

뇌졸중 모니터링을 위한 스마트 혈류진단 패치 시스템의

임상시험 프로토콜 개발 연구

이슬비¹, 정옥진², 장원석^{1*}

연세대학교 의과대학 의료기기산업학과¹

가천대길병원 심장내과²

A study on Development for Clinical Trial Protocol of Smart Blood Flow Diagnostic Patch System for Stroke Monitoring

Seulbi Lee¹, Wook-Jin Chung², W. S. Jang^{1*}

Department of Medical Device Engineering & Management, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea¹

Department of Cardiovascular Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea²

*W.S.JANG@yuhs.ac

Abstract

Transcranial Doppler sonography(TCD) is a test that measures the blood flow rate, blood flow volume, and direction of blood flow of brain blood vessels using the Doppler effect. This has the advantage of being non-invasive, easy to test, and being useful in estimating the prognosis of stroke patients. However, most inspection devices are console-type products and have spatial constraints. Therefore, this study attempted to propose guidelines for the clinical trial protocol of the brain blood flow diagnosis patch system that can be monitored in patch form.

1. 연구 배경

도플러 뇌혈류 검사(Transcranial Doppler sonography; 이하 TCD)는 1982년 처음 고안되었으며 저주파의 초음파를 이용하여 뇌에 혈류를 공급하는 두개골 내 뇌혈관의 혈류 속도, 혈류량, 혈류방향 등을 측정하는 검사로 혈류상태를 파악하여 혈관의 협착, 폐쇄, 동정맥 기형, 출혈 및 혈관의 총체적 상태를 미리 파악할 수 있는 검사이다[1][2].

이 TCD 검사에 이용하는 고성능 검사 기기의 대부분은 콘솔타입의 제품으로 병원에 환자가 직접 방문하여 검사를 진행해야 하기에 지속적으로 환자를 모니터링 하며 상태를 파악하기에 어려움이 있다. 이러한 점을 보완하여 지속적으로 모니터링이 가능한 패치형태의 뇌혈류진단 시스템을 적용하기 위해서 뇌혈류진단 패치 시스템의 성능에 대한 신뢰성 확보가 요구된다.

뇌혈류진단 패치 시스템은 스마트 초음파 패치 시스템과 스마트폰의 뇌혈류 측정 앱으로 구성되어 있으며, 일회성이 아닌 연속적인 뇌혈류속도 모니터링이 가능한 시스템이다. 이는 전문가 도움 없이도 뇌혈류 진단이 가능하며, 검사자의 자유로운 활동이 가능하기에 병원을 포함한 모든 장소에서 뇌졸중 환자 및 재발환자, 뇌혈류 모니터링이 필요한 고령자에게 사용이 가능하다.

본 연구에서는 뇌혈류진단 패치 시스템의 성능 및 임상적 유효성을 실제 병원에서 TCD 검사 진행에 사용하는 콘솔타입의 제품과 비교 평가하는 임상 프로토콜 가이드를 제시하고자 한다.

2. 연구 방법

전체적인 프로토콜 개발 과정은 그림 1. 에서와 같이 제품의 품목 및 등급을 확인하고 개발현황을 조사하는 것으로 시작한다. 이후 뇌혈류진단 패치 시스템의 임상적 유효성 평가방법을 제시하기 위해 임상시험 데이터베이스(ClinicalTrial.gov)와 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS), 의료기기전자민원창구

임상시험승인현황, 논문자료 등을 통해 뇌혈류진단 패치 시스템의 임상시험 사례를 조사하고 임상적 유효성 평가변수, 선정 및 제외기준, 피험자 수, 중재군, 대상 환자군 등을 분석하여 임상적으로 유효한 평가항목을 분석하여 도출한다.

조사한 국내외 뇌혈류진단 패치 시스템의 임상시험 사례를 바탕으로, 본 연구에서 제시하고자 하는 뇌혈류진단 패치 시스템에 적합한 대상질환과 적응증, 시험 피험자의 선정 및 제외기준, 시험군 및 대조군, 무작위배정 및 눈가림, 피험자 수, 임상시험 기간, 임상시험 평가변수 등의 임상시험 디자인을 수립한다. 끝으로 시뮬시스 작성을 거쳐 무선 심초음파 영상기기에서 임상시험서술 시 주요하게 고려해야 하는 사항과 판단기준을 제시한다.

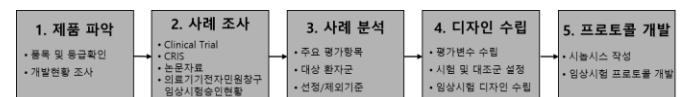


그림 2. 임상시험 프로토콜 개발과정

3. 연구 결과

국내에서 뇌혈류진단 패치 시스템은 식품의약품안전처 고시 제2018-83호 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」에 따라 소분류 'A17200.02 초음파혈류계(Blood flowmeter, ultrasonic)'에 속하여 2등급으로 분류되어 있으며, 대분류 'A. 기구 기계(Medical Instruments)', 중분류 'A17000 심혈관용 기계 기구(Cardiovascular devices)'에 속한다(표 1).

품목분류번호	A17200.02
품목명	초음파혈류계 (Blood flowmeter, ultrasonic)
등급	2등급
정의	초음파도플러 기술을 이용하여 혈류속도를 비관혈적 또는 관혈적으로 측정하는 기구. 혈류장애(혈전, 협착 등)를 측정하거나 그 정도의 평가를 지원한다.

표 1. 뇌혈류진단 패치 시스템의 국내 품목분류

미국 임상시험데이터 베이스(Clinicaltrials.gov)에 등록된 임상시험 중 TCD 검사에 대한 안전성과 유효성을 평가하는 임상시험을 검색한 결과 총 9건이 있으며, 대부분 뇌졸중을 적응증으로 하는 임상시험이었으며, 이외에는 겸상적혈구 질환이나 뇌혈관 경련, 외상성 뇌손상, 대사증후군을 적응증으로 하고 있다(표 2).

구분	임상시험 제목	적응증
1	TCD Ultrasound of Subjects Enrolled in Baby Hug (Baby TCD)	•혈액질환 •뇌혈 •겸상적혈구 •뇌혈관 장애 •대뇌색전증 •혈전증
2	Reproducibility Study of Transcranial Doppler Micro embolic Signals Detection in the Middle Cerebral Artery	•뇌졸중
3	Impact of Verticalization on Intracranial Hemodynamics Assessed in Transcranial Doppler at the Acute Phase of Cerebral Infarction (STAND : ischemic stroke evaluated at Bed Side With ultrasound)	•뇌졸중
4	A Non-Randomized, Non-Significant Risk Study Comparing the Nautilus NeuroWave™ System to Transcranial Doppler as an Aid to Diagnosing Vasospasm	•뇌혈관 경련
5	Comparison of a Portable and Non-Portable Ultrasound Machine in the Evaluation of Children With Sickle Cell Disease - A Pilot Study	•겸상적혈구 질환
6	Transcranial Doppler on Admission of Patients With Mild to Moderate Traumatic Brain Injury (TCD)	•외상성 뇌손상
7	Impact of Verticalization on Intracranial Hemodynamics Assessed by Continuous Transcranial Doppler Monitoring at the Acute Phase of Ischemic Stroke	•허혈성뇌졸중 •경동맥협착증
8	Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia With Transcranial Ultrasound and Systemic T-PA-Hands-Free. A Phase I/II Pilot Safety Trial	•뇌졸중
9	Comparison of Cerebral Blood Flow between Patients with Metabolic Syndrome and Normal Group to Evaluate Diagnostic Value of Transcranial Doppler Ultrasound	•대사증후군

표 2. 뇌혈류진단 패치 시스템의 임상시험 연구

식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구에 등록되어 있는 제품 중에서 TCD 검사진단에 사용되는 장비인 '초음파혈류계(2)', '초음파뇌조영장치(3)' 품목명을 검색하여 유사제품을 조사하였다. 그림 2는 조사결과 중, 4건을 선정한 것으로 기업, 제품명, 등급, 적응증, 허가현황 특징 등을 조사 및 정리하였다.

본 연구에서는 조사한 임상시험 사례를 바탕으로 뇌졸중 환자를 대상질환으로 선정하였다. 본 임상시험의 경우, 탐색임상시험으로 설계하였기에 식품의약품안전처 고시 제2015-70호 제2조(정의) 4항에 따라 통계학적으로 유의한 최소 대상자 수 산출 및 그 근거에 대한 제시 대상에 해당하지 않아 임상시험 목적을 달성할 수 있을 정도의 피험자 수를 40명으로 설정하였다.

제외기준으로는 만 19세 미만으로 본 임상시험에 동의하지 않거나 TCD 패치 측정을 방해할 수 있는 머리봉대 또는 뇌 모니터가 있는 자, 편두개 절제술을 받은 자, 경두개 도플러 측정 대상이 아닌 자, 불면증을 겪고 있는 자로 설정하였다. 본 임상시험에서 사용되는 시험기기와 대조기기는 육안상의 차이가 명확하기에 눈가림은 설정하지 않았으며, 환자군 모두에게 시험기기와 대조기기를 적용하는 것으로 임상시험 설계를 진행하였다. 가장 중요한 평가변수로는 일차변수로 뇌졸중을 감지하는 진단 보조제로서의 민감도와 특이도를 설정하였고, 이차 평가변수로는 뇌졸중 환자를 평가하는 데 사용되는 mRS(Modified Rankin Scale)점수 비교로 설정하여 임상시험 프로토콜을 위한 디자인 및 시뮬시스 작성을 진행하였다(표 3).

단계 및 디자인	전향적, 단일기관, 평행설계, 무작위배정, 공개형, 동등성
중재군	시험군: TCD 패치 시스템 대조군: Doppler-BoxX
적응증	뇌졸중
선정기준	• 19세 이상인 자 • 뇌졸중이 있는 자 • 임상시험 동의서에 서명한 자
제외기준	• 19세 미만인 자 • TCD 패치 측정을 방해할 수 있는 머리봉대 또는 뇌 모니터가 있는 자 • 편두개 절제술을 받은 자 • 경두개 도플러 측정 대상이 아닌 자 • 불면증을 겪고 있는 자 • 임상시험 동의서에 서명하지 않는 자
유효성 평가변수	• 일차 평가변수 : 뇌졸중을 감지하는 진단 보조제로서의 민감도와 특이도 • 이차 평가변수 : mRS 점수 비교

표 3. 뇌혈류진단 패치 시스템의 임상시험 디자인

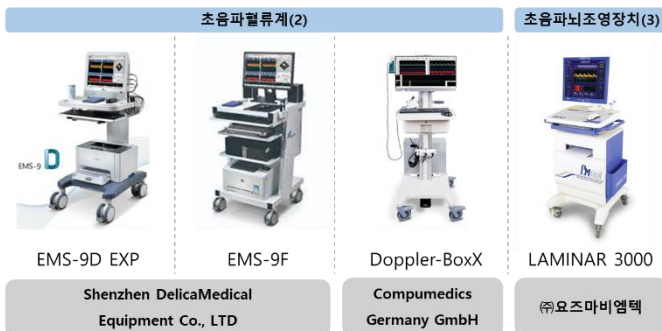


그림 2. 유사제품 조사

4. Acknowledgements

이 연구는 (재)범부처전주기의료기기연구개발사업단 뇌졸중 모니터링을 위한 스마트 혈류진단 패치 시스템 개발 과제(KMDF_PR_20200901_016)의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

- [1] 최재영, et al. "경두개 도플러 (TCD) 를 이용한 정상군과 뇌경색군의 상호비교연구." 대한한방내과학회지 19.1 (1998): 157-167.
- [2] 김종순, and 류재관. "임상 경두개 도플러 검사." 대한물리치료과학회지 6.4 (1999): 153-165.
- [3] 이용석. "도플러 뇌혈류 검사의 최신 지견: 검사수기 및

파형해석." 대한임상신경생리학회지 제 3.2 (2001).