

의료 영역에서의 생체용 접착제

한 현 호 · 이 중 원 | 가톨릭대학교 의과대학 성형외과학교실

Surgical sealants, glues and adhesive agents in the medical market

Hyun Ho Han, MD · Jong Won Rhie, MD

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Suture threads have been the mainstay material for bonding biologic tissues in the medical field, and are still used as the basic method for wound closure; on the other hand, various types of medical glue have also been continuously developed as an alternative approach. Cyanoacrylate, fibrin glue, protein glue, polyethylene glycol polymer hydrogel glue, and mussel protein are currently marketed as clinical products; among these, cyanoacrylate and fibrin glue are the most widely used bonding materials. Cyanoacrylate hardens rapidly with a high bonding strength, but is vulnerable to external stress and has tissue toxicity; fibrin glue may be easily applied on wide tissue surfaces and has an excellent hemostatic effect, but has a weak bonding strength and may provide a spreading source for infectious disease through its blood components. A perfect bonding material without such disadvantages is yet to be developed, and it is important to use each product judiciously with regard to its merits and drawbacks. Many types of medical glue are being developed and marketed in more medically advanced countries, and their usage in the medical field is constantly increasing. Global markets for such medical bonding products are undergoing rapid expansion; therefore, active research and development in the relevant fields is imperative.

Key Words: Tissue adhesives; Bonding strength; Sutures

서론

과거의 의료영역에서 생체조직을 접착하기 위해서 주로 봉합사를 이용하였고 현재도 주요 생체조직의 접합을 위해 봉합사가 가장 기본 재료로 사용되고 있다. 혈관이나 장기의 접착이나 연결에서부터 피부 열상이나 외과수술 후 피부 봉합까지 다양한 분야에서 봉합사를 이용하고 있다. 하지만 봉합

사가 풀어지거나 실수로 실이 절단될 가능성이 있고 그 재질이 생체조직과 차이가 있어 생체 내에서 이물질로 작용하기 때문에 염증반응을 일으킬 수 있으며 약하고 찢어지기 쉬운 조직에서는 추가적인 외상이 발생할 수 있다. 이러한 이유로 오래 전부터 이를 사용하지 않고 조직을 결합시켜 접착시켜 주는 의료용 접착제가 많이 연구개발되었다. 현재까지 개발되어 사용되고 있는 의료용 접착제에서부터 개발중인 의료용 접착제까지 그 종류와 장단점에 대해서 살펴보고자 한다.

Received: June 14, 2014 Accepted: June 28, 2014

Corresponding author: Jong Won Rhie
E-mail: rhie@catholic.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의료용 접착제의 종류

의료용 접착제로 사용하기 위한 조건으로 1) 인체에 무독성 또는 치명적이지 않은 독성, 2) 멸균 가능(수술실에서 사

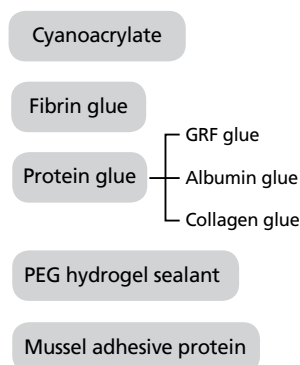


Figure 1. Many types of medical glue are being developed and marketed. GRF, gelatin-resorcinol-formalin; PEG, polyethylene glycol polymer.

용 가능), 3) 수용성 환경에서 적용 가능, 4) 충분한 기계적 물성, 5) 생분해성, 6) 합리적인 가격 등의 조건을 갖추어야 한다. 현재까지 개발되고 많이 쓰이고 있는 접착제는 다음과 같다(Figure 1).

1. 시아노아크릴레이트

시아노아크릴레이트(cyanoacrylate)는 일반적으로 흔히 알고 있는 순간접착제 성분이다. 현재 쓰이고 있는 의료용 접착제 중에서 가장 대중화되었고 널리 쓰이고 있다. 1949년에 처음 합성되었고 대부분 가정용이나 공업용으로 사용되었으나 의료용 접착제로 인체에 사용된 것은 1960년대에 들어서 부터 본격적으로 가능하였다[1]. 초기에는 methyl 또는 ethyl 기를 가지는 시아노아크릴레이트가 의료용으로 처음 사용되었는데 재료의 급속한 분해가 진행될 때 인체 조직에 유해한 formaldehyde가 방출되는 문제 때문에 현재는 거의 사용되지 않고 있다[2]. 이를 보완하여 현재에는 주로 butyl과 octyl 같은 큰 입체구조를 이용한 시아노아크릴레이트가 개발되어 사용되고 있다.

시아노아크릴레이트는 짧은 시간에 실온에서 수분에 의해서 경화되고 멸균이 가능해서 수술실에서 사용할 수 있으며 외관이 투명하고 접착 강도가 크다. 또한 지혈효과가 있으며 상처부위를 외부로부터 격리시키는 장벽 역할을 해서 항균 효과가 있고 봉합사나 스테이플러가 사용될 때 남는 스티치 자국도 남지 않아서 흉터가 덜 남아 미용적으로도 우수하다. 다만 충격에 약하고 내열성, 내수성이 떨어지며 분해되는 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다[3].

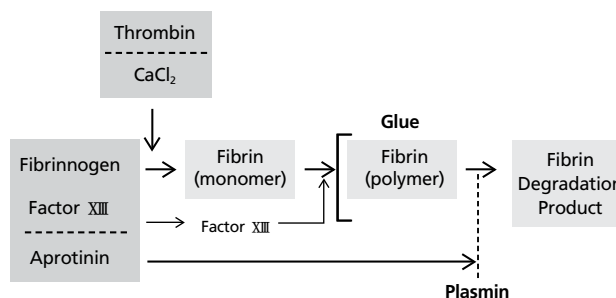


Figure 2. Clotting mechanism of the fibrin glue.

현재 상품화되어 있는 제품으로는 n-butyl 시아노아크릴레이트인 Histoacryl (B. Braun Melsungen AG, Tuttlingen, Germany), Indermil (Sherwood-Davis & Geck, St Louis, MO, USA), SkinLink (Smith & Nephew, Sydney, NSW, Australia) 등이 있고 2-octyl 시아노아크릴레이트인 Dermabond (Ethicon, Somerville, NJ, USA), SurgiSeal (Adhezion Biomedical, Hudson, VA, USA) 등이 있다. 또한 n-butyl과 2-octyl 성분을 혼합한 LIQUIBAND (Advanced Medical Solutions, Plymouth, UK) 제품도 있는데 이처럼 다양한 제품이 현재 한국에서 판매, 사용 중이다. 앞서 언급한 바와 같이 봉합사 제거가 필요 없어 통증이 없고 미용적으로도 우수하여 소아 환자나 미용수술 분야에서 사용량이 증가하고 있다.

2. 피브린 글루

피브린 글루는 피브리노겐이 트롬빈에 의해서 불용성의 피브린 덩어리를 형성하는 생체 내에서의 혈액응고 메커니즘을 이용한 접착제이다[4]. 이렇게 형성된 피브린 덩어리가 일정 기간 동안 기계적 강도를 유지하나 분해효소인 플라스민에 의해 결국 피브린 분해물(fibrin degradation product)로 분해되어 사라진다(Figure 2). 1909년에 Bergel에 의해 처음 소개되었으며 처음에는 수술 절개 창에서 지혈 목적으로 활용되었고 지금도 같은 목적으로 가장 널리 쓰이고 있지만 조직 접착, 봉합사 보강, 상처 치유, 약물 전달체 등의 목적으로도 사용되고 있다[5,6]. 실제 효과가 있다고 증명되고 US Food and Drug Administration (FDA) 허가가 난 분야는 심혈관계(e.g., restiotomy), 신경계(e.g., craniotomy), 정형외과계(e.g., knee replacement, vertebral fusion), 미

용계(e.g., breast augmentation), 소화계(e.g., closure of temporary colostomy) 등과 같은 분야이다[7]. 성형외과적 영역에서는 미용 목적 외에도 피부이식술을 시행할 때 피부 이식편을 이식하려는 상처 바닥과 부착시키는 접착제로 사용하고 있는데, 지혈효과도 있고 이식편이 움직이지 않게 고정하는 효과도 있어 매우 유용하다[8,9]. 이식편 경계 부위에 고정을 위해 사용하던 봉합사나 스테이플러를 사용하지 않게 되어 이를 제거할 때 발생하는 통증도 없앨 수 있고 미용적으로도 우수한 결과를 가져오는 효과도 있다[9]. 또한 광배근을 이용한 유방 재건수술에서 사용 시 공여부의 지혈효과와 함께 피부 피판과 바닥을 접착시켜 장액종 발생 비율을 낮출 수 있다[10,11]. 이처럼 피부이식편의 부착이나 광배근 공여부의 장액종 발생 방지를 위한 목적과 같이 넓은 면적에서 사용하면서 강한 접착 강도는 필요하지 않은 경우에 유용하게 사용할 수 있다.

현재 한국에서 상품화되어 사용되고 있는 제품으로는 Tisseel (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, USA), Greenplasty (Green Cross Corporation, Seoul, Korea)가 널리 사용되고 있다. 단, 현재까지 보고된 적은 없으나 상품으로 만든 피브린 글루는 bovine aprotinin과 트롬빈을 함유하고 있어서 이론적으로는 Creutzfeldt-Jakob disease나 다른 viral transmission disease의 전파 위험성이 있다[12].

3. 단백질 글루

1) 젤라틴-레소씨놀-포름알데히드 글루: GRF 글루

젤라틴(gelatin), 레소씨놀(resorcinol)을 포름알데히드(formalin)로 가교시킨 글루인 GRF 글루가 있다. 젤라틴은 몸에서 가장 일반적인 구조의 단백질인 콜라겐의 변성으로 선택되어 지는데 여기에 포름알데히드가 부가되어서 응집 세기가 증가하고 용해성이 감소한다[5]. 1979년 프랑스에서 대동맥 박리(aortic dissection) 수술의 혈관 문합부에 사용하기 시작하여[13], 미국을 제외한 나라에서 대동맥박리 수술, 탈장 수술 등에 쓰이고 있으나[14-16], 포름알데히드의 조직 독성 때문에 아직 미국에서는 FDA의 승인을 받지 못하였다. 미국을 제외한 유럽과 아시아 시장에서는 임상에서

많이 쓰이고 있고 적용 범위 확대를 위한 연구도 활발히 이루어지고 있다.

2) 알부민/글루타르알데히드 복합체

계란을 하얗게 만드는 단백질인 알부민(albumin)은 수용성이고 일정한 산(acid)과 결합하거나 열이 가해짐으로써 응고하게 된다. 글루타르알데히드(glutaraldehyde)와 결합할 때 알부민은 강한 접착제로 작용할 수 있다. 알부민/글루타르알데히드 복합체는 정상 혈압의 4배가 넘는 500-800 mmHg의 압력에 저항할 수 있는데 이처럼 접착제로서의 강도가 매우 우수하다[7].

제품으로는 BioGlue Surgical Adhesive (CryoLife, Kennesaw, GA, USA)이 1998년부터 생산되어 다양한 분야에서 쓰이고 있고 FDA에서는 보조 지혈요법이나 대동맥, 대퇴동맥, 정동맥과 같은 큰 혈관의 문합에 대해서 승인하고 있다.

4. Polyethylene glycol polymer 하이드로겔 실란트

Polyethylene glycol polymer (PEG) 하이드로겔 실란트는 조직을 보호하고 접착하는 역할을 할 수 있다. PEG 양쪽으로 생분해성 락티드가 있으며 양 말단에는 중합이 가능한 아크릴레이트로 되어 있다[5]. 개시제에 따라서 가시광선 및 자외선으로 중합이 쉽게 되어 가교에 의해 하이드로겔이 된다. 이렇게 제조된 하이드로겔은 인장 모듈러스가 50 kPa 이상의 기계적 물성을 갖는 실란트로, 여러 가지 동물실험으로부터 결합력이 확인되었고 상품화되었다[5]. 동맥 및 정맥 재건 시 봉합 부위의 접착, 뇌수술 후 뇌척수액 누출 방지를 위해 주로 사용되고 있다[17,18]. CoSeal (Angiotech Pharmaceuticals, Vancouver, BC, Canada), FocalSeal (Genzyme Biosurgery, Cambridge, MA, USA) 등이 상품화되어 널리 쓰이고 있으며 합성물질이기 때문에 viral infection의 가능성이 낮은 부분은 피브린 글루에 비해 우수한 점이다.

5. 해양 생체접착제(홍합 접착 단백질)

기존의 많은 접착제는 건조상태에서 우수한 물성을 나타내지만 습윤 상태에서는 그 접착력을 잃어버린다. 하지만 인

체의 대부분을 수분이 차지하고 있어 인체에 접착제를 적용하기 위해서는 습윤 환경에서의 강한 접착력을 유지할 수 있는 물질이 유리하다. 여기에서 착안하여 해양 생물체 중 강한 접착물질을 생산하여 바위 등에 부착하는 성질을 가진 홍합(mussle)에 주목하였다.

홍합은 콜라겐 실과 같은 폴리페놀릭 단백질(mussel adhesive protein, 홍합 단백질)을 합성한다[5]. 홍합 단백질은 수분이 있는 환경에서 달라붙는 것이 발견되어 이를 접착제로 활용하기 위한 연구가 활발히 진행되어 왔다. 이 단백질은 100개당 20개의 높은 리신 아미노산과 100개당 60개의 수산화된 아미노산으로 구성되어 있으며 수산화된 것의 대부분은 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA)와 hydroxyproline으로 되어 있는데 이들은 각각 tyrosine과 proline의 post-translational hydroxylation에 의해서 형성된다[5].

Ala-Lys-Pro/Hyp-Ser-Tyr/DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Lys의 10개의 단백질 순서는 홍합 단백질 안에서 80번이나 반복된다는 것이 발견되어 이를 이용하여 해양 생체접착제(marine bioadhesive)로 이용하기 위한 연구가 진행 중이나 현재 임상영역에서 활용되거나 허가가 난 제품은 없다. 하지만 현재 동물실험에서는 활발히 연구가 진행 중이며 곧 임상 적용이 기대가 되는 물질이다.

결론

현재까지는 시아노아크릴레이트와 피브린 글루가 가장 대중적이고 널리 사용되고 있는데 이들은 대부분 외과수술용 봉합사를 대신하거나 지혈을 위한 목적으로 쓰이고 있다. 이러한 편리성 때문에 개발 초기에는 스포츠영역이나 전쟁터, 또는 병원시설을 갖추기 힘든 여건에서의 사용에 유리할 것이라 생각하였지만 현재 선진국 의료영역에서 사용빈도가 점차 증대되고 있으며 그 시장도 더욱 확대되고 있다. 실제 미국에서 열상의 30% 정도가 시아노아크릴레이트 접착제로 커버된다는 보고가 있다[7].

현재까지 완벽하게 이상적인 접착제는 없다. 시아노아크

릴레이트가 짧은 시간에 경화되고 접착 강도가 크지만 충격에 약하고 조직 독성이 있고, 피브린 글루는 넓은 지역에 쉽게 도포가 가능하고 지혈효과가 뛰어나지만 접착 강도가 약하고 혈액 성분이 섞여 감염성질환 전파의 가능성이 있다. 이처럼 장단점이 있기 때문에 의료용 접착제를 용도에 맞게 잘 선택하는 것이 매우 중요하다. 예를 들어 피부이식 같은 큰 접착력이 오래 필요하지 않은 용도에서 시아노아크릴레이트는 분해가 아주 느려 상처치유를 방해할 수 있지만 피브린 글루는 일주일 내에 분해되기 때문에 유용하게 사용할 수 있는 반면, 열상 봉합을 위해 피브린 글루를 쓸 경우 접착력이 약해서 상처가 벌어질 위험성이 있고 접착 강도가 약해 흉터가 넓어지는 결과를 가져올 수 있지만 시아노아크릴레이트는 이러한 단점을 보완한다. 이러한 이유로 의사가 용도와 목적에 맞추어 적절히 쓰는 것도 매우 중요하다.

앞에서 살펴본 것처럼, 현재까지 개발된 의료용 접착제는 전부 연조직 접합을 위한 목적으로 사용되고 있다. 앞으로는 뼈나 치아 등의 경조직 접합을 위한 의료용 접착제도 좀 더 활발히 개발되어야 할 것이다. 이러한 고부가가치의 의료용 접착제를 개발하여 수출이 가능하게 된다면 외화 수입 증대는 물론이고 관련 의료기술을 확립하는데 큰 도움이 될 것이다. 스마트폰이 출시되면서 정보통신 분야에서 혁명이 이루어진 것처럼 안전하고 편리한 의료용 접착제의 사용이 정착되고 대중화 된다면 이 역시 의료영역에서 하나의 혁명이 될 것이다. 앞으로 지속적으로 시장이 확대될 의료용 접착제 분야에 의료인들 및 연구자들이 지속적으로 관심을 기울일 필요가 있다.

찾아보기말: 조직 접착제; 결합 세기; 봉합사

ORCID

Hyun Ho Han, <https://orcid.org/0000-0001-7072-9882>

Jong Won Rhie, <https://orcid.org/0000-0002-9398-8059>

REFERENCES

1. Coover HW, Joyner FB, Shearer Jr NH, Wicker Jr TH. Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesive. J Soc Plast Surg Eng 1959;5:413-417.

2. Matsumoto T, Hardaway RM 3rd, Pani KC, Margetis PM. Aron Alpha A "Sankyo", Japanese tissue adhesive, in surgery of internal organs. *Am Surg* 1968;34:263-267.
3. Millet GH. Cyanoacrylate adhesives. In: Hartshorn SR, editor. *Structural adhesives: chemistry and technology*. New York: Plenum Press; 1986. p. 249-307.
4. Michel D, Harmand MF. Fibrin seal in wound healing: effect of thrombin and [Ca²⁺] on human skin fibroblast growth and collagen production. *J Dermatol Sci* 1990;1:325-333.
5. Han DG, Ahn GD. Medical adhesive agent. *Polymer Sci Tech* 2000;11:436-442.
6. Saltz R, Sierra D, Feldman D, Saltz MB, Dimick A, Vasconez LO. Experimental and clinical applications of fibrin glue. *Plast Reconstr Surg* 1991;88:1005-1015.
7. MedMarket Diligence. Worldwide market for surgical sealants, glues, wound closure and anti-adhesion, 2012-2017 [Internet]. Foothill Ranch: MedMarket Diligence; 2012 [cited 2014 Jun 16]. Available from: <http://www.mediligence.com/rpt/rpt-s190.htm>.
8. Mittermayr R, Wassermann E, Thurnher M, Simunek M, Redl H. Skin graft fixation by slow clotting fibrin sealant applied as a thin layer. *Burns* 2006;32:305-311.
9. Han HH, Kang IS, Mun SH. Skin graft fixation using fast-clotting fibrin glue. *J Korean Wound Manag Soc* 2014;10:14-19.
10. Cha HG, Kang SG, Shin HS, Kang MS, Nam SM. Does fibrin sealant reduce seroma after immediate breast reconstruction utilizing a latissimus dorsi myocutaneous flap? *Arch Plast Surg* 2012;39:504-508.
11. Shin IS, Lee DW, Lew DH. Efficacy of quilting sutures and fibrin sealant together for prevention of seroma in extended latissimus dorsi flap donor sites. *Arch Plast Surg* 2012;39:509-513.
12. Currie LJ, Sharpe JR, Martin R. The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements: a review. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1713-1726.
13. Guilmet D, Bachet J, Goudot B, Laurian C, Gigou F, Bical O, Barbagelatta M. Use of biological glue in acute aortic dissection: preliminary clinical results with a new surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:516-521.
14. Kuniyama T, Shiiya N, Matsuzaki K, Murashita T, Matsui Y. Recommendation for appropriate use of GRF glue in the operation for acute aortic dissection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14:88-95.
15. Shiono M. Surgery for acute aortic dissection using gelatin-resorcin-formalin glue: perspective from 10 years of follow-up at a single center. *J Artif Organs* 2008;11:19-23.
16. Jain SK, Vindal A. Gelatin-resorcin-formalin (GRF) tissue glue as a novel technique for fixing prosthetic mesh in open hernia repair. *Hernia* 2009;13:299-304.
17. Burkett CJ, Patel S, Tabor MH, Padhya T, Vale FL. Polyethylene glycol (PEG) hydrogel dural sealant and collagen dural graft matrix in transsphenoidal pituitary surgery for prevention of postoperative cerebrospinal fluid leaks. *J Clin Neurosci* 2011;18:1513-1517.
18. Than KD, Baird CJ, Olivi A. Polyethylene glycol hydrogel dural sealant may reduce incisional cerebrospinal fluid leak after posterior fossa surgery. *Neurosurgery* 2008;63(1 Suppl 1):ONS182-ONS186.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 현재 개발되어 널리 쓰이고 있는 의료용 접착제의 종류에 대해 이해하기 쉽게 전반적으로 정리한 논문이다. 현재 선진국 의료 영역에서 의료용 접착제 사용 빈도가 증대되어 그 시장이 확대되어 있고, 국내 의료시장에서도 의료용 접착제가 많이 사용되고 그 사용량이 점차 증가하고 있는 바, 현재 사용되고 있는 상품 종류 및 그 상품의 기전에 대해 체계적으로 정리 기술함으로써, 이 전까지 의료용 접착제를 많이 쓰지 않았던 한국 내 의료인들이 이 논문을 통해 관심을 가지고 시도를 해 볼 수 있는 기회를 갖도록 하고, 또한 이 논문을 바탕으로 의료용 접착제 개발에 박차를 가하여 고부가가치 산업 창출 및 의료 신기술 확립하는 기대효과도 가져올 수 있는 논문이라 판단된다.

[정리: 편집위원회]