

提昇植牙成功率的新型

合成骨填補材之研發與應用

楊正昌¹，胡信泰²，吳宏達²，李勝揚^{2,3*}

¹ 台北醫學大學生醫材料暨工程研究所

² 台北醫學大學牙醫學系所

³ 台北醫學大學萬芳醫院牙科部

*通訊作者：李勝揚教授，台北醫學大學牙醫學系，台北市信義區 110 吳興街 250 號

Email: seanlee@tmu.edu.tw

本文內容收錄於「臨床牙醫植體學精要」一書，台灣牙醫植體學會出版(2009.05)

提昇植牙成功率之新型合成骨填補材之研發與應用

楊正昌¹，胡信泰²，吳宏達²，李勝揚^{2,3*}

¹台北醫學大學生醫材料暨工程研究所

²台北醫學大學牙醫學系

³台北醫學大學萬芳醫院牙科部

近年來人工植牙的發展十分快速，根據 2007 Jackson 等人的報告¹，美國在 1982- 2002 這二十年間植牙手術的病例數的成長超過十倍且仍在持續成長中。目前植牙手術解決了臨床上諸多缺牙的問題：如缺牙區的贖復、單顎全口活動義齒、及上下顎自然牙對缺牙區咬合的問題，可避免因為製作牙橋而修磨牙齒，並可減緩病患的齒槽骨高度及厚度的流失，提供病患更健康、舒適的咀嚼功能。然而植牙的成功率仍受到許多主客觀因素的影響，因此必須系列性地探討。

植牙的成功與失敗

今日植牙手術中影響成功率最重要的因素為植體與骨組織間的骨整合程度，而 Brunski 在 1998 年提到人工植體植入後在骨質中的移動量若超過 100 μm ，就會導致骨整合的失敗²，因此減少人工植體植入後的微量移動，是植牙成功的重要因素，一般而言植牙床若是具有好的骨質與較多的骨量，在植體植入後具有較高的初期穩固度。然而造成病人植牙床骨組織條件不良的原因有很多，可能與年齡、缺牙時間的長短及其解剖位置有關，Hallman 在 2005 年提到臨床中上顎骨後牙區的植牙成功率是最低的，原因主要為此區的骨頭比較疏鬆（常為 D4）及其解剖構造的特殊性（緊鄰上顎竇），造成植牙初期的穩固度較差³，因此骨組織的條件對於植體初期的穩固及日後的癒合十分重要。

在植牙成功率中骨組織的量是非常重要的，Palti 在 2002 年提到在植牙手術中 95% 的失敗是由於骨組織的量不足所

造成⁴，前牙區骨質厚度不足、缺牙過久齒槽骨吸收嚴重或是上顎竇過低的患者，常會產生植體初期的穩固度不足、術後外露或是上顎竇穿透的問題（圖一），因此在手術中大約 65% 的患者必須利用骨移植材料進行骨質重建或是上顎竇增高術(maxillary sinus lifting)以提升植牙位置的骨質量⁴。



圖一 植牙失敗的原因與後果
(<http://sanramonoralsurgery.com/picts/Sinus%20Lift.jpg>)

骨填補材料的使用

利用骨填補材料來進行骨組織再生已經有數十年的歷史，骨移植材料大致可分為天然性材料與合成性陶瓷材料兩大類。

一、天然性材料：

自體移植骨是臨床首選的“黃金標準”(gold standard)，由於自體骨具有骨誘導作用 (osteinduction)，並且隨著自體骨骼的吸收及血管的生成，其內的骨母細胞 (osteoblast) 開始分化成骨，使新生的骨組織得以形成，但自體骨骼除了來源取得相當有限之外，還會造成取骨處的傷害，因此限制了自體移植材料的應用。而異體移植骨 (allogous bone) 則是由屍骨經過消毒處理而取得，異體骨在癒合過程中，可能會受到移植骨抗原的影響而產生免疫反應，因此免疫反應是造成異體骨植入失敗的主要原因；並且還有人體免疫缺乏病毒 (HIV) 以及肝炎 (hepatitis) 等疾病傳染的風險，因此造成異體移植材料在臨床使用的風險與限制。

二、合成陶瓷材料：

生醫陶瓷具有良好的生物相容性，故被廣泛地應用作為骨科及牙科的置換材料，由於生物體骨及牙齒所含的無機質主要為磷酸鈣鹽類的氫氧基磷灰石 (HAp)，因此根據仿生的觀點，磷酸鈣鹽是最常被用來作骨移植的取代材料。磷酸鈣鹽的合成可依照不同的鈣磷比 (Ca/P ratio) 及反應溫度生產出各種不同型態的磷酸鈣材料，如雙鈣磷酸鹽 (DCP)、三鈣磷酸鹽 (TCP)、氫氧基磷灰石 (HAp) 及四鈣磷酸鹽 (TTCP)。生醫陶瓷植入體內之後，隨著降解與吸收，新骨逐步取代植入體，最後完全取代植入物，進而達到骨組織再生的效果，因此生醫陶瓷的吸收速率必需與骨再生的速率相當，才能達到最佳的骨再生效率，一般而言目前臨床所使用的合成陶瓷材料多由氫氧基磷灰石

(HAp) 及 三鈣磷酸鹽 (-TCP) 所製成，由下列表一可以得知，傳統的骨填補材商品如：氫氧基磷灰石 (HAp) 的吸收時間約為一到三年，三鈣磷酸鹽 (-TCP) 的吸收時間約為半年到一年，而硫酸鈣的吸收時間大約只有一到兩個月⁵。Alexander 在 2006 年提到在植牙手術中齒槽骨若是還有尚未吸收完全的骨填補材，將會影響種植床 (implant bed) 的處理⁶，Knabe 也在 2008 年提到在牙脊保存術所使用的骨填補材，其吸收時間最好低於六個月，不然會影響骨組織的癒合速度進而延緩植牙的療程⁷，因此吸收時間超過半年的填補材較適於骨科大範圍缺損的骨再生時程，並不適於植牙手術中生理結構複雜且較小的骨缺損再生應用，一般來說骨組織在無應力的情況下大約三到六個月左右才會逐漸成熟⁸，因此若是使用硫酸鈣此種吸收時間較快的骨填補材 (1-2 個月)，反而會造成軟組織的侵入進而造成骨組織的再生不佳。

表一 不同骨填補材商品之吸收時間比較⁵

Bone Substitute	Approximate Resorption Period
PepGen P-15 (bovine derived HAp with synthetic peptide)	18-36 months
OsteoGraf/N (microporous HAp particulate)	18-36 months
Cerasorb (beta-TCP)	6-12 months
Capset (medical grade calcium sulfate)	1-2 months
Bioplant HTR Polymer	10-15 years
Perioglass (synthetic particulate glass ceramic)	18-24 months

根據上述理由，吸收時間三到六個月的合成骨填補材才是真正適合牙科需求的產品。目前的生醫陶瓷材料中似乎只有六到十二個月吸收時間的三鈣磷酸鹽，較接近牙科三到六個月的臨床需求，但是報告指出，在 HAp/ -TCP 複合材的細胞培養實驗中，-TCP 含量較低的組別，其細胞貼附的

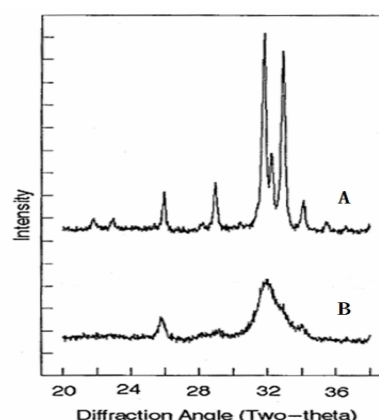
量較高，證實了 HAp 對於細胞的親和力比 -TCP 好，並且在牙周骨缺損的實驗中，HAp/ -TCP 比例為 65/35 與 85/15 的雙相磷酸鈣組別，較其他組別 (0/100, 50/50, 100/0) 有較佳的牙周骨附連新生 (new attachment)⁹，由此可見 HAp 對於骨性細胞的生物活性比 -TCP 要高，因此近年來陶瓷骨填補材料的設計逐漸以 HAp 與 -TCP 所複合的雙相骨填補材為主流，本文依照其組成的不同及廠牌整理如表二。

表二 市售顆粒狀磷酸鈣骨移植材之產品成分比較

Product name	HAp(%)	β -TCP(%)
ProOsteon (Interpore)	100	0
Endobon (Merck)	100	0
MBCP (Biomatlante)	60	40
Triosite (Zimmer)	60	40
BCP (Bioland)	60	40
Collagraft (Zimmer)	60	40
Ostilit (Stryker)	20	80
BoneSave (Stryker)	20	80
Vitoss Scaffold (Curasan)	0	100
Cerasorb Ortho (Curasan)	0	100

先前提到植牙對於骨填補材吸收的時間需求約為三到六個月，但 -TCP 六個月到一年的吸收時間已高於臨床需求，若是為了提高材料生物活性，添加降解時間更長的 HAp，勢必會延緩材料的吸收時間，進而拉長植牙的治療時程，因此在生物活性與降解時間的取捨與平衡，實是目前骨填補材研究發展的最大挑戰。根據基本材料學的降解機制，生醫陶瓷植入體內後會被體液溶解進而被組織吸收，而溶解速率決定於材料的比表面積大小與結晶度，理論上比表面積越大且結晶度越低的材料其溶解速率越快¹⁰。一般市售商品所合成的 HAp 皆為高度結晶的燒結體，但是實際上生物體骨內的無機質為低度結晶 (poor crystalline) 的氫氧基磷灰石

(PC-HAp)(圖二)¹⁰，因此根據仿生以及控制降解速率的概念，新一代的雙相骨填補材，為利用孔洞成型技術所製作的低結晶性多孔性骨填補材，藉由降低 HAp 的結晶性及多孔的高比表面積特性，在提高細胞活性的同時兼顧增加陶瓷材料的溶解速率，讓填補材同時具有 HAp 高度的細胞親和性以及適當的降解吸收能力，以達到最佳的骨再生效率並縮短植牙療程，市售商品博納骨 -BonaGraft[®] (維網生技 BioTech One Inc., Taiwan) 即是以上述概念所設計的新一代骨填補材。



圖二 (A)一般市售商品所合成的 HAp 與(B)骨組織的 HAp 之 X 光繞射分析結果¹⁰

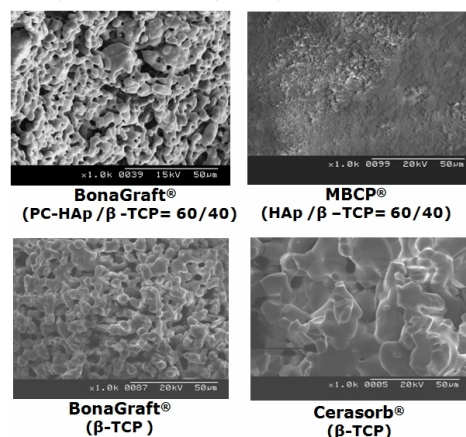
市售商品的差異性及促進骨再生之效果

由圖三可以觀察到 BonaGraft[®] 雙相磷酸鈣之結構型態，此產品具有相互連通且緻密的多孔結構，此孔洞結構可以大幅提高比表面積進而縮短降解時間，同時在結構表面的細微孔洞(micro-pore) 其粗糙的表面可以提高骨母細胞的活性及貼附能力¹¹，而連通的巨孔結構讓細胞及血管組織易於長入，進而促進骨癒合的速度¹²。

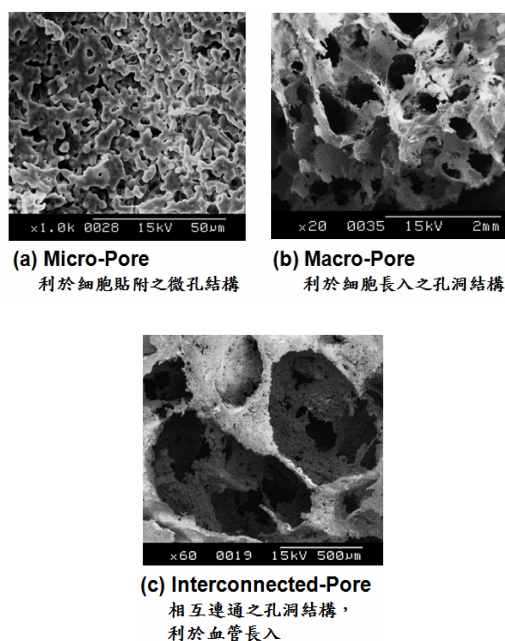
進一步地分析市售商品 BonaGraft[®] (PC-HAp/ -TCP = 60/40)、BonaGraft[®]

(-TCP)、MBCP® (HA/ -TCP = 60/40) 與 Cerasorb® (-TCP) 的結構表面型態，由圖四發現，不論是 BonaGraft® (PC-HAp/ -TCP = 60/40) 或是 BonaGraft® (-TCP) 其結構表面皆佈滿非常緻密的孔洞結構，MBCP® (HA/ -TCP = 60/40) 的表面相對地比較平整並無顯著孔洞結構，而 Cerasorb® (-TCP) 則是有非常稀疏的孔洞結構存在，因此依照上述的理論，具有良好孔洞性質的市售商品 BonaGraft® 應會有較短吸收時間與較佳的細胞親和力及骨再生速度。

(-TCP) = 61.4% 而控制組 (empty control) = 24.48% (表三)。

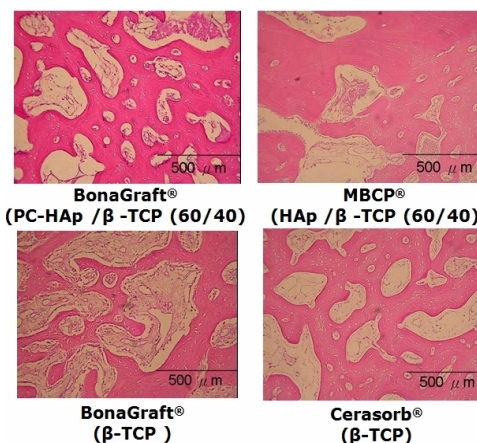


圖四 各式雙相磷酸鈣市售商品之表面結構型態比較



圖三 BonaGraft® 雙相磷酸鈣之結構表面型態

在動物實驗中可發現所有的市售商品¹³，在植入 8 週後皆有新生骨組織的生成 (圖五)，並且無任何不良反應發生，在新生骨生成率部分：BonaGraft® (PC-HAp/ -TCP = 60/40) = 68.1%、MBCP® (HA/ -TCP = 60/40) = 59.2%、BonaGraft® (-TCP) = 49.4%、Cerasorb®



圖五 各式雙相磷酸鈣市售商品植入缺損部位八週後之組織切片圖 (米格魯齒槽骨缺損模型)

表三 各式雙相磷酸鈣市售商品植入缺損部位八週後，新生骨面積之比較與信度 (CV) 之分析

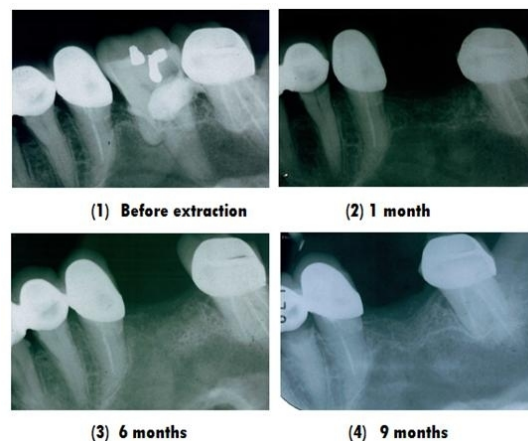
	Ratio of new bone formation Mean± SD	CV
BonaGraft® PC-HA/β-TCP (60/40)	68.1 ± 11.7 %	17.14
MBCP® PC-HA/β-TCP (60/40)	59.2 ± 24.2 %	40.83
BonaGraft® β-TCP	49.4 ± 13.0 %	26.29
Cerasorb® β-TCP	61.4 ± 24.2 %	10.53
Empty	18.9 ± 8.6 %	45.64

※CV 用在不同組別間平均值有差距時，比較各組別內機率的分布是否平均，CV 越大表示個體間變異越大，分布較不一致

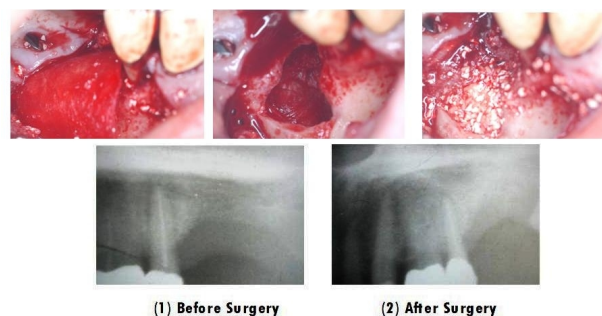
結果發現控制組 (empty control) 在手術後八週新骨的生成結果不佳，而含有 PC-HAp 及 -TCP 的雙相骨填補材 BonaGraft[®] 其新骨生長率高達 68.1%，明顯高於市售商品 MBCP[®] 與 Cerasorb[®]。根據信度 (Coefficient of variation, CV) 的計算結果 (表三)，發現控制組 (empty control) 與 MBCP[®] 其 CV 值各為 45.64 與 40.83，皆大於 Cerasorb[®] (10.53)、BonaGraft[®] (PC-HAp/ -TCP = 60/40) (17.14) 與 BonaGraft[®] (-TCP = 100%) (26.29)。以新骨的生長情形而言，BonaGraft[®] (PC-HAp/ -TCP = 60/40)、BonaGraft[®] (-TCP = 100%) 與 Cerasorb[®] 的新骨生長較為均勻，而控制組 (empty control) 與 MBCP[®] 組別的分佈較不一致。並且由實驗結果發現，BonaGraft[®] (PC-HAp/ -TCP = 60/40) 的新骨生成的均勻度 (17.14) 遠高於 MBCP[®] (40.83)，相較於其他商品，BonaGraft[®] 在生物體內吸收比較均勻，因此較適合新骨生長。由上述的結果可以得知添加結晶度較低的 PC-HAp 除了對於骨細胞的親和力較高，相較於一般的 HAp/ -TCP 雙相磷酸鈣，BonaGraft[®] 吸收比較均勻且快速，同時其多孔的構型十分適於骨性細胞及血管組織的生長，因此非常適於齒槽骨的再生應用。齒槽骨保存 (ridge preservation) 病例中 (台北醫學大學人體試驗核准案號: P960116)，也證實在拔牙傷口中利用 BonaGraft[®] 作為骨填補材，大約六個月齒槽骨就可完全再生，並且無任何不良反應 (圖六)。

在上顎竇增高術 (maxillary sinus lifting) 的病例中 (台北醫學大學人體試驗

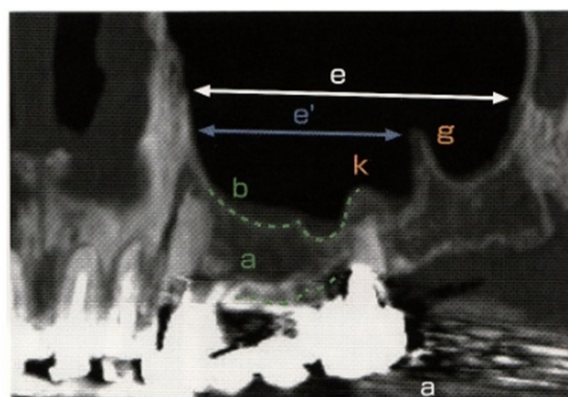
核准案號: P960116)，經由 BonaGraft[®] 的移植可以從 X 光片觀察到上顎竇中材料移植區域的骨再生情況也相當良好 (圖七)。



圖六 齒槽骨保存術病例 (BonaGraft[®])



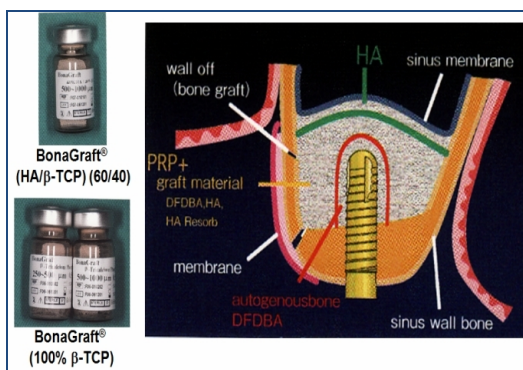
圖七 上顎竇增高術病例 (BonaGraft[®])



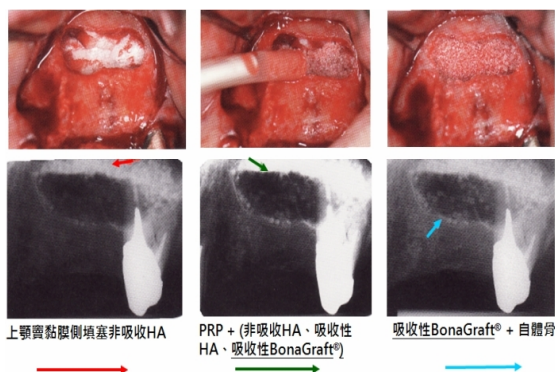
a: 齒槽頂線; b: 上顎洞底線; e: 上顎洞內壁與近遠心之距離 (37 mm, e' 24 mm); g: 上顎洞內壁之高 (8 mm); k: 鄰在齒根尖位置，上顎洞突出 2.5 mm

圖八 上顎竇增高術病例之 CT 照片，病例概要：68 歲女性，具有牙齒欠缺、咀嚼障礙及齒根尖病變 (山道信之/糸瀨正通 教授)¹³

日本學者山道信之及糸瀨正通教授在 2008 年所著作的上顎竇增高術一書中¹⁴，病例報告中有一位 68 歲長時間缺牙且齒根尖病變的女性患者，根據電腦斷層掃描的結果發現(圖八)：上顎竇內壁與近遠心的距離 ($e = 37 \text{ mm}$, $e' = 24 \text{ mm}$)、上顎竇內壁高度 ($g = 8 \text{ mm}$)、在齒根尖位置，上顎竇突出距離 ($k = 2.5 \text{ mm}$) 且骨質密度為 D3。



圖九 所使用之雙相骨移植材與三層上顎竇增高術 (sandwich sinus floor elevation) 治療示意圖¹³



圖十 三層上顎竇增高術 (sandwich sinus floor elevation) 治療處理過程¹³

手術利用 BonaGraft[®] 與自體移植骨，進行複雜的三層上顎竇增高術 (sandwich sinus floor elevation) (圖九)，將竇窗打開後利用竇膜剝離器將竇膜提升，再於竇膜側放入不可吸收性的 HAp 作為底層，再將 BonaGraft[®] 與富血小板膠 (PRP) 的混合物放在中間，最後將 BonaGraft[®] 與

自體骨混合放在齒槽骨側的位置 (圖十)，最後種入植體再進行縫合，十個月後經由 X 光的觀察骨頭癒合的狀況十分良好，並經由 CT 的觀察發現上顎竇膜的下方已有許多新生骨長成 (圖十一)，因此在較複雜的上顎竇提昇術中，將 BonaGraft[®] 與 PRP 或是自體骨混用對於骨再生的效果非常顯著。



圖十一 三層上顎竇增高術 (sandwich sinus floor elevation) 治療術後結果¹³

未來的方向與發展

在骨填補材的未來發展中，目前最新一代的骨填補材如 BonaGraft[®] 雖然具有良好的細胞親和性及適當的降解吸收時間，但是在面對較為複雜的上顎竇增高手術，時常還是需要藉由自體骨或是異體移植骨的添加以提供骨誘導性質，進而提高骨組織癒合的效果，因此新一代的雙相骨填補材除了提供骨引導性質之外，還必須同時具有骨誘導性質，才能取代自體以及異體移植骨的使用。近年來有文獻提到硫酸鈣此種降解速率較快的骨填補材，似乎具有骨誘導的特性¹⁵，因此若是能與目前的雙相磷酸鈣形成複合材，應能改善硫酸鈣吸收過快的缺點，並且提高骨填補材對於骨組織的再生速率，也有文獻提出在骨填補材中添加 RGD peptide 也能提供材料骨誘導的性質¹⁶，而上述新產品的研發，本實驗室已接近完成之階段，希冀不久後能夠有更先進新型的商品化產品出現，以完全取代自體及異體移植骨的使用。

參考文獻

1. Jackson BJ, Morcos I. Socket Grafting: A predictable technique for site preservation. *Journal of Oral Implantology* 2007; 33(6): 353-64.
2. Soballe K, Hansen ES, Brockstedt-Rasmussen, H & Bunger C. Hydroxyapatite coating converts fibrous tissue to bone around loaded implants. *Journal of Bone Joint Surgery* 1993; 75: 270-8.
3. Hallman M, Mordenfeld A & Strandkvist, TA retrospective 5-year follow-up study of two different titanium implant surfaces used after interpositional bone grafting for reconstruction of the atrophic edentulous maxilla. *Clinical Implant Dentistry & Related Research* 2005; 7(3): 121-6.
4. Palti A. The Current Most Pressing Concerns of Implant Dentistry. *Implant Dentistry* 2002; 11(1): 17-8.
5. Garg AK. Bone biology, harvesting, drafting for dental implant; rationale and clinical applications 2004.
6. Alexander R, Christine K, Simon Z, Gerd W. Synchrotron-Tomography for Evaluation of Bone Tissue Regeneration using rapidly Resorbable Bone Substitute Materials. *European NDT Conference* 2006.
7. Knabe C, Houshmand A, Berger G, Ducheyne P, Gildenhaar R, Kranz I, Stiller M. Effect of rapidly resorbable bone substitute materials on the temporal expression of the osteoblastic phenotype in vitro 2007; 84(4): 856-68.
8. Branemark PI. Osseointegration and its experimental background. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1983; 50: 399-410.
9. Nery E, LeGeros R, Lynch K, Lee K. Tissue response to biphasic calcium phosphate ceramic with different ratios of HA/beta TCP in periodontal osseous defects. *Journal of Periodontal* 1992; 63(9): 729-35.
10. LeGeros RZ. Calcium Phosphate-Based Osteoinductive Materials. *Chemical. Review* 2008; 108(11): 4742-53.
11. Martin J, Schwartz Z. Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63). *Journal Biomedical Materials Research* 1995; 29: 1223-31.
12. Motomiya M, Ito M, Takahata M, Kadoya K, Irie K, Abumi K, Minami A. Effect of Hydroxyapatite porous characteristics on healing outcomes in rabbit posterolateral spinal fusion model. *European Spine Journal* 2007; 16(12): 2215-24.
13. 胡致遠，李勝揚，鄧乃嘉，楊正昌 私立台北醫學大學口腔醫學院 口腔科學研究所碩士論文-雙相磷酸鈣人工骨移植材料之體內試驗 2007.
14. 山道信之，糸賴正通 サイナスフロアエレベーション-形態からみる難易度別アプローチ 2008.
15. Lazary A, Balla B, Kosa J, Bacsi K, Nagy Z, Takacs I, Varga P, Speer G, Lakatos P. Effect of gypsum on proliferation and differentiation of MC3T3-E1 mouse osteoblastic cells. *Biomaterials* 2007; 28 (26): 393-9.
16. Balasundaram G, Sato M, Webster T. Using hydroxyapatite nanoparticles and decreased crystallinity to promote osteoblast adhesion similar to functionalizing with RGD. *Biomaterials* 2006; 27(14): 2798-805.