

Homograft and Autograft

충북대학교 의과대학

안 재 호

1956년 Murray에 의해 처음으로 사람에게 동종 대동맥판막 이식편이 하행대동맥에 사용된 이래 1962년 영국 Ross와 뉴질랜드의 Barratt-Boyes가 동종 대동맥판막을 이용한 대동맥 치환술을 각각 독립적으로 발표하여 동종 이식편에 대한 관심을 일으켰다. 이후 미국에서도 활발한 연구와 함께 임상에 응용되었으나 70년대 중반에 발표된 만족치 못한 중간 결과로 인하여 미국에서는 동종 이식편을 이용한 수술이 위면되었으나 후에 이는 동종 이식편의 처리 과정에서의 문제점으로 밝혀졌으며 1980년 Ross와 Barratt-Boyes가 만족할만한 장기 결과를 발표함으로써 다시 전 세계적으로 각광을 받기 시작했다. 이 동종 이식판막의 장점은 천연의 design으로서 혈역학적으로 완벽하며 혈전증 등의 합병증도 거의 없다는 점을 들 수 있으나 국내에서는 아직 법적 제한과 전통적인 사체에 대한 금기 개념으로 인한 저조한 부검율 및 장기 기증율로 아직까지는 동종이식 판막을 이용한 수술은 미미하지만 최근의 성공적인 심장이식으로 인한 여론의 관심과 이해로 조만간 동종이식편을 이용한 수술들이 활발해 지리라 기대된다.

Homograft의 발전

동종 심장판막 이식편의 멸균 처리 및 보관에 따

라 다양한 방법들이 소개되어 왔는데 그중 대표적인 것으로 formaldehyde, chlorhexidine, beta-propiolactone, ethylene oxide 등 화학적 멸균 처리에 의한 방법들과 gamma irradiation 등 방사선 처리 방법이 이용되었으나 이러한 동종 이식편은 생육성이 없으며 이식된 판막들은 판막의 석회화와 파열로 인한 판막 기능 부전으로 높은 재수술율을 나타내었다. 현재 가장 많이 이용되는 방법으로는 여러 종류의 항생제를 이용한 멸균 처리법으로 항생제의 종류, 농도, 처리 시간 및 온도 등에 의해 생육성의 정도가 차이를 나타내며 장기성적에 영향을 준다. 이의 보존 방법으로는 보존용액에 넣어 4°C에서 냉장보관하는 방법과 액화질소 탱크에서 -196°C로 냉동보관하는 방법이 이용되고 있다. 냉장보관은 4일 이내의 단기간 보관시에는 보존 방법이 간단하고 생육성이 유지되므로 이용할 수 있으나 그 이상 장기간 보관 시에는 냉동보관법을 이용한다. 이 냉동보관법은 1963년 Gerbode와 함께 O'Brien이 시작하여 1970년대에 Angell에 의해 개발되었으며 현재 미국의 Cryolife 등의 여러 장기 은행에서 이 방법을 이용하여 동종 판막 이식편을 보관하고 있다. 냉장보관한 fresh aortic homograft와 상기 방법으로 냉동보관한 두군 간의 대동맥 치환 15년 후의 O'Brien 등의 결과를 보면 구조적인 퇴행이 없는 울(freedom from structural

degeneration)이 전자는 45%, 후자 80% 이고, Jonas 등의 보고에는 화학적 처리나 방사선 조사 등으로 처리하였을 경우 10년 후 50~60%, fresh homograft는 70%, 냉동보존의 경우 80%로 밝히고 있다.

Homograft의 준비

동종 이식판막의 생육성을 유지하며 세균 감염을 배제하고 판막의 낭비를 줄이기 위해, 사망 후 조기에 판막을 가능한 한 무균적으로 채취하고 낮은 항생제 농도에 처리하여 일찍 냉동 보관하여야 한다는 원칙 하에 O'Brien 등은 심장이식시 채취할 수 있는 판막은 2시간 이내, 다중장기 이식시는 6시간, 사체로부터는 사후 24시간 이내에 냉동 보관하고 있다. 이때 사용하는 항생제는 penicillin 30mg/l, streptomycin 50mg/l, fungzone 10mg/l로서 약 6시간 정도 보관 후 -196°C 로 냉동 보존한다. 냉동보관시 조직의 생육성 유지에 영향을 줄 수 있는 요소로는 온도 하강속도 및 어느 정도까지 온도를 낮출 것인가의 문제와 이에 따른 세포 결정화의 방지, 그리고 수술실에서 사용할 때 냉동조직의 해동 방법 등이 있다. 일반적으로 많이 사용되는 심장판막 조직의 준비, 보관의 formula로는 cefoxitin (1g/l), Lincomycin (0.6g/l), vancomycin (0.5g/l), polymixin (0.5g/l), amphotericin B (0.1g/l) 등 5종의 항생제를 TC-199 배양액에 10% 우태혈장과 HEPES 완충액에 섞어 24시간 보관 후, 10% DMSO 용액이 첨가된 배양액에 옮겨 결정화를 방지하며 1분에 1°C 씩 온도를 떨구어 -80°C 정도에서 액화 질소 탱크에 옮겨 -196°C 로 냉동 보존하는 방법을 이용하여 collagen과 elastic fiber의 형태를 유지하고 내피세포도 보존하면서 원하는 기간동안 생육성을 유지하며 보관할 수 있다. 조직의 해동은 42°C 의 생리 식염수를 이용하여 빨리 녹이는 방법이 이용되며 이때 DMSO의 농도를 점차적으로 희석시켜 생육성을 최대한 유지한다.

Cryopreservation 효과 및 판막의 변화

사후 24시간 이후에 수집한 경우는 생육성이 거의 없으나, 그 이전에는 생육성을 유지하다 항생제 처리 후 서서히 감소하고 냉동처리 하면서 급격히 줄어 spongiosa 및 fibrosa 층 일부에만 남고 ventricularis 층에서는 생육성이 전혀 안보인다. fibroblast는 extracellular matrix의 remodeling에 관여하여 fibroblast의 생육성 유지가 판막의 내구성과 직접 관련되며 그 marker로 이용된다. 또한 내피세포는 혈전에 저항하며 이식판막의 기능에 영향이 크지만 면역학적으로 강력한 조직항원성을 발현하므로 양면성을 갖는다. 냉동보관 중에 오는 변화로는 다양한 autolysis를 일으켜 심부 결체조직 세포를 제외하고는 세포의 구조가 소실되며 이식 후에는 결체조직의 세포도 소실되는 경향을 보이고 소실된 내피세포 쪽의 표면이 물결치듯 평편해진다. 판막 자체는 autolysis에 의해 석회화될 수 있는 세포의 편린들이 줄어들며 균질의 hyaline 구조로 변화되어 석회화에 잘 저항하게 된다. 그러나 collagen 구조는 잘 유지되는 것이 보통이다.

Homograft의 대동맥 판막 치환술

혈역학적인 완전성 및 혈전증의 위험이 없어 항응고제의 투여가 필요없다는 등 동종 이식판막의 장점에 더불어 그 공급의 제한성, 비교적 고가의 제작비, 수술 수기상 난이도 등이 단점으로 지적되지만, 항응고제의 사용에 제한을 받는 운동가, 가입기의 여성, 소아 등에 있어 적용이 되며 작은 대동맥륜과 같이 root enlargement가 필요한 경우, 심내막염 및 인공 판막의 사용후 재수술의 경우에 유용하게 이용될 수 있다. 동종이식판막을 이용한 대동맥 판막의 치환술기는 크게 둘로 나눌 수 있는데, 하나는 대동맥을 절개하고 판막을 제거한 후 그 대동맥 내에 동종 이식판막을 삽입하는 free

homograft (intraluminal cylinder, inclusion cylinder, subcoronary) 방법이고, 다른 하나는 이환 대동맥판막을 근위부 대동맥을 포함 절제해 내고 그 정도 길이의 동종 이식판막을 단단문합하는 root replacement 방법이다. root replacement 방법의 원래 적응은 심내막염 등으로 심한 대동맥 판류의 손상이 있거나 상행대동맥에 동맥류를 형성하는 심한 대동맥 확장증, 심한 좌심실 유출로 협착 등에 이용되었으나, inclusion cylinder 방법에 비해 그 꼬임의 위험도가 적고, 수용환자의 판막류의 불균형도 그리 문제가 안되고 둘 간의 크기의 차이도 덜 치명적이며 무엇보다도 functional unit로 이식하므로 수술시의 오차 허용 폭이 넓어 쉽게 수술술기에 익숙해질 수 있다는 장점 때문에 요즘은 대부분의 대동맥판막 동종치환에 선호된다. Jones 등의 7년 성적에서 수술 사망률은 free homograft 경우 6.3% 인데 반해 root replacement 경우는 0, 경판막 압력차는 18mmHg vs 9mmHg, 판막 폐쇄부전은 28% vs 0으로 root replament의 결과가 나은 것으로 발표하고 있으나, O'Brien의 경우에는 8년 성적의 비교에서 판막퇴행성 병변이 없는 울이 전자가 96%, 후자 86%, 재수술을 안해도 되는 울이 전자 97%, 후자 82% 등으로 발표하며 다른 보고자들의 free homograft 성적이 뒤지는 것은 수술수기에 얼마나 익숙한가에 의한 것이지 수술 방법 자체는 문제가 없다고 주장한다.

대동맥판막과 폐동맥판막은 태생학적으로 같은 조건에서 발육하였으나, 출생 후 대동맥판막은 전신혈압에 노출되고 폐동맥압은 현저히 낮아지면서 폐동맥판막의 두께나 collagen 함량이 줄어들어 판막 자체가 잘 늘어나는 경향을 띄어 혈액학적으로 오히려 유리한 면도 있게 된다. 현재까지는 대부분 동종 대동맥판막으로 이환된 대동맥판막을 치환하였으나, 공급의 제한 등으로 동종 폐동맥판막을 사용하기도 하였는데 Mair 등의 중기 보고는 5년간 재수술 없이 지내는 룰이 70% 정도였고 석회화는 없었다고 하며, 이식 폐동맥판막의 크기가 정확한 기준에 맞아야 하고, 유순도가 높으므로 방향성에

주의해야 하며 냉동 방법이 수술성적에 영향을 미친다는 점을 지적한다. Ross의 경험에서는 25년 후 이식된 폐동맥판막은 collagenous component가 두꺼워져 있으며 대동맥판막의 특징을 갖추고 있는 것을 관찰하였다.

Homograft의 RVOT reconstruction

1966년 Ross에 의해 처음으로 pulmonary atresia 환자에서 동종 대동맥판막을 이용 교정을 시도한 후 Rastelli술식으로 발전해 나가는 계기도 이루어질 수 있었다. 우심실유출로 재전에 동종 대동맥판막을 이용하였던 경우 Ross는 25년간 17%의 재수술을 경험하였는데 이는 혈판벽이 석회화되어 성장하지 못했기 때문이며 판막 자체는 flexibility를 유지하는 것으로 관찰되었다. Mayo Clinic의 성적에 의하면 소아에서 4년을 관찰한 결과 대동맥판막 이식편을 사용한 경우 26%에서 재협착이 있었으나, 폐동맥판막 이식편을 사용했을 때는 재협착이 전무하여 이의 사용을 원하는데 그 이전은 칼슘의 함유량이 적고, 조직이 얇고 탄성이 좋기 때문으로 생각한다. Ross의 경우도 폐동맥판막을 이용하였을 때는 재수술이 거의 없었다고 보고하였다. 2세 이하의 소아에서 관찰한 Yankah의 경우 2년 후 석회화는 동종 폐동맥판막에서는 없었고 대동맥판막의 경우 81%에서 보였으며, 4년간 이식 판막의 기능 장애가 없었던 경우가 대동맥판막 사용시 53%, 폐동맥판막 사용시 88%였고 소아일수록 더욱 쉽게 석회화되어 나빠졌던 것으로 관찰되었다. 이런 석회화 등의 예방을 위해 혈관내피 세포의 선택적 제거와 술후 항염치료 등의 방법을 시도하기도 한다. Jonas 등은 이러한 판막의 조기손상은 주로 수술 수기 상의 문제에 의하고, 중기의 손상은 심내막염이 주요한 요소가 되며, 만기 손상은 판막의 석회화에 의한 협착이나 cuspal prolapse 등에 의한 폐쇄부전이 주 병변이라고 관찰하였다.

Pulmonary Autograft

Lower 등이 1960년 개를 이용한 자가 폐동맥판막의 대동맥치환 실험에서 폐동맥판막이 전신혈압에 잘 견딘다는 것을 밝힌 이후, Ross가 1967년 자가 폐동맥판막을 대동맥판막 위치에 옮겨 심고 그 자리는 동종 대동맥판막을 이식하는 술식을 개발 성공시켰다. 그후 그는 subcoronary implant와 root replacement 등의 방법을 발전시켰으며 20년 추적 성적이 80%의 생존율과 재수술이 필요치 않은율이 85%, 아무런 합병증이 없는율이 70%로 1991년 발표하면서 많은 의사들의 동참을 유발하였다. 또한 이는 생육성을 가진 대동맥판막에 치환된 자기의 폐동맥판막이 소아의 경우 체성장과 같이 비례 성장하는 것이 관찰되면서 성장에 따르는 재수술을 피할 수 있으므로 소아 및 청소년 층에 최선의 수술 방법으로 인식되게 되었고, 또한 생육성 때문에 심내막염의 경우에도 훌륭한 성적을 보여주게 되었다.

결국 이러한 동종 이식판막 들은 면역반응에 의해 valve failure가 초래된다고 보는데 sodium dodecyl sulfate의 사용으로 adventitia의 염증세포 침윤을 줄이고, medial elastin을 보존해서 만성 거부반응을 방지하는 것이 도움이 될 수 있으며, 2주 정도의 단기간 비독성 농도의 cyclosporin A (10 mg/kg)를 투여하여 이식편의 거부반응을 막고 조기 퇴행변화를 예방하려는 시도도 한다. 사망후 판막을 조기에 채취하고 낮은 항생제 농도로 처리하며 programmed cryopreservation을 이용 collagen, elastic fiber를 보존하고, 내피세포를 유지시켜 줌으로서 향상된 장기 성적을 기대할 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. Ross DN. *Aortic and pulmonary homografts for right ventricular outflow tract reconstruction.* J

- Heart valve Dis 1995; 4: 396-7
2. Jones EL, Shah VB, Shanewise JS, et al. *Should the freehand allograft be abandoned as reliable alternative for aortic valve replacement?* Ann Thorac Surg 1995; 59: 1397-404
3. O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MAH, et al. *Allograft aortic valve replacement: Long-term follow-up.* Ann Thorac Surg 1995; 60: S65-70
4. Yankah AC, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, et al. *Accelerated degeneration of allografts in the first two year of life.* Ann Thorac Surg 1995; 60: S71-7
5. Rubay JE, Raphael D, Sluysmans T, et al. *Aortic valve replacement with Allograft / Autograft: Subcoronary versus intraluminal cylinder or root.* Ann Thorac Surg 1995; 60: S78-82
6. Mair R, Harringer W, Wimmer-Greinecker G, et al. *Aortic valve replacement with cryopreserved pulmonary allografts: five years' follow-up.* Ann Thorac Surg 1995; 60: S185-8
7. Willems TP, van Herwerden LA, Steyerberg EW, et al. *Subcoronary implantation or root replacement for human tissue valves: sufficient data to perfect either technique?* Ann Thorac Surg 1995; 60: S83-6
8. O'Brien MF, Finney RS, Stafford EG, et al. *Root replacement for all allograft aortic valves: preferred technique or too radical.* Ann Thorac Surg 1995; 60: S87-91
9. Sundt III TM, Rasmi N, Wong K, et al. *Reoperative aortic valve operation after homograft root replacement: surgical options and results.* Ann Thorac Surg 1995; 60: S95-100
10. Weipert J, Meisner H, Mendler N, et al. *Allograft implantation in pediatric cardiac surgery: surgical experience from 1982 to 1994.* Ann Thorac Surg 1995; 60: S101-4
11. Mitchell RN, Jonas RA, Schoen FJ. *Structure-function correlations in cryopreserved allograft cardiac valves.* Ann Thorac Surg 1995; 60: S108-13
12. Elkins RC, Santangelo KL, Randolph JD, et al. *Pulmonary autograft replacement in children. The ideal solution?* Ann Surg 1992; 216: 363-71
13. Santangelo KL, Elkins RC, Stelzer P, et al. *Normal left ventricular function following pulmonary*

autograft replacement of the aortic valve in children. J Card Surg 1991;6:633-7

14. Ahn JH, Knott-Craig CJ, Elkins RC, et al. *Growth of pulmonary autograft in swine. I. Feasi-*

bility of the operation. 대흉외지 1995;28:885-91

15. 홍종면, 노윤우, 이조한, 안재호, 홍장수. 토끼의 대동맥 및 폐동맥 판막 동종이식편의 냉장 및 냉동 보존후 생육성 평가. 대흉외지 1995;731-41