

유착방지제 개발 동향

임정남

한국생산기술연구원 섬유융합연구그룹

1. 서론

수술 후 유착(Post-surgical adhesion)은 수술 후 환자가 회복되는 과정에서 나타나는 대표적인 문제로, 정상적으로 분리되어 있던 생체 조직들이 외과 수술 등으로 인해 인접한 생체 조직과 비정상적으로 연결되는 것을 말한다(Fig. 1). 이러한 유착은 절개나 봉합 등과 같은 외과적 수술 후 자가 치유 과정에서 나타나는 자연스런 현상이다^{1,2)}. 수술 과정에서 복막과 같은 생체 조직이 손상되면 혈관의 투과성이 증가하여 염증성 삼출물이 분비되고 섬유소가 침착 및 용해되는 과정을 거쳐 정상적으로 복막이 치유된다. 그러나 허혈 등이 발생하면 섬유소의 용해가 억제되고 고착화되어 유착이 발생하게 된다³⁾.

이러한 수술 후 유착으로 인해 다양한 의료적 문제가 야기되는데, 소장 폐색(small bowel obstruction)의 가장 흔한 원인이 수술 후 유착이며, 전체 소장 폐색의 원인중 65~75%를 차지하며, 산부인과 수술 후 약 50~95%의 사례에서 유착이 발생하는 것으로 보고되고 있다. 또, 만성 통증, 이차적 불임, 성기능 장애 등의 원인으로 수술 후 유착이 주목 받고 있다. 유착은 사회적 비용 측면에서도 문제로 대두되고 있는데, 통계 자료에 따르면, 미국에서 유착 발생으로 인해 입원이나 치료를 위해 연간 약 13억불이 소요되고 있는 것으로 보고되었다^{1,4-7)}.



Fig. 1. Post-surgical adhesion.

2. 유착방지 방법

2.1 유착방지 소재

수술 후 유착을 줄이기 위해 최소침습법이나 powder-free glove 사용, 생리식염수나 Ringers's lactate 등을 이용한 수술 부위 세척 등과 같은 수술 기법이나 약물을 이용한 유착방지뿐만 아니라 생체조직들을 물리적으로 분리시키는 구조체(barrier)를 이용하는 방법 등과 같은 다양한 방법들이 시도되었지만, 아직까지는 하나의 방법으로 유착을 완벽하게 방지하지는 못하고 있다.

유착방지 소재로 주로 사용되고 있는 것들로는 Crystalloids, Dextran, Hyaluronic Acid, Hydrogel, Carboxymethyl cellulose (CMC), Hyaluronic acid(HA), Oxidized regenerated cellulose (ORC), Polyethylene oxide (PEO, PEG), Poly lactic acid(PLA), Icodextrin, PGA, heparin, chitosan 등을 들 수 있다(Fig. 2).



Fig. 2. 유착방지 소재 예.

2.2 유착방지제

유착방지제(Adhesion prevention barrier)는 수술 과정에서 유착이 예상되는 부위에 물리적 장벽으로 남아 수술 부위와 정상 조직 사이에서 유착이 일어나는 것을 막아주는 것을 말한다. 유착방지제는 아래와 같은 특성을 가지는 것이 이상적이다⁸⁾.

- 안전하고 효과가 있어야 하며,
- 염증 반응이나 면역 반응을 일으키지 않고,
- 치유기간동안 체내에 존재하며,
- 체내 부착을 위한 봉합이 필요 없고,
- 혈액내에서도 활성이 유지되고
- 생체내에서 분해되어 별도의 제거가 필요 없어야 한다.

이와 같은 목적을 달성하기 위해 다양한 제품이 개발되어 왔으며, 형태적으로는 필름, 직물, 젤, 용액, 스프레이와 같은 다섯 가지 유형이 이용되고 있다. 현재는 고분자 소재를 이용한 필름이나 직물과 같은 멤브레인 형태의 제품이 주로 이용되고 있다. Fig. 3은 유착방지제 형태에 따른 분류를 나타냈으며, Table 1에 상용화된 대표적인 유착방지제에 대해 정리하였다.

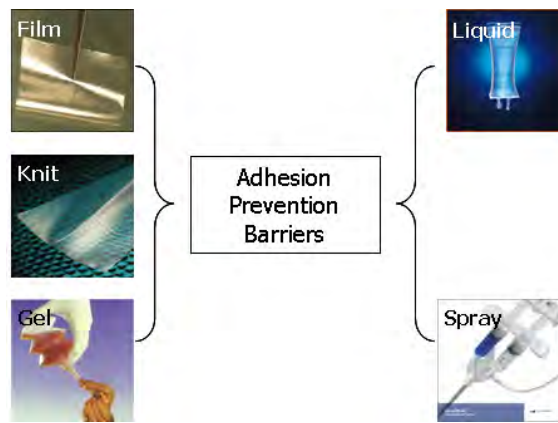


Fig. 3. 유착방지제 형태.

Table 1. 대표적인 유착방지제

| Product | Company | Shape | Material |
|--------------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------|
| Seprafilm | Genzyme | Film | HA-CMC |
| Sepragel ENT | Genzyme | Gel | HA |
| Interceed | Gynecare | Knit | ORC |
| Intercoat | Gynecare (FzioMed) | Gel | PEG-CMC |
| SurgiWrap OrthoWrap CardioWrap | MAST Biosurgery | Film | Poly(L-lactide-co-D,L-lactide) |
| REPEL-CV | SyntheMed | Film | PLA-PEG |
| ADEPT | Baxter | solution | icodextrin |
| Adhibit | Baxter (Angiotech) | Sprayable hydrogel | PEG |
| SprayGel | Confluent Surgical | Sprayable hydrogel | PEG |
| Guardix | Han Mi Pharm. (Biorane) | solution | HA-CMC |
| SprayShield | Covidien | Spray | PEG-lysine |

2.3 대표적인 유착방지제 특성 소개

1) Interceed™

산화셀룰로오스(Oxidized regenerated cellulose, ORC)를 이용한 Interceed™는 Johnson&Johnson의 자회사인 Gynecare에서 판매하고 있는 제품으로, 유착 방지제로서는 최초로 FDA의 공인을 받았다.

60d/18f로 구성된 레이온 섬유를 warp knitting하여 편직물을 제조한 후 산화공정을 거쳐 제조한 것으로, 밀도 8~15 mg/cm³, open area porosity가 12~20%인 것으로 알려져 있다⁹⁾. 이 제품은 원래 흡수성 지혈제 제품으로 개발한 것(Surgicel™)이지만, 섬유나 기공 특성과 같은 섬유 구조체의 물리적 특성을 변경해 새로운 용도로 전개한 것이다(Fig. 4).

Interceed™는 여러 가지 관주요법(affusion)에 사용할 수 있고 봉합이 필요 없으며 흡수성이다. 8시간 내에 젤라틴 모양의 보호막을 형성하고 2주 안에 흡수되는 것으로 알려져 있다. 그러나 복강경 검사 조작 시 한계가 있고 관류액이 제거 되어야만 하며, 삼출 출혈 부위에서 관류가 잘 안 될 경우 효과가 없고 오히려 유착을 더 유발할 수 있다는 보고도 있다.

Interceed™를 이용한 임상 보고에 따르면, 복막 부위에 사용한 경우 유착 발생이 61~72% 감소되었다는 보고가 있으며¹⁰⁾, Sekiba의 경우 63명의 환자를 대상으로 관찰한 결과 유착방지제를 사용하지 않는 경우 76%의 유착이 관찰된 반면, Interceed™를 사용한 경우 41%의 유착이 발생한 것으로 보고하였다¹¹⁾(Fig. 5).



Fig. 4. Interceed™.

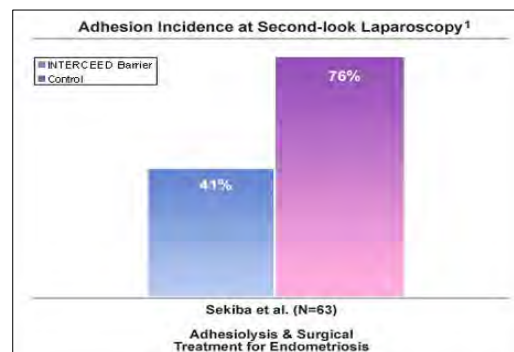


Fig. 5. Interceed™ 사용에 따른 유착방지 효과.

2) Seprafilm™

음이온성 다당류인 히알루론산나트륨(HA)과 카르복시메틸셀룰로오스(CMC)로부터 제조한 필름(멤브레인) 형태의 유착방지제로(Fig. 6), 조직에 부착한 후 24~48시간이 경과 하면 수분을 흡수하여 겔화되어 7일간 환부에 서서히 재흡수되며, 28일 이내에 완전히 생체내로 흡수되는 것으로 알려져 있다¹²⁻¹⁴⁾. 2007년 기준으로 미국이나 유럽시장에서 가장 많이 사용되고 있는 제품으로, 183명의 환자를 대상으로 한 임상 보고에 따르면, 유착방지제를 사용하지 않은 환자군의 94%에서 유착이 발견된 반면, Seprafilm™을 사용한 환자군의 49%에서만 유착 현상이 관찰되었다¹⁵⁾(Fig. 7).

두께가 70μm 정도로 얇은 필름 형태의 제제이므로 부스러지기 쉬워 조작이 매우 어렵고 복강경 수술에서는 사용하기가 곤란하다는 점이 지적되고 있다²⁾.

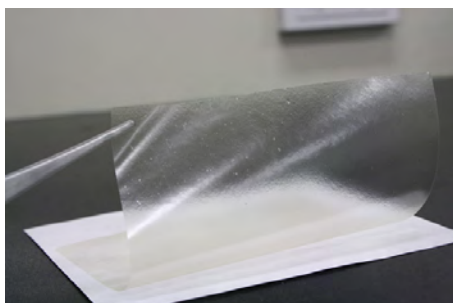


Fig. 6. Seprafilm™.

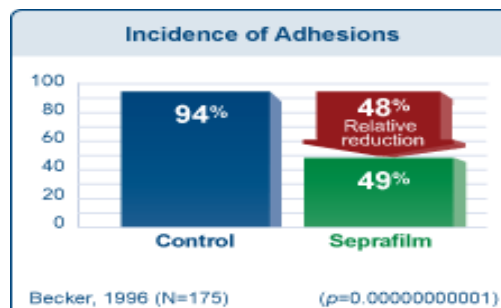


Fig. 7. Seprafilm™ 사용에 따른 유착방지 효과.

3) SurgiWrap™

SurgiWrap™은 MAST Biosurgery사가 70:30 Poly(L-lactide-co-D,L-lactide)로 제조한 두께 약 24 μ m 정도의 매우 얇은 필름 형태 유착방지제로(Fig. 8), 생분해성 수술용 봉합사의 소재로 주로 이용되고 있는 PLA 소재의 생분해 특성을 이용한 것이다. 초기 약 8 주까지 강력을 유지하고 24주 후에도 약 60% 정도의 강력이 유지되는 것으로 보고되었다¹⁶⁾(Fig. 9). 기존의 Interceed™나 Seprafim™ 제품이 체내에서 젤화가 일어나는 특성을 이용한 제품인 반면에, SurgiWrap™ 제품은 젤화가 일어나지는 않으면서 치유기간동안 비투과성 장벽 (Impermeable barrier)으로 작용한다는 특징이 있어 체액의 흐름을 방해할 수 있다는 문제점이 있다. 또, 흡습성이 떨어져 환부에 부착하는 것이 어렵기 때문에 봉합을 해야 하고 비교적 최근에 출시된 제품이므로 유효성과 안전성과 조작 부문에서 연구가 더 필요한 제제이다²⁾.



Fig. 8. SurgiWrap™.

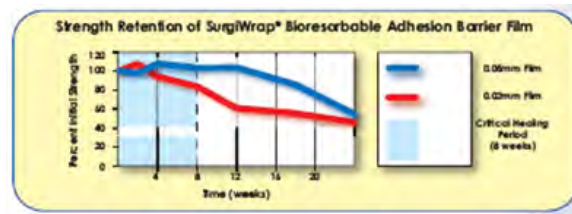


Fig. 9. Strength retention of SurgiWrap™.

4) Guardix™

국내에서는 처음으로 개발된 Guardix™는 히알루론산(HA)과 카르복시메틸셀룰로오스(CMC)로부터 제조한 생체흡수성 유착방지용액이다(Fig. 10). 바이오투인에서 개발하여 한미약품에서 판매하고 있는 제품으로, 최근 스펀지 형태의 제품을 개발한 것으로 알려져 있다. Guardix™-sol을 이용하여 58명의 척추 환자를 대상으로 임상실험한 결과 유착 정도가 절반 이하로 줄어드는 결과를 나타냈다고 한다¹⁷⁾(Fig. 11). 젤 형태의 제품이므로 유착방지용 필름으로는 적용하기 어려운 수술 부위에 효과적으로 적용이 가능하여 복강경검사나 개복술의 조작 면에서도 접근 가능성이 높은 특성이 있지만 수술 부위가 넓은 경우 도포가 어렵다는 젤 제품 고유의 단점을 가지고 있다.



Fig. 10. Guardix™-sol.

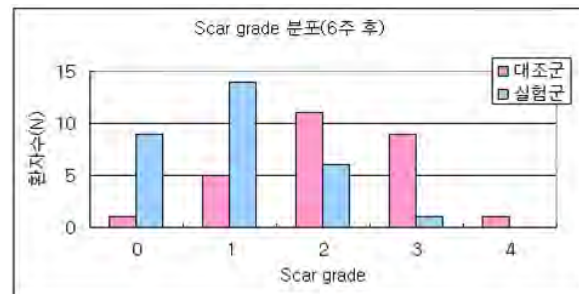


Fig. 11. Guardix™-sol 사용에 따른 유착 시험 결과.

2.4 신규 제품 개발 동향

신규 제형의 유착방지제 개발을 위해 필름, 부직포, 젤 형태 등 다양한 연구가 진행되고 있으며, 다수의 제품이 신규 출시되었거나, 임상시험이 진행되고 있는 것으로 알려져 있다.

1) 필름

다양한 생체적합성 고분자를 용매에 녹여 필름을 제조하는 방법으로 새로운 유착방지제 개발이 활발하게 진행되고 있는데, PLA, PEG, HA 소재가 주로 이용되고 있다¹⁸⁾(Fig. 12).

일반적으로 필름 형태의 유착방지제의 경우 상대적으로 생체조직에 잘 부착되지 않으며 유연성이 떨어지는 문제점이 있다. 이를 개선하기 위해 필름 제조시 표면에 벌집 모양(Honeycomb) 형태를 갖게 함으로써, 형태학적 접근 방법으로 이를 개선하는 방법이 보고되었다¹⁹⁾(Fig. 13).



Fig. 12. REPELCVT^M (PLA-PEG).

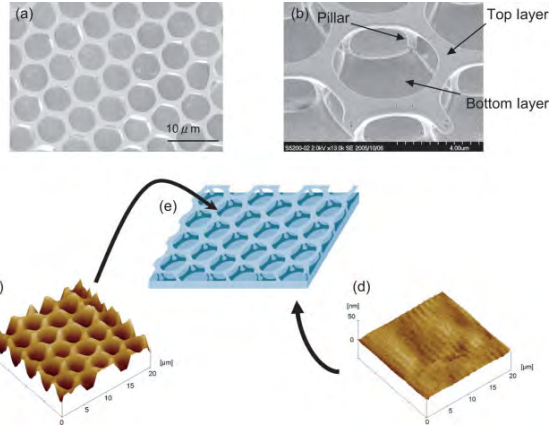


Fig. 13. Honeycomb-patterned film.

2) 겔

비교적 최근에 출시된 겔 형태의 제품의 경우 내시경 수술시 사용이 적합한 이유 등으로 최근 많은 관심을 받고 있지만, 아직까지는 세계 시장에서는 시장 점유율이 높지 않은 것으로 알려져 있다. 겔 형태의 제품의 경우 제품 보관시 겔 형태를 유지하는 것도 있지만, Poloxamer 407, Pluronic F127/F68과 알지네이트 혼합물, chitosan을 개질한 hydroxybutyl chitosan, poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) 등과 같이 상온에서는 액상을 유지하지만 체내에서는 겔을 형성할 수 있는 제형도 연구되었다²⁰⁻²²⁾. 또, CMC-PEO를 이용한 겔의 경우 체내에서 CMC와 PEO의 방출속도 차에 의해 Core-Shell과 같은 구조를 형성함으로써 CMC가 손상부위의 노출을 감싸는 코팅 구조를 형성하고 PEO가 단백질 흡착을 저해하는 역할을 하게 하는 방법이 보고되었다^{23,24)}(Fig. 14).

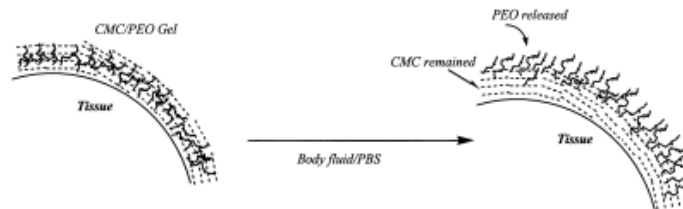


Fig. 14. CMC/PEO 복합 소재의 유착방지 거동.

3) 전기 방사

전기방사(Electro-spinning)는 고분자 용액이나 용융체를 밀리미터 크기의 노즐을 통해 분출시킬 때 강한 정전기력을 부여함으로써 부직포 형태의 섬유구조체를 제조하는 방법으로, 높은 비표면적을 가져 의료 분야에서는 창상피복재나 조직배양용 지지체, 인공혈관 등을 제조하는 기법으로 주목을 받고 있다. 이러한 전기방사 기술을 이용해 유착방지제를 제조하기 위한 연구가 진행되어 왔는데, 셀룰로오스를 전기 방사하여 제조한 후 산화과정을 거쳐 산화셀룰로오스 부직포를 제조하거나, poly lactide-co- polyethylene glycol tri-block copolymer (PELA), PLA, poly(glycolide-co-lactide), Poly(γ -glutamic acid) 등과 같은 다양한 소재가 검토되었다²⁵⁻²⁸⁾(Fig. 15).

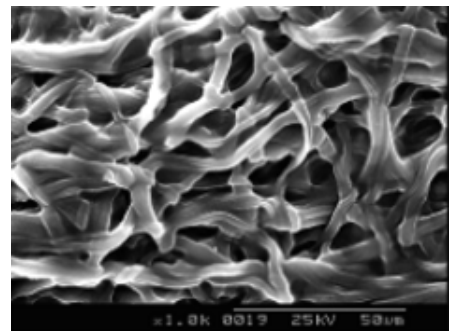


Fig. 15. 전기방사를 통해 제조한 Oxidized cellulose 부직포.

4) 약물 첨가

필름이나 knit 형태의 유착방지제의 유효성을 높이기 위해 다양한 첨가제 사용이 검토되고 있다. 항응고제인 Heparin 단독으로 사용할 경우 유착방지 효과가 없지만 Knit 등에 극소량 첨가해줄 경우 유착방지 효과가 증가된다고 보고되었다^{2,29)}. 또, ibuprofen과 같은 비스테로이드계 항염증제, 항산화 및 항염증 기능을 갖는 vitamin E, 항염증 기능을 갖는 camthocin 등을 유착방지제용 필름이나 겔에 도입하는 것도 연구되었다^{21,28,30-32)}.

3. 맺음말

한 시장 보고서에 따르면, 2007년을 기준으로 보면 미국과 유럽시장의 경우 약 230 백만불 정도의 시장이 형성돼 있으며, 판매 가격의 경우 80~200불 규모로 형성돼 있다고 한다.

사용처는 복부/일반 외과 수술에서 연간 소비량의 약 60%를 차지할 정도로 주로 이용되고 있으며, 산부인과 계통에서도 많이 사용되고 있다. 임상 시험을 통해 일반 외과적 수술, 심혈관계 수술, 척추 수술, 신경외과, 인대 수술 등과 같이 보다 많은 부분에서 유착방지제를 이용하려는 경향이 있어 향후 급속한 성장이 예상되고 있다.

국내의 경우 시장규모가 약 600억원 규모로 추산되고 있으며, Interceed™, Seprafilm™, ADEPT™ 외에도 국내 개발 제품인 한미약품의 가디스 등이 출시돼 있으며, 녹십자의 경우 미국 FAB/Anika Therapeutics社의 유착방지제 '히알로베리어'(Hyalobarrier)의 한국내 독점 판매를 위한 라이선스 계약을 체결하고 출시 준비중인 것으로 알려져 있다³³⁾. 이와 같이 국내에서도 최근 들어 유착방지 제품에 대한 시장 성장을 예상하여 준비하고 있지만, 아직까지도 시장 점유율이 높은 필름이나 Knit와 같은 제품의 개발이 이뤄지지 않아 고분자 소재나 섬유구조체 특성 조절을 통해 효과가 보다 우수한 유착방지제 개발에 대한 연구가 절실하다.

참고문헌

1. 송형준, 김종원, 박준석, 김용석, 최유신, 김범규, 차성재, 박성준, 장인택, 박성일, 박언섭, 홍순억. *J. Korean Surg. Soc.*, **77**, 7(2009).
2. C. Kinsky and T. Cunningham, U. S. Patent, 4,840,626(1989).
3. 유착방지를 위한 최신 지견, 메디칼업저버 (2008년 9월 29일).
4. A. K. Davey and P. J. Maher, *J. Minim Invasive Gynecol*, **14**, 15(2007).
5. A. H. DeCherney and G. S. diZerega, *Surg. Clin. North Am.*, **77**, 671(1997).
6. M. P. Diamond, *Fertil. Steril.*, **66**, 904(1996).
7. U.S. and Western European adhesion prevention products market. Frost&sullivan report, 2009.
8. R. M. Kamel, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **150**, 111(2010).
9. C. B. Kinsky and T. J. Cunningham, U. S. Patent, 2,002,551(1991).
10. R. Azziz, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **177**, 135(1993).
11. K. Sekiba, *Obstet. Gynecol.*, **79**, 518(1992).
12. <http://www.genzyme.co.kr>
13. A. T. Raftery, *J. Anat.*, **115**, 375(1973).
14. SEPRAFILM Prescribing Information, Genzyme Biosurgery, 2007.
15. J. M. Becker, M. T. Dayton, V.W. Fazio, D. E. Beck, S. J. Stryker, S. D. Wexner, B. G. Wolff, P. L. Roberts, L. E. Smith, S. A. Sweeney and M. Moore, *J. Am. Coll. Surg.*, **183**, 297(1996).
16. www.mastbio.com
17. www.biorane.com
18. N. Okuyama, K. E. Rodgers, C. Y. Wang, W. Girgis, M. Oz, K. Amand, E. Pines, A. H. DeCherney, E. A. Rose, D. Cohn, and G. S. diZerega, *J. Surg. Res.*, **78**, 118(1998).

19. Y. Fukuhira, M. Ito, H. Kaneko, Y. Sumi, M. Tanaka, S. Yamamoto, and M. Shimomura, *J. Biomed. Mater. Res., Appl. Biomater.*, **86B**, 353(2008).
20. C.-Z. Wei, C.-L. Hou, Q.-S. Gu, L.-X. Jiang, B. Zhu, and A.-L. Sheng, *Biomaterials*, **30**, 5534 (2009).
21. S. H. Oh, J. K. Kim, K. S. Song, S. M. Noh, S. H. Ghil, S. H. Yuk, and J. H. Lee, *J. Biomed. Mater. Res.*, **72A**, 306(2005).
22. Z.-W. Dai, X.-H. Zou and G-Q Chen, *Biomaterials*, **30**, 3075(2009).
23. L.-S. Liu and R. A. Berg, *J. Biomed. Mater. Res. (Appl Biomater)*, **63**, 326(2002).
24. K. E. Rodgers, H. E. Schwartz, N. Roda, M. Thornton, W. Kobak, and G. S. diZerega, *Fertil. Steril.*, **73**, 831(2000).
25. D-J Yang, F. Chen, Z-C Xiong, C-D Xiong, and Y-Z Wang, *Acta Biomaterialia*, **5**, 2467-2474(2009).
26. W. K. Son, J. H. Youk, and W. H. Park, *Biomacromolecules*, **5**, 197(2004).
27. X. Zong, S. Li, E. Chen, B. Garlick, K.-S. Kim, D. Fang, J. Chiu, T. Zimmerman, C. Brathwaite, B. S. Hsiao, and B. Chu, *Annals of Surgery*, **240**, 910(2004).
28. Y. G. Ko, K. H. Yoon, C. Park, M. H. Sung, O. K. Kwon, C. H. Ahn, Y. J. Kim, O. H. Kwon, *Key Engineering Materials*, **342-343**, 225(2007).
29. R. L. Reid, P. M. Hahn, J. E. Spence, T. Tulandi, A. A. Yuzpe, and D. M. Wiseman, *Fertil. Steril.*, **67**, 23(1997).
30. J. Cashman, H. M. Burt, C. Springate C, Gleave J, AND J. K. Jackson, *Inflamm. Res.*, **53**, 355 (2004).
31. G. Yetkin, M. Uludag, B. Citgez, S. Karakoc, N. Polat, and F. Kabukcuoglu, *International Journal of Surgery*, **7**, 561(2009).
32. W. D. Sheffield, D. B. Douglas, S. W. Shalaby, G. S. Dizerega, and L. L. Richer, *U. S. Patent*, 4,937,254(1990).
33. 일동제약, 600억 규모 수술유착방지제 시장 진출, 메디파나뉴스 (2010. 10. 6일자).

임정남 (현) 한국생산기술연구원 섬유융합연구그룹 수석연구원



- 주요 경력 -

- 1990~1994 서울대학교 섬유고분자공학과(학사)
- 1994~1996 서울대학교 섬유고분자공학과(석사)
- 2003~2007 충남대학교 섬유공학과(박사)
- 1995~2007 삼양사 중앙연구소 의료용구 Program 책임연구원
- 현재 한국생산기술연구원 섬유융합연구그룹 수석연구원

Tel. : 031-8040-6253 / Fax. : 031-8040-6220 / E-mail : founder@kitech.re.kr