

심장 이식으로 치료한 거대 세포 심근염

- 1예 보고 -

울산대학교 의과대학 병리학교실, 흉부학교실* 및 내과학교실**

이 호 정 · 정 재 걸 · 이 인 철
송 명 근* · 김 재 중** · 이 중 구**

Giant Cell Myocarditis

- A case report -

Hojung Lee, M.D., Jaegul Chung, M.D., Inchul Lee, M.D., Myeonggun Song, M.D.*
Jaejung Kim, M.D.** and Jonggoo Lee, M.D.**

Departments of Diagnostic Pathology, Chest Surgery* and Internal Medicine**,
Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan

Giant cell myocarditis(GCM) is a rare inflammatory heart disease which is characterized by multinucleated giant cells and a granulomatous reaction. It usually progresses rapidly and results in a fatal course. We report a patient with giant cell myocarditis who was treated by cardiac transplantation. A 35-year-old male was admitted with dyspnea which had developed 4 months before. On echocardiography, the right and left ventricles were markedly dilated and severe global hypokinesia was noted. He was diagnosed with dilated cardiomyopathy with secondary severe mitral regurgitation. His cardiac function deteriorated progressively. He underwent orthotopic heart transplantation. Grossly the heart was enlarged, weighing 420gm and round with a blunt apex. Both right and left ventricles were markedly dilated. There were numerous white patches, measuring up to 4cm, throughout the epi- and myocardium. Microscopically, extensive fibrosis and multiple exuberant granulomas with numerous scattered multinucleated giant cells were seen. Lymphocytes and eosinophils were also frequent. Coronary arteries were unremarkable. Neither microorganisms nor foreign materials were found. By serial endomyocardial biopsies of the transplanted heart, only mild perivascular lymphocytic infiltration was occasionally observed without any evidence of rejection or recurrence of giant cell myocarditis. The patient's postoperative course has been uneventful so far(postoperative 21 months). The etiology of GCM remains to be clarified, although various factors are suspected. No matter what the cause, our experience suggests that this grave disease might be treated well by heart transplantation. (**Korean J Pathol 1996; 30: 523 ~ 527**)

Key Words: Giant cell myocarditis, Heart transplantation

접 수 : 1995년 7월 26일, 게재승인 : 1996년 2월 7일
주 소 : 서울시 송파구 풍납동 388-1, 우편번호 138-040
서울중앙병원 병리학교실, 이호정

서 론

거대 세포 심근염은 원인이 밝혀지지 않은 드문 질환으로, 조직학적으로는 다핵 거대 세포, 단핵구의 침윤과 심근 세포의 괴사를 특징으로 하고 있다. 거대 세포 심근염 환자의 치료 방법으로는 면역 억제 요법이 주로 사용되었으나 최근에 심장 이식이 새로운 치료 방법으로 대두되었다³.

거대 세포 심근염 환자의 심장 이식은 1988년 2월에 처음 시행된 이후로 전세계적으로 4예의 보고가 있다¹⁻³. 수술전에 '확장성 심근염'의 임상 진단하에 심장 이식이 행해진 후 조직학적 검사상 거대 세포 심근염을 보였던 한 예를 경험하여, 그 임상 및 병리학적 소견을 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례 보고

1. 임상소견

평소 건강하던 35세 남자가 입원 4개월 전에 갑자기 발생한 운동시 호흡 곤란, 발작적인 야간호흡 곤란, 기침, 객담 등을 주소로 내원하였다. 환자 과거력상 고혈압, 결핵, 간염, 당뇨병은 없었고 가족중에서 심질환을 가진 사람은 없었다. 환자는 흡연은 하지 않았고 일주일에 소주를 3병씩 4일 정도 마시는 음주력이 있었다.

이학 검사상, 청진시 제 3심음이 미약하게 들리는 정도였고 확실한 심잡음은 들리지 않았다. 단순 흉부 X선상 양측 폐하부에 경미한 폐울혈과 흉막 삼출액이 보였다. 심장의 크기는 약간 커져 있었다. 폐문 임파절의 증대나 종격동의 종괴 소견은 보이지 않았다. MUGA SCAN에서 12%의 심박출 계수를 보였다. 심초음파상 현저히 늘어난 양측 심실과 좌심실의 심한 운동 저하를 보여 '확장성 심근염과 이로 인한 이차적인 승모판 부전'으로 진단하였다. 바이러스성 심근염, 알코올성 심근염 등 이차성 심근염과 원인을 알 수 없는 일차성 심근염의 모든 가능성을 검토했고 원인을 찾기 위해 바이러스 및 세균에 대한 혈청학적 검사를 시행한 결과 다음과 같이 모두 음성이었다.: HBsAg(-), HBsAb(+); Anti HCV(-); VDRL(-); Anti-HIV(-); Herpes simplex virus Ab(-). 객담, 혈액 및 소변에서의 일반 미생물과 결핵균에 대한 배양 결과 동정되는 균은 없었다.

환자는 digoxin, dobutamine 등의 내과적 치료를 받았으나 증상의 완화가 없어서, 1994년 4월 심장 이식이 행해졌다.

2. 병리학적 소견

절제된 심장은 몽푹한 심첨을 보이며 등근 공모 양이었고 무게는 420 gm으로 커져 있었다. 양측 심실은 심하게 늘어나 있었고 우심실과 좌심실의 내경은 각각 10 cm과 8 cm이었다. 좌심실의 두께는 1.2 cm 정도였고, 후벽과 심중격 전반에 걸쳐 불규칙한 하얀 얼룩 모양의 섬유화가 분포하고 있었다. 심한 곳은 심근 전층이 섬유화되어 있었다. 우심실은 0.6 cm의 두께에 국소적으로 섬유화를 보이고 있었다(Fig. 1). 승모판, 삼첨판, 대동맥판, 폐동맥판은 정상이었다. 관상 동맥도 내경의 폐색이나 확장없이 정상이었으며 동맥경화증은 관찰되지 않았다.

조직학적으로, 심중격과 양측 심실에는 많은 다핵 거대 세포를 동반한 미만성의 육아종성 변화(Fig. 2)와 다양한 정도의 섬유화가 관찰되었다(Fig. 3). 침윤하고 있는 세포들은 다핵 거대 세포, 형질 세포, 임파구, 조직구, 호산구 등이었고 변성되거나 괴사된 심근 섬유들의 조각이 동반되었다. 호산구의 침윤은 주로 섬유화와 거대 세포가 뚜렷하지 않은 곳에서 더 많았다. 거대 세포들은 섬유화가 있는 거의 모든 곳에서 관찰되었다. 거대 세포들의 모양은 다양하였고 세포질은 주변의 심근 섬유보다 약간 호염기성이거나 호산성이면서 미세한 입자를 가지고 있기도 하였다. 심내막과 외막에서도 역시 병변이 관찰되었는데 병변은 거대 세포보다는 주로 임파구, 조직구와 형질 세포로 구성되어 있었다. 진균 및 결

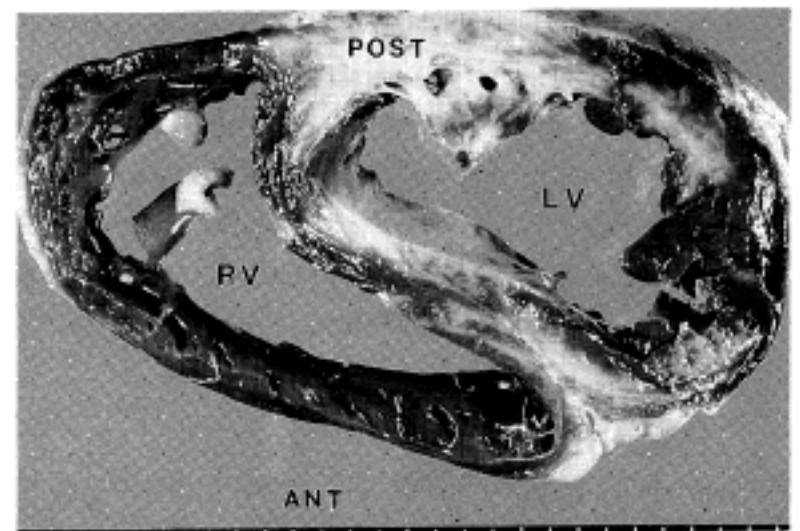


Fig. 1. Transection of heart revealing both ventricular dilatation with extensive transmurular fibrosis at the interventricular septum and posterior wall of left ventricle. RV(Right Ventricle), LV(Left Ventricle), ANT(Anterior), POST (Posterior).



Fig. 2. Diffuse, exuberant granulomatous inflammation with multinucleated giant cells. No necrosis was noted. ($\times 150$)

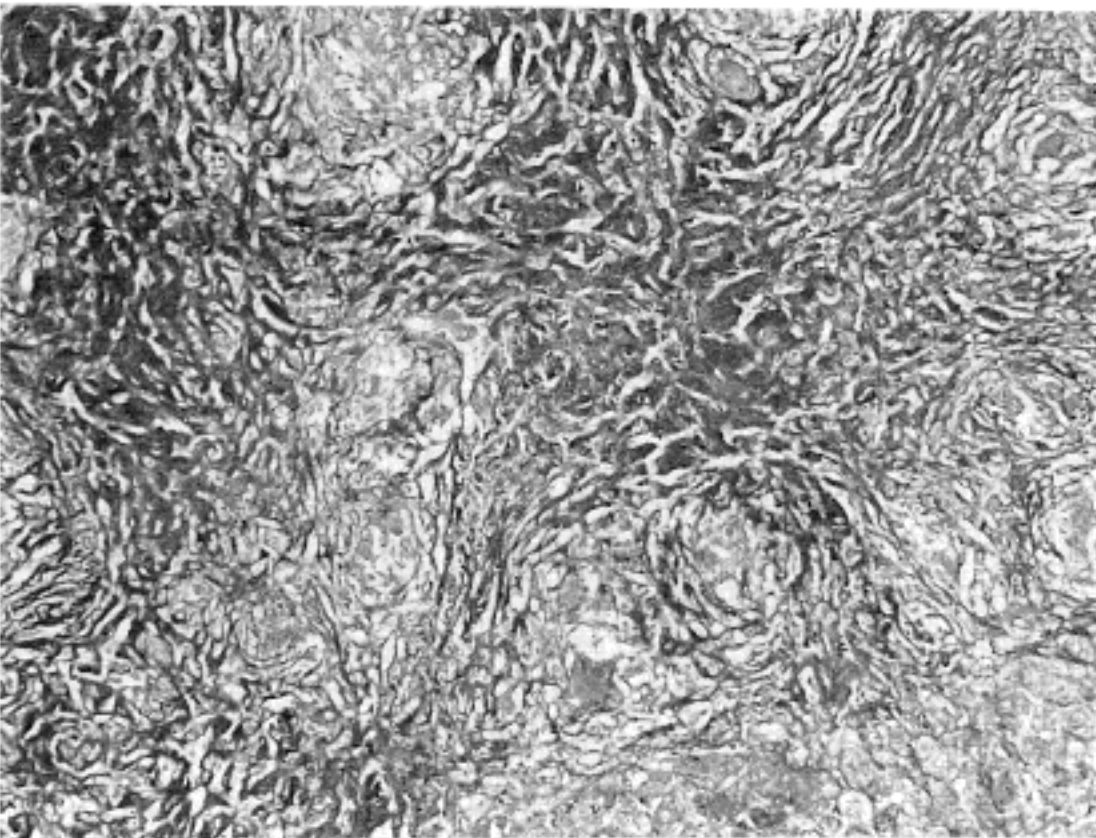


Fig. 3. Extensive fibrosis around granulomatous inflammation (Masson's Trichrome). ($\times 60$)

핵균을 포함한 세균을 확인하기 위해 PAS와 AFB 염색을 시행하였으나 균은 관찰되지 않았고 편광 현미경하에서 이물질 역시 관찰되지 않았다. 거대 세포의 기원을 알아보기 위해 시행한 면역 조직 화학 검색에서 거대 세포는 lysozyme에 양성이었다고 desmin과 myoglobin에는 음성이었다.

고 찰

거대 세포 심근염은 1905년에 처음 기술된 이래 전세계적으로 100에 미만의 보고가 있는 매우 드문 질환이다. 이 질환은 전 연령층에서 발생하지만 주로 20대에서 40대 사이에 호발한다. 소아에서의 발

생은 매우 드물며 가장 어린 연령으로는 6개월 영아에서 보고된 예가 있다⁴. 임상 양상은 호흡 곤란, 심부전, 돌발사 등으로 나타나며 경과의 진행이 매우 빠른 치명적인 질환이다. 심전도에서는 이 질환이 침범한 부위에 따라 완전 심실 불력을 포함해 다양한 패턴이 관찰된다⁴⁻⁵. 이 질환은 빠른 임상 경과를 밟는 점을 제외하고는 다른 비특이적인 심근염과 임상적으로 별 차이가 없다. Davidoff R 등은 거대 세포 심근염과 임파구성 심근염을 비교한 바 있는데 두 질환에서 증상의 지속 기간, 초기 좌심실 박출 계수 및 휴식시 혈류 역학(hemodynamics)은 비슷하였으나 추적 관찰 동안 임파구성 심근염에서는 좌심실 박출 계수가 증가하는 반면 거대 세포 심근염에서는 감소하는 점을 관찰하여, 이를 거대 세포 심근염의 사망율이 임파구성 심근염보다 더 높은 이유의 하나로 설명하였다⁶.

거대 세포 심근염의 원인은 확실치 않다. 다른 보고된 예에서처럼 본 증례에서도 원인을 찾으려 많은 검사들을 시행했으나 결과는 성공적이지 못했다. 조직학적으로 거대 세포와 만성 염증 세포의 침윤 및 조직구의 육아종성 염증 등을 보이는 질환으로는 결핵, 진균 혹은 매독성 심근염, 급성 류마티스성 심질환과 심근의 육아종증 등이 있다. 결핵 및 다른 세균과 진균은 조직의 PAS와 AFB염색에서 음성이 확인되었고 배양에서도 동정되는 균은 없었다^{3-10,15}. 편광 현미경하에서 관찰되는 이물질은 없었다. 바이러스를 원인으로 생각한 몇몇의 보고들이 있는데 한 예에서는 Epstein-Barr virus에 대한 항체가 높게 나타나 이 바이러스를 원인으로 의심하였으나 진단적이지 못했고 또한 전자 현미경에서도 바이러스 입자를 확인하지 못했다⁴.

여러 장기를 침범하는 거대 세포 심근염의 경우는 특히 육아종증과의 감별이 어렵다. 그러나 육아종증은 형태학적으로 거대 세포 심근염과 다르고, 병변이 심근에만 국한되어 있다면 육아종증의 가능성은 적다^{4,11}. 본 증례에서도 폐와 폐문 임파절을 포함해 다른 장기에는 병변이 없었다. 거대 세포 심근염의 원인을 자가 면역으로 보는 견해가 있는데 이는 이 질환이 흉선 종양, myasthenia gravis, 피부근염, 갑상선염, 악성 빈혈, 췌양성 대장염과 같은 면역 질환과 동반되어 나타나는 경우가 많기 때문이기도 하다⁵. 거대 세포 심근염과 동반하여 악성 흉선종, myasthenia, erythroblastopenia, 근염을 가진 76세 여자 환자의 증례 보고에서도 혈액 검사상 항핵 항체, 항혈소관 항체와 LE cell이 관찰되었다는 점을 들어, 자가 면역이 이 질환의 원인일 것으로 생각하

였다¹². 면역 형광 기법을 이용하여 심근에 대한 항체를 찾아 자가 면역 질환임을 보이려는 시도가 있었으나 이 항체는 심근에 손상이 있으면 어떤 경우에도 나타날 수 있으므로 이 항체의 존재가 자가 면역 질환임을 증명하지는 못한다⁴. 최근 한 동물 실험의 연구에서는 Lewis rats에 사람의 심근을 주입하여 심근염을 야기시켰던 바 있었다. 면역된 모든 쥐들은 심근염의 증상을 보였고 그 중 몇 마리는 곧 사망하였다. 사망한 쥐들의 심장은 커져 있었고 변색되어 있었다. 조직학적으로 심근은 심한 염증 세포의 침윤, 현저한 심근 섬유 괴사와 함께 다핵 거대 세포의 출현을 보였다. 따라서 이 실험 모델에서는 cardiac myosin이 T 임파구를 매개로 한 자가 면역 과정을 거쳐 심근 세포에 손상을 야기한 것으로 생각하였다¹³.

거대 세포의 기원에 대해서는 문헌마다 논란이 많은데 혹자는 거대 세포를 근섬유 기원이라고 주장하였다. 이러한 주장은 초미세 구조에서 myofibril로 생각되는 fibril을 거대 세포가 가지고 있고^{7,8} 때로 면역 조직 화학 염색에서 myoglobin에 양성을 보이는 거대 세포가 있다는 점에서 비롯되었다. 그렇지만 myoglobin은 근육에 손상이 일어났을 때 유출이 되어 탐식 세포에 의해 탐식되면 비근육 세포에서도 양성 반응을 보인다는 점과 전자 현미경에서 관찰되는 거대 세포의 myofibril은 손상된 근육이 탐식되어 보이는 것이라는 설명이 더 지배적이다. 또한 거대 세포가 단백질과 탐식 세포의 표식자인 MAC 387과 lysozyme에 양성인 반면, 근섬유 표식자인 actin, desmin, myoglobin에는 음성이란 점에서 거대 세포가 탐식 세포 기원임을 주장하는 측도 많다⁵. Cardiac myosin을 complete Freund's adjuvant와 함께 Lewis rats에 주입하여 심한 심근염을 야기시킨 실험에서도 거대 세포가 탐식 세포 표식자인 OX42와 ED1에는 양성이지만 근섬유 표식자인 HHF35와 desmin에 음성이란 점을 들어 다핵 거대 세포가 탐식 세포에서 기원하였을 것으로 생각하였다¹⁴. 본 증례에서도 면역 조직 화학 염색을 시행하였는데 거대 세포는 lysozyme에만 양성이었고 desmin과 myoglobin에 대해서는 음성이었다.

심근 생검이 행해지기 전에는 거대 세포 심근염은, 빠르게 진행되는 심부전, 심실 부정맥으로 사망한 환자의 부검에서 진단되었다. 심근 생검에서 거대 세포 심근염으로 진단된 몇 예에서 치료 방법으로 prednisone, azathioprine, cyclosporine과 같은 면역 억제 요법이 시행되었다. Cyclosporine은 interleukine-2의 생성을 억제하여 helper와 cytotoxic T cell의 작

용을 막아 결과적으로 항체 생성과 세포 면역을 억제하는 기전을 가지고 있으며 최근 거대 세포 심근염의 유용한 치료제로서 제시된 바도 있다⁵. 그러나 corticosteroid로 치료를 했던 한 예에서는 반복적인 심근 생검에서 염증 반응이 지속적으로 관찰되었고 환자의 심부전은 더욱 악화되어 결국 심장 이식 수술을 받았다³. 이 환자를 포함해 거대 세포 심근염으로 심장 이식 수술을 받았던 다른 한 예에서 수술 후 재발이 있었으나 면역 억제제 용량을 늘림으로써 환자들은 성공적으로 치료되었다¹.

본 증례의 환자는 수술 전에 심근 생검이 행해지지 않아 '확장성 심근염'이라는 임상 진단하에 심장 이식을 받았고 수술 후 심장의 조직 검사상 거대 세포 심근염으로 진단을 받았던 예였다. 수술 후 환자는 imuran, prednisolon, cyclosporine으로 면역 억제 요법을 시작하였고 cyclosporine으로 면역 유지 요법을 받고 있다. 환자는 수술 후 21개월 현재 정기적인 심근 조직 검사상 한 차례 경미한 혈관 주변의 임파구 침윤 외에 이식 거부나 재발을 의심할 만한 소견은 보이지 않았다. 거대 세포 심근염의 원인은 아직 확실치 밝혀지지 않았지만, 다른 몇 예의 보고와 더불어 본 증례에서처럼 심장 이식을 거대 세포 심근염의 새로운 좋은 치료 방법으로 제시하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Cooper DKC, Schlesinger RG, Shrago S, Zuhdi N. Heart transplantation for giant cell myocarditis (Letter). *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 555.
2. Briganti E, Esmore DS, Federman J, Bergin P. Successful heart transplantation in a patient with histopathologically proven giant cell myocarditis (Letter). *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 880-1.
3. Gries W, Farkas D, Winters GL, Costanzo-Nordin MR. Giant cell myocarditis: First report of disease recurrence in the transplanted heart. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 370-4.
4. Wilson MS, Barth RF, Baker PB, et al. Giant cell myocarditis. *Am J Med* 1985; 79: 647-652.
5. Ariza A, Lopez MD, et al. Giant cell myocarditis: monocytic immunophenotype of giant cells in a case associated with ulcerative colitis. *Human Pathology* 1995; 26: 121-123.
6. Davidoff R, Palacios I, et al. Giant cell versus lymphocytic myocarditis. A comparison of their clinical features and long-term outcomes. *Circulation* 1991; 83(3): 953-61.
7. Davies MJ, Pomerance A, Teare RD. Idiopathic giant cell myocarditis-A distinctive clinico-pathological entity. *Br Heart J* 1975; 37: 192-195.
8. Rabson AB, Schoen FJ, Warhol MJ, et al. Giant cell myocarditis after mitral valve replacement: Case report and studies of the nature of giant cells. *Hum Pathol*. 1984; 15: 585-587.
9. Humbert P, Faivre R, Fellmann D, et al. Giant cell myocarditis: An autoimmune disease? *Am Heart J* 1988; 115: 485-487.
10. Tubbs RR, Sheibani K, Hawk WA. Giant cell myocarditis. *Arch Pathol Lab Med*. 1980; 104: 245-246.
11. Naramoto A, Ishii K, Nakazawa K, Shigematsu H, I M, Takamatsu M. A case of latent cardiac sarcoidosis in reference to differential diagnosis from giant cell myocarditis. *Kokyu to Junkan - Respiration & Circulation*. 1990; 38(1): 77-81.
12. Bourgeois-Droin C, Sauvanet A, Lemarchand F, De Roquancourt A, Cottenot F, Brocheriou C. Thymoma associated with myasthenia, erythroblastopenia, myositis and giant cell myocarditis. One case. *Nouvelle Presse Medicale*. 1981; 10(25): 2097-8, 2103-4.
13. Izumi T, Kodama M, Fujiwara M. Cardiac muscle cell damage through autoimmune mechanism--can cardiac proteins provoke autoimmune myocarditis? *Japanese Circulation Journal* 1991; 55(11): 1138-43.
14. Kodama M, Matsumoto Y, et al. Characteristics of giant cells and factors related to the formation of giant cells in myocarditis. *Circulation Research* 1991; 69(4): 1042-50.
15. Pyun KS, Kim YH, Kalzenstein RE, et al. Giant cell myocarditis-Light and electron microscopic study. *Arch Pathol* 1970; 90: 181-188.