

황견에서 동종 순차적 양측 폐이식 수술에 관한 연구

이 두 연*·김 해 균*·문 동 석*·윤 용 한*·홍 윤 주*·이 성 수*

=Abstract=

Bilateral Sequential Lung Transplantation in Dogs

Doo Yun Lee, M.D. *, Hae Kyoon Kim, M.D. *, Dong Seok Moon, M.D. *,
Yong Han Yoon, M.D. *, Yoon Joo Hong, M.D. *, Sung Soo Lee, M.D. *

Experimental trials of unilateral lung transplantation in dogs have been attempted and satisfactory results were obtained without any noticeable difficulty in surgical techniques.

Fourteen dogs with the body weight of around 25 kg were anesthetized by 20~30 mg/kg of intravenous Entobar[®]; one was sacrificed to make available blood for use during transplantation for the recipient dog. A mid-sternotomy incision was performed and 20 mg/kg of Prostaglandin E1 was infused through the pulmonary artery and Euro-Collin's(E-C) preservation solution, cooled down to 4°C, was perfused at the rate of 70cc/kg by a pressure of 30 cmH₂O. The heart-lung block was then resected out and promptly immersed in the prepared preservation solution at 4°C. One lung preserved in the EC solution at 4°C was anastomosed to the recipient dog in the order of the pulmonary vein, bronchus then pulmonary artery and the thoracotomy incision was closed after the bleeding control and tube thoracostomy. Then the pneumonectomy in the opposite side was performed in the same manner and the tailored lung was transplanted in the order of the pulmonary vein, bronchus, then pulmonary artery. We conclude that in the bilateral sequential lung transplantation, the right lung transplantation should precede to better expose the operative field and to prevent reperfusion injury; also, the cardiopulmonary bypass should be consider for certain appropriate cases.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:108-12)

Kew word : 1. Lung transplantation
2. Surgery method

* 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 호흡기센터 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Respiratory Center, Yonsei University College of Medicine, Yongdong Severance Hospital, Seoul, Korea

† 본 연구는 1996년 10월 대한흉부외과학회에서 구연되었음

‡ 이 논문은 1994년 한국과학재단 핵심연구과제연구비지원에 의해 이루어진 것임

논문접수일 : 97년 6월 20일 심사통과일 : 97년 9월 30일

책임저자 : 김해균, (135-270) 서울특별시 강남구 도곡동 146-92, 영동세브란스병원 흉부외과. (Tel) 02-3497-3380, (Fax) 02-3461-8282

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

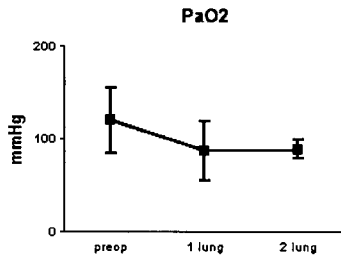


Fig. 1. The change of pulmonary artery oxygen partial pressure(PaO₂) : The pre-operative PaO₂ was 119.56±35.73 mmHg & the PaO₂ was 86.5±32.0 mmHg after right lung transplantation & the PaO₂ was 88.67±10.22 mmHg after double lung transplantation. There were no significant statistical difference among these data.

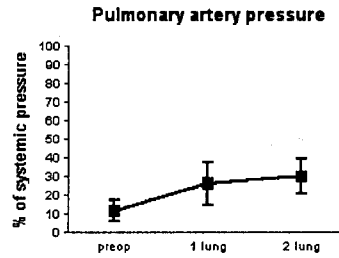


Fig 2. The change of mean pulmonary artery pressure (MPAP) : The pre-operative MPAP was 11.4±5.7 mmHg & the MPAP was 25.94±11.5 mmHg after right lung transplantation & the MPAP was 29.67±9.3 mmHg after double lung transplantation. There were no significant statistical difference among these data.

서 론

호흡부전증의 궁극적인 치료를 위하여 폐이식이 도입된 이래 이에대한 연구가 활발히 진행되어 현재는 일측폐 이식, 양측폐이식, 심장폐이식, 양측 순차적폐이식등이 시행되고 있다. 그러나 cystic fibrosis와 같이 양측 폐에 감염이 있는 환자에게는 일측폐이식이 불가능하며 또 만성 폐쇄성 폐질환이 있는 환자에서도 한쪽 폐만 이식하였을때는 남아있는 폐의 과팽창으로 인하여 이식폐가 눌러 ventilation-perfusion의 불균형을 초래할 수 있으므로 이러한 환자들은 양측폐이식을 해야한다.

그러나 en bloc방법으로 양측폐의 이식수술을 시행한 환자에서는 기도의 합병증 발생율이 아주 높아서 다른 방법을 모색하게 되었으며 순차적으로 양측폐이식을 하는 경우에는 기관지 문합을 좌, 우측 따로 하며 폐문부에서 멀리 떨어져 있을수록 기도에서 문합할 때 생기는 기관지 동맥의 차단을 방지함으로써 기도에 생기는 합병증을 줄일 수 있다고 한다¹⁾. 본 연구자들은 실험 동물인 황견에서 일측폐이식을 여러번 시행하여 좋은 결과를 얻었으며 수술수기상 큰 어려움이 없다고 생각한다²⁾. 그러나 양측폐이식은 수술수기상 어려운 점이 많으며 실제로 사람에게서 양측폐이식을 하기에 는 미흡하였다고 사료된다.

따라서 황견에서 순차적으로 양측폐를 이식하는 수술수기를 익히며 양측 폐이식 수술에서의 산소 변화 및 혈액학적 변화를 관찰함으로써 사람에게서 폐이식이 필요한 경우 기 본 자료로 사용하고자 하였다.

대상 및 방법

몸무게 25kg내외의 황견을 14마리 준비하여 폐를 공여할 황견을 먼저 엔도바(20~30mg/kg)를 정맥주사하여 진정시킨 후 기관삽관 전신마취한후 좌우측 흉벽과 복벽의 털을 제거 시킨다음 정중흉골절개하고 폐동맥을 통해 PGE1 을 20mg/kg 을 투여하고 다시 4℃로 냉각된 Euro-Collins preservation용액을 70cc/kg양으로 30cmH2O 의 압력으로 주입하여 심장과 폐를 en bloc으로 절제한 후 미리 준비된 4℃ 보존용액에 담 군 다음(Fig. 1) 폐를 이식할 수 있도록 양측 폐를 design 하는 동안에 나머지 공여받을 황견을 우측 흉부 절개하여 폐 동맥, 상, 하 폐정맥 및 기관지를 노출시킨 후 전폐절제술을 시행한다. 그후 보존용액내에서 design한 폐를 recipient 개에게 폐정맥, 폐동맥, 기관지순으로 이식수술을하고(Fig. 2) 출혈을 지혈시킨 후 다시 반대측 흉부를 절개하여 전과 같은 방법으로 전폐절제술을 하고 design이 된 폐를 폐정맥, 폐동맥, 기관지순으로 이식수술을 하고 출혈을 지혈시킨후 흉관을 삽입하고 개흉부위를 폐쇄한다. 수술 중에 혈압을 계속 측정하면서 출혈이 된 만큼의 피를 수혈하면서 정상혈압을 유지시키며 수술후 1시간 간격으로 대퇴동맥압, 폐동맥압과 각각의 산소분압을 측정하였다. 생존한 황견에서는 수술후에 흉부X-선 촬영을하여 이상여부를 관찰하였다.

결 과

각실험의 결과를 보면 첫번째 실험은 좌측폐를 먼저 이식

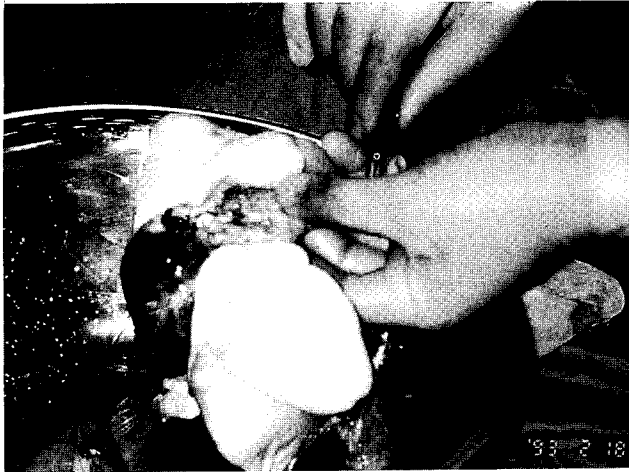


Fig 3. The heart-lung block was then resected out and promptly emmersed in the prepared preservation solution at 4°C

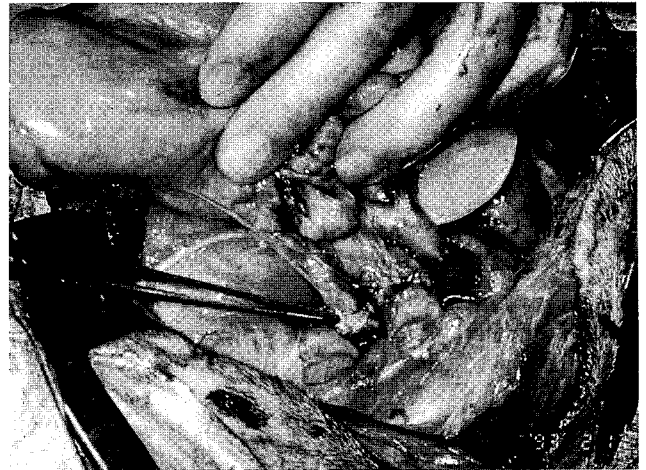


Fig 4. One lung preserved in the EC solution at 4°C was anastomosed to the recipient dog in the order of pulmonary vein, bronchus then pulmonary artery.

하여 우측폐이식시 폐동맥압이 증가하여 심장마비가 발생하였는데 이는 우측 폐이식시 좌측 폐동맥, 폐정맥의 무리한 견인과 혈관감자에 의한 협착으로 폐동맥 고혈압이 온 것으로 생각되고 두번째 실험에서는 우측폐이식후 좌측폐 이식시 수술시야 확보 부족으로 폐동맥 결찰부위에서 출혈이 발생하여 중도에 실험을 종료 할 수밖에 없었다. 다섯번째 실험에서는 우측폐이식후 재관류손상으로 좌측 폐이식이 불가능이 하였다. 세번째 실험은 우측폐이식후 좌측폐 이식시 폐동맥압이 증가하였으나 양측 모두 이식후 정상으로 돌아왔으며 네 번째, 여섯 번째와 일곱 번째 실험은 특별한 문제가 없었다.

이식직전, 일측폐이식후 및 양측폐이식후의 산소 분압차 및 폐동맥압을 비교해보면 산소분압은 수술전에 119.56 ± 35.728 mmHg에서 86.5 ± 32 , 88.67 ± 10.22 mmHg로 감소하였고(Fig. 3) 폐동맥압의 평균은 수술전에 11.4 ± 5.68 mmHg에서 25.94 ± 11.53 , 29.67 ± 9.31 mmHg로 증가 하였으나(Fig. 4) 모두 통계적 의의는 없었다($p > 0.05$).

고 찰

호흡부전증의 적극적인 치료를 위하여 폐이식이 도입된 이래 이에대한 연구가 활발히 진행되어 최근 호흡부전증 및 심부전증 환자에서 일측 폐이식수술과 심장이식수술등이 성공하게 되었으며 현재는 일측폐 이식이 가장 많이 시행되고 있다. 그러나 cystic fibrosis, bilateral bronchiectasis pulmonary hypertension, emphysema와 같은 양측 폐에 감염이 있는 경우 일측폐이식에선 성적이 불량하여 또 emphysema나 alpha 1

anti-trypsin deficiency같은 만성 폐쇄성 폐질환이 있는 환자에서도 한쪽 폐만 이식하였을때는 Ventilation-perfusion 의 불균형을 초래할 수 있으므로 이러한 환자들은 양측 폐이식이 선호되고 있다³⁾. 그러므로 증상이 심한 호흡부전증이 동반된 폐기종이나, 폐동맥고혈압, 양측성 기관지 확장증 등의 염증성 폐질환등에서는 양측 폐이식수술이 가장 좋은 치료방법이라고 볼 수 있다.

폐이식수술은 호흡부전증 환자의 최후의 치료방법으로 정착되었으나 수술초기의 신경차단, 기관지 동맥차단, 림프절차단, 절제된 공급 폐의 허혈상태에 의해 수술후 초기에 급속한 폐동맥압 상승, 폐부종, 심폐부전증 등을 유발하게 되어 많은 예에서 사망하게 되었다.

순차적 양측 폐이식수술은 이식된 폐의 보존실패⁴⁾ 나 기관지의 협착 또는 파열등의 수술적인 문제점이 발생하는 경우에는 거의 모두에서 사망하게 된다⁵⁾. 그러나 en bloc방법으로 양측폐의 이식수술을 시행한 환자에서는 기도의 합병증 발생율이 아주 높아서 다른 방법을 모색하게 되었으며 순차적으로 양측폐이식을 하는 경우에서는 기관지 문합을 좌, 우측 따로 하며 폐문부에서 멀리 떨어져 있을수록 기관지에서 문합할 때 생기는 기관지 동맥의 차단을 방지함으로써 기도에 생기는 합병증을 줄일 수 있으며 특히 크기가 적은 소동물의 양측 폐이식인 경우엔 우측 폐이식을 먼저하는 경우 문합부위의 수술시야 확보가 보다 용이하여 폐동맥, 폐정맥 협착이나 출혈이 감소되어 많이 사용되고 있다⁶⁾.

이와 같은 이유로 본 연구논문에서는 양측 폐이식수술에서인 폐동정맥문합부위의 파열, 협착, 뒤틀림 등의 수술수기상의 문제점과 절제된 공급폐의 냉각보관시 온도상승을 예

방하면서 폐이식수술중과 수술후의 산소분압 변화 및 혈액
학소견과 병리학적 소견을 관찰하였는데 폐동정맥문합부위
는 사진 2에서보는바와같이 문제가 없었으나 1예에서 문합
부위의 출혈이 사망원인인바 조심스런 박리 및 봉합이 요구
된다.

이에 저자 등은 절제하는 공급폐의 무산소증에 의한 손
상 및 대사방지를 위한 신속한 냉온보관을 위해 주폐동맥
부위의 씌지봉합을 통해 25Fr. 카테타를 삽입하여(25µg/kg)
PGE1과 70cc/kg 냉각된 E-C용액을 투여하였다. 또 냉각된
E-C용액이 함유된 거즈로 공급폐를 감싸면서 지속적인 냉온
상태를 유지하였으나 1예에서는 재관류손상(Reperfusion
injury)이 발생하였다. 이런 재관류손상을 방지하기위해서는
Bando등의 실험에 의하면 적출장기의 무산소상태에서 계속
적인 관류나 reoxygenation등에서 주로 free radicals이 발생됨
으로 재관류전이나 중에 free radical scavengers의 첨가에 대
한 연구가 진행되고 있다^{7,8)}.

또 최근 여러학자들에 의해 UW용액에 대한 연구에서 뚜
렷한 효과가 있음이 여러학자들에 의해 보고 되었으나 고농
도 Potassium에 의한 관상동맥과 폐동맥 협착이 발생한다는
반대의견도 있다⁹⁾. 또한 1000cc E-C용액에 25µg PGE1 one
Ample를 첨가하여 폐동맥으로 투여 관류함으로써 폐동맥 확
장으로 신속하고, 균등한 폐저장액의 분포와 균등한 폐실질
의 저온유지으로써 허혈손상을 감소시켜 이식후 폐기능 저하
를 예방할 수가 있다고 본다¹⁰⁾. 저자의 동물실험에서 이와같
이 냉각된 폐저장용액의 신속한 주입에 의한 공급폐의 냉온
보관, 폐동맥, 폐정맥협착, 뒤틀림방지 등에 주의함으로써 수
술직후 동맥압의 감소, 폐동맥압의 증가, 동맥혈 산소분압의
감소, 탄산가스분압의 증가 등은 매우 미미하여 양측 폐이식
수술후 경과는 양호하였다.

결 론

좌심방이 적어 수술시야의 충분한 확보가 어려운 양측 폐
이식수술의 경우는 폐동정맥문합부위의 협착, 뒤틀림, 파열
등의 수술수기상의 문제점을 예방하였고 공급폐의 절제시
PGE1과 4°C 냉각된 E-C용액의 신속한 관류는 무산소증에

의한 폐손상을 최대한 방지하며 폐이식수술직후 steroid 등의
free radical scavengers의 투입으로 재관류손상을 방지하는 경
우 낭포성 폐섬유증, 양측 기관지 확장증, 폐기종 등의 궁극
적 치료방법으로 사용가능 하리라 사료된다.

참 고 문 헌

- 1 Petterson GA, Cooper JD, Goldman B, et al. *Technique of successful clinical double lung transplantation.* Ann Thorac Surg 1988;4:626-33.
2. Kim HK, Tazelaar HD, Odell J, et al., *An animal model of pulmonary infection after single lung transplantation.* Transplant Proc 1996;28, No 3(June), pp 1818-9
3. Egan TM, Detterbeck FC. *Technique and results of double lung transplantation.* Chest Surg Clin N Am. Philadelphia: WB Saunders, 1993;89-111
4. Egan TM, Detterbeck FC. *Technique and results of double lung transplantation.* Chest Surg Clin N Am 1992;100:1-5
5. Colquhoun IW, Gascoigne Ad, Au J, et al. *Airway complication after pulmonary transplantation.* Ann Thorac Surg 1994;57:141-5
6. Cooper JD, Petterson GA, Trulock EP, et al. *Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107:460-71
7. Bando K, Teramoto S, Tago M, et al. *Oxygenated fluorocarbon, recombinant human superoxide dismutase, and catalase ameliorate free radical induced myocardial injury heart preservation and transplantation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1988;96:930
8. Manasche P, Grousset C, Mouas C, et al. *A promising approach for improving the recovery of the heart transplants.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;100:21
9. Okouchi Y, Shimizu K, Yamaguchi A, et al. *Effectiveness of modified University of Wisconsin solution for heart preservation as assessed in heterotopic rat heart transplant model.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99: 1104-8
10. Jurmann MJ, Dammenhayn L, Schafers HJ, Wahlers T, Fieguth HG, Haverch A. *Prostacyclin as an additive to single crystalloid flush: Improved pulmonary preservation in heart-lung transplantation [Abstract].* Heart Transplant 1986;5:385-9

=국문초록=

본 연구자들은 순차적으로 양측폐를 이식하는 수술수기를 익힘으로서 사람에서 양측 폐이식이 필요로 하는 경우를 대비하고자 본 실험을 계획하였다.

몸무게 25kg 내외의 황견 14마리 준비하였으며 1회 실험에 2마리의 황견이 사용되었으며 이중 1마리는 정 중홍골절개하여 폐동맥을 통해 Prostaglandin E1을 20mg/kg을 투여하고 4℃로 냉각된 Euro-Collin's (E-C) preservation 용액을 70cc/kg 양으로 30 cmH₂O의 압력으로 신속히 주입하여 심장-폐를 절제한 후 나머지 1마리를 좌측 흉부절개하여 폐동맥, 상, 하 폐정맥 및 기관지를 노출시킨 후 전폐절제술을 시행하였다.

수술중에 혈압을 계속 측정하면서 출혈이 된 만큼의 피를 수혈하면서 정상혈압을 유지시켰으며 수술후 1시간 간격으로 대퇴동맥압, 폐동맥압과 각각의 산소분압을 측정하였다. 첫번째 실험은 좌측폐를 먼저 이식하여 우측폐이식시 폐동맥압이 증가하여 심장마비로 사망하였는데 이는 좌측폐가 체순환 모두를 감당하기에는 너무적어 폐동맥 고혈압이 온 것으로 생각되고 두번째 실험에서는 우측폐이식후 좌측폐 이식시 수술시야 확보 부족으로 폐동맥 결찰부위에서 출혈이 발생하여 중도에 실험을 종료 할 수밖에 없었다. 다섯번째 실험에서는 우측폐이식후 재관류손상으로 좌측 폐이식이 불가능 하였다. 세번째 실험은 우측폐이식후 좌측폐 이식시 폐동맥압이 증가하였으나 양측 모두 이식후 정상으로 돌아왔다. 그러나 네 번째, 여섯 번째와 일곱 번째 실험은 특별한 문제가 없었다. 이식직전, 일측폐이식후 및 양측폐이식후의 산소 분압차 및 폐동맥압을 비교해보면 산소분압은 수술전에 119.56±35.728 mmHg에서 86.5±32, 88.67±10.22 mmHg로 감소하였고 폐동맥압의 평균은 수술전에 11.4±5.68 mmHg에서 25.94±11.53, 29.67±9.31 mmHg로 증가 하였으나 모두 통계적 의의는 없었다(p>0.05).

양측 폐이식수술에서인 폐동정맥문합부위의 파열, 협착, 뒤틀림 등의 수술수기상의 문제점을 예방하면서 우측폐를 먼저 이식하면서, 폐수술시야를 충분히 확보하고, 재관류손상을 방지하는 경우 cystic fibrosis, pulmonary hypertension, emphysema와 같은 심한 호흡부전증 환자의 치료방법으로 적합하리라 사료된다.