

허혈성 심근에 관상동맥우회술과 병행한 자가 골수줄기세포 이식

유경종* · 김현옥** · 곽영린*** · 강석민**** · 장양수**** · 임상현* · 안지영* · 이창영* · 강면식*

Autologous Bone Marrow Cell Transplantation Combined with Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting in Ischemic Myocardium

Kyung-Jong Yoo, M.D.*, Hyun-Ok Kim, M.D.**, Young-Lan Kwak, M.D.***, Seok-Min Kang, M.D.****, Yang-Soo Jang, M.D.****, Sang-Hyun Lim, M.D.*, Ji-Young Ahn, BS*, Chang Young Lee, M.D.*, Myeun-Shick Kang, M.D.*

Background: Recently, autologous bone marrow cell transplantation (CTx) for angiogenesis and myogenesis in ischemic myocardium has been extensively investigated to improve heart functions. This study was designed to evaluate the effects of CTx with off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB) in patients who were not feasible for complete revascularization. **Material and Method:** Four male patients underwent CTx and OPCAB simultaneously. Bone marrow was aspirated from iliac bone. Mean 1.5×10^9 mononuclear cells including mean 6.7×10^6 CD34+ cells and 3.7×10^6 AC133+ cells were obtained and concentrated with 10 cc. These cells were transplanted into non-graftable ischemic myocardium after OPCAB. The heart function of all patients were evaluated using the MIBI scan, echocardiogram and MRI preoperatively. The effects of CTx was evaluated using MIBI scan and echocardiogram at 1 month postoperatively. **Result:** An average of 2 grafts were bypassed to left anterior descending artery territory. Other territories were transplanted with isolated mononuclear cell. All patients had uncomplicated postoperative course. After 1 month follow up, there were improvement in symptom, ejection fraction (from 49% to 55%) on echocardiogram and myocardial perfusion on MIBI scan in all patients. **Conclusion:** These preliminary data showed improvement of heart function and myocardial perfusion and also showed the feasibility and safety of combined therapy with OPCAB and CTx in ischemic myocardium. However, the effectiveness of CTx alone cannot be readily assessed. Further randomized, controlled studies are required to evaluate the effectiveness of CTx alone.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2004;37:547-552)

- Key words:**
1. Ischemic heart disease
 2. Coronary artery bypass
 3. Cell transplantation
 4. Myocardial infarction

*연세대학교 의과대학 흉부외과학교실, 심혈관연구소

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei Cardiovascular Research Institute, Yonsei University College of Medicine

**연세대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine

***연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

Department of Anesthesia and Pain Medicine, Yonsei University College of Medicine

****연세대학교 의과대학 내과학교실

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

제35차 대한흉부외과 추계학술대회에서 구연함.

※ 본 논문은 보건복지부 우수핵심연구 연구비 지원에 의한 것임.

논문접수일 : 2004년 2월 3일, 심사통과일 : 2004년 4월 28일

책임저자 : 유경종 (120-752) 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세심장혈관병원 심장혈관외과

(Tel) 02-361-7286, (Fax) 02-393-2041, E-mail: kji@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

관상동맥 협착증에 의해 발생하는 허혈성 심근의 외과적 치료는 관상동맥우회술이 주가 되지만 심근경색 등에 의해 심근의 손상이 심화되어 관상동맥우회술이 불가능하거나 가능하더라도 심장기능의 개선을 기대할 수 없는 경우에는 심실보조기구나 심장이식 등이 필요하게 된다. 그러나 이러한 시술은 고가이거나 공여심장의 수적 한계와 면역 억제제의 투여에 따른 감염 등 여러 가지 합병증에 따른 장기 생존율의 저하로 그 결과는 기대에 미치지 못하고 있다[1,2]. 또한 관상동맥우회술이 가능한 경우에도 다발성 협착이나 관상동맥의 작은 내경으로 인해 완전 재혈관화가 불가능한 경우가 증가하고 있다. 따라서 이러한 환자들에 대한 새로운 치료법이 지속적으로 연구되어 왔으며, 최근 들어 허혈성 심근의 혈관생성과 심근재생을 유도하거나, 급성 심근경색증 환자의 심근괴사를 줄여 심장기능을 보존하고, 나아가 허혈성 심부전증을 치료하기 위한 새로운 방법으로 세포를 심근에 이식하는 시도가 임상적으로 많이 연구되고 있다. 이러한 연구는 2, 3년 전까지 태아 심근세포를 비롯하여 골격근세포, 성체 쥐의 골수줄기세포 및 평활근세포를 배양하여 허혈성 심근을 가진 동물에 이식하여 새로운 혈관형성 및 심장기능 개선을 보고하는 것이 대부분이었으나[3-11] 최근에는 줄기세포 및 골격근세포를 이용한 임상연구가 많이 보고되고 있다 [12-17].

저자들은 관상동맥 협착증에 의한 허혈성 심근을 가진 환자 중에서 완전 재혈관화가 불가능한 환자에서 관상동맥우회술과 자가 골수줄기세포 이식을 동시에 시행하여 심근의 혈류개선과 심장기능의 개선 여부를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

저자들은 연구를 환자의 심장상태에 따라 몇 단계로 나누어 시행할 계획이다. 첫 번째 단계로 관상동맥 협착증에 대한 치료로 내과적 스텐트 삽입술이 불가능한 환자 중에서 관상동맥우회술로도 완전 재혈관화가 불가능한 환자를 대상으로 하였다. 이 대상 환자 중에서 관상동맥우회술이 가능한 부위는 관상동맥우회술을 시행하고 우회술이 불가능한 non-graftable viable ischemic myocardium에는 골수줄기 세포를 이식하는 것으로 하였다. 환자의 나이와 당뇨 등 위험요소에 대한 예외를 두지 않았으며,

Table 1. Preoperative patients data

Patient	Sex	Age	Angina	MI	Disease	EF (%)
1	M	48	Unstable	Inferior	3VD	50
2	M	73	Unstable	Inferior	3VD	40
3	M	54	Unstable	Inferior	3VD	52
4	M	57	Unstable	Anterior	3VD	54

MI=Myocardial infarction; EF=Left ventricular ejection fraction; VD=Coronary artery disease; M=Male.

일차적으로는 이식한 골수줄기 세포에 의한 혈관 생성으로 허혈이 있는 심근의 관류개선 효과를 알아보는 것을 목적으로 하였다. 관류개선 효과는 MIBI scan을 이용하여 비교하였고, 심장기능은 심초음파와 심장자기공명영상(MRI)을 이용하여 비교할 예정이다. 이 적응증에 합당한 4명의 환자에서 관상동맥우회술과 줄기세포 이식술을 동시에 시행하였다.

대상 환자는 모두 남자였으며, 평균연령은 58세(48~73세)이었다. 환자들은 모두 다중혈관 질환을 가지고 있었으며, 이 중 2명은 당뇨가 있는 환자였다. 모든 환자들은 약물에 반응하지 않는 불안정성 협심증을 보이고 있으며, 3개 관상동맥이 모두 심한 협착을 보이고 1개 혈관을 제외하고는 수술이나 풍선확장술 및 스텐트 시술이 불가능할 정도로 가늘고 많은 협착을 보이는 상태였다. 외과적으로도 관상동맥우회술만으로는 상당한 심장기능 개선 효과를 기대할 수 없고 흉통의 호전에 대한 기대가 확실치 않은 상태였다(Table 1). 대상 환자들은 수술 전 MIBI scan, 심초음파 및 MRI를 시행하여 심장상태를 평가하였다. 모든 환자들이 심한 심근허혈을 보이고 수축력이 저하되거나 없는 상태를 보였으나, 심근은 viable한 것으로 판단되었다. 저자들은 환자에게 본인의 상태와 골수줄기 세포이식에 대해 충분히 설명한 후에 동의를 얻어 수술을 시행하였다. 수술은 마취 후 환자의 장골에서 골수혈액을 250~300 cc를 획득하고, 임상병리에서 골수혈액 중에서 단핵세포를 분리하는 동안 흉골을 절개하고 내용동맥과 요골동맥을 동시에 획득하였다. 획득한 두 혈관은 composite graft로 이용하였다. 3명의 환자는 좌전하행지와 대각지 두 곳에, 한명의 환자는 좌전하행지와 ramus intermedius에 가까운 둔각변연지에 우회술을 시행하였다. 우회술을 시행 후 7~8 cc로 농축된 단핵세포를 주사기를 이용하여 우회술을 시행하지 못한 심근에 직접 이식하였다. 수술의 모든 과정은 정상체온하의 심장박동 상태에서 시행하였다.

Table 2. Operative and postoperative patients data

Patient	Graft	Cell Tx	T.Cell (10 ⁹)	CD34+(10 ⁶)	AC133+(10 ⁶)	VA	EF	MIBI	Angina
1	LAD, OM1	Inf, Lat, A	2.39	6.24		NO	61	+++	No
2	LAD, D	Inf, Lat, A	1.15	4.59	1.22	NO	47	+	No
3	LAD, D	Inf, Lat, A	1.67	10.75	8.29	NO	53	++++	No
4	LAD, D	Inf, Lat, A	0.87	6.55	1.50	NO	58	++	No

+ / + + / + + + / + + + + = Increasing perfusion; Cell Tx=Area of cell transplantation; T.Cell=Total mononuclear cells; VA=Ventricular arrhythmia; EF=Left ventricular ejection fraction; MIBI=MIBI perfusion scan; LAD=Left anterior descending artery; OM1=First obtuse marginal branch; D=Diagonal branch; Inf=Inferior wall; Lat=Lateral wall; A=Apex.



Fig. 1. MIBI myocardial perfusion scans. Green-yellow-red, order of increasing perfusion; Deep blue, no perfusion. Scans done before (A) and 1 month after (B) off-pump CABG and bone marrow stem cell injection. Arrows show range of cell injection from inferior to lateral wall of left ventricle. A. Scans show limited or no perfusion of the inferior-lateral left ventricular wall before cell injection. B. Scans show greatly improved perfusion of the inferior-lateral left ventricular wall 1 month after cell injection.

결 과

이식한 단핵세포는 평균 $1.5 \times 10^9 \pm 0.67$ 개였으며, 이 중 CD 34+ 세포는 $8.7 \times 10^6 \pm 0.59$, AC 133+ 세포는 $3.7 \times 10^6 \pm 0.4$ 개였다. 처음 시도한 한 명의 환자에서는 AC 133+ 세포수를 계산하지 않았다. 수술 후 환자는 2일 간 중환자실에서 심전도 monitor하에서 관찰하였으며, 이 기간 중 초기 심실박동 등 부정맥은 발생하지 않았으며, 일반병실로 이송 후 시행한 청진이나 심전도 소견에서도 부정맥은 관찰되지 않았다. 환자들은 합병증 없이 수술 후 7일에서 10일 사이에 퇴원하였으며, 퇴원 후 외래에서 관찰 중이다. 외래 관찰 중 흉통이나 부정맥의 증상을 호소하는 환

자는 없었다. 수술 후 1개월째 심전도, 심초음파 및 MIBI scan을 시행하였다. 심전도상에서 새로이 나타난 심근 허혈 소견이나 부정맥의 소견은 없었다. 심초음파상에서는 좌심실 박출계수가 수술 전 평균 49%에서 55%로 증가하였다. MIBI scan에서는 한 명의 환자에서 골수줄기 세포를 이식한 부위의 뚜렷한 혈류개선 효과가 나타났으며 (Fig. 1), 두 명의 환자에서는 중등도의 개선 효과, 나머지 한 명에서는 약간의 개선 효과가 있었다(Table 2).

고 찰

현재까지 허혈성 심근에서 혈관생성과 심근재생에 이용될 수 있는 줄기세포로는 성인의 골수와 말초혈액에서 분리한 줄기세포와 인간배아로부터 유래한 줄기세포 및 제대혈(umbilical cord blood)로부터 유래한 줄기세포 등이 연구되고 있으며, 특히 인간배아로부터 유래한 줄기세포가 가장 뛰어난 잠재능력이 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 윤리적인 관점에서 인간 배아를 이용한 실험 및 이의 임상적, 상업적 이용이 허용될 수 있는지의 문제점이 제기되고 동종이식에 대한 거부반응 등의 문제로 허혈성 심장에서는 성인 줄기세포에 대한 임상연구가 가장 활발하게 진행되고 있다[18-22].

성인줄기세포는 조혈세포로의 분화가 가장 중요한 역할이나 그 외 인체 장기의 손상이 일어난 부위를 재생하기 위해 골, 연골, 지방, 근육 등 인체 모든 장기의 세포로 분화될 수 있음이 알려지면서 장기재생을 위한 다양한 연구에 이용되고 있다. 과거에는 성인 심근세포의 손상 시 재생이 불가능한 것으로 알려져 왔으나, 몇몇 약물들에 의해 줄기세포로부터 심근세포로의 분화가 이루어짐이 알려지고[8], 심근경색 후 심근괴사 부위에서 부분적이거나 심근재생이 보고되면서 성인 심근도 재생될 수 있다는

증거가 보고되었다[23]. 이러한 성인 심근재생에는 줄기세포가 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 골수줄기세포에 포함된 CD 34+ 세포와 AC 133+ 세포는 혈관내피세포의 전구물질로 알려져 있으며, 이 세포들은 혈관 내피세포로 분화되며, 따라서 혈관생성을 유도할 뿐만 아니라 심근재생에도 관여하는 세포로 알려져 있다[18-22]. 따라서 실험동물에서 줄기세포를 이용한 심근재생 연구가 진행되었고 그 결과 심근의 재생에 줄기세포가 효과적으로 이용될 수 있음이 알려지게 되었다.

이식거부 반응이나 윤리적인 문제를 극복하기 위해 자신의 골수줄기세포로부터 분리한 세포를 이식하는 자가 이식에 대한 연구는 Orlic 등[10]이 심근경색을 유발시킨 mice에서 골수줄기세포를 이식하여, 손상된 부위에 이식된 골수줄기 세포에 의해 새로운 심근이 형성됨을 보고한 이후에 임상적인 연구가 본격적으로 시도되었다. 사람에게 시도된 임상적인 연구는 2001년 Menasche 등[12]이 처음 시도하였다. Menasche 등은 하지의 vastus lateralis 근육을 소량 채취하여 근육세포(satellite cell)를 분리한 후 실험실에서 2주간 배양한 뒤 심근경색으로 심근이 손상된 부위에 직접 이식하고 우회술이 가능한 부위는 우회술을 시행하였다. 수술 후 근육세포를 이식한 부위에서 새로운 근육형성을 확인하고 심장기능이 향상되었음을 보고하였다. 그 후 10명의 환자에서 연구를 진행하여 10개월 추적 결과를 보고하였다[13]. 이 기간 중 4명에서 지속적인 ventricular tachycardia로 internal defibrillator를 시행받았으나 심장기능은 상당히 개선된 것으로 보고하였다. 2003년에는 Stamm 등[14]도 관상동맥우회술과 병행하여 골수줄기세포로부터 분리한 혈관 내피세포의 전구세포로 생각되는 AC133+ 세포를 우회술이 불가능한 부위에 이식하여 perfusion의 개선과 심장기능의 개선을 보고하였다. Tse 등[15]은 관상동맥우회술 없이 내과적으로 좌심실에서 카테터를 이용하여 심근에 직접 줄기세포만을 이식하여 유사한 임상결과를 보고하였고, Perin 등[16]도 유사한 방법으로 비슷한 결과를 얻었다. 또한 Strauer 등[17]은 줄기세포를 심근경색 1주 후에 관상동맥을 통해 주입하여 심장기능 개선 효과를 보고하였다. 이와 같이 임상연구 결과는 상당히 희망적이나 줄기세포의 병태생리가 완전히 규명된 것이 아니기 때문에 지속적인 연구가 이어져야 할 것이다.

저자들은 관상동맥우회술로 완전 재혈관화가 불가능한 환자를 대상으로 관상동맥우회술이 가능한 부위는 관상동맥우회술을 시행하고 우회술이 불가능한 부위에는 골

수줄기 세포를 이식하여 한 달 후 시행한 검사에서 심장기능의 개선과 더불어 세포를 이식한 부위의 혈류개선 효과를 얻었다. 이와 같은 사실은 세포 이식 후 1개월에 시행한 결과이지만 상당히 희망적이라 할 수 있으며, 시간이 경과하면서 더 좋은 관류개선 및 심장기능 개선효과가 나타날 것으로 기대한다. 특히 저자들의 대상 환자 중에서 골수줄기 세포에 포함된 CD 34+ 세포와 AC 133+ 세포의 수가 가장 많았던 환자에서 가장 뚜렷한 혈류개선 효과가 있었고, 가장 고령인 환자에서 효과가 가장 적었던 점은 향후 이 치료방법의 시도에 있어 고려해야 할 부분으로 생각한다.

저자들의 경우 다른 연구자에 비해 몇 가지 다른 방법으로 연구를 수행하였다. 첫째, 저자들은 배양을 하지 않은 신선한 골수세포를 이식하였다. 이는 배양에 따른 감염의 위험성을 줄이고, 세포의 활성률(viability)을 증가시킬 뿐만 아니라 세포 자체의 특성을 잘 유지할 것으로 생각되며, 따라서 이식한 세포의 착상과 생존율을 증가시키고 골수세포의 혈관세포나 근육세포로의 분화에도 더 효과적일 것으로 생각한다. 둘째, 저자들은 심장박동 상태에서 모든 수술을 시행하였는데, 이는 심근의 저체온에 의한 골수세포의 활성률을 저하시키는 것을 방지하는데 영향이 크지 않더라도 기여할 것으로 생각한다. 셋째, 저자들은 많은 양의 골수를 획득하였는데, 이는 저자들의 결과에서처럼 많은 수의 세포이식이 더 좋은 결과를 가져올 수 있을 것으로 생각한다. 넷째, 저자들은 모든 시술을 한번의 과정으로 시행하였다. 이는 불안정성 협심증을 가진 환자들이 수술 전 국소 마취로 골수를 획득함에 따른 스트레스나 통증 등에 의해 유발될 수 있는 심장기능의 급격한 악화의 위험성을 줄일 수 있을 것으로 생각한다. 이와 같은 방법의 차이에 의해 저자들은 세포이식 한 달 후에 실시한 검사에서도 좋은 결과를 얻었던 것으로 생각한다.

저자들의 연구결과에서 심장기능의 개선과 더불어 세포이식 부위의 관류개선 효과가 모든 환자에서 나타났는데, 이는 이식한 세포에 의한 것이라기보다는 이식한 혈관에 의해 형성된 부행혈관에 의한 것일 수 있다는 논란이 있을 수 있다. 그러나 수술 전 환자들의 관류 검사상 세포이식 부위의 대부분은 전혀 관류가 일어나지 않았으며, 관상동맥우회술도 세포이식과 무관한 부위에 시행하였고, 또한 골수줄기 세포에 포함된 CD 34+ 세포와 AC 133+ 세포의 수가 가장 많았던 환자에서 가장 뚜렷한 혈류개선 효과가 있었던 점으로 미루어 세포이식에 의한 관류개선 효과가 주였을 것으로 생각한다. CD 34+ 세포와

AC 133+ 세포는 혈관생성뿐 아니라 심근재생에도 관여하는 것으로 알려져 있는데 이를 확인하기 위해서는 장기간의 추적조사를 통해 세포이식 부위의 근육 두께 등을 측정하여 간접적으로 확인할 수 있을 것으로 생각한다.

저자들의 경우 만족할 만한 결과를 얻었지만 앞으로 규명되어야 할 문제는 많다. 현재까지의 대부분의 임상연구는 줄기세포만을 이식하는 것이 아니라 관상동맥우회술이나 내과적인 intervention을 병행하기 때문에 관류개선이나 심장기능의 개선이 줄기세포만의 이식에 의한 것인지에 대한 논란은 여전히 남아 있다. 즉 저자들의 연구를 비롯하여 대부분의 임상연구가 세포를 이식하거나 주입한 부위의 혈류개선이나 심장기능의 개선을 보여주었으나 대조군을 이용한 연구가 이루어지지 않은 단점이 있다. 또한 이미 기술한 바와 같이 줄기세포는 성인의 장골 및 말초혈액, 미분화된 태아 및 제대혈에서 획득할 수 있기 때문에 이식하는 줄기세포를 어디에서 획득하는 것이 가장 효과적인지도 연구의 대상이다. 뿐만 아니라 줄기세포 중에서 어느 성향을 가진 세포가 혈관재생에 필요하고 어느 성향을 가진 세포가 심근재생에 필요한 것인지에 대한 연구도 더 필요할 것으로 생각한다. 줄기세포를 이식하는 방법으로 외과의사들에 의해 시도되고 있는 관상동맥우회술과 병행하여 직접적으로 이식하는 방법과 내과적으로 카테터를 이용하여 관상동맥 내로 직접 주입하거나 좌심실의 내벽을 천자하여 주입하는 방법 및 말초정맥을 통해 주입하는 방법 등이 있다. 따라서 이식한 줄기세포가 심근 내에서 가장 효과적으로 착상하고 분화하기 위해서 어떠한 방법으로 이식할 것인가 하는 문제도 향후 해결해야 할 연구 과제이다.

저자들의 연구는 비록 환자 수가 적었고 장기 추적결과가 없으나, 관상동맥우회술과 병행하는 골수줄기 세포의 직접적인 심근 이식은 안전하고 효과적이라고 할 수 있을 것이다. 그러나 아직까지 줄기세포 이식은 더 많은 연구가 이어져야 할 것으로 생각한다.

결 론

결론적으로 현재까지 보고되는 임상연구 결과는 대단히 희망적인 것으로 향후 기존 외과적, 내과적 치료와 병행한다면 좀 더 좋은 치료 결과를 기대할 수 있을 것이다. 나아가 외과적으로나 내과적으로 치료가 불가능하였던 환자들에게도 새로운 치료방법이 될 것으로 생각하며, 중국에는 심장이식이나 인공심장 외에는 치료방법이 없던

중증 심장 환자들의 치료법으로도 발전할 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Pennington DG, Oaks TE, Lohmann DP. *Permanent ventricular assist device support versus cardiac transplantation*. Ann Thorac Surg 1999;68:729-33.
2. Brann WM, Bennett LE, Keck BM, Hosenpud JD. *Morbidity, functional status, and immunosuppressive therapy after heart transplantation: An analysis of the joint international society for heart and lung transplantation/united network for organ sharing thoracic registry*. J Heart Lung Transplant 1998;17:374-82.
3. Li R-K, Jia ZQ, Weisel RD, et al. *Cardiomyocyte transplantation improves heart function*. Ann Thorac Surg 1996;62:654-61.
4. Li R-K, Mickle DAG, Weisel RD, et al. *Natural history of fetal rat cardiomyocytes transplanted into adult rat myocardial scar tissue*. Circulation 1997;96[suppl II]:179-87.
5. Watanabe E, Smith DM, Delcarpio JB, et al. *Cardiomyocyte transplantation in a porcine myocardial infarction model*. Cell Transplant 1998;17:239-46.
6. Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, et al. *Regenerating functional myocardium; Improved performance after skeletal myoblast transplantation*. Nature Med 1998;4:929-33.
7. Chiu RC-J, Zibaitis A, Kao RL. *Cellular cardiomyoplasty: Myocardial regeneration with satellite cell implantation*. Ann Thorac Surg 1995;60:12-8.
8. Tomita S, Li RK, Weisel RD, et al. *Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function*. Circulation 1999;100[suppl II]:247-56.
9. Tomita S, Mickle DAG, Weisel RD, et al. *Improved heart function with myogenesis and angiogenesis after autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:1132-5.
10. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. *Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium*. Nature 2001;410:701-5.
11. Li R-K, Jia ZQ, Weisel RD, Merante F, Mickle DAG. *Smooth muscle cell transplantation into myocardial scar tissue improves heart function*. J Mol Cell Cardiol 1999;31:513-22.
12. Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, et al. *Myoblast transplantation for heart failure*. Lancet 2001;357:279-80.
13. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, et al. *Autologous skeletal myoblast transplantation for severe left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol 2003;41:1078-83.
14. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al. *Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration*. Lancet 2003;361:45-6.
15. Tse HF, Kwong YL, Chan JKF, Lo G, Ho CL, Lau CP.

- Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation.* Lancet 2003;361:47-9.
16. Perin EC, Dohmann HFR, Borojevic R, et al. *Transcatheter, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure.* Circulation 2003;107:2294-302.
 17. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. *Repair of myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in human.* Circulation 2002;106:1913-8.
 18. Nir SG, David R, Zaruba M, et al. *Human embryonic stem cells for cardiovascular repair.* Cardiovasc Res 2003;58:313-23.
 19. Krause DS. *Plasticity of marrow-derived stem cells.* Gene Therapy 2002;9:754-8.
 20. Szmitko PE, Fedak PWM, Weisel RD, et al. *Endothelial progenitor cells-New hope for a broken heart.* Circulation 2003;107:3093-100.
 21. Hughes S. *Cardiac stem cells.* J Pathol 2002;197:468-78.
 22. Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi JI, et al. *Intramyocardial transplantation of autologous endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization of myocardial ischemia.* Circulation 2003;107:461-8.
 23. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. *Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction.* N Eng J Med 2001;344:1750-7.

=국문 초록=

배경: 최근 들어 심부전증을 치료하기 위한 새로운 방법으로 골수줄기세포를 심근에 이식하여 신생 혈관을 생성하거나 새로운 심근 생성을 조장하여 심장기능을 개선시키려는 노력이 활발히 진행되고 있다. 저자들은 심근경색 후 심근의 기능이 저하된 환자에서 심장박동 상태에서 관상동맥우회술(OPCAB)과 우회술이 불가능한 부위의 골수줄기세포 이식을 동시에 시행한 연구결과를 보고하고자 한다. **대상 및 방법:** 관상동맥우회술과 골수줄기세포 이식을 동시에 시행받았던 4명의 남자 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자의 평균연령은 58세(48~73세)로 모두 불안정성 협심증으로 심근경색의 기왕력이 있었다. 환자의 장골에서 골수를 채취한 후 단핵세포만을 분리하였으며(평균 세포 수 1.5×10^9 개), 이 중에는 평균 6.7×10^6 CD34+ 세포와 3.7×10^6 AC133+ 세포가 포함되었다. 분리된 단핵세포는 10 cc로 농축하였다. 수술은 관상동맥우회술이 가능한 좌전하행지 부위에는 OPCAB을 시행하고, 나머지 우회로술이 불가능한 심근에는 분리한 단핵세포를 이식하였다. 이식 전 모든 환자는 심초음파, MIBI scan 및 자기공명영상(MRI)으로 심근의 기능을 검사하였다. 수술 후 1개월에 심초음파 및 MIBI scan을 시행하여 수술 전과 비교하였다. **결과:** 평균 이식편수는 2개였으며, 수술 후 사망이나 부정맥 등 합병증은 없었다. 수술 후 1개월 추적검사에서 모든 환자의 증상은 호전되었으며, 심초음파 상에서 좌심실 박출계수는 49%에서 55%로 개선되었고, MIBI scan에서 세포이식 부위의 현저한 관류 개선이 모든 환자에서 있었다. **결론:** 심장박동 상태에서 관상동맥우회술(OPCAB)과 우회술이 불가능한 부위에 골수줄기세포 이식을 동시에 시행하는 것은 안전하면서도 심장기능의 개선을 보여주었다. 그러나 심장기능의 개선이 골수줄기세포 단독의 효과라고 단정하기는 어려우며, 따라서 대조군을 이용한 연구가 이어져야 할 것으로 생각된다.

- 중심 단어 :**
1. 허혈성 심장질환
 2. 관상동맥우회술
 3. 세포이식
 4. 심근경색