



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](#)

무선 심장초음파 영상기기의
임상시험 프로토콜 개발 연구

연세대학교 대학원
의료기기산업학과
이 슬 비

무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 프로토콜 개발 연구

지도교수 구 성 욱, 장 원 석

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2022년 12월

연세대학교 대학원

의료기기산업학과

이 슬 비

이슬비의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 구성욱

심사위원 심원석

심사위원 홍근우

연세대학교 대학원

2022년 12월

감사의 글

매일이 새삼스레 소중한 요즘입니다. 2년이라는 시간 동안 대학원 생활을 하면서 많은 것을 느끼고 배울 수 있었습니다. 연구실에서 여러 과제를 맡아 수행하면서 생소하게 느껴졌던 사용적합성이나 임상시험계획서 개발과정의 전반적인 내용을 파악하면서 몰랐던 분야에 대한 호기심을 일깨울 수 있었습니다.

먼저 막힐 때마다 옆에서 함께 고민해주시고 넓은 포용력으로 지도해주신 장원석 교수님께 감사 인사드립니다. 논문의 완성도를 높이기 위한 조언을 아끼지 않으신 구성욱 교수님께도 감사드립니다. 전문가의 관점으로 논문을 파악해주시고 편안하게 대해주신 심장내과 홍그루 교수님께도 감사 인사드립니다.

또 항상 따뜻한 웃음으로 반겨주셨던 정희교 교수님, 식약처 과제 함께 진행하면서 도움을 주셨던 권병주 교수님, 격려의 마음으로 응원해주신 김규석 교수님께도 감사드립니다. 마지막까지 같이 과제 진행하면서 동고동락했던 연구실 선생님들 힘들거나 어려울 때마다 자기 일처럼 적극적으로 도와주셔서 진심으로 감사드립니다.

끝으로 친구들과 사랑하는 가족들에게 감사의 마음을 전합니다. 언제나 힘을 주고 사소한 것 하나까지 챙겨줬던 동생, 마음이 흔들릴 때마다 제 선택을 믿고 지지해주신 부모님께 이 자리를 빌려 깊은 감사를 전합니다. 배움에는 끝이 없다는 말처럼 앞으로 더욱 정진하여 의료기기산업을 이끌어 나갈 수 있는 인재가 되도록 노력하겠습니다.

2022년 12월

이슬비 올림

차례

I. 서론	1
1. 연구 배경	1
2. 연구 목적	5
3. 연구 범위	5
II. 연구 방법	7
1. 무선 심장초음파 영상기기의 의료기기 품목분류 조사	7
2. 무선 심장초음파 영상기기의 국내외 안전성 및 성능평가 규격 조사	7
3. 무선 심장초음파 영상기기의 임상적 유효성 평가방법 도출	8
4. 무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 프로토콜 개발	8
III. 심장초음파 영상기기 기술 및 개발현황	9
1. 심장초음파 영상기기 작동원리 및 진단 방법	9
가. 작동원리	9
나. 심장초음파 진단 모드	10
다. 심장초음파 측정기법	11
2. 국내외 무선 심장초음파 영상기기 품목 및 등급	12
가. 국내	12
나. 미국	13
다. 유럽	14
3. 국내 무선 심장초음파 영상기기 제조 및 수입허가 현황	15

IV. 무선 심장초음파 영상기기 안전성 및 성능평가 규격	19
1. 안전성 요구사항	19
가. 전기·기계적 안전성 요구사항	19
나. 전자파 안전성 요구사항	20
다. 생물학적 안전성 요구사항	20
라. 무선통신 안전성 요구사항	22
2. 성능평가 요구사항	23
3. ASE 및 EACVI 지침	24
V. 연구 결과	25
1. 무선 심장초음파 영상기기의 임상적 유효성 평가방법 도출	25
가. 임상시험 사례조사 및 정리	25
나. 시험기기 성능 정리	40
다. 임상시험 디자인 설계	41
2. 무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 프로토콜	49
VI. 결론 및 고찰	69
참고문헌	71
Abstract	80

그림 차례

그림 1. 고정식 및 휴대용 초음파 장비 시장 규모	2
그림 2. 전 세계 휴대용 초음파 영상기기의 시장 규모	3
그림 3. 이동형초음파영상진단장치 국내외 시장점유율	4
그림 4. 글로벌 초음파 시장의 주요 기업	6
그림 5. 탐촉자(Probe) 종류 및 특징	10
그림 6. 심장초음파 측정기법 종류	11
그림 7. 국내 이동형초음파영상진단장치 기준별 분류	17
그림 8. 심장판막 역류증 환자 수 추이	41
그림 9. 동등성 마진 산출과정	47
그림 10. 심장초음파 측정 view	55
그림 11. A2C와 A4C에서의 LV Volume	58
그림 12. 승모판 유입속도 측정	59

표 차례

표 1. 국내 무선 심장초음파 영상기기 관련 품목 및 품목별 등급	12
표 2. 미국 무선 심장초음파 영상기기 관련 품목 및 품목별 등급	13
표 3. 유럽 무선 심장초음파 영상기기 관련 품목 및 품목별 등급	14
표 4. 국내 이동형초음파영상진단장치 제조 및 수입허가 현황	15
표 5. 국내 허가받은 무선 심장초음파 영상기기 지원 모드	18
표 6. 국내외 안전성 관련 규격	21
표 7. 무선통신 기술 시험 항목 및 관련 규격	22
표 8. 국내외 성능평가 관련 규격	23
표 9. 심장초음파 영상기기 임상 관련 지침	24
표 10. 임상시험 사례 검색 키워드	25
표 11. 무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 사례조사	26
표 12. 임상시험 사례정리 ①	27
표 13. 임상시험 사례정리 ②	28
표 14. 임상시험 사례정리 ③	29
표 15. 임상시험 사례정리 ④	31
표 16. 임상시험 사례정리 ⑤	32
표 17. 임상시험 사례정리 ⑥	33
표 18. 임상시험 사례정리 ⑦	35
표 19. 임상시험 사례정리 ⑧	36

표 20. 임상시험 사례정리 ⑨	37
표 21. 임상시험 사례정리 ⑩	38
표 22. 임상시험 사례 주요 유효성 평가변수 정리	39
표 23. 무선 심장초음파 영상기기 성능 정리	40
표 24. 무선 심장초음파 영상기기의 모드별 성능 비교변수	43
표 25. 무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 주요 설계사항 도출	44
표 26. 연구의 대립가설 및 귀무가설 설정	45
표 27. 선행연구 조사 및 평가변수 정리	46
표 28. 임상시험 프로토콜	49

국문 요약

무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 프로토콜 개발 연구

심장초음파 검사는 심장의 이상을 감지하여 심장질환을 진단하는데 중요한 검사로 비침습적이고 부작용이 없는 검사방법이다. 국내에서 심장초음파 검사에 사용되는 고성능 기기로는 GE, 필립스, 캐논, 지멘스 제품이 주를 이루는데 대부분은 콘솔타입 심장초음파 영상기기로 공간적 제약이 있어 현장에서 사용하기에 어려움이 있다. 특히 초음파 검사는 실시간으로 영상을 획득하고 관독된다는 점에서 영상기기의 품질과 검사자의 전문성이 검사의 질에 미치는 영향이 크다. 따라서 본 연구에서는 현장에서 진단 가능한 무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 설계 및 고려사항 등 임상시험 수행에 도움이 될 수 있는 임상 프로토콜을 제안하고자 하였다. 이를 위해 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 임상시험 데이터베이스(ClinicalTrial.gov)와 질병관리청의 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS), 식품의약품안전처의 의료기기전자민원창구 임상시험승인현황, 논문자료 등을 통해 무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 사례를 조사 및 분석을 진행하였다. 본 연구에서 제시하는 임상 프로토콜을 통해 임상시험에 대한 권고사항을 제공함으로써 임상시험에 대한 이해를 높이고 무선 심장초음파 영상기기의 개발과 인허가 과정에 도움을 제공하는 동시에 임상시험계획 수립에 활용하여 합리적이고 과학적인 무선 심장초음파 영상기기의 임상시험이 수행될 수 있을 것으로 기대한다.

핵심 되는 말 : 임상시험, 무선, 심장초음파 영상기기, 심장판막, 역류

무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 프로토콜 개발 연구

<지도교수 구 성 욱, 장 원 석>

연세대학교 대학원 의료기기산업학과

이 슬 비

I. 서 론

1. 연구 배경

현대사회에서 심장질환으로 인한 사망률은 국내 2위, 해외 1위로 나타나는 실정이다[1][2]. 따라서 심장질환이 발생하면 초기에 빠르게 진단하고 적절한 조치를 취하는 것이 중요하다. 이를 위해 심장초음파 검사를 사용하게 된다. 심장초음파 검사는 심장질환을 진단하는데 가장 기본이 되는 검사로 비침습적인 방법으로 측정하기에 부작용을 야기하지 않으며 실시간으로 심장의 상태를 확인할 수 있다는 장점을 가진다[3]. 심장초음파 검사를 통해 심장의 크기와 기능, 심장벽의 두께, 심장판막 등의 평가가 가능하며 평가 결과를 바탕으로 심장질환의 적절한 진단 및 치료 방향의 결정이 가능하다[4]. 특히 심장질환 중 심장판막질환의 경우 심장초음파 검사를 통해 판막질환의 진단 및 심각도, 심장 기능 이상을 정확하게 파악할 수 있으며 치료 방침의 결정에 중요한 역할을 한다[4][5].

그러나 심장초음파 검사 대부분은 병원의 초음파 검사실에 방문하여야만 진행할 수 있다. 그 이유는 부피가 크고 무거운 고정식 초음파 영상기기를 사용하기 때문이다. 심장질환은 심근경색, 심정지, 허혈성 심장병, 심장관막질환으로 인한 부정맥 등과 같이 언제, 어디에서나 급작스럽게 발생할 가능성이 있는 질환인 경우가 대부분으로 정기적인 검진 상황을 제외한다면 공간적 제약이 있는 고정식 초음파 영상기기를 이용한 심장초음파 검사는 현장에서 바로 진행하기 어렵다는 단점이 있다. 이에 공간적 제약이 없어 현장진단검사(Point of Care Testing, POCT)가 가능한 휴대용 초음파 영상기기 특히 무선 심장초음파 영상기기가 개발됨에 따라 시장 규모 및 전망도 고정식 초음파 영상기기에 비해 휴대용 초음파 영상기기가 3.85% 높은 연평균 성장률을 보임을 확인하였다[6]<그림 1>.

글로벌 초음파 영상기기 시장의 휴대성별 시장 규모 및 전망

(단위 : 백만 달러)



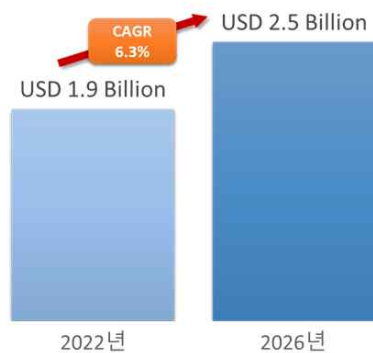
* 출처 : TechNavio, Global Ultrasound Equipment Market, 2016

그림 1. 고정식 및 휴대용 초음파 장비 시장 규모

이렇게 현장진단이 가능한 무선 심장초음파 영상기기와 같은 초음파 기기를 이용해 진단의 불확실성을 줄이고 예후 및 관리를 확인하는 것을 현장진료초음파(Point of Care Ultrasound, POCUS)라고 한다. 이 POCUS의 장점은 환자를 이송하지 않고 현장에서 심장초음파 검사를 통해 상태를 즉각적으로 확인할 수 있다는 점이다[7][8]. 그렇기에 POCUS는 검사실에서 수행하는 일반 초음파 검사와는 다르게 정밀검사가 아닌 급성질환의 빠른 감별을 통해 추가적인 검사 및 치료의 방향을 설정하기 위해 사용된다[8]. 이는 응급실(Emergency Department, ED)에서 POCUS를 수행하여 승모판 병리를 빠르게 식별해 적절한 치료 및 관리로 이어질 수 있었던 사례(Schoenberg et al., 2020)[9]와 심장 POCUS로 판막질환을 선별 및 진단한 후 전문의에게 의뢰하여 수술과 치료를 수행하는 것이 기존의 방식으로 진행하는 것보다 낮은 비용과 높은 효과를 보였다는 연구(Williams et al., 2019)[10]를 통해서도 심장질환 특히 심장판막질환의 진단과 적절한 치료, 비용, 효과적 측면에 있어 POCUS의 유용성을 확인할 수 있다.

Global Market for Portable Ultrasound Equipment

Market forecast to grow at CAGR of 6.3%

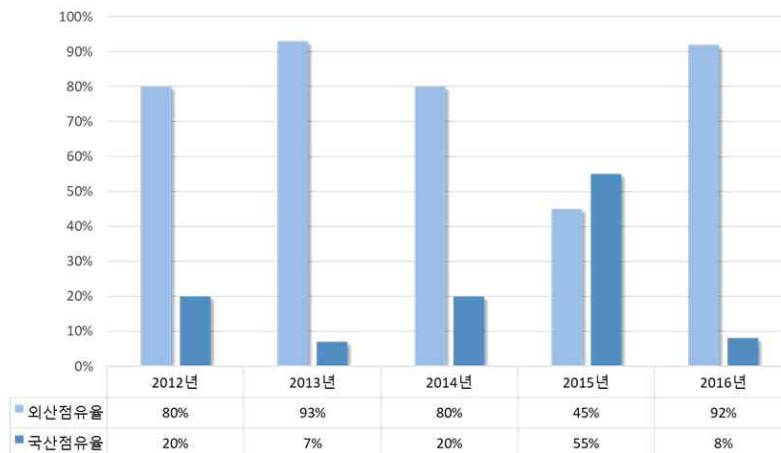


* 출처 : GLOBAL INDUSTRY ANALYSTS, 2022.01

그림 2. 전 세계 휴대용 초음파 영상기기의 시장 규모

POCUS가 많이 활용됨에 따라 휴대용 초음파 시장 규모도 증가하는 추세를 보이고 있다. 휴대용 초음파 영상기기의 시장 규모는 2022년 기준 19억 달러로 추정되며 연평균 성장률은 6.3%로 증가하여 2026년에는 25억 달러의 가치가 있을 것으로 전망되고 있다[11]<그림 2>. 특히 심장학 관련 초음파 의료기기 시장은 연평균 성장률이 6.4%로 높은 성장률이 예측되는데 이는 노인인구가 많아짐에 따라 심혈관질환 발생률이 증가하였다는 점과 소형 장치의 개발 등과 같이 발전하는 기술의 영향으로 인한 것으로 예측된다[12]. 하지만 아직 전 세계적으로 성장하고 있는 시장 규모에 비해 국내 시장 점유율은 2015년을 제외하고 미미한 실정이다 <그림 3>.

이동형초음파영상진단장치 외산 및 국산 시장점유율



* 출처 : 식약처, 의료기기 생산·수출·수입 실적 보고자료(2012-2016)

그림 3. 이동형초음파영상진단장치 국내외 시장점유율

이에 본 연구에서는 국내 휴대용 초음파 특히 무선 심장초음파 영상기기의 시장진출이 용이하도록 제품개발 이후 제품의 임상적 효과 확인 및 인허가의 기반이 되는 임상시험 프로토콜을 제시하여 국내 기업의 경쟁력 향상을 위한 토대 마련에 도움을 주고자 본 연구를 진행하게 되었다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 무선 심장초음파 영상기기의 품목 및 규격조사를 통해서 제품의 임상적 안전성과 유효성을 검증하기 위한 임상시험 프로토콜을 제시하고자 하는 것이다.

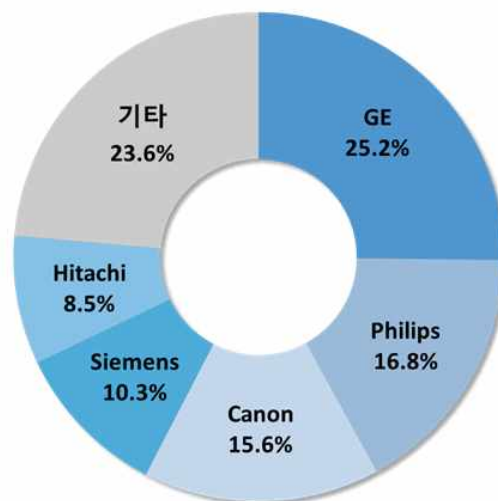
초음파 영상기기는 휴대성에 따라 고정형과 휴대형으로 분류되는데, 2015년 기준 고정형 초음파 영상기기의 점유율이 83%, 휴대형 초음파 영상기기의 점유율이 17% 정도로 차이가 있다. 그러나 고정형 초음파 영상기기의 연평균 성장률이 5.05%인 것에 비해 휴대용 초음파 영상기기는 8.90%라는 높은 연평균 성장률을 보인다는 점에서 시장의 전망이 더 높다고 보았다[6]<그림 1>. 휴대형 초음파 영상기기 주요 생산 업체들은 GE(General Electric), 필립스(Philips), 캐논(Canon), 지멘스(Siemens) 등으로 국외기업의 점유율이 더 높은 상황이다[6][13]<그림 4>. 이에 국내 휴대형 초음파 영상기기, 특히 무선 심장초음파 영상기기의 경쟁력을 향상시켜 국제 시장으로의 진출에 용이하도록 도울 수 있는 자료로 활용 가능하게 기여하고자 한다.

3. 연구 범위

본 연구에서는 심장판막 역류증(대동맥판막 역류(Aortic Regurgitation, AR), 승모판 역류(Mitral Regurgitation, MR), 삼첨판막 역류(Tricuspid Regurgitation, TR)) 환자를 대상으로 무선 심장초음파 영상기기와 병원에서 사용하는 고정식 초음파 영상기기 즉, 콘솔타입 심장초음파 영상기기 간의 성능 및 임상적 유효성을 평가하는 임상시험 프로토콜을 제시하고자 한다. 무선 심장초음파 영상기기와 콘솔타입 심장초음파 영상기기를 적용하여

경흉부 심장초음파 검사(Transthoracic Echocardiography, TTE)를 받는 사람 중 심장기능과 역류증 평가를 기준으로 기기의 성능과 심장초음파 임상의를 대상으로 심장초음파 기기의 모드별 이미지 만족도를 비교 평가하기 위한 임상설계 평가변수에 대한 연구를 진행하여 추후 본 연구에서 제시한 무선 심장초음파 영상기기 또는 이와 동등한 제품의 임상적 안전성과 유효성을 검증하고 인허가 과정을 진행하는 데 기여하고자 한다.

글로벌 초음파 시장의 주요 기업



* 출처 : Marketsandmarkets, Ultrasound Market 2018

그림 4. 글로벌 초음파 시장의 주요 기업

II. 연구 방법

1. 무선 심장초음파 영상기기의 의료기기 품목분류 조사

국내 무선 심장초음파 영상기기의 정의와 품목분류 현황을 조사하기 위해 의료기기법과 식품의약품안전처 고시 '의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정'을 조사한다. 또한 의료기기의 선도국인 미국의 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 가이드라인 및 규정과 유럽의 의료기기 규정(EU Medical Device Regulation, MDR)을 통해 국외 무선 심장초음파 영상기기의 정의와 품목분류 현황을 조사하고 규제당국 및 회사의 홈페이지와 선행연구 결과를 통해 무선 심장초음파 영상기기의 개발현황을 조사한다.

2. 무선 심장초음파 영상기기의 국내외 안전성 및 성능평가 규격 조사

국제전기기술위원회(International Electrotechnical Commission, IEC), 국제표준화기구(International Organization for Standardization, ISO), 한국표준(Korea Standard, KS) 등의 국내외 규격과 미국 심장초음파학회(American Society of Echocardiography, ASE), 유럽 심혈관 이미징학회(The European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI), 미국 초음파의학회(American Institute of Ultrasounds in Medicine, AIUM) 등 선진국 임상학회에서의 심장초음파 영상기기와 연관된 지침을 조사하고 분석을 진행하여 심장초음파 영상기기의 안전성과 성능평가 항목을 확인한다.

3. 무선 심장초음파 영상기기의 임상적 유효성 평가방법 도출

심장초음파 영상기기의 임상적 유효성 평가방법을 제시하기 위해 임상시험 데이터베이스 (ClinicalTrial.gov)와 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS), 의료기기전자민원창구 임상시험승인현황, 논문자료 등을 통해 무선 심장초음파 영상기기와 관련이 있는 임상시험 사례를 조사하고 임상적 유효성 평가변수, 선정 및 제외기준, 피험자 수, 중재군, 대상 환자군 등을 분석하여 임상적으로 유효한 평가항목을 도출한다.

4. 무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 프로토콜 개발

조사한 국내외 무선 심장초음파 영상기기의 기술개발 현황 및 임상시험 사례를 바탕으로 본 연구에서 제시하고자 하는 무선 심장초음파 영상기기에 적합한 적응증, 임상시험 피험자의 선정 및 제외기준, 시험군 및 대조군, 무작위배정 및 눈가림 여부, 피험자 수, 임상시험 기간, 임상시험 평가변수 등의 임상시험 디자인을 수립한다. 이후 무선 심장초음파 영상기기에서 임상시험 서술 시 주요하게 고려해야 하는 사항과 판단기준을 제시한다.

III. 심장초음파 영상기기 기술 및 개발현황

1. 심장초음파 영상기기 작동원리 및 진단 방법

가. 작동원리

사람이 들을 수 있는 소리의 주파수인 가청 주파수는 20-20,000Hz인데 이보다 높은 주파수를 가지는 음파를 초음파(Ultrasound)라고 한다. 이때 초음파를 발생시켜 송신하고 반사된 에코를 수신하는 장비를 탐촉자(Probe 또는 Transducer)라고 하며 발생한 초음파를 인체 내로 투과시켜 반사되는 신호를 컴퓨터로 증폭, 변환하여 영상으로 나타낸 것이 초음파 영상(Ultrasonography)이다. 다른 말로 Sonography 또는 Sonogram이라고도 불린다[14].

이러한 원리를 바탕으로 무선 심장초음파 영상기기는 초음파를 발생시키는 센서를 탑재한 무선 탐촉자를 통해 에코신호를 처리하고 Wi-Fi나 Bluetooth 등의 무선통신 기술을 이용하여 진단앱으로 전송하면 진단앱이 구동되는 윈도우 PC, iOS/안드로이드 태블릿 등을 통해 영상을 화면에 나타내는 방식으로 작동하게 된다[15].

인체에 사용되는 초음파의 주파수 영역은 1-30MHz이며 적용하는 표적에 따라 사용되는 주파수 영역이 차이가 있어 사용되는 탐촉자의 종류 역시 달라진다[10]. 탐촉자는 크게 선형 탐촉자(Linear probe), 곡선형 탐촉자(Curvilinear 또는 Convex probe), 부채꼴 탐촉자(Phased array 또는 Sector probe)로 나뉜다. 이 중 심장에 적용되는 탐촉자는 탐촉자의 크기가 작으면서도 부채꼴 모양의 넓은 시야를 확보할 수 있는 부채꼴 탐촉자를 주로 사용한다[16]<그림 5>.







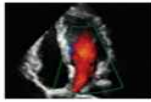
Type	Linear	Curvilinear (=Convex)	Phased Array (=Sector)
Probe shape			
Frequency	5~10MHz	2~5MHz	1~5MHz
Footprint			
Image			
Applications	Musculoskeletal Arteries/Veins Breast	Abdomen OB Gyn	Heart Lungs Abdomen

그림 5. 탐촉자(Probe) 종류 및 특징

나. 심장초음파 진단 모드

심장초음파 기본적인 진단 모드는 장기의 단면상을 실시간으로 화면에 흑백 음영으로 표시해주는 2D 모드라고도 하는 B(Brightness) 모드와 2D 영상 내 관심 영역을 M 라인으로 지정하여 그 부위의 시간에 따른 변화를 표시하기에 두께와 깊이 등을 측정하는데 유용한 M(Motion) 모드, 적혈구가 탐촉자 쪽으로 다가오는 경우 파장이 짧아지고 멀어지는 경우 파장이 길어지는 원리를 이용하여 혈관 내 적혈구 흐름을 감지하여 혈류를 측정하는 도플러(Doppler) 모드 등으로 구분된다[17]. 이 중 도플러 모드의 경우 혈류의 흐름을 표시하는 방법에 따라 CF(Color Flow; Color doppler) 모드, CW(Countinuous wave doppler) 모드, PW(Pulsed wave doppler) 모드로 구분된다. 이 외에도 하나의 영상에 2개 또는 3개의 모드를 동시에 적용하는 복합 모드, 화면을 2개나 4개로 분할하여 각각 영상을 관찰하는 데 사용하는 다중 영상 모드 등이 있다[18].

다. 심장초음파 측정기법

(1) 경흉부 심장초음파 (Transthoracic Echocardiography, TTE)

가장 일반적인 검사방법인 경흉부 심장초음파(이하 TTE)는 환자의 가슴에 탐촉자를 접촉시켜 심장의 형태와 기능을 평가하는 검사다. 주로 선천성 심장질환, 판막질환, 관상동맥질환, 심부전 등 많은 질환에서 폭넓게 사용되는 검사이다[19]<그림 6>. 본 연구에서도 가장 일반적으로 사용되는 TTE 방식을 적용하고자 한다.

(2) 경식도 심장초음파 (Transesophageal Echocardiography, TEE)

경식도 심장초음파(이하 TEE)는 초음파 탐촉자를 식도로 삽입하여 심장을 관찰하는 검사방법이다. TEE 방식을 이용하면 일반 심장초음파로 관찰하기 어려운 부위까지 정밀하게 평가가 가능하다는 장점이 있고 선천성 심장질환, 판막질환 등의 진단 및 등급평가에 사용되며 심장 내 혈전을 찾아내기 위해 널리 사용되는 방법이다[19]<그림 6>.

(3) 부하 심장초음파

부하 심장초음파는 심장에 인위적으로 부하량을 높여 심장의 대응 정도를 평가하는 검사로 부하량을 높이기 위해서 운동과 약물투여 등의 방법을 사용한다[19]<그림 6>.



그림 6. 심장초음파 측정기법 종류

2. 국내외 무선 심장초음파 영상기기 품목 및 등급

많은 나라들이 의료기기를 국가 차원에서 관리하고 있다. 미국, 유럽, 국내의 경우 의료기기에 대한 품목을 지정하여 관리하는데 본 연구에서는 각국에서의 무선 심장초음파 영상기기의 품목분류와 등급을 알아보고자 하였다.

가. 국내

국내에서 무선 심장초음파 영상기기는 식품의약품안전처 고시 제2018-83호 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」에 따라 소분류 ‘A26380.03 이동형초음파영상진단 장치(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[20]<표 1>.

표 1. 국내 무선 심장초음파 영상기기 관련 품목 및 품목별 등급

품목분류번호	A26380.03
품목명	이동형초음파영상진단장치 (Ultrasound system imaging, diagnostic, mobile)
등급	2등급
정의	다양한 장소로의 이동이 용이하도록 밴, 트레일러 등의 차량에 부착하여 사용하는 초음파영상진단장치

출처: 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정

나. 미국

미국은 의료기기를 식품의약품안전국(Food and Drug Administration, FDA)에서 연방규정(Code of Federal Regulations, CFR)을 통해 관리하고 있다. 미국 FDA 품목분류에 따르면 국내에서 분류된 이동형초음파영상진단 장치와 일대일로 매칭되는 품목은 없으나 유사 품목의 경우 우리나라와 동일하게 2등급으로 관리되고 있다[21].

미국 FDA에서 무선 심장초음파 영상기기의 유사 품목명은 Echocardiograph로 품목분류번호는 Sec. 870.2330이며 ‘PART 870 -- CARDIOVASCULAR DEVICES’ 중 ‘Subpart C - Cardiovascular Monitoring Devices’에 속한다 <표 2>.

표 2. 미국 무선 심장초음파 영상기기 관련 품목 및 품목별 등급

품목분류번호	Sec. 870.2330
품목명	Echocardiograph
등급	Class II
정의	Identification. An echocardiograph is a device that uses ultrasonic energy to create image of cardiovascular structures. It includes phased arrays and two-dimensional scanners.

출처: FDA, CFR 품목분류

다. 유럽

유럽에서는 유럽 의료기기 규정인 MDR(Medical Device Regulation)에 따라 의료기기가 관리된다. 의료기기는 MDR EU 2017/745 규정을 통해 유럽 데이터베이스인 EUDMED의 기본 입력사항인 유럽 의료기기 명명법(European Medical Device Nomenclature, EMDN)에 따라 분류된다. EMDN은 국내의 「의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정」에 해당한다고 볼 수 있다[22].

유럽은 무선 심장초음파 영상기기에 대해 국내와 유사한 품목분류를 가진다. 그러나 유럽의 경우 조금 더 세부적으로 품목이 분류되어 있어 유럽에서는 핸드헬드로도 분류가 되지만 국내에서는 세부 품목분류가 없다는 차이점이 있다.

EMDN에 따라 무선 심장초음파 영상기기는 상위항목인 ‘Z - MEDICAL EQUIPMENT AND RELATED ACCESSORIES, SOFTWARE AND CONSUMABLES’ 중 ‘Z11 - BIOIMAGING AND RADIOTHERAPY INSTRUMENTS’, 중분류 ‘Z1104 - ECHOGRAPHY INSTRUMENTS’, 소분류 ‘Z110401 - ULTRASOUND SCANNERS’에 속한다 <표 3>.

표 3. 유럽 무선 심장초음파 영상기기 관련 품목 및 품목별 등급

품목분류번호	품목명	등급
Z11040102	INTERNAL ULTRASOUND SCANNERS	Class II
Z11040103	PORTABLE ULTRASOUND SCANNERS	Class II

출처: MDR, EMDN 품목분류

3. 국내 무선 심장초음파 영상기기 제조 및 수입허가 현황

2004.5.1. - 2022.7.1.의 기간 동안 우리나라 식품의약품안전처에 제조 및 수입허가 현황을 조사한 결과 “이동형초음파영상진단장치”로 품목허가 된 제품은 총 79개 제품(제조 26, 수입 53)이 있었다. 이 중 취하된 제품 22개를 제외한 나머지 제품 중 적용부위가 심장인 제품은 34개로 다음 <표 4>와 같다.

표 4. 국내 이동형초음파영상진단장치 제조 및 수입허가 현황

순번	허가 연도	모델명 (제품명)	업체명	업소 형태	제품 형태
1	2022	SonoSite PX	주식회사 태크노마트	수입업	Lab-top
2	2021	X-CUBE i9	알피니언메디칼시스템(주)	제조업	Lab-top
3	2021	X-CUBE i8	알피니언메디칼시스템(주)	제조업	Lab-top
4	2021	Vscan Air CL	지이헬스케어코리아(주)	수입업	Hand-held
5	2021	U-Lite외 1건	(주)피오씨코리아	수입업	Lab-top
6	2021	Venue Fit	지이헬스케어코리아(주)	수입업	Lab-top
7	2020	C3 HD외 6건	(주)씨엠피무역	수입업	Hand-held
8	2019	Venue Go	지이헬스케어코리아(주)	수입업	Lab-top
ULTRASOUND					
9	2019	SYSTEM	(주)비앤비헬스케어	수입업	Lab-top
SONIMAGE MX1					
10	2018	C3외 2건	(주)씨엠피무역	수입업	Hand-held
11	2017	X5	(주)유티비	수입업	Lab-top
12	2017	MyLabOne	(주)신기사	수입업	Lab-top
13	2017	MyLabAlpha	(주)신기사	수입업	Lab-top
14	2017	Vscan Extend	지이헬스케어코리아(주)	수입업	Lab-top
15	2016	SonoSite S II Ultrasound System	주식회사 태크노마트	수입업	Lab-top
16	2016	Vivid iq	지이헬스케어코리아(주)	수입업	Lab-top
17	2016	SonoSite Edge II Ultrasound System	주식회사 태크노마트	수입업	Lab-top
18	2016	LOGIQ V2	지이헬스케어코리아(주)	수입업	Lab-top
19	2016	iViz Ultrasound System	주식회사 태크노마트	수입업	Lab-top

20	2015	E-CUBE i7 ACUSON P500	알피니언메디칼시스템(주)	제조업	Lab-top
21	2015	Diagnostic Ultrasound System의 3건	지멘스헬시니어스(주)성남	제조업	Lab-top
22	2014	ALBIT	티피씨코리아	수입업	Lab-top
23	2014	SONON 300C의 1건	(주)힐세리온	제조업	Hand-held
24	2014	Vscan with Dual Probe	지이헬스케어코리아(주)	수입업	Lab-top
25	2014	Venue 50	지이헬스케어코리아(주)	수입업	Lab-top
26	2013	Acuson Freestyle Ultrasound System	지멘스헬시니어스(주)	수입업	Hand-held
27	2012	E-CUBE inno	알피니언메디칼시스템(주)	제조업	Lab-top
28	2010	Vscan	지이헬스케어코리아(주)	수입업	Lab-top
29	2009	MyLab25 Gold CX50 Ultrasound	(주)윈인터내셔널	수입업	Lab-top
30	2009	System and Transducers	(주)필립스코리아	수입업	Lab-top
31	2006	Voluson i	지이헬스케어코리아(주)	수입업	Lab-top
32	2005	LOGIQ BOOK XP의 1건	한국지이초음파(유)	제조업	Lab-top
33	2004	LOGIQ Book XP	지이헬스케어코리아(주)	수입업	Lab-top
34	2004	LOGIQ BOOK	한국지이초음파(유)	제조업	Lab-top

출처: 2004.5.1. - 2022.7.1.

식품의약품안전처, '제조·수입 품목허가' (<http://emed.mfds.go.kr>)

본 <표 4>에서는 심장에 적용되는 제품을 형태에 따라 2가지로 구분하여 정리하였다. 무선 탐촉자를 사용하는 제품은 'Hand-held' 형으로 휴대용 태블릿 또는 PC 형태의 기기와 탐촉자를 연결하여 사용하는 제품은 'Lab-top' 형으로 정의하여 분류하였다.

분류 결과, 국내에서 심장초음파 영상기기를 제조 또는 수입하는 업체 중 무선 심장초음파 영상기기를 제조 및 수입허가 받은 업체는 5개로 비율로 따지면 약 14.7% 정도이다. 이를 통해 아직 Hand-held 형보다 Lab-top 형의 제품이 시장의 대부분을 차지함을 확인할 수 있었다. 하지만 최근 5년간

허가받은 10개 업체 중 3개 업체가 무선 심장초음파 제품으로 약 30.0%의 비율을 차지한다. 이는 무려 전체 무선 심장초음파 영상기기 중 60%가 최근 5년간 허가받은 제품임을 확인할 수 있으며 무선 심장초음파 영상기기의 잠재력을 보여준다고 생각된다 <그림 7>.

허가받은 무선 심장초음파 영상기기의 국내 제조 제품은 (주)힐세리온의 SONON 300C외 1건만 있었고 수입은 지이헬스케어코리아(주)의 Vscan Air CL, 지멘스헬시니어스(주)의 Acuson Freestyle Ultrasound System 등 4개의 제품이 허가를 받은 것으로 집계되었다.

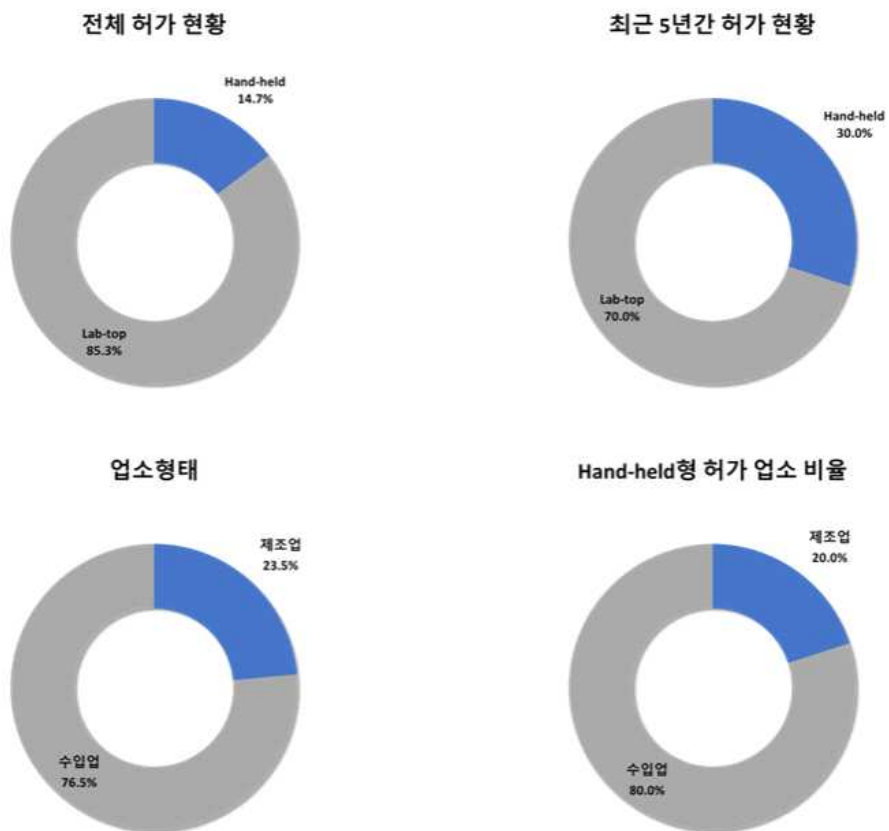


그림 7. 국내 이동형초음파영상진단장치 기준별 분류

이렇게 국내에서 허가받은 무선 심장초음파 영상기기를 각 제품 사이트와 제공하는 매뉴얼을 통해 무선 심장초음파 영상기기에서 지원 가능한 모드를 찾아서 <표 5>로 정리했다. 그 결과 공통적으로 B 모드와 CF 모드를 지원하고 있었으며 M 모드와 PW 모드는 Clarius사의 C3-HD, C3 제품만 지원이 가능함을 확인하였다. 이외에도 GE사의 Vscan Air CL 제품의 경우 B 모드와 CF 모드를 합쳐서 한 번에 보여주는 복합 모드를 지원하였으며 Siemens사의 Acuson Freestyle Ultrasound System의 경우 CF 모드가 Velocity와 Power 2가지 모드로 나뉘어 있다는 특징이 있었다. 반면 CW 모드를 지원하는 제품은 없었다. 이를 통해 무선 심장초음파 영상기기에서는 현재까지의 기술력으로 CW 모드는 지원이 어렵다고 추측해볼 수 있었다.

표 5. 국내 허가받은 무선 심장초음파 영상기기 지원 모드

모델명(제품명)	지원 모드				
	B 모드	M 모드	CF 모드	PW 모드	CW 모드
Vscan Air CL	O	-	O	-	-
C3 HD외 6건	O	O	O	O	-
C3외 2건	O	O	O	O	-
SONON 300C 외 1건	O	-	O	-	-
Acuson Freestyle Ultrasound System	O	-	O	-	-

IV. 무선 심장초음파 영상기기 안전성 및 성능평가 규격

국내에서 무선 심장초음파 영상기기를 제조하여 판매하기 위해서는 제품의 안전성 및 성능평가 규격의 요구사항을 만족해야 한다. 이에 아래에서는 무선 심장초음파 영상기기와 관련 있는 안전성 및 성능평가 규격을 조사하고 요구사항 및 평가사항에 대해 정리하였다. 이후 평가변수 설정을 위해서 미국 심장초음파학회(American Society of Echocardiography, ASE)와 유럽 심혈관 이미지학회(The European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI) 등에서 발간한 관련 지침을 찾아서 정리하였다.

1. 안전성 요구사항

가. 전기·기계적 안전성 요구사항

국내에서는 식품의약품안전처(이하 식약처)에서 고시한 ‘의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준 규격’이 국제규격인 IEC 60601-1과 동일한 내용으로 적용되고 있다. 전기·기계적 안전성 시험으로는 초음파 탐촉자에 대한 환자누설전류 측정, 환자측정전류 측정, 내전압 시험과 원치 않는 과도한 방사선 위해요인에 대한 보호 시험, ME기기¹⁾ 및 ME시스템의 물 또는 미립자 물질의 침입 시험, 제어기와 계측기의 정확도 시험, 위해한 출력에 대한 보호 시험, 기계적 강도 등의 평가를 진행한다.

1) ME기기: Medical Engineering 기기의 약칭으로 의용공학을 기반으로 만들어진 기기를 말한다. 심장초음파 영상기기를 포함한 생리기능을 측정하는 심전계, 동맥압감시장치, 인공호흡기 등이 ME기기에 해당한다.

무선 심장초음파 영상기기의 경우 내부전원형 기기에 해당하므로 배터리의 용량을 고려하여 안전성 시험을 진행해야 한다[15]<표 6>.

나. 전자파 안전성 요구사항

전자파 안전성은 식약처 고시 ‘의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격’을 따른다. 시험 항목으로는 크게 전자파장해(간섭)와 전자파보호(내성)으로 구분된다. 전자파장해(간섭) 시험 항목으로는 단자 장해 전압과 전자파 방사 장해의 허용기준에 적합한지 확인하는 것이 있고 전자파보호(내성)의 경우 정전기방전(Electrostatic Discharge, ESD) 시험과 방사성 RF²⁾전자기장 시험, 전기적 빠른 과도현상 및 버스트, 서지(Surge) 시험, RF 전기장에 의해 유도되는 전도성 장해 시험, 전원공급 입력선의 전압 강하, 순시정전 및 전압변동 시험, 자계시험, 전원 주파수 변동 시험 등을 통해 제품을 평가한다[15]<표 6>.

다. 생물학적 안전성 요구사항

휴대용 초음파 영상기기에 적용이 가능한 국내 생물학적 안전성 평가 관련 규격으로는 식약처 고시 ‘의료기기 생물학적 안전에 관한 공통기준규격’과 한국산업표준규격의 ‘KS P ISO 10993-1:2020, 의료 용구의 생물 안전성 평가’가 적용될 수 있다. 국외 규격으로는 ISO 규격을 적용한다[15]<표 6>.

2) RF: Radio frequency의 약어로 무선주파수를 의미한다.

표 6. 국내외 안전성 관련 규격

구분	규격명
식약처 고시	『의료기기의 전기·기계적 안전에 관한 공통기준규격』
	『의료기기의 전자파 안전에 관한 공통기준규격』
	『의료기기의 생물학적 안전에 관한 공통기준규격』
국내	KS C IEC 60601-1:2021 의료용 전기기기 - 1부: 기본 안전 및 필수 성능에 관한 일반 요구사항
	KS C IEC 60601-1-2:2021 의료용 전기기기 - 제1-2부: 기본 안전 및 필수 성능에 관한 일반 요구사항 - 보조표준: 전자파 방해 - 요구사항 및 시험
	KS P ISO 10993-1:2020, 의료기기의 생물학적 평가 - 제1부: 위험관리 과정에서의 평가와 시험
국외	IEC 60601-1:2005 Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance
	IEC 60601-1-2:2014 Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral Standard: Electromagnetic disturbances - Requirements and tests
	ISO 10993-1:2018, Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process

라. 무선통신 안전성 요구사항

무선 심장초음파 영상기기의 경우 무선통신을 적용한 기기이기에 무선통신 안전성 시험 항목도 적용해야 한다. 해당 시험 항목은 무선통신 인증 시험으로 미래창조과학부와 국립전파원에서 수행하고 있으며 시험 항목에 따라 적용되는 규격은 <표 7>과 같다[15].

표 7. 무선통신 기술 시험 항목 및 관련 규격

시험 항목	관련 규격
무선통신 휴대용 초음파 진단기기의 위험관리	IEC 60601-1:2005 14. PROGRAMMABLE ELECTRICAL MEDICAL SYSTEMS (PEMS) 및 Annex H의 H.7.2를 따른다. 또는, ISO 14971에 따른다.
무선통신 방식	미래창조과학부 고시 『무선설비규칙』에 따른다. ※참고 : FDA 가이드스 3.a
공존성	무선에 관련된 규격은 미래창조과학부 고시 『무선설비규칙』을 따른다. 전자파 간섭은 KN 301 489-1 ‘무선설비 기기류의 공통 전자파적합성’에 따른다. ※참고 : FDA 가이드스 3.c
기자재 구분	국립전파원 고시 『전파응용설비 기술기준』에 따른다.
적합성 인증	국립전파원 『방송통신기자재 등의 적합성평가에 관한 고시』 제5조에 따른다.

출처: 휴대용 초음파 진단기기의 안전성 및 성능평가 시험방법 가이드라인(민원인 안내서)

2. 성능평가 요구사항

성능평가를 위한 시험 항목은 식약처 고시 의료기기 기준규격 중 ‘20. 초음파영상진단장치’에 따르며, KS IEC 60601-2-37:2011은 IEC 60601-2-37:2007과 동일하다. 시험 항목으로는 음향출력 레벨 상한, 동작 주파수의 정확도, 분해능(수직 분해능, 수평 분해능), 최대 표시깊이, 거리정확도, 시간정확도, 혈류속도의 정확도 등을 평가한다[15]<표 8>.

표 8. 국내외 성능평가 관련 규격

구분	규격명
국내	식약처 고시 『의료기기 기준규격』 20. 초음파영상진단장치
	KS KS C IEC 60601-2-37:2011 의료용 전기기기-제2-37부 : 초음파 진단 및 감시 기기의 기본 안전 및 필수 성능에 관한 개별 요구사항
국외	IEC IEC 60601-2-37:2007 Medical electrical equipment - Part 2-37: Particular requirements for the basic safety and essential performance of ultrasonic medical diagnostic and monitoring equipment
	IEC IEC 62359:2010(Ed. 2) Ultrasonics - Field characterization - Test methods for the determination of thermal and mechanical indices related to medical diagnostic ultrasonic fields
	AIUM/NEMA Standard For Real-Time Display of Thermal and Mechanical Acoustic Output Indices On Diagnostic Ultrasound Equipment, Revision 2. NEMA Standards Publication UD3-2004(R2009)
	AIUM/NEMA Acoustic Output Measurement Standard for Diagnostic Ultrasound Equipment Revision 3. NEMA Standards Publication UD2-2004(R2009)

출처: 휴대용 초음파 진단기기의 안전성 및 성능평가 시험방법 가이드라인(민원인 안내서)

3. ASE 및 EACVI 지침

미국 심장초음파학회(American Society of Echocardiography, ASE)와 유럽 심혈관 이미지학회(The European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI) 등에서는 심장초음파 영상기기의 사용이나 심장질환 및 심장의 기능과 상태를 평가하기 위한 기준 및 방법을 제시하는 지침을 발간한다. 이에 본 연구에서는 심장초음파 영상기기의 임상적 사용과 관련이 있는 지침을 <표 9>와 같이 정리하였다. 이후 심장판막 역류증(대동맥판막 역류(AR), 승모판 역류(MR), 삼첨판막 역류(TR))의 심각도를 판단하는 기준과 방법, Modified Simpson's method를 이용한 EF Value 측정방식 등을 알아보고 평가변수 수립에 반영하였다[23][24][25].

표 9. 심장초음파 영상기기 임상 관련 지침

기관	지침명	발간연도
ASE	Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation	2017
ASE/EACVI	Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography	2016
ASE/EACVI	Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults	2015

V. 연구 결과

1. 무선 심장초음파 영상기기의 임상적 유효성 평가방법 도출

가. 임상시험 사례조사 및 정리

임상시험 사례조사를 위해 우선 관련 키워드 선정을 진행하였다. 키워드는 무선 심장초음파 영상기기로 진단 가능한 질환, 측정방식, 측정값으로 선정하였다. 선정된 키워드는 심장판막질환, 판막 역류, Echocardiography, EF value, E/A ratio, A wave, E wave, Flow velocity 등이다 <표 10>.

표 10. 임상시험 사례 검색 키워드

요소	키워드
환자군, 질환	<ul style="list-style-type: none"> • Valvular Heart Disease • Aortic regurgitation • Mitral regurgitation • Tricuspid regurgitation
측정방식, 기기	<ul style="list-style-type: none"> • Echocardiography • Echocardiogram • TTE (Transthoracic Echocardiography) • TEE (Transesophageal Echocardiography) • POCUS (Point of Care Ultrasound) • Vscan air • C3-HD • SONON 300C • SONON 300L • Acuson Freestyle Ultrasound System
측정항목(값)	<ul style="list-style-type: none"> • EF value • E/A ratio • Ejection fraction • A wave • E wave • Flow velocity

선정한 키워드를 바탕으로 FDA에서 관리하는 임상시험 데이터베이스(ClinicalTrial.gov)[26]과 국내 임상연구정보서비스(Clinical Research Information Service, CRIS)[27], 식약처에서 관리하고 있는 의료기기전자민원창구 임상시험승인현황[28], 논문자료 등을 통해 조사를 진행하였고, <표 11>과 같이 10가지 임상시험 사례를 선정하여 각 임상시험 사례들의 국가와 디자인, 임상시험 기간, 대상자 수, 선정 및 제외기준, 유효성 평가변수를 <표 12-21>으로 정리하였다[59-68].

표 11. 무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 사례조사

구분	임상시험 제목	적용증	자료분류
1	삼첨판 역류 함부르크 코호트	• 삼첨판 역류	Clinical Trial
2	승모판 및 대동맥판 역류 평가에서 심장 초음파와 심혈관 자기공명영상의 비교 연구	• 승모판 역류 • 대동맥판막 역류	Clinical Trial
3	2차원 및 3차원 심장초음파 및 심장 MRI를 이용한 좌심실 용적 및 긴장도 평가 및 판막 병변 평가, 상관관계 연구	• 판막 심장병 • 대동맥 협착증 • 대동맥판막 역류	Clinical Trial
4	새로운 심장 영상 기술을 사용한 중증 삼첨판 역류의 병기 분류	• 삼첨판 역류	Clinical Trial
5	승모판 역류에서 3D 심장초음파 및 심혈관 예후 (3D-PRIME)	• 승모판 역류	Clinical Trial
6	경피적 승모판 중재술: 좌심실 성능 개선 예측	• 승모판 역류 • 승모판 부전	Clinical Trial
7	심장전문이들이 포켓 초음파로 병원을 순회하는 것이 표준 심장초음파 검사를 줄일 수 있나	• 심혈관계 질환	논문자료 (Pubmed)
8	급성 환자 치료 환경에서 심장 전문의가 사용하는 포켓 사이즈 휴대용 심장초음파 진단 정확도	• 긴급히 심장초음파 검사가 필요한 환자	논문자료 (European Heart Journal)
9	3D 컬러 도플러 초음파에서 승모판 역류 정량화 - 표준 치료 데이터 수집	• 모든 등급의 승모판 역류	Clinical Trial
10	심장초음파 및 심장 성능 시스템(CPS) 박출률 검증 연구	• 심장질환	Clinical Trial

표 12. 임상시험 사례정리 ①

제목	삼첨판 역류 함부르크 코호트
국가	독일
디자인	관찰, 코호트, 전향적 연구
기간	2020.06. - 2030.12.
대상자 수	2000명
선정/제외 기준	<p>선정기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - Good Epidemiological Practice³⁾ 및 현지 법률에 따라 서면동의서를 제공할 수 있는 자 - 18세 이상인 자 <p>임상적으로 관련된 삼첨판 역류가 있는 환자(≥중증 TR, III-V등급)</p> <p>제외기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 독일어에 대한 불충분한 지식 (연구 문서를 이해하고 번역 없이 인터뷰할 수 없는 자) - 임상시험에 협조하기 어려운 신체적 또는 정신적 능력
일차 유효성 평가변수	<p>일차 유효성 평가변수</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 모든 원인으로 인한 사망[기간: 6-60개월] 2. 심혈관계 사망률[기간: 6-60개월] 3. 울혈성 심부전으로 인한 재입원[기간: 6-60개월] 4. 계획되지 않은 삼첨판 중재술[기간: 6-60개월] 5. 삼첨판 역류의 중증도[기간: 6-60개월]
유효성 평가변수	<p>일차 유효성 평가변수</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 6분 도보 테스트(6MWT) 거리의 변화[기간: 6-60개월] 2. 삶의 질 변화[기간: 6-60개월] 3. NYHA(New York Heart Association)기능 클래스(I-IV)[기간: 6-60개월] <ul style="list-style-type: none"> - Class I: 보행 시 숨가쁨, 계단 오르기 등과 같은 일상적인 신체활동에 증상이 없고 제한이 없음 - Class II: 경미한 증상(경도의 숨가쁨, 협심증) 및 일상활동 중 경미한 제한이 있음 - Class III: 짧은 거리(20-100m)걷기와 같이 일상적이지 않은 활동 중에도 증상으로 인해 활동에 현저한 제한이 있음. 휴식 시에만 편안함 - Class IV: 심각한 제한, 휴식 중에도 증상을 경험함. 대부분 침대에 누워있는 환자가 해당

표 13. 임상시험 사례정리 ②

제목	승모판 및 대동맥판 역류 평가에서 심장초음파와 심혈관 자기공명 영상의 비교 연구
국가	미국
디자인	관찰, 코호트, 전향적 연구
기간	2010.07. - 2023.07.
대상자 수	300명
선정/제외 기준	<p>선정기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 연령 \geq 18세 - 사전 동의를 할 수 있는 자 - 판막 역류로 인해 대동맥 분리 또는 승모판 수리 또는 교체해야 하는 자 <p>제외기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 사전 동의를 할 수 없는 자 - 임신한 자 - 밀실 공포증이 있는 자 - MRI에 대한 금속성 금기사항이 있는 자 - 심장내 셉트 시술을 했다고 알려진 자 - 관상동맥 우회술, 중격 근절제술 또는 기타 판막 시술과 같은 계획된 심장외과 시술이 예정된 자 - 경미한 승모판 또는 대동맥판 협착증 이상이 있는 자 - 승모판 역류가 등록된 환자의 경우: 경증 대동맥판 역류보다 큰 경우 - 대동맥판 역류로 등록된 환자의 경우: 경증 승모판 역류보다 큰 경우 - 비대성 심근병증이 있는 자
유효성 평가변수	<p>일차 유효성 평가변수</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 심장초음파와 MRI의 상관관계 [기간: 6개월] 2. 수술 후 좌심실 EDV⁴⁾의 변화 [기간: 6개월]

3) Good Epidemiological Practice: 연구의 계획, 준비, 실행, 분석 및 평가를 수행하기 위한 역학연구 지침이다.

4) EDV: End-diastolic volume의 약어로 확장말기 좌심실용적을 의미하는 용어이다.

표 14. 임상시험 사례정리 ③

제목	2차원 및 3차원 심장초음파 및 심장 MRI를 이용한 좌심실 용적 및 긴장도 평가 및 판막 병변 평가, 상관관계 연구
국가	미국
디자인	관찰, 코호트, 전향적 연구
기간	2019.08. - 2023.06.
대상자 수	200명
선정/제외 기준	<p>선정기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 나이: 18-90세 - 이전에 알려진 임상 병력 또는 임상 검사에 근거하여 중등도 또는 중증 MR, AR 또는 AS⁵⁾가 의심되는 자 - MRI 호환 CRT⁶⁾ 장치가 이식되고 박출률이 감소 된 의심되는 CRT “무반응자” <p>제외기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 급성 외상성 심장 손상 - 대동맥 박리 또는 대동맥 뿌리 파열 - 동맥관 개존증, 대동맥 협착, ASD⁷⁾ 및 VSD⁸⁾와 같은 선천성 심장질환 - A-V fistula⁹⁾ 또는 심장 내 단락의 존재 - CMR¹⁰⁾에 대한 모든 금기사항 - 여러 판막의 중등도 또는 중증 기능장애 - 심각한 밀실 공포증이 있는 환자
유효성 평가변수	<p>일차 유효성 평가변수</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MRI 정량화 LVEDVi¹¹⁾의 변화[기간: 6개월] 기준선에서 10% 변경(측정 단위: cc/m²) 2. MRI 정량화 LVESVi의 변화[기간: 6개월] 기준선에서 15% 변경(측정 단위: cc/m²) 3. MRI 정량화된 좌심실 변형률의 변화[기간: 6개월] 기준선에서 5% 변경 4. MRI LVEF¹²⁾의 변화[기간: 6개월] 기준선에서 5% 변경

-
5. Kansas City Cardiomyopathy 설문지¹³⁾ 답변 변경[기간: 6개월]
심부전 증상과 관련된 삶의 질 변화
 6. 신체 활동 설문지 답변의 변화[기간: 6개월]
심부전 증상으로 인한 신체 활동 수준의 변화
 7. 모든 원인으로 인한 사망[기간: 6개월]
 8. 판막 수술을 위한 Class I 또는 IIa 적응증 개발[기간: 6개월]
수술의 권장 적응증: 증상의 발달, 좌심실 기능장애(좌심실 수축 기말 직경 $\geq 45\text{mm}$ 또는 좌심실 박출률 $\leq 60\%$), 심방세동 또는 폐고혈압의 새로운 발병(수축기 폐동맥압 $\geq 50\text{mmHg}$ at rest)

이차 유효성 평가변수

1. MRI와 비교한 심장초음파의 정확도[기간: 6개월]
표준 치료 심장초음파를 기반으로 한 MRI 측정의 비교
-

5) AS: Aortic stenosis의 약어로 대동맥판막 협착증을 의미한다.
 6) CRT: Cardiac resynchronization therapy의 약어로 심장재동기화 치료를 의미한다.
 7) ASD: Atrial septal defect의 약어로 심방중격결손증을 의미한다.
 8) VSD: Ventricular septal defect의 약어로 심실중격결손증을 의미한다.
 9) A-V fistula: Arterio-venous fistula의 약어로 동정맥루를 의미한다.
 10) CMR: Cardiac magnetic resonance의 약어로 심장 자기공명영상을 의미한다.
 11) LVEDVi: Left ventricular end-diastolic volume index의 약어로 좌심실확장말기용적을 의미한다.
 12) LVEF: Left ventricular ejection fraction의 약어로 좌심실 구혈률을 의미한다.
 13) Kansas City Cardiomyopathy 설문지: 환자의 심부전 관련 건강 상태를 측정하는데 사용하는 심근병증 설문지이다.

표 15. 임상시험 사례정리 ④

제목	새로운 심장 영상 기술을 사용한 중증 삼첨판 역류의 병기 분류
국가	미국
디자인	중재, 단일 그룹 할당
기간	2022.01. - 2022.12.
대상자 수	40명
선정/제외 기준	<p>선정기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18세 이상인 자 - 중증도 또는 그 이상의 삼첨판 역류 <p>제외기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이전의 삼첨판 보철물 - MRI 영상을 방해하는 심박조율기/제세동기가 있는 자 - 삼첨판막 수술이 계획된 자 - 원발성 간 병리학(Primary liver pathology)
유효성 평가변수	<p>일차 유효성 평가변수</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CMR로 측정된 삼첨판 역류(TR)의 심각도[기간: 1년] TR의 중증도 발생률: CMR과 Gold standard¹⁴⁾(TTE) 비교 <p>이차 유효성 평가변수</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CMR과 탄성 조영술에 의한 TR 중증도 간의 상관관계[기간: 1년] 사망, 심부전 입원 또는 삼첨판막 수술의 1년 복합 종말점을 갖는 CMR과 심장초음파검사에 의한 TR의 중증도 사이의 상관관계

14) Gold standard: 최적표준 또는 최적기준을 의미하는 용어로 임상에서는 진단 의료기기의 성능평가에 있어 표준화된 검사법을 말한다.

표 16. 임상시험 사례정리 ⑤

제목	승모판 역류에서 3D 심장초음파 및 심혈관 예후 (3D-PRIME)
국가	노르웨이
디자인	관찰, 코호트, 전향적 연구
기간	2020.04. - 2025.04.
대상자 수	200명
선정/제외 기준	<p>선정기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 심부전의 임상 징후가 없고 좌심실 박출률이 40% 이상인 경증, 중등도의 일차 또는 이차 승모판 역류가 있는 성인 환자 <p>제외기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 중증도의 다른 판막질환이 공존하는 환자 - 박출률<40%와 결합된 심부전의 임상 징후가 있는 자 - 사전 동의를 제공할 수 없는 자
유효성 평가변수	<p>일차 유효성 평가변수</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 주요 심혈관 사건[기간: 36개월] <ul style="list-style-type: none"> 외과적 판막 교체 또는 수리, 경피적 판막 중재술, 심부전으로 인한 입원, 심혈관 사망 <p>이차 유효성 평가변수</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 모든 원인으로 인한 사망[기간: 36개월] 2. 부정맥 이벤트[기간: 36개월] <ul style="list-style-type: none"> 24시간 ECG 기록의 부정맥, ECG 기록 부정맥으로 인한 입원

표 17. 임상시험 사례정리 ⑥

제목	경피적 승모관 중재술: 좌심실 성능 개선 예측
국가	영국
디자인	관찰, 코호트, 전향적 연구
기간	2019.03. - 2020.12.
대상자 수	8명
선정/제외 기준	<p>선정기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18세 이상 - 적어도 중등도에서 중증의 증상이 있는 승모관 역류환자 - 개입 후 1년 이상의 기대수명 - 사전 동의를 제공할 수 있는 자 <p>제외기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 경피적 승모관 중재술을 받을 수 없는 환자
유효성 평가변수	<p>일차 유효성 평가변수</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 좌심실 크기의 변화[기간: 중재 후 3-6개월 이내] <ul style="list-style-type: none"> 2차원 선형 치수(cm)에 의한 좌심실 크기의 변화 2. 좌심실 용적의 변화(2D)[기간: 중재 후 3-6개월 이내] <ul style="list-style-type: none"> Simpson's Biplane 방법으로 측정된 좌심실 부피의 변화(mL) 3. 좌심실 용적의 변화(3D)[기간: 중재 후 3-6개월 이내] <ul style="list-style-type: none"> 3차원 심장초음파(3D) 용적법에 의한 좌심실 용적 변화(mL) 4. 좌심실 수축기 기능의 변화(2D EF)[기간: 중재 후 3-6개월 이내] <ul style="list-style-type: none"> 2차원 심장초음파로 측정된 Ejection Fraction을 통한 좌심실 수축기 기능의 변화(%) 5. 좌심실 수축기 기능의 변화(3D EF)[기간: 중재 후 3-6개월 이내] <ul style="list-style-type: none"> 3차원 심장초음파로 측정된 Ejection Fraction을 통한 좌심실 수축기 기능의 변화(%) 6. 좌심실 수축기 기능(GLS)의 변화 [기간: 중재 후 3-6개월 이내] <ul style="list-style-type: none"> 3차원 심장초음파(3D)로 측정된 GLS(Global Longitudinal strain)에 의한 좌심실 수축기 기능의 변화 7. 좌심실 수축기 기능의 변화(EF1) [기간: 중재 후 3-6개월 이내] <ul style="list-style-type: none"> 1상 박출률(%)에 따른 좌심실 수축기 기능의 변화

이차 유효성 평가변수

1. 임상 결과의 변화[기간: 중재 후 3-6개월 이내]

- 증상: 증상의 변화(Borg scoring: 0(최저)-10(최고))
 - NYHA 클래스: NYHA 등급 변경
 - 삶의 질: 삶의 질 변화(Short Form (36) Health Survey)
(0점: 높은 장애, 100: 최소 장애)
 - 6MWT: 운동 능력의 변화(6분 도보 테스트 거리(미터))
 - NT Pro BNP: 바이오마커의 변화(NT pro BNP(ng/L))
 - ST2, Gal-3, TropT: 바이오마커의 변화(ST2, Galectin 3 및 Trop
T(ng/mL))
 - 잔여 MR: 승모판 역류의 정도 변화
(심각도 등급: 0(없음 또는 사소함)-4(심각))
 - RV¹⁵ S': 우심실 성능의 변화(RV S'(ms))
 - RV 균주: 우심실 성능의 변화(변형률 %)
 - RV 변형률: 우심실 성능의 변화
(s-1: 시간 단위당 변형은 단위 길이당 속도 차이와 같음)
 - RVSP: 우심실 성능의 변화(우심실 수축기 혈압: mmHg)
-

15) RV: Right ventricular의 약어로 우심실을 의미한다.

표 18. 임상시험 사례정리 ⑦

제목	심장전문들이 포켓 초음파로 병원을 순회하는 것이 표준 심장초음파 검사를 줄일 수 있나
국가	미국
디자인	단면조사연구, 동등성 비교, 제3자 눈가림
기간	2012.09. - 2013.03.
대상자 수	240명
선정/제외 기준	<p>선정기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 심혈관계 질환이 의심되거나 가능성이 있어 경흉부 심장초음파 (TTE) 검사를 수행하기로 한 환자 - 임상시험에 동의한 자 <p>제외기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 중환자실에 있는 환자 - 양압환기술을 받고 있는 환자
유효성 평가변수	<p>일차 유효성 평가변수</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 박출률(ejection fraction) 2. 벽운동 이상(segmental wall motion abnormalities) 3. 좌심실 이완기 치수(left ventricular end diastolic dimension) 4. 대동맥 및 승모판 병리(aortic and mitral valve pathology) 승모판 협착증, 승모판 역류, 대동맥 역류, 대동맥 협착증 존재 여부 및 대동맥판막 모양(aortic valve appearance) 확인 5. 심낭삼출(pericardial effusion) 6. 하대정맥 크기(inferior vena cava size) 7. 삼첨판 모양(tricuspid valve appearance) 8. 우심실 기능(right ventricular function) 9. 흉막삼출의 존재(presence of pleural effusions) <p>이차 유효성 평가변수</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 초음파 측정 시간(단위: 분) TTE와 휴대용 모바일 심장초음파 장치의 측정 시간 비교

표 19. 임상시험 사례정리 ⑧

제목	급성 환자 치료 환경에서 심장 전문의가 사용하는 포켓 사이즈 휴대용 심장초음파 진단 정확도
국가	스위스
디자인	비교, 전향적 연구, 제3자 눈가림
기간	비공개
대상자 수	104명
선정/제외 기준	<p>선정기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 긴급한 심장 초음파 검사가 필요한 환자 - 임상시험에 동의한 자 <p>제외기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 본 임상시험에 동의하지 않은 자
유효성 평가변수	<p>일차 유효성 평가변수</p> <p>1. 기기 측정값 비교(시험기기: Vscan, 대조기기: iE33)</p> <ul style="list-style-type: none"> - LV systolic function, 1 - 5 (hyperdynamic/normal/mild/moderate/severe) - LV size, 1 - 3 (small/normal/dilated) - RV systolic function, 1 - 2 (normal/reduced) - Aortic stenosis absent/present - Aortic regurgitation, 1 - 4 (NS/mild/moderate/severe) - Mitral stenosis absent/present - Mitral regurgitation, 1 - 4 (NS/mild/moderate/severe) - Tricuspid regurgitation, 1 - 4 (NS/mild/moderate/severe) - IVC¹⁶⁾ size, 1 - 3 (small/normal/dilated) - Pericardial effusion¹⁷⁾, 1 - 4 (none/mild/moderate/severe)

16) IVC: Inferior Vena Cava의 약어로 하대정맥을 의미한다.

17) Pericardial effusion: 심낭삼출을 의미하는 용어이다.

표 20. 임상시험 사례정리 ⑨

제목	3D 컬러 도플러 초음파에서 승모판 역류 정량화 - 표준 치료 데이터 수집
국가	벨기에
디자인	중재, 비무작위 배정, 평행설계
기간	2017.08. - 2019.12.
대상자 수	120명
선정/제외 기준	<p>선정기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 만 18-85세 남성 또는 여성 - 안정된 심장박동(sinus rhythm) - 혈액학적으로 안정되어 있는 자 - 모든 등급의 승모판 역류(MR) 환자 - 대상자의 일상적인 치료 표준의 일부로 Saint-Luc 대학 병원에서 경식도 심장초음파(TEE)를 진행할 예정인 자 - 서면동의서를 제공할 수 있는 자 <p>제외기준</p> <ul style="list-style-type: none"> - 임산부 - 피험자가 서면 동의를 제공할 수 있는 기능적 능력이 없는 자 (조사자의 판단에 따라 취약한 집단에 속하거나 피험자가 서면 동의를 제공하거나 연구 절차를 준수하는 능력에 어려움이 있는 모든 종류의 장애가 있는 경우)
유효성 평가변수	<p>일차 유효성 평가변수</p> <p>1. 중심 이완기 및 수축기 혈압[기간: 1일차] 이미지 및 측정</p>

표 21. 임상시험 사례정리 ⑩

제목	심장초음파 및 심장 성능 시스템(CPS) 박출률 검증 연구
국가	미국
디자인	관찰, 케이스, 전향적 연구
기간	2021.11. - 2022.03.
대상자 수	30명
	선정기준 - 표준 심장초음파 검사가 예정된 18세 이상의 환자
	제외기준 - 심장 이식 병력이 있는 환자
선정/제외 기준	- 이식된 좌심실 보조 장치(LVAD)를 가진 환자 - 센서 장착 부위에 수술 흉터, 상처, 봉대가 있는 환자 - 왼쪽 측면 위치의 부적절한 TTE 이미지가 나타나는 자 - 그 밖에 조사자가 의학적으로 참여하기에 부적합하다고 판단하는 경우 (예: Pectus excavatum ¹⁸⁾ 을 포함한 흉부 기형)
	일차 유효성 평가변수
	1. Ejection Fraction에 대한 Cardiac Performance System 전자 데이터 [Time Frame: Echocardiography procedure 중 60분]
	2. Ejection Fraction에 대한 Echocardiography 전자 데이터[Time Frame: Echocardiography procedure 중 60분]
유효성 평가변수	3. 심장 출력을 위한 Cardiac Performance System 전자 데이터[시간 프레임: 심장초음파 시술 중 60분, 이하 동일]
	4. 폐동맥압에 대한 Cardiac Performance System 전자 데이터
	5. 폐동맥 췌기압에 대한 Cardiac Performance System 전자 데이터
	6. 심장 출력에 대한 심장초음파 전자 데이터
	7. 폐동맥압에 대한 심장초음파 전자 데이터
	8. 폐동맥 췌기압에 대한 심장초음파 전자 데이터

18) Pectus excavatum: 오목가슴을 의미하는 용어로 앞가슴이 움푹 들어간 흉곽 기형을 말한다.

임상시험 사례를 정리한 결과 심장초음파 영상기기의 주요 임상적 성능평가 변수로는 다음 <표 22>와 같이 나타남을 알 수 있었다. 이는 조사한 임상시험 사례의 평가변수를 큰 범위로 구분하여 정리한 것이다.

표 22. 임상시험 사례 주요 유효성 평가변수 정리

구분	유효성 평가변수
1	대동맥판, 승모판, 삼첨판 역류의 중증도(심각도)
2	좌심실 용적의 변화: Simpson's Biplane 방법 이용
3	심장초음파 전자 데이터(Ejection Fraction 및 심장 기능 측정)
4	중심 이완기 및 수축기 혈압 이미지 및 측정
5	심장초음파 정확도 비교(비교 대상: MRI)
6	6분 도보 테스트(6MWT)
7	삶의 질 변화
8	NYHA(New York Heart Association) 기능 클래스: Class I - IV
9	모든 원인으로 인한 사망

이외에도 무선 초음파 기기인 Vscan Air CL, C3-HD를 대상으로 진행한 임상시험 사례도 추가적으로 조사한 결과 Vscan Air CL의 경우 적용부위를 복부로 두고 임상적 효과를 검증한 사례가 있었고[29], C3-HD의 경우 척추를 적용부위로 하여 영상화한 3D 휴대용 초음파 시스템을 검증한 사례가 있었다[30]. 하지만 적용부위를 심장으로 두고 진행한 임상시험 사례는 없었기 때문에 본 연구에서는 무선 심장초음파 영상기기의 임상적 효과성을 확인하기 위한 임상시험 프로토콜을 개발 및 제안하고자 하였다. 또 초음파 전문 사용자가 휴대용 현장 진료 초음파 장치의 물리적 특성이나 기동성 및 전반적인 사용 용이성을 비교하는 내용의 문헌도 있었다[31]. 이는 기기에 대한 사용자의 의견도 임상시험에서 유효한 기준이 될 수 있을 것으로 생각되어 유효성 평가변수 설정에 참고하였다.

나. 시험기기 성능 정리

본 연구에서 제시하는 임상시험 프로토콜의 적용대상은 무선 심장초음파 영상기기로 앞서 조사한 무선 심장초음파 영상기기의 지원 가능 모드와 각종 국내외 규격 및 기술문서를 바탕으로 하여 본 연구에서 권고하는 무선 심장초음파 영상기기의 성능을 정리하면 아래 <표 23>와 같다.

표 23. 무선 심장초음파 영상기기 성능 정리

항목	성능
모양 및 구조	무선 탐촉자 형태의 Hand-held 기기로 초음파를 이용하여 환자의 환부를 절개하지 않고 겉으로 보이지 않는 인체 내부의 장기, 혈관, 근육, 조직 등의 이상 유무를 실시간으로 손쉽게 빠르게 모니터하는 제품
주요 적용부위	심장(Cardiac)
동작 주파수	1-5MHz
최대 표시깊이	35cm
수직 분해능	2mm 이하
수평 분해능	3mm 이하
작동모드	B 모드, M 모드, CF 모드, PW 모드

외형 예시



다. 임상시험 디자인 설계

(1) 적응증

본 연구에서 무선 심장초음파 영상기기의 임상적 효과 확인을 위한 적응증으로 다양한 심장질환 중 심장판막질환(AR, MR, TR 환자)을 선정하였다. 심장판막질환의 경우 다음 <그림 8>의 그래프를 통해 확인할 수 있듯이 2017년부터 전반적으로 증가하는 추세를 보인다[32]. 게다가 허혈성 심장질환자나 심부전 환자는 급작스러운 사망의 위험성이 있어 평소에 꾸준한 모니터링이나 관리가 필요한 질환이라면 심장판막질환의 경우 평소 생활에 심각한 영향을 주지 않으며 발생하는 연령대가 다양하고 정도에 따른 심각도 등급도 나타낼 수 있어 평가에 용이한 대상질환이기에 선정하였다.



그림 8. 심장판막 역류증 환자 수 추이

(2) 제외기준

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. 그 이유는 본 연구에서 제시하는 임상시험 프로토콜에서 무선 심장초음파 영상기기의 임상적 성능 및 유효성을 입증하기 위한 목적으로 제안하였기에 사망위험이 있는 질환자들을 제외하였고 동의 능력이 있는 성인을 대상으로 진행하는 것으로 한정했기 때문이다.

(3) 눈가림 설정 여부

본 임상시험에서 사용되는 시험기기와 대조기기는 육안상의 차이가 명확하기에 눈가림은 설정하지 않았으며 환자군 모두에게 시험기기와 대조기기를 적용하는 것으로 임상시험 설계를 진행하였다.

(4) 평가변수

가장 중요한 평가변수로는 앞서 조사한 국내외 심장초음파 영상기기의 임상시험 사례를 바탕으로 임상적 유효성 평가변수를 <표 22>와 같이 큰 범주로 나누어 정리한 뒤 6분 도보 테스트와 삶의 질 변화, 모든 원인으로 인한 사망과 같이 수술이 동반되었을 때 의미가 있는 유효성 평가변수와 NYHA(New York Heart Association) 기능 클래스와 같이 심부전 환자의 상태를 분류하는 지표처럼 심장관막질환에 대한 평가변수가 아닌 것은 제외하였고 본 연구에서 제시하고자 하는 무선 심장초음파 영상기기에서 지원되는 모드를 고려하여 평가 가능한 임상적 유효성 평가변수를 선정하여 임상시험 디자인에 반영하였다.

이때 EF value의 경우 B 모드와 M 모드 2가지 방식으로 측정이 가능하다. M 모드의 경우 심장초음파에서 추축기말과 이완기말 좌심실 내경을 측정하여 추정하는 일차원적 기법을 사용하고 B 모드에서는 Modified Simpson's method를 이용해 두 평면 영상에서 수축기말과 이완기말의 좌심실 내막 경계를 Tracing하여 계산하는 이차원적 기법을 사용한다[33]. 이차원적 기법은 일차원적 기법과 비교하여 심첨부나 심장벽과 관련해 추가적인 정보를 얻기에 도움이 되며 B 모드는 M 모드보다 좌심실 기능과 질량을 측정할 때 더 정확하다고 한다[34]. 이에 본 연구에서는 B 모드를 이용하여 EF value를 측정하는 방식을 선택하였다.

표 24. 무선 심장초음파 영상기기의 모드별 성능 비교변수

구분	내용
B 모드	<ul style="list-style-type: none"> - Modified Simpson's method를 이용한 FE 평가 : endocardial border line을 따라 그리기에 어려움이 없는 정도여야 함 - EF value 비교
CF 모드	<ul style="list-style-type: none"> - AR, MR, TR : Regurgitation이 잘 나타나야 함 - Console 장비와 비교하여 AR, MR, TR grading 평가
PW 모드	<ul style="list-style-type: none"> - E/A Ratio : 각 wave를 구분할 수 있어야 함 - Console 장비와 비교하여 Value 평가

최종적으로 평가변수는 무선 심장초음파 영상기기에서 지원되는 모드별로 관측 가능한 EF Value(B 모드에서 관측), E/A ratio(PW 모드에서 관측), AR·MR·TR grading(CF 모드에서 관측)과 임상시의 초음파 영상 만족도 평가 점수로 설정하여 임상시험 프로토콜 개발을 진행하였다 <표 24>.

앞서 정리한 사항을 토대로 임상시험의 주요 설계사항에 해당하는 적응증, 시험 피험자의 선정 및 제외기준, 시험군 및 대조군, 무작위배정 및 눈가림 설정 여부, 임상시험 평가변수 등의 임상시험 디자인을 수립하였다 <표 25>.

표 25. 무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 주요 설계사항 도출

디자인	시험 설계: 전향적, 단일기관, 교차설계, 단일군, 공개형, 동등성
중재군	시험군: 무선 심장초음파 영상기기 대조군: GE Vivid E9 (비교를 원하는 콘솔타입 심장초음파 영상기기)
적응증	대동맥판막 역류(AR), 승모판 역류(MR), 삼첨판막 역류(TR)
선정기준	<ul style="list-style-type: none"> 만 19세 이상의 남성 또는 여성 대동맥판막 역류(AR), 승모판 역류(MR), 삼첨판막 역류(TR) 환자 본 임상시험의 목적, 방법 등에 관한 설명을 듣고 자발적으로 서면 동의하거나 대리인의 동의를 얻은 환자
제외기준	<ul style="list-style-type: none"> 19세 미만인 자 암, 말기 신부전, 말기 간부전 환자와 같이 여명이 짧을 것으로 예상되는 환자 이전에 심근경색이 있었거나 관상동맥 중재술, 관상동맥 우회술, 다른 심장 수술을 받은 과거력이 있는 환자 임상시험책임자 또는 기타 연구자에 의해 임상시험 참여가 부적절하다고 판단되는 환자 본 임상시험의 목적, 방법 등에 관한 설명을 듣고 자발적으로 서면 동의하거나 대리인의 동의를 얻지 않은 환자
유효성 평가변수	(1) EF Value (2) E/A ratio (3) AR, MR, TR grading (4) 이미지 만족도 조사 결과

(5) 통계학적으로 유의한 피험자 수 산출

피험자 수를 산출하기 위해서는 연구가설, 유의수준, 통계적 검정력, 사용될 통계적 방법, 선행연구 또는 문헌 리뷰를 통한 예상되는 효과차이 및 표준편차에 관한 정보가 필요하다[35].

먼저 연구가설의 경우 대립가설(H1)과 귀무가설(H0)로 구분된다. 대립가설은 연구자가 임상시험을 통해 증명하려는 가설을 의미하고 귀무가설은 대립가설의 입증에 실패하여 채택하는 가설을 말한다[35]. 본 연구에서 제시하고자 하는 임상시험 프로토콜의 가설은 다음 <표 26>과 같다.

표 26. 연구의 대립가설 및 귀무가설 설정

가설 설정	내용
대립가설(H1)	시험기기와 대조기기의 성능 및 임상적 유효성은 동등하다.
귀무가설(H0)	시험기기와 대조기기의 성능 및 임상적 유효성은 동등하지 않다.

유의수준과 검정력은 “임상 연구에서 연구 표본수의 산출” 논문을 참고하여 일반적으로 많이 설정하는 80% 검정력, 5%의 유의수준으로 설정하였다[36].

다음으로 사용될 통계적 방법을 설정하기 위해서 임상시험 디자인의 특성을 고려해야 한다. 본 연구에서 제시하는 임상시험 프로토콜의 경우 심장판막질환자를 대상으로 무선 심장초음파 영상기기와 콘솔타입 기기를 이용해 각각 B모드, PW모드, CF모드에서 EF value, E/A ratio, AR·MR·TR Grading을 측정하여 동등성을 확인하고자 하는 연구로 동일한 사람에게 평가를 두 번하여 나온 자료 즉, 짝진자료(Paired data)에 해당한다. 각 모드에서 얻는 데이터는 EF value, E/A ratio가 연속형 자료로 AR·MR·TR Grading은 범주형 순위척도 자료로 분류된다. 이에 따라 적용되는 통계적

기법은 연속형 자료에서 모수적 방법은 Paired t-test를 사용하고 비모수적 방법은 Wilcoxon signed-rank test를 사용하게 된다. 범주형 자료는 McNemar's test를 사용하게 된다[35].

마지막으로 표준편차(σ)와 동등성 마진(δ) 설정이 필요하다. 이는 선행연구 또는 문헌 리뷰를 통해 설정 가능하다. 표준편차의 경우 유사한 목적을 갖는 선행연구를 찾아 다음 <표 27>와 같이 정리한 뒤 표준편차의 평균값을 구해서 적용하였다.

표 27. 선행연구 조사 및 평가변수 정리

저자	EF(%) \pm SD ¹⁾	비교항목 ²⁾⁻¹⁰⁾	피험자 수	참고 문헌
이동훈, 박장원, and 남기표.	41.70 \pm 11.49	MUGA	60명	37
이장훈, et al.	59.8 \pm 10.4	QGS	67명	38
Joffe, Samuel W., et al.	44.9 \pm 13.5	CVG	741명	39
Rodríguez-Zanella, Hugo, et al.	37 \pm 9	3D-ECHO	172명	40
Polak, Joseph F., et al.	37.6 \pm 18.6	-	37명	41
Laser, Kai Thorsten, et al.	55.6 \pm 8.5	3D-ECHO, CMR	60명	42
Aurich, Matthias, et al.	48 \pm 11	Auto EF, 3D-ECHO, CMR	47명	43
정지욱, et al.	58.7 \pm 14.5	GBPS, Planar GBP	34명	44
이영주, et al.	57.9 \pm 14.6	-	154명	45
박찬범, et al.	59.95 \pm 12.75	MDCT	49명	46

1) 심장초음파로 측정된 좌심실 구혈률(Ejection Fraction, EF) 값의 평균과 표준편차 (Standard Deviation, SD)

2) ECHO: 심장초음파

3) 3D-ECHO: 3차원 심장초음파

-
- 4) CMR: Cardiovascular magnetic resonance, 심장자기공명영상
 - 5) CVG: Contrast left ventriculography, 좌심실 조영술
 - 6) MDCT: Multi-detector 컴퓨터 단층 촬영
 - 7) MUGA: Multi Gated Blood Pool Scan
 - 8) GBPS: Gated blood pool SPECT
 - 9) Planar GBP: Gated blood pool scan
 - 10) QGS: Quantitative gated myocardial SPECT, 게이트 심근관류 SPECT

위에서 정리한 선행연구들을 바탕으로 구한 표준편차의 평균값은 12.43이다.

$$\text{표준편차}(\sigma) = \frac{11.49 + 10.4 + 13.5 + 9 + 18.6 + 8.5 + 11 + 14.5 + 14.6 + 12.75}{10} = 12.43$$

동등성 마진은 동등성을 인정할 수 있는 한계치로 선행연구 논문(양성희, 이진수, and 김창수)의 연구 결과를 바탕으로 동등성 마진 산출 방법을 제시한 논문(Fletcher, Mark P.)을 참고해 계산하였다[47][48].

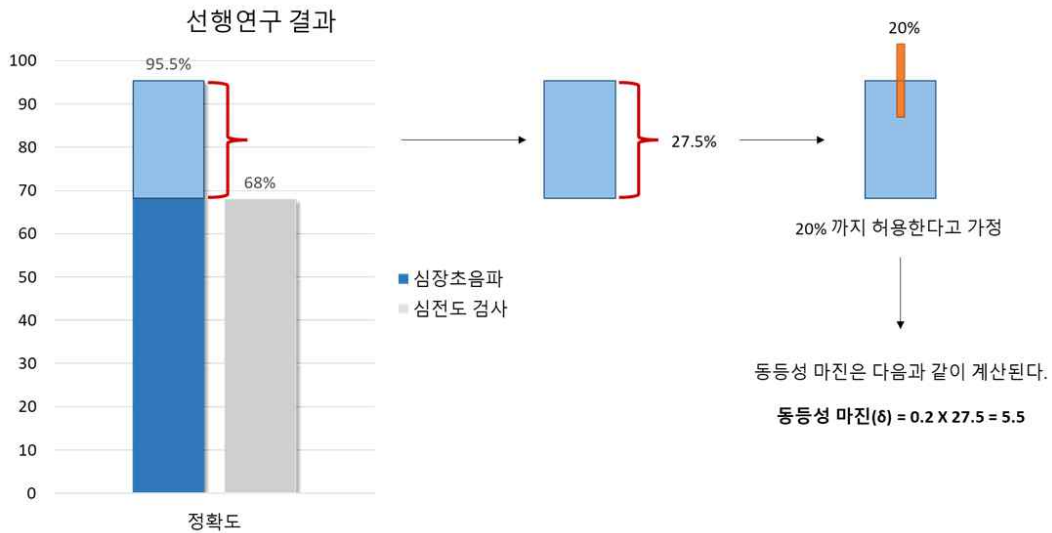


그림 9. 동등성 마진 산출과정

산출과정은 <그림 9>와 같으며 선행연구 결과의 정확도를 바탕으로 계산하였다. 선행연구에서 심장초음파에서 정확도는 95.5%, 심전도 검사에서 정확도는 68%로 둘의 차이는 27.5%이다. 이에 동등성 마진 설정을 20%까지 허용한다고 가정하게 되면 동등성 마진은 다음과 같이 계산된다.

$$\text{동등성 마진 } (\delta) = 0.2 \times (95.5 - 68) = 5.5$$

앞서 구한 표준편차와 동등성 마진을 이용하여 다음 수식과 같이 피험자 수 산출을 진행하였다.

[피험자 수 산출공식]

$$H_0 = \mu_t - \mu_c \geq \delta \quad VS \quad H_1 = \mu_t - \mu_c < \delta$$

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2}{[(\mu_t - \mu_c) - \delta]^2} = \frac{(1.645 + 0.842)^2 12.43^2}{[-5.5]^2} = 31.59$$

탈락률 15% 고려 ≈ 36 (명)

μ_t : 시험기기에서 주효과변수의 평균
 μ_c : 대조기기에서 주효과변수의 평균
 α : 유의수준
 $1 - \beta$: 검정력
 σ : 주효과변수의 표준편차
 δ : 동등성 마진

이후 탈락률 15%를 고려하여 최종적으로 36명을 피험자 수로 선정하였다.

2. 무선 심장초음파 영상기기의 임상시험 프로토콜

본 연구에서는 심장판막 역류증(대동맥판막 역류(AR), 승모판 역류(MR), 삼첨판막 역류(TR)) 환자를 대상으로 무선 심장초음파 영상기기와 병원에서 사용하는 콘솔타입 심장초음파 영상기기 간의 성능 및 임상적 유효성을 평가하는 임상시험 프로토콜을 제시하고 있다[49].

무선 초음파 영상기기 임상시험 사례 중 적용부를 심장으로 두고 고정형 초음파 영상기기와 동등성을 평가한 임상시험 사례는 없었기 때문에 본 연구에서는 무선 심장초음파 영상기기의 임상적 효과성을 확인하기 위한 임상시험 프로토콜을 개발 및 제안하고자 하였다. 제안하는 임상시험 프로토콜은 다음 <표 28>와 같다.

표 28. 임상시험 프로토콜

임상시험 명칭	심장질환 환자의 경흉부 심장초음파 검사를 위해서 사용되는 무선 심장초음파 영상기기의 성능을 평가하기 위한 전향적, 단일기관, 대조군 비교, 교차설계, 단일군, 공개형, 동등성 임상시험
연구 배경 및 이론적 근거	심장초음파 검사는 심장의 이상을 감지하여 심장질환을 진단하는데 매우 중요한 검사로 비침습적이고 부작용이 없는 검사방법이다[3]. 국내에서 심장초음파 검사에 사용되는 고성능 기기로는 GE, 필립스, 캐논, 지멘스 제품이 주를 이루고 있다[50]. 이 심장초음파 검사에 이용하는 고성능 검사기기의 대부분은 콘솔타입의 제품인데 콘솔타입 심장초음파 영상기기는 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[51]. 따라서 무선 심장초음파 영상기기를 진단에 활용하기 위해서는 무선 심장초음파 영상기기의 성능에 대한 신뢰성 확보가 요구된다.

	<p>무선 심장초음파 영상기기는 무선형 Hand-held 타입의 장비로 고가의 전문 장비를 갖춘 대형병원에서 이루어지는 심장초음파 진단과는 달리 다양한 의료현장에서 심장질환 관련 초기 대응이 가능하다. 이 무선 심장초음파 영상기기는 심장질환을 초음파를 이용하여 진단하기 위해 사용하는 기기로 본 임상시험에서는 실제 심장초음파 영상진단을 진행할 때의 무선 심장초음파 영상기기의 성능 및 이미지에 대한 만족도를 콘솔타입 심장초음파 영상기기인 GE Vivid E9(비교를 원하는 콘솔타입 심장초음파 영상기기)과 비교 평가하고자 한다.</p>
<p>연구 목적</p>	<p>본 연구의 목적은 심장판막 역류증(대동맥판막 역류(AR), 승모판 역류(MR), 삼첨판막 역류(TR)) 환자를 대상으로 시험기기인 “무선 심장초음파 영상기기”와 “GE Vivid E9(비교를 원하는 콘솔타입 심장초음파 영상기기)” 제품을 적용하여 연구기간 내에 심장초음파 검사를 받는 사람 중 심장기능과 역류증 평가를 기준으로 기기의 성능과 심장초음파 임상의를 대상으로 심장초음파 기기의 모드별 이미지 만족도를 비교 평가하는 것이다.</p>
<p>위험/이익 분석</p>	<p>두 심장초음파 측정기기의 모드별 심장초음파 측정 이미지 데이터를 수집하여 두 제품의 EF value, E/A Ratio, AR·MR·TR grading 및 각 모드별 이미지 만족도 조사를 통해 제조한 심장초음파 영상기기의 신뢰성 확보와 함께 심장초음파 영상기기의 성능을 향상시키기 위한 자료로 활용될 수 있다. 본 연구로 인하여 임상시험용 의료기기 적용 대상자에게 특별한 혜택은 보장되지 않는다. 본 연구는 모든 초음파 검사가 진단을 목적으로 이미 임상에서 사용이 되고 있으며 안전성에 대해 확인된 검사이다. 본 연구와 관련하여 심각한 부작용 발생 요인은 없다[52][33].</p>
<p>목표 대상자 수 및 산출 근거</p>	<p>임상시험용 의료기기 적용 대상자 : 36명 - 대동맥판막 역류(AR) 환자 : 12명 - 승모판 역류(MR) 환자 : 12명 - 삼첨판막 역류(TR) 환자 : 12명</p>

본 연구는 심장판막질환자를 대상으로 무선 심장초음파 영상기기와 콘솔타입 심장초음파 영상기기를 이용해 각각 B 모드, PW 모드, CF 모드에서 EF value, E/A ratio, AR·MR·TR Grading을 측정하여 동등성을 확인하고자 하는 연구로 주효과 변수는 EF value이다. 기존의 연구 결과를 통하여 대조기기의 측정 정확도는 95.5%였고 시험기기의 측정 정확도는 20%까지 허용할 것으로 목표를 잡아 동등성 마진(δ)은 5.5로 표준편차(σ)는 12.43으로 가정하여 다음 수식과 같이 피험자 수 산출을 진행하되 피험자 수는 유의수준(α)을 5% 이하로 검정력($1-\beta$)을 80% 이상으로 설정하여 계산하였다. 이후 탈락률 15%를 고려하여 최종적으로 36명을 피험자 수로 선정하였다[36][47][48].

[피험자 수 산출공식]

$$H_0 = \mu_t - \mu_c \geq \delta \quad VS \quad H_1 = \mu_t - \mu_c < \delta$$

$$n = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 \sigma^2}{[(\mu_t - \mu_c) - \delta]^2} = \frac{(1.645 + 0.842)^2 12.43^2}{[-5.5]^2} = 31.59$$

탈락률 15% 고려 \approx 36(명)

μ_t : 시험기기에서 주효과변수의 평균

μ_c : 대조기기에서 주효과변수의 평균

α : 유의수준

$1-\beta$: 검정력

σ : 주효과변수의 표준편차

δ : 동등성 마진

임상시험용 의료기기 적용 대상자 선정/제외기준	<ol style="list-style-type: none"> 1. 선정 기준 <ul style="list-style-type: none"> - 만 19세 이상의 남성 또는 여성 - 대동맥판막 역류(AR), 승모판 역류(MR), 삼첨판막 역류(TR) 환자 - 본 임상시험의 목적, 방법 등에 관한 설명을 듣고 자발적으로 서면 동의한 자 <ol style="list-style-type: none"> 2. 제외 기준 <ul style="list-style-type: none"> - 만 19세 미만인 자
--	--

- 암, 말기 신부전, 말기 간부전 환자와 같이 여명이 짧은 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
- 본 임상시험의 목적, 방법 등에 관한 설명을 듣고 자발적으로 서면 동의하지 않은 자

심장초음파검사 (Echocardiography)는 인체에 무해한 초음파를 이용하여 심장의 움직임, 구조, 혈류의 흐름, 판막의 이상 유무, 심장 내 종양, 혈전 등을 영상화하고 분석하여 심장질환을 진단하고 평가하는 검사로 심장초음파 검사기기는 매뉴얼에 따라 관리될 예정이다. 심장초음파검사를 통해 심장의 구조, 기능, 치료의 적절성 평가에 대한 유용한 정보를 얻을 수 있어 환자 치료에 유용하게 이용할 수 있다[3].

**임상시험용
의료기기의
정보 및 관리**

1. 시험기기
 - 1) 모델명: 무선 심장초음파 영상기기(예: SONON 300L)
 - 2) 품목명(품목분류번호): 이동형초음파영상진단장치(A26380.03)
 - 3) 등급: 2등급
 - 4) 제조원: ㈜OOO
 - 5) 모양 및 구조:
 - 길이: 223mm, 너비: 78mm, 높이: 42mm (본체)
 - 중량: 370g (배터리 포함)
 - 모양:



- 6) 저장방법: 실온에서 보관

2. 대조기기

- 1) 모델명: 콘솔타입 심장초음파 영상기기(예: Vivid E9)
- 2) 품목명(품목분류번호): 범용초음파영상진단장치(A26380.01)
- 3) 등급: 2등급
- 4) 제조원: 지이헬스케어(주)
- 5) 모양 및 구조:
 - 길이: 80cm, 너비: 54cm, 높이: 137.5cm
 - 중량: 128kg
 - 모양:



- 6) 저장방법: 실온에서 보관

의료기기담당자는 전원 상태와 기계 상태를 체크하며 사용하지 않을 시 전원을 끈 상태로 매뉴얼에 따라 보관하고 장기간 보관 시 배터리를 분리하여 보관한다. 임상시험 종료 후에는 절차에 따라 시험기기인 무선 심장초음파 영상기기는 의료기기를 제공한 사측에 반납하며 대조기기는 본원의 장비로 따로 반납하지 않는다.

환자에게 본 임상시험 시험기기와 대조기기를 적용하며 사용하는 방법은 아래와 같다.

**임상시험용
의료기기
사용방법**

1. 시험기기(무선 심장초음파 영상기기)
무선 심장초음파 탐촉자의 전원을 켜고 Wi-Fi를 이용해 앱이 설치된 모바일 기기와 탐촉자를 연결한 뒤 초음파 겔을 바르고 무선 심장초음파 탐촉자를 이용해 각 B 모드, CF 모드, PW 모드에서의 초음파 영상 스캔을 진행한다.

	<p>2. 대조기기(콘솔타입 심장초음파 영상기기) 기기의 전원을 켜고 탐촉자를 장비에 연결한 뒤, 초음파 겔을 바르고 연결한 탐촉자를 이용하여 각 B 모드, CF 모드, PW 모드에서의 초음파 영상 스캔을 진행한다.</p>
<p>병용요법</p>	<p>특별히 진행되는 병용요법은 없다.</p>
<p>연구설계 및 연구방법</p>	<p>본 임상시험은 1일간의 전향적으로 진행되는 단일기관, 대조군 비교, 교차설계, 단일군, 공개형, 동등성 임상시험이다. 심장판막에 역류증세가 있어 심장초음파 진단이 필요한 만 19세 이상의 남성 또는 여성을 대상으로 임상시험용 의료기기(시험기기와 대조기기)를 적용하여 초음파 영상을 얻고 해당 환자의 역류 중증도 등급을 평가한다. 이후 역류증의 중증도 등급을 평가한 심장초음파 임상의를 대상으로 이미지 만족도 조사를 시행한다.</p> <p>1. 시험 전 준비 심장초음파 검사 대상자(필요시 법정 대리인)는 임상시험에 참여할 것을 서면으로 동의한 경우 인구학적 정보 조사를 시행한다. 이후 선정기준에 적합하며, 제외기준에 해당되지 않는 대상자를 임상시험에 등록한다.</p> <p>2. 검사 시행 방법 연구대상자로 확정된 사람들을 대상으로 심장내과 외래에서 예약 후 스케줄에 따라 심장초음파 검사를 시행한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 시험기기: 무선 심장초음파 영상기기 - 대조기기: 콘솔타입 심장초음파 영상기기 <p>심장초음파 측정을 시행하기 위해 시험기기인 무선 심장초음파 영상기기와 대조기기인 콘솔타입 심장초음파 영상기기를 환자에게 적용하여 관찰을 진행하므로 단일군 비무작위 배정을 실시한다. 경흉부 심장초음파 검사방법은 환자를 좌측 양와위로 눕힌 자세에서 초음파용 겔을 바른 임상시험용 의료기기(시험기기와 대조기기)의 탐촉자를 눌러 피부와 밀착시킨 뒤 검사부위를</p>

문지르면서 검사를 진행하게 된다. 이때 각 B 모드, CF 모드, PW 모드에서의 초음파 영상 스캔을 진행하고, EF value와 역류증 중증도, E/A ratio를 확인한다.

각 모드별 스캔 영상은 환자별로 저장을 해두어 추후 이미지 만족도 조사에 이용한다. 대상자는 별도의 추적 관찰 기간 없이 의료기기 적용(Day 1) 이후 유효성 평가 및 이미지 만족도 조사를 진행하게 된다. 눈가림은 본 임상시험용 의료기기들의 외관 특성상 대상자와 시험자의 눈가림이 불가능하여 대상자와 시험자는 할당의 정보를 알 수 있다. 그러므로 본 임상시험에서는 대상자와 시험자에게는 눈가림이 적용되지 않는 개방표지 방법을 사용하여 평가를 진행한다.

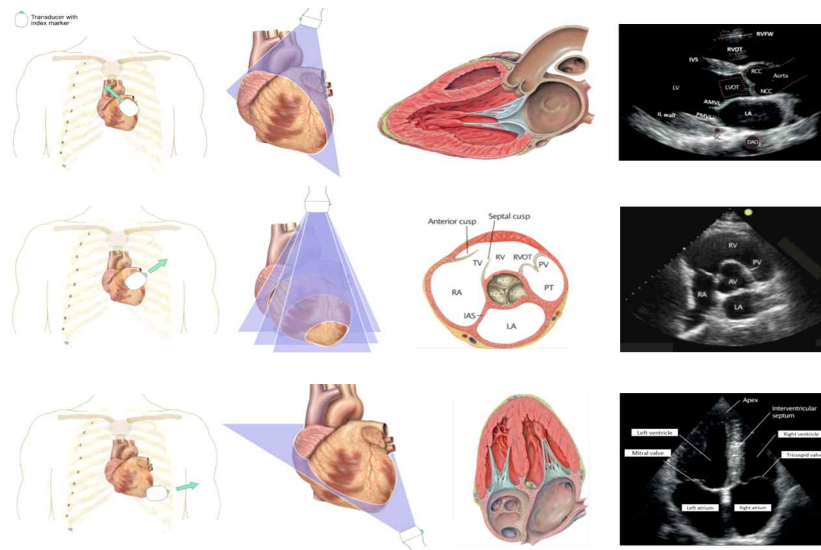


그림 10. 심장초음파 측정 view

위에서부터 차례로 PLAX(Parasternal long axis) view, PSAX(Parasternal short axis) view, Apical view이다. Apical view의 경우 관측가능한 심방 수에 따라 A4C(Apical 4-chamber), A2C(Apical 2-chamber)로 나뉜다 <그림 10>. (위: PLAX view, 중간: PSAX view, 아래: Apical view)[53]

1. 연구 절차 및 평가

- 연구일정표

 관찰항목·임상
 검사항목 및
 관찰검사방법

Study Visit	V1	평가
Day	1	
동의서 취득 ^a	O	
선정/제외기준 검토	O	
인구학적 조사 ^b	O	
병력 및 수술력 조사 ^c	O	
시험기기 적용 ^d	O	
대조기기 적용 ^d	O	
B 모드 측정 후 이미지 기록 ^e	O	
CF 모드 측정 후 이미지 기록 ^e	O	
PW 모드 측정 후 이미지 기록 ^e	O	
이미지 만족도 점수 평가 ^f		O
성능 비교 ^g		O
이상사례 확인 ^h		O
연구 수집항목 1) 기초 조사 : 대상자의 생년월일, 성별, 나이, 병력 및 수술력 2) 데이터 : 심장초음파 영상, EF value, E/A ratio		

- a. 대상자동의서(정보활용 동의서)를 받기 이전에는 본 관찰연구의 어떠한 절차도 시작되어서는 안 된다.
- b. 인구학적 조사: 인구학적 정보(생년월일, 성별, 나이)를 조사한다.
- c. 병력 및 수술력 조사: 현재 지속 중이거나 연구 참여일 시점에서 1년 이내 병력 및 수술력을 조사한다.
- d. 임상시험용 의료기기(시험기기, 대조기기)는 환자의 심장초음파 검사에 사용된다.
- e. 의료기기를 적용하여 측정된 B 모드, CF 모드, PW 모드에서의 이미지를 스캔하여 환자별 데이터를 수집한다.
- f. 이미지 만족도 평가: 심장초음파 검사를 시행하여 해당 환자의 역류 중증도 등급을 평가한 심장초음파 임상의 대상으로 이미지에 대한 만족도 조사를 시행한다.
- g. 시험기기와 대조기기로부터 얻은 EF value, E/A ratio 값을 비교한다.
- h. 이상반응은 첫 시험관련 절차(즉 대상자동의서 서명일) 이후부터 마지막 평가일까지 조사한다.

2. 임상시험용 의료기기 적용 대상자 관찰검사방법

1) 등록번호 부여

본 임상시험 참여에 서면으로 동의하고 선정기준에 부합하며 제외기준에 해당되지 않는 자에 한해 대상자를 등록한다. 등록번호는 임상시험 참여에 동의한 순서대로 부여되며 같은 날 동의한 대상자가 있는 경우 먼저 온 시간순에 따라 번호를 부여한다. 등록된 대상자는 기관번호 한자리, 등록의 'R'과 배정되는 대상자 순서 세 자리를 포함하여, 아래의 방법에 따라 등록번호가 부여된다.

기관번호	R	-	등록 순서에 따른 세 자리 번호
① OO대학교병원: 1	R	-	001, 002, 003, ...
예) OO대학교병원에 첫 번째로 등록된 대상자의 번호: 1R-001			

2) 대상자 인구학적 조사, 병력 및 수술력 조사

방문일(Visit 1)에 대상자의 인구학적 정보, 병력 및 수술력에 대해 상세히 조사하여 기록한다. 인구학적 정보란에는 대상자의 생년월일, 성별, 나이를 기록한다. 병력 및 수술력은 현재 지속되고 있거나 연구 참여일 시점에서 1년 이내 병력 및 수술력을 조사한다. 만약 조사된 병력 및 수술력이 있다면 진단명(수술명), 진단(수술)시기, 완치여부 등을 기록한다. 진단명은 개별 진단명으로 수집하며, 진단 시기는 가능한 문서상 가장 빠른 것을 기준으로 하지만, 근거문서 상 불일치하면 시험자 판단에 따라 병력을 수집할 수 있다. 또한 대상자의 증상호소보다는 객관적 검사소견을 우선으로 하며, 불명확한 경우 불명(Unknown, UK)으로 수집한다.

3) 이상사례 확인

시험자는 임상시험 기간 동안 이상사례의 발생 여부를 Visit 1 (임상시험용 의료기기 적용 시)부터 관찰하며, 발생한 이상사례의 발현일, 소실일, 위해정도, 인과관계 및 취해진 조치 등을 증례기록서(Case report form, CRF)에 기록한다.

4) 임상시험용 의료기기 적용 대상자 방문일정

- Visit 1(Day 1)

- ① 시험 절차 전 대상자의 서면동의서를 획득한다.
- ② 선정/제외 기준을 검토한다.
- ③ 인구학적 정보를 수집한다.
- ④ 과거/현재 병력 및 수술력을 조사한다.
- ⑤ 시험기기를 적용한다.
- ⑥ B 모드에서 EF Value를 측정하고 스캔 이미지 데이터를 저장한다.
- ⑦ PW 모드에서 E/A ratio를 측정하고 스캔 이미지 데이터를 저장한다.
- ⑧ CF 모드에서 심장초음파 측정 영상 데이터를 저장한다.
- ⑨ CF 모드에서 얻은 데이터를 바탕으로 AR, MR, TR Grade를 평가한다.
- ⑩ 대조기기를 적용한다.
- ⑪ 위의 ⑥ - ⑨ 항목을 진행한다.
- ⑫ 시험기기와 대조기기로부터 얻은 EF Value, E/A ratio 값을 비교한다.
- ⑬ 초음파 임상영상 이미지에 대한 만족도 설문 조사를 진행한다.
- ⑭ 이상사례를 확인한다.

1. EF value

임상시험용 의료기기를 적용한 후 측정된 좌심실 구혈률(Ejectoin Fraction) 값으로 Modified Simpson's method를 이용해 이완기 용적(End-Diastolic Volume, EDV), 수축기 용적(End-Systolic Volume, ESV)을 구하여 EF value를 측정한다[52]. 시험기기와 대조기기의 B 모드에서 관측한 EF value 비교한다.

유효성
평가변수

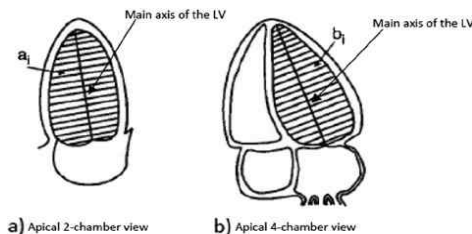


그림 11. A2C와 A4C에서의 LV Volume

a) A2C 에서의 LV Volume, b) A4C 에서의 LV Volume[54]

[계산식]

$$Ejection\ Fraction = \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100 (\%)$$

2. E/A ratio

각 E wave와 A wave의 값을 통해 E/A ratio 값을 측정한다. 시험기기와 대조기기의 PW 모드에서 관측한 E/A ratio 값을 비교한다.

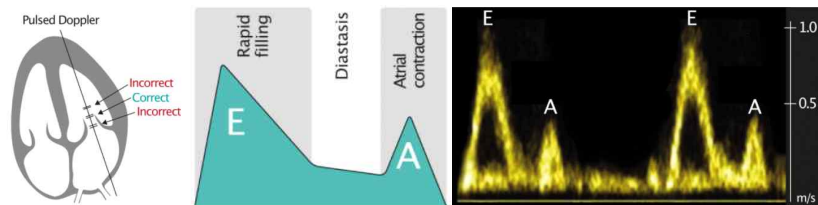


그림 12. 승모판 유입속도 측정

(좌: 측정 위치, 중간: E wave, A wave, 우: 측정 파형)[55]

[계산식]

$$E/A\ ratio = \frac{E\ wave\ velocity}{A\ wave\ velocity}$$

3. AR, MR, TR grading

AR, MR, TR 모두 경증(Mild), 중등도(moderate), 중증(Severe)로 나뉜다. Grade는 1, 2, 3, 4로 나누고 보통 Grade 1: 경도(mild), Grade 2-3: 중등도(moderate), Grade 4: 중증(severe)으로 분류된다. 시험기기와 대조기기의 CF 모드에서 관측한 Regurgitation grading을 비교한다[56][57][58].

- ① AR grading : VC(vena contracta) 사이즈로 비교 (0.3-0.6cm)
- ② MR grading : LA로 역류하는 양을 LA를 3분할 하여 미치는 곳에 따라 판단

	<p>③ TR grading : VC나 jet area(MR처럼) 판단</p> <p>4. 이미지 품질 만족도 설문 조사 결과 사용자가 느끼는 주관적인 모드별 이미지 만족도 조사 설문을 시행한다. 총 3개의 문항에 대해 5점 리커트 척도를 활용하여 1점부터 5점까지의 범위의 점수 중 하나를 선택한다. 점수가 높을수록 이미지에 대한 만족도도 높은 것이다. 이후 시험기기와 대조기기의 이미지 만족도 점수를 비교한다.</p>
<p>예측 부작용</p>	<p>본 임상시험에서 사용하는 임상시험용 의료기기의 사용방법은 심장초음파 측정용을 위해 가슴에 초음파용 겔을 사용하여 탐촉자를 이용해 비침습적으로 진행하기에 통증 또는 부작용을 동반하지 않는 안전한 검사이다[52]. 이러한 부작용이 없어 소아와 임산부도 받을 수 있다. 초음파용 겔 역시 인체에 무해한 성분으로 이루어져 있다.</p>
<p>종료 및 조기중단 기준 (중도탈락 기준 등)</p>	<p>아래 사항에 해당되는 연구 대상자의 경우 종료 및 중도 탈락될 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 연구대상자의 단순 심리적 변화로 연구 참여 동의를 철회할 경우 - 신체 기능 저하로 연구 진행 절차를 원활하게 모두 수행하지 못할 경우 - 대상자 또는 법정대리인이 임상시험 참여 중단을 요청하는 경우 - 연구 진행 절차 수행 중 심각한 이상사례가 발생한 경우 - 연구자가 환자 상태 악화로 인해 판단에 따라 더 이상 연구 진행이 어렵다고 판단된 경우 <p>시험대상자가 연구 참여 동의 철회할 경우에는 아무런 차별 없이 연구 참여를 중단할 권리가 있다. 연구 참여가 중단된 경우 사유 및 진행된 임상시험 관련 자료를 기록 보관한다.</p>
<p>이상반응을 포함한 안전성의</p>	<p>1. 안전성 평가변수 1) 이상반응 심장초음파 장비 적용 이후부터 관찰된 임상적으로 유의한 의학적 상태 또는 비정상은 이상반응(Adverse Event, AE)으로 수집한다.</p>

**평가기준,
 평가방법 및
 보고방법**

활력징후, 신체검진 등 안전성 평가를 위한 검진 또는 검사로 관찰된 임상적으로 유의한 이상소견은 모두 이상반응(AE)으로 수집한다. 심장초음파 장비 적용 전에 확인된 임상적으로 유의한 의학적 상태 또는 비정상이 임상시험용 의료기기 적용 후 악화된 경우 새로운 이상반응(AE)으로 수집한다.

2. 이상반응의 정의

1) 이상반응(Adverse Event, AE)

임상시험 중 대상자에서 발생한 모든 의도하지 않은 증후(sign, 예; 실험실적 검사 치의 이상), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며 해당 임상시험용 의료기기와 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다.

2) 의료기기 이상반응(Adverse device effect, ADE)

임상시험용 의료기기로 인하여 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로 임상시험용 의료기기와의 인과관계를 부정할 수 없는 경우를 말한다.

3) 예상하지 못한 의료기기 이상반응(Unexpected adverse device effect)

임상시험자 자료집, 의료기기의 첨부문서 등 이용 가능한 의료기기 관련 정보에 비추어 의료기기 이상반응의 양상이나 위해 정도에서 차이가 나는 것을 말한다.

4) 중대한 이상반응/의료기기 이상반응(Serious AE/ADE)

임상시험에 사용되는 의료기기로 인하여 발생한 이상사례 또는 의료기기 이상반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.

- ① 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
- ② 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
- ③ 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- ④ 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- ⑤ 기타 의학적으로 중요한 상황

위에서 열거한 상황 외에 의학적으로 대상자의 안위와 건강상태에 중대한 영향을 미칠 것으로 사료되는 상황이 발생한 경우 담당의사 및 관련 전문가의 의학적 판단에 따라 중대한 이상반응으로 간주할 것인가의 여부를 결정하고 이에 따라 적절한 조치를 취한다. 단, 임상시험 참여 전 대상자가 선택하거나 미리 계획된 치료/수술 절차를 위한 입원(예; 외과적 수술로 인한 계획된 입원 등)과 시험기간 동안 악화되지 않은 기존 질환을 위해 대상자가 선택한 입원 및 그로 인한 입원 기간의 연장은 중대한 이상반응에 해당되지 않는다.

3. 안전성 평가기준 및 평가방법

근거 문서에 기재된 이상반응의 빈도 및 정도와 그 외 임상 검사를 시행한 경우 이상 소견을 함께 고려하여 평가한다. 이상반응은 이상반응 규제관련 의학용어집에 따라 기록 및 분류하고 이상반응 발생 여부, 이상반응명, 발생일, 결과, 소실일, 중대한 이상반응(SAE) 여부, 위해정도, 임상시험용 의료기기와의 인과관계, 관련된 처치, 치료 여부 등 확인된 사항들을 증례기록서에 기재한다.

1) 위해정도

이상반응의 위해정도는(Severity)는 다음과 같은 기준으로 평가한다.

- ① 경미(Mild): 정상적인 일상생활(기능)을 저해하지 않고, 최소한의 불편을 야기하며 대상자가 쉽게 견딜 수 있는 경우
- ② 중증(moderate): 정상적인 일상생활(기능)을 유의하게 저해하는 불편을 야기하는 경우
- ③ 심각(Severe): 정상적인 일상생활(기능)을 불가능하게 하는 경우

예측되는 부작용도 이상반응으로 분류하며 이상반응의 위해정도를 경미, 중증, 심각으로 분류한다. 그 외 외과적 접근에 따른 부작용은 상황에 따라 약물 및 수술 치료로 대응하며 시험자의 판단에 따라 시험의 중단이 가능하다.

2) 임상시험용 의료기기와의 인과관계

이상반응과 의료기기 간의 인과관계를 다음과 같은 기준으로 평가한다.

① 관련성 명백함 (Definitely related): 이상사례 발생과 의료기기 사용 전후 시간적 순서가 타당하며 다른 어떤 이유보다 해당 의료기기 사용에 의해 가장 개연성 있게 설명되고 해당 의료기기의 사용 중단으로 발생한 이상반응이 사라지고 재사용(가능한 경우에만 실시) 결과 이상반응 증상이 나타나는 경우. 또한 발생한 이상반응이 해당 의료기기에 대해 이미 알려져 있는 정보와 일관된 양상을 보이는 경우

② 관련성이 많음 (Probably related): 해당 의료기기를 사용하였다는 증거가 있고 의료기기의 사용과 이상반응 발생의 시간적 순서가 타당하며 재적용이 불필요하고 해당 의료기기의 사용 중단으로 발생한 이상반응이 사라지는 경우

③ 관련성의 의심됨 (Possibly related): 해당 의료기기를 사용하였다는 증거가 있고 의료기기의 사용과 이상반응 발생의 시간적 순서가 타당하며 다른 가능성이 있는 원인들과 같은 수준으로 해당 의료기기의 사용에 기인한다고 판단되며 해당 의료기기의 사용 중단으로 발생한 이상반응 증상이 사라지는 경우

④ 관련성이 적음 (Possibly not related): 해당 의료기기를 사용하였다는 증거가 있고 이상반응에 대해 보다 가능성 있는 원인이 있으며 해당 의료기기의 사용 중단으로 발생한 이상반응 증상이 사라지거나 모호한 경우. 또한 해당 의료기기의 재사용(재사용이 가능한 경우에만 실시) 결과가 이상사례 증상이 나타나지 않거나 모호한 경우

⑤ 관련성이 없음(Definitely not related): 해당 의료기기를 사용하지 않았거나 해당 의료기기의 사용과 이상반응 발현과의 시간적 순서가 타당하지 않거나 이상반응에 대해 다른 명백한 원인이 있는 경우

⑥ 평가 불가능(Unknown): 정보가 불충분하거나 상충되고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

3) 처치 및 경과

본 임상시험 중 시험책임자 및 담당자는 대상자의 안전에 만전을 기하여야 하며 중대한 의료기기 이상반응(SADE) 발생 시에는 신속하고 적절한 조치를 취하여 이상반응을 최소화하여야 하고 시험책임자는 의뢰자와 협의하여 시험을 중지할 수 있다. 임상시험 기간 중에 발현된 모든 이상반응은 해당 의료기기와 관련성이 없더라도 그 증상 및 징후, 발생일/종료일, 위해정도, 처치 및 경과, 시험기기와의 관련성 등에 관하여 증례기록서에 상세히 기록한다. 또한 가능한 한 그 이상반응이 의료기기 적용 전의 상태 또는 기준치로 회복할 때까지 또는 시험책임자 또는 담당자가 그 이상반응이 정상화되었다고 판단할 수 있을 때까지 또는 더 이상의 관찰이 불필요하다고 판단될 때까지 관찰한다.

4. 안전성 보고방법

시험책임자는 시험담당자 및 대상자 또는 법정대리인에게 해당 의료기기 사용 후 나타날 수 있는 모든 이상반응에 대하여 교육을 실시하고 사용 후 나타나는 모든 현상에 대하여 보고하도록 교육을 실시한다.

시험자는 임상시험 기간 중 발생한 모든 중대한 이상반응/의료기기 이상반응(Serious AE/ADE)을 해당 의료기기 사용의 관련성 여부와 상관없이 시험자가 발생을 인지한 시점에서 업무일 기준 24시간 이내에 담당 모니터 요원에게 보고하는 한편, 각 시험기관의 안전성 보고 절차에 따라 임상시험심사위원회에 보고하여야 한다. 이 경우 시험책임자는 대상자의 신상에 관한 비밀을 보호하기 위하여 대상자의 성명, 주민등록번호 및 주소 등 대상자의 신상정보를 대신하여 대상자 식별코드를 사용하여야 한다.

담당 모니터요원은 보고받은 중대한 이상반응을 24시간 이내에 의뢰자에게 서면보고하고 임상시험 의뢰자와 임상시험심사위원회는 초회보고서를 받은 후 그 정보를 검토하고

필요 시 시험자에게 연락하여 더 자세한 정보를 얻어야 하며 이상사례 정보를 검토 후 임상시험에 사용되는 의료기기와의 인과관계 등을 조사한다.

시험자가 중대하다고 간주하거나 예상하지 못하며 해당 의료기기와의 사용과 연관 지을 수 있는 유의한 위험, 금기, 부작용, 주의사항을 시사하는 사건 등을 예상하지 못한 중대한 의료기기 이상반응으로 기록하고 다음의 기한 내에 식품의약품안전처장에게 보고한다.

① 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우: 시험책임자가 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 7일 이내, 이 경우 의료기기 이상반응에 대한 상세한 정보를 최초 보고일로부터 8일 이내에 추가로 보고하여야 한다.

② 그 밖의 중대하거나 예상하지 못한 모든 의료기기 이상반응의 경우: 시험책임자가 해당 사실을 보고받거나 알게 된 날로부터 15일 이내에 보고한다.

즉각적으로 생명을 위협하지 않고 사망 혹은 입원을 초래하지 않지만 적절한 의학적 판단을 근거로 대상자를 위태롭게 하거나 이상반응에 대해 즉각 중재가 요구되는 중요한 의학적 사건들도 중대한 이상반응으로 간주되어야 한다. 대상자가 응급실에 내원하여 치료시간이 24시간을 초과했을 경우에는 입원 기준이 충족된 것으로 간주하며 최초 해당 의료기기 적용 이전에 입원이 예정된 경우 또는 미용을 위한 성형수술의 경우는 중대한 이상반응에서 제외한다. 또한 이상반응이 없는 상태에서 예정된 수술과 이에 따른 입원은 중대한 이상반응으로 간주되지 않는다. 즉, 다음의 경우에는 중대한 이상반응으로 간주하지 않는다.

- ① 24시간 미만의 응급실 내원
 - ② 최초 임상시험용 의료기기 적용 이전에 입원이 예정된 경우
 - ③ 미용을 위한 성형수술을 위한 입원
 - ④ 이상반응이 없는 상태에서 예정된 수술과 이에 따른 입원
 - ⑤ 미리 계획된 수술 또는 검사로 인한 입원이나 입원기간의 연장
-

자료분석 및 통계학적 고려사항	<p>- EF value</p> <p>시험기기와 대조기기 적용 후 EF value에 대한 기술통계량(평균, 표준편차)을 제시한다. 시험기기와 대조기기 적용 후 EF value의 평균을 비교하기 위하여 Paired t-test를 수행한다. 데이터가 정규성 가정을 만족하지 않는 경우 Wilcoxon signed-rank test를 수행한다. 정규성 가정 만족 여부는 Shapiro-Wilk test 또는 히스토그램을 이용하여 확인할 수 있다.</p>
	<p>- E/A ratio</p> <p>시험기기와 대조기기 적용 후 E/A ratio에 대한 기술통계량(평균, 표준편차)을 제시한다. 시험기기와 대조기기 적용 후 E/A ratio의 평균을 비교하기 위하여 Paired t-test를 수행한다. 데이터가 정규성 가정을 만족하지 않는 경우 Wilcoxon signed-rank test를 수행한다. 정규성 가정 만족 여부는 Shapiro-Wilk test 또는 히스토그램을 이용하여 확인할 수 있다.</p>
	<p>- AR, MR, TR grading</p> <p>시험기기와 대조기기 적용 후 AR, MR, TR grading에 대한 기술통계량(빈도, 비율)을 제시한다. 두 기기의 AR, MR, TR grading 비율에 차이가 있는지 확인하기 위하여 generalized McNemar's test를 수행한다.</p>
개인정보보호 및 연구자료의 기밀 유지를 위한 방안	<p>- 이미지 만족도 조사 설문 결과</p> <p>시험기기와 대조기기 적용 후 이미지 만족도에 대한 기술통계량(빈도, 비율)을 제시한다. 두 기기의 이미지 만족도 비율 차이가 있는지 확인하기 위하여 generalized McNemar's test를 수행한다.</p>
	<p>대상자가 개인정보 수집에 동의한 경우, 개인 식별정보를 제외한 일련 번호로 코드화하여 대상자의 사생활이 노출되지 않도록 한다. 대상자의 정보보호는 모든 연구 자료의 기밀유지를 위하여 자료는 접근이 통제된 안전한 공간이나 접근이 제한된 컴퓨터에 보관하며 연구 담당자 이외의 접근을 제외한다. 매 3개월 마다 검사 시행 현황을 평가하여 자료 안전 모니터링을 시행할 것이다.</p>

	<p>획득된 자료는 공동 연구자와 데이터를 공유할 수 있으며 데이터 사용 및 분석을 완료한 후에는 세브란스병원에서 관련 문서를 잠금 장치에 보관하고 임상시험 완료일부터 3년 이후에 데이터를 폐기할 예정이다.</p>
인체유대물, 유전정보 등 수집 시 관리	<p>해당사항 없음</p>
대상자 모집 방법 및 동의 절차	<p>임상시험용 의료기기 적용 대상자는 심장판막 역류증세가 있어 심장초음파 검사가 필요한 만 19세 이상의 성인으로 대상자의 자발적 동의를 받아야 한다. 동의서 획득은 연구 책임자 또는 연구 담당자가 독립적인 장소에서 연구에 대한 특성, 목적, 발생 가능한 위험과 이득에 대한 적절하고 충분한 내용을 구두 또는 서면 동의서를 통해 제공받을 것임을 보장한다. 동의서를 작성한 경우라도 대상자가 연구 참여를 중지하고 싶은 경우 언제든지 연구 참여를 철회할 수 있음을 확인한다.</p>
품질관리 및 신뢰성 보증 등 계획 (자료안전 모니터링계획)	<p>모든 자료는 접근이 어려운 곳에 따로 보관하며 연구책임자의 책임하에 둘 것이다.</p> <p>① 대상 환자는 등록 번호와 다른 일련 번호로 코드화하여 대상환자의 사생활이 노출되지 않도록 한다.</p> <p>② 의무기록 및 검사 결과는 증례기록서에 조사 항목만을 기입하여 사생활 노출이 되지 않도록 한다.</p> <p>③ 연구책임자의 관리 감독하에 3개월마다 시험대상자에 관한 모든 자료에 대하여 자료안전모니터링을 실시하고 근거문서와 증례기록서, 프로토콜 등을 대조하여 자료의 완전성을 보증하며, 대상자의 안전성 자료를 검토할 계획이다.</p>

이 외에도 모든 임상시험계획서 작성 시에 공통적으로 필요한 사항으로는 임상시험기관의 명칭 및 소재지, 임상시험의 책임자·담당자 및 공동연구자의 성명 및 직명, 임상시험용 의료기기를 관리하는 관리자의 성명 및 직명, 임상시험을 하려는 자의 성명 및 주소, 임상시험 기간, 피험자 보상에 대한 규약, 임상시험 대상자 설명서 및 동의서, 증례기록서 등이 있다[49].

단순히 정보를 기입하면 되는 사항들과는 다르게 작성에 주의를 기울여야 하는 항목이 있다. 먼저, 피험자 보상에 대한 규약은 임상시험을 진행하거나 종료된 후 부작용이 발생하면 임상시험에 사용된 의료기기와의 인과관계 유무를 확인하고 본 임상시험에 사용된 의료기기로 인한 부작용에 해당하는 경우 임상시험을 의뢰한 업체가 피험자에게 부작용이 소실될 때까지 치료비를 지불하는 것과 같은 보상규약을 말한다. 해당 규약에는 보상 사유에 대해 정의해야 하며 보상요건, 보상 제외사유, 보상기준, 보상절차, 적용범위 등을 상세히 작성해야 한다.

다음으로 임상시험 대상자 설명서는 임상시험을 진행하기 전, 본 임상시험에 참여하기 적합하며 참여 의사가 있는 대상자에게 임상시험에 대한 전반적인 정보를 이해하기 쉬운 용어로 풀어서 설명하는 문서이다. 본 문서에는 임상시험의 배경 및 목적과 임상시험에 사용되는 의료기기에 관한 정보, 임상시험 참여자 수, 시행기관, 임상시험 기간, 임상시험 방법, 임상시험 참여시 주의사항, 예상되는 부작용, 보상 및 치료방법 등에 대한 사항이 포함되어야 한다.

임상시험 대상자 동의서는 임상시험 담당자가 대상자에게 연구의 목적과 방법 및 임상시험용 의료기기의 효과, 이상사례 등에 대해 충분히 설명을 한 후에 대상자의 동의를 얻기 위한 문서로 서면으로 진행하게 되며 임상시험 참여자를 등록하기 위한 기반이 되는 절차이다.

끝으로 증례기록서는 해당 임상시험에 참여한 대상자별로 생년월일, 성별, 나이와 같은 인구학적 정보, 병력이나 수술력, 임상시험을 진행하면서 얻는 데이터, 이상반응 등을 기록하는 문서로 임상시험을 수행함에 있어 가장 핵심이 되는 사항이다. 이는 식약처에서 발간한 의료기기 임상시험계획서 작성을 위한 가이드에서 요구되는 것들로 해당 항목들에 대한 준비도 필요하다.

VI. 결론 및 고찰

심장초음파 검사는 심장질환을 진단하기 위한 가장 일반적이고 기본이 되는 검사방법이다. 이러한 심장초음파 검사를 통해서 심장의 크기와 기능, 심장벽의 두께, 심장판막 등의 평가가 가능하다. 심장초음파 영상을 얻기 위해 탐촉자에 사용되는 Transducer 센서의 경량화 및 소형화가 가능해짐에 따라 초음파 영상기기도 점차 휴대화, 경량화, 무선화 등의 기능을 갖추는 방향으로 발전하고 있다. 심장초음파 영상기기는 사람을 대상으로 심장질환을 진단하고 심장에 대한 정보를 측정하는 의료기기이기 때문에 임상적 안전성과 유효성이 확보되어야 한다. 현재 병원에서 사용되고 있는 심장초음파 영상기기는 콘솔타입이 대부분을 차지하고 있으며 본 제품들은 이미 임상적 안전성과 유효성이 확보된 기기이다. 따라서 본 연구에서는 무선 심장초음파 영상기기의 임상적 안전성과 유효성 확보를 위해 기존에 사용되고 있던 콘솔타입 제품과 비교하여 동등성을 평가하는 임상시험 프로토콜을 제시하였다. 임상시험 프로토콜은 기존의 무선 초음파 영상기기들의 임상시험 사례와는 다르게 심장을 적용 부위로 설정하여 무선 심장초음파 영상기기의 임상적 안전성과 유효성을 평가하고자 하였다. 이에 국내에서 제조 및 수입허가 받은 무선 심장초음파 영상기기를 조사하고 현재까지의 기술력으로 지원이 가능한 모드를 확인한 뒤 각종 국내외 규격과 기술문서들을 바탕으로 본 연구에서 제시하고자 하는 시험기기의 성능을 도출하였다. 이후 임상시험 디자인을 설계하고 프로토콜을 제시하기 위해 심장초음파와 관련된 임상시험 사례에 대한 조사를 진행하였다. 조사한 임상시험 사례를 바탕으로 유효성 평가변수들에 대해 정리를 진행한 뒤 무선 심장초음파 영상기기에서 지원이 가능한 모드를 고려하여 임상적 유효성 평가변수로는 B 모드에서 측정 가능한 EF value, PW 모드에서 측정 가능한 E/A ratio, CF 모드에서 측정과

평가가 가능한 AR·MR·TR Grading 및 초음파 임상치의 모드별 이미지 만족도 평가 점수 비교로 설정하였다. 또한 기존 심장초음파의 임상적 유효성을 평가했던 선행연구자료 및 문헌을 바탕으로 통계학적으로 유의미한 피험자 수 산정을 진행하여 본 연구에서 설계한 임상시험 프로토콜의 과학성을 높였다. 본 연구에서 제시한 임상시험 프로토콜은 국내 무선 심장초음파 영상기기 제조업체의 임상시험 방향성 제시에 도움을 준다는 시사점을 갖는다. 앞서 무선 심장초음파 영상기기의 국내 제조 및 수입업체 현황을 통해 확인했다시피 국내에서 무선 초음파 영상기기, 특히 심장을 적용 부위로 하는 제품을 개발하는 제조업체는 극히 드물다. 게다가 개발한 제품에 대한 임상적 효과를 확인하기 위한 임상시험도 복부나 척추를 적용부로 한 임상시험 사례는 있으나 심장을 적용부로 설정한 임상시험은 찾아볼 수 없었다. 이에 업체에서 임상시험계획서를 작성하고자 하는 경우 전문적인 Medical Writer¹⁹⁾가 없다면 방향을 설정하는 단계부터 어려움을 직면할 가능성이 크다. 그러나 본 연구에서 제시하는 임상시험 프로토콜을 통해 기업에서 자체적으로 임상에 대한 정보를 수집하고 계획서를 작성하는데 소요되는 시간 및 여러 시행착오를 줄일 수 있으며 임상시험 설정 및 유효성 평가변수 등에 대한 지표로 활용이 가능할 것으로 생각된다. 본 연구에서 제시하는 임상시험 프로토콜은 임상시험을 설계하기 위한 참고용으로 제안하였다. 임상시험을 계획하고 있는 국내 의료기기 무선 심장초음파 영상기기 제조업체에서 본 연구에서 제시한 임상시험 프로토콜을 이용하여 추후 개발한 제품의 임상적 유효성 평가 또는 인허가를 목적으로 하는 임상시험 진행을 위한 근거자료로 활용 가능할 것으로 기대된다.

19) Medical Writer: 한국직업사전에 따르면 임상 데이터 혹은 의약학 데이터를 독자 혹은 대상에게 각각에 알맞은 형태나 방법으로 전달하기 위해 자료를 수집, 번역, 분석, 작성, 가공, 편집하는 일을 말한다. CRO(임상시험업체)에서 근무할 경우 임상시험 프로토콜(임상시험 방법을 일목요연하게 정리한 문서), 결과보고서를 작성하는 역할을 한다.

참고문헌

1. 통계청. (2021). 2020년 사망원인통계 결과.
2. WHO(World Health Organization). (2020). The top 10 causes of death.
3. 심장초음파검사. 서울아산병원. (n.d.).
<http://amc.seoul.kr/asan/healthinfo/management/managementDetail.do?managementId=516>
4. 신미승. (2011). 판막질환의 심초음파 소견. *The Korean Journal of Medicine*, 81(2), 26-35.
5. 심장판막질환을 어떻게 진단하나요?. 서울아산병원 심장병원. (n.d.).
<https://amc.seoul.kr/asan/depts/heart/K/bbsDetail.do?menuId=4659&contentId=264459>
6. 연구개발특구진흥재단. (2019). 초음파 시장.
7. Lau, Y. H., & See, K. C. (2022). Point-of-care ultrasound for critically-ill patients: A mini-review of key diagnostic features and protocols. *World Journal of Critical Care Medicine*, 11(2), 70.
8. 대한내과학회. (2022). 현장초음파(POCUS)의 실제 활용서.
9. Schoenberg, B., Alkhattabi, M., & Lahham, S. (2020). Point-of-care Ultrasound in the Evaluation of Mitral Valve Regurgitation and Mitral Annular Calcification. *Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine*, 4(4).
10. Williams, C., Mateescu, A., Rees, E., Truman, K., Elliott, C., Bahlay, B., ... & Ionescu, A. (2019). Point-of-care echocardiographic screening for left-sided valve heart disease: high yield and affordable cost in an elderly cohort recruited in primary practice. *Echo Research and Practice*, 6(3), 71-79.

11. GLOBAL INDUSTRY ANALYSTS, Inc. (2022). Portable Ultrasound Equipment - Global Market Trajectory & Analytics.
12. MarketsandMarkets. (2020). Ultrasound Market.
13. 보건산업진흥원. (2017). 보건산업브리프 의료기기품목시장통계 - 초음파영상진단장치 (Ultrasound Imaging System, Vol. 54).
14. 신상진, & 정병진. (2013). 초음파 영상의 원리 및 이해. 대한정형외과학회지, 48(5), 325-333.
15. 식품의약품안전처. (2016). 휴대용 초음파 진단기기의 안전성 및 성능 평가 시험방법 가이드라인(민원인 안내서).
16. 김지영, & 안국진. (2007). 초음파의 기본 물리와 허상. J. of Clinical Otolaryngology, 18, 135-143.
17. Cardiovascular Update Editorial Board. (2018). 심장과 혈관 - 심장판막질환 (No. 3; 87th ed., Vol. 20).
http://www.cvupdate.co.kr/pdf/20_3.pdf
18. 장성아. (n.d.). 심초음파 시작하기: 생초보를 위한 30 분 속성과정.
19. 심장초음파 검사. 고려대학교안산병원 심혈관센터. (n.d.).
http://ansan.kumc.or.kr/dept/main/index.do?DP_CODE=ASCC&MENU_ID=004016
20. 의료기기 품목 및 품목별 등급에 관한 규정
21. Product Classification. (n.d.). FDA(Food and Drug Administration).
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/classification.cfm>
22. European Medical Device Nomenclature (EMDN). (n.d.). European Commission. <https://webgate.ec.europa.eu/dyna2/emdn/W#title>
23. Zoghbi, W. A., Adams, D., Bonow, R. O., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., ... & Weissman, N. J. (2017). Recommendations for

- noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 30(4), 303-371.
24. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., ... & Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. (2016). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*, 17(12), 1321-1360.
25. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., ... & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233-271.
26. ClinicalTrial.gov. (n.d.). FDA. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
27. CRIS(Clinical Research Information Service). (n.d.). 질병관리청 국립보건연구원. <https://cris.nih.go.kr/>
28. 의료기기전자민원창구. (n.d.). 식품의약품안전처. <https://emed.mfds.go.kr/>
29. Jung, E. M., Dinkel, J., Verloh, N., Brandenstein, M., Stroszczyński, C., Jung, F., & Rennert, J. (2021). Wireless point-of-care ultrasound: First

- experiences with a new generation handheld device. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, (Preprint), 1-12.
30. Lou, E., Nguyen, D., Hill, D., & Raso, J. (2021). Validation of a novel handheld 3D ultrasound system for imaging scoliosis - phantom study. In *Research into Spinal Deformities 9* (pp. 100-105). IOS Press.
 31. Le, M. P. T., Voigt, L., Nathanson, R., Maw, A. M., Johnson, G., Dancel, R., ... & Soni, N. J. (2022). Comparison of four handheld point-of-care ultrasound devices by expert users. *The Ultrasound Journal*, 14(1), 1-9.
 32. 질병 세분류(4단상병)통계. (n.d.). 보건의료 빅데이터 개방시스템(Healthcare Bigdata Hub). <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDsInfo.do>
 33. Yang, H. S., & Yang, H. S. (2019). Three-dimensional Transthoracic Echocardiography: Left Ventricular Analysis. *Clinical Ultrasound*, 4(1), 7-13.
 34. Alfakih, K., Reid, S., Jones, T., & Sivananthan, M. (2004). Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *European radiology*, 14(10), 1813-1822.
 35. 식품의약품안전처 & 식품의약품안전평가원. (2010). 의료기기 임상시험 관련 통계기법 가이드라인(민원인 안내서).
 36. 이효진, 김양수, & 박인. (2013). 임상 연구에서 연구 표본수의 산출. *대한건주관절의학회지*, 16(1), 53-57.
 37. 이동훈, 박장원, & 남기표. (2015). 심장기능상태의 분류에 따른 게이트심장혈액풀 검사와 심장초음파의 심박출계수 상관관계에 관한 고찰. *핵의학기술*, 19(1), 57-61.
 38. 이장훈, 채성철, 류현민, 배명환, 이순학, 양동헌, ... & 박의현. (2006). 관류결손의 정도가 게이트 심근관류 SPECT 에서 구한좌심실 용적 및

- 구혈률의 측정에 미치는 영향. *Korean Circulation Journal*, 36(4), 308-317.
39. Joffe, S. W., Ferrara, J., Chalian, A., Tighe, D. A., Aurigemma, G. P., & Goldberg, R. J. (2009). Are ejection fraction measurements by echocardiography and left ventriculography equivalent?. *American heart journal*, 158(3), 496-502.
40. Rodríguez-Zanella, H., Muraru, D., Secco, E., Boccalini, F., Azzolina, D., Aruta, P., ... & Badano, L. P. (2019). Added value of 3-versus 2-dimensional echocardiography left ventricular ejection fraction to predict arrhythmic risk in patients with left ventricular dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(10), 1917-1926.
41. Polak, J. F., Alessi-Chinetti, J. M., Patel, A. R., & Estes, J. M. (2015). Association of Common Carotid Artery Doppler Determined Dicrotic Notch Velocity With the Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 34(3), 461-467.
42. Laser, K. T., Horst, J. P., Barth, P., Kelter-Klöpping, A., Haas, N. A., Burchert, W., ... & Körperich, H. (2014). Knowledge-based reconstruction of right ventricular volumes using real-time three-dimensional echocardiographic as well as cardiac magnetic resonance images: comparison with a cardiac magnetic resonance standard. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27(10), 1087-1097.
43. Aurich, M., André, F., Keller, M., Greiner, S., Hess, A., Buss, S. J., ... & Mereles, D. (2014). Assessment of left ventricular volumes with echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging: real-life evaluation of standard versus new semiautomatic methods. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27(10), 1017-1024.

44. 정지욱, 이효영, 윤종준, 이화진, 이무석, 송현석, ... & 김재환. (2010). 게이트심장혈액폴스캔과 게이트심장혈액폴 SPECT 로 측정 한 심박출계수의 심초음파와의 비교 연구. 대한핵의학기술학회지, 14(2), 150-154.
45. 이영주, 백광재, 이경룡, 홍대영, & 김진용. (2007). Tissue Doppler imaging 을 이용한 좌심실 수축기능의 평가. 대한응급의학회지, 18(4), 313-319.
46. 박찬범, 조민섭, 문미형, 조은주, 이배영, 진웅, & 김치경. (2007). 16 채널 Multi-detector 컴퓨터 단층촬영과 심초음파를 이용한 좌심실 용적과 기능의 비교. 대한흉부외과학회지, 40(1), 45-51.
47. 양성희, 이진수, & 김창수. (2016). 좌심실비대 진단에서 심장초음파와 심전도검사의 정확성. 한국콘텐츠학회논문지, 16(2), 666-672.
48. Fletcher, M. P. (2011). Biosimilars clinical development program: confirmatory clinical trials: a virtual/simulated case study comparing equivalence and non-inferiority approaches. *Biologicals*, 39(5), 270-277.
49. 식품의약품안전처. (2020). 의료기기 임상시험 안내서(민원인 안내서)
50. 한국보건산업진흥원. (2012). 의료기기 품목시장 리포트-초음파영상진단장치.
51. 김경훈, 채정미, 김선미, 이도경, & 김기영. (2018). 초음파 적정성 평가 방안 마련.
52. 최관우, & 손순룡. (2012). 대동맥판 역류질환 진단시 이면성심초음파 박출계수의 보정을 통한 오진율 개선에 관한 연구. 한국산학기술학회 논문지, 13(5), 2142-2147.
53. Breunig, M., & Kashiwagi, D. (2018). Using point-of-care ultrasound: Heart. *Journal of the American Academy of PAs*, 31(12), 45-50.
54. Sani, Z. A., Shalhaf, A., Behnam, H., & Shalhaf, R. (2015). Automatic computation of left ventricular volume changes over a cardiac cycle from

- echocardiography images by nonlinear dimensionality reduction. *Journal of digital imaging*, 28(1), 91.
55. Assessment of Diastolic Function by Echocardiography. (n.d.). ECG & ECHO LEARNING.
<https://ecgwaves.com/topic/assessment-of-diastolic-function-by-echocardiography/>
56. Cheitlin, M. D., Armstrong, W. F., Aurigemma, G. P., Beller, G. A., Bierman, F. Z., Davis, J. L., ... & Thys, D. M. (2003). ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). American College of Cardiology Foundation and American Heart Association.
57. Zoghbi, W. A., Adams, D., Bonow, R. O., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., ... & Weissman, N. J. (2017). Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 30(4), 303-371.
58. Cardim, N., Dalen, H., Voigt, J. U., Ionescu, A., Price, S., Neskovic, A. N., ... & Popescu, B. A. (2019). The use of handheld ultrasound devices: a position statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (2018 update). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 20(3), 245-252.

59. Tricuspid Regurgitation Hamburg Cohort (TRUTH). (2021, February 16). ClinicalTrials.Gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04755842?term=NCT04755842&draw=2&rank=1>
60. Comparison Study of Echocardiography and Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Mitral and Aortic Regurgitation. (2019, July 31). ClinicalTrials.Gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04038879?term=NCT04038879&draw=2&rank=1>
61. Comparative Imaging Assessment of Valvular Heart Disease. (2019, October 14). ClinicalTrials.Gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04126018?term=NCT04126018&draw=2&rank=1>
62. Staging Classification of Severe Tricuspid Regurgitation Using Novel Cardiac Imaging Techniques. (2021, August 16). ClinicalTrials.Gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05006443?term=NCT05006443&draw=2&rank=1>
63. 3D Echocardiography and Cardiovascular Prognosis in Mitral Regurgitation (3D-PRIME). (2020, June 23). ClinicalTrials.Gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04442828?term=NCT04442828&draw=2&rank=1>
64. Percutaneous Mitral Valve Intervention: Predicting Improvements in Left Ventricular Performance (PMVI-PiP). (2019, November 7). ClinicalTrials.Gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04156295?term=NCT04156295&draw=2&rank=1>

w=2&rank=1

65. Khan, H. A., Wineinger, N. E., Uddin, P. Q., Mehta, H. S., Rubenson, D. S., & Topol, E. J. (2014). Can hospital rounds with pocket ultrasound by cardiologists reduce standard echocardiography?. *The American journal of medicine*, 127(7), 669–e1.
66. Testuz, A., Müller, H., Keller, P. F., Meyer, P., Stampfli, T., Sekoranja, L., ... & Burri, H. (2013). Diagnostic accuracy of pocket-size handheld echocardiographs used by cardiologists in the acute care setting. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 14(1), 38–42.
67. Mitral Valve Regurgitation Quantification From 3D Color Doppler Ultrasound - Standard of Care Data Collection. (2017, September 18). ClinicalTrials.Gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03286088?term=NCT03286088&draw=2&rank=1>
68. Echocardiogram and Cardiac Performance System (CPS) Ejection Fraction Validation Study. (2021, November 2). ClinicalTrials.Gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05104307?term=NCT05104307&draw=2&rank=1>

Abstract

A Study on the Development of the Clinical Trial Protocol of Wireless Echocardiographic Imaging Device

Seul Bi Lee

Department of medical device engineering and management
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor **Sung Uk Kuh, Won Seuk Jang**)

Echocardiography is a very important test for diagnosing heart disease by detecting abnormalities in the heart, and is a non-invasive and side-effect free test method. GE, Philips, Canon, and Siemens products are mainly high-performance devices used for echocardiography and most of them are console-type test devices, which are difficult to use in the field due to spatial restrictions.

In particular, since ultrasound examination acquires and reads images in real time, the quality of imaging devices and the professionalism of inspectors have a great influence on the quality of the examination. Therefore, this study attempted to propose clinical protocol that can help conduct clinical trials, such as clinical trial design and considerations for wireless echocardiographic imaging device that can be diagnosed in the field. To this end, clinical trial

cases of wireless echocardiographic imaging device were investigated and analyzed through FDA(Food and Drug Administration)'s clinical trial database (ClinicalTrial.gov), KDCA(Korea Disease Control and Prevention Agency)'s CRIS(Clinical Research Information Service), MFDS(Ministry of Food and Drug Safety)'s Medical device electronic complaint window (<https://emed.mfds.go.kr>), and thesis data. By providing recommendations for clinical trials through the clinical protocol guidelines presented in this study, it is expected that rational and scientific clinical trials of wireless echocardiographic imaging device can be performed by enhancing understanding of clinical trials and helping the development and licensing process.

Key Words : Clinical trial, Wireless, Echocardiographic imaging device, Heart valve, Regurgitation