

의료용 접착제

한 동 근 · 안 광 덕

1. 서 론

외과수술에서의 봉합은 조직의 결합 및 상처를 폐매기 위해서 오래전부터 사용해오고 있는 방법이다. 이러한 상처를 봉합하기 위하여 주로 수술용 봉합사(suture) 및 스테이플이 이용되고 있다. 그러나 봉합사는 그 재질이 생체조직과 다르기 때문에 생체에 대해서 염증반응을 일으킬 수 있고 흉터가 남으며, 스테이플의 경우 추가적인 외상가능성과 부가적인 장치가 요구된다. 따라서 오래전부터 봉합사나 스테이플을 이용하지 않고 조직이나 피부를 직접 결합시켜주는 의료용 조직접착제가 많이 연구, 개발되고 있다.

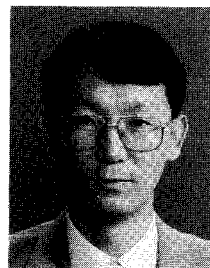
전세계의 외상봉합시장의 규모는 약 30억달러로 추산되고 이중 조직접착제의 시장은 약 10억달러에 이르고 있으며 2005년까지 매년 26%씩 증가할 것으로 예상하고 있다.^{1,2} 특히 미국의 경우 1년에 1,100만명 이상의 창상환자가 응급실에서 치료를 받고 있으며 대표적인 적용분야 및 미국에서의 년 치치횟수를 표 1에 나타내었다.

의료용 접착제는 표 2와 같이 적용분야에 따라 외과영역의 연조직에 사용하는 것과 뼈나 치아의 경조직에 사용하는 것으로 크게 나눌 수 있다. 또한 접착메카니즘에 따라서 표 3과 같이 단일성분과 다성분계로 분류할 수 있다. 이러한 의료용 접착제에 대한 많은 연구결과와 관련총설이 있으나³⁻⁷ 여기서는 주로 연조직용 접착제에 국한해서 기술하고자 한다. 일반적으로 의료용 접착제는 피부, 혈관, 소화기, 뇌신경, 성형외과, 정형외과 등의 여러영역에서 사용되

표 1. 미국에서의 조직접착제의 적용 예

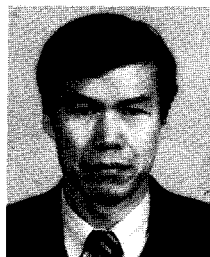
적 용	처 치 횟 수
대퇴동맥 봉합	2,500,000
백내장절개 봉합	1,200,000
연골 및 관절연골 치유	1,000,000
피부 접합	1,000,000
장기/분비선 절제면 지혈	800,000
위장관 문합	500,000
힘줄/인대 치유	400,000

기 때문에 각각 다른 특성이 필요하지만 주로 다음과 같은 기능이 요구된다. 1) 물이 있는 경우에도



한동근

1983 한양대학교 섬유공학과(학사)
1985 한양대학교 섬유공학과(석사)
1993 서울대학교 의용생체공학과(Ph.D.)
1995~ Caltech, Post-Doc.
1996
1985~ KIST 생체재료연구센터
현재 책임연구원



안광덕

1972 서강대학교 화학과(학사)
1979 한국과학원 화학과(Ph.D.)
1980 Univ. of Arizona, Post-Doc.
1981 Univ. of Michigan, Post-Doc.
1985~ 미국 IBM연구소, 객원연구원
1986
1979~ KIST 생체재료연구센터
현재 책임연구원

Biomedical Adhesives

한국과학기술연구원 생체재료연구센터(Dong Keun Han and Kwang-Duk Ahn, Biomaterials Research Center, KIST, P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea)

표 2. 의료용 접착제의 분류

적용분야	소 재	초기상태/경화반응	문 제 점
연조직용	시아노아크릴레이트계	액상단량체/중합	경화물자극, 부산물생성
	피브린 글루	고분자수용액/가교	접착강도 적음, 면역성
	젤라틴 글루	고분자수용액/가교	접착강도 적음, 가교제
	폴리우레탄계	축합성액체/부가축합	원료단량체의 독성
골조직용	골시멘트(MMA), 인산칼슘계, 다공성 이식물		
치과용	복합레진, 레진시멘트		

표 3. 접착메카니즘에 의한 의료용 접착제의 분류

성분	내 용	경 화 반 응	예
단일성분	액상단량체	중 합	시아노아크릴레이트계, 골시멘트(MMA계)
	액상올리고머	중합가교	(액상고무)
다성분	축합성액체	부가축합	폴리우레탄계
	고분자수용액	가교(효소적, 비효소적)	피브린 글루, 젤라틴 글루

상온, 상압에서 빠르게 접착해야 한다. 2) 멸균이 가능하고 독성이 없어야 한다. 3) 창상면에 밀착해서 충분한 기계적 물성을 유지해야 한다. 4) 생분해성이고 지혈효과가 있어야 한다. 5) 생체의 치유에 방해가 되지 않아야 한다.

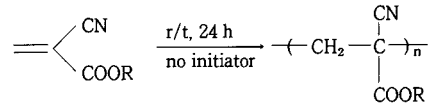
현재 실용화되고 있는 의료용 접착제는 시아노아크릴레이트 순간접착제, 피브린 글루(fibrin glue), 단백질 글루 및 폴리우레탄계 등이 있다. 본 고에서는 이와같은 의료용 접착제의 종류와 특징 및 최근 연구동향에 대해서 소개하고자 한다.

2. 의료용 접착제의 최근 연구동향

2.1 시아노아크릴레이트

시아노아크릴레이트 순간접착제는 가정용이 약 20%, 공업용이 약 75%를 차지하고 있으며, 의료용은 전세계적으로 5%이하이지만 최근들어 고기능성 및 고성능을 갖는 순간접착제의 연구가 각광을 받고 있다. 특히 생체적합성, 유연성 및 저독성의 생체조직융합용 의료용 순간접착제는 지혈, 항균효과 뿐만 아니라 봉합사의 대체도 가능하기 때문에⁹ 미국, 일본, 유럽 등의 선진국을 중심으로 연구가 활발히 진행되고 있다.

이러한 시아노아크릴레이트 순간접착제는 그림 1과 같은 화학적 구조를 가지고 있으며 일액형 무용제 단일물질로 짧은 시간에 실온에서 개시제없이 수분에 의해서 경화하고 외관이 투명하며 접착강도는 크나



Where, R=Me, Et, Pr, Bu, Hex, Hep, Oct, etc.

그림 1. 여러 가지 시아노아크릴레이트 순간접착제의 단량체와 중합체.

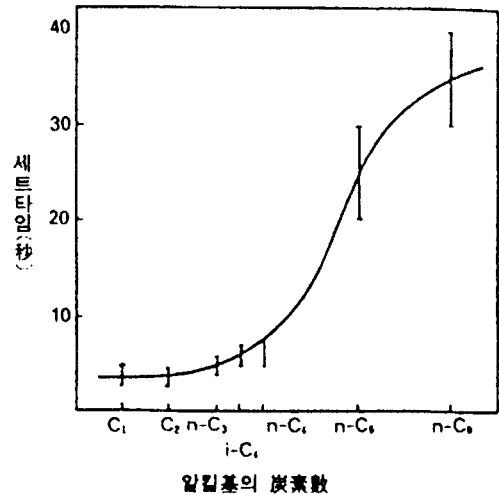


그림 2. 시아노아크릴레이트의 알킬기의 탄소수와 경화 시간.

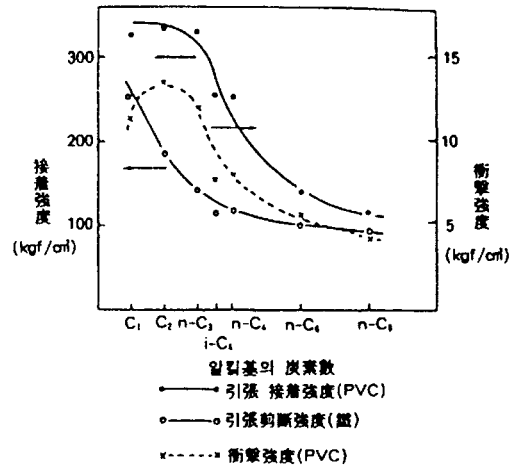


그림 3. 시아노아크릴레이트의 알킬기의 탄소수와 접착 강도.

충격에 약하고 내열성, 내수성이 떨어지는 단점이 있다.⁴ 그림 2와 3에 나타난 바와 같이 결사슬의 탄소수가 증가할수록 접착속도는 늦어지고 강도도 감소하나 그림 4와 같이 중합체의 경우 탄소수가 증가

여 실온에서 기존의 시아노아크릴계와 비슷한 접착 중합속도를 보였으며 제조된 중합체는 훨씬 더 유연성 및 내열성을 나타내었다. 또한 최근 생체조직 봉합용으로 사용가능한 옥틸 및 에틸헥실 시아노아크릴계 순간접착제를 실험실적으로 합성하였으며 생분해성 뿐만 아니라 유연성을 부여한 alkyl 2-cyanoacryloyl lactates도 합성한 바 있다.

2.2 피브린 글루

피브린 글루는 혈액의 응고과정중의 마지막 단계에서 일어나는 반응, 즉 피브리노겐이 트롬빈에 의해서 피브린으로 변환되는 것을 이용하여 제조한 조직접착제이다.^{19,20} 피브린 글루는 지혈, 조직접착, 봉합사 보강, 상처치유, 함몰부위의 재건, 약물 전달체 등에 사용되고 있으며 생체내에서 쉽게 분해되어 거부반응이나 독성이 없는 것으로 알려져 유럽, 일본 등지에서는 오래전부터 널리 이용되고 있다. 그러나 피브린 글루는 접착속도가 적당하고 지혈효과가 있으나 장기간 안정성 및 접착강도가 약하고 타인의 혈액성분으로 인한 면역문제가 야기될 수 있는 문제점이 아직까지 남아 있다.

그림 6은 피브린 글루를 이용한 접착예를 보인 것으로 **그림 7**과 같은 반응메카니즘에 의해서 응고되어 접착하게 된다. 주요 성분으로는 피브리노겐, 트롬빈/염화칼슘, 피브린 항분해효소인 아프로티닌, 가교제인 응고인자 XIII 등이 있으며 두 혼합물이 합쳐짐에 따라서 응고가 일어나고 이어서 가교화가 된다. 이렇게 제조된 피브린 중합체는 일정기간동안 기계적 강도를 유지하나 분해효소인 플라스민에 의해서 결국 피브린 분해물(FDP)로 분해된다.

이러한 피브린 글루의 단점을 해결하기 위해서 몇 가지 연구가 진행되었다. 예를들면, 피브린 중합체의 분해속도를 느리게 하고 접착효과를 유지하기 위해서 아프로티닌액을 첨가한 결과 피브린 분해효소를 저해할 수 있었으며 안정화된 중합체내로 섬유아세포가 잘 증식되어서 콜라겐 등이 생성되어 조직수복을 촉진하였다.¹⁹ 또한 접착강도를 높이기 위해서 피브린 글루 제조시 적당량의 가용성 피브로인, 콜라겐, 폴리-L-글루타민산 등을 혼합함에 의해서 접착강도를 크게 향상시켰다고 보고하고 있다.²¹ Hubbell 등은²² 피브리노겐 농도를 3.5 mg/mL로 낮게 넣어 만든 피브린 중합체의 경우 기존의 피브린 글루보다 강도는 약하지만 신경세포가 잘 침투하여 성장함으로써 조직공학용 지지체로서의 가능성을 제시하였다. 최근 그들은 피브린에 기능성을 부여하



그림 6. 피부린 글루를 이용한 접착예.

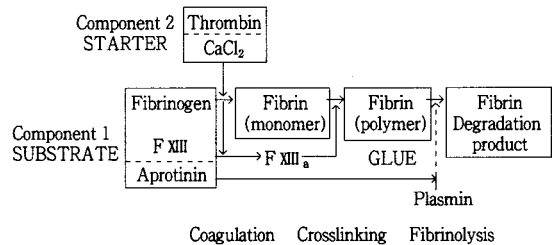


그림 7. 피부린글루의 반응메카니즘.

기 위하여 세포이동시 포함된 단백질 분해효소 기질용 및 특정 세포와 결합할 수 있는 리간드용 펩티드들의 생체활성물질들을 피브린에 적용하는 연구를 하고 있다.²³ 미국의 Cohesion사는 환자자신의 혈장과 결합한 트롬빈과 소의 콜라겐을 함유한 피브린-콜라겐 복합 조직접착제인 CoStasis™를 개발하여 지혈제로 응용하고 있다.²⁴

피브린 글루는 미생물이 자라기 좋은 기질로서의 조건을 갖추고 있어서 외과수술에 적용후 염증이 발생할 우려가 있으므로 항생제의 투여는 필수적이다. 따라서 피브린 글루에 여러 가지 제형으로 항생제를 미리 넣어두면 병원균 등에 의한 염증발생을 예방할 수 있으며 수술후 항생제의 투여기간 및 투여용량을 크게 줄일 수 있을 것으로 기대된다.²⁵ 본 연구팀은 새로운 형태의 피브린 글루를 제조하여 의료용 조직접착제 및 약물전달체로 이용가능성을 타진한 바 있다. 즉, 알진을 첨가하여 제조된 망상구조의 피브린 글루 조직접착제는 기존의 피브린 글루에 비해서 적은 양의 피브리노겐을 사용해서도 지혈효과 및 기계적 물성이 증가했으며 또한 모델 약물로 앰피실린이란 항생제를 함유한 피브린 글루 구상체는 서방형으

로 약물이 방출하는 우수한 약물전달체임을 확인하였다.²⁵

지금까지 상품화된 피브린 글루는 많이 있지만 1998년 미국 FDA로부터 티젤(Tisseel)이란 수술용 글루가 처음으로 심장우회로수술, 대장수술, 외상성 상처 등에 사용하도록 허가되었으며 다른 여러 제품들이 FDA공인을 기다리고 있다. 국내의 경우(주)녹십자가 1996년 지혈제 겸용 생체조직 접착제인 그린플라스트라는 상품명으로 피브린 글루를 개발하였다.

2.3 단백질 글루

생체에서 유래된 단백질 글루로는 젤라틴, 콜라젠, 알부민, 단백질 등이 연구되고 있다. 이중 오래전에 젤라틴(G)과 레소씨놀(R)을 포름알데히드(F)로 가교시킨 글루인 GRF가 개발된 바 있다. 이 접착제는 높은 조직접착성을 나타내지만 가교제로 사용한 포름알데히드가 생체내의 단백질과도 반응을 일으키기 때문에 독성을 나타내는 단점이 있다. 따라서 GRF는 현재 프랑스에서 제조된 것을 외과수술시 사용하여 지혈제로서의 타당성을 검토하고 있다.²⁶ 이와 비슷한 방법으로 포름알데히드 대신에 폴리글루타민산과 수용성 카복실레이트의 가교반응을 이용하여 새로운 젤라틴계 접착제로 개발하여 그 유용성을 시험하고 있다.²⁷ 최근에는 과일에서 추출한 단백질 가교제로 사용되는 새로운 천연물인 제니핀(genipin)을 젤라틴에 화학적으로 가교화시켜서 만든 접착제의 경우 기존의 다른 젤라틴계 접착제나 피브린 글루보다도 진피나 연조직으로의 결합력이 우수하다고 보고하고 있다.²⁸

알칼리 용액에 녹는 콜라젠을 방사하여 섬유상으로 만들고 여기에 열가교제를 첨가하여 국부흡수성 지혈제로서의 유효성이 확인되었으며²⁹ Collagenesis사는 최근 개발된 콜라젠을 이용하여 광중합이 가능한 실란트를 제조하였다.³⁰ 이를 이용하여 *in vitro* 및 *in vivo* 실험을 통하여 실란트의 가능성을 평가하였다. 또한 개발된 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 알부민에 가교시켜서 제조된 알부민 접착제는 피브린에 비해서 접착시 결합강도가 낮았지만 시간이 지남에 따라서 전단강도가 증가하여 결국 피브린 글루를 능가했다고 보고하였다.³¹ 한편 Protein Polymer사는 시아노아크릴레이트와 피브린 글루의 단점을 보완한 새로운 단백질 글루를 제조하였다.³² 먼저 아미노산인 [(GAGAGS)₄(GVGV)₄(GKGVP)(GVGV)₃]로 반복되는 분자량 47,000의 단백질 고분자를 합성

한 다음 여기에 옹고인자 XIII 가교자리를 제공할 수 있는 올리고펩티드를 화학적으로 결합시켰다. 이렇게 제조된 조직접착제는 우수한 기계적 강도와 옹고인자 XIII 용으로 높은 반응성을 갖는 기질 특성을 보였다.

2.4 폴리우레탄

연조직용 접착제로서 경화후 접합부가 유연성을 유지하기 위해서는 탄성접착제가 필요하다. 이와 같은 관점에서 반응성 우레탄 프리폴리머에 의한 새로운 탄성접착제가 개발되었다. 이것은 에틸렌글리콜과 프로필렌글리콜 공중합체의 양말단에 방향족 이소시아네이트를 갖는 반응성 우레탄구조로 되어 있다. 이것의 특징은 다음과 같다.⁶ 1) 생체조직 표면의 물을 흡수하여 조직과 밀착이 잘되게 한다. 2) 물과 반응함에 따라서 몇분안에 경화된다. 3) 경화물은 유연성을 나타낸다. 4) 경화된 접착제는 서서히 생분해된다. 이러한 장점 때문에 연조직의 봉합부분의 응력집중이 감소하여 접착제의 안정성에 크게 기여하지만 합성원료인 방향족 이소시아네이트에 의해서 생체독성을 나타내고 있다. 최근들어 경화속도는 다소 지연되지만 무독성의 불소화 지방족 이소시아네이트를 사용함으로써 임상적용으로의 가능성을 검토하고 있다.³³

2.5 PEG함유 실란트

미국의 Focal사는 조직접착용 실란트로 사용가능한 PEG를 함유한 하이드로젤을 개발하였다.³⁴ 이 실란트는 가운데에 PEG가 있고 그 양쪽으로 생분해성 락티드가 있으며 양말단에는 중합이 가능한 아크릴레이트로 되어 있다. 이 매크로머는 개시제에 따라서 가시광선 및 자외선으로 중합이 쉽게 되어 가교에 의해 하이드로젤이 된다. 이렇게 제조된 하이드로젤은 인장 모듈러스가 50 kPa이상의 기계적 물성을 갖는 실란트로, 여러 가지 동물실험으로부터 생체내부 조직 및 장기와 강하면서도 오랫동안 결합하고 있어서 외과용 실란트로의 가능성이 확인되어 상품화되었다. 또한 Cohesion사는 두 개의 PEG 중합체를 사용하여 *in situ* 중합이 가능하고 생분해되는 실란트를 CoSeal™로 상품화하였으며 이것은 어떤 부작용없이 지혈에 걸리는 시간이 단축되었으며 혈액손실이 적을 뿐만 아니라 생체적합성도 우수하다고 보고하고 있다.³⁵

2.6 해양 생체접착제

기존의 많은 접착제는 건조상태에서 우수한 물성을 나타내지만 습윤상태에서는 그 접착력을 잃어버

표 5. 현재의 연조직용 접착제의 성능비교

성 능	피브린/젤라틴	시아노아크릴레이트	폴리우레탄
접합부 경화성 항장력 유연성 수술후 탈락 세포침입성 분해흡수성 감염 가격	평면접착 (수분)* (작음) 유연 없음 있음 있음 (있음) (고가)	평면접착 순간 (큼) (비교적 딱딱함) (있음) (없음) 있음(독성) 없음 저가	평면접착 (수분) (작음) 유연 없음 있음 있음 없음 저가

* 괄호안은 결집.

린다. 게다가 그들은 일반적으로 습한 상태에서는 경화도 되지 않는다. 그러므로 해양(marine)상태와 같은 습윤조건에서 사용하기 위한 접착제의 개발은 쉽지 않다. 해양 홍합(mussel)은 어떤 물질에 잘 접착하는데 주요한 접착성분은 분자량이 약 130,000인 수산화된 단백질에 기인한다.³⁶ 이 단백질은 100개당 20개의 높은 리신 아미노산과 100개당 60개의 수산화된 아미노산으로 구성되어 있으며 수산화된 것의 대부분은 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA)과 hydroxyproline으로 되어 있는데 이들은 각각 tyrosine과 proline의 post-translational hydroxylation에 의해서 형성된다. 이러한 반응이 단백질의 접착특성을 개발하는데 중요한 인자가 될 것으로 추정된다. 따라서 전체 단백질중 특징적인 10개의 아미노산(Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Pro-Thr-Tyr-Lys)만을 이용하여 해양 생체접착제(marine bioadhesives)로 이용하기 위한 연구가 진행되고 있다. 최근 Lee 등은³⁷ NMR로부터 얻은 펩티드 구조로부터 26개의 아미노산을 갖는 mussel adhesive protein(MAP)을 만들기 위해서 분자모델링을 행한 바 있다.

3. 결 론

지난 40여년 동안 생체조직을 융합하는데 조직접착제가 사용되고 있으며 현재 순간접착제와 피브린 글루가 주로 이용되고 있다. 피브린 글루는 접착속도가 적당하고 지혈효과가 있으나 접착강도가 약하고 타인의 혈액성분으로 인한 면역문제가 야기될 수 있으며 시아노아크릴계 순간접착제는 짧은 시간에

실온에서 경화하고 외관이 투명하며 접착강도는 크나 충격에 약하고 조직독성이 있다. 표 5는 연조직용 접착제의 성능을 비교한 것으로 어느것도 모두 만족할 만한 조직접착제로서의 특성을 갖고 있지 않다. 따라서 전술한 바와 같이 각각의 장점을 살리고 계속해서 연구, 개발을 한다면 멀지 않아 접착강도, 생체적합성, 취급성 등의 모든 면에서 만족할만한 가정에서도 손쉽게 창상(외상)봉합 치료가 가능한 의료용 조직접착제가 등장할 것으로 예측된다.

의료용 조직접착제는 외과수술용 봉합사를 대체하여 피부열상과 외과수술후 절개부분을 봉합할 수 있을 뿐만 아니라 안면조직, 연골 등의 연조직과 뼈, 치아 등의 경조직 봉합용으로 확대가 가능하고 또한 간, 폐, 신장, 소장, 혈관 등의 장기 봉합용으로도 적용이 가능하다. 이러한 고부가가치의 의료용 조직접착제를 개발하면 국내산업화로 인한 선진국에 대한 기술예속화 탈피와 관련의료기술의 확립 및 수출상품화가 가능하고 국민의료복지 향상에 크게 기여할 것으로 기대된다. 그러나 외국과 달리 아직까지 국내에서는 의료용 접착제의 연구 및 기술개발이 미미한 상태로 이에 대한 체계적인 연구와 관심이 필요하다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. *BioMaterials & Surgery*, **1**, 1 (1999).
2. *Biomaterials Forum*, **21**, 4 (1999).
3. B. E. Causton, in "Materials Science and Technology", "Medical and Dental Materials", D. F. Williams (Ed), VCH, Weinheim, Vol. 14, p. 285, 1992.
4. G. H. Millet, in "Structural Adhesives; Chemistry and Technology", S. R. Hartshorn(Ed), p. 249, Plenum, NY, 1986.
5. 김동섭, 최근 고기능성 접착제의 기술과 특허동향, 산업기술정보원, 1996.
6. 임수량, 접착, **43**(4), 16 (1999).
7. Y. Ikada, "생체적합재료", p. 115, 일본규격협회, 1993.
8. K. L. Shantha, et al., *J. Adhesion Sci. Technol.*, **3**, 237 (1989).
9. T. Matsumoto, et al., *Amer. Surg.*, **24**, 263 (1968).
10. D. M. Toriumi, et al., *Laryngoscope*, **101**, 339 (1991).
11. J. Quinn, et al., *J. Amer. Med. Assoc.*, **277**, 1527 (1997).
12. 의제신문, p. 15, 1998.
13. A. T. Trott, *JAMA*, **277**(19), 1559-1560 (1997).
14. H. Jaffe, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 213 (1986).
15. H. Jaffe, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 205 (1986).

16. C. L. Linden, *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res., Appl. Biomater.*, **38**, 337 (1997).
17. K.-D. Ahn, *et al.*, *J. Polym. Sci.: Polym. Chem. Ed.*, **19**, 629 (1981).
18. D. K. Han, *et al.*, *Macromolecules*, submitted (2000).
19. T. Fukushima, *일본접착학회지*, **22**(2), 84 (1986).
20. M. Luke, *et al.*, *Br. J. Urol.*, **58**, 672 (1986).
21. 암월성, *일본접착학회지*, **27**(9), 410 (1982).
22. C. B. Herbert, *et al.*, *J. Comp. Neurol.*, **365**, 380 (1996).
23. J. A. Hubbell, *et al.*, *Soc. For Biomater.*, **25**, 157 (1999).
24. J. J. Prior, *et al.*, *Soc. For Biomater.*, **25**, 159 (1999).
25. B. G. Yu, *et al.*, *J. Cont. Release*, **39**, 65 (1996).
26. 송전, *인공장기*, **24**(1), 106 (1995).
27. 청속철지, *인공장기*, **24**(1), 111 (1995).
28. L. L. H. Huang, *et al.*, *Sixth World Biomater. Congress*, 1066 (2000).
29. 하목철, *인공장기*, **22**, 348 (1993).
30. D. P. DeVore, *Soc. For Biomater.*, **25**, 161 (1999).
31. B. E. Blum, *et al.*, *Sixth World Biomater. Congress*, 1067 (2000).
32. J. Cappello, *et al.*, *Soc. For Biomater.*, **24**, 232 (1998).
33. T. Matsuda, *Biomedical Perspective*, **6**(1), 55 (1997).
34. A. Coury, *et al.*, *Soc. For Biomater.*, **25**, 45 (1999).
35. T. D. Estridge, *et al.*, *Soc. For Biomater.*, **25**, 375 (1999).
36. H. J. Waite, *J. Biol. Chem.*, **258**, 2911-2915 (1983).
37. M. K. Lee, *et al.*, *Soc. For Biomater.*, **24**, 167 (1998).