이중 박동성 인공심폐기의 동물 실험

신화균* · 원용순* · 이재욱* · 허 균* · 염 욱* · 김승철** · 민병구***

Application of the Pulsatile Cardiopulmonary Bypass in Animal Model

Hwa Kyun Shin, M.D.*, Yong Soon Won, M.D.*, Jea Yook Lee, M.D.*, Keun Her, M.D.*
Yook Yeum, M.D.*, Seung Chul Kim, M.D.**, Byoung Goo Min, Ph.D.***

Background: Currently, the cardiopulmonary machine with non-pulsatile pumps, which are low in internal circuit pressure and cause little damage to blood cells, is widely used. However, a great number of experimental studies shows that pulsatile perfusions are more useful than non-pulsatile counterparts in many areas, such as hemodynamic, metabolism, organ functions, and micro-circulation. Yet, many concerns relating to pulsatile cardiopulmonary machines, such as high internal circuit pressure and blood cell damage, have long hindered the development of pulsatile cardiopulmonary machines. Against this backdrop, this study focuses on the safety and effectiveness of the pulsatile cardiopulmonary machines developed by a domestic research lab. ***Material and Method:*** The dual-pulsatile cardiopulmonary bypass experiment with total extracorporeal circulation was conducted on six calves. Extracorporeal circulation was provided between superior/inferior vena cava and aorta. The membrane oxygenator, which was placed between the left and right pumps, was used for blood oxygenation. Circulation took four hours. Arterial blood gas analysis and blood tests were also conducted. Plasma hemoglobin levels were calculated, while pulse pressure and internal circuit pressure were carefully observed. Measurement was taken five times; once before the operation of the cardiopulmonary bypass, and after its operation it was taken every hour for four hours. ***Result:*** Through the arterial blood gas analysis, PCO2 and pH remained within normal levels. PO2 in arterial blood showed enough oxygenation of over 100 mmHg. The level of plasma hemoglobin, which had total cardiopulmonary circulation, steadily increased to 15.87±5.63 mg/dl after four hours passed, but remained below 20 mg/dl. There was no obvious abnormal findings in blood test. Systolic blood pressure which was at 97.5±5.7 mmHg during the pre-circulation contraction period, was maintained over 100 mmHg as time passed. Moreover, diastolic blood pressure was 72.2±7.7 mmHg during the expansion period and well kept at the appropriate level with time passing by. Average blood pressure which was 83±9.2 mmHg before circulation, increased as time passed, while pump flow was maintained over 3.3 L/min. Blood pressure fluctuation during total extracorporeal circulation showed a similar level of arterial blood pressure of pre-circulation heart. ***Conclusion:*** In the experiment mentioned above, pulsatile cardiopulmonary machines using the doual-pulsatile structure provided effective pulsatile blood flow with little damage in blood cells, showing excellence in the aspects of hematology and hemodynamic. Therefore, it is expected that the pulsatile cardiopulmonary machine, if it becomes a standard cardiopulmonary machine in all heart operations, will provide stable blood flow to end-organs.

*순천향대학교 의과대학 흉부외과학교실
Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Soonchunhyang University Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine
**한마음병원 흉부외과
Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, HanMaEum Hospital
***서울대학교 의공학과
Department of Biomedical Engineering, Seoul National University
논문접수일 : 2003년 6월 3일, 심사통과일 : 2003년 10월 14일
책임저자 : 원용순 (420-853) 경기도 부천시 원미구 중동 1174, 순천향대학교 부속 부천병원 흉부외과
(Tel) 032-621-5302, (Fax) 032-621-5018, E-mail: yswon@schbc.ac.kr
본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

대흉외지
2004;37:1-10

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2004;37:1-10)

Key words: 1. Pulsatile flow
2. Cardiopulmonary bypass
3. Perfusion

서 론

최근 들어 의학과 생활의 질적 개선으로 본격적인 고령화 사회가 되면서 심장질환은 점점 증가하는 추세이다. 이에 일각 일초를 다투는 긴급 체외순환이나 보조 순환을 보다 정확하고 빠르게 보조하기 위해 많은 체외순환법이 연구되어왔다. 그러나 현재 심장수술에 사용되는 체외순환법은 그 장치가 크고 설치가 복잡하고 시간이 많이 소요되어 응급환자치료에는 적절하지 않아 거의 사용되지 않고 있다. 대부분의 인공 심폐기에 대한 연구는 생체적합성, 가스교환에서 증량된 개선에 초점을 맞추고 있다. 인공 심폐기의 회로 내 커다란 혈액 접촉 표면은 아직도 전신 염증반응을 유발하는 원인으로 작용하고 있다[1].

박동(pulse)의 중요성은 Hippocrates, Aristotle과 Galen에 의해서 시작되었고[2], 그 후 200년 뒤에 Harvey[3]가 순환과 박동 간의 관계를 발견하였으며 Hamel[4]은 박동에 대한 최초의 실험 연구하나를 발표하였다. 심장수술의 발달은 체외순환의 발전과 함께 이루어졌으며, 많은 연구와 기술의 발달로 1950년대 초에 인공 체외순환하에 첫 심장수술을 성공적으로 시행하였다[5]. 그러나 인공 심폐기와 산화기에 의한 혈액세포의 손상 등 문제점이 제기되었다. 이런 문제의 해결책으로 초저체온하에서 완전순환 정지 후 개심술의 가능성에 대한 실험적 근거를 제시하기도 하였다[6]. 그 후 체외순환에 대한 여러 연구와 실험을 거치면서 박동성 혈류가 비박동성 혈류보다 신체에 더 적합하다는 것은 널리 알게되었다. 그러나 개심술의 관행은 수년간 비박동성 혈류에 의한 체외순환을 계속하여 왔다.

박동성 펌프는 도관 내에서 매우 높은 에너지를 발생하게 되며 산화기에 높은 압력이 걸리게 된다. 높은 회로 내 부압력과 혈구손상으로 용혈 등의 심각한 부작용이 발생되어 인체에 적용 시 어떤 작용을 하는지도 정확히 알 수 없었다. 비박동식 펌프는 회로 내부에 형성되는 압력이 낮고 혈구손상이 적어서 표준 구동장치로 선호되고 있다. 그러나 비박동성 혈류는 말초조직 관류가 나쁘기 때문에, 심폐부전이나 심정지에서 한계상황에 처한 조직의 산소교환 측면에서 불리하다는 단점을 가지고 있다. 그래서 박동식 구동펌프를 사용하려는 시도가 계속되고 있으나, 이러한 문제점들이 해결되지 않는 한 박동성 혈류는 인공심폐기에 의한 체외순환에 적용되기가 어려웠으며, 아직까지 체외순환에는 비박동성 펌프를 주로 사용하고 있다.

혈액희석, 여과기, 개선된 재료들, 펌프, 산화기 등의 발달은 1970년 후반부터 비약적으로 이루어졌으며 과거의 연구와는 달리 박동성 관류와 비박동성 관류의 차이가 관찰되었다. 박동성 관류는 여러 연구에서 보이듯 혈역학, 대사, 장기 기능 보존과 미세순환 등의 여러 가지 장점이 있으나 여전히 박동성 혈류를 만들어 내는 데 어려움이 많았다. 이 연구에 사용된 이중 박동성 인공심폐기(Twin-Pulse Life Support, T-PLS)는 서울대학교 의공학과와 (주)뉴하트바이오가 공동 개발하여 국내에서 개발된 인공심장과 심실보조장치의 기술[7]을 토대로 생산한 제품이다. 박동성 인공 심폐기는 일시적인 폐 보조뿐만 아니라 말초장기에 대한 혈액공급을 충분히 될 수 있도록 순환을 도와주며 소형화되어 있어 이동이 가능하여 일반적인 심장수술의 인공 심폐기로서의 역할뿐만 아니라 수술실, 중환자실, 응급실이나 병원 밖에서 급성 심근경색증이나 다른 원인 등으로 심폐 정지가 발생하는 경우 응급으로 체외순환을 하는 데 사용할 수도 있다

본 연구는 한국형 인공심장의 작동기전과 유사한 이중 박동성 인공심폐기를 사용하여 그러한 문제점을 해결하면서 효과적인 박동성 혈류를 공급할 수 있을 것으로 가정하였고, 의학적 안정성 및 유효성을 평가하기 위하여 시행하였다.

대상 및 방법

1) 실험 동물

본 연구는 제주대학교 수의과대학 동물병원 내의 동물실험실 시설을 이용하였으며 실험동물은 송아지(n=6, 50~99.2 kg)를 사용하였다. 6마리 모두 이중 박동성 인공심폐기로 완전체외순환을 시켰다. 대부분의 심장수술에서

완전체외순환은 4시간 정도면 될 것으로 생각하였고 실험의 시간적인 제약으로 4시간의 완전체외순환 후 송아지를 제거하였다. 실험은 전 과정에서 멸균상태를 유지하였다. 모든 동물은 실험 전후로 실험동물의 사용과 관리는 1996년 NIH (National Institute of Health)에서 간행한 실험 동물 지침서인 Guide for the care and use of Laboratory animals에 준하여 시행하였다.

2) 마취 및 수술방법

실험동물은 수술 7일 전에 사육실로 이송되어 전담관리인에 의해 환경적응을 시켰고, 수술 전 6시간 이상 금식을 시켰다. 마취는 Ketamine (10 mg/kg)을 근육 주사한 후 외경정맥에 정맥주사로를 확보하였다. 수술대에 옮겨 Thiopentotal sodium (10 mg/kg)을 정맥 주사하고 기도 삽관을 한 후 마취유지는 N_2O-O_2 혼합가스와 엔플루란 흡입마취제를 사용하였다. 외경정맥을 통해 정맥 카테터를 삽입하여 지속중심정맥압, 우심방압과 혈역학적 상태를 관찰하였고 내경동맥을 통해 카테터를 삽입하여 동맥압 관찰 및 혈액 채취로로 사용하였다. 수술도중 필요 시 근이완제를 적량 투여하였다.

송아지를 좌측앙와위(Left lateral decubitus positon)상태에서 멸균 소독을 시행한 후 우측개흉절개를 시행하여 4번째 늑간을 통하여 흉강 내로 들어갔다. 심낭을 절개하여 심장을 노출시켰고 심낭막을 흉벽에 고정하여 수술시야를 확보하였다. 상행대동맥과 주폐동맥 사이를 조심스럽게 박리하였고 대동맥 뒷면을 완전 박리한 후 제대사(umbilical tape)를 걸었다. 대정맥주위를 조심스럽게 박리한 후 각각의 대정맥에 제대사를 돌려 감았다. 상행대동맥에 prolene 3-0로 2개의 쌈지봉합을 한 후 조리개에 통과시켜 조여 주었다. 우심방귀를 혈관감자로 잡고 4-0 prolene 봉합사로 쌈지 봉합을 하였고 조리개를 통과시켜 조여 주었다. 혈압상태를 확인하면서 우심방벽 아래쪽에 쌈지뜨기를 하고 조리개를 통과시켜 조여 주었다. 헤파린을 정주(300 IU/kg)한 후 대동맥 쌈지뜨기 내에 메스로 소절개한 후 그곳으로 대동맥 삽입관을 삽입하였고 쌈지뜨기실을 조리개로 조여준 후 삽입관과 함께 묶어 주었다. 우심방귀 쌈지뜨기 내로 정맥관을 삽입한 후 상대정맥에 삽입하였고 우심방벽 아래쪽의 쌈지뜨기 내로 다른 정맥관을 삽입하여 하대정맥에 들어가게 한 후 각각 조리개로 조여준 후 정맥관과 함께 묶어 주었다. 수술대위에서 위와 같은 수술이 진행되는 동안 박동성 인공심폐기에 두개의 혈액주머니, 산화기를 고정하고 3/8인치 두께의 타이곤 튜브로 혈액의 흐름에 맞게 연결하고 멸균생리심염수로 채우면서 모든 공기 방울을 제거하는 작업을 동시에 진행하였다. 상대정맥과 하대정맥의 삽입관은 연결관을 통해서 하나로 연결시킨 후 이중 박동성 인공심폐기(Twin-Pulse Life Support, T-PLS)의 정맥도관과 연결하였고 동맥삽입관은 동맥도관과 연결하여 이중 박동성 인공심폐기 작동 준비를 완료하였다. 이중 박동성 인공심폐기에 연결한 후 혈압이 갑자기 떨어지지 않도록 서서히 관류량을 증가시켜 나갔다. 상행대동맥 근위부에 대동맥 삽입관 삽입부위 근위부에 혈관감자로 상대동맥을 폐쇄하고 이보다 더 근위부에 심정지액을 주입하여 심장을 정지시킨 후 완전체외순환을 시행하였다. 체외순환은 우심방과 대동맥 사이를 우회하였으며, 막형산화기를 사용하여 혈액을 산화시켰다. 막형산화기는 좌우측 펌프의 중간에 위치시켰다.

3) 삽입관(cannula)과 산화기

사용한 삽입관은 정맥용(20, 28 Fr., Edward Lifescience, CA), 동맥용(16, 20 Fr., Edward Lifescience, CA.)을 송아지 크기에 맞춰 사용하였다.

막형산화기(UNIVOX-IC, Bentley, Baxter Health Corp, Irvine, CA, USA)를 사용하였고 압축 공기와 압축 산소를 연결하여 산소분압을 0.6~0.7로 조절하였고 이중 박동성 인공심폐기의 혈류량과 1 : 1 비율이 되도록 2.0~4.0 L/분로 공급하였다.

4) 이중 박동성 인공 심폐기(Twin-Pulse Life Support, T-PLS)

사용된 박동성 인공 심폐기는 tubular occlusion system으로 혈액이 기계적 부분에 직접 접촉하지 않고 의료용에 적합한 실리콘 튜브 안에 위치한다. 우측 튜브는 정맥계로부터 유입되는 혈액, 좌측 튜브는 동맥으로 피가 유출되는 혈액이 위치하여 일측 방향의 모터 회전과 회전운동을 왕복운동으로 바뀌는 기전에 의한 밀대에 의해서 혈액이 이동된다. 한쪽방향으로 흐르는 혈류는 4개의 one-way check valve에 의해서 유지된다. 좌측 튜브는 전신 혈액 공급을 위한 것이고 우측 튜브는 정맥혈의 산화를 위한 것이다. 산화기 전, 후의 이중 튜빙 장치를 이동작동기가 가감압함으로 산화기 내의 높은 압력을 감소시킨다.

(1) 주요 사양: 혈액을 박출 해주는 혈액펌프는 길이 142 mm, 폭 108 mm, 높이 80 mm이며, 무게는 680 gm, 심박출량은 40 cc/회이다. 에너지 변환부인 이동 작동기는 DC 모터(AXM450K-20, 50W DC)를 사용하였다. 혈액 주

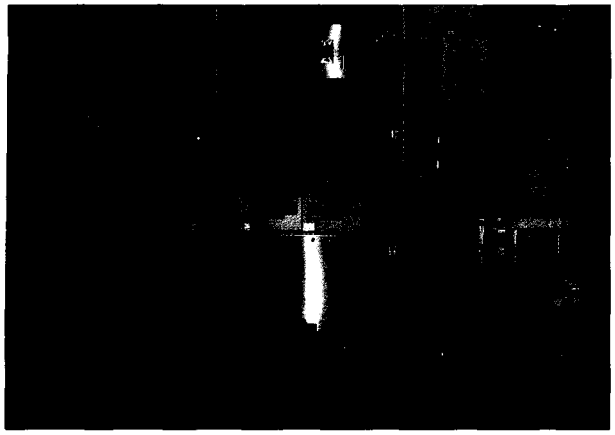

Fig. 1. Pulsatile flow versatile pump (T-PLS; Twin-Pulse Life Support).

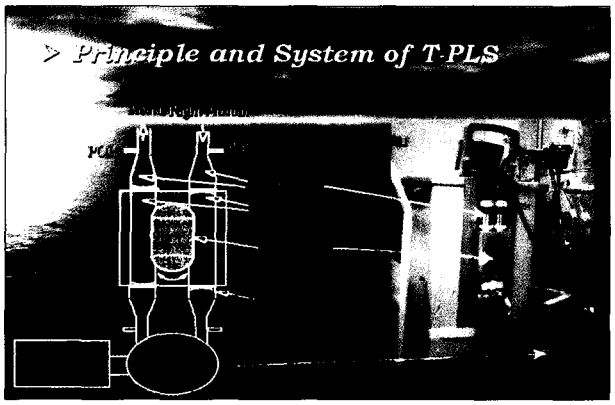

Fig. 2. Schematic diagram of T-PLS.

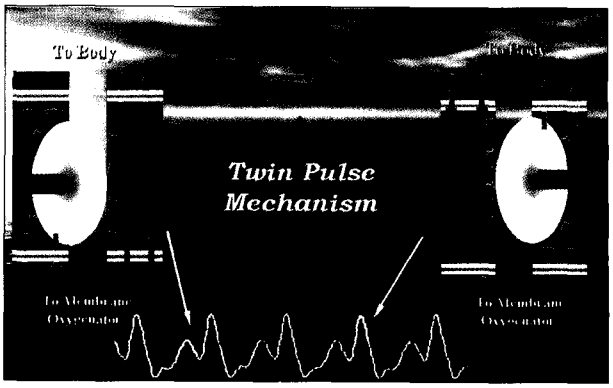

Fig. 3. Twin pulse mechanism. Two blood sac with a single, pendulous-motion's pushing-cylinder, for alteratively ejecting and filling phase of two blood sacs.

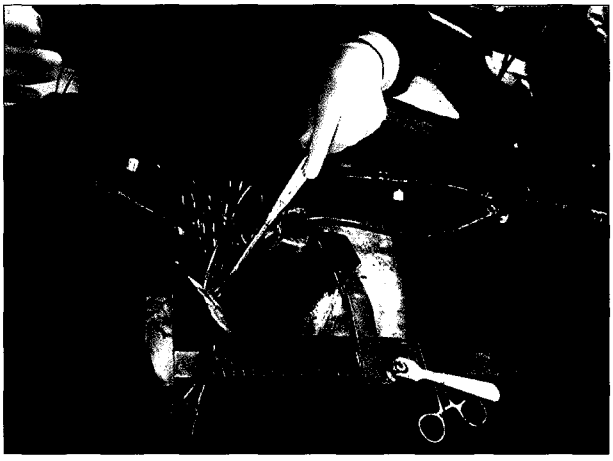

Fig. 4. Total cardiopulmory bypass using pulsatile pump.

머니는 silicon tube로 만들어졌으며 내경이 30 mm, 두께 2.5 mm로 양측 2개로 구성되었다. One-way check valve는 4개로 구성되어 있으며 폴리우레탄(polyurethane)과 폴리카보네이트(polycarbonate)로 만들어졌다. 제어기의 중앙처리장치는 PIC16C73B, microchip이며 소비전력은 5 V, 4 mA (16 MHz)이며 내부 배터리는 충전 시 최대 4시간까지 사용 가능하다(Fig. 1).

(2) 개념도: 혈액 펌프는 이동작동기가 좌우 왕복운동을 하면서 실리콘 튜브를 가감압 함과 동시에 혈액을 박출하고, 산화기를 통한 산소 교환이 이루어지도록 하여 혈액을 공급하는 시스템이다. 혈액 펌프는 2쌍의 출입구가 수직 및 반대 방향으로 형성되어 있으며 생체에 적합한 실리콘 튜브, 튜브를 지지하는 지지체, 혈액 주머니 말단에 각각 장착되는 4개의 판막, 판막의 결합 및 혈액 주머니의 출입구와 튜브의 연결을 위한 판막 지지부, 구동원으로부터 구동력을 전달받는 왕복 축 등으로 구성되어 있다(Fig. 2, 3).

5) 이중 박동성 인공심폐기의 구동

수술 전 이중 박동성 인공심폐기의 혈액 펌프와 산화기를 타이건 튜브(3/8 inch)로 연결하여 폐쇄회로를 만든다. 심폐기 회로에 1,000 ml 멸균생리식염수를 연결시킨 후 고속으로 구동하여 튜브, 혈액펌프 및 산화기에 존재하는 공기를 제거한다. 카뉼라에 연결하기 전까지 수액 및 회로 내의 잔류하는 미세공기를 제거하기 위하여 자동충전을 계속 실행한다. 미세한 공기가 완전히 제거되면 펌프를 카뉼라와 연결하기 직전까지 저속 모드로 작동시킨다. 펌프를 정지시키고, 카뉼라를 연결한 후 최소 일박출량, 최소 작동속도 조건으로 펌프 구동을 시작한다. 심방압을 계속 관찰하여 0 mmHg 이상으로 유지하고, 펌프의 일박출량과 작동 속도를 서서히 증가시킨다.

Table 1. Changes of arterial blood gas analysis during cardiopulmonary bypass

	pH	pCO2 (mmHg)	pO2 (mmHg)
Before CPB	7.65±0.10	45.98±22.92	69.67±27.76
CPB on 1 hr	7.47±0.81	33.75±8.63	101.50±49.59
CPB on 2 hr	7.41±0.82	34.60±9.45	113.33±67.42
CPB on 3 hr	7.39±0.13	31.93±8.85	124.33±50.35
CPB on 4 hr	7.34±0.16	30.67±8.04	133.83±76.66

Values are mean±SD.

Table 2. Changes of CBC during pulsatile cardiopulmonary bypass

	WBC ($10^3/\mu L$)	RBC ($10^6/\mu L$)
Before CPB	10.65±4.89	9.72±2.52
CPB on 1 hr	6.70±6.35	6.97±2.25
CPB on 2 hr	6.42±5.25	6.58±3.09
CPB on 3 hr	6.30±3.74	7.66±3.37
CPB on 4 hr	12.77±15.95	6.30±2.38

Values are mean±SD.

Table 3. Changes in the levels of plasma free Hb, fibrinogen, platelet during pulsatile cardiopulmonary bypass

	Plasma free Hb (mg/dL)	Fibronogen (mg/dL)	PLT ($10^3/\mu L$)
Before CPB	6.28±5.43	400.00±178.89	1166.67±404.40
CPB on 1 hr	8.25±4.72	400.00±0.00	703.40±308.91
CPB on 2 hr	12.83±4.87	300.00±109.54	727.20±68.70
CPB on 3 hr	7.66±3.37	400.00±126.49	668.00±211.20
CPB on 4 hr	15.87±5.63	366.67±150.55	546.17±190.86

Values are mean±SD.

Table 4. Changes in the levels of blood urea nitrogen, creatinine during pulsatile cardiopulmonary bypass

	BUN (mg/dL)	Cr (mg/dL)
Before CPB	6.60±1.82	0.40±0.48
CPB on 1 hr	13.47±6.79	0.77±0.25
CPB on 2 hr	14.73±10.30	0.49±0.19
CPB on 3 hr	14.07±2.96	0.74±0.36
CPB on 4 hr	20.43±14.18	1.56±0.29

Values are mean±SD.

6) 관찰 자료

관찰지표로 혈액가스분석, 혈액검사, 용혈검사, 화학적 검사를 측정하였고, 맥압 및 회로 내부압력을 관찰하였다. 각 지표는 펌프구동 전과 펌프구동 1시간, 2시간, 3시간, 4시간 경과 후를 각각 비교하여 측정하였다.

결 과

1) 동맥혈 가스 분석

체외순환 전 동맥혈 pH가 7.65±0.10이었다가 체외순환 1시간부터 점차 수치가 감소되는 소견을 보였지만 정상 범위 수치 내였다(Table 1).

동맥혈 이산화탄소분압은 체외순환 전 30.40±8.67 mmHg이었으며 시간이 경과하여도 특별한 변화가 없었다. 체외순환 전과 시간경과에 따른 뚜렷한 의미는 없었다(Table 1).

동맥혈 산소분압은 순환 전 69.67±27.76 mmHg이었으며 체외순환 1시간 후 101.50±49.50 mmHg이었으며 시간이 경과하여도 100 mmHg 이상의 충분한 산화가 되었다(Table 1).

2) 혈액학적 검사

혈중 백혈구 수는 10.65±4.89 $10^3/\mu l$이었으며, 1시간, 2시간, 3시간 경과 후 감소소견을 보였으나 그 수치는 모두 정상 범위 내($4.0-13.0\times10^3/\mu l$)이었다(Table 2).

혈중 적혈구 수는 9.72±2.52 $10^6/\mu l$이었고 4시간 후 감소소견을 보였으나 그 수치상 정상 범위(5.0~10.0 $10^6/\mu l$)이었다(Table 2).

3) 용혈 검사

혈장 유리혈색소(plasma free Hb)는 순환 전 6.28±5.43 mg/dl이었으며 완전체외순환 시 4시간이 경과하면서 증가소견을 보였으나 20 mg/dl 이내였다(Table 3).

섬유소원은 시간이 경과하여도 특별한 변화 없이 모두 정상 범위였다(Table 3).

혈소판은 펌프구동 전 1166.67±404.40 $10^3/\mu l$이었으며 시간경과에 따라 감소소견을 보였으며 모두 정상 수치 내

Table 5. Changes in the levels of bilirubin, AST during pulsatile cardiopulmonary bypass

	Bilirubin (mg/dL)	AST (mg/dL)
Before CPB	3.59±5.72	25.94±20.30
CPB on 1 hr	0.53±0.00	23.41±17.76
CPB on 2 hr	0.15±0.64	16.56±10.27
CPB on 3 hr	0.19±0.12	31.12±16.36
CPB on 4 hr	0.92±0.00	41.50±13.53

Values are mean±SD.

Table 6. Changes in the arterial pressure during pulsatile cardiopulmonary bypass

	Systllic (mmHg)	Diastolic (mmHg)	Mean (mmHg)
Before CPB	97.5±5.74	72±6.4	83±8.4
CPB on 1 hr	108±13.9	82±12	93±12.3
CPB on 2 hr	109±16	69±16	86.7±15.2
CPB on 3 hr	109±18.5	70±22	88.7±20.7
CPB on 4 hr	97.2±17	57±17	76±15

Values are mean±SD.

였다(Table 3).

이와 같은 검사소견으로 이중 박동형 인공 심폐기 사용 중 의미 있는 용혈은 없었다.

4) 신장 기능검사

혈액요소질소은 순환 전 6.60±1.82 mg/dl이었으며 체외순환 1시간부터 점차 증가한 소견을 보였으나 뚜렷한 차이는 없었다(Table 4).

크레아티닌은 순환 전 0.4±0.5 mg/dl이었으며 순환 후 1시간, 3시간, 4시간째 증가된 소견을 보였으나 뚜렷한 차이가 없었다(Table 4).

5) 간기능검사

빌리루빈은 순환 전에 3.59±5.72 mg/dl이었으며, 시간이 경과하여도 증가된 소견은 관찰되지 않았다(Table 5).

Asparate aminotransferase (AST)는 순환 전 25.94±20.30 mg/dl이었으며 순환 4시간 경과 후 41.50±13.53 mg/dl로 증가하였으나 뚜렷한 차이는 없었다(Table 5).

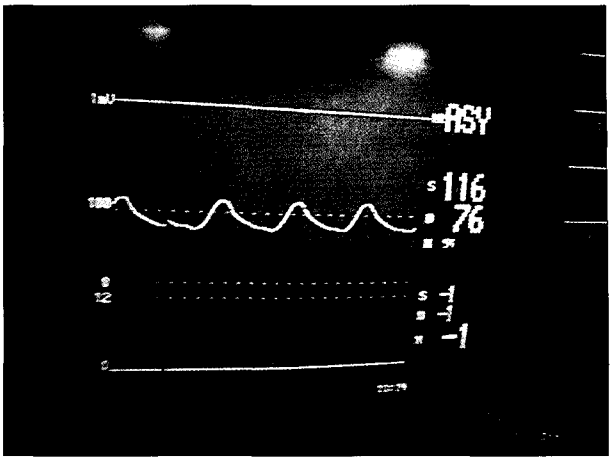

Fig. 5. Carotid arterial pressure during pulsatile flow perfusion with T-PLS.

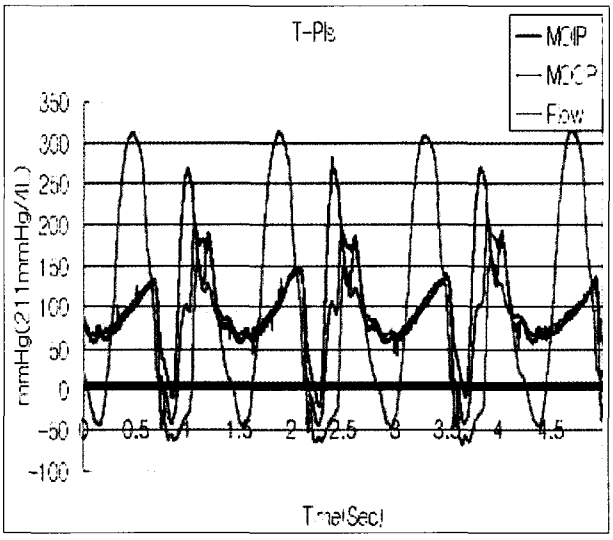

Fig. 6. Shown is the actual tracing of the pressure waves in T-PLS. MOIP, membrane oxygenator inflow pressure; MOOP, membrane oxygenator outflow pressure.

6) 혈역학적 검사

순환 전 수축기 혈압은 97.5±5.7 mmHg이었으며 시간 경과 시 100 mmHg 이상의 혈압을 유지하였다. 확장기 혈압은 72.2±7.7 mmHg이었으며 체외순환 중에도 정상 확장기 혈압을 유지하였다. 평균 혈압은 순환 전 83±9.2 mmHg이었으며, 시간 경과 시 증가된 소견을 보였다. 펌프의 유량은 3.3 L/min 이상을 유지할 수 있었다. 완전체외순환동안의 혈압의 변화를 보면 순환 전 심장과 유사한

동맥혈압을 보였다(Table 6, Fig. 5).

완전체외순환 동안 이중 박동성 심폐기의 각 부위의 압력 파형을 관찰하였다(Fig. 6). 압력 파형이 이중 파형을 형성하면서 충분한 압력파형를 보였다. 회로 내부의 막형 산화기 전방에 걸리는 압력은 평균 179±13 mmHg를 보였다.

고 찰

현재까지 박동성 관류의 장단점에 대한 많은 연구들이 보고되고 있으며[8,9], 박동 혈류가 체외 관류의 질을 개선하고 체내에 대한 혈액의 분배가 각 장기에 대한 요구량에 더 자연적이며 환자에게도 덜 손상을 준다는 것에 대하여는 의심의 여지가 없다[9-12]. 이와 같은 이유들로 박동성 혈류는 장기간의 심실보조 동안 생리적인 상태하에 환자상태를 유지하여 줄 수 있다고 생각된다[13]. 그러나 여전히 회로 내의 높은 압력과 용혈 등의 여러 문제점으로 인하여 부작용이 없는 박동성 심폐기의 개발이 어려웠다.

박동성 펌프 및 혈류에 대한 많은 연구와 실험이 있었으며[14-17], 1969년부터 롤러 펌프를 이용하여 박동 혈류와 비박동 혈류에 대한 연구를 시작하였다. 롤러 펌프의 변형된 형태(Sarns 박동성 펌프, Stöcker 펌프, Jacobs 등의 펌프)로 사용된 것으로, 이들은 롤러 펌프의 일정한 속도를 이용하여 비박동 혈류를, 변형된 속도를 이용하여 박동 혈류를 만들어 내어 연구를 시행하였다. 다른 형태의 롤러 펌프는 펌프 head 안에 기포 튜브를 사용한 형태가 있으며, 대동맥 내 풍선펌프와 동맥도관 내에 박동장치를 넣어 롤러 펌프와 사용하여 박동 혈류를 만들어 내기도 하였다.

과거의 논문에는 혈류의 박동 구성요소를 정량적으로 언급한 것은 하나도 없으며, 단지 Shepard와 Kirklin이 단일 롤러 펌프를 이용하여 다양한 속도로 관류의 박동 구성요소량을 재었다. 이 연구에서 비박동성 체외순환 동안의 혈류의 박동 구성요소는 거의 없었으며 박동성 체외순환동안에 나타났다. 박동성 펌프에 대한 장점은 많이 보고되지 못한 반면 예전의 보고는 급속한 가감속, 커다란 압력 급강하, 박동 장치의 높은 혈류 속도에 의하여 교류와 음압의 증가를 유발시키는 등의 주요 문제점 있다고 하였다. 특히 과거의 박동성 펌프들은 용혈을 유발시켰으며, 공기누출에 의한 기포 형성과 박출 시 커다란 압력이 발생되어 대동맥박리 등이 생겼다.

체외순환 시 박동 혈류는 용혈, 혈소판 파괴 및 응고장애 등이 발생된다[18]. Wesolowsky 등[14]의 초기 동물실험을 보면 박동 혈류를 이용한 체외순환 시 혈장 유리 혈색소 수치가 매우 높았으며, 혈소판수치가 낮아졌다고 하였다.

Undar 등은 이중방 신생아 박동 펌프 장치가 체외순환 동안 점도와 탄성의 낮은 값에 의해서 일반적인 비박동성 롤러 펌프보다 혈액손상을 적게 일으킨다고 하였다. 이와 같은 여러 연구들을 종합해 보면 박동성 체외순환이 비박동형 체외순환보다 적혈구나 혈소판에 더 손상을 주는 것이 아님을 시사하는 것이다. 본 연구에 사용된 이중 박동성 인공 심폐기에서도 용혈이나 혈소판 파괴, 응고장애 등의 문제점은 발견되지 않았다.

일반적으로 말초혈관저항은 전통적인 비박동형 체외순환동안 증가한다. Wesolowski 등[14]은 고혈류속도 시 비박동 혈류나 박동 혈류의 말초혈관저항에 대한 차이는 없었다고 하였고, Ogata 등[15]은 박동 혈류를 시행한 환자에서 말초혈관저항이 높다고 보고하였지만, Nakayama 등[16]은 박동성 인공 심폐순환 군, 특히 고혈류속도 시 말초혈관저항이 낮게 측정되었다고 보고하였다. 또한 저체온 상태의 환자에게 적용 시 박동성 인공 심폐순환 동안 말초혈관저항이 감소됨을 보고하였다[17,18].

Wilkens 등[19]은 1962년에 박동 혈류의 물리적 성질이 미세순환, 림프 흐름과 호기성 대사를 더 잘 유지한다고 주장하였다. Ogata 등[15]은 장간막 내의 모세혈관 혈류를 관찰하였는데 박동성 인공심폐기에 의한 체외순환동안은 정상적으로 유지되었는데 비박동성 체외순환동안은 혈류가 감소되었다고 하였다. Hamulu 등[20]은 심폐체외순환하면서 위점막 내 pH를 측정하였는데 비박동성 체외순환 시 pH가 감소함을 발견하였다. 이는 박동성 체외순환이 내장관류가 더 좋았음을 시사한다. 미세순환은 응고장애, 단백질 변성과 미세응집괴 형성에 의하여 체외순환의 모든 형태에서 변화하지만 박동성 관류가 미세순환을 유지하는데 도움을 줄 수 있다고 생각된다. 박동성 관류 시 미세순환의 개선은 체외순환동안 대사 균형과 산소 소모를 달라지게 한다. Ogata 등[15]은 개에서 60~75 ml/kg/분의 혈류로 박동성 체외순환을 하였을 때 산소 소모량, pH, buffer base 수치가 높았음을 관찰하였고 100 ml/kg/분의 높은 혈류속도에서는 차이가 없었다고 하였다. 그 외 많은 연구에서 박동 혈류 시 pH, 중탄산염, 산소 추출, 젖산 추출 등이 높아짐을 보고하였다. 정상체온하 상태의 동물실험에서 중등도의 혈류속도에 의한 박동성 체외순환은

호기성 대사를 개선시킴을 알게 되었다. 그 후 인체에서도 유사한 결과를 얻게 되었다. 박동 혈류에 대한 임상적, 실험적 여러 문헌들을 살펴보면 박동 혈류가 미세순환을 보존하고 조직의 대사를 개선하고 부종 형성을 억제한다고 하였다.

박동 혈류가 장기에 미치는 영향에 대한 많은 연구가 보고되었다. Nakayama 등[16]은 박동 혈류가 비박동 혈류보다 관상동맥계 및 신장 순환의 혈류량을 증가시킴을 관찰하였다.

1973년 James 등[21]과 여러 문헌[22,23]을 보면 완전순환정지 후 뇌손상을 유발한다고 보고하였으며 뇌손상 예방에 대한 연구가 행하여졌다[24]. Watanabe 등[25]은 1989년과 1990년에 걸쳐 초저체온하에서 시행되는 수술 동안 완전순환정지에 비해 저유량 관류 특히 박동성 관류가 뇌손상을 적게 일으킨다고 보고하였다. Onoe 등[26]은 개에서 초저체온하에서 박동성 체외순환 시 뇌혈류량이 유지되지 때문에 심장수술 시 초체온하 상태의 완전심정지시 뇌의 저산소증 및 허혈성 손상을 막을 수 있다고 하였다. 체외순환 중 진행된 뇌조직의 산성화와 고이산화탄소혈증이 박동성 보조를 줌으로서 회복됨을 관찰하고 박동성 체외순환이 초저체온하 체외순환 시 뇌를 보호할 수 있다고 하였다.

인공 심폐기에 의한 체외순환 시 수분과부하와 심폐기에 관련된 염증반응에 의한 모세혈관누출현상 심화되면 조직부종을 초래할 뿐 아니라, 궁극적으로 각종 장기의 기능실조가 발생하게 되어 심장수술 사망률, 유병률의 빈도를 증가시키는 원인이 된다[27]. 이러한 개심술 후 조직부종을 줄이는 방법으로 관류속도를 줄이고 관류압을 낮추며 충분한 혈관 확장제를 사용하는 최적의 체외순환 운용, 심폐기 회로를 작게 하는 방법[28], 최소한의 심폐기 충전용액 사용, 고적혈구용적률과 고체온의 이용, 술 후 이뇨제 및 복막 투석의 이용, 항염증반응 제제의 사용, 수술 중 및 수술 후 초여과법 사용 등이 있다.

뇌, 신장과 심장 같은 장기손상은 초저체온하 상태이든 아니든 비박동성 체외순환하 소아개심술 시 30% 정도에서 발생한다고 한다. Undar 등[29]은 초저체온하에서 박동성 체외순환과 비박동성 체외순환을 비교 뇌, 신장, 심근의 혈류량 관류를 동물실험하여 박동성 체외순환이 비박동성 체외순환보다 장기에 대한 관류가 더 좋았음을 보고하였다.

Orime 등[30]은 임상적으로 박동성 체외순환과 비박동성 체외순환 시 박동의 효과를 알기 위하여 시토카인과 엔도텔린, 다른 대사성 변수들을 측정하였는데 고전적인 체외순환보다 박동성 체외순환 시 혈관내피 손상을 줄이고, 시토카인 활성화를 억제시키는 데 효과가 있음을 관찰하여 말초장기의 기능유지와 미세순환에 중요한 역할을 함을 보고하였다.

박동성 혈류는 혈류 박동이 말초혈관의 저항을 줄일 수 있으므로 혈액순환에 매우 중요함에는 의심의 여지가 없다. 또한 박동성 관류는 대동맥의 확장압을 증가시키고 관상동맥과 심장의 관류를 증가시켜준다. 그러나 원심 펌프 및 롤러 펌프를 이용하여 박동성 혈류를 만들어 내는 것은 비효율적이며 혈액손상을 유발하게 된다. 또한 박동을 만들기 위하여 펌프 쪽에서 산화기에 가해지는 압력이 높게 되기 때문에 사용이 불가능하다. 그러나 이중 박동성 인공심폐기는 박동성 유입과 유출 기전으로 산화기에 가해지는 압력을 낮게 유지할 수 있으며 심장에 가까운 혈압을 유지할 수 있다.

완전 체외순환 시 시간이 경과하면서 점차로 산성화되는 소견을 보였다. 이는 정상 혈압상태만을 유지하기 위해 실험도 중 송아지의 몸무게에 비례한 요구량만큼의 충분한 관류를 공급하지 않았던 것 같다. 완전체외순환 시는 혈압이 정상적이라도 말초혈관저항이 증가에 의한 혈압일 수도 있으므로 혈관확장제 등을 사용하면서 신체 요구 량만큼의 충분한 관류가 이루어질 수 있도록 하여야 하겠다. 박동성 인공심폐기에서 산화기에서 유출되는 압력 중 음압이 중요한 요소인데 음압이 형성 시 공기를 생산할 수 있다. 순간적이 절정 부위(peak point)보다 음압 지속시간이 길수록 공기 형성이 더 잘 일어날 수 있다. 이 연구 결과에서는 공기형성이 없었으나 음압 지속시간을 단축시키는 것에 대한 더 많은 보안 연구가 필요하리라 생각된다.

이중 박동성 인공심폐기는 기존의 인공심폐기에 비해 조립 및 조작이 비교적 간편하며 고도의 숙련된 심폐기사가 아니라도 사용할 수 있으며 부피가 작아 이동이 가능하여 소아 혹은 성인의 급성 폐부전, 성인의 개심술 후 응급상황에 대한 대응, 성인의 응급 심폐소생 등, 저체온이나 정상 체온 상태에서의 심장마비나 심인성 쇼크 등에 이용할 수 있고 또한 응급상황에서 개흉술 없이 경피적으로 체외형 심폐보조기구로 사용될 경우 말초장기에 생리적이고 안정적인 혈류를 공급할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 완전체외순환 결과 모든 심장수술의 체외순환에 간편하고 효과적으로 사용될 수 있으리라 생각된다. 아쉬운 점은 지역적 및 시간상의 제약으로 실험동물을 계속

생존시킬 수 없어 완전순환 4시간 후나 며칠 후의 데이터를 얻지 못한 것이며 이에 대한 추후 실험이 필요하리라 생각된다.

결 론

본 연구에서 사용된 이중 박동 구조를 이용한 한국형 이중 박동성 인공심폐기는 효과적인 박동성 혈류를 제공하면서 박동성 유입과 유출의 기전으로 심장에 가까운 혈압을 유지할 수 있었으며, 회로 내부 압력이 낮고, 용혈 등의 심각한 부작용이 없었으며 체외순환 시 안전하게 사용할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Gu JY, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Overen W. *Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass.* Chest 1999;116:892-8.
2. Harris CRG. *The Heart and Vascular System in Ancient Greek Medicine.* Oxford Engl Clarendon, 1973.
3. Harvey W. *Circulation of the Blood. Edited and translated from Latin by Kenneth J.* Franklin Oxford Engl Blackwell Scientific, 1958.
4. Hamel G. *Die Bedeutung des Pulses fur den Blutstrom.* Ztschr Biol NSF: 474, 1889.
5. Gibbon JH. *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery.* Minn Med 1954;37:171-85.
6. Gollan F, Phillips RJ, Grace JT, Jones RM. *Open left heart surgery in dogs during hypothermic asystole with and without extracoporeal circulation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1955;30:626-30.
7. Won TH, Min BG, Kim WG. *Application of the total artificial heart as an implantable biventricular assist device by left thoracotomy in an ovine model.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2001;34:296-304.
8. Hickey R, Buckley MJ, Philbin DM. *Pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass: Review of a counterproductive controversy.* Ann Thorac Surg 1983;36:720-37.
9. Wright G. *Hemodynamic analysis could resolve the pulsatile blood flow controversy.* Ann Thorac Surg 1994;58: 1199-204.
10. Driessen JJ, Dhaese H, Fransen G, et al. *Pulsatile compared with nonpulsatile perfusion using a centrifugal pump for cardiopulmonary bypass during coronary artery bypass grafting. Effects on systemic hemodynamics, oxygenation and inflammatory response parameters.* Perfusion 1995;10:3-12.
11. Undar A, Masai T, Yang SQ, Goddard-finegold J, Frazier OH, Frasr CD Jr. *Effects of perfusion mode on regional and global organ blood flow in a neonatal piglet model.* Ann Thorac Surg 1999;68:1336-42.
12. Hamulu A, Atay Y, Yagdi T, et al. *Effects of flow types in cardiopulmonary bypass on gastric intramucosal pH.* Perfusion 1998;13:129-35.
13. McCarthy T. *Long-term blood pumping: an overview.* Perfusion 1995;10:143-51.
14. Welsolwski SA, Sauvage LR, Pinc RD. *Extracorporeal circulation: the role of the pulse in maintenance of the systemic circulation during heart lung bypass.* Surgery 1955; 37:663-82.
15. Ogata T, Ida T, Nonoyama A, et al. *A comparative study of the effectiveness of pulsatile and nonpulsatile flow in extracorporeal circulation.* Arch Jpn Clin 1960;29:59-65.
16. Nakayama K, Tamiya Y, Yamamoto K, et al. *High amplitude pulsatile pump in extracorporeal circulation with particular reference to hemodynamics.* Surgery 1963;54: 798-809.
17. Trinkle JK, Helton NE, Brayant LR, Griffen WO. *Pulsatile cardiopulmonary bypass: clinical evaluation.* Surgery 1970;68: 1074-8.
18. Trinkel JK, Helton NE, Wood RE, Brayant LR. *Metabolic comparison of a new pulsatile pump and a roller pump for cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1969;58:562-9.
19. Wilkens H, Regelson W, Hoffmeister FS. *The physiologic importance of pulsatile blood flow.* N Engl J Med 1962; 267:443-6.
20. Hamulu A, Atay Y, Yagdi T, et al. *Effects of flow types in cardiopulmonary bypass on gastric intramucosal pH.* Perfusion 1998;13:129-35.
21. Brunberg JA, Reilly EL, Doty DB. *Central nervous system consequences in infants of cardiac surgery using deep hypothermia and circulatory arrest.* Circulation 1974;49 and 50(suppl II):II-60-8.
22. Norwood W, Norwood C, Castaneda A. *Cerebral anoxia: Effect of deep hypothermia and pH.* Surgery 1979;86:203-9.
23. Treasure T, Naftel DC, Cogner KA, et al. *The effect of hypothermic circulatory arrest time on cerebral function, morphology, and biochemistry.* J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:761-70.
24. Fox LS, Blackstone EH, Kirklin JW, et al. *Relationship of brain blood flow and oxygen consumption to perfusion flow rate during profound hypothermic cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87:658-64.
25. Watanabe T, Orita H, Kobayashi M, et al. *Brain tissue pH, oxygen tension, and carbon dioxide tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass I.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:396-401.
26. Onoe M, Mori A, Watarida S, et al. *The effect of pulsatile perfusion on cerebral blood flow during profound*

hypothermia with total circulatory arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:119-25.
27. Utley JR, Michalsky CB, Bryant LR, Mobin-Uddin K, McKean HE. *Determinants of myocardial water content during cardiopulmonary bypass.* J Thorac Surg 1974;68:8-16.
28. Magilligan DJ. *Indications for ultrafiltration in the cardiac surgical patient.* J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:183-9.
29. Undar A, Masai T, Yang SQ, Goddard-Finegold J, Frazier OH, Fraser CD Jr. *Effects of perfusion mode on regional and global organ blood flow in a neonatal piglet model.* Ann Thorac Surg 1999;68:1336-42; discussion 1342-3.
30. Orime Y, Shiono M, Hata H, et al. *Cytokine and endothelial damage in pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass.* Artif Org 1999;23:508-12.

=국문 초록=

배경: 기존에 사용되고 있는 인공심폐기는 비박동성 펌프로 회로 내부에 형성되는 압력이 낮고 혈구 손상이 적어서 표준 인공 심폐기로 선호되고 있다. 그러나 많은 실험적 연구들을 보면 박동성 관류가 혈역학, 대사, 장기의 기능, 미세 순환에 대하여 비박동성 관류보다 유익함을 알 수 있다. 그러나 박동성 인공심폐기는 높은 회로 내부 압력과 혈구손상이 해결되어야 할 문제점으로 개발이 어려웠다. 이 연구의 목적은 국내에서 제작된 이중 박동성 인공심폐기의 안전성 및 유효성을 알아보는 것이다. **대상 및 방법**: 6마리의 송아지를 대상으로 이중 박동성 인공 심폐기 실험을 하였으며, 완전체외순환을 시켰다. 체외순환은 상, 하대정맥과 대동맥 사이를 우회하였으며, 막형 산화기를 사용하여 혈액을 산화시켰다. 산화기는 좌우측 펌프 중간에 위치시켰다. 순환 시간은 4시간이었다. 동맥혈가스분석, 혈액검사, 혈장 유리 혈색소를 측정하였으며, 맥압과 회로 내부압력을 관찰하였다. 측정은 인공 심폐기 구동 전과 순환 1, 2, 3, 4시간째에 측정하였다. **결과**: 동맥혈 가스분석상 pH, 이산화 탄소분압은 모두 정상 범위였으며, 동맥혈 산소 분압은 100 mmHg 이상의 충분한 산화를 보였다. 혈장 유리혈색소는 완전체외순환하여 4시간이 경과하면서 15.87±5.63 mg/dl로 점차 증가소견을 보였으나 20 mg/dl 이내였다. 혈액검사소견상 뚜렷한 이상소견은 없었다. 순환 전 수축기 혈압은 97.5±5.7 mmHg이었으며 시간 경과하여도 100 mmHg 이상의 혈압을 유지하였다. 확장기 혈압은 72.2±7.7 mmHg이었으며 시간 경과하여도 잘 유지되었다. 평균 혈압은 순환 전 83±9.2 mmHg이었으며, 시간 경과 시 증가된 소견을 보였다. 펌프의 유량은 3.3 L/min 이상을 유지할 수 있었다. 완전체외순환 동안의 혈압의 변화를 보면 순환 전 심장과 유사한 동맥혈압을 보였다 **결론**: 이중 박동 구조를 이용한 박동성 인공심폐기는 효과적인 박동성 혈류를 제공하면서 혈구 세포손상도 적었으며, 혈액학적 및 혈역학적인 면에서도 우수한 결과를 보였다. 따라서 모든 심장수술의 인공심폐기로 사용되어질 경우 말초장기에 생리적이고 안정적인 혈류를 공급할 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어 : 1. 박동성 관류
2. 인공심폐기
3. 관류