

의료용 고분자와 항혈전성 평가 방법

김 계 용 · 장 성 욱

서 론

인간 생활이 윤택해지고 과학이 발달함에 따라 보다 오래, 건강하게 살려고 하는 노력이 여러 분야에서 경주되고 있다. 그 중에서도 고분자재료 분야에서는 인간의 기능이 저하되거나 파손된 장기의 일부를 대체 또는 보완하거나, 질병을 진단 또는 치료할 수 있는 재료나 보조 기구들을 개발하고 있는데 이들을 총칭하여 의료용 고분자 재료라고 한다. 이 의료용 고분자 재료(biomedical polymeric materials) 중에서 생체 특히 혈액과 접촉하는 부위에서 사용되는 재료의 개발에 많은 관심이 모아지고 있는데 이들이 갖추어야 할 가장 중요한 성질은 혈액 적합성(blood compatibility)과 조직 적합성(tissue compatibility)이다. 이 성질들을 간단히 생체 적합성(bio-compatibility)이라고도 한다.¹ 세계 여러 기관에서 이 문제에 관해서 많은 연구를 하여 좋은 성과를 얻고 있는 반면, 아직 의료용 고분자의 실용화에 대한 기준이 설정되어 있지는 않다. 따라서, 여기에서는 고분자 재료를 의료용으로 사용할 때 가장 중요한 항혈전성 재료의 형태와 평가 방법에 대해서 알아보겠다.

항혈전성 고분자 재료의 형태와 구조

일반적인 기능성 재료들은 내열성, 전도성 등 재

료에 요구되는 성질을 나타내고 있지만 의료용 고분자 재료는 재료가 대상으로 하는 분야를 나타내는 용어이다. 여기서 그 대상이 가장 복잡한 생체이기 때문에 의료용 고분자 재료의 범위에는 기능이 다른 여러가지 재료가 포함이 된다. 따라서 의료용 고분자 재료에 관계된 이론 및 그 형태는 매우 다양하다. 그 중에서 현재 중심 과제로 연구되고 있는 것들을 살펴보면 다음과 같다.

음이온 작용기를 갖는 재료 : Leninger등²이 일정한 폴리스티렌에 여러가지 작용기를 도입하여 실험한 결과 음이온 작용기가 혈액 응고 인자와의 작용이 아주 작다는 것을 관찰했으며, 양이온 작용기는 혈



김 계 용
1960 한양대 화공과 졸업
1973 일본동경공대 고분자공학
(공학박사)
1973~한양대 공업화학과
현재 교수



장 성 욱
1986 한양대 화공과 졸업
1988 한양대 공업화학과 졸업
(공학석사)
1988 한양대 공업화학과 박사
과정

Biomedical Polymer and Evaluation of Blood-Compatibility

한양대학교 공과대학 공업화학과(Kea Yong Kim and Seong Wook Jang, Dept. of Indust. Chem., College of Eng., Hanyang Univ., Seoul 133-791, Korea)

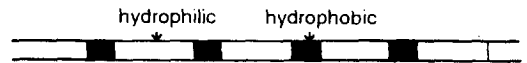
소판의 점착을 촉진하며 혈소판 방출 작용에도 매우 관계가 깊다는 결론을 얻었다. 이것은 Sawyer가³ 생 각한 모델과도 일치하고 있으나 간단히 결론 내릴 수 있는 문제는 아니다.

정전상호작용력을 갖는 재료 : Bixler등⁴은 폴리아 온콤플렉스(Iopex 100)를 *in vivo*법으로 항혈전성을 조사한 결과 혈전형성을 억제하는데 음이온성 작용 기가 많으면 반대로 역효과가 있으며 0.5몰 폴리아 니온 과잉의 Iopex가 항혈전성이 가장 우수하다는 결론을 얻어 이러한 결과로 최적 전하 밀도가 중요 하다는 결론을 내렸다. Lundell등⁵도 아크릴산 등을 함유하는 공중합체를 합성하여 항혈전성 실험을 한 결과 Iopex와 같이 최적 전하 밀도가 존재한다는 결 과를 얻었다.

소수성 및 친수성 표면을 갖는 재료 : 친수성, 소 수성⁶ 및 친수/소수 재료의 항혈전성 재료에 관한 연 구는 매우 타당성 있다는 것이 확인되었다. 즉, hy drogel과 같이 수분 함량이 많은 고분자 표면은 혈 액과 재료와의 계면에서 물층이 형성되어 상대적으로 계면 에너지가 작아서 단백질이나 세포와의 상호 작용이 작아진다는 이론이 있으며,⁶ 생체 재료로 많 이 사용되고 있는 실리콘에 친수성인 HEMA나 *N*-vinyl pyrrolidone을 그래프트시켜서 만든 재료의 실험 결과 소수성인 실리콘 폴리머 보다 혈전이 훨씬 덜 생기는 것을 관찰할 수 있었다.^{7,8} 그러나 친수성 이 너무 커지면 오히려 혈소판의 파괴가 잘 일어나는 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 소수성과 친수성의 적당한 균형을 유지하는 것이 좋다는 결론을 얻었

다.⁹ 그래서 Bairene¹⁰ 임계 표면장력에 따른 특성을 검토한 결과 임계 표면장력이 20~30dyn/cm의 범위 에 있는 재료가 항혈전성이 우수하다는 결론을 얻었 다.

Micro Domain 구조를 갖는 재료 : 현재 의료용 재료로 널리 이용되고 있는 폴리우레탄 등¹¹과 같이 고분자 사슬 내에 일정한 크기의 서로 다른 특성을 갖는 세그먼트를 형성시켜 항혈전성을 향상시키는 방법이다. 즉 고분자의 구조를 혈관 내벽의 구조와 유사한 구조를 갖게 하는 것으로 이들에 대한 특성은 Lyman등¹²에 의한 실험 결과에서 잘 나타나 있으며 이들이 형성하는 domain의 크기가 생체내에서 혈액 응고와 작용하는 인자들의 크기와 관련이 있다는 것 을 주장하고 있다.^{13,14}



Chain Mobility 및 배제 체적 효과를 갖는 재료 : 아직 정확한 사슬의 길이 및 그 효과에 대한 정설은 없으나 Kim 등^{15~17}의 보고서에 의하면 주쇄에 일정 한 길이의 측쇄를 형성시키면 항혈전성이 향상된다 는 결과를 얻었다. 또한 그래프트되는 물질에 친수성 작용기를 도입시키면 혈액 중의 친수성(다른 혈액 단백질과 비교해서) 단백질인 albumin 등과의 선택 적 작용에 의해서 배제 체적 효과를 야기시킨다. 이 작용에 의해서 γ -globulin 등의 혈소판 점착을 야기 시키는 단백질의 흡착을 방해할 뿐만 아니라 혈소판 자체의 점착도 방해하게 된다.

지금까지 Kim 등은 폴리우레탄 및 폴리에틸렌에 생체 단백질인 아미노산을 그래프트시켜 좋은 결과 를 얻고 있으며 그 형태는 다음과 같다.

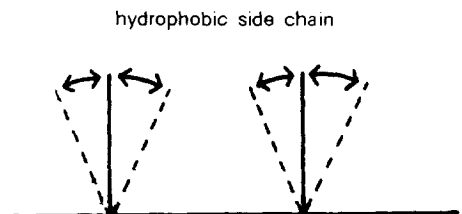
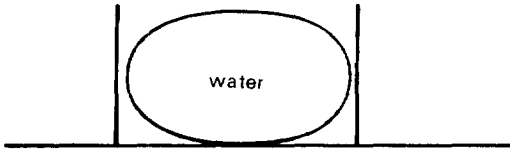


Table 1. The Hydrophilic and Hydrophobic Domain of Blood Compatible Materials

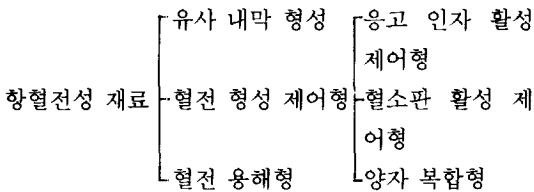
Materials	Hydrophilic	Hydrophobic	Author
Biomater	Polyether Block	Urethane Block	Boretos
Avcothane	Polyether Block	Siloxane Block	Nylas
P(HEMA-EMA)	HEMA Block	EMA	
P(St-HEMA-St)	HEMA Block	St-Block	Okano
PHEMA	-OH	-Methyl	D. Lim

hydrophilic side chain



기타 재료 : 이외에 재료 표면에 표면 자유에너지가 낮은 불활성 표면을 형성하거나, 헤파린 등의 항응고성 약품이나 유로키나제와 같은 혈전 용해제를 고분자 재료에 물리적 또는 화학적으로 결합시키는 방법,^{18~20} 혈관 내피 조직과 유사한 유사 내막을 형성하는 방법²¹ 등이 있다.

지금까지 언급된 항혈전성 고분자 재료를 도식적으로 나타내면 다음과 같은 형태로 분류할 수 있으며, 본 총설에서는 혈전 형성 제어형 중 혈소판 활성 제어형이 주로 언급되었다.



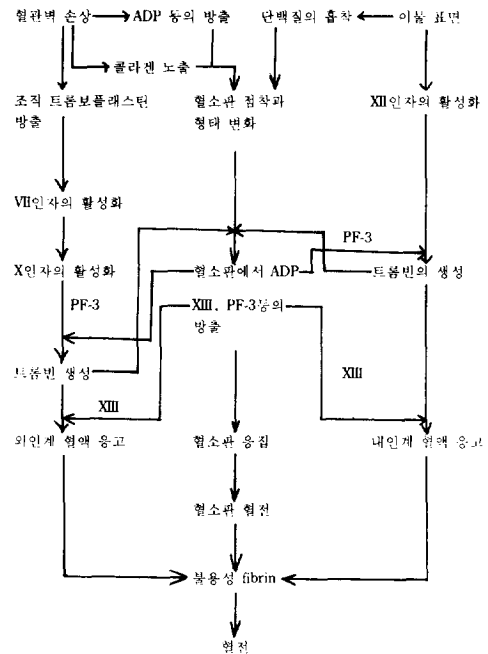
혈액 응고 반응 기구 및 항혈전성 시험법

혈액은 인간 체중의 6~8%를 차지하고 있는데, 그 중에 적혈구, 백혈구, 혈소판 등의 유형 성분이 약 40~50% 차지하고 있으며 나머지는 혈장이다. 이 혈장 중에는 150여 종류의 단백질이 있으며 이중에 혈액 응고에 관여하는 것은 10여 종류로 알려져 있다.

혈액 응고는 크게 내인계, 외인계, 혈소판에 의한 응고로 나눌 수 있으며, 이들 모두 최종 단계에서는 불용성 피브린을 형성하여 혈액 응고를 완료한다. 외인계 혈전은 조직 트롬보플라스틴이 조직에서 방출되어 혈액중의 Ca^{++} 와 작용하여 VII인자를 활성화한다. 활성화된 VII인자는 다시 X 인자를 활성화하여 불용성 피브린을 형성하여 혈액 응고가 완료되며,

Table 2. The Chemical Composition of Plasma

혈장 성분	wt %	혈장 단백질	wt %
수 분	90	fibronogen	55~65
혈장 단백질	7	albumin	30~35
지질 및 유기물	2	globulin	5~10
무기 전해질	1		



Scheme. Composite mechanism of fibrin formation.

진행 정도는 최초의 VII인자를 활성화 하는 조직 트롬보플라스틴의 양에 비례한다. 즉 손상된 상처의 크기에 비례한다. 내인계 응고는 혈액 트롬보플라스틴이 혈액 응고 인자를 활성화시켜서 피브리노겐이 트롬빈에 의해서 분해되어 피브린을 생성하고 이것이 XIIa의 작용을 받아서 피브린의 가교화 반응이 진행되어 혈액 응고가 완료된다. 혈소판은 무핵 세포이며 혈액 중에 약 $20 \sim 50 \times 10^4$ 개/mm² 정도 있으며 이것들이 어떤 자극에 의해 이물 표면에 점착하여 ADP, PF-3, serotonin 등의 인자를 방출하여 혈전 형성을 촉진한다.²² 혈소판의 세포막에 자극이 가해지면 혈소판에 결합되어 있던 Ca^{++} 가 1~2초 내에 세포 내부에 방출되어 혈소판의 형태 변화와 응집을

발생시킨다.²²

이와같은 여러가지 응고 기구에 대한 항혈전성 평가를 위해 다음과 같은 시험법들이 행해지고 있다. 먼저 간단하게 실험실적으로 많이 사용되고 있는 방법으로 체외로 혈액을 꺼내서 재료와 접촉시켜서 항혈전성을 측정하는 *in vitro*법이 있다. 이 방법은 체내 실험법에 비해서 쉽고, 빠르고, 여러가지 시료를 동시에 분석하여 비교하기에 편하다는 장점이 있으며 단점으로는 재료가 혈액외에 다른 물질 즉 공기 등과 접하여 재료 평가시 결과에 영향을 미칠 수 있다는 것이다.²³ *in vitro*법에서 가장 많이 사용하고 있는 방법은 Lee-White,²⁴ partial thromboplastin time(PTT),²⁵ plasma recalcification time(PRT),²⁶ microsphere column법²⁷ 등이 있다.

Lee-White법은 시험하려는 재료를 시험관 내벽에 일정하게 코팅한 후, 일정시간(약 20초)마다 기울여 보면서 혈액의 유동성이 소멸될 때의 시간을 측정하는 방법으로 실험실적인 평가를 위해서 뿐만 아니라 임상 검사에서도 가장 많이 사용되고 있다. PTT, PRT법은 내인계 인자의 영향을 검토하기 위해 주로 사용되는 방법이다. PTT법은 fibrometer cup에 시

료를 코팅한 후 혈장을 주입하고 여기에 칼슘과 트롬보플라스틴을 넣은 후 피브린 석출시까지의 시간을 측정하여 재료의 성능을 평가한다. PRT법은 혈액 응고 방지제가 처리된 platelet poor plasma(PPP)를 폴리머가 코팅된 시험관에 넣고 여기에 칼슘을 첨가한 후 피브린이 형성되는 시간을 측정하여 평가한다. Microsphere column법은 재료를 유리 구슬에 코팅하여 관에 충전시킨 후 여기에 일정량의 혈액을 통과시켜 Coulter Counter와 SEM 등을 이용하여 재료에 점착된 혈소판 수 및 점착 혈소판의 거동을 관찰하여 재료의 항혈전성을 평가한다. 이외에 자주 쓰이는 방법으로는 film depositing,²⁸ Imai-Nose,²⁹ Micro-Cover glass법³⁰ 등이 있다.

이런 방법들 외에 재료를 ring이나 catheter로하여 생체중의 혈관내에 삽입한 후 항혈전성을 측정하는 방법이 있는데 이들을 *in vivo* 또는 *ex vivo*라고 한다.^{31,32} *in vivo* 시험은 직접 동물의 체내에 시료를 삽입하여 재료를 평가함으로써 *in vitro* 평가법의 단점인 혈액과 공기와의 접촉을 방지할 수 있으며 보다 실제적으로 재료를 평가할 수 있다. 그러나 혈전이 형성되는 과정을 연속적으로 관찰할 수 없으며, 여러

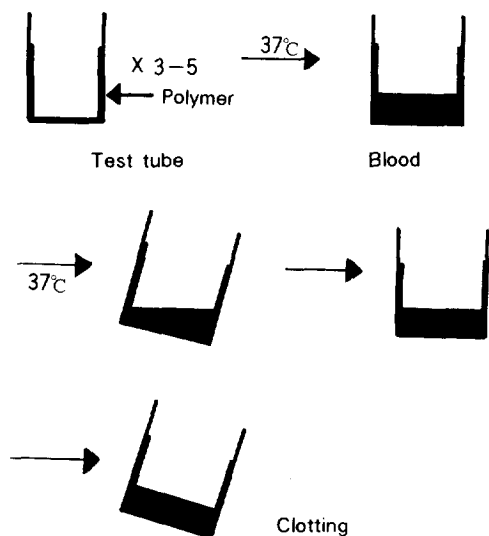


Fig. 1. Schematic representation of blood-polymer interaction reported by Lee and White.

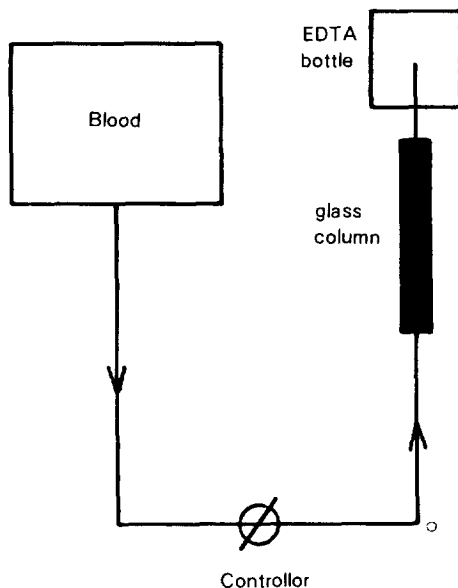


Fig. 2. Scheme of microsphere column method.

가지 시료를 동시에 평가하거나 단시간에 재료의 특성을 평가할 수 없다는 단점이 있다. 또한 재료 평가 중에 혈류에 의해 형성된 혈전이 떨어져 나가는 등의 문제점도 발생한다.³³ 이러한 단점을 보완하기 위해 종래에 사용되던 A-V shunt법 보다 혈류속도가 크게 낮은 A-A shunt법이 많이 사용되고 있으며 *ex vivo* 법을 이용하여 혈소판 점착시 발생하는 열량을 관찰하여 열역학적으로 평가하는 방법도 있다.

위에서 열거한 것과 같이 재료의 항혈전성을 평가하는 방법은 매우 다양하고 지금까지 보고된 여러가지 자료를 보면 각기 서로 다른 방식에 의해 재료를 평가하는 경우가 많이 발생하고 있다. 따라서 여기서 항혈전성 평가 실험의 몇가지 문제점을 알아보면 다음과 같다. 첫째로 어떠한 혈액을 어떻게 사용하였는가가 중요한 평가 인자가 된다. 즉 재료 평가시 사람의 혈액을 사용하였는가 아니면 동물의 혈액을 사용하였는가, 사람의 혈액을 사용하였다면 순수한 혈액을 사용하였는가 혈액 응고 방지제가 처리된 혈액을 사용하였는가 등이 평가에 있어서 끼치는 영향은 매우 중요하다. 둘째로 시편의 균일성이 재료 성능에 중요한 영향을 미친다. 동일 시편의 경우에 얼마나 균일하게 시편을 제작하느냐가 재료 성능에 많은 영향을 미치기 때문에 재료의 표면 현상을 신중히 검토하여야 한다. 셋째로 일정한 표면 및 물성을 갖는 재료로 시편을 제작하였을 때 평가 조건(온도, 시간, 사람 등)에 따라 큰 영향을 받는다. 따라서 재료의 올바른 평가를 위해서는 보다 과감한 투자를 기초로 하여 다른 분야의 전문가와 공동으로 연구하는 방식이 확립되어야 할 것이다.

항혈전성 재료의 기본적 물성 평가 방법

위에서 열거한 여러가지 이론에 따른 재료를 합성하여 항혈전성이 향상된 재료를 합성하는데 있어서 기본적으로 재료에 요구되는 물성은 우수한 기계적 성질, 매끄러운 표면, 혈액중의 수분에 의해 가수분해가 되지 않아야하며 체내 삽입용 재료의 경우 물에 대한 팽윤도가 낮아야 한다. 특히 기계적 성질은 계

속되는 혈류의 흐름과 혈압에 대해서 장시간 형태를 유지할 수 있어야 하며 인공 심장 판막 등에 사용될 경우 반복 사용에 따른 기계적 성질의 저하를 최소화할 수 있어야 한다. 재료 표면의 거칠기에 대한 영향은 인공 혈관이나 기타 혈액 접촉 재료에 있어서 표면이 거칠게 되면 혈액 유통로내에서 소규모의 난류를 형성하여 거치른 부분에서 흐름의 정체 현상을 발생시켜 혈전 형성을 촉진시키게 된다.¹ 기계적 성질은 일반적인 만능 시험기 등을 통해서 인장 강도와 신장율 등을 측정하고, 재료의 표면 상태는 SEM, Roughness tester, 전자 현미경 등을 이용하여 재료 표면의 거칠기 및 모폴로지를 조사한다. 이때 시료의 제조 방법 및 고분자 용액의 농도 등에 따라 재료의 상태가 변하므로 최적 조건을 도출하도록 노력해야 한다. 표면의 거칠기 외에 표면의 성분 분석은 ESCA, SIMS, ATR(FT-IR) 등으로 할 수 있으며 현재 가장 많이 사용되고 있는 방법은 ESCA와 ATR법이다. 이 외에 재료 표면에서 액체와의 상호작용에 관한 고찰을 위해서는 표면장력 측정기 등과 같은 장치를 이용하여 사용되는 액체, 특히 물과의 재료 표면에서의 작용을 잘 고찰하여야 한다. 또한 재료의 함수율을 측정하여 재료의 물에 대한 팽윤 정도를 고찰할 필요가 있다.

결론

지금까지 의료용 고분자 재료의 형태와 그 평가 방법에 대해서 개략적으로 서술하였으며 재료 평가시의 문제점에 대해서도 간단하게 언급하였다. 그러나 이러한 문제점에도 불구하고 이들 재료 개발에 관한 연구는 세계적으로 가속화 되고 있으며 현재 실용화 되어 사용하고 있는 보조 장치들도 상당수 있다. 국내의 현황은 아직 초보 단계에 머물고 있지만 본 연구실 및 기타 국가 기관을 비롯하여 여러곳에서 항혈전성 재료에 대한 실험이 진행되고 있으며 외국으로부터의 기술 이전이라는 측면에서 볼 때 거의 불가능한 상태이고 이 분야는 세계적으로 그 역사가 오래되지 않았기 때문에 정부와 기업체에서 보

다 적극적인 투자가 이루어진다면 오래지 않아 선진 외국과 경쟁할 수 있는 분야라고 생각된다. 또한 이들에 대한 부가가치가 상당히 높기 때문에 학문적인 면 뿐만 아니라 국가 경제적인 측면에서도 보다 적극적인 투자가 이루어져야 한다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. K. Y. Kim, 고분자하계대학, "항혈전성 고분자 재료", p. 145, 1983.
2. R. I. Leninger, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **283**, 396 (1977).
3. P. N. Sawyer, et al., *Surgery*, **34**, 491 (1963).
4. H. J. Bixler, et al., *J. Macromol. Sci. Chem. A-4*, 675 (1970).
5. E. O. Lundell, et al., Biological and Physical Characteristics of Some Polyelectrolytes in "Hydrogels for Medical and Related Application", ACS Symposium Series 71, p. 306, 1976.
6. H. Matsumoto, et al., *Jinkozoki*, **5**, 152 (1976).
7. R. D. Ratner, *Biomat. Med. Dev. Artif. Inter. Organs*, **3**, 115 (1975).
8. T. Sasaki, R. D. Ratner, *ACS Polymer Preprints*, **16**, 435 (1975).
9. D. J. Lyman, et al., *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs*, **11**, 301 (1965).
10. R. E. Baire, *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **48**, 275 (1972).
11. T. Okano, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 1035 (1986).
12. D. J. Lyman et al., *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs*, **21**, 49 (1975).
13. T. Okano, et al., *J. Appl. Polym. Sci.*, **22**, 369 (1978).
14. T. Okano, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 929 (1986).
15. K. Y. Kim, et al., *Polymer(Korea)*, Vol. 12, No. 3, 1988.
16. K. Y. Kim, et al., *Polymer(Korea)*, Vol. 13, No. 3, 1989.
17. K. Y. Kim, et al., *Polymer Preprint*, P. 149, 1989. 10. 13-14.
18. D. L. Gardner, et al., *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **15**, 7 (1969).
19. C. D. Ebert and S. W. Kim, *Thromb. Res.*, **26**, 43 (1982).
20. R. J. Mandle and A. P. Kaplan, *Blood*, **54**, 850 (1979).
21. S. M. Lindenauer, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **20**, 314 (1974).
22. *Chem. Eng. News*, No. 51, 17 (1976).
23. 고분자 신소재, "생체적합성 고분자", 공립출판, 1988.
24. R. I. Lee and D. D. White, *J. Am. Med. Sci.*, **140**, 495 (1913).
25. R. G. Manson, et al., *Am. J. Pathol.*, **69**, 271 (1972).
26. Y. Ito, et al., *Int. J. Biol. Macromol.*, **10**, 169 (1988).
27. K. Kataoka, et al., *Macromol. Chem.*, **179**, 1121 (1978).
28. A. W. Neuman, et al., *J. Polym. Sci. Polym. Symp.*, **66**, 391 (1979).
29. Y. Imai and Y. Nose, *J. Biomed. Mater. Res.*, **6**, 165 (1972).
30. J. N. George, *Blood*, **40**, 862 (1972).
31. V. L. Gott, et al., *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **48**, 482 (1972).
32. R. L. Whalen, et al., *TASAIO*, **19**, 19 (1973).