일반총설

인공혈액 개발의 최근동향

강길선 · 이상진 · 김문석 · 조선행 · 이해방

1. 서론

수혈이 필요한 환자들에게 필요한 인간피 대신에 대체 수혈을 위한 시도는 오래전부터 계속되어 왔다. 17세기 중반에 C. Wren경이 맥주, 빨간 포도주 및 아편 등이 수혈대체물질로 될 수도 있다고 제안하였다. 이후에도 여러 가지 제안이 있었으나 1901년 K. Landsteiner에 의해서 혈액형이 확인됨으로써 비로소 근대 수혈의 기원을 열게 되었다. Landsteiner는 사람의 혈액을 A, B 및 C (후에 O형으로 대체

강길선

1977~1981 인하대학교 고분자공학과 (학사)
1981~1985 인하대학교 고분자공학과 (석사)
1987~1998 한국화학연구원 생체의료고분자팀 (선임연구원)
1991~1995 아이오와 주립대학교 생체의료공학과 (박사)
1998~현재 전북대학교 고분자공학과, 유기신물질공학과 조교수

이상진

1991~1998 한남대학교 고분자공학과 (학사)
1998~2000 한남대학교 고분자공학과 (석사)
2000~현재 한양대학교 공업화학과 박사과정
한국화학연구원 생체의료고분자팀

김문석

1986~1990 인하대학교 고분자공학과 (학사)
1990~1995 삼성화학 페인트(주) 연구원
1996~1998 인하대학교 고분자공학과 (석사)
1998~2001 동경공업대학 전자화학과 (박사)
2001~2002 University of Massachusetts Lowell (Post Doc)
2002~2003 University of Pennsylvania (Post Doc)
2003~현재 한국화학연구원 생체의료고분자팀, 선임연구원

조선행

1980~1987 한남대학교 화학과 (학사)
1988~1990 한남대학교 화학과 (석사)
1990~1995 한국화학연구원 생체의료고분자팀, 연구원
1995~2000 한국과학기술원 화학과 (박사)
2002~2003 University of Purdue (Post Doc)
1995~현재 한국화학연구원 생체의료고분자팀, 선임연구원

이해방

1964 동국대학교 화학과 (학사)
1966 동국대학교 화학과 (석사)
1974 유타대학교 재료공학과 (박사)
1974~1976 노스캐롤라이나 치과대학 선임연구원
1976~1984 밀턴로이사, 로드사, 켄달사, 책임연구원
1984~현재 한국화학연구원 생체의료고분자팀 책임연구원

Recent Development Trends of Artificial Blood

전북대학교 고분자공학과 (Gilson Khang, Dept. of Polymer Sci. Tech., Chonbuk Nat'l Univ., 664-14, Dukjin, Chonju 561-756, Korea) e-mail:gskhang@chonbuk.ac.kr
한국화학연구원 생체의료고분자팀 (Sang Jin Lee, Moon Suk Kim, Sun Hang Cho, and Hai Bang Lee, Biomaterials Lab., KRICT, P.O.Box 107, Yusung, Daejeon 305-606, Korea)

되었음) 형으로 분류하였고, 후에 AB형을 추가시켰다. 이 연구는 그 당시까지 왜 수혈이 실패하였는지에 대한 극명한 이유를 과학적으로 제시하였다. 1913년에 Ottenberg는 수혈의 실제임상에 있어서 혈액형과 관련한 혈청학을 처음 제안하고 응용하였다. 이렇게 혈액적합성이라고 하는 Ottenberg의 초기이론이 제기되었지만, 수혈이라고 하는 것은 적당한 항응고제의 부재와 보존조건 방법의 문제점으로 인하여 거의 제한적이었다. 이후 1차 및 2차 세계대전을 치루면서 이 두 가지 문제의 해결방안에 있어서 획기적인 진전이 있었고, 실제로 보관방법에 있어서는 현재 헌혈시 혈액보관주머니 재료인 연질 poly-vinylchloride가 임상에 적용되었고, 또한 수혈이라고 하는 면에 있어서 의료 치료시에 아주 중요한 부분으로 확립되기 시작하였다.[2,3]

혈액의 가장 큰 역할중의 하나는 체내의 신체조직에 쌓인 이산화탄소를 포획하고 동시에 산소를 전달하는 일이다 (**그림 1** 참조).[4] 이 작용의 대부분은 헤모글로빈에 의해서 수행되는데, 이는 적혈구 내에 함유되어 있는 산소 운반 단백질이다. 다른 성분으로는 백혈구인데 이는 면역체계에 중요하며 혈소판은 혈액응고와 상처치유에서 중요한 역할을 한다.

헌혈자에 의한 수혈이 일상적이며 안전한 방법이기는 하지만 최근에 들어서 인공혈액 대체물이 꼭 개발되어야만 하는 이유가 있다. 인간 적혈구를 실제 임상 적용하기 위하여 병원균에 대한 오염의 위험을 감소시키고 최대한 보관하기 위하여 엄격한 보관조건이 요구된다. 이러한 근본적인 면이 전쟁터, 자연재해 및 천재지변이 일어난 곳에서 혈액의 유용성에 대하여 제한점이 된다. 따라서 현재 연구되고 있는 혈액대체 재료는 이러한 가혹한 상태에서 까다로운 보관 조건 등을 피할 수 있고, 감염 병원성을 제거할 수 있는 멸균에도 좀 더 적용가능하고, 또한 다른 혈액형에 항원도 갖지 않기 때문에 무한정 수혈할 수 있다. 더구나 헌혈자의 부족이라고 하는 근본적인 문제에 있어 수술시 적혈구만의 단시간내 대체라고 하는 상황만이라도 혈액대체제는 매력적이다. 1980년도 중반에 있었던 HIV가 감염된 헌혈자들의 피로 인한 수혈자로의 감염문제가 현실화됨으로써 전염성 병원균이 없는 혈액대체 재료의

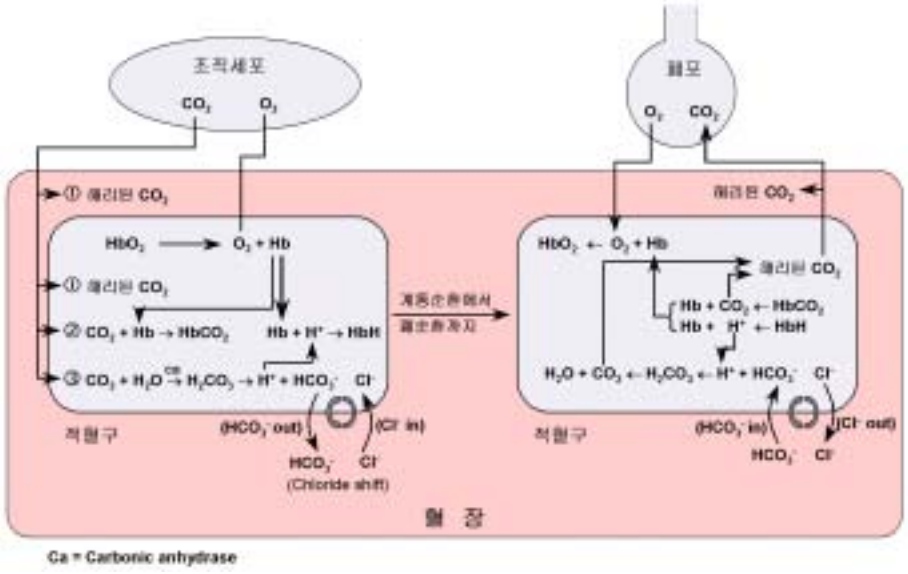

그림 1. 혈액내의 적혈구내에서 일어나는 산소-이산화탄소의 전달과정을 나타낸 모식도. 혈액을 통하여 조직으로부터 폐로 CO_2가 전달되는 과정은 3가지 경로가 있다. ① 물리적용해, ② 헤모글로빈에 포획됨 및 ③ 비카보네이트 이온(HCO_3^-)의 형태이다. 헤모글로빈은 적혈구 내에만 있으며, 카보닉안하이드라제의 효소에 의하여 HCO_3^-가 생성된다. HCO_3^-의 생성시에 동반되어 생성되는 H^+도 헤모글로빈에 결합된다. 촉진확산에 의하여 이동되는 비카보네이트는 적혈구 내에서 혈장으로 농도 구배에 기인하며 Cl^-는 HCO_3^-의 외부확산시 생성되는 전기적 구배에 의하여 적혈구 내로 확산되어 들어간다. 폐의 허파꽈리에서는 이 반응의 반대적 화학반응으로 CO_2가 혈액에서 폐로 들어가고, O_2는 폐에서 혈액으로 이동된다. 이 반응을 보면 진화 과정상 저에너지를 사용하고도 고효율로 물질이동이 생성되는 반응에 있어서 고분자의 화학반응의 중요성을 알 수 있다.

개발이라고 하는 면에서 인공혈액의 필요성이 더욱 더 촉발되었다. HIV병원균의 특정 검출테스트가 개발되기 이전에는 수혈과 관계되는 AIDS 감염률이 100,000명당 38명으로 나타났었다.

따라서 현재 혈액대체 재료로서의 인공혈액 개발 방향은 헤모글로빈의 산소운반능력을 모방하는데 집중되고 있다.[2] 그러나 산소운반능 조직이라는 측면에 있어 이상적인 인공혈액으로는 (i) 혈액형 테스트 또는 혈액적합성 테스트가 없어야 되며, (ii) 될수록 실온에서 장기간 보관이 가능하여야 하며, (iii) 콩팥에서 걸러지기 이전에 체내혈관 내에서 7~8주 동안 머물러 있어야 되며, (iv) 부작용이 없어야 되며, (v) 전염성 병원균이 없어야 되며, 그리고 (vi) 조직 내에 산소를 운반과 동시에 전달도 해야 된다. 최근 개발 중인 인공혈액의 두 가지 부류는 헤모글로빈을 기재로 하는 인공혈액 (HBOC, hemoglobin- based oxygen carrier)과 불화탄소 유화제의 인공혈액 대체제로 대별된다.[5]

2. 헤모글로빈을 기재로 하는 인공혈액의 연구동향

생체적혈구 내의 헤모글로빈은 두 개의 α 쇄와 두 개의 β 쇄 즉, 총 4개의 폴리펩타이드 쇄가 heme 관내에 함유하고 있는 철분자에 결합되어 있다 (**그림 2** 참조).[6] 각 heme기는 하나의 산소분자와 결합하는데 이 산소-heme 결합은 헤모글로빈 분자의 형태학적 변화를 일으켜, 결과적으로 산소분압의 증가에 따른 산소분자에 대한 헤모글로빈의 친화력은 증가한다. 이의 결과는 **그림 3**에 나타내었듯이 산소 분압의 조그마한 변화에도 헤모글로빈에 의한 결합 또는 해리되는 산소의 양은 크게 변하는 결과로 나타난다.[4] 이에 온도나 pH와 같은 조건이 변하면서 산소-헤모글로빈 해리 커브가 변한다. 유사하게 적혈구의 글리콜리틱 경로의 산물인 이인산글리서레이트 (2,3-diphosphoglycerate, 2,3-DPG)는 산소의 헤모글로빈의 결합에 직접적인 영향을 미친다. 2,3-DPG의 농도가 증가하면 산소-헤모글로빈 해리 곡선이 오른쪽으로 이동하며 이의 결과로 일상 산소 분압일 때보다는 훨씬 높게 조직으로의 산소 해리가 일어난다 (**그림 3** 참조).

헤모글로빈 자체는 적혈구 성분을 제거한 즉 무세포 용액으로 변환시키면 인공혈액으로 사용될 수 있는데 적혈구에서 분리해낸 헤모글로빈 단백질 자체만으로도 산소를 운반할 수 있는 능력을 갖고 있기 때문이다.[7] HBOC의 한 가지 장점은 혈액적합성 테스트가 필요없다는 것이다. 반면에 헌혈자에 의한 수혈은 혈액형이 맞지 않음으로 인한 치명적인 수혈에 의한 용혈 현상이 일어나지 않게 하기 위한 혈액형 테스트가 필수적인 점이 단점이다. 또 한 가지의 장점은 병원성 물질들을 무력화시키기 위한 멸균을 여과 방법과 저온 살균을 수행할 수 있기 때문에 기존의 전혈수혈 또는 성분수혈의 제한적인 멸균 방법

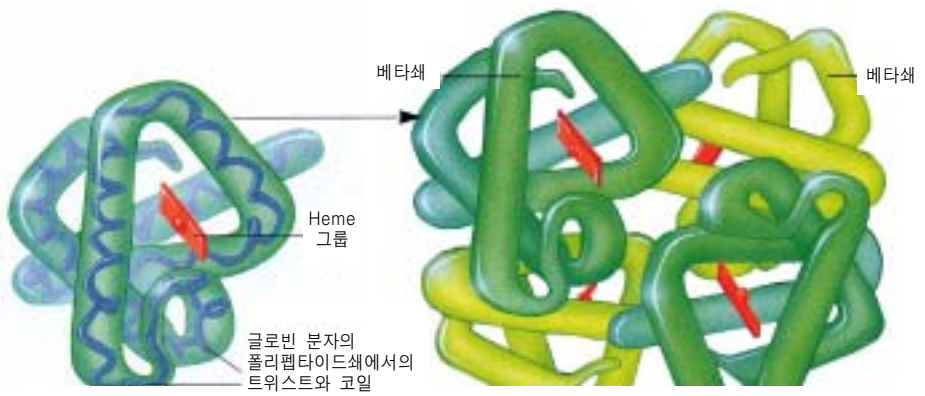

그림 2. (a) 글로빈의 분자의 삼차원적 구조 모식도. 이 코일구조의 폴리펩타이드쇄는 철을 포함하여 산소와 강하게 결합하는 heme을 가지고 있다. 이 글로빈은 대부분 동일한 아미노산 서열을 갖고 있다. (b) 혈액에서 산소를 운반하는 헤모글로빈은 4개의 폴리펩타이드 연쇄(글로빈 분자)와 4개의 heme으로 이루어져 있다. 2개의 α 쇄는 다른 두 개의 β 쇄와는 아미노산 서열이 약간 다르다. 산소가 헤모글로빈내의 heme와 작용하여 옥시헤모글로빈으로 되며, 산소를 방출하면서 다시 헤모글로빈으로 변형된다.

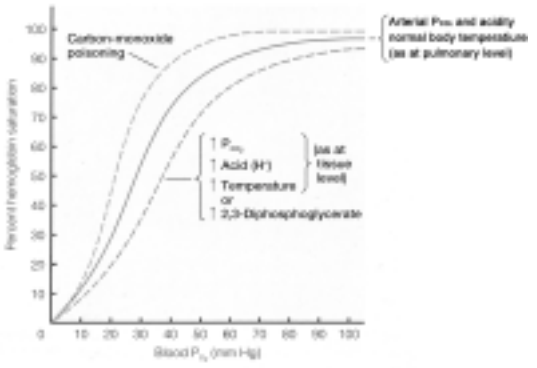

그림 3. O_2-헤모글로빈 곡선에 있어서 P_{CO2}, H^+, 온도, 2,3- DPG 및 일산화탄소의 영향을 나타낸 도표로써, 상단의 곡선은 일산화탄소 중독시에 커브를 그리고 하단의 곡선은 P_{CO2}, H^+, 온도 또는 2,3-DPG의 상승으로 이동된 곡선으로 좀 더 많은 O_2가 헤모글로빈에서 인체조직으로의 이동을 뜻한다.

과는 근본적인 크나큰 이점이 있다.

이러한 무세포 헤모글로빈의 혈액대체 재료로의 연구는 1970년대 초반부터 계속 이루어져왔으나 가장 큰 문제점의 하나는 직접 임상 적용시에 혈액 순환시에 생존기간이 짧고, 비이상적으로 높은 산소와의 친화성, 몸살과 같은 으스스한 느낌, 비이상성통증, 혈액소뇨증 및 콩팥독성이다. 만약에 HBOC가 혈액대체 재료로서의 임상적용이 가능하다면 두 가지의 크나큰 문제점을 극복하여야만 한다. 하나는 짧은 혈관내 머무름 시간과 다른 하나는 일반 헤모글로빈에 비하여 조직에 대한 산소부화능력이 감소된다는 것이다.

첫 번째의 도전은 짧은 생존기간과 헤모글로빈 분자의 콩팥에 의한 제거를 방지하는 것이었다. 세포내 헤모글로빈의 생존기간은 120일인데 비하여 헤모글로빈 테트라머는 단량체와 이량체로 곧바로 분해되며 이것이 콩팥에 의해서 체외로 곧바로 제거되는 것이다. 적혈구내 헤모글로빈으로부터의 산소의 해리는 2,3-DPG에 의해서 개선을 시도하였는데, 일반 P_{50}수치 (헤모글로빈내의 산소 분압이 50% 포화되는 지점)가 인체혈액에 대하여 27 mmHg이었다. 헤모글로빈 용액 내에서 2,3-DPG의 부족은 산소 해리 곡선의 좌측이동의 결과로 나타나는데, 즉 이는 산소에 대한 헤모글로빈의 친화도가 증가함을 뜻한다. 이러한 친화도의 증가가 산소를 전달하는 HBOC의 능력을 제한하지 않는다고 하더라도 헤모글로빈에서 조직으로의 산소를 옮겨준다던지 공급해주는 점에 있어서는 상당히 큰 문제이다.

이러한 일련의 시도와 이에 대한 결과는 무세포 헤모글로빈의 화학적 변환으로 연구가 시도되었다. 첫 번째 화학적 개질 HBOC 부류로는 헤모글로빈 폴리펩타이드 결합내에 특정 가교결합을 수행하여 헤모글로빈 사량체의 해리를 방지하여 콩팥에서의 제거를 지연시키는 방법이다.[8] β,5-디브로모살리실퓨마레이트와의 화학적 결합은 헤모글로빈 사량체의 뭉침을 유지해주는 강한 공유결합을 생성시킨다. 이러한 결과로 12시간 이상의 혈관내 머무름이 증가되었는데 미처리한 헤모글로빈은 6시간 이내에 제거되었다. 또 다른 방법으로는 O-라피노스 또는 글루타르알데히드 등의 2관능성 가교제로써 헤모글로빈을 처리하면 헤모글로빈 분자 내에 특수 아미노결합까지 공유결합이 생성된다. 이러한 반응물은 4개 또는 5개 헤모글로빈 분자로 이루어진 폴리헤모글로빈이 생성된다. 이는 반응상태에 따라서 여러 가지 분자 크기와 분자형태가 생성되는데 혈액내에 머무는 시간이 24시간 이상 지속되는 것으로 나타났다. 마지막으로 텍스트란, 폴리에틸렌글리콜 또는 폴리옥시에틸렌 등의 거대분자로 접합화하면 혈액순환으로부터 제거율이 지연됨이 즉, 일례로 48시간까지 늘어남이 보고되었다. 슈퍼옥사이드 디스뮤타제와 카날레이즈 등과 같은 산화효소로 공유결합되어진 폴리헤모글로빈이 국소빈혈-reperfusion injury를 최소화할 목적으로 새로운 HBOC도 개발 중이다.[8] 다른 일각에는 생분해성고분자 나노캡슐 또는 지질운반체로부터 제조되어진 인공적혈구로 사람의 헤모글로빈을 둘러싸는 연구도 병행하고 있다.[8]

현재 임상 중인 변성헤모글로빈 상품이 3가지 정도로 출시되고 있다 (**표 1** 참조). Northfield에서는 인간의 헤모글로빈을 중합하는 것으로 Polyheme®이라는 상품명으로 연구되고 있다. Biopure사에서는 소의 적혈구 세포에서 정제한 헤모글로빈을 가교결합한 것으로 Hemopure®라는 상품명으로 연구중인데 현재 남아프리카공화국에서는 혈액 대체제로서 이미 승인 중이며 미국 FDA에 의해서 허가를 기다리고 있는 중이다. Hemosol®은 Hemolink사에 의해서 개발되었는데 사람의 헤모글로빈을 가교결합시킨 것으로 현재 FDA 승인을 기다리고 있다.

HBOC가 풀어야 할 몇 가지 문제점에 당면하고 있다. 첫 번째는 인공혈액으로써 사용되는 헤모글로빈의 출처이다. 가장 좋은 후보물질은 헌혈자로부터 받은 혈액의 보관 유효기간이 지난 것이다. 어쨌든

표 1. 미국내 현재 임상시험 중에 있는 인공혈액

생산제품명 (생산회사)	출처	사용처	반감기[a]	보관기간	부작용[b]
헤모퓨어® (바이오퓨어사)	변성된 소의 헤모글로빈	대기수술자	24~36시간	상온보관 2년	· 혈관수축 · 일시적 간 및 췌장효소 증가
폴리헴® (노스필드 래보래토리사)	변성된 사람의 헤모글로빈	외과 급성혈액과다누출	24시간	냉장보관 1년	· 보고된바 없음
헤모링크® (헤모롤사)	변성된 사람의 헤모글로빈	심장수술	18~20시간	냉장보관 1년	· 혈관수축 · 피부의 황화
옥시젠트® (앨리안스사)	퍼플루오로카본 유화제	일반수술	24~48시간	냉장보관 2년	· 체온 상승 · 혈소판 감소

[a]도스 의존성. [b]일과성 부작용 증상임.

인간 헌혈량은 제한량이 있는 것은 사실이다. 좀 더 쉽고 싸게 헤모글로빈을 얻을 수 있는 곳은 소의 혈액이다. 소의 헤모글로빈은 2,3-DPG가 없어서 적혈구의 내외부에서의 30 mmHg의 P_{50}이 된다. 즉, 사람의 헤모글로빈의 P_{50}과 유사하다. 게다가 모든 단백질이 제거되면서 소의 헤모글로빈은 사람의 면역체계에서 인식이 되지 않는다. 그러나 소에서 추출된 HBOC가 극복해야할 중요한 문제점은 소 광우병의 병원균의 원인이 되는 프리온병원균을 어떻게 제거하느냐가 문제이다. 유전공학적으로 처리된 박테리아는 사람의 헤모글로빈을 재조합 생산할 수 있는데 이는 사람과 동물에서부터 전염될 수 있는 전염병을 제거할 수 있는 방법을 제공하나 대량 생산에 필요한 scale-up에 대한 비용이 만만치 않은 단점이 있다.

또 다른 문제로는 적혈구는 삼투압효과에 과민하지 않는 반면에 헤모글로빈은 다른 혈장단백질과 같이 삼투압효과를 나타낸다. 무세포 헤모글로빈은 혈장확장제와 같은 역할을 하는데 발휘된 삼투압이 투여된 체적보다도 더 많은 체적이 늘어나 혈관내 체적을 변환시키기 때문이다. 폴리헤모글로빈은 헤모글로빈보다도 더 적은 삼투압을 나타내며, 등삼투압 용액에 제조하여야 한다. 이러한 헤모글로빈 용액은 혈관축소효과가 있어서 결국에는 혈압이 상승하고 혈류량이 감소한다. 이러한 혈관축소효과는 무세포 헤모글로빈이 혈관이완을 자주하는 세포간 화학전달물질인 나이트릭옥사이드 (NO)를 포함하는 데에서 기인하는 것이라고 보고하고 있다. 이러한 혈관축소효과가 대중적인 응용에 있어서는 제한적이지만, 몇 안 되는 조절할 수 없는 혈압 감소에 대한 고통을 가진 패혈성 쇼크 환자의 치료에는 임상적 효과가 있음이 보고되었다.

3. HBOC의 상용화 동향

1998년 3월까지만 해도 Baxter Healthcare사는 인공혈액의 개발에 있어서 성공을 확신하고 있었다. 미국의 일리노이주 디어필드사에서는 과량출혈에 의하여 쇼크에 빠진 환자들을 치료하도록 디자인이 된 산소운반용액인 HemAssist®의 3상이 연구되고 있었기 때문이다. 분석자들은 흥분에 빠져 있었다. 이유는 이 인공혈액-엄밀히 말하자면 산소치료법 (oxygen therapeutics)이 시간과 장소에 구애 받지 않고 보관할 수 있고, 혈액형에 구애받지 않게 아무한테도 헌혈을 할 수도 있었기 때문이다. 그러나 칼에 의한 좌상, 충격총상 또는 교통사고 환자들의 100여명 이상에게 임상실험을 수행한 결과 Baxter는 HemAssist®를 수혈받은 환자들에게 심각한 문제점이 있음을 발견하였다. 이 연구를 수행한 예일대학 의과대학의 외과과장이었던 R. Rabinovici는 "그것은 정말 끔찍한 재앙과도 같았다."라고 회상하고 있다. Baxter는 서둘러 임상을 중지하였다. 그리고 HamAssist® 자체의 문제보다는 임상실험 디자인에 문제가 있었을 가능성에도 불구하고 회사는 10년 이상 계속되어 왔던 연구를 전적으로 중지시켰다.

대부분의 임상실험의 실패는 부지기수로 동반하나 특히 혈액대체제의 연구는 질곡의 역사를 가지고 있다. 연구가 시작된 지 40여년 후에 FDA는 단지 한 건의 연구에만 승인을 한다. 개의 빈혈치료용 인공혈액인데, 이 분야에서 오래 연구한 연구자들은 인공혈액 개발이 지연되는 주원인이 신의 창조물이라 불리워도 괜찮을만한 헤모글로빈 자체의 오묘함과 적혈구 내에 감추어져 있는 기절초풍할만한 놀라운 효과들 때문이다. 또한 이러한 확실치 않은 연구진

행상황은 투자가들을 천당과 지옥사이를 왔다 갔다 하기에 충분하였다. 소수의 회사가 보유하고 있는 이 제조기술은 노인층 환자의 수술 즉, 고관절수술과 유사한 여러 가지 수혈이 꼭 필요한 수술들이 엄청난 속도로 증가하고 여타 실험 등에 의한 혈액의 수요가 기하급수적으로 증가하는 경제성 때문이었다.

1960년대부터 시작된 인공혈액의 연구는 철분이 풍부한 헤모글로빈 분자를 적혈구로부터 추출하여 이것들이 산소분자들을 포접하고 환자들의 조직에 산소를 운반케 하는 것이었다. 이러한 일련의 연구는 신장에 대한 독성문제로 인하여 도중하차하였다. 그러나 1980년대부터 일기 시작한 HIV문제 때문에 헌혈자에 의한 수혈자의 전염문제가 실제문제로 심각하게 대두되었다. 이러한 현실에 대하여 인공혈액 연구의 선구자인 캐나다 맥길대학의 T. Chang 교수는 "이러한 급박함이 산업계에서는 기초연구를 간과하게 했고, 제품개발과 이어지는 임상실험으로 곧바로 수행되게 하였다."라고 회상하고 있다. 이때 개발된 인공혈액의 제품들이 혈관과 모세혈관들을 수축되게 하였고 결과적으로 혈류량을 감소시켜 조직들은 산소가 부족한 상태에 빠지게 하였다. 더욱 수행된 연구에 의해서 이때 개발된 인공혈액의 반수 이상이 아직까지도 이러한 현상에 대하여 보고하고 있다. 이러한 이유는 아직까지 명확하지 않으나 대부분의 연구자들은 혈관 벽의 근육을 이완시키는 분자인 NO가 혈관 벽을 침투하여 이완시키는 것으로 추측하고 있다. 또 다른 한가지의 가설은 혈관내에 헤모글로빈의 과도한 확산이 문제로 제기되고 있다. 많은 연구들이 동물연구나 초기 사람에 대한 임상 실험에서 전술한 헤모글로빈 분자를 개질시키거나 중합시켜서 이런 문제점을 해결하였다. 그러나 Baxter에서 연구 중인 재조합 인간 헤모글로빈은 NO를 포착하지 않는 것으로 나타났다.

미국 국립보건원의 수혈과 책임자인 H. Klein은 이 혈관수축 현상보다는 왜 이 부작용이 일어나는지의 불완전한 이해에 대하여 더 걱정하면서 "이것은 큰 문제와 다른 문제를 야기시키는 기초적인 수준에서의 중요함을 우리에게 시사하고 있다."라고 이야기하고 있다. 또 다른 전문가들은 이상적인 인공혈액에 디자인되기 이전에 개질된 헤모글로빈이 조직에게 어떻게 산소를 전달하는지에 대하여 확실하게 알아야 된다고 조언한다.

인공혈액으로써의 신규성이라고 하는 점에 있어서 떠오르는 질문은 어떻게 이들의 효율과 안전성을 테스트하는 것이냐 하는 것이다. 이 점에 대하여 독일의 Ludwig Maximilian대학의 K. Messmer 교수는 "인공혈액과 인간의 혈액과 비교하는 절대적인 표준화는 현재로써는 없는 실정이다."라고 이야기하고 있다. FDA에서는 최종제품에 대하여 대리인 제도를 사용하고 있다. 또 다른 고려할 점은 헤모글로빈의 공급원이다. 대부분은 보관유효기간이 지난 사람의 혈액으로부터 정제해서 최종제품에 응용하고 있으나 반면에 Biopure사에서는 소의 헤모글로빈으로부터 생산해내는데 이종간의 사용이나 문제에 있어서 이는 미국내에서 먹이에서부터 엄격하게 제어되고 사육된 소만을 사용한다고 주장하고 있다. 즉 광우병이라고 불리는 소의 해면체뇌증을 일으키는 프리온과 같은 전염병이 완전히 제거되어서 사육된다고 주장하고 있다. 2002년 4월에 Hemopure®는 남아프리카공화국에서 수술동안에 야기되는 빈혈증치료에 판매 승인되었다.

현 상태에서 인공혈액제품의 기술적 진보를 위하여 일반투자가들은 현재 일반적인 전혈 수혈이 HIV에서부터 좀 더 안전해지므로, 따라서 인공혈액 제품화에 더 이상의 투자는 힘들어진다고 보고 있다. "15년 전에 인공혈액의 연구개발 자금은 무한정이었다. 그러나 현재의 상황은 더 이상의 자금이 없는 상태다."라고 Sangart사의 R. Winslow는 말하고 있다. Sangart사는 NIH의 연구비에 전적으로 의존하고 있으며 현재 스웨덴에서 임상 1단계에 있는데 주된 기술은 폴리에틸렌글리콜 고분자의 개질된 헤모글로빈으로써, 이는 헤모글로빈을 보호하고 그리고 혈관수축을 방지한다고 주장한다. 미국 방성의 연구로써 동결건조 혈액제품 연구비 조성에 힘쓰고 있다.

어떠한 새로운 상품이라도 시장에 출시되려면 비교적 상당히 안전한 실제 사람의 혈액과 경쟁하여야 한다. 현재 미국 내에서 수술시 한 유니트당의 사람혈액을 헌혈 시에 소요되는 금액은 24만원 (US $200) 정도가 소요된다. 그러나 Biopure의 경우에는 아직 정확한 가격 추산은 되지 않으나 한 유니트당 84만원에서 120만원 (US $700~US $1,000) 정도로 추산될 것이라 한다. 이러한 현재의 가격이 어떻든 간에 연구자와 임상시술 의사들은 AIDS 병원균과 같은 새로운 병원균 등의 출현, 계속되는 헌혈자의 감소, 전쟁터나 여러 가지 공급 상황에 대비할 수 있는 완벽한 혈액대체재를 강력히 갈망하고 있는 상황도 사실이다.

4. 인공혈액으로써의 퍼플루오로카본 대체제의 개발

종교적인 이유로 특정집단에서는 헌혈자에 의한 수혈이나 사람과 동물의 단백질 즉, 헤모글로빈의 공여자체를 부정하는 경우가 있다. 이러한 환자들을 위해서 하이드로카본의 수소하나를 불소원자로 치환한 퍼플루오로카본이 현재 연구 진행상 유일한 단 하나의 방법으로 대두되고 있다.[5] 퍼플루오로카본 액체는 산소나 이산화탄소의 실질적인 결합이 없이 이러한 기체를 운반하는 아주 뛰어난 능력을 갖고 있다. 폐에 퍼플루오로카본 액체의 일부 관류만으로도 중증 호흡곤란증세를 보이는 미숙아에게 성공적으로 산소를 공급함이 입증되었다.

퍼플루오로카본은 산소 전달 방법이 헤모글로빈의 그것과는 사뭇 다르다. 무세포 헤모글로빈 용액에서는 산소가 본래의 헤모글로빈 분자에 결합하는 동일한 방법으로 작용되나 반면에 화학적으로 불활성인 퍼플루오로카본 용액에 산소가 용해한 후 산소가 필요한 조직에 용이하게 옮겨준다. 퍼플루오로카본은 수용액과는 혼합되지 않아서 인공혈액으로 사용되기 이전에 유화제로 준비되어야 한다. 이 퍼플루오로카본의 산소 용해능력은 유화용액내에 평형이 이루어질 때까지의 산소 분압과 직선적으로 관계된다. 따라서 주어진 산소 분압하에서 헤모글로빈은 퍼플루오로카본에 용해된 산소보다 훨씬 더 많은 산소를 결합한다. FDA에 의해서 심장 수술에 대한 혈액대체 재료의 Fluosol DA®는 관상동맥협심증 치료수술에 있어서 100% 부산소화된 플루오로카본을 순환시켜 성공적으로 많은 시술을 하고 있다. 퍼플루오로카본은 수술 중에 심장외상과 통증을 줄여주는 것은 사실이지만 대부분의 의사들에 의하여 각광받지 못하고 있는 상태이다. 최근 Alliance Pharmacutical에 의하여 연구되고 있는 퍼플루오로카본의 일종인 Oxygent®는 미국 내에서 임상 II/III 단계에 있다.

5. 결론

최근 헌혈자에 의한 수혈에 있어서 안전성에 관한 새로운 테스트 방법과 스크리닝 절차에 대하여 강화해야 한다. 예를 들어서 HIV 감염과 관계되는 헌혈사고의 확률은 수혈환자 중에 1/835,000의 확률로 나타나고 있으며, C형 간염 바이러스 감염률은 1/300,000~1/600,000인 것으로 나타나고 있다. 이는 1990년대 초의 HCV 테스트법이 확립되기 이전의 1/103,000보다는 크게 개선된 것이다. 헌혈 공급의 안전성이 계속하여 개선됨과 동시에, 헌혈자에 의한 헌혈보다도 인공혈액으로서의 장점, 특히 새로운 혈액대체제로서의 잠재적인 위험성이 없다는 등의 이점에 대하여 부각시켜야 된다. 아직까지도 수혈에 있어서 헌혈의 부족이 인공혈액의 개발에 필연성이라는 면에서 계속 옹호를 받고 있긴 하지만 정말로 현재 사용되고 있는 진짜 혈액과 같은 인공혈액대체제로서의 상용화는 아직도 갈 길이 멀다. 현재 당면한 문제로써의 인공혈액 개발의 중요한 문제는 인공혈액으로써의 혈관내 머무름 시간의 획기적 연장과 생산가격 면에서의 경쟁력이 있을 것, 그리고 대량 생산이 가능해야 되는 것 등이다. 따라서 이러한 인공혈액의 개발과 연구에 있어서 세계적으로도 초보적 단계에 있는 만큼 본 연구의 특성상 다학제간의 연구가 필요하므로 관계되는 의사·약학자·재료공학자·생화학자들의 일사불란한 연구체계의 구성은 BT 기반기술이 탄탄한 우리나라의 여건상 적합한 연구테마라 할 수 있다.

감사의 글 : 본 총설은 산업자원부의 차세대산업에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사를 드립니다.

참고문헌

1. J. McCullough, “Transfusion Medicine”, p. 91~93, McGraw-Hill, New York, 1998.
2. J. E. Squires, *Science*, **295**, 1002 (2002).
3. G Khang and H. B. Lee, “Biomedical Polymers”, Munundang, Seoul, 2001.
4. L. Shezwood, “Human Physiology: From Cells to System”, p. 412~463, West Publishing Company, Minneapolis, 1993.
5. S. E. Hill, *Can. J. Anaesth*, **48**, 532 (2001).
6. C. Starr, “Biology: Concepts and Applications”, 4th Edition, p. 34~47, Thomson Learning, Singapore, 2002.
7. S. F. Robiner, *Ann. Surg*, **171**, 615 (1970).
8. T. M. S. Chang, “Blood Substituse : Principles, Methods, Products and Clinical Trials”, vol. 1, Karger & Bassel, New York, 1997:www.medicine,mcgill.ca/artcell/bldsubcr.htm.