

공압식 심실보조장치의 개발 및 동물실험

박영환 · 김상현* · 홍유선 · 박한기 · 장병철 · 조범구 · 강면식

=Abstract=

Development and Animal Tests of Pneumatic Ventricular Assist Device

Young Hwan Park, M.D., Sang Hyun Kim, M.D.*, Yoo Sun Hong, M.D.,
Han Ki Park, M.D., Byung Chul Chang, M.D., Bum Koo Cho, M.D., Meyun Shick Kang, M.D.

Ten acute and chronic in vivo studies were utilized to develop a pneumatic ventricular assist device (VAD) as a bridge to heart transplantation or a circulatory assist device for patients with end-stage heart disease or poor myocardial function after cardiac surgery. Two sizes of blood pump of 70cc for adult patients and 34cc for pediatric patients were implanted in the animals. Ventricle of the blood pump was made from the polyurethane to enhance antithrombogenicity. The VAD was implanted between the left atrium and the descending aorta. Average flow rate was 2.38 L/min for adult and 0.41 L/min for pediatric VAD at the rate of 60 bpm. The duration of support ranged from 1 to 26 hours. The most frequent complication was bleeding. Main causes of death were heart failure and respiratory failure. The device function was good for short term use. Studies to date suggest that, with further refinement, a reliable long term VAD that will have clinical application can be developed.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 30: 247-52)

Key words: Heart assist device

서 론

심실보조장치 (ventricular assist device)는 Akutsu와 Kolff에 의해서 1950년말부터 최초로 연구가 시작되었다¹⁾. 그 후로 여러 연구자에 의해서 연구 개발이 되어 현재 선진국에서는 실용 단계에 있다. 국내에서는 심장의 보조 순환장치로서 IABP, Roller pump, Centrifugal pump 등을 사용하고 있으나 이들은 시간이 지남에 따라 여러 합병증, 즉 혈전이나 용혈등의 문제로 인하여 장기적인 사

용이 용의하지 못하다. 한편으로는 국내에서 심장이식이 보편화 됨에 따라 공여심장이 제공될 때까지 오랜기간 환자의 심장을 대신하여 생존시킬 필요성이 대두되고 있다. 미국이나 유럽에서는 심장이식을 필요로 하는 환자를 위해 공여심장이 나타날 때까지 심실보조장치를 가교로서 사용하거나 개심수술 후 기능부전에 빠진 심근을 도와주고자 심실보조장치를 임상에서 사용하고 있다²⁾.

본 연구자들은 이에 따라 국내에서도 개발이 필요할 것으로 생각되어 심실보조장치를 개발 중에 있다. 현재 세계

연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Yonsei University College of Medicine

* 연세대학교 의과대학 심혈관연구소

* Cardiovascular Research Institute, Yonsei University College of Medicine

논문접수일 : 96년 6월 10일 심사통과일 : 96년 10월 25일

† 본 논문은 연세대학교 의과대학 1995년도 일반과제연구비 (95-19) 및 심혈관연구소의 연구비 보조로 이루어졌음.

책임저자 : 박영환, (120-752) 서울 서대문구 신촌동 134, Tel. (02) 361-7283, Fax. (02) 393-2041

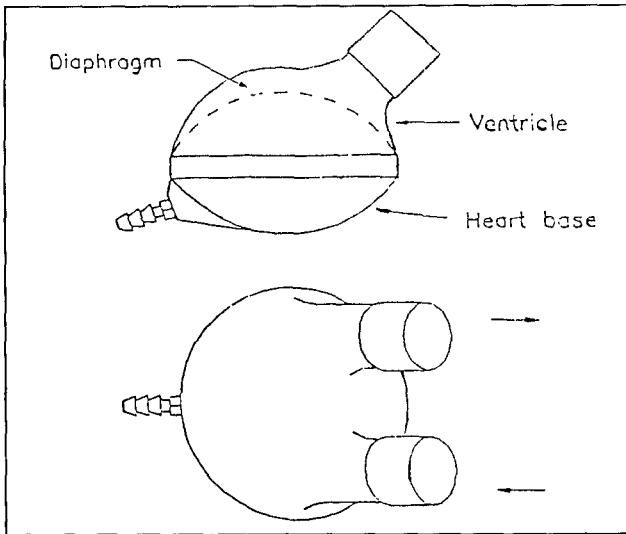


Fig. 1. Schematic view of the blood pump.

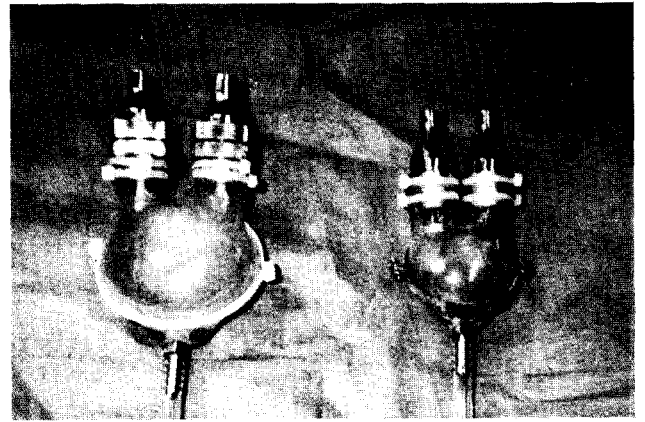


Fig. 3. Adult and pediatric blood pump of the ventricular assist device.

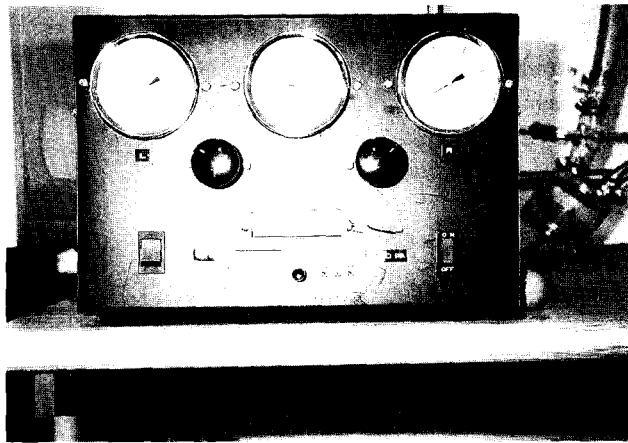


Fig. 2. Pneumatic driver manufactured in the laboratory.

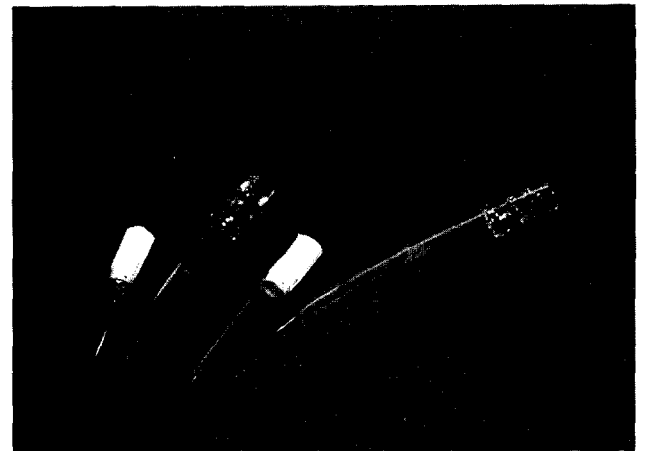


Fig. 4. Conduits used in ventricular assist device animal experiment.

적으로 연구되고 있는 심실보조장치 구동방식은 여러 가지가 있는데 대표적으로 공기압을 이용한 공기구동식^{3,4)}, 전기적 힘을 이용한 전기기계식^{5,6)} 등이 있다. 공기구동식은 전기기계식에 비해 장치가 크고 환자의 거동을 제한하는 문제가 있다. 그러나 공기구동식은 개발비가 적게 들고 구조가 비교적 간단하여 고장의 위험이 현저히 적은 장점이 있어 오래전 부터 연구되어 가장 많이 임상에서 실용화되고 있다. 따라서 본 연구자들은 국내여건 및 현재의 기술로 제작이 가능한 공기구동식을 기본으로 하여 개발하였다. 혈액펌프 구조도 가장 보편화되고 있는 다이어프램 방식을 채택하였다. 개발 중인 혈액펌프와 기초적인 구동장치는 수년전에 생체의 실험을 통하여 그 성능을 시험하였다⁷⁾. 생체의 실험에서는 심박동수에 따른 심박출량과 구

동압력파형 등을 조사하였고 한 달동안의 내구성 시험을 병행하여 심실보조장치의 성능을 확인하고 동물 실험에 대비하였다.

임상에 적용하기 위해서는 심실보조장치의 장기간 사용시 가장 문제가 되고 있는 혈액펌프에서 항혈전성과 안전성을 입증할 필요가 있다. 본 연구에서는 심실보조장치의 동물실험을 통하여 혈액의 생체적합성과 안전성을 검증하고자 한다.

실험방법

1. 심실보조장치의 제작

공기구동식 심실보조장치(VAD)에서 혈액펌프는 다이어프램식을 기본 모델로 하여 제작하였는데 개략적인 모

양은 Fig. 1에 나타내었다. 혈액과 닿는 부분인 하우스와 다이어프램은 폴리우레탄계인 Pellethane(Dow Chemical Co.)을 이용하여 제작하였고 구동장치에서 공기가 입출력 되는 아랫부분은 견고한 폴리카보네이트로 제작하였다. Fig. 2는 구동장치의 사진 그림인데 장치내에 압축펌프와 진공펌프를 구성하여 두 개의 심실을 동시에 구동하도록 제작하였고 제어방식은 가장 간단한 비동기 고정 박동식 제어방식을 사용하여 심장의 박동에 상관없이 수동으로 박동수와 수축기율을 조절하여 구동하도록 하였다. 혈액 펌프와 구동장치의 자세한 구조 및 제작방법은 Kim 등 (1992)에 설명되어 있다.

동물실험에서는 성인용과 소아용 두 가지 모델을 선택하여 실험을 하였다(Fig. 3). 성인용은 박동량이 70cc이고 소아용은 34cc이다. 모의순환장치에서의 심박출량을 측정 한 결과 후부하가 100 mmHg이고 전부하가 5 mmHg일 때 성인용의 경우 박출량이 최고 6.7 L/min였고 소아용의 경우는 최고 2.5 L/min였다. 판막은 성인용에는 두 개의 25 mm Carbomedics® 기계판막을 사용하였고 소아용은 동종의 23 mm 기계판막을 각각 혈액펌프의 유입구와 유출구 양쪽에 사용하였다. Fig. 3은 완성한 VAD의 사진 모습이다. Fig. 4는 동물실험에 사용한 연결관인데 소아용과 성인용 두 가지를 제작하여 사용하였다. Aortic 연결관은 Tygon 폴리에틸렌 튜브에 같은 지름의 Dacron 그라프트를 Pellethane®(Dow Chemical Co.)을 DMAC(dimethyl-lactamide)용매에 녹인 용액을 이용하여 접착하여 제작하였다. 소아용은 관의 지름이 작아서 접착력이 떨어지므로 봉합사를 이용하여 네 군데를 봉합하여 견고하게 부착하였다. Venous 연결관도 Tygon 폴리에틸렌 튜브를 사용하여 그림과 같이 끝에 구멍을 뚫고 주위에 가는 튜브를 감아서 쉽게 빠지지 않게 하였다. 성인용은 연결관의 지름이 9.5 mm이고 소아용은 연결관의 지름이 6.4 mm이다. 각각의 연결관은 항혈전성을 높이기 위해 폴리우레탄 용액을 관내에 2~3 차례 코팅하여 건조시켰고 동물의 체내에서 혈액펌프까지의 각도를 고려하여 열을 가해 그림과 같이 구부려 놓았다.

2. 동물실험

동물실험은 성인용 심실보조장치의 경우 30~45 kg 정도의 황견이나 돼지, 양 등을 선택하였고 소아용은 15 kg 되는 황견을 선택하여 시행하였다. 동물은 엔토발을 주사하여 마취시켰고 기관내 튜브로 직접 삽관을 한 뒤 인공호흡기에 연결시켰다. 이 후 마취는 엔토발을 주사하여 유지시켰다. 심전도 모니터를 연결하여 동물의 맥박을 관찰하

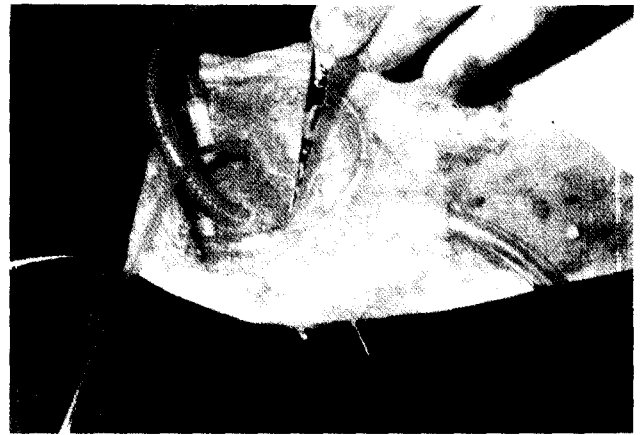


Fig. 5. Conduits connected to the heart.

였다.

우측 개흉술을 시행하여 심장을 노출시킨 후 내유동맥과 좌심방에 각각 혈압측정을 위한 카테타를 삽관하여 압력 모니터(세인 전자, 한국)에 연결하고 압력을 관찰하였다. 대동맥에 동맥 연결관을 봉합하였고 좌심방에는 정맥 연결관을 삽관하였다. Fig. 5는 심장에 연결시킨 연결관의 사진 그림이다. 좌심방과 대동맥연결관을 개흉피부절개하방 등쪽으로 빼냈다. 헤파린을 투여하였고(1 mg/kg) 대동맥연결관에 초음파유량계의 계측기(HT207 medical volume flow meter and probe, Transonic systems inc. NY, USA)를 연결하였다. 혈액펌프는 등쪽에 견고하게 위치시켜서 동물의 과격한 운동에도 안전하게 보전될 수 있도록 하였다. 혈액펌프에 연수를 가득 채우고 기포를 제거한 후 유입구와 유출구를 심장에 연결된 연결관에 접속하였다. 혈압측정카테타와 유량계측기 연결선을 개흉피부절개하방 등쪽으로 빼내서 체외에 있는 각각의 측정장치에 연결하였다. 혈액펌프에 구동장치의 공기압 튜브를 접속하였다. 동물의 혈압이 안정이 되고 혈액펌프와 심장과의 연결 상태가 안전하게 연결되었는지 확인한 다음 공기구동장치를 가동시켰다.

펌프박동수는 30 bpm에서 시작하여 혈액펌프의 다이어프램의 움직임이 최고와 최저높이로 운동하도록 조정하였다. 동물의 혈압이 안정이 되면 펌프박동수를 60 bpm에서 유지시켰고 수축기율도 다이어프램의 움직임을 관찰하면서 45% 선에서 유지시켰다. 구동장치의 구동압력은 양압은 200~250 mmHg에서 유지하였고 음압은 -50 mmHg로 유지하였다. 동물의 혈압과 혈류량이 정상치에 도달하면 수술부위의 출혈을 철저히 없애고 흉관을 흉강에 넣고 개흉절개부위를 봉합하였다. 절개부위와 혈액펌프의 연결

Table 1. Results of the animal experiment of the VAD

No.	Animal	Weight (kg)	Type	Pump output (L/min)	Survival (hours)	Cause of death
1	dog	25	adult	1.80	3	low pump output
2	pig	40	adult	2.20	3	low pump output
3	pig	36	adult	2.30	2	sacrifice
4	sheep	45	adult	3.22	26	sacrifice
5	dog	12	ped.	0.42	5	blood pump leaks
6	dog	14	ped.	0.55	25	bleeding
7	dog	18	ped.	0.21	1	cannula suture fail, arrest
8	dog	15	ped.	0.44	6	aorta rupture, bleeding
9	dog	13	ped.	0.46	6	aorta rupture, bleeding
10	dog	16	ped.	0.37	19	respiratory failure

VAD : Ventricular Assist Device



Fig. 6. A sheep in which the ventricular assist device was implanted.

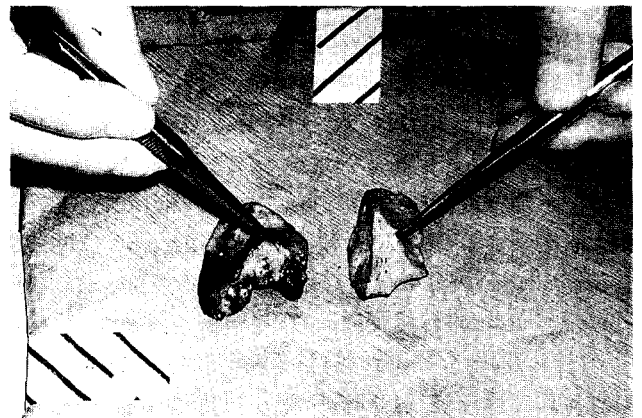


Fig. 7. Lungs extracted from the sheep.

주변이 감염이 되지 않도록 소독하였고 투명한 비닐로 감싸서 이물질이 접근하지 못하도록 하였다.

일정시간동안 인공호흡기로 호흡보조를 시행하고 상태가 안정이 되면 인공호흡기를 제거하였다. 수술 후에는 항생제를 투여하였고 혈압과 펌프박출량, 심전도 등을 계속 관찰하였다. 동물이 사망할 경우 즉시 해파린을 투여하였고 장기와 혈액펌프를 적출하여 혈전발생유무를 관찰하였다.

결 과

현재까지 동물실험을 총 10회 수행하였는데 수술직후

사망한 경우가 많았고 과다출혈이 주 사망원인이었다. Table 1에 그 동안의 실험결과를 요약하였다.

소아용 실험동물의 평균체중은 14.5kg이었고 성인용 실험동물의 평균체중은 37.8kg이었다. 성인용 동물실험은 acute experiment였으며 실험동물의 생존기간은 최저 0에서 최고 26시간이었다. Fig. 6는 양에 심실보조장치를 수술한 후 24시간 경과 후의 모습이다. 실험 동물은 대부분 수술직후에 사망하였는데 수술도중의 출혈이나 호흡곤란 등이 주 사망원인이었다. 출혈은 주로 대동맥연결관에서 많이 발생하였으며 문합과정에서도 실패율이 높았다.

동물의 혈압이 정상치에 도달하고 구동장치의 펌프박출수를 60 bpm으로 유지하였을 때 성인용은 혈류량이 평균 2.38 L/min였고 소아용은 평균 0.41 L/min였다. 일반적인

로 수술 직후에는 혈류량이 매우 낮다가 수술 후 1~2시간 지난 후에 정상치에 도달하였다. 수술시 출혈과 마취도입 등으로 혈액량이 줄었기 때문으로 생각된다. 2마리의 개 실험에서 이튿날 깨어나지 않은 것은 저혈압으로 뇌에 손상을 받았기 때문으로 추정된다.

혈액펌프에서의 결함은 1회 있었는데 다이어프램 접착 부위가 이탈하여 공기가 누출되어서 즉시 새 혈액펌프로 교체하였다. 이 후에는 폴리우레탄 윗부분과 폴리카보네이트 아랫부분을 접착한 후 금속띠로 이중잠금을 하여 더 이상의 사고가 발생하지 않도록 하였다. 연결관에서 소아용의 경우 graft와 폴리에틸렌튜브와의 접착부분이 연결도중에 이탈한 경우가 1회 있어서 이 후에는 이 부분을 실로 봉합하여 견고하게 하였다. 구동장치에서는 구조적이고 기계적인 문제점이 나타나지는 않았다. 구동장치는 펌프 박동수와 수축기율을 60bpm과 45%로 각각 고정시키고 다이어프램의 움직임에 따라 구동압력만 변화시켰다. 성인용 혈액펌프는 실험동물에 비해 다소 커서 혈액이 펌프내에 완전충전-완전배출이 이루어지지 않아서 혈전발생의 위험이 있었다. 동물의 생존기간동안은 다이어프램의 움직임이 일정하여 구동압력의 조정이 거의 없었다.

성인용 동물실험은 심부전을 관상동맥 좌하행지를 묶어 인위적으로 일으킨 후에 혈류량을 관찰한 후 도살하였다. 심부전이 있을 경우 자신의 심박동량이 감소하기 때문에 혈액펌프에서의 혈류량이 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

소아용 실험동물(개)은 비교적 작은 크기라서 장시간의 개흉수술이나 과다출혈에 견디지 못하였고 소량의 Heparin에도 지혈이 되지 않아 문제가 되었다. 지금은 몸무게당 0.2에서 0.4mg만을 사용하고 있으며 이것도 venous 캐놀라를 삽입할 때 한번만 주입한다.

고 찰

과다출혈에 대비한 혈액의 준비, 심장마비에 대비한 전기심폐세동기의 준비가 미흡하여 실험동물을 잃었다. Heparin 등의 항응고제 사용상의 문제, 개의 평균혈압이 높은 데도 이의 평균압력을 유지 하지 못한 점, 수술수기상 출혈과 지혈의 문제, 그리고 승모판막을 통과하여 좌심방 캐놀라를 좌심실에 위치하는 경우 심실의 수축의 압력이 좌심방에 전달되어 폐정맥의 압력이 올라가 폐부종 등이 발생한 점 등이 동물이 장기간 생존하지 못한 이유들이며 수술과 수술후 관리에 대한 준비를 더욱 철저히 행해야 하겠다.

혈액펌프의 항혈전검사는 실험동물들이 대부분 갑자기 사망하여서 혈액펌프내의 혈전이 사망전에 생겼는지 이후에 생겼는지 확인할 수가 없었다. 그러나 흰 조직이 펌프의 하우징과 다이어프램사이에서 걸쳐 끼어 있는 것을 관찰할 수 있었는데 이것이 혈액저류와 와류에 관계가 있을 것으로 생각한다. 또한 펌프와 다이어프램사이의 각도가 예각이어서 다이어프램몰드를 반대로 제작하므로써 둔각으로 바꾸었다. 도살한 양에서 적출한 폐의 내면을 관찰한 결과 혈전이나 출혈은 보이지 않았다(Fig. 7).

실험동물이 생존하고 있는 동안 심실보조장치의 심장보조는 원활하게 이루어졌으나 심박동이 불규칙하거나 심장마비 등이 오면 보조장치의 박출량으로는 부족하여 사망하는 것을 관찰하였다. 구동장치의 구동은 혈액펌프를 구동시키는데 이상이 없었으며 장기간 운행에도 지장이 없을 것으로 예상된다. 동물의 생존기간이 짧아서 장기적인 구동장치의 이상여부는 확인이 안되었다. 따라서 앞으로의 동물실험은 좀 더 철저한 사전준비작업이 필요하고 수술직후에도 실험동물의 술후관리에 만전을 기해서 동물의 생존기간을 최고 1개월 이상으로 연장시켜 혈액펌프 및 구동장치의 기능을 확인하여야 하겠다.

결 론

소아용 및 성인용 공압식 심실보조장치를 시험하기 위해서 총 10회의 동물실험을 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

성인용의 경우 평균 펌프박출량은 2.38 L/min이었고 소아용의 경우는 0.41 L/min이었다. 동물의 주 사망원인은 출혈이었으며 적절한 수술 후 관리가 소홀하여 사망한 경우가 많았다. 생존기간이 소아용의 경우 특히 짧은 이유도 실험동물의 크기에 비해 출혈이 커서 동물의 수명을 단축시켰다. 동물의 생존기간이 짧아서 항혈전성을 확인할 수 없었으나 적출된 폐에서 혈전에 의한 문제점이 보이지 않았다. 심실보조장치의 혈액펌프는 동물의 심장을 충분히 보조하여 기능상으로는 문제가 없었다. 성인용 혈액펌프는 실험동물의 크기에 비해 다소 커서 완전충전-완전배출이 이루어지지 않아서 혈전발생의 위험이 있었다. 구동장치의 구동도 적절하게 제어가 되어서 혈액을 알맞게 순환시킬 수 있었다.

본 실험에서는 심실보조장치의 실험초기 기계적 결함을 보완한 후에는 실험동물이 수술중 또는 수술후 문제로 인한 사망이 많았으므로 이 부분에 대한 철저한 대비를 할 필요성을 제시하였다. 또한 앞으로의 실험을 좀더 적극적으로

이고 철저히 관리하면 임상에서 사용할 수 있는 심실보조장치가 될 가능성을 보여 주었다.

참고 문헌

1. Akutsu T, Kolff WJ. *Permanent substitute for valves and hearts.* ASAIO 1958;4:230-5
2. Oaks TE, Pac WE Jr., Miller CA, Pierce WS. *Combined Registry for the clinical use of mechanical ventricular assist pumps and the total artificial heart in conjunction with heart transplantation : fifth official report-1990.* J Heart Lung Transplant 1991;10:621-5
3. Johnson KE, Prieto M, Joyce LD, Pritzker M, Emery RW. *Summary of the clinical use of the symbion total artificial heart : a registry report.* J Heart Lung Transplant 1992;11:103-16
4. Farrar DJ, Lawson JH, Litwak P, Cederwall G. *Thoratec VAD system as a bridge to heart transplantation.* J Heart Lung Transplant 1990;9:415-23
5. McCarthy PM, Portner PM, HG, Tobler VA, Starnes VA, Ramasamy N, Oyer PE. *Clinical experience with the Novacor ventricular assist system.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:578-87
6. Pierce WS, Myers JL, Donachy JH, Rosenberg G, Landis DL, Prophet GA, Snyder AJ. *Approaches to the artificial heart.* Surgery 1981;90:137-48
7. 김상현, 장병철, 김원기, 김남현, 조범구. 성인용 공기구동식 심실보조장치의 모의순환실험. 의공학회지 1993;14:163-7

=국문초록=

심장이식시에 가교 역할을 담당하거나 수술 후 심부전에 빠진 심장을 보조할 공압식 심실보조장치를 개발하여 동물실험을 시행하였다. 실험에 이용한 심실보조장치는 소아용과 성인용의 두 가지 종류로서 박출량이 각각 34cc와 70cc이다. 심실 재료는 폴리우레탄으로 제작하여 항혈전성을 높였다. 총 10마리의 동물실험을 시행하였다. 심실보조장치의 혈액펌프는 좌심방과 대동맥에 연결관을 이용하여 이식하였다. 심실보조장치의 평균 박출량은 펌프 박동수가 60회일 때 성인의 경우 2.38 L/min였고 소아용의 경우 0.41 L/min였다. 생존시간은 최고 26시간이었다. 가장 큰 합병증은 출혈이었고 주 사망원인은 심부전 및 폐부전이었다. 심실보조장치 자체에 대한 결함때문에 일어난 실패는 없었다. 현재까지의 실험결과를 토대로 심실보조장치를 발전시키면 임상에서도 사용 가능할 것으로 보인다.