



심장부정맥 치료를 위한 무전극유도 심박동기

H-SIGHT-2016-002 | September 2016



Horizon Scanning

• Sep 2016

심장부정맥 치료를 위한 무전극유도 심박동기

기본정보	
Identification No.	H-SIGHT-2016-06-004
보고서 No.	H-SIGHT-2016-002
의료기술 유형	의료기기, 의료행위
의료기술명	무전극유도 심박동기
상품명	Nanostim™(Leadless cardiac pacemaker)/ St. Jude Medical (Sylmar, CA, USA) Micra™(Micra Transcatheter Pacing System)/ Medtronic (Minneapolis, MN, USA)
적용대상	부정맥 환자 - 심방조율이 필요없는 증상형 서맥(Symptomatic bradycardia)이 있는 환자
의료기술 사용목적	심장 내 동결절의 기능부전으로 전기자극을 못 만들어내거나 방실전도차단 등으로 전기자극이 전달되지 않아 맥박이 매우 느려진 증상형 서맥환자에게 정상적으로 심장조율이 이루어지도록 이식하는 기계장치
혁신성	전극을 기반으로 한 심장 체내 전기장치의 단점을 극복하기 위해 개발된 것으로 심박동기, 전자회로, 배터리, 리드를 포함하는 무전극유도 심박동기(Leadless pacemaker)임 자체 배터리가 장착된 초소형 캡슐형태(2.5~4.1cm)로서 약 10년 정도 지속 가능함 심장 체내 전기장치로 인한 합병증 감소, 전극 관리를 위한 시술 횟수 감소 등으로 의료기관의 입원 소요기간이 줄어들 것으로 예상됨
시장 진입 예상 시점	<p>시장은 1~3년 내에 진입할 것으로 예상됨</p>
개발단계	☑ Established - Nanostim™ / Micra™
국내·외 이용현황	<p>국외 사용 현황</p> <p>1) CE (Conformité Européenne) Mark 인증</p> <ul style="list-style-type: none"> Nanostim™ (2013년 10월): post-market study in Europe (N=1,000) Micra™ (2015년 4월) <p>2) US FDA 승인</p> <ul style="list-style-type: none"> Micra™ (2016년 4월 6일) <p>국내 사용 현황: 미도입 (※ 통합 신의료기술평가 심의 진행 중임)</p>
해당 의료 기관	전문 의료인력이 상주하고 있는 상급 종합의료기관

의료기술 요약

- 무전극유도 심박동기는 Micra™ TPS(Medtronic)와 Nanostim™(St. Jude Medical)이 있으며, 이 기기들은 심박동기, 전자회로, 배터리, 전극선을 포함하는 독립적인 심장 장치로 구성되어 있음. 무전극유도 심박동기는 단일심실조절이 필요한 부정맥(증상형 서맥) 환자치료를 위해 기존 심박동기 이식시술의 대안이 될 수 있음
- 경피적 무전극유도 심박동기 삽입술은 이식시간이 짧고 이식을 위한 체내 포켓을 형성하지 않으므로 기존 영구 심박동기에서 나타나는 침습 관련 합병증은 없고 대퇴부 혈관을 통한 시술로 진행되어 회복시간을 줄일 수 있음. 또한, 눈에 보이는 상처가 없고 어깨 움직임과 회복에 대한 만족도가 높아 환자의 삶의 질이 향상될 것으로 예상됨
- 현재 개발된 무전극유도 심박동기의 2가지 제품 간의 안전성과 효능에 대해 직접 비교한 임상연구는 발표되지 않았음. 따라서, 장기적인 관점에서의 임상적 지표를 포함한 임상적 성과연구와 합병증에 대한 안전성 평가가 이루어져야하며, 기존 심박동기에 비해 비용-효과성 및 삶의 질을 포함한 효용 측면의 경제성 평가연구도 필요함

1. 질병배경 및 질병부담

질병배경

인구의 고령화로 각종 심장질환과 부정맥 유병률이 증가하고 있고 심장질환의 치료법들의 발달로 생존율이 늘어나면서, 이들 환자에서 나타나는 부정맥의 적절한 치료가 중요하게 인식되고 있다. 또한, 부정맥은 약물치료를 근간으로 도자절제술, 인공심장박동기, 제세동기 등 다양한 치료법이 개발되어 적용되고 있다^{1),2)}.

심장 내에는 자발적이고 규칙적인 전기자극의 발생과 심장 전체의 전기신호를 전달하는 전달체계가 있는데, 이러한 전기전달 체계의 변화나 기능부전 등에 의해서 비정상적이고 불규칙한 심장박동이 나타나는 경우를 부정맥이라고 한다. 부정맥은 그 종류가 다양하여 증상이 없고 혈액역학적으로 장애를 주지 않아 치료가 필요 없는 경우도 있지만, 실신 등의 증세를 나타내며 적절한 응급처치를 하지 않으면 사망하는 경우도 있다. 부정맥의 원인은 심장질환 및 폐질환, 자율신경계 이상, 전신질환, 약물 및 전해질 이상 등일 수 있으며, 이 외에도 운동, 커피, 흡연, 흥분상태, 알코올 등에 의해서도 발생할 수도 있다³⁾.

서맥성 부정맥 환자를 위한 심박동기 삽입관련 임상지침은 2008년, ACC/AHA/HRS에서 제정하고 2012년에 일부 개정되었으며, 유럽심장학회에서 2013년에 가이드라인을 발표한 바가 있었다.

인공심박동기의 세부 적응증은 다소 복잡하지만, '증상을 유발하는 서맥'으로 요약할 수 있으며, 증상 및 증후를 유발하지 않으면 완전방실차단이라고 하더라도 좀 더 경과를 관찰할 수 있는 반면, 단순한 1도 방실차단, 심박수 변동 부전이라고 하더라도 증상을 유발하는 것이면 인공심박동기 삽입을 고려할 수 있다. 증상과의 연관성이 불분명한 경우 각성 시 분당 40회 미만, 3초 이상의 동정지가 기준이 될 수 있다^{4),5)}.

질병부담

고령화 시대가 되면서 서맥성 부정맥의 유병률은 증가하고 있으며, 그로 인한 영구형 심박동기의 삽입은 증가할 것으로 예상된다⁴⁾. 질병부담 측면에서 건강보험심사평가원의 청구자료를 기반으로 서맥성 부정맥에 대한 환자수를 추정하기는 어렵지만, 기타 심장부정맥(I49)의 진료비용은 증가추세를 보이고 있다(표 1)⁶⁾.

표 1. 기타 심장부정맥(I49)의 환자수 및 요양급여 비용총액

(단위: 명, 일, 천원)

코드	심사년도	2013년			2014년			2015년			
		구분	환자수	내원일수	요양급여 비용총액	환자수	내원일수	요양급여 비용총액	환자수	내원일수	요양급여 비용총액
I49	계		119,747	351,626	29,113,858	122,678	359,763	32,677,502	121,009	354,363	34,571,182
	외래		117,073	290,656	8,102,906	119,555	297,247	8,699,755	118,227	291,999	8,913,698
	입원		5,497	60,970	21,010,952	6,126	62,516	23,977,747	5,475	62,364	25,657,483

(출처: 건강보험심사평가원, 질병·행위 통계 (2016)).

또한, 의료시술에 대한 행위통계에 따르면, 심박동기 시스템의 전기적 분석(EX872)은 주로 상급종합병원에서 시행되며 환자수, 실시 횟수 등이 연간 증가 추세를 보인다(표 2)⁶⁾.

표 2. 심박동기 시스템의 전기적 분석(EX872)

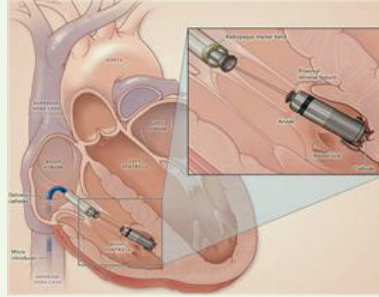
(단위: 명, 회, 천원)

코드	심사년도	2012년			2013년			2014년			
		구분	환자수	실시횟수	금액	환자수	실시횟수	금액	환자수	실시횟수	금액
EX872	전체		12,003	19,078	379,560	13,118	22,385	440,031	15,047	25,621	589,566
	상급종합병원		8,798	14,748	295,679	9,603	17,341	343,845	11,015	19,833	458,731
	종합병원		3,230	4,281	83,007	3,548	5,001	95,404	4,067	5,713	129,270
	병원급		22	25	432	22	25	412	32	40	783
	의원급		24	24	442	18	62,516	369	30	35	782

(출처: 건강보험심사평가원, 질병·행위 통계 (2016)).

2. 의료기술의 상세 설명

무전극유도 심박동기(Leadless pacemaker)는 전극을 기반으로 한 심장 체내 전기장치의 단점을 극복하기 위해 개발된 것으로 심박동기, 전자회로, 배터리, 전극선(Lead)를 포함하는 초소형 캡슐형태로 이루어져 있다. 대퇴부 정맥을 통해 카테터를 삽입하여 시술을 진행하게 되며, 무전극유도 심박동기를 원위 단부에 위치한 고정타이(Screw-in helix 혹은 nitinol tines) 방법을 통해 우심실의 심근에 부착하게 된다. 심실에 장착된 장치에 대해 전기적 측정으로 적절성을 검증한 후, 운반 시스템을 통해 카테터를 제거한다⁷⁾.

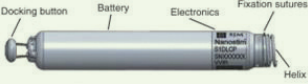



(출처: Reynolds D. (2016), N Engl J Med 2016;374:533-41.)

그림 1. 우심실의 Micra™ TPS (Micra Transcatheter Pacing System) 삽입술

무전극유도 심박동기(Leadless pacemaker)에는 Nanostim™ 와 Micra™ 의 2가지 의료기기가 있으며, 프로그램화된 변수에 따라 약 7~12년 정도의 수명이 예상되고, 울동반응 기능을 가지고 있어 심박동기의 포켓과 우심실 조율 전극선이 필요하지 않다⁸⁾.

표 3. 무전극유도 심박동기(Leadless pacemaker)의 제품별 특성 비교

Speci cationms	Nanostim™ (Leadless cardiac Pacemaker)	Micra™ (Micra Transcatheter Pacing System)
Volume (cm ³)	1	0.8
Length (mm)	41.4	25.9
Weight (g)	2	2
Introducer size (French)	18	23
Primary fixation mechanism	Screw-in helix	Self-expanding nitinol tines
Secondary fixation mechanism	Nylon tines	
Pacing mode	VVI / VVIR	VVI / VVIR
Rate response sensor	Temperature	Accelerometer
Energy supply	Integrated battery	Integrated battery
Battery	Lithium -carbon-monofluoride	Lithium silver -vanadium oxide/carbon monofluoride
Battery longevity (years)*	9.8 -100%/2.5V/0.4ms/60bpm	10 -100%/1.5V/0.24ms/60bpm
	14.7 and 15.8 years at Medtronic parameters until ERI and EOS (*OUS IFU)	Claim-(~10 years at 0.24 ms, 1.0V pacing, impedance 400~1500ohms, and R-wave amplitude >5 mV), 4.7 years at 2.5V
Device retrieval option	Yes	Yes
Telemetry	Conductive	Radio frequency
Remote Monitoring	No	Yes-But they advise against it in IFU
MR conditional Function*	3T MRI conditional	3T MRI conditional
Devices (Figure)		

(출처: SPERZEL, Johannes, et al. State of the art of leadless pacing. Europace, 2015, euv096.)

* St. Jude Medical Korea (2016.9.22.) & Medtronic Korea (2016.9.21.) 업체의 제품 관련 의견

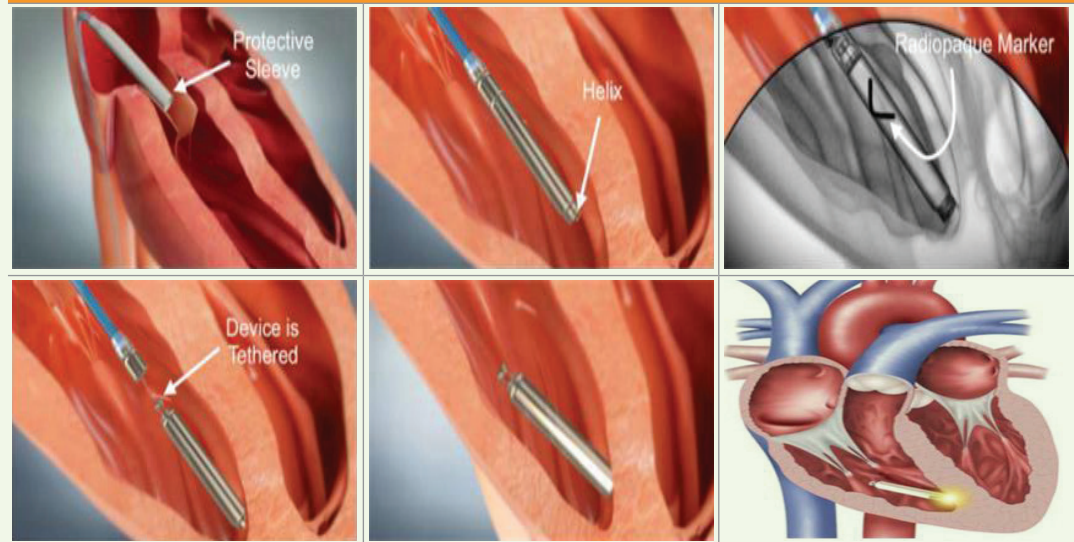
(사진 출처: FDA Executive Summary Memorandum (2016.2.18.))

시술 방법

무전극유도 심박동기(Leadless pacemaker)는 프로그램화된 단일 챔버의 심실심박 조율기로서 밀폐 캡슐형태로 개발되어 있다⁹⁾. 이 장치는 캡슐시스템을 작동하는 배터리와 전극을 보유하고 있고 캡슐의 선단은 고정할 수 있으면서 일체형 조절방출장치(MCRD)를 포함하여 급성 염증을 감소시키기 위해 스테로이드(glucocorticosteroid)를 용출하는 형태이다.



Nanostim™ 삽입을 위한 시술 절차



(출처: St. Jude Medical; Nanostim Leadless Pacemaker System, Executive Summary for the Circulatory System Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee, February 18, 2016)

그림 2. Nanostim™ 시술 시 사용되는 카테터와 시술의 절차

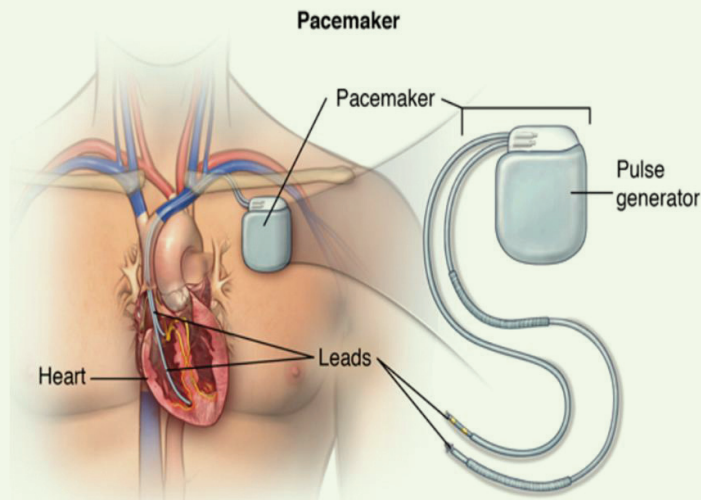
국내외 허가사항

St. Jude Medical의 Nanostim™은 유럽연합(EU)의 CE(Conformité Européenne) 인증을 받았으며(2013년 10월), 미국의 식품의약품안전청(FDA) 승인을 받기 위하여 시판 후 연구를 2014년 2월에 시작하였다. Medtronic의 Micra™ TPS는 2015년 4월에 유럽연합(EU)의 CE 인증을 받았고, 미국의 식품의약품안전청(FDA) 승인을 2016년 4월에 받았다. 최근 Medtronic사는 Micra™의 국내 도입을 위해서 통합 신의료기술평가를 접수한 상태로 심의진행 중에 있다(2016년 9월 기준).

3. 대체치료법 및 기등재 유사의료기술

현존 의료기술

심장박동기는 심장리듬의 문제를 감지하여 심장이 규칙적이고 제 시간에 박동하도록 자체 전기자극을 보내는 장치로서 봉합된 케이스 내에 컴퓨터 칩과 크기는 작지만 장기간 지속되는 배터리로 구성되어 있다. 심장박동기는 수술을 통하여 상흉부 또는 복부에 이식되며, 심장박동기에서 생성된 전기자극은 일반적으로 심장내부에 삽입한 전극선(Lead)이라는 특수도선을 통해 심장에 전달된다. 또한, 심장박동기는 심장리듬을 감지하여 자극을 보내거나 심장자체가 박동할 때까지 기다리도록 심장박동기의 수치를 조절한다. 심장박동기의 수명은 보통 5-10년 정도로 배터리의 종류, 전기자극의 빈도, 환자의 건강상태 및 기타 요인에 의해 환자마다 다를 수 있으며 서서히 용량이 소모된다. 심장박동기 삽입술로 인해 시술 부위의 출혈, 피부 손상, 감염, 정맥천자 시의 기흉, 전극 삽입 시의 심장압전 및 천공, 전극 삽입 후 전극 위치의 변경, 전극 손상, 정맥 폐쇄, 어깨부위 불편함 등의 심장박동기와 관련된 합병증이 있을 수 있고 감염 혹은 전극 손상 시에는 전극 제거가 어려워 특별한 장비가 필요하거나 수술로 제거가 가능하다^(10,11). 인공심장박동기 삽입술의 진보에도 불구하고 부작용 보고는 지속되고 있으며, 수술 후 부작용은 약 10%, 이식 후 5년 추적관찰시점에서는 20%의 이상반응 보고가 있었다. 이 중에서 심장박동기 자체와 관련된 부작용도 높았지만, 심장박동기의 심외막 전극의 이상반응으로 감염 혹은 정맥폐색 등의 합병증도 11%정도 보고되었다^(12,13). 또한, 피하포켓에도 혈종, 피부 상처, 감염을 포함한 이상반응(8%) 보고가 있고 환자의 60%정도에서 인공심박동기를 삽입한 어깨에 건강 상의 불편함 혹은 이상이 생긴다고 보고하고 있다⁽¹⁴⁾.



- 영구형 인공심박동기의 크기는 길이 4~5cm, 무게 25g정도이고 왼쪽 또는 오른쪽 쇄골 밑에 3~4 cm정도 피부를 절개한 후 피하조직에 삽입하며 시술시간은 40~90분정도 소요됨
- 영구형 인공심박동기의 수명은 기종이나 환자 개개인의 질병 상태에 따라 다르나 보통 11~12년 정도됨. 영구형 인공심박동기 시술 후 5~7일째에 퇴원이 가능하며 수술봉합 시 사용한 실은 5~7일 후에 제거함⁽¹⁴⁾

(출처: Johns Hopkins Medicine Health Library Website)
(http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/cardiovascular_diseases/overview_of_pacemakers_and_implantable_cardioverter_defibrillators_icds_85_P00234/)

그림 3. 기존 영구형 심장박동기 삽입술

4. 의료기술평가

효과성

1) Nanostim™

- Reddy(2014)의 전향적, 비무작위, 다기관, 단일군, 1년 추적관찰연구에서는 33명의 환자에게 Nanostim™을 이식하여 시술의 성공률을 평가하였다. 10명의 환자에서 첫 무전극유도 심장박동기 이식 이후에 장치의 위치재조정이 필요하였으며, 5명의 환자에서는 한 개 이상의 장치 사용이 필요하였다. 또한, 무전극유도 심장박동기는 이식 이후에는 3개월시점과 12개월시점에서 심박동기가 허용된 범위 내에서 안정적으로 작동하였다¹⁶⁾.
- LEADLESS II trial¹⁷⁾에서 인공심장박동기를 이식을 받은 526명의 환자 중에서 504명이 성공하여 시술의 성공률은 95.8%이었으며, 시술위치의 재조정이 필요하여 2번의 시술을 받은 환자는 22명(4.4%)이었다. 또한, ITT(Intention-to-treat) 분석에서 Nanostim™ 시술을 받은 환자 300명 중에 270명(90.0%)은 효능 결과지표는 90.0%(95% CI 86.0-93.2, p=0.007)충족하였으며, 인공심장박동기 시술에 실패한 환자는 총 11명이었다. 시술에 성공한 289명 중에 270명은 Nanostim™ 시술결과가 목표치에 도달하였다(93.4%; two-sided 95% CI, 89.9-96.0; P<0.001). 삽입술에 성공한 289명의 환자 중에서 전체 6개월 추적관찰한 결과, 266명의 환자는 지속적인 관찰이 가능하였으며 마지막 추적관찰에 실패한 23명의 환자 중에는 사망(13명), 6개월 시점에서의 데이터누락(4명), 연구철회(6명) 등이 있었다. 전체 LEADLESS II trial 코호트에서 평균 R파 진폭은 9.2(±2.9)mV, 0.4msec에서 평균 조율역치는 0.58(±0.31)V로서 1년 추적관찰시점에서 심실조율의 비율변화는 퇴원 전에 38.7(±36.9)%에서 퇴원 1년 후에는 15.6(±39.1)%로 변화하였다.

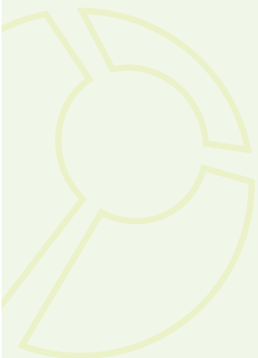
2) Micra™

- Ritter(2015)¹⁸⁾의 연구에서 2개의 전향적, 비무작위, 단일군, 다기관 연구에서 Micra™ TPS의 장기간 관찰연구를 수행하였으며, 3개월 추적관찰시점에서 60명 환자의 맥박지속시간 평균 조율포획역치(pacing capture threshold)가 0.24ms에서 2.0V 이내로 유의하게 낮아지는 것을 확인하였고 효과성 결과지표를 충족하였다(평균조율역치: 0.51(±0.22)V, no threshold: ≥2V). 또한, 평균 R파 진폭은 16.1(±5.2)mV이며, 평균 전극도자 임피던스는 650.7(±130)ohms이었고 매개변수를 사용한 배터리 평균수명추정치는 12.6년(8.6년±12.6년)이었다.
- Reynolds(2016)⁷⁾ 연구에 따르면, 6개월 이식 후 추적 관찰시점에서 725명 환자의 평균 조율포획역치(pacing capture threshold)는 0.24ms에서 ≤2.0V 이내이고 조율포획역치(pacing capture threshold)는 1.5V이내로 안정성을 유지하는 효과성을 만족하였다(98.3%, 95% CI, 96.1-99.5; P<0.001). 또한, Micra™를 이식한 환자는 기존 경정맥 유도형 심박조율기를 이식한 2,667명의 환자대조군과 비교한 결과도 더 안정적이었다.

안전성

1) Nanostim™

- Nanostim™ 기기 자체와 관련된 심각한 이상반응은 12개월 추적관찰기간 동안에 1건이 보고가 되었으며, 환자는 이식된 우측심실의 천공과 급성심낭삼출로 사망하였다¹⁹⁾.
- 2개의 전향적, 비무작위, 단일군, 다기관 연구에서 8건의 천공 및 심낭삼출이 보고되었으며, 이 건으로 2명이 사망하였다. 이로 인해, 2015년 1월에는 일시적으로 연구가 중단되었으며, 이들 2개 연구에 등록된 환자에서는 장치 탈락, 폐색전증, 우심실의 심박동 조절 실패와 대퇴혈종 등이 관찰되었다. 또한, LEADLESS II trial를 수행중에 6개월 추적관찰시점에서 중대한 이상반응이 연구대상자의 6.7%, 심장천공은 1.3% 등으로 보고되었다¹⁶⁾.



2) Micra™

- Micra™ Transcatheter Pacing Study 연구에서는 추적관찰 3개월 시점과 6개월 시점에서 725명의 환자 중의 140명의 환자안전 결과를 보고하였는데, 3개월 시점에서는 예상하지 못한 심각한 이상반응 보고는 없었으며 총 환자의 18.6%에서 이상반응 보고가 있었다. 또한, 총 30개의 이상반응 보고 중에서 울동 이상(30%), 이식부위 이상(23.3%), 서혜부 천자부위 이상(36.7%) 및 기타 다른 이상반응(10%; 배뇨장애, 관절염, 요통)이었다. 이러한 부작용은 이식시술 후 처음 17일 동안에 발생을 하였으며, 환자 중 2명은 입원기간을 연장한 사례가 있었다.
- Reynolds(2016) 연구에서 추적관찰 6개월시점의 안전성 결과로서 이식성공률을 제시하였는데 725명 중에 719명(99.2%)이 이식에 성공하였으며, 안전성 결과지표의 96.0%(95% CI: 93.9%-97.3%)를 달성하였다. 이 연구에서는 25명의 환자에게서 28건의 주요 합병증이 제시되었는데, 색전증(2건), 서혜부 천자부위 이상(5건), 외상성 심장손상(11건), 조율 문제(2건), 기타 다른 이상반응 5건(급성심근경색 1건, 심부전 1건, 박동기중후군 1건, 실신 유사증상 1건, 실신 1건)등이 있었다. 기존의 시술방법인 경정맥 시스템과 비교할 때, 6개월 시점의 합병증 발생으로 인한 입원(중재군 vs 대조군; 2.3% vs. 3.9%)과 시스템 재조정(중재군 vs 대조군; 0.4% vs. 3.5%)에서 유의한 차이를 보였으며 각각 상대위험감소율이 54%와 87%이었다. 또한, 기기고정 관련 이상반응 발생률도 기존 치료군(42건, 1.57%)이 Micra™ 연구대상자(0건)보다 유의하게 높았다(p=0.011)⁷⁾.
- 미국의 FDA Executive Summary Memorandum(2016) 보고서에서는, 기존 경정맥 유도형 심박동기와 무전극 유도 심박동기 간의 안전성을 <표 4>와 같이 비교하였는데, 무전극유도 심박동기에는 Nanostim™과 Micra™ 기기 모두를 포함하여 합병증을 제시하였다²⁰⁾. 무전극유도 심박동기에서는 포켓 관련 합병증은 없었으나, 시술 시 색전술 혹은 장치이동과 시술부위인 대퇴부 혈관합병증이 보고되었다.

표 4. 기존의 경정맥 유도형 심박동기와 무전극유도 심박동기의 합병증 발생률 비교

합병증 구분	경정맥 유도형 심박동기 ^{[3][2][1][22]}	무전극유도 심박동기 ^{[7][17]}
모든 외상 합병증		
RV 천공	0.2-0.8%	1.6%
심장압전이 있는 RV 천공	0.07-0.4%	1.0%
기흉, 혈흉	0.7-2.2%	0.2%
포켓 합병증		
모든 혈종, 감염, 출혈, 불편함, 피부 미란 등 포함	4.75%	해당사항 없음
침습적 교정 혹은 재수술	0.66-1.0%	
리드 관련 합병증		
전극 꺾임, 탈락, 절연, 감염, 포켓 자극 등 기타 사항	1.6%-3.8%	0-1.1% (탈락)
시술동안 색전술 혹은 장치 이동	해당사항 없음	0-0.4%
재시술 및 박동기 제거가 필요한 감염	0.5-0.73%	0%
대퇴 혈관부위 합병증(requiring intervention)		
동정맥루(AV fistula) 혹은 동맥류	해당사항 없음	0.6-0.7%
심한 출혈		0.4%

(출처: FDA Executive Summary Memorandum(2016))

효용성

- Tjong(2015)의 연구에서는 시술 전과 이식 후 3개월 시점에서 SF-36지표를 활용하여 삶의 질을 평가하였는데, 58명의 연구대상자에서 회복, 활동 수준, 미적인 외관 만족도를 포함하는 3가지 항목을 평가하였다. 평가 결과로는 매우 만족 혹은 만족군이 회복측면에서 84.7%, 활동 수준측면에서 96.6%, 미적 외관만족도측면에서 69.5%로 나타났다. 그러나, 전통적인 치료법인 경정맥 유도형 심박동기 삽입술을 시행한 대조군과 비교하여 평가하지는 않았다²³⁾.

국내외 의료기술평가 결과

해외 6개의 의료기술평가기관에서 무전극유도 심박동기(Leadless pacemaker)에 대한 수평탐색보고서를 발간하였으며(표 5), 각 기관별 보고서 내용들을 살펴보면 다음과 같다.

표 5. 신개발 의료기술인 '무전극유도 심박동기(Leadless pacemaker)' 관련 국외 수평탐색 보고서

No	기관명	연도	의료기술	보고서 제목
1	NIHR	2014. 3.	Micra™	Micra™ Transcatheter Pacing System for atrial fibrillation and bradycardia
			Nanostim™	Nanostim Leadless Pacemaker for atrial fibrillation and bradycardia
2	AGENAS	2014. 12.	Micra™, Nanostim™	Transcatheter implantable miniaturised leadless pacemakers
3	CADTH	2015. 3.	Micra™, Nanostim™	Leadless Pacemakers for the Treatment of Cardiac Arrhythmias
4	HealthPACT	2015. 7.	Micra™, Nanostim™	Leadless Pacemaker
5	AETS	2015. 11.	Micra™	Miniature leadless pacemaker
6	AHRQ	2015. 12.	Nanostim™	Leadless Pacemaker (Nanostim) for Treatment of Bradycardia

(출처: EuroScan(<https://www.euroscan.org/>), AHRQ(www.ahrq.gov/))

- NIHR: National Institute for Health Research
- AGENAS: Agenzia Nazionale per i servizi sanitari Regionali
- CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- HealthPACT: Health Policy Advisory Committee on Technology
- AETS: Agencia de Evaluation de Tecnologias Sanitarias
- AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality

- NIHR(2014)의 수평탐색보고서에서는 심장부정맥은 일반적으로 생명을 위협하지 않을 수도 있지만, 지속될 경우에는 심방박동기 삽입술을 통한 치료가 필요하다고 하였다. 전통적인 전극 기반의 인공심장박동기는 일반적으로 안전하고 효과적인 것으로 간주되었지만, 감염, 탈락, 전극 꺾임이나 천공 등의 합병증을 일으킬 수 있고 오래된 이식 전극을 제거할 경우, 위험도가 높아질 수 있다고 보고하였다. 이 보고서에서는 Nanostim™(2014a)²⁴⁾과 Micra™ TPS(2014b)²⁵⁾의 잠재적인 이득으로 낮은 합병증 발생률과 미관 상에 흉터가 남지 않으며, 짧은 시술절차와 병원 체류시간의 감소, 전극선 및 포켓 합병증 등의 감소이며, 이를 통해 반복적 임상관리에 소요되는 자원절약을 예상하였다. 이로 인해, 임상 및 비용 효과성을 입증하게 될 경우에는 심방세동 또는 증상형 서맥환자에 알맞은 치료 대안이 될 수 있을 것으로 제시하였다.
- AGENAS(2014)의 수평탐색보고서에서는 합병증의 위험성 감소, 시술시간 및 입원기간 감소, 환자와 의료진의 투시조영술(Fluoroscopy) 노출 감소 등의 측면에서 이익이 있을 것으로 보이며, 무엇보다 눈에 띄는 흉터가 없어 환자의 삶의 질이 개선되는 이득이 있을 것으로 예상하였다. 또한, 전극선(Lead) 관리와 흉부포켓 합병증으로 인한 재시술은 감소하여 전반적인 질병부담도 감소할 것으로 기대하였다. 그러나, 시술을 위한 구조적인 시스템 상의 변화는 없지만 시술 비용은 증가할 것으로 예상하였으며 의료진의 트레이닝이 필요할 것으로 보였다. 이 보고서에는 시술의 효능 및 비교효과 연구결과가 부족한 단계이고 부가적으로 안전성 정보를 평가할 필요가 있다고 제시하였다.²⁶⁾

- CADTH(2015)에서는 기존 심장박동기보다는 비용 증가가 예상되지만, 짧은 시술시간으로 의료자원을 적게 사용하게 되어 추가 비용 지출을 감소시킬 수 있을 것으로 판단하였다. 또한, 시술절차와 방법에 있어 기존 시술절차와의 차이가 크지 않을 수 있으나, 임상 장치와 주입 방법의 숙련도를 높이기 위한 교육이 필요할 수 있다고 보고하였다. 이 의료기기와 관련하여 배터리 소모와 장치의 오작동 및 감염 등이 있을 경우에는 의료기기의 제거에 대한 임상적 정보가 충분하지 않다고 제시하였다.^{16),27)}
- HealthPACT(2015)에서는 기존 심장박동기에 비해 추가 문제가 발견되지 않았으나, 기존 기술보다 비용이 높을 것으로 추정되며, 특히 시술 시행의 초기 단계에서 이식하기 위해 적절한 교육과 의료전문가의 술기 부족이 있을 수 있다고 예상하였다.²⁸⁾
- AETS(2015)에서는 피하포켓 부작용이 없고 시술의 부작용을 줄일 수 있을 것으로 예상하였으며, 향후 스페인 내의 기술확산이 이루어지고 도입이 될 가능성이 높을 것으로 예상하였다. 단, Micra™ TPS의 경우, 단일 챔버 심실조율로 사용하기 때문에 듀얼 챔버 조율이 필요한 환자는 여전히 기존의 영구형 심장박동기 삽입 방법이 필요할 수도 있다고 언급하였다.²⁹⁾
- AHRQ(2015)에서는 Nanostim™에 대한 잠재적 영향력 분석을 수행하였다. 임상시험단계에서 아직 기술이 완전히 확립되지 않았고 임상시험에 참여하는 병원은 임상시험용 장치에 약 \$ 9,000정도 지불하는 것으로 보고되었으며 환자의 입원기간은 1.1일이었다. 의료전문가들은 인공심장박동기의 전극의 사용을 제거하는 것이 주요한 미충족 의료요구측면에서는 중등도 수준에서 충족하는 것으로 간주하였으며, 대부분의 전문가들은 환자에게 수용가능성과 확산도가 더 높을 것으로 예상하였다. 또한, 기존 심장박동기 이식을 수행하는 의료진이 수행하여 의료 인프라의 변화는 없을 것으로 예상하였으며, 의료체계 상의 변화와 영향이 크지는 않을 것으로 보고하였다.³⁰⁾

5. 국내·외 비용 관련 정보

캐나다에서는 Nanostim™ 이식비용을 기존 심박동기 이식 비용보다 3배 이상인 \$10,000정도로 추정하였다.⁵⁾³¹⁾ 유럽의 이탈리아에서는 St. Jude Medical에서 개발한 Nanostim™ 삽입술의 의료비용을 € 11,500이며, 재시술 시의 의료비용을 € 6,000정도로 보고하였다.²⁶⁾²⁸⁾

6. 현재 진행 중인 임상연구

미국의 임상시험등록사이트(clinicaltrials.gov)³²⁾에서 검색어 'Pacemaker AND (Leadless OR Nanostim OR Micra)'로 상세검색을 진행한 결과, 등록된 임상시험은 총 8건이었으나, 해당의료기술과 관계없는 2건(예: Evaluating the Electro Magnetic Interference of Using Tablet and Smart Phone(NCT02758210), Leadless Electrocardiogram (ECG) Evaluation Study)을 제외하고 총 6건이 확인되었다(2016.06.20)(표 6).

모든 임상시험은 St. Jude Medical과 Medtronic으로부터 임상시험을 위한 연구비가 지원되었으며, 국내 임상연구가 진행단계이거나 게재된 문헌은 없었다(2016. 6. 20. 기준).

유사 의료기술에 대한 임상연구인 'Wireless Stimulation Endocardially for Cardiac Resynchronization Therapy(NCT01294527)' Wireless cardiac stimulator implant to pace the left ventricle for CRT를 수행하였으나, 대상환자군이 심부전, 심실기능부전, 심근병증 등으로 연구진행이 중단되어 검색에서 제외하였다.

표 6. 무전극유도 심박동기(Leadless pacemaker) 관련 임상시험 목록

No	NCT Number	임상시험명	대상 환자	임상시험방법	임상 단계	피험자수	연구 디자인	결과 지표	연구시작/ 완료시점 (MM-YY)
1	NCT 02004873	Micra Transcatheter Pacing Study	Class I or II Indication for Implantation of a Single Chamber Ventricular Pacemaker According to ACC/AHA/HRS 2001 Guidelines and Any National Guidelines	Interventional Single Group; Micra Pacemaker Implant Sponsor: Medtronic	Phase 3	780	· Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study · Intervention Model: Single Group Assignment, · Primary Purpose: Treatment; · Masking: Open Label	· Major Complications: · Pacing Capture Threshold Success; · Micra Ventricular Capture Management (VCMT) · Rate Response	Nov-13/ Sep-16
2	NCT 02488681	Micra Transcatheter Pacing System Continued Access Study Protocol	Bradycardia	Interventional Micra Pacemaker Implant Sponsor: Medtronic	Phase 3	900	· Intervention Model: Single Group Assignment, · Primary Purpose: Treatment · Masking: Open Label	· Adverse Events	June-15/ Nov-16 Jan-17
3	NCT 02536118	Micra Trans catheter Pacing System Post-Approval Registry	Bradycardia	Observational (Micra Registry) Micra Transcatheter Pacing System Sponsor: Medtronic	-	1,440	· Observational Model: Cohort, · Time Perspective: Prospective	· Acute complication rate: Long-term complication free survival: Pacing impedance (ohms) and pacing threshold (volts) · Complications stratified by implant type · Estimate Micra System revision rate · Estimate System Longevity	July-15/ Aug-23
4	NCT 01700244	Evaluation of a New Cardiac Pacemaker	Atrial Fibrillation With 2 or 3° AV or Bifascicular Bundle Branch (BBB) Block Normal Sinus Rhythm With 2 or 3° AV or BBB Block Sinus Bradycardia With Infrequent Pauses or Unexplained Syncope With EP Findings	Interventional	-	36	· Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study · Intervention Model: Single Group Assignment · Primary Purpose: Treatment · Masking: Open Label	· Complication rate, where a complication is defined as a serious adverse device effect (SADE)	July-13/ Aug-13
5	NCT 02030418	The LEADLESS Pacemaker IDE Study (Leadless II)	Bradycardia	Interventional Leadless Pacemaker St. Jude Medical	NR	667	· Endpoint Classification: Safety/ Efficacy Study, · Intervention Model: Single Group Assignment, · Primary Purpose: Treatment · Masking: Open Label	· Complication-Free Rate Pacing thresholds and R-wave amplitudes within the therapeutic rangelappropriate and proportional rate response during graded exercise testing	Feb-14/ June-15 (Primary completion)
6	NCT 02051972	The LEADLESS Observational Study	Indications for VVI(R) Pacemaker	Observational Implanted with a Nanostim leadless pacemaker system St. Jude Medical	NR	1,000	· Observational Model: Cohort · Time Perspective: Prospective	· Complication free-rate	Dec-13/ June-17 Mar-22

7. 전문가 자문을 통한 잠재적 영향력

한국보건 의료연구원 의료기술평가 전문가풀 800여명 중 무작위로 선정된 해당 진료분야에서 전문가 5인의 의견을 알려 드립니다.

전문가들은 무전극유도 심박동기(Leadless pacemaker) 기술과 관련하여 현 의료시스템 상의 변화가 요구되지는 않으며 임상에서 의료행위로 수행할 경우, 특별히 제약을 받을 만한 사항이 없어 국내 의료시장에서 수용 가능한 의료기기로 예상하였다.

미충족 의료수요적 측면에서 기존의 영구형 인공심장박동기의 삽입술을 받을 수 없는 환자에게는 반드시 필요한 의료기기로 국내 의료시장 도입이 필수적이며 임상적으로 긍정적인 측면이 많은 의료기술로 예상하였다.

실제 임상현장에서는 혈관자체에 문제가 있거나 유방암 방사선치료로 인한 피부과적 문제로 기존 인공심박동기 삽입술을 받지 못하는 환자가 있고 이러한 환자들을 치료할 다른 대안이 없는 상황에서 미충족 의료수요를 해결할 수 있을 것으로 예측하였다. 또한 인구고령화로 이러한 기술의 대상 환자수는 증가할 여지가 있다고 판단하였다.

무전극유도 심박동기 삽입술은 기술의 간편화, 입원기간의 감소, 감염가능성의 감소 등으로 인해 전반적인 의료자원의 소비가 줄어들 것으로 예상은 되나, 사회경제적인 측면에서 사회적 질병부담과 잠재적인 영향력은 크지 않을 것으로 예측하였다.

의료비용의 변화 측면에서 살펴보면, 기존 심장박동기보다는 의료기기의 혁신성을 인정받아 무전극유도 심박동기의 삽입하는 비용이 높아질 것으로 예상은 되나, 의료진의 기술비용과 의료기관 내에서의 의료서비스 비용은 기존 기술과 동일한 수준에서 책정될 것으로 예상하였다.

또한, 국내 의료시장 내에서 의료비용 책정 결과에 따라 임상전문가와 환자가 무전극유도 심박동기 삽입술에 대한 치료방법 상의 선택에 잠재적인 영향을 받을 수는 있겠지만, 다른 기술에 비해 동 의료기기의 삽입술은 임상적 적용 대상환자가 명확하여 기술 자체를 확대 적용하거나 무절제한 의료공급이 불필요하게 제공되지는 않을 것으로 예상하였다.

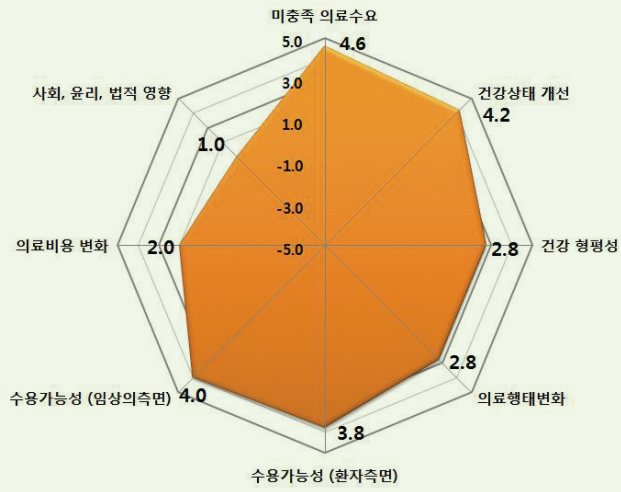
인공심장박동기 삽입술을 수행하는 임상전문가들은 기존 의료기기를 대체하여 수용 가능성이 높으며, 현 치료패턴 상의 변화를 가져오지는 않을 것으로 보았다.

또한, 개발된 무전극유도 심박동기인 Nanostim™과 Micra™는 단일 전극유도(Single lead)로 개발되어 있어 대상 환자 선정과 적응증에 제한이 있어 향후 이중 전극유도(Dual lead)가 추가 개발되고 충전시스템 상의 개선이 이루어질 경우, 기술의 유용성과 수요는 더 확대될 것으로 예상하였다.

무전극유도 심박동기 삽입술은 기존 인공심박동기에 비해 피부통합성이 유지되어 미용적 측면에서 환자의 만족도가 개선될 것으로 예상되지만, 삽입술 자체로 인한 혈관 합병증 및 혈전 등의 발생 위험성과 무전극유도 심박동기의 오작동, 배터리 소진으로 인한 기기제거 혹은 추가 기술의 경우, 우심실 삽입허용갯수 등에 대한 안전성 관련 이슈는 지속적으로 제기될 여지가 있어 장기적인 추적관찰을 통한 임상연구와 근거수준이 높은 임상적 근거가 축적될 필요가 있다고 의견을 제시하였다.

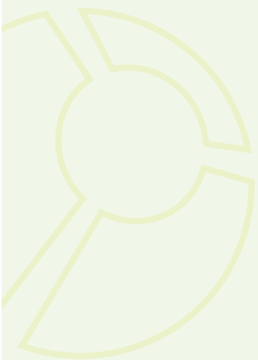
무전극유도 심박동기 삽입술의 합병증을 최소화하기 위해서는 기술을 수행하는 임상전문가의 숙기가 향상되고 숙련도를 높이기 위한 노력이 필요하며, 이를 위한 교육과 훈련과정이 강화되어 기술전문가가 숙련되기까지 환자의 합병증 모니터링이 필요하다는 의견도 있었다.

현재, 유럽권에서는 Nanostim™과 Micra™의 시판 후 연구(Post-market study)가 진행되고 있고 장기 추적 관찰에 대한 안전성 보고가 수집되고 있으므로 임상적 관찰연구의 결과들을 지속적으로 확인할 필요가 있다. 또한, 임상에서의 적용대상 환자 확대를 위해서는 해외에서 연구단계인 무선과 이중 전극유도(Dual lead)의 개발로 부가적인 혁신성을 보완하는 것이 좋을 것으로 사료하였다.



※ 본 그래프는 해당 진료분야 전문가가 무전극유도 심박동기에 대한 긍정적 또는 부정적 잠재적 영향력을 7가지 지표별로 ±1~5점의 강도로 평가한 결과의 평균을 제시한 것임

그림 4. '무전극유도 심박동기(Leadless pacemaker)'의 잠재적 영향력 분석 결과



8. 참고문헌

- 1) Nam, G. B. (2013). Pharmacologic management of cardiac arrhythmias. *Journal of the Korean Medical Association/Taehan Uisa Hyophoe Chi*, 56(5).
- 2) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW; CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J. Med* 1991;324:781-788.
- 3) 대한심장학회 부정맥연구회 웹사이트(http://k-hrs.org/04_ilban/ilban_01.asp)
- 4) 오용석 (2014). 서맥성 부정맥에서 박동기 치료의 적응증, *The Official Journal of Korean Heart Rhythm Society, Main Topic Reviews*.
- 5) CADTH(2015), Leadless Cardiac Pacemakers: Leadless Pacemakers for the Treatment of Cardiac Arrhythmias, *Issues in Emerging Health Technologies*, Issue 134, March 2015.
- 6) 건강보험심사평가원, 질병·행위 통계 (2015). <https://www.hira.or.kr/rd/dissdic/infoSickList.do?pgmid=HIRAA020044020200>
- 7) Reynolds D et al. Micra Transcatheter Pacing Study Group. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *N Engl J Med* 2016;374:533-41.
- 8) SPERZEL, Johannes, et al. State of the art of leadless pacing. *Europace*, 2015, euv096.
- 9) FDA EXECUTIVE SUMMARY MEMORANDUM, General Issues: Leadless Pacemaker Devices, Prepared for the February 18, 2016 meeting of the Circulatory System Devices Advisory Panel Gaithersburg Hilton; Gaithersburg, MD
- 10) OH, Il-Young. Leadless Pacemaker. *Arrhythmia*, 2015, 16.2:98-100.
- 11) HealthPACT (2015), emerging health technology, Technology Brief, Leadless Pacemaker, July 2015.
- 12) Udo EO, Zuihoff NP, van Hemel NM, de Cock CC, Hendriks T, Doevendans PA, Moons KG. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm*. 2012 May;9(5):728-35.
- 13) Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jørgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J* 2014;35:1186-94.
- 14) Daniels JD, Sun S, Zafereo J, Minhajuddin A, Nguyen C, Obel O, Wu R, Joglar JA. Preventing shoulder pain after cardiac rhythm management device implantation: a randomized, controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Jun;34(6):672-8.
- 15) 대한심장학회 웹사이트 (<http://www.circulation.or.kr/general/>)
- 16) Reddy VY. Chronic performance of leadless cardiac pacing: one year follow-up to the LEADLESS trial. In: *Heart Rhythm 2014*: (<http://www.hrsonline.org/Education-Meetings/Scientific-Sessions/Expedited-Sessions#axzz3QdHF5MsC>).
- 17) Reddy VY. et al, Percutaneous Implantation of an Entirely Intracardiac Leadless Pacemaker, *N Engl J Med* 2015; 373:1125-1135. Also available: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1507192>.
- 18) Ritter P et al. Micra Transcatheter Pacing Study Group. Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the Micra Transcatheter Pacing Study. *Eur Heart J*. 2015 Oct 1;36(37):2510-9
- 19) Reynolds D et al. Micra Transcatheter Pacing Study Group. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *N Engl J Med*. 2015 Nov 9.
- 20) FDA EXECUTIVE SUMMARY MEMORANDUM, General Issues: Leadless Pacemaker Devices, Prepared for the February 18, 2016 meeting of the Circulatory System Devices Advisory Panel Gaithersburg Hilton; Gaithersburg, MD
- 21) Healey, JS et al, Cardiovascular Outcomes with Atrial-Based Pacing Compared with Ventricular Pacing. *Circulation* 2006;114:11-17.
- 22) Kirkfeldt, RE, et al, Risk Factors for lead Complications in Cardiac Pacing: A population based cohort Study of 28,860 Danish patients. *Heart Rhythm* 2011;8:1622-1628
- 23) Tjong FVY. et al. Health-related quality of life improvement following transcatheter pacing system implantation. *ESC Congress 365*, London, United Kingdom. 30 August 2015.
- 24) NIHR 2014a - NIHR Horizon Scanning Centre. Nanostim Leadless Pacemaker for atrial fibrillation and bradycardia. March 2014.
- 25) NIHR 2014b - Micra™ Transcatheter Pacing System for atrial fibrillation and bradycardia. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review 2014.
- 26) AGENAS(2014), Horizon Scanning report No.17, Transcatheter implantable miniaturised leadless pacemakers (http://www.agenas.it/images/agenas/hta/Report_HS_definitivo/17/HS_17_EN_FINAL_rev.pdf)
- 27) CADTH(2015), Leadless Pacemakers for the Treatment of Cardiac Arrhythmias, (<https://www.cadth.ca/leadless-pacemakers-treatment-cardiac-arrhythmias>)
- 28) HealthPACT(2015), Health Policy Advisory Committee on Technology Technology Brief, Leadless Pacemaker
- 29) AETS(2015), Macarena Garrido-Esteba, Setefilla Luengo Matos, Maria del Mar Polo de Santos. Miniature Leadless Pacemaker. Rome: Aets, 2015 Nov.
- 30) Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). AHRQ Healthcare Horizon Scanning System-Potential High-Impact Interventions Report. Maryland: AHRQ, 2015. Print. HHS290-2010-00006-C.
- 31) World's smallest pacemaker implanted successfully at Calgary hospital [Internet]. In: CBC news: Canada. Toronto: Canadian Broadcasting Corporation (CBC); 2014 Dec 8 [cited 2015 Mar 5].
- 32) Clinicaltrials.gov web site: (<https://clinicaltrials.gov>)

이 보고서는 국내 외에서 개발되는 유망의료기술에 대한 정보를 객관적으로 제공하기 위한 목적으로 제작되었습니다. 보고서의 내용은 동 의료기술과 관련된 연구문헌과 의료기술평가보고서 등을 참고하였으며 해당 의료분야의 전문가 자문을 통해 도출된 연구 결과물입니다. 한국보건 의료연구원 및 해당 집필 연구진은 특정 개발자 및 회사와 이해관계가 없음을 알려 드립니다.



NECA H-SIGHT
한국보건의료연구원 신개발 유망의료기술 탐색

-
- 발행인: 임태환
 - 발행처: 한국보건의료연구원 신개발 유망의료기술 탐색연구팀
 - 주소: (100-705) 서울특별시 중구 퇴계로 173(충무로 3가) 남산스퀘어 7층
 - TEL: (02) 2174-2700
 - FAX: (02) 747-4918
- <http://www.neca.re.kr/hsight/>