



이비인후과용 생체재료 현황

송재준 | 동국대학교 일산병원

1. 서 론

이비인후과는 귀, 코, 목의 질환을 담당하는 분야로 두경부 외과의 경우에는 주로 악성 신생물의 치료를 담당하게 된다. 수술적인 치료를 시행하는 경우 다양한 생체재료를 이용하게 되는데 초기에는 주로 자가조직을 사용하였으나 최근 들어 재료공학의 발전으로 다양한 인공재료의 사용이 늘고 있는 추세이다.

일반적으로 이상적인 생체재료의 조건은 생체 내에서 면역반응이나 세포독성을 유발해서는 안되며 적당한 기계적 물성을 지니고 있어서 원하는 기능을 수행할 수 있어야 한다. 또한 주변조직으로 흡수되거나 이동하지 않아야 하며 다루기가 쉬워 시술이 용이해야 하며 잘못 시술된 경우 제거가 용이하여야 한다.

이비인후과 수술에서 생체재료가 사용되는 경우, 강한 하중을 견딜 수 있는 기계적인 특성을 필요로 하는 경우보다는 면역반응이나 세포독성 등의 생체적합성과 시술의 용이성이 중요하게 여겨지는 경우가 대부분이다. 현재 이비인후과 영역에서는 다양한 생체재료들이 임상에서 사용되고 있으며 재료공학의 발전에 따라 많은 변화가 있어왔다.

이 글을 통하여 이비인후과에서 사용되고 있는 대표적인 생체재료들을 소개하도록 하겠다.

2. 중이환기관(Pressure equalizing tube)

삼출성 중이염은 소아에서 가장 흔하게 생기는 질환중 하나로 중이강 내에 저류액이 고여서 전음성 난청과 이충만감 등의 증상을 나타내는 질환이다. 원인으로는 알레르기나 급성 세균성 감염, 중이강의 환기 장애 등이 알려져 있으나 최근에는 세균의 바이오필름(biofilm) 형성이 삼출성 중이염의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 일정기간 이상의 약물치료에도 반응이 없는 경우 수술적인 치료를 하게 되는데 이때 중이환기관을 삽입하게 된다(그림1). 삽입된 환기관은 대개 6개월 이후에 외부로 배출되며 천공은 자연적으로 막히게 된다.

환기관은 형태에 따라 여러 가지 종류가 있으나 inner/outer flange를 가지고 있는 Paparella type이 가장 많이 사용되고 있으며 환기관을 장기간 유치해야 하는 경우에는 T-type을 사용하기도 한다(그림2). 중이환기관 삽입은 비교적 높은 성공율을 보이는 안전한 수술이지만 이루, 고실경화증, 만성 천공 등의 합병증이 발생할 수 있으며 재질의 개선을 통하여 이를 줄이기 위한 많은 시도가 있어왔다.

중이환기관에 요구되는 재료의 특성을 살펴보면 우선 적당한 탄력을 가지고 있어서 조작이 용이해야 하며 조직에 염증을 유발하지 않아야 한다. 또한 장기간 유치하였을 때 이물반응이 없어야 하며 수술 후 이루의 예방을 위하여 세균의 부착과 바이오필름의 형성을 억제할 수 있는 표면 특성을 가지고 있어야 한다.

현재 중이환기관에 가장 많이 사용되고 있는 재료는 실리콘인데 실리콘 탄성중합체 (silicon elastomer)는 이비인후과 영역에서의 생체적합성이 입증되어 있으며 적당한 탄력을 가지고 있어 수술 시 조작이 용이하다. 최근에는 실리콘의 표면처리를 통하여 항염, 항균, 항산화기능 등을 갖도록 하는 기술이 적용된 제품들이 개발되어 있다.

혈장 알부민 (serum albumin)은 혈소판 응집과 혈액 응고를 방지하기 위하여 사용되고 있는 물질로 재료의 표면에 박막을 형성하여 음전하를 증가시켜 표면에 박테리아가 부착하지 못하도록 하는 것으로 알려져 있다. 이를 중이환기관에 코팅하는 경우 세균의 부착을 84.6%까지 억제할 수 있는 것으로 알려져 있다.^[1]

산화은 (silver oxide)은 박테리아의 부착과 군집 형성을 억제하는 것으로 알려져 있어 많은 의료기기에 사용되어 왔는데 Gourin 등의 연구에 따르면 중이 환기관에 이를 코팅하는 경우 일반적인 환기관에 비하여 수술후 발생하는 화농성 이류를 1/3까지 감소시킬 수 있는 것으로 보고된 바 있다.^[2] 또한 중이환기관 삽입술을 시행하고 세균을 접종한 동물모델에서 ion bombarded 환기관을 사용한 경우 세균 부착을 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.^[3]

중이환기관 삽입 후의 지속적인 염증반응은 합병증의 원인이 되기도 하는데 시술 직후 산화 스트레스를 감소시키기 위하여 vitamin E를 코팅하는 경우 고막에서의 free radical의 생성이 억제된다는 보고도 있다.^[4] 또한 수술 후 혈액이나 점액 등으로 tube가 막히지 않도록 하기 위하여 불소수지 (fluoroplastic)로 코팅된 제품도 개발되어 있다.

과거 중이환기관을 장기간 유치하기 위하여 스테인레스나 금과 같은 재질이 사용되기도 하였으나 최근에는 거의 사용되지 않고 있으며 이를 위하여 티타늄으로 만들어진 환기관이 외국에서는 사용되고 있다.

이렇듯 최근에 사용되고 있는 중이환기관은 재료의 물리적 특성을 향상시키고 표면처리를 통하여 항염, 항균, 항산화기능 등을 갖도록 하는 것들이 대부분이다. 그러나 현재 국내에서 사용되고 있는 중이환기관은 전량 국외에서 수입되고 있고 실리콘제품이 다수를 차지하고 있어서 국산화를 위한 노력이 필요하다고 할 수 있다.



그림 1. 고막 절개 후 중이환기관이 삽입된 모습

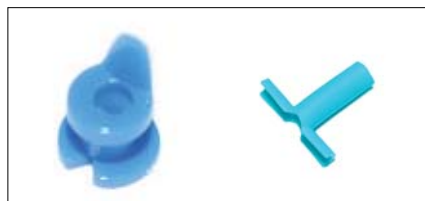


그림 2. paparella type 중이환기관(좌) 과 T-type 중이환기관(우)

3. 이소골 보형물(Ossicular prosthesis)

만성 중이염을 비롯한 각종 중이병변이 있는 경우 고막으로부터 내이로 소리를 전달해주는 이소골 연쇄의 단절이 발생하게 된다. 이러한 경우 전음성 난청이 발생하게 되며 수술적 치료를 통하여 이소골을 대신할 수 있는 보형물을 삽입하여 단절된 이소골 연쇄를 회복시키게 된다(그림3).

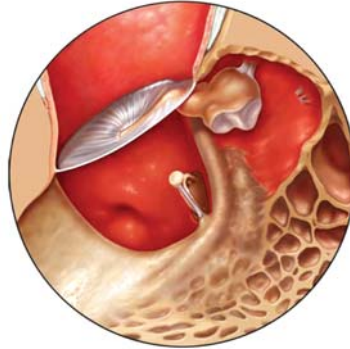


그림 3. 중이 병변으로 인하여 이소골 연쇄가 단절된 모습(침골 결손)

이소골 보형물을 위한 재료의 특성은 생체적합성이 우수하여 염증반응과 이물반응을 유발하지 않아야 하고 재료 자체가 가벼워 진동을 전달하기에 적합한 물리적 특성을 지니고 있어야 한다. 또한 수술시 조작과 재단이 용이하여야 한다.

이러한 재료들 중 초기에는 스테인레스, 금, 백금 등을 사용하였으나 고막과 직접 접촉되면 쉽게 탈출되는 단점이 있어서 최근에는 사용되지 않고 있다.

이후 Wullstein이 1952년 중합체인 vinyl-acryl을 중이 재건술에 처음 사용한 이래 폴리에틸렌, polytetrafluorethylene, 실리콘 등이 사용되었으나 높은 탈출률로 인하여 이소골 보형물에는 사용이 중단되었다. 그 후 중합체에 기포가 들어가 있는 plastipore가 개발되어 전이소골대치보형물(total ossicular replacement porsthesis; TORP)와 부분이소골대치보형물(partial ossicular replacement prosthesis; PORP)의 개발에 이르게 되었다(그림4).



그림 4. 수산화아파타이트 부분이소골대치보형물

Ceramic에 대해서도 많은 연구가 이루어졌는데 glass ceramic의 경우에는 수술시 재단하기가 어렵고 장기적으로는 흡수가 일어나 이소골 수술에서는 사용되지 않고 있다. 반면에 calcium phosphate ceramic의 일종인 수산화아파타이트는 이소골 보형물에 사용되는 경우 주위의 이소골과 융합되어 좋은 술 후 결과를 보여 기공을 크기를 조절한 다양한 형태의 제품이 현재 사용되고 있다.

1990년대 중반부터는 티타늄이 이소골 보형물의 재료로 사용되기 시작하였는데 티타늄은 중이강 내에 염증반응과 이물반응을 유발하지 않고 주변 골조직과 융합되며 재료의 특성상 소리의 전달에도 효과적이어서 수술 후 좋은 성적을 보이고 있다.^[5]

현재 국내에서 사용되고 있는 이소골 보형물은 전량 수입되고 있는데 수산화아파타이트가 가장 많이 쓰이고 있으며 최근에는 티타늄 제품의 사용이 증가하고 있는 추세이다(그림5, 6).



그림 5. 결손된 이소골(침골)에 티타늄 보형물(PORP)과 연골편을 삽입한 모습



그림 6. 결손된 이소골(침골, 등골)에 티타늄 보형물(TORP)과 연골편을 삽입한 모습

4. 유양돌기 폐쇄(Mastoid cavity obliteration)

만성 중이염 수술을 시행한 후, 특히 개방형 유양돌기 절제술을 시행한 후에는 외이도 후벽이 제거됨으로 외이도가 넓어지게 된다(그림7). 이 빈 공간의 용적이 큰 경우 수술창상의 치유가 지연되며 감염으로 인한 이루가 발생할 가능성이 높아지게 된다. 이러한 경우 유양돌기폐쇄술을 시행하게 되는데(그림8) 1차적으로 자가지방이나 근피판이 사용되지만 이는 시간 경과에 따라 위축되는 경향이 어서 골형성을 유도할 수 있는 인공적인 재료를 이용하려는 시도가 있어왔다.

유양돌기 폐쇄에 대하여 연구된 생체재료는 biphasic ceramic, bioactive glass ceramic, 수산화아파타이트, beta tricalcium phosphate 등이 있으나 아직까지 본격적으로 임상에서 쓰이고 있는 재료는 없는 실정이다.^[6-9] 최근에는 이러한 구조적인 지지체에 골유도 기능을 부여하기 위하여 rhBMP-2와 같은 단백질을 부착시키려는 연구도 활발히 진행되고 있다.^[10]

유양돌기 폐쇄 후의 공간은 큰 하중을 받는 부위가 아니기 때문에 재료적인 측면에서도 큰 강도가 필요하지

않고 골 재생이 필요한 용적도 크지 않아 비교적 임상적인 응용 가능성이 큰 분야이다. 다만 수술 부위가 내이와 안면신경 등과 인접하여 있기 때문에 장기적인 세포독성 여부와 같은 안전성이 우선되어야 할 것이다.



그림 7. 개방형 유양돌기 절제술을 시행한 후의 모습



그림 8. 개방형 유양돌기 절제술을 시행한 후 빈 공간을 연결, 조직피판, bone pate를 이용하여 폐쇄시킨 모습

5. 성대주입술

성대는 후두의 일부로서 점막, 인대와 근육으로 구성되어 음성을 만들고 외부의 자극으로부터 하부 기관지를 보호하는 역할을 하고 있다. 여러 가지 병변에 의하여 성대 마비가 발생하는 경우 성대는 편측으로 전위되어 운동성을 상실하게 되고 이로 인하여 발성장애 및 흡인이 일어나게 된다.

성대주입술은 이러한 일측 성대마비 환자에서 성대의 점막하 공간에 생체재료를 삽입하여 부피를 유지시켜 줌으로써 편측으로 전위된 성대를 정상위치로 회복시켜주는 치료법이다.

과거에는 골분, 자가지방, 파라핀, 테플론 등을 사용하였으나 이물반응과 흡수의 문제로 인하여 더 이상 사용되지 않고 여러 가지 대체물질들이 사용되고 있다.

성대 주입술에 사용되는 재료는 일시적인 것과 영구적인 것으로 나눌 수 있다. 일시적인 재료는 성대 마비가 회복될 때까지 한시적으로 주입하는 흡수성 재료로 젤폼페이스트(gelfoam paste)가 대표적이나 최근에는 히알루론산(hyaluronic acid)등이 많이 사용되고 있는 추세이다. 또한 재료공학의 발달에 힘입어 여러 종류의 영구적 성대 주입물질이 개발되었는데 대표적인 물질에는 polymethylmethacrylate (PMMA)와 수산화아파타이트 등이 있다.

히알루론산은 모든 생물에서 발견되는 결합조직의 구성물질로 glycosaminoglycan으로 알려져 있는 고분자화합물이다. 히알루론산은 생체에서 하루나 이틀내로 분해되어 버리기 때문에 생체 주입용으로 시판되는 상품은 모두 수산기 사이에 결합을 만들어서 판매된다. 히알루론산은 콜라겐에 비하여 과민반응이나 감염의 우려가 없으며 시술 전 전처치가 필요없이 바로 사용할 수 있고 점탄성이 우수하면서 긴 지속효과를 가진다는 장점이 있어 임시적인 성대주입물로서 이상적인 물질이라 할 수 있다.

PMMA는 골시멘트, 치과용 접착제, 콘택트 렌즈, 인공관절 등에 쓰이고 있는 생체친화적이고 분해되지 않는 물

질이다. 현재 성대주입술에 사용되는 PMMA는 25%의 PMMA와 75%의 우형콜라겐으로 구성되어 있는데 PMMA는 30-40um 크기의 구슬모양으로 제작되어 주사바늘을 통과할 수 있을 정도로 작으면서 거식세포에 의해 탐식되지 않을 정도로 큰 크기를 가지고 있다. 콜라겐은 PMMA 구슬을 주사할 수 있도록 젤 상태로 만들어주는 일종의 운반체 역할을 하는데 일단 생체에 주입된 후 2-3개월 내에 모두 흡수되며 남아있는 PMMA구슬 사이로 조직이 자라들어옴으로써 부피를 유지할 수 있는 원리를 가지고 있다.^[11]

칼슘 수산화아파타이트는 뼈나 치아를 구성하고 있는 물질로 역시 미세구슬 형태로 만들어 젤 형태의 운반체와 혼합하여 주사 가능한 제품이 개발되었는데 이 제품은 주사를 위한 운반체로 carboxymethylcellulose(CMC)를 사용함으로써 우형콜라겐에 의한 합병증의 우려를 제거하였다. 이 제품은 영구적 성대 주입물질 중 유일하게 성대 주입에 대한 FDA의 허가를 받은 물질이므로 앞으로 미국을 중심으로 광범위한 임상시도가 계획되어 있으며 머지않아 우리나라에서도 사용될 것으로 예상된다.^[12]

성대주입물질의 역사는 피부미용, 특히 주름살 제거에 관계된 조직충전물의 발달과 그 궤를 같이해왔다. 성대주입에 사용되어 왔던 모든 물질은 이미 피부에 적용되어 왔던 물질이기 때문에 연구의 초점이 주로 피부에 관련되어 있는 경향이 있어왔다. 또한 현재 국내에서 사용되고 있는 성대주입물질은 모두 수입되고 있는 실정으로 국내의 기술력을 고려할 때 충분히 개발이 가능한 분야라고 생각된다.

6. 앞으로의 발전방향

앞에서 언급한 내용 이외에도 이비인후과 영역에서 재료공학적 접근을 필요로 하는 것들에는 중이 수술 후 사용되는 생분해성 충전물, 내이질환에서 효율적인 약물 전달을 위한 약물전달체계에 이용되는 carrier molecule, 말초신경 손상시 nerve conduit로 사용될 수 있는 기능성 지지체 등이 있다. 앞으로 이러한 분야에서 많은 연구가 있으리라 생각되며 특히 표면처리 기술과 조직공학과와의 접목을 통하여 재료에 다양한 생물학적 기능을 부여하는 방향으로 더욱 발전할 것으로 생각된다.

그러나 국내의 경우 이비인후과 영역에서 재료공학 분야와의 협동연구는 아직 활성화 되어있지 않으며 이는 서로의 연구 성과를 소개하고 교류할 수 있는 기회의 부재로 인한 것으로 생각된다. 앞으로 양 분야의 활발한 교류가 이루어져 재료공학 분야의 연구 성과가 실제 임상진료에 활발하게 활용되기를 바란다.

❁ 참고 문헌

- [1] Kinnari TJ, Jero J. Experimental and clinical experience of albumin coating of tympanostomy tubes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:596-600.
- [2] Gourin CG, Hubbell RN. Otorrhea after insertion of silver oxide-impregnated silastic tympanostomy tubes. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1999;125:446-50.
- [3] Saidi IS, Biedlingmaier JF, Whelan P. In vivo resistance to bacterial biofilm formation on tympanostomy tubes as a function of tube material. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:621-7.
- [4] Uneri C, Sari M, Akboga J, Yuksel M. Vitamin e-coated tympanostomy tube insertion decreases the

- quantity of free radicals in tympanic membrane. *The Laryngoscope* 2006;116:140-3.
- [5] Siddiq MA, Raut VV. Early results of titanium ossiculoplasty using the kurz titanium prosthesis--a uk perspective. *The Journal of laryngology and otology* 2007;121:539-44.
- [6] Minoda R, Hayashida M, Masuda M, Yumoto E. Preliminary experience with beta-tricalcium phosphate for use in mastoid cavity obliteration after mastoidectomy. *Otol Neurotol* 2007;28:1018-21.
- [7] Bagot d' Arc M, Daculsi G, Emam N. Biphasic ceramics and fibrin sealant for bone reconstruction in ear surgery. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2004;113:711-20.
- [8] Della Santina CC, Lee SC. Ceravital reconstruction of canal wall down mastoidectomy: Long-term results. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2006;132:617-23.
- [9] Estrem SA, Highfill G. Hydroxyapatite canal wall reconstruction/mastoid obliteration. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:345-9.
- [10] Rai B, Teoh SH, Hutmacher DW, Cao T, Ho KH. Novel pcl-based honeycomb scaffolds as drug delivery systems for rhbmp-2. *Biomaterials* 2005;26:3739-48.
- [11] Homicz MR, Watson D. Review of injectable materials for soft tissue augmentation. *Facial Plast Surg* 2004;20:21-9.
- [12] Rosen CA, Thekdi AA. Vocal fold augmentation with injectable calcium hydroxylapatite: Short-term results. *J Voice* 2004;18:387-91.



송 재 준

· 동국대학교 일산병원 이비인후과 조교수
· 관심분야 : 이과학(Otology)
· E-mail : entsong@duih.org