

인체 골주입용금속의 국산화를 위한 동물실험

서울대학교 의과대학 정형외과학교실

이한구 · 정문상 · 정민영 · 전재명

서울대학교 의과대학 병리학교실

안금환

한국과학기술원 금속재료시험실

신명철 · 이규환

= Abstract =

An Animal Experiment for Domestic Production of Metallic Implant

Han Koo Lee, M.D., Moon Sang Chung, M.D., Min Young Chung, M.D. and Jai Myung Jeon, M.D.

Department of Orthopedic Surgery and College of Medicine, Seoul National University, Korea

Geung Hwan Ahn, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University, Korea

Myung Chul Shin, Ph.D. and Kyu Hwan Lee

Material Testing Lab., Korea Advanced Institute of Science and Technology

In Korea, the metallic implant had to be supplied through import channel with many problems. KAIST succeeded in making AISI 316 LVM stainless steel within the criteria of American Society for Testing and Materials. With the animal experiment at preliminary report I, the biocompatibility in the muscle was examined. For biocompatibility test of new material, test in the bone is essential. In this animal experiment using rat tibia, the biocompatibility of the Kirschner wire of KAIST was compared with that of Zimmer. The result was as follows:

1. Tissue reaction of the Kirschner wire of KAIST was minimal to moderate.
2. Corrosion was negligible, and there was no definite difference between the KAIST and Zimmer Kirschner wires.
3. Authors observed the satisfactory biocompatibility of the KAIST Kirschner wire in bone and muscle, and concluded that the Kirschner wire of KAIST can be applied to human body without serious problems.

Key Words : KAIST Kirschner wire, Biocompatibility.

서론

최근의 생체주입용금속제조의 발달과 여러 수술조작의 발전에 힘입어 특수한 금속의 인체내 주입은 의학계에

* 본 논문의 요지는 제 234 차 월례 집담회에서 발표하였음.

보편화 되어왔다. 그러나 이러한 금속도 인체내 주입이라는 문턱때문에 여러 조건을 충족시켜줄 필요가 있었으며 국내에서는 이러한 금속을 생산하지 못하여 종래 전량을 수입에 의존할 수밖에 없었다. 이에 따라 필요한 의료기재를 적기에 구득하지 못하는 경우가 간혹 있어 진료상의 불편이 있었으며 한편으로는 의료기재의 새로운 발전등의 연구부문에 저해요인으로 작용하였으며

Table 1. The chemical composition of the 316 LVM stainless steel made by KAIST was within the criteria of ASTM. (weight %)

	C	Mn	P	S	Si	Cr	Ni	Mo	Fe
KAIST	0.026	1.33	0.005	0.01	0.55	16.6	14	2.5	balance
ASTM	Gr. I 0.08*	2.00*	0.025*	0.01*	0.75*	17-20	12-14	2-5	balance
	Gr. II 0.03*								

* : Maximum limit

Table 2. The physical character of the 316 LVM stainless steel made by KAIST was within the criteria of ASTM.

	Tensile strength (Kg/mm ²)	Yield strength (Kg/mm ²)	Elongation (%)
KAIST	62.6	24.1	57
ASTM	49	17.3	40

또한 의료비 상승요인의 요소가 되기도 하였다. 이러한 제반문제들로 인하여 생체내 주입용 금속의 국내생산이 절실히 요구되어 오던 차 저자들은 ASTM*규격내의 스테인레스강 316LVM**의 제조를 한국과학기술원에 의뢰하여 이로써 Kirschner wire를 제작하여 일차 근육내 적합성을 실험하여 생체내 주입에 적합하다고 연구발표하였었다^{1,11)}. 정형외과영역에서 사용되는 생체주입용 금속은 주로 골격내에 사용되는 바 그 금속의 생체적합여부는 골격내의 적합성검사가 반드시 뒷받침해야 되는 것으로 저자들은 인체내 주입에 대한 예비적 검사로써 백서를 사용한 동물실험을 통하여 한국과학기술원제조 스테인레스강 316LVM으로 제작된 Kirschner wire와 이미 인체에 적용되고있는 외국제품인 Zimmer회사제 Kirschner wire의 골격내의 생체적합성을 실험, 비교한 바 양호한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

*;American Society for Testing and Materials

**;Low carbon, vacuum melted

실험재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 동일한경내에서 사육된 250-300 Gm.의 Sprague-Dawley 계 백서 80마리를 사용하였다. 동물은 2군으로 나누어 40마리는 국내시제품실험에, 그리고 나머지 40마리는 외국기제품실험에 사용하였다.

2. 실험금속

한국과학기술원제조 스테인레스강 316LVM으로 제작

된 0.045" (1.1mm) Kirschner wire와 같은 굵기의 Zimmer 회사제 Kirschner wire를 사용하였으며 시제품의 각 금속의 분석값은 탄소가 0.026%, 망간이 1.33%, 인이 0.005%, 황이 0.01%, 실리콘이 0.55%, 크롬이 16.6%, 니켈이 14%, 몰리브덴이 2.5%이었으며 그 물리적 성질은 소둔상태의 인장강도 62.6 kg/mm², 항복강도 24.1 kg/mm², 연신율 57%로써 모두 ASTM 규격에 합당하였다 (Table 1,2)^{1, 2, 3, 6, 7, 9, 11)}.

3. 실험방법

실험에 사용된 백서는 에텔마취하에서 무균적으로 우측하퇴부에 약 1mm 전후의 절개창을 통하여 경골의 골수강내 또는 골촉에 수직으로 삽입하였으며 조직내에 함몰될 정도로 강선을 절단하였다. 실험중 사망한 백서는 없었으며 각 군을 다시 3군으로 나누어 강선삽입후 제 2주, 4주, 6주에 각각 13, 13, 14마리씩을 처리하여 우측하퇴부를 절취하여 삽입된 강선을 회수하였으며 강선 회수전후로 방사선검사를 시행하였고, 강선은 다른 과정을 거치지 않고 육안 및 금속학적 검정으로 표면변색, 부식공, 균열, 전반적부식의 유무를 관찰 하였으며 골조직은 박리직후 10% 중성포르말린용액에 24~48시간 고정한 후 5% 질산용액에서 탈회후 탈수과정을 거쳐 파라핀포매하였으며 두께 5~6μ 정도로 박절하여 헤마톡시린-에오신 복염색을 시행, 검경하였다.

실험결과

1. 금속학적 결과

육안으로써 금속표면의 변색을 관찰한 결과 양군에 모두 유의할 만한 변색을 볼 수 있었으며 100배 현미경 검경으로, 부식공, 균열 및 전반적부식의 유무를 관찰한 바, 각 군 모두 특이한 부식의 소견이 없었다 (Table 3, Fig. 1,2).

2. 방사선학적 결과

강선 회수전과 회수후에 각각 방사선 검사를 한 결과

강선이 골격내에 위치하지 않은 경우가 시제품 제 4주, 제 6주에 각각 1례씩, 기제품 제 4주에 2례가 있었으며 기제품 제 4주에 강선이 두개 삽입된 예가 1례 있어 이들은 병리학적 검사에서 제외하였으며 골절은 기제품 제 2주, 6주에 각각 1례씩이 있었으며 시제품에서는 발견할 수 없었다 (Table 4, Fig. 3,4).

3. 골격내 조직반응

골조직의 반응은 강선에 대한 직접적인 반응과 간접적인 반응으로 나누어 분석하였다. 직접반응 (direct mechanism)은 강선과 접촉부위의 골 파괴를 보이는 경우

Table 3. The result of metallurgical examination for corrosion. There was no specific findings to corrosion in both groups.

	KAIST	Zimmer
Tarnishing	—	—
Pitting corrosion	—	—
Stress corrosion cracking	—	—
General corrosion	—	—

를 직접골소실 (direct osteolysis)이라 하였고 특징적으로 강선삽입부에 가장 내면에서 밖으로 섬유소성삼출물, 조직구충, 섬유조직충 및 골형성충으로 구성되었으며 말기에는 섬유소충 및 조직구충은 소실되는 경우가 많았다. 금속강선에서 유리된 물질에 의한 반응으로 보이는

Fig. 3. Radiologic findings of the groups that examed after two weeks of pin insertion. upper): Kaist wire, lower): Zimmer wire.

Fig. 1. Microscopic finding of KAIST wire. There was no corrosion at the metal surface.

Fig. 2. Microscopic finding of Zimmer wire. There was no corrosion at the metal surface.

Fig. 4. Radiologic findings after pin removal. upper): Kaist wire, Six weeks. lower): Zimmer wire, Six weeks.

골 위측에 대해서도 관찰하였다. 간접작용(indirect mechanism)으로는 강선 삽입과 관련되어 혈류차단에 의한 경색성괴사를 관찰하였으며, 조골세포, 파골세포 및 골세포의 활성도가 항진된 상태인 골대사촉진(metabolic activation)을 관찰하였으며 또한 조골세포와 파골세포

Table 4. The result of radiological examination. There was a few cases of the fracture or the insertion failure of the pin

Item Duration Type		Fracture	Failure of insertion
KAIST	2W	—	1
	4W	—	—
	6W	—	1
Zimmer	2W	1	—
	4W	—	3
	6W	1	—

의 활성이 균등히 증가된 경우를 골 재형성(remodeling)으로 분리하여 관찰하였고 조골세포활성의 항진이 없이 파골세포활성만 항진된 경우는 골 흡수(resorption)로 구분하였으며 골절 및 가골형성이 있는 경우에도 골절 반응을 동반한 골 대사촉진(metabolic activation with fracture repair)으로 구분관찰하였다. 그 결과 강선에 의한 직접작용에 의한 변화는 기제품 및 시제품사이에 특기할 만한 차이가 없었으며 강선 삽입부 주위의 골 위측 또한 전 실험군에서 관찰되지 않았다. 간접 작용에 의한 변화중 경색성괴사는 각 군에서 전혀 발견되지 않았으며 골 형성은 기제품의 경우에 제2주군에서 13례중 12례에서 나타났으며, 그 중 7례에서는 중등도 내지 심한 골 재형성이 있었다. 이때 강선이 골피질을 통과하는 경우에는 주로 골외막반응이 현저하였고 강선이 골수강을 지나는 경우에는 현저한 골내막신생골형성이 관찰되었다. 그 중 1례에서 미세골절 및 가골형성이 보였다. 제4주군의 10례 전례와 제6주군의 14례중 11례에서 골 재형성이 보였으며, 각 군 공히 4례에서 중등도이상의

Table 5. The result of pathological examination. There was no specific difference in both groups

Item Duration Type		Remodeling	Resorption	Metabolic activation with fracture repair	No metabolic activation
ZIMMER	2W	12/13* (7/13)**	0	1/13	1/13
	4W	10/10 (4/10)	0	0/10	0/10
	6W	11/14 (4/14)	0	1/14	3/14
KAIST	2W	12/13 (7/13)	0	3/13	1/13
	4W	12/12 (2/12)	0	1/12	0/12
	6W	12/13 (5/13)	0	0/13	1/13

* : Include cases with mild, moderate and severe degree of remodeling

** : Include cases with moderate to severe degree of remodeling

Fig. 5. Low-Power view of pin tract across the physis. (Zimmer wire, Six weeks) Note innermost fibrous tissue zone and underlying bony sheath. (Hematoxylin-Eosin, x 40)

Fig. 6. Low-Power view of pin tract (KAIST wire, Six weeks). Note inner fibrous and outer bony sheath round the pin (Hematoxylin-Eosin, x 200).

골 재형성이 있었다. 한편 시제품에서는 2주군에서 13레중 12레, 4주군에서 12레 전레, 6주군에서 13레중 12레에서 골 재형성이 관찰되었고 기제품과 차이를 볼 수 없었다. 골 흡수는 기제품 및 시제품 모두 1레에서도 관찰되지 않았으며 골 재형성은 강선 삽입부위에서 가장 현저하였으며 삽입부위에서 멀어질수록 약하였다. 이물 반응은 삽입부위에 기제품 제6주군에서 1레, 시제품 제6주군에서 1레가 관찰되었으며 주로 거대세포, 조직구 및 섬유아세포의 증식이 있었으며 일부 거대세포내에 생쥐 털(hair)이 관찰되었다(Table 5, Fig. 5,6).

고 찰

금속공학의 발달과 무균수술법의 발달에 힘입어 인체 주입용 금속은 여러학자에 의해 꾸준히 발전, 개발되어 왔으며, 그 생체적합성에 대해서도 여러면에서 연구되어지고 있다. Scales¹⁰⁾에 의하면 인체내 주입용 금속의 조건으로는 주입후 화학적변화 및 독성이 없어야하고 물리적성질이 적당해야하며 그 외에도 가격이 저렴해야하고 손쉽게 여러 모형으로 만들 수 있어야 한다고 하였으며 현재까지 개발된 금속으로는 크게 나누어 스테인레스강, 코발트-크롬-몰리브덴합금, 티타늄계 금속등이 있다고 하였다^{3,9,10)}. 그 중 스테인레스강은 생체내에서 비교적 부식성이 크나 강도가 좋으며 가공이 쉽고 가격이 저렴하여 새로운 모형의 개발에 적당하며 동물실험으로써 반응을 추시할 수 있기 때문에 일시주입금속으로 체중부하를 받지 않는 곳에 널리 쓰여지고 있어 본 저자들은 한국과학기술원에 의뢰하여 ASTM 규격내에 합당하게 제작된 Kirschner wire로 일차 동물실험을 하여 연부조직 및 근육내에서는 생체내 사용에 적합하다고 판별하였으나 정형외과영역에서 쓰이는 금속은 주로 골조직에 주입되므로 이러한 생체적 판별에는 골조직에의 적합성이 반드시 실험되어야 한다고 하겠다^{1,2,6,8)}. Laing⁵⁾은 주입된 금속에 대한 골조직반응을 손상된 연부조직 및 골조직괴사의 발현 및 급, 만성 염증세포의 출현과 피사골조직의 제거등이 해당되는 수술조작에 기인하는 반응과 이에 연이어 나타나는 반응으로 거대세포의 금속주위의 밀집과 모세혈관의 증식, 섬유조직의 증식, 신생골의 출현등으로 나타나는 복구반응 및 부식에 대한 반응과 금속 강선에 대한 반응등으로 나누었으며, 이 중 부식에 대한 골 반응은 대략 골 피사가 금속이 골조직내에서 움직일 수 있을 때 까지 심하게 일어나고 그 위로 염증성 골 형성이 보이고 화학적 골수염의 증상이 보이는 심한경우와 경도의 골 경화가 보이는 가벼운 경우로 나누었으며 본 실험의 결과는 대체적으로 손상에 대한 반응과 복구반응에 해당하였다. 또한 금

속의 생체주입이 적합한 경우에는 주로 섬유원세포의 조직 반응이 있으며 부적합한 경우에는 다핵세포, 소구형세포, 거대세포등이 보이고 심히 부적합한 경우에는 피사조직이 보인다고 하였으며 본 실험결과는 적합한 상태로 판명되었다⁴⁾.

생체적합성의 다른 한 면인 부식성은 육안 및 현미경 검경상 특이한 조건이 보이지 않아 실험기간중 특이한 부식은 없었다고 판별되며 생체내 일시주입용금속으로 적합하다고 판단되었다.

이러한 생체주입용금속의 국내생산이 가능해지면 진료상의 불편이 해소되고 의료비의 절감을 꾀할 수 있으며 새로운 의료기기 및 우리체형에 맞는 기재의 개발이 용이해지며 수출까지 가능해 진다면 국민경제에도 많은 도움이 될 것으로 믿어진다.

결 론

저자들은 인체주입용 금속의 국산화를 위하여 한국과학기술원에 의뢰하여 개발된 316LVM스테인레스강선의 인체적용의 예비동물실험으로써 백서의 골조직을 이용하여 이미 인체에 적용되고 있는 Zimmer회사제와 생체적합성을 비교, 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 생체적합성중 조직반응은 양자에서 모두 정도 내지 중등도로써 생체주입용 금속으로 적합하였다.
2. 부식성 또한 Zimmer 제와 유의할 만한 차이가 없었다.
3. 예비동물실험 I 과 본 실험의 결과를 종합하여 미루어 보아 한국과학기술원제조 316LVM스테인레스강선은 일시주입용 금속으로 인체적용이 가능하다고 판단되었다.

REFERENCES

- 1) 이한구, 정민영, 전재명, 안금환, 신명철, 이규환 : 한국 과학기술원에서 제조된 생체주입용 금속재료의 동물실험 I. 최신의학, 281:87-91; 1982.
- 2) ASTM Committee F-4: *Experimental testing for biological compatibility of metals for surgical implants. Annual book of ASTM Standards, part 46, pp. 557-559, 1973.*
- 3) Crenshaw, A.H.: *Campbell's Operative Orthopedics, 6th Ed. pp.2197-2202, St. Louis, C. V. Mosby, 1981.*
- 4) Galante, J.O., Laing, P.G., Lantenschlager, E.: *Biomaterials, In Instructional course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons. Vol. XX-IV, pp. 1-20, 1975.*

- 5) Laing, P.G.: *Compatibility of Biomaterials, The Orthopedic clinics of North America*, 4:249-273, 1974.
 - 6) Mears, D.D.: *Materials and Orthopaedic Surgery*, 1st Ed. pp. 196-247, Baltimore, The Williams & Wilkins company, 1979.
 - 7) Morgan, T.A.: *Metallurgy for the Orthopaedic Surgeon, A Zimmer book*, 1-19, 1975.
 - 8) Osborne, G.V.: *Forum on Metallic Surgical Implants, J. Bone and Joint Surg.*, 53-B:346-347, 1971.
 - 9) Rockwood, C.A., Green, D.P.: *Fractures*, 1st Ed. pp. 64-66 & pp.107-108, Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1975.
 - 10) Scales, J.T., Winter, G.D.: *Corrosion of Orthopaedic Implants, J. Bone and Joint Surg.*, 41-B:810-820, 1959.
 - 11) Shin, M.C.: *Personal Communication*.
-