

공압식 심실 보조기의 동물실험

박 성 식* · 김 삼 현* · 서 필 원* · 최 창 휴* · 이 상 훈** ·
이 혁 수** · 황 승 옥*** · 안 혁****

=Abstract=

Animal Experiment of the Pneumatic Ventricular Assist Device

Seongsik Park, M.D.*, Samhyun Kim, M.D.*, Pilwon Seo, M.D.*, Changhyu Choi, M.D.*,
Sanghoon Lee, PhD.**, Hyuksoo Lee, M.D.**, Seungok Hwang, M.D.***, Hyuk Ahn, M.D.****

Background: Ventricular assist devices(VADs) are being used for patients in postcardiotomy cardiogenic shock status, bridge to cardiac transplant settings and in post-myocardial infarction cardiogenic shock. The VAD which was developed at the Department of medical engineering in Dankook University College of Medicine was a pneumatically driven device and can maintain pulsatile flow. The goal of this study is to develop animal experimental models using the VAD and to clarify the reliability and hemodynamic property, adequacy of end organ perfusion, durability, and severity of thrombotic-hemolytic tendency of the device. **Material and Method:** The pneumatic VAD was applied to 8 adult female lambs. We examined some hemodynamic parameters such as arterial blood pressure, pulmonary capillary wedge pressure(pcpw), pulmonary artery pressure(PAP), left atrial pressure, hour urine output, cardiac index, VAD flow, EKG to determine the reliability of the VAD, and hemodynamic compatibility of the experimental animals within 24 hours of experiment. We also observed the end organ perfusion, durability of the VAD, and thrombotic-hemolytic property of the VAD after 24 hours of VAD insertion. **Result:** We could monitor all hemodynamic parameters including pcpw, PAP, cardiac index, EKG, and hour urine as true clinical settings. We observed that the reliability of the VAD was excellent and the hemodynamic property of the experimental animal and end organ perfusion were adequate within 24 hours of experiment. In four lambs surviving 24 hours after insertion, the reliability of the VAD and end organ perfusion were excellent and no thrombotic-hemolytic

*단국대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Cardiovascular Surgery, Medical College, Dankook University

**단국대학교 의과대학 의공학 교실

Department of Biomedical Engineering, Medical College, Dankook University

***단국대학교 의과대학 마취과학교실

Department of Anesthesiology, Medical College, Dankook University

****서울대학교 병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital Seoul National University College of Medicine

†본 논문의 요지는 1998년도 대한 흉부외과 학회 추계학술대회에서 구연되었음.

‡본 연구는 98년도 보건 의료기술 연구개발 사업비 지원으로 이루어졌음.

논문접수일 : 99년 7월 9일 심사통과일 : 99년 9월 1일

책임저자 : 박성식 (330-715) 충청남도 천안시 안서동 산 16-5, 단국대학교병원 흉부외과. (Tel) 0417-550-3983, (Fax) 0417-550-3984

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

tendency was noted. However after 15 days of experiment, the diaphragm of the VAD was torn and it was recommended that the durability of the VAD should be extended. **Conclusion:** We conclude that the pneumatic VAD developed at Dankook University Biomedical Engineering has good hemodynamic property, and low thromboembolic tendency, and presents adequate end organ perfusion, but we noted that the durability of the device should be expanded further. It will be possible to do more reliable experiment in the future according to the animal experimental method developed in this study especially with the heart failure models.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:1065-77)

Key word : 1. Venentricular
2. Thrombosis
3. Hemolysis

서 론

전체 심장 수술 환자의 약 2~6% 정도에 해당하는, 개심술 후 심인성 속(postcardiotomy cardiogenic shock)에 빠진 경우나 급성 심근경색 환자중 심인성 속상태에 빠져서 다른 방법으로는 생명 유지가 어려운 경우 또는 심장 이식을 기다리는 환자들 중 심 기능이 악화되어서 더 이상 이식을 늦출 수 없으나 공여 심장을 구할 수 없어서 심장 이식까지의 가교(bridge to cardiac transplant)로서 순환 보조가 필요한 경우들에 있어서 현재 사용 가능한 치료는 기계적 방법에 의한 순환 보조가 유일하다. 기계적 순환 보조의 방법으로는 대동맥내 풍선펌프(intraaortic balloon pump, IABP)와 심실 보조기(ventricular assist device, VAD)를 들 수 있는데 IABP는 심장의 후부하(afterload)를 완화시키고 심근으로의 혈류량을 증가시켜 심근의 작업량을 줄이고 허혈성 심근의 회복을 도와주는 역할을 하며 경피적 삽입이 가능하고 다루기가 쉬워서 널리 사용되고 있으나 심 기능이 심하게 저하되어 심 박출량이 너무 적으면 순환 보조의 목적을 달성할 수 없다는 문제점을 갖는다. 이에 비하여 VAD는 심한 심 박출량 저하 상태에서도 손상된 심 기능이 회복될 때까지 전신의 혈류 순환을 유지하면서 동시에 좌심실의 전부하(preload)를 줄여 심근의 긴장도를 낮추므로 심근의 산소소모량(myocardial oxygen consumption)을 감소시키는 효과가 있다¹⁾. 또한 심근으로의 혈류량을 증가시킬 수 있어서 심근경색과 같은 비가역적 손상을 받은 경우에도 심근이 괴사되는 부분의 면적을 줄이는 역할을 하여²⁾ 어떠한 이유에서든 생명 유지가 불가능할 정도의 심한 저심박출증에 빠진 환자에서 유일한 치료 방법이라고 할 수 있으며 실제로 개심술 후 심인성 속 상태에 빠져서 VAD의 도움을 받아야 하는 환자는 전체 개심술 환자의 1% 정도에 달할 것으로 추정되고 있다³⁾. 심장수술

후 심인성 속 상태에 빠져서 VAD를 적용하였던 환자 중 심실 기능이 회복되어 VAD를 제거할 수 있게 되는 경우가 높게는 45%까지 보고되고 있으며 약 25% 정도의 환자가 퇴원에까지 이르는 것으로 되어있다^{3, 4)}. 또한 VAD 장착 후 회복되어 퇴원한 환자의 대부분은 정상에 가까운 활동성을 유지(NYHA class I or II)하고 있다고 보고되고 있어^{4, 5)} 말기 심질환 환자에 대하여 VAD에 의한 적절한 기계적 순환 보조의 중요성이 점점 더 강조되는 추세이다.

현재 국내에서 임상적으로 가장 많이 사용되고 있는 심실 보조기는 원심성 펌프로써 박동성 혈류를 만들 수 없고 내구성에 문제가 있어 일주일 이상 사용하기에는 무리가 있다. 외국에서는 박동성 심실 보조기중 공압식 심실 보조기가 가장 많이 사용되고 있으며⁶⁾ 가장 신뢰성 있는 장비로 인정받고 있다.

본 연구의 목적은 시제품이 개발된 심실 보조기를 가지고 동물 실험을 통하여 문제점을 관찰하고 이를 곧바로 기기 제작에 반영함으로써 작동 신뢰성을 지니며 내구성이 우수하고 용혈-혈전 현상이 적은 심실 보조기의 완제품 개발을 앞당기는데 있다.

대상 및 방법

1. 연구재료

본 연구에 사용된 공압식 심실 보조기는 크게 세 부분으로 구성되어있다(Table 1).

1) 혈액펌프

혈액펌프는 좌심방에서 혈액을 받아서 대동맥으로 혈액을 보내주는 역할을 하며 혈액주머니(blood housing), 다이어프램(diaphragm), 백플레이트(back plate), 판막(mechanical valve)으로 이루어져 있다. 과거에는 혈액주머니와 백플레이트를 더

Table 1. Construction of the pneumatic ventricular assist device

Composition	Components
Blood pump	Blood housing Diaphragm Back plate Mechanical valve and strut Inlet/outlet cannulae
Actuator	Pressure pump Vacuum pump Pressure regulator Vacuum regulator Pressure valve Vacuum valve Pressure chamber Vacuum chamber
Controller	80C196KC microprocessor 8255A interface chip RS232C serial interface chip Personal computer

핑(dipping)하는 방식으로 제작하였으나 본 실험에서는 제작 시간을 단축시키고 제품의 균일성을 향상시키기 위하여 혈액주머니와 백플레이트를 3차원 CAD로 설계한 후 금형을 제작하고 아이소플라스트(isoplast, Dow Chemical Co., USA)를 사출하는 방식으로 제작하였다. Fig. 1은 CAD로 설계한 도면이다. 다이어프램은 항 혈전성을 증진시키기 위하여 음각 금속몰드에 폴리우레탄 계열인 10w% 농도의 펠레세인(Pellethane, Dow Chemical Co., USA)용액을 코팅하여 제작하였고, 균일한 두께를 유지하기 위하여 금속몰드를 회전시키면서 건조하는 과정을 반복하였다. 혈액주머니와 다이어프램은 15w%농도의 펠레세인을 이용하여 3번의 접합과정을 거쳐 깨끗하게 접합하였으며 1주일 이상의 연속적인 in-vitro 실험을 거쳐서 접합부위의 안전성을 확인하였다. 이 펌프의 용적은 75 ml이며 모의 순환장치에서 평균 동맥압을 100 mmHg, 박동수 65/min., 수축-이완기 비(S/D ratio, 수축기와 이완기의 시간 비율) 20%, 구동압력 300 mmHg로 하였을 때 최대 4.5 l/min. 이상의 박출량을 나타내었다.

심실 보조기에는 혈액의 역류를 방지하기 위하여 유입구와 유출구에 각각 한 개씩의 판막이 필요하다. 판막으로는 내구성이 우수한 기계식 인공판막(ATS medical Inc., Glasgow Scotland, 23 mm)을 사용하였으며 이를 혈액주머니에 고정하기 위하여 아이소플라스트를 가공하여 만든 판막 지지대에 판막을 장착하였다. 판막과 판막 지지대 사이에 일어날 수 있는 혈전 현상을 막기 위하여 판막과 판막 지지대 사이에 생기는 작은 불연속선들을 저농도의 펠레세인 용액으로 얇

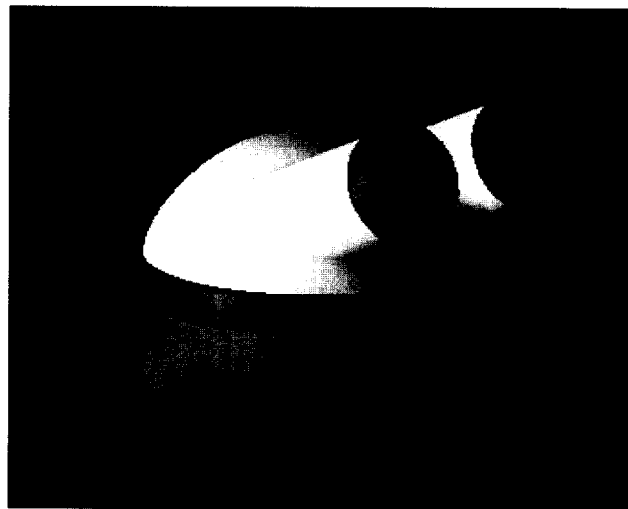


Fig. 1. CAD design of the blood pump.

게 코팅하였다.

심실 보조기 입 출력용 도관(cannula)은 항 혈전성을 증가시키기 위하여 3/8 inch Tygon 튜브 내면을 저농도의 펠레세인 용액으로 코팅하여 제작하였으며 출력 도관의 경우 대동맥과 연결되는 끝 부분에 8mm Hemashield vascular graft(Meadox medical Co., Oakland NJ)를 펠레세인 용액을 사용하여 접합하여 제작하였고 도관 중간 부분을 분할하여 전자식 유량기(Cliniflow II, Carolina Medical Electronics, Inc.)센서를 장착하여 심실 보조기의 박출량을 측정할 수 있도록 하였다. 입력용 도관은 좌심방에 삽입될 끝 부분을 삽입이 용이하도록 45° 각도로 가공하고 충분한 혈액 유입량을 확보하기 위하여 끝단에 측면 구멍(side hole)을 내었으며 끝 부분에서 3~4 cm 떨어진 곳에 홈을 내어서 인조혈관을 통하여 좌심방에 도관이 삽입된 후 심방에 삽입된 도관의 위치가 흔들리거나 빠지지 않도록 고안하였다. 그 후 도관을 흉곽의 해부학적 구조에 맞게 굽힌 다음 최종적으로 펠레세인을 코팅하여 제작하였다(Fig. 2).

2) 구동장치

공압식 심실 보조기를 구동시키는데 필요한 2가지 요소는 압력원(pressure source)과 진공원(vacuum source)이다. 본 연구에서 사용한 구동장치는 펌프에서 압력원과 진공원을 동시에 공급받는 다이어프램식 펌프(GAST, USA)를 사용한 구동장치이다. 구동장치는 압력원과 진공원을 일정한 값으로 조정할 수 있도록 레귤레이터를 부착하였으며, 심실 보조기에 압력원과 진공원이 일정한 크기로 전달될 수 있도록 공압용 밸브로 압력과 진공의 흐름을 조절하였다. 구동장치의 기본 구성은 펌프, 레귤레이터, 밸브, 챔버(chamber)로 구성되어있으며, Fig. 3에 구동장치의 개괄도를 나타내었다.

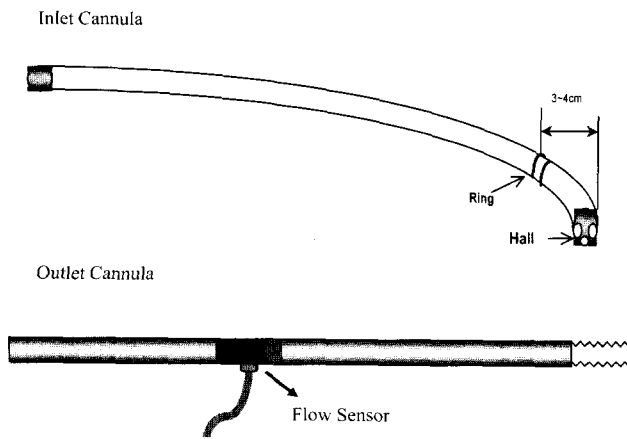


Fig. 2. Inlet and outlet cannulae.

3) 제어장치

구동장치에서 심실 보조기를 구동시키는 2가지 구동원인 압력과 진공이 심실 보조기에 전달될 수 있도록 조절하여 주는 곳에 공압용 밸브가 필요한데 이때 이 밸브의 개폐는 환자의 상태에 따라 조절할 수 있는 제어장치를 필요로 하게 된다. 본 실험에서 사용한 제어장치는 80C196KC(Intel, USA) 16bit 마이크로 콘트롤러 원칩을 사용하여 제작하였으며, RS-232C 직렬통신 칩을 사용하여 PC와의 연결이 가능하도록 하였다. 또한 8255A 인터페이스 칩(Intel, USA)을 사용하여 심박동 수와 수축-이완기 비율(systolic-diastolic ratio, S/D)을 LED에 숫자로 표현할 수 있도록 하였다.

2. 연구방법

1998년 2월부터 1999년 4월까지 총 8회의 동물 실험을 실시하였다. 실험동물은 장성한 암컷 양을 사용하였으며 실험 전 양의 해부학적 특성을 충분히 고찰한 후 실험에 임하였다. 심실 보조기의 작동 신뢰성 및 생체 적합성, 혈액학적 특성, 혈전-용혈 현상의 정도, 내구성 등을 효과적이고 체계적으로 고찰하기 위하여 본 실험에서는 심실 보조기 장착 후 24시간을 기준으로 해서 장착후 24시간 이내에는 실험 동물의 혈압, 폐동맥압, 폐 모세혈관 췌기압, 좌심방압, 심전도, 심실보조기의 박출량, 심박출 계수, 시간당 뇨량 등을 측정하여 심실 보조기 및 양의 혈액학적 특성을 알아보고 말초장기로의 적정 관류여부, 일정한 심실 보조기 박출량의 유지 여부 등 심실 보조기의 작동 신뢰성을 검증해 보았으며 향후 이와 유사한 실험에 대비하여 각종 혈액학적 변수에 대한 모니터링 기법을 확립하는데 중점을 두었다. VAD 장착 후 24시간 뒤부터는 실험 동물이 안정된 후 삽입된 각종 관찰 라인(A-line, Swan-Ganz catheter, LAP line, Foley catheter)들을 제거하고 실험동물을 일반 우리(cage)에 옮긴 뒤 장기

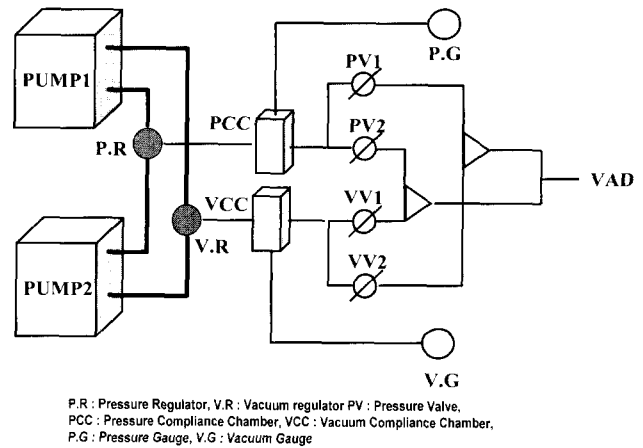


Fig. 3. Schematic diagram of the actuator.

생존(long term survival)을 기대한 상태에서 말초관류의 적정성, 용혈-혈전 생성의 문제, 심실 보조기의 내구성 등을 규명하는데 중점을 두었다. 또한 각각의 실험에서 발견된 문제점들을 곧바로 임상팀과 의공학과 팀에 feed-back시켜 임상적으로 사용 가능한 심실 보조기의 제작을 앞당기는데 기여하도록 하였다.

1) 실험동물의 선택 및 해부 생리학적 특성

① 실험동물의 선정

실험동물은 성인의 몸무게에 해당하는 무게(50±10 kg)를 가진 장성한 암컷 양을 선택하였다. 양은 대동물(large animal) 중 성질이 온순하여 다루기가 용이하고 비교적 값이 저렴하며 사람과 비슷한 심장의 위치, 넓은 흉곽을 가지고 있다.

② 실험동물로서의 양의 해부 생리학적 특성

양의 흉곽은 앞뒤로 평평하기 보다는 양옆으로 평평하며 심장이 흉곽의 한가운데에 사람보다 좀더 위에 위치해 있고 심첨부는 좌측이 아닌 우측에 있다⁷⁾. 대부분의 경우에서 좌측 기정맥(left azygos vein)이 존재하며 이는 좌측 관상정맥동(left coronary sinus)으로 들어온다. 이 좌측 기정맥은 좌측 개흉술로 쉽게 결찰할 수 있다. 대동맥궁에서 하나의 커다란 brachiocephalic trunk가 앞쪽으로 나오며 이는 두 개의 쇄골하동맥과 두 개의 공통 경동맥으로 나뉘고 내경동맥이 따로 존재하지 않는다⁸⁾. 우측 폐의 첨엽(apical lobe)에 독립된 기관지를 가지고 있다⁹⁾. 양은 상기도의 수분 증발로 체온 조절을 유지하는데 체온이 올라가면 매우 빠르고(300회/분) 얇은 숨을 쉬는 초기단계를 지나 깊고 조금 느린 숨을 쉬는 후기 단계에 이르러서야 폐포 환기가 증가하고 호흡성 알칼리증이 나타나며 체온이 내려간다¹⁰⁾. 양의 체온은 정상범위가 38.5~41℃이며 43.3℃가 넘어도 어지러움에 의하여 비틀거리는 운도병(staggers)을 일으키지 않는다¹¹⁾. 양의 pH는 7.4

정도이고 PCO₂는 34 mmHg로 다른 종들에 비하여 낮다¹²⁾. 양의 적혈구 용적율(hematocrit)은 25% 정도로 생리적 빈혈 상태이다. 양의 적혈구는 A형, B형, AB형, 드물게 C형이 있으나 항원성(antigenicity)이 낮아 수혈시 교차 반응검사는 필요없다¹³⁾.

2) 동물실험

① 심실 보조기 장착

실험 일주일 전 농장을 방문하여 양 2마리를 선택한 후 한 마리 양에서 혈액을 약 400 ml 채취하여 채혈백에 냉장 보관한다. 나머지 한 마리 양은 실험 2일 전 실험실에 도착하여 환경에 적응할 기회를 갖게 한 후 실험 전일부터 금식시키고 수술부위의 털을 제거한다. 실험 당일 아침 ketamine hydrochloride(10 mg/kg)를 근주하여 안정시킨 뒤 앞발에 정맥 주사용 route를 만들고 실험동물을 수술대 위로 옮겨놓은 다음 sodium pentothal(5~10 mg/kg)을 정주한 후 9번 endotracheal tube로 기관내 삽관을 실시하여 고정하고 마취기와 연결하였다. 기관내 삽관은 laryngoscope을 사용하지 않고 외부에서 기관을 촉지하면서 blind하게 시행하였으며 마취가 너무 깊거나 마취 유도시 근 이완제를 사용하면 위액이 기도로 흡인될 가능성이 높아진다는 보고가 있어 삽관시 근이완제는 사용하지 않았다. 마취는 1.0~2.0% halothane과 50% nitrous oxide와 산소로 유지하였고 수술도중 실험동물의 마취상태에 따라 ketamine hydrochloride를 50 mg씩 정주하였다. 마취 유도후 양의 구강을 통하여 위액 배액관을 삽입하여 마취도중 위액이 식도로 역류하여 기도로 흡인되는 것을 방지하였다.

양을 우측 측와위(right lateral decubitus)로 고정하고 양의 뒷다리를 cut-down하여 동맥라인을 확보하여 수술중 체동맥압을 측정하였으며 수술 후에도 24시간까지는 지속적으로 체동맥압을 모니터하였다. 경피적 방법으로 좌측 외경정맥(external jugular vein)에 Swan-Ganz catheter를 폐동맥 원위부까지 삽입하여 중심정맥압, 폐동맥압, 폐모세혈관 췌기압을 관찰하였고 일정한 간격을 두고 혈희석법(thermodilution)에 의하여 심박출 계수(cardiac index)를 측정하였다. 암컷 양의 질을 질경(vaginal speculum)으로 벌리고 양의 질구 앞쪽 벽면에 위치하는 두 개의 개구부 중 위쪽 개구부인 요도입구(urethral meatus)를 찾아 Foley catheter를 삽입하여 수술 중, 수술 후 시간당 뇨량을 측정하였다. 이때 주의할 점은 두 개의 개구부 중 아래쪽에 위치하는 개구부는 요도하 계실(suburethral diverticulum)로서 이는 방광과 연결되어 있지 않다는 점이다⁸⁾. 일반적인 접착식 심전도 리드(lead)선의 부착으로는 적절한 심전도 파형을 얻을 수 없어 리드선의 끝 부위에 바늘을 부착하여 리드선을 피하층에 직접 삽입하여 부착시켜 수술 중, 수술 후 심전도 모니터링을 시행하였다.

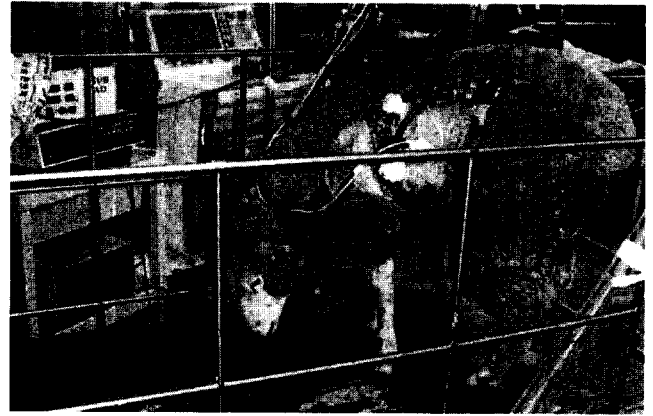


Fig. 4. Photograph of a lamb after the experiment. Note the position of the VAD and cannulae.

수술은 전 과정에서 멸균 상황을 유지하였다. 제 4번 늑간으로 개흉술을 시행하고 좌측 횡격막신경의 후방으로 심낭 절개를하여 심장을 노출시킨 후 좌심방이(left atrial auricle)를 혈관감자로 부분 차단한 뒤 차단 부위의 좌심방을 절개하고 이를 미리 입력용 도관의 크기에 맞게 만들어 놓은 인조혈관(Gore-tex vascular graft)과 5-0 polypropylene을 이용하여 문합하였다. 그 후 이 인조혈관을 통하여 입력용 도관을 좌심방 내로 삽입하고 도관 끝에서 4 cm 부위에 미리 만들어져 있는 홈에 맞추어 인조혈관과 입력용 도관을 결찰하였다. 양의 brachiocephalic artery 직하부의 대동맥을 노출시킨 뒤 혈관감자로 부분 차단하고 차단 부위의 대동맥을 절개한 후 이를 출력용 도관의 끝 부분에 위치한 Hemashield vascular graft와 5-0 polypropylene을 이용하여 단측문합 하였다. 문합 부위를 지혈한 후 입력용 도관과 출력용 도관을 생리식염수로 가득 채운 혈액펌프와 조립한 다음 도관 및 혈액주머니에 공기가 없는 것을 확인하고 심실 보조기를 작동하여 혈액의 이동에 이상이 없는 것을 확인한 뒤 펌프 박동수를 55 회까지 올리고 수축-이완기 비는 20%로 고정된 상태에서 혈액펌프 내에서 원활한 혈액의 이동이 이루어지도록 구동압력만 변화시켰다. 심실 보조기의 구동 방식은 비 동기식으로 하였으며 원활한 혈액의 이동이 이루어지기 위한 혈액펌프의 구동압력은 양압이 300 mmHg, 음압이 -50 mmHg에서 -100 mmHg의 범위에서 유지되었다. 심실 보조기의 원활한 작동을 확인한 뒤 좌심방에 좌심방압 측정을 위한 도관을 삽입하고 흉관을 삽관한 후 수술 부위를 봉합하였다. 수술이 끝남과 동시에 마취에서 깨어나도록 하였으며 가능하면 즉시 발관(extubation)하고 실험동물을 특수 제작한 우리로 옮겼다(Fig. 4).

실험 중 항응고제로는 heparin을 사용하였다. 심실 보조기의 입력용 도관 문합직전 100 IU/kg를 정주하였으며 수술 중

Table 2. Cause of death

No.	Duration of survival	Cause of death
1	9 hours	pulmonary edema due to mitral regurgitation and poor pulmonary venous drainage(inlet cannula was too deeply inserted and impinged against mitral valve)
2	88 hours	massive bleeding after chest tube removal
3	10 hours	massive bleeding after inlet cannula removal due to fall down from cage
4	144 hours	massive air embolism due to VAD diaphragm tearing
5	4 hours	massive hemolysis
6	table death	respiratory failure due to inadequate ventilation during operation
7	15 days	massive air embolism due to VAD diaphragm tearing
8	10 days	massive air embolism due to VAD diaphragm tearing

VAD; ventricular Assist Device

료후 흉관으로 다량의 출혈이 없는 것을 확인한 뒤 activated clotting time(ACT)이 200~250초 범위에서 조절되도록 heparin을 투여하였다. 실험동물이 사망하면 즉시 heparin 300 IU/kg를 정주하여 사망에 의한 혈전 형성을 최소화시킨 뒤 부검을 시행하여 부검시 사망 전 심실 보조기 자체의 문제로 인하여 생긴 혈전만을 발견할 수 있도록 하였다.

② VAD 장착 후 24시간까지

심실 보조기 장착 후 기기의 작동 신뢰성 및 실험동물의 혈액학적 안정성을 알아보기 위하여 심실 보조기의 장착이 완료된 후 24시간까지 심전도, 혈압, 폐동맥압, 좌심방압, 심실 보조기의 박출량을 polygraph(FUKUDA DENSHI, MCS-5000, Japan)로 기록하였으며 폐 모세혈관 췌기압과 시간당 뇨량을 측정하였고, Swan-Ganz catheter를 통하여 혈회석법으로 측정된 심박출계수를 일정 시간마다 기록하였다. 또한 말초 장기로의 적절한 관류여부를 알아보기 위하여 심실 보조기 가동직후, 4시간 후, 10시간 후에 각각 실험동물의 의식상태, 심박출 계수, ABGA, GOT/GPT, BUN/Cr, total protein을 측정하였고, 심실 보조기 장착 초기의 용혈-혈전 현상의 정도를 알아보기 위해 CBC, 섬유소원, FDP, 혈장 유리혈색소, haptoglobin을 1회 측정하였다.

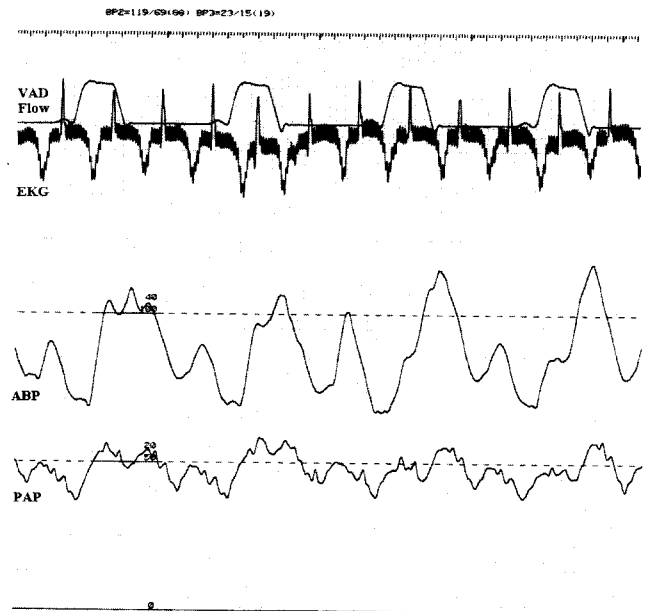


Fig. 5. Hemodynamic monitoring on polygraph from top to bottom : VAD flow, EKG, systemic arterial pressure, pulmonary artery pressure asynchronous mode of VAD with rate 55/min.

③ VAD 장착 후 24시간 이후

심실 보조기 장착 후 24시간 이상 생존한 실험동물을 대상으로 채혈 라인을 제외한 각종 혈액학적 모니터링에 사용되는 라인들을 모두 제거한 뒤 일반 우리에 옮겨서 심실 보조기의 작동 신뢰성 및 말초장기로의 적절한 관류여부와 용혈-혈전 현상의 정도, 심실 보조기의 내구성을 관찰하였다. 이를 위하여 하루에 한 번씩 실험동물의 의식상태 및 활동도, 식욕, 심실 보조기의 상태 등을 관찰하고 심실 보조기의 박출량, ABGA, BUN/Cr, CBC, 섬유소원, FDP, 혈장 유리혈색소, haptoglobin을 측정하였다.

연구결과

모두 8마리의 실험동물 중 24시간 이상 생존한 경우는 4마리였다. 실험동물의 생존기간 및 사망원인은 Table 2에 기술하였다.

1. 혈액학적 모니터링

본 연구의 목적 중 하나는 심실 보조기를 실험동물에 장착하였을 때 심실 보조기 장착후 실험동물이 안정될 때까지 임상에서 사용하는 수준의 다양한 혈액학적 모니터링이 쉽고 신뢰성 있게 이루어질 수 있는가 하는 점이다. 실험동물

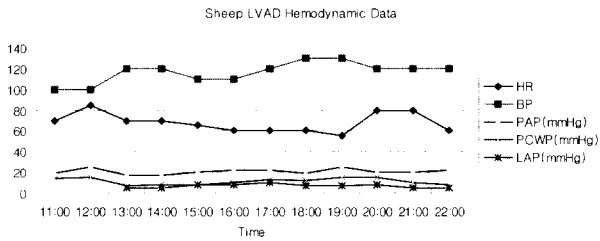


Fig. 6. Graph showing hemodynamic parameters of a sheep after VAD insertion. HR; heart rate, BP; blood pressure, PAP; pulmonary artery pressure, PCWP; pulmonary capillary wedge pressure, LAP; left atrial pressure.

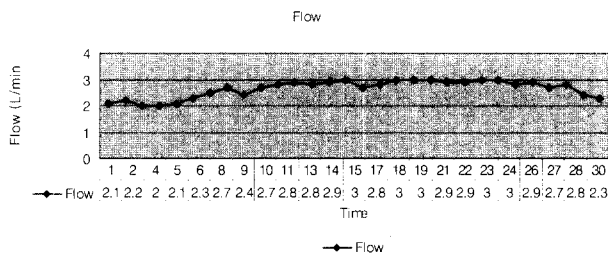


Fig. 7. VAD flow during the course of experiment.

로서의 양의 해부 생리학적 특성을 문헌 보고를 토대로 고찰하고 실험 경험이 축적되어 가면서 심전도 리드의 피하조직 삽입, 외경정맥을 통한 경피적 Swan-Ganz catheter의 삽입, 질(vagina)의 배측 벽면에 위치한 요도입구로의 Foley catheter 삽입 등이 이루어졌고 이에 따라 심실 보조기 장착 후 양의 혈액학적 상태가 안정될 때까지 폐동맥압, 폐모세혈관 폐기압, 심박출 계수, 시간당 뇨량 등을 포함한 혈액학적 모니터링을 용이하게 시행할 수 있게 됨으로서 실험동물의 생존율을 높이고 향후 실험동물에게 인위적인 심부전 상태를 유발시켜 심실 보조기의 기능을 연구하게 될 때 보다 정밀한 실험 조건을 유지시킬 수 있게 되었다.

8마리의 실험동물에서 모두 만족할 만한 혈액학적 모니터링을 달성할 수 있었는데 Fig. 5는 polygraph에 기록된 혈액학적 모니터링의 결과이고 Fig. 6은 시간에 따른 각종 혈액학적 변수들을 그래프로 나타낸 것이다. 심실 보조기를 장착한 실험동물의 심박출 계수는 Swan-Ganz catheter를 통한 혈회석법으로 측정하였는데 평균 5.0 l/min/m^2 정도였다.

2. 심실 보조기의 작동신뢰성 및 내구성

심실 보조기의 구동방식은 비 동기식으로 하였으며 앞에서 언급하였듯이 심실 보조기의 출력용 도관에 전자식 유량기를 장착하여 심실 보조기의 박출량을 모니터링하였는데 심

Table 3. End organ perfusion - within 24 hrs of experiment

	after VAD on	after 4 hrs	after 10 hrs
mentality	sedated	clear	clear
C.I. (l/min/m^2)	5.0	5.0	5.1
ABGA	7.35-48.1-208-26	7.49-32-92-23.8	7.5-32-87.8-24.6
GOT/GPT (IU/l)	186/23	205/26	150/21
BUN/Cr (mg/dl)	18/1.1	19/0.9	18/0.9
total protein (g/dL)	5.4	5.8	5.0

End-organ perfusion is adequate during first 24 hours of experiment according to clear mentality, good cardiac output, proper pulmonary function, good liver and kidney blood flow. C.I.; cardiac index, ABGA; arterial blood gas analysis, GOT; glutamine-oxaloacetic transaminase, GPT; glutamic-pyruvic transaminase, BUN; blood urea nitrogen, Cr.; serum creatinine

실 보조기 장착 후 24시간 이내는 물론이고 15일간 생존하였던 실험동물에 있어서도 평균 2.9 l/min 의 박출량을 계속 유지하였다(Fig. 7). 또한 입력용 도관의 위치가 불량하여서 좌심방에서의 유입량이 불충분하였던 첫 번째 실험을 제외하고는 수축이완기 비 20%, 구동압력 양압 300 mmHg, 음압 -50 mmHg~-100 mmHg의 범위에서 모든 실험에서 육안적으로 원활한 혈액 이동이 이루어짐을 확인할 수 있었다. 그러나 가장 장기 생존을 기록한 마지막 동물실험에서의 사망원인에 기술하였듯이 실험 15일째 되는 날 심실 보조기 혈액펌프 내부의 다이어프램이 찢어지는 일이 발생하여 심실 보조기의 내구성 특히 다이어프램과 혈액주머니 사이의 접합부위의 내구성을 증강시켜야 할 것으로 생각되었다.

3. 말초장기로의 관류 및 혈전-용혈현상

심실 보조기 장착직후, 4시간 후, 10시간 후 측정된 실험동물의 의식상태, 심박출 계수, ABGA, GOT/GPT, BUN/Cr, total protein의 결과는 Table 3과 같다. 이 결과에서 보듯이 VAD 장착 초기의 뇌, 폐, 간, 신장 등 말초장기로의 관류는 적절한 수준이었다.

심실 보조기 장착초기의 용혈-혈전 현상의 정도를 알아보기 위하여 CBC, 섬유소원, FDP, 혈장 유리혈색소, haptoglobin을 1회 측정하였는데 Table 4에 나타난 결과에서 보듯이 혈소판 수의 감소나 혈장 유리혈색소의 증가 등 용혈의 증거나 섬유소원 수치의 감소 및 FDP의 증가 등 혈전 현상의 증거는 찾아볼 수 없었다.

또한 VAD 장착 후 24시간이 지난 뒤 하루에 한 번씩 실

Table 4. Thrombotic-hemolytic tendency : within 24 hrs

CBC	12100-6.9/13.2-290K
fibrinogen(mg/dL)	210
FDP	(-)
plasma hemoglobin(mg/dL)	1.3
haptoglobin(mg/dL)	20

Hemolytic tendency is low because there is no thrombocytopenia and the level of plasma free hemoglobin and haptoglobin is within normal limit.

Thrombotic tendency is low because the level of fibrinogen is not below 200 mg/dL and FDP is negative.

CBC; complete blood cell count, FDP; fibrin degradation product

협동물의 의식상태 및 활동도, 식욕 등을 관찰하고 ABGA, BUN/Cr, CBC, 섬유소원, FDP, 혈장 유리혈색소, haptoglobin을 측정하였는데 그 결과는 Table 5와 같다. 결과에서 보듯이 말초장기로의 관류는 적절한 수준이었고 의미있는 용혈-혈전 현상도 일어나지 않음을 알 수 있었다.

모든 실험에서 실험동물이 사망한 뒤 부검을 실시하였는데 부검 소견상 실험동물의 말초장기(뇌, 콩팥)에는 육안적으로 혈전이 관찰되지 않았으며 VAD의 혈액주머니나 도관

부위에도 혈전이 관찰되지 않았다. 다만 유입구와 유출구에 위치하는 판막을 지지하는 판막 지지대 및 판막의 주변에서 혈전을 관찰할 수 있었는데 이혈전 현상은 그 부위를 펠레세인 용액으로 추가 코팅을 실시한 후 현저히 줄어들었다.

실험과정에서 혈전-용혈 현상을 감소시키기 위하여 ACT를 기준으로 헤파린을 사용한 항 응고 요법을 시행하였는데 ACT의 목표치를 200에서 250초 사이로 유지하려 하였으나 측정된 ACT의 수치가 동일한 헤파린 용량에도 불구하고 너무 변화가 심해서 목표수치를 유지하지 못하였다. 따라서 5번째 실험부터는 실험직후 경구 투여가 가능해지는 즉시 heparin을 끊고 와파린을 하루 2 mg씩 투여하였다. 그러나 PT도 측정 수치상 적절한 범위를 유지하기가 어려워 양에서의 적절한 항 응고요법 및 그 모니터링은 향후 추가연구가 필요하다고 생각된다.

4. 실험과정에서 개선된 사항

첫 번째 동물 실험에서 심실 보조기의 입력용 도관의 깊이가 너무 좌심방 속으로 깊게 들어가 있어서 도관의 끝부분이 승모판막을 통하여 좌심실까지 위치하여 결국 승모판막 폐쇄부전과 폐정맥 환류 부전으로 인하여 실험동물이 폐부종으로 사망하였다. 이에 정확한 입력용 도관의 깊이를 수

Table 5. End organ perfusion and thrombotic-hemolytic tendency (4th. lamb) : after 24 hours of VAD insertion

	POD #1	POD #2	POD #3	POD #4	POD #5	POD #6
mentality	clear	clear	clear	clear	clear	clear
activity	stand-up	walking	walking	walking	stand-up	sit down
appetite	poor	poor	moderate	moderate	moderate	poor
ABGA	7.5-32-87.8-24.6	7.48-34.6-85-25	7.48-33.5-88-25	7.54-31.6-82-27.1	7.52-31-80.8-25.4	7.54-35-70-29.7
BUN/Cr(mg/dL)	18/0.9	9/0.7	6/0.7	8/0.7	7/0.8	8/0.6
CBC	17800-8.4/ 16-250K	67900-7/ 14.6-180K	25200-7.5/ 15.8-200K	44400-8.5/ 18.5-210K	60900-7.2/ 14.6-150K	52400-7.9/ 16.4-135K
fibrinogen(mg/dL)	210	430	415	365	336	318
FDP	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
plasma Hb(mg/dL)	1.3	1.6	3.5	7.5	1.6	8.1
haptoglobin(mg/dL)	20	19	21	29	28	2

End organ perfusion is adequate for good general condition and fair ABGA, BUN/Cr levels.

Thrombotic-hemolytic tendency is negligible according to Lab. findings.

ABGA; arterial blood gas analysis, BUN; blood urea nitrogen, Cr.; serum creatinine, CBC; complete blood cell count, FDP; fibrin degradation product, plasma Hb; plasma free hemoglobin

술 도중 용이하게 알 수 있도록 도관의 끝 부분에서 4 cm 부위에 홈을 파서 이를 지침으로 할 수 있도록 하였으며 부검소견상 좌심방이(left atrial auricle)에 직접 입력용 도관을 삽입하였을 때 좌심방이의 손상 소견을 보여 장기간 생존 후 이 부위가 손상되어 다량 출혈이 될 위험성이 있는 것으로 생각되었다. 따라서 좌심방에 직접 입력용 도관을 삽입하지 않고 좌심방에 Gore-tex 인조혈관을 이용하여 문합하고 이를 통하여 입력용 도관을 삽입함으로써 장기간 생존시 도관 삽입부위의 괴사로 인한 출혈 가능성을 방지 하였다. 또한 사망한 실험동물을 부검한 결과 혈액펌프에 사용한 기계 판막과 그 지지대 사이에 혈전 현상이 관찰되어 이 부위에 펠레세인 용액 코팅을 여러번 시행하여 다음 실험에서는 혈전 현상이 현저히 줄어든 것을 관찰할 수 있었다. 세 번째 동물 실험에서 수술당일 밤에 실험동물이 갑자기 우리 밖으로 뛰어 떨어지는 바람에 심실 보조기 몸체에 인장력이 가해져서 결국 혈액펌프 입력용 도관이 좌심방에서 이탈되어 다량실혈로 실험동물을 잃었던 경험으로 차기 실험에서부터는 단기 실험모델 단계에서는 우리(cage)를 양의 움직임을 제한할 수 있도록 제작하였다.

또한 심실 보조기의 다이아프램과 혈액주머니 사이의 접합부위의 내구성을 증대시켜 현재 체외순환 장치에서 1개월 이상의 내구성을 보이고 있어 향후 이를 이용한 추가실험을 실시할 예정이다.

5. 향후 연구 방향

개발된 공압식 심실 보조기를 이용한 동물 실험의 목표는 내구성과 혈액 접합성 및 말초장기 관류가 우수한 완제품 심실 보조기를 하루 빨리 개발하여 말기 심부전 상태에 빠져있는 환자들에게 보다 저렴하면서 동시에 효과적인 치료 수단을 제공하는 데 있다. 현재 우리나라의 심장이식 수준을 고려해 볼 때 심실 보조기는 당분간은 심장이식까지의 가교(bridge to transplant) 목적보다는 심장 수술 후 심인성 쇼크(postcardiotomy cardiogenic shock)에서의 회복 목적으로 주로 사용될 것이다. 또한 심장 수술 후 심인성 쇼크 상태에 빠진 환자에게 심실 보조기를 장착한 경우 대략 1주일 이내에 심 기능이 회복되지 않으면 자기 심장 기능이 회복될 가능성이 적은 것으로 되어있어 이 환자들은 심장 이식의 대상이 되어야 할 것이다. 따라서 현재 동물 실험결과 15일까지의 내구성을 보이고 있는 본 연구대상 심실 보조기는 동물 실험 결과에서 보듯이 그 혈액학적 적합성이나 생체적합성 및 내구성을 고려해 볼 때 심장수술 후 심인성 쇼크 상태에 빠진 환자에게 일차적으로 적용하는 데는 무리가 없다 할 수 있다. 다만 1주일 이상 심실 보조기의 도움을 받고도 자기 심

장 기능이 회복 되지 않는 환자들에게는 심장이식까지의 가교역할로서 심실 보조기가 기능 하여야 하는데 이는 아직까지의 기기 내구성으로 보아 불가능할 것으로 생각되며 따라서 이에 대비하여 기기의 내구성을 증진시키는 노력 및 이를 뒷받침 해 줄 수 있는 동물 실험 결과가 나와야 할 것이다. 실험이 진행 되는 동안 심실 보조기의 내구성은 많은 향상을 가져왔고 현재 모의 순환 실험에서 생체조건과 유사한 온도 및 제반 조건하에서 1달 이상의 내구성을 보이는 심실 보조기가 완성된 상태이므로 앞으로 이를 이용하여 실험동물을 장기생존 시키는 동물 실험이 필요하며 이후 더욱 향상된 내구성을 가진 심실 보조기를 개발하여 지속적인 동물 실험을 시행해야 할 것이다.

실험 결과에서 보듯이 본 실험에서 이용된 심실 보조기의 혈류역학적 특성 및 말초장기 관류, 혈액 적합성 등은 임상적으로 당장 사용해도 무리가 없을 정도로 우수하고 특히 비교적 부적절한 항 응고 요법에도 불구하고 혈전-용혈 현상이 거의 없는 것으로 나타난 것은 무척 고무적인 현상이며 본 실험에 사용된 심실 보조기의 우수성을 증명해 주는 것이라 하겠다. 다만 본 실험에 사용된 심실 보조기의 혈액 접합면은 단지 polyurethane 계열의 물질로 코팅한 것에 불과해 그 구조적인 우수성에 의한 혈액 적합성을 고려하더라도 장기간 사용하기 위해서는 보다 적극적인 표면처리 기술의 도입이 필요할 것으로 생각된다. 즉 단순한 polyurethane 계열의 코팅에서 한 걸음 더 나아가 현재 HeartMate VAD에서 사용되고 있는 textured surface에 의한 pseudoneointima 형성 등과 같은 보다 적극적인 표면 처리 기술의 도입으로 인해 궁극적으로는 항응고 요법이 필요 없는 심실 보조기 개발을 고려해야 할 것이며 이는 특히 심장 이식까지의 가교용으로 심실 보조기를 이용하거나 궁극적으로는 심장 이식의 대체 요법으로 심실 보조기를 사용하게 될 미래를 대비하여 심실 보조기를 국산화할 때 선진국 제품과 경쟁력을 갖추기 위한 필수요건이 될 것이다.

심실 보조기의 작동방식에는 fixed rate mode, asynchronous fill to empty mode, synchronous counterpulsation mode가 있는데 본 실험에서 사용된 심실 보조기는 fixed rate mode만을 지원하도록 되어있다. 심실 보조기의 출력량을 늘리기 위해서는 asynchronous fill to empty mode가 가장 우수한 것으로 알려져 있고 허혈 상태에 빠진 심근에 대하여 최대한의 회복을 지원하기 위해서는 synchronous counterpulsation mode가 우수한 것으로 알려져 있다. 따라서 향후 본 심실 보조기의 구동 방식을 asynchronous fill to empty mode 및 synchronous counterpulsation mode로 모두 구동 할 수 있도록 개선 할 필요가 있으며 이에 따른 추가 동물 실험도 필요하다 하겠다.

고 찰

심실 보조기는 1950년 말부터 Akutsu와 Kolff에 의하여 최초로 연구가 시작되었다¹⁴⁾. 그 후 1963년 Liotta 등에 의해 처음 임상에서 시도된 이후 1965년 Spencer 등과 1967년 DeBakey 등이 성공적인 결과를 보고¹⁵⁾하였고 이후 이에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다. Pennington 등은 심실 보조기의 적용이 개심 수술을 받은 전체 환자수의 적은 부분을 차지하지만 심실 보조기를 사용할 수 있기 때문에 위험도가 높은 환자를 수술할 수 있어 개심술 분야에서 심실 보조기의 중요성이 점점 강조되고 있다고 하였다¹⁶⁾. McGee 등에 의하면 수술한 환자들을 대상으로 후향성 조사를 한 결과 심실 보조기를 사용한 환자가 0.1% 뿐이었으나 술후 약물요법 및 IABP에 반응하지 않고 술후 초기에 사망한 환자들을 심실 보조기를 사용해야 하는 심한 심부전 환자로 볼 때 전체의 3%가 실제적인 대상이었다고 하였으며¹⁷⁾, Pae 등은 개심술 후 심인성 속 상태에 빠져서 VAD의 도움을 받아야 하는 환자는 전체 개심술 환자의 1% 정도에 달할 것으로 추정한다고 하였다³⁾. 또한 최근에는 개심술 후의 심부전 환자 이외에도 심근경색증 후의 심부전 및 말기 심질환자의 치료 특히 심장이식 전까지의 유지용으로 사용되는 예가 늘어나고 있어서 심실 보조기의 사용은 점차 확대될 것으로 보인다^{4,6)}. 국내에서도 1991년을 기점으로 연간 개심술 시행례가 5000례를 넘어서고 있고¹⁸⁾ 1997년까지 심장이식 수술이 115례 시행됨에 따라 개심술 후 심부전으로 심폐기의 이탈이 어려운 환자나 심장이식 전까지의 유지용으로 심실 보조기의 사용 필요성이 증대되고 있으며 급성 심근경색 환자 중 심인성 속 상태에 빠져서 다른 방법으로는 생명 유지가 불가능한 환자들에게도 유용하게 사용될 수 있어 심실 보조기의 국내 개발이 요구되고 있다.

공압식 심실 보조기는 박동성 혈류를 만들 수 있어서 좀더 인체 상태에 가까운 혈류역학 특성을 나타내며 신뢰성 있고 용혈-혈전 현상도 적은 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 박동성 심실 보조기와 비 박동성 심실 보조기는 단기간에 걸친 사용시에는 임상적으로 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있으나^{3, 20)} 장기간 사용시에는 박동성 심실 보조기가 비 박동성 심실 보조기에 비하여 우월한 결과를 나타낸다^{6, 21)}고 되어있어 특히 심장 이식까지의 유지용으로 사용하기 위해서는 박동성 심실 보조기가 보다 나은 결과를 가져올 수 있을 것이다.

박동성 심실 보조기에는 크게 공압식, 전기기계식이 있는데 전기기계식 심실 보조기는 완전 삽입식으로 개발할 수 있다는 장점 때문에 주목받고 있으나 아직은 연구단계이고 현재 세계적으로 가장 많이 사용되고 있는 박동성 심실 보조기는 공압식 심실 보조기이다⁶⁾. 외국에서 많이 사용되는

공압식 심실 보조기는 Pierce-Donachy VAD(Thoratec Laboratories, Berkeley, CA)와 HeartMate LVAD(Thermo Cardiosystems, Woburn, MA)가 있는데 이중 HeartMate LVAD는 내부를 직조식 표면처리(textured surface)하여 용혈-혈전 현상이 거의 발생하지 않아 시술 후 아스피린 만으로 항 응고 효과를 거둘 수 있다는 장점이 있으나 구조상 좌심실에서만 혈액을 받도록 되어있고 우심실 보조기로는 사용할 수 없다는 단점을 가진다. Pierce-Donachy VAD는 시술 후 저용량 heparin이나 coumadin으로 항 응고요법을 시행해야 하는 단점이 있는 반면 좌심방, 좌심실, 우심방, 우심실 어디에서나 혈액을 받을 수 있어서 좌심실 보조기 뿐 아니라 우심실 보조기로도 사용할 수 있으며 단국대학교 의공학교실에서 개발한 심실 보조기도 이 형태에 속한다.

심실 보조기의 작동 방식에는 동기식(synchronous)과 비동기식(nonsynchronous)이 있는데 심장의 이완기에 혈액을 내보내고 심장의 수축기에 혈액을 받는 동기식 대위박동(synchronous counterpulsation)이 가장 심근 회복에 유리하다^{22,23)}. 그러나 혈액학적 변화가 심한 말기 심부전 환자의 실제 임상상황에 맞게 기기를 동기식으로 제작하기가 어려워져서 대부분의 심실 보조기가 비동기식으로 제작되어 임상에서 사용되고 있으며^{5,6)}, 본 연구에서 사용한 심실 보조기의 작동방식도 비동기식으로 일정한 박동 횟수 하에서 수축이완기 비, 구동 음압 등을 조절하여 원활한 혈액의 이동이 이루어지도록 되어있다. 하지만 비동기식 박동의 경우 좌심실의 수축기와 심실 보조기의 박출이 겹쳐질 때가 생길 수 있고 이때 좌심실 부하가 증가하므로 좌심실의 수축비가 떨어지고¹⁶⁾ 손상된 심근의 회복에 나쁜 영향을 미칠 수 있어 앞으로 심전도나 동맥압력 파형을 기초로 하여 동기식 대위박동을 유지할 수 있는 연구가 필요한데 본 연구결과 양에게서 신뢰성 있는 심전도 파형을 쉽게 얻을 수 있게 됨으로 해서 앞으로 이를 기초로 동기식 대위박동을 얻는 연구가 보다 용이해질 것으로 생각된다.

심실 보조기 장착 환자에 있어서 심각한 부작용은 출혈, 혈전형성, 감염 등이 있다. Pae 등에 의하면 심실 보조기 장착 후 출혈로 재수술을 하는 경우가 개심술 후 심인성 속 환자에 사용한 경우는 50%, 심장이식때까지 유지역할로 사용한 경우는 38%에 달한다고 한다⁴⁾. 이는 수술 수기가 익숙해지면서 상당부분 극복될 수 있는 문제이기는 하지만 근본적으로 혈액이 외부표면(foreign material)에 접촉하면서 생기는 용혈 현상 및 범발성 혈관내 응고증(disseminated intravascular coagulation, DIC)과도 관련이 있기 때문에 심실 보조기와 입, 출력 도관 등의 표면처리가 현저히 개선되지 않는 한 완전히 피하기는 어려운 문제라 할 수 있다. 또한 혈전, 전색증의 경우도 혈액의 외부표면 접촉과 밀접한 관련이 있으며²⁴⁾, 단

결론

기간의 심실 보조기 장착에도 불구하고 10~20%의 빈도를 보이는 감염의 경우도 역시 혈액의 외부표면 접촉에 의한 T 임파구의 감소나²⁵⁾ 혈액과 외부물질의 접촉 부위에 세균이 부착되어(biomaterial centered infection) 이의 증식에 의해 초래되는 것²⁶⁾으로 설명되어 심실 보조기 및 입, 출력용 도관의 내부를 혈액과 잘 반응하지 않도록 만드는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다.

심실 보조기의 내부를 생체적합성(biocompatibility) 있게 만드는 방법에는 heparin bonding을 이용하는 방법^{27,28)}과 내부를 특수 직조방식으로 제작하여 위혈관내피(pseudoendothelium)의 형성을 유도하는 방식²⁹⁾이 있는데 본 실험에서는 심실 보조기의 혈액주머니 내부와 다이어프램, 입, 출력용 도관 내부에 모두 polyurethane 계열인 펠레세인 용액을 코팅하여 생체 적합성을 도모하였고, 실험 결과 펠레세인 코팅이 충분히 이루어진 부위에서는 혈전 현상이 없음을 관찰할 수 있었고 혈전이 생성되었던 부위도 그 부위에 펠레세인 코팅을 추가로 더 시행하면 다음 실험에서는 혈전 형성이 현저히 감소함을 알 수 있었다. 또한 실험기간 중 실험동물에 대한 혈액 검사상 용혈-혈전 현상이 거의 없음을 확인할 수 있었으며 사망한 실험동물을 부검한 결과 말초장기에도 육안적으로 혈전이 생기지 않았음을 확인할 수 있었다.

현재 단국대학교 의공학 교실에서 개발된 공압식 심실 보조기는 비동기식이라는 단점을 가지고 있으나 혈액펌프 및 입, 출력용 도관의 생체 적합성은 용혈-혈전 현상이 매우 적게 나타나 만족할 만한 수준이며 15일간 실험동물에 적용하였을 때의 작동 신뢰성도 양호하였다. 향후 심실 보조기 자체의 내구성을 좀더 증진 시켜 임상에서 장기간 적용할 수 있도록 개선이 이루어져야 하고 또한 심전도 및 동맥압력 파형에 기초한 동기식 대위박동(synchronized counterpulsation)이 이루어질 수 있도록 개선하여야 할 것이다. 또한 본 연구에서 습득한 동물실험 기법들을 바탕으로 향후 심실 기능이 저하된 상태에서 심실 보조기가 적절한 순환을 유지하면서 심장 기능이 회복될 때까지 신뢰성 있게 작동하는가를 알아보기 위해 심부전 모델을 가지고 동물 실험을 실시할 때 보다 신뢰성 있는 실험이 이루어질 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구를 진행하면서 심실 보조기의 개선과 동물 실험 방법의 개선이 상호 보완관계를 가지면서 이루어져 동물 실험을 거치지 않고는 발견할 수 없었던 몇가지 문제점들을 조기에 발견하여 즉시 다음 실험에 반영해서 그 결과를 확인하였다. 이와 같이 의료기기의 개발시 임상팀과 개발팀이 시제품 개발 단계부터 함께 연구를 수행하여 문제점을 조기 발견, 조기 수정 할 수 있으므로 해서 개발과정을 앞당길 수 있을 뿐 아니라 원래 계획했던 개발 목표와 더 잘 부합하는 기기를 개발할 수 있을 것이라고 여겨진다.

본 연구결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 심실 보조기 장착 후 24시간 동안 실험동물에게 실제 임상에서 사용하는 수준의 혈액학적 모니터링을 쉽게 시행할 수 있게 되어 향후 심부전 모델에서의 실험이나 더욱 발전된 형태의 심장 보조기 개발에 따른 실험을 시행할 때 실험동물의 생존률을 높이고 보다 신뢰성 있는 실험이 가능하게 되었다.
2. 심실 보조기 장착 후 15일까지 심실 보조기의 작동 신뢰성은 양호하였고 박출량은 평균 2.9 l/min를 유지하여 임상에서 사용하기에 부족하지 않았으며 혈전-용혈 현상도 무시할 만한 수준이었다.
3. 심실 보조기의 내구성 특히 다이어프램과 혈액 주머니 사이의 접합부위의 내구성을 향상시켜야 할 것으로 나타났다.
4. 본 실험에서 얻은 혈액학적 모니터링 기법을 바탕으로 향후 심전도나 동맥 파형에 기초한 동기식 대위박동을 구현할 수 있는 심실 보조기의 개발이 필요하다.

참고 문헌

1. Pennock JL, Pierce WS, Prophet A, et al. Myocardial oxygen utilization during left heart bypass. Arch Surg 1974;109:635-9.
2. Schoen FJ, Palmer DC, Haudenschild, et al. Pathologic findings and their implications in patients managed with temporary ventricular assist. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1985;16:66-72.
3. Pae WE Jr., Miller CA, Matthews Y, Pierce WJ. Ventricular assist devices for postcardiotomy cardiogenic shock. A combined registry experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:541-52.
4. Pae WE Jr. Ventricular assist devices and total artificial hearts: a combined registry experience. Ann Thorac Surg 1993;55:295-8.
5. Pennington DG, Kanter KR, McBride LR, et al. Seven year's experience with the Pierce-Donachy ventricular assist device. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;96:901-11.
6. Farrar DJ, Hill JD. Univentricular and biventricular Thoratec VAD support as a bridge to transplantation. Ann Thorac Surg 1993;55:276-82.
7. Akutsu T, Takagi H, Takano H. Total artificial hearts with built-in valves. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1970;16:392-7.
8. Hecker JF(Ed). Experimental Surgery on Small Ruminants. Butterworth & Co., London, 1974:p159
9. Edwards AW. Regional pulmonary function by lobar spirometry in unanesthetized sheep. J Appl Physiol 1966; 21:388-92.

10. Hales JR, Webster ME. *Respiratory function during thermal tachypnea in sheep.* J Physiol Lond 1967;190:241-60.
11. Baker MA, Hayward JN. *The influence of the nasal mucosa and the carotid rete upon hypothalamic temperature in sheep.* J Physio Lond 1968;198:561-79.
12. Dawes GS, Fox HE, Leduc BM, Liggins GC, Richards RT. *Respiratory movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb.* J Physiol Lond 1972;220:119-43.
13. Borrie J, Lichter I, Miller WN. *Experimental heart surgery in sheep: alternating-and direct-current defibrillation.* J Surg Res 1967;7:560-8.
14. Akutsu T, Kolff WS. *Permanent substitute for valves and hearts.* ASAIO J 1958;4:230-5.
15. DeBakey ME. *Left ventricular bypass pump for cardiac assistance: clinical experience.* Am J Cardiol 1971;27:3-11.
16. Pennington DG, Samuels LD, Williams G, et al. *Experience with the Pierce-Donachy ventricular assist device in postcardiotomy patients with cardiogenic shock.* World J Surg 1985;9:37-46.
17. McGee MG, Eillgitt SL, Trono R, et al. *Retrospective analysis of the need for mechanical circulatory support after cardiopulmonary bypass.* Am J Cardiol 1980;46:135-42.
18. 김형복. *대한민국의 심장혈관수술 현황(III).* 대흉외지 1991;24:1045-57.
19. Anstadt MP, Lowe JE. *Assisted circulation.* In : Sabiston DC Jr., Spencer FC(Ed). *Surgery of the Chest 6th. ed.* W.B. Saunders, Philadelphia, 1995:p2004.
20. Miller CA, Pae WE Jr., Pierce WS. *Combined registry for the clinical use of mechanical ventricular assist pumps and the total artificial heart in conjunction with heart transplantation.: Fourth official report-1989.* J Heart Transplant 1990;9:453-8.
21. Hahn CJ, Pierce WS, Olsen DB, Butler K, Kung RT. *Circulatory support 1991. The Second International Conference on Circulatory Support Devices for Severe Cardiac Failure. Long-term biventricular assist.* Ann Thorac Surg 1993;55:227-32.
22. Laas J, Campbell CD, Takahashi Y, et al. *Critical analysis of intra-aortic balloon counterpulsation and transapical left ventricular bypass in the sufficient and insufficient circulation.* Thorac Cardiovasc Surg 1981; 29:17-31.
23. Axelrod HI, Galloway AC, Murphy MMS, et al. *Percutaneous cardiopulmonary bypass with a synchronous pulsatile pump combines effective unloading with ease of application.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987;93:358-65.
24. Copeland JG III, Frazier OH, McBride LR, et al. *Circulatory support 1991. The Second International Conference on Circulatory Support Devices for Severe Cardiac Failure. Anticoagulation.* Ann Thorac Surg 1993;55:213-6.
25. Termuhlen DF, Pennington DG, Roodman ST, et al. *T cells in ventricular assist device patients.* Circulation 1989; 80(Suppl. III):III 174-82.
26. Gristina AG. *Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration.* Science 1987;237: 1588-95.
27. Breillat J, Hsu LC. *Antithrombotic biomaterials for cardiovascular surgery.* In : Pifarre R(Ed). *Anticoagulation, Hemostasis, and Blood preservation in Cardiovascular Surgery.* Hanley & Belfus, Philadelphia, 1993:pp353-62.
28. Lazzara RR, Magovern JA, Benckart DH, et al. *Extracorporeal membrane oxygenation for adult post-cardiotomy cardiogenic shock using a heparin-bonded system.* ASAIO J 1993;39:M444-7.
29. Graham TR, Dasse KA, Coumbe A, et al. *Neo-intimal development on textured biomaterial surfaces during clinical use of an implantable left ventricular assist device.* Eur J Cardiothorac Surg 1990;4:182-90.

=국문초록=

배경: 개심술 후 심인성 속(postcardiotomy cardiogenic shock) 상태를 보이는 환자들 및 심장이식을 기다리는 환자 중 일부, 또는 급성심근경색 환자중 심인성 속 상태에 빠진 환자들의 일부에서 기계적 순환보조 장치로서 심실 보조기가 사용되고 있다. 단국대학교 의공학교실에서 시제품을 개발한 심실 보조기는 공압식으로 박동성 혈류를 유지할 수 있다. 본 연구는 이미 개발된 시제품을 이용하여 동물 실험 모델을 개발하고 심실 보조기의 작동 신뢰성 및 혈액학적 적합성, 말초 장기로의 적절한 관류여부, 내구성, 혈전-용혈 현상의 유무 등을 평가하기 위하여 고안되었다. **대상 및 방법:** 공압식 심실 보조기를 8마리의 양에게 장착하되 최초 24시간까지는 심실 보조기 삽입 후 실험동물의 혈액학적 상태가 안정될 때까지 혈압, 폐 모세혈관 췌기압, 좌심방압, 시간당 뇨량, 심박출 계수, 심실 보조기의 박출량, 심전도 등 각종 혈액학적 자료들을 얻어서 심실 보조기의 작동 신뢰성 및 실험동물의 혈액학적 적합성을 규명하고자 하였고 장착 후 24시간부터는 각종 모니터링 라인을 제거하고 실험동물을 장기간 생존시킨 상태에서 심실 보조기의 작동 신뢰성 및 말초장기로의 적절한 관류여부, 심실 보조기의 내구성, 혈전-용혈 현상의 유무 등을 고찰하였다. **결과:** 심실 보조기 장착 직후 실험동물이 안정될 때까지 실제 임상 상황에서의 같이 실험동물에 대한 완벽한 혈액학적 감시가 이루어졌으며 그 결과 심실 보조기의 작동 신뢰성은 양호하였고 실험동물의 혈액학적 측정 결과 및 말초장기로의 관류도 적절한 수준이었다. 심실 보조기 삽입 후 24시간 이상 생존하였던 4마리의 양에서 관찰한 결과 심실 보조기의 작동 신뢰성 및 말초장기로의 관류는 양호하였으며 혈전-용혈 현상도 관찰되지 않았으나 수술후 15일까지 생존하였던 실험동물에서 실험 15일째 심실 보조기의 다이아프램이 손상되어 기기의 내구성을 제고해야 함을 알 수 있었다. **결론:** 단국대학교 의공학 교실에서 개발한 공압식 심실 보조기는 혈액학적으로 우수하고, 용혈-혈전 현상이 적으며, 충분한 말초장기 관류를 나타내었으나 기기의 내구성을 보완해야 할 것으로 나타났다. 또한 본 연구에서 습득한 동물 실험 기법을 바탕으로 향후 심부전 모델에서 보다 신뢰성 있는 실험이 가능하게 되었다

중심단어 : 1. 심실보조기
2. 혈전
3. 용혈