

치과용 조직유도재생 멤브레인 재료

단국대학교 치과대학 생체재료학교실

조교수 김 해 원

1. 서 론

조직유도재생 (guided tissue regeneration : GTR) 기술은 1976년 이론적 가설로 시작하여 1980 년대에 임상결과들이 보고되면서 오늘날에는 매우 널리 사용되는 치과영역의 치료법 중 하나이다. GTR기술의 핵심은 얇은 멤브레인 (또는 차단막)을 결손부위에 삽입하여, 인접한 상피세포나 바람직하지 못한 세포가 들어오는 경로를 차단하고 원하는 특정한 세포만을 재분포하여 건강한 치주조직을 재생하는 것이다. GTR 개념에서 출발한 GBR(guided bone regeneration) 역시 멤브레인을 이용하여 periodontal pocket 내 원하는 경조직(bone, cementum 등)의 형성을 유도하고자 하는 기술이다. GBR은 특히 오늘날 임플란트의 보급이 대중화 되면서 식립에 필요한 골량과 골질을 충분히 확보하기 위해 골이식 재료와 함께 널리 사용되고 있다.

GTR/GBR멤브레인으로 사용되는 재료의 종류는 매우 다양하며, 상업적으로 개발된 제품만도 전세계

적으로 수십여 가지가 넘는다. 선진국을 중심으로 기존의 자가이식에 의한 GTR/GBR치료보다는 동종/이종조직을 이용하여 가공/처리하여 사용하는 경우나 화학적으로 합성한 인공 멤브레인의 수요가 계속 증가되고 있는 추세이다. 이는 크게 비흡수성과 흡수성 멤브레인으로 구분할 수 있으며, 콜라겐(collagen)이나 합성 고분자가 대부분이다. 또한 최근에는 새로운 바이오 소재들이 연구 개발되고 있으며 조만간 GTR/GBR멤브레인으로의 응용이 기대된다.

이들 GTR/GBR멤브레인은 구조 및 물리화학적 특성이 매우 다양한데, 멤브레인이 지녀야 할 요소인 세포 친화성(cell compatibility), 생체활성(bioactivity), 기계적 강도, 공간유지능(space maintenance), 흡수속도 등에서 크게 차이가 나기 때문에, 임상적 응용 시 신중한 선택이 필요하다. 여기에서는 향후 적절한 임상적 응용을 위해 현재 이용되거나 전세계적으로 연구개발 중인 다양한 GTR/GBR멤브레인의 종류 및 특성 등에 관해 알아보고자 한다.

임상가를 위한 특집 3

표1. 조직유도재생 멤브레인의 종류

구분	재료	특성	상품
비흡수성	Polytetrafluoroethylene (PTFE)	우수한 강도 및 공간유지능, 낮은 세포친화성, 비흡수-이차술 필요	Gore-Tex Regenerative Membrane, TefGen Regenerative MembranesTM, Cytoflectm
	천연고분자 Collagen type I, Silk fibrion	빠른 흡수, 세포친화성 우수, 공간유지능 취약, 흡수속도 조절 어려움	Tutoplast® dura, Lyophilized human dura mater, Biosorb collagen membrane, Bio-Gide®, Biomend, Biomend ExtendTM, OSSIX, Neomem, Hypro-Sorb
흡수성	합성고분자 Poly(lactic acid) (PLA), Poly(glycolic acid)(PGA), Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)	생흡수성, 초기 강도저하, 염증 반응 유발 우려	Gore Osseoquest, Gore Resolute XT, Biomesh, Atrisorb, Atrisorb-Free Flow, Epi-Gide, Vicryl
기타	복합체/하이브리드 Collagen-hydroxyapatite, PLA-calcium phosphate, PCL-CaCO3, Collagen-bioglass	생체활성 무기물 함유, 고분자에 비해 우수한 골형성능 / 골 세포 분화능, 높은 탄성계수 / 강도	연구개발단계

2. 비흡수성 멤브레인

GTR/GBR멤브레인의 조직형성에 영향을 미치는 요인으로는 공간유지 능력, 적절한 기계적 강도, 차단 효과, 생체 내 흡수/분해 속도, 생체활성, 세포 및 조직 적합성, 그리고 임상적 편의성 등을 들 수 있는데, 이 중 공간유지 능력은 차단막으로서 지녀야 할 가장 기본적인 요소라 할 수 있다. 공간 유지능은 재료의 기계적 성질 중 stiffness와 관계가 있는데, stiffness가 높은 소재일수록 새로운 조직이 충분히 자랄 때까지 공간을 유지하는 능력이 좋아 차단효과가 크다고 할 수 있다. 이러한 기본적 요소에 충실한 것이 바로 비흡수성 멤브레인인데, 그 중 가장 널리 이용되어 왔으며, 임상에서 오랫동안 검증되어 온 소재가 바로 polytetrafluoroethylene (PTFE)이다.

그 구조는 polyethylene의 수소를 모두 불소로 치환한 것으로 흔히 테프론 (Teflon)이라 부르는 합성 고분자로서 열 및 화학적 안정성이 매우 높고 소독도

간편하다. 대표적인 상품으로는 Gore-Tex Regenerative Membrane (Core and Associates Inc.), TefGen Regenerative MembranesTM (Lifecore Biomedical, Inc), Cytoflectm (Unicare Biomedical Inc) 등이 있다 (표 1). 특히 Gore-Tex Regenerative Membrane은 1986년 소개된 이래 임상적으로 가장 널리 이용된 소재라 할 수 있다. 그 형태는 submerged, transgingival, Ti-reinforced 의 타입이 있는데, submerged 타입은 골유도재생술에 많이 쓰이며, 치밀한 내부와 열린 외부의 2중 구조로 되어 있어 내부는 감염방지의 차폐 기능을 지닌다. Transgingival형태는 치주조직의 재생술에 주로 쓰이며, Ti-reinforced 타입은 PTFE에 Ti frame 이 포함되어 있어 원하는 형태로 구부러 사용할 수 있어 형태 유지에 용이하다. PTFE 관련 조직재생멤브레인은 오랫동안 임상적으로 이용되어 왔기 때문에, 관련 논문이 상당히 많다. 무엇보다 PTFE멤브레인은 다른 흡수성 멤브레인들에

비해 높은 stiffness로 인해 공간유지능 및 차단효과가 우수하지만, 상대적으로 세포친화성이나 생체활성이 떨어지며, 조기노출 될 경우 박테리아에 감염되어 문제를 발생시키는 경우가 종종 보고되고 있으며, 4~6주 정도에 2차 제거 수술이 필요하다는 단점이 있다.

3. 흡수성 멤브레인

3.1. 천연고분자

흡수성 멤브레인은 크게 천연고분자와 합성고분자로 나눌 수 있다. 이 중 현재 널리 이용되는 천연고분자는 콜라젠 (주로 type I)으로 이는 동물 (소의 tendon)이나 타인의 조직(dura)에서 채취하여 화학적으로 가공 처리한 것이다. 콜라젠은 우리 몸을 구성하는 가장 흔한 단백질로서 치주 및 골조직을 구성하는 대표적인 성분이다. 따라서 콜라젠은 오래전부터 이미 생체 내 조직을 대체하기 위한 다양한 용도로 이용되어 왔다. 그러나 타 조직에서 유래된 물질이기 때문에 항원성과 관련된 면역거부반응의 문제를 내포하고 있어 telopeptides를 제거하는 등 화학적으로 가공 처리하여 이용하고 있다. 처리된 콜라젠 멤브레인은 일반적으로 세포 부착 및 증식 반응이 매우 우수하고 이물질 반응이 적는 등 생체적합성이 탁월하다고 알려져 있다.

그러나 제품별 다양한 생산가공을 통해 얻어진 콜라젠 멤브레인은 생체 내 안정성이나 기계적 물성이 매우 다양하고 대부분이 오랫동안 지속되지 못하는 단점이 있다. 실제 체내에서 콜라젠은 tendon이나 ligament와 같이 높은 응력을 지탱하는 조직의 주 성분이므로 인장강도에 대한 저항성이 매우 높고 결합력이 좋다. 그러나 콜라젠을 처리하여 상품화한 경우에 그러한 특성을 유지하지 못하는 경우가 대부분이다. 일반적으로 높은 강도유지와 생분해 저항성을 위

해 가교(cross-linking)를 시키는데, 그 방법 또한 다양하다. 그 때문에 생체 내에서 효소인 collagenase에 의한 분해는 제품마다 달라 4~38주 정도로 매우 다양하게 보고되고 있으며, 강도를 유지하는 부위에서는 그 쓰임이 다소 제한적이다. 현재 개발된 제품으로는 Tutoplast® dura, Lyophilized human dura mater, Biosorb collagen membrane, Bio-Gide®, Biomend, Biomend Extend™, OSSIX, Neomem, Hypro-Sorb 등이 있다.

3.2. 합성 고분자

흡수성 차단막으로 응용되는 합성 고분자로는 poly(α -hydroxyl acid) 계통의 poly(lactic acid) (PLA), poly(glycolic acid)(PGA), 그리고 이들의 공중합체인 poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) 가 대표적이다. 이미 다른 용도의 생체재료로서 수술용 실 (suture), 뼈 고정재 (bone plate/screw/pin), 인공혈관, 조직공학용 지지체 (scaffolds), 약물전달체 (drug delivery system) 등으로 널리 이용되고 있는데, 이는 FDA 승인을 얻은 몇 안되는 생분해성 합성 고분자이기 때문이다.

이미 치과용 멤브레인으로도 다양한 상품명으로 개발되어 있으며, Gore Osseoquest, Gore Resolute XT, Atrisorb, Atrisorb-Free Flow, Epi-Gide 등이 있으며 대표적이며, 국내에서도 Samyang사의 Biomesh 가 있다. 영양공급 및 차폐기능 등을 고려하여 형상과 기공 구조가 서로 다른 층으로 이루어진 층상 구조가 많으며, 생체 내 분해속도는 조성과 형상에 따라 차이가 난다.

이들 고분자는 생체 내에서 가수분해에 의해 젖산과 글리콜렌으로 분해되어 생체 내 대사산물로 전환되는데, 분해 메커니즘은 표면에서부터 이루어지는 surface erosion 형태가 아닌 수분이 내부까지 침투해서 전체적으로 결합이 끊어지고 분해가 일어나는

bulk degradation 에 의한 것이다. 그 때문에 생체 내에서 흡수될 때 분자량(molecular weight)의 감소는 초기 이후 지속적으로 일어나지만, 외관상 변화나 강도의 감소는 어느 순간에 가서야 급격하게 일어남을 알 수 있다. 또한 분해되는 산물인 산(lactic acid, glycolic acid) 이므로 이들에 의해 주위의 pH가 낮아지게 되고 분해가 가속화 된다. 따라서 생분해성 합성고분자 멤브레인은 비흡수성인 PTFE에 비해 비록 생체 내에서 완전히 흡수가 되는 장점이 있지만 급격한 강도의 저하와 더불어 염증반응이 환자에게서 자주 발견된다. 그럼에도 불구하고 합성소재인 PLA 및 PLGA로 이루어진 치주재생용 멤브레인은 다양한 상품으로 개발되어 있다. 이는 무엇보다 합성소재로서 지닌 장점, 즉 면역거부반응이 없고, 가격적 안정성을 지니며 무엇보다 균일한 특성을 지닌 소재를 다량으로 제조할 수 있다는 특성 때문이다.

특히 PLGA 공중합체는 PLA와 PGA의 혼용 비율에 따라 물리 화학적 특성, 기계적 강도 및 생분해 속도를 다양하게 조절할 수 있다는 장점이 있다. 순수한 PLA의 경우 24개월 이상의 생분해 기간이 소요되나, PGA와의 공중합체에 따른 PLGA의 생분해는 1~12개월로 단축될 수 있다. 강도 또한 약 10~100 MPa 정도까지 다양하다고 보고되고 있다.

4. 최신 연구개발 소재

4.1. 나노복합조성 멤브레인

기존의 치과용 멤브레인이 조직이 형성될 시간 동안 차단막으로서의 수동적 역할을 수행하였다면, 차세대 멤브레인의 연구개발 방향은 원하는 조직을 선택적이고 빠르게 형성하는데 능동적으로 기여하는 소재 개발로 나아가고 있다. 이는 멤브레인 재료의 화학적 조성을 개선하고자 하는 연구와 더불어, 나노 구조의 새로운 형상을 지닌 소재 개발에서 어느 정도 그 해답을 찾

아볼 수 있다. 물론 생체활성인자인 성장인자나 BMPs (bone morphogenetic proteins)등을 함유시켜 조직형성을 촉진시키고자 하는 연구도 진행되고 있는데, 여기서는 재료의 조성 및 형상을 제어한 연구들을 중심으로 다루고자 한다.

최근 그 중요성이 커지고 있는 GBR 멤브레인의 경우 다양한 일련의 연구 결과들이 보고되고 있는데, 그 중 대표적인 것이 바로 기존의 생분해성 고분자에 생체활성 무기물을 복합화한 것이다. 뼈를 이루는 대표적인 무기물 성분인 수산화아파타이트(hydroxyapatite : HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)를 콜라젠과 함께 복합화 한 최근의 연구에서는 콜라젠(bovine skin, type I) 과 수산화아파타이트가 20%, 40% 첨가된 나노단위의 복합체를 균일하게 형성하고 이를 멤브레인의 얇은 막으로 제조하였다. 기존 콜라젠 멤브레인에 비해 인장강도 및 탄성계수가 2.5~5배 이상 높았으며, 콜라젠 분해효소(collagenase)에 대한 저항성이 크게 향상되었다. 이는 뼈의 구조에서처럼 나노 단위로 융합된 수산화아파타이트 나노 결정들이 미소 강도를 증진시켰으며, 콜라젠과 결합을 통해 분해에 대한 저항성을 높였다고 설명하였다. 기존 콜라젠 멤브레인이 낮은 강도와 공간유지능, 그리고 분해저항성에서 취약점을 보였다면 분명 수산화아파타이트와의 나노복합체는 그러한 단점을 극복할 대안으로 사료되며, 뼈를 모방한 화학적 구조를 지니고 있어 우수한 골재생 능력을 보일 것으로 향후 많은 응용이 기대된다. 무기물의 원료로서 수산화아파타이트 이외에 생체활성을 나타내는 유리질을 사용한 연구도 최근 진행되었는데, 생체활성을 나타내는 유리(bioactive glass)를 나노 단위로 제조하고, 이를 콜라젠 용액과 하이브리드를 통해 나노구조 멤브레인을 제조한 것이다. 특히 콜라젠 섬유상과 긴밀한 하이브리드 구조를 이루는 수십나노미터 크기의 무기물 가닥들은 콜라젠 매트릭스의 강도를 향상시키고, 골세포 분화능을 크게 증진시켰다.

천연고분자에 비해서 합성고분자인 PLA 등과 생체

활성 무기물을 나노복합화 하는 데는 제약이 따른다. 이는 합성고분자가 소수성(hydrophobicity)을 띄고 있기에, 친수성인 수산화아파타이트나 생체활성유리와 복합화할 때 분산 문제 등으로 나노 단위로 복합화 하는데 공정상 어려움이 있기 때문이다. 그럼에도 불구하고 PLA-생체유리, PLA-CaCO₃, PLA-인산 칼슘입자 등의 복합 멤브레인은 기존의 생분해성 고분자에 비해 월등히 우수한 골세포 분화능 및 골형성능을 지니고 있음이 보고되고 있다. 또한 첨가한 무기질 성분에 의해 분해 시 발생하는 pH 감소를 완충해 주는 등 PLA가 지닌 문제점을 해결해 주고 있다. 최근 솔-젤로 제조한 생체활성 유리 나노성분을 PLA와 나노복합화한 멤브레인의 경우, 탁월한 미네랄화 효과 및 골세포 분화 능력을 보이고 있다. 이외에 다양한 조성의 유-무기 복합 멤브레인이 실험실 차원에서 개발되고 있으며, 향후 (전)임상적 결과를 토대로 기존의 GBR/GTR 멤브레인을 대체할 제품들이 나올 것으로 기대된다.

4.2. 나노섬유형상 멤브레인

최근의 바이오소재 개발 연구에서 전기방사법을 이용하여 나노섬유형 소재 개발이 크게 대두되고 있다. 이에 치과영역의 조직재생멤브레인 분야에도 연구개발 결과들이 나오고 있다. 기존의 치밀하거나 마이크로 기공을 지닌 소재 표면에 비해 굽기가 수십에서 수백 나노미터의 나노섬유 소재 표면은 높은 비표면적을 지니고 있기에 다양한 생체 반응 - 특히 단백질 흡착 및 초기 세포 부착 반응 - 에 탁월하다고 알려져 있다. 또한 조직이 세포 외 기질의 형상을 닮은 나노섬유형으로 이루어진 것을 고려할 때 생체조직의 형상과 구조를 모방한 소재라고 볼 수 있다. 전기방사법으로 제조된 나노섬유는 부직포 또는 배열된 형태의 얇은 막으로 쉽게 제조될 수 있으며, 사용한 재료의 종류에 따라 최종 멤브레인의 조성은 결정되며 공정변수에 따라 나노섬유의 굽기를 조절할 수 있다.

주로 고분자 소재를 중심으로 나노섬유 부직포 연구가 활발히 진행되었으며 이미 다양한 합성/천연 고분자 소재의 나노섬유 제조에 관한 보고가 있다. 대표적으로 콜라젠, PLA, PGA, PLGA, 키토산, silk fibrion 등이 있다. 그 중 치주재생용 멤브레인 용도로 연구개발 된 사례는 몇 안 되는데, 최근 키토산 나노섬유막에 관한 보고를 보면 가토의 두개골(rabbit calvarium)에 이식했을 시 (10mm defect) 4주 후 조직소견에서 심각한 염증반응 없이 공간을 유지하면서 골조직이 잘 형성되었다.

최근에는 고분자 나노섬유에 비해 골형성능이 탁월한 신규 소재 개발로 생체활성 무기물을 함유한 나노복합 섬유의 개발도 이루어지고 있는데, 대표적인 사례로 PLA-수산화아파타이트, 콜라젠-수산화아파타이트, polycaprolactone-CaCO₃ 나노섬유 멤브레인 등이다. 특히 굽기가 수십 ~ 수백 나노미터의 섬유형으로 제조하기 위해서는 함유되는 무기물이 매우 미세하여야 하며, 유기물과의 복합화를 위한 특별한 기술이 필요하다. 최근의 일련의 연구에서는 이러한 나노복합화 기술을 보고하고 있으며, 제조된 나노복합 섬유 부직포는 기존의 고분자 나노섬유나 치밀한 복합 멤브레인에 비해 그 형상과 구조에 있어서 매력적인 소재가 아닐 수 없다. 아직까지 이러한 신소재 나노섬유는 실험실 차원의 초기 연구단계에 있으나, 그 조성 과 형상이 골조직 등의 생체조직을 모방하고 있고 탁월한 생체활성 및 조직반응을 지닌 소재라는 점에서 향후 지속적 연구개발을 통해 차세대 GBR/GTR 멤브레인으로서의 이용이 기대된다.

5. 결 론

치과영역에서 조직유도재생 멤브레인의 사용은 치주인대, 백악질 및 치조골을 포함한 치주영역의 재건을 위하여 오랫동안 이용되어 왔다. 멤브레인은 원치 않은 세포와 조직의 침투를 막는 차단 효과를 기본으

로 한 적절한 기계적 성질 및 공간 유지능과 더불어 우수한 생체활성 및 세포/조직 적합성을 지니고 있어야 한다. 현재 이미 다양한 제품들이 상품화되어 있으며, 크게 비흡수성인 PTFE와 흡수성인 천연 고분자 콜라겐과 합성 고분자인 PLA, PLGA가 대표적이다. 비흡수성 멤브레인은 우수한 공간유지능과 강도를 지니고 있어 취약한 세포 / 조직적합성 및 이차시술의 번거로움에도 불구하고 널리 이용되어 왔다. 반면, 흡수성 재료로서 대표적인 콜라겐은 우수한 세포/조직적합성을 지니고 있지만, 제품에 따라 너무 빠른 흡수로 인해 공간확보기능을 신뢰하기 힘들다는 단점이 있지만 향후 개선을 통해 그 수요가 증가될

가능성이 많다. 다른 한 영역의 흡수성 고분자인 PLA, PGA, PLGA는 흡수되면서 나타나는 염증반응과 급격한 강도 저하가 문제점으로 지적되어 왔다. 하지만 화학적 조성에 의한 흡수속도 조절이 용이하며 면역거부반응이 없는 등 합성소재로서 여러 장점들을 지니고 있다. 이처럼 현재 상품화된 멤브레인은 각기 서로 다른 장단점을 지니고 있기에 임상적 적용시 신중한 고려가 필요할 것이다. 무엇보다 차세대 연구개발될 GTR/GBR 멤브레인은 공간유지능이나 기계적 안정성을 지닌 차단막으로서의 역할과 더불어 조직 형성을 촉진시키고 생체적 기능성이 중요시 되는 재료가 될 것이다.

참 고 문 헌

1. I. Needleman, et al. A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal infrabony defects. *J Periodont Res* 37 (2002) 380-388.
2. S. Nyman, J. Lindhe and H. Rylander, New attachment following surgical treatment of human periodontal disease, *J. Cl. Periodontol.* 9 (1982), p. 290.
3. V. Scantlebury, 1982-1992 : A decade of technology development for guided tissue regeneration, *J Periodontol* 64 (1993), pp. 1129-1137.
4. Schwartzmann M, Use of collagen membranes for guided bone regeneration : a review, *Implant Dent* 9 (2000) 63-66.
5. L. Dupoirieux, D. Pourquier, M.C. Picot and M. Neves, Comparative study of three different membranes for guided bone regeneration of rat cranial defects, *Int J Oral Maxillofac Surg* 30 (2001), pp. 58-62.
6. Y. Kimura, Biodegradable polymers. In : T. Tsuruta, Editor, *Biomedical applications of polymeric materials*, CRC Press, Boca Raton, FL (1993), pp. 163-189.
7. G.R. Pedro and S. Clement, *Functional hybrid materials*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2004).
8. K. Fujihara, M. Kotaki, S. Ramakrishna, Guided bone regeneration membrane made of polycaprolactone/calcium carbonate composite nano-fibers, *Biomater* 26 (2005) 4139-4147.
9. S. Y. Shin, et al., Chung, Biological evaluation of chitosan nanofiber membrane for guided bone regeneration, *J Periodontol* 76 (2005) 1778-1784.
10. H. W. Kim, H.E. Kim, J. C. Knowles, Production and potential of bioactive glass nanofibers as a next-generation biomaterial, *Adv Funct Mater* 16 (2006) 1529-1535.
11. H. W. Kim, J. H. Song, H. E. Kim, Bioactive glass nanofiber-collagen nanocomposite as a novel bone regeneration matrix, *J Biomed Mater Res Part A* 79A (2006) 698-705.
12. H. W. Kim, H. H. Lee, G. S. Chun, Bioactivity and osteoblast responses of novel biomedical nanocomposites of bioactive glass nanofiber filled poly(lactic acid), *J Biomed Mater Res Part A* 85A (2008) 651-663.
13. S. H. Park, T. I. Kim, Y. Ku, C. P. Ching, S.B. Han, J. H. Yu, S. P. Lee, H. W. Kim, H. H. Lee, Effect of hydroxyapatite-coated nanofibrous membrane on the responses of human periodontal ligament fibroblast, *J Ceram Soc Jap* 116 (2008) 31-35.
14. H. S. Yu, J. H. Jang, T. I. Kim, H. H. Lee, H. W. Kim Apatite-mineralized polycaprolactone nanofibrous web as a bone tissue regeneration substrate, *J Biomed Mater Res Part A on-line* (2008).
15. K. S. Kim, et al., Incorporation and controlled release of a hydrophilic antibiotic using poly(lactide-co-glycolide)-based electrospun nanofibrous scaffolds, *J Control Rel*, 98 (2004) 47-56.
16. C. Li, C. Vepari, H. J. Jin, H. J. Kim, D. L. Kaplan, Electrospun silk-BMP-2 scaffolds for bone tissue engineering, *Biomater* 27 (2006) 3115-3124.