

혈액 한 방울로 건강 상태를 알아낸다

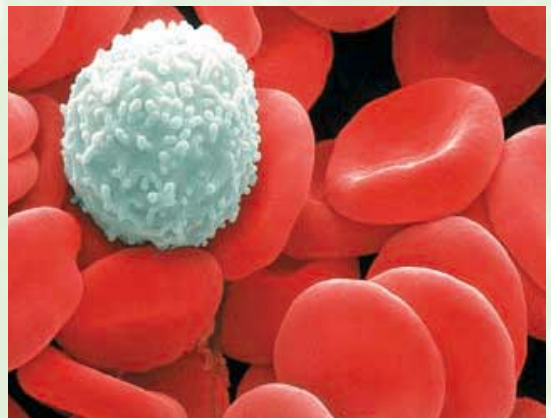
글_ 강승주 (주) 올메디쿠스 대표이사 kangsjoo@allmedicus.com

21세기의 나노테크놀로지(NT)는 IT, BT와 같은 분화된 한 분야가 아니라 IT, BT를 포함하는 모든 과학영역의 기반이 되는 기술이다. 1980년대에는 반도체를 중심으로 하는 일렉트로닉스, 바이오테크놀로지, 나노테크놀로지가 개별적으로 발전되어 왔다. 하지만 1990년대에는 IT와 IT를 떠받치는 일렉트로닉스가 바이오테크놀로지와 유기적인 연결을 갖게 되었고, 서로 다른 학문 분야간의 융합시대를 맞게 되었다. 이러한 융합시대에 여러 가지 기술이 개발되고 있지만, 그 중 가장 각광을 받고 있는 분야가 바로 나노바이오센서 및 나노바이오칩이다.

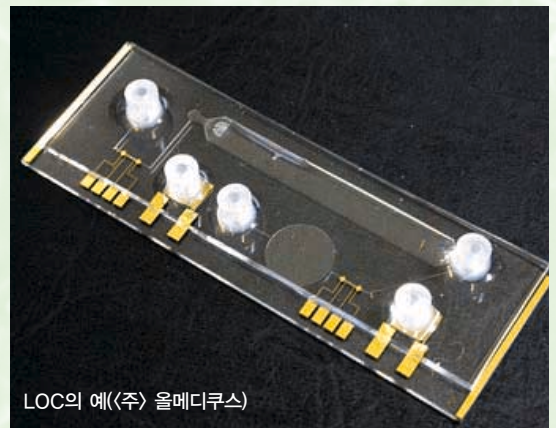
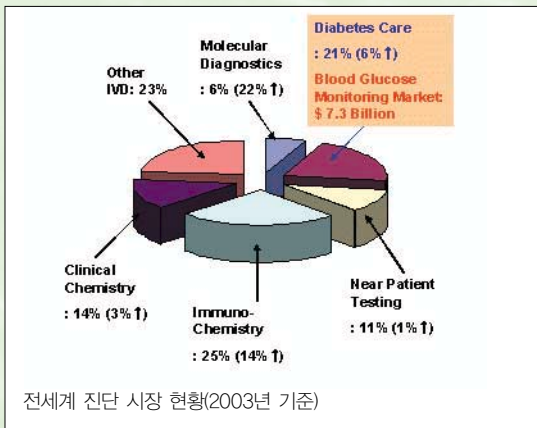
나노바이오칩이란 말 그대로 바이오칩에 나노 기술이 접목된 것을 말한다. 나노바이오칩 기술은 나노 기술과 생명공학기술, 전자공학기술을 결합하여 극소량, 혹은 극미량의 혈액이나 소변, 타액과 같은 실질적인 생체시료를 이용하여 여러 가지 단백질, 유전자, 세포 및 다양한 대사물질들을 칩 위에서 여러 가지 다양화된 바이오센서와 전처리 기능으로 칩상에서 감지하여 보다 빠르고 정확한 질병 진단을 가능하게 한다. 바이오칩은 과학기술 연구 및 신약 개발 프로세스, 임상진단 등의 분야에 혁신적인 변화를 일으킬 신기술로 주목받고 있으며 빠르게 보급되고 있다. 특히 임상진단 분야에서는 이미 암, 에이즈 등에 관련된 유전자 돌연변이를 검출하여 진단할 수 있는 바이오칩이 개발되어 있다. 농업, 식품 산업 환경 모니터링 분야에 비해 아직 초기 단계이나 활발한 기술개발에 힘입어 상업화가 빠르게 진전될 것으로 예상된다.

혈액은 세포들로 이뤄진 일종의 조직

정상 성인의 총혈액량은 약 4~6L로 체중의 6~8% 정도에 해당한다. 그 중에서 약 42~47%는 혈액의 고형성분인 적혈구, 백혈구, 혈소판으로 구성되어 있고 나머지 53~58%는 액체 성분인 혈장으로 구성되어 있다. 세포의 크기는 백혈구가 가장 크고 혈소판이 가장 작으며, 양적인 면에서는 적혈구 500개당 혈소판 30개, 백혈구 1개의 비율로 존재한다. 혈장은 약간의 점액성(1.9~2.6)이 있는 액체로 90~91%가 물이고 6~8%는 단백질인 알부민, 글로블린, 섬유소원 등이며, 약 0.9~1%가 D-글루코스과 다당류인 젖산, 피브린산, 카르복실산 등의 탄수화물과 중성지방, 인지질, 콜레스테롤 등의 지방으로 구성되어 있다. 그리고 미량성분으로 비타민, 효소, 호르몬, 항체, 혈액응고인자, 전해질들(Na, K, Fe, Cl, P, Cu 등)이 포함되어 있다. 그러므로



적혈구와 백혈구



혈액은 단순한 붉은 액체가 아닌 세포들이 떠다니는 일종의 조직으로 생각해야 한다.

혈액은 일종의 운반계로 인체의 혈관을 순환하는 동안 여러 가지 일들을 진행한다. 구체적으로 나뉘 본다면 첫째, 가스대사 기능이다. 적혈구내의 혈액소가 폐에서 산소와 결합하여 전신의 조직에 필요한 산소를 공급한다. 한편 조직세포 호흡에 의해 생긴 이산화탄소는 혈액소의 산소와 교체 결합되어 폐로 운반되어 외호흡으로 체외로 배출된다.

둘째, 영양분 운반이다. 혈액은 생명을 유지하기 위한 수단으로 위나 장에서 흡수된 탄수화물, 단백질, 지질, 비타민, 전해질 등을 혈관을 통해 운반한다. 그 중 일부는 직접 혈액내에서 사용하고, 일부는 일정한 기관에 저장되며, 또 일부는 림프 조직 또는 각 조직에서 사용한다. 저장된 영양분들도 결국은 혈액에 의하여 운반된다.

셋째, 노폐물 운반이다. 각 조직에서의 대사산물인 요소, 요산, 크레아티닌, 유산 등은 혈장에 의하여 운반되어 신장 또는 간에서 체외로 배설된다.

넷째, 전해질 및 수분조절이다. 혈장과 조직액은 서로 수분을 교환하여 조직의 염기도를 조절하며, 혈장내 단백질이나 염분은 혈액 중의 삼투압을 일정하게 유지함으로써 수분 균형을 적절하게 유지한다. 특히 알부민은 이 균형을 잘 유지시키는 성질이 있어 혈장의 pH가 7.4 부근에서 평형을 이루는 데 큰 역할을 맡고 있다.

다섯째, 적정 체온의 유지이다. 혈액내의 수분은 비열이 높고 전도를 잘 시키므로 조직에서 생긴 열을 흡

수하는 한편, 폐, 피부 등에서의 수분 증발 또는 방사로 인하여 소모된 체온치를 혈액이 전신 순환하면서 균등하게 조절하여 인체는 항상 37°C를 유지하게 한다.

여섯째, 호르몬 운반으로 내분비계에서 나온 호르몬은 혈액 속으로 들어가 필요로 하는 각 기관으로 운반된다.

일곱째, 방어 및 식균작용이다. 백혈구 중에는 식균작용을 하는 대식세포가 있어 혈관이나 조직내에 침입한 이물질이나 미생물들을 먹어치워서 생체를 보호한다. 또한 혈장 중의 감마-글로블린성 항체도 독소, 박테리아, 바이러스 등에 대해 생체 방어를 한다.

마지막으로 혈액응고 작용이다. 혈액내에는 여러 종의 응고인자와 혈소판이 있어 상처와 찰상이 생겼을 때 혈액을 응고시켜 출혈을 방지한다.

‘마이크로 바늘’로 통증 없이 혈액 채취

혈액을 이용한 전세계 진단 시장은 2003년 기준으로 26조 원을 넘어서고 있다. 그 중 혈액내 혈당을 진단하는 시장만 대략 7조 원을 훌쩍 뛰어넘고 있다. 이에 따라 전세계 우수 기업들이 진단 시장에 속속 뛰어들고 있으며, 국내 굴지의 대기업에서도 이 시장에 뛰어들기 위해 준비중이다. 전세계적으로 생활수준의 향상과 더불어 의식주의 해결과 함께 앞으로 좀더 나은 생활을 위해 자신의 몸을 미리 챙기는 웰빙 현상에 맞춰 앞으로 이 시장은 더욱 커질 것으로 전망된다.

혈액을 분석하기 위한 도구로서 요즘 각광을 받고 있

는 기술이 미소전기기계시스템기술과 미세유체역학기술이 접목된 'Lab on a chip(LOC)'이다. LOC란 하나의 칩 위에 연구실이 집적된 것을 의미하는 것으로 칩 상에서 실험실에서 일어나는 일련의 모든 처리를 수행할 수 있음을 의미한다. 이 기술은 현재 국내·외적으로 많은 진전을 보이고 있으며, Micro-TAS와 같은 학회에 연간 수백편의 관련 논문이 쏟아질 정도로 전 세계가 집중하고 있는 부분 중의 하나이다. 그렇다면 LOC를 구성하는 소자들로 어떤 것들이 있을까? 혈액을 이용하여 측정 혹은 분석하고자 하는 LOC를 제작할 때 구성되어야 할 소자들에 대해서 알아보자.

인체에서 필요로 하는 혈액을 적당량 뽑는 방법에는 여러 가지가 있지만 대부분 큰 통증과 두려움을 유발한다. 대표적인 예로 건강검진을 할 경우 팔뚝의 정맥혈에서 큰 주사기로 대량의 혈액을 채취하거나, 당뇨병 환자의 경우 손가락 끝에 채혈침을 이용하여 미량의 혈액 샘플을 채취하기도 한다. 많은 사람들이 이런 채혈의 두려움과 고통을 호소하는데 무채혈 진단 방법이 널리 퍼져 대중화가 되지 않는 이상 채혈은 진단 및 분석에 있어 앞으로도 계속 이용될 수밖에 없다. 그렇다면 채혈은 하되 필요한 양을 무통증 혹은 저통증으로 추출할 수는 없을까? 현재 알려진 방법으로는 사람의 피부에 통증을 피할 수 있는 정도의 크기까지 작은 마이크로 바늘을 이용하는 방법이 가장 유력하다.

마이크로 바늘의 경우 그 크기가 수십 μm 에서 수백 μm 까지 다양하게 제작이 가능하고 마이크로가공 기술을 이용하여 여러 가지 필요로 하는 모양으로 제작 가능한

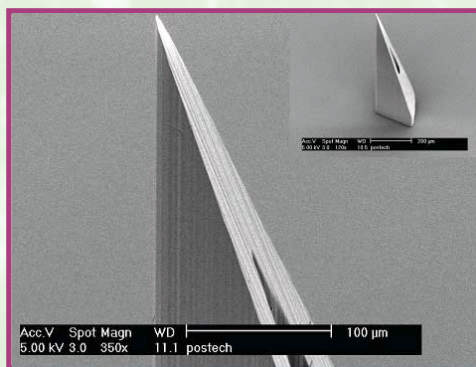
장점을 가지고 있다. 또한 마이크로 바늘은 바늘 내부에 혈액이 흘러 들어갈 수 있는 미세 경로를 가지고 있어 필요로 하는 일정량을 뽑아 측정할 수 있다. 마이크로 바늘은 채혈을 하기 위해서 신체와 접촉이 필수 불가결하기 때문에 그 재질 또한 중요하다. 채혈을 하다가 부러지거나 떨어져서 신체의 일부에 박히게 된다면 큰 문제가 아닐 수 없다. 이런 문제점들을 해결하기 위한 방안으로 마이크로 바늘의 재질을 인체에 무해한 플라스틱 소재 혹은 수술할 때 상처를 봉합하는 봉합사 재질로 제작한다.

채혈한 혈액이 미세 유체 경로를 따라 칩 안으로 흘러들어가게 되는데 모세관 현상과 같은 자연적인 방법으로 칩 내부에 흘러들어가게 할 수도 있으나, 여러 가지 표면의 환경적인 요인에 의해 외부의 힘이 필요할 수 있다. 이 때 칩 내부에 소형의 구동부를 설계하여 채취한 샘플의 이동을 용이하게 할 수 있고 필요로 하는 곳에 샘플을 전달할 수도 있다. 현재 이 구동원으로 많이 사용되고 있는 것은 마이크로가공 기술을 이용한 전기·자기적인 구동기가 많이 쓰이고 있다.

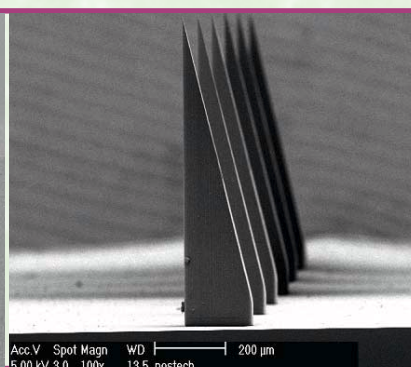
채혈한 혈액은 마이크로 바늘을 따라 칩 내부의 미세 유체 경로를 따라 흘러들어가게 된다. 혈액은 혈관에서 밖으로 나오자마자 혈액의 주요 기능 중 하나인 응고작용을 시작한다. 이 응고는 매우 빨리 진행되기 때문에 측정에 수분이 걸릴 경우에는 따로 항응고처리를 해주어야 한다. 이 때 항응고처리가 필요한 경우에는 미세 유체 경로에 항응고물질을 코팅해서 혈액이 흘러들어가면서 녹아 자연스럽게 항응고처리가 되도록 한다. 측

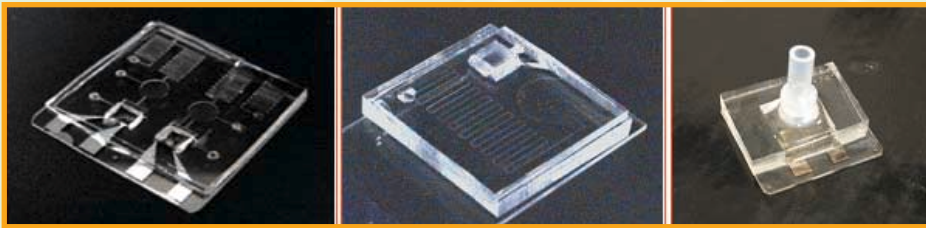


랜셋으로 채혈하고 있는 모습

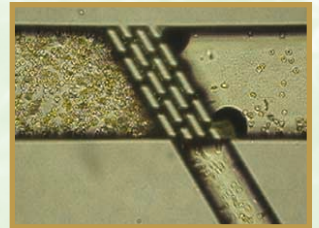


마이크로 바늘의 예(KAIST 이승섭 교수)





여러 가지 구동기



혈액의 분리

정하고자 하는 진단 지표가 어떤 것인가에 따라 혈액의 희석 및 분리와 같은 전처리 과정이 필요하게 된다.


손톱만한 분석용 칩 하나로 혈액 완전분석

일반적으로 대량의 혈액을 뽑아서 전처리를 할 경우 원심분리기 같은 것으로 혈액을 분리하지만, 극소량(수 μm)의 혈액을 분리하려면 거대 시스템의 분리보다 칩상에서 하는 것이 훨씬 더 효율적이며 번거로움을 줄일 수 있는 장점이 있다. 예를 들어 측정하고자 하는 진단 지표 물질이 혈장에 포함되어 있고, 혈액의 구성성분인 혈구들이 방해 물질로 작용할 때, 혈액의 분리는 필수적이다. 일반적으로 칩상에서 분리하기 위한 방법으로는 여러 가지 소형 구조물을 미세 유체 경로 안에 세워 크기별로 분리하는 방법을 많이 사용하고 있으나 때에 따라서 전기·자기적인 힘을 이용하기도 한다.

전처리된 혈액은 각각의 미세유체경로를 따라 측정하고자 하는 곳으로 이동을 하게 된다. 일반적으로 측정방법에는 크게 전기화학적인 방법과 광학적인 방법으로 나눌 수 있다. 서로가 장단점을 가지고 있기 때문에 어떤 것이 더 좋고 나쁘다고 할 수는 없지만 일반적으로 소형화된 휴대 가능한 진단 장비에는 전기화학적인 측정방법을 많이 사용하고 있다. 전기화학적인 측정이란 전극-용액 경계면 및 용액 속에서 일어나는 하전 입자(전자 및 이온)의 주고 받음 및 이동의 과정과 이것에 관련되는 여러 가지 현상을 측정하는 것으로서 혈액 내에 측정하고자 하는 진단 지표와 효소 사이의 전자 전달을 추적하여 그 값을 마이크로 전극에 전달한다.

신호처리부에서는 측정부에서 나온 신호를 받아들여 여러 가지 분석을 하여 최종적으로 검사자에게 그 정보를 전달한다. 일반적으로 이 부분은 칩상에서 일어나지

않고 칩에서 나오는 전기적인 신호를 외부의 측정기에서 받아들여서 분석을 하게 된다. 여러 가지 알고리즘을 써서 측정된 진단 지표에 맞는 결과를 보여주게 되며 그 결과를 보고 검사자는 자신의 상태를 판단할 수 있다.

여러 가지 복잡한 기술들을 손톱만한 칩 위에 집적화하는 것은 결코 쉬운 작업이 아니다. 현재 상용화되고 있는 LOC는 아직 기초단계이며 샘플을 칩 위에서 완벽하게 분리, 측정하는 기술은 멀지 않은 미래에 현실화 될 것으로 기대된다. 이 기술은 현재 사회의 이슈가 되고 있는 웰빙화와 고연령화에 맞춘 개인의 건강 상태를 통증 없이 빠르고 손쉽게 진단을 할 수 있기 때문에 앞으로 많은 생활을 바꿔 놓을 것으로 보인다. 특히 병원에서 혈액 검사 후 며칠씩 기다려서 그 결과를 얻는 번거로움이 사라질 것이며, 자신의 혈당수치와 콜레스테롤 수치와의 상관관계에 의해 식생활 습관을 고쳐 나갈 수도 있을 것이다. 또한 회식이나 접대 후 과음으로 인한 자신의 간 수치 등을 바로바로 확인할 수 있으며, 좀더 정밀한 칩이 개발된다면 자신이 암에 얼마나 노출되어 있는지에 대해 미리 알려줄 수 있기 때문에 국민 보건 및 개인의 건강한 생활을 위해 많은 편리함을 가져다 줄 것이다. 또한 고령화 사회 및 유비쿼터스 헬스케어에 위한 다양한 미세유체소자 응용기기 개발을 선도함으로써 BT와 IT를 유기적으로 연결하는 NT의 새로운 역할을 제시할 수 있을 것으로 예상된다. 



글쓴이는 서울대학교 의과대학 졸업 후 동대학원에서 박사학위를 받았다. 노원 을지대학교와 을지병원 피부과장, 한림대학교 동산성심병원 피부과장 등을 역임했다.