

醫療用 고무에 關하여

金 敏 弘*

§ 1. 緒 言

近代化學工業의 많은 發展中에 纖維, plastic, 고무와 같은 高分子物質의 合成, 重合, 加工 등 技術開發과 品質改善에 關한 研究가 産業發達에 奇與한바 크며 나아가서는 우리들의 文化生活을 維持하는데 많은 貢獻을 하고 있다.

工業開發의 窮極의인 目的이 人類福祉의 增進에 있다고 하던 이들 高分子物質의 進歩와 廣義의 醫療部分과는 密接한 關係가 있는데 여기서는 많은 高分子物質中에서 特히 醫療用品과 關聯있는 彈性高分子 材料의 開發狀況에 關하여 諸般의 概說을 行하고자 한다.

§ 1. 一般的인 醫療用 高分子製品

彈性高分子 材料가 一般 醫療用品으로 使用되는 경우는 主로 生體의 對象部分이 皮膚 또는 粘膜 등의 外部에 있으며 內部的 것은 主로 消化器 등의 經口管內에 限한다. 天然고무, 合成고무 또는 plastic을 材料로 製造되고 있는 醫療用品은 表1에 나타난 것과 같이 여러 種類가 있다. 다음에는 便宜上 製造方法에 依하여 分類 說明하기로 한다.

1.1 型加黃 製品

여기에는 水枕, 圓座, 고무마개, 防毒防塵 마스크, 義肢 X-線防禦고무板 등이 包含되며 어느 것이나 耐水性 耐老化性을 가짐과 同時 皮膚를 刺極시키지 않고 땀이나 脂肪에 變化가 없어야 한다. 特히 麻醉用具 등은 靜電氣의 蓄積에 따른 危險을 防止하고, 고무에 電導性이 要求된다. 그리고 여기에 利用되는 原料는 天然고무 (PP crep, CD crep), 合成고무(IR-307, NBR, CR)가 많고 用途에 따라 軟質鹽化비닐도 使用된다.

1.2 Cut Sheet 製品

고무管 二連求, 各種 catheter 등이 여기에 속하

며 最近에는 工程의 簡素化와 性能向上에 따라 押出製品이나 浸漬製品으로 變하고 있다. 主原料는 天然고무, 軟質鹽化 vinyl 또는 silicone 고무 등이 使用된다.

1.3 分出製品

여기에는 手術用얇치마, 臨床用카바 또는 담요類, 生

表 1. 一般 醫療用 彈性高分子 材料

名 稱	材 料
人工腹膜	Polyethylene, Polyester
Hernia 補強材	Teflon, Hypalon
人工骨, 人工關節	Acryl樹脂, Nylon, Urethane rubber
人工腱	Nylon, Vinyl chloride
人工脂肪	Silicone rubber
義眼, 義齒, 義耳 義鼻	Acryl樹脂, Silicone rubber, Urethane rubber
Catheter 導管類	天然고무, Silicone rubber, Vinyl chloride
治療用食道抗張器	天然고무
肺結核空洞吸引管	天然고무
腦腫腹, 腹水吸引 管 Condom, 避任 ring, Petsary	Silicone rubber 天然고무 天然고무(Latex), Nylon, Polyeth- ylene
用哺乳器	天然고무
外科用 장갑	天然고무, Chloroprene rubber
各種藏器의 透析膜	Cellofan ion 交換器, Teflon
各種 血管用 Canureda	Vinyl chloride, 天然고무, Teflon, Nylon
組織包埋用 材料	Acryl 樹脂
血清, 注射藥用 평마개	天然고무, Nitril-butadiene rubber Silicone rubber
輸血, 輸液用 set	Vinyl chloride, 天然고무, Silicone rubber
外科用 接着劑	Cyanoacrylate monomer
電道性手術補助具	天然고무, Chloroprene rubber
血壓計	天然고무, Chloroprene rubber
人工心肺裝置用 心房고무	天然고무, Urethane rubber

※ 韓國고무工業技術協會

理帶등이 포함되며 原料로는 天然고무, SBR, silicone rubber, IR 등이 사용되고 軟質 vinyl chloride, leather, sheet, film 에 利用되고 있다.

1.4 押出製品

代表的인 것은 一般的으로 軟質 tube 로된 Catheter 血液回路用 고무管 등이 있는데 製品은 柔軟하고 動的인 性質이 뛰어난것이 要求되며 製品表面의 平滑性이나, 藥品類에 對하여 非抽出性이어야하고 生體에 대한 非反應性도 使用上 重要하다. 그러므로 高純度의 製品을 얻기 위하여 天然고무로서 PP crep 나 CD crep 등의 原料 고무가 使用되고 silicone rubber 도 成形加黃 後 架橋副生物인 安息香酸을 驅逐하는 方法이 있다.

1.5 Coating 製品

各種의 織布表面에 配合고무의 溶劑形 또는 分散形의 plastics 를 塗布하여 乾燥치 않고 重合硬化시켜 製造하는 醫療用 coating 製品은 現在 아주 廣範圍한 用途를 가지고 있는데 耐水, 耐油, 耐滅菌操作, 耐藥品性을 가지는 同時에 때로는 皮膚粘膜에 對한 非反應性이나 電導性 혹은 放射線遮斷性을 要하는 경우가 있다. 天然고무나 SBR, NBR, CR, 常溫硬化性 silicone 고무가 많이 使用된다. 한편 Paste 形 vinyl chloride 도 最近에 많이 利用되고 있다.

1.6 Latex 製品

고무 latex 配合物로 만들어지는 浸漬製品, casting 製品 및 押出製品 등을 總稱하며 latex 製品은 基礎加工技術이 熟練되면 比較的 簡單한 工程으로 製品을 얻을 수 있고 製品의 物理的 性質이나 耐老化性이 同種의 고무보다 良好하다. 그러나 製造分野面으로 볼때 그 歷史가 짧음으로 系統的인 latex 技術의 進歩에 期待하는 바 큰것이다. 지금까지 醫療用 latex 製品으로 알려져 있는 것으로 condom, 手術用장갑 syringe spoide 등이 있으나 새로운 加黃法과 加工法의 創案 및 工業化가 行하여져서 電導性을 가진 各種 catheter 또는 人工 臟器部品, 電子醫療用 機器部品등이 만들어지고 있다.

latex 原料로는 無黃加黃 天然고무와 CR 가 많고 IR 도 새로운 素材로 興味있는 것이다. latex 의 配合 또는 加黃등의 工程을 고찰해 보면 많은 目的으로 表面活性劑의 援用을 받아 活性體 自體의 生體에 對한 影響도 고려할 必要가 있다. 예를 들면 醫療用 anion 活性劑는 配合禁止 또는 抗體反應의 nonion 係로 變更되어 가고 있다. 卽 美國藥局法 15 版으로는 aryl sulfonate 를 poly-oxyethylene starate 로 變更시키고 있고 같은

모양으로 內腹用乳劑의 添加 表面活性劑도 Span Tween 같은 毒性이 적은 nonion 系가 適當하다.

1.7 其他製品

前述한것 이외에도 天然고무나 SBR 로 만들어진 發泡고무가 simulata 部品에 使用되고 urethane foam 이나 泡狀 vinyl formal 등이 缺損生體部分의 補充으로 使用되고 있다. Cyano acryl 系 生體用 接着劑나 特定한 polymer 粉末을 創面に 噴霧시켜 입히는 새로운 반창고, 齒科用 stopping, point 등의 castbatch 製品도 廣義의 醫療用 彈性高分子 領域에 屬하고 있다.

1.8 一般用 醫療 高分子材料의 問題點

醫療用 고무製品으로 取扱되는 種類와 材料는 前述한 바와같이 아주 많다. 이것은 治療醫學의 發展과 要求가 얼마나 큰 것인가를 말하고 있다. 그 예로 現代醫學上의 檢索이나 講義에 쓰이고 있는 人體器管의 많은 模型은 今後 生體와 同様の 物性과 機能을 갖게하는 것이 要望되고 實際 心臟手術에도 必須的으로 人工心肺裝置內에 生體 心室機能과 近似한 高度의 고무材料를 必要로 하고있다. 한편 放射線 治療學의 發展은 從來의 X線차폐力 以上の 性質이 고무材料로 要求되고 있으며 많은 抗生物質의 發見에도 구애됨이 없이 그가치를 低下 시키지 않고 醫師들이 使用하기에 不便이 없게 醫療用 고무 마개의 改良이 要求되고 있다. 또한 지금까지의 Catheter 導管類를 材質이나 構造面으로 向上 시키는데 따라 手術이나 治療를 원활히 行할 수 있으며 이같은 時代의 흐름에 대처하기 위하여 研究體制를 強化하고 醫療用 高分子에 따른 特殊性에 附合시키는 것이 무엇보다 重要하다.

§2. 새로운 醫療用 彈性高分子의 條件과 適應材料

最近 治療醫學分野는 生體內部에 醫療材料를 長期間 持續시키는 方向으로 發展되었는데 例로서 새로운 治療器具에 對하여 生體의 病的臟器를 代行시킬 目的으로 여러가지의 人工臟器를 만들어 實驗하고 있는 事實을 볼 수 있다.

生體內에 처음으로 使用된 高分子物質은 methyl-methacrylate 로서 1941年 Kleinschnitt 가 1945年에 Beck 등이 이것을 두개골의 缺損部에 使用하였다.

1950년경 부터 合成纖維의 發展과 함께 polyester 系 또는 四弗化 ethylene 系가 훌륭한 材料로 世上에 알려졌으며 主로 美國에서 Vorhees, Shumaker Deterling, Hufnagel 등이 代用血管으로 臨床實驗으로 利用하였

고 血管外科의 領域은 飛躍的인 發展을 볼과 同時 그 것을 基礎로 많은 高分子物質이 人工食道, 人工氣管, 人工心臟弁, 血液導管, 代用血 등으로 널리 外科 領域으로 利用되기 始作했다.

Vinyl formal-sponge(Ivalon)은 처음 Lillehei, Kirklin 에 의하여 心臟의 中隔缺損部를 補充하는 역할로 쓰였으나 壓縮보다 適度에 彈性이 變化되어 加工됨으로 이것의 用途는 널리 확대되었고 Shumway 는 代用血管 및 氣管에, Gale 는 肺切除後의 充填劑로서, Pesek 는 橫隔膜, Hernia 의 補強材料 또는 人工胸壁에, Jones 는 肝臟損傷部의 止血修復에 使用하는등 여러가지 用途에 使用하였다.

Silicone 系 材料는 組織反應이 적고 血液凝固性이 적은 것으로 silicone 고무, silicone sponge, silicone 薄膜 또는 silicone oil 등이 있는데 血液導管, 人工瓣, 人工食道, 人工膽管, 人工尿道, 代用腹膜, 人工肺, 人工心臟, 人工鼓膜, 器管內除包劑등 광범위하게 利用되고 있다.

Urethane rubber 는 Kolff 등이 人工瓣, 人工心臟의 材料로 使用하였고 urethane sponge 는 Mandarino 가 骨折의 缺損部에 充填시켜 人工骨로 使用하였다.

以上 열거한 生體內에 直接 使用한것 외에도 生體外部에 直接 또는 間接으로 生體에 接觸하는 모든 人工內臟의 領域에 對하여 高分子材料가 차지하는 位置는 매우 크다. 例로서 polyethylene 膜, silicone 고무膜은 膜型人工肺 또는 代用腹膜에, cellopane 이나 polypropyren 의 皮膚은 人工腎臟, 人工肝臟의 透析膜에, vinyl chloride 는 血液導管 또는 人工腱에 polyethylene 은 血管 cannal 氣管內 tube, 採血병에, ion 交換 수지를 column chromatography 로서 核酸, amino酸 등의 分離 및 定量分析에 또는 尿毒症의 治療, 人工肝臟의 體外 ammonia 의 除去 및 pH의 調整에 널리 使用되는 한편 高分子 溶液으로서는 pextrin, poly vinyl pyrrolidone 등이 代用血로 利用된다.

2.1 材料의 基本的 條件

最初에 이들 材料를 生體에 直接 또는 間接으로 使用하는 경우에 必要로 하는 條件을 생각해 보면 表2 에 보는것과 같이 生體內外部의 接觸部位에 有害한 作用을 나타내고 組織液에 不活性이다. 이것은 生體內에 抗原抗體反應을 일으키지 않고 發癌因子를 만들지 않는 것으로 血液에 對하여는 凝固를 일으키어 血清組成을 非生理的으로 만들지 않는다. 한편 物理的 性質로는 材料의 動的性質, 例로서 hysteresis 損失, 永久伸張率 등이 生理的으로 適當하여야 하며 또한 對應臟器에 近似한 物性を 갖는 것과 移植後 그의 機能을 長期間保存하는 것등도 必要하다. 또 이와같은 基本的 性

質이 滿足스럽다 해도 復雜한 形狀을 容易하게 만들수 있는 加工性도 重要的 것이다.

表 2. 醫療用 高分子材料의 條件

生體外部	生體內部
皮膚, 粘膜에 對한 有害作用이 없다.	化學的으로 不活性이고 組織液에 變質되지 않는다.
耐水性, 특히 唾, 唾液 등에 變質되지 않는다.	周圍에 炎症, 異物反應 또는 발암 因子를 만들지 않는다.
耐日光性과 所要의 耐藥品性을 갖일것.	消毒藥, 消毒操作으로 變質되지 않는것.

物理的性質 특히 動的性質이 뛰어난것, 成形加工의 操作이 용이한 것으로 原型의 再現性이 良好하고 對應臟器에 近似한 性質을 自由롭게 調節할 수 있는것.

2.2 適應材料

現在 多數의 高分子材料가 널리 醫療用品으로 利用되고 있으나 새로운 分野로서의 醫療用 材料로 適合한 가는 많은 問題點을 가지고 있다.

一般的으로 外國에서는 諸般事情에 依하여 合成高分子 特別히 urethane rubber 나 silicone rubber 또는 polyethylene, 四弗化物, 特定の 可塑劑와 安定劑를 使用한 鹽化 vinyl 등이 大部分을 차지하고 있다. 또한 우리 나라도 그들과 같이 醫療用高分子 材料는 高純度의 固形 天然고무나 無黃加黃形 天然고무 latex 가 많이 利用되고 있다.

이와같은 材料는 個個의 性質이 相互間에 調和되어 야하는 것이 重要하며 實用上의 性質에서 본다면 一般的인 高度의 耐藥品性이나 耐老化性 보다는 오히려 吸收性, 浸出性 등이 關心을 갖게하며 여기에 關連되는 것은 材料에서 時間이 經過함에 따라 浸出 또는 抽出되는 未反應 單量體, 低分子重合體, 觸媒 또는 그의 變性物 또는 天然 高分子에 對하여 異種蛋白質 多糖類 등이 生體反應에 惡影響을 미친다는 것이 確認되었다. 그러나 化學構造의 生體反應에 關한 材料指標를 論할 수 있는 것은 아니다. 凝血性에는 材料의 表面活性이 뛰어난것 nonwetttable 한 性質이 良好한것, 材料中의 金屬鹽存在는 微量이더라도 좋은 結果는 얻지 못 한다. 그것은 血液中에 可溶性 fibrinogen(凝結素)이 金屬 ion 의 存在下에 thrombin 의 作用을 받고서 不溶性의 fibrin (纖維素)으로 變하여 凝血하기 때문이다.

2.3 材料가 生體에 미치는 影響

前述한 바와 같이 材料技術者가 그 種類에 關한 研究을 系統的으로 行하여 目的을 達成하려면 材料工學의 分野에서 다시 生物工學(biological engineering)으

로 指向할 必要가 있다. 美國에서는 最近 人工頭腦學 (Cybernetic organism)이라는 말까지 나타나고있는 實情으로 여기서는 그 이상에 관한 問題는 論하지 않으나 從來엔 우리들과도 관련이 있는 生體와 高分子 材料에 關하여는 생각해 둘 必要가 있다.

2. 3. 1 生體反應을 檢討하는 方法

材料에 대하여 그의 生體反應을 檢討하는 方法으로는 그 重合法, 架橋法 또는 構造 등을 包含하는 化學的 性質 그 自體外에 特히 生體內部에 關한 檢討인 경우는 材料의 物理的形態의 差異에 따른 影響도 無視할 수 없기 때문에 試料片의 形態도 統一할 必要가 있다. 生體反應을 調查하는 一般的인 方法은 다음과 같다.

1) 毒性(經口的) 試驗: 外國에서는 主로 plastic 原料와 그 副資材의 毒性에 關한 法規가 있으며 美國은 食品衛生管理局에 의한 FDA 規格 (Food and Drug Administration)이 있는데 食品包裝材料에 對한 規定으로서는 權威가 있고 英國에서는 Plastic 聯盟의 毒性分科委員會가 1962년에 食品用의 諸材料에 對하여 모두 BPF 勸告(British Plastics Federation)가 行하여지고 있다. 重要한 몇가지를 紹介하면

가) 配合劑는 이것과 接觸하는 食品에 抽出되지 않으면 中毒事故는 일어나지 않는다.

나) 만일 食品中에 接觸된 plastic 內部的 物質이 發見되었다 하더라도 그것이 生物學的 意味로서 毒性이 없으면 良好하다.

다) 急性 中毒性은 小量으로도 爲害作用을 일으키기 쉬운 것이므로 配合物質의 慢性的 毒性도 重要하다.

라) 配合劑의 中毒事故는 그의 慢性的 毒性和 一定한 使用條件下에서 材料의 抽出성과의 관계에 있다.

마) 毒性의 表現方法으로는 一群의 動物數의 50%를 殺害하는 物質의 用量(mg)을 動物의 重量(kg)으로 除한 數值 LD50으로 表示하는것, 確認될 수 있는 毒性效果를 얻을 수 있는 이들 動物群이 90日間 견디어내는 經口服用량을 體重 1kg 當의 mg으로 환산 表示한 毒性係數(T: Toxicity factor) 또는 所定の 抽出劑로 抽出시킨 量을 E라하고 다음 式에 따라 얻은 毒性 값 (Q: Toxicity Quotient)으로 判定하는 方法 $Q = E/T \times 1000$ 으로 抽出시킨 成分의 Q 值의 合計가 10 以下로 되는 抽出條件에 相當하는 部類에 對하여 滿足할 수 있는것으로 생각하고 E는 抽出量을 表示한다.

上述한 美英 兩國 以外에도 西獨, France, 덴마크, 폴란드, Italy 등도 規定 내지는 準備作業中에 있다. 最近 各國間에 規定을 是正하기 위하여 EFTA 및 EEC 諸國의 合同委員會 活動이 이루어져 共同管理 方式의 案을 作成하고 있으나 設想한 일은 아직도 우리나라에는 全

혀 그러한 規定이나 案內가 없는 것으로 알고 있다. 最近에는 고무 製品이 人體內部에 長期間 保留되는 것이 많아지고 있음으로 고무材料와 副資材類의 廣義의 生體反應에 對한 明確한 規定을 設置할 必要가 있겠다.

2) 細胞形態學的 方法: 試料로 接觸시킨 生體內外部 周圍의 白血球 巨細胞 등의 細胞浸潤, 線維增生 또는 血管新生 등을 調查한다.

3) 組織化學的 方法: Alcian-blue & periodic acid Schiff의 試藥에 依한 酸性 및 中性的 粘液多糖體의 變動을 보고 거기에 따라 間接的인 內芽組織의 增殖狀態를 調查한다.

4) 血清蛋白質의 γ -Globuline 值의 變動: 生體反應은 一種의 異物反應이 있다고 생각하여 異物反應이 實際로 細胞內皮組織의 機能이 進行되고 血清蛋白質 γ -Globuline 分畫가 增加하는데 따라 그것을 生體反應의 指標로 한다.

5) 組織培養시킨 鷄胚組織에 試驗片을 接觸시킨 後 그것의 發育 成長率을 調查한다. 生體反應이 강한 쪽이 發育成長을 阻止시킨다.

6) 皮膚切片에 接觸시켜서 그의 酸素消費率을 測定한다: 反應이 강한것일 수록 酸素消費率이 減少한다.

7) 材料의 血液에 對한 安定性 결국 凝血性을 生體內 或은 生體外에 對하여 測定한다.

8) 主로 食品用 材料 規定으로 앞서 말한 各國에 依해서 勸告된 規則中에 各種의 抽出試驗 方法이 定해지고 있는데 例로서 西獨의 BGA 規定(Recommendation to New Foodstuffs Law Committee for Hygienic Rating of Plastics)에는 各種 溶劑로 細斷試料를 煮沸抽出하고 濾過시킨 殘溜分을 重量百分率로 表示하고, 黃酸 ester 鹽의 低濃度 水溶液中에 試料를 浸漬放置하여 濁한 沈澱物의 發生 有無를 調查한다. 또한 Insulin 溶液中에도 同樣으로 測定이 行해지고 있고, B. S. — 3263(1960)에는 注射用 고무마개의 試驗法 溫水抽出試驗 遊離酸性 또는 alkali 性的 成分定量이나 針入性, 氣密性 등이 規定되어 있다. 卽 化學的 濃療用 適性試驗 以外에 製品材料의 物理的 性質의 檢査도 包含된다.

한편 抗生藥用, 凍結乾燥用, 培養用 등 特殊 醫療用 및 藥用병에 對하여 우리나라의 個個 製藥業者에 依한 材質試驗의 內容이 一定하지는 않으나 그 一例를 보면 細斷試料를 抗生藥中에 埋沒 또는 浸漬시켜 所定時日 經過後 藥品溶液의 濁度를 光電分光光度計로 測定하는 것과 alcohol, acetone, 또는 醋酸 butyl 등의 溶劑中에 浸漬시켜 異狀有無를 調查하는 것과 煮沸後의 水抽出 alkali 分의 定量을 行하는것, 煮沸抽出 水에서 試料表面의 重金屬類를 dithizone 法으로 定量하는 方法

등이 있는데 各各 内容藥品에 依한 限界量이 定해져 있다. 其他 長期間 經過後에 内容抗生藥의 力價變化의 測定이나 고무따게 자체의 硬度試驗으로 行하는 경우도 있다.

2.3.2 周圍組織에 對한 生體反應

Harrison, Creech 등은 合成纖維 製品의 代用血管을

動物에 移植하고 그의 生體組織 反應을 調査하였더니 Orlon, Nylon, Dacron, Teflon 의 順으로 反應이 적게 나타났고 Usher 는 Nylon, Orlon, Dacron, Teflon, polyethylene 의 順으로 反應이 나타났다고 한다. Geerates 들이 行한 토끼의 皮下移植 實驗으로는 methacrylic acid methyl, Nylon, Teflon, silicone rubber 등 10種의 合成高分子中에 Teflon 또는 silicone rubber 의 反應이

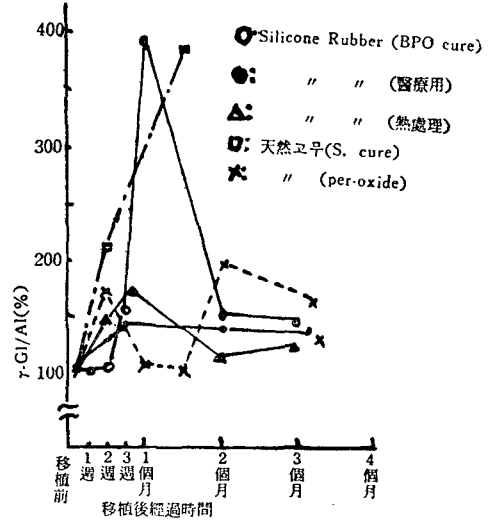
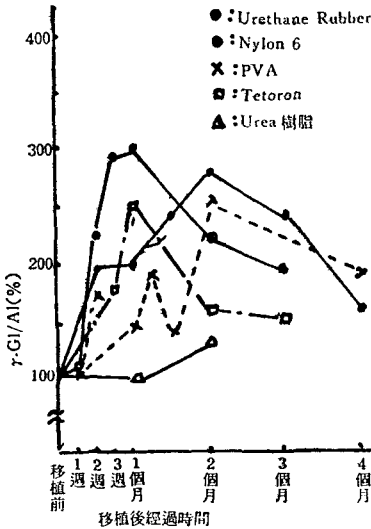


그림 1. 各種 材料 移植後의 γ -GI-Al%, 變動

가장 적었다는 報告가 있다. 새양쥐의 側腹部 皮下에 멸균한 各種의 高分子 材料의 小片을 移植하고 6個月 동안 그들의 組織反應을 檢討하여 그 結果를 그림 1 과 2에 나타 내었다. 卽 移植後의 血清 蛋白分畫率 (γ -GI/Al \times 100)의 增加傾向에 따라 polyurethane, 通常의 silicone rubber (benzoyl peroxide 를 觸媒로 使用한) 黃加黃 天然고무, Nylon 등의 反應程度는 강한 한편 Tectoron, urea resin, 醫療用의 silicone rubber(美 D. C. 社) 安息香酸 除去의 silicone 고무 또는 Co 를 使用한 γ 線 架橋 및 alkyl hydroperoxide 에 依한 架橋 天然고무는 生體反應이 極히 적게 나타났다.

이와 같이 材料의 生體反應을 調査하는 경우에는 그것이 어떠한 條件으로 製造되었는가를 檢討하는 것이 重要하다.

Harrison 에 依하면, 水溶性의 合成纖維와 組織液의 影響을 받아 長時間 자극을 加하면 加水分解되고, 그 분

解生成物이 生體反應을 일으킨다고 한다. 따라서 化學적으로 inert된 材料는 反應이 적게 나타난다고 말할수 있으며 實際로도 nylon 보다 安定한 dacron 이나 teflon 은 組織反應이 작다. 또한 Creech 에 依하면 吸水性인 合成纖維는 組織液中の 蛋白質을 吸着하는 能力이 強하고 그 吸着한 蛋白質이 變性되어 異物反應의 原因이 된다고 한다. Teflon 의 膨潤度는 대개 zero 이고 nylon 의 膨潤度는 3%로서 nylon 이 작은데 이는 물의 性質 때문이며 더욱 高分子材料의 表面電位와 界面電位가 zero 에 가까워 生體反應이 不活性이 된다고 말하고 있다.

2.3.3 殘留 monomer 反應副生物 또는 添加物에 依한 反應

一般적으로 高分子材料 그 自體가 純粹한 것은 狀態에 따라 化學적으로 安定하며 따라서 生體反應도 적게

된다. 그러나 그의 加工 또는 成形 過程에서 加하는 加黃劑, 安定劑, 充填劑, 可塑劑 或은 殘留 monomer 等 이 最終的으로 여러 形態로 남아있는 이런것들이 生體 反應의 原因이되는 可能性이 있다.

鹽化 vinyl의 殘留 monomer는 Raynand 病과 類似한 症狀을 일으키며 醋酸소다도 有害하다. 衛生試驗所에서는 TCP, DOP, DOA, DEP, BBP, BPBG, epoxy 등의 各種 可塑劑를 새양귀를 利用해서 急性 毒性 試驗을 行했으나 거의 急性毒性에 따른 有害作用은 없었다고 하며 여기서 參考로 FDA 認可의 醫藥 또는 食品用의 配合藥品의 例를 表 3에 Federal German Food 法(西獨)에서 勸하고 있는 配合藥品의 例를 表 4에 表示하였다.

silicone rubber의 添加劑에 의한 組織反應의 檢討를 行했는데 그것은 생고무→compound→加黃고무와 加工工程을 일으키고 silica 等の 充填劑, 過酸化物系加黃劑 등이 添加되어 組織反應이 強해지고 加黃고무를 加熱하여 加黃劑의 變性物을 추출하면 反應이 弱해지는 것이 確認되었다. 有機過酸化物을 使用하여 架橋시킨 天然고무 latex에서 얻은 乾燥고무를 다시 微 alkali와 微酸水溶液으로 抽出精製하고 다음 次亞鹽素酸소다와 염산에 의한 表面鹽素化를 行하는데 따라 극히 生體反應 凝血性이 적은 고무가 만들어지는 것이 確認되었다.

Riley도 silicone rubber의 加工過程에 dicumylperoxide를 使用한 쪽이 Benzoyl peroxide경우 보다 生體反應이 적다고 말하고 있다. Wilkinson 등은 加黃劑나 充填劑의 差異로서 數種의 silicone 고무로 얻어지는 輸血 set에 의하여 多數의 臨狀實驗을 行해서 生體反應을 調査하였더니 그 中 成績이 좋은것은 充填劑로 amorphous precipitated silica 또는 pyrogenic silica 등

表 3. F. D. A. 認可의 食品用, 醫藥用 고무配合藥品

	藥 品 名	略 稱
1. 加黃劑	Sulfur	S
2. 促進劑 (1.5% 以下使用)	N-Cyclohexyl-2-benzothiazol sulphenamide N-N'-Di-o-tolylguanidine N, N-Dipenylguanidine 2, 2'-Dithio-bis-(benzothiazole) Hexamethylenetetramine 2-mercaptobenzothiazole N-oxydiethylene-2-benzothiazole-sulphenamide Tetra ethylthiuramidisulphide Tetra methyl thiuram monosulfide Tetra methyl thiuram disulfide	CBS DOTG DPG MBTS HMT MBT NOBS TETD TMTM TMTD

	Zinc-2-2-mercaptobenzothiazole	ZMBT
	Zinc diethyldithioacrbamate	ZDEC
	Zinc dimethyl dithiocarbamate	ZDMC
3. 活性劑 (5% 以下使用)	Dibutylammonium oleate Triethanolamine Polyethylene glycol 6000 Zinc salt of fatty acids	Barak TEA PEG 6000 —
4. 酸化防止劑 (5% 以下使用)	Butylated hydroxy toluene 4, 4' Butylidene-bis-(6-tert. butyl m-cresol) N-Cyclohexyl-N'-phenyl-p-phenyl-endiamine (1, 1-Dihydro-2, 2, 4-trimethyl quinolin) _n Diphenylamine-acetone resin N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylen-diamine 2, 2'-Methylenebis(6-tert-butyl-o-cresol) N, N'-Di-β-naphthyl-p-phenylen-diamine Phenyl-α-naphthylamine Phenyl-β-naphthylamine Styrenated phenol 4, 4'-Thio-bis(6-tert-butyl-m-cresol) Tri (mixed mono-and dinonyl phenyl) phosphite	Ionol, Stavox Santowhite Powder A. O. 4019 Flectol H BLE A. O. 401u NA 2246 Age Rite White PAN ABN(A) Wingstay S Santowhite Crystals Polygard
5. 可塑劑 (30% 以下使用)	Cumarone indene resins Diocetyl phthalate Fatty acids Mineral oil Petrolatum (petroleum jelly) Pine tar Rosin and derivatives Petroleum waxea	— DOP — — — — — —
6. 充填劑	Aluminium silicate Barium sulfate Carbon Black Silica Titanium dioxide	— — — — —

- 1) Compound 重量에 對한 配合,
- 2) Channel furnace black에 限하고 牛乳 또는 食用油와 接殼하는 경우에는 合計 carbon black의 量은 500% wt 이하 furnace black은 10% wt 以下로 使用한다.

을 使用한 것이었다.

Hadfield-Jones는 輸血 Set에 黃加黃의 天然고무 管을 使用하였더니 血靜脈炎을 일으켰다고 한다. 이점은 前述한 바와 같이 高純度의 原料 天然고무를 使用하는데 無黃加黃을 行하지 않았기 때문이며 必要에 따라

表 4. Federal German Food 法에 表示된 配合藥品의 一部

藥 品 名	使用許 容 量	略 稱
1. 促進劑 Zinc dialkyl or alkylaryl dithiocarbamates with dimethyl diethyl	1.2%	Vulkacit Pextra N (=ZEPC)
dibutyl or ethyl phenyl groups o-Tolybiquanidine	1.8%	Vulkacit 1000(OTBG)
2. 酸化防止劑 2,6-Di-tert butyl-4-methyl phenol	1.0%	Ionol, Stavox
Dioxide diphenyl	3.0%	A. O. DOD

抽出精製를 해서 實際使用에 支障이 없이 쓸 수가 있을 것이다.

最近 學界의 研究結果에 依하면 天然고무에서의 加黃配合劑 特히 有機促進劑의 種類에 依한 組織反應의 程度差는 dithioxane 鹽과 guanidine 系도 抽出處理만 하면 輕微한 反應밖에 일어나지 않는다는 것을 알았다. 架橋方法에 依한 組織反應의 差는 過酸化물 加黃의 天然고무, urethane 고무(液狀), silicone 고무를 抽出處理 또는 熱處理하면 反應程度가 작고 한편 一般 黃加黃法은 長期間 體內에 留置하는 醫療用品에는 適當하지 못하다.

2.3.4 發癌性

Turner 는 8匹의 黑쥐에 Beklite 의 조각을 移植시켜 20個月後에 그곳에 肉腫이 發生한 事實을 發見하였는데 그후 부터 많은 研究者에 따라 動物實驗에 依한 合成高分子 材料의 發癌性이 報告되었다.

例로서 Oppenheimer 等은 새양귀의 皮下에 cellulose, polyethylene 皮膜, silicone rubber, teflon, dcron 等を 移植하였는데 局所 特히 移植片이 接한 polket 狀의 壁에 惡性 종양이 發生하였음을 보았고 Hueper 是 以上の polymer 以外에 polyvinyl pyridine, dextrane 에도 發癌性이 있다는 報告를 하였으며 Northdurft 는 材料의 化學的 性質 以外에 그 移植片의 形狀을 重視하여 皿狀, 棒狀, 球狀 또는 粉末狀 등 數種의 高分子 材料를 새양귀에 移植시켜 皿狀과 棒狀의 것에 惡性腫腸의 發生率이 높고 皿狀에 적은 구멍을 뚫으면 腫腸의 發生率이 半減한다는 아주 흥미있는 事實을 發表하였다.

한편 高分子材料에 依한 發癌性을 否定하는 學者도 많다. Moore, Grindlay 는 sponge 狀 vinyl chloride 를 개나 새양귀에 移植시켜 18個月間 觀察한 結果 腫腸의 發生을 보지 못했고 合成纖維製 代用血管에 依한

移植症, 水頭症에 對한 silicone 고무管의 應用, methacryl 酸 methyl 에 依한 人工頭蓋, Hufnagel 大動脈弁의 移植症 등 數年 내지 數十年에 걸쳐 各種 合成高分子 材料가 實際臨狀에 應用되어 왔으나 거기에 따른 腫腸의 發生報告는 볼 수 없었고 어떤 學者는 約 800 마리의 새양귀에 天然고무 또는 合成 彈性 高分子材料를 移植시켜 6個月間 관찰한 結果 2件의 肉腫發生을 發見했는데 이것은 自然發生의인 것이 아닌가 생각되었다.

Turner Oppenheimer 등도 새양귀에 있어서 적어도 2年以上 관찰할 必要가 있다고 생각하나 實驗動物의 選擇, 材料의 製造와 精製方法, 移植技術 등에 對하여 學者들의 見解가 다르게 되는 것이 아닌가 생각되며, 高分子材料의 發癌性에 對한 結論을 내리기에는 時期尙 早이며 今後 계속적인 研究가 必要할 것이다.

2.3.5 Allergy 性

高分子材料를 製造하는 工場에서는 特異性體質을 가진 사람에게 喘息모양의 發作이 一般人 보다는 많이 發生하는 傾向이 있다고 하며 dextrin 등의 高分子 溶液注射에 依한 學者의 報告에 따르면 合成高分子의 allergy 性에 對한 檢討가 必要한 問題라고 한다.

一般的으로 抗體를 產出하는 原因은

- 가) 腸管外에서 體內로 들어가는것
- 나) 異類性인것
- 다) 分子量이 큰것
- 라) 溶解性이 있는것
- 마) 一定量 以上이 있는것

以上 5가지의 條件을 들수 있고 거기서 高分子材料를 移植시킨 경우에 對하여 그러한 條件에 對한 檢討를 해보면 가, 나, 다의 條件을 滿足시키는 것은 明確하고 "라"에 依한 材料는 대체로 水不溶性이며 組織液에 膨潤되지 않고 溶解할 可能性이 희박하다.

흔히 使用되는 軟化劑, 充填劑, 加黃劑 등이 生體組織의 蛋白質에 附着되어 抗原性을 나타내고 그곳에 附着된것이 抗體를 만들 可能性도 고려된다.

或者是 nylon, tetoron, hyparon, urethane 고무등을 移植시킨 새양귀에서 移植時 1~2 個月에 血清中의 γ -Globuline 의 增加를 確認하였고 γ -globuline 과 抗體와는 密接한 關係가 있음을 알았으며 그곳에 血清學的으로 充分히 減量된 水溶性 高分子 polyvinyl pyrolidine 을 새양귀에 移植埋入 한곳 역시 globuline 의 增加를 볼 수 있었고 vinyl pyrolidine 溶液을 靜脈에 注入하고 아라피락신의 發現 有無를 心電圖學的으로 檢討하면, 被檢動物은 肉眼으로도 shock 症狀를 볼수 있고 心電圖學的인 心筋障害 및 血管床의 shock 를 일으키는 것 같은 變化는 전혀 認識되지 않았다. 따라서 poly vinyl

pyrrolidine 은 抗體를 產出시키지 않았다 하더라도 極히 적다고 생각된다.

2.3.6 皮膚反應

반창고나 mask 等の 面體에 使用되는 高分子材料에 依한 피부 反應은 細胞形態學的 檢討法에 包含된 細胞 浸潤性에 따라 紅斑이나 水泡 等の 外觀의 症狀을 나타낸다. 高分子 材料의 이런 反應에 對한 報告는 比較的 많으며 반창고에 依한 皮膚炎의 研究에 관련된 多數의 고무材料는 副資材에 依한 被覆貼付試驗을 하지 않고, 紅斑程度와 水泡없는 膿疱의 程度 皮膚가 혈게 되는 程度 등의 綜合判定에 따라 廣範圍한 研究이 行해지고 있는데 그 中에서 老化防止劑에 관한 紹介를 하면 phenylisopropyl-p-phenylene-diamine, 2,5-di-t-amyhydroqu-

ione 의 陽性率이 높다는 것을 말할 수 있겠다.

2.3.7 凝血性

材料가 血液에 接觸하여 時間이 經過한 경우에 凝血 程度나 fibrin 이 材料表面에 附着된 狀態를 測定하는 것이다. 無黃加黃 天然고무, 軟質鹽化 vinyl 등을 使用하여 凝血性を 測定한 結果를 表 5 에 表示하였는데 天然고무에 對하여는 脫蛋白된 過酸化 物 架橋고무가 通常 黃加黃의 것에 比較하여 현저하게 優秀하다는 것이 인정되었고 組織反應의 結果와 一致된다. Ross, Greenfield 는 約 30種의 合成高分子 材料의 脫水性과 zeta potential 을 測定하고 이 材料로 만든 棒狀試驗片을 使用하여 凝血性を 檢討하였다.

表 5 凝血性 試驗結果 (Test Tube 式)

材 料	材料管의 內徑 (m/m)	經 過 時 間 (分)							凝血管壁의 附着性	
		5	10	15	20	25	35	40		45
天然 고무	γ-線 加 黃 60 C ₆ 5×10 ⁷	3	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
	Peroxide 加 黃 t-B. H. O., T. E. P	3	(-)	(±)	(+)	(±)	(±)	(+)	(±)	
	黃 加 黃 Combi S=1	3	(+)	(+)						
	黃 加 黃 Combi S=0.5	3	(+)	(+)	(+)					
軟 質 PVC	3	(±)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		
Stainless 鋼 管	2	(+)								
Glass 管	3~7	(+)								

여기에 依하면, Nylon, polystyrene, dextrine > Dacron, methacryl 酸 methyl, polyethylene, urethane foam > teflon > silicone 고무의 順으로 凝血傾向이 적어 지고 있다. 그 結果의 一部를 그림 2, 에 表示하였다.

元來 血液도 血管內膜도 陰電荷를 가지고 內膜은 acidic polysaccharide, syncytium 으로 境界를 이루고 sulfated polysaccharide 는 陰電荷가 높고 Saweger 가 말한바와 같이 電氣의 性質의 立場에서 血液凝固性を 檢討할 必要가 있을 것 같다.

Goff 는 terylene, polycarbonate, polyvinylchloride polypropylene, polyethylene, teflon, methacryl 酸 methyl 또는 siliconate 시킨 methacryl 酸 methyl 等으로 輪狀 試驗片을 만들어 개의 大靜脈內에 挿入시켜 凝血性を 檢討했으나 Teflon 및 siliconate 된 methacryl 酸 methyl 가 가장 좋은 結果를 얻었으므로 追試를 하지 않고 methacryl 酸 methyl 에 graphite 로 coating 하여 그 위에 다시 陰陽의 電荷를 荷電시켜 凝血試驗을 한 結果 陰電荷를 附與시킨 것이 第一 良好한 成績을 얻어 Ross 의 見解와 一致함을 볼 수 있었다.

2.3.7 特定 醫藥品에 附與된 影響

最近의 醫藥品工業의 發展은 여기서 使用한 고무製 병마개의 性質에 高度의 것을 要求하게 되었다. 卽 凍結乾燥用, 抗生藥用, 菌培養用, ワク친用 또는 血清用 등의 병마개는 滅菌操作이나 오랜 時間 保管에 대한 內

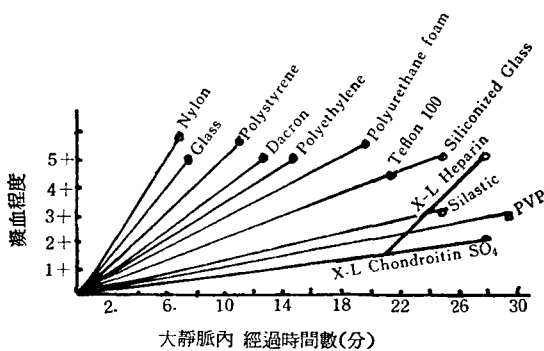


그림 2. J. Ross 의 凝血性 測定結果

文 獻

- 1) Shumacker, H. B. Kings H., *Surg. Gynce Obster*, 99, 287 (1954)
- 2) Hufnagel, C. A. Rabil P, *Arch. Surg.* 70, 105 (1955)
- 3) Ross, J., Greenfield, L. J., et al Springfield ILL. "prouthetic Valves for Cardiac Surgery" p. 212 (1961)
- 4) Moore, M. A., Brown J. B., *Plastic and Reconstruct Surg.*, 10, 453 (1952)
- 5) Caron, G. A., *Dermat. Soc.* 48, 149 (1962)
- 6) 沖倉弓, *綜合醫學*, 19, 161, 173 (1962)
- 7) 堀, *外科診療*, 1, 748(1959)
- 8) 谷奧弓, *皮膚鹽床*, 4, 611 (昭 37)
- 9) Geeraets, W. J., Lieb. W. A., *Eye Ear Nose and Throat Monthly*, 38, 210(1959)
- 10) Riley, I. H., Winner, H. I. J., *J. Pharm. and pharmacol.*, 2, 111 (1961)

容藥品에 惡影響을 미쳐서는 안되지만 現 時點에서 볼 때는 完全한 製造技術이 確立되지 못한 實情이다.

學者들에 依하여 이러한 問題들에 관한 中間研究 結果가 있는데 天然고무는 主로 凍結乾燥用, 약친用 또는 血清用의 병마개로 使用되고 特히 PP crep 를 原料로 만든것이 極히 우수한 結果를 나타내었으며 다시 表面을 後鹽素化 反應시킨 培養用 병마개는 氣密性도 좋고 培養試驗 結果에 爲害作用도 없었다. CR 은 링켈用, 포도糖用으로 좋으며 IIR 은 醫學適性에 뛰어나지만 加工性和 紫外線, 耐老化性이 결여된다는 報告가 있다.

§3. 結 言

以上 醫療와 깊은 關係가 있는 彈性 高分子材料에 對하여 지금까지의 研究開發 狀態를 論했지만 最近에 있는 이러한 領域의 研究와 技術의 進歩는 急速한 것임으로 그러한 것은 紹介하지 못함을 죄송하게 생각한다. 다시 새로운 治療器具나 各種 人工臟器의 開發狀況이나 生體物性과 材料物性에 關係되는 새로운 醫療用고무에 關한 많은 課題에 對하여는 後日 여러분께 많은 研究를 부탁드립니다.

<Topics>

誘導加熱 接着劑

Emabond 라 불리우는 새로운 接着劑는 接合시키고 貯하는 材料와 同種의 plastic 材料中에 分散시킨 energy 吸收劑 粒子로 이루어졌으며 이를 誘導加熱의 電場에 두면 分散되어 있는 粒子가 發熱하여 plastic matrices 가 融解함과 同時에 接合코져하는 部品를 溶融시킨다.

이와같이 한 다음에는 plastic 材料 自體와 같은 程度

或은 그 以上の 強度를 갖는다. Emabond 는 原理의 으로는 모든 plastic 에 對해서 어떠한 形態나 크기의 것이라도 結合할 수 있으며 特히 自動化한 生産方法에 적합하다고한다. 이미 nylon, polypropylene, polyethylene 및 ABS 用의 것이 市販되고 있다한다.

(Adhesive Age, 11, 1970)

射出成形用의 粉末 天然고무

Harrisons and Crosfield Ltd. 는 粉末天然고무를 開發하였다고 하는데 pilot plant 에서 크기가 쌀알만큼 으로부터 食卓食鹽 程度로 自由로히 流動하는 天然고무 粒子가 나왔다고 한다. Malaysia 에 0.5~1 \$/hr 의 plant 를 Harrisons Crosfield Ltd. 가 直接 건설할 예정인데 이 研究가 성공되면 1970 年代의 中期에는 고무業界에서 상당한 期待를 가지리라 여겨진다. 이 粉末天然고무는 自由로히 流動하며, 混練이나 前準備를 하지 않고도 射出成形機나 押出機에 供給되며 加工이 간단하여 고무와 plastics 의 결합을 해소한 것이다. 配合劑

가 들어있는것과 들어있지 않은 두가지 종류가 있다는 데 配合劑가 혼합되어 있는것은 促進劑가 들어있기 때문에 貯藏壽命이 짧아서 3~6 個月 程度라고하며 配合되어 있지않은 粉末도 간단한 機械에서 配合劑를 섞배 수 있다고 한다. 貯藏中의 고무粒子의 凝集도 일단의 해결을 보았다고하며 價格은 다소 비싸서 Lb 당 3 cent 정도라고 하며 配合劑를 혼합한것은 약간 더 비싸게 될 것이라고 한다.

(Rubber World, 9, 1970)