

미세구조물을 이용한 혈구/혈장 분리

김덕중* · 서지훈** · 손상욱*** · 김재윤* · 윤의수*

Separation of Blood Cell and Blood Plasma Using Microstructure

Duckjong Kim*, Jee-Hoon Seo**, Sang Uk Son***, Jae Yun Kim*, Eui Soo Yoon*

Key Words : Micro Blood separator(미세 혈액 분리기), Microstructure(미세구조물)

ABSTRACT

In this study, micro blood separators capable of separating blood cell and blood plasma using microstructure are fabricated and their feasibility and separation performance are evaluated. Test results show the possibility of separating blood cell and blood plasma using microstructure. To improve separation performance and anti-clogging characteristic, technical points of tested micro blood separators are discussed and improved designs are presented.

1. 서론

혈액은 온 몸을 순환하기 때문에 몸의 건강 상태에 대한 중요한 정보들을 담고 있다. 따라서 건강 점검을 할 때 혈액 검사는 반드시 거치는 것이 일반적이다. 현재 혈액 검사는 대부분 대량의 혈액을 채집하여 자동화 된 커다란 분석 장비에서 처리하는 방식으로 채혈에서 결과 도출까지 장시간이 소요되며 당뇨측정기 등 일부 품목만이 휴대용으로 사용되고 있다. 그러나 건강한 삶에 대한 욕구가 높아짐에 따라 개인들이 자신의 건강을 수시로 점검할 수 있게 해 줄 뿐만 아니라 병원과의 네트워크를 통해 진단, 치료까지 가능하게 해 주는 현장진단기기가 향후 개발되어 큰 인기를 끌게 될 것으로 예상된다.

혈액은 혈구와 혈장으로 구성되어 있다. 혈구 성분으로부터는 헤모글로빈, HbA1c 등을 검출할 수 있는

반면 혈장으로부터는 콜레스테롤, 글루코오스 등을 검출할 수 있다. 이처럼 혈구와 혈장은 서로 다른 검사에 사용되기 때문에 정확한 검사 결과를 위해서는 혈구와 혈장을 분리해 주어야 한다⁽¹⁾. 전통적으로 혈구와 혈장의 분리에는 원심분리가 사용되어 왔지만⁽²⁾ 소형화가 어려워 현장진단기에 적용되기에는 적합하지 않다.

따라서 본 연구에서는 미세구조물을 이용하여 혈구와 혈장을 분리해 내는 미세 혈액 분리기 시작품을 제작, 시험하였으며 이를 바탕으로 보다 분리 성능을 높이고 혈구에 의한 막힘 현상을 방지하기 위한 구조적 개선 방안을 모색해 보았다.

2. 시작품 제작

2.1. 작동 원리

미세 혈액 분리기는 Fig. 1과 같이 두 갈래로 갈라지는 마이크로채널 내에 Pin Fin 형상의 미세구조물이

* 한국기계연구원

** (주)올메디쿠스

*** 한국과학기술원 기계공학과 대학원

E-mail : dkim@kimm.re.kr

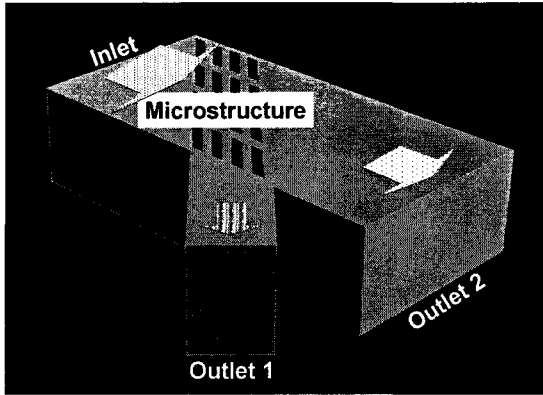


Fig. 1 Micro blood separator

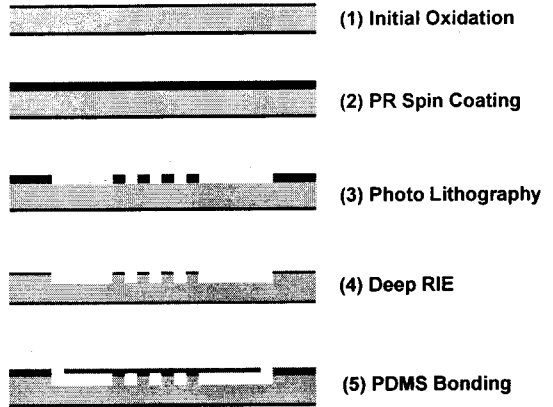
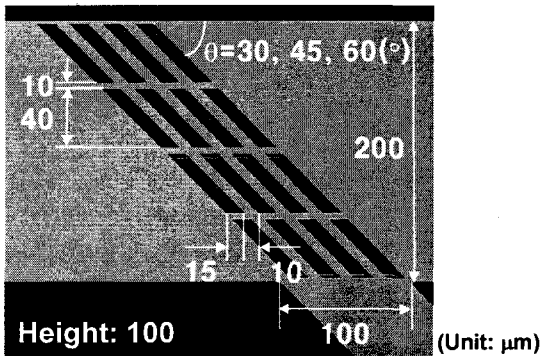
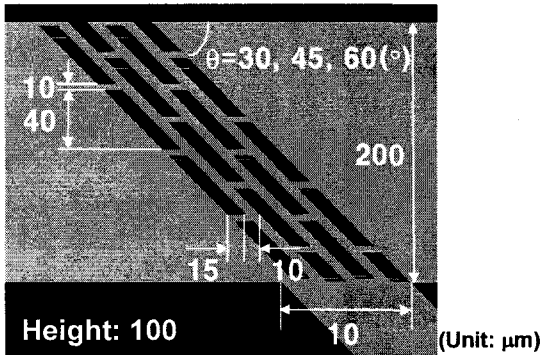


Fig. 3 Fabrication of micro blood separator



(a) Inline type



(b) Staggered type

Fig. 2 Two types of microstructure

배치된 구조를 가지며 유입된 혈액의 철구 성분과 일부 혈장 성분을 outlet 1으로 유도하고 나머지 혈장 성분을 outlet 2로 보내는 역할을 한다. 미세 혈액 분리기의 핵심인 미세구조물은 Fig. 2에서 보여주는 것처럼 Inline 형태 및 Staggered 형태의 두 가지 구조를 가지며 자세한 치수는 Fig. 2에 명기하였다.

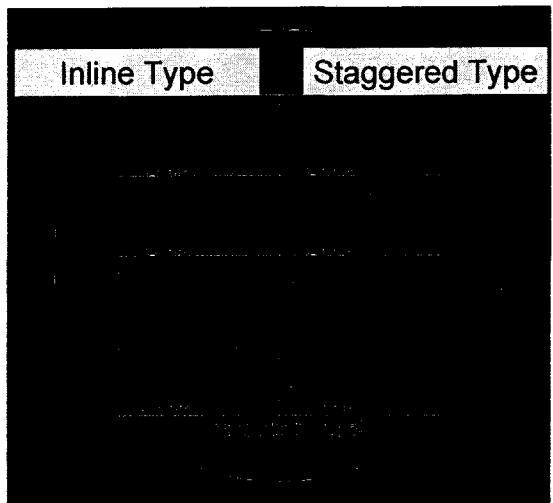


Fig. 4 Mask drawing of micro blood separator

2.2. 제작

미세 혈액 분리는 미세 유로가 새겨진 Silicon 판과 그 위를 덮는 PDMS 판으로 이루어져 있으며 제작 공정은 Fig. 3과 같이 매우 간단하여 표준 반도체 공정에 해당하는 Thermal Oxidation, PR Spin Coating, Photo Lithography, Deep RIE, PDMS Bonding의 5단계를 거치면 미세 혈액 분리가 완성된다.

Fig. 4의 Mask 도면에서 보여주는 것처럼 Inline 형태, Staggered 형태 각각을 3가지씩 제작하였으며 실제 제작된 미세 혈액 분리기의 사진은 Fig. 5와 같다.

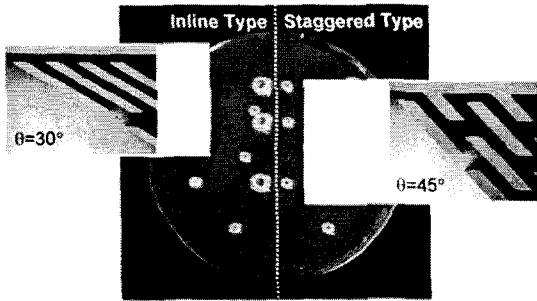


Fig. 5 Fabricated micro blood separator

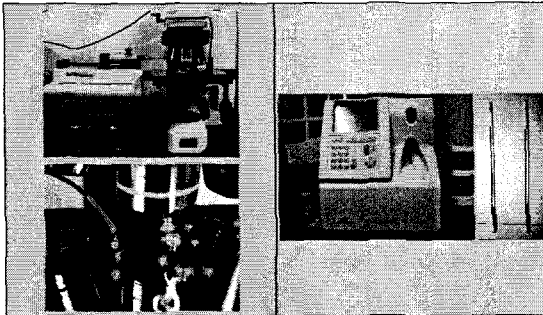


Fig. 6 Test apparatus

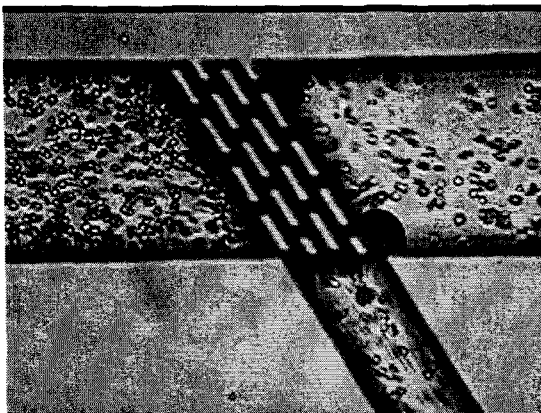
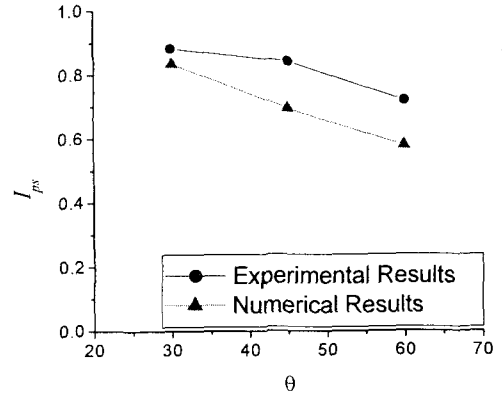


Fig. 7 Blood cell motion around microstructure (1/100 diluted blood, 10 $\mu\text{l}/\text{min}$)

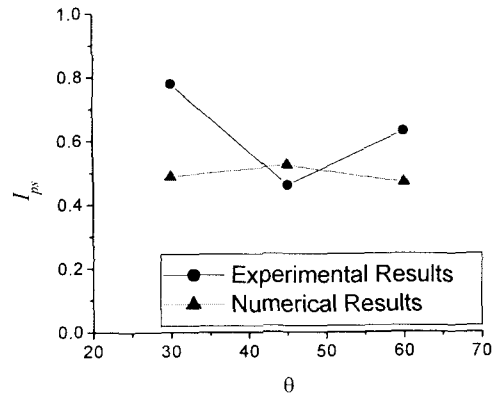
3. 시작품 시험

3.1. 시험 장치

제작된 미세 혈액 분리기의 성능 시험을 위한 장치는 Fig. 6과 같다. Syringe Pump를 이용하여 혈액을 미세 혈액 분리기 내에 주입한 후 현미경을 이용하여 혈구의 움직임을 관찰하였으며 outlet 1, outlet 2 각각



(a) Inline type



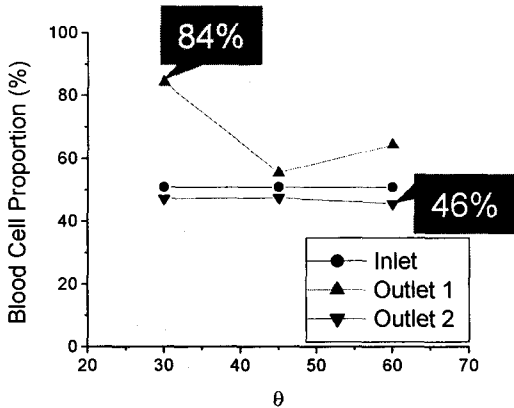
(b) Staggered type

Fig. 8 Comparison between experimental results and numerical results (whole blood, 100 $\mu\text{l}/\text{min}$)

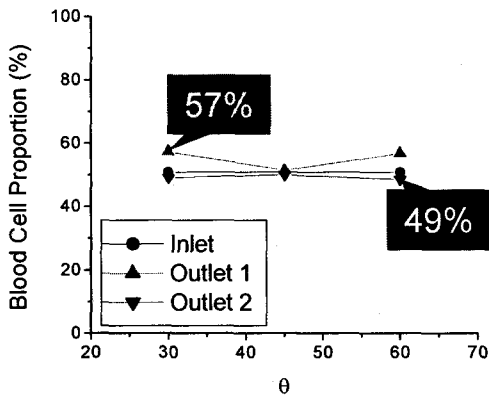
으로 배출되는 혈액의 양을 측정하고 혈구 성분의 비율을 Hematocrit 시험으로 측정하였다.

3.2. 시험 결과

현미경을 통해 본 미세구조물과 그 부근의 영상은 Fig. 7과 같다. outlet 1으로 흐르는 혈액 내의 혈구 비율이 outlet 2로 흐르는 혈액보다 더 높은 것을 확인할 수 있었으며 통해 본 미세 혈액 분리기의 혈구/혈장 분리 가능성을 확인할 수 있었다. 하지만 미세구조물 내의 유로가 혈구에 의해 부분적으로 막히는 현상도 관찰되어 이에 대한 대책이 요망된다.



(a) Inline type



(b) Staggered type

Fig. 9 Effect of slant angle(θ) on blood cell proportion (whole blood, 100 μ l/min)

혈구에 의한 막힘 정도를 알아보기 위해 혈구 성분을 배제한 수치 계산 결과와 실험 결과를 비교하여 보았다. 수치 계산에는 Finite Volume Method가 사용되었으며 식 (1)과 같이 정의되는, 각 출구로 배출되는 유량간 비, I_{ps} 계산값을 실험 결과와 비교하였다.

$$I_{ps} = \frac{Q_2}{Q_1 + Q_2} \quad (1)$$

여기서 Q_1 , Q_2 는 각각 outlet 1, outlet 2로 배출되는 혈장 유량을 나타낸다. Fig. 8에서 볼 수 있는 것처럼 Inline 형태의 경우 실험 결과와 혈구에 의한 막힘 현상을 배제한 수치 계산 결과가 유사한 반면, Staggered 형태의 경우 차이가 뚜렷한 것으로 나타났

으며 이를 통해 Staggered 형태의 경우가 Inline 형태보다 혈구에 의한 막힘 현상이 보다 심각함을 알 수 있었다.

Fig. 9는 미세 혈액 분리기 of 각 출구로 배출된 혈액의 혈구 비율 측정 결과를 보여 준다. Inline 형태의 경우 outlet 1으로 배출되는 혈액의 혈구 비율을 종전의 51%에서 84%까지 높일 수 있었고 outlet 2로 배출되는 혈액의 혈구 비율을 46%로 낮출 수 있었다. 한편 Staggered 형태의 경우 outlet 1으로 배출되는 혈액의 혈구 비율이 57%까지 올라갔고 outlet 2에서의 혈구 비율은 49%까지 낮아지는 것으로 나타났다.

지금까지의 실험적 연구를 통해 본 미세 혈액 분리기 of 혈구/혈장 분리 가능성을 확인할 수 있었으며 Staggered 형태보다는 Inline 형태가 막힘 방지 및 분리 성능 측면에서 뛰어난 것을 알게 되었다.

4. 새로운 미세 혈액 분리기

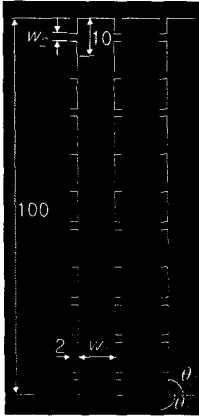
4.1. 시작품의 개선 방향

미세 혈액 분리기 시작품을 제작하여 시험한 결과 혈구/혈장 분리 가능성은 확인하였지만 실제 제품에 적용하기 위해서는 넘어야 할 산이 많음을 알게 되었다.

첫째, 혈구가 outlet 2로 가는 것을 최소화하기 위해서는 적어도 이 방향으로의 최소 유로 폭이 적혈구의 통상 지름인 8 μ m보다는 작아야 함에도 불구하고 제작, 시험된 시작품은 이보다 큰 10 μ m로 제작되어 분리 성능을 제대로 발휘하기에는 한계가 있었다. 따라서 분리 성능을 높이기 위해서는 outlet 2 방향으로의 최소 유로 폭이 8 μ m미만이라도 제작하여야 할 것이다.

둘째, 분리 성능을 높이고자 4열 구조의 미세구조물을 제작하였으나 결과적으로는 혈구에 의한 막힘 현상이 미세구조물 내부에서 일어나는 빌미를 제공하였다. 따라서 outlet 2 방향으로의 최소 유로 폭을 줄여서 분리 성능을 높이는 대신 4열 구조보다는 1열 구조의 미세구조물을 사용하여 혈구에 의한 막힘 현상을 최소화하는 것이 바람직할 것이다.

셋째, outlet 2로의 최소 유로 폭을 줄이게 되면 혈장 성분 역시 혈구와 함께 outlet 1으로 우회할 수 있으므로 갈라지는 두 유로간 각도를 180° 가깝게 늘려 입구-outlet 1 경로의 유동 저항을 상대적으로 증가시킴으로써 outlet 2로 전달되는 혈장의 양을 늘려줘야



미세구조물의 형상

Sample	Rows	w_1	w_2	θ_1	θ_2
1	0	10	-	90	-
2	1	10	2	90	90
3	2	10	2	90	90
4	3	10	2	90	90
5	3	20	2	90	90
6	3	10	6	90	90
7	3	10	2	45	135
8	3	10	2	45	90
9	3	10	2	135	45
10	3	10	2	135	90

(단위: μm , °)

Fig. 10 Microstructure of new micro blood separator

할 것이다.

4.2. 새로운 미세 혈액 분리기의 구조

시작품의 개선 방향을 반영한 새로운 미세 혈액 분리기의 구조는 Fig. 10과 같다. 새로운 미세 혈액 분리기 는 현재 제작 중에 있으며 이들을 시험함으로써 outlet 2 방향으로의 최소 유로 폭(w_2), 미세구조물의 열수, 갈라지는 두 유로간 각도(θ) 등을 조정하여 분리 성능을 높일 수 있을지 충분히 가늠해 볼 수 있을 것이며 보다 실제 제품에 적합한 미세 혈액 분리기 설계 지침을 도출할 수 있을 것으로 예상된다.

5. 결론

본 연구에서는 미세구조물을 이용하여 혈구, 혈장을 분리해 내는 미세 혈액 분리기 시작품을 제작, 시험하였고 그 결과 가능성은 충분히 있는 것으로 나타났으며 보다 분리 성능을 높이고 혈구에 의한 막힘 현상을 줄이기 위한 방안을 모색하여 보았다. 현재 시작품의 개선 방향이 반영된 새로운 미세 혈액 분리기 설계 되어 제작 중에 있으며 이들을 시험하면 보다 실제 제품에 적합한 미세 혈액 분리기 설계 지침을 도출해 낼 수 있을 것이다.

후 기

본 연구는 나노메카트로닉스 기술개발 사업 (NM5140)의 지원에 의하여 수행되었음.

참고문헌

- (1) McKenzie, S. B., 2003, Clinical Laboratory Hematology, Prentice Hall.
- (2) 노명희, 송재웅, 정소용, 문홍만, 오현숙, 권현영, 심문정, 조윤경, 조경진, 2001, 혈액학, 고려의학.