

일측폐이식 실험견에서 이식폐의 기능평가연구

박창권* · 박원균** · 권건영*** · 김진모**** · 전석길***** · 이광숙* · 유영선*

=Abstract=

An Assessment of Allograft Function in Canine Single Lung Transplantation

Chang Kwon Park, M.D.* , Won Kyun Park, M.D.** , Kun Young Kwon, M.D.*** ,
Jin Mo Kim, M.D.**** , Suk Kil Jeon, M.D.***** , Kwang Sook Lee, M.D.* , Young Sun Yoo, M.D.*

We experienced 7 cases of left single lung transplantation in 14 mongrel dogs and analyzed graft lung function by hemodynamics, blood gas analysis, chest X-ray, biopsy and perfusion lung scan. We performed right pulmonary artery cuff (PA cuff) for analysis of graft lung function in 3 cases. The donor lungs were flushed with modified Euro-Collins solution (n=3) or low potassium dextran glucose solution (n=4) and preserved for 4 to 5 hours (n=4) or 24 hours (n=3) at 10°C and implanted to the dogs with similar weight. Assessment of left graft lung was done by occluding the right pulmonary artery for 10 minutes using PA cuff. Assessment for graft lung function was done immediately after an operation and after 3 days, 7 days and 3 weeks postoperatively. Four dogs survived for 3 days, 7 days (2 cases) and 3 weeks respectively. Other three dogs expired within 3 hours of reperfusion. Immediate perfusion scans of left lung in four survived dogs after reperfusion were 42.1%, 36%, 11% and 5.9% respectively, and another dog with 4.8% perfusion to left lung was dead due to left atrial thrombi after 3 hours reperfusion. In one case among three acute rejections follow-up perfusion scan was done on 3rd and 11th postoperative day and the result decreased from 36% perfusion immediate postoperatively to 21% and 15% respectively. Three expired dogs postoperatively couldn't tolerate occlusion of right pulmonary artery with above 40mmHg of mean pulmonary artery pressure. On the other hand, three survival dogs postoperatively tolerated occlusion of right pulmonary artery with less than 30mmHg of mean pulmonary artery pressure. and one dog couldn't tolerate same procedure immediate postoperatively but in 2 hours reperfusion later tolerated with 29mmHg of mean pulmonary artery pressure.

* 계명대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Dong-San Medical Center, Keimyung University

** 계명대학교 의과대학 생리학교실

** Department of Physiology, Dong-San Medical Center, Keimyung University

*** 계명대학교 의과대학 병리학교실

*** Department of Pathology, Keimyung University, School of Medicine

**** 계명대학교 의과대학 마취과학교실

**** Department of Anesthesiology, Dong-San Medical Center, Keimyung University

***** 계명대학교 의과대학 핵의학교실

***** Department of Nuclear Medicine, Dong-San Medical Center, Keimyung University

† 본 연구는 1994년 계명대학교 비사연구기금으로 이루어졌음.

논문접수일: 95년 6월 16일 심사통과일: 95년 7월 20일

통신저자: 박창권, (700-310) 대구시 중구 동산동 194, Tel. (053) 250-7344, 6342, Fax. (053) 252-1605

In conclusion we couldn't compare the effect of two flushing solutions but low potassium dextran glucose solution showed relatively safe preservation effect in cases with preservation of more than 20 hours. Also canine left single lung transplantation model with PA cuff indicated useful method for the assessment of graft lung function with effect of lung preservation.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 28: 1096-106)

Key words : 1. Lung transplantation
2. Lung preservation
3. Pulmonary function test

서 론

폐이식분야의 연구는 국내외 적으로 많은 관심의 대상이 되고 있다. 특히 공여폐의 장기 보존에 대한 연구는 많은 연구성과에도 불구하고 아직 임상에서는 4내지 6시간의 공여폐보존법에 의한 허혈시간이 안정된 허용시간으로 여겨지고 있다¹⁾. 국내외 폐이식분야의 실험연구는 아직 임상 폐이식이 실현되지 않는 단계에서 공여폐의 보존방법으로 폐관류에 쓰이는 관류 및 보존액의 효과의 비교연구가 부진하며 실험모델로서도 실험견을 이용하여 일측 폐이식후 이식폐의 기능을 평가하기 위하여 반대편 폐동맥을 절찰하거나 전폐절제하는 방법들이 제시되었다²⁾. 그러나 이것은 실험동물의 높은 수술사망율때문에 바람직한 연구평가 모델이 되지 못한다는 관점에서 폐동맥cuff(PA cuff)를 일측폐이식 후에 반대편 폐동맥에 심어 놓아 일시적인 폐혈류차단으로 지속적인 이식폐의 기능을 평가하는 방법이 제시되고 있다³⁾. 그러나 이와같은 일측폐이식 후에 이식폐기능의 평가도 이상적인 방법이 되지 못한다 하여 연속 양측 폐이식 실험견모델(Sequential Bilateral Lung Transplantation for Dog)을 이용한 폐보존법의 연구가 이식폐의 기능을 가장 정확히 평가할 수 있다고 보나 외국의 경우도 일측폐이식실험이 충분히 이루어진 후에 영장류(Primate, Baboon)를 대상으로 실험한 보고가 있으며 개를 이용한 경우에는 연속 양측 폐이식술 후에 양측 폐신경절단에 따른 Hering-Breuer reflex 소실로 말미암아 술후 생존에 문제가 있다고 이야기하고 있다⁴⁾. 본 연구는 실험견을 이용한 일측폐이식술에서 이식폐의 기능을 장기적으로 추적평가하는데 효과적인 방법인 폐동맥cuff(PA cuff)에 대한 이용의 잇점을 재확인하고 폐보존을 위한 폐관류 및 보존액(Modified Euro-Collin solution과 Low Potassium Dextran Glucose solution, LPDG)의 효과를 비교하는 연구에서 이식폐기능의 평가내용을 분석해 보고자 한다.

실험방법

1. 실험대상

본 연구는 1993년 4월 부터 1995년 1월까지 14마리의 잠종견을 암수구분없이 이용하여 7차례의 좌측폐이식수술을 시행하였다. 실험견은 7마리씩 공급견과 수용견으로 나누어 시행하였고 공급견은 체중이 14~26kg였고 수용견은 17~25kg분포였다.

2. 폐공급견수술

건강한 성견 14~26kg 7마리를 폐공여견으로 하여 마취 전처치 및 마취유지 목적으로 Ketamine 10~15mg/kg 근주, Sodium thiopental 10mg/kg 정주, Demerol 50mg 정주 그리고 Atropine 0.6mg과 Cefatrex 1.0g을 정맥주사하고 기도삽관후 호흡기(Aika EUA-900 Ventilater)는 50% 산소흡입, 일호흡량은 500~550ml 그리고 호흡수는 분당 12회에 맞추어 놓고 전신마취하에 우측 대퇴동맥에 18 gauge 혈관카테타를 넣어 동맥혈압을 추적과 동맥혈가스분석을 측정할 수 있게 하였고 사지에 심전도 전극을 천자하여 심박동을 계속 감시하였다. 흉골정중절개를 가하여 개흉하여 흉선을 절제하고 기정맥을 분리한 후 상하공정맥, 상행대동맥, 폐동맥 및 기관을 박리하여 7번 Silk나 Vena cava tape를 이용하여 절찰에 대비하였다. 주폐동맥에 헤파린(500U/kg)을 주입한 후에 6 F 대동맥카테타를 삼지봉함으로 삽입하여 40cm 높이에서 4℃ 폐관류저장액(Modified Euro-Collins액 혹은 Low Potassium Dextran Glucose 용액)(표 1)을 주입할 준비를 하였다. 폐관류시에 폐관류압을 측정하였다. 상하공정맥을 절찰절단하고 하공정맥과 좌심방이는 열어 두었다. 관류액은 즉시 주입하여 폐관류시켰다. 폐관류 후에 100%의 산소로써 흡입말기에 폐가 팽창된 상태에서 기관을 절찰분리하고 심장과 양쪽폐 모두를 적출해 내었다. 적출된 심폐블록은 폐관류액과 동일

표 1. 폐관류액 LPDG와 mE-C액의 성분

	LPDG	mE-C
Na ⁺	155 mMol/L	10 mMol/L
K ⁺	3.5 mMol/L	108 mMol/L
Cl ⁻	102 mMol/L	14 mMol/L
Mg ⁺⁺	1.4 mMol/L	4 mMol/L
PO4	33 mMol/L	57.5 mMol/L
Sulphate (SO ₄ ⁻)	2 mMol/L	4 mMol/L
Glucose	10 g/L	32.7 g/L
Dextran 40	20 g/L	0
pH	7.4	7.3
Osmolarity	345 mOsm/L	340 mOsm/L

* LPDG: Low Potassium Dextran Glucose solution
mE-C: Modified Euro-Collins solution

한 용액을 담은 비닐백에 3점 공기밀폐포장하여 10℃ 온도유지에서 공여폐보존 준비를 하였다.

3. 폐수용건수술

건강한 17~25kg의 성견 7마리를 폐수용건으로 하고 마취전처치는 공급건의 경우와 동일하며 그의 Solumedrol 500mg을 정주하였다. 기도삽관후 일호흡량을 20ml/kg(일측폐환기시 15ml/kg), 호흡수 분당 12회, O₂와 N₂O의 비는 40:60의 비로 유지하고 Halothane은 0.5~1.0%에 맞추어 마취호흡기(Aika Anesthetic gas machine)에 연결하였다. 사지에는 역시 심전도전극을 천자하여 수술중에 계속 심박동과 심조율을 감시하였고 우측대퇴동맥에 18 gauge 혈관카테타를 넣어 동맥혈압측정과 동맥혈가스분석을 하였고 폐동맥압, 심박출량 및 폐혈관저항도를 측정하기 위하여 우측대퇴정맥에 Swan-Ganz 카테타를 주입하였으며 좌측하지정맥에 정맥카테타를 삽입하여 수술중에 하트만씨 용액을 시간당 200ml 주입시켰다. 좌측 양와위체위에서 베타딘으로 멸균소독후에 좌측 5번 늑간을 통해 개흉하였으며 가능한한 외흉근의 절단을 피했다. 좌측 폐동맥은 첫번째 좌측폐동맥지 하방에서 결찰 및 절단하고 우측폐동맥을 박리하여 Umbilical tape과 Tourniquet 혹은 폐동맥 Cuff을 이용하여 임시 결찰에 대비하였다. 심낭을 절개하고 좌심방을 혈관감자로 폐쇄한 후 상, 중 및 하엽의 폐정맥지결찰부위를 절개하여 좌심방 기리의 문합에 대비하였고 좌측 기관지는 원위부에서 절단하였으며 절단상부는 기관지감자로 폐쇄하였다.

4. 저장된 심폐블록으로부터 좌폐분리

10℃ 폐관류저장액에 저장된 심폐블록에서 심장과 우측

폐를 제거한 후 좌측폐는 좌심방의 일부가 문합에 적당하게 포함되기 위해 우측폐 종격엽(Mediastinal lobe)으로 연결된 폐정맥개구부를 5-0 Prolene을 이용하여 봉합한후 충분한 길이의 좌심방영역을 확보하여 분리하였다.

5. 수용건에 이식수술

우선 수용건의 폐정맥지의 결찰부위를 절단하고 문합부위를 넓게 확장하였다. 공여폐의 좌심방간의 문합은 후벽부터 5-0 Prolene을 이용하여 계속 전벽에 이르기 까지 연속 everting mattress봉합을 하였고 폐동맥은 첫번째 폐동맥지를 기준으로 역시 5-0 Prolene으로 연속문합하였다. 마지막으로 기관지봉합은 기관삽관을 더 밀어 넣어 우측한쪽폐의 환기만 실시하여 4-0 Vicryl을 이용하여 기관지막성부위는 연속봉합 그리고 연결부위는 차례로 단속봉합(Interrupted suture)하였다. 이식수술이 진행되는 동안에 10℃의 공여폐의 온도를 유지하기 위하여 상엽에 온도를 측정할 전극을 천자하여 주위는 씌지봉합하여 계속 폐의 온도를 감시하였고 이식폐는 젖은 거즈에 싸서 10℃ 온도의 유지에 노력하였다. 좌측폐의 재관류시작시 폐동맥과 좌심방감자를 서서히 풀어 혈관내에 존재하는 기포를 제거하였으며 출혈이 확인된 후 각각의 문합부위의 결찰을 완결하였다. 기관지문합부의 공기누출을 확인하기 위하여 문합부위에 생리식염수를 흘렸다. 출혈 및 공기누출이 없음을 확인한 후 흉관을 삽입한 후 개흉창을 봉합하면서 폐동맥 cuff는 피하조직내에 고정시킨 후 흉벽봉합을 마쳤다.

6. 술후 관리

수술을 마친 수용건은 재관류직후, 1시간 후, 2시간 후 및 3시간 후에 각각 혈액동화적검사(Hewlett Packard 78534C Monitor이용)와 동맥혈가스분석을 시행하였고 재관류 2시간에 흉부X선촬영과 폐관류스캔을 핵의학과에서 시행하여 이식폐의 팽창과 관류정도를 관찰하였으며 폐동맥cuff(사진 1), 폐동맥감자를 이용하여 우측 주폐동맥을 일시 차단하거나 반대편인 우측전폐절제후 좌측이식폐의 기능을 조사하였다. 폐저장시 폐관류액의 효과를 분석하고자 세포내액성분의 용액인 modified Euro-Collin액과 세포외액성분의 용액인 Low Potassium Dextran Glucose (LPDG)액(표 1)들을 이용하여 이식폐의 기능을 관찰하였다. 이식폐의 기능관찰은 수술직후, 술후 3일째, 술후 1주 및 술후 3주째 혈액동화적검사, 동맥혈가스분석, 흉부 X선촬영 및 폐관류스캔을 각각 실시하였다. 술후 감염예방 목적으로 Cefatrex 1.0gm을 매일 1주일동안 근주하였다.



사진 1. 사용된 폐동맥 cuff

면역억제치료는 수용견수술 1시간전에 Cyclosporin 15mg/kg와 Azathioprine 1.5mg/kg를 경구투여하였고 술후 1일째부터 Cyclosporine 15mg/kg, Azathioprine 1.5mg/kg 및 술후 1주일 후 Prednisone 0.5mg/kg을 첨가하여 경구투여하였다. 술후 관찰중에 거부반응이 의심되면 Solumedrol 500mg을 투여하였다(표 2).

실험결과

실험견으로 사용된 잡종견은 암수 구분없이 공여견은 체중이 평균 $18.7 \pm 3.9\text{kg}$ 이고 수용견은 평균 $20.6 \pm 2.5\text{kg}$ 이었다. 폐관류에 사용된 관류액은 3례에서 modified Euro-Collins액이고 다음 4례에서는 Low Potassium Dextran Glucose(LPDG)액이었다. 폐관류에 소요된 시간은 3분에서 10분까지 평균 5.7 ± 2.3 분이었고 폐관류압은 8~18mmHg까지 평균 $14 \pm 3.3\text{mmHg}$ 이고 공여견의 심폐 블록절제에 소요된시간은 3~7분까지 평균 5 ± 1.3 분이었

표 2. 면역억제요법

- Preop. : Cyclosporine 15 mg/Kg PO
Azathioprine 1.5 mg/Kg PO
- Postop. : Cyclosporine 15 mg/Kg PO
Azathioprine 1.5 mg/Kg PO
Prednisone 0.5 mg/Kg PO
(a week later)
- Rejection suspected: Solumedrol 500 mg IV

다. 그리고 수용견에 이식수술에 소요된 시간은 62분에서 88분까지 평균 78 ± 8.5 분이고 폐저장시 총허혈시간은 전반 4례는 4시간 내지 5시간이고 후반 3례에서는 20~22시간이었다(표 3).

1. 혈역동학검사 소견

수용견 수술중에는 좌전폐절제술전, 후, 좌폐이식시 및 재관류즉시와 재관류 1시간 및 2시간후 각각 혈압, 맥박수, 폐동맥압, 폐모세혈관압, 심박출량 및 폐혈관저항을 측정(그림 1~3)하였고 폐동맥 cuff를 이용하여 이식폐의 기능을 동일한 방법으로 분석하였다. 이식수술즉시 이식폐의 기능을 평가하기 위하여 반대편 우측폐동맥을 일시 차단할 목적으로 혈관감자 혹은 Tourniquet을 사용한 경우는 2례, 우측 전폐절제술을 시도한 경우는 1례였고 폐동맥 cuff를 이용한 경우가 3례 있었다. 우측폐혈류차단후 이식폐의 기능이 잘 유지되는 개는 3례였고 1례에서는 재관류즉시의 이식폐의 기능평가에서 혈압이 저하되고 폐동맥압이 상승되어 정상기능을 유지할 수 없었으나 재관류 2시간후에 다시 우주폐동맥을 차단했을 때 재관류즉시 보다 혈역학소견들이 회복되는 양상을 보여 주었다. 그리고 3례에서는 재관류즉시 부터 이식폐의 기능이 비교적 양호

표 3. 실험특징의 요약

Case No	Body weight(kg) D/R	Preservation Solution	Flushing Time (min)	Flushing Pressure (mmHg)	Excision Time (min)	Implantation Time (min)	Total Ischemic Time	Assessment
1	19 / 20	mE-C	5	18	6	62	5 hrs	None
2	19 / 21	mE-C	5	17	5	78	4 hrs 15 min	RPA clamp
3	20 / 19	mE-C	7	13	3	74	4 hrs 30 min	RPA clamp
4	14 / 17	LPDG	3	15	5	81	5 hrs 12 min	Right pneumonectomy
5	26 / 25	LPDG	4	8	7	88	20 hrs 15 min	RPA cuff
6	15 / 20	LPDG	10	12	4	78	22 hrs 8 min	RPA cuff
7	18 / 22	LPDG	6	14	5	85	22 hrs 30 min	RPA cuff

D/R: Donor/Recipient, RPA: Right Pulmonary Artery

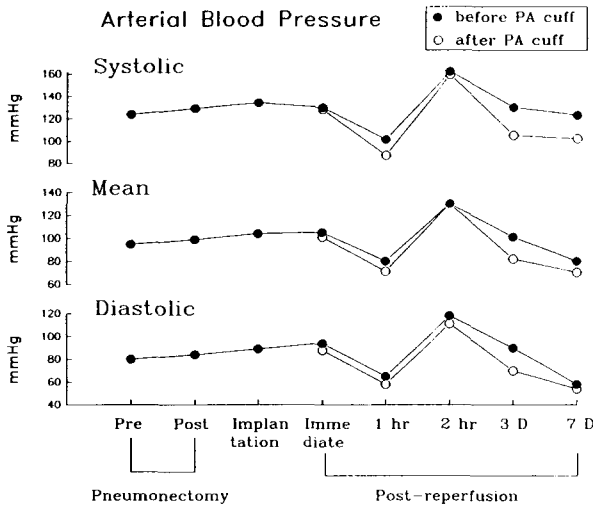


그림 1. 수용건의 이식술과정과 폐동맥 cuff 이용에 따른 대퇴동맥혈압의 변화

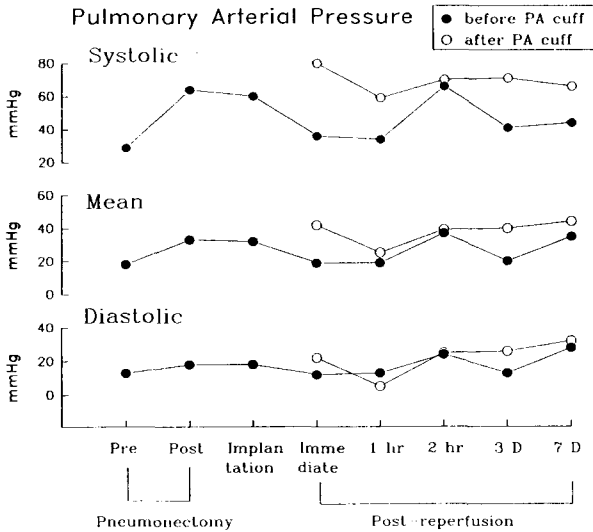


그림 2. 수용건의 이식술과정과 폐동맥 cuff 이용에 따른 폐동맥압의 변화

한 소견을 보였으며 폐동맥cuff를 이용하여 술후 7일까지 이식폐의 기능을 평가할 수 있었는데 폐동맥압은 재관류 후 1시간에서 조금 감소하여 폐동맥cuff후에 다소 이식폐의 기능이 호전되었으며 술후 2시간, 3일후 및 7일후에 점차 폐동맥압이 증가되었으며 폐혈관저항도는 재관류 2시간까지 점차 감소하여 이식폐의 기능을 호전시켰으며 그 후 3일과 7일까지 점차 상승하여 이러한 양상은 폐관류스

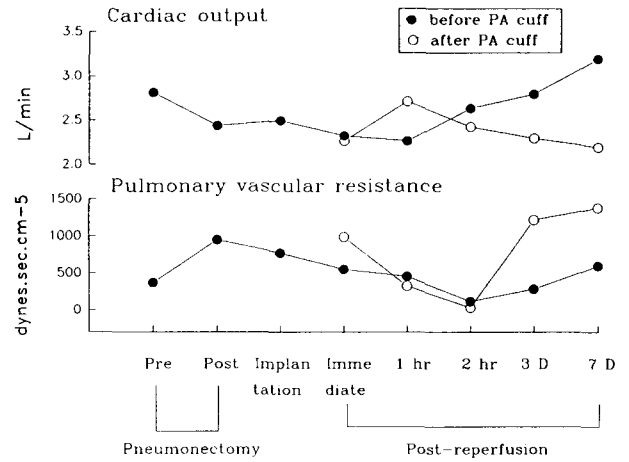


그림 3. 수용건의 이식술과정과 폐동맥 cuff 이용에 따른 심박출량 및 폐혈관 저항도의 변화

표 4. 이식폐의 관류스캔

Case No.	Postoperative		
	Immediate	3 days	7 days
2	42.1 %		
3	4.8 %		
5	36 %	21 %	15 %
6	11 %		
7	5.9 %	4.7 %	10.2 %

캔에서 점차 폐관류가 감소되는 양상과 병리조직검사의 급성거부반응과의 부합되는 소견을 보였다(그림 1~3)(표 4)(사진 2).

2. 동맥혈가스분석

혈역동학검사와 더불어 동맥혈산소분압과 동맥혈이산화탄소분압을 동일한 방법으로 측정한 바 동맥혈산소분압은 급성거부반응과 술후 합병증에 따라 점차 감소되고 동맥혈이산화탄소분압은 점차 증가하는 경향을 보였다(그림 4).

3. 흉부 X-선 촬영

이식술후 방사선과로 옮길 수 있는 5례에서 재관류후 2시간후에 흉부 X-선 촬영에서 4례에서 잘 팽창된 폐음영을 보였으며 1례에서 흉관의 처치잘못으로 기흉의 소견을 보였다. 술후 관리중 3례에서 술후 3일과 2례에서 술후 7일째에 각각 흉부 X-선 촬영을 하였고 폐관류주사와 일치하는 폐음영감소 소견을 보였다.



사진 2. 실험견의 좌측폐이식술후 폐관류스캔 추적검사(재관류 2시간, 3일후 및 11일후에 거부반응에 따라 폐관류가 감소되는 소견을 보임).

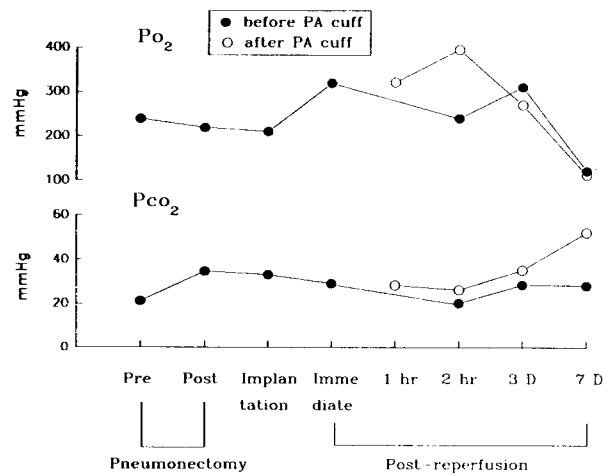


그림 4. 수용견의 이식술과정과 폐동맥 cuff 이용에 따른 동맥혈의 산소 및 이산화탄소분압의 변화

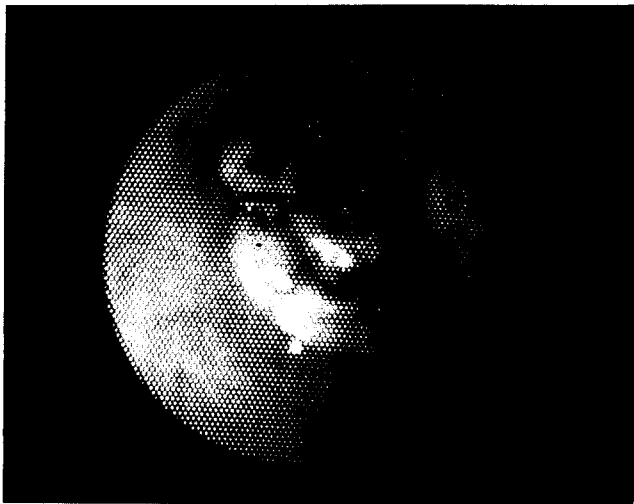


사진 3. 폐이식술후 21일째의 기관지경소견에서 문합부의 육아 조직형성이나 누출을 보이지 않고 문합부의 기관지의 뒤틀림으로 문합부가 좁아져 보인다.

4. 폐관류스캔

역시 좌측폐이식후 재관류 2시간후에 실험견을 핵의학과로 옮겨 5레에서 양측폐의 관류스캔을 4레에서 실시하였다. 2레에서 좌측폐관류가 각각 42.1%, 36%였고 3레에서 4.8%, 5.9%, 11%를 보였는데 처음 4.8%의 좌측폐관류를 보인예를 제외하고는 나머지 4레에서 술후 21일, 7일(2레) 및 3일을 생존하였다. 술후관리중 2레에서 술후 2시간후와 3일 및 7일후에 검사를 실시하여 36%, 21% 및 15%

%로 감소되는 양상을 보였고 이 실험견은 급성거부반응의 조직소견과 부합되는 폐관류주사의 양상을 보였다. 다른 한례는 5.9%, 4.7% 및 10.2%의 변화를 보였는데 수술합병증으로 기관지문합부의 괴사소견을 보인 예였다(표 4).

21일 생존시킨 개에서 수술직후 좌측폐의 관류는 36%, 술후 3일에는 21% 그리고 술후 11일째에는 15%로써 점차 감소하는 양상을 보였는데 이 경우는 급성거부반응의 소견을 보였다(표 4)(사진 2).

5. 기관지경검사

기관지경검사는 술후 기관지문합부의 치유확인과 거부반응의 관찰을 위해 실시하였다. 21일 생존한 개에서 기관지문합부의 누출이나 육아조직의 형성은 볼 수 없었고 단지 공급전과 수용견의 기관지크기의 불일치로 기관지 뒤틀림이 있어 문합부의 내경이 좁아진 소견을 보였다(사진 3).

6. 부검 및 병리학적 소견

전 레에서 사망하거나 사망시킨 후에 부검을 실시하여 3레에서 좌심방혈전을 보였고 2레에서 폐동맥혈전을 2레에서 폐출혈과 경변(Consolidation)소견을 보였으며 장기 생존예에서 기관지문합부의 괴사는 1레 있었고 공여견과 수용견의 기관지내경의 불일치로 문합부위가 좁아진 경우가 1레있었다. 3레에서 술후 3일, 7일 및 21일에 각각 급성거부반응의 조직소견을 광학 및 전자현미경소견으로 관찰하였다(표 5)(사진 4~6).

표 5. 실험결과 및 병리조직소견

Case No.	Results	Autopsy findings	Biopsy findings
1	Died (hypoxia) immediate reperfusion	Nothing special	none
2	Lived (acute rejection) POD 3D	LA, PA thrombi & lung congestion	acute rejection
3	Died (pulmonary edema) reperfusion 3hr	LA thrombi, frothy secretion in bronchus	none
4	Died (hypoxia) reperfusion 2hr	PA, RA thrombi	perivascular inflammation
5	Lived (acute rejection) POD 21D	Lt. lung: consolidation narrowed bronchial anastomosis	acute rejection
6	Lived (left atrial thrombi) POD 7D	LA thrombi	ischemic injury
7	Lived (acute rejection) POD 7D	Bronchial dehiscence	acute rejection

POD: Post Operative Day, LA: Left Atrium, PA: Pulmonary Artery, RA: Right Atrium

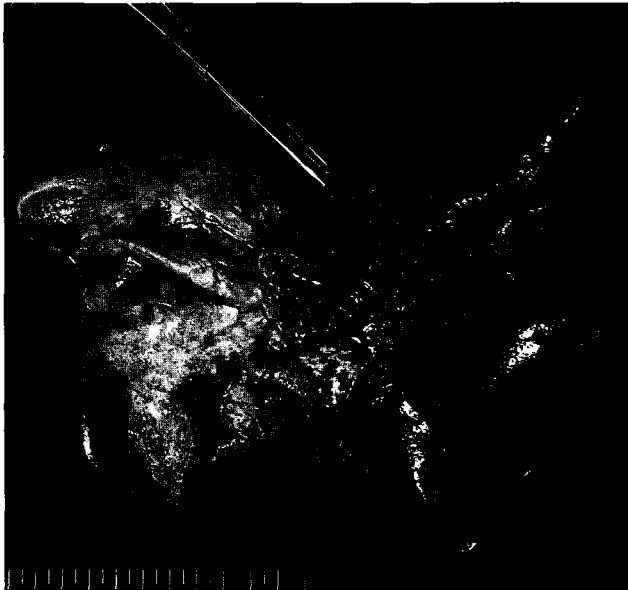


사진 4. 수술 21일에 희생시킨 실험견의 부검소견에서 이식폐의 경화된 소견을 보여주고 있다.



사진 5. 중등도 급성거부반응의 조직소견으로 폐혈관주위에 림프구의 침윤이 폐실질내로 확장되는 양상을 보여주고 있다 (×100).

7. 사망원인

3주일간 이식폐의 기능을 평가할 수 있었던 레는 1레였고 나머지는 수술후 7일, 3일간 및 수술직후 이식폐의 기능을 평가할 수 있었다. 1레에서 실험기술미숙으로 저산소증으로 사망하였고 2레에서 급성거부반응과 좌심방혈전으로, 1레에서 폐부종, 1레에서 좌심방혈전과 염증으로 사망하였다. 21일 생존한 경우는 기관지경검사후 사망시킨 경우이나 부검과 병리소견에서 좌심방혈전과 급성거부반응의 소견을 얻었다. 1레에서 기관지문합부의 괴사로 심한 공기누출에 의한 피하기종의 소견을 보여 사망을 시켰다 (표 5).



사진 6. 이식폐의 전자현미경소견에서 폐포부근에 비후된 간질 조직으로 많은 림프구(화살표)의 침윤을 보이고 있다(AS: alveolar space, Hp: type II pneumocyte. Uranyl acetate and lead citrate, ×2500).

고 찰

폐이식술의 발달은 1947년 러시아의 생리학자인 Demikhov⁴⁾의 성견의 폐엽이식실험에서 시작되어 1950년 프랑스의 Metras⁵⁾는 성견의 폐자가이식술의 기술을 발표하였고 이어서 미국의 Juvenelle는 성견의 폐자가이식성적을 발표하였다^{6, 7)}.

초기의 연구자들은 수용견에서 이식폐의 황폐로 인해 수용견의 사망이 7일내에 일어나는 것을 발견하였으며 이는 조직거부반응에 의한 결과로 여겨지게 되었다. Hardy 등은 최초로 인간의 폐이식술을 시도하기 전에 성견을 이용한 실험에서 Methotrexate, Azathioprine 및 Hydrocortisone을 이용하여 수용견의 생존기간을 연장시켰으며 기술적 경험도 상당히 축적하였다⁸⁾. 첫 환자는 술후 18일 생존하였으며 신부전과 영양상태불량으로 사망하였다⁹⁾.

그 후 20년동안 거의 40례의 폐이식례가 세계적으로 보고되었고 Derom 등¹⁰⁾이 시행한 규폐증환자의 폐이식술만이 30일이상 생존한 유일한 성공례이고 나머지는 성적이 모두 좋지 않았다. 1978년 Pearson 등은 이식폐의 수용자에서 이식후 3주 후에 기관지불합부가 파열되었고 그 당시 다른 세계적 보고들에서도 이식폐의 치료실패가 기관지불합부의 합병증에 의한 점을 알게 되어 동물실험을 통해 기관지불합부의 치유에 영향을 미치는 인자들을 분석하게 되었다. 좌측폐를 떼어내어 재 이식수술한 성견에서 Methylprednisolone(2mg/kg/day)와 Azathioprine(1.5mg/kg/day)로 면역억제를 시도한 군과 하지 않은 군으로 나누어 기관지불합부의 치유를 관찰한 바 면역억제를 받은 군에서는 기관지 괴사, 개열 및 불완전 치유 형태를 보였으며 면역억제를 받지 않은 군에서는 기관지불합부의 치유상태는 좋았으나 불합부말단에 조직의 허혈에 의한 기관지협착의 소견을 보였다¹¹⁾. Lima 등¹²⁾이 대망을 이용한 기관지불합부의 보강으로 동물실험에서 4일이내에 대망으로부터의 새로운 혈관형성을 관찰할 수 있었다. 실제 기관지를 단단불합후에 문합부의 혈관재형성은 2주 이상의 시간이 필요하다^{13, 14)}. 따라서 수술후에 기관지혈관루, 기관지늑막루 등의 합병증이 발발시에는 불리한 실정이다. Cooper 등은 1983년 대망을 이용하고 술후 초기에 Steroid 사용을 피하여 58세의 말기규폐증환자의 일측폐이식술을 성공시켰다¹⁵⁾. 최근에 Trinckle 등¹⁶⁾은 기관지불합시 대망을 사용하지 않고 Telescoping방법을 사용하여 좋은 결과를 보였다고 보고하였다.

현재 임상에서 일측 폐이식은 말기 규폐증, 폐기종, 일차성 폐고혈압증 및 Eisenmenger씨 증후군에서 주로 시행

하고 있으며 연속 양측 폐이식술(Sequential Bilateral Lung Transplantation)의 발달로 일부 폐기종, 낭성섬유증, 양측성 기관지확장증 등의 환자에 널리 이용되고 있다. 최근 폐이식분야는 세계적으로 공여폐의 선택, 보관 및 수술 전후의 세심한 치료로써 사망율과 합병증 발생이 현저히 감소하고 있다. 그러나 앞으로는 급성 및 만성 거부반응에 대한 처치와 공여폐보존기간의 연장과 공여폐의 이용 수자를 늘리는 방법, 그리고 안전한 장기보존의 기간을 확장하는 장기보존방법의 개발이 시급한 실정이며 국내에서도 뇌사의 입법화 이전에 연구분야에 많은 관심과 노력이 필요하다고 판단된다. 이에 저자들은 공여폐의 보존법 연구에 대한 일환으로 장기적으로 폐관류액인 modified-Euro-Collins액과 LPDG(Low Potassium Dextran Glucose)액의 효과를 실험견의 좌측 일측 폐이식모델을 가지고 평가해 보고자 연구중이고 또한 실험견의 폐이식술에서 술후 이식폐의 기능평가에 대한 분석은 향후 이 분야의 연구에 좋은 길잡이가 될 것으로 사료되어 짧은 경험이라도 분석해 보기에 이르렀다. 공급폐의 보존방법으로 최근 폐관류방법에 의한 폐보존 및 저장방법이 많이 이용되고 있으며 폐관류액도 세포외액성분과 세포내액 성분액 두 종류로 구분되어 있다. 세포내액 성분용액은 복부장기의 보존경우 Collins액이나 다른 세포내액 성분용액들이 제시되어 온 바와같이 임상적이나 실험적으로 가장 적절한 폐관류용액으로 입증되고 있다^{17, 18)}. 예를들면 University of Wisconsin액은 간을 48시간 그리고 신장과 이자를 72시간 보존시킬 수 있다¹⁹⁾. 복부장기에 비해 폐의 안전한 폐보존 시간은 Prostaglandin없이 modified Euro-Collins액으로 폐관류할때 6시간 가량 유지할 수 있다^{20, 21)}. 현재 폐를 오래 동안 보존하는 폐관류 및 보존액으로 세포외액 성분용액이 세포내액 성분용액보다 더 우수하다고 보고하고 있는데 이는 세포내액 성분용액이 고칼륨용액으로 폐동맥의 평활근세포막을 탈분극하여 탈분극된 평활근세포안으로 칼슘이류의 증가에 의해 폐동맥에서 혈관수축이 일어나는 단점을 갖고 있기 때문이다^{22, 23)}. 공급폐의 적출시에 PGE1의 투여는 폐동맥말초혈관까지 폐관류용액의 균등한 공급을 유도하여 폐실질내에서 대사되어 폐동맥의 혈관확장과 항혈소판효과가 있다고 한다²⁴⁾. 공급폐의 보존동안에 폐저장액의 효과에 대한 정확한 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 폐보존동안에 호기성 포도당대사에 대한 중요성이 폐는 허혈폐보존동안에 산소를 이용할 수 있는 유일한 기관이라는 점 때문에 제기되고 있다²⁵⁾. 따라서 폐의 허혈보존시에 에너지가 계속 공급되는 한 폐는 Na-K pump를 중지할 필요가 없고 폐보존액의 전해질의 조성

이 폐관류시에 조건만 같게 해준다면 폐보존에 영향을 미치지 않을 수 있다. 그러나 에너지의 소모와 생산의 비율은 관류액의 종류와 온도에 따라 다를 수도 있다. 즉 오래 동안 안전한 폐보존을 위한 에너지의 소모와 생산의 균형을 유지하기 위한 적절한 온도를 발견할 필요가 있고 최근 LPD용액을 사용하여 10℃의 온도가 적절하다고 보고하였다³⁾. Hendry 등²⁶⁾은 0℃의 개의 심장의 보존온도에서 가역적인 심근의 냉각손상처럼 폐에서도 직접적인 냉각손상이나 세포의 homeostasis를 유지하기 위해 요구되는 최소의 대사과정을 없애는 악영향을 끼칠 수 있다고 했다. 본 연구에서는 폐관류액으로 Modified Euro-Collins액과 LPD용액에 폐보존시에 에너지대사에 기질이 되는 포도당을 첨가하여 폐보존 온도 10℃에서 폐를 저장하여 이식폐의 기능을 비교하고자 하였다.

이식폐의 기능을 평가하기 위하여 개를 이용한 일측 폐 이식술후에 반대측폐의 절제나 폐동맥의 결찰 등의 방법들이 많이 제시되었다. 그러나 이는 실험건의 사망율이 폐보존방법과는 무관하게 높고 이식폐로의 전 심박출량이 부담을 주기 때문에 적절한 생리적인 상황을 유지시켜 주지 못하는 단점이 있다. 그리하여 내면이 주사기 공기압으로 팽창이 가능한 폐동맥 cuff를 사용하여 반대측 폐동맥 주위에 감아두어 이식폐로의 일시적인 폐관류를 시도하여 이식폐의 기능을 평가하는 방법¹⁾을 본 연구에서도 시행하였다.

초기의 실험례들이 주로 폐이식후 폐관류가 시작되고 2~3시간 동안에 개흉된 상태에서 반대측 폐혈류를 차단하는 방법으로 이식폐의 기능을 평가하였으나 개흉창을 닫고서는 흉부 X-선이나 폐관류주사에 의한 방법의에는 이식폐의 기능을 일측폐이식 실험건의 모델에서 평가할 수 없었다. 따라서 PA cuff를 이용하여 공기주입관을 개흉창을 닫을 때 피하조직안에 고정해 놓으면 언제든지 필요한 경우에 반대편 폐동맥의 혈류차단이 가능하다. 최근 보다 더 폐보존의 바른 평가를 하기 위하여 Primate(Baboon)을 이용한 연속양측폐이식 실험모델을 소개하였는데 이는 일측 폐이식 실험모델보다 심박출량이 양측 이식폐로 나뉘어 부담을 주고 폐보존의 효과를 보기 위하여 폐기능의 관찰은 곧 이식폐의 기능을 대변하기 때문에 실험모델로는 유리하다고 하였으나 이 모델도 결국 한쪽폐를 이식한 후 다른 한쪽폐를 연속 이식할 경우에 이식한 폐는 전체 심박출량의 부담을 안아야 하고 필요한 경우에는 인공 심폐회로를 사용하여야 하기 때문에 인공심폐회로의 영향에 의한 여러가지 합병증을 야기할 수 있고 이와같은 연속 양측 폐이식모델은 사람이나 Primate에서는 신경지

배제거(denervation)를 견딜 수 있으나 개를 실험건으로 이용할 경우 개는 신경지배제거에 의한 Hering-Breuer reflex소실로 말미암아 자가호흡이 어려워 개를 생존시켜 실험하는 경우에는 단점이 있다 하였다^{1, 27)}. 따라서 이 모델을 이용한 실험동물로는 Baboon을 이용하는 것이 좋으나 경제적 부담이 단점이다.

이식폐의 병리학적 검사에서 폐이식후 거부반응의 양상을 조사하였으며 폐보존후 공여폐의 전자현미경을 이용한 폐포의 형태학적 검사와 이식폐의 기능과의 관련을 Fehrenbach 등²⁸⁾의 보고를 참고하여 폐보존후의 이식폐의 반대측 폐의 정상 type I pneumocyte, 폐포의 모세혈관 내피 세포 및 type II pneumocyte 형태와 이식폐의 기능의 관계를 조사하는 연구를 계속하고 있다.

최근 국내에서도 폐이식에 대한 관심이 높고 Sohn 등²⁹⁾, 김주현 등³⁰⁾, 이두연 등²⁾의 동물실험에 대한 보고들이 많고 주로 일측폐이식후에 조기폐기능의 한정된 평가들이다. 이에 저자들은 실험건을 통해 좌측일측폐이식모델을 이용하여 서로 다른성분의 폐관류액인 Modified Euro-Collins액과 LPDG액의 폐저장효과를 분석하고자 하였으며 이식폐의 기능을 술후 3주일까지 폐동맥 cuff를 이용하여 계속 추적관찰하고자 하였다. 본 연구는 전반부의 결과를 일측폐이식실험모델에서 이식폐 기능의 관찰방법의 재고면에서 분석해 보았다. 향후 연속양측폐이식술(Sequential bilateral lung transplantation)을 성견을 모델로 하여 연구에 착수할 예정이며 이는 장기간 생존시키는데는 어려움이 있을 것으로 사료되며 최근 Date 등이 관심을 보이고 있다.

결 론

1. 본 연구는 1993년 4월부터 1995년 4월까지 2년간 14마리의 성견을 이용하여 7차례의 좌측 폐이식술과 우측 폐동맥일시차단(개흉시), 반대편 전폐절제술 및 폐동맥 cuff를 이용한 좌측이식폐의 기능평가를 시도하였다.
2. 폐관류액으로 Modified Euro-Collins액과 LPDG액을 만들어 사용하였으며 폐보존온도는 10℃에서 폐관류액에 담그어 100% O₂로 팽창된 상태에서 보존하였다. 4례는 4~5간을, 3례는 20시간 이상 보존하였다.
3. 좌측 폐이식술은 좌심방끼리문합, 폐동맥문합 그리고 기관지문합순으로 하였으며 좌심방혈전을 방지하기 위해 좌심방문합은 연속 everting mattress suture를 하였으며 폐동맥 및 기관지는 연속봉합을 시행하였고 기관지 문합주위에는 주위종격동조직 혹은 심낭절편을 이용하

여 보강해 주었다.

4. 수술합병증으로 좌심방혈전 3례, 기관지문합부 괴사 1례 등이다.
5. 좌측 폐이식술후에 즉 재관류 2시간에서 이식폐의 기능을 평가한 경우가 6례였고 한례는 실험기술상 미숙으로 이식수술후 곧 저산소증으로 사망했다. 3례에서 폐동맥 cuff를 이용하여 이식폐의 기능을 술후 7일까지 추적조사하였다. 수술즉시 반대편 폐동맥 일시폐쇄를 잘 견디는 개는 4례에서 술후 3일, 7일(2례) 및 21일을 각각 생존하였고 폐동맥압이나 폐혈관저항도 높지 않았다. 그러나 나머지는 견디지 못했고 곧 사망하였다.
6. 3례에서 술후 3일, 7일 그리고 21일째에 각각 병리소견에서 확인된 급성거부반응의 소견을 보였다.
7. 아직 국내에서 폐이식실험은 초보단계라고 생각되며 폐관류액의 효과비교와 객관적인 이식폐기능의 올바른 평가를 위해 더 많은 실험례가 필요하다고 보고 일측 폐이식술후 생존한 실험견에게 폐동맥 cuff를 이용한 이식폐의 기능평가는 편리하고 효과적인 방법으로 판단되고 계속 공여폐의 안전한 보존과 이식거부반응의 조기진단이 연구의 과제라고 사료된다.

참고 문헌

1. Sundaresan S, Lima O, Date H, et al. *Lung preservation with low-potassium dextran flush in a primate bilateral transplant model.* Ann Thorac Surg 1993; 56: 1129-35
2. 이두연, 배기만, 백효재, 박만실, 이원영. 황견에서 좌측 폐이식 수술 및 우측 폐동맥결찰 수술후 폐동맥압 변화에 관한 연구. 대흉외지 1994; 27: 345-52
3. Date H, Lima O, Matsumura A, et al. *In a canine model, lung preservation at 10°C is superior to that at 4°C. A comparison of two preservation temperatures on lung function and on adenosine triphosphate level measured by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103: 773-80
4. Demikhov VP. *Experimental Transplantation of Vital Organs.* New York, Consultants Bureau Enterprises, 1962
5. Metra H. *Note preliminaire sur la greffe totale du poumonchez le chien.* C R Acad Sci (Paris) 1950; 231: 1176-8
6. Hardy JD, Alican F. *Lung transplantation.* Adv Surg 1966; 2: 235-64
7. Juvenelle AA, Ciret C, Wiles CE, et al. *Pneumonectomy with replantation of the lung in the dog for physiologic study.* J Thorac Surg 1951; 21: 111-3
8. Hardy JD, Eraslan S, Dalton ML. *Autotransplantation and homotransplantation of the lung: Further studies.* J Thorac Cardiovasc Surg 1963; 46: 606-15
9. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, et al. *Lung homotransplantation in man.* JAMA 1963; 186: 1065-74
10. Derom F, Barbier F, Ringoir S, et al. *Ten month survival after lung homotransplantation in man.* J Thorac Cardiovasc Surg 1971; 61: 835-46
11. Lima O, Cooper JD, Peters WJ, et al. *Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung transplantation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 82: 211-5
12. Lima O, Goldberg M, Peters WJ, et al. *Bronchial omentopexy in canine lung transplantation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83: 418-21
13. Pearson FG, Goldberg M, Stone RM, et al. *Bronchial arterial circulation restored after reimplantation of canine lung.* Can J Surg 1970; 13: 243-50
14. Stone RM, Ginsberg RJ, Colapinto RF, et al. *Bronchial artery regeneration after radical hilar stripping.* Surg Forum 1966; 17: 109-10
15. Cooper JD. *Current status of lung transplantation.* Transplant Proc 1991; 23: 2107-14
16. Calhoun, JH, Grover FL, Gibbons WJ, et al. *Single lung transplantation-alternative indications and techniques.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 816-25
17. Dreikorn K, et al. *Forty-eight to 96 hour preservation of canine kidneys by initial perfusion and hypothermic storage using the Euro-Collins solution.* Eur Urol 1980; 6: 221-4
18. Wahlberg JA, Love r, Landegaard I, et al. *Successful 72 hour preservation of the canine pancreas.* Transplantation 1987; 43: 5-8
19. Southard JH, Pienaar H, Mcanulty JF, et al. *The University of Wisconsin Solution for organ preservation.* In: Morris PJ, Tilney NL, eds. *Transplantation reviews.* vol. 3. Philadelphia W. B. Saunders Company 1989: 103
20. Starkey TD, Sakakibara N, Hagberg RC, et al. *Successful six-hour cardiopulmonary preservation with simple hypothermic crystalloid flush.* J Heart Transplant 1986; 5: 291-7
21. Wahlers T, Haverich A, Fieguth HG, et al. *Flush perfusion using Euro-Collins solution vs cooling by means of extra-corporeal circulation in heart-lung preservation.* J Heart Transplant 1986; 5: 89-98
22. Yamazaki F, Yokomise S, Schreinemakers H, et al. *The superiority of an extracellular fluid solution over Euro-Collins solution for pulmonary preservation.* Transplantation 1990; 49: 690-4
23. Miyoshi S, Shimokawa S, Schreinemakers H, et al. *Comparison of the University of Winsconsin preservation solution and other crystalloid perfusates using a 30 hour rabbit preservation model.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103(1): 27-32
24. Strom TB, Carpenter CB. *Prostaglandin as an effective antirejection therapy in rat renal allograft recipients.* Transplant 1983; 35: 279-81
25. Weder W, Harper B, Shimokawa S, et al. *Influence of intraalveolar oxygen concentration on lung preservation in a rabbit model.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 1037-43
26. Hendry PJ, Walley VM, Koshal A, et al. *Are temperatures attained by donor hearts during transport too cold? J Thorac Car-*

- diovasc Surg 1989;98:517-22
27. Nakae S, Webb WR, Theodorides T, et al. *Respiratory fuction following cardiopulmonary denervation in dog, cat, and monkey.* Surg Gynecol Obstet 1967;25:1285-92
28. Fehrenbach H, Hirt SW, Wahlers T, et al. *Euro-Collins flush perfusion in human lung preservation-ultrastructural studies of the preservation quality of the contralateral donor lung in clinical single lung transplantation.* J Heart Lung Transplant 1994; 13:1-14
29. Sohn KH, Song MG, Lee JM, et al. *Early allograft function in canine single lung transplant.* J Korean Medical Science 1993;8 :3:171-9
30. 김주현, 송 현, 박계현, 조상록, 이정상, 김기봉, 성숙환, 김종환. 한국산 집견에서의 단일 폐이식술에 관한 실험적 연구(I). 대흉외지 1991;24:533-40
31. Date H, Izumi S, Miyade Y, et al. *Successful canine bilateral single-lung transplantation after 21-hour lung preservation.* Ann Thorac Surg 1995;59:336-41