

생체모방형 골수복재

정 동 준 · 남 혜 성 · 배 홍 기

1. 서 론

거의 매일 정형외과, 신경외과, 구강악안면외과와 치과에서는 골결손이 일어난 뼈를 보충해 주어야 하는 환자를 만나게 된다. 지금까지 많이 사용되어온 대표적인 방법으로는 자가이식(autograft procedure : 환자 본인의 뼈를 자신의 골반 같은 부분에서 채취하여 결손부에 이식)하는 것이었다. 그러나, autograft bone은 채취한 뼈의 형태와 양이 제한적이며 채취하는 수술이 복잡하고 비용이 많이 들어 환자의 신체적, 경제적 부담이 크다. 천연의 뼈는 매우 치밀한 연결조직이며 그 구성은 hydroxyapatite 형태의 calcium phosphate와 type I collagen으로 구성되어 있다. 뼈의 내부는 다공성의 trabecular bone으로 구성되어 있고, 외부는 치밀한 cortical층(compact bone)으로 구성되어 있다. 그림 1에서도 볼 수 있듯이, 그 구성은 lamellar matrix가 집중되어 있으며, Haversian canal로 알려

져 있는 실린더형의 도관이 형성되어 있고 이는 신경 시스템이나 혈액과 같은 순환기 시스템이 지나가는 길을 제공한다. Haversian canal속에 있는 capillary는 marrow cavity 속에 있는 동맥과 정맥으로부터 발생된다. Haversian system으로부터 생성된 Volkmann's canal은 영양분의 통로를 제공한다. Cortical bone의 표면은 골막이라고 불리는 연결조직으로 싸여 있으며 그 주요 성분은 collagen이 풍부한 섬유상 층과 osteoprogenitor cell로 이



남혜성

1997 성균관대학교 고분자공학과 (학사)
2000 성균관대학교 고분자공학과 (석사)
2000 성균관대학교 고분자공학과 박사과정
현재



정동준

1981 서울대학교 공업화학과 (학사)
1983 서울대학교 대학원 공업화학과 (석사)
1983 대한전선(주) 기술연구소
1986 삼성종합기술원 신소재응용연구소
1995 수석연구원
1992 Kyoto University 고분자화학 (박사)
1995 성균관대학교 고분자공학과
현재 부교수



배홍기

1999 금오공과대학교 고분자공학과 (학사)
2001 금오공과대학교 고분자공학과 (석사)
2001 성균관대학교 고분자공학과 박사과정
현재

Hybrid Bone Regenerating Materials

성균관대학교 고분자공학과(Dong June Chung, Hye Seong Nam, and Hong Ki Bae, Department of Polymer Science and Engineering, Sungkyunkwan University, Suwon 440 - 746, Korea)

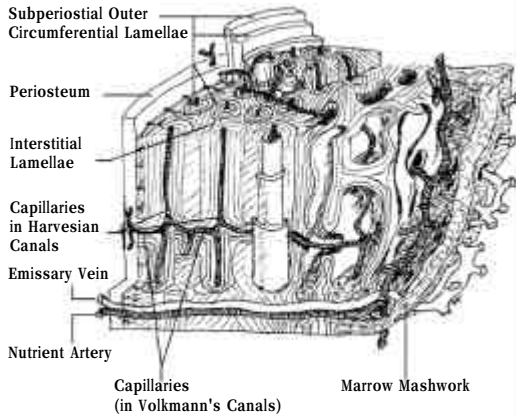


그림 1. A pen drawing of the structure of cortical bone.

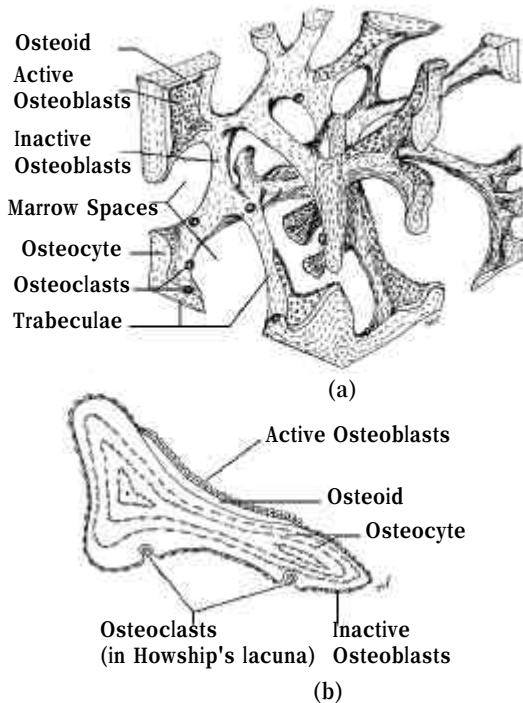


그림 2. A pen drawing of the structure of trabecular or cancellous bone.

루어져 있다. 다음으로 뼈의 내부에 구성되어 있는 cancellous bone과 trabecular bone들은 골수로 둘러싸여진 spicule형태의 trabeculae이 격자형태로 이루어져 있다(그림 2). 각 trabeculae들은 골세포에 의해 bone matrix가 유지되며, Osteoclast라고 하는

분해영역도 존재한다. Osteoblast는 marrow spaces와 연결되어 있으면서 새로운 뼈를 형성시킨다.¹⁻⁴ 현재 뼈대신 사용되고 있는 titanium, alumina, stainless steel 같은 재료들과는 달리 뼈는 bio-active하여 인대나 혈관 같은 연결 조직으로 둘러싸여 있다. Alumina같은 bioinert 한 재료의 문제점은 자연적인 뼈의 성장을 도울 수 없고, implant는 시간이 지남에 따라 뼈와의 박리가 일어난다. Stainless steel같은 재료는 피로가 누적되어 결과적으로 파괴되기도 하고 응력을 주변의 뼈로 전달하여 두 재료간의 강성차이로 인한 파괴가 일어나기도 한다.

일반적으로 사람의 몸은 뼈의 손상을 효과적으로 치료할 수 있는 능력을 가지고 있다. 그 손상 부위가 작을 경우 원래의 손상부위에 있던 original bone보다도 더 강한 뼈가 재생된다. 그러나 선천적인 비정상인 뼈나 외상이나 질병에 의한 그 손상부위가 클 경우, 인체의 재생능력에 한계가 발생한다. 현재까지 상술한 방법이 점진적으로 발전되어져 왔으나 아직 완벽한 안전성을 가지는 방법은 아직 없다.¹

그러므로 천연의 뼈와 동일하게 bioactive할 뿐만 아니라 동일한 정도의 기계적 물성을 가지는 골수복재(bone substitute)의 개발이 요구된다. 또한 fully interconnected pores network을 가지고 있어 골전도(bone conduction)가 일어나야 하는 등 점차적으로 요구되는 특성이 세분화되고 있다. 한편, 금속재료로는 이러한 구조를 얻기가 매우 어렵기 때문에 다른 재료로 접근해야 할 필요가 있으며, 원래의 뼈와 유사한 기계적 물성을 가지고 있는 세라믹인 hydroxyapatite와 calcium phosphate가 치료용으로 사용되기 위해서는 강도와 인성을 더욱 증가시켜야 한다. 이러한 금속 및 bioceramic의 문제점을 극복하기 위해 개발된 것이 고분자와 bio-ceramics의 hybrid 재료로서 bioceramic의 골전도성과 고분자물의 가공성과 생체적합성을 결합시켜 좋은 결과들이 보고되고 있다. 본문에서는 골수복재로 적용되고 있는 골대체재와 골충진재들에 대한 최근의 연구동향을 소개하고자 한다.

2. 골 충진재

2.1 골 재생용 고분자 Bone Filler

인체에 이식되는 모든 재료들 특히 골 조직 재생을 위한 고분자 재료들은 반드시 생체적합성이 있

표 1. Some Bone Regeneration Polymers and Properties^a

Material	Degradable	Compressive Strength(MPa)	Modulus (MPa)	Porous(μm)	Support Cell Adhesion	Processable (Moldable)
Cancellous Bone	Yes	5	50(Compressive)	Yes	Yes	No
Trabecular Bone	Yes	NR	50 - 100(Young's)	Yes	Yes	No
PLA	Yes(bulk)	NR	NR	100 - 500	Yes	Yes
PLGA	Yes(bulk)	60±20	0.5(tensile) 2.4(Young's)	150 - 710	Yes	Yes
Poly(ortho - ester)	Yes(surface)	4 - 16	NR	NR	Yes	NR
Polyphosphazene	Yes(surface)	NR	NR	160 - 200	Yes	NR
Polyanhydride	Yes(surface)	NR	140 - 1400(tensile)	NR	Yes	Yes
PET	No		NR	NR	No	Yes
PET/HA	No	320±60	NR	NR	Yes	Yes
PLGA/Ca Phosphate	Yes(bulk)	NR	0.25	100 - 500	Yes	Yes
PLA/Ca Phosphate	Yes(bulk)	NR	5(Young's)	100 - 500	Yes	Yes
PLA/HA	Yes(bulk)	6 - 9	NR	NR	NR	NR
Polyactive TM	Yes(bulk)	NR	NR	NR	Yes	Yes
DegraPol TM	Yes(bulk)	NR	30 - 1200(elastic)	NR	Yes	Yes

^aNR indicates not reported.

어야 한다. 부가적으로 이들 재료들은 가공성 및 성형성을 나타내거나, 상처부위에 잘 맞도록 in-situ polymerization 특성이 좋아야 한다. 세포들의 정착과 성장 그리고 분화를 위해 영양분이나 배설물이 잘 확산될 수 있는 다공성인 지지체 구조를 가져야 하며, 그들의 분해에 의한 부가적인 생성물도 생체적합성을 가져야 한다. 또한 천연 골과 유사한 기계적 강도를 가져야 하는 것도 매우 중요한 문제이다. 일반적으로 사람의 trabecular bone의 압축 강도는 5 MPa이고 그 모듈러스는 50 MPa을 갖는다.⁵ 골재생 재료는 적합한 양의 새로운 조직이 형성될 때까지도 그 기계적 특성을 유지해야 한다. 한편, 재료가 너무 강하면 천연 골에 stress가 가해져 천연 골에 erosion 현상이 나타난다. 표 1에는 일반적인 골수복용 고분자 재료의 특성을 나타내었다.¹

2.2 골 재생용 Mineral Bone Filler

1) Hydroxyapatite(HAp)

Self-setting apatite (Brown and Chow, 1986b)는 $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ 형태의 hydroxyapatite로 전이된다. 이러한 hydroxyapatite의 경우 천연 경조직과 매우 높은 생체적합성을 가지며, clinical setting 또한 매우 용이하여 현재 많이 사용중이다.^{6,7}

2) HAp from calcium phosphate

Acidic calcium phosphate와 dicalcium phosphate anhydrous를 가지는 tetracalcium phosphate (TECP)와 basic calcium phosphate의 혼

합물인 calcium phosphate cement (CPC)는 self setting에 의한 생성물이 매우 생체적합성이 좋다고 알려져 있다.^{6,8} 그 반응은 다음과 같다.



HAp로 전환된 calcium phosphate는 소결공정에 의해 생성된 HAP ceramic과 그 구조가 매우 다르다. CPC는 HAP ceramic보다 조직에 대한 높은 compatibility와 외형 적응성을 가진다고 보고되고 있다.⁹⁻¹²

3) HAp from CaO - SiO₂ - P₂O₅

CaO - SiO₂ - P₂O₅ base bioactive bone glass cement HAp는 생체내에서 5분내에 경화가 가능하며, 기존의 self setting cement보다 높은 생체활성과 적합한 강도를 갖는다고 알려져 있다. 이러한 적합한 기계적 강도와 빠른 setting 특성을 가지므로 골조직을 위한 약물전달 재료로의 사용에도 적합하다고 할 수 있다.¹³⁻¹⁵

이외에도 source를 달리하는 여러 가지 bio ceramic이나 nacre powder와 같은 천연 무기물들이 존재한다. 하지만 이들은 생체적합성에 대한 많은 연구가 요구된다.

2.3 연골 재생용 Bone Filler 재료

2.3.1 Non-degradable Polymers

적절한 윤활 작용과 기계적 강도, 생체적합성 재료에 세포가 부착할 수 있는 특성, 마모와 피로강

도가 어느 정도 요구되기 때문에 이러한 비분해성 고분자재료가 필요하게 된다.

① Poly(vinyl alcohol)

PVA는 합성 고분자 중 처음으로 인공 관절에 적용된 재료이다. PVA 수화 겔은 연골과 비슷한 수분 함량을 갖는다. 그러나 이와 같은 많은 수화 겔의 경우 미개질 형태에서 연골 대체제로 쓰이기 위해서는 기계적 안정성이 부족하다.¹⁶ PVA의 인공연골로서의 몇가지 이점은 상대적으로 높은 생체 적합성을 나타내며, 많은 양의 수분함량에도 잘 적응하며, 소독이 가능하고, 원하는 모양으로 만들기가 용이하다는 것이다.¹⁷ 일부 연구에 의해 기계적 강도를 높인 PVA가 상용화되었다. 제조 시 물과 PVA의 비율, PVA의 분자량, 그리고 cycle 회수에 따라 다양한 물성의 재료가 얻어진다.^{18,19}

② Polyacrylates

HEMA와 acrylic acid의 함량을 조절하여 기계적 강도를 높인 재료가 제조가능한데, acrylic acid를 많이 함유할수록 음전하를 띠어 그 결과 높은 complex modulus를 나타낸다고 한다. 이를 Wistar rat에 이식하여 in-vivo 실험한 결과 재료에 조직이 부착되었으며 염증반응도 없었다고 한다.^{20,21} 이 외에 기계적 균일성과 생분해성을 보이는 poly(ethyl methacrylate)/tetrahydrofurfuryl methacrylate(PEMA/THFMA) 재료는 중합반응시의 낮은 발열과 수축이 아주 작은 이점이 있다.²²

③ Poly(*N*-isopropylacrylamide)

Injectable hydrogel로서 32 °C와 37 °C 사이에서 LCST 거동을 나타내는 물질로서 주사제로 체내에 주사시 hydrogel이 형성되어 골 결손부위에 직접 주사하여 사용할 수 있다. 이들의 poly(NIPAAm-co-Aac)의 경우 LCST거동이 32 °C와 34 °C 사이에서 나타나며, 이들은 골 결손부위의 polymeric plug로 사용이 가능한 특성을 나타낸다. 하지만 이들은 생체적합성에 대한 연구가 더 요구된다.²³

④ Polyethylene

UHMWPE의 경우 천연 골과 유사한 특성을 나타내는데, 이들을 3차원 구조물로 만들고 이들의 표면에 HA 코팅 처리한 재료를 rabbit의 연골조직에 이식 실험결과 2주 후 연골 조직인 Hyaline like 연골이 형성되었다.²⁴

2.3.2 Synthetic Degradable Polymers

① Polyesters

Poly(*α*-hydroxy acids)로서 가장 많이 알려진 것으로 PGA와 PLA를 들 수 있다. 하지만 이들의 특성 중 고려되어야 할 점은 이들의 분해물질인 glycolide와 lactide의 산성에 의해 국부적인 pH의 변화를 야기시킨다는 것이다. 부가적으로 PLA의 경우 메틸 그룹에 의해 높은 결정성인 PGA보다 소수성을 나타낸다. 따라서 PGA는 수주일 내에 분해가 일어나는데 비해 PLA는 분해속도가 매우 느리다. 종종 1년의 기간 동안에도 안정한 상태로 남아있다고 한다. 이러한 특성들을 이용해 우리는 두 가지 재료의 조성을 조절하여 적절한 분해기간을 갖는 공중합체를 만들 수 있다. 그러나 이런 공중합체의 특성은 각각의 성질에 대해 선형적인 비례를 나타내지는 않는다. 이외에 PLLA, PLH-H, PLG-FR, PGTMC 등도 보고되어 있다.²⁵⁻²⁸

② Polyethylene oxide

연골 수복을 위한 고분자 재료는 결손부위의 위치와 형태에 대하여 침투성이 상대적으로 약하다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 in-situ gel을 형성하는 고분자에 대해 여러 연구가 있어왔다. 그 중의 하나로 주사용 고분자로 사용하는 PEO를 들 수 있다. Alginate나 PEMA와는 달리 신장에서 제거되며 더불어 고도로 수화된 겔은 면역반응을 일으키는 거대분자의 barrier로 작용한다. 또한 자외선 조사시 가교될 수 있으며, 이러한 프로세스는 고분자 시스템의 구조적인 안정성이 더해질 수 있는 이점을 가지고 있다.²⁹

2.3.3 Natural Degradable Polymers

① Alginate

Alginate는 *L*-gluronic acid와 *D*-mannuronic acid 두 개의 monosaccharides로 구성된 수용성 polysaccharides이다. 이들 polysaccharides는 칼슘이온에 의해 쉽게 3차원의 겔을 형성하여 성장인자나 배양세포를 쉽게 encapsulating 할 수 있다. 이러한 칼슘 alginate gel은 가수분해되지 않으며, 효소나 EDTA와 같은 chelating agent에 의해 분해된다.³⁰ 또한 alginate는 생체유래 물질이 아니므로 면역반응이나 완전히 분해가 되지 않는 것을 고려해야 한다.^{30,32} Alginate와 chondrocyte사이의 상호작용에 대한 연구에 의하면 cellular morphology 특성을 나타내는 alginate 속의 chondrocyte 시스템에서 평면배양 시에 그들의 round shape과는 대조적으로 fibroblastic한 연골세포가 나타났다고 한다.³³ 이들의 이점으로는 in-vivo 실험 시

에 alginate - cell suspension을 in - situ 가교했을 때 catilaginous tissue 형태를 가진다는 것이다.^{34,35}

② Collagen

Collagen gel은 supporting chondrogenesis를 위한 고분자 담체로서 연구되어져 왔다. Collagen은 생체 내에서 모든 형태의 연결조직에 존재하며, hyaline cartilage에서는 type II가 우세하게 존재하며, type I과 함께 이들 두 type은 정렬된 fibril들이 엉켜있는 구조를 띠고있어 압력에 견디는 특성을 가지는 거대분자 fiber 구조를 가진다. 따라서 collagen은 매우 우수한 단백질 structural matrix로 작용한다.² 그래서 대부분의 cartilage repair 연구는 이 두 type의 collagen에 초점이 맞추어져 있다.

③ Fibrin gels

Fibrinogen은 혈관에 상처가 발생하면 스스로 모여 fibrin을 형성한다. Fibrin은 생체내의 상처가 치료될 때 주요 역할을 수행하는데, 이때 실제의 중합 반응에 의한 상처의 치료는 fibrinogen 분자가 활성을 띠게 됨으로써 일어나게 된다. Fibrinogen 분자는 각각 *a* -, *b* -, *g* - subunit으로 구성되어 있으며, *a* -, *b* - chain에는 리간드를 가지고 있다. 리간드는 inactive fibrinogen의 protective cap으로 작용하는 짧은 단백질 sequence에 의해 측면에 존재하게 된다. 이때 thrombin 효소에 의해 단백질 sequence가 잘려나가 리간드는 활성을 띠게 되며, 하나의 fibrinogen 분자의 리간드는 정전기적 인력과 수소결합에 의해 다른 fibrin분자의 binding pockets과 결합하게 된다. 그 결과 random하고 3차원적인 network이 형성된다. 이런 효소 반응에 의해 형성된 3차원 구조의 covalent fibrin hydrogel은 hydrolytic 혹은 proteolytic 방법에 의해 분해될 수 있다. Fibrin과 chondrocyte를 이용한 fibrin support의 chondrocyte의 생존능력 시험에서 독성을 나타내지 않았으며, cell의 phenotype이 계속 유지되었다. 하지만 thrombin과 같은 효소를 사용할 경우 30 - 60초 정도의 아주 짧은 겔 형성시간을 가지는 반면에, 3 - 4일 이내에 분해가 시작되는 단점을 가지고 있다.³⁶

④ Chitosan

키토산은 키토산으로부터 유도된 polysaccharide로서 glucosamine 단량체로 구성되어 있고, 많은 수의 glycosaminoglycan과 유사한 성질을 나타내며, 상대적으로 생체적합성과 생분해성을 나타내고, 강한

면역반응은 나타나지 않는다. 키토산을 기초로 하는 hydrogel에서 extracellular environment를 모사하여 chondroitin sulfate와 가교시켰을 때 cartilage 형성이 유도되고 chondrocyte의 phenotype이 유지되는 것을 기대할 수 있다고 한다.^{37,38}

3. 골 대체재

3.1 Treatment Concept

뼈는 스스로 재생되는 놀라운 능력을 가지고 있다. 그러나 이 재생이 이루어지기 위해서는 세가지 요소가 필요하다. 뼈를 형성하는 세포, 그 세포를 정상적으로 기능하도록 하는 성장인자들(growth factors), 그리고 세포가 부착되어 자랄 수 있게 하는 지지체가 그것이다. 뼈의 재생은 이 세 가지 요소가 조화를 이루어야 원래의 조직과 가장 닮은 건강한 뼈를 재생할 수 있게 된다.

3.2 Technology for Enhanced Bone Repair

3.2.1 Growth Factor

뼈의 성장을 촉진시키는 인자를 고농도로 골대체재에 함유하게 하여 새로운 골세포의 성장을 촉진하여 더 빨리 손상된 뼈가 복원하게 되는 것이 그 기본이다. 뼈가 손상을 입으면 손상된 부위로 백혈구와 적혈구가 이동하여 응고되며 성장인자들을 운반하여, 혈소판과 백혈구에서 발견되는 성장인자들이 골절치료와 골수복에 중요한 역할을 한다는 것을 밝혀졌다. 이러한 성장인자들은 자연적인 치유 과정을 조절하고 촉진하는 놀라운 기능을 가지고 있다. 상품화되어 있는 골조직 성장인자로는 In-terpore Cross사의 AGFTM(Autologous Growth Factor), orquest의 rh GDF(recombinant human Growth and Differentiation Factor), Genetic institute 사의 rh BMP - 2(recombinant human Bone Morphogenic Protein - 2)와 Biopharm GmbH에 의해 개발된 BMP group의 성장인자인 MP52 (Morphogenic protein 52), 등이 있다. 또한 UC SF의 연구진은 부러진 골질간(bone matrix space)에 VEGF(Vascular endothelial growth factor)를 주사했는데, 이를 통해 골질 성장세포인 골아세포(osteoblast)의 생성이 유도된다는 사실을 발견하였다. 성장인자를 골대체재와 결합하기 위해 AGF의 경우 겔 내에 함유시켜 골대체재에 고정시키는 등의 방법을 사용한다(그림 3).

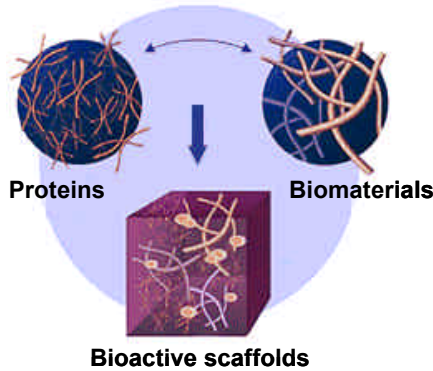


그림 3. Concept of bioactive scaffold.

3.2.2 Cells

① Mesenchymal stem cell

배아기에는 골격계의 생성 및 성장에 관여하고 성장이 끝나면 조골세포 외에 연골세포, 근육세포, 섬유세포 등 여러가지 종류의 골격계 세포들로 분화할 수 있는 능력을 가진 세포를 말하며, 골수기 질간세포(Bone Marrow Stromal Stem Cell)라고도 한다. 성인에게서 추출할수 있는 대표적인 multi-potential cell로 성인의 골결손을 치료하는 골대체재에 이식하기에 가장 좋은 세포이다.

② Embryonic stem cell

면역반응의 걱정이 없으며 인체내의 모든 세포나 조직으로 성장할 수 있는 전능성 세포로 이를 이용하면 손상된 조직이나 장기를 복원할 수 있다. 그러나 현재, 세포 공급원의 윤리적인 문제로 인해 획득에 어려운 점이 있다.

③ Osteoblast

골아세포는 세포 밖으로 골질을 분비하고 스스로는 골질에 싸여 골세포로 변한다. 섬유아세포에서 분화한 것으로, 분열능력이 크고, 형성과정에 있는 경골의 표층에 한 층으로 배열되어 수상돌기로 서로 연락하고 있다. 이 세포군의 바깥쪽에는 골막(骨膜)이 있다. 뼈 형성이 끝나도 골막내면에는 조골세포가 존재하지만 노화된 뼈에서는 그 수가 감소한다.

3.2.3 Materials for Scaffold

① A Natural Alternative to Autograft

자신의 뼈 일부를 donor site로부터 채취하여 신체의 다른 부분(recipient site)에 위치시켜 뼈생성(osteogenesis)을 돕는다. 면역 반응이 일어나지

않고 미세구조가 동일하여 bone graft 중에서 성공률이 가장 높지만 자가골을 채취하는 이차적인 복잡한 수술이 필요하여 감염의 원인이 될 수 있고 자가골이 충분하지 못할 경우나 큰 골결손이 일어났을 때에는 사용할 수 없다. 또한 회복까지 걸리는 시간이 길어 환자에게 불편을 준다.

A. 해면골조직 (Cancellous) autograft

B. 피질부 (Cortical) autograft : 뼈가 형성되는 동안 구조적인 지지체가 될 수 있으나 graft의 흡수에 의해 약해져 파괴가 일어날수 있다.

C. 해면골조직과 피질부의 조합 (Combination of cancellous & cortical) autograft

D. 혈관화 (Vascularized) autograft : 뼈에 피가 공급되도록 뼈를 이식하여 흡수가 거의 없고, 피로에 의한 파괴(fatigue fracture)가 적으며, bone의 유합과 뼈의 비대(hypertrophy)가 빨라 큰 골결손의 재건에 알맞다.

E. Nonvascularized autograft : 메타골간 (Metadiaphysis), 급성외상(acute trauma), 또는 비유합(nonunion)의 작은 결함, 골간단(metaphyseal) 또는 골단(epiphyseal)의 큰 결함에도 사용하나 결함의 크기가 8 cm 이상이면 사용할 수 없다.

② Allograft와 Xenograft

자가골이 부족할 때 다른 사람(allograft)이나 동종의 동물(xenograft)로부터 골조직을 공급받는 방법으로 신체가 거부반응을 일으키기 쉽고 재료의 보존기간이 1년정도로 제한적이며 예후도 자가골 이식보다 좋지 않다. 맨 처음 보고된 xenograft 재료로는 소의 장골을 탈회하여 만든 DMB (DeMineralized Bone)이 있는데 이식재와 함께 바이러스 등이 전이될 위험이 allograft 사용의 가장 큰 제약이었다. 독일의 Tutogen사 같은 곳에서는 “Tutoplast 처리”는 독특한 방법을 개발하여 HIV, HBV, HCV나 CJD 같은 pathogen을 없애거나 inactivate시켜 보다 안전하고 장기간 보존할수 있는 xenograft 재료를 개선하고 있다.

③ 결정화 유리계열

1971년 Hench가 Bioglass의 생체활성을 보고한 이래 여러 가지 골질 성분과 유사한 인산칼슘계 결정화 유리가 연구되고 있다. Ceravital 결정화유리($46\text{SiO}_2 - 5\text{Na}_2\text{O} - 0.5 \text{K}_2\text{O} - 3\text{MgO} - 33\text{CaO} - 12.5\text{P}_2\text{O}_5$), A - W 결정화유리 ($46\text{SiO}_2 - 5\text{Na}_2\text{O} - 40\text{CaO} - 6\text{CaF}_2 - 3\text{P}_2\text{O}_5$), Bioverit ($50\text{SiO}_2 - 15\text{CaO} -$



그림 4. (좌)-IGF를 함유한 TCP로 치유된뼈, (우)- 원래의 뼈.

6MgO - 2Al₂O₃ - 5.5Na₂O - 9.5K₂O - 8P₂O₅) 등의 여러 가지 종류의 결정화 유리들의 골형성성에 관한 보고가 이루어지고 있다.

④ α -Tricalcium phosphate^{39,40}

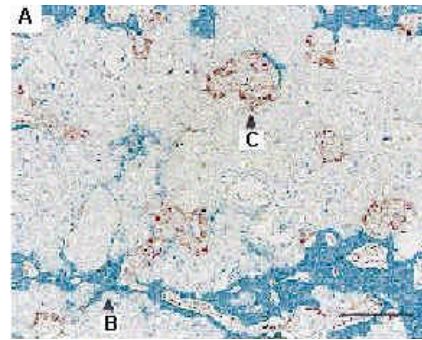
결손된 뼈에 porous tricalcium phosphate (TCP) implant를 넣으면 흡수되면서 뼈로 대체된다는 것은 이미 알려진 사실이다. TCP는 HAp 보다 흡수성이 좋고 화학적으로 안정하지만, 생리환경내로 들어가면 흡수성이 떨어진다. 따라서 몇가지 뼈성장 인자 - Bone morphogenetic protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I), fibroblast growth factor, platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF) - 들을 도입하여 골수복과 형성을 촉진할수 있다. 이러한 osteoinductive proteins은 매트릭스에 의해 매개되어 전달된다. 그림 4는 IGF를 함유한 TCP를 골대체재로 사용하여 치유된 뼈의 사진이다. 원래의 뼈와 같은 정도이거나 더 높은 밀도로 복원되었다.

TCP만으로 이루어진 골대체재로는 Norian Skeletal repair System (SRS)의 Bone mineral substitute가 있는데 이 재료는 monocalcium/ tricalcium phosphate/ calcium carbonate/ liquid sodium phosphate로 이루어져 있다.

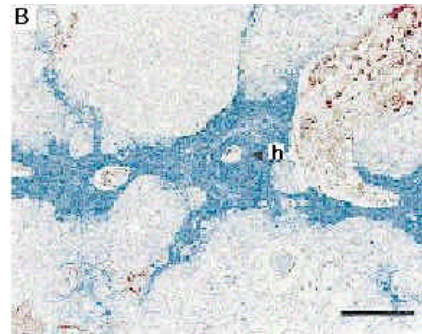
⑤ Apatitic calcium phosphate bone substitute⁴¹

(ABS ; α -BSMTM, ETEx Corporation, Cambridge, MA)

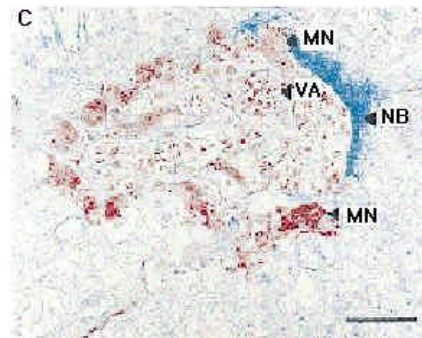
ABS는 injectable paste의 형태로 수화된 calcium phosphate로부터 만들어져 체온인 37 °C에서



(a)



(b)



(c)

그림 5. ABS/ cellular elements and new bone. (a) 저배율 (b), (c). Scale bar $\bar{A}$ 270 mm, (c) MN : multi-nucleated cells, VA : vascular elements, NB: new bone.

poorly crystalline apatitic calcium phosphate (PCA)를 형성한다. PCA reaction product는 체내에서 안정하다. 이 재료는 원래 뼈의 광물성분과 구조적으로 유사하기 때문에 이식후 1 - 2개월 안에 완전히 생체에 흡수된다. ABS material 은 또한 체열로 경화되는 성질을 가지고 있어서 외부에서 외과 수술없이 실온에서 간단한 주사만으로도 처치할 수 있다. 그림 5에서는 이 ABS 골대체재를 이

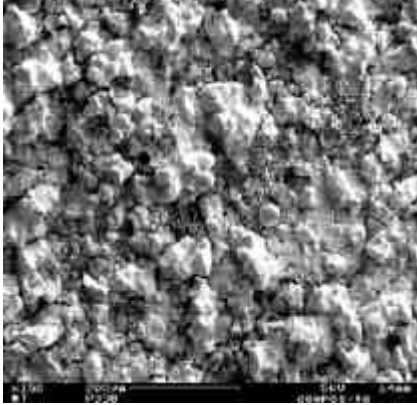


그림 6. α -TCP로 코팅된 poly(D,L- Lactide)의 코팅면.

식후 3주 뒤의 조직사진을 보여주고 있다. Masson's trichrome으로 탈회한 조직을 염색했다. 흡수되지않은 ABS material이 회색의 불규칙한 부분이고 블루와 레드부분이 세포와 조직부분이다.

⑥ Polymer + HAP + TCP mixture

A. PLA/TCP^{42,43}

골결손을 대체하기 위해서 가장 많이 사용되는 세라믹은 hydroxyapatite(HA)와 tricalcium phosphates (TCPs)로서 이들의 좋은 osteoconductivity와 bone-bonding properties는 골수복에 대단히 유용하다. 그러나 porous form으로 만들었을 때 현저한 기계적인 물성의 감소로 인해 가공에 제약을 받았다. 가장 많이 사용되고 있는 생체고분자인 poly(lactide)와 poly(glycolide), copolymers는 가공성은 좋으나 너무 유연하여 골전도가 일어나지 않는다. 또한, 이 고분자 물질은 osteolytic reactions으로 인한 비특이적인 염증반응을 일으킬 위험도 있다. 두가지 재료의 단점을 극복하기 위해 osteoconductive ceramic과 resorbable polymer를 혼합하여 생체적합성과 osseointegration 능력을 향상시킬 수 있다. 그림 6은 poly(D,L-lactide)를 TCP로 코팅한 면의 SEM 사진이다. 고분자물이 전체의 matrix가 되고 TCP는 grain으로서 구조를 강화하고 있다.

B. Gelatin/ α -TCP⁴⁴

천연의 inorganic calcium phosphate와 fibrous organic collagen으로 구성되어 있다.

Gelatin 겔은 세포 친화성이 우수하기 때문에 물속에서 collapse-type calcium phosphate의 구조를 유지시켜주는 접착제의 역할을 할 수 있다.

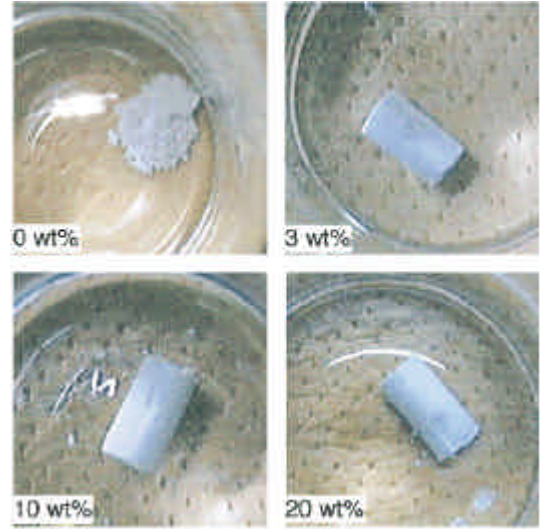
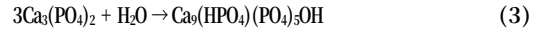
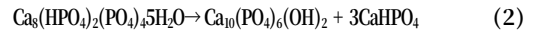
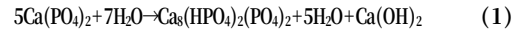


그림 7. α -TCP cement paste containing 0, 3, 10, and 20 wt% gelatin gel.

물 속에서 TCP는,



의 과정을 거치며 분해된다. Gelatin으로 보강된 TCP는 그림 7처럼 물속에서도 파괴되지 않는다. 그림 7은 pH 7.4, 38 °C의 tris(hydroxymethyl) aminomethane buffer solutions에 담근 gelatin gel을 여러 가지농도로 포함하고 있는 α -TCP cement paste의 모습이다. Gelatin 겔을 포함하고 있는 α -TCP는 파괴되지않고 형태를 유지하고 있다.

C. PPF/TCP⁴⁵

Injectable, in situ polymerizable, biodegradable orthopaedic material인 poly(propylene fumarate)(PPF)와 vinyl monomer (N-vinyl pyrrolidone), initiator로 (benzoyl peroxide)(BPO)를 첨가한 injectable paste에 TCP로 기계적인 물성까지 보강하여 골대체재를 만들 수 있다. 가벼운 상처는 수술이나 깁스 없이 간단히 부러진 뼈에 injectable PPF를 주사하여 접착하는 과정을 그림으로 나타낸 것이다(그림 8).

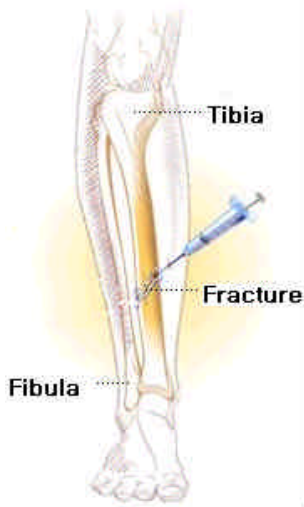


그림 8. Injectable polymer bone glue.

3. 결 론

바람직한 bone filler 재료라 함은 생체적합성이 나 기타 부가적인 요구조건을 만족하는 것은 당연한 것이며, 기능적인 면에서 살펴보면 인체에 이식되었을 때 손상된 부위를 고정시키고 외부의 물리적인 힘에 견디어야 하며, 더불어 기존의 정상적인 뼈와 같은 특성을 가지는 뼈의 재생을 유도할 수 있어야 할 것이다. 현재에 많이 사용되고 있는 acellular 재료들 중에서 기본적인 요구조건은 제외시키더라도 위에서 언급한 consolidation과 regeneration 두 가지 모두를 만족하는 재료는 거의 없다. 따라서 우리는 이러한 두 가지의 조합된 특성을 보이는 재료의 개발에 좀더 힘써야 할 것이다. 최근에는 고분자 재료에 성장활성 물질을 담아 그들이 생체에 이식되었을 때 성장인자에 의한 골 형성을 유도하게 하는 연구가 많이 되고 있으며, 그 결과가 기대된다.

참 고 문 헌

1. B. L. Seal, T. C. Otero, and A. Panitch, *Materials Science and Engineering R*, 34, 147(2001).
2. M. H. Ross, L. J. Romrell, and G. I. Histology, "A Text and Atlas", p. 1. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.
3. B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and J. D. Watson, "Molecular Biology

- of the Cell", p. 1. Garland Publishing, New York, 1994.
4. N. A. Campbell, "Biology", p. 1, The Benjamin/Cummings Publishing Company Inc., Redwood City, 1990.
5. S. J. Peter, M. J. Miller, A. W. Yasco, M. J. Yaszemski, and A. G. Mikos, *J. Biomed. Mater. Res.*, 43, 422 (1998).
6. W. E. Brown and C. L. Chow, US Patent 4, 612, 053(1986).
7. Y. Takezawa, Y. Doi, S. Shibata, K. Uno, T. Horiguchi, N. Wakamatsu, Kameziza, H. T. Gyotoka, M. Adachi, Y. Mariwaki, K. Yamamoto, and Y. Haeuchi, *Jpn. J. Oral Biol.*, 31, 240 (1989).
8. B. R. Constantz, I. C. Ison, M. T. Fulmer, R. D. Poser, S. T. Smith, M. VanWagoner, J. Ross, S. A. Goldstein, J. B. Jupiter, and D. I. Rosenthal, *Science*, 267, 1796 (1995).
9. S. E. Gruninger, C. Siew, L. C. Chow, O. A. Brown, and W. E. Brown, *J. Dent. Res.*, 63, 200 (1984).
10. A. A. Chohayeb, L. C. Chow, and S. Tsaknis, *J. Endodont.*, 13, 284 (1987).
11. A. Sugawara, L. C. Chow, S. Takagi, and H. Chohayeb, *J. Endodont.*, 16, 162 (1990).
12. P. D. Costantino, C. D. Friedman, K. Jones, L. C. Chow, and G. A. Sisson, *Plastic Reconstr. Surg.*, 90, 174 (1992).
13. T. Kokubo, S. Yoshihara, N. Nishimura, T. Yamamuro, and T. Nakamura, *J. Am. Ceramic Soc.*, 74, 1739 (1991).
14. S. Yoshihara, T. Kokubo, N. Nishimura, T. Yamamuro, E. Takahata, and Y. Taguchi, *Bio-ceramics*, 3, 231 (1992).
15. N. Nishimura, S. Yoshihara, T. Kokubo, T. Yamamuro, E. Takahata, Y. Taguchi, and M. Ikenaga, *J. Appl. Biomed. Mater.*, 2, 219 (1991).
16. P. H. Corkhill, A. S. Trevett, and B. J. Tighe, *Proc. Inst. Mech. Eng.*, [H]204, 147 (1990).
17. J. A. Stammen, S. Williams, D. N. Ku, and R. E. Guldberg, *Biomaterials*, 22, 799 (2001).
18. M. Oka, K. Ushio, P. Kumar, K. Ikeuchi, S. H. Hyon, T. Nakamura, and H. Fujita, *Proc. Inst. Mech. Eng.*, [H]214, 59 (1999).
19. Z. Q. Gu, J. M. Xiao, and X. H. Zhang, *Biomed. Mater. Eng.*, 8, 75 (1998).
20. S. M. Malmonge and A. C. Arruda, *Artif. Organs*, 24, 174 (2000).

21. S. M. Malmonge, C. A. Zavaglia, and W. D. Belanger, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 33, 307 (2000).
22. R. M. Sawtell, S. Downes, and M. V. Kayser, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 6, 676 (1995).
23. R. A. Stile, W. R. Burghardt, and K. E. Healy, *Macromolecules*, 32, 7370 (1999).
24. M. Hasegawa, A. Sudo, Y. Shikinami, and A. Uchida, *Biomaterials*, 20, 1969 (1999).
25. R. K. Kulkarni, E. G. Moore, A. F. Hegyeli, and F. Leonard, *J. Biomed. Mater. Res.*, 5, 169 (1971).
26. C. C. Chu, *J. Biomed. Mater. Res.*, 15, 795 (1981).
27. M. Vert, S. M. Li, and H. Garreau, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 6, 639 (1994).
28. B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, and J. E. Lemons, "Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine", p. 64, Academic Press, San Diego, 1996.
29. A. S. Sawheny, C. Pathak, and J. A. Hubell, *Macromolecules*, 26, 581 (1993).
30. C. Perka, R. S. Spitzer, K. Lindenhayn, M. Sittinger, and O. Schultz, *J. Biomed. Mater. Res.*, 49, 305 (2000).
31. I. Constantinidis, I. Rask, R. C. L. Jr., and A. Sanbanis, *Biomaterials*, 20, 2019 (1999).
32. C. D. Sims, P. E. M. Butler, R. Casanova, B. T. Lee, M. A. Randolph, W. P. A. Lee, C. A. Vacanti, and M. J. Yaremchuk, *Plast. Reconstr. Surg.*, 98, 843 (1996).
33. S. Loty, J. M. Sautier, C. Loty, H. Boulekbache, T. Kokubo, and N. Forest, *J. Biomed. Mater. Res.*, 42, 213 (1998).
34. J. F. Guo, G. W. Jourdian, and D. K. MacCallum, *Connect. Tissue Res.*, 19, 277 (1989).
35. K. T. Paige, L. G. Cima, M. J. Yaremchuk, J. P. Vacanti, and C. A. Vacanti, *Plast. Reconstr. Surg.*, 96, 1390 (1995).
36. G. N. Homminga, P. Buma, H. W. J. Koot, P. M. V. D. Kraan, and W. B. V. D. Berg, *Acta Orthop. Scan.*, 64, 441 (1993).
37. T. Chandy and C. P. Sharma, *Artif. Organs*, 18, 1 (1990).
38. V. F. Sechriest, Y. J. Miao, C. Niyibizi, A. Westerhausen - Larson, H. W. Matthew, C. Evans, F. H. Fu, and J. K. Suh, *J. Biomed. Mater. Res.*, 49, 534 (2000).
39. D. Knaack, M. E. P. Goad, M. Aiolo, C. Rey, A. Tofighi, P. Chakravarthy, and D. D. Lee, *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomater.*, 43, 399 (1998).
40. P. Laffargue, P. Fialdes, P. Frayssinet, M. Rtaimate, H. F. Hildebrand, and X. Marchandise, *J. Biomed. Mater. Res.*, 49, 415 (2000).
41. M. Otsuka, S. Marunaka, Y. Matsuda, A. Ito, P. Layrolle, H. Naito, and N. Ichinose, *J. Biomed. Mater. Res.*, 52, 819 (2000).
42. A. A. Ignatius, S. Wolf, P. Augat, and L. E. Claes, *J. Biomed. Mater. Res.*, 57, 126 (2001).
43. A. A. Ignatius, M. Ohnmacht, L. E. Claes, J. Kreidler, and F. Palm, *J. Biomed. Mater. Res., Appl. Biomater.*, 58, 564 (2001).
44. Y. Fujishiro, K. Takahashi, and T. Sato, *J. Biomed. Mater. Res.*, 54, 525 (2001).
45. S. J. Peter, L. Lu, D. J. Kim, and A. G. Mikos, *Biomaterials*, 21, 1207 (2000).