

인공장기

조영호·박성근·이정주*·엄경식*·박응남·민병구

서울대학교 의과대학 의공학 교실 *서울대학교 대학원 협동과정 의용생체공학 전공
(1998년 8월 14일 접수, 1999년 6월 30일 채택)

Artificial Organ

Y.H. Jo, S.K. Park, J.J. Lee*, K.S. Om*, Y.N. Park and B.G. Min

Dept. of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine

*Medical and Biological Engineering Major of Interdisciplinary Program, Seoul National University

(Received August 14, 1998, Accepted June 30, 1999)

서 론

인간의 수명이 길어짐에 따라 피할 수 없는 운명적 상황도 극복하고자 하는 거대한 흐름이 형성되어 왔다. 이는 기술의 발전과 더불어 치명적으로 여겨졌던 질병을 치유할 수 있게 하고 한편으로는 예방할 수 있는 방법을 모색하도록 하였다. 인간의 신체도 과로하거나 관리를 잘못하게 되면 기계와 마찬가지로 피로가 축적되고 고장이 나며 해당 기능을 상실하게 된다. 신체의 어떤 부분이 기능을 상실하게 되면 치유할 수 없는 경우 바꾸고자 생각하게 되며 이로 인하여 장기 이식의 필요성이 대두되게 되었다. 그러나 불행하게도 이 수요는 공급될 수 있는 장기의 범주를 훨씬 뛰어넘고 있다. 이러한 이식용 장기의 수급 불균형이 해당 장기를 대체할 수 있는 인공장기의 개발로 이어지고 있다.

인공장기의 개발은 해결해야 할 많은 문제를 가지고 있다. 한 예로 해당 인공장기는 본래의 장기의 크기와 비슷해야 한다. 그러나 원하는 기능을 수행하기 위해서는 많은 부품들이 필요하게 되고 이 때문에 그 기계장치는 커질 수밖에 없다. 성광적인 제품이 되기 위해서는 한정된 공간에서 원하는 기능을 수행해 낼 수 있도록 설계는 복잡해야 하지만 꼭 채워서 작은 크기로 만들 수 있어야 한다. 초기에 개발된 인공장기의 대부분은 완전히 이

식되기에는 그 크기가 너무 커서 대부분이 외부 장치로 나와 있는 경우가 많았다. 최초의 인공신장은 인간의 신체보다 그 크기가 더 컸고 신체와 정기적으로 연결하여 그 기능을 수행하였다 [1]. 이러한 방식은 노폐물을 걸러내는 것과 같은 형태의 신체 기능을 수행할 때는 가능하겠지만 심혈관계와 같이 지속적으로 기능을 수행해야 하는 곳에서는 적용할 수가 없다. 지금까지 단기간동안 신체의 일정 기능을 수행하는 체외형(extracorporeal) 장치는 눈부신 발전을 해왔다. 이러한 체외형 인공장기들은 그 크기의 제한을 받지 않기 때문에 핵심 기능을 포함할 수 있어서 부분적으로는 이식형 인공장기보다 훨씬 더 성공적으로 이바지해 왔다고 할 수 있다. 그러나 이러한 체외형 인공장기들은 대개 수술과 같은 단기간의 용도에 적합하고 장기간 사용할 수 있을 만큼 실용적이지는 못하기 때문에 갈수록 쇠퇴하고 있는 실정이다 [2].

인공장기를 필요로 하는 사람들은 보통 특별한 경우에 처한 사람들이다. 이들은 새 장기를 필요로 할만큼 만성적 질병에 시달리고 있거나 죽음으로부터 위협받고 있는 상황, 즉 심장 질환, 흡연으로 인하여 손상받은 폐, 신장병을 앓고 있는 등의 상황에 처한 사람들을 생각해볼 수 있다. 하나의 예로, 약물 치료가 더 이상 효과를 보이지 않고 심장이식을 받기에는 나이가 너무 많은 심부전 환자가 있을 때 그가 생존할 수 있는 유일한 기회와 보다 질적인 삶을 영위할 수 있는 방법은 인공심장인 것이다.

본 고에서는 현재 개발이 진행중인 여러 종류의 인공장기 중 생존에 직접적인 영향을 주는 생명 장기(vital organ)를 중심으로

로 그 현황과 최신 업적을 소개하고자 한다.

인공 심장

인공 심장이란 '질병으로 인하여 그 기능을 부분적으로 혹은 완전히 상실한 자연 심장을 위해 그 기능을 대신해 주는 보철 기구'를 일컫는다. 자연 심장의 주된 기능은 신체 곳곳에 산소 공급 및 노폐물 제거를 위해서 혈액을 순환시키는 구동원 즉 혈액 펌프로서의 기능이므로 인공 심장 기능의 주된 목표도 자연 심장과 근접한 효율 및 안정성을 가지고 신체에 혈액을 공급하는 것이 된다.

1953년 최초로 임상에 적용된 인공 심장은 심폐 바이패스(cardiopulmonary bypass)로서 체외에서 심장을 보조한다는 점에서 가장 간단하면서도 성공적인 결과를 거두어 현재까지 심장 수술의 필수적인 장비로 사용되고 있다[3]. 1967년에는 최초로 인체 내에 이식하는 인공 심장의 한 형태인 동맥 확장용 풍선 펌프(intra-aortic balloon pump : IABP)가 개발되어 급성 심부전증 환자에게 적용되었고 역시 현재까지 좋은 결과를 보여 임상적 이용이 보편화되어 있다[4]. 이후 인공 심장은 자연 심장에 더욱 근접한 모델로 발전하는데 이 과정에서 개발된 것이 심실 보조 장치(ventricular assist device : VAD)와 완전 이식형 인공 심장(totally implantable artificial heart : TAH)이고 1982년 Dr. Devries가 최초로 TAH를 인체에 이식하여 커다란 반향을 불러 일으켰다.

이상의 분류는 역사적으로 인공 심장의 모델이 변천되는 과정을 기준으로 나누어 본 것이다. 이와는 달리 인공 심장을 동력원, 구동 방식 등으로 구분할 수도 있는데 우선 동력원에 따른 분류는 크게 공기 압력식(pneumatic type)과 전기식(electric type)으로 나뉜다. 공기 압력식은 혈액 박출의 에너지원인 압축 공기를 체내에서 만들지 못하므로 피부를 관통하는 도관이 필요하게 되나 전기식의 경우 모터에 무선으로 전기 에너지를 공급할 수 있으므로 피부를 관통하는 어떤 연결도 필요하지 않은(tether-free) 완전 이식형 시스템이 가능하다. 전기식 인공 심장은 다시 동력 전달 매체에 따라 전기 유압식(electrohydraulic type)과 전기 기계식(electromechanical type)으로 세분된다. 구동 방식에 의한 분류로는 인공 심장이 혈액을 박출할 때 맥동성의 존재 여부에 따라 맥동식(pulsatile type)과 비맥동식(nonpulsatile or continuous flow type)으로 나뉜다.

이러한 인공 심장이 개발되어 인체에 사용되기 위해서는 우선 의공학 연구진에서의 원형(prototype) 개발과 모의순환장치를 이용한 체외 성능 실험, 실험 동물에 대한 생체 순환 실험 및 신뢰성 검증을 위한 실험을 차례로 거친 뒤 임상 연구진과 협동하여 임상 시험을 통과해야 한다. 이를 위해서 세계의 우수한 연구소에서 장기간에 걸쳐 심도 있는 연구를 시행하고 있는 바, 인공 심장의 모델별로 기본 개념과 현재의 주요 연구 주제 등을 소개한다.

IABP

IABP는 기다란 도관의 한쪽 끝에 수축 혹은 팽창이 가능한 풍선을 달고 반대쪽 끝에는 압축 공기를 밀어 넣거나 빼 낼 수 있는 펌프가 연결된 간단한 구조로 이루어져 있다. 임상 적용 시에는 대퇴 동맥과 같은 말초 동맥으로부터 대동맥궁의 좌쇄골 하 동맥 바로 아래까지 풍선을 부착한 관을 삽입한 뒤 심장의 혈류 유입 시기(심실 확장기)에 압축 공기를 불어 넣어 풍선을 확장시켜 대동맥 부위의 혈류를 유출시키고 신장의 혈류 유출 시기(심실 수축기)에 풍선을 수축시켜 대동맥 부위에 많은 혈류가 들어오도록 하는 counterpulsation을 시행하여 심부전 환자의 혈액 순환을 보조하며 동시에 심실 확장기에 관상 동맥에 더욱 많은 혈류를 공급하게 된다. IABP는 수 많은 임상 사례를 거쳐 최적의 구조, 동작 기법, 수술 방법 등이 이미 결정되어 있는 단계로서 의공학이 인공 장기 분야에서 거둔 커다란 성과 중의 하나로 평가된다[5].

VAD

VAD의 경우에는, 그림 1과 같이 심방(또는 심실) 및 대동맥의 벽을 뚫고 캐놀라로 혈액 펌프를 자연 심장과 병렬로 연결한 후 혈액의 일부를 혈액 펌프로 통과시켜 박출시킴으로써 자연 심장의 혈액 박출 부담을 덜어 심장 기능을 보조한다. VAD는 자연 심장의 어떤 해부학적 부위를 보조해 주는가에 따라서 좌심실 보조 장치(LVAD), 우심실 보조 장치(RVAD), 양심실 보조 장치(BIVAD) 등으로 나뉘며 심부전 환자의 병소 위치에 따라 적절히 사용되고 있다. 초기에는 혈액 박출 공간(pumping chamber) 및 에너지원이 모두 체외에 위치하는 모델이 개발되었으나 차츰 소형화(miniaturization)가 진행되어 최근에는 pumping chamber가 체내에 이식되고 에너지원 및 제어 장치도 환자의 체 표면에 직접 장착할 수 있는 wearable type의 VAD가 개발되어 있다[6].

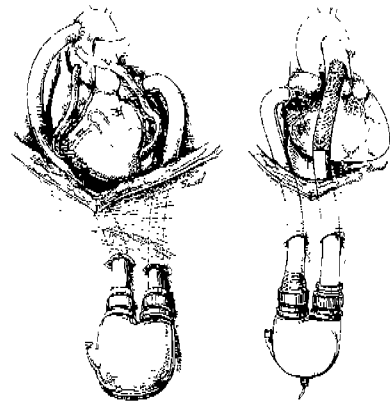


그림 1. 심실보조장치의 이식 모식도
Fig. 1. Implanted VAD is illustrated

표 1. 한국과 미국의 대표적인 VAD 시스템의 사양 비교

Table 1. Comparison of the developed VAD system

VAD	에너지 원	구동 방식	체내 이식 여부
HeartMate	pneumatic/electric	pulsatile	implantable
Novacor	electromechanical	pulsatile	implantable
Thoratec	pneumatic	pulsatile	extracorporeal
BioMedicus	electromechanical (centrifugal)	nonpulsatile	extracorporeal
Abiomed	pneumatic	pulsatile	extracorporeal
Hemopulsa	electrohydraulic	pulsatile	extracorporeal

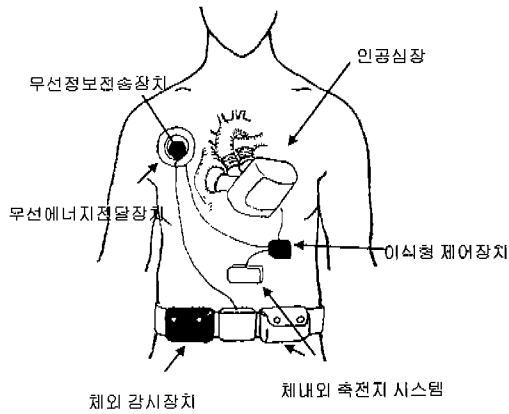


그림 2. 완전히이식형 인공심장 시스템의 이식 모식도

Fig. 2. Totally implantable artificial heart system

VAD는 TAH와는 달리 자연 심장이 공존하고 있기 때문에 시스템의 고장이 환자에게 미치는 영향이 TAH보다는 덜 치명적이므로 상용화에 일찍 성공하게 되었고 현재 미국에서는 HeartMate (Thermo Cardiosystems Inc.), Novacor (Baxter Healthcare Corp.), Thoratec (Thoratec Laboratories Inc.), BioMedicus (Medtronic Inc.), Abiomed (Abiomed Cardiovascular Inc.) pump가 임상 적용을 하고 있다[6-8]. 우리 나라에서는 서울의대 의공학교실과 홍부외과학교실이 함께 개발한 Hemopulsa (Biomedlab Inc.) pump가 전 임상 시험 및 임상 시험 단계에 와 있다. 또한 동 의공학교실에서는 자기 부상 베어링을 이용하여 장치의 내구성을 높이고 혈구 파괴 등의 부작용을 감소시키는 VAD를 개발 중이다. 표 1에 한국과 미국의 대표적인 VAD 시스템의 사양을 비교하였다.

TAH

TAH는 자연 심장을 떼어내고 기계적인 혈액 펌프를 체순환계에 직렬로 연결하여 혈액을 순환시키는 장치를 의미한다. 공기 압력 구동 방식의 전 세계적으로 많은 연구팀에 의하여 다양한 형태의 인공 심실(blood chamber)로 구성된 TAH가 개발되

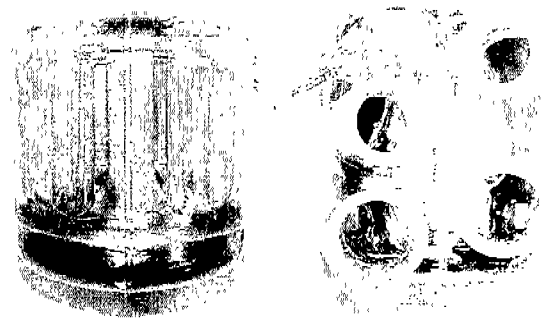


그림 3. 인체용 모델의 한국형 인공심장 전후면 사진

Fig. 3. Picture of KorTAH human model

있으나, 압축 공기를 이용하여 인공 심실을 수축 혹은 이완시킨다는 점에서 거의 차이가 없다. 이러한 공기압력식 TAH는 현재 미국을 비롯하여 일본, 독일, 프랑스, 체코, 러시아 등지에서 임상적으로 활발히 응용되고 있다. 그러나 커다란 압축 공기용 컴프레서 때문에, 인체내 완전 이식이 불가능하여 이식받은 환자의 생활이 제한받는다는 단점이 있다.

공기 압력식 인공심장이 갖는 단점인 완전 이식의 불가능성과 이식받은 환자의 제한된 생활 등을 근본적으로 해결하기 위하여 소형 모터를 이용한 전기식 TAH를 본격적으로 개발하기 시작한 것은 공기 압력식 TAH가 임상적으로 성공한 직후이다. 지금까지 개발된 전기식 TAH는 전기 에너지를 소형 모터로 이용하여 기계적 운동으로 변환하고, 이를 이용하여 혈액을 순환시키도록 고안되었다. 이를 위한 기계적 메카니즘은 매우 다양하여, 수 많은 종류의 전기식 TAH가 개발되고 있다. Baylor대학과 펜실베이니아 주립 대학의 TAH는 밀판을 붙인 ball-screw를 소형 모터로 구동할 수 있도록 설계하였으며 모터의 회전 방향에 따라 밀판은 전후로 움직이며 혈액 주머니를 수축하거나 이완시킴으로써 혈액을 박출시키도록 고안되었다. 클리블랜드 클리닉의 TAH는 전기 유압식 방식으로 소형 모터의 회전으로 유압을 발생시켜 밸브를 이용하여 밀판을 움직이는 원리로 고안되었다.

한편 서울의대 의공학교실과 서울공대 의용생체공학 협동과정, 기계설계학파가 함께 개발하고 서울의대 홍부외과에서 생체 실험을 수행하고 있는 TAH는 전기 기계식으로서 국내 유일의 TAH이다(그림 3). 이 TAH가 사람에게 이식되었을 때의 모식도를 그림 2에 나타내었다. 이것은 원통형 에너지 변환기가 좌우로 움직이면서 심실을 수축, 이완시키도록 고안되었다. 적절한 주기를 가진 진자운동을 일으키기 위하여 원통형 에너지 변환기 내에 소형 기어열과 모터가 포함되었으며 모터가 에너지 변환기 내에 위치하므로 혈액 박출과 관련된 공간(dead space)이 최소화되어 체중이 60Kg정도 되는 사람의 흉곽 내에 이식이 가능하다는 장점을 가진다. 또한 혈액의 입출구 간격이 다른 TAH

에 비하여 상대적으로 짧기 때문에 해부학적으로 유리하다.

현재의 전기식 TAH는 전기 에너지 변환 장치를 이식할 수는 있지만 근본적인 에너지원을 이식할 수는 없다. 또한 이식이 가능하더라도 에너지 공급을 안정하게 장기간 지속할 수 있는 에너지원은 아직 개발되어 있지 않으므로 TAH를 이식한 후에도 외부로부터 전기 에너지를 계속하여 공급해야 한다. 이때 전기 에너지나 TAH의 제어 정보를 전달하는 전선이 체외로 나올 경우 발생하는 감염 문제를 제거하기 위해 서울의대의 TAH는 전기 유도 현상을 이용한 무선 에너지 전달 장치와 레이저를 이용한 제어 신호의 무선 통신 방법을 채택하였다. 따라서 샤워 등의 위생 목적으로 짧은 기간(약 30분 정도) 전기 에너지를 저장할 수 있는 내부 축전지, 외부로부터 유도되는 전기 에너지를 받을 수 있는 2차 코일, 내부 제어기 및 에너지 변환기가 포함된 인공 심실 등이 체내에 완전히 매립되며 외부 제어기와 1차 코일이 체표에 장착되어 에너지를 공급하거나 TAH의 모터를 제어하도록 고안되었다. 또한 이식되는 TAH의 제어기의 소형화를 위하여 하이브리드형 PCB 제작 기법을 사용하고 있다.

개발 중인 TAH의 성능은 여러 가지 방법으로 평가될 수 있으나 궁극적으로는 실험 동물의 체내에 이식되어 이식된 동물을 얼마나 생존시키느냐하는 기폭이 가장 좋은 기준이다. 현재 펜실베이니아 주립 대학을 중심으로 한 미국의 연구진은 송아지에서 는 비교적 향상된 중장기 동물 성적을 기록하고 있으나 양과 같은 작은 동물에서는 아직 유의한 생존 사례를 보고하지 못하고 있다. 양을 이용한 동물 실험에서는 서울의대의 TAH가 세계 최초로 3일 간의 생존 기록을 보유하고 있으며 현재 송아지를 이용한 진임상 동물 실험 성적이 빠른 속도로 향상되고 있는 중이므로 곧 미국의 결과에 다다를 것으로 예상된다.

이처럼 인공 심장은 30년에 걸쳐 끊임없는 연구를 거쳐 심장 이식의 가교 역할(bridge to transplantation)부터 심근 회복의 보조까지 넓은 임상 응용 범위를 확보하였다. 비록 인공 심장의 이상적인 시스템은 아직 개발되지 않았지만 현재의 시스템으로도 많은 심부전 환자에게 커다란 도움을 주고 있으며 차후 우수한 연구진에 의해 더욱 발전된 의학 및 공학 기술을 도입하여 국내 인공 심장이 세계의 으뜸이 될 날을 기대해 본다.

인공 폐

1953년에 이미 임상에 적용되고 현재 널리 사용되고 있는 심폐기(cardiopulmonary bypass)에서 가장 중요한 부분인 산화기(oxygenator)가 곧 인공 폐에 해당되며 이는 혈액산화기(blood oxygenators), 기포산화기(bubble oxygenators), 디스크 산화기(disk oxygenators) 그리고 막산화기(membrane oxygenators) 등으로 개발되어 왔다. 초기에 많이 사용된 기포산화기는 용혈(hemolysis)의 위험성과 기포를 나중에 제거해야하는 등 단점이 많이 나타나 현재는 막산화기가 주로 사용되고 있다. 인공 폐의 기능은 혈액에 산소를 공급할 뿐만 아니라 이산화탄소를 제거하

는 것이다. 과거에는 이산화탄소의 제거는 인공 폐의 설계에 있어 중요한 기준으로 고려하지 않았으나 현재 이산화탄소는 유일한 호흡가스로 알려지게 되었고 사실상 생성된 모든 이산화탄소는 효과적으로 막산화에 의하여 체외로 제거되고 있다[9].

최근에 이르러 펌프를 필요로 하지 않고 또한 체내에 이식될 수 있는 인공 폐의 개발이 상당한 수준으로 진척되고 있다. 이러한 인공 폐는 가스 교환 성능을 높이기 위한 설계 기준으로 1) 가스교환이 일어나는 표면적을 최대화하고 2) 하대정맥을 통해 들어오는 혈액뿐만 아니라 전 장맥혈에 가스교환을 할 수 있도록 고안하고 3) 혈류 흐름의 단면에서 가장 효율적으로 삽입되어 지도록 섬유관을 위치하는 것 등을 중요한 요소로 생각하고 있으며, 이러한 요소들을 충족시키도록 설계하고 있다. 인공 폐의 기능은 실제의 폐 기능과 거의 동일하며 그 목표는 혈액이 폐에 도달하기 이전에 혈액에 산소를 공급시키는 것이다. 만일 제대로 치료받게 되면 인공 폐의 이식을 받은 대부분의 환자들은 자신들의 호흡기 질환을 극복할 수 있을 것이다[10]. 현재 널리 쓰이고 있는 인공호흡기는 장기간 사용하게 되면 시간이 지남에 따라 환자의 폐에 손상을 일으킬 수 있기 때문에, 개발 중인 이식형 인공 폐는 호흡기 질환을 가진 환자의 기계적인 인공호흡기를 대체할 수 있을 것으로 여겨지고 있다. 이식형 인공 폐의 장점은 다음과 같다.

- 1) 이식형 또는 체외형 혈액 펌프의 제거
- 2) 혈액 손상(혈구 용혈) 정도의 감소
- 3) 환자의 이동성과 안락함의 증진
- 4) 좋은 산소와 이산화탄소 교환 특성

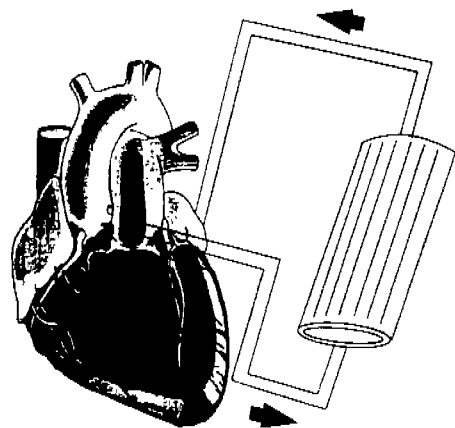


그림 4. 무펌프 저 압력손실의 이식형 인공 폐의 모식도. 폐동맥으로부터 인공폐로 혈액이 유입되고 좌심방으로 유출되며 가스관은 체외로 나온다.

Fig 4. Schematic showing inlet blood flow to artificial lung from pulmonary artery and outlet to left atrium. gas lines (not shown) exit chest wall.

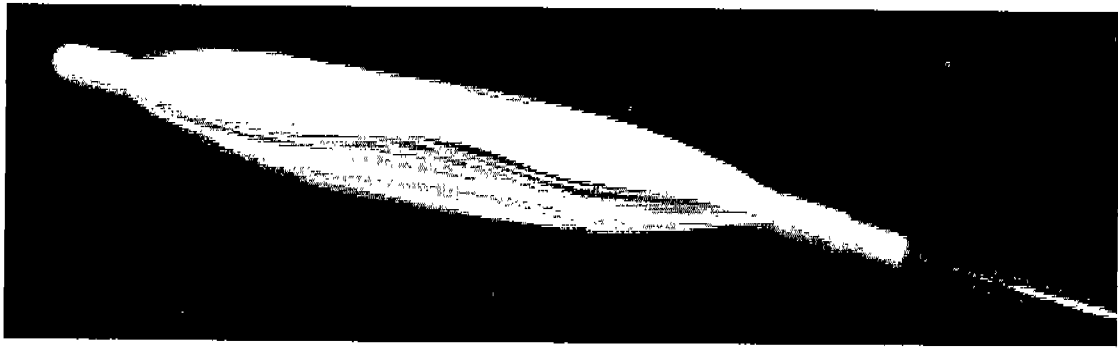


그림 5. 이식형 인공폐(정맥내 산화기)의 실제 형상
Fig. 5. Intravenous membrane oxygenator device

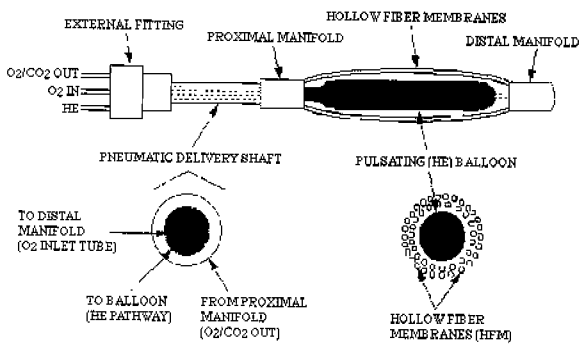


그림 6. 정맥내 산화기의 내부 단면 및 구조
Fig. 6. Structure of the IMO device

A pumpless, low pressure loss, implantable artificial lung 펌프가 필요 없는, 압력손실이 적은 이식형 인공 폐(그림 4)는 기관 단계에 있으며 호흡 곤란으로 고통을 받고 있는 환자에게 치료 가능성을 열어주고 있다. 이 인공 폐는 hollow fiber 막을 통과하는 산소의 운반에 대한 반경험적(semiempirical) 수학적 모델을 기초로 하여, 혈액 관 측압(blood-side pressure) 손실을 최소로 하기 위해 관의 전단면 대 혈액관 길이의 비가 상대적으로 최대가 되도록 설계되었다. *In vitro* 실험 결과 혈류량 3-4 l/min에서 산소와 이산화탄소에 대해 약 150-200ml/min의 전달 능력을 가지고 있고 압력강하는 10-20mmHg로 낮출 수 있었음을 보고하였고, 75-80Kg의 요크셔 수퇘지에 이식한 *in vivo* 실험에서도 만족할 만한 결과를 보인 것으로 보고하고 있다. 이 인공 폐는 몇 주에서 몇 개월 정도의 한시적 기간 동안 만성 호흡부전 환자의 경우에는 폐이식을 위한 가교로, 급성으로 진행되어진 호흡부전 환자의 경우 자연 치유기간 동안 사용될 수 있도록 고안되었다[11].

Intravenous Membrane Oxygenator

한편 이보다 이식성이 더욱 뛰어난 피츠버그 대학의 인공 폐로 정맥내 막산화기(IMO; Intravenous Membrane Oxygenat

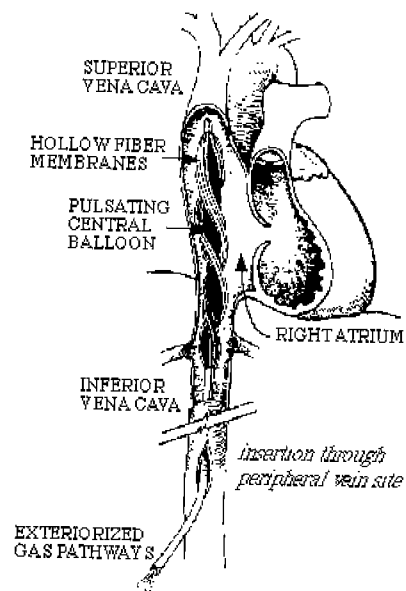


그림 7. 정맥내 산화기의 대퇴정맥을 통한 체내 삽입 방법과 위치
Fig. 7. Implanted position of the IMO device via femoral vein

or)가 개발 중에 있다. 길이는 약 4-5피트이며 1,000여 개의 hollow fiber막과 그 중앙에 박동기능을 하는 풍선으로 구성되어 있다(그림 5). 산소는 외부 연결관을 통하여 각각의 섬유내로 들어가 섬유벽의 작은 구멍을 통하여 혈액으로 확산되고, 동시에 이산화탄소는 섬유의 내부로 확산되어 들어와 두 번째 관을 통하여 배출된다. 섬유 다발의 중앙에 있는 풍선은 확장 및 수축을 통하여 섬유다발의 주위에 있는 혈액을 혼합시킴으로써 산소와 이산화탄소의 교환을 촉진하는 역할을 수행한다(그림 6). 풍선의 박동운동으로 섬유 주위의 혈액을 심장으로 회귀시키는 부가효과가 있어서 이 삽입물에 의하여 혈액 순환이 지연

되는 영향은 거의 받지 않는다. 이 장치는 판상동맥 확장술이나 IABP 등에서 카테터를 삽입하는 방법과 같이 다리의 정맥을 통하여 삽입하여 체순환계의 혈류가 심장으로 돌아오는 대정맥계(하대정맥, 상대정맥, 우심방)에 위치시킨다(그림 7).

인공 폐의 문제점

혈액 응고의 문제는 외과적 방법으로 체내에 삽입되는 모든 기계적 장치들이 공통적으로 가지고 있는 심각한 문제점 중의 하나이다. 또한 환자는 삽입물에 대한 거부반응이 나타나지 않도록 면역억제제를 복용해야 하므로 새로운 질병에 걸릴 잠재적 가능성을 항상 가지고 있다. 그리고 수술 횟수를 줄이기 위하여서도 삽입물은 환자의 남은 일생동안 지속될 수 있는 내구성을 가져야 한다. 이러한 공통적인 문제점 외에 현 단계의 인공 폐에서 해결해야 할 문제점들은 다음과 같다.

- 1) 혈장 누출(plasma leakage)을 막거나 최소화시키고 초기의 실패를 막기 위한 섬유(fiber) 표면의 코팅법 개발
- 2) 서로 상반되는 출혈과 혈전을 피하기 위한 항응고 요법의 최적 수준 확립
- 3) 수주 또는 수개월 동안 이식되었을 때 심폐 계통과 진신에 미치는 영향의 구명

비록 이와 같이 해결해야 할 과제는 많이 있지만 공학적 기술은 오늘날 안전하게 인공호흡기를 사용할 수 있게 하였음을 상기해 볼 때 앞으로 신뢰할 수 있고 안전한 인공 폐의 출현은 충분히 기대할 수 있다. 인공 폐에 대한 향후의 연구는 이식형 인공 폐의 장점을 극대화시키는 방향으로 진행될 것이다.

인공 안구

인공 안구는 현재 크게 두 가지로 분류되고 있다. 첫 번째는 시력의 상승 기능은 없고 오로지 미용적인 관점에서 이식시키는 의안을 일컫고 두 번째는 뇌와 안구의 신경을 본떠서 만든 전자공학적 장치의 인공 눈을 말한다. 이 인공 눈은 현재 개발 중에 있지만 가까운 장래에 맹인들에게 시력을 되찾아 줄 것으로 기대되고 있다.

생-의안 안구 삽입물(The Bio-eye Hydroxyapatite Ocular Implant)

하이드록시아파타이트를 이용한 생-의안 안구 삽입물은 1980년대 초 Arthur Perry에 의해 고안되었다. 그는 설계에서 성공과 실패를 가르는 주요 물리적 변수를 찾아내고 “이상적인” 안구 보철물에 기초하여 생-의안을 설계하였다.

생-의안 안구 삽입물의 목표:

- 눈꺼풀 모양의 유지-삽입물은 시간이 경과함에 따라 눈꺼풀의 섬세한 근육을 손상시키지 않아야 한다.
- 경량화-삽입물은 아랫 눈꺼풀에 대한 압력을 최소화하고 장기간 이식한 환자에게서 일반적으로 나타나는 눈꺼풀 처짐을 줄일 수 있도록 가벼워야 한다.

- 다공성-삽입물은 안구 주위조직이 삽입물 내로 자라들어올 수 있어서 제자리에 고정시키고 움직임을 막을 수 있어야 하며 혈관이 자라들어와 감염에 저항할 수 있어야 한다.

- 진정한 융합-삽입물은 직근들(rectus muscles)의 모든 운동성이 전달되도록 직접적으로 융합되어야 한다.

- 생체적합성-삽입물은 안와조직에 생체적합성을 가지고 있어 삽입물 주위로 가성피막(pseudocapsule)이 형성되지 않도록 해야 한다.

삽입물 재료

최근에 산호의 몇몇 좋은 사람의 해면골과 거의 동일한 미세구조를 갖는 뼈대를 지니고 있음이 발견되었다. 다행스럽게도 이러한 산호의 종류들은 뼈의 단단한 부분을 이루는 무기물인 hydroxyapatite (HA)로 바꾸어 주는 화학적 성질을 지니고 있었다. 이 성질은 개조된 산호 삽입물이 면역체계에 걸리지 않도록 가능하게 해주었다. 산호와 인간의 뼈의 유사성은 연부 조직이 쉽게 삽입물로 자라 들어올 수 있게 하여 이를 고정한다. 자연적인 HA는 인간의 해면골의 소공 크기인 500 μ m와 잘 들어맞아 삽입물이 안와에 위치할 때 안와 주위조직과 완전히 융합되어 정상적 안구 운동을 가능하게 하고 기존의 합성 삽입물에서 나타난 부작용을 상당히 감소시킬 수 있게 되었다.

소아에서도 생-의안 삽입물이 가능한가?

그렇다. 생-의안과 같은 삽입물은 소아기에 이식되어야 한다. 3세에 안구의 체적은 성인이 되었을 때의 크기에 85%에 이르게 된다. 삽입물의 크기는 주위조직에 과도한 압력이 걸리지 않는 한도 내에서 최대한 크게 해야 한다. 이는 안와 모양을 유지하게 하고 성장을 촉진시키는 안와내 삽입물이 없는 경우 안면같이 정상적으로 자라지 않기 때문이다.

인공 눈-시력 향상을 위한 첨단 생전자공학의 적용

현재의 인공 눈의 기술은 사용자에게 외부 세계에 연관되는 빛의 점(phosphenes)의 인지를 가능하게 하는 전극 열(electrode array)의 개발에 중점을 두고 있다. 영상의 움직임 인지도하도록 하기 위해서는 카메라가 착용자의 동공의 움직임을 추적하여 영상을 포착해야 한다. 이는 눈의 전면에서 적외선 조도를 감지함으로써 가능할 수 있다. 이러한 눈-위치 감지는 영상 카메라의 방향을 조절한다[12]. 주 영상 카메라는 사용자의 시계 바로 옆에 위치하여 어느 방향으로든 회전할 수 있으며 외계의 영상을 포착하여 그 정보를 광섬유를 통하여 휴대하고 있는 신호처리 컴퓨터에 전송하게 된다(그림 8).

이와 같은 첨단 광선지장치를 활용하여 존스 홉킨스 의과 대학의 Wilmer Eye Institute에서 개발한 ‘약시 향상 시스템’(Low Vision Enhancement System, LVES)이 현재 유일하게 제품으로서 시장에 선보이고 있다. 이 시스템은 가변 초점과 대조도(contrast)를 제공하는데 신경적 자극을 이용하는 방법과는 다른 접근이다. 현재 개발중인 또 다른 연구로서 휴대용 전자광시력 향상 시스템(Portable Electroptic Vision Enhancement

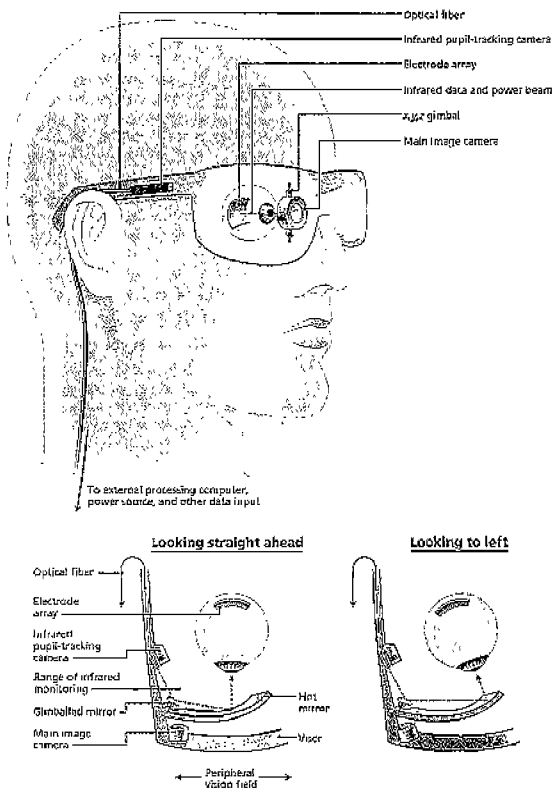


그림 8. 인공 눈의 모식도
Fig. 8. Schematic drawing of artificial eye

System)이 있다.

안구 삽입물

망막 삽입물(retinal implant)

눈으로 들어온 빛은 동공을 통과하고 망막을 통하여 간상 세포(rod cell), 원추 세포(cone cell) 등의 시각 감각기관(photo-receptor)에 도착하게 되는데, 여기에서 빛은 신경 신호로 변환되어 망막의 앞부분에 있는 신경절 세포(ganglion cell)로 전과 되게 된다. 그러므로, 인공 전자이식장치를 망막 바로 위에 위치 시키면, 복잡하고 충분하게 밝히지 않은 신호 처리가 일어나는 부분의 바로 앞부분으로 시각 신호를 전달할 수 있게 된다 [13].

MIT와 Harvard에서 개발된 이 인공 이식장치는, 안경테에 달린 카메라로부터 신호를 받아 망막 위의 여러 전극에 신호를 전달하는 여러 개의 포토다이오드(photodiode)로 구성되어 있다. 시신경에 전달되는 전자 신호는 헤어브러쉬 모양으로 배열된 전극과의 접촉을 통해, 카메라에서 측정된 이미지와 똑같은 모양을 가지게 된다: 만약, 예를 들면, 글자 H가 카메라로 보여지게 되면, 접촉하고 있는 전극들은 H와 같은 모양으로 자극하게 된다(그림 9).

지금까지, MIT-Harvard 인공 이식장치는 단지 토끼에서 시험적으로 시도되었지만 향후 5년 내에 사람에게 시험할 것을 계획하고 있다. 대뇌 피질과 같은 시각 계통의 깊은 곳에 삽입되는 삽입물과 달리 이 장치는 안과 수술의 표준 기술을 이용하여 망막에 부착시킬 수 있다는 장점이 있다. 망막의 손상이나 기능 저하를 복원하려는 여러 가지 다른 시도들이 그리 성공적이지 못하므로, 이러한 전자 인공 이식 장치가 손상된 망막의 시력을 되찾게 하는 최선의 희망으로 여겨지고 있다.

대뇌피질 삽입물(cortical implant)

또 하나의 흥미 있는 안구 삽입물로 맹인의 시각 회복을 목적으로 뇌의 시각 피질에 전극 열을 삽입하는 연구가 진행중이다. 유타 대학의 신경 과학 Moran 실험실에서 이러한 전극과 시각 피질에 있는 개개의 신경세포와 직접 연결되는 장치를 개발하고 있다[14]. 이 장치는 실리콘 전극 열로 이루어져 있고 비록 제한적이지만 심한 시력 손상자에게는 유용한 시각적 정보를 복원해 줄 수 있을 것으로 기대되고 있다.

이 장치는 눈에 보이는 장면을 영상 신호로 바꿔 주는 영상 부호기, 신호 처리 회로 및 이식된 전극 열(electrode array)로 신호를 전달하는 장치로 구성된다. 두개골을 가로지르는 신호의 전달은 피부를 직접 통과해서 전달하는 방법도 있고, 무선(RF, Radio-Frequency)으로 전달하는 방법도 있다(그림 10).

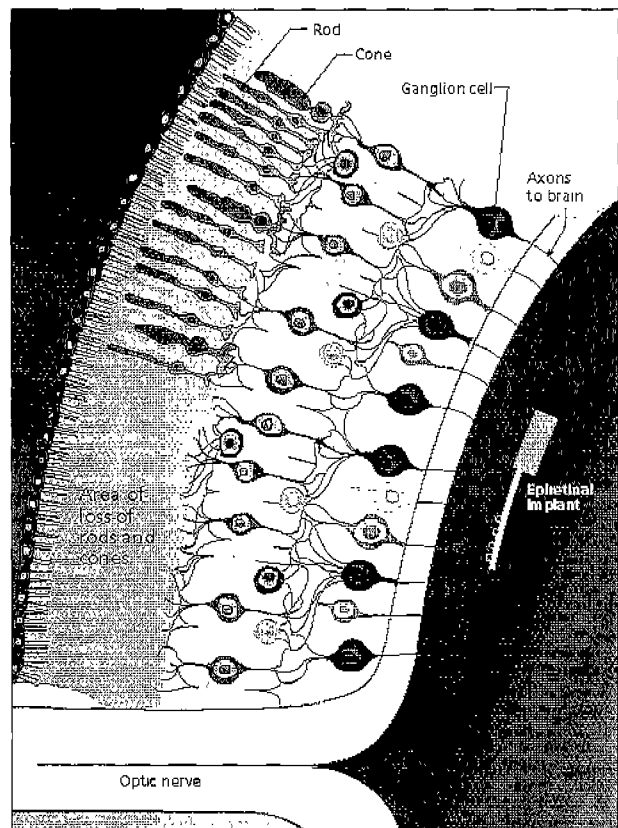


그림 9. 망막 삽입물의 이식 모식도
Fig. 9. Schematic showing of implanted retinal implant

현재까지는 비록 시각 신경계와 뇌의 시각 담당 부분에서의 복잡한 병렬 신호처리에 대해서는 많이 밝혀지지 않았지만, 급속히 발전하고 있는 광 센서와 신호처리 기술 등을 고려해 볼 때 이 분야 역시 가시적인 결과를 기대할 수 있으리라 생각된다. 전자 장치와 컴퓨터 신호처리를 이용하여 ‘약시’로 고통받고 있는 사람들을 위한 최초의 인공 눈이 2010-2020년 사이에는 출현될 것으로 예측하고 있다[12].

인공 신장

혈액 투석의 원리는 1913년에 토끼의 순환 혈액을 통하여 최초로 입증되었다. 이 후 1943년에 네덜란드의 Dr. Willem J. Kolff에 의해 사람에게 사용할 수 있는 최초의 인공 신장이 개발되었다. 혈액 투석은 신부전으로 고통받는 환자들을 치료하는데 이용되었으나 최대의 결점은 거름되는 혈관내의 접근으로 감입된 위험이 높다는 점이다. Scribner의 그룹이 환자의 혈관에 장기간에 걸친 간헐적 접근을 가능하게 하는 동정맥 션트(arteriovenous shunt)를 개발하는데는 이후 15년이 걸렸다 [15]. 그 이후 신장 질환의 치료를 위한 혈액투석은 의학분야에서 일반적으로 사용되어, 현재 혈액투석을 받으며 10년 이상 살아있는 환자들이 수천 명에 이르고 있다. 혈액 투석이 가지고 있는 문제는 일주일에 2, 3일의 처치가 필요하며 1회에 4시간에서 6시간이 걸린다는 점이다. 또한 환자들은 엄격한 식이요법을 따라야하며 비타민 제제로 보충해야 된다.

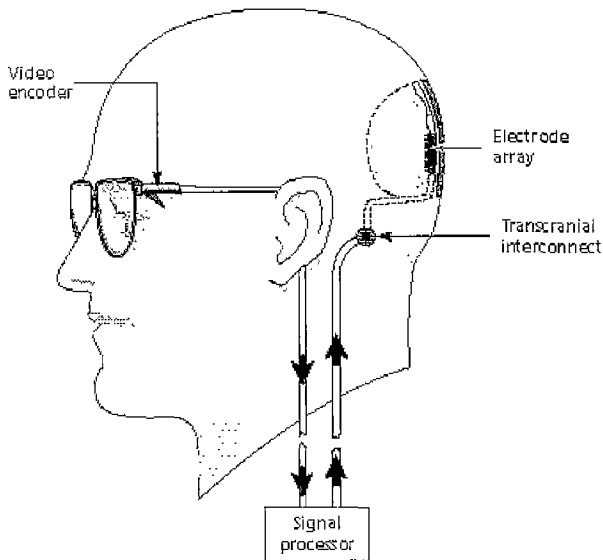


그림 10. 대뇌피질 삽입물 장치의 모식도
Fig. 10. Schematic drawing of cortical implant

인공 신장의 문제점

초기의 인공 신장과 혈액 투석이 가진 큰 문제점은 큰 주사바늘을 사용하여 신체로부터 혈액을 반복적으로 뽑아내야 한다는 것이었다. 기술이 발달함에 따라 동정맥 션트(shunt)가 고안되어 정맥의 집근성은 용이하게 되었다. 현재 혈액 투석방식의 인공신장이 지닌 최대의 문제점은 기계의 복잡성과 크기, 기계 작동에 투입되는 경비와 시간, 기계의 생체적합성 등이다. 혈액 투석으로 30년 이상 생명을 유지해 온 사람들은 많지 않다. 이들에게는 체중감소가 나타나며 노화가 빨리 찾아 오는 것으로 보고되고 있다[16]. 혈액 투석은 좀 더 개선되어야 하지만 연구자들은 아직도 여전히 해결방안을 찾고 있는 실정이다. 생체적합성의 문제는 혈액이 투석기로 들어가고 막에 의해 여과될 때 일어나는데 개량된 셀룰로오스는 투석을 위한 primary membrane으로 20년 이상 사용되어 왔다. 최근의 연구는 막으로서 사용하기 위한 새로운 물질을 찾는 대신 셀룰로오스 막의 향상에 초점을 맞추고 있다. 대부분의 연구는 막 표면이나 또는 거대 고분자에 기능적 그룹을 추가하는 방법으로 이루어지고 있다 [17].

또 다른 형태의 투석 방법은 착용형 인공신장으로 생각할 수 있는 Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)이다. CAPD는 투석과정이 계속적으로 일어나며 환자의 복막강내에서 이루어진다. 이 경우 환자가 움직일 수 있으며 식이요법이 덜 엄격하다는 장점이 있는 반면 많은 단점을 가지고 있다. 환자가 투석액에 비록 세심한 주의를 기울이지만 복막염과 복막염의 위험은 매우 큰 문제이다. 환자는 매 4시간마다 세신한 주

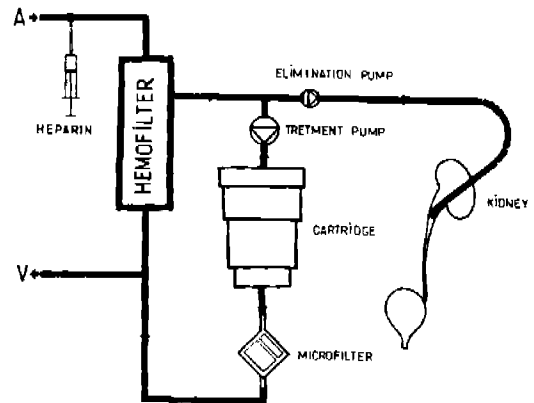


그림 11. Murisasco의 착용형 혈액여과 시스템
Fig. 11. Murisasco's wearable sorbent regeneration of hemofiltrate

의를 기울여 투석액을 약 30분 동안 교환해야 하므로 생활의 지속성이 방해될 받게 되고 이에 지친 나머지 다시 혈액 투석으로 돌아가는 경우가 많다. 상당량의 단백질이 때 교환시 투석액을 통해서 유출되고, 때로는 충분한 투석이 되지 않는 경우도 있으며 고지혈증이 자주 나타난다. 게다가 복막강에 투석액이 있으므로 신체의 이미지에도 영향을 끼치고 있다.

착용형 인공 신장(Wearable Artificial Kidney : WAK)

보다 정상적인 생활을 영위하고자 하는 필요성에 의해 착용형 인공신장은 이미 오래 전부터 개발이 진행되어 왔으나 현재까지 만족할 만한 결과가 나오지는 않고 있다. 착용형 인공신장은 전통적인 인공신장의 방식을 발전시킨 착용형 혈액여과 시스템(Wearable Hemofiltration Systems), 착용형 혈액투석 시스템(Wearable Hemodialysis Systems), 착용형 복막투석 시스템(Wearable Peritoneal Dialysis Systems) 등으로 개발되고 있다.

Wearable Hemofiltration Systems

현재 두 종류의 혈액여과 시스템이 환자에게 사용되고 있다. Neff 등은 혈액필터(hemofilter)를 환자의 전완부에 부착하여 이를 동정맥 선트에 연결하는 시스템을 개발하였는데[18] 평균 청소율(clearance)은 5ml/min이며 하루에 16시간 동안은 과여과 손실액을 보충하기 위하여 시간당 500ml 정도의 투석액을 경구로 복용해야 한다. Serum urea nitrogen은 불충분한 단백질의 흡수에 기인하여 낮은 편으로 보고되고 있다.

Muriasco 등이 개발한 시스템의 모식도가 그림 11이다. Scribner shunt를 이용하였고 항응고제로서 단지 heparin만을 사용하였는데[19, 20], 혈액응고 문제로 많은 양의 투입이 요구되는 단점이 있다. 표 2에 이들 두 시스템을 비교하였다.

Dr. Shapiro에 의하여 흡수제 혈액여과(sorbent hemofiltration)는 정기적인 혈액여과와 같은 장점이 있음이 15주에 걸친 연구로 증명되었다[21]. 이 방식은 Henderson 등에 의하여 양에서의 실험이 진행되었으나 사람에게는 적용되지 않았고 문제점은 sodium과 hydrogen의 균형을 맞추기가 힘들었다는 점이다[22].

Wearable Hemodialysis Systems

Kolff 등에 의해 개발된 착용형 혈액투석 시스템은 무게가 6-8파운드에 이르고 환자의 목 수위에 설치하도록 고안되었다. 이는 혈액 시스템(blood system)과 투석물 시스템(dialysate system)의 두 개의 시스템으로 이루어진다. 혈액 시스템에서, 혈액은 팔의 주사바늘에서 출발하여 펌프로 흘러든다. 펌프는 혈액을 밀어내어 독성 물질의 제거를 위한 투석기를 지나게 한 후 다시 몸 속으로 보내는 역할을 한다. 투석물 시스템에서 투석액은 투석기로 흘러 들어와 혈액으로부터 독소 혼합물을 흡수한다. 투석기를 통과한 투석액은 화학적 세거기(chemical removal canister), 축식기(accumulator), 과여과 집적기(ultrafiltrate collector), 그리고 진공 조절기(vacuum regulator)를

차례로 지나 다시 투석기로 돌아간다. 불행히도 요소(urea)에 대한 이상적인 흡수제는 없기 때문에 환자는 단지 15분 정도의 이동성을 가질 수 있고 다시 20리터 탱크에 재연결해야 한다. 이 유형의 또 다른 문제는 시스템을 항상 착용하기 때문에 항응고제를 지속적으로 복용해야 한다는 점이다. 만일 복용하지 않으면 채 5일이 되기 전에 혈액 여과 시스템이 문제를 일으키게 된다. 지속적인 항응고 요법으로 야기되는 잠재적 위험으로 만일 우연한 사고가 발생하였을 때 심각한 출혈이 나타날 수 있다.

표 2. 혈액여과기방식의 착용형 인공신장

Table 2. Wearable hemofilter

Conditions	Neff	Muriasco
Access	Arteriovenous shunt Forearm	Scribner Forearm
Hemofilter	Amicon 0.2m	Amicon 0.2m Hospal 0.5m
Filter life	2 days (estimated)	5 days
Anticoagulants		
Heparin	500U/hr	30 U/kg/hr
Warfarin sodium	2.5mg/2 days	
Cyproheptadine HCl	4mg three times per day	
Replacement fluid	Modified Acetate Dialysate Oral-500ml/hr/16 hr day	
REDY cartridge		250 g every 8 hr
Urea clearance	5ml/min(8ml./min/16hr)	9.5ml/min

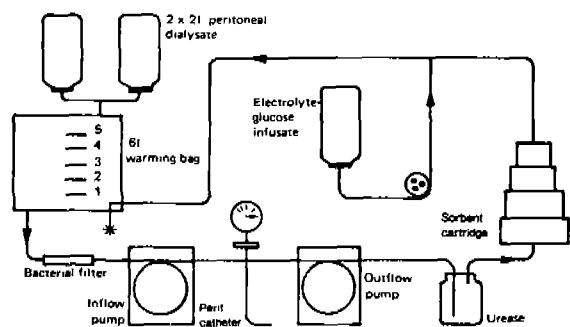


그림 12. 착용용 복막투석 시스템의 구성도
Fig 12. Sorbent regeneration of peritoneal dialysate

Wearable Peritoneal Dialysis Systems

항응고제에 관련한 문제를 탈피할 수 있는 방식으로 착용형 복막투석 시스템(peritoneal dialysis system)이 있다(그림 12). 복막으로 접근하기 때문에 환자는 항응고제를 사용할 필요가 없

다. 이에 착용 시스템으로 개발하기 위해서는 사용한 투석물은 반드시 재생될 수 있어야된다. 현재 유일하게 상품화에 성공한 투석물 재생 시스템으로 REDY sorbent system이 개발되어 있다. 이러한 착용형 복막 투석 시스템은 투석액의 유량을 높일 수 있어서 전통적인 CAPD보다 요소 독소의 제거율을 높일 수 있고 재생된 투석액의 pH 또한 거의 중성에 가깝고 환자의 요소로부터 재생한 중탄산염(sodium bicarbonate)을 함유하고 있다. 사용한 흡수체 카트리지를(sorbent cartridges)를 교환하는 데는 단지 몇 분으로 충분하며 카트리지를 회로는 혈액 필터에 의해서 복막액과 분리되어 있기 때문에 CAPD 보다 복막염의 위험도가 낮은 것이 장점이다[23]. 또한 단백질은 혈액 필터를 통과할 수 없기 때문에 단백질 손실에 대한 문제를 해결할 수 있다.

인공 간

간은 생체의 여러 독성 대사 산물을 분해하여 생체를 유지하는데 필수적인 여러 물질을 만들어내는 복합적인 기능의 장기이다. 간 기능의 60% 이상을 상실하게 되면 정상적인 간의 기능을 잃어버리고 간부전이 오게 되어 정상적인 대사의 균형을 상실하고, 더 이상 중요 대사물을 생산할 수 없을 뿐만 아니라 독소가 체내에 쌓이게 되어 다른 장기들마저 정상 기능을 잃어버리게 된다[24]. 이러한 간 질환에 대해 과거에는 혈액투석 방법을 이용하여 체내의 독소를 제거하려는 시도가 있었다. 그러나 이러한 방법은 단지 독소의 제거에 의한 일시적인 호전 효과만 나타내었을 뿐 간의 다른 여러 가지 필수 기능을 대체하지 못하여 증상을 완전히 회복시킬 수 없었다. 현재에는 정상적인 간 기능을 회복할 때 까지 필수적인 간 기능을 제공하거나 장기 이식을 위한 가교로서의 기능을 제공해 주기 위한 장치들의 개발이 활발하다. 최근에 이르러 간 세포 이식과 인공 간 시스템으로 간 기능 장애에 대한 극복의 해답을 찾으려고 하고 있다. 간 이식에 있어서의 또 다른 가능성으로 태아조식이나 활성 유전자를 삽입하여 간 기능을 재생하도록 하려는 시도도 있다[25].

간세포의 이식(Hepatocyte transplantation)

간 기능이 손상된 환자에 대한 간의 이식에는 간 전체를 이식하는 방법과 간 세포 일부를 이식하는 두 가지 방법이 있다. 간 세포를 이식하는 방법은 장기 전체의 이식에 비하여 훨씬 간단할 뿐만 아니라 다른 많은 장점을 가지고 있다. 예를 들어, 장기 전체를 구하는 것에 비하여 건강한 간세포를 구하는 것이 훨씬 쉬운점 등이다. 장래에는 친구들이나 친척들이 이식을 위하여 적은 양의 간세포를 기증할 수 있을 것이며 기증된 간 하나로 한 사람이 아닌 여러 사람의 치료를 위하여 사용될 수 있을 것이다. 또한 전체의 장기와는 달리 세포들은 차후에 사용하기 위하여 보존될 수도 있다[25]. 이와 같은 방법으로는 소량의 간 세포를 비장이나 복막내에 주입하여 이식하는 방법이 주로 쓰이고 있다. 간 세포의 손쉬운 수송과 심장에 필요한 적당한 장소

에의 부착, 면역 억제작용의 해결 등을 위해 미세운반체(microcarrier)와 미세캡슐화(microencapsulation) 방법이 연구되고 있다.

간세포의 비장내 이식(Intrasplenic Transplantation)

소량의 분리된 간 세포를 비적수(splenic pulp)로 주입하면, 간 세포는 splenic red pulp에 부착되어 성장하여 hepatic cord와 sinusoid를 형성하게 된다. 이러한 방식은 Splenic white pulp에서는 간세포의 분열이 일어나지 않고, 주입된 간 세포가 간이나 혈관계로 빠져나가 성장에서 실패할 수 있다는 단점이 있다. 그리고 장기간의 면역 억제 치료가 필요하게 되고, 결정적으로 비장에서는 간 기능 회복을 위해 필요한 만큼 충분한 간 세포들을 수용할 수 없다는 한계가 있다.

간세포의 복막 이식(Intraperitoneal Transplantation)

이러한 방식에서는 미세운반체(microcarrier), 미세캡슐화(microencapsulation) 기술이 사용되는데, 간 세포를 복막 내로 이식하게 되면, 보다 성공적인 결과를 얻을 수 있다. 실제로 심각한 간 질환을 가지고 있는 여러 동물 모델의 경우에서 전체적인 간 기능을 회복할 수 있는 가능성을 확인한 실험들이 있다.

미세운반체(microcarrier)와 미세캡슐화(microencapsulation)

효과적인 간 세포 수송과 간 세포의 정착을 위해 미세운반체 기술이 쓰이고 있다. 미세운반체는 적은 부피로도 비교적 많은 표면적을 가지게 되어, 이러한 미세운반체를 이용하면, 많은 양의 간 세포의 경우에서도 효과적인 수송을 할 수가 있다(그림 13). 그러나 이러한 미세운반체를 통한 수송은 간 세포를 외부 환경에 그대로 노출하기 때문에 면역 반응을 일으킨다는 단점이 있다. 그래서 미세운반체 기술로부터 미세캡슐화 기술이 발전되었다. 일반적으로 반투과성의 얇은 막으로 간 세포를 구형으로 둘러싸게 된다. 캡슐의 내부에는 간 세포 뿐만 아니라, 다른 생물학적 활성 물질을 채워넣어 간 세포의 성장에 직접적인 효능을 높일 수도 있다. 일차적으로 캡슐의 구성 물질은 밖으로 새어나오지 못하고, 항체나 대식세포와의 접촉과 같은 면역 반응은 막으나 외부 환경과의 자유로운 상호작용은 유지되게 된다

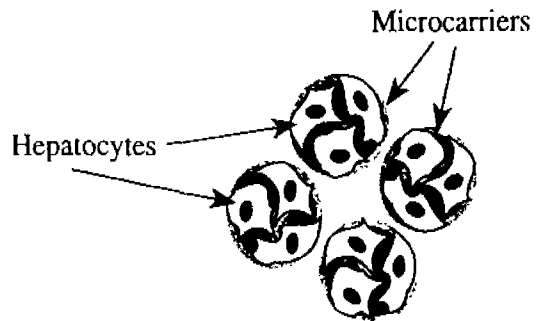


그림 13. 미세운반체에 부착된 간세포
Fig 13. Microcarrier-attached hepatocytes

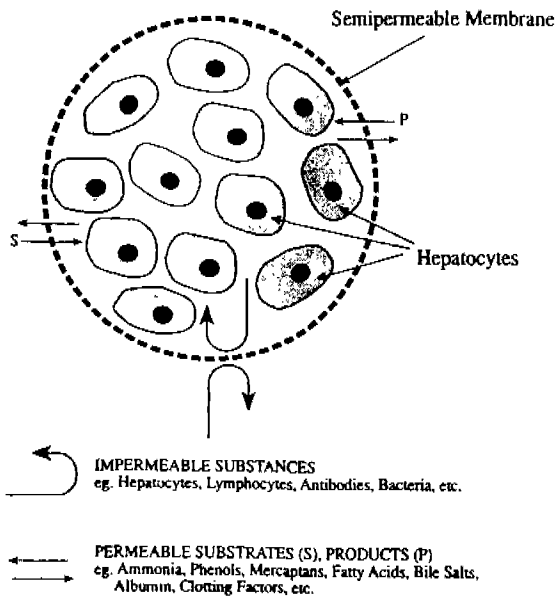


그림 14. 간세포의 미세캡슐화 모식도
Fig. 14. Microencapsulated hepatocyte

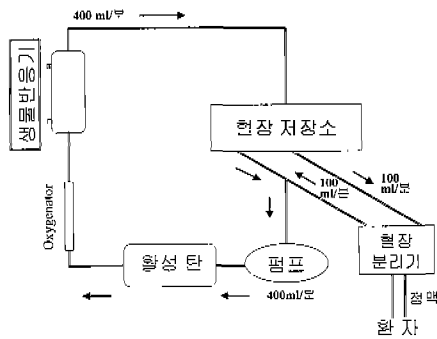


그림 15. 인공간 시스템의 구조
Fig. 15. Structure of Hepatic support system(그림 14). 이러한 미세캡슐화 기술을 사용하게 되면, 다른 면역 억제제가 따로 필요가 없게 되는 것이다.

Hepatic Support System

급성 간 질환 환자의 경우나 기증자의 간이 미처 준비되지 못한 경우, 간 이식이 실효를 거두지 못할 것이라고 판단되는 환자, 그리고 보다 안정적인 간기능을 보장하기 위해 체외 간 보조 장치(인공 간 시스템)가 개발되고 있다(그림 15). 인공 간 시스템에서는 사람의 간 세포를 단일층(monolayer)이나 다원형의 구상체(spheroid)형태로 배양하게 되는데, 단일층에 비해 구상체 형태로 배양된 간 세포들은 서로 간의 상호 작용이 더 용이하여 더욱 우수한 간 특이 기능을 보였으며, 생존력 또한 더 좋은 것으로 증명되었다[26, 27]. 현재에는 간 내에 Bx-

tracellular matrix로 존재하는 collagen이 간 세포의 기능에 중요한 역할을 하기 때문에 collagen gel을 첨가한 spheroid 배양이 시도되고 있다.

간 세포 배양을 위한 생물반응기(bioreactor)에는 여러 가지가 있으나 현재 임상실험 중인 것은 hollow fiber module (HFM)이 유일하다. hollow fiber module은 혈액 투석 시스템에 기초하고 있는데, 신장에서의 오랜 경험을 바탕으로 하여 정립한 순환 역학과 세공(pore)의 크기에 따른 분자 이동률의 결과를 이용하고 있다. 이러한 hollow fiber 방식에서도 미세운반체, 미세캡슐화 기술을 사용하여 그 성능을 향상시키고 있다. capillary hollow fiber membrane을 사이에 두고 배양한 간세포 및 배양액과 혈류를 분리하여 면역반응으로부터 보호하면서 간기능을 충족할 수 있도록 고안되어 있다.

그러나 이러한 hollow fiber module에서도 결정적인 한계가 있다. 첫째는 capillary hollow fiber의 표면적과 세공 크기에 따른 solute transport의 한계가 생기게 되는 것이다. 미세운반체를 이용하거나 spheroid suspension을 형성하여 표면적을 최대한 넓게 유지하거나, 세공 크기를 넓게 하여 solute transport를 향상시키는 방법이 연구되고 있다. 두 번째 한계로는, 이러한 생물반응기를 통하여 공급된 간 세포의 수가 간부진 환자에서 간기능을 대체할 수 있을 정도로 충분하지 않다는 것이다. 간 절제술의 경우에 간 부전을 예방하기 위해 필요한 간 세포의 수는 정상 간 세포의 10-30% 가량의 간이 확보되어야 한다[28]. 정상 간이 2×10^{11} 개의 세포로 이루어져 있고 최소 20% 이상을 확보해야 한다고 가정하면, 4×10^{10} 개의 간 세포가 필요하다고 할 수 있을 것이다. 현재의 기술로 hollow fiber module에 간 세포를 배양할 경우 최대 spheroid suspension 방법으로 ml 당 5×10^6 개의 간세포를 배양할 수 있기 때문에, 4×10^{10} 개의 살아있는 간세포를 확보하려면 800ml 가량의 Extracapillary space(ECS) volume을 제공하는 생물반응기가 필요하다는 결과가 나온다. 현재의 결과로는 Watanabe 등이 임상 1상 실험에서 200cc Extracapillary space(ECS) volume에 5×10^9 개의 간세포를 배양하였다는 결과가 있다[29]. 이보다 더 높은 농도의 배양이나 대용량의 hollow fiber module의 개발이 위의 한계를 극복할 수 있을 것이다.

간 세포 이식에 있어서의 미래 연구 방향은 첫째로 태아의 간 조직을 이용하는 것이다. 조직 친화성을 쉽게 획득할 수 있어서 면역 억제제가 필요 없다는 장점이 있으나 윤리적인 문제를 가지고 있다. 둘째로, 폴리머 뼈대 구조체를 이용하여 간 선체를 만들어 내는 시도이다. 세 번째로는, 결합이 있는 간 세포에 기능적인 유전자를 삽입하는 유전자 치료법이 대안이 될 수도 있을 것이다.

인공 간 시스템에 있어서는 시스템의 순환상치, 순환 속도, 관류(perfusion)액에 대한 연구를 통해 혈액 응고를 피하면서 간 세포에 대한 효율적인 산소와 영양 물질의 공급 방법이 개발되어야 할 것이다. 그리고 간 세포들이 독소 제거기능 보다

는 대사 기능을 주로 담당할 수 있도록 하여, 간 세포의 생존 기간을 향상시키기 위하여, 생물반응기(bioreactor) 이전 단계에 독소 제거에 전담하는 장치의 설치에 대해서도 여러 연구가 필요할 것이다.

맺는 말

미국을 비롯한 일본, 유럽 등 선진 각국이 인공장기에 관한 연구, 개발을 활발히 진행하며 첨단 기술의 인공장기를 하나씩 임상 적용하고 궁극적으로는 상용화를 이루고 있는 반면, 국내의 인공장기에 관한 연구는 대학이나 정부 출연 연구소를 중심으로 연구에서 머무르고 있는 실정이다. 또한 다양한 종류의 인공장기에 대하여 상당한 연구개발 투자가 이루어지고 있는 선진국의 현실에 비하면 국내의 현실은 상당한 격차로 낙후되었다고 볼 수 있다. 의료기기는 단순한 시장성의 가치 외에도 국민의 건강과 생명을 다루고 있다는 점을 고려할 때 이제까지 연구 개발된 각종 의료기기 및 인공장기의 상용화에 대한 노력이 이루어져야 할 것이다. 아직까지 전세계적으로 완벽한 장기가 개발되지 못하고 있으며 이러한 인공장기의 개발은 첨단 과학의 결정체이자 연관 학문의 동시 발전을 이끌어 낸다는 점과 고부가가치 산업임을 비추어 볼 때 의학적 및 공학적 뿐만 아니라 산업계의 모든 관련 연구자와 실무자들이 뜻을 모아 첨단 의료기술의 인공장기를 우리 손으로 만들어서, 삶의 질적 향상과 생명 연장의 혜택을 우리 국민들에게, 더 나아가서는 전 인류에게 나눠주게 되는 날을 기대해 본다.

참 고 문 헌

1. Myers, G.H. and V. Parsonnet, "Engineering in the Heart and Blood Vessels, New York": John Wiley and Sons, Inc., 1969
2. Longmore, D, Spare-Part Surgery: "The Surgical Practice of the Future, New York": Doubleday Science Series Doubleday & Company, Inc., 1968
3. Gibbon JH, "Application of a heart and lung apparatus to cardiac surgery" Minn Med. 1954; 37: 171-180
4. Kantrowitz A et al. "Initial clinical experience with the intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock" JAMA, 1968; 203: 113-118
5. Felix Unger. Assisted Circulation 3, Springer-Verlag, 1989; 74-85
6. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA, "Medical Progress: Implantable Left Ventricular Assist Devices" NEJM, 1998; 21: 1522-1533
7. Boujoukos AJ, Martich GD. "Mechanical Circulatory Assist Devices" JICM. 1996; 11: 23-36
8. Hunt SA, Frazier OH, "Mechanical Circulatory Support and Cardiac Transplantation" Circulation, 1998; 97: 2079-2090
9. Kolobow T L, Gattinoni T, Tomlinson D, White J, et al., "The Carbon Dioxide Membrane Lung (COML): A New Concept" Trans American Society of Artificial Internal Organs, Vol 23, 1977, pp. 17-21
10. Ultman, J.S. Development of an Implantable Artificial Lung. [Online] <http://gibbs.che.psu.edu/faculty/ultman/research.html>, 1996
11. Vaslef, S.N., Cook, K.E., Leonard, R.J., Mockros, L.F., Anderson, R.W. "Design and Evaluation of a New, Low Pressure Loss, Implantable Artificial Lung". American Society of Artificial Internal Organs Vol 40, No. 2., 1994
12. Dagnele G, and Massof R, Toward an Artificial Eye. [Online] <http://www.institute.ieee.org/publicaccess/9605vis2.html>, 1996
13. Wyatt J, and Rizzo J, Ocular Implants for the Blind. [Online] <http://www.institute.ieee.org/publicaccess/9605teaser/9605vis5.html>, 1996
14. Normann R, Maynard E, Gullory S and Warren D, Cortical Implants for the Blind. [Online] <http://www.institute.ieee.org/publicaccess/9605teaser/9605vis6.html>, 1996
15. Chang TMS, Hemodialysis, Artificial Kidney, Artificial Liver, and Artificial Cells, New York: Plenum Press, 1978
16. Shaldon, Stanley and Darl Martin Koch, "Biocompatibility in Hemodialysis: Clinical Relevance in 1995" Artificial Organs, Vol. 19, No.5, 1995, pp.395-397
17. Vienken J, Diamantoglou M, Hahn C, Kamusewitz H, Paul D. "Considerations on Developmental Aspects of Biocompatible Dialysis Membranes". Artificial Organs, Vol. 19, No. 5, 1995, pp.398-406
18. Neff MS, SajaDi S, Slifkin R, "A wearable artificial glomerulus" Trans Am Soc Artif Intern Organs, vol. 25, pp. 71-73, 1979
19. Murisasco A, Reynier JP, Ragon A, et al, "Continuous arterio-venous hemofiltration in a wearable device to treat end-stage renal disease" Trans Am Soc Artif Intern Organs, vol. 32, pp. 567-571, 1986
20. Murisasco A, Baz M, Boobes Y, et al, "A Continuous hemofiltration system using sorbents for hemofiltrate regeneration" Clin Nephrol, vol. 26, pp. 53-57, 1986
21. Shapiro WB, Schilb TP, Porush JG, "Sorbent recycling

- of ultrafiltrate in man: A 45-week crossover study*" Clin Nephrol, vol. 26, pp. 47-52, 1986
22. Henderson I.W, Parker HR, Shroeder JP, Frigon R, Sanfelippo MI., "Continuous low flow hemofiltration with sorbent regeneration of ultrafiltrate" Trans Am Soc Artif Intern Organs, vol. 24, pp. 178-184, 1978
 23. Roberts, Martin. "Wearable Artificial Kidneys for Continuous Dialysis" American Society of Artificial Internal Organs, Vol.39, No.2., 1993
 24. Gislason GT., Lobdell DD., Kelly JH., and Sussman NL. "A Treatment System for Implementing an Extracorporeal Liver Assist Device" Artificial Organs, Vol 18, No. 5., 1994, pp. 385-389
 25. Dixit V. "Development of a Bioartificial Liver Using Isolated Hepatocytes" Artificial Organs, Vol. 18, No. 5, 1994, pp. 371-384
 26. F. J. Wu, J. R. Friend, A. Lazar, H. J. Mann, R. P. Rimmel, F. B. Cerra, and W.S. Hu, "Hollow fiber bioartificial liver utilizing collagen-entrapped porcine hepatocyte spheroids" *Biotech. Bioeng.* Vol.52, 34-44, 1996
 27. Nyberg SL, Shirabe K, Peshwa MV et al. "Extracorporeal application of a gel-entrapment, bioartificial liver: demonstration of drug metabolism and other biochemical functions" *Cell Transplant* 1993; 2: 441-52
 28. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. "Human liver regeneration after major hepatic resection: a study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis" *Ann Surg* 1987; 206: 30-39
 29. Watanabe, Frederick D, Mullon, et al, "Clinical Experience With a Bioartificial Liver in the Treatment of Severe Liver Failure: A Phase I Clinical Trial" *Annals of Surgery*, 225(5): 484-494, May 1997