

◆특집◆ Micro Machining

# Bio-MEMS : MEMS 기술의 의료 및 생물학 응용

장준근\*, 정석\*\*, 한동철\*\*\*

## Application of Bio-MEMS Technology on Medicine and Biology

Jun Keun Chang\*, Seok Chung\*\*, and Dong-Chul Han\*\*\*

**Key Words** : Bio-MEMS, Microfluidics, In-vitro diagnosis (체의 진단), Lab-on-a-Chip (미세 분석 시스템)

### 1. 서론

지난 세기부터 MEMS 제작 기술을 이용하여 만들어진 시스템들을 의학이나 생물학적인 용도로 응용하기 위한 많은 연구가 활발히 이루어져 왔다. 기술적인 측면에서 이러한 연구들은 MEMS 분야의 초창기에 강조되어 온 표면 및 몸체 미세 가공 기술(surface & bulk micromachining)과 같은 미세 구조물 제작 기술의 발전에 힘입은 바 크다. 그러나 MEMS 기술이 점차 발전되어 오면서, 가공 기술이 고도화되고 미세 시스템의 구조가 점차 복잡해짐에 따라, 많은 연구들이 단순한 가공기술을 넘어 미세 시스템을 조립하고 집적화할 수 있는 기술, 접합(bonding) 기술, 패키징(packaging) 기술, 3차원 형상의 제작 기술, 실리콘(silicon)이나 유리(glass)가 아닌 다른 재료를 이용한 미세 가공 기술 등의 개발을 중심으로 이루어지고 있다.<sup>1)</sup>

이러한 기술들은 트랜스듀서(transducer)를 중심으로 한 센서(sensor), 액추에이터(actuator)의 개발, 전기 기계 소자, 광응용(MOEMS: Micro opto-electro

mechanical system) 소자의 개발 등에 많이 적용되어 왔으며, 초기의 의학 및 생물학적인 응용 역시 센서나 액추에이터 등을 중심으로 하여 이루어져 왔다. 그러나 최근에 들어서 미세 유동(microfluidics) 기술을 응용하여 유체의 극소량을 제어하고 분석하는 소자의 개발이 많이 이루어지고 있는데<sup>2)</sup>, 관련 분야로 미세 분석 시스템(LOC: Lab-on-a-chip)나 micro ELISA(Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) 등을 들 수 있을 것이다. 이는 의학 및 생물학의 특성 상 시료자체가 액상으로 존재하며, 작업 중간에 기타 부가적인 약품의 투여 및 혼합이 이루어져야 하기 때문이다.

### 2. 의료 및 생물학 분야의 특성

의료 및 생물학 분야는 삶의 질 향상에 대한 욕구 증가로 인해 많은 나라에서 집중적으로 투자되고 있는 분야로, 부가가치가 높고 일회용 제품이 유리한 특징이 있다.

특히 앞에서 서술한 바와 같이, 의료 생물학 분야에서는 첫 번째 취급하는 시료가 유체 혹은 유체 매질에 용해된 상태로 존재하게 되거나, 두 번째 MEMS 구조물이 접촉하는 대상이 생물체인 경우가 대부분이다. 첫 번째 경우에서처럼 유체 시료를 사용하는 경우에는 미세 유체 시료의 운송, 제어, 분석 등의 역할을 할 수 있는 미세 유체 시스템의 개

\* 서울대학교 전기컴퓨터공학부 조교수

Tel. 02-880-1766 Fax. 02-882-4657

Email jkchang@amed.snu.ac.kr

의학 및 생물학 응용 micro biosystem 및 microfluidic system 등의 개발에 참여하고 있다.

발이 필요하다.

이러한 미세 유체 시스템은 그 초기에는 주로 제작과 가공 기술, 분석 시스템의 축소화에 중점으로 두고 연구가 진행되었다. 사진 식각 기술을 이용하여 미세 유체 통로와 전극이 있는 소자를 개발하고, 전기영동법을 이용하여 유체를 이송하는 것에서 시작된 본 기술은 시간이 지나면서 밸브나 가압, 측정, 반응로, 미세 검출 시스템 등의 미세 요소를 이용한 간단한 시스템의 개발로 이어지면서, 최근에는 의료 및 생물학 시료의 분석을 위한 여러 가지 기계를 하나의 소자를 집적하는 것을 목표로 한 미세 분석 시스템 (LOC)에까지 그 기술의 개발이 진행되고 있다.<sup>3)</sup>

또한 두 번째의 경우에서처럼 MEMS 소자가 인체 및 기타 생물체와 직접 접촉해야 하는 경우에는 혈관 삽입형 초소형 작동형 내시경 (intravascular micro active endoscope), 의료용 미세 그리퍼 (gripper) 혹은 바늘 (needle), 의료용 미세 밸브, 약물 주입 시스템 등이 있으며, 인체 내부에서 자유롭게 이동하면서 분석 결과를 도출하는 캡슐형 인체 삽입 내시경 등도 들 수 있다. 이러한 소자의 경우에는 MEMS 구조물이 인체와 직접 접촉하기 때문에 온도, 습도, 산 등의 주변 조건에 이길 수 있도록 높은 강성, 패키징 및 밀봉, 전체 시스템의 생체 적합성(biocompatibility) 유지 등 지켜야 할 많은 조건들이 있으며, 전체 시스템 내부에 MEMS 구조물이 조립되어 인터페이스를 유지해야 하는 등의 어려움이 있다.<sup>4)</sup> 본 고에서는 상기 두 가지 방향에서의 응용 중 미세 분석 시스템을 중심으로 하여 의료 및 생물학용 MEMS 소자의 개발 현황에 관하여 서술할 것이다.

### 3. 미세 분석시스템 연구의 방향

#### 3.1 분석시스템 미세화의 이점

의료 생물학 분야에서 사용하기 위하여 개발되는 각종 시스템이 미세화 된다면, 시스템의 이동성 및 운반성이 높아지는 장점이 있다. 이 경우 시료의 획득장소에서 데이터의 즉각적인 획득이 가능하기 때문에 작업의 효율이 향상된다. 또한 설비비 및 생산비용이 감소하고, 시료가 절약되며, 이로 인해 대상물(혹은 환자)로부터의 시료 채취가 감소하여 환자의 고통이나 채취 비용이 감소하게 된다.

게다가 시스템 전체의 동력 소비 및 유지비용이 감소하는 장점이 있는데, 이전의 의료 생물학 분야에서의 분석 시스템들은 시료의 채취 및 보관, 처리, 분석 등의 과정에서 많은 장비들이 개입되기 때문에 전체적인 동력 소비 및 장비 유지비용이 높을 수밖에 없었다. 이에 비하여 최근 개발되고 있는 통합된 미세 분석시스템의 낮은 동력 소비 및 유지비용은 매우 중요한 이점이 된다. 또한 검출 부피와 유속이 감소하기 때문에 분석 시 검출 감도가 향상되며, 시료의 양이 지나치게 적을 때에도 분석이 가능하다는 점 역시 중요한 이점 중 하나다.

그러나 소자를 미세화 할 경우, 시료의 검출 및 분석과정에서 기타 부가장비가 새롭게 요구되는 경우가 있고, 사용할 수 있는 유체가 제한되며, 시료에 불순물과 거대 분자들이 포함되는 경우 많은 문제점이 있다. 또한 시스템의 낮은 유연성문제, 오류 발견 및 디버깅(debugging)의 어려움 등은 미세 분석 시스템을 개발함에 있어 고려해야 할 매우 중요한 부분들이다.

#### 3.2 미세 분석시스템의 응용 방향

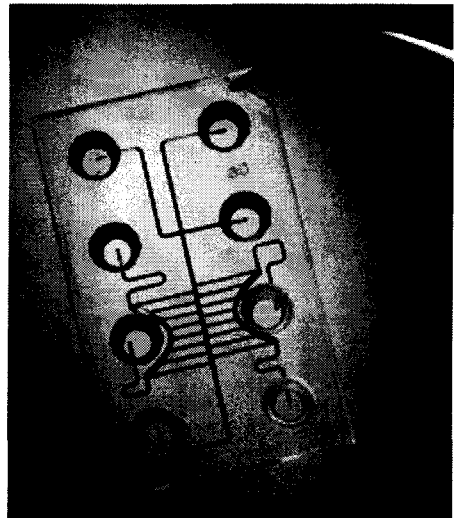


Fig. 1 Micro CE system fabricated with a glass wafer (Caliper Inc.)

미세 분석 시스템의 주된 응용방향으로 우선 의

료 처치 (in-vitro medical diagnostics) 분야를 들 수 있다. 많은 사람들이 환자의 상태 관찰이나, 당뇨 진단기, 임신 진단 시약, 콜레스테롤 진단기와 같은 가정용 키트 분석기에 사용하기 위한 소자들을 개발하고 있다. 이러한 분야에서 미세 분석 시스템은 복잡한 전 처리 과정이 요구되는 프로세스(process)에서 많은 이점이 있으나, FDA 등 의료 안전 기준을 준수해야하는 어려움이 있다.

또한 화학적 분석 (chemical analysis) 분야에서 기존의 크로마토그래피 (chromatography), 전기 영동 (electrophoresis), 질량 분석기 (mass spectrometry) 등을 대체할 미세 시스템의 개발 역시 활발하게 이루어지고 있다. Fig. 1은 미국의 Caliper사에서 제작한 미세 전기 영동 (Capillary Electrophoresis) 시스템을 보여주고 있으며, fig. 2는 독일에서 개발 중인 미세 분석 시스템의 개념도를 보여주고 있다. 이러한 분석 시스템은 대부분 여러 단계의 공정을 수행하여야 하는 프로세스를 대체하기 위하여 만들어지고 있다.

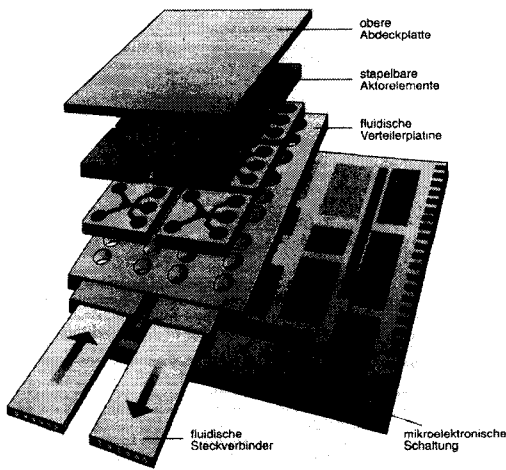


Fig. 2 Conceptual design of microfluidic bio-MEMS system<sup>5)</sup>

### 3.3 미세 유동의 기본 개념

최초로 만들어진 미세 유동 시스템은 유리나 실리콘 웨이퍼 상에 사진 식각 공정을 이용하여 제작한 채널을 내부의 유체를 전기 영동의 원리를 이용

하여 이송하거나 분리하면서부터 시작되었다. 이때 전기 영동은 전기 삼투적 흐름(electroosmotic flow)과 전기 영동적 분리(electrophoretic separation)가 중첩되어 일어나는 현상이다. 미세 채널의 표면이 고정된 전하를 가질 때 전기 삼투적 흐름의 속도는 다음의 식으로 주어진다.<sup>6)</sup>

$$v_{eo} = \frac{\epsilon \zeta}{4\pi\eta} E$$

$\epsilon$  : 용매의 유전 상수

$\zeta$  : 채널 벽의 zeta 전위

$\eta$  : 용액의 점성도

$E$  : 걸어준 전기장 (V/m)

이러한 전기 삼투적 흐름은 채널 벽의 전하와 가해진 전기장을 이용하여 제어 가능하기 때문에, 밸브나 기타 요소가 없이도 단순히 가해주는 전극만을 변화시킴으로써 유동의 흐름을 바꾸는 것이 가능하며, 유체의 속도는 가해주는 전기장을 바꾸어 주거나, 용액의 산도, 채널 벽의 전위 등을 변화시킴으로써 조절이 가능한 장점이 있다.

또한 극성이 있는 시료를 사용할 경우, 앞에서 언급한 것처럼 전기 삼투적 흐름은 전기 영동적 분리와 함께 일어나 다양한 변화 양상을 보이게 된다. 이러한 분리 현상은 시료 성분의 극성에 따라 각 시료 성분의 속도가 다르게 나타나기 때문인데, 속도는 다음의 식에 따라 결정된다.

$$v_{ep} = \frac{5}{3} \frac{q}{\pi\gamma\eta}$$

$q$  : 성분의 극성

$\gamma$  : 이온 반경 (hydrated radius)

따라서 극성이 있는 특정 성분의 속도는 전기 삼투적 흐름의 속도와 전기 영동적 분리의 속도가 합쳐진 것으로 나타나게 된다. 이러한 현상이 중요시되었던 것은, 유동을 직접적으로 제어할 수 있는 미세 유체 소자 없이 미세 유동을 전기를 가해주는 것만으로 쉽게 제어할 수 있기 때문이다. 그러나 위의 현상을 이용한 시료의 이송은 연결될 채널이 많을 경우 점성력의 영향으로 서로의 채널에서 나

은 시료들이 무작위하게 혼합될 가능성이 많으며, 또한 실제의 생체 유체에 적용할 경우 오차가 발생할 가능성이 높은 문제점이 있다. 따라서 최근에는 많은 연구자들에 의해 미세 유체의 흐름을 막거나 열어주고, 섞어주고, 측정하는 기법 중 전기 영동법을 이용하지 않는 기법들의 개발이 이루어지고 있으며, 특히 미세 몰딩(micro molding)이나 미세 단조 등의 대체적인 미세 가공 기술이 발전함에 따라 이러한 현상은 점차 심화되고 있다.

Fig. 3은 시료에 여러 가지 과정을 거친 후 젤을 이용하여 DNA를 분석하는 미세 분석 시스템의 예를 도시한 것이다. 본 시스템은 유전자 자동 증폭 및 분리, 분석을 위하여 사용되며, 소자를 제작하는 총 비용은 \$6 정도로 알려져 있다.

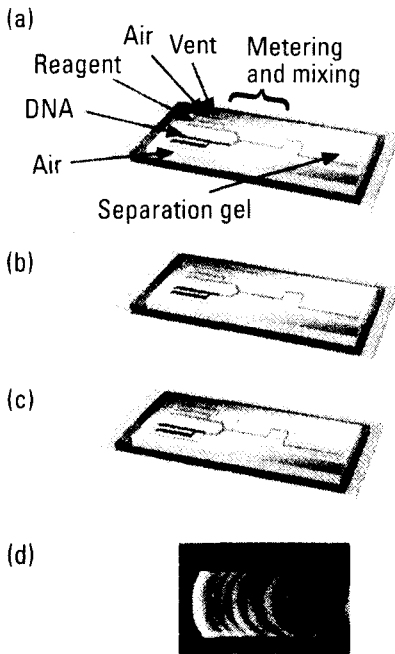


Fig. 3 Lab on a chip system for processing and analysis of DNA<sup>6)</sup>

### 3.4 미세 분석 시스템의 개발 현황

#### 3.4.1 유전자 분석분야에서의 개발 현황

지난 몇 년간 유전자 분석 분야에서 미세 분석

시스템은 매우 활발하게 적용되어 왔는데, 이는 휴먼 지놈 프로젝트(Human Genome Project)와 같은 대형 프로젝트의 발전에 힘입은 바 크다. 특히 효모와 인간에게 재귀열을 유발하는 보렐리아 감염체(Borrelia burgdorferi)의 유전자 분석 등이 완료되어 있는데, 이러한 프로젝트에서 현재 쓰이는 방법으로는 많은 비용과 시간, 시료가 요구되므로, 많은 미세 분석 시스템들이 이러한 문제점을 해결하는 방법으로 진행되어 가고 있다.

그 중 DNA 시퀀싱(sequencing)을 하기 위하여 젤 슬랩(gel slab)부를 젤을 주입한 모세관으로 대체한 시스템이 개발되어 있으며, 모세관을 이용할 경우 체적 대 면적 비가 크기 때문에 열의 발산이 크고, 더 빠른 분석 속도를 가질 수 있는 장점이 있다. 이러한 모세관을 이용한 젤 전기영동법(CGE: Capillary gel electrophoresis)은 이미 상당히 발전된 기술이며, 최근에는 다중 채널을 이용한 CGE 어레이의 개발이 진행되어 가고 있다

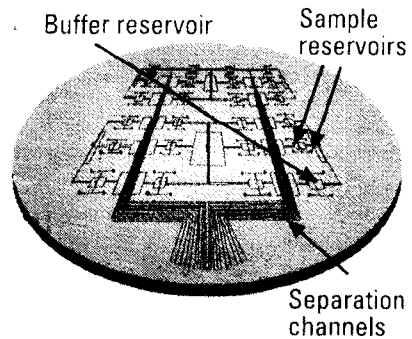


Fig. 4 Diagram of a 96-sample device for DNA analysis<sup>7)</sup>

또한 유전자 자동 증폭(PCR: Polymerase chain reaction)과 시료의 세척, DNA 시퀀싱 등 유전자 분석에 사용되는 일련의 과정들을 자동으로 구현할 수 있는 소자들의 개발이 진행 중이다. 1994년 사진 식각 공정을 이용하여 유리 웨이퍼 상에 구현한 DNA 분석을 위한 첫 번째 미세 소자가 출현하였는데, DNA 이중 나선의 단편을 주입한 후, 젤 전기영동법을 이용하여 분리하고, 레이저 유도 형광을 이용 분석 결과를 검출하는 방식으로 되어 있었다. 이러한 시스템은 최근 다중화의 방향으로 계속적인

연구가 진행되고 있다. Fig. 4는 96개의 시료를 한번에 처리할 수 있는 소자의 개념도를 보여주고 있다.

### 3.4.2 세포 조작 분야에서의 개발 현황

의료 및 생물학적 응용에서 세포를 분리하거나, 단일 세포를 조작하거나, 분석하는 작업들은 매우 유용하다. 세포를 분리하기 위하여 각종 미세 필터, DEP(Dielectrophoresis) 전극, 레이저를 이용한 단일 세포 포획, 전기장을 이용한 포획 등의 각종 기법들이 활용되고 있다. 특히 미국의 칼텍에서는 형광 물질을 이용하여 특정 세포를 검출한 후, 유동의 흐름을 조절함으로써 그 세포를 분리해내는 세포 분리소자를 개발한 바 있는데, fig. 5는 개발된 세포 분리소자를 보여주고 있다.<sup>8)</sup>



Fig. 5 Optical micrograph of the microFACS device

또한 생물학적 분자들의 혼합 및 분리, 반응 유도 등에 이용되는 미세 시스템들이 혈액 내부에 있는 백혈구 혹은 적혈구의 형태 분석이나 세포의 반응 유도, 체외 수정을 위한 난자의 이송 및 수정 유도 등의 분야에 적용되고 있다. 특히 fig. 6은 Princeton 대학에서 수행 중인 연구 결과로, 적혈구의 형태를 분석함으로써 혈액 내 특정 약품의 효과를 검토하거나 질환의 발현 양상을 추측할 수 있으며, fig. 7은 서울대학교에서 제작한 RBC haemocytometer의 초기 모델을 보여주고 있다.

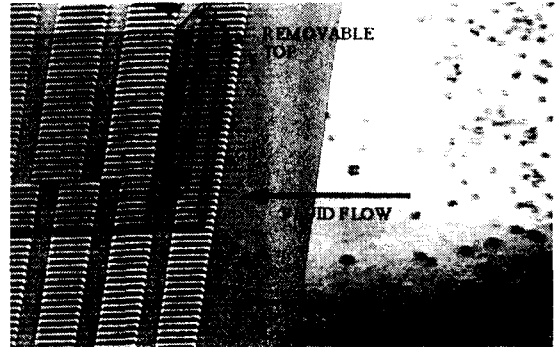


Fig. 6 Micro channel for RBC morphological test

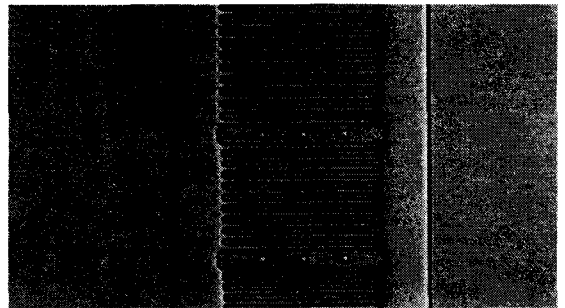


Fig. 7 Prototype of RBC haemocytometer

또한 그 외에도 세포 센서를 제작하기 위한 세포 부착 조절 연구, DNA와 세포의 미세 조작을 위한 biological micro-environments 조작 연구 등이 활발히 이루어지고 있다.

### 3.4.3 미세 분석 시스템의 향후 개발 방향

기존 대부분의 시스템들은 사진 식각 공정을 이용하여 실리콘과 유리 웨이퍼에 각종 소자를 제작하는 방향으로 연구가 진행되어 왔다. 그러나 최근에는 표면적인 미세 가공 기술에서 탈피하여, 많은 소자들이 소프트 리소그래피 기술 (soft-lithography) 이나, 금형을 이용한 미세 주조, 단조 기술과 같은 대체적인 미세 가공 기술을 이용하여 개발되고 있다. 이에 따라 활용되는 재료들도 점차 다양화되어 가고 있으며, 특히 향후에는 대체적인 미세 가공 기술의 발전에 따라, 소자의 형상 및 구조 역시 다양화되고, 점차 복잡해질 것으로 보여진다.

Fig. 8은 미세 구조 기술을 이용하여 서울대학교에서 제작한 미세 채널의 모습을 보여주고 있는데, 본 미세 채널은 전기 영동 분석을 수행하기 위하여 제작한 것으로, 실리콘 미세 가공으로 제작한 몰드를 이용하여 폴리우레탄으로 만든 것이다.

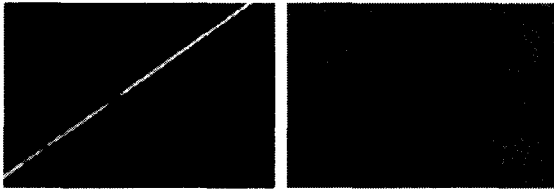


Fig. 8 Micro-moled polyurethane channel for Capillary Electrophoresis

#### 4. 결론

지금까지 미세 가공 기술을 이용한 미세 분석 시스템의 연구 현황을 응용분야를 중심으로 살펴보았다. 이러한 미세 분석 시스템의 주된 연구 방향은 다음의 세 가지로 요약될 수 있을 것이다.

첫 번째의 연구 방향은 기존의 기술을 이론화시키는 것이다. 아직까지도 미세 유동이나 미세 구조물에서의 재료 거동 등은 제대로 이론화되어 있지 않은 부분이 많기 때문에 표준화되어 있는 소재를 이용하여 정확한 이론을 수립하는 것이 매우 중요하다.

두 번째의 주된 연구 방향은 현재까지 개발된 시스템들을 실제의 시료에 적용하는 것이다. 실제적인 의료 및 생물학 시료들은 매우 복잡하며, 불순물이 많고, 다루는 데에 높은 수준의 기술 및 숙련도를 필요로 하기 때문에, 거의 대부분의 연구자들이 제작한 시스템을 실제의 시료에 적용하는 데에 많은 어려움을 겪고 있다. 특히 대부분의 미세 시스템에 적용된 전기 영동법의 경우, 혈액이나 타액, 기타 분비물 등을 직접 이용하는 것이 불가능하며, 버퍼(buffer)용액을 수백 배 정도의 농도로 섞어 주어야 하는 문제점이 있는데, 이는 현재 개발된 훌륭한 미세 시스템들을 실제 시료에 적용하는 것을 어렵게 하는 것이다. 따라서 본 분야를 연구하기 위해서는 학제간의 교류가 무엇보다도 중요하다.

것이다.

세 번째로 중요한 연구 방향은 개발된 기술들의 상업화 연구이다. 특히 이용자가 실제적으로 활용하기 위해서는 시스템이 손에 잡을 수 있거나 눈으로 볼 수 있어야 하는데, 미세 시스템은 기본적으로 이점에 한계가 있기 때문에, 외부 환경과의 패키징과 인터페이스의 문제가 중요하게 대두되고 있다. 이러한 특징은 현재 많은 회사들이 좋은 아이디어를 가지고 있으면서도 실제 제품을 만들지 못하고 있는 이유이기도 한 것이다.

이 외에도 많은 연구자들이 재료의 폭을 넓히기 위하여 다양한 미세 가공 기술을 연구하고 있으며, 측정 및 기타 소자들을 집적화하기 위한 미세 펌프나 광원 등에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있다. 또한 제작하기 위해 높은 수준의 기반 설비가 필요한 미세 가공 기술의 특성에 따라, 기반 설비를 구축하고 공용화 하려는 작업 역시 활발히 이루어지고 있다.

#### 참고문헌

1. Kovacs, G. T. A., "Micromachined Transducers Sourcebook," WCB/McGraw-Hill, 1998.
2. Stjernström, M., Roeraade, J., "Method for fabrication of microfluidic systems in glass," J. Micromech. Microeng., 8, 33-38, 1998.
3. Proc. of Microdevices for Biomedical Applications, Cambidge Healthtech Institute, April 19-20, 1999.
4. Chung, S., Chang, J.K., Han, D.C., "Development of Thin Metal Film Deposition Process for the Intravascular Catheter," ASME Int. Mechanical Eng. Congress & Exposition, 65-66, 1999.
5. Menz, Von W., "Die Mikrosystemtechnik und ihre Anwendungsgebiete," Spektrum Der Wissenschaft, Dossier 4, pp. 32-39.
6. Figeys, D., Pinto, D., "Lab-on-a-Chip: a Revolution in Biological and Medical Sciences," Analytical Chemistry, May, 1, pp. 330A-335A, 2000.
7. Woolley, A.T., Mathies, R.A., "Ultra-High-Speed DNA Sequencing Using Capillary Electrophoresis Chips," Analytical Chemistry, Vol. 67, 3676-3680, 1995.

8. Fu, Anne Y., Spence, C., Scherer, A., Arnold, F.H., Quake S.R., "A Microfabricated Fluorescence-activated Cell Sorter," Nature Biotechnology, Vol. 17, Nov. 1999.