

폐이식술후 거부반응의 조기지표로서의 TNF-alpha mRNA 측정의 의의

고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

김옥진·최영호·손영상·류영진·조원민·김학제

최근 말기폐질환의 치료방법으로 동종 폐이식술이 중요한 치료방법으로 대두되고 있다. 그러나 많은 시도에도 불구하고 폐이식술은 여러가지 난점이 존재하고 있으며, 그중에서 면역반응에 의한 이식폐 거부반응이 가장 커다란 문제점이다. 또한 급성 거부반응의 경우 초기에는 감염이나 다른 염증반응과 구별하기가 어려워 더욱 치료가 어렵다.

이러한 급성 거부반응에는 여러종류의 면역매개물질들이 관여하며, 그중에서도 TNF-alpha가 이식장기의 거부반응에 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. 이러한 면역 매개물질이 분비되기 위하여는 먼저 DNA에서 시작되는 transcription 및 translation, protein synthesis의 과정을 거쳐야 하므로 특정한 cytokine의 messenger RNA를 측정함으로써 특정 cytokine의 생성이 시작되었는지 알 수 있다.

본 연구에서는 1994년 5월부터 1996년 1월까지 15회에 걸쳐 한국산 잠건을 이용한 좌측 폐이식수술을 시행한 후 조기 거부반응의 지표로서 면역 거부반응에 중요한 TNF의 생성 및 분비를 알아보기 위해 TNF-alpha mRNA를 측정하여 보았다.

방법: 몸무게 20~25 Kg 정도의 비슷한 크기의 한국산 황견을 이용하여 좌측 폐이식술을 시행하였다. Ketamine과 Thalamonal, Pentotal Sodium으로 마취후 전신 기관 삼관후 분당 25회, 호흡량 20 ml/Kg로 인공호흡을 시켰다. 공여견은 정중절개를 통하여 수술을 시행하였다. 폐동맥을 노출시킨후 관을 꽂아 냉장 보관한 EC (Euro-Collins)용액으로 관류시킨후 호기말 상태에서 기관지를 절찰후 폐동맥 폐정맥, 기관지를 절단후 EC 용액에 저온 보관하였다. 수용견은 대퇴부 동맥 및 경정맥에 혈압 및 중심정맥압측정을 위한 도관 설치후 제 4늑간을 통해 개흉하였다. 좌측 폐전절제술을 시행한 후 냉장보관한 이식폐를 prolene과 vicryl 봉합사를 사용해 봉합하였다. 이식전, 이식후 2시간, 수술후 2일, 수술후 7일째에 각각 이식폐 생검을 시행하였으며, 이 조직은 바로 -70도의 냉동고에 보관하여 실험시까지 보관하였다. 폐조직내의 TNF 측정은 폐조직을 조직균질기로 균질화 시킨후 바로 mRNA 를 분리하여 역전사 및 다중 중합효소 반응을 시행한 후 TNF-alpha probe를 이용하여 TNF-alpha mRNA의 상대적인 양을 측정하였다.

결과: 이식 폐의 평균 허혈시간은 107분 이었으며 폐이식에 소요된 시간은 평균 62분 이었다. 수술후 별 어려움 없이 회복되었으며, 술후 심박동수, 혈압, 동맥 가스 분석, 소변양 등은 큰 변화가 없었다. 수술직후 촬영한 흉부 단순사진에서는 환기가 잘 되는 소견을 보여주었다.

폐생검 조직의 mRNA를 이용한 TNF 역전사 효소중합반응의 결과는 이식전에는 검출되지 않았으나 수술 후 2시간 부터 검출되기 시작하였으며, 수술 2일째에 가장 많이 검출되었고 술후 7일째에는 술후 2일째보다 감소한 소견을 보여주었다. 그러나 급성 거부반응이 있었던 황견의 경우에는 술후 7일째에도 계속 높은 TNF mRNA 양을 보여주었다.

결론: 폐이식에 있어 급성 거부반응을 일으키는 매개체로서 TNF가 중요한 역할을 하고 있으며 이 반응은 이식 직후부터 시작이 된다. 급성 거부반응이 심하지 않거나 면역억제제에 의하여 조절되는 경우 TNF mRNA의 발현이 저하되는 양상을 보여주었으나, 급성거부반응이 계속 진행되는 경우 TNF mRNA의 발현이 계속되는 양상을 보여 주었다. 따라서 TNF mRNA를 측정함으로써 조기 거부반응의 여부를 알 수 있는 지표로 삼을 수 있을 것으로 사료된다.