

Ⅲ. 생체재료로서의 Apatite. Apatite as Biomaterials

서울대학교 치과대학 외래강사
청 치 과 의 원 원장
치의학박사 정 청

1. 서 론

생체재료란 생물체가 수 백 만년 동안에 걸쳐서 내적 외적 환경에 적응하기 위해 최적상태의 물리적 화학적 생물학적 성질을 갖추도록 진화되어 온 생체조직에 대한 도전이다. 이러한 도전은 생체재료의 성과가 성공적이든 실패적이든 그것은 과학기술의 진보의 정도를 반영하여 왔다.

생체재료가 인체에 사용되기는 1565년 petronius가 구개파열의 수복을 위하여 금을 사용한 것이 문헌상으로는 가장 오래된 것이지만 고대로부터 사용되어 온 금관 보철물은 생체재료의 단초가 될 것이다. 여하튼 19C 말엽 Faraday의 전기분해법의 발견은 부식의 개념을 전기화학적인 현상으로 규정하여 내식합금의 개발을 가능케 하였으며 Vitallium을 비롯한 Co-Cr제열합금, 혹은 Ti제열합금들이 Implant 재료로서 널리 사용되어온 것은 주지의 사실이다. 한편 PMMA나 silicone, urethanes등 고분자 재료도 그 개발의 역사는 짧지만 성형외과나 신경외과등 기계적 성질의 유연성을 요구하는 조건에서는 이미 보편화 된 현상이다.

그런데 필자는 결손치아의 보철이나 골흡수, 골종양 및 골절사고 등에 의한 골보철재료로서 생체에 매식할 수 있는 재료 중에서 소위 꿈의 인공골인 인공치아라 일컬을 만한 Apatite (Ap)에 대하여 여러 학자들이 이미 연구해 놓은 기존의 업적들을 개략적이거나 정리하여 소개해 보고자 한다. 왜냐하면 과거의 인공골이나 인공치아용 재료들은 대부분 기존의 공업재료를 적당히 선택하여 연구 개발했기 때문에 생체조직의 구성과 전혀 달라서 생체친화성 (biocompatibility)이 부족한 결점이 있었지만 Ap를

주성분으로 한 골이나 치아의 성분과 유사한 요염재는 그러한 결점을 해소시킬 수 있다고 보고하고 있다. 예컨대 HenchTM (1971년)가 개발한 bioglass (Na₂O 24.5, CaO 24.5, SiO₂ 45, P₂O₅ 6.0wt%)는 생체내에서 유리표면의 Na이온이 용해하여 SiO₂가 풍부한 gel층이 형성되고 이 gel층의 내부로 collagen섬유가 성장하면 유리성분중의 Ca 및 P 이온이 내성장한 collagen섬유주위에서 수산화 인산칼슘 (Hydroxyapatite: HAp) 결정을 형성하여 결합한다고 하였다.

따라서 이러한 HAp와 생체와의 관계에 대하여 다소나마 이해에 도움이 되고자 ① Ap란 무엇인가 ② 생물학적 Ap ③ Bioceramics와 Apatite 합성 ④ 생체재료의 계면반응이란 4 항목으로 나누어 설명하고자 한다.

2-1. Apatite의 정의

Apatite는 $M_{10}(Z^{2+}O)_6X_2$ 의 조성을 갖는 결정광물의 총칭으로 표 1의 각 원소가 단독 혹은 2종이상 고용되어 있으며 이 중에서 가장 잘 알려져 있고 과학기술의 대상이 되는 Ap는 M=Ca, ZO₄=PO₄인 인산칼슘계 Ap이며 이것은 협의의 Ap를 지칭한다. X=F인 불소Ap Ca₁₀(PO₄)₆F₂(fluorapatite: FAp)는 인광석의 주구성광물이며 인의 유일한 공업자원이다. 또 X=OH인 수산화Ap Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂(Hydroxyapatite: HAp)는 생물체의 무기질 구조재 (無機質構造材)이다.

표 1. Apatite M₁₀(ZO₄)₆X₂의 조성

M	Ca, Ba, Sr, Mg, Pb, Cd, Zn, Na, K, 등
ZO ₄	PO ₄ , AsO ₄ , VO ₄ , SO ₄ , SiO ₄ , CO ₃ , 등
X	F, Cl, Br, OH, O, 등

Ca-P계 이외의 천연Ap는 $Pb_{10}(PO_4)_6Cl_2$, $Pb_{10}(AsO_4)_6Cl_2$, $Pb_{10}(VO_4)_6Cl_2$ 등이 있다.

2-2. Apatit의 구조와 조성

위에서 말한 HAp, FAp에 염소유도체 즉 염소Ap (CAp)을 추가한 3종의 주요 결정학적 자료를 표 2에 나타내었다. CAp는 Cl의 위치관계에서 P2₁/b를 표시하지만 여기에 F가 고용하면 P6₃/m으로 된다.

Ap결정구조의 대표로서 FAp의 x-y투영도를 그림 1에 표시하였다. 그림 1은 McConnell²⁰⁾에 의한

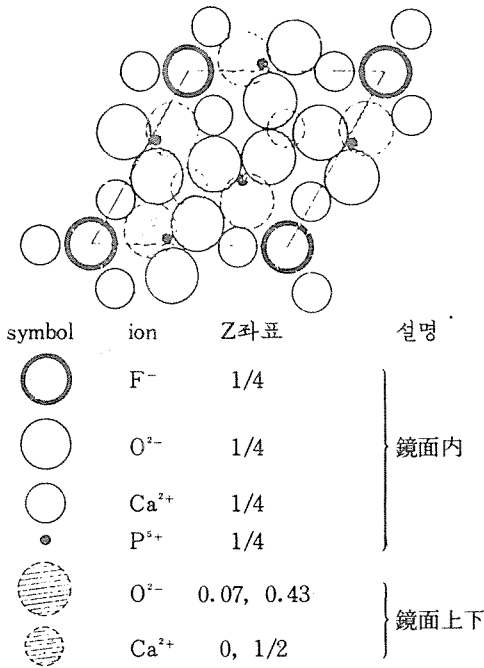


그림 1. F·Ap 結晶構造圖

표 2. Ap의 結晶系, 格子定數, 기타

Ap 空間群	結晶系	格子定數(A)		密度 (g/cm ³)	屈折率 (ω, ε)
		a	b		
H·Ap P6 ₃ /m (P2 ₁ /b)	六方	9.40 ~9.45	6.86 ~6.89	3.21	1.64 ~1.65
F·Ap P6 ₃ /m	"	9.35 ~9.37	6.87 ~6.89	3.18 ~3.19	1.63 ~1.64
C·Ap P2 ₁ /b ^{a)}	單斜	9.52 ~9.64	6.73 ~6.85	3.17	1.66 ~1.67

a) 200~220°C で P6₃/m 로 전이한다.

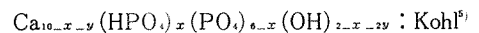
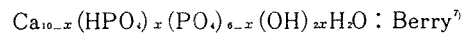
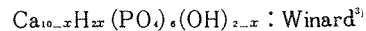
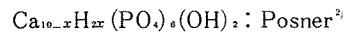
골격적 투영도를 토대로 하여 金澤孝文²⁰⁾ 등이 개량한 것으로 그림 1은 z=1/4인 평면 1층분을 의미한다. 이 층이 180° 회전해서 z=3/4의 층을 새로이 형성하면 이들 층이 중첩적으로 되어 Ap 격자가 생긴다. Ca의 위치는 2가지가 있어 하나는 x-y 층면 내에 있고 다른 하나는 x-y 층면의 사이에 있다. 후자는 z축방향의 Ca기둥을 구성한다.

골격식 구조만을 생각하면 空格子性 구조와 같은 느낌이 들지만 실제로는 그림 1과 같이 이온이 폐치밀하게 차인 구조물인 것을 표 2의 밀도값으로 부터도 명백하다는 것을 알 수 있다.

화학량론적 조성 (stoichiometric)은 Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂이지만 실제 조성은 합성조건에 따라 영향을 받기 때문에 복잡하다. 이론조성의 Ap합성은 전석법에 의한 것이 좋으나 습석법에 의한 Ap의 조성은 합성조건에 따라 Ca/P mole비가 변동한다. HAp의 Ca과 P의 mole비는 이론값이 Ca/P=1.67이다. 그래서 1.50 < Ca/P < 1.67으로 mole비가 낮아지면 침전이 생기기 쉽다. 옛부터 '침전인산석회(침전인산 3 석회)'라고 불려진 물질은 조성이 Ca/P=1.50으로 X선적으로는 HAp를 나타낸다. PO₄과잉이나 Ca 부족이든가의 어느 상태가 존재해야만 되는 것으로 다음의 3학설이 종래 제의되어왔다.

- ① 異種相 共存說
- ② free PO₄ 표면흡착설
- ③ Ca이온 결합설

이중에서 ③의 학설이 가장 유력한 설로서 여러 학자들이 다음과 같은 비화학량론적 (nonstoichiometric) 조성식을 제안하고 있다.



비화학량론적 조성은 생체재료로서 많이 사용하는데 이 조성은 결정구조의 Ca위치에 空格子點이 생긴 전하의 균형을 취하기 위해 양이온을 도입하고 OH위치에서의 결합을 고려한 식으로 흔히 「Ca-결핍성 Apatite」라 부른다.

한편 ②의 흡착설은 연구의 초기단계에서 제안된 것으로 Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂·xH₂PO₄의 조성식을 생각하였다. 입자의 어느 부분에 흡착하는 가는 명확치 않으나 HAp 자신이 폐 흡착성을 가진 것은 명확한

사실이고 또 PO₄의 일부가 흡착하고 있어 비교적 불안정하다고 가정하기 쉬운 것도 사실이다.

구조중에 CO₃를 함유하는 Ap도 있다. CO₃는 F나 OH와 연합하여 PO₄³⁻ ⇌ CO₃F²⁻, PO₄³⁻ ⇌ CO₃OH⁻ 등과 같이 PO₄와의 치환이 일어나기 쉬우며 「탄산 함유Ap」라 부르기도 한다.

2-3. Apatite의 물리적 화학적 성질

경도는 모-스경도로 5이다. 이것은 경도가 높은 다이아몬드가 10 가장 연한 활석의 경도를 1로 한 모-스경도체계에서 볼 때 중간 정도이며 창유리(소-다 유리)와 거의 비슷하다.

밀도와 굴절율은 표2에서 표시한 바와 같고 저결정질의 HAp분말은 比表面積이 100m²/g 정도로 커서 촉매나 捕集劑로 이용된다.

공기중에서 가열하면 이 저결정질 HAp는 결정화하고 1000°C 전후에서 소결(sintering) 현상을 일으킨다. 1600~1700°C에서 용해하여 분해반응을 일으킨다.

화학적으로는 순수한 물에 약간 녹아 약알칼리성 (PH 7~9)를 노정한다. 산에는 잘 용해하며 알칼리성에는 난용성이다. 이온교환성이 우수하여 Ca이온 대신에 Cd, Hg, Sr, Ba, Pb, 등의 중금속이나 공해금속 이온과 잘 치환한다. 또 F이온과는 빠른속도의 치환반응을 일으킨다. 카복실기(-COOH)를 갖는 아미노산, 단백질, 유기산등과도 반응하며 이 성질을 이용해서 아미노산, 단백질의 분리·정제술에 이용한다.

HAp는 골이나 치아의 주성분이며 특히 타액 속에 함유된 HAp의 흡착 특성은 우식증의 형성과정을 밝히는 데 있어서 중요한 관건이 된다.

3. 생물학적 Apatite

지구상에 존재하는 척추동물의 골이나 치아의 무기질 주요성분으로 생화학 분야에서는 오래 전부터 Ap의 조성이나 구조 혹은 생성기전에 대하여 많은 학자들의 관심을 끌어왔다.

생체내 Ap물질의 대부분은 골이나 치아에서 찾을 수 있지만 그 외에 치석 방광결석 신장결석에도 있다. 골·치아와 같은 경조직은 단백질 다당류등의 유기물질과 인산칼슘을 주성분으로 한 무기질로 구성되어 있으며 무기질은 20여종의 인산칼슘염 중에서 주로 HAp로 되어있다. 생체내에서 Ap가 침

착·성장하는 기전 즉 석회화기전(Calcification mechanism)에 이들 양물질이 깊이 관련하고 있다는 것은 많은 학자들에 의해 상당한 정도로 밝혀져있다. 여기서는 ① 골·치아의 HAp조성, ② 골·치아에 있어서의 HAp의 생성기전에 대하여 개략적인 서술을 하고자 한다.

3-1. 골·치아의 Ap조성

골은 약 65%의 무기질과 35%의 유기질로 구성되어 있으며 무기질의 조성은 동물의 종류, 부위, 연령등에 따라 다소 차이가 있으며 Ap입자의 크기가 수 백 Å 이하의 초미립자이므로 X선회절등에서 그

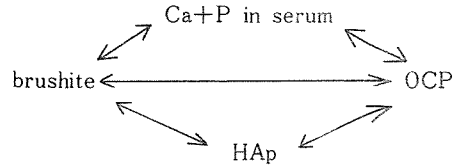


표 3. Equilibrium state of HAp, OCP and Brushite

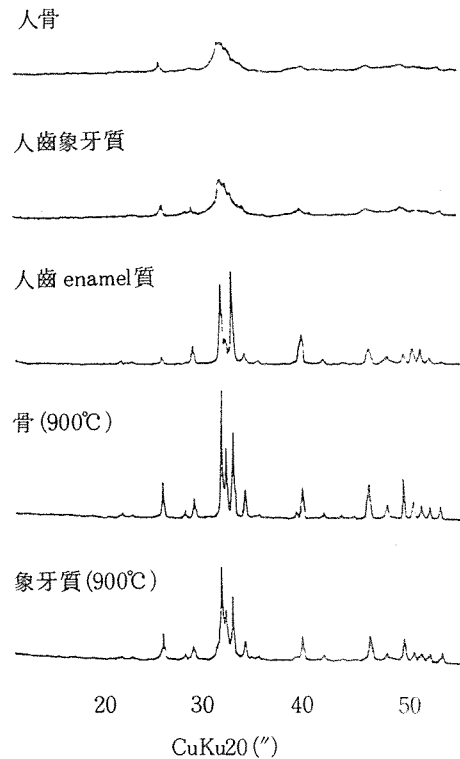
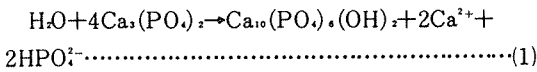


그림 2. 各硬組織의 X선회절도형

구조나 조성을 상세히 알기가 어려워 학자들 사이의 의견이 분분하다. 예컨대 Newman (1958)⁶⁾은 골염의 기본구조를 Ap로 보고있지만 격자결함이나 흡착치환등에 의해 $[Ca_3(H_2O)_2(PO_4)_2(OH)_2]$ $[Ca, Mg, Na, CO_3 \cdot Citr.]$ 으로 표현하고 있고 Posner⁷⁾ 들 (1969)은 Ap와 다른 성분과의 혼합물로서 HAp 결정과 비정질성 인산칼슘인 $Ca_3(PO_4)_2$ (Tricalcium phosphate : TCP)를 들고 있다. Hayek⁸⁾ (1967) 는 X선회절 및 적외선흡수spectrum의 결과로부터 골염의 조성식을 $Ca_3(PO_4)_2 (HPO_4)_x (CO_3)_y$ (octacalcium phosphate carbonate)이라고 보고하고 있다. 또 혹자들은 $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ (Brushite)와 $Ca_8H_2(P_2O_7)_5 \cdot 5H_2O$ (Octacalcium phosphate : OCP)와 같은 염들도 주요역할을 하며 Munzenberg^{11,12)}에 의하면 그 평형상태를 표3과 같이 표현하고 있다. 그 이외의 다른 인산칼슘염들은 생리적 조건에서 존재할 수 없으며 특히 TCP는 반응식(1)과 같이 물에서 불안정하며 HAp로 전화된다고 한다.



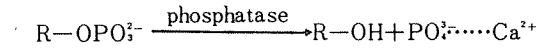
치아의 조성은 법랑질 상아질 백아질로 분류하여 생각할 필요가 있다. 법랑질은 95~98%, 상아질에서는 75% 백아질은 65%가 무기질이나. 유기물질은 법랑질의 에나멜 단백질, 상아질과 백아질에서는 collagen이 주성분이다.

이들 각 경조직의 전조시료에 대한 분말 X선회절 도형을 그림 2에 나타내었다. 골이나 상아질의 X선 회절도형은 유사하며 이러한 사실에서 Ap구조를 가지고 있다고 판단하기는 곤란하지만 이들은 모두 약 900°C의 높은 온도로 가열하면 입자의 성장이 일어나 법랑질과 거의 동일한 전형적인 Ap회절 peak를 나타내고 있다.

3-2. 생체에서의 Ap생성기전

골이나 치아가 단백질을 주성분으로 하는 유기물질과 HAp를 주성분으로 하는 무기물질로 구성되어 있다는 것은 앞서 말하였지만 이들의 상관성이나 체내에서 Ap의 침착 및 생성기전에 대해서는 많은 기초적 연구가 있음에도 불구하고 명확한 결론은 나오지 않고있다. 그래서 고전적인 학설로부터 최근의 유력한 학설을 몇가지 들어서 소개하고자 한다.

고전적인 학설로는 Robinson (1923)이 제창한 "Phosphatase설"¹³⁾로서 그의 설명에 의하면 체내의 어떤 현상으로 칼슘과 인산의 농도가 국소적으로 높아지면 Ap의 溶解度積을 초월하기 때문에 핵생성을 일으켜 결정성장을 한다는 것이다. 즉 어떤 인산에스테르가 phosphatase(효소)에 의하여 가수분해가 일어나서 국소적으로 인산이온의 농도가 상승하여 석회화가 일어난다는 것으로 간단히 다음식으로 표현된다.



이 학설은 석회화가 일어나는 경우에는 반드시 phosphatase가 존재하고 체액의 상태가 골염에 대해서는 거의 과포화상태에 있기 때문에 인산의 농도가 조금만 높아지면 석회화가 일어날 것이라는 이유에서 제안되었다.

또 다른 고전적인 학설로는 "Epitaxy설"¹⁴⁾이 있다. 골이나 치아의 석회화가 일어나기 전에 모체에서는 유기물질만으로 존재하기 때문에 우선 이 유기물질의 무엇인가가 Ap의 epitaxy (oriented overgrowth)에 의해 일어나는 석회화란 것이다. 골·상아질의 유기질 주성분은 섬유성 단백질의 collagen인데 이것은 결정성 물질이다. 이 collagen과 Ap 구조와의 관계를 최초로 지적한 사람은 Cagriotti (1935)라고 알려져 있지만 그 후 X선회절 연구결과에 의해서도 collagen의 섬유방향의 주기 20Å은 Ap의 z축의 3배인 20.6Å과 거의 일치한다는 사실이나 직각방향의 주기 10.4~11.6Å은 Ap의 x축방향 9.88Å과 유사하다는 사실들이 epitaxy설의 근거로 되고 있다.

또한 Glimchers (1968)나 Hodge (1963)들은 Collagen의 입체구조가 중요한 역할을 한다고 주장한다. 이들에 의하면 Collagen섬유내에 일정한 "hole zone"이 있어 이 hole내에서 용액의 농도상승 혹은 Collagen과의 반응에 의해서 Ap의 석회화가 일어난다는 설이다. 이와 유사한 주장으로는 Waddel¹⁵⁾ (1972)의 "A Molecular Mechanism for Biological calcification"이란 논문에서 collagen의 입체구조에는 국소적으로 PH가 높은 微小區画 (micro-compartment)가 있어 이것이 PO_4^{3-} 농도를 높여 석회화를 일으킨다는 설명이다.

한편 연골이 석회화하는 과정에서는 우선 연골세포에서 생긴 돌기가 세포체에서 분리되어 이것이

소포체(Vesicle)로서 Matrix내에 존재하면서 ATP를 에너지원으로하여 칼슘이나 인산을 섭취하고 이 소포내에서 Ap결정을 형성하여 석회화가 진행된다고 Ali¹⁶⁾(1970)들은 보고한 바 있다.

지금까지 여러 학설의 개요를 소개하였지만 Ap를 주성분으로한 인공골, 인공치근의 요업재를 개발하기 위해서 또는 석회화기전의 본질을 규명하기 위해서 Aoki^{15, 23)}들이 실험한 몇가지 흥미있는 사실에 대하여 그 일부를 소개하여본다.

그들에 의하면 반응온도 37°C, PH, 7.1~7.2, 칼슘농도 약 100p.p.m 인농도 약 50p.p.m의 수용액에서 Ap를 합성하고 그 반응액속에 Ca전극을 투입하여 Ap생성과정에 있어서 용액속의 칼슘이온 농도를 조사해본 결과 그림 3 과 같은 차이를 보고하고있다.

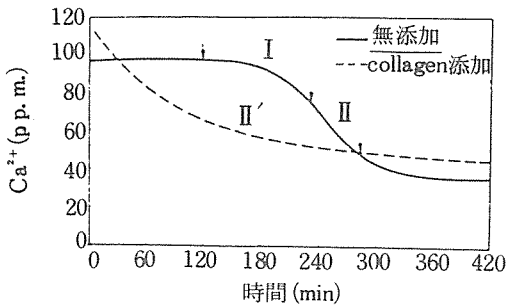


그림 3. 反應液의 Ca²⁺ 이온濃度變化

용액 속에서 칼슘과 인산만을 반응시킬 경우는 실선으로 표시 했는데 반응시작 3시간 후까지 거의 변화가 없었고 결정의 생성도 관찰되지 않았기 때문에 이 시기를 결정핵을 생성 시키는 유도기간이라고 생각하고 있다.

3시간을 지나면 칼슘이온의 농도가 급격히 감소하고 결정핵의 생성도 관찰 되었다고 한다.

따라서 반응초기(I)는 결정핵의 발생기간이라고 하고 반응후기(II)는 결정의 성장기간 이라고 보고 하였다.

한편 섬유성 단백질인 Collagen을 첨가하여 반응 초기(I)과 동일하게 칼슘과 인산을 반응시키면 핵 발생의 유도기간이 필요없이 반응의 시작부터 칼슘이온의 농도감소가 일어난다. 이것은 Collagen을 첨가하지 않은 실선으로 나타낸 반응후기(無添加)에 상응한다. 즉 반응개시부터 Collagen을 투입하면 Ap의 결정성장이 일어나므로 점선으로 표시한 용

액내의 칼슘이온농도는 급격히 감소하므로 이 Collagen이 Ap의 결정핵 생성역할을 하는 것으로 해석하고 있다. 그러나 이 결과로부터 Collagen과 Ap의 epitaxy설을 추론하는 것은 불가능하나 無添加의 경우 생성물의 Ca/P비를 經時的으로 조사하면 25일 후에는 Ca/P=1.7로 되어 화학량론적 Ap의 Ca/P=1.67에 근접하지만 Collagen을 첨가하면 10일 후에 Ca/P=1.9이상 이 되므로 collagen은 Ca 이온을 어떤 형태로든 우선적으로 흡수하여 국소적으로 Ca 이온농도를 상승시킨다고 추측하고있다.

이와같이 collagen은 확실히 석회화의 기질로서 중요한 역할을 하지만 그 기전의 본질에 대해서는 학자들의 의견이 일치하고 있지는 않다.

4. Bioceramics와 Apatite

오늘날 무기재료인 요업재(ceramics)를 생체재료(Biomaterials)로서 이용되거나 연구가 진행되는 부위는 인공골 인공관절 인공치근 골충진재 심장판막 인공혈관 인공기관지 의안등 다양하다.

지금까지 치아나 골의 보철로 사용된 생체재료는 수백종이 넘지만 어느 것도 일장 일단이 있어 필요충분조건을 모두 만족시키는 만능의 재료는 찾지 못하였다. 예컨대 각종 금속·합금들은 기계적 성질들이 우수한 반면에 생체내에서 부식현상이나 또 마모에 의한 금속분말의 유리 및 그들 이온의 해리성은 독성반응을 야기시키기도 하며 한편 유기 고분자 재료들은 생체내에서 이물반응을 일으키거나 기계적 강도가 열등하다는 결점이 있다. 여기에 대해서 무기재료인 요업재는 생체내에서의 안정성이 높고 생체친화성이 우수하여 현재로서는 가장 기대하고 있는 재료이다. Hulbert¹⁶⁾(1972)들은 약 30종 이상의 요업재를 각종 동물의 생체내에 매식하여 그 조직반응이나 친화성 등을 조사한 광범한 연구 보고를 하였다. 그것에 의하면 30~50%의 다공질 titania(TiO₂) alumina(Al₂O₃) CaO-Al₂O₃계 요업재는 유해성이 없었으며 생체조직이 요업재의 細孔(50~250μ)에 內成長하여 고정되었다고 한다.

Bioceramics는 출발물질 즉 무기질인 탄소, 금속 산화물, 질화물 등의 합성방식이나 조건에 따라 수없이 많이 존재할 수 있지만 Ceramics가 생체재료로서 의미를 가질 수 있는 것은 생체조직과의 반응성이 여하하나에 달려있다. 그것은 과거의 대부분 생체재료에서의 같이 가급적 생체조직과는 질적으

로 다르면서 생체내에서의 안정성이 보다 높은 비활성적(Bioinert)인 방법과 다른 한편에 있어서는 생체내에서의 안정성이 낮더라도 생체조직과 질적으로 동일하여 재료가 부분적 혹은 전면적으로 분해·흡수되면서 무해하게 치환할 수 있는 활성적(Bioactive)인 방법이다. 이와같이 Bioceramics를 생체조직과의 반응성과 관련하여 크게 분류하면 표 4와 같다.

표 4. Bioceramics의 분류

I. Bioinert (Biostable): Carbon ceramics Al ₂ O ₃ , ZrO ₂ , TiO ₂ , Si ₃ N ₄ .
II. Bioactive (a) surface resorbable: Bioglass, Ap-wollastonite glass, high crystalline HAp, (b) Biodegradable: Ca(PO ₃) ₂ glass, TCP, low crystalline HAp.

비활성재료란 생체내에서 변화가 없기 때문에 생화학적으로 안정성이 높으나 생체에 대하여 영원한 이물질이므로 항상 이물질막으로 피낭(encapsulation)되어 장기적으로 확인하기가 어렵다. I과 정반대되는 재료가 II-b 분류인 Bioactive & Biodegradable한 재료로서 생체내에서 분해·흡수되고 조직 재생으로 치환되는 재료로서 마치 흡수성 봉합사와 유사한 작용을 한다고 볼 수 있다. I과 II-b와의 중간적인 성질을 띤 것이 II-a 즉 Bioactive & surface resorbable한 재료로서 표면에서만 부분적인 흡수반응이 일어나면서 재료의 전체 구조물이 생체조직과 생물학적 결합을 하는 재료이다.

4-1. HAp의 합성

지금까지 알려진 HAp의 합성법은 여러가지가 있으나 합성조건에 따라 건식법(Solid state), 수열법(Hydrothermal), 습식법(Precipitation)등으로 분류한다.²⁹⁾

생체재료용으로 사용하기 위해서는 용액반응을 이용한 습식법으로 합성하여 고온처리(또는 고온고압처리)를 한 경우가 대부분이다. 대량적으로 효율이 좋은 HAp를 합성하는 데에는 저온의 수용액반응을 사용하며 큰 단결정을 얻기 위해서는 고압의 수열반응을 이용한다.

4-1-1. 건식법(Solid state)

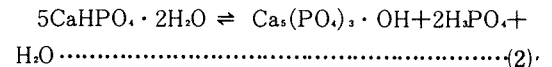
보통 대기중 혹은 수증기 분위기의 1000℃ 이상의 고온에서 칼슘염과 인산염을 固相反應시키는 방법이다. 여기에 사용하는 칼슘염으로는 CaCO₃, CaO, Ca(OH)₂, CaSO₄ 등이며 인산염으로는 Ca₃(PO₄)₂, Ca₃P₂O₇, CaHPO₄, CaHPO₄·2H₂O 등이다. 예컨대 TCP와 Ca-Carbonate의 혼합물을 고온의 수증기 분위기에서 구우면 고결정성의 과립상(granular type) 화학량론적 HAp분말이 생성된다. 이것을 간단히 반응식으로 다음과 같이 표현할 수 있다. 3Ca₃(PO₄)₂ + CaCO₃ $\xrightarrow[1200^{\circ}\text{C}]{\text{H}_2\text{O Vapor}}$ Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ + CO₂

4-1-2. 수열법(Hydrothermal)

고압용기(Autoclave)를 이용하여 고온·고압조건 하에서 수용액 반응을 시키는 방법이다. 이 방법은 표준시료 및 물성연구용으로 큰 단결정을 만들 때 잘 사용된다.

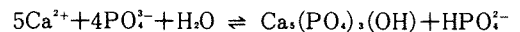
Peroff³¹⁾(1958)들은 CaHPO₄(Monetite)를 300℃ 증류수의 수증기압 P_{H₂O}=84.4atm에서 10일동안 수열반응시켜 순수한 HAp를 합성하였고 Kato와 Aoki³²⁾(1973)들은 CaHPO₄·2H₂O(Brushite)를 고압용기에서 100~300℃±5의 온도에서 20시간내에 HAp를 합성하였고 보고하였다.

Brushite를 PH중성 혹은 알칼리성 용액에서 수열 처리하면 다음식(2)과 같이 5분자의 CaHPO₄·2H₂O에서 1분자의 HAp가 생성되고 2분자의 H₃PO₄가 생성되어 반응용액의 PH를 변화시키므로 언제나 일정한 PH를 유지시켜 주기 위해서 적당한 완충액을 사용해 주어야 한다. 왜냐하면 다음 그림 4에서 보는 바와 같이 HAp생성에서 PH와 온도의 영향에 따라 산성용액이 되면 오히려 Brushite나 Monetite가 형성되기 때문이다. 그림 4에서 백환은 HAp, 흑환은 Monetite를 나타내며 Brushite는 온도를 높이면 Monetite로 된다는 것을 알 수 있다.



4-1-3. 습식법(Precipitation)

100℃ 이하의 수용액에서 Ca이온과 PO₄⁻이온을 알칼리성 용액에서 반응시키는 방법으로 그 반응식은 아래와 같이 표현할 수 있다.



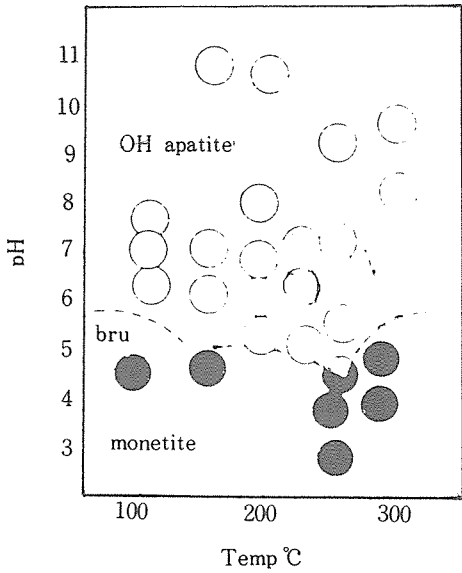


그림 4. pH와 溫度에 따른 HAp생성조건

이것도 수열법과 마찬가지로 PH를 일정하게 유지해 주기 위하여 적당한 완충용액을 사용해야 되는데 공업적으로는 보통 H_2PO_4 와 $Ca(OH)_2$ 를 한 조로 많이 사용되고 있다.

습식HAp의 침전생성에 있어서는 전구물질(precursor)로서 비정질 인산칼슘이 생성되기 때문에 이것을 HAp로 전화시키기 위해서는 성숙처리를 할 필요가 있다. 그래서 습식HAp를 輕燒(calcination)시키면 건식HAp와 거의 동일한 분말을 만들 수 있어 半乾式法이라고도 부른다.

Aoki⁽¹⁵⁾(1973)들은 생체온도(37°C)의 수용액에서 $CaCl_2$ 와 Na_2HPO_4 를 25일간 반응시켜 PH5.3이하에서는 Brushite PH5.8이상 알카리성에서는 비정질성 HAp가 생성되었다고 보고하고 특히 약산성부근에서 생성된 것이 수열법에서의 마찬가지로 결정성이 좋다고 한다. 이러한 사실로부터 생체내의 PH는 7.1~7.4로 일정하기 때문에 비정질성 HAp가 생체내에서는 안정하다고 주장하였다.

4.2 HAp소결체(Sintered body)

위의 방법으로 제조하는 HAp는 모두 분말이기 때문에 이것을 인공골 인공치근 등의 기능성을 갖기 위해서는 기계적 성질이 강한 소결체를 성형·가공하여야 한다. 그런데 소결체는 보통 고온에서 분말입자를 확산에 의해 융합시키는 소성과정 이므로

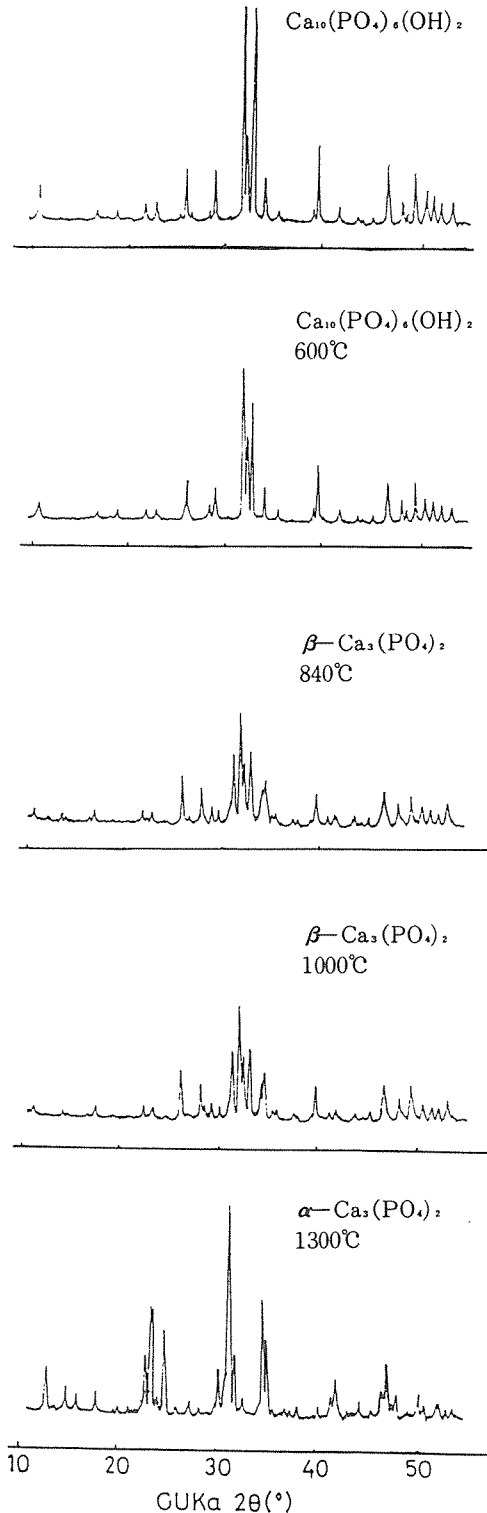


그림 5. 각 온도에 있어서 HAp의 형상변화에 따른 X선회절도형

相變態에 유의하지 않으면 아니된다. 그림 5는 Aoki¹⁵⁾들이 수열법에 의한 고결정성의 HAp에 대한 相變化를 나타낸 것이다.

소결방법은 보통 소결전의 분말을 대기중에서 金型을 이용하여 加壓成形하여 900~1300°C로 소성하는 常壓燒結法과 다른 하나는 hot press장치를 이용하여 900~1300°C의 온도와 100~200kg/cm² 압력의 고온·고압에서 소성시키는 hot press법이 있는데 상압소결법보다는 hot press법에 의한 소결체가 압축강도가 크고 細孔度가 적은 치밀체가 된다.

Aoki²⁷⁾들이 상압소결법에 의해 1300°C에서 3시간 동안 소성한 시편의 압축강도는 5120±500kg/cm², 요곡강도 1150±120kg/cm², 탄성을 6.58±0.25×10⁵ kg/cm²라고 보고하고 있다. 한편 Rao와 Boehm은 HAp소결체의 압축강도가 2110~2810kg/mm², Jarcho는 9350kg/cm²라 보고하였는데 이들 압축강도의 현저한 차이는 시편의 형태상의 차이에 기인한 것으로 보인다. 일반적으로 소결체의 압축강도는 시편의 높이/직경비가 감소할 수록 증가하는데 Jarcho들의 자료는 높이가 2mm 직경이 4.6mm인 시편을 기준으로 했고 Aoki들은 5×5mm, 길이 10mm인 正四角柱狀을 기준했으므로 이것을 높이/직경비로 환산하면 대략 4700kg/cm²로 된다. Jarcho들은 HAp소결체의 요곡강도를 연마하지 않은 시편에서 1997kg/cm²라고 하였는데 요곡강도는 표면상태와 결정입자에 의해 크게 변하므로 비교는 곤란하나 Aoki들의 그것과 큰 차이는 없는 것 같다. 이러한 성질들은 사람뼈의 압축강도 900~2300kg/cm², 요곡강도 300~1900kg/cm²와 비교할 때 충분하지는 않지만 비교적 힘을 강하게 받지 않는 부위에서는 골대용 재료로서의 가능성이 높아 많은 연구가 진행중이다. 기계적 강도의 문제는 소결온도를 높일 수록 치밀체가 되기 때문에 어느 정도의 개선은 가능하지만 생체와의 친화성에 있어서는 700~900°C일때 골형성능력이 가장 좋고 1000°C 이상이 되면 골형성능력을 저하시킨다는 것은 문제라고 생각된다.

5. 생체재료의 계면반응

생체재료의 연구를 역사적으로 볼 때 생체조직의 물리적 성질과 조화될 수 있는 재료를 먼저 찾고 그리고 생체조직에 대한 독성반응이 없으면서 친화성이 높은 쪽으로 진행되어 왔다. 이러한 접근방법은 궁극적으로 재료의 생체계면반응을 활성화적인 것

으로 부터 비활성적인 쪽으로 유도하였으나 매식체와 생체조직과를 분리시키는 섬유성 이물막을 피할 길이 없었다.

매식체와 섬유성 이물막과의 접합성은 약하기 때문에 매식체가 응력을 받으면 고정성이 약화되어 이물막의 두께가 더욱 증식하면 다음과 같은 결과를 초래하게 된다.

- ① 국소적으로 혈액공급이 억제되어 생체재료의 부산물이 침착되고 종양화가 일어난다.²⁴⁾
- ② silicone유방과 같이 매식체의 주위에 석회화된 이물막이 생기면 생체조직과의 역학적 성질이 맞지 않아 주위조직의 퇴화(deterioration)나 통증을 야기시킨다.²⁵⁾
- ③ 응력이 국소적으로 집중되면 생체조직에 기계적 손상이 일어나 통증을 유발시키거나 매식체의 고정이 어렵게 된다.²⁵⁾
- ④ 이물막의 계속적인 증식은 또한 혈액공급을 감소시키므로 W. B. C. 수준이 낮아지고 노폐물의 제거가 어려워져 염증유발이 되기 쉽다.⁹⁾
- ⑤ 이물막의 순환장애로 고분자나 금속의 부식산물물 더욱 축적하게 된다.²³⁾

이와같이 생체재료의 계면문제를 해결하려는 지금까지의 연구방법은 첫째 재료의 미세구조적인 측면에서 강구하는 방법, 둘째 재료의 화학적인 분해 즉 흡수율의 조절, 셋째 재료의 표면 반응성을 조절하는 것이다.

첫째 방법은 생체조직이 재료의 표면세공 속으로 증식해 들어갈 수 있다는 가설에 근거를 두고 있다. 즉 적당한 크기의 세공 속으로 내성장한 조직에는 혈액순환이 정상적으로 진행되어 생체조직의 활성을 유지할 수 있다는 것이다. 이 때 세공의 역할은 재료의 표면적을 넓혀주고 생체조직과의 기계적 결합(mechanical keying)력을 높여 주어 섬유성 이물막의 성장을 억제하게 되며 또한 기공율이 높을 수록(표면적이 높을 수록) 응력분산효과도 증가된다. 그러므로 생체재료에 다공성을 부여하면 이물막의 증식을 억제하게 된다.

세공의 다양한 크기에 대한 조직침입도의 정량적 분석에 의하면 직경이 50μm 이상일때 연조직의 내성장이 일어나고 직경이 100μm 이상일때 골성장이 일어난다고 한다.

두번째 방법은 생체재료인 이물질이 분해되어 조

직재생으로 대체된다는 의미에서 완전한 해결방법으로 보인다. 이 때 생체재료와 조직과의 차이가 거의 없는 것이 이상적으로 일종의 자가이식과 같은 방법이다. 그러나 실제로는 재료의 특정한 물리적 성질과 흡수에 수반하는 조직재생율의 속도론적 설계는 대단히 어려운 일이다.

흡수성 봉합사로 쓰이는 PGA(polyglycolic acid)나 PLA(polylactic acid)와 같은 고분자계는 생체 내에서 CO₂와 H₂O로 분해되는 것에 바탕을 두고 있다.¹⁷⁾ 이와같이 TCP나 저결정성 HAp는 경조직 내에서 대사산물이 될 수 있는 가용성 칼슘과 인산염으로 분해되기 때문에 이상적인 재료로 각광을 받는다.²⁸⁾

세번째 방법은 생리적 환경에서 재료표면이 선택적으로 반응성을 갖도록 설계되어 생체조직과 화학결합을 유도하려는 것이다. 이 방법은 재료의 설계나 제조에 다양성을 부여하기 때문에 기계적 고정 방법이나 흡수성 치환방법보다 이상적이나 실제로는 동일한 재료에서 기계적 성질의 특수성과 표면의 화학적 성질을 조화시키는 재료를 찾는 것은 어려운 문제이다. Bioglass나 고결정성 HAp와 같은 재료들이 여기에 속한다.

참 고 문 헌

1. A.P. Peroff, A.S. Posner; Science, 124, 583 (1958)
2. A.S. Posner, et al.; Nature, 188, 486 (1960)
3. L. Winard; Aum. Chim. 6, 941 (1961)
4. J. Calnan; Br. J. Plast. Surg. 16, 1 (1963)
5. G. Kohl, et al.; Z. Anorg. Allgem. Chem., 324, 313 (1963)
6. W.G. Neuman, M.W. Neuman; 荒谷眞平監譯 「骨の生化学」醫齒藥出版(1966)
7. E.E. Berry; J. Inorg. Nucl. Chem., 29, 317 (1967)
8. E. Hayek; Die Mineralsubstanz der Knochen. Klin., Wochens, 45, 857 (1967)
9. A. S. Posner; Physiol. Rev. 49, 760 (1969)
10. S.Y. Ali, S.W. Saj dera, et al.; Proc. Nat. Acad. Sci. 67, 1513 (1970)

11. K.J. Munzenberg; Biomineralization, 1, 67 (1970)
12. L.L. Hench, et al.; J. Biomed Mater. Res. Symp., 2 part 1, 117 (1971)
13. H. Aoki, K. Kato, et al.; Jap. J. Ortho. & Dent. Eng. 6, 50 (1972)
14. W.J. Waddell; Biochem. Biophys. Res., 49, 128 (1972)
15. H. Aoki, K. Kato, et al; Rep. Inst. for Med. & Dent. Eng. 7, 107 (1973)
16. S.F. Hulbert, F.W. Coke, et al.; J. Biomed Mater. Res., Symp. 4, 1 (1973)
17. T.M. Jocknicz, H.A. Nash, et al.; Contraception, 8, 227 (1973)
18. D.C. McConnell; [Apatite - Its Crystal Chemistry, Mineralogy, Utilization, and Geologic and Biologic Occurrences (Applied Mineralogy Vol. 5)] Springer-Verlag, Wien. N.Y. (1973)
19. K.J. Munzenberg, M. Gebhardt; Clin. Ortho. Rel. Res. 90, 271 (1973)
- 20) 金澤孝文, 門間英毅: 化學の領域, 27, 662, 752 (1973)
- 21) 青木秀希, 加藤一男: 齒科理工學雜誌, 14, 39 (1973)
22. H. Aoki, K. Kato, et al.; Rep. Inst. for Med. & Dent. Eng., 8, 101 (1974)
23. L.L. Hench, H.A. Paschall, W.C. Allen, G. Piotrowski; Natl. Bur. Stand. U.S. Spec. Publ. 415, 19 (1975)
24. I. Elsebai; Cancer J. Clin. 27, 100 (1977)
25. P. Ducheyne, A. Kagan, J.A. Lacey; J. Bone J. Surg. 60-A, 384 (1978)
26. J. Smahel; Plast. Reconstr. Surg., 61, 80 (1978)
- 27) 青木秀希, 加藤一男: 第36回 齒科理工學會抄録, p.30(1979)
28. K. de Groot; Biomaterials, 1, 47 (1980)
- 29) 青木秀希, 小木曾誠: アパタイトと人工齒根, 現代化學, 6, 17(1983)