

## 혈액적합성 고분자

강 인 규 · 김 우 식

## 서 론

21세기의 인간사회는 지적·문화적 생활의 충실, 의료·복지의 개선이나 생산활동의 혁신을 통해, 새로운 가치관과 세계관 속에서 질적인 향상이 예상되며, 과학기술을 떠맡게 될 각종 요소는 21세기에 더욱 중요한 역할을 수행하게 될 것이다. 동시에 과학기술 분야의 곳곳에서 서로 다른 분야와의 교류에 의해 보다 새로운 부가가치가 창조되어 갈 것이다. 그중에서도 재료와 생명현상 사이의 새 영역은, 넓은 의미에서 생명공학의 기초를 이루는 것으로, 앞으로 큰 발전이 기대되는 영역이다. 즉 biomedical engineering과 biotechnology의 분야에 있어서 새로운 첨단재료에 대한 기대는 대단히 크다. 이들 분야에 이용되게 될 재료를 생체재료(biomaterials)라고 정의할 수 있을 것이다.

생체재료가 갖는 중요한 성질은 생체적합성과 생체기능성으로 구별할 수 있다. 생체기능성이란 이온수송, 가스의 분리·전달 등을 말하며, 생체적합성이란 혈액에 대한 친화성이나 조직적합성 등을 말한다. 여기서는 혈액적합성에 대해서만 언급하기로 한다. 고분자 재료를 인공혈관이나 인공폐로서 사용하고자 하는 경우, 혈액과의 접촉이 불가피하다. 그러므로 사용하고자 하는 재료 표면은 혈액응고를 일으키지 않는 성질을 지녀야

만 한다. 약 십여년 전부터 많은 연구자들이 혈액응고 메카니즘을 분석하고,<sup>1-3</sup> 여기에 적합하다고 생각되는 재료 표면을 설계·합성하고, In Vitro 실험을 행해왔다.<sup>4-10</sup>

의료용 고분자에 관심을 갖고 있는 비전공의 연구자들을 위해, 혈액과 재료의 상호작용에 대해 설명을 하고 현재까지 진행되어온 혈액적합성 재료의 개발과 평가법을 소개하기로 한다.

## 혈액과 재료 표면의 상호작용

우리가 어떤 실수로 말미암아 상처를 입게 되면, 혈관이나 모세혈관을 흐르던 혈액이 일부 외부로 돌출하게 되고 그후 혈액 응고가 일어나 출혈이 멎는다. 이때 만일 혈액의 응고가 일어나지 않는다면, 출혈은 계속될 것이고 생명에 위협을 가져올 것이다. 그러나 다행히도 혈액 성분은 외부의 자극에 대단히 민감하여, 외부 물질과 접촉하게 되면 혈액 성분들은 연쇄적으로 활성화 반응을 동반하여 쉽사리 혈전을 형성한다.<sup>3,11</sup> 이와는 반대로 어떤 재료를 혈관이나 폐의 대신으로 생체내에서 사용하고자 한다면, 재료 표면에서 혈전이 형성되어서는 안된다. 이와같이 혈전 형성을 야기시키지 않는 재료를 찾기 위해서는 먼저 혈액 응고 메카니즘을 이해하여야 할 것이다.

Fig. 1에는 혈액과 재료의 접촉 모델을 나타내

## Blood Compatible Polymers

경북대학교 고분자공학과(Inn-Kyu Kang and Woo-Sik Kim, Dept. of Polymer Sci., Kyungpook National Univ. Taegu 702-701, Korea)

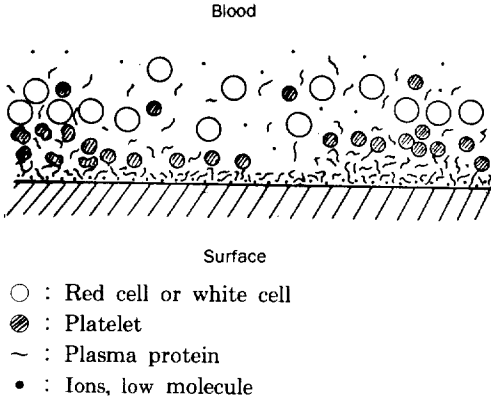


Fig. 1. Interaction of material surfaces with blood components.

고 있다. 예를들어 폴리에스테르 섬유를 정맥 혈관 속에 고정시켜 두었다고 하자. 제일 먼저 혈액 중에 있는 이온이나 저분자 물질이 섬유 표면에 흡착하고, 곧이어 혈장 단백질(plasma protein)이 흡착할 것이다. 혈액 속에 존재하는 단백질은  $\alpha$ -나사선구조를 갖는 것이 일반적이지만, 외부 물질인 재료 표면에 흡착하게 되면, 경우에 따라서는 conformation의 변화를 동반하여  $\beta$ -sheet 혹은 무작정 코일구조를 나타내기도 한다.<sup>12</sup> 뒤이어 혈소판이 점착하는데, 혈소판은 먼저 흡착한 단백질의 종류, conformation을 인식하게 된다. 즉 혈소판의 점착량, 활성화, 방출 반응(release reaction) 등은 흡착 단백질의 성질과 밀접한 관계를 가지고 있다.<sup>13,14</sup> 혈소판과 거의 동시에 점착하는 것으로 적혈구와 백혈구 등이 있는데, 이들도 혈소판의 활성화가 격렬히 진행하게 되면 혈전 형성에 가담하는 것으로 알려지고 있다.<sup>15</sup>

이상 혈액과 재료 표면의 접촉에 따르는 혈액 응고 현상에 대해 설명했다. 합성 고분자막이 혈액적 합성을 갖고 있는지 없는지를 판단하기 위해서는, 반드시 어떤 평가기준이 필요하다. 현재 널리 이용되고 있는 혈액적합성 테스트 방법에 대해 몇 가지 소개한다.

#### 재료와 혈액의 상호작용

Ex Vivo법 : Ikada등은 Fig. 2에 나타내는 바와

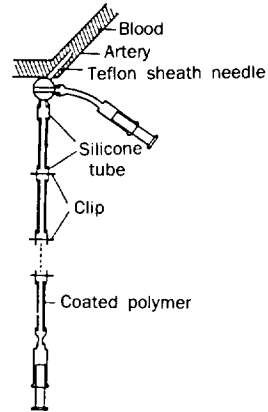


Fig. 2. Experimental arrangement for filling the fresh blood into polymer-coated glass tubes.

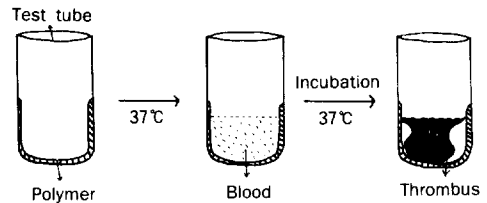


Fig. 3. Schematic representation of the blood-polymer interaction reported by Lee and White.

같이 glass tubes에 폴리머를 코팅시켜, 실리콘 튜브와 연결시킨 후 동맥 혈관에 접속시키는 방법을 이용하고 있다.<sup>16</sup> 일정시간 혈액과 접촉시킨 후 주사전자현미경으로 관찰하면, 혈액 응고의 정도를 알 수 있다. 또한 Leleh등<sup>17,18</sup>은 Silastic 튜브를 동맥에서 정맥으로 연결시키는 A-V Shunt법을 도입하여, 재료 표면의 혈전 형성 및 혈소판 점착 현상을 관찰했다. 이와같은 방법은 In Vivo에 가까운 실험으로 신뢰성은 인정되나, 동물을 사용해야 하는 불편이 뒤따르므로 일반적인 평가방법은 되고 있지 못하다.

Lee-White 법<sup>19</sup> : 정맥에서 채취한 혈액을 유리 시험관에 넣고, 혈액이 유동성을 잃고 응고할때 까지의시간을 혈액 응고시간으로 정하는 것을 Lee-White법이라 한다. 이것은 오래전부터 임상검사에 사용되어온 혈액진단법의 하나이다. 고분자의 항혈전성을 평가하고자 할 때는, 유리시험관

내부에 폴리머를 코팅한후, Fig. 3에 나타내는 바와같이 신선한 혈액 1ml를 시험관 벽을 통해 주입한다. 37°C에서 샘플을 방치하고 가끔씩 시험관을 꺼내 옆으로 눕혀 혈액의 유동성을 관찰하고 시험관을 거꾸로 들어도 혈액이 흘러내리지 않으면 응고가 끝난 것으로 간주하고 그때까지의 시간을 응고시간으로 한다. 이 방법은 가장 널리 이용되고 있는 항혈전성 테스트이다. 단점이라고 하면 시험관 내부에 폴리머를 균일하게 코팅하는 것이 다소 어렵다는 것을 들 수 있다.

**Imai-Nose법<sup>20</sup>** : Watch glass에 평가하고자 하는 고분자 필름을 반듯하게 놓고, acid-citrate dextrose(ACD)를 포함하는 혈액을 필름 위에 주입한다. 칼슘을 첨가하여 반응을 개시하고 15~30분 방치시킨다. 그후 증류수를 첨가하여 혈액 응고반응을 정지시키고, 응고된 혈전을 분리하고 포르말린 용액에 담구어 고정화를 행한다. 이렇게 해서 얻어진 혈전을 건조시켜 무게를 측정한다 (Fig. 4).

생성된 혈전의 무게가 적을수록 항혈전성이 양호함을 뜻한다. 이 방법은 필름상의 고분자를 그대로 평가할 수 있으므로 많은 시료를 동시에 평가하고자 할때 이용하면 편리하다.

#### 재료와 혈소판의 상호작용

**Micro Cover Glass 법<sup>21,22</sup>** : Micro cover glass에 폴리머를 코팅하고, platelet rich plasma (PRP) 또는 platelet poor plasma (PPP)를 폴리머 표면

위에 일정시간 접촉시킨다. 그후 완충용액으로 적절히 rinse한 후, 고정화, 탈수, 임계점 건조, 이온코팅을 행하고 주사전자현미경(SEM)으로 점착 혈소판의 형태 및 단위면적 당의 혈소판 수를 관찰한다. 이 방법은 실험조작이 비교적 간단하므로 혈액 구입이 가능하면 어디서든지 할 수 있고, 특히 혈소판의 morphology를 관찰하고자 할 때 이용하면 편리하다.

**Column Beads 법<sup>23~26</sup>** : Glass beads에 폴리머를 미리 코팅해 두고, 이들 glass beads를 고분자 칼럼에 충전시킨다. 그후 혈액 또는 혈소판 용액을 용출시키고, beads 표면에 점착한 혈소판의 수 및 형태 변화를 SEM으로 관찰한다. 이 방법은 유동상태의 세포거동을 관찰할 수 있는 장점이 있다. 그러나 SEM으로 시료를 관찰하기 까지는 몇가지 예비조작을 해야 하는데, 시료가 매우 작고 둥글므로 조작을 하는 중에 미묘한 변화가 생길 수 있으므로 초보자는 신중을 기해야 한다.

**방사선 동위원소법<sup>27~31</sup>** :  $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ ,  $^3\text{H}$ -serotonin 혹은  $^{14}\text{C}$ -serotonin을 혈소판에 흡착시켜 라벨 반응을 행한다. 시험관 내부에 폴리머를 적절히 코팅하고, 여기에 라벨한 혈소판 혈장을 주입하고 일정시간(10-30분) 방치한다. 그후 완충용액으로 비점착 혈소판을 씻어내고, 고분자 표면에 점착한 혈소판수는  $\gamma$ -counting에 의해 측정하며 혈소판의 활성화 정도는  $\beta$ -counting에 의해 측정한다 (Fig. 5). 이 방법은 짧은 시간 동안에 많은 시료를

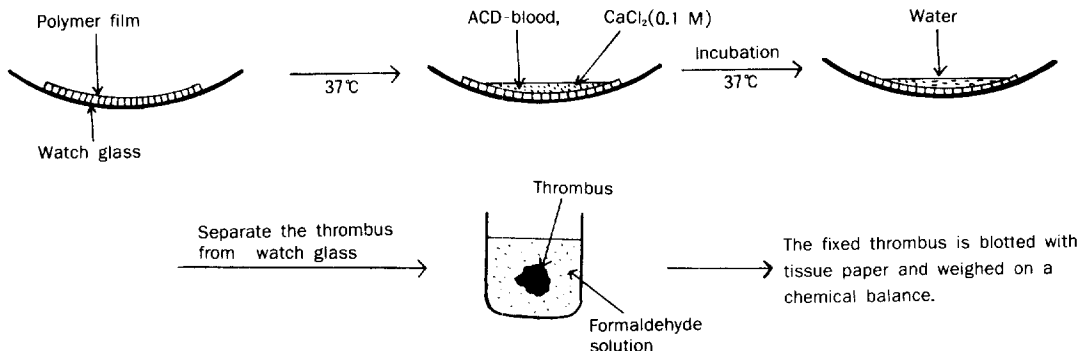


Fig. 4. Schematic representation of the blood-polymer interaction reported by Imai and Nose.

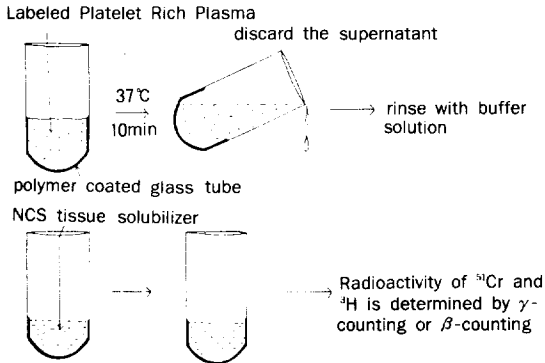


Fig. 5. Experimental procedure of the platelet-polymer interaction using radioisotopes.

동시에 평가하고자 할 때 사용하면 편리하다. 그러나 방사선 동위원소를 이용하므로 지극히 제한된 장소에서만 실험이 가능하다는 단점이 있다.

#### 재료와 혈장 단백질의 상호작용

**Partial Thromboplastin Time (PTT)<sup>32,33</sup> :** Fibrometer cup에 폴리머를 코팅하고 혈장을 주입하여 둔다. 2~3분 방치후 thromboplastin과 칼슘을 첨가하고 초시계를 작동시켜 fibrin이 석출할 때까지의 시간을 읽는다. PTT가 길수록 재료의 혈액적합성이 좋다고 생각할 수 있다.

**Plasma Recalcification Time (PRT)<sup>34</sup> :** 10%의 구연산나트륨을 포함하는 정맥 혈액을 시험관에 주입한다. 3000rpm으로 15분간 원심분리하여 상층액으로부터 platelet poor plasma를 얻는다. 폴리머를 코팅한 시험관에 위에서 얻은 PPP를 넣고, 여기에 0.025M의 CaCl<sub>2</sub>를 첨가한다. 가는 철사를 시험관에 넣어 교반시키면서 혈장이 fibrin으로 되는 것을 눈으로 관찰하고, 그때까지의 시간을 PRT로 정한다. 이 방법은 내인성 응고계(intrinsic coagulation system)에 있어서, 혈액 응고인자와 재료 표면과의 상호작용을 연구하는데 이용되고 있다.

**Plasma Protein Adsorption (FT-IR(ATR))법<sup>35~37</sup> :** FT-IR에 의한 단백질 흡착 실험법을 Fig. 6에 나타내고 있다. 즉 Ge이나 CaF<sub>2</sub>판에 폴리머를 코팅하고, 이것을 일정 농도의 단백질 용액에 침적

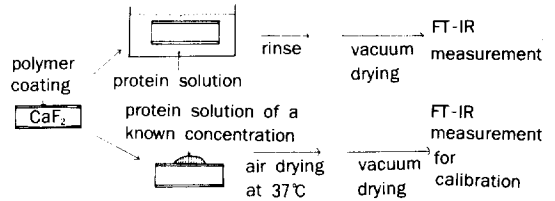


Fig. 6. Experimental method for measuring protein adsorption by transmission FT-IR spectroscopy.

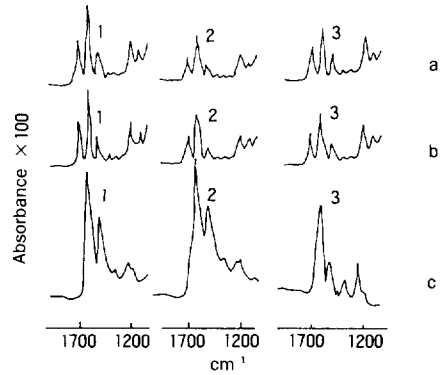


Fig. 7. IR spectra of plasma proteins adsorbed on the block copolymer consisting of poly( $\gamma$ -benzyl L-glutamate) and polydimethylsiloxane : (a) protein + block copolymer, (b) block copolymer, and (c) adsorbed protein : (1) bovine serum albumin, (2) bovine  $\gamma$ -globulin, (3) bovine plasma fibrinogen.

시킨다. 일정 시간 후에 샘플을 꺼내어 세척하고 건조시켜 투과형 FT-IR 측정을 행한다. 흡착 실험을 하기 이전에 시료의 IR 스펙트럼을 컴퓨터 디스크에 입력해 두면, 흡착 실험에서 얻어진 시료의 스펙트럼을 이용하여 subtraction spectra를 얻을 수 있다.

Fig. 7에는 subtraction spectra를 얻는 방법을 나타내고 있다. 단백질이 흡착된 폴리머의 스펙트럼(a)에서 폴리머만의 스펙트럼(b)를 빼면 흡착 단백질의 스펙트럼(c)를 얻을 수 있다. 얻어진 단백질의 스펙트럼을 적절히 해석하면, 단백질의 흡착량과 conformation을 예측할 수 있다. 또한 다성분의 단백질을 이용하면 경쟁 흡착에 관한 정보도 얻을 수 있다.

**방사선 동위원소법:**  $^{125}\text{I}$  라벨한 혈장 단백질 용액 속에 고분자 필름을 접촉시키고, 흡착한 단백질의 방사능을 측정하여 흡착 단백질을 정량하는 방법이 있다.<sup>38-40</sup> 또 라벨을 행하지 않은 혈장 단백질 용액속에 고분자를 접촉시키고, 흡착된 단백질을 탈착시켜 라벨시킨 후, 전기영동에 의해 분리·분석하는 방법도 있다.<sup>41,42</sup>

**기 타:** 단백질 용액에 고분자 물질을 침적시키면 고분자 표면에 단백질 흡착이 일어난다. 또한 용액 중의 단백질 농도의 감소가 생긴다. 이 단백질 농도의 감소를 UV에 의해 추적하면, 고분자 표면에 흡착한 단백질의 양을 추정할 수 있다.<sup>43</sup> 폴리머를 코팅한 glass beads에 단백질을 흡착시킨 후 다시 탈착(desorption)시켜 CD/ORD spectro polarimeter에 의해 단백질의 구조 변화<sup>44</sup>를 관찰하는 것이 알려져 있고, 흡착 단백질을 Immunoelectron microscopy<sup>45</sup>에 의해 관찰하는 방법도 알려져 있다.

이상 재료와 혈액 혹은 혈액 성분과의 상호작용을 평가하는 방법에 대해 설명했다. 이러한 혈액 적합성 평가법에 의해 검토된 항혈전성 고분자로는 어떠한 것들이 있는지 살펴보기로 한다.

### 혈액적합성 고분자

#### 소수성 고분자

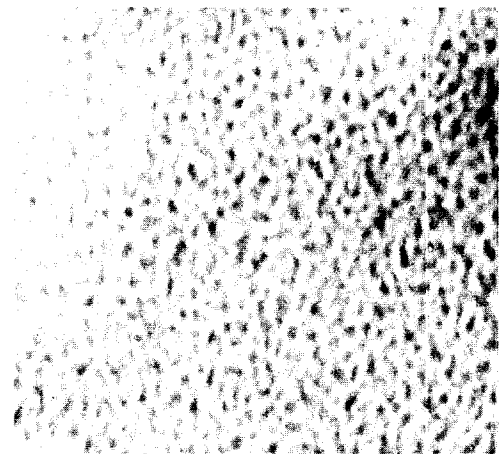
실리콘은 생의학 고분자로서 이용되어온 소수성 고분자의 대표적인 것이다. 표면이 지극히 소수성을 나타내므로 화학적으로 안정하고, 혈액 성분과의 상호작용이 적고, 그 결과 좋은 혈액적합성을 나타낸다. 실리콘의 단점은 기계적 강도가 약하다는 것이다. 따라서 실리콘에 제2의 성분을 도입하여 혈액적합성을 유지하며 기계적 강도를 높이는 재료가 개발되고 있다.<sup>46,47</sup> 한편 실리콘보다 소수성이며 화학적으로 더욱 안정한 폴리머로서 테프론이 있다. 특히 미세공간구조를 갖는 연신된 polytetrafluoroethylene (expanded PTFE)은 인공 혈관용 재료로서 이용되고 있다.<sup>48</sup>

#### 친수성 고분자

재료 표면층이 고도의 친수성을 갖게되면, 표면에 수화층(hydrated layer)을 형성하고 혈액은 이러한 표면을 인식하지 않고, 그 결과 혈전이 형성되기 어려워진다.<sup>49</sup> 대표적인 친수성 고분자로서 poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA)<sup>50</sup>



a



b

**Fig. 8.** Transmission electron micrograph of (a) block copolymer consisting of poly( $\gamma$ -benzyl L-glutamate) and polyoxypropylene and (b) block copolymer consisting of poly( $\gamma$ -benzyl L-glutamate) and polydimethylsiloxane cast from dimethylformamide solution.

과 polyethylene glycol (PEG)<sup>51</sup> 등이 있다. 그런데 이러한 친수성 고분자는 기계적 특성이 좋지 않다. 그러므로 물성이 좋은 폴리머에 코팅 혹은 grafting 하는 방법이 널리 이용되고 있다.<sup>51,52</sup>

#### 음전하 표면

일반적으로 체내에 존재하는 세포의 경우, pH 4-10의 범위에서 음전하를 띤다.<sup>53</sup> 또한 혈관 내피는 -3~13mV의 전위를 갖고 있다. 이러한 이유로 음전하를 갖는 폴리머의 연구가 진행되었다. 그 예로서 sulfonated polystyrene, carboxycellulose, polyion complex 등이 있다.<sup>54</sup>

#### 불균질 구조를 갖는 고분자

내피 세포(endothelial cell)로 덮여 있는 혈관 내벽을 현미경으로 관찰해 보면 불균질 표면인 것을 알 수 있다.<sup>55</sup> 따라서 불균질 구조를 갖는 고분자를 얻어보자는 연구가 활발히 진행되고 있다. 인공 심장용의 펌프 재료로 이용되고 있는 segmented polyurethane은 비교적 항혈전성이 좋으며 micro domain 구조를 갖는 것으로 알려지고 있다.<sup>56</sup> 최근에는 micro domain의 크기(size)가 항혈전성과 밀접한 관계를 갖고 있다는 결과도 보고되고 있다.<sup>57,58</sup>

Fig. 8에는 몇가지 블록공중합체가 상분리구조를 갖는 것을 나타내고 있다. a는 폴리펩티드와 폴리테트라플루오로에틸렌으로부터 구성되는 블록공중합체<sup>14</sup>이고, b는 폴리펩티드와 실리콘으로부터 구성되는 블록공중합체<sup>37</sup>이다. Micro domain의 크기는 두 성분의 조성에 따라 다르며, 어느 일정한 조성에서 비교적 좋은 항혈전성을 나타냈다.

#### 헤파린화 고분자

포유동물의 조직으로부터 얻어지는 헤파린(heparin)은, 혈소판 응집을 막아 혈전형성을 억제시키는 특이한 활성을 갖고 있다. 이러한 헤파린을 고분자 표면에 코팅하거나 고정화하면, 매우 훌륭한 항혈전성 표면을 얻을 수 있다.<sup>59-62</sup> 최근에는 헤파린에 알킬기를 도입하여 유기용매에 녹게 한 후, 범용 플라스틱 표면에 코팅함으로써 항혈전성 표면을 얻는 방법도 연구되고 있다.<sup>63</sup>

#### Urokinase 고정화표면

포유류의 오줌에서 얻어지는 urokinase는 혈액 중에 존재하는 plasminogen을 plasmin으로 분해시키는 역할을 한다. 이때 생성하는 plasmin은 fibrin을 용해시키는 작용을 한다.<sup>64</sup> 그러므로 urokinase 를 고정화한 표면은, 표면에서 형성하는 혈전을 용해하여 결국 항혈전성을 나타내게 된다.<sup>65</sup>

#### 유사내막 표면

Fibrin을 표면에 침착시켜, 섬유아세포(fibroblast) 혹은 내피세포(endothelial cell)가 부착하여 쉽게 성장하도록 함으로서 혈액적합성을 높여 보자는 생각이 대두되었다. 대표적인 것으로 expanded polytetrafluoroethylene (EPTFE)<sup>48</sup>와 knitted Dacron graft<sup>66</sup>가 있다. 이들은 모두 다공질 구조를 갖고 있으므로 초기에 preclotting이 일어나고 장기적으로는 좋은 항혈전성을 나타내는 것으로 알려지고 있다.

#### 앞으로의 전망

이상 혈액 성분과 재료 표면의 상호작용을 관찰하는 방법론에 대해 언급하고, 지금까지 연구되어온 혈액적합성 고분자 재료를 분류하여 소개했다.

생체환경 하에서 생체가 갖고 있는 방어 기구인 지혈응고기능을 완전히 억제하기 위해서는, 아직도 혈액과 재료간의 상호작용에 대한 많은 이해를 필요로 하고 있다. 그러나 많은 시행착오를 거듭하는 동안 다양한 분자 설계가 이루어지고, 예를 들면 특수 가공을 하거나 생리활성 물질을 고정화한 재료는 어느 정도 만족할 만한 항혈전성을 나타내고 있고, 실제로 많은 의료 분야에 이용되고 있다.

현재 국내에는 몇몇 연구기관과 학계에서 의료용 고분자에 관한 연구가 진행되고 있는데, 미국, 일본 등 선진국에 비하면 아직까지 초보적인 연구 단계에 지나지 않는다. 부가가치가 높은 신소재인 의료용 고분자의 연구가 활성화되기 위해서

는, 정부의 전폭적인 지원이 뒤따라야 할 것이며, 재료, 의학, 생물학 등 타 학문과의 유기적인 협동 연구 체계가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. S. Wessler and E. T. Yin, "Progress in Hematology", ed. by E. B. Browen, C. V. Moore, p. 201, Gruene-Stratton, New York, 1969.
2. H. R. Baungartner and C. Haudenschild, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **201**, 22(1972).
3. H. J. Day and H. Holmsen, *Semin. Haematol.*, **4**, 3(1971).
4. R. E. Baier and R. C. Dutton, *J. Biomed. Mater. Res.*, **3**, 191(1969).
5. S. Berger and E. W. Salzman, "Progress in Hemostasia and Thrombosis", ed. by T. H. Spaet, Vol. 2, p. 273, Gruene-Stratton, New York, 1974.
6. R. E. Baier, *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **48**, 257 (1972).
7. P. N. Madras, W. A. Morton and H. E. Petschek, *Ped. Proc.*, **30**, 1665(1971).
8. P. N. Sawyer and S. Srinivasan, *J. Biomed. Mater. Res.*, **1**, 83(1967).
9. H. L. Nossel, G. D. Wilner, and E. C. Leroy, *Nature*, **221**, 75(1969).
10. E. W. Salzman, E. W. Merrill, A. Binder, C. F. W. Wolf, T. P. Ashford and W. G. Austen, *J. Biomed. Mater. Res.*, **3**, 69(1969).
11. R. Ross and J. A. Glomset, *New Engl. J. Med.*, **295**, 420(1976).
12. Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 1139(1987).
13. Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *J. Biomed. Mater. Res.*, in press.
14. I.-K. Kang, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *Polym. J.*, **19**, 1329(1987).
15. R. Biggs, "Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis", Blackwell Scientific Publications, Oxford (1976).
16. Y. Ikada, H. Iwata, T. Matsunaga, M. Taniguchi, M. Suzuki, W. Taki, S. Yamagata, Y. Yonekawa, and H. Handa, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 697(1981).
17. M. D. Lelah, L. K. Lambercht and S. L. Cooper, *J. Biomed. Mater. Res.*, **18**, 475(1984).
18. M. D. Lelah, C. A. Jordan, M. F. Pariso, L. K. Lambrecht, S. L. Cooper, and R. M. Albrecht, *Soc. Exp. Med.*, **4**, 1983(1984).
19. R. I. Lee and D. D. White, *J. Am. Med. Sci.*, **145**, 495(1913).
20. Y. Imai and Y. Nose, *J. Biomed. Mater. Res.*, **6**, 165(1972).
21. J. N. Jorge, R. I. Weed, and C. F. Reed, *J. Cell. Physiol.*, **77**, 51(1971).
22. J. N. George, *Blood*, **40**, 862(1972).
23. A. Hellem, *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, **12**, 51(1960).
24. D. D. Solomon, D. H. Cowan, J. M. Anderson, and A. G. Walton, *J. Biomed. Mater. Res.*, **13**, 765(1979).
25. T. Okano, S. Nishiyama, I. Shinohara, T. Akaike, Y. Sakurai, K. Kataoka, and T. Tsuruta, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 393(1981).
26. G. Brecher and E. P. Cronkite, *J. Appl. Physiol.*, **3**, 365(1950).
27. M. A. Packham, G. Evans, M. F. Glynn, and J. F. Mustard, *J. Lab. Clin. Med.*, **73**, 686(1969).
28. S. J. Whicher, S. Uniyal, and J. L. Brash, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **26**, 268 (1980).
29. S. J. Whicher, and J. L. Brash, *J. Biomed. Mater. Res.*, **12**, 181(1978).
30. I.-K. Kang, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi,

- J. Biomed. Mater. Res.*, **22**, 595(1988).
31. I.-K. Kang, Y. Ito, M. sisido, and Y. Imanishi, *J. Biomed. Mater. Res.*, in press.
  32. R. G. Mason, R. W. Shermer, and N. F. Rodman, *Am. J. Pathol.*, **69**, 271(1972).
  33. D. L. Coleman, D. E. Gregonis, and J. D. Andrade, *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 381(1982).
  34. Y. Ito, K. Iwata, I.-K. Kang, M. Sisido, and Y. Imanishi, *Int. J. Biol. Macromol.*, **10**, 169(1988).
  35. T. Sanada, Y. Ito, M. sisido, and Y. Imanishi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 1179(1986).
  36. A. Mori, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *Biomaterials*, **7**, 386(1986).
  37. I.-K. Kang, Y. Ito. M. Sisido, and Y. Imanishi, *Biomaterials*, **9**, 138(1988).
  38. S. W. Kim, S. Wisniewski, E. S. Lee, and M. L. Winn, *J. Biomed. Mater. Res. Symp.* **8**, 23(1977).
  39. S. Uniyal and J. L. Brash, *Thromb. Haemostas.*, **47**, 285(1982).
  40. J. L. Brash and J. A. Thibodeau, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 1263(1986).
  41. T. A. Horbett and P. K. Weathersby, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 403(1981).
  42. T. A. Horbett, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 673(1981).
  43. E. Brynda, N. A. Cepalova, and M. Stol, *J. Biomed. Mater. Res.*, **18**, 685(1984).
  44. H. Sato, H. Morimoto, A. Nakajima, and Y. Noishiki, *Polym. J.*, **16**, 1(1984).
  45. P. K. Nakane and G. B. Pierce, *J. Cell. Biol.*, **33**, 307(1967).
  46. S. W. Graham and D. M. Hercules, *J. Biomed. Mater. Res.*, **15**, 349(1981).
  47. I.-K. Kang, Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *Int. J. Biol. Macromol.*, **10**, 201(1988).
  48. H. Matsumoto, T. Kimura, T. Takamatsu and E. Fukada, *Jinkozoki*, **5**, 152(1976).
  49. J. D. Andrade (ed.), "Hydrogels for Medical and Related applications", ACS Symp. Series **31**, (1976).
  50. O. Wichterle and D. Lim, *Nature*, **185**, 117 (1960).
  51. H. Hellermann, H.-W. Lucas, J. Maul, V. N. R. Pillai, and M. Mutter, *Makromol. Chem.*, **184**, 2603(1983).
  52. B. D. Ratner, *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 665(1980).
  53. K. C. Marshall, *Aust. J. Biol. Sci.*, **20**, 429 (1967).
  54. S. D. Bruck, *J. Biomed. Mater. Res. Symp.*, **3**, 97(1972).
  55. H. Tanzawa, "Biocompatible Polymers", in "Biomedical Polymers(Japanese)", ed. by M. Seno, Kyoritsu Publ. Co., Tokyo, 1978.
  56. T. Okano, M. Uruno, N. Sugiyama, M. Shimada, I. Shinohara, K. Kataoka, and Y. Sakurai, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 1035(1986).
  57. T. Okano, M. Uruno, N. Sugiyama, M. Shimada, I. Shinohara, K. Kataoka, and Y. Sakurai, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 1035(1986).
  58. N. Yui, K. Sanui, N. Ogata, K. Kataoka, T. Okano, and Y. Sakurai, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 929(1986).
  59. R. Shibusata, M. Tanaka, M. Sisido, and Y. Imanishi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 971(1986).
  60. D. L. Gardner, W. V. Sharp, K. L. Ewing, and A. F. Finelli, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **15**, 7(1969).
  61. Y. Ito, M. Sisido, and Y. Imanishi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **20**, 1017(1986).
  62. C. D. Ebert and S. W. Kim, *Thromb. Res.*, **26**, 43(1982).
  63. T. Kashiwagi, Y. Ito, and Y. Imanishi, unpublished observations.



64. R. J. Mandle and A. P. Kaplan, *Blood*, **54**, 850(1979).
65. B. K. Kusserow, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern.*

- Organs*, **19**, 8(1973).
66. S. M. Lindenauer, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **20**, 314(1974).