

삼요드티로닌을 포함한 폐보존액을 이용한 20시간 폐보존

- 새로운 폐 보존액의 개발 II -

성 숙 환* · 김 영 태* · 김 주 현*

=Abstract=

Successful 20 hours Canine Allograft Preservation with new Solution Containing Triiodothyronine

- Development of new lung preservation solution II -

Sook Whan Sung, M.D.*, Young Tae Kim, M.D.*, Joo Hyun Kim, M.D.*

Background: Ischemia reperfusion injury is known to contribute to the major causes of the early graft failure in lung transplantation. Triiodothyronine (T3) has been suggested to ameliorate ischemia reperfusion injury from both in vivo and in vitro experiments of various organs. Prospecting its beneficial effect for pulmonary allograft preservation, we made a new solution by adding T3 into the extracellular type dextran solution. **Material and Method:** Twelve adult mongrel dogs underwent left lung allotransplantation. Six donor dogs were flushed with the new solution(Group 1, n=6), and the remaining six were flushed with Euro-Collins solution to serve as controls(Group 2, n=6). Allografts were stored in each preservation solution for 20 hours at 4°C. Left single lung transplantations were performed. The right pulmonary artery and the right main bronchus were clamped at 15 minutes after the reperfusion and maintained throughout the experiment to evaluate the transplanted left lung function. **Result:** Arterial carbon dioxide tension was better in group 1 than in group 2 throughout the experiment period and the difference was statistically significant at 2 hours after reperfusion(28.0 ± 3.0 mmHg and 53.1 ± 17.4 mmHg, $p < 0.05$). The differences of arterial oxygen partial pressure, peak airway pressure and pulmonary vascular resistance showed no statistical significance. The malondialdehyde(MDA) level, measured from tissue obtained at 120 minutes after reperfusion showed no statistically significant difference. The tissue wet/dry ratio of group 1(649 ± 27 %) was significantly lower than that of group 2(686 ± 71 %, $p < 0.05$). The microscopic examination revealed varying degrees of injury represented mainly by findings such as perivascular neutrophil infiltration, capillary hemorrhage and interstitial congestion. These findings were less severe in group 1 than those in group 2. **Conclusion:** The new solution demonstrated superior allograft preservation after 20 hour ischemia compared to

*서울대학교병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine

†본 연구는 1996년도 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의해 이루어진 것임.

‡이 논문은 제 29차 대한흉부외과 학술대회에서 구연되었음.

논문접수일 : 98년 6월 12일 심사통과일 : 98년 11월 17일

책임저자 : 성숙환, (110-744) 서울특별시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 흉부외과. (Tel) 02-760-2348, (Fax) 02-764-3664

본 논문의 저작권 및 전자매체는 대한흉부외과학회에 있다.

Euro-Collins solution in canine single left lung transplantation model, these results suggest that T3 might be a promising agent for pulmonary allograft preservation
(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:413-21)

Key word : 1. Lung transplantation
2. Organ preservation
3. Thyroid hormone

서 론

1963년 Hardy에 의해 폐이식이 처음 시도된 이후¹⁾, 30년간 여러 가지 폐 보존방법이 개발되어 왔으나²⁻⁴⁾ 만족스러운 방법은 아직 개발되지 못한 실정이고 보존 시의 폐 손상의 기전도 완전히 알려져 있지 않은 형편이다. 이식장기의 손상기전의 하나인 허혈-재관류 손상은 폐이식 후의 폐기능 저하의 중요한 원인을 제공하는 가장 큰 장애 요인인데⁵⁾, 지금까지 알려진 바에 의하면 폐의 허혈-재관류 손상은 백혈구와 혈소판의 활성화⁶⁾, 활성 산소 화합물(oxygen free radical)의 생성⁷⁾, 보체계 활성화⁸⁾, 염증 매개체⁹⁾와 아라키도닉산(arachidonic acid)의 대사산물의 생성¹⁰⁾ 등 여러 병리 현상이 서로 연결되어 나타나는 것으로 알려져 있다.

한편, 뇌사자로부터의 장기를 이용한 이식 수술이 보편화됨에 따라 뇌사 시 일어나는 생리적 변화에 따른 각 장기의 기능저하에 관한 연구가 행해지면서 심장이식 시 삼요드티로닌(triiodothyronine: T3)의 전처치가 이식 심장의 기능유지에 도움이 된다는 연구가 발표되었고¹¹⁾, 뇌사 환자에서뿐만 아니라 중환자의 경우 소위 "euthyroid sick syndrome"에 의한 전반적인 갑상선 호르몬의 감소 현상이 발생하며 이러한 경우 갑상선 호르몬의 투여가 적어도 심장의 변력작용에 도움이 된다는 연구 결과도 발표되었다. 그런데 갑상선 호르몬의 변력작용은 허혈 손상된 심근에서만 관찰되고 정상 심장에서는 관찰되지 않으며, 심장뿐만 아니라 간의 허혈-재관류 손상 모델에서도 갑상선 호르몬이 예방효과가 있음을 보고되는 등¹²⁾ 갑상선 호르몬이 장기의 허혈-재관류 손상의 예방에 관여한다는 간접 증거가 제시되고 있어 폐장에서도 비슷한 기전이 진행되리라 추론할 수 있다. 최근에는 갑상선 호르몬이 폐포 내 표면활성제(surfactant)의 양과 기능을 보존하는 효과가 있다는 보고되었고¹³⁾, 폐장의 허혈-재관류 손상모델에서 표면활성제를 투여하는 경우 재관류 손상을 줄일 수 있다는 결과도 보고되고 있는 등¹⁴⁾ 갑상선 호르몬이 폐장의 허혈손상에 유익한 영향을 줄 수 있다는 간접 증거들이 제시되고 있다. 이 연구에서는 폐이식 수술시 공여폐의 효과적인 보존에 갑상선 호르몬이 효과가 있을 것으로 기대하고 이를 증명하기 위해 T3를 포함하는 새로운 폐보존액을 제조하고 잡견의 일측 폐이식 모델을 이용하여 그 효과를 검증

하였다.

대상 및 방법

1. 폐보존액의 제조

삼차 증류수 880 ml에 각 화합물(NaCl 68.3 mmole, MgCl₂ 2 mmole, K₂HPO₄ 2 mmole, NaH₂PO₄ 5.8 mmole, Na₂HPO₄ 21.1 mmole) 순도를 고려하여 적절한 중량을 계산하여 잘 섞은 후 10% 덱스트란 40 (Dextran 40 in 0.9% NaCl) 100 ml를 첨가한 후 0.1 N의 수산화나트륨(NaOH) 용액 소량을 이용하여 pH를 7.4로 맞추었다. 제조한 용액은 소독(autoclave) 한 용기에 크린벤취(clean Bench)에서 10 μm로 필터한 후 넣고 밀봉하였다. 실험 직전에 50% 포도당(glucose) 용액 20 ml와 덱사메타손(dexamethasone) 20 mg, 니트로 글리세린(nitroglycerine) 5 mg, 삼요드티로닌(triiodothyronine) 15 mg을 첨가하여 Table 1과 같은 조성이 되도록 하였다.

2. 동물실험

체중 20-25 Kg의 한국산 잡견 24마리를 새로 만든 삼요드티로닌을 첨가한 폐보존액을 사용한 군(제 1군)과 유훈콜린스 폐보존액을 사용한 군(제 2군)으로 나누어 각각 6회씩 총 12회의 좌측 폐이식을 시행하였다. 모든 실험 동물은 "실험 동물의 보호 및 사용기준(Guide for the Care and Use of Laboratory Animal)"을 따라 관리하였다.

1) 공여폐 수집

폐 공여 실험견을 수술 전날 밤부터 금식시킨 후 수술 당일 펜토탈(sodium pentobarbital) 200-250mg 및 아트로핀(atropine sulfate) 0.25mg 으로 마취한 후 기관 삽관하에 할로탄(halothane)으로 전신마취를 실시하였다. 인공호흡은 일호흡량(tidal volume) 400 ml, 분당 호흡수 15회, 산소농도 50%, 호기말양압(positive end expiratory pressure)을 5 cmH₂O로 시행하였다. 양와위에서 좌측 고동맥에 삽관하여 혈압 및 동맥혈 가스분석을 모니터하고 항생제(cefazolin 1.0g)를 정주하였다. 정중 흉골 개흉술을 시행한 후 심낭을 절개하고 우측 폐동맥을 박리하여 실을 걸어 간헐적으로 차단할 수 있게 하였다. 헤파린 100 u/kg를 정맥주사한 뒤 좌심방이를 통하

Table 1. Composition of preservation solutions.

Composition	New Solution	E-C Solution
Potassium (mM/L)	4.0	107.0
Sodium (mM/L)	147.0	9.3
Magnesium (mM/L)	2.0	4.7
Chloride (mM/L)	103.0	14.0
Bicarbonate (mM/L)	-	9.3
Phosphate (mM/L)	38.5	55.0
Sulfate (mM/L)	-	4.7
Glucose (g/L)	10.0	35.0
Dexamethasone (mg/L)	20.0	-
Nitroglycerine (mg/L)	5.0	-
Triiodothyronine (mg/L)	15	-
pH	7.4	7.74
Osmolarity (mOsm/L)	315	355

Table 2. Preservation data.

	Group 1	Group 2	p value
Flush solution	New solution	E-C solution*	
Donor weight(kg)	20.6±0.7	21.3±0.3	NS
Recipient weight(kg)	21.5±0.9	22.9±0.6	NS
Flush volume(mL)	2058.3±68.8	2133.3±30.7	NS
Flush time(sec)	318.0±6.9	334.2±35.3	NS
Procurement time (min)	10.8±1.1	12.1±1.7	NS
Cold ischemic time (hr)	19.8±1.0	19.6±0.5	NS
Warm ischemic time (min)	65.2±2.7	66.7±3.8	NS

*E-C solution; Euro-Collins solution

여 좌심방에 삽관하여 좌심방압을 연속측정하였다. 주폐동맥에 3Fr. 소아용 열회석도관(3Fr. pediatric thermodilution catheter, American Edwards Laboratories, USA)을 삽관하여 폐동맥압을 연속측정하였고, 우심방 도관을 우심방이를 통하여 삽관하여 중심정맥압 측정과 심박출량 측정 시 식염수를 주입하는 통로로 사용하였다. 우측 폐동맥을 일시 결찰하고 거치한 도관들을 통해 체동맥압, 폐동맥압, 좌심방압, 중심정맥압, 기관내압을 생리측정기로 측정하고, 열회석법으로 심박출량을 3번 측정하여(Oximetrix 3, Abbott laboratories, USA) 평균값을 취하였다. 좌심방 도관을 통해 혈액을 채취하여 동맥혈 가스분석을 시행하였다(16200-06, Instrumentation Lab, Italy). 측정이 끝난 후 거치한 도관들을 제거하고 헤파린 1000 u/kg를 정주한 후 주 폐동맥 근위부에 폐보존액을 투여

Table 3. Scoring items of lung damage.

Interstitial edema
Interstitial fibrosis
Alveolar fibrin
Alveolar granulation
Hyperplasia of type II cells
Capillary neutrophil infiltration
Capillary hemorrhage
Arteriolar or venular neutrophil
Peribronchial lymphocyte infiltration
Peribronchial neutrophil infiltration
Subpleural fibrin deposit

할 8 Fr. 도관을 삽관하였다. 회석된 PGE1 250 µg을 우심실 유출부에 직접 주사하고, 상공정맥 및 하공정맥을 결찰 후 절단하고 좌심방이를 절단한 후 4℃의 폐보존액 100 ml/kg를 약 40 cm 높이에서 주입하였다. 100% 산소로 기관지압을 약 30 cmH₂O 되게 과환기를 시켜서 무기폐 부위가 없도록 하고 찬 생리식염수를 흉강 내에 충만 시켰다. 폐보존액이 모두 관류된 후 폐를 적당히 팽창시킨 상태에서 기관을 결찰한 후 심장과 양측 폐를 함께 절제하여 4℃의 폐보존액에 침적시키고 폐이식 시까지 20시간 동안 4℃ 냉장고에서 보관하였다.

2) 폐이식

수용건을 공여견과 마찬가지로 미취한 후 고동맥에 삽관하여 지속적으로 동맥압을 측정하고 좌측 외경정맥을 통해 도관을 삽관하여 우심방에 거치 하였다. 헤파린 (100 u/kg)을 정주하고, 좌측 개흉을 시행하여 좌폐정맥 및 좌폐동맥을 결찰 절단하였다. 냉각 생리식염수에 담긴 공여폐를 적절히 박리한 후 수용건의 좌측 흉강 내에 위치시켰다. 수용건의 좌폐정맥을 혈관 겸자로 차단한 후 상방 및 하방 좌폐정맥을 절개하여 문합부위를 확보하고 폐정맥을 5-0 프롤린 (prolene)으로 연속봉합(everted horizontal mattress suture) 하였다. 좌측 기관지를 절제하고 기관지튜브를 깊게 밀어 넣어 우측 폐환기만 되도록 한 후 좌측 기관지를 4-0 프롤린 (prolene)으로 연속봉합하였다. 좌폐동맥을 혈관 감자로 차단한 후 6-0 프롤린으로 단순연속봉합 단단문합하였다. 프레드니솔론 (methyl prednisolon, 250 mg)을 정주하고, 잔존 기포를 제거한 후 폐동맥 및 폐정맥 혈관 감자를 풀고, 기관지튜브를 원래의 위치로 빼내어 폐를 환기 시켰다.

3. 측정 및 자료분석

재관류 후 좌폐동맥에 3Fr. 소아용 열회석도관 (3Fr. pediatric thermodilution catheter, American Edwards Laboratories, USA)을

삽관하여 폐동맥압을 연속측정하였고, 좌심방이를 통하여 좌심방에 삽관하여 좌심방압을 연속측정하였다. 먼저 삽관한 우심방 도관을 통하여 중심정맥압 측정과 심박출량 측정 시 식염수를 주입하는 통로로 이용하였다. 우폐동맥 및 우측 주기관지를 결찰하여 이식한 좌측폐만으로 호흡하게 하고 그 기능을 평가하였다. 인공호흡은 일호흡량(tidal volume) 300 ml, 분당 호흡수 15회, 산소농도 50 %, 호기말양압 (positive end expiratory pressure)을 5 cmH₂O로 시행하였다. 거치한 도관들을 통해 체동맥압, 폐동맥압, 좌심방압, 중심정맥압, 기관내압을 생리측정기로 측정하고, 열회석법으로 심박출량을 3번 측정하여(Oximatrix 3, Abbott laboratories, USA) 평균값을 취하였다. 좌심방 도관을 통해 혈액을 채취하여 동맥혈 가스 분석을 시행하였고(16200-06, Instrumentatio Lab, Italy), 폐동맥 도관을 통해 채취한 혈액으로 혼합정맥혈 가스분석을 마찬가지로 시행하였다. 재관류 후 30분, 60분, 90분, 120분에 혈압, 중심정맥압, 폐동맥압, 폐동맥 차단압, 심박동수 및 심박출량등 혈액학적 변수와 동, 정맥혈 가스분석, 최대 호흡압 (peak inspiratory pressure)등 호흡생리학적 변수를 측정하였다. 혈액학적 변수를 이용하여 폐혈관 저항 (pulmonary vascular resistance)를 계산하고, 호흡생리학적 변수를 이용하여 폐포동맥간 산소분압차(alveolar arterial oxygen difference)를 계산하였다. 폐보존액 종류에 따른 폐보존능의 차이를 측정 및 계산된 변수를 이용하여 분석하였다.

재관류 120분의 자료측정이 끝난 후 좌상엽에서 조직을 채취한 후 한 조각은 조직검사를 위해 포르말린에 고정하고, 나머지 조각은 MDA 측정을 위해 액체 질소에 넣어 급냉동한 뒤 -70℃ 냉동고에 보관하였다. 좌하엽폐의 일부를 절제하여 폐조직의 습폐조직 중량을 측정하고 90℃의 오븐에서 1주일간 건조시킨 후 건폐조직 중량을 측정하여 다음 공식으로 습폐/건폐 중량비를 측정하였다.

$$\text{wet/dry ratio (\%)} = (\text{wet weight} / \text{dry weight}) \times 100$$

MDA를 측정하기 위해 냉동 보관한 폐조직 1 g당 1.15 % KCl 용액 9 ml를 넣어 10 % 균질액 (homogenate)으로 만들었다. 균질액의 일부는 Bicinchoninic Acid법으로 단백질량을 측정하였다. 균질액 0.2 ml에 8.1 % 염화도데실황산염 (sodium dodecyl sulfate)을 0.2 ml, pH 3.5의 20 % 초산 (acetic acid)을 1.5 ml, TBA (thiobarbituric acid)를 1.5ml 첨가한 뒤 증류수를 추가하여 4 ml가 되도록 하였다. 반응 용액을 95℃로 60분간 가열한 뒤 찬물로 식히고 1 ml의 증류수와 n-butanol:pyridine을 용적비로 15:1로 혼합한 용액 5 ml를 추가한 후 잘 흔들어 섞었다. 4000 rpm에서 10분간 원심분리한 뒤, 상층액을

532 nm에서 흡광도(absorbance)를 측정하였고, TMP(1,1,3,3-tetramethoxypropane)를 기준(external standard)으로 이용하여 지방산화물(lipid peroxide)을 MDA(malondialdehyde)로 표시하였다¹⁵⁾. MDA 값을 따로 측정한 단백질량으로 나누어 1 mg의 단백질 당 MDA양을 계산하여 이를 비교하였다.

포르말린에 고정한 폐조직은 HE 염색 후 광학 현미경으로 관찰하였다. 간질부종, 폐포부종, 모세혈관 백혈구 침윤, 소혈관 백혈구 침윤, 폐포 내 백혈구 침윤, 늑막하 섬유소, 간질 출혈, 폐포내 출혈의 항목을 관찰하여 각각의 정도에 따라 0-3점까지 점수화 한 뒤 합산하였다 (Table 3).

모든 변수는 평균±표준오차로 표시하였고, 통계분석은 SAS 6.12 프로그램을 이용하여 연속 변수는 t-검정(student t-test), 시간 변화에 따른 각 시간에서의 구간 비교는 반복측정 분산분석법 (repeated measures ANOVA)으로 분석하였고, MDA값 및 조직학적 소견은 각각 Wilcoxon 순위합검정법 및 Fisher의 직접확률계산법으로 분석하였다.

결 과

1. 공여폐 수집

제 1군과 제 2군의 공여건 및 수용건의 체중, 폐보존액의 주입량 및 주입속도는 두 군간에 차이가 없었다. 폐 적출시간, 저온 허혈시간, 온열 허혈시간, 총 허혈시간 역시 두 군간에 차이가 없었다 (Table 2).

2. 호흡생리학적 변수

동맥혈 산소분압은 공여전에서 제 1군 과 제 2군간의 차이가 없었고, 이식 후에는 두 군에서 모두 급격히 감소하는 양상을 보였다. 재관류후 30분부터 120분까지 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (p>0.05, Fig. 1).

이산화탄소분압은 공여전에서는 두 군간에 차이가 없었으나 이식 후 제 2군에서는 증가하여 제 1군에 비해 2군에서 유의하게 증가하였으며 시간대 별로는 90분에 그 차이가 유의하였다 (p<0.05, Fig. 2).

3. 혈액학 및 호흡역학적 변수

평균 폐동맥압은 이식 전에 차이가 없었고, 이식 후 증가하였으나 각 시간에서 두 군간의 차이는 없었다(Fig. 3). 체혈관 저항으로 나누어 보정한 폐혈관 저항은 제 1군에서 조금 낮은 경향을 보이긴 하였으나 통계적으로는 의미가 없었다 (Fig. 4). 최대 호흡압은 처음 30분부터 실험 종료까지 제 1군에서 더 낮은 소견을 보였으나 통계적 유의성은 없었다 (p=0.07, Fig. 5).

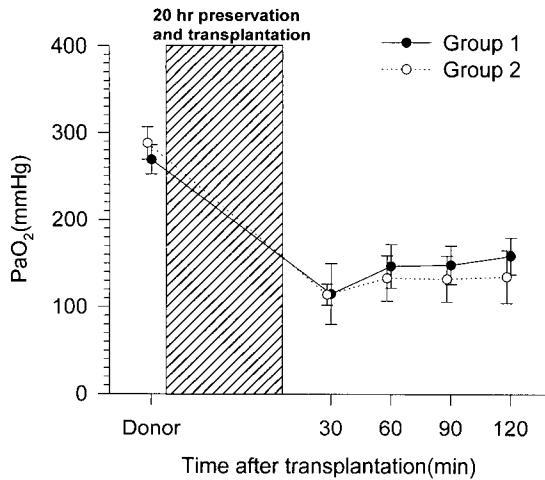


Fig. 1. Changes of PaO₂ after reperfusion (Group 1; New solution, Group 2; Euro-Collins solution).

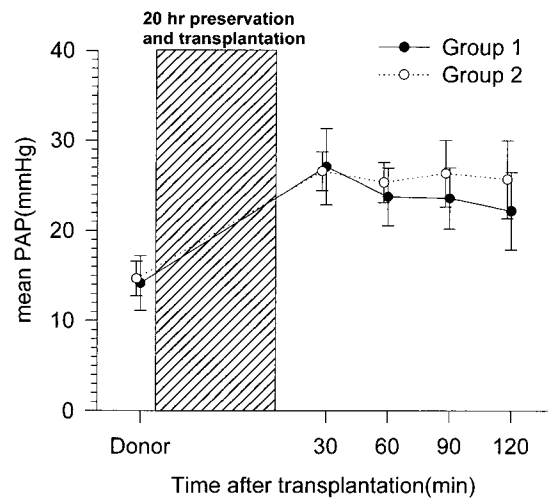


Fig. 3. Changes of mean pulmonary arterial pressure (PAP) after reperfusion (Group 1; New solution, Group 2; Euro-Collins solution).

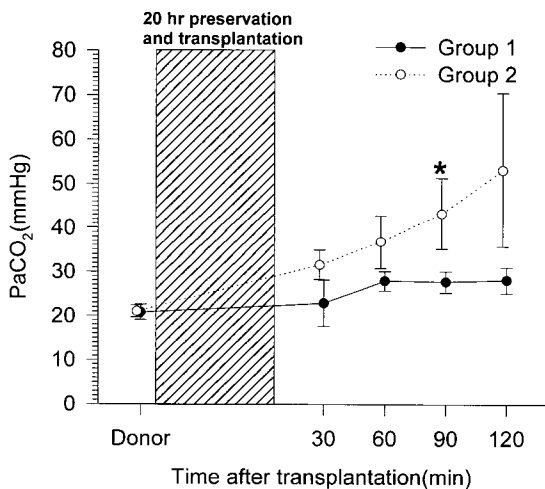


Fig. 2. Changes of PaCO₂ after reperfusion (Group 1; New solution, Group 2; Euro-Collins solution; *p<0.05).

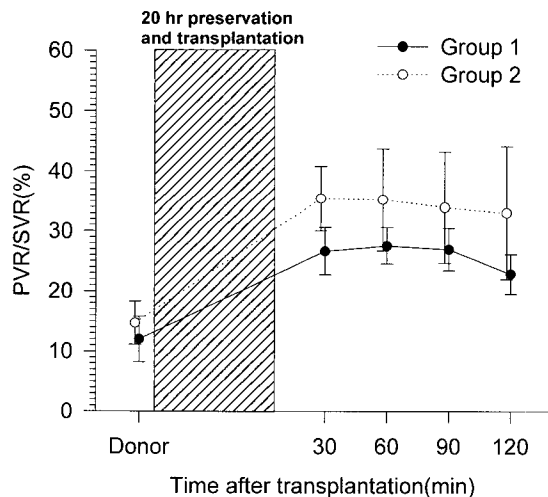


Fig. 4. Changes of PVR/SVR after reperfusion (Group 1; New solution, Group 2; Euro-Collins solution, PVR; pulmonary vascular resistance, SVR; systemic vascular resistance).

4. 폐 수분함량 및 지방산화물, 조직학 소견

이식전의 우측 폐와 비교한 이식한 좌측 폐의 습폐/건폐 중량비(wet/dry ratio)는 제 1군이 제 2군에 비해 유의하게 적었다 (Fig. 6). 재관류 손상의 정도를 판단할 수 있는 MDA (malondialdehyde) 양은 두 군에서 모두 정상치에 비해 증가하였으나 두 군간의 차이는 없었다 (Fig. 7). 조직학적 폐 손상 정도는 제 1군에서 2군에 비해 낮아 손상의 정도가 적었다 (Fig. 8).

고 찰

폐장은 폐포-모세혈관 구조가 섬세하고 약하며 폐 모세혈관의 기능저하가 매우 잘 발생하는 등의 이유로 보존이 어려워 아직까지도 임상적으로 안전한 보존 시간이 6시간을 넘지 못하고 있는 실정이다¹⁶⁾. 또한 뇌사자 관리 시 폐장 기능을 유지하기가 어려워 적합한 공여폐를 구하기가 어렵기

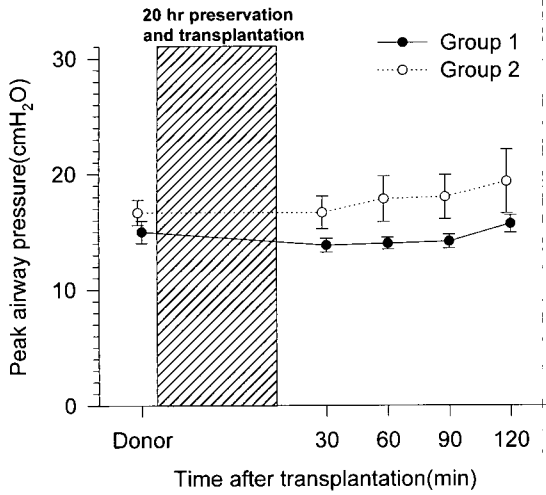


Fig. 5. Changes of peak airway pressure after reperfusion (Group 1; New solution, Group 2; Euro-Collins solution; p=0.07).

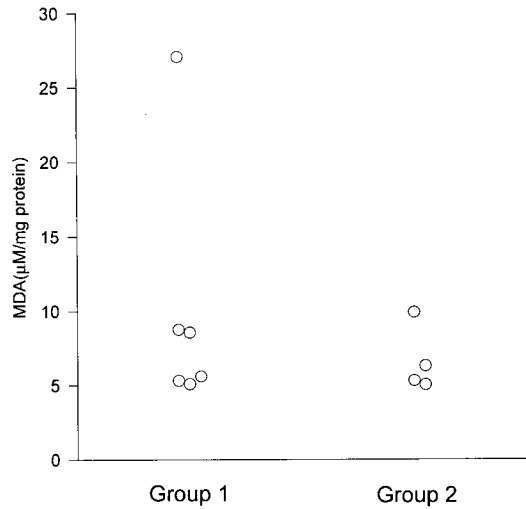


Fig. 7. Comparison of malondialdehyde(MDA) of the lung tissue after 120 minutes of reperfusion (Group 1; New solution, Group 2; Euro-Collins solution).

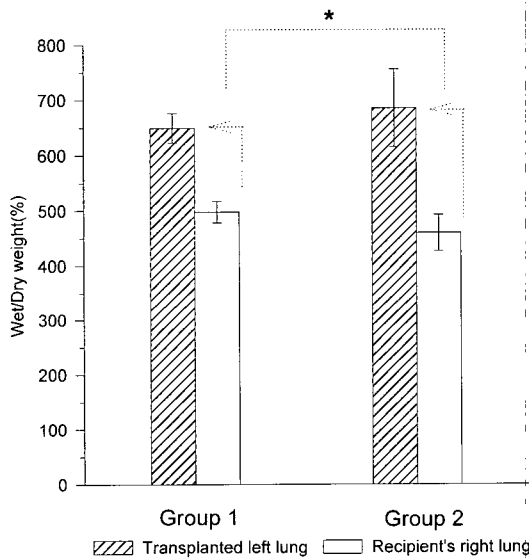


Fig. 6. Comparison of wet/dry ratio of the lung tissue after 120 minutes of reperfusion (Group 1; New solution, Group 2; Euro-Collins solution, *p<0.05).

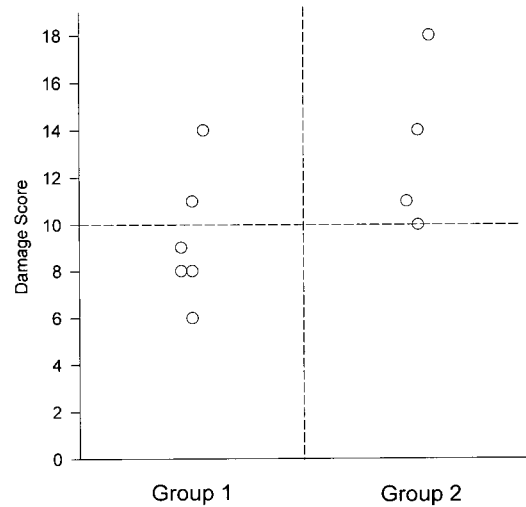


Fig. 8. Comparison of lung damage score after 120 minutes of reperfusion (Group 1; New solution, Group 2; Euro-Collins solution, p<0.05).

때문에 공여폐의 부족은 매우 심각하며, 특히 최근 들어서는 원격지 이식 수술의 필요성이 높아지기 시작했다. 따라서 폐장을 장시간 보존하기 위한 새로운 폐 보존 방법의 개발 노력은 매우 시급한 과제이다.

갑상선 호르몬이 폐의 허혈-재관류 손상을 방지하는 역할

을 할지 아니면 오히려 조장하는 역할을 할 지에 대한 체계적인 연구는 아직 시행되지 않고 있다. 패혈증에 의한 저 갑상선 호르몬증 상태에서 갑상선 호르몬을 투여하면 패혈증에 의한 산소 요구량의 증가 정도를 줄이고, 패혈증성 폐손상을 감소시켜주는 효과가 있고¹⁷⁾, 갑상선 호르몬이 폐장의

허혈-재관류 손상을 줄이는¹⁴⁾ 표면활성제(surfactant)의 양과 기능을 보존하는 효과가 있는 점¹⁵⁾을 고려하면 갑상선 호르몬이 폐장의 허혈-재관류 손상을 방지하는 효과가 있을 것으로 추정된다. 그러나 태어난 지 얼마 되지 않은 쥐에서 TRH(Thyroid-Releasing hormone)을 투여하여 고갑상선호르몬증을 유발하면 폐장의 항산화제(antioxidant)양이 줄어들고, 고 산소 환경에서 폐장의 산소독성에 의한 사망이 증가하며, 조직학적인 산소독성 조직파괴 소견도 증가하는 반면 항갑상선 제제인 프로필티오우라실(prophylthiouracil)을 투여하는 경우에는 이러한 산소독성이 방지된다는 연구 결과도 있어¹⁸⁾ 갑상선 호르몬이 오히려 활성화 산소에 의한 폐장의 허혈-재관류 손상을 증가시킬 가능성도 제시되었다. 또한 Sen 등은 오존에 의한 폐손상 모델에서 갑상선 호르몬의 투여가 미치는 영향을 연구한 결과 오존을 투여하면 갑상선 호르몬이 줄어들고, 갑상선 호르몬으로 전 처치 받은 동물에서 오존의 독성이 증가하는 것을 관찰하여 대사율의 증가에 따라 폐장의 허혈 손상이 오히려 조장된다고 하였다¹⁹⁾. 삼요드티로닌을 투여한 쥐의 심장, 골격근, 간장의 미토콘드리아 글루타티온(glutathione)이 감소되어 과대사 상태가 되면서 활성화 산소에 의한 손상이 오히려 더 심해진다는 것이다.

이러한 배경에서 저자들은 폐장이식 시 폐보존액에 갑상선 호르몬을 첨가한 경우 이식폐장의 기능 보존에 도움이 되는지 여부를 입증하고자 하였다. 이식 후 측정된 동맥혈 산소분압은 두 군에서 모두 허혈 전 값에 비해 현저히 감소하여 이식폐의 산소교환능이 저하되었음을 확인할 수 있었으나 두 군간에 차이가 없어 산소교환능은 갑상선 호르몬을 첨가한 새로운 폐보존액으로 개선되지 않았음을 알 수 있었다. 또한 폐보존 효과를 평가하는데 중요한 지표인 폐혈관저항도 두 군간에 차이가 없어 새로 제조한 폐보존액으로 폐혈관저항의 증가를 막을 수 없었음을 확인할 수 있었다. 그러나 동맥혈 이산화탄소분압은 갑상선 호르몬을 첨가한 폐보존액을 처치한 제 1군에서는 증가하지 않은 반면 유로콜린스 폐보존액을 사용한 제 2군에서는 재관류 후 점차 증가하였고 두 군간의 차이도 통계적으로 유의하였다. 최대 흡기압은 p 값이 0.07로 비록 유의성을 증명할 수 없었으나 제 1군에 비해 제 2군에서 높은 경향을 보였다. 이러한 양상은 실험 시 폐를 재팽창시킬 때 제 1군에서는 폐를 팽창시키기가 제 2군에서보다 수월하였던 관찰 소견과 일치하였다.

허혈-재관류 손상의 중요한 기전의 하나인 활성화 산소에 의한 조직 손상의 지표로 측정하는 지방산화물양인 MDA는 두 군에서 모두 정상 폐조직 함량에 비해 증가하여 있었는데 두 군간의 차이는 발견할 수 없었다. 한편 조직 수분함량의 지표인 습폐/건폐 중량비는 제 2군에 비해 제 1군에서 유의하게 낮았다. 폐조직을 광학 현미경으로 관찰하며 그 손상

정도를 관찰된 항목 마다 점수화하여 합산을 하여 조직 손상 정도를 비교한 결과 제 1군에서 손상정도가 덜한 소견을 보였다.

이상의 결과를 종합해 보면 20시간 폐보존에서 갑상선 호르몬을 첨가한 새 폐보존액이 유로콜린스 폐보존액에 비하여 이산화탄소 교환능, 즉 폐환기능 및 기관저항의 감소, 폐수분량 감소, 조직학적 폐손상의 감소 면에서 우수함을 확인할 수 있었다. 그러나 산소 교환능, 폐혈관저항, 지방산화물 생성은 두 군간에 차이가 없어 그 폐보존 효과가 완벽하지는 못하였다고 판단되었다. 특히 폐장의 가장 중요한 기능인 산소 교환능의 감소와 폐혈관 저항의 증가가 유로콜린스 폐보존액에 비해 현저히 향상되지 않아 실제 임상 적용에 큰 도움이 되지는 못할 것으로 판단되었다.

저자들은 현재 갑상선 호르몬의 갑작 폐장의 허혈-재관류 손상에 미치는 영향을 규명하기 위한 연구를 수행하고 있다. 아직 발표를 하지 않은 상태이나 그 연구 결과에 의하면 갑상선 호르몬을 허혈-재관류 손상 전에 투여한 경우 재관류 4시간 동안 산소 교환능이 우수하게 유지되고 재관류 4시간에 측정된 조직 MDA양도 낮으며, 조직 ATP는 높게 유지됨을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 본 실험의 결과에서 산소 교환능이 대조군에 비해 유의하게 높지 않았고, MDA 값도 차이가 없는 소견을 보인 것과 상충하는 듯 보인다. 그러나 본 실험에서는 20시간의 허혈을 시킨 상태로 전술한 실험보다는 폐조직 손상이 클 것으로 예상되며 따라서 두 군에서 모두 허혈 손상을 받아 산소교환능의 감소 및 폐혈관 저항의 증가는 이미 상당히 진행되어 있는 상태로 볼 수 있다. 이러한 추론은 MDA 값이 정상값의 약 100배 가량 증가되어 있는 것을 미루어 짐작할 수 있으며 따라서 이미 상당한 정도의 허혈-재관류 손상이 와서 폐조직 수분 함량이 증가하고 기관지 저항이 증가하는 급성 폐부전이 진행된 상태라 할 수 있다. 결국 두 군에서 모두 이미 진행된 폐부전 소견을 보여 새로 제조한 폐보존액의 폐보존 효과가 20시간 보존을 위해 충분한 역할을 하지는 못하였고 다만 폐부전의 정도를 경감시키는 정도의 역할을 하였다고 볼 수 있다.

비록 본 연구에서 새로 제조한 폐보존액의 효과가 20시간 폐보존을 만족스러운 수준으로 할 수 있을 만큼은 되지 않았으나 대조군에 비해 폐부전의 정도가 작은 것을 확인할 수 있어 보존 시간이 짧은 경우에는 임상적으로 우수한 효과를 기대할 수 있을 것으로 추정되었다. 그러나 아직 이 보존액을 사용하여 안전한 보존 시간에 관한 연구가 필요하고, 또한 그 보존 효과가 실제로 갑상선 호르몬에 의해 기인한 것인지 혹은 용액 조성의 차이에 의한 것인지는 아직 확실하지 않다. 저자들은 본 연구 전 단계로 이 실험에서 사용한 실험군의 폐보존액에 갑상선 호르몬을 첨가하지 않은 상태

의 폐보존액과 유로콜린스 용액의 폐보존 효과를 비교한 바 있다²⁰⁾. 그 연구에서는 갑상선 호르몬을 첨가하지 않은 경우 폐보존 효과는 두 군에서 비슷한 것을 관찰 할 수 있었으므로 이 실험에서 확인 된 우수한 폐보존능은 갑상선 호르몬을 첨가함으로써 얻어진 결과로 해석할 수도 있다. 그러나 갑상선 호르몬의 효과임을 입증하기 위해서는 향후 같은 조성의 폐보존액에 갑상선 호르몬의 첨가 여부에 따른 비교 및 그 기전에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

이 실험의 결과로부터, 새로 제조한 T3-포함 폐보존액의 20시간 폐보존능이 잡견의 일측 폐이식 모델에서 유로콜린스 용액의 보존능 보다 우수함을 알 수 있었고, 이러한 결과는 아마도 T3가 공여폐 보존에 매우 효과적인 물질로 작용함을 암시하였다.

참 고 문 헌

1. Hardy JD, Webb WR, Delton ML Jr. *Lung homotransplantation in man. Report of the initial case.* JAMA 1963;186:1065-74.
2. Yamazaki F, Yokimise H, Keshavjee SH. *The superiority of an extracellular fluid solution over Euro-Collins solution for pulmonary preservation.* Transplantation 1990;49:690-4.
3. Hardesty RL, Aeba R, Armitage JM, Kormos RL, Griffith BP. *A clinical trial of University of Wisconsin solution for pulmonary preservation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:660-6.
4. Balkhy HH, Peterson MB, Connolly RJ, Zhang X, Diehl JT. *Comparison of Eurocollins and University of Wisconsin solution in single flush preservation of the ischemic reperfused lung: an in vivo rabbit model.* Transplantation 1995;59:1090-5.
5. Unruh HW. *Lung preservation and lung injury.* Chest Surg Clin N Am 1995;5:91-106.
6. Murata T, Nakazawa H, Mori I, Ohta Y, Yamabayashi H. *Reperfusion after a two-hour period of pulmonary artery occlusion causes pulmonary necrosis.* Am Rev Respir Dis 1992;146:1048-53.
7. Paky A, Michael JR, Burke-Wolin TM, Wolin MS, Gurtner GH. *Endogenous production of superoxide by rabbit lungs: effects of hypoxia or metabolic inhibitors.* J Appl Physiol 1993;74:2868-74.
8. Turnage RH, Guice KS, Oldham KT. *Pulmonary microvascular injury following intestinal reperfusion.* New Horiz 1994;2:463-75.
9. Serrick C, Adoumie R, Giaid A, Shennib H. *The early release of interleukin-2, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma after ischemia reperfusion injury in the lung allograft.* Transplantation 1994;58:1158-62.
10. Palace GP, Horgan MJ, Malik AB. *Generation of 5-lipoxygenase metabolites following pulmonary reperfusion in isolated rabbit lungs.* Prostaglandins 1992;43:339-49.
11. Novitzky D, Cooper DKC, Human PA, Reichart B, Zuhdi N. *Triiodothyronine therapy for heart donor and recipient.* J Heart Transplant 1988;7:370-6.
12. Ino K, Manaka D, Washida M, Yokoyama T, Okamoto R, Yamaoka Y, Ozawa K. *Effects of triiodothyronine on canine hepatic ischemia caused by Pringle's maneuver.* Surgery 1993;113:669-5.
13. Dulchavsky SA, Ksenzenko SM, Saba AA, Diebel LN. *Triiodothyronine (T3) supplementation maintains surfactant biochemical integrity during sepsis.* J Trauma 1995;39:53-7.
14. Erasmus ME, Petersen AH, Hofstede G, Haagsman HP, Bambang Oetomo S, Prop J. *Surfactant treatment before reperfusion improves the immediate function of lung transplants in rats.* Am J Respir Crit Care Med 1996;153:665-70.
15. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. *Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction.* Anal Biochem 1978;95:351-8.
16. Starkey TD, Sakakibara N, Hagberg RC, Tazelaar HD, Baldwin JC, Jamieson SW. *Successful six-hour cardiopulmonary preservation with simple hypothermic crystalloid flush.* J Heart Transplant 1986;5:291-7.
17. Dulchavsky SA, Hendrick SR, Dutta S. *Pulmonary biophysical effects of triiodothyronine axis-induced hypothyroidism.* J Trauma 1993;35:104-8; discussion 108-9.
18. Rodriguez Pierce M, Sosenko IR, Whitney P, Frank L. *Propylthiouracil treatment decreases the susceptibility to oxygen radical-induced lung damage in newborn rats exposed to prolonged hyperoxia.* Pediatr Res 1994;35:530-5.
19. Sen S, Dulchavsky SA, Dutta S. *Effects of triiodothyronine (T3) supplementation upon ozone-induced lung injury.* Free Radic Res Commun 1993;18:299-308.
20. 김영태, 성숙환, 김주현. 새로개발한 저포타시움 보존액과 유로콜린스 보존액의 폐보존능의 비교연구: 새로운 폐 보존액의 개발 I. 대한이식학회지 1997;11:203-12.

=국문초록=

배경: 폐장의 허혈-재관류 손상은 폐이식에서 발생하는 조기 이식장기 실패의 주요 원인의 하나로 알려져 있다. 최근 갑상선 호르몬의 활성형인 삼요드티로닌 (T3)이 심장을 비롯한 여러 장기의 허혈 손상을 줄여주는 효과가 있음을 시사하는 보고가 있다. 본 연구에서는 이러한 T3의 허혈-재관류 손상에 대한 효과가 폐장의 허혈 손상에도 효과가 있을 것으로 기대하고 덱스트란을 주성분으로 하는 세포외액성 폐보존액에 T3를 추가한 새로운 폐보존액을 제조하여 그 효과를 검증하고자 하였다. **대상 및 방법:** 12마리의 황견을 6마리씩 두 군으로 나누어 제 1군에서는 새로 개발한 폐보존액을 사용하고, 제 2군에서는 유로콜린스 용액을 사용하여 폐를 적출 하였다. 적출한 폐장은 각각의 보존액에 담겨 섭씨 4도에서 20시간 보관한 후, 각 군에 6마리씩 총 12례의 좌측 폐이식을 시행하였다. 이식된 좌측폐만의 기능을 관찰하기 위해서 폐이식 후 재관류를 15분시킨 후에 우측 주폐동맥과 우측 주기관지를 결찰하고, 2시간 동안 혈액학적 변수와 가스분석을 시행하고, 측정이 종료된 후 바로 희생하여 폐조직 일부를 떼어내어 조직검사와 수분 함량 및 MDA양을 측정 비교 하였다. **결과:** 동맥혈 산소분압은 제 1군에서 재관류 후 60분, 90분 120분에 각각 147 ± 25 mmHg, 148 ± 22 mmHg, 159 ± 21 mmHg, 제 2군에서는 각각 133 ± 26 mmHg, 132 ± 29 mmHg, 135 ± 30 mmHg로 제 1군에서 조금 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의성은 없었다. 각 시간에서의 최대 흡기압은 제 1군에서 14.0 ± 0.5 cmH₂O, 14.2 ± 0.6 cmH₂O, 15.7 ± 0.8 cmH₂O, 제 2군에서는 17.8 ± 2.0 cmH₂O, 18.0 ± 1.9 cmH₂O, 19.3 ± 2.7 cmH₂O로 제 1군에서 조금 낮은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 동맥혈 이산화탄소 분압은 제 1군에서 각 시간에 27.9 ± 2.2 mmHg, 27.7 ± 2.4 mmHg, 28.0 ± 3.0 mmHg, 제 2군에서는 36.8 ± 6.0 mmHg, 43.2 ± 8.1 mmHg, 53.1 ± 17.4 mmHg로 제 1군에서 유의하게 낮았다 ($p < 0.05$). 폐혈관 저항 및 조직 MDA양은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 폐 조직 수분 함량은 제 1군에서 유의하게 낮았고, 조직학 검사상 폐조직 손상의 정도도 제 1군에서 적었다. **결론:** 이상의 결과에서 T3를 포함한 새로 개발한 폐보존액이 유로콜린스 용액과 비교하여 폐보존능이 우수함을 확인할 수 있었고, 이는 T3가 폐이식시 폐장의 효과적 보존에 유용한 역할을 함을 시사하였다.

- 중심단어 : 1. 폐이식
2. 폐보존
3. 갑상선 호르몬