

인공신장기 개발의 최근 동향

신용철¹ · 허 철¹ · 박호진²

1. 서 론

최근 자기 치유력을 잃은 장기의 기능을 인공적으로 대행하려는 시도가 늘고 있고 이에 따라 각종 질병에 대한 치료 방법이 바뀌어가고 있다. 이러한 인공장기의 기능을 수행하는 것 중 인공신장은 가장 일찍부터 인간의 신장을 대행해 왔다고 할 수 있으며, 오늘날 세계적으로 80만명 이상의 환자가 인공신장을 이용하여 그 생명을 유지하고 있다.

인공신장이란 말 그대로 인간의 신장을 대행해 줄 수 있는 장치로서 1943년 네덜란드의 Kolff가 급성 신부전 환자의 생명을 구하는 데에 성공한 이후, 혈액투석(hemodialysis)은 인공신장의 개념으로 널리 사용되기 시작했다. 즉, Kolff가 셀룰로오스 계통의 반투막을 이용하여 혈액 정화를 시도한 이래 인공신장기(hemodialyzer)는 고분자 재질의 분리막(membrane)을 이용하고 투석이라는 분리 메카니즘을 이용하여 혈중의 독성 물질을 제거하는 신장의 역할을 수행하여 왔으며 근래에 들어 이러한 분리막의 종류 및 형태는 다양하게 개발되었지만 그 기본 분리 메카니즘은 같다고 할 수 있다. 기타 다른 용도의 분리막과 비교하여 혈액투석용 분리막이 갖는 가장 큰 특징은 물질을 분리하는 구동력에 있다. 즉, 대부분의 분리막의 경우 물질을 분리하는 구동력이 압력차이인 반면 투석의 경우는 분리막을 경계로 하는 양쪽 상(phase) 물질의 농도차가 분리의 기본 메카니즘이 되고 있다. 따라서 물질의 농도차에 의한 확산이 분리 효율을 결정하며 비교적 저분자량의 독성 물질을 제거하는 목적으로 사용되

었다.

그러나 최근 투석에 의해 생명을 연장하고 있는 환자의 수가 늘어남에 따라 혈액 투석 치료를 20년 이상 시행하고 있는 환자도 많아지게 되었고 이렇게 장기간의 투석을 시행한 결과 처음에는 인식하지 못했던 여러 가지 문제점이 대두되었다. 이에 본고에서는 인공신장기의 기능, 종류 및 역사 등을 조사하고 최근의 연구개발 동향과 미래의 발전 방향에 대해서 알아보고자 한다.

2. 고분자 분리막의 종류

분리막이란 일반적으로 유체 혼합물을 선택적으로 분리해 주는 막의 형태를 통칭하는 말이며, 막분리란 주어진 구동력에 의해 여러 가지 물질이 선택적 분리능을 가진 막을 통과할 때 나타나는 이동속도의 차이를 이용하여 물질을 분리하는 기술이다. 분리막은 생체에 있어서 중요한 역할을 수행하고 있고 다양한 종류의 분리막이 생체 내에 존재한다. 따라서 처음 분리막에 대해 연구하기 시작한 것도 동물의 방광 등 생체 막을 통해서 이루어졌다. 이후 이를 응용한 여러 가지 종류의 분리막이 연구되어 실생활에 응용되기에 이르렀으며, 재질 및 용도 또한 다양해졌다.

분리막을 분류하는 방법은 크게 기공 크기에 따라 분류하는 방법과 형태에 따라 분류하는 방법, 재질에 따라 분류하는 방법 등이 있을 수 있으며 기타 용도에 따라 특수한 형태의 분리막이 이용되기도 한다.

Recent Trends on the Development of Artificial Kidney / Yong-Cheol Shin¹, Chul Huh¹, and Ho-Jin Park²

¹(주)코오롱 중앙연구소 선임연구원, (449-910) 경기도 용인시 구성면 마북리 207-2, Phone: 0331)280-8579, Fax: 0331)280-8999, e-mail: ycshin@mail.kolon.co.kr

¹(주)코오롱 중앙연구소 선임연구원, ²(주)코오롱 중앙연구소 소장

2.1. 기공 크기에 의한 분류

정밀여과막(microfiltration membrane): 0.05 ~10 μm 정도의 기공을 가지고 있는 막으로서 현재 각종 산업 분야에 가장 광범위하게 활용되고 있다. 주로 현탁액이나 에멀전의 농축에 적합한 공정이며, 각종 수처리 시스템의 전처리 필터에 이용되기도 한다.

한외여과막(ultrafiltration membrane): 1 nm~0.05 μm 정도의 기공을 가지고 있으며, 혼합물 중에 존재하는 분산물 등을 분리 정제할 뿐 아니라 용액으로부터 고분자 물질이나 oligomer 등을 정제할 수 있다. 상업적으로 주로 사용되는 한외여과막의 재질은 폴리설폰, 셀룰로오스 아세테이트, 폴리아미드 등이 있다.

역삼투막(reverse osmosis membrane): 1 nm 이하의 물질 분리에 이용되는 막으로서 분리공정은 막의 물리화학적 특성, 분리물질의 물리화학적 특성 및 압력차 등 3가지 요소의 조합에 의해 이루어진다. 역삼투 공정의 장점은 연속공정이 용이하고, 물리적 조작이므로 장치가 간단하고, 증류나 결정화처럼 상변화가 없기 때문에 상온에서 조작할 수 있다는 점 등이다. 이와 같은 장점 때문에 1970년대 이후 해수 담수화, 폐수처리, 식품 농축 등의 분야에 성공적으로 산업화 되어왔다.

기체분리막: 기체 분자의 투과 속도의 차이에 의해 혼합 기체를 분리할 수 있는 막으로서 가장 작은 기공을 보유하고 있다. 막을 구성하고 있는 분자 사슬 사이의 자유부피(free volume)가 물질 이동의 주경로가 되며, 막과 분리물질의 물리화학적 친화력이 분리 공정에 중요한 역할을 수행하기 때문에 용도에 따라 분리막의 재질이 달라져야 한다.

혈액투석막: 혈액투석막의 경우 막의 기공 크기에 따라 분류하자면 한외여과막에 속하지만 보통 따로 분리하는 경우가 많다. 그 이유는 혈액투석막은 한외여과막 중에서도 기공의 크기가 가장 작은 편에 속하고(2~10 nm) 물질 이동의 구동력이 일반적으로 사용되는 압력차가 아니라 농도차이기 때문이다.

2.2. 형태에 따른 분류

막의 형태에 따라서 분류하면, 가장 먼저 상용화되었고 역삼투막 등에 많이 이용되고 있는 평판형(flat sheet), 단위 unit당 유효막면적을 키우기 위해 개발된 나선형(spiral wound), 관형(tubular) 및 중공사형(hollow fiber) 등으로 분류할 수 있다. 이렇게 여러 가지 형태의 막이 제조되는 이유는 같은 부피에서 유효막면적을 최대한 크게 하여 효과적인 분리 공정을 행하고자 하는 노력의 산물이다. 그러나 용도에 따라 fouling, 농도 분극, 역세가능여부, 막의 물리적 강도 등의 문제가 발생하기 때문에 용도에 맞는 막형태 선정이 중요하다.

3. 인공신장기의 종류 및 원리

3.1. 투석의 원리 및 응용

투석(dialysis)이란 막의 양측간의 농도차를 구동력으로 하여 용질간의 분리를 행하는 막분리 방법을 말한다. 일반적으로 막분리에 있어서 물질이동의 구동력은 막 양측간의 압력차이며 물질이 분리되는 기본 원리는 막의 기공(pore)보다 크기가 큰 용질이 막을 통해 빠져나가지 못하고 그보다 작은 물질은 기공을 통해 빠져 나갈 수 있기 때문에 발생하는 sieving effect이다. 그러나 투석은 Figure 1(a)에 나타낸 바와 같이 같은 크기를 갖는 용질이 혼합되어 있다하더라도 막의 한쪽의 용질 농도를 인위적으로 일정하게 유지시킴으로써 발생하는 농도차에 의해 물질의

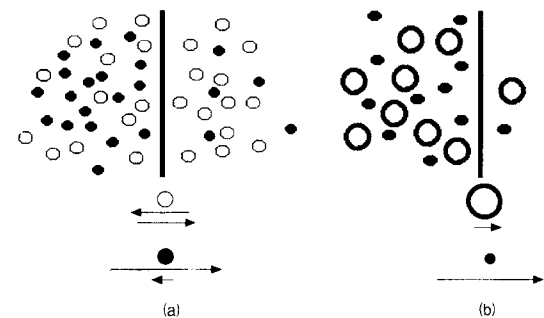


Figure 1. 막 분리 원리 : (a) 투석(dialysis), (b) 여과(filtration).

이동 및 분리가 일어난다.

투석막 상에서 물질이동에 관계되는 용질 유량(J_s)은 다음 식에 의해 결정되며 식에서 알 수 있듯이 용질이 투석막 상에서 이동하는 속도는 농도차(ΔC), 용질의 종류 및 막의 구조 등에 의해 좌우된다. 이러한 투석은 용매의 정제, 용질의 농축 등에 이용되고 있지만 물질 이동의 속도가 작고 막의 한쪽 농도를 항상 일정하게 유지시켜야 한다는 단점 때문에 혈액 정화 등 극히 제한적인 용도에 사용되고 있다.

$$J_s = P_M \Delta C + C(1 - \sigma) J_v$$

여기서, P_M : diffusive permeability (cm/sec)

J_v : volume flux (cm³/sec · cm²)

ΔC : concentration difference

C : average concentration

σ : reflection coefficient

3.2. 혈액투석막의 원리

투석 또는 여과의 방법에 의해 혈액중 독성물질을 제거하며, 그 제거 대상물질은 주로 요소(urea)와 같은 단백질 대사 산물이다. Figure 2에 나타내었듯이 혈중에는 대단히 다양한 물질이 혼합되어 있기 때문에 독성물질을 선택적으로 분리해 낸다는 것은 사실상 불가능하다고 말

할 수 있다. 그러나 독성물질의 대부분은 상대적으로 분자량이 작으며, 혈중 농도와 비슷한 투석액을 통해 염 등 작은 분자량의 필요물질이 제거되는 것을 방지하여 주거나 별도로 생리 식염수를 보충함으로써 혈액의 항상성을 유지하여 준다.

3.3. 혈액정화용 막의 종류 및 원리

과거 인공신장기는 혈액투석과 동의어로 인식되었지만, 만성 신부전 환자를 보다 좋은 상태로 유지하기 위해 많은 연구가 이루어진 결과 혈액투석 이외에 혈액을 정화하는 또 다른 방법들이 개발되기에 이르렀다. 또한 혈액정화의 용도는 만성 신부전 뿐 아니라 기타 다른 질환에도 치료 대상의 범위를 넓혀가고 있는 실정이다. 혈액을 정화하는 대표적인 방법을 살펴보면 아래와 같다.

혈액투석 : 1943년 네덜란드의 Kolff가 급성 신부전 환자의 생명을 구하는 데에 성공한 이후 혈액투석은 인공신장의 개념으로 널리 사용되기 시작했다. 기타 다른 용도의 분리막과 비교하여 투석막이 갖는 가장 큰 특징은 앞서 설명한 바와 같이 물질을 분리하는 구동력에 있다. 즉, 대부분의 분리막의 경우 물질을 분리하는 구동력이 압력차인 반면 투석의 경우는 분리막을 경계로 하

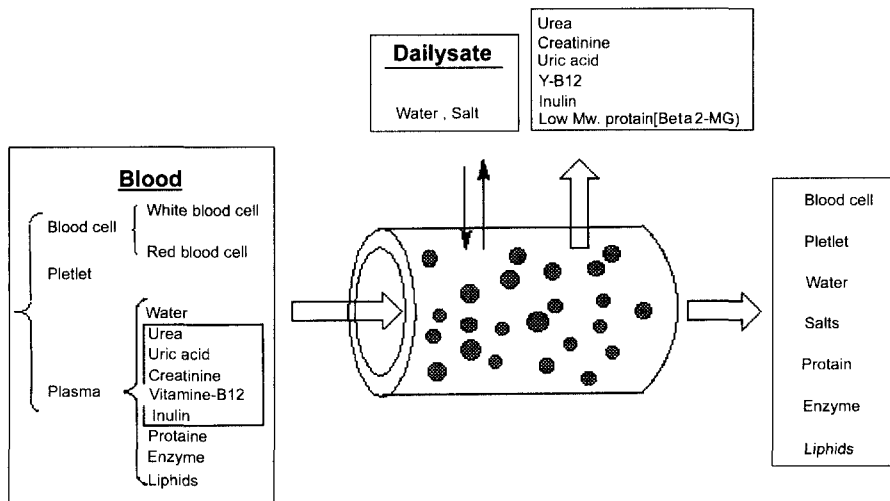


Figure 2. 혈액성분 및 혈액투석의 제거대상 물질.

는 양쪽 상의 농도차가 분리의 기본 메카니즘이 되고 있다. 따라서 물질의 농도차에 의한 확산이 분리 효율을 결정하며 비교적 저분자량의 독성 물질을 제거하는 목적으로 사용되었다.

혈액여과(hemofiltration): 이것은 혈액중의 독성 물질을 여과에 의해 제거하고 보액에 의해 생체의 항상성을 유지하려는 발상에서 나온 방법이다. 이것은 생체내의 신장이 혈구성분을 통과시키지 않는 사구체막에서 혈액을 일단 여과하고 여과액 속에서 물, 염류, 단백질을 재흡수하는 메카니즘을 취하고 있다는 것에서 힌트를 얻었다고 할 수 있다. 이러한 여과막의 기공 크기는 분자량 1만 이상의 용질은 cut-off되도록 조정하는 것이 보통이며 막의 혈액적합성 등을 고려하여 조작압이 낮을수록 좋다.

혈액투석여과(hemodiafiltration): 이는 앞에서 밝힌 혈액투석과 여과를 조합한 방법이라고 할 수 있다. 멸균된 투석액을 혈액의 역방향으로 흐르게 함으로써 저분자량의 용질을 확산에 의해 제거하고 비교적 분자량이 큰 중분자량의 독성 물질을 한외여과에 의해 제거하는 방법이다.

혈장교환(plasmapheresis): 혈액여과 보다 적극적인 치료방법이 혈장교환이다. 이것은 두개의 필터를 이용하는데 1차 필터는 생체내의 신사구체와 유사한 기능을 갖게 한 막이며, 여과용 막에 비해 기공 크기를 크게 하여 혈액으로부터 혈구와 혈장을 분리한다. 이러한 1차 필터의 기공 크기는 대략 0.2 μm 정도이다. 1차 필터를 통과해 온 단백질 중 병인물질이라고 생각되는 면

Table 1. Plasmapheresis용 막의 소재

1차 필터	2차 필터
Cellulose triacetate	
Cellulose diacetate	
PMMA	Cellulose diacetate
Polyethylene	PMMA
PMMA-Cellulose alloy	EVA
PVA	Polypropylene
Polysulfone	
Polyvinylchloride	

역 글로블린(Mw 150,000)을 제거하고 인체에 유용한 알부민(Mw 70,000)과 같은 단백질은 통과되도록 설계된 필터가 2차 필터이다. 따라서 이러한 2차 필터는 분획능력이 중요하며 아직은 불충분한 점이 많다고 할 수 있다. 일반적으로 혈장교환은 만성 신부전 환자를 위해 사용되기 보다는 분자량 10만대의 병인성 물질을 제거에 목적이 있으므로 치료의 범위를 넓힐 수 있다. Table 1에 지금까지 많이 쓰여온 1차 및 2차 필터의 막소재를 나타내었다.

4. 인공신장기의 구성

과거 인공신장기는 평판형에서 시작하여 여러 형태의 모듈이 개발되어 사용되었으나 지금은 대부분의 인공신장기가 중공사 형태의 분리막을 이용하여 제조되기 때문에 본고에서는 중공사형 인공신장기에 대해서 언급하고자 한다. Figure 3에 일반적인 인공신장기 형태의 모식도를 나타내었다. 그림에서 알 수 있듯이 인공신장기는 크게 핵

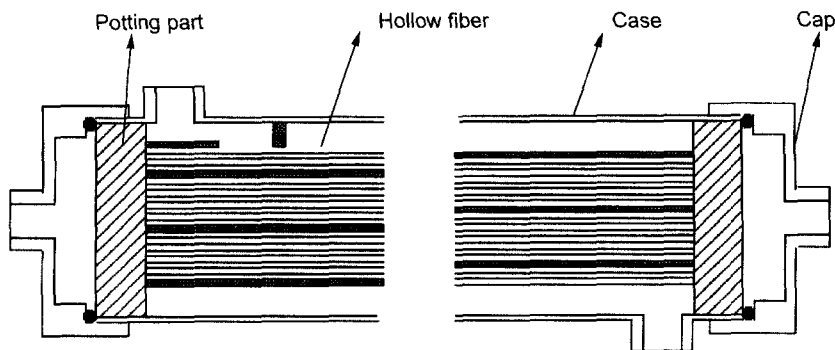


Figure 3. 인공신장기 모식도.

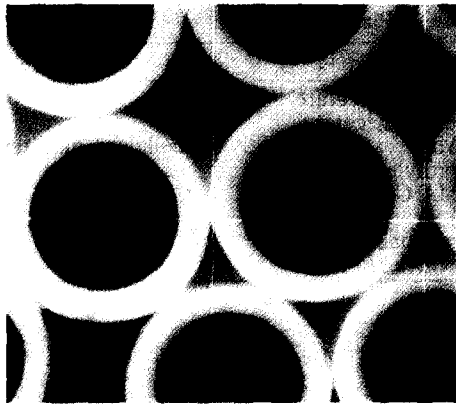


Figure 4. 중공사막 횡단면 사진.

심 부품인 중공사, 하우징(housing), 캡(cap), 포팅(potting) 수지 등으로 구성되어 있다.

현재 다양한 형태의 인공신장기가 시판되고 있으나 그 기본골격은 유사하며, 각각의 구성 부분에 요구되는 성질 및 개발 동향을 살펴 보면 다음과 같다.

4.1. 중공사막

중공사막은 Figure 4에서 가운데 부분이 비어 있는 실을 일컬으며 인공신장기에 있어서 핵심 소재로서 혈액정화 기능을 수행한다. 혈중의 uremic toxin, excess ion, 물 등을 제거하는 역할을 하며, 투석액으로부터 부족한 이온을 보충

하기도 한다. 이러한 역할을 수행하기 위해서는 기본적으로 우수한 수투과성능 및 균일한 기공 크기 등의 성질을 갖추고 있어야 하며, 최근 좀 더 효율적인 투석과 환자의 안전을 위해 성능을 높이기 위한 연구가 활발히 진행 중에 있다.

인공신장기용 중공사막 소재: 인공신장기용 분리막 소재로서는 과거 셀룰로오스계 반합성 고분자 재질이 많이 사용되어 왔으나 최근에는 폴리설펜, PMMA, PAN 등의 합성 고분자 소재가 각광받고 있다. 주요 인공신장기용 막소재의 특징을 요약하면 Table 2와 같다.

중공사막 후처리: 중공사막은 좀 더 효율적인 투석 및 조립공정에서의 편의를 위해 후처리 공정을 거치는 경우도 있다. 중공사의 다발인 번들(bundle)내에서의 균일한 중공사 분산과 투석액의 혼합효과 증대를 위해 ondulation을 행하기도 하며, 중공사의 취급을 간편하게 하고 투석액의 흐름을 균일하게 하기 위해 weaving 공정을 거치기도 한다. ondulation 과정을 거친 막은 전체적으로 sine 곡선을 갖게 되며, ondulation 공정은 모든 회사에서 시행하는 것은 아니며, 이를 행하는 제조회사는 Akzo, Fresenius 등이 있다. 막의 ondulation은 보통 막제조의 on-line process로 행한다. ondulation 장치의 구성은 두개의 heated roller로 구성되며, 이러한 heated roller는 기어형태로 되어 있어서 막이 두개의 기어

Table 2. 인공신장기용 막소재의 소재별 특징

막소재	생체 적합성	제거 성능	투과 효율	투과 멸균성	제조 방법상 난점	가격	개발 방향 및 전망
Cuprophane	×	△	×	△	식물질 펄프의 재생 처리 제조공정 복잡	○	식물질 펄프의 값싼 재생 처리 방법의 개발 만성 신부전 환자용으로의 매출 신장은 기대하기 어려움
Hemophane	△	○	△	△	기공크기의 조절	○	-박막화 기술 및 기공크기 조절 기술 개발
CTA	○	○	△	△	기공크기의 조절	△	박막화기술 및 기공크기 조절기술개발
PMMA	○	○	△	○	입체규칙성 폴리머의 제조	×	투과효율 증대 및 특정 독성물질 처리를 위한 특화 상품 개발
PSF	○	○	○	○		△	표면 처리 기술의 개발
PAN	○	○	○	△			
EVA	△	○	○	△	막의 기계적강도 저하로 인한 공정 안정화의 어려움	○	

roller 사이를 지나가면서 열처리된다. 이때 기어 roller 사이의 거리를 적당히 조절해 주는 것이 중요하며 실제로 섬유는 두 roller 사이의 공간을 따라 이동한다. weaving 막의 형태는 번들을 들 성듬성 날줄로 엮어 놓은 형태를 취하게 되거나 단순히 spacer라고 부르는 yarn을 중공사 사이 사이에 삽입하기도 한다. 이때 사용되는 날줄 혹은 yarn은 주로 PET 섬유가 사용된다.

4.2. 하우징 및 캡

일반적으로 인공신장기의 하우징 및 캡은 폴리카보네이트 재질로 제조되며, 이것은 인공신장기 제조 이후 멸균 등의 공정에서 변형이 없어야 하기 때문이다. 하우징에 비해 캡은 특별한 관리가 요구되며 그 이유는 캡의 경우 혈액과 직접 접촉하기 때문이며, 조립 이후 누수(leak) 방지를 위해 실리콘 재질의 o-ring을 삽입하거나 초음파 용착을 통해 하우징에 고정시키기도 한다.

4.3. 포팅부분

중공사 번들을 하우징에 삽입하고 이를 고정시키고 중공사 사이사이를 누수없이 매꿔 주는

공정을 포팅이라고 하며, 이때는 보통 원심성형기를 사용하여 섬유의 양단에 고정화 물질을 주입시켜 하우징에 고정시킨다. 이러한 고정화 물질은 경화 전의 점도가 낮아야 하고 낮은 온도에서 빠른 시간내에 경화가 가능해야 한다. 고정화 물질은 폴리우레탄(PU) 또는 에폭시 수지이다 요즘은 대부분의 제조 회사에서 PU를 사용하는데, 이는 PU의 경우 분자설계를 통해 비교적 다양한 물성을 제공받을 수 있고 제조 후에 이물질의 방출이 작기 때문이다.

5. 인공신장기의 개발 동향

1943년 Kolff에 의해 최초로 고안되어진 이래 인공신장은 주로 투석용막으로써 셀룰로오스를 이용하여 제조되어 왔다. 그러나 투석의 질 즉, 막 성능 및 생체 적합성 등을 향상시키기 위해 기존의 셀룰로오스 소재 이외의 새로운 소재 개발이 이루어지기 시작했다. 1977년 Craddock 등에 의해 셀룰로오스막을 이용하여 투석을 시행할 경우 이른바 보체의 활성화에 의해 백혈구 수가 일시적으로 감소된다는 사실이 밝혀졌고 이후 생체와

Table 3. 혈액투석막 제조회사별 개발 현황

Membrane material	Manufacturer	Configuration	Remarks
Cellulose regenerated by the cuprammonium method (RC)	AKZO Asahi Chemical Terumo	Flat, hollow fiber Hollow fiber Hollow fiber	최초의 의료용 투석막 일본 최초의 투석막
Cellulose regenerated by the diacetyl method	Cordis-Dow Teijin	Hollow fiber Hollow fiber	최초의 hollow fiber 형 투석막 Steam에 의한 멸균
Cellulose acetate (CA)	Cordis-Dow Toyo Boseki	Hollow fiber Hollow fiber	단백질 가교막 β_2 -microglobulin 제거용 막
Polyacrylonitrile (PAN)	Rohne Poulence	Flat	최초의 합성 고분자를 이용하여 제조된 막
	Asahi Chemical	Hollow fiber	β_2 -microglobulin 제거를 위한 최초의 비대칭형 막
PMMA	Toray	Hollow fiber	흡착에 의해 β_2 -microglobulin 제거
Ethylene vinylalcohol copolymer (EVA)	Kuraray	Hollow fiber	Gamma-ray에 의한 멸균
Polysulfone	Fresenius	Hollow fiber	Anti-thrombogenic 투석막
Polyethersulfone polyarylate blend (PEPA)	Nikkiso	Hollow fiber	β_2 -microglobulin 제거용 비대칭막
Polyamide	Gambro	Hollow fiber	비대칭형막, pore size 조절이 용이한 막

의 적합성이 우수한 막소재의 개발이 인공신장기 분야의 연구에 있어서 기본 명제가 되었다. 아직은 셀룰로오스 소재의 막이 가장 많지만 1985년을 기점으로 점차 감소하는 추세이고 폴리설펜과 셀룰로오스 아세테이트 소재가 각광 받기 시작했다. 이외에도 보다 생체적합성이 우수한 소재를 개발하려는 노력이 계속 진행되고 있는 실정이다.

한편 막의 형태는 Kolff가 셀룰로오스 튜브를 철망으로 된 바구니에 감아 투석액조에 담아 최초로 혈액을 정화한 이후 코일형태의 투석기가 개발되었고 이후 평막을 홈이 있는 플라스틱 판에 붙여 사용하는 Kiii 형태 이용되었다. 근래에 들어서는 중공사막을 이용한 투석기가 가장 흔하게 사용되고 있고 이것이 여러가지 면에서 장점이 있는 것으로 생각되고 있다. Table 3에 각종 혈액투석막의 제조 회사별 형태와 막소재의 개발 역사를 나타내었다.

5.1. 혈액적합성 향상

고분자 표면이 혈액과 직접 접촉해야 하는 인공신장기로서는 혈액과의 적합성 여부가 중요한 개발 기술이며 이의 향상을 위해 많은 노력이 있었다. 일반적으로 혈액적합성을 논할 때는 여러가지 요인이 작용하나 인공심장, 인공혈관 등 이식용 소재에서는 혈액과 접촉했을 때 혈액의 응고가 가장 큰 문제점이다. 그러나 짧은 시간동안 혈액과 접촉하고 1회용으로 사용되어 계속해서 새로운 module과 접촉해야 하는 인공신장 분야에서는 그 보다는 혈액의 면역 성분 활성화가 가장 큰 문제로 지적되고 있다. 이러한 면역 성분 중 인공신장기를 이용하여 치료를 시행할 때 보체가 활성화되는 것과 백혈구수가 일시적으로 감소한다는 것이 현재까지 알려진 큰 문제점이라고 할 수 있다.

보체의 활성화: 보체(complement)란 처음에 면역학적 세포의 용해, 즉 항체로 덮인 세포의 용해를 일으키는 혈청내의 열에 약한 인자를 가리키는 용어로 사용되었으나 현재는 면역학적 세포용해 뿐 아니라 다른 생물학적 기능의 작동 물질로서, 적어도 20개의 서로 다른 혈청단백으로 구성된 보체계를 가리킨다. 일반적으로 보체

의 구성단백을 나타내는 방식은 C1에서 C9까지의 기호로 나타내며, 보체 단백질의 분해로 생긴 조각은 C3a와 같이 소문자의 접미어로 표현한다. 불활성화된 조각은 C3bi와 같이 끝에 접미어 i를 붙인다. Table 4에 이러한 보체의 종류 및 역할에 대해서 간략히 요약하였다.

보체의 활성화는 전형적(classic) 또는 교대적(alternative) 경로를 따라 일어난다. 전형적인 경로는 C1이 활성화체인 IgM, IgG1, IgG2 또는 IgG3를 갖는 항원 항체 복합체에 결합됨으로써 활성화된다. 교대적 경로는 IgA 면역 복합체에 의해 활성화될 수 있으며, 또한 세균독소, 미생물 다당체 그리고 세포벽과 같은 비면역 물질에 의해서도 활성화된다. 이 두 경로를 통해 C5 분자가 분할되고 세포막 작용 복합체를 이룬다. 보체의 활성화는 anaphylatoxin, opsonins 또는 chemotactic factor 같은 생물학적으로 활성화된 물질을 생산한다. 보통 처음 보체계가 활성화되어 C3b가 물질 표면에 부착되면 보체의 폭포현상(complement cascade)이 일어나고 여러 종류의 보체가 차례로 결합하여 최종적으로 C9 보체가 결합하면 외계 물질의 분해를 일으키는 완전한 보체계가 형성된다.

이렇게 보체의 활성화가 이루어지기까지는 여러 종류의 보체들이 유기적으로 연결되어 있어서 결합과 분해의 반복작용을 통해 최종적인 활성화가 이루어진다. 외계 물질의 표면에 부착된 보체들은 직접 외계 물질을 분해하는 역할을 수행하지만 백혈구나 대식세포 등의 화학주성 인자가 되거나 opsonin 역할도 수행하게 된다. 보체의 활성화 도중 C3a, C5a 등과 같이 보체의 분해물질들이 발생되는데 이러한 물질들은 혈액속에 남아 있게 되고 이러한 물질들의 혈중농도를 측정함으로써 보체의 활성화 정도를 알 수 있게 된다.

투석 치료시 막 재질에 따라 보체의 활성화물의 혈중농도는 엄청난 차이를 보이고 있으며 투석 시행전 농도의 2000% 이상 증가하는 경우도 있다. 현재까지 밝혀진 바에 의하면 폴리설펜, PMMA, PAN 등 합성고분자 재질의 막이 보체의 활성화가 작다고 알려져 있으며 막의 극성이

Table 4. 주요 보체 및 인체 내에서의 역할

주요 보체	역 할	비 고
C1s	C4를 C4a와 C4b로, C2를 C2a와 C2b로 분할하는 효소로서 C1이 보체 활성화의 전형적 경로의 활성 물질과 상호 작용할 때 C1s에 있는 펩티드 결합의 분할에 의하여 생성된다. 이것은 C1억제 인자에 의해 억제된다.	
C2a C2	C1s에 의하여 생성된 C4b, 2a의 구성성분 C1s에 의하여 생성된 C2단편으로 히스타민에 의해 매개되지 않는 키닌작용을 가진 물질	
C3a	C3 전환효소에 의해 C3분할에서 유리되는 펩티드 절편으로 anaphylaxis를 일으키는 물질	Anaphylatoxin
C3b	전형적인 경로에서는 C5의 전환효소, 교대적 경로에서는 C3, C5 전환 효소의 구성성분으로서 두 경로 모두에서 C3 전환효소에 의해 생성되며, 혈액순환 내로 소량씩 지속적으로 방출되어 교대적 경로를 유발하고 H와 I인자, 단백질분해 효소 플라스민에 의해 불활성화되어 C3c, C3d로 된다. C3b는 또한 적혈구, B림프구, 과립백혈구 및 대식세포에 수용체를 가진 옵소닌이다.	옵소닌
C3d	C3b의 불활성화에 의해 생성된 옵소닌으로 이것의 수용체는 B 림프구 표면에 존재하며, 대식세포 표면에도 있을 수 있다.	옵소닌
C3b,Bb	교대적 경로의 C3 전환효소로, 인자 B 및 D와 교대적 경로의 활성체에 결합되어 있는 C3b의 상호작용에 의해 생성되어 인자 I와 인자 H에 의한 불활성화에서 보호된다.	
C4a C4b	C1s에 의한 C4 분할에서 생성되는 절편, 미약한 anaphylatoxin C1s에 의한 C4 분할에서 생성되며, C4 결합단백과 I인자에 의하여 불활성화된다. 또한 C4b는 C3b와 같은 수용체에 결합되는 옵소닌이다.	Anaphylatoxin 옵소닌
C5a	C5 전환효소에 의한 C5 분할에서 생성된 펩티드 절편으로 anaphylatoxin의 일종이며, 과립구 및 대식세포에 대한 화학주성 인자이다.	화학주성 인자
C5b	전형적 및 교대적 경로의 C5 전환효소에 의해 생성되는 세포막 작용 복합체의 구성성분으로 이것은 plasmin이나 trypsin과 같은 혈청단백 분해효소의 작용에 의해서도 생성된다.	
C5b,6,7	C5b, C6 및 C7의 세분자 복합체로 세포막에 부착하여 세포막 작용 복합체를 형성한다. S 단백질에도 결합하여 세포막에 부착할 수 없는 비활성 복합체를 형성하기도 한다. 중성 백혈구의 화학주성 인자이기도 하다.	화학주성 인자
C5b,6,7,8,9	C5b, 6, 7, 8에 C9가 부착됨으로써 생성되는 보체계의 완전한 세포막의 작용 복합체 이 복합체는 친수성의 중심을 갖고 있어서 세포막을 통하여 수분 및 이온을 빨리 통과 시킴으로써 세포의 삼투성 용해를 일으킨다.	Mem. attack Complex

증가할수록 보체의 활성화는 증가하는 경향을 보이고 있다. 막의 극성이 커질수록 보체의 활성화 경향이 커지는 이유는 최초 C3b 보체가 외계 물질에 부착하는 메카니즘이 C3b 펩티드 사슬중에 존재하는 cystein의 thiol 그룹에 기인하는 sulfoester 결합이 외계물질의 표면에 존재하는 -OH기와 같은 극성 반응기에 의해 깨어지면서 부착되기 때문이다. 따라서 셀룰로오스와 같이 다량의 -OH기를 가지고 있는 물질의 경우 보체의 활성화가 크게 일어날 수 있다. 보체의 활성화가 인체에 미치는 영향은 아직까지 확실히 밝혀진 바는 없지만 현재까지 알려진 사실은 다음과 같이 3가지로 크게 나뉘어질 수 있다.

- ① 투석 과민증 유발:보체의 활성화에 의해 유리된 C3a 등은 이른바 anaphylatoxin 즉 과민증 유발 물질로 알려져 있다. 이러한 과민증은 이종 단백질 및 기타 물질에 대한

생체의 비정상적 또는 과대한 알레르기성 반응을 말하며, 투석의 경우 전신의 피를 통과시키기 때문에 전신 쇼크의 발생 위험을 초래한다.

- ② 2차 감염 유발:보체가 피속에서 수행하는 역할은 세균과 같은 감염물질을 제거하는 것이다. 따라서 앞서 밝힌 바와 같은 경로를 따라 많은 수의 보체가 활성화되면 세균의 침입에 대항하는 보체의 수가 줄어드는 결과를 초래하게 된다. 따라서 투석 치료 직후에는 각종 세균성 감염으로 인한 질병에 쉽게 걸리게 된다.

- ③ 2차 면역 성분 감소:보체의 활성화물 중의 일부는 백혈구 등의 화학주성 인자나 옵소닌으로 작용하며 이에 따라 백혈구 등의 다른 면역 성분의 활성화를 초래한다.

백혈구 수 감소:보체의 활성화와 더불어 백혈

구 수의 감소는 우수한 재질로 각광 받아오던 Cuprophane 재질의 막을 대체하려는 노력을 활발히 불러 일으키는 원인이 되었다. 투석 치료 시행시 백혈구 수가 감소하는 원인은 위에서 설명한 보체의 활성화와 관련이 많다. 혈액이 이물질과 접촉하게 되면 활성화된 보체가 이물질에 부착되게 되는데 이러한 활성화된 보체중에는 백혈구에 대한 이른바 chemotoxin 즉 화학주성 인자로 작용하는 것이 많다. 백혈구는 다른 세포와 달리 혈액내에서 자기 힘으로 유주할 수 있는 능력을 가진 세포로서 chemotoxin을 향하여 이동하여 축적하게 된다. 따라서 보체의 활성화가 클수록 혈중의 백혈구 농도는 감소하게 된다.

여러 가지 재질의 막을 사용하여 투석을 시행했을 때의 시간에 따른 백혈구 수 추이를 살펴보면 Cuprophane 등 극성이 큰 재질의 막의 경우 투석 시행 20분 후에는 백혈구 수가 급격히 감소하여 투석전 상태의 20% 수준까지 그 수가 감소한다. 이후 시간이 지남에 따라 급격히 증가하여 투석 완료 후에는 투석전 보다 오히려 그 수가 늘어난다. 반면에 폴리설폰이나 PAN과 같은 비극성 합성 고분자의 경우 백혈구 수의 변화가 거의 없고 투석의 완료 후에도 이전의 상태를 유지한다. 이렇게 백혈구 수가 일시적으로 감소되는 이유는 활성화된 백혈구가 폐에 침착되기 때문이며 이에 따라 혈중 산소농도 저하로 인한 여러 가지 문제가 발생한다. 또한 투석 완료후 새로이 생성된 백혈구는 유주능, 탐식능 등 백혈구 고유의 기능이 저하된 상태의 미성숙 백혈구이기 때문에 면역능력도 저하되기 마련이다.

5.2. 중분자량 독성물질 제거

보통 인공신장용 투석막이 요소 등의 비교적 저분자량의 독성 물질을 제거하는 목적으로 설계되어 제조되었기 때문에 장기간의 투석 시행시 β_2 -microglobulin(Mw 11,600) 등의 독성물질이 제거되지 않아 부작용이 일어남이 밝혀지게 되었다. 따라서 β_2 -microglobulin을 효과적으로 제거할 수 있는지의 여부가 인공신장기 개발 분야의 새로운 관점이 되었다.

그러나 β_2 -microglobulin을 제거하기 위해서

막의 기공 크기를 무작정 크게 할 수만은 없는데 그것은 알부민과 같은 인체에 필요한 단백질이 함께 제거되기 때문이다. 이와 같은 이유로 알부민의 분자량인 65,000과 β_2 -microglobulin의 분자량인 11,600 사이에서 sharp한 cut-off point를 갖는 막의 개발이 중요하다고 할 수 있다. 실제로 알부민과 β_2 -microglobulin을 100% 분리하는 것은 거의 불가능하다고 알려져 있으며, 좀더 sharp한 분리를 얻기 위해서 여러 가지 노력이 있었는데 그 중 하나는 막과 분리 대상물질의 친화성을 이용한 것으로 β_2 -microglobulin과 특이한 친화력이 있는 PMMA 막을 이용하는 것이 그 한가지 예라고 할 수 있다. 또 다른 노력으로써 비대칭성 복합화 막의 개발을 들 수 있으며, 근래 들어서는 이러한 비대칭성 막을 이용하여 기공 크기를 조절함으로써 막의 분리 성능을 제어하는 연구가 중점적으로 행해지고 있다.

5.3. 투석 효율 극대화

주 2~3회에 걸쳐 투석요법을 받아야 하는 신부전 환자들로서는 보다 빠르고 간편하게 치료받기를 갈망한다. 따라서 보다 빠른 시간 내에 투석 효과를 극대화시키려는 연구도 진행되고 있다. 과거 한번 투석에 10시간 이상 걸렸던 치료시간은 요즘에는 4~5시간 정도로 줄어들었으며 심지어 각 가정에서 수면을 취하면서 투석 치료를 받을 수 있는 제품도 시판되고 있다. 이러한 투석효율의 증대를 위해서는 투석막의 투과계수가 직접적으로 연관되어 있으며 분리를 원하는 물질의 보다 빠른 투과를 위한 연구가 진행되고 있다.

6. 인공신장기 제조공정

인공신장기를 제조하기 위해서는 우선 적당한 설계를 통해 요구하는 성능의 모듈을 결정해야 한다. 이러한 설계에 있어서 유의해야 할 설계인자는 막의 성능과 표면적이며 이에 따른 전체적인 설계의 흐름은 Figure 5와 같다.

다양한 소재의 혈액투석용 막이 있지만 그 제조 공정은 대부분의 경우 저속 용액방사 방법에

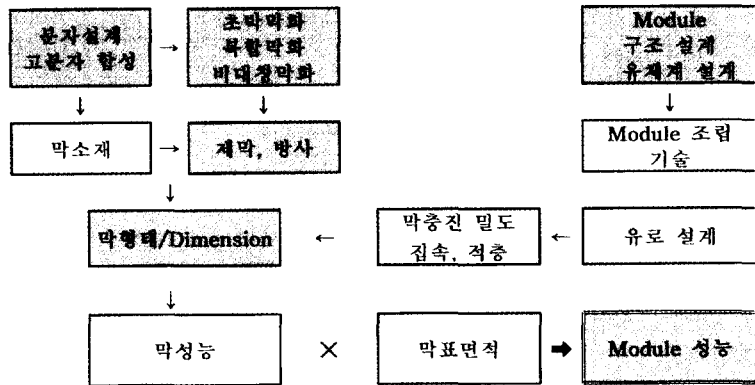


Figure 5. 인공신장기 설계 흐름.

Table 5. 혈액투석기 주요 제조 공정

중공사 분리막 제조 공정	<ul style="list-style-type: none"> - Mixing of polymer, solvent and pore former - Degassing - Dope metering to spinnerettes - Injection of lumen to form hollow core - Dual concentric hole spinnerettes - Removal of solvent and/or pore former - Addition of glycerine to fiber(친수화) - Fiber drying - Fiber take-up (Bundle)
혈액투석기 제조 공정	<ul style="list-style-type: none"> - Insertion of fibers into housing - Potting - Inspection - Testing

따르며, 개개의 공정은 거의 비슷하고, 대개의 경우 Table 5와 같은 제조 공정을 거치게 된다. 이러한 제조 공정은 다음과 같은 요건을 가져야 경제적인 제품의 생산이 가능하다.

- ① 90 m/min 이상의 방사속도에서 다수의 막을 연속적으로 방사할 수 있을 것

- ② 1 라인당 한사람의 운전자만 필요할 것
- ③ 화학적, 전기적, 기계적으로 안전하게 설계되어 있을 것
- ④ 모든 공정이 자동으로 모니터링할 수 있을 것
- ⑤ 공정상의 문제 발생시 자동 감지되고 감지된 내용이 feedback 되어 조절될 것
- ⑥ 에너지와 물의 소비량을 최소화시킬 것

7. 멸균

제품이 완성되면 포장을 하기전에 멸균을 시행한다. 멸균 방법은 Table 6과 같은 방법이 있다. 투석기는 혈액과 직접적으로 접촉하기 때문에 멸균에 특히 신경을 많이 쓰는데, 이는 투석 치료 시행시 진균이나 각종 이물질이 투석기에 존재할 경우 발열이 일어나거나 쇼크 등의 원인으로 작용할 수 있기 때문이다. 따라서 요즘에는 잔류 물질에 의한 부작용의 가능성이 있는 약품 멸균 방법보다는 비교적 잔류독성이 적은 증

Table 6. 멸균 방법 비교

멸균 방법	멸균 공정의 신뢰도	멸균후 상태	잔류독성	단 점
EOG gas 처리	△	○	×	잔류 독성의 위험
증기 멸균	△	○	○	재질에 따라 증기 접촉의 한계가 있음
γ-ray 조사	○	○	○	방사선 설비를 갖추어야 하며 그에 따른 법적 요건을 갖추어야 함.

Table 7. 혈액투석기 세계시장 현황 및 전망

Year	Unit (Million set)	Revenues (US\$ Million)	Grow rate of revenues (%)
1994	64.0	1,630	9.0
1996	75.8	1,950	9.4
1998	90.3	2,350	10.1
2000	108.0	2,870	10.6
2003	142.4	3,910	10.8

기 평균이나 γ -ray 조사와 같은 방법으로 평균 처리하는 것을 선호한다.

8. 시장 동향

인공신장기 시장은 1996년 기준 세계 신장 대체 치료요법 기기와 부대공급 시장 총매출의 37.1%를 차지하고 있으며 ESRD(end-stage renal disease) 환자의 계속적인 증가와 투석치료를 제공하는 국가의 증가(새로 지원하는 후진국)로 시장은 증가할 것으로 예상된다.

8.1. 시장 증가 및 감소 요인

혈액투석기 세계시장 현황 및 전망을 Table 7에 나타내었다. 근래 들어 매년 ESRD 환자는 증가 추세에 있어서 1996년 전세계적으로 80만 명의 환자가 있고 증가율 또한 9.4%로서 증가추세에 있다. 또한 투석치료가 확대되고 있고 최고의 치료 방법이라는 인식이 확산되고 있어서 시장의 증가는 확실시되고 있는 상황이다. 그리고 high flux 처치 또한 증가하고 있다. 그러나 제조업체 간의 가격 경쟁이 심화될 수 있고 비용 경감을 위해 일회용으로 사용되는 혈액투석기의 재사용 방법이 개발되어 증대되고 있어서 시장을 낙관할 수 만은 없다.

8.2. 혈액투석기 제조회사 동향

세계적으로 약 15개 업체에서 혈액투석기를 제조하고 있으나 이중 3개 업체가 매출의 69%를 차지하고 있고 이들 업체의 독점은 날로 심화되고 있다. 따라서 상당부분의 업체들은 합병 등에 의하여 사라지고 있고 대기업은 지역 제조업체를 인수 또는 joint venture 등을 통해 영향력을

Table 8. 혈액투석기 제조업체별 시장점유율

업체명	시장점유율 (%)	
	1994년	1996년
Fresenius	24	25
Gambro	22	23
Terumo	20	21
Baxter	9	9
Nissho/Nipro	6	6
Asahi	6	6
Others	13	10
Total	100	100

행사하고 있다. Table 8에 이들 업체별 시장점유율을 나타내었다.

국내의 경우는 현재 혈액투석기를 제조하는 업체는 없으며, 모두 수입에 의존하고 있다. 국내에서 사용중인 혈액투석기는 Gambro, Fresenius, Baxter, Nikkiso 및 Toray 등 에서 제조된 것을 수입하여 판매되고 있다. 그러나 최근 (주)코오롱에서 혈액투석기의 핵심부품인 중공사막을 폴리설편을 소재로 개발하여 생산하기 시작함으로써, 향후 국내에서도 인공신장기용 분리막 개발에 큰 진전이 있을 것으로 기대된다.

9. 결 론

지금까지 인공신장기에 대한 전반적인 사항에 대하여 알아보았다. 전술한 바와 같이 혈액투석기로 언급되는 인공신장기의 가장 중요한 부분은 중공사 형태로 된 혈액투석막이다. 현재 셀룰로오스계, 폴리설편계, PAN, PMMA 등 다양한 소재가 사용되고 있으며, 최근 폴리설편계 수지가 우수한 혈액적합성 및 투석성능을 바탕으로 그 사용량이 지속적으로 증가하고 있다.

현재 국내의 경우 약 15,000명의 신부전 환자에 연간 200만본 정도의 혈액투석기가 소요되고 있으며, 고령화와 당뇨병 질환으로 인하여 환자가 연 5%내외 증가하고 있다. 그러나 우리나라의 경우 아직 전량을 수입에 의존하고 있으므로 IMF 이후 환율 상승에 따른 환자의 부담이 가중되고 있다. 향후 인공신장기에 대한 수요는 지속적으로 증가할 것이므로 고기능 및 다기능성을

가진 혈액투석막의 개발은 핵심기술로 매우 중요하다. 국내의 경우 몇몇 기업에서 폴리설편을 소재로 한 중공사 분리막이 정수기 및 산업용으로 개발되어 판매되고 있으며, 전술한 바와 같이 국내에서는 유일하게 (주)코오롱에서 폴리설편계 소재의 혈액투석막을 개발하여 판매하기 시작함으로써, 새로운 혈액정화용 분리막 개발의 계기가 되기를 기대한다. 조만간 우리나라 신부전 환자에게도 보다 저렴한 부담으로 양질의 의료 혜택이 돌아갈 수 있으리라 기대된다.

참고문헌

1. 한국막학회, "막분리(Membrane Separation) 기초", 자유아카데미, 서울, 1996.
2. A. R. Nissenson *et al.*, "Clinical Dialysis", 3rd Ed., Prentice-Hall International Inc., 1995.
3. K. Scott, "Handbook of Industrial Membranes", 1st Ed., Elsevier Advanced Technology, Oxford, 1995.
4. M. C. Porter, "Handbook of Industrial Membrane Technology", Noyes Pulicayions, N. J., 1990.
5. H. Klinkmann and A. M. Davison, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 9-supplement2, 1994.
6. 임상간호사회 신장간호분야회, "투석환자 관리지침", 고려의학, 1994.
7. 서울대학교 신실편, "혈액투석(Hemodialysis)", 고려의학, 1987.
8. T. Seya, *Membrane*, **19**(1), 14(1994).
9. N. Nakabayashi, *Bio Industry*, **8**(6), 412(1991).
10. C. Woffindin *et al.*, *Biomaterial*, **9**, 53(1988).
11. T. Kobayashi *et al.*, *Membrane*, **19**(6), 376 (1994).
12. T. Watanabe *et al.*, *Membrane*, **19**(6), 369 (1994).
13. M. Amato *et al.*, *Artificial Kidney and Dialysis*, **11**(3), 174(1988).
14. T. Sanka *et al.*, *Membrane*, **19**(2), 67(1994).
15. S. Jorstad, *Blood Purification*, **5**, 123(1987).