

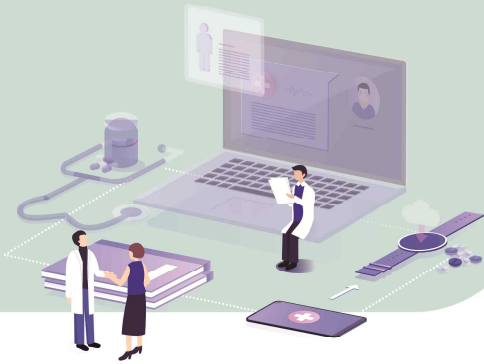
2024년
지역혁신클러스터육성
(HIR&D) 혁신셀

기술사업화

전자약의 연구개발동향 및 해결과제

RIIA
Gangwon Regional Institute of Industrial Advancement

ISSUE PAPER



김성훈
원주세브란스기독병원 교수

전자약의 연구개발동향 및 해결과제

기존 화학적 성분기반 약물을 이용한 전통적인 신체 대사기능 조절은 많은 질병치료에 중요한 역할을 해 오고 있으나, 경구약물이나 주사약 등은 혈관을 통해 전신으로 공급되기 때문에 치료 효과 외에 부작용이 수반되는 문제가 있다. 실제 미국에서는 질병치료를 위해 복용하는 약물로 인한 부작용 이 매년 200만 건 이상 보고되고 있으며, 약물 부작용으로 인한 사망은 폐질환, 당뇨, 자동차 사고에 이어 사망원인 4번째를 차지하고 있다. 부작용에 대한 심각성이 사회적 이슈로 대두되면서 약물치료를 대체할 수 있는 방법들에 대해 전자약, 디지털 치료제 등 다양한 연구들이 시도되고 있다(그림 1).

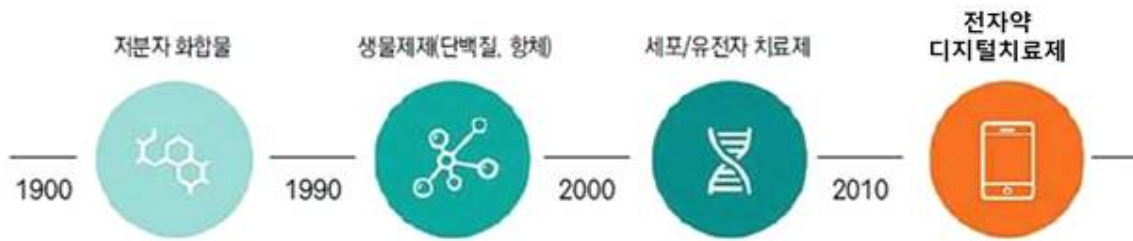


그림 1. 약물의 진화

근래 기존의 화학적 약을 기반으로 신경신호를 제어하는 방법과는 달리 전기자극 등을 통해서 신경신호를 인위적으로 제어하여 면역 및 대사 관련 질환을 치료 또는 완화하는 약물 대체 치료법이 등장하였는데, 이를 전자약 (Electroceuticals) 또는 바이오전자 의료(Bioelectronic medicine)로 부르고 있다. 전자약은 약물 대신 전기, 빛, 초음파 등을 이용하여 신경회로를 자극하여 대사기능을 조절함으로써 신체의 항상성을 회복 또는 유지시키는 치료법으로 정의될 수 있다. 의료 시장에서는 전자약을 만성 질환의 치료 또는 완화를 위하여 전기자극을 사용하는 삽입형 및 비삽입형 의료 기기로 정의하고 있다.

중추신경계인 뇌신경계의 기능이 손상되는 질환으로 뇌졸중, 우울증, 간질, 파킨슨병과 같은 다양한 신경질환이 있는데, 인공적인 신경자극으로 손상된 기능을 대체하는 다양한 연구들이 시도되고 있다. 이러한 치료법은 신경조절 (Neuromodulation)이라고 불리는데, 일부 효과가 검증되어 현재 심부뇌자극(Depth Brain Stimulation) 등이 FDA 승인되어 시술되고 있다. 하지만, 이와 같은 심각한 뇌 질환과 전신마비를 제외하면 신체 대사, 감각, 운동 기능에 관여하는 뇌 영역에 신경 전극을 삽입하고 자극하는 에 대해서, 특히 정신 상태가 온전한 경우, 심리적 거부감이 해당 기술의 보급에 큰 걸림돌이 되고 있다. 말초신경계의 핵심신경 가운데 하나인 미주신경(Vagus nerve)은 갈색지방조직, 간, 췌장 등 신체의 핵심 장기와 연결되어 있다. 장기와 뇌를 연결하는 말초신경계를 인공적으로 자극하는 신경조절법은 뇌신경 자극에 비하여 거부감이 상대적으로 낮은 장점이 있어 말초신경 자극을 통한 신경조절 분야에서의 전자약 기술적용이 가능할 것으로 판단된다.

전체 신경계에서 중추신경계는 뇌와 척수를 의미하며 말초신경계는 중추신경계를 제외한 나머지 신경계를 통칭하게 되는데, 중추신경계에서 나온 신경이 몸의 구석까지 뻗어 있어서 장기, 피부와 팔다리의 신경을 중추신경계와 연결해 주는 역할을 한다. 말초신경계는 뇌와 척수에 정보를 전달하는 구심성 신경과 뇌와 척수의 정보를 장기 또는 근육에 전달하는 원심성 신경으로 구분된다. 또한 말초신경계는 기능적으로 체세포신경계(Somatic nervous system)와 자율신경계(Autonomic nervous system)로 분류되는데, 체세포신경계는 획득한 감각 정보를 뇌와 척수에 전달하고, 뇌와 척수에서 전달받은 운동명령을 근육신경섬유에 전달하는 역할을 한다. 신체에는 수많은 말초신경들이 분포하는데 자율신경계에서 신체 대사에 가장 많이 관여하는 말초신경은 미주신경이다.

신경은 각 장기별로 개별적인 연결성을 가지고 있으며, 장기 제어는 스파이크 형태의 활동전위 패턴에 의해 이루어진다. 활동전위 패턴은 신경 전달물질의 양을 제어하며, 이를 통해 세포 내 신호전달물질 등을 활성화하여 연결된 세포 또는 주변세포의 활동에 영향을 주게 된다. 전자약을 통한 신경제어방법은 미주신경에 전극과 제어장치를 삽입하고 인위적인 신경 활동전위 조절을 통해 신경전달물질의 활성화를 제어하는 방법이다. 이를 통해서 항상성을 잃은 신체 대사의 기능을 회복시키는 역할을 하게 된다. 미주신경 이외에 영치신경(Sacral nerve) 자극을 이용한 변실금 및 위장장애 치료법이 연구되고 실제 임상현장에 적용되고 있다.

신경자극은 중추신경계 자극인 뇌자기자극, 심부뇌자극, 척수자극, 대표적 대사질환인 당뇨병, 자가 면역질환인 류마티스, 전 세계적 주 사망원인 가운데 하나인 심혈관 질환, 비만, 요실금이나 방광장애와 같은 배뇨장애, 천식, 우울증, 간질, 통증 등 다양한 질환에 적용되고 있다. 이 가운데 간질에 의한 발작 치료를 목적으로 하는 미주신경 자극기는 1997년에, 우울증 치료를 위한 미주신경 자극기는 2005년에, 그리고 미주신경의 가지인 등위위(Dorsal gastric)를 자극하는 비만치료용 자극기는 2015년에 각각 FDA 승인이 되었다. 또한, 요실금 치료를 위한 Medtronic의 INTERSTIM은 2011년에 승인되어 척추뿌리(Spinal cord root) 부분에 시술되고 있다. 현재까지 FDA 승인된 전자약은 말초신경 자극을 기반으로 하는 뇌신경조절과 심장, 위, 방광과 같은 장기에 존재하는 신경을 직접 자극하는 방법이 주류를 이루고 있으며, 최근에는 장기에 존재하는 신경 대신에 미주신경과 같은 말초신경을 자극하거나 당뇨병 및 류마티스 등과 대사 및 내분비 관련 질환에 대한 전자약 적용이 연구 및 임상적용 단계에 있다.

방광기능 장애는 심장병이나 당뇨병보다 사망에 이를 확률이 낮지만, 요실금 관련 문제는 많은 인구에 영향을 미치고 있으며 여성들 중 17%가 요실금이나 배뇨 장애로 불편을 겪고 있다. 미국에서는 매년 600억 달러가 넘는 비용이 배뇨 장애 치료에 지출되고 있다. 척추를 자극하여 요실금을 치료하기 위한 자극기는 이미 2011년에 FDA 승인 되었으며, 말초신경 자극을 통한 배뇨 기능의 제어 가능성도 동물 실험 등을 통하여 확인된 바 있다.

관련 연구에서 미주신경의 구심성 신경을 자극한 결과 자극 빈도에 따라 방광의 반응이 다름을 확인하였고, 불규칙적인 주파수를 가하였을 때 방광 기능이 활성화되는 것을 확인하였다. 이 결과로부터 척추자극뿐만 아니라 말초신경 자극을 통한 배뇨기능 개선 가능성이 확인되었으며 현재 임상현장에서 적용하고 있는 상태이다.

류마티스 관절염은 관절부위에 발생하는 자가 면역질환의 하나로서 관절의 활막에서 발생하는 염증반응이며, 활막염은 관절표면 조직을 연하게하고 부식시켜 관절이 제 기능을 하지 못하게 한다. 관절염을 가지고 있는 대부분의 환자들은 약물을 복용하여 통증을 완화시키는데 약물로 인한 부작용이 심각한 실정이다. 미주신경은 체내 염증을 감지하고 조절하는 데 중요한 역할을 하는데, 미주신경 자극법의 메커니즘은 약물을 복용하여 염증성 물질인 사이토킨 생성을 억제하는 것과 같은 원리이다. 미주신경을 자극하면 신경전달물질인 아세틸콜린이 생성되며, 생성된 아세틸콜린은 사이토킨을 분비하는 세포에 작용함으로써 염증성 물질인 사이토킨 분비를 억제하여 관절염과 이에 수반되는 통증을 완화시킬 수 있다고 알려져 있으나 임상현장에서의 적용은 관련 연구가 더 필요한 상태이다.

복부신경에 가하는 전기 자극만으로 음식섭취와 체중을 감소시킬 수 있지만, 미주신경을 자극하면 구토 경로를 자극하여 음식을 섭취하는 것과 같은 혼동을 유발할 수 있다. 또한 인슐린, 글루카곤, 위산 분비를 포함한 신진대사와 음식물 소화과정을 조절할 수 있는 미주신경 자극 유도반응이 존재하는 것으로 알려져 있으며, 이를 비만 치료에 적용하는 것이 시도되고 있다.

제1형 및 제2형 당뇨병은 각각 췌장 β -세포의 파괴로 인슐린 분비가 제한되는 자가면역성 질환과 인슐린 작용의 결함에 의한 질환으로 모두 만성과 고혈당증을 특징으로 한다. 근래, 혈당을 효율적으로 줄이기 위하여 포도당 감지-인슐린 공급으로 구성된 Closed loop 인공췌장이 개발되었는데, 전자약은 인슐린 공급 없이 전기 자극으로 인슐린 분비가 가능하다. 구강, 내장, 그리고 간문맥 정맥(Hepatoportal vein)에 존재하는 포도당 감지 세포들로부터 포도당 정보를

제공받은 뇌간(Brainstem)과 시상하부(Hypothalamus)는 포도당 항상성 유지를 위하여 미주신경을 통해 포도당을 생성하는 간과 호르몬을 분비하는 내분비 체장을 제어한다. 예를 들면 체장에 연결된 미주신경 말단은 아세틸콜린을 분비하며, 체장의 β -세포는 이에 반응하여 인슐린을 분비하게 된다. 이러한 미주신경은 인슐린 분비뿐만 아니라 β -세포의 증식과 인슐린 감도를 제어하는 것으로 알려져 있다. 아직까지 미주신경 신호와 인슐린 분비 간의 정확한 상관관계는 정립되어 있지 않는데, 인공적 미주신경 자극의 효용성 향상을 위해 해결해야 할 핵심 문제로 남아 있다.

전자약이 성공적으로 개발되고 보급되기 위해서는 목표로 하는 신경을 선택적으로 자극할 수 있고 신호를 측정할 수 있는 초소형 신경전극, 초소형 신경신호 처리 및 자극기, 무선통신 및 충전, 폐-루프(Closed-loop) 제어용 센서 등을 필요로 하는데, 이를 요구 성능으로 다음과 같이 분류할 수 있다.

첫째, 검출 신호가 아닌 기타 잡음으로부터 분리된 신경 신호를 정확히 측정하기 위해서는 신경 전극의 신호 대비 잡음 비 향상이 요구되며, 이를 위한 전극의 임피던스 제어 기술 개발이 필요하다. 그리고 신경조절을 위해 전기 자극하는 경우, 신경조직의 손상을 최소화하기 위하여 신경전극의 전하주입한계와 전하주입효율 향상 기술 개발이 필요하다.

둘째, 오동작 없는 제어를 위해서는 말초신경에서 자극이 가해질 표적신경 선택 그리고 적합한 자극패턴과 자극 기간 등에 관한 정보가 요구된다. 신경을 구성하는 축삭(Axon)의 직경이 $0.25\sim 25\mu\text{m}$ 로 매우 작고, 그 수가 미주신경의 경우 약 100,000개나 되며, 불규칙적으로 배열되어 있기 때문에 표적신경의 선택은 매우 어려운 작업이다. 또한, 말초신경은 다수의 장기와 연결되어 있고 장기와 중추신경계 방향으로 구분되어 있기 때문에 잘못된 선택은 오동작을 초래할 수 있다.

세 번째로 말초신경의 신경절(Ganglia) 또는 축삭의 자극 효과를 정량화할 수 있는 대사물질 그리고 신경화학방출 또는 면역반응의 마커를 측정하기 위한 화학센서, 그리고 장기의 움직임이나 방광 압 등을 측정할 수 있는 물리센서가 요구된다.

네 번째로 시술 환자에 거부감을 최소화할 수 있도록 고 신뢰성 신경인터페이스, 저전력 프로세서 및 회로부품, 무선 충전, 무선 통신, 생체적합 패키징 등의 기능을 포함하는 삽입형 시스템이 요구된다.

마지막으로 표적 기능을 꾸준히 수행할 수 있도록 감지하고 그 결과에 따른 자극과 자극 후의 신경조절이 외부의 관여 없이 독립적으로 수행할 수 있는 지능형 closed-loop control system 개발이 요구된다.

신경전극은 삽입형과 비삽입형으로 가장 크게 분류되는데, 삽입형의 경우 신경다발에 적용되는 위치에 따라 surface electrode, penetrating electrode, regenerative electrode으로 구분된다.

위와 같은 전자약에서의 한계점을 극복하여 질병치료를 위해 전통적인 약이 아닌 전자약 개발에 제약업체들도 참여하고 있는데, Johnson & Johnson과 GSK가 가장 적극적으로 참여하고 있다. 2013년 GSK는 전기 자극을 사용하여 신체의 신경회로를 조절함으로써 질병을 치료할 수 있는 치료의 새로운 개념으로 전자약에 관한 내용을 네이처(Nature)에 발표하였으며, 2014년에는 성공적인 전자약 개발을 위한 연구개발 로드맵을 발표하였다. 그리고 2016년에는 Verily와 협력하여 전자약 전문 기업인 Galvani Bioelectronics를 설립하였으며, 7억 5천만 달러를 투자하는 등 현재까지 꾸준한 투자가 이루어지고 있다.

뿐만 아니라 NIH는 신체 장기-말초신경 연결지도의 제작과 신경신호 측정과 자극을 장기간 안정적으로 수행할 수 있는 말초신경전극 개발에 도움을 주는 것을 목표로 SPARC 프로그램을 진행하였다. 특정 신경섬유를 표적할 수 있는 기술의 향상과 동시에 자극효과에 대한 정확한 이해가 전자약에 필수적인데, SPARC 프로젝트에서는 전극을 삽입할 때

표적으로 하는 신경 또는 뉴런이나 그 사이의 시냅스를 최적으로 맞출 수 있는 전극 배열이 도출되도록 말초신경 연결지도 작성을 위한 데이터 수집을 진행하고 있다. 2016년 시작되었고 7년 동안 2억 4천만 달러가 투입되는 SPARC 프로젝트를 통하여 NIH는 각 장기로 들어가고 장기에서 나오는 수많은 신호를 분류하고, 이러한 신호를 이용하여 부작용 없는 전자약 치료법을 개발하고 있다. DARPA에서는 처치시간의 단축을 목표로 신체적 정신적 건강 상태를 유지하게 하는 비제약적 전기처방(ElectRx, electrical prescription) 프로그램을 운영하고 있다.

의료 시장에서는 전자약을 만성 질환의 치료 또는 완화를 위하여 전기자극을 사용하는 삽입형 및 비삽입형 의료 기기로 정의하고 있으며, 심박동기(Pacemakers), 척수자극기(SCS), DBS 등 기존의 신경조절기와 말초신경 자극기 등을 폭넓게 포함하고 있다. 이와 같은 전자약 시장은 최근 의료기기 가운데 가장 뜨거운 관심을 받고 있으며, 세계 유수의 시장조사 기관에서 시장 조사 결과를 발표하고 있다. IDTechEx는 전자약 시장이 매년 10% 이상의 성장하고, 2029년에는 600억 달러에 이를 것으로 전망하였다. IDTechEx는 인공망막과 말초신경 자극 시장이 뇌신경 자극, 심박동 그리고 인공와우 시장에 비해 빠르게 성장할 것으로 예측하였다.

말초신경과 장기와의 연결을 고려할 때 전자약은 질병 이외에도 체온 유지, 에너지 항상성, 면역력 향상, 더 나아가 수명연장에도 기여할 가능성이 높다. 현재 미주신경자극 기반 간질 및 우울증 치료를 위한 전자약이 FDA 승인으로 시술되고 있지만, 그 작용 메커니즘은 추가 연구가 필요한 실정이다. 그리고 어느 환자에게는 유효하지만 다른 환자들에게는 유효하지 않는 문제점이 존재한다. 향후 새롭게 개발되는 전자약은 기존 신경조절용 전극에 비해 신경선택도가 높아져서 메커니즘 이해를 용이하게하며, 개인 맞춤형으로 발전될 것으로 예상된다. 또한 당뇨병 적용 예시에서 기술한 바와 같이 Closed-loop 전자약 치료가 보편화될 것으로 예상된다. 추가로 위장의 움직임을 감지하여 움직임의 가속과 억제를 조절하거나 방광압력을 측정하여 배뇨 상태를 조절하는 것이 이루어질 것이다. 궁극적으로 전자약이 보급되더라도 기존의 약물은 최소한으로 복용되어 전자약과 협업할 것으로 예상된다.

대사시스템과 신경계의 상호작용에 대한 이해 그리고 신경자극에 대한 대사시스템의 반응에 대한 충분한 검증은 전자약의 발전을 가속할 것으로 보인다. 상호작용에 대한 이해가 충분하지 못하여 자극-반응에 관한 수학적 모델을 수립할 수 없는 현재 상태에서는 인공지능이 그 대안이 될 수 있다. 전자약 기술의 진보는 뇌신경조절과 마찬가지로 재료, 전기, 기계, 그리고 뇌 공학과 뇌 과학 등 다양한 분야의 긴밀한 협력에 의해 이루어지기 때문에 융합형 연구개발 프로그램이 요구된다. 또한, 전자약의 활성화와 보급은 이와 같은 다학제적 협력 이외에 법규 제정, 임상지원, 의료보험, 산업인프라 등 전자약 관련 생태계 구축이 선행되어야 할 것으로 판단된다.

2024년도 지역혁신클러스터육성(BIR&D) 혁신셀 이슈페이퍼

RIIA (재)강원지역산업진흥원

강원특별자치도 춘천시 강원대학길 1 60주년기념관

<https://gw.riia.or.kr/>