

## 조직판막의 실패와 석회화에 관한 연구

홍 유 선\* · 김 해 균\* · 이 두 연\* · 조 범 구\* · 홍 승 록\* · 김 성 순\*\*

— Abstract —

### The relation of the bioprosthetic valve failure to its calcification

Yoo Sun Hong M.D.\*, Hae Kyoon Kim M.D.\*, Doo Yun Lee M.D.\*,  
Bum Koo Cho M.D.\*, Sung Nok Hong M.D.\*, Sung Soon Kim M.D.\*\*

In 1968, Carpentier and his associates introduced glutaraldehyde as a compound for preparing cardiac tissue valve, and this technique has provided a considerably more suitable and durable tissue valve substitute.

To increase further durability of valve tissue, Reis and his colleagues designed a flexible stent to reduce the stress on the heterogenous tissue valve mounted.

However with the advent of more innovative mechanical valve currently, many bioprosthetic valves are being substituted by mechanical valves at our department of cardiothoracic surgery because of bioprosthetic valve failure.

Main cause of bioprosthetic valves failure were calcification or/and tear of tissue valves.

The purpose of this retrospective study is to clarify the relationship between the patients' clinical profile during implantation of tissue valves and pathologic features of the failed bioprosthetic valve.

From March, 1982 through June, 1988, 53 bioprosthetic heart valves that had been explanted from 45 patients at the department of cardiac surgery of Yonsei University Hospital were subjected to this study.

The patients were 10 to 65 year-old (mean age: 30.3 yr) with 17 males and 28 females. Re-replacements of prosthetic valves were carried out twenty nine in mitral position, eight in aortic position and eight in both aortic and mitral position simultaneously.

The grading and location for calcification of valves were verified by radiograms. The calcification of the explanted valves leaflets was graded from 0 to 4 plus according to Cipriano and associates' method. The types of tear and perforation of leaflet were classified into four types as Ishihara has adopted initially in 1981.

In younger age group under thirty three years, explanted tissue valves were significantly more affected in terms of grades of serenity of valve calcification as compared with older age group ( $p < 0.035$ ).

\* 연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

\* Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Yonsei University, College of medicine

\*\* 연세대학교 의과대학 내과학교실

\*\* Department of Internal Medicine, Yonsei University, College of Medicine

1989년 12월 4일 접수

Valve calcification appeared more severe in male as compared to female ( $p < 0.002$ ).

Ionescu-Shiley bovine pericardial bioprosthetic valves showed more severe calcification than Hancock porcine tissue valves ( $p < 0.035$ ).

Calcium deposit was found very prevalent at the area of commissural attachment (86 % of all).

Type I of valve rupture was shown to be related with simultaneous calcification.

However, the relation of explanted valve position, duration of implanted prosthetic valve, atrial fibrillation and anticoagulant therapy to the severity of bioprosthetic valve calcification were not significantly clear statistically ( $p > 0.05$ ).

## I. 서 론

이종조직판막의 장점은 혈전색전증이 금속판막보다 적어 임상에 많이 사용되어왔다.

초기에는 1954년 이래 여러 종류의 이인자형이식, 동종이식 등이 사용되었으나, 이들 모두는 멸균법, 저장과 여러크기의 유용성 등으로 사용에 제약이 있어 비인체 인공판막 사용에 관심을 가지게 되었다.

이에 따라 돼지의 대동맥판막과 소의 심낭을 이용하게 되었으나 거부반응이 문제가 되었다.

이것을 해결하기 위해 항원성을 적게유발시키게 하는 여러가지 처치가 필요하게 되었다.

이러한 해결방법으로 전처치를 시행하였는데, 1965년 Binet, Carpentier 등이 처음으로 대동맥판막 이종이식에 유기수은염 용액 또는 4% formaldehyde를 사용하였으며, 수술은 자유수기법 또는 금속 stent를 사용하였다.

수술 직후 결과는 양호하였으나 수년내에 거의 모든 판막에서 부전을 발견하게 되었다(O'Brien, 1971; Binet et al., 1971).

1968년 Carpentier 등은 glutaraldehyde를 사용함으로써 이러한 전처치례 많은 호전을 보였다.

그와 함께 Reis 등(1971)은 조직 판막의 긴장률 줄이기 위해, 유연성 stent를 사용하여 조직판막의 수명을 연장하였다.

그러나 이와 같은 개선에도 불구하고 조직판막의 한정된 수명때문에 항응고제 사용이 부적합한 환자, 임신을 원하는 여자 등을 제외하고는 사용이 점차적으로 줄어들고 있다.

본 연구에서는 이러한 조직판막의 부전이 판막에 칼슘침착이 주병변임으로, 제거한 부전조직판막을 병리생태학적으로 조사하여, 환자의 상태 즉, 삽입기간,

수술시 나이, 병변 양상, 판막의 석회화여부 등을 조사하고 상관관계를 규명하여 앞으로 이종조직판막의 선택에 도움이 되고자 하였다.

## II. 연구대상 및 방법

연세대학교 흉부외과학교실에서는 조직판막부전으로 1982년 3월 처음으로 재수술을 시행한 후 1988년 6월까지 총 55예에서 조직판막부전증을 재치환수술을 시행하였으며, 이중 판막의 보존상태가 나쁜 10예는 이 연구에서 제외하였다.

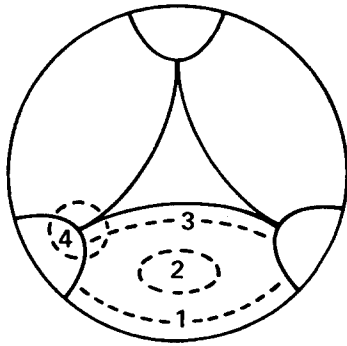
먼저 이들의 조직판막부전의 원인을 살펴보면 일차 조직판막 부전이 36명, 심내막염이 5명, 조직침윤을 보인 예가 3명이며, 나머지 1명이 판막 혈전증이였다.

연구대상 : 환자의 성별비는 남자 17명, 여자 28명 이었으며 최연소자는 10세, 최고령자는 65세로 평균 30.3세 (10세 - 65세)이었다. 이들 환자중 8예에서 대동맥판막과 승모판막을 모두 재치환수술을 시행하였으며 총 53예의 부전조직판막을 대상으로 하였다.

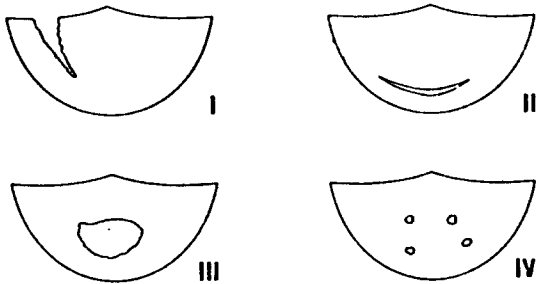
연구방법 : 환자의 수술전 상태는 입원 기록과 외래 기록을 참조하였다.

칼슘침착과 위치는 판막전체의 석회화를 가장 쉽고 예민하게 알수있는 방법으로 X-선 촬영 (45 cm거리에서 40 KV, 50 mA)을 하였으며, 1982년 Cipriano 등이 규정한 바와 같이 판막을 base, body, free edge, commissural attachment로 분류하였으며, 이들 4곳의 석회화는 각 판막소엽에 관계없이 한곳이 석회화되었을 경우 1+로 판정하였으며, 4곳 모두가 석회화되었을 경우 4+로 정하여 석회화정도를 0-4+로 판정하였다(Fig. 1).

제거한 조직 판막은 육안적으로 관찰하고 모든 판막의 유입면과 유출면을 각각 사진찍어 조사하여 파열과 천공은 Ishihara 분류에 따라 4 형태로 정하였다(Fig. 2)(Ishihara, 1981).



**Fig. 1.** Four locations of prosthetic heart valve used to grade of calcification: 1=leaflet base: 2=body of leaflet: 3=near free-edge of leaflet: and 4=commissural attachment of leaflet.



**Fig. 2.** Diagram showing four types of tears and perforations in bioprosthetic valve according to their location and the presence or absence of involvement of the cuspal free edge.

석회화의 관련성 여부는 파열고 친공부위를 육안으로 그리고 X-선 촬영을 시행한 것과 함께 조사하여 관찰하였다.

조직학적 검사로는 특징적인 것을 택하여 Hematoxylin-eosin 염색을 시행하였으며, 파열의 양상과 실패조직판막의 변화 및 석회화 등을 관찰하였다.

### III. 결 과

전체 45명에서 이중조직판막을 제거하였는데 그 원인을 살펴보면 39명이 일차조직판막부전이었으며, 5명(11%)이 심내막염으로, 1명이 판막 혈전증으로 재치환수술을 시행하였다. 또한 일차 조직판막부전증 3예에서 판막에 조직 침윤을 보였다.

전환자는 New York Heart Association functional classification III가 30예, IV가 15예 였다.

15세 이하의 경우 5예였으며, 전예에서 석회화가 발견되었다. 15세 이하에서 제거한 조직판막의 삽입기간은  $37.2 \pm 13.0$ 개월로 15세 이상에서 ( $86 \pm 21.04$ 개월)보다 유의있게 짧은 것을 보였으며 ( $p < 0.05$ ), 석회화정도는 15세 이하에서  $2.1 \pm 1.2$ 로 15세 이상 ( $1.8 \pm 1.4$ )과 차이를 보이지 않았다.

33세 기준으로 나뉘어볼 때 삽입되었던 기간은 차이가 없었으나 ( $p > 0.7$ ) 석회화 정도는 33세 이하에서  $2.1 \pm 1.2$ 로 33세 이상 ( $1.6 \pm 1.2$ )보다 심하게 나타났다 ( $p < 0.045$ ), (Table 1).

환자의 성별은 남자 17명, 여자 28명이며, 이중조직판막의 삽입기간에는 남자에서  $80.2 \pm 22.6$ 개월로 여자의  $82.5 \pm 27.9$ 개월과는 차이가 없으나, 석회화 정도의 차이는 남자 ( $2.2 \pm 1.2$ )에서는 여자 ( $1.6 \pm 1.2$ )보다 더 심한 양상을 보여주고 있었다( $p < 0.022$ ), (Table 2).

삽입기간은 최소 24개월에서 최고 119개월로 평균 81개월 이었으며, 이들 기간을 36개월이내, 37-72개월, 73개월이상의 3군으로 나누어 비교하여 볼때, 석회화는 75%, 100%와 91%로 차이가 없었으며 석회

**Table 1.** Relation of Age and Calcification

Age(years)	<=33 (N=31)	>33 (N=22)	P
No. of calcified valve	30	19	NS
Grade of calcification	$2.1 \pm 1.2$	$1.5 \pm 1.1$	<0.05
Implant duration (month)	$76.5 \pm 25.8$	$88.7 \pm 24.1$	NS

NS; Non-significant,  
Mean  $\pm$  Standard Deviation

**Table 2.** Relation of Sex and Calcification

	Male (N=21)	Female (N=32)	P
No. of calcified valve	19	30	NS
Grade of calcification	$2.2 \pm 1.2$	$1.6 \pm 1.2$	<0.05
Implant duration (month)	$80.2 \pm 22.6$	$82.5 \pm 27.9$	NS

NS; Non-significant,  
Mean  $\pm$  Standard Deviation

**Table 3.** Relation of Implant Duration and Calcification

Implant Duration	No.(%) with Radiographic Calcification	Grade of Calcification
< 3 years	3/ 4(75%)	1.8±1.5
3-6 years	14/14(100%)	2.1±1.3
> 6 years	32/35(91%)	1.9±1.2

Mean ± Standard Deviation

화정도는 각각 1.8±1.5, 2.1±1.3 그리고 1.9±1.2 로 기간에 따라 무관한 것을 보이고 있다(Table 3).

석회화가 없는 판막은 4예로 삽입기간이 75.8 ± 34.9개월로 석회화가 있는 판막 49예의 삽입기간 (82.0 ± 25.1개월)과 뚜렷한 차이는 없었다( $p>0.7$ ).

대동맥판막에 위치한 경우 평균기간이 86.3 ± 22.1개월로 승모판판막의 77.5 ± 28.8개월과의 차이는 없었고( $p>0.4$ ), 석회화 정도도 대동맥판막에서 1.5 ± 1.2, 승모판판막에서 2.0 ± 1.2로 차이가 없었다( $p>0.2$ ). 중복치환을 시행한 환자중에서 재치환을 시행한 환자는 8예 있었으며, 이때 대동맥판막과 승모판판막의 석회화 정도를 보면 양판막 사이에는 1.8 ± 0.9와 1.38 ± 1.2로 차이를 보여주지 않고 있으며 ( $p>0.08$ ), 그중 1예에서는 112개월에서 승모판판막부전(승모판부전증, 석회화 정도: 3+)으로 대동맥판막도 같이 재치환 하였으나, 석회화가 전혀없고 육안적으로 정상적인 모습을 보였다(Table 4).

대상으로 한 조직판막의 종류는 모두 4가지로 Carpentier-Edwards (23개), Hancock (17개), Ionescu-Shiley (11개), 그리고 Angell-Shiley (2개)였다. 이중 Carpentier-Edwards 판막 2예와 Hancock 과 Ionescu-Shiley판막 각각 1예에서 석회화가 없는 판막이 있었다(Table 5).

삽입기간은 Carpentier-Edwards 판막이 82.8 ± 25.6개월, Hancock 판막이 86.3 ± 27.2개월 그리고

**Table 4.** Calcification of Mital and Aortic Valve in the same Patient

Site	Mitral (N=8)	Aortic (N=8)	P
No. of calcified valve	8	7	NS
Grade of calcification	1.8±0.9	1.38±1.2	NS

NS; Non-significant,  
Mean ± Standard Deviation

**Table 5.** Species of Explanted Valve

	Angell-Shiley	Ionescu-Shiley	Hancock	Carpentier-Edwards
Mitral	1	6(1)	14(1)	16
Aortic	1	5	3	7(2)
Total	2	11(1)	17(1)	23(2)

( ) ; Non Calcified Valve

Ionescu-Shiley 판막이 64.4 ± 25.0개월이며, 이중 Ionescu-Shiley 판막이 약간 짧으나 별의의는 없었다 ( $p>0.1$ ).

그러나 이들중 석회화의 정도를 비교할 경우 Ionescu-Shiley 판막(2.6 ± 1.6)이 Hancock 판막(2.0 ± 1.4)보다 심한 것을 나타내고 있다( $p<0.035$ ), (Table 6).

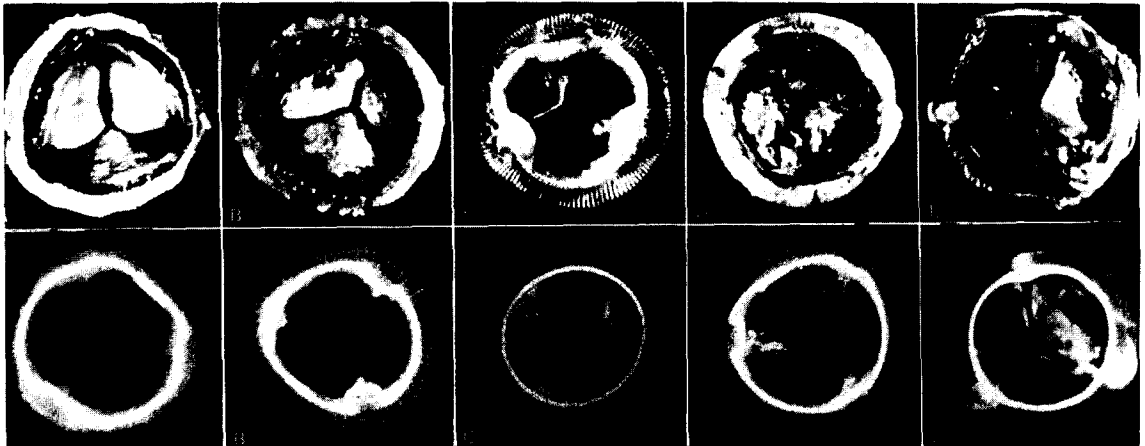
방사선학적으로 석회화를 보인 조직판막은 49개가 있었으며, 석회화정도는 Grade 1: 23개 (48%), Grade 2: 10개 (20%), Grade 3: 7개 (14%), Grade 4: 9개 (18%)가 있었다(Table 7),(Fig. 3).

또한 47개(96%)판막에서는 긴장이 많은 교련부주위에서 석회화가 발견되었으며, body에 20개(41%), base 12개(24%), free edge에 11개(22%) 판막에서 발견되어, 대부분의 석회화는 교련부주위에서 시작되

**Table 6.** Grade of Calcification and Implanted Duration in Valve Species

Valve	C-E(N=23)	H(N=17)	I-S(N=11)	A-S(N=2)
No. of calcified valve	21	16	10	2
Grade of calcification	1.8 ± 1.2	1.4 ± 0.7*	2.6 ± 1.6*	2.0 ± 1.4
Implant duration(month)	82.8 ± 25.6	86.8 ± 27.2**	64.4 ± 25.0**	94.5 ± 18.5

C-E: Carpentier-Edwards, H: Hancock, I-S: Ionescu-Shiley  
A-S: Angell-Shiley, \*:  $p<0.035$ , \*\*:  $p>0.07$   
Mean ± Standard Deviation



**Fig. 3.** Gross and radiographs explanted tissue valves with 0 to 4+ calcification.

- (A) 0 calcification: size 23 valve from a 34-year-old female, explanted from the mitral position after 112 months because of mitral stenosis.  
 (B) 1+ calcification: size 31 valve from 47-year-old male explanted from the mitral position after 95 months because of mitral insufficiency. Small amounts of calcium are present at commissural attachments.  
 (C) 2+ calcification: size 33 valve from 23-year-old female, explanted from the mitral position 118 months because of mitral regurgitation.  
 (D) 3+ calcification: size 33 valve from 56-year-old female explanted from the mitral position after 97 months because of mitral insufficiency. Note the linear deposits of calcium at the commissural attachments, free edge and base of the valve leaflet.  
 (E) 4+ calcification: size 25 valve from 20-year-old female explanted from the mitral position after 79 months because of mitral stenosis. Note calcification at the commissural attachment, free edge, body and base of the valve leaflets.

**Table 7.** Grade of Calcification

	I	II	III	IV
No. of Valve	23	10	7	9
%	48	20	14	18

**Table 8.** Sites of Calcification

Sites	Valve (N=49)	%
Commissural attachment	47	96
Body of cusp	20	41
Base of cusp	12	24
Free edge	11	22

는 것을 보여주고 있다(Table 8).

자신의 판막의 석회화와 제거한 조직판막간의 석회화에 대한 관계에서 자기판막의 석회화가 있는 경우 조직판막에 모두 석회화가 있었으며, 그렇지 않은 경우는 41개 중 4개가 조직판막의 석회화가 없었다(Table 9).

항응고제 (warfarin) 사용은 3개월이상, Prothr-

ombin 시간을 50 %정도 유지한 43개 판막중 3개에서 석회화가 없는 판막이 발견되었고, 그렇지 않은 10개 중에서는 1개 판막에서 발견되어 특별한 관계를 보이지 않았으며 ( $p > 0.4$ ), 심방세동은 22개에서 발견되었으며 심방세동이 없는 23개중 조직판막의 석회화가 없는 경우가 4개 있어 차이를 보였지만 통계학적 의미는 없었다( $p > 0.5$ ).

파열과 천공의 형태는 39개 판막에서 발견되었고 그 형태는 type I: 29, type II: 3, type III: 2, type IV: 5개 판막이 발견되었고, 이중 38개 판막에서 석회화를 보여주었고, 1예만이 석회화가 없는 조직판막에서 ty-

**Table 9.** Calcification of Native and Explanted Valve

	Native valve	
	positive	negative
Explanted valve	positive	37
	negative	4
Total	12	41

pe I:의 형태를 보여주었다. 또한, type II:에서 1예와 type III에서 1예가 석회화와 상관없이 파열과 천공을 보여 석회화와 연관된 파열과 천공이 93%를 차지하였다. 한편 심내막염으로 제거한 5예 역시 모두 파열과 천공을 보였는데 type I:에서 2개 type III에서 3개로 나타났다(Table 10)(Fig. 4).

**Table 10.** Type of Tear and Perforation

(N=29)	I (N=3)	II (N=5)	III (N=2)	IV
Related calcification	28	2	5	1
No calcification	1			
Non related calcification		1		1

#### IV. 고 찰

우리나라에서도 생물학적 조직판막의 사용이 10년이 넘어감에 따라 심장판막 재치환술이 급격하게 증가되고 있음을 보고하고 있다 (김 등, 1983; 이 등, 1986; 김, 1988).

이러한 증가 추세는 이미 사용되었던 조직판막의 수에 따라 계속 증가하겠지만 현재에 와서 기계적 판막의 사용이 늘어감에 따라 점차적으로 줄어들 것으로 보인다.

그러나 조직판막의 사용은 앞으로도 계속될 전망임으로 이들 판막의 형태학적 변화를 관찰함으로써 여러 소인인자와의 연관을 살펴보는 것이 판막선택에 도움이 될 것으로 본다.

먼저 나이와 성별에 따른 관계를 보면 조직판막의 부전은 어린 연령층에서 빈도가 높으며 빠르게 진행된다고 보고되고 있지만, 이러한 어린 나이 또한 12-35세로 특별한 경계를 보이지 있지 않다(Geha, 1979; Magilligan et al., 1980).

소아에서의 빠른 진행은 여러가지 학설로 설명되고 있다. 면역학적으로는 Rocchini 등(1981)이 보고한 것과 같이 조직 판막에 형질세포, 조직구의 침착과 함께 면역반응을 보임으로서 면역학적으로도 조직판막 실패에 어느 정도 관여를 한다고 보고하였고, 이것 이외에 조직판막실패의 주된 원인인 석회화가 소아에서 칼슘의 이동이 증가되어 더 빠르게 일어나며, 또한 성장함에 따라 조직판막의 크기가 상대적으로 작아져,

심한 교류와 외상으로 빠르고 심하게 석회화한다고 보고있다(Geha et al., 1979).

그러나 최근에는 pyrolytic 탄소를 이용한 기계판막의 발달로 혈전전색증의 발생빈도는 감소하며 내구성 은 증가되어 점차적으로 소아에서도 조직판막의 사용은 줄어들고 있다(Marshall et al., 1983).

그러나 이러한 이유에도 불구하고 소아에서 조직판막을 사용하는 이유로는 성인과 비교하여 상대적으로 상처를 입기 쉽고 항응고제의 투여가 어려우며 특히 1세 이하에서는 혈중치를 보기위한 혈액채취가 용이하지 않기 때문에 아직도 소아에서는 이용되고 있는 실정이다(Geha et al., 1979).

저자의 경우에서는 연령을 15세 이하와 이상으로 분류하여 관찰하였다. 15세 이하에서는 5예 모두가 석회화를 보였으며 15세 이상에서도 48개중 44개 판막으로 대부분에서 석회화를 보여 나이에 관계없이 대부분에서 석회화를 보여 주고있다.

그러나 재치환술까지의 기간을 비교하여보면 15세 이하군에서 평균 37.24개월, 15세 이상 군에서는 86.24개월로 15세 이하에서 짧음을 보여주었는데 ( $p < 0.005$ ), 이는 소아에서 삽입기간이 짧음에도 불구하고 석회화정도는 15세 이상의 군과 비교하여 차이가 없어 짧은 삽입기간임에도 석회화가 빨리 발생하여 진행됨을 보여주고 있다.

또한 Mogilligan 등(1980)은 35세까지는 점진적으로 석회화가 되는 것으로 보고하였으나, Milano 등(1984)은 소아를 제외한 성인에서는 나이와 상관없이 비슷한 정도의 석회화를 보인 것으로 보고하였는데, 본 예에서는 33세를 기준으로 보았을 때 석회화정도가 33세 이하  $2.1 \pm 1.2$ 로 33세 이상에서의  $1.5 \pm 1.1$ 보다 유의있게 심한 것을 보이고 있으나 삽입기간에서는 큰 차이를 보여주지 않아 33세까지 좀더 심한 석회화를 보인다고 하겠다.

성별에 의한 조직판막의 석회화는 저자의 경우 남자에서 더 심한 것을 보여주고 있었으며( $p < 0.045$ ), 성별에 관계없이 동일하다는 타보고와 차이가 있었다(Milano et al., 1984; Cipriano et al., 1982; Stein et al., 1985).

Carpentier 등(1984)이 보고한 바와 같이 10가지의 석회화에 영향을 주는 요소들을 살펴보면 먼저 환자와 연관된 요소로 나이, 식생활, 습관, 인종, 칼슘대사 그리고 약물투여 등을 볼 수 있고 판막에 관한 요소로 교류, 전단응력, 조직구성, 조직고정, 염증 등으로 구

별할 수 있다. 이중 성별에 차이를 주는 요소로는 식생활과 육체적 활동 등이 연관되어 있을 것으로 생각된다.

판막 크기에 따른 석회화를 보면 대동맥과 승모판에 상관없이 석회화가 되어있었으며, 석회화정도 또한,

각 판막크기와 상관없음을 보여주고 있다. 이 경우 다른 보고에서도 보여주고 있는 바와 같이 큰 차이는 없으나 본 경우 조직판막 크기를 제거시 채표면적으로 나누워본 결과 각 크기에 따른 차이를 보여주지 않고 있어 본 연구에서는 판막의 크기는 크게 관여된 것으

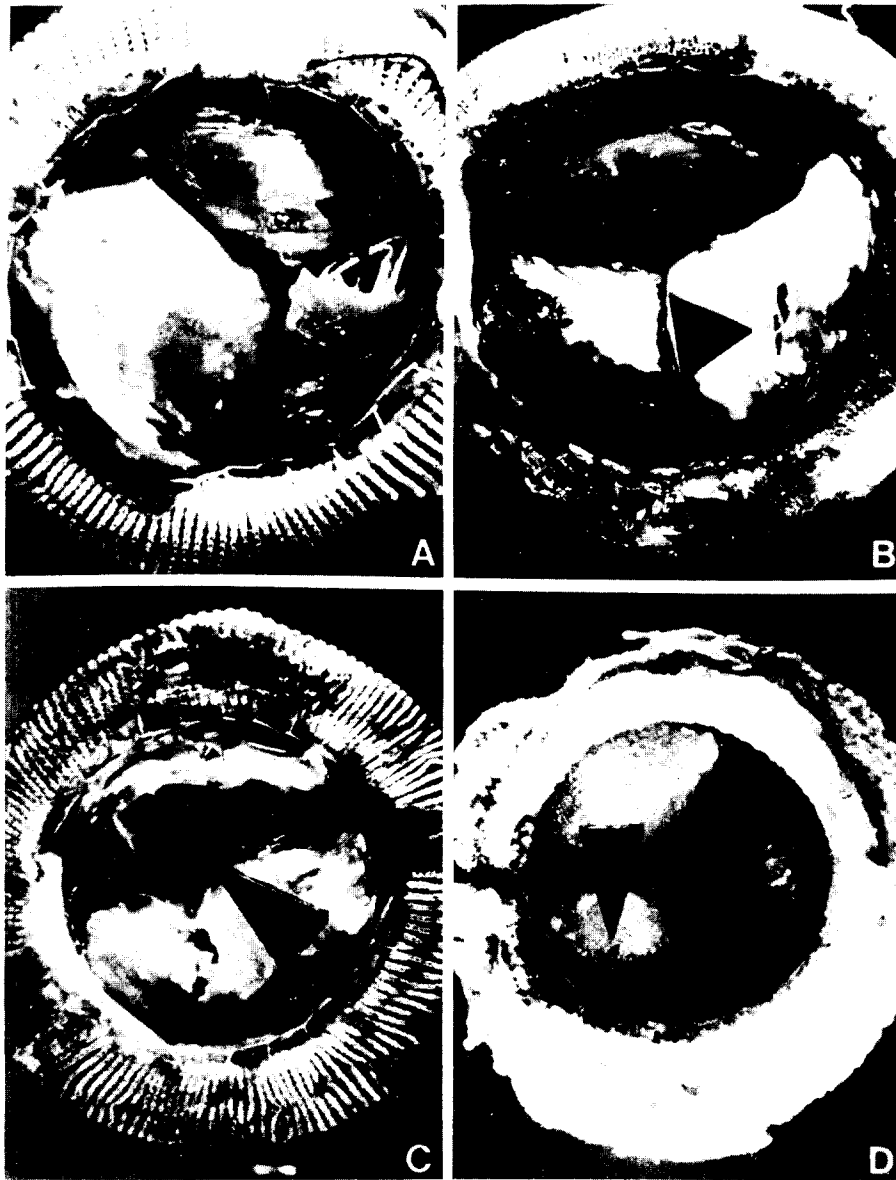


Fig. 4. Photographs showing examples, indicated by arrow of four types of cuspal lesions outlined in Figure 2

- (A) type I lesion in-mitral bioprosthesis
- (B) type II lesion in mitral bioprosthesis
- (C) type III lesion in infected mitral bioprosthesis
- (D) type IV lesion in mitral bioprosthesis

로는 생각되지 않는다.

자기판막의 석회화와 제거한 조직판막의 석회화의 관계를 보면 Milano 등(1984)은 조직판막의 석회화가 없는 12명에서 단지 25%만이 자기판막에 석회화가 있었으며, 반면 조직판막에 석회화가 있던 55명중에서는 56%에서 자기판막의 석회화를 보여주었다. 본 경우에서 조직판막에 석회화가 있던 49명 중 11명(22%)에서 자기판막에 석회화가 존재하였다. 그러나 수는 적으나 조직판막에 석회화가 되지않는 4명은 모두가 자기판막에 석회화가 되지않는 특징을 보여주고 있어 이러한 특징 또한 향후 판막 선택에 영향을 미치는 요인이 될 수 있으리라고 생각된다.

조직판막의 석회화를 줄이기위해 많은 노력이 되어져왔으며, 이에 따라 SDS (Levy et al., 1983), Aminopropanediphosphate (APDP)(Levy et al., 1987), T6 (Thiene et al., 1986), Surfactants (Carpentier et al., 1984), EHDP (Levy et al., 1983), Polyacrylamide, Warfarin sodium (Levy et al., 1980) 등을 시험적 또는 임상적으로 사용하게되었다. 이중 Warfarin sodium은 임상에 일반적으로 사용되고 있다.

Warfarin의 작용기전을 살펴보면 (Ferran et al., 1980), 혈청내에는 칼슘에 친화력이 강한 단백질이 있는데, 그중  $\gamma$ -carboxyglutamic acid가 조직판막의 석회화와 연관있는 것으로 알려져 있다. 이 아미노산은 중탄산염과 Vitamin K에 의해 형성되는 물질로서 체내에 소량 존재이며, 비정상적인 석회화 과정 (신석회, 죽상경화반, 공피증 등)에도 존재한다. 이러한 물질은 Levy 등(1980)에 의하면 제거한 조직판막에서 석회화가 있을때  $\gamma$ -carboxyglutamic acid가 존재하나 조직판막에 석회화가 없을 때에는 발견되지 않는 것을 보고하였다. 이러한 것은 실험적으로 glutaraldehyde로 처리된 판막을 실험동물 피하에 이식후 시간이 지남에 따라 판막에 석회화가 진행되며, 이와 더불어 이 판막에  $\gamma$ -carboxyglutamic acid 치가 증가됨을 증명하였다(Fishbein et al., 1982). 이러한 근거로 Stein 등(1985)이 Warfarin sodium으로 처리한 군에서는 69%, 처치안한 군에서는 16%가 조직학적으로 미세절 또는 석회화가 발견되지 않는 것을 보고하였으나 Milano 등(1984)에 의하면 Warfarin 치료에서 별 특별한 차이를 보여주지 않았다고 보고한 바 있다. 저자의 경우는 일반적으로 사용되고 있는 Warfarin을 조직판막 이식수술시 초기부터 사용하여 전체 55개 판막중 43개(81%)에서 3개월 이상 사용하였으며 이들의 혈중치

는 정상치의 50%정도를 유지하였다.

본 경우에는 Warfarin sodium이 조직판막의 석회화를 감소시키지 못하는 것으로 보여주고 있다. 그러나 사용된 경우가 좀더 증가되고, 지속적인 치료 후에 비교를 해야 할 것으로 생각된다.

판막의 위치에서는 보고자에 따라 다르나 대부분이 승모판막과 대동맥판막 사이에는 석회화와 삽입기간에 차이가 없음을 보여주고 있다(Cipriano et al., 1982; Stein et al., 1985). 그러나 몇몇 보고에서는 승모판이 빠르게 변형된다고 하며 (Hammond et al., 1987; Bromm et al., 1978), 또는 이와 반대로 항상 높은 압력을 받는 대동맥판막에서 신속한 변형이 진행 (Milano et al., 1984)된다고 보고하고 있으나 저자의 경우 삽입기간이나 석회화정도에서 차이를 보여주지 않고 있으며 중부판막 대치술을 시행한 환자를 비교할 때 이는 석회화에 미치는 영향중에서 환자와 연관된 요소와 판막과 연관된 요소를 대부분 제거할 수 있으나 승모판이나 대동맥판 사이에 석회화정도에 별다른 차이는 없었다. 이 또한 Cipriano 등(1984)도 같은 보고를 하고있어 위치에 따른 차이는 없는 것으로 보인다.

사용된 판막의 종류에 따른 다음과 같은 차이가 있다. 즉 고정시 glutaraldehyde 농도, 저장액의 종류, stent 재료의 종류, 이러한 stent를 싸고있는 재질의 차이, 조직판막의 재질, 입구의 형태 등에서 차이를 보이고 있다.

본 경우 Hancock와 Carpentier-Edwards의 경우 삽입기간이나 석회화 정도에서 특별한 차이는 없었으며, 이는 Bolooki 등(1986), Nistal 등(1986)이 보고한 바와 같이 유사하였다. Hancock과 Ionescu-Shiley를 비교할 경우 삽입 기간에서  $86.3 \pm 27.2$ 개월과  $64.4 \pm 25.0$ 개월로 차이는 있었으나 통계학적으로의는 없었다. 그러나 석회화 정도에서는 각각  $1.4 \pm 0.7$ 와  $2.6 \pm 1.6$ 으로 Ionescu-Shiley 판막에서 더욱 심한 석회화가 관찰되었다.

이것은 석회화가 심할수록 판막의 손상이 심한 것과 관련이 깊은 것으로 알려졌으며 (Scheon et al., 1983), 심낭으로 만든 Ionescu-Shiley가 내구성에서 돼지의 대동맥판막으로 만든 판막보다 견고하다는 증거가 없으며 (Morgan et al., 1985). 특히 조기에 죽, 수술후 3년후 갑작스러운 조직과괴등으로 세심한 추적 관찰이 필요한 것으로 보아 심낭판막의 사용에 고려를 해보아야 할 것이다(Gabby et al., 1984; Wal-



ker et al., 1983; Gallo et al., 1985).

삽입기간에 따른 차이를 볼 때 Cipriano 등(1982)은 3년이내에 석회화가 30%, 3-5년사이 82%, 5년이상에서는 96%로 나타났으며, Schoen 등(1984)은 3년이내에 0%, 3-6년 사이 64%, 6년이상 86%로 보고하였다. 저자의 경우 석회화 정도는 3년이내에 75%, 3-6년사이 100%, 6년 이상에서는 91%를 보였으며 석회화정도 역시 별 다른 차이를 보여주고 있지 않아 타 보고와 비교하여 삽입기간에는 관계없이 석회화가 심한 것을 보여주고 있다.

조직판막은 결체세포가 죽어있고 그 형태는 잘 보존되어 있으나, endothelial covering은 파괴되어 있다. 그러므로 spongiosa에 풍부하게 존재해야 할 proteoglycan matrix가 소실되어 있어 교원질에 인 결합부가 가려져있지 않으며, proteoglycan의 소실로 빈공간이 남겨져 혈소판이나 혈액성분이 공간을 채움으로써 석회화가 시작된다. 초기에는 무정형의 칼슘-인산염으로 채워지며, 점차 시간이 갈수록 결정화되며 주위로 진행되어 일어난다(Schoen et al., 1984; Ferran et al., 1987; Levy et al., 1983; Schoenet al., 1984). 이러한 석회화는 판막의 모든 위치에서는 가능하나 가장 긴장을 많이 받는 교련부부위에서 먼저 시작되는 양상을 보인다(Thubrikar et al., 1983), (Fig. 5, 6, 7).

Stein 등(1985)은 교련부위에 92%, body에 53% 그리고 base에 11%의 석회화를 보고하였고, Milano 등(1985)은 교련부위에 98%, body에 95%의 석회화를 보고하여 저자의 경우와 동일 하였다.

파열과 천공의 경우 Stein 등(1985)은 88%, Nistalem 등(1988)은 92%로 보고하고 있으며, 저자의 경우 53개 판막중 38개로 70%에서 파열 및 천공이 있



Fig. 5. Macrophages and multi-deposit in connective tissue layer (Hematoxylin-eosin stain,  $\times 100$ ).

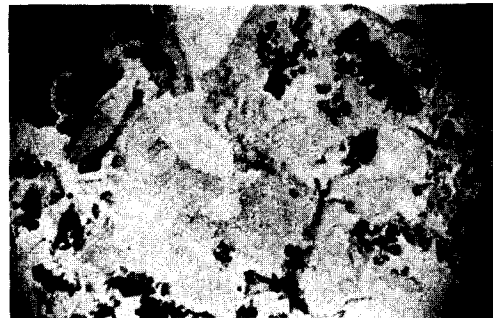


Fig. 6. Bioprosthetic calcium deposit in connective tissue layer (Hematoxylin-eosin stain,  $\times 100$ ).

었으며, 1예만이 석회화가 없는 조직판막에서 일어났다.

또한 Stein 등은 48개의 석회화된 판막 중 27개가 석회화와 관련된 파열과 천공을 보였으며 본 예에서는 38예중 35예(92%)가 석회화와 관련되어 있음을 관찰하였다.

한편 파열과 천공의 형태에서는 type I이 가장 흔

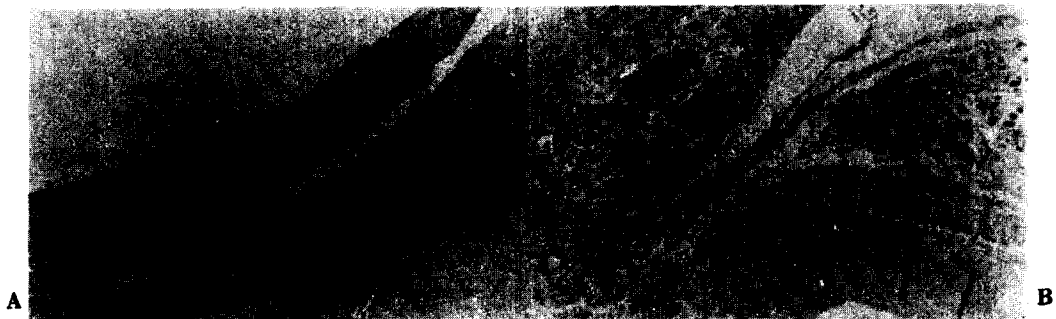


Fig. 7. Delamination and amorphous degeneration of cusp of bioprosthetic valve is characterized by separation and tearing of the connective tissue layers (Hematoxylin-eosin stain, A:  $\times 40$ , B:  $\times 100$ ).

한 형태이었으며 대동맥과 승모판 판막에서 유사한 빈도로 일어난다하며, type II :는 드물며 판막윤에 평행되게 일어나고, type III는 대동맥판막에서 더욱 많으며 주로 심내막염과 관련이 있음을 보고하였다. type IV는 판막 중앙부위에 바늘구멍 크기므로 작은 구멍이 여러개 나타나며 승모판에서 빈번하였다(Ishihara et al., 1981). 저자의 경우 type I :이 74 %로 대부분을 차지하고 있으며, type III에서는 승모판에 3개, 대동맥판에서 2개 있었으며 이중 승모판에서 2개, 대동맥판에서 1개가 심내막염이 있던 환자에서 발견되어 60 %가 심내막염과 관련이 있음을 관찰하였다.

## V. 결 론

연세대학교 의과대학 흉부외과에서는 1982년 3월부터 1988년 6월까지 조직판막부전으로 재치환술을 시행한 45명의 환자에서 얻은 53개의 조직판막을 연구 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 환자의 연령이 33세 이상보다 33세 이하에서 석회화 정도가 심하였으며( $p < 0.045$ ) 특히 15세 이하에서 빠른 부전이 관찰되었다( $p < 0.05$ ).
2. 성별에 대한 비교에서 남자 ( $2.2 \pm 1.2$ )가 여자 ( $1.4 \pm 1.2$ )보다 석회화 정도가 심하였다( $p < 0.002$ ).
3. 판막의 종류에 있어서는 Ionescu-Shiley 판막 ( $2.6 \pm 1.6$ )이 Hancock 판막 ( $1.4 \pm 0.7$ )에 비해 석회화 정도가 심하였다( $p < 0.035$ ).
4. 석회화 발생 부위는 교련부에서 86 %로 거의 대부분에서 교련부 석회화이었다.
5. 파열과 천공은 type I (74 %)이 많았으며, 대부분 (93 %) 석회화와 관련이 있었다.
6. 판막의 위치, 삽입기간, 심방세동 그리고 항응고제 사용등과 석회화 수 및 정도는 통계학적 의미가 없었다( $p > 0.05$ ).

## REFERENCES

1. 김은기, 이두연, 조병구, 홍승록 : 심장판막 재수술 -29예 보고- 대한흉부외과학회지 16 : 498-505, 1983
2. 김종환 : 이중조직판막의 재치환 수술. 대한흉부외과학회지 21 : 619-629, 1988
3. 이재원, 서경필 : 이중조직판막기능 부전에 대한 외과학적 요법. 대한흉부외과학회지 19 : 92-100,

- 1986
4. Binet JP, Carpentier A, Langlois J, Duran C, Colvez P: *Heterologous aortic valve transplantation. Lancet* 2:1275, 1975
5. Binet JP, Planche C, Weiss M: *Heterograft replacement of aortic valve. In Ionescu MI, Ross DN, Wooler GH (eds): Biological tissue heart valve replacement. London. Butterworth, 1971 pp 409-444*
6. Bolooki H, Kaiser GA, Mallon SM, Palatianos GM: *Comparison of long-term results of Carpentier-Edwards and Hancock bioprosthetic valves. Ann Thorac Surg* 42:494-499, 1986
7. Broom ND: *Fatigue-induced damage in glutaraldehyde-preserved heart valve tissue. J Thorac Cardiovasc Surg* 76:202-211, 1978
8. Campo CD: *An editorial view on the reporting of results in heart valve bioprostheses. J Cardiovasc Sug* 27:635-640, 1986
9. Carpentier A: *Principles of tissue valve transplantation. In Ionescu MI, Ross DN, Wooler GH (eds): Biological tissue in heart valve replacement. London, Betterworth, 1971 pp 49-82*
10. Carpentier A, Nashef A, Carpentier S, Ahmed A, Goussef N: *Techniques for prevention of calcification of valvular bioprostheses. Circulation* 70(Suppl. 1):165-168, 1984
11. Cipriano PR, Billingham ME, Miller DC: *Calcification of aortic versus mitral porcine bioprosthetic heart valves: A radiographic study comparing amounts of calcific deposits in valves explanted from the same patient. Am J Cardiol* 54:1030-1032, 1984
12. Cipriano PR, Billingham ME, Oyer PE, Kutsche LM, Stinson EB: *Calcification of porcine prosthetic heart valves: Radiographic and light microscopic study. Circulation* 66:1100-1104, 1982
13. Ferrans VJ, Boyce SW, Billingham ME, Jones M, Ishihara T, Roberts WC: *Calcific deposits in porcine bioprostheses: Structure and pathogenesis. Am J Cardiol* 46:721-734, 1980
14. Ferrans VJ, Tomita Y, Hilbert SL, Jones M, Roberts WC: *Pathology of bioprosthetic cardiac valves. Human Pathol* 18:586-595, 1987
15. Fishbein MC, Levy RJ, Ferrans VJ, Dearden LC, Nshef A, Goodman AP, Carpentier A: *Calcification of cardiac valve bioprostheses: Biochemical, histolo-*

- gic and ultrastructural observations in a subcutaneous implantation model system. J Thorac Cardiovasc Surg* 83:602-609, 1982
16. Gabbay S, Bortolotti U, Wasserman F, Tindel N, Factor SM, Frater RWM: *Long-term follow-up of the Ionescu-Shiley mitral pericardial xenograft. J Thorac Cardiovasc Surg* 88:758-763, 1984
  17. Gallo I, Nistal F, Revuelta JM, Garcia-Satue E, Artinano E, Duran CG: *Incidence of primary tissue failure with the Ionescu-Shiley pericardial valve preliminary results. J Thorac Cardiovasc Surg* 90:278-280, 1985
  18. Geha AS, Laks H, Stansel HC, Cornhill JF, Kilman JW, Buckley MJ, Roberts WC: *Late failure of porcine valve heterografts in children. J Thorac Cardiovasc Surg* 78:351-364, 1978
  19. Hammond GL, Geha AS, Kopf GS, Hashim SW: *Biological versus mechanical valves. J Thorac Cardiovasc Surg* 93:182-198, 1987
  20. Ishihara T, Ferrans VJ, Boyce SW, Jones M, Roberts WC: *Structure and classification of cuspal tear and perforations in porcine bioprosthetic cardiac valves implanted in patients. Am J Cardiol* 48:665-678, 1981
  21. Levy RJ, Levy JT, Scheon F: *Prevention of bioprosthetic heart valve calcification (Abstract). Circulation* 68(Suppl. III):395, 1983
  22. Levy RJ, Schoen FJ, Anne Lund S, Sue Smith M: *Prevention of leaflet calcification of bioprosthetic heart valves with diphosphate injection therapy: Experimental studies of optimal dosages and therapeutic durations. J Thorac Cardiovasc Surg* 94:551-557, 1987
  23. Levy RJ, Schoen FJ, Levy JT,....: *Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcium deposition in glutaraldehyde-preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously in rat. Am J Pathol* 133:143, 1983
  24. Levy RJ, Zenker JA, Bernhard WF: *Porcine bioprosthetic valve calcification in bovine left ventricle-aorta shunts studies of the deposition of vitamin K-dependent proteins. Ann thorac Surg* 36:187-192, 1983
  25. Levy RJ, Zenker JA, Lian JB: *Vitamin K-dependent calcium binding proteins in aortic valve calcification. J Clin Invest* 65:563-566, 1980
  26. magilligan DJ Jr., Lewis JW Jr., Jata FM, Lee MW, Alam M, Riddle JM, Stein PD: *Spontaneous degeneration of the porcine bioprosthetic valve. Ann Thorac Surg* 30:259-266, 1980
  27. Marshall WG Jr., Kouchoukos NT, Karp RB, Williams JB: *Late results after mitral valve replacement with the Bjork-Shiley and porcine prostheses. J Thorac Cardiovasc Surg* 85:902-910, 1983
  28. Milano A, Bortolotti U, Talenti E, Valfre C, Arbus-tinin E, Valente M, Mazzucco A, Gallucci V, Thiene G: *Calcific degeneration as the main cause of porcine bioprosthetic valve failure. Am J Cardiol* 53:1066-1070, 1984
  29. Morgan RJ, Davis T, Fraka TD: *Current status of valve prostheses, in Wetstein L, Myerowitz PD(Eds): Latest advances in cardiac surgery. Surg Clin North Am* 65:699-720, 1985
  30. Murray G: *Homologous aortic valve segment transplants as surgical treatment for aortic and mitral insufficiency. Angiology* 7:446, 1956
  31. Nistal F, Artinano E, Gallo I: *Primary tissue valve degeneration in glutaraldehyde-preserved porcine bioprostheses: Hancock I versus Carpentier-Edwards at 4- to 7- years' follow-up. Ann thorac Surg* 42:568-572, 1986
  32. Nistal F, Garcia-Martinez V, Fernandez D, Artinano E, Mazorra F, Gallo I: *Degenerative pathologic findings after long-term implantation of bovine pericardial bioprosthetic heart valves. J Thorac Cardiovasc Surg* 96:642-651, 1988
  33. O'Brien MF: *Heterogeneous replacement of the aortic valve. In Ionescu MI, Ross DN, Wooler GH (eds): Biological tissue in heart valve replacement. London, Butterworth, 1971 pp 445-466*
  34. Reis RL, Hancock WD, Yarbrough JW, Glancy DL, Morrow AG: *The flexible stent. A new concept in the fabrication of tissue heart valve prostheses. J Thorac Cardiovasc Surg* 62:683-689, 1971
  35. Rocchini AP, Weesner KM, Heidelberger K, Keren D, Behrendt D, Rosenthal A: *Porcine Xenograft valve failure in children: An immunologic response. Circulation* 64 (suppl II):162-171, 1981
  36. Schoen FJ, Collins JJ Jr., Cohn LH: *Long-term failure rate and morphologic correlations in porcine bioprosthetic heart valves. Am J Cardiol* 51:957-964, 1983

37. Scheon FJ, Levy RJ: *Bioprosthetic heart valve failure: Pathology and pathogenesis. Cariol Clinics* 2:717-739, 1984
38. Scheon FJ, Levy RJ, Nelson AC: *Bioprosthetic heart valve failure: Pathogenesis of calcific deposits (Abstract). J Am Coll Cardiol* 3:601, 1984
39. Stein PD, Kemp SR, Riddle JM, Lee MW, Lewis JW Jr., Magilligan DJ Jr.: *Relation of calcification to torn leaflets of spontaneously degenerated porcine bioprosthetic valves. Ann Thorac Surg* 40:175-180, 1985
40. Stein PD, Riddle JM, Kemp SR, Lee MW, Lewis JW, Magilligan DJ Jr.: *Effect of warfarin on calcification of spontaneously degenerated porcine bioprosthetic valves. J Thorac Cardiovasc Surg* 90:119-125, 1985
41. Thiene G, Laborde F, Valente M, Bical O, Talenti E, Bortolotti U, Gallix P: *Experimental evaluation of porcine-valved conduits processed with a calcium-retarding agent (T6). J Thorac Cardiovasc Surg* 91:215-224, 1986
42. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Nolan SP: *Role of mechanical stress in calcification of aortic bioprosthetic valves. J Thorac Cardiovasc Surg* 86:115-125, 1983
43. Walker WE, Duncan JM, Frazier OH Jr., Livesay JJ, Ott DA, Reul GJ, Cooley DA: *Early experience with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft valve: Accelerated calcification in children. J Thorac Cardiovasc Surg* 86:570-575, 1983