염기 섬유아세포 성장인자가 토끼기관의 자가이식편의 초기 혈관재형성 및 상피세포 재생에 미치는 영향

성 숙 환*·원 태 희**

=Abstract=

Effects of the b-FGF to Early Revascularization and Epithelial Regeneration in the Rabbit's Tracheal Autograft

Sook Whan Sung M.D.*, Taehee Won M.D.**

Donor airway ischemia is a significant problem after tracheal replacement with homograft or lung transplantation. Several factors such as omentopexy, heparin, PGI2 and fibroblast growth factor, have been shown to induce angiogenesis in vitro and in vivo. This study was designed to investigate whether omentopexy and basic fibroblast growth factor can enhance rabbit tracheal revascularization and epithelial regeneration.

Three different experiments were performed with New Zealand white rabbit. In group I(n=15 control group), only cervical tracheal autotransplantation was done. In group II(n=15), cervical tracheal autotransplantation with omentopexy was done through subcutaneous route. In group III(n=15), cervical tracheal autotransplantation was done and 1ug basic fibroblast growth factor was applied. After 3, 7 and 14 days, the animals were sacrificed. The extent of revascularization was investigated by means of uptake of the human serum albumin labelled with 99m technetium, and epithelial regeneration were assessed by means of light microscope.

In the group investigated at day 3, there was statistically significant high tracheal revascularization in group III($p<0.05$), but no difference at 7 and 14 days. And epithelial regenerations at day 3 were better in group III($p<0.05$), and at day 7 in group II and III. But there was no difference at day 14.

We concluded that b-FGF can enhance the revascularization and epithelial regeneration of the tracheal autograft especially in early phase.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997;30:559-65)

Key words : 1. Trachea transplantation
2. Transplantation, autologous

* 서울대학교병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학 교실
* Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
** 이화여자대학교 의과대학부속 동대문병원 흉부외과
** Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Ewha Womans University. Dong Dae Mun Hospital, Seoul, Korea.
*** 이 논문은 제28차 대한흉부외과 학술대회에서 구연된바 있음
논문접수일 : 96년 10월 28일 심사통과일 : 97년 2월 24일
책임저자 : 원태희 (110-126) 서울시 종로구 종로 6가 70. 이화여대 동대문병원 흉부외과, Tel (02) 760-5134, 5076, Fax.(02) 741-5388

대흉외지
1997;30:559-65

서 론

선천성 기도 협착환아나 후천적인 원인 등으로 기도 협착이 유발된 환자의 치료에 있어서 가장 좋은 치료 방법은 손상된 부위를 잘라 내고 양끝을 단단 문합하는 것이다. 그러나 이 방법은 손상된 부위가 국소적일 때만 가능하고 병변이 광범위할 경우에는 시술이 불가능하다[1~3]. 따라서 광범위한 기관의 병변이 있을 경우에는 손상된 부위를 절제하고 절제된 부위를 대치시키는 방법이 필요한데 가능한 대체물로는 인조물질과 조직편이 있다. 그러나 현재 사용되고 있는 silastic 인조 도관은 딱딱하며 이물질에 대한 조직 반응 등으로 인하여 육아종이 생성되며, 이로 인하여 기도의 재협착과 주위 혈관들의 손상을 초래하며 잦은 위치 이동으로 인하여 만족할 만한 대용물이 아니다. 연골, 골막, 경막, 심낭, 공장 이식술의 조직 이식편도 기도 둘레의 일부분만 대치시킬 수 있기 때문에 사용범위가 매우 제한될 수밖에 없고 손상 기도의 둥근 모양을 잘 유지시키지 못한다는 단점을 갖고 있다[4~8].

따라서 광범위한 기관 손상의 대치물질로 제일 적절한 것은 동종이식편이며 이에 대한 관심 및 연구가 현재 광범위하게 진행되고 있다[9~13]. 그러나 기관의 동종이식편도 다른 장기의 동종이식편과 마찬가지로 거부 반응의 문제점을 갖고 있으며 이러한 문제를 해결하기 위하여 초냉동 보관법과 면역억제제의 사용으로 극복하려고 노력하고 있다. 그러나 기관의 동종 이식은 다른 장기들의 동종 이식에는 없는 치명적인 약점을 갖고 있는데 그것은 바로 동종이식편의 허혈과 이로 인한 괴사이다. 동종이식편의 허혈에 관한 문제는 국소적인 혈류 재형성으로 극복하게 되는데 국소적인 혈류 재생은 술 후 12~15일이 지나야 이루어진다. 따라서 술후 12~15일까지 이식된 기관은 허혈에 빠지게 되고 이로 인하여 이식 기관의 괴사 및 문합 부위의 부적절한 치유를 초래한다.

이식 기관의 허혈을 방지하기 위한 여러 연구가 있어 왔으며, 특히 대망은 국소 혈관 재형성을 촉진시켜 허혈을 방지한다는 것이 이미 널리 알려져 있고 실제로 임상적으로도 자주 사용된다[14,15]. 그러나 대망 역시 국소 혈관 재형성을 촉진시키는데 그 시기가 4~5일 이상 걸린다는 것이 알려짐으로써 현재는 술후 4~5일 이내 초기에 허혈을 방지하는데 촛점이 모아지고 있다. 4~5일 이전 초기에 혈관 재형성을 촉진시키는 것으로 알려진 약물로는 heparin, PGI2 및 여러 종류의 성장 촉진 인자들이 알려져 있으나 최근에 강력한 혈관 재형성 촉진 인자로 섬유아세포 성장인자가 보고되고 있다[16~18]. 그러나 섬유아세포 성장인자도 보고자마다 이식 기관의 혈관 재형성 촉진 효과에 대해 찬반 양측의 주장이 맞서고 있으며, 섬유아세포 성장인자에 의해 혈관 재형성이 촉진된다는 보고는 기관을 적출하여 복강내 대망에 심는 방법을 사용하고 있어 혈관 재형성 정도 측정시 대망 자체가 기관의 내면으로 함입되어 연구 결과에 영향을 미치는 것을 배제하기 어렵다. 또한 복강내 다른 요인이 영향을 미칠 수 있음을 배제할 수 없어 실제로 임상적으로 사용하는데는 아직 어려움이 많다.

본 연구에서는 염기 섬유아세포 성장인자가 혈관 재형성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 위에 언급한 방법인 기관을 복강내 대망에 고정하는 방법의 단점을 없애고 실제로 임상적으로 사용되어야하는 방법과 똑같게 실험함으로써 후에 염기 섬유아세포 성장인자의 임상 적용에 도움이 되고자 했다. 또한 동종 이식이 아닌 자가 이식모형을 선택한 것은 거부 반응의 요소를 배제하기 위해서였다.

대상 및 방법

몸무게 2.0-3.0kg정도의 토끼를 각군당 15마리씩 3개의 군으로 나누었다. 제 1군은 기관의 자가 이식만 시행한 군, 2군은 기관의 자가 이식 및 대망 성형술을 시행한 군, 3군은 기관 자가 이식 및 염기 섬유아세포 성장인자를 투여한 군이다. 대망성형술과 염기 섬유아세포 성장인자 도포가 이식 기관조직에 혈류재개를 얼마나 촉진시키는가를 파악하기 위해 술후 3일과 7일, 14일 후에 각 군에서 5마리씩 핵의학적 검사 및 병리조직학적 검사를 시행하여 혈관과 상피세포 재생 정도를 측정하였다.

1) 실험 방법

실험 동물로는 몸무게 2.0~3.0kg정도의 New Zealand White Rabbit을 사용하였으며 술전 전신 상태가 불량하거나 청진상 폐음이 깨끗하지 않는 토끼는 제외시켰다. 수술 4시간 전부터 금식시킨 후 ketamine 50mg/kg 및 xylazine 2mg/kg을 근육주사하여 마취하고 인공호흡기의 도움없이 토끼의 자가호흡을 살리면서 수술할 수 있도록 마취정도를 조절하였다.

목의 중앙부위를 종절개한 후 주위 조직 및 혈관 손상에 주의하면서 윤상 연골 밑에서 흉골까지의 기관을 노출시킨 후 2번째 기관연골 밑에서부터 약 2cm정도의 기관을 적출했다. 적출된 기관을 생리식염수로 5분정도 세척한 후 6-0 prolene 봉합사를 사용하여 정위치에 다시 이식하였다. 대망성형술은 배의 중앙부위를 종절개한후 대망을 위대망막동맥(right gastroepipolic artery)을 pedicle로 하여 흉부오른쪽에 피부하층에 통로를 만들고 그곳을 통하여 박리된 대망을 목까지 끌어올린 다음 기관자가이식부분을 감싸서 고정

Table 1. General profiles of each experimental groups; Group 1:control, Group 2:omentopexy, Group 3:fibroblast growth factor

	Body weight (Kg)	Lengths of the graft (cm)	Length of the total trachea (cm)	graft/total trachea(%)
Group I	2.5 ± 0.1	2.4 ± 0.1	5.1 ± 0.1	45 ± 1.1
II	2.5 ± 0.1	2.3 ± 0.1	5.2 ± 0.1	45 ± 1.0
III	2.4 ± 0.1	2.1 ± 0.1	4.9 ± 0.1	44 ± 0.9
p value	>0.05			>0.05

시켰다. 대망의 박리는 위장 근위부 즉 비장부근 근처에서 절단하고 위장의 대만곡(greater curvature)의 원위부 1/2-1/3 정도까지만 박리하였으며 목에 고정할 수 있을 만큼 필요한 충분한 길이의 대망을 얻을 수 있었다. 제 3군의 경우에서는 염기 섬유아세포 성장인자(recombinant from E. Coli, Boerhringer Manheim®, Germany) 1 ug을 자가이식한 곳에 골고루 도포하였다. 수술후 항생제투여는 술후 1일째까지 근육주사 하였다.

2) 혈관재형성 정도를 측정하기 위한 핵의학 검사

술후 3일 7일 14일 후에 각 군당 5마리씩 시행하였다. 수술당시와 같은 방법으로 마취 및 술전 준비하였고 정중 흉골 절개를 시행하는데 이때 대망 성형술을 시행한 군에서는 피부하층으로 올린 대망이 손상되지 않도록 주의하였으며 또한 흉강(pleural cavity)이 열리지 않도록 주의하였다. 심낭을 열고 좌심방이에 3,000unit의 heparin을 주사한 후 99m Technetium(0.3-0.5 mCi/cc)이 부착된 인혈청 알부민 1cc를 좌심방이에 주입하고 1분 뒤에 대동맥을 결찰하였다.

목의 중앙부위를 절개하고 자가 이식된 기관을 포함하여 기관의 전장을 주위의 연부조직과 대망으로부터 깨끗이 박리한 다음 기관의 전장 및 자가 이식된 기관의 길이를 제위치에서 측정하였다. 기관 전체를 절제한 후 자가 이식되지 않은 기관 분기부 상방 1cm 정상부위 및 자가 이식편의 중앙부위를 4~5mm 길이로 채취하여 무게를 잰후 scintillation counter(Packard®, USA)를 이용하여 방사능 흡수정도를 측정하고 조직학적 검사를 위하여 10% formalin 용액에 고정하였다.

3) 병리조직학적 검사

H&E 염색법을 사용하여 염색한 후 광학 현미경을 사용하여 상피세포의 재생정도를 다음 등급법을 사용하여 측정하였다[16].

grade 0 : no epithelium
single nonconfluent epithelial cell
grade 1 : confluent single layer non ciliated epithelium
grade 2 : confluent multilayer non ciliated epithelium
grade 3 : normal mucocilliary epithelium

4) 통계학적 처리

모든 수치는 평균 ± 표준오차로 기술하였으며 유의성의 검증은 개인컴퓨터용 통계프로그램인 SAS(ver 6.0)을 사용하여 연속변수인 경우에는 Wilcoxon rank sum test 및 Kruskal-Wallis test를 사용하였으며, 비연속변수인 병리조직학적 검사에는 ridit test를 사용하였다. 유의성의 검증은 유의 수준을 0.05($p<0.05$)로 검증하였다.

결 과

1) 각군의 몸무게 및 이식편의 길이(Table 1)

1군의 평균 몸무게는 2.5±0.1kg, 2군의 평균 몸무게는 2.5±0.1kg, 3군의 평균 몸무게는 2.4±0.1kg으로 각군에 있어서 실험동물의 몸무게의 차이는 없었다($p>0.05$). 또한 절제후 봉합한 자가 이식편의 평균 길이 및 전체 기관 길이에 대한 비율에 있어서 1군은 2.4±0.1cm, 45±1.1%, 2군에서 2.3±0.1cm, 45±1.0%, 3군에서 2.1±0.1cm, 44±0.9%으로 역시 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

2) 검사를 시행한 술후 3일과 7일 그리고 14일까지 사망한 토끼는 없었으며 검사 당시 육안 소견상 이식편의 괴사나 감염, 문합부위의 협착이나 분리 등은 없었다.

3) 99m Technetium uptake 결과(Table 2)

자가 이식편 중앙부위의 technetium uptake정도는 단위무게당 technetium uptake 정도를 측정하고 이 수치를 정상 기관의 단위무게당 technetium uptake정도로 나눠서 백분율로 표시하였다. 술후 3일째 측정한 technetium uptake 정도는 1군에서 25.4±6.7%, 2군에서 27.9±6.0%, 3군에서 54.7±8.2%로 섬유아세포 성장인자를 도포한 3군에서 통계학적으로 유의하게 technetium uptake가 증가되었다($p<0.05$). 그러나 7일과 14일에 측정한 결과는 각각 1군에서 64.4±4.7%, 69.6±9.8%, 2군에서 62.2±2.7%, 73.4±10.0%, 3군에서 59.2

Table 2. percentage of 99m technetium uptake of the graftby the time period; postoperative 3, 7, 14 days in each group.

		% of technetium uptake
Group I	3 day	25.4 ± 6.7
	7 day	64.4 ± 4.7
	14 day	69.6 ± 9.8
Group II	3 day	27.8 ± 6.0
	7 days	62.2 ± 2.7
	14 day	73.4 ± 10.0
Group III	3 day	54.7 ± 8.2
	7 day	59.2 ± 10.6
	14 day	75.6 ± 5.3

±10.6%, 75.6±5.3%로 각군에 있어 차이가 없었다($p > 0.05$).

4) 병리 조직학적 검사 결과(Table 3)

1) 정상부위에서 검사한 기관은 모두 Grade 3으로 정상 상피세포이었다.

2) 술후 3일째 검사한 상피세포 재생정도는 3군에서 grade 2 및 grade 3가 각각 2개, grade 1이 1개이었으나 1군에서는 grade 1이 4개, grade 0이 1개이었으며 2군에서는 grade 1이 3개 grade 0 및 grade 2가 각각 1개로 염기섬유아세포 성장인자를 도포한 3군에서 1군이나 2군에 비해 통계학적으로 유의하게 상피세포 재생정도가 좋았다($p < 0.05$). 7일째 검사한 상피세포 재생정도는 1군에서 grade 0이 2개 grade 1이 3개이었으나 2군에서는 grade 1이 3개 grade 2가 2개이었고 3군에서는 grade 2가 4개 grade 3이 1개로 2군과 3군에서 1군에 비해 통계학적으로 유의하게 상피세포 재생정도가 좋았다($p < 0.05$). 14일째 검사한 결과는 1군에서 grade 1이 3개 grade 2가 1개 grade 3이 1개이었고 2군에서는 grade 2가 3개 grade 3이 2개이었으며 3군에서는 grade 1이 1개 grade 2가 3개 grade 3이 1개로 2군과 3군에서 1군에 비해 상피세포 재생정도가 좋았으나 통계학적인 유의성은 없었다($p > 0.05$).

고 찰

기관의 동종이식편 대치술이나 폐이식술에 있어서 공여 기관 및 기관지의 허혈은 아직도 심각한 문제이다. 이러한 공여 기관의 허혈은 기관의 궤양 및 협착 그리고 문합부위의 치유 장애로 귀결되고 문합 부위의 분리(dehiscence)까지도 이르게 된다.

Table 3. Histologic grading of epithelial regeneration by the time period; postoperative 3, 7, 14 days in each group.

		Grade				Total
		0	1	2	3	
Group I	3 day	1	4	0	0	5
	7 day	2	3	0	0	5
	14 day	0	3	1	1	5
Group II	3 day	1	3	1	0	5
	7 day	0	3	2	0	5
	14 day	0	0	3	2	5
Group III	3 day	0	1	2	2	5
	7 day	0	0	4	1	5
	14 day	0	1	3	1	5

대망을 이용한 혈관 재형성 촉진 시도는 1906년까지 거슬러 올라간다. 1906년 Morrison등은 대망이 조직의 혈관 재형성에 도움이 된다는 것을 처음으로 알아냈으며 1983년 처음으로 폐이식술에 성공한 이후 공여폐 기관지의 허혈에 의한 합병증이 가장 빈번하고 심각한 문제점이 되어왔고 따라서 이러한 합병증을 줄이기 위해 대망을 사용하기 시작했으며 좋은 결과를 얻었다. 그러나 대망 성형술이 공여폐 기관지의 허혈로 인한 합병증을 줄인 것이 사실이기는 하나 아직도 완전히 없애지는 못했다. 1991년 Schafer등이 보고한 바에 의하면 기관지 대망 성형술을 시행한다 해도 약 10% 정도에서 공여폐 기관지의 허혈에 의한 합병증이 발생한다[19].

최근 들어 공여폐 기관지의 혈류 공급을 위한 여러가지 다른 방법들이 시도되고 있다. 1977년 Siegelman등은 실험동물 잡견으로 기관지 동맥을 연결하는 폐이식술을 성공적으로 시행한 보고가 있으나 이러한 시도는 수술 수기상 어렵고 공여폐의 허혈 시간이 길어진다는 단점이 있어 널리 받아들여지고 있지 않다[20]. 1993년 Inui등은 heparin이나 PGI2 같은 약물들이 미세혈류를 촉진시킨다고 보고한 바 있다[21]. 최근들어 혈관 재형성을 촉진시키는 약물들이 계속 발표되고 있으며 1986년 Goldsmith등이 대망의 지질 부위에 혈관 재형성을 촉진시키는 성장인자가 있음을 확인했고 1987년 Folkman등은 섬유아세포 성장인자가 강력한 혈관 재형성 촉진 인자임을 확인한바 있다[22,23]. 근래에는 단지

산과 염기 섬유아세포 성장 촉진 인자(acidic and basic fibroblast growth factor)만이 혈관 재형성에 중요한 인자로 인식되고 있다[16~18].

1989년 Olech등은 토끼 기관의 자가 이식술에 있어 처음으로 염기 섬유아세포 성장인자를 사용했으나 혈관 재형성에는 큰 영향을 미치지 않는다고 발표했다[17]. 그러나 이러한 만족스럽지 못한 결과는 사용한 섬유아세포 성장인자의 용량이 10ng으로 충분하지 않았기 때문이며 지속적인 투여를 하지 못했기 때문이라고 생각된다. 아마도 세포 배양을 위한 섬유아세포 성장인자의 농도는 1~10ng이면 충분하지만 혈관 재형성에 필요한 섬유아세포 성장인자의 농도는 훨씬 더 높을 것으로 생각된다. 1992년과 1994년에 각각 Mayer 등과 Albes 등은 더욱 높은 농도와(400ng) 지속적인 섬유아세포 성장인자의 투여로 좋은 결과를 얻었다고 보고하고 있다[16,18]. 따라서 최근에는 염기 섬유아세포 성장인자의 고농도에서와 지속적인 주입에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다[16,18].

그러나 섬유아세포 성장인자가 혈관 재형성을 촉진시켜 허혈에 빠진 기관의 상피세포 재생에 도움을 주는 것인지 아니면 섬유아세포 성장인자가 직접 상피세포에 작용하여 세포분열을 촉진시켜 재생에 도움이 되는 것인지에 대해서는 아직까지 명확하게 알려져 있지 않고 있다. 그러나 Mayer 등이 혈관 재형성 정도와 상피세포 재생 정도에 대한 연구를 통하여 섬유아세포 성장인자가 혈관 재형성을 촉진시켜 상피세포 재생을 촉진시킨다는 것을 간접적으로 증명한 바 있으나 아직까지 정확한 기전은 모르고 있다[16]. 1987년에 Joseph-Siverstein이 주장한 바에 의하면 염기 섬유아세포 성장인자는 혈관 재형성에 필요한 단배분해효소인 plasminogen activator와 collagenase를 활성화시켜 혈관형성을 촉진할 뿐만 아니라 상피세포의 증식도 촉진시킨다고 주장한바 있다[24].

이번 연구에서 생각해 볼 것은 염기 섬유아세포 성장인자의 투여 방법이다. 이번 연구에서도 나타났듯이 초기(3일과 7일)에는 염기 섬유아세포 성장인자를 도포한 군에서 다른 군에서보다 상피세포 재생 정도 및 혈관 재형성 정도가 탁월했지만 말기(14일)에는 각군간에 차이가 없음을 보여주고 있다. 따라서 국소 혈류 재생이 완전히 이루어지는 14~16일 이전까지 염기 섬유아세포 성장인자를 지속적으로 투여한다면 훨씬 좋은 성적을 얻을 수 있을 것이라는 예상이다. 염기 섬유아세포 성장인자의 지속적인 투여 연구는 여러 연구에서 시행되어 왔다. Mayer 등은 이식편 가까이에 얇은 도관을 설치하고 몸밖으로 빼내어 이곳에 지속 정주장치(infusion pump)를 설치하여 좋은 결과를 얻었으며 Albes등은 섬유질 아교(fibrin glue)에다 염기 섬유아세포 성장인자를 첨가시켜 좋은 결과를 얻기도 했다[16]. 이외에도 gel form 등에 염기 섬유아세포 성장인자를 첨가시킨 연구들도 있다[18]. 그러나 이러한 지속정주장치는 임상적으로 사용하기는 어려우며 섬유질아교 등을 이용한 방법은 실제로 섬유질 아교 내에 있는 염기 섬유아세포 성장인자가 지속적으로 동일한 용량으로 분비된다고 생각되지 않아 이러한 방법을 임상적으로 사용하기에는 문제점이 많다고 생각된다. 따라서 앞으로는 적절한 염기 섬유아세포 성장인자의 용량과 지속적으로 섬유아세포 성장인자를 배출할 수 있는 약물 전달 체계(drug delivery system)에 관한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

또한 기관자가 이식술만 시행한 1군에서 사망이나 이식편의 괴사, 문합부위의 분리 등이 하나도 없었던 것으로 보아 이 실험에서 절제한 평균 2.3cm 정도의 길이(전체 기관의 약 45%정도)는 결국 문합부위 양끝단으로부터 혈관 재형성이 충분히 일어난다고 유추할 수 있으므로(물론 1달 이상의 장기 성적을 관찰해야 하지만) 과연 토끼에 있어서 이러한 혈관 재형성이 불가능한 이식편의 길이는 얼마인가에 대한 연구도 병행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

광범위한 기관의 병변시 이를 절제하고 동종이식편으로 대치하는 수술과 폐이식술에 있어서 기관 및 기관지의 허혈로 인한 합병증을 방지하기 위한 방법으로 더망 성형술 및 염기 섬유아세포 성장인자가 기관 및 기관지의 혈관 재형성과 기관 상피세포재생에 미치는 영향을 토끼 기관의 technetium 흡수 정도와 병리조직학적 검사를 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 99m technetium uptake정도로 측정한 혈관 재형성 정도에 있어서 3일째 검사한 군에서는 염기 섬유아세포 성장인자를 도포한 군에서 자가 이식만 시행군이나 대망 성형술을 시행한 군에 비해 혈관 재형성이 증가되었다. 그러나 7일과 14일째에 측정한 technetium uptake 정도에는 세 군간에 차이가 없었다.
2) 상피세포 재생정도에 있어서도 3일과 7일에 염기 섬유아세포 성장인자를 도포한 군에서 대망성형술을 시행한 군이나 자가 이식만 시행한 군에 비해 상피세포 재생정도가 좋았다. 14일째에는 염기 섬유아세포 성장인자를 도포한 군과 대망성형술을 시행한 군에서 자가 이식만 시행한 군보다 상피세포 재생정도가 좋았으며, 염기 섬유아세포 성장인자를 도포한 군과 대망성형술을 시행한 군간에는 차이가 없었다.
3) 이상의 결과로 미루어 염기 섬유아세포 성장인자 및 대

망 성형술이 토끼 기관의 자가이식에 있어 혈관 재형성 및 상피세포 재생을 촉진시킨다는 것을 알 수 있었다. 염기 섬유아세포 성장인자는 대망 성형술과는 다르게 특히 이식수술후 초기에 혈관재형성 및 상피세포 재생을 촉진시킨다는 것을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. 성숙환, 박성회. 실험동물 잡견 기도의 장기간 보존을 위한 냉동보관법의 효과. 대흉외지 1991; 24: 451-7.
2. 박종호, 이정상, 김주현 : cyclosporin A와 methylprednisolone이 이인자형이식된 쥐기관의 상피조직 재생에 미치는 영향에 대한 연구. 대흉외지 1994; 27:15-23
3. Borro JM, Chirivella M, Vila C, Galan G, Prieto M, Paris F. *Successful revascularization of large isolated tracheal segments.* Eur J Cardiothorac Surg 1992;6:621-3.
4. Cohen RC, Filler RM, Konuma K, et al. *A new model of tracheal stenosis and its repair with free periosteal grafts.* J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 92: 296-304.
5. Cosentino CM, Backer CL, Idriss FS, et al. *Pericardial patch tracheoplasty for severe tracheal stenosis in children: Intermediate results.* J Pediatr Surg 1991; 26: 879-885.
6. Costantino MD, Nuss DW, Snyderman CH, et al. *Experimental tracheal replacement using a revascularized jejunal autograft with an implantable dacron mesh tube.* Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101: 807-14.
7. Haugen SE, Kufaas T, Svenningsen S. *Free periosteal grafts in tracheal reconstruction: An experimental study.* Pediatr Surg 21: 47-9.
8. Lobe TE, Gore DC, Linares H, Tencer A. *The application of solvent-processed human dura in experimental tracheal reconstruction.* J Pediatr Surg 1991; 26: 1104-6.
9. Deschamps C, Trastek VF, Ferguson JL, Martin WJ, et al. *Cryopreservation of canine trachea: Functional and histological changes.* Ann Thorac Surg 1989;47:208-12.
10. Gibon T, Davis WB, Curran RC. *The long-term survival of cartilage homografts in man.* Br J Plast Surg 1959; 11: 177-87.
11. Kearns DB, Olson TS, Pransky SM, Seid AB. *Technique for costal cartilage harvest for use in laryngotracheal reconstruction.* Int J Pediatr Otolaryngol 1989; 18: 73-5.
12. Prescott CA J. *Protocol for management of the interposition cartilage graft laryngotracheoplasty.* Ann Otol Rhinol Laryngol 1988; 97: 239-42.
13. Zalzal GH, Barber CS, Chandra R. *Tracheal reconstruction using irradiated homologous grafts in rabbits.* Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 100: 119-25.
14. Hirata T, Yamazaki F, Muro FK, Yokomise H, Inui K, et al. *Omentopexy for revascularization of free tracheal grafts in rats.* Thorac Cardiovasc Surgeon 1992;40:178-81.
15. Messineo A, Filler RM, Bahoric B, Smith C, Bahoric A. *Successful tracheal autotransplantation with a vascularized omental flap.* J Pediatr Surg 1991;26:1296-300.
16. Mayer E, Cardoso PFG, Puskas JD, et al. *The effect of basic fibroblast growth factor and omentopexy on revascularization and epithelial regeneration of heterotopic rat tracheal isografts.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104:180-8.
17. Olech VM, Keshavjee SH, Chamberlain DW, Slutsky AS, Patterson GA. *Role of basic fibroblast growth factor in revascularization of rabbit tracheal autografts.* Ann Thorac Surg 1991;52:258-64.
18. Albes JM, Klenzner T, Kotzerke J, et al. *Improvement of tracheal autograft revascularization by means of fibroblast growth factor.* Ann Thorac Surg 1994;57:444-9.
19. Schafers HJ, Cooper JD, Patterson GA, *Toronto Lung Tra nsplantation group. Airway complications following lung transplantation.* Am Rev Respir Dis 1988;137:214.
20. Siegelman SS, Hagstom JWC, Koerner SK, Veith FJ. *Restoration of bronchial artery circulation after cannine lung allotransplantation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 73:792-5.
21. Inui K, Schafers HJ, Aoki M, et al. *Effect of methylprednisolone and prostacyclin on bronchial perfusion in lung transplantation.* Ann Thorac Surg 1993;55: 364-9.
22. Goldsmith HS, Griffith AL, Katsimpoolas N. *Increased vascular perfusion after administration of an omental lipid fraction.* Surg Gynecol Obstet 1986;162:579-83.
23. Folkman J, Klagsbrun M. *Angiogenic factors.* Science 1987;235:442-7.
24. Joseph-Silverstein J, Rifkin DB. *Endothelial cell growth factor in the vessel wall.* Semin Thromb Hemost 1987;13: 504-13.

=국문초록=

광범위한 기관의 병변시 동종이식편을 이용한 기관 대치술이나 폐이식술시 공여 기관 및 기관지의 허혈은 심각한 문제로서 공여 기관의 궤양 및 협착, 문합부위의 치유장애로 인한 문합부위의 분리로 나타나게 된다. 이러한 공여 기관의 허혈을 방지하기 위하여 여러 연구가 있어 왔으며 현재는 대망 성형술 및 여러 종류의 성장인자가 각광을 받고 있다. 이번 연구에서는 대망 성형술 및 염기 섬유아세포 성장인자가 허혈에 빠진 공여 기관의 혈관 재형성 및 상피세포 재생에 어느만큼 기여하는지 조사하였다.

약 2cm정도의 토끼 경부 기관을 완전히 절제한 후 다시 연결해 주는 자가 이식을 시행한 군, 자가 이식 및 대망 성형술을 시행한 군, 자가 이식 및 1 ug의 염기 섬유아세포 성장인자를 도포한 군의 3군으로 나누었다. 각각 술후 3일과 7일 그리고 14일 후에 99m Technetium이 부착된 인혈청 알부민의 흡수 정도를 측정하였고 병리조직학적 검사를 시행하여 상피세포의 재생 정도를 관찰하였다.

술후 3일째 99m Technetium 흡수정도로 측정한 혈관 재형성 정도에 있어서 염기 섬유아세포 성장인자를 도포한 군에서 다른 두군에 비해 통계학적으로 유의하게 혈관 재형성이 좋았다($p<0.05$). 그러나 술후 7일째 및 14일째 측정한 결과는 세군 간에 차이가 없었다($p>0.05$). 술후 3일과 7일에 측정한 상피세포 재생정도에 있어서도 염기 섬유아세포 성장인자를 도포한 군에서 통계학적으로 유의하게 다른 두군에서보다 좋았다($p<0.05$). 그러나 술후 14일째 검사한 상피세포 재생정도에 있어서는 세군 간에 차이가 없었다.

결론적으로 국소적인 염기 섬유아세포 성장인자의 도포는 허혈에 빠진 공여 기관의 혈관 재형성 및 상피세포 재생을 촉진시키는 것을 알 수 있었으며 특히 초기에 허혈에 빠진 공여기관의 혈관재형성을 촉진시킨다는 것을 알 수 있었다.

중심단어 : 1. 염기 섬유아세포 성장인자
2. 기관 상피세포재생
3. 기관 혈관재형성