

동종 심장이식 후의 대동맥 혈관병증에 관한 연구

정원상* · 정윤상* · 김영학* · 김 혁* · 강정호* · 백승삼*** · 송동섭** · 장효준*

A Study of Aortic Vasculopathy after Cardiac Allograft

Won-Sang Chung, M.D.*, Yoon Sang Chung, M.D.*, Young-Hak Kim, M.D.*, Hyuck Kim, M.D.*,
Jeong Ho Kang, M.D.*, Seung Sam Paik, M.D.***, Dong-Seop Song, M.D.**, Hyo-Jun Jang, M.D.*

Background: Chronic rejection after a cardiac allograft usually occurs about six months after the operation. Vasculopathy due to chronic rejection causes atherosclerosis in the coronary artery of the transplanted heart and then this causes myocardial injury. We intended to discover and document those findings that occur in a transplanted ascending aorta. **Material and Method:** In rats weighting 200~300 gm (Sprague-Dawley rat), we carried out heterotopic heart allo-transplantation with the modified Ono-Lindsey method and then the rats were administrated cyclosporine (10 mg/kg/day). After three months survival, we acquired biopsy materials from the native ascending aorta and the allo-transplanted ascending aorta and we compared them. We classified each severity of 1) intimal thickening, 2) medial hyperplasia, 3) medial calcification, 4) medial inflammation and 5) chondroid metaplasia, which are specific biopsy findings for chronic rejection after a cardiac allograft. Each severity was classified, according to the opinion of one pathologist, in the native ascending aorta biopsies (n=9) and the allo-transplanted ascending aorta biopsies (n=13). The data of the control group and the study group were statistically analyzed with using the Mann-Whitney test (SPSS version 12.0 window). **Result:** The important changes of the allo-transplanted aorta were intimal thickening (p<0.0001), medial calcification (p=0.045), medial inflammation (p<0.0001) and chondroid metaplasia (p=0.045), but not medial hyperplasia (p=0.36). **Conclusion:** Cardiac allograft vasculopathy was seen in the transplanted ascending aorta, the same as was seen in the coronary artery, after allograft cardiac transplantation. We have reached the conclusion that chronic rejection also progresses in the aorta.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2009;42:135-140)

Key words: 1. Heart transplantation
2. Allograft
3. Rejection
4. Aorta

서 론

1980년대 초반 이후 전형의 심장 이식수술(orthotopic heart transplantation)이 말기의 심장 부전 환자들에서 임상적 치

료 방법으로 확립되었으며, 일차적인 면역 억제제로써의 Cyclosporin의 도입 이후 간, 신장, 폐, 심장 등의 장기 이식 후의 생존율이 획기적으로 향상되었다. 이와 같은 치료의 선택 폭이 보다 많은 환자들에서 권장되었고 효과

*한양대학교 의과대학 서울병원 흉부외과학교실

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

**원광대학교 의과대학 산본병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Sanbon Hospital, College of Medicine, WonKwang University

***한양대학교 의과대학 병리학교실

Department of Pathology, Hanyang University College of Medicine

논문접수일 : 2008년 5월 21일, 심사통과일 : 2008년 12월 25일

책임저자 : 김영학 (113-792) 서울시 성동구 행당동 17번지, 한양대학교병원 흉부외과

(Tel) 02-2290-8470, (Fax) 02-2299-8467, E-mail: yhkim@hanyang.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

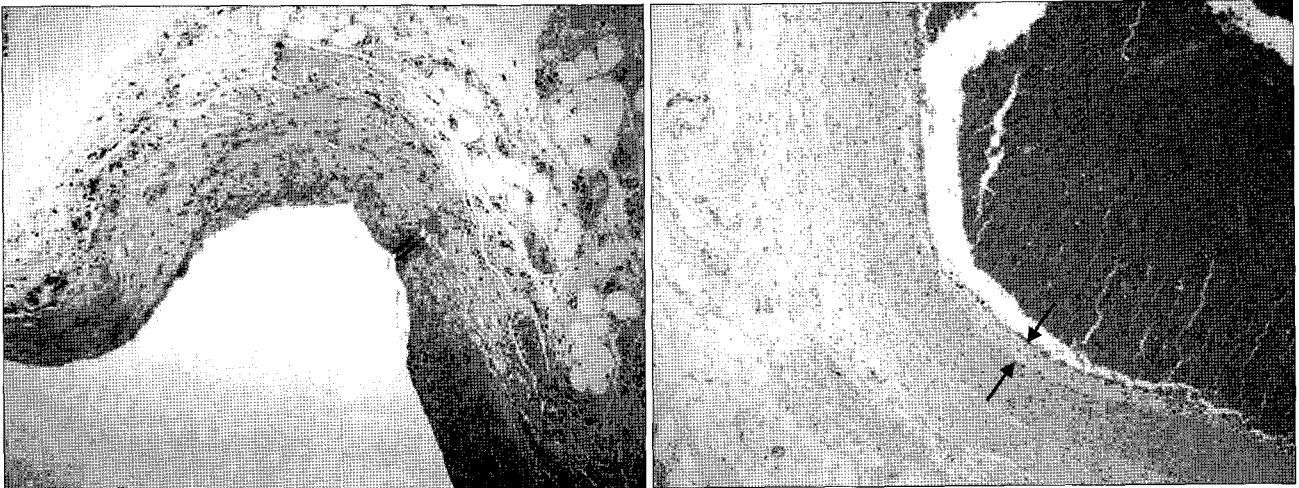


Fig. 1. Pathologic finding of control group; The control group shows no or minimal intimal thickening with well preserved vascular structure. Arrow=Minimal intimal thickening (H&E stain, $\times 40$).

또한 개선되었다.

이와 같이 면역 억제제의 발달과 장기 이식 후의 생존율의 향상에도 불구하고 일반적으로 이식 수술 후의 거부 반응은 흔히 일어날 수 있으며, 이들 환자들에서의 임상적인 추적 관찰에 의한 거부 반응의 조기 진단 및 치료에 후유에 중대한 영향을 미치게 되므로, 거부 반응의 정도를 조기에 발견 진단하는 것이 매우 중요하게 되었다.

또한 만성 거부 반응으로써의 이식된 심장의 혈관병증은 심장이식 분야에서는 중요한 요소가 되며 환자의 장기 생존율을 제한하는 중요한 요소가 되었다. 그러므로 많은 집중적인 연구 과제이며, 궁극적으로 성공적인 예방과 치료가 발달하므로써 장기 이식 분야에서 장기 생존율을 획기적으로 높이는 데 기여할 것으로 판단된다.

만성 거부 반응에 의하여 발생하는 혈관병증인 이식된 심장의 관상동맥의 혈관 내막의 면역학적인 변화가 이식된 심장의 관상동맥에만 제한되어 나타나는지, 혹은 보다 큰 대혈관에서도 변화를 보이는 지에 대하여 이식된 심장의 대동맥과 자가 상행 대동맥의 조직 검사를 시행하여 비교 검토하므로써 이 병변의 원인과 치료의 밀거름이 될 것으로 판단하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

실험 대상으로는 기증군 및 수혜군 각각 200~300 gm 내외의 50마리씩의 실험용 쥐(rat)를 이용하였다. 수술 방법은 6배울의 현미경 하에 마취 후 기증군에서 심장을 적

출한 후 4°C의 생리 식염수에 담아 두었다가 수혜군의 마취 후 정중 복부 절개 후 하공정맥 및 복부대동맥을 박리한 후 혈관 감자로 잡은 후 하공정맥과 복부대동맥을 절개한 다음, 기증군의 폐동맥과 수혜군의 하공정맥을, 또한 기증군의 상행 대동맥과 수혜군의 복부대동맥을 각각 9-0 나일론으로 단측 문합술(end-to-side anastomosis)을 시행하는 방법인 변형 Ono-Lindsey Method[1]로써 시행하였다. 이 수술에서 적출술에서 이식술까지의 심장 허혈시간은 약 30분에서 1시간 이내였고, 관류액 및 보관액은 4°C의 생리 식염수를 이용하였으며, 수술 성공률은 약 90% 이상이었다. 수술 후 처치로 면역억제제인 사이클로스포린(cyclosporine A, 10 mg/kg, 한미약품)을 경구 투여하여 생존하도록 하였다. 이들 중, 3개월 이상 장기 생존한 실험 동물 중에서 이식된 심장의 박동이 확인된 군에서의 실험 쥐를 희생 시킨 후 자가 심장의 상행 대동맥과 이식된 심장의 대동맥에서 각각 조직 검사를 시행하여 비교 관찰하였다(Fig. 1, 2). 자가 상행 대동맥의 조직 검사(n=9, native ascending aorta)와 동종 이형의 이식된 심장의 대동맥(n=13, allo-transplanted aorta)의 조직 검사를 동종이형의 심장이식 후의 만성 거부 반응의 특징적인 조직 검사 소견인 1) 내막 비후(intimal thickening), 2) 중층 비후(medial hyperplasia), 3) 중층 석회화(medial calcification), 4) 중층 염증(medial inflammation), 5) 연골 화생(chondroid metaplasia)에 대하여 한 명의 병리의에 의해 대조군과 이식군에서 각각 심한 정도를 통계처리(Mann-Whitney Test, SPSS version 12.0 Windows)하여 비교하였다.

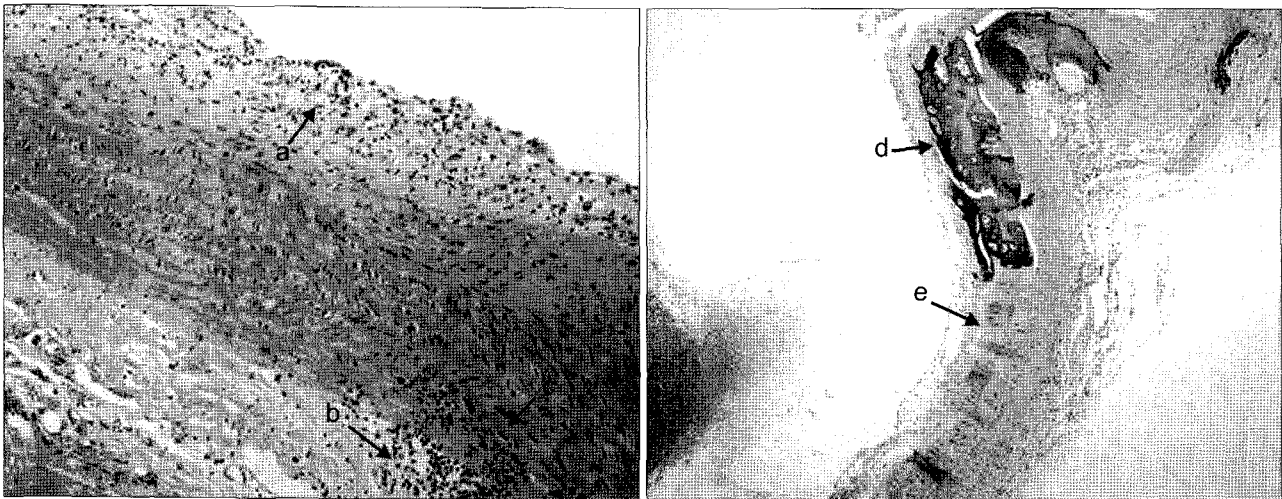


Fig. 2. Pathologic finding of graft group; The study group shows intimal thickening (a), medial chondroid metaplasia (e) or calcification (d) as well as medial and adventitial inflammation (b,c) (H&E stain, $\times 200$, $\times 40$).

결 과

자가 상행 대동맥의 조직 검사(n=9, native ascending aorta)와 동종 이형의 이식된 심장의 대동맥(n=13, allo-transplanted aorta)의 조직 검사를 비교하여 본 바, 중층 비후(p=0.36) 외에 내막 비후(p<0.0001), 중층 석회화(p=0.045), 중층 염증(p<0.0001), 연골 화생(p=0.045)에 있어 이식된 심장의 대동맥에서 의미 있는 변화를 보였다.

고 찰

일반적으로 이식수술 후의 거부반응은 초급성, 급성, 만성 거부반응으로 나누어지고, 수술 후에 흔히 일어날 수 있으며 이들 환자들에서의 임상적인 추적관찰에 의한 거부반응의 조기진단과 치료가 예후에 중요한 영향을 미치게 되므로, 거부 반응의 정도를 조기에 발견, 인식하는 것이 매우 중요하다.

또한 만성 거부 반응으로써의 이식된 심장의 혈관병증(cardiac allograft vasculopathy)은 환자의 장기 생존율을 제한하는 중요한 요소가 되었다. 그러므로 많은 집중적인 연구 과제이며, 궁극적으로 성공적인 예방과 치료가 발달하므로써 장기 이식 분야에서 장기 생존율을 획기적으로 높이는 데 기여할 것으로 판단된다.

그러나 장기 이식 후에 만성 거부 반응에 의하여 발생하는 혈관의 동맥경화(graft atherosclerosis)는 심장이식 후 6개월 이후에 발생하게 되며, 수혜군의 자가 혈관에는 침

범하지 않으나, 기증군의 혈관을 침범하여 하부 관상동맥에서부터 점차 좁아져 혈류가 흐르지 못하게 되므로써 부정맥, 심근 경색, 좌심실 기능 부전, 급작스런 사망 등 말기 허혈성 심질환과 같은 경로를 밟게된다[2].

1706년 Viussens 등에 의해 좌심실과 관상동맥사이에서 직접적인 혈류를 제공하는 방법이 제기된 이후 레이저를 이용하여 심근을 관통하는 통로를 만드는 혈관 재형성술 등은 급성기에 심근으로의 직접적인 혈류를 증가시키는데에는 실패하였지만[3], 그럼에도 불구하고 일반적인 관상동맥 우회술이 적응증이 되지 않는 말기 허혈성 심질환 환자에서 경심근 레이저 또는 기계적 혈관 재형성술을 시행하고 있으며, 이에 따른 다양한 임상 결과를 보이고 있다[3,4].

그러나 심장 이식 자체가 탈신경화(denervation)되어 있기 때문에 심한 거부 반응이 있다 할지라도 전형적인 관상동맥 질환의 증상은 나타나지 않는다[5].

그러므로 병변의 경과에 따라 기계적 재혈관 형성술이나 관상동맥 우회술 등을 시행하게 되거나, 전반적으로 심하게 발생하는 경우에는 심장의 재 이식수술이 필요하게 된다고 하였다[6-10].

Costanzo 등[11]에 따르면 관상동맥 조영 촬영술을 시행하여 나타나는 이 병변의 빈도는 이식 수술 후 5년 생존 시에 42%까지 보고하고 있으며, 27%는 경도, 8%는 중등도, 7%는 심한 정도의 병변으로 보고하고 있다.

Aziz 등[12]은 기존의 병변이 허혈성 심근병증(ischemic cardiomyopathy)과 연관되어 있을 때 이 병변의 빈도가 증

가된다고 보고하였다.

이러한 혈관병증의 병변원인은 아직 완전히 이해되지 못하고 있으며, 혈관 내막의 면역학적인 변화가 가장 중요한 요소일 것으로 유추하고 있다[6,7,13].

이러한 이식혈관의 가속화된 동맥 경화(accelerated graft atherosclerosis)의 병리학적 소견은 면역억제제로 치료하였던 실험동물군(개)에서 동종이형 심장이식(heart allograft)에서 처음으로 Kosek 등[14]이 보고하였다.

이는 시간이 흐름에 따라 내막 비후가 보고되었고 7마리의 실험동물군 중에서 5마리가 1년 이내에 심근 경색으로 사망하였다[13]. 이후 인체에서 심장 이식 후에 발생한 이 병변으로 인하여 사망하였던 환자에서 사후 이식편의 검사상(post-mortem graft finding)이 처음으로 Thomson 등[15]에 의해 보고되었다.

이후 많은 환자들에서 인체의 동종이형의 이식에서의 병리학적인 소견들이 Bieber 등[16]에 의해 설명되었으며, 처음 기본적인 2가지 형태로 기술하여 1) 국소성 내막판(focal intimal plaque), 2) 미만성 병변(diffuse & longitudinal lesion)으로 나누었으나 그 후 Johnson 등[17]은 많은 환자들에서 4가지 형태, 즉 1) 섬유성 내막 비후(fibrous intimal thickening), 2) 죽상판(atheromatous plaque), 3) 중간 병변(intermediate lesion), 4) 미만성 괴사혈관염(diffuse necrotizing vasculitis) 등으로 나누어 보고하였다.

이러한 가속화된 관상 동맥 경화는 환자의 장기 생존율을 제한하며 이식된 심장의 경피적 관상동맥 중재술, 관상동맥 우회술 또는 재이식의 원인이 되어 심장 이식 분야에 있어 중요한 요소가 되었다.

심장 이식 후 이식된 대동맥에서도 급성 대동맥 파열, 감염성 가성 대동맥류, 대동맥 박리 등의 합병증이 발견되며 이는 환자의 높은 사망률과 관련 되며, 수술적 교정을 요하며 때로는 재이식을 고려해야 한다[18]. 이식편 감염의 치료로 사용된 동종 이형 동맥 이식 후(fresh arterial homograft)에도 대동맥 벽의 비후가 관찰되었다[19].

이러한 대동맥에서의 변화에 저자들은 만성 거부 반응에 의하여 발생하는 혈관병증인 이식된 심장의 관상동맥의 혈관 내막의 면역학적인 변화가 이식된 심장의 관상동맥에만 제한되어 나타나는 지, 혹은 보다 큰 대혈관에서도 변화를 보이는 지에 대하여 이식된 심장의 대동맥과 자가 상행 대동맥을 조직 검사를 시행하여 비교 검토함으로써 이 병변의 원인과 치료의 밀거름이 될 것으로 판단하여 본 연구를 시행하였다.

사이클로스포린을 투여하였던 이식군에서 자가 상행 대동맥(native ascending aorta)과 이식된 심장의 대동맥(allograft aorta)의 절편을 각각 얻어 조직 검사를 시행하여 대동맥에서의 변화를 비교 검토하여 사이클로스포린 투여에 따른 변화는 제외하고 상기 기술한 이식된 심장의 만성 거부 반응에 의한 혈관병증의 변화가 대동맥에도 침범하는 지를 확인코자 하였다. 동종 이형의 심장을 이식한 백서에서의 장기 생존 후에 대조군으로써 자가 상행 대동맥과 비교군으로 이식된 심장의 대동맥의 조직 절편을 얻어 병리학적인 소견을 각각 비교하였다.

대조군에서는 4예에서만 경미하거나 중증도의 내막 비후 소견을 보였으나, 이식군에서는 1예를 제외한 전례에서 경도에서 심한 정도의 내막비후 소견이 관찰되고 있으며, 중증의 석회화나 비후의 소견은 대조군에서는 전례에서 보이지 않고 있으나, 이식군에서는 9예에서 경도에서 심한 정도의 중증비후의 소견을 보이고 있으며, 중증 염증 소견 또한 대조군에서는 4예에서 경도에서 중간정도였으나 이식군에서는 1예를 제외한 전례에서 경도에서 심한 정도의 염증 소견이 관찰되는 바, 정도의 차이는 있으나 대동맥과 같은 큰 혈관에서도 만성 거부 반응인 혈관병증의 소견이 진행되고 있음을 보여주고 있었다.

본 연구의 제한점으로 다음과 같은 점들이 고려될 수 있다. 첫째, 모델은 동종이형의 심장이식 모델이었으나 사이클로스포린 투여에 따른 적정혈중농도를 측정치 못하여 거부반응이나 이식심장의 혈류역학적 변동에 대한 영향을 고려치 못하였다는 점이다. 둘째, 실험 후 생존기간 동안 항생제를 투여하지 않아 감염등으로 전례에서 조직 검사를 할 수 없었다. 셋째, 거부반응의 지표로써 IL-2, IL-12, Interferon- γ , tumor necrotic factor- α 등의 cytokines에 대한 enzyme-linked Immunospot Assay (ELISPOT)를 시행하여 graft arteriosclerosis (이식혈관병증)이 chemokine 등에 의해 직접적으로 유발되고 악화됨을 알 수 있을 것으로 판단되나 이는 측정치 못하였다[20,21].

그러나, 본 연구에서 동종이형의 심장 이식 모델에서 사이클로스포린 투여 후 일정기간 후 자가심장의 대동맥과 이식된 심장의 대동맥간의 조직검사결과를 비교함으로써 거부반응의 혈관병증의 소견이 진행되고 있음을 보여주고 있으며, 이러한 변화는 만성 거부반응(allograft vasculopathy)의 면역학적인 변화에 의한 것으로 유추되며 이에 대한 보다 적극적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

3개월 이상 생존하였던 군에서 자가 상행 대동맥 및 이식된 심장의 대동맥에서의 조직 검사 결과를 비교하여 분바, 상기와 같이 이식된 대동맥의 변화는 심근손상을 초래하는 관상동맥의 변화와 유사하게 만성 거부 반응에 의한 이식된 심장의 혈관병증의 전형적인 소견을 보였다. 저자들은 이소성의 심장 이식된 백서에서 이식된 심장의 대동맥과 자가 상행 대동맥의 조직 검사를 시행하여 비교하므로써 만성 거부 반응으로 인하여 이식된 심장의 대동맥에서도 혈관병증의 소견이 진행됨을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Ono K, Lindsey ES. *Improved technique of heart transplant in rats.* J Thorac Cardiovasc Surg 1969;57:225-9.
2. Weis M, Von Scheidt M. *Cardiac allograft vasculopathy. A review.* Circulation 1997;96:2069-77.
3. Bridges CR, Horvath KA, Nugent WC, et al. *The society of thoracic surgeons practice guideline series. Trans-myocardial laser re-vascularization.* Ann Thorac Surg 2004;77:1494-502.
4. Kwong KF, Kanellopoulous GK, Nickols JC, et al. *Trans-myocardial laser treatment denervates canine myocardium.* J Thorac Cardiovasc Surg 1977;114:883-9. discussion 889-90.
5. Al-Sheikh T, Allen KB, Straka SP, et al. *Cardiac sympathetic denervation after myocardial laser revascularization.* Circulation 1999;100:135-40.
6. Chomette G, Auriol M, Cabrol C. *Chronic rejection in human heart transplantation.* J Heart Transplant 1988;7:292-7.
7. Griep RB, Stinson EB, Bieber CP, et al. *Control of graft arteriosclerosis in human heart transplant recipients.* Surgery 1977;81:267-9.
8. Bieber CP, Hunt SA, Schwinn DA, et al. *Complications in long-term survivors of cardiac transplantation.* Transplant Proc 1981;13:207-11.
9. Olivari MT, Kubo SH, Braunlin EA, Bolman RM, Ring WS. *Five-year experience with tripple-drug immunosuppressive therapy in cardiac transplantation.* Circulation 1990;82(suppl IV):276-80.
10. Gao SZ, Schroeder JS, Alderman EL, et al. *Prevalence of accelerated coronary artery disease in heart transplant survivors.* Circulation 1989;80(Suppl III):100-5.
11. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al. *Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography. A multi-institutional study of pre-operative donor and recipient risk factors.* Cardiac transplant research database. J Heart Lung Transplant 1988;17:744-53.
12. Aziz T, Burgess M, Khafagy R, et al. *Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: Differences in outcome up to 10 years.* J Heart Lung Transplant 2001;20:525-33.
13. Lurie KG, Billingham ME, Jamieson SW, Reitz BA. *Pathogenesis and prevention of graft arteriosclerosis in an experimental heart transplant model.* Transplantation 1981;31:41-7.
14. Kosek JC, Hurley EJ, Lower RR. *Histopathology of orthotopic canine cardiac homografts.* Lab Invest 1968;19:109-12.
15. Thomson JG. *Production of severe atheroma in a transplanted human heart.* Lancet 1969;2:1088-92.
16. Bieber CP, Stinson EB, Shumway NE, Payne R, Kosek JC. *Cardiac transplantation in man. VII. Cardiac allograft pathology.* Circulation 1970;39:385-8.
17. Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, DeCampli W, Billingham ME. *The spectrum of coronary artery pathologic finding in human cardiac allografts.* J Heart Transplant 1989;8:349-59.
18. Vigano M, Rinaldi M, D'Armini AM, et al. *The spectrum of aortic complication after heart transplantation.* Ann Thorac Surg 1999;68:105-11.
19. Mirelli M, Stella A, Faqqioli GL, et al. *Immune response following fresh arterial homograft replacement for aortoiliac graft infection.* Eur J Vasc Endovasc Surg 1999;18:424-9.
20. Yi T, Rao DA, Tang PC, et al. *Amelioration of human allograft arterial injury by atorvastatin or simvastatin correlates with reduction of interferon- γ production by infiltrating T cells.* Transplantation 2008;86:719-27.
21. Wang W, Carper K, Malone F, et al. *PD-L1/PD-1 signal deficiency promotes allogeneic immune responses and accelerates heart allograft rejection.* Transplantation 2008;86:836-44.

=국문 초록=

배경: 동종이형의 심장이식 후에 나타나는 만성 거부반응은 수술 후 약 6개월이 지나 나타나며, 이로 인해 이식된 심장의 관상동맥의 동맥 경화 소견과 심장의 손상을 일으키는 혈관병증이 나타나는 바, 대혈관인 대동맥에서도 이러한 소견을 보이는지를 확인하고자 하였다. 대상 및 방법: 200~300 gm의 백서(Sprague-Dawley Rat)에서 이소성의 동종이형의 심장이식(heterotopic heart allo-transplantation)을 Ono-Lindsey method로 시행한 후 사이클로스포린(cyclosporin A 10 mg/kg/day, 종근당 제공)을 투여하여 3개월 이상 생존한 군에서 동물을 희생시킨 후 자가 상행 대동맥과 이식된 심장의 대동맥에서 각각 조직 절편을 얻어 조직 검사를 시행하여 비교하였다. 자가 상행 대동맥의 조직 검사(N=9, native ascending aorta)와 동종 이형의 이식된 심장의 대동맥(N=13, allo-transplanted aorta)의 조직 검사를 동종이형의 심장이식 후의 만성 거부 반응의 특징적인 조직 검사 소견인 1) 내막 비후(intimal thickening), 2) 중층 비후(medial hyperplasia), 3) 중층 석회화(medial calcification), 4) 중층 염증(medial inflammation), 5) 연골 화생(chondroid metaplasia)에 대하여 한 명의 병리의에 의해 대조군과 이식군에서 각각 심한 정도를 통계처리(Mann-Whitney Test, SPSS version 12.0 Windows)하여 비교하였다. 결과: 중층 비후 외(p=0.36)에 내막 비후(p<0.0001), 중층 석회화(p=0.045), 중층 염증(p<0.0001), 연골 화생(p=0.045)에 있어 이식된 심장의 대동맥에서 의미 있는 변화를 보였다. 결론: 동종 이형의 심장 이식 후에 만성 거부 반응에 의한 혈관병증(cardiac allograft vasculopathy)은 관상 동맥을 침범하여 심근의 손상을 가져오며, 이와 같은 만성 거부 반응에 의한 혈관 병증의 변화는 대혈관인 이식된 대동맥에서도 상기의 결과와 같이 나타나 대동맥에서도 만성적인 거부 반응이 진행되고 있음을 확인할 수 있었다.

- 중심 단어 : 1. 심장 이식
2. 동종 이식
3. 거부 반응
4. 대혈관