

이소골 재건술과 재료물질

경희대학교 의과대학 동서신의학병원 이비인후과학교실
박 문 서

Ossiculoplasty and Materials

Moon Suh Park, MD

Department of Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery, College of Medicine, KyungHee University, Seoul, Korea

서 론

중이 질환의 치료에 있어 소리전도 시스템에 대한 재건은 병소의 제거와 함께 가장 중요한 목표의 하나이다. 이를 위한 이소골 재건술은 술식에 사용 가능한 재료 물질의 개발과 밀접한 관계를 가지고 발전해왔는데 역사적으로 이소골 재건술을 위해서 자가 및 동종 조직의 사용이 시도되었고 현재 이물 재료의 사용도 일반화 되어있다.

이소골 재건술을 위한 이상적인 재료물질은 중이강에서 우수한 생체적합성을 가지고 있어야 하고 사용이 간편해야 하며 수술 후 만족할 만한 청력 개선효과가 있어야 한다. 또 술 후 고막 탈출이나 염증반응 등의 부작용이 적어야 한다. 한편 이소골 재료물질은 중이강 내에서 공기와 맞닿아 있고 점막으로 뒤덮이게 되며 물리적인 만성 자극이 고막의 진동을 통해서 오는 등 특수한 조건을 가지고 있기 때문에 중이의 고유모델을 이용한 조직반응의 연구에 의해서 그 생체적합성이 밝혀질 수 있다.

재료의 관점에서 보면 이소골 재건술은 자가 골, 연골 조직을 시작으로 동종 조직, 이종 조직, 합성재료 등이 사용되었는데 이들 재료는 reposition, assembly와 columellization 등 기본 이소골 재건술의 술식에 맞물려 발

전하여 그간 매우 다양한 종류의 이소골재건물이 개발되었다. 그러나 이들 각각을 사용한 수술결과로 재료 물질의 적합성을 단순 추정하는 것은 문제가 있다고 하겠다. 왜냐하면 환자의 이소골 연쇄 상태에 따라 선호되는 이소골재건물의 재료와 형태가 달라지고 중이강의 상태 역시 결과에 영향을 미칠 수 있기 때문이다. 본 글에서는 각각의 재료 물질에 대한 성상 및 이들 사용을 위한 실험적, 임상적 적합성에 중점을 두어 기술하려고 한다.

본 론

이소골 대체물의 조건

이소골 재건을 위해 중이강에 이식된 물질은 보통 크기가 매우 작고 제한된 부분만 주변 조직에 닿아있기 때문에 다른 분야의 이식과 비교해 조직 반응이 큰 편은 아니다. 더구나 중이강은 면역학적으로 'privileged site'로 간주되므로 거부반응이 상대적으로 심하지 않다. 그러나 미세한 조직반응이라 하더라도 청각개선술의 실패로 연결될 수 있으므로 이소골 대체물질의 생체 반응은 매우 중요한 문제라 하겠다. 이소골재건술 시 자가 조직을 이용하면 조직 반응이 가장 적은 것은 당연하지만 수요-공급의 문제와 더불어 감염이나 재료의 정도관리(quality control) 등 문제가 있어 동종 이식물이 발전, 사용되었고 이에 따르는 조직거부반응을 제거하는 여러가지 방법들이 개발되었다. 그러나 이들도 궁극적으로는 자가 조직과 동일한 문제점들을 가지고 있어서 공급이나 질의 균일

교신저자 : 박문서, 134-727 서울 강동구 상일동 149
경희대학교 의과대학 동서신의학병원 이비인후과학교실
전화 : (02) 440-6179 · 전송 : (02) 440-7336
E-mail : pmsuh@yahoo.co.kr

화 문제가 해결된 이물재료가 사용되게 되었다.

이식물질을 생체에 삽입할 때 이물반응이 일어날 수 있으므로 이를 알아보기 위한 판정 방법들이 개발되었고 한편 생체 내에서 일정한 기능을 수행하려면 이식물질이 원래의 이식 위치에 영구적으로 고정되어 있어야 하기 때문에 이들을 위한 연구도 이루어졌다.¹⁾ 즉 인공구조물의 이식에는 기본적으로 적절한 생체적합성(biocompatibility)과 생체기능성(biofunctionality)의 구현이 필요하며 이중 생체적합성은 크게 생물학적 적합성(biological compatibility), 화학적 적합성(chemical compatibility), 기계적 적합성(mechanical compatibility)으로 나눌 수 있다. 그러나 실제로 한 물질이 이러한 구비조건을 모두 갖추는 것은 어렵기 때문에 체계적인 이식 재료에 대한 연구와 개발은 신물질들의 개발이 왕성히 이루어진 1970년대에 와서야 시작되었다.

처음에는 먼저 정형외과 영역에서 골조직의 대체물 연구가 고관절 이식을 중심으로 이루어졌고 이과 영역에서 이소골 대체물에 관한 연구는 이들 연구 결과를 기반으로 시작되었다. 즉 이를 구현하기 위한 기술적 요소로서 생체재료 공학이나 생체조직 공학을 비롯하여 표면처리기술 등이 발전되었는데 이과 영역에 있어서는 주로 청각회복을 위한 합성재료를 중이강 내에 이식하는데 있어 상기한 문제들이 제기되었다.²⁾ Fig. 1은 생체조직을

이용한 이소골 대체물의 대체적인 발전을 연대적으로 보여주는 계통수의 그림이다.

자가이식물질

자가 이소골 및 피질골

자가 이소골은 면역반응에 대한 염려가 없고 가장 생리적인 물성을 가지고 있으며 한 수술 시야에서 쉽게 구할 수 있기 때문에 가장 흔히 쓰인 이소골 대체물이다. 그러나 재수술의 경우에는 공급에 한계가 있고 조작에 시간이 오래 걸리며 중이 염증 파급 시는 사용할 수 없는 문제가 있다.

진주종 환자에서 자가 이소골, 특히 침골은 진주종 파급의 위험이 있기 때문에 사용하지 않아야 하지만 실제로 골조직의 미란, 파괴가 없는 한 사용하는 경우도 있다.³⁾ 또 자가 이소골은 중이강에 삽입 시 깎아 다듬었어도(trimming) 흔히 그 체적이 큰 경우가 많은데, 이들이 나중 주변 골조직 등과 맞는 일이 많아 유착의 가능성을 높일 수 있다는 문제도 있다. 자가 이소골은 1957년 Hall⁴⁾의 이소골 재건술을 시작으로 다양한 술식과 재료물질이 개발되었는데 보통 침골이 가장 많이 사용된다. 침골을 제거하여 알맞게 조각한 후 추골병과 등골 두부 사이에 삽입하는 interposition이 많이 사용되는데 이 술식의 가장 큰 실패 요인은 이소골들의 부적합한 정렬(alignment)이

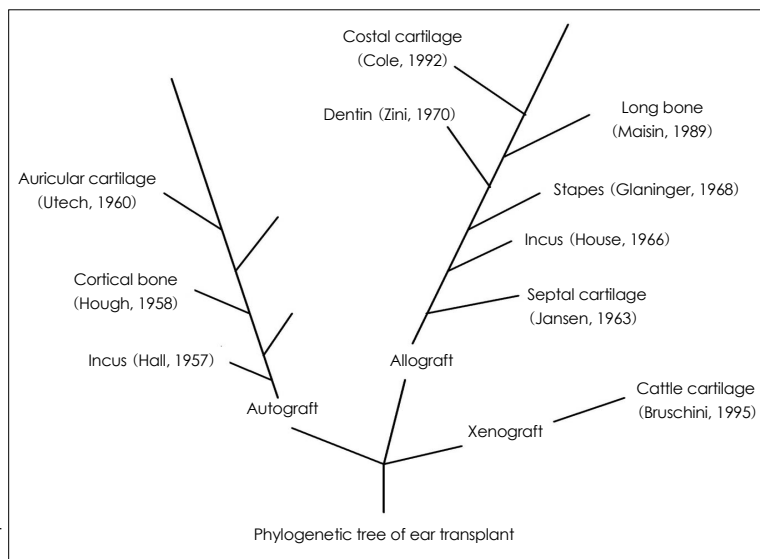


Fig. 1. Phylogenetic tree of ear transplant.

다. 즉 부적합한 형태 조각에 의한 이탈과 이에 따른 술 후 골성 유착 때문에 이소골 사용이 제한되기 시작했다.

유양동삭개술 과정에서 curved chisel을 이용하여 피질골편을 제거한 후 이를 drilling하여 이소골 재건술에 사용할 수 있다. 일반적으로 획득된 골편이 얇고 날카로운 단면을 가지고 있어 알맞은 형태로 만드는데 시간을 요한다. 자가, 동종 이소골을 사용한 이소골 재건술보다 청각 개선 효과가 더 좋았다는 보고도 있지만 일반적으로 자가 이소골을 사용할 수 없을 때 차선으로 사용한다.

자가 연골

연골은 생존력이 강한 조직인데 이것은 이식 시 연골의 섬유성 기질(fibrous matrix)내로 조직액이 확산에 의해 침투하므로 연골모세포의 영양공급이 용이하기 때문이다.

연골은 중이강 내에서 주변 조직과 섬유성 유착을 별로 일으키지 않고 점막으로 신속히 덮인다는 것이 장점이다. 즉 주변의 고막륜 등 구조물과의 유착이 적다. 보통 이주, 이개 연골을 많이 사용하기 때문에 구하기 쉬운 반면 경우에 따라 너무 얇아 침골과 고막을 연결하는 것이 불가능할 수도 있다. 자가 연골을 이용한 이소골 재건술은 60~70%에서 20 데시벨 이내로 기골도차를 좁힐 수 있다는 보고가 있지만⁵⁾ 장기 관찰 결과에 따른 조직학적 소견은 부정적이다.⁶⁾

임상적으로 문제점은 술 후 안정성의 부족이다. 즉 중이강 내에 감염 등이 있을 때 예기치 못한 섬유성 변성으로 흡수가 이루어져 원래의 단단함(stiffness)을 잃을 수 있다. 그러나 columella 제작 시 연골막을 보존한 채로 만들면 연골세포의 생존력을 증진시키는데 도움이 된다.⁷⁾ 자가 연골은 현재는 이소골 재건술보다는 고막이식의 보강 재료로 혹은 이소골 대체물로 이물 재료를 사용할 때 고막과의 사이에 삽입하여 고막 탈출을 예방하는 재료로 많이 사용된다.

동종이식물질

이소골 재건술을 위한 동종 조직의 재료는 사체 혹은 다른 환자로부터 구한 신선한 이소골이나 골 조직이다. 동종 이소골은 이중 가장 많이 사용된 재료물질의 하나로 많은 의료가관에서 이소골 은행(ossicle bank)을 만들어 이들을 공급하였다.

조직 보존을 위해 흔히 쓰이는 방법에는 여러가지 보존액을 이용한 화학적 방법과 가열, 동결건조 등의 물리적 방법이 있는데, 화학적 방법의 기준은 우선 조직의 전체 형태가 그대로 유지되고 조직 내의 면역 단백질이 불활성화되며 조직이 확실히 멸균되어야 한다. 또 이독성이 없어야 하고 간편한 방법이어야 한다.⁸⁾ 물리적 방법 중 가열은 가장 흔히 사용되는 방법으로 보통 비등(boiling)이나 멸균소독을 이용한다. 동결건조 후 ethylene oxide gas로 멸균하는 방법도 있으나 이는 시간이 걸리는 작업이고 조직에 유해 가스가 남을 수 있다는 잠재적 위험성으로 일반화되지 않았다.⁹⁾

화학적 보존을 위한 보존액은 formaldehyde, alcohol, Cialit 등이 있고 그 외에 glutaraldehyde, solvent 등이 사용되기도 한다. 70% ethyl alcohol은 가장 광범위하게 사용되는 보존액으로 탈수에 의해 조직 단백을 응고시키므로 stiffness를 증가시켜 조직의 원래 모양을 유지시켜주는 장점이 있다. Formaldehyde는 조직에 대한 방부효과가 높고 교원질의 긴장성을 증가시켜주며 항원성을 감소시키고 형태의 변형을 가능하도록 해주므로¹⁰⁾ 응용분야가 많다. Glutaraldehyde도 마찬가지로 alcohol에 비해 조직을 탈수 시키지 않으면서 단백을 응고시키는데 이 약제의 경우 조직의 교차결합(cross-linking)이 더 강하게 이루어진다는 점이 다르다. Cialit는 일종의 organomercuric compound로서 조직단백 성분의 용해도를 감소시켜 항원성을 줄여주고 formaldehyde에 비해 조직의 연성을 유지시켜 주므로 주로 유럽을 중심으로 많이 사용되었다(Table 1).

보존액 처리 후 동종조직 교원질의 물리화학적 성질은 보존액의 종류뿐 아니라 온도, pH, 보존 기간 등에 의해 영향을 받기 때문에 이러한 변수들을 조절함으로써 화학

Table 1. Preservation techniques for allograft ossiculoplasty

70% alcohol
4%/0.5% buffered formaldehyde
4% buffered formaldehyde/1 : 50,000 Cialit
1 : 50,000 Cialit
Merthiolate
Solvent
Freezing
Freeze drying
Irradiation

적, 생물학적 안정성을 확보하는 것이 중요하다. 실제로 동종이식을 위한 보존액 중 어느 것이 가장 우수한가 하는 점에는 지금도 논란이 있다.

동종 조직의 사용과 질병 전파의 가능성에 있어서 Lesinski¹¹⁾에 의하면 HLV-III 바이러스는 1% formaldehyde에서 2분 내에, 35% ethyl alcohol에서 10분 내에 불활성화 되므로 임상적으로 이들 약제를 사용하는 경우 AIDS전파의 위험은 없다고 한다. 보존액에 저장 시 이소골은 삼투와 확산에 의해 48시간 내에 완전히 관류되므로 70% alcohol을 사용한다고 할 때 72시간 동안 약제저장을 거치면 AIDS 바이러스의 전파를 막을 수 있다. 그러나 slow virus 에 의한 질환 전파의 잠재적 위험성까지 완전히 없다고 말 할 수는 없다.

이식되는 물질의 면역학적 양상은 주로 조직단백과 보존액 사이의 반응에 달려있는데 여러 보존액의 처리 과정을 거친 동종의 조직이라 하더라도 histoincompatibility antigen을 부분적으로 가지고 있다.¹²⁾

동종조직에 대한 조직학적 연구에서 동물실험 상 동종 고막의 이식 상태가 양호하고 여러 종류의 보존액을 사용했을 때 조직학적으로도 차이가 없다고 하지만,¹³⁾ 상반된 연구결과도 있어 논란이 여전히 있는 문제다.¹⁴⁾

동종 이소골 및 피질골

동종 이소골의 사용 술식은 1960, 70년대에 많이 발전하여 현재도 쓰이고 있으며 그 보존액과 적응증에 있어 다양한 시도가 있었다. 침골을 이용하여 미리 형태를 조작한 prefabricated prosthesis가 사용되었고¹⁵⁾ 각 이소골들이 이소골 은행으로부터 상품화되어 판매되었다. 피질골을 이용한 이소골 재건술은 97%의 해부학적 성공률을 보였다는 보고가 있다¹⁶⁾ 그러나 자가 조직과 마찬가지로 이상적인 형태로 이소골 재료를 다듬는데 시간을 많이 걸리는 것이 문제다. 이러한 보존 처리를 거친 동종 조직은 생체 내에서 결국 이물재료와 같은 기전으로 반응하므로 자가 조직과 비교하여 근본적인 한계가 있다 하겠다.

동종 연골

동종의 늑골 연골은 이주, 비중격 연골로 만든 columella보다 더 단단하고 소리 전도성이 더 좋는데¹⁷⁾ 코발

트 60으로 조사한 후 70% alcohol에 보존하여 여러가지 형태로 조작하여 사용된다. 술 후 증이강에서 제거한 연골은 연골세포가 퇴화되고 일부는 흡수가 되어 섬유조직으로 대체된 양상을 보인다.¹⁸⁾ 현재는 제한된 술자들에게 의해서만 사용된다.

이종이식물질

이소골 재건술에서 동물의 조직을 이용한 이종이식은 고막 이식의 경우만큼 일반화되지는 않았지만 일련의 임상 실험 예가 있다. 즉 돼지의 장골을 이용하여 만든 이소골 대체물은 화학적 처리, 동결건조 등 항원성 제거와 살균처리를 하고 나면 우수한 생체적합성을 보이고¹⁹⁾ Alcohol에 보존된 소(cattle)의 늑골연골로 columellization을 시행하여 좋은 수술 결과를 얻을 수 있다.¹⁹⁾

이종 조직을 이용할 경우 조직 공급에 제한이 없고 인간의 조직이 아니므로 법적인 문제가 없으며 공정과정을 체계화시킬 경우 대량 생산도 가능한 이점이 있으나 동물 조직으로부터 감염이나 항원성의 불완전한 제거 등 잠재적 위험성이 상존한다.

이물재료

이소골 재건술 초기부터 이물 재료가 꾸준히 사용되어 왔으나 고막을 통한 탈출이나 이탈율이 높아 일반화되지 않았다. 최근 재료공학의 발달과 함께 조직과 잘 공존하고 음향전도성도 우수한 여러 물질들이 개발되어 상품화되었는데, 이들의 가장 큰 장점은 다양한 형태의 이소골 대체물이 여러가지 용도로 쓰일 수 있도록 준비되어 있어 즉시 사용할 수 있다는 점이다. 이소골 대체물로 가능한 이물재료는 크게 합성중합체(polymer), 세라믹(ceramic), 금속으로 나눌 수 있는데 이들의 기술에 있어 간과되는 부분의 하나는 재료명과 상품명 혼동이다. Polycel, Plastipore, Teflon 같은 합성중합체나 Ceravital 등 세라믹은 모두 상품명이므로 재료명과 함께 혼용하는 일이 없어야 하겠다. 그러나 hydroxyapatite나 titanium처럼 재료명을 그대로 상품명처럼 관례적으로 사용하는 경우도 있다.

Fig. 2는 이소골 재건술을 위한 이물 재료의 발전을 연대기적으로 보여주는 계통수 그림이다.

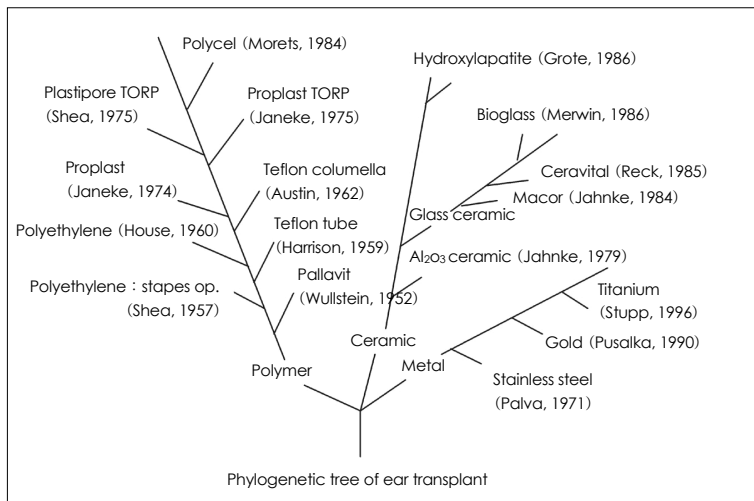


Fig. 2. Phylogenetic tree of ear implant.

Table 2. Plastic implants for ossiculoplasty

Product	Generic name	Appearance	Protheses
Teflon	Polytetrafluoroethylene	Solid White	Pistons
Proplast I	Polytetrafluoroethylene carbon fiber composite	Porous Black	Sheets Ossicular replacement prosthesis
Proplast II	High density polyethylene	Porous White	Ossicular replacement protheses (total and partial)
Plasti-pore	High density polyethylene	Porous White	TORP, PORP (total and partial ossicularreplacement protheses)
Polycel	Ultra high molecular weight polyethylene	Porous White	TORP, PORP (total and partial ossicularreplacement protheses)

합성중합체

합성중합체는 조각이 간편하고 중이강 내에서 고정이 잘 되며 우수한 음향전도성을 가지고 있는 반면 고막과 맞닿을 때 탈출율이 높다. 현재 국내에서 널리 쓰이고 있는 Polycel 역시 이물반응이 적고 청력 개선효과가 좋지만 탈출 및 이탈의 빈도가 비교적 높다. 이들은 생체 내에서 조직과 물질 표면 계면 구조(interface)의 맞물림에 의해 물리적으로 결합되어 안정성을 획득한다.

합성중합체 물질의 이과적 사용은 1952년 Wullstein²¹⁾이 vinyl-acrylic palavit를 이소골 재건술에 사용한 것이 시작인데 이 물질은 심한 이물 반응으로 곧 사용이 중단되었고 그 후 약 20년 간 여러 종류의 polyethylene이 실험적으로 사용되었으나 상용화되지 못하다가 신물질들의 개발과 함께 이과 수술에서 사용이 가능하게 되었다 (Table 2).

Teflon

Teflon은 Polytetrafluoroethylene (PTFE)로서 낮은 surface energy를 가진 소수성(hydrophobic) 물질이다. 이 물질은 오래 전부터 등골 수술에서 많이 사용되어 그 생체적합성이 증명되었으나 중이염에서 이소골 재건술의 재료로 사용된 예는 많지 않다. Columella 형태의 이소골 대체물로 사용하여 polyethylene에 비해 우수한 임상성적을 보였다는 보고가 있으나 현재는 사용되지 않는다.

Proplast

1975년 동물실험을 거쳐 Proplast가 최초로 중이 재건술의 재료로 사용되었는데²²⁾ 이 물질은 Teflon과 vitreous carbon의 복합물로 다공도는 75%이고 미세구멍의 크기는 100~500 μm에 이른다. 역사적으로 Proplast는 최초로 대량 생산되어 사용된 이과용 합성중합체인데 이

후 개발된 Plastipore에 비해 섬유조직의 형성이 불규칙했고 거대세포의 출현도 많아 나중 생산이 중단되었다.

Plastipore

Plastipore는 polyethylene resin particle로 만든 high density polyethylene sponge로서²³⁾ 미세구멍의 크기는 20~30 μm 인데 다공도가 35%로 충분하고 더 유연하여 Proplast의 다음 세대의 물질로서 광범위하게 사용되었다.

술 후 제거한 Plastipore 연구는 상반된 결과를 보이고 있는데 즉 Plastipore는 초기에는 강한 이물반응을 보일 수 있으나 시간이 지남에 따라 조직 반응이 안정되어 결국 염증세포나 거대세포의 침착 없이 섬유조직의 망으로 둘러싸인다²⁴⁾ 보고가 있는 반면 종이 내에서 다핵질의 거대세포가 다공성 해면공간(porous sponge space)를 잠식하여²⁵⁾ 시간이 지남에 따라 파괴되므로 임상성적에서도 점차 청각이 나빠지는 결과를 보인다고 한다.

임상 성적을 보면 Plastipore의 술 후 탈출율은 1.3~30%로 편차가 큰데 탈출의 예방을 위해 연골편을 고막과의 사이에 삽입한 후 탈출율은 10% 이하로 줄었다.²⁶⁻²⁸⁾

Polycel

현재 많이 사용되고 있는 Polycel은 ultrahigh molecular weight polyethylene(UMWP)으로 porous polyethylene을 고열로 응고시켜 만든 것으로서 70~90%의 다공도를 지니고 있고 평균 미세구멍의 크기는 250 μm 에 이른다. 다른 합성중합체와 마찬가지로 이 미세구멍 내로 자가 단백질이 침착됨으로써 자가 면역반응으로부터 이식물을 보호할 수 있다(Fig. 3).

Polycel의 조직 반응도 강한 이물 반응을 보인다는 보고와²⁹⁾ 상대적으로 이물반응이 약하다는 실험보고가 혼재한다. 비교 실험에 의하면 Polycel는 Plastipore에 비해 백서 중이강 내에서 조직 반응이 느리게 진행될 뿐만 아니라 그 정도도 약하므로 더 적은 섬유성 변화를 유발한다(Fig. 4).³⁰⁾ 다른 합성중합체와 마찬가지로 부드러운 형태의 조각이 간편하므로 쉽게 길이와 디스크의 형태를 변형시킬 수 있는 장점이 있다(Fig. 5).

이론적으로 다공성 합성중합체는 종이 내에서 결체조직의 성장으로 고정을 이루므로 장점이 많으나 실제로는

비교적 강한 거부반응을 보이는 물질이다. 그 이유 중 하나로서, 중합체는 자연분해에 의해 단량체로 분리되는데 다공성 중합체는 다공성으로 인한 넓은 표면적으로 인해

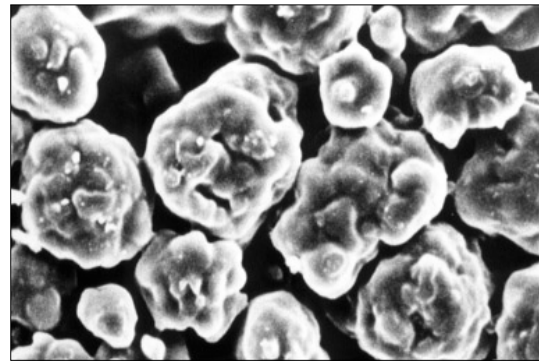


Fig. 3. Scanning electron microscopic view of Polycel. The surface showed abundant porosity.

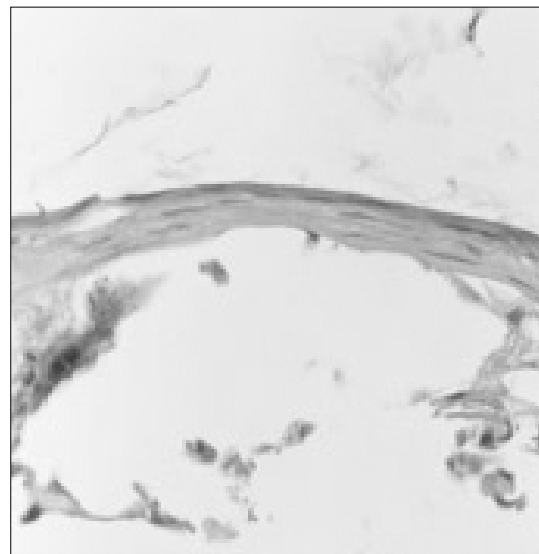


Fig. 4. Light microscopic view of Polycel in the rat middle ear 4 weeks after implantation. Polycel was covered with relatively thin fibrous encapsulation.

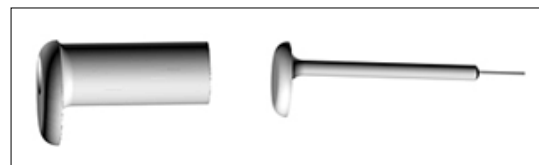


Fig. 5. Polycel implants : partial, total ossicular replacement prosthesis.

이러한 단량체가 다량 방출되기 때문이다.

세라믹

세라믹은 중이강 내 삽입 시 고막에 맞닿아도 탈출의 문제를 일으키지 않는 경우가 흔히 있지만 일반적으로 연골편의 삽입을 권한다. 가장 큰 문제는 원하는 형태로 조각하기가 어렵고 잘 부서지는 성질을 지녔다는 것이다. 주변 조직과 유착은 자가 이소골보다는 덜하지만 일어날 수 있다.

세라믹은 non-organic crystalline material로 보통 분말 형태를 고온, 고압에서 압축시켜 만든다. 독성이나 염증반응이 적어 우수한 생체적합성을 지니고 있고 pore의 크기는 보통 500~600 μm에 달한다. 세라믹은 이물 재료 표면에서 유리된 이온에 의해 표면에 교원질 섬유가 고정되게 되어 생기는 화학적 결합에 의해 생체 내에서 고정되어 안정성을 획득하는데³¹⁾ 종류에 따라 생체 내에서 분해되는 정도가 극단적으로 차이가 나 이들 각각에 대한 다양한 연구가 진행되었다. 즉 조직 내에서 비활성(bioinert)으로 작용하는 조직과 적극적으로 반응하여(bioactive) 생체 내에서 적합성을 획득하는 물질이 있다 (Table 3).

Bioinert ceramic

Bioinert ceramic에는 대표적으로 aluminium oxide

(Al₂O₃) ceramic (Frialit, Bioceram)이 있는데 이것은 1,500~1,800℃에서 고열 처리된 3~5 μm 크기의 강옥(corundum) 결정으로 이루어지는 무공성(non-porous), 다결정성 물질이다. 다이아몬드에 가깝게 단단하므로 (Mohs scale 9) 다이아몬드 드릴로만 형태 변형이 가능하다.

Frialit은 토끼의 중이강을 이용한 동물실험에서 3주 만에 표면이 얇은 점막 층으로 덮이지만 섬유성 캡슐을 형성하지는 않는다는 실험이 있고 이물 거대세포가 발견된다는 연구도 있다. Frialit는 1978년부터 임상적용이 시작되었는데 60%에서 기골도차가 20 데시벨 이하를 유지했고³²⁾ Bioceram의 경우 PORP, TORP의 고막탈출율은 7%였으나 연골편을 고막과의 사이에 삽입한 후 고막탈출은 크게 줄어들었다.³³⁾

Bioactive ceramic

Bioactive ceramic은 glass ceramic, calcium phosphate ceramic이 대표적인데 이들은 생체 내에서 주변 조직과 ionic balance를 이루어 계면부위에 신생골의 형성을 촉진한다.

Glass ceramic은 bioactive glass들의 융합으로 생산되는데 이들은 조직액과 반응하여 calcium phosphate의 표면층을 형성함으로써 주위 골조직과 접촉된다. 세라믹 내의 oxide양에 따라 생체 내 접착력이나 분해도가 달라

Table 3. Ceramic implants for ossiculoplasty

A) Aluminium oxide ceramics :			
Product	Generic name	Appearance	Prostheses
Frialit	Al ₂ O ₃	Dense White	Ossicular replacement prostheses
Bioceram	Polycrystalline Al.	Dense White	CORP-T, CORP-P (total and partial ossicular replacement prostheses)
B) Glass-ceramics :			
Product	Generic name	Appearance	Prostheses
Bioglass	SiO ₂ , P ₂ O ₅ , CaO, Na ₂ O	Dense White	Ossicular replacement prostheses
Ceravital	SiO ₂ , P ₂ O ₅ , CaO, K ₂ O, MgO, hydroxyapatite	Dense White	Ossicular replacement prostheses Canal wall prostheses
Macor	Al ₂ O ₃ , SiO ₂ , MgO F ₂ O, B ₂ O ₃ , F ₂	Dense White	Ossicular replacement prostheses
C) Calcium phosphate ceramics :			
Product	Generic name	Appearance	Prostheses
Hydroxyapatite	Hydroxyapatite Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂	Dense Porous	Ossicular replacement prostheses Canal wall prostheses

지며 주성분은 SiO₂와 glass다. 종류로 Ceravital, Bioglass, Macor 등이 있다. 이중 Ceravital은 많은 임상례가 축적되어 있는데 생체 내에서 고정에 유리하도록 골형성을 유도하는 표면반응이 일어난다. 임상 실험에서 해부학적 결과가 Plastipore보다 우수하나¹⁶⁾ 장기간 관찰해보면 감염된 점막에 덮일 경우 물질의 분해가 일어날 수 있다.³⁴⁾ Ceravital의 술 후 고막탈출율은 3~29%에 이르는데^{35,36)} 고막과 Ceravital 사이에 골분(bone pate)을 사용한 예에서는 탈출율은 10% 이하였다. 현재는 생산이 중단된 상태다. Bioglass는 단기 관찰에서는 우수한 생체적합성을 보였으나 장기 관찰에서 분해의 정도가 심했고 Macor는 동물 실험에서 얇은 점막으로 덮이지만 골성 고정(bony fixation)의 정도가 심해 임상 적용에는 적당하지 않았다. 또 점막 하에서 식세포, 이물 거대세포 등이 발견되기도 했다.

Calcium phosphate ceramic에는 대표적으로 tricalcium phosphate와 hydroxyapatite가 있다. Tricalcium phosphate는 골조직의 천연 성분으로 hydroxyapatite에 비해 훨씬 급속히 부식되는 성질이 있다. Microporosity가 여기에 관여하며 200~500 μm에 이르는 macropore는 골조직이 자라 들어오는데 기여한다.³⁷⁾ 부드러기 때문에 이소골 대체물보다는 유양동 폐쇄에 사용되며 12~18개월 후 신생골로 대체된다. Hydroxyapatite 역시 골의 mineral matrix성분으로 생체 내에서 분해가 잘 안되므로 중이강 내 사용에 적당하다. 공정 상 이소골대체물로의 사용을 위해 macropore가 없는 경질로 만들어지며 감염 여부와 관계없이 생체에서 흡수가 되지 않는다. 즉 이식 후 이 물질은 얇은 apatite층으로 덮여 골조직과 접촉하게 되며 그 정도는 다공도(porosity)에 비례한다. 백서를 이용한 동물 실험에서 세균 감염된 중이강에서

도 건강한 중이강의 경우와 마찬가지로 얇은 점막으로만 덮였고 소량의 다핵질 거대세포가 발견되었다.³⁸⁾ Grote는 이소골, 고막, 외이도를 포함한 전 중이강의 골조직을 이 계통의 물질로 대체하는 연구도 시행했는데 중이 환기가 안 되는 환자들은 3년 후 추적 조사에서 중이강의 감염, 폐쇄 등 합병증을 남겼다.³⁹⁾

이를 이용한 재건술은 탈출 및 이탈의 빈도가 낮고 수술 후 기골도 청력 차 20 dB 이하가 약 40~90%로^{40,41)} 청력개선 결과가 좋으며 전체적인 고막탈출율은 4~30%에 이른다.^{37,42)} 최근에는 Silastic 이나 polyethylene과 복합물질로 사용되기도 하며 실제 수술에서는 고막에 닿는 hydroxyapatite 두부가 상대적으로 커서 수술 시야 확보에서 불리한 점이 있다(Fig. 6).

금 속

Gold와 titanium은 대표적인 생체적합 금속으로서 가장 최근에 개발된 이소골 대체물이다. 일반적으로 금속은 체내에서 NaCl용액으로 작용하기 때문에 부식을 피할 수 없는데 상기한 두 물질은 부식이 적은 장점이 있어 많이 사용된다. 그러나 부식방지의 기전은 달라 기본적으로 Gold가 (+)potential을 가진 금속인데 반해 Titanium은 (-)potential을 가진 금속으로 후자는 공정과정에서 산화작용에 의해 안전한 물질로 변화한다. 만약 생체에 이식된 금속이 부식이 되면 여러 가지 독성 물질을 방출하여 조직에 해를 끼치게 된다. Table 4는 이소골 대체물로 사용 되고 있는 금속의 종류를 보여준다.

Gold

금은 특히 생체 내에서 안전함이 증명되었고 부드러운(Mohs scale 2.5) 형태를 조작하기 편하며 세균 증식을

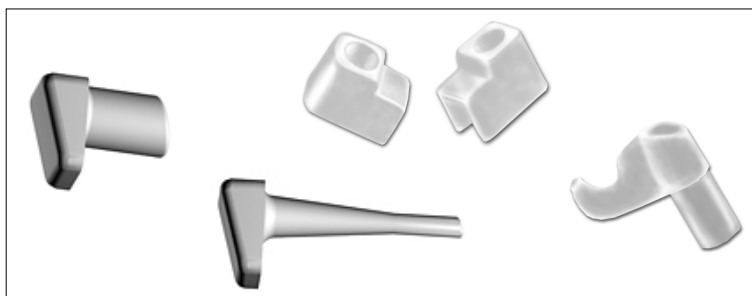


Fig. 6. Hydroxyapatite implants : prostheses for partial, total ossicular replacement, incudostapedial joint, incus replacement.

Table 4. Metal implants for ossiculoplasty

Product	Generic name	Appearance	Prostheses
Stainless steel	Steel, chromium	Solid White	Pistons
Platinum	Platinum	Solid Silver	Pistons
Gold	Gold	Solid Yellow	Pistons Ossicular replacement prostheses
Titanium	Titanium	Solid Silver	Pistons Ossicular replacement prostheses



Fig. 7. Titanium implants : prostheses for partial, total ossicular replacement, incudostapedial joint.

막는 효과도 있다. 순금으로 만든 등골 대체물이 1960년대에 처음 나왔지만 실제로 임상에서 흔히 사용되기 시작한 것은 1980년대부터다.⁴³⁾ 주로 등골 수술에서 피스톤 형태로 많이 사용되었는데 침몰의 미란은 발생하지 않았지만 감각신경성 난청의 발생에 있어서는 엇갈린 보고들이 있어 등골수술에 있어 금의 생체적합성을 완전히 단언하기는 힘들다.⁴⁴⁾ Gold PORP, TORP도 사용되었는데 고막탈출율은 2~20%에 이른다.

Titanium

Titanium은 생체적합성이 우수하고 낮은 강자성(ferromagneticity)을 가지고 있기 때문에 자기공명영상 촬영에 영향을 받지 않는다. 무게가 가벼우면서도 견고한 물성을 지니므로(Mohs scale 6) 이식재료를 조각하기 쉽도록 가늘게 만들거나 수술 시야가 좋도록 두부를 속이 빈 형태(open head)로 만드는 것이 가능하다. PORP의 경우 등골 두부와 닿는 부분을 컵 모양이 아닌 집게발(claw)모양으로 만들어 안정성을 증진시켰다(Fig. 7). Titanium은 일찍이 생체 내에서 염증성 반응을 일으키지 않고 주변 골조직과의 고정 상태가 매우 우수한 것이 입증되었다.

Titanium은 표면에 산화막을 형성해 세라믹처럼 생체 내에서 반응한다. 즉 생체 내에서 glycoprotein으로 싸여 콜라겐섬유가 자라 들어 오도록 유도하고 골조직과 맞닿은 부위에서는 osteogenic cell의 성장을 유도한다.⁴⁵⁾

인간 등골세포에 대한 세포배양 연구 결과 titanium주변에 osteoblast-like cell들이 증식되었다. 흰쥐의 중이강에 titanium을 이식한 실험에 의하면 이소골에서 염증세포가 발견되지 않아 Polycel보다 염증에 의한 분해가 적고 생체 적합성이 더 우수한 것으로 판명되었다.⁴⁶⁾ 또 동물실험에서 glass ceramic에 titanium을 첨가하면 생체 내 분해를 막아주는 역할이 있었다.

1990년대부터 시작된 임상 실험 결과 titanium 이소골 대체물의 탈출 빈도는 약 1~4%이고 50~75%에서 술 후 기골도차가 20 데시벨 이하로 유지된다. 다른 물질들과 마찬가지로 고막과 titanium 대체물 사이에 연골편을 삽입하는 것이 유리하다.^{47,48)} 술자에 따라 무게가 너무 가벼워 오히려 사용자 친숙도(user-friendliness)면에서 불편하다는 의견도 있다.

Steel

Stainless steel은 11~30%의 chromium을 함유한 steel로 chromium성분이 많을수록 부식에 대한 저항이 강해진다. 표면의 필름이 손상될 수 있는 것이 문제인데 일단 손상되면 부식이 진행되어 파괴되는 성질이 있다. 또 이 물질은 중이강 내에서 생체 조직과 접촉되지 않는다.

Stainless steel은 대부분 wire의 형태로 이소골 재건술에서 사용되는데 Schuknecht 등⁴⁹⁾은 등골 수술에서 stainless steel wire를 사용하여 85%에서 기골도차 30 데시벨 이하의 청력 개선을 이루었고 Palva⁵⁰⁾의 이소골 재건술 보고에서는 8%의 고막탈출율을 보였다. 그 외 다

양한 술식에서 stainless steel이 사용되었는데 수술마다 wire의 형태를 만들어 내야 하는 불편함이 있는 반면 가장 경제적인 재료라는 장점도 가지고 있다.

Platinum

Platinum은 산화가 되지 않고 부드럽기 때문에 주로 등골수술에서 많이 쓰이는, 생체적합성이 뛰어난 금속이다. Platinum-Teflon prosthesis로 많이 사용되었는데 소수에서만 침골 괴사 등의 문제가 발견되었다. 최근에는 Platinum-titanium prosthesis도 사용된다.

Glass ionomer cement

이것은 calcium aluminium fluorosilicate glass에 polyalkenic acid용액을 섞었을 때 생성되는 물질로 치과에서 충전물로 오래 전부터 사용되어 온 재료다. 생성 시 강한 접착력을 지니므로 처음에는 이과수술 시 골 결손에 의한 경막 노출 부위를 메워 주는 용도로 사용되었는데 알루미늄 성분이 뇌척수액 내로 방출되어 위중한 합병증을 일으키는 것이 알려져 그 후 사용이 중단되었다. 이소골 재건술에서는 침골의 부분적 손상이 있을 때 그 공간을 메워주는 물질로 많이 사용되었다. 또 IONOS라는 이름으로 PORP, TORP형태의 이소골 대체물이 개발되어 사용되었는데 일단 생성된 물질은 매우 단단하고 drilling에 의해서 잘 깨지지 않아 원하는 모양을 만드는데 유리하다.⁵¹⁾ 상기한 이유 때문에 현재는 사용이 많이 제한되어 있다.

복합형 이소골 대체물

상기한 두 가지 이상의 물질을 같이 사용함으로써 이소골 재건술에서 양쪽의 장점을 취할 수 있는 이소골 대체물들이 개발되어 있다. 즉 동종이소골과 금속을 같이 이어 interposition 형태를 구사하거나 자가 이소골에 Silastic을 coating하는 방법이 있고 종류가 다른 hydroxyapatite 두부와 shaft 사이에 stainless steel의 neck을 연결하여 각도의 변형이 가능하도록 한 이소골 대체물도 개발되었다. 또 합성중합체로 된 shaft에 hydroxyapatite나 자가 혹은 동종 이소골로 만든 두부를 끼워 고막에 닿는 부위의 안정성을 증진하고 shaft의 길이 조절을 용이하게 하는 방법도 있다. 현재 세라믹 체제를 중심

으로 다양한 형태의 복합형 대체물이 출시되고 있어 선택의 폭이 넓은 편이다.

결 론

이소골 재건술은 병변의 제거 후 중이 기능의 회복을 위해 중이강을 기능적으로 재건하는 것이다. 이 재건을 위해서 자가 및 동종 조직, 심지어는 이종 조직 등이 사용되었고 이를 위한 이물 재료의 사용도 일반화 되었다. 이 중 이물 재료들이 체내로 들어오면 초기에 독성반응과 이물반응을 일으키는데 독성반응은 대부분 재료 내의 첨가물이나 불순물, 재료의 분해물 등에 의하여 일어나므로 물질의 정제로 막을 수 있지만 이물반응은 물질 자체에 대한 생체의 자기 방어적 반응이어서 막는데 한계가 있다. 현재 가장 많이 사용되고 있는 이물재료는 Polycel, Plastipore, Hydroxyapatite, Titanium 등인데 실제로 임상 경험에 있어서도 이들의 생체 내 적합성은 정도의 차이가 있지만, 모두 한계가 있는 것으로 밝혀져 아직 중이강 재건에 필요한 만족할만한 대체 물질은 개발되지 못하였다고 볼 수 있다. 또 이소골 재건술의 실패는 물질 자체의 문제와 더불어 이관기능, 염증 등 중이강의 상태와 밀접한 관계가 있기 때문에 그 원인 규명을 위해서는 더욱 세밀한 연구가 필요하다. 더구나 이소골 대체물의 부적합한 길이조절이나 지지 등 수술자의 술기에 따른 편차가 매우 크고 이소골 대체물의 다양한 형태에 따른 장단점 등 관여 인자가 많으므로 이들이 또한 고려되어야 할 것이다.

임상에서 이소골 대체물의 고막탈출율은 연골편을 고막 밑에 삽입하여 줄일 수 있으나 연골편 삽입은 이소골 재건술의 안정성을 떨어뜨리고 시야를 방해하며 수술시간을 연장시킬 수 있다. 또 연골편이 고막 밑에서 이동하여 문제가 되는 수도 있기 때문에 궁극적으로는 연골편의 사용이 필요 없는 물질이 개발되어야 한다.

최근에는 재료 표면의 단백질 흡착 등 표면 연구를 통해서 이를 극복하려는 시도가 활기를 띠고 있는데 앞으로 이상적인 이소골 대체물질을 찾기 위한 기초 및 임상 연구가 더욱 활발히 이루어질 것을 기대한다.

중심 단어 : 이소골재건술 · 이소골대체물 · 재료물질.

REFERENCES

- 1) Homsy CA. *On alloplasts for otology. In: Grote JJ, editor. Biomaterials in Otology. Proceedings of the 1st international symposium Biomaterials in Otology, April 21-23, 1983, Leiden, The Netherlands. Martinus nijhoff publishers:1984. p.221-29.*
- 2) Jahnke K. *Advances in middle ear surgery. Adv Otorhinolaryngol 1988;39:65-82.*
- 3) Tos M. *Type2 tympanoplasty, Stapes present. In: Tos M. editor. Manual of middle ear surgery I. 1st ed. New York: Thieme Medical Publishers:1993. p.245.*
- 4) Hall A, Rytznar C. *Stapedectomy and autotransplantation of ossicles. Acta Otolaryngol 1957;47 (4):318-24.*
- 5) Altenau MM, Sheehy JL. *Tympanoplasty: cartilage prostheses-a report of 564 cases. Laryngoscope 1978;88 (6): 895-904.*
- 6) Steinbach E, Pusalka A. *Long-term histologic fate of cartilage in ossicular reconstruction. J Laryngol Otol 1981; 95 (10):1031-9.*
- 7) Elwany S. *Histochemical study of cartilage autografts in tympanoplasty. J Laryngol Otol 1985;99 (7):637-42.*
- 8) Marquet J. *Reconstructive microsurgery of eardrum by means of a tympanic membrane homograft. Preliminary report. Acta otolaryngol 1966;62 (4):459-64.*
- 9) Smith MFW. *Allograft ossicular chain transplantation. In: Snow JB, editor. Controversy in otology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co:1980. p.78-83.*
- 10) Perkins R. *Human homograft otologic tissue transplantation buffered formaldehyde preparation. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1970;74 (2):278-82.*
- 11) Lesinski SG. *Availability of homograft otologic tissue. Otolaryngol Clin North Am 1977;10 (3):613-6.*
- 12) Veldman JE, Kuijper W. *Antigenicity of tympano-ossicular homografts of the middle ear: analyses of immune response to viable and preserved grafts in animal models. Otolaryngol Head Neck Surg 1981;89 (1):142-52.*
- 13) Carder GA, Cody DT, Weiland LH. *Homograft tympanic membrane in cats. Laryngoscope 1974;84 (8):1332-45.*
- 14) Smyth GD, Kerr AG. *Tympanic membrane homografts. J Laryngol Otol 1969;83 (11):1061-6.*
- 15) Hoover L, Liu C, Kohan I. *Prefabricated ossicular homografts in middle ear reconstructions. Clinical Otolaryngol Allied Sci 1986;11 (2):109-20.*
- 16) Gersdorff MC, Maisin JP, Munting E. *Comparative study of the clinical results obtained by means of Plastipore and ceramic ossicular prosthesis and bone allografts. Am J Otol 1986;7(4):294-7.*
- 17) Cole RA. *Ossicular replacement with self-stabilizing pre-sculptured homogenous cartilage. Arch Otolaryngol 1992; 108 (9):560-2.*
- 18) Yamamoto E, Iwanaga M, Fukumoto M. *Histologic study of homograft cartilages implanted in the middle ear. Otolaryngol Head Neck Surg 1988;98 (6):546-51.*
- 19) Darrouzet V, Fizet D, Deminere C, Baquey C, Aran JM, Bebear JP. *Xenogeneic ossicular implants: an experimental study of heterotopic, demineralized, lyophilized, porcine im-*
- 20) Bruschini P, Berrettini S, Sellari-Franceschini S, Segnini G, Piregine F. *Cartilage heterografts in middle ear surgery. In: Portmann M, editor. Transplants and implants in otology III. Proceedings of the third International symposium on transplants and implants in Otology. Bordeaux, France, June. Kugler Publications, Amsterdam:1995. p.161-3.*
- 21) Wullstein HL. *Operationen am mittelohr mit hilfe des freien spallappen-transplantates. Arch Otorhinolaryngol 1952; 161:422-35.*
- 22) Shea JJ, Homsy CA. *The use of proplast in otologic surgery. Laryngoscope 1974;84 (10):1835-45.*
- 23) Epstein GH, Sataloff RT. *Biologic and nonbiologic materials in otologic surgery. Otolaryngol Clin North Am 1986;19 (1): 45-53.*
- 24) Postma D, Shea JJ. *Polyethylene sponge total ossicular replacement prosthesis. Arch Otolaryngol 1982;108 (12): 801-2.*
- 25) Palva T, Makinen J. *Histopathological observations on polyethylene type materials in chronic ear surgery. Acta Otolaryngol 1983;95 (1-2):139-46.*
- 26) Slater PW, Rizer FM, Schuring AG, Lippy WH. *Practical use of total and partial ossicular replacement prostheses in ossiculoplasty. Laryngoscope 1997;107 (9):1193-8.*
- 27) Brackmann DE, Sheehy JL, Luxford WM. *TORPs and PORPs in tympanoplasty: a review of 1042 operations. Otolaryngol Head Neck Surg 1984;92 (1):32-7.*
- 28) House JW, Teufert KB. *Extrusion rates and hearing results in ossicular reconstruction. Otolaryngol Head Neck Sur 2001;125 (3):135-41.*
- 29) Causins VC, Jahnke K. *Light and electron microscopic studies on Polycel ossicular replacement prostheses. Clin Otolaryngol Allied Sci 1987;12 (3):183-9.*
- 30) Park MS, Oh JK, Kim YS, Yang YJ. *Comparison of early tissue reactions between plastipore and polycel in rat middle ear. Korean J Otolaryngol 2001;44 (3):246-50.*
- 31) Jahnke K, Plester D, Heimke G. *Aluminiumoxide-Keramik, ein Bioinertes Material fur die Mittelohrchirurgie. Arch Otorhinolaryngol 1979;223:373-6.*
- 32) Plester D, Jahnke K. *Ceramic implants in otologic surgery. Am J Otol 1981;3 (2):104-8.*
- 33) Yamamoto E. *Long-term observations on ceramic ossicular replacement prosthesis (CORP). Laryngoscope 1988;98 (4):402-4.*
- 34) Reck R. *Tissue reactions to glass ceramics in the middle ear. Clin Otolaryngol Allied Sci 1981;6 (1):63-5.*
- 35) Blayney AW, Bebear JP, Williams KR, Portmann M. *Ceravital in ossiculoplasty: experimental studies and early clinical results. J Laryngol Otol 1986;100(12):1359-66.*
- 36) Austin DF. *Columella tympanoplasty. Am J Otol 1985;6 (6): 464-7.*
- 37) Grote JJ. *Reconstruction of the middle ear with hydroxyapatite implants: long-term results. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 1990;144:12-6.*
- 38) Blitterswijk CA van, Grote JJ, Kuypers W. *Hydroxyapatite in the infected middle ear. In: Grote JJ, editor. Biomaterials in Otology. Boston: Martinus Nijhoff Publishers:1984. p.*

- 247-55.
- 39) Grote JJ. *Total artificial middle ear: preliminary report. Am J Otol* 1995;16 (6):797-800.
 - 40) Shinohara T, Gyo K, Saiki T, Yanagihara N. *Ossiculoplasty using hydroxyapatite prostheses: long term results. Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25 (4):287-92.
 - 41) Rondini-Gilli E, Grayeli AB, Borges Crosara PF, El Garem H, Mosnier I, Bouccara D, et al. *Ossiculoplasty with total hydroxylapatite prostheses anatomical and functional outcomes. Otol Neurotol* 2003;24 (4):543-7.
 - 42) Wehrs RE. *Incus interposition and ossiculoplasty with hydroxyapatite prostheses. Otolaryngol Clin North Am* 1994; 27 (4):677-88.
 - 43) Pusalka AG, Steinbach E. *Gold implants in middle ear reconstructive surgery. In: Yanagihara N, Suzuki J, editors. Transplants and implants in otology II. Proceedings of the second international symposium on transplants and implants in otology. Matsuyama, Japan. Kugler Publications, Amsterdam;1992. p.111-3.*
 - 44) Jahnke K, Dost Ph, Missfeldt N. *Revisionen nach Stapes-Chirurgie. HNO* 1999;47:427-30.
 - 45) McComb H. *Osseintegrated titanium implants for the attachment of facial prostheses. Ann Plast Surg* 1993;31 (3): 225-32.
 - 46) Schwager K. *Epithelialization of titanium implants in the middle ear of the rabbit. Proposal for a model in mucosal development. Laryngorhinootologie* 1998;77 (1):38-42.
 - 47) Dalchow CV, Grun D, Stupp HF. *Reconstruction of the ossicular chain with titanium implants. Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125 (6):628-30.
 - 48) Begall K, Zimmerman H. *Rekonstruktion der Gehörknöchelchenkette mit Titan- Implantaten. Laryngorhinootol* 2000;79:139-45.
 - 49) Schuknecht HF, Oleksiuk S. *The metal prosthesis for staped ankylosis. AMA Arch Otolaryngol* 1960;71:287-95.
 - 50) Palva T, Palva A, Karja J. *Results with 2- or 3-legged wire columellization in chronic ear surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971;80 (5):760-5.
 - 51) McElveen JT Jr, Feghali JG, Barrs DM, Shelton C, Green JD Jr. *Ossiculoplasty with polymaleinate ionomeric prosthesis. Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113 (4):420-6.