

異種組織瓣膜的耐久性

金 鍾 煥*

—Abstract—

Durability of Xenograft Cardiac Valves

Chong Whan Kim, M.D.*

The durability of the xenograft cardiac substitute valves is of a great concern on the clinical grounds. Four groups of total and consecutive patients to the end of study operated on between 1976 and 1984 were Group ISM, 291 patients of MVR, ISA, 65 patients of AVR, and ISMA, 107 patients of MVR+AVR with the standard Ionescu-Shiley bovine pericardial valve, and H, 163 patients of valve replacement with the Hancock porcine aortic valve.

Operative mortality was 5.2%(ISM), 10.8%(ISA), 7.5%(ISMA) and 6.1%(H). Early survivors were followed up for a total of 1148.3 patient-years(pt-yrs)(ISM), 271.2 pt-yrs (ISA), 488.1 pt-yrs(ISMA) and 822.9 pt-yrs(H). Linearized late mortality was 2.1%/pt-yr (ISM), 1.1%/pt-yr(ISA), 1.8%/pt-yr(ISMA) and 1.8%/pt-yr(H).

Thromboembolic complication was experienced at the linearized rate of 1.045%/pt-yr (ISM), 1.475%/pt-yr(ISA), 0.615%/pt-yr(ISMA) and 1.822%/pt-yr(H), and bleeding complication at the rate of 0.871%/pt-yr(ISM), 0.63%/pt-yr(ISA), 0.205%/pt-yr(ISMA) and 0.729%/pt-yr(H), respectively. Prosthetic valve endocarditis occurred at the rate of 0.610%/pt-yr(ISM), 1.475%/pt-yr(ISA), 1.639%/pt-yr(ISMA) and 0.972%/pt-yr(H).

The linearized annual incidence of primary tissue failure was 1.655%/pt-yr(ISM), 1.475%/pt-yr(ISA), 1.639%/pt-yr(ISMA), 2.187%/pt-yr(H) and 1.785%/pt-yr(Group HM : MVR with Hancock valve). The incidence of tissue failure was significantly high in the patients younger than 30 years of age compared with the older patients.

The actuarial survival was $87.7 \pm 2.5\%$ at 10 years(ISM), $94.3 \pm 3.2\%$ at 11 years(ISA), $89.6 \pm 3.4\%$ at 10 years(ISMA) and $81.3 \pm 6.6\%$ at 12 years(HM). The freedom from thromboembolism was $93.2 \pm 2.0\%$ at 10 years(ISM), $90.6 \pm 4.6\%$ at 11 years(ISA), $95.8 \pm 2.5\%$ at 10 years(ISMA) and $80.9 \pm 11.1\%$ at 12 years(HM). And, the freedom from primary tissue failure was $84.2 \pm 3.8\%$ and $28.1 \pm 23.0\%$ at 9 and 10 years(ISM), $60.4 \pm 16.9\%$ at 11 years(ISA), 62.3 ± 12.7 at 10 years(ISMA) and $65.6 \pm 9.8\%$ at 12 years(HM).

In conclusion, the standard Ionescu-Shiley and the Hancock bioprosthetic valves are excellent in their antithrombogenicity and long-term survival. However, the features of the structural failure with the prolonged follow-up beyond 10 years appear to be guarding, and the clinical indications of these bioprostheses seem to be quite limited.

*本論文은 1989年度 서울大學校病院 特診研究費의 一部 補助에 依하였음

*서울大學校 醫科大學 胸部外科學敎室

*Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Seoul National University

心臟瓣膜疾患의 外科의 治療에서 代置瓣膜의 發展과 改善은 長期間의 臨床成績의 蓄積과 追跡의 分析에 基礎하는 바가 至大하다. 1960年代는 機械的補綴瓣膜의 時期이며 心臟瓣膜疾患을 外科적으로 治療할 수 있다 는데 満足하였었다. 그러나 追跡이 延長되면서 機械瓣膜의 本性이 드러나 血栓, 栓塞, 出血, 構造障礙等의 失望의 合併症을 보게 되었다. 1970年代에는 生物學的補綴瓣膜이 臨床에 使用되고 代置瓣膜에 關聯되는 合併症의 一部를 減少할 수 있다는데 根據하여 外科醫의 焦點은 耐久性이 憂慮되는 耑로 晚期瓣膜關聯合 併症을 줄일 수 있는 生物學的補綴瓣膜으로 옮겨가게 되었다.

그러나 다시 追跡이 蓄積되면서 1980年代初에 이미 生物學的補綴瓣膜의 耐久性上의 短縮이 既定事實化되어 外科醫의 先入見은 다시 機械瓣膜쪽으로 기울게 되고 더우기 이 時期에 出現한 次世代 機械瓣膜이 耐久性이 있으면서도 栓塞率도 낮다는 事實도 알게 되었다. 그러나 改善된 機械瓣膜의 一部에서 構造의 失敗例이 報告되고 市場에서 撤去되는 事例도 發生하였다. 한편 이런중에도 心臟瓣膜疾患患者는 高齡化되가는 傾向이고 抗血栓形成性이 있는 生物學的補綴瓣膜이 患者의 餘命보다 延長된 耐久性을 갖게 될 것에 다시 希望을 걸게 된 現趨勢이며 組織固定方法의 改善, 支持台의 設計, 抗鏽化劑等 組織瓣膜의 耐久性을 改善한 새로운 生物學的補綴瓣膜이 出現하고 있다.

이러한 歷史的背景위에 서울大學校病院에서도 1968年以來 各種 機械的 및 生物學的補綴瓣膜을 代置瓣膜으로 使用하여 왔고, 이제 異種組織瓣膜을 처음 使用한지 10年以上 經過하였으므로 使用瓣膜種類와 瓣膜部位에 따르는 몇個 患者群의 長期追跡成績을 얻고 特別히 代置瓣膜의 耐久性에 重點을 두고 綜合分析하였다.

研究對象 및 方法

서울大學校病院에서는 1968年の 첫 患者以後 1990年 12月末까지 總 1,876例에서 總 2,330個의 代置瓣膜을 使用하여 心臟瓣膜置換手術을 施行하였다. 後者中 953個(40.9%)는 機械的補綴瓣膜이고 殘 1,377個(59.1%)는 구르탈알데하이드 處理異種組織瓣膜이었다. 異種組織瓣膜은 豚大動脈瓣 248個(18.0%)와 牛心囊組織瓣膜 1,129個(82.0%)였다.

代置瓣膜의 種類와 置換部位에 따라 患者를 區分하

되 術後5年以上 經過한 患者를 對象으로 異種組織瓣膜의 長期臨床成績 特別히 耐久性에 關하여 檢討하였다. 患者는 4個群으로 分類하였으며 1983年 6月까지 標準型이오네스큐瓣膜으로 僧帽瓣을 單一置換한 連續的全例인 291例(ISM), 1984年 6月까지 같은 瓣膜으로 大動脈瓣을 單一置換한 亦是 連續的全例인 65例(ISA), 1984年 6月까지 같은 瓣膜으로 僧帽瓣과 大動脈瓣을 同時重複置換한 連續的全例인 107例(ISMA)와 행콕瓣膜을 使用한 連續的全例인 163例(H)이다. 다만 後者(H群)는 行콕瓣膜을 使用한 單一 및 多重置換한 患者 全例이고 이중 33例의 二重置換患者中 21例에서는 다른 1個의 瓣膜이 行콕瓣膜이 아닌 다른 異種組織瓣膜(18個) 또는 機械瓣膜(3個)이었다. 行콕瓣膜을 使用한 僧帽瓣單一置換患者群(HM)을 따로 分類하기도 하였다. 이들 4群의 追跡末은 各各 1988年 7月부터 1989年 12月사이에 있었다(Table 1).

術後追跡은 原則적으로 外來訪問記錄을 基礎로 하였으며 追跡方法은 心臟瓣膜手術 成績報告指針¹⁾을 準用하였다. 다만 代置瓣膜의 失敗判定은 이 指針과 Stanford 基準²⁾을 따르되 綜合的瓣膜失敗로 集約하였고 一次性組織失敗는 再手術로 確認한 構造의 失敗로 하였다. 長期成績은 生命表方法에 따르고 標準誤差로 表示하고 有意性判定은 t檢定 또는 chi 自乘法을 使用하였다.

Table 1. Patients

Group*	n=	Duration of surgery	End of follow-up
ISM	291	1978.10-1983.6	1988. 7
ISA	65	1979. 2-1984.6	1989.12
ISMA	107	1979. 6-1984.6	1989.12
H	163	1976. 3-1984.4	1989. 7

*ISM, ISA & ISMA : MVR, AVR & MVR+AVR with the standard Ionescu-Shiley valve ; H : replacement with the Hancock valve

結 果

手術當時의 患者年齡은 3~63歲의 範圍에 있고 이들중 44例(7.0%)는 15歲未滿의 小兒患者였으며 各群의 平均年齡은 30~35歲間에 있었다(Table 2). 代置瓣膜의 크기는 僧帽瓣位에서 28.3±2.6mm~28.9±2.4

Table 2. Age and sex

Group	n=	Age(years)	Patients younger than 15 years(%)	Sex ratio Male : Female
		Mean±SD(Range)		
ISM	291	32.4±12.5(3-63)	32(11.0)	1 : 1.1
ISA	65	30.9±13.1(9-16)	6(9.1)	3.1 : 1
ISMA	107	34.0±11.9(13-62)	1(0.9)	1.5 : 1
H	163	34.3±11.3(7-57)	5(3.1)	1 : 1.3

Table 3. Size of the valve

Group	n=	Mitral(mm)	Aortic(mm)
		Mean±SD(Range)	Mean±SD(Range)
ISM	291	28.8±2.7(21-33)	
ISA	65		22.9±3.2(17-33)
ISMA	107	28.9±2.4(25-33)	21.0±2.0(17-29)
H	148	28.3±2.6(21-33)	
	20		24.1±2.8(19-29)

Table 4. Operative death

Group	n=	Early death	Operative mortality(%)
ISM	291	15	5.2
ISA	65	7	10.8
ISMA	107	8	7.5
H	163	10	6.1
*HM	118	5	4.2
*HA	8	1	12.5
*HMA	27	2	7.4

*HM, HA & HMA : Subgroups of patients with MVR, AVR & MVR+AVR with the Hancock valve

mm(21~33mm)이고 大動脈瓣位에서는 21.0±2.0mm~24.1±2.8mm(17~33mm)範圍에 있었다(Table 3).

手術死亡(術後30日以內)은 이오네스큐瓣膜使用患者 463例中 30例(6.5%)와 행콕瓣膜使用患者 163例中 10例(6.1%)로 代置瓣膜種類에 따르는 手術死亡率의 差異는 없었다. 행콕瓣膜을 사용한 患者群(H)도 患者數가 적은 僧帽瓣單一置換群(HM), 大動脈瓣單一置換群(HA)과 重複置換群(HMA)로 다시 細分하였을 때의 各群의 手術死亡率이 이오네스큐瓣膜을 사용한 對應群에서의 手術死亡率과 極히 類似하였다(Table 4).

早期生存退院患者를 各群別로 追跡未까지 追跡하였으며 總586例의 患者를 2730.5患者年間 追跡하여 平均追跡期間은 4.7年이었다. 各群의 平均追跡期間은 4.2±2.6年~5.4±3.0年사이 에 있었고 이오네스큐瓣膜群에서보다 행콕瓣膜群에서 길었다(Table 5).

追跡期間中 全586例의 早期生存患者에서 51例가 死亡하여 年間頻度로 본 晚期死亡率은 各群別에 따라 1.1~2.1% 患者年의 範圍에 있었으나 群間 또는 瓣膜種類에 따르는 有意한 差異는 보지 못 하였다(Table 6). 鬱血性心不全과 補綴瓣膜心內膜炎이 頻發한 晚期死因이었고 機轉이 不確實한 체로 이러한 突然死, 栓塞 또는 出血合併症도 比較的 흔한 死因이 되었다. 其他 보다 少數의 原因이 13例의 患者에서 死因이 되었다(Table 7).

血栓檢塞合併症은 31例에서 發生하여 年間發生頻度

Table 5. Follow-up

Group	Early survivors	Follow-up period	
		Total(pt-yrs)	Mean±SD(yrs)
ISM	276	1148.3	4.2±2.6
ISA	58	271.2	4.7±2.9
ISMA	99	488.1	4.9±2.7
H	153	822.9	5.4±3.0
*HM	113	616.4	5.5±3.0

Table 6. Late death

Group	Early survivors	Late death	Lindearized late mortality(% /pt-yr)
ISM	276	24	2.1
ISA	58	3	1.1
ISMA	99	9	1.8
H	153	15	1.8
*HM	113	9	1.5

Table 7. Causes of late death

Causes	ISM	ISA	ISMA	H	Total
Congestive heart failure	7		4	1	12
Endocarditis	4		1	6	11
Sudden death	4			2	6
Bleeding	2	1		2	5
Thromboembolism	2			2	4
Miscellaneous other	5	2	4	2	13
Total	24	3	9	15	51

Table 8. Thromboembolic and hemorrhagic complications

	ISM	ISA	ISMA	H	*HM
Thromboembolism :					
Number of patients	12	4	3	12	8
%/patient-year	1.045	1.475	0.615	1.822	1.622
Location					
Cerebral	10	4	3	8	
Peripheral	2			4	
Time					
<6 months	5			2	
>6 months	7	4	3	10	
Cardiac rhythm					
RSR	3	4		1	
AF	9		3	11	
Coumadin					
Off	7	3	1	7	
On	4	1	2	4	
No	1			1	
Bleeding :					
Number of patients	10	1	1	6	3
%/patient-year	0.871	0.639	0.205	0.729	0.437

는 0.615~1.822%/患者年の範圍에 있었으며 행복瓣膜群에서 가장 높고 이오네스큐瓣膜重複置換群에서 가장 낮았다. 抗凝血劑投與는 術後 全例에 施行하되 術後 6個月 乃至 1年間 投與하고 其後에는 心房要素가 있는 患者에서 繼續하도록 하였다. 栓塞의 好發部位는 腦栓塞으로 栓塞例의 80%를 占하였다. 栓塞發生時期는 術後 어느 때라도 可能하고 特히 栓塞例의 77%에서는 栓塞이 術後 6個月以後에 發生하였다. 栓塞當時 心臟律動은 栓塞例의 74%에서 心房細動所見이었으나 正常律動이라고 栓塞發生이 이러나지 않는 것도 아니었다. 栓塞例의 94%가 抗凝血劑管理를 畢하였거나 抗鬱血劑를 服用中인 狀態下에 있었다. 한편 抗凝血劑와 聯關된 出血合併症은 18例가 經驗하에 年間頻度로는

0.205~0.871%/患者年이고 이오네스큐瓣膜僧帽瓣單一置換群에서 가장 높고 重複置換群에서 가장 낮았다 (Table 8).

補綴瓣膜心內膜炎은 27例가 經驗하여 年間發生頻度는 0.610~1.639%/患者年이었다. 定義上 晩期心內膜炎이 頻發하였고 原因菌은 約 半數에서 檢出되었을 뿐이다 (Table 9).

Table 9. Prosthetic valve endocarditis

	ISM	ISA	ISMA	H	*HM
Number of patients	7	4	8	8	4
%/patient-year	0.610	1.475	1.639	0.972	0.649
Time					
Early PVE*	1		1	3	
Late PVE	6	4	7	5	
Organism					
Identified	3	2	3	6	
Not identified	4	2	5	2	

PVE* : Prosthetic valve endocarditis

代置瓣膜의 失敗樣相은 再手術로 確認된 構造의 失敗인 一次性組織失敗가 49例로 가장 頻發한 瓣膜失敗形態였다. 主로 새로운 逆流性心雜音의 發生에 基礎를 둔 臨牀的 失敗診斷이 可能하되 確認되지는 않았을 때가 다음으로 흔한 失敗樣相이었다. 心內膜炎으로 死亡하거나 再置換手術을 要한 患者가 17例였다. 心導子法 檢査로 瓣膜失敗가 證明되었으나 再手術은 施行하지 않았던 患者와 臨牀的으로는 瓣膜失敗가 疑心되데 再手術이나 血流動學的 檢査없이 心不全으로 死亡한 患者도 15例 있었다. 手術所見上 瓣膜組織은 構造의 失敗없이 瓣膜下狹窄이 있던 2例를 包含하여 107例가 綜合的 瓣膜失敗²⁾例에서 各群에서의 年間頻度는 2.920~6.146%/患者年の範圍에 있었다 (Table 10). 이오네스큐瓣膜重複置換群에서 綜合的 失敗率이 有意하게 높으나 瓣膜種類間에서는 有意한 差異를 보지 못하였다.

構造의 失敗인 一次性組織失敗의 發生을 代置瓣膜耐久性的 尺度로 하였을 때 年間頻度로 본 組織失敗發生率은 患者群에 따라 1.475~2.187%/患者年の範圍에 있었다. 各群患者를 手術年度別로 나누어 年度別 患者들의 組織失敗率을 보면 이오네스큐瓣膜大動脈瓣單一置換群을 除外한 他群에서는 手術年度가 빠를 수록 높았다 (Table 11). 그러나 瓣膜種類間에서는 組織失敗

Table 10. Overall valve failure

	ISM	ISA	ISMA	H	*HM
Number of patients	38	9	30	30	18
%/patient-year	3.309	3.319	6.146	3.646	2.920
Mode of failure					
PTF* & rereplacement	19	4	8	18	
Clinical Dx of failure	5	4	14	1	
PVE & rereplacement or death	5	1	4	7	
Cath-proven failure	6			2	
Congestive failure & death	3		4		
Intrinsic stenosis				2	

PTF* : Primary tissue failure

Table 11. Primary tissue failure and the year of surgery

	ISM	ISA	ISMA	H	*HM
Number of patients	19	4	8	18	11
%/patient-year	1.655	1.475	1.639	2.187	1.785
Year of surgery(%/patient-year)					
1976				—	
1977				12.06	
1978	—	—	—	4.56	
1979	4.01	—	—	1.31	
1980	1.30	2.25	4.89	2.98	
1981	1.41	2.91	2.21	2.22	
1982	1.26	2.12	0.91	—	
1983	0.70	—	—	—	
1984	—	—	—	—	

Table 12. Linearized annual rate of primary tissue failure and the age at surgery

	ISM	ISA	ISMA	H	*HM
Number of patients	19	4	8	18	11
%/patient-year	1.655	1.475	1.639	2.187	1.785
Age at surgery					
≤ 30 years	3.00	1.84	1.90		3.23
> 30 years	0.73	0.39	1.44		0.31

發生頻도에 有意한 差가 없었다. 各群의 患者를 다시 手術當時의 年齡에 따라 30歲를 境界로 이보다 젊은 年齡群과 高齡인 年齡群으로 나누었을 때의 一 次性組織失敗發生率을 보면 分明히 젊은 年齡群에서 失敗率 이 높았다. 다만 이런 傾向이 이오네스큐瓣膜重複置換 群에서는 分明치 않았다(Table 12).

生命表方法을 使用하여 生存曲線을 觀察하였다 (Fig. 1). 術後5年에 各群의 生存率은 89.4±2.2%

(ISM)~94.3±3.2%(ISA)의 範圍에 있었고 術後 10 年 또는 其後에는 81.3±6.6%(HM)~94.3±3.2% (ISA)의 範圍에 있었다. 各患者群間의 生存率에 有意한 差는 보지 못하였다. 亦是 같은 方法으로 血栓栓塞 合併症없는 頻度曲線도 作成하였다(Fig. 1). 術後10 年 또는 其後에 栓塞症없는 頻도는 80.9±11.1% (HM)~95.8±2.5%(ISMA) 範圍內에 있었으며 各群 間에 有意한 差는 없었다.

一 次性組織失敗없는 頻度の 生命表方法에 依한 曲線은 이들 生存曲線이나 栓塞合併症없는 曲線과는 樣相을 달리 하였다. 術後5年이 지나고 6年以後에는 失敗없는 頻도가 漸減하기 시작하며 또한 年次마다 減少 率이 急激해지는 傾向이 뚜렷하였다. 따라서 術後10年 과 其後에 組織失敗없는 頻도는 各群에 따라 28.1%± 23.0%(ISM)~60.4±16.9%(ISA)範圍에 있었으며 各群間에 統計學的으로 有意한 差異를 보이지는 않았다(Fig. 2).

考 按

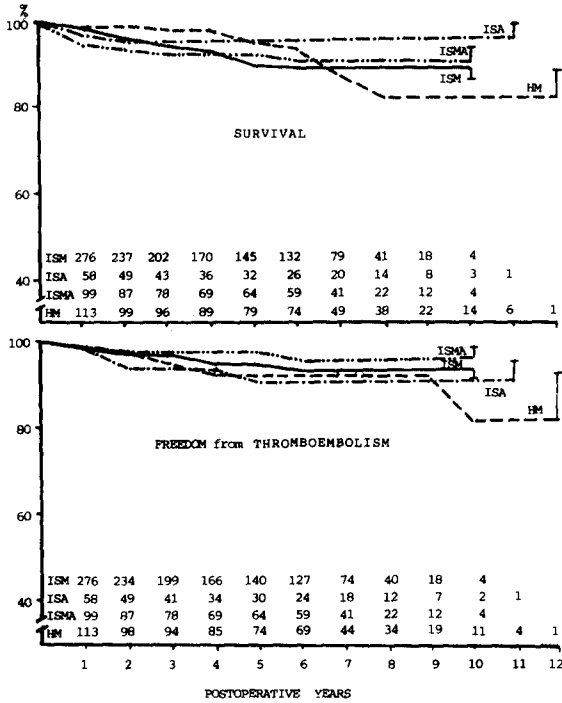


Fig. 1. Actuarial curves of survival and freedom from thromboembolism. Vertical lines denote one standard error of mean.

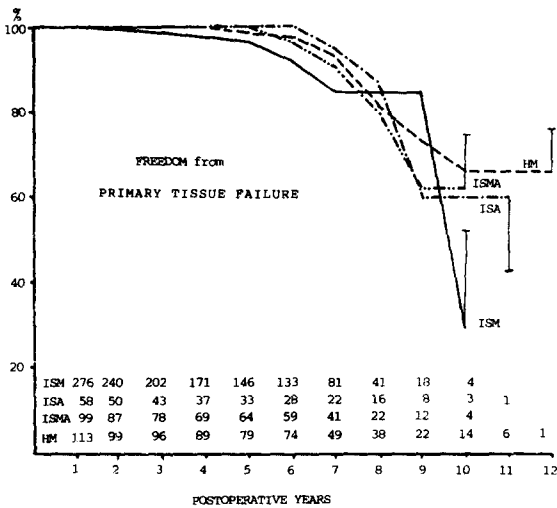


Fig. 2. Actuarial curves of freedom from primary tissue failure. Vertical lines denote one standard error of mean.

組織을 機料로 하는 代置瓣膜을 臨床에 使用하기 시작하면서부터 長期耐久性에 對한 憂慮는 이미 豫見되었으며 異種組織瓣膜의 正確한 壽命은 알지 못한채로 主로 術後 比較的 早期의 臨床成績이 좋으면서도 더욱이 抗凝血劑의 投與期間이 짧던가 藥劑投與없이도 血栓 栓塞合併症이 적고 아울러 抗凝血劑로 인한 出血 併症도 적어 攄이나 鼓舞的인 期待下에 全世界的으로 널리 구르탈알데하이드處理異種組織瓣膜이 臨床에 使用되고 또한 그 臨床成績도 많이 報告되었다. 특히 行 帛豚大動脈瓣은 어느 種類의 代置瓣膜보다도 廣範圍하게 또한 오래 延長된 追跡을 통하여 長期臨床成績이 報告되었다.

그러나 이런 報告의 比較는 相異한 患者群을 相異한 時期에 相異한 手技와 材料로 治療한 相異한 外科醫의 經驗으로 極히 操心스럽고 直接的인 比較는 더욱 困難하여 成績比較를 容易하게 둥고져 報告指針¹⁾도 마련되어 本研究에서도 可能限 이를 準用하였다. 그러나 實際의 境遇에서는 여러 制約이 있게 마련이다. 특히 異種組織瓣膜을 使用한 患者에서는 抗凝血劑管理가 끝나 週期的 來院期間이 延長되면서는 다시 來院 檢診하는 患者數가 急減하게 되어 追跡에서 追跡末에 中途 脫落例가 增加되어 成績의 信憑度도 低下하게 된다. 各患者群의 患者는 모두 術後5年以上 經過하였으나 患者群에 따라서 患者의 25~40%는 術後5年以內에 追跡에서 脫落하여 患者當 平均追跡期間이 4.2~5.5年이었다. 이러한 傾向은 여러 報告에서 共通의인것으로 程度의 差異는 있으나 보이는 것이다. 또한 追跡末과 追跡末期間(closing interval)도 報告마다 달라 年一回의 觀察期間을 둔 境遇도 많다.

生存曲線상의 5年生存率이나 10年生存率은 여러 報告³⁻¹⁰⁾에서의 그것과 같거나 오히려 높았다. 더우기 生存曲線은 追跡期間이 延長되고 該當患者例數가 減少하여도 急激한 下降을 보이지는 않았다. 類似한 特徵은 栓塞合併症없는 頻度曲線에서도 볼 수 있었다³⁻¹²⁾. 栓塞없는 頻도가 높은 理由는 勿論 異種組織瓣膜의 特性이지만 本研究의 對象患者에서는 外國의 報告例에서보다 抗凝血劑投與期間이 길었던 點이나 長期 投與를 繼續하는 患者例가 比較的 많은 點 등을

列舉할 수 있다. 그러나 反面 正常洞律인 患者 또는 抗凝血劑服用中인 患者에서도 栓塞이 發生하였음은 異種組織瓣膜의 抗血栓形成性이 優秀함이 分明하지만 亦是 血栓形成性도 있음을 反映한다. 또한 栓塞發生率이 重複瓣膜置換患者群에서 오히려 낮았던 事實은 栓塞合併症의 發生危險要素가 반듯이 瓣膜의 位置나 種類 또는 心房要素뿐만이 아니라 抗凝血劑管理의 適正性與否와 함께 投藥에 對한 患者의 順應度가 重要하며 抗凝血劑管理를 施行하는 醫師의 影響도 클 것으로 보인다. 一般的으로 二個의 瓣膜을 置換한 患者가 一個의 瓣膜을 置換한 患者에서보다 疾患에 對한 認識度가 큰듯 하다.

機械瓣膜에 比하여 組織瓣膜을 使用하는 理由는 栓塞合併症과 出血合併症이 적기 때문이지만 後者의 構造의 失敗로 因한 再置換手術例가 增加하면서 다시 機械瓣膜의 撰好로 轉換하기에 이르렀다. 이런 傾向에 對한 合理的인 結論이 必要하고 客觀的인 指標로는 같은 病院에서의 長期成績의 分析이 緊要하며 가장 重要的 參考資料가 될것이기예 우리도 一聯의 長期成績分析을 持續하여 왔다²⁵⁻²⁹⁾. 瓣膜의 構造의 失敗가 定義되었으나 實際의 報告에서는 一次性組織失敗의 定義에 臨床의 및 心超音波圖의 證據는 있되 手術하지는 않고 死亡하거나 血力學的檢査나 手術하지 않은 患者를 包含하기도 하고 이들을 除外하기도 하므로 瓣膜失敗의 頻度を 正確히 알 수 없을 뿐아니라 實際的인 頻도 보다 낮게 評價할 때가 많게 마련이다. 또한 大部分의 長期臨床報告는 一聯의 患者 全部를 報告하고 있어 術後期間이 오래 延長된 少數의 患者를 包含하므로 生命表方法의 頻도曲線末의 患者數는 極少數가 되어 曲線末에 發生한 事件은 急激한 曲線下降을 惹起하여 統計學的 評價價値가 激減되기도 한다.

그러면서도 異種組織瓣膜의 失敗에 關하여는 繼續的으로 延長된 長期成績이 報告되고 生物學的補綴瓣膜의 壽命에는 여러 要素가 關與한다고 알려져 왔으며 그중에서도 手術當時의 患者年齡과 瓣膜壽命과 사이에는 直接的인 關係가 있다고 報告되고 있다^{3,9,13-18)}. 小兒에서의 異種組織瓣膜의 加速的變性失敗가 分明히 알려져 이 年齡에서 使用이 禁忌로 된 以後 젊은 年齡層에서도 組織失敗가 頻發한다고 報告되고 젊은 年齡層이라는 境界年齡도 不分明한 채로 報告마다 다르고 最近의 報告에서는 異種組織瓣膜의 適應年齡을 35歲以上³⁾도 지나 60歲 또는 70歲보다 高齡인 患者^{5,18)}로

하는 患者의 高齡化時期에 이르렀다. 本研究의 患者群의 手術當時의 年齡의 平均이 35歲未滿이고 63歲가 最高齡患者여서 歐美報告에서의 患者群과 患者年齡에서 큰 差異를 보였다. 그럼에도 不拘하고 術後9年의 組織失敗없는 頻도가 84.2%(ISM) 또는 術後10年의 頻도가 60.4%(ISA)~65.6%(ISMA)였고 이러한 結果는 歐美의 여러 報告에서의 頻도에 極히 近似하였다. 生命表上의 失敗없는 頻도曲線이 術後6年이 지나면서 下降하기 시작하는 傾向까지 類似하였다. 그러나 術後 追跡이 10年을 지나 14年 또는 15年까지 延長된 報告^{4,5,9,12)}에서는 瓣膜位置와도 關係없이 術後10年이 지나 後續하는 4~5年間에 이 頻도가 急激히 減少한다고 알려졌다. 따라서 異種組織瓣膜의 耐久性을 論하려면 적어도 10年以上 延長된 追跡이 必要하다고 보고 있다. 本研究의 對象患者群에서의 最長追跡例가 術後12年이고 術後10年以後의 各患者群에서의 組織失敗없는 頻도는 큰 標準誤差를 보였다.

이와 같이 延長된 追跡을 갖는 報告는 大部分이 豚大動脈瓣을 使用하였을 때이며 牛心囊組織을 材料로 하는 異種組織瓣膜의 追跡報告는 比較的 적고 또한 追跡期間도 짧다. 本教室에서 心囊組織瓣膜을 使用하게 된 理由中 一部는 抗血栓形成性이 있고 當時의 행곡瓣膜 I型에 比하여 血流力動學的利點이 있으며 行곡瓣膜의 市場流通에 支障이 있었기 때문이었다. 術後 5~6年까지의 長期成績의 報告는 이 瓣膜의 耐久性이 크게 問題되지 않고 오히려 一次性組織失敗의 頻도가 낮아 行곡瓣膜 및 카텐티어瓣膜과 함께 三種의 가장 널리 使用된 異種組織이었다. 本教室에서의 經驗도 小兒患者에서는 使用이 禁忌되었지만³⁰⁾ 術後 5~6年까지의 一次性組織失敗없는 頻도는 이들 歐美報告의 그것과 類似하거나 보다 좋았다. 이오네스큐瓣膜이 他種瓣膜과 類似하게 石灰化하고 어린 患者에서는 石灰化가 加速化되어 使用이 禁忌로 報告되었으며 成人에서도 石灰化가 瓣膜失敗의 一次性樣相이라고 示唆報告^{17,19)}되었지만 一部報告는 瓣葉의 磨耗와 斷裂이 重要的 失敗樣相이라고 主張하면서 疲勞誘發試驗을 통하여 失敗樣相의 型까지 分類하기도 하였다^{20,21)}. 追跡이 延長되면서는 이오네스큐瓣膜의 耐久性이 豚大動脈瓣의 그것보다 蔑려진다고 報告되기도 하였다⁸⁾. 같은 病院의 報告에서도 術後5年까지의 耐久性이 좋다가도 後續되는 延長된 追跡에서는 術後5~6年이 지나면서 組織失敗가 進行的으로 增加함을 보였다^{11,22)}. 서울대

學校病院의 經驗도 極히 類似한 結果를 보였다.

이오네스큐瓣膜의 構造의 失敗가 報告되면서 다시 改善된 低高形瓣膜이 臨床에 導入되었으나 長期追跡 報告에서는 組織變性 또는 構造의 失敗의 頻도가 改善 되지는 않고 오히려 失敗없는 頻도는 下降하고 또한 應急再置換手術을 要하는 傾向을 보였다²³⁾. 우리도 이오네스큐低高形瓣膜의 長期成績을 現在 檢討中에 있다. 이런 狀況下에서 이오네스큐瓣膜의 製造元에서는 1987年 11월에 이 瓣膜의 生産을 中止하였다⁷⁾.

한편 이오네스큐瓣膜의 一次性組織失敗도 亦是 患者의 年齡과 關係되어 小兒 또는 젊은 年齡의 患者에서 頻도가 높다고 알려져 왔다. 우리의 經驗도 類似하여 小兒患者에서의 使用을 禁忌로 하였으며³⁰⁾ 患者年齡에 따르는 組織失敗頻도를 分析하였다^{26,28,29)}. 患者를 手術當時의 年齡에 따라 5~10歲間隔으로 細分하고 各小群의 一次性組織失敗率을 年間頻도로 보았으나 반듯이 年齡이 보다 젊은 群보다 高齡群이라고 보다 높은 것은 아니었다. 그러나 各群에서의 年齡平均에 가장 共通의 年齡 가까운 30歲를 前後로 患者群을 兩分하여 年間頻도로 組織失敗率을 보면 分明하게 若年層患者에서 높았다. 다만 이오네스큐瓣膜使用重複置換群에서는 兩群間의 差가 적었다. 類似한 方法으로 5歲間隔으로 年齡限界를 定하면서 若年層과 高齡層患者群으로 兩分하여 各各 累積患者群의 一次性組織失敗없는 頻도를 生命表方法에 따라 曲線을 그려 分析하였다^{26~29)}. 이오네스큐瓣膜使用重複置換群을 除外한 他3群^{26,27,29)}에서는 若年層群의 曲線은 群平均曲線보다 下方에 位置하며 高齡層群의 曲線은 이보다 上方에 位置하여 年齡이 젊을수록 分明히 累積患者群의 組織失敗頻도가 높음을 證明할 수 있었다. 이에 反하여 上記 重複瓣膜置換群²⁹⁾에서는 若年層累積患者群이나 高齡層累積患者群에서의 組織失敗없는 頻도가 群平均曲線의 上下에 分散하여 分布하여 年齡과의 關係가 分明하지 않았다. 僧帽瓣과 大動脈瓣의 重複置換患者에서 特히 이오네스큐瓣膜의 斷裂發生頻도가 컸다면 二瓣膜間의 磨耗力과의 有關性을 示唆한 報告⁷⁾도 있으나 우리의 經驗이 이 群에서 組織失敗頻도가 他群에 比하여 格別히 높지는 않았다. 組織變性和 患者年齡과의 關係를 認定하고 組織瓣膜의 適應與否를 決定하는 分析方法의 하나로 이와 같은 兩分하는 累積患者群에서의 頻도曲線作成方法이 有用한 것으로 보인다.

一聯의 連續의 全例를 對象으로 異種組織瓣膜의 耐

久性을 分析한 結果 亦是 術後10年의 追跡成績이 반듯이 失望의 이지는 않지만 再置換手術을 要하는 患者數가 增加하는 傾向은 分明하므로 이제부터 術後10年以後의 耐久性 또는 組織失敗率의 向方이 證明될 때까지는 現在の 보다 改善된 機械瓣膜²⁴⁾의 撰好를 持續하면서 操心스럽게 보다 改善된 耐久性 있는 組織瓣膜에의 期待를 갖게 된다.

結 論

異種組織瓣膜의 耐久性은 臨床의 으로 가장 크고 重要한 問題로 되고 있다. 서울大學校病院에 1976년부터 1984년까지 組織瓣膜을 使用하여 瓣膜置換手術을 施行한 患者中 研究期間末까지의 連續의 全例인 4個群의 患者를 對象으로 長期臨床成績 特히 一次性組織失敗에 關하여 分析檢討하였다. 이들 4個群은 標準型이오네스큐牛心囊組織瓣膜으로 僧帽瓣을 置換한 291例(ISM), 大動脈瓣을 置換한 65例(ISA)와 僧帽瓣과 大動脈瓣을 重複置換한 107例(ISMA), 그리고 행복豚大動脈瓣을 使用한 163例(H)였다.

手術死亡率은 各各 5.2%(ISM), 10.8%(ISA), 7.5%(ISMA)와 6.1%(H)였다. 早期生存患者를 總 1148.3患者年(ISM), 271.2患者年(ISA), 488.1患者年(ISMA)과 822.9患者年間 追跡하였으며 年間頻도로 分 晚期死亡率은 2.1%/患者年(ISM) 1.1%/患者年(ISA), 1.8%/患者年(ISMA)과 1.8%/患者年(H)이었다.

血檢檢塞合併症發生率은 各各 1.045%/患者年(ISM), 1.475%/患者年(ISA), 0.615%/患者年(ISMA)과 1.822%/患者年(H)이고, 出血合併症發生率은 0.871%/患者年(ISM), 0.639%/患者年(ISA), 0.205%/患者年(ISMA)과 0.729%/患者年(H)이었다. 補綴瓣膜心內膜炎發生頻도는 0.610%/患者年(ISM), 1.475%/患者年(ISM), 1.639%/患者年(ISMA)과 0.972%/患者年(H)이었다.

一次性組織失敗의 年間頻도는 各各 1.655%/患者年(ISM), 1.475%/患者年(ISA), 1.639%/患者年(ISMA), 2.187%/患者年(H)과 행복瓣膜으로 僧帽瓣을 置換한 患者群(HM)에서의 1.785%/患者年이었다. 年齡境界를 細分하여 若年層과 高齡層患者群에서의 組織失敗發生率을 分析하였으나 若年層患者에서 組織失敗가 보다 頻發하나 年齡限界를 決定할 수는 없

있고 다만 30歳를 前後한 若年層累積患者群에서 高齡層累積患者群에서보다 有意하게 높은 組織失敗發生頻度を 보였다.

生命表上 生存率は 術後10年에 $87.7 \pm 2.5\%$ (ISM), 11年에 $94.3 \pm 3.2\%$ (ISA), 10年에 $89.6 \pm 3.4\%$ (ISM-A)와 12年에 $81.3 \pm 6.6\%$ (HM)였다. 栓塞合併症없는 頻度は 術後10年에 $93.2 \pm 2.0\%$ (ISM), 11年에 $90.6 \pm 4.6\%$ (ISA), 10年에 $95.8 \pm 2.5\%$ (ISMA)와 12年에 $80.9 \pm 11.1\%$ (HM)였다. 一次性組織失敗없는 頻度は 術後9年과 10年에 $84.2 \pm 3.8\%$ 와 $28.1 \pm 23.0\%$ (ISM), 11年에 $60.4 \pm 16.9\%$ (ISA), 10年에 $62.3 \pm 12.7\%$ (ISMA)와 12年에 $65.6 \pm 9.8\%$ (HM)였다.

結論의으로 標準型이오네스큐牛心囊組織瓣膜과 豚鼠大動脈瓣膜은 抗血栓形成성과 長期生存率에서 優秀하다. 그러나 追跡期間이 10年을 超過하여 延長되면서는 瓣膜의 構造의 失敗頻도가 急激하게 높을듯하며 異種組織瓣膜의 臨床的適應도 極히 制限될것으로 보인다.

REFERENCES

1. Edmunds LHJr, Clark RE, Cohn LH, Miller C, Weisel RD : *Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. J Thorac Cardiovasc Surg* 96 : 351-353, 1988
2. Oyer PE, Stinson EB, Reitz BA, Miller DC, Rossiter SJ, Shumway NE : *Long-term evaluation of the porcine xenograft bioprosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg* 78 : 343-350, 1979
3. Magilligan DJ, Lewis JWJr, Tilley B, Peterson E : *The porcine bioprosthetic valve; twelve years later. J Thorac Cardiovasc Surg* 89 : 499-507, 1985
4. Foster AH, Greenberg GJ, Underhill DJ, McIntosh CL, Clark RE : *Intrinsic failure of Hancock mitral bioprosthesis 10-to 15-year experience. Ann Thorac Surg* 44 : 568-577, 1987
5. Milano AD, Bortolotti U, Mazzucco A, Guerra F, Stellin G, Talenti E, Thiene G, Gallucci V : *Performance of the porcine bioprosthesis following aortic valve replacement: Considerations based on a 15-year experience. Ann Thorac Surg* 46 : 216-222, 1988
6. Perier P, Deloche A, Chauvaud S, Chachques JC, Relland J, Fabiani JN, Stephan Y, Blondeau P, Carpentier A : *A 10-year comparison of mitral valve replacement with Carpentier-Edwards and Hancock porcine bioprostheses. Ann Thorac Surg* 48 : 54-59, 1989
7. Daenen W, Noyez L, Lesaffre E, Goffin Y, Stalpaert G : *The Ionescu-Shiley pericardial valve: results in 473 patients. Ann Thorac Surg* 46 : 536-541, 1988
8. Pelletier LC, Carrier M, Leclerc Y, Lepage G, deGuise P, Dyrda I : *Porcine versus pericardial bioprostheses: a comparison of late results in 1,593 patients. Ann Thorac Surg* 47 : 352-361, 1989
9. Magilligan DJJr, Lewis JWJr, Stein P, Alam M : *The porcine bioprosthetic heart valve: experience at 15 years. Ann thorac Surg* 48 : 324-330, 1989
10. Gonzalez-Lavin L, Gonzalez-Lavin J, Chi S, Lewis B, Amini S, Graf D : *The pericardial valve in the aortic position ten years later. J Thorac Cardiovasc Surg* 101 : 75-80, 1991
11. Masters RG, Pipe AL, Bedard JP, Brais MP, Goldstein WG, Koshal A, Keon WJ : *Long-term clinical results with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft. J Thorac Cardiovasc Surg* 101 : 81-89, 1991
12. Bernal JM, Rabasa JM, Cagigas JC, Echevarria JR, Carrion MF, Revuelta JM : *Value-related complications with the Hancock I porcine bioprosthesis: a twelve-to fourteen-year follow-up study. J Thorac Cardiovasc Surg* 101 : 871-880, 1991
13. Gallo I, Nistal F, Artinano E : *Six-to ten-year follow-up of patients with the Hancock cardiac bioprosthesis: incidence of primary tissue failure. J Thorac Cardiovasc Surg* 92 : 14-20 1986
14. Magilligan DJ, Lewis JW, Jara FM, Lee MW, Alam M, Riddle JM, Stein PD : *Spontaneous degeneration of porcine bioprosthetic valves. Ann Thorac Surg* 30 : 259-266, 1980
15. Milano A, Bortolotti U, Talenti E, Valfre G, Arbustini E, Valente M, Mazzucco A, Gallucci V, Thiene G : *Calcific degeneration as the main cause of porcine bioprosthetic valve failure. Ann Thorac Surg* 53 : 1066-1070, 1984
16. Geha As, Laks H, Stansel HCJr, Cornhill JF, Kilman JW, Buckley MJ, Roberts WC : *Late failure of porcine heterografts in children. J Thorac*

Cardiovasc Surg 78 : 351-364, 1979

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. Jamieson WRE, Rosado LJ, Munro AI, Gerein AN, Burr LH, Miyagishima RT, Janusz MT, Tyers GFO : *Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis : primary tissue failure (structural valve deterioration) by age group. Ann Thorac Surg* 46 : 155-162, 1988
19. Schoen FJ, Fernandez J, Gonzalez-Lavin L, Cernaianu A : *Causes of failure and pathologic findings in surgically removed Ionescu-Shiley bovine pericardial geart valve bioprotheses : emphasis on progressive structural deterioration. Circulation* 76 : 618-627, 1987
20. Gabbay L, Bortolotti U, Wasserman F, Factor S, Strom J, Frater RWM : *Fatigue-induced failure of the Ionescu-Shiley pericardial xenograft in the mitral position : in vivo and in vitro correlation and a proposed classification. J Thorac Cardiovasc Surg* 87 : 836-844, 1984
21. Gabbay S, Kadam P, Factor S, Cheung TK : *Do heart valve bioprotheses degenerate for metabolic or mechanical reasons? J Thorac Cardiovasc Surg* 95 : 208-215, 1988
22. Walley VM, Keon WJ : *Patterns of failure in Ionescu-Shiley bovine pericardial bioprosthetic valves. J Thorac Cardiovasc Surg* 93 : 925-933, 1987
23. Wheatley DJ, Fisher J, Reece IJ, Spyt T, Brezeze P : *Primary tissue failure in pericardial heart valves. J Thorac Cardiovasc Surg* 94 : 367-374, 1987
24. Akins CW : *Mechanical cardiac valvular prostheses, Ann Thorac Surg* 52 : 161-172, 1991
25. 金鍾煥 : 異種組織瓣膜的 長期臨床成績. 大韓胸外誌 20 : 289-299, 1987
26. 金鍾煥 : 이오네스큐僧帽瓣膜的 耐久性. 大韓胸外誌 22 : 246-255, 1989
27. 金鍾煥 : 행곡瓣膜的 耐久性. 大韓胸外誌 22 : 980-989, 1989
28. 金鍾煥 : 僧帽瓣과 大動脈瓣 重複置換患者의 長期臨床成績, 大韓胸外誌 24 : 541-546, 1991
29. 金暎泰, 金鍾煥 : 이오네스큐大動脈瓣膜的 耐久性, 大韓胸外誌 24 : 656-662, 1991
30. 金鍾煥 : 小兒 後天性心臟瓣膜疾患의 瓣膜置換手術, 大韓胸外誌 16 : 139-146, 1983