

## 근골격계 재건용 대체조직 개발

김 석 영

### 1. 서 론

생체재료에 관련된 산업은 우리사회가 노령화됨에 따라 유망한 미래산업의 하나로 여겨지고 있다. 그 중 근골격계의 선천적인 기형 및 질병 또는 산업화에 따라 급증하는 후천성 장애인의 기능회복을 위하여 국내외적으로 이에 대한 연구의 필요성이 절실히 요구되고 있다. 근골격계의 기능 장애는 개인의 삶의 질을 심각하게 저하시킬 뿐만 아니라 개인 및 국가 경제의 손실과 직결되기 때문이다. 현재 국내에서 사용되고 있는 근골격계 재건/재활 관련 대체조직의 대부분은 수입에 의존하고 있다. 고가의 수입제품의 사용은 심각한 경제적 손실 뿐만 아니라 환자의 의료비 부담에 따른 양질의 의료혜택에도 지장을 초래하고 있다.

근골격계 관련의료산업의 세계시장 규모는 약 10조 원에 이르고, 매년 10~20% 정도 증가하고 있다. 국내시장 규모는 연간 약 1,000억 원에 이르고 있다고 보고하고 있으며, 거의 전량을 수입에 의존하고 있다. 미국은 지난 수십년 동안 과감한 투자를 한 결과 생명공학 분야의 기반 및 원천 기술의 확보로 세계시장에서 지속적인 우위를 유지하고 있으며, 최근에는 조직공학을 이용한 인간의 조직을 재생하는 새로운 기술의 개발로 경쟁국들과 생명공학 분야의 기술개발 격차를 더욱 넓이고 있는 실정이다. 지금까지 선진국에서 생체재료에 대한 체계적인 연구개발의 기반이 확립되었다고 하나, 면역학적, 생물학적, 기능적으로 완전한 조직 대체물의 개발에 대해서는 한정된 범위 내에서만 성공

적이며, 인체조직의 생산과 임상적용은 아직도 많은 연구개발이 요구되고 있다. 지난 10여년간 국내에서도 산발적으로 연구개발이 되어 왔으나, 지속적인 지원이 되지 못해 산업화까지 연결이 되지 못해 왔으나, 본 연구에서는 비교적 기술적으로 실용화가 가능한 근골격계 재건용 대체조직의 임상적용에 초점을 맞추고자 한다.

### 2. 본 론

치과나 정형외과에서 선천적이거나 후천적(외상, 골종양 등)으로 발생한 근골격계 조직의 손실은 완벽하게 치료하기가 매우 어렵다. 과거에는 보통 손상된 인체의 조직을 제거(tissue removal) 하였으나, 현재에는 손상된 골 조직부위를 다른 생체재료로 대체(tissue replacement)하거나 임플란트를 사용해서 재생(tissue regeneration) 하는 방법이 주로 쓰이고 있다. 그러나 미래에는 손상된 조



김석영

1980 인하대학교 요업공학과(공학사)  
 1982 서울대학교 요업공학과(공학석사)  
 1985 미국 Alfred University 요업(공학석사)  
 1990 미국 Vermont 주립대 재료공학(박사)  
 1991 미국 Vermont 주립대병원(Post-Doc)  
 1994 캐나다 Toronto대 생체재료연구소  
 1999~영남대학교 재료금속공학부 현재 부교수

#### Development of Bone Tissue for Musculoskeletal Reconstruction

영남대학교 공과대학 재료금속공학부(Sukyoung Kim, School of Materials Engineering, Yeungnam University, 214-1 Dae-Dong, Kyongsan, Kyongbuk, Korea)

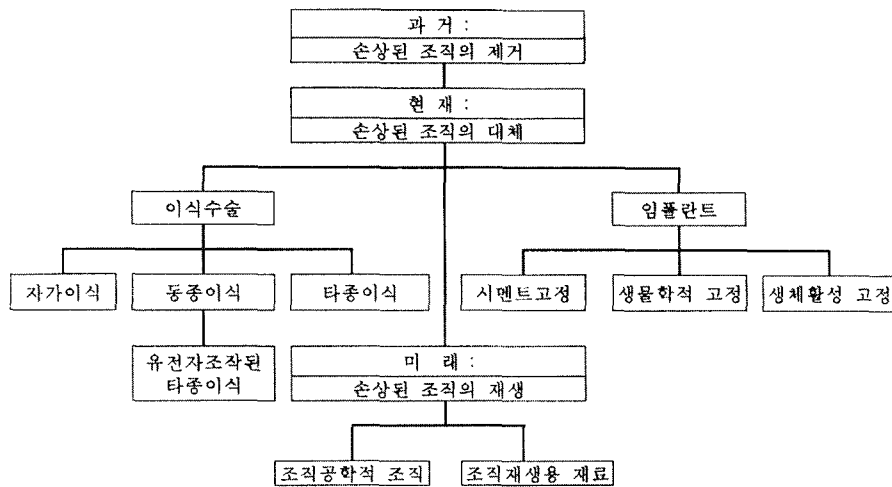


그림 1. 조직재건 방법의 과거와 현재 그리고 미래.

직을 체외나 체내에서 재생시키는 방법이 주로 사용될 것으로 예상된다(그림 1 참조<sup>1)</sup>).

### 2.1 골조직 이식 및 매식 방법

현재, 인체의 손상된 조직의 치료는 현재 이식(transplantation)이나 매식(implantation)에 의하여 대체되고 있다. 조직이나 장기 이식은 자가이식(autograft), 동종이식(homograft), 타종이식(heterograft, xenograft) 방법이 사용되고 있다. 그 중 자가이식 방법은 자가골내에 골형성에 중요한 요소들 다 포함하고 있기 때문에 가장 이상적인 방법으로 알려져 있으나, 이 방법을 사용했을 경우 다른 부위에 골 결손부를 남기고, 또 그 결손부에 감염이나 고통 등을 겪어야 되고, 골 채취량에도 한계가 있다.<sup>2,3</sup> 차선책으로 다른 사람의 골을 이식받는 경우를 고려할 수 있으나 공여자(donor)의 조직 또는 장기가 적합하기가 매우 드물고 있어도 매우 비싸다. 또 면역억제제가 필요하며, AIDS나 바이러스성 질병이 전염될 위험성이 있는 문제점들이 있다. 동물의 골 조직을 사용했을 경우, 골이 흡수되거나 면역학적으로 문제가 되고 있다. 현재 대부분의 골 대체재료는 생체친화성이 우수한 인산칼슘계 세라믹 재료가 많이 사용되고 있다.

손상된 인체조직의 다른 대체방법으로 임플란트가 많이 사용되는데, 인체에 시멘트, 생물학적, 또는 생체활성 방법에 의하여 고정되고 있다. 그러나 현재 사용되고 있는 임플란트들은 모두 생명력이 없는 물질로 인체의 조직과 매우 다르고, 인체 조직에 고정하는데 어려움이 있다. 또 생리학적 환경

변화에 스스로 적응하거나 치료할 수 있는 능력이 없다.

현재 연구개발 중이고 가까운 미래에 많이 임상에 응용될 인체 조직의 재생 방법은 인체 조직의 대체 방법에서 발생 가능한 문제점을 해결할 수 있다. 즉, 조직공학적으로 제조된 조직을 사용하거나, 골조직 재생이 가능한 생체활성 재료를 이용하여 선천적 또는 후천적인 골조직의 결함을 효과적으로 치료할 수 있을 것으로 예상된다. 또, 선천적인 결함 조직이나 장기는 유전자 치료법을 이용하여 치료할 수 있는 시대가 곧 도래할 것으로 기대하고 있다. 인체의 골조직 재생 방법은 우리들의 장기적인 최종 목표는 될 수 있으나, 현재 사용되고 있는 여러 가지 골조직 대체 방법도 기존 사용중인 생체재료의 성질이나 제조 공정을 향상시킨다면 효과적으로 손상된 골조직을 재건시킬 수 있을 것이다.

### 2.2 조직공학적인 골조직 재생

조직공학 기법을 사용하여 골조직을 재생시키는 목적은 선천적 또는 후천적으로 손실된 골조직을 대체 또는 회복시키기 위하여 본래의 골조직과 똑같은 조직을 만드는 것이다. 즉 골조직을 제조하기 위해서는 골세포가 잘 부착하여 증식하고 분열할 수 있는 다공성 매트릭스를 만들어 줄 필요가 있는데 그러한 재료를 지지체(scaffold)라 부른다. 여기서 골세포와 지지체를 섞어 골조직이 생성될 수 있는 환경을 만들어 주면 골조직이 재생된다. 골세포와 지지체를 섞어 골조직을 배양할 때 골형성 인자들을 함께 넣어주면 골조직 생성이 훨씬 빨라지

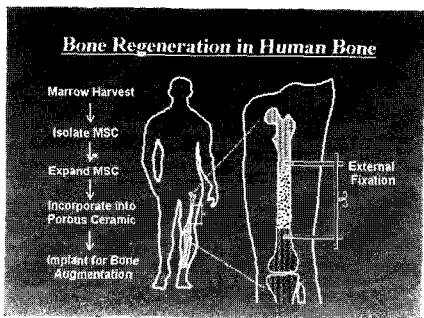
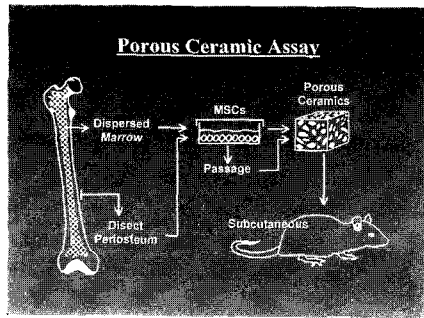


그림 2. 세라믹 다공체를 이용하여 손상된 골조직의 재생을 위한 조직공학적 방법.

는 것으로 알려져 있다.

지금까지 시도되고 있는 미래에 손상된 골조직의 재생을 위한 방법을 크게 두 가지로 대별할 수 있다(그림 2 참조).

- (1) *in vitro* 세포배양법을 사용 안함
  - 채취된 골세포와 지지체를 인체에 이식하여 *in vivo* 조직재생 시킴
- (2) *in vitro* 세포배양법을 사용
  - 배양된 세포와 지지체를 인체에 이식하여 *in vivo* 조직재생 시킴
  - *in vitro* 조직재생을 한 후 인체에 이식수술

Ohgushi 그룹에서는 위에서 언급한 세 가지 방법과 유사한 방법을 사용 골조직의 생성기간을 비교 연구하였다. 같은 양의 새로운 골조직이 생성될 때까지 걸리는 기간은 골세포 증식을 하지 않고 인산칼슘계 세라믹 지지체와 섞어 이식한 경우는 가장 시간이 많이 걸렸으며 (약 3-4주), 배양되어 증식된 골세포와 지지체를 섞어 이식한 경우에는 2-3주 걸렸으며, 지지체 표면에 골형성 인자를 코

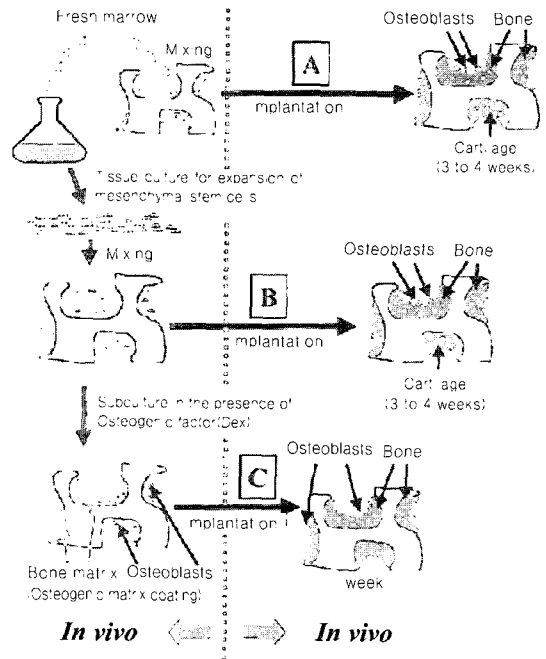


그림 3. 골조직 재생방법에 따른 골조직 형성기간 비교.<sup>4</sup>

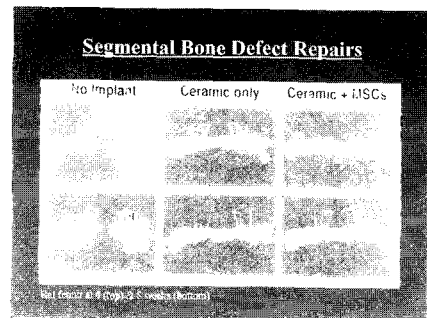


그림 4. 쥐 대퇴부의 골결손부에서 4, 8주 후 골조직 생성여부 비교.<sup>5</sup>

팅한 후 이식한 경우에는 1주만에 새로운 골조직 형성이 관찰되었다. 또 다른 연구보고에서 쥐의 대퇴부에 일정 크기의 골 결손부를 만든 후 4주와 8주 후에 세 가지 실험을 비교하였다.<sup>5</sup> 다공질 세라믹 지지체가 없는 경우에는 골전도를 해줄 매트릭스가 없어 골결손부가 그대로 존재하였고, 다공성 세라믹 매트릭스만 이식한 경우와 세라믹 매트릭스와 세포를 섞어 이식한 경우 모두 골결손부가 연결되었으나 후자가 훨씬 견고하게 연결되었다고 보고되었다.

### 2.3 골조직공학용 지지체의 요구조건

조직공학기법을 이용하여 조직을 생성할 때, 세

포관련 기술 (세포배양 기술, 보관기술, 이식기술) 과 적절한 지지체의 제조기술이 중요한 인자이다. 본 논문에서는 세포관련 기술은 제외하고 지지체 제조에 관하여 논할 것이다. 즉, 조직공학적으로 골 조직을 생성할 때 동일한 골세포를 사용하여 일정한 환경에서 새로운 골조직의 생성 속도는 지지체의 화학적 물리적 특성에 따라 변할 것이고, 또 골조직 형성을 촉진할 수 있는 물질의 첨가에 따라서도 물론 달라질 것이다. 골조직 생성용 지지체가 갖추어야 할 생물학적, 물리적, 그리고 화학적 요구조건을 나열하면 다음과 같다.

1) 생체친화성 - 인공 지지체에서 제일 중요한 조건이다. 또 아무리 우수한 생체친화성을 지닌 지지체라도 이식하기 전 고온이나 EO 가스 또는  $\gamma$ -선을 이용하여 멸균한다.

2) 기공크기 및 형상 - 세포의 부착이나 성장에 가장 중요한 요인으로 비표면적이 큰 것이 좋다. 기공의 크기는 세포의 종류에 따라 다르나 골세포는 200~400  $\mu\text{m}$ 의 크기가 좋은 것으로 보고되고 있으며, 3차원으로 기공간 서로 연결된 개기공 (open pore)을 지녀야 한다.

3) 생분해성 - 세포가 부착하고 증식, 분화 후 새로운 골 조직이 생성됨에 따라 지지체는 서서히 사라져야 한다. 즉 지지체의 생분해 속도의 조절이 매우 중요하다.

4) 기계적 강도 - 특히 경조직을 생성할 때 지지체의 기계적 강도가 충분하여 그 형상을 유지해야 한다.

5) 서방시스템 - 간혹, 항생제나 골형성인자 등을 함유시켰을 때 골 조직 생성을 향상시키기 위하여 조절된 속도로 서서히 방출되는 것이 필요하다.

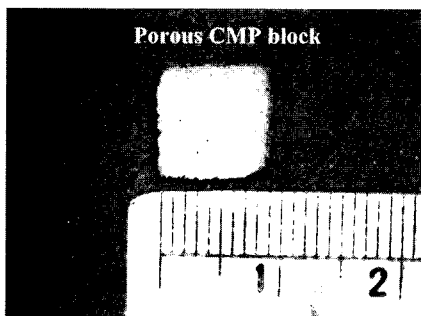


그림 5. 골조직 생성을 위해 제조된 다공성 CMP 세라믹 지지체 (Ca/P = 0.5).

## 2.4 생분해성 인산칼슘계 지지체 제조

본 연구에서는 인산칼슘계 생분해성 세라믹스를 다공체로 제작하여 지지체로 사용하여 그 효능성을 조사하였다. 인산칼슘계 세라믹스는 기계적인 특성이 다른 재료보다 좋지 않으나 화학성분이 인체의 뼈나 치아와 유사하기 때문에 생체친화성이 어떠한 재료보다 우수한 것으로 알려져 있다. 이러한 인산칼슘계 세라믹의 장단점을 고려하여 큰 하중을 받지 않으면서 생체친화성이 우수한 특징을 최대한 활용할 수 있는 곳에 응용하면 좋은 효과를 나타낼 수 있을 것으로 기대된다. 인산칼슘계 세라믹스의 종류는 Ca/P비에 따라 다양하게 제조될 수 있기 때문에 매우 다양하다. 이 인산칼슘계 세라믹스의 기계적, 생물학적, 그리고 화학적 성질은 그들의 Ca/P 비, 결정화도, 그리고 기공률에 의해 좌우된다.<sup>6,7</sup> 현재 인산칼슘계 다공체 세라믹스로는 산호로부터 제조된 HA (Ca/P = 1.67) 다공체 (coralline HA, Interpore 200<sup>®</sup>)가 해면골과 구조가 유사하기 때문에 골 대체재료로 널리 사용되고 있다. 다른 인산칼슘계 재료로는 tricalcium phosphate (TCP, Ca/P = 1.5)가 생분해성 특성 때문에 다양

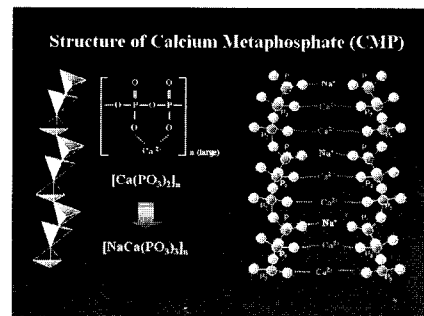


그림 6. CMP 세라믹의 결정구조.

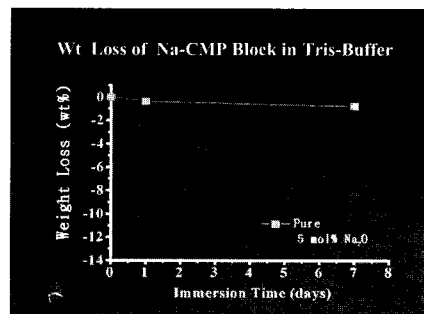
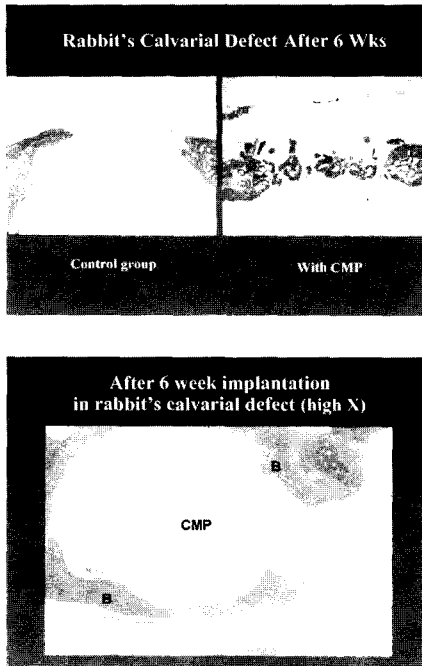


그림 7. 다공성 CMP 세라믹 지지체의 Buffer 용액에서 생분해 속도 (무게감량).



**그림 8.** 이식 4, 6 주 후 토끼의 두개골 결손부의 골생성 비교.

하게 사용되고 있다. 그러나 TCP 재료는 생분해 속도를 조절하기가 용이하지 않아 본 연구에서는 calcium metaphosphate (CMP, Ca/P = 0.5)로 지지체를 제작하였다(그림 5).

다공성 CMP 지지체를 스펀지법을 사용하여 다양한 기공의 크기를 갖는 다공체를 제조하였다. 기공의 크기와 기공률의 조절, 그리고 생분해 속도의 조절도 다른 재료보다 훨씬 용이하였다. 제조된 다공체의 기공 크기는 200-1,000  $\mu\text{m}$  였으며, 생분해속도는  $\text{Na}_2\text{O}$ 의 첨가로 조절하였다.

그림 6과 7에 CMP의 결정구조와 생분해 속도를 각각 나타내었다. 제조된 다공체를 토끼 두개골 결손부에 이식한 후 4주와 6주 후 CMP 다공체를 이식한 경우와 이식하지 않은 경우를 비교하였다(그림 7).<sup>8</sup> 또 현재 시판되고 있는 HA와 HA/TCP 제품과도 골조직 생성속도를 비교하였다.

### 3. 결 론

골조직 제조에 적합한 기공 크기와 기공률, 그리고 생분해성을 갖는 다공성 CMP 지지체를 제조하였다. 지지체의 기공 크기와 기공률의 조절, 그리고 생분해 속도의 조절도 다른 재료보다 훨씬 용이하였다. 다공성 지지체를 토끼 두개골 결손부에 이식한 후 4주와 6주 후 CMP 다공체를 이식한 경우는 골결손부가 채워졌음을 볼 수 있었으며, 이식하지 않은 경우에는 결손부가 그대로 남아 있었다. CMP를 이식한 경우의 골조직 생성속도는 현재 시판되고 있는 HA와 HA/TCP 제품의 골조직 생성속도보다 빨랐다.

### 참 고 문 헌

1. H. R. Piehler, *MRS Bulletin*, **8**, 67 (2000).
2. M. J. Yaszemski, R. G. Payne, W. C. Hayes, R. Langer, and A. G. Mikos, *Biomaterials*, **17**, 175 (1996).
3. E. M. Younger and M. W. Chapman, *J. Orthop. Trauma.*, **3**, 192 (1989).
4. T. Yoshigawa, H. Ohgushi, T. Uemura, Y. Ueda, and H. Nekajima, *Key Engineering*, **192-195**, 475 (2001).
5. S. Kadiyala, N. Jaiswal, and S. P. Bruder, *Tissue Eng.*, **3** (2), 183 (1997).
6. C., Lavernia and J. M. Schoenung, *Bull. Am. Ceram. Soc.*, **70** (1), 95 (1991).
7. D. Muster, "Biomaterials for Hard Tissue Repair and Reconstruction," in "Biomaterials Degradation", ed. by M. A. Barbosa, Elsevier Science Pub., 1991.
8. Y. M. Lee, Y. J. Seol, and S. Kim, *et al.*, *JBMR*, **54** (2), 216 (2001).