

## 면역학적 처리 없는 이종 심장 판막 도관의 조직학적 변화에 관한 연구

성 기 익\* · 서 정 욱\*\* · 김 원 곤\*\*\*

## Histologic Changes of the Immunologically Untreated Xenogenic Valved Conduit

Kiick Sung, M.D.\*, Jeong Wook Seo, M.D.\*\*\*, Won Gon Kim, M.D.\*\*\*

**Background:** It has been shown that the endothelium of cardiac valves and adjacent great vessels have a reduced immune reaction compared to other vessels. We investigated the clinical feasibility of using immunologically untreated xenogenic valves, in a pig-to-goat pulmonary valve conduit implantation model. **Material and Method:** Porcine pulmonary valve conduits were prepared without specific immunologic treatment and implanted into the right ventricular outflow tract of goats while undergoing cardiopulmonary bypass. Two goats each were assigned to the following observation time intervals: one day, one week, three months, six months and twelve months. Echocardiographic examinations were performed prior to sacrifice of the goat to evaluate pulmonary valve function. After the xenograft specimens were retrieved, histological changes were evaluated microscopically. **Result:** Ten of the twelve animals survived the predetermined observation time intervals. Aneurysmal dilatations, of the anterior wall of the implanted pulmonary artery, were observed at each of three and twelve month-survival animals. A variable degree of pulmonary valve regurgitation was observed on echocardiography. However, valve stenosis, thrombotic occlusion and vegetation were not seen. Microscopically, the nuclei of the donor tissue disappeared as a result of pyknosis and karyolysis; however the three components of the implanted xenografts (the pulmonary artery, the valve and the infundibulum) were gradually replaced by host cells over time, while maintaining their structural integrity. **Conclusion:** Immunologically untreated xenogenic pulmonary valve conduits were replaced by host cells with few observed clinical problems in a pig to goat pulmonary valve implantation model. Therefore, they might be an alternative bioprosthesis option.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2007;40:1-7)

**Key words:** 1. Xenograft  
2. Tissue engineering  
3. Bioprosthesis  
4. Animal models

\*성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Samsung Medical Center, College of Medicine, Sungkyunkwan University

\*\*서울대학교 의과대학 병리학교실

Department Pathology, Seoul National University College of Medicine

\*\*\*서울대학교병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital

논문접수일 : 2006년 8월 31일, 심사통과일 : 2006년 11월 9일

책임저자 : 김원곤 (110-744) 서울시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 흉부외과

(Tel) 02-2072-2346, (Fax) 02-747-5245, E-mail: wongon@plaza.snu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

## 서 론

조직판막은 기계판막에 비하여 혈전색전증의 위험이 적어 항응고제를 사용하지 않아도 되는 장점이 있지만 내구성에 문제를 가지고 있다. 이는 이중조직판막 고정액으로 사용되고 있는 글루타르알데하이드가 판막 섬유세포 및 내피세포의 괴사를 일으켜 자가 복구 능력을 상실케 하고, 독성 알데하이드기의 유리로 인해 새로운 내피세포의 파종 및 성장을 방해함으로써 석회화의 중요 요인의 하나인 혈장의 과도한 침습을 조장하게 되어 판막의 변성을 초래하기 때문이다[1,2]. 이런 글루타르알데하이드로부터 유리되는 독성 알데하이드기를 제거하는 방법을 연구하는 노력이 있어왔으나[3-5] 획기적인 성과는 거두지 못하였다. 한편 글루타르알데하이드를 사용하지 않고 무세포화 시킴으로써 이중조직에 대한 면역거부반응을 없애고자 하는 노력이 진행되고 있는데, 무세포화를 시킨 다음 인공판막 수혜자의 혈관에서 채취한 자가 내피세포를 피복한 판막을 만들거나[6,7], 내피세포 파종 없이 무세포화 상태로 이식하여 생체 내에서 후차적으로 세포파종이 일어나도록 유도하는 방법[8-10]이 있지만 아직 생체 적용의 장단기 성적이 규명되지 않고 있다.

한편, 이중장기 이식을 하였을 때 나타나는 초급성 거부 반응의 원인은 내피세포에 존재하는 알파갈 항원에 의한 것으로 알려져 있는데[11-13], 최근 내피세포의 종류가 다르면 알파갈 항원의 발현에도 차이가 나, 이중이식을 하더라도 알파갈 항원의 발현이 강한 모세혈관에서는 심한 거부반응이 일어나지만, 판막이나 대동맥이나 폐동맥 같은 큰 혈관은 알파갈 항원이 약하게 발현되어 특별한 병리학적 변화가 없음을 관찰하였다[14,15]. 만약 이중 조직판막의 경우 특별한 면역학적 처리를 거치지 않더라도 면역학적 거부반응을 일으키지 않는다면, 이식 초기 내피세포와 섬유아세포가 살아있어 각종 혈액학적 스트레스에 대한 자체 복구능력을 보일 수 있고, 이후 이식된 개체의 세포로 치환되어 장기 내구력의 향상에 도움을 주리라 예상되어, 현행 글루타르알데하이드 고정 조직판막의 문제점을 해결할 수 있으리라 생각된다.

하지만, 이런 잠재적인 가능성에도 불구하고 면역학적 처리를 거치지 않은 이중조직판막 이식의 장기적인 관찰이 전무한 상태에서, 본 실험에서는 돼지-염소 간 이중 폐동맥 판막도관의 이식을 통하여 폐동맥 판막을 포함한 우심실 유출로의 조직학적 변화를 장기적으로 관찰하고자

하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 신선 돼지판막의 확보 및 보관

몸무게 30~40 kg의 돼지를 무균 조작하에 개흉하고 판막, 폐동맥, 누두부를 포함한 폐동맥 판막도관을 채취하였다. 적출한 판막 도관은 판막의 크기 및 판막의 성능을 관찰한 후 인삼염의 버퍼 식염수로 세척 후 즉시 조직보관 용액에 담았다. 다른 면역학적 특별한 처치를 하지 않은 상태에서 판막도관을 다음 실험 시까지 약 3~7일간 냉동 상태(-70°C)에 일시적으로 보관하였다.

### 2) 폐동맥 판막 치환수술

몸무게 30~40 kg의 염소(Capra aegagrus hircus)를 케타민(11 mg/kg), 럼폰(0.22 mg/kg)을 근육 주사하여 진정시킨 후 기관 내 삽입하고 엔플루렌(enflurane)을 이용하여 흡입마취를 하였다. 아트로핀과 근이완제는 사용하지 않았으며 마취심도는 케타민으로 조절하였다. 무균 조작 하에 좌측 4번째 늑간을 통하여 개흉술을 시행하고 헤파린(100 U/kg)을 정맥 주사한 후 하행흉부대동맥과 우심방이에 각각 심폐바이패스용 동맥 캐놀라와 정맥 캐놀라를 삽관한 다음 막형 산화기를 이용하여 체외순환을 시행하였다. 심폐바이패스는 정상 체온 하에서 시행하고 심정지액은 사용하지 않고 심장 박동 상태에서 폐동맥 판막도관 치환술을 시행하였다. 보관한 돼지 판막의 크기를 최종 점검한 후 염소 심장의 우심실 유출로를 폐동맥 판막을 포함하여 절제한 후, 그 자리에 돼지의 폐동맥 판막도관을 4-0 또는 5-0 프로필렌 봉합사로 연속문합의 방식으로 치환하였다(Fig. 1). 이때 이식된 이중 폐동맥 판막도관의 직경은 12.5±0.9 mm, 길이는 21.4±2.5 mm였다. 치환 수술 후 폐동맥도관의 협착이나 비틀림 여부, 문합부 주위의 출혈 여부 등을 확인하고 심폐바이패스를 이탈하였다. 프로타민(3 mg/kg)으로 헤파린을 중화시킨 후, 흉관을 삽관하고 늑골 및 늑간근육, 광배근 등을 순서대로 봉합하였다. 동물이 마취에서 깬 후, 자발 호흡 여부와 동맥혈가스분석 등을 통하여 확인한 후 인공호흡기를 이탈시키고 관찰실로 옮겨 일정 기간 관찰하였다. 동물의 상태가 안정된 후 흉관을 제거하고 사육실로 옮겼다. 감염의 방지를 위하여 항생제(cefazolin 1.0 g)를 수술 전과 수술 후 2회 정맥 주사하였으며, 항응고제 및 기타 면역 관련 약제 등은 투여하지 않았다.

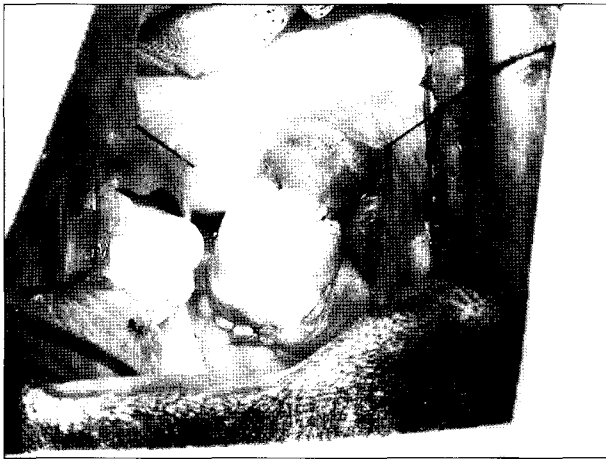


Fig. 1. Implanted porcine valve at the pulmonic position of a goat.

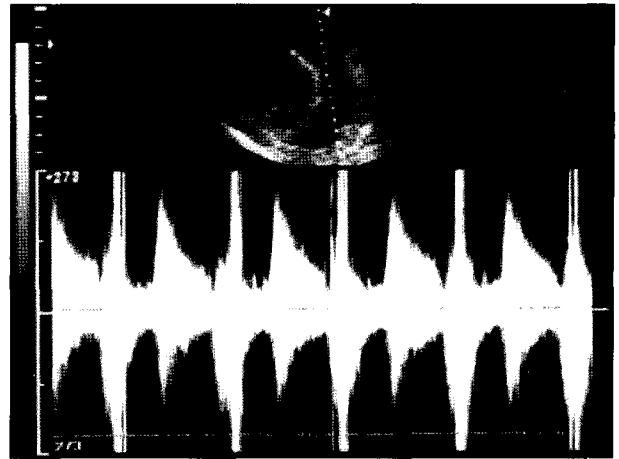


Fig. 2. Echocardiographic findings showing good valve mobility with mild pulmonary insufficiency in a 12-months observation animal.

### 3) 판막의 기능평가 및 적출

폐동맥 판막도관 치환수술 후 판막의 기능 및 조직학적 평가를 위하여 이식술을 시행한 후, 각각 1일, 1주일, 3개월, 6개월, 12개월의 기간으로 나누어 변화양상을 평가하였다. 정해진 기간 동안 관찰한 후 전술한 바와 같이 전신 마취 하에서 해당 동물을 재개흉을 시행하였다. 재개흉 상태에서 심외막 초음파 검사(SA-8800, Medison Co. Ltd., Seoul, Korea)를 통해 판막 기능에 대한 분석을 시행하였다. 폐동맥 문합부를 포함하여 양단 2 cm를 적출한 후 혈전증 여부, 판막첨 상태, 동맥류 여부, 석회화 정도를 육안으로 관찰하였다.

### 4) 조직병리학적 검사

각각의 적출 샘플들을 모두 10% 포르말린에 24시간 이상 고정된 후 파라핀 블록을 만들었다. 이를 미세 절단기로 6 마이크로미터 두께로 절단한 후 유리슬라이드에 얹은 후 헤마톡실린-에오진(Hematoxylin-Eosin) 염색 및 마쉴즈 트리크롬(Masson's trichrome) 염색을 하여 조직학적 변화를 관찰하였다.

조직학적 검사는 판막도관의 세 기본구조(폐동맥벽, 폐동맥 판막, 누두부)로 나누어 이루어졌다. 각 구조의 병리학적 변화를 핵의 모양의 보존, 소멸과 생성 그리고 이차적 변화(염증, 섬유화, 석회화)를 중심으로 관찰하였다.

## 결 과

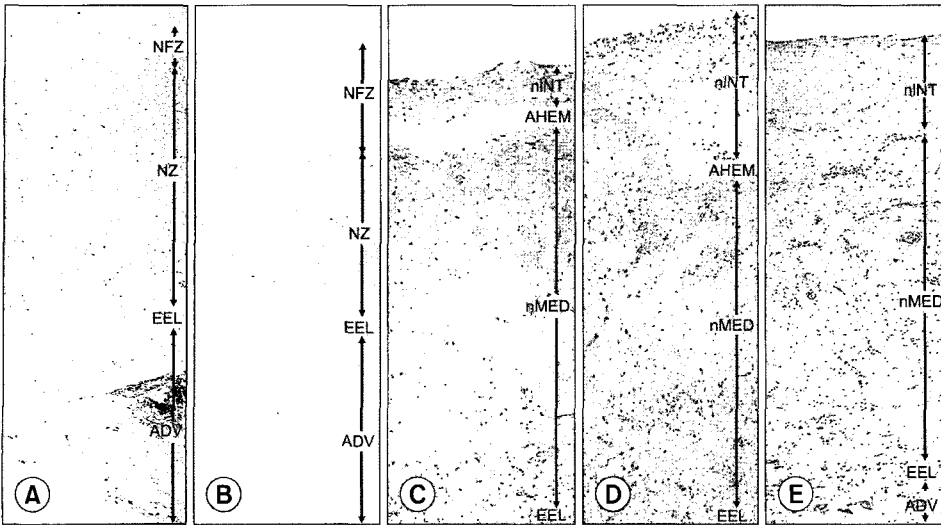
### 1) 수술 후 경과

실험은 총 12마리에서 시행되었다. 그 중 10마리는 계획한 실험 기간 동안 생존하여 관찰이 이루어져 각 군당 2마리씩 관찰할 수 있었다. 계획된 기간 이전에 사망하였던 2마리 중 한 마리는 실험 당일 인공심폐기 이탈 후 발생한 우발적 저산소증에 의해 사망하였다. 이 당시 적출한 이식 판막도관은 이식을 시행하기 전의 판막도관과 함께 대조군으로 사용되었다. 계획된 기간 전에 사망한 나머지 한 마리는 당초 6개월 관찰할 예정이었으나 술 후 2개월에 발생한 폐동맥 판막의 혈전 형성에 의한 폐쇄로 사망하였다. 나머지 10마리는 계획한 기간 동안 생존하였으며 뚜렷한 심부전의 증상은 없었다.

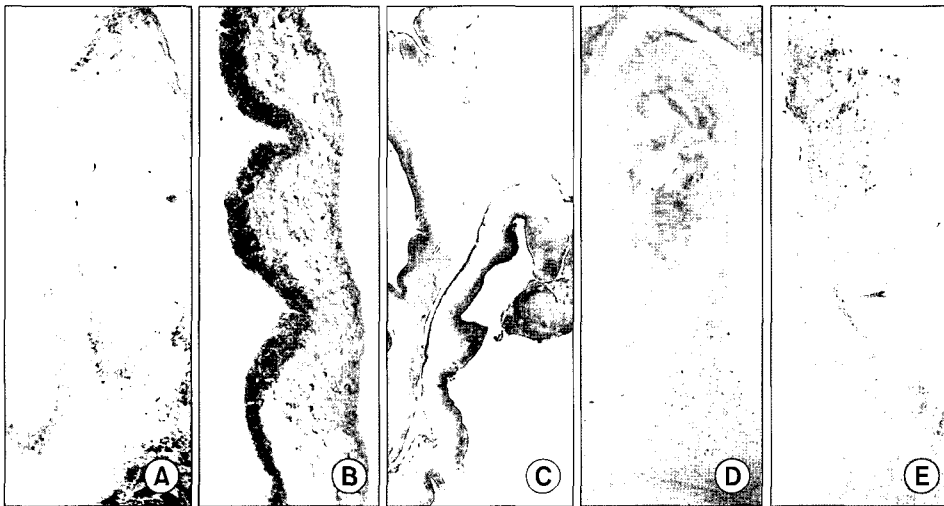
### 2) 판막의 기능 평가

초음파 검사에서 7마리의 이식된 폐동맥에서 다양한 정도의 판막 폐쇄부전이 관찰되었다. 그 중, 3개월 생존한 한 마리와 12개월 생존한 한 마리에서 중등도 또는 심한 판막 폐쇄부전이 관찰되었다. 하지만 나머지 판막의 모든 판엽은 두꺼워지거나 판엽의 융합 없이 좋은 움직임을 보여주어 판막의 기능이 보존되는 것을 확인하였다(Fig. 2).

적출 후 관찰한 육안 검사에서 폐동맥의 모든 판엽은 비교적 잘 보존되어 있었다. 약간의 판엽의 길이가 짧아진 것을 확인할 수 있었으나 혈전 형성이나 증식증은 관



**Fig. 3.** Microscopic findings of the pulmonary artery in the explanted valved conduit at one day (A), 1 week (B), 3 months (C), 6 months (D) and 12 months (E) postoperatively (H&E stain,  $\times 40$ ). ADV= Adventitia; AHEM=Acellular homogenous eosinophilic matrix; EEL=External elastic lamina; NFZ= Nuclei free zone; nINT=Neo-intima; nMed=Neo-media; NZ=Nucleated zone.



**Fig. 4.** Microscopic findings of the pulmonary valve in the explanted valved conduit at one day (A), 1 week (B), 3 months (C), 6 months (D) and 12 months (E) postoperatively (Masson's trichrome stain,  $\times 40$ ).

찰할 수 없었다. 근위부 및 원위부 문합부위는 좁아지거나 비정상적인 비육은 관찰되지 않고 잘 아문 상태였다. 하지만 12개월 생존한 한 마리와 3개월 생존한 한 마리에서 이식 폐동맥의 전벽의 동맥류를 관찰하였다.

### 3) 조직병리학적 결과

(1) 폐동맥(Fig. 3): 이식된 돼지의 판막도관은 시간에 따라 수혜 동물인 염소의 세포로 점차적으로 치환되는 다양한 조직학적 변화를 보여주었으며 이식 조직의 세포핵은 핵농축과 핵융해를 통해 점차적으로 소멸되었다.

정상조직에서 예상되는 핵의 밀도에 비해 이식된 조직의 핵농축된 핵의 추정 비율은 이식 후 첫날 90%에서 이식 후 1주일 후 약 30%로 감소하였다. 응고성 피사를 보

이는 부위는 형태학적으로 무핵성 구역(nucleus free zone)과 핵성 평활근 세포구역(nucleated zone)으로 나눌 수 있었는데, 핵은 형태학적 변화를 보여주었으나 원래 가지고 있던 평활근, 콜라겐성과 탄성 섬유 간질이 보존되어 있었다.

3개월에는 응고성 피사 구역이 세포핵의 완전한 소실과 간질의 동질화로 무세포성 동질성 호산구성 간질(acellular homogeneous eosinophilic matrix)로 변하였으며 전체 혈관벽의 약 8%를 차지하였다. 또한 혈관의 내막과 외막으로부터 새로이 증식된 핵을 가진 구역이 나타났는데, 외막으로부터 숙주 세포의 증식이 차지하는 신중막(neo-intima)과 내막으로부터 자라나온 숙주 세포의 증식이 차지하는 신내막(neo-intima)이 전체 벽 두께의 약 76%와 5%를 차지

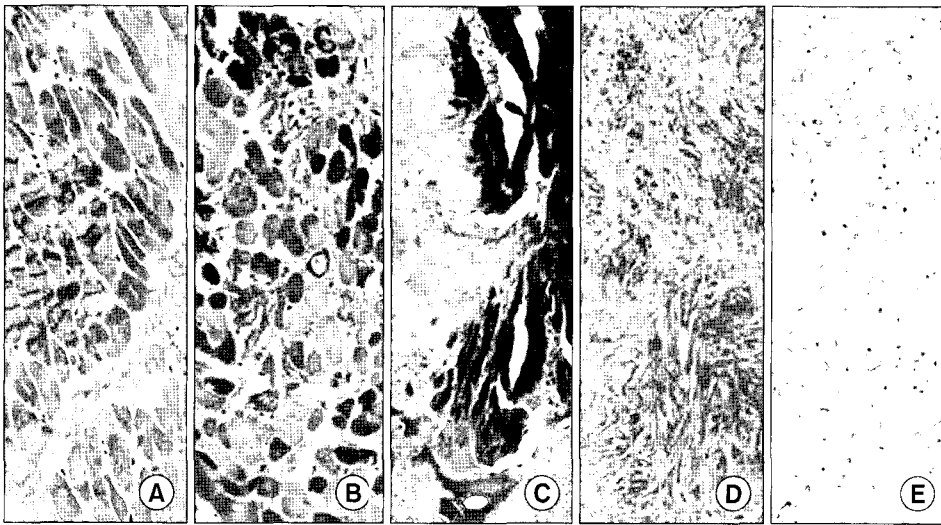


Fig. 5. Microscopic findings of the myocardium in the explanted valve conduit at one day (A), 1 week (B), 3 months (C), 6 months (D) and 12 months (E) postoperatively (Masson's trichrome stain,  $\times 200$ ).

하였다. 염증반응을 보이는 구역은 6%를 차지하였으며 석회화는 관찰되지 않았다.

이식 후 6개월에는 동맥벽이 평활근 세포가 없이 전반적으로 두꺼워지고 섬유화가 되었다. 무세포성 동질성 호산구성 간질의 구역은 5%를 차지하였다. 신중막과 신내막으로부터의 섬유 세포의 증식은 각각 53%와 18%를 차지하였다. 염증반응을 보이는 구역은 10%였으며, 석회화가 관찰되기 시작하였는데 그 구역은 약 13%를 차지하였다. 12개월에는 무세포성 동질성 호산구성 간질은 더 이상 존재하지 않았으나 여전히 외막과 내막으로부터의 섬유 세포의 증식에 의한 구역이 구별이 가능하였는데 각각 43%와 35%를 차지하였다. 석회화를 동반한 구역은 23%를 보였으나 더 이상 활발한 염증반응은 보이지 않았다.

동맥류를 보인 부위는 활발한 염증반응은 없이 동맥벽의 콜라겐 층이 얇아졌음을 보여주었다.

(2) 폐동맥 판막(Fig. 4): 이식 후 첫날에는 폐동맥 판막은 혈관쪽으로는 촘촘한 콜라겐판을 심실쪽으로는 느슨한 점액성 쿠션을 보여주었다. 7일째에는 세포의 절반 가량에서 핵이 소실되었으며 나머지 절반에서는 농축된 핵을 보였다. 이식 후 3개월에는 핵은 전부 소실되었으나 판막의 섬유 및 해면질의 구조는 보존되어 있었다. 이식 후 6개월에는 핵을 가진 세포가 판막의 기저에서부터 관찰되기 시작하였다. 이식 후 12개월에는 판막의 판엽의 모든 부위에서 핵을 가진 세포가 관찰되었다.

(3) 누두부(Fig. 5): 이식 후 첫날 혈류가 차단된 심근은 심한 응고성 또는 위축성 괴사를 보여주었다. 7일에는 세포의 퇴화와 흡수되는 심근을 보였으나 위축성 괴사는 거

의 관찰되지 않았다. 이식 후 3개월에는 응고성 괴사를 보이는 남아있는 심근이 일부에서 관찰되었으나 대부분의 괴사된 심근은 섬유화로 대체되었다. 이식 후 6개월과 12개월에는 이식된 심근이 섬유화로 대체되었다.

## 고 찰

현재 보편적으로 많이 사용되고 있는 글루타르알데하이드 고정 조직 판막의 문제점을 개선하고자 최근에는 조직공학적인 방법의 시도들이 있어왔다. 하지만 최근 이런 방법으로 개발된 판막의 최초의 임상적 사용에서 실망적인 초기 결과를 보여주었다[16]. 이런 상황에서 돼지 심장의 비비(baboon)로의 이종 이식실험에서 심장의 초급성 면역거부반응에 비해 심장의 판막은 잘 보존되고, 이러한 이유가 판막에는 알파갈 항원이 없는 것과 관련이 있으리라는 발표[14,15]는 의미가 크다고 할 수 있다. 이종 조직인 돼지 판막의 변성이 면역거부 반응에 의한 것인지 확실치 않은[15] 상황에서, 이번 실험에서 면역학적 처리를 전혀 거치지 않은 이종 판막도관을 이식한 후 장기 모델을 통하여 시간적 경과에 따른 변화를 관찰하고 임상적 적용 가능성 여부를 알아보려고 하였다.

이번 실험에서 사용된 이종 이식실험 모델은 돼지-염소간 모델로 흉부외과 영역에서 잘 확립되어 있는 실험 모델이다. 염소와 돼지는 유제류 동물로 다른 하등 포유 동물처럼 알파갈 항체를 혈장에 가지고 있지 않아[12] 알파갈 항원에 의한 초급성 면역거부 반응은 일어나지 않는다. 하지만 다른 체액성 인자들도 초급성 면역거부 반응

을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있고[17], 또한 염소는 다른 종에 비해 이종 전혈에 훨씬 민감한 것으로 알려져 있어[18], 알파갈 항원에 의한 거부반응은 분석할 수 없지만 비알파갈 항체에 의한 초급성 거부반응과 그 외 항체지 이종반응항체에 의한 급성 및 만성 거부반응에 대한 분석이 가능한 discordant xenotransplantation 모델이다[17]. 따라서 영장류를 이용한 동물실험이 어려운 상황에서 최선의 모델로 생각된다.

이식 폐동맥 판막도관은 부위에 따라서 다양한 조직학적 변화를 보여주며 수혜 동물인 염소의 세포로 점차적으로 치환되었다. 폐동맥벽의 경우 공여 조직의 핵은 핵농축과 핵융해를 통해 사라졌으며 응고성 피사를 보이던 구역은 무세포성 동질성 호산구성 간질로 바뀌었으며, 이 구역은 빠르게 숙주 세포의 내부로의 성장을 통하여 빠르게 대체되었다. 이런 과정에서 피사구역에 의한 심각한 형태학적 변성을 거의 보이지 않았다. 폐동맥 판막은 핵의 소실에도 불구하고 구조는 잘 보존되었지만, 숙주세포로 대체되는 과정에서 약간의 형태학적 변화를 보였다. 숙주 세포의 내부로의 증식은 판엽의 기저부에서부터 시작되었다. 누두부 근육은 피사와 더불어 점차적으로 섬유화 조직으로 바뀌었는데, 이식된 누두부 근육은 전체적인 우심실 근육에 비해 일부에만 해당하는 부위이고 섬유화로 되어가는 도중에 형태학적 변화를 보이지는 않았다.

하지만 이런 긍정적인 결과에도 불구하고 해결해야 될 문제점들이 몇 가지 있었다. 이식된 판막의 판엽은 비교적 초음파검사에서 잘 움직였으나 많은 경우 다양한 정도의 판막 폐쇄부전을 보였다. 우심실부전의 증상을 보이지 않은 것은 경도 내지 중등도의 판막폐쇄부전이 일반적으로 중요한 임상적 증상을 보이지 않고 판막의 폐쇄부전이 점진적으로 이루어졌기 때문으로 생각된다. 판막의 폐쇄부전은 육안적 검사에서 보이는 것처럼 판엽의 단축에 의한 것으로 생각된다. 이번 실험에서는 실험의 편의상 채취 후 이식할 때까지 냉동보관을 며칠간하였는데, 이런 과정이 판엽의 생육성에 영향을 미쳐 판엽의 단축을 일으켰을 가능성이 있다. 비록 임상에서 사용되는 판막이 감염이나 보관 및 운반 등의 문제로 채취 후 즉시 사용할 수 없기는 하지만, 판엽의 생육성이 장기적인 판막의 기능에 어떤 영향을 미치는지는 추가 실험을 통하여 확인되어야 하리라 생각된다. 또한 공여 판막의 생육성이 낮다고 하더라도 조기에 숙주 세포의 증식을 유도한다면 장기적인 성적이 더 좋아지리라 생각되며 이에 대한 추가적인 실험이 필요하리라 생각된다. 비록 판엽의 폐쇄부전이 있기는

하였지만 항응고제나 면역억제제를 사용하지 않은 상황에서 판엽의 협착이나 혈전의 형성, 증식증이 한 마리의 혈전에 의해 사망한 염소를 제외하고 관찰되지 않은 사실은 고무적이다.

한 동물의 판엽에서 혈전성 협착이 발견되었는데 이의 정확한 원인은 알 수 없지만 판엽의 이식 당시 손상이나 이식 후 발생한 염증 등의 원인일 가능성이 있으리라 생각되며 추가적인 실험을 통하여 확인해야 할 것으로 생각된다.

또한 3개월 및 12개월 생존한 두 마리의 염소에서 동맥벽의 전벽에 동맥류가 발생하였다. 동맥류의 형성은 초기 숙주 세포의 외막에서 증식이 불충분하거나 늦게 이루어졌기 때문이기도 하지만 보관 및 이식 당시의 외막의 조작에 의한 혈관벽의 손상을 완전히 배제할 수는 없다. 특정 개체에서만 동맥류가 발생한 것은 추가적인 연구에서 밝혀져야 하리라 생각되지만 현 단계에서는 동맥류의 발생 가능성을 줄이기 위해 심낭막 등으로 보강하는 것이 도움이 될 것으로 생각된다.

## 결 론

아직까지 이상적인 판막으로 제시된 기준을 만족시키는 판막이 존재하고 있지 않은 상황에서, 비록 완벽한 실험 모델은 아닐지 모르지만 돼지-염소 간의 이종이식 판막도관의 장기 관찰을 통해 이식된 조직이 공여 조직으로 점차적으로 치환되어가는 것을 보아 글루타르알데하이드 고정 및 면역학적 처리를 거치지 않은 조직판막의 사용 가능성을 보여주었다. 특히 판엽의 폐쇄부전이 다양하게 발생하기는 하였지만 면역억제제나 항응고제를 사용하지 않은 상황에서 판엽의 협착이나 혈전의 형성, 증식증은 관찰되지 않은 것은 고무적인 결과이다. 하지만 냉동보관에 따른 생육성의 변화가 어떤 영향을 미쳤는지에 대해서는 추가적인 실험을 통하여 확인해야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Eyble E, Griesmacher A, Grimm M, Wolner E. Toxic effects of aldehydes release from fixed pericardium on bovine aortic endothelial cell. J Biomed Mater Res 1989;23:1355-65.
2. Wiebe D, Megerman J, L'Italien GJ, Abbott WA. Glutaraldehyde release from vascular prosthesis of biologic origin. Surg 1988;104:26-33.
3. Carpentier A, Nashef A, Carpentier S, Ahmed A, Goussef N. Techniques for preservation of calcification of vascular

- bioprostheses. *Circulation* 1984;70:1165-8.
4. Grimm M, Eybl E, Granbenwoger M, et al. *Biocompatibility of aldehyde-fixed bovine pericardium*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:195-201.
  5. Levy RJ, Hawley MA, Schoen FJ, Lund SA, Liu PY. *Inhibition by diphosphonate compounds of calcification of porcine bioprosthetic heart valve cusp implanted subcutaneously in rats*. *Circulation* 1985;71:349-56.
  6. Cebotari S, Mertsching H, Kallenbach K. *Construction of autologous human heart valves based on acellular allograft matrix*. *Circulation* 2002;106(suppl I):63-8.
  7. Steinhoff G, Stock U, Karim N, et al. *Tissue engineering of pulmonary heart valves on allogenic acellular matrix conduits: in vivo restoration of valve tissue*. *Circulation* 2000;102(suppl III):50-5.
  8. Goldstein S, Clarke DR, Walsh SP, Black KS, O'Brien MF. *Transpecies heart valve replacement: advanced studies of a bioengineered xeno-autograft*. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1962-9.
  9. Leyh RG, Wilhelmi M, Rebe P, et al. *In vivo repopularization of xenogenic and allogenic acellular valve matrix conduits in the pulmonary circulation*. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1457-63.
  10. Kim WG, Huh JH. *Time related histopathologic changes of acellularized xenogenic pulmonary valved conduits*. *ASAIO J* 2004;50:601-5.
  11. Carins T, Lee J, Goldberg L, et al. *Inhibition of the pig to human xenograft reaction using soluble Gal alpha 1-3Gal and Gal alpha 1-3Gal beta 1-4GlcNAc*. *Transplantation* 1995;60:1202-7.
  12. Galli U, Shohet SB, Kobrin E, Stults CL, Macher BA. *Man, apes and old world monkeys differ from other mammals in the expression of alpha-galactosyl epitopes on nucleated cells*. *J Bio Chem* 1988;263:17755-62.
  13. Lavecchio JA, Dunne AD, Edge AS. *Enzymatic removal of alpha-galactosyl epitopes from porcine endothelial cells diminishes the cytotoxic effect of natural antibodies*. *Transplantation* 1995;60:841-7.
  14. Chen RH, Mitchell RN, Kadner A, Adams DH. *Differential galactose alpha (1,3) galactose expression by porcine cardiac vascular endothelium*. *Xenotransplantation* 1996;6:169-72.
  15. Chen RH, Kadner A, Mitchell RN, Adams DH. *Fresh porcine cardiac valves are not rejected in primates*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1216-20.
  16. Simon P, Kasimir MT, Seebacher G, et al. *Early failure of the tissue engineered porcine heart valve SYNERGRAFT™ in pediatric patients*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:1002-6.
  17. Macchiarini P, Oriol R, Azimzadeh A, Wolf P, Darteville P. *Characterization of a pig-to-goat orthotopic lung transplantation model to study beyond hyperacute rejection*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:805-14.
  18. Enzan K, Wang Y, Schultz E, et al. *Pulmonary hemodynamic reaction to foreign blood in goats and rabbits*. *J Appl Physiol* 1991;71:2231-7.

=국문 초록=

배경: 심장판막 및 그 주변의 큰 혈관들의 내피세포는 다른 부위와 달리 훨씬 완화된 면역 반응을 보이는 것에 착안하여, 고정액이나 면역학적 처리를 거치지 않은 이종 판막의 대동맥 판막의 임상적 유용성을 돼지-염소 간 이종 폐동맥 판막도관 이식 실험을 통해 알아보려고 하였다. 대상 및 방법: 돼지 폐동맥 판막도관은 특별한 면역학적 처리를 거치지 않은 채 준비하여 인공심폐기 가동 하에 염소의 우심실 유출로에 이식하였다. 염소들은 군당 2마리씩 배정하여 이식 후 하루, 1주, 3개월, 6개월, 12개월 동안 각각 관찰하였다. 실험동물을 희생하기 전 심초음파검사를 시행하여 판막의 움직임을 관찰하였고, 이종 장기를 적출한 후 판막도관의 조직학적 변화를 관찰하였다. 결과: 총 12마리 중 10마리에서 정해진 기간 동안 생존하였다. 이식된 폐동맥의 전벽의 동맥류가 12개월과 3개월 관찰한 각각 한 마리의 염소에서 발견되었다. 심초음파 검사에서는 다양한 정도의 폐동맥 판막 폐쇄부전의 소견을 보였으나 판막의 협착이나 혈전형성, 증식증은 관찰되지 않았다. 조직학적 관찰에서 이식 세포의 핵은 핵농축 및 핵용해를 통해 없어졌지만, 이식된 이종 판막도관의 세 구역(폐동맥, 폐동맥 판막, 누두부)은 구조가 보존되면서 점차적으로 시간에 따라 숙주 세포로 대체되었다. 결론: 면역학적 처리를 거치지 않은 이종 폐동맥 판막도관이 돼지-염소 간 이종 이식실험에서 다소의 문제점이 발견되기는 하였지만 성공적으로 숙주 세포로 대체되어 기존의 조직판막의 대안이 될 가능성을 제시하였다.

중심 단어 : 1. 이종이식  
2. 조직공학  
3. 조직판막  
4. 동물 모델