

## 인공심장판막의 개발과 동물실험\*

—인공심장판막의 2차 동물실험—

김형묵\*\* · 김광택\*\* · 이헌재\*\* · 김택진\*\*

— Abstract —

### The Second Animal Tests of Artificial Heart Valves

H. M. Kim, M.D.\*\* , K. T. Kim, M.D.\*\* , H. J. Lee, M.D.\*\* and T. J. Kim, M.D.\*\*

A heart supplies blood of about 15,000 liters to each human organ in a day. A normal function of heart valves is necessary to accomplish these enormous work of heart. The disease of heart valve develops to a narrowness of a closure, resulting in an abnormal circulation of blood. In an attempt to eliminate the affliction of heart valves, the operative method to replace with artificial heart valves has 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.

New artificial heart valves have been developed in Korea Advanced Institute of Science and Technology since early 1980's. The first developed valve was designed with a free-floating pyrolytic carbon disk that is suspended in a titanium cage. The design of the valve was tested in vitro, and in animals in 1987.

The results from this study was that the eccentrically placed struts creates a major and minor orifice when the disc opens and stagnation of flow in the area of the minor orifice has led to valve thrombosis. In this work, the design of the valve was changed from a single-leaflet valve to double-leaflet one in order to resolve the problems observed in the first-year tests. Morphological and hemodynamic studies were made for the newly designed valves through the in vitro and in vivo tests.

The design and partial materials of the artificial heart valve was improved comparing with first-year's model. The disc in the valve was modified from single-leaflet to bi-leaflet, and the material of the cage was changed from titanium metal to silicon-alloyed pyrolytic carbon. A test was made for the valve in order to examine its mechanical performance and stability. Morphological and hemodynamic studies were made for the valve that had been implanted in tricuspid position of mongrel dogs. All the test animals were observed just before the deaths.

\* 본 논문은 고려대학교 교원연구비의 일부보조로 완성되었음.

\*\* 고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

\*\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea University Medical College  
1990년 7월 3일 접수

A new artificial heart valve was designed and fabricated in order to resolve the problems observed in the old model. The new valve was verified to have good stability and high resistance to wear through the performance tests. The hemodynamic properties of the valve after implantation were also estimated to be good in animal tests. Therefore, the results suggest that the newly designed valve in this work has a good quality in view of the biocompatibility. However, valve thrombosis on valve leaflets and annulus were found. This morphological findings were in accordance with results of surface polishing status studies, indicating that a technique of fine polishing of the surface is necessary to develop a valve with higher quality and performance.

## 서 론

여러가지 병변으로 황폐해진 심장판막에 대해서 궁극적으로는 판막치환수술이 시행된다. 1960년대초 Starr의 판막치환수술이 보고되면서부터 세계각국에서 시행되어 왔고, 국내에서도 1970년 초부터 본격적인 판막치환수술이 시행되고 있다(김형묵 1985).

판막치환에 사용되는 인공판막은 과거 30여년간 구미각국에서 연구개발된것을 국내에서는 막대한 외화를 들여서 전량 수입해서 사용하고 있다. 이에 외화를 절약하고 국내의학 수준을 향상시키려는 노력으로 생체판막을 제작하여 실험하였으나 내구성에 문제점이 있었다(김형묵 1979). 이에 새로운 재료를 이용한 인공판막을 개발하기로 하고 1980년대초부터 저자는 한국과학기술원과 협력하여 열분해카본을 이용한 단엽경사형 기계판(이하 KAIST 단엽판)을 만들었다. KAIST 단엽판의 기계적 성능과 내구성등에서는 충분한 기능과 안정성이 있음을 보고하였고(이재영 1986), 이어서 시제품을 이용하여 제1차 동물실험에서 나타난 문제점을 개선하여 다시 제작한 양엽경사형 기계판(이하 KAIST 양엽판)을 제2차로 실험동물에 치환이식하여 문제점을 보완 개선하고자 본 실험을 시행했다.

## 인공심장판막의 제작

KAIST 단엽판을 이용한 동물실험결과 단엽판막구조상 판륜에 부착된 추축에 의한 혈류장애와 와류형성, 그리고 판막표면의 불완전한 연마등으로 혈전전색을 일으키는것이 문제로 지적되었다.

KAIST 양엽판은 판륜 안쪽에 홈을파고 판첨양쪽에 돌기를 만들어서 서로 맞물리게 조립해서 추축에

의한 혈류장애를 없애고, 양엽개폐식이므로 혈액학적으로 안정도와 중심류를 얻을수 있었다. 재료로 사용한 흑연기초에 실리콘을 합금한 열분해탄소를 코팅한 판첨과 판륜은 소형고속연마기를 사용하여 정밀연마해서 표면을 매끄럽게 만들어 표면조도가 다른 임상에서 사용되는 인공판막제품과 비슷하게 하였다. 연마가 끝난판첨을 판륜에 끼워넣어서 KAIST 양엽판을 완성하였다(그림 1).

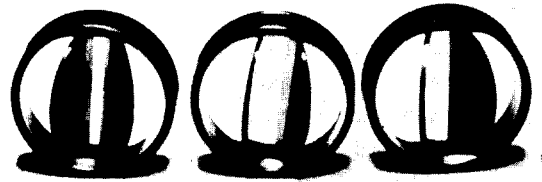


그림 1. KAIST 양엽판.

## 인공심장판막의 동물실험

### 1. 실험재료 및 방법

동물실험에 사용한 KAIST 양엽판은 외경 29.4mm, 판륜높이 8.7mm, 판첨직경 23.85mm 판첨두께 0.9mm, 무게 2,790mg 이었다. 사용하기전에 인조혈관(double velour Dacron)절편을 이용하여 봉합륜을 부착시키고 48시간동안 과산화수소 용액에서 이물질을 세척한 다음 Ethlylen oxide 가스로 살균처리 하였다(표 1).

표 1. 동물실험에 사용한 인공판막의 치수.

판륜의 바깥직경 (mm)	판륜의 안쪽직경 (mm)	판첨직경 (mm)	무게 (mg)	판첨이 열리는 각도 (deg.)	tissue 부착 크기 (mm)
29.4	25.8	23.85	2750	80	32

실험동물은 국산 잡종견으로 체중 50-55kg인 수컷 4마리를 사용했다. 실험 1주전에 구충제를 투여하고 고단백사료로 사육했고, 수술 24시간전에 목욕시켜 깨끗이 한 다음 8시간전부터 금식시키고 항생제를 주사하였다. 실험당일 실험견은 Ketamine(20mg/kg)을 근주하여 마취를 유도하고 수술대에 바로 눕혀 고정한다. 다음 정맥주사로 mioblock 2mg과 Morphine 10mg을 주사하고 기관내 삽관하에 호흡을 유지했다. 술중과 술후의 생명현상 관찰을 위해 심전도, 식도온도, 동맥압, 중심정맥압등을 모니터(Honey well Multichannel Recorder, model No. VR 12 및 Monatherm, model No. 6000)에 연결하였다.

흉골정중절개로 개흉후 심장을 노출하고 헤파린(3mg/kg)주사후에 상해대동맥에 6mm 송혈관을, 상하대정맥에 8mm 탈혈관을 각각 삽입하여 Polystan VT 7000 인공폐에 연결하였다. 체외순환은 Cobe-Stöckert 심폐기를 이용하여 중등도저체온(28-32도)을 유지하였다. 수술중 심근보호는 St. Thomas 심근보호액(10ml/kg)을 대동맥근부에 주입하고 생식수를 열린 빙수를 심장주위에 넣어 심근온도가 15도 전후가 되게하는 국소냉각을 추가했다. 우심방을 절개하고 KAIST 양엽판을 삼첨판륜에 연속봉합방법으로 치환이식하였다. 삼첨판은 절제하지 않고 봉축하여 인공판막의 개폐운동에 방해가 되지않게 하였다. 판막치환이식에 소요된 체외순환시간은 평균 53분, 대동맥 차단시간은 평균 24분이었다. 실험동물은 수술직전부터 수술후 48시간까지 혈액학적인 생명현상을 관찰하면서 집중관리에 들어갔고, 혈액검사, 동맥혈 가스검사등을 경시적으로 실시하여 필요한 교정치료를 했다. 실험동물 4마리는 모두 사망직전까지 관찰했고, 사망 직후에 부검하여 이식판막의 혈전상태와 주요장기의 육안 및 병리조직 검사를 하였다.

## 2. 실험결과

모두 4마리의 실험동물(50-55kg 도사견)에서 KAIST 양엽판을 삼첨판륜에 봉착 치환하였다. 실험동물 4마리 가운데 3마리는 모두 판막치환수술후 72시간만에 심실성기외수축이 동반된 심부전증상을 보이며 사망했다. 남은 한마리는 수술후 100시간 동안 생존하여 82시간만에 심장초음파검사로 판막기능을 관찰했다.

KAIST 양엽판 이식전후에 측정된 혈압과 중심정맥압으로 판막의 혈액학적 기능을 관찰해본 결과 수술

표 2. 실험동물에 있어 수술전과 이식수술 직후의 혈압차 비교.

	수술전	수술후	
		8시간	24시간
Arterial press. (mmHg)	150/85	120/60	85.60
Rt. artial press. (cmH20)	2	7	14

후 약 84시간까지는 정상상태를 유지하였으나 그 이후부터 차츰 중심정맥압(우심방내압)이 상승되고 혈압이 강하되는 소견을 보여서 판막의 기능이 점차 저하되는 저심박출량증후군을 보였다(표 2).

수술후에 헤파린을 계속 주사하였고, 물을 마실수 있게되어서는 와파린으로 혈액응고를 예방하는 치료를 했다. 필요한 항생제와 수액처치는 필요에 따라 계속했고, 혈압조절을 위하여 동종의 보관혈액으로 수혈 처치도 하였다.

수술후에 사망한 4마리의 실험동물을 부검한 결과 공통적으로 흉막강내에 심한 삼출액저류가 있었고, 복강내에서도 다량의 복수와 함께 간장이 울혈종대된 소견을 보여서 이식판막에 생긴 혈전전색에 의한 아급성 삼첨판폐쇄에 울혈성 심부전이 사망원인으로 판단되었다. 부검후에 적절한 심장에서 치환이식한 KAIST 양엽판은 유입부와 유출부에 모두 심한 판막혈전이 생겨 있었고, 이런 혈전때문에 판점은 거의 개폐운동이 불가능한 정도로 고정되어 좁은 통로만 남기고 있는 심한 협착 소견을 보였다(그림 2,3).

심장내에 발생한 혈전은 심방쪽 유입부보다 심실쪽 유출부가 더 심했고, 4마리중 2마리에서는 폐동맥에



그림 2. KAIST 양엽판을 실험동물의 삼첨판에 치환 이식함.



그림 3. KAIST 양엽판에 생긴 혈전.

발생된 다발성 혈전전색 소견을 보였다. 주요장기의 병리조직학적 소견에서도 역시 급성울혈성 확장과 함께 다발성 괴사소견을 보였다.

### 3. 고 찰

인공심장판막은 만드는 재료에 따라 기계판과 생체판으로 구분된다. 기계판은 판침이 판륜안에서 모양에 따라 구형판(ball valve), 판엽판(disc valve), 엽형판(leaflet valve)으로 나눌수 있으며, 판침의 개폐양식에 따라 부동형(floating), 경사형(tilting), 추축형(pivoting), 경첩형(hinged)으로 나누어지고, 판침의 숫자에 따라 단엽형(monocusp), 양엽형(bicusp)으로 구분된다. 생체판은 조직에 따라 자가조직판과 이종조직판으로 구분되고 소독 및 보존방법은 여러가지가 있다.

인공심장판막이 심장내에 치환이식되면 여러가지 문제를 일으킨다. 이물질 표면과 비정상적인 혈류로 혈액성분에 손상이 온다. 이물질 표면에 충돌된 적혈구는 용혈되거나 변형되고 혈소판은 활성화되어 혈액 응고가 촉진되면, 아울러 혈장단백이 변성된다. 혈류가 방해받는 정도에 따라 와류(turbulent flow)를 일으키면 정상층류(laminar flow)와의 사이에 비틀림 손상을 줄수가 있다. 또한 인공판막은 개폐운동이 빠르고 역류가 없어야 하는 조건에다 이물반응이 없어서 생체적합성이 좋은 재료를 사용하여야 한다. 이런 재료에는 실리콘, 테프론, 테크론, 텔린등 여러가지 합성중합물이 생체내에 이물반응이 없거나 적은것으로

알려져 있다. 특히 최근에는 항혈전성이 우수하고 내구성이 뛰어난 열분해탄소(pyrolytic carbon)가 등장하여 인공판막의 재료로 널리 쓰이고 있다. 인공판막을 만들때 가장 이상적인 기준으로는 인체의 수명보다 오랜동안 기능을 유지하는 내구성과 기계적인 안정성, 혈류속에서 혈액과 접촉하여 용혈로 인한 혈전이 생기지 않는 항혈전성, 그리고 정상판막기능에 가까운 혈액역학적 성능을 유지해야 한다(Lyman 1974).

KAIST 단엽판은 내구성과 기계적인 안정성에는 별다른 문제가 없었으나 혈류의 진행을 방해하는 와류현상을 보였고, 따라서 혈구의 파괴가 용혈 및 혈전발생으로 이어진다고 판단되어서, 제2차 동물실험에서는 KAIST 양엽판으로 개선하여 사용하였다. 또, 판륜재료도 티타늄에서 실리콘을 합금한 열분해탄소로 만들었고 인공판막의 표면처리도 소형고속 연마기를 사용하여 표면을 더욱 매끄럽게 만들어서 혈구의 파괴를 될수록 피하도록 하였다.

혈액응고 과정은 여러 혈액응고인자들의 순차적인 단백질해반응 과정을 거쳐섬유소가 생성되어 일어난다. 혈관속의 혈전도 혈소판과 섬유소가 직접 관여한다. 우선 일차적으로 혈류속에 인공판막이 치환되면 인공판막의 표면에 혈액의 단백질막이 덮이고 여기에 혈소판이 붙으면서 혈전이 생겨난다(Brash 1971).

혈전형성에 영향을 미치는 인공판막의 표면성질 가운데 표면의 연마정도, 전기적음성, 친수성, 표면의 오염정도등 여러가지가 있으나 그 가운데 가장 중요한 인자가 거의 완전한 표면 연마상태로 지적되었다(Majerus 1980).

수입된 St. Jude Medical 판막과 KAIST 양엽판의 표면연마상태를 비교해 보면 아직도 거의 두배정도의 거친 표면조도를 보여주었다(이재영 1987). KAIST 양엽판은 인공판막이 갖춰야할 항혈전성이 가장 좋은 열분해탄소를 재료로 하여 충분히 표면 처리를 한 다음 중심혈류가 유지될수 있도록 개선된 가장 이상적인 기계판으로 판단되어 제2차 동물실험을 실시하였으나 치환이식후 초기에 생긴 혈전으로 판막기능의 장기성을 얻지는 못했다.

치환판막을 중심으로 한 이식초기의 혈전형성은 인공판막의 표면 연마 상태가 완전치 못한점과 판침사이의 역류로 인한 혈구파괴에 의한것으로 우선 판단되지만 그 밖의 몇가지 요인을 고려해야 한다.

실험동물가운데 가장 혈전형성이 빠른 잠종견을 실

험동물로 선택한점과 삼첨판 위치에서의 혈류유속이 느려서 더욱 혈전 발생을 가속시킨점(Bonchek 1967), 그리고 개심수술로 인한세균혈증에 대한 처치(Johns 1989)의 필요성 등이 강조되어야 하고, 추가로 판막이 식후에 항응고제를 충분히 투여하지 못한점도 혈전형성을 촉진하는 요소로 고려된다.

## 결 론

1. KAIST 양엽판을 이용한 제1차동물실험 결과를 분석하여 항혈전성과 혈류안정성을 더 높이기 위하여 인공심장판막의 설계 및 재료를 개선, 보완하였다. 즉 판막을 단엽에서 양엽으로 만들었고 판류의 재질을 티타늄 금속에서 열분해탄소로 바꾸었으며, 판류의 추축을 없애고 문짝처럼 경첩으로 여닫히게 만든 KAIST 양엽판을 제작하였다.

2. 정밀제작한 KAIST 양엽판의 성능검사에서 마모성이 적고 내구성이 우수한 기계적 특성이 증명되었다.

3. KAIST 양엽판의 실험동물에 대한 치환이식 실험결과 잠종도사건의 삼첨판 위치에서의 판막기능은 수술직후 혈액학적 성능이 우수하였다.

4. KAIST 양엽판의 실험동물에 대한 치환이식후에 72-100시간만에 판막의 혈전으로 패쇄되어 모두 사망하였는데 이는 판막구조자체에 형성된것으로 보아 판막표면과 판류의 경첩부위의 연마상태가 미숙한 것이 주요원인으로 분석되었다. 따라서 앞으로 더욱 가공기술을 개발하여 완전한 양엽판이 제작되면 제3차 동물실험으로 결과를 분석하고자 한다.

## REFERENCES

1. 김형목 등 : 한국의 심장혈관 수술현황, 대한흉부외과학회지 18 : 371, 1985.
2. 김형목 등 : 생체판의 제작 및 실험, 대한흉부외과학회지 12 : 383, 1979.
3. 이재영 등 : 열분해카본 증착공정을 이용한 심장벨브 및 dental implant 시제품 개발. 대원강업, 과학기술처, 1985.
4. 이재영 등 : 실리콘을 합금시킨 열분해카본을 이용하여 제작된 심장벨브 및 dental implant 시제품개발. 대원강업, 과학기술처, 1986.
5. 이재영, 김형목 등 : 인공심장판막의 개발 및 동물실험, 대한흉부외과학회지 20 : 458, 1987.
6. D. L. Lyman et al., *The effect of chemical structure and surface peoperties of synthetic polymers on the coagulation of proteins onto polymer surfaces. Trans. Am. Soc. Art. Intern. Organs.* 20, 474(1974).
7. S. L. Brash and D. T. Lyman, *Adsorption of proteins and Lipids to nonbiological surfaces. In The chemistry of biosufaces, New York, Marcel Dekker Inc., p.177(1971).*
8. P. W. Majerus et al. *The formation of thrombin on the platelet surface, In The reyulation of cogulation. New York, Elsevier North-Holland, p.215(1980).*
9. L. I. Bonchek, C. J. Tatoes, and N. S. Braunwald. *Experimental cardiac surgery in the calf. Techniques of anesthesia and operation. Ann. Thor. Surg* 3, 211(1967).
10. D. J. Richand, M. D. Dennis and S. C. Fnld-erick : *The Dog as a Model for Evaluating Prosthetic Heast Valves, Ann Thor Surg* 48 : S4-5,