

선천성 복잡 심기형 환자의 외과적 교정술시 동종이식편의 적용에 관한 연구

지현근* · 김영태* · 이정렬* · 김용진* · 노준량* · 서경필*

=Abstract=

Application of Homograft in the Surgical Correction of Complex Congenital Cardiac Malformations

Hyun Keun Chee, M.D.*, Young Tae Kim, M.D.*, Jeong Ryul Lee, M.D.*,
Yong Jin Kim, M.D.*, Joon Ryang Rho, M.D.*, Kyung Phill Suh, M.D.*

We have been used cryopreserved homograft valves for right ventricular outflow tract (RVOT) reconstruction since November 1993. The homograft valves were harvested from the hearts of brain dead patients or hearts of transplant recipients.

There were 12 male and 10 female patients. Their ages ranged from 5 months to 13 years (mean age, 39.2 ± 37.4 months) and the weight ranged from 5 to 48kg (mean weight, 13.7 ± 9.1 kg).

The diagnoses included pulmonary atresia with ventricular septal defect (n=14), tetralogy of Fallot (n=4), truncus arteriosus (n=3), and double outlet right ventricle with pulmonic stenosis (n=1). Monocuspid homograft patches were used for RVOT widening or REV (reparation l'étage ventriculaire) operations in 4 patients. We also used homograft as valved conduits for RVOT reconstruction in 17 patients and left ventricular outflow tract reconstruction in anatomically corrected transposition in 1 patient. Among them size-reducing technique (converting a tricuspid valved conduit into a bicuspid valved conduit) were applied to six patients for the correction of size mismatching.

The mean follow-up period was 10.6 ± 5.4 months. There was one operative death (4.5%) due to bleeding and one reoperation for removal of vegetation on the homograft leaflet. Postoperative echocardiography documented no significant homograft insufficiency and RVOT obstructions.

In short-term, the homograft valves provide excellent hemodynamic characteristics, even though further studies are necessary to evaluate the long-term results.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1995; 28: 1038-44)

- Key words:** 1. Heart valve, transplantation (homograft, allograft)
2. Cryopreservation
3. Surgery method
4. Ventricular outflow tract obstruction, right

* 서울대학교병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실, 서울대학교 심장연구소

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Seoul National University Hospital
Seoul National University College of Medicine
Seoul National University, Heart Institute

** 본 논문은 1995년도 서울대학교병원 지정진료연구비 지원에 의한 결과임.

본 논문은 1995년도 제27차 대한흉부외과 추계학술대회에서 구연되었음.

논문접수일: 95년 8월 23일 심사통과일: 95년 10월 23일

통신저자: 지현근, (-) 서울시 종로구 연건동 28번지 서울대학교병원 흉부외과, Tel. (02) 760-2348, Fax. (02) 764-3664

서 론

1962년 Ross¹⁾ 등에 의해 동종이식편에 의한 대동맥 판막 치환 수술이 처음 성공한 이래 심실중격결손을 동반한 폐동맥 폐쇄나 총동맥간(truncus arteriosus) 등의 복잡 심기형에서도 동종이식편을 적용하여 외과적 교정이 이루어졌다. 이후 동종이식편의 처리 및 저장방법 등에 의한 문제로 동종이식편에 대한 임상 적용은 잠시 주춤했으나 1975년 O'Brien에 의해 초저온 냉동보존법이 개발되고²⁾, 초기에 동종이식이 적용되었던 환자들의 장기 임상결과가 만족스럽게 보고됨에 따라^{3, 4)}, 동종이식에 대한 연구 및 임상 이용은 다시 활기를 띠기 시작하였으며, 현재는 선천성 복잡 심장기형에서 판막도관(valved conduit) 이식이 필요한 경우 동종이식편을 이용한 수술 치료가 술후 장단기 성적 및 예후에 있어 가장 좋은 방법으로 알려져 있다⁴⁾.

현재 구미 선진국에서는 거의 모든 병원에서 시술이 시행되고 있으나, 국내에서는 일부 몇례에서 시행되었다는 보고가 있으며⁵⁾ 동물실험 단계일 뿐이다⁶⁾. 그러나 최근들어 뇌사자의 장기 제공 및 장기 이식이 점차 활기를 띠에 따라 서울대학교병원에서는 1993년 11월부터 동종이식편의 임상적용이 가능하게 되었다. 저자들은 1995년 6월까지 초저온 냉동보존법으로 처리된 동종이식편에 의한 수술을 받은 환자 25명중 복잡 선천성 심질환으로 우심실 유출로 재건술을 시행 받은 22명의 환자에 대한 단기 임상 성적을 발표하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대혈관 및 판막의 획득 및 보관^{7, 8)}

본원에서 사용된 심장은 뇌사자또는 심장이식 피이식자에게서 적출된 심장이었다. 술전 기본 검사로서 혈액형 및 매독, B형간염, 후천성 면역 결핍증, 결핵, 폐렴증 등의 감염력을 검사하였으며 악성종양의 병력이 없음을 확인하였다.

동종이식 판막으로 사용하기에 적합하다고 판단된 심장은 대동맥과 폐동맥을 포함하여 체외로 적출되었다. 적출된 심장은 4℃ 생리식염수로 심장내의 혈액을 모두 제거하였으며 이 심장은 4℃의 Hank's 용액이나 4℃ 생리식염수에 담겨져서 박리가 이루어졌다. 대동맥의 경우 승모판 및 좌심실벽을 포함하여 대동맥판막의 1cm 하방까지 박리하였고 판상동맥의 경우는 그 입구 3mm 원위부에서 절찰하였다. 대동맥궁은 심장이식 수술시 적출된 심장이 아닌 경우 그 분지를 역시 3mm정도 남기고 절제하여 판막도관으로 이용할 수 있도록 하였다. 폐동맥 역시 판막의

하방 1cm 까지 우심실벽을 포함하여 박리하였다.

이렇게 준비된 판막은 다시 4℃ Hank's 용액이나 생리식염수로 세척하였으며 동시에 판막의 선천성 결함이나 박리 과정중의 손상 여부를 관찰하였다. 소아심장의 경우는 Hegar 확장기(dilator)를, 성인심장의 경우는 판막 크기 측정기(valve sizer)를 이용하여 판막의 내경을 측정하였다. 조직의 일부 및 세척액의 일부는 세균 및 진균배양검사를 위해 검사실로 보냈으며 판막은 다시 4℃의 RPMI 1640 조직배양액에 24시간 동안 보관되었는데 이 배양액에는 배양액 1cc당 Amphotericin B 25 μg, Penicillin 50 μg, Streptomycin 10μg을 첨가하여 멸균과정을 거치도록 하였다. 시간 관계상 RPMI 배양액이 준비 되지 못한 소수에서는 생리식염수에 상기 항생제를 첨가하여 24시간 보관하였다.

이렇게 준비된 판막은 RPMI 배양액에 우태혈청(fetal calf serum)이 10%, 그리고 초저온 냉동보존시 조직의 손상을 막기위해 cryoprotector인 DMSO(dimethyl sulfoxide)가 10% 포함된 용액에 담겨져 멸균 처리된 50cc 용량의 플라스틱 용기(Falcon tube)에 이중으로 포장된 후 겉에 필요한 내용을 기록하여 냉동 보관을 위해 병리과로 옮겨졌다. 병리과에서는 이송된 동종이식판막을 -40℃까지는 분당 1 도씩 냉각시킨 후 최종적으로 -196℃의 액화 질소 냉동기에 보관하였다^{7, 8)}.

1993년 11월부터 1995년 4월까지 위와 같은 방법을 이용하여 초저온 냉동보존 처리한 심장은 모두 24건이었으며 이중 뇌사자의 심장이 12건 그리고 심장이식에서 나온 심장이 12건이었으며 동종이식편으로는 모두 48편이었다.

2. 해동 및 이식 준비

수술장에서 필요한 판막의 크기가 결정되면 냉동 보관된 동종이식편은 용기채로 40~42℃의 식염수에 담겨져 3~4분간의 해동 과정을 두번 거친다. 완전한 해동이 되면 동종이식편은 그 안의 배양액과 함께 소독된 용기에 옮기고, 이 용기에 미리 준비된 10% 우태혈청이 포함된 RPMI 배양액을 조금씩 첨가하여 DMSO의 농도가 7.5%, 5%, 2.5%로 각각 희석되도록 각 농도당 1분씩 흔들여 주었다. 최종적으로 RPMI배양액에 우태혈청만이 포함된 용액에 동종이식편을 이동, 이식 준비를 완료하였다. 한편 동종이식편에서 조직의 일부를 떼어 세균배양검사를 다시 한번 의뢰하였다⁷⁾.

3. 환자 및 수술 방법

1993년 11월부터 1995년 7월까지 25명의 환자에게 동종

Table 1. Patient profiles and clinical results

No	Age(Mo)	Sex	Operation date	Diagnosis ^{a)}	Previous Operation ^{b)}	Homograft valve ^{c)}	Operation	Complication ^{d)}
1	82	F	93-11-18	TA	Rastelli op	pulmonic	RV-PA valved conduit	brain damage
2	54	M	94-01-11	TOF	total correction*	aortic	RV-PA valved conduit	
3	24	M	94-03-31	PA, VSA	RV-PA conduit	aortic	Rastelli op.	
4	7	M	94-04-16	PA, VSD		pulmonic*	REV op.	PI
5	14	F	94-04-19	TOF	RMBT	pulmonic*	RVOT patch widening	
6	5	M	94-05-14	TA		aortic	Rastelli op.	PI
7	25	M	94-06-17	PA, VSD		pulmonic*	REA op.	PI
8	48	M	94-06-24	TOF		aortic	Rastelli op.	
9	52	M	94-08-16	PA, VSD [†]	LMBT	pulmonic	Rastelli op.	PI
10	5	F	94-11-08	TA	pulmonic	Rastelli op.		
11	14	F	94-11-10	PA, VSD [†]		aortic	RV-PA valved conduit [†]	PI
12	21	M	94-12-27	PA, VSD		aortic**	RV-PA valved conduit [†]	brain damage
13	24	F	95-01-09	PA, VSD [†]		pulmonic**	Rastelli op.	PI
14	22	M	95-01-23	PA, VSD ^{†@}	LMBT	pulmonic**	Rastelli op.	PI
15	156	F	95-01-27	TOF	LMBT, Rastelli op	aortic	RV-PA valved conduit	
16	84	F	95-02-08	PA, VSD		pulmonic	RV-PA valved conduit	
17	36	M	95-02-28	DORV, PS		pulmonic*	REV op.	PI, vegetation
18	10	F	95-03-07	PA, VSD [†]		pulmonic**	Rastelli op.	expired
19	37	F	95-03-10	PA, VSD [†]	RV-PA conduit	pulmonic**	Rastelli op.	
20	102	M	95-04-04	PA, VSD	LMBT, Rastelli op	aortic	RV-PA valved conduit	
21	21	F	95-05-02	PA, VSD	LMBT	aortic**	Rastelli op.	
22	18	M	95-05-15	PA, VSD	RMBT	aortic**	Rastelli op.	PI

- a) TA=Truncus arteriosus; TOF=Tetralogy of Fallot; PA,VSD= Pulmonary atresia with ventricular septal defect († : major aortopulmonary collateral arteries, @ : atrioventricular discordance); DORV,PS=Double outlet right ventricle with pulmonic stenosis
 b) RV-PA conduit: Right ventricle-Pulmonary artery nonvalved vascular graft interposition RMBT/LMBT: right/left modified Blalock-Taussig shunt
 c) *: monocuspid homograft patch, **: bicuspidalized homograft
 d) RV-PA valved conduit: RV-PA homograft interposition, VSD closed previously RV-PA valved conduit #: RV-PA homograft interposition, VSD not closed
 e) PI: mild pulmonic insufficiency, vegetation: infected vegetation on the leaflet of monocuspid homograft

이식편을 이용한 수술이 시행되었으며 이중 소아의 복잡 선천성 심질환에서 우심실 유출로의 재건술에 동종이식편이 이용된 경우는 22예였으며 이중 남자는 12명 (54.5%), 여자는 10명 (45.5%)이었다. 환자의 나이는 5개월부터 13세까지로 평균 연령은 39.2 ± 37.4개월이었으며 체중은 5kg부터 48kg까지로 평균은 13.7 ± 9.1kg이었다. 환자의 진단은 심실중격결손을 동반한 폐동맥폐쇄가 14예로 가장 많았으며 이중 6예에서는 주요 대동맥-폐동맥 측부혈관이 동반되어 있었으며 1예는 교정 대혈관전위증이 동반되어 있었다. 그 외 활로 4증이 4예, 총동맥간 3예였으며 폐동맥 협착을 동반한 양대 혈관 우심실 기시증이 1예였다. 술전에 변형 Blalock-Taussig 단락술을 시행받은 환자는 모두 8명이었으며 Blalock-Taussig 단락술을 받은 2명을 포함하여 3명의 환자는 Rastelli 수술을 받았었다. 또한 우심실과 폐동맥간의 도관(8mm GoreTex® vascular graft)을 연결한 환자가 2명 있었으며 활로 4증의 완전교정술후 폐

동맥 협착과 폐동맥 폐쇄부전으로 수술한 경우가 각각 1명씩 있었다(Table 1).

수술은 모두 체외순환과 중등도의 저체온 하에서 실시하였으며 4예를 제외한 18예에서 대동맥을 차단하였다. 부분 폐정맥환류이상이 있었던 1예를 포함하여 2예에서 수술중 완전 순환 정지를 하였다. 평균 체외순환 시간은 162.1 ± 38.7분이었으며 평균 대동맥 차단 시간은 51.1 ± 33.7분이었다. 수술은 동종이식편을 판막도관으로 이용한 경우가 18예였으며 동종이식편을 포편(patch)으로 이용한 경우가 4예였다. 판막도관으로 사용한 18예 중에는 동종이식판막을 그대로 사용한 경우가 12예였다. 또한 동종이식판막의 크기가 너무 커서 직접 환자에게 적용하기 힘들다고 판단된 6예에서는 동종이식편을 종으로 절개한 후 하나의 판엽을 제거하고 다시 두 commissure를 6-0 prolene®을 이용한 단순봉합하여 두개의 판엽만으로 이루어진 이판엽도관(bicuspid valved conduit)을 만드는 size-reducing 기법을

사용하였다^{8,9)}. 이 방법을 사용한 경우는 모두 수술장에서 생리식염수를 이용하여 판막의 폐쇄부전이 없음을 확인하였다. 이렇게 준비된 동종이식편을 이용하여 판막도관으로서의 동종이식편을 우심실과 폐동맥 사이에 삽입하는 수술을 하였으며 교정 대혈관 전위가 동반된 1예에서는 폐심실(pulmonic ventricle, morphologic left ventricle)과 폐동맥 사이에 삽입하였다. 대부분의 경우 우심실과 동종이식편막사이의 완전한 연결을 위해서 자가 심낭막(autologous pericardium)이나 GoreTex[®] patch를 이용하였으며 대동맥 동종이식편에 붙은 승모판을 이용한 경우가 1예있었다. 동반된 심실중격결손은 Dacron[®] 포편으로 봉합하였으나 수술전 우심실 압력이 높은 2예에서는 심실중격결손을 폐쇄하지 않았다. 한편 주요 대동맥-폐동맥 측부혈관이 동반된 폐동맥 폐쇄 환자의 경우는 체외순환 전에 주요 측부혈관을 먼저 결찰하고 인공심폐기하에서 주요 측부혈관의 단일화술식(unifocalization)을 먼저 시행하였다. 한편 동종이식편을 포편으로 이용한 나머지 4예는 동종이식편중 한개의 판막엽만을 이용하여 단엽포편(monocuspid patch)으로서 이것을 우심실 유출로 확장이나 REV(reparation l'étage ventriculaire) 수술에 이용한 경우이다. 수술시 환자와 동종이식편의 혈액형은 고려하지 않았다.

수술후 4주째 그리고 1년째 심초음파 검사를 하여 동종이식편의 기능을 검사하였다. 심초음파검사에서는 우심실 유출로의 협착여부 및 석회화를 보았으며 판막의 폐쇄부전의 정도를 검사하였다.

4. 환자 추적 및 통계 처리

수술후 생존환자들은 본원 소아흉부외과 및 소아과 외래를 통하여 추적하였으며 추적 종료시점은 1995년 7월로 하였으며 통계처리는 IBM PC로 한글 엑셀 5.0 프로그램 및 PC-SAS 6.04 프로그램을 이용하였으며 표시는 평균 ± 표준편차로 하였다.

결 과

수술 사망은 1예로서 4.5%였으며 만기 사망은 없었다. 수술 사망한 환자는 10개월된 여아로 폐동맥 폐쇄와 심실중격결손 그리고 주요 대동맥-폐동맥 측부혈관 등의 심기형이 있었으며 간문맥 혈전으로 인한 혈소판 결핍이 있었다. 수술은 주요 대동맥-폐동맥 측부혈관을 단일화(unifocalization)하고 심실중격결손은 Dacron[®] 포편으로 봉합하였으며 size-reducing 기법으로 크기를 줄인 이판엽도관으로 우심실 유출로를 재건하였다. 환자는 술후 6일째 우

심실과 동종이식편 사이의 봉합 부위의 파열로 인한 출혈로 사망하였는데 파열의 원인은 Staphylococci 감염으로 판명 되었다.

술후 합병증은 모두 3예에서 발생하였다. 2예는 뇌경색과 저산소증에 의한 중추신경계 합병증이었으며 1예는 술후 1개월째 동종이식편에 발생한 감염성 조직증식증(infected vegetation)이었다. 후자의 경우 폐동맥 협착 및 양대혈관 우심실 기시증으로 동종이식편의 단엽포편으로 REV 수술을 하였는데 조직증식증 때문에 동종이식편을 제거하고 GoreTex 포편을 이용하여 재수술하였다. 합병증이 발생한 3예 모두 현재는 회복하는 단계이다.

1995년 8월 현재까지 술후 평균 추적 기간은 10.6 ± 5.4 개월로서 생존한 전환자가 추적 가능하였다. 이들에 대해서 수술후 추적 촬영한 단순 흉부 촬영이나 술후 1개월째 시행한 심초음파 검사상 우심실 유출로의 협착이나 동종이식편의 석회화는 관찰되지 않았다. 대개의 경우 판막의 폐쇄부전은 없었으며 9예(44%)에서 경도의 판막 폐쇄부전이 있었으나 중등도 이상의 의미 있는 판막이상은 관찰되지 않았다.(Table 1).

고 찰

동종이식의 역사는 1962년 영국의 Ross 등이 대동맥판막을 냉동건조법에 의해 처리한 후 대동맥판막 치환 수술에 사용한 것이 첫예이다¹⁾. 비슷한 시기에 뉴질랜드의 Barratt-Boyes 등이 독립적으로 동종이식에 성공하였으며 1966년에는 폐동맥판막의 자가이식에 성공하였다. 이후 동종이식편의 보존에 대한 여러가지 방법이 사용되다가 1975년 오스트레일리아의 O'Brien 등에 의해 초저온 냉동 보존법(cryopreservation)이 개발 사용된 이후 현재는 대부분의 동종이식편이 이 방법에 의해 보관되고 있다^{2, 10, 11)}.

동종이식을 위한 대혈관 및 판막의 획득은 외국의 경우 주로 부검을 통하여 얻어지는 것이 통례이나 부검이 흔치 않은 국내 및 본원의 경우 저자들은 초기에는 장기이식 공여자의 심장에서 동종이식편을 획득하였고, 심장이식이 성공한 이후에는 심장이식 수술의 수여자에서 제거된 심장에서 대혈관 및 판막을 박리 하여 사용하고 있다. 특히 심장이식후 나온 심장에서 판막을 획득하므로써 동종이식편의 획득 범위를 넓힐 수 있었으며 이것은 전통적으로 부검이 흔하지 않은 곳에서 동종이식편의 사용을 활성화할 수 있는 계기가 되었다고 볼 수 있다. 실제로 본원 흉부외과에서는 1993년 11월부터 1995년 6월까지 총 24개의 심장에서 동종이식편 44편을 획득할 수 있었는데 이중 50%

인 12개가 심장이식 피이식자의 심장이었다. 현재 본원에서 사용되거나 보관중인 동종이식편은 모두 60세 미만의 결핵, 매독, 간염, 후천성 면역결핍증, 심내막염, 패혈증 등의 감염력이 없는 사망후 24시간이내의(실제로 모든 환자들이 뇌사자이거나 심장 피이식자였음) 환자였다. 특히 뇌사자의 심장은 뇌사후 다량의 강심제를 사용하여 심장이식수술에 사용이 어렵거나 심장 피이식자가 마땅치 않은 경우였다.

본 논문의 22예를 포함하여 본원에서 1995년 6월까지 동종이식편을 사용하여 시행한 수술은 모두 25예이다. 이 중에서 한례를 제외하면 모두 소아의 선천성 심질환에 사용한 것이고 성인에서 사용한 예는 대동맥판 폐쇄부전증으로 기계판막으로 대동맥판막 치환 수술을 받았던 환자로 결국 Behçet 씨 병으로 판명되어 동종이식편을 이용한 대동맥근 치환수술을 받고 회복되었다.

소아의 복잡선천성 심질환에서 사용한 24예는 Norwood 수술등에서 동종이식편을 사용한 두예를 제외하면 모두 우심실 유출로 재건술(right ventricular outflow tract reconstruction)에 사용하였다. 이를 분석하여 보면 동종이식편 자체를 직접 판막도관으로 사용하여 우심실과 폐동맥 사이에 삽입한 것이 12예로서 가장 많았다. 이는 과거부터 보편적으로 사용되어 왔던 방법으로 유아 이상의 소아에서 대개 18mm 정도의 지름을 갖는 동종이식편을 사용하여 우심실 유출로 재건술을 시행한다¹²⁾. 그러나 본원과 같이 심장 피이식자의 심장에서 판막을 획득하는 경우, 대개 심장병이 확장성 심근증이므로 동종이식편의 크기도 커지게 된다. 이러한 경우 소아에 이를 직접 적용하기에는 무리가 있어 본원에서는 내경이 큰 동종이식편의 한 판막엽을 잘라내고 이를 다시 단순 봉합하여 두개의 판막엽만 있는 이판엽도관을 만드는 size-reducing 기법을 사용하여 소아의 우심실 유출로 재건술에 사용하였다^{8, 9)}. 이러한 방법을 사용한 환자는 모두 6명이었는데 이에 대해서는 추후 상세한 수술기법과 그 결과에 대해 보고할 예정이다. 나머지 4례는 동종이식편에서 하나의 판엽만을 떼어 단엽포편으로서 동종이식편을 이용하여 활로 4중 환자의 우심실 유출로 확장술이나 양대혈관 우심실 기시중 환자에서 REV 수술에 이용하였다. 이러한 단엽포편은 하나의 동종이식편에서 적어도 2개 이상 동종이식편을 만들 수 있어서 보다 많은 환자에게 도움을 줄 수 있다는 장점이 있다.

이상과 같은 동종이식편의 사용례를 포함하여 동종이식편의 적응증을 다시 살펴보면 선천성 심질환의 우심실 유출로 재건술 및 좌심실 유출로 재건술, 그리고 임신을 원하는 가임기 여성의 수술, 급성 활동성 세균성 심내막염이

있어 인공판막을 사용하기 어려운 경우, 50세 이하의 환자의 수술, Behçet씨병 등에서 좋은 결과를 기대할 수 있다¹¹⁾. 이러한 동종이식의 장단점을 정리해보면 장점으로는 첫째 혈류 역학적 수행능력이 뛰어나고 둘째 혈전이나 전색증등의 위험이 매우 낮고 용혈의 가능성도 떨어져 쿠마딘 등의 항응고요법까지는 필요가 없고 셋째 판막엽의 석회화가 잘 일어나지 않아 판막부전증이 적으며 판막부전증이 생기더라도 주로 협착보다는 폐쇄부전증이 많으며 넷째 급성 거부반응이 보고된 예는 있으나 극히 드물며 다섯째 세균감염에 대한 뛰어난 내성으로 인공판막에서 심내막염이 발생한 경우 우선적으로 이용된다. 그러나 단점도 많아 동종이식 제공자가 감염등이 있을 수 있으며 이로 인한 전염병, 동종이식편의 획득이 어려움에 따라 알맞은 크기의 동종이식편을 구하기 어려우며 동종이식편의 보관 방법 등이 표준화되어 있지 못한 점, 그리고 동종이식편의 병태생리, 이를 이용한 수술 기법 등이 확립되어 있지 않다는 것들이 단점이 될 수 있다^{10~12)}. 그러나 이러한 단점들도 O'Brien 등이 심장의 동종이식편에 대한 초저온 냉동보존법을 사용하기 시작함으로써 많이 해결되었고 이 보관법의 우수성도 입증되기 시작하였다^{2, 14, 15)}. 초저온 냉동보존법은 조직의 생육성(viability)을 장기간 보존 가능케 함으로써 기능상 신선한 동종이식편과 차이가 없으면서도 모든 획득 가능한 조직을 버리지 않고 이용할 수 있게 하였으며 동종이식 은행의 설립 등으로 임상이용을 위한 동종이식편을 크기별로 갖출 수 있게 되었으며 보관 기간중 세균배양검사 결과를 확인하여 감염의 가능성을 최소화시킬 수 있으며 임상이용시 혈액형을 맞출 수 있는 가능성이 높아져 판막보관에 대한 기술적 효율성이나 체계화된 생산 등을 기대할 수 있게 하였다¹³⁾.

한편 이러한 동종이식편의 생육성에 대해서는 아직도 논란이 많으나 일반적으로 동종이식편의 생육성을 높이기 위해서는 다음과 같은 점등에 주의하여야 한다. 첫째 24시간 내지 36시간 이상의 긴 상온 허혈시간(warm ischemic time)에 노출되어서는 안된다. 특히 상온 허혈시간이 길어질수록 세포손상이 진행되며, 12시간이 지나면 비가역적 세포손상이 시작된다고 한다. 둘째 판막 획득 및 박리 과정이 섬세해야 한다. 셋째 판막의 이송시 온도 유지에 주의하여야 하며 넷째 고농도의 항생제 사용이나 지나치게 긴 멸균과정은 세포생육에 해로우며 다섯째 냉동과 해빙과정을 정확히 해야 한다. 그 외에도 냉동 보관 전에 일주일 이상의 냉장 보존은 세포의 생육을 저해한다고 알려져 있으며 동종이식편과 수여자의 혈액형을 맞추는 것이 세포의 생육성에 도움이 된다고 한다^{13, 16)}. 그러나 본원에

서 시행한 동종이식편을 이용한 수술에서는 동종이식편의 숫자가 제한되어 있어 혈액형을 맞추는 노력을 하지는 않았다. 한편 이러한 생육성 판정에는 여러 가지 방법이 있으나 섬유아 세포의 생육 여부를 관찰하는 것이 많이 이용되는데 이러한 섬유아 세포는 판막의 손상된 부분을 회복시키고 개조하는데 관여하고 있어 동종이식후의 이식판막의 재생에 관여하고 있다고 믿고 있기 때문이다. 국내에서도 동종이식편의 생육성 평가에 대한 연구는 진행되고 있다¹⁷⁾.

본원에서의 동종이식편 사용 경험과 최근 보고되고 있는 동종이식편의 단 장기 임상결과 등을 분석하여 보면 동종이식편에 대한 몇 가지 문제점을 발견할 수 있다. 첫째 동종이식편의 내구성에 대한 문제이다. 성인에서의 동종이식편의 경우 20년 이상의 장기 임상 결과 만족스러우나 소아 특히 영유아에서 사용한 동종이식편의 경우 퇴행성 변화 (degeneration) 가 최근 문제점으로 부각되고 있다^{18, 19)}. 이러한 퇴행성 변화의 원인으로 면역반응이 꼽히고 있으며 영유아에서 면역억제제의 사용을 주장하는 논문도 발표되고 있다²⁰⁾. 둘째 우심실 유출로 재건술시 동종이식편의 전체적인 모양이 찌그러짐으로서 폐동맥 폐쇄부전증등이 대동맥판막의 위치에서 보다 잘 발생한다. 본원의 경우 중등도 이상의 판막 폐쇄부전증은 없었으나 경도의 폐쇄부전증은 44%에서 발생하였다. 이러한 문제는 우심실 유출로 재건시 심낭막이나 GoreTex[®] patch 등을 이용하여 우심실과 동종이식편사이의 연결을 완만하게 하는 덮개 (hood)를 잘 설계하므로써 약간은 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 셋째 동종이식편의 성장여부에 대한 문제이다. 현재 초저온 냉동보존된 동종이식편의 생육성에는 이견이 없으나 성장에 대해서는 이견이 있다. 어린 양을 이용한 동종이식편 성장에 대한 실험 결과를 보면 양이 성장함에 따라 동종이식편이 성장하는 것이 아니고 동종이식편이 확장하게 된다고 하였다²¹⁾. 따라서 소아, 특히 1세 전후한 유아에서는 첫번째 수술시 18mm 이상의 판막지름을 갖는 동종이식편을 이용하므로써 후에 소아의 성장 후에도 최소한 10년내의 재수술은 피할 수 있도록 해야겠다¹²⁾. 넷째 판막에 염증이 생기는 문제를 동종이식편이라고 하여도 피할 수는 없다는 것이다. 비록 동종이식편이 감염에 대한 뛰어난 내구성이 있다하여도 염증 발생 억제를 위한 노력이 필요하다. 본원에서도 염증에 의한 합병증이 2예 있어서 이 중 한예는 사망하였으며 한예는 동종이식편을 제거하는 재수술을 받아야 했다.

그러나 이상의 문제점 등에도 불구하고 동종이식편은 현재 사용되고 있는 어떠한 인공판막이나 판막도관보다

그 기능 및 내구성 그리고 낮은 혈전 발생율등의 장점을 갖고 있어 우수한 판막도관이라 생각된다. 그리고 소아에 있어서 특히 우심실 유출로 재건술에 있어서는 대동맥 동종이식편 보다는 폐동맥 동종이식편이 석회화와 폐쇄가 적은 것으로 알려져 있어 더 좋은 결과를 기대할 수 있다²²⁾. 또한 이러한 동종이식편은 판막도관 뿐만 아니라 단엽포편으로서도 이용이 가능하며 영유아의 경우 그 판막 지름을 줄임으로서 연령 및 크기에 구애받지 않고 사용 가능하게 되었다.

결 론

서울대학교병원 흉부외과에서는 1993년 11월부터 초저온 냉동 보존법을 이용한 동종이식편을 임상 적용 1995년 6월까지 22명의 복잡 심장기형을 가진 소아의 우심실 유출로 재건술에 이용하였으며 이중 6명에서는 판막의 크기를 줄이는 size-reducing 기법을 사용하여 이판엽도관으로 이용하였으며 4명에서는 단엽포편으로서 이용하였다. 비록 수술 사망이 1례 있었으나 동종이식편과 관련된 사망은 아니었으며 술후 시행한 심초음파 검사상에서도 동종이식판막은 협착이나 석회화 그리고 판막 폐쇄부전증 거의 없는 것으로 나타나 비록 단기간의 임상 결과이기는 하나 복잡심기형의 우심실 유출로의 재건술에 있어 우수한 판막도관 대용물이라 판단되었다. 향후 이러한 동종이식편의 획득 및 보관 작업이 보편화되고 이들의 생육성, 퇴행성 변화 그리고 판막 기능 등에 대한 장기 임상추적 등이 이루어져야 할 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

1. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet* 1962;2:487
2. O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MAH, et al. *The viable cryopreserved allograft aortic valve*. *J Cardiac Surg* 1987;2 (suppl):153-67
3. Barratt-Boyes BG, Roche HG, Subramanyan R, Pemberton JR, Whitlock RML. *Long-term follow-up of patients with the antibiotic-sterilized aortic homograft valve inserted freehand in the aortic position*. *Circulation* 1987;75:768-77
4. Kay PH, Ross DN. *Fifteen year's experience with the aortic homograft: The conduit of choice for right ventricular outflow tract reconstruction*. *Ann Thorac Surg* 1985;40:360-4
5. 송명근, 서동만, 박표원, 박영관, 이영균, 이동순. *대혈관 및 판막의 동종이식 치험 3예 보고*. *세종의학* 1988;5:219-23
6. 송명근, 이동순. *초저온 냉동보존법을 이용한 동종판막 이식술에 대한 연구*. *대흉외지*. 1990;23:622-39

7. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. *Cardiac Surgery* 2nd ed. New York:Churchill Livingstone. 1993, 560-2
8. Santini F, Faggian G, Chiominto S, Bertolini P, Steilin G, Mazzuco A. *Application of fresh and cryopreserved homografts harvested from transplant patients for correction of complex congenital heart disease.* J Cardiac Surg 1993;8:453-8
9. Michler RE, Chen JM, Quaegebeur JM. *Novel technique for extending the use of allografts in cardiac operations.* Ann Thorac Surg 1994;57:83-7
10. Yankah AC, Hetzer R, Miller DC, Ross DN, Somerville J, Yacoub MH. *Cardiac valve allograft 1962-1987.* New York: Springer-Verlag. 1987
11. Hopkins RA. *Cardiac reconstruction with allograft valves.* New York:Springer-Verlag. 1989
12. Fontan F, Choussat A, Claude D, Doutremepuich C, Coupilaud J. *Aortic valve homograft in the surgical treatment of complex cardiac malformations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 87:649-57
13. Hopkins RA, St. Louis J, Corcoran PC. *Ross' first homograft replacement of the aortic valve.* Ann Thorac Surg 1991;52: 1190-3
14. McGiffin DC, O'Brien MF, Pohlner PG. *Long-term results of the viable cryopreserved allograft aortic valve: continuing evidence for superior valve durability.* J Cardiac Surg 1988; 3(suppl): 289-96
15. O'Brien MF, McGiffin DC, Stafford EG, et al. *Allograft aortic valve replacment; Long-term comparative clinical analysis of the viable cryopreserved and antibiotic 4 °C stored valves.* J Cardiac Surg 1991;6(suppl): 534-43
16. Yankah AC, Wottge HU, Muller-Ruchholtz W. *Prognostic importance of viability and study of a second set allograft valve: an experimental study.* J Cardiac Surg 1988;3:263-70
17. 임창영, 최영숙, 홍은경, 김종배. 동종동맥판의 생육성 평가에 관한 연구. 대흉외지 1994; 27: 1-8
18. Clarke DR, Bishop DA. *Allograft degeneration in infant pulmonary valve allograft recipients.* Eur J Cardio-thorac Surg 1993;7: 365-70
19. Salin MA, Disessa TG, Alpert BS, Arheart KL, Novick WM, Watson Jr. DC. *The fate of homograft conduits in children with congenital heart disease.* Ann Thorac Surg. 1995;59: 67-73
20. Clarke DR, Campbell DN, Hayward AR, Bishop DA. *Degeneration of aortic valve allografts in young recipients.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:934-42
21. Molina JE, Edward J, Bianco R, et al. *Growth of fresh-frozen pulmonary allograft conduit in growing lambs.* Circulation 1989;80(suppl):I-183-I-190
22. Bando K, Danielson GK, Schaff HV, Mair DD, Julsrud PR, Puga FJ. *Outcome of pulmonary and aortic homografts for right ventricular outflow tract reconstruction.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995;105: 509-18

=국문초록=

서울대학교병원 흉부외과에서는 1993년 11월부터 뇌사자나 심장이식 피이식자에게서 적출한 심장에서 판막을 포함한 대동맥 및 폐동맥 동종이식편을 획득하였다. 그리고 초저온 냉동 보존법을 이용한 동종이식편을 임상에서 적용 1995년 6월까지 22명의 복잡 선천성 심기형을 가진 소아의 우심실 유출로 재건술에 이용하였다.

남자가 12명, 여자가 10명이었으며 이들의 평균 연령은 39.2 ± 37.4 개월이었으며 평균 체중은 13.7 ± 9.1 kg이었다. 진단은 심실중격결손을 동반한 폐동맥 폐쇄 (n=14), 활로 사증 (n=4), 총동맥간 (n=3), 폐동맥 협착을 동반한 양대혈관 우심실 기시증 (n=1)이었다. 이중 6예는 세개의 판엽 (leaflet)을 두개의 판엽으로 이루어진 이판엽도관 (bicuspid valved conduit)으로 전환시키는 "size-reducing" 기법을 이용하였으며 4예는 단일판엽을 가진 단엽포편 (monocuspid patch)로서 이용하였다.

평균 추적 기간은 10.6 ± 5.4 개월이었으며 수술 사망은 1례로서 수술 사망률은 4.5%였다. 사망의 원인은 동종이식편과 우심실사이의 봉합부위가 감염에 의해 파열되어 출혈로 사망하였다. 술후 시행한 심초음파 검사 상에서 동종이식 판막의 협착이나 석회화 그리고 판막 폐쇄부전증이 없는 것으로 나타나 비록 단기간의 임상 결과이기는 하나 복잡심기형의 우심실 유출로의 재건술에 있어 또하나의 판막도관으로서의 대안이 될 수 있다고 판단되었다. 향후 이러한 동종이식편의 획득 및 보관 작업의 보편화, 이들의 생육성, 퇴행성 변화 그리고 판막 기능에 대한 장기 임상추적 등이 요구된다.