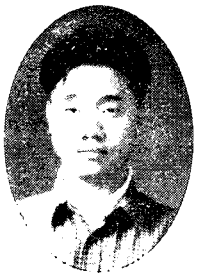
의료용 고분자 생체재료



주 영 민
(KIST 생체재료연구센터 인턴연구원)

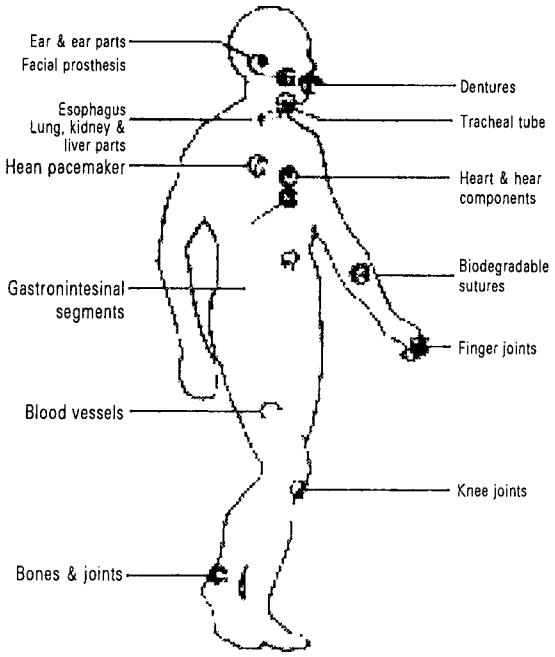
안 광 덕
(KIST 생체재료연구센터 책임연구원)

한 동 근
(KIST 생체재료연구센터 책임연구원)

1. 서 론

오늘날 인간이 현대사회를 살아감에 있어서, 식생활의 변화, 대기, 수질, 토양 등의 각종 공해로 발생하는 여러 질병들과 교통수단의 발달로 인해 빈번히 발생되는 교통사고 등으로 말미암아 인체 내에서 제 기능을 수행하지 못하는 장기들을 이식하거나 대체해야 할 필요가 있다. 자가 이식을 제외하면 장기이식의 경우 아직도 면역학적인 문제를 가지고 있기 때문에 한편으로 장기를 대체할 생체 재료의 연구 개발이 절실히 요구되고 있다 [1]. 생체재료 (biomaterials)라는 용어가 처음 사용되기 시작할 당시에는 단순히 살아있는 조직의 일부분을 대체할 수 있거나, 살아있는 조직과 친밀하게 접촉하여 제 기능을 발휘하는데 사용 할 수 있는 합성물질이라 정의하였다. 그러나 생체재료에 대한 관심과 학문적으로 보다 정립되어 발전하면서부터 그 범위가 인공장기 혹은 인공 이식, 약물 전달체계, 생물공학분야로 확장되었으며, 사용 목적에 따라 다양한 형태로 생체재료가 사용되고 있다 [2]. 또한 생체재료로 사용되는 재료도 금속, 세라믹, 고분자, 복합재료 등 매우 다양하게 발전하여 왔다 (표 1). 특히 이들 재료 중 일상생활에서도 여러 용도로 많이 사용하고 있는 고분자 재료는 생체 의료용 분야에서의 사용이 최근 들어 크게 증가하는 추세인데, 이는 무거운 금속이나 세라믹에 비하여 가공하기가 쉬운점이 가장 큰 이유라고 할 수 있다.

생체 의료용 고분자 재료는 그 응용 범위가 매우 다양하여 poly(vinyl chloride) (PVC), polypropylene (PP), polystyrene (PS), polyethylene (PE)의 재료들을 사용하여 제조된 혈액백, 주사기 등 여러 가지 일회용 제품을 비롯하여 poly(glycolic acid) (PGA), poly(lactic acid) (PLA)등의 흡수성 수술용 봉합사, 기계적 강도가 뛰어난 PE, poly(methyl methacrylate) (PMMA) 등을 사용한 인공관절, cellulose, polysulfone, polyamide로 이루어진 중공사 또는 막 형태의 혈액 투석기, 굴절율이 좋은 PMMA와 산소투과도가 좋은 poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA)를 사용한 안과재료, poly(ethylene terephthalate) (PET)섬유로 직조하거나 불활성 표면을 가지는 poly(tetrafluoroethylene) (PTFE)로 제조한 인공혈관, 기계적 물성이 좋은 polyurethane (PU)으로 제조된 인공심장 등에 널리 사용되고 있다. 또한 고분자는 우리 몸의 조직 구성원인 교원질 (collagen)과 같은 천연 고분자 (natural polymer)와 매우 유사한 분자 구조를 지니고 있어 근래에 와서는 이러한 천연 고분자와 합성 고분자와의 결합된 hybrid형 인공 장기인 인공 간장, 인공 췌장 등도 등장하고 있다 [2, 3]. 그림 1은 인체의 각 부분에 따른 인공이식 물질로서 사용되는 고분자 재료들을 좀더 자세히 나열 한 것이다. 그러나 이와 같은 재료



Ear & ear parts : acrylic, polyethylene, silicone, poly(vinyl chloride) (PVC)
Dentures : acrylic, ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE), epoxy
Facial prosthesis : acrylic, PVC, polyurethane (PU)
Tracheal tube : acrylic, silicone, nylon
Heart & hear components : polyester, silicone, PVC
Heart pacemaker : polyethylene, acetal
Lung, kidney & liver parts : polyester, polyaldehyde, PVC
Esophagus segments : polyethylene, polypropylene (PP), PVC
Blood vessels : PVC, polyester

Biodegradable sutures : PGA, PLA
Gastronintesinal segments : silicone, PVC, nylon
Finger joints : silicone, UHMWPE
Bones & joints : acrylic, nylon, silicone, PU, PP, UHMWPE
Knee joints : polyethylene

그림 1. 인체의 각 부분에 사용되는 고분자재료[3].

들을 생체재료로 사용하기 위해서는 몇 가지 갖추어야 할 전제 조건들이 있는데 이를 살펴보면 다음과 같다.

- 재료가 조직표면과 잘 융화하여야 한다.
- 맹독성과 발암성을 유발해서는 안된다.
- 화학적 불활성과 안정성을 가지고 있어야 한다.
- 적절한 물리적 강도와 피로 수명을 지녀야 한다.

표 1. 인체내에 사용되는 각종 재료 [2].

재 료	장 점	단 점	적용 예
고분자	탄력성	약함	봉합사, 혈관,
나일론	쉬운 가공성	시간에 따른 변형	귀, 코,
실리콘		분해 가능성	연조직
테프론®			
데이크론®			
금속	강함	부식 가능성	관절 대체재료,
티타늄	질김	무거움	뼈 플레이트,
스테인리스 강	연성		뼈 고정나사,
코발트-크롬 합금		치과용 임플란트	
금			
세라믹	생체적합적 불활성	깨지기 쉬움	치과적 응용,
산화 알루미늄	강한 압축강도	제조 어려움	힙 소켓
탄소		탄력성 없음	
하이드록시아파타이트			
복합재료	강함	제조 어려움	관절 이식재료
탄소-탄소	맞춤성		심장 판막

- 적절한 무게와 밀도를 지녀야 한다.
- 값이 비싸지 않아야 하며, 재생산, 가공의 용이성을 가지고 있어야 한다.

이상과 같은 여러 생학적, 물리적, 임상적, 기술적 조건을 만족할 수 있어야만이 비로소 우리 인체에 사용이 가능하다고 할 수 있다 [2]. 이 밖에도 여러 복잡하고 다양한 조건들과 더불어 생체재료를 사용하는데 있어서 가장 중요한 생체적합성이라는 것은 매우 중요하다고 할 수 있다.

본고에서는 생체적합성에 따른 의료용 고분자 재료를 크게 두 가지로 분류하여, 각각의 특징과 응용 분야에 대하여 고찰하고자 한다.

2. 생체적합성 고분자재료 (Biocompatible Polymeric Materials)

생체적합성 (biocompatibility)을 가지는 재료는 크게 두 가지로 구분되는데, 재료가 인체내에서 혈액과 접촉되었을 때 혈전 형성을 최소화 할 수 있는 즉 'bio-inert' 한 표면을 제공하는 특성을 가지는 혈액적합성 (blood compatibility)과 재료가 인체내에서 주변 조직과 친화성을 가지며 거부반응을 나타내지 않는 'bio-adhesive' 한 표면 특성을 가지는 조직적합성 (tissue compatibility)으로 구분할 수 있다 [4-8].

2.1 혈액적합성 고분자재료의 개발

심혈관계 또는 혈액과 접촉하게 되는 고분자 재료가 갖추어야 필수적인 요건은 혈전 형성을 최소화 할 수 있는 우수한 혈액적합성을 가져야 한다는 것이다. 지금까지 연구된 혈액적합성을 개선하기 위하여 연구된 방법을 크게 다음과 같이 3가지로 나눌 수 있다. 첫째는 혈관 내피세포를 고분자 재료에 적용하는 방법이다 [9]. 둘째는 고분자 재료 표면에 생물학적 처리를 하는 것으로써 재료 표면에 hydrogel, 알부민, 교원질 등을 도포하거나 [10, 11], 체내에서 생산되는 음이온성 다당류로 항혈전성을 가지는 헤파린이나 여러 항혈전 형성 물질을 재료 표면에 도포 혹은 고정하여 혈전 형성을 방지하는 방법들이 개발되고 있다 [12, 13]. 셋째는 고분자 표면의 친수화 [14], 소수성 고분자 물질의 도포 [15], 친수성-소수성의 미세구조 [16], PEO 분자의 도입 [17], 음전하 표면의 도입 [18], negative cilia model [19] 등 고분자 재료 표면의 물리·화학적 처리 방법으로 많은 연구가 행해지고 있으며, 최근에는 고분자 재료에 인지질을 도입하여 좋은 항혈전성, 단백질 흡착성, 양호한 투과성을 지닌 생체막과 유사한 표면에 대한 연구도 이루어지고 있다 [20]. 따라서 이러한 혈액 적합성 재료는 혈액과 직접 접촉하게되는 인공혈관, 인공 심장, 인공 판막, 혈액투석기 및 인공 심폐기 등 많은 분야에 응용되고 있다.

2.1.1 인공 혈관

초창기 인공 혈관의 재료로는 유리, 알루미늄, 금, 은 또는 PMMA 등을 튜브 형태로 제조하여 사용하였고, 1950년도 한국전쟁 당시 나일론, acylonitrile 계통의 공중합체가 쓰이기 시작하면서 혈관 대체용 재료도 비약적인 발전을 하였다. 현재 실용화 되고 있는 인공 혈관 재료로는 polyester 섬유를 직조하여 만든 Dacron®이라는 상품명의 대구경 인공 혈관 (그림 2)과 직경 6 mm 이하의 소구경 인공 혈관 재료로는 PTFE 소재의 Gore-TEX® 등이 널리 상용화 되고 있다. 이 중 대구경 혈관인 Dacron®은 직조가 쉽고 다공성이 커서 치유능력이 뛰어난 반면, 이러한 다공성으로 말미암아 이식 후 혈액 누출을 막기 위하여 이식 전에 미리 환자 자신의 혈액으로 예비 응혈 처리를 해야하는 불편함을 가지고 있다 [21, 22], 이러한 불편함을 해결하기 위하여 콜라겐이나 알진 등으로 도포 처리를 하기도 한다 [22, 23].

현재 인공 혈관 개발에 있어서 가장 핵심적인 관심사는 5 mm 이하의 소구경 인공 혈관을 개발하는 것이다. 실제로 Dacron®을 사용하여 만든 대구경 인공 혈관은 5년후 혈관 개통률이 85 - 95%인 반면, Gore-TEX®를 사용하여 만든 소구경 인공 혈관의 경우 3년후 혈관개통률이 30%로 매우 저조한 것으로 보고되었다 [24]. 이는 수술 기술의 문제 또는 동맥경화증의 진행 등의 요인과 더불어 재료 자체의 물리·화학적 특성 및 다공성, 탄성, 표면 특성 등이 혈관 내벽에 혈전을 유

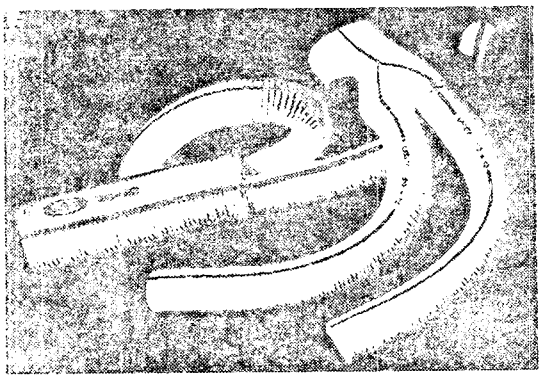


그림 2. Dacron® 소재로 직조한 대구경 인공혈관.

발시켜 혈관 폐색을 초래하기 때문이다 [24, 25]. 인공 혈관의 제조에 있어서 가장 이상적인 것은 바로 동물 또는 사람의 혈관에서 내피세포를 채취하여 고분자 재료 표면에 인공적으로 유착시키는 방법이다. 그러나 이 방법을 사용하는데 있어서 가장 어려운 점은 내피 세포의 채취 및 분리가 까다롭고 충분한 양의 확보가 어려우며 고분자 표면에서 떨어져 나가지 않고 고른 분포를 유지시키기 어렵다는 점이다 [26]. 혈관 내피의 중요한 기능은 세포 표면의 전하를 음극으로 유지하여 음전하를 가지는 혈소판의 부착을 방지하고 효소 물질을 분비하여 혈소판의 활성화을 억제시키며, 혈관벽의 중식으로 인한 혈관의 폐색을 예방하는 기능을 가지고 있는 동시에 내피에 손상을 입게되면 von Willebrand's factor, 혈소판 활성인자, thromboplastin, collagen 등의 여러 혈액 응고 인자들를 분비하여 응고를 촉진하게 하는 상반된 기능도 가지고 있다. 혈관 내피는 이러한 상반된 기능을 알맞게 조절함으로써 혈관 내피 생체내에 혈류를 일정하게 유지시킬 수 있다.

2.1.2 인공 심장

인공 심장 (그림 3)은 1982년 Utah 대학팀의 최초의 심장 이식 시술을 계기로 꾸준히 연구되어오고 있지만, 부피가 크고 구동에 필요한 에너지원의 제약, 혈액 응고, 인체 거부반응 등의 제약으로 말미암아 인공 심장의 영구적 이식은 아직 불가능한 실정이다. 그러나 심장 이식에 앞서 대기 환자의 생명을 연장해 주는 중요한 역할을 해 주고 있다[22]. 인공 심장은 구조적으로 혈액 펌프, 구동부, 에너지원, 계특부, 제어부 등으로 나뉘게 되며, 고분자 재료가 사용되어지는 것은 혈액과 접촉하는 부위에 PVC, 천연고무, 실리콘, PMMA, PU, 열가소성 elastomer 등이 사용되어지고 있다 [9]. 인공 심장의 설계시 요구되어지는 사항으로 혈액에 대한 손상이 없어야 하고 색전이 생성되지 않아야 하며 동력이 적게 들어야 되고 체내로 100% 이식이 가능해야 할 것 등이 있다 [21].

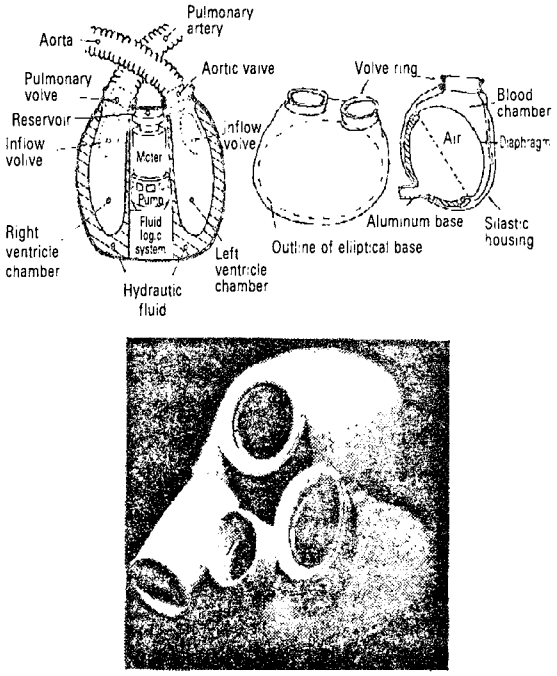


그림 3. 인공 심장의 설계도면 및 완성품 사진 [27, 28].

2.1.3 인공 판막

심장 내에서 혈류의 흐르는 방향을 일정하게 해주는 판막이 손상이 생겼을 때 이 기능을 대신 하기 위하여 인공 판막을 사용하게 된다. 인공 판막은 크게 기계식 판막 (mechanical valve), 조직판막 (tissue valve) 및 고분자 판막으로 나눌 수 있으며, 특히 기계식 판막의 경우 그 형태에 따라 butterfly leaflet, ball-in-the-cage, disk-in-the cage로 분류 할 수 있다. 인공 판막을 제조하는데 사용하는 고분자 재료로는 PP, poly(oxymethylene), 열분해카본 등이 주로 ball과 disk의 재료로 사용되고, PET 직물로 cage부분을 제조하고 있다 (그림 4). 인공 판막을 제조하는데 있어서 역시 유의하여야 할 점은 인공 혈관이나 인공 심장의 제조시와 마찬가지로 혈전 현상을 최소화 하여야 하며, 혈류 압력에 잘 견딜수 있도록 기계적 특성이 우수함과 동시에 소음 또한 없어야 한다 [29].

2.1.4 혈액 투석기 및 인공 심폐기

혈액 투석기는 신장의 기능에 이상이 있는 환자가 필요한 장치로서 체외에서 혈액을 순환시키면서 신장의 기능을 보조해 주는 역할을 하게 된다. 혈액 투석은 일반적으로 신부전증 환자에게 행하여지지만, 합병증 환자일 경우 혈액 여과와 혈액 흡착을 병행하게 된다. 혈액 투석기는 그 형태에 따라 평막(membrane), 튜브(tube), 그리고 중공사(hollow fiber) 등으로 구분할 수 있는데, 이들 중 현재 주로 사용하는 혈액 투석장치는

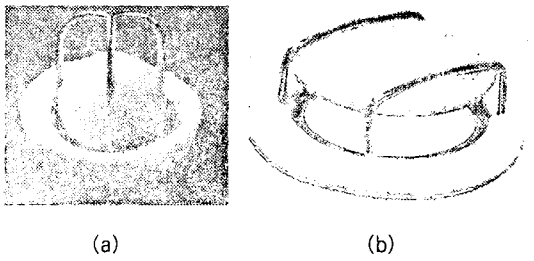


그림 4. 인공 판막의 대표적으로 사용하는 (a) ball-in-the-cage, (b) disk-in-the cage 형태.

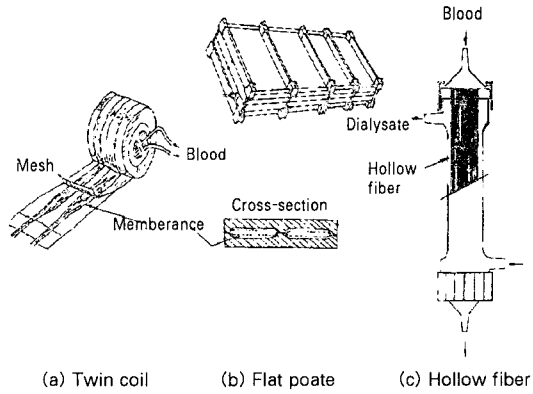


그림 5. 3가지 형태의 혈액 투석기 (인공 신장).

중공사 형태의 것이다. 이들 장치에 사용되는 고분자 재료로는 셀룰로오즈 또는 재생 셀룰로오즈가 대부분 사용되고 있고, 그 밖에도 polyacrylonitrile (PAN), PMMA, PVA, polyamide, polysulfone 등이 사용되고 있다 [21, 22]. 그림 5는 대표적인 혈액 투석기의 형태를 도식화하여 나타낸 것이다.

인공 심폐기는 개심 수술시에 폐를 대신하거나 급성폐부전환자의 호흡보조 장치로서 혈액투석기와 마찬가지로 체외로 혈액을 순환시켜 혈액에 산소를 공급해주고 이산화탄소를 배출시켜 주는 기능을 하는 일종의 인공폐 장치라 할 수 있다. 인공폐는 작동 형태에 따라 기포형태와 막 형태로 나눌 수 있는데, 기포형태는 혈액중에 미세 기포가 남아 있을 수 있고 혈액에 손상이 크기 때문에 최근에는 막형태의 것이 주로 사용된다.

그림 6은 대표적인 인공 심폐기의 형태를 나타낸 것이고 표 2에는 막형 인공폐에 사용되어지는 재료를 나타내었다. 이 들 막형 인공폐는 대부분 다공질의 PP 및 실리콘 고무를 사용하며, 이를 적층형, 코일형, 그리고 중공사 형태로 나눌 수 있다. 인공폐용 막은 균질막, 다공질막, 복합막 등의 형태가 있으며, 다공질 막은 가스투과계수와 막의 강도가 큰 중공사 형태로 많이 사용되고 있다 [21].

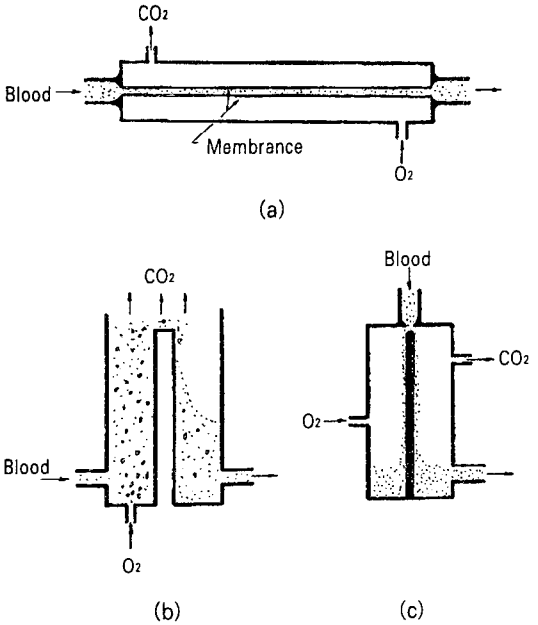


그림 6. 인공 심폐기의 계략도: (a) 막형, (b) 기포형, (c) film 형 [29].

표 2. 대표적인 막형 인공폐.

분 류	상 품 명	막의 종류 및 소재
적층형	LPM50 (3M)	다공질막, PP(Celgard, Celanese)
	CML (Cobe)	다공질막, PP
코일형	Kolobow (Sci-Med)	균질막, 실리콘 고무
중공사형	Capiox I (Terumo)	다공질막, PP(KPF-190M, Mitsubisi Rayoun)
	Merasilox (천공의과공업)	균질막, 실리콘 고무

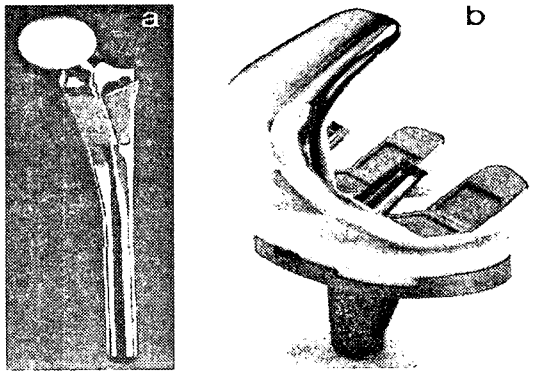


그림 7. 인공 관절: (a) 고관절 (b) 슬관절.

2. 조직적합성 고분자재료의 개발

전술한 바와 같이 생체적합성 고분자재료의 개발에 있어서 다른 한가지 중요한 것은 조직적합성 으로, 이는 다시 말하면 고분자재료 표면과 주변 조직세포와의 친화성을 갖도록 해주는 것이라고 할 수 있다. 세포와 고분자 재료와의 상호작용은 고분자가 가지고 있는 친수성/소수성기, 음이온/양이온 전하, 표면의 거칠음 정도, 단단함 정도, 동적 구조 등의 영향에 의해 세포와 고분자 표면과의 수소결합, 이온결합, 소수성 결합 등의 비특이성 (non- specific) 결합과 세포막 표면에 glycoprotein, collagen, fibronectin, 세포점착 및 증식인자, 인슐린, 저밀도 lipoprotein 등의 recepor가 존재하여 이들이 당쇄나 oligopeptide쇄를 갖는 합성고분자들과의 특이성 (specific) 결합의 두 가지로 구분할 수 있다 [21, 30].

조직적합성 고분자재료들은 인공 관절이나 뼈시멘트 등의 정형외과 재료, 인공 피부, 봉합사, 수술용 테이프/접착제, 그리고 조직공학 등 여러 분야에서 매우 유용하게 응용되고 있다.

2.2.1 정형외과 재료

정형외과 재료로서 가장 많이 쓰이는 고분자 재료는 골절 또는 골격뼈를 접합하기 위한 것으로 인공 고관절 (그림 7a), 인공 슬관절 (그림 7b)에 사용되는 상온경화형 PMMA 뼈 시멘트와 초고분자량체 폴리에틸렌 (ultra high molecular weight polyethylene, UHMWPE)을 들 수 있다. PMMA 뼈 시멘트는 1947년 Charnley경에 의해 최초로 시술에 성공하여 현재까지 널리 쓰이고 있다. 뼈 시멘트의 원리는 N, N'-dimethyl-p-toluidine이라는 중합촉진제가 들어 있는 MMA 단량체와 개시제인 benzoyl peroxide (BPO)가 섞여있는 분말상태인 PMMA의 두부분으로 구성되어 있어서 이를 혼합하면 중합이 개시되어 경화되면서 이식물을 고정시키게 되는 것이다. 그러나 이 재료의 시술에 있어서 중합시의 기포 생성, 중합열 발생에 따른 세포의 괴사, 시멘트/삽입물간의 계면의 헐거워짐 현상 등의 문제점을 가지고 있다 [31, 32]. 최근 이러한 문제점을 해결하기 위하여 Kevlar [33]나 탄소 섬유 [34]를 복합재료로 만들어서 기계적 물성을 높이고, N-carbazole과 tri-n-butylborane을 혼합하여 중합 온도를 낮추려는 등의 시도를 해오고 있으며 [35], "PMMA precoating"이라는 기술이 개발되어 계면의 헐거워지는 문제를 많이 해결하였다 [36].

인공 고관절 골두 (acetabulum cup)로 쓰이고 있는 UHMWPE는 시간이 경과함에 따라 마모 파편이 생성되기 때문에 [37] 이를 해결하기 위한 많은 연구가 진행되고 있다. 또한 현재 주로 사용하고 있는 금속재질의 판 (plate)나 나사 등이 골절된 골격뼈를 접합하기 위해서 사용되고 있으나, 부식되거나 느슨해 지는 등의 문제점을 가지고 있어서 이를 해결하기 위하여 최근에는 PLA, PGA 등의 생분해성 고분자 재료

로 제조된 판이나 나사 등을 이용하여 종래와 달리 제거 수술 없이 자연적으로 시간이 지남에 따라 분해되게 하는 연구가 활발히 진행되고 있다.

2.2.2 인공 피부

인공 피부는 화재 사고로 인한 화상 환자의 손상된 피부를 재건하기 위한 수단으로 상피성 회복의 일차적 치료와 더불어 본래의 피부와의 차이를 최소화 할 수 있는 미용적인 효과도 매우 중요하므로 연구개발시 고려되어야 한다.

피부는 콜라젠이라는 주된 성분으로 구성되어 있는데, 초기의 인공 혈관은 이러한 콜라젠과 같은 단백질류의 재료가 사용되었다. 그러나 이러한 콜라젠 성분의 인공 혈관을 사용시 주변 세포에서 분비하는 collagenase에 의해 그 형태가 빠르게 변형되어 기계적 안정성이 부족하고 상처 부위에서의 내구력도 불충분한 것으로 나타났다. 의료용 합성 고분자 재료들의 개발이 점차 진행되면서 생분해성 합성 고분자 재료가 표피세포의 지지체 역할을 하는 재생조직의 틀로 사용될 수 있는 이중층 매트릭스가 개발되었다. 이중층 매트릭스의 주성분은 poly(ethylene oxide) : poly(butylene terephthalate) 공중합체와 탄성을 가진 segmented polyether/ester로 만들어진 조밀한 윗층과 같은 공중합체나 생분해성 특성을 가지는 PLLA로 만들어진 다공성의 아래층으로 구성되어 있다. 최근 활발한 인공 피부에 대한 연구 결과, 생체조직 공학기법으로 제조된 Dermagraft* (그림 8)와 Apligraf* 라는 상품명을 가지는 인공 피부가 미국 식품의약청 (FDA)으로부터 승인을 받았다.

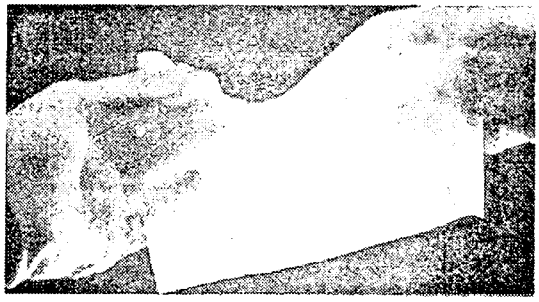


그림 8. 미국의 Advanced Tissue Sciences사가 개발한 인공 피부 (Dermagraft*).

2.2.3 봉합사, 수술용 테이프 · 접착제

일반적으로 수술용으로 많이 쓰이는 봉합사의 구분은 체내에서의 보전에 따라 흡수성 (absorbable)과 비흡수성 (non-absorbable)으로, 제조된 원료에 따라 장사 (catgut), silk, cotton으로 제조된 천연사와 Nylon, PE, PP, polyester,

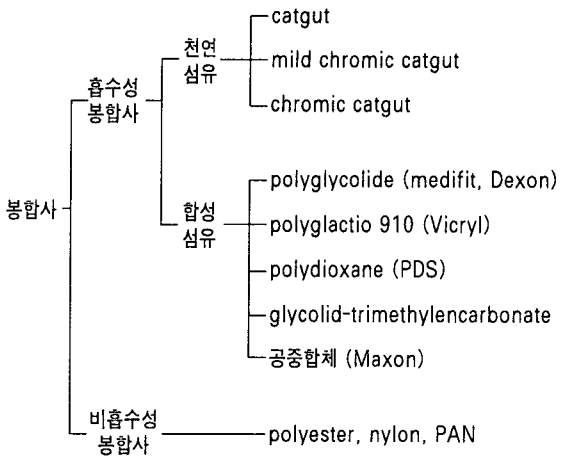


그림 9. 제조 원료에 따른 봉합사의 분류.

PAN, PLGA 등으로 제조된 합성사로, 그리고 물리적 형태에 따라 단섬유 (monofilament)나 합사 (multifilament)로 나눌 수 있다 (그림 9).

수술용 테이프와 접착제는 비교적 가벼운 상처를 치유하는데 사용하는 것으로, 상처의 양 끝에 적당한 인장력을 부여하여 봉합을 용이하게 하고 상처 부위를 청결히 유지하는 것으로 상처 치료를 촉진함과 동시에 병원균 등의 침입을 억제하는 특징을 가지고 있다. 현재 생체조직 봉합용으로는 알킬 시아노아크릴레이트 계통의 접착제가 널리 사용되고 있다. 이러한 수술용 접착제는 그림 10에서 볼 수 있듯이 접착 강도가 봉합사에 비하여 절반의 수준까지 밖에 미치지 못하기 때문에 비장 (spleen), 간, 신장, 폐 등의 깨지기 쉬운 장기들의 접합 재료로서는 그 사용 범위가 제한적이라 할 수 있다 [21]. 그러나 최근들어 옥틸 시아노아크릴레이트가 Dermabond 라는 상품명으로 미국 FDA의 승인을 얻어 피부봉합용 접착제로 사용되고 있다.

2.2.4 조직공학

조직공학 (tissue engineering)이란 용어는 1988년 캘리포니아에서 개최된 최초의 조직공학 심포지엄에서 정의되었는데, 즉 "조직공학이란 과학의 발달과 함께 등장한 새로운 분야의 하나로서, 생명 과학과 공학의 기본 개념과 기술을 통합 응용하여 생체 조직의 구조와 기능 사이의 상관 관계를 이해하고 나아가서 생체 조직의 대용품을 만들어 이식하므로서 우리 몸의 기능을 유지, 향상 또는 복원하는 것을 목적으로 하는 응용 학문이다"라고 기술하고 있다 [39]. 기본적인 조직공학 기법을 요약하면, 먼저 환자의 몸에서 필요한 조직 채취하고 그 조직편으로부터 세포를 분리한 다음 분리된 세포를 배양을 통

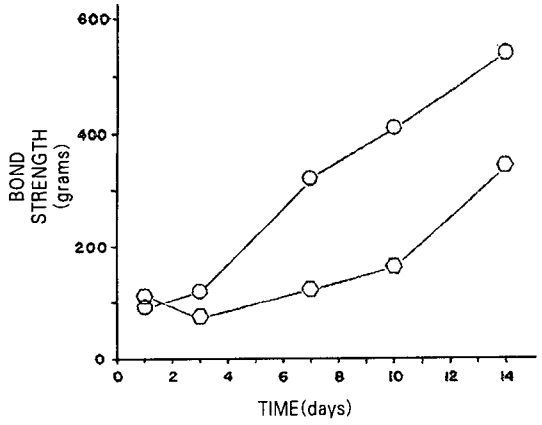


그림 10. 봉합사와 접착제의 접착 강도 [38].

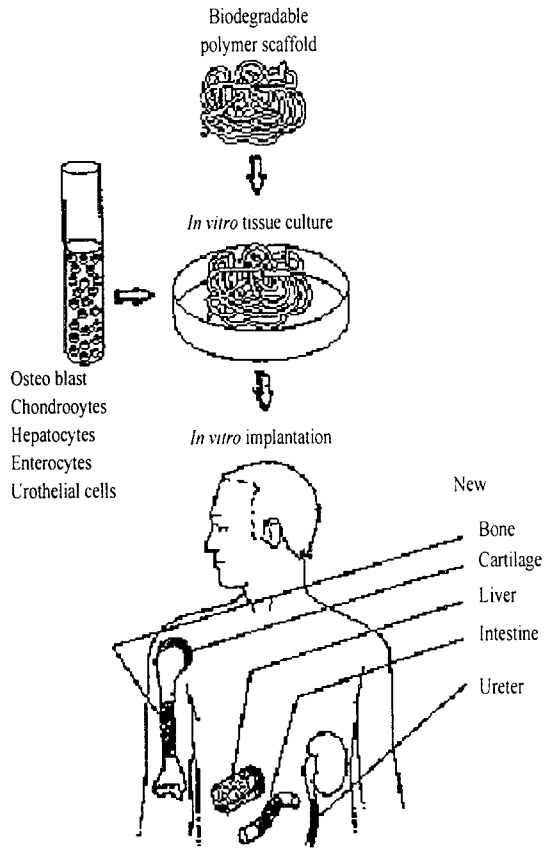


그림 11. 조직공학의 기본개념 [40].

하여 필요한 양만큼 증식시키고 다공성을 가지는 생분해성 고분자 지지체에 심어 일정기간 체외 배양한 뒤 이 하이브리드형 세포/고분자 구조물을 다시 인체 내에 이식하는 것이다 (그림 11). 이식 후 세포들은 신생 혈관이 형성될 때 까지는 체액의 확산에 의해 산소와 영양분을 공급받다가 인체내에 혈관이 자라 들어와 혈액의 공급이 이루어지면 세포들이 증식 분화하여 새로운 조직 및 장기를 형성하고 고분자 지지체는 분해되어 없어지게 되는 기법을 응용하는 것이다. 그림 12는 생체조직 공학기법의 실예로 연골 세포를 이용하여 토끼의 귀에 인간의 귀의 대체물을 만든 사진을 보여주고 있다. 조직공학의 역사는 1988년 이래로 약 10년 정도의 역사를 가지는 신생 학문으로 공학, 세포학, 의학 등의 다학제간의 긴밀한 협조로서 이루어지는 학문으로 미래를 주도할 생명 과학 분야의 신기술의 하나로 전망이 매우 밝다고 할 수 있다. 조직공학에서 중요한 요소는 무엇보다도 필요한 조직을 배양하기 위한 적절한 세포의 선택, 조직 형성의 틀을 제공하는 생체 분해성 재료, 조직공학 기법에 의해 제조되어진 인공장기가 이식되어질 생체내의 환경이라고 할 수 있다. 조직공학에 사용 되어질 세포는 건강해야 함은 필수이고 세포 고유의 기능을 잘 수행해야 한다. 뿐만 아니라 다음의 여러 요소도 갖추어야 한다. 먼저, 세포외 기질의 분비 기능과 다른 세포 혹은 생체재료와 반응하여 3차원적인 조직의 형이 가능하여야 한다. 또한 세포를 체외에서 배양할 수 있을 만큼의 충분한 양의 확보가 중요하며, 면역학적 거부반응을 잘 고려하여 자가 혹은 이종 세포의 신중한 선택이 중요하다고 할 수 있다.

그림 12. 조직 공학적 기법으로 만든 인공 귀 [26].

1960년경 PLA, PGA 등의 생분해성 고분자의 합성법의 발견 당시에는 가공이 어렵고 가공중 혹은 사용중에 생분해됨으로써 물성이 변하는 단점으로 인하여 등한시 되었으나, 최근 조직공학에서 여러 가능성이 알려져 이를 이용한 연구가 활발하게 진행되어 왔다. 표 3은 지난 10년간 새롭게 합성된 대표적인 생분해성 고분자를 나타낸 것이다 [41]. 이들 중 조직공

학에서 주로 쓰이고 있는 생분해성 고분자는 유일하게 미국 FDA에서 인체내 사용 가능한 고분자로 승인 받은 PLA, PGA 및 그들의 공중합체인 PLGA 등이다 [42-44]. 이들 생분해성 고분자는 폴리에스터 계통의 고분자들로 생체내 분해 메카니즘을 살펴보면 다음과 같다. 먼저, PLA와 PLGA는 가수분해에 의해 단량체 형태인 젖산으로 분해되며 tricarboxylic acid (TCA) cycle에 의하여 체외로 제거되는데 최종 분해물질인 H_2O와 CO_2는 폐와 뇨를 통해서 방출된다. 반면에 PGA는 가수분해 뿐만 아니라 비특이성 에스테라제와 카르복시펩티다제에 의하여 효소적으로도 분해가 되는데 글리콜산이 뇨를 통해서 방출이 되거나 TCA cycle로 들어가서 H_2O와 CO_2로 분해된다 [41]. 이들의 분해 속도는 이식된 부분에서의 혈액 공급량, 고분자의 결정화도 및 형태, 가공시의 열이력, 분자량 및 분자량 분포, 생체조직과 접촉하는 기하학적 형태 및 표면적, 수분의 섭취정도, 공중합체의 경우 젖산과 글리콜산의 조성비, 가공의 형태, 멸균형태, 표면의 적심성 등의 인자에 의해 결정된다 [45]. 표 4에 이들의 생분해 정도를 나타내었다.

표 3. 여러 가지 생분해성 고분자의 기계적 성질.

Polymer	Tg (℃)	Tm (℃)	Tensile strength (MPa)	Tensile modulus (MPa)	Flexural modulus (MPA)	Elongation Yield (%)	Elongation Break (%)
Poly(glycolic acid) (Mw : 50,000)	35	210	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Poly(lactic acids)							
L-PLA (MW : 50,000)	54	170	28	1200	1400	3.7	6.0
L-PLA (MW : 100,000)	58	159	50	2700	3000	2.6	3.3
L-PLA (MW : 300,000)	59	178	48	3000	3250	1.8	2.2
D,L-PLA (MW : 20,000)	50	-	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
D,L-PLA (MW : 107,000)	51	-	29	1900	1950	4.0	6.0
D,L-PLA (MW : 550,000)	53	-	35	2400	2350	3.5	5.0
PLGA 85 : 15	50~55	-	-	-	-	-	-
PLGA 75 : 25	50~55	-	-	-	-	-	-
PLGA 65 : 35	45~50	-	-	-	-	-	-
PLGA 50 : 50	45~50	-	-	-	-	-	-
Poly(β-hydroxybutyrate) (MW: 422,000)	1	171	36	2500	2850	2.2	2.5
Poly(ε-caprolactone) (MW : 44,000)	-62	57	16	400	500	7.0	80
Polyandhydrides[a]							
Poly(SA-HDA andhydride) (MW : 142,000)	n/a	49	4	45	n/a	14	85
Poly(ortho esters)[b]							
DETOSU:t-CDM:1,6-HD (MW : 99,700)	55	-	20	820	950	4.1	220
Polyiminocarbonates[c]							
Poly(BPA imminocarbonate) (MW : 105,0010)	69	-	50	2150	2400	3.5	4.0
Poly(DTH imminocarbonate) (MW : 103,000)	55	-	40	1630	n/a	3.5	7.0

[a]A 1:1 copolymer of sebacic acid (SA) and hexadecanedioic acid (HDA)

[b]A 100:35:64 copolymer of 3,9-bis(ethylidene 2,4,8,10-tetraoxaspiro[5,5] undecane) (DETOSU), trans-cyclohexane dimethanol(t-CDM) and 1,6-hexanediol (1,6-HD)

[c]BPA: Bisphenol A; DTH: desaminotyrosyl-tyrosine hexyl ester.

표 4. 여러 가지 생분해성 고분자의 단량체의 종류 및 공중합 조성비에 따른 분해기간 [46].

고 분 자	완전분해시간 (개월)
Poly(L-lactic acid)	18 ~ 24
Poly(D,L-lactic acid)	12 ~ 16
Poly(glycolic acid)	2 ~ 4
Poly(D,L-lactic-co glycolic acid, 50 : 50)	2
Poly(D,L-lactic-co glycolic acid, 70 : 30)	6
Poly(D,L-lactic-co glycolic acid, 85 : 15)	10

표 5. 각 질환에 대한 조직공학적 연구의 응용 [26].

장 기	병변 또는 질환	조직공학적 응용
신경계	파킨슨씨병, 헌팅톤씨병, 통증	뇌 세포 이식, 부신 수질 크로마핀 세포 이식
	중추 신경 손상	슈반씨 세포 이식, 신경 영양 인자 투여
	말초 신경 손상	신경유도관, 슈반씨 세포 이식, 신경 영양 인자
심혈관계	동맥 경화, 혈관 손상	인공 생체 혈관
	심장 판막 질환	인공 생체 판막
	심근경색증	골격근 모세포 이식
혈액	재생 불량성 빈혈	골수 조혈 모세포 이식
간	간 경화증, 대사성 간 질환	인공 생체 간
감각 기관	각막 손상	인공 생체 각막
	망막 변성증	망막세포, 망막 상피세포 이식
	소음성 난청	청각 세포 이식
비뇨생식기	신부전증	인공 생체 신장
	방광, 요로 결손	인공 생체 방광 및 요로
	남성 불임, 선천성 고환 결핍증	정자 모세포, 고환 세포 이식
	방광 요관 역류	내시경적 세포 충전제 요법
소화기	짧은 창자 증후군	인공 생체 장
근골계	두개골, 뇌막 결손	인공 생체 두개골, 뇌막
	관절 및 인대 손상	인공 생체 연골, 인대
	수지 절단	인공 생체 수지
	기관지 손상 및 결핍증	인공 생체 기관지
내분비계	당뇨병	췌도 이식
	뇌하수체 부전증	뇌하수체 세포 이식
	부갑상선 기능 저하증	부갑상선 세포 이식
피부	광범위 화상, 당뇨성 피부 궤양	인공 생체 피부
	미용 성형	연골 및 지방조직 이식
치아	치아 결손, 치주 조직 결손	인공 생체 치아 및 치주 조직

조직공학에서 생분해성 고분자재료가 갖추어야 할 주된 요건은 세포가 재료 표면에 유착하여 3차원적 구조를 가진 조직을 형성할 수 있도록 틀의 역할을 충분히 해내야 하며, 이식된 세포와 숙주 세포 사이에 위치하는 중간 장벽으로써의 역할을 충분히 해내야 하는데, 이는 이식 후 염증반응이나 이물 반응이 일어나지 않도록 면역학적으로 불활성해야 함을 의미한다. 또한 이식된 세포가 충분히 조직으로써 제기능과 역할을 하게 되면 필요에 따라 생체 내에서 분해되어 없어질 수 있는 생분

해성을 지녀야 한다.

배양된 세포와 고분자 재료가 체내에 이식이 되면 체외와는 전혀 다른 생화학적, 물리적 환경에 놓이게 되는데, 생화학적 환경을 결정 짓는 요소는 이식물이 위치하는 장소와 생체 재료의 투과성, 물질 수송력이라고 할 수 있다. 이식물이 위치하는 주위환경은 세포의 생존률과 기능에 중요한 역할을 하므로 신중히 고려되어야 한다. 세포는 주위의 산소나 영양분의 공급이 충분해야 잘 성장할 수 있는데, 인공 생체조직 내에서 가장 안쪽에 위치한 세포들은 이러한 공급원들로부터 가장 멀리 위치하게 되어 성장에 불리한 상태에 놓이게 된다. 따라서 그 사이의 장벽인 생체재료의 투과성을 적적히 조절하거나 그 재료의 투과성에 따라 주위환경을 바꾸어 주어야 한다. 이러한 생화학적 환경과 더불어 중요한 것은 물리적 환경을 들 수 있는데, 생체 내의 모든 세포는 주위 조직으로부터 각각 일정한 물리적 영향을 받고 있으며 이 물리적 영향 또한 세포의 기능에 영향을 미치게 된다. 예를 들어 혈관 내피세포의 경우 혈액의 흐름으로 인한 압력이 세포의 모양과 구조를 변화시킬 뿐 아니라 세포외기질의 구성까지도 변화시킨다. 또한 세포막에 표현되는 단백질 분자들에까지 영향을 미치는 등 세포의 성질까지도 변화시키게 된다. 따라서 이러한 세포에 영향을 미치는 생체내 환경 또한 조직공학에 있어서 매우 중요한 요소 중의 하나라고 할 수 있다. 조직공학은 그 응용분야가 매우 다양하게 발전해 오고 있는데, 조직공학의 선구자 중의 한사람인 Eugene Bell은 적용 범위에 따라서 다음과 같이 분류하였다 [26].

- 세포를 이용한 결손조직 대체
- 생체재료를 이용한 재생의 유도
- 조직 또는 장기를 대신하는 모델시스템
- 유전적으로 개량된 세포의 이식
- 인공 삽입물의 표면처리

표 5는 각 장기의 병명 또는 질환에 따른 조직 공학적 응용예를 나타내고 있다.

3. 결 론

이상에서 살펴본 바와 같이 의료용 고분자는 의료 분야에서 보다 효율적인 치료는 물론 나아가 인간의 생명 연장에 대한 욕망을 충족시키기 위해 수세기 동안 끊임없이 수많은 과학자들에 의해 연구되고, 발전되어 왔다. 그러나 아직까지 인체와 이식 재료간의 거부반응, 장기간 사용하고 이상적인 생체적합성 재료의 개발 등 해결해야 할 문제들은 산적해 있고 새로운 장기의 개발에도 끊임없는 관심과 연구 개발에 부단한 노력을 해야 될 뿐만 아니라 학문분야에서도 의학, 생물학, 공학 등의 다 학제간의 활발한 교류가 필요하다.

특히 조직공학은 현대 사회의 많은 사회적, 윤리적 문제를 가지고 있는 장기 이식의 수급불균형 문제를 해결할 수 있는 유일한 방안으로 보다 안전하고 효과적인 인공 장기 개발에 많은 투자와 공동연구가 지속적으로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

[1] Y. H. Kim, K. D. Park, and D. K. Han, "Blood compatible polymers", in Polym. Mater. Encycl., J. C. Salamone, ed., CRC Press, Boca Raton (1996).

[2] J. D. Bronzino, ed., Biomedical Engineering Handbook, CRC Press, Boca Ration, FL (1996).

[3] B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, and J. E. Lemons, Biomaterials Science: An Introduction of Materials in Medicine, Academic Press, SD (1996).

[4] Y. H. Kim, D. K. Han, and K. D. Park, "Negative Cilia concept for Thromboresistance", in Handbook of Biomaterials and Applications, D. E. Altobelli, E. R. Schwartz, M Yaszemski, J. Gresser, D. Trantolo, and D. L. Wise, eds., Marcel Dekker (1995).

[5] H. B. Lee, in Frontiers of Macromolecular Science, T. Saegusa, T. Higashimura, and A. Abe, Blackwell Scientific Publications, London, 579 (1989).

[6] C. P. Sharma and M. Szycher, eds., Blood Compatible Materials and Devices: Perspective Toward the 21st Centry, Technomic Publishing Co., Lancaster, PA (1992).

[7] R. I. Leininger and D. M. Bigg, Handbook of Biomaterial Evaluation, Macmillian Publ. Co., NY (1986).

[8] M. Szycher, ed., Biocompatible Polymers, Metals and Composites, Technomic Publishing Co., Lancaster, PA (1983).

[9] T. L. Foxall, K. R. Auger, A. D. Callow, and P. Libby, "Adult human endothelial cell coverage of small-caliber Dacron and polytetrafluoroethylene vascular prostheses", J. Surg. Res., 41, 158 (1986).

[10] J. A. Hubbell and J. L. West, "Hydrogels for

manipulating post-surgical healing", Proceedings of the 2nd International Conference on Cellular Engineering, La Jolla, CA, International Federation of Medical and Biological Eng. (1995).

[11] J. D. Rumisek, C. E. Wade, K. Kaplan, C. V. Okerberg, J. H. Corley, M. J. Barry, and J. S. Clarke, "The influence of early surface thromboreactivity on long-term arterial graft patency", Surgery, 105, 654 (1989).

[12] Y. Miura, S. Aoyugi, Y. Kusada, and K. Miyamoto, "The characteristics of anticoagulation by covalently immobilized heparin", J. Biomed. Mater. Res., 14, 619 (1980).

[13] R. K. Forster and F. Bernath, "Analysis of urokinase immobilization on the polytetrafluoroethylene vascular prosthesis", Am. J. Surg., 156, 130 (1988).

[14] J. D. Andrade. H. B. Lee. M. S. Jhon. S. W. Kim, and B. Hibbs Jr., Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 19, 1 (1973).

[15] A. G. Garfinkle, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 30, 432 (1984).

[16] Jiamin Xu, Hanking Gu, et al., Polymer J., 17, 1305 (1985).

[17] J. H. Lee, H. B. Lee, and J. D. Andrade, "Blood compatibility of polyethylene oxide surfaces", Prog. Polym. Sci., 20, 1043 (1994)

[18]D. K. Han, S. Y. Jeong, K.-D. Ahn, Y. H. Kim, and B. G. Min, J. Biomater. Sci., Polymer Ed., 4, 579 (1993).

[19] D. K. Han, S. Y. Jeong, and Y. H. Kim, "Negative cilia concept for thromboresistance: synergistic effect of PEO and sulfonate groups grafted onto polyurethanes", J. Biomed. Mater. Res., 25, 561 (1991).

[20] K. Ishihara, N. Nakabayashi, K. Nishida, M. Sakakida, and M. Shichir, "Designing biocompaatible materials", Chemtech., Oct., 19 (1993).

[21] G. S. Khang and H. B. Lee, "Recent development trends and future of polymeric biomaterals", J. Biomed. Eng. Res., 20(1), 1(1999).

[22] J. H. Lee, "Development and applications of biocompatible polymers", Recent Advances in Bioprocess Eng., 4, 1 (1996).

[23] H. B. Lee, B. C. Shin, G. S. Khang, and J. H. Lee, U.S. Patent 5,415,619 (1995).

[24] J. I. Zarge, P. Huang, and H. P. Greisler, "Cardiovascular system: blood vessels", in R. Lanza, R. Langer, W. Chick, eds., Principles of Tissue Engineering, Academic Press, Austin (1997).

[25] A. Yeager and A. D. Callow, "New graft materials and current approaches to an acceptable small diameter vascular graft", Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 34, 88 (1988).

[26] I. W. Lee, et al: "Tissue Engineering: History and Concepts", in Tissue Engineering: Concepts and Applications, Chap. 1, J. J. Yoo and I. W. Lee, eds., Korea Medical Publishing Co. (1998).

[27] H. Lee and K. Neville, Handbook of Biomedical Plastics, Pasadena Technology Presss, Pasadena, Calif. (1971).

[28] W. J. Kolff, Artificial Organs, J. Wiley and Sons, New York (1976).

[29] J. B. Park and R. Lakes, "Biomaterials : An Introduction", 2nd ed., Plenum Press, NY (1992).

[30] D. K. Han, S. Y. Jeong, K.-D. Ahn, Y. H. Kim, and B. G. Min, J. Biomater. Sci. Polym. Ed., 4, 579 (1993).

[31] J. B. Park, Ann. Biomed. Eng., 20, 583 (1992).

[32] E. W. Morscher, Clin. Orthop. Rel. Res., 274, 172 (1992).

[33] B. Pourdeyhimi, H. D. Wagner, and P. Schwartz, J. Mater. Sci., 21, 4468 (1986).

[34] R. M. Pilliar, R. Blackwell, I. Macnab, and H. U. Cameron, J. Biomed. Mater. Res., 10, 893 (1976).

[35] H. B. Lee and D. T. Turner, J. Biomed. Mater. Res., 11, 671 (1977).

[36] J. B. Park, W. Barb, A. F. von Recum, and G. H. Kenner, J. Biomed. Mater. Res., 16, 459 (1982).

[37] B. M. Wroblewski, M. Lynch, J. R. Atkinson, D. Dowson, and G. H. Isaac, J. Bone Joint Surgery, 69B, 61 (1987).

[38] S. Houston, J. W. Hodge, Jr., D. K.Ousterhour, and F. Leonard, J. Biomed. Mater. Res., 3, 281 (1969).
[39] R. Skalak and C. F. Fox, Tissue Engineering, Alan R. Liss, Inc., NY (1988).
[40] R. Langer and J. P. Vacanti, "Tissue engineering", Science, 260, 920 (1993).
[41] B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, and J. E. Lemons, Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine, Academic Press (1996).
[42] A. M. Reed and D. K. Gilding, Polymer, 22, 342 (1981).
[43] I. Engelberg and J. Kohn, Biomaterials, 12, 292 (1994).
[44] N. A. Peppas and R. Langer, "New challenges in biomaterials", Science, 263, 1715 (1994)
[45] C. M. Agrawal, P. E. Gabriele, G. Niederauer, and K. A. Athanasiou, Tissue Engineering, 1, 241 (1995)
[46] T. G. Park, "Changes of biomaterials in biologic environment" in Tissue Engineering: Concepts and Applications, Chap. 5, J. J. Yoo and I. W. Lee, eds, Korea Medical Publishing Co. (1998)

저 자 약 력

성명 : 주 영 민

❖약력

1996년 한남대학교 고분자학과 (학사)
1999년 한남대학교 고분자학과 (석사)
1999년-현재 KIST 생체재료연구센터 (인턴연구원)

* 전 공 분 야 : 고분자 재료
* 주 관심분야 : 의료용 고분자

성명 : 안 광 덕

❖약력

1972년 서강대학교 화학과 (학사)
1979년 한국과학원 화학과 (이학박사)
1980년 University of Arizona 화학과 (Post-Doc.)
1981년-1986년 미국 IBM 연구소 (객원연구원)
1979년-현재 KIST 생체재료연구센터 (책임연구원)

* 전 공 분 야 : 고분자 재료
* 주 관심분야 : 광감성 고분자, 분자인식

성명 : 한 동 근

❖약력

1983년 한양대학교 섬유공학과 (학사)
1985년 한양대학교 섬유공학과 (석사)
1993년 서울대학교 의용생체공학과 (공학박사)
1995년-1996년 미국 Caltech (Post-Doc.)
1985년-현재 KIST 생체재료연구센터 (책임연구원)

* 전 공 분 야 : 생체재료
* 주 관심분야 : 의료용 고분자, 기능성 고분자