

## 개에서 후두수직절반 이식 후 형태 및 기능에 대한 연구

연세이비인후과,\* 연세대학교 의과대학 이비인후과학교실 음성언어의학연구소  
김영찬\* · 최홍식 · 정유삼 · 양해동 · 김태만 · 강성석 · 정형진  
조성우 · 이성민 · 김현준 · 최윤석 · 김광문 · 홍원표

= Abstract =

### Morphological and Functional Outcomes after Vertical Hemilaryngeal Transplantation in the Canine

Young Chan Kim, M.D.,\* Hong-Shik Choi, M.D., Yoo Sam Chung, M.D.,  
Hae Dong Yang, M.D., Tae Man Kim, M.D., Sung Seok Kang, M.D.,  
Hyung Jin Chung, M.D., Sung Woo Cho, M.D., Sung Min Lee, M.D.,  
Hyun Joon Kim, M.D., Yoon Seok Choi, M.D.,  
Kwang-Moon Kim, M.D., Won Pyo Hong, M.D.

*Yonsei E.N.T. Clinic,\* Cheongju, Department of Otorhinolaryngology, The Institute of  
Logopedics & Phoniatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

In this study, the author developed a new animal model to examine morphological changes and functional recoveries after vertical hemilaryngeal transplantation in the canine. Seven vertical hemilaryngeal transplantations were carried out in the canine. After preparing the host dog removing right sided hemilarynx, hemilarynx of the donor dog was transplanted by hooking up the arteries, veins, nerves and hypopharyngeal mucosa. Especially, recurrent laryngeal nerve was anastomosed at the branch level(anterior and posterior) respectively.

After 7 days, for the first evaluation of the transplantation, four out of seven dogs were considered successful. Three dogs survived more than one month, which is the critical period to evaluate the functional recovery after transplantations. After EMG examination, two dogs(#3, #5 dog) showed some functional recoveries. The five-transplanted hemilarynges were sectioned at the arytenoid cartilage region to examine the morphological changes. The results showed that the transplanted hemilarynx appeared normal as control in #5 dog. In addition, #2 dog showed fairly good condition even though died from asphyxia after 9 days out of transplantation. The other three dogs(#3, #6, #7) showed various levels of atrophy and disappearance of the muscles and cartilages in their larynges.

It can be suggested that this model could contribute an advance to preparing human laryngeal transplantation in the future.

**KEY WORDS :** Laryngeal transplantation · Vertical hemilaryngeal transplantation · Animal model.

## 서 론

건강하게 장수하고자 하는 인류의 꿈에 부응하기 위하여 그 동안 의학자들의 끊임없이 노력한 결과로 난치병들이 많이 해결되어 가고 있으며, 병을 앓고 있는 사람들에게 희망을 심어주고 있다. 이러한 의학의 한 분야가 바로 이식외과 분야라고 할 수 있다.

평생을 주기적인 인공 투석을 통해서만 살 수 있었던 만성 신부전증 환자에 대한 신장이식술은 이미 우리나라에서 보편적인 수술적 치료방법으로 정착되었으며, 1960년대에만 하여도 과연 가능할까 하고 의심스러웠던 심장 이식, 간 이식도 이제는 미국 등의 선진국뿐만 아니라 우리나라에서도 얼마 전부터 실용화 단계에 와서 새로운 치료 방법의 하나로 자리잡아가고 있다. 이식수술이 이처럼 발전하게 된 배경에는 미세 수술 기법이 많이 발전되었으며, 효과적으로 이식 팀을 운영하게 되고, 수술 전후의 내과적 처치방법이 개선되는 등 많은 요인을 들을 수 있겠지만, 가장 큰 이유는 역시 거부반응을 막을 수 있는 사이클로스포린(cyclosporine) 등 면역억제제가 개발된 때문이라고 할 수 있다.

최근에는 이식 장기의 거부반응에 대한 면역학적 연구의 발전에 힘입어, 신장, 심장, 간, 폐 등 필수장기(vital organ)의 이식 이외에도 사지(extremities), 내장(intestine), 뇌조직(brain tissue) 등 생명과는 직접 영향은 없으나 장기의 결손으로 인하여 심각한 정도의 사회적 적응장애를 초래할 수 있는 장기들에 대한 이식 방법들이 널리 연구되고 있다.

이비인후과 영역에서는 1965년 Work 및 Boles<sup>1)2)</sup>가 최초로 후두 재식술(larynx replantation)을 발표한 이래로 1970년대 중반까지 많은 사람들이 관심을 가지고 사람의 후두와 가장 유사한 동물인 개에서 후두재식술과 후두동종이식(laryngeal homotransplantation)을 시행함으로써, 궁극적으로는 사람에서 후두이식의 가능성을 알아보려고 노력해왔다.<sup>3-6)</sup> 그러나, 많은 노력에도 불구하고 이식된 후두가 혈관과 혈관의 연결에는 성공하여 생존하기는 하였지만 후두의 미세한 기능은 회복되지 않는 것이 확인되었다.<sup>7)</sup> 이렇게 이식된 후두가 완전하게 기능을 회복하지 못한다는 것과 생명 유지에 필수적이 아닌 장기인 후두를 이식한 후 계속적으로 면역억제제를 사용함으로써 인하여 야기될 수 있는 부작용

등의 윤리적인 문제 때문에, 한동안 인체에서의 후두이식은 시행되지 못하고 있었다.

최근에 Berke등<sup>8)</sup>이 개에서 이식 후두 기능이 상당히 회복될 수 있는 수술 방법을 개발한 다음부터 사람에서의 후두이식 가능성이 다시 조심스럽게 거론되기 시작하였다.

우리나라에서도 간과 심장, 폐 등의 인체 이식이 점차 진행되어 발전해나가고 있으며, 뇌사에 대한 법적인 확실한 판단 기준이 없는 상태임에도 불구하고 인체 장기이식에 대한 사회적 여론 조성이 고무적으로 향상되어가고 있다. 심장과 간·폐와 같은 생명유지에 반드시 필요한 장기 이외에 비필수적인 장기이식도 앞으로 세계적으로 활발히 시행되리라 예견되고 있으며 그 중에 가장 먼저 행해질 가능성이 높은 인체 후두이식에 대비하여 우리나라에서도 개에서의 후두이식 실험이 수행되고 있다.<sup>9)10)</sup>

현재까지 행해지고 있는 후두이식의 동물실험 모형으로는 개를 이용하는 방법과 쥐를 이용하는 방법이 있다. 개를 이용하는 방법<sup>11)12)</sup>은 수용개(recipient dog)의 후두를 떼어내고 공여개(donor dog)의 후두를 수용개의 혈관 및 신경과 연결해주는 방법으로, 최종적으로 시행하고자하는 사람에서의 후두이식과 거의 같은 수술 방법으로 수행되므로 현재로서는 가장 이상적인 방법이라 할 수 있다. 그러나, 이 방법은 이식 수술 후에 수용개를 살리기 위하여 우수한 시설을 갖춘 동물 집중치료실 등이 갖추어져 있거나, 경험이 많은 수의사의 도움이 필요하며, 그러한 시설이나 인적 자원이 없이 수술 후 처리를 잘하기가 쉽지 않아서 이식수술이 잘 되었음에도 불구하고 좋은 성과를 얻기까지는 많은 어려움을 겪어야 한다. 또한 공여장기를 보존하는 방법은 물론 새로운 수술 기법 등에 대한 실험을 수행하기에는 경비가 많이 드는 단점이 있다.

한편, 쥐를 이용하는 모형은 Dr. Strome등<sup>13)14)</sup>이 개발한 모형으로서 수용쥐의 후두는 제 위치에 그대로 붙여둔 채 공여쥐 후두를 수용쥐의 목안에 혈관(동맥과 정맥)만을 연결하여 살리는 방법을 이용한 방법이다. 이 모형은 돈이 적게 들어서 거부반응에 대한 조직학적 연구나 장기의 보존방법에 따른 결과 예측 등의 실험에는 매우 효과적이지만, 한편으로는 후두의 크기가 너무 작아서 신경을 연결하기가 매우 힘들므로 생리적인 기능회복 정도를 알아보기 위한 실험을 하기에는 적합치

못하므로 실제 인체에서의 이식을 위한 술기를 익히기에도 불충분한 모형이라고 할 수 있다.

따라서 저자는 두가지 방법의 장점을 모두 가질 수 있고 상호의 단점을 보완할 수 있는 개에서의 부분 후두이식 모형을 개발하고자 본 연구를 실시하였다. 개발하려는 모형은 수용개에서 후두를 수직으로 1/2 가량을 떼어내고 공여개의 후두의 수직 1/2을 혈관과 신경 가지의 끝연결 한다음 수용개 후두에 봉합시키는 모형으로서, 적절한 크기를 갖는 이식 모형일 뿐만 아니라 공여개 자체의 반쪽 후두와 대조하여 이식된 반쪽 후두를 비교할 수 있게 된다면 이식 후두의 조직학적 및 생리적 기능에 대한 연구, 그리고 공여장기를 일시적으로 보존하는 기술 등 다양한 연구를 비교적 용이하게 저렴한 연구비와 노력으로 수행할 수 있는 후두이식 모형이 될 것으로 기대가 된다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

중간 크기(18kg 내외)의 잡종개 1쌍(2마리)과 중간 크기(9~12kg) 순종 비글개(Beagle dog) 6쌍(각 쌍은 가능하면 자매나 형제 개를 구함), 총 7쌍(14마리)을 대상으로 총 7예의 수직 절반 후두이식을 다음과 같이 시행하였다. 형태학적 검사의 대조군으로는 1쌍(2마리)의 비글개의 후두를 떼어내어 사용하였다.

### 2. 방 법

#### 1) 수술 전 처치

수술 7~10일 전에 한 쌍의 개를 동물실에 미리 데리고 와서 새 환경에 적응시키고 동물실 사료를 먹게 하였으며, 연구자들과 친하게 되도록 하였다. 체중과 체온을 측정하여 기록하였으며, 보다 활발하고 순하고 사료를 잘 먹는 개를 선택하여 수용개로 정하였다.

#### 2) 후두이식

##### (1) 공여개와 수용개 후두의 수술적 해부

이식팀을 공여개 준비팀과 수용개 준비팀로 나누어서 수술을 시행하였다. 수술 전날 수용개에는 메칠 프레드니솔론(methyl prednisolone) 250mg 근주(IM), 싸이클로스포린 12~15mg/kg 경구투여(PO)로 전처치하였

으며, 공여개는 메칠 프레드니솔론만 근주하였다.

이식 수술 당일 공복 상태의 공여개와 수용개를 모두 경구 삽관(oral intubation)하고, 하트만 텍스트로스 용액으로 정맥주사 유지 통로를 확보하였다. 꼬리의 중간 부분의 털을 깎고 펄스옥시미터 센서(pulse oxymeter sensor)를 장착하여 PaO<sub>2</sub>와 맥박 수를 수술 기간 동안 감시할 수 있게 하였다. 개의 마취는 pentobarbital sodium(Entobar)을 25mg/kg 정주로 유지하고 인공호흡기로 산소를 만을 공급하여 유지하였거나, pentobarbital sodium을 정주하여 마취를 시작하고 enflurane과 산소로 기도마취하여 유지하였다.

경부 피부를 넓게 털을 깎고 베타딘으로 소독한 후 경부 피부를 수직절개(vertical incision)하고 7~8번째의 기관륵에 기관절개를 실시하고 그 절개공을 통하여 마취 튜브를 옮겨서 마취 튜브가 후두 내의 수술 시야를 가리지 않게 하였다. 공여개와 수용개 모두 후두의 주 영양동맥(major feeding artery)인 두개감상동맥(cranial thyroid artery)과 주 유출정맥(major drainage vein)인 설골정맥(hyoid venous arch)이 바깥정맥(external jugular vein)으로 유출되는 곳까지 양측 모두 해부 박리하였다.

공여개와 수용개 윗후두신경의 속가지(internal branch)와 바깥가지(external branch)를 찾고 확인하였다. 신경의 확인은 본 연구팀이 자체 개발한 국산 신경 자극기(Choi Nerve Stimulator)를 사용하였으며, 70 Hz, 1.5msec 폭의 펄스(pulse)로 0.7V 전압의 크기로 신경을 직접 자극하여 해당 근육의 수축 여부를 관찰하여 확인하였다. 공여개와 수용개 되돌이후두신경(recurrent laryngeal nerve)의 내전가지인 앞가지(anterior branch, adductor branch)와 외전가지인 뒷가지(posterior branch, abductor branch)를 찾고 같은 방법으로 신경자극기를 이용하여 이를 확인하였다.

수용개에서는 우측이 해부학적으로 큰 결함을 없는 경우에는 우측 되돌이후두신경의 앞가지를 가능한 한 길게 실로 표시하고 잘라놓았으며, 뒷가지는 후윤상피열근(posterior crico-arytenoid muscle)의 근육편을 일부 포함하여 일단 신경이 연결된 근육조각(nerve-muscle pedicle)으로 가능한 한 길게 떼어 놓았다. 우측 후두와 연결되는 주 동맥과 정맥을 묶은 후, 후두의 우측 절반(감상연골, 윤상연골, 후두개의 반과 한쪽 성대와 가성대, 피열연골이 포함됨)을 떼어내고 잘라낸

부위의 출혈을 지혈하여 이식 받을 준비를 마무리하였다. 공여개에서는 우측 되돌이후두신경의 앞가지와 뒷가지를 해부해 놓은 상태에서 실을 걸어놓아 표시해 놓은 후 되돌이후두신경의 줄기(trunk)를 5cm 가량 잘랐다. 이식할 후두의 반(1/2)을 주 영양동맥인 우측 두개감상동맥과 유출정맥인 양측의 설골정맥궁에서 연결된 바깥경정맥만 제외하고는 주변조직으로부터 완전히 떼어낸 후, 마지막으로 혈관들에 클램프(clamp)한 상태로 후두의 우측 반과 연결된 혈관들을 떼어내었다(Fig. 1).

(2) 공여개 수직절반 후두의 처치와 수용개로의 이식 방법

떼어낸 우측 절반인 공여개 후두를 즉시 헤파린을 섞은 냉동 생리식염수(iced heparinized saline)로 두개감상동맥을 통하여 충분히 관류하여 모든 피가 씻겨나오도록 충분히 씻어내었으며, 이식 후두의 외부도 냉동 생리식염수로 세척하여 차게 하였다.

공여개와 수용개의 우측 총경동맥의 아래 절단 부위를 8~0 monofilament nylon으로 12바늘 단속봉합(interrupted suture) 방법으로 양끝 연결(end-to-end anastomosis)하였으며(즉 C-type),<sup>12)</sup> 정맥은 우측 설골정맥궁이 바깥경정맥으로 연결된 이후 직경이 충분히 넓은 곳에서 역시 12~15바늘 봉합하여 양끝 연결하였다. 후두의 절반을 떼어낸 때로부터 우측 동맥과 정맥을 이어주어서 혈액이 통하기 직전까지의 시간을 측정하고 이를 '허혈시간(ischemic time)'으로 하였으며, 가능한 한 허혈시간이 60분 이내가 되도록 혈관들을 이어주도록 노력하였다.

10~0 monofilament nylon으로 신경의 가지들을



Fig. 1. 떼어낸 공여개 후두의 우측 수직절반. 두 개감상동맥과 연결된 총경동맥의 위, 아래와 설골정맥궁에 연결된 양측 바깥경정맥에 각각 클램프되어 있다.

신경의막봉합(epineurial suture)하여서 양끝 연결시켰다. 공여개와 수용개 되돌이후두신경의 앞가지는 길이가 충분하므로 양끝 연결하였으며, 뒷가지는 짧아서 양끝 연결하기에는 연결될 신경의 긴장도가 너무 커서 기능회복이 쉽지 않을 것으로 판단하여, 공여개 되돌이후두신경의 앞가지를 절단한 상태에서 되돌이후두신경 줄기가 약 1cm 가량 붙어있는 부위에서 절단하고, 이 부위에서 수용개 되돌이후두신경의 뒷가지의 끝과 양끝 연결하여, 수용개 되돌이후두신경의 뒷가지 신경섬유가 연결된 공여개 되돌이후두신경 줄기를 통해 공여개 되돌이후두신경 뒷가지를 경과하여 성대의전근인 후윤상피열근으로 재분포(reinnervation) 되도록 유도하였다(Fig. 2). 뒷후두신경의 속가지와 바깥가지도 각각 10~0 monofilament nylon으로 양끝 연결하였다. 양측 후두의 절반(수용개의 반쪽 후두와 공여개의 반쪽 후두) 절단면을 각각 vicryl 3~0로 꿰매어 연결하였으며, 인두 점막과 점막하부(submucosa)를 역시 3~0 vicryl로 달았다. 7~8번 기관윤에 만든 기관절개창(tracheotomy window)을 넓게 피부와 직접 꿰매어 기관창냄술(tracheal fenestration)을 실시하고 기관캐놀라(tracheal cannula)를 삽입하였으며, 실라스틱 배

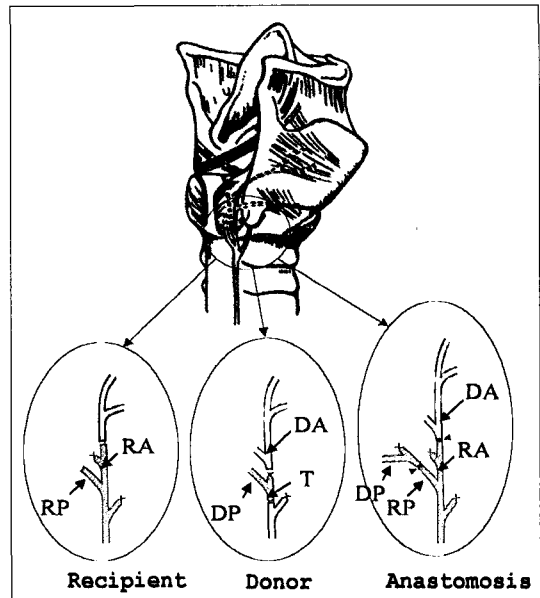


Fig. 2. 되돌이후두신경가지의 연결 과정. RA : 수용개 되돌이후두신경의 앞가지, RP : 수용개 되돌이후두신경의 뒷가지, DA : 공여개 되돌이후두신경의 앞가지, DP : 공여개 되돌이후두신경의 뒷가지, T : 공여개 되돌이후두신경의 줄기.

혈류브(silastic drain)를 넣고 피부는 2~0 나일론으로 꿰매었다.

### 3) 수술 후 처치

수술 직후 7일간은 금식을 시켰으며, 동물실의 집중 치료실(intensive care unit)에서 수의사의 집중 처치를 받게 하였고, 7~9일간 정맥을 통하여 영양공급과 항생제 투여를 하였으며, 면역억제제인 사이클로스포린(Sandimun : Sandoz 제조)을 4mg/kg, 덱사메타손(dexamethasone)을 5mg 정맥주사하였다. 매일 1회씩 수술 상처에 대한 소독을 실시하였으며, 구강을 통한 식이의 시작은 7~9일째부터 동물용 통조림부터 시작하였다.

구강식이를 시작한 이후의 면역억제제인 사이클로스포린(Implanta : 한미약품 제조) 12~15mg/kg, 이무란(Imuran) 50mg, 프레드니솔론 5mg 등을 경구투여하였으며, 혈중 사이클로스포린 농도(blood cyclosporine level)가 초기에는 200~300ng/ml, 후반에는 100~200ng/ml 정도로 유지하도록 하였다.

체중과 체온의 측정을 주 1회 이상 실시했으며, 기관저류액 흡인과 기관창냄술 부위의 기관캐놀라 세척은 매일 2회 실시하였다.

### 4) 수술 후 이식성공(graft taking)의 1차 평가

이식술 후 1주일간의 금식 기간이 지난 직후 기관창냄술 부위를 통하여 연성내시경(fiberscope)을 기관내로 삽입하고 위쪽에 있는 이식 후두의 상태를 관찰하였다. 이때에 점막의 혈액순환 정도와 점막부종 정도, 염증반응 정도 등을 각각 관찰하여 양호(good), 보통(fair), 불량(poor)의 3단계로 평가하였다.

양호는 내시경을 통하여 보이는 이식 후두의 내면 점막이 혈액 순환이 좋아서 분홍색으로 보이면서 점막의 부종이 심하지 않고 점액의 염증 정도가 심하지 않은 상태로 정의하였으며, 보통은 점막의 색깔이 부분적으로 창백하면서 점막 부종이 중등도이고 점액이 진하면서 약간의 염증이 있어 보이는 상태로 정의하였고, 불량은 혈액 순환이 불량하여 점막이 창백하고 부종이 심하며 탈락현상을 보이고 점액에서 냄새가 나면서 염증에 의한 진한 점액이 보이는 경우로 정의하였다.

### 5) 수술 후 이식후두의 기능 검사

Ketamine(10mg/kg)으로 알게 마취 후 후두를 노

출시키고 0도 내시경을 이용한 비디오후두경술(videolarngoscopy)을 실시하여, 정지상태의 성대상태와 기관 삼관을 막아서 PCO<sub>2</sub>를 증가시켰을 때의 성대의 생리적 움직임을 검사하였다.

그 다음 얇은 마취 상태에서 후두근전도검사를 실시하였다. 근전도기계는 Nicolet사의 Viking IV와 Multimode program(MMP)과 spontaneous activity를 사용하여 신경재분포 여부를 측정하였다. 기준전극과 접지전극은 인두의 점막에 부착하였으며, 2심형의 동심형침전극(bipolar concentric electrode)를 성대근과 후운상피열근에 삽입하여 관찰하였다.

### 6) 떼어낸 후두의 형태학적 검사

정상 대조군으로 2마리의 정상 비글개의 후두를 떼어내었으며, 이식 1주일 이후에 사망한 개들의 경우는 사망 발견 즉시 사체의 후두를 모두 떼어내어 검사하였으며, 이식 관찰 기간인 3개월 이상 생존한 경우에는 전신 마취 후 후두를 모두 떼어내었으며, 후두를 떼어내고서 개는 동물실 규정에 의하여 안락사시켰다.

떼어낸 후두는 이식 부분과 반대측 정상 후두조직을 포함하여 10% 포르말린(formalin)에 48시간 이상 충분히 고정하였으며, 그 이후 탈칼슘화(decalsification) 용액에 다시 7일 이상 담겨 놓았다가 조직 표본을 만들어서 연골 생존 여부, 근육의 위축, 점막의 상태, 거부반응이 진행 중인지를 검사하였다.

## 결 과

### 1. 후두수직절반 이식실험의 개요

7쌍의 개에서 7회의 후두 수직절반 이식을 순차적으로 시행하였다. 첫번째 시도는 잡종개에서 시행하였는데 수용개가 사나웠던 관계로 수술 후 처치에 어려움이 있었기에, 두번째 이식부터는 비글개를 사용하였다. 1번과 6번 개는 수컷이었으며 나머지 5마리의 개들은 암컷이었다. 비글개는 10kg 내외의 생후 1년 정도의 개이면서 한 어미 개에서 출산된 형제나 자매 개를 사용하여 거부 반응을 최소화하려고 노력하였다.

공여개에서 떼어낸 수직절반 후두의 동맥과 정맥이 수용개의 동맥과 정맥에 각각 연결되어 피가 다시 통하게 될 때까지의 시간(허혈시간)을 본 실험에서는 가능한 한 60분 이내로 국한하고자 하였는데, 4마리의 개에

**Table 1.** Hemilaryngeal transplantation profile

No. of dog	Sex/ Age	Kinds of dog	BW at op.	Ischemic time (min.)	Survival date	Cause of death	Graft taking (7th day)	Cause of graft failure	Physiologic evaluation	Graft harvesting
1	M/2	Mongrel	18kg	53	7	Sacrifice	Poor	Venous obstruction	-	-
2	F/1	Beagle	9.4kg	61	9	Asphyxia	-	-	Good	Yes
3	F/1	Beagle	9.8kg	61	91	Graft harvest	Good	-	Yes	Yes
4	F/1	Beagle	9.0kg	61	1	Rupture of carotid art.	-	-	-	-
5	F/1	Beagle	8.1kg	51	84	Graft harvest	Good	-	Yes	Yes
6	M/1	Beagle	11.6kg	54	7	Sacrifice	Poor	Venous obstruction	-	Yes
7	F/1	Beagle	8.8kg	54	35	Graft harvest	Good	-	Yes	Yes

서 60분 이내에 가능했으며, 3마리(2, 3, 4번)에서도 61분으로서 비교적 양호하였다(Table 1).

이식 수술 후의 경과는, 4번 개의 경우 술 후 첫날에 심한 수술 부위의 출혈로 사망하였는데, 부검 결과 총경동맥의 연결 부위에서의 출혈이었던 것으로 확인되었다. 나머지 6마리의 개들은 7일 이상 생존하였는데, 그 중 1번과 6번 개는 수술 부위의 심한 염증이 발생하였으며 제 7일째 실시한 내시경검사서 이식후두의 피사 소견이 있어서 안락사시킨 후 부검을 하였는데 연결한 정맥이 막혀서 이식후두가 괴사된 다음 2차적인 염증을 일으킨 것으로 추정되었다.

2번 개는 제 7일에 시행한 내시경검사서 양호한 이식 상태를 보였으나 이틀 후인 술 후 9일째 새벽에 기관공에 들어있던 기관 캐놀라가 빠져있는 상태에서 기관공이 막혀서 질식사 한 채로 발견되었다.

3번, 5번, 7번 개는 수술 부위의 상처가 잘 아물었고, 술후 7~9일째부터 구강식을 하여 장기 생존이 가능하였다. 세 마리 모두 장기 생존이 가능하였지만, 7번 개는 1개월에 실시한 생리적 기능 검사상 더 이상의 기능 회복이 어렵다고 판단되어 35일 만에 안락사시키고 후두를 떼어냈다. 3번과 5번 개는 이식술 후 3개월에 생리적 기능검사를 실시하고 이식후두를 떼어내기 위하여 안락사시켰다.

## 2. 수술 후 이식성공의 1차 평가

후두절반이식술 후 1주일만에 마취없이 연성내시경을 기관공에 넣고 관찰한 이식한 후두의 1차 평가에서 7마리 중 4마리(57.1% ; 2, 3, 5, 7번 개)가 성공적으

로 이식된 것을 알 수 있었다. 그러나, 2번 개는 이식후두의 상태는 매우 양호하였으나, 술 후 9일째 기관 캐놀라가 빠져 나와 기관공의 폐쇄로 인하여 질식사한 후에 발견이 되었다. 따라서 그 이후에는 기관절개술 대신에 기관창냄술을 실시하게 되었다.

2번과 6번 개에서는 이식 후두의 심한 괴사가 관찰되어 이식이 실패한 것이 확인되었으며, 4번 개는 술 후 1일만에 출혈로 인하여 사망하였기에 평가할 수 없었다.

## 3. 이식 후두의 기능적 평가

이식술 후 신경의 재분포가 일어날 수 있는 최소기간이 1달 이상 생존한 것을 장기 생존이라고 정의할 때, 장기 생존이 가능하였던 개는 3마리였다. 그중 3번 개와 5번 개에서 술 후 2, 3개월, 술 후 1, 2, 3개월에 각각 기능적 평가를 시행하였으며, 7번 개는 술 후 1개월에 기능적 평가를 실시하였다.

3번 개는 내시경 검사 상 이식된 절반후두가 전반적으로 심한 위축상태를 보였으며, 이식 쪽의 후두개는 소실되어 관찰할 수 없었다. 그러나, 점막의 상태는 매우 양호한 편이었고 앞연결(anterior commissure)과 뒷연결(posterior commissure)의 모습도 잘 유지되어 있었으며, 반대편 정상 쪽 성대의 움직임은 활발하였다. 기관공에 삽입한 기관 삽관을 막아 호흡운동을 유발시켰을 때 정상 쪽 성대는 심한 개대의 움직임을 보였으나, 이식 쪽 성대 부위는 거의 움직임이 없었다(Fig. 3). 근전도 검사 상, 이식 쪽 성대근과 후윤상피열근의 근전위는 아주 미미하게 관찰되었고, 정상 후두의 근전위는 정상적 모습을 보였다(Fig. 4).

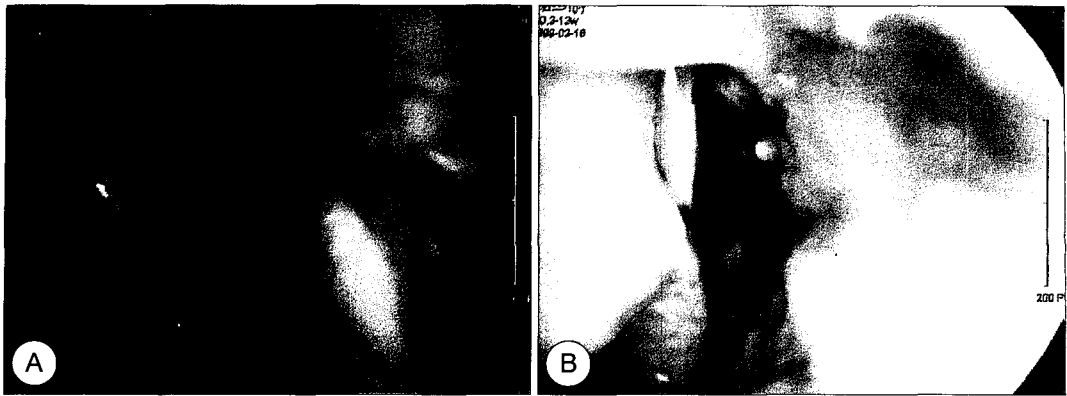


Fig. 3. 3번 개의 이식술 후 2, 3개월 째의 내시경검사 소견. 이식후두(우측)의 위축이 심하여 성대와 가성대의 구분이 어려우나, 점막의 상태는 양호한 모습임(A : 술 후 2개월, B : 술 후 3개월).

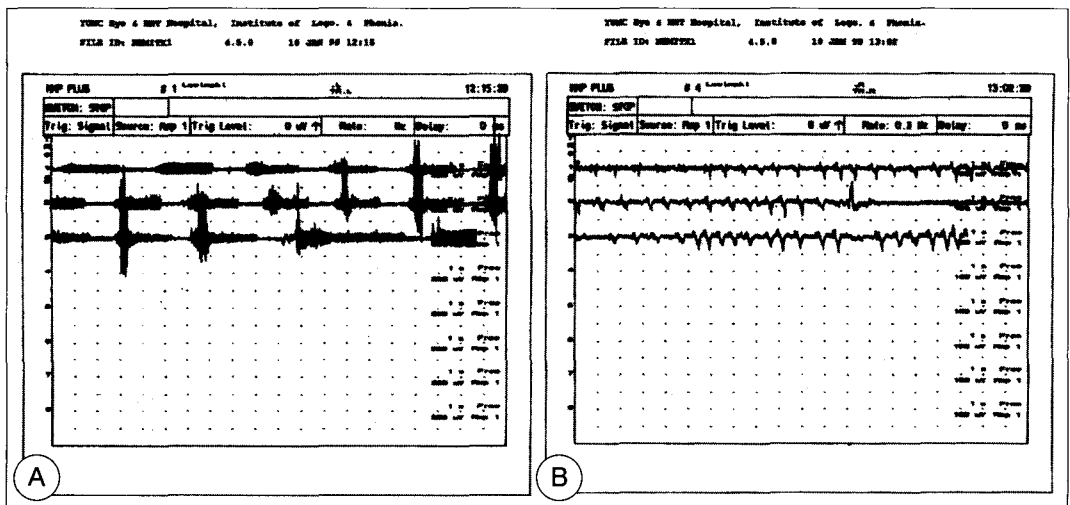


Fig. 4. 3번 개의 이식술 후 2개월에 실시한 후두근전도검사 소견(성대근). A : 정상 후두의 근전도 - 정상적인 근전위를 보임, B : 이식 후두의 근전도 - 매우 약한 근전위를 보임.

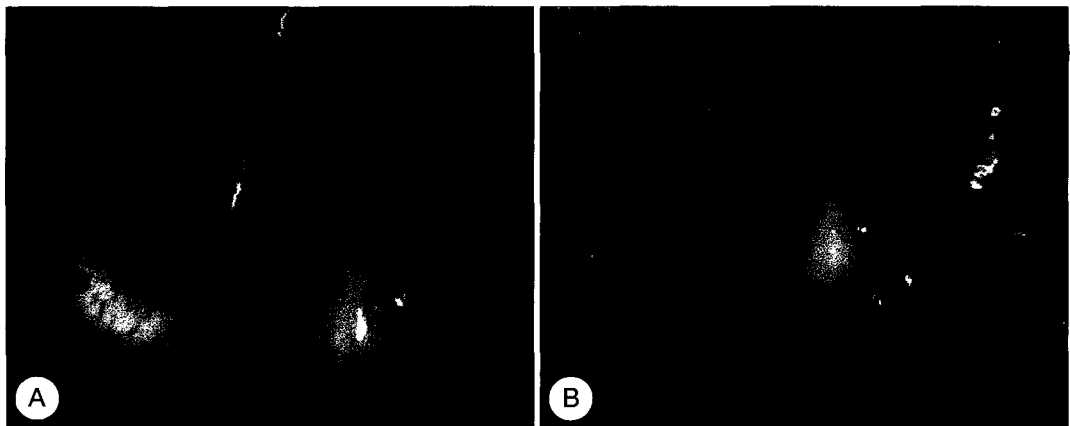


Fig. 5. 5번 개의 이식술 후 1개월 째의 내시경검사 소견. 우측 이식 후두의 모습이 거의 정상적인 모습임. A : 정지 상태의 모습, B : 흡기시의 모습. 좌측 성대는 정상적인 외전을 보이고 우측 성대도 다소의 움직임이 관찰됨.

5번 개는 내시경검사 상 이식된 절반후두의 전체적인 모습은 상당히 양호하여 성대와 가성대의 모습이 거의 그대로 유지되고 있었고, 앞연결과 뒷연결의 모습도 잘 유지되어 있었으나, 이식된 우측 후두개는 관찰되지 않았다. 기관공에 삽입한 기관 삽관을 막아 호흡운동을 유발할 때 정상 쪽 성대는 심한 개대의 움직임을 보였으나, 이식 쪽 성대 부위는 거의 움직임이 없었으나 약간의 근 수축과 함께 다소의 내전과 외전이 감지되었다(Fig. 5). 이식술 후 1개월에 실시한 근전도검사에서 이식 쪽 성대근과 후윤상피열근의 근전위는 약간의 신경 재분포가 되었음을 알 수 있으며, 좌측 정상 쪽 근전위는 정상적 모습을 보였다(Fig. 6). 그러나 이식술 후 2개월째에 우측 피열후두개주름 부위에서 궤사성 점막 병변이 관찰되었으며(Fig. 7), 술 후 3개월에는 궤사성 점막이 치유가 된 것이 확인되었다. 2개월 째와 3개월 째에 시행한 근전도검사 소견은 1개월 째보다 다소 못한 모습이었다(Table 2).

7번 개는 술 후 35일째 실시한 내시경검사 상 이식한 우측 후두에서 심한 위축이 관찰되었고(Fig. 8), 근전위는 감지되지 않았다.

이상의 결과를 요약하면 다음 표와 같다(Table 2).

#### 4. 이식후두의 형태학적 평가

대조군(2마리)은 피열연골 부위에서 축절단(axial section)한 후두전절단한 조직표본에서 갑상연골과 피열연골이 잘 관찰되며, 성대근과 점막이 정상적인 모습을 이루고 있다(Fig. 9).

2번 개는 이식 후 기도폐쇄로 사망한 약 3시간 후 후두를 떼어냈다. 육안적으로 이식 후두의 상태는 양호해 보였으며, 점막하 출혈 양상이 일부 보이고, 성대 점막, 성대근, 연골 등은 비교적 양호하였다(Fig. 10).

3번 개는 목표하였던 생존 기간 3개월 동안 잘 생존하여 13주(91일) 만에 전신 마취 하에 후두를 모두 떼어냈다. 육안적으로 볼 때 이식후두의 성대가 위축되었고, 성대 점막은 정상적이나 성대근과 연골들이 있어야 할 부분들은 심한 상처 조직이 형성되어 있다(Fig. 11).

5번 개는 목표하였던 생존 기간인 12주를 생존하였기에 생리적 실험 후 후두를 떼어내어 표본을 제작하였다. 육안적으로 보았을 때 이식후두는 매우 양호하였고, 성대 점막, 성대근, 연골 등은 가장 우수한 형태를 간직하고 있다(Fig. 12).

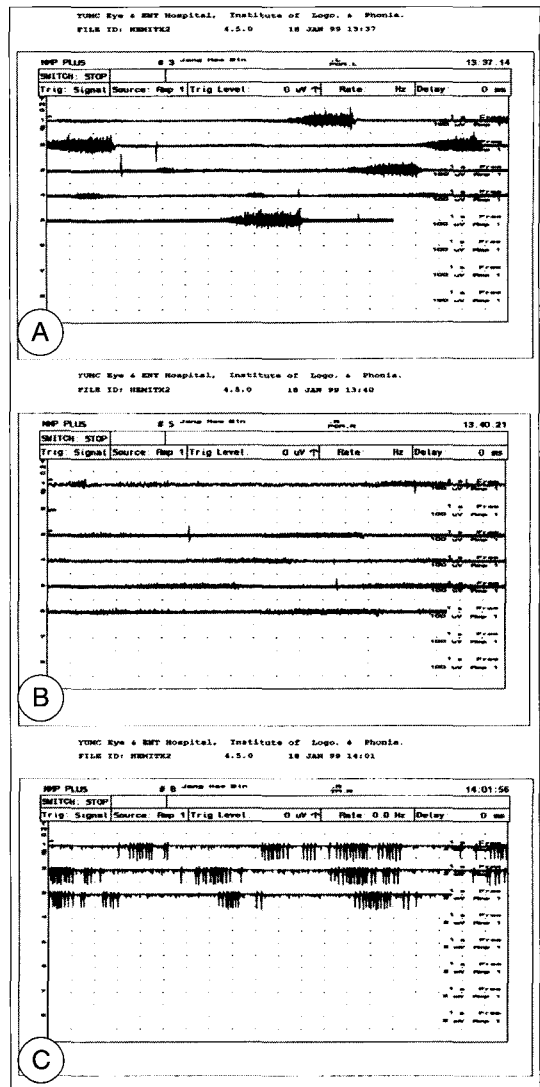


Fig. 6. 5번 개의 이식술 후 1개월에 실시한 후두근전도검사 소견. A : 좌측(정상 쪽) 후윤상피열근의 정상적인 근전도검사 소견. 흡기시에 근전위가 커지는 것이 관찰됨. B : 우측(이식 쪽) 후윤상피열근의 근전도검사 소견. 약하지만 흡기시에 작은 크기의 근전위가 관찰됨. C : 우측(이식 쪽) 성대근의 근전도검사 소견. 앞은 마취 상태에서 호기시에 근전위가 관찰됨.

6번 개는 술 후 7일 째 심한 염증을 동반한 이식 후두 괴사로 인하여 후두를 떼어냈다. 육안적으로 보기에는 이식후두는 괴사가 심하였고, 성대 점막은 일부 탈락되고, 성대근이 소실되고, 피열연골은 일부 남아있다(Fig. 13).



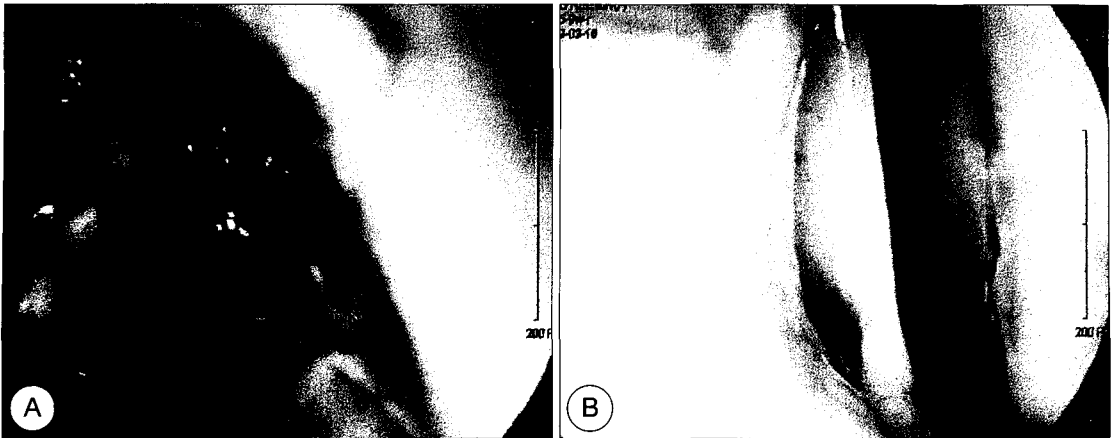


Fig. 7. 5번 개의 이식술 후 2개월 쯤의 내시경검사 소견. A : 우측(이식 쪽) 피열후두개주름 부위에 케사성 점막 병변이 관찰됨. B : 성대와 가성대는 아직 좋은 상태임.

Table 2. Physiologic evaluation of the grafted hemilarynx

No. of dog	1st Month		2nd Month		3rd Month	
	Endoscopy	LEMG	Endoscopy	LEMG	Endoscopy	LEMG
#3	-	-	Fair	Fair	Fair	Poor
#5	Good	Good	Fair	Fair	Fair	Fair
#7	Fair	Poor	-	-	-	-



Fig. 8. 7번 개의 이식술 후 35일 쯤의 내시경검사 소견. 우측의 이식된 절반 후두에서 심한 위축이 관찰됨. 좌측 성대는 정상적 모습임.

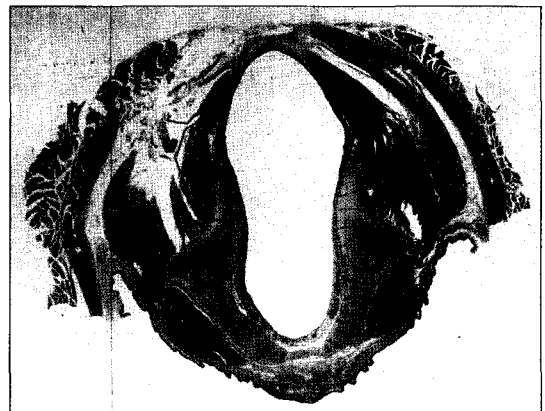


Fig. 9. 정상 대조군 후두의 피열연골 부위에서 축절단한 조직표본. 피열연골, 갑상연골과 성대근이 잘 관찰되고 있음(H & E stain,  $\times 2$ ).

7번 개는 술 후 35일에 실시한 내시경검사와 근전도 검사 상 더 이상의 호전을 기대할 수 없다고 판단되어 후두를 떼어내어 표본을 제작하였다. 육안적으로 보이기에는 이식후두의 후두개가 소실되고 성대가 위축되고, 성대 점막은 일부 탈락되고, 성대근과 연골은 소실되었다(Fig. 14). 이상의 결과를 요약하면 다음 표와 같다(Table 3).

## 고 찰

장기 이식이 성공적으로 수행되기 위해서는 몇 가지의 필요조건을 만족시킬 수 있어야 한다. 첫째로 성공적인 혈관의 연결, 두번째로 원하는 기능의 회복, 셋

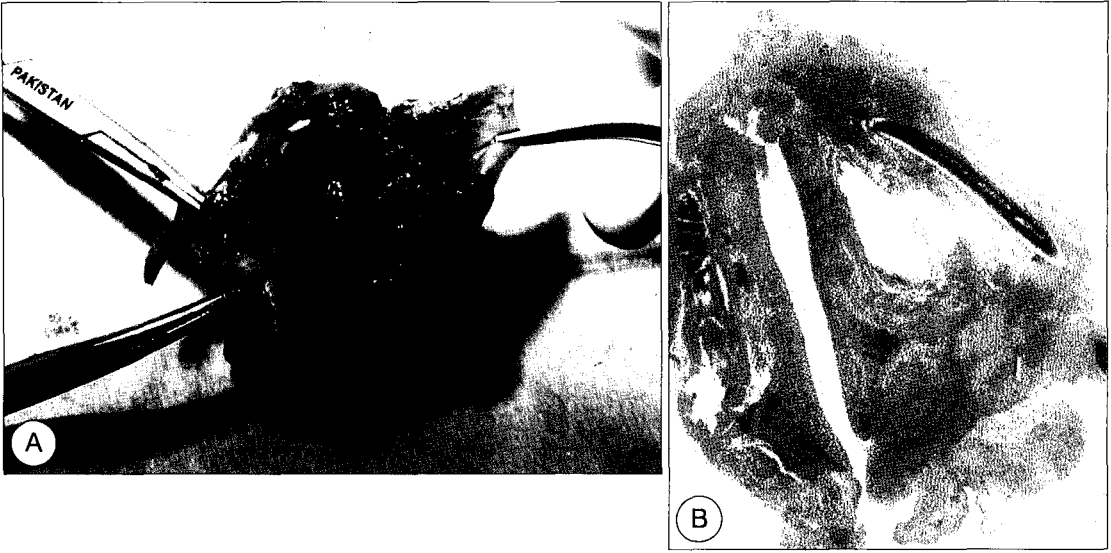


Fig. 10. 2번 개 후두를 떼어낸 직후 모습(A)과 피열연골 부위에서 축절단한 조직표본(B). 우측 이식된 쪽에 아직 혈종이 있고 부어있으나, 연골과 점막이 매우 양호한 상태임(술 후 9일째 절식사 후의 표본, H & E stain,  $\times 2$ ).

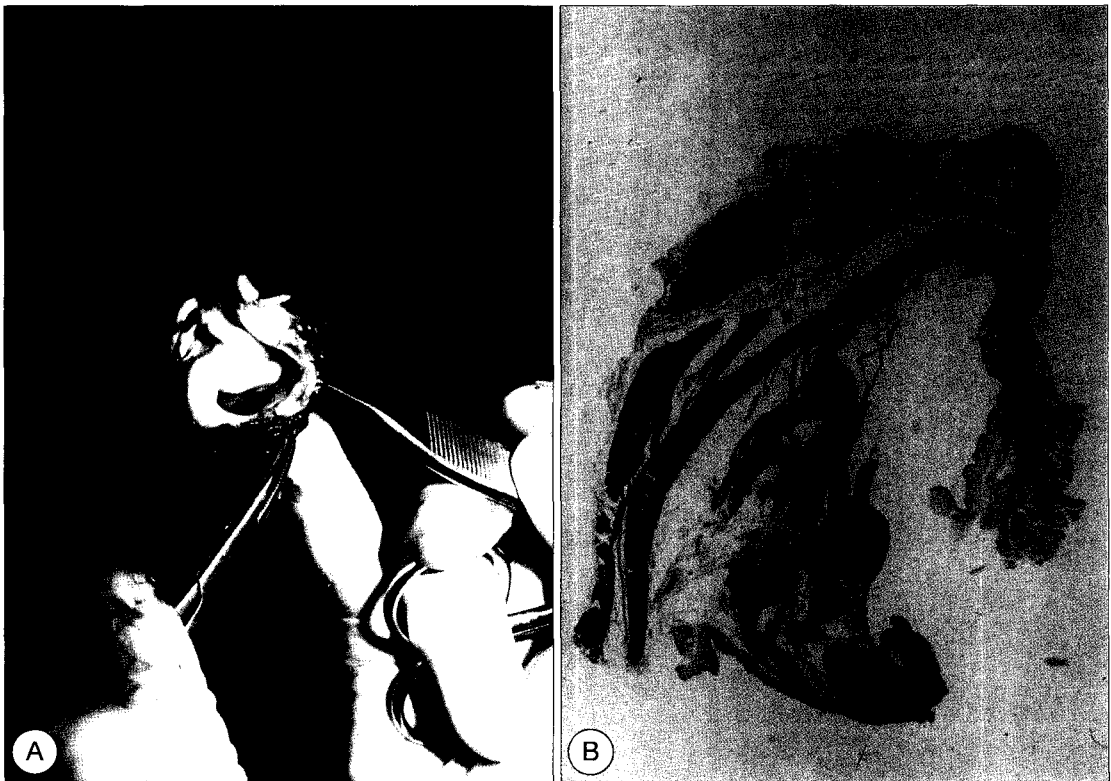


Fig. 11. 3번 개 후두를 떼어낸 직후 모습(A)과 피열연골 부위에서 축절단한 조직표본(B). 우측 이식 쪽의 뒷부분이 후두를 떼어낼 때 완전히 제거가 되지 못하였음. 이식 부위 연골과 근육의 심한 위축이 있으나 점막은 정상적인 모습임(술 후 13주째 생리적 검사 후의 후두를 떼어낸 표본임. H & E stain,  $\times 2$ ).

째로 면역 거부반응의 방지, 마지막으로 윤리적인 타당성이 인정되어야 한다.

후두이식의 경우 장기 자체가 생명 연장에 필수 불가결하지 않을 뿐만 아니라 하나밖에 없는 장기이므로 뇌

사자의 공여 장기를 이식해야만 하는 윤리적 문제가 아직 확실하게 해결되었다고 할 수는 없는 상태이다.<sup>15)</sup>

그 예로 충분한 동물실험을 통한 기능적 회복 및 사회적인 여론의 수렴이 없이 불쑥 행하여졌던 1969년의 유

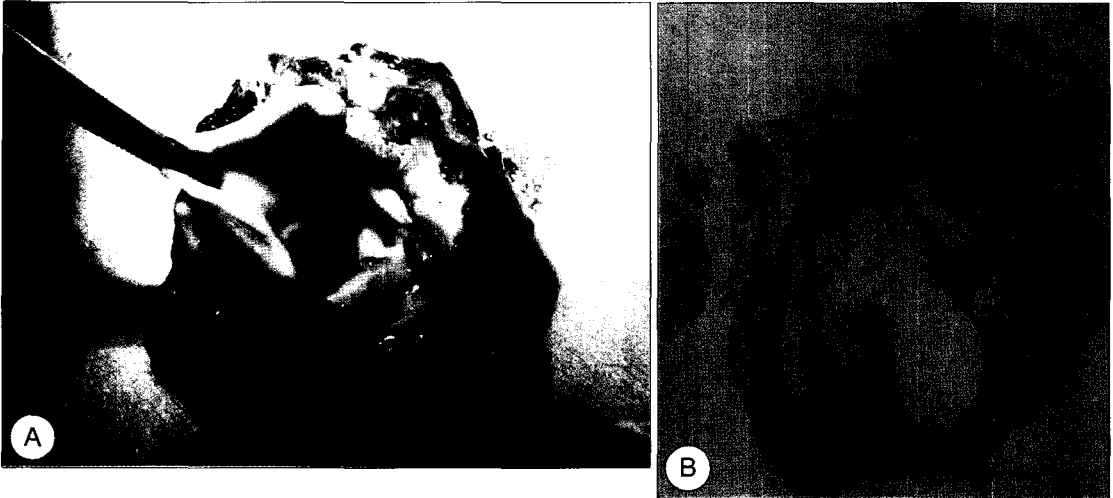


Fig. 12. 5번 개 후두를 떼어낸 직후 모습(A)과 피열연골 부위에서 축질단한 조직표본(B). 우측의 이식 후두의 연골과 근육, 점막의 상태가 매우 좋음. 앞의 감상연골과 뒤의 윤상연골의 양측 연결 부위가 다소 어긋나 있는 것이 보임 (술 후 12주 째 생리적 검사 후의 후두를 떼어낸 표본임. H & E stain,  $\times 2$ ).



Fig. 13. 6번 개 후두를 떼어낸 직후 모습(A)과 피열연골 부위에서 축질단한 조직표본(B). 후두의 피사가 진행되는 상태임. 연골이 심하게 위축되고 있고 조직이 심한 변성을 보이고 있음(술 후 7일 째 후두를 떼어낸 표본임. H & E stain,  $\times 2$ ).

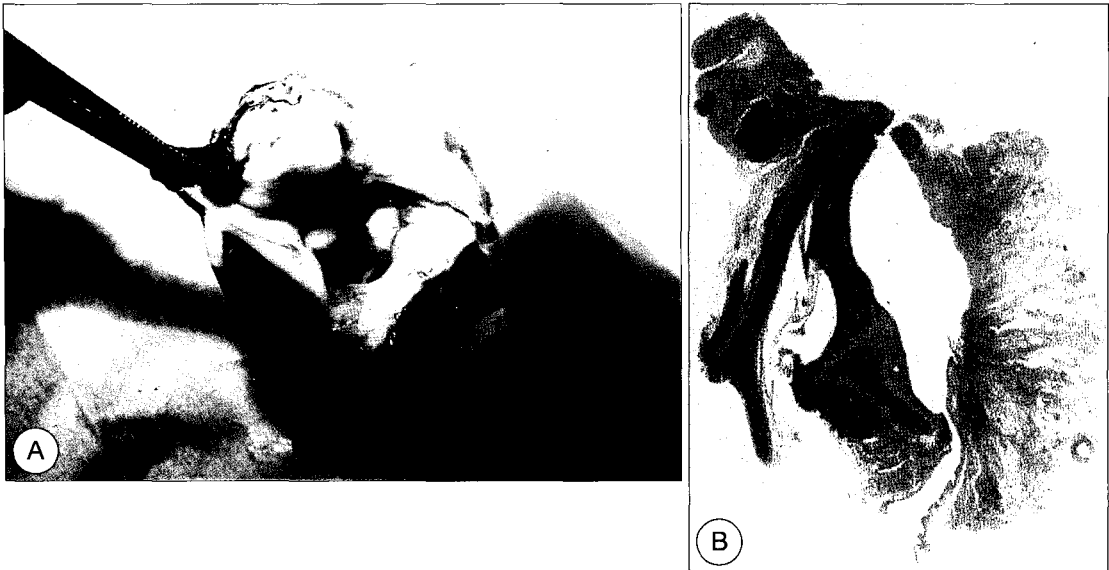


Fig. 14. 7번 개 후두를 떼어낸 직후 모습(A)과 피열연골 부위에서 축적된 조직표본(B). 이식 부위의 연골이 모두 소실되었으며, 심한 상처조직이 형성되어 있음(술 후 35일 째 후두를 떼어낸 표본임. H & E stain, ×2).

Table 3. Morphological evaluation for the grafted hemilarynx

No. of dog	Finding	Gross	Microscopic		
			Mucosa	Muscles	Cartilage
Control		Normal	Normal	Normal	Normal
#2(POD 9)		Good	Good	Good	Good
#3(POD 91)		Poor	Good	Poor	Poor
#5(POD 84)		Good	Good	Good	Good
#6(POD 7)		Poor	Fair	Poor	Poor
#7(POD 35)		Fair	Fair	Poor	Poor

럽에서의 인체후두이식<sup>16)</sup>이 기능적 회복에 실패하였을 뿐만 아니라 환자가 지병이었던 암이 재발되어 사망하게 되자 사회적으로 큰 물의가 일어났었다는 것을 들 수 있겠다.<sup>17)</sup>

후두이식은 이러한 윤리적 타당성 문제뿐만이 아니라, 혈관 연결의 성공, 기능의 회복 및 거부반응의 방지 등 어느 하나도 쉽게 해결될 수 없는 어려움을 동시에 가지고 있다. 첫째로, 혈관 연결의 경우 신장이나 간 등의 장기같이 장기의 영양을 담당하는 확실한 동맥과 정맥이 없고, 장기와 주변 조직과의 경계가 신장이나 간 등과 달리 명확하지 못하므로 혈관 연결 후에도 장기의 혈액 순환이 충분히 유지되는지 등에 대한 확신을 하기가 쉽지 않은 점을 들 수 있다. 본 실험에서는 이식수술후의 성공률을 높이기 위하여 공여개와 수용개의 우측 총경동맥의 아래 절단 부위를 양끝 연결하였으며, 정맥은 우

측 설골정맥궁이 바깥경정맥으로 연결된 이후 직경이 충분히 넓은 곳에서 역시 양끝 연결하였다. 이러한 혈관 연결 방법은 이식된 후두로 가는 정상 혈류량의 50%에서 60%가 복구되는 방법으로서 생존능력을 높일 수 있는 방법이기 때문이다.<sup>18)</sup> 후두의 절반을 떼어낸 때로부터 우측 동맥과 정맥을 이어주어서 혈액이 통하기 직전까지의 시간(허혈시간)을 측정하였는데, 본 실험에서는 '허혈시간'이 51분에서 61분 사이였다. 허혈과사를 막고 생존능력을 높이기 위해서는 '허혈시간'이 45분을 넘지 않도록 노력하는 것이 원칙이나,<sup>4)6)</sup> 본 실험에서는 떼어낸 우측 절반인 공여개 후두를 즉시 해파린을 섞은 냉동 생리식염수로 두개감상동맥을 통하여 충분히 관류하여 모든 피가 씻겨 나오도록 충분히 씻어내었으며, 이식 후두의 외부도 차게 보존하여서 이식하였으므로 약간의 '허혈시간'의 차이는 문제가 없다고 생각된다. 더욱이 최

근에는 보존용액의 발달로 인해 이러한 문제는 많이 해결되었다. 즉 University of Wisconsin Solution(UWS)와 같은 보존용액을 사용하여 24시간 보존한 후 개후두를 재이식하면 조직학적으로 혈관부전이나 괴사가 없는 것으로 보고된 바 있다.<sup>19)</sup>

두번째로는 다른 장기 이식에서와는 다르게 기능의 회복이 쉽게 달성되지 못하는 점이다. 신장이나 간 등이 혈관의 연결만으로도 장기의 기능 회복이 충분하게 될 수 있는 것에 반하여, 후두는 혈관만의 연결로는 완전한 기능의 회복을 기대하기 어렵기 때문이다. 후두 이식 후에 하기도 보호기능, 호흡조절의 기능, 발성기능과 같은 중요 기능들이 회복되기 위해서는 후두의 감각신경이 회복되고, 운동신경이 정상화되어야 한다. 이를 달성하기 위해서는 후두에 분포되는 신경들을 모두 연결해야 하는데, 감각신경의 연결을 그리 어렵지 않으나 운동신경의 연결, 특히 성대의 여단힘을 주도하는 신경인 되돌이후두신경을 완전하게 양끝 연결을 하여 기능을 회복하는 것은 기술적으로 어렵기 때문에 여전히 숙제로 남아 있는 상태라고 할 수 있다.<sup>20)21)</sup> 그 이유는, 하나의 신경줄기 속에 완전히 반대로 움직이는 성대내전근과 성대외전근으로 분포되는 신경다발들이 불규칙하게 분포되어 있기 때문에 신경의 줄기에서 신경을 양끝 연결하는 경우 성대의 여단힘이 정상적으로 이루어지지 않고 오히려 공동운동(synkinesis)을 일으키기 때문이다. 이러한 현상은 성대내전근 또는 성대외전근으로만 분포되어야 하는 신경섬유들이 성대내전근 뿐만 아니라 성대외전근으로도 동시에 자라 들어가는 잘못된 신경재분포에 의한 것이라고 밝혀진 바 있다.<sup>22)</sup> 이에 대한 해결책으로 되돌이후두신경의 앞가지 및 뒷가지에서 이어줄 경우 기능의 개선을 도모할 수 있다는 연구가 발표된 바 있지만,<sup>23)</sup> 실제로 신경 가지의 길이가 짧아서 후두이식 시에 신경 가지의 연결부위 긴장도가 높아져서 기능회복이 떨어지기 때문에 좀더 많은 동물실험이 필요한 실정이다.

또한, 후두의 동종이식은 다른 장기의 이식과 마찬가지로 완전한 면역억제가 안되면 면역 거부반응이 초래되기 때문에<sup>13)14)</sup> 앞으로 있을 인체 후두이식에 대비하기 위해서는 좀 더 광범위한 동물실험이 밀반침되어야 할 것이다. 이식 거부반응을 예방하기 위해서는 공여개와 수용개 사이에 조직형 일치시험을 시행해야 된다. 개에서의 조직적합도의 검사는 dog leukocyte anti-

gen(DLA) 항원검사가 있다. DLA class I에는 DLA-88, 12, 64, 79 항원이 있고, DLA class II에는 DLA-DR, DQ 항원이 있는데, DLA class I 중에는 DLA-88 항원이, DLA class II 중에는 DLA-DRB1, DQB1 항원이 가장 심한 다형현상(Polymorphism)을 보이기 때문에 특별하게 장기이식에 고려되는 항원이라고 할 수 있다.<sup>24)</sup> 현재 국내에서 개에서의 조직적합도의 검사는 시행을 할 수 없는 실정이어서, 본 실험에서 사용한 순종 비글개 6쌍은 가능하면 자매나 형제 개를 구하는 것으로 만족해야 했다.

현재까지 사용되고 있는 후두이식의 동물 모형으로는 1960년대부터 사용되고 있는 '개 모형 I'<sup>18)</sup>과 '쥐 모형',<sup>13)</sup> '개 모형 II',<sup>8)</sup> '개 모형 III'<sup>25)</sup> 등이 있었다. '개 모형 I'은 수용개의 후두를 떼어내고 공여개 후두를 바로 제 위치에 이식하는 동소(同所) 이식(orthotopic graft)이면서 되돌이후두신경의 연결은 신경 줄기에서 실시하는 모형이었으므로, 후두를 붙이기 위하여 연결한 하인두점막 접합 부위가 완전히 아물기까지 약 2주간 구강을 통한 음식과 약물 투여가 어려워 개를 살리기가 쉽지 않을 뿐만 아니라, 공동운동으로 인한 성대기능이 잘 회복하기 어려운 단점이 있었다. 또한, 이식 거부반응 등의 동물실험을 하기에는 너무 돈이 많이 드는 점도 무시할 수 없는 문제라고 할 수 있다.<sup>18)</sup>

1990년대 들어서 몇 가지의 다른 동물모형이 소개되었는데, Strome등<sup>13)</sup>에 의한 '쥐 모형'은 작고 값이 싼 동물을 사용한다는 장점이 있어서 이를 이용해서 후두 이식 거부반응을 방지하기 위한 적절한 약제를 선택하거나 투여 방법을 개발하며 가능한 공여 후두를 일정시간 저장하는 방법의 연구에 많은 공헌을 하였다. 그러나, 이 모형은 수용자의 자기 후두는 그대로 제 위치에 보존된 상태에서 공여 후두를 목의 다른 부위에 이식하는 이소(異所) 이식(heterotopic graft)이므로, 실제의 이식 술기를 익힐 수 있는 모형이라고 할 수 없고 후두 및 신경이 너무 작은 관계로 후두 기능 회복을 관찰할 수 없는 단점을 가지고 있다.

Berke등<sup>8)</sup>에 의한 '개 모형 II'은 동소 이식 모형이면서 되돌이후두신경은 앞가지는 양끝연결로 뒷가지는 신경이 연결된 근육조각으로 연결하는 방법으로서 보다 기능 회복 면에서 한 단계 향상된 동물모형이라고 할 수 있다. 그러나, 이 모형 역시 이식 수술 후에 개를 살리기가 무척 어려운 단점과 성대를 열게 하는 후윤상

피열근으로 분포되는 되돌이후두신경의 뒷가지를 신경이 연결된 근육조각으로 연결하는 것이므로 신경 재분포가 신경끼리의 직접 연결에 비하여 기능 회복이 충분치 못하다는 단점을 가지고 있다.

'개 모형 III'도 개를 이용한 이식 이식으로 동물의 크기 및 이식한 후두의 크기가 충분히 크고 동물을 살릴 확률이 매우 높은 장점이 있으나, 신경의 연결은 한 쪽 후두 밖에 할 수 없으므로 기능적인 회복이 미흡하고 실제의 술기를 익히기에는 부족하다는 단점을 가지고 있다.

본 실험에서 연구자가 개발 수행한 '후두수직절반 이식 모형'은 위 모형들 중 비교적 우수한 장점을 가지고 있는 '개 모형 II'의 단점을 일부 보완한 개선된 모형이라고 할 수 있다. 즉, 동소 이식이면서 후두의 수직절반만을 이식함으로써 수용자 후두 및 인두의 이식 반대쪽 절반의 기능이 정상이므로 연결하는 인두 접합부의 상처회복이 빨라서 구강 식이를 조기에 시작할 수 있으며 이식 수술을 받는 수용자 개의 수술 부위가 전체 이식에 비하여 작고 수술 시간이 단축됨으로 수술로 인한 육체적인 부담이 적어서 이식 후 개를 살릴 수 있는 확률이 전체 이식에 비하여 현저히 높은 점이 장점이라고 할 수 있다. 또한 되돌이후두신경의 연결은 뒷가지의 연결 방법을 개선하여 신경끼리의 양끝 연결을 시도하였으며(Fig. 2), 이식한 후두와 반대측 수용개의 정상 후두를 기능적, 형태적으로 비교할 수 있는 점도 장점으로 들 수 있다.

얇게 마취 후 후두를 노출시켜서 성대운동 휴지기와 기관 삼관을 막아 PCO<sub>2</sub>를 증가시켜 호흡운동이 유발될 때의 성대 움직임을 0도내시경을 이용한 비디오후두경술을 통하여 검사하였다. 3번 개는 이식된 절반후두는 전반적으로 위축이 심한 모습이었으나, 점막의 상태는 매우 양호하였고, 기관 삼관을 막고서 인위적으로 호흡운동을 유발시킨 다음 성대운동을 관찰한 결과 정상 쪽 성대는 심하게 열렸으나, 이식 쪽 성대 부위는 거의 움직임이 없었다. 5번 개는 이식된 절반후두의 모습은 상당히 양호하여 성대와 가성대의 모습이 거의 그대로 유지되고 있었고, 기관 삼관을 막았을 때 정상 쪽 성대는 심하게 열렸으나, 이식 쪽 성대 부위는 거의 움직임이 없었으나 약간의 근 수축과 함께 다소의 내전과 외전이 감지되었다.

이식술 후 2개월 째에 다소의 거부반응을 보였으며 이때 측정된 혈중 사이클로스포린 농도가 169ng/ml로

다소 낮았기에, 그 이후 용량을 다소 증가시킨 결과 술 후 3개월에는 거부반응이 소실되고 치유가 된 것이 확인되었다. 술 후 3개월째에 기관 삼관을 통해서 공기를 주입하여 성대점막 파동을 관찰하는 회전후두경검사(strobolaryngoscopy)를 시행하였다. 정상 쪽 성대의 점막 파동은 잘 움직였고, 이식 쪽 성대의 점막 파동도 비교적 잘 움직여서 인위적인 발성을 들 수 있었다. 이러한 소견들은 신경 재분포로 인해 이식된 후두자체근육이 호흡조절 및 발생기능을 발휘할 수 있다는 것을 의미한다. 비디오후두경술을 실시한 후 기록된 영상을 분석하는 방법이 본 실험에서는 다소 주관적이었으므로 추후에 후두의 중앙선을 잡은 후 양쪽 성대의 움직임을 컴퓨터 영상처리 방법을 이용해 정량화하여 분석하는 것이 필요하다고 하겠다.<sup>26)</sup>

되돌이후두신경의 손상 후 회복상태를 평가하기 위해서 후두근전도검사를 다음과 같이 시차를 두고 시행하는데 시차에 따른 소견은 다음과 같다. 마비 후 일주일 안에 측정하면 전혀 수의방전이 보이지 않는 상태(electrical silence)이거나 저진폭, 전빈도의 운동신경 단위전압이 관찰되며, 마비 후 4주에서 5주에는 세동전위(fibrillation potential)와 재생 전위(regeneration potential)가 동시에 관찰되며, 10주에서 12주에는 재생 전위가 관찰된다. 이때에 다상성 거대 전위가(polyphasic giant potential)등의 재생 전위가 많이 관찰될수록 회복상태가 좋다고 할 수 있으며,<sup>27)</sup> 재생되는 축색(axon)에서 생긴 정상 재생전위는 늦어도 탈신경(denervation) 후 80일 안에 나타난다고 한 보고가 있다.<sup>28)</sup> 따라서 후두근전도검사는 이식 후 1, 2, 3개월째 시행하는 것이 바람직하다. 재생되어야 할 되돌이후두 신경가지의 길이가 1에서 2cm 가량이므로 매일 1mm 정도 재생된다면 고려할 때 이식 후 1개월부터 근전도검사를 시행하면 충분할 것으로 생각되었으므로 본 연구에서는 이를 근거로 1, 2, 3개월에 생리적검사를 시행하였다. 그 결과로 얇은 마취로 자기 호흡이 있는 상태에서 후두근전도검사를 시행하였을 때 3번 개는 이식 쪽 성대근과 후운상피열근의 근전위는 아주 미미하게 관찰되었고, 좌측 정상 쪽 근전위는 정상적 모습을 보였다. 5번 개는 이식술 후 1개월에 실시한 근전도 검사상, 이식 쪽 후운상피열근은 약하지만 흡기시에 작은 크기의 근전위가 관찰되었으며, 이식 쪽 성대근은 호기시에 근전위가 관찰되었음을 볼 때, 이식 쪽 성대근과

후윤상피열근의 근전위는 공동운동이 없는 신경 재분포 전위라고 할 수 있었다. 좌측 정상 쪽 근전위는 정상적 모습을 보였다. 2개월 째와 3개월 째에 시행한 근전도검사 소견은 1개월 째보다 다소 못한 모습이었으며, 이는 중간에 싸이클로스포린의 혈중 농도의 변화에 따른 거부반응 때문이었던 것으로 생각되었다. 이러한 이식 쪽 후윤상피열근 탈분극(depolarization)의 감소는 호흡곤란 시 적은 성대 외전을 의미한다.<sup>23)</sup>

형태학적 평가 상 2번 및 5번 개는 육안적으로 보이기에는 이식후두는 매우 양호하였고, 성대 점막, 성대근, 연골 등은 우수한 형태를 간직하고 있다. 2번 개는 이부 점막하 출혈 양상과 경미한 부종 양상을 보이고 있으나, 혈액 순환은 정상적인 상태였다고 추정된다. 3번, 6번, 7번 개는 육안적으로 보이기에는 이식후두의 후두개가 소실되고 성대가 위축되고 또는 괴사가 심하며, 성대 점막은 일부 탈락되고, 성대근과 연골은 소실되었다. 성대근과 연골들이 있어야할 부분들에 심한 상처 조직이 형성되어 있어서 정상적인 후두의 모습과 기능을 기대할 수 없는 상태로 판단이 되었으며 그 원인은 혈액 순환의 장애와 탈신경에 의한 근 위축 때문인 것으로 생각된다. 주로 성대근의 위축 여부를 관찰하기 위해서는 떼어낸 후두의 조직을 성대와 직각이 되게 횡절단하는 것이 좋으나,<sup>23)</sup> 후두 전체를 관찰하기 위해서는 축절단하는 것이 더욱 바람직하리라 생각된다. 본 연구에서는 조직표본의 관찰을 저배율로 시행하였으나, 거부반응의 진행 여부를 정밀하게 관찰하기 위해서는 고배율로 시행해야 확실하게 알 수 있으므로<sup>13)</sup> 추후 더 관찰이 필요하리라 본다.

실제로 본 실험에서 5번 개는 시행한 7마리의 후두절반이식에서 가장 우수한 결과를 보였다. 3개월 후 조직표본과 중간의 내시경적 검사에서 이식된 절반의 후두가 정상 절반의 후두와 거의 대등한 형태를 유지하고 있었으며, 기능적으로도 근전도검사서 정상 쪽에 비하여는 약하였지만 공동운동이 없는 정상적인 신경의 재분포를 관찰할 수 있었기에 상당히 고무적인 결과라고 할 수 있겠다.

그러나, 잠종개를 사용하였던 1번 개를 제외하고서도 6마리의 비글개 이식에서 이식술 자체의 실패가 2마리(4, 6번 개)였고, 부분적인 기능 회복을 관찰할 수 있었던 것이 2마리(3, 5번 개)에 불과하였으므로 아직 술후 처치나 관리면에 있어서 개선해야할 부분들이 많이 있

음을 실감할 수 있었다. 4번 개의 경우 술 후 첫날에 심한 수술 부위의 출혈로 사망하였는데, 부검 결과 총경동맥의 연결 부위에서의 출혈이었던 것으로 확인되었다. 1번과 6번 개는 수술 부위의 심한 염증이 발생하였으며 제7일째 실시한 내시경검사서 이식후두의 괴사 소견이 있어서 안락사 시킨 후 부검을 하였는데 연결한 정맥이 막혀서 이식후두가 괴사되었으며, 2차적인 염증을 가져온 것으로 추정되었다. 이처럼 이식술이 실패한 이유는 혈관 끝연결시에 미세수술 방법이나 기술상에 문제뿐만 아니라 술후 동물 관리면에 있어서도 문제를 찾을 수 있다. 2번 개는 제7일에 시행한 내시경검사서 양호한 이식 성공을 보였으나 이틀 후인 술 후 9일째 새벽에 기관공에 들어있던 기관 캐놀라가 빠져있는 상태에서 기관공이 좁아져 막혀서 질식사 한 채로 발견되었다. 그 이후로 기관절개술 대신에 기관창냄술을 실시하게되었다. 이상의 실패한 예의 원인과 경과를 볼 때 본 실험에서 실시하지 않은 사전의 공여개 및 수용개 사이에 조직형 일치시험을 시행하고, 신경 연결시에 긴장도를 보다 줄일 수 있는 방법을 모색하고, 혈관 연결 시에 미세 수술 방법 및 술 후 동물 관리 방법을 개선하는 것이 필요하리라 생각된다. 또하나 고려해야 할 점은 아무래도 공여개와 수용개의 후두의 크기가 다소 다를 수 있으므로 중앙에서의 연결 방법을 좀 더 연구해야할 과제라고 할 수 있다.

1998년 1월에 미국에서 다시 인체 후두이식이 행해졌다는 보도가 있다.<sup>29)</sup> 아직 정식 논문으로 발표된 것이 아니므로 정확한 수술 기법을 알 수는 없으나 술 후 3개월이 지난 상태에서 성대의 움직임이 없다는 보고이기에 앞으로 보다 효과적인 인체 후두의 성공을 위해서는 보다 활발한 기능을 평가할 수 있는 동물 실험이 절실하게 필요하다고 생각된다. 이를 위하여 이번 실험을 통하여 소개하는 후두수직절반 이식 모형이 앞으로 있을 인체 후두이식에 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

총 7쌍의 개를 이용한 후두수직절반 이식을 시행하여 그 결과는 다음과 같다.

- 1) 총 7쌍의 후두수직절반 이식 후 1주일에 평가한 1차 성공률은 4마리, 57.1%이었다.
- 2) 5번 개에서 기능적 및 형태적으로 가장 좋은 결과

를 보여서 신경의 재분포가 확인되었으며, 성대의 모습 등 외형적으로도 좋은 이식 상태를 나타내었다.

3) 3번 개는 이식술후 3개월까지 매우 건강한 상태로 생존하여서 기능적 검사를 두번하였으며 후에 후두를 떼어낸 다음 형태적 검사를 실시하였다. 근육과 연골의 심한 위축이 관찰되었으나, 근전도검사에서는 다소의 근전위를 보였다.

4) 수술이 오래 걸리고 과정이 복잡하여 수술 직후 4번 개는 동맥연결 부위에서의 심한 출혈로 사망하였으며, 1, 6번 개는 정맥이 막혀서 실패한 것으로 추정되며, 2번 개는 매우 양호한 형태를 유지하였으나 기관공 폐쇄에 의한 질식사였기에 좀더 개선된 이식 수술기술과 수술후의 관리가 필요하다고 사료되었다.

이상의 결과에서 여러 가지 어려움이 있었으나, 3번, 5번, 7번 개의 결과는 후두의 수직절반이식의 가능성에 대한 고무적인 결과라고 생각된다. 심한 후두외상, 광범위한 후두협착, 후두종양 등으로 인해 후두기능을 상실한 환자에서 앞으로 가장 바람직한 치료 방법이 될 인체후두이식을 고려할 때, 개에서 후두의 수직절반이식은 다른 동물모형의 단점을 보완할 수 있는 우수한 모형으로 생각된다.

## References

- 1) Work WP, Boles R : *Larynx : replantation in the dog. Arch Otolaryngol.* 1965 : 82 : 401-402
- 2) Boles R : *Surgical replantation of the larynx in the dog : a progress report. Laryngoscope.* 1966 : 76 : 1057-1067
- 3) Delahunty JE, Brookhouser PE, Cherry J : *A preliminary report of vocal cord transplantation in dogs. Laryngoscope.* 1970 : 80 : 2081-2085
- 4) Silver CE, Rosen RG, Dardik I, Eisen H, Schwibner BH, Som ML : *Transplantation of canine larynx. Ann Surg.* 1970 : 172 : 142-150
- 5) Toivio I, Siirala U, Rapo S, Lauerma S, Mahlberg K, Tapaninen J : *Transplantation of canine larynx and hypopharynx with thyroid and parathyroid glands using continuous hypothermic perfusion. Acta Otolaryngol.* 1973 : 76 : 70-74
- 6) Tucker HM : *Laryngeal transplantation : current status 1974. Laryngoscope.* 1974 : 84 : 787-796
- 7) Ogura JH, Harvey JE, Mogi G, Ueda N, Ohyama M, Tucker HM : *Further experimental observations of transplantation of canine larynx. Laryngoscope.* 1970 : 80 : 1231-1243
- 8) Berke GS, Ye M, Block RM, Sloan S, Sercarz J : *Orthotopic laryngeal transplantation : is it time? Laryngoscope.* 1993 : 103 : 857-864
- 9) Choi HS : *Problems and prospect of the laryngeal transplantation. In : Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Seoul Symposium 5, 1995 : 257-266*
- 10) Choi HS, Kim YH, Cho JI, et al : *Laryngeal transplantation in the canine by end-to-end anastomosis of the recurrent laryngeal nerve branches. J Korea Soc Logo Phon.* 1998 : 9 : 59-65
- 11) Yagi M, Ogura JH, Kawasaki M : *Physiological study of the replanted canine larynx. Laryngoscope.* 1966 : 76 : 849-864
- 12) Takenouchi S, Ogura JH, Kawasaki M, Yagi M, Mo SL : *Autogenous transplantation of the canine larynx. Laryngoscope.* 1967 : 77 : 1644-1667
- 13) Strome S, Brodsky G, Darrell J, Wu J, Strome M : *Histopathologic correlates of acute laryngeal allograft rejection in a rat model. Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992 : 101 : 156-160
- 14) Strome M, Strome S, Darrell J, Wu J, Brodsky G : *The effects of cyclosporin A on transplanted rat allografts. Laryngoscope.* 1993 : 103 : 394-399
- 15) Strome S, Strome M : *Laryngeal transplantation : ethical consideration. Am J Otolaryngol.* 1992 : 13 : 75-77
- 16) Kluyskens P, Ringoir S : *Follow-up of a human larynx transplantation. Laryngoscope.* 1970 : 80 : 1244-1250
- 17) Daly JF : *Is laryngeal transplantation justifiable? Laryngoscope.* 1970 : 80 : 1251-1255
- 18) Ogura JH, Kawasaki M, Takenouchi S : *Replantation and transplantation of the canine larynx. Laryngoscope.* 1966 : 76 : 295-312
- 19) Kevorkian KF, Sercarz JA, Ye M, Kim YM, Hong KH, Berke GS : *Extended canine laryngeal preservation for transplantation. Laryngoscope.* 1997 : 107 : 1623-1626
- 20) Silver CE, Onel J, Som ML : *Function of transplanted and denervated larynges : I. Anastomosis of recurrent laryngeal nerve. Arch Otolaryngol.* 1974 : 99 : 102-104
- 21) Silver CE, Rosen RG : *Function of transplanted and denervated larynges : II. Arytenoidectomy with sensory reinnervation. Arch Otolaryngol.* 1974 : 99 : 100-101



- 22) Crumley R : *Laryngeal synkinesis : its significance to the laryngologist. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1989 : 90 : 442-447*
- 23) Green DC, Berke GS, Graves MC, Natividad M : *Physiologic motion after vocal cord reinnervation : a preliminary study. Laryngoscope. 1992 : 102 : 14-22*
- 24) Wagner JL, Burnett RC, Storb R : *Organization of the canine major histocompatibility complex : current perspectives. J Hered. 1999 : 90 : 35-38*
- 25) Anthony JP, Allen DB, Trabulsi PP, Mahdavian M, Mathes SJ : *Canine laryngeal transplantation : preliminary studies and a new heterotopic allotransplantation model. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1995 : 252 : 197-205*
- 26) Peterson KL, Andrews R, Manek A, Yezzer JA : *Objective measures of laryngeal function after reinnervation of the anterior and posterior recurrent laryngeal nerve branches. Laryngoscope. 1998 : 108 : 889-898*
- 27) Liancai M, Shilin Y : *An experimental study on the laryngeal electromyography and visual observations in varying types of surgical injuries to the unilateral recurrent laryngeal nerve in the neck. Laryngoscope. 1991 : 101 : 699-708*
- 28) Hirano M, Nozoe I, Shin T : *Electromyography for laryngeal paralysis. In Hirano M, ed. Neuro-laryngology, Boston, College Hill Press, 1983 : 232-248*
- 29) Strome M : *Laryngeal transplantation. ENT News. 1998 : 7 : 27*