

현장진단용 무선 심초음파 영상기기의 임상시험 프로토콜 개발 연구

이슬비¹, 정육진², 장원석^{1*}

연세대학교 의과대학 의료기기산업학과¹

가천대길병원 심장내과²

A study on Development for Clinical Trial Protocol of Wireless Cardiac Ultrasound Imaging Equipment for Field Diagnosis

Sulbi 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

Echocardiography is a very important test for diagnosing heart disease by detecting heart abnormalities, and is a noninvasive and side effect-free test method. GE, Phillips, and Siemens products are high-performance devices used for ultrasound tests in Korea, and most of them are console-type inspection devices that are difficult to use in the field due to space constraints. In particular, ultrasound tests acquire and read images in real time, and the quality of imaging devices and the expertise of inspectors have a big impact on the quality of inspection. Therefore, the purpose of this study is to propose guidelines for clinical trial protocols of wireless cardiac ultrasound imaging equipment for field diagnosis.

1. 연구 배경

심초음파 검사는 심장의 이상을 감지하여 심장질환을 진단하는데 매우 중요한 검사로, 비침습적이고 부작용이 없는 검사방법이다. 이러한 심초음파 검사는 도플러 효과(Doppler effect)를 이용한 것으로 심장 및 혈관내의 혈류 속도를 측정할 수 있다. 특히 심장내 혈류 속도를 계산하여 그 방향과 속도를 색의 종류와 농도로 표현하여 그것을 이면상 초음파 화면에 겹쳐서 투영시키는 색체 도플러 심초음파 검사(Color Doppler echocardiography)가 심장내 단락이나 판막의 역류 등을 진단하는데 유용하게 사용된다[1].

심장질환의 정확한 진단을 위해서 다양한 종류의 심초음파 검사가 시행되고 있으며 크게 경흉부심초음파(Transthoracic Echocardiography, TTE), 경식도심초음파(Transesophageal Echocardiography, TEE), 부하 심초음파 3가지로 분류된다. 이 중에서 환자의 가슴에 탐촉자를 접촉시켜 심장의 형태와 기능을 평가하는 경흉부심초음파(TTE) 검사가 가장 일반적인 검사방법으로 선천성 심장질환, 판막질환, 관상동맥질환, 심부전 등 많은 질환에서 폭넓게 사용 가능하다[2].

국내에서 심초음파 검사에 사용되는 고성능 기기로는 GE, 필립스, 지멘스 제품이 주를 이루고 있다[3]. 이 심초음파 검사에 이용하는 고성능 검사 기기의 대부분은 콘솔타입의 제품인데, 콘솔타입 검사 기기는 공간적 제약이 있어 현장에서 사용하기에 어려움이 있다. 특히 초음파 검사는 실시간으로 영상을 획득하고 판독된다는 점에서 영상 장비의 품질과 검사자의 전문성이 검사의 질에 미치는 영향이 크다[4]. 그렇기에 무선 연결형 제품을 진단에 활용하기 위해서는 무선 심초음파 장비의 성능에 대한 신뢰성 확보가 요구된다.

무선 심초음파 영상기기는 무선형 핸드헬드(Hnad-Held) 타입의 장비로 고가의 전문 장비를 갖춘 대형병원에서 이루어지는 심장 초음파 진단과는 달리 다양한 의료현장에서 심장질환 관련 초기 대응이 가능하다. 이 무선 심초음파 영상기기에서는 2D 영상 내 관심영역을

M라인으로 지정하여 그 부위의 시간에 따른 변화를 표시하는 M mode(Motion mode)와 도플러 효과를 이용하여 혈관 내 적혈구 흐름을 표시하는 방법에 따라 구분되는 CF mode(Color Flow; Color doppler mode), PW mode(Pulsed wave doppler mode) 총 3가지 모드가 제공된다[2].

본 연구에서는 무선 심초음파 영상기기를 이용하여 실제 심초음파 영상진단을 진행할 때, 무선 심초음파 검사기기의 성능 및 임상적 유효성을 콘솔타입의 심초음파 검사기기와 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 무선 심초음파 영상기기의 임상적 유효성 평가방법을 제시하기 위해 임상시험 데이터베이스(ClinicalTrial.gov)와 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS), 의료기기전자민원창구 임상시험승인현황, 논문자료 등을 통해 무선 심초음파 영상기기의 임상시험 사례를 조사하고 임상적 유효성 평가변수, 선정 및 제외기준, 피험자 수, 중재군, 대상 환자군 등을 분석하여 임상적으로 유효한 평가항목을 분석하여 도출한다.

조사한 국내외 무선 심초음파 영상기기의 임상시험 사례를 바탕으로, 본 연구에서 제시하고자 하는 무선 심초음파 영상기기에 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.

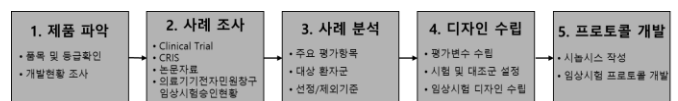


그림 1. 임상시험 프로토콜 개발과정

3. 연구 결과

국내에서 무선 심초음파 영상기기는 식품의약품안전처 고시 제2018-83호 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」에 따라 소분류 'A26380.03 이동형초음파영상진단장치(Ultrasound system imaging, diagnostic, mobile)'에 속하여 2등급으로 분류되어 있으며, 대분류 'A. 기구 기계(Medical Instruments)', 중분류 'A26000 내장 기능 검사용 기기(Visceral function testing instruments)'에 속한다. 미국 임상시험데이터 베이스(Clinicaltrials.gov)에 등록된 임상시험 중 심장판막 질환에 대한 안전성과 유효성을 평가하는 임상시험을 검색한 결과 총 10건이 있으며, 대부분 대동맥판막 역류(Aortic regurgitation, AR), 승모판 역류(Mitral regurgitation, MR), 삼첨판막 역류(Tricuspid regurgitation, TR)를 적응증으로 하고 있다. 임상시험에서 사용된 심장질환 검사방법으로는 주로 경흉부심초음파(TTE) 방식이 사용되었고, 사용한 의료기기가 기재되어 있는 임상시험은 1건으로 GE Vivid E9이 있었다.(표 1).

구분	임상시험 제목	적응증	중재
1	Tricuspid Regurgitation Hamburg Cohort	• TR	중증 TR 환자를 모니터링
2	Comparison Study of Echocardiography and Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Mitral and Aortic Regurgitation	• MR • AR	TTE, MRI
3	3D Echocardiography and Cardiovascular Prognosis In Mitral Regurgitation (3D-PRIME)	• MR	3D 심장초음파 검사
4	Radiofrequency-based Speckle Tracking Echocardiography to Evaluate Diastolic Function	• 심부전, 이완기	GE Vivid E9 (심장초음파 검사기)
5	Mitral Valve Regurgitation Quantification From 3D Color Doppler Ultrasound - Standard of Care Data Collection	• 모든 등급의 MR	TTE, TEE, MRI

* 유사성이 높은 의료기기 임상사례 5건

표 1. 무선 심초음파 영상기기의 임상시험 연구

본 연구에서는 조사 및 분석한 임상시험 사례를 바탕으로 대동맥판막 역류(AR), 승모판 역류(MR), 삼첨판막 역류(TR) 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 각 역류증 별 10명씩, 총 30명으로 설정하였다. 제외기준으로는 만 19세 미만으로 본 임상시험에 동의하지 않거나 여명이 짧을 것으로 예상되는 자, 이전에 심근경색이 있었거나 관상동맥 중재술, 관상동맥 우회술, 다른 심장수술을 받은 자, 연구자에 의해 임상시험 참여가 부적절하다고 판단되는 자로 설정하였다. 본 임상시험에서 사용되는 시험기와 대조기기는 육안상의 차이가 명확하기에 눈가림은 설정하지 않았으며, 환자군 모두에게 시험기와 대조기기를 적용하는 것으로 임상시험 설계를 진행하였다. 가장 중요한 평가변수로는 각 모드별로 관측

가능한 EF value(M mode에서 관측), E/A ratio(PW mode에서 관측), AR·MR·TR grading(CF mode에서 관측)으로 설정하여 임상시험 프로토콜을 위한 디자인 및 시놉시스 작성을 진행하였다(표 2).

단계 및 디자인	전향적, 단일기관, 대조군 비교, 교차설계, 단일군, 공개형, 동등성, 탐색 임상시험
중재군	경흉부심초음파 검사(TTE) - 시험기기: SONON 500P - 대조기기: GE Vivid E9
적응증 및 피험자 수	임상시험용 의료기기 적용 대상자 : 30명 - 대동맥판막 역류(AR) 환자 : 10명 - 승모판 역류(MR) 환자 : 10명 - 삼첨판막 역류(TR) 환자 : 10명
선정기준	• 19세 이상의 남성 또는 여성 • 대동맥판막 역류(AR), 승모판 역류(MR), 삼첨판막 역류(TR) 환자 • 임상시험 동의서에 서명한 자
제외기준	• 19세 미만인 자 • 암, 말기 신부전, 말기 간부전 환자와 같이 여명이 짧을 것으로 예상되는 환자 • 이전에 심근경색이 있었거나 관상동맥 중재술, 관상동맥 우회술, 다른 심장수술을 받은 과거력이 있는 환자 • 임상시험책임자 또는 기타 연구자에 의해 임상시험 참여가 부적절하다고 판단되는 환자 • 임상시험 동의서에 서명하지 않는 자
유효성 평가변수	평가변수 (1) EF Value (2) E/A ratio (3) AR, MR, TR grading

표 2. 무선 심초음파 영상기기의 임상시험 디자인

4. Discussion

본 연구에서는 심장판막 역류증(대동맥판막 역류(AR), 승모판 역류(MR), 삼첨판막 역류(TR)) 환자를 대상으로 무선 심초음파 장비와 병원에서 사용하는 콘솔장비 간의 성능 및 임상적 유효성을 평가하는 임상 프로토콜 가이드를 제시하고자 하였다. 추후 임상적 유효성을 평가하는 이차평가변수로, 기기를 사용한 초음파 임상의를 대상으로 기기에 대한 이미지 만족도를 평가하는 사항의 추가여부를 논의할 예정이며, 수립한 디자인을 바탕으로 시놉시스와 프로토콜 작성을 위한 연구를 진행할 예정이다.

5. Acknowledgements

이 연구는 (재)범부처전주기 의료기기연구개발사업단 현장진단용 무선 심초음파 영상기기 개발 과제 지원에 받아 수행하였음. (KMDf_PR_20200901_0170)

6. 참고 문헌

- [1] 박동철 "3 차위 심장 초음파 검사" (2001) 171 심장과 혈관(Cardiovascular Update), Vol.20 No.3[동권 87호] 2018 ISSN1299-5272
- [2] 한국보건산업진흥원 '의료기기 품목시장 리포트-초음파영상진단장치'(2012)
- [3] 김경훈, et al. "초음파 적정성 평가 방안 마련." (2018)
- [4] Breunig, Michael, and Deanne Kashiwagi. "Using point-of-care ultrasound: Heart." *Journal of the American Academy of PAs* 31.12 p45-50, 2018