

혈액분석기 개발을 위한 미세 생체 유동 연구

김재윤, 김덕종, 윤의수 | 한국기계연구원

1. 서론

21세기 들어 인간의 풍요로운 생활과 생명연장의 꿈을 실현하기 위해 생명공학의 중요성이 나날이 부각되고 있다. 많은 전문가들이 질병의 예방, 진단 및 신약개발 산업은 앞으로 중요한 산업분야가 될 것으로 예상하고 있으며 NT, BT, IT 등의 융합기술 개발이 세계적인 화두로 떠오르고 있다. 현재까지 이러한 융합기술은 주로 DNA chip, 단백질 chip 등으로 구현되어 유전자 분석 및 조작 기술을 통한 신약개발 등으로 응용되고 있다.

이 분야는 미국, 유럽, 일본 등의 선진국이 세계 시장을 주도하고 있고, 생명공학 분야의 대부분의 특허를 보유하고 있어, 상대적으로 후발국인 우리나라의 경우 기술 종속화가 크게 우려되고 있는 현실이다.

그러나, 융합 기술의 중요한 툴(tool)은 극미세 구조체 형성기술로서, 반도체 공정 기술력을 보유한 우리나라가 상대적으로 유리한 상황이며, 이러한 경쟁력을 살려서 효과적이고 지속적인 연구개발을 수행한다면 향후 선진국과 나란히 경쟁할 수 있는 가능성이 있다.

그럼에도 불구하고 이렇게 개발되는 기술들이 이미 선진국이 선점한 기존의 BT기술에 적용될 경우 경쟁력이 약화될 우려가 있으므로, 새로이 개발되는 융합 기술을 위한 기존의 분야 (DNA chip, 단백질 chip) 이외의 응용분야 개발이 매우 중요하다.

의료진단을 위한 혈액분석기 분야는 유전자 조작, 진단 분야보다 경쟁이 훨씬 덜 한편이고, NT/BT를 이용한 소형화, 현장진단화 구현은 기존의 제품 및 기술 등을 매우 손쉽게 대체 할 수 있으며, 산업발전의 중요한 원동력인 시장규모의 확보가 매우 용이한 편이어서 좋은 응용분야가 될 것으로 예상된다.

또한, 극소형 혈액분석기를 구현하기 위해서는 극미세 혈액을 다루는 기술과 필요한 신호들을 검출하여 혈액의 상태를 측정하는 기술이 필요하다. 극미세 혈액처리기술에는 미세 생체 유동기술을 기반으로 하는 용혈, 혼합, 분리, 이송 등의 기술이 포함된다.

이러한 관점에서 나노메카트로닉스 프론티어 사업의 일환으로 (주)올메디쿠스와 공동으로 연구를 수행하고 있는 혈액분석기 개발에 관한 일반적인 내용들과 본 연구팀의 연구성과에 대해서 전반적인 소개를 하고자 한다.

2. 혈액분석기의 개요

현재 혈액 검사 방식은 대부분이 정맥에서 대량의 혈액을 채혈하여 자동화 된 커다란 분석 장비에서 처리하는 방식으로 혈액 채혈에서 결과 도출까지 장시간이 소요되며, 당뇨측정기 등 일부 품목만이 휴대용으로 사용되고 있다. 그러나 건강한 삶에 대한 인류의 욕구가 높아짐에 따라 휴대폰처럼 개인들이 자신의 건강을 수시로 점검하고 병원과의 네트워크를 통해 진단과 치료를 수행할 수 있는 현장진단기기(Point-Of-Care Testing, POCT)에 대한 연구가 활발히 진행중이다. 이를 가능하게 하기 위해서는 장치의 극소화 기술이 필요하기 때문에 칩 형태의 진단기기가 주목받고 있다. 이러한 혈액분석기기의 개발 현황 및 전망을 그림 1로 정리하였으며, 이를 보다 알기 쉽게 그림 2에 제품의 크기변화를 나타내었다.

POCT를 위해서는 정맥혈이 아닌 모세혈 사용이 필수적이며, 그 부피는 현재 micro-liter급 이다. 최근 10년간의 혈액사용량의 경향으로 볼 때, 향후 5년 이내에는 10 nano-liter급, 향후 10년 이내에는 수 nano-liter급 혈액만으로 측정이 가능한 시스템이 구현되어야 할 것으로 보인다. 특히, 다중의 생체인식물질을 검출하는 시스템의 경우, 단일 생체인식물질에 필요한 혈액의 부피는 나노, 피코 볼륨이며, 혈액 속의 고형 성분(적혈구, 백혈구 등)을 제외한 유체의 부피는 더 작다.

표 1에 나타내었듯이 혈액 부피가 nano-liter이하로 축소될 경우, 분석하는 시스템의 구조적 단위(structural dimension)은 micro/nano-meter 스케일이 되어야 하며, 이 경우, 검출 신호의 크기가 pico ampere 이하가 된다. 따라서 검출신호의 증폭을 위한 nano 구조체 형성 및 nano/pico-liter 유체의 조절 및 해석기술이 절실하다.

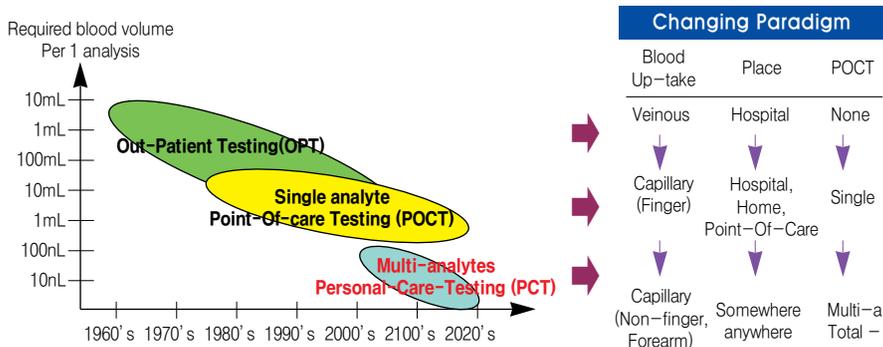


그림 1. 혈액분석기 개발 현황 및 전망

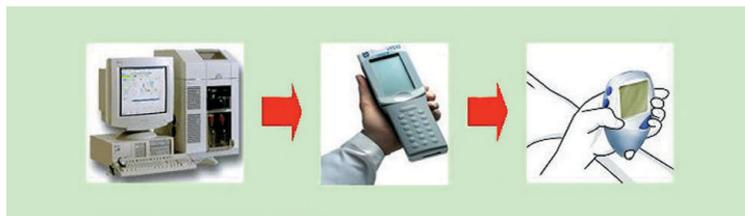


그림 2. 혈액분석기 제품의 크기 변화

표 1. 혈액 요구량의 변화에 따른 혈액분석 시스템의 전망

| | 현재 | 향후 5년 이내 | 향후 10년 이내 |
|-----------------|----------------|---------------|-----------|
| 채혈되는 혈액부피 | 1 ~ 10 μ L | 100 nL 전후 | 100 nL 이하 |
| 분석 대상 물질 수 | 1 | 4개 이상 | 10개 전후 |
| 분석 물질 당 소요 혈액부피 | 1 μ L 이상 | 30 nL 이하 | 10 nL 이하 |
| 유동장 채널의 구조적 크기 | 100 μ m 급 | 10 μ m 이하 | 수 μ m |
| 시스템의 유동장 선포 | 100 μ m 급 | 100nm 이하 | 10 nm 전후 |
| 검출되는 신호 크기 (uA) | μ A | ρ A | fA |

극미세 혈액분석의 경우, 상대적으로 체내에 적은 양으로 존재하는 생체분자를 분석하기 위해서는 원하는 생체성분만을 혈액 시료로부터 선택적으로 구별해서 고감도로 검출할 수 있는 센서기술과 측정에 저해 요인이 되는 간섭물질을 제거해 주기 위한 전처리 과정 등이 매우 중요하다. 또한 액체시료를 수 nanoliter/second의 속도로서 이동시킬 수 있는 유체 조작기술과 채널 내부의 소수성(hydrophobicity) 조절 기술 등이 중요하다.

특히 의료용 혈액분석시스템을 개발하기 위해서는 반응 및 세척 등 일련의 분석과정이 칩 상에서 일어날 수 있도록 시료 전처리 과정 등이 자동화되고 간편화되어야 하며 효율적인 검출원리에 의한 센서 감도의 증진, 무통증의 혈액 채취방법의 제공, 소량의 유체를 다루기 위한 미세 혈액 유동 해석기술 등이 매우 중요하다.

미래형 혈액분석기를 개발하기 위한 요소기술들을 좀 더 자세히 기술하면, 우선 혈액량 감소를 위해서 유효 혈액 성분을 추출할 수 있는 분리, 정제기술이 요구된다. 또한 장치 크기를 최소화하기 위하여 극미세 구조체 제작 및 미세 혈액 유동 제어기술이 필요하며 이를 위해서는 미세 펌프, 믹서, 채널 등의 해석, 설계, 제작기술이 요구된다. 장비의 정밀도 및 신뢰성을 향상시키기 위해서 생체내의 특정 인자들을 고정화 혹은 제거하는 기술 및 미세 신호를 증폭하고 감지하는 기술 등이 필요하다.

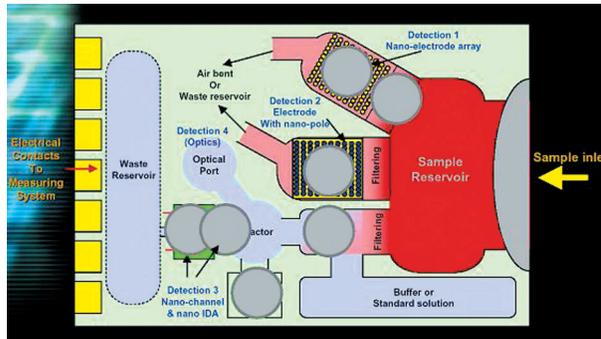


그림 3. 개발하고자 하는 혈액분석기의 최종 개념도 (다중 물질 검출용)

이렇듯 혈액분석기라는 바이오 장비를 개발하기 위해서는 기계, 전자, 생물, 화학 등의 다양한 전문기술이 종합적으로 집약되어야 하며, 이를 위해서 본 과제에서는 바이오 벤처를 중심으로 연구소 및 대학들이 유기적으로 결합되어 다학제적인 연구를 수행하고 있다.

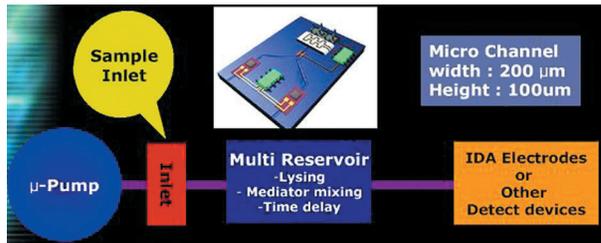


그림 4. 현재 개발하고 있는 혈액분석기의 개념도 (Hb 검출용)

본 연구의 최종 목표는 혈액내의 다양한 중요 성분들을 측정할 수 있는 미세 칩을 개발하는데 있다. 간단하게 개요를 설명하면, 그림 3에 나타냈듯이 다양한 채널구조와 미세 펌프, 분리기, 혼합기들을 이용하여 미세 혈액을 원하는대로 이송, 처리하고 전기화학 및 광학 등의 방법으로 혈액내의 여러물질들을 동시에 검출하게 된다.

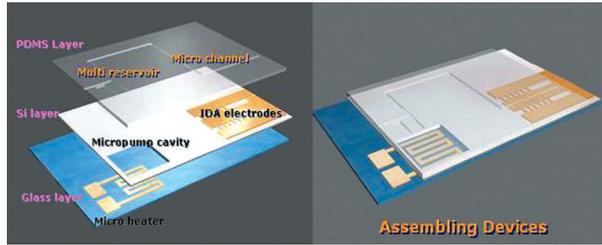


그림 5. 칩 형태의 Hb 검출용 혈액분석기의 구성도

이러한 최종목표 하에서 현재 수행하고 있는 부분은, 계속 증가하고 있는 당뇨병의 지표 중의 하나인 헤모글로빈 검출에 사용할 혈액분석기 개발이다. 이 장비의 주요 구성요소로는 미세 혈액을 구동할 마이크로 펌프, 적혈구 등을 깨뜨릴 용혈기, 다양한 마이크로 채널, 신호를 검출할 전극 등이 있으며 그림 4에 개념도와 그림 5에 구성도를 나타내었다.

이와 같은 구성 요소들을 실제로 구현하고, 이를 하나의 칩상에 집적화하는 것이 현재 진행중인 연구의 주요 내용이다. 또한 의료용 혈액분석시스템을 개발하기 위해 선행되어야 할 공정 요소 기술들을 개발하고, 이를 기반으로 혈액 중에 존재하는 임상학적 중요 인자를 종합적이고 총체적으로 분석할 수 있는 의료용 나노 스케일 혈액분석 시스템(Nano-scale Blood Analysis System)에 응용할 계획이다.

3. 미세 생체 유동 연구 현황

본 연구팀에서는 혈액분석기의 구성 요소 및 시스템에 대한 해석 및 설계를 위하여 미세 생체 유동에 관한 기술들을 개발 중에 있다. 이러한 연구에는 미세 채널에서의 유동해석 모델 개발기술, 혈액유동 해석기술, 마이크로 믹서, 혈액 필터의 설계기술 등이 포함되며 그동안의 연구결과에 대해서 간략하게 소개하고자 한다.

3.1 미세구조물 내 유동해석 모델 개발

혈액분석기용 각종 구성요소들을 해석하고 설계하기 위해서는 다양한 크기의 미세 유로 내 열·유동을 해석할 수 있는 기법이 개발되어야 한다.

미세구조물을 기체가 통과하는 경우에 대해서는 Knudsen number(= Mean free path/Characteristic length)가 정의되고 그 값에 따라 유동장 해석을 위한 모델 및 경계 조건이 결정된다는 사실이 그간 여러 연구자들의 실험에 의해 밝혀져 있다. 그러나 미세구조물을 액체가 통과하는 경우에 대해서는 Mean free path의 개념이 모호하여 Knudsen number가 정의될 수 없으며 미세구조물 내의 액체 유동을 다룬 실험적 연구결과들이 연구자에 따라 제각각이어서 미세 유로의 크기와 유동 현상간의 상관관계가 명확히 규명되어 있지 않은 실정이다. 따라서 본 연구에서는 미세 유로의 크기와 유동 현상간의 상관관계를 밝히기 위한 실험적 연구를 수행하여 상호 비교하였다.

혈액분석기용 구성 요소들은 용도에 따라 다양한 내부 구조를 가지고 있다. 컴퓨터의 발전으로 인해 다양한 형상을 가지는 유로 내의 열유동 현상을 완전 3차원 수치 계산 방법으로 해석하는 것이 보편화되고 있지만 유로의 구조가 복잡해질수록 막대한 계산 용량이 필요해질 뿐만 아니라 Reattachment, Vortex generation과 같은 복잡한 현상으로 인해 정확한 예측이 현실적으로 불가능하므로 완전 3차원 수치 계산 방법보다 간편하면서도 실제 현상을 정확히 예측할 수 있는 새로운 해석 기법의 개발이 필요한 상황이다.

본 연구에서는 미세구조물 내의 열유동 해석 기법으로 다공성 매질 접근법을 사용하였다. 다공성 매질 접근법이란 그림 6에서 보여주는 것처럼 해석하고자 하는 대상을 거시적인 관점에서 동일한 열유동 특성을 지니는 다공성 매질로 모사하여 해석하는 방법을 말한다. 다공성 매질 접근법의 핵심은 미세구조물의 열유동 특성을 지니는 최소한의 체적인 대표 체적 내에서 지배방정식을 Local volume-averaging하는 과정이며 이 과정을 통해 지배방정식이 단순해지기 때문에 해석 · 설계의 신속성, 정확성이 향상된다.

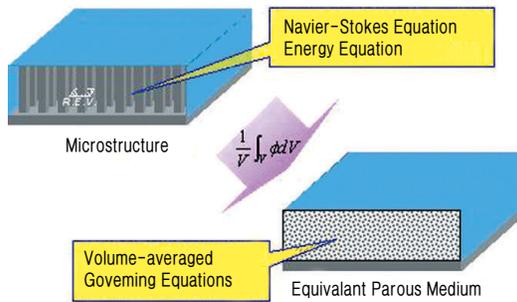


그림 6. 다공성 매질 접근법의 개념도

미세 유로의 크기가 작아질 때 slip 현상이 일어날 수 있다는 가정 하에 Langmuir's slip model에 기초한 경계 조건을 사용하였다.

$$u = \alpha u_w + (1 - \alpha) u_r$$

$$T = \alpha T_w + (1 - \alpha) T_r$$

여기서 α 는 벽면과 평행에 이른 분자들의 비율을 나타내며 slip 현상이 일어나지 않는 경우 그 값은 1이다. u_w, T_w 는 벽면의 속도 및 온도, u_r, T_r 은 Reference velocity, temperature를 나타낸다.

본 연구에서 사용한 다공성 매질 접근법의 타당성 검증을 위해 Tuckerman(1984)이 100 μ m급 미세구조물을 가지고 실험하여 얻은 결과를 해석 결과와 비교하였으며, 그 결과 no-slip 경계조건($\alpha=1$)이 사용된 경우 다공성 매질 접근법은 그림 7에서 알 수 있듯이 압력 강하량을 1.1%, 열저항을 6% 범위 내에서 정확히 예측하는 것으로 나타났다.

또한 다공성 매질 접근법으로 3 μ m급 마이크로채널 내의 유동장을 해석해 보았으며 slip의 정도가 심화할수록(α 가 감소할수록) 압력 강하량이 감소하는 경향을 확인할 수 있었다.

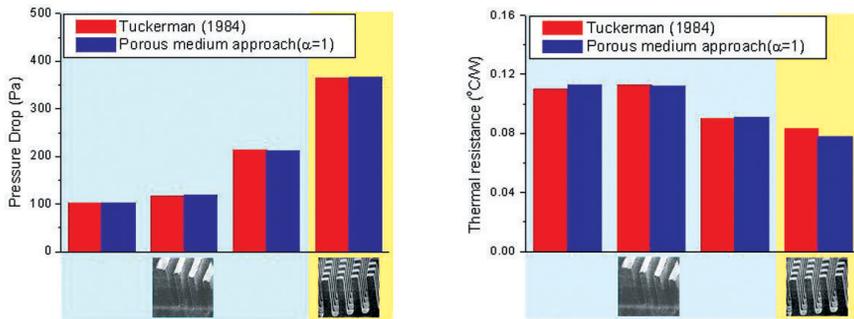


그림 7. 다공성 매질 접근법을 이용한 해석결과 (no slip 조건시)

3.2 Blood reservoir 해석 및 설계

그림 8과 같은 산소펌프가 구동력으로 작동하고 있는 Blood Reservoir 내의 혈액 유동을 상용 해석 프로그램인 CoventorWare로 해석함으로써 유로의 형상 및 표면 상태가 혈액 유동에 미치는 영향을 조사하였다. 혈액은 용해된 상태이기 때문에 Newtonian fluid로 취급하였으며, 입·출구의 폭은 각각 800 μ m, 200 μ m이며 유로의 형상은 $\theta = 18.4^\circ, 70.6^\circ$ 의 두가지 경우에 대해서, 표면 상태는 접촉각이 0° (친수성), 120° (소수성)의 경우에 대하여 해석을 수행하였다.

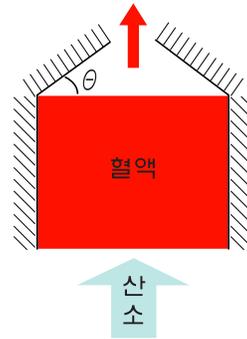


그림 8. reservoir의 구조

그림 9는 산소가 유입된 지 0.001초가 경과 되었을 때의 혈액 위치를 보여주고 있다. 계산 결과에서 볼 수 있는 것처럼 유로의 폭이 얼마나 급격히 줄어들드느냐(θ)는 혈액 유동에 미치는 영향이 미미하였으며 표면 상태에 따라 혈액이 밀려가는 양상이 달라짐을 확인할 수 있었다.

입구면에 주어지는 압력이 1kPa인 경우 혈액 평균 유속은 친수성 표면의 경우 56.9mm/s, 소수성 표면의 경우 60.2mm/s로 나타나 요구되는 유속이 보다 크면 입구면에 보다 큰 압력이 주어지도록, 그 반대의 경우 압력을 줄이는 방향으로 산소 펌프의 용량을 결정하여야 함을 알 수 있었다.

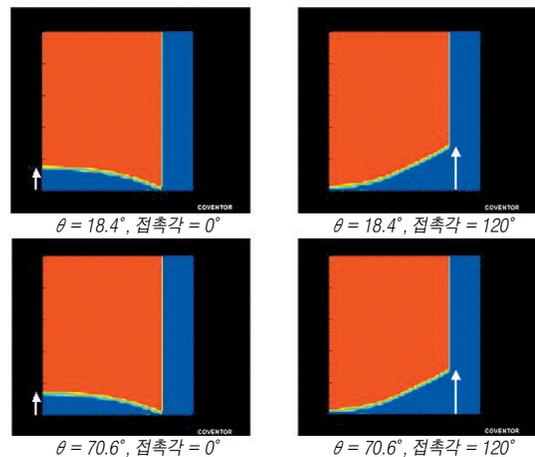


그림 9. reservoir에서 유체의 움직임에 대한 해석 결과

3.3 혈액분석기용 Micro filter 해석 및 설계

본 연구에서는 혈액의 혈구성분과 혈장 성분을 분리 제거해 내기 위한 기계적 방식의 Micro filter를 해석, 설계하였다. 유입된 혈액 중 일부 혈장 성분은 직선 유로를 통해 혈장 성분 분석기로 이송되고 고형 성분과 나머지 혈장 성분은 비스듬하게 갈라진 유로를 통해 고형 성분 분석기로 이송되는 현상에 대해 해석하였으며 그림 10과 같이 두가지 형태의 필터의 성능을 비교하였다. 마이크로 필터의 구체적인 사양은 다음과 같으며 장애물에 의해 고형 성분은 비스듬하게 갈라진 유로로 모두 유도된다고 가정하고 혈장 성분의 유동 분석에 집중하였다.

- ▷ 입구의 폭, 높이: 각각 $200\mu\text{m}$, $100\mu\text{m}$
- ▷ 장애물의 폭 방향 및 유동 방향 Pitch: 각각 $50\mu\text{m}$, $25\mu\text{m}$
- ▷ 장애물간 폭 방향 간격: $2\mu\text{m}$, $4\mu\text{m}$ < 적혈구의 크기 ($7\sim 8\mu\text{m}$)
- ▷ 장애물간 유동 방향 간격: $10\mu\text{m}$, $20\mu\text{m}$ > 적혈구의 크기 ($7\sim 8\mu\text{m}$)
- ▷ 혈액 유량: $1\mu\text{l}/\text{min}$

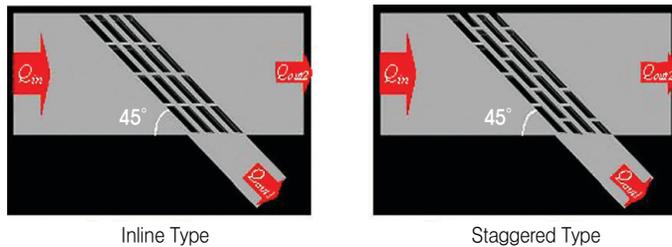


그림 10. 기계적인 필터의 해석

다음 표 2에서 보여주는 것처럼 장애물의 폭 방향 간격과 유동 방향 간격 간의 차이가 작을수록 더 많은 혈장 성분이 제거됨을 확인할 수 있다.

하지만 전반적으로 혈장 성분이 제거되는 비율이 7%에도 미치지 못하는 것으로 나타나 그 원인을 분석한 결과 혈장 성분이 장애물을 통과하기도 전에 장애물 앞의 공간을 통해 빠져 나가기 때문으로 확인되었다. 따라서 그림 11과 같이 장애물을 보다 상류에 배치하여 보았다.

표 2. 제안된 기계적인 필터의 성능

| Type | 폭 및 유동 방향 간격 | Q_{out}/Q_{in} | 입력 강하량 (Pa) |
|-----------|--------------|------------------|-------------|
| Inline | 4, 10 | 0.933 | 223.8 |
| | 2, 20 | 0.996 | 90.7 |
| Staggered | 4, 10 | 0.934 | 239.6 |
| | 2, 20 | 0.997 | 91.4 |



그림 11. 성능 향상을 위한 제안된 기계적인 필터의 geometry 변경

그 결과 다음 표 3에서 보여주는 것처럼 혈장 성분 제거 기능이 향상됨을 확인할 수 있었다. 또한 Inline type과 Staggered type을 비교한 결과 근소하게나마 Staggered type이 보다 많은 혈장을 제거할 수 있는 것으로 나타났다.

더구나 다음 그림 12에서 볼 수 있는 것처럼 Staggered type의 경우 고형 성분을 이송시키게 되는 유동이 지속적으로 비스듬하게 갈라진 유로로 유도되는 반면 Inline type의 경우 그렇지 못한 것으로 나타나고 형 성분을 유도하는 데에도 Staggered type이 유리한 것으로 나타났다.

표 3. 향상된 기계적인 필터의 성능

| Type | 폭 및 유동 방향 간격 | Q_{out1}/Q_{in} | 입력 강하량 (Pa) |
|-----------|--------------|-------------------|-------------|
| Inline | 4, 10 | 0.731 | 848.5 |
| Staggered | 4, 10 | 0.725 | 905 |

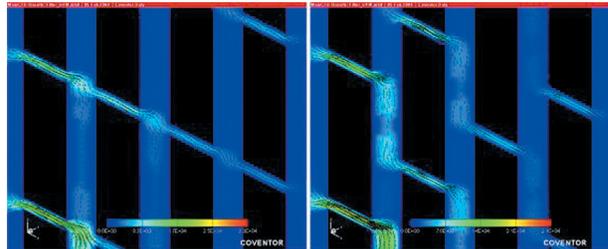


그림 12. 제안된 기계적인 필터의 해석 결과

본 연구를 통해 Micro filter의 설계 지침이 제안 되었으며 이를 근거로 실제 Micro filter를 제작하고 그 성능을 시험하고 있는 중이며, 추후에 혈액분석기에 적용할 계획이다.

4. 결론

바이오 장비 시장은 그 성장 가능성이 높으며 관련 기술의 혁신이 지속적으로 이루어지고 있는 초기 성장 단계의 산업이다. 이에 따라 선진국을 중심으로 많은 기업들이 미래의 경제적 기회를 확보하려 치열한 경쟁을 펼치고 있다.

현재의 키트 형태로 이루어진 진단시약 시장(임상화학, 면역분석, 혈액학, DNA프로브 포함)을 살펴보면 가정용을 포함한 체외진단 시장은 1992년 약 6조원에서 2000년 21조원 규모로 매년 15~20%의 성장률을 보이고 있다. 이중 30%이상을 차지하는 임상진단 영역은 점차 바이오 칩의 주된 시장영역이 될 것으로 예상되고 있다.

한편 국내에서는 연구 개발용, 임상 진단용 바이오칩이 일부 개발되고 있으나 아직 상업화 되지 못한 상태이다. 특히 국내 관련 기업들은 바이오칩 관련 원천기술을 보유하고 있지 못한 것으로 평가되고 있다. 따라서 자체 기술 개발 등 조기 원천 기술 확보가 시급하다.

특히 혈액 진단 산업분야는 세계적으로 약 40억 달러 이상(2000년 추산)의 큰 시장규모를 형성하고 있다. 더군다나 의료용 N-BAS는 아직까지 크게 대두된 적이 없으며, DNA칩 등에 비해 상대적으로 경쟁이 덜 심하다. 따라서 후발 연구로서도 개발 성과에 따라 많은 지적 재산권 확보가 가능하며 고부가가치 전략

품목의 새로운 상품시장의 창출 및 선점이 가능하다.

또한 예방의학의 발달과 삶의 질을 높이려는 욕구는 신속하고 정확한 진단 시스템에 대한 요구로 이어지고 있으며, 자가 진단 시스템에 대한 수요는 폭발적으로 증가하고 있다. 의료용 N-BAS 또한 이러한 사회적 수요에 대응하는 것이며, 소형화 및 집적화를 통해 편리성, 신속 정확, 저가의 장점을 극대화시킨다면 효과적이고 저렴한 질병 조기 진단 및 치료를 통하여 인간 수명을 연장할 수 있을 것이다.

혈액분석기 개발에 관한 연구는 우리나라의 기술 선진화를 위해서 중요한 위치를 차지하고 있으며, 이를 위해서는 다양한 분야의 연구들이 서로간의 시너지 효과를 일으킬 수 있어야 한다. 본 연구팀에서 수행하고 있는 미세 생체 유동에 관한 연구도 이러한 점에서 기계연구원이 생명공학에 대한 융합기술에 접근할 수 있는 매우 의미 있는 테마 중의 하나이다.

본 연구팀은 앞으로도 미세 생체 유동에 대한 연구결과를 바탕으로 혈액분석기 뿐만 아니라 다양한 바이오 장비에 대한 연구 과제를 도출하고 꾸준히 전문적인 역량을 키워나갈 계획이다.

참고문헌

- [1] Tianhao Zhang, "Microelectrofluidic Systems", 2002
- [2] H.Power, "Bio-Fluid Mechanics", Advanced in Fluid Mechanics, Vol.3, 1995
- [3] Jing Cheng, "Biochip Technology", 2001
- [4] Hiroaki Suzuki, "Integrated microfluidic system with electrochemically actuated on-chip pumps and valves", Sensors and Actuators, 2003
- [5] M. Elwenspok, T.S.J. Lammerink, "Towards integrated microliquid handling systems", J. Micromech. Microeng., 227~245, 1994
- [6] Elisabeth Verpoorte, "Microfluidic chips for clinical and forensic analysis", Electrophoresis, Vol.23, 677~712, 2002
- [7] Cavalcanti, S, "Influence of blood flow on the longitudinal impedance in arteries", Computational Biomedicine, 125~132, 1993
- [8] S. Shoji, "Microfabrication technologies and micro flow devices chemical and bio-chemical micro flow systems, Conf. Microprocesses and Nanotechnology, 72~73, 1999



김 재 윤

· 한국기계연구원 열유체공정기술연구부 선임연구원
· 관심분야 : 미세 열/유동, 바이오멤스, 생물공정기기
· E-mail : kimjy@kimm.re.kr



김 덕 중

· 한국기계연구원 열유체공정기술연구부 선임연구원
· 관심분야 : 미세 열/유동, 바이오멤스, 생체모방기기
· E-mail : dkim@kimm.re.kr



윤 의 수

· 한국기계연구원 열유체공정기술연구부 책임연구원(그룹장)
· 관심분야 : 미세 열/유동, 바이오멤스, 유체기계
· E-mail : esyoon@kimm.re.kr