

Organ Preservation for Heart

부천 세종병원 흉부외과

박 국 양

서 론

1980년대초 cyclosporine 이 kidney 환자에서 확실한 면역억제 효과를 보인다는 것이 알려 지면서 Stanford group 에 의해 심장이식환자에도 CSA 가 사용되기 시작하였고 이후 심장이식의 생존율은 급격히 향상되기 시작하였다. 이전까지만 해도 1년 생존율이 50% 이하로 많은 이식센터에서 심장이식에 대해 회의를 품고 있었던것이 사실이며 MGH 에서조차 심장이식은 시기상조라는 글을 공공연히 쓰곤 했었다. 그러나 처음 심장이식이 성공한지 26년이 지난 지금은 '말기 심부전 환자'에게 유일하고도 확실한 치료법으로 자리하고 있으며 수술수기의 발달과 면역 억제제의 향상등으로 1년 생존율이 전세계적으로 80%를 넘고 있기 때문에 심장이식의 효과에 대해서는 더이상 논란이 되고 있지 않다. 그러나 수술후 평생 복용해야하는 면역억제제의 부작용과 비용, 이식 1년후 가장 흔한 사망원인이 되고 있는 accelerated graft atherosclerosis, 이식수술후 직장으로의 복귀 및 사회 활동, 제한된 donor supply 등은 아직도 해결해야할 미완의 숙제로 남아 있다 하겠다.

효과적인 심장보존의 중요성

심장이식후 1년내 사망원인을 보면 주로 거부반응과 감염이지만 30일 이내의 사망율을 살펴보면 거부반응이나 감염 보다는 공여 심장의 허혈시간과 비례해서 증가함을 알수 있다¹⁾. 아직까지 kidney 에서 처럼 허혈시간이 길수록 이식후 거부반응이 많아진다는 보고는 없지만 적어도 이러한 사실은 donor 심근의 효과적인 보호가 이식후 조기성적에는 영향을 미친다는 것을

말해주고 있다고 볼수 있다. 더 나아가서 심근보호가 잘 될수록 원거리 이송이 가능케 된다는 점에서 공여 심장의 pool을 확장할수 있기 때문에 효과적인 donor heart의 심근보호야 말로 매우 중요하다²⁾.

보존 시간의 한계

현재 대부분의 이식센터에서는 공여 심장 적출시 1회 심정지액 투여와 함께 4℃ 냉각 식염수보존법을 사용하고 있는데 이러한 static hypothermic hyperkalemic crystalloid 심정지액으로는 donor heart의 총 허혈시간을 4.5시간까지만 허용하고 있다³⁾. 이는 물론 공여 심장의 aortic clamp 후 수혜자의 aortic clamp off 때까지의 모든 시간 즉 donor 심장 적출, 심장의 이송, 봉합에 걸리는 시간을 모두 포함한 것이다. Kidney나 Liver가 12-24시간까지 허혈시간이 허용되는 것에 비하면 매우 짧다고 할수 있으며 그만큼 이송시 기동성이 요구된다고 할수 있다. 참고로 University of Arizona에서도 한번은 동부 Georgia에서 심장을 수송한적이 있었는데 비행시간만 3시간이 넘는 바람에 수술후 graft failure로 사망한적이 있었다. 이러한 graft failure의 원인으로는 일반 개심술의 경우와 마찬가지로 심근세포내외에서 발생하는 부종⁴⁾, 저장된 ATP의 소모⁵⁾ 등이 주 원인으로 알려져 있다.

소아에서는 성인의 경우와 약간 달라 최근 Loma Linda의 Dr.Bailey 등이 발표한 바⁶⁾에 의하면 최고 8시간 30분까지도 허혈시간이 문제가 되지 않았다고 했다. 이 group은 donor heart 적출전에 IV로 15분마다 donor에게 50% Dextrose solution을 투여하였으며 적출후에는 역시 50% Dextrose solution을 첨가한 냉각식

염수를 사용하였는데 이러한 방법이 조직의 부종을 줄이는데 기여했으리라고 본다. 또한 어른심장에 비해 상대적으로 심장의 크기가 작아 이송시 좀더 균등한 냉각이 이루어 졌으리라는 것을 생각할수 있겠다.

각 심장이식센터의 현황

최근에 공여 심장의 보존 방법과 이식후 처음 6개월동안의 결과에 대해 79개 이식센터에 donor pretreatment, cardioplegic induction, cardioplegic solution, storage medium 등에 대해 설문을 통해 조사한 결과가 발표되었는데⁷⁾ 아래 표와 같다.

(Table 1) Donor pretreatment (15 개 센터만 응답)

Treatment	No. of centers	Percentage
T3 / T4	8	55
Insulin	4	27
Methylprednisolone	3	13
Glucose	2	13
Allopurinol	2	13
Antidiuretic hormone	2	13
Vitamin E	1	6
Mannitol	1	6

* Variuos combinations were reported.

** No clinically significant differences were found with respect to 30-day mortality.

University of Wisconsin solution

위에서 언급한바와 같이 5시간이라는 허혈시간의 한계를 극복하기 위해 여러가지 시도가 이루어 지고 있는 것이 사실이다. 즉 autoperfusion 법의 시도⁸⁾, 또는 새로운 심정지액의 개발 등이 그것이다. 이중 비교적 최근에 소개된 University of Wisconsin 용액은 Pittsburgh 를 비롯한 여러센터에서 사용되어 더 나은 결과를 보여 주고 있으며²⁾⁹⁾¹⁰⁾ 저자의 경우도 두번에 걸친 심장이식에 사용한 바 있다. (Table 4)에 구성 성분이 나와 있으며 이중 몇가지 중요한 작용을 언급하면 다음과 같다.(Stanford solution과 비교) 2)

(Table 2) Cardioplegic solutions

Types of solutions	No. of	Deaths
Stanford [#]	181	15 (8)
St. Thomas [#]	301	29(10)
Plegisol [#]	228	15 (7)
Bretschneider ^{###}	184	19(11)
Dextrose-based ^{###}	297	30(12)
Krebbs-based with albumin ^{###}	132	13(10)
Krebbs-based with Plasmalyte [#]	103	7 (7)
Blood-based	19	1 (5)
Overall	1371	129(9.41)

* 30 day mortality

** 92% used single flush cold induction

Extravascular

Intravascular

(Table 3) Storage solutions and Mortality

Storage medium	Odds ratio
Ringer's	1.475
Lactated Ringer's	1.652
Cardioplegia	2.533
Other	2.023
Compared to saline	1.000

* 66% using melting ice as the coolant

** 73% using 4°C as storage temperature

(Table 4) University of Wisconsin cold storage solution

Substance	Amount in one
K-lactobionate	100 mmol
KH ₂ PO ₄	25 mmol
MgSO ₄	5 mmol
Raffinose	30 mmol
Adenosine	5 mmol
Glutathione	3 mmol
Insulin	100 units
Penicillin	40 units
Dexamethasone	8 mg
Allopurinol	1 mM

* This solution is brought to pH 7.4 at room temperature with NaOH. The final concentrations are Na:30 ± 5 mM, K+: 120 ± 5 mM
mOsm/liter: 320 ± 5.

1) Adenosine:

Potential high energy phosphate의 precursor로서 작용하며 강력한 coronary vasodilator로서도 작용한다. 따라서 adenosine은 reperfusion시 관상동맥의 혈류를 원활하게 하여 손상을 줄이는데 기여한다. Stanford solution에 비해 higher ATP and Creatine phosphate level을 보이는데 기전은 확실치 않지만 adenosine공급이 영향을 미치리라고 생각된다. 어떤 저자들은 같은 K⁺이라도 adenosine을 추가 했을때 심정지가 더 빨리 유도 되었다고도 한다.

2) Allopurinol:

Oxygen free radical의 형성에 관여하는 xanthine oxidase를 억제한다.

3) Glutathione:

Cytotoxic agent인 H₂O₂, lipid peroxide, free radicals 등을 환원시켜 이들로 인한 독성을 줄인다.

4) High K⁺:

Intracellular cardioplegia의 하나인 UW 용액은 140 mEq/L나 되는 high K⁺는 계속 논란의 대상이 되어 왔다. 특히 Melrose 용액에서 처럼 고농도의 K⁺는 심근 세포의 endothelial injury를 초래한다는 의견¹¹⁾이 많았는데 최근 Mayo clinic에서 발표된 바¹²⁾에 의하면 확실치는 않은것 같다. 이렇게 high K⁺에도 불구하고 심근의 손상이 안오는 이유에 대해서는 (1) isosmolality (2) adenosine effect (3) impermeable substances 등에 기인한다고 생각된다.

5) Lactobionate and Raffinose:

Myocardial edema는 허혈시간이 길어질때 심근 손상을 초래하는 주된 원인으로 먼저 interstitial space가 이어서 intracellular space가 Na⁺와 Cl⁻ ion에 의해 침투되게 된다. 세포간 부종은 capillary flow를 저하시키며 심근의 수축력을 감소시킨다. 세포내 부종은 mitochondria 및 다른 미세 기관의 기능을 저하시키는데 UW에는 Cl⁻ 대신 Impermeable component로서 lactobionate와 raffinose가 있어서 colloid-pentastarch와 같이 myocardial edema를 줄이는 역할을 한다.

6) Pentastarch:

Stable, non-toxic colloid로서 심정지액의 oncotic

pressure를 유지하며 심근 세포의 부종을 막는다 (France DuPont사 독점 공급).

* Lung transplantation을 위한 Modification¹³⁾

1) Omit adenosine: 폐는 다른 장기에 비해 xanthine oxidase가 많으며 adenosine은 오히려 hypoxanthine을 거쳐 O₂ free radical을 더 생성하게 할수 있다.

2) superoxide dismutase를 추가: 이러한 O₂ free radical 제거를 목적으로

3) Oncotic pressure를 더 높임: 폐출혈을 방지

References

1. Heck CF, Shumway SJ, Kaye MP. *The registry of the international society for Heart transplantation: sixth official report-1989*. J Heart Transplant 1989;8:271-6
2. Stein DG, Drinkwater DC, Laks H, et al. *Cardiac preservation in patients undergoing transplantation. A clinical trial comparing University of Wisconsin solution and Stanford solution*. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:657
3. Baumgartner WA. *Evaluation and management of the heart donor*. Baumgartner WA, Reitz RA, Aschuff SC. *Heart and heart-lung transplantation*. Philadelphia; WB Saunders, 1990;86-102
4. Henry PJ, Walley VM, Koshal A et al. *Are temperatures attained by donor hearts during transport too cold?* J Thorac Cardiovasc Surg 1989;98:517
5. Daracott-Cankovic S, Wheeldon D, Cory-Pierce R, et al. *Biopsy assessment of fifty hearts during transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;93:95
6. Motohiro K, Gundry SR, Begona JA et al. *Prolonged preservation of human pediatric heart for transplantation: Correlation of ischemic time and Subsequent function*. J Heart Lung Transplant 1993;12:55
7. Wheeldon D, Shaples L, Wallwork J and English T. *Donor Heart Preservation Surgery*. J Heart Lung Transplant 1992;11:986
8. Hardesty RL, Griffith BP. *Autoperfusion of the heart and lungs for preservation during distant procurement*. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;93:11
9. Jeevanandam V, Barr ML, Auteri JS, et al. *University of*

- Wisconsin solution versus crystalloid cardioplegia for human donor heart preservation. A randomized blinded prospective clinical trial.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:194
10. Ko W, Zelano JA, Lazzaro R, et al. *Superiority of the University of Wisconsin solution over simple crystalloid for extended heart preservation; A study of left ventricular pressure-volume relationship.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:980
11. Frenes SE, Li RK, Weisel RD, et al. *Improved hypothermic storage with University of Wisconsin solution.* Surg Forum 1989;40:246
12. Ekin ST, Pearson PJ, Evora PR et al. *One hour exposure to University of Wisconsin solution does not impair endothelium-dependent relaxation or damage vascular smooth muscle of epicardial coronary arteries.* J Heart Lung Transplant 1993;12:624
13. Belzer FO, Southard JH. *Principles of solid organ preservation by cold storage.* Transplantation 1988;45:673