

가토에서 Cisplatin을 사용한 분리 폐 관류

-약리학적 변화 및 폐의 장기적 병리학적 변화에 관한 연구-

김 관 민* · 김 진 국* · 한 정 호**

=Abstract=

Isolated Lung Perfusion with Cisplatin in Rabbit

- evaluation of pharmacokinetics and long term pathologic changes of the lung-

Kwhanmien Kim, M.D.*, Jhingook Kim, M.D.* Joungho Han, M.D.**

Background: Recently, regional or isolated organ perfusion is being studied again as a drug administration modality which is able to reduce systemic toxicity while delivering high-dose chemotherapeutic agents. This research was planned to evaluate the pharmacokinetics and long-term pathologic changes of the lung in isolated lung perfusion (ILP) with cisplatin. **Material and Method:** Twenty-five New Zealand white rabbits were divided into 2 groups (Group I: 10, Group II: 15). The groups were then subdivided into 2 and 3 subgroups of 5 rabbits. In group I, tissue samples of the lung and kidney, and systemic blood for platinum concentration measurement were taken 30 minutes after systemic intravenous infusion of cisplatin (5 mg/kg) and isolated lung perfusion in each 5 rabbits. In 2 subgroups of group II, lung tissues for pathologic exams were taken 30 minutes and 1 week after ILP in each 5 rabbits, which received 10% pentastarch solution only and cisplatin, respectively. In the other subgroups, lung biopsy was undertaken 4 weeks after ILP with cisplatin. **Result:** When cisplatin was infused via systemic vein, the platinum concentration in the lung, kidney and plasma were $1.50 \pm 0.43 \mu\text{g/g}$, $7.65 \pm 2.49 \mu\text{g/g}$, $1.19 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$, respectively. However, the platinum concentration in the lung was about 50 times higher ($75.43 \pm 11.47 \mu\text{g/g}$) than that of intravenous infusion group, and those in the kidney and plasma were decreased ($1.30 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$, $0.13 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$) when cisplatin was introduced through ILP. Pathologic change in the treated lung with ILP was characterized by the medial hypertrophy of the pulmonary arterioles and interstitial eosinophilic infiltration, which was not dependent on cisplatin

*성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 흉부외과

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

**성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단병리과

Department of Pathology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

† 본 논문은 1998년 삼성생명과학연구소 임상의학연구비(C-98-037)로 이루어진 것임.

논문접수일 : 98년 10월 16일 심사통과일 : 99년 1월 18일

책임저자 : 김관민, (135-230) 서울특별시 강남구 일원동 50, 삼성서울병원 흉부외과. (Tel) 02-3410-3485, (Fax) 02-3410-0089

본 논문의 저작권 및 전자매체는 대한흉부외과학회에 있다.

perfusion. **Conclusion:** It was possible to obtain more than 50 times higher platinum concentration in the lung with ILP compared to the systemic IV infusion without a platinum level increase in other systems. There was no direct cisplatin associated pulmonary toxicity. (Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:613-20)

Key word : 1. Organ preservation
2. Drug therapy
3. Lung neoplasm

서 론

최근 들어 수술적 절제가 불가능한 폐암의 치료방법으로서 항암제의 독성을 최소화하면서 고농도의 항암제를 종양에 전달할 수 있는 분리폐관류(isolated lung perfusion) 방법이 다시 연구되고 있다¹⁻³⁾. 항암제의 치료 효과를 기대하기 위해서는 2가지의 목표설정(targeting)이 적절히 이루어져야 한다. Ranney는 목표설정을 1, 2차(first, second-order targeting)의 2단계로 분류하였는데, 1차 목표설정은 목표지점으로의 약제의 전달을 의미하고, 2차 목표설정은 약제가 원하는 세포로 유입되는 과정을 의미한다⁴⁾. 이 두 가지를 동시에 만족시키기 위해서는 목표 세포(target cell)를 성공적으로 충분한 양의 약제에 노출시킬 수 있어야 하고, 동시에 목표로 하지 않는 조직이 약물 전달 방법에 의해 손상되지 않아야 한다. 특정 장기나 제한된 부분 조직의 주 동맥에 고농도의 약물을 투여하는 국소 관류(regional perfusion)와는 달리, 분리 관류는 약물을 선택적으로 동맥을 통하여 주입하고 정맥으로 제거하기 때문에 약물이 전신 순환으로 유입되는 것을 방지할 수 있어 약물에 의한 전신 독성을 최소화 하면서 목표하는 조직에는 최대 농도의 약물을 전달할 수 있는 가장 유용한 방법이라 하겠다⁵⁾.

1970년대 이래로 비소세포 폐암의 가장 중요한 항암제로 인정받고 있는 cisplatin을 사용하여 분리 폐 관류를 시행한 동물 및 임상실험 결과가 몇몇 보고 되고 있지만^{6,7)}, 폐 조직의 병리학적 변화에 대한 연구는 아직 미미한 상태이다. 본 연구에서는 cisplatin을 사용하여 분리 폐 관류를 시행하였을 때 전신 및 폐에 미치는 약물학적 변화 및 폐의 병리학적 손상 유무를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 연구 개요

25마리의 토끼(New Zealand white rabbit, 체중 2~3.1 Kg)를 I군 10마리, II군 15마리로 나눈 다음, 각 군을 다시 5마리씩 2, 3개의 소 군으로 나누었다. I군에서는 cisplatin 5 mg/Kg을

정맥주사와 분리 폐 관류한 후 30분 경과했을 때의 폐, 신장, 혈장에서의 platinum 농도를 비교하였다. II군의 첫번째 5마리에서는 10% Pentastarch만으로 분리 폐 관류를 시행하여 분리 폐 관류 직전, 분리 폐 관류 후 30분, 1주일째의 폐 조직의 병리학적 변화를 광학 현미경 및 전자 현미경 소견으로 관찰하였고, II군의 두번째 5마리에서는 cisplatin 5 mg/Kg으로 분리 폐 관류를 시행하여 분리 폐 관류 직전과 분리 폐 관류 후 30분, 1주일째 병리학적 소견을, II군의 나머지 5마리에서는 cisplatin 분리 폐 관류 후 4주일째 병리학적 소견을 같은 방법으로 관찰 비교하였다.

2) 분리 폐 관류

체중 2~3.1 Kg의 토끼를 아트로핀 0.08 mg/Kg으로 전처치한 후, 케타민 35~40 mg/Kg과 자일라진(Xylazine) 5 mg/Kg으로 마취를 유도한 다음 내경 3.0~3.5 mm의 기관을 삽관하여 전신마취를 시행하였고, 인공호흡기 보조는 일호흡량 5 ml/Kg, 분당 호흡수는 35~40회로 유지하였으며 별도의 산소를 공급하지는 않았다. 전신마취 후 토끼 귀의 정맥에 카테터를 삽입하여 항생제(cephradine 20 mg/Kg)를 정주한 다음 좌측 양외위 자세로 토끼를 위치하고 수술준비를 하였다. 다섯번째 늑간을 통한 좌측방 개흉술을 시행한 다음, 좌주폐동맥과 상하 폐정맥을 microforceps와 microscissors를 이용하여 조심스럽게 박리하여 노출하였다. 헤파린 3 mg/Kg을 정주한 후 5분 정도 지나서 좌주폐동맥의 근위부를 bulldog 검자로 차단시켰고, 상하 좌폐정맥의 좌심방과 연해있는 부분을 동시에 같은 방법으로 차단시켰다. 좌주폐동맥의 원위부에 microscissors로 작은 절개창을 만든 다음 내경 0.8 mm의 실리콘 카테터를 삽입하고 4-0 Mersilk로 결찰 하였고, 같은 방법으로 상하 좌폐정맥에 각각 절개창을 만들어 배액을 원활히 할 수 있게 하였다(Fig. 1). Cisplatin 5 mg/Kg을 10% Pentastarch 용액에 섞어 주입 용액 용량이 150 ml가 되게 한 다음 Infusion pump를 이용하여 5 ml/min의 속도로 30분간 주입하였고, 관류하는 동안 폐정맥을 통해 배액 되는 용액은 흡인해 내었다. Cisplatin 관류가 완료되면 세척 목적으로 10% Pentastarch 용액 50 ml를 같은 속도로 10분간 관류하였

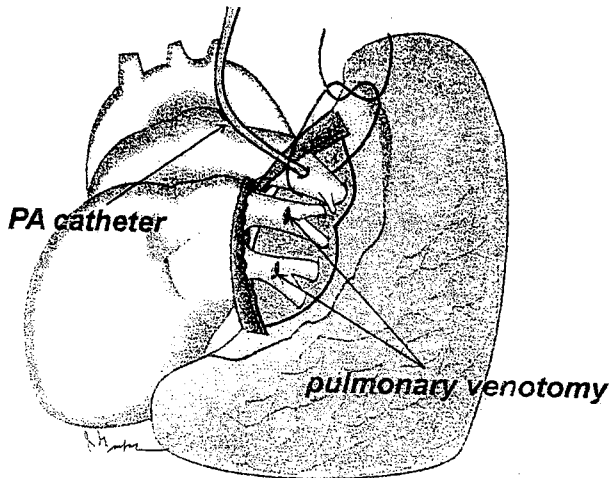


Fig. 1. Schematic illustration of isolated lung perfusion in rabbit: the left main pulmonary artery and both pulmonary veins are clamped by bull-dog, then silicon catheter is inserted into the main pulmonary artery and pulmonary venotomy was made to drain the perfusate out of the pulmonary system.

다. Cisplatin없이 Pentastarch용액만으로 분리 폐 관류한 경우에는 5 ml/min의 속도로 40분간 실시하였다. 분리 폐 관류가 종료되면 카테터를 제거하고 좌주폐동맥과 상하 좌폐정맥의 절개창을 8-0 Prolene으로 봉합한 다음 혈관 속의 공기를 제거하고 나서 재관류를 시작하였고, 재관류 후 폐 혈액순환이 원활한지를 관찰하고 폐동맥 협착이나 폐정맥 협착 유무를 확인한 다음 흉관 삽입 후 개흉부위를 봉합하여 실험을 종료하였다.

3) 검체 처리

혈장 platinum 농도 측정을 위한 혈액은 토끼 귀의 동맥에서 3 ml를 채혈한 다음 헤파린 처리된 시험관에 담아 즉시 원심분리를 실시하고 검사 때까지 -20℃에 냉동보관 하였으며, platinum 잔존 농도 측정을 위한 폐 및 신장 조직은 은박지에 싸서 냉동보관 하였다. 병리학적 검사를 위한 폐 조직은 광학현미경 검사용은 포르말린액에 담가서 보관하였고 전자현미경 검사용은 2.5% 글루타르알데하이드 용액에 담가서 보관하였다. 혈장 및 조직의 platinum 농도 측정은 Pera, Harder가 기술한 방법인 Flameless atomic absorption spectroscopy를 이용하여 실시하였다⁸⁾.

4) 통계 분석

Cisplatin 주입 방법에 따른 폐, 신장 및 혈장에서의 platinum 농도의 비교는 SPSS(Ver 6.0)를 이용하여 Student t-test와 ANOVA test로 분석하였고, p값이 0.05미만일 때를 유의

Table 1. Platinum concentration

	Systemic IV	ILP	
Lung	1.50 ± 0.43	75.43 ± 11.47**	μg/g
Kidney	7.65 ± 2.49*	1.30 ± 0.35	μg/g
Plasma	1.19 ± 0.03	0.13 ± 0.20	μg/ml

* p < 0.05, ** p < 0.05

IV : intravenous infusion

ILP : isolated lung perfusion

하다고 보았다.

결 과

1) Cisplatin 주입 방법에 따른 platinum 농도의 변화

Cisplatin 5 mg/Kg을 정맥 주입한 군에서 폐와 신장 조직, 혈장에서의 평균 platinum 농도는 각각 1.50 ± 0.43 μg/g, 7.65 ± 2.49 μg/g, 1.19 ± 0.03 μg/ml로서 신장 조직에서 platinum 농도가 가장 높았으며 폐 조직과 혈장에서는 비슷하였다(p < 0.05). 그러나 Cisplatin 5 mg/Kg을 분리 폐 관류한 군에서의 platinum 농도는 폐, 신장, 혈장에서 각각 75.43 ± 11.47 μg/g, 1.30 ± 0.35 μg/g, 0.13 ± 0.02 μg/ml로서 폐 조직에서 월등히 높았다(p < 0.05). 두 군을 비교해 보면, 분리 폐 관류 군에서 폐 조직에서의 platinum 농도는 정맥주입 군에서 보다 약 50배 가량 높게 측정되었으며, 신장 조직 및 혈장에서는 현저히 낮게 측정되었다(p < 0.05) (Table 1).

2) 분리 폐 관류 후 폐 조직의 병리학적 소견

10% Pentastarch 용액만으로 45분간 분리 폐 관류 후 30분에 얻은 폐 조직의 광학현미경 소견(Hematoxylin-Eosin 염색)은 경미한 간질성 부종 이외에는 거의 관류 직전의 정상과 같은 구조를 나타냈으며(Fig. 2a), 전자현미경(transmission electron microscope) 소견은 경미한 간질성 부종 외에 모세혈관 내피세포의 팽창 및 폐포 공간 내로의 대식세포와 여출액의 이동 등을 나타냈다(Fig. 2b). 그러나, 분리 폐 관류 후 1주일째의 폐 조직 생검 결과는 광학현미경 소견상 5례 전부에서 소폐동맥 중막의 비후와 혈관주위 및 간질에 호산구의 침윤이 특징적으로 나타났다(Fig. 3a). 전자현미경 소견에서는 폐세포(pneumocyte)의 부분적인 변성과 혈관 내피세포의 팽창, 그리고 호산구증가증이 관찰되었다(Fig. 3b).

Cisplatin으로 분리 폐 관류한 후 30분과 1주일째 시행한 폐 조직 생검 결과는 정상에 가까운 소견을 보인 1례를 제외하고는 Pentastarch용액만으로 분리 폐 관류한 군에서 얻은 소견과 거의 같은 결과인, 1주일째 소폐동맥 중막의 비후와

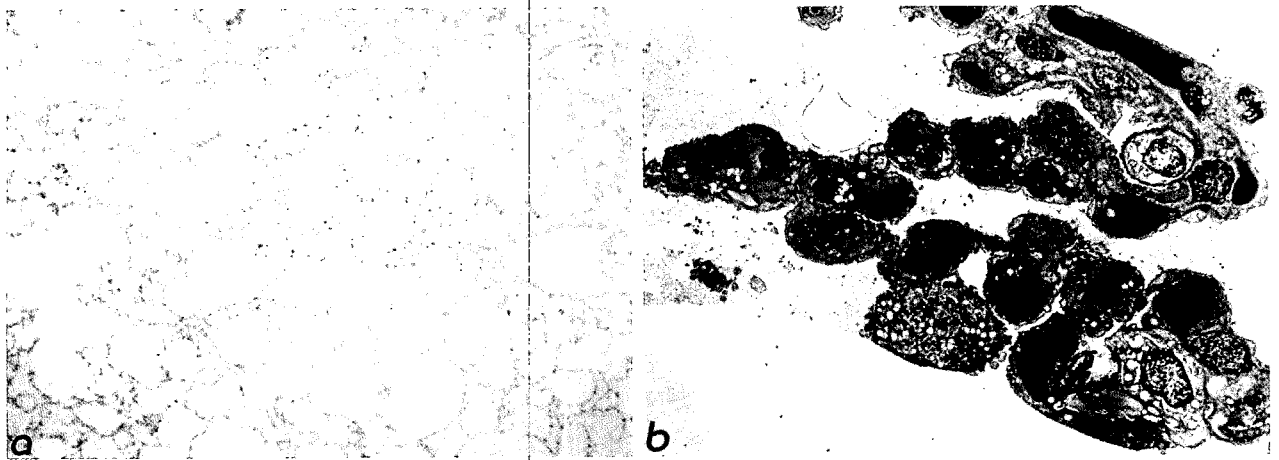


Fig. 2. Pathologic findings of the rabbit lung, 30 minutes after an isolated lung perfusion with 10% pentastarch solution. (a) Light microscopy: the lung maintains nearly normal architecture, even though there is mild interstitial edema. (b) Transmission electron microscopy: mild interstitial edema with endothelial cell swelling and transudation in alveolar space are characteristic features.

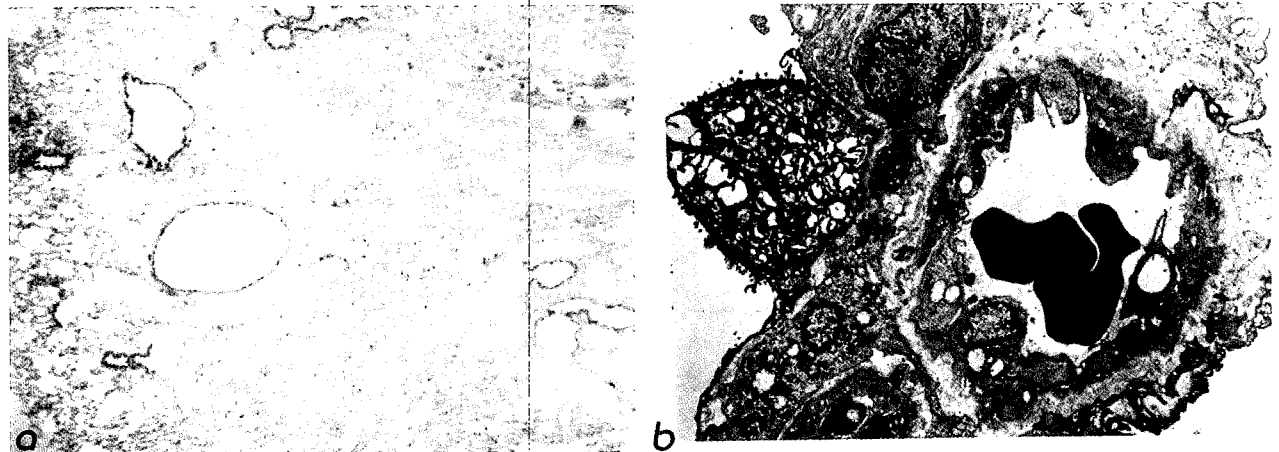


Fig. 3. Pathologic findings of the rabbit lung, 1 week after an isolated lung perfusion with 10% pentastarch solution. (a) Light microscopy: there are medial hypertrophy of the pulmonary arterioles and eosinophilic infiltration in the perivascular and interstitial space. (b) Transmission electron microscopy: focal degeneration of the pneumocytes and mild swelling of the endothelial cells are shown.

호산구증가증이 동일하게 특징적인 소견이었으며 폐포 구조는 비교적 정상상을 유지하고 있었다(Fig. 4a, b). Cisplatin 분리 폐 관류 후 4주일째의 폐 조직의 광학현미경 소견은 1례에서는 거의 정상에 가까운 구조를 유지하고 있었으나 나머지 4례에서는 소폐동맥 중막의 비후, 혈관주위와 간질 및 늑막하 호산구 침윤이 전반적으로 있으면서 혈관염 1례, 간질성 섬유화 1례, 소기관지의 연골성화생(cartilaginous metaplasia) 1례 등이 관찰되었다(Fig. 5a). 전자현미경 상에서는 혈관 내피세포의 변성, 폐소동맥(pulmonary arteriole)의 근육화(muscularization), 그리고 모세혈관주위의 콜라겐 침착 등이 관찰되었다(Fig. 5b).

고 찰

완치적 수술 절제가 불가능한 원발성 폐암이나 전이성 폐암의 치료로서 항암 요법이 시행되고 있는데 항암제의 전신성 독성에 따른 제한으로 만족할 만한 농도의 항암제를 투여하는 데는 한계가 있다^{9,10}. 이러한 문제점을 해결하는 방법으로서 최근 분리 폐 관류 방법에 대한 연구가 시도되고 있는데, 본 연구에서는 cisplatin을 사용하여 일측성 분리 폐 관류를 시행하였을 때 약물학적 유용성과 폐 조직에 미치는 병리학적 변화를 관찰하였다.

Cisplatin 5 mg/Kg을 정맥 주입한 군에서 보다 분리 폐 관

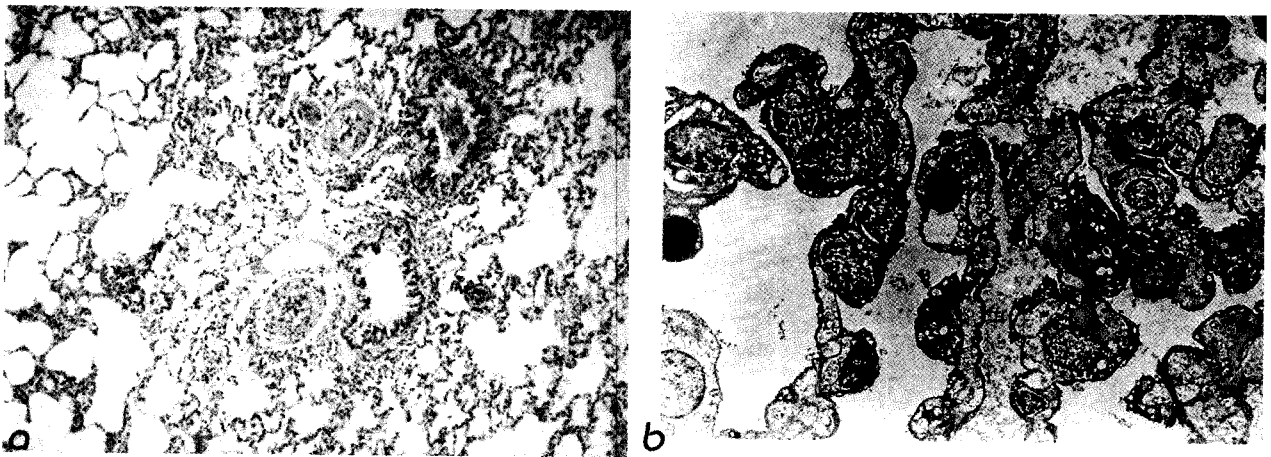


Fig. 4. Pathologic findings of the rabbit lung, 1 week after an isolated lung perfusion with cisplatin. (a) Light microscopy: focal medial hypertrophy of the pulmonary arterioles and eosinophilic infiltration are characteristic. (b) Transmission electron microscopy: relatively well preserved capillary endothelial cells maintain nearly normal architecture of the lung.

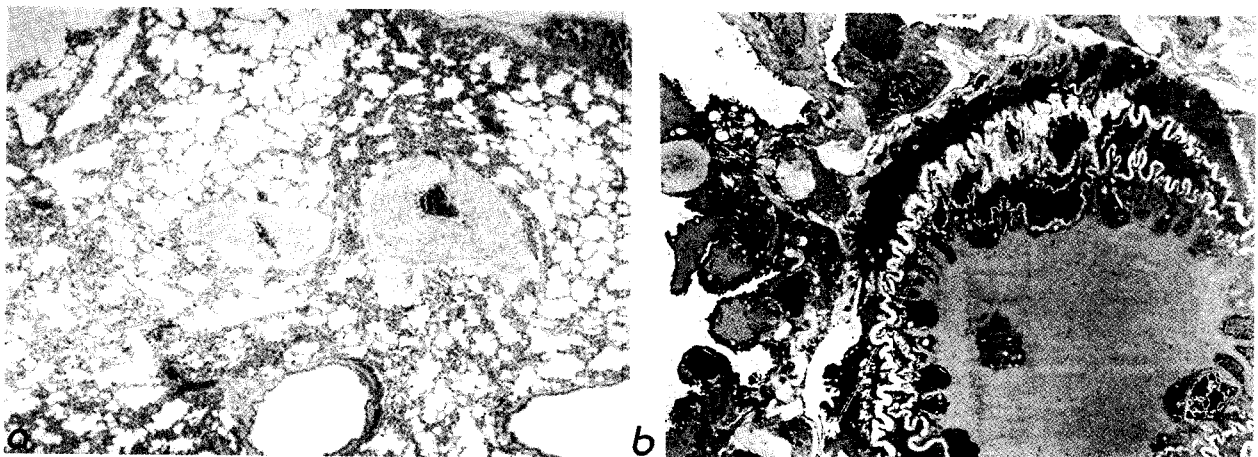


Fig. 5. Pathologic findings of the rabbit lung, 4 weeks after an isolated lung perfusion with cisplatin. (a) Light microscopy: focal medial hypertrophy of the pulmonary arterioles and eosinophilic infiltration still persist, and there appears focal subpleural fibrosis, too. (b) Transmission electron microscopy: there is muscularization of the pulmonary arteriole, which might be resulted from the ischemia and reperfusion injury.

류를 시행한 군에서 얻어진 폐 조직의 platinum 농도는 약 50 배 가량 높게 측정 되었으며, 정맥 주입군에서는 폐 조직과 혈장에서의 platinum 농도는 비슷하게 측정된 반면 신장 조직에서는 6~7배 가량 높게 측정되어 신장 독성의 가능성을 시사하였으나, 분리 폐 관류 군에서는 신장 조직 및 혈장에서는 현저히 낮게 측정되었다. 따라서 분리 폐 관류에 의한 cisplatin 투여는 정맥 주입을 통한 방법에 비해 혈장 및 신장 조직에는 platinum 농도를 최소화 하면서도 폐 조직에는 최대 농도를 투여할 수 있는 방법이라 할 수 있겠다.

분리 폐 관류 시 폐 조직의 병리학적 변화를 초래할 수 있는 요인들로는 크게 두 가지로 생각해 볼 수 있겠다. 하나는 분리 폐 관류 방법에 따르는 요인이고, 다른 하나는 투여 약물에 의한 조직 독성이다. 분리 폐 관류 방법에 따르는 요인

들로서는 관류시 폐 조직의 허혈 정도, 관류 속도 및 시간, 관류액의 성상 및 온도, 관류 후 폐 정맥의 협착 유무 등을 들 수 있겠다. 정상 성인(체중 60 kg)의 휴식 시 양와위에서의 평균 양측 폐 혈류량(심박출량)이 5~6 L/min인 것을 감안하여 체중 2~3 kg의 토끼에서 5 ml/min의 속도로 분리 폐 관류를 시행하였고, 관류액에 의한 폐부종을 예방하기 위하여 10% Pentastarch를 관류액으로 사용하였다^{11~13}. 관류액에 cisplatin 첨가 여부에 관계없이 두 군 모두에서 분리 폐 관류 후 30분에 시행한 폐 생검 결과는 경미한 간질성 부종 이외에는 거의 관류 직전과 같은 정상 소견을 보였으나, 1주일째에 시행한 폐 생검 결과는 소폐동맥 중막의 비후와 혈관주위 및 간질에 호산구의 침윤이 특징적으로 나타났는데, 이는 cisplatin에 의한 직접적인 혈관 손상 보다는 분리 폐 관류 시

간 동안의 허혈로 인한 폐 혈관의 손상의 결과로 생각된다 (5마리의 토끼에서 분리 폐 관류는 시행하지 않고 단지 좌주 폐동맥만을 45분간 차단하였다가 재관류 후 1주일째 생검을 시행하여 관찰한 결과도 소폐동맥 중막의 비후 소견을 얻을 수 있었음). 소폐동맥 중막의 비후의 중요한 원인으로는 과도한 폐혈류에 의한 폐동맥 고혈압과 만성적인 저산소증이 알려져 있는데, 이러한 요인들이 혈관내피세포를 손상시켜 혈장으로부터 평활근 세포를 분화시키는 요소(mitogen for smooth muscle cell)들인 혈소판성 성장요소(platelet-derived growth factor), 상피성 성장요소(epidermal growth factor) 등을 방출케 하여 혈관 중막 평활근 세포의 증식을 초래하게 하고, 평활근 세포 자체도 혈관내피 세포와 섬유아세포(fibroblast)의 증식을 일으키는 물질들을 분비하여 혈관 구조의 변화를 초래하게 한다¹⁴⁻¹⁶). 그리고, 허혈 후 재관류에 따른 산소 자유 라디칼이나 백혈구 등에 의한 혈관내피세포의 손상도 어느 정도 영향을 미쳤으리라 생각된다^{17, 18}). 본 연구에서는 주폐동맥을 45분간 결찰하였는데, 이 시간 동안에 기관지동맥 만에 의한 폐 조직에 대한 혈류 공급으로는 폐 허혈을 예방할 수 없었던 것으로 생각된다. 성인호흡곤란증후군(adult respiratory distress syndrome)과 같은 급성폐손상이 있는 경우에 기관지폐포액(bronchoalveolar fluid)이나 혈액에서 호산구의 증가가 관찰되는데 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않았으나 염증성 반응의 결과로 생각되며, 호산구의 증가는 미세혈관 구조를 변화시켜 혈관투과성을 증가시키고 그 결과로 폐 부종을 일으키는 요인으로 알려져 있다¹⁹). 이러한 소폐동맥 중막의 비후와 간질 및 혈관주위의 호산구 침윤은 4주일째까지 계속되면서 부분적으로 간질의 섬유화를 초래하는 소견을 보이고 있어 비가역적인 변화라고 생각되지만 폐 조직 전체에 광범위하게 진행되는 소견은 아니며, 부분적으로 나타나는 현상이라고 판단된다. 따라서 인공심폐기를 이용하여 산소화된(oxygenated) 혈액을 관류액으로 사용하여 분리 폐 관류를 시행한다면 폐 조직의 허혈을 예방할 수 있고 폐 조직의 손상을 피할 수 있을 것이라고 생각된다.

Ratto 등은 돼지에서 롤러 펌프를 이용하여 관류 속도 45~100 ml/min, 폐동맥압 25~30 mmHg를 유지하면서 cisplatin 2.5, 5.0 mg/Kg를 분리 폐 관류 시행 후 4시간째 시행한 폐 생검 결과, 폐포 중막의 부분적인 손상 및 폐포 세포간의 부종, 모세혈관의 확장, 폐포 공간 내에서 대식세포 및 세포 찌꺼기(cellular debris) 등을 관찰하여 cisplatin 분리 폐 관류 후의 폐 조직의 조기 변화는 cisplatin 약제의 의한 직접적인 폐 조직의 손상 보다는 기계적 호흡과 폐동맥을 통한 관류에 의한 외상에 기인하는 것으로 가역적인 변화라고 설명하면서도 cisplatin에 의한 폐 조직의 장기적 독성에 대해서는 연구가 필요하다고 하였다²).

분리 폐 관류를 시행 받은 토끼들은 생검을 위해 사망 시킬 때까지 특별한 문제 없이 생존하여 전신성 독성에 의한 문제는 발생하지 않은 것으로 판단되며, 분리 폐 관류 시 허혈의 예방, 재관류에 의한 조직손상의 예방, 관류 속도 및 관류압의 적정 수준 유지, 적정한 약제 농도의 설정, 그리고 관류 총전액의 적정한 용량에 대한 연구가 더 진행된다면 cisplatin 분리 폐 관류는 수술적 절제가 불가능한 원발성 폐암이나 전이성 폐암의 항암 요법으로서 안전한 방법이 될 수 있을 것이라고 생각된다.

결 론

Cisplatin을 사용한 분리 폐 관류는 신장 조직, 혈장 등에서는 platinum 농도를 최소화 하면서 폐 조직에는 최대의 platinum 농도를 전달할 수 있는 방법이며, 폐 조직에 미치는 영향은 Cisplatin 약제에 의한 직접적인 조직 손상보다는 분리 폐 관류 방법상의 문제에 의한 초기의 경미한 간질성 부종과 장기적으로는 분리 폐 관류 시 폐 허혈로 야기된 소폐동맥 중막의 비후와 호산구 증가증이 특징적이었다.

감사의 글

이 연구를 위해 많은 도움을 주신 삼성서울병원 임상의학 연구소 유 은희 연구원, 체외순환실의 김 유상 기사님께 깊은 감사를 드립니다.

참고문헌

1. Johnston M, Christensen C, Minchin R, et al. *Isolated total lung perfusion as a means to deliver organ specific chemotherapy: long-term studies in animals.* Surgery 1985; 98:35-44.
2. Ratto GB, Esposito M, Leprini A, et al. *In situ lung perfusion with cisplatin.* Cancer 1993;71:2962-70
3. Weksler B, Ng B, Lenert JT, Burt ME. *A study of the optimal perfusate and other pharmacokinetic factors.* Ann Thorac Surg 1995;60:624-9.
4. Ranney DF. *Drug targeting to the lungs.* Bichem Pharmacol 1986;35:1063-9.
5. Johnston MR. *Lung perfusion and other methods of targeting therapy to lung tumors.* Chest Surg Clin N Am 1995;5:139-56.
6. Johnston MR, Minchin RF, Dawson CA. *Lung perfusion with chemotherapy in patients with unresectable metastatic sarcoma to the lung or diffuse bronchioloalveolar carcinoma.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:368-73.
7. Ratto GB, Toma S, Civalleri D, et al. *Isolated lung perfusion with platinum in the treatment of pulmonary*

- metastases from soft tissue sarcoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:614-22.
8. Pera MF, Harder HC. Analysis for platinum in biological material by flameless atomic absorption spectrometry. Clin Chem 1977;23:1245-9.
 9. Weksler B, Ng B, Lenert JT, Burt ME. Isolated single-lung perfusion with doxorubicin is pharmacokinetically superior to intravenous injection. Ann Thorac Surg 1993;56:209-14.
 10. Minchin RF, Johnston MR, Schuller HM, Aiken MA, Boyd MR. Pulmonary toxicity of doxorubicin administered by in situ isolated lung perfusion in dogs. Cancer 1988; 61:1320-25.
 11. London MJ, Ho JS, Friedman JK, et al. A randomized clinical trial of 10% pentastarch(low molecular weight hydroxylethyl starch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:785-97.
 12. London MJ, Franks M, Verrier ED, Merrick SH, Levin J, Mangano DT. The safety and efficacy of ten percent pentastarch as a cardiopulmonary bypass priming solution. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:284-96.
 13. Weksler B, Ng B, Lenert JT, Burt ME. Isolated single-lung perfusion: a study of the optimal perfusate and other pharmacokinetic factors. Ann Thorac Surg 1995;60:624-9.
 14. Peach MJ, Johns RA, Rose CE. The potential role of interactions between endothelium and smooth muscle in pulmonary vascular physiology and pathophysiology. In: Weir KE, Reeves JT. Pulmonary vascular physiology and pathophysiology. New York: Marcel Dekker, Inc. 1989; 646-97.
 15. Reid LM, Davies P. Control of cell proliferation in pulmonary hypertension. In: Weir KE, Reeves JT. Pulmonary vascular physiology and pathophysiology. New York: Marcel Dekker, Inc. 1989;541-611.
 16. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Pulmonary vascular bed: normal anatomy and response to disease. In: Moser KM. Pulmonary vascular diseases. New York: Marcel Dekker, Inc. 1979;1-109.
 17. Allison RC, Hernandez EM, Prasad VR, Grisham MB, Taylor AE. Protective effects of O₂ radical scavengers and adenosine in PMA-induced lung injury. J Appl Physiol 1988;64:2175-82.
 18. Heflin AC Jr, Brigham KL. Prevention by granulocyte depletion of increased vascular permeability of sheep lung following endotoxemia. J Clin Invest 1981;68:1253-60.
 19. Cerasoli F, Jr, Gilfillan AM, Selig WM. Eosinophils, Mast cells, and basophils: cellular mechanisms contributing to lung microvascular injury. In: Johnson A, Ferro TJ. Lung vascular injury: molecular and cellular response. New York: Marcel Dekker, Inc. 1992;263-307.

=국문초록=

배경: 최근 항암제의 전신성 독성을 최소화 하면서 고농도의 항암제를 투여할 수 있는 방법으로서 항암제의 국소 관류 혹은 장기의 분리 관류 방법이 다시 연구되고 있다. 폐암의 항암제로 널리 사용되고 있는 cisplatin을 사용하여 분리 폐 관류를 시행하였을 때 폐에 미치는 약물학적 및 병리학적 변화를 관찰하고자 하였다. **연구방법:** 25마리의 가토를 I군 10마리, II군 15마리로 나눈다음, 각 군을 다시 5마리씩 2, 3개의 소 군으로 나누어 I군에서는 cisplatin 5 mg/kg을 정맥주사와 분리 폐 관류한 후 30분 경과하였을 때의 폐, 신장 및 혈장에서의 platinum 농도를 비교하였고, II군의 첫번째 5마리에서는 10% pentastarch 용액만으로 분리 폐 관류 후 30분, 1주일째의 병리학적 변화를 관찰하였으며, II군의 두 번째 5마리에서는 cisplatin 5 mg/kg으로 분리 폐 관류 후 30분, 1주일째, II군의 나머지 5마리에서는 cisplatin분리 폐 관류 후 4주일째의 병리학적 소견을 비교 관찰 하였다. **결과:** Cisplatin 5 mg/Kg을 정맥 주입한 군에서 폐와 신장 조직, 혈장에서의 평균 platinum 농도는 각각 $1.50 \pm 0.43 \mu\text{g/g}$, $7.65 \pm 2.49 \mu\text{g/g}$, $1.19 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ 로서 신장 조직에서 platinum 농도가 가장 높았으며 ($p < 0.05$), 폐 조직과 혈장에서는 비슷하였다. 그러나 Cisplatin 5 mg/Kg을 분리 폐 관류한 군에서의 platinum 농도는 폐, 신장, 혈장에서 각각 $75.43 \pm 11.47 \mu\text{g/g}$, $1.30 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$, $0.13 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ 로서 분리 폐 관류 군의 폐 조직에서의 platinum 농도는 정맥주입 군에서 보다 약 50배 가량 높게 측정되었으며, 신장 조직 및 혈장에서는 현저히 낮게 측정되었다($p < 0.05$). 분리 폐 관류 후의 폐 조직의 병리학적 변화는 pentastarch 용액과 cisplatin을 사용한 군 모두에서 비슷한 소견을 나타냈다. 즉, 관류 직후인 30분에는 경미한 간질성 부종 외에는 비교적 정상적인 소견을 보였으며, 1주일 이상 4주까지에서는 비교적 폐포는 정상적 구조를 유지하면서 부분적으로 소폐동맥 중막의 비후와 간질에 호산구 침윤의 소견이 특징적으로 관찰되었다. **결론:** 분리 폐 관류는 정맥주입 방법에 비해 고농도의 cisplatin 투여로 인한 다른 장기에서의 농도 증가 없이 폐 조직에 약 50배 정도의 고농도 cisplatin을 투여할 수 있었으며, 또한 분리 폐 관류 시 cisplatin에 의한 직접적 폐 독성은 발견되지 않았다.

- 중심단어:** 1. 폐보존
2. 화학요법
3. 폐종양