선천성 심질환을 가진 3개월 소아에서 장기간의 체외 막형 산소화 보조 후 몸무게 차이가 큰 공여자-수용자간 심장 이식

조현진* · 서동만* · 장원경* · 박천수** · 김영휘*

Transplantation of an Extremely Oversized Heart after Prolonged Extracorporeal Membrane Oxygenation Assistance in a 3-month-old Infant with Congenital Heart Disease

Hyun Jin Cho, M.D.*, Dong-Man Seo, M.D.*, Won Kyoung Jhang, M.D.*,
Chun Soo Park, M.D.**, Young Hwee Kim, M.D.*

According to the 2007 International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) report, a congenital diagnosis, infantile transplantation and being on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) at the time of transplant are risk factors for mortality for the patients who undergo a heart transplant, and a large body weight ratio also increases the risk of mortality. The patient of this case underwent a Ross operation and mitral valve repair due to left ventricle outflow track obstruction and mitral regurgitation. But the baby was treated with ECMO due to heart failure after the operation. When he was 3-months-old and had been on 30 days of ECMO, he underwent a heart transplant with a heart that had a high donor-recipient weight ratio (4.42). We present this case from a technical standpoint and we include a review of the relevant literature.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2009;42:630-634)

Key words: 1. Heart transplantation
2. Extracorporeal membrane oxygenation
3. Congenital heart disease

증 례

환아는 재태 기간 38주에 출생한 남아로 출생 당시 몸무게는 2,840 g이었다. 출생 후 특별한 증상은 없었으나 심잡음이 청진되어 심초음파를 시행하였다. 심한 좌심실 유출로 협착(Left ventricle outflow track obstruction, LVOTO, velocity 4.6 m/s)과 함께 승모판 폐쇄 부전(Mitral regurgitation grade 2/4), 낮은 좌심실 구출율(Ejection fraction 30%)의 진단 하에 생 후 13일경 좌심실 유출로 협착 완화(LVOTO relieve), 승모판 성형술을 시행하였다. 술 후 심초음파에서 좌심실 유출로 협착(velocity 4.5 m/s)과 승모판 폐쇄 부전이 남아있었고, 그로 인한 심장비대(cardiomegaly)로 기관 및 주기관지가 눌려 인공호흡기 이탈이 어려운 상태로 재수술을 결정하였다. 생후 53일경 Ross 수술과 승모판 성형술을 다시 시행하였으나 술 후 저심박출증으로 체외심폐기 이탈이 되지 않아 체외 막형 산소화(Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)를 적용하였다. ECMO 적용 2주 경과한 상황에서 신부전 및 간부전의 소견 없이 말초 혈액 관류는 잘 유지되고 있었고 정기적인 뇌초음파 검사에서 뇌출혈 등 항응고제의 부작용도 없었

*울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아심장외과학교실
Division of Pediatric Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine
**서울대학교병원 의과대학 흉부외과학교실
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University College of Medicine
논문접수일 : 2009년 2월 24일, 논문수정일 : 2009년 6월 24일, 심사통과일 : 2009년 7월 3일
책임저자 : 서동만 (138-736) 서울시 송파구 풍납2동 388-1, 서울아산병원 소아심장외과
(Tel) 02-3010-3587, (Fax) 02-3010-6811, E-mail: dmseo@amc.seoul.kr
본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

으나 여전히 심부전의 회복 소견이 보이지 않아 심장 이식 대기자에 등록하였다.

ECMO 적용 30일째, 공여 심장이 발생하였다. 공여 심장 발생 시 수여자의 상태는 ECMO를 적용하고 있는 응급도 1 (Korea Network for Organ Sharing, KONOS)에 해당하는 상태로 동반된 다른 장기의 부전 소견은 없었으나 국내에서는 아직 경험이 없는 크기 불일치 영아 심장 이식의 기술적인 어려움이 있었다. 공여자와 수여자의 몸무게는 각각 15.9 kg, 3.6 kg이었고, 공여자-수여자간 몸무게 비(Donor-Recipient weight ratio, D-R ratio)는 4.42였으며, 체표면적(body surface area)은 각각 0.74 m^2, 0.23 m^2였다. 수술은 양대정맥 문합 방법(bicaval technique)으로 시행하였으며, 큰 공여 심장이 들어갈 공간을 확보하기 위해 좌측 심낭을 절개(left pericardiotomy)하고 좌측 흉막을 열어 좌측 흉강 내에 심첨부가 놓일 공간을 마련하였고, 공여 심장의 양측 심방 축소술(downsizing of both atria)을 시행하였으며, 이전 수술 후 심비대로 인한 기관지 압박으로 인공호흡기 이탈이 어려웠던 점을 고려하여 흉골을 열어 놓았다(opened sternum). 이식편의 허혈 시간(ischemic time)은 120분이었으며 이식 후 심장의 수축력은 양호하였다. 그러나 오랜 기간 동안 ECMO를 유지하면서 생긴 종격동 내 출혈이 이전 수술 시에 열렸던 흉막을 통해 좌측 흉강으로 넘어가면서 좌측 흉강에 심한 유착이 생겨있었다. 좌측 심낭을 절개하고 좌측 흉막을 여는 과정에서 유착을 박리하면서 생긴 폐출혈과 이식된 심장에 눌린 좌측 폐의 불충분한 확장으로 산소포화도가 유지되지 않아 체외심폐기의 이탈이 어려워 ECMO를 유지한 채로 수술을 마쳤다. 술 후 폐출혈이 점차 감소하고 단순 흉부방사선 촬영에서 무기폐의 호전을 보이면서 좌측 폐의 폐용적이 증가하여 이식 7일째 ECMO를 성공적으로 이탈하였다. 총 ECMO 가동 시간은 846시간이었다. 좌심실 재형성이 이루어지면서 심장의 크기가 작아질 때까지 흉골은 열어놓았으며, 장기간 종격동 내 공간을 확보하고 감염의 기회를 줄이기 위해 Alloderm과 Mesh를 이용한 생물학적 드레싱(biologic dressing)을 시행하였다. 이식 후 정기적으로 시행한 심초음파상 수축기/이완기 좌심실 후벽 두께(left ventricle posterior wall thickness, LVPW)와 심실 중격 두께(interventricular septum thickness, IVS)가 수술 직후 11.3/8.1 mm, 7.8/7.5 mm에서 이식 5개월경과 후 8.9/6.4 mm, 4.3/3.6 mm로 감소하였고, 체표면적당 좌심실 질량(left ventricle mass index)도 141.4 g/m^2에서 64.7 g/m^2로 감소하는 등 좌심실 재형성이 이루어져 이식 5개월째 특별한 문제없이 흉골을 닫을 수 있었다(Table 1).

Table 1. Serial echocardiographic findings

	POD #9	POD #14	POD #24	POD #5Mo	POD #7Mo
EF (%)	59	62	62	67	65
IVSs (mm)	7.8	5.9	5.7	4.3	5.1
IVSd (mm)	7.5	5.0	5.4	3.6	3.5
LVPWs (mm)	11.3	10.0	5.7	8.9	10.4
LVPWd (mm)	8.1	5.9	3.9	6.4	6.2
LV mass (g/m^2)	141.4	122.4	83.4	64.7	64.8

EF=Ejection fraction; IVSs=Interventricular septum (systole); IVSd=Interventricular septum (diastole); LVPWs=Left ventricle posterior wall (systole); LVPWd=Left ventricle posterior wall (diastole); LV=Left ventricle; POD=Postoperative day.

면역억제제는 mycophenolate mofetil (MMF), cyclosporine, methylprednisolone을 투여하였다. 이식 후 ECMO를 이탈하고 생물학적 드레싱을 완료할 때까지 약 17일 가량 근이완제와 진정제를 사용하여 비위관을 통한 면역억제제 복용은 불가하였고 정맥 투여로 대신하였다. 특히 cyclosporine의 경우 정맥 투여 첫 1주일가량은 혈중 농도 유지에 어려움이 있었으나 이후에는 cyclosporine TDM (trough level)이 200～250 ng/mL로 일정하게 유지되었다. 1개월가량 정맥 투여 후 비위관을 통한 위장관 복용으로 전환하였으며 전환 시 1주 정도 300～450 ng/mL사이에서 변동을 보인 후 상기 농도와 같이 일정하게 유지되었다. 이식 후 급성 거부 반응과 종격동염 등의 감염은 발생하지 않았으며 술 후 발생한 고혈압은 안지오텐신 전환효소 억제제(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi)와 칼슘차단제로 수축기 혈압을 110 mmHg 이하로 조절하였고, 간질(seizure), 혼수상태(coma), 내장 혈관 수축(visceral vasospasm)과 같은 큰 심장의 이식 후에 발생하는 "Big heart syndrome or hyperperfusion syndrome"의 증상은 발생하지 않았다.

술 후 경과에서 식이는 비위관을 통해 특별한 문제없이 진행되었다. 그러나 장기간의 ECMO 유지와 인공호흡기 유지로 인한 호흡근의 약화, 인공호흡기 의존성 증가, 큰 심장에 의한 기관지 압박의 가능성, 그리고 흉골이 열려 있음으로 인한 동요흉(flail chest) 양상의 역설적 호흡 운동 등을 고려하여 인공호흡기 이탈은 환아의 적절한 체중 증가 및 성장이 이루어지고 흉골을 닫은 이후 시도하도록 계획하고 천천히 인공호흡기 의존도를 감소시켜나갔다. 흉골이 생물학적 드레싱이 되어 있는 동안 반복적인 무기

폐 소견이 보여 큰 심장으로 인한 기관지 압박을 의심하고 흉부 CT를 시행하였으나 이식 전 시행했던 흉부 CT에 비해 기관지 압박은 호전된 상태여서 무기폐는 기관지 분비물 증가에 의한 것으로 판단하였다. 흉골을 닫은 후 호기말 양압환기(Positive end expiratory pressure ventilation, PEEP)까지 이탈하였으나 기관지 분비물 증가로 호흡수가 증가하여 기도삽관은 제거하지 못하였다. 이후 복막투석이 원활하게 시행되지 못하여 폐부종이 발생하는 등 전신적인 상태가 나빠지면서 다시 기계호흡에 의존하게 되었다.

한편, 이식 직후 그리고 ECMO 이탈 직후에 소변량이 일시적으로 감소하여 간헐적인 복막투석을 통해 배설량을 조절하였으나 시간이 지나면서 점차 소변량이 증가(1.5 ~2.5 mL/kg/hr)하였고 생물학적 드레싱 이후에도 잘 유지되어 이뇨제만으로도 조절이 가능하였다. 그러나 이식 4개월경과 후부터 크레아티닌(Creatinine) 수치가 점차 상승하고 소변량이 감소하여 복막투석을 다시 시행하였으며, 기능이 좋지 않아 투석 도관을 여러 번 재삽입하였고 이후 복막염으로 인한 패혈증으로 환아는 사망하였다.

고 찰

International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)의 2007년 보고[1]에 의하면 지난 15년간 소아 심장 이식은 한 해에 400예 정도 시행되었으며, 그 가운데 1세 미만의 유아에서의 심장 이식은 유럽과 북미 등 지역별로 차이를 보이기는 하지만 매년 25% (100예) 가량을 차지하였고, 1세 미만 환아의 2/3에서 선천성 심질환이 이식의 적응증이었다. 이렇듯 이식의 대상이 되는 가장 흔한 연령층이 1세 미만임에도 불구하고 공여 심장의 제한으로 인해 적절한 이식이 이루어지지 못하는 경우가 많다. 특히 국내에서는 심장 공여를 할 수 있는 뇌사 판정 대상자의 연령을 2개월 이상으로 제한하는 "장기 등 이식에 관한 법률[2]" 상의 제약으로 인해 신생아 혹은 유아에 대한 심장이식은 공여자-수용자간 몸무게 비가 클 수밖에 없고, 그로 인한 수술의 위험도도 커지게 된다. 또한 선천성 심질환으로 인한 심장이식은 신생아 및 영아에서의 심장이식의 주요한 원인이 되며, 심근병증으로 인한 심장이식보다 그 위험도가 높은 것으로 알려져 있다. 최근 크기 불일치 심장 이식(size mismatch heart transplantation)의 좌심실 재형성(left ventricle remodeling)에 관한 여러 보고들[3-6]은 공여자-수여자간 몸무게 비(Donor-Recipient weight ratio, D-R ratio)가 큰 경우에도 심장 이식이 가능함을 보여줌으로써 공여 심장의 수급 제한을 해결할 수 있는 방향을 제시해주었다. 그러나 큰 심장의 이식은 수용자의 흉곽에서의 공간 확보, 대동맥 혹은 폐동맥 크기 차이에 따른 문합 기술, 술 후 나타날 수 있는 "Big heart syndrome" 등의 문제를 고려해야 하므로 큰 심장을 이식하는 것은 기술적인 측면 그리고 향후 관리의 측면에서 여러 가지 문제를 야기할 수 있다. Razzouk 등[5]은 D-R ratio 4.65까지의 이식을 언급하였으며, 현재까지 이식 가능한 D-R ratio의 상한 값이 제시된 보고는 없는 상태로 큰 D-R ratio가 이식의 금기증은 아니다. 저자들은 이 증례에서 D-R ratio 4.42에 이르는 큰 심장의 이식이며 영아 심장 이식에 대한 국내 경험이 없고 위험도가 높은 상황이라고 해서 이식의 금기증이 되지는 않는 것으로 판단하였다. 또한 Razzouk 등[5]은 수용자의 작은 흉곽 내에서의 공간 확보의 방법으로 좌측 혹은 우측 심낭절제술(left or right pericardiectomy), 횡경막의 절개(multiple relaxation incision of diaphragm), 양측 심방의 축소(downsizing of both atria)를 제시하였고, 필요 시 수술 직후 흉골을 열어놓는 것이 술 후 합병증을 낮춘다고 하였다. 본 증례의 경우 좌측 심낭을 절제(pericardiectomy)하지 않고 단순한 절개(pericardiotomy)만 가하여 횡격막 신경의 손상 가능성을 줄이면서 좌측 흉강 내로 심첨부가 놓일 공간을 마련하였고, 양측 심방을 축소하여 심장의 크기를 줄이고 흉골을 열어둠으로써 적절한 공간을 확보하고 기관지 압박의 가능성을 줄였다.

증례에서 살펴본 바와 같이 환아의 병원 사망의 원인은 면역억제제의 신독성에 의한 신부전으로 생각된다. 특히, Cyclosporine과 같은 Calcineurin-inhibitor (CNI)는 급성거부반응을 감소시키는데 큰 기여를 하였으나 강한 신독성으로 인해 심장이식 환아의 장기생존율을 감소시키는 것으로 알려져 있다[7,8]. 이러한 CNI의 부작용을 감소시키기 위한 일환으로 다양한 면역억제요법(Regimen)이 연구되고 있다. Zuckermann 등[7]은 CNI delay, CNI avoidance, CNI holiday, CNI minimization with MMF or Sirolimus or C2 measurement, 그리고 CNI elimination 요법을 비교연구 하였으며 가장 믿을 만한 안전성을 가진 요법으로 Early CNI minimization with MMF를 추천하였으나 적절한 CNI 목표 혈중 농도는 제시하지 못하였다. Flechner 등[8]은 CNI minimization, CNI avoidance, 그리고 CNI withdrawal 요법을 비교한 결과 CNI minimization은 신기능의 향상은 가져오나 CNI가 계속적으로 사용됨으로써 신생검에서 지

속적인 손상이 관찰된다고 한 한편, 이식 초기에는 CNI with MMF를 사용한 후 주요한 신손상이 나타나기 전에 CNI를 Sirolimus로 전환하거나 동시에 사용한 후 CNI를 점차 감소시키는 CNI withdrawal을 가장 좋은 요법으로 보고하였다.

ISHLT에 의하면 1세 미만 환아의 심장 이식의 10년 생존율은 60%로 전체 이식 환아의 10년 생존율과 유사한 성적을 보여주나, 이식 1년 후 생존 환자를 대상으로 한 1세 미만 이식 환아의 10년 생존율은 80%로 전체 이식 환아의 10년 생존율인 70%보다 우수한 성적을 보여주었다. 이것은 1세 미만의 환아에서 1년 사망률이 높음을 의미하는데 여기에 영향을 미치는 유의한 위험 인자(risk factors for mortality within 1 year)로 선천성 심질환, 1세 미만의 연령(age=0), 심장 이식 당시 ECMO적용(on ECMO)을 제시하였다[1]. William 등[9]은 선천성 심질환으로 수술한 후 ECMO를 적용한 환자의 생존율을 20%로 보고하였고, 이식으로 진행한 환자 중에서 25%만이 생존하였으며, 이식 후 생존 환아의 평균 ECMO적용 시간은 274시간이었다. 본 증례의 환아는 선천성 심질환, 이식 당시 연령 3개월, 이식 전후 846시간의 ECMO적용, D-R ratio 4.42 등 상기 지적한 위험 요소들을 모두 가지고 있는 상태로 성공적인 이식 수술을 시행하였다. 심초음파 경과 관찰에서 좌심실 재형성이 이루어지고 있었으며, 수술 직후에 있었던 고혈압 외에 "Big heart syndrome"의 증상은 보이지 않았다. 이식 후 경과 8개월에 신부전으로 인한 복막투석 도중 복막염이 발생하였고, 패혈증으로 진행하여 사망하였으나 국내 첫 영아 심장이식으로 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Boucek MM, Aurora P, Edwards LB, et al. *Registry of the international society for heart and lung transplantation: Tenth official pediatric heart transplantation report-2007.* J Heart Lung Transplant 2007;26:796-807.
2. The National Assembly of the Republic of Korea. 장기등 이식에 관한 법률, 뇌사판정기준(제 16조 제 2항 관련). Available at: http://likms.assembly.go.kr/law/jsp/Law.jsp?WORK_TYPE=LAW_BON&LAW_ID=A1660&PROM_NO=08852&PROM_DT=20080229&HanChk=Y. Accessed February 23, 2009.
3. Lee SC, Yoon TJ, Seo DM, Kim YH, Park IS, Kim JW. *Left ventricular remodeling in pediatric orthotopic size mismatched heart transplantation.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2006;39:226-9.
4. Fukushima N, Gundry SR, Razzouk AJ, Bailey LL. *Growth of oversized grafts in neonatal heart transplantation.* Ann Thorac Surg 1995;60:1659-64.
5. Razzouk AK, Johnston JK, Larsen RL, Chinnock RE, Fitts JA, Bailey LL. *Effect of oversizing cardiac allografts on survival in pediatric patients with congenital heart disease.* J Heart Lung Transplant 2005;24:195-9.
6. Shirali GS, Lombano F, Beeson WL, et al. *Ventricular remodeling following infant-pediatric cardiac transplantation.* Transplantation 1995;27:1467-72.
7. Zuckermann AO, Aliabadi AZ. *Calcineurin-inhibitor minimization protocols in heart transplantation.* Transplant 2009;22:78-89.
8. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. *Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity.* Clin Transplant 2008;22:1-15.
9. Fiser WP, Yetman AT, Gunselman RJ, et al. *Pediatric arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as a bridge to cardiac transplantation.* J Heart Lung Transplant 2003;22:770-7.

대흉외지
2009;42:630-634

=국문 초록=

International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)는 2007년 보고에서 선천성 심질환, 1세 미만의 나이, 이식 당시 체외 막형 산소화 보조가 심장 이식 후 사망의 유의한 위험 요소임을 보고하였으며, 몸무게 차이가 클 경우에도 사망의 위험도를 높인다고 하였다. 이 증례의 환아는 심한 좌심실 유출로 협착, 승모판 폐쇄 부전이 있어 Ross 수술과 승모판 성형술을 시행하였으나 술 후 심한 좌심실 기능부전으로 체외 막형 산소화 보조를 적용하였다. 체외 막형 산소화 보조 30일이 경과한 생후 3개월 경 공여자-수용자간 몸무게 비가 4.42에 이르는 매우 큰 심장을 성공적으로 이식하였기에 이식의 기술적인 주요 사항을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 1. 심장 이식
2. 체외 막형 산소화
3. 선천성 심질환