



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

석사학위논문

체외막형산소화기를 위한 새로운
산소화기 성능검증 실험

울산대학교 대학원

의학과

김지언

체외막형산소화기를 위한 새로운
산소화기 성능검증 실험

지도교수 정철현

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2023년 8월

울산대학교 대학원
의학과
김지언

김지언의 석사학위 논문을 인준함

심사위원 김 준 범 인

심사위원 김 호 진 인

심사위원 정 철 현 인

울 산 대 학 교 대 학 원

2023년 8월

목 차

국문요약

I. 서론	7
II. 연구방법	7
1. 기기 장치 및 ECMO 삽입과 유지	8
2. 측정 및 분석	9
III. 결 과	10
IV. 고 찰	11
V. 결 론	12
참고문헌	17
Abstract	19

표 목 차

표 1.	14
--------------	----

그림 목 차

그림 1.	15
그림 2.	15
사진 1.	16

국 문 요 약

현재 ECMO는 말기 심폐부전 환자에서 생존율을 올릴 수 있는 치료이다. 하지만 기기 및 소모품은 모두 수입에만 의존하고 있다. 국산 산화기의 개발은 안정적인 보건의료서비스와 의료산업의 발전 등 여러 분야에서 의미가 클 것이다. 체외 실험에서 만족할 만한 성능을 보인 산소화기 시제품을 체내에 적용해 보기 위해 10마리의 돼지에 정맥-동맥간 ECMO를 적용하여 대조군과 실험군으로 나누어 실험하였다. 안정적인 산소전달 및 고장이 없던 상용화제품에 비해 시제품의 경우 부족한 산소전달, 산소화기 혈전침착으로 인한 잦은 고장 등이 문제가 되었다. 생체내에 적용하기에는 아직 성능이 부족하며 이를 해결하기 위해 전처리, 미세구조변경 등 생적합성을 향상시키고 혈전형성을 감소시킬 수 있는 방법으로 개선해 나가야 하겠다.

중요 단어 : 국내 개발, ECMO, 산소화기, 산소전달

I. 서론

2009년 인플루엔자 (H1N1) 범유행, 중동호흡기증후군 (MERS) 발생 등 신종 감염에 의한 급성호흡 곤란증후군 (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)에서 체외막산소화장치 (Extracorporeal Membrane Oxygenator, ECMO)를 사용하여 유리한 결과를 얻어낸 것은 이미 널리 알려진 사실이다. [1, 2, 3, 4] 최근 사례로는 2019년부터 시작된 COVID-19의 범세계적 유행으로 많은 ARDS 환자가 ECMO 치료를 받았으며 현재까지도 이어지고 있다. 이처럼 ECMO는 손상된 조직이 회복하는 동안 심장 및 폐의 기능을 대신하여 부담을 줄여주는 등 말기 심폐부전 환자에서 없어서는 안될 치료옵션이 되었다.

하지만 우리나라는 의료 수준에 비해 의료 기기 산업은 아직 발전이 더딘 편이다. 주요 의료기기들은 대부분 수입에 의존하고 있으며, 전세계적인 감염병의 유행, 물류 대란, 그리고 전쟁 또는 외교와 같은 지정학적인 요인들로 인해 국내의 의료 기기의 부족 현상은 반복적으로 나타나고 있다. 이런 면에서 주요 의료 기기의 국산화는 공급의 안정, 보건의료 향상, 위기 관리의 등의 여러 가지 의미가 있다.

ECMO의 주요 구성 요소는 크게 펌프, 캐놀라, 산소화기 세 가지가 있다. 인체와 비교하면 각각 심장, 혈관, 폐 역할을 담당하고 있다. 산소화기는 1950년대부터 여러 세대를 거쳐 지속적으로 발전해왔으며 현재는 hollow fiber로 만든 막형산소화기 (Membrane Oxygenator)가 주로 사용되고 있다.

이번 연구에서는 국내에서 개발된 막형산소화기를 돼지 생체내에 적용시켜 그 성능을 평가하고자 한다.

II. 연구 방법

이 연구는 고려대학교 의과대학 동물실험윤리위원회의 승인을 받아 진행되었으며, 미국국립보건연구원 (NIH)의 실험동물 가이드라인을 따라 진행하였다.

1. 기기 장치 및 ECMO 삽입과 유지

시제품은 polymethylpentene (PMP) hollow fiber를 중앙의 심축에 PMP membrane을 감은 코일구

조로 원통형으로 제작하였다.

준비실에서 실험 돼지의 귀에 정맥로를 확보하고 마취유도 및 기관삽관하여 실험실로 옮겼다. 인공호흡기에 연결하여 기계호흡을 시작하고 각 항목은 다음과 같았다; volume-controlled mode, tidal volumes of 6~10 ml/kg, respiratory rates 10~16 breaths/min, positive end expiratory pressure 5~10 cmH₂O, plateau pressure <30 cmH₂O, FiO₂ < 50%, I:E ratio 1:2. Isoflurane 1.5~3vol%로 마취유지를 하였으며 vecuroinium을 근이완제로, cefazolin을 예방적 항생제로 사용하였다. 필요에 따라 fentanyl 3~5 mcg/kg과 midazolam 0.1~0.5 mg/kg을 사용하였다. 체온 유지blanket을 사용하여 체온을 일정하게 유지하였다.

돼지를 양와위로 위치하고 초음파 가이드하에 양측 대퇴 동정맥을 5 Fr. vascular access sheaths를 사용하여 확보하였다. 헤파린 (100 IU/kg)을 투여하고, Seldinger technique을 사용하여 대퇴 동맥에 15 Fr. return cannula (Bio-Medicus; Medtronic, Minneapolis, MN, USA), 대퇴 정맥에 19 Fr. drainage cannula (Bio-Medicus; Medtronic, Minneapolis, MN, USA)를 삽입하였다. 캐놀라를 삽입하지 않은 나머지 vascular sheaths는 동맥관 및 정맥관으로 동맥혈압감시, 혈액채취 및 정맥로로 사용하였다. 캐놀라를 삽입한 후 CAPIOX[®] EBS[™] (CAPIOX[®] EBS[™], Terumo Cardiovascular, MI, USA) 회로에서 LX 산소화기를 제거하고 Affinity NT[™] 산소화기 또는 국내 개발 산소화기 시제품을 연결한 ECMO system에 캐놀라를 연결하였다. 산소화기 전후에 혈액 채취를 위한 루어락을 연결하였다. ECMO를 시작하고 혈류량 약 2 L/min, sweep gas 유량 1 L/min, FiO₂ 100%으로 유지하였다. [사진1]

실험 동안 lactated Ringer's 용액을 15 mL/kg/h의 속도로 지속 주입하였으며 평균 동맥혈압을 65~80 mmHg으로 조절하기 위해 수액을 200 mL씩 loading하거나 norepinephrine을 0.05 mcg/kg/min으로 시작하여 주입속도를 조절하였다. ECMO 회로가 떨리는 chattering 현상이 나타나면 실험돼지의 자세를 살짝 바꾸거나 ECMO 회로를 통해 plasma 용액 200 mL를 loading 하였다.

맥박산소측정기를 혀와 꼬리에 부착하여 산소포화도를 측정하였으며 꼬리의 산소포화도가 90% 이하로 감소하면 산소화기 고장으로 판단하고 산소화기를 교체하였다.

2. 측정 및 분석

ECMO 가동 후 180분 동안 ECMO를 유지하였다. 혈액 샘플을 돼지의 동맥관에서 30분 마다 채취하여 혈액가스분석검사(ABGA), 일반화학검사, 전혈구검사 (CBC), 혈장유리 헤모글로빈 (plasma Hb), 젖산탈수효소 (lactate dehydrogenase, LDH), fibrinogen을 측정하였다. ABGA와 일반화학검사는 Abbott i-STAT (Abbott, Abbott Park, IL, USA) 검사 기기로 현장에서 시행하였으며 CBC, plasma Hb, LDH, fibrinogen은 진단검사실로 의뢰하여 측정하였다.

산소함유량 (Oxygen content)과 산소전달량 (Oxygen delivery)은 다음 식을 이용하여 구하였다.

$$\text{Arterial oxygen content (C}_{a}\text{O}_{2}, \text{ mL/dL}) = \left(\text{Hb} \times 1.36 \times \frac{\text{S}_{a}\text{O}_{2}}{100} \right) + (0.0031 \times \text{P}_{a}\text{O}_{2})$$

$$\text{Oxygen delivery (DO}_{2}, \text{ mL/min}) = \text{Flow rate} \times \text{C}_{a}\text{O}_{2}$$

통계프로그램 SPSS 27의 Wilcoxon Rank Sum test로 두 군을 비교하였으며 Wilcoxon Signed-Rank test로 ECMO 전후의 값을 비교하였다.

III. 결 과

총 10회, 10마리의 돼지로 실험을 진행하였다. 처음 5번은 상용화된 Affinity NT™ 산소화기를 실험하여 대조군으로 하였으며, 나중 5번은 시제품을 시험하여 실험군으로 하였다. 네 번째 실험도중 ECMO를 시작하고 30분 후에 원인을 알 수 없는 심실세동 발생하여 소생술 실시하였으나 실험돈이 사망하여 총 9마리의 정보를 수집하였다. 일반화학검사에서는 두 군 모두에서 실험 전후에 큰 차이가 없었으며 CBC, plasma Hb, LDH, fibrinogen 결과는 다음과 같았다. [표1]

대조군에서는 산소화기 고장없이 1회의 실험에서 1개의 산소화기로 실험을 마쳤으나, 실험군에서는 산소화기 고장으로 인한 교체로 총 11개의 oxygenator를 사용하였다. [그림1]

두 군의 대퇴동맥 산소함유량 (C_aO₂)은 Affinity NT™ 14.637 ± 0.385 mL/dL vs 시제품 13.840 ± 1.360 mL/dL (p-value =0.007)로 시제품이 유의하게 낮았다. Oxygenator 성능을 확인하기 위해 oxygenator 전, 후의 C_aO₂ difference ($\left\{ \text{Hb} \times 1.36 \times \frac{(\text{S}_{\text{post}}\text{O}_{2} - \text{S}_{\text{pre}}\text{O}_{2})}{100} \right\} + \{0.0031 \times (\text{P}_{\text{post}}\text{O}_{2} - \text{P}_{\text{pre}}\text{O}_{2})\}$)를 측정하여 산소 전달량을 구하고 모든 헤모글로빈 농도를 10 g/dL로 보정하였다. [표2] 보정된 시제품의 산소 전달량 평균값은 83.79 ± 33.83 mL/min였다.

ECMO 시행 전후로 유의미한 차이를 보이는 것은 혈소판수였으며, 대조군보다 실험군에서 많이 감소하였다. 또한 oxygenator 교체가 많을수록 혈소판수의 감소량이 많았다. (실험번호 #5, 9 > #7, 8 > #6). Plasma Hb 및 LDH 는 유의한 차이를 보이지 않았다.

IV. 고 찰

인공 산소화 및 조직관류에 대한 시도는 단일 장기에서는 19세기 초부터 연구가 시작되었으며 20세기 초에 heparin이 발견되어 혈액응고를 억제하면서 전신 조직관류에 대한 발전이 이루어졌다. 1950년대부터 인공심폐기가 개발되어 개심술을 시작하였으며 주로 bubble, film, disc oxygenator 등 직접접촉에 의한 산소화를 사용하였다. 하지만 직접 접촉에 의한 혈구 손상 및 염증반응이 심하였다. 생체 재료의 발전과 함께 막형 산소화기가 발전하였고 70년대부터 장기간 ECMO, ECCO₂R (Extracorporeal CO₂ removal, 체외 이산화탄소 제거)로 특히 신생아 분야에서 좋은 결과를 보였다. [5] 성인의 급성호흡곤란증후군에서는 초기에는 ECMO 경험의 부족, 소극적인 적용 등으로 좋은 결과를 얻지 못하다가 2000년대 후반의 H1N1 pandemic에서 VV ECMO의 효용성이 입증되며 수요가 많아졌다. [6]

현재 막형산소화기는 polypropylene (PP)과 polymethylpentene (PMP) hollow fiber를 주로 사용하고 있다. 이번 실험에서 시제품은 PMP hollow fiber로 제작하였으나 대조군으로 사용한 Affinity NT™ oxygenator는 PP hollow fiber를 사용한 제품이었다. 하지만 실험시간이 3시간으로 비교적 짧은 관계로 산소함유량, 산소전달량 등을 비교하기에는 큰 문제가 없다고 판단된다. PP oxygenator는 인공심폐기에 사용할 때는 장점이 많으나, 장기간 심폐보조를 해야 하는 ECMO, 특히 ARDS에서 PMP membrane oxygenator의 경우 PP oxygenator에 비해 산소화기 고장 (oxygenator failure)이 적어 산소화기 교체가 적고 사망률이 낮은 것으로 보고되고 있다. [7]

인체의 정상적인 상태에서 전신의 산소 전달은 약 600 mL/m²/min으로 알려져 있으며 휴식시에도 최소 300 mL/m²/min 이상이 되어야 기본적인 대사가 이루어 진다. 따라서 정맥정맥간 ECMO에서는 손상된 폐기능을 감안하여 최소 240 mL/m²/min의 산소전달이 보장되어야 한다. [8] 이번 실험에서 P-oxygenator는 산소전달능력이 기존 제품보다 낮았다. oxygen delivery 평균값은 83.79

ml/min으로 2L/min의 저혈류량을 감안하더라도 위에서 제시한 기준 값에는 미치지 못하고 있다. 같은 시제품을 이용한 in vitro 실험에서는 Affinity NT, CAPIOX RX, CAPIOX LX oxygenator와 비슷한 성능을 나타냈으며 이를 바탕으로 in vivo 실험을 계획하였지만 생체내 실험에서는, 실험 환경차이로 체외실험에서 발견하지 못한 문제들이 체내실험 결과로 나타났다고 판단된다. 체외실험에서는 적혈구 및 혈장으로 전혈을 대체하여 실험한 반면, 체내 실험에서는 실험이 시작되고 염증반응 및 혈전 형성으로 빠르게 산소화기 고장으로 산소 전달이 낮고 자주 산소화기를 교체하게 된 것으로 판단된다. 교체된 oxygenator를 세척하여 보았을 때에도 심한 thrombosis를 보였다. 추후 문제를 해결하기 위해서는 실험과정에서는 더욱 정교한 반응고 monitoring이 필요할 것으로 보이며, 기기에서는 표면 coating 등의 전처리로 생적합성을 향상시키고 [9], membrane 표면적은 유지하면서 저혈류량 면적을 줄이도록 미세구조의 변화도 도움이 될 수 있을 것이다.. []

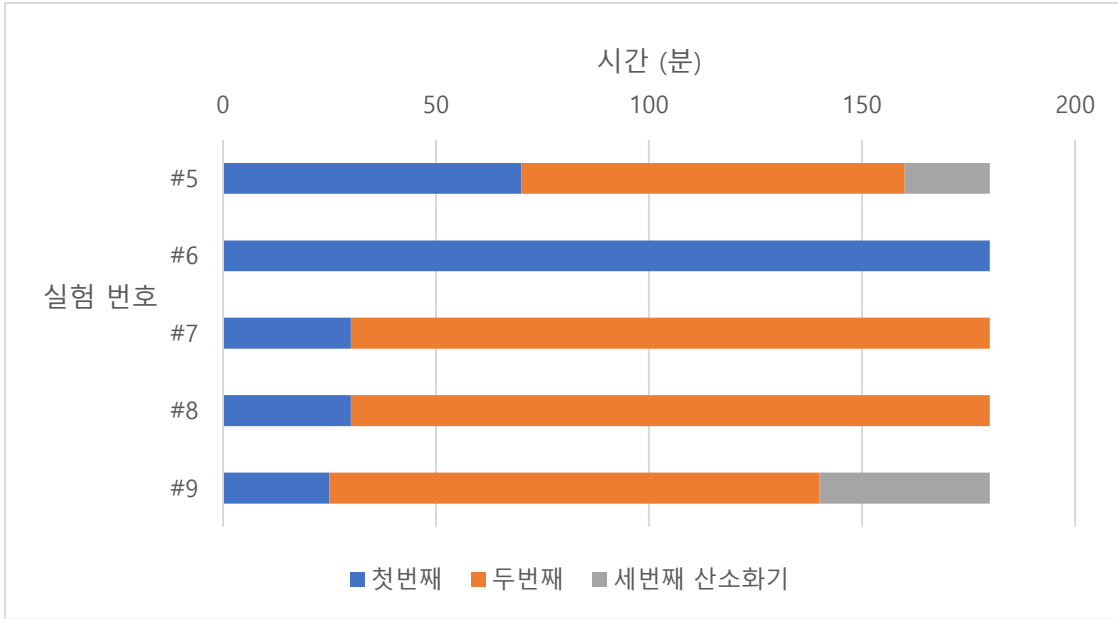
이번 연구는 말초 혈관을 통한 정맥-동맥간 ECMO 에서의 성능실험으로 시제품의 불안정성으로 고정된 혈류량에서 산소 전달 밖에 확인하지 못했다. 추후 후속 연구는 산소전달의 변수인 혈류량을 변화시키면서 이에 따른 산소 전달량, 혈전 형성, 용혈반응의 변화 등을 확인하여 적정 혈류량 및 성능 개선에 도움이 될 수 있겠다.

IV. 결 론

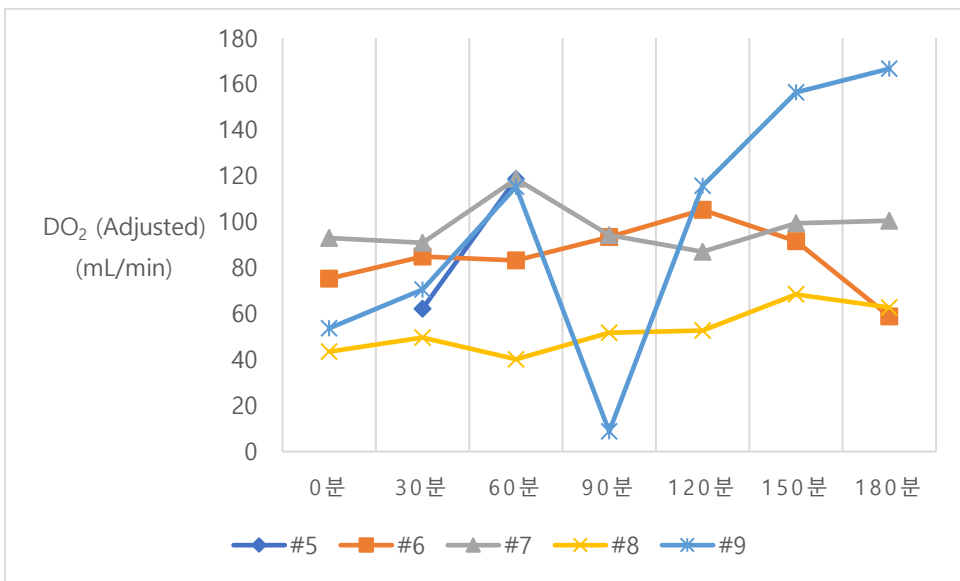
본 연구는 국내 최초로 개발된 산소화기의 시제품을 말초 혈관을 통한 정맥-동맥간 ECMO에서 상용화된 제품과의 비교 평가하였다. 부족한 산소 전달량, 과도한 혈전형성 등을 보였으며 많은 점에서 개선이 필요할 것으로 판단된다.

		Affinity NT				Novel prototype oxygenator				
		#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9
Body weight (kg)		49.15	54.6	51.64	54.75	52.91	59.91	57.8	55.7	56.1
CBC										
Hb	initial	8	10.9	8.2	9.2	9	6.6	7	5.9	7.1
	180min	9.3	11.3	8	8.9	9.2	6.1	6.7	7	8.7
Hct	initial	25.7	38.5	28.6	30.9	30.8	22.8	25.4	19.8	24.4
	180min	30	40.3	28.2	29.5	31.2	20.7	24.5	24.8	31.3
WBC	initial	7.37	9.29	10.38	12.47	20.09	7.88	11.11	11.42	14.08
	180min	12.89	21.72	8.49	5.44	8.45	7.24	16.08	10.16	12.96
Plt.	initial	274	346	227	464	372	170	13	215	301
	180min	184	267	185	316	79	156	6	137	92
Plasma Hb.	initial		63.29	15.59	2.78	1.74	2.02	1.94	1.28	1.89
	180min		47.9	64.41	3.53	2.85	2.03	4.54	1.68	2.59
LDH	initial		1011	1064	2050	828	259	382	363	393
	180min		1428	1089	2789	815	288	379	441	501
Fibrinogen	initial				200	255	115	122	119	132
	180min				175	180	102	103	147	122

[표 1] 혈액 검사 결과



[그림 1] 산소화기 시제품의 사용 시간 및 교체 시간



[그림 2] 산소화기 시제품의 산소 전달 (hemoglobin 보정)



[사진 1] 산소화기 시제품을 이용한 실험 사진

참고 문헌

1. Australia, New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation Influenza I, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, Forrest P, Gattas D et al: Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009, 302(17):1888–95.
2. Sukhal S, Sethi J, Ganesh M, Villablanca PA, Malhotra AK, Ramakrishna H. Extracorporeal membrane oxygenation in severe influenza infection with respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Card Anaesth.* 2017;20(1):14–21.
3. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, Zein A, Khatani N, Al-Hameed F, Alamri S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):3.
4. Cho HJ, Heinsar S, Jeong IS, Shekar K, Li Bassi G, Jung JS, Suen JY, Fraser JF. ECMO use in COVID-19: lessons from past respiratory virus outbreaks—a narrative review. *Crit Care.* 2020;24(1):301.
5. H. Iwahashi, K. Yuri, Y. Nosé. Development of the oxygenator: past, present, and future. *J Artif Organs* (2004) 7:111–120
6. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351–1363
7. Robak O, Lakatos PK, Bojic A, et al. Influence of different oxygenator types on changing frequency, infection incidence, and mortality in ARDS patients on veno-venous ECMO. *Int J Artif Organs* 2014;37(11):839–846
8. Joseph ET, Darryl A, Daniel B et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) *ASAIO J.* 2021 June 01; 67(6): 601–610

9. Ting H, Zhaohui W, Zhaoliang C et al. Membranes for extracorporeal membrane oxygenator (ECMO): History, preparation, modification and mass transfer. Chinese Journal of Chemical Engineering 49 (2022) 46-75

Abstract

Experimental study on performance verification test of a novel prototype oxygenator for extracorporeal circulation

Name: Kim Ji Eon

Department: College of Medicine, Ulsan University

Thesis Advisor:

Content

Currently, ECMO is an important treatment option that can increase survival rates in patients with end-stage cardiopulmonary failure. However, equipment and its consumables are totally dependent on imports. The development of domestic oxygenators will be of great significance in various fields such as stability of health care services and development of the medical industry. Prototype oxygenators showed satisfactory performance in-vitro experiment. Thus, VA ECMO was applied to 10 pigs and divided into a control group and an experimental group. But, prototype oxygenators showed problems such as insufficient oxygen delivery and frequent oxygenator failures due to oxygenator thrombosis. The performance was still insufficient for in vivo application, and to solve this problem, it is necessary to improve biocompatibility and reduce thrombosis, such as pretreatment and microstructure change.

Key word : domestically developed, ECMO, oxygenator, oxygen delivery