

同種心臟移植의 病理組織學的 研究

孫 光 鉉* · 徐 景 弼* · 李 宰 均*

= Abstract =

An Experimental Study on the Heterotopic Canine Heart Transplantation; Pathologic Observation

Kwang Hyun Sohn*, M. D., Kyung Phill Suh*, M. D. and Yung-Kyoon Lee*, M. D.

Heterotopic abdominal homograft of canine heart was carried out in 20 pairs of dogs. Of these 12 cases were subjected as a control and 8 were subjected to immunosuppressive group. The dosage of immunosuppressive agent was 5mg/kg/day of Imuran (Azathioprine) for 3 days preoperatively, 10mg/kg on operative day and 5mg/kg/day postoperatively.

For reducing the metabolic demand, the donor heart was preserved in 4°C heparinized saline solution for approximately 14 minutes.

In the most of the cases, transplantation was performed with the technique of end-to-side aorto-aortic anastomosis and end-to-side pulmonary artery-inferior vena cava anastomosis at the infrarenal portion.

Five out of 20 grafted dogs were survived more than one day. The longest survived 18 days in the control group and survive more than 60 days in the treated group. The survival cases were 3 out of 8 (37.5%) in the group of dogs treated with Imuran and 2 out of 12 (16.6%) in the group of non-treated.

A prominent gross findings of the grafted heart was a minimal to moderate degree of dilatation of the heart with or without thrombosis in the cardiac chambers and/or anastomotic site. The case number 10, 15, and 19 showed moderate hypertrophy in grossly.

The microscopic findings were as follows;

1. There were early hypersensitive histologic reactions such as interstitial edema, cellular infiltrations and early degenerative changes in the myocardium in the cases of 3 hour survival.
2. In the cases of more than 6 hours survival, organizing thrombosis of myocardial vessels, vasculitis, myocardial necrosis and lymphocyte, plasma cell, round cell infiltrations were noted. In the cases of more than 12 hours survival, the degree of these histologic changes especially in the non-treated group were more intensified than in the treated.
3. In the cases which survived more than one day, so called homograft specific histologic changes were milder in the immunosuppressive group compared with the control.
4. All the host hearts showed no evidence of pathologic findings histologically.

Among the homologous canine cardiac transplantation tissue reaction, was milder and survival time longer in the group treated with immunosuppressive drug.

* 서울대학교 醫科大學 胸外科學教室

* Department of Thoracic Surgery, College of Medicine, Seoul National University.

(본 연구예산의 일부는 서울대학병원 임상연구비의 보조에 의한 것임)

I. 緒 論

1967年 Barnard에 의하여 成功的으로 人間에서 同種心臟移植術이 施行된 以來 우리는 아직도 心臟移植의 臨床的 活用이 不當한 危險性없이 施行될 수 있다고는 믿지 않는다. 왜냐하면 腎移植의 境遇와는 달리 心臟은 한 個體에 있어서 唯一한 器官일뿐만 아니라 Homovital Graft 만이 現在狀態에서 期待할 수 있는 가장 可能한 方法인데도 不拘하고 同種移植에 있어서 解決되어야 할 免疫學的 拒否反應의 問題가 큰 障壁으로서 存在하기 때문이다.^{1) 2) 3) 8) 11) 12) 21) 30) 43)} 우리가 外科的 移植術의 技術的인 要素를 能히 堪當할 수 있게된다 할지라도 供給臟器와 宿主間의 受容성의 成立이 輸血에서 施行되는 程度로 簡素하게 可能해지지 않는 限 病의 心臟을 治療目的으로 代置移植 할수 있다는 理想을 實現시키는 힘들 것이다.

外科的 팀은 우선 이러한 問題들과 關聯해서 技術的인 面의 解決의 열쇠를 人體의 生理 및 構造와 比較의 가 差인 動物에서 實驗的 經驗을 通하여 얻으려고 努力하고 있다. 우리의 實驗도 이러한 心臟의 同所移植術을 앞두고 좀더 基礎的인 情報을 供給心臟의 異所移植에서 부터 얻어보려고 試圖하였다.

이러한 試圖를 뒷받침하기 爲하여 異所性 心臟移植의 歷史를 考擦해 보면 最初의 實驗의 心臟의 異所移植術을 犬의 頸部에서 實施한 것은 1907年 Carrel¹⁷⁾ 등이며 그 後 1933年 Mann³¹⁾ 등이 同種心臟을 動物의 頸部에 移植하여 報告하였다. 그의 吻合方法은 供給心臟의 大動脈을 宿主 總頸動脈에 吻合하고 供給心臟의 肺動脈을 宿主의 頸靜脈에 吻合하였으며 그 移植組織을 檢査한 바 淋巴球 大單核細胞 및 多形核細胞의 浸潤이 있음을 보았다. Mann 氏法은 그 後 Downie(1953)¹⁷⁾ Weslowski(1953)⁴⁶⁾ Sayegh(1957)⁴⁰⁾ Reemtsma 및 Creech(1960)³⁵⁾ 등이 使用하여 實驗하였다. 異所性 心臟移植 實驗報告中에서 腹腔內에 實施한 것은 드물다³⁴⁾. 그 後 1960年代에 이르면서부터 低溫法 및 人工心肺機의 發達과 더불어 同所性心臟移植의 研究는 더욱 活潑해졌으며 Lower等(1962)²⁸⁾, Robicsek(1963)³⁰⁾ 등은 臟器의 保存問題에 關하여, Reemtsma(1960)³⁵⁾ 등은 同種移植에 따른 血生化學的 研究를, Chapman(1960)¹⁰⁾ 등은 心臟神經遮斷에 따른 心臟機能에 關하여 研究하였고 Dong(1964)¹⁵⁾은 血力學의 問題를, Lower等(1965)²⁹⁾, Blumenstock等(1963)⁶⁾은 拒否反應 抑制法에 關하여, Chiba等(1962)⁹⁾은 代謝 및 病理組織學的 所見에 關하여, 그리고 Lower(1965)²⁹⁾ 등은 同種心臟移植의 心電圖所見에 關하여 研究報告하

었다. 實로 이러한 業績들은 最近 2,3年間에 이루어지는 臨床的 心臟移植術의 基本이 되었음이 事實이나 아직도 供給者 受容者間의 組織適合性 檢査問題, 拒否反應의 抑制問題, 拒否現象의 臨床的 診斷問題 및 非醫學的인 諸般關係問題等 檢討되어야 할 그리고 解決되어야 할 것들이 許多하며 이러한 問題들의 解答을 얻는 길은 反復되는 實驗的 研究에서만 期待할 수 있으리라고 본다.

著者들은 供給犬의 心臟을 切除하여 이를 冷却保存하였다가 受容犬의 腹腔內에 移植한 後 移植心臟의 手術直後 및 死亡時의 肉眼的 所見을 觀察하고 그 生存期間 및 病理組織學的 所見을 檢討하며 이것의 免疫抑制劑投與群과 對照群間에 差異點을 觀察하고자 한다.

II. 研究材料 및 方法

1) 實驗犬

本實驗에 提供된 實驗犬의 總數는 40匹이며 心臟供給犬(Donor)은 平均 6.38 kg의 雜犬 20匹을 雌雄의 選擇 없이 使用하였으며 受容犬(宿主犬 Recipient)은 平均 17.42Kg의 雜犬 20匹을 雌雄同數로 使用하였다. 受容犬의 境遇에는 腹腔內에 移植術을 實施하였으므로 雌犬이 開腹術에 便利하였다. 移植犬(宿主犬)에 對한 肉眼的 및 病理組織學的 檢査는 移植後 心臟의 搏動이 成功되지 못한 4例의 心脈管 X-線攝影目的으로 屠殺한 2例를 合한 全 20例의 移植心臟에서 實施되었다. (第1表參照)

20例의 本移植實驗에 있어서 實驗番號 1에서부터 12까지의 12例는 移植免疫抑制劑의 使用없이 實施한 非處置群(對照群)이며, 實驗番號 13에서부터 20까지의 8例는 免疫抑制劑投與群으로 2群으로 나누어 觀察하였다(第1 및 第2表參照).

2) 實驗方法

1) 手術方法

心臟供給犬 및 受容(宿主)犬을 術前 12時間 乃至 24時間 絶食시킨後에 前靜脈으로 Pentothal Sodium 을

第1表 檢 査 材 料

	手術動物數	檢査動物數	備 考
總 動 物 數	40	20	
心 臟 供 給 犬	20		
移 植 (宿 主) 犬	20		
對 照 群	12	12	移植心臟
免 疫 抑 制 群	8	8	移植心臟

體重 每 kg 當 20 mg 을 靜脈注射하여 全身麻醉하고 氣管內插管으로 酸素를 投與토록 하였다. 2匹의 實驗犬을 各各의 手術臺에 仰臥位로 固定한 後 宿主犬에서는 5% 葡萄糖液을 靜脈注射하여 實驗中 麻醉劑의 追加投與가 可能하도록 했다.

가) 供給心臟採取術

麻醉 體位固定, 前胸部의 剃毛 消毒 및 防布被覆을 實施한 後에 手術은 兩側前胸 切開線으로 術式에 따라 開胸한 後 上空靜脈 및 奇靜脈, 下空靜脈, 大動脈 및 二 分枝들과 肺動脈을 各各分離한 後 結紮切斷하여 心臟을 切除採取하였다.

採取한 心臟은 미리 準備된 4°C 加 Heparin(50mg)生

第2表 實驗動物 및 實驗方法

A) 對照群

實驗番號	動物番號	性別	體重(kg)	總冠狀動脈血流遮斷時間	動脈血管遮斷時間	生存期間	備考	
1	101	D M	12	10'	60'	70'	0	供給心臟停止
	102	R M	12					
2	103	D M	12	15'	45'	60'	0	"
	104	R F	12					
3	105	R M	16.2	15'	40'	55'	5 時間	呼吸不全
	106	D F	6					
4	107	R F	16.8	12'	52'	64'	3.5時間	"
	108	D M	7.8					
5	109	R F	15.6	17'	30'	47'	10 分間	供給心臟停止
	110	D F	7.2					
6	111	D F	7.2	15'	65'	80'	15 時間	
	112	R M	17.4					
7	113	D M	5.4	10'	32'	42'	1 時間	右心房血栓
	114	R F	16.8					
8	115	R M	16.8	15'	30'	45'	2 時間	吻合部出血
	116	D M	4.2					
9	117	D F	4.2	12'	25'	37'	7.5時間	急性心臟擴張
	118	R M	18					
10	119	D F	6	15'	43'	58'	18 日間	
	120	R M	19.2					
11	121	D F	6	10'	40'	50'	4 日間	
	122	R M	18					
12	123	D F	6	10'	40'	50'	3 時間	呼吸不全
	124	R F	19.8					

B) 免疫抑制劑 投與群

13	125	D M	5	12'	45'	57'	1 日間	
	126	R M	20					
14	127	D F	6	15'	40'	55'	0	供給心臟停止
	128	R F	20					
15	129	D M	6.2	7'	28'	35'	60 日間	現在生存
	130	R F	18					
16	131	D M	3.6	10'	48'	58'	0	供給心臟停止
	132	R F	21					
17	133	D M	4.8	10'	45'	55'	8 時間	
	134	R M	18					
18	135	D F	6	10'	27'	37'	屠殺	心脈管攝影
	136	R M	16.8					
19	137	D M	6	12'	30'	42'	5 日間	
	138	R F	18					
20	139	D F	6	10'	26'	36'	屠殺	心脈管攝影
	140	R F	18					

理食鹽水에 完全浸漬시켜 平均 14分間 冷却 및 洗滌시킨 後에 受容(宿主)犬의 腹腔內 血管露出이 完了되는데로 移植術을 始作하였다. 이때 供給心臟 및 冠狀動靜脈內의 血液이 上記溶液으로 充分히 洗滌될 수 있도록 大動脈 및 肺動脈端을 열고 손으로 마싸지를 實施하였고 受容犬에 넘겨주기 直前에 大動脈 및 肺動脈은 Potts 血管鉗子로 遮斷하여 空氣栓塞를 防止하도록 하였다.

나) 腹腔內 心臟移植手術

受容犬의 腹部를 無菌法에 따라 準備한 後 正中切開線으로 開腹하고 後腹膜을 切開하여 腎動靜脈下位 腹大動脈 및 下空靜脈을 露出시키고 上下部位를 Umbilical tape 으로 血流遮斷시킨 後에 供給心臟의 大動脈은 宿主 腹大動脈과 端側으로 供給心臟의 肺動脈은 宿主 下空靜脈과 端側으로(16例에서) 00000 絹絲를 使用하여 連續縫合으로 吻合하였다. 吻合術의 變法이 適用된 例는 第1 및 9例로 肺動脈·右側總腸骨動脈間 및 無名動脈·右側總腸骨動脈間 端端吻合을 實施하였고 第7例에서서는 肺動脈·下空靜脈間 端側吻合 및 無名動脈·右側總腸骨動脈間 端端吻合을 實施하였으며 第8例에서는 肺動脈·下空靜脈近位端間 端端吻合 및 上行大動脈·右側總腸骨動脈間 端端吻合을 實施하여 移植術을 完了하였다.(第1圖參照)

이때 吻合에 所要된 平均時間은 39分 30秒였으며 總冠狀動脈 血流遮斷時間은 平均 51分 30秒였다(第2表參照). 腹腔內 心臟移植術이 完了된 後 宿主動靜脈 上下部

血流遮斷을 除去하고 移植心臟의 搏動을 觀察하였다.

Ⅰ) 移植免疫抑制法

移植免疫抑制群(實驗番號 第13부터 20까지)의 移植(宿主)犬에 對하여는 手術前 3日前부터 Imuran(Azathioprine)을 體重 每 kg當 5mg/日의 用量을 經口投與하였고 手術當日에는 10mg/日로 經 Levin tube 로 胃內投與하였으며 術後에는 生存期間中 繼續 5mg/日로 經口投與하였다.

3) 手術後 經過觀察

手術後經過觀察은 移植術直後의 供給心臟의 搏動補助(心臟마싸지 또는 心臟마싸지 및 除細動器使用)狀態, 移植心臟의 冠狀動脈狀態, 急性心臟擴張狀態를 觀察하였다.

4) 移植心臟採集 및 組織學的 檢査

手術後 死亡한 20例의 모든 移植心臟에 對하여 開腹後 心臟切除로 吻合部狀態, 心臟의 크기, 心內血栓形成狀態를 觀察하였다. 短時間生存例에 對하여는 宿主犬이 生存해 있는 동안 例에 따라서는 腹部切開創 Window를 通하여 冠狀動脈血流狀態, 急性心臟擴張, 心臟色調, 및 搏動消失過程等을 觀察하였다. 長期生存例에서는 剖檢時 外被膜의 肉眼的 所見을 觀察하였으며 切取된 臟器는 10% Formalin 液에 固定하여 保存하였다. 組織學的 檢査는 20例의 全移植心臟에 對하여 實施하였으며 常例의 Hematoxylin & Eosin 染色標本을 生存期間別 및 非處置群과 免疫抑制投與群別로 觀察하였다.

Ⅲ. 成 績

1) 生存期間

移植犬總數 20例中 宿主犬은 生存해 있더라도 移植心臟의 搏動證據가 없이 手術臺上에서 失敗가 確證된 4例와 X-線撮影 目的으로 屠殺한 2例를 合한 것이 6例, 6時間未滿生存이 6例, 6時間 乃至 24時間 未滿生存이 3例, 1日以上 60日現在 生存이 5例이다. 이것을 免疫抑制劑 投與 與否別로 보면 第3表와 같다. 即 1日以上 生存例에서 群別例數에 對한 比率을 보면 非免疫抑制群에서는 12例中 2例로 16.6%임에 比하여 免疫抑制投與群에서는 8例中 3例로 37.5%이다. 이 傾向은 本 實驗의 적은 例數의 成績만을 가지고 定論하기는 힘든것 같다.

2) 肉眼的 所見

供給心臟의 肉眼的 所見은 急性死例에서는 主로 移植에 따른 血力學的 變化로 因한 것으로 生覺되는 急性心臟擴張의 所見이 현저하게 나타났으며, 또한 冠狀動脈血流가 鮮紅色, 暗赤色等으로 나타남을 腹部切開創 Window를 通하여 觀察할 수 있었다. 實驗番號 6 및

第3表 生存期間

	移植例數	非免疫抑制群	免疫抑制群	備考
總 數	20	12(100%)	8(100%)	*實驗目的屠殺
手術合死亡	6	2(16.6)	2+2*(25)	
6時間未滿生存	6	6(49.8)	0(0)	
6時間乃至24時間未滿生存	3	2(16.6)	1(12.5)	
1日以上60日現在生存	5	2(16.6)	3(37.5)	

12에서는 暗赤色으로 나타나는 酸化되지 못한 血液의 冠狀動脈 血行으로 因한 貧血性心臟에 續發하는 心停止를 觀察하였다.

晚發死 乃至는 4日以上 生存例(實驗番號 第 10, 11, 15 및 19例)에서는 剖檢 및 移植心臟採集時에 中等度乃至 高度의 心臟擴張 또는 肥大된 狀態를 觀察하였다. (第4表參照).

大動脈 및 肺動脈吻合部の 開通狀態는 急性死例에서는 肺動脈, 宿主靜脈間 吻合部の 狹窄이 主로 나타나는 所見이었으며 이것은 吻合部縫合手技의 問題와 心臟 무게에 依한 捻轉과 移植心臟의 收縮微弱에 因한 血力學的 影響 및 血管收縮에 基因되는 것으로 思料되었다.

4日以上 生存例에서의 吻合部血管의 狹窄 또는 閉鎖 所見은 吻合部創傷治療過程에 있어서 移植心臟의 機能低下에 依한 血流의 速度가 低下되거나 血液成分의 沈着으로 因한 血栓化에 基因한 것으로 思料되었다. 心臟內 血栓形成은 急性死例에서는 新鮮血栓으로 發見되었고 實驗番號 第10例에서는 左右心房室內에 多量의 中等度로 器質化한 血栓이 차 있음을 發見할 수 있어서 實地로 移植心臟의 停止時間은 宿主犬의 死亡보다 훨씬 앞서 있었던 事實을 推測케 했다.

供給心臟의 搏動再生 不全例은 供給犬 手術時의 心臟機能低下, 麻醉理由로 因한 低酸素症, 保存 및 冷却과 血管縫合時間을 合한 總冠狀動脈 血流遮斷時間의 延長에 依한 心筋貧血이 그 主要原因인 것으로 思料된다.

供給心臟이 一旦自發의으로 또는 마싸지 乃至는 電擊으로 正常搏動이 始作되었다가 짧은 時間內에 心搏停止된 境遇에는 手術中의 出血量이 甚하였거나(實驗番號 第 3 및 第 5例) 또다른 原因으로 간주되는 移植心臟의 急性擴張으로 說明된다. 이것은 左側心臟의 急性膨脹이 大動脈瓣膜 및 僧帽瓣膜不全으로, 右側心臟의 急性擴張은 肺動脈·宿主靜脈間吻合部를 通한 靜脈血의 排出不全의 두가지 境遇임을 說明할 수 있다. 그러나 이때 代謝性變化가 어느 程度로 影響하는지는 不明하다.

第4表 肉 眼 的 所 見

實驗番號	生存期間	心臟外面狀態	吻合部開通狀態		心內血栓形成		備 考
			大 動 部	肺 動 脈	左 心 部	右 心 部	
3	5時 間	擴 張 +	開 通	開 通	—	+	出血, 呼吸不全
4	3.5 " *	" ++	"	"	+	++	
5	10分 間	正 常	"	"	—	—	出血
6	14.5時 間	心筋暗赤色	"	"	—	+	冠動脈 血流遮斷 80分
7	1 " *	擴 張 ++	"	狹 窄	—	++	
8	2 " *	" +	"	吻合部裂創	+	+	腹腔內出血
9	7.5 " *	" ++	"	開 通	+	—	大動脈瓣膜不全症
10	18日 間	肥 大 ++	狹 窄	開 鎖	器質化 ++	器質化 ++	
11	4 " *	擴 張 ++	開 通	狹 窄	++	++	
12	3時 間*	心筋暗赤色	"	開 通	—	—	呼吸不全
13	1日 間	擴 張 +	"	"	+	+	
15	60日 間	"					現在生存
17	8日 間	擴 張 ++	開 通	開 通	+	++	
19	5 " *	擴張肥大 ++	"	狹 窄	+	—	

* 移植心臟搏動時間 其他는 宿主犬의 生存時間

免疫抑制劑投與群에 있어서의 移植心臟의 肉眼的 所見은 非處置群과 區別되는 客觀的所見을 發見치 못하였다.

3) 組織學的 所見

病理組織學的으로 3時間未滿 生存例에서 보면 非免疫抑制群 및 免疫抑制群間에 顯著的한 差異를 보이지 않으면서 大體的으로 心筋浮腫 및 若干의 淋巴細胞와 形質細胞의 浸潤을 보이며 心筋變性 내지는 散在性 心筋壞死의 所見(Fig. 2)과 纖維素性外膜炎을 나타내고 간혹 局所의 出血斑을 보였다. 이러한 所見들은 同種移植術直後의 組織反應과 關聯하여 移植術直後 心搏動을 誘發시키기 爲하여 實施한 心마사지의 物理的 影響도 充分히 考慮하여 判斷되어야 할 것 같다.

移植術後 3時間 30分 生存한 症例(實驗番號 4)에서 보면 心內膜下의 結締織에 輕度的 浮腫과 함께 그 直下部 · 心筋層의 局所性 變性과 若干의 炎性細胞出現이 觀察되고 深層의 心筋에는 瀰蔓性 浮腫과 輕度 내지 中等度的 細胞浸潤이 있으며 이들은 大部分이 中性白血球로서 若干의 大單核球 및 淋巴球가 混在한다. 心外膜은 纖維素 및 白血球로서 덮혀 있어 心外膜炎을 보이며 그 밑에 있는 心筋纖維들은 好鹽性 變性 내지 壞死에 빠져 있음을 보았다(Fig. 3). 여기서 散在性 心筋硬塞의 所見은 移植術이 完了되기 까지의 供給心臟의 低酸素症에 의한 低酸素性壞死로도 나타날 수 있을 것이다.

實驗番號 9는 免疫抑制 劑非處置群으로서 7時間 30分

生存하였다. 組織學的으로 甚한 左心室 壁性血栓症과 筋層의 頻繁한 壞死所見과 壞死의 中央部에는 密集된 中性白血球가 있으며 筋纖維는 束性으로 好鹽基性 均質化가 보이며 心筋內 血管의 血栓과 瀰蔓性 炎症反應 乃至는 變性的 所見을 보였다(Fig. 4).

이에 對하여 免疫抑制劑 投與群인 實驗番號 17의 移植心臟의 組織像도 心內膜 및 心筋의 全般的인 變性乃至는 凝固壞死의 所見을 보였고 慢性炎症細胞浸潤과 心內膜 直下部의 血管을 中心으로한 多數의 中性白血球, 淋巴球 및 形質細胞 浸潤이 있고(Fig. 8) 其他部位의 血管內皮細胞들은 腫脹 乃至 增殖을 보였으며 特히 心外膜 血管들은 周圍로 中等度的 小圓形細胞 및 大單核球의 浸潤을 呈示하였다. 心層사이사이에도 輕度 乃至 中等度的 炎症細胞 浸潤이었다.

實驗番號 6은 14時間 30分 生存例로 Fig. 5. 및 6에서 보이는 바와 같이 全般的으로 甚한 多發性血栓症, 散在性心筋壞死 急性瀰蔓性 心筋炎 및 浮腫과 滲出性心外膜炎 心筋肥大的 診斷으로 要約되는 所見들을 呈示하였다. 即 心耳에서 採取된 切片에서 甚한 血栓形成을 보이며 大部分 新鮮하나 內膜에 가까운 곳에서는 一部에서 器質化 하여가고 있으며 따라서 纖維芽細胞增殖도 顯著하다. 筋層에는 小圓形細胞 浸潤이 있고 部位에 따라서는 強한 血管周圍 細胞浸潤이 觀察된다. 心室은 全般的으로 浮腫과 急性炎症細胞 浸潤을 보이면서 心筋束의 甚한 變性 乃至는 壞死를 同伴하고 있고 또 心內膜에 따

다 적은 多發性 血栓들을 보였다. 瓣膜도 甚한 變化를 보이며 浮腫 및 炎症을 갖는다. 心外膜에도 輕度の 瀰漫性 淋巴球浸潤과 더불어 脂肪組織의 變性を 나타낸다. 이 예에서 同種移植은 이미 甚한 初期拒否現象의 所見들을 移植後 24時間以內에 特히 非處置群에서 나타내는 것으로 보였다.

實驗番號 13은 免疫抑制 剔投與群으로 術後 24時間 生存한 例이다. 心室에서의 切片에서 心筋層의 擴張에 따른 細胞의 細長化가 눈에 띄고 擴張된 心筋纖維는 그 사이사이에 散在性 壞死部를 나타내는데 그 크기는 比較的 적이다. 이에 따라 急性炎症細胞도 局所的으로 或은 瀰漫性으로 浸潤되어 있음을 보였다(Fig. 9 및 10). 心內膜은 部分的으로 器質化된 血栓을 갖고 있다.

實驗番號 11 및 19는 甚하게 自家融解되었다.

實驗番號 10은 18日間 生存한 例로서 Fig. 7에서 보이는 心外膜의 纖維組織增殖과 異物性肉芽種의 所見이 顯著하다. 肺動脈分枝가 보이는데 그 外膜에 炎症細胞集團이 散在하고 있다. 肉芽種들 중 一部는 感染되어 膿瘍形成을 하고 있다. 또 다른 切片들은 血栓塊을 나타내고 있다.

實驗番號 15는 術後 60日現在 生存하고 있으며 繼續 1muran을 投與하고 있다. 術後 30日 生存日數에 心室에서 採取한 組織生檢의 切片에서 心筋의 輕度 乃至 中等度の 炎症細胞 浸潤의 所見들을 보며 間質의 浮腫과 小圓形細胞浸潤의 所見이 있으나 比較的 輕한 것이었다(Fig. 11 및 12).

各時期에 있어서 宿主心臟은 病理組織學的으로 特異한 所見을 呈示하지 않았다. 上記한 所見을 觀察하여 非處置群과 處置群間의 差이를 發見해 보려는 努力은 例少하여 無理이나 確實히 處置群에서 보이는 拒否反應 特有所見들이 生存期間이 對照되는 非處置例에서 보다 輕하게 나타남은 事實이며 向後的 繼續研究에서 좀더 究明될 것이 期待된다.

IV. 考 按

本實驗에 있어서 供給心臟의 腹腔內移植術 直後의 手術臺上 所見은 宿主動脈血이 移植心臟의 大動脈 및 心臟內로 流入됨에 依하여 冠狀動脈이 宿主新鮮動脈血로 灌流됨과 同時에 心搏動이 始作됨을 觀察할 수 있으나 이때 移植心臟의 左心室은 大動脈弓으로 逆流入되는 宿主動脈血 大動脈瓣膜閉閉時 받아 갖고 一方 搏出하고 또 一方 받아들이는 一時的 不調和로 因하여 一旦 大動脈瓣膜不全症 나아가서는 僧帽瓣膜不全症이 成立되었다가 그 동안 冠動脈循環이 健全해지고 心筋收

縮能力이 強化되면 다시 正常心搏動을 營爲하는 것처럼 보였고 이때 肉眼的 心膨脹의 過程이 나타났다가 다시 회복되어 가는 것을 보았다. 이러한 所見에 對한 觀心은 手術直後에 搏動停止한 移植心臟의 肉眼所見上 心膨脹을 理解함에 있다.

動物에 있어서 免疫抑制劑의 投與없이 心臟移植을 實施하면 2乃至 10日內에 拒否現象으로 死亡함을 본다. Blumenstock 等⁹⁾은 50例의 同種犬의 同所心臟移植에서 移植術後 Methorexaet 로 處置하여도 42例가 24時間 以上을 生存하지 못하였다. 1日以上 生存한 8例는 各各 1, 3, 4, 12, 17, 18, 32 및 42日 生存하였음을 報告하였다.

Lower 및 Shumway(1961)⁴²⁾은 6乃至 21日間 生存한 5例를 報告한 바 있다.

同種心臟移植에 따르는 拒否現變의 發見은 發熱 및 頻脈等 全身의 症候로, 心機能不全의 臨床所見으로 또는 心筋機能障害의 ECG 上變化와 各種 檢查室值 特히 血清酸素值의 變化와 同種組織에 對한 抗體反應等으로 나타나는 한편 局所的으로는 血管炎, 浮腫 및 好性單核細胞의 間質浸潤等の 所見으로 提示되고 있다²⁾.

Chiba 等(1962)⁹⁾은 Mann 法の 變法으로 實驗하여 移植術後 3時間에 이미 血管周圍에 淋巴球의 浸潤의 早期變化를 觀察할 수 있으며 5時間에는 그 밖에 形質細胞 大食細胞等の 血管周圍 浸潤과 19時間에는 Aschoff 및 Anitschkow 樣細胞의 出現을 觀察하였으며 8日後에는 血管內皮細胞의 浮腫과 心筋壞死의 所見이 增加됨을 보므로서 同種心臟移植의 基本的인 組織過敏性 反應은 淋巴球, 形質細胞 및 組織球等の 血管周圍浸潤과 더 經過된 境遇의 이들 細胞의 間質內 波及 및 急性增殖性 류마치스性 心炎에 보는 것과 같은 Aschoff 型 巨大細胞의 出現으로 나타난다고 하였다. 이에 對하여 Blumenstock(1963)⁹⁾은 心臟의 同所移植直後부터 Methotrexate 로 處置한 實驗犬의 組織學的 檢查에서 術後 1乃至 4日까지는 心筋의 細胞浸潤은 볼수 없었으며 좀더 오래 生存한 例에서 細胞浸潤이 있음을 보았다고 하였다.

移植拒否現象을 뒷받침 하는 또다른 組織學的所見은 血管栓塞 特히 小動脈의 內皮細胞增殖에 依한 心筋壞死이다. Sayegh 等⁴⁰⁾은 移植術中の 無酸素症이 心筋壞死에 關與하는 것으로 記載하였다.

同種移植에 따른 心筋纖維의 早期變化를 電子顯微鏡으로 보면 糸粒體(mitochondria)의 浮腫, 脂肪組織의 蓄積, 平滑 endoplasmic reticulum 橫管系의 擴張, 糸粒體에서 부터 始作되는 心筋纖維의 無機物化, 나아가서는 壞死와 細胞膜의 破裂像을 볼수 있다고 하였다.³⁰⁾

著者の實驗에서 보면 Imuran의 投與가 實驗動物의 生存期間에 對하여 對照群보다 良好하게 影響하였고 뿐만 아니라 拒否反應의 組織像의 出現度도 輕하게 顯示되고 있어서 Blumenstock 等은 Methotrexate를 使用하여 實驗한 成績과 같은 傾向을 取하고 있으나 著者は 免疫抑制劑의 投與群에서도 移植直後 부터 免疫反應의 組織像이 顯著히 나타나고 있음을 보았음에 比하여 그는 移植術後 1乃至 4日까지도 移植心臟은 心筋壞死나 또는 細胞浸潤이 無하다고 한 것과는 다른 點이다.

臨床的 心臟移植에 따른 拒否現像은 거의 모든 報告에서 免疫抑制劑의 使用方法에 따라 그 發生하는 時期와 程度가 달리 나타나고 있다. Stinson(1969)等⁴³⁾은 臨床的 心臟移植例에서 Azathioprine, Prednisolone 및 ALG 等の 基本的 免疫抑制劑로 處置한 境遇 最初의 拒否反應은 術後 平均 5.5日 (3乃至 8日)에 나타났으며 이 急性拒否反應에 對한 治療로서 8例中 4例는 各各 1.5, 4.5, 5 및 7個月間 生存하였다고 했다.

著者들이 經驗한 바와 같은 生存期間의 成績은 向後 各種免疫抑制劑의 併合 使用에 依하여 좀더 달리 나타날 것으로 期待된다.

V. 總 括

1. 供給犬의 心臟을 採取함에 있어서 術中 心臟의 低酸素症을 最少限으로 하기 爲한 術式을 適用하였으며 또한 切除心臟의 酸素消耗率을 減少시키고 術後血栓形成을 減少시킬 目的으로 加 Heparin, 4°C 食鹽水에 保存洗滌하였다.

2. 供給心臟의 冠狀動脈 總 血流遮斷時間은 平均 51分 30秒였고 이 時間中에서 血管吻合時間을 短縮시킴으로서 移植心臟의 貧血에 基因한 것으로 보는 移植後 心臟搏動 蘇生の 遲延 및 微弱狀態를 減少시킬 수 있고 一時的이나 心臟膨脹(心不全)傾向의 程度를 低下시켜 移植成功率을 높일 수 있다.

3. 宿主動物死亡後 移植心臟을 採集하여 心臟의 크기 吻合部 開通狀態, 心內血栓形成狀態를 觀察하였고 實驗犬의 手術直後의 死亡에 關與된 主要因에 關하여 論議하였다.

4. 實驗犬의 生存期間에 따른 移植心臟의 病理組織學的 所見을 觀察하고 同種移植 直後부터 生存期間 日數의 增加에 따른 病理組織學的 反應像을 觀察하였다.

5. 非免疫抑制群 및 免疫抑制群間의 生存期間의 差異를 觀察하고 病理組織學的 所見上: 拒否反應의 特異所見이 兩群間에 顯著하게 달리 나타나는지를 觀察하리코 하였다.

VI. 結 論

雜犬 40匹을 使用하여 20例의 復腔內 同種心臟移植術을 實施하여 實驗犬의 生存期間, 肉眼的所見 및 病理組織學的 所見을 觀察하고 이것을 非免疫抑制群과 免疫抑制群別로 比較하여 본바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 實驗犬의 生存期間은 6時間未滿 生存이 6例, 6時間 乃至 24時間未滿 生存이 3例, 1日乃至 60日現在 生存이 5例이다. 1日以上 生存例에서는 非免疫抑制群에서는 12例中 2例로 16.6%임에 比하여 免疫抑制群에서는 8例中 3例로 37.5%이다.

2) 移植心臟의 肉眼的所見은 24時間未滿生存의 急性死例에서는 心臟의 膨大가 主로 나타났고 1日以上 生存例에서는 心臟膨大 乃至는 肥大가 中等度 乃至 高度였고 血管吻合部의 狹窄 또는 閉鎖所見과 心臟內 血栓形成所見을 보였다.

3) 移植術後 3時間頃에 이미 組織學的으로 早期 過敏性 組織反應으로 보이는 心筋浮腫, 淋巴球 또는 形質細胞浸潤과 心筋變性的 所見을 나타내며 이러한 組織像은 免疫抑制劑 投與群과 非處置群間에 顯著한 差異를 갖지 않았다.

4) 術後 6時間以上經過된例에서는 非處置群이 處置群보다 좀더 甚하게 筋內血管의 血栓症과 筋層의 壞死와 中性白血球, 淋巴球, 形質細胞等の 細胞浸潤을 보였고 12時間以上 經過된例에서는 上記所見이 좀더 多發性으로, 彌蔓性으로, 甚하게 나타났으며 筋層에 小圓形細胞浸潤이 顯著해지고 血管周圍炎도 뚜렷했다.

5) 手術後 24時間된 處置群의 移植心臟의 切片에서는 組織學的으로 比較的 輕한 變化를 보였고 術後 18日間된 非處置群例의 組織學的 所見은 壁性血栓症 및 炎症細胞浸潤이 甚하게 나타났음에 比하여 移植術後 30日에 心室生檢을 實施한 免疫抑制劑 投與群의 切片에서는 間質浮腫과 輕度 乃至 中等度の 小圓形細胞의 浸潤所見을 봄으로서 例少하나 處置群이 對照群에 比하여 生存率이 좋고 免疫反應의 程度가 輕한 傾向을 나타냄을 觀察하였다.

(本研究에 있어서 同 胸部外科教室員 諸位와 特히 病理學教室 池堤根講師의 積極的인 協助에 感謝하는 바이다.)

REFERENCES

- 1) Barnard, C. N. ; *Human cardiac transplantation: An evaluation of the first two operations performed at the Groot Schuur Hospital, Cape Town, Am. J. Cardiol.* 22:584, 1968.

- 2) Barnard, C. N. ; *Human heart transplantation; Diagnosis of rejection, Am. J. Cardiol.* 22:811, 1968.
- 3) Barnard, C. N. ; *What we have learned about transplants, J. Thorac. & Cardiovasc. Surg.* 56:457, 1968.
- 4) Berkely, K. M., and Lutes, C. A. ; *Factors effecting survival in excision and replacement of the canine heart, Dis. Chest, Dis. Chest* 54:125, 1968.
- 5) Blanco, G., Adam, A., Rodriguez-Perez, D., and Fernandez, A. ; *Complete homologous heart transplantation of canine heart and lungs, A. M. A. Arch. Surg.* 76:20, 1958.
- 6) Blumenstock, D. A., Hechtman, H. B., Collins, J. A., Jaretzki, A. 111., Hosbein, J. D., Zingg, W., and Powers, J. H. ; *Prolonged survival of orthotopic homotransplants of the heart in animals treated with methotrexate, J. Thorac. & Cardiovasc. Surg.* 46:616, 1963.
- 7) Carrel, A., *Cited from 9), The surgery of the blood vessels, Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 18:18, 1907.
- 8) Cabrol, C. and associates; *Human heart transplantation, Am. J. Cardiol.* 22:833, 1968.
- 9) Chiba, C., Wolf, P. L., Gudjarnason, S., Chrysohou, A., Ramos, H., Pearson, B., and Bing, R. J. ; *Studies of the transplanted heart. Its metabolism and histology, J. Exper. Med.* 115:853, 1962.
- 10) Chapman, C. B., Bruce, T. A., Baker, O., and Fish, J. N. ; *Effect of partial and total denervation of the heart on left ventricular function, J. Clin. Invest.* 39:976, 1960.
- 11) Cogley, D. A., Hallman, G. L., Bloodwell, R. D., Nora, J. J., and Leachman, R. D. ; *Human heart transplantation: Experience with 12 cases, Am. J. Cardiol.*, 22:804, 1968.
- 12) Cooley, D. A., Bloodwell, R. D., Hallman, G. L., and Nora, J. J. ; *Transplantation of the heart, A report of four cases, JAMA* 205:479, 1968.
- 13) Cooley, D. A., Bloodwell, R. D., Hallman, G. L., Leachman R. D., Nora, J. J. and Milan, J. D. ; *Cardiac transplantation: General considerations and results, Ann. Surg.*, 169:892, 1969.
- 14) DeBakey, M. E. ; *Human cardiac transplantation, J. Thorac. & Cardiovasc. Surg.* 55:447, 1968.
- 15) Dong, E. Jr., Hurley, E. J., Lower, R. R., and Shumway, N. E. ; *Pearformance of the heart two years after autotransplantaton. Surgery* 56:270, 1964.
- 16) Dong, E. Jr., Lower, R. R., Hurley, E. J., and Shumway, N. E. ; *Transplantation of the heart, Dis. Chest* 48:455, 1965.
- 17) Downie, H. G. ; *Homotransplantation of the dog heart, Arch. Surg.*, 66:624, 1953.
- 18) Fisher, B., and Lee. S. ; *Microvascular surgical techniques in research, with speical reference to renal transplantation in the rat. Surgery* 58:904, 1965.
- 19) Folts, J. D., and Boake, W. C. ; *Changes in coronary blood flow inthe homografted canine heart, J. Thorac. & Cardiovalc. Sung.* 57:230, 1969.
- 20) Greenberg, R., et al. ; *Responose of chronic denervated heart to acetylcholine and epinephrine, Am. J. Physiol.*, 169:369, 1952.
- 21) Haller J. D. and Cerruti, M. M. ; *Heart transplantation in man: Compilation of cases: January 1, 1964 to October 23, 1968. Am. J. Cardiol.* 22:766, 1968.
- 22) Hallman, G. L., Leatherman, L. L., Leachman, R. D., Rochelle, D. G., Bricker, D. L., Bloodwell, R. D., and Cooley, D. A. ; *Function of the transplanted human heart. J. Thorac. & Cardiovasc. Surg.* 58:318, 1969.
- 23) Hardy, J. D. and Chavez. C. M. ; *The first heart transplant in man: Developmental investigations with analysis of the 1964 case in the light of current clinical experience, Am. J. Cardiol.*, 22: 772, 1968.
- 24) Harken, D. E. ; *One surgeon looks at human heart transplantation, Dis, Chest*, 54:349, 1968
- 25) Kantrowitz, A., Haller J. D., Joos H., Cerruti, M. M., and Carstensen, H. E. ; *Transplantation of the heart in an infant and an adult, Am. J. Cardol.*, 22:782, 1968.
- 26) Kondo, Y. Gradel, F. O., Chapral, P. A., Meier, W., Cattle, H. S., and Kantrowitz, A. ; *Immediate and delayed orthotopic homotransplantation of the heart, J. Thorac. & Cardiovasc. Surg.*, 50: 781, 1965.

- 27) Lower, R. R., Stofer, R. C., and Shumway, N. E.; *Homovital transplantation of the heart*, *J. Thorac. & Cardiovasc. Surg.*, 41:196, 1961.
- 28) Lower, R. R., Stofer R. C., Hurley, E. J., Dong, E. J., Cohn, R. B., and Shumway, N. E.; *Successful homotransplantation of the canine heart after anoxic preservation for seven hours*, *Am. J. Surg.*, 104:302, 1962.
- 29) Lower, R. R., Dong E. Jr., and Shumway, N. E.; *Long-term survival of cardiac homografts*, *Surg.*, 58:110, 1965.
- 30) Lower, R. R., Kontos, H. A., Kosek, J. C., Sewell, D. H. and Graham, W. H.; *Experience in heart transplantation: Technic, physiology and rejection*, *Am. J. Cardiol.* 22:776, 1968.
- 31) Mann, F. C., Priestley, J. T., Markowitz, J., and Yater, W. M.; *Transplantation of the intact mammalian heart*. *Arch. Surg.* 26:219, 1933.
- 32) Manax W. G., Lyons, G. W., Eyal, Z., and Lillehei, R. C.; *Cervical heart homotransplantation*, *Surg.*, 58:835, 1965.
- 33) Marcus, E., Wong, S. N. T., and Luisada, A. A.; *Homologous Heart Grafts*, *Arch. Surg.*, 66:179, 1953.
- 34) Ono, K. and Lindsey, E. S.; *Improved technique of heart transplantation in rats*. *J. Thorac. & Cardiovasc. Surg.*, 57:225, 1969.
- 35) Reemtsma, K., Delgado, J. P., Creech, O.; *Transplantation of the homologous canine heart. Serial studies of myocardial blood flow oxygen consumption, and carbohydrate metabolism*, *Surg.*, 47:292, 1960.
- 36) Robicsek, F. et al.; *Simple method of keeping the heart alive and functioning outside of the body for prolonged periods*, *Surg.*, 53:525, 1963.
- 37) Ross, D.; *Report of a heart transplant operation*, *Am. J. Cardiol.*, 22:838, 1968.
- 38) Russel, P. S.; *Heart transplantation: Some general remarks*, *Am. J. Cardiol.* 22:762, 1968.
- 39) Saunders, A. M. and Bieber, C.; *Pathologic findings in a case of cardiac transplantation*, *JAMA*, 266:815, 1968.
- 40) Sayegh, S. F., Creech, O. Jr.; *Transplantation of the homologous canine heart*, *J. Thorac Surg.*, 34:692, 1957.
- 41) Sen, P. K.; *Human heart transplantation*, *Am. J. Cardiol.*, 22:826, 1968.
- 42) Shumway, N. E.; *Transplantation of the heart*, *Surg., Gynec. & Obst.*, 117:361, 1963.
- 43) Stinson, E. B., Dong, E. Jr., Schroeder, J. S., Harrison D. C., and Shumway, N. E.; *Initial clinical experience with transplantation*, *Am. J. Cardiol.*, 22:791, 1968.
- 44) Webb, W. R., Howard, H. S., and Neely, W. A.; *Practical methods of homologous cardiac transplantation*, *J. Thorac. & Cardiovasc. Surg.*, 37:361, 1959.
- 45) Webb, W. R., Sug, W. L. and Ecker R. R.; *Heart preservation and transplantation: Experimental and clinical studies*, *Am. J. Cardiol.* 22:820, 1968.
- 46) Wesolowski, S. A., Feunessy, J. F.; *Pattern of failure of the homografted canine heart*, *Circulation* 8:750, 1953.
- 47) Willman, V. L., Hanlon, C. R.; *Autotransplantation of the canine heart*, *Surg., Gynec. & Obst.* 115:299, 1962.

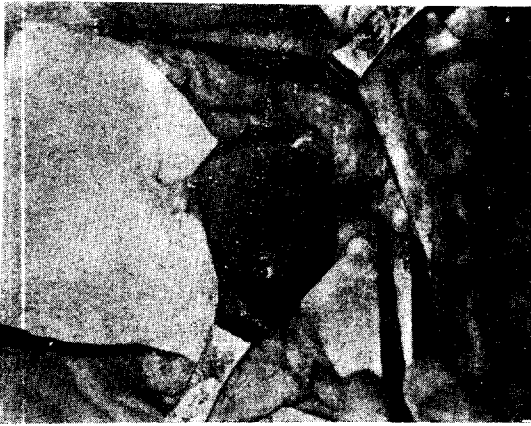


Fig. 1. Homologous canine heart transplanted into the abdominal cavity

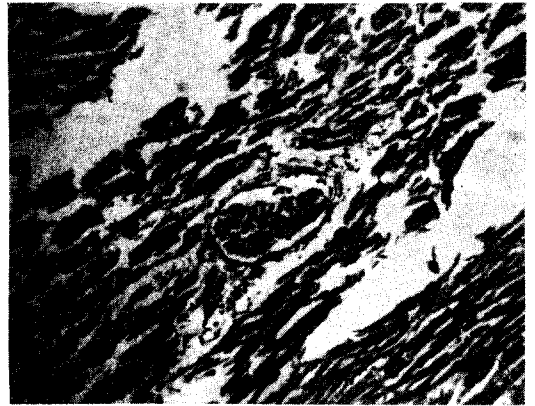


Fig. 2. Myocardial fibers undergoing coagulation necrosis (#18) H & E x215

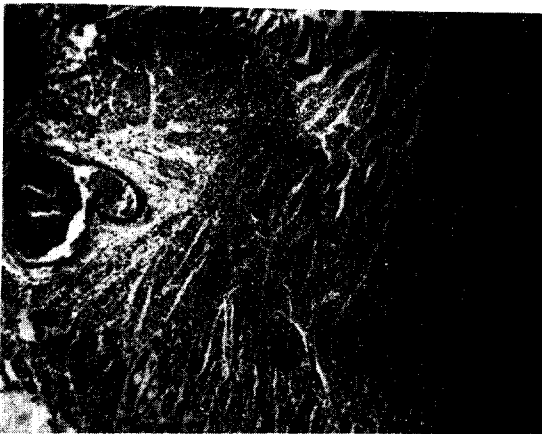


Fig. 3. A vessel with fresh thrombosis and patchy myocardial necrosis (#4) H & E x125



Fig. 4. Myocardium revealing focal and diffuse neutrophilic infiltrations (#9) H & E x215

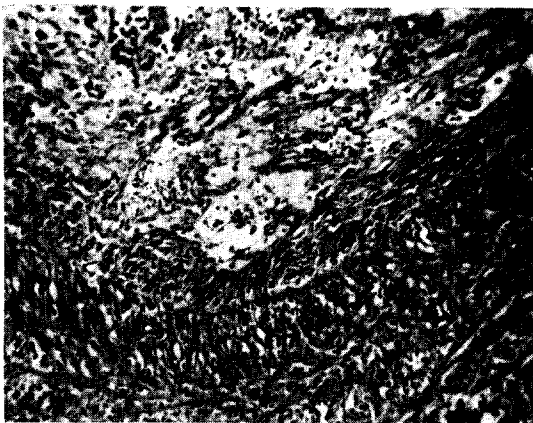


Fig. 5. A portion of the vessel showing organizing thrombus(#6) H & E x215

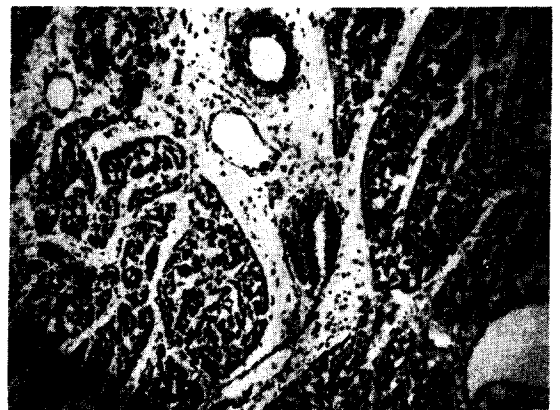


Fig. 6. Interstitium of myocardium, showing vasculitis especially in lower most one (#6) H & E x215

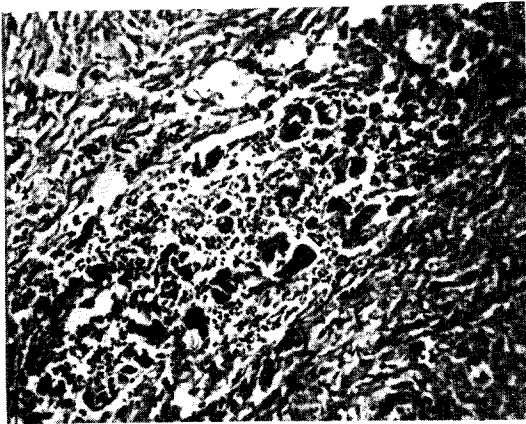


Fig. 7. Foreign body granuloma and surrounding fibrosis with cell infiltrations seen in epicardium. (#10) H & E×215

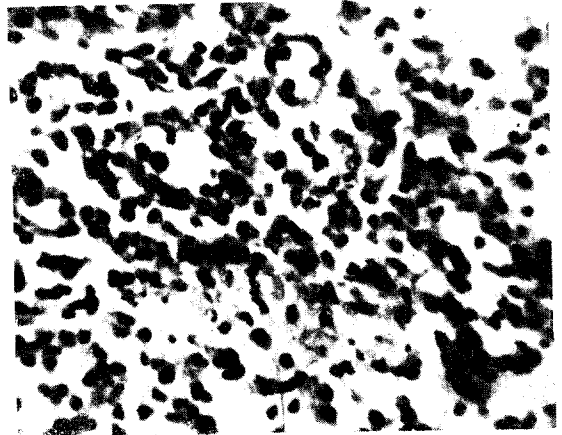


Fig. 8. Endothelial cell swelling and proliferation, together with vasculitis (#17) H & E×215



Fig. 9. Myocardium with slight edema. (#13) H & E×125

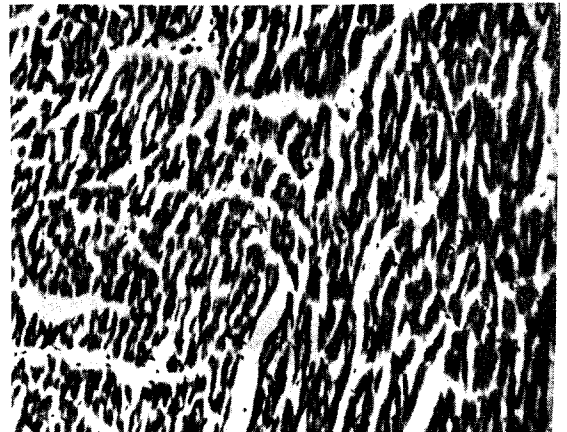


Fig. 10. Myocardium with slight edema and fiber degeneration. (#13), H & E×125



Fig. 11. Myocardium slight to moderate inflammatory cell infiltration. (#15) H & E×125.

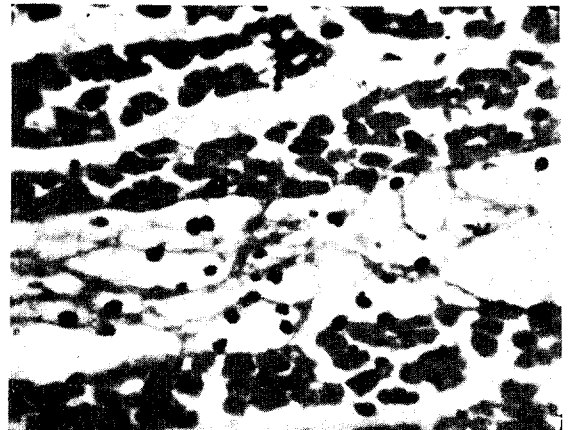


Fig. 12. Myocardium with interstitial edema and small round cell infiltration (#15) H & E×215