

인공심장판막의 개발 및 동물실험

이재영 * · 오세민 * · 한정인 * · 김명현 * · 손근용 * · 허준행 **

김형묵 *** · 이인성 *** · 김광택 *** · 김요한 *** · 임창영 *** · 손영상 ***

— Abstract —

Development and Animal Tests of Artificial Heart Valves

J.Y. Lee, ph.D.,* S.M. Oh,* J.I. Han,* M.H. Kim,* K.Y. Sohn,* J.H. Huh,** H.M. Kim M.D.,***

I.S. Lee, M.D.,*** K.T. Kim, M.D.,*** Y.H. Kim, M.D.,*** C.Y. Lim, M.D.,*** and Y.S. Sohn M.D.***

A heart supplies bloods of about 15,000 liters to each human organ in a day. A normal function of heart valves is necessary to this act of heart. The disease of heart valve develops to a narrowness of a closure, resulting in an abnormal circulation of bloods. In an attempt to eliminate the affliction of heart valves, the operation method to repair with artificial heart valves has been developed and saved numerous patients over past 30 years. This replacement operation has been performed since early 1960's in Korea, but all the artificial heart valves used are imported from abroad with very high costs until recent years.

The artificial heart valve using pyrolytic carbon has been developed at KAIST, which was proved to be stable in the mechanical performance and durability. Therefore, the in vivo performance of this valve was examined through animal tests.

The artificial heart valves used in this study are tilting disc type valves, in which the disc were made of graphite coated with pyrolytic carbon and the cages were made of titanium.

In vivo testings of these valves were performed in 12 dogs, in which right ventriculo-pulmonary arterial (Group I) or inter-aortic (Group IV) valved conduit was implanted using polytetrafluoroethylene conduits containing KAIST valve and aortic valve (Group II) or pulmonary valve (Group III) was replaced by a KAIST valve with a 21mm or 19mm tissue annulus diameter. In group I and II, pre-and post-operative transvalvular pressure gradient was measured and compared with other prosthetic valves. During post operative period laboratory examination was performed including hemoglobin, hematocrit, red cell count, white cell, lactic acid dehydrogenase and platelet. The eight surviving dogs were sacrificed and autopsy was performed at 2, 6, and 8 weeks.

본 연구는 과학기술처에서 시행한 특정연구개발 사업의 연구자금으로 이루어졌음.

* 한국과학기술원

** Korea Academy Institute of Science & Technology

** 대원강업㈜

*** 고려대학교 의과대학 흉부의과학교실

*** Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Korea University

1987년 9월 1일 접수

KAIST valve has low trans valvular gradient and relatively high orifice area. Average ventriculo-aortic peak systolic transvalvular gradient was 14 mmHg in 21 mm valve and 19 mmHg in 19 mm valve. The valve has slight intravascular hemolysis effect. Thrombogenic effect of low polishing quality and eddy currents around small orifice is high. The valve has vulnerability of disc movement.

These animal tests suggest that the improvement of the heart valve design, surface polishing state and prescription methods.

서 론

심장은 성인의 경우 하루에 약 1만 5천리터의 혈액을 인체 각 장기기관으로 박출 순환시키고 있다. 이런 심장의 박출운동을 원활하게 수행하는데 있어서 심장판막의 정상적인 개폐운동은 필수적인 것이다. 심장판막의 병변은 어떤 원인에서든 결과적으로 협착 또는 폐쇄부전으로 발전하며, 그에 따르는 합병병변때문에 혈액역학적으로 정상적인 혈액순환을 유지할 수 없게 된다.

병변이 생긴 심장질환에 대해서는 여러가지 수복수술법이 시행되어 왔으나, 궁극적으로 수복수술이 불가능할 정도의 심한 병변에 대해서는 인공판막 치환수술법이 등장하였다. 최초로 대동맥판 질환에 대해 Hufnagel¹⁾이 비정상적이기는 하지만 인공판막을 치환하여 성공한 이래 35년동안 여러가지 판막과 수술기술이 개발되어 왔다. 특히 1960년대초 Starr²⁾의 인공판막을 이용한 승모판 치환수술 성공은 그동안 수많은 심장판막 질환환자들의 생명을 구하고 정상생활이 가능하도록 하는데 대단한 공헌을 하였다. 국내에서는 1959년 이영균 등³⁾에 의해 최초로 개심수술이 시작되어 1960년대 초부터 심장판막 치환수술이 성공하기 시작했다. 최근에는 연간 1천례 이상의 판막치환 수술이 시행되고 있으며, 성공률도 95%를 상회하고 있다⁴⁾.

판막치환에 사용되는 인공판막은 과거 30여년간 구미제국을 중심으로 연구개발되어 오던 중 여러가지 결점이 보완되면서 50여종이 넘는 인공판막이 등장되었고, 그중 약 10여종이 현재까지 판막의 재료와 구조의 개선을 거쳐 임상에 사용되고 있다. 인공판막은 재료에 따라 구형판, 단판수평형, 단판경사형 또는 2침판형으로 나누며, 생체판은 생체재료에 따라 돼지판, 송아지심막판 및 경저막판 등이 현재 사용되고 있다.

그런데 최근 한국과학기술원에서는 열분해카본을 이용하여 단엽경사형 기계판(이하 "KAIST 인공심장판막"이라 부름)을 개발하였고⁶⁾, 그 기계적 성능과 내구성 등에서 안전성을 입증한 바 있다⁷⁾.

이 인공심장판막을 구성하는 주요한 재료인 열분해카본은 탄화수소를 고온에서 열분해시켜 얻어지는 탄소물질로서, 기계적 강도 및 내마모성이 크며 생체와의 적합성이 좋고 특히 항혈전성이 높은 재료이다⁸⁾. 이 열분해카본을 코팅시키는 장치로는 외국에서 개발된 fluidized bed가 주로 사용되어 왔는데, KAIST 인공심장판막은 더 경제성과 효율성이 높은 것으로 평가되는 tumbling bed 장치⁹⁾를 사용하여 제작되었다.

본 연구에서는 한국과학기술원에서 개발한 국산기계식 인공심장판막을 이용하여 동물실험을 통해 생체내의 기능과 항혈전성, 용혈현상 및 내구성 등을 조사하고 개선점을 찾기 위하여 국산잡건의 심장안에 이식하고 그 경과와 결과를 관찰하였다.

인공심장판막의 제작

생체재료로서의 열분해카본의 특성

본 연구에서 사용한 인공심장판막은 생체적합성이 뛰어난 열분해카본을 주 재료로 사용하였는데, 열분해카본을 생체재료로 이용할 수 있었던 것은 Whiffen 등¹⁰⁾의 새로운 발견 덕택이었다. 이들은 colloidal graphite(Dags)를 함유하는 페인트로 코팅된 시편을 benzalkonium chloride와 heparin으로 처리하였더니 혈액과 친화력이 있다는 것을 발견했다. 이것이 시초가 되어 열분해카본이 생체재료로 이용되게 되었다.

생체재료로서의 필수조건을 들면 다음과 같다¹¹⁾: (1) 그 재료 또는 그 재료의 변질생성물은 발암적이어서는 안되고 항원적 활동도를 변경시켜서도 안되며 결코 독성을 품어서도 안된다. (2) 그 재료는 각 부분의 응용에 필요한 기계적 성질을 갖고 있어야 하며 이러한 특성은 생체조직의 변질 또는 흡수에 의해서 변경되어서는 안된다. (3) 피와 접촉하는 응용에 대해서는 그 재료와 clotting 또는 hemolysis를 일으켜서도 안되고 clotting sequency에 포함되어 있지 않은 plasma protein을 변경시켜서도 안된다.

대개 세라믹, 금속 및 고분자물은 위의 필요조건 중 하나 또는 그 이상을 만족시켜주지 못한다. 그런데 어떤 형태의 열분해카본은 생체재료로서 상당한 가능성을 보여주고 있다.

혈액은 분자로 구성된 조직으로, 교묘히 균형져 있는 액상에 조화있게 존재하는 cellular 요소들로 형성되어 있다. 이 상태는 내적 외적 또는 외적 영향으로 진폭되어 연속적 효소반응이 야기되어 결국 응고가 일어날 수 있다. 그래서 이런 교묘한 균형을 보호하고 유지하기 위해 혈액은 혈관내에 있고 혈관은 특별한 내피세포의 단층(monolayer)으로 내부에 막을 이루고 있다. 이 내피세포막은 그 계면에서 형성된 단백질층으로 코팅되어 조화된 표면을 자연적으로 제공한다¹²⁾. 대개의 이종물질이 응고를 일으키나 Low-Temperature Isotropic 열분해카본(LTI 카본)의 경우에는 혈액과 상호 접촉할 수 있다.

열분해카본의 생체적합성을 조사하기 위해 여러종류의 in-vivo 및 in-vitro 시험이 행해졌다. 그 결과 깨끗하고 표면이 매끄러운 여러종류의 열분해카본이 우수한 항혈전성을 나타내며 피의 formed element 와도 조화되고 단백질 변질도 일으키지 않고 원형질 효소활동도 변화시키지 않으며 생물학적 분위기에 의해서도 변질되지 않는다. 표면을 연구한 결과 열분해카본의 항혈전성은 표면 topography 와 chemistry 에 의존하며, 더욱 중요한 것은 열분해카본의 항혈전성이 그 재료의 물리적 및 화학적 특성에 고유하게 존재한다는 것이 thrombogenic 한 표면이나 아니면 화학적으로 활성이 강한 물체에 결합된 heparin 과 같은 물질의 약하게 붙은 단분자층에 의존하지는 않는다는 것이다. 표면특성에 대해 Baier¹³⁾에 의하면 열분해카본을 2시간 이식시켰을 때 단백질막이 형성되었는데 이 단백질은 그 계면과 끊임없이 교환하여 자연적인 vascular lining 과 비슷한 화학적 조성을 갖는다고 생각하였다. 카본표면은 일반적으로 단백질의 매우 약한 흡착체로 추정되는데, 이것이 의미하는 것은 열분해카본 표면의 항혈전성이 단백질의 선택적 흡착에 의해서가 아니고 이 표면이 일반적으로 단백질에 양성이라는 사실의 결과라는 것이다.

또한 열분해카본은 피부나 뼈와 친화성이 좋아 인공치아(dental implant)에 응용되고 있다¹⁴⁾. 피부나 뼈에서의 외부물질과의 반응은 덮개와 같은 피막으로 이식물을 둘러싸고 이것이 주위의 조직과 물체를 분리시키게 된다. 그러나 열분해카본은 3년간 baboon 턱에 이식시켰을 때 외부물질 반응을 나타내지 않았다.

뼈와 접촉하고 하중을 지탱해야 하는 보철물, 예를 들면 인공치아, 손가락관절, 정강이뼈 등에 있어서 bio-mechanics 의 고려는 특히 중요하다¹⁵⁾. 비슷한 stiffness 를 갖는 재료로 만들어진 구조는 계면에서 최소의 응력집중으로 하중을 받게 된다. 열분해카본이 이와같은 하중을 지탱하는 보철물로 응용될 수 있는 것은 열분해카본의 Young's modulus 가 뼈와 비슷하여 modulus matching 이 이루어지면서 더우기 그 강도가 뼈보다 훨씬 크기 때문이다.

이러한 자료에 의하면 열분해카본은 좋은 생체친화력에 더하여 기타 필요한 특성들이 조합된 유일한 물질임을 나타낸다. 그러면 열분해카본을 심장판막에 응용할 경우 고려해야할 이들의 강도와 마모에 대한 저항성을 살펴보면, Kaas¹⁶⁾는 열분해카본에 대한 기계적 성질들을 광범위하게 연구하여 등방성(isotropic) 카본의 밀도 및 crystallite 크기와 연관시킨 바 있다. 그에 의하면 밀도가 높은 열분해카본에 대한 파괴강도는 70,000psi 이상으로 이것은 뼈의 3배 내지 4배에 해당한다. toughness 의 척도인 파괴에 이르기까지의 변형에너지는 밀도가 증가함에 따라 400에서 800 in./lb/in.³ 까지 증가한다. 또한 열분해카본의 강도와 경도는 실리콘을 함유시킴에 따라 증가한다는 것을 알 수 있었다¹⁷⁾. 실리콘을 적당한 수준까지 첨가하면 열분해카본의 생체친화력을 그리 떨어뜨리지 않는다는 것이 보여졌다¹⁷⁾.

설계 및 가공

본 연구에서 제작한 심장판막은 단판경사형 기계관으로서 그 구성요소는 환륜(cage)과 판침(disc)으로 나누어진다. 환륜은 심장판막을 심실의 출입구 부분의 내피에 집착시켜 주면서 판침이 원활하게 작동할 수 있도록 지지하는 역할을 하며, 판침은 혈액이 통과할 때는 열리고 그렇지 않을 때는 단혀서 혈액이 역류하지 않도록 한쪽 방향으로만 열리도록 설계된다.

그림 1은 환륜의 설계도면으로서 이것은 다시 ring 과 추축(pivot) 부분으로 나누어진다. ring 은 심장내피에 접합되는 부분이며 추축은 판침을 받쳐주며 그 동작범위를 한정하여 환륜이 열고 닫히는 각도를 조절해주는 역할을 한다.

본 연구에서는 환륜을 방전가공으로 제작하였는데, 가공순서는 먼저 봉재형의 titanium 을 필요한 치수로 절단하여 외형을 선반으로 가공하였다. 그다음 기준면을 연마한 뒤 방전가공에 들어갔는데, 방전가공방법은 평

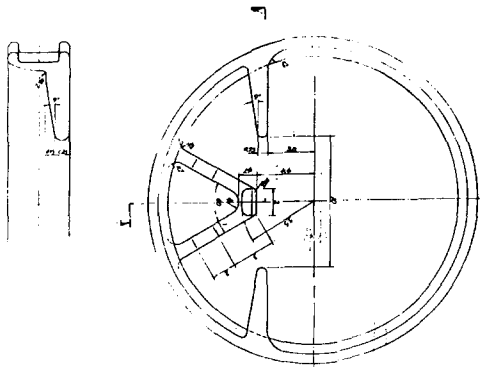
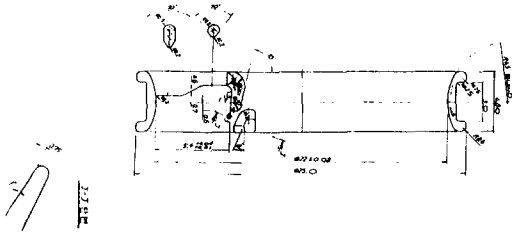


그림 1. cage의 설계도면

면도상의 형상을 wire cutting 작업으로 완성한 뒤, 방전가공전극을 이용하여 전면과 후면을 차례로 가공하였다. 마지막으로 줄과 sand paper 로 표면을 매끄럽게 만들었다.

한편 심장판막의 관점은 흑연 substrate 에 실리콘을 합금한 열분해카본을 코팅하여 사용하였는데, 그림 2 는 흑연 substrate 의 설계도면이다. 관점의 뒷면 중앙에는 관류의 추축이 걸릴 수 있게 원형의 홈을 팠으며, 관점이 완전히 열린 상태에서 관류와 관점이 이루는 각

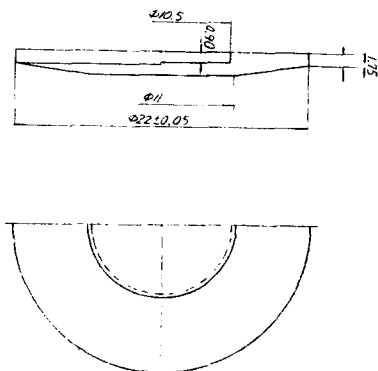


그림 2. disc의 설계도면

도는 75도가 되게 설계하여 혈액이 원활하게 통과할 수 있도록 만들었다.

관점 substrate 재료는 AIRCO SPEER EXPER 흑연을 사용하였는데 가공순서는 먼저 봉재형 흑연소재를 소형선반에서 총형 bite 를 사용하여 가공하여 가공한 뒤 표면을 연마하였다.

열분해카본의 코팅

가공이 끝난 심장판막의 관점은 그림 3과 같은 tumbling bed 에서 열분해카본을 코팅시키게 된다. 이 코팅장치에서 사용되는 흑연 반응관의 내경은 4.5 cm 반응구역의 길이는 10 cm로 만들었으며, 반응관의 가열은 25kw 용량의 유도로를 이용하였다.

가공된 흑연 판류를 반응관속에 넣고 반응관을 유도 가열로 온도를 올리면서 동시에 반응관을 직류 모터에 연결하여 회전시킨다. 온도가 일정하게 유지되면 반응관을 원하는 회전속도로 돌려 주면서, 프로판과 알콘을 flowmeter 로 그 유량을 조절하여 반응관 속으로 흘려 준다. 이때 실리콘을 합금하기 위해 알콘의 일부를 실리콘 source 인 methyltrichlorosilane 든 bubbler를 통과시켰으며, mixing 및 rubbing 효과를 주고 bed 의 표면적을 조절하기 위하여 16-24 mesh 의 sea sand 를 반응관 속에 substrate 와 같이 넣어 주었다.

증착시간을 조절하여 원하는 두께의 카본 코팅층을 얻었는데, 반응이 끝난 후 반응관의 온도를 서서히 내려서 열적 충격으로 인한 코팅층의 파손을 방지하였다.

표면연마 및 조도측정

코팅된 열분해카본의 표면은 초기에는 알루미늄아

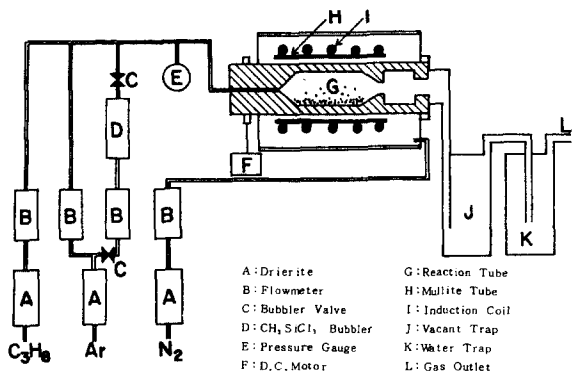


그림 3. 열분해카본 코팅장치 (tumbling bed)의 모식도

분말을 이용하여 손작업으로 연마하였으나, 동물실험 결과 혈전생성율이 높은 등 표면 거칠기가 높아서 생기는 문제점이 나타났다. 따라서 표면연마도를 더 향상시키기 위하여 그림 4와 같은 소형 고속 연마기 (YOSHIDA Co., LABO micrometer)를 사용하여 정밀연마함으로써 표면을 매끄럽게 만들고, 현미경으로 표면 porosity를 관찰함과 동시에 표면조도 및 윤곽형상 측정기(Tokyo Seimitsu Co.의 surfcom,를 이용하여 표면조도

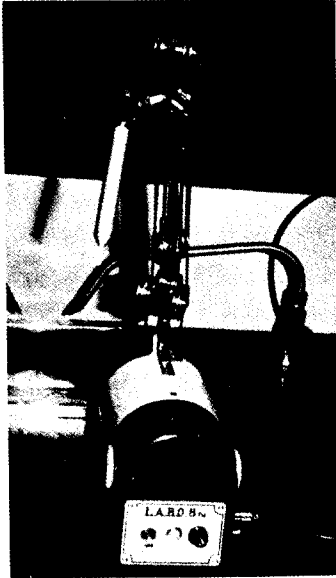


그림 4. 고속 연마 장치

Table 1. Results of surface roughness tests of heart valve discs. (μm)

Valve	Ra	RMS	Rt	Rmax	Rz	mag.
B-S	0.10	0.10	0.85	0.80	0.70	$\times 10,000$
SJM	0.0	0.0	1.0	0.8	0.5	$\times 1,000$
KAIST-1	0.0	0.0	1.0	1.0	0.8	"
KAIST-2	0.0	0.0	0.8	0.8	0.5	"
KAIST-3	0.0	0.0	0.5	0.5	0.5	"
KAIST-4	0.0	0.0	0.5	0.5	0.5	"
KAIST-5	0.05	0.05	0.75	0.70	0.55	$\times 10,000$

Legend: B-S: Bjork-Shiley, SJM: St. Jude Medical, mag: magnification

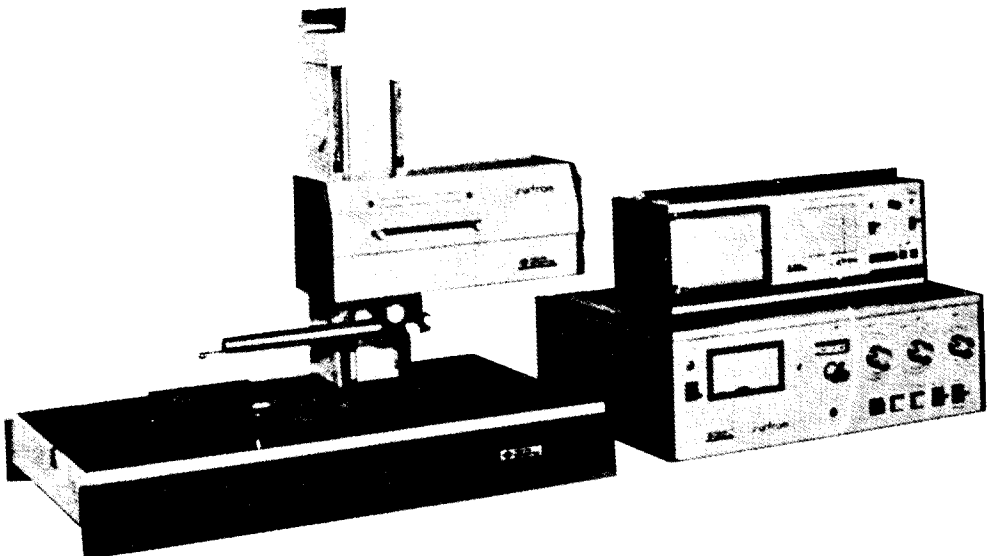
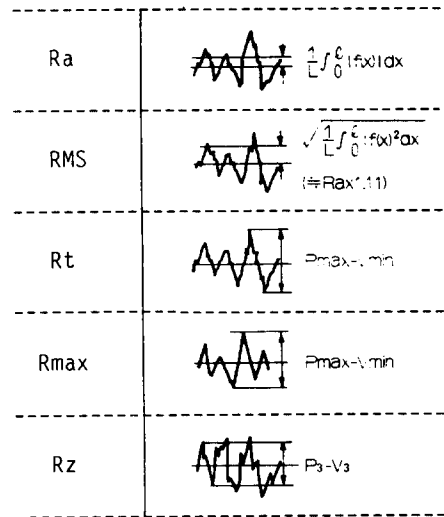


그림 5. 표면 조도 측정장치

를 정량적으로 측정하고 기존의 다른 인공판막 제품을 비교하였다 (표 1 참조).

인공심장판막의 동물실험

실험재료

실험대상은 체중 42-48 kg의 국산 잡종 도사견 12마리를 사용했다. 실험동물은 실험 1주 전에 구충제를 투여하고 최소 1주일간 고단백 사료로 사육했다. 수술에 적당한 시기를 택하여 12시간 전에 살균목욕을 시키고, 8시간 전부터 금식상태에서 항생제를 근육주사하였다.

실험동물의 마취는 ketamine 5 mg/kg를 근육주사하여 유도마취 후 기관삽입하에 인공호흡을 시키고, thiopental sodium 25mg/kg와 myoblock을 적량 정맥주사하여 마취상태를 유지했다.

수술전후와 수술도중에 심전도, 동맥압, 중심정맥압 및 체온을 계속해서 관찰하기 위해 필요한 장치를 하였고, 심전도와 동·정맥압의 측정 및 기록은 Honey Well multichannel recorder(model No. 9025 A)와 Swan-Gantz 카테타를, 그리고 직장온도는 thermometer(Mona-therm No. 6000)를 사용하여 측정치를 기록하였다.

실험에 사용된 판막의 규격은 두가지 종류(외경 17.6mm, 내경 16.2mm와 외경 15.6mm, 내경 14.2mm, 개방각도는 모두 75도)였고, 제작완성되어 실험에 사용된 판막은 모두 9개로 17.6mm형이 3개, 15.6mm형이 6개였다. 초기 인공판막 이식수술 후 실패하여 재이식에 사용된 것을 포함하여 모두 12회 판막이

Table 2. Physical parameters of KAIST heart valve prosthesis.

Valve	Cage OD (mm)	Cage ID (mm)	Disc D (mm)	Wt. (mg)	Op. A (deg.)	Tissue S (mm)
KAIST	17.6	16.2	16	1300	75	21
KAIST	15.6	14.2	14	1110	75	19

Legend: OD: Outer diameter, ID: Inner diameter, Wt: weight, S: size, Op.A: opening angle.

식수술이 시행되었다 (표 2 및 그림 6 참조).

실험방법

이식실험에 사용된 인공심장판막은 이식전 48시간동안 침전시켜 판막표면의 이물질을 제거하고, 치과용 터빈으로 증류수를 분사 세척한 후에 ethylene oxide 가스로 소독 보관하였다. 인공판막 이식실험 중 필요한 수술혈액은 별도의 채혈전에서 2~3파인트씩 채혈하여 냉장고에 보관했다가 필요량만큼 교차실험 없이 수혈 또는 체외 순환회로에 사용하였고, 출혈량에 따라 수술후에도 사용했다.

실험동물은 인공판막의 이식위치에 따라 4군으로 나누어 실험하였다. I 군은 우심실과 폐동맥 사이에 판막 부착 인조혈관을 이식했고, II 군은 개심직시하에 본래의 대동맥관을 절제후 인공판막을 치환이식했다. III 군은 개심직시하에 본래의 폐동맥관을 절제후 인공판막을 치환이식했고, IV 군에서는 흉부 대동맥에 판막부착 인조혈관을 이용해서 측단문합으로 이식했다.

I 군의 실험은 준비된 실험건을 마취 유도 후 수술대에 고정하고, 각종 모니터를 장치한 후, 흉골 정중절개

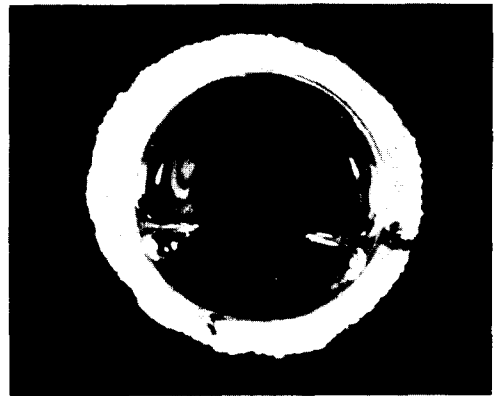


그림 6. 동물실험에 사용된 KAIST 인공심장판막 (a) 판막 유출부면 (b) 판막 유입부면

로 심장을 노출하였다. 헤파린 (3 mg/kg) 을 정맥주사 후에 폐동맥전벽을 혈관감자로 부분 차단 후 약 1.5 cm 종절개창을 만들고 미리 준비한 판막부착 인조혈관 (18 mm PTFE valved conduit x 13 cm) 을 5-0 나일론실로 연속봉합하여 축단문합하였다. 이어서 lidocain (150 mg) 을 정맥주사하여 심실세동을 예방한 다음 우심실 전벽을 혈관감자로 부분 차단 후 약 3 cm 종절개창을 만들고 판막부착 도관을 통하게 했다. I 군에는 모두 5 마리의 실험견이 포함되었다 (그림 7, 8).

II 군은 같은 마취유도 후에 흉골중정절개로 심장을 노출시키고, 헤파린 (3mg/kg) 정맥주사 후에 상행대동맥에 송혈관을, 상. 하공정맥에 탈혈관을 삽입후 polystan VT 5000 인공폐, COBE 인공폐를 통해 Polystan Roller Pump 를 이용하여 체외순환을 실시했다. 체외 순환후 직장온도 섭씨 32 도에서 대동맥을 차단하고 대동맥 근부에 S자 종절개를 가하여 대동맥관을 노출시킨 후 대동맥 판류를 절제하고 국산인공판막을 치

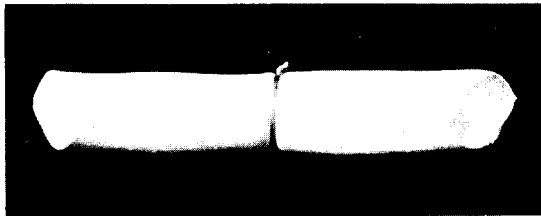


그림 7. KAIST 인공심장판막이 부착된 인조혈관 (polytetrafluoroethylene conduit)

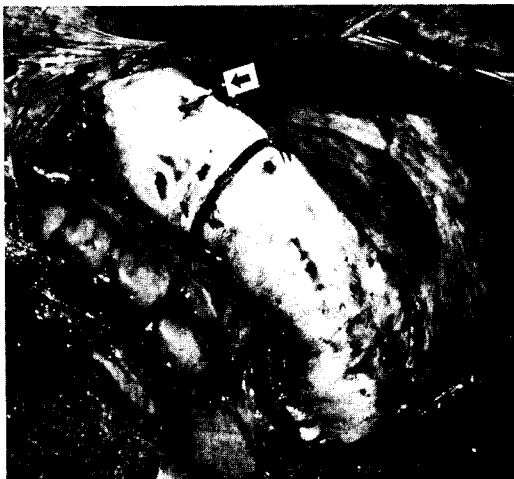


그림 8. 제 1 군의 수술 : Valved conduit 를 이용한 우심실-폐동맥 우회로 조성수술, 폐동맥문합부 (화살표)

환 이식하였다. 수술 중 심근 보호는 섭씨 4도로 냉각된 St. Thomas 심근 보호액을 체중에 따라 10 mg/kg 으로 급속주입하고 심낭내 냉각수를 관류시켜 심근온도를 섭씨 5 ~ 15도로 유지했다. 수술 당시 실험견의 평균 직장온도는 섭씨 28 도였고, 수술시 대동맥 차단시간은 평균 58 분이였다. (그림 9).



그림 9. 제 2 군의 수술 : 대동맥판막치환수술, 대동맥관에 부착된 KAIST 인공심장판막 (화살표)

II에서는 모두 5 마리의 실험견이 포함되었다.

III 군은 II 군과 같은 수술방법으로 체외순환 심정지하에 폐동맥관을 절제하고 폐동맥관류에 인공심장판막을 치환 이식하였다. 실험견은 1 마리에에서만 시행되었고, 판막의 개방각도가 판첨운동에 방해 를 받아 제 기능을 발휘할 수 없는 것을 확인하고 추가실험은 중지했다 (그림 10).

IV 군은 좌측 제 5 번 늑골절제후 개흉했다. 좌측 쇄골하 동맥기시부와 횡경막 직상부의 흉부하행 대동맥을 박리노출 후에 헤파린 처치를 한 직경 6 mm의 카뉴타를 사용해서 일시적으로 대동맥 혈류를 우회시킨 다음 필요한 부분만큼의 대동맥을 차단했다. 차단된 대동맥 측면을 종절개한 다음 미리 준비한 인공판막 부착 인조혈관을 상하 모두 축단문합하여 우회로를 만들고 일시적인 우회로는 결찰 봉합 후 제거했고, 우회부 하행대동맥도 결찰하여 하지 혈행은 인조혈관을 통하도록 하였다 (그림 11).

이상 각군은 모두 수술 후 최소한 5 일간 염증예방



그림 10. 제 3군의 수술 : 폐동맥관 치환수술, 폐동맥관류에 봉착중인 KAIST 인공심장판막(화살표)



그림 11. 제 4군의 수술 : Valved conduit 를 이용한 흉부 대동맥간 우회로 조성수술, 일시적 bypass 에 사용한 heparin coated tube(화살표).

을 위한 항생제 투여와 판막의 혈전형성을 예방하기 위한 항혈소판제 ticlid 250 mg씩 매일 복용시켰고, 회복된 실험견은 5일 후 사육장으로 보내어 정상식사와 항혈소판제 투여를 계속했다(그림 12).



그림 12. 실험동물에 대한 판막 치환수술 후 집중치료 사진

관찰 및 결과

KAIST 인공심장판막의 생체실험결과는 수술직후 사망한 각 군의 1마리, 모두 4마리를 제외한 8마리의 실험견에서 관찰하였다. 실험견에 실시한 수술과 수술 후 결과에 대해서 표 3에 요약하였다.

실험성적은 세 종류의 검사로 판막성능을 관찰하였다. 혈액학적 기능의 측정은 판막이식 완료 후 실험견의 혈액학적 상태가 안정된 상태의 수술시야에서 판막을 중심으로 심실과 혈관에서 안정된 10회의 박동에서 측정된 혈압의 평균을 구하여 비교했다. 수술직후 Swan-Ganz 카테터를 이용 심박출량을 측정하였다. 판막치환 수술 후 측정된 혈액학적 결과는 제 1군과 제 2군의 각 4마리에서 관찰되었고 표 4와 표 5에 요약하였다.

제 1군에서 판막을 경유하는 우심실과 폐동맥 사이의 판막전후 최고수축기 혈압차는 판막류 21 mm, cage 내경 16.2 mm 판에서 5 mmHg 이고 판막류 19mm, 내경

Table 3. Results of surgery and sacrifice schedule of 12 animals

Group	Operation Procedure	Number of dogs	Number of dogs	Post Operation			Death
				2wks	4wks	6wks	
I	Valved conduit	5	1	—	2	1	1
II	AVR	5	1	1	—	2	1
III	PVR	1	1	—	—	—	—
IV	Descending Ao.	1	1	—	—	—	—

Table 4. Hemodynamic data in dogs having valved conduits from Rt. ventricle to pulmonary artery (Pr. mmHg).

Dog	Valve size (mm)	Pre-operative		Post-operative	
		PV Pr.	PA Pr.	PV Pr.	PA Pr.
1	21	—	—	30/0	25/11
2	19	15/0	15/9	35/0	21/10
3	19	—	—	25/0	12/7
4	19	17/0	17/13	30/0	15/9

Legend: RV Pr.: Right ventricle pressure, PA Pr.: Pulmonary artery pressure (mmHg).

Table 5. Hemodynamic data in dogs having aortic valve replacement with the KAIST valve prosthesis.

Dog	Valve size (mm)	Pre-operative		Post-operative	
		LV Pr.	Ao Pr.	LV Pr.	Ao Pr.
1	21	170/0	170/110	118/0	102/66
2	21	160/0	160/116	110/0	98/50
3	19	183/0	180/125	130/0	112/73
4	19	192/0	190/125	140/0	120/80

Legend: LV Pr.: Left ventricle pressure, Ao Pr.: Aortic pressure (mmHg)

14.2 mm 판에서 13 mm Hg 였다 (표 4 참조).

제 2 군에서 판막을 경유하는 좌심실과 대동맥 사이의 판막전후 최고수축기 혈압차는 cage 내경 16.2 mm 판에서 14 ± 2 mmHg, 14.2 mm 판에서 20 mmHg 였다. 제 1 군과 제 2 군에서 모두 수술 전에 비하여 판막전후 수축기 혈압의 변화가 있다 (표 5 참조).

판막치환 후의 용혈현상의 측정은 수술전과 수술후 2 주, 6 주, 8 주에 각각 정맥혈에서 혈색소, 헤마토크리스, 적혈구 수, lactic acid dehydrogenase(LDH), 혈소판, 백혈구를 측정하여 관찰했다. 제 1 군과 제 2 군의 8 마리에서 사육기간 중 검사한 소견을 표 6에 요약하였다.

혈색소, 적혈구수의 변화는 없으며, 수술 6 주에 백혈구수의 증가와 LDH치의 증가가 있었다. 혈소판의 검사소견은 정상범위에 속했다. 심장판막이식수술 후 판막의 혈전생성 (thrombogenicity)에 대한 관찰결과는 다음과 같다 (표 3 참조).

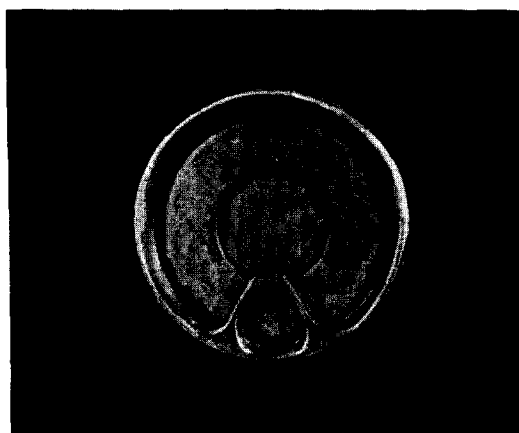
제 1 군의 실험견 5 마리 중 1 마리는 수술중 폐동맥 파열로 출혈 사망하여 4 마리에서 사육관찰하였다. 2 마리에서 수술 3 일까지 심실성 기외수축과 빈맥이 말

생하여 lidocaine 주사하였고, 수술 4 주 후에 심한 쇠약과 호흡부전의 소견을 보이며 사망하였다. 1 마리에서 하지정맥 카테타 부위의 근육염이 발생하였고, 6 주째 사망하였다. 사육관찰 중 4 주, 6 주에 사망한 3 마리의 실험견에서 부검소견상 모두 양측 흉막강에 다량의 늑막삼출 및 무기폐소견이 나타났고, 적출심장에서 valved conduit 를 종질개한 결과 인공판막의 양측면과 인조혈관의 내강이 기질화된 혈전으로 폐쇄되어 있었다. 양측폐에서 다발성 혈전전색이 관찰되었으며 사망원인은 판막혈전에 의한 심기능부전으로 규명되었다. 제 1 군 중 수술 후 8 주에 해파린과 ketamine 주사 후 도달한 실험견에서 사망즉시 부검하여 심장, 폐, 간장, 신장을 적출하여 판막과 장기의 혈전전색을 육안관찰 후 현미경 시야에서 본 결과, 적출한 판막의 disc 의 작동이 원활하였으며, 판막의 표면은 얇은 단백피막으로 싸여 있었고, 인조혈관 내피조직의 판막류 침범은 없었다(그림 13). 판막혈전소견으로 판막의 심실향한면의 판류와 폐동맥 방향의 유출부 추축(out flow pivot)의 삼각형구조 주위에 혈전이 있었다(그림 14). 폐에는 부분적 무기폐와 소량의 흉강삼출이 있었고 폐실질에서 다발성 혈전전색이 있었다(그림 15).

제 2 군의 실험견에서 판막치환수술 후 출혈사망한 1 마리를 제외한 4 마리에서 관찰하였다. 나머지 4 마리 중 1 마리는 수술직후 좌측 편마비소견을 보이며 수술 3 일째 호흡부전으로 사망하였으며 부검결과 판막기능은 원활히 작동하였고, 혈전전색의 소견은 장기에서 볼 수 없었다. 사망원인은 수술중 공기색전과 양측성 기흉으로 추정되었다. 수술후 사육중 6 주에 심한 비루와 쇠약으로 virus 감염의 소견을 보여 도살부검한 2 마리와 8 주에 부검한 1 마리에서 치환된 대동맥판막은 대동맥류에 잘 부착되어 있었고, 판막 disc 의 움직임이 원활하였다. 판막점의 표면에 반투명한 지질이 얇게 덮혀 있었고, 판막의 소공구 (small orifice) 주위에서 유출부 추축을 중심으로 소량의 혈전이 2 예에서 관찰되었다(그림 16 와 17). 말초장기의 육안관찰상 혈전전색의 소견은 없었다.

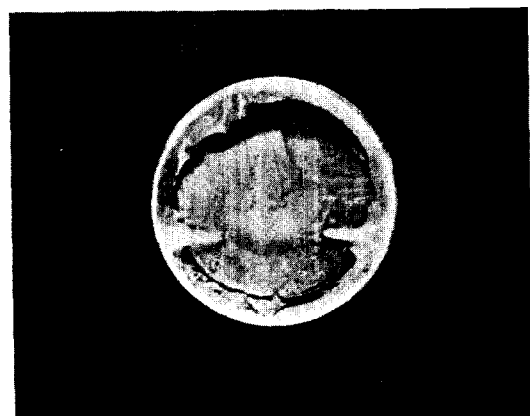
제 3 군의 실험견 1 마리에서 수술후 2 일에 급사하였다. 폐동맥관 위치에 치환된 판막 disc 의 유출부(out flow)가 열리는 큰 부분 (large hole side)이 폐동맥 전면에 고정되어 닫히지 못하는 소견을 관찰하였다.

제 4 군의 수술에서 대동맥파열에 의한 출혈사망하였는 바 결과 관찰에서 제외하였다.



A : 판막유입부면 : 단백질막이 얇은 판막륜과 판침 B : 판막유출부면 : 소공구부위 판륜의 혈전 (화살표)

그림 13. Valved conduit 를 이용한 우심실-폐동맥 우회로 조성수술 8주에 부검한 실험견에서 본 KAIST 인공판 (후기 표면연마 방법 개선후)



A : 판막유입부면 : 판막륜 및 판침의 혈전 (화살표) B : 판막유출부면 : 판막소공구주위의 혈전 (화살표)

그림 14. Valved conduit 를 이용한 우심실-폐동맥 우회로 조성수술후 4주에 부검한 실험견에서 본 KAIST 인공판 (초기 표면연마 방법 개선전)

Table 6. Laboratory results in dogs having valve replacement with the KAIST heart valve prosthesis.

Parameter	Pre-operation (8)	Post-operation		
		2 wks (6)	6 wks (5)	8 wks (2)
Hemoglobin (mg%)	13.3±1.7	12.4±2.6	14.0±2.2	13.4±1.6
Hematocrit (%)	40±3.0	37±3	41±4	38±6
Red cell count (×10)	4.42±1.2	4.36±0.9	4.52±0.7	4.45±0.8
White Cell (×10)	12.5±2	9.3±1.2	18.3±1.5	9.7±0.9
LDH (u/ml)	258±14	—	455±12	327±25
Platelets	438,000	—	224,000	347,000

Legend: (): Number of sample, LDH: Lactic acid dehydrogenase.

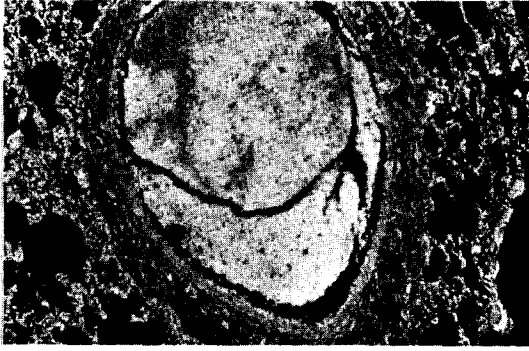
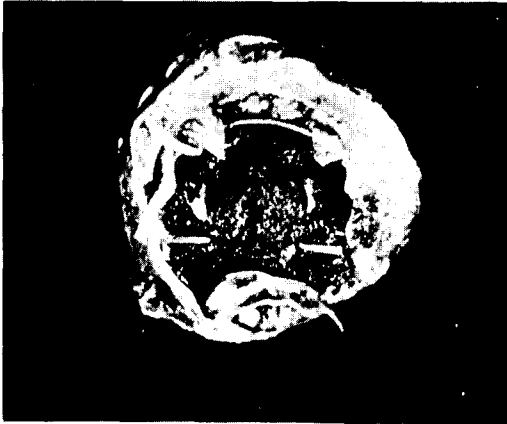


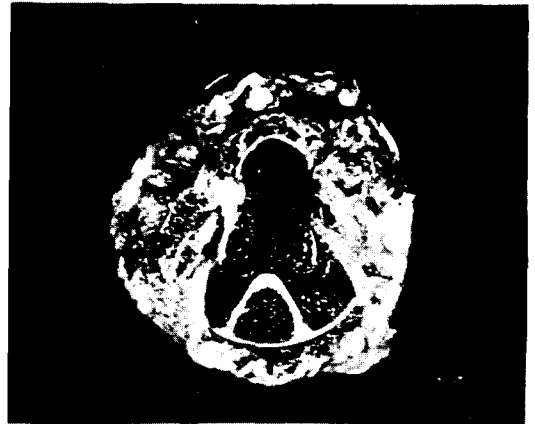
그림 15. 우심실-폐동맥 우회로 조성수술 후 4주에 부검한 실험견의 폐에 발생한 말초혈전전색의 현미경사진

고 찰

새로운 인공심장판막의 제작과 임상실용화를 위한 과정으로서 인공심장판막의 기계적 성능검사와 생체동물 실험을 시행하여, 문제점을 발견 보완하고 개선하여 개발한 판막의 안정성과 효율성을 입증하는 것은 필수적인 일이다. 인공심장판막 치환후 병발증으로 문제되고 있는 판막을 경유하는 판막전후 혈압차 (trans-valvular pressure gradients), 판막의 마모 및 변성, 혈전전색 현상, 용혈현상, 감염증, 혈액항응고제 사용에 따르는 합병증들을 관찰성적 비교함으로써 인공심장판막의 성능평가 및 판막선택의 중요한 척도로 이용할 수 있다.



A : 판막유입부 : 소공구 및 추축주위의 판막혈전

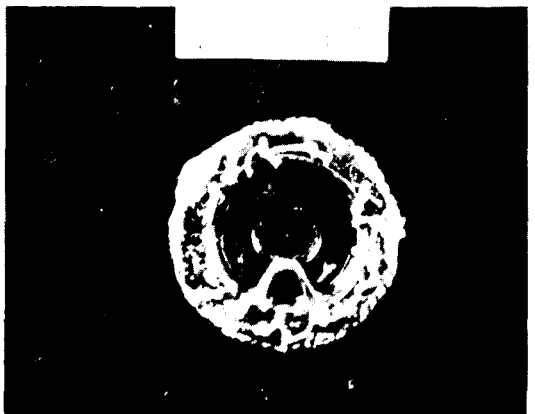


B : 판막유출부 : 소공구와 유출부추축의 판막혈전

그림 16. 대동맥판 치환 후 6주에 부검한 실험견에서 본 KAIST 인공판(초기 표면연마 방법 개선전)



A : 판막유입부 : 판막혈전 소견이 없다.



B : 판막유출부 : 소공구와 유출부추축주위의 판막혈전

그림 17. 대동맥판 치환후 4주에 부검한 실험견에서 본 KAIST 인공판(후기 표면연마 방법 개선 후)

본 동물실험을 실시하여 비교적 단기간의 결과 관찰로 KAIST 인공심장판막의 성능을 평가하고 개선점을 찾고자 상기 문제점 중에서 특히 중요한 판막의 혈액학적 기능과 판막치환 후 급혈 및 혈전전색현상을 관찰하였다.

인공심장판막의 혈액학적 성능을 측정하는 방법으로는 판막구조의 물리적 계측치 측정과 실험실 성능검사로 판막의 유효판구면적 (effective orifice area), 판막전후압력차, 판막을 통한 혈액역류량 등을 측정하는 실험실 검사 (in vitro test)가 있고, 생체내에서 행하는 판막의 혈액학적 기능검사가 있다^{18,19)}. 인공판막의 정확한 혈액학적 성능평가 및 다른 판막과의 비교치를 구하는 데는 상술한 3가지 방법이 주로 사용된다. 본 실험에서 측정된 판막치환전 계측치는 두 종류 중 큰 것의 판륜내경이 16.2 mm, disc 직경 16 mm이며, 작은 것은 내경 14.2 mm, disc 직경 14 mm였다. 판막부착된 부착상태에서 tissue 직경이 각각 21 mm와 19 mm 인 인공판막에 대해 표 7에 비교한 바와 같이 KAIST 인공심장판막은 유효판구면이 단판경사형 (tilting disc) 구조인 Bjork-Shiley (B-S) 판에 비하여 넓으며 2침 판형 (bi-leaflet) 판막구조인 St. Jude Medical (SJM) 판이나 조직판인 Carpentier-Edward (C-E) 판보다 좁았다 (표 7 참조).

판막조직총면적에 대한 판막공구면적의 비율 (O/A) 값 비교에서 21 mm, 19 mm 모두 Bjork-Shiley 판보다 큰 값을 보이거나 SJM 판이나 C-E 판보다는 작은 O/A 값을 보였다. 실험실의 체외혈액학적 성능시험은 생체내

Table 7. Comparison of physical parameters of various prosthetic heart valves

Valve	Size (mm)	Annulus area (cm ²)	Orifice dia. (mm)	Orifice area (cm ²)	O/A area
KAIST	19	2.83	14.2	1.58	0.56
B-S	19	2.83	14.0	1.54	0.54
SJM	19	2.83	14.9	1.74	0.62
C-E	19	2.83	18.0	1.84	0.65
KAIST	21	3.46	16.2	2.06	0.59
B-S	21	3.46	16.0	2.01	0.58
SJM	21	3.46	16.7	2.19	0.63
C-E	21	3.46	20.0	2.65	0.77

Legend: B-S: Bjork-Shiley, SJM: St. Jude Medical, C-E: Carpentier-Edwards, O/A: Orifice area/Annulus area.

생리적 조건하의 성능과 많은 차이가 있으나, 인공판막에 의해 발생하는 혈류의 형태 관찰과 동일조건에서 다른 판막의 성능과 비교할 수 있는 측면에서 유용한 방법이다. 정역학적 유출 (static flow) 조건에서 판막경유 압력차를 측정하는 방법과 파동복제기 (pulse duplicator)를 이용하여 일정박출량의 파동조건에서 판막의 효용판구면적, 단위시간당 유출량의 측정이 가능하므로, 본판막에 대하여 두가지 방법을 이용한 판막주위혈류의 관찰과 성능검사가 필요하다¹⁸⁾. 생체이식후 인공판막에 대한 혈액학적 기능의 비교 평가는 환자조건 및 측정조건의 차이로 정확한 비교가 곤란하다. 최근 임상에 이용되는 판막에서 혈액학적인 성능의 관심은 주로 판막조직직경 19mm, 21 mm 크기의 판막에 주어지고 있다. 본실험에서 제 2군의 좌심실 대동맥의 판전후 최고 수축기 혈압의 차이는 21 mm 판이 19 mmHg, 19 mm 판에서 14.2 mmHg로 표 8에 비교한 바와 같이 ball valve 형태인 Starr-Edwards 판에 비하여 우수한 성능을 보이고 SJM 판에 비하여 높은 압력차가 있었다^{20,21,22)} (표 8 참조).

Table 8. Comparison of average ventriculo-aortic peak systolic pressure gradients (mmHg).

Valve	Annulus dia. of aortic valve prosthesis	
	19 mm	21 mm
KAIST	19	14
B-S	16	—
SJM	7.2	5.8
S-E	29	18

Legend: S-E: Starr-Edwards valve.

제 1군의 valved conduit를 사용한 개에서 우심실의 적은 혈류에 비하여 높은 혈압차가 관찰되었는 바 이는 인조혈관에 의한 혈류장애로 보인다. KAIST 인공심장판막과 같은 크기의 SJM 판이나 Bjork-Shiley 판보다 약간 높은 압력차를 보이는 것은 판막이 열린 상태에서 소공구 (small orifice)와 유출구지시대 (out flow pivot)에 발생하는 와류와 혈류장애로 설명되거나 체외 실험을 이용한 규명이 필요할 것으로 본다.

판막치환수술후의 만성적인 용혈성 빈혈은 판막치환의 중요합병증으로 문제되었으나 최근 사용되고 있는 판막에서는 낮은 발생율을 보인다. 용혈현상의 발생기전과 용혈의 정도에 영향을 미치는 인자로서 인공판막의 재

료, 판막판구와 판막주위 (peri-valve)에 생기는 혈액의 와류, 역류 및 압력차가 밝혀졌으며^{23,24)} 이것은 Starr-Edwards 판의 높은 용혈발생과 대동맥판 치환에 있어서 주로 심한 용혈현상이 생기는 것으로 설명된다²⁵⁾. 판막치환후 용혈정도의 측정은 수술전 기준치 또는 정상군의 측정치와 비교하거나 장기추적관찰기간의 혈액검사소견의 변화로 판단한다. 보통 이용하는 방법으로 말초혈액의 혈색소, 적혈구수, 망상세포, free plasma Hb, 혈소판, 혈청 lactic dehydrogenase, haptoglobin 등을 측정하고 있으나, 이들 검사의 특이성이 낮고 정상치의 범위가 넓은 이유로 임상적으로 심한 용혈상태에서 유용하게 사용된다. Cr-51 [2] 의 동위원소를 이용한 적혈구 생존시간의 측정이 정확한 용혈측정 방법이나, 시간과 비용상 어려움이 많아 임상에 쓰이지 않고 있다²⁵⁾.

본 실험에서 잠건의 판막이식후 용혈현상의 관찰은 제 1군과 제 2군에서 적혈구의 변화는 의미있는 용혈현상을 나타내지는 않으며 lactic dehydrogenase의 증가를 보였다. 이는 수술후 초기 관찰로 판막륜 주위의 내피형성 (endothelization)이 충분히 일어나지 못한 것으로 설명되므로 장기적인 관찰에서 본 판막의 용혈에 관한 안정도는 기대되며, 판막내륜과 disc 사이의 간격 적정치를 측정하여 용혈방지의 최적조건을 얻을 수 있다.

판막치환후 혈전전색의 합병증은 현재 기계판막 (mechanical valve) 이 갖는 가장 중요한 개선과제이다.

판막개발초기의 Starr-Edwards 판 사용환자에게 10년간 80%의 높은 혈전전색 발생율을 보였으나, 판막재료와 구조의 개선 및 혈액항응고제 사용으로 최근성적은 2~4%/환자/년의 발생율로 우수한 항혈전성이 기계판에서 보고되고 있다²⁵⁾. 또 열분해카본을 재료로 사용한 SJM판 이식환자에서 1%의 혈전전색이 보고된 바 있다²⁶⁾. 혈전전색의 발생기전이 확실히 규명되지는 않았으나, 정상혈류내에서 인공물질과 혈관 심내막의 손상으로 인한 혈전유발 효과로 판막표면이나 혈관벽에 혈소판의 부착과 응피반응이 일어난다. 이에 따른 혈액응고기전의 활성화로 thrombin과 fibrin으로 형성되는 혈전이 생긴다^{27,28,29)}. 혈전전색발생에 관여하는 중요인자를 환자의 질환 및 심장상태로 인한 환자요소와 판막자체 요소들로 대별할 수 있다. 판막자체의 혈전전색 유발요소는 판막의 재료와 구조의 특성이자. 구형판 (caged ball) 판막에 비하여 단판경사형 (tilting disc) 판에서 발생하는 중심혈류 (central flow)는 판막유출부에 와류발생을 감소시켜 혈액의 fibrin과 thrombin

에 의한 혈전위험으로 Borst는 구형판 (caged ball)과 단판경사형 (tilting disc) 판에서 같은 빈도의 혈전전색 발생을 보고하였다³²⁾. 그밖에 판막재료 표면의 전기적 성질로서 양극 (positive charge)의 높은 혈전생성 효과에 반하여 음극표면전류 (negative charge)가 항혈전성이 우수하며, 판막제작시 판막의 연마도 (polishing)와 수술시 판막표면의 이물질부착이 혈전을 유발하는 요소로 알려져 있다³³⁾. 본 실험에서 우심실과 폐동맥 사이에 valve conduit를 이식하고 항혈소판제제 (ticlopidine) 투여한 제 1군에서 높은 혈전전색이 심하게 나타났다. 이 소견은 Boncheck³⁴⁾가 지적한 바 같이 개의 생물학적 특징인 높은 혈전성과 Braunwald³⁵⁾가 보고한 우심실의 낮은 혈압과 혈류의 저류가 혈전발생의 생체유발요소로 지적되며 초기에 심한 판막의 표면연마도 상태가 거친것과 인조혈관의 사용이 판막요소로 작용하여 혈전발생을 유발시킨 것으로 추정된다. 제 2군의 대동맥치환 실험에서 적출한 판막의 소공주위에 혈전생성이 관찰되었다. 이것은 본판막의 구조에서 유입구에 위치한 2개의 추축 (pivot)과 1개의 유출구에 위치한 추축의 삼각구조가 혈류의 장애와 와류를 생성하고 혈전성을 유발시킨다고 본다. Debakey가 보고한 것과 같은 열분해카본의 내피와의 과잉성장을 막는 성질을 판막주위 내피형성에서 관찰할 수 있었다³⁶⁾.

기계판막의 단점으로 지적되는 판막기능의 부전은 단판경사형 (tilting disc) 판에서 판첩 (disc)과 판막륜 (cage) 사이의 틈에 혈전, 수술봉합사, 심장조직 등이 끼어서 급작히 판막이 막히는 것으로 단판경사형 구조판막의 위험으로 알려져 있다. 본 실험의 폐동맥치환전에서 관찰한 판막부전현상은 상기원인과 발생기전은 다르나 이 구조가 갖는 일종의 기계적 취약성 (vulnerability)이다.

성인의 평균 심박수를 분당 72회로 정하고 계산하면, 1년에 약 3천 7백만 회의 판막개폐운동이 생긴다. 판막재료로 열분해카본의 내구성인 Clark의 판막내구성 검사에서 밝혀진 바와 같이 매우 우수하다³³⁾. 이미 시행한 성능검사에서도 본 판막은 1000만회의 내구성 검사에 우수한 성적을 보였다.

앞에서도 지적하였듯이 인공심장판막의 안전한 임상 이용을 위해서는 환자 또는 수술에 의한 요소 외에도 판막 자체의 요소, 즉 판막의 재료와 구조의 문제점을 개선해 나가야 한다. 특히 본 동물실험의 결과 혈전전색의 발생에 관여하는 요인으로 판막표면의 연마도 문제와 판막구조에 있어 판륜에 부착된 추축 (pivot)에 의

한 혈류장애 및 외류형성이 지적되었다.

표면연마도 문제는 본 연구에서 후기에 사용한 판막의 연마도를 높임으로써 개선되었다고 보여진다. 한편 판막구조에 있어 판륜에 부착된 추축에 의한 장애요인을 없애기위해, 판륜의 안쪽에 홈을 파고 판첨에는 가장자리 양쪽에 돌기를 만들어서 서로 맞물리게 조립하면 추축에 의한 혈류장애 현상을 방지할 수 있으리라 생각된다. 이와함께 단판형 (single disc) 구조를 2침판형 (bi-leaflet) 또는 3침판형 (tri-leaflet) 구조로 바꾸게 되면 혈액학적으로 볼 때 더 안정된 혈류를 얻을 수 있을 뿐 아니라 어떤 요인에 의해 갑자기 하나의 판첨에 장애가 와서 작동하지 못한다고 하더라도 나머지의 판첨이 그 기능을 임시로 대처해 줄 수 있으므로 단침판형에 비해 더욱 높은 안전성을 기대할 수 있다. 또한 판륜의 재료를 titanium에서 항혈전성이 더 높은 열분해카본으로 대체할 경우 혈전전색 현상을 더 감소시킬 수 있으리라고 생각된다.

인공심장판막의 최초 실험적 시초에서부터 현재의 안전한 임상이용에 이르기까지의 역사를 볼 때, 인공심장판막의 재료 및 구조개선에 대한 공학자와 기술진의 공헌한 바는 매우 크다. 앞으로도 항혈전성, 혈액학적이능, 항용혈성, 내구성의 측면에서 보다 이상적인 판막의 개발 및 개선을 목적으로 꾸준한 실험 및 연구를 진행시켜야 할 것이다.

결 론

1. KAIST 인공심장판막 조직직경 21mm(외경17.6, 내경 16.2) 와 조직직경 19mm(외경 15.6,내경 14.2) 판막은 다른 기존 단판경사형 기계판보다 넓은 판구면적을 보였다.
2. 판막전후 최고 수축기혈압차는 21 mm판에서 14.2 mmHg, 19mm 판에서 19.0mmHg 로 우수한 혈액학적 기능이 증명되었다.
3. 용혈현상의 측정검사 결과, 임상적으로 의미 있는 용혈현상은 없었으며, 혈액고형성분에 대해 안전성을 나타냈다.
4. 판막에 생성된 혈전전색현상은 주로 판륜의 추축 주위와 소공구 부근에서 높은 혈전성을 보였다.
5. 판막면의 연마방법 개선으로 초기에 제작한 판막보다 후기에 제작한 판막에서 혈전생성율이 줄었다.
6. 폐동맥판 치환 실험건에서 기계적인 판막기능 부진

이 발견되었다.

7. 본 동물실험의 결과 판막구조의 개선, 판막면의 연마방법개선 및 항응고제 투여방법의 개량 등이 앞으로 개선되어야 할 것으로 판단되었다.

REFERENCES

1. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, et al.: *Surgical correction of aortic insufficiency. Surgery* 35:673-683, 1954
2. Starr A, Edwards ML: *Mitral replacement clinical experience with a ball-valve prosthesis. Ann Surg* 154:726-740, 1961
3. 이영균 등 : 인공심폐에 관한 연구, 한국의학 3 : 1794, 1960.
4. 김형목 등 : 한국의 심장혈관 수술현황, 대한흉부외과학회지 18:371, 1985.
5. 김형목 등 : 생체판의 제작 및 실험, 대한흉부외과학회지 12:383, 1979.
6. 이재영 등 : 열분해카본 증착공정을 이용한 심장밸브 및 dental implant 시제품 개발. 대원강업, 과학기술처, 1985.
7. 이재영 등 : 실리콘을 합금시킨 열분해카본을 이용하여 제작된 심장밸브 및 dental implant 시제품 개발. 대원강업, 과학기술처, 1986.
8. Bokros JC: *Carbon biomedical devices, Carbon* 15:355, 1977
9. Lee JY et al: *A study of the properties of pyrolytic carbons deposited from propane in a tumbling and stationary bed between 900 and 1230 C, Carbon* 21:523, 1983
10. Whiffen JD et al: *Surgery* 56:404, 1964
11. Bokros JC, Akins RJ: *Proc 4th Buhl Conf Materials, Carnegie Press, Pittsburgh, 1971, p. 243*
12. Baier RE: *Ann NY Acad Sci* 283:17, 1987
13. Baier RE et al: *Trans Am Soc Art Int Org* 16:50, 1970.
14. Markle DH et al: *Biomat Med Dev Art Org* 3:97, 1975
15. Paul JP et al: *Biomechanics Its Foundation and Objectives (Ed. Fung YC et al) ch.20, Prentice-Hall, Englewood, New Jersey, 1972*
16. Kaae JL: *J Nucl Mater* 38:42, 1971
17. Bokros JC et al: *Chemistry and Physics of Carbon (Ed. Walker PL Jr.) vol. 9, p. 103, Marcel Dekker, New York, 1972*
18. Gabbay S, McQueen DM, Yellin EL, et al.: *In vitro hydrodynamic comparison of mitral prostheses at high flow rates, J Thorac Cardiovasc Surg* 76:771, 1978
19. Wright JT, Temple LJ: *An improved method for determin-*

- ing the flow characteristics of prosthetic mitral heart valves, *Thorax* 26:81, 1971
20. Schaff HV, Borkon AM, Hughes, et al.: *Clinical and hemodynamic evaluation of the 19mm Bjork-Shiley aortic valve prosthesis*, *Ann Thorac Surg* 32:50, 1981.
 21. Gray RJ: *Hemodynamic function of St. Jude aortic valves: Comparison with a porcine and Bjork-Shiley prostheses*. in: De Bakey ME (ed) *Advances in Cardiac Valves*, Yorke Medical Books, New York, p. 247
 22. Pelletier C, Chaitman BR, Baillet R, et al: *Clinical and hemodynamic results with Carpentier-Edwards porcine bioprosthesis*, *Ann Thorac Surg* 34:612, 1982
 23. Crexells C, Aerichide N, Bonny Y, et al: *Factors influencing hemolysis in valve prostheses*, *Am Heart J* 84:161, 1972
 24. Kastor JA, Akbarian M, Buckley MJ, et al: *Paravalvular leaks and hemolytic anemia following insertion of Starr-Edwards aortic and mitral valves*, *J Thorac Cardiovasc Surg* 56:279, 1968
 25. Brodeur MTH, Sutherland DW, Koler RD, et al: *Red blood cell survival in patients with aortic valvular disease and ballvalve prosthesis*, *Circulation* 32:570, 1965
 26. Edmunds LH: *Thromboembolic complications of current cardiac valvular prostheses*, *Ann Thorac Surg* 34:96, 1982
 27. 김형묵 등 : 심장판막증의 외과적 치료, *대한흉부외과학회지* 18:446, 1985.
 28. Deykin D: *Thrombogenesis*, *New Eng J Med* 276:622, 1967
 29. Fuster V, Chesebro JH: *Current concepts of thrombogenesis. Role of platelets*, *Mayo Clin Proc* 56:102, 1981
 30. Dutton RC, Edmunds LH, Hutchinson JC, et al: *Platelet aggregate emboli produced in patients during cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenators and blood filters*, *J Thorac Cardiovasc Surg* 67:258, 1974
 31. Bjork VO, Henze A: *Ten years experience with the Bjork-Shiley tilting disc valve*, *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:331, 1979
 32. Borst HG, Papagiannakis N, Beddermann C: *Cardiac valve replacement problems solved and unsolved*, *J Thorac Cardiovasc Surg* 27:76, 1979
 33. Clark RE, Swanson WM, Kardos JL, et al: *Durability of prosthetic heart valves*, *Ann Thor Surg* 26:323, 1978
 34. Bonchek LI, Tatoes CJ, Braunwald NS: *Experimental cardiac surgery in the calf. Techniques of anesthesia and operation*, *Ann Thor Surg* 3:211, 1967
 35. Braunwald NS, Reis RL, Pierce GE: *Relation of pore size to tissue ingrowth in prosthetic heart valves: An experimental study*, *Surg.* 57:741, 1965
 36. DeBakey ME: *Discussion*. In Braunwald NS, et al, *New developments in the design of fabric covered prosthetic heart valves*. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 62:673, 1971