

# 저 결정성 탄산 아파타이트

Low Crystalline Hydroxyl Carbonate Apatite

서울대학교 치의학전문대학원 치과생체재료과학교실

조교수 이상훈

## 1. 서론

최근 생활수준과 의학기술의 발전으로 인하여 점차 노인 인구 층이 증가되고 있으며 그 평균 수명도 전 세계적으로 증가하는 추세이다. 일본은 이미 1970 년대에 들어서 고령화 사회에 진입했으며 2010년에는 65세 이상의 고령자가 전체 인구의 20%를 차지할 것이라고 한다. 우리나라도 이러한 상황은 마찬가지로 점차 고령자의 수가 증가하고 있으며, 통계청 자료에 의하면 2006년 현재 65세 이상의 인구가 전체 인구의 9.5%를 넘고 있으며 2010년에는 약 10.9%, 2020년에는 15.7%의 수준으로 증가할 것으로 추정하고 있다. 따라서 21세기에 는 고령자로 인한 의료복지의 문제가 빈번히 발생되리라 예상되며 이에 대한 사회의 요구도 높아질 것으로 생각된다.

고령화 사회가 진전됨에 따라 치과영역에서도 임플란트 수요가 급격히 증가하고 있으나 고령자의 뼈는 대부분 임플란트 식립이 용이하지 않을 정도로 그 질과 양이 부족하고 따라서 이를 해결하기 위하여 여러 가지 형태의 골 충전제가 개발되어 사용되고 있다.

골 충전제는 그 유래에 따라 크게 자가골 (autograft), 동종골(allograft), 이종골(xenograft), 및 합성골(alloplast)로 분류되며 현재까지의 임상 실험 결과를 근거로 하여 볼 때 골 전도도 (osteoconductivity)가 높은 순서는 자가골, 동종골, 이종골 및 합성골인 것으로 알려져 있다. 즉, 자가골 및 동종골이 가장 우수한 골 전도성을 보이는 반면 합성골이 가장 낮은 골 전도성을 보이는 것으로 알려져 있는데 이는 자가골 및 동종골에 존재하는 골 형성 단백질(bmp : bone morphogeneic protein) 혹은 각종 성장인자(growth factor) 등의 생물학적인 요인 등 여러 가지 요인에 의해 해석되어 지나 본 종설에서는 각 골 충전재를 형성하고 있는 근간 물질인 아파타이트의 물리·화학적 성질로 해석해 보고자 한다.

## 2. 뼈에 존재하는 아파타이트

사람의 뼈는 대부분의 아파타이트와 콜라겐 그리고 다당체를 포함하는 일부의 비 콜라겐 성 물질로 구성되어 있다. 뼈에 존재하는 아파타이트는 그림

1과 같이 약  $45 \times 20 \times 3$  nm 크기의 육각 판상형 입자들이 그들의 결정학적 c-축 방향을 콜라겐 섬유유의 길이 방향과 평행하게 정렬한 모양을 이루며 자기조직화(self-assembly)된 형태를 이루고 있는 세라믹/고분자 나노복합체(ceramic/polymer nanocomposite)의 형태를 이루고 있다<sup>1)</sup>.

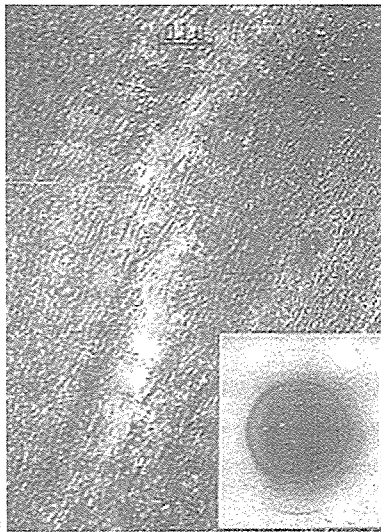
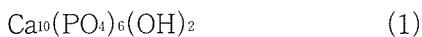


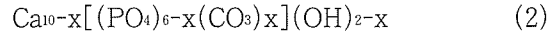
그림 1. 사람의 뼈에서 아파타이트 입자(검은색 막대 모양)가 콜라겐 섬유유의 길이 방향으로 일정하게 정렬 되어 있는 투과전자현미경 사진 및 이를 증명하는 전자회절 패턴<sup>1)</sup>.

화학양론적(stoichiometric)인 아파타이트는 다음 식 (1)과 같이 표현되는데 구조식 중에 수산화기가 포함되어 수산화아파타이트(hydroxyapatite)라고 불린다.



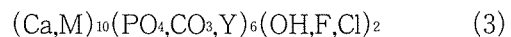
하지만 실제 사람의 뼈에서 발견되는 아파타이트는 우리가 알고 있는 수산화아파타이트와는 다른 형태의 아파타이트로서 수산화아파타이트와의 큰 차이는 우선 인산기( $\text{PO}_4$ )의 자리에 탄산기( $\text{CO}_3$ )가

일부 치환된 식 (2)와 같은 형태를 취하고 있다는 점이다.



따라서 실제 이 경우의 Ca/P ratio는 화학양론적인 아파타이트가 보이는 것과 같이 1.67이 아니고 1.67 이상이 되는데 이는 탄산기의 치환양에 따라 달라지게 된다. 이러한 탄산기 양의 치환 정도는 FT-IR 상에서 보여지는 탄산기의 상대적인 양에 의해서도 확인될 수 있지만 식 (2)에서 보는 바와 같이 수산화기의 상대적인 양으로도 판단할 수 있다. 즉, 식 (2)에서 탄산기의 치환양(x)이 1이었다고 가정한다면 식 (2)는  $\text{Ca}_9[(\text{PO}_4)_5(\text{CO}_3)](\text{OH})$ 이 될 것이고 탄산기의 치환양이 2라고 가정한다면 식 (2)는  $\text{Ca}_8[(\text{PO}_4)_4(\text{CO}_3)_2](\text{OH})$  상태가 될 것이다<sup>2)</sup>. 즉, 탄산기의 치환 양이 증대될수록 FT-IR 결과에서 수산화기의 peak이 작게 표현될 것이다<sup>3)</sup>.

사람의 뼈에 존재하는 아파타이트가 탄산기의 존재 이외에 수산화아파타이트와 또 다른 점은 칼슘의 자리에 식 (3)에서 보는 것과 같은 다른 양이온들이, 인산기의 자리에  $\text{HPO}_4$  이온이, 수산화기 자리에 F 혹은 Cl 이온이 치환 된다는 것이다.



M :  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$   
etc. Y :  $\text{HPO}_4^{2-}$

사람의 뼈에 존재하는 아파타이트가 수산화아파타이트와 또 다른 점은 사람의 뼈에 존재하는 아파타이트는 결정도(crystallinity)가 낮은 저 결정성이고 입자 크기가 수십 나노 미터 수준인데 반해 인공적인 합성법에 의해 제조되는 수산화아파타이트는 높은 온도에서 소결(sintering) 과정을 거치므로 고 결정성(high crystallinity)이 된다는 점과 소결

과정 중 입성장(grain growth)이 발생하여 뼈에서 발견되는 아파타이트 입자의 크기보다 수십 배 더 큰 크기를 갖게 된다는 점이다<sup>3)</sup>. 이 두 가지는 모두 골 전도도에 큰 영향을 미치는 요소로서 결정도가 높고 입자 크기가 클 경우에는 체내에서 생 분해(biodegradation)가 거의 불가능하고 골 전도도도 매우 낮으며 파골세포(osteoclast)에 의해 분해가 될 수 없다.

이상의 내용을 요약하자면 뼈는 콜라겐 섬유 위에 나노 크기의 아파타이트 입자들이 자기조직화 되어 정렬된 형태를 갖고 있기 때문에 콜라겐에 의해 유연성(flexibility)이, 아파타이트 입자들에 의해 강도(strength)와 경도(hardness)가 부여되는 유/무기 나노복합체(organic/inorganic nanocomposite)이며, 아파타이트는 고 결정성 수산화아파타이트가 아닌 저 결정성 탄산 아파타이트란 것이다.

오랜 기간의 연구를 통하여 저 결정성 탄산 아파타이트에 비해 고 결정성 수산화아파타이트의 골 전도도와 생 분해도가 매우 낮은 것이 확인되었고 따라서 사람의 뼈 중에 존재하는 아파타이트와 물리/화학적으로 유사한 저 결정성 탄산 아파타이트가 골 충전제의 개발에 있어서 gold standard가 되고 있다. 따라서 골 충전제를 포함한 골 대체제의 개발에 있어서 뼈에 존재하는 아파타이트와 유사한 저 결정성 탄산 아파타이트를 모방·재현해내고자 하는 많은 노력이 경주되었으며 아직도 그 노력은 계속되고 있다.

### 3. 자가골 및 동종골 중의 아파타이트

자가골은 채취 후 다른 처리 과정 없이 사용되고, 탈회동결건조골(demineralized freeze-dried allogenic bone : DFDBA 혹은 demineralized bone matrix : DBM)을 제외한 동종골은 일반적으로 동결건조 과

정만을 거쳐 사용하고 있으므로 자가골 및 동종골에 존재하는 아파타이트의 물리/화학적 성질의 변화는 발생하지 않고 그대로 유지된다. 따라서 이 두 종류의 골 충전제는 저 결정성 탄산 아파타이트 성질을 그대로를 사용하게 되므로 콜라겐 및 각종 성장인자들과 더불어 우수한 골 전도도를 유지하게 하는 중요한 요인으로 작용하고 있다.

### 4. 이종골 중의 아파타이트

시판되는 이종골은 그 처리 방법에 따라 크게 두 가지로 구분되는데 한 가지는 아파타이트 상을 일부 제거하고 뼈 중에 존재하는 콜라겐을 주로 사용하는 것이고 (탈회골 : demineralized bone matrix : DBM) 다른 한 가지는 콜라겐을 완전히 제거하고 아파타이트 상만을 사용하는 것이다(무기골 : pyrost).

국내에서는 시판 중인 탈회골은 (주)오스코텍사의 BBP<sup>®</sup>가 있는데 이는 아파타이트 상을 일부 제거하고 세포외기질(extracellular matrix)인 콜라겐을 주로 남겨두므로 잔존하는 소량의 아파타이트 역시 뼈 중에 존재하는 저 결정성 탄산 아파타이트 그대로이다<sup>4)</sup>.

반면 Osteohealth사의 Bio-Oss<sup>®</sup>나 최근 (주)NIBEC사에서 출시된 OCS-B<sup>®</sup>로 알려진 무기골들은 아파타이트 중에 존재하는 탄산기의 유실과 아파타이트 입자들의 입성장이 발생하지 않도록 최대한 저온을 유지하면서 뼈 중에 존재하는 단백질 을 위시한 유기 물질들을 화학/물리적 방법으로 제거한 것이다. 이들은 세포외기질 성분을 주로 사용하게 되는 BBP<sup>®</sup>와는 달리 뼈 중에 존재하는 아파타이트의 특성을 주로 이용하고자 하는 것이다<sup>45)</sup>.

한편 (주)Dentsply사의 OsteoGraf<sup>®</sup>/N과 같은 무기골은 Bio-Oss<sup>®</sup>나 OCS-B<sup>®</sup>와는 달리 고온에서 열처

리 되어 고 결정성이고 탄산기가 없으며 입성장이 매우 크게 일어난 상태여서 뼈에 존재하는 아파타이트와는 완전히 다른 물성을 가지나, 표면에 저 결정성 탄산 아파타이트를 인위적으로 일부 코팅하여 고 결정성 수산화아파타이트에서 나타나는 낮은 골 전도도를 증진시킬 수 있는 기능을 갖고 있다.

(주)오스코텍에서 시판 중인 BioCera<sup>®</sup>는 아파타이트 상을 제거하고 콜라겐 성분을 주로 사용하는 데서 오는 단점을 해결하기 위하여 탈회골 표면에 OsteoGraf<sup>®</sup>/N과 마찬가지로 역시 저 결정성 탄산 아파타이트를 코팅하는 형태를 취한다.

따라서 상기에 열거한 모든 제품은 그 제조 공정만 다를 뿐 모든 제품에 저 결정성 탄산 아파타이트를 어떠한 형태로든 포함하고 있는 것을 알 수 있다. 하지만 이들의 골 전도도를 위시하여 체내 반응이 서로 다른 이유는 각 제품들이 포함하고 있는 저 결정성 탄산 아파타이트의 양과 질의 차이뿐만 아니라 이물 반응을 유발하기 쉬운 콜라겐을 얼마만큼 포함하고 있는가에서 답을 찾을 수 있다고 생각한다.

실제 저 결정성 탄산 아파타이트가 이종골 중에 존재하는 형태와 양의 차에 따라 골 전도도의 차이가 발생 하는 한 예로 (주)NIBEC사의 OCS-B<sup>®</sup>와 고온에서 열처리하여 수산화아파타이트로만 이루어진 이종골, 그리고 고온에서 열처리 후 저 결정성 탄산 아파타이트를 코팅 한 OsteoGraf<sup>®</sup>/N을 비교 분석한 결과는 다음과 같다.

그림 2는 저온 열처리 과정을 거친 OCS-B<sup>®</sup>와 고온 열처리 과정만을 거친 이종골, 그리고 고온 열처리 과정을 거친 후 저 결정성 탄산 아파타이트를 표면에 일부 코팅한 OsteoGraf<sup>®</sup>/N의 X-ray diffraction(XRD) 측정 결과이다. 그림에서 보는 것과 같이 OCS-B<sup>®</sup>는 사람의 뼈와 동일한 저 결정성을 그대로 유지하고 있고 고온 열처리 한 이종골과 고온 열처리 후 저 결정성 탄산 아파타이트를

일부 코팅한 OsteoGraf<sup>®</sup>/N은 고 결정성을 보인다. 이 때 OsteoGraf<sup>®</sup>/N이 저 결정성 탄산 아파타이트가 코팅되었는데도 불구하고 고 결정성을 보이는 이유는 그림 4의 주사전자현미경 사진에서와 같이 그 코팅 층이 불 균일하고 얇으며 고 결정성 수산화아파타이트 peak과 저 결정성 탄산아파타이트 peak의 위치가 서로 중복되기 때문이다.

그림 3은 이들의 FT-IR 측정 결과로서 OCS-B<sup>®</sup>는 저온 열처리 과정을 거치므로 탄산기가 그대로 남아 있고, 고온 열처리 과정을 거친 이종골은 탄산기가 거의 남아 있지 않은데 반해 OsteoGraf<sup>®</sup>/N은 고온 열처리 후 인위적으로 코팅한 저 결정성 탄산 아파타이트에서 오는 탄산기가 일부 발견된다.

아파타이트 입자의 크기는 그림 4에서와 같이 OCS-B<sup>®</sup>는 뼈에서 발견되는 아파타이트 입자의 크기와 유사하게 약 50 nm 이하의 크기를 유지하는데 반해 고온 열처리 과정을 거친 이종골과 OsteoGraf<sup>®</sup>/N은 고온 열처리 과정 중 아파타이트

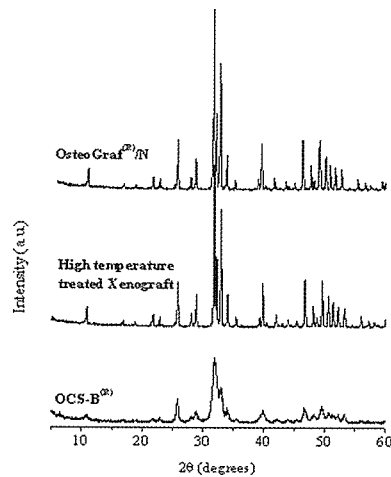


그림 2. OCS-B<sup>®</sup>, 고온에서 열처리 된 이종골 및 OsteoGraf<sup>®</sup>/N의 XRD 측정 결과.

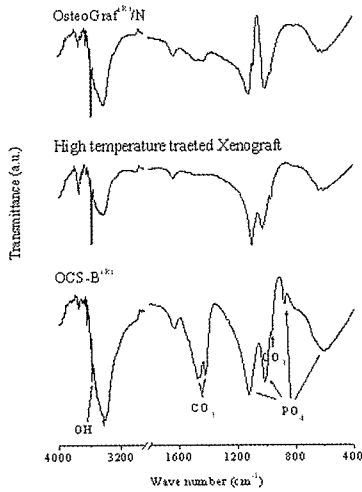


그림 3. OCS-B®, 고온 열처리 된 이종골, 및 OsteoGraf®/N의 FT-IR 측정 결과.

입자의 입성장이 발생하여 약 1 $\mu$ m의 크기를 보인다. 한편 표면에 인위적으로 코팅된 저 결정성 탄산 아파타이트는 약 0.5 $\mu$ m의 크기를 보이며 매우 불 균일하게 코팅된 것이 확인된다.

이상의 결과로부터 OCS-B®는 뼈에 존재하는 아파타이트와 물리적/화학적 성질이 유사한 저 결정성 탄산 아파타이트로 이루어져 있음을 알 수 있고, 고온 열처리 과정만 거친 이종골은 고 결정성 수산화아파타이트로만, OsteoGraf®/N은 고 결정성 수산화아파타이트 표면에 저 결정성 탄산 아파타이트가 일부 코팅된 상태임을 알 수 있다.

이와 같이 세 가지 이종골에서 발견되어 지는 아파타이트 상태의 차이가 실제 골 전도도에 미치는 영향을 알아보기 위하여 뉴질랜드산 백색 가토의 정수리 부분에 약 8 mm 크기의 원형 결손부를 만들고 이에 저 결정성 탄산 아파타이트로 이루어진 OCS-B®와 고 결정성 수산화아파타이트로 이루어진 이종골, 그리고 고 결정성 수산화아파타이트

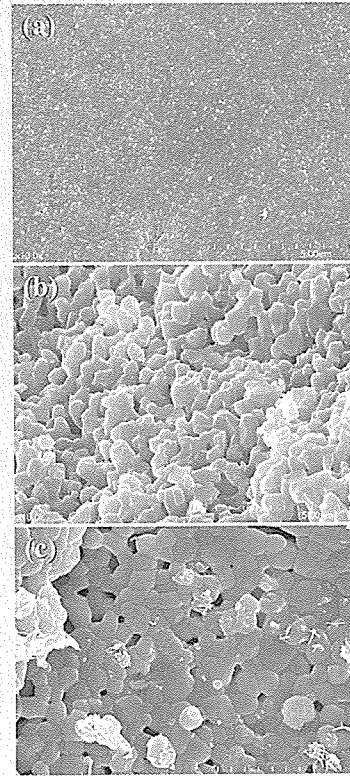


그림 4. (a) OCS-B®와 (b) 고온에서 열처리된 이종골 및 (c) OsteoGraf®/N의 주사전자현미경 사진.

위에 저 결정성 탄산 아파타이트가 일부 코팅된 OsteoGraf®/N을 삽입하고 4주가 경과한 후 결과는 그림 5와 같다. 그림 5(a)에서 흰색 과립으로 보이는 OCS-B®의 경우는 임플란트 후 2주째부터 OCS-B® 과립 주위로 섬유성 결체 조직의 개재 없이 신생골이 과립 표면에서 직접 결합하여 발생하였으며 4주가 경과하였을 때는 OCS-B® 과립은 완전히 신생골로만 둘러싸여 있는 것이 관찰되어 매우 우수한 골 전도도를 보였다. 반면 그림 5(b)에서 보여지는 것과 같이 고온에서 열처리된 이종골의 경우는 임플란트 후 4주가 경과된 후에도 대부분의 과립 표면은 섬유성 결체 조직으로 덮여 있는 것이 관찰되었고 신생골은 과립의 일부 표면

에서만 관찰되었다. 그림 5(c)의 OsteoGraf®/N의 경우는 임플란트 후 2주째까지는 OsteoGraf®/N의 과립 주위로 대부분 섬유성 결체 조직들이 관찰되었고 4주 경과한 후에는 많은 부분이 신생골로 둘러싸였으나 여전히 많은 부분이 섬유성 결체 조직들에 의해 둘러 싸여 있음이 관찰되었다. 이 결과는 그림 4에서 관찰한 주사전자현미경 사진에서와 같이 저 결정성 탄산 아파타이트가 코팅된 부분은 우수한 골 전도도를 보이는데 반해 고 결정성 수산화아파타이트 부분에선 골 전도도가 낮은 것이라고 생각된다.

이상의 결과에서 보는 바와 같이 골 전도도는 과

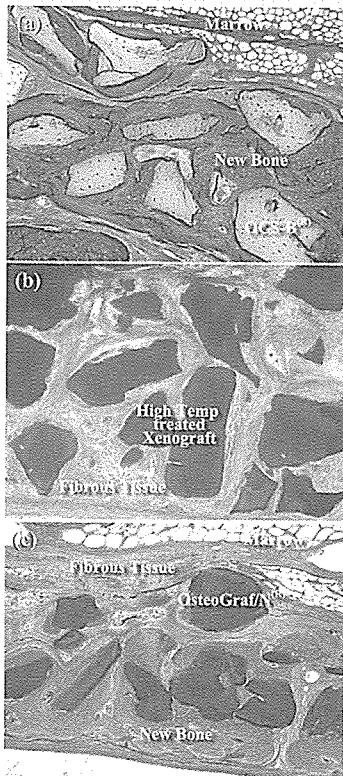


그림 5. 뉴질랜드산 백색 가토의 두부에 내경 8 mm의 trephine bur를 이용하여 원형 골 결손부를 형성한 후 (a) OCS-B®와 (b) 고온 열처리를 통하여 제조된 이종골, (c) OsteoGraf®/N을 각각 삽입 하고 4주가 경과한 후의 조직사진. (× 400)

립 자체가 저 결정성 탄산 아파타이트일 경우 가장 좋은 결과를 보이고 고 결정성 수산화아파타이트가 가장 낮은 골 전도도를 보인다.

## 5. 합성골 중의 아파타이트

합성골(alloplast)은 우선 크게 인산칼슘 계(calcium phosphate system), 황산칼슘 계(calcium sulfate system), 실리카를 근거로 한 글래스 및 글래스-세라믹 계(silica based glass and glass-ceramic systems), 그리고 이 모든 세라믹스 계와 고분자 계와의 복합체 계(composite system)로 나뉘어 진다. 이들은 저 결정성 탄산 아파타이트를 자체 구조 내에 포함하지 않을 수 있으나 체내에 임플란트 하였을 때 저 결정성 탄산 아파타이트가 합성골의 표면에 스스로 발생되게끔 설계되어 있기 때문에 중국에는 저 결정성 탄산 아파타이트의 성질을 이용하게 된다.

### 5-1. 인산칼슘 계(Calcium Phosphate System)

인산칼슘 계 세라믹스의 대표적인 예는 아파타이트와 인산3칼슘(tricalcium phosphate : TCP)이다. 일반적인 액상 침전법(liquid precipitation method)으로 약 70 나노 크기의 저 결정성 탄산 아파타이트 분말(powder)을 제조하는 것이 가능 하지만<sup>6)</sup> 이를 일반적인 골 충전재의 형태, 즉 과립(granule)으로 제조하는 것은 현실적으로 불가능하다. 그 이유는 아파타이트 분말을 이용하여 어떠한 형상(shape)으로 성형 후 이의 handling 강도를 얻기 위해서는 반드시 소결(sintering) 과정을 거쳐야 하는데 이 때 충분한 handling 강도를 얻기 위해서는 600도 이상의 온도에서(일반적으로 1100도) 소결이 이루어져야 하므로 아파타이트에 존재하는 탄산

기는 공기중의 산소와 반응, 이산화탄소가 되어 구조 내에서 방출되며, 저온에서 합성하여 열역학적으로 불안정한 구조를 갖고 있던 저 결정성 아파타이트는 외부에서 열 에너지를 받음에 따라 안정적인 고 결정성 아파타이트로 상 전이(phase transformation)되게 된다<sup>3)</sup>. 따라서 현재는 이종골을 이용하는 방법만이 유일하게 저 결정성 탄산 아파타이트 과립을 제조하는 방법이다.

한편  $\beta$ -TCP상은 체내에서 분해되지만 그 표면에서 저 결정성 탄산 아파타이트는 생성되지 않는다. 따라서 이는 저 결정성 탄산 아파타이트의 성질을 사용하는 골 충전제는 아니다. 하지만  $\alpha$ -TCP를 이용한 골 시멘트 류는 체내에서 여러 가지 화학적 반응에 의해 저 결정성 탄산 아파타이트를 형성하게 되므로 저 결정성 탄산 아파타이트를 이용하는 소재로 분류할 수 있다.

### 5-2. 황산칼슘 계(Calcium Sulfate System)

황산칼슘 계 세라믹스는 의료용 calcium sulfate  $\alpha$ -hemihydrate로서 현재 Lifecore사에서 시판하고 있는 Capset™이 있다. 이는 체내에 삽입되었을 경우 경화 후 일부가 용해, 칼슘이 체액 속으로 유출된다. 이 때 체액 중의 칼슘 농도가 국부적으로 급격히 증가되면서 아파타이트에 대한 과포화도가 높아져서 석고 표면에 저 결정성 탄산 아파타이트가 석출하게 된다<sup>7)</sup>. 따라서 석고는 실제 골 충전제로 사용 시 그 자체적인 성질 보다는 체내에서 표면에서 저 결정성 탄산 아파타이트가 석출된 후 이 층을 매개로 하여 골 전도도가 발생하므로 저 결정성 탄산 아파타이트의 성질을 이용하는 골 충전제로 간주할 수 있다. 하지만 이를 골 충전제로 사용할 때의 가장 큰 단점은 그 용해 속도가 매우 빨라서 단기간에 모두 용해되고 만다는데 있다.

### 5-3. 실리카를 근거로 한 글래스 및 글래스-세라믹 계(Silica based Glass and Glass-Ceramic System)

1969년 Hench 등이 섬유성 결체 조직의 개재 없이 직접 신생 골과 결합을 하는 글래스 조성을 발견한 후로 이러한 글래스를 생체활성 글래스(bioactive glass)로 명명하였다<sup>8)</sup>. 이러한 생체활성 현상은 모든 글래스에서 나타나는 것이 아니고 특수 조성 하에서만 발견되는데 45S5 bioglass®란 상표명으로 최초 출시된 생체활성 글래스의 조성은 45% SiO<sub>2</sub>, 24.5% Na<sub>2</sub>O, 24.5% CaO, 6.0% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>이었다. 이러한 생체활성 글래스가 골 전도도를 발현하는 기구는 글래스의 표면에 형성된 실라놀 그룹(Si-OH group)이 아파타이트상의 핵 형성 자리(nucleation site)로 작용하여 이미 아파타이트에 대해 과포화 상태인 체액 내에서 아파타이트 생성을 유도하여 핵이 생성되고 생성된 핵이 성장하여 저 결정성 탄산 아파타이트 층을 형성하게 되면 이를 매개로 하여 신생골과 결합되는 것이다.

생체활성 글래스는 골 전도도가 매우 우수하나 쉽게 깨질 수 있는 취성이 높기 때문에 실용화에 많은 걸림돌이 되어왔다. 따라서 생체활성 글래스의 골 전도도는 유지하면서 기계적 물성은 높이고자 한 것이 생체활성 글래스-세라믹이다. 이는 고온에서 용융된 상태의 글래스를 제조한 후 적절한 온도로 열처리 온도를 낮추어서 글래스 속에서 새로운 세라믹 상의 핵 생성 및 성장이 일어나게 한 후 다시 이를 상온으로 낮추어 글래스와 세라믹스가 혼재된 형태의 복합체를 형성하는 것으로서 글래스 기지상(matrix) 중에 wollastonite(CaO · SiO<sub>2</sub>)와 같은 침상 모양의 세라믹 입자들이 형성되어 기계적 강도가 증가하게 된다. 이러한 글래스-세라믹스의 가장 대표적인 예는 일본 Kokubo 교수팀이 개발한 Cerabone® A/W로서 이는 글래스 기

지상 중에 아파타이트와 wollastonite 상이 석출된 형태를 갖고 있다<sup>9)</sup>. 이러한 글래스 세라믹스 역시 뼈 속에 삽입되었을 때 표면에 실라놀 그룹이 형성되면서 표면에 자발적으로 저 결정성 탄산 아파타이트를 형성하게 되고 역시 저 결정성 탄산 아파타이트 층을 매개로 하여 신생골이 결합하게 된다. 현재 치과영역에서 사용되고 있는 생체활성 글래스로는 3i사의 Biogran<sup>®</sup>이 있다.

#### 5-4. 세라믹/고분자 복합체 계 (Ceramic/Polymer Composite System)

인산칼슘 계 세라믹스, 생체활성 글래스나 글래스-세라믹스 등은 합성골로서는 유일하게 높은 골 전도도를 보였으나 태생적으로 기계적 물성이 열악하여 실용화에는 많은 걸림돌이 되어왔다. 반면 고분자 류는 기계적 물성은 우수하나 골 전도도가 전혀 없고 체내에서 염증반응을 많이 유발하는 것으로 알려져 있으므로 골 충전재로서는 적합하지 않은 소재이다. 따라서 세라믹스의 높은 골 전도도와 생체친화성을 유지하면서 기계적인 물성을 증가시키는 방법으로서 세라믹/고분자 복합체 계를 개발하기에 이르렀다.

가장 대표적인 세라믹/고분자 복합체 계로 Smith & Nephew사에서 출시한 HAPEX<sup>™</sup>이다. 이는 수산화아파타이트(hydroxyapatite)와 폴리에틸렌(polyethylene)을 thermal blending하여 제조한 것으로서 수산화아파타이트에 의해 우수한 골 전도도 및 파괴강도(fracture strength)가 폴리에틸렌에 의해 높은 파괴인성(fracture toughness)이 구현되도록 설계한 것이다.

실제 HAPEX<sup>™</sup>는 인공 이소골로 출시되어 현재 시판 중이나 고 결정성 수산화아파타이트를 사용하였기 때문에 골 전도도가 높진 않은 것으로 알려져 있다. 또한 친수성(hydrophilic)물질인 수

산화아파타이트와 소수성(hydrophobic) 물질인 폴리에틸렌을 단순히 기계적으로 혼합하였기 때문에 수산화아파타이트 과립과 폴리에틸렌 기지상 사이에 상 분리(phase separation) 현상이 발생하는 문제점이 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 단점을 해결하고자 최근에는 세라믹/고분자 나노복합체의 개발이 골 충전재 개발에 있어서 그 주류를 이루고 있다.

이는 세라믹과 고분자를 물리적으로 혼합하는 기존의 방식 대신 세라믹 전구물질(ceramic precursor)을 사용하여 분자규모에서 세라믹과 고분자를 공유 결합시키는 방법을 사용하여 상 분리 현상을 해결하고자 한 것이며 세라믹 상에 의해 우수한 골 전도도, 즉 체내에서 저 결정성 탄산 아파타이트가 생성되게 하고, 고분자 상에 의해서 생분해성과 높은 파괴인성을 부여한다<sup>10-16)</sup>.

최근에는 세라믹/고분자 나노복합체에서 고분자 상이 분해되면서 세라믹 상이 급격히 체내에 유출되면서 나타나는 염증 반응을 억제하고자 세라믹 입자가 분자규모로 고분자와 공중합 된 세라믹/고분자 나노공중합체(ceramic/polymer nanocomopolymer)에 대한 연구가 진행 중이며 이는 역시 체내에서 표면에 자발적으로 저 결정성 탄산 아파타이트가 형성되어 우수한 골 전도도를 보이게끔 설계된 것이다<sup>17-19)</sup>.

한편 낮은 생체친화성을 보이는 합성고분자를 사용할 때 발생할 수 있는 폐단을 줄이고자 천연 고분자를 사용하는 세라믹/천연고분자 복합체가 역시 개발되고 있는데 이는 뼈가 저 결정성 탄산 아파타이트/콜라겐 나노복합체임을 고려해 본다면 생체모방형(biomimetic) 골 대체재라고 볼 수 있다<sup>6,20-22)</sup>.

일본의 (주)니타젤라틴에서는 무기재질 연구소와 공동개발에 의해 생체모방형 저 결정성 탄산 아파타이트/콜라겐 나노복합체를 개발한 바 있으며 이



는 액상 침전법으로 저 결정성 탄산 아파타이트를 합성하는 도중, 콜라겐을 첨가하였을 때 콜라겐 섬유 위에 저 결정성 탄산 아파타이트가 사람의 뼈에서와 같이 그 결정학적 c-축 방향을 콜라겐 섬유의 길이 방향으로 하여 자기조직화(self-assembly)되는 현상을 이용한 것이다. 이 때 콜라겐 섬유 위에 형성된 저 결정성 탄산 아파타이트는 뼈에서의 그것과 마찬가지로 약 20 나노미터의 입자 크기를 보이는데 이는 콜라겐 섬유 상에 존재하는 카르복실기(carboxyl group)와 같은 기능기(functional group)와 아파타이트가 화학적 결합을 이루며 형성되기 때문이다<sup>23)</sup>.

실제 이러한 아파타이트/콜라겐 나노복합체의 경우 그 기계적 물성도 사람 해면골의 그것과 유사하며 골 전도도도 매우 뛰어난 것으로 동물실험 결과 판명되었다. 하지만 이 소재의 단점은 콜라겐을 인위적으로 가교(cross linking)시키지 않으면 체내에서 분해되는 속도가 너무 빠르다는 점과 동물로부터 추출하는 콜라겐이 사람의 뼈 속에서 예기치 않은 염증반응을 일으킨다는 점이다.

하지만 아파타이트/천연고분자 나노복합체 들은 모두 사람의 뼈와 매우 유사한 구조를 갖게 된다는 점과 합성고분자를 사용하는 경우보다 생체친화성

이 매우 뛰어나다는 것이 장점이다.

## 6. 결 론

본 종설에서는 골 전도도가 우수하다고 알려진 대부분의 골 충전재들이 직/간접적으로 저 결정성 탄산 아파타이트와 관련이 있는 소재들이라는 것을 살펴 보았으며 이는 저 결정성 탄산 아파타이트가 뼈 중에 존재하는 아파타이트 성분과 물리적/화학적으로 유사한 물질이기 때문이라고 생각된다. 즉, 고 결정성 수산화아파타이트와 비교하여 저 결정성 탄산 아파타이트가 골 전도도에 유리한 점은 우선 저 결정성이고 탄산기가 포함되었으며 그 크기가 작아서 체내에서 조골세포와의 친화성이 좋고 용해도가 높다는 점(생 분해성이 큰 점)과 파골세포에 의해 직접적으로 분해가 가능하다는 점, 즉 뼈의 remodeling cycle에 포함될 수 있다는 점이다.

따라서 저 결정성 탄산 아파타이트는 새로운 골 충전재 개발 시 gold standard가 되고 있으며 이는 임상에서 골 충전재를 선택하는 데 있어서도 중요하게 고려해야 할 한 요인으로 간주되고 있다.

## 참 고 문 헌

- Glimcher MJ. Molecular biology of mineralized tissues with particular reference to bone Rev. Mod. Phys. 1959;31:359-93.
- Wopenka B, Pasteris JD. A mineralogical perspective on the apatite in bone, Mater. Sci. & Eng. C 2005;25:131-43.
- 김형섭, 장윤혁, 이상훈 et al. 아파타이트의 크기, 결정도 및 탄산기의 양이 골 전도도에 미치는 영향, 한국생체재료학회지 2005;9:193-7.
- 박진우. 탈단백 우골의 골이식 대체재로서의 특성에 대한 평가: 세 종류의 골 대체재의 기본 특성에 대한 비교분석, 대한치주과학회지 2005;35:863-75.
- 박호남, 한상혁, 김경화 et al. 생체 유래 골 이식재(OCS-B)의 안전성 및 유효성에 관한 연구, 대한치주과학회지 2005;35:335-43.
- Rhee SH. Effect of chondroitin sulfate on the crystal growth of hydroxyapatite, J Am Ceram Soc 2000;83:2100-2.
- Orsini G, Ricci J, Scarano A et al. Bone-defect healing with calcium-sulfate particles and cement: An experimental study in rabbit, Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials 2004;68B:199-208.
- Hench LL, Splinter RJ, Allen WC, Greenlee Jr. TK. Bonding mechanism at the interface of ceramic prosthetic materials, J. Biomed. Mater. Res. Symp. 1972;2:117-41.
- Kokubo T, Shigematsu M, Nagashima Y et al. Apatite- and wollastonite-containing glass ceramics for prosthetic application, Bull. Inst. Chem. Res. 1982;60:260-8.
- Rhee SH, Choi JY. Preparation of a bioactive poly(methyl methacrylate)/silica nanocomposite, J Am Ceram Soc 2002;85:1318-20.
- Rhee SH, Choi JY, Kim HM. Preparation of a bioactive and degradable poly( $\epsilon$ -caprolactone)/silica hybrid through a sol-gel method, Biomaterials 2002;23:4915-21.
- Rhee SH. Effect of molecular weight of poly( $\epsilon$ -caprolactone) on interpenetrating network structure, apatite-forming ability, and degradability of poly( $\epsilon$ -caprolactone)/silica nano-hybrid materials, Biomaterials 2003;24:1721-7.
- Rhee SH. Effect of calcium salt content in the poly( $\epsilon$ -caprolactone)/silica nanocomposite on the nucleation and growth behavior of apatite layer, J Biomed Mater Res 2003;67A:1131-8.
- Rhee SH, Hwang MH, Si HJ, Choi JY. Biological activities of osteoblasts on poly(methyl methacrylate)/silica hybrid containing calcium salt, Biomaterials 2003;24:901-6.
- Rhee SH. Bone-like apatite-forming ability and mechanical properties of poly( $\epsilon$ -caprolactone)/silica hybrid as a function of poly( $\epsilon$ -caprolactone) content, Biomaterials 2004;25:1167-75.
- Yoo JJ, Rhee SH. Evaluations of bioactivity and mechanical properties of poly( $\epsilon$ -caprolactone)/silica nanocomposite following heat treatment, J Biomed Mater Res 2004;68A:401-10.
- Rhee SH, Lee YK, Lim BS et al. Evaluation of a novel poly( $\epsilon$ -caprolactone)-organosiloxane hybrid material for the potential application as a bioactive and degradable bone substitute, Biomacromolecules 2004;5:1575-9.
- Rhee SH, Lee YK, Lim BS et al. Evaluations of a novel bioactive and degradable poly( $\epsilon$ -caprolactone) hybrid material containing silanol group and calcium salt as a bone substitute, Key Eng. Mater. 2005;284-286:717-20.
- Yoo JJ, Kim HJ, Rhee SH. Osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells cultured on hydroxyl carbonate apatite layer preformed on poly( $\epsilon$ -caprolactone)-organosiloxane nano-hybrid materials, Key Eng. Mater. 2006;309-311:573-6.
- Rhee SH, Tanaka J. Hydroxyapatite formation on cellulose cloth induced by citric acid, J Mater Sci Mater Med 2000;11:449-52.
- Rhee SH, Suetsugu Y, Tanaka J. Biomimetic configurational arrays of hydroxyapatite nanocrystals on bio-organics, Biomaterials 2001;22:2843-7.
- Rhee SH, Tanaka J. Self-assembly phenomenon of hydroxyapatite nanocrystals on chondroitin sulfate, J. Mater. Sci. : Mater. Med. 2002;13:597-600.
- Rhee SH, Lee JD, Tanaka J. Nucleation of hydroxyapatite crystal through chemical interaction with collagen, J Am Ceram Soc 2000;83:2890-2.