반응에 대하여 그 원인이 정확히 티타늄인지 티타늄과 같이 사용된 합금 성분이 원인인지에 대해서는 논란이 있는 부분도 있다. 티타늄이 다른 금속에 비하여 과민반응이 낮게 일어난다는 이러한 보고들에도 불구하고 [11,17] 티타늄 알레르기는 무시할 수 없는 부분이라고 보인다. 현재의 티타늄에 대한 패치 테스트(patch test)의 경우 그 신뢰성이 임상에 사용할 수 있을 만큼 보장되지는 않고 있는 실정이다. 그런 만큼 앞으로의 연구와 대책이 필요한 부분이라고 보인다.[10,11,21]

티타늄 소재 치과용 임플란트 사용 후 일어난 알레르기에 대한 케이스는 올해(2016 년)도 보고 되었다. Maki 등에 의해 69 세의 남성에서 티타늄 소재의 치과용 임플란트 주변에서 병적 반응을 보였다고 보고되었다. 2008 년 치과용 임플란트 식립 후 성공적으로 마무리 되었지만, 2010 년에 다리골절로 티타늄 스크류를 박은 후에 알레르기(습진(eczema)) 반응을 보였다. 1 년 후 티타늄 스크류를 제거하였지만 습진은 50% 감소하였고, 임플란트 스크류와 지대주를 제외한 모든 금속 보철물을 제거하여 알레르기 반응(습진)이 30%로 감소하였지만 여전히 증상은 남아있었다. 이 후 2014 년에 티타늄 소재

임플란트 스크류 및 지대주를 제거하고 나서야 완전히 회복될 수 있었다고 보고 하였다.[12]

한국에서도 티타늄 소재 임플란트 식립 후 알레르기 증상이 보고되었다. 2012 년 임혁필 등에 의해 Titanium nitride(TiN)으로 코팅된 지대주에 의해 70 세 여성이 알레르기 반응(구내염(stomatitis))을 보였다. 이 환자의 경우 금속에 대한 과민반응을 보인 적은 없었다. 임플란트 식립 시에는 문제가 없었지만 지대주를 올리고 보철물을 한 뒤에 환자가 통증을 호소하였고, 보철물을 제거하고 확인하자 지대주 주변 잇몸에 홍반이 관찰되었다. TiN 코팅된 지대주에 알레르기 증상 의심되어 티타늄 소재 지대주(Dentium Co) 사용 후에는 증상의 호전이 관찰되었다. 패치 테스트(patch test) 결과 TiN 에 대하여 양성 반응을 보였다.[13] 이외에도 2011 년 Pigtto 등은 41 세 여성 환자에서 아말감 수복물 근처에 식립된 티타늄 소재 치과용 임플란트 주변의 입술 vermilion 부위에 박리성 구순염 증상에 대하여 보고 하였다. 이 환자의 경우 패치 테스트 결과 구리, 니켈, 팔라듐, 금에 대하여 양성반응을 보였고, 치과용 금속에 대한 알레르기 반응으로 의심되었다고 보고 하였다.[14]

티타늄 소재에 대한 알레르기 반응은 정형외과 보철물을 사용한 경우에도 보고 되었다. 2006 년 Thomas 등에 의해 손에 골절상을 입어 티타늄 임플란트를 사용한 35 세 남성 환자에서 습진 증상과 부적절한 골 생성을 보였다고 보고 하였다. 이 경우 패치 테스트에서는 티타늄, 니켈, 크로뮴, 코발트 등에 음성 반응을 보였지만, 림프구 형질전환(lymphocyte transformation) 테스트 결과 티타늄에 대해서 증가된 양상을 보였다.[15] 이외에도 1991 년 Lalor 등에 의해서도

티타늄에 과민반응을 보여 정형외과 보철물이 실패한 환자들에서 염증세포의 증식에 대하여 보고 하였다.[18,20]

이러한 티타늄 알레르기가 처음 보고된 것은 1984 년 Peeters 등에 의하여서다. 이 환자의 경우 심장에 페이스 메이커를 한 경우로 특이한 경우로 판단이 되었지만, 이후에 티타늄 알레르기와 관련된 보고들이 따랐다.[9] 1996 년 Haug 등, 1998 년 Lhoka 등, 2001 년 Bircher 등, 2006 년 Thomas 등에 의한 보고를 포함하여 티타늄 알레르기 반응을 보인 환자들에 대한 보고가 있었다.[9,15-20] 티타늄은 타 금속에 비하여 과민반응이 적어 생체적합성이 좋다고 평가되고 있지만,[8,10,11] 티타늄과 관련하여 알레르기 증상이 없다는 것은 아니다. 앞서 보고들은 티타늄 및 티타늄 합금에 대한 과민반응 증상이 임상적으로 치료의 실패를 가져올 수 있다는 것을 보여준다. 따라서 치과에서 임플란트의 실패요인에서 티타늄 또는 티타늄 합금 성분의 알레르기 증상도 고려의 대상이 되어야 한다.

## III-2. 티타늄의 독성

앞서는 티타늄 소재의 보철물에 의하여 일어날 수 있는 문제 및 잠재적인 위험성에 대하여 논하였다. 이번에는 티타늄 자체에 대한 위험성에 대하여 알아보고자 한다. 현재 티타늄은 우리에게 익숙한 임플란트 소재 이외에도 많은 산업 분야(화장품, 페인트, 가공품, 약 등)에서 이용되고 있다.[16,25,32,33] 그 사용분야가 넓어지면서 티타늄의 안전성은 화두로 제시되었고, 그에 대하여 여러 논의가 이루어 지고 있는 중이다. 현재의 티타늄은 $TiO_2$ 나노입자로 많이 이용되고 있다.

이에 따라 $TiO_2$ 나노 입자의 체내 축적이 체에 미칠 수 있는 악영향에 대한 연구가 이루어지고 있다.

설치류를 이용한 $TiO_2$ 나노 입자에 대한 위험성에 대한 보고들에 따르면 간, 신장, 폐에서 독성 반응을 보인 결과들이 있다.[22-29] 2007 년 Jiangxue 등이 쥐(Rat)에서 실험한 $TiO_2$ 나노 입자의 독성에 대한 연구에 따르면 간과 신장에 병적 반응을 보였다고 보고 되었다. 구강을 통하여 흡입된 $TiO_2$ 나노 입자는 간에서 중심정맥(central vein) 주변에 수종변성(hydropic degeneration)을 보였고 이와 더불어 간 세포(hepatocyte)의 괴사(spotty necrosis)를 보였다. 신장에서도 BUN 수치의 상승과 더불어 신장의 병적 변화를 보였다. $TiO_2$ 나노 입자는 흡입되어 다른 조직들로 수송될 수 있고, 이런 $TiO_2$ 나노 입자들이 간, 신장, 비장, 폐에 주요하게 유지되었다는 것을 보여 주었다.[22] 이를 뒤따라 2009 년에 Jinyuan 은 쥐에서 내부 복막에 $TiO_2$ 나노 입자 주입 시 간, 폐, 신장에 독성을 일으킨다는 보고를 하며 이에 대한 주장을 뒷받침하였다.[23] 이 밖에도 폐에서 독성 반응에 대한 보고는 2002 년 Bermudz 등이 쥐 실험의 결과 폐에 염증 및 섬유화, 종양을 일으킨다고 보고 하였고,[28] 2006 년 Warheit 와 Frame 은 설치류에 $TiO_2$ 를 과용량으로 흡입시켜 본 결과 폐에 양성종양을 일으킨다는 연구결과를 보여주었다.[27] 2007 년 David B. Warheit 가 $TiO_2$ 나노 입자가 폐의 염증반응과 세포독성 등의 영향이 있다고 보고 하였다.[24] 이렇듯 $TiO_2$ 나노 입자의 위험성에 대한 보고는 현재도 이어지고 있으며, 우리의 주의를 환기 시키고 있다.

그러나 이러한 독성에 대한 보고가 있는 반면 2007 년 이루어진 Warheit 등의 보고에 따르면 그 위험성이 유의미할 정도로 높지는 않다고 보고하고 있다. 이전의 실험들은 과용량의 $TiO_2$ 나노 입자가

이용되었지만, 이 실험에서는 environmental, health and safety (EHS) framework 따른 최소 기준 하 독성연구가 이루어졌다. Ultrafine $TiO_2$(UF-$TiO_2$)를 이용하여 폐, 피부, 구강, 눈, 유전독성에 대한 영양을 평가했다. 폐에서는 염증 및 폐 독성이 낮다고 보고 하였고, 피부반응에 대한 토끼와 쥐에 대한 검사에서도 피부 자극물은 아니라는 결론을 내렸다. 급성 구강 독성 검사에서도 낮은 독성을 보였고, 눈에 대해서는 빠른 시일 내에 회복 가능한 결막 붉어짐을 보였다. 유전독성도 박테리아 이용한 돌연변이 검사와 중국 햄스터 난소 세포 실험결과 음성반응을 보였다.[30] 이렇듯 그 잠재적인 위험성이 있음은 맞지만, 그 위험성이 유의미하지 않다는 보고도 이따르며 논쟁의 대상이 되고 있다.[31] 그러나 $TiO_2$ 축적이 인체에 악영향을 줄 수 있다는 가능성을 배제할 수는 없다.

이러한 $TiO_2$ 나노 입자의 독성이 인체에 미치는 영향에 대한 연구도 이루어졌다. 생체 외 검사를 통하여 2007 년에 이루어진 Jing 등에 의해 보고에 따르면 UF-$TiO_2$ 가 사람 세포(human lymphoblastoid cells)를 이용한 독성 실험에서 유전독성과 세포독성을 일으켰다는 보고가 있다.[32]

이러한 체내 축적에 대한 잠재적 위험성은 티타늄 소재의 관절 보철물이 닳아서 생긴 금속 잔해물로 인한 보고에서도 이어졌다. 1997 년 이루어진 Anderson 등의 보고에 따르면 장골(iliac)에 관절 임플란트를 삽입한 두 환자의 골수에서 금속 잔해물(티타늄, 알루미늄, 바나듐)이 축적되는 것을 관측할 수 있었고 이 중 한 환자는 백혈구 감소증(leukopenia), 빈혈, 피로한 증상을 보였다. 이것이 축적된 티타늄 독성으로 인한 것인지에 대한 의문이 있지만, 관절 임플란트가 닳으면서 생긴 금속 부스러기가 간, 비장, 골수에 축적이 일어남으로써

인체에 악영향 및 전신적 질환을 일으킬 수도 있다는 데서 주의를 기울일 필요가 있다고 보여진다.[34]

## III-3. 티타늄 합금의 독성

세 번째로는 티타늄 합금의 독성에 대하여 현재 보고되고 있는 문제점 및 잠재적 위험성 대하여 이야기 해보고자 한다. 티타늄 합금 소재는 정형외과적 보철물에서도 많이 이용 중이며, 정형외과 보철물을 사용하면서 닳아서 생긴 금속의 입자(particle)들이 인체에 미칠 수 있는 영향에 대한 연구들이 이루어지고 있다.

1981 년 Rae 는 인간의 관절액의 섬유모세포(human synobial fibroblast)와 합금과 순수 금속입자를 혼합하여 배양한 독성실험을 하였다. 합금에 대해서는 cobalt chloride 에 독성반응을 보였고, 순수 금속에서는 cobalt 와 vanadium 에서 독성반응을 보였다. 이는 cobalt-chromium 합금에서는 cobalt 가, 티타늄 합금에서는 vanadium 이 잠재적으로 위험성이 있을 수 있다는 보고가 있었다.[35]

이러한 합금성분이 닳아서 생긴 입자에 대한 독성 반응 연구는 계속 이어졌다. 1993 년 Haynes 는 실패한 둔부 보철물(hip prostheses)에서 발견되었던 입자와 유사한 크기와 농도를 가진 titanium-aluminum-vanadium(Ti-Al-V), cobalt-chromium (Co-Cr)입자를 이용하여 독성반응 실험을 하였다. 쥐의 복강 대식세포를 이용하였고, Co-Cr 이 높은 독성 반응을 보이는 것을 확인하였고, 염증유발 매개물질(prostaglandin $E_2$, interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor)의 방출에서는 Ti-Al-V 에서 더 많은 양을 방출하는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 보철물이 닳아 생긴

Ti-Al-V 의 잔해물 입자가 염증 매개물질 방출을 유도하여 보철물 주변조직에 영향을 주어 골융해(osteolysis)를 일으킬 수 있다는 데 의의가 있었다.[36] 이외에도 1994 년 Evans E.J.는 섬유모세포(fibroblastic cell)에 대하여 Ti-Al-V 합금과 cobalt-chrome-molybdenum(Co-Cr-Mo)합금을 이요한 직접 접촉 실험에서 세포성장을 저해하는 효과가 있다고 보고 하였다.[37] 1997 년 Rosers 등은 티타늄 합금에 포함된 vanadium 과 niobium 에 대한 독성 반응 실험을 하였다. 인간의 단핵구를 이용한 실험에서 Ti-Al-V 이 titanium-aluminium-niobium(Ti-Al-Nb)보다 더 많은 염증 매개물질을 방출을 유도하는 결과를 보여줬다. 이는 금속 보철물 잔해입자가 보철물 주변의 골소실을 유발할 수 있다는 가능성을 보여 주었다.[38]

이러한 보고는 2000 년대에도 이어졌다. 2001 년에 Nadim 등은 인간의 림프구를 이용한 실험을 하였다. Co-Cr-Mo, Ti-6Al-4V 을 인간의 혈청과 함께 배양하였다. 이 실험은 단백질과 금속입자 간의 복합체가 림프구에 일으키는 반응을 보고자 하였고, 더 높은 분자량을 갖는 단백질과 결합시 더 많은 염증 반응을 유발시킨다는 보고였다.[39] 2012 년에 Ali 등은 인간의 임플란트 조직 주변세포(periimplant cell), 조골세포(osteoblast), 섬유모세포, 대식세포들의 금속입자 반응에 대한 실험을 하였다. Co-Cr-Mo, 티타늄 합금, 산화 지르코늄(zirconium oxide), 지르코늄 합금을 이용하였고 Co-Cr-Mo 이 조골세포, 섬유모세포, 대식세포의 생존력(viability), 확산(proliferation)을 방해하는 독성 반응을 보였고, 모든 입자들이 대식세포에 대하여 염증 매개물질 방출을 유도하였고, Co-Cr-Mo, 티타늄합금이 더 많은 양을 방출한다는 결과를 보여 주었다.[40]

이러한 결과에서 볼 수 있듯이 금속 보철물 주변의 입자들은 염증을 유발하여 정형외과 보철물의 실패의 원인이 될 수 있다는 것을 보여준 사례들이었다.[35-40] 치과용 임플란트에서도 티타늄 합금의 부식 등으로 인하여 입자들이 임플란트 주변조직에 염증반응을 일으킴으로써 임플란트 실패를 가져올 수도 있음에 주의를 기울여야 될 것으로 사료된다.[6,7]

## III-4. 티타늄과 관련된 질환

티타늄으로 인하여 전신적 질환이 일어날 수 있다는 보고가 있다. 2011 년 Berglund 와 Carlmark 의 논문에 따르면 티타늄이 "Yellow nail syndrome"을 일으키는 한 원인으로 보고 하고 있다. 이들은 yellow nail syndrome 을 보였던 30 명의 환자에서 energy-dispersive X-ray fluorescence 를 이용하여 환자들의 손발톱의 티타늄을 측정한 결과 티타늄 수치가 높게 나타나는 것을 확인하고 티타늄을 yellow nail syndrome 의 한 원인으로 규명 하였다.[41]

Yellow nail syndrome 은 손발톱 변화와 기관지 장애, 림프부종(lymphedema)를 특징으로 하며, Berglund 와 Carlmark 의 보고에 따르면 yellow nail syndrome 환자에서 후비루(postnasal drip)와 기침을 동반한 상악동 염(sinusitis)이 가장 주된 주소였다.[41]

Yellow nail syndrome 은 Samman 과 White 에 의하여 1964 년 처음으로 보고 되었고,[47] Decker 등의 2015 년 보고에 따르면 따르면 약 150 개의 케이스가 보고 되었다고 한다.[43] Yellow nail syndrome 은 Samman 과 White 가 손톱이 천천히 자라고 두꺼워지며 노란 빛깔을 띄는 손발톱, 림프부종의 증세를 보이는 환자에 대해 보고 하며 처음

명명하였다.[47] 이 후의 보고들에 따르면 재발성 흉수(recurrent pleural effusion)와 가래를 동반한 간헐적인 기침, 기관지 확장증(bronchiectasis) 증세를 보이고,[47-51] 상악동 및 부비동에 염증을 동반한다고 보고하고 있다.[52-56] Yellow nail syndrome 환자의 증세에 대해서는 1994 년에 Varney 등이 17 명의 환자를 대상으로 보고하였는데, 14 명의 환자에서 비부비동염(rhinosinusitis), 4 명의 환자에서 전조적인 손톱변화 증세를 보였고, 6 명의 환자에서는 노란색으로 변한 손톱을 확인할 수 있었다.[54] 이와 더불어 최근 2014 년에 Piraccini 등이 21 명의 환자에 대한 보고에서 환자들의 평균 연령이 57 세였으며, 병증에 이환된 손발톱을 가진 대부분의 환자에 20 개의 손발톱이 모두 병증이 이환 되었다고 보고 하였다. 16 명의 환자가 만성 호흡기 계통의 질환을 가지고 있었고, 6 명의 환자에서 림프부종 증세를 보였다고 보고 하였다. 손발톱의 색 변화는 주로 병증이 많이 진행 후 나타나는 증세로 보이며, 반드시 변화가 있어야 하는 것은 아니다. 림프부종 역시 병증이 오래 지속된 경우 나타나는 것으로 보였다. 흉수는 가장 흔한 폐의 변화였고, 만성 상악동염이 이른 시기에 발병하는 것으로 보고 되고 있다. 이 논문에서는 vitamin $E_1$ 을 200 IU/day 를 처방하였을 시 6 개월간 지속 투여 후 20 명 중 10 명에서 증상의 개선을 보였다고 보고하였지만 논쟁의 여지가 있다.[56]

이러한 yellow nail syndrome 의 병인을 밝히고자 하는 노력이 이어지고 있다. 2001 년에 D’Alessandro 등에 의하여 yellow nail syndrome 환자의 흉수에서 단백질 함량이 높은 것을 확인하고, hypoalbuminaemia 와 전신적인 알부민의 감소의 관련성에 대해 보고하였다.[50] 또한, 다른 케이스에서는 특정 약을 복용한 환자들이

yellow nail syndrome 을 일으켰다고 보고 하였지만, 정확한 병인을 파악하지는 못 하였다.[57,58]

앞서 말했듯이 2011 년에 Berglund 와 Carlmark 은 yellow nail syndrome 을 보였던 30 명의 환자에 대해서 energy-dispersive X-ray fluorescence 를 이용하여 손발톱에서 높은 수치의 티타늄을 확인하고 환자들을 분석한 결과 티타늄을 yellow nail syndrome 의 병인으로 판단 하였다.[41]

이러한 티타늄 이온의 주요한 근원은 티타늄 소재의 임플란트와 금과 아말감 수복물 간의 갈바닉 작용(galvanic effect)에 의한 부식과 불소에 의한 산화에 부식반응의 결과라고 보고하였다. 26 명의 티타늄 임플란트를 가진 환자(턱과 구강에 티타늄 임플란트를 가진 환자는 20 명)에서 구강 내에 gold 수복물을 가진 환자가 20 명, 아말감 수복물을 가진 환자가 2 명, Gold ring 을 착용한 환자가 2 명으로 갈바닉 작용을 일으킬 수 있었다. 이러한 환자 중 4 명에서 gold 수복물을 제거함으로써 갈바닉 작용을 제거하였더니 증상의 회복을 보였다. 증상의 회복을 보인 임플란트를 가진 환자에서 다시 티타늄에 노출시 증상의 재발이 관찰되기도 하였다. 3 명의 환자에서는 치과용 티타늄 도구들이 불소 젤(fluoride gels)과 불소 액(fluoride solution) 노출된 경험이 있었다.[41]

일부의 다른 환자들에서는 약에 포함된 titanium dioxide 가 티타늄 이온의 근원으로 판단하였다. 4 명의 남성과 4 명의 여성환자가 $TiO_2$ 가 포함된 약을 먹고 나서 yellow nail syndrome 증세를 보였다. 여기에는 diclofenac, celecoxib, zopiklon 의 약이 있었고, 이와 더불어 껌과, 사탕류, 감초 등이 포함되었다. 이 경우에도 약의 사용을 하지 않음으로써 증상의 회복을 보였다.[41] 이외의 다른 논문에서도 약을 먹고

나서 yellow nail syndrome 이 발생한 경우에 대하여 보고하고 있는데 실제로 이 약에도 $TiO_2$ 성분이 포함되어 있었다. 이 경우에도 약 사용을 중단했을 시 증상의 개선이 있었다.[41,57,58]

이러한 보고를 따라서 티타늄과 yellow nail syndorome 간의 관련성을 보여주는 보고들이 있었다. Karnatovskaia, Mira-Avendano 는 66 세의 남성 환자에서 무릎에 티타늄 소재의 임플란트 수술을 받은 후 지속적인 기침과 손톱의 변화를 보였고, 추가적으로 반대쪽 다리에도 수술을 받으며 림프부종을 보인 케이스에 대하여 보고하였다.[42] 2015 년에 Decker 등은 67 세의 여성환자에 대하여 보고하였다. 병력청취에서 5 년전부터 이어진 기관지염(bronchitis)과 상악동염(sinusitis)과 손발톱의 변화와 함께 18 개월 전에 발톱을 잃었다고 하였다. 초기 지속적인 기침을 하여 흡입성 corticosteroid 를 사용하였지만 효과가 없었다. 이런 초기 호흡기 증상을 보인지 3 년 후부터 손발톱의 변화를 겪었고, 이와 동시에 Pseudomonas aeruginosa bronchitis 와 sinusitis 를 보였다. 림프부종은 보이지 않았으며, vitamin E 1600IU/day 치료를 시작하였다. 손발톱에 energy-dispersive X-ray fluorescence 결과 티타늄 수치가 높은 것으로 확인되었고, 구강에 8 개의 아말감 수복물과 불소 포함된 치약을 매일 사용하고 있었다. 또한, 그녀는 titanium dioxide 를 규칙적으로 섭취한 병력이 있었다는 보고였다.(cetirizine 10mg/day, 껌 4-8 piece/day)[43] 같은 해에 Ataya 등은 임플란트를 한 직후부터 yellow nail syndrome 증상을 보인 56 세의 여성환자에 대하여 보고 하였다. 만성적인 상악동염 증세와 기침 및 손톱의 변화가 있었고, 임플란트를 제거한 후 상악동염은 회복되었다. 그러나 손톱에는 변화가 없었다고 보고하였다. 이는 yellow nail syndrome 과 티타늄이 연관성이 보인다는

보고였다.[44] 올해(2016)에도 Dos santos 에 의해 yellow nail syndrome 과 티타늄의 연관성에 대한 보고가 있었다. 2004 년 De Lima 와 Dos santos 등에 의해 보고 되었던, 약물 중독 환자 5 명의 부검결과 간, 비장, 폐, 림프 노드, 골수에서 티타늄의 축적이 관찰되었고, 이는 현미경 상에서 titanium pigmentation 이 관찰되었다는 것을 보고 하였다. 전신적으로 티타늄의 축적이 보였지만, 손톱의 변화는 없었다는 것에 대하여 보고 하였다.[45,46]

이렇듯 최근에 “Yellow nail syndrome”을 보인 환자들에서 티타늄 축적이 관찰되면서 그 연관성에 대한 논의가 이루어지고 있다. 현재는 2011 년 Berglund 와 Carlmark 기점으로 티타늄과 yellow nail syndrome 의 관련성에 대한 보고들이 이어지고 있으며,[41] 이에 약물 중독을 보였던 환자들의 해부학 연구에서 티타늄 축적은 보였지만 “yellow nail”이 발견되지는 않았다는 연구와 [45] 2015 년 Ataya 등의 연구에서 티타늄 소재 임플란트를 제거하였음에도 상악동염 증상은 완전히 제거 되었지만, yellow nail 은 여전히 남아있었다는 데서 티타늄과 관련성은 있는 것으로 보이지만 이것을 직접적인 병인으로 보는데는 아직 제한점이 따르며 추가적인 연구가 필요하다는 [44] 의견을 내는 등 아직 논란의 여지가 있는 부분이다. 따라서 티타늄과 yellow nail syndrome 과의 연관성 및 병인에 대한 부분은 추가적인 연구가 필요하다.[41-45]

# IV. 고 찰

현재 티타늄은 치과용 임플란트를 비롯하여 정형외과적 보철물이나 산업적으로 화장품, 약, 과자류, 페인트 등에 포함되어 다양한 곳에서 이용 중이다. 이렇게 사용이 많이 되는 만큼 안정성에 대한 문제는 논의될 필요가 있다. 티타늄 소재의 치과용 임플란트는 많은 장점을 가지고 있으며 현재 높은 성공률을 보이며 보편적으로 사용되고 있다. 하지만, 앞서 말한 잠재적인 위험과 적은 케이스지만 보고되는 문제들에 대하여 살펴볼 필요가 있다. 이 파트에서는 티타늄 소재 임플란트의 실패원인에서 본 문제점과 티타늄의 잠재적인 위험성에 대하여 종합적으로 살펴보고 그 대체방안에 대해서도 논의할 것이다.

처음으로 티타늄 소재 임플란트의 실패 원인에서 본 문제점이다. III-1 부분에 주로 다루고 있던 내용이다. 티타늄 소재 임플란트는 부동태막을 형성하여 구강내에서 부식이 거의 일어나지 않는 것으로 보고 되고 있지만, 티타늄의 부식이 일어날 수 있다는 보고[2,3,4 와] 실패한 임플란트의 연조직에서 티타늄을 포함한 대식세포들이 관찰되면서,[8] 티타늄의 마모 및 부식이 주변조직에 염증반응을 일으켜 임플란트의 실패를 가져올 수 있다고 보여진다. 임플란트의 부식이 임플란트의 실패원인으로 보는 보고들이 존재하며,[5,6,7,8] 정형외과의 보고에서도 임플란트의 마모로 인한 입자들이 염증 반응을 보였다는 보고들이 있다.[2,3,6] 이러한 마모는 티타늄 임플란트 삽입시 지대주 장, 탈착시 그리고 구강내에서 사용 중에서도 일어날 수 있으며, 불소 및 구강액, 다른 수복물과 갈바닉 작용에 의해 부식이 일어날 수 있다. 그 양이 유의미할 만하지는 않다는 보고들이 있지만,[2,3] 그로 인하여 임플란트가

실패할 수도 있다는 보고들이 있는 만큼 우리의 주의가 필요한 부분이다. 티타늄 소재는 주로 aluminium 과 vanadium 등을 이용하여 합금으로 이용된다. Vanadium 과 niobium 의 경우에서도 염증 유발 매개물질의 방출이 유도되었다고 보고 되고 있으며,[4] 티타늄 합금의 부식으로 인한 염증반응에는 합금의 다른 성분들도 관여할 가능성이 있다. 따라서 임플란트 주위 염증으로 인한 실패시 티타늄 합금 소재의 부식으로 인한 입자들의 영향 부분에 대해서도 고려가 필요하며, 임플란트 식립시 다른 금속 보철물 간의 갈바닉 작용에 대한 주의와 차단 방법에 대한 연구가 필요하며, 임플란트 식립 환자에서 불소에 사용에 있어서도 주의가 필요하다.

티타튬의 경우 니켈, 팔라듐과 같은 타 금속에 비하여 알레르기 반응이 적은 것으로 알려져 있다. 그러나 앞에서 살펴보았 듯이 일부 사례에서는 티타늄 알레르기 증상이 보고 되고 있다.[12,13,14,15,16,17] 이러한 증상의 구강 내 염증, 홍반 등과 더불어 전신적으로 일어날 수 있다.[12] 따라서 임플란트 식립 시 티타늄 알레르기에 대한 부분도 주의가 필요한 부분이다. 티타늄 알레르기로 보고된 환자들이 다른 금속에서도 알레르기 반응을 보인 만큼,[11] 의과력에서 금속 알레르기 반응에 대한 확인은 중요하며, 이러한 환자들에 대해서는 식립 전에 패치 테스트를 통한 확인이 필요하다. 티타늄 및 다른 금속에 대한 알레르기 반응 검사 시 주로 패치 테스트가 이용되고 있다. 티타늄의 경우 혈액 검사에 있어서 검출이 잘 되지 않는 등의 문제와 환자들 간의 상이한 반응을 보인 경우들이 있어, 주로 패치 테스트를 이용 중에 있다.[11,21]

다음으로는 yellow nail syndrome 이다. 2011 년 Berglund 와 Carlmark 가 yellow nail syndrome 환자의 손톱에서 티타늄 축적을 관찰하면서 처음으로 티타늄과의 관련성이 보고 되었다.

이들의 보고에 따르면, 티타늄 소재 치과용 임플란트 환자에서 다른 금속 수복물과의 갈바닉 작용을 차단해주었더니 증상의 회복을 보인 경우에 대해서 보고 하였고, 임플란트 식립환자 중에서 최근에 예방적 불소 치료를 받은 환자가 있었다고 보고 하였다.[41] 이는 앞서 살펴보았던 티타늄의 부식으로 인한 영향으로 보여지며, 이를 제거 시 회복이 되었다는 곳에서 yellow nail syndrome 과의 관련성이 보인다. 이를 이어 티타늄 소재 임플란트를 가지고 있는 yellow nail syndrome 환자들이 보고 되며, 관련성의 가능성을 보여주고 있다. 이는 티타늄 소재 임플란트로 인한 전신적 질환의 가능성을 보여주며, 임플란트의 실패의 원인이다. 티타늄의 부식이 주변 조직에만 영향을 미치는 것이 아니라 전신적인 영향을 줄 수 있다는 것이다. 이러한 점에 대하여 치의학 분야에서도 관심을 갖고 살펴야 되며, 증상이 발생했을 시 질환의 진단과 처치가 이루어져야 할 것이다.

다음으로 살펴볼 것은 티타늄의 잠재적 위협성이다. 티타늄은 현재 광범위한 분야에서 이용 중이다. 그런 만큼 그 안전성에 대하여 환경 분야와 기초 과학 분야에서 많은 연구들이 진행 중이다. 이러한 티타늄은 산화 티타늄의 나노 입자로 주로 이용되고 있다. 이러한 나노 입자의 티타늄이 인체에 미칠 수 있는 영향에 대해서 연구하고자 주로 동물실험(특히, 설치류)이 이루어지고 있다. 이러한 실험에서 쥐에 티타늄을 과용량으로 흡입 시 간, 비장, 골수, 폐, 뇌, 신장 등에 티타늄의 분포가 관측되었으며, 각 조직에서 티타늄으로 인한 문제들이 발견되었다.[22,23] 특히, 간, 신장, 폐에서 문제를 보였으며 세포독성 반응과 염증반응, 섬유화, 종양 등이 관측되었다. 이러한 점은 티타늄의 부식으로 인한 입자 및 이온의 축적이 전신적으로 잠재적 위험성이 될 수 있다는 가능성을 보여주는 보고이다. 이는 정형외과 보철물의 마모

입자가 다른 조직의 골수 등에서 관찰되었던 보고에서도 확인할 수 있다.[34]

이와 더불어 이러한 나노 입자들이 신경독성 반응을 보일 가능성에 대한 우려의 목소리도 있다. 나노 입자들이 Blood-brain barrier 를 통과한다는 보고가 있으며 이러한 입자들이 중추신경계에 줄 수 있는 영향에 대한 연구가 이루어지고 있다.[1] 앞서 말하였던 쥐 실험에서 중추신경계에서도 티타늄의 분포가 관측되었던 만큼 그 주의가 필요한 부분이다. 아직 인체에 대한 영향에 대해서는 정확히 알려진 바가 없지만, 동물실험 결과에서 볼 수 있듯이 그 잠재적 위험성에 대해서 주의가 필요한 부분이다.

이러한 티타늄의 축적으로 인한 잠재적 위험성에는 yellow nail syndrome 도 포함된다. 티타늄 소재 임플란트와 관련성도 보이는 만큼 우리의 주의가 필요한 부분이다. 이와 더불어 임플란트 환자 뿐만 아니라 티타늄으로 코팅 처리된 약재나 가공식품을 주기적으로 복용하였던 환자에서 yellow nail syndrome 의 증상을 보인 것이 보고되는 만큼 [41,43,57,58] 티타늄은 여러 경로를 통하여 우리 체내에 축적이 일어날 수 있고, 임플란트의 부식은 이러한 경로들에 추가적인 경로가 될 수 있기에 치의학 분야에서도 이러한 잠재적인 위험성에 대한 관심이 필요하다.

이러한 티타늄의 위험성에 대하여 임플란트의 소재의 대체방안들이 연구 중 이다. 대표적으로 지르코니아 소재 치과용 임플란트와 PEEK(polyetheretherketone) 소재 치과용 임플란트가 있다. 이러한 소재들은 티타늄의 과민증상에 대하여 대체방안으로 생각되어지고 있으며, 이와 더불어 심미성 개선을 목적에 두고 있다. 현재 지르코니아 소재 치과용 임플란트의 경우에는 임상적으로 적용하고 있는 소재이다.

그동안 많은 연구들이 진행되며 물성 및 골융합에 대한 개선이 이루어지며, 임상적 적용의 단계까지 왔다.[58,59] 이러한 임상 적용이 이루어지며, 임상에서 사용 후 그 예후에 대한 보고들이 있다.[59,61] 2016 년 Pierall 등은 이제 것 보고된 케이스들을 조사하여 약 347 개의 케이스에 대하여 조사한 결과 1 년간 follow-up 을 한 결과 약 95.6%의 생존률(survival rate)을 보였고, 변연 골 소실(marginal bone loss)은 평균적으로 0.79mm 를 보였다고 보고 하였다. 아직 장기적 follow-up 이 이루어지지는 않아 부족한 데이터이지만 현재까지는 어느 정도 성공적인 결과라 볼 수 있다.[61]

PEEK 임플란트의 경우 현재 연구 중에 있으며 아직은 임상적으로 사용하기에는 무리가 있다. PEEK 임플란트의 경우 골과 유사한 탄성계수를 갖기에 강직도가 높은 티타늄을 비롯한 다른 소재에 비하여 골에 미치는 스트레스가 적다는 장점이 있다. 현재는 동물 실험을 포함한 연구들이 이루어지고 있으며, 물성강화 및 골유착능(osseointegration) 향상에 대한 연구가 진행 중이다.[60] 하지만, 아직 임상적으로 적용하기에는 물성 및 골 유착능이 많이 부족하며 연구가 진행 중인 소재이다.

이러한 대체 소재들은 아직 그 연구가 부족하며, PEEK 임플란트의 경우에는 아직 임상적으로 적용할 수 없다. 현재 임상적으로 적용되는 지르코니아 임플란트의 경우 아직 티타늄 소재 임플란트에 비하여 연구와 장기적 데이터가 부족하다는 한계점과 더불어 현재 주로 상용화된 시스템이 one-piece system 이어서 임상적 적용에 제한점이 따른다.

현재까지는 티타늄 소재의 치과용 임플란트를 완벽히 대체할 만한 시스템은 없다. 현재 사용되고 있는 티타늄 소재 치과용 임플란트는 일부 사례를 제외하고는 높은 성공률을 보이고 있다. 현재 보편적으로

사용한 오랜 기간 동안 임상적으로 성공적인 결과를 보여왔고 앞으로도 그럴 것이다. 그렇지만 이렇게 보편적으로 이용되는 티타늄 소재 치과용 임플란트에 있어서 앞서 살펴본 위험성에 대한 주의는 필요하다. 임상의들은 임플란트가 실패하였을 시 생물학적 관점과 기계적 관점과 더불어 재료적인 측면의 관점으로 살필 수 있는 혜안이 필요하며, 티타늄 소재 치과용 임플란트를 사용함으로써 발생할 수 있는 알레르기 반응과 yellow nail syndrome 과 같은 질환이 있다는 것을 숙지하고 있어야 한다. 그리하여 임플란트 식립 시 환자들에 이러한 증상들이 발생할 수 있다는 설명과 그에 대한 예방책이 필요하며, 증상이 발생하였을 시에는 증상에 대하여 진단을 할 수 있고 이를 처치할 수 있도록 해야 할 것이다.

# V. 결 론

티타늄은 치과용 임플란트와 더불어 많은 분야에서 이용 중이다. 이러한 티타늄의 이용이 늘어나면서 그 안전성에 대한 우려의 목소리도 높아지고 있다. 수집한 자료들을 분석한 결과 최근에 들어 티타늄 독성에 대한 연구들이 증가하고 있는 추세이며, 환경 분야와 기초 분야에서 주로 연구 중이었지만, 현재는 의학계로 확대된 추세를 보였다. 이렇듯 티타늄의 안전성과 위험성에 대하여 치의학 분야에서도 관심을 가질 필요가 있다.

티타늄 소재의 치과용 임플란트는 부식 및 마모가 일어날 수 있다. 이러한 부식, 마모로 인한 티타늄 및 티타늄 합금 성분의 입자와 이온들이 주변조직에 침착 되어 염증반응이 일어날 수 있다. 이러한 티타늄 이온 및 입자의 축적은 주변 조직 뿐만 아니라 전신적으로 일어날 수 있으며, 이로 인해 yellow nail syndrome 을 비롯한 타 조직에서의 독성 반응을 보일 수 있다. 이와 더불어 금속 소재로서 과민반응을 보이는 경우도 존재한다.

현재 이에 대한 대체 방안으로 지르코니아 임플란트를 생각할 수 있지만, 아직 장기적인 임상데이터가 부족하여 한계점이 따른다. 이에 현재 티타늄 소재 치과용 임플란트의 사용에 있어서 임상의들의 주의가 필요하다. 임상의들은 티타늄 소재 임플란트를 사용함으로써 발생할 수 있는 문제점에 대한 숙지가 필요하며, 그를 진단할 수 있어야 한다. 티타늄 소재 임플란트의 사용으로 인하여 환자에게 문제가 발생하였을 시, 증상에 대한 진단과 환자에게 설명을 할 수 있어야 하고, 그에 대한 조치를 취할 수 있는 능력이 필요하다고 생각한다.

# 참 고 문 헌

1. Xialoli F, Aijie C, Yanli Z, Jianfeng W, Longquan S, Limin W. Application of dental nanomaterials: potential toxicity to the central nervous system. Int J Nanomedicine. 2015:14(10):3547-3565.

2. Strietzel R, Hosch A, Kalbfleisch H, Buch D. In vitro corrosion of titanium. Biomaterials. 1998:19(16):1495-1499.

3. Reclaru L, Meyer JM. Effects of fluorides on titanium and other dental alloys in dentistry. Biomaterials. 1998:19(1):85-92.

4. Schiff N, Grosgogeat B, Lissac M, Dalard F. Influence of fluoride content and pH on the corrosion resistance of titanium and its alloys. Biomaterials. 2002:23(9):1995-2002.

5. Chaturvedi T. Allergy related to dental implant and its clinical significance. Clin Cosmet Investig Dent. 2013:5:57-61.

6. Chaturvedi TP. An overview of the corrosion aspect of dental implants (titanium and its alloys). Indian J Dent Res. 2009:20(1):91-8.

7. Olmedo D, Fernadez MM, Guglielmotti MB, carbrini RL. Macrophages related to dental implant failure. Implant Dent. 2003:12(1):75-80.

8. Frydman A, Simonian K. Review of models for titanium as a foreign body. J Calif Dent Assoc. 2014:42(12):829-833.

9. Goutam M, Giriyapura C, Mishra SK, Gupta S. Titanium allergy: a literature review. Indian J Dermatol. 2014:59(6):630.

10. Vijayaraghavan V, Sabane AV, Tejas K. Hypersensitivity to titanium: a less explored area of research. J Indian Prosthodont Soc. 2012:12(4):201-207.

11. Simon F, Joris M, Stig J, Jacob T. Titanium: a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity. 2016:74(6):323-345.

12. Allergic contact dermatitis caused by titanium screws and dental implants. Maki H, Keisuke N, Youji M, Go O, Yoshizo M. 2016:60(3):213-219.

13. Lim HP, Lee KM, Koh YI, Park SW. Allergic contact stomatitis caused by a titanium nitride-coated implant abutment: a clinical report. J Prosthet Dent. 2012:108(4):209-213.

14. Pigatto PD, Berti E, Spadari F, Bombeccari GP, Guzzi G. Photoletter to the editor: Exfoliative cheilitis associated with titanium dental implants and mercury amalgam. J Dermatol Case Rep. 2011:5(4):89-90.

15. Thomas P, Bandl WD, Maier S, Summer B, Przybilla B. Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness *in vitro*: Case report and review of the literature. Contact Dermatitis. 2006:55(4):199-202.

16. Matthew I, Frame JW. Allergic responses to titanium. J Oral Maxillofac Surg. 1998:56(12):1466-7.

17. Haug RH. Retention of asymptomatic bone plates used for orthognathic surgery and facial fractures. J Oral Maxillofac Surg. 1996:54(5):611-617.

18. Lalor PA, Revell PA, Gray AB. Sensitivity to titanium. A cause of implant failure?. J Bone Joint Surg. 1991:73B:25.

19. Lhotka C, Szekeres T, Fritzer-Szekeres M, Schwarz G, Steffan I, Maschke M, et al. Are allergic reactions to skin clips associated with delayed wound healing? Am J Surg. 1998:176(4):320-323.

20. Bircher AJ, Stern WB. Allergic contact dermatitis from 'titanium' spectacle frames. Contact Dermatitis. 2001:45(4):244-245).

21. Schalock PC, Thyssen JP. Metal hypersensitivity reactions to implants: opinions and practices of patch testing dermatologists. Dermatitis. 2013:24(6):313-320.

22. Jiangxue W, Guoqiang Z, Chunying C, Hongwei Y, Tiancheng W, Yongmei M, Guang J, Yuxi G, Bai L, Jin S, Yufeng L, Fang J, Yuliang Z, Zhifang C. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. Toxcol Lett. 2007:168(2)L:176-185.

23. Jinyuan C, Xia D, Jing Z, Guping T. In vivo acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles to mice after intraperitioneal injection. J Appl Toxicol. 2009:29(4):330-337.

24. Warheit DB, Thomas RW, Kenneth LR, Scott F, Christie MS. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO2 particles: Differential responses related to surface properties. Toxcol. 2007:230(1):90-104.

25. Eric F, Robert L, Lan MH, Karin W, Wendel W, Ben VR. Tissue distribution and toxicity of intravenously administered

titanium dioxide nanoparticles in rats. Arch Toxicol. 2008:82(3):151-157.

26. Raymond FH, Nianqiang W, Dale P, Mary B, Michael W, Andrij H. Particle length-dependent titanium dioxide nanomaterials toxicity and bioactivity. Part Fibre Toxicol. 2009:6:35.

27. Warheit DB, Frame SR. Characterization and reclassification of titanium dioxide-related pulmonary lesions. J Occup Environ Med. 2006:48(12):1308-1313.

28. Bermudez E, Mangum JB, Asgharian B, Wong BA, Reverdy EE, Janszen DB, Hext PM, Warheit DB, Everitt JI. Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. Toxicol Sci. 2002:70(1):86-97.

29. Bermudez E, Mangum JB, Wong BA, Asgharian B, Hext PM, Warheit DB, Everitt JI. Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. Toxicol Sci. 2004:77(2):347-357.

30. Warheit DB, Robert AH, Carol F, Maria D, Kenneth LR, Christie MS. Development of a base set of toxicity tests using ultrafine TiO2 particles as a component of nanoparticle risk management. Toxcol Lett. 2007:171(3):99-110.

31. Jing JW, Barbara JS, He W. Cyto- and genotoxicity of ultrafine TiO2 particles in cultured human lymphoblastoid cells. Muta Res. 2007:628(2):99-106.

32. Skocaj M, Filipic M, Petkovic J, Novak S. Titanium dioxide in our everyday life : is it safe?. Radiol Oncol. 2011:45(4):227-247.

33. Chen XX, Cheng B, Yang YX, Cao A, Liu JH, Du LJ, Liu Y, Zhao Y, Wang H. Characterization and preliminary toxicity assay of nano-titanium dioxide additive in sugar-coated chewing gum. Small. 2013:9(9-10):1765-1774.

34. ANDERSON C, DAVID M, TUYETHOA N, GERARD A. Titanium prosthetic wear debris in remote bone marrow:A Report of Two Cases. J bone joint Surg Am. 1997:79(11):1721-1725.

35. Rae T. The toxicity of metals used in orthopaedic prostheses. An experimental study using cultured human synovial fibroblasts. Bone Joint J. 1981:63B(3):435-440.

36. Haynes DR, Rogers SD, Hay S, Pearcy MJ, Howie DW. The differences in toxicity and release of bone-resorbing mediators induced by titanium and cobalt-chromium-alloy wear particles. J Bone Joint Surg Am. 1993:75(6):825 -834

37. Evans EJ. Cell damage in vitro following direct contact with fine particles of titanium, titanium alloy and cobalt-chrome-molybdenum alloy. Biomaterials. 1994:15(9):713-717.

38. Rogers SD, Howie DW, Graves SE, Pearcy MJ, Haynes DR. In vitro human monocyte response to wear particles of titanium alloy containing vanadium or niobium. Bone Joint J. 1997:79B(2):311-315.

39. Nadim JH, Katalin M, Csaba V, Anastasia S, Joshua JJ. Orthopaedic implant related metal toxicity in terms of human lymphocyte reactivity to metal-protein complexes produced from cobalt-base and titanium-base implant alloy degradation. Mol Cell Biochem. 2001:222:127-136.

40. Ali D, Vivek P, Kyron M, Carolyn W, Nadim JH. Orthopedic implant cobalt-alloy particles produce greater toxicity and inflammatory cytokines than titanium alloy and zirconium alloy-based particles in vitro, in human osteoblasts, fibroblasts, and macrophages. J Biomed Mater Res A. 2012:100A(8):2147-2158.

41. Berglund F, Carlmark B. Titanium, Sinusitis, and the Yellow Nail Syndrome. Biol Trace Elem Res. 2011:143(1):1-7.

42. Karnatovskaia L, Mira-Avendano IC. Titanium Knee Implants And Yellow Nail Syndrome?. Am J Respir Crit Care Med. 2014:189:A6184.

43. Decker A, Daly D, Scher R.K. Role of titanium in the Development of Yellow Nail Syndrome. Skin Appendage Disord. 2015:1(1):28-30.

44. Ataya A, Kline KP, Cope J, Alnuaimat H. Titanium exposure and yellow nail syndrome. Respir Med Case Rep. 2015:16:146-147.

45. Dos Santos VM. Titanium Pigment and Yellow Nail Syndrome. Skin Appendage Disord. 2016 May;1(4):197.

46. de Lima MA, dos Santos VM, Demachki S, Lazo J. Titanium pigment in tissues of drug addicts: report of 5 necropsied cases. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2004 :59(2):86-88.

47. Samman PD, White WF. The "Yellow Nail" Syndrome. Br J Dermatol. 1964:76(4):153-157.

48. Emerson PA. Yellow nails, lymphoedema, and pleural effusions. Thorax. 1966: 21(3):247.

49. Zefras AJ. Yellow nail syndrome with bilateral bronchiectasis. Proc R Soc Med. 1966:59(5):448.

50. Valdés L, Huggins JT, Gude F, Ferreiro L, Alvarez-Dobaño JM, Golpe A, Toubes ME, González-Barcala FJ, José ES, Sahn SA. Characteristics of patients with yellow nail syndrome and pleural effusion. Respirology. 2014:19(7):985-992.

51. D'Alessandro A, Muzi G, Monaco A, Filiberto S, Barboni A, Abbritti G. Yellow nail syndrome: does protein leakage play a role? Eur Respir J. 2001:17(1):149-152.

52. NAKIELNA EM, Wilson J. Yellow-nail syndrome : report of three cases. Can Med Assoc J. 1976:115(1):46-48.

53. Somorin AO, Adesugba AJ. The yellow nail syndrome associated with sinusitis, bronchiectasis and transitory lymphoedema in a Nigerian patient. Clin Exp Dermatol. 1978:3(1):31-33.

54. Varney VA, Cumverworth V, Sudderick R, Durham SR, Mackay IS. Rhinitis, sinusitis and the yellow nail syndrome: a review of symptoms and response to treatment in 17 patients. Clin Otolaryngol. 1994:19(3):237-240.

55. Cebeci F, Celebi M, Onsun N. Nonclassical yellow nail syndrome in six-year-old girl: a case report. Cases J. 2009:2(1):165.

56. Piraccini BM, Urciuoli B, Starace M, Tosti A, Balestri R. Yellow nail syndrome: clinical experience in a series of 21 patients. J Dtsch Dermatol Ges. 2014:12(2):131-137.

57. Ishizaki C, Sueki H, Kohosokabe S, Nishida H. Yellow Nail induced by Bucillamine. Int J Dermatol. 1995:34(7):493-494.

58. Eve DV, Jamard B, Hermant C, Cantagrel A. Yellow nail syndrome in rheumatoid arthritis: a drug-induced disease?. Clin Rheumatol. 2004:23(4):376-378.

59. Markhoff J, Mick E, Mitrovic A, Pasold J, Wegner K, Bader R. Surface modifications of dental ceramic implants with different glass solder matrices: in vitro analyses with human primary osteoblasts and epithelial cells. Biomed Res Int. 2014:2014:742180.

60. Siddiqi A, Kieser JA, De Silva RK, Thomson WM, Duncan WJ. Soft and Hard Tissue Response to Zirconia versus Titanium One-Piece Implants Placed in Alveolar and Palatal Sites: A Randomized Control Trial. Clin Implant Dent Relat Res. 2015:17(3):483-496.

61. Schwitalla A, Müller WD. PEEK dental implants: a review of the literature. J Oral Implantol. 2013:39(6):743-749.

62. Pieralli S, Kohal RJ, Jung RE, Vach K, Spies BC. Clinical Outcomes of Zirconia Dental Implants: A Systematic Review. J Dent Res. 2016.

# 표와 그림

Table 1. 분류별 연도에 따른 논문 추이

| | 2011~2016 | 2006~2010 | 2001~2005 | 1991~2000 |
|---|---|---|---|---|
| Ti toxicity | 531 | 216 | 81 | 88 |
| Ti alloy toxicity | 52 | 18 | 30 | 29 |
| Ti implant toxicity | 81 | 26 | 30 | 28 |
| Ti implant corrosion | 179 | 88 | 59 | 68 |
| Ti allergy | 41 | 21 | 5 | 7 |
| Yellow nail syndorme | 75 | 39 | 31 | 52 |
| Sum | 959 | 408 | 236 | 272 |

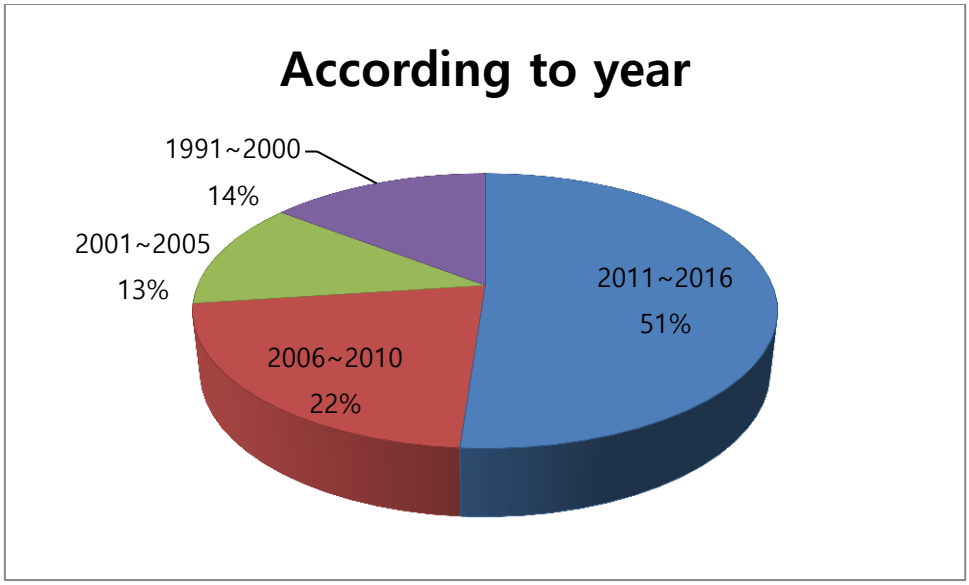
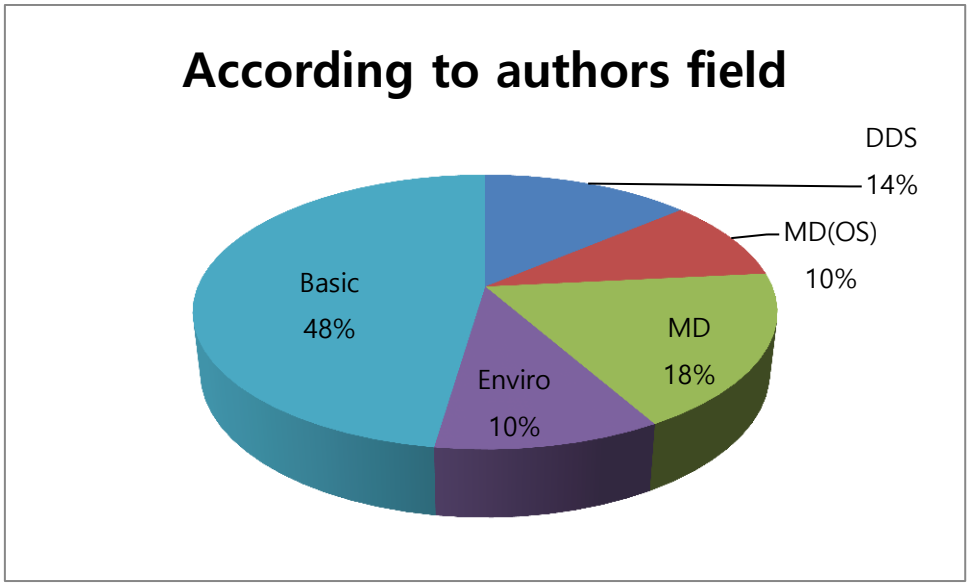


Table 2. 논문 저자들의 전문분야

| | DDS | MD(OS) | MD | Enviro | Basic |
|---|---|---|---|---|---|
| Ti toxicity | 62 | 38 | 64 | 187 | 565 |
| Ti alloy toxicity | 33 | 20 | 21 | 3 | 52 |
| Ti implant toxicity | 35 | 42 | 16 | 3 | 69 |
| Ti implant corrosion | 108 | 56 | 27 | 3 | 200 |
| Ti allergy | 21 | 24 | 21 | 2 | 6 |
| Yellow nail syndorme | – | – | 195 | – | 2 |
| Sum | 259 | 180 | 344 | 198 | 894 |



# Abstract

## Analysis of titanium toxicity

Kyeong tae Kim

School of Dentistry

Seoul National University

Titanium is usually used to dental implant material. Up to now titanium implant shows high success rate. But, some articles report some dental implant failure cases and problems by titanium material. So, this article reviews dental implant failure and problems by titanium for systemic review about titanium dental implant toxicity.

This review is based on a study of the literature, including research papers and case reports to analyze titanium toxicity. A literature search through PubMed and Google scholar with keywords ['titanium toxicity human', 'titanium alloy toxicity human', 'titanium implant toxicity', 'titanium implant corrosion', 'titanium implant allergy', 'yellow nail syndrome']. This review analyze titanium toxicity with 4 categories['titanium implant toxicity', 'titanium toxicity', 'titanium alloy toxicity', 'disease by titanium'].

From analyzing these articles, we could see that literature about titanium toxicity shows increase tendency by year. And, field of

authors is expanded to medical field from environmental or basic science in the past.

Literature shows some problems and potential risks caused by titanium dental implant from literature. Titanium ions from corrosion of titanium implant and wear particles could accumulate periimplant tissue and could cause periimplantitis and implant failure. These ions and particles are also diffused to other tissue like nail, liver, lung, ect and accumulate. This systemic accumulate could cause yellow nail syndrome or toxicity to tissue. And some patients shows titanium hypersensitivity.

Zirconia dental implant would be one of resolution of these problems, but clinical data of zirconia implant was short-term and limited.

Keywords : titanium toxicity, titanium alloy toxicity, titanium dental implant toxicity, yellow nail syndrome, titanium corrosion, titanium allergy

Student Number : 2013 - 22086