

인공피부의 현황 및 전망

김 천 호 · 박 현 숙 · 손 영 숙

1. 서 론

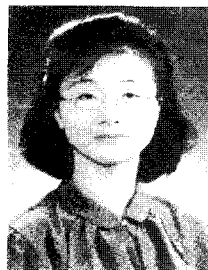
심한 화상, 외상 및 피부 질환 등으로 손상된 피부 조직을 재생시키기 위한 방법으로는 환자 자신의 피부를 이식하는 자가이식(autograft), 다른 사람의 피부를 이식하는 동종이식(homograft 또는 allograft), 동물의 피부를 이식하는 이종이식(heterograft 또는 xenograft)의 세 가지 방법이 있다. 이들 방법 중 자가이식이 가장 이상적이지만 화상부위가 광범위한 경우 조직을 확보할 수 있는 부위에 제한이 따르며 채취 부위가 새로운 상처부위로 남게 되는 어려움이 있다. 동종이식은 영구적인 생착보다는 상처 주변부의 세포의 이동과 치유를 돕는 역할을 한다. 미국과 중국에서는 사체에서 채취한 피부를 글리세롤 등에 냉동 보존하여 일시적인 보호제로서 사용하기도 하며 사체의 피부에서 면역반응을 일으킬 수 있는 세포들을 완전히 제거한 탈표피화/탈세포화된 진피(de-epidermized dermis : alloderm,

DED)의 형태로 만들어서 사용하기도 한다. 그러나 인체 피부 기증자의 공급이 부족하여 대안으로 동결 건조시킨 돼지 피부(Alloask D)를 사용하기도 하는데 이 경우 안정적인 공급의 장점이 있지만, 초급성 거부반응(hyperacute rejection reaction)¹ 등의 단점이 있다.

따라서 생체적합성이 우수한 천연고분자 또는 합성고분자를 이용한 인공피부 제조를 위한 연구가 조직공학의 발전과 함께 급속히 진행되고 있으며



김천호
 1986 한양대학교 화학공학과 (학사)
 1988 한양대학교 공업화학과 (석사)
 1997 한양대학교 공업화학과 (박사)
 1988~1993 우진제약주식회사 품질관리부
 1998~1999 한국과학기술연구원 (Post-Doc)
 1999~현재 한국원자력연구소 부설 원자력 병원 생체조직재생연구실 선임연구원



박현숙
 1986 고려대학교 생물학과 (학사)
 1988 고려대학교 생물학과 (석사)
 1997 Imperial College School of Medicine (박사)
 1999 생명공학 연구원 (Post-Doc)
 1999~현재 한국원자력연구소 부설 원자력 병원 생체조직재생연구실 선임연구원



손영숙
 1980 서울대학교 식품영양학과 (학사)
 1982 서울대학교 미생물학과 (석사)
 1989 U.C.S.F. 약리학 (박사)
 1991 시카고대학, H.H.M.I (Post-Doc)
 1993 서울대학교 의대 약리학교실 임상강사
 1997~현재 한국원자력연구소 부설 원자력 병원 생체조직재생연구실 실장

The Status and Prospect of Bioartificial Skin

한국원자력연구소 부설 원자력병원 생체조직재생연구실 (Chun Ho Kim, Hyun-Sook Park, and Young Sook Son, Laboratory of Tissue Engineering, Korea Cancer Center Hospital, KAERI, 215-4, Gongneung-Dong, Nowon-Gu, Seoul 139-706, Korea)

피부조직 일부로부터 분리한 세포를 배양하여 손상 부위에 덮어주는 방법 등이 개발되어 임상 적용되고 있다. 1975년 미국 Harvard 대학의 Rheinwald와 Green 등에² 의해 표피세포 초기화 배양 기술이 개발되면서, 1980년 2명의 화상환자에 배양한 표피세포층 (cultured epidermal graft, CEA) 이 자가 이식되었고, 그 후 피부 কে양 혹은 수술 후 발생한 피부 손상 등에도 CEA가 적용되고 있다. 실험실 수준에서 인간의 피부조직을 대량 배양한 프랑스의 Rochat는³ 모낭의 간세포로부터 1.7×10^{38} 배, 미국의 Rheinwald는² 피부간세포로부터 10^{13} 배로 인체 피부세포를 확장 배양시키는데 성공하여 조직공학기술로 발전시켰다. 30년 전까지만 해도 화상으로 체표면적의 60% 이상이 손상되면 패혈증으로 사망하는 것이 보통이었으나, 최근 인공피부의 발전으로 수분손실과 감염을 막을 수 있어 사망률을 상당히 감소시킬 수 있게 되었다.

현재 인체 성인 조직으로부터 성인 간세포(adult stem cell)를 분리하여 3 차원적인 배양과 세포 혼련으로 생체 내에서 세포가 담당하는 고유한 기능을 수행할 수 있는 세포로 분화시켜 손상된 장거나 조직을 재생시키는 조직공학이 상당한 성과를 거두고 있고, 인체 세포를 포함한 조직공학 기술학에 의한 실용화 제품 (tissue engineered medical products)으로 가장 먼저 개발, 임상 적용된 것은 피부로써, 1982년 미국의 Yannas의 임상 적용 발표⁴ 이후 최근 미국의 FDA에서는 이들 조직공학에 의해 제조된 인공피부의 시판과 함께 그 연구가 활발히 진행되고 있다.

인공피부는 크게 창상피복제(wound dressing)라고 하는 일시적 피복형(temporary skin equivalent)과 배양 피부 또는 체내이식용인 영구생착형(permanent skin equivalent)이라고 하는 두 가지로 크게 나눌 수 있다.⁵ 생체이식용 생인공피부(bioartificial skin)는 보호막 기능은 물론 손상 조직의 재생에 필요한 성장인자와 세포의 간물질들을 제공하여 신속한 창상 치유와 상흔의 감소 등 그 탁월한 효과가 입증되고 있다. 현재 생인공피부는 화상, 욕창, 외상, 성형, 난치성 কে양, 당뇨병성 피부괴사, 압력 미란 등에 임상 적용되고 있고, 이식 성공률을 증진시키는 연구, 색소 문제 및 피부 부속 기관 부재 등의 문제점을 해결하는 연구가 진행 중이다.

본 특집에서는 먼저 피부의 기능과 구조에 대해 간략히 살펴보고, 인공피부에 고려되어야 사항, 현

재 개발된 인공 피부의 종류 및 시장성 등을 살펴보고자 한다.

2. 피부의 구조와 기능

피부는 인체 체표면 전체를 덮고 있는 가장 큰 장기로서 성인의 경우 그 면적이 약 $1.2 \sim 2.3 \text{ m}^2$ 에 이른다. 피부의 주 역할은 체액의 유실을 막아 주고 또한 외부로부터 유해물질과 미생물의 유입을 막고, 물리적 자극, 방사선과 자외선 등으로부터 우리 몸을 보호하는 기능을 수행하고 있다. 피부에는 모낭, 털, 땀샘, 피지선 등 여러 부속 기관을 보유하고 있어 보호막 기능 외에도 다양한 기능을 수행하고 있는 중요한 복합 기관이다. 피부는 상층부의 표피(epidermis), 표피층 하단부의 기저막(basement membrane), 진피(dermis)로 구성된다. 표피에 비해 진피의 두께는 부위에 따라 많은 차이가 있지만 표피의 약 3배로 알려져 있다.⁶

표피 조직은 생화학적/형태학적 특성에 따라 구분된 4 개의 세포층으로 구성되어 있는데, 즉 기저막에 접한 제일 하단부로부터 기저층(stratum basalis, basal cell layer), 유극층(stratum spinosum, spinous cell layer), 과립층(stratum granulosum, granular cell layer), 각질층(stratum corneum)으로 계층화되어 있어 피부 표면에는 최종 분화된 죽은 세포가 여러 겹으로 쌓여 보호막 기능을 수행하게 된다(그림 1).

기저층에는 표피 간세포(keratinocyte stem cell), 표피 간세포로부터 유래한 transit amplifying cell, 막 분화 프로그램에 진입한 분화 세포들이 존재하고 있으며, 간세포는 주로 피부 요철(reticulate ridge) 구조의 하단부나 모낭의 bulge 부분에 분포하는

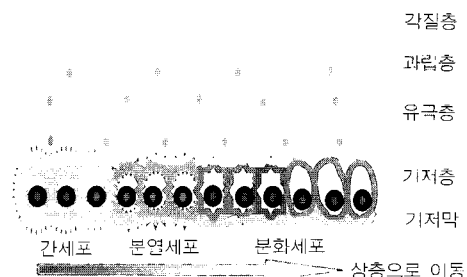


그림 1. 계층화된 피부 조직의 모식도. 기저층의 간세포는 분열하며 수평이동과 수직이동하여 4 단계의 분화의 정도가 다른 층을 형성한다.

것으로 알려져 있다.' 표피 간세포는 자가 증식 능력이 있어, 끊임없이 분열하여 자신의 표피 간세포와 transit amplifying cell을 제공하고, 이 transit amplifying cell은 일련의 증식과 분화 과정을 겪으면서 기저막에 대한 세포 부착력이 약하게 되어 분화된다.⁸ 분화 과정에 발현된 여러 단백질 사이에 가교되어있는 효소들의 복합적인 작용으로 케라틴 다발이 형성되고 또한 각질화에 의해 각질층이 형성되어 체표면에 노출된다.⁹

기저막은 제4형 콜라겐 lattice에 라미닌 및 여러 세포외 간물질이 침착된 얇은 막 형태로 기저층의 세포가 부착하고 있으며 상처가 나면, 이 기저막의 분해가 동반되어 기저층의 세포가 진피의 제 1 형 콜라겐과 접하게 되며 이때 $\alpha_2\beta_1$ 인테그린 등을 이용하여 표피세포가 측면으로 이동하여 re-epithelialization을 유도하게 된다.¹⁰ 또한 제7형 콜라겐은 anchoring fibril 형태로 기저세포의 hemidesmosome과 진피내의 콜라겐 층과 연결하여 두 조직의 결합력을 강화, 유지시켜주는 역할을 한다.¹¹

진피는 크게 상층부의 섬유아세포(fibroblast)가 풍부하고 미세 혈관이 분포하는 유두층(papillary layer)과 두꺼운 콜라겐 섬유가 풍부한 세망 결합 조직(reticular connective tissue)으로 구성되어 있다. 모낭 및 여러 피부 부속 기관은 진피 깊숙이 위치하고 있어, partial thickness wound 처럼 표피층이 소실된 경우에도 모낭에서부터 표피세포가 자라 나와서 re-epithelialization을 유도하게 된다.

표피와 진피 모두 소실된 full-thickness wound의 경우 진피의 기능을 대신시켜 줄 세포유입 지지체 개념의 생체 물질 혹은 천연 고분자를 제공하는 것이 상처 치유에 필수적이다. 현재 순수 분리한 동물 콜라겐으로 제조된 스폰지형의 인공피부가 활용되고 있고 좋은 임상 효과를 얻고 있다. 그러나 화상부위처럼 감염률이 높은 경우, 감염부위의 높은 matrix metalloproteases(MMPs) 활성화로 인해 콜라겐이 쉽게 용해되는 문제점이 지적되고 있고, 또한 순수 분리하는 데에 따르는 고비용 등의 문제점이 장차 해결해 나아가야 할 과제이다.

3. 인공피부

3.1 피부 조직 재생용 지지체

피부의 손실이 심각한 상태의 환자를 위해서는

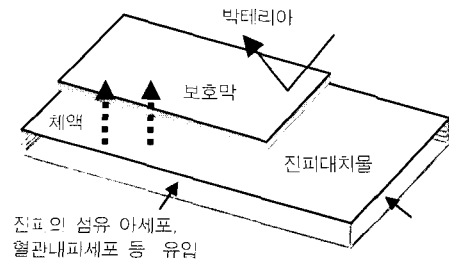


그림 2. 이중 구조의 인공피부.

wound cover가 필요하다. 손실 부위의 감염 및 체액의 손실을 막아주는 보호막의 역할과, 환자의 상처 부위에 흉터가 남지 않고, 치유과정에 발생할 수 있는 심각한 수축을 원칙적으로 막아 줄 수 있어야 한다.¹² 그림 2에서 보는 바와 같이 두 층으로 구성된 인공 피부를 제공하므로써 이들 두 단계의 문제를 한 번에 해결하고자 하였다. 즉, 위층은 보호막 역할을 하고, 아래층은 상처 치유 및 수축을 감소시키는 기능을 수행할 수 있게 구성되어 있다. 아래층에서 새로운 진피층이 형성되는 약 10~15일 정도가 경과하면 위층이 환부로부터 떨어진다. 위층이 제거된 후에 얇은 표피 혹은 CEA를 이식하면 약 2주 후 표피가 자연스럽게 형성된다.

배양피부를 이식할 때 사용하는 피복체의 특성도 배양피부의 생착율을 크게 좌우한다. 예를 들어 Green형 배양피부를 임상 적용할 때 주로 사용되는 바세린 도포 거즈의 경우, 바세린의 소수성 성질이 삼출액을 상처 부위에 고이게 하여 세균증식의 위험성이 있고 바세린이 불투명하여 이식 후 7일 동안 손상부위의 상태 확인이 불가능한 결점이 있다. 따라서 배양피부에 적합한 피복체는 다음의 조건을 충족시켜야 한다.⁵ 즉, ① 투명하고, 유연해야 한다. ② 세균증식을 억제할 수 있어야 한다. ③ 세포와의 친화성을 가져야 한다. ④ 떨어질 때 기계적인 손상이 없어야 한다.

한편, 진피 대체물을 설계함에 있어서 크게 3가지가 고려되어야 한다.¹² 첫째 상처부위-이식물 사이의 공간은 박테리아가 증식하기 좋은 환경을 제공하므로 이식 표면과 상처부위 사이가 잘 밀착되어 빈 공간이 생기지 않도록 하여야 한다. 둘째로 인공피부가 일정하지 않은 상처표면에 잘 붙게 하기 위해서는 유연성과 강직성을 가져야 한다. 마지막으로 이식물을 통과하는 수분의 흐름이 고려되어야 한다. 즉, 이식물 위층의 수분 방출 속도는 전체

이식물의 수분 방출 속도에 비해 낮게 유지되어야 하는데, 그렇지 않으면 이식물은 마르게 되고 수축 응력이 촉진되어, 이식물과 상처부위사이의 접촉부위가 떨어지면서 결국 이식물이 상처 부위에서 떨어져 나가게 된다. 그러나 만일 이식물 내부에서의 수분 흐름이 너무 낮으면, 이식물-상처부위 사이에 물이 축적되면서, 두 계면 사이의 접촉력이 오히려 떨어져 수포(edema)가 형성될 수 있다.

또한 진피 대체물을 적용한 이후 새로운 조직의 형성과 이식물의 탈락이 고려되어야 한다. 이식물의 생분해 속도(t_b)와 상처 치유기간(t_h)의 관계로 생각해 볼 때 matrix의 분해속도가 지나치게 빠르면 ($t_b \ll t_h$), 초기의 불용성 matrix는 액체와 같은 상태로 변환되어, 효율적인 상처 치유능을 가질 수가 없으며, matrix의 분해속도가 지나치게 길면 ($t_b \gg t_h$), 치유가 힘든 matrix로써 dense한 fibrotic tissue가 이식물 주위에 형성되어 궁극적으로는 이식물과 상처부위 사이의 밀착성 및 동화능이 떨어지게 된다. 따라서, 이식물의 분해속도와 새로운 조직의 형성속도가 비슷해야 한다는 isomorphous matrix replacement의 법칙은 다음과 같은 수식으로 정의된다.

$$\frac{t_b}{t_h} = 0 \quad (1)$$

이때 이식물의 생분해 속도(t_b)는 가교를 통해 조절할 수 있지만, 배양피부에서는 배양 중에 사용된 혈청성분과 세포의 분비물 등이 변수가 될 수 있기 때문에, 배양 조건에 따른 보정이 필요하다.

이 외에도 새로운 진피 조직이 생성되기 위해서는 진피 세포들이 matrix 내로 유입되어야 하는데 만일 고형인 matrix가 충분히 분해되지 못하면 matrix 내로 세포 이동이 지연된다. 따라서 세포가 쉽게 matrix 내로 이동하기 위해서는 열린 기공 형태로 matrix가 제조되어야 하며, 이 때 평균 기공의 크기는 적어도 세포의 크기(약 10 μm)보다 커야 쉽게 세포들이 이동할 수 있다. Yannas 등은¹³ 상처 수축 및 흉터 형성을 줄이는 데에 적당한 크기의 기공(20~125 μm)이 있다는 것을 보고한 바 있다.

3.2 인공피부의 종류 및 특성

인공장기를 “기능이 불완전한 장기를 대신하기 위해 인체에 적용시킨 인공적 장기”라고 정의 내리

표 1. 인공피부의 분류

일시적 피복형	생체재료 피복제(natural artificial skin) 합성재료 피복제(synthetic artificial skin)
영구생착형	배양피부(skin equivalent) 배양표피(cultured epithelium) 복합배양피부(composite cultured skin)

면, 인공피부는 피부 기능의 일부를 대신할 수 있도록 인체에 적용시킨 인공 장기라고 말할 수 있다 (표 1). 인공피부는 임상학적으로 볼 때, 일시적으로 손상된 부위의 보호를 목적으로 하는 창상피복제(wound dressing)와^{14,15} 환자 자신의 정상피부에서 채취한 섬유아세포 혹은 표피 세포를 *in vitro*에서 배양한 배양 피부(cultured skin equivalent)라고^{16,17} 하는 두 가지로 크게 나눌 수 있다.

창상피복제는 화상이나 외상 등에 의해 손상을 입은 피부가 회복할 때까지 일시적으로 환부를 보호하는 것으로, 체내로부터의 수분 누출을 방지하고 삼출액을 흡수하며, 외부로부터 잡균의 침입 및 감염을 방지하는 역할을 한다. 젤을 응용한 것 이외에 폴리우레탄막 또는 천연 다당류인 키틴 등을 이용한 다공성 막이나 돼지가죽의 동결건조물 등으로 제조되어 여러 가지 제품이 이미 임상적으로 사용되고 있다.

또한 큰 화상이나 외과수술시 피부 결손이 있는 창상에 적용되는 인공피부는 합성 고분자와 천연 고분자로 이루어진다. 이 경우 위층은 실리콘으로 구성되어 체액이 증발하여 소실되는 것을 막고 아래층은 콜라겐이나 황산 콘드로이친(chondroitin sulfate)으로 구성하여 새로운 혈관과 결합조직의 재생을 유도한다.¹⁸ 인공피부는 창상피복제 역할은 물론 인체의 세포가 쉽게 침투할 수 있는 통로를 제공하며 본래의 피부 조직으로 재생되는 것을 적극적으로 돕고, 그 자체는 인체 내에서 분해, 흡수된다. 현재 미국의 식품의약품안전청(FDA)에서 판매 승인을 받은 Integra® (미국, Integra LifeSciences)가 상용화되어 있는 대표적인 인공피부이다. 인공피부의 개발은 2도 이상의 화상환자를 치료하는 데에 유용하다.

이상의 인공피부와는 달리 생인공피부로 알려져 있는 배양피부는 주위의 자가 세포에 의한 재생능력을 상실한 광범위한 3도 이상의 화상이나, 당뇨병 등으로 인한 피부 궤양에 적용된다. 보다 개량된 인공피부로서 환자 자신의 세포를 이용하는 방

법으로 피부의 각층을 구성하는 세포를 채취하여 시험관 내에서 확장시킨 후 적절한 생분해성의 합성고분자 또는 천연고분자 등으로 만들어진 인공피부에 접착하여 조직 형성을 유도한 뒤 다시 환자에 이식하는 방법이다. 자가 세포를 이용하기 때문에 면역 거부 반응도 없고 피부의 크기를 얼마든지 조절할 수 있는 장점이 있다. 또한, 태아의 피부 조직으로부터 세포를 채취하여 이종이식의 용도로 만들어지는 생인공피부는 환자의 화상 정도가 심하여 충분한 양의 자가 세포를 확보하지 못하는 경우에 유용하고, 섬유아세포의 경우 항원성이 거의 없으며, 미리 만들어서 냉동 보관하였다가 필요한 경우 바로 쓸 수 있는 장점이 있다.

3.3 인공피부 현황

인공피부로 연구되고 있는 것 중에는 실리콘 가아제, 가교 폴리비닐알코올 스폰지, 특수직물(폴리아미드 섬유, 폴리에스테르 섬유, 폴리프로필렌 섬유, 레이온 섬유 등을 재료로 한 velour), 또 이와 같은 특수직물에 특정 단백질을 피복한 것, 실리콘 고무로 된 막, 피브린 막, 셀룰로오스 막 등이 있으나 생체와의 거부반응, 기계적 성질 및 밀착성의 결여 등의 문제점으로 인공피부로서의 충분한 기능을 발휘하지 못하고 있다.

현재까지 연구 및 개발이 활발히 진행되고 있는 인공피부는 Bell팀의 콜라겐에 피부 조직세포를 접종 배양시킨 형태, Neumann팀의 분사 가능한 젤라틴 형태,¹⁹ Kuroyanagi 팀의 폴리(L-로이신) 스폰지 형태 등이²⁰ 대표적이다. 이 중 소의 피부에서 채취하여 프로테아제 처리를 통해 콜라겐 양말단의 항원 결정기로 알려져 있는 텔로펩티드 부분을 제거한 항원성이 적은 아델로 형태의 콜라겐으로 스폰지 형태인 인공피부를 개발하여 Terumo사에서는 Terudermis[®]란 이름으로 시판하고 있지만, 제조 공정상의 어려움뿐만 아니라, 높은 가격으로 상용화에는 많은 제약이 따른다. 생체재료를 재구성시킨 것에는 콜라겐을 방사하여 제조한 섬유를 성형한 콜라겐 이외에도 계의 껍질에서 채취한 키틴을 원료로 하는 키틴 부직포(Beschitin WTM)와 키틴 필름(TegasorbTM), 키틴의 탈아세틸화물인 키토산과 콜라겐의 혼합 스폰지인 MTT사의 BASTM가 개발되었고, 그 외 합성재료를 사용하는 것으로 실리콘막에 미량의 콜라겐을 결합시킨 나이론 편물을 부착한 Biobrane[®], 폴리우레탄 form인 lyoformTM 등이 시판되고 있다. 근래에 와서 PLGA

표 2. 인공피부의 종류

종류	구 성
분해성 피복체	태아의 탈표피화된 진피 (Alloderm [®]) 콜라겐스폰지/실리콘막 (Terudermis [®]) 콜라겐스폰지/GAG/실리콘막 (Integra [®]) PLA-PGA 공중합체 (TranCyte TM) 돼지 소장점막하조직(SIS) 스폰지 (Oasis TM) 키틴부직포 (Beschitin W TM , Tegasorb TM) 키토산/콜라겐스폰지 (BAS TM)
배양피부	배양표피(콜라겐/표피세포: Epicel TM) 배양진피(콜라겐/섬유아세포: Vitrix TM) 배양진피(PGA-PLA 공중합체/섬유아세포: Dermagraft [®]) 복합배양피부(콜라겐/표피세포/섬유아세포: Apligraf [®]) 복합배양피부(콜라겐/GAG/표피세포/섬유아세포: OrCel TM)

(poly(lactic-co-glycolic acid))와 같은 많은 생체 친화성 합성고분자의 개발로 세포와의 친화성이 천연고분자에 비해 다소 떨어지지만, 천연고분자에서 나타날 수 있는 문제점인 낮은 기계적 강도 및 제조공정상의 어려움 등을 해결할 수 있었다. 대표적인 것으로는 화상의 일시적인 피복제로 미국 FDA에서 판매 승인을 받아 현재 시판 중인 ATS사의 TransCyte[®]가 있다(표 2).

화상환자의 치유를 목적으로 인체피부세포와 천연고분자인 콜라겐을 이용한 초기 인공피부는 인체피부조직으로부터 진피층 세포와 표피층 세포를 각각 분리하여 배양하고, 소에서 추출한 콜라겐 용액을 젤화시켜 진피층 세포와 혼합하여 수축시켜서 인공진피를 제조한 후 그 위에 표피세포를 계층 분화시킨 완전한 피부이다. 그러나 이와 같은 겔 형태의 진피를 이용한 인공피부는 대량 생산에는 한계가 있으므로 콜라겐을 스폰지 형태로 제조한 인공진피를 이용한 인공피부가 더욱 부상하고 있다. 배양피부 연구는 기본적으로 환자 자신의 피부를 생검(biopsy)하여 세포를 채취하고, *in vitro*에서 증식시켜 피부구조의 일부를 재구성하는 것이다. 1979년에 Green은²¹ 표피에서 분리한 표피세포를 3T3세포 위에 co-culture시켜 단시간에 플라스크 중에서 대량배양에 성공하고 시트형의 배양표피를 제조하였다. 미국에서의 대표적인 배양표피는 EpicelTM이란 이름의 상표로 GTR사에서 제조하여 공급하고 있다. 1981년에 Bell이²² 발표한 배양피부는 진피로부터 분리한 섬유아세포를 콜라겐 겔 중에 배양하고, 그 위에 표피세포를 배양시킨 것으로, 이 방법으로는 콜라겐 겔이 현저하게 수축되어 짧은 기간 내에 대량의 피부를 만들 수 없었다.

표 3. 주요 생체공학적 제조회사의 재무 지표

회사	자본평가	발행주식	년간 영업이익	년간 순수익	배당소득
Organogenesis, Inc.	\$384.7 million	29.6 million	\$ 8.1 million	\$-13.0 million	-\$0.44
Advanced Tissue Sciences, Inc.	\$110.6 million	39.3 million	\$17.9 million	\$-46.2 million	-\$1.18
LifeCell Corp.	\$ 65.8 million	14.4 million	\$ 8.4 million	\$ -6.1 million	-\$0.61
Integra LifeScience Corp.	\$ 57.9 million	14.9 million	\$16.0 million	\$-20.1 million	-\$1.30
Genzyme Tissue Repair	\$ 50.4 million	20.2 million	\$15.6 million	\$-42.9 million	-\$2.20

1988년 Boyce에²³ 의한 복합배양피부는 불용성 콜라겐과 GAG성분 중의 하나인 황산 콘드로이친의 혼합 스폰지 위에 표피세포를 접종하여 증식시키는 방법이다. 보다 개선된 방법으로 혼합스폰지 뒷면에 섬유아세포를 접종하고, 표면에는 표피세포를 접종하여 제조한 복합배양피부의 임상 결과를 Hansbrough가²⁴ 발표하였고, 계층화된 표피세포의 아래에 기저막 성분인 콜라겐 IV와 라미닌이 생성됨을 확인하였다. 화상환자의 경우, 환자로부터 피부 생검을 채취하여 단기간에 큰 면적의 복합배양피부를 제조해야 하기 때문에, 표피세포를 될 수 있으면 빠른 시간에 증식시켜 matrix 위에 비교적 고밀도로 접종하여 3~4층으로 계층화시켜 바로 이식한다. 이때 섬유아세포는 표피세포의 증식 시간에 맞추어 증식된 세포수로서 적절한 접종밀도를 구해야 하며, 실제로 우표 크기의 피부를 취하여 16일 후면 환자의 피부를 모두 덮을 수 있는 양의 복합배양 피부가 제작 가능한 것으로 보고되고 있다.²⁵

이와 같이 복합배양피부는 기저막을 완전하게 보존하고 있는 상태로 이식이 가능하기 때문에 이식 후에 빠른 시일 내에 기저막의 재건이 기대되고, 통상 1회 시술로 자가이식하는 면적은 체표면적의 15% 정도이기 때문에 복합배양피부의 공급이 가능해 진다. 그러나 이렇게 제조된 배양피부는 그 안전성에 있어서 많은 검토가 필요하며, 제조회사에 따라 약간의 차이는 있지만, 미국 약전의 안전성 평가(박테리아, 진균류)와 내독성 및 mycoplasma 시험을 통해 지지체의 안전성을 검증해야 한다. 또한 표피 및 섬유아세포와 같은 피부세포의 경우 여러 가지 바이러스(HIV 1 & 2, HTLV I & II, CMV IgM, Hepatitis B & C 및 아데노바이러스)와 karyology 및 mycoplasma 시험을 거쳐 안전성을 확인하여 배양피부를 제조해야²⁶ 함은 물론 배양에 사용된 여러 가지 배지 및 용액에 대한 충분한 안정성 및 안전성에 대한 검토가 확인되어야 할 것이다.

3.4 시장성

미국의 경우 살아있는 세포를 포함한 생인공피부의 경우 1970~80년대에 기술적으로 기본이 확립되었고, Organogenesis는 이를 바이오 의료용구로서 제조·판매를 미국 FDA로부터 1998년 얻어낸 이후, 1999년엔 1억 5천만불 정도의 시장이 형성되었고, 그 규모가 점차 증가하고 있다.²⁵ Organogenesis의 자체 시장 조사에²⁵ 의하면 미국에서 당뇨병성 궤양으로 인한 피부손상 환자수가 약 80만명이고, 또 다른 미국의 ATS 사의 보고에²⁷ 의하면, 미국에서 2도 화상 환자는 연간 3만~4만명, 3도 화상자는 1만 3천명으로 보고하고 있으며 미국의 생인공피부 시장규모는 화상이 3천만불로 추정하고 있다. 당뇨병성 궤양 환자 중에서 치료가 필요한 환자수는 30~40만명, 정맥궤양에 의한 환자는 70만명이며, 압력미란 환자는 거의 150만명 이상으로 보고하고 있으며, 주름방지를 위한 콜라겐 주입 수술이 약 25만 건이 매년 시행되는 것으로 보고하고 있다.

표 3은 미국의 인공피부를 포함한 대표적인 조직공학회사에 관한 최근 자료로서, 각 회사에 대한 시장 점유율 및 잠재시장 가능성을 보고하고 있다.²⁸ 영업이익은 약 100만불 정도를 내지만, 초기 투자비 때문에 아직 순이익은 없다. 그러나 시장의 잠재 성장율을 약 30% 내외로 보고하고 있기 때문에, 조만간 이익이 창출될 것으로 기대된다.

가까운 일본의 경우 신경, 혈액세포와 피부조직 등의 시장규모는 일본 내수만으로 4천억엔 이상으로 보고되고 있다. 그 중에서도 화상과 당뇨병 등의 피부궤양에서 피부이식이 필요한 사람은 일본 내에서 연간 약 25만 명으로 추정되지만,²⁹ 국내시장의 경우 아직까지 정확한 규모 및 통계자료는 발표되어 있지 않으나 성형 용도 및 당뇨 및 화상환자 및 성형의 경우 그 증가 추세는 미국에 비해 더 높을 것으로 추정하고 있으며, 인공피부 시장은 아직 초기단계로 제대로 형성되지 못하고 있으며, 조만간 국내에서도 시제품이 생산되어 나올 전망이다.

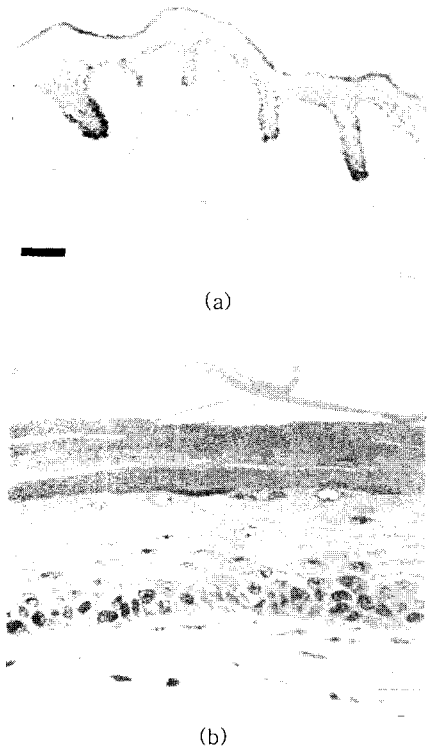


그림 3. 인체피부와 조직공학적인 배양법에 의해 재생된 인공피부 사진. (a) 인체피부, (b) 인공피부 단면의 Hematoxylin & Eosin 염색 사진. 표피세포는 표피층에서와 같이 여러 층으로 계층화되어 있고 최외각의 보호막인 각질층까지 형성되어 있음을 보여준다.

4. 결 론

생인공피부를 포함하여 생인공장기 개발에는 결국 일반 범용 합성고분자 및 천연재료가 가지고 있는 상호간의 근본적인 한계 즉, 생체적합성 및 어느 특정부분의 손상된 장기 혹은 조직의 생체 기능이 결여와 기계적인 강도 및 대량 생산의 어려움이라는 두 가지 문제에 봉착된다. 따라서 장기의 특정기능을 담당하는 세포를 인체에서 분리하여 대량 배양한 다음, 생분해 또는 비생분해성 고분자 재료에 배양하여 원하는 조직 또는 장기의 성능을 좀더 고급화 기능화하여 생체요소를 흉내내는 하이브리드화 즉, 조직공학적인 인공장기 개발이 최근에 와서 추구되고 있다.

현재의 세포 배양 기술이 조직공학 제품을 개발할 수준의 표피세포 및 섬유아세포의 확장은 가능하게 하였지만 피부의 여러 부속 기관 재현, 낮은

intake 률, 이식 후 생체조직과의 동화, 표피와 진피의 결합력 부족 등 문제점이 있다. 그러나 이식 세포 및 조직의 인체 내 적응력과 생존력을 개선하기 위해 특정 단백질을 도입하려는 시도 외에도 실제 생체 내에서와 유사한 물리적 자극을 세포 배양 혹은 조직 배양 중에 도입하는 세포 훈련으로 좋은 연구결과를 얻고 있다. 이 외에도 생인공피부 이식 후 야기되고 있는, 상흔 생성 문제, 모발 및 색소 문제 해결 등 해야 할 현안 문제점은 많다. 다행히도 최근의 보고에 의하면³⁰ pluripotent 간세포가 진피 내에 존재함을 제시하여 장차 조직공학의 세포원으로 성인의 lineage specific 간세포 이외에도 pluripotent 간세포 및 그 분화 유도 기술 등이 활발히 적용되리라 기대되며, 지금까지 해결할 수 없었던 이식 성공률, 색소 및 피부 부속 기관 등의 문제점이 해결될 수 있으리라 기대된다.

참 고 문 헌

1. P. M. Simon, F. A. Neethling, S. Taniguchi, P. L. Goode, D. Zopf, W. W. Hancock, and D. K. Cooper. *Transplantation*, **65**(3), 346 (1998).
2. J. G. Rheinwald and H. Green. *Cell*, **6**, 331 (1975).
3. A. Rochat, K. Kobayashi, and Y. Barrandon. *Cell*, **76**(6), 1063 (1994).
4. I. V. Yannas, J. F. Burke, D. P. Orgill, and E. M. Skrabut. *Science*, **215**(4529), 174 (1982).
5. 黒柳 能光, “生體適合材料の機能と應用”, 篠 義人 他 編集, 生體適合材料<その機能と應用>, p. 212-214, 日本規格協會, 三美印刷株式會社, 東京, 1993.
6. L. C. Junqueira, J. Carneiro, and R. O. Kelly, “Basic Histology” 6th Ed., eds. by L. C. Junqueira, J. Carneiro, and R. O. Kelly, chapter 18, Appleton & Lange A Publishing Division of Prentice Hall, Connecticut, 1989.
7. R. M. Lavker and T. T. Sun. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 13473 (2000).
8. F. A. Watt, ‘Epidermal stem cells’, from “Stem Cell Biology”, eds. by D. R. Marshak, R. L. Gardner, and D. Gottlieb, chapter 19, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 2001.
9. E. Fuchs, *J Cell Biol.*, **111**, 2807 (1990).
10. D. T. Woodley, “Reepithelialization”, from “The Molecular and Cellular Biology of Wound Re-

- pair”, ed. by R. A. F. Clark, chapter 10, Plenum Press, New York and London, 1996.
11. J. Uitto, A. Mauviel, and J. McGrath, “The dermal-epidermal Basement Membrane zone in Cutaneous Wound Healing”, from “The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair”, ed. by R. A. F. Clark, chapter 17, Plenum Press, New York and London, 1996.
 12. I. V. Yannas, “Artificial skin and dermal equivalents”, in “The Biomedical Engineering Handbook”, ed. by J. D. Bronzino, p. 2025-2038, CRC Press, USA, 1995.
 13. I. V. Yannas, E. Lee, D. P. Orgill, E. M. Skrabut, and G. F. Murphy, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **86**, 933 (1989).
 14. G. B. Park, *Biomater. Med. Devices Artif. Organs.*, **6**, 1 (1987).
 15. M. Chvapil, *J. Bio. Med. Res.*, **16**, 245 (1982).
 16. R. J. Pye, *Eye*, **2**, 172 (1988).
 17. T. J. Philips, *Arch. Dermatol.*, **124**, 1035 (1988).
 18. J. F. Burke, I. V. Yannas, W. C. Jr. Quinby, C. C. Bondoc, and W. K. Jung, *Ann Surg.* **194**(4), 413 (1981).
 19. O. G. Neumann, W. Pirsig, and K. Donath, *HNO* **21**(1), 15 (1973).
 20. Y. Kuroyanagi, E. Kim, and N. Shioya, *J Burn Care Rehabil.*, **12**(2), 106 (1991)
 21. H. Green, O. Kehinde, and J. Thomas, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **76**, 5665 (1979).
 22. E. Bell, H. P. Ehrlich, D. J. Buttle, and T. Nakatsuji, *Science*, **211**, 1052 (1981).
 23. S. T. Boyce and J. F. Hansbrough, *Surgery*, **103**, 421 (1988).
 24. J. F. Hansbrough, S. T. Boyce, M. L. Cooper, and T. J. Foreman, *JBMA*, **262**, 2125 (1989).
 25. Genzyme Corporation, <http://www.genzymebiosurgery.com/opage.asp?ogroup=1&olevel=2 &opage=96>.
 26. Organogenesis, <http://www.organogenesis.com/>.
 27. Advanced Tissue Sciences, Inc., <http://www.advancedtissue.com/>.
 28. L. M. Krieger and W. W. Shaw, *Plastic Surgery-Related Technology*, **105**(2), 609 (2000).
 29. 日本經濟新聞：2000年 08月 12日：“人體の細胞・組織の 商品化始動”.
 30. J. Slack, *Nature Cell Biology*, **3**, E205 (2001).