갑상선 호르몬이 잡견 폐장의 허혈-재관류 손상에 미치는 영향

김 영 태*·성 숙 환*

=Abstract=

Effect of Thyroid Hormone on the Ischemia-Reperfusion Injury in the Canine Lung

Young Tae Kim, M.D.*, Sook-Whan Sung, M.D.*

Backgroud: Ischemia-reperfusion injury is one of the major contributing causes of early graft failure in lung transplantation. It has been suggested that triiodothyronine (T3) may ameliorate ischemia-reperfusion injury to various organs in vivo and in vitro. Predicting its beneficial effect for ischemic lung injury, we set out to demonstrate it by administering T3 into the in situ canine ischemia-reperfusion model. ***Material and Method:*** Sixteen adult mongrel dogs were randomly allocated into group A and B. T3 (3.6 μg/kg) was administered before the initiation of single lung ischemia in group B, whereas the same amount of saline was administered in group A. Ischemia was induced in the left lung by clamping the left hilum for 100 minutes. After reperfusion, various hemodynamic parameters and blood gases were analyzed for 4 hours while intermittently clamping the right hilum in order to allow observation of the injured left lung function. ***Result:*** Arterial oxygen partial pressure (PaO_2) decreased 30 minutes after reperfusion and recovered gradually thereafter in both groups. In group B the decrease of PaO_2 was less marked than in group A. The recovery of PaO_2 was faster in group B than in group A. The differences between the two groups were statistically significant from 30 minutes after reperfusion (125 ± 34 mmHg and 252 ± 44 mmHg, $p<0.05$) until the end of the experiment (178 ± 42 mmHg and 330 ± 37 mmHg, $p<0.05$). The differences in the arterial carbon dioxide pressure, airway pressure and lung compliance showed no statistical significance. The malondialdehyde (MDA) level, measured from the tissue obtained 240 minutes after reperfusion, was lower in group B ($0.40\pm0.04\mu$M) than in group A ($0.53\pm0.05\mu$M, $p<0.05$). The ATP level of group B ($0.69\pm0.07\mu$M/g) was significantly higher than that of group A ($0.48\pm0.07\mu$M/g, $p<0.05$). The microscopic examination revealed varying degrees of injury such as perivascular neutrophil infiltration, capillary hemorrhage and interstitial congestion. There were no differences in the microscopic findings between the two groups. ***Conclusion:*** T3 has beneficial effects on the ischemic canine lung

*서울대학교병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

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

†이 논문은 1997년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

논문접수일 : 98년 6월 12일 심사통과일 : 98년 12월 31일

책임저자: 성숙환, (110-744) 서울특별시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 흉부외과. (Tel) 02-760-3637, (Fax) 02-764-3664

본 논문의 저작권 및 전자매체는 대한흉부외과학회에 있다.

injury including preservation of oxygenation capacity, less production of lipid peroxidation products and a higher level of tissue ATP. These results suggest that T3 is effective in pulmonary allograft preservation.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:637-47)

Key word : 1. Reperfusion injury
2. Triiodothyronine
3. Thyroid hormone

서 론

1940년 Medewar에 의해서 거부 반응이 존재한다는 것이 밝혀진 이후 장기 이식 수술은 활발히 진행되어 많은 환자의 생명을 연장시키는데 큰 공헌을 하였다. 그러나 폐장 이식은 수술 후 1년 평균 생존율이 80%, 2년은 70% 정도로 다른 장기이식에 비해 성적이 다소 나빠 아직도 많은 연구가 진행되어야 할 분야이다[1].

인체에 대한 첫 번째 폐 이식 시술은 1963년 Hardy에 의해 시도되었고[2], 그 후 20년간 전세계적으로 40여 예가 시도가 되었으나 감염, 기관지 문합 실패, 거부 반응 등으로 실패하였다. Cooper가 1983년 11월 폐섬유증 환자에게 좌측 단일 폐 이식을 시행하며 대망(greater omentum)으로 기관지 문합 부위를 보강함으로써 세계 최초로 임상 폐 이식에 성공하였다[3]. 1994년에는 전세계적으로 약 1천 여명이 폐 이식술을 받았고[1], 대상 질환도 폐섬유증, 폐기종, 기관지 확장증, 낭포성 섬유증, 원발성 폐동맥 고혈압증, 아이젠멩거(Eisenmenger) 증후군, 폐 살코이도시스증(sarcoidosis), 림프관평활근종증(lymphangioleiomyomatosis) 등으로 확대되었다. 그러나 외국에서도 폐장 이식은 다른 장기 이식에 비해 아직도 초창기이며 개발되고 있는 상태라고 할 수 있다.

국내에서도 1996년 처음 폐 이식 수술이 시도되었으나 장기 생존에 실패하였다. 우리 나라에서는 아직까지 경비가 매우 많이 소요되고, 고난이도의 기술이 필요한 문제점과 더불어 공여 폐의 부족으로 인하여 폐 이식이 활성화되지 못하고 있다. 장기 공여자의 수가 모자라는 국내 현실에서 공여 장기의 운송 거리 및 시간 지체에 의한 공여 장기의 낭비를 최소화하고 이식 수술 성공률을 높이기 위해 공여 폐 보존 방법의 개발이 매우 시급한 과제이다.

20여 년간 공여 폐의 보존 방법에 대한 연구에도 불구하고[4~6], 임상적으로 사용 가능한 보존시간은 6시간으로[7] 만족스러운 보존 방법은 개발되지 못하고 보존에 따르는 폐 손상의 기전도 완전히 알려져 있지는 않은 형편이다. 이식 장기의 여러 손상 기전 중 중요한 역할을 하는 것으로 주목받고 있는 허혈-재관류 손상은 폐 이식 후 폐 기능 저하의 중요한 원인을 제공하는 가장 큰 장애 요인으로 알려져 있다[8]. 지금까지 알려진 바에 의하면 폐의 허혈-재관류 손상은 백혈구와 혈소판의 활성화, 활성 산소 화합물(oxygen free radical)의 생성, 보체계 활성, 염증 매개체와 아라키도닉산(arachidonic acid)의 대사산물의 생성 등 여러 병리 현상이 서로 연결되어 나타나는 것으로 알려져 있으나 그 확실한 기전은 밝혀지지 않은 상태이다.

뇌사자의 장기를 이용한 이식 수술이 보편화됨에 따라 뇌사시 일어나는 생리적 변화에 따른 각 장기의 기능 저하에 관한 연구가 행해지면서 뇌사 후 각종 호르몬의 저하에 따른 주요 장기의 기능 저하와 각 호르몬 투여에 따른 장기의 기능 유지에 관한 연구도 활발히 진행되었다. 특히 갑상선 호르몬의 저하에 따른 연구는 많이 진행되어 심장 이식시 삼요드티로닌의 전 처치가 이식 심장의 기능 유지에 도움이 된다는 연구가 발표되었고[9], 뇌사 환자뿐만 아니라 중환자의 경우 소위 "euthyroid sick syndrome"에 의한 전반적인 갑상선 호르몬의 감소 현상이 발생하며 이러한 경우 갑상선 호르몬의 투여가 적어도 심장의 변력 작용에 도움이 된다는 연구 결과도 발표되었다. 그런데 갑상선 호르몬의 변력 작용은 특이하게도 허혈 손상된 심근에서만 관찰되고 정상 심장에서는 관찰되지 않는다고 보고되고 있고, 심장뿐만 아니라 간의 허혈-재관류 손상 모델에서도 갑상선 호르몬이 예방 효과가 있음을 보고되고 있어[10], 갑상선 호르몬이 장기의 허혈-재관류 손상을 줄이는 효과가 있을 것을 암시하고 있다. 최근에는 갑상선 호르몬이 폐포내 표면 활성제(surfactant)의 양과 기능을 보존하는 효과가 있다고 보고되었고[11], 폐장의 허혈-재관류 손상 모델에서 표면 활성제를 투여하는 경우 재관류 손상을 줄일 수 있다는 결과도 보고되고 있는 등[12] 갑상선 호르몬이 폐장의 허혈 손상에 유익한 영향을 줄 수 있다는 간접 증거들이 제시되고 있다. 이 연구에서는 폐 이식 수술시 공여 폐의 효과적인 보존에 갑상선 호르몬이 효과가 있을 것으로 기대하고 폐 조직의 허혈-재관류 손상을 객관적으로 평가할 수 있는 동물 실험 모델을 설정하고 이 모델을 이용하여 갑상선 호르몬이 폐장의 허혈-재관류 손상에 미치는 영향을 관찰하고 그 기전을 추론하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험 방법

체중 15~20 kg의 잡견(mongrel dog) 16마리를 무작위로 두 군으로 나누어 A군은 처치를 하지 않은 대조군으로 하고, B군은 삼요드티로닌을 처치한 실험군으로 정하였다. 실험 동물을 체중 당 20 mg의 티오펜탈소디움(thiopental sodium)을 정맥 주사하여 마취 후 기관 내 삽관하고, 티오펜탈소디움을 20 mg/kg/hr로 연속정맥주사 하여 마취를 유지하였다. 실험견을 앙와위로 고정하고 심전도 전극을 사지에 붙여 심전도와 심박수를 모니터 하였다. 분시 환기량(minute ventilation) 120 ml/kg, 분당 호흡수 15회, 흡입 산소 농도 80%, 호기말 양압 3 cmH_2O로 인공 호흡하였다(Servo ventilator 900C, Siemens-Elema Ab., Sweden). 우측 고동맥에 도관을 삽관한 뒤 생리 측정기(TA6000 Micropulsing, Gould instrument, U.S.A.)에 연결하여 지속적으로 혈압을 측정하였다. 경흉골 양측 전개흉(transsternal bilateral anterior thoracotomy)을 시행하고 좌측 폐문부의 좌 폐동맥, 좌 폐정맥, 좌측 기관지를 각각 박리하여 테이프를 걸었다. 우측 폐문부는 한꺼번에 테이프를 걸어 간헐적으로 우측 폐를 차단할 수 있게 하였고, 심장 아래에 위치한 부엽(accessory lobe)은 혈관 겸자로 미리 차단하였다. 심낭을 절개한 후 헤파린 100 IU/kg를 정맥 주사한 뒤 좌심방이를 통하여 좌심방에 삽관하여 좌심방압을 연속 측정하였다. 주폐동맥에 3Fr. 소아용 열희석 도관(3Fr. pediatric thermodilution catheter, American Edwards Labaratories, U.S.A.)을 삽관하여 폐동맥압을 연속 측정하였고, 우심방 도관을 우심방이를 통하여 삽관하여 중심 정맥압 측정과 심박출량 측정 시 식염수 주입로로 사용하였다. 거치한 도관들을 통해 동맥압, 폐동맥압, 좌심방압, 중심 정맥압, 기관내압을 생리 측정기로 측정하고, 열희석법으로 심박출량을 3번 측정하여(Oximetrix 3, Abbott laboratories, U.S.A.) 평균값을 취하였다. 좌심방 도관을 통해 혈액을 채취하여 동맥혈 가스 분석을 시행하였고(16200-06, Instrumentation Lab, Italy), 폐동맥 도관을 통해 채취한 혈액으로 혼합 정맥혈 가스 분석을 마찬가지 방법으로 시행하였다. 좌상엽에서 폐 조직을 떼어 포르말린에 고정하였다. B군에는 0.1 mole/L의 NaOH 용액에 T3 (3,5,3'-triiodo-DL-thyronine; Sigma Chemical Co., U.S.A.)을 100 μg/mL로 용해시킨 후 생리 식염수로 10배 희석하여 좌측 폐 차단 10분전에 3.6 μg/kg을 10분에 걸쳐 정맥 주사 하였다. 우측 폐문부에 거치한 테이프를 5분간 조여 좌측 폐로만 환기 및 관류가 되도록 한 뒤 마찬가지 측정을 반복하였다. 일측 폐 환기 시는 분시 환기량은 그대로 유지하면서 분당 호흡수를 20회로 늘려 좌측 폐의 과팽창을 막았다.

허혈 전 자료를 측정한 후 100% 질소를 이용하여 30초간 10회 인공호흡을 한 후 중등도의 팽창 상태에서 좌측 기관지에 거치한 테이프를 결찰하였고, 폐동맥, 폐정맥 순으로 결찰하여 좌측 폐 허혈을 유도하였다. 허혈 기간 동안 좌측 폐를 따뜻한 식염수를 적신 천을 감싸고 그 위를 비닐로 덮은 뒤 온열기를 이용하여 36~39℃가 유지되도록 하였다. 100분간의 허혈 후 좌측 폐문부 결찰 테이프를 폐정맥, 폐동맥, 기관지 순으로 풀어 재관류 시켰다(Fig. 1).

2. 자료 측정

i) 자료 측정 및 조직 채취(Fig. 1)

재관류 시작 후 30분, 60분, 120분, 180분, 240분에 각각 전술한 방법으로 우측 폐문부를 5분간 차단하면서 각 자료를 측정하였다. 재관류 240분의 자료 측정이 끝난 후 좌상엽에서 조직을 채취한 후 한 조각은 조직 검사를 위해 포르말린에 고정하고, 나머지 조각은 MDA 및 ATP 측정을 위해 액체 질소에 넣어 급냉동한 뒤 -70℃ 냉동고에 보관하였다. 좌하엽의 일부를 절제하여 습폐 조직 중량을 측정하고 90℃의 오븐에서 1주일 간 건조시킨 후 건폐 조직 중량을 측정하여 다음 공식으로 폐 조직 수분 함유량을 측정하였다.

수분 함유량(%) = [(습폐 조직 중량 - 건폐 조직 중량) / 습폐 조직 중량] ×100

ii) MDA 측정

냉동 보관한 폐 조직 1 g당 1.15% KCl 용액 9 ml를 넣어 10% 균질액(homogenate)으로 만들었다. 균질액의 일부는 bicinchoninic acid법으로 단백질량을 측정하였다[13]. 균질액 0.2 ml에 8.1% 도데실황산화 나트륨(sodium dodecyl sulfate)을 0.2 ml, pH 3.5의 20% 초산(acetic acid)을 1.5 ml, TBA (thiobarbituric acid)를 1.5 ml 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 원심 분리한 뒤, 상층액을 532 nm에서 흡광도(absorbance)를 측정하였고, TMP(1,1,3,3-tetramethoxypropane)를 기준(external standard)으로 지방산화물(lipid peroxide)을 MDA(malondialdehyde) 양으로 표시하였다[14]. MDA 양을 따로 측정한 균질액의 단백질량으로 나누어 단백질 1 mg 당 MDA 양을 계산하였다.

iii) ATP 측정

냉동 보관한 폐 조직 1 g을 액체 질소에 담근 상태로 갈아 분쇄한 뒤 2 ml의 12% 삼염화초산(TCA; trichloroacetic acid, Sigma Chemical Co., U.S.A.) 용액을 첨가하였다. 초음파 발생장치(sonicator; W-385, Heat Systems-Ultrasonic Inc., U.S.A.)를 이용하여 4℃에서 30초 간 두 번 초음파로 분쇄하여 균질액을 만들었다. 균질액을 4℃에서 3000 rpm으로 5분간 원심 분

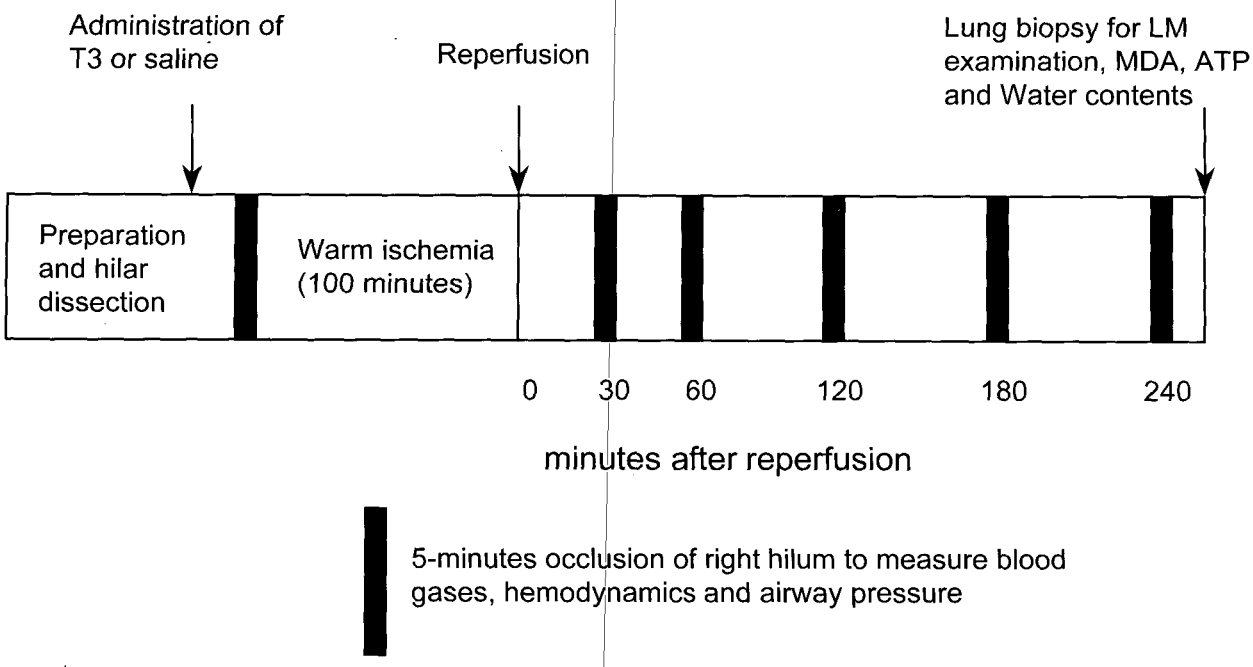

Fig. 1. Experimental protocol. The left lung was inflated with 100% nitrogen during a 100-min period of warm ischemia. Triiodothyronine (3.6 μg/kg) was treated before the initiation of single lung ischemia in group B, whereas the same amount of saline was administrated in group A.

리한 후 상층액 1 ml를 분리하고 이를 다시 12000 rpm에서 15분간 원심 분리하여 부유물이 없는 상층액을 얻었다. NADH(NADH disodium salt, Sigma Chemical Co., U.S.A.) 0.3 mg에 PGA 완충 용액(3-phosphoglyceric acid 18 mM/L, magnesium and EDTA, Sigma Chemical Co., U.S.A.) 1 ml, 3차 증류수 1.5 ml을 넣고 분리한 상층액 0.5 ml을 첨가하여 잘 섞은 후 340 nm에서 3차 증류수를 기준으로 흡광도를 측정하였다. 혼합 용액에 GAPD/PGK 효소 혼합액(glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase 800 unit/ml: 3-phosphoglyceric phosphokinase 450 units/ml, Sigma Chemical Co., U.S.A) 0.04 ml를 첨가하고 15분 후에 흡광도를 측정하였다. 처음 측정한 흡광도에서 반응 후에 측정한 흡광도를 뺀 후 그 차이(△A)를 계산하여 다음 공식으로 ATP 양을 계산하였다[15].

ATP (μM/g) = △A × F

$$F=\frac{3.04}{6.22\times 0.25}$$

3.04 = 반응 용액 용적

6.22 = 340 nm에서의 NADH 1 mM의 흡광도

0.25 = 반응한 상층액에 해당하는 폐 조직 질량

iv) 조직 검사

포르말린에 고정한 폐 조직을 헤마톡실린-에오신 염색(hematoxylin-eosin staining) 후 광학 현미경으로 관찰하였다. 간질 부종, 폐포 부종, 모세 혈관 백혈구 침윤, 소 혈관 백혈구 침윤, 폐포 내 백혈구 침윤, 늑막 하 섬유소의 유무, 간질 충혈, 폐포 내 출혈의 항목을 관찰하여 각각의 정도에 따라 0-3점까지 점수화 한 뒤 합산하였다. 관찰 소견의 객관성을 높이기 위해 병리 전문의를 포함한 두 사람이 관찰하여 그 평균을 취하였다.

3. 자료 분석 및 통계 처리

측정한 자료를 통해 좌측 폐의 가스 교환능, 폐혈관 저항, 기관 저항 및 폐 유순도, 폐 조직 수분 함유량, MDA양, ATP 양을 계산하여 비교 분석하였다. 자료는 평균±표준 오차로 표시하였으며, 분석은 PC-SAS 6.12를 이용하였다. 허혈 전 및 허혈 후 각 시간에서의 두 군간 비교는 t-검정(student t-test)으로 시행하였고 시간의 영향을 고려한 두 군간 비교는 반복 측정 분산 분석법(repeated measure analysis of variance)을 사용하였다. 정규 분포를 가정할 수 없었던 MDA양 및 조직 검사 소견의 분석은 중앙값 검정 (median test)을 사용하여 분석하였다. 유의 수준은 0.05로 기준으로 하였다.

결 과

1. 가스 교환능

허혈 전 좌측 폐 환기 시의 동맥혈 산소 분압은 대조군인 A군에서 304±29 mmHg, 실험군인 B군에서 373±29 mmHg

Table 1. Assessment of Blood Gas Analyses

Parameter	Group	TL	OL	Time after reperfusion (min)				
				30	60	120	180	240
PaO_2 (mmHg)	A	318±37	304±29	125±34*	142±32*	147±35*	174±39*	178±42*
	B	340±22	373±29	252±44*	300±48*	349±37*	361±26*	330±37*
$P(a/A)O_2$	A	0.60±0.07	0.58±0.05	0.24±0.06*	0.26±0.06*	0.29±0.07*	0.34±0.07*	0.34±0.08*
	B	0.64±0.04	0.71±0.05	0.48±0.08*	0.58±0.09*	0.67±0.07*	0.69±0.05*	0.63±0.07*
$PaCO_2$ (mmHg)	A	33.8±3.1	38.2±2.4	43.9±2.9	47.1±4.3	49.5±4.1	45.4±2.7	48.3±5.3
	B	32.8±2.3	34.2±2.6	38.3±3.5	40.0±3.5	39.9±3.8	38.3±3.7	36.3±3.9

TL; two lung ventilation, OL; left one lung ventilation and perfusion, PaO_2; arterial oxygen partial pressure, $P(a/A)O_2$; arterial-alveolar ratio of oxygen partial pressure, $PaCO_2$; arterial carbon dioxide partial pressure.
(Group A: control group; Group B: experiment group; *p<0.05: significant intergroup differences in each time)

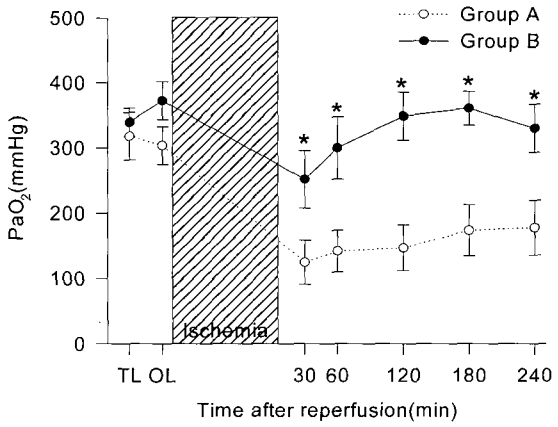

Fig. 2. Changes in arterial oxygen partial pressure(PaO_2). Significant differences between two groups were noted throughout the reperfusion period(Group A: control group; Group B: experiment group; TL: two lung ventilation; OL: left one lung ventilation and perfusion; *p<0.05 vs Group A).

으로 두 군간에 차이가 없었다(p>0.05). 재관류 30분 후 산소 분압은 두 군에서 모두 감소되었으나 실험군에 비해 대조군에서 낮았으며(p<0.05), 재관류 30분에서 실험 종료까지 대조군에서 실험군에 비해 유의하게 낮았다(p<0.01). 시간에 따른 변화 양상도 두 군에서 차이를 보여(p<0.05), 실험군에서는 재관류 60분 이후에는 허혈 전 상태로 회복된 반면, 대조군에서는 실험이 종료될 때까지 허혈 전 상태로 회복하지 못하였다(Table 1, Fig. 2).

허혈 전 좌측 폐 환기 시의 동맥혈 이산화탄소 분압은 두 군간에 차이가 없었다(p>0.05). 재관류 후 두 군에서 모두 이산화탄소 분압이 증가하였고 군간의 차이는 없었다(p>0.05, Table 1).

폐 모세 혈관/폐포 산소 분압비는 허혈 전 두 군간에 차이가 없었고(p>0.05) 재관류 후에는 두 군에서 모두 감소하였다. 재관류 30분부터 실험군에서 대조군보다 유의하게 높았고(p<0.05), 이러한 양상은 실험 종료시까지 지속되었다(p<0.05, Table 1).

2. 혈역학

심 박출량은 허혈 전 대조군이 1.59±0.26 L/min, 실험군에서 1.15±0.08 L/min로 두 군간에 차이가 없었고, 재관류 후에도 두 군간의 차이는 없었다(Table 2, p>0.05). 허혈 전 폐혈관 저항은 대조군에서 1215±282 dyne · sec · cm^{-5}, 실험군에서 2114±419 dyne · sec · cm^{-5}로 두 군간에 차이는 없었다. 재관류 후에는 대조군에서는 폐혈관 저항이 점차 증가하는 양상을 보인 반면 실험군에서는 오히려 감소하는 경향을 보였으나 시간의 영향을 보정할 때 폐혈관 저항은 두 군간에 차이가 없었다(p>0.05, Table 2).

3. 호흡역학

재관류 전의 최대 흡기압은 두 군간에 차이가 없었고, 재관류 후에도 두 군에서 차이는 없었다(p>0.05, Table 2). 정역학적 탄성과 역학적 탄성 역시 두 군간에 차이는 없었다(p>0.05, Table 2).

4. 폐 조직 수분 함량

재관류 240분에 측정한 폐 조직 수분 함량은 대조군과 실험군에서 각각 82.5±1.1 %와 81.5±1.4 %로 두 군간에 차이가 없었다(p>0.05, Fig. 3).

5. 지방 산화물

재관류 240분에 측정한 폐 조직 단백 1 mg당 MDA양은 대조군에서 0.53±0.05 μM, 실험군에서 0.40±0.04 μM로 실험군에서 낮았다 (p<0.05, Fig. 4).

Table 2. Assessment of Cardiopulmonary Functions

Parameter*	Group	TL	OL	Time after reperfusion (min)				
				30	60	120	180	240
CO	A	2.14±0.23	1.59±0.26	1.19±0.11	1.23±0.10	1.21±0.15	1.06±0.16	0.91±0.17
(L/min)	B	1.93±0.15	1.15±0.08	1.13±0.18	1.06±0.09	1.05±0.10	1.02±0.13	1.03±0.03
PVR	A	385±50	1215±282	1067±221	1191±209	1301±182	1424±167	1658±290
(dyne · sec · cm^{-5})	B	380±37	2114±419	1310±131	1408±239	1392±232	1219±200	1195±201
PIP	A	11.1±0.7	15.6±0.4	16.0±1.4	16.3±1.3	16.9±1.4	16.9±1.7	18.3±1.7
(cm H_2O)	B	11.8±0.8	15.3±1.1	14.6±1.1	14.9±1.1	14.8±1.0	15.4±1.1	15.8±1.2
Cst	A	46.8±4.1	19.6±1.0	21.2±1.7	19.8±2.0	18.8±1.8	18.8±2.0	17.7±1.9
(ml/cmH_2O)	B	42.1±3.6	22.4±3.2	22.7±1.9	21.4±1.5	21.3±1.4	20.3±1.2	21.6±2.8
Cdyn	A	39.3±3.4	18.0±0.8	19.7±1.6	18.6±1.8	17.7±1.7	18.0±1.9	16.6±1.8
(ml/cmH_2O)	B	36.1±2.9	19.6±2.2	20.4±1.4	19.9±1.5	19.7±1.2	18.6±1.0	19.3±2.2

TL; two lung ventilation, OL; left one lung ventilation and perfusion, CO; cardiac output, PVR; pulmonary vascular resistance, PIP; peak inspiratory pressure, Cst; static lung compliance, Cdyn; dynamic lung compliance
(Group A: control group; Group B: experiment group; *Intergroup differences were not statistically significant)

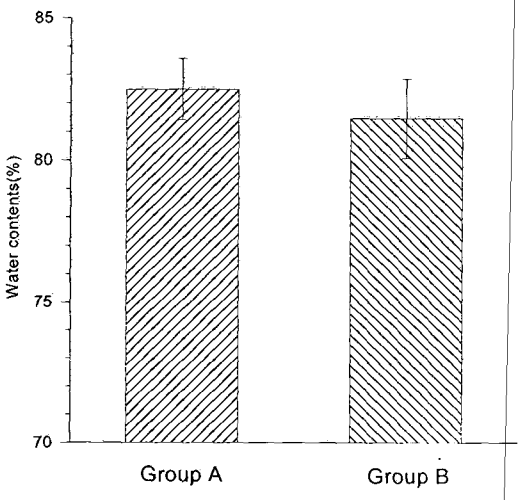

Fig. 3. Lung water contents 240 min after reperfusion. The difference between two groups showed no statistical significance(Group A: control group; Group B: experiment group).

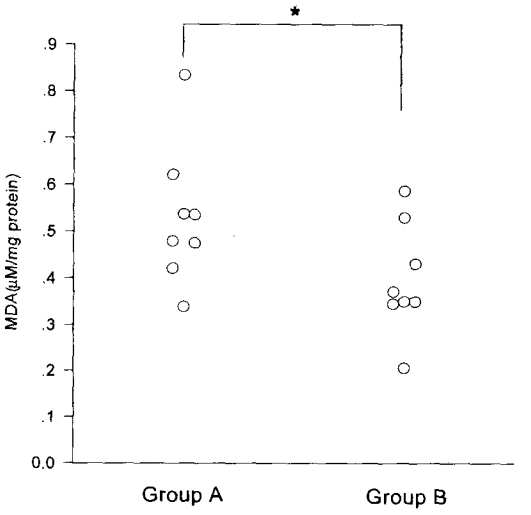

Fig. 4. Tissue malondialdehyde(MDA) level 240 min after reperfusion. The MDA level of group B was lower than that of group A(Group A: control group; Group B: experiment group; *$p<0.05$).

6. ATP

재관류 240분에 측정한 폐 조직 1 g당 ATP양은 대조군에서 0.48±0.07 μM, 실험군에서 0.69±0.07 μM로 실험군에서 높았다 ($p<0.05$, Fig. 5).

7. 조직 검사

재관류 240분에 채취한 조직의 광학 현미경 소견은 두 군에서 모두 소 혈관 울혈 및 출혈, 혈관 주위 백혈구 침윤 소견을 보였다. 각 군의 조직학적 손상 정도를 관찰한 점수는 두 군에서 차이가 없었다($p>0.05$, Fig. 6, 7).

고 찰

이식 수술 시 뇌사에 따른 각 장기의 기능 저하에 관한 연구가 활발하여지면서 갑상선 호르몬이 장기 보존에 중요한 역할을 하는 것으로 주목을 받기 시작하였다. 뇌사 후에는

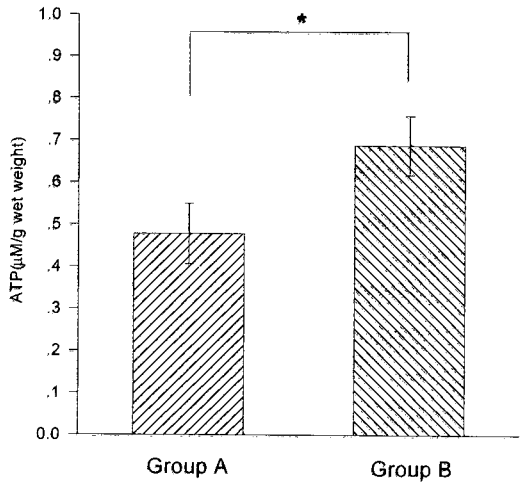

Fig. 5. Tissue ATP level 240 min after reperfusion. The ATP level of group B was higher than that of group A(Group A: control group; Group B: experiment group; *p<0.05).

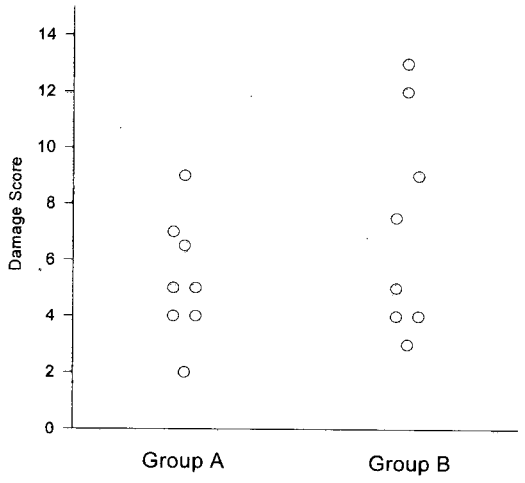

Fig. 6. Comparison of the degree of lung injury scored after light microscopic examination. The difference between two groups showed no statistical significance (Group A: control group; Group B: experiment group).

각종 호르몬이 저하되고, 그에 따라 주요 장기 기능이 저하되는데, 이러한 경우 저하된 호르몬을 투여하여 장기의 기능을 유지하려고 하는 연구가 활발히 진행되었다[16]. 그 중에서도 갑상선 호르몬 저하에 따른 주요 장기의 기능 저하에 관한 연구가 많이 진행되었는데, 이러한 연구의 하나로 심장 이식 시 삼요드티로닌을 장기 공여자에게 투여하면 이식 심

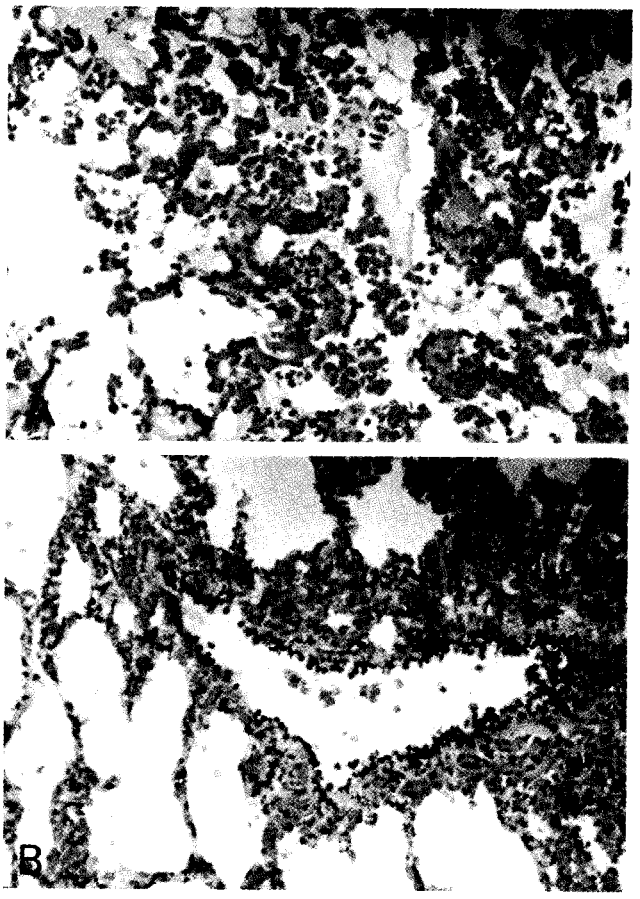

Fig. 7. Photomicrographs taken at the same magnification (x200) show damaged lung tissue(A: Group A; B: Group B). Note perivascular infiltration of neutrophils, capillary hemorrhage and interstitial congestion in both groups.

장의 기능 유지에 도움이 된다는 연구가 발표되었다[9]. 이 연구 후 심장 이식에서 뿐 아니라 다른 이유로 심근 기능이 저하된 경우에도 이 호르몬을 투여하고 그 효과를 평가하는 연구들이 많이 진행되었다. 가토의 심장 관류 모델을 이용한 삼요드티로닌의 효과에 대한 실험에서 정상 심장에서는 삼요드티로닌이 변력 작용이 없는 반면에 허혈 손상을 받은 심장에서는 투여 용량에 따라 증가하는 좌심실 수축 기능 향상 효과가 있었다[17]. 이러한 변력 효과가 심부전이나 허혈 손상을 받은 심장에서만 관찰되고 정상 심장에서는 관찰되지 않은 것은 매우 특이한 데, Novitzky 등은[18] 이를 갑상선 호르몬이 정상 심근에 대해서는 내인성 변력 작용은 하지 않고 다만 허혈 손상된 심근에 작용하여 손상 회복을 촉진시키는 것으로 설명하였다. 갑상선 호르몬이 허혈 심근의 수축력을 개선시키는 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았으나 그 효과가 수 분 내에 일어나는 즉각적인 점을 미루어 생각하면 세포핵을 경유한 유전자 발현 및 단백 합성의 기전에 의하지는 않는 것으로 추측되고 있다.

갑상선 호르몬이 허혈 손상을 받은 심근의 기능을 향상시키는 효과가 있다면 심장이외의 다른 장기에서도 비슷한 효과를 보이리라 추정할 수 있다. Ino 등은[10] 심근뿐만 아니라 간의 허혈-재관류 손상 모델에서도 갑상선 호르몬이 간의 허혈 손상을 줄여주는 효과가 있음을 보고하여 갑상선 호르몬이 심장이외의 장기에서도 허혈-재관류 손상을 줄이는 효과가 있을 가능성을 제시하였다.

갑상선 호르몬은 폐장의 발달에 매우 중요한 역할을 하는 호르몬으로 성인에서도 이 호르몬이 폐장의 기능에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 폐결핵 환자에서 "euthyroid sick syndrome"과 같은 현상이 관찰되고[19], AIDS 환자에서 주폐포자충(pneumocysis carini) 감염 시 글루타티온(glutathion) 양과 갑상선 호르몬의 양이 감염의 예후 판정에 중요하다는 연구도 보고되었는데[20] 이러한 연구들은 폐장 손상에 갑상선 호르몬이 영향을 미칠 것이라는 추측을 뒷받침하고 있다.

그러나 갑상선 호르몬이 폐의 허혈-재관류 손상을 방지하는 역할을 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 폐 손상을 감소시켜주는 효과가 있고[21], 갑상선 호르몬이 폐장의 허혈-재관류 손상을 줄이는 표면 활성제(surfactant)의[12] 양과 기능을 보존하는 효과가 있는 점[11]을 고려하면 갑상선 호르몬이 폐장의 허혈-재관류 손상을 방지하는 효과가 있을 것으로 추정된다. 그러나 태어난 지 얼마 되지 않은 쥐에 TRH(thyroid-releasing hormone)을 투여하여 고 갑상선 호르몬증을 유발하면 폐장의 항산화제(antioxidant)양이 줄어들고, 고 산소 환경에서 폐장의 산소 독성에 의한 사망이 증가하며, 조직학적인 산소 독성 조직 파괴 소견도 증가하는 반면 항갑상선 제제인 프로필티오유라실(prophylthiouracil)을 투여하는 경우에는 이러한 산소 독성이 방지된다는 연구 결과도 있어[22] 갑상선 호르몬이 오히려 활성화 산소에 의한 폐장의 허혈-재관류 손상을 증가시킬 가능성도 제시되었다. 또한 Sen 등은[23] 오존에 의한 폐 손상 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 하였다. 삼요드티로닌을 투여한 쥐의 심근, 골격근, 간장의 미토콘드리아 글루타티온(glutathione)이 감소되어 과대사 상태가 되면서 활성화 산소에 의한 손상이 오히려 더 심해진다는 것이다.

이에 본 연구에서는 폐장의 허혈-재관류 손상에서 갑상선 호르몬이 폐장 기능의 보존 및 회복 촉진 효과가 있는지를 동물 실험을 통해 입증하고자 하였다. 허혈 후 재관류 시 동맥혈 산소 분압은 두 군에서 모두 허혈 전 값에 비해 현저히 감소하여 본 실험 모델로 충분한 허혈 손상이 초래되었음을 확인할 수 있었다. 갑상선 호르몬으로 전 처치를 한 B군에서의 동맥혈 산소 분압은 대조군인 A군에 비해 높았고, 더 빨리 회복하였다. 폐 모세 혈관/폐포 산소 분압비도 B군에서 A군보다 높았으며, B군에서는 재관류 120분에 허혈 전 상태로 회복됨을 확인할 수 있었다. 폐혈관 저항의 절대값은 두 군 간에 차이가 없었으나 실험군에서는 시간이 경과함에 따라 점차 감소하는 추세를 보인 반면 대조군에서는 점차 증가하는 양상을 보였다. 이상의 결과를 종합해 보면 잡견의 일측 폐 허혈-재관류 모델에서 갑상선 호르몬을 투여한 경우 폐장의 기능 보존 및 회복 촉진 작용이 있다는 사실을 확인할 수 있었다.

갑상선 호르몬이 폐장의 허혈-재관류 손상을 줄이는 기전은 본 연구의 결과만으로는 명확히 밝히기 어려웠다. 이제까지 알려진 갑상선 호르몬의 연구에 의하면 심근에서는 주로 Ca^{2+}-ATPase 활성 증가와 베타 수용체의 증가 등의 기전이 주작용을 하고, 간장에서는 주로 미토콘드리아의 호기성 대사 촉진이 중요한 역할을 하는 것으로 인식되고 있다. 그러나 폐장의 허혈-재관류 손상에서 갑상선 호르몬 효과의 기전을 규명한 연구는 아직 보고된 바 없다. Davis 등은[24] 심장에서 갑상선 호르몬이 근소포체의 Ca^{2+}-ATPase의 활성을 증가시켜 근세포질로부터 근소포체 내로의 Ca^{2+}의 재흡수를 촉진하여 심확장기의 근 이완을 도우며 수축력을 증가시키는데 기여하리라 추측하였다. 즉, 세포막에서 Ca^{2+}-ATPase의 활성 증가 및 Na^{+}-channel 활성화에서 기인하는 역방향 Na^{+}/Ca^{2+} 교환 증가에 따른 세포질 내 과량의 Ca^{2+} 축적을 방지하여 심근 세포를 허혈 손상으로부터 보호한다는 것이다.

허혈-재관류 손상의 기전의 하나로 생각되고 있는 활성화 산소에 의한 독성 작용은 장기의 허혈에 따라 조직 내 에너지가 고갈되어 세포 내 ATP가 하이포산틴(hypoxanthine)으로 됨으로써 시작된다. 에너지가 줄어들면 세포의 양이온 차이가 줄어들게 되고 이에 따라 세포 내 칼슘 농도가 증가하게 되는데 세포내 칼슘이 증가하면 산틴디하이드로게나아제(xanthine dehydrogenase)를 산틴옥시다제(xanthine oxidase)로 바꾸어 주는 단백 효소가 활성화된다. 산틴디하이드로게나아제는 건강한 조직에서 산틴옥시다제의 약 90%를 차지하는 효소로 산소 대신 이소사이트레이트디하이드로게나아제(isocitrate dehydrogenase)를 전자 수용체(electron acceptor)로 사용하여 활성화 산소 중간물(intermediaries)을 만들지 않는다. 그러나 허혈 손상에 의해 산틴옥시다제로 바뀌면 하이포산틴에서 산틴으로 그리고 다시 요산으로 되는 작용을 촉진시키게 되는데, 재관류시 충분한 양의 산소가 공급되면 이 과정에서 다량의 활성화 산소 중간체가 생성되어 조직을 파괴하

는 것으로 이해되고 있다. 폐 조직에서도 갑상선 호르몬이 세포막 Ca^{2+}-ATPase의 활성을 증가시켜 세포 내 칼슘의 증가를 억제시키면 산틴디하이드로게나아제가 산틴옥시다제로 변환하는 과정을 막을 수 있고 따라서 활성화 산소에 의한 재관류 손상을 예방할 수 있다고 추론할 수 있다. 이러한 추론은 본 연구에서 관찰된 갑상선 호르몬 투여군에서 MDA값이 낮은 사실과 부합된다. 그러나 이 실험에서 갑상선 호르몬을 투여한 군에서 MDA값이 낮았던 결과를 통해 활성화 산소에 의한 재관류 손상의 결과로 나타나는 지방 산화물이 적게 생성되었다는 사실은 알 수 있으나, 갑상선 호르몬이 어떤 기전으로 활성화 산소에 의한 재관류 손상을 줄였는지를 구체적으로 밝힐 수는 없었다. 더구나 이 실험에서 세포 내 산틴옥시다제를 직접 측정하지 않았고, 허혈-재관류 손상은 산틴옥시다제 기전 이외에 알데하이드옥시다제, 미토콘드리아 전자 전달 체계의 이상, 아이코사노이드계 대사 효소의 이상, 백혈구의 작용, 사이토크롬 P450 옥시다제의 이상 등 다양한 경로 발생할 수 있는 점을 고려하면 폐장의 허혈-재관류 시 갑상선 호르몬이 세포막 Ca^{2+}-ATPase의 활성을 증가시켜 세포 내 칼슘의 증가를 억제시키는 것이 재관류 손상을 줄이는 기전이라고 확언하기는 어려웠다.

또 다른 설명으로 갑상선 호르몬이 세포내 미토콘드리아 호흡에 관여하는 기전을 생각해 볼 수 있다. 갑상선 호르몬이 핵을 경유하지 않고 직접 세포 내 미토콘드리아의 호흡에 관여한다는 사실은 이미 1950년대 초반에 알려졌다. 갑상선 절제술을 받은 쥐의 간세포 미토콘드리아의 산화능(oxidative capacity)이 감소되고 삼요드티로닌을 주사하면 약 3시간 후에 산화능이 회복되어 미토콘드리아의 호흡 조절에 갑상선 호르몬이 관여하는 것을 알 수 있는데[25], 그 기전은 갑상선 호르몬이 미토콘드리아 AdNT(adenine nucleotide translocase)계에 직접 작용함으로써 이루어진다는 것이다. Ino 등은[10] 잡견의 간 동맥 및 간 문맥을 차단하는 실험 모델에서 60분간의 허혈을 유도한 뒤 재관류시켜 간의 허혈-재관류 손상을 유발하는 실험을 하였는데, 재관류 시 삼요드티로닌을 투여한 군에서 동맥혈 케톤체비(arterial ketone body ratio)가 호전되고 간 기능이 회복되는 반면 대조군에서는 간 기능이 악화되고 쇽 상태로 빠지는 것을 관찰하여 간장의 허혈-재관류 손상에서 갑상선 호르몬이 간세포 보호 효과가 있다고 주장하였다. 이러한 간세포 보호 효과의 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않은 상태이나 주로 미토콘드리아의 AdNT 활성 증가에 따른 호기성 대사의 촉진에 의한 세포내 ATP 증가에 기인하는 것으로 추정되고 있다. 이 실험에서는 재관류 후 240분에 측정한 조직 내 ATP양이 갑상선 호르몬을 투여한 군에서 대조군에 비해 의미 있게 높은 것을 증명하였다. 이 결과는 폐장에서도 갑상선 호르몬이 미토콘드리아의 AdNT의 활성을 증가시켜 호기성 대사를 촉진시켰으리라는 추론을 가능케 하였다.

폐장은 폐포 내 산소를 충만 시킬 수 있기 때문에 폐장을 적출한 상태에서도 호기성 대사를 유지시킬 수 있으면 그 보존 시간을 늘릴 수 있을 것으로 기대된다. Date 등은[26] 적출 폐장을 대기로 충만시키고 보존한 경우에는 시간이 경과함에 따라 폐포 내 산소 분압이 줄고 이산화탄소 분압이 증가한 반면, 폐포를 100% 질소로 충만 시킨 경우에는 이산화탄소의 생성이 거의 되지 않는 것을 관찰하여 적출 폐장에 충분한 양의 산소와 포도당을 공급하면 보존 중에도 호기성 대사를 통한 폐 조직 내 ATP를 유지가 가능하다고 주장하였다. Weder 등은[27] 토끼의 폐장을 100% 산소로 충만시켰을 때 대기로 충만시켰을 때보다 폐장 보존이 우수하였고 100% 질소로 충만시켰을 때는 폐 조직 손상이 심하였음을 보고하여 Date 등의 주장을[26] 뒷받침하였다. 이 실험의 예비 실험에서 대기로 폐포를 충만시킨 경우에는 120분간의 온열 허혈을 유발하여도 동맥혈 가스 분압이 허혈 전 상태로 유지된 반면 100% 질소로 충만한 경우에는 120분 온열 허혈 후 심한 저산소증 및 저혈압으로 실험 동물이 쇽 상태로 빠지는 것을 관찰 할 수 있었다. 이러한 예비 실험을 통하여 폐포 내 산소에 의해 호기성 대사가 유지되는 것으로 유추하고 폐포를 100% 질소를 이용하여 충만 시키고 허혈 시간은 실험 동물이 실험 기간 동안 생존하면서 어느 정도의 허혈 손상을 입을 수 있는 100분으로 정하였다. 이 연구에서 밝힌 갑상선 호르몬의 폐장에 대한 세포 보호 효과가 위에서 추론한 미토콘드리아의 AdNT 활성 촉진에 의한 호기성 대사의 증가 때문으로 가정하면 폐 이식 시의 적출 폐장 보존에 이를 응용할 수 있을 것으로 기대된다. 적출 폐장을 100% 산소로 충만 시키고 폐 보존액에 충분한 양의 포도당을 첨가하고 보존 온도를 호기성 대사를 기대할 수 있는 10℃ 정도로 유지하면서 갑상선 호르몬을 첨가하여 미토콘드리아의 호기성 호흡을 촉진시키면 보존 기간 동안의 ATP 생성을 유지하여 폐장의 허혈 손상 자체도 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다.

갑상선 호르몬의 투여 시기 및 투여 방법에 대해서는 아직 뚜렷한 연구 결과가 없다. 투여 경로 및 실험 방법에 따라 그 작용 시간은 2 시간에서 48시간 등 다양한 시간을 제시하고 있고 분리 장기 모델에서는 투여 15분만에 약리 효과가 나타남을 보고한 바도 있다. 이 연구에서는 분리 장기 모델이 아닌 생체 내 실험인 점을 고려하여 호르몬의 작용 시간이 재관류 전에 시작되게 하기 위해 좌측 폐문부 차단 전에 투여하여 좌측 폐 조직 내 호르몬 농도를 유지하고 약 100분 이상의 작용 시간을 보장하고자 하였다. 많은 연구에서 정상 갑상선 호르몬 농도로 보존 효과가 있음을 보고하

고 있으나, Kadletz 등은[28] 심장의 분리 장기 모델에서 정상 농도의 약 10배의 농도에서 정상 농도에서 보다 효과가 우수하고 100배의 농도에서는 효과가 떨어진다고 보고하였다. 삼요드티로닌의 정맥 주사 용량에 대한 정확한 연구는 아직 보고된 바 없으나 급성 저 갑상선 호르몬증에서 삼요드티로닌 정맥 주사 용량이 성인에서 25~60 μg 정도로 추천되고 있고, Klemperer 등이[29] 관상동맥 우회술 환자에서 0.8 μg/kg의 삼요드티로닌을 정맥 주사하고 약 0.1 μg/kg/hr로 연속 정맥 주사한 임상 실험을 참고하여 그 보다 약 4배를 투여 용량으로 정하였다.

Ksenzenko 등은[30] 쥐에서 패혈증을 유발하였을 때 관찰되는 표면 활성제(surfactant)의 조성 변화가 갑상선 호르몬을 투여할 경우 방지되어 폐 유순도가 잘 유지된다고 하였다. 이 연구에서 폐장의 가스 교환능은 대조군에 비해 갑상선 호르몬 투여군에서 우수하였으나 기관내압 및 폐 유순도는 두 군간에 차이를 밝힐 수 없었다. 그 이유는 아마도 표면 활성제의 기능을 평가하기에는 너무 짧은 시간을 실험 기간으로 구성하였기 때문으로 추측되었다. 또한 비록 통계적 의미는 없었으나 대조군에서는 서서히 폐 유순도가 감소되는 경향을 보인 반면 실험군에서는 별 변화가 없는 양상을 보인 것을 고려하면 실험 수를 늘리고 더 장시간 관찰하였으면 유의한 차이를 보였을 가능성도 있었을 것으로 생각되었다.

폐장의 손상 정도를 평가할 때 광학 현미경 소견은 조직을 채취한 부위의 소견만을 평가하게 되어 전반적인 폐의 손상을 평가하지 못하는 단점이 있다. 이 연구에서도 두 군에서 모두 백혈구 침윤, 모세 혈관 울혈 및 출혈 등 폐장의 급성 허혈-재관류 손상을 시사하는 소견이 관찰되었으나, 이러한 소견을 점수화하여 비교하였을 때 두 군간의 차이를 밝힐 수는 없었다.

결 론

이 연구에서는 삼요드티로닌이 광학 현미경상 폐 조직 손상의 정도를 줄이지는 못하였으나 전 처치한 실험군에서 산소 교환능을 개선시키고, 조직 지방 산화물 생성을 줄이며 조직 ATP를 증가시킴으로써 이식 폐의 보존에 유용하게 이용될 수 있음을 입증하였다. 비록 그 기전을 정확히 밝힐 수는 없었으나 삼요드티로닌을 사용한 군에서 조직 내 ATP가 높은 점을 고려하면 삼요드티로닌이 폐포 세포의 미토콘드리아 AdNT 작용을 촉진시키는 작용이 관여하리라 추론하였다.

참 고 문 헌

1. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Keck B, Daily P. *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth official report-1995.* J Heart Lung Transplant 1995;14:805-15.
2. Hardy JD, Webb WR, Delton ML Jr. *Lung homotransplantation in man. Report of the initial case.* JAMA 1963;186:1065-74.
3. Cooper JD, Vreim CE. *Biology of Lung Preservation for Transplantation.* Am Rev Respir Dis 1992;146:803-7.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Unruh HW. *Lung preservation and lung injury.* Chest Surg Clin N Am 1995;5:91-106.
9. Novitzky D, Cooper DKC, Human PA, Reichart B, Zuhdi N. *Triiodothyronine therapy for heart donor and recipient.* J Heart Transplant 1988;7:370-6.
10. Ino K, Manaka D, Washida M, et al. *Effects of triiodothyronine on canine hepatic ischemia caused by Pringle's maneuver.* Surgery 1993;113:669-75.
11. Dulchavsky SA, Ksenzenko SM, Saba AA, Diebel LN. *Triiodothyronine (T3) supplementation maintains surfactant biochemical integrity during sepsis.* J Trauma 1995;39:53-7.
12. Erasmus ME, Petersen AH, Hofstede G, Haagsman HP, Bambang OS, 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.
13. Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, et al. *Measurement of protein using bicinchoninic acid.* Anal Biochem 1985;150:76-85.
14. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. *Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction.* Anal Biochem 1978;95:351-8.
15. Schneider PB. *An enzymatic assay for adenosine 5'-triphosphate (ATP) and other nucleoside triphosphates and determination of the specific radioactivity of the terminal P.* Anal Biochem 1969;28:76-84.

16. Wicomb WN, Cooper DKC, Novitzky D. *Impairment of renal slice function following brain death, with reversiblity of injury by hormonal therapy.* Transplantation 1986;41: 29-33.
17. Dyke CM, Yeh T, Lehman JD, et al. *Triiodothyronine-enhanced left ventricular function after ischemic injury.* Ann Thorac Surg 1991;52:14-9.
18. Novitzky D, Matthews N, Shawley D, Cooper DK, Zuhdi N. *Triiodothyronine in the recovery of stunned myocardium in dogs.* Ann Thorac Surg 1991;51:10-7.
19. Chow CC, Mak TW, Chan CH, Cockram CS. *Euthyroid sick syndrome in pulmonary tuberculosis before and after treatment.* Ann Clin Biochem 1995;32:385-91.
20. Adams JD, Jaresko GS, Louie SG, et al. *Pneumocystis carinii pneumonia in HIV infected patients: effects of the diseases on glutathione and glutathione disulfide.* J Med 1993;24:337-52.
21. Dulchavsky SA, Hendrick SR, Dutta S. *Pulmonary biophysical effects of triiodothyronine axis-induced hypothyroidism.* J Trauma 1993;35:104-8; discussion 108-9.
22. Rodriguez PM, 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.
23. Sen S, Dulchavsky SA, Dutta S. *Effects of triiodothyronine (T3) supplementation upon ozone-induced lung injury.* Free Radic Res Commun 1993;18:299-308.
24. Davis PJ, Davis FB. *Acute cellular actions of thyroid hormone and myocardial fuction.* Ann Thorac Surg 1993; 56:s16-23.
25. Sterling K. *Direct thyroid hormone activation of mitochondria: The role of adenine nucleotide translocase.* Endocrinol 1986;119:292-5.
26. Date H, Matsumura A, Manchester JK, Cooper JM, Lowry OH, Cooper JD. *Changes in alveolar oxygen and carbon dioxide concentration and oxygen consumption during lung preservation: The maintenance of aerobic metabolism during lung preservation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:492-501.
27. Weder W, Harper BD, Shimokawa S, et al. *Influence of intraalveolar oxygen concentration on lung preservation in a rabbit model.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101: 1037-43.
28. Kadletz M, Mullen PG, Ding M, Wolfe LG, Wechsler AS. *Effect of triiodothyronine on postischemic myocardial function in the isolated heart.* Ann Thorac Surg 1994; 57:657-62.
29. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. *Thyroid hormone treatment after coronary artery bypass surgery.* N Engl J Med 1995;333:1522-7.
30. Ksenzenko SM, Davidson SB, Saba AA, et al. *Effect of triiodothyronine augmentation on rat lung surfactant phospholipid during sepsis.* J Appl Physiol 1997;82:2020-7.

=국문초록=

배경: 여러 장기의 생체 내 혹은 생체 외 실험에서 삼요드티로닌(triiodothyronine; T3)이 장기의 허혈-재관류 손상을 줄이는 효과가 있을 것으로 보고되고 있다. 이 연구에서는 삼요드티로닌을 투여하여 폐장 이식 초기에 이식 실패의 가장 중요한 원인인 폐장 허혈-재관류 손상을 줄일 수 있을 것으로 가정하고 폐 허혈-재관류 손상을 평가할 수 있는 동물 실험 모델을 통하여 이를 증명하고자 하였다. ***대상 및 방법:*** 체중 15~20 kg의 잡견 16마리를 무작위로 두 군으로 나눈 뒤, 대조군인 A군에는 식염수를 정맥 주사하고 실험군인 B군에는 일측 폐 허혈 유발 전에 삼요드티로닌 3.6 μg/kg을 정맥 주사하였으며 주사량 (ml)은 두 군에서 같게 하였다. 좌측 폐문부를 차단하여 좌측 폐 허혈을 100분간 유발시킨 후 재관류시켰고, 재관류 후 4시간 동안 우측 폐문부를 간헐적으로 차단하면서 좌측 폐의 가스 교환능, 혈역학적 변수, 호흡 역학적 변수를 측정하였다. 실험 종료 후 폐 조직 일부를 생검하여 폐 조직 수분 함량, 지방 산화물(malonedialdehide; MDA)과 조직 내 ATP양을 측정하고, 광학 현미경 소견을 관찰하였다. ***결과:*** 동맥혈 산소 분압은 두 군에서 모두 재관류 30분에 감소하였다가 서서히 회복하는 양상을 보였으며 재관류 30분에 A군은 125±34 mmHg, B군은 252±44 mmHg, 실험을 종료한 4시간에 A군은 178±42 mmHg, B군은 330±37 mmHg으로 전 과정을 통해 실험군인 B군에서 내내 높았다($p<0.05$). 동맥혈 이산화탄소 분압, 폐혈관 저항, 기관내압 및 폐 탄성도 등 호흡 역학적 변수, 그리고 폐 조직 수분 함량은 두 군간에 차이가 없었다. 조직 내 MDA양은 A군(0.53±0.05 μM)에 비해 B군(0.40±0.04 μM)에서 낮았다 ($p<0.05$). ATP양은 A군에서0.48±0.07 μM/g, B군에서 0.69±0.07 μM/g으로 B군에서 높았다($p<0.05$). 폐 생검 조직의 광학 현미경 소견은 혈관 주위 호중구 침윤, 모세 혈관 출혈과 간질내 울혈 등이 관찰되었고 두 군간의 차이는 없었다. ***결론:*** 이상의 결과에서 삼요드티로닌이 폐장의 허혈-재관류 손상 후 산소 교환능을 개선시키고, 조직 내 지방 산화물의 생성을 줄이며 조직 ATP를 증가시킴으로써 이식폐 보존에 유용하게 이용될 수 있음을 입증하였다.

중심단어 : 1. 허혈-재관류 손상, 폐장, 삼요드티로닌, 갑상선 호르몬