심부전에서 장기간의 양심실보조장치 이식이 혈역학적 지표에 미치는 영향에 대한 시뮬레이션

서울대학교 의과대학 내과학교실,[1] 의공학교실,[2] 서울대학교 의학연구원 심장연구소[3]
고려대학교 의과대학 흉부외과학교실[4]
오세일[1,3] · 손대원[1,3] · 오병희[1,3] · 민병구[2,3] · 선 경[4]

Simulation of the Effects of Long-term Implantation of Biventricular Assist Device on the Hemodynamic Parameters in Heart Failure

Seil Oh, MD[1,3], Dae-Won Sohn, MD[1,3], Byung-Hee Oh, MD[1,3], Byoung-Goo Min, PhD[2,3] and Kyung Sun, MD[4]
[1]Department of Internal Medicine, [2]Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Seoul,
[3]Heart Research Institute, Seoul National University Medical Research Center, Seoul,
[4]Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: The ventricular assist device (VAD) was developed as a bridge to cardiac transplantation, but the current research trends are advancing the purpose of the bridge toward cardiac recovery. Using a simulation, we investigated the effects of long-term VAD implantation on the hemodynamic parameters related to the prognosis of heart failure so as to shed light on its preclinical and clinical applicability. **Materials and Method**: A moving-actuator type artificial heart developed by the Seoul National University Artificial Heart Laboratory was used as a model of the biventricular assist device. The initial values of the hemodynamic parameters were set according to the guidelines of VAD implantation. We then performed a simulation that tracks changes in the hemodynamic variables related to successful device weaning and the prognosis of heart failure. **Results**: Cardiac indices (CIs) at one hour and six months after VAD implantation were 2.98 l/min/m^2 and 2.60 l/min/m^2, respectively. The systolic, diastolic and mean aorta pressures were 121, 84 and 99 mmHg six months after the VAD implantation. During the pump-off stage after six months, the hemodynamic parameters values were as follows: CI 2.53 l/min/m^2, pulmonary capillary wedge pressure 10 mmHg, left ventricular end-diastolic volume 105 ml, left ventricular ejection fraction 0.58, mean aorta pressure 84 mmHg, and end-systolic wall stress 108 kdyn/cm^2. The peak rate of change in power (peak dPWR(t)/dt) was 5.62×108 dyne · cm/s^2 six months after the VAD implantation. In a real VAD-implanted patient, the simulation data were partly compatible with the real hemodynamic data, especially in the aspects of predicting VAD weaning. **Conclusions**: Long-term VAD implantation partially improved the values of the hemodynamic parameters related to prognosis, and these simulation results will provide the basic concept and applicability for the clinical trials of end-stage heart failure. **(Korean Circulation J 2001;31(7):670-680)**

KEY WORDS: Ventricular assist device · Heart failure · Prognosis · Hemodynamics · Simulation.

논문접수일 : 2001년 4월 24일
심사완료일 : 2001년 6월 11일
교신저자 : 오세일, 110-744 서울 종로구 연건동 28 서울대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (02) 760-3757 · 전송 : (02) 762-9662 E-mail : heart21@snu.ac.kr

서 론

안지오텐신 전환효소 억제제 등 새로운 약물 치료의 도입에도 불구하고 다수의 심장질환 환자들은 결국 울혈성 심부전으로 진행한다. 울혈성 심부전 환자의 생존기간(중앙값)은 진단 받은 후부터 남성은 1.7년, 여성은 3.2년이며, 5년 생존률이 50% 미만이다.[1]

한편 심장이식술은 cyclosporine 등의 도입에 힘입어 10년 생존률이 50%에 육박하여,[2] 현재로서는 이러한 말기 심부전을 궁극적으로 치료할 수 있는 유일한 방법이지만 심장 공여자의 제한으로 인해 대다수의 환자들은 심장이식의 수혜를 받지 못하고 있는 실정이다. 이와 같은 제한점을 극복하고자 좌심실 부분절제술(Batista operation) 등을 비롯한 다양한 방법들이 시도되었다.

일반적으로 심실보조장치(ventricular assist device, VAD)는 심실(또는 심방)과 대동맥사이에 캐뉼라를 통하여 연결된 펌프가 심장의 박출 기능을 보조하게 된다. VAD는 보조해 주는 심실에 따라서 좌심실보조장치(left ventricular assist device, LVAD), 우심실보조장치(right ventricular assist device, RVAD), 양심실보조장치(biventricular assist device, BVAD)로 분류한다.

최근에는 VAD 크기의 소형화로 펌프가 체내에 이식되고 에너지원 및 제어 장치를 환자가 휴대할 수 있는 VAD(wearable VAD)도 개발된 바 있다.[3] 한편, 심부전으로 LVAD를 이식받은 환자의 20 25%에서는 추가로 RVAD의 사용이 필요하지만,[4] 아직까지는 이식형 BVAD가 상품화되어 있지 않아 2개의 VAD를 사용해야 한다.[5]

현재까지 VAD는 다음의 2가지 상황에 주로 사용되고 있다. 즉, 1) 심장수술 후 심실 기능이 회복되기 전의 순환 보조 목적으로 단기간 사용, 2) 심장이식 대기자의 치료(심장이식까지의 가교역할)목적으로 비교적 장기간 사용하는 것으로 대별된다. 최근 여러 센터들이 VAD의 장기간 사용 후 VAD의 도움이 필요 없을 정도로 심근 기능이 호전된 증례들을 보고하고 있는 바, 이는 "심장이식까지의 가교"를 넘어서 "심근회복까지의 가교"에 이용될 수 있는 가능성을 보여주는 것이다.[6)7)] VAD의 장기간 사용은 다음과 같은 면에서 심장이식보다 우월할 수 있다. 즉, 말기 심부전 진행의 초기에 중재와 재활이 가능하다. 또한 면역 억제와 관련된 위험요소나 이식거부반응의 위험이 없으며, 대량생산으로 이식 대기 중 사망하게 될지도 모르는 모든 환자들을 치료할 수 있다.

저자들은 심부전 환자에서 VAD의 장기간 사용이 VAD의 성공적인 weaning을 예측할 수 있는 혈역학적 지표 및 심부전의 예후와 관련된 혈역학적 지표들에 어떠한 영향을 미치는지 시뮬레이션을 통해 수학적으로 증명해 봄으로써, 전임상 및 임상 적용시 나타날 수 있는 효과들을 예측해 보고 심근 회복을 위한 장기간의 VAD 사용 유용성에 대한 이론적 배경을 제시하고자 한다.

재료 및 방법

BVAD의 전기역학적 모델링

BVAD의 모델로 사용한 기기는 서울대학교 인공심장 연구팀이 개발한 이동작동기형(moving-actuator type)의 인공심장이다(Fig. 1). 이의 모델링을 위해 시스템을 제어기 및 모터부, 기어 및 작동기부, 수축기부, 확장기부의 4부분으로 나누어 모델링 하였으며, 최종적으로 구성된 미분방정식은 C++(Microsoft Visual C++ Ver 6.0, Microsoft)을 사용하여 수치해석의 방법으로 풀었다.

BVAD-심혈관계 통합모델

본 연구에서는 Quantitative Circulatory Physiology (QCP Ver 2.0, Department of Physiology and Biophysics, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS, USA)을 심혈관계의 모델로 사용하였으며 여기에 BVAD 모델을 통합하였다. 이 모델은 소스코드가 공개되어있는 생리학적 모델로 심혈관계, 호흡기계, 내분비계, 신경계 및 신장 생리를 포함하고 있으며 이들 각각이 모듈화 되어 있고, 이들의 수정 및 새로운 모듈의 추가가 가능하다. 연구자가 추가된 심방의 모듈은 심방의 초기 압력을 해당 정맥계의 원위부 압력과 동일하다고 가정하였고 후기 압력은 심방으로부터 유출되는 혈류 및 BVAD로부터 유출되는 혈류의 압력-유량 관계식을 이용하여 계산하였다. 압력-유량 관계식은 다음과 같다.

$$Flow = (UpstreamPressure - DownstreamPressure) \times Conductance$$

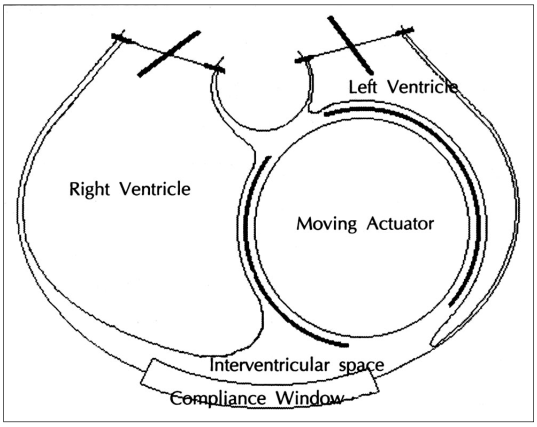

Fig. 1. Diagram of the moving actuator artificial heart.

심방 내부의 혈액량은 압력 - 용적 관계식을 이용하여 구하였다. 혈관의 유순도(compliance)는 압력 - 용적곡선에서 무부하 용적(unstressed volume)보다 높은 용적에서 나타나는 기울기의 역수로 표시할 수 있다. 따라서 압력 - 용적 곡선을 이용하여 용적에 따른 압력을 구하는 식은 다음과 같이 표현할 수 있다.

$P=0$ when $V \leq V_0$
$P=(1/C) \times (V - V_0)$ when $V>V_0$

P : pressure(mmHg)
V : volume(ml)
V_0 : unstressed volume(ml)
C : vascular compliance(ml/mmHg)

이 생리학적 모델에서는 좌심실 크기에 대한 데이터가 용적으로 얻어진다. 벽 긴장도의 계산을 위해서는 직경에 대한 데이터가 필요하므로 좌심실 용적으로부터 좌심실 직경을 환산하는 방법을 사용하였다. 좌심실의 입체적인 모양을 타원구(ellipsoid)로 가정하면,[8] 좌심실의 용적(V)은 a를 단축의 전후축 반경, b를 단축의 좌우축 반경, L을 장축의 반경이라 했을 때 다음과 같은 식으로부터 구할 수 있다.

$$V = \frac{4\pi}{3} \cdot abL \qquad (식\ 1)$$

정상 한국인의 심장 크기를 심초음파로 측정한 연구[9]에서 이완기 좌심실 용적은 84.7 ml였으며, 이완기말 좌심실직경(D)은 4.89 cm였다. 따라서, 식 1에서 b=a, L=ka라 가정하면

$$84.7 = \frac{4\pi}{3} \cdot R\left(\frac{4.89}{2}\right)^3 \quad 로부터$$

k *1.39*

물론 심부전으로 심장이 확장된 환자들의 경우 정상인에 비해 좀더 구형(globular form)의 좌심실을 갖지만, 본 연구의 시뮬레이션에서는 단축에 대한 장축의 비를 1.39로 정의하여 좌심실 용적으로부터 좌심실의 직경을 계산하였다.

즉, 좌심실 직경 $D = \sqrt[3]{\frac{4.32 \cdot V}{\pi}}$ 로부터 구하였다.

좌심실의 수축기말 벽 긴장도는 다음과 같이 구하였다.

벽 긴장도를 표현하는 식은 $\sigma = \frac{P \cdot D}{4h \cdot (1+\frac{h}{D})}$

P : LV end - systolic pressure, LVESP
h : LV wall thickness
이로부터

$$\sigma = \frac{P(t)}{4} \cdot \frac{1}{\frac{h(t)}{D(t)} \cdot (1+\frac{h(t)}{D(t)})}$$

여기에 $\frac{h(t)}{D(t)}$ 를 $\chi(t)$라고 정의하면,

$$\sigma = \frac{P(t)}{4} \cdot \frac{1}{\chi(t) \cdot (1+\chi(t))}$$

등용성 수축(Isovolumetric contraction)이 완료된 시점에서부터 수축기말에 이르는 기간 동안 관측된 자료에 의하여 다음을 정의한다. $\chi(t)$의 범위는 0과 1 사이에 있으므로,

$$\sigma(t) = \frac{P(t)}{4} \cdot \frac{1}{\chi(t)} \cdot (1 - \chi(t) + (\chi(t))^2)$$

$$\sigma(t) = \frac{P(t)}{4} \cdot \left(\frac{1}{\chi(t)} - 1\right)$$

이로부터 $\sigma(t) = \frac{LVP(t)}{4} \cdot \left(\frac{1}{\chi(t)} - 1\right)$로 결정하여 계산하였다($LVP(t)$, 좌심실 압력).

또한, 좌심실 power의 측정을 위해 이를 계산하는 부분을 프로그램에 추가하였다. Power(PWR)는 다음과 같이 정의된다.

$PWR(t) = P(t) \cdot Q(t)$

순시 속도인 Q(t)는 좌심실에서 대동맥으로 방출되는 단위시간당 혈류량을 의미하므로, Q(t)는 $S_a \cdot v(t)$ (Sa는 대동맥륜의 단면적, $v(t)$는 대동맥에서의 혈류 속도)로 정의할 수 있다. 단순화된 베르누이 정리를 사용하고, 대동맥 판막을 통한 혈류 속도가 좌심실의 혈류 속도에 비해 매우 크다고 가정하면,

$$v(t) = \frac{\sqrt{\triangle P(t)}}{2} \quad \text{이므로}$$

$$PWR(t) = S_a \cdot AoP(t)\ \frac{\sqrt{LVP(t) - AoP(t)}}{2} \qquad \text{(식 2)}$$

($AoP(t)$, 대동맥압)

그런데, $PWR(t)/dt$는 대동맥 판막이 닫혀있는 시기에는 대동맥판막을 통한 혈류 속도가 0이므로, $PWR(t)$의 순간 변화율 최대치는 수축기에 발생한다. 따라서 수축기에 한정하여 추정하였다. 수축기 상태에서의 $AoP(t)$를 2차 식으로 근사시켰다. 여기서 사용된 조건은 다음과 같다 : 초기 대동맥압, $AoP(0)$; 수축기 시간, Ts ; 최대 대동맥압, $AoP_{max.}$

2차 함수 $AoP(t)$를 만족시키는 조건이 4개이므로, 이를 모두 만족시키는 2차 함수가 없을 수 있다. 따라서, 우선, 초기 조건과 최대 대동맥압, 수축기 시간을 고려하고, 수축기말 대동맥압을 조정하였다. $LVP(t)$는 3차 식으로 근사 시켰다. 경계 조건은 다음과 같다.

$LVP(0) = AoP(0)$
$LVP(Ts) = AoP(Ts)$
$[LVP(t) - AoP(t)]_{max} = 5\ mmHg\ at\ Tmax$

주어진 조건의 수가 미지항의 수에 비해 작으므로, 특정 조건으로 $Tmax = Ts/K$라 하고, K를 조절하였다. 조건의 특성상, $LVP(t)$ 보다, $d(t) = LVP(t) - AoP(t)$를 먼저 정의하였다. 위의 조건을 만족시키는 $D(t) = d_0 \cdot t(t-a)(t-T_s)$가 된다. d_0와 a는 최대값과 K에 따라 조절된다.

식 2에 위에서 정의한 $LVP(t)$와 $AoP(t)$를 대입하였고, $PWR(t)$의 시간에 대한 변화량은 계산되어진 $PWR(t)$ 값들의 이전 변화량을 단위 시간으로 나누는 방법을 통하여 정하였다. 즉, $dPWR(t)/dt = (PWR[t_k] - PWR[t_k - 1])/T$ 이다. T는 단위 시간이고, T_k는 1에서 Ts/T까지의 값을 가지는 정수이다.

BVAD의 혈류량은 flow-source 방식으로 생성하였으며 이렇게 생성된 혈류량을 대(폐)동맥부위에 삽입하는 과정에서 압력-유량-저항 관계식을 이용하여, 압력으로 치환하여 기존 압력에 가산하는 방식으로 통합하였다. 마지막으로 이 통합모델은 BVAD를 이식한 동물실험 결과[10)11)]를 분석하여 교정하였다.

시뮬레이션 조건

시뮬레이션 대상인 가상 환자는 확장성 심근병증의 증례를 모델로 하였으며, 국소적인 벽운동의 이상이 없고, 동반된 판막의 이상이 혈역학적으로 유의하지 않은 경우로 설정하였다. 심부전의 초기조건은 기존 VAD의 임상 연구[12-17)]에서 발표된 환자들의 시술전 상태를 종합하여 다음과 같이 결정하였다. 즉, 체표면적(body surface area, BSA) 1.99 m^2, 좌심실의 수축기말 및 이완기말 용적은 각각 152 ml, 92 ml, 심박출계수(cardiac index, CI) 1.99 $l/min/m^2$로 정하였다. 수축기/이완기/평균 대동맥 혈압은 108/76/89 mmHg, 수축기/이완기/평균 폐동맥압은 29/18/22 mmHg, 폐모세혈관쐐기압(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) 21 mmHg, 좌심방압(Left Atrial Pressure, LAP) 20 mmHg로 정하였다. 대동맥륜 직경은 2.1 cm, 수축기 좌심실의 벽두께는 1.0 cm로 정하였다. VAD의 시뮬레이션은 BVAD를 적용하였으며, BVAD는 심박수 구동방식(heartrate synchronized)으로 작동하며, 보조박출량은 2.5 3.0 l/min이다.

시뮬레이션은 6개월까지의 기간을 설정하여 시행하였다. 단, 좌심실의 재형성 과정 중 나타날 수 있는 좌심실 벽두께의 변화와 승모판 폐쇄부전의 용적 변화는 없는 것으로 가정하였다.

시뮬레이션 변수

VAD의 성공적인 weaning을 예측할 수 있는 혈역학적 변수들과 심부전의 예후와 연관이 있는 것으로 보고

된 혈역학적 변수들 중 다음 변수들의 변화를 시뮬레이션으로 관찰하였다.

1) 좌심방압(left atrail pressure, LAP)

2) 수축기 폐동맥압(systolic pulmonary artery pressure, SPAP)

3) 좌심실 이완기말 직경(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD) 및 좌심실 이완기말 용적(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)

4) 좌심실 구혈율(left ventricular ejection fraction, LVEF)

$$LVEF=\frac{LVEDV-LVESV}{LVEDV}$$

5) 좌심실 power 변화량의 최대치(peak rate of change of power, peak $dPWR(t)/dt$)[18]

$PWR(t)=P(t)\cdot Q(t)$ $(dyne\cdot cm/s)$

P(t) : instantaneous pressure($dyne/cm^2$)

Q(t) : instantaneous flow(cm^3/s)

6) 좌심실의 수축기말 벽 긴장도(left ventricular end-systolic meridional wall stress, σ)[19]

$$\sigma=\frac{P\cdot D}{4h\cdot(1+\frac{h}{D})}$$

P : LV end-systolic pressure, LVESP($dyne/cm^2$)

D : LV dimension(cm)

h : LV wall thickness(cm)

관찰 시점은 VAD 이식 후 1, 2, 3, 4, 5, 6개월째로 하였고, 각 관찰 시점마다 pump on 상태 및 pump off 후 1일이 경과한 상태에서의 혈역학적 변수들의 변화를 관찰하였다.

결 과

시뮬레이션의 결과

완성된 BVAD-심혈관계의 통합 모델에서 시뮬레이션을 수행하는 모습은 Fig. 2와 같다. VAD 이식 1시간 후의 CI는 2.98 $l/min/m^2$ 였으며, 6개월 후의 CI는 2.60 $l/min/m^2$, 수축기 / 이완기 / 평균 대동맥압은 121/84/99 mmHg 였다(Figs. 3 and 4). 6개월째의 pump-off 상태 1일 후 수축기 / 이완기 / 평균 대동맥압은 104/72/84 mmHg였다.

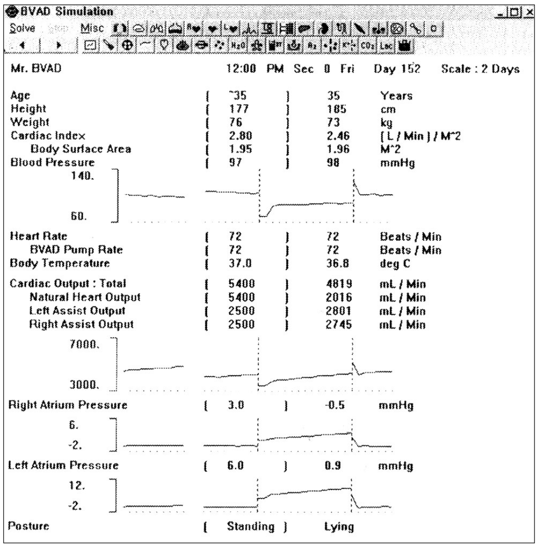

Fig. 2. Simulation of integrated model of BVAD- cardiovascular system in heart failure.

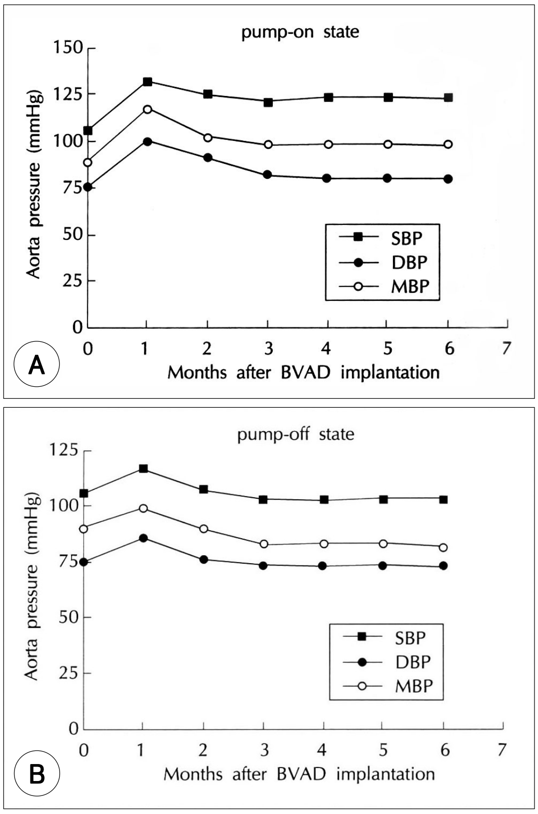

Fig. 3. Changes of aorta pressure. A : pump-on state, B : 1-day pump-off state.

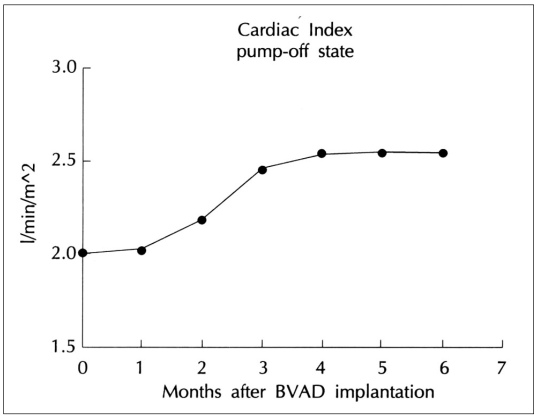

Fig. 4. Changes of cardiac index measured during 1-day pump-off state.

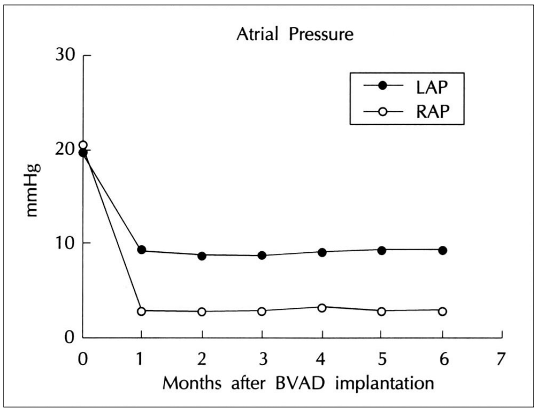

Fig. 5. Changes of atrial pressure measured during 1-day pump-off state. LAP : left atrial pressure, RAP : right atrial pressure.

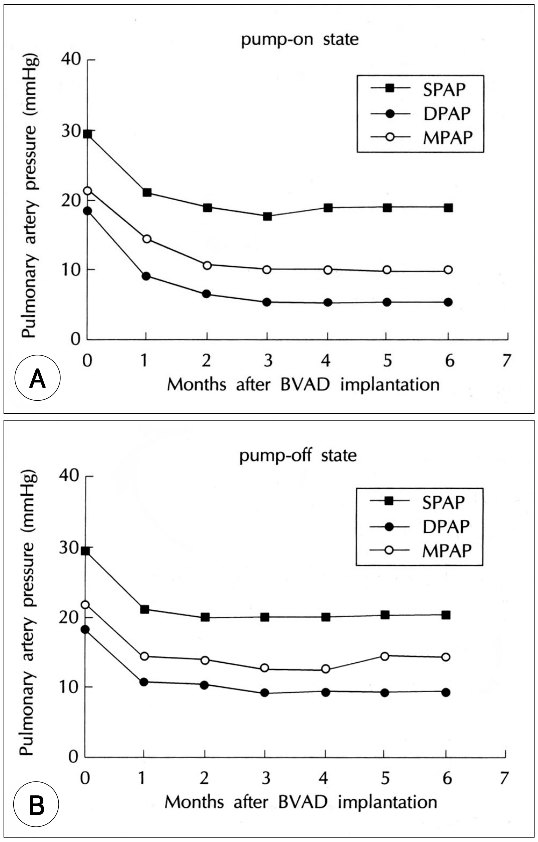

Fig. 6. Changes of pulmonary artery pressure. A : pump-on state, B : 1-day pump-off state. SPAP : systolic PA pressure, DPAP : diastolic PA pressure, MPAP : mean PA pressure.

혈역학적 변수들의 변화

좌심방압의 변화

BVAD 이식 전 평균 LAP는 20 mmHg, 이식 후 1개월째에 pump - on 상태에서 0.8 mmHg, pump - off 상태에서 8.9 mmHg였으며, 6개월 후에는 pump - on 상태에서 1.5 mmHg, pump - off 상태에서 8.5 mmHg로 측정되었다. Pump - off 상태에서의 시기별 변화 도표는 Fig. 5와 같다.

수축기 폐동맥압의 변화

BVAD 이식 전 SPAP는 29 mmHg, 이식 후 1개월째에 pump - on 상태에서 21 mmHg, pump - off 상태에서 22 mmHg였으며, 6개월 후에는 pump - on 상태에서 18 mmHg, pump - off 상태에서 20 mmHg로 측정되었다. 수축기 / 이완기 / 평균 폐동맥압의 시기별 변화 도표는 Fig. 6과 같다.

좌심실 이완기말 용적 및 직경의 변화

BVAD 이식 전 좌심실 이완기말 용적 / 직경은 152 ml/5.94 cm, 이식 후 1개월째에 pump - off 상태에서 측정한 값은 108 ml/5.30 cm, 6개월 후에는 105 ml/5.25 cm로 측정되었다(Fig. 7).

좌심실 구혈율의 변화

BVAD 이식 전 좌심실 구혈분율은 0.39, 이식 후 1개월째에 pump - off 상태에서 측정한 값은 0.52, 6개월 후에는 0.58로 측정되었다(Fig. 8).

좌심실 Power 변화량의 최대치

dPWR(*t*)/*dt* 최대치는 VAD 이식 전 5.05×10^{8} dyne · cm/s^2, 이식 6개월 후에 5.62×10^{8} dyne · cm/s^{2}로 측정되었다(Fig. 9).

좌심실의 수축기말 벽 긴장도의 변화

BVAD 이식 전 σ는 151 kdyn/cm^2, 이식 후 1개월째에 pump-off 상태에서 측정한 값은 127 kdyn/cm^2, 6개월 후에는 108 kdyn/cm 2로 측정되었다(Fig. 10).

임상 증례

본 연구의 모델인 VAD의 임상 적용 증례를 시뮬레이션해 봄으로써 실제 환자의 경우와 비교해 보았다. 급성 심근경색증을 가진 62세 남자 환자로 관동맥 재관류에 실패하였고 심인성 쇽 상태로 3주간의 약물치료에 반응이 없어서 VAD를 이식받았다. 이식전 환자의 혈역학적인 변수들은 다음과 같았다 : LVEF 10 15%, LVEDD 52 mm, 수축기 혈압 75 91 mmHg, 수축기 폐동맥혈압 45 65 mmHg, PCWP 22 28 mmHg, CI 2.1 2.4 l/min/m^2. 이 환자는 3주간의 VAD 이식 후 성공적으로 weaning에 성공할 수 있었다.

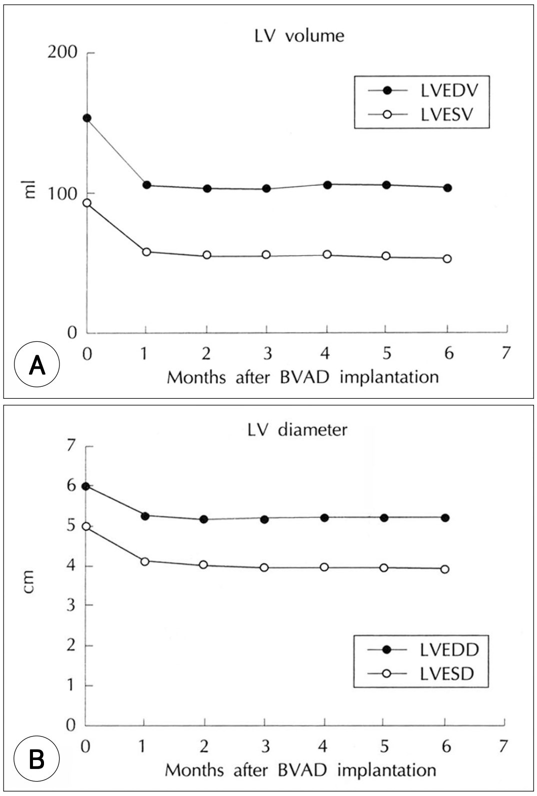

Fig. 7. Changes of left ventricular volume and diameter measured during 1-day pump-off state. A : LV volume, B : LV diameter. LVEDD : LV end-diastolic diameter, LVEDV : LV end-diastolic volume, LVESD : LV end-systolic diameter, LVESV : LV end-systolic volume.

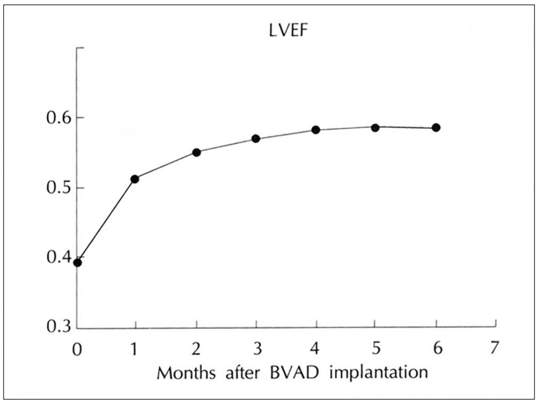

Fig. 8. Changes of left ventricular ejection fraction measured during 1-day pump-off state. LVEF, left ventricular ejection fraction.

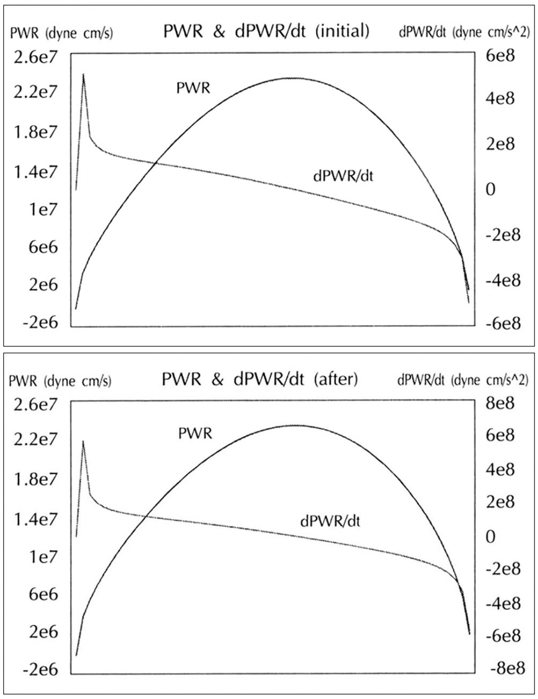

Fig. 9. Power and rate of change of power of left ventricle during one cardiac cycle at initial and 6 months after BVAD implantation in pump-off state.

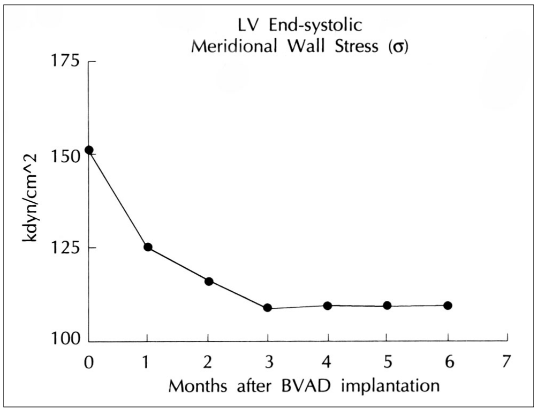

Fig. 10. Changes of end-systolic wall stress measured during 1-day pump-off state.

시뮬레이션의 결과 VAD 이식 1시간 경과 후 예상되는 CI는 2.46 l/min/m^2, 3주간의 VAD 이식 후 예상되는 혈역학적 변수들의 값들은 LVEF 55%, 수축기 혈압 108 mmHg, 수축기 폐동맥압 20 mmHg, 평균 좌심방압 8.1 mmHg, PCWP 10 mmHg, LVEDP 8 mmHg, CI 2.20 l/min/m^{2}였다.

한편 실제 환자의 경우, 3주간의 VAD 이식 후 관찰된 혈역학적 변수들의 값들은 LVEF 35 40%, 수축기 혈압 90 125 mmHg, 수축기 폐동맥압 30 40 mmHg, PCWP 11 16 mmHg, CI 2.8 4.0 l/min/m^{2}였다.

고 찰

심근회복에 대한 VAD의 효용성

근간이 되는 가설은 다음과 같다. 1) LVAD 시술 결과 좌심실의 부하 감소는 심부전으로 인한 신경호르몬계 및 조직 반응을 개선시켜 줄 것이다. 2) 심근 수축력이 점차 개선되어, LVAD를 떼어낸 후에도 심실 기능이 유지될 것이다. 3) 기능의 변화는 구조적 및 생화학적 변화들(심근세포의 형태 변화, 수용체의 기능 변화, 흥분-수축 연결 등)과 연계될 것이다. 4) 좌심실의 부하감소는 생존한 심근세포들에서 태아기 표현형질(fetal phenotype)을 갖는 유전자가 발현하도록 유도할 것이다. 이는 태아기 표현형질 발현과정을 통해, 손상받은 심근을 복구한 이후 다시 성인 표현형질의 유전자를 발현시켜 구조, 수축력 등을 정상화시켜 나간다는 시나리오이다.[20]

동물 실험 등을 통해서 보고된 LVAD 시술의 결과로 나타나는 대표적인 효과들은 다음과 같다. 1) 만성 심부전의 결과 나타나는 조직학적인 변화들을 완화시킨다.[21] 이에는 심근섬유 방향성(orientation)의 정상화,[22] 심근세포 비후의 감소,[23] 심근세포의 wavy fiber 및 수축띠 괴사(contraction-band necrosis)의 감소[24] 등이 증명된 바 있다.2) 심실 확장을 역전시킨다. 이는 이완기말 압력-용적 관계의 개선을 관찰함으로써 증명한 바 있다.[6] 3) 심근 미토콘드리아의 효율을 증가시켜준다.[25] 4) 심부전에서 나타나는 신경내분비계의 혼란(혈장 renin 활성도, angiotensin II, epinephrine, nor-epinephrine, arginine vasopressin 등의 농도 변화)을 경감시켜준다.[26)27]

VAD의 성공적인 weaning을 위한 조건

대표적으로 Termuhlen 등이 개심술 후의 심부전 환자 24명을 대상으로 Pierce-Donachy VAD를 LVAD, RVAD 및 BVAD로 이용하였을 때 VAD의 weaning을 예측할 수 있는 지표를 탐구한 연구가 있다.[28] 이 보고에서는 VAD 장착 마지막 날에 pump-off 상태에서 측정한 LAP(16.4 vs. 23.5 mmHg, weaned vs. not weaned), LVEF(44.1 vs. 21.7%), 평균동맥압(80.0 vs. 56.0 mmHg), 중심정맥혈 산소 포화도(64.4 vs. 50.8%) 등이 성공적인 weaning을 예측할 수 있는 인자라고 하였다. 본 연구의 시뮬레이션에서는 6개월째의 pump-off 상태 1일 후 평균동맥압이 84 mmHg로 성공적인 weaning을 기대해 볼 수 있는 조건이었다.

반면 개심술 후 좌심실부전 환자 61명에서 Hemopump Cardiac Assist System을 사용한 데이터를 분석한 연구에서는, 다변량 회귀분석에서 VAD 이식 1시간 후에 측정한 CI만이 통계적으로 유의한 예측 인자로 판명되었다고 보고한 바 있다.[29] 특히 CI<2.5 l/min/m^2 인 환자군에서는 생존자가 없었다. 본 연구의 시뮬레이션에서는 VAD 이식 1시간 후의 CI가 2.98 l/min/m^2 였으며, 이 역시 해당 모의 환자의 성공적인 VAD weaning을 기대해볼 수 있는 조건이라 할 수 있다.

심부전 환자의 예후와 관련된 혈역학적 지표

심부전 환자의 예후를 예측할 수 있는 인자에 대한 탐구는 다양한 연구들을 통해 진행되어 온 바 있다. 허혈성 및 비허혈성의 확장성 심근병증으로 기능적 분류 III-IV의 중증 심부전이 있는 환자 130명을 대상으로 한 연구에서는 LVEF(25 vs. 21%, survivor vs. cardiac death), LVEDP(25 vs. 28 mmHg), PCWP(18 vs. 23 mmHg), 수축기 대동맥압(118 vs. 105 mmHg) 등이 유의한 차이를 보였지만, 수축기 폐동맥압(56 vs. 50 mmHg), CI(2.5 vs. 2.2 l/min/m^2), LVEDV(150 vs. 172 ml/m^2) 등은 유의한 차이를 보이지 않았다.[30] 다변량 분석에서는 수축기 혈압만이 예후를 예측할 수 있는 유의한 혈역학적 지표였다. 본 연구의 모의 환자는 VAD 이식 6개월 후 pump-off 상태에서 수축기 대동맥압이 104 mmHg이므로 장기간의 관찰시 심장사의 발생 가능성이 높은 환자로 분류할 수 있을 것이고, 따라서 이와 같은 조건의 환자에서는 6개월간의 VAD 사용이 환자의 생존율을 향상시키는 데에 기여할 가능성이 낮음을 간접적으로 시사한다고 볼 수 있다.

반면, 연속적인 190명의 심부전 환자들을 대상으로 사망률을 관찰한 유럽의 연구에서는 가장 강력한 예측인자로 LVEF이 추천되었다.[31] 단변량 분석에서는 수축기 혈압(130 mmHg 이상인 경우, $p=0.040$)도 유의한 변수였지만, 다변량 분석에서는 LVEF만이 의미있는 혈역학적 지표였다. 이러한 측면에서 본 모의 환자는 VAD weaning 후 LVEF이 0.58로 정상화되어 긍정적인 효과를 줄 수 있을 것이다.

심초음파 연구의 확산으로 이를 이용한 비침습적인 방법으로 각종 혈역학적 평가가 가능해 짐에 따라, 심부전 환자의 예후 예측 연구에도 도입되고 있다. Hara 등은 68명의 확장성 심근병증 환자를 대상으로 53개월간 추적 관찰하여 생존 분석을 시행한 결과 수축기말 좌심실 벽 긴장도와 분획단축(fractional shortening)이 독립적인 생존의 예측인자라고 보고하였다.[32] Avramides 등도 LVEDD가 6 cm 이상이고 좌심실의 분획단축이 0.25 미만인 특발성 확장성 심근병증 환자 35명을 2년간 심초음파도로 추적 관찰한 연구 결과를 보고하였다.[18] 관찰 기간인 2년후 기능등급이 호전된 환자군에서는 LVESD(5.76 vs 5.08 cm, 초기 vs. 2년후, $p<0.05$), *dPWR(t)/dt*의 최대치(6.06×10^8 vs. 8.04×10^8 dyne · cm/s^2, 초기 vs. 2년후, $p<0.05$) 등의 값이 변화하였으며, 수축기말 좌심실 벽 긴장도는 115 vs. 95 kdyn/cm^2 (초기 vs. 2년후)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 연구 시작 시점에서의 *dPWR(t)/dt* 최대치 (6.76×10^8 vs. 4.93×10^8 dyne · cm/s^2, 생존자 vs. 비생존자, $p<0.01$), 수축기 혈압(114 vs. 98, 생존자 vs. 비생존자, $p<0.05$) 등이 생존자와 비생존자 간에 유의한 차이를 보이는 변수였다. *dPWR(t)/dt* 최대치 6.5×10^8 dyne · cm/s^2을 기준으로 사망에 대한 예측도를 평가하였을 경우 기능등급 II인 환자군에서는 민감도 78%, 특이도 54%, 양성예측률 39%를 보였으며, 기능등급 III IV인 환자군에서는 민감도 100%, 특이도 56%, 양성예측률 64%를 보였다. 이를 기준으로 평가한다면, 본 연구의 모의 환자는 VAD 이식 6개월 후에 5.62×10^8 dyne · cm/s^2를 보여 불량한 결과가 예측된다.

임상 증례의 시뮬레이션

시뮬레이션의 결과 VAD 이식 1시간 경과 후 예상되는 CI는 2.46 l/min/m^2였는데 이는 2.5 l/min/m^2를 성공적인 weaning 예측인자로 보았을 때, 가능성이 경계값이란 의미를 갖는다. 실제로 이환자는 3주동안 수차례의 weaning 시도가 있었지만 실패한 경력이 있어 이를 뒷받침해주는 결과라고 판단된다. 3주간의 VAD 이식 후 예상되는 혈역학적 변수들의 값들 중 LVEF 55%, 수축기 폐동맥압 20 mmHg, 평균 좌심방압 8.1 mmHg, PCWP 10 mmHg, LVEDP 8 mmHg 등은 심부전의 예후 측면에서 양호한 예후를 기대하게 하는 인자들이며 성공적인 weaning을 만족하는 수치들로, 3주후에 이 환자가 weaning을 성공하게된 사실이 역시 이를 뒷받침해준다. 하지만, 수축기 혈압 108 mmHg은 장기적으로 볼 때 이 환자의 예후가 좋지 않을 것이라는 것을 보여주는 소견이다.

3주 후의 시뮬레이션 결과와 실제 환자의 데이터를 비교해 보았을 때, 일부의 결과들은 다소 차이를 보임을 알 수 있다. 본 시뮬레이션 시스템에는 환자의 수축촉진제 투여(inotropic support)를 조절할 수 있는 모듈을 포함시키지 않았는데, 이 부분이 오차의 가장 큰 원인일 것으로 본다.

연구의 제한점

본 연구에서는 VAD의 성공적인 wean-ing을 예측할 수 있는 인자들에 대한 기존의 임상 연구[28][29] 결과를 토대로 해서 관찰하고자 하는 혈역학적 지표들을 선정하였는데, 이들 연구에 포함된 환자군은 급성의 심혈관 문제 해결을 위해 VAD가 시술되었다는 특성을 갖고 있으며, 환자들이 VAD를 갖고 있었던 기간은 wean-ing한 환자군의 경우 대부분 10일 이내로 단기간이었다.

따라서 이들 연구에서 보고된 지표들만을 이용하여 말기 심부전 환자에서의 장기간 VAD 사용 후 weaning 가능성을 예측해 보는 것은 불완전할 수도 있을 것이다.

또한, 모든 시뮬레이션 연구의 문제점들, 즉 여러 가지 가정들을 도입하여 시스템을 단순화시킴으로써 발생하는 오류, 시뮬레이션 하려는 시스템의 잘못된 해석에 의한 오류, 그리고 해당 시스템에 미처 포함이 되지 않은 하부 시스템이 존재할 경우 이 하부 시스템 관련 변수가 미치는 영향력이 시뮬레이션에 반영되지 않음으로서 나타나는 오류들이 제한점이 될 것이다. 본 연구의 경우 VAD 사용으로 인한 회복기간 동안, 심근의 해부학적, 생화학적, 및 분자 수준에서의 변화를 반영해줄 수 있는 인자의 반영이 가능하지 않았다. 또한 다른 장기 시스템은 완전히 정상인 가정 하에 시뮬레이션을 진행했으므로 실세계의 현상과 비교하였을 때 오차가 발생할 여지가 존재한다.

이와 같은 오차들은 향후 수축촉진제 투여 모듈 개발 등을 포함한 점진적인 시뮬레이션 모델의 개선을 통해 줄여나갈 수 있을 것으로 기대한다.

요 약

연구목적 :

최근 증가 추세에 있는 말기 심부전의 궁극적인 치료법은 아직까지 심장이식이외에 대안이 없는 실정이다. 심실보조장치(ventricular assist device, VAD)는 개발 초기에 심장이식까지의 가교 역할을 담당하였지만, 현재 심근기능 회복으로의 가교 역할 가능성이 연구되고 있다. 본 연구에서는 심근 휴식을 위한 장기간의 VAD 사용이 심부전의 예후와 관련된 혈역학적 지표들에 어떠한 영향을 미치는지 시뮬레이션을 통해 증명해 봄으로써, 전임상 및 임상 적용시 나타날 수 있는 효과들을 예측해 보고자 하였다.

재료 및 방법 :

양심실보조장치의 모델은 서울대학교병원 인공심장 연구팀이 개발한 이동작동기형의 인공심장을 이용하였다. 임상적인 VAD의 이식 기준에 근거하여 심부전 환자의 초기 조건을 결정하였고, VAD의 성공적인 weaning을 예측할 수 있는 혈역학적 변수들과 심부전의 예후와 연관이 있는 것으로 보고된 혈역학적 변수들의 변화를 시뮬레이션으로 관찰하였다.

결 과 :

VAD 이식 1시간 후의 CI는 2.98 $l/min/m^2$ 였으며, 6개월 후의 CI는 2.60 $l/min/m^2$, 수축기 / 이완기 / 평균 대동맥압은 121/84/99 mmHg 였다. VAD 이식 6개월 후 pump-off 상태에서의 CI는 2.53 $l/min/m^2$, PCWP 10 mmHg, 좌심실 이완기말 용적 105 ml, 좌심실 구혈율 0.58, 평균 대동맥압 84 mmHg, 수축기말 벽 긴장도는 108 $kdyn/cm^2$였다. 좌심실 power 변화량의 최대치(peak $dPWR(t)/dt$)는 VAD 이식 6개월 후에 5.62×10^8 dyne · cm/s^2이었다. 본 연구에서 개발된 시뮬레이션 시스템을 실제 VAD를 이식한 환자에 적용하여, 임상 활용 가능성을 확인하였다.

결 론 :

장기간의 VAD 사용은 VAD의 성공적인 weaning을 예측할 수 있는 혈역학적 지표들과 심부전 환자의 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있는 혈역학적 지표들의 값을 시뮬레이션 상에서 부분적으로 호전시켜 주었으며, 이 결과는 향후 장기간 VAD 이식의 임상 적용에 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

중심 단어 : 심실보조장치 · 심부전 · 예후 · 혈역학 · 시뮬레이션.

REFERENCES

1) Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. *The epidemiology of heart failure: The Framingham study. J Am Coll Cardiol 1993;22(Suppl A):6A-13A.*
2) Costanzo MR. *Selection and treatment of of candidates for heart transplantation. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1996;8:113-25.*
3) Hunt SA, Frazier OH. *Mechanical circulatory support and cardiac transplantation. Circulation 1998;97:2079-90.*
4) Farrar DJ. *Ventricular interactions during mechanical circulatory support. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1994;6:163-8.*
5) Nose Y, Ohtsubo S, Tayama E. *Therapeutic and physiological artificial heart: Future prospects. Artif Organs 1997;21:592-6.*
6) Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D. *Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. Circulation 1995;91:2717-20.*
7) Muller J, Wallukat G, Weng YG, Danden M, Spiegelsberger S, Semrau S, et al. *Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 1997;96:542-9.*
8) Dodge HT, Sandler H, Baxley WA, Hawley RR. *Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volume. Am J Cardiol 1966;18:10-24.*

9) Park SW. *Multicenter Trial for Estimation of Normal Values of Echocardiographic Indices in Korea. Korean Circ J 2000;30:373-82.*
10) Kim WG, Jo YH, Min BG, Won TH. *Implantation of onepiece biventricular assist device by left thoracotomy in an ovine model. Artif Organs 2000;24:760-3.*
11) Jo YH. *Computer simulation of the circulatory physiology for a patient implanted with the moving actuator type biventricular assist device. Seoul National University Graduate School. Thesis of PhD degree;2000*
12) McCarthy PM, James KB, Savage RM, Vargo R, Kendall K, Harasaki H, *et al. Implantable left ventricular assist device. Approaching an alternative for end-stage heart failure. Implantable LVAD Study Group. Circulation 1994;90(5 Pt 2):II83-6.*
13) McCarthy PM. *Heartmate implantable left ventricular assist device: Bridge to transplantation and future applications. Ann Thorac Surg 1995;59:S46-51.*
14) McCarthy PM, Young JB, Smedira NG, Hobbs RE, Vargo RL, Starling RC. *Permanent mechanical circulatory support with an implantable left ventricular assist device. Ann Thorac Surg 1997;63:1458-61.*
15) Oz MC, Rose EA, Levin HR. *Selection criteria for placement of left ventricular assist devices. Am Heart J 1995;129:173-7.*
16) Oz MC, Argenziano M, Catanese KA, Gardocki MT, Goldstein DJ, Ashton RC, et al. *Bridge experience with long-term implantable left ventricular assist devices. Are they an alternative to transplantation? Circulation 1997;95:1844-52.*
17) Zafeiridis A, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. *Regression of cellular hypertrophy after left ventricular assist device support. Circulation 1998;98:656-62.*
18) Avramides D, Perakis A, Voudris V, Gezerlis P. *Noninvasive assessment of left ventricular systolic function by stress-shortening relation, rate of change of power, preload-adjusted maximal power, and ejection force in idiopathic dilated cardiomyopathy: prognostic implications. J Am Soc Echocardiogr 2000;13:87-95.*
19) Grossman W, Jones D, McLaurin LP. *Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. J Clin Invest 1975;56:56-64.*
20) Cohn JN, Bristow MR, Chien KR, Colucci WS, Frazier OH, Leinwand LA, *et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute special emphasis panel on heart failure research. Circulation 1997;95:766-70.*
21) Nakatani S, McCarthy PM, Kottke-Marchant K, Harasaki H, James KB, Savage RM, *et al. Left ventricular echocardiographic and histologic changes: Impact of chronic unloading by an implantable ventricular assist device. J Am Coll Cardiol 1996;27:894-901.*
22) Scheinin SA, Capek P, Radovencevic B, Duncan JM, McAllister HA, Frazier OH. *The effect of prolonged left ventricular support on myocardial histopathology in patients with end-stage cardiomyopathy. ASAIO J 1992;38:M271-4.*
23) Jacquet L, Zerbe T, Stein KL, Kormos RL, Griffith BP. *Evolution of human cardiac myocyte dimension during prolonged mechanical support. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:256-9.*
24) McCarthy PM, Nakatani S, Vargo R, Kottke-Marchant K, Harasaki H, James KB, *et al. Structural and left ventricular histologic changes after implantable LVAD insertion. Ann Thorac Surg 1995;59:609-13.*
25) Lee SH, Osbakken M, Doliba N, Oz M, Mancini D. *LVAD therapy improves myocardial mitochondrial metabolism in patients with heart failure. Circulation 1996;94(Suppl 1):I-294.*
26) Estrada-Quintero T, Uretsky BF, Murali S, *et al. Amelioration of the heart failure state with left ventricular assist system support. J Am Coll Cardiol 1992;19(Suppl A):254A.*
27) James KB, McCarthy PM, Thomas JD, Vargo R, Hobbs RE, Sapp S, *et al. Effect of the implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. Circulation 1995;92(Suppl II):II191-5.*
28) Termuhlen DF, Swartz MT, Pennington DG, Samuels LD, McBride LR, Kanter KR, *et al. Predictors for weaning patients from ventricular assist devices. ASAIO Trans 1988;34:131-9.*
29) Meyns B, Sergeant P, Wouters P, Casselman F, Herijgers P, Daenen W, *et al. Mechanical support with microaxial blood pumps for postcardiotomy left ventricular failure: Can outcome be predicted? J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120:393-400.*
30) Anguita M, Arizon JM, Bueno G, Latre JM, Sancho M, Torres F, et al. *Clinical and hemodynamic predictors of survival in patients aged <65 years with severe congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1993;72:413-7.*
31) Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brons J, Husum D, Mortensen LS. *Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. Eur Heart J 1994;15:303-10.*
32) Hara Y, Hamada M, Hiwada K. *Left ventricular end-systolic wall stress is a potent prognostic variable in patients with dilated cardiomyopathy. Jpn Circ J 1999;63:196-200.*