

심장이식술 20례의 조기성적

박종빈* · 송 현* · 송명근* · 김재중** · 이재원* · 서동만* · 손광현*

=Abstract=

Early Results of Heart Transplantation: A Review of 20 Patients

Chong Bin Park, M.D.* , Hyun Song, M.D.* , Meong Gun Song, M.D.* ,
Jae Joong Kim, M.D.** , Jay Won Lee, M.D.* , Dong-Man Seo, M.D.* , Kwang Hyun Sohn, M.D.*

Heart transplantation is now accepted as a definitive therapeutic modality in patients with terminal heart failure. The first successful heart transplantation in humans was done in 1967 and the first case in Korea was performed in November, 1992. Since the first case in 1992, more than 50 cases have been performed in Korea. A total of 20 patients underwent orthotopic heart transplantation since November, 1992 in Asan Medical Center. The purpose of this study is to evaluate the early results and the follow-up course of 20 cases of heart transplantation done in Asan Medical Center. The average age of 20 patients was 39.9 ± 11.8 years old (20~58). The mean follow-up duration was 14.4 ± 11.2 months (1~41). All patients are alive till now. The blood type was identical in 14 and compatible in 6 patients. The original heart disease was dilated cardiomyopathy in 16, valvular heart disease in 2, ischemic cardiomyopathy in 1, and giant cell myocarditis in 1 patient. HLA cross matching for recipient and donor was done in 18 cases and the results were negative for T-cell and B-cell in 16 patients, positive for warm B-cell in 2 patients. Among 6 loci of A, B, and DR, one locus was matched in 8 cases, 2 loci in 5 cases, and 3 loci matched in 1 case. The number of acute allograft rejection averaged 2.8 ± 0.5 (0~6) per case and the number of acute allograft rejection requiring treatment averaged 1.0 ± 0.9 (1~3) per case. The time interval from operation to the first acute rejection requiring treatment was 35.5 ± 20.4 days (5~60). Acute humoral rejection was suspected strongly in 1 case and was successfully treated. The left ventricular ejection fraction measured by echocardiography and/or MUGA scan was dramatically increased from 17.5 ± 6.8 (9~32)% to 58.9 ± 2.0 (55~62)% after heart transplantation. Temporary pacing was needed in 5 patients over 24 hours but normal sinus rhythm appeared within 7 days in all cases. One patient has been taken permanent pacemaker implantation due to complete AV block appearing 140 days after heart transplantation. One patient had cyclosporine-associated neurotoxicity during the immediate postoperative period and was recovered after 27 hours. The heart transplantation of Asan Medical Center is on a developing stage but the early result is comparable to that of well established centers in other countries, even though the long-term follow-up

* 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 흉부외과

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan

** 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과

** Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan

논문접수일 : 96년 6월 29일 심사통과일 : 96년 11월 7일

책임저자 : 박종빈, (138-040) 서울시 송파구 풍납동 388-1, Tel. (02) 224-3580, Fax. (02) 224-6966

result must be reevaluated. We can conclude that the heart transplantation is a promising therapeutic option in patients with terminal heart failure.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 30: 164-71)

Key words: 1. Cardiomyopathy, dilated
2. Heart transplantation

서 론

1967년 12월 남아프리카의 Christiaan Barnard¹⁾에 의하여 교통사고로 뇌사한 24세 여자의 심장을 관상동맥질환 및 심근경색을 앓던 54세 남자에게 최초의 심장이식이 시행되었고, 1968년 1월 미국의 Stanford대학의 Norman Shumway에 의해 심장이식수술이 성공적으로 이루어진 이래, 여러기관에서 열의를 가지고 심장이식수술을 하였으나, 환자의 선택, 효과적인 면역억제, 거부반응의 진단, 감염 등의 문제로 이식수술이 감소하다가, 1970년대초 미국의 Stanford대학에 의하여 시행되기 시작한 심내막심근생검을 이용한 급성거부반응의 진단과 1980년대초 심장이식후 면역억제치료에 사용되기 시작한 Cyclosporin의 등장으로 심장이식후 생존율은 괄목할만한 향상을 보였다. 현재는 전세계적으로 수술후 초기의 사망율(1개월 이내)이 10% 내외이고 1년생존율은 85% 정도이다. 심장이식후 초기의 생존이 증가하고, 면역억제제 및 이식후 감염에 대한 인식과 치료의 호전에 따라 장기생존율이 향상되면서 심장이식은 현재 말기심부전증에서 궁극적이며 적극적인 치료로 자리를 잡아가고 있다. 이러한 심장이식의 장기생존율의 향상은 경험이 많은 심장이식센터들에서의 보고가 대부분이며, 현실적으로 아직도 미국내의 여러 심장이식센터에서는 1년생존율이 70%내외에 달하는 것으로 조사된 바 있다. 즉 심장이식후의 장기생존의 결과는 그 병원의 경험 및 심장이식에 관련되는 각 분야의 협력이 좌우한다고 할 수 있다²⁾. 이러한 실정으로 볼 때 국내에서의 심장이식은 아직은 초기단계라 할 수 있다. 국내에서는 1992년 11월 최초의 심장이식이 시행된 이후 현재 54례 이상에서 심장이식이 시행되었다^{3, 4)}. 본원에서는 1992년 11월 국내 최초의 심장이식을 시행한 이래로 모두 20례에서 심장이식을 시행하였다. 저자들은 이제 심장이식 프로그램이 초기단계라 볼 수 있는 본원에서의 심장이식후 조기성적과 생존에 관하여 정리하였으며 이를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1992년 11월 11일 최초의 심장이식을 시행한 이래 1996년 6월 말까지 모두 20명에서 심장이식이 시행되었다. 20명 모두에서 동소심장이식이 시행되었다. 심장이식을 받은 20명은 남자 16명, 여자 4명이었고 평균 연령은 39.9(20~58)세였다. 장기기증자는 평균연령이 27(17~47)세로 남자 19명, 여자 1명이었다. 장기 기증자와 수혜자간의 체격(몸무게)의 일치는 수혜자로 보아 -10~+30%에 해당되었고, 성별의 일치는 수혜자중 남자 15명과 여자 4명은 모두 남성의 장기를 기증 받았고 여성 장기기증자의 장기는 남성에게 기증되었다. 혈액형은 14명에서는 기증자와 수혜자간에 일치하였고 6명에서는 수혜가능(compatible)으로 이중 2명은 Rh(+)AB형으로 Rh(+)A형의 기증자의 장기를 이식 받았고, 2명은 Rh(+)B형으로 Rh(+)O형의 장기를, 1명은 Rh(+)AB형으로 Rh(+)O형의 장기를, 나머지 1명은 Rh(+)A형으로 Rh(+)O형의 장기를 이식 받았다. 20명중 18명에서 HLA typing 및 HLA cross matching이 가능하였다. HLA cross matching은 16명에서 T-cell 및 B-cell에 대하여 음성이었으나 2명에서 warm B-cell에 대해 양성이었다. HLA typing 결과 기증자와 수혜자간에 A, B 및 DR 유전자좌의 일치정도는 6개의 유전자좌중 8명은 1개의 유전자좌만, 5명은 2개의 유전자좌가, 1명은 3개의 유전자좌가 일치하였고 나머지 4명은 6개 유전자좌 모두 일치하지 않았다. DR 유전자좌의 일치는 4명에서 1개 유전자좌에서 일치를 보였다. 심장이식을 시행받은 20명의 본래 심장질환은 확장성 심근병증이 16명으로 가장 많았고(이중 1명은 비후성 심근병증에서 확장성 단계로 진행된 경우임), 판막질환으로 예전에 판막치환술을 받았던 환자가 2명, 허혈성 심근병증과 거대세포 심근염으로 인한 말기 심부전증이 각 1명씩이었다.

심장이식을 받기까지의 평균 대기기간은 4.4(0.7~20)개월로 14명이 4개월 이내에 심장이식을 시행받았고, 3명이 6개월 이상(10개월, 14개월, 20개월)의 대기기간을 가졌

Table 1. Classification of original heart disease in heart transplantation

Original heart disease	No.
Dilated cardiomyopathy	16
Valvular heart disease	2
Ischemic cardiomyopathy	1
Giant cell myocarditis	1

다. 3명중 1명은 장기이식프로그램에 등록된 후 본인이 이식수술을 거부하여 내과적 치료를 하면서 경과 관찰중 UNOS status I의 상태로 진행되었고 1차례의 심실세동에 의한 심폐소생술을 시행 받은 후 장기이식수술을 받았다. 수술전 NYHA class IV는 13명, III는 7명이었다.

결 과

수술후 경과

수술후 인공호흡기의 제거는 수술전 환자 상태와 무관하게 13명에서 수술후 24시간 이내에 가능하였고, 5명은 수술후 24시간에서 48시간째에, 나머지 2명은 각각 54시간째, 78시간째에 제거가 가능하였다. 수술후 정상 동율동(Normal sinus rhythm)으로의 회복은 15명에서는 수술 직후에 나타났고, 3명은 3일째, 2명은 6일째 나타났다. 6일째 정상 동율동으로 돌아왔던 2명중 1명은 허혈성 심근병증에 의한 심실 빈맥으로 1개월이상 Amiodarone을 사용하고 있던 경우였다. 수술전 폐동맥 수축기압력이 40 mmHg 이상이었던 경우가 7명이었다. 수술후 급성 우심실부전이 나타났던 경우는 이들 7명중 2명에서 나타났으며, 나머지 환자들에서는 급성 우심실부전의 발생없이 회복되었다. 수술전 폐동맥 수축기압력이 가장 높았던 환자가 체동맥 수축기압력이 110 mmHg 일때 폐동맥 수축기압력이 77 mmHg이었으며 수술후 33 mmHg로 감소하였고 급성 우심실부전은 보이지 않았다. 급성 우심실부전을 보인 2명중 1명은 수술후 폐동맥 수축기압력이 55 mmHg, 수술후 중심정맥압이 20 mmHg정도였으며, 수술후 6일째 다량의 심낭유출액에 의한 심장압전(Cardiac tamponade)소견을 보여 심낭절개술을 시행하였다. 수술전 신장기능의 지표로 혈청크레아티닌치는 1.0 ± 0.3 (0.7~1.9)mg%로 2명 (1.8 mg%, 1.9 mg%)을 제외하고는 모두 1.5 mg% 이하였다. 수술후 퇴원시 혈청크레아티닌치는 1.2 ± 0.4 (0.7~2.2)mg%로 약간의 상승이 있었다. 수술전 혈청크레아티닌치가 증가되었던 2명은 수술후 4.0~5.0 mg%까지 증가되었으나 수술후 2주 이후에는 감소하기 시작

하여 퇴원시에는 2.1 mg%와 1.5 mg%로 유지되었다.

급성거부반응

수술후 거부반응은 평균 2.8(0~6)회에서 나타났다. 이 중 Heart Rejection Study Group의 Working Formulation에 따른 Grade I의 거부반응은 평균 1.7(0~5)회였고 Grade II 혹은 그 이상의 거부반응은 평균 0.9(0~3)회였다. 치료를 요하는 급성거부반응은 평균 1.0(0~3)회에서 나타났다. 수술후 치료를 요하는 첫 거부반응의 발생까지의 기간은 평균 35.5(5~60)일이었다. 치료를 요하는 급성 거부반응시 모든 경우에서 Solumedrol pulse치료로 호전되었다. 급성 거부반응의 횟수나 치료를 요하는 거부반응의 횟수와 HLA항원의 기증자와 수혜자간의 일치정도와는 상관관계가 없었고, Rh & ABO혈액형의 일치와도 상관관계가 없었다. 최근 5례 이상의 이식환자에서는 급성거부반응이 거의 없는데 이는 수술직후에 Cyclosporine혈중농도를 다소 높게 유지함으로써 초기에 확실한 면역억제 효과를 달성한 다음 Cyclosporine혈중농도를 유지한 결과라고 생각한다.

수술후 감염

20명 모두에서 수술후 지금까지 폐렴, 패혈증 등의 주요 세균감염은 없었다. 결핵이 발병한 예도 없었으며 20명중 1명에서는 Tuberculin검사상 강양성이어서 수술직후부터 Isoniazid를 매일 300mg씩 복용하고 있다. 1명에서 수술후 17개월째 발톱에 Onychomycosis가 나타나서 Itraconazole로 3개월 이상 치료하였으며 현재는 특별한 문제없이 지내고 있다. CMV(Cytomegalovirus)에 대한 IgG항체는 기증자와 수혜자 20명 모두에서 양성이었다고 IgM항체는 기증자는 20명 모두 음성이었으나, 수혜자는 1명에서 양성이었다. 이 환자는 수술후 IgM항체는 음성으로 전환되었고 현재 수술후 22개월 경과하면서 CMV disease는 발생하지 않았다. CMV에 대한 바이러스배양은 Shell Vial 방법으로 시행하였는데 수술후 처음 한 달간은 매주, 이후 한 달간은 2주에 한 번씩 실시하였고 그 이후에는 의심되는 경우에만 실시하였다. 현재까지 CMV배양시 양성으로 나타난 경우는 없었다. B형 간염균의 보균여부로 HBs Ag의 검사상 수혜자는 19명에서 음성이었으나 1명은 HBS Ag보균자이며, 기증자는 20명중 1명에서 양성이었다. 수술후 현재까지 HBs Ag가 양성으로 전환된 예는 없었고, 특히 HBs Ag양성의 기증자의 장기를 기증받은 1례에서도 수술후 6개월이 지났으나 HBs Ag가 음성인 상태로 유지되고 있다. 또한 Herpes Zoster감염이 3명 있었으며 각각 수술

후 113일, 120일, 300일째 나타났으며 Zovirax 주사로 치료하였다.

이식전후의 심장기능

심에코 및 MUGA (multigated angiographic) 스캔상 좌심실의 구혈율 (ejection fraction)은 수술전 평균 17.5 (10~32) %였고 수술 후에는 평균 58.9 (55~62) %로 증가하였다. NYHA class에 따른 환자의 기능적 분류도 class I이 11명, class II가 9명으로 호전을 보였다. 수술후 급성거부반응과 급성거부반응의 횟수, 정도, 치료받은 횟수 등과 좌심실기능은 상관관계가 없었다. 그러나 이식된 기증자의 심장이 이식전에 받은 허혈성 손상 (Ischemic damage)의 정도를 나타내기 위하여 심장이식후 처음 심내막심근조직생검 시 보이는 허혈성 손상의 정도로 minimal, moderate와 severe로 분류시 minimal과 moderate 이상을 구분하였을 때 좌심실 수축기능에 유의한 차이가 있었다.

수술후 인공심박동기 보조

모든 환자가 심장이식후 일시적 인공심장박동기 (Temporary pacemaker)를 갖고 수술장을 나오게 된다. 그러나 20명중 5명에서만 수술직후 Temporary pacemaker의 도움이 필요했으며, 5명 모두에서 1주일이상 요구되지는 않았다. 이들 5명중 1명은 전도장애없이 정상 동물동으로 돌아왔으나 2명은 Bifascicular block을 보였다. 이중 1명은 현재 33개월이 경과하였으나 전도장애가 진행하지 않았고, 1명은 수술후 5개월째 전도장애가 진행하여 영구 인공심박동기를 시술하였다. 전도장애가 진행하였을 당시 심내막심근생검 소견은 Grade IA의 급성거부반응이 있었다. 나머지 5명중 2명은 우심각블럭 (RBBB) 소견을 보였다.

급성 항체거부반응

20명중 1명에서 급성 항체거부반응으로 생각되는 거부반응이 있었다. 환자는 47세 여자로서 두 번의 임신경력이 있으며 수술전 15년과 10년전에 다량의 수혈을 받은 적이 있었다. 수술당시 장기기증자와의 T세포 및 B세포에 대한 HLA cross matching은 음성이었다. 수술후 4일째부터 혈압이 감소하면서 (수축기 혈압 90 mmHg 이하) 환자는 전신무력감과 호흡곤란을 호소하였다. 당시의 심전도 및 흉부 X-선소견은 별다른 이상소견이 없었고, 심에코소견상 심실벽이 두터워져 있으며 좌심실구혈율이 50% (수술후 3일째 65%였음)로 감소되었다. 급성거부반응으로 생각되어 Solumedrol pulse (Daily 1.0 gm for 3days) 치료를 하였으며 3일뒤 시행한 심에코소견상 심실벽 두께가 감소하고

좌심실구혈율이 60% 이상으로 호전되었다. 이 당시 심내막심근생검은 치료시작후 4일뒤에 시행되었으며 Grade IB의 소견을 보였다. 이후 환자는 특별한 거부반응 없이 1개월째 퇴원하였다. 퇴원후 3주째부터 환자는 다시 상기의 증상이 나타났고 1개월째 (수술후 60일째) 시행한 조직검사상 Grade IB의 소견을 보였으나 심에코검사상 처음의 거부반응 때와 같은 소견이 나타났다. 이러한 소견으로 이 거부반응은 Cellular rejection이 아닌 Acute humoral rejection으로 생각되었다. 환자는 Solumedrol pulse 치료와 Plasmapheresis (1회만 시행)를 시행후 심에코소견상 현저한 호전이 있어 4일뒤 퇴원하였다. 퇴원후 10일만에 환자는 심한 호흡곤란으로 응급실로 내원하였으며 수 시간뒤 중환자실에서 심정지가 나타났다. 즉각적인 치료로 환자는 소생되었고, Inotropic agent를 정주하면서 Solumedrol pulse 치료와 다섯 차례의 Plasmapheresis를 시행하였다. 환자는 이후 현재 18개월이 경과되었으며, 심에코상 좌심실구혈율이 60% 이상으로 호전되어 유지되고 있다.

수술후 면역억제제 사용

20명 모두에서 3가지 면역억제제방법으로 유지시키고 있다. 수술전 Immuran과 Cyclosporine을 주고, 수술중에 Solumedrol을 준 다음, 수술직후부터 Immuran, Cyclosporine 및 Prednisone을 사용하고 있다. Cyclosporine의 혈중농도는 Monoclonal antibody를 이용한 TDx 방법으로 측정하고 있다. Immuran은 2명에서는 Cyclophosphamide로 교체하였는데 1명은 Acute humoral rejection 때문에 교체하였고, 다른 1명에서는 4 mg/kg의 고용량에서도 WBC count가 6,000/mm³ 이하로 조절되지 않아서 교체하였다. 또한 Cyclosporine-associated central neurotoxicity가 1명에서 나타났는데 수술직후 환자가 의식회복이 불분명하고 전신마비 소견을 보여 신경학적 검사상 다른 의심되는 원인이 없어서 Cyclosporine-associated neurotoxicity의 심화에 수술직후 검사상 Cyclosporine level이 572 ng/mL 보여 용량을 줄이면서 관찰후 27시간 만에 완전회복되어 기관지삽관을 발관할 수 있었다. 환자는 그 이후 반복되는 Cyclosporine-associated neurotoxicity는 나타나지 않았다. Cyclosporine-associated neurotoxicity는 맨먼저 골수이식환자에게서 보고된 바 있으며, 심장이식환자에서 발생한 예는 매우 드물고, 원인은 모르지만 저마그네슘혈증과 관련이 있다는 보고도 있다⁹⁾.

심장이식 대상자의 생존

본원에서 1992년 10월 첫 환자가 심장이식프로그램에

등록된 이래로 현재까지 42명의 환자가 등록이 되었다. 이 중 20명은 심장이식을 받아 현재 생존하고 있으며 22명은 심장이식을 받지 못하였다. 심장이식을 받지 못한 22명중 현재 11명만이 생존하고 있으며 11명은 사망하였다. 심장이식을 받지 못하고 사망한 11명의 평균 생존기간은 5.1(1~14)개월이었고, 11명중 2명은 허혈성 심근염이었고 나머지 9명은 확장성 심근염이었다. 생존하고 있는 11명의 평균 대기기간은 5.4(1~14)개월이며, 이 중 2명은 6개월, 13개월로 확장성 심근염환자로 대기중 상태가 호전되어 관찰중이며, 1명은 14개월로 판막질환환자이며 수술을 거부한 환자이다. 반면 심장이식을 받은 20명은 전원 생존하고 있으며 수술후 현재 평균 14.4(1~41)개월이 지났다.

고 찰

심장이식의 연구는 1900년대 초부터 시작되어 반세기 이상에 걸친 꾸준한 연구가 지속되어 오다가 1960년대 말 처음으로 인간에게 시술되었으며 1980년대 이후로는 말기 심부전증의 정립된 치료로 자리를 잡았다⁶⁻⁸⁾. 심장이식의 대상자는 물론 말기심부전증이다. 통상적으로 충분한 내과적 치료에도 좌심실구혈율이 20% 미만인 경우 고려대상이 된다⁹⁾. 물론 이때 환자의 증상정도가 중요하여 NYHA class III, IV인 경우는 더욱 고려대상이 되며¹⁰⁾ NYHA class II라도 허혈성 심질환에 의한 경우나 심실빈맥 등의 심실성 부정맥이 있다면 예후는 더욱 좋지 않으므로¹¹⁾ 고려대상이 된다. 본 대상환자는 평균 좌심실구혈율이 17.5%였고, 허혈성 심근병증의 환자는 좌심실구혈율이 23%로 측정되었으나 Inotropic agent의 정맥주사가 필요한 상태로 NYHA class IV이면서 심실빈맥이 있어 Amiodarone으로 치료중인 환자였다. 본원의 심장이식 대상자의 특징은 수술받은 20명 모두가 NYHA class III, IV였으며 이식을 받지 못한 22명중 11명이 평균 5개월에 사망하였다는 점이다. 즉 심장이식 프로그램에 등록되는 거의 모든 대상자가 외국에 비하여 더욱 진행된 환자라는 것을 알 수 있다. 이는 본원에서의 심장이식 프로그램이 아직은 초기단계라 할 수 있으므로 심장이식의 대상여건을 외국보다 더욱 엄격히 규정했다는 것을 나타내는 것이다. 또한 심장이식의 평균대기기간이 4.4개월이었던 것을 고려할 때에 사회적인 인식이 바뀌어서 공여자가 많아져 대기기간을 줄이는 것이 필요하다고 하겠다.

장기 기증자와 수혜자간의 일치는 혈액형(Rh, ABO)과 체격의 크기가 중요하다. 혈액형은 가능하면 일치(Identical)를 원칙으로 하나 수혜자의 상태가 시간적 여유가 없

을 때에는 적합(Compatible)해도 아무런 문제는 없다. 본 대상환자 20명중 6명에서 적합하였는데 이 중 3명은 시간적인 여유가 없었고, 3명은 빈도가 가장 낮은 AB형으로 2명은 A형의 장기를, 1명은 O형의 장기를 기증받았다. 체격의 크기는 20명은 1명을 제외하고는 기증자가 수혜자에 비하여 더 크거나 일치하였고, 1명만이 10% 정도 적은 크기였다. 성별의 관계는 수혜자중 4명이 여성이었고 기증자중 1명이 여성이었다.

수술전 환자의 상태 또한 수술후 결과에 중요하다. 환자가 수술전에 인공호흡기에 의존하고 있었거나, 수술전 폐혈관저항(Pulmonary vascular resistance: PVR)이 높았는가 수술후 생존율에 나쁜 영향을 준다고 보고되어 있다^{14, 15)}. 본 대상 20명중 7명에서 수술전 폐동맥수축기압력이 40 mmHg 이상이고 Transpulmonary gradient(평균폐동맥압-폐동맥쇄기압)가 12 mmHg 이상으로 폐혈관저항이 3.4(Wood unit m²)이상이었다. 7명중 2명에서 급성 우심실부전을 보였으며, 이 중 1명에서 수술후 3일째 급성 우심실부전이 나타났으나 Prostaglandin E₁의 도움없이 호전되었고, 나머지 1명은 수술후 폐동맥 수축기압력이 55 mmHg, 수술후 중심정맥압이 20 mmHg정도였으며, 수술후 6일째 다량의 심낭유출액에 의한 심장압전(Cardiac tamponade) 소견을 보여 심낭절개술을 시행한 다음 순조로운 회복을 보였다. 7명중 현재 수술후 1명만이 좌심실구혈율이 45%이고 다른 6명은 50% 이상 유지되고 있다. 이는 아직은 추적기간이 짧으므로 더 경과를 보아야 할 것으로 생각된다.

수술후 예후에 중요한 인자중의 하나가 수술시 기증장기의 Ischemic time이다. 이는 기증자의 장기를 수송하는데 걸리는 시간에 좌우되는 것으로 Ischemic time이 4시간 이상이면 통계적으로 유의하게 수술후 생존이 감소하는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 본 대상 환자는 1명을 제외하고는 Ischemic time이 평균 70(62~79)분이었고, 1명은 장기를 후송하였던 경우로 Ischemic time이 대략 110분 정도였다. 서울처럼 교통이 복잡한 지역에서는 장기의 후송시 Ischemic time을 반드시 고려해야 하며 앞으로는 후송수단의 충분한 지원이 필요하다고 생각된다.

심장이식후 영구 인공심장박동기의 필요성은 적게는 4%에서 많게는 28%까지 보고되고 있다¹⁶⁻¹⁸⁾. Montero 등은¹⁹⁾ 이식후 24시간 이상 Temporary pacing이 필요했던 경우가 27%이고 1주 이상 요했던 경우는 21%라고 보고하였다. 본 대상환자에서는 5명이 24시간 이상 Temporary pacing이 필요했고, 그중 2명(10%)이 1주 이내에 정상 동율동으로 돌아왔다. 이 중 1명이 수술후 140일째 완전방실 차단이 나타나 영구 인공심박동기를 시술받았다. 이때 시

행했던 심내막심근생검상 Grade IA의 거부반응이 있었던 것으로 보아 급성거부반응에 관계된 완전방실차단은 아닌 것으로 생각된다. 환자는 수술후 1주째 심내막 심근생검상 심한 Ischemic damage를 보였고, 6일째 정상 동율동이 돌아온 뒤로 Bifascicular block을 나타냈던 것으로 보아 기증자의 장기가 뇌사상태에서 Ischemic damage를 많이 받았던 것이 원인이었을 것으로 생각된다.

심장이식후 급성거부반응은 어떤 면에서 피할 수 없는 현상이기도 하다. 급성거부반응은 대개는 처음 6개월 이내에 나타나고 1년 이후에는 거의 없는 것으로 알려져 있다. Kobashigawa 등의²⁰⁾ 보고에 의하면 최초의 급성거부반응은 50%가 이식후 1.5개월 이내에 나타나고, 거부반응의 99%가 처음 1년 이내에 나타나는 것으로 나타나 있다. 또한 이 급성거부반응은 수혜자의 연령이 젊은 층일수록 빈도가 많으며 수혜자나 기증자가 여성일수록 더 많은 것으로 되어있다. 반면에 급성거부반응의 빈도는 종족에 따른 차이가 없으며 혈액형의 일치여부에 관계가 없었다. 또한 흥미있는 것은 이들의 보고에 따르면 40% 정도의 환자가 급성거부반응없이 지낼 수 있으며, 수술초기에 항입과구제제 (Antithymocyte or Antilymphocyte globulin이나 OKT₃)의 사용이 급성거부반응의 발생 빈도를 줄이지 못하였다. 본 대상환자에서는 Grade IA 혹은 IB의 거부반응이 환자당 평균 1.7회, Grade II이상 중등도 거부반응이 평균 0.9회, 전체 거부반응이 평균 2.8회로 Kobashigawa 등이 보고한 평균 1.4회 보다 매우 많았다. 이러한 차이는 종족간의 차이나 대상환자군의 차이라기 보다는 아마도 아직은 경험이 충분하지 않아서 나타나는 현상이라고 생각된다. 이는 앞으로 더욱 많은 경험과 노력으로 극복할 수 있으리라 생각된다.

급성 항체거부반응 (Acute humoral rejection or vascular rejection)은 매우 드문 형태의 거부반응으로 조직검사상 염증세포의 침윤이 거의 없으면서 혈관내피세포의 증식과 세포간질의 부종, 출혈 등이 주소견이며 면역형광염색시 Immunoglobulin과 Complement가 혈관주위로 침착을 나타내는 것이 특징적인 소견이다^{21, 22)}. 임상적으로는 심부전의 소견이 나타나고 심초음파상 좌심실수축기능의 감소와 좌심실벽 두께의 증가가 나타난다²²⁾. 항원항체반응의 목표는 아마도 HLA classII (DR) antigen과 non-HLA antigen인 혈관내피항원 등이 주로 작용할 것으로 생각되며²³⁾ 수술직후 초기 치료로 사용하는 OKT₃나 Antithymocyte globulin에 대한 항체의 형성도 관여할 것으로 생각되고 있다. Olsen 등은²²⁾ 170명의 심장이식 환자중 8%인 13명에서 임상적으로 의의있는 vascular rejection을 보고하였다.

현재까지 치료로는 고용량의 스테로이드 치료와 3회 이상의 plasmapheresis 및 cyclophosphamide의 사용이 가장 효과적인 치료로 되어있고, OKT₃를 같이 사용하는 보고도 있다. 그러나 이러한 적극적인 치료에도 60% 정도만이 호전될 수 있는 것으로 보고되고 있다²²⁾. 본 환자에서는 혈청내에서 기증자의 HLA에 대한 Anti-HLA antibody가 증명되지 못하였고, 면역형광염색을 실시하지 못하였으나 임상경과나 심내막심근조직검사상 Grade IB의 소견만을 보인 것으로 미루어 보아 급성 항체거부반응이었음을 추측할 수 있겠다. 환자는 현재 이식수술후 6개월이 지났으며 아직까지는 좌심실기능이 정상으로 유지되고 있다.

결 론

1967년 세계 최초의 심장이식수술이 성공한 이래 현재는 심장이식은 말기 심부전증의 확립된 치료로 자리를 잡고 있다. 국내에서도 1992년 11월 최초의 심장이식이 이루어졌으며 현재까지 54례 이상에서 심장이식이 시행되었다. 본 연구는 본원에서 시행된 심장이식 수술의 조기성적 및 경과를 분석하였다. 1992년 11월부터 1996년 6월까지 20명 (남:여=16:4, 평균연령 39.9세)에서 심장이식이 시행되었다. 모두 동소심장이식이었으며, 수술전 13명이 NYHA Class IV이었고 7명은 NYHA Class III이었다. 수술후 현재 평균 14.4(1~41)개월이 경과하였고 전례에서 생존하고 있다. Rh 및 ABO혈액형은 14명이 일치였고 6명은 적합 (Compatible)하였다. 수술전 원인질환으로는 확장성 심근병증이 16례, 판막질환으로 판막치환술을 받았던 환자가 2례, 허혈성 심근병증이 1례, 그리고 거대세포 심근염이 1례였다. 수술전 CMV에 대한 IgG항체는 수혜자 및 기증자 전례에서 양성하였고, IgM항체는 수혜자중 1명에서 양성이었다. 수술후 주기적으로 실시한 CMV배양검사상 균배양은 현재까지 없었다. HLA 검사가 수혜자 및 기증자 모두에서 가능하였던 18례중 HLA cross matching은 16례에서 T-cell 및 B-cell에 대하여 음성하였고, 2례에서 Warm B-cell에 대해 양성이었으나 수술후 특별한 문제는 없었다. A,B 및 DR의 6개 유전자좌중 8명은 1개 유전자좌가, 5명은 2개의 유전자좌가, 1명은 3개의 유전자좌가 일치하였고, 나머지 4명은 전부 불일치하였다. 이식수술후 급성 거부반응은 환자당 평균 2.8(0~6)회에서 나타났고, 치료를 요했던 경우는 평균 1.0(0~3)회에서 나타났다. 수술후 처음 치료까지의 기간은 평균 35.5(5~60)일이었다. 이중 1명에서는 급성 항체거부반응이 의심되었다. 심에코 및 MUGA scan상 좌심실의 구혈율은 수술전 17.5(10~

32)%에서 수술후 58.9(55~62)%로 증가하였다. 수술후 5명에서 24시간 이상 Temporary pacing이 필요하였고, 이 중 1명은 수술후 140일째 완전 방실블록이 발생하여 영구 인공심박동기를 시술하였다. Cyclosporine-associated central neurotoxicity가 1명에서 나타났는데 수술후 27시간 만에 완전 회복되었다.

본원에서의 심장이식 프로그램은 아직은 초기단계라 할 수 있다. 그러나 이상의 성적으로 보아 심장이식수술은 말기심부전증 환자에서 장기생존을 기대할 수 있는 가장 확실한 치료방법이라 생각되며 장기기증에 대한 사회적 이해의 확산과 대기환자의 평균 대기기간을 단축시킴으로써 말기심부전증 환자의 장기생존을 기대할 수 있으리라 생각된다.

참고 문헌

1. Barnard CN. *A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town.* S Afr Med J 1967;41:1271-4
2. Leffel GL, Barnett AI, Finkelstein S, Kaye MP. *The relationship between experience and outcome in heart transplantation.* New Eng J Med 1992;327(17):1220-5
3. 송명근, 서동만, 이재원, 김재중, 이종구, 손광현. 심장이식 2례 보고 (Abstract). 순환기 1993;23(5):946
4. 김재중, 정상식, 강덕현, 홍명기, 송재관, 박성욱, 박승정, 송명근, 이종구. Heart Transplantation; 초기 결과 및 2년생존 (Abstract). 순환기 1994;24(5):176
5. McManus RP, O'Hair DP, Jan Schweiger, Jan Beitzinger, Siegel R. *Cyclosporine-associated central neurotoxicity after heart transplantation.* Ann Thorac Surg 1992;53:326-7
6. Carrel A, Guthrie CC. *The transplantation of veins and organs.* Am J Med 1905;10:1101-2
7. Man FC, Priestley JT, Markowitz J, Yater WM. *Transplantation of the intact mammalian heart.* Arch Surg 1993;26:219-24
8. Lower RR, Dong E Jr, Shumway NE. *Long-term survival of cardiac homograft.* Surgery 1965;58:110-9
9. Cohn JN, Archibald DG, Francis GS, et al. *Veterans administration cooperative study on vasodilator therapy of heart failure: Influence of prerandomization variables on the reduction of mortality by treatment with hydralazine and isosorbide dinitrate.* Circulation 1987;75(Suppl 4):IV49-54
10. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. (for the Captopril-Digoxin Study Group). *Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure.* Am J Med 1990;89:303-7
11. Califf RM, Bounous P, Harrel FE, McCants B, Lee KL, McKinnis RA, Rosati RA. *The prognosis in the presence of coronary heart disease.* In: Braunwald E, Mock MB, Watson JT. *Congestive heart failure, current research and clinical application.* New York: Grune & Stratton. 1982;31-40
12. Sharples LD, Caine N, Mullins P, et al. *Risk factor analysis for the major hazards following heart transplantation: rejection, infection and coronary occlusive disease.* Transplantation. 1992;52:244-52
13. Fabbri A, Bryan AJ, Sharples LD, et al. *Influence of recipient and donor gender on outcome after heart transplantation.* J Heart Lung Transplant 1992;11:701-7
14. Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, White-Williams C, Bourge RC. *Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation.* J Heart Transplant 1988;7:331-5
15. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, et al. *Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study.* J Heart Lung Transplant 1993;12:549-62
16. Osterholzer G, Markewitz A, Anthuber M, Kemkes BM. *An example of how to pace a patient with a heart transplantation.* J Heart Transplant 1988;7:23-5
17. Grusk BB, Grady KL. *Pacemaker implantation in patients after cardiac transplantation (Abstract).* J Heart Transplant 1988;7:66
18. Loria K, Salinger M, Mc Donough T, Frohlich T, Arentzen C. *Activitax AAIR pacing for sinus node dysfunction after orthotopic heart transplantation: an initial report.* J Heart Transplant 1988;7:380-4
19. Montero JA, Anguita M, Concha M, et al. *Pacing requirements after orthotopic heart transplantation: incidence and related factors.* J Heart Lung Transplant 1992;11:799-802
20. Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, et al. *Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study.* J Heart Lung Transplant 1993;12:355-66
21. Hammond EH, Hansen JK, Spencer LS, Jensen A, Yowell RL. *Immunofluorescence of endomyocardial biopsy specimens: methods and interpretation.* J Heart Lung Transplant 1993;12:113-24
22. Oslen SL, Wagoner LE, Hammond EH, et al. *Vascular rejection in heart transplantation: clinical correlation, treatments options, and future considerations.* J Heart Lung Transplant 1993;12:135-42
23. Cherry R, Nielsen H, Reed E, Reemtsma K, Suci-Foca N, Marboe CC. *Vascular (humoral) rejection in human cardiac allograft biopsies: relation to circulating anti-HLA antibodies.* J Heart Lung Transplant 1992;11:24-30

=국문초록=

현재 심장이식은 말기 심부전환자에게 확정적인 치료방법으로 받아들여지고 있다. 사람에게 최초의 성공적인 심장이식은 1967년에 시행되었으며, 국내에서는 1992년 11월에 처음으로 시행되었다. 국내에서 1992년 처음으로 시행된 이후, 50례 이상이 시행되었다. 아산재단 서울중앙병원에서는 1992년 11월 이후 20례의 동소심장이식이 시행되었다. 본 연구의 목적은 본원에서 시행된 20례의 심장이식환자의 조기성적과 추적경과를 분석함에 있다. 이식환자 평균연령은 39 ± 11.8 (20~58)세이였으며, 평균 추적관찰기간은 11.4 ± 11.2 (1~41)개월이었고, 모두 현재까지 생존하고 있다. 혈액형은 14명에서 일치하였고 6명에서 적합하였다. 수술전 심장질환으로는 확장성 심근병증이 16례, 판막질환이 2례, 허혈성 심근병증이 1례, 거대세포 심근염이 1례였다. 수혜자와 공여자간의 조직적합이식항원(HLA) 교차반응검사는 18례에서 가능하였고, 16례에서 T세포와 B세포 모두에서 음성이었고, 2례에서 warm B세포에 양성이 의심되었다. A, B, DR의 6개의 유전자좌중 8명에서는 1개의 유전자좌에서, 5명은 2개의 유전자좌에서, 1명은 3개의 유전자좌에서 일치를 보였다. 환자당 동종이식 급성거부반응 평균횟수는 2.8 ± 0.5 (0~6)회이였으며, 치료가 요구되는 평균횟수는 1.0 ± 0.9 (1~3)회이었다. 수술로부터 치료가 요구되는 급성거부반응까지의 평균기간은 35.5 ± 20.4 (5~60)일이었다. 1례에서 급성 체액성거부반응이 의심되었으며 성공적으로 치료되었다. 심초음파나 MUGA주사로 측정된 좌심실구혈율은 심장이식후 평균 17.5 ± 6.8 (9~32)%에서 58.9 ± 2.0 (55~62)%로 증가하였다. 5명의 환자에게 24시간 이상 일시적 심박동보조가 요구되었으나 모두 일주일내에 정상 동성리듬으로 회복되었다. 한 명에서는 이식후 140일째 완전 방실블럭이 나타나 영구적 심박동조율기가 요구되었다. 또 한 명의 환자에게서 이식직후 Cyclosporine연관성 신경독성이 나타났으나 수술후 27시간후에 회복되었다. 서울중앙병원에서 심장이식수술은 발전단계에 있으며 조기결과는 외국의 잘 정립된 병원의 결과와 비견되지만 장기 추적결과는 재평가되어야 하겠다. 심장이식은 말기 심부전환자에게 성공적인 치료방법이 되리라 사료된다.

중심단어 : 1. 확장성 심근병증
2. 심장이식