

임상전단계의 완전 이식형 인공심장 시스템 개발

민병구, 안재목, *박찬영, 조영호, *최원우, ****김현정, 박성근, 이종진, *최재순, *엄경식,
****김중원, *장준근, 김희찬, **김원곤, ***원용순, **노준량

서울대학교 의과대학 의공학과
*서울대학교 공과대학 의용생체공학과
**서울대학교 의과대학 흉부외과
***이화여자대학교 의과대학 흉부외과
****(주)바이오메들랩

Abstract

A new type of motor-driven total artificial heart system with a moving-actuator mechanism has been developed. The prototype system consists of a brushless dc motor inside of actuator, two polyurethane sacs, and peripheral devices with internal controller. In this research work, the moving-actuator type electromechanical total artificial heart was redesigned for a good anatomical fitting. For total implantation we are developing the internal controller with high reliability and stability, and automatic control algorithm in response to the physiological requirements of animal. Contents and scope of the research work on "Development of a totally implantable artificial heart of pre-clinical stage" is summarized below.

- 1) Animal experiment using sheep(55-60kg)
- 2) Development of implantable controller
- 3) Automatic control algorithm
- 4) Improvement of biocompatibility
- 5) Redesign of Actuator/blood pump

기술개발 목적

본 연구 과제에서 개발하고자 하는 임상용 인공심장은 환자의 몸속에 이식되어 자연심장을 완전히 대신하는 이식형 전기기계식 인공심장이다. 이러한 완전 이식형 인공심장은 혈액펌프와 제어기 및 주변장치로 이루어져 있으며, 혈액펌프는 작동기와 좌,우 한 개의 혈액주머니로 구성되어 있다. 제어장치는 혈액펌프를 생리학적 요구에 맞도록 최적의 심박출량을 조절하기 위해서 작동기내의 브러쉬리스 DC모터를 제어하는 기능을 함으로써, 체내 이

식되는 부분과 체외부분으로 나뉘어지고, 주변 장치로는 무선 에너지 및 정보 전달장치, 체내의 축전지등이 있다.

본 연구 개발의 최종 연구목적은 현재의 의술로는 뇌사자로부터 공여받은 심장을 이식받는 방법 외에는 죽을 수 밖에 없는 말기 심장 질환 환자를 위해 심장 이식수술을 위한 가교 형태로써 혹은 궁극적으로 체내에 완전히 삽입된 영구 이식목적으로 사용될 인공심장을 개발하여 최소 100일 이상의 생존기간을 달성하여 향후 임상에 응용하고 참여기업을 통하여 상품화하는 것이다.

이러한 연구 목적을 실현하기 위해서는 연구 개발의 목표를 다섯 가지로 나누어 시행하고 있으며 이를 간략하게 명기하면, 첫째 실험동물의 단,장기 생존 기록, 둘째 고효율의 이식형 제어장치 개발, 셋째 생리적 자동제어 알고리즘의 개발, 넷째 인공심장 고분자 재료의 생체 적합성 개선, 다섯째 심박출량 대 크기비가 개선된 혈액펌프 개발 등이다. 동물실험의 목적은 인공심장의 성능을 생체내에서 평가하려는 것으로써, 가능한 이식동물의 장기간 생존을 목표로 한다. 이식형 제어장치는 현재의 제어 시스템에 제어 신호처리를 위한 DSP칩을 구축하여 아날로그/디지털회로를 최적화하고 자연심장에서처럼 심박출량을 환자의 생리적 요구에 따라 자동으로 제어하는 자동제어 알고리즘도 포함하게 된다. 생체적합성 개선은 인공심장용 고분자 심실의 내면을 대상으로 항혈전제인 톨부로키나제를 고정화함으로써 인공심장의 생체적합성을 향상시키며 혈액펌프는 설계 초반부터 해부학적 적합성을 고려하여 3차원의 흉곽모델을 이용함으로써 심박출량 대 크기비가 향상된 모델을 설계한다.

기술개발 내용

위의 목표를 위해 다양한 새로운 기술들이 개발

집적되어야 하는데 주요 요소별로 간단히 알아본다.

1. 동물실험

본 동물실험의 목적은 현재의 한국형 인공심장의 성능을 체내에 평가하는 것으로써 가능한 이식동물의 장기간 생존을 목표로 한다. 이를 실현하기 위해서는 다음과 같은 세부목표를 세워 연구를 수행하여 왔다.

0 인공심장 이식실험에서 문제가 될 수 있는 정맥 환류에 따른 심박출량의 제어를 확인하는 것이다. 모의 순환실험에서 양호한 결과를 얻었는바, 동물 실험에서 확인하는 것이다.

0 Weaning Period에 적절한 인공심장 조절방식을 채택한다.

0 고분자 재료 표면처리 방법의 생체적합성에 대하여 동물실험으로 평가한다.

0 인공심장의 크기 및 좌우심실의 입출구 방향에 관하여 동물혈관과 적합성을 확인 함으로 향후 있을 동물실험에 필요한 정보를 얻고, 인체에 최적화된 차세대 인공심장의 설계에 가능한 많은 정보를 얻는 것이다.

2. 이식형 제어장치

아날로그 회로의 구동장치는 모터를 구동하기 위한 시스템으로 고장을 최소화하도록 백업용 회로를 제작하였으며 모터 구동신호는 EPLD(Erasable Programmable Logic Device)에 내장되어 프로그램화 되어 있으며 기타 제어 논리 신호는 마이크로 프로세서에서 만들어 주었다. 각각의 시스템의 성능을 평가한 결과 만족할 만한 결과를 얻을 수 없을 경우 설계와 제작을 반복 실시하는 것으로 해서 현재의 시스템을 구축하였으며, 앞으로는 다음과 같은 연구를 계속 수행하여 제어장치의 마무리 작업을 해나간다.

0 디지털 회로의 최적화

0 아날로그 회로의 최적화

0 동물실험으로 이식가능한 시스템을 평가

3. 제어 알고리즘

자연심장의 중요한 심박출량 조절기전 중의 하나는 심장으로의 회기혈류량에 민감하게 조절된 박출량을 제공하게 되는 것인데 인공심장을 이식받은 환자의 경우에도 자연심장에서처럼 심박출량을 환자의 생리적 요구에 따라 자동적으로 제어해야 한다. 따라서 제어알고리즘의 중요 연구 과제로는 환자의 생리적 요구에 합당한 인공심장의 심박동수를 제어하는 알고리즘이다. 이를 실현하기 위해서는 좌우심방압의 변화를 반영하는 신호를 제어 알고리즘의 입력 변수로하여 심박출량을 제어하는 것이 중요하다. 인공심장의 좌우 심실간 공간의 압

력 파형이 각각의 심방압을 비교적 정확히 반영하여 이를 이동작동기의 회반방향신호와 정지신호 등을 디지털 신호측정 기록장치에 입력하여 시간에 대하여 동기시킴으로써, 인공심장의 구동에 따른 혈류역학적 정보의 해석이 가능하도록 하였다. 이와 같은 실험적 결과의 심실간 공간 압력파형을 이용하여 동물실험에 응용함으로써 실험동물의 장기간 생존의 기록을 세울 예정이다.

4. 생체적합성

인공심장용 고분자 심실의 내면을 대상으로 항혈전제인 림부로키나아제를 고정화함으로써 인공심장의 생체적합성을 향상시킨다. 향후 동물실험 및 임상응용에 적용하여 성능 및 내구성 평가를 실시한다.

5. 작동기/혈액펌프

설계의 주안점은 사람의 흉곽에 이식이 가능한 시스템의 개발과 수명의 향상에 두었다. 아울러 CAD/CAM을 이용한 설계를 통해서 한국형 인공심장의 품질을 보증할 수 있도록 한다. 즉, 기존의 2차원적인 설계를 배제하고 CAD system을 이용한 3차원 Free-form feature를 이용하여 solid body로 modeling하여 설계하며, 이렇게 설계된 형상을 Rapid-prototyping system을 이용하여 구현하였다. 이러한 3차원 형상의 구현을 통해서 설계한 인공심장이 실제로 제품화했을 때와 똑같은 형상의 인공심장을 획득함으로써 전산기 이용 설계시에 발생할 수 있는 문제점들을 해결하고자 한다. 인공심장의 해부학적 적합성은 MRI와 Angio-CT정보를 3차원으로 재구성하여 설계변수로 이용하였으며, 이를 바탕으로 생체적합성이 향상된 한국형 인공심장을 설계한다.

기술개발 방법

1. 동물실험

인공심장의 궁극적인 개발 목표인 성공적인 임상 적용을 위해서는 무엇보다도 충분한 동물실험을 통한 유의한 자료축적이 선행되어야 하는 것은 자명한 사실이다. 지금까지 세계적으로 인공심장 삽입 실험을 위해 사용되어왔던 동물들은 송아지, 양, 염소 등인데, 현재는 대부분의 연구센터에서 송아지를 실험동물로 사용하고 있고, 일본의 일부 연구센터에서만 염소를 주로 사용하고 있는 실정이다. 여러 연구센터들이 양과 같이 체중과 크기가 안정되어 있는 동물을 가지고 인공심장 삽입실험을 시도하였으나, 체외순환에 약한 양의 특성과 수술 및 수술 후 관리상의 난점 때문에 좋지 않은 성적을 거두었다. 전기식 인공심장은 사람의 자연심장과 비슷한 모양을 갖추어 일체형으로 설계되었으며, 동양인의

임상전단계의 완전 이식형 인공심장 시스템 개발

체형에 맞추어 55-60kg의 양을 이용한 실험을 계속 수행할 것이다.

2. 제어장치

인공심장용 제어장치회로를 설계하여 시제 기관 PCB를 만들어서 평가하고 문제점이 발견되면 원인을 분석하여 보완한 후 최종적인 회로를 완성한다. 설계한 회로가 허용기준의 전기적 특성을 갖는지, 또 소자나 부품의 오차에 의한 성능변화는 어떻게 되는지 등을 설계단계에서 상당한 부분을 평가한다. 이식형 프로토타입 제어장치의 회로 설계시 고려할 사항은 다음과 같다.

- AC 해석(주파수특성, 노이즈영향)
- DC 해석
- 파워 스위치 해석
- 온도에 의한 특성 변화
- 신호대 노이즈 특성을 전체 시스템과 비교분석

3. 제어 알고리즘

개발된 심박동수 제어기의 성능평가를 위하여 수차례의 모의 순환실험을 수행하였다. 회귀혈류량을 임의로 조절하고, 이에 따라 개발된 제어기가 자동적으로 심박동수를 제어하여 정상 상태로 유지된 심실간공간의 최대음압 및 좌.우심방압 그리고 심박출량을 확인하였다. 앞으로 좌심실 수축시의 심실간 공간의 최대 음압과 이에 따라 제어된 전동기의 회전 속도 및 휴지 기간의 추이로부터 실제 제어 알고리즘을 구현하는데 이용할 수 있는 제어 변수로서의 타당성을 확인할 것이다. 우심방에 따른 인공심장의 심박출량을 구한 결과로써, 전부하에 따른 심박출량의 민감도가 자연심장에서의 Starling-curve와 유사한 형태를 취하여 생리적 변수의 제어 알고리즘의 신뢰성과 안정성을 보장하도록 한다.

4. 생체적합성

인공장기가 생체 내에서 조직과 직접 접촉하여 있으므로 각종 염증 반응과 감염으로부터 효율적이며 신속하게 대처 할 수 있도록 표면처리법의 개발이 활발하다. 이와같은 재료분야의 환경변화로 다음과 같은 측면에서의 연구를 계속 진행해 나갈 것이다.

- 생체재료의 항혈전성 뿐만아니라 항감염성의 기능
- 재료표면의 물성변화 없이 생체적합성 향상
- 동물실험 및 임상실험에 적용하여 성능 및 내구성 평가를 수행

5. 작동기/혈액펌프

내구성 평가를 위해서는 인체의 생리적 현상을 모사하기 위해 모의 순환시스템을 개발, 사용하였다. 해부학적 적합성을 고려하기 위해서는 MRI

이미지를 획득하여 이를 Allegro에서 3차원적으로 재구성함으로써 설계기준으로 삼았다. 실제 인공심장의 설계에는 LG-EDS의 Unigraphics를 사용하여 3차원 모델링을 수행한다. 새롭게 설계된 인공심장은 CAD로 설계한 데이터를 100% 활용하기 위해 거의 모든 부품들을 CAM을 이용하여 가공, 제작할 예정이다. 내부케이스는 몰드제작에 이은 선반작업으로 제작될 예정이고, 외부케이스는 판금작업과 섬유강화 플라스틱을 이용한 제작사이의 선택이 남아 있으나 두가지 방법 중 하나로 제작될 것이다. 전체적인 케커니즘의 변화로 다음과 같은 내용을 개선하는 목적으로 진행 된다.

- 작동기 효율 향상
- 작동기 윤활방법 개선
- 작동기 무게감소

기대성과

총 다섯차례에 걸친 동물실험이 당해연도 연구에서 수행되었으며, 그 중 세차례는 세계 최초 양을 사용한 단기 생존 기록을 세웠다. 차기년도에는 단기 생존에 대한 기술을 토대로 현재 개발되고 있는 인체에 최적화된 새로운 인공심장으로 훨씬 좋은 연구성과가 도출 될 것으로 기대한다.

인공심장은 현재 미국의 경우 빨라야 2000-2001년에 첫 임상적용이 가능하리라고 예상하고 있으며 전기식 인공심장의 본격적인 상품화는 2003년 경이 될 것이라는 추정이 있다. 일본은 전기식 인공심장의 경우 동물실험의 측면에서는 아직 본격적인 궤도에 올라와 있지 않아 미국보다 더 빠른 임상적용이 쉽지 않을 것으로 생각된다. 국내의 경우 비록 연구 채원과 인력의 측면에서는 상대적으로 불리한 위치에 있지만 좋은 창의 성을 바탕으로 향후 좋은 결과를 도출해 낼 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

- 1)Min BG,Kim C,Choi JW,Ryu GH,Seo KP,Rho JR,Ahn H,Kim SW,Diegel PD,Olsen DB(1990) A moving actuator type electromagnetic total artificial heart - Part II; Circular type and animal experiment.IEEE Trans BME 37(12):1195 - 1200
- 2)Min BG,Kim HC,Rho JR,et al(1988) Development and animal experiment of moving actuator type electromechanical total artificial heart.Seoul J Med 29:379-389.
- 3)Richenbacher WE,Rosenberg G,Landis DL,Weiss WJ,Donachy JH,Pierce WS(1983) Development of an implantable electric motor artificial heart Artif Organs 8(1):82-90.
- 4)Rosenberg G,Snyder A,Landis DL,Geselowitz

- DB,Donachy JH,Pierce WS(1984) An electric motor-driven total artificial heart: Seven months' survival in the calf.ASAIO Trans 30:69-74
- 5)Rowles JR,Mortimer BJ,Olsen DB(1993) Ventricular assist and total artificial heart devices for clinical use in 1993.ASAIO J 840-855.
- 6)Magovern JA,Pennock JL,Campbell DB,Pae WE,Pierce WS,Waldhausen JA(1986) Bridge to heart transplantation: the Penn State experience.J Heart Transplant 5: 196-202.
- 7)DeVries WC(1988) Surgical technique for implantation of the Jarvik-7-100 total artificial heart.JAMA 259: 875- S:0.
- 8)Richenbacher WE,Pennock JL,Pae WE,Pierce WS(1986) Artificial heart implantation for end-stage cardiac disease.J Cardiac Surg 1:312.
- 9)Mitamura Y,Ishizuka T,Mikami T(1982) Development of a motor-driven artificial heart.Heart 14: 1060-1061.
- 10)Mitamura Y,Hirano A,Okamoto E,Mikami T(1988) Development of transcutaneous energy transmission system.In: Akustu T (ed) Artificial Heart 2.Springer-Verlag, Tokyo, pp265-271
15. 1995년도 선도기술개발사업계획서, 서울대학교 의과대학 의공학과
16. 1995년도 연차실적.계획서, 서울대학교 의과대학 의공학과