

# 심장이식의 병리

연세대학교 의과대학 병리학교실

申 東 煥

최초의 심장이식수술 후 심장이식술이 다수 시행되었으나 예후가 불량하여 한때 크게 저조하였다. 그러나 획기적인 면역억제요법의 발전과 안전한 심내막심근생검(Endomyocardial biopsy)이 소개되어 오늘날에는 말기심질환환자의 수명연장과 심장기능재활을 위하여 심장이식술은 세계각지에서 널리 행해지고 있다.

현재 심장이식수술 후 1년 생존율은 85%를 상회하는 것으로 보고 되고 있다. 그러나 심장이식수술 후 사망의 대부분은 아직도 초기에는 급성 심장거부반응과 심근감염 그리고 후기에는 이식혈관질환(graft vascular disease)에 기인한다.

급성 심장거부반응은 상당히 진행하여 거의 회복이 불가능한 단계에서야 비로서 임상적으로 드러나기 때문에 현재까지 생검을 통한 형태학적 검사 외에는 심장거부반응을 인지할 수 있는 별다른 방도가 없으며 이는 또한 심장이식수술의 성패를 좌우하는 중요한 요인이 되었다.

## Biopsy Pathology

심장이식수술 후 초기 거부반응을 인지하는 방법은 심내막심근생검에 의존할 수 밖에 없는데 비해 거부반응은 국소적으로 존재하고 심장자체는 큰 기관이므로 생검에서도 어느 정도의 제한은 불가피하다. 실제로 심장조직에서 거부반응이 미미할 경우 생검에서 인지될 수 있는 가능성은 생검시 조사할 수 있는 심근조직의 크기나 절편수와 유관하여 절편 수를 4 이상으로 할 경우에만 위음성율(偽陰性率)을 2%이하로 떨어뜨릴 수 있다고 한다. 대부분의 병리조직검사실에서는

두께 4 이하로 세절하고 가능한 한 많은 수의 절편(ribbon)을 취하고 있다.

심장이식의 병리학적 소견은 흔히 시간경과에 따라 1) 즉시(immediate), 2) 초기(early), 3) 중간기(intermediate), 4) 후기(late)로 구분하여 볼 수 있다.

### 1. Immediate

#### 1) 초급성 거부반응

이식수술 직후 발생하며 공여자와 수용자간 ABO mismatch 나 구조적 적합성의 차이로 기인한다.

혈중내 항 내피세포 항체가 있어 발생한 예도 보고되고 있다.

#### (1) 육안소견

심근의 심한 간질내 미만성 출혈으로 심근은 암적색으로 변하며 심장은 급속히 확장된 다음 심실부정맥이 병발하면서 결국 심부전이 뒤따른다. 이 경우 응급 재이식술을 시도하지 않는 한 환자는 회생할 수 없으며, 만약 수시간 생존할 경우 현미경적으로 호중구 침윤과 피브린 혈전을 소혈관에서 볼 수 있다.

#### 2) 우심부전(右心不全)

이식수술 수용자의 기존 폐고혈압증으로 이식심장에서 우심부전이 발생하는 것으로 비후되지 못한 우심이 다만 확장되고 기능을 잃을뿐이다. 간혹 허혈성 수축 띠(contraction bands)가 보이는 것 외 특기할만한 형태소견이 없다.

\* 드물게 수술자체의 기술적 문제 또는 심장공여자로 부터 심장을 획득하는 과정에서 심근에 허혈성 장애 또는 외상성장애가 초래되어 발생하는 경우도 있다.

## 2. Early (이식 수술 후 1-3주)

### 1) 재관류/허혈성 손상

이식수술후 첫 1주에서 3주사이 시간이 경과하는 동안 허혈성 세포손상이 올 수 있어 10-14日 후면 혼합침윤을 동반한 육아조직까지 형성하는 예가 있다. 이 때 병리조직학적으로는 급성거부반응 때와 달리 세포손상이 심하고 이에 비해 염증세포의 침윤은 미약한 것이 특징이다. 이같은 허혈성 세포손상은 공여(供與) 심장의 수송과정에서 장기간 지체했을 때, 재관류로 인한 모세혈관 손상 또는 관상동맥순환내로 공기방울이 유입되었을 때 발생하는 것으로 추정되고 있다.

### 2) 승압제(昇壓劑) 효과

이식수술을 전후하여 공여심장 지지 목적으로 다량

의 승압제를 투여하면 관상동맥 순환의 말단혈관이 경련 수축하여 미세경색(microinfarct)이 유발될 수 있는데 주로 심내막측에서 본다. 그러나 보통 그 범위가 매우 작고, 국소성이며 염증세포침윤도 매우 미미하다. 물론 거부반응과 감별을 요한다.

\* 이식수술 후 첫 1주內 공여심장에서는 급성 거부반응과 전술한 허혈성 세포손상이 공존할 수 있는데 전자에서는 단핵구 침윤 후 심근세포 괴사가 오는 것이 심근세포괴사가 선행하는 후자와 크게 다른점이다.

## 3. Intermediate (이식수술 후 1개월 부터 1년 사이)

### 1) 급성 세포성거부반응

이식심장의 생검판독에서 과거 다소 상이한 grading system이 있어 심장이식의 결과를 서로 비교하는데 난점이 있었으므로 1990년 International Society for Heart and Lung Transplantation 후원하 급성 심장거부반응에

## Standardized cardiac biopsy grading (international Society For Heart and Lung Transplantation)

"OLD NOMENCLATURE"	"NEW" NOMENCLATURE	GRADE
No rejection	No rejection	0
Mild rejection	A=Focal(perivascular or interstitial infiltrate) B=Diffuse but sparse infiltrate	I
"Focal" mlderate rejection	One focus only with aggressive infiltration and/or focal myocyte damage	II
"Low" moderate rejection	A=Multifocal aggressive infiltrates	III
"Borderline/Severe"	B=Diffuse inflammatory process	
Diffuse, aggressive polymorphous ± edema ± hemorrhage ± vasculitis	"Severe acute" rejection	IV
Denoted by a lesser grade :		"Resolving" rejection
Denoted by Grade 0 :		"Resolved" rejection

대한 Working Formulation이 이루어져 현재 널리 통용되고 있다.

이식수술 후 1년동안, 특히 첫 3개월간 급성 거부반응과 심근감염증이 가장 흔하며 또한 매우 중요하다. 대부분의 심장이식수술 환자는 첫 3개월 내, 면역억제 치료 종류, 공여심장의 조직적합성, 면역억제제의 체내 흡수장애 체중 증가 등의 원인으로 급성 거부반응에 직면하게 된다.

위 도표에서 보듯 급성 거부반응의 주요 현미경적 소견은 림프구의 간질내 또는 혈관 주위 침윤이며 이때 심근세포괴사도 그 경중에 따라 동반될 수 있다. 그러므로 심근세포 손상을 동반하는 염증세포침윤을 보일 수 있는 여러가지 병변은 급성거부반응 진단에 앞서 필히 배제되어야 하는 바, ① 재관류/허혈성 손상 후 육아조직, ② 前 생검부위, ③ "Quilty" 효과, ④ 감염성 심근염 등이 있다.

## 2) 체액성 거부반응(급성 혈관성 거부반응)

이식심장이 혈역학적 및 심초음파 상 기능부전을 보이나 생검조직에서는 주요거부반응이 관찰되지 않는 예가 최근 보고되었다. 심내막심근생검에서는 간질성 부종과 함께 간헐적 염증세포침윤을 보일 뿐이며 매우 미미하나 혈관내피세포의 손상 징후가 나타날 수 있다고 하며 이 때 그 미세혈관은 차후 주로 림프구성 침윤을 특징으로 하는 혈관염을 정한다고 보고되었다. 면역형광검사에서 면역글로불린(IgG or IgM), 보체(C3 and/or CIq), 섬유소원의 혈관 주위 線狀 침착이 확인되어 체액성 거부반응으로 소혈관 손상이 생길 수 있음을 알 수 있다.

거부반응과 감별하여야 하는 것은 지극히 중요하며 이식심장에서는 주로 바이러스, 기생충 및 진균류의 감염이 가장 흔하다. 거대세포바이러스(CMV)와 톡소플라스마 감염시 심근내에서 염증세포의 국소성, 혼합 침윤을 볼 수 있어 모호한 경우 면역조직화학법이나 in situ hybridization을 이용한다.

Cyclosporine 등장 이후 스테로이드의 다량 투여로 흔히 유발된 진균감염은 드물게 있으며, 진균의 혈행성 전파 시 혈관내 진균 plaque을 형성하며 뚜렷한 심근 경색을 초래할 수 있다.

## 4) EBV 관련 림프세포증식성 질환

장기이식수술 후 면역억제치료를 받을 경우 EBV관련 림프세포증식성 악성종양이 병발할 수 있다. 심내

막심근생검에서 림프세포증식성 세포침윤이 있기도 하며 부검시 심근내로 침윤되기도 한다. 보통 그 침윤 정도는 급성거부반응 때 보다 더 심하며 cyclosporine 투여 후 생기는 소위 "Quilty"효과(=dense endocardial mononuclear cell infiltrate)와 유사하며 혼동하기 쉽다.

근자 EBV에 대한 In situ hybridization이 실용화되어 확진이 가능하게 되었다.

## 4. Late(1년 이상)

### 1) 심근비대 및 섬유화

모든 이식심장은 수술 후 수주내 커지며 1년 후 대부분에서 간질성섬유의 증가와 함께 심근세포비후를 볼 수 있다. 공여심장의 적출 및 운반과정에서의 허혈성 세포 손상으로 추정되며 장기(長期)생존자의 심장에 제한성/교착성 기능장애를 초래할 수 있다.

### 2) 신경절단

이식심장은 수술시 자율신경으로 부터 절단되므로 정상적인 운동시 심박동수 증가는 어렵게 된다.

장기생존자에서도 심장은 탈신경화되어 있으며 최근 신경재지배(reinnervation)의 생리학적 증거가 보고 되었으나 형태학적으로는 확인되지않았다.

### 3) 이식혈관질환

심장이식수술 후 3개월에서 벌써 나타나기도 하며 STANFORD의대 例처럼 22년 경과후 나타나 사망을 초래할 수도 있다. 또한 이식혈관질환은 이식수술을 받은 모든 사람 즉 영아, 소아, 성인 및 combined heart-lung 이식술 환자에서 생길 수 있다.

주요 관상동맥에서 모두 이 질환의 병변이 올 수 있으나 특이하게도 관상동맥분지나 심근 관통분지를 연루시키는 예가 많아 국소성 소(小)심근경색을 유발한다.

이식혈관질환은 심장이식수술 후 2.5년이 경과하면 약 40%에서 관상동맥촬영 시 나타나는 것으로 보고되고 있으며 최근에는 이식심장과 연결된 대혈관에서도 생긴다고 알려졌다.

형태학적으로 관상동맥에 특징적인 同心性 내막증식이 있으며 탄력판 손상은 매우 미미하고 혈관중막에도 뚜렷한 병변이 없다. 이것은 전형적인 동맥경화증과 크게 다른점이다. 그러나 내막증식은 역시 변화된

평활근세포 및 대식세포의 증식때문이다. 간혹 콜레스테롤과 석회화침착이 있는 plaque이 관찰되는데 이것이 공여심장에서 기원 또는 이식수술 후 발생 여부는 아직 불확실하다.

## 참 고 문 헌

1. Billingham ME. Cardiac Transplantation. In. *Sale GE, ed. The Pathology of Organ Transplantation.* Boston : Butterworths, 1990; 133-152
2. Billingham ME, et al. *A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection* : Heart rejection study group. *J Heart Transplat* 1990; 9: 587-592
3. Pomerance A. Cardiac Transplantation. In : McGee Jo, Isaacson PG, Wright NA, eds. *Oxford Textbook of Pathology,* Oxford : Oxford University Press 1992; 894-899
4. Billingham ME. Pathology of Human Cardiac Transplantation. In : Gimbrone MA, Schoen FJ, eds. *United States and Canadian Academy of Pathology 1994 Long Course Cardiovascular Pathology Clinicopathologic Correlations and Pathogenetic Mechanisms*