



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](#)

치의학석사 학위논문

지르코니아의 생체적합성에 대한 문헌 연구
A Review of Biocompatibility of Zirconia

2018년 2월

서울대학교 치의학대학원

치 의 학 과

서 다 원

지르코니아의 생체적합성에 대한 문헌 연구
A Review of Biocompatibility of Zirconia

지도교수 이 양 진
이 논문을 치의학석사 학위논문으로 제출함

2017년 10월

서울대학교 치의학대학원
치 의 학 과
서 다 원

서다원의 석사학위논문을 인준함
2017년 11월

위 원 장	<u>김 영 균</u>	(인)
부 위 원 장	<u>이 양 진</u>	(인)
위 원	<u>이 원</u>	(인)

국 문 초 록

심미적 치료에 대한 요구가 늘어나면서 높은 강도와 심미성을 갖는 지르코니아의 요구도 증가하고 있다. 지르코니아는 상변이를 통한 강화기전을 가지고 있어, 현존하는 도재 중에 가장 높은 기계적 강도를 자랑한다. 이에 따라 높은 심미성과 기계적 특징을 가지는 지르코니아의 수복 영역은 점차 확장되고 있다. 이러한 흐름에 비추어 지르코니아의 생체적합성을 평가하는 것은 중요한 일이다. 이번 논문에서는 지르코니아의 생체적합성에 대한 문헌 연구를 진행하였다.

Fibroblast, osteoblast, lymphocyte 등 다양한 세포를 이용한 *in vitro* 실험에서 지르코니아 블록은 뛰어난 생체적합성을 보였다. 여러 연구에서 지르코니아에 대한 세포독성 및 돌연변이 유발이 관찰되지 않았으며, 세균부착도 적은 것으로 나타났다. 장기간 체액노출조건을 모방한 *in vitro* 실험에서는 약간의 기계적 강도의 감소 외에는 악영향이 관찰되지 않았다. Osteoblast-like cell을 이용한 연구에서, 지르코니아 블록이 면역반응, 물질이동, 세포주기조절에 관여하는 유전자를 조절하여 생체적합을 높이는 것으로 관찰되었다. 여러 *in vitro* 연구에서 지르코니아 분말의 생체적합성에 대해서는 상이한 보고가 나타나고 있다. 종합적으로 지르코니아 분말은 어느 정도 세포독성을 가지고 있는 것으로 생각된다.

In vivo 실험에서는 연조직, 경조직에 대한 지르코니아의 생체적합성을 확인할 수 있었다. 다양한 실험동물 및 환자에서 진행된 연구의 대다수에서 지르코니아의 높은 생체적합성이 보고되었으며, 신생골 합성 및 골부착의 면에서 티타늄과 유사한 성질을 보였다.

높은 생체활성을 가진 hydroxyapatite(HA)를 치과용 임플란트에 활용하고자 하는 시도는 계속되어 왔다. 하지만 기존의 티타늄 임플란트에

HA를 코팅하는 방식은 낮은 결합강도 및 HA의 변성 때문에 어려움이 있었다. 이에 대한 대안으로 HA-지르코니아 composite가 제시되고 있다. HA-지르코니아 composite는 높은 기계적 성질과 생체적합성을 가지고 있다. HA의 또 다른 활용방식으로 HA-coated 지르코니아가 있다. HA의 높은 결합강도를 위해, HA에 glass상의 물질을 혼합하는 방식이 제시되었다. HA와 지르코니아 계면사이의 큰 기계적 성질차이를 극복하기 위해서, 화학적 조성에 경사를 주는 방법 혹은 알루미늄 중간층을 도입하는 방식도 제시되고 있다. 이러한 방식들은 보다 높은 결합강도를 지니고 있으며, *in vitro*와 *in vivo* 연구에서 높은 생체적합성을 보여주고 있다.

많은 *in vitro*와 *in vivo* 실험을 통해 지르코니아의 높은 생체적합성을 확인할 수 있었다. 다만, 몇몇 *in vitro* 실험에서 지르코니아 분말에 대한 세포독성이 보고되었다. 따라서 가공과정에서 발생하는 지르코니아 분말이나 지르코니아의 마모 혹은 피로로 발생하는 분말은 지르코니아에 대한 염증반응을 야기할 위험이 있다. 지르코니아는 연조직 외에도 경조직에 대한 생체적합성을 가지고 있으며, 이는 지르코니아를 임플란트 고정체로 활용할 수 있음을 시사한다. 임플란트 고정체로 활용하기 위해 HA를 처리하여 생체활성을 높이는 다양한 방식이 제안되고 있다. 하지만 아직 기계적 물성이 기존의 티타늄 임플란트에 미치지 못하므로 향후 추가적인 연구가 요구된다.

주요어: Zirconia, biocompatibility, 지르코니아, 생체적합성

학번: 2014-23035

목 차

I. 서론	1
II. 연구방법	3
III. 지르코니아의 생체적합성에 대한 in vitro 실험	4
1. 지르코니아 블록의 생체적합성	4
2. 지르코니아 분말의 생체적합성	6
IV. 지르코니아의 생체적합성에 대한 in vivo 실험	11
1. 연조직에 대한 생체적합성	11
2. 경조직에 대한 생체적합성	13
3. 세균 부착에 대한 평가	15
V. 지르코니아의 표면 처리	17
VI. 결론	23
VII. 참고문헌	24

I. 서론

효과적인 치아 수복에 있어서, 재료에 대한 연구는 큰 비중을 차지한다. 심미적 치료에 대한 수요증가와 맞물려 치과용 도재는 빠르게 발전해 온 치과재료 중 하나이다. 보다 높은 기계적 물성을 가지는 치과용 도재를 개발하는 과정에서 지르코니아가 개발되었다. 지르코니아는 지르코늄(zirconium)의 산화물이자 다결정체 물질이다. 지르코니아는 현존하는 도재 중 가장 높은 굽힘강도와 파괴인성을 가지고 있으며, 이러한 우수한 기계적 물성은 상전이를 통한 강화에서 이루어진다.

지르코니아의 상전이는 정방정(tetragonal)상과 단사정(monoclinic)상 사이에서 이루어진다. 본래 정방정상은 고온에서 안정적이며, 실온에서는 단사정상으로 급격히 변화하기 때문에 기계적 성질이 크게 떨어진다. 하지만 yttrium, calcium, magnesium 등의 금속의 산화물을 첨가하여 정방정상을 크게 안정화한 지르코니아(partially stabilized zirconia, PSZ)에서는 이러한 상온에서의 상전이가 억제된다. PSZ에 표면 응력이 발생할 경우, 응력에 의해 정방정에서 단사정으로의 상전이가 발생한다(T-M transition). 응력에 의한 상전이에 의해 부피가 3-5% 팽창하면서 균열의 진행을 저해하여 지르코니아의 기계적 물성에 기여한다. 하지만 오랜 시간이 지나거나, 수분에 오염되면 조절되지 않은 상전이가 발생하여 물성이 떨어지는 문제점도 가지고 있다.

지르코니아는 1969년 Helmer와 Driskell에 의해 처음으로 의료영역에의 활용이 제기되었다.¹ 그들은 고관절의 보철물로 사용되던 알루미늄 및 티타늄을 대신할 재료로 지르코니아를 제시하였다. 치과영역에서 지르코니아를 활용한 것은 1774년 Alexis가 도재 인공치아를 처음으로 제작하면서 시작되었다.² 이후 여러 치과의 심미수복 영역에서 지르코니아

가 광범위하게 이용되어 왔다. 최근에는 지르코니아의 우수한 생체적합성에 착안하여 임플란트 지대주(abutment) 및 고정체(fixture, implant)로 활용하고자 하는 연구가 진행되고 있다.

심미에 대한 요구가 늘어나면서 지르코니아를 이용한 수복의 범위가 점점 확장될 것이 기대된다. 이러한 시대적 요구에 따라 지르코니아가 수복에 적합한지를 평가하기 위해, 지르코니아의 연조직, 경조직에 대한 생체적합성을 평가하는 것은 중요하다. 이번 논문에서는 현재까지 연구된 지르코니아의 생체적합성 연구를 in vitro와 in vivo study로 나누어 분석하였다. 또한, 지르코니아의 생체활성을 높여 임플란트 고정체로 활용하기 위한 다양한 표면처리에 대해서도 고찰하였다.

II. 연구방법

지르코니아의 생체적합성에 대해 Pubmed 및 Google scholar에서 ‘zirconia, biocompatibility’를 keyword로 검색하여 전체 문헌을 이용 가능한 경우(full text available)로 한정하여 연구를 진행하였다. 해당 논문의 ‘related citation’ 목록에서 필요한 경우 문헌을 추가하여 연구를 진행하였다. 고전적인 in vivo, in vitro 연구를 포함시키기 위해서 발간연도는 한정하지 않았다.

III. 지르코니아의 생체적합성에 대한 in vitro 실험

지르코니아의 생체적합성을 검증하는 in vitro 실험은 실험적 기술과 기계의 발전 필요성으로 인해 in vivo 실험보다 상대적으로 늦게 시행되었다.³ Fibroblast, osteoblast, macrophage 등 다양한 세포들에 대한 지르코니아의 생체적합성이 검증되었으며, 여러 가지 상에 따른 지르코니아의 생체적합성도 연구되었다.

1. 지르코니아 블록의 생체적합성

Josset 등은 human osteoblast cell을 통해서 지르코니아와 알루미늄의 생체적합성을 비교하였다.⁴ Osteoblast의 생존률을 통해 세포독성을 판단하였으며, 지르코니아 및 알루미늄 모두 세포독성은 발견되지 않았다. 지르코니아와 알루미늄 모두 일반 배지에서 배양한 경우와 동일한 osteoblast의 증식 및 단백질 합성정도를 보였다. 또한 광학현미경과 전자현미경을 통해 관찰한 결과, osteoblast와 시편 사이의 긴밀한 접촉도 확인하였으며, 면역형광법을 통해 osteoblast의 세포외기질의 형성도 확인하였다. Josset 연구진은 최종적으로 지르코니아와 알루미늄이 osteoblast에 대한 생체적합성을 가진다는 결론을 내렸다.

Fassina 등은 지르코니아와 lymphocyte 사이의 생체적합성을 연구하였다. Gel supported precipitation(GSP) 방법을 이용해 Ca-PSZ를 제작하였으며, 이들의 생체적합성을 살펴보았다.⁵ Inhibition 3H Thimidine Uptake Test를 통해 human lymphocyte와의 생체적합성을 실험하였으며, 지르코니아에 대한 세포독성을 관찰할 수 없었다.

Silva 등은 지르코니아, hydroxyapatite(HA) 및 지르코니아-HA

composite의 생체적합성을 살펴보았다.⁶ Near-confluent monolayers of cell line L-929와 함께 24시간 배양한 뒤 세포독성 여부를 관찰하였다. 모든 시편에 대해 세포독성, 세포변형 등의 이상이 관찰되지 않았다.

이처럼 다양한 세포에 대해 지르코니아 블록은 뛰어난 생체적합성을 보이는 것으로 결론지을 수 있다.

DNA microarray는 다량의 특정 유전자들이 어느 정도 발현하고 있는지를 빠르게 알 수 있는 방법이다. 살펴보고자 하는 유전자들의 특정부분과 상보적으로 결합할 수 있는 probe를 가지고 있어, probe에 결합하는 유전자의 양을 형광학적으로 알려준다. Carinci 등은 지르코니아의 생체적합성을 심층적으로 분석하고자 osteoblast-like cell(MG-63)을 지르코니아와 같이 배양하였을 때, 유전자 발현정도의 변화를 DNA microarray를 통해 살펴보았다.⁷ 지르코니아는 MG-63 cell의 여러 유전자들의 발현을 변화시켰는데, 특히 면역반응, 물질이동, 세포주기조절에 관여하는 유전자들이 조절되었다. 면역반응의 조절은 지르코니아를 자기물질로 인지하기 위한 메커니즘의 일종으로 생각된다. 또한 지르코니아는 물질이동, 세포주기조절에 작용하는 유전자를 조절하여, 세포외물질의 전환속도를 조절하거나 osteoblast 분열을 촉진하는 결과를 나타낼 것으로 생각된다.

지르코니아는 장기간 방치되거나, 수분에 노출될 경우 aging이 발생하여 정방정에서 단사정으로의 상전이가 발생한다. Garvie 등은 이러한 지르코니아의 aging이 생체조건하에서 발생하는 지에 대해 연구하였다.⁸ 연구진은 magnesia-partially stabilized zirconia(Mg-PSZ)를 이용한 실험을 통해, 체액에서 장기간 노출되었을 때의 기계적 특성 변화를 살펴보았다. 체액조건의 aging을 모방하기 위해 Mg-PSZ 시편을 끓는 0.9wt% 생리식염수에 1000시간 노출하였으며, 노출전후의 물리적 성질

을 비교하였다. 그 결과, 시편의 미세구조, 표면 거칠기, 밀도에 차이가 없었다. 처리 후에 단사정상의 소량 증가가 관찰되었으며, 기계적 강도는 6-14% 감소하였다고 하였다. 이러한 기계적 강도의 감소는 응력부식에 의한 결함크기 증가가 원인으로 연구진은 생각하였다.

구강 내 재료에 세균부착이 잘 일어날수록 불리한 치주반응이 나타난다. 따라서 지르코니아의 생체적합성을 고려하는데 있어 세균부착의 평가는 중요하다. Rimondini 등은 특정 세균의 지르코니아와 티타늄에 대한 부착정도를 비교하였다.⁹ *Streptococcus mutans*, *S. sanguis*, *Actinomyces viscosus*, *A. naeslundii*, *Porphyromonas gingivalis*을 각각 지르코니아, 티타늄 시편과 함께 배양하였다. *S. mutans*는 지르코니아에 더 잘 부착하였으며, *S. sanguis*는 티타늄에 더 잘 부착하였다. 나머지 세균에는 차이를 보이지 않았다. 뒤에서 살펴볼 *in vivo*의 연구와 종합하면 임상적으로 지르코니아는 상대적으로 티타늄에 비해 세균부착이 덜 일어난다고 할 수 있다.

지르코니아의 유전자에 대한 영향도 보고되었다. Covacci 등은 PSZ의 돌연변이 및 암 유발 가능성에 대해서 평가하였다.¹⁰ 높은 순도의 Y-PSZ와 fibroblast를 이용해 실험하였으며, ouabain 저항성을 가지는 gene을 돌연변이 테스트로 이용하였다. Y-PSZ의 돌연변이율이 아무런 처리를 하지 않은 배지와 동일한 것으로 나타났으며, 이는 Y-PSZ가 유전자에 대해 안전한 재료라는 것을 나타낸다.

2. 지르코니아 분말의 생체적합성

블록 형태의 지르코니아가 *in vitro* 실험에서 다양한 세포에 대해 뛰어난 생체적합성을 보인 것과는 다르게, 분말 형태의 지르코니아는 연구마

다 다소 상이한 결과를 보여주었다.

Ito 등은 Y-PSZ 분말과 티타늄 합금 분말의 세포독성을 비교하였다.¹¹ 실험은 L929 murine fibroblast cell으로 진행되었으며, 티타늄 분말보다 Y-PSZ의 분말이 세포분열을 더 강하게 저해하는 것으로 나타났다. 이러한 세포독성은 0.22 μ m 크기 미만의 분말이 주원인으로 지목되었다. 응력 부식으로 인해 나타나는 무정형 지르코니아 분말(5-20nm 크기)이 주된 세포독성의 원인으로 분석되었다.

면역세포에 대한 지르코니아 분말의 세포독성도 보고되었다. Catelas 등은 지르코니아 분말이 macrophage에 미치는 영향에 대해서 살펴보았다.¹² 이들은 다양한 크기와 농도의 알루미늄, 지르코니아 분말을 mouse macrophage cell에 24시간 처리한 뒤 세포사멸 여부를 살펴보았다. 알루미늄, 지르코니아 분말 및 대조군으로 사용된 high density polyethylene 분말 사이에는 차이가 없이 세포독성이 관찰되었다. 알루미늄, 지르코니아 분말의 크기, 농도가 증가할수록 macrophage의 세포사멸도 증가하였는데, 이러한 경향은 macrophage당 150개 분말의 농도, 1.3 μ m의 크기까지만 나타났다. 이러한 결과를 통해 Catelas 연구진은 세라믹 분말에 의한 골흡수의 가능성이 존재한다고 지적하였다.

Li 등은 구강환경에서 마모 및 부식으로 인해 세라믹이 분말형태로 존재할 수 있음을 지적하며, 분말형태의 세라믹에 대한 독성연구가 필요하다고 주장하였다.¹³ 이에 따라 다양한 세라믹 분말에 대한 세포독성 연구를 진행하였으며, 일부 실험에 대해 지르코니아의 세포독성이 나타났다. 총 5가지 종류의 세라믹(TCP, HA, Y-PSZ, 알루미늄, CZP)에 대해 실험하였으며, CZP는 Y-PSZ 분말을 hot isostatic pressing을 통해 입자크기를 키운 것이다. Human oral fibroblast를 통해 colony forming efficiency(CFE), netural red (NR) uptake, MTT reduction을 진행하였

다. 대부분의 경우 세라믹 분말은 세포독성을 보이지 않는 것으로 나타났다. 세 개의 세포독성 실험 중 CFE test가 가장 세라믹에 대해 민감하게 반응하였다, 이는 CFE test가 초기 세포밀도가 상대적으로 낮아 세라믹분말에 더 많이 노출되었기 때문으로 생각하였다. CFE test에서는 Y-PSZ가 가장 큰 독성을 보였으며, TCP, CZP는 낮은 농도에서는 독성이 없었으나 고농도에서는 농도에 비례하게 독성이 증가하였다. 일반적으로 세포독성은 방출되는 이온, 작은 분말에 의해서 일어나는데, 입자 크기가 큰 CZP는 상대적으로 표면적이 작아 독성이 감소한 것으로 생각된다. CFE test를 제외한 다른 실험에서는 세포독성이 발견되지 않았다.

Nkamgueu 등은 지르코니아와 알루미나 분말이 macrophage에 미치는 영향을 분석하였다.¹⁴ 지르코니아 분말에서 세포독성이 발견되었으나, 알루미나 분말보다는 적은 것으로 나타났다. Nkamgueu 연구진은 성숙한 macrophage를 얻기 위해 human blood monocyte에 granulocyte macrophage-colony-stimulating factor를 처리하였다. X-ray microanalysis of ultrathin freeze-dried section을 통해 세포내의 화학적 조성, 특히 나트륨과 칼륨의 농도를 살펴보았다. 또한, flow cytometry를 통해 macrophage의 식세포 활동과 세포호흡에 대해 살펴보았다. 지르코니아와 알루미나 시편을 이용한 경우 모두에서 칼륨/나트륨 비율의 감소가 관찰되었으며, 이는 세포활성의 감소를 의미한다. 또한 둘 모두에서 식세포활동 및 세포호흡의 감소가 관찰되었다. 모든 경우 지르코니아의 감소폭이 알루미나보다 적게 나와, 알루미나에 비해 지르코니아의 생체 적합성이 더 뛰어난 것으로 나타났다.

이처럼 다양한 연구에서 일부 혹은 전체 조건에 대해 지르코니아 분말의 세포독성이 보고되었다. 이러한 연구들과는 상반되게 지르코니아 분말이 세포독성이 가지지 않는다는 보고도 다수 존재한다.

Dion 등은 다양한 세라믹 분말의 세포독성에 대해 실험하였으며, 세포독성이 존재하지 않는다는 결론을 도출하였다.¹⁵ 3T3 Balb/c permanent cell, human umbilical venous endothelial cell을 통해 세포생존 및 분화 등을 관찰한 결과, Y-PSZ를 포함한 모든 세라믹 분말에 대해서 세포독성을 관찰할 수 없었다.

Lohmann 등 역시 앞과 유사한 결과를 보고하였다. 연구진은 지르코니아, 알루미늄 및 polymethyl methacrylate(PMMA) 분말이 osteoblast에 미치는 영향에 대해 연구하였다.¹⁶ 세포는 각각의 분말 하에서 24시간동안 배양되었고, 증식, ALP 활성화도, PGE₂ 생성정도를 살펴보았다. 지르코니아 분말의 경우 세포증식, ALP 활성화, PGE₂ 생성 모두 농도에 따라 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 이는 이전의 농도에 따라 세포독성이 증가했다는 보고와는 완전히 상반되는 결과이다.

Sterner 등은 알루미늄, 지르코니아 및 티타늄 분말을 이용하여 macrophage-like cell(MLC)에 대한 생체적합성을 살펴보았으며,¹⁷ ELISA assay를 통해 TNF α 활성도를 측정하였다. 높은 TNF α 수치는 MLC에 의한 염증반응을 의미한다. 티타늄(8-17배), 알루미늄(4배)가 높은 TNF α 수치를 보이는 것과 달리, 지르코니아는 TNF α 의 상승을 관찰할 수 없었다. 즉, 지르코니아 분말은 염증반응을 유발하지 않는 것으로 나타났다.

종합하자면, 지르코니아 분말에 대한 생체적합성에 대해서 확정적으로 결론을 내릴 수는 없지만, 블록 형태와 달리 어느 정도 세포독성을 가지는 것으로 간주된다. 이처럼 같은 지르코니아 분말에 대해 상이한 세포독성 결과가 나타나는 이유는, 세포분말의 형성방법, 배지 조건, 세포의 특성 등이 다르게 때문으로 생각된다. 실제로 생체적합성을 시험하는 데에 있어, 같은 형상의 재료를 이용해도 실험실의 조건에 따라 그 결과가

상이하게 나타나는 것이 관찰된다.¹⁸

IV. 지르코니아의 생체적합성에 대한 in vivo 실험

다양한 동물 및 환자에 대해 지르코니아의 생체적합성 실험이 이루어졌다. 크게 연조직에 대한 생체적합성, 경조직에 대한 생체적합성으로 나누어 설명할 것이며, 마지막으로 세균부착에 대한 평가를 살펴볼 것이다.

1. 연조직에 대한 생체적합성

다양한 동물 및 환자의 임상실험을 통해 지르코니아의 생체적합성이 확인되었다. Garvie 등은 20마리의 토끼 성체의 paraspinalis muscle에 Mg-PSZ implant를 식립하여 조직반응을 관찰하였다.¹⁹ 대조군으로서 sham operation (임플란트 식립없이 절개만 시행)을 한 경우와 비교하였으며, 식립 후 1주, 1달, 3달, 6달 뒤에 조직반응을 살펴보았다. 실험 결과, Mg-PSZ implant에 의한 어떠한 연조직 부작용이 발견되지 않았다.

Hulbert 등이 수행한 토끼를 이용한 실험도 동일한 결과를 도출하였다.²⁰ 연구진은 CaO-알루미나, CaO-티타늄, CaO-지르코니아 시편을 각각 다공성 구조 및 일반구조 디스크로 준비하여, 해당 시편들의 생체적합성을 실험하였다. 각 시편은 토끼의 근육 및 결합조직에 식립되었고, 1주, 3달, 6달, 9달 뒤에 조직반응을 관찰하였다. 모든 시편에 대해 감염, 염증 등의 조직 부작용은 관찰되지 않았으며, 다공성 구조를 가진 경우 더 빠른 조직접촉을 이루는 것이 관찰되었다.

토끼의 연조직 외에도 쥐의 연조직을 이용한 in vivo 실험에 대해서도 지르코니아는 뛰어난 생체적합성을 보였다. Christel 등은 Y-PSZ를 이용하여 원통형의 시편을 제작하여 생체적합성을 살펴보았다.²¹ 이들은 쥐의 paraspinal muscle에 Y-PSZ 시편을 식립하고, 12주 뒤에 조직반응을 살

펴보았다. 대조군으로 사용한 알루미늄 시편 식립과 비교해서, 연조직 막의 두께, 세포의 분포 등에서 차이가 발견되지 않았다.

Y-PSZ의 생체적합성 및 장기간 안정성을 보기 위하여 Ichikawa 등은 쥐의 피하조직에 Y-PSZ 임플란트를 식립하였다.²² 식립 12개월 후에 조직학적 변화를 관찰한 결과, 지르코니아 임플란트는 80 μ m 미만의 얇은 섬유성 조직으로 완전히 둘러싸인 것이 관찰되었다. 식립한 임플란트의 전후 무게를 비교하고, 3점 굽힘실험을 진행한 결과, 무게나 굽힘강도에 있어서 변화가 없었다. Ichikawa 연구진은 임플란트가 연조직상에서 높은 생체적합성을 가질 뿐 아니라 장기간 안정적인 물질이라고 결론을 내렸다.

동물뿐 아니라 실제 환자에서 진행된 임상연구에서도 지르코니아의 생체적합성이 확인되었다. Bianchi 등은 티타늄 임플란트의 점막관통부위를 지르코니아로 대체하는 디자인을 제시하였다.²³ 이를 통해 지르코니아가 제공하는 높은 연조직 적합, 적은 세균 침착, 높은 심미성을 티타늄 임플란트로도 이용할 수 있다고 주장하였다. 이러한 특징을 확인하기 위해 지르코니아 변연의 티타늄 임플란트를 환자에게 식립한 경우, 일반적인 임플란트보다 더 낮은 치주염 점수를 보였다. 또한, human fibroblast, osteoblast-like cell을 이용한 in vitro 실험을 진행하여 확인한 결과, 세포의 부착 및 증식이 지르코니아 변연을 가진 임플란트에서 뛰어난 것이 확인되었다.

Degidi 등은 티타늄과 지르코니아의 healing caps에 대한 조직반응을 면역화학법을 이용해 심층적으로 분석하였다.²⁴ 5명의 환자(남성 3명, 여성 2명)를 대상으로 일반적인 티타늄 임플란트를 식립한 후에, 절반은 일반적인 티타늄의 healing caps를 나머지 절반은 지르코니아의 healing caps를 이용하였다. 6개월 뒤 치은조직을 조직검사하여 비교하였다. 그

결과, 미세혈관 밀도, NOS1, NOS3, VEGF 모두 티타늄의 healing caps 가 더 높은 것으로 나타났다. 이러한 지표는 지르코니아의 healing caps 가 상대적으로 세균 부착 및 염증반응이 적기 때문에 나타난 것으로 해석된다.

이처럼 대다수의 연구에서 다양한 동물의 연조직에 대해 지르코니아는 높은 생체적합성을 보였다. 환자에서 이루어진 임상연구에서 지르코니아를 이용할 경우 연조직 세포의 부착 및 증식이 증가하며, 염증반응이 적게 일어났음이 확인되었다. 이러한 결과는 임플란트의 지대주로 지르코니아를 사용했을 때, 티타늄보다 더 뛰어난 임상적 성공률을 보여줄 것을 시사한다.

2. 경조직에 대한 생체적합성

경조직에 대해서도 지르코니아의 높은 생체적합성이 보고되고 있다. Scarano 등은 5마리의 토끼 성체를 이용해 지르코니아 임플란트의 생체적합성을 실험했다.²⁵ 각각 토끼의 tibia에 4개의 임플란트를 식립했으며, 식립 4주 후 조직반응을 관찰하였다. 그 결과, 지르코니아와 접촉한 신생골의 생성 및 osteoblast의 존재를 확인하였다. 신생골의 접촉비율은 68.4%였으며 염증반응은 관찰할 수 없었다. 이 실험을 통해 지르코니아의 생체적합성 및 osteoconduction을 확인할 수 있다.

Sennerby 등은 지르코니아의 표면처리가 신생골 합성에 미치는 영향을 살펴보았다.²⁶ 20마리의 토끼의 tibia에 임플란트를 식립하고, 6주 뒤에 조직반응을 살펴보았다. 실험에는 티타늄 및 지르코니아 임플란트를 사용하였다. 지르코니아 임플란트의 경우는 일반적인 지르코니아와 pore-former를 이용하여 표면 거칠기를 높인 지르코니아, 두 가지를 이

용하였다. 모든 경우에 신생골의 생성정도에 차이가 없었다. 일반 지르코니아 임플란트는 티타늄 임플란트보다 낮은 제거토크를 보였지만, 표면 거칠기를 높인 지르코니아 임플란트는 티타늄과 차이가 없었다.

Piconi 등은 토끼를 이용하여 zirconia aging의 효과를 실험하였다.²⁷ 조직에서의 화학반응을 높여 aging을 가속시키기 위해, Y-TZP 시편을 연마하지 않고 토끼의 quadriceps muscle, femur notch, tibia에 식립하였다. 6개월 뒤, 조직반응을 살펴본 결과 신생골의 합성을 확인할 수 있었으며, 어떠한 조직 부작용도 관찰할 수 없었다. 이처럼 토끼를 이용한 in vivo 실험에서 지르코니아 임플란트의 뛰어난 생체적합성을 확인할 수 있었으며, 티타늄 임플란트에 준하는 신생골 생성 및 뼈의 부착을 관찰할 수 있었다.

토끼 외에도 다양한 실험동물에서 지르코니아 임플란트의 경조직에 대한 생체적합성을 확인할 수 있었다. Akagawa 등은 Y-PSZ 임플란트를 4마리의 beagle dogs에 심어서 생체적합을 관찰하였다.²⁸ Y-PSZ 임플란트는 하중 group, 비하중 group으로 나뉘어 실험되었다. 식립 1달, 2달, 3달 후 plaque index, gingival index, cervical fluid volume unit, probing depth 등의 임상적인 결과를 살펴보았으며, 마지막으로 시편을 만들어 조직학적으로 분석하였다. 임상적인 결과값은 하중, 비하중 group이 동일하였으며, 두 group 모두 시편 상에서 직접적인 신생골 부착이 확인되었다. 하지만 하중 group에서 치조골의 소실이 더 큰 것으로 나타났다.

Schultze-Mosgau 등의 미니피그를 대상으로 한 실험도 유사한 결과를 도출하였다.²⁹ 각각 20개의 지르코니아 및 티타늄 임플란트를 Gottinger minipig에 식립하였으며, 6개월 뒤에 시편을 제작하여 조직학적으로 관찰하였다. 미니피그에 형광마커를 주입한 뒤, 형광 현미경으로

조직시편을 살펴보면 신생골의 형성 패턴을 파악할 수 있다. 이를 통해 신생골 형성을 살펴본 결과, 지르코니아와 티타늄 임플란트 사이에는 차이가 발견되지 않았다. 임플란트 표면의 뼈 접촉과 섬유성 조직접촉의 비율을 비교하면, 지르코니아(0.95)가 티타늄(1.47)보다 낮았으나, 통계적으로 크게 유의미하지는 않았다($p=0.02$).

Warashina 등은 쥐의 calvarial bone을 알루미늄, 지르코니아, 고밀도 polyethylene (HDP), 티타늄 합금으로 대체하였을 때 조직반응을 관찰하였다.³⁰ 식립한 지 1주일 후에 조직시편을 얻어, 염증 매개요소와 골흡수를 평가하였다. 염증반응, 골흡수에 대해 알루미늄, 지르코니아는 negative control과 차이가 없었으며, HDP, 티타늄 합금보다 더 낮았다. 이처럼 다양한 동물에서 경조직에 대한 지르코니아의 생체적합성이 보고되었다. 이러한 결과는 임플란트 고정체로서 지르코니아가 티타늄을 대체할 수 있음을 시사한다.

3. 세균 부착에 대한 평가

임플란트 주변의 골흡수는 재료의 세균 플라그 형성 정도와 관련이 있다. 따라서 실제 환자의 구강 내 환경에서 지르코니아의 세균부착 정도를 파악하는 것이 중요하다. Scarano 등은 동일한 표면 거칠기를 가진 티타늄과 지르코니아에 대해 세균 플라그 형성정도를 비교하였다.³¹ 10명의 피실험자의 소구치 및 대구치의 협면에 티타늄 및 지르코니아 시편을 부착하였으며, 24시간 뒤에 SEM을 통해 각 시편의 세균 부착면적을 비교하였다. 실험결과 지르코니아(12.1%)는 티타늄(19.3%)보다 세균이 덜 부착되는 것으로 나타났다($p=0.0001$). 이러한 실험결과는 지르코니아가 임플란트 지대주로 사용되었을 경우 티타늄보다 더 좋은 치주반응을 보일

것이라는 점을 시사한다.

Rimondini 등의 실험 역시 비슷한 결과를 보였다.³² 앞의 실험과 유사하게 지르코니아와 티타늄 시편을 피실험자에게 부착한 후, 초기 세균 부착정도를 SEM으로 평가하였다. 그 결과 지르코니아가 티타늄보다 덜 세균이 부착되는 것을 확인하였다.

V. 지르코니아의 표면 처리

높은 생체활성 및 생체적합성을 가지는 hydroxyapatite(HA)를 임플란트에 활용하고자 하는 시도는 오래전부터 계속되어 왔다. 그 일환으로 기존의 티타늄 임플란트에 HA를 코팅하는 시도 역시 이루어졌다. 하지만 많은 경우, HA 코팅을 금속제 임플란트에 시행하는 것은 낮은 결합 강도 및 조성변화가 문제가 되었다. MacDonald 등은 HA-coated 티타늄 임플란트의 임상적 안정성에 대해 실험하였다.³³ 환자에게 총 53개의 HA-coated 티타늄 임플란트를 식립하였으며, 이 중에서 동요도, 방사선학적 병소 등의 이유로 45개의 임플란트가 제거되었다. 제거된 임플란트를 SEM으로 관찰한 결과, 시간이 지날수록 HA의 코팅층이 점점 얇아지는 것이 관찰되었다. XRD 및 electron spectroscopy 분석에서는 HA가 무정형 인산칼슘, TCP 등으로 변성된 것이 관찰되었으며, bulk coating chemical analysis에서는 Ca/P 비율이 높아진 것이 관찰되었다. 이러한 지표들은 티타늄의 HA coating이 시간에 따라 변성되고 소실되었다는 점을 의미한다.

위와 같은 이유로, 높은 생체활성을 가진 HA를 안정적으로 사용하고 자 티타늄 임플란트 대신 지르코니아 임플란트를 이용하는 방법이 제시되고 있다. HA를 지르코니아 임플란트에 활용하는 방법은 크게 두 가지가 있다. 첫째는 HA-based composite로 HA를 주재료로 하고 powder, platelet, fiber의 형태로 다른 물질을 첨가하는 방식이다. Kim 등은 이러한 방식으로 composite를 제작한 경우, 순수 HA를 사용한 경우보다 강도와 파괴인성이 3배 증가하였다고 보고했다.³⁴ 또한, Kong 등은 HA-based 지르코니아 임플란트를 토끼의 tibia에 식립하였을 때, 순수 티타늄 임플란트의 제거 토크보다 2배 증가하였다고 보고했다.³⁵ 하지만,

HA-based composite의 문제점 중 하나는 HA가 첨가된 물질과 반응하여 과량의 TCP상으로 변화한다는 점이다. TCP상은 HA에 비해 매우 빠르게 체액에 녹아 임플란트의 재료로 사용하기에는 부적합하다. 하지만, HA와 TCP의 biphasic calcium phosphate(BCP)가 뼈 재생을 빠르게 하고, 더 높은 강도를 가지는 것으로도 보고되고 있다.³⁶ 따라서 TCP의 생성량을 적절히 조절할 수 있다면 유리하지만 HA-based composite는 이러한 조절이 어렵다.

또 다른 방법으로 HA-added composite가 제시되고 있다. 기계적 강도가 좋은 지르코니아 등을 주재료로 하여 HA를 첨가하는 방식이다. Kong 등은 지르코니아 80wt% + 알루미나 20wt% (ZA)의 nano-composite에 HA를 첨가한, HA-added ZA nano-composite를 제작하였다.³⁷ HA의 함량이 증가할수록 (10-40%), 굽힘강도가 떨어지지만 MG63 세포의 증식 및 HOS 세포의 ALP 활성도가 증가하는 것으로 나타났다. 임플란트가 요구하는 기계적, 생물학적 기준에 맞추어 HA농도를 조절한다면 HA-added ZA nano-composite가 유용할 것으로 생각된다. 또한, XRD 검사 결과 HA의 농도에 상관없이 적절한 TCP의 양이 생성되었다. HA-added ZA nano-composite의 경우 반응이 일어날 수 있는 표면적이 한정되어 TCP의 생성이 조절된다고 생각된다.

Silva 등의 연구는 HA-지르코니아 composite의 생체적합성에 대해 힘을 실어주었다.³⁸ Silva 연구진은 지르코니아, hydroxyapatite(HA) 및 지르코니아-HA composite의 분말의 생체적합성을 살펴보았다. Near-confluent monolayers of cell line L-929을 각각의 분말과 함께 24시간 배양한 뒤 세포독성 여부를 관찰하였다. 모든 경우에서 세포독성, 세포변형 등의 이상이 관찰되지 않았다. 더 나아가 생체적합성을 in vitro뿐 아니라 in vivo에서도 살펴보았다. 20마리의 알비노 쥐를 대상으

로 분말을 주입한 결과, 피부의 염증반응이나 급성 독성반응이 나타나지 않았다.

HA를 효과적으로 이용하기 위한 또 다른 접근방법으로 기존의 지르코니아 임플란트에 HA를 코팅하는 방식이 연구되고 있다. Torricelli 등은 지르코니아 및 알루미나에 생체활성이 있는 silica-based glass인 RKKP를 코팅한 분말을 통해 실험하였다.³⁹ 쥐의 femoral condyle의 해면골에서 fresh rat osteoblast를 채취하여, RKKP 코팅이 있는 지르코니아 및 알루미나와 코팅이 없는 경우의 생체적합성을 비교하였다. 또한 MTT assay를 통해 세포증식을 관찰하고, ALP 활성을 통해 세포분화 정도를 관찰하였다. 코팅의 여부와 관계없이 세포증식은 단순배지배양과 유사하였으며, 세포분화에 대해서는 RKKP를 코팅한 시편에서 크게 증가하였다. 모든 시편이 적절한 생체적합성을 지녔으며, RKKP는 세라믹의 생체활성에 기여하는 것으로 보인다.

Kim 등은 기존의 powder-based slurry를 통해 HA를 zirconia에 코팅할 경우 발생하는 낮은 결합강도를 지적하였다.⁴⁰ 대안으로 HA에 phosphate-based glass (P-glass)를 혼합하여 표면에 소결하는 방법을 발표하였다. 소결된 표면을 XRD 검사한 결과 HA, TCP, DCP, 3가지의 CaP상이 모두 관찰되었으며, 순수한 HA를 코팅한 경우보다 표면 결합강도가 60-80% 증가하였다. HOS cell line을 이용해 세포증식을 관찰한 결과, 배양 2일 및 5일 이후 코팅하지 않은 지르코니아, 순수 HA 코팅, HA/P-glass 코팅 모두 차이를 보이지 않았다. 하지만 ALP 활성을 통해 본 세포분화는 코팅하지 않은 경우보다 HA/P-glass 코팅이 더 높았으며, 순수 HA코팅한 경우와 유사하였다. 종합하면 P-glass를 HA와 함께 포함시켜 코팅처리하면 순수 HA 코팅 수준의 생체적합성과 동시에 더 향상된 기계적 성질을 얻을 수 있었다.

이처럼 HA는 고유의 낮은 기계적 성질로 인해 단독으로 사용하기는 어렵다, 따라서 지르코니아와 같이 우수한 기계적 강도를 가진 재료에 표면처리를 하는 방식으로 다양하게 연구되어 왔다. 하지만 더 높은 결합강도를 위해 처리방식을 변화시켜도, HA와 지르코니아의 계면에서 발생하는 급격한 기계적 특성의 변화는 계면사이의 결합강도를 약화시키는 큰 원인이 된다. 이를 해결하기 위해 등장한 개념이 functionally graded material(FGM)이다.

FGM은 coating 물질의 조성에 경사를 주는 것으로, 자연골이 가지고 있는 형태를 모사한 방식이다. FGM은 안쪽으로 갈수록 점점 zirconia의 기계적 물성에 유사해지도록 하여 계면에서의 급격한 물성의 변화를 방지한다. 이를 통해 계면에서 발생하는 결함을 최소화할 수 있다. Guo 등은 HA와 지르코니아의 vol%가 표면에서 내부로 가면서 서서히 변화하도록 설계하여 FGM를 제작하였다.⁴¹ Guo 연구진은 spark plasma sintering(SPS)라는 기술을 통해 HA/Y-PSZ FGM을 제작하였으며, 소결 조건은 1200도, 5분이었다. 이러한 소결조건에서 HA의 상변이 혹은 Y-PSZ의 단사정상으로의 상변이 없이 안정적인 FGM 형성이 가능하였다. 이와 같이 형성한 HA/Y-PSZ의 FGM은 순수 HA를 사용했을 때 보다 더 큰 기계적 성질을 가지게 되었다.

Quan 등은 위와 같은 HA-지르코니아 FGM의 생체적합성을 평가하였다.⁴² 지르코니아로 Y-PSZ를 사용하였으며, 지르코니아 green body 표면에서부터 HA의 wt%를 30, 50, 70, 100%로 높혀가며 graded composite를 제작하였다. 이렇게 제작한 시편을 RPMI-1640 배지에 1.0g/5ml로 투여하고, 37도에서 72시간동안 방치하여 얻어진 추출물을 통해 실험을 진행하였다. L929 mouse fibroblast cell에서 확인한 결과, 세포독성 및 세포증식에 영향을 주지 않았다. Hemolysis assay 실험 결

과, 적혈구에는 거의 영향이 없는 것으로 나타났다. 추출물을 건강한 쥐에 주입한 결과 생리식염수를 주입한 경우와 마찬가지로 급성 독성이 나타나지 않았다. 마지막으로 토끼에 HA-지르코니아 FGM의 임플란트를 식립한 뒤, SEM으로 조직반응을 관찰하였다. 감염 혹은 염증과 같은 기타 악영향을 발견되지 않았으며 임플란트와 근육사이의 긴밀한 접촉을 확인하였다. 더욱이 임플란트 식립 3주부터 주변에서 신생골의 생성이 관찰되었다. 종합적으로 보았을 때 HA-지르코니아 FGM의 높은 생체적합성을 확인할 수 있었다.

이러한 HA/zirconia FGM의 높은 기계적, 생물학적 특성에도 불구하고, 여전히 계면결합이 문제가 되었다. 이는 FGM만으로는 극복되기 어려운 HA와 지르코니아의 물성차이에서 기인한다. Afzal 등은 이러한 문제점을 해결하기 위해 HA와 지르코니아의 중간층으로 알루미나층을 추가하는 방법을 발표하였다.⁴³ 가장 바깥층은 'HA + 20%wt 알루미나', 중간층은 '알루미나 + 20%wt Y-PSZ', 안쪽은 순수 Y-PSZ으로 구성하는 방식이다. 적절한 소결조건을 통해 HA의 TCP로의 전이 및 Y-PSZ 정방정상의 단사정상으로의 전이 없이 새로운 HA-Al₂O₃-Y-PSZ FGM을 생성하였다. 분석결과 중간층인 알루미나는 HA와 지르코니아의 중간수준의 경도, 파절강도를 지녀서 효과적으로 기계적 특성의 중간층 역할을 하는 것으로 나타났다.

이어서 Afzal 연구진은 HA-Al₂O₃-Y-PSZ FGM의 생체적합성을 여러 실험을 통해 살펴보았다. L929 fibroblast cell을 이용해 실험한 결과, 세 층 모두에서 세포부착, 세포생존 및 세포분열을 확인하였다. 세 층 중 HA층에서 가장 세포분열 및 세포밀도가 높은 것으로 나타났으며, HA의 생체활성을 확인할 수 있었다. Saos-2 osteoblast cell을 이용한 실험도 유사한 결과를 보였다. 세 개의 층에서 모두 세포부착, 세포생존 및 세포

분열을 확인하였으며, 특히 HA층에서 1.5배 높은 세포밀도를 보였다. 이러한 실험결과는 HA-Al₂O₃-Y-PSZ FGM이 연조직, 경조직에 대해 생체 적합성을 가질 뿐만 아니라, 뛰어난 osseinduction, osteoconduction을 가진다는 점을 시사한다.

VI. 결론

대다수의 문헌에서 지르코니아는 여러 세포, 동물들에 대해 높은 생체 적합성을 가지고 있다고 보고된다. 지르코니아는 fibroblast, osteoblast, 면역세포 등에 대해 세포독성 및 돌연변이를 유발하지 않으며, 특히 osteoblast와의 긴밀한 접촉이 관찰되었다. 지르코니아의 분말이 가지는 세포독성에 대해서는 연구들이 상이한 결론을 내고 있으며, 어느 정도 세포독성을 가지는 것으로 생각된다. In vivo 실험에서는 연조직, 경조직 모두에서 지르코니아가 우수한 생체적합성을 보여주는 것으로 나타났으며, 낮은 세균접착도 관찰되었다. 이처럼 지르코니아는 높은 생체적합성을 가져 임상적으로 안정적인 수복물질이다. 하지만, 가공과정에서 발생하는 지르코니아 분말 혹은 마모나 피로 등으로 인해 발생하는 지르코니아 분말은 염증반응을 일으켜 임상적 실패를 야기할 위험이 있다.

높은 생체적합성을 가지는 지르코니아에 HA를 첨가하여 생체활성을 높이려는 시도도 계속되고 있다. HA의 결합강도를 높이기 위해 HA-지르코니아 composite, HA/glass 코팅, FGM 등의 다양한 방식이 제시되고 있다. 이러한 HA-coated zirconia는 높은 생체활성, 생체적합성, 계면 결합력을 보여주고 있지만, 아직 기존의 티타늄 고정체에는 기계적 성질이 미치지 못한다. 지르코니아를 임플란트 고정체로 활용하기 위해서는 HA-coating에 대한 향후 추가적인 연구가 요구된다.

VII. 참고문헌

1. Helmer, J. D., and T. D. Driskell. "Research on Bioceramics: Symposium on Use of Ceramics as Surgical Implants." *South Carolina: Clemson University* (1969).
2. Denry, Isabelle L. "Recent advances in ceramics for dentistry." *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 7.2 (1996): 134-143.
3. Manicone, P. F., et al. "Biological considerations on the use of zirconia for dental devices." *International journal of immunopathology and pharmacology* 20.1_suppl (2007): 9-12.
4. Josset, Yannick, et al. "In vitro reactions of human osteoblasts in culture with zirconia and alumina ceramics." *Journal of Biomedical Materials Research* 47.4 (1999): 481-493.
5. Fassina, P., et al. "Yttria and calcia partially stabilized zirconia for biomedical applications." *Bioceramics and the human body*. Springer Netherlands, 1992. 223-229.
6. Silva, Viviane V., Fernando S. Lameiras, and Zélia IP Lobato. "Biological reactivity of zirconia - hydroxyapatite composites." *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 63.5 (2002): 583-590.
7. Carinci, Francesco, et al. "Zirconium oxide: analysis of MG63 osteoblast-like cell response by means of a microarray technology." *Biomaterials* 25.2 (2004): 215-228.
8. Garvie, R. C., et al. "Biocompatibility of magnesia-partially stabilized zirconia (Mg-PSZ) ceramics." *Journal of Materials Science* 19.10 (1984): 3224-3228.
9. Rimondini, Lia, et al. "Bacterial colonization of zirconia ceramic

- surfaces: an in vitro and in vivo study." *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 17.6 (2002).
10. Covacci, V., et al. "In vitro evaluation of the mutagenic and carcinogenic power of high purity zirconia ceramic." *Biomaterials* 20.4 (1999): 371-376.
 11. Ito, A., et al. "In-vitro evaluation of the cytocompatibility of the wear particles generated by UHMWPE/zirconia friction." *Clinical materials* 12.4 (1993): 203-209.
 12. Catelas, Isabelle, et al. "Induction of macrophage apoptosis by ceramic and polyethylene particles in vitro." *Biomaterials* 20.7 (1999): 625-630.
 13. Li, J., et al. "Evaluation o biocompatibility of various ceramic powders with human fibroblasts in vitro." *Clinical materials* 12.4 (1993): 197-201.
 14. Nkamgueu, Ernestine Mebouta, et al. "In vitro effects of zirconia and alumina particles on human blood monocyte - derived macrophages: X ray microanalysis and flow cytometric studies." *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 52.4 (2000): 587-594.
 15. Dion, I., et al. "Physico-chemistry and cytotoxicity of ceramics." *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 5.1 (1994): 18-24.
 16. Lohmann, Christoph H., et al. "Ceramic and PMMA particles differentially affect osteoblast phenotype." *Biomaterials* 23.8 (2002): 1855-1863.
 17. Sterner, T., et al. "Effects of clinically relevant alumina ceramic,

zirconia ceramic and titanium particles of different sizes and concentrations on TNF- α release in a human macrophage cell line." *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering* 49.12 (2004): 340-344.

18. Tateishi, T., et al. "Round-robin test for standardization of biocompatibility test procedure by cell culture method." *Advances in Biomaterials-chichester* 10 (1993): 89-89.

19. Garvie, R. C., et al. "Biocompatibility of magnesia-partially stabilized zirconia (Mg-PSZ) ceramics." *Journal of Materials Science* 19.10 (1984): 3224-3228.

20. Hulbert, S. F., S. J. Morrison, and J. J. Klawitter. "Tissue reaction to three ceramics of porous and non porous structures." *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 6.5 (1972): 347-374.

21. Christel, P., et al. "Mechanical properties and short term in vivo evaluation of yttrium oxide partially stabilized zirconia." *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 23.1 (1989): 45-61.

22. Ichikawa, Yoichiro, et al. "Tissue compatibility and stability of a new zirconia ceramic in vivo." *The Journal of prosthetic dentistry* 68.2 (1992): 322-326.

23. Bianchi, A. E., et al. "In vitro and in vivo follow-up of titanium transmucosal implants with a zirconia collar." *J Appl Biomater Biomech* 2 (2004): 143-150.

24. Degidi, Marco, et al. "Inflammatory infiltrate, microvessel density, nitric oxide synthase expression, vascular endothelial growth factor expression, and proliferative activity in peri-implant soft tissues around titanium and zirconium oxide healing caps." *Journal of*

periodontology 77.1 (2006): 73–80.

25. Scarano, Antonio, et al. "Bone response to zirconia ceramic implants: an experimental study in rabbits." *Journal of Oral Implantology* 29.1 (2003): 8–12.

26. Sennerby, Lars, et al. "Bone Tissue Responses to Surface Modified Zirconia Implants: A Histomorphometric and Removal Torque Study in the Rabbit." *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 7.s1 (2005).

27. Piconi, C., et al. "Y-TZP ceramics for artificial joint replacements." *Biomaterials* 19.16 (1998): 1489–1494.

28. Akagawa, Yasumasa, et al. "Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconia endosseous implant in initial bone healing." *The Journal of prosthetic dentistry* 69.6 (1993): 599–604.

29. Schultze-Mosgau, Stefan, et al. "Osseointegration of endodontic endosseous cones Zirconium oxide vs titanium." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 89.1 (2000): 91–98.

30. Warashina, Hideki, et al. "Biological reaction to alumina, zirconia, titanium and polyethylene particles implanted onto murine calvaria." *Biomaterials* 24.21 (2003): 3655–3661.

31. Scarano, Antonio, et al. "Bacterial adhesion on commercially pure titanium and zirconium oxide disks: an in vivo human study." *Journal of periodontology* 75.2 (2004): 292–296.

32. Rimondini, Lia, et al. "Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an in vitro and in vivo study." *International Journal of Oral*

& *Maxillofacial Implants* 17.6 (2002).

33. MacDonald, D. E., et al. "Physicochemical study of plasma sprayed hydroxyapatite coated implants in humans." *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 54.4 (2001): 480-490.
34. Kong, Young Min, et al. "Reinforcement of hydroxyapatite bioceramic by addition of ZrO₂ coated with Al₂O₃." *Journal of the American Ceramic Society* 82.11 (1999): 2963-2968.
35. Kong, Young Min, et al. "Hydroxyapatite based composite for dental implants: An in vivo removal torque experiment." *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 63.6 (2002): 714-721.
36. Alam, Md, et al. "Comparative study of biphasic calcium phosphate ceramics impregnated with rhBMP 2 as bone substitutes." *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 54.1 (2001): 129-138.
37. Kong, Young-Min, et al. "Improvement in biocompatibility of ZrO₂-Al₂O₃ nano-composite by addition of HA." *Biomaterials* 26.5 (2005): 509-517.
38. Silva, Viviane V., Fernando S. Lameiras, and Zélia IP Lobato. "Biological reactivity of zirconia - hydroxyapatite composites." *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 63.5 (2002): 583-590.
39. Torricelli, P., et al. "Biological glass coating on ceramic materials:: in vitro evaluation using primary osteoblast cultures from healthy and osteopenic rat bone." *Biomaterials* 22.18 (2001): 2535-2543.
40. Kim, Hae-Won, et al. "Calcium phosphates and glass composite coatings on zirconia for enhanced biocompatibility." *Biomaterials* 25.18

(2004): 4203–4213.

41. Guo, Hongbo, et al. "Laminated and functionally graded hydroxyapatite/yttria stabilized tetragonal zirconia composites fabricated by spark plasma sintering." *Biomaterials* 24.4 (2003): 667–675.

42. Quan, Renfu, et al. "In vitro and in vivo biocompatibility of graded hydroxyapatite - zirconia composite bioceramic." *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 19.1 (2008): 183–187.

43. Afzal, Mohammad Atif Faiz, et al. "Functionally graded hydroxyapatite–alumina–zirconia biocomposite: synergy of toughness and biocompatibility." *Materials Science and Engineering: C* 32.5 (2012): 1164–1173.

Abstract

A Review of Biocompatibility of Zirconia

Suh Dawon

Department of Dentistry

School of Dentistry

Seoul National University

Increasing demands for esthetic dental treatment, zirconia, which has high mechanical and esthetic properties, also shows increasing demands. Since zirconia has transforming toughening, it has the highest mechanical properties among ceramics. For more esthetic treatment, the range of zirconia restoration becomes wider. Because of this, the assessment of biocompatibility of zirconia is important. In this article, review study of zirconia compatibility is conducted.

Zirconia shows great biocompatibility at in vitro studies with various cell lines such as fibroblasts, osteoblasts, lymphocytes. Many studies reported that zirconia causes no cytotoxicity or mutation. Zirconia also shows less bacterial adhesion. There is no adverse effects except for small reduced strength with in vitro study with mimicking long-term exposure of body fluid. According to the study with osteoblast-like cells, zirconia can regulate genes of immunity, molecular transport, and cell cycle. Such gene regulating is considered as one of the reasons of zirconia biocompatibility. With

biocompatibility of zirconia powders, in vitro studies have controversial conclusions. It seems that zirconia powders somewhat have cytotoxicity.

In vivo studies show zirconia has great biocompatibility about both soft and hard tissue. Studies with various model animals and patients reported high biocompatibility of zirconia. In terms of bone synthesis and bone adhesion, zirconia have similar properties to titanium.

Hydroxyapatite(HA), which is highly bioactive, has studied for dental implant. Coating HA on titanium implant, however, showed some problems such as low bonding strength and degeneration of HA. Alternatively, HA-zirconia composite has proposed. Such HA-zirconia composite has high mechanical and biological properties. Another methods of HA application is HA-coated zirconia. For higher bonding strength, mixing glass with HA has proposed. To overcome the extreme mechanical difference between HA and zirconia, FGM or intermediate layer of alumina have proposed. These methods show higher bonding strength and biocompatibility with in vitro and in vivo studies.

Many in vitro and in vivo studies reported high biocompatibility of zirconia. Some in vitro studies, however, showed the cytotoxicity of zirconia powder. Therefore, zirconia powder formed by laboratory procedures, abrasion or fatigue can result in inflammation response. Zirconia also shows high biocompatibility about hard tissue. This implies zirconia can be used as implant fixture. For using as implant fixture, a variety of HA-coating have been suggested. However, still

the mechanical properties of HA-coated zirconia are inferior to titanium's ones. For improving mechanical properties, further studies of zirconia are needed.

Keyword: Zirconia, biocompatibility

Student Number: 2014-23035