

ABO 부적합성 심장이식술 -치험 1례 보고-

원태희*·신윤철*·김기봉*·김용진*·노준량*

=Abstract=

Successful Heart Transplantation across an ABO Blood Group Barrier -One case report-

Tae Hee Won, M.D.*, Yun Cheol Shin, M.D.*, Ki-Bong Kim, M.D.*,
Yong Jin Kim, M.D.*, Joon Ryang Rho, M.D.*

ABO incompatible allografting is contraindicated in most organ transplantations including heart because of the hyperacute and acute rejections caused by preexisting antibodies. However several reports showed that ABO incompatible organ transplantation could be managed successfully by plasmapheresis, antibody adsorption, immunosuppression, splenectomy, and so on.

We experienced one success in ABO incompatible cardiac transplantation by means of plasmapheresis and immunosuppression. However, this does not justify heart transplantation across ABO blood group barriers. Because the effect of ABO incompatibility on continued acute rejection or chronic rejection has not been fully understood, long-term follow-up study is required.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996;29:322-5)

Key words : 1. Heart transplantation
2. Plasmapheresis

증례

수용자는 45세된 여자 환자로 제한성 심근병증 (restrictive cardiomyopathy)으로 진단 받고 강심제 및 이뇨제 치료를 받으며 심장이식술 대기 중이었다. 운동시 호흡곤란은 Functional class IV이었고, 몸무게는 44kg이었으며 혈액형은 Rh(D)양성 O형, HBsAg/Ab(-/-), CMV(-), BUN/Cr 18/1.3이었다. 심에코상 수축기 및 이완기 좌심실 크기는 각각 44, 50mm 이었고 심박출계수 (ejection frac-

tion)는 32%였으며 심도자상 평균 폐동맥압은 28mmHg, 폐혈관 저항은 2.42 unit였다. 공여자는 교통사고에 의한 뇌사 상태로 몸무게는 54kg, 혈액형은 Rh(D) 양성, O형이었으며 HLA 항원 검사상 공여자와 수용자 사이에 같은 것은 없었으나 lymphocytotoxic 항체는 음성이었다 (Table 1).

2회에 걸친 공여자의 뇌사 판정 후 수술을 시작하였다. 좌심방 및 대동맥, 폐동맥을 문합하고 상대정맥 및 하대정맥은 각각 따로 문합하였다. 심폐기 가동 시간은 133분이었으며 이식장기 허혈 시간은 63분이었다. 술후 심박동수

* 서울대학교병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul National College of Medicine, Seoul, Korea

논문접수일: 95년 8월 25일 심사통과일: 95년 10월 16일

통신저자: 원태희, (110-744) 서울시 종로구 연건동 28번지, Tel. (02) 760-2348, Fax. (02) 764-3664

Table 1. ABO & HLA Typing

		Donor	Recipient
Blood Group		Rh(D) positive, O	Rh(D) positive, O
HLA	A Ag	A24, A-	A2, A30
	B Ag	B7, B60	B14, B51
	C Ag	CW3, CW7	CW8, C-
	DR Ag	DR1, DR6	DR6, DR-
Lymphocytotoxic Ab		Negative	

Table 2. Postop Course (Posttransplantation 1 Mo - 12 Mo)

◆ Antibody Titer	
Anti A Ab	1:2-1:16
Anti B Ab	1:1-1:16
◆ No Additional plasmapheresis	
◆ Biopsy	
1 month	IA
6 weeks	IIIA-steroid pulse therapy
2 months	IB
3 months	IA
4 months	IB
5 months	IA
8 months	IB
11 months	IA

는 분당 110~120회, 수축기 혈압은 100~110mmHg, 중심 정맥압은 15~20cmH₂O, 좌심방압은 15cmH₂O로 안정된 상태였고, 중환자실로 옮긴 뒤에도 활력 징후는 안정되었다. 술후 첫째날, 수용자와 공여자 사이의 혈액형이 부적합하다는 것이 발견되었다. Rh(D) 양성, O형이었던 공여자의 혈액형이 Rh(D) 양성, A형임이 밝혀진 것이다. 당시 활력징후는 안정된 상태였으며 거부반응의 증거는 없었다. 그러나 술전 검사한 항 A 항체 및 항 B 항체의 역가가 각각 1:32로 나타나 바로 혈장 교환(plasmapheresis)을 시행했으며 이후 항 A 항체 및 항 B 항체 역가는 1:8 이하로 유지되었다. 술후 1주일째에 시행한 생검상(면역학적 검사) 체액성 거부반응이 있는 것으로 나타나 혈장교환을 1회 더 시행했으며 술후 11일째 항 A 항체 및 항 B 항체가 각각 1:32, 1:128로 높게 측정되어 혈장 교환을 3회 시행하였고 이후 항체 역가는 1:8 이하로 유지되었다. 이후 시행한 2번의 생검상 거부반응의 증거는 없었다(Fig. 1). 면역 억제제는 Cyclosporine 150~200mg/day, immuran

Postop Course
(posttransplant 30 days)

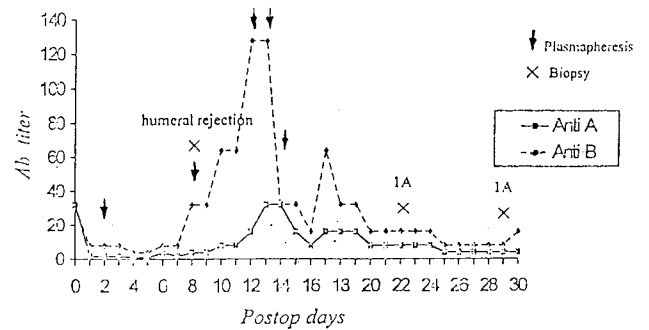


Fig. 1. Postop Course (Posttransplantation 30 days)

50~100mg/day, prednisolone 60mg/day를 사용했다. 환자는 심낭 삼출액으로 술후 20일째와 24일째에 각각 심낭 천자 및 심낭 절개술을 시행했으며 술후 6주째에 시행한 생검상 International Grading System에 따른 분류상 IIIA로 나와 steroid pulse therapy를 시행했으며 술후 56일째 퇴원하였다. 외래추적 기간 중에 항 A 항체 및 항 B 항체역가는 1:16 이하로 유지되어 더 이상의 혈장 교환은 시행하지 않았으며 생검상 거부 반응의 증거도 없었다. 수술 1년째에 시행한 심에코상 심박출계수는 60% 이었으며 환자는 정상적인 생활을 영위하고 있다.

고 찰

ABO항원은 적혈구에서만 표현되는 것이 아니라 몸 전체의 상피세포에는 다 존재하기 때문에 신장, 간, 심장 등의 혈관성(vascularized)장기의 이식술에 있어서 ABO 항원의 적합성은 가장 중요한 요인으로 생각되어 왔다¹⁾. 이것은 1950년대와 60년대에 걸친 일련의 ABO 부적합성 신장 이식술에 있어서 50% 이상의 초급성 거부반응이 나타남으로써 가시화 되었고 이후 ABO 부적합성은 신장을 비롯한 혈관성 장기 이식술의 절대적인 금기로 여겨져 왔다²⁾.

그러나 80년대 들어 이러한 초급성 거부반응이 일부 이미 체내에 존재하는 항체에 의한 것이 밝혀짐으로써 항 ABO 항체를 제거함으로써 ABO 부적합성을 극복하려는 노력이 신장, 골수, 간 이식 등에서 시도되어 좋은 결과를 얻고 있다²⁻⁷⁾. Alexandre 등은 혈장교환(plasmapheresis) 등을 시행하면 ABO 부적합성 신장이식술에 있어서 10% 이하에서만 초급성 거부 반응을 일으킨다고 발표했으며

Gordon 등은 간이식 수술에서 ABO 적합성군과 부적합성군에서 3년 장기 이식 생존율이 각각 40%, 35%로 두 군에서 유의한 차이가 없다고 발표했고, Bensinger 등은 골수 이식에 있어서 ABO 부적합성은 혈장교환과 비장 절제술 등으로 술전 장기 수용자를 치료하면 문제가 되지 않는다고 주장했다. 또한 Rydberg 등은 신장 이식에 있어서 A₂형을 O형에 이식했을 때 초급성 거부반응이 5~15% 정도로 낮게 나타났으며 이것은 A₂형이 B형이나 다른 A형 군에 비하여 세포 표면에 표현되는 항원 밀도가 낮기 때문이라고 주장했다⁷⁾. 그러나 심장 이식에 있어서 ABO 부적합성에 대한 연구는 미비한 편이며 단지 부주의하게 이루어진 증례보고만이 있을 뿐이다. 88년에 Caruana 등은 ABO 부적합성 심장이식에 있어서(공여자 Rh(D) 양성, B형, 수용자 Rh(D) 양성, O형) 혈장 교환과 토끼 ALG로 성공적으로 치료한 증례보고를 하고 있다. Caruana 등은 적지 않은 수에서 ABO 부적합성 심장 이식술이 시행되고 있으며 이것은 주로 전달과정에서의 실수로 인하여 발생되고 있으며 이러한 ABO 부적합성 심장이식의 경우 약 50% 이상에서 초급성 거부반응이 일어난다고 하고 있다¹⁾.

현재까지 ABO 부적합성 장기 이식의 치료로 언급되고 있는 것들은 다음과 같다. 첫째는 바로 재이식술을 시행하는 것이다. 특히 ABO 부적합성 심장이식의 경우 다른 장기 이식에 비해 초급성 거부반응의 위험이 높기 때문에 재이식술을 바로 시행하는 것이 좋다고 한다¹⁾. 그러나 공급장기의 수가 극히 제한되어 있고 심실보조장치나 인공심장(total artificial heart)이 현재까지는 오랜 시간동안 사용하기에는 만족할 만한 수준에 도달해 있지 않아 문제점이 있다. 둘째는 골수이식이나 신장이식시 수술 전이나 수술 후 바로 인공항원을 주입하여 수용자의 체내에 형성되어 있는 항체를 포화시켜 제거하는 방법이다(immunadsorption). Aswad 등은 10명의 ABO 부적합성 신장 이식 환자에 있어서 혈장 교환과 병용하여 좋은 결과를 얻었다고 보고하고 있다²⁾. 세번째는 비장 절제술로 장기 수용자의 비장을 제거함으로써 항체 생성을 줄이는 방법이다. Alexandre 등은 22명의 ABO 부적합성 신장 이식 환자에 있어서 수술 전이나 혹은 신장 이식수술과 동시에 비장 절제술을 시행했으며 이중 1명만이 초급성 거부반응을 일으켰다고 보고하고 있다⁴⁾. 그러나 아직까지 면역 흡착술(immunadsorption)이나 비장 절제술을 ABO 부적합성 심장이식에서 시행한 보고는 없다. 네번째는 혈장교환이다. 이 방법은 장기 수용자 혈장내의 항 A 항체 혹은 항 B 항체를 제거하여 초급성 거부 반응을 억제하는 방법으로 장기 수용자의 혈장을 제거하고 장기 공여자의 혈액형과 같은 혈

장이나 AB형 혈장 혹은 알부민 등으로 대체한다. 한번에 교환되는 혈장 양은 대략 3~4 liter정도이며 항 A 항체 혹은 항 B 항체의 역가가 대략 1:8 내지 1:16 이하가 될 때까지 시행하는 것을 추천하고 있다¹⁾. 마지막으로 급성 거부반응의 치료로 사용되고 있는 ALG, ATG, 또는 prednisolone 등을 사용하는 방법이다.

ABO 부적합성 심장 이식이 성공적이라 해도 다음 몇 가지 점을 고려해 보아야 한다. 우선 앞에 언급한 치료 방법들이 과연 효과가 있는 것인지 아니면 단지 우연히 초급성 거부 반응을 일으키지 않는 50% 이하의 군에 속한 것인지 하는 것이다. 혹은 항원성이 낮은 A₂형일 수도 있을 것이다. 본 증례에서는 A형의 아형(subtype)검사를 시행하지 못했다. 신장, 골수, 간 등의 이식에서는 앞에서 언급한 치료 방법이 효과적임이 임상적으로 입증되고 있으나 심장 이식에서는 아직까지 입증되고 있지 않다^{1~7)}. 또한 초급성 거부 반응을 넘긴 ABO 부적합성 장기들의 급성 및 만성 거부 반응에 대한 것이 명확히 밝혀지고 있지 않다는 점이다. Saleh Aswad 등에 따르면 ABO 부적합성 신장이식군과 ABO 적합 신장 이식군 간에 3년 생존율에는 차이가 없으나 1개월내 급성 거부 반응의 빈도에서는 ABO 부적합성 이식군에서 환자 한명당 0.4번 ABO 적합 이식군에서는 환자 한명당 0.1번으로 ABO 부적합성 이식군에서 많다고 보고하고 있다²⁾. 그러나 Alexandre 등은 2년 동안의 추적검사에서 ABO 부적합성군과 적합군간에 평균 혈장 크레아티닌(creatinine)양에 차이가 없었다고 보고하면서 ABO 부적합성군에서 만기 거부 반응이 더 많이 일어날 것이라는 생각은 잘못된 것이라고 주장하고 있다⁴⁾. 마지막으로 적절한 항 ABO 항체의 역가에 관한 문제이다. Welsh 등은 항 A 항체가 1:64 이상일 때 거부 반응이 일어난다고 주장하고 있으나 Aswad 등은 그 이하의 역가에서도 거부 반응이 일어난다고 주장한다⁸⁾. 따라서 거부 반응을 일으키지 않는 안전한 항체 역가에 대한 이론은 정립이 안된 상태이며 대다수의 사람들은 1:8 내지는 1:16 이하로 유지하는 것을 추천하고 있다^{2~7)}.

결론적으로 수술후 밝혀진 ABO 부적합성 심장 이식 환자에 있어서 혈장교환 등의 방법으로 성공적으로 치료가 가능하며 만기 거부 반응에 대해서는 장기 추적 검사가 철저히 요구된다 하겠다. 또한 ABO 부적합성 심장이식에 있어서 초급성 거부반응을 일으키는 군과 일으키지 않는 군을 식별할 수 있는 어떤 지표를 찾아낸다면 장기 공여자의 수가 극히 제한되어 있는 현 실정에서 응급 심장 이식술이 필요한 환자의 심장이식의 기회를 넓히는데 크게 도움이 될 것이다.

참고 문헌

1. Caruana RJ, Zumbro Jr GL, Hoff RJ, Rao RN, Daspit SA. *Successful cardiac transplantation across an ABO blood group barrier*. Transplantation 1988;46:472-4
2. Asward S, Mendez R. *Renal transplantation across ABO blood group barriers*. Hackel E, AuBuchon J. *Advances in transplantation*. 1st ed. Missouri: Mosby-Year Book, Inc. 1993;75-92
3. Bennett AD, Raja MR, Baquero A, Morris M. *Experiences with known ABO-mismatched renal transplants*. Transplant Proc 1987;19:4543-6
4. Alexandre GPJ, De Bruyere SM, Latinne D, et al. *Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts*. Transplant Proc 1987;19:4538-42
5. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, et al. *ABO-incompatible marrow transplants*. Transplantation 1978;26:233-8
6. Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. *Liver transplantation across ABO Blood Groups*. Surgery 1986;100:342-7
7. Rydberg L, Breimer ME, Samuelsson BE, Brynner H. *Blood group ABO-incompatible (A₂ to O) kidney transplantation in human subjects: a clinical, serologic, and biochemical approach*. Transplant Proc 1987;19:4528-37
8. Welsh EI, Van Dam M, Koffman CG. *Transplantation of blood group A kidneys into O or B recipients: The effect of pre transplant anti A titers on graft survival*. Transplant Proc 1987;19:4565-72

=국문초록=

ABO 부적합성 장기이식은 이미 존재하는 항체에 의한 초급성 및 급성 면역 거부반응 때문에 심장이식을 포함한 대부분의 장기이식에서 금기시 되어왔다. 그러나 ABO 부적합성 장기이식이 혈장교환, 항체흡착술, 면역억제, 비장절제술 등에 의해 성공적으로 치료되었다는 여러 보고가 나오고 있다.

우리는 혈장교환과 면역억제에 의한 ABO 부적합성 심장이식의 성공적인 치료를 경험했다. 그러나 이것이 ABO 부적합성 심장이식술을 정당화하는 것은 아니며, 계속되는 급성 면역거부 반응이나 만기 거부반응에 대한 ABO 부적합성의 관련이 충분히 알려지지 않았기 때문에 장기 추적검사가 요구된다.