

다공성 TiNi 생체재료의 생체적합성 및 의료적 활용

강지훈 · 김지순* · 남태현** · 강승백***

(주)바이오스마트

*울산대학교 공과대학 첨단소재공학부, 기계부품및소재특성평가센터(ReMM)

**경상대학교 재료공학부

***서울대학교 의과대학 정형외과, 서울시립보라매병원 정형외과

1. 서론

TiNi 형상기억합금은 특유의 형상기억특성, 초탄성은 물론 진동 감쇠 특성과 비자성 등 특이한 기능성과 부식특성, 생체적합성(biocompatibility) 등을 나타내어 생체용 소재(biomaterial)로서의 활용이 기대되고 있다. 특히, TiNi의 초탄성 특성은 인체골 등의 생체조직과 가장 유사한 것으로 알려져(그림 1), 상용 생체재료에서 보고 되고 있는 loosening 현상(이식재(implant)와 생체조직의 계면에서 신생조직의 낮은 집적도에 의해 헐거워져 분리되는 현상)이나 stress shield 효과(상호 커다란 물성 차이에 기인하여 인체조직이 약화되어 파괴되는 현상) 등의 문제점을 극복 할 수 있는 것으로 보고 되고 있다¹⁻²⁾. TiNi 형상기억합금은 정형외과를 비롯한 악안면외과, 치과, 일반외과 등의 의료분야에서 혈관, 요도, 식도 등 인체의 장기기관(organ and tissue) 확장용 스텐트(stent), 내시경 수술용 가이드와이어(guide wire), 치열교정용 와이어, 골절치료용 기구 등 다양한 형태로

상용화 되었으며, 현재국내외적으로 연구가 매우 활발히 진행되고 있다³⁻⁹⁾.

TiNi 형상기억합금 제조에는 용해, 압연, 신선(drawing)과 같은 소성가공 공정이나 일반 소결, Hot Pressing, Hot Isostatic Pressing과 같은 분말야금법이 사용되고 있다⁹⁾. 최근에는 고온자전반응합성(Self-propagating High-temperature Synthesis, SHS) 공정을 이용하여 다공성 구조를 갖는 TiNi 생체재료 제조에 관한 연구가 관심을 모으고 있다¹⁰⁾. 이는 사고나 질병 등의 원인으로 인체골이 손상되었을 경우, 다공성 구조의 인체골을 대체하기 위한 소재가 필요하고, TiNi 형상기억합금이 인체골과 유사한 골밀도와 기공구조를 갖는 소재로 제조되어 인체에 적용될 경우, 기존 상용 다공성 대체 재료에 비해 많은 장점이 있을 것으로 기대되기 때문이다. 즉, 초탄성을 나타내지 못하는 상용 생체재료와는 달리 stress shield 효과를 현저히 줄일 수 있어 다공체로의 인체조직 내 방성장(bone ingrowth)을 매우 효과적으로 유도할 수 있을 뿐 아니라, 접촉면적의 증가로 고정(fixation)에

σ, ycr.ед.

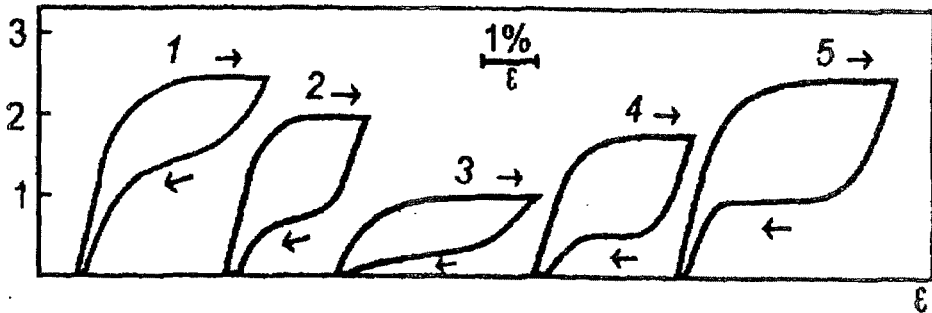


그림 1. 여러 생물학적 재료와 TiNi 형상기억합금의 탄성거동을 나타내는 응력-변형률 곡선. (1. Hair, 2. Human bone, 3. Collagen, 4. Tendon, 5. TiNi 형상기억합금)²⁾

대한 초기안정성이 확보되어 시술 후 회복기간이 단축되고 임상에서의 성공률 또한 크게 제고될 수 있을 것으로 기대되고 있기 때문이다¹⁻²⁾.

2. 다공성 TiNi 생체재료의 국내외 활용 현황

TiNi 다공체 제조를 위해 사용되는 고온자전합성(SHS) 공정은 반응물 원소 간의 발열 반응에 의해 형성되는 연소파(combustion wave)의 진행으로 최종 생성물을 제조하는 공정으로(그림 2), 공정이 간단하고, 고온의 연소온도에서 표면 불순물들이 기화됨으로써 반응물 보다 최종 생성물의 순도가 높아진다는 이점이 있으며, TiNi와 같은 금속간화합물계에서는 기공형성이 용이하여 다공체의 제조에 매우 적합한 공정이다¹¹⁻¹³⁾. 특히, 공정변수를 조절하여 연소과정을 제어함으로써 기공도와 기공크기의 조절이 가능하고, 3차원적으로 기공이 서로 연결된 개방성 기공구조의 인체골과 유사한 특성을 갖는 다공성 TiNi 생체재료를 제조 할 수 있다(그림 3).

국내외적인 활용 현황을 살펴보면, 러시아에서 연구와 활용이 가장 활발하여 30여 년 전부터 인체에 적용하여 임상 데이터와 생체적합성 자료를 바탕으로 정형외과를 비롯한 척추정형, 신경외과, 악안면외과, 비뇨기과, 일반외과, 치과 등 다양한 분야에서 이 식재로서 활용되고 있다¹⁴⁾(그림 4). 중국 및 독일 역시 악안면외과와 정형외과에 사용되고 있다¹⁵⁻¹⁷⁾.

외국에 비해 국내는 학계에서 일부 TiNi 소재 제조에 관련한 SHS 연구를 기공이 없는 고밀도(dense material) 재료 제조 연구에 집중되어 있었고 사업화의 목적으로 연구가 진행된 바 없었다. 그러나 최근에는 이미 (주)바이오스마트가 국내식품의약품안전청

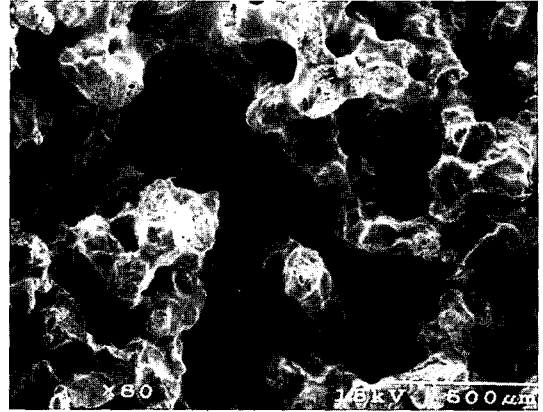


그림.3. 고온자전합성공정에 의해 제조된 다공성 TiNi의 전형적인 기공구조.

(Korea Food and Drug Administration, KFDA)로부터 고밀도 TiNi 형상기억합금으로 구성된 정형외과 영역의 골절치료용 기구(그림 5)의 허가를 얻은 바 있으며, 최근 다공성 TiNi 형상기억합금 의료기기 제조 및 제작에 관한 일관 공정을 갖추고 산업자원부, 보건복지부 등의 연구개발 자금 지원 및 기업 투자를 유치하여 사업화를 추진하고 있다. 이 사업에는 국내의 산학연 infra 구축을 통한 제조, 응용기술 개발, GLP(Good Laboratory Practice) 시스템에 의한 장기독성(만성독성 및 발암성) 연구와 동물이식시험을 통한 유효성 연구가 포함되어 있다. 현재 정형외과 또는 척추정형외과 영역의 인체골 대체 재료 개발, 추간체 고정 보형기구(intervertebral cage system) 등의 기구를 비롯한 다양한 의료기기를 제작하고 있어 향후, 빠른 사업화가 기대 된다(그림 6). 그러나, 아직까지 다공성 TiNi 형상기억합금을 생체 재료로 활용하고자 하는 예가 전무한 상황이므로 국

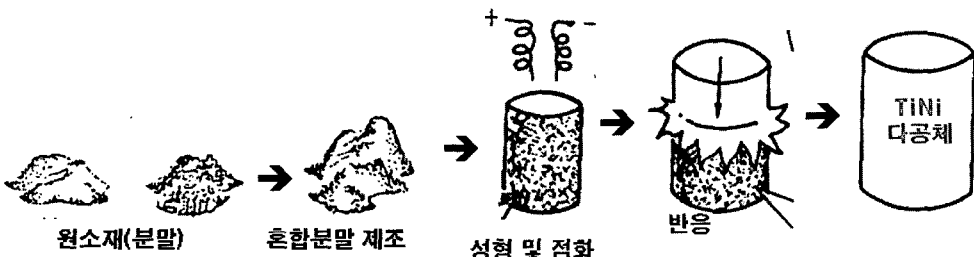


그림. 2. 도식화된 고온자전합성공정.

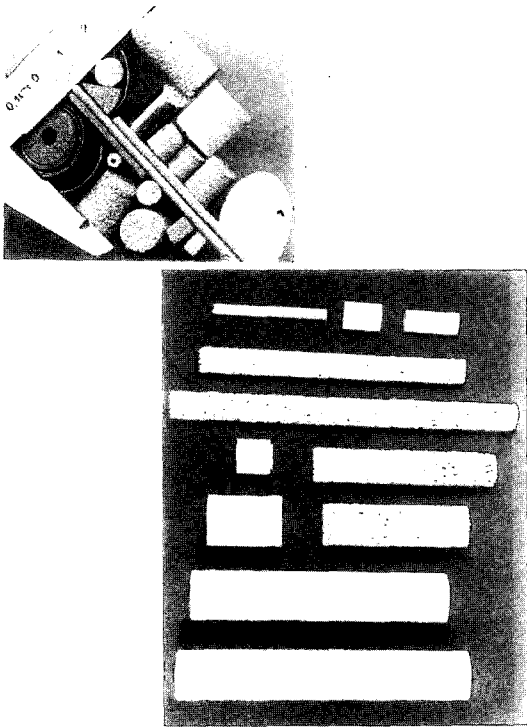


그림. 4. 다공성 TiNi 생체재료로 구성된 다양한 형태의 의료용 제품.

외에서 가장 많이 활용된 악안면외과 및 정형외과 영역에서의 활용 현황을 소재 특성 및 생체적합성 연구결과를 함께 후술하고, 이어 생체적합성에 대한 연구결과도 간단히 소개하고자 한다.

3. 다공성 TiNi 생체재료의 정형외과 및 악안면외과 영역에의 적용

일반적으로 다공성 재료의 장점은 재료내부에 형

성된 기공 속으로 조직을 내방성장 시키고 주위 생체조직 또는 신생조직과의 결합을 유도하여 생물학적인 고정을 이룰 수 있다는 것이다. 이러한 측면에서 고려되어야 할 것은 기공도, 기공크기 등 다공체의 기공구조이다. Simske¹⁸⁾에 의하면 SHS 공정에 의해 다공체가 약 50%의 기공도로 제조되어졌을 경우, 30% 기공도의 다공성 Hydroxy-Apatite(HA) 보다 초기 뼈의 내방성장을 매우 크게 할 수 있음을 제시하였고, 이는 표면적 증가에 기인하는 것으로 보고하였다. 또 기공내부로 생체조직이 내방성장한 후, 단면부의 기공도가 토끼의 cranial 골과 유사하여, 적어도 구조적으로는 실험군의 골밀도와 같아 다공성 TiNi 생체재료의 in-vivo 적합성이 매우 우수하고, 주위의 경조직이나 이식재가 외력에 의해 손상을 입었을 경우에도 역학적으로 안정하여 이식부위에 원래의 형태를 유지하며 존재한다고 보고하였다. 이러한 TiNi 재료의 초탄성과 높은 강도의 특성은 정형외과 용 이식재의 제 1후보임을 제안하였다. 또한 골 조직이나 이식재 주위의 혹독한 상처 없이 골 안으로 삽입할 수 있는 이점과 여분의 외력이나 저작에 의해 유도된 외력을 저지함으로써 이식재의 초기 안정성 및 고정력을 좋게 하는 부가적 이점을 제안하였다.

Itin¹⁹⁾ 등은 40-50% 정도의 기공도를 갖는 TiNi 다공체가, 체온에서 회복 가능한 변형률이 2%인 인체골과 동일하게 약 3.2% 정도의 회복 변형율을 나타낸다고 보고하였다. 이는 초탄성 특성을 지닌 다공성 TiNi 이식재가 주위의 생체조직이 탄성변형 한계 내(2%)에서 변형되었을 경우, 이식재와 주위 조직과의 결합을 유지한 채, 이식재는 인체골과 함께 변형되고 원래 형태로 회복 될 수 있음을 의미한다.

인체조직의 내방성장을 위한 기공의 적정 크기는 100-400 μm 으로 알려져 있다²⁰⁻²¹⁾. 다공성 구조가 초

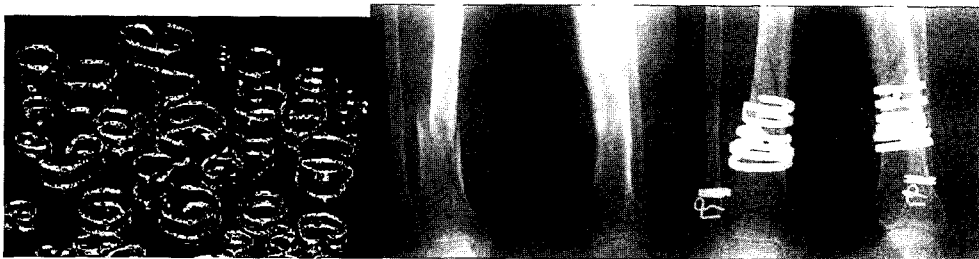


그림. 5. 국내식약청 허가 제품인 정형외과용 골절치료기기(좌) 및 골절환자에 적용한 전(중간)과 후(우)의 방사선 촬영결과. ((주) 바이오스마트 제공).

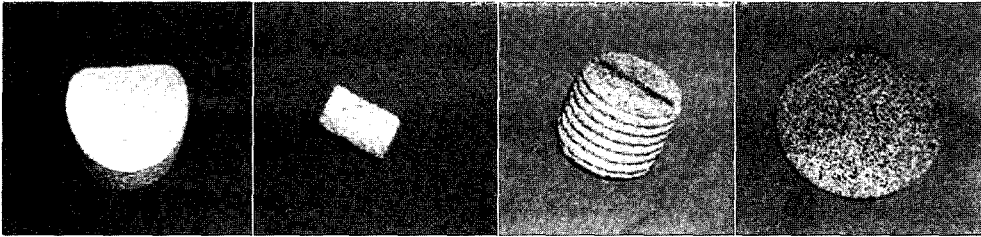


그림. 6. 고온자전합성 공정으로 제조된 다공성 TiNi 생체재료의 다양한 디자인. ((주) 바이오스마트 제품)

기의 급속한 연골성장을 유도하였고, 시간의 경과에 따라 이식재 내부의 골의 성숙도를 더하게 되었다. 개방성 기공구조(3차원적으로 연결된) 또한 연속적인 뼈의 성숙과 골조직 성장을 유지하기 위한 연결된 도관적 역할을 수행한다. 이러한 구조는 Haversian과 Volkmann의 canal의 도관 모습을 나타내는 뼈의 구조에서 단면의 모습과 비슷한 모습이다. 연결된 기공 구조는 인체골의 가지런함과 안정성을 증대시키고, 피로저항성을 증대시킨다²²⁾. 150 μm 이하의 기공크기에서 미소운동에 대한 역학적 안정성은 인접한 골조직의 재흡수와 연골 성장의 저해의 결과로 나타나는 이식재의 미소운동을 줄인다. 인접한 골조직과의 계면에서의 기계적인 호환성은 이식재 내로의 조직 내방성장에 영향을 미친다. 즉, 이식재와 조직의 계면에서 부여된 응력의 전달에 의해 Stress Shield 효과를 줄이면서 내방성장을 유도한다. 따라서 인체골에 대한 이식재의 기공도(기공크기, 분포의 견지에서)를 최적화함으로써 이식재와 주위 조직사이의 응력 전달을 효율적으로 증대시킬 수 있다. 최근의 연구 결과에서는 기공의 공간이 적절한 조직의 회복과정과 내방성장을 위한 인자가 된다고 제시되었다.

4. 다공성 TiNi 생체재료의 생체적합성

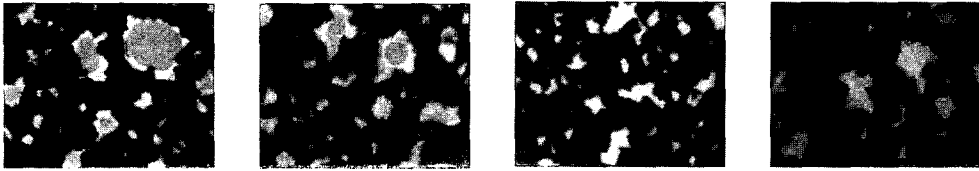
다공성 TiNi의 높은 표면적은 부식저항성을 저해할 것이라고 예상케 하지만 많은 in-vitro 및 in-vivo의 연구결과에서는 생체적합성이 우수한 것으로 보고되고 있다.

Putter²³⁾ 등은 TiNi, Ni, Ti의 plate 위에 인체 fibroblast 세포분열의 급가를 이용한 연구에서 TiNi의 생체적합성은 Ti의 생체적합성과 거의 동일하다고 보고하였다.

Simske와 Sachdeva¹⁸⁾ 등과 최근 Ayers 등은 토끼의 crania 내부에 삽입된 다공성 TiNi 내부로의 조직 성장은 6주째부터 형성되고, 골과의 접촉 또한 cranial 경조직으로 구성되었음을 보고하였다. 고순도의 다공성 TiNi 형상기억합금을 비글견(Beagle dog)에 3, 6, 12, 17주까지 이식하여 주위의 반응, 조직 관찰, 금속성분의 정량분석 등 조사를 행한 결과, 조직적인 역반응과 알레르기 반응은 물론 국부적인 부식현상 및 일반적인 부식 현상도 관찰되지 않았으며, 여러 인체 장기기관의 금속성분 정량 조사에서도 이식재에 의한 오염의 소견은 확인되지 않았다고 보고하였다.

Takeshita²⁴⁾ 등 및 Berger-Gorbet²⁵⁾ 등도 정량적인 histomorphometry를 이용하여, 쥐의 tibia에 이식된 TiNi가 점진적으로 세포층으로 뒤덮이는 것을 168일 동안 관찰하였다. 또한 immunohistochemistry 방법을 이용하여 생체적합성을 조사해 본 결과, 토끼의 tibia에 삽입된 TiNi screw가 cp-Ti, Vitallium, Duplex austenitic-ferritic STS(SAF) 및 316 L STS 등과 비교 시, 차이가 없는 동일한 골전도성을 나타내는 것으로 보고하였다. 중국과 러시아에서 TiNi를 craniofacial bone에 사용한 임상학적인 결과에서도 전혀 유해 반응이 없는 것으로 보고 되고 있다.

TiNi 형상기억합금의 우수한 생체적합성은 전술한 바와 같이 최근 많은 저자들에 의해 보고되고 있으며, 미국 식품의약품안전청에서도 TiNi 형상기억합금을 이용한 삽입물에 대하여 유효성이 확인되면 허가하고 있다²⁶⁻²⁹⁾. 실제 건(tendon)이나 관절막 손상시 이를 골에 고정하는 고정장치인 Mitek(TiNi 형상기억합금으로 제조됨)등은 미국 FDA로부터 허가를 얻어 시판되고 있다. 본 저자들의 연구에서도 다공성 TiNi 형상기억합금의 세포적합성은 매우 우수한 것



(3일) (x40) (7일) (X40) (16일) (x40) (21일) (x40)

그림. 7. 다공성 TiNi 기공의 내부가 시간의 변화에 따라 생체조직으로 채워지는 모습.

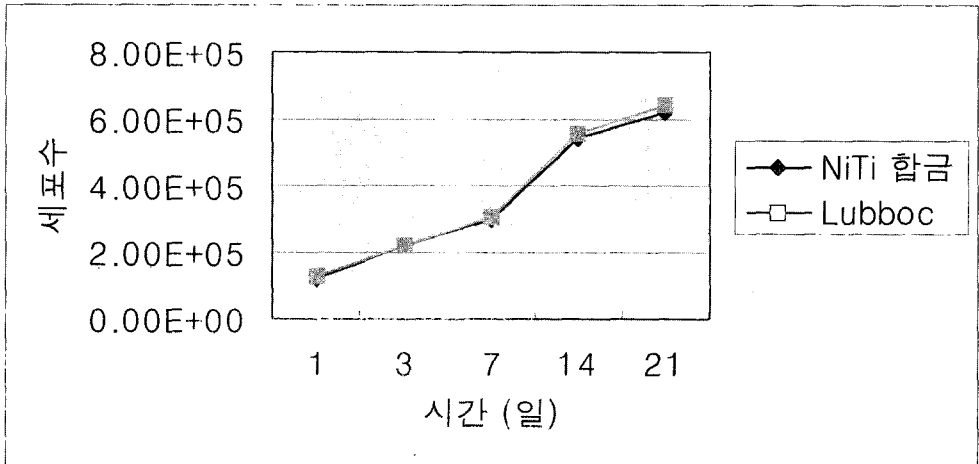


그림. 8. TiNi 다공체와 LUBBOC 제품의 골아세포(MC3T3-E1) 성장도 비교.

로 나타났으며(그림 7), 정상적 세포성장수에 있어서도 현재 임상에서 사용되고 있는 LUBBOC(폐지뼈)과도 차이가 없었다(그림 8).

HA(hydroxy-apatite)나 Calcium phosphate와 같은 다공성 생체재료나 생체분해성 다공성 생체재료는 생체적합성과 골전도성에 있어 비교적 양호한 결과를 보여 실제 임상에서 많이 사용되고 있고 응용되고 있다. 그러나 이러한 생체재료는 기계적인 초기 안정성이 매우 취약하여 다른 보조 장치 없이 단독으로 사용은 거의 불가능하다^{30,31}). TiNi 다공체는 이런 점에서 매우 우수한 기계적 안정성을 나타내고 있을 뿐 아니라 인체골과 유사한 초탄성을 지니고 있어 기존의 다공성 재료를 이상적으로 대체할 수 있을 것으로 기대된다.

최근 조직 공학이 발달하면서 3차원 배양을 통한 세포의 표현형 유지하게 하는 이상적인 scaffold의 개발을 위해 많은 연구가 진행되고 있다. 물론 생분해성 재료와 비교할 때 자연 분해 불가능하다는 단점은 있지만, 오히려 안정적인 기계적 특성으로 그 용

용분야에 따라서 큰 장점이 될 수도 있다. 기공 간의 상호 연결성은 세포의 성장에 있어 주요한 역할을 한다. 기존의 다공성 scaffold 등은 상호 연결성이 부족하여 골내성장에는 한계가 있는 것으로 보고 되고 있고, 최근에는 암모늄 등이 발포되면서 형성되는 scaffold들이 최근 개발되고 있다. 다공성 TiNi 형상 기억합금은 체액 등과의 젖음성도 우수할 뿐 아니라 기공 구조에 따른 모세관 현상과 초탄성 등으로 scaffold와 인공골로서 이상적인 조건을 갖추고 있다고 할 수 있다.

6. 결 론

다공성 TiNi 형상기억합금 생체재료의 의료적 적용의 장점으로서는 우수한 생체적합성, 기공 속으로의 조직 내방성장, 주위 인체골 또는 생체조직과의 결합을 통한 확고한 고정 및 초기 역학적 안정성, 체내에서 인체조직과 유사한 초탄성 등을 들 수 있다. 상용 생체이식용 재료들을 능가하는 이러한 장점은 정형

외과, 악안면외과 등 여러 의료분야에서 지금까지와는 또 다른 외과적 치료 기술에 활용될 수 있을 것이며, 국내에서도 빠른 상용화가 이루어질 것으로 기대된다.

참고문헌

1. C. Trepanet, N. Tabrizian, J. Biomed. Mat. Res. **43** (1998) 433.
2. V. E. Gunter: Shape-Memory Implant Materials, Med. Eng. Center of SMA (2000) 419.
3. P. P. F. Kuo, P. J. Yang, Y. F. Zhang, H. B. Yang, Y. F. Yu, K. R. Dai, W. Q. S. Lu: Orthopedics **12** (1989) 68.
4. M. Assad, E. A. DesRosiers, L.H. Yahia, and C. H. Rivard, Proceed. Soc. Biomater., Boston: (1994) 297.
5. H. Ohnishi, E. Tsuji, M. Miyaga, T. Hamada, Y. Suzuki, T. Nabeshima, T. Hamaguchi, and N. Okabe: Second World Congress on Biomaterials (1984) 183.
6. J. W. Edie, G. F. Andreasen, M. P. Zaytoun: Angle Orthod., **51** (1981) 319.
7. J. L. M. Putters, D. M. K. S. Kaulesar Sukul, G. R. de Zeeuw, A. Bijma, and P. A. Besselink: Eur. Surg. Res **24** (1992) 378.
8. C. M. Agrawal: JOM (1998) 287.
9. B. Y. Li, L. J. Rong, Y. Y. Li and V. E. Gjunter, Acta Mater., **48** (2000) 3895.
10. 김지순, 강지훈, 양석균, 정순호, 권영순: 한국분말야금학회지 **10** (2003) 34.
11. Z. A. Munir : Ceram. Eng. Sci. Proc. **4** (1978) 519.
12. J. Surbrahmanyam, M. Vijayakumar : J. Mat. Sci. **27** (1992) 6249.
13. V. I. Itin, V. E. Gjunter, L. A. Monasevitch and YU.F. Yasenchuk, International Journal of Self-Propagating High-Temperature Synthesis **1(2)** (1992) 294.
14. 강지훈, 김지순, 강승백, 남태현, 박동근: 재료마당, **13** (2000) 42.
15. Shabalovskaya SA: Biomed Mater Eng **6** (1996) 267.
16. Dai K: Biomed Mater Eng **6** (1996) 233.
17. Airoldi G, Riva: Biomed Mater Eng **6** (1996) 299.
18. Simske SJ, Sachdeva R: J Biomed Mater Res **29** (1995) 527.
19. Itin VI, Gyunter VE, Shabalovskaya SA, Sachdeva R: Mater Characterization **32** (1994) 179.
20. Klawitter JJ, Hulbert SF: J Biomed Mater Res **2** (1971) 167.
21. Hulbert SF, Young FA, MATHews RS, Klawitter JJ, Talbert CD, Stelling FH: J Biomed Mater Res **4** (1970) 433.
22. Eppley BL, Sadove AM: J Craniofac Surg **1** (1990) 191.
23. Putter JLM, Kaulesar Sukul DMKS, deZeeuw GR, Bijma A, Besselink PA: Eur Surg Res **24** (1992) 378.
24. Takeshita F, Takata H, Ayukawa Y, Suetsugu T: Biomaterials **18** (1997) 21.
25. Berger-Gorbet M, Broxup B, Rivard C, Yahia LH: J Biomed Mater Res **32** (1996) 243.
26. W. J. Buchler and F. J. Wang: Ocean Eng **1** (1968) 105.
27. J. Ryhanen, E. Niemi, W. Serlo, E. Niemela, P. Sandvik, H., Pernu, and T. Salo: J Biomed Mater Res **35** (1997) 451.
28. L. S. Castleman, S. M. Motzkin, F. P. Alicandri, and V. L. Bonawit: J Biomed Mater Res **10** (1976) 695.
29. M. Assad, S. Lombardi, S. Berneche, E. A. Desrosiers, L. H. Yahia, and C. H. Rivard: Ann Chir **48** (1994) 731.
30. R. W. Bucholz: J Orthop Trauma **3** (1987) 260.
31. C. N. Cornell: Orthop Clin North Am **30** (1999) 591.