

# 잡견에서 분리폐관류 방법으로 투여된 고농도 cisplatin의 폐독성에 관한 연구

김 관 민\* · 한 정 호\*\* · 김 주 현\*\*\*

=Abstract=

## A Study on Pulmonary Toxic Effect of High-Dose Cisplatin Administered by Isolated Lung Perfusion in Dogs

Kwhan mien Kim, M.D.\*, Joung ho Han, M.D.\*\*\*, Joo Hyun Kim M.D.\*\*\*

**Background:** Isolated lung perfusion(ILP) was developed as a new treatment approach to non-resectable primary or metastatic lung cancer, because of its ability to reduce systemic toxicity while delivering high-dose chemotherapeutic agents to the target organs. This research was planned to evaluate the direct toxic effect of high-dose cisplatin to the lung tissue during isolated lung perfusion. **Material and Method:** Fifteen mongrel dogs were divided evenly into 3 groups. In control group, mongrel dogs underwent ILP without cisplatin in the perfusate for 40 minutes. The second group was composed of 5 mongrel dogs which underwent ILP with cisplatin 2.5 mg/Kg added to the perfusate for 30 minutes and 10 minutes with washing solution without cisplatin. The third group underwent the same procedure as the second group except cisplatin 5.0 mg/Kg in the perfusate. Activities of serum angiotensin converting enzyme(ACE), tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), and concentration of serum lactate dehydrogenase(LDH) and blood urea nitrogen/creatinine (BUN/Cr) were analyzed in each groups at the time of pre-perfusion, 1 hour, 1 day, 1 week, and 2 weeks after ILP. **Result:** Serum ACE activities before and 1 hour, 1 day, 1 week, and 2 weeks after ILP in control group were  $45.1 \pm 6.3$ ,  $44.6 \pm 9.3$ ,  $46.7 \pm 9.5$ ,  $50.8 \pm 9.1$ ,  $46.1 \pm 4.3$  U/L. Those in cisplatin 2.5 and 5.0 mg/Kg groups were  $49.4 \pm 12.6$ ,  $39.0 \pm 8.6$ ,  $42.3 \pm 15.9$ ,  $50.0 \pm 2.6$ ,  $53.8 \pm 8.3$  and  $55.5 \pm 12.3$ ,  $47.0 \pm 6.3$ ,  $45.1 \pm 6.9$ ,  $74.8 \pm 19.5$ ,  $60.2 \pm 12.0$  U/L, respectively. Serum TNF- $\alpha$  activities in each group before and after ILP were  $5.0 \pm 1.5$  /  $7.7 \pm 2.2$  /  $6.6 \pm 2.5$  /  $4.3 \pm 1.3$  /  $5.2 \pm 1.1$ (control),  $8.7 \pm 1.6$  /  $9.9 \pm 2.2$  /  $7.9 \pm 1.5$  /  $6.3 \pm 2.2$  /  $7.4 \pm 2.4$ (cisplatin 2.5 mg/Kg), and  $6.9 \pm 0.7$  /  $8.9 \pm 3.4$  /  $7.9 \pm 4.0$  /  $3.3 \pm 0.9$  /  $5.8 \pm 1.3$  pg/ml(cisplatin 5.0 mg/Kg). Mean LDH levels of each group were  $225.7$  /  $271.3$  /  $328.9$  /  $350.8$  /  $255.7$ (control),  $235.7$  /  $265.7$  /  $336.0$  /  $379.5$  /  $299.2$ (cisplatin 2.5 mg/Kg),

\*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

\*\*\*서울대학교병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

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

†본 논문은 1999년 삼성생명과학연구소 임상의학연구비(C-99-053-1)로 이루어진 것임

논문접수일 : 2000년 6월 26일 심사통과일 : 2000년 8월 18일

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

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다

and 259.6 / 285.2 / 340.6 / 433.4 / 292.4 IU/L(cisplatin 5.0 mg/Kg). So there was no significant difference in serum ACE, TNF- $\alpha$ , and LDH activity changes after ILP between the 3 groups. And, there was no significant changes in BUN/Cr in each groups, which was independent of ILP and perfused concentration of cisplatin. In addition, all dogs survived the ILP and there was no significant evidence of pulmonary vascular injury after 2 weeks of ILP with cisplatin. **Conclusion:** There was no harmful effect of cisplatin to the lung tissue of the mongrel dog up to 5.0 mg/Kg in perfusate. Therefore, it is perceived to be safe and effective to deliver high-dose cisplatin to the lung without pulmonary toxicity and renal damage with ILP.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:697-706)

**Keywords :** 1. Drug therapy  
2. Toxicity  
3. Perfusion, regional

## 서 론

폐암에서의 항암제의 사용은 그 유용성이 제한되어 있는데, 그 이유는 약제에 대해 반응도가 낮아서라기보다는 반응을 보이는 용량의 항암제를 사용할 때 전신 부작용이 너무 크기 때문이다. 고용량의 항암제를 사용한다면 중앙 세포의 소멸이 가능하기 때문에 전신 부작용을 최소화하면서 고용량의 항암제를 폐에만 국소적으로 투여할 수 있는 방법이 연구되기 시작하였다.

분리폐관류(isolated lung perfusion)는 폐동맥을 통하여 약물을 주입하고 폐순환 후 폐정맥으로 환류 시키는 방법으로 전신 순환을 피하면서 폐 조직에만 관류가 가능하기 때문에 수술적 절제가 불가능한 원발성 폐암이나 다발성 전이성 폐암의 치료방법으로 연구되고 있으며, 주로 doxorubicin, cisplatin, FUDR(2'-deoxy-5-fluorouridine)등을 사용한 연구가 이루어져왔다. 이런 연구들에서 분리폐관류에 의해 고용도의 항암제를 투여하였을 때, 투여 약물의 농도에 비례하여 혈장에서의 약물 농도 보다 폐 조직 및 종격동 임파절에서는 50~100배 이상의 농도가 측정됨을 밝혔으며, 약물의 투여 농도가 실험동물의 생존에 영향을 미칠 수 있다는 사실도 보고하였다<sup>1-4)</sup>. 분리폐관류 시 폐 조직의 병리학적 변화를 초래할 수 있는 요인들로는 크게 두 가지로 생각해 볼 수 있겠다. 하나는 분리폐관류 방법에 따르는 요인이고, 다른 하나는 투여 약물에 의한 조직 독성이다. 분리폐관류 방법 자체에 따르는 요인들로서는 관류 시 폐 조직의 허혈 정도, 관류 속도 및 시간, 관류액의 성분 및 온도, 허혈 및 재관류에 의한 조직 손상 등을 들 수 있겠다.

Minchin 등은 개에서 doxorubicin을 사용한 분리폐관류 실험에서 폐 조직의 손상 정도는 doxorubicin의 투여 농도에 비

례하며 고용도에서 주로 폐혈관 내피 세포 손상을 초래한다는 사실을 밝히면서 관류액의 doxorubicin 농도가 20 nmol/ml 이상에서는 치명적인 폐손상을 초래할 수 있다고 보고하였으며<sup>5)</sup>, Ratto 등은 돼지에서 cisplatin을 사용한 실험에서 초기 폐 조직의 병리변화는 약제에 의한 직접적인 손상보다는 기계적 호흡과 폐동맥을 통한 관류에 의한 외상에 기인하는 것으로 설명하기도 하였다<sup>2)</sup>.

가토에서 cisplatin 5 mg/Kg을 사용하여 분리폐관류를 시행한 이전의 실험에서 장기적인 폐 조직의 병리학적 소견으로 부분적인 소폐동맥 중막의 비후와 혈관주위 및 간질의 호산구 침윤을 관찰할 수 있었는데, 이러한 소견은 분리폐관류를 시행하지 않고 40분간 주폐동맥(main pulmonary artery)을 차단하여 폐 허혈을 유도하였을 때에도 동일하게 나타나, 허혈 및 재관류에 따른 조직학적 변화라고 생각하였지만 cisplatin 약제 자체에 의한 조직 독성이 없다고는 확실히 규명할 수 없었다<sup>6)</sup>. 따라서, 본 연구에서는 산화기(oxygenator)를 이용하여 분리폐관류 시 폐 조직의 허혈을 피하는 조건에서 분리폐관류 후 병리조직 소견과 더불어 폐혈관 손상을 나타내는 인자들인 안지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE), 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 혈청 유산 탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 등의 활성도를 측정함으로써 고용도 cisplatin을 사용한 분리폐관류 시 폐 조직의 손상 여부 및 지속성 혹은 가역성을 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 방법 개요

15마리의 잡견(체중 15~20 kg)을 각각 5 마리씩 3 개의 군

으로 나누어 연구를 시행하였다. 제 1 군은 대조군으로 잡견에서 40분간 cisplatin(동아제약, 서울, 한국)을 포함하지 않는 관류액으로만 분리폐관류를 시행하였고, 제 2 군에서는 30분간 cisplatin 2.5 mg/kg을 관류액에 첨가하여 분리폐관류를 시행한 후 10분간 cisplatin을 포함하지 않는 관류액으로 세척해냈으며, 제 3 군에서는 cisplatin 5.0 mg/kg을 관류액에 첨가하여 분리폐관류를 시행한 후 동일한 방법으로 10분간 세척해냈다. 각 군에서 실험 직전, 분리폐관류 후 1시간, 1일, 7일, 그리고 14일째 혈액을 채취하여 ACE 활성도, TNF- $\alpha$ , LDH, BUN/Cr의 농도를 측정하였으며, 실험 후 2 주일째 분리폐관류한 폐 조직을 생검하였다.

### 2. 잡견에서의 분리폐관류

체중 15~20 kg의 잡견을 sodium pentobarbital 50 mg/kg 정맥 주사로 마취를 유도한 다음, 기관 내 삽관하여 전신마취를 시행하였다. 인공호흡기 보조는 일 호흡량 10 ml/kg, 분당 호흡수 25~30회로 유지하고, 100%의 산소와 0.5%의 할로탄으로 마취를 유지하였다. 전신마취 후 cephadrine 20 mg/Kg을 정주한 다음 우측 고동맥에 동맥카테터를 삽입하였고, 우측 양와위로 잡견을 위치하였다. 털을 깎고 10% 베타딘으로 피부 소독한 후 멸균 소독된 방포로 수술준비를 한 다음 5 번째 늑간을 통하여 좌측 개흉술을 시행하였다.

좌주폐동맥(left main pulmonary artery)과 상하 좌폐정맥(left pulmonary vein)을 조심스럽게 박리 하여 노출시킨 다음 헤파린 100 IU/kg를 정주하였다. 좌주폐동맥 근위부에 먼저 5-0 prolene(Ethicon, Somerville, NJ, USA)으로 씌지봉합을 만들고 폐동맥관류용 카테터를 삽관한 다음 관류장치(perfusion circuit)에 연결하였고, 삽관 근위부 폐동맥은 제대 끈으로 일시 결찰하였다. 상하 좌폐정맥들은 혈관점자로 좌심방으로부터 차단하였고 각각에 절개창을 만들어 환류액의 배액을 원활히 할 수 있게 하였으며 폐 환류액은 흡인하여 다시 버블형 산화기(bubble oxygenator, BAXTER, USA)로 환류시켰다(Fig. 1).

관류액은 잡견 전혈 100 ml, Euro-Collins 용액 600 ml, Pentaspan<sup>®</sup> 100 ml, 중탄산나트륨 10~15 mEq과 cephadrine 20 mg/Kg, 헤파린 200 IU/Kg의 비율로 조성하였으며, cisplatin 첨가 두 군에서 각각 2.5, 5.0 mg/Kg씩 관류액에 혼합하였다.

관류액을 체외순환기(roller pump)를 이용하여 100~300 ml/min의 속도로 30 분간 주입하고 정맥 환류 되는 용액은 흡인하여 산화기로 재 순환시켰다. 열교환기를 이용하여 관류액의 온도를 37~37.5 $^{\circ}$ C, 관류액의 pH는 7.3~7.4를 유지하였으며, 좌주폐동맥압은 15~25 mmHg를 유지하였다.

30분간의 분리폐관류가 종료되면 산화기내의 관류액을 다 제거하고 생리식염수 2 L로 산화기를 세척해 낸 다음

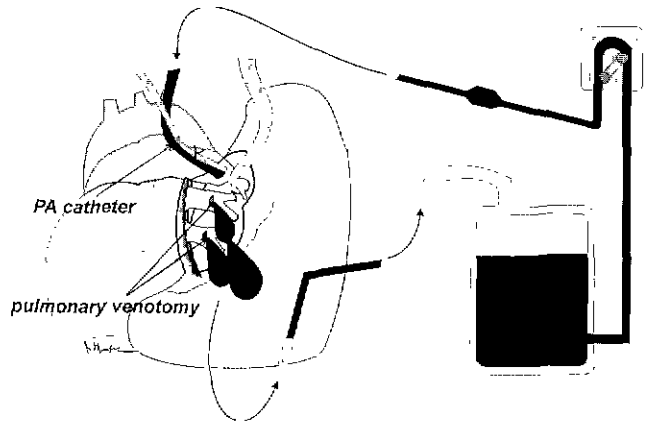


Fig. 1. Diagram of isolated lung perfusion with perfusion circuit

cisplatin을 포함하지 않는 관류액으로 산화기를 충전한 후 10 분간 폐 세척용(lung washing out) 분리폐관류를 시행하였다. 분리폐관류 동안 좌폐는 지속적으로 100% 산소로 환기시켰다. 분리폐관류가 종료되면 카테터를 제거한 후 좌주폐동맥의 씌지봉합을 결찰하고 상하 좌폐정맥들의 절개창을 6-0 prolene(Ethicon, Somerville, NJ, USA)으로 봉합한 다음 좌주폐동맥의 결찰을 풀고 혈관 속의 공기를 제거하고 나서 재관류(reperfusion)를 시작하였다. 재관류 후 폐동맥 협착 유무 및 폐순환이 원활한지를 확인하고 흉관을 삽입한 후 개흉 부위를 봉합하였다. 잡견이 마취에서 회복하여 자발 호흡이 원활한 상태가 되면 인공호흡기를 이탈시키고 흉관을 제거하였으며 회복실로 이송하였다.

### 3. 혈청 ACE 활성도 및 TNF- $\alpha$ 측정

#### 가) 잡견에서의 혈액채취

분리폐관류 직전, 분리폐관류 후 1 시간, 1, 7, 14 일에 전지 전원정맥에서 각각 10 ml 씩 진공시험관에 채혈하여 4 $^{\circ}$ C, 2500 rpm에서 10분간 혈장 분리한 다음 활성도 측정 전까지 -70 $^{\circ}$ C에서 냉장 보관하였다.

#### 나) 혈청 ACE 활성도의 측정

ACE 활성도의 측정은 Furylacryloylphenylalanyglycylglycine (FAPGG)이 ACE에 의해 Furylacryloylphenylalanine(FAP)와 Glycylglycine으로 가수분해되는 작용을 이용하며, FAPGG의 가수분해는 340 nm에서 흡수도의 감소를 초래한다.

ACE kit(SIGMA Diagnostics ACE, Sigma, Japan)의 ACE 시약용기(reagent vial)와 ACE calibrator vial에 각각 증류수 10 ml, 1 ml를 넣은 다음, 두 시험관에 각각 ACE 시약 1 ml와 측정하고자 하는 혈청, ACE 시약 1 ml와 ACE calibrator 0.1 ml를 넣고 혼합하였다.

수조에서 약 5분간 방치한 다음 비색계(Photometer 4020, Japan)를 이용하여 340 nm에서 초기 흡수도(initial absorbance, IA)를 읽고, 5분 후에 최종 흡수도(final absorbance, FA)를 측정한다. 혈청과 calibrator의 5분간의 흡수도의 차이(IA-FA)의 비에 calibrator의 활성도를 곱한 값이 측정 혈청의 ACE 활성도가 되는데 calibrator의 활성도는 37 °C에서 50 U/L로 하였다.

**다) 혈청 TNF- $\alpha$ 의 측정**

면역방사계측(Immunoradiometric assay) 방법으로 TNF- $\alpha$  IRMA kit(Biosource, Belgium)을 사용하여 측정하였다. Anti TNF- $\alpha$ 가 표면 처리된 시험관들에 표준(standard), 대조(control), 측정하려는 혈청을 각각 200  $\mu$ l씩 분주한 후 신호 항체가 레이블된 125I를 50  $\mu$ l씩 분주하였다. 실온에서 16~20 시간 동안 숙성한 후 시험관의 내용물을 흡입해내고 세척 용액 2.0 ml를 분주하여 시험관을 세척하였다. 시험관의 내용물을 완전히 흡입해내고 감마 측정기( $\gamma$ -counter, COBRA 5010 Quantum, PACKARD, USA)에서 1분 동안 활성도를 측정하였다.

**4. 폐 병리조직학적 분석**

폐 조직 생검은 분리폐관류 직전과 분리폐관류 후 2 주일째 시행하였으며, 생검된 폐 조직은 10% 포르말린에 보존하였다. 병리조직 검사는 hematoxylin and eosin 염색 하에 광학 현미경으로 시행하였다.

**5. 통계 분석**

각 군에서 시간에 따른 ACE의 활성도 및 TNF- $\alpha$ , LDH 농도의 변화를 SPSS(V 7.51) 통계 프로그램을 이용하여 Wilcoxon signed rank test와 repeated measure ANOVA test (Kruskal-Wallis test)로 분석하며 수치 자료는 평균 $\pm$ 표준 편차의 방법으로 나타냈으며, 유의 p 수준은 0.05 이하로 하였다.

**결 과**

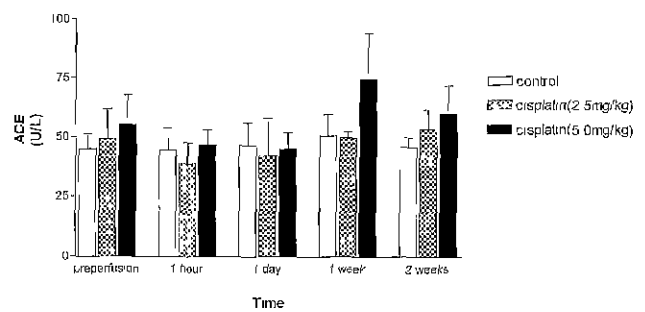
**1. 혈청 ACE 활성도의 변화**

ACE 활성도가 대조군에서는 분리폐관류 직전 45.1 $\pm$ 6.3 U/L에서 분리폐관류 후 1 주일째 50.8 $\pm$ 9.1 U/L로 약간 증가하였다가 2 주일째 46.1 $\pm$ 4.3 U/L로 감소하는 경향을 보이고 있으나 통계적으로 유의한 변화는 아니며, cisplatin 2.5 mg/Kg을 관류액에 첨가한 군에서는 분리폐관류 직후 약간 감소하였다가 1 일째부터 증가하기 시작하여 1 주일째 분리폐관류 전과 같은 수준을 회복하고 2 주일째에는 분리폐관

**Table 1.** Changes of serum angiotensin converting enzyme activity before and after isolated lung perfusion(U/L)

	control	cisplatin (2.5 mg/Kg)	cisplatin (5.0 mg/Kg)	p-value
pre-perfusion	45.1 $\pm$ 6.3	49.4 $\pm$ 12.6	55.5 $\pm$ 12.3	ns
post 1 hour	44.6 $\pm$ 9.3	39.0 $\pm$ 8.6	47.0 $\pm$ 6.3	ns
post 1 day	46.7 $\pm$ 9.5	42.3 $\pm$ 15.9	45.1 $\pm$ 6.9	ns
post 1 week	50.8 $\pm$ 9.1	50.0 $\pm$ 2.6	74.8 $\pm$ 19.5	ns
post 2 weeks	46.1 $\pm$ 4.3	53.8 $\pm$ 8.3	60.2 $\pm$ 12.0	ns

post; after isolated lung perfusion, ns; not significant



**Fig. 2.** Comparison of the serum angiotensin converting enzyme(ACE) activity before and after isolated lung perfusion. This figure may show that the ACE activity increased after 1 week in the cisplatin 5.0 mg/Kg group comparing to other two groups, but it was not statistically significant. Two weeks after isolated lung perfusion however, the ACE activities of the 3 groups returned to the pre-perfusion levels. pre, before isolated lung perfusion, 1 h, 1 hour after isolated lung perfusion, 1day: 1 day after isolated lung perfusion, 1 wk, 1 week after isolated lung perfusion, 2 wk; 2 weeks after isolated lung perfusion.

류 전보다 증가한 양상을 나타내고 있으나 유의한 차이는 아니었다( $p>0.05$ ). Cisplatin 5.0 mg/Kg을 관류액에 첨가한 군에서는 분리폐관류 후 1 주일째의 ACE 활성도가 74.8 $\pm$ 19.5 U/L로 분리폐관류 직전의 55.5 $\pm$ 12.3 U/L에 비해 25.8 %가 증가하였지만 통계적으로 유의한 증가는 아니었으며( $p=0.138$ ), 대조군에서와 마찬가지로 분리폐관류 2 주일째부터는 다시 감소하는 경향을 보였다. 세 군간에 분리폐관류에 따른 ACE 활성도 변화의 통계적으로 유의한 차이는 발견할 수 없었다( $p>0.05$ )(Table 1, Fig. 2).

**2 혈청 TNF- $\alpha$  활성도의 변화**

혈청 TNF- $\alpha$ 의 활성도 변화는 대조군에서 분리폐관류 직전 6.1 $\pm$ 1.5 pg/ml에서 분리폐관류 1시간 후에 7.7 $\pm$ 2.2 pg/ml

Table 2. Changes of serum tumor necrosis factor- $\alpha$  level before and after isolated lung perfusion (pg/ml)

	control	cisplatin (2.5 mg/Kg)	cisplatin (5.0 mg/Kg)	p-value
pre-perfusion	6.1 $\pm$ 1.5	8.7 $\pm$ 1.6	6.9 $\pm$ 0.7	ns
post 1 hour	7.7 $\pm$ 2.2	9.9 $\pm$ 2.2	8.9 $\pm$ 3.4	ns
post 1 day	6.6 $\pm$ 2.5	7.9 $\pm$ 1.5	7.9 $\pm$ 4.0	ns
post 1 week	4.3 $\pm$ 1.3	6.3 $\pm$ 2.2	3.3 $\pm$ 0.9	ns
post 2 weeks	5.2 $\pm$ 1.1	7.4 $\pm$ 2.4	5.8 $\pm$ 1.3	ns

post; after isolated lung perfusion, ns; not significant

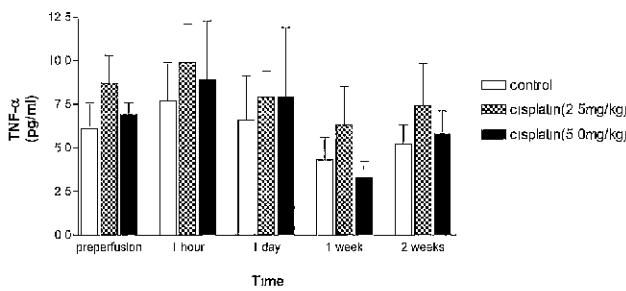


Fig. 3. Comparison of the serum tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$  activity before and after isolated lung perfusion.

This figures shows that the TNF- $\alpha$  activities in all 3 groups varied in the same pattern without significant difference between groups

pre. before isolated lung perfusion, 1 h; 1 hour after isolated lung perfusion, 1day; 1 day after isolated lung perfusion, 1 wk, 1 week after isolated lung perfusion, 2 wk; 2 weeks after isolated lung perfusion

로 약간 증가하였다가 그 후로는 감소하여 1 주일 때에는 4.3 $\pm$ 1.3 pg/ml 까지 낮아졌다. 그러나 2주일 때에는 다시 분리폐관류 직전 수준으로 증가하는 경향을 보이고 있으며 이러한 변화는 통계적으로 유의하지는 않았다(p>0.05).

Cisplatin 2.5 mg/Kg을 첨가한 군에서도 각각 8.7 $\pm$ 1.6, 9.9 $\pm$ 2.2, 6.3 $\pm$ 2.2, 7.4 $\pm$ 2.4 pg/ml로 같은 TNF- $\alpha$ 의 농도변화를 나타내었고, cisplatin 5.0 mg/Kg을 첨가한 군에서도 6.9 $\pm$ 0.7, 8.9 $\pm$ 3.4, 3.3 $\pm$ 0.9, 5.8 $\pm$ 1.3 pg/ml로 같은 경향을 보였으며, 세 군간에 통계적 유의한 차이는 발견할 수 없었다(p>0.05)(Table 2, Fig. 3).

### 3. LDH 농도의 변화

LDH의 농도는 세 군 모두에서 시간적 추이에 따른 변화에서 동일한 경향을 나타냈으며 분리폐관류 후 1 주일 때까

Table 3. Changes of serum lactate dehydrogenase level before and after isolated lung perfusion (IU/L)

	control	cisplatin (2.5 mg/Kg)	cisplatin (5.0 mg/Kg)	p-value
pre-perfusion	225.7 $\pm$ 112.3	235.7 $\pm$ 83.5	259.6 $\pm$ 78.6	ns
post 1 hour	271.3 $\pm$ 78.9	265.7 $\pm$ 98.1	285.2 $\pm$ 80.1	ns
post 1 day	328.9 $\pm$ 150.3	336.0 $\pm$ 118.7	340.6 $\pm$ 210.0	ns
post 1 week	350.8 $\pm$ 131.5	379.5 $\pm$ 135.8	433.4 $\pm$ 296.0	ns
post 2 weeks	255.7 $\pm$ 91.6	299.2 $\pm$ 80.9	292.4 $\pm$ 144.0	ns

post, after isolated lung perfusion, ns; not significant

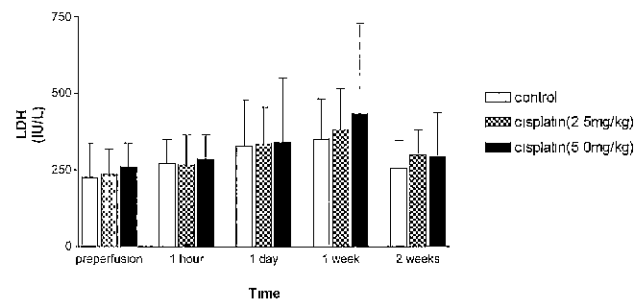


Fig. 4. Comparison of the serum lactate dehydrogenase (LDH) concentration before and after isolated lung perfusion.

This figure also shows that there are no significant difference in changes of LDH concentration between 3 groups regarding to the presence of cisplatin in the perfusate.

pre. before isolated lung perfusion, 1 h; 1 hour after isolated lung perfusion, 1day; 1 day after isolated lung perfusion, 1 wk; 1 week after isolated lung perfusion, 2 wk, 2 weeks after isolated lung perfusion

지 지속적으로 증가하다가 2 주일 때부터는 감소하는 양상을 보였다. 그러나 각 군에서 분리폐관류에 따른 LDH 농도의 증가는 통계적으로 유의한 차이는 나타내지 못했으며 각 군간에 차이도 발견할 수 없었다(p>0.05)(Table 3, Fig 4).

### 4. BUN/Cr 의 변화

신독성 여부를 나타낼 수 있는 BUN/Cr의 변화는 세 군 모두에서 발견되지 않았다. 분리폐관류의 유무 및 투여된 cisplatin 농도에 관계없이 BUN/Cr의 변화는 관찰할 수 없었다(Table 4).

### 5. 실험 동물의 생존

초기 예비 실험에서 2 마리 잡견이 실험 도중 분리폐관류의 기술적 문제로 사망한 경우를 제외하고는 3개 군 15 마리

**Table 4.** Changes of serum BUN/Cr before and after isolated lung perfusion (mg/dl)

	control	cisplatin (2.5 mg/Kg)	cisplatin (5.0 mg/Kg)	p-value
pre-perfusion	7.3 ± 2.3 0.72 ± 0.02	9.3 ± 2.7 0.83 ± 0.04	9.6 ± 2.6 0.69 ± 0.03	ns
post 1 hour	8.0 ± 2.5 0.81 ± 0.03	8.6 ± 1.9 0.75 ± 0.01	8.2 ± 3.1 0.74 ± 0.01	ns
post 1 day	7.6 ± 1.7 0.75 ± 0.01	9.1 ± 3.1 0.75 ± 0.05	9.6 ± 2.0 0.71 ± 0.04	ns
post 1 week	9.5 ± 2.1 0.90 ± 0.05	9.5 ± 1.1 0.91 ± 0.03	10.1 ± 3.3 0.83 ± 0.05	ns
post 2 weeks	8.1 ± 1.9 0.84 ± 0.03	9.7 ± 2.9 0.83 ± 0.01	9.4 ± 1.0 0.85 ± 0.03	ns

BUN/Cr; blood urea nitrogen/creatinine, post; after isolated lung perfusion, ns; not significant

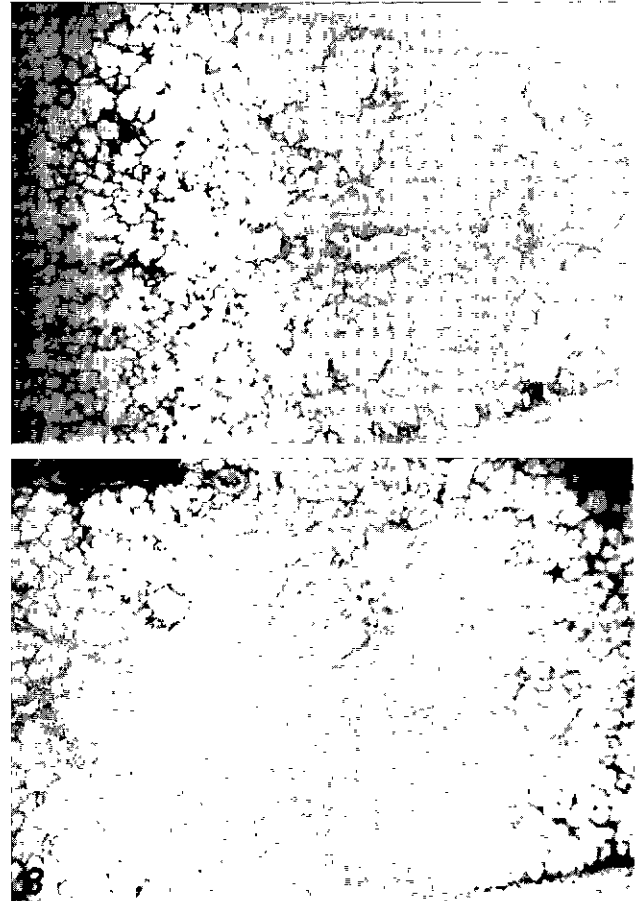
모두 분리폐관류 후 2 주까지 생존 가능하였다. 예비 실험에서 사망한 경우는, 한 마리에서는 폐동맥 캐놀라가 좌주폐동맥에서 빠지면서 우주폐동맥으로의 관류가 증가하여 폐부종을 일으켜 사망하였고, 다른 한 마리는 일측폐환기(one lung ventilation)를 위해 우측 주기관지로 삽입한 기관 튜브가 너무 깊게 들어가 환기가 불량해진 상태를 발견하지 못한 채 관류를 계속하다가 사망하였다.

#### 6. 분리폐관류 2 주 후의 병리조직학적 변화

절제된 폐장의 조직에서 간질 및 세기관지의 염증의 정도, 폐동맥의 크기 및 비후 유무, 폐 부종 및 출혈을 관찰하였다. 실험군 및 대조군 모두에서 늑막의 만성 염증과 섬유화는 관찰되었으나, 폐부종, 출혈 및 세기관지의 염증을 동반한 예는 없었다. 체외순환기를 이용하지 않았던 가토 실험<sup>6)</sup>에서 관찰되었던 소폐동맥 중막의 비후 소견은 관찰할 수 없었으며, 세 균에서 소폐동맥 내경의 유의한 차이는 발견되지 않았다. 또 결절성 비후나 혈관염의 소견이 관찰된 예도 없었다. 간질에는 소수의 염증세포 침윤을 관찰할 수 있었는데 세 균간에 차이는 없었다(Fig 5).

### 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<sup>2,7)</sup>. 이러한 문제점을 해결하는 방법



**Fig. 5.** Photomicrography of the lung of mongrel dog showing well preserved alveolar structure and normal blood vessels without vasculitis. No significant morphologic change was found between control group (A) and cisplatin 5.0 mg/Kg group (B). (H&E x40)

으로서 최근 분리폐관류 방법에 대한 연구가 시도되고 있는데, 현재까지 FUDR, doxorubicin, TNF- $\alpha$ , melphalan, cisplatin 등을 사용한 연구들이 진행되어 왔으나, 고농도의 약제를 분리폐관류 방법에 의해 폐 조직에 투여했을 때 약제에 의한 폐 조직 독성에 관한 연구로는 많지 않은 실정이다<sup>8)</sup>. Mincin 등이 분리폐관류에 의한 doxorubicin의 농도에 따른 폐 조직 독성을 보고하였고<sup>5)</sup>, Ratto 등은 6명의 전이성 폐암 환자에서 cisplatin 5.0 mg/Kg을 사용한 분리폐관류 투여 직후(1시간) 시행한 폐 생검 결과에서 비교적 정상적인 폐실질과 모세혈관의 구조를 관찰할 수 있었으며, 4 명에서 만기 합병증 없이 13개월의 추적 관찰 기간 동안 생존하고 있었다고 보고하여 간접적으로 cisplatin의 폐 조직에 대한 영향을 추정할 수 있게 하였다<sup>9)</sup>.

Cisplatin은 수용성인 중금속 제제로서 1980년대 이래 폐암을 비롯한 다수의 고형암을 대상으로 한 항암 요법에 가장

빈번하게 사용되어 온 약제로 그 작용기전은 완전히 밝혀지지 않았으나 DNA cross-link와 관련되어 있으리라고 보며 종양 세포의 programmed cell death에 관여하는 것으로 추정하고 있다. Cisplatin은  $PtCl_2(NH_3)_2$ 의 중성 평방(neutral, square, planar)분자로 cis 구조의 두 개의 chlorine leaving group을 갖고 있다. Cisplatin은 혈액과 같은 chloride 농도가 100 mM 이상인 환경에서는 안정적이며 비활동적이지만 세포 내와 같은 저 chloride 농도의 환경에서는 chlorine 원자를 잃게되면서 수용성의 전자친화체(aquated electrophile)로 변화하여 DNA를 포함한 세포 내 고분자 물질들과 공유결합을 하게된다. Cisplatin은 DNA 합성을 억제하는 alkylating agent로서 비분화세포(nonproliferating cells)보다는 분화세포(proliferating cells)에서 세포독성(cytotoxicity)을 나타내기 쉬우며, 세포분화의 G2 phase의 정지(arrest)를 초래하여 아폽토시스(apoptosis, programmed cell death)를 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>10-12</sup>. 폐암, 식도암을 비롯하여 고환암, 난소암 등의 주 항암제로 사용되는 cisplatin은 일회 용량 50 mg/m<sup>2</sup> 이상에서 오심, 구토, 신장독성(nephrotoxicity), 이독성(ototoxicity), 신경독성(neurotoxicity), 골수억제(myelosuppression)의 합병증을 유발할 수 있으며, 드물게 시력저하, 경련, 부정맥, 급성허혈성혈관변화, 췌장염 등을 초래할 수도 있다고 알려져 있다. 그러나, 폐 조직에 대한 독성은 알려져 있지 않으며, 이러한 합병증을 피하기 위하여 투여 전 후의 충분한 수액 공급 및 이뇨를 유도하는 것이 반드시 필요하고, 일회 투여 용량은 100 mg/m<sup>2</sup>을 초과하지 않도록 하고 있다<sup>13</sup>.

본 연구자는 이전의 연구<sup>6</sup>를 통하여 가토에서 cisplatin 5.0 mg/Kg-사람에서 200 mg/m<sup>2</sup>에 해당을 사용하여 분리폐관류 시행하였을 때 폐 조직에서의 platinum 농도가, 동일 용량을 정맥주사했을 때 폐 조직에서 얻어진 platinum의 농도보다 약 70배 높게 측정됨을 알 수 있었고, 이 때 폐 조직의 병리학적 변화는 1주일 제부터 소폐동맥 중막의 비후와 혈관주위 및 간질에 호산구의 침윤이 특징적으로 나타났는데 대조군에서도 동일한 소견이 관찰되어 이러한 변화는 cisplatin 약제에 의한 영향보다는 분리폐관류 방법상의 문제에 기인한 것이라고 생각하였다. 이 실험에서는 산화기(oxygenator)를 사용하지 않고 폐동맥을 차단한 상태에서 단순 관류를 시행하였기 때문에 폐 조직의 허혈이 문제가 되었을 것이라고 판단하였다. 소폐동맥 중막의 비후의 중요한 원인으로서는 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 하

고, 평활근 세포 자체도 혈관내피 세포와 섬유아세포(fibroblast)의 증식을 일으키는 물질들을 분비하여 혈관 구조의 변화를 초래하게 한다<sup>14-16</sup>. 그리고, 허혈 후 재관류에 따른 산소 자유 라디칼이나 백혈구 등에 의한 혈관내피세포의 손상도 어느 정도 영향을 미쳤으리라 생각된다<sup>17</sup>.

분리폐관류 시 폐 조직의 병리학적 변화를 초래할 수 있는 요인들로는 크게 두 가지로 생각해 볼 수 있겠다. 하나는 분리폐관류 방법에 따르는 요인이고, 다른 하나는 투여 약물에 의한 조직 독성이다. 분리 폐 관류 방법에 따르는 요인들로서는 관류 시 폐 조직의 허혈 정도, 관류 속도 및 시간, 관류액의 성분 및 온도, 관류 후 폐정맥의 협착 유무 등을 들 수 있겠다. 체외순환기를 이용한 분리폐관류에 의한 폐 조직의 손상을 최소화하기 위하여 관류압을 15~25 mmHg, 관류 속도를 100~300 ml/min으로 분리폐관류를 시행하였고, 관류액에 의한 폐부종을 예방하기 위하여 전혈과 Euro-Collins, 10% pentastarch 혼합 용액을 관류액으로 사용하였으며 pH를 7.3~7.5 정도를 유지하였고, 관류액의 온도를 37~37.5℃로 유지하였다. 그리고, 분리폐관류 후 재관류 시 폐동맥 및 폐정맥 협착이 발생하지 않도록 세심한 주의를 기울임으로써 분리폐관류에 따르는 폐 조직의 병리학적 변화를 최소화하려고 노력하였다.

종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 인터루킨-1등의 cytokine은 간질성 폐부종, 폐포내 백혈구 침윤, 피브린 생성 등의 소견을 갖는 급성 폐손상의 발병 기전에 중요한 역할을 하여, cytokine의 활성도는 폐 조직 손상 정도에 비례하는 것으로 알려져 있다<sup>18,19</sup>. 혈청 유산 탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH)활성도도 조직 손상의 정도를 나타내는 지표로 이용될 수 있으며<sup>5</sup>, 혈청 안지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE)의 활성도 역시 폐혈관내피세포 손상의 정도를 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>20-22</sup>.

ACE는 생체 내에서 폐, 신장, 간 등에 널리 분포하지만 주로 폐의 모세혈관 내피세포에서 생산되며 급성 폐 조직 손상 시 폐 조직 및 혈청 ACE의 활성도는 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>20-22</sup>. 본 연구에서는 cisplatin 첨가 두 군에서 대조군과 비교하여 분리폐관류 후 ACE 활성도의 증가는 뚜렷하지 않아 cisplatin 5.0 mg/Kg 정도를 분리폐관류액에 첨가하더라도 폐혈관의 손상을 초래하지는 않는 것으로 판단하였다. 통계적으로는 유의하지 않았지만 cisplatin 5.0 mg/Kg 군에서 분리폐관류 1주일 째 일시적으로 ACE 활성도가 분리폐관류 전에 비해 약 25% 이상 증가하였다가 2주일 째 감소하는 경향에서 cisplatin 5.0 mg/Kg를 투여하는 경우에는 일시적인 폐 모세혈관 내피 세포의 손상이 초래되었다가 시간이 경과하면서 가역적으로 회복되는 것일 수도 있다고 추론해 볼 수 있었다.

간질성 폐부종, 폐포내 백혈구 침윤, 피브린 생성 등의 소견을 갖는 급성 폐손상의 발병 기전에 중요한 역할을 하는 cytokine의 활성도는 폐 조직 손상 정도에 비례하는 것으로 알려져 있으며, interleukin-2, TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) 등이 해당된다<sup>18,19</sup>. TNF- $\alpha$ 는 이식폐(transplanted lung)의 거부 반응에도 중요한 역할을 담당하며 개심술 시 심폐바이패스에 의해서도 증가될 수 있다고 알려져 있다<sup>23,24</sup>. TNF- $\alpha$ 는 주로 단핵탐식세포(mononuclear phagocyte)나 거대세포(macrophage)에서 분비되나 T 세포나 NK 세포(natural killer cell), mast cell 등에서도 유리되며, 중성구와 내막세포에 주로 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 세 군 모두에서 분리폐관류 직후 약간의 TNF- $\alpha$  활성도가 증가하였다가 그 이후로 감소하여 1주일 째 최저치를 기록하고 2주일 째에는 다시 분리폐관류 전 수준을 회복하는 양상을 보였으나 각 군에서 이러한 농도의 변화는 통계적으로 유의하지 않았고, 세 군간에서도 유의한 TNF- $\alpha$  농도의 변화는 없는 것으로 판단할 수 있었다. TNF- $\alpha$  농도 변화 역시 cisplatin 5.0 mg/Kg을 관류액에 첨가하는 경우에는 폐 조직의 손상을 초래하지는 않는다는 것을 나타낸다고 할 수 있다.

이러한 소견은 유산 탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH)의 분리폐관류에 따른 농도 변화에서도 동일하게 나타났다. 즉, 세 군 모두에서 분리폐관류 후 LDH의 농도가 상승하기 시작하여 1주일 째 최고치를 나타낸 후 감소하여 2주일 째에는 분리폐관류 전 수준으로 환원하는 양상을 보이고 있다. 이러한 변화는 체외순환기를 사용한 분리폐관류 자체가 초래하는 현상이라고 생각되지만, 이러한 변화도 통계적으로는 유의한 변화라고 볼 수 없었다. 따라서 세 군간에도 LDH의 농도 변화의 차이는 발견할 수 없었다.

이러한 사실들은 분리폐관류 후 2주일 째 시행한 폐 조직 생검의 광학현미경 소견과 일치함을 알 수 있다. 세 군 모두에서 폐혈관 손상을 나타내는 간질성 부종, 폐동맥의 비후, 폐혈관의 위축 등의 소견은 발견되지 않았으며 비교적 정상 폐 실질 구조를 유지하고 있었다. 분리폐관류를 받은 집견은 2주일 째까지 생존하는데 특별한 합병증이 동반되지 않았으며, cisplatin 분리폐관류 후 측정된 BUN/Cr 수준도 정상범위를 유지함으로써 전신적 독성도 나타나지 않았다고 판단할 수 있었다.

## 결 론

잡견에서 cisplatin을 사용한 분리폐관류를 시행할 때 cisplatin 5.0 mg/Kg까지는 cisplatin 약제에 의해 폐혈관 및 폐 실질의 손상이 초래되지 않는다고 생각되며 일시적인 폐 조직 손상이 초래되는 경우에도 가역적 변화라고 생각된다. 그

리고, 고농도 고용량의 cisplatin을 정맥 주입하였을 때 예견될 수 있는 신독성이 분리폐관류 시에는 나타나지 않는다는 사실을 확인할 수 있었으며, 실험 동물 모두에서 고농도 cisplatin 분리폐관류 후 2주일 째까지 생존하는데 문제를 발견할 수 없었다는 사실에서 분리폐관류의 혈류역학적 연구가 더 진행된다면 폐 조직의 손상을 최소화하면서 고농도의 cisplatin을 더욱 안전하게 폐 조직에 투여할 수 있을 것이라고 판단된다.

## 감사의 글

이 논문을 위해 컴퓨터 그래픽으로 좋은 그림을 그려주신 성균관대의대 박 계현 교수님과 이 연구를 위해 많은 도움을 주신 삼성서울병원 흉부외과 체외순환실의 오경용 실장님, 김유상 기사님께 깊은 감사를 드립니다.

## 참 고 문 헌

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. Port JL, Ng P, Ellis JL, et al. *Isolated lung perfusion with FUDR in the rat . pharmacokinetics and survival.* Ann Thorac Surg 1996;62:848-52.
5. 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; 61:1320-5
6. 김관민, 김진국, 헌정호 가토에서 Cisplatin을 사용한 분리폐관류-약리학적 변화 및 폐의 장기적 병리학적 변화에 관한 연구 대흉외지 1999;32:613-20.
7. 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.
8. Weksler B, Burt M. *Isolated lung perfusion with antineoplastic agents for pulmonary metastases.* Chest Surg Clin North Am 1998;8:157-82
9. Ratto GB, Toma S, Civaleri 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
10. Sorenson CM, Eastman A. *Influence of cis-diamminedichloroplatinum(II) on DNA synthesis and cell cycle progression in excision repair proficient and deficient*



- Chinese hamster ovary cells.* Cancer Res 1988;48:6703-7.
11. Barry MA, Bchnke CA, Eastman A. *Activation of programmed cell death(apoptosis) by cisplatin. other anticancer drugs, toxins and hyperthermia.* Biochem Pharmacol 1990;40:2353-62.
  12. Evans DL, Tilby M, Dive C. *Differential sensitivity to the induction of apoptosis by cisplatin in proliferating and quiescent immature rat thymocytes is independent of the levels of drug accumulation and DNA adduct formation.* Cancer Res 1994; 54:1596-603.
  13. O'Dwyer PJ, Johnson SW, Hamilton TC *Cisplatin and its analogues.* In: Devita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer : Principles & practice of oncology* Philadelphia. Lippincott-Raven. 1997;418-32.
  14. 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.
  15. 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
  16. 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
  17. 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.
  18. Imamura S, Matsukawa A, Ohkawara S, Kagayama M, Yoshinaga M *Involvement of tumornecrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , and interleukin-1 receptor antagonist in acute lung injury caused by local Shwartzman reaction.* Pathol Int 1997.47.16-24.
  19. Meldrum DR, Shames BD, Meng X. et al. *Nitric oxide downregulates lung macrophage inflammatory cytokine production.* Ann Thorac Surg 1998;66:313-7
  20. Hollinger MA. *Serum angiotensin converting enzyme; status report in its diagnosic significance in pulmonary disease.* Chest 1983;83.89.
  21. Atochina EN, Muzykantov VR, Al-Mehdi AB, Danilov SM, Fisher AB. *Normoxic lung ischemia/reperfusion accelerates shedding of angiotensin converting enzyme from the pulmonary endothelium* Am J Crit Care Med 1997;156:1114-9.
  22. Furrer M, Lardinois D, Thoman W. et al. *Isolated lung perfusion: Single-pass system versus recirculating blood perfusion in pigs.* Ann Thorac Surg 1998;65:1420-5.
  23. Sorrick C, Adoumie R, Giard A, Shennib A. *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.
  24. Song W, Amaud M, Jean-Marie, et al. *Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting.* J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111: 469-77.

=국문초록=

**배경:** 최근 수술적 절제가 불가능한 원발성 폐암이나 전이성 폐암에서 전신성 독성을 피하면서 고농도의 항암제를 투여할 수 있는 새로운 치료방법으로서 항암제의 분리폐관류 방법이 개발되고 있다. 본 연구에서는 cisplatin을 사용하여 잠견에서 분리폐관류를 시행하였을 때 고농도의 cisplatin이 폐 조직 손상을 유발하는지의 여부를 관찰하고자 하였다. **대상 및 방법:** 15마리의 잠견을 각각 5 마리씩 3 개의 군으로 나누어 대조군은 분리폐관류액에 cisplatin을 첨가하지 않고 분리폐관류를 40 분간 시행하였으며, 두 번째 군에서는 cisplatin 2.5 mg/Kg을 분리폐관류액에, 세 번째 군에서는 cisplatin 5.0 mg/Kg을 분리폐관류액에 첨가하여 각각 30 분간 분리폐관류 한 후 10 분간 세척용 관류액으로 세척하였다. 각 군에서 분리폐관류 전, 관류 후 1시간, 1일, 1주일, 2주일째 혈청 안지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE), 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 유산 탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH), 혈액요소질소/크레아티닌(Blood Urea Nitrogen/Creatinine, BUN/Cr)의 농도 변화를 측정하였으며, 2 주일 째 폐 조직 생검을 시행하였다. **결과:** 분리폐관류 전과 1 시간, 1 일, 1 주일 및 2 주일 후의 혈청 ACE 활성도는 대조군에서 각각  $45.1 \pm 6.3$ ,  $44.6 \pm 9.3$ ,  $46.7 \pm 9.5$ ,  $50.8 \pm 9.1$ ,  $46.1 \pm 4.3$  U/L이었으며, cisplatin 2.5 와 5.0 mg/Kg 투여 군에서는 각각  $49.4 \pm 12.6$ ,  $39.0 \pm 8.6$ ,  $42.3 \pm 15.9$ ,  $50.0 \pm 2.6$ ,  $53.8 \pm 8.3$  U/L 와  $55.5 \pm 12.3$ ,  $47.0 \pm 6.3$ ,  $45.1 \pm 6.9$ ,  $74.8 \pm 19.5$ ,  $60.2 \pm 12.0$  U/L로 나와 세 군간에 유의한 차이는 없었다. 분리폐관류 전 후의 혈청 TNF- $\alpha$ 의 활성도는 대조군에서  $5.0 \pm 1.5$  /  $7.7 \pm 2.2$  /  $6.6 \pm 2.5$  /  $4.3 \pm 1.3$  /  $5.2 \pm 1.1$ , cisplatin 2.5 mg/Kg 투여 군에서  $8.7 \pm 1.6$  /  $9.9 \pm 2.2$  /  $7.9 \pm 1.5$  /  $6.3 \pm 2.2$  /  $7.4 \pm 2.4$ , 그리고 cisplatin 5.0 mg/Kg 투여 군에서는  $6.9 \pm 0.7$  /  $8.9 \pm 3.4$  /  $7.9 \pm 4.0$  /  $3.3 \pm 0.9$  /  $5.8 \pm 1.3$  pg/ml로 측정되었다. 또한, 각 군에서 평균 LDH 농도는 225.7 / 271.3 / 328.9 / 350.8 / 255.7(대조군), 235.7 / 265.7 / 336.0 / 379.5 / 299.2(cisplatin 2.5), 259.6 / 285.2 / 340.6 / 433.4 / 292.4 IU/L(cisplatin 5.0)로 측정되어 세 군간에 분리폐관류에 따른 TNF- $\alpha$  및 LDH의 변화도 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 그리고, 세 군 모두에서 분리폐관류의 유무 및 투여된 cisplatin 농도에 관계없이 혈청 BUN/Cr의 변화는 발견할 수 없었다. 또한, 실험 동물 모두에서 분리폐관류 후 2 주일 째 폐생검 시까지 생존 가능하였다. 폐 조직의 병리소견에서도 폐혈관의 비후, 간질성 폐부종의 증가 등 폐 조직 독성을 시사하는 소견은 발견되지 않았다. **결론:** 이상의 결과로 잠견에서 cisplatin을 사용하여 분리폐관류를 시행할 때 비가역적인 폐 조직 손상 없이 5.0 mg/Kg 까지는 관류액에 첨가할 수 있으며, 고농도의 cisplatin이라 할지라도 폐 조직에 대한 직접적인 손상은 초래하지 않음을 알 수 있었고, 분리폐관류에 따른 신독성은 관찰할 수 없었다.

- 중심단어 : 1. Cisplatin  
2. 분리폐관류  
3. 폐 조직 독성