

한국산 잡견에서의 단일 폐이식술후 조직학적 고찰

이정삼* · 김기봉* · 김주현* · 박인애**

— Abstract —

Histologic Investigation on Canine Single Lung Transplantation

J.S. Lee, M.D., K.B. Kim, M.D., J.H. Kim, M.D., I.A. Park, M.D.**

We have performed 28 single lung transplantation in mongrel dogs transplanting the left lung exclusively from November 1989 to September 1991, in the department of thoracic surgery of Seoul National University Hospital.

In the donor dogs, the main pulmonary artery was divided proximal to its bifurcation, and the left atrium was incised freeing the left veins with a generous atrial cuff. We used cold saline in the first 7 transplantations and Euro-Collins or modified Euro-Collins solution in the remaining 17 transplantations as a lung preservatives.

The bronchus was divided at two cartilage rings proximal to the upper lobe bronchus take off.

In the recipient procedure, we used a Fogarty catheter as a bronchus block. Left atrial anastomosis was performed first using 5-0 prolene and the pulmonary artery was anastomosed using 6-0 prolene.

The bronchus was anastomosed next with 4-0 vicryl interruptedly and covered with a greater omentum which had been prepared previously.

All dogs received cyclosporin A and azathioprine as immunosuppressants and were divided into two group.

In the 10 Group I dogs, they survived within 6 days, mean survival time was 66.8 ± 53.4 hours.

In remainder 14 Group II dogs, they survived above 6 days, mean survival time was 9.5 ± 5.6 days.

The cause of death were as follows : 2 cases of sacrifice, 2 cases of respiratory insufficiency during operation, 2 cases of arrhythmia immediate postoperatively, 2 cases of bleeding, others in Group I, and 6 cases of sacrifice, 4 cases of sepsis, 3 cases of bleeding, others in Group II.

Results of bronchoscopic findings were obstruction above 50% in 12 cases of 16 perform-

* 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital

** 서울대학교 의과대학 병리학교실

** Department of Pathology, Seoul National University Hospital

ance cases within 5th day.

Early chest radiologic haziness were showed, and total lung perfusion defect was frequently showed in both group within 7th day. Main autopsy findings were left atrial and pulmonary arterial thrombi and bronchial obstruction

The major histologic findings of Group I were pleural exudate, hemorrhagic infarct, pulmonary congestion, and interesting histologic findings of Group II were 3 cases of perivascular or peribronchial lymphocyte infiltration, 3 cases of hemorrhage infarct, 2 cases of interstitial pneumonitis. The structural change of bronchioles, suggesting bronchiolitis obliterans was not observed due to improper preparation of proximal pulmonary tissue and short term survival times.

서 론

1950년 Metras¹⁾와 1954년 Hardin과 Kittle등²⁾이 개를 이용한 폐이식술의 실험적 접근을 시도한 이후 1963년 Hardy등³⁾이 최초로 사람에게 폐이식술을 실시하여 18일간의 생존을 보고한 이래 1971년 Derom⁴⁾ 등은 역시 사람에게서 우측 폐이식술후 10개월간의 장기 생존을 보고하였으며 1978년 이후 cyclosporin A의 발견 및 면역억제제로서의 이용이 보편화 되면서 장기이식에 있어서 큰 발전이 있어왔다. 1982년 Reitz와 Shumway는 사람에게 심-폐 동시 이식술을 하여 성공례를 보고하고⁵⁾ 1983년 Cooper 역시 사람에게서 우측 폐이식을 시행하여 장기 생존의 성공례를 보고하는 등 괄목할만한 성과를 보이고 있으며⁶⁾ 1988년 Cooper등⁷⁾이 양측 폐이식수술의 성공례를 보고하고 있어, 아직 뇌사설에 입각한 사망 정의가 인정되지 않고 있는 국내 현실이지만 신장이식, 간이식술이 국내에서 시행되고 있는 임상추세 및 타장기이식의 동물실험적 대단위 연구가 진행되는 흐름으로 보아 임상적으로도 폐이식의 필요성이 인정되어 폐이식술에 대한 임상적용이 곧 실현될 것에 대비하여 서울대학교 의과대학 흉부외과과 교실에서는 1989년 11월부터 1991년 9월까지 48마리의 한국산 잡견을 이용하여 지속적으로 실험적 단일 폐이식술을 시행하였는바, 저자들은 우선적으로 이식술후 수용폐에 대한 조직학적 고찰을 시도하였다. 조직학적 고찰에 의하면 사람 및 동물 폐이식에 있어서 가장 큰 문제점은 거부반응으로서 광학현미경 소견에서 7일 이내 혈관주위 단핵세포들이 수구양 집합으로 나타나는 것으로 특징짓게 되는바 이들은 세포독성 T 림프구, 림프아세포, 형질세포로 생각된다⁵⁾. 이에 본 저자들은 동물에서 동종간의 폐이식술을

통해서 실험기법 및 외과 수기상의 문제점을 발견하여 보완하고 안정된 폐장기 저장법 및 폐이식술을 개발하고 나아가 인체에서의 폐이식술후 예상되는 문제점을 해결하고자 우선, 실험 경과보고 및 조직학적 고찰을 보고하는 바이다.

대상 및 연구방법

대 상

종 48마리의 한국산 잡견을 24마리는 공여견으로 24마리는 수용견으로 사용 하였으며 가능하면 노령 측정의 용이성과 성별에 대한 차이성을 배제하기 위하여 모두 수컷을 사용하였다.

수용견의 평균 체중은 13.8 ± 2.4 kg 였고 공여견의 평균 체중은 14.0 ± 2.0 kg이었다.

술전관리

실험견은 최소한 7-10일 전에 구충제를 먹이고 목욕을 시킨 후 살충제를 살포하여 청결을 유지하면서 고단백 식이를 통해 실험실에 적응시키면서 전신상태 및 영양상태를 좋게 만들었다. 수술 2일전에 Dulcolax를 복용시키고, 일반혈액검사(CBC), 간기능검사(LFT), 신장기능검사(UA), 전해질검사, 혈액가스분석검사를 위한 채혈을 하고 흉부 방사선 촬영을 하였다. 이때 ketamine을 이용하였으며 제1세대 Cephalosporine(100mg/kg)을 하루 2번 근육주사하였으며 수술 1일 전에는 수용견은 복부와 흉부, 서혜부를, 공여견은 흉부만 털을 깎고 목욕을 시켰으며 수술 12시간 전에는 물 이외에 사료는 금식시켰으며 면역억제제로서는 수술 전 12시간전에 Cyclosporin-A(10mg/kg)를 경구 복용시키는 등 수술후 관리 투약

계획표를 따랐다.

수술방법

1. 공여견

전신 마취전 전처치를 위하여 ketamine(15mg/kg) 과 atropine(0.05mg/kg)을 근주한 후 정맥 주사로 마련하고 심전도를 관찰하면서 pentothal(20mg/kg) 정주후 기관내 삽관을 실시하였으며, Halothane(0.5-1.0%)과 N₂O : O₂(1 : 1)로 마취 유지시켰다. 정중 흉골 절개술을 시행한 후 heparin(300u/kg)을 정주하였으며, 상대 정맥과 하대 정맥을 결찰한 후 주폐동맥을 통하여 견 1부터 견 7까지는 냉각 생리 식염수를, 견 8부터 견 24까지는 Euro-Colins 액을 4℃로 하여 kg당 15cc를 30cmH₂O 정도의 압력하에서 주입하여 폐관류를 하였고, 양 대정맥, 상행대동맥, 기관의 중앙 부위를 절단 후 섭씨 4도 냉각 식염수에 액침시키고 이식 준비를 하였다. 폐동맥과 폐정맥은 근위부에서 가능한 크게 잘라내었고 좌측 기관지는 좌상엽이 나가는 부위의 기부측 2연골환에서 절단하였다.

2. 수용견

공여견과 마찬가지로 방법으로 전신 마취한 후 개복술을 먼저 시행하여 기관지 문합 부위를 감싸기 위한 대망을 준비하여 흉골하로 좌측 흉곽안에 밀어 넣고 개복 부위는 봉합하였고 좌측 5번째 늑간을 통한 개흉술을 시행하였다. 좌측 폐동맥, 폐정맥의 분지들을 원위부에서 결찰 절단하고, 이어서 좌측 기관지를 원위부에서 절단 하였으며, 좌측 기관지 개구부는 Fogarty catheter의 balloon을 이용하여 공기의 유출을 방지하였다. 적출되어 냉각 식염수에 담겨있는 공여견의 좌측 폐를 꺼내어 5-0 prolene을 사용하여 좌심방을 먼저 연속 문합 후, 폐동맥은 6-0 prolene으로 연속 문합하였다. 폐동맥의 문합을 끝내기 직전에 좌심방 감자를 풀러 공기를 빼내고 문합을 완성 후 폐동맥 감자를 풀렀다. 기관지 문합은 4-0 vicryl로 단속 문합하고 준비된 장간막으로 문합 부위를 감싼 후 흉관을 삽입하고 개흉 부위를 봉합하였다.

수술후 관리

집중 환자관리를 원칙으로 Bear - II 인공 호흡기로 분당 20-25회, 일회호흡용적 10-20ml/kg로 호흡시키면서 심전도, 혈압등을 관찰하였고, 동맥혈 가스 및

전해질 검사를 하였으며 마취에서 깨어난 후에는 서서히 인공 호흡기의 호흡수를 줄인 후 발관하였다. 술후 항생제는 cefradine 100mg/kg/d, GM 5mg/kg/d를 분할 투여하였으며 bisolvon, cimetidine을 정맥 주입하였고, 혈전 예방을 위한 heparin 100unit/kg을 6시간마다 정맥 혹은 피하로 주입하였다. 면역억제제는 cyclosporin을 수술 12시간전에 10mg/kg을 복용시키고, 2일째까지는 3-4mg/kg/d를 정맥 주사하였고, 경구 투여가 가능한 3일째부터는 10mg/kg을 하루 2번 경구 투여하였으며, Azathioprine을 1mg/kg/d씩 경구 투여 하였다. 그리고 술후 3주부터 prednisone 0.5mg/kg/d를 주사하는 계획표를 따랐다. 수술 후 이식된 폐의 평가를 위해서 흉부 방사선 촬영 및 폐관류해주사, 기관지내시경을 시행하였고, 그 결과 이식된 폐의 기능 불능으로 판명되면 개를 희생시켜 이식된 폐와 심장을 육안 및 병리 관찰하였다.

5) 관찰방법

이식수술후 생존일이 6일이내인 그룹을 제1군, 생존일이 6일이상인 그룹을 제2군으로 하여 생존일, 흉부 방사선 음영소실, 기관지내시경, 폐관류해주사, 사망원인, 부검소견, 병리소견을 비교검토하였다.

결 과

수술전 검사 결과

수술전 일반 혈액 검사 소견으로 혈액색소, 적혈구 분획, 백혈구 수, 혈소판 수는 각각 13.8±1.7mg/dl, 39.5 ±3.8%, 13,000±4,700/mm, 4.29×10⁵±3.49×10⁴/mm³이었고, 혈청 전해질량은 Na, K, Cl가 각각 149±3.7mmol/l, 4.57±0.62mmol/l, 112±4.0mmol/l 이었으며, 동맥혈의 가스 분석 소견은 PH, PCO₂, PO₂, HCO₃가 각각 7.42±0.045, 36.4±8.21mmHg, 117±49.8mmHg, 20.8±5.2mmol/l 이었고, 일반 화학검사 소견은 Calcium 10.46±0.67mg/dl, phosphorus 5.87±1.34mg/dl, Glucose 90.8±11.2mg/dl, BUN 9.6±5.75mg/dl, Creatinine 0.95±0.40mg/dl, Uric acid 0.44±0.30mg/dl, Cholesterol 204±123.2mg/dl, Protein 6.03±0.56g/dl, Albumin 2.96±0.57g/dl, Bilirubin 0.32±0.27mg/dl, SAP 108.7±54.6u/l, SGOT 37.9±8.4u/l, SGPT

37.5±6.7u / l 이었다.

수용견의 수술전 혈액학적 검사조건

마취 후 수용견의 수축기 혈압은 140.0±17.4mm-Hg, 심 박동수는 분당 148.3±19.2회 이었다.

수술시간

6일이내 사망한 제1군에 있어서 수술하는데 걸린 시간은 210분에서 355분으로 평균 270.7±39.3분, 허혈 시간은 90분에서 131분으로 평균 115.3±24.1분, 무호흡 시간은 90분에서 140분으로 117.7±17.5분 이었고, 6일이상 생존한 제2군에 있어서 수술하는데 걸린 시간은 250분에서 320분으로 평균 303.6±52.5분, 허혈 시간은 87분에서 142분으로 106.8±16.3분, 무호흡 시간은 60분에서 127분으로 101.3±19.7분으로 두군에 있어서 차이는 없었다.

여기서 수술시간은 마취시작에서 개흉부위 피부부합까지의 시간을, 허혈시간은 공여견 심장 및 폐동맥 절단부터 수용견 폐동맥 결찰까지를, 무호흡 시간은 공여견 기관절개에서 수용견 기관지문합 완료까지를 의미한다.

술후 관리 조건

수술 직후 집중 관리를 시작한 시점에서 제1군의 동맥혈 가스 분석 조건은 PH7.45±0.057, PCO₂ 28.9±5.97mmHg, PO₂ 267.2±142.8mmHg(FIO₂ 1.0), HCO₃ 19.7±3.13mmol / l 혈청 전해질량은 Na 142±6.82mmol / l, K3.08±0.27mmol / l, Cl 109.2±7.54mmol / l 이었으며, 일반 혈액 검사 조건은 혈색소 12.76±2.73mg / dl 적혈구 분획 39.45±5.29%, 백혈구 수 17.680±416 / mm³ 혈소판 수 2.70×10⁵±0.98×10⁵ / mm³ 이었다. 제2군의 동맥혈 가스 분석 조건은 PH 7.38±0.067, PCO₂ 36.2±11.62mmHg, PO₂ 228±65.8mmHg(FIO₂ 1.0), HCO₃ 19.7±7.46mmol / l 이었고, 혈청 전해질량은 Na 150.5±3.28mmol / l, K 3.5±0.67mmol / l, Cl 112.75±2.62mmol / l 이었으며, 일반 혈액 검사 조건은 혈색소 12.7±1.60mg / dl 적혈구 분획 37.61±5.2%, 백혈구 수 16.050±576 / mm³ 혈소판 수 4.20×10⁵±1.07×10⁴ / mm³ 으로 양군에 있어서 차이는 없었다. 소변은 시간당 1군에서는 45.8±23.2cc가 나왔고 2군에서는 39.8±18.6cc가 나왔는데, 소변 색은 전부 맑은 노란

색이었고 두 군에서 차이는 없었다.

생존일, 흉부방사선조건, 폐관류주사관류조건

제1군의 생존일은 0일에서 5일로써 평균 66.8±53.4 시간이었으며 제2군에서는 6일에서 27일로써 평균 9.5±5.6일 이었다. 흉부방사선 좌측음영소실은 제1군에서 3례(건4, 건6, 건8) 시행한결과 제4일, 제2일, 제2일에 일어났으며, 제2군에서는 제1일에서 제5일까지 나타났으며 평균 3.2±1.3일째 소실되었다. 폐관류 핵주사결과 관류소실이 제1군에서 2례(건6, 건8) 시행하였는데, 제4일, 제2일에서 나타났으며, 제2군에서는 제1일부터 제7일에서 일어나 평균 4.0±1.8일째 관류 소실되었다(표 1,2).

기관지내시경 조건

제1군에서 3례 시행하였는데(건4, 건6, 건8) 모두 술후 3일에 50%이상 기관지협착의 조건을 보이고 있으며, 제2군에서 13례 시행하였는데 제4일째 50% 이상의 기관지 협착을 보인 경우가 9례로서 부검조건과 일치하였다(표1,2).

사망원인 및 부검조건

6일이내 사망한 제1군에 있어서 건12, 건14는 수술 중 Forgaty catheter가 기관지로 너무 깊게 들어갔거나, 반대측 기흉에 의한 호흡부전으로 사망하였으며, 전해질 장애로 생각되는 부정맥으로 건9, 건16이 수술 당일에 사망하였으며, 건1은 술후 11시간만에 기관출혈 및 부정맥으로 사망하였으며, 건 20은 45℃에 이르는 마취성 악성고열로 술후 4시간만에 사망하였다. 5일 생존한 건4, 건6, 건8은 기관지내시경 결과 50% 이상의 협착을 보이고 흉부 방사선조건에서 좌측 음영소실 및 폐관류핵주사에서 제4일째 모두 관류소실이 확인되어 안락사시켰다(표 1). 부검결과 제1군에 속하는 건1은 허혈성 폐변색, 건4는 기관지문합 파열, 건6은 폐울혈, 그리고 건8, 건16, 건20에서 심장 및 폐동맥에 많은 혈전을 보이고 있었다(표 1).

제2군에서는 건2, 건13, 건17이 패혈증으로, 건5, 건11, 건23이 출혈로, 건3이 혈전증으로 사망하였으며 나머지는 안락사 시켰다(표 2). 이들중 건2는 흉부 상처감염으로 시작된 농흉이 원인이었고, 건19는 공여견의 폐렴이 원인되어 패혈증으로 사망하였다. 건11은 설사 및 영양실조와 위장관출혈로 진행되었으며 건5,

Table 1. 생존일, 특수검사결과, 사망원인, 부검·병리소견 결과

생존일	X-ray 음영소실	기관지 내시경	폐 관류 핵주사	사망원인	부검소견	병리소견
제1군						
1건 11시간	미촬영	미시행	미시행	기관출혈 부정맥 혈전증	폐변색	Pleural exudate no abnormal lung
4건 5일	#4	#4 : 80%협착	#4 mild perfusion		분합과열	-
6건 5일	#2	#12 : 50%협착	#2 Total defect	안락사	폐울혈	Hemorrhagic infarct
8건 5일	#2	#3 : 90%협착 #4 : 50%협착	#4 Total defect	안락사	Ht, LA thrombi 폐염증 기관지 협착	Pul, congestion Pleural granulation tissue
9건 6시간	시행불가	시행불가	시행불가	부정맥	LPA torsion	-
12건 수술중사망	"	"	"	호흡부전	-	-
14건 "	"	"	"	호흡부전	-	-
16건 1일	"	"	"	부정맥	Ht, LA thrombi	Pul, edema, congestion
18건 수술중사망	"	"	"	고동맥출혈	-	-
20건 4시간	"	"	"	마취성악성고열	폐동맥혈전	Non specific findings.

건23은 각혈이 심하게 나타나다가 사망하였으며, 이들 부검결과 심장 및 폐동맥혈전을 11례에서 보이고 있으며, 기관지협착이 3례, 기관지 분합괴사 혹은 과열이 2례 있었으며, 염증소견을 보인것이 2례 있었다(표 2).

병리소견

생존일이 짧았던 제1군에서는 건6에서 출혈성경색이, 건8에서는 이물질반응 및 늑막 육아조직이, 건16에서 폐울혈이 보이는것 이외에는 별다른 소견이 없었다(그림 1,2,3). 그러나 제2군에서는 생존기일이 11일,



Fig. 1. Hemorrhagic infarction(H & E×10)



Fig. 2. Pulmonary congestion, pleural granulation tissue(H & E×200)

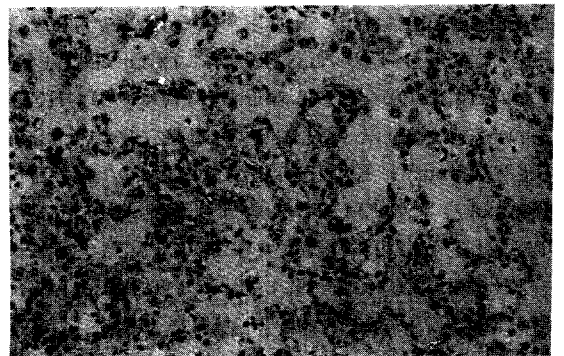


Fig. 3. Pulmonary edema and mild congestion(H & E×200)

Table 2. 생존일, 특수검사결과, 사망원인, 부검·병리소견 결과

생존일	X-ray 음영소실	기관지 내시경	폐관류 핵주사	사망원인	부검소견	병리소견
제2군						
2건 11일	#2	미시행	#7 Total defect	농흉→패혈증	Ht, LA thrombi 기관지정상 농흉	Rejection phenomenon bronchial submucosa lymphocyte cuffing
3건 14일	#2	#5 : 90%협착	#7 "	혈전증	Ht, LA thrombi 기관지협착	Rejection phenomenon (?)
5건 6일	#4	#2 : 50%협착	#2 well perfusion	각혈	LA, thrombus lung congestion	Pleural exudate, Pul, congestion
7건 12일	#3	#1 : 50%협착 #11 : 100%협착	#7 Total defect	안락사	기관지문합괴사 LA, PA thrombi	-
10건 7일	#1	#1 : 90% 협착 #5 : 95% 협착	#5 Total defect	안락사	LA, thrombus 기관지, 폐동맥협착	Pleural exudate, pulmonary congestion hemorrhagic necrosis Pleural exudate
11건 6일	#5	#5 : 우하엽기관지 Torsion	#5 Total defect	설사 위장관출혈	LA thrombus Other : OK	-
13건 6일	#4	#4 : 50%협착	#1 Total defect	패혈증	LA, PA thrombi 기관지문합괴사	-
15건 7일	#4	#4 : 59%협착	#4 Total defect	안락사	-	-
17건 10일	#1	#4 : 30%협착 괴사	#5 : 50% defect #7 : 14% 관류	패혈증	LA, PA thrombus	-
19건 27일	#5	#1 : 80%협착 #5 : 100%협착	#1 : 6% 관류 #5 : 3%관류	폐렴 패혈증	LA thrombus lung : fragile pus	pneumonia submucosa infiltration Rejection phenomenon
21건 6일	#3	#1 : 20%협착 #4 : 90%협착	#5 Total defect	안락사	LA thrombus 기관지협착	Hemorrhagic infarct
22건 6일	#4	#1 : 40%협착 #4 : 80%협착	#4 Total defect	안락사	-	No perfusion pul, edema
23건 6일	#4	#1 : 30%협착	#1 : 26%관류 #3 : 3% 관류	각혈	심장 및 폐동맥혈전 기관지혈중	interstitial pneumonitis hemorrhagic infarct
24건 9일	#3	#1 양호	#1 : 26%관류 #3 : 7.2%관류	안락사	폐동맥협착	interstitial pneumonitis Adenovirus infection

14일, 27일로써 비교적 양호했던 건2, 건3, 건19에서 급성 거부반응병리에 부합하는 기관지점막 주위 수구 양 입과구집합 혹은 혈관주위 수구양 형질세포 및 단핵세포집합의 소견을 보였으며 이중 건2, 건19는 패혈증으로 사망하였다(그림 4,5,6,7). 건23에서 간질성폐렴 및 출혈성경색을 보이고, 건24에서는 간질성폐렴이 나타나는데 Adeno virus 감염이 병리소견에서 보였다(그림 8,9). 건10, 건21, 건23에서 출혈성괴사 혹은 경색소견을 보이는데 모두 부검에서 심장및 폐동맥혈전이 관찰되었다. 참고로 개에 있어서 정상 폐조직 소견

Table 3. Histologic Findings of Left Lung Allotransplantation

	Group I (N=10)	Group II (N=14)
Pleural exudate	2	1
Pulmonary congestion	2	2
Hemorrhagic infarction	1	3
Interstitial pneumonitis	0	2
Perivascular cuffing	0	3

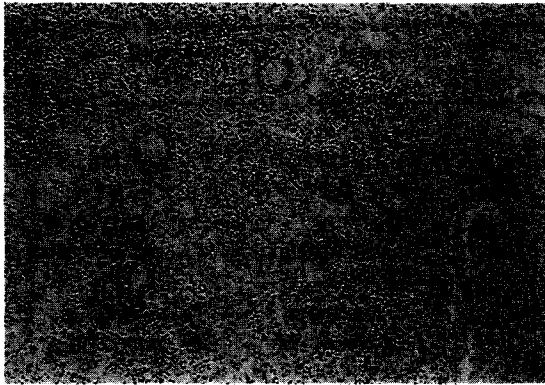


Fig. 4. This section shows perivascular mononuclear cell cuffing and filling with edematous fluid and cell debris in the alveolar lumen suggesting "rejection phenomenon" (H & E×40)

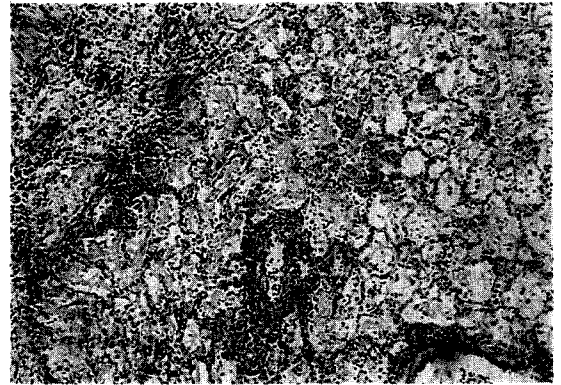


Fig. 7. Bronchial submucosa infiltration Perivascular infiltration(H E×40)

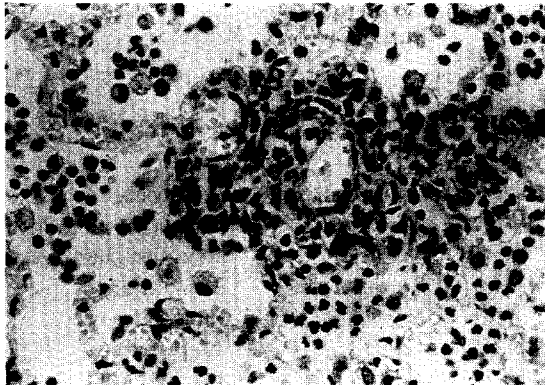


Fig. 5. High magnification of Fig. 4. It shows perivascular infiltration of lymphocytes and plasma cells(H & E×400)



Fig. 8. Interstitial pneumonitis(H & E×100)



Fig. 6. This section shows lymphoplasmacytic cell infiltration in submucosa with submucosal gland drop-out(H & E×200)



Fig. 9. Interstitial pneumonitis and large cells with smudged large nuclei, suggesting infection, most-likely adenovirus(H & E×400)

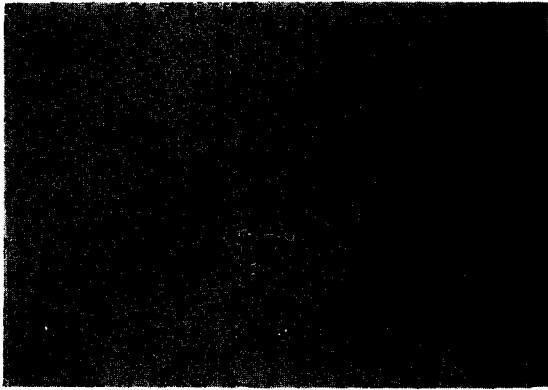


Fig. 10. Normal pulmonary parenchyme in control dog(H & E×40)

을 관찰하였다(그림 10).

고 찰

폐는 매우 약한조직이며 대기에 노출되어 있고 사소한 상처에도 크게 영향받는 무수히 많은 모세혈관으로 이루어진 장기이므로 감염되기 쉽고 면역억제제를 사용할 경우 더욱 불리하다. 또한 폐로 가는 동맥혈관, 기관지로 가는 무수한 혈관에 따른 이식수술시의 필연적 손상으로 인하여 그 허혈을 이겨내지 못하는 것이 제일 큰 난제이기도 하다. 그럼에도 불구하고 지난 20년동안 임상분야에서 신장이식, 간이식, 심장이식이 괄목할만큼 발전한 경험에 힘입어 조심스럽게 폐이식술이 진행되고 있으며 1991년 전반기까지 500여례의 임상보고가 있다^{5,27,29,30}.

1950년에 프랑스의 Metras¹⁾, 1954년 미국의 Kittle³⁾이 개를 이용하여 폐이식의 기술적 토대를 제시한 이래 실험적 모델에서 폐이식후 폐동맥저항 증가, 조기 기능장애의 기전이 밝혀졌는 바 림파계, 신경계, 기관지동맥의 손상에 의한 허혈성 장애 및 재관류장애가 그것이다. 1963년 Hardy등³⁾이 최초로 사람에게 폐이식술을 시행하여 18일의 생존례를 보고하였으며 그후 20년간 40명의 환자에게서 폐이식술을 시행하였으나 1971년 Derom등⁴⁾이 10개월 장기 생존례를 보고한것 이외에는 성공적 결과는 거의 없었다. 1987년 Toronto의 Cooper등^{6,7)}이 사람에게서 우측 폐이식술을 시행하여 3주간의 생존을 보고하고 간헐적 폐이식술을 시행하였으나 대부분 만족스러운 성적은 얻지 못하였는 바, 그 대부분의 사망 원인은 기관지 문합 부위

의 파열과 조기 호흡 부전인데 Dubois등⁸⁾에 의해서 대망(greater omentum)을 이용하여 기관지 문합 부위를 감쌌으로써(bronchial omentopexy) 문합 부위의 파열 문제는 많은 해결을 보았고 그 이후 더욱 많은 연구 결과가 나오고 있다.

개의 혈역학적 소견 및 혈액 소견이 인간과 유사하다는 사실은 이미 김⁹⁾, 서¹⁰⁾, 전^{11,12)} 등에 의하여 여러 논문으로 보고된 바 있고 본 논문에서의 개의 혈역학적 수치 및 혈액 소견도 다른 문헌과 비슷함을 보였다.

허혈 폐의 보존은 폐 이식술의 성공 여부에 중요한 부분이지만 아직 과제가 많은 부분이다. 대부분의 허혈 폐의 보존은 해파린 투여 후에 4°C Euro-Collins 액에 액침하는 방법이 가장 보편화된 방법이나 최근에 Hakin 등에 의하면 찬 전해질 용액을 flushing 해주는 방법으로 좋은 결과를 보고하고 있고, Fujimura등¹³⁾은 Ca⁺⁺ antagonist 혹은 vasodilator의 폐동맥 주입으로 좋은 성적을 보고하고 있다. Hachida등에¹⁴⁾ 의하면 폐의 허혈과 재관류의 영향으로 이식된 폐에 미치는 결과로서 PaO₂의 감소, 폐동맥 저항의 증가, 폐 유순도(lung compliance)의 감소등을 들 수 있는데 본 연구에서는 수술후에 폐 유순도나 폐동맥 저항은 측정하지 않았으나 앞으로 치밀한 준비하에 폐동맥압력, 저항의 관찰이 필요하리라고 사료되며 허혈 폐의 보존이나 허혈 폐의 재관류에 관한 보다 많은 연구와 개선점이 필요하리라 생각된다³¹⁾.

면역 억제제의 사용에 있어서는 cyclosporine의 등장 이후 거부반응의 문제가 많이 해결되었는데 다른 장기에서는 일반적으로 cyclosporine, azathioprine, prednisone의 사용을 하고 있지만 폐이식술에 있어서는 prednisone이 폐 기관지 문합 부위의 치유와 점막 치유의 장애 요소가 된다는 사실이 Lima¹⁵⁾, Morgan¹⁶⁾등에 의해 밝혀진 이후로, prednisone은 수술후 3주부터 사용하는 것을 원칙으로 하고 있으며 본 실험에서는 건 19에서만 27일 생존하여 해당된 례는 1례 뿐이었다.

기관지 문합 부위의 파열은 본 실험에서 제1군, 제2군에서 모두 3마리의 수용견에서 관찰할 수 있었는데 Cooper등⁵⁾은 그 원인을 3가지로 보았다. 문합 부위의 치유를 저해하는 거부 반응과 기관지 동맥이 이식된 폐에 혈류 공급을 못함으로써 발생하는 문합부위의 허혈, 그리고 prednisone과 azathioprine같은 면역억제

제가 기관지 문합 부위 파열의 원인이라 하였고, 특히 prednisone이 문합 부위 치유를 저해하는 주요 원인이라 하였다. 본 연구에서 기관지 문합부위의 파열이 관찰된 3마리는 거부 반응의 증거도 없었고 prednisone도 사용을 안하였다. 아마도 기관지 문합 부위의 허혈이 문제가 되었던 것 같다.

기관지 문합 부위의 협착은 제1군에서 1례, 제2군에서 4례 관찰 되었는데, 그 원인으로는 역시 허혈에 의한 문합 부위 원위부의 협착과 육아조직(granulation tissue)의 형성이 원인이 되었다. 이와 같이 기관지 문합 부위의 파열 및 협착의 원인이 된 허혈이 본 연구에서는 큰 장애 요인이었다. Dubois⁸⁾가 대망을 이용하여 기관지 문합 부위를 감싸는 수술방법을 이용하여 기관지 문합 부위의 혈류 공급을 증진 시키고 문합 부위의 치유에 도움을 준다고 주장한 이후로 많은 폐 이식술에 이 방법을 사용하고 있다. Morgan^{17,18)} 등은 개를 이용한 폐의 자가이식 실험에서 기관지 혈관들과 대망의 혈관들이 측지 혈류(collateral circulation) 형성을 완성하는 데까지 4일이 걸린다고 하였고, 기관지 문합 부위의 혈관 성장에 의해서 기관지 혈류가 정상으로 회복하는데 2,3 주가 필요하다고 하였다. 본 연구에서도 대망을 이용하여 기관지 문합 부위를 감싸면서 기관지 혈류의 증진을 도모하고자 하였으나 기관지 내시경의 결과에서 알 수 있듯이 조기 사망한 7마리의 개를 제외하고 16례 시행중 12례에서 5일 이내에 기관지 문합 부위가 50% 이상 좁아져 있거나 괴사의 소견을 보여주고 있었다. 사망후 관찰된 부검 소견에서도 조기 사망한 개들을 제외하고는 3례에서 문합 부위의 파열 및 협착이 관찰 되었는데 대망은 문합 부위에 잘 붙어 있었다. 이러한 기관지 내시경 결과와 부검 소견으로, 측지 혈류 형성을 완성하기 이전인 4,5일 이전이 기관지 문합부위의 협착 및 파열에 큰 영향을 준다는 사실을 알 수 있었으며, 기관지 문합 부위의 허혈에 대한 보다 더 많은 연구와 해결책이 필요함을 알 수 있었다.

본 연구에서 관찰된 이식폐의 부검 소견에서 공통적으로 이식된 폐의 울혈 및 경변 소견이 있었는데 이는 좌심방 문합 부위의 혈전에 의한 혈류장애 및 기관지 문합 부위의 협착에 의한 무기폐등이 원인이 되었으리라 추측한다. 좌심방 및 폐동맥 문합 부위의 혈전은 제1군에서 30%, 제2군에서 79% 관찰되었는데 외국 문헌들에 있어서는 혈전의 빈도가 적은지 혈전에

관한 언급은 대부분 없으나 Todd는 광범위한 혈관 문합의 위험도를 강조하면서 경구 복용이 불가능할 때는 heparin과 dipyridamole의 투여를 하고 경구 복용이 가능할 때는 coumadin을 투여한다고 하였다. 본 연구에서도 heparin 사용을 하였으나 혈전형성이 많은 것으로 보아서는 문합시간 단축, 문합방법의 변경, 술후 항혈액응고 실시등을 고려해야 할 것으로 사료된다.

이식된 폐는 다른 장기에 비해 특이한 병리소견을 보이는 데 우선 신장이식에서 흔히 나타나는 초급성 거부반응이 폐이식에서는 나타나지 않는다는 것이다⁵⁾. 폐이식 후 거부반응은 2가지 형태로 나타나는데 전형적인 급성형태이고, 다른 하나는 만성 형태이다. Fujimura등이 밝힌바에 의하면 급성 거부반응은 면역억제제를 사용 안했을 때에 개실험에서는 7일 이내에 나타나며, Cyclosporin A를 사용한 경우에는 그보다 훨씬 늦게 나타나는 것으로 보고되고 있다¹⁹⁾.

본 실험에서 급성 거부반응 병리에 부합하는 3례의 경우 모두 7일 이상 생존례였다.

본 연구에서는 그림 4,5,6,7과 같은 소견을 Veith 등은 Cyclosporin A로 사용한 동물실험에서 Cyclosporin A를 사용 안한 동물보다 더 세포화된 양상을 보인다고 했는데 이는 혈관주위에 소뿔부리 같은 것이 형성되는 수구양 백혈구 집합 형태의 혈관염이 Cyclosporin A를 사용했을때 더 확실히 나타난다는 것을 의미한다. 다만 혈관을 침습하는 정도의 차이가 초기와 만기 사이에서 다르게 나타날 뿐이라는 것이다⁵⁾. 혈관주위의 부종도 이식술후 1주일 내에 나타나는데 거부반응이 시작되면 혈관주위 단핵세포 침윤이 광범위하게 나타나는 것이 아니라 산재되어 나타났다. Fujimura등은^{19,20)} 간혹 단핵세포의 침윤이 부분적이고 혈관주위에만 국한되어 있으면 Steroid의 대량요법이 의해 호전될 수 있다고 했는데 본 연구에서는 이식 술후 3주째 부터 쓰게되는 Steroid를 사용할 만큼 3주이상 생존한 예가 건 19-1례였는 바 단핵세포침윤이 혈관주위에만 나타났다. 또한 흉부방사선 촬영이나 임상증세로써 거부반응을 조기에 예측할 수 있는 방법을 찾았으나 Cooper등도^{5,21)} 실패하였고, 피부이식 혹은 심장이식을 병행하여 예측을 시도했으나 Shirakusa 등도^{21,22)} 신뢰할만한 성적을 보고하지 않고 있어 본 연구에서는 시행하지 않았다. Goldberg, Baumgartner등은 거부반응이 만기로 진행된 경우에서 단핵세포의 수구양집합이 혈관주위와 기관지 주위에서

혈전 강화되어 나타난다고 하였는데^{5,16,19,21}, 본 연구에서는 초기에 수술수기 연습에 너무 초점을 맞추고, 폐원위부 변화에서 비특이성 염증소견만 관찰되고 기관지 및 폐근위부 표본검출에 소홀하여 충분한 병리연구에 미흡한 것으로 인정되므로 앞으로는 기관지 및 폐근위부 조직검사를 강조 시도해야 할 것으로 사료된다.

Griffith등에 의하면 동물실험에서나 사람에서 혈관주위 염증반응은 폐이식술후 공통적으로 나타나는 거부반응의 양상이다. 이는 주로 림프아세포의 침윤으로 병리소견상 해석되는데 수용폐의 혈류저하도 그 원인의 하나로 간주되고 있다²³. 본 실험에서는 건2, 건3, 건19의 3례에서 나타났다. 그러나 거부반응 뿐만 아니라 폐조직의 염증에서도 나타나는 양상으로 반드시 거부반응의 진단기준은 아니나 폐이식술후 거부반응의 치료제 선택에 있어서 의미있게 사용되고 있다.

폐색성 세기관지염은 기관지 및 세기관지에서 단핵염증세포로 둘러싸이고 기도조직의 상피세포가 궤양으로 나타나며 육아 조직으로 대체되어 기도의 내경이 막혀버리는 결과를 보이는 현상으로서 McGregor등은 사람에게 폐이식술후 1/3에서 나타나며 기침, 호흡곤란, 흉부방사선 촬영상 폐간질침윤의 임상증세 및 증후를 보이면서 폐기능 검사상 환기결손을 보이는데 Steroid 요법에 반응이 있다고 하였다^{5,20}. 본 연구에서는 흉부방사선 시행 17례에서 모두 7일 이내에 이식폐의 폐염증이 소실되었는 바 30일 이상 생존례가 없으므로 이들을 폐색성 세기관지염으로 해석하기도 어렵거니와 폐주사 결과, 폐혈류차단 및 기관지 내시경결과를 함께 해석하면 수술중 손상이 주원인으로 사료되거나 장기생존례를 위한 경험축적 및 기관지 내시경을 통한 근위부 폐조직 검사 및 기관상피 검증등을 추가하여 확인할 필요가 있다고 사료된다.

폐색성 세기관지염의 기전은 불분명하나 다음의 네 가지 가설이 있다^{5,20,24}. 첫째로 Cyclosporin A가 갖는 섬유증식 작용이 신장이식에서 많이 보고되고 있고, 둘째로 이식술후 Adeno 바이러스등에 의한 재발성 폐감염의 결과, 셋째로 기관조직의 허혈, 신경차단, 임파계손실등이 폐이식술중에 외과적 손상으로 나타나는 결과, 넷째로 이식편대숙주병(Graft-versus-host disease) 현상으로서 Urbarski 등이 주장하고 있다.

본 연구에서는 이식술후 기관지 내시경을 조기 사망례를 제외한 16례에서 시행하였는데 3례에서 이상소

견이 없었을 뿐 12례에서는 기관지 문합부위가 50%이상 기의 전내경이 막힌 것으로 관찰되었는데 이는 수술중 외과적 손상 및 문합부위 허혈, 폐보호용 관류액 통과시 손상등이 크게 작용한것으로 생각되는데 근위부 폐조직내 세기관지 관찰 및 기관지 관찰의 비교검증이 더 필요할 것으로 사료된다.

폐이식술후 나타나는 병리소견으로서 근위부 기도질환중 기관지염이나 기관지확장증이 있는데 이는 역시 기관지 내시경검사, 흉부 C-T 검사 등으로 확인되나⁵ 본 연구에서는 앞에서 언급하였듯이 16례 기관지내시경 시행결과 3례에서 이상이 없음을 보이고 12례에서 술후 3-4일에 이미 문합부위 폐쇄가 확인되는 등 더이상의 검사시행 필요성이 없는 것으로 해석하여 기관지염, 기관지확장증등의 근위부 기도질환 관찰례가 없었다.

거부반응 진단방법으로 사용되는 면역학적 검증방법으로서 신장이식 거부반응 진단법으로 69% 감수성과 100% 특이성을 보이는 상피세포내 Leu-7 임파구 양성검사가 있는데²⁵ 이는 Immunoperoxidase 기법으로 시행되며 Baumgartner등이^{5,28} 1987년 폐이식후 기관지 내시경을 통한 폐생검을 이용하여 근위부 기관조직의 상피세포 임파구에 응용할것을 주장한 이래 새로운 진단법으로 대두되고 있다.

Prop등에^{5,26} 의하면 폐는 또한 특이한 림프양 조직 즉 기관지관련 림프양조직(BALT: Bronchus Associated Lymphoid Tissue)을 갖는 장기로서 이는 지엽적 폐면역성 발현에 중요한 역할을 하며 이것이 폐이식 거부반응의 과녁이 된다. 이는 Prop등이 1985년 쥐를 이용한 동물실험에서 방사성동위원소 Sodium chromate 51을 수용체에 주사한 임파구가 공여기관지 BALT에 가서 면역아세포로 전환되어 면역반응을 일으킨다고 증명하였다. 이것은 병리소견상 BALT의 고갈로 나타나는데 역시 Immuno-peroxidase 기법으로 밝혀진바에 의하면 IgA 와 IgG를 갖는 형질세포의 고갈로 밝혀졌다²⁶. 이러한 고난도 실험을 본 연구에서는 시행못하였으나 앞으로 임상적용을 위하여 급, 만성 거부반응의 병리이해를 위하여 확인검증의 대단위 연구가 필요할리라 사료된다.

본 연구에서 폐이식술후 비교적 폐동맥혈류가 확인된 3례 이외에는 핵의학 폐주사결과 전례에서 전혀 폐동맥혈류가 없는 것으로 판명되었는데 모두 일주일 이내 확인되었으므로 만성 거부반응에서 나타나는 혈관

동맥경화 가속현상으로 해석하기가 곤란하며 폐동맥 및 폐정맥 내막섬유화 및 늑막 섬유화, 폐간질조직 섬유화 등의 만성기부반응 병리현상은 장기생존례를 기 대한 경험축적 후이나 관찰할 수 있으므로 앞으로도 지속적으로 외과적 수기 향상 및 실험분석의 정확성을 위하여 많은 수기상 연습은 물론 흉부외과학, 폐병리학, 면역학적 합동연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

본 서울대학교 흉부외과학 교실에서는 1989년 11월부터 1991년 9월까지 48마리의 한국산 잡견을 이용하여 24회의 실험적 단일 폐이식술을 시행한바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 생존일은 0일에서 27일로서 6일이내 사망한 제1군에서는 평균 66.8 ± 53.4 시간이고 6일이상 생존한 제2군에서는 평균 9.5 ± 5.6 일 이었다.

2) 수술후 좌측 흉부방사선 음영소실은 제1군에서는 2일에서 4일째에 나타났으며, 제2군은 첫번째에서 5일째에 나타났으며 평균 3.2 ± 1.3 일째에 소실되었다. 이어서 폐관류 핵주사결과 관류소실이 일어났는데 제1군에서는 2일째, 4일째 나타났고 제2군에서는 1일째에서 7일째 나타났으며 평균 4.0 ± 1.8 일째 관류소실되었다.

3) 사망원인은 제1군에서 안락사 2, 호흡부전 2, 부정맥 2, 출혈 2, 기타 2이었으며, 제2군에서는 안락사 6, 패혈증 2, 출혈 3, 기타 1였으나 기관지 내시경 소견에서 50% 이상 협착이 있고 흉부방사선상 좌측음영소실과 폐관류 핵주사결과 관류소실이 있으면 안락사시켰는데 의미있는 병리소견 관찰을 위하여 앞으로는 최소한 7일이상 생존 유지시켜야 하겠다.

4) 부검결과 양군에서 심장내 좌심방혈전 및 폐동맥혈전이 24건중 14례에서 관찰되었고, 기관지분합괴사 혹은 파열이 3례, 기관지협착이 5례, 폐출혈 3례, 농흉 4례였다.

5) 병리소견에서 늑막삼출3례, 폐출혈4례, 출혈성경색4례, 간질성폐렴2례 었으며 7일이상 생존한 3례에서 혈관주위 혹은 기관지주위에 수구양 임파구침윤이 확인되었으며 급성기부반응의 병리로 해석된다.

본 실험결과를 해석하였는 바 더 많은 례에서 7일이상 생존시켜 의미있는 병리관찰로서 급성기부반응의 병리소견을 인지시키며 만성기부반응 여부를 이해하

기 위하여 30일이상 생존유지를 목표로 지속적인 폐이식술의 실험시행이 필요하며 면역학적, 병리학적, 생리학적 연구가 병행되어야 임상적응에 도움이 되리라 사료된다.

REFERENCE

1. Metras H : *Note preliminaire sur la graffe total du poumon chez le chien. Fr Acad sci.* 30 : 1176 - 1177, 1950
2. Hardin CA, Kittle CF : *Experiences with transplantation of the lung. Science.* 119 : 97, 1987
3. Hardy JD, Webb WR, Delton ML, et al : *Lung homo-transplantation in man. JAMA.* 186 : 1056 - 1074, 1987
4. Derom F, et al : *Ten-month survival after lung homotransplantation in man. 61 : 835 - 846, 1971*
5. Baumgartner WA, Reitz BA, Achuff SC : *Heart and Heart-lung Transplantation. W.B. Saunders Company, Philadelphia.* 347 - 389, 1990
6. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al : *Technique of successful lung transplantation in humans. J Thorac Cardiovasc Surg.* 93 : 173 - 181, 1987
7. Cooper JD : *Lung transplantation. Ann Thorac Surg.* 47 : 28 - 44, 1989
8. Dubois P, Choiniere L, Cooper JD : *Bronchial omentopexy in canine lung allotransplantation. Ann Thorac Surg.* 38 : 211 - 214, 1984
9. 김종환, 이진범, 서경필 외 1인 : 한국산 잡견에서의 정상 생리학적 기준치. 대한흉부외과학회지 2 : 115 - 121, 1969
10. 서경필, 노준량, 채 현 외 5인 : 동물에서의 심장 동종 이식에 관한 실험. 대한흉부외과학회지. 22 : 1 - 9, 1989
11. 전태국, 김성호, 김기봉 외 9인 : 한국산 잡견에서의 심장이식술(I). 대한흉부외과학회지. 22 : 936 - 943, 1989
12. 이정렬, 김기봉, 성숙환 외 9인 : 한국산 잡견에서의 심장이식술(III). 대한흉부외과학회지. 23 : 844 - 853, 1990
13. Fujimura S, Kondo T, Handa M, et al : *Histologic assessment of bronchial anastomotic healing in canine lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg.* 94 : 323 - 330, 1987
14. Hachida M, Morton DL : *Lung function after*

- prolonged lung preservation. J Thorac Cardiovasc Surg. 97:911-119, 1989*
15. Lima O, Cooper JD, Peters WJ, et al : *Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung autotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 82:211-215, 1981*
 16. Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al : *A comparison between cyclosporine A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 85:821-826, 1983*
 17. Morgan WE, Lima O, Goldberg M, et al : *Successful revascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs. J Thorac Cardiovasc Surg. 84:204-210, 1982*
 18. Morgan E, Lima O, Goldberg M, et al : *Improved bronchial healing in canine left lung reimplantation using omental pedicle wrap. J Thorac Cardiovasc Surg. 134-139, 1983*
 19. Fujimura S, Rosen V, Adomian GE, et al : *Cellular characteristics of the rejection response to canine lung allotransplants. J Thorac Cardiovasc Surg. 65:438-448, 1973*
 20. Allen MD, Burke CM, McGregor C GA, et al : *Steroid-responsive bronchiolitis after human heart-lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 92:449-451, 1986*
 21. Shirakusa T, Cooper JD, Patterson AG, et al : *Histologic and hemodynamic investigation on canine lung allografts. The Japanese Journal of Surgery. 18:291-299, 1988*
 22. Shirakusa T : *Ultrastructural study on acute rejection of canine allograft using Cyclosporin A. Thorac. Cardiovasc. Surgeon. 35:361-365, 1987*
 23. Griffith BP, Hardesty RL, Trento A, et al : *Heart-lung transplantation: Lessons learned and future hopes. Ann Thorac Surg. 43:6-16, 1987*
 24. Shields TW : *General thoracic surgery, 3rd ed. vol 2, Lea & Febiger, Philadelphia. 862-874, 1989*
 25. Hruban RH, Beschorner WE, Baumgartner WA, et al : *Diagnosis of lung allograft rejection by bronchial intraepithelial Leu-7 positive lymphocytes. J Thorac Cardiovasc Surg. 96:939-946, 1987*
 26. Prop J, Wildevuur CRH, Nieuwenhuis P : *Lung allograft rejection in the rat, corresponding morphological rejection phases in various rat strain combinations. Transplantation. 40:132-136, 1985*
 27. Tazelaar HD : *Perivascular inflammation in pulmonary infection: Implication for the diagnosis of lung rejection. J Heart Lung Transplant. 10:437-441, 1991*
 28. Scott JP, Fradet G, Smyth RL, et al : *Prospective study of transbronchial biopsies in the management of heart-lung and single lung transplant patients. H Heart Lung Transplant. 10:626-637, 1991*
 29. Maurer JR, Tullis DG, Scavuzzo M, et al : *Cytomegalovirus infection in isolated lung transplantations. J Heart Lung Transplant. 10:647-9, 1991*
 30. Duncan AJ, Dummer JS, Paradis I. L, et al : *Cytomegalovirus infection and survival in lung transplant recipient. J Heart Lung Transplant. 10:638-46, 1991*