

양에서 좌측 개흉술 하에 완전인공심장의 체내이식형 양심실 보조장치로 사용에 관한 연구

원 태 희* · 민 병 구** · 김 원 곤***

=Abstract=

Application of the Total Artificial Heart as an Implantable Biventricular Assist Device by Left Thoracotomy in an Ovine Model

Tae Hee Won, M.D.*, Byoung Goo Min, Ph.D.** , Won Gon Kim, M.D.***

Background: The purpose of this study was to investigate the possibility of using the moving-actuator type total artificial heart as a biventricular assist device(BVAD) and to establish a safe and effective animal model for the implantation of a BVAD. **Material and Method:** Seven Corridale sheep were used in this study wherein left thoracotomy was performed. The left and right outflow cannulas were anastomosed to the descending thoracic aorta and the main pulmonary artery, and the left and right inflow cannulas were inserted to the left atrium and the right atrial appendage. The devices were positioned in the preperitoneal pocket in 4 sheep, in the left pleural cavity in 2 sheep, and externally in 1 sheep. The aPTT was maintained between the 2 and 2.5 times the range that of the baseline. **Result:** Cannulation was carried out successfully in all cases. There was no case of operative death or immediate postoperative death. Three sheep expired postoperatively on the 2nd day because of thromboembolism, an artificial ventilator accident, and device and respiratory failure. Three other sheep died postoperatively on the 4th day because of acute renal and respiratory failure following thromboembolism. One sheep survived for 28 days. Experimentation on this animal terminated due to an electrical short-circuit caused by motor wire erosion. Thrombi were found on the valves of 4 out of 7 animals, especially on the connection between valves and the device. However, there was no thrombus in the cannulas. **Conclusion:** In conclusion, left thoracotomy for insertion of 4 cannulas and placement of device in the preperitoneal space is the safe and effective operative technique in ovine for testing in-vivo biocompatibility of the BVAD. Furthermore, it may be possible to use a

*이화여자대학교 의과대학 부속 목동병원 흉부외과, 이화여자대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Ewha Womans University, Mokdong Hospital, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea.

**서울대학교병원 의공학과, 서울대학교 의과대학 의공학과교실

Department of Biomedical Engineering, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea.

***서울대학교병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실, 심장 연구소

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Heart Research Institute Seoul, Korea.

논문접수일 : 2001년 2월 10일 심사통과일 : 2001년 3월 20일

책임저자 : 김원곤(110-744) 서울시 종로구 연건동 28, 서울대학교병원 흉부외과. (Tel) 02-760-2348

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

moving-actuator type total artificial heart as a BVAD if technical improvements for reducing thromboembolism are carried out.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2001;34:296-304)

Key words : 1. Heart assist device
2. Heart, artificial
3. Thoracotomy
4. Animal models

서 론

최근들어 심부전 환자의 지속적인 증가에 따라 심실보조장치와 같은 순환보조장치의 필요성이 증가하고 있다^{1,2)}. 현재 많이 사용되고 있는 순환보조장치에는 원심성 순환보조장치 및 Abiomed BVS 5000(Abiomed Inc., Danvers, MA, USA)과 같이 주로 개심술 후의 심근부전 등의 단기간의 순환보조 목적으로 많이 사용되는 것과 Thoratec(Thoratec laboratories Inc., Berkely, CA, USA), Heartmate(Thermo Cardiosystem Inc., Woburn, MA, USA), Novacor(Baxter Healthcare Corporation, Oakland, CA, USA) 심실보조장치들과 같이 말기 심부전 환자들에서 심장이식을 받기 전까지의 순환보조용으로 사용되는 것들이 있다³⁻⁸⁾. 이들 심실보조장치들은 각각의 장단점들이 있어 사용목적 등에 따라 달리 사용되고 있으나 이들 모두 하나의 device 만으로는 양심실 보조가 불가능하다는 단점이 있다. 장기간의 심실보조의 경우 양심실 보조가 특히 중요한데 이는 좌심실 보조만 한 경우 심실간 상호의존 현상(ventricular interdependence)에 의해 우심부전을 초래하는 경우가 많으며⁹⁾ 나중에 우심보조장치를 추가 장착할 경우 이환률이 높아지고 비용이 증가한다는 단점이 있다¹⁰⁾. 따라서 이번 연구의 목적은 서울대 흉부외과와 의공학과에서 공동으로 개발한 이동 작동기형 완전 인공심장의 양심실 보조장치로의 사용가능성을 알아보는 데 있다.

이번 연구의 또 다른 목적은 양에 있어 양심실 보조장치의 개발을 위한 안정적인 동물실험 모델을 확립하는 것이다. 여러종류의 심실보조장치의 개발을 위해서는 심실보조장치의 안정성을 검사할 수 있는 동물실험 모델의 개발이 필수적이며 특히 양심실 보조장치의 경우에는 양쪽 유입로 및 유출로를 연결하기 위한 4개의 해부학적 구조에 접근해야 하므로 동물실험 모델을 확립하는데 어려움이 많다. 특히 동물실험의 특성상 수술 후의 합병증 및 이환률을 줄이기 위해 심폐바이패스와 같은 복잡한 수술 방법을 사용하지 말아야 하며 가능한 한 수술 절개 수를 줄이며 4개의 캐놀라가 심장 및 폐를 압박하는 것을 방지하고 캐놀라들의 길이가 짧은 것이 이상적이다. 본 연구에서는 좌측 개흉술 하에 4개

의 캐놀라를 삽입하여 수술하는 방법을 강구하였으며 이번 실험에서 이러한 동물실험 모델의 안정성 등을 확립하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 양심실 보조장치

이번 실험에 사용된 양심실 보조장치는 혈액이 들어가고 나가는 2개의 혈액 주머니 및 혈액주머니에서 혈액을 짜주는 이동작동기(moving-actuator), 좌우심방의 압력평형을 조절하기 위한 가변체적공간(variable volume space)과 가변창(compliance window)으로 구성되어 있으며 전체 양심실 보조장치의 높이는 110 mm, 너비는 87.6 mm, 두께는 65.6 mm이며 무게는 785g이었다.

에너지 변환부인 이동작동기는 브러쉬없는 DC 모터(S/M 566-26-A, Sierracin/Magnedyn, Carlsbad, Ca, USA)를 사용하여 3단 유성기어(기어비 44:1)와 래크기어를 거치면서 원추형 운동을 하도록 고안되어 있다. 좌우심실은 각각 고분자 재료인 폴리우레탄(pellethane 2303-80AE, Dow Chemical, USA) 이중막(double layer)으로 혈액이 접촉하는 안쪽 면은 매우 부드럽고 흡이 없게 제작되었다. 이렇게 제작된 혈액주머니는 좀더 강한 폴리우레탄(Isoplat 301, Dow Chemical, USA)으로 제작된 바깥쪽(housing)에 고정되며 이들은 이동작동기의 압축작용을 받쳐주게 된다. 안쪽 좌, 우 혈액 주머니의 부피는 각각 84, 71 ml이며 바깥쪽의 부피는 113, 95 ml이다. 안쪽과 바깥쪽 혈액 주머니 사이에는 오일(perfluoropolyether oil, Ausinont, Italy)로 채워져 있으며 이동작동기에 의해 바깥쪽 혈액주머니에 가해진 힘이 유압(hydraulic pressure)에 의해 안쪽 혈액 주머니를 밀어 혈액을 유출로를 통해 내보내게 된다. 심실사이 공간은 가변체적공간으로 공기와 실리콘 오일(FS-1265, 70ml, Dow Corning, USA)로 채워져 있으며 기어의 윤활작용과 열의 발산을 용이하게 하며 가변창과 함께 과도한 음압이 발생하는 것을 방지해 준다 (Fig. 1).

유출로 캐놀라는 타이건 튜브(tygon tube, 1/2 inch, I.D.)로

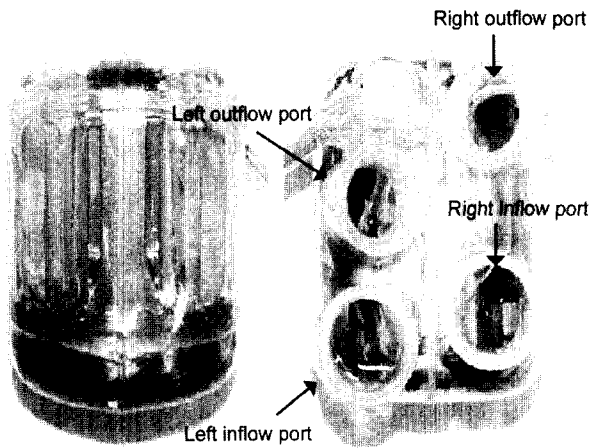


Fig. 1. The Implantable One-piece Biventricular Assist Device - The pump sizes are 110×84.6×65.6 mm and the total weight is 785g.-

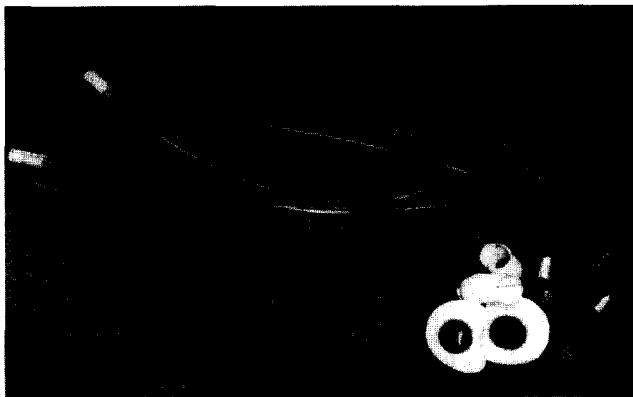


Fig. 2. The biventricular assist system - It shows cannulas connected to pump, controller, and two mechanical valves

제작하였으며 끝에 14 mm Dacron graft를 연결하여 대동맥과 폐동맥에 연결하도록 제작하였고 유입로 캐놀라는 심폐바이패스에 사용되는 캐놀라 말단을 타이건 튜브(1/2 inch, I.D.)에 부착하여 사용하였다. 유출로와 유입로에 각각 25, 27 mm 기계판막(Bjork-Shiley mechanical tilting disc valve)을 삽입하였고(Fig. 2.) 일례에서는 자체 제작한 폴리머 판막(polymer valve)을 사용하였다.

2) 수술방법(Fig 3, 4.)

약 2년 전후의 몸무게 63~80Kg의 7마리 Corridale 양을 대상으로 실험하였다. 수술전 10시간 정도 금식을 시켰다. 양을 진정시키고 수술대에 눕힌 다음 정맥선 및 동맥선을 확보하고 기관절개술을 시행하였다. 링거액으로 수액보충을 하였고 굵은 위장관을 삽입하여 위감압을 시행하였으며 1~2%

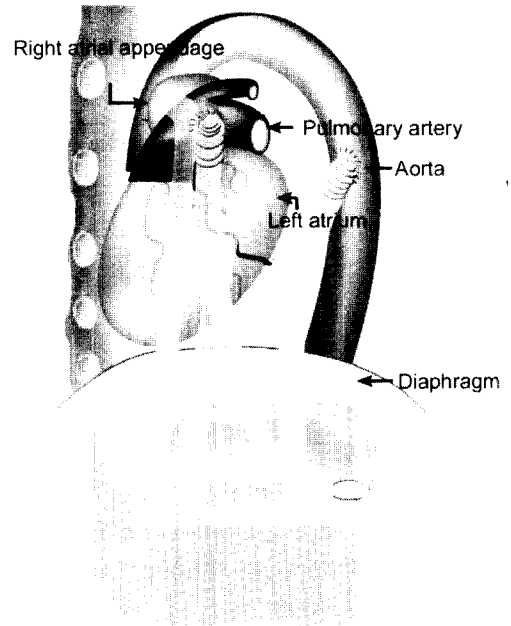


Fig. 3. Schematic illustration of the operation. -The inflow cannulas were inserted into the left atrium and the right atrial appendage. The Dacron grafts, attached to the tip of outflow cannulas were anastomosed to the descending thoracic aorta and the main pulmonary artery. The Biventricular assist device was implanted in the preperitoneal space.-



Fig. 4. It shows two operative fields for the cannulation and the implantation of the device and controller into the preperitoneal space.

enflurane으로 마취유지를 하였다.

(1) 좌측개흉술

- ① 양을 좌측와위(left lateral thoracotomy position)로 눕히고 10% betadine solution으로 소독한 후 멸균된 방포로 draping 하였다.

- ② 좌측 앞다리의 바로 밑으로 약 20 cm 정도의 피부절개를 하고 5번째 늑간극을 통하여 개흉술을 시행하였으며 7마리 중 2마리의 경우에는 5번째 늑골을 일부 절제하였다.

(2) 캐놀라 삽입

- ① 늑막을 열고 늑간극을 벌린 다음 폐를 하방으로 젖히고 hemi-azygos 정맥을 분리 결찰한 다음 하행대동맥을 박리하여 좌측 유출로 캐놀라 연결준비를 하였다.
- ② 횡격막 신경(phrenic nerve) 1~2 cm 옆으로 횡격막 신경의 손상을 방지하면서 심막을 길게 종절개하였다.
- ③ 폐동맥을 아래로 밀어 우심방이를 노출시킨 다음 혈관경자로 잡고 4-0 Ethibond 봉합사(Ethibond[®] Excel, Edinburgh, UK)를 사용하여 double purse string suture를 하였다.
- ④ 좌심방도 심방세동이 생기지 않도록 주의하면서 같은 방법으로 double purse string suture를 하였고 이때 10 ml 정도의 혈액을 채취하여 양쪽 유출로 캐놀라 끝에 붙어있는 Dacron graft를 preclotting하였다.
- ⑤ 하행 대동맥 일부를 혈관경자로 잡은 다음 Dacron graft가 연결된 좌측 유출로 캐놀라를 4-0 polypropylene monofilament(Prolene[®], Ethicon suture Ltd., Peterbough, Ontario, Canada)를 사용하여 연속봉합 방식으로 연결하였다.
- ⑥ 좌측 유출로 캐놀라 연결부위에 출혈이 없음을 확인한 후 heparin 100IU/Kg를 정맥주사하고 우심방이와 좌심방에 캐놀라를 삽입하고 고정하였다.
- ⑦ 폐동맥도 하행 대동맥과 같은 방법으로 캐놀라를 연결하였다.

(3) 양심실 보조장치와 캐놀라 연결

- ① 캐놀라 삽입이 끝난 후 상복부에 약 15 cm 정도의 피부절개를 하고 복막(peritoneum)이 열리지 않도록 주의하여 양심실 보조장치가 위치할 전복막강 공간(preperitoneal space)을 만들었다.
- ② 4개의 캐놀라를 횡격막 상부를 통해 전복막강 공간으로 꺼낸 후 유입로 캐놀라를 연결하고 캐놀라 및 양심실 보조장치 속의 공기를 제거하고 유출로 캐놀라를 연결한 후 양심실 보조장치를 작동시켰다.
- ③ 캐놀라들은 늑골에 단단히 고정시켰으며 양심실 보조장치는 복벽에 고정시켰다.

(4) 수술종료

- ① 출혈유무를 면밀히 살피고 캐놀라 위치를 확인하여 뒤틀림이나 꺾인 곳이 없는지를 확인한 후 폐를 확장시켜 폐허탈을 없앤 다음 흉관을 삽입하고 개흉술 절개창을 순

서대로 봉합하였다.

- ② 유입로와 유출로의 압력 및 혈류 측정을 위한 도관과 양심실 보조장치 모니터용 라인을 피부하층을 통하여 등위로 빼내고 복부 절개창을 순서대로 봉합하였다.

(5) 수술후 관리

양을 깨워 자가 호흡이 가능해지면 인공호흡기를 이탈시켰고 기관내 분비물을 제거한 다음 중환자실로 옮겨 면밀히 관찰하였다.

(6) 수술후 항응고제 투여

흉관을 통한 출혈이 없음을 확인한 후 heparin을 20,000~30,000 IU/day을 지속 정주하였고 간헐적으로 heparin 5,000 IU를 정맥주사하여 aPTT를 수술전의 2~2.5배로 맞춰 주었다.

(7) 항생제 투여

항생제는 Cefazolin sodium(Cefamezin[®], 동아제약) 1.0 g을 수술 전 30~60분전에 한번 정맥주사 하였고 이후 8시간 간격으로 사망하기 전까지 투여하였다.

(8) 양심실 보조장치의 제어

양심실 보조장치의 제어는 펌프 박동수를 60~90회 정도로 고정시키는 펌프 박동수 고정방식(fixed rate control)을 주로 사용하였으며 혈류량 및 유입로 압력에 따라 하트만 액을 주입하거나 펌프 박동수를 변화시키는 수동제어를 같이 사용했다. 또한 혈액내 속의 피의 저류(stasis)를 억제하기 위하여 좌우 구동각을 최대로 하는 좌우 최대 구출방식(full ejection mode)을 사용했다.

(9) 실험동물 관리

모든 동물은 실험 전후로 실험동물의 사용과 관리에 관한 NIH(the National Institute of Health) 지침서(Guide for the care and use of Laboratory animals, published by the NIH)에 준해서 인도적인 대우를 받았다.

결 과

수술중 또는 수술 직후 사망한 경우는 없었으며 7마리 모두 수술장에서 인공호흡기 이탈이 가능하였고 스스로 기립하고 음식물 섭취도 가능하였다. 1마리는 술후 2일째 호흡부전으로 사망하였으며 1마리의 경우는 술후 2일째 양심실 보조장치의 작동 잘못(오랫동안 양심실 보조장치 제어를 가장 낮은 박출량을 내도록 조정)으로 사망하였다. 술후 2일째 혈

Table 1. Results of the operation

Sheep	Bwt* (Kg)	Survival (Day)	Lung Collapse	Thrombus		Cause of death
				Valve	Cann-ula	
1†	68	4	-	+	-	Thromboembolism
2	73	4	mild	+	-	Thromboembolism
3	80	28	-	-	-	Device failure
4	74	2	-	+	-	Thromboembolism Accident**
5	63	3	-	+	-	Thromboembolism
6‡	80	2	mild	-	-	Accident***
7‡	70	2	severe	-	-	Respiratory failure

*Bwt, body weight; **Accident, mismanagement of artificial ventilator; ***Accident, prolonged faulty maintenance of the BVAD in a low flow state; †, The pump was placed externally; ‡, The pump was placed in the pleural cavity

전색전증 및 인공호흡기 작동 오류로 1마리가 사망하였고 3마리의 경우는 술후 각각 3, 4일째 혈전색전증으로 인한 급성신부전 및 호흡부전 등으로 사망하였다. 1마리는 수술후 28일째 양심실 보조장치의 구동장치에 연결된 라인의 마모로 인해 양심실 보조장치의 작동이 정지되었으나 바로 양심실 보조장치를 제거하고 살릴 수 있었다(Table 1).

1) 수술소견

모든 경우에 있어 캐놀라를 삽입하는데 큰 어려움이 없었다. 우심방이에 캐놀라를 삽입하는 경우는 각각의 동물에 따라 우심방이에 접근하는데 약간의 차이점이 있었으나 대개 폐동맥을 아래쪽으로 약간만 당겨 접근할 수 있었으며 우심방이를 혈관경자로 잡고 purse string suture를 하고 캐놀라를 비교적 손쉽게 삽입할 수 있었다.

전복막강 공간은 약 15 cm 정도의 피부절개만으로도 양심실 보조장치를 장착할 만큼의 충분한 공간을 확보할 수 있었으며 양심실 보조장치를 장착하고 절개선을 봉합한 후에 겹으로 돌출된 부분도 심하지 않았다(Fig. 5).

4개의 캐놀라를 삽입하고 양심실 보조장치에 연결시 4개의 캐놀라들에 의하여 좌하엽 폐의 일부가 눌리는 양상을 나타냈으나 술후 동맥혈 산소 분압은 산소를 공급하지 않아도 50~80 mmHg 이상을 유지하였으며 모든 경우에 인공호흡기 이탈에 문제가 없었다.

수술직후 양심실 보조장치의 혈류량은 1.5~4.5L/min 정도로 유지되었으며 평균 대동맥압은 80~110 mmHg, 평균 폐동



Fig. 5. Sheep in the intensive care unit - It shows mild protrusion on the implantation site of the Biventricular Assist Device.

맥압은 20~30 mmHg, 평균 우심방압은 0~5 mmHg 정도로 유지되었다.

2) 전복막강

부검시 양심실 보조장치를 위치시킨 전복막강 공간에 약간의 fluid collection이 보였으나 심하지 않았으며 염증도 보이지 않았다. 전복막강 공간으로의 장헤르니아나 장폐색 등도 보이지 않았으며 횡격막을 통한 헤르니아도 보이지 않았다.

3) 혈전생성

사망한 6마리 중 4마리가 혈전색전증으로 사망하였으며 특히 판막을 연결한 부위(valve mounting area)에 혈전생성이 많았다(Fig. 6). 28일간 생존하였던 1마리에 있어서도 판막을 연결한 부위에 약간의 혈전이 관찰되었다. 폴리머 밸브를 사용한 1례에 있어서도 부검시 폴리머 밸브에 아주 심한 혈전증을 보였다. 2마리에 있어서는 혈전증을 보이지 않았으나 모두 술후 2일 내에 사망한 경우였다. 그러나 4개의 캐놀라에는 혈전생성이 없었다.

혈전색전증으로 사망한 4마리 모두에서 aPTT가 기준치의 2~3배 이상의 높은 수준을 유지하였고 혈전색전증이 적거나 없었던 경우보다 오히려 aPTT가 높게 유지되었었다. 양심실 보조장치의 혈류량은 혈전색전증이 없었거나 판막을 연결한 부위에 약간의 혈전이 관찰되었던 양들에 있어서 약간 높은 수치를 보였으나 통계학적인 차이는 없었다.

4) 양심실 보조장치 장착위치에 따른 폐합병증

4개의 캐놀라에 의한 폐허탈은 3마리의 양에서 관찰되었

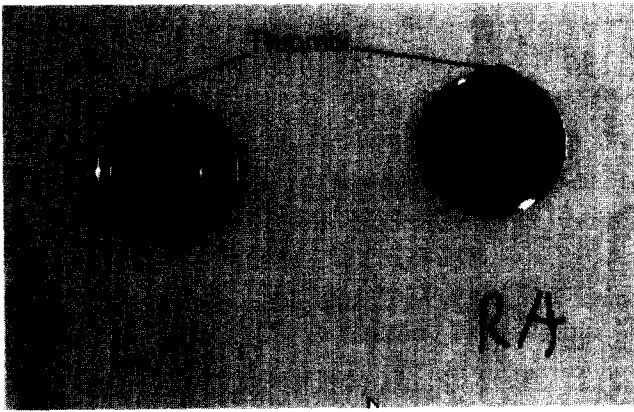


Fig. 6. Thrombi on the inflow valves

으나 정도가 심하지 않았다. 그러나 양심실 보조장치를 흉강에 위치시킨 2 마리 중 1 마리에서 양심실 보조장치와 맞닿은 폐 좌하엽 기저부 구역(left lower lobe basal segment)에 심한 폐허탈을 보였으며 이로 인한 저산소증 및 호흡부전이 사망의 원인이 되었다.

고 찰

양심실 보조장치 장착을 위한 이번 동물실험 모델은 몇가지 장점을 갖고 있다. 첫째는 수술 방법이 간단하고 수술 위치의 변화없이 양심실 보조장치 캐놀라들을 삽입하기 위한 좌우심방 및 폐동맥, 대동맥 등의 해부학적 구조에 하나의 수술 절개선만으로도 접근이 가능하다는 것이다. 심장으로의 접근방법 중 가장 대표적인 정중 흉골절개의 경우 4개의 구조물들을 쉽게 접근할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 4개의 구조물에 삽입된 캐놀라들에 의해서 심장이 눌린다는 치명적인 단점이 있다. 이는 양심실 보조장치가 필요한 대부분의 환자들이 심장이 커져있어 인체에 적용하기 어려우며 특히 양과 같은 동물의 경우 네발로 설 경우 심장이 더 많이 눌린다는 단점이 있다. 또한 후에 양심실 보조장치를 제거하거나 심장 이식수술을 받을 경우 심장 및 주위 조직의 유착 때문에 수술의 위험성이 높아진다는 단점도 있어 좋은 접근방법이라고 할 수 없다. 우측개흉술 하에 접근하는 방법은 우심방의 노출은 쉬우나 대동맥 및 폐동맥으로의 접근이 어렵고 특히 양에 있어서는 심방간구(interatrial groove)이나 우상폐정맥을 통한 좌심방으로의 접근이 어렵다. 이번 연구에서 채택한 좌측 개흉술의 경우 우심방으로의 접근이 어려울 것으로 예상되었으나 7마리 모두에서 큰 어려움 없이 수술할 수 있었다. 이는 인체와는 다른 양의 특징적인 심장 축(heart axis) 때문에 가능할 수 있다^{11,12}. 비슷한 실험이 우측 개흉술 하에

시도된 적이 있으나 이 경우에는 좌우 유출로 캐놀라를 우심실 누두부 및 좌심실 첨부에 삽입하는 방법을 사용하였었다¹³. 그러나 이러한 수술방법은 수술방법이 복잡하고 심폐바이패스의 도움 없이 시행하기에는 위험성이 높으며 또한 우심실의 용적은 좌심실과는 달리 작기 때문에 캐놀라 자체가 우심실 유출로를 막는 결과를 가져오거나 우심실 자체내의 미세한 trabeculation 및 건삭들(chordae)등에 의해 유입 캐놀라를 막아서 유입 혈액량의 감소를 초래할 가능성이 높다. 또한 좌측 개흉술시 4개의 캐놀라들에 의해서 폐가 눌리는 문제가 생길 것으로 예상되었으나 이번 실험에서 나타났듯이 모든 실험 동물에 있어서 수술후 인공호흡기 이탈이 가능하였고 산소를 공급하지 않아도 동맥혈 가스분압이 70~80 mmHg 정도로 유지되었으며 부검시 양심실 보조장치를 흉강 내에 위치시켰던 1례를 제외하고는 심한 폐허탈(lung atelectasis)을 보이지 않았다. 이러한 결과는 캐놀라들을 전복막강 공간으로 꺼내어 양심실 보조장치에 연결할 때 캐놀라들의 위치를 가능한 한 흉벽쪽으로 가까이 고정시키고 캐놀라들이 서로 엇갈리지 않게 하며 절개창을 닫기 전에 인공호흡기를 조절하여 폐를 충분히 확장시키고 또한 폐엽들이 캐놀라 사이로 끼여들지 않게 하는 등의 노력을 기울였기 때문이라고 생각된다.

또 다른 장점은 심폐바이패스를 사용하지 않는다는 것이다. 여러 동물들 특히 양은 심폐바이패스에 취약하여 심폐바이패스를 사용하여 수술할 경우 수술후 폐합병증을 비롯한 급성신부전 등의 합병증이 발생할 가능성이 높고¹⁴⁻¹⁶, 따라서 장기생존을 기대하기 어려울 것으로 생각된다.

이번 동물실험에서는 양심실 보조장치를 주로 전복막강에 위치시켰다. 이 위치는 다른 곳에 위치시키는 것에 비해 여러 가지 장점이 있다고 생각된다. 양심실 보조장치를 위치시킬 수 있는 가능한 곳으로 흉강내, 복강내 및 전복막강 공간 등이 고려될 수 있다. 흉강내 위치시키는 것은 캐놀라 길이가 짧아지고 양심실 보조장치를 위치시키기 위한 또 다른 절개선이 필요 없다는 장점이 있으나 이번 실험에서 나타난 바와 같이 폐를 눌러 폐허탈을 초래한다는 단점이 있다. 이는 폐허탈로 인하여 저산소증을 유발하며 호흡부전으로 인하여 수술직후 사망의 원인이 될 수 있으며 장기적으로는 폐렴 등의 합병증과 양심실 보조장치 자체 감염의 원인이 될 수 있다. 따라서 현재의 양심실 보조장치의 크기나 모양으로는 좋은 위치라 생각되지 않으며 앞으로 양심실 보조장치가 작아지고 모양의 변화를 가져온다면 고려될 수 있는 위치라 생각된다. 복강내 위치시키는 방법은 흉강내에 위치시키는 것에 비해 폐허탈을 방지할 수 있으나 캐놀라 길이가 길어지며 장천공, 장폐색 등의 문제를 유발할 가능성이 있다. 전복막강 공간에 위치시키는 방법은 복강내 위치시키

는 방법의 장점과 아울러 장천공, 장폐색 등의 합병증을 방지할 수 있고 또한 인체에 적용시 개복수술의 과거력이 있는 경우에도 쉽게 수술할 수 있으며 양심실 보조장치 감염(pocket infection)이 발생해도 복강내 감염보다 쉽게 치유할 수 있다는 장점이 있다. 또한 전복막강 공간 주위의 횡격막이나 복부근육 그리고 복막 등이 양심실 보조장치에서 발생하는 열을 복부 중요장기에 직접 전달되지 않도록 하는 역할을 하기 때문에 가장 적합한 위치라고 생각된다. 그러나 캐놀라 길이가 길어져 캐놀라에 혈전이 생길 가능성이 높다는 단점이 있으나 이번 실험에서 나타났듯이 7마리 모두에서 캐놀라의 혈전증은 없었으며 28일간의 양심실 보조에서도 캐놀라에 혈전은 발생하지 않은 것으로 보아 큰 문제가 되지 않을 것 같다.

이번 실험에서 양심실 보조장치의 생체적합성에 있어선 인조판막의 혈전생성이 가장 문제가 되었다. 사망한 6마리 중 4마리가 혈전색전증과 이로 인한 심부전 및 호흡부전으로 사망하였고 나머지 2마리는 수술후 2일째 사망한 경우였다. 특히 혈전생성은 판막을 양심실 보조장치와 연결한 부위에 많이 생기는 양상이었다. 장기간의 순환보조에 있어 혈전생성은 감염과 함께 성공적인 순환보조의 가장 큰 장애요인이다. 1992년 Jarvik-5, Jarvik-7 그리고 Utah-100 인공심장을 삽입한 소와 양의 57%에서 혈전이 발생했다고 보고한바 있으며 85%까지 혈전생성을 보고한 기록도 있다^{17,18}. 심실보조장치를 삽입한 환자에 있어서는 6.8~25%까지 혈전색전증에 의한 신경학적 합병증이 보고되고 있으며 따라서 실제로 심실보조장치내의 혈전생성은 훨씬 높을 것으로 생각된다¹⁹. 혈전은 이번 실험에서와 비슷하게 인조판막을 연결한 부위에서 주로 발생되었는데 이는 연결부위의 틈새(gap, crevice)에 의한 와류(turbulent flow)와 저류(stasis)때문에 생성된다고 하며 이러한 틈새를 제거한 Jarvik7, Utah-100으로 이어지는 기술적인 발전으로 혈전생성이 현저히 줄어들고 있다²⁰. 따라서 이번 실험에 사용된 양심실 보조장치 역시 혈전생성 억제제를 위한 기술개발이 절실히 요구된다 하겠다.

이번 실험에서 혈전생성이 많았던 다른 이유들로는 반복 사용한 인조판막 및 낮은 양심실 보조장치의 혈류량을 생각할 수 있다. 실험기간동안 평균 혈류량은 2.0~2.5L/min 정도로 낮게 유지되었었으며 이 수치는 다른 완전 인공심장이나 심실보조장치 실험 혈류량의 30~40% 이하였다¹⁹. 이는 아마도 실험동물의 심장기능이 정상이라 심박출량이 많았기 때문이라 생각된다. 따라서 앞으로의 실험은 심부전 동물모델을 만들어 시행하는 것이 양심실 보조장치의 혈류량을 증가시키고 혈전생성을 억제시킬 수 있는 방법중의 하나라고 생각된다.

혈전생성의 또 다른 원인으로 heparin의 항응고 정도를 나

타내는 aPTT의 부정확성을 생각해 볼 수 있다. Harasaki 등은 심실보조장치와 인공심장을 이식했을 경우 혈액응고체계의 변화를 가져와 PT나 aPTT는 혈액응고 정도를 정확히 나타내지 못하며 따라서 면역학적 방법(FIX activation peptide, FXIIa-C1-inhibitor complex 등)을 사용하는 것이 좋다고 발표한바 있으며¹⁹ 또한 사람을 포함한 척추동물들은 혈액응고인자 농도차이 때문에 aPTT를 포함한 혈액 응고시간에 차이가 있으며(이는 계통발생적(phylogenetic relationship)으로 관련되어 있으며 개와 고양이에서 혈액 응고시간이 12~16초로 가장 짧고 말, 양, 소, 염소 등에서 가장 길며(22~52초) 사람과 돼지는 중간쯤 된다고 한다) 따라서 aPTT를 측정할 때 각 종(species)에 따라 Ca²⁺농도와 숙성시간(incubation time) 등을 달리해야 한다고 한다^{21,22}. 그러나 그 차이는 크지 않으며 이번 실험에서는 비교적 높게 aPTT를 유지했었으므로 혈전생성이 많았던 주된 이유가 되지 않는 것으로 생각된다. 자체 제작한 폴리머 판막은 1마리에서 사용하였으나 aPTT를 높게 유지했음에도 불구하고 아주 심한 혈전색전증을 보였으며 이로 인한 급성심부전 및 호흡부전이 사망의 원인이 되었다. 폴리머 판막 역시 혈전생성 억제를 위한 기술개발이 필요하다고 생각된다.

결론적으로 양에 있어서 좌측 개흉술 및 전복막강 공간에 양심실 보조장치를 위치시키는 이번 동물실험 모델은 앞서 전술한 내용만 주의한다면 양심실 보조장치 개발 및 완전인공심장의 생체적합성 및 혈액학적 결과를 알아보기 위한 좋은 동물실험 모델이라고 생각된다. 또한 이동작동기형 인공심장의 양심실 보조장치로의 사용가능성이 확인되었다고 생각되며 앞으로 양심실 보조장치의 크기 축소 및 혈전생성을 억제시킬 수 있는 방법 등의 연구가 필요하리라 생각된다.

결 론

- 1) 양에 있어서 좌측 개흉술 하에 양심실 보조장치를 장착하는 이번 동물실험모델은 하나의 수술절개만으로도 좌우심방 및 폐동맥, 하행 대동맥에 접근할 수 있는 좋은 동물실험모델이다. 그러나 다른 동물실험 모델 및 인체에 있어서는 심장 및 대혈관의 해부학적 구조가 틀려 일률적으로 이 방법을 적용하기는 힘들며 인체에 적용하거나 다른 동물을 사용하여 실험할 경우에는 수술방법을 달리해야 한다.
- 2) 양심실 보조장치를 흉강내에 위치시킬 경우 폐허탈에 의한 호흡부전이 문제가 될 뿐만 아니라 장기적으로는 감염의 위험성이 높을 것으로 생각된다. 따라서 양심실 보조장치를 흉강내에 위치시키기 위해서는 양심실 보조장치를 좀더 작게 그리고 늑골횡격막각(costophrenic angle)에

들어갈 수 있는 구조변경이 필요하다고 생각된다.

- 3) 이동작동기형 완전인공심장을 양심실 보조장치로 사용했을 경우 aPTT를 높게 유지했음에도 불구하고 혈전 생성과 이로인한 색전증이 가장 큰 문제였으며 특히 판막 접착부의 혈전생성이 가장 많았다. 따라서 인조판막을 양심실 보조장치에 부착시키는데 있어 혈전생성 억제제를 위한 기술개발이 필요하리라 생각된다.
- 4) 결론적으로 양에 있어서 좌측 개흉술 및 전복막강 공간에 양심실 보조장치를 위치시키는 이번 동물실험 모델은 양심실 보조장치 개발을 위한 좋은 동물실험 모델이라고 생각되며 이동작동기형 인공심장의 양심실 보조장치로의 사용가능성이 확인되었다고 생각되며 앞으로 양심실 보조장치의 크기 축소 및 혈전생성을 억제시킬 수 있는 방법 등의 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Rho JH, Won TH, Lee JR, Kim KB, Kim YJ. *Early Results of the Heart Transplantation for End Stage Heart Failure*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997;30:876-84.
2. Hunt SA, Frazier OH, Myers TJ. *Mechanical circulatory support and cardiac transplantation*. Circulation 1998;97:2079-90.
3. Shiono M, Takatani S, Sasaki T, et al. *Baylor multi-purpose circulatory support system for short to long-term use*. ASAIO J 1992;38:M301-5.
4. Tamari Y, Lee-Sensiba K, Leonard EF, Parnell V, Tortolani AJ. *The effects of pressure and flow on hemolysis caused by Bio-Medicus centrifugal pumps and roller pumps*. Guidelines for choosing a blood pump. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:997-1007.
5. Korfer R, El-Banasyosy A, Arusoglu L, et al. *Temporary pulsatile ventricular assist device and biventricular assist device*. Ann Thorac Surg 1999;68:678-83.
6. McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, Moroney DA, Swartz MT. *Clinical experience with 111 Thoratec ventricular assist devices*. Ann Thorac Surg 1999;67:1233-8.
7. Frazier OH, Myers TJ, Radovancevic B. *The Heartmate left ventricular assist system. Overview and 12-year experience*. Tex Heart Inst J 1998;25:265-71.
8. Dohmen PM, Laube H, de Jonge K, Baumann G, Konertz W. *Mechanical circulatory support for one thousand days or more with the Novacor N100 left ventricular assist device*. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:1029-30.
9. Santamore WP, Gray LA. *Left ventricular contribution to right ventricular systolic function during LVAD support*. Ann Thorac Surg 1996;61:350-6.
10. Honda N, Inamoto T, Nogawa M, Takatani S. *Ultracompact completely implantable permanent use electromechanical ventricular assist device and total artificial heart*. Artif Organs 1998;23:253-61.
11. Hecker JF. *Laparotomy and thoracotomy*. In: Hecker JF, ed. *Experimental surgery on small ruminants*. London: Butterworths, 1974;38-49.
12. Kim WG, Jo YH, Min BG, Won TH. *Implantation of one-piece biventricular assist device by left thoracotomy in an ovine model*. Artif Organs 2000;24:760-3.
13. Takami Y, Nakazawa T, Otsuka G, et al. *Anatomical consideration for an implantable centrifugal biventricular assist system*. Artif Organs 1997;21:1132-6.
14. Kim WG, Ahn H, Won YS, Min BG, Rho JR. *Experimental implantation of moving actuator type total artificial heart in sheep*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1995;28:533-41.
15. Razzeca KJ, Olsen DB, Jarvik RK, Fukumasu H, Mochizuki A, Kolff WJ. *Obstacles with sheeps as the animal model in total artificial heart replacement*. Artif Organs 1979;3(suppl):337-42.
16. Dries DJ, Hughes SD, Mohammad SF, et al. *Acute hematologic response of sheep to cardiopulmonary bypass and total heart replacement*. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1984;30:117-20.
17. Chiang BY, Olsen DB, Burns GL, et al. *Thrombus with infection in total artificial heart animals*. Artif Organs 1992;16:371-6.
18. Burns GL, Pantalos GM, Olsen DB. *The calf as an model for thromboembolic events with the total artificial heart*. ASAIO Trans 1987;33:398-403.
19. Harasaki H, Fukamachi K, Benavides M, et al. *A comprehensive hematologic study in calves with total artificial hearts*. ASAIO J 1995;41:M266-71.
20. Kinoshita M, Pantalos GM, Holfert JW, et al. *Animal implantation results with the Utah-100 total artificial heart*. ASAIO J 1992;38:108-12.
21. Greene CE, Tsang CW, Prestwood AK, Meriwether EA. *Coagulation studies of plasmas from healthy domesticated animals and persons*. Am J Vet Res 1981;42:2170-7.
22. Clark RE, Walters RA, Hughson S, et al. *Left ventricular support with the implantable AB-180 centrifugal pump in sheep with acute myocardial infarction*. ASAIO J 1998;44:804-11.

=국문초록=

배경: 이번 연구의 목적은 체내이식형 양심실 보조장치의 개발을 위한 안전하고 간편한 동물실험 모델을 확립하는 것이며 이동작동기형 완전 인공심장의 양심실 보조장치로의 사용 가능성을 알아보는 것이다. **대상 및 방법:** 7마리의 Corridale 양을 대상으로 실험하였다. 5번째 늑간극을 통하여 좌측 개흉술을 시행하고 좌측 유출로 캐놀라는 하행 대동맥에 Dacron graft를 사용하여 연결하였고 유입로 캐놀라는 좌심방에 삽입하였다. 우측 유출로 캐놀라는 하행 대동맥과 같은 방법으로 주폐동맥에 연결하였으며 유입로 캐놀라는 폐동맥을 하방으로 젖혀 우심방이를 노출시킨 다음 우심방이에 삽입하였다. 4마리에 있어서는 양심실 보조장치를 전복막강(preperitoneal space)에 위치시켰으며 2마리에서는 좌측 흉강 내에, 1마리에서는 외부에 위치시켰다. aPTT는 수술전 aPTT의 2~2.5배로 맞추어 주었다. **결과:** 수술중 또는 수술 직후 사망한 경우는 없었으며 7마리 모두 인공호흡기 이탈이 가능하였고 스스로 기립하고 음식물 섭취도 가능하였다. 1마리는 술후 2일째 혈전색전증 및 인공호흡기 작동 잘못으로 사망하였으며 2마리의 경우는 술후 2일째 각각 양심실 보조장치의 작동 잘못 및 호흡부전으로 사망하였고 3마리의 경우는 술후 4일째 혈전색전증으로 인한 급성신부전 및 호흡부전 등으로 사망하였다. 1마리에 있어서는 28일간 생존하였으며 양심실 보조장치의 구동 장치에 연결된 라인의 마모로 인해 양심실 보조장치의 작동이 정지되었으나 바로 양심실 보조장치를 제거하고 살릴 수 있었다. 모든 경우에 있어 캐놀라를 삽입하고 양심실 보조장치를 작동시키는데 큰 어려움이 없었다. 7마리 중 4마리에서 혈전이 발견되었으며 특히 판막을 연결한 부위에 혈전생성이 많았다. 그러나 캐놀라에는 혈전생성이 없었다. **결론:** 양에 있어서 좌측 개흉술 및 전복막강 공간에 양심실 보조장치를 위치시키는 이번 동물실험 모델은 체내 이식형 양심실 보조장치 개발을 위한 좋은 동물실험 모델이라고 생각된다. 또한 이동 작동기형 완전 인공심장의 혈전생성을 억제할 수 있는 방법들의 연구개발이 지속된다면 장기간의 체내 이식형 양심실 보조장치로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

- 중심 단어:**
1. 체내이식형 양심실 보조장치
 2. 이동작동기형 완전인공심장
 3. 좌측 개흉술
 4. 동물실험 모델