

의료용 중공섬유

김재협[†] · 박수민¹

1. 서 론

과학의 눈부신 발달에 따른 성과로 최근 자기치유력을 잃은 장기의 기능을 인공적으로 대행하려는 시도가 늘고 있고 이에 따라 인간 수명의 연장이 가능한 수준으로까지 발전이 되었다. 세포와 막(membrane)으로 구성된 신체 조직들은 각각 독특한 기능들을 가지고 생명을 유지하고 있으며 조직들에 이상이 생겨 생체의 자기복원력이 상실될 경우 첨단의료기기와 같은 인공적 수단에 의존할 수밖에 없게 된다. 따라서 첨단 의료기기는 다른 공산품에 비해 고부가가치 제품으로 매우 유망한 연구분야로 평가되고 있으며 또한 일정 환자수의 상존으로 수요가 안정되어 있으며 의료보험의 확대 실시로 수요는 확대 추세에 있다.

대부분의 순환기계 의료용 기기들은 주로 중공섬유막(hollow fiber membrane)을 적용하고 있으며 이 분야의 중공섬유막은 혈액적합성이 우수한 소재이어야 한다. 중공섬유막은 길이방향으로 속이 비어있는 원통모양의 형태이며 표면에 분리역활을 하는 분리활성층이 존재하고 이를 지지하면서 유체저항을 최소화시키는 다공성 지지체로 이루어져 있는 비대칭성 구조가 대부분이며, 또한 단위체적당 표면적이 매우 넓은 형태적인 장점으로 인해 의료분야뿐 아니라 각종 분리, 정제공정에 활발하게 적용되고 있는 추세이다. 예를 들면 정밀여과막(micro filtration membrane), 한외여과막(ultra filtration membrane), 역삼투막(reverse osmosis membrane), 기체분리막(gas separation membrane) 등의 물질분리 및 정제공정

에 광범위하게 적용된다[1-3].

정밀여과용 중공섬유막은 주로 현탁액이나 에멀전 농축, 무균처리, 초순수 제조공정의 전처리 및 최종 use-point filter, 각종 수처리 전처리 filter 등으로 사용되며 기공크기는 0.05~10 μm 수준으로 압력차이에 의해 물질분리가 이루어진다. 한외여과용 중공섬유막은 초순수 제조, 배수처리, 전착도로 회수, 각종 유기성분의 회수 등에 널리 적용되고 있으며 국내 일부 회사에서 국산화를 성공하였고 이를 정수기나 용수처리 분야에 적용시켜 시장에 판매되고 있다. 기공크기는 1 nm~0.05 μm 수준으로 압력차이에 의해 물질분리가 이루어진다. 역삼투용 중공섬유막은 해수담수화나 초순수제조, 폐수처리, 식품분야에서의 농축, 정제공정 등에 사용되고 기공크기는 1 nm 이하 수준으로 막과 분리물질의 물리화학적 친화력 및 압력차이에 의해 물질분리가 이루어진다. 기체분리용 중공섬유막은 최근에 활발히 개발되고 있는 막으로써 산소부화, 질소부화 등 각종 기체들의 분리에 적용하는 추세이다. 분리과정은 막과 기체간의 물리화학적 친화력에 의해 주로 결정이 되며 분자쇄 사이의 free volume이 투과경로가 된다.

이상과 같이 중공섬유막은 여러 분야에 널리 적용이 되고 있고 특히 의료분야에서의 중공섬유막의 비중은 매우 크다고 할 수 있다. 의료분야에 있어서 대표적인 것은 인공신장 혈액투석기와 인공심폐기 등이며, 특히 인공신장용 혈액투석기(hemodialyzer)에 중공섬유막이 가장 큰 비중을 차지하고 있어 멤브레인 중에서도 가장 큰 시장 규모를 형성하고 있다. 이외에도 혈액여과기(hemofilter), 혈액투석여과기(hemodiafilter), 혈장분

Hollow Fibers for Medical Application / Jae Hyup Kim[†] and Soo Min Park¹

[†](주)코오롱 경산공장 멤브레인생산그룹 과장, (712-830) 경북 경산시 진량면 부기동 345, Phone: (053)850-2061, Fax: (053)850-2069, e-mail: jaehyup@mail.kolon.co.kr

¹부산대학교 응용화학공학부 교수

리기(plasma separator), 혈장분획기(plasma fractionator), 막형 인공심폐기(membrane blood oxygenator), 치료용 산소부화기(oxygen enrichment) 등에도 널리 적용이 되고 있다. 또한 의료 및 제약분야에서 무균수 및 pyrogen-free수 등의 의료용수 정화분야에도 적용이 되고 있다[4-8]. 이에 본고에서는 의료분야에 적용되는 중공사막의 적용사례를 중심으로 최근의 연구개발 동향과 미래의 발전 방향에 대해서 알아보려고 한다.

2. 의료용 중공섬유막의 제조방법

최근 중공섬유막의 제조기술의 급속한 발전으로 인해 각종의 소재를 활용한 다양한 분리특성을 가진 중공섬유막이 제조되고 있고 또한 각종 분야에 최적의 중공섬유막을 제조하기 위한 노력이 지속적으로 이루어지고 있다. 중공섬유는 섬유산업에서 섬유의 벌키성을 높이고 중량을 가볍게 하기 위해 개발한 기술로 보온재료로 많이 사용되었으나 단위체적당 표면적이 넓은 장점으로 인해 분리막 분야에서 중공섬유 형태로 제조를 하게 되었다. 중공섬유막의 장점은 단위체적당 표면적이 다른 형태의 분리막에 비해 10~30배 정도 커서 모듈의 소형화가 가능하여 의료분야에 적합한 형태이며 또한 소비 에너지가 최소화되는 장점을 가지고 있다.

소재에 따라 다르지만, 중공섬유막은 보통 용융방사법, 건식방사법, 습식방사법, 건습식방사법 등의 방법으로 제조된다. 용융방사법이나 건식방사법으로 제조된 중공섬유막은 대부분 치밀하고 균일한 대칭성 구조를 형성한다. 폴리올레핀계의 경우 용융방사와 고연신에 의해 미세 기공들이 발달된 다공성의 대칭성 구조를 형성할 수 있다. 습식방사법이나 건습식방사법에 의해 제조된 중공섬유막은 표면활성층과 다공성의 지지층으로 이루어지는 비대칭성막의 형태를 보인다. 하지만 습식방사법은 기공의 조절이 어렵고 비교적 치밀한 구조의 제조에 한정된다는 기술적 제약으로 인해 증발과정과 응고과정을 갖는 건습식방사법이 비대칭 구조의 중공섬유막 제조에 널리 사용되고 있다.

혈액정화용 중공섬유막의 제조에 널리 이용되고 있는 건습식방사법은 다음과 같다. 상전환(phase inversion) 과정이란 액체상태의 고분자 용액이 비용매 등과 같은 외부요인에 의해 열역학적으로 불안정해지면 안정한 상태로 가기 위해 고체상태로 전환되는 과정을 의미하며, 이 과정을 임의로 조절함에 따라 다양한 구조의 분리막 제조가 가능해진다. 분리막을 제조할 경우 가장 중요한 요소는 상전환 과정이라 할 수 있으며, 건습식방사법을 이용한 중공섬유막의 제조에 있어서도 매우 중요하고 소재, 조성 및 응고조건에 의해 조절이 가능하다. 중공섬유막의 경우는 통칭 dope이라고 하는 고분자용액과 중공을 형성하는 내부응고제인 core를 제조하여 tube-in-orifice 노즐을 통해 형태를 유지하면서 응고조에 토출시켜 응고시키게 된다. 이때 dope의 조성, 점도, core의 조성, 유속, 온도, 압력과 응고조의 조성, 온도, 방사높이(air gap), air gap 중의 습도 등이 구조 및 물성에 영향을 미치게 된다. 이후 세정과 건조과정을 거쳐 권취한다. 권취가 끝나면 모듈로 만들기 위해 번들(bundle) 과정을 거쳐 모듈화 공정으로 투입된다. Figure 1에 중공사막의 주요 공정을 나타내었다.

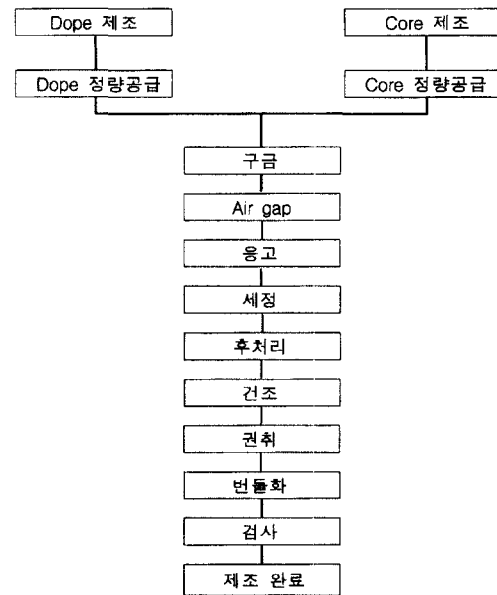


Figure 1. 중공섬유막의 주요 제조 공정.

Table 1. 각 공정별 주요 요소기술 및 주요 인자

공정	요소기술(연구내용)	주요 인자
혈액투석용 중공섬유막 설계	막의 구조, 분리특성 파악 구조 발현 기술 설계 인자별 분리특성 영향 파악	구조분석, 조성(성분, 비율 등) 표면활성층 부분의 분리 메카니즘(재료) 분리막의 표면 처리(구조)
후처리	연속 Wetting 처리기술 잔유물 평가기술 섬유 후처리(Crimping, Spacer 등)	Wetting액 종류 및 농도, 시간 Crimping, spacer 등(속도, 온도, tension) 섬유외관 검사
번들화	장치설계 자동화	번들화 조건, 외관, 충전밀도 작업성, 수율
모듈화	제품평가를 위한 모듈화 기술 : Leak Test, 접착기술	접착액 조성, 사용량 온도, RPM, 시간, Aging time
평가	투과특성: 투과특성, 배제율, 청소율 등 안정성 Test: 혈액적합성 등 역학적 성질: 강도, 외관, 균일도 등 Module 평가: Leak, Clearance, 멸균	"기준 및 시험방법"에 의거 실시
생산관리	조업성, 생산성 품질관리 System 및 운영 기술	생산기술 확보
Dope 제조	조성: Dope/Core 용액 조성 개발 및 조절 Mixing: Filtering 탈포 Dope 안정성 유지, 평가	원부원료 검수 방법 및 규격 Dope의 조성, 점도, 응고성 등 외부조건별 영향(수분, 시간, 온도 등)
방사	건습식 방사조건, 설계 기술 Flow control Nozzle design, Spec 선정	방사속도, 온도, 습도, Air Gap Draw ratio, nozzle size(dia, depth, 내부 design 등)
응고	제막기술: 응고, 치환속도 조절 표면활성층, 전체구조 조절	외부응고액 조성, 온도(물) 상분리 속도
세정	용매 제거 조절 체류시간, 방사 속도 조절	세정액 종류 및 조성 체류시간, 온도, 첨가물 잔류량
건조	건조 조건 제품의 함수량 조절 기술	온도, 시간, 방법(진공, 열풍 등) 수축률 조절 보관, 저장 조건(온도, 습도, 공정수분율)
권취	속도 조절 장력 조절	해사성, 섬유끼리의 붙는 정도
기타	설비(장치)설계, 운전 기술	각종 process 및 engineering data

모듈화 공정으로 중공섬유막이 투입되면 원심력을 이용한 포팅(potting) 과정을 통해 중공사막 번들이 케이스(case)와 접착되고 cutting 과정을 거치면 모듈의 제조가 끝나게 된다. 이후 검사 과정을 통해 합격 여부를 확인하고 출고된다. 모듈의 목표 성능을 얻기 위해서는 모듈의 유체흐름을 기본으로 충전밀도, 압력분포 등을 고려해서 설계해야 하며 모듈 접착시의 불량 원인 등을 사전에 체크해야 한다. 모듈 접착시는 의료용도의 경우 접착제는 medical grade를 사용해야 미반응물의 추출에 의한 부작용을 방지할 수 있으며 케이스의 재질도 멸균공정에 적합

하고 clean해야 한다. 또한 혈액과 접촉되기 때문에 혈액응고가 최소화되어야 하므로 신중을 기하여야 한다. Table 1에는 공정별 주요 요소기술 및 주요인자에 대해 나타내었다.

이상과 같이 의료용 중공섬유막을 제조하는데는 수많은 인자가 복합적으로 관여하므로 체계적인 기술 검토가 필요하고 장시간의 기술 축적이 요구된다.

3. 의료용 중공섬유막의 적용 현황

현재까지 상용화된 의료용 중공섬유막들은

Table 2. 의료용 중공섬유막 소재별 성능비교 및 제조업체

1) 혈액투석용

막소재	생체 적합성	제거 성능	투과 효율	혈관 성	제조 핵심기술	가격	제조업체	
							분리막	모 들
Cuprophane	×	△	×	△	목질펄프의 재생	○	Akzo Gambro	Gambro* Baxter
Cellulose	Hemophane	△	○	△	△ Pore size 조절, 박막화	○	Akzo	Baxter*
	Cellulose acetate	○	○	△	△ Pore size 조절, 박막화	○	Asahi Toyobo Althin	Asahi Nissho Baxter
합 성 고분자	Polysulfone	○	○	○	○ Pore size 조절, 친수화, 분자량조절	△	Fresenius	Fresenius
	PMMA	○	○	△	○ Polymer 제조(개질)	△	Toray	Toray
	PAN	○	○	○	△ 친수화, 분자량 조절	○	Asahi Hospal Akzo	Asahi Hospal
	EVA	△	○	○	△ 강도유지(제조공정)	○	Kuraray	

*대부분의 HD 업체는 중공사 분리막 제조업체로부터 구입하여 사용함.

2) 혈액여과, 혈액투석여과용

막소재	제조업체
Polysulfone, PMMA, cellulose triacetate, modified cellulose, PAN 등	Toray, Kuraray, Akzo, Asahi Medical, Satorius, Fresenius

3) 혈장분리용

막소재	제조업체
Polysulfone, cellulose, cellulose acetate, PE, PP, PVA, PMMA 등	Toray, Kuraray, Akzo, Asahi Medical, Satorius

4) 인공심폐기용

막소재	제조업체
Polysulfone, PP, silicon 등	Terumo, Mera, Enka, Asahi Medical, Bentley

Table 2에 수록된 바와 같으며 주로 중공섬유 형태가 적용되고 있다. 의료분야에 적용되는 중공섬유막은 분야에 따라 차이는 있으나 기본적으로 생체 적합성이 우수한 소재이어야 한다. 특히 혈액정화 분야의 경우 소재에 따라 혈액과 접촉하는 과정에서 혈액 응고 정도가 달라지고 백혈구의 일시적 감소나 보체의 활성화와 같은 면역체계의 혼란이 일어날 수 있다. 즉 투석막 소재를 외부의 적으로 인식하여 투석막을 공격하게 되어 면역체계가 일시적으로 혼란스럽게 된다. 기존의 혈액투석막의 대표적인 소재였던 Cuprophane의 경우 면역체계의

혼란을 유발하기 쉬워 투석과민증, 2차 감염 등의 부작용이 나타나게 되었다. 이로 인해 생체적합성이 우수한 소재를 개발하는 연구가 활발하게 진행되고 있고 상용화된 혈액정화용 중공사막중 생체적합성이 우수한 대표적인 소재는 polysulfone, PMMA 등이다. 또한 의료용품 제조용품의 정화에도 중공섬유막들이 광범위하게 이용되고 있으며 지속적으로 중요성이 증가하고 있다.

3.1. 혈액정화

혈액정화(blood purification)란 체외로 혈액을

순환시켜 혈액중의 병인성 물질이나 독성물질들을 제거하는 의료수단으로 임상적으로는 1943년 Koff 등에 의해 혈액투석으로 급성 신부전 환자의 생명을 구한 것이 시초이며 그후 1967년에 Handerson 등이 '혈액여과에 의한 blood purification' 이라고 하는 논문을 발표한 이래 1970년대부터 각광을 받기 시작했다. 혈액정화의 원리는 분리막을 이용한 투석, 여과, 흡착 등이며 혈액정화에 이용되는 분리막은 혈액투석막(hemodialysis membrane), 혈액여과막(hemofiltration membrane), 혈액투석여과막(hemodiafiltration membrane), 혈장분리막(plasma pheresis membrane), 혈장분획막(plasma fractionation membrane) 등이다. 혈액정화용 막의 초기 형태는 flat 형태이었으며 현재는 중공섬유막 형태가 주류를 이루고 있다.

혈액투석[9,10]: 신장은 체내의 잉여 수분과 노폐물을 체외로 걸러내고 인체내 체액의 성분과 농도를 일정하게 유지시키며 이밖에 비타민 D, 적혈구 생성과 혈압유지 등의 역할을 맡고 있는 중요한 장기중의 하나이다. 신장은 두 개중 한 개만이 30% 정도의 기능만 발휘해도 활동이 가능하나 30% 이하로 기능이 저하되거나 염증이 생기면 사구체신염 등과 같은 신장질환을 일으키게 된다. 이러한 신장질환은 쉽게 치료가 되나 소홀히 하는 사이 재생 불능의 만성 신부전으로 발전한다. 신부전증 환자는 같은 조직을 가진 사람의 신장을 이식받는 신장이식이 가장 근본적인 방법이나 신장이식이 어려운 현실 여건에서는 인공신장을 이용한 혈액투석을 평생 할 수 밖에 없다.

혈액투석은 말기 신부전 환자에게 시행되는 대체요법의 하나로써 환자의 혈액이 blood line을 타고 체외로 나와서 혈액투석기를 거치면서 혈액중의 요소, 요산, 크레아티닌 등이 농도차에 의한 확산과정으로 제거된 후 체내로 다시 주입되는 치료방법으로 치료시간은 1회 4시간, 주 3회 정도로 일주일에 약 12시간 하는 것이 표준 혈액투석이며 환자의 상태에 따라 조절할 수 있다[10-13]. 요소, 요산, 크레아티닌 등은 단백질 대사물질로써 요독증의 원인물질이 된다. 혈액투석의 원리는 분리막을 경계로 한쪽에는 노폐물

이 축적된 환자의 혈액과 다른 한편에는 정상인의 세포외액과 조성이 비슷한 투석액을 서로 반대방향으로 흐르도록 하여 혈액내 축적된 요소, 요산, 크레아티닌 등과 노폐물을 농도차이에 의한 확산에 의해 제거한다. 혈액투석용 중공섬유막의 선택시 고려 사항들은 용질투과성, 한외여과성능, 분자량분획성, 항혈액응고성, 항혈액성분손상성, 생체적합성, 내열균처리성, 가공성, 생산단가 등이다.

혈액투석과 더불어 말기 신부전 환자에게 시행되는 요법중 하나는 복막투석(peritoneal dialysis)인데 환자 자신의 복막을 이용하여 투석하는 방법으로 이를 위해 환자의 복부에 특수 제조된 관을 삽입하여 이 관을 통해 투석액을 주입하고 배액함으로써 체내 노폐물과 수분 등을 제거하는 방법이다. 복막은 복강을 둘러싸서 배 속의 장기를 보호하는 얇은 막으로 안에 많은 수의 모세혈관을 포함하고 있으며 표면적이 2 m²에 달하는 넓은 막이며 수백만개의 작은 기공을 가지고 있어 혈액내 노폐물과 수분은 통과하나 단백질이나 혈액세포는 통과시키지 않는 선택적 투과막이라고 할 수 있다. 투석액이 복강내로 주입되면 확산과 삼투를 통해서 혈액중의 노폐물과 잉여 수분이 투석액쪽으로 제거되게 된다. 복막투석의 경우 환자 자신이 직접 투석을 실시할 수 있어 일상생활이 가능하지만 복막염에 걸릴 가능성이 있어 세심한 주의를 요한다. 이에 반해 혈액투석은 병원에서 정기적으로 치료를 받아야 하므로 일상생활에 지장이 있지만 의료요원과의 정기적 접촉이 가능하여 안전하다. 따라서 혈액투석이 현재까지 국내외에서 보편적으로 행해지고 있다. Table 3에 혈액투석과 복막투석의 장, 단점을 나타내었다.

혈액투석용 중공섬유막에 사용되는 소재는 Table 2에 정리한 바와 같으며 생체적합성이 우수한 소재를 개발하는 연구가 세계적으로 활발하게 진행되고 있는데, 이는 혈액정화용 중공섬유막의 제조기술의 핵심이라 할 수 있다. 혈액투석용 중공사막의 가장 보편적인 소재는 재생 셀룰로오스이며 구리암모니아법 및 초산셀룰로오스법에 의해 제조된다. 구리암모니아법에 의한

Table 3. 혈액투석과 복막투석의 장, 단점 비교

투석요법	장 점	단 점
혈액투석	1) 병원에서 시행하므로 안전 2) 의료요원이 치료를 담당하고 다른환자와 의료요원과의 정기적 접촉이 가능 3) 폐기능의 장애를 초래하지 않음	1) 동정맥류를 만들기 위한 수술이 필요 2) 고정된 스케줄로 시간 구속 3) 혈액내 전해질 변화가 심함 4) 심장 혈관계에 부담을 줄 수 있음 5) 투석기간중 식이요법 및 수분 섭취 제한이 필요
복막투석	1) 환자 자신이 직접 실시 2) 일상생활 및 직장생활의 지속이 가능 3) 24시간 치료함으로써 식사 및 수분 섭취가 자유로움 4) 혈압 및 혈당 조절이 용이	1) 신체상의 변화 발생 2) 복막염 3) 체중 증가 4) 단백질 소실

Cuprophane 중공섬유막은 습식방사로 제조되어 있는데 방사공정이 복잡하고 구리와 암모니아 회수 등의 폐수처리가 필요하여 공장의 규모가 커진다. 이 방법에 의해 Cuprophane 중공섬유막을 제조하는 대표적인 회사는 Akzo와 Asahi chemical이다. Cuprophane 중공섬유막은 Cellophan에 비해 얇은 막의 제조가 가능하고 독성이 적고 한외여과성 및 노폐물 투과성이 우수하다는 장점으로 Cellophan을 대체하게 되었고 1997년 기준, Cuprophane을 포함한 셀룰로오스계의 소재가 혈액투석 전체 시장의 약 60%를 점유하고 있다. 이는 대량생산으로 인한 제조원가가 낮기 때문이다, 하지만 투석시의 생체적합성이 떨어지는 단점으로 합성고분자계 소재로 대체되고 있다. 초산셀룰로오스법에 의한 재생 셀룰로오스인 cellulose acetate 중공사막은 Dow와 Teijin에서 제조하고 있다. cellulose acetate 중공사막은 Cuprophane에 비해 공정이 간단하고 소규모의 시설로도 생산이 가능하며 폐수처리 문제는 없지만 다공질의 미세구조를 만들기 어려운 단점이 있다.

재생 셀룰로오스 중공섬유막들은 장기간 혈액투석막들의 주류를 이루어 왔지만 생활수준의 향상 및 투석요법의 진보에 따라 재생 셀룰로오스 소재로는 한계에 봉착하게 되었다. 생체적합성이 좋지 않기 때문에 장기 투석시 부작용이 발생하고 치밀한 구조로 인해 투석효율이 낮아 장시간 투석을 해야 하는 단점으로 인해, 이들 제품의 매출은 1986년을 기점으로 감소추세로 반전되었다. 이와 같은 문제점을 해결하기 위하여

첫째 소재의 생체 적합성이 우수하고, 둘째 투과성이 우수해 투석효율을 증대시키고, 셋째 중분자량의 독성물질을 제거할 수 있어야 하고, 넷째 막 강도가 충분해야 한다는 방향으로 새로운 소재의 연구개발이 활발하게 진행되었다. 이때부터 셀룰로오스계에서 합성고분자계가 혈액정화용 중공섬유막의 주된 소재로 각광을 받게 되었다.

Toray에서 개발한 isotactic PMMA와 syndiotactic PMMA 재질의 중공섬유막은 재생 셀룰로오스에 비해 용질 투과성과 생체적합성이 우수하며 생체적합성의 지표로서 백혈구 감소량과 호중구감소증(neutropenia)의 변화가 셀룰로오스계에서는 100%에서 투석 개시 15~20분후 약 20% 이하로 저하되나 PMMA는 거의 변화가 없는 것으로 알려져 있다.

Kurauray에서 개발한 ethylene/vinyl alcohol copolymer(EVA)는 친수성 부분과 소수성 부분이 같이 존재하기 때문에 조성 비율을 변화시킴으로써 투과성과 강도의 조절이 용이하며 투과성과 강도가 우수하다고 알려져 있다.

Fresenius에서 개발한 polysulfone 재질은 혈액적합성이 뛰어나고 가공성이 우수해 기공 크기를 자유롭게 조절할 수 있으며, PMMA 재질은 습윤상태에서 보관이 되어야 하는데 반해 polysulfone 재질은 건조상태에서도 제품화시킬 수 있어 현재까지의 소재 중에서는 가장 뛰어난 소재라고 할 수 있다. 따라서 최근 polysulfone 재질의 혈액투석용 중공섬유막이 각광을 받고 있으며 혈액투석기 업체들이 polysulfone 재질의 중공섬유막 확보에 경쟁적으로 참여하고 있다.

Table 4. 대표적인 혈액여과막의 특성

Material of membrane	Type	Surface area (m ²)	M.W. cut off	Filtrate flow (ml/min/mmHg/cm ²) × 10 ⁵
	Natural kidney	3.0	50,000	8.3
Cellulose triacetate	Flat (Sartorius)	0.3	20,000	7.5
Polysulfone	Hollow fiber (Amicon)	0.6	50,000	3.6
Polyamide	Hollow fiber (Berghof)	1.0	15,000	2.8
Polyacrylonitrile	Flat (Rhone Poulence RP6)	1.0	40,000	1.9

최초 개발업체인 Fresenius는 혈액투석 분야에서 점유율 25%로 세계 최고의 시장 점유율을 나타내고 있다. 향후 polysulfone 재질의 혈액투석기는 시장 점유율이 약 40%까지 급격하게 증가할 것으로 예상되며 이외에도 혈액정화 전 분야 및 의료용 수처리 분야 등에도 적용이 활발할 것으로 예상된다.

혈액여과 및 혈액투석여과[11,12]: 장기 혈액투석시 기존 혈액투석막은 기공 크기가 수분과 분자량이 500 이하인 저분자량의 독성물질인 요소, 요산, 크레아티닌 등만 투석액 쪽으로 제거되도록 설계가 되어 있기 때문에 장기 투석을 할 경우에는 중분자량의 독성물질이나 노폐물들은 체내에 축적이 된다. 대표적인 물질이 독성 단백질인 β -microglobulin(분자량 11,600)인데, 장기 투석환자들 경우에 이 물질이 축적되어 관절염이나 amyloidosis 등과 같은 부작용을 일으킨다. β -microglobulin과 같은 중분자량의 독성 물질을 제거하기 위해서는 혈액투석막보다는 기공이 크고 내압성이 우수한 중공섬유막의 개발이 요구되었으며, 분리막의 제조기술 발달로 기공의 크기 조절이 가능하여 혈액여과 및 혈액투석여과용 중공섬유막이 개발되었다. 혈액투석에 있어서 용질의 이동은 농도차이에 의한 단순 확산에 의해 일어나기 때문에 분자량이 증가하면 확산속도가 떨어지고 혈액 중에 축적된다.

혈액여과법은 분자량 500~5,000 정도의 중분자량 독성물질을 제거하기 위해 개발한 치료법으로써 여과에 의해 혈액 중의 수분과 독성물질을 제거한다. 이를 가능하게 하기 위해서는 막의 기공 크기를 중분자량의 독성물질이 빠져 나오게 해야 하고 혈장단백질(serum albumin, 분자량 65,000)과 같은 필요 단백질은 빠져 나오지

않게 조절해야 한다. 일반적으로 분획분자량은 10,000~50,000 수준이다. 혈액여과를 하게 되면 수분도 상당량 빠져 나오게 되는데 빠져 나온 액량만큼 보충해야 한다. 보충액은 무균, pyrogen-free 수이어야 하며 고품질의 전해질 수용액이어야 한다. 하지만 투석속도가 빠르기 때문에 혈압이 불안정한 환자에게는 주의를 요한다. Table 4에 대표적인 혈액여과막의 특성을 나타내었다.

혈액여과에 사용되는 소재는 PMMA, polysulfone, PVA, EVA, PAN, cellulose triacetate, cellulose diacetate, cellulose acetate 등이다. 혈액투석과 마찬가지로 혈액여과용 소재도 혈액적합성과 투과효율이 증대되는 방향으로 개발되고 있다. 투과효율을 증대하기 위해서는 얇은 표면활성층과 다공성의 지지체로 구성된 비대칭성막이 유리하다. 이는 전체 구조가 균일한 대칭막의 경우는 막 전체에 걸쳐 유체저항을 받는데 반해 비대칭성막은 얇은 표면활성층에서 주로 유체저항을 받기 때문이다.

혈액투석여과는 투석과 여과의 원리를 병용한 형태로써 저분자량 및 중분자량 독성물질의 제거효과가 우수하기 때문에 향후 기대되는 분야이다. 저분자량의 독성물질은 확산에 의해 제거하고 중분자량의 독성물질은 한외여과에 의해 제거한다.

Table 5에 혈액정화방법을 분류하여 나타내었고 Figure 2에 혈액정화 원리의 개략도를 나타내었다.

혈장분리 및 혈장분획[13]: 혈장분리는 혈액을 혈구와 혈장으로 분리하는 방법으로서 현재 주로 사용되는 것은 원심분리법과 막분리법이다. 원심분리법은 적혈구, 백혈구, 림프구, 혈소판, 혈장 등의 혈액성분이 비교적 용이하게 분리되기 때문

Table 5. 혈액정화 방법 및 특징

종 류	제거대상 물질	분리원리	막간 압력	비 고
Hemodialysis	저분자량 독성물질	투석	-	고전적, 보편적 HD 분자량 1,000 이하의 물질제거 High flux 개발로 중분자량 물질 제거
Hemofiltration	중분자량 독성물질	UF	大	여과에 의해 혈액중의 수분과 독성물질 제거(제거된 수분은 보액에 의해 보충) 분자량 10,000 내외의 독성물질 제거 요소 등 저분자량 제거 속도가 느림
Hemodiafiltration	중저분자량 독성물질	투석 UF	中	투석과 여과원리 병용 중저분자량 독성물질제거 막간 압력조절 및 보액량 조절 곤란
Plasmapheresis	고분자량 병인성 단백질	UF	大	고분자량의 병인성 단백질 제거

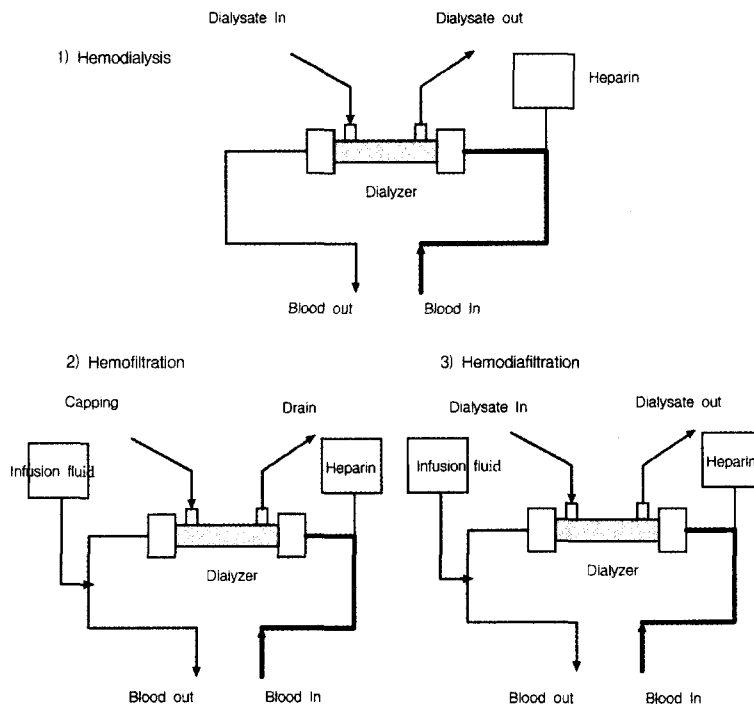


Figure 2. 혈액정화 원리의 개략도.

에 광범위하게 적용되고 있으나 장치가 고가이며 조작도 어렵다. 이에 반해 막분리법은 아직은 적용율이 떨어지지만 막기술의 향상으로 인해 향후 크게 신장될 전망이다. 혈장분리기에 사용되는 분리막은 대부분 중공섬유막 형태이며 기공의 크기가 정밀여과막의 수준으로 기공 크기가 0.1~0.6 μm 수준으로 소재는 polysulfone, cellulose,

cellulose acetate, PE, PP, PVA, PMMA 등이 적용되고 있다. 기공 크기를 조절할 때 혈액중의 병인성 고분자 물질을 모두 투과시킬 수 있고 혈소판 등의 혈액성분은 투과가 되지 않게 해야 한다. 혈장분리용 중공섬유막은 혈액투석과 혈액여과로 제거할 수 없는 유해성분인 분자량이 수백만 의 고분자량 물질을 함유한 혈장을 제거 대상으

로 하기 때문에 요구조건은 혈액손상이 없어야 하며 혈소판의 흡착이 적어야 하고 여과성능이 높아야 한다는 것이다.

혈장분획은 분리된 혈장성분중의 병인성 고분자 물질을 선택적으로 제거하는 방법이며 albumin과 같은 필수적인 단백질과 고분자량의 병인성 이상 단백질을 분리할 수 있게 기공 크기를 조절해야 한다. 기공 크기는 혈액여과용 분리막과 혈장분리용 분리막의 중간 수준이다. 혈액 중의 병인성 고분자 물질은 류마치스, 면역질환, 혈액질환, 암 등의 원인이 될 수 있기 때문에 혈액을 유형성분과 혈장으로 분리한 후 유형성분만을 환자에게 반납하고 혈장은 폐기하면서 신선혈장을 보충하거나 분리된 혈장에서 병인성 고분자 물질만을 여과, 제거시킨 혈장을 보충하는 혈장교환요법(plasma pheresis)을 사용한다. 혈장분획용 중공섬유막을 이용하면 보충 혈장량이 최소화되는 장점이 있다.

3.2. 인공심폐기

인공심폐기(blood oxygenator)는 폐, 심장 등의 수술시에 폐로 보내지는 혈액을 차단할 필요가 있을 때 사용하는 인공장기의 일종으로써 공기 또는 산소와 혈액을 직접 접촉시켜 정맥측 혈액으로부터 이산화탄소를 제거하고 혈액에 산소를 가하는 장치로, 일명 인공폐라고도 한다[14,15]. 혈액이 기체와 직접 접촉하면 용혈현상이나 단백질의 변성 등으로 혈액이 손상을 받기 때문에 혈액과 직접 접촉하는 기포형, 회전원판형, 스크린형 등의 기존의 방법으로는 장기간에 걸친 사용이 불가능하였다. 이것을 방지하기 위하여 막형 인공심폐기가 개발이 되었다. 심장외과의 대상이 넓어지고 장시간 수술이 이루어지는 경우가 많기 때문에 분리막을 사이에 두고 혈액이 직접 기체와 접촉하지 않고 기체전달이 일어나는 막형 심폐기의 필요성이 증가하고 있다.

인공심폐기용 분리막은 중공섬유막 형태가 대부분이며 요구되는 성능으로는 첫째 기체 투과성이 우수하여야 하고, 둘째 혈액적합성이 좋아야 하며, 셋째 혈액으로부터 1 kg/cm²의 압력이 가해져도 파손되지 않을 정도의 강도를 가져야

하고, 넷째 막면적이 넓어 소형화가 가능하여야 한다. 적용되는 소재로는 물은 투과시키지 않고 기체투과성이 우수한 PP가 가장 많이 사용되는 소재이며 이 밖에 polysulfone, silicon 등도 사용되고 있다. 막형 인공심폐기는 급성호흡부전 환자나 심부전 환자를 대상으로 수일간 기체교환을 보조하는 호흡보조장치(ECMO: extracorporeal membrane oxygenator)로써 향후 성장이 기대되는 분야이다.

3.3. 의료용수 제조용 중공섬유막

의료용수로서는 병원의 수술수세수나 인공투석시 사용되는 투석수 등에 사용되는 무균수, 제약분야에서 주사용수나 멸균정제수로 사용되는 pyrogen-free 수 등이 해당된다. 종래에는 증류에 의해 pyrogen-free 수를 제조하였으나, 분리막 기술이 발달함에 따라 역삼투막 및 한외여과막에 의해 제거가 가능하므로 기존의 증류방식을 대체하고 있다. 기존의 증류방식은 에너지가 많이 들고 장치가 고가이므로 막분리 방식이 유리하다[16].

pyrogen은 혈액 중에 들어갔을 경우 열을 일으킬 수 있는 물질의 총칭인데 대표적인 물질이 endotoxin(LPS)으로 특히 주사제용수가 endotoxin에 오염이 될 경우 쇼크사의 가능성이 있으므로 주사제를 제조하는 제약회사에서는 세심한 품질관리가 요구되는 부분이다. endotoxin은 물 중에서 존재할 경우 비교적 넓은 분자량 분포를 가지며 열에도 강한 특성을 가지고 있다. 따라서 분리막으로 제거하는 방법이 매우 효율적이며 분획분자량은 약 10,000~30,000 수준이다.

3.4. 의료용 산소부화막

호흡기 질환자나 미숙아, 노령자에게는 산소흡입은 필수적인데 종래의 산소 저장탱크의 순수한 산소를 희석하여 사용하는 방식은 가정에서 취급, 관리하는데 문제가 많으므로 경미한 환자의 경우 입원과 통원 치료할 필요 없이 산소공급을 가능토록 하기 위하여 의료용 산소부화막이 개발되었다[17].

산소부화막에 요구되는 조건은 산소의 투과계수가 높아야 하며, 산소의 투과계수가 선택적으

로 질소보다 높아야 산소부화가 가능하다. 의료용은 산소농도가 40%인 산소부화공기가 필요하므로 개발시 적정 소재의 선정과 표면활성층의 박막화 및 기계적 강도를 높이기 위한 복합막화가 요구된다. 형태적으로는 막면적을 극대화할 수 있는 중공섬유막이 유리하다. 막소재로서는 polysiloxan/polycarbonate 공중합체나 poly(4-methyl-1-pentene)계 등이 사용되고 있다.

4. 결 론

중공섬유막은 의료분야에 있어서 광범위하게 응용이 되고 있고 의료기기의 중요한 부분으로 자리잡고 있으며, 의료분야 이외에도 중공섬유막의 응용 영역은 확대되리라고 예상된다. 국내에서도 몇몇 기업에서 분리막 개발을 활발히 진행하고 있고 코오롱의 경우 혈액적합성이 우수한 혈액투석용 중공사막을 조만간에 양산할 예정이므로 미진한 의료용 분리막 산업분야의 발전에 좋은 전기를 마련할 것으로 기대된다. 하지만 기능면에서 아직까지 개선할 여지가 많고 향후 의료기술의 진보에 대응하기 위해선 다음과 같은 점들에 대한 지속적인 연구개발이 필요할 것으로 생각된다.

첫째, 우수한 분리기능을 가지는 분리막의 개발이 필요하며 이를 위해서는 기공의 분포가 균일한 막의 개발이 우선되어야 할 것이다. 특히 혈장분리용 중공섬유막의 경우는 더욱 필수적이라 하겠다. 동시에 기공률을 극대화하는 방향의 개발도 병행되어야 할 것이다. 혈액정화의 경우 단시간에 효율적인 치료를 하기 위해서 이 부분은 향후에도 중요한 과제로 대두될 것으로 생각된다.

둘째, 생체적합성이 우수한 막의 개발이 필요하다. 인공장기가 혈액과 접촉하는 경우 혈액반

응과 면역반응 양쪽 모두를 만족하는 생체적합성이 중요하다.

셋째, 생체막과 유사한 기능을 도입하는 것이다. 예를 들면, 현재의 혈액정화막은 수동수송에 의한 것이지만 생체막의 능동수송 기능을 고분자 분리막에 도입할 수 있다면 장래에는 생체막을 대체할 수 있는 뛰어난 의료용 분리막의 출현이 가능할 것이다.

참고문헌

1. 中尾 眞一, 木村尙史, 膜, **12**(1), 33(1987).
2. 大失晴彦, "逆浸透法, 限外濾過法", 幸書房, 1976.
3. 松浦 剛, "合成膜 基礎", 喜多見書房, 1981.
4. 采桓健二, 織學誌, **39**, 405(1983).
5. 村上瑛二, 醫器學, **54**, 241(1984).
6. 高島征 助, 醫器學, **54**, 128(1984).
7. 大田和夫, 人工臟器, **13**, 1046(1984).
8. 김재진, 김성수, 고분자 과학과 기술, **7**(2), 148 (1996).
9. W. Drukker(Ed.), "Replacement of Renal Function by Dialysis", 2nd Ed., Martinus Nijhoff, Boston, 1983.
10. P. Jungers, "The Essentials in Hemodialysis", Martinus Nijhoff, Boston, 1978.
11. L. W. Henderson, et al.(Ed.), "Hemofiltration", Springer-Verlag, Berlin, 1986.
12. P. Kramer(Ed.), "Arteriovenous Hemofiltration", Springer-Verlag, Berlin, 1985.
13. M. J. Lysaght and H. J. Gurland(Eds.), "Plasma Separation and Plasma Fractionation", Karger, Basel, Switzerland, 1983.
14. 中林宜男, "醫療用高分子", p. 25, 共立化學, 1978.
15. 田 暉, 人工臟器, **12**, 991(1983).
16. 三軒久義, 田中紀陽, 澤田洋介, 河合 厚, 第29回人工透析研究總會, 1984.
17. 김은영, 김재진, 강용수, 산소부화용 고분자막 제조에 관한 연구(1)(2)(3), KIST 연구보고서, 1986, 1987, 1989.