

의료 및 생물학에 응용되는 MEMS 기술

장준근* · 정석** · 한동철**
(서울대학교 전기컴퓨터공학부* · 기계항공공학부**)

Applications of MEMS Technology on Medicine & Biology

J. K. Chang, S. Chung and D .C. Han

Abstract

The application fields of medicine and biology are spotlighted because of the increasing concentration of health and the abundance of life. MEMS is very good solution in this fields for the concept of point of care which makes systems more useful and spread wide. This paper shows the major fabrication schemes and application fields of microelectromechanical systems specially in medicine and biology fields.

Key Words : MEMS, Medicine, Biology

1. 서 론

MEMS란 미세전기기계시스템을 의미하는 것으로, 최근에는 매우 보편화된 기술의 하나이다. 특히 기술의 발전은 MEMS를 통신, 광학, 디스플레이 등의 분야에서 활발한 성과를 거두었으며, 의학 생물학 분야에서도 많은 연구들이 진행되고 있다.

본 논문은 이러한 다양한 연구 분야 중 의학 생물학 분야에 초점을 두고 있는데, 이는 이 분야가 삶의 질을 중시하게 될 미래 사회에서 가장 각광 받게 될 기술의 하나이기 때문이다. 특히 작은 형상을 갖는 MEMS는 기존에는 불가능했던 의학 생물학 분석 및 진단이 현장에서 직접 이루어질 수 있게 함으로써 그 파급력이 매우 크다.

기술적인 측면에서 이 분야의 연구들은 MEMS 분야의 초창기에 강조되어 온 표면 및 몸체 미세 가공 기술(surface & bulk micromachining)과 같은 미세 구조물 제작 기술의 발전에 힘입은 바 크다. 그러나 MEMS 기

술이 점차 발전되어 오면서, 가공 기술이 고도화되고 미세 시스템의 구조가 점차 복잡해짐에 따라, 많은 연구들이 단순한 가공기술을 넘어 미세 시스템을 조립하고 집적화할 수 있는 기술, 접합(bonding) 기술, 패키징(packaging)기술, 3차원 형상의 제작 기술, 실리콘(silicon)이나 유리(glass)가 아닌 다른 재료를 이용한 미세 가공 기술 등의 개발을 중심으로 이루어지고 있다.⁽¹⁾

이러한 의학 생물학적인 미세 시스템은 미세 유동(micro fluidics) 기술을 응용하여 유체의 극소량을 제어하고 분석하는 형태로 개발이 진행되고 있다. 이는 생물학이나 의학에서 다루는 대부분의 시료 및 시약이 액상으로 존재하기 때문으로, 이로 인하여 미세 유체역학(micro fluidics)에 대한 이해가 이 분야의 시스템 개발에는 필수적이다.⁽²⁾ 관련하여 발전하고 있는 분야로 미세 분석 시스템(MicroTAS: Micro Total Analysis System), LOC(Lab-on-a-chip)이나 micro ELISA(Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay) 등을 들 수 있다. 이는 의학 및 생물학의 특성 상 시료자체가 액상으로 존재하며, 작업중

간에 기타 부가적인 약품의 투여 및 혼합이 이루어져야 하기 때문이다.

2. 미세 분석 시스템

2.1 의료 생물학 분야의 특성

앞에서 서술한 바와 같이 의료 및 생물학 분야는 삶의 질 향상에 대한 욕구 증가로 인해 많은 나라에서 집중적으로 투자되고 있는 분야로, 부가가치가 높고 일회용 제품이 유리한 특징이 있다. 또한 취급하는 시료가 유체 혹은 유체 매질에 용해된 상태로 존재하게 되거나, 구조물이 접촉하는 대상이 생물체인 경우가 대부분이다.

이러한 미세 유체 시스템의 기술 개발은 초기의 간단한 채널을 이용하여 시료를 이송하고, 분리하던 것에서 더 나아가, 밸브나 측정부, 반응로, 미세 검출 시스템, 필터부 등의 미세 요소를 이용한 간단한 시스템의 개발로 이어지면서, 최근에는 전체 과정이 통합되어 하나의 칩에 집적된 형태로 기술 개발이 진행되고 있다.⁽³⁾ 이러한 분야를 주로 Biotechnological MEMS라 하며, Biotechnology에 활용되는 MEMS를 의미한다.

또한 MEMS 소자가 인체 및 기타 생물체와 직접 접촉해야 하는 경우에는 혈관 삽입형 초소형 작동형 내시경 (intravascular micro active endoscope), 의료용 미세 그립퍼 (gripper) 혹은 바늘 (needle), 의료용 미세 밸브, 약물 주입 시스템 등이 있으며, 인체 내부에서 자유롭게 이동하면서 분석 결과를 도출하는 캡슐형 인체 삽입 내시경 등도 들 수 있다. 이러한 시스템은 대부분 Biomedical MEMS, 즉 의용생체 분야에 활용되는 MEMS로 분류되며, MEMS 구조물이 인체와 직접 접촉하기 때문에 온도, 습도, 산 등의 주변 조건에 이길 수 있도록 높은 강성을 유지하고, 적절한 패키징 및 밀봉, 전체 시스템의 생체 적합성(biocompatibility) 유지 등의 조건을 지켜야 한다. 또한 이러한 시스템들은 인체 내부 혹은 전체 시스템 내부에서 조립되어 인터페이스를 유지해야 하는 어려움이 있다.⁽⁴⁾

2.2 의료 생물학 분야에서 미세화의 장단점

미세 시스템은 작은 크기로 인하여, 높은 이동성을 가지고 있기 때문에, 현장에서의 데이터 획득이 가능하여 작업의 효율이 향상되는 이점이 있다. 또한 설비비와 생산비용이 감소하며, 시료가 절약되고, 이로 인해 대상물(혹은 환자)로부터의 시료 채취가 감소하여 환자의 고통이나 채취 비용을 줄일 수 있다.

또한 이전의 의료 생물학 분야에서의 분석 시스템들은 시료의 채취 및 보관, 처리, 분석 등의 과정에서 많은 장비들이 개입되기 때문에 전체적인 동력 소비 및 장비 유지비용이 높을 수밖에 없었다. 이에 반해 통합된 미세 분석시스템의 낮은 동력 소비 및 유지비용은 매우 중요한 이점이 된다. 또한 검출 부피와 유속이 감소하기 때문에 분석 시 검출 감도가 향상되며, 시료의 양이 지나치게 적을 때에도 분석이 가능하다는 점 역시 중요한 이점 중 하나다.

그러나 소자를 미세화 할 경우, 시료의 검출 및 분석 과정에서 기타 부가장비가 새롭게 요구되는 경우가 있고, 사용할 수 있는 유체가 제한되며, 시료에 불순물과 거대 분자들이 포함되는 경우 많은 문제점이 있다. 또한 시스템의 낮은 유연성문제, 오류발견 및 디버깅(debugging)의 어려움 등은 미세 분석 시스템의 상용화를 가로막는 중요한 걸림돌이 되고 있다.

2.3 미세 유체 역학 (microfluidics)

초기의 미세 유동 시스템은 유리 혹은 실리콘 웨이퍼 상에 식각 공정을 이용하여 제작한 채널 상에서 내부의 유체를 전기 영동의 원리를 이용하여 이송하거나 분리하는 것으로 시작되었다. 이 때 전기 영동은 전기 삼투적 흐름(electroosmotic flow)과 전기 영동적 분리 (electrophoretic separation)가 중첩되어 일어나는 현상이다. 미세 채널의 표면이 고정된 전하를 가질 때 전기 삼투적 흐름의 속도는 다음의 식으로 주어진다.⁽⁶⁾

$$v_{eo} = \frac{\epsilon \zeta}{4\pi\eta} E$$

ϵ : 용매의 유전 상수

ζ : 채널 벽의 zeta 전위

η : 용액의 점성도

E : 걸어준 전기장 (V/m)

이러한 전기 삼투적 흐름은 채널 벽의 전하와 가해진 전기장을 이용하여 제어가 가능하기 때문에, 밸브나 기타 요소가 없이도 단순히 가해주는 전극만을 변화시킴으로써 유동의 흐름을 바꾸거나, 속도, 방향 등을 조절할 수 있으며, 용액의 산도, 채널 벽의 전위 등을 변화시킴으로써 새로운 흐름을 도입할 수 있다.

또한 극성이 있는 시료를 사용할 경우, 앞에서 언급한 것처럼 전기 삼투적 흐름은 전기 영동적 분리와 함께 일어나 다양한 변화 양상을 보이게 된다. 이러한 분리 현상은 시료 성분의 극성에 따라 각 시료 성분의 속도가 다르게 나타나기 때문인데, 속도는 다음의 식에 따라 결정된다.

$$v_{ep} = \frac{5}{3} \frac{q}{\pi\gamma\eta}$$

q : 성분의 극성

γ : 이온 반경 (hydrated radius)

따라서 극성이 있는 특정 성분의 속도는 전기 삼투적 흐름의 속도와 전기 영동적 분리의 속도가 합쳐진 것으로 나타난다. 이러한 현상이 중요시되었던 것은, 미세 유체 소자 없이도 미세 유동을 쉽게 제어할 수 있기 때문이다. 그러나 위의 현상을 이용한 시료의 이송은 연결될 채널이 많을 경우 점성력의 영향으로 서로의 채널에서 나온 시료들이 무작위하게 혼합될 가능성이 많으며, 또한 실제의 생체 유체에 적용할 경우 오차가 발생할 가능성이 높은 문제점이 있다. 따라서 최근에는 미세 유체의 흐름을 막거나 열어주고, 섞어주고, 측정하는 기법 중 전기 영동법을 이용하지 않고 압력을 이용한 기법들이 개발되고 있으며, 특히 미세 몰딩(micro molding)이나 미세 단조 등의 대체적인 미세 가공 기술이 발전함에 따라 이러한 현상은 점차 심화되고 있다.

3. 의료 생물학 분야에서의 미세 시스템 연구 현황

3.1 Biotechnological 분야에서의 개발 현황

3.1.1 유전자 분석 분야

지난 몇 년간 유전자 분석 분야에서 미세 분석 시스템은 매우 활발하게 적용되어 왔는데, 이는 휴먼 지놈 프로젝트(Human Genome Project)와 같은 대형 프로젝트의 발전에 힘입은 바 크다. 이러한 프로젝트에서 현재 쓰이는 방법에는 많은 비용과 시간, 시료가 요구되므로, 미세 분석 시스템은 이러한 문제점을 해결하기 위한 대안으로 제시되고 있다. DNA chip은 이러한 용도에서 가장 대표적인 미세 시스템이나, MEMS 기술보다는 유전자 공학과 기계적인 어레이 시스템 기술의 발전에 더 깊이 연관되어 있다. DNA chip 이외에는 DNA 시퀀싱(sequencing)에 활용하기 위하여, 미세 채널에 젤을 주입한 전기영동분석 시스템이 개발되어 있으며, fig. 1에 제시되어 있다. 이 때 미세 채널은 체적 대 면적 비가 크기 때문에 열의 발산이 크고, 더 빠른 분석 속도를 가질 수 있는 장점이 있다. 이러한 젤 전기영동법(CG: Capillary gel electrophoresis)은 이미 상당히 발전되었으며 최근에는 다중 채널을 이용한 CGE 어레이의 개발이 진



Fig. 1 BioAnalyzer based on the Microchip capillary electrophoresis (Caliper & Agilent Co)

행되어 가고 있다.

또한 유전자 자동 증폭(PCR: Polymerase chain reaction)과 시료의 세척, DNA 시퀀싱 등 유전자 분석에 사용되는 일련의 과정들을 자동으로 구현할 수 있는 소자들의 개발도 활발하게 진행되고 있다. 1994년 사진 식각 공정을 이용하여 유리 웨이퍼 상에 구현한 DNA분석을 위한 첫 번째 미세 소자가 출현하였는데, DNA 이중 나선의 단편을 주입한 후, 젤 전기영동법을 이용하여 분리하고, 레이저 유도 형광을 이용 분석 결과를 검출하는 방식으로 되어 있었다. 이러한 시스템은 최근 다중화의 방향으로 계속적인 연구가 진행되는 상황이다.

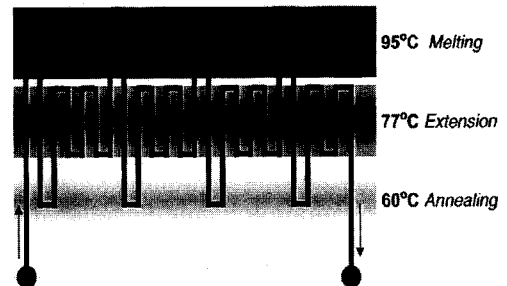


Fig. 2 Concept of microchip PCR system

3.1.2 비 유전자 분석 분야

DNA chip은 현재 단백질 칩(protein chip)이나 세포 칩(cell chip)의 형태로 개발이 진행되고 있는데, 이는 DNA 칩이 가지고 있는 한계 때문에, 실제적인 질환이나 증상과 DNA는 그 상관관계가 단백질이나 단위 세포보다 낮다는 데에 중요한 이유가 있다.

또한 대부분의 biotechnological 미세 시스템은 의료 처치 (in-vitro medical diagnostics) 분야에서 활용된다. 환자의 상태 관찰이나, 당뇨 진단기, 임신 진단 시약, 콜레스테롤 진단기와 같은 가정용 키트 분석기에 사용하기 위한 소자들이 개발되고 있는데, 이러한 분야에서 시스템의 미세화는 복잡한 전 처리 과정을 단순화시키며, 적은 시료로도 분석을 가능하게 하는 POC (point-of-care) 개념으로 개발이 된다.

화학적 분석 (chemical analysis) 분야에서 기존의 크로마토그래피 (chromatography), 전기 영동(electrophoresis), 질량 분석기 (mass spectrometry) 등을 대체할 미세 시스템의 개발 역시 활발하게 이루어지고 있다.

3.1.3 세포 응용 분야

MEMS는 실제적으로 DNA 칩이나 단백질 칩 보다는 LOC 분야에서 더욱 활발한 응용을 보이는데, 이는 세포를 분리하거나, 단일 세포를 조작하거나, 분석하는 작업들이 가지고 있는 유용성 때문이다. 세포를 분리하기 위한 미세 필터, DEP (Dielectrophoresis) 전극, 레이저를 이용한 단일 세포 포획, 전기장을 이용한 포획 등의 각종 기법들이 개발되고 있으며, 전기적이거나 기계적인 분석을 가능하게 하는 칩들이 개발되고 있다. (주) 디지털바이오테크놀로지에서는 PDMS 칩에서 세포의 집중 (focusing) 기술을 이용하여 두 종 이상의 세포를 개별적으로 검출하는 시스템을 개발한 바 있으며, 칼텍에서는 형광 물질을 이용하여 특정 세포를 검출한 후, 유동의 흐름을 조절함으로써 그 세포를 분리해내는 세포 분리소자를 개발한 바 있다. Fig. 3은 마이크로 칩 기반의 flow cytometer의 사진이며, Fig. 4는 칼텍에서 개발한 세포 분리소자를 보여주고 있다.⁽⁸⁾

또한 혈액 내부에 있는 백혈구 혹은 적혈구의 형태 분석이나 세포의 반응 유도, 체외 수정을 위한 난자의 이송 및 수정 유도 등의 분야에도 미세 시스템은 활발하게 적용되고 있다. Fig. 5는 적혈구의 형태를 분석함으로써 혈액 내 특정 약품의 효과를 검토하거나 질환의 발현 양상을 추측할 수 있는 PDMS 기반의 RBC haemocytometer를 보여주고 있다.

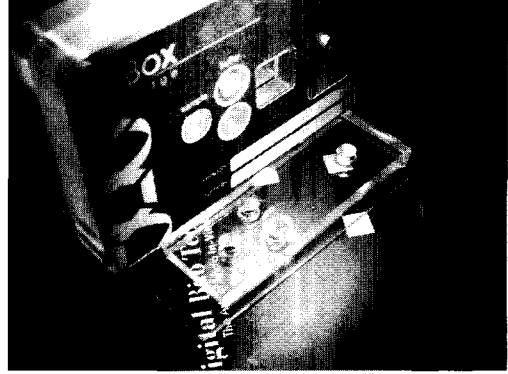


Fig. 3 C-Box, microchip based flow cytometer

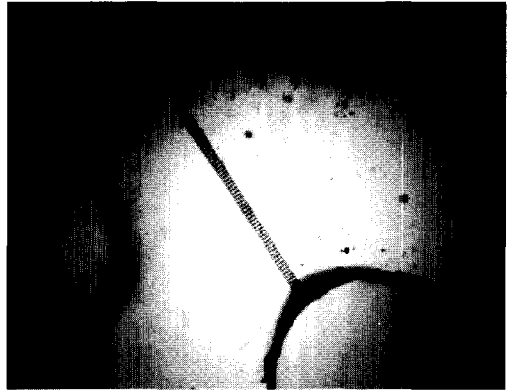


Fig. 4 MicroFACS device

또한 이 외에도 세포 센서를 제작하기 위한 세포 부착 조절 연구, 세포의 미세 조작 연구 및 전기임피던스 분석법(EC detection), 전기 화학분석법 (Electrochemical detection) 등의 개발이 활발히 이루어지고 있다.

3.2 Biomedical 분야에서의 개발 현황

최근 가장 각광을 받는 기술로 초소형 작동형 내시경 혹은 초소형 자율 주행 내시경 시스템이 있다. 이는 혈관 혹은 인체 내부로 삽입되어 자체 액추에이팅 기술을 이용하여 원하는 부위에 도착한 후, 특정한 기능을 수행하는 시스템으로, 인체 내부 국소 부위의 병변을 진단하고 처치할 수 있도록 하는 전체 시스템을 의미한다. 이러한 내시경 시스템에 사용되는 기능성 기계 요소 혹은 기능성 카테터 시스템으로는 초소형 초음파 영상 시스템이나 마이크로 주사기(micro syringe) 시스템, 외과 수술을 위한 가위나 흡입(suction) 시스템, 혈관 확장을 위한 풍선 카테터 (balloon catheter), 혈관경(angioscopy), 레이저 처치기구,

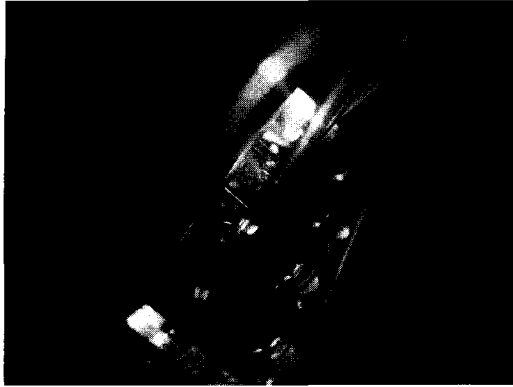


Fig. 5 RBC haemocytometer

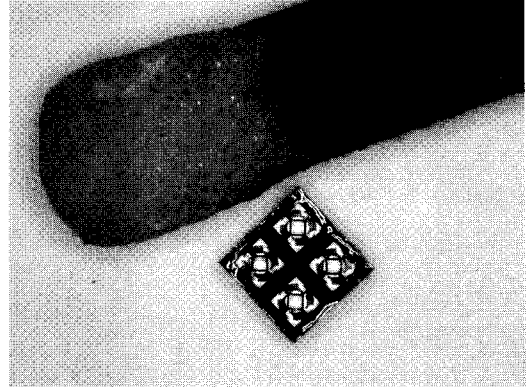


Fig. 7 Fabricated micro CSF shunt system

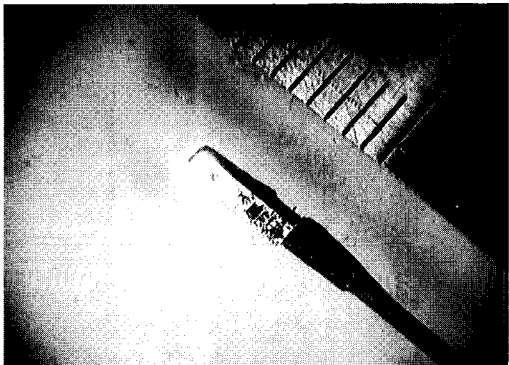
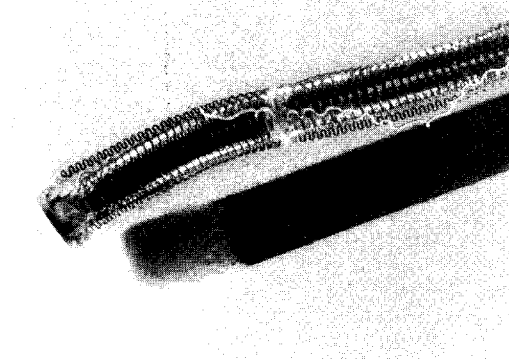


Fig. 6 Intravascular microactive catheter and drug infusion catheter

스텐트(stent) 등을 들 수 있다.

이러한 초소형 작동형 내시경 시스템은 혈관 내부의 진단 및 수술 (intravascular/ endovascular diagnosis and surgery), 내시경 영역의 진단 및 수술 (endoscopic diagnosis and surgery), 복강경 영역의 진단 및 수술 (laparoscopic diagnosis and surgery) 등의 분야에 활발하

게 적용될 것으로 예상된다. 이러한 상황에서 일본을 중심으로 액티브 밴딩이 가능한 카테타들의 개발이 활발하게 진행되고 있는데, 그 중 일본 미쓰비시(Mitsubishi Cable Industries, LTD) 연구팀은 형상기억합금을 이용하여 한 쪽 방향으로의 굽힘이 가능한 혈관 내시경의 제작을 수행하였으며, 일본 동북대와 올림퍼스 광학(Olympus Optical Co., LTD.) 연구팀 역시 모든 방향으로의 굽힘이 가능한 다관절 혈관 내시경을 연구하는 중이다. 또한 서울대학교, 단국대학교, 아주대학교가 연합하여 혈관 삽입형 초소형 작동형 내시경 시제품을 개발하여, 작동 특성 실험 등을 완료한 바 있다. Fig. 6은 개발된 굽힘 액추에이터를 장착한 초소형 작동형 카테터와 주사기 시스템을 보여주고 있다.

또한 이 외에도 뇌척수액 배출용 미세 셉트밸브와 같은 인체 이식 시스템의 개발 역시 진행되고 있다. 기존 수작업으로 제작하던 의료용 미세 밸브를 MEMS 기술로 개발함으로써 생산 단가를 낮추고 균일한 성능을 보장할 수 있는 장점이 있으나, 미세 시스템의 특성 상 내구성 및 안정성 등에 대하여 많은 연구가 요구된다. Fig. 7은 서울대학교에서 개발한 미세 셉트밸브 시스템으로 기존 실리콘 기반의 수작업 셉트밸브와 동일한 성능을 보이면서도 생산성 및 균일성을 향상시키는 데에 성공하였다.

4. 결 론

지금까지 미세 가공기술을 이용한 미세 분석 시스템의 연구 현황을 응용분야를 중심으로 살펴보았다. 이러한 미세 분석 시스템의 주된 연구 방향은 다음의 세 가지로 요약될 수 있을 것이다.

첫 번째의 연구 방향은 기존의 기술을 이문화시키는 것

이다. 아직까지도 미세 유동이나 미세 구조물에서의 재료 거동 등은 제대로 이론화되어 있지 않은 부분이 많기 때문에 표준화되어 있는 소재를 이용하여 정확한 이론을 수립하는 것이 매우 중요하다.

두 번째의 주된 연구 방향은 현재까지 개발된 시스템들을 실제의 시료에 적용하는 것이다. 실제적인 의료 및 생물학 시료들은 매우 복잡하며, 불순물이 많고, 다루는 데에 높은 수준의 기술 및 숙련도를 필요로 하기 때문에, 대부분의 연구자들이 제작한 시스템을 실제의 시료에 적용하는 데에 많은 어려움을 겪고 있다. 특히 대부분의 미세 시스템에 적용된 전기 영동법의 경우, 혈액이나 타액, 기타 분비물 등을 직접 이용하는 것이 불가능하며, 버퍼(buffer)용액을 수백 배정도의 농도로 섞어 주어야하는 문제점이 있는데, 이는 현재 개발된 훌륭한 미세 시스템들을 실제 시료에 적용하는 것을 어렵게 하는 것이다. 따라서 본 분야를 연구하기 위해서는 학제간의 교류가 무엇보다도 중요할 것이다.

세 번째로 중요한 연구 방향은 개발된 기술들의 상업화 연구이다. 특히 이용자가 실제적으로 활용하기 위해서는 시스템이 손에 잡을 수 있거나 눈으로 볼 수 있어야 하는데, 미세 시스템은 기본적으로 이점에 한계가 있기 때문에, 외부 환경과의 패키징(packaging)과 인터페이스 연결의 (interfacing) 문제가 중요하게 대두되고 있다. 이러한 특징은 현재 많은 회사들이 좋은 아이디어를 가지고 있으면서도 실제 제품을 만들지 못하고 있는 이유이기도 한 것이다.

이 외에도 많은 연구자들이 재료의 폭을 넓히기 위하여 다양한 미세 가공기술을 연구하고 있으며, 측정 및 기타 소자들을 집적화하기 위한 미세 펌프나 광원 등에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있다. 또한 제작하기 위해 높은 수준의 기반 설비가 필요한 미세 가공 기술의 특성에 따

라, 기반 설비를 구축하고 공용화 하려는 작업 역시 활발히 이루어지고 있다.

참 고 문 헌

- (1) Kovacs, G. T. A., 1998, "Micromachined Transducers Sourcebook," WCB/McGraw-Hill.
- (2) Stjernström, M., Roeraade, J., 1998, "Method for fabrication of microfluidic systems in glass," J. Micromech. Microeng., 8, pp. 33~38.
- (3) Proc. of Microdevices for Biomedical Applications, Cambridge Healthtech Institute, April 19-20, 1999.
- (4) Chung, S., Chang, J.K., Han, D.C., 1999, "Development of Thin Metal Film Deposition Process for the INtravascular Catheter," ASME Int. Mechanica-1 Eng. Congress & Exposition, pp. 65~66.
- (5) Menz, Von W., "Die Mikrosystemtechnik und ihre Anwendungsgebiete," Spektrum Der Wissenschaft, Dossier 4, pp. 32~39.
- (6) Figeys, D., Pinto, D., 2000, "Lab on-a Chip: a Revolution in Biological and Medical Sciences," Analytical Chemistry, May, 1, pp. 330A~335A.
- (7) Woolley, A.T., Mathies, R.A., 1995, "Ultra-High Speed DNA Sequencing Using Capillary Electrophoresis Chips," Analytical Chemistry, Vol. 67, pp. 3676~3680.
- (8) Fu, Anne Y., Spence, C., Scherer, A., Arnold, F. H. Quake S.R., 1999, "A Microfabricated Fluorescence-activated Cell Sorter," Nature Biotechnology, Vol 17, Nov.