

성견을 이용한 폐이식 연구

계명대학교 의과대학 흉부외과학교실

박 창 권

서 론

폐이식의 발달은 다른 장기의 이식술의 보편화에 비해서 상당히 늦게 시도되었다. 그 이유는 폐장기가 가지고 있는 특성의 이유 때문인 것으로서 즉 폐장기는 인체 장기 중에서 가장 외부 공기에 노출되어 있어서 쉽게 감염이 될 가능성이 높고 면역억제제의 치료에 따른 거부반응과 감염의 해결은 폐이식 성공에 중요한 숙제가 되고 있다. 따라서 폐이식분야의 연구는 국내외적으로 많은 관심의 대상이 되고 있다. 특히 공여폐의 장기 보존에 대한 연구는 많은 연구성과에도 불구하고 아직 임상에서는 4내지 6시간의 공여폐보존법에 의한 허혈시간이 안정된 허용시간으로 여겨지고 있다. 국내의 폐이식분야의 실험연구는 아직 임상 폐이식이 실현되지 않는 단계에서 공여폐의 보존방법으로 폐관류에 쓰이는 관류 및 보존액의 효과의 비교연구가 부진하며 실험모델로서도 실험견을 이용하여 일측 폐이식후 이식폐의 기능을 평가하기 위하여 반대편 폐동맥을 결찰하거나 전폐절제하는 방법들이 제시 되었다. 그러나 이것은 실험동물의 높은 수술사망률 때문에 바람직한 연구평가 모델이 되지 못한다는 관점에서 폐동맥 cuff(PA cuff)를 일측폐이식 후에 반대편 폐동맥에 심어 놓아 일시적인 폐혈류차단으로 지속적인 이식폐의 기능을 평가하는 방법이 제시되고 있다. 그러나 이와 같은 일측폐이식 후에 이식폐기능의 평가도 이상적인 방법이 되지 못한다 하여 연속 양측 폐이식 실험견모델(sequential bilateral lung transplantation for dog)을 이용한 폐보존법의 연구가 이식폐의 기능을 가장 정확히 평가할 수 있다고 보나 외국의 경우도 일측폐이식실험이 충분히 이루어진 후에 영장류(primate, baboon)를 대상으로 실험한 보고가 있으며 개를 이용한 경우에는 연속

양측 폐이식술 후에 양측 폐신경절단에 따른 Hering-Breuer reflex소실로 말미암아 술후 생존에 문제가 있다고 이야기하고 있다. 저자는 실험견을 이용하여 일측 및 연속 양측 폐이식술후에 이식폐의 기능을 장기적으로 추적평가하고자 하고 일측 폐이식술 후에 효과적인 폐기능평가를 위하여 폐동맥cuff(PA cuff)에 대한 이용의 이점을 재확인하고 폐보존을 위한 폐관류 및 보존액(modified Euro-Collins solution과 low potassium dextran glucose solution, LPDG)의 효과를 비교하며 특히 폐이식분야에서 향후 계속 연구되고 발전되어야 할 이식폐의 거부반응에 대한 조기진단을 방사선 및 핵의학분야와 병리학적 검토에서 실험을 통하여 규명하고자 하며 생리학, 생화학, 분자생물학, 및 면역학분야와의 공동 노력으로 이식폐의 허혈 및 재관류손상과 거부반응에 대한 연구를 도모하며 아울러 임상 폐이식술에 대비하여 의과적 술기연마 및 관련된 여러 과와 폐이식 분야의 공동연구의 발전에 의의를 두고자 하였다.

방 법

1) 대상

실험대상 동물은 한국산 잡종견을 암수구분없이 이용하여 좌측 폐이식수술을 시행하였다. 실험견은 공급견과 수용견으로 나누어 시행하였고 체중은 20 kg내외의 성견을 실험견으로 하였다.

2) 폐공급견 수술

20 kg정도의 무게를 가진 건강한 성견을 폐공여견으로 하여 마취 전처치 및 마취유지 목적으로 ketamine 10–15 mg/kg 근주, sodium thiopental 10mg/kg 정주, demerol 50mg 정주 그리고 atropine

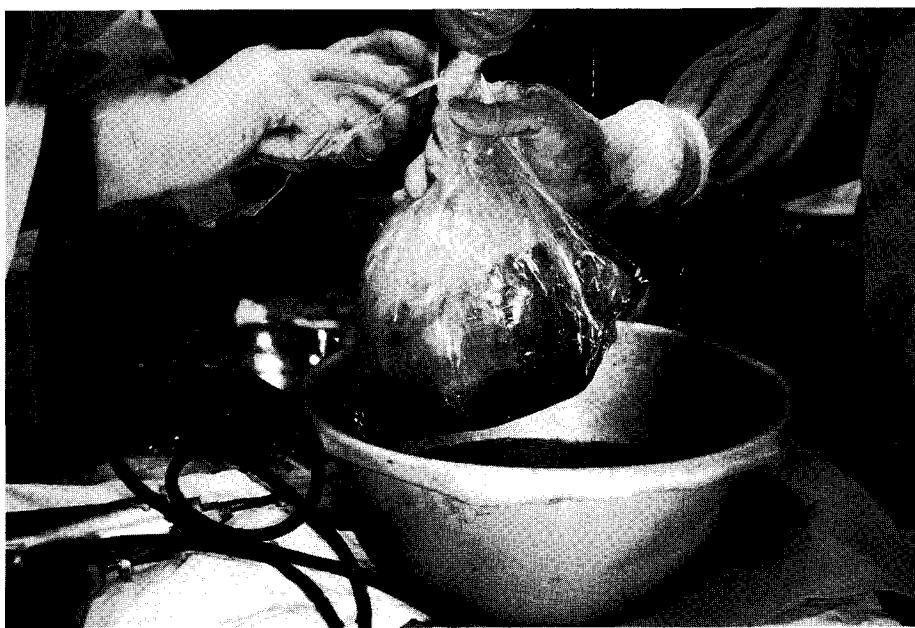


Fig 1. 공여견에서 빼어낸 심폐브록을 장기보존을 위한 3겹포장

0.6 mg 과 cefatrex 1.0 g을 정맥주사하고 기도삽관후 호흡기(Aika EU-A900 ventilater)는 50% 산소흡입, 일호흡량은 500~550 ml 그리고 호흡수는 분당 12회에 맞추어 놓고 전신마취 하에 우측 대퇴동맥에 18 gauge 혈관카테타를 넣어 동맥혈압의 추적과 동맥혈가스분석을 할 수 있게 하고 사지에 심전도 전극을 천자하여 심박동을 계속 감시하였다. 흥골정 중절개를 가하여 개흉하여 흉선을 절제하고 기정맥을 분리한 후 상하공정맥, 상행대동맥, 폐동맥 및 기관을 박리하여 7번 silk나 vena cava tape를 이용하여 결찰에 대비하였다. 주폐동맥에 해파린(500 U/kg)을 주입한 후에 6 F 대동맥카테타를 쌈지봉합으로 삽입하여 40 cm 높이에서 4°C 폐관류저장액(modified Euro-Collins 액 혹은 low potassium dextran glucose-용액)(표 1)을 주입할 준비를 하였다. 폐관류시에 폐관류암을 측정하였다. 상하공정을 결찰절단하고 하공정맥과 좌심방이는 열어 두었다. 관류액은 즉시 주입하여 폐관류시켰다. 폐관류 후에 100% 의 산소로써 흡입밀기에 폐가 팽창된 상태에서 기관을 결찰분리하고 심장과 양쪽폐 모두를 적출해 내었다. 적출된 심폐브록은 폐관류액과 동일한 용액을 담은 비닐백에 3겹 공기밀폐포장하여 10°C 온도에서 공여폐보존 준비를 하였다(Fig 1).

3) 폐수용견수술

건강한 20 kg내외의 성견을 폐수용견으로 하고 마취전처치는 공급견의 경우와 동일하며 그외 solomedrol 500 mg을 정주한다. 기도삽관후 일호흡량을 20 ml/kg(일측폐환기시 15 ml/kg), 호흡수 분당 12회, O₂와 N₂O의 비는 40 : 60의 비로 유지하고 halothane은 0.5~1.0 %에 맞추어 마취호흡기(Aika anesthetic gas machine)에 연결하였다. 사지에는 역시 심전도 전극을 천자하여 수술 중에 계속 심박동과 심조율을 감시하고 우측 대퇴동맥에 18 gauge 혈관카테타를 넣어 동맥 혈압측정과 동맥혈가스분석을 하고 폐동맥암, 심박출량 및 폐혈관 저항도를 측정하기 위하여 우측 대퇴정맥에 Swan-Ganz 카테타를 주입하며 좌측 하지정맥에 정맥카테타를 삽입하여 수술 중에 하트만씨용액을 시간당 200 ml 주입시켰다. 좌측 양와위 체위에서 베타딘으로 멀균소독 후에 좌측 5번 늑간을 통해 개흉하며 가능한 한 외흉근의 절단을 피하였다. 좌측 폐동맥은 첫 번째 좌측 폐동맥지 하방에서 결찰 및 절단하고 우측 폐동맥을 박리하여 umbilical tape과 tourniquet 혹은 폐동맥 Cuff을 이용하여 임시 결찰에 대비하였다. 심낭을 절개하고 좌심방을 혈관감자로 폐쇄한 후 상, 중 및 하엽의 폐정맥지결찰부위를 절개하여

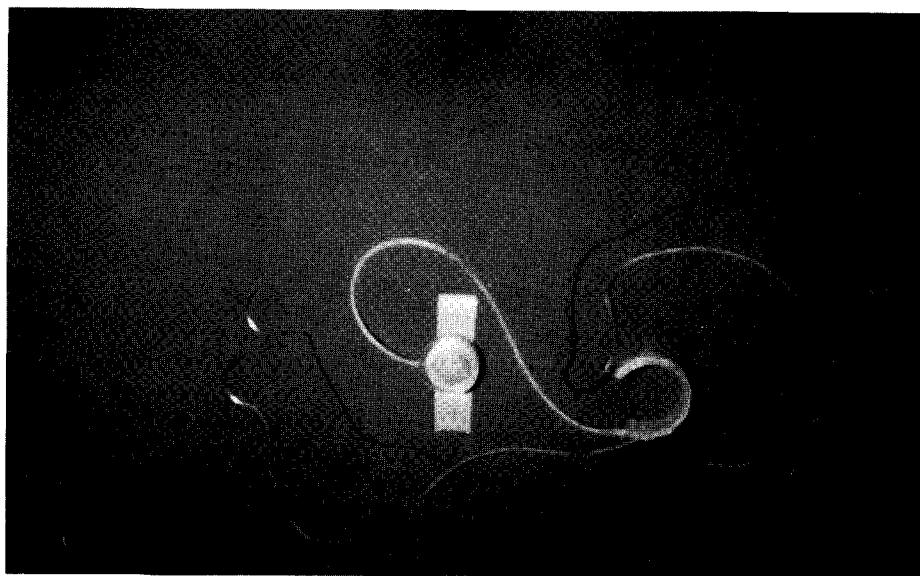


Fig 2. 이식폐의 장기 기능평가를 위한 폐동맥 cuff

좌심방끼리의 문합에 대비하고 좌측 기관지는 원위부에서 절단하며 절단상부는 기관지감자로 폐쇄하였다.

4) 저장된 심폐블록으로부터 좌폐분리

10°C 폐관류저장액에 저장된 심폐블록에서 심장과 우측폐를 제거한 후 좌측폐는 좌심방의 일부가 문합에 적당하게 포함되기 위해 우측폐 종격엽(mediastinal lobe)으로 연결된 폐정맥 개구부를 5-0 Prolene을 이용하여 봉합한 후 충분한 길이의 좌심방영역을 확보하여 분리하였다.

5) 수용견에 이식수술

우선 수용견의 폐정맥지의 결찰부위를 절단하고 문합부위를 넓게 확장하였다. 공여폐의 좌심방간의 문합은 후벽부터 5-0 Prolene을 계속 전벽에 이르기까지 연속 evertting mattress봉합을 하고 폐동맥은 첫 번째 폐동맥지를 기준으로 역시 5-0 Prolene으로 연속문합하였다. 마지막으로 기관지봉합은 기관삽관을 더 밀어 넣어 우측 한쪽 폐의 환기만 실시하여 4-0 Vicryl을 이용하여 기관지 막성부위는 연속봉합 그리고 연골부위는 차례로 단속봉합(interrupted suture)하였다. 이식수술이 진행되는 동안에 10°C의 공여폐의 온도를 유지하기 위하여 상엽에 온도를 측정할 전극을 천자하여 주위는 쌈지봉합하여 계속

폐의 온도를 감시하고 이식폐는 젖은 거즈에 싸서 10°C온도의 유지에 노력하였다. 좌측폐의 재관류시 작시 폐동맥과 좌심방감자를 서서히 풀어 혈관내에 존재하는 기포를 제거하며 출혈이 확인된 후 각각의 문합부위의 결찰을 완결하였다. 기관지문합부의 공기누출을 확인하기 위하여 문합부위에 생리식염수를 흘렸다. 출혈및 공기누출이 없음을 확인한 후 흉관을 삽입한 후 개흉창을 봉합하면서 폐동맥 cuff는 피하조직내에 고정시킨 후 흉벽 봉합을 마쳤다.

6) 술후 관리 및 이식폐기능의 분석

수술을 마친 수용견은 재관류 직후, 1시간 후, 2시간 후 및 3시간 후에 각각 혈역동학적 검사(Hewlett Packard 78534C monitor이용)와 동맥혈 가스분석을 시행하고 재관류 2시간에 흉부X선 촬영과 폐관류스캔을 핵의학과에서 시행하여 이식폐의 팽창과 관류정도를 관찰하며 폐동맥 cuff(Fig 2), 폐동맥감자를 이용하여 우측 주폐동맥을 일시 차단하거나 반대편인 우측 전폐절제 후 좌측 이식폐의 기능을 조사하였다. 폐저장시 폐관류액의 효과를 분석하고자 세포내액 성분의 용액인 modified Euro-Collins액과 세포외액 성분의 용액인 low potassium dextran glucose(LPDG)액(Table 1)을 이용하여 이식폐의 기능을 관찰하였다. 이식폐의 기능관찰은 수술 직후, 술후 3일째, 술후 1주 및 술후 3주째 혈

Table 1. Composition of LPDG and mE-C solutions

	LPDG	m E-C
Na ⁺	155 mM	10 mM
K ⁺	3.5 mM	108 mM
Cl ⁻	102 mM	14 mM
Mg ⁺⁺	1.4 mM	4 mM
PO ₄	33 mM	57.5 mM
Sulphate(SO ₄ ²⁻)	2 mM	4 mM
Glucose	10 g/l	32.7 g/l
Dextran 40	20 g/l	0
pH	7.4	7.3
Osmolarity	345 mOsm/l	340 mOsm/l

*LPDG:Low Potassium Dextran Glucose solution
mE-C:Modified Euro-Collins solution

역동학적 검사, 동맥 혈 가스분석, 흉부 X선촬영 및 폐관류스캔을 각각 실시하였다. 술후 감염예방 목적으로 cefatrex 1.0 g을 매일 1주일 동안 근주하였다. 면역억제치료는 수용견수술 1시간 전에 cyclosporin 15 mg/kg와 azathioprine 1.5 mg/kg를 경구투여하였고 술후 1일째부터 cyclosporine 15mg/kg, azathioprine 1.5 mg/kg 및 술후 1주일 후 prednisone 0.5 mg/kg을 첨가하여 경구투여하였다. 술후 관찰 중(사진 3)에 거부반응이 의심되면 solumedrol 500 mg을 투여하였다(Table 2).

Table 2. Protocol of Immunosuppressant Therapy

Preop.:	Cyclosporine 15 mg/kg PO Azathioprine 1.5 mg/kg PO
Postop.:	Cyclosporine 15 mg/kg PO Azathioprine 1.5 mg/kg PO Prednisone 0.5 mg/kg PO (a week later)
Rejection suspected:	Solumedrol 500 mg IV

폐이식실험에서 병리조직학적 검사는 공여폐의 폐관류 직후, 폐보존후 및 수용견의 사망시와 거부반응에 따른 부검 시에 전자현미경과 광학현미경 조사에서 폐보존과 폐이식에 따른 폐허혈손상 및 재관류손상과 거부반응의 정도를 관찰하여 폐기능의 분석의 다른 방법들과 비교하였다.

예비실험의 결과

실험견으로 사용된 잡종견은 암수 구분 없이 공여견은 체중이 평균 18.7 ± 3.9 kg이고 수용견은 평균 20.6 ± 2.5 kg이었다. 폐관류에 사용된 관류액은 3례에서 modified Euro-Collins액이고 다음 4례에서는 low potassium dextran glucose(LPDG)액이었다. 폐관류에 소요된 시간은 3분에서 10분까지 평균 5.7 ± 2.3 분이었고 폐관류압은 8 mm Hg에서 18 mm

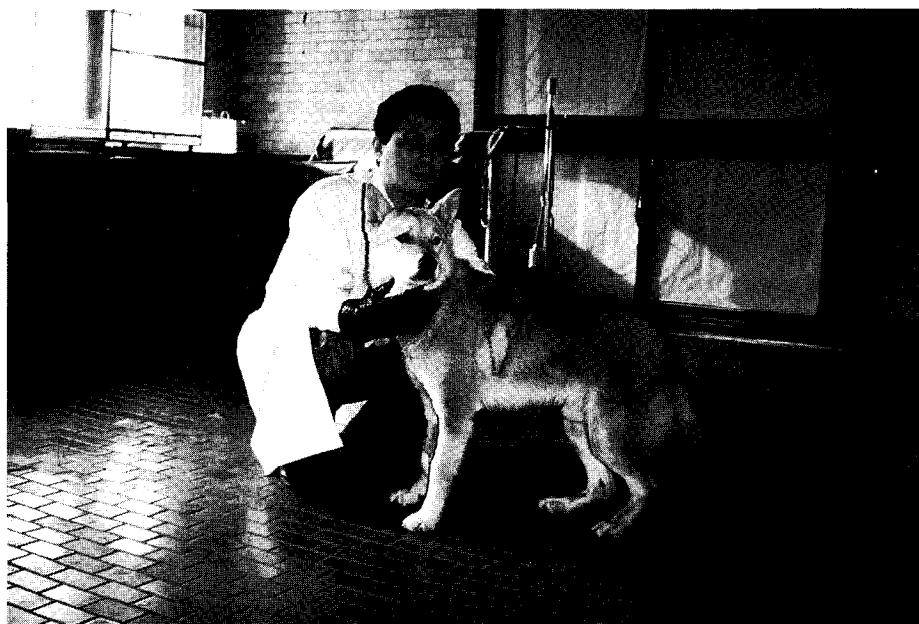


Fig 3. 폐이식술후 3주일간 이식폐의 기능을 관찰한 수용견

Table 3. Summary of experimental characteristics

Case No	Body weight D/R	Preservation Solution	Flushing Time (min)	Flushing Pressure (mm Hg)	Excision Time (min)	Implantation Time (min)	Total Ischemic Time	Assessment
1	19/20	m E-C	5	18	6	62	5 hrs	None
2	19/21	m E-C	5	17	5	78	4 hrs 15 min	RPA clamp
3	20/19	m E-C	7	13	3	74	4 hrs 30 min	RPA clamp
4	14/17	LPDG	3	15	5	81	5 hrs 12 min	Right pneumonectomy
5	26/25	LPDG	4	8	7	88	20 hrs 15 min	RPA cuff
6	15/20	LPDG	10	12	4	78	22 hrs 8 min	RPA cuff
7	18/22	LPDG	6	14	5	85	22 hrs 30 min	RPA cuff

D/R : Donor/Recipient

RPA : Right Pulmonary Artery

Hg까지 평균 14 ± 3.3 mm Hg이고 공여견의 심폐를 복원하는데 소요된 시간은 3분에서 7분까지 평균 51.3 분이었다. 그리고 수용견에 이식수술에 소요된 시간은 62분에서 88분까지 평균 78 ± 8.5 분이고 폐저장 시 총 허혈시간은 전반 4례는 4시간 내지 5시간이고 후반 3례에서는 20시간에서 22시간이었다 (Table 3).

고 칠

폐이식술이 임상에서는 타 장기에 비해 늦게 발달하였으나 동물을 이용한 실험연구는 상당히 일찍이 시작되어 1947년 러시아의 생리학자인 Demikhov¹⁾의 성경 폐이식실험에서 시작되어 1950년 Metras²⁾는 성경의 폐 자가이식술의 기술을 발표하였고 이어서 Juvenelle 등³⁾, Hardy와 Alicant⁴⁾ 및 Robin과 Cross⁵⁾는 성경의 폐 자가이식성적을 발표하였다.

초기의 연구자들은 수용견에서 이식폐의 황폐로 인해 수용견의 사망이 7일 내에 일어나는 것을 발견하였으며 이는 조직기부반응에 의한 결과로 여겨지게 되었다. Hardy와 Alicant⁴⁾은 최초로 인간의 폐이식술을 시도하기 전에 성경을 이용한 실험에서 methotrexate, azathioprine 및 hydrocortisone을 이용하여 수용견의 생존기간을 연장시켰으며 기술적 협도 상당히 축적하였다⁶⁾. 첫 환자는 술후 18일 생존하였으며 신부전과 영양상태불량으로 사망하다⁷⁾.

그 후 20년 동안 거의 40례의 폐이식례가 세계

적으로 보고되었고 Derom 등⁸⁾이 시행한 규폐증환자의 폐이식술만이 30일 이상 생존한 유일한 성공례이고 나머지는 성적이 모두 좋지 않았다. 1978년 Pearson 등은 이식폐의 수용자에서 이식 3주 후에 기관지봉합부가 파열되었고 그 당시 다른 세계적 보고들에서도 이식폐의 치료실패가 기관지봉합부의 합병증에 의한 점을 알게 되어 동물실험을 통해 기관지봉합부의 치유에 영향을 미치는 인자들을 분석하게 되었다. Lima 등⁹⁾과 Goldberg 등¹⁰⁾이 죽축폐를 떼어 내어 재이식수술한 성경에서 methylprednisolone(2 mg/kg/day)와 azathioprine(1.5 mg/kg/day)으로 면역억제를 시도한 군과 하지 않은 군으로 나누어 기관지봉합부의 치유를 관찰한 바 면역억제를 받은 군에서는 기관지 괴사, 개열 및 불완전 치유 형태를 보였으며 면역억제를 받지 않은 군에서는 기관지봉합부의 치유상태는 좋았으나 봉합부 말단에 조직의 허혈에 의한 기관지협착의 소견을 보였다고 하였다. Lima 등¹¹⁾이 대장을 이용한 기관지봉합부의 보강으로 동물실험에서 4일 이내에 대장으로부터의 새로운 혈관형성을 관찰할 수 있었다. 실제 기관지를 단단문합 후에 문합부의 혈관 재형성은 2주 이상의 시간이 필요하다^{11,12,13)}. 따라서 수술 후에 기관지혈관루, 기관지늑막루 등의 합병증이 발생 시엔 불리한 설정이다. Cooper¹⁴⁾는 1983년 대장을 이용하고 술 후 초기에 Steroid 사용을 피하여 58세의 말기규폐증환자의 일측폐이식술을 성공시켰다. 최근에 Calhoun 등¹⁵⁾은 기관지봉합 시 대장을 사용하지 않고 telescoping 방법을 사용하여 좋은 결과를 보였다고 보고하였다.

현재 임상에서 일측폐이식은 말기 규폐증, 폐기종, 일차성 폐고혈압증 및 Eisenmenger씨 증후군에서 주로 시행하고 있으며 연속 양측 폐이식술(sequential bilateral lung transplantation)의 발달로 일부 폐기종, 낭성 섬유증, 양측성 기관지확장증 등의 환자에 널리 이용되고 있다. 최근 폐이식분야는 세계적으로 공여폐의 선택, 보관 및 수술 전후의 세심한 치료로써 사망율과 합병증 발생이 현저히 감소하고 있다. 그러나 앞으로도 급성 및 만성 거부반응에 대한 처치와 공여폐 보존기간의 연장과 공여폐의 이용 숫자를 늘리는 방법 그리고 안전한 장기보존의 기간을 확장하는 장기보존방법의 개발이 시급한 실정이며, 국내에서도 뇌사의 입법화 이전에 이 분야에 많은 관심과 연구가 필요하다고 판단된다. 이에 이 연구자는 공여폐의 저장법에 관한 연구의 일환으로 장기적으로 폐관류액인 modified-Euro-Collins액과 LPDG액의 효과를 실험견의 좌측 일측 폐이식모델을 가지고 평가해 보고자 연구 중이고 또한 실험견의 폐이식술에서 술후 이식폐의 기능평가에 대한 분석은 향후 이 분야의 연구에 좋은 길잡이가 될 것으로 사료되어 짧은 경험이라도 분석해 보기로 이르렀다. 공급폐의 보존방법으로 최근 폐관류방법에 의한 폐보존 및 저장방법이 많이 이용되고 있으며 폐관류액도 세포외액성분액과 세포내액성분액 두 종류로 구분되어 있다. 세포내액성분용액은 복부장기를 보존할 경우 Collins액이나 다른 세포내액성분용액들이 제시되어 온 바와 같이 임상적이나 실험적으로 가장 적절한 폐관류용액으로 입증되고 있다¹⁶⁻¹⁸⁾. 예를 들면 University of Wisconsin액은 간을 48시간 그리고 신장과 이자를 72시간 보존시킬 수 있다¹⁹⁾. 복부장기에 비해 폐의 안전한 보존시간은 prostaglandin 없이 modified Euro-Collins액으로 폐관류할 때 6시간 가량 유지할 수 있다²⁰⁻²²⁾. 현재 폐를 오래동안 보존하는 폐관류 및 보존액으로 세포외액 성분용액이 세포내액성분용액보다 더 우수하다고 보고하고 있는데 이는 세포내액성분용액이 고포타슘용액으로 폐동맥의 평활근세포막을 탈분극하여 탈분극된 평활근세포 안으로 칼슘역류의 증가에 의해 폐동맥지에서 혈관수축이 일어나는 단점을 갖고 있기 때문이다²³⁻²⁵⁾. 공급폐의 적출시에 PGE₁의 투여는 폐동맥 말초혈관까지 폐관류용액의 균등한 공급을 유도하여 폐실질 내에서 대사되어 폐동맥의 혈관확장과 항혈소판효과가 있다²⁶⁾고 한다. 공급폐를 보존하는 동안에 폐저장액의 효과에 대한 정

확한 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 폐를 보존하는 동안에 호기성 포도당대사에 대한 중요성이 폐가 혀혈폐보존동안에 산소를 이용할 수 있는 유일한 기관이라는 점 때문에 제기되고 있다^{27,28)}. 따라서 폐의 혀혈보존시에 에너지가 계속 공급되는 한 폐는 Na-K pump를 중지할 필요가 없고 폐보존액의 전해질의 조성이 폐관류 시에 조건만 같게 해준다면 폐보존에 영향을 미치지 않을 수 있다. 그러나 에너지의 소모와 생산의 비율은 관류액의 종류와 온도에 따라 다를 수도 있다. 그러므로 오래 동안 안전한 폐보존을 위한 에너지의 소모와 생산의 균형을 유지하기 위한 적절한 온도를 발견할 필요가 있다. 최근 Date 등²⁹⁾은 low potassium dextran용액을 사용하였을 때 10°C의 온도가 적절하다고 보고하였다. Hendry 등³⁰⁾은 개의 심장을 0°C에 보존했을 때 심근에서는 가역적인 냉각손상이 일어났다고 하였으며 이로 보아 폐에서도 직접적인 냉각손상이나 폐세포의 homeostasis를 유지하기 위해 요구되는 최소의 대사조차도 없애는 악영향을 끼칠 수 있다고 하였다. 폐관류액으로 modified Euro-Collins액과 low potassium dextran용액에 폐보존시에 에너지대사의 기질이 되는 포도당을 첨가하였으며 폐보존온도 10°C에서 폐를 저장하여 이식폐의 기능을 비교하고자 하였다.

이식폐의 기능을 평가하기 위하여 개를 이용한 일측 폐이식술 후에 반대측 폐의 절제나 폐동맥의 결찰등의 방법들이 많이 제시되었다. 그러나 이는 실험견의 사망율이 폐보존방법과는 무관하게 높고 이식폐로의 전 심박출량이 부담을 주기 때문에 적정한 생리적인 상황을 유지시켜 주지 못하는 단점이 있다. 그리하여 내면이 주사기 공기압으로 팽창이 가능한 폐동맥 cuff를 사용하여 반대측 폐동맥 주위에 감아두어 이식폐로의 일시적인 폐관류를 시도하여 이식폐의 기능을 평가하는 방법³¹⁾을 이 연구에서도 시행하였다. 초기의 실험례들이 주로 폐이식 직후 폐관류가 시작되고 2~3시간 동안에 개흉된 상태에서 반대측 폐혈류를 차단하는 방법으로 이식폐의 기능을 평가하였으나 개흉창을 닫고서는 흉부 X-선이나 폐관류주사에 의한 방법 외에는 이식폐의 기능을 일측 폐이식 실험견의 모델에서 평가할 수 없었다. 따라서 PA cuff를 이용하여 공기주입관을 개흉창을 닫을 때 피하조직안에 고정해 놓으면 언제든지 필요한 경우에 반대편 폐동맥의 혈류차단이 가능하였다. 최근 보다 더 폐보존의 바

른 평가를 하기 위하여 primate(baboon)을 이용한 연속 양측폐이식 실험모델이 소개되었는데 이는 일측 폐이식 실험모델보다 심박출량이 양측 이식폐로 나뉘어 부담을 주나 폐보존의 효과를 보기 위하여 폐기능의 관찰은 곧 이식폐의 기능을 대변하기 때문에 실험모델로는 이 모델이 유리하다고 하였다. 그러나 이 모델도 결국 한쪽 폐를 이식한 후 다른 한쪽폐를 연속 이식할 경우에 이식한 폐는 전체 심박출량의 부담을 안아야 하고 필요한 경우에는 인공심폐회로를 사용하여야 하기 때문에 인공심폐회로의 영향에 의한 여러 가지 합병증을 야기할 수 있다. 이와 같은 연속 양측 폐이식모델은 사람이나 primate에서는 신경지배제거(denervation)를 견딜 수 있으나 개를 이용할 경우 개는 신경지배제거에 의한 Hering-Breuer reflex소실로 말미암아 자가호흡이 어렵기 때문에 개를 생존시켜 실험하는 경우에는 단점이 있다.^{31,32)} 따라서 이 모델을 이용한 실험동물로는 baboon을 이용하는데 경제적 문제도 있다.

이식폐의 병리학적 검사로는 폐이식 후 거부반응의 양상을 조사하였으며, 폐보존 후 전자현미경을 이용한 공여폐포의 형태학적 검사와 이식폐의 기능과의 관련을 Fehrenbach 등³³⁾의 보고를 참고하여 폐보존 후의 이식폐 반대측 폐의 정상 type I pneumocyte, 폐포의 모세혈관 내피세포 및 type II pneumocyte 형태와 이식폐의 기능의 관계를 조사하는 연구를 현재 계속하고 있다.

최근 국내에서도 폐이식에 대한 관심이 높고 손등³⁴⁾, 김동³⁵⁾, 이동³⁶⁾의 성견을 이용한 폐이식실험에 대한 보고들이 많고 주로 일측 폐이식 후에 조기 폐기능의 한정된 평가들이다. 이에 이 연구자는 실험견을 통해 좌측 일측폐 이식모델을 이용하여 서로 다른 성분의 폐관류액인 modified Euro-Collins액과 LPDG액의 폐보존효과를 분석하고자 하였으며 이식폐의 기능을 술후 3주일까지 폐동맥 cuff를 이용하여 계속 추적관찰하고자 하였다. 예비실험을 기반으로 하여 전반부의 결과를 일측 폐이식실험 모델에서 이식폐 기능의 관찰방법을 재고하면서 분석해 보았다. 향후 성견을 이용하여 연속 양측 폐이식술(sequential bilateral lung transplantation)을 모델로 한 연구에着手할 예정이며 이는 장기간 실험견을 생존시키는데는 어려움이 있을 것으로 사료되며 최근 국외의 Date 등³⁷⁾과 국내의 손등³⁸⁾이

관심을 보이고 있다.

이 연구자는 미국 워싱턴대학 흉부외과 폐이식 연구팀의 일원으로 양전자방출 단층촬영술PET(po-sitron emission tomogram)을 이용한 동물실험³⁹⁾에서 폐의 허혈기간 동안에 환기를 시켜 주는 폐는 환기 개스의 성분에 관계없이 허혈재관류 손상을 줄일 수 있음을 확인하였고, 또한 좌측 일측 폐이식 실험견을 모델로 하여 공여폐의 적출시에 폐혈관 확장제 PGE₁을 쓰고 100 %의 산소에 일호흡량을 크게(25 ml/kg)하여 공여폐의 절제후 24시간 폐보존을 한 다음 좌측 일측 폐이식 후 우수한 이식폐의 기능을 관찰하였다⁴⁰⁾.

상기의 경험을 바탕으로 이 연구자는 폐이식연구회를 통하여 이식폐의 거부반응에 대한 분자생물학적 연구를 검토, 추진하고 있으며 공여폐의 허혈재관류 손상에서 산소 라디칼에 의한 영향⁴¹⁾을 규명하고자 산소 라디칼의 scavenger를 이용한 이식폐기능의 호전을 관찰하고자 계획하고 있으며 폐이식술 후 컴퓨터단층촬영을 주기적으로 실시하여 폐거부반응의 조기발견의 비관혈적 방법의 의의를 조명해 보고자 연구 중이다.

결 론

성견을 이용한 폐이식실험은 임상에 대비한 수술술기의 연마는 물론 폐관류 및 보존액의 효과의 비교, 이식폐의 허혈-재관류손상의 예방과 치료에 관련된 연구 그리고 이식폐의 거부반응의 조기진단에 관한 많은 연구에 기여할 수 있다고 판단된다.

현재 주로 일측 폐이식후에 이식폐의 기능을 폐동맥 cuff 등을 이용한 방법으로 평가하고 있으나 현재보다 진전된 실험여건과 환경이 보장되면 연속 양측 폐이식술(sequential bilateral lung transplantation)을 시도하여 보다 정확하고 효율적인 이식폐의 기능평가를 분석할 수 있다고 여겨지며 계획 중에 있다.

폐이식실험의 연구는 현재 많은 관련분야의 구성원과 공동의 노력을 기울이고 있으며 향후 연속적인 연구 진행이 가능하고 임상에 기여될 수 있는 공동연구의 기틀이 되리라 확신한다.

참 고 문 헌

1. Demikhov VP: Experimental Transplantation of Vital Organs. New York, *Consultants Bureau Enterprises*, 1962.
2. Metra H: Note preliminaire sur la greffe totale du poumonchez le chien, *C R Acad Sci(Paris)* 1950; 231: 1,176-1,178.
3. Juvenelle AA, Ciret C, Wiles CE, et al: Pneumonectomy with replantation of the lung in the dog for physiologic study. *J Thorac Surg* 1951; 21: 111-113.
4. Hardy JD, Alican F: Lung transplantation. *Adv Surg* 1966; 2: 235-264.
5. Robin ED, Cross CE:Lung transplantation:Past, Present, and future. *Ann Intern Med* 1966; 65 : 1,138-1,147.
6. Hardy JD,Eraslan S, Dalton ML:Autotransplantation and homotransplantation of the lung: Further studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963 ; 46: 606-615.
7. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, et al: Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963; 186 : 1,065-1,074.
8. Derom F, Barbier F, Ringoir S, et al: Ten month survival after lung homotransplantation in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61: 835-846.
9. Lima O, Cooper JD, Peters WJ, et al: Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 211-215.
10. Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al: A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 13: 243-250.
11. Lima O, Goldberg M, Peters WJ, et al: Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 418-421.
12. Pearson FG, Goldberg M, Stone RM, et al: Bronchial arterial circulation restored after reimplantation of canine lung. *Can J Surg* 1970 ; 13: 243-250.
13. Stone RM, Ginsberg RJ, Colapinto RF, et al: Bronchial artery regeneration after radical hilar stripping. *Surg Forum* 1966; 17: 109-110.
14. Cooper JD: Current status of lung transplan-
- tation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2,107-2,114.
15. Calhoon, JH, Grover FL, Gibbons WJ et al: Single lung transplantation-alternative indications and techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 199 ; 101: 816-825.
16. Collins GM, Shugarman MB, Terasaki PI et al. : Kidney preservation for transportation; Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet* 1969; 2: 1,219-1,222.
17. Dreikorn K, er al: Forty-eight to 96 hour preservation of canine kidneys by initial perfusion and hypothermic storage using the Euro-Collins solution. *Eur Urol* 1980; 6: 221-224.
18. Wahlberg JA, Love R, Landegaard I et al: Successful 72 hour preservation of the canine pancreas. *Transplantation* 1987; 43: 5-8.
19. Southard JH, Pienaar H, McAnulty JF et al: The University of Wisconsin solution for organ preservation. in Morris PJ, Tilney NL, eds.: *Transplantation Reviews* Philadelphia WB Saunders, 1989,vol 3, p103.
20. Baldwin JC, Frist WH, Starkey TD et al: Distant graft procurement for combined heart and lung transplantation using pulmonary artery flush and simple topical hypothermia for graft preservation. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 670-673.
21. Starkey TD, Sakakibara N, Hagberg RC et al: Successful six-hour cardiopulmonary preservation with simple hypothermic crystalloid flush. *J Heart Transplant* 1986; 5: 291-297.
22. Wahlers T, Haverich A, Fieguth HG et al: Flush perfusion using Euro-Collins solution vs cooling by means of extra-corporeal circulation in heart-lung preservation. *J Heart Transplant* 1986; 5: 89-98.
23. Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso PF et al: A method for safe twelve-hour pulmonary preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98 : 529-534.
24. Yamazaki F, Yokomise S, Schreinemakers H et al: The superiority of an extracellular fluid solution over Euro-Collins solution for pulmonary preservation. *Transplantation* 1990; 49: 690 -694.
25. Miyoshi S, Shimokawa S, Schreinemakers H et al: Comparison of the University of Wisconsin preservation solution and other crystalloid perfusates using a 30 hour rabbit prese-

- rivation model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 199 ; 103(1): 27-32.
26. Strom TB, Carpenter CB: Prostaglandin as an effective antirejection therapy in rat renal allograft recipients. *Transplant* 1983; 35: 279-281.
27. Date H, Matsumura A, Manchester JK et al: Evaluation of lung metabolism during successful twenty-four-hour canine lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 480-491.
28. Weder W, Harper B, Shimokawa S et al: Influence of intraalveolar oxygen concentration on lung preservation in a rabbit model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 1,037-1,043.
29. Date H, Lima O, Matsumura A et al: In a canine model, lung preservation at 10°C is superior to that at 4°C. A comparison of two preservation temperatures on lung function and on adenosine triphosphate level measured by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 773-780.
30. Hendry PJ, Walley VM, Koshal A et al: Are temperatures attained by donor hearts during transport too cold? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 517-522.
31. Sundaresan S, Lima O, Date H et al: Lung preservation with low-potassium dextran flush in a primate bilateral transplant model *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1,129-1,135.
32. Nakae S, Webb WR, Theodorides T et al: Respiratory function following cardiopulmonary denervation in dog, cat, and monkey. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 25: 1,285-1,292.
33. Fehrenbach H, Hirt SW, Wahlers T et al: Euro-Collins flush perfusion in human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994 ; 13: 1-14.
34. Sohn KH, Song MG., Lee JM et al: Early allograft function in canine single lung transplant. *J Korean Medical Science* 1993; 8: 3: 171-179.
35. 김주현, 송현, 박계현 외 : 한국산 잡견에서의 단일 폐이식술에 관한 실험적 연구(I). 대한흉부외과학회지 1991; 24: 533-540.
36. 이두연, 배기만, 백효채 외 : 황견에서 좌측 폐이식수술 및 우측 폐동맥결찰 수술 후 폐동 맥압 변화에 관한 연구. 대한흉부외과학회지 1994 ; 27: 345-352.
37. Date H, Izumi S, Miyade Y et al: Successful canine bilateral single-lung transplantation after 21-hour lung preservation. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 336-341.
38. Sohn KH, Park SI, Kim DK et al: An arterial blood gas analysis in the canine bilateral sequential lung transplant model flushed with Euro-Collins solution. *Presented at the 4th Congress of Asian Society of Transplantation*. Seoul, Korea August 27-30, 1995.
39. Hamvus A, Park CK, Palazzo R, Liptay M, Cooper J, Schuster DP: Modifying pulmonary ischemia-reperfusion injury by altering ventilatory strategies during ischemia. *J Appl Physiol* 1992; 73(5): 2,112-2,119.
40. Aoe M, Trachiotis GD, Park CK, Nakajima S, Cooper JD, and Patterson GA: The effects of hyperinflation during storage in lung transplantation. *Presented at the International Conference of the American Thoracic Society*, Miami Beach, FL May 17-20, 1992.
41. 박창권, 이영, 박종환, 김명석 : 허혈심근 Xanthine Oxidase의 전환에 관한 연구. 대한흉부외과학회지 1988; 21(5): 803-815.