

J. Biomed. Eng. Res.
Vol. 24, No. 2, 121-126, 2003

혈관 내 신형 폐보조장치의 기체전달 및 용혈 특성

김기범 · 권대규* · 정경락** · 이삼철***

전북대학교 공과대학 화학공학부, 전북대학교 메카트로닉스연구센터*, 전북대학교 공과대학 화학공학부 · 공학연구원
공업기술연구센터**, 한려대학교 물리치료학과***

(2002년 1월 7일 접수, 2003년 3월 26일 채택)

Gas Transfer and Hemolysis Characteristics of a New Type Intravenous Lung Assist Device

Kim, Gi-Beum, Kwon, Tae-Kyu*, Jheong, Gyeong-Rak**, Lee, Sam-Cheol***

School of Chemical Eng., College of Engineering, Chonbuk National University, Mechatronics Research Center,
Chonbuk National University*, School of Chemical Eng., College of Engineering, Chonbuk National
University · The Research Center of Institute of Technology, Engineering Research Institute** Dept. of Physical
Therapy, Hanlyo University***

(Received January 7, 2002. Accepted March 26, 2003)

요약 : 본 연구는 진동형 장치의 활용을 통해 혈관 내 폐 보조장치의 기체전달 효율을 향상시키고자 시도하였으며, 진동에 따른 혈액의 용혈 문제에 있어서 한계 용혈이 발생하는 영역을 선정하고자 하였다. 가진 주파수가 0 Hz일 때를 기준으로 하여 중공사 수의 변화에 따라 산소전달속도를 측정하였다. 최대의 산소전달속도를 나타내는 중공사 모듈에서 가진 주파수의 변화에 따른 산소전달속도를 측정하고 혈액의 용혈도를 측정하였다. 측정결과 액체 유속의 변화에 따라 최대 산소전달속도를 나타내는 중공사 모듈은 type 6으로 이때의 중공사 개수는 675개이다. 또한, 중공사를 가진하지 않았을 때 최대의 산소전달속도를 보여주는 모듈은 type 6이었다. 모듈 type 6의 가진 주파수의 변화에 따른 산소전달속도는 7 Hz에서 최대산소전달속도를 나타내었으며, 최대산소전달속도를 나타내는 7 Hz의 가진 주파수에서의 혈액 용혈도를 측정한 결과 혈액의 용혈도는 낮았다. 그러므로 최대 혼들림이 일어나는 7 Hz를 한계 용혈 주파수로 결정할 수 있었다.

Abstract : The purpose of this work was to assess and quantify whether the beneficial effects in long-term gas exchange at exciting frequency were obtained at different frequencies as well and then to develop a vibrating intravascular lung assist device(VIVLAD), for patients suffering from acute respiratory distress syndrome(ARDS) or chronic respiratory problems. We investigated the optimal condition of the frequency band excited with new vibrator at state of limit hemolysis when blood hemolysis came to through a membrane vibration action.

The experimental design and procedures were given for a device used to assess the effectiveness of membrane vibrations. Quantitative experimental measurements were performed to evaluate the performance of the device, and to identify membrane vibration dependence on blood hemolysis. We developed an analytical solution for the hydrodynamics of flow through a bundle of sinusoidally vibrated hollow fibers that is used to provide some insight into how wall vibrations might enhance the performance of the VIVLAD.

In the result, it was measured that the effect of various excited frequencies in gas transfer rate and hemolysis from the maximum gas transfer rate at no vibration when the maximum gas transfer rates showed at module type 6, module type 6 consisted of 675 hollow fiber membranes. The maximum oxygen transfer rate was caused by the occurrence of maximum amplitude and transfer of vibration to hollow fiber membranes when it was excited by the frequency band of 7Hz at each blood

이 논문은 2001년도 전북대학교의 지원 연구비에 의하여 연구되었음
통신저자 : 이삼철, (545-704) 전남 광양시 광양읍 한려대학교 물리치
료학

Tel. 061-760-1164, Fax. 061-761-6709
E-mail. cheol@hanlyo.ac.kr

서 론

폐의 기체교환 장애로 인한 환자(Acute Respiratory Dist-

flow rate, because this frequency became the 2nd mode resonance frequency of the flexible in blood flow. Also, when module type 6 was excited at an excited frequency of 7Hz, blood hemolysis was low. Therefore, we decided that the limit of hemolysis frequency is 7Hz, because maximum amplitude occurred at this frequency.

Key words : Artificial lung, Pressure drop, Gas transfer, Hollow fiber membranes, Vibration

ress Syndrome, ARDS)에게 장기간 호흡을 보조하기 위하여 체외순환 인공 폐(extra-corporeal membrane oxygenator, ECMO)라는 체외 순환 장치를 사용하고 있다[1-3]. 이 장치의 공정은 매우 복잡하고 많은 비용을 필요로 하며 체외 순환 펌프로 인한 기계적인 혈액 손상과 감염의 위험이 높을 뿐만 아니라 합병증을 유발하여 환자의 사망률을 50% 이상 증가시키기 때문에 이 장치는 한계성이 있다[4-6].

현재 부분적인 호흡 보조에 사용하기 위한 혈관 내 폐보조장치[7-9]는 정맥 내의 혈액-기체 교환 장치(intravenous blood-gas exchange device)로서 자연적인 혈액 흐름을 이용하므로 외부 펌프가 필요한 ECMO의 단점이 없다. 혈액이 맥관 구조 내에 완전히 남아 있기 때문에 용혈 현상과 감염을 감소시킬 수 있는 장점이 있고 또한 장치의 삽입과 조작성이 ECMO에 비하여 상대적으로 단순하다[10-13]. 혈관 내 폐보조장치는 혈액이 정상적으로 기능을 수행할 수 없는 문제의 폐에 도달하기 전에 산소를 흡수하고 이산화탄소를 제거하기 위하여 중공사형 막이 상대 정맥과 하대 정맥 내에 설치한다. 2002년 6월 America Society for Artificial Internal Organs 모임에서는 “인공 폐는 문제의 폐를 기증 받은 새로운 폐로 교환하기 전까지 가교적 역할을 할 수 있는 장치”로 규정하면서 혈관내 폐보조장치 또한 이 인공폐의 범주에 포함시킬 수 있다[14].

맥관 구조 내에 존재하도록 설계된 이 장치는 중공사내에 이산화탄소의 축적을 최소화하기 위하여 충분한 산소가 흘러야 하지만 대정맥의 직경은 약 3cm이고 길이는 대략 60cm이므로 혈관 내에는 설치를 위한 공간은 충분하지 못하다. 그러므로 설치 공간 부족으로 인한 기체전달의 한계성 극복에 대한 새로운 기술을 개발하고 성능 향상에 대한 연구를 폭넓게 추진함으로써 이에 대한 독자적 기술을 확보하여야 한다.

본 연구는 아직까지 연구가 되어 있지 않은 새로운 진동형 장치의 활용을 통해 혈관 내 폐 보조장치의 산소전달 효율 향상을 시도하였으며, 진동에 의해 발생하는 용혈의 문제에 있어서 한계 용혈이 발생하는 영역을 선정하고 산소전달 효율의 향상에 대하여 고찰하였다.

이 론

1. 산소전달속도

물질전달계수는 일반적으로 물질전달 관계 항으로 표현할 수 있다. 액체의 흐름이 중공사 외부관류형에서 물질전달 관계는 다음 식과 같이 나타낼 수 있다.

$$aN_{Re}^b = N_{Sh} N_{Sc}^{-1/3} \quad (1)$$

여기서 $NRe(=dv/v)$ 는 레이놀즈수이며 흐름형태의 특성으로 관성력과 점성력의 비로 표현 할 수 있다. $NSc(=v/D)$ 는 Schmidt수이며 열전달에서의 Prandtl 수와 유사하여 유체 성질의 특성을 나타내는 것으로, 운동량 전달과 확산 전달의 비이다. $NSh(=Kd/D)$ 는 Sherwood수로 복사와 확산 전달의 상대적 중요성과 같은 물질전달 Nusselt 수와 같이 알려져 있다. 이 수는 확산 전달에서 총괄 전달의 비이다.

여기서 d 는 특성길이, v 는 속도, D 는 확산도, v 는 운동점도 그리고 K 는 물질전달 속도이다.

상당직경은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$d = \frac{\epsilon}{1 - \epsilon} d_o \quad (2)$$

여기서 ϵ 는 장치의 기공도, d_o 는 중공사의 외경이다.

혈액내의 O_2 의 농도, O_2 전달속도, CO_2 의 농도와 CO_2 제거 속도는 다음 식으로 나타낼 수 있다.

$$O_2 \text{ content}(vol\%) = \frac{Hb \times 1.34 \times \% O_2 \text{ saturation}}{100} \times P_{O_2} \times 0.003 \quad (3)$$

$$O_2 \text{ transfer rate}(\ell / \min) = (C_{aO_2} - C_{vO_2}) \times Q_b \quad (4)$$

여기서 Hb 는 헤모글로빈(hemoglobin)의 농도(g/dl), P_{O_2} 는 산소의 분압($mmHg$), 1.34는 헤모글로빈 1mg에 의하여 운반되어지는 산소의 양, 0.003은 1mmHg에 용해되는 산소의 양, C_{aO_2} 는 동맥혈 내의 산소부피분율($vol\%$), C_{vO_2} 는 정맥혈 내의 산소부피분율($vol\%$), Q_b 는 혈액의 유속(ℓ / \min)이다.

2. 혈액의 용혈도 측정

혈액의 용혈도는 Normalized Index of Hemolysis (NIH)로 표시하면 다음 식과 같다[15,16].

$$NIH(g/1000 \ell) = \frac{\Delta fHb \times V \times (1 - \frac{Ht}{100}) \times 100}{\Delta t \times Q_b} \quad (5)$$

여기서 ΔfHb 는 실험시간(\min)에 따른 자유 플라즈마 헤모글로빈 농도의 증가량(g/ℓ), Ht 는 헤마토크리트 농도(%), V 는 순환되는 혈액의 부피(ℓ) 그리고 Q_b 는 혈액의 유속이다(ℓ / \min).

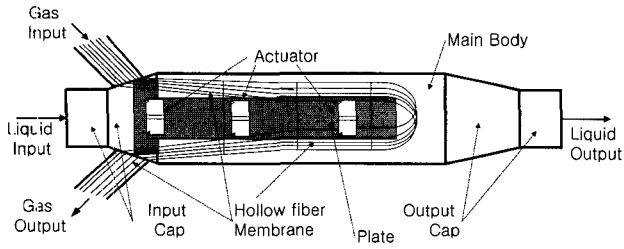


그림 1. 시험용 모듈

Fig. 1. The diagram of test module.

연구대상 및 방법

1. 중공사막 모듈의 제작

자체 제작한 중공사막 모듈의 모형은 그림 1에 나타내었다. 중공사 모듈은 아크릴로 제작하였으며, 중공사는 중공사 양 끝에 외경이 12mm, 내경이 9mm인 아크릴 관에 중공사의 개수를 변화시키며 포팅을 하였다. 모듈의 각각의 물리적 특성은 표 1에 나타내었다. 중공사는 외경이 380µm와 두께는 50µm의 미세

표 1. 중공사 모듈의 특성

Table 1. Dimensions of hollow fiber modules

	No. of Hollow fiber	Frontal area(cm ²)
type 1	100	6.83
type 2	200	6.61
type 3	225	6.55
type 4	300	6.38
type 5	450	6.04
type 6	675	5.53

다공성 폴리프로필렌 막(Oxyphane, Enka, Germany)을 사용하였다. 중공사의 기공은 약 4µm이며, 중공사 표면의 약 45%를 차지하고 있다. 모듈 내에서의 중공사의 구조는 U자형으로 하였으며 전체 길이는 120cm이다.

중공사를 효과적으로 가진하기 위하여 폴리우레탄 판에 가진장치를 고정하고, 중공사에서 발생하는 신호를 검출하기 위하여 감지기를 부착하였다. 가진장치는 Digital ECHO Company의 PL-128.255 Lead Zirconate Titanata(PZT) PZT

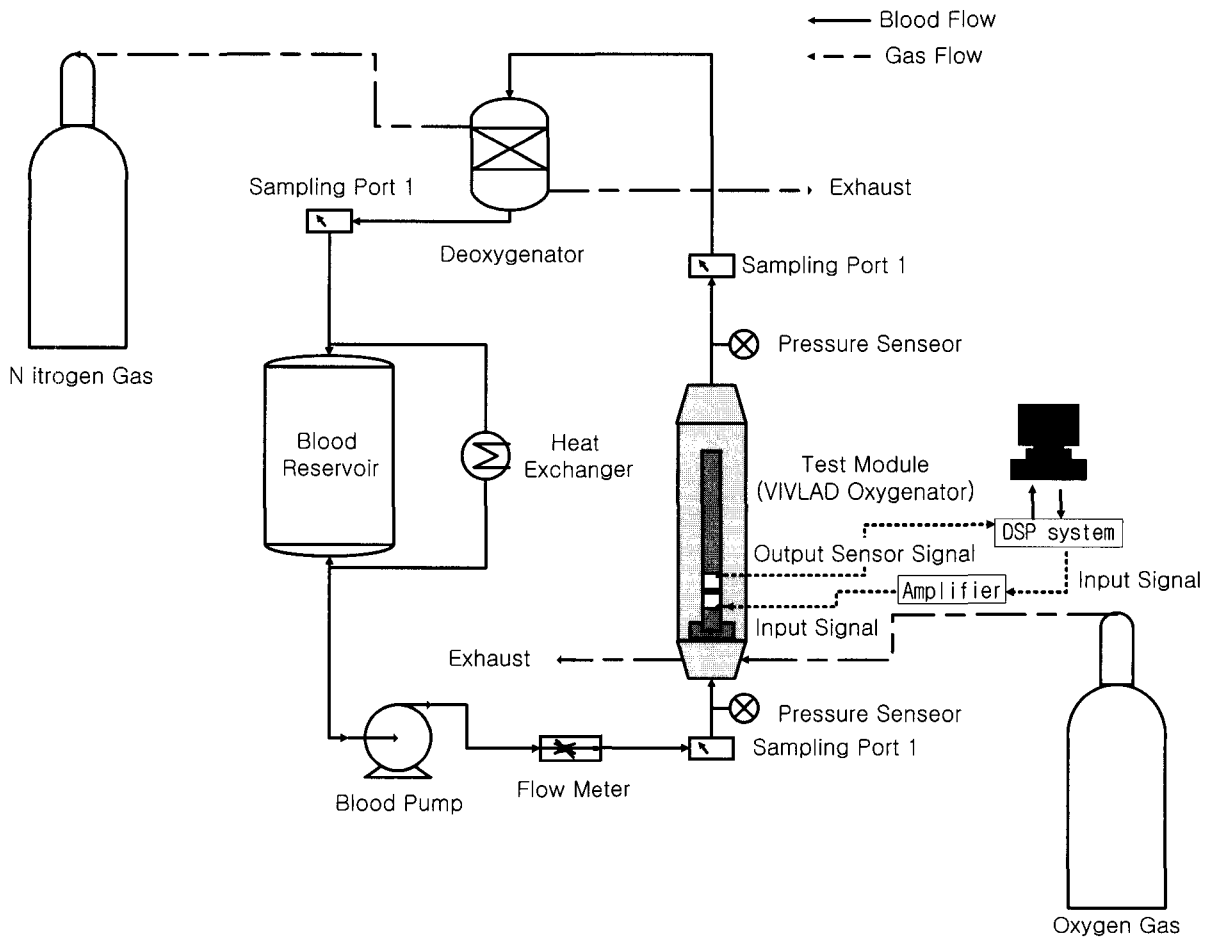


그림 2. 모듈의 산소전달과 용혈도를 측정하기 위한 장치

Fig. 2. In vitro bench test system used for the oxygen transfer and the hemolysis of the test modules

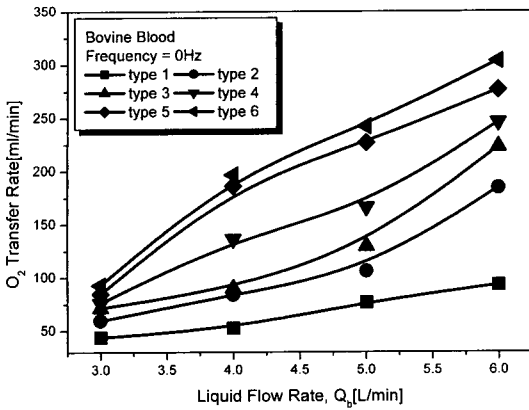


그림 3. 37°C의 혈액에서 중공사 개수의 변화에 따른 혈액 유속과 산소전달속도와의 관계

Fig. 3. Relation between the flow rate of bovine blood and O₂ transfer rate on the various numbers of hollow fibers in bovine blood at 37°C

actuator를 사용하였으며, 감지기는 AMP Co.의 28 μm 두께의 LDT1-028K PVDF sensor를 사용하여 유동장과 가진장치의 진동성능을 검출하였으며, 유동장 상태에 신뢰성 있는 신호검출을 위하여 판에 부착된 PZT 액추에이터와 PVDF 센서를 방수처리하였다. 그리고 가진장치와 감지기가 부착된 폴리우레탄 판에서 발생하는 진동이 중공사에 효율적으로 전달될 수 있도록 판의 여러 부분을 중공사와 고정하였다.

2. 용액의 산소전달 측정

진동형 중공사 모듈의 산소전달을 측정하기 위하여 용액의 압력손실을 측정할 장치와 동일한 장치에서 측정하였다. 용액의 온도는 37°C를 유지하였다. 유속의 변화와 진동주파수의 변화에 따라 6시간 동안 측정하였으며, 1시간 간격으로 혈액을 채취하여 산소전달량과 혈액의 손상도를 AAMI/ISO, ASTM의 규정에 따라 측정하였다. 모듈을 가진하기 위하여 dSPACE사의 DSP 시스템(DSP TMS320C 40)을 이용하여 가진 입력 전압을 생성하였으며, 고전압증폭기(Model SQV 3/150, Piezochanik Dr. L. Pickelmann GmbH)를 이용하여 전압을 증폭시키고 가진장치(압전재료)의 특성상 입력전압을 DC 50V OFFSET 시킨 후 PZT 액추에이터에 0~50 Hz까지 대역을 갖는 정현파 가진 입력 전압을 인가하였다. 또한 감지기에서 검출된 신호는 입력 임피던스가 높기 때문에 버퍼기능을 가지는 증폭기, 감지기에서 검출되는 신호는 증폭기와 60 Hz의 전원노이즈를 제거하기 위하여 노치 필터를 사용하였으며 제거된 입력 신호는 DSP 시스템을 통하여 실시간 측정되었다.

각각의 주파수와 흐름속도에 따라 1시간 동안 측정하였으며 혈액의 유량은 3~6 l/min으로 하였으며, 산소의 유속은 용액의 유속과 같은 유속을 유지하였다. 중류수에서의 산소전달을

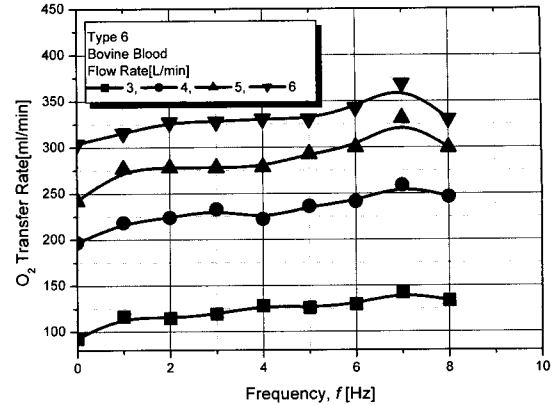


그림 4. 다양한 혈액 유속에 따른 가진 주파수와 산소전달속도의 관계. Fig. 4. Relation between excited frequency and O₂ transfer rate on various flow rates of bovine blood

측정하기 위하여 sampling port에 DO meter를 연결하여 측정하였다. 그러나 혈액에서의 산소전달을 측정하기 위하여 DO meter 대신 3-way 밸브를 연결하고 50 ml 주사기를 이용하여 혈액 시료를 채취하였다. 채취한 혈액의 산소분압, 헤모글로빈의 농도, 헤마토크리트의 변화 그리고 혈액의 손상도를 측정하기 위하여 i-Stat Portable Blood Gas/Electrolyte Analyzer(i-Stat Co., West Winder, NJ, USA)와 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine(TMB) calorimetric assay(Sigma Diagnostic, St.Louis, MO, USA)를 사용하였다.

결과 및 고찰

그림 3은 소 혈액을 사용하였을 때 중공사 개수의 변화에 따른 액체 유속과 산소전달속도와의 관계를 나타낸 그림이다. 그림에서 가진 주파수가 0 Hz일 때, 액체의 유속이 증가하면 혈액에 대한 산소전달속도는 증가하는 경향을 보이고 있다. 또한 type 6은 type 1보다 더 높은 산소전달속도를 보여주고 있다. 그 이유는 type 1의 중공사 개수는 100개이며 type 6은 675개의 중공사로 이루어져 있기 때문이다. 그러나 무엇보다 중요한 것은 중공사와 혈액이 얼마만큼 효과적으로 접촉하고 있는가에 따라 산소전달속도는 변할 수 있으므로 효과적인 중공사 배열도 중요하다.

그림 4는 가진주파수가 0 Hz일 때를 기준으로 최대산소전달속도를 나타내고 있는 모듈 type 6의 가진 주파수에 따른 산소전달속도를 나타낸 그림이다. 그림에서 가진 주파수가 증가하면 산소전달속도는 증가하는 경향을 보여주고 있다. 그러나 가진 주파수가 7 Hz일 때의 산소전달속도는 최대를 나타내지만 7 Hz이상의 가진 주파수에서는 산소전달속도는 다시 감소하는 경향을 보여주고 있다. 그 이유는 7 Hz의 가진 주파수가 혈액 유동장 상태에서 최대의 흔들림이 발생하여 최대의 산소

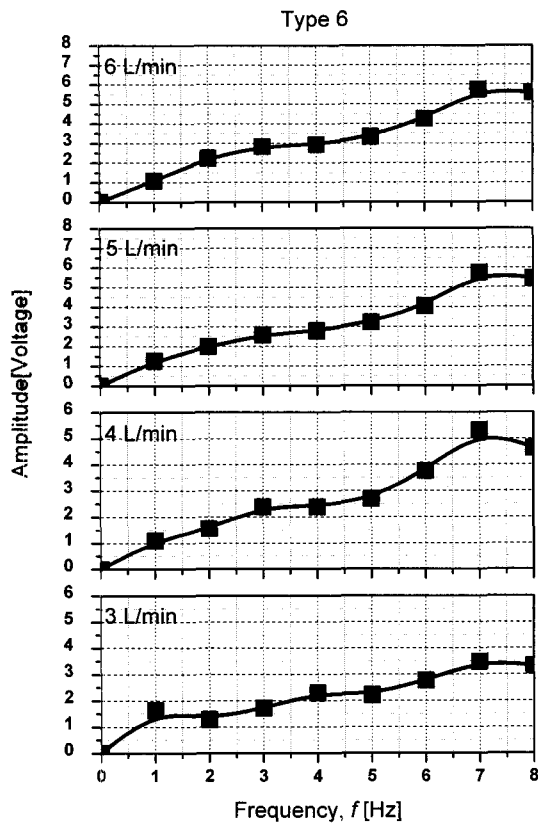


그림 5. 다양한 가진 주파수에서의 가진 장치의 PVDF 센서 신호
 Fig. 5. Amplitude of PVDF sensor output of the system for various excited frequencies

전달속도를 나타내는 것으로 판단하였고 그림 5로부터 확인할 수 있었다. 그림 5는 모듈 type 6에서 각각의 혈액 흐름에서 가진 주파수의 변화에 따른 PVDF 센서에서 검출된 정현파 신호의 진폭 크기를 표시하고 있다. 가진 주파수가 7 Hz일 때 최대의 진폭의 크기가 검출되고 있다. 그 이유는 7 Hz영역의 가진 주파수에서 공진효과가 발생하기 때문이며, 이 공진 효과는 증공사를 큰 진폭으로 흔들어 줌으로 증공사 표면에서 발생하는 젖 체층을 감소시켜 산소전달속도를 최대로 나타내고 있다.

그림 6은 모듈 type 6에서 혈액을 사용하였을 때 레이놀즈수와 Sherwood수와 Schmidt수의 관계에 있어서 식 (1)의 상수 a와 b를 가진 주파수의 변화에 따라 나타내었다. 결정된 상수 a는 $a=0.007-6.26x$ 의 관계를 나타내며 상수 b는 $b=0.41+0.003x-0.0016x^2$ 의 관계를 나타내고 있다. 여기서 x는 가진 주파수의 변화량이다. 상수 a와 b를 가진 주파수의 변화에 따라 결정할 수 있으므로 혈액의 유속의 변화와 가진 주파수의 변화에 따른 산소전달속도를 예측할 수 있다.

그림 7은 모듈 type 6의 증공사 모듈에서 최대의 산소전달속도를 나타내는 7Hz의 가진 주파수에서 각각의 유속에서 시간의 변화에 따라 혈액의 용혈도를 나타낸 그림이다. AAMI-

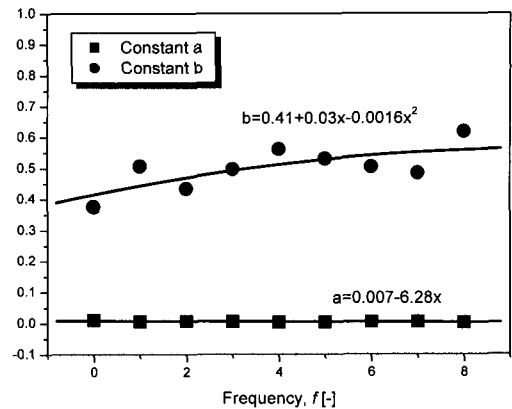


그림 6. 다양한 가진 주파수에 따른 상수 a와 b의 변화
 Fig. 6. Changes of constant a and b for the various excited frequencies

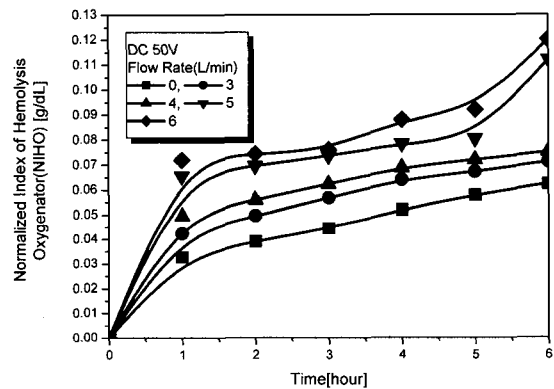


그림 7. 7Hz의 가진 주파수에서 시간의 경과에 따른 다양한 혈액 유속에서의 플라즈마 자유 헤모글로빈의 변화
 Fig. 7. Graph reveals a variety in plasma free hemoglobin as various blood flow rates with the passage of time at excited 7Hz

/ISO규정과 ASTM규정에 따른 실험결과로 6시간동안 혈액의 용혈도를 측정된 결과이다. 여기서의 용혈도는 측정된 모듈 자체만의 용혈도이다. 실험결과 각각의 유속에서 7Hz의 가진 주파수로 6시간동안 측정된 결과 용혈도는 낮기 때문에 혈액에 큰 손상을 미치지 않음을 알 수 있었다.

압전 재료를 이용한 진동형 가진 장치를 이용하여 혈관 내 폐 보조장치의 가진용 진동자를 적용하여 산소전라 효율을 향상시킬 수 있었다. 또한 본 실험장치를 임상에 이용할 수 있는 장치를 재설계하여, 경계에 직접 진동을 주는 것에 대한 영향에 대해 조건을 변화시키면서 기체전달 효율의 극대화를 꾀하고 능동적인 물질전달 향상 방법으로 개발된 폐 보조장치의 물질전달, 그리고 용혈현상 실험을 혈액을 이용한 평가까지 그 실험 범위를 확대하고 효과적으로 병행할 수 있어 혈관 내 폐

보조장치 개발에 큰 진전이 있었다.

결 론

본 연구에서는 혈관 내 폐 보조장치에서 산소전달 효율을 향상시키기 위하여 진동기법에 의하여 발생하는 혈액의 한계 용혈 영역을 선정하고 산소전달 효율의 향상을 시도하였으며 다음과 같은 결론을 얻었다.

최대 삽입 중공사 개수는 모듈이 3 cm일 때 길이가 120 cm의 중공사를 675개를 삽입할 수 있으며 가진 주파수가 7 Hz영역 일 때 혈액의 손상을 적게 하며 최대의 산소전달속도를 보이고 있다. 가진 주파수의 변화에 따른 산소전달속도는 7 Hz영역의 가진 주파수로 가진할 때 최대의 산소전달속도를 보여줌으로 혈액에서의 공진주파수가 7 Hz영역임을 알 수 있었다. 또한 7 Hz영역의 주파수로 6시간동안 가진하였을 때에도 모듈에서의 혈액의 용혈도는 낮기 때문에 7 Hz영역으로 가진한다면 혈액에 큰 영향을 미치지 않으면서 산소전달속도도 향상시킬 수 있으리라 판단된다.

참고문헌

- Bartlett, R.H., Roloff, D.W., Cornell, R.G., Andrews, A.F., Dillon, P.W. and Zwischenberger, A.B., "Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study", *Pediatrics*, 4, pp. 479-487, 1985
- Pearson, G.D. and Short, B.L., "An economic analysis of extracorporeal membrane oxygenation", *J. Intens. Care. Med.*, 2, pp. 116-120, 1986
- Finder, N.N., Tierney, A.J., Hallgren, R., Hayashi, A., Peliowski, A. and Etches, P.C., "Neonatal congenital diaphragmatic hernia and extracorporeal membrane oxygenation", *Can Med. Assoc. J.*, pp. 146-501, 1992
- Campell, Terry G., "Changing criteria for the artificial lung: Historic controls on the technology of ECMO", *ASAIO J.*, 40, pp. 109-120, 1994
- Federspiel, W.J., Hout, M.S., Hewitt, T.J., Lund, L. W., Heinrich, S.A., Litwak, P., Walters, F.R., Reeder, G.D., Borovetz, H.S. and Hattler, B.G., "Development of a low flow resistance intravenous oxygenator", *ASAIO J.*, 43, M725-M730, 1997
- Hewitt, Todd J., Hattler, Brack G. and Federspiel, William J., "A mathematical model of gas exchange in an intravenous membrane oxygenator", *Ann. Biomed. Eng.*, 26, pp. 166-178, 1998
- Vaslef, Steven N., Mockros, Lyle F. and Anderson, Robert W., "Development of an intravascular lung assist device", *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 35, pp. 660-664, 1989
- Federspiel, William J., Hewitt, Todd J., Hout, Mariah S., Walters, Frank R. et al., "Recent progress in engineering the Pittsburgh intravenous membrane oxygenator", *ASAIO J.*, 42, M435-M442, 1996
- Federspiel, William J., William Jeffrey L. and Hattler, Brack G., "Gas flow dynamics in hollow-fiber membranes", *AIChE J.*, 42(7), pp. 2094-2099, 1996
- Nodelman, Vladislav, Baskaran, Harihara, and Ultman, James S., "Enhancement of O₂ and CO₂ transfer through microporous hollow fiber by pressure cycling", *Annals of Biomedical Engineering*, 26, pp. 1044-1054, 1998
- Vaslef, Steven N., Cook, Keith E., Leonard, Ronald J., Mockros, Lyle F. and Anderson, Robert W., "Design and evaluation of a new, low pressure loss, implantable artificial lung", *ASAIO J.*, 40, M522-M-526, 1994
- Federspiel, William J., Lund, L.W., Bultman, J.A., Wanant, S., Matoney, J., Golob, J.F., Frankowski, B.J., Watach, M., Litwak, P., Hattler, B.G., "Ex-vivo testing of the intravenous membrane oxygenator-(IMO)", *ASAIO J.*, 45, pp. 127, 1999
- Lee, S.C., Kim, K.B., Hong, S.C., Kim, M.H., Jheong, G. R., "The evaluation of artificial lung using blood substitutes", *Journal of Biomedical Engineering Research*, 21(3), pp. 311-320, 2000
- http://www.eurekaalert.org/pub_releases/2002-06/uomh-u061002.php
- Nosè Y: Recommended Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pump. West Conshohocken, PA: American Society of Testing and Materials, F04:40-41, 1998
- Naito K, Mizuguchi K, Nosè Y., "The Need for Standardizing the Index of Hemolysis". *Artificial Organs*, 18, pp. 7-10, 1994