

고분자재료를 이용한 의료기기의 위해물질

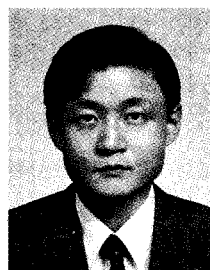
이 창 형 · 유 규 하 · 이 해 광

1. 개 요

최근 고부가가치산업인 의료기기에 대한 관심이 높아지면서 여러 분야에 걸쳐 수많은 의료용 소재에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 그 중 고분자재료는 금속 등과 같은 기타 소재와는 달리 다양한 특성(가격, 경량, 성형)을 갖고 있어 의료기기에 이용이 급증하고 있다. 2000년에는 의료기기 소재 중 고분자가 차지하는 비율이 80%를 점할 것으로 예상된다.¹ 표 1은 의료기기로 사용되고 있는 일부 고분자재료 및 이를 이용한 응용분야를 정리해 놓은 것이다. 표에서 알 수 있듯이 고분자재료를 이용한 의료기기로는 주사기에서 심장판막에 이르기까지 광범위하고 다양하다. 의료기기는 인체에 삽입하거나 접촉하여 사용하므로, 기기뿐만 아니라 기기에 사용된 재료 또한 매우 높은 수준의 안전성 및 안정성이 요구된다. 의료기기의 사용 목적은 질병 치료에 도움을 주는 것이므로, 인체에 부적합한 재료 혹은 소재는 아무리 성능이 뛰어나다 할지라도 의료기기에 이용될 수 없다. 고분자재료는 원래 산업용으로 개발

된 것으로서 인체적합성이 고려되지 않은 것이 대부분이다. 한편, 분석기기 감도의 향상에 힘입어 의료기기에 함유되어 있는 미세한 잠재적 독성물질까지 검출되고 있으며 의료용구에 대한 일반인의 관심이 높아져, 의료용 고분자재료에 대한 잠재적 위해요소를 주의 깊게 조사하지 않을 수 없게 되었다.

일반적으로 의료기기는 의약품에 비해 법적 규제가 엄격하지는 않지만 금후 의료기기의 발전과 더불어 안전성과 유효성 면에서의 규제 강화가 검토될 것으로 생각된다. 따라서 미국을 비롯한 선진 각국은 엄격한 기준 및 시험방법을 설정하여 의료용구의



유규하

1987 서울대학교 미생물학과(학사)
1989 서울대학교 의공학전공(석사)
1989 서울대학교 의공학전공(박사)
1993 서울대학교 의공학연구소
상근연구원
1995 The Scripps Research Institute(Post-doc)
1996~ 현재 식품의약품안전청 의료기기평가부 보건연구원



이창형

1985 한양대학교 섬유화학(학사)
1993 일본동경공업대 유기재료공학과(석사)
1996 일본동경공업대 유기재료공학과(박사)
1996 한국과학기술연구원(Post-doc)
1997 국립기술품질원 위축연구원
1998~ 현재 식품의약품안전청 의료기기평가부 보건연구원



이해광

1987 명지대학교 전기공학과(학사)
1989 연세대학교 전기공학전공(석사)
1981 국립보건원 보건연구사
1993 국립보건원 보건연구원
1996 식품의약품안전본부 방사선표준과 과장
1997~ 현재 식품의약품안전청 의료기기평가부 과장

Hazardous Substances in the Medical Devices Used Polymeric Materials

식품의약품안전청 의료기기평가부 의료기기규격과(Chang Hyung Lee, Gyu Ha Ryu and Hae Kwang Lee, Medical Devices & Radiation Health Department, 5, Nokbun-Dong, Eunpyong-ku, Seoul, Korea)

표 1. Polymers Used in Biomedical Devices

Polymers	Applications
Polyethylene	카테터 내층, 카테터 호올더, 인공신장기용혈액회로의 캡 및 크램프, 수액셋트의 프로텍터, 주사침기, 기관용튜브카테터의 케플러, 혈관접속용기구의 조절기, 산소호흡기의 마스크, 혈액저장용기의 캡, 혈액저장용기의 롤러 크램프
Polypropylene	주사기의 실린더·허브·플런저, 채혈·수혈세트의 선별칼럼, 주사침의 침캡(외부)·침기, 수액셋트의 커넥터·커넥터 캡·고정핀, 혈관접속용기구의 캡, 기관용튜브카테터의 커넥터, 의약품주입용기구의 주사침 마개, 비이식형혈관접속용기구의 마개, 수액셋트의 슬라이드 크램프
Polycarbonate	혈관내카테터의 바늘 몸통, 마취액주입키트의 바늘 허브, 심혈관용 산화기, 수액셋의 체크밸브, 혈관스텐트의 허브, 인공심폐용혈액회로, 혈관접속용기구의 연결커넥터, 투관침의 Blunt Clear Window, 심혈관용산화기의 저장조 Turret, 인공신장기용 투석기의 하우징
Poly(vinyl chloride)	혈액저장용기, 주사기의 Gasket, 채혈·수혈세트, 혈액저장용기의 튜브, 수액셋트의 연결관·침적통·Y자관, 심혈관용산화기의 검체채취라인, 기관용튜브카테터, 인공심폐용혈액회로의 캡, 카테터케플러의 튜브, 비이식형혈관접속용기구, 인공신장기용혈액회로의 튜브
Nylon12	창상피복재 필름, 혈관 스텐트 몸체·벌룬, 경피카테터의 셰프트·튜브, 위장용 튜브카테터의 허브·셰프트
PTFE	인공심장판막의 어셈블링, 고막조루술용 튜브의 튜브
Ethylene Vinyl Alcohol(EVA)	혈액저장용기의 포트튜브·외향튜브, 혈액저장용기의 라벨 포켓

생체적합성을 평가하고 있다. 그러나, 의료기기의 잠재적 독성에 대한 결론이 확실한 과학적 사실 및 근거에 의해 이루어져야함에도 불구하고 의료기기의 가치를 결정하는데는 감정적 요인이 보다 더 중요시되고 있다. 본 고에서는 이들 상황을 근거로 의료기기의 위해성 평가에 대한 국제적인 시험기준과 최근에 문제화되고 있는 고분자 내분비장애물과 관련된 조사연구에 대해 고찰하고자 한다.

2. 의료기기 생물학적시험

2.1 의료기기의 종류와 생물학적시험의 필요성에 대하여

의료기기는 유효하면서 동시에 안전해야 한다. 유효하다는 것은 일정 수준이상의 기능, 성능, 성질, 강도 등을 갖고 있다는 것이며, 안전하다는 것은 의료기기 사용자에게 위해하지 않다는 것이다. 의료기기의 안전성 확보에는 두 가지 측면이 있다. 첫째는 기능면에서의 안전성이고 다른 하나는 생물학적 안전성인데, 본 장에서는 생물학적 위해성(biological risk)을 평가하기 위한 기본적인 시험 방법과 그 틀에 관하여 설명하고자 한다.

의료기기의 생체적합성 평가는 기기의 종류, 시험을 실시하는 목적 등에 따라 시험 감도 및 규모 등이 달라진다. 즉 하나의 시험방법이 모든 경우에 사용 가능한 것은 아니기 때문에 각각의 경우에 적합한 시험방법을 선택해야 한다. 따라서 본 장에서는 의료기기의 시판전 안전성 평가에 꼭 필요한 생물학적 위해성(독성)에 대한 기본적인 시험방법과 그 틀을 ISO 10993-1에 근거하여 설명하고자 한다. 의료기기의 제1차 평가에 꼭 필수적인 시험을 표 2에 나타내었다. 그러나 표 2에 분류되어 있지 않은 의료기기 또는 구성재료를 시험할 경우는 가장 근접하다고 여겨지는 분류에 따른다. 예를 들면, 두 가지 이상의 접촉시간에 해당될 경우는 긴 접촉시간 분류에 적용되는 시험을, 두 가지 이상의 접촉분류에 속한 경우는 각각의 적용분류에 대하여 시험을 한다. 접촉시간이 장기간에 걸친 의료기기에 대해서는 만성 독성 또는 발암성시험도 해야할 경우가 있다. 단, 장기적 인체접촉에 의해 발생할 수 있는 재료의 분해 및 마모 등에 의한 분해물 독성평가는 별도로 검토되어야 한다.

3. 고분자재료 의료기기의 내분비장애물질

3.1 고분자재료 의료기기의 내분비장애물질에 대한 연구의 필요성

의료기기 및 각종 고분자 제품에서 내분비장애물질이 배출된다는 보도이래 내분비물질에 대한 관심이 높아지고 있다. 이에 따라 학계, 기업, 시민환경단체 등에서 세미나와 토론회 등이 줄을 잇고 있다. 특히 의료기기인 수혈 및 혈액백 등에서 내분비장애물질이 나온다는 데 대해서 큰 논란이 되고 있다. 그러나 관련된 각종 보도들은 단편적인 접근에 그쳤고, 과학적인 근거 및 대책의 제시가 없는 것이 대부분이어서 더욱 혼란스럽게 하고 있다. 또한 연구

표 2. Guidance for Biological Assessment

		제1차 평가를 위한 가이드라인								보조 평가를 위한 가이드라인				
의료용구의 분류	접촉기간	생물학적 시험												
접촉부위	A : 일시적접촉(24시간이내) B : 단·중기접촉(1~29일) C : 장기접촉(30일이상)	세포독성	감작성	피내반응	급성독성	아급성독성	유전독성	발열성	이식시험	혈액적합성	만성독성	발암성	생식독성	생분해성
	비접촉기기													
표면접촉기기	피부	A	○	○	○									
		B	○	○	○									
		C	○	○	○									
	점막	A	○	○	○									
		B	○	○	○									
		C	○	○	○		○	○						
손상표면	A	○	○	○										
	B	○	○	○										
	C	○	○	○		○	○							
체내와 체외를 연결하는 기기	혈관과의 간접접촉	A	○	○	○	○		○		○				
		B	○	○	○	○			○		○			
		C	○	○	○	○	○	○	○		○			
	조직/골	A	○	○	○					○				
		B	○	○	○				○					
		C	○	○	○				○				○	
	순환혈액	A	○	○	○	○			○		○			
		B	○	○	○	○		○	○		○			
		C	○	○	○	○	○	○	○		○	○		
체내이식기기	조직/골	A	○	○	○				○					
		B	○	○	○				○					
		C	○	○	○				○			○	○	
	혈액	A	○	○	○	○			○	○	○			
		B	○	○	○	○		○	○	○	○			
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		

나 조사된 자료의 양이 제한적이고, 국내에 소개된 대부분의 자료는 몇몇 선진국의 사례를 소개하는 형식에 그치고 있다. 따라서 고분자 의료기기에 대한 내분비장애물질의 존재 및 위해성에 관한 연구를 활성화하여, 문제발생 시 의료기기, 고분자재료, 생물학 전문가를 연결한 종합적인 분석을 통한 대책 제시는 매우 중요한 일이라 하겠다.

최근 환경유래의 내분비장애물질이 야생동물이나 해상동물 등 생태계에 큰 영향을 줄 뿐만 아니라 개체수의 감소나 성의 곤란 등의 원인이 되는 것으로 밝혀지고 있다. 또한 이들 현상에 의해 정자수가 감소하여 인류 건강에도 심각한 영향을 줄 것으로 염려되고 있다. 그러나 그 본질 및 인류 건강과의 관련성은 아직 확실치 않다. 왜냐하면 본 문제의 특색은 그 본질의 난해성과 애매함에 따른 것인데, 내분비교란 작용의 정도는 물질간에도 백만배 이상의 차이가 있으며, 일상 섭취량에서도 ppt수준에서 ppm에 이르

는 큰 차이가 나타나 정확한 이해를 막고 있다.

3.2 내분비장애물질의 작용 메카니즘

3.2.1 내분비호르몬에 의한 정보전달 네트워크

호르몬이란 내분비기관으로부터 방출된 후 혈류에 의해 표적세포(target cell)에 운반됨으로서 정보를 전달하는 물질이다. 인슐린을 예로 들어보면 혈액중의 글리콜 농도가 상승하면 랭거한스섬(Islets of Langerhans)의 B세포에서 합성된 인슐린이 혈액을 통하여 세포로 운반된다. 인슐린에 의해 혈당치가 높다는 정보를 받은 세포는 당을 받아들이겠다는 응답을 하게 된다. 체내에는 많은 내분비기관이 있지만 특히 시상하부·하수체계는 많은 호르몬을 생산할 뿐만 아니라 호르몬 방출억제인자를 방출함으로써 호르몬 양을 조절한다.

혈액에 의해 표적세포로 운반된 호르몬은 그 곳에 있는 수용체와 호르몬 특유의 결합을 한 후 본래의 작용을 하게 된다. 수용체에는 세포의 막 표면에 있

는 막수용체와 세포내부에 존재하는 핵내수용체가 있는데 펩티드성 호르몬은 막수용체에, 스테로이드 등의 지용성저분자 호르몬은 핵내수용체에 각각 결합하고, 앞서 언급한 인슐린은 폴리펩티드로서 세포상의 수용체와 결합한다. 한편, 갑상선 호르몬 등은 세포막을 통과한 후 세포막에 있는 수용체와 결합한다.

3.2.2 에스트로겐(여성호르몬)장애물질

에스트로겐(여성호르몬)이라 불리우는 물질에는 에스트라디올, 에스트론, 에스트리올 등과 같은 스테로이드 호르몬이 함유되어 있으며 이 중에서 에스트라디올이 가장 높은 비율을 차지하고 있다. 에스트로겐은 난소, 태반, 부현에서 합성되며 포유류의 태생기 때 암컷생식선의 발육과 사춘기의 2차 성장을 촉진시킨다. 최근 중추신경계의 발달에도 영향을 미친다는 것이 발견되었다. 성체에서는 자궁의 비대, 질점막비후, 난관이나 유선유관의 발달도 촉진시킨다.

3.2.3 내분비장애물질

(1) 호르몬수용체에 결합 : 호르몬결합체와 결합함으로써 호르몬작용을 발휘한다.

(2) 세포내 전달물질 또는 전사기구에 작용 : 코레라토키시 등에 의해 세포전달물질의 레벨이 변화되면 호르몬에의 응답이 변화되는 예가 있다.

(3) 호르몬의 합성이나 대사에 영향 : 호르몬의 합성이나 대사에 영향을 주는 물질도 개체 레벨에서 내분비장애를 일으킬 수 있다.

3.3 내분비장애물질에 관한 *in vitro* 시험

10만종 이상이나 되는 많은 화학물질 중에서 내분비장애물질을 파악한다는 것은 아주 어려운 과제이다. 따라서 신속하면서 간편한 screening법 개발이 절실한 실정이다. 내분비장애물질에 대한 여러 검출시험법 중 *in vitro* 시험법은 1998년 3월 미국 EDSTAC연구소에서 발표된 내분비장애물질 대책에서 1차 screening법으로 언급될 정도로 유력한 시험방법이다.

생체호르몬의 작용 메카니즘에는 두 가지가 있는데 하나는 핵내 수용체와 결합하여 표적단백질을 제어하는 것이고, 또 하나는 세포막 수용체와 결합한 후 second messenger를 개입시켜 시그널을 전달하는 것이다. 내분비장애물질로서 문제가 되고 있는 것은 핵내 수용체를 매개로 하는 호르몬작용이므로 주로 핵내 수용체와의 결합성, 혹은 이에 근거한 전사활성화능을 측정하는 *in vitro* 시험법이 개발되고 있다. 이 시험법은 단시간에 시험을 끝낼 수 있으며 자동화도 가능하다. 그러나 단점으로는 false nega-

tive를 발생시킬 가능성이 커, 위에서 언급한 작용메카니즘을 갖는 내분비장애물질 이외의 것은 검출되지 않는다는 것이다

3.4 고분자 의료기기에 있어서의 잠재적 유해물질

대부분의 의료기기에 사용되는 고분자재료는 비활성이며 생리용액에 대해 불용성이므로 매우 낮은 잠재적 독성을 나타낸다. 예를 들면 표 3에서 알 수 있듯이, 의료용구에 가장 많이 쓰이고 있는 고분자 중 하나인 PE는 경구 투여된 양이 8 g/kg이상일 때만 독성을 나타낸다 (랫트(rat)의 경우). 그러나, 실제로 인간이 8 g/kg이상의 PE를 섭취하는 일은 거의 없으므로 고분자 그 자체만으로는 독성이 유발되지 않는다. 그러나 의료기기의 성능 및 제조공정을 향상시키기 위해 부가되는 첨가물질은 독성을 나타낼 수도 있다. 표 4에서 알 수 있듯이 고분자재료에 함유되어 있는 독성물질에는 잔류 단량체, 첨가제, 오염물, 열분해물, 멸균 부산물 등이 있다.³ 이 물질들의 공통적인 특성은 인체내에 쉽게 확산·침투되는 저분자 물질이고 소수성이기 때문에 세포막의 지질층을 통하여 쉽게 흡수되어 단백질의 소수성과 결합한다는 점이다. 이런 여러 가지 이유로 이들 물

표 3. Oral Lethality of Common Polymers in Rats²

Polymers	LD ₅₀ (g/kg body weight)
Polyethylene(PE)	>8
Polypropylene(PP)	>8
chloroprene latex	>40
Chlorosulfonated PE	>20
Poly(vinyl acetate)	>25
Poly(acrylonitrile)	>3
Poly(acrylamide)	>8.2
Aromatic polyamides	>7.5

표 4. Identified Toxic Materials in Polymers⁴

Type	Identified toxic materials ingredients
Monomers	acrylonitrile, bisphenol A, vinyl chloride, methylene dianiline
Solvents	benzene, carbon tetrachloride, methylene chloride
Formulation additives	dibutyl tin, tricesyl phosphate
Others	aluminum, arsenic, benzoic peroxide, cadmium, ethylene dichloride, ethylene oxide, formaldehyde, lead, mercaptobenzothiazole, nickel, pyrene

질은 쉽게 인체에 축적될 수 있으므로 자주 노출되면 위험할 수도 있다.

3.4.1 잔류 단량체

대부분의 고분자는 독성을 나타내고 있지 않지만, 위에서 언급한 바와 같이 그 것들을 구성하는 단량체는 보통 독성을 지닌 물질이다. 가장 잘 알려진 것 중에 하나가 아크릴아마이드(acrylamide)인데, 이 물질은 신경계에 독성인 것으로 알려져 있다. 그러나 폴리아크릴아마이드(아크릴아마이드의 고분자)는 안전한 재료로서 실험실 등에서 널리 이용되고 있다. 폴리아크릴아마이드의 겔은 DNA sequencing 및 단백질 분리작업에 꼭 필요한 물질인데 이 겔을 이용하지 못한다면 매일 실험을 해야되는 번거로움을 겪게 될 것이고, 이는 실제적으로 불가능하다. 그러나, 어떤 단량체가 독성일지라도 중합공정이 진행됨에 따라 그 독성은 감소되게 된다. 고분자에 존재하는 몇 가지 독성 단량체의 예를 표 5에 나타내었다. 가장 널리 사용되고 있는 단량체 중의 하나가 비닐클로라이드(vinyl chloride)인데 이 물질에는 발암성이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 잔류하는 비닐클로라이드 단량체의 일부가 혈액에 침출된다면 인체에 해를 끼칠 수도 있다. 이런 문제를 해결하기 위해서는 PVC고분자의 위해성 평가가 먼저 선행되어야만 한다.

대부분의 의료기기에서의 잔류 단량체 농도는 극히 미량이므로 안전하다고 간주할 수 있으나, 경우에 따라서는 요구량보다 많을 수 있다. 예를 들면, 가시광에 의해 경화 중합되는 치과용 실란트나 콤포지트는 콤포지트의 조사광 차단, 조사에 대한 노출길이, 부적절한 조사광 강도 등의 요인에 의해 미발용물질이 유발된다. 치과재료 중에서 세포독성이나 에스트로겐(여성호르몬의 일종)을 유발할 수 있는 침출 가능한 단량체를 표 6에 나타냈다. 치과재료가 장시간에 걸쳐 96%에탄올과 같은 추출용매에 노출될 일은 희박하지만, 독성물질이 자주 쓰이고 있는

표 5. Toxic Monomers in Polymers

Monomers	Toxicity	Reference
Acrylonitrile	Suspected human carcinogen	2
Methylene dianiline	Suspected human carcinogen	5
Vinyl chloride	Human carcinogen	2

치과용 재료에서도 독성물질이 침출될 수 있다는 사실은 염두에 둘 필요가 있다.

3.4.2 첨가제

고분자 개량은 원하는 물리화학적·기계적 성질을 얻기 위해 이루어진다. 이러한 목적을 달성하기 위해 가소제, 필러, 가공 조연제, 열화 방지제 등이 첨가된다.⁹ 대부분의 첨가물은 비활성이고 무독성인 반면, 몇몇 첨가물은 일정 농도이상일 때 잠재적 독성을 나타낸다. 잘 알려진 몇몇 침출성 고분자 첨가물과 이들 물질의 잠재적 독성을 표 7에 표시하였다. 특히 PVC는 의료기기로 널리 사용되고 있으므로, 이에 함유되어 있는 DEHP는 많은 관심을 끌고 있다. 따라서 다음 절에서는 좀더 깊이 DEHP에 대해 고찰하고자 한다.

3.4.3 DEHP

많은 고분자 첨가물 중에서 DEHP는 특별한 주목을 받고있는 물질 중의 하나이다. DEHP는 거의 모든 PVC에 공통적으로 사용되는 가소제로서, 많은 양이 PVC에 첨가된다. PVC는 투명성, 넓은 용도, 뛰어난 기능성, 내화학적, 저렴한 가격 등에 의해 의료기기 분야에서 광범위하게 이용되고 있으며, 가소화된 PVC는 제약용액, 영양제, 신장복막 용액, 혈액 등을 저장하는 백뿐만 아니라 주입물, 주사물, 호흡, 용액 주입물 등이 통과되는 튜브 등의 제작에 이용되고 있다.¹⁴ 따라서, DEHP는 혈관주사, 혈액 투석기, 외약용순환기 등과 같은 임상치료 중에 인체에 노출될 수 있다.

표 6. Leachable Monomers in Dental Materials

Monomers	Extracted Amount/Dental material	Extracting solvent(time temp.)	Reference
BIS-GMA	1.3~9.3 µg/50 µL sealant	95% ethanol(4min)	6
	4.6~11.1%/composite	Methanol, chloroform, toluene (4days, room temperature)	7
UDMA	7.3 µg/50 µL sealant	95% ethanol(4min)	6
	1%/composite	75% ethanol(2days, RT)	8
TEGDMA	5.6~13.6 µg/50 µL sealant	95% ethanol(4min)	6
BIS-DMA	0.4~1.2 µg/50 µL sealant	95% ethanol(4min)	6

표 7. Leachable Additives Having Toxic Potential

Substance	Types	Polymeric material	Toxic potential	Reference
DEHP	Plasticizer	PVC tubing, bag	Rodent carcinogen	10
BTMPS	UV stabilizer	PP syringe	Inhibition of nicotine receptor	11
DBTL	Heat stabilizer	PVC bottle	Inhibition of rat liver microsomal enzyme	12
Cyclohexanone	Solvent sealer	PVC hemodialysis tubing	Tumorigen, mutagen	13

DEHP: di(2-ethylhexyl) phthalate, MEHP: mono(2-ethylhexyl) phthalate, BTMPS: bis(2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidiny) sebacate(Tinuvin), DBTDL: di-*n*-butyltin dilaurate.

3.4.3.1 의료기기로부터의 DEHP 침출 및 인체노출

혈액이나 혈장으로부터의 DEHP 추출 정도를 알아보기 위해 다양한 조건하에의 용출시험이 이루어졌다. 혈액, 혈장을 저장하는 PVC백의 제조에는 DEHP가 이용되고 있다. 표 8에 PVC저장 백 및 튜브로부터 추출된 DEHP 및 MEHP(DEHP의 가수분해 부산물)를 나타냈다. DEHP의 침출 정도는 저장된 재질의 성분, 온도, 저장시간 등에 따라 달라진다. 식염수 또는 증류수에 의해 침출된 양은 혈액이나 혈액 성분에 의한 것보다 미세하였지만, 우유에 의해 침출된 DEHP양은 식염수에 의한 것보다 많았다. 이는 우유의 소수성 분자가 하나의 결합 site로 DEHP(소수성)에 작용하고 있다는 것을 의미한다.

PVC백에서의 저장조건을 다양하게 변화시켜 보았다(온도; 4 °C~37 °C, 기간; 수 시간~한달 이상). 위 조건에서 침출된 DEHP농도는 2 mg/L~

491 mg/L이었다. DEHP용출 정도는 다른 것보다 혈소판액에서 가장 높았다. 혈소판액을 저장하는데는 PVC백이 많이 이용됨으로, 위의 관찰 결과는 매우 중요하다고 할 수 있겠다. 표 8의 자료는 다음과 같은 의문점을 갖게 한다. 환자에게 독성적 영향을 미칠 수 있는 양은 어느 정도인가?

상당량의 가소제가 의료용 고분자와의 접촉을 통하여 환자에게 노출된다는 것은 잘 알려져 있다. 혈액투석을 경험한 환자나 수혈을 받은 환자들에게서 특히 높은 가소제 농도가 검출되었다.²² 표 9는 치료 중 환자에게 노출된 DEHP양을 나타냈다. 혈액투석을 받는 환자는 1년에 56 g 이상의 DEHP에 노출되었고,^{22,25,26} 수혈 또는 외약용 막 산소공급을 받은 유아는 혈청 및 혈장으로부터 3.4 mg/L~34 mg/L의 DEHP가 검출되었다.²⁷⁻²⁹ 이 양은 혈액투석을 받은 환자에게서 검출된 양보다 5배나 높은 수치이다.

표 8. In Vitro Leaching DEHP from PVC Bags or Tubing

	Storage period	Storage temp. (°C)	DEHP(mg/L)	MEHP(mg/L)	Ref
Storage bags					
Platelet concentrate	5 days	22	480		15
Platelet concentrate	3 days	22	491	76	16
Platelet-rich plasma	3 days	22	181	31	16
Platelet-poor plasma	3 days	22	285	54	16
Plasma	21 days	4	48		17
Whole blood	21 days	4	37		17
Whole blood	0.2 days	18	2		17
Erythrocyte	21 days	4	21		17
Total nutrient solution	21 days	25	>100		18
Red cell concentrate	35 days	25	175		19
Red cell concentrate	21 days	25	117		19
Saline	1 year		0.027		17
Saline	2 year		0.025		17
Distilled water			<1		20
Tubing					
Newborn calf serum	6 hour	37	52-74		21
Plasma	3 hour	37	4.5-6.1		22
Plasma	5 hour	37	3.7		23
Cow's milk(3% fat)	6 hour	40	3.7		24
Saline	5 hour	37	0.8~1.5		23

표 9. Exposure of DEHP in Patients

Treatments	Conc. of DEHP after/during session	Exposure of DEHP	Ref
Hemodialysis	1.7 mg/L in serum	1 g/year	22
	0.4~7.6 mg/L(DEHP),	46 mg/session	25
	1.0~2.8 mg/L(MEHP) in whole bloods	7.2 g/year	26
		24~360 mg/session	
Peritoneal dialysis	0.1~0.9 mg/L in serum	3.7~56 g/year	22
Bloods transfusion in infants	6~21 mg/L in serum	10~40 mg/year	27
	3.4~11.1 mg/L(DEHP),	1.2~22.6 mg/kg	28
	2.4~15.1 mg/L(MEHP) in plasma	1.7~4.2 mg/kg(DEHP),	
ECMO in infants		0.2~0.7 mg/L(MEHP)	
	34 mg/L in serum after 24 days ECMO	42~140 mg/kg for 3-10 days	29

ECMO(Extracorporeal membrane oxygenation).

또한, 표 9의 자료로부터 수혈을 받은 성인환자 역시 높은 DEHP농도에 노출될 수 있다는 것을 알 수 있었다.

3.4.3.2 DEHP의 잠재적 독성

프탈레이트(phthalates)는 낮은 급성독성을 나타내었다. 랫트(rat)에 DEHP를 정맥 투여하여 48시간(신진물질대사를 포함)이 지난 후 DEHP의 조직 분포를 조사한 결과 간에서 가장 많이 추출되었고 허파, 지방, 지라 등에서도 발견되었다.³⁰ 랫트 및 마우스에 DEHP(175~674 mg/kg)를 경구 투여시킬 경우 종양발생 빈도가 현저히 증가하였다.³¹ 또한 DEHP는 설치류의 간에 대해 발암성을 나타냈으나, 인체에 대해서는 아직 확실치 않다.³¹ 랫트에 7~14일 동안 1 g/kg의 DEHP를 경구 투여할 경우 정소 장애가 관찰되었다.^{32,33} MEHP함유 혈청농도의 시간 의존성 곡선으로부터 구한 곡선의 평균면적(정소독성의 정도를 나타냄)은 25-days된 랫트에서 다른 그룹(45-days 및 60-day된 랫트)에서 보다 현저히 높았다.³³ 그러나 인체 치료 중에 매일 1 g/kg의 DEHP에 노출된다는 것은 거의 불가능한 일이다. DEHP의 변화에 의해 MEHP는 활성정소에서 독성으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 30 mg/kg이라는 낮은 양의 MEHP를 정맥 투여한 후(4일 경과) 조사한 조직학 평가에서 약간의 정소 장애가 관찰되었다.³⁴ 또한, 0.4 mM(118 mg/L) DEHP농도는 인간혈청의 운동성을 25%나 감소시킨다는 것이 시험관내 시험으로부터 관찰되었다.³⁵ 이 양(118 mg/L)은 혈액투석을 받은 환자혈액에서 검출된 양보다 미미한 양에 해당된다.²⁶

암컷 랫트에 2 g/kg의 DEHP를 매일 투여할 경우 혈청 에스트라디올(에스트로겐의 일종)이 특히 억제된다는 것을 알 수 있었는데,³⁶ 이 에스트라디올은 배

란기 난포의 중요한 내분비물이다. 따라서 DEHP에 노출된 랫트에서 일어나는 일련의 현상이 여성 인체 내에서도 일어날 가능성이 있다. DEHP를 함유한 프탈레이트는 시험관내 실험에서 약한 에스트로겐(발정 호르몬)을 나타내었다. 1 mM(390 mg/L)의 DEHP는 물고기의 에스트라디올과 에스트로겐의 결합을 약 30% 정도 감소시켰지만 butyl benzyl phthalate (BBP)와 dibutyl phthalate (DBP)는 이보다 더 낮은 농도에서 에스트라디올의 결합을 감소시켰다.

DEHP의 중요한 대사산물인 MEHP는 인간의 심장근육에 대해 잠재적 심장독성을 갖고 있다는 것이 보고되었다. 57 mg/kg의 DEHP가 투여된 랫트에서는 심장 박동수가 현저히 감소하였고, 214 mg/kg의 MEHP가 투여된 랫트에서는 혈압이 낮아졌다. 15~200 mg/L MEHP의 농도범위에서는 수축강도에 대해 가역적 농도의존 감소를 나타냈고, 60 mg/L의 농도에서는 atrial trabeculac의 수축에 대해 비가역적 불규칙성을 나타내었다. 이러한 MEHP 농도는 ECOM유아의 혈청에서 발견된 DEHP농도보다 낮은 것이다. 그러나 다른 연구결과에서는 비록 8.3 mg/L의 DEHP가 검출되었지만 어떠한 단기적 독성도 관찰되지 않았다. DEHP의 만성노출에 대한 잠재적 독성에 대한 연구는 아직 보고되지 않고 있다.

4. 결 론

동물을 이용한 연구결과 고분자 의료기기에는 독성이 있을 수 있다는 것을 알 수 있었다. 그러나, 이들 연구결과에 대해서는 좀더 신중하게 다루어져야 한다. 왜냐하면 첫째로, 동물을 통한 실험에서 보여

진 독성은 대개가 많은 양의 침출물이 투여된 경우이고 이들 투여된 양은 실제 인간에게 노출될 수 있는 이론적 최대 계산치보다 훨씬 높은 값이기 때문이다. 둘째로, 동물실험으로부터 얻어진 결론을 인간에게 확대 해석한다는 것은 논리적일지 모르지만 항상 타당하지는 않다. 그러므로, 이런 지적들이 시사하는 바는 보통 사용되고 있는 고분자 의료기기로부터 독성물질이 추출되었다고 하여 무조건 과민반응을 보일 필요는 없다는 것이다. 중요한 것은 문제의 재질에 대해 독성기능을 유발시키는 데 필요한 농도, 환자에게 노출 가능한 최대량, 노출의 기간, 인체에서의 대사물질 및 다른 약리학적 경향 등을 종합적으로 조사해야 한다는 것이다. 치밀하게 계획된 과학적 연구결과만이 의료기기에 사용되는 고분자재료에 대해 명료하고 정확한 평가를 내릴 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. V. Wigotsky, "Plastics Engineering", p. 22, Medical Plastics, 1998.
2. P. Wexler, "Encyclopedia of Toxicology", Academic Press, San Diego, 1998.
3. N. J. Stark, "Chemist's View of Biocompatibility", p. 86, Medical Device & Diagnostics Industry, 1991.
4. S. J. Northup, *Fundamental & Applied Toxicology*, **13**, 196 (1989).
5. P. A. Patnaik, "Comprehensive Guide to the Harzadous Properties of Chemical Substances", Van Nostrand Reinhold, New York, 1992.
6. D. Nathanson, P. Lertpitayakun, M. S. Lamkin, M. Edalatpour, and L. L. Chou, *Journal of the American Dental Association*, **128**, 1517 (1997).
7. M. A. Rathbun, R. G. Craig, C. T. Hanks, and F. F. Filisko, *Journal of Biomedical Materials Research*, **25**, 443 (1991).
8. N. M. Mohsen, R. G. Craig, and C. T. Hanks, *Journal of Biomedical Materials Research*, **39**, 252 (1998).
9. S. D. Bruck, *Medical Progress through Technology*, **16**, 131 (1990).
10. P. Lundberg, J. Hogberg, P. Garberg, I. Lundberg, S. Dobson and P. Howe, *Diethylhexyl phthalate*, WHO, 1 (1992).
11. R. L. Papke, A. G. Craig, and S. F. Heinemann, *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, **268**, 718 (1994).
12. M. Mushtaq, H. Mukhtar, K. K. Datta, S. G. Tandon, and P. K. Seth, *Drug & Chemical Toxicology*, **4**, 75 (1981).
13. R. P. Snell, *Journal of AOAC International*, **76**, 1127 (1993).
14. K. Z. Hong, *Annual Technical Conference ANTEC, Conference Proceedings*, **3**, 1127 (1995).
15. T. Shimizu, K. Kouketsu, K. Morishima, Y. Goto, I. Hasegawa, T. Kamiya, Y. Tamura, and S. Kora, *Transfusion*, **29**, 292 (1989).
16. G. Rock, R. S. Labow, and M. Tocchi, *Environmental Health Perspectives*, **65**, 309 (1986).
17. S. Y. Lanina, N. M. Strakhova, and V. G. Lappo, *Medical Progress through Technology*, **18**, 19 (1992).
18. H. I. Mazur, D. J. Stennett, and P. K. Egging, *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*, **13**, 59 (1989).
19. R. S. Labow, R. T. Card, and G. Rock, *Blood*, **70**, 319 (1987).
20. M. Sipos-Meszlenyi, T. Adamis, A. Hollo, and G. Meszlenyi, *Periodica Polytechnica, Chemical Engineering*, **30**, 3 (1986).
21. L. Ljunggren, *Artificial Organs*, **8**, 99 (1984).
22. L. Nassberger, A. Arbin, and J. Ostelius, *Nephron*, **45**, 286 (1987).
23. S. Fayz, R. Herbert, and A. M. Martin, *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, **29**, 407 (1977).
24. N. A. Hoenich, J. Thompson, E. Varini, J. McCabe, and D. Appleton, *International Journal of Artificial Organs*, **13**, 55 (1990).
25. L. M. Flaminio, R. Bergia, L. De Angelis, M. Ferazza, M. Marinovich, G. Galli, and C. L. Galli, *International Journal of Artificial Organs*, **11**, 428 (1988).
26. G. M. Pollback, J. F. Buchanan, R. L. Slaughter, R. K. Kobli, and D. D. Shen, *Toxicology & Applied Pharmacology*, **79**, 257 (1985).
27. S. L. Plonait, H. Nau, R. F. Maier, W. Wittfoht, and M. Obladen, *Tranfusion*, **33**, 598 (1993).
28. P. Sjöberg, U. Bondesson, E. Sedin, and J. Gustafsson, *Transfusion*, **25**, 424 (1985).
29. B. Shneider, J. Schena, R. Truog, M. Jacobson, and S. Kevy, *New England Journal of Medicine*, **320**, 1563 (1989).
30. J. W. Daniel and H. Bratt, *Toxicology*, **2**, 51 (1974).
31. W. M. Kluwe, E. E. McConnell, J. E. Huff, J. K. Haseman, J. F. Douglas, and W. V. Hartwell, *Environmental Health Perspectives*, **45**, 129 (1982).
32. S. Oishi, *Toxicology Letters*, **23**, 67 (1984).
33. P. Sjöberg, U. Bodesson, T. J. B. Gray, and L. Ploen, *Pharmacologica et Toxicology*, **56**, 30 (1985).
34. T. J. B. Gray and S. Gangolli, *Environmental Health Perspectives*, **65**, 229 (1986).
35. B. Fredricsson, L. Moller, A. Pousette, and R. Westerholm, *Pharmacology & Toxicology*, **72**, 128 (1993).
36. B. J. Davis, R. R. Maronpot, and J. J. Heindel, *Toxicology & Applied Pharmacology*, **128**, 216 (1994).
37. C.A. Harris, P. Henttu, M. G. Parker, and J. P. Sumpter, *Environmental Health Perspectives*, **103**, 582 (1995).