

## 뇌사장기 이식에서 장기보존액과 보존방법

계명대학교 의과대학 의과학교실 및 의과학연구소

조원현

장기이식에 있어서 기증장기의 보존은 이식되기까지 기증된 장기의 생활력 (viability)를 유지하여 이식 후 수혜자의 체내에서 정상기능을 갖게 하도록 최대한 노력하는 것이 목적이다. 이렇게 함으로서 조직형검사와 교차반응에 필요한 시간을 얻고, 적합한 조직형을 가진 수혜자를 찾을 시간, 장기절제술을 시행한 병원에서 이식할 병원으로 장기를 수송할 충분한 시간을 갖게 되고, 수혜자의 준비와 수술을 차분히 진행할 수 있는 시간을 제공하게 됨으로 결국 기증장기의 사용율을 높이는 결과가 된다. 현재 구미에서 장기를 획득한 이후 24-30시간정도는 적절히 보존할 수 있게 되었으나 아직도 심장이나 폐는 6-8시간 이상을 보존할 경우 이식장기의 기능에 문제가 발생한다. 이렇게 성공적으로 장시간 장기를 보존할 수 있게 됨에 따라 이식수술은 점차 계획수술 (scheduled or semielective procedure) 이 가능하게 되었고 결국 이식외과의와 수술실등의 관계자들의 부담을 덜어주게 되었다. 또 길어진 장기보존기간동안 공여장기와 적합한 수혜자를 찾아낼 시간을 확보하게 됨으로서 이식장기의 생착율과 기능을 향상시킬 수 있게 되었다. 또 보존 방법의 향상으로 일차성 기능부전 (primary nonfunction), 지연성 이식신 기능장애(delayed graft function)의 빈도가 줄어들어 병원입원기간과 병원입원비도 줄어들게 되었고, 결국 장기이식성적도 향상될 수 있게 되었다.

일반적으로 뇌사환자로부터 적출하여 24시간 정도 보존한 신장을 이식했을 경우 즉각적인 신기능을 보일 확률은 70-90%로 보고 (Rosenthal et al, 1984; Barry et al, 1984)하고 있다. 그러

나 보존기간이 2일, 3일로 길어질수록 이식후 초기 기능신의 빈도는 떨어진다 (Abouna et al, 1987). 따라서 장기보존의 의미는 이식에 필요한 시간을 확보한다는 사실 뿐 아니고 어떻게 하면 장시간 보존된 장기를 이식했을 때 이식 초기부터 기능을 할 수 있도록 보존하는가에 있다.

신장이식 초기의 신장기능은 빨리 정상으로 돌아오면 물론 좋지만, 기능회복이 지연되더라도 간이나 심장이식에서 만큼 심각하지는 않다. 그러나 대부분의 거부반응이 이식후 첫 3개월 특히 1개월내에 발생하고, 이 기간동안에 면역억제제의 투여량도 많아서 이식후 신기능이 나쁠 경우는 그 원인을 감별하는데 많은 혼선을 주게된다. 특히 이식후 초기 신기능 장애가 진행되고 있는 중에 발생하는 거부반응은 급성 세뇨관괴사, 사이클로스포린 독성등과의 감별도 어렵게 만든다. 또 초기 신기능장애의 경우에는 신독성이 있는 면역억제제의 사용이 불가능함으로 면역억제제 선택에 고민을 주게된다.

따라서 보존된 장기의 기능이 의심스러울 때는 장기를 폐기할 수도 있으나, 최근 기증장기의 부족현상이 전 세계적으로 심각한 점을 감안하면 단 한 개의 장기라도 버리지 말고 이식될 수 있도록 해주는 것이 중요하다. 실제로 장기확보차원에서 언급되고 있는 의심스러운 기증자(marginal donor)는 과거에는 기증부적격으로 생각되었으나 최근 장기적출수술법의 발전과 새로운 장기보존술 및 보존액의 개발로 장기부족현상을 부분적으로나마 해결해주고 있다. 이런 점에서 장기보존에 따른 보존장기의 생리-생화학적 변화, 장기 보존액의 구성성분, 보존방법등에 대한 전반적인

이해를 갖는 것이 장기이식, 특히 뇌사자 장기이식에서는 중요하다.

### 1. 신장획득 및 보존에 의한 신손상

장기의 절제 및 보관, 그리고 이식까지의 사이에는 기증장기의 냉허혈시간 (cold ischemic time), 온허혈시간 (warm ischemic time) 등이 발생하는데 이들은 이식후 장기의 기능회복과 밀접한 관계가 있다. 냉허혈시간은 장기획득술시 대동맥을 결찰한 시간으로 부터 수혜자에서 이식 완료후 혈류를 재개할 때 까지의 시간을 의미한다. 반면, 온허혈시간 (warm ischemic time)은 장기획득술시에 발생하는 초기 온허혈시간과 수혜자에서 이식을 하는 동안 발생하는 온허혈시간 등 두가지로 나눌 수 있다. 경우에 따라서는 이들을 합해서 온무혈시간으로 계산하기도 한다. 만일 신장획득술시 *in situ perfusion* 방법을 이용하고, 이식수술을 할 때 이식신 주위를 얼음 포로 자주 감싸주면 온 허혈시간은 큰 문제가 되지 않는다. 그러나 불가피하게 기증자 장기절제를 준비하기전에 심장정지가 생겼거나, 보호자들이 심박동중에 장기절제를 허용하지 않아서 심장정지때 까지 기다려서 절제를 할 경우에는 어쩔 수 없이 온무혈시간을 경파하게 된다. 경우에 따라서는 장기절제전처치 기간동안 혈압이 조절되지 않아서 저혈압의 상태로 장시간 지날 수도 있어서 온허혈시간이 문제가 될 때도 있다.

#### 1) 온 허혈 손상

신체내의 각 장기와 조직은 온허혈시간에 대해서 다른 반응을 보인다. 심장정지후 수분이내에 기능을 상실하는 뇌조직이 있는가 하면 피부나 각막은 수시간이 지나도 잘 견딘다. 신장의 경우는 일반적으로 30분이내일 경우는 대부분 회복되는 것으로 알려져 있고, 30분이상일 경우는 완전히 기능을 회복하는데 1주일 이상의 투석을 요한다. 실제로 심정지후 냉각관류 시작까지 55분,

60분이 걸렸던 두명의 뇌사환자로부터 절제된 4개의 신장은 이식된 후 3주~4주간의 투석을 통해서서히 기능을 회복하였다 (조원현 외, 1997).

온허혈손상은 크게 두가지 경로로 일어난다.

첫째, 온허혈시간 동안에는 산화성 인산화(oxidative phosphorylation)가 되지 않고 ATP고갈로 인한 세포의 죽음이 일어나는데, 이들이 바로 산소요구량이 많은 신피질의 손상과 직결된다. 그러나 실험의 결과 ATP농도 자체만 허혈상태의 신장세포 생활력과 관계가 있는 것은 아니고 세포가 ATP를 재합성할 수 있는 능력이 신장세포의 회복을 결정한다고 한다. 신장세포의 ATP는 많은 부분이 sodium-potassium ATPase에 필요하다. 이 기능으로 인해 세포내에 고농도의 칼륨과 저농도의 나트륨을 유지하게 된다. ATP의 감소는 세포내의 나트륨의 농도를 증가시키고, 수분을 세포내로 끌어들여 부종을 일으키는 동시에 세포내의 칼륨과 마그네슘을 세포외로 배출한다. 또 세포내의 에너지의 변화는 세포질 및 마이토콘드리아 내의 칼슘 농도를 증가시켜 비가역적인 신장기능소실을 야기한다 (Wilson *et al.*, 1984). 한편 협기성 해당작용(anaerobic glycolysis)에 의해 생성된 락트산염(lactate)은 pH를 떨어뜨리고 효소의 활동력을 변화시키며, 리소ーム의 용해효소를 활성화 시켜서 결국 세포를 죽게 만든다 (Figure 1).

둘째, 이식후 혈관감자를 풀고 재관류시켜 신장에 산소공급을 재개할 때 발생할 수 있다. 즉 온허혈시간 동안에는 ATP가 분해되어 AMP가 되고 이중 일부는 더욱 대사되어 hypoxanthine이 된다. 이식후 재관류시에는 이 hypoxanthine이 급속히 산화되어 xanthine이 되면서 hydrogen peroxide, superoxide, hydroxyl free radical들을 생성하여 세포손상을 더욱 심화시킨다 (Ratych *et al.*, 1986) (Figure 2).

이와같은 온허혈손상을 방지하기 위해서 그동안 수많은 시도들이 있었다. 그중에는 세포부종을 감소시키기 위해 만니톨과 같은 용액을 사용하기도 하고, ATP 농도를 높이기 위해 온무혈시

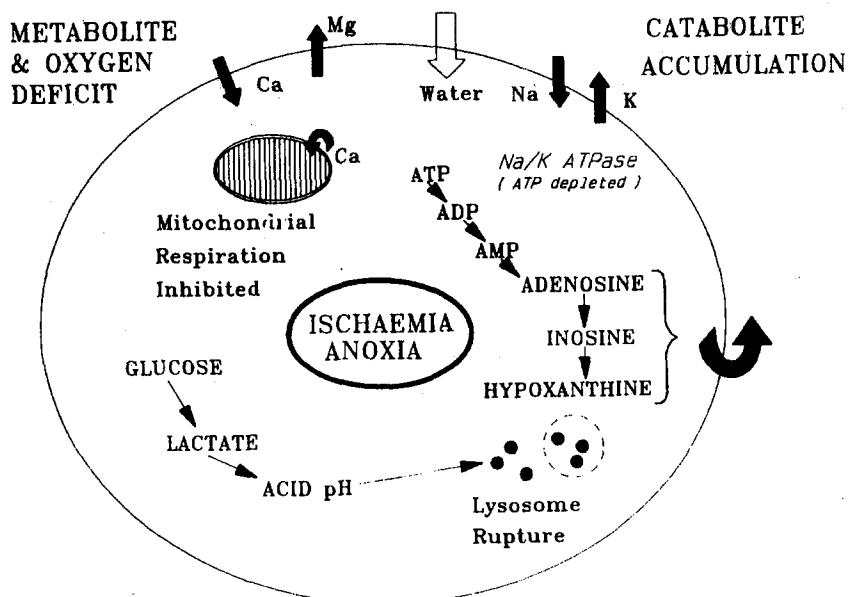


Figure 1. Effects of ischemia and anoxia on cellular metabolism.

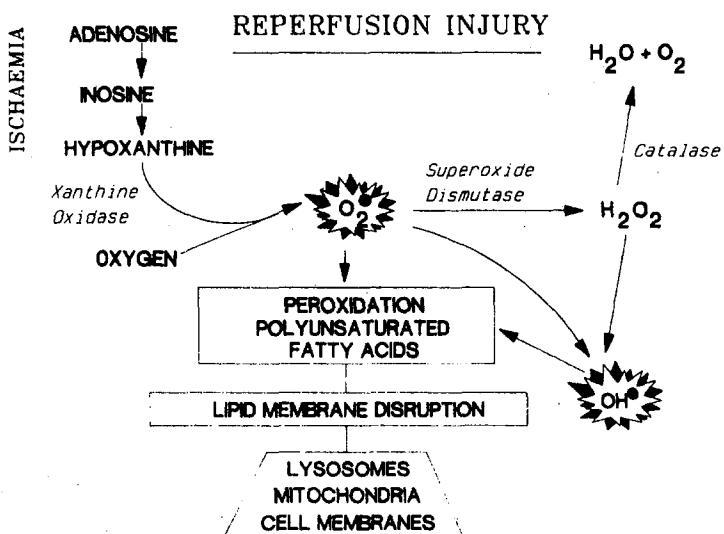


Figure 2. Free radicals on reperfusion.

간 전 후에 ATP-MgCl<sub>2</sub>를 주사하기도 하였으며, 반면 재판류손상을 예방하기 위해 allopurinol, free radical scavengers 등을 사용하였다. 한편 혈관 수축을 방지하기 위해 phenoxybenzamine을 사용하기도 했고, 리소솜을 안정시키고 용해효소의 분비를 억제하기 위해 스테로이드를 투여하였다.

이런 약제에 의한 온허혈손상 방지외에도 장기 절제수술 술기자체의 개발도 온허혈시간을 최소로 줄일 수 있게 되었다. 실제로 *in situ* 냉각, 급속냉각법등을 이용하면 온허혈시간은 무시할 정도이다. 다만 뇌사환자의 진단과 절제전처치, 절제수술중 돌발적인 심정지등으로 인한 온허혈시간을 줄이는 것은 장기획득팀의 노력에 의존할 수 밖에 없다.

## 2) 냉허혈손상

정상적인 혈액순환이 차단되어 장기가 제거되게 되면 모든 장기는 죽게 된다. 이런 경우라도

절제된 장기를 저온에 두면 세포 죽음의 속도를 늦출 수는 있으나, 죽음 자체를 피할 수는 없다. 저온에 보존된 장기는 대사작용이 감소하고 세포내 효소촉매반응이 늦어져서 필요한 영양분과 세포구성성분의 변성을 지연시킬 뿐아니라, 조직의 산소요구량도 줄어든다. 산소소비는 10°C에 저장 시는 정상의 10%, 5°C에서는 5%, 0°C에서는 3% 수준에 머문다. 그런데 용액내의 산소 용해성은 온도가 낮을수록 증가한다. 따라서 저온관류시는 적혈구가 없더라도 산소의 수송량이 많아질 수 있다. 실제로 온허혈에 노출된 장기는 1-2시간 내에 그 생활력을 잃게 된다. 그러나 Collins *et al* (1969)에 의하면 절제된 장기를 4°C에 단순냉각만 시키더라도 세포의 생활력은 6-12시간으로 연장될 수 있다고 한다. 그러나 이런 냉장보존은 세포내 여러 가지 대사의 변화를 일으켜서 세포부종을 야기한다.

### (1) 세포부종

장기의 보존시간을 연장하기 위해서는 세포의 부

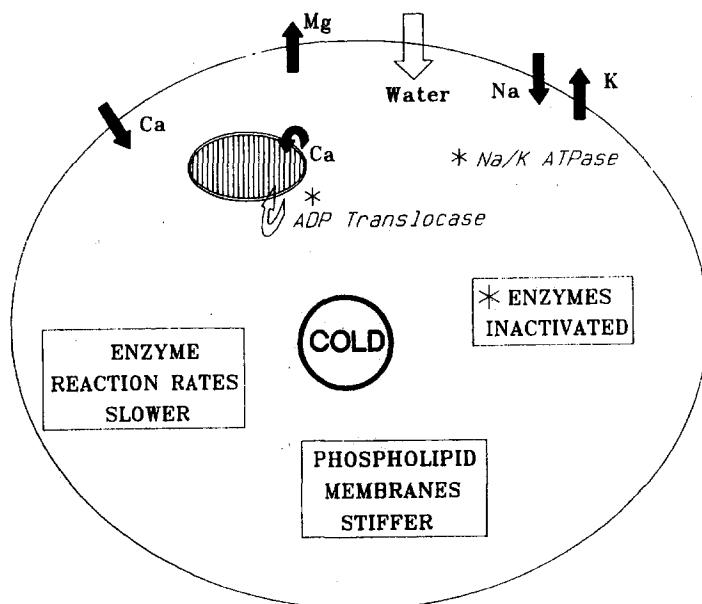


Figure 3. Effects of cold ischemia on cellular metabolism.

중, 팽창을 방지해 주는 것이 필수적이다. 정상적으로 세포는 세포막을 사이에 두고 이온 펌프(sodium pump)를 이용해 세포의 부피를 유지하고 있다. 이 펌프는 칼륨을 세포 내로 수송하는 대신 나트륨을 세포 외로 배출하고 이를 위해 ATP를 에너지로 이용한다. 그러나 세포가 냉각되면 이 펌프의 작용이 멀어지고 ATP의 공급이 감소한다. 따라서 나트륨이 세포 내로 들어가게 되고 세포막사이의 막전압(membrane potential)이 감소하게 된다. 또한 염소(chloride)가 나트륨과 함께 세포 내로 유입됨에 따라 세포 내의 전해질농도가 더욱 증가하게 된다. 동시에 세포에는 단백질과 양이온(anion)의 손상이 온다. 이런 변화에 의한 콜로이드 삼투압이 수분을 세포 내로 끌어들여 세포부종을 야기한다. 이와 같

은 삼투압 또는 콜로이드 삼투압에 의해 이미 대사작용이 억제된 세포가 팽창되고 빠른 속도로 생활력을 잃게 한다. Collins-용액에 포함된 당이 이와 같은 세포부종을 억제시키나 간, 심장, 혀장의 보존에서는 효과가 없는 것으로 보고되고 있다(Figure3).

## (2) 기타 변화

한편 조직을 냉장시는 ATP의 탈인산화가 생겨서 ADP가 생기고, 마이토콘드리아내로 들어갈 수 없는 ADP는 다시 AMP와 hypoxanthine으로 변해서 세포밖으로 확산된다. 또 냉장시 세포막의 생리상태에 변화가 와서 membrane lipid 가 수분을 잃고 떄딱해진다.

이렇게 영양분과 에너지를 소실한 세포는 여러

Table 1. Composition of cold storage solutions

Substance	Concentration (mM)			
	C	EC	S	HOC
Na <sup>+</sup>	10	9.3	15	80
K <sup>+</sup>	15	107	143	80
Mg <sup>++</sup>	30	—	16	72
Ca <sup>++</sup>	—	—	—	—
Cl <sup>-</sup>	15	14	15	—
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	10	9.3	38	—
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	60	—	—	70
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	57.5	93	120	—
SUCROSE	—	—	—	—
GLUCOSE	126	182	206	—
MANNITOL	—	—	—	150
CITRATE	—	—	—	162
mOsm/l	320	325	430	400
pH	7.0	7.0	7.0	7.2

C = Collins Solution

S = Sacks Solution

EC = Euro-Collins Solution

HOC = Hypertonic Citrate Solution

가지 형태의 자극 즉, oxygen free radical, 칼슘대사 조절의 실패, 에너지 저장량의 고갈 등과 같은 자극에 더욱 예민해져서 보존장기의 생활력을 소실시킨다. 여기에다가 세포내의 효소들은 세포의 중요한 구조물들인 인지질 (phospholipid), 단백질 등을 계속 가수분해한다. 이런 효소들의 작용을 억제하기 위해 항효소 (enzyme inhibitor)나 여분의 영양소를 장기보존액에 넣어줌으로서 장기를 냉장보존했을 때 발생하는 여러 가지 변성을 중화시킬 수 있다. 이런 기전들을 감안해서 새로이 개발된 용액이 UW 용액 (University of Wisconsin solution)이다.

## 2. 장기보존법의 역사적 고찰

현재 사용되고 있는 장기보존법은 두가지이다.

즉 단순 냉장보존법 (simple cold storage) 및 지속적 저온 기계관류법 (continuous hypothermic machine perfusion) 이다. 단순냉장보존은 장기를 보존용액으로 씻어낸 후 4-6°C에서 저장해두는 방법이다. 반면 지속적 관류는 장기를 4-6°C의 냉각 관류액으로 기계를 사용해서 지속적으로 관류하는 방법이다.

### 1) 단순냉장보존법

단순냉장은 1969년 Collins *et al* (1969)에 의해 개발되었다. 이들은 장기를 저온에 저장시킴으로 장시간 보존이 가능함을 알게 되었으나, 냉장시켰을 때 발생하는 여러가지 조직의 변화들 즉 세포의 부종과 세포내의 칼륨의 누출을 방지하는 것이 중요함을 알게 되었다. 이를 위해 Collins는 신장을 신장세포내액과 유사한 구성을

Table 2. Composition of perfusion solutions

Substance	Concentration (mM)				
	CPP	PPF	SGF	MSGF	HSA
Na <sup>+</sup>	145	130	140	145	150
K <sup>+</sup>	7	15	4.1	20	5
Mg <sup>++</sup>	5	6	5	16	5
Ca <sup>++</sup>	3.5	4.4	3.5	—	—
Cl <sup>-</sup>	95	105	100	—	155
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	5	13	5	—	—
GLUCOSE	17	8.3	17	56	—
MANNITOL	—	2	—	—	—
PROTEIN (g/dl)	4.5	3.7	5.1	10	4.5
HYDROCORTISONE (mg)	100	250	100	100	100
INSULIN (Unit)	80	100	40	40	80
mOsm/L	290	280	300	440	300
pH	7.4	7.4	7.4	7.4	7.2

CPP = Cryoprecipitated Plasma

SGF = Silica Gel Fraction

HSA = Human Serum Albumin

PPF = Plasma Protein Fraction

MSGF = Modified SGF

Table 3. Composition of the Belzer UW-Solution

Substance	Concentration (mM)	
	UW-CSS	UW-MP
K <sup>+</sup> LACTOBIONIC	100	—
Na <sup>+</sup> GLUCONATE	—	70
K <sup>+</sup> GLUCONATE	—	10
Mg <sup>++</sup> GLUCONATE	—	5
HYDROXYETHYL STARCH	50 g/L	50 g/L
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	25	15
GLUCOSE	—	10
GLUTATHIONE	3	3
HEPES	—	10
ADENOSINE	3	—
ADENINE	—	5
RIBOSE	—	5
CaCl <sub>2</sub>	—	0.5
ALLOPURINOL	—	1
MAGNESIUM SULPHATE	5	—
RAFFINOSE	30	—
INSULIN	40 U/L	40 U/L
DEXAMETHASONE	8 mg/L	8 mg/L
Laboratory Values		
Na <sup>+</sup>	25	100
K <sup>+</sup>	120	25
OSMOLARITY	320 m Osm/L	310 m Osm/L
pH	7.4	7.4

UW-CSS : University of Wisconsin Cold Storage Solution

UW-MP : University of Wisconsin Machine Perfusion Solution

가진 용액에다 칼륨을 더 많이 혼합하여 Collins 용액이라는 특수한 보존용액을 개발했다. 이런 종류의 용액을 세포액형 (intracellular type) 저장용액이라 한다. 이 Collins 액에는 고농도의 포도당이 함유되어 있어서 용액의 삼투압을 높여 주고 있는데 이 당은 신장세포의 막을 통과하기

힘들기 때문에 세포의 부종을 예방하려는 목적으로 사용되고 있다. 그외에도 마그네슘을 첨가하여 세포막의 안정화를 피하였으나, 마그네슘이 인산염 (phosphate)과 결합하여 침전되는 문제 가 발생하여, 최근에는 마그네슘을 제거하고 또 포도당 대신에 만니톨을 첨가한 Euro-Collins

용액을 개발하였다. 이를 용액을 이용한 신장의 단순 냉장보존은 약 48시간까지도 가능하다.

1970년대를 통해 여러 가지 냉장보존액들의 개발이 시도되었는데 그중에는 Sacks *et al* (1973)이 개발한 Sacks solution, Ross and Marshall(1976)이 개발한 hypertonic citrate 용액등이 있다. 이들 용액들도 냉장보관으로 인한 세포부종을 만나톨이나 구연산염 (citrate)으로 억제하고 있다. 최근에는 phosphate buffered sucrose solution도 개발되어 동물실험을 했으나 기존의 Collins, Euro-Collins 액을 대체하지는 못하고 있다 (Table 1).

Wahlberg *et al* (1987)은 처음에 관류액으로 개발되었던 UW 관류액을 이용해서 췌장의 단순 냉장보관을 시도하였다. 그는 UW 액 내의 gluconate를 lactobionic acid로 교환하였다. 이 lactobionic acid는 유당 (lactose)의 酸性糖 (acid sugar)으로서 비교적 높은 분자량을 가졌고 냉장보관시 발생하는 세포부종을 상당기간동안 억제하였다. 그뿐아니라 장기보관에 필요한 칼슘과 철분의 chelation에도 작용하였다. 그는 또 단당류인 포도당 대신 삼당류인 raffinose 를 사용하여 세포의 부종 억제를 시도하였다. 그외의 구성성분은 UW 관류액과 같다. 이들이 보고한 각 장기들의 보존기간은 췌장이 72시간, 간 48시간이었고, 신장은 72시간이 지나도 Collins 액에 보존한 것보다 좋은 상태를 유지하였다. 이와같이 모든 장기의 보존에 유용함으로서 현재 사체에서 다장기 획득술을 시도했을 때 각 장기마다 서로 다른 용액을 사용치 않고 UW액 한가지로만 관류시킬 수 있게 되었다.

그외에도 현재 연구가 진행중인 보관용액에는 histidine tryptophan ketoglutarate(HTK) (Groenewooud & Thorogood, 1993), Carolina rinse solution, simplified UW-type solution (sodium lactobionate sucrose solution:SLS)(Tokunaga *et al*, 1991)등이 있다.

## 2) 지속적 기계관류 보존법

한면 기계에 의한 지속적 관류 보존법은 이보다 먼저 1967년 Belzer *et al* (1967)에 의해 시도되었다. 그러나 냉동혈장을 녹혔을 때 침전물 속에 존재하는 lipoprotein 때문에 신장내의 혈관저항이 증가되어 관류압을 점차 상승시킴으로 해서 24시간이상 보존이 불가능했다. 따라서 냉동혈장을 녹힐 때 여과장치를 통해 지단백 (lipoprotein)을 제거한 냉동침강혈장 (cryoprecipitated plasma: CPP)를 사용함으로서 동물실험에서 신장을 3일까지 성공적으로 보관할 수 있었다. 미네소타 대학에서도 관류액 내의 지방성 분을 제거할 목적으로 혈장의 silica gel fraction (SGF)이 개발되었으나 CPP를 대체하지는 못하고 있다. 또 혈장을 기초로 한 관류액의 제조상의 문제점 때문에 생리식염수에 혈청 알부민을 녹인 용액을 사용하려는 시도도 있다. 이중에는 영국에서 개발된 plasma protein fraction (Johnson, 1972), Claes (1972)가 개발한 인간 혈청 알부민용액이 있다 (Table 2).

이후 1980년대를 통해 위스콘신대학에서 개발된 관류용액 (UW-MP Solution)은 신장은 물론 간, 심장, 췌장의 보존기간을 획기적으로 연장시켜 주었다. 이 용액의 특징은 다음 몇가지로 요약된다 (Table 3).

첫째는 콜로이드를 알부민 대신 hydroxyethyl starch (HES)를 사용한 점이다. 기계관류시에는 기계관류로 인해 발생하는 정수압 (hydrostatic pressure)을 상쇄해 줄 콜로이드가 꼭 필요한데, 신장의 보존시 HES는 냉동침강 혈장과 거의 유사한 72시간을 안전하게 보관할 수 있었다. 그러나 이 HES의 작용을 최대로 유지하기 위해서는 전분 (starch)을 50,000 -100,000 daltons 크기의 투석망을 통해 투석했을 때에 비로소 보존기간도 길어졌고, 보존된 신장의 기능도 잘 유지되었다. 이와같은 투석은 신장의 간질 조직내에서 부종을 일으킬 수 있는 저분자량의 전분의 농도를 감소시키기 위해 고안되었고, 동시에 대량생산의 과정에서 발생할 수 있는 독성

물질들의 농도를 낮추어 준다.

둘째는 ATP합성 촉진을 위해 adenosine을 첨가한 것이다.

셋째는 인산염을 첨가하여 수소이온의 완충제로 사용하였고, ATP생산의 촉매제로 이용하였다.

넷째, gluconate 를 첨가하여 염화물 (chloride)을 제거함으로서 세포의 부종을 억제했다.

다섯째, glutathion을 넣어서 항-산화제로 사용하였다.

최근에는 adenosine 대신 adenine과 ribose를 사용하여 ATP생산을 자극할 수 있게 하였고, 여기에다가 칼슘을 0.5 mM 첨가함으로서 5일간의 신장보관에 성공하였다.

### 3. 장기보존술의 실제

#### 1) 기계관류 보존술

관류보존시에는 신동맥과 대동맥간의 관계를 잘 살폈 후 신동맥입구를 다치지 않는 부위에서 적절한 굽기의 관류관을 삽입해야 한다. 양쪽 신장을 대동맥과 함께 절제하는 en bloc kidneys에 대동맥으로 관류관을 삽입하는 것이 가장 안전하고 효과적이다. 이때는 가능한 한 대동맥을 길게 절제해서 대동맥내로 관류해야 하고 따라서 대동맥 후벽의 腰動脈들을 모두 결찰해야 한다. 이렇게 해야 보관이 시작되었을 때 관류압과 관류양을 정확히 측정할 수 있다. 이 en bloc kidneys 방법은 공여자가 소아이거나 신동맥이 다발성인 경우에 더욱 좋다. 특히 이식때는 신동맥입구에서 대동맥일부를 함께 절제하여 문합함으로서, 작은 신동맥의 문합후 협착을 방지할 수 있고, 혈류량도 많이 유지할 수 있다.

성인 신장은 가능한 한 대동맥쪽에 가까운 신동맥 근위부에 적절한 카테테르를 삽입하여 각각 관류시킬 수도 있다. 이때 카테테르를 고정하는 결찰부위는 나중에 혈관문합시 제거해야 하므로 신동맥 중간에 오지 않도록 유의해야 한다. 이런

사고를 방지하기 위해 Chow clamp라는 특수 혈관감자가 개발되었는데 이것은 대동맥 patch를 이용해서 신장을 펌프 preserving tube에 부착시킬 수 있게 되어있다.

특히 사체기증자로부터 장기획득시에는 급성 세뇨관괴사를 방지하기 위하여 장기획득전에 여러 가지 약물을 투여하는 것이 필요하다. 사체기증자의 경우는 기증자의 사망원인에 따라 이미 장기가 손상을 받은 경우도 있고, 때에 따라서는 장기획득술중에 손상을 반기도 한다. 가장 중요한 사실은 카테콜아민이 저산소증이나 고산소증, 저혈압 등의 상태에서 많이 분비되고, 특히 장기의 절제중에는 장기의 동맥에 수축도 오게 된다. 이 동맥수축이 관류시 저항을 높이는 원인이 되며 이로 인해 신장의 관류가 감소하게 된다. 따라서 관류액이 장기내의 혈관에 고루 퍼지지 못하게 되는 결과를 가져온다.

관류보존시에는 이런 혈관저항이 감소될 수도 있으나, 냉각보존시에는 혈관저항이 계속 지속된다. 따라서 이식후 혈액을 재관류시키면 신장중 어느 부분의 혈류가 장애를 받게 되기도 한다. 이와같은 재관류후에 오는 온허혈손상 (warm ischemic damage)은 이식장기의 기능에 큰 타격을 준다. 이를 예방하기 위해 센터에 따라서는 장기절제 전에 5-10 mg의 Regitine을 투여하기도 한다.

지속적 기계관류보존시에 관류압이 상승되고, 맥압 (pulse pressure)이 좁아지며, 관류액 배출양이 줄어들면 심각한 손상이 장기에 일어나고 있음을 의미한다. 반대로 확장기압이 낮고, 혈류속도가 빨라지면 보존상태가 양호함을 의미한다.

뇌사자 신장에서 혈관수축이 없을 경우 정상범위의 혈류속도는 0.5 ml/gm of tissue/min이고, 수축기 혈압이 60 mmHg 이하, 확장기 혈압이 20 mmHg 이하이다. 실제로 있어서 장기보관에 이용되는 펌프는 일정한 불륨을 가진 것이지만 이것만으로 이상적인 것은 아니다. 혈류와 압은 신장혈관의 저항에 의존하기 때문이다.

현재까지 임상에서 사용되고 있는 관류기계는

1967년 Belzer가 처음 고안한 기본 풀격을 그대로 유지하고 있다. 그동안 Gambro, Travenol 등의 회사에서 기계를 만들었고 최근에는 Waters사의 기계가 가장 널리 이용되고 있다. 이용되는 펌프운동은 대부분 박동형 (pulsatile type)으로 만들어져서 조직내의 혈류와 관류를 원활히 하고 있다. 이 기계에서 관류액은 신동맥에 삽입한 관을 통해 공급되고 신장을 통과한 정맥혈은 저장소(reservoir)에 모아져서 4-6°C로 저장되었다가 다시 재관류된다. 관류액은 보통 산소공급기를 통과하여 여과장치를 통과하여 신장으로 공급된다. 관류액 공급압은 보통 40-60 mmHg이고 펌프 빈도는 분당 60회이다. 이 과정중에 산소농도와 pH, 삼투압, 전해질 등을 측정하나 최근 완충시스템을 가진 관류액이 개발되어 사용됨으로서 관류보존하는 기간동안 일정하게 유지할 수 있게 되었다.

## 2) 단순냉장보존술

장기의 보존은 공여자의 혈액공급이 차단되는 순간부터 시작된다. 이 과정에서 생길 수 있는 온허혈 시간을 줄이기 위해 급속 냉각이 필요하다. 따라서 공여자에게 혜파린이 전신투여 되고 나면 대동맥 내에 관을 삽입해서 장기냉각을 시작할 준비를 빨리 마쳐야 한다.

### (1) 다장기 동시 절제시

만일 간을 동시에 절제해야 할 경우는 pre-cooling시 Euro-Collins나 UW-CS 용액을 사용하지 않는 것이 좋다. 왜냐하면 이를 용액내에 대량 함유되어 있는 칼륨이 간을 절제할 준비가 되지 않은 상태에서 심장정지를 유발할 수 있기 때문이다. 따라서 이런 slow pre-cooling이 필요할 때는 냉장한 lactate Ringer용액이 가장 보편적으로 이용되고 있다. 센터에 따라서는 초기 세포부종을 예방하기 위해 5 g/dl 의 알부민 또는 전분을 첨가하여 삼투압을 유지시키기도 한다. 또 이때 정맥쪽에는 마취연결관 정도의 굵기

의 관을 삽입해 두어야 하는데, 체장절제가 불필요할 경우는 비장정맥을 통해 문맥직전까지, 그리고 간과 체장을 절제해야 할 경우는 하장간막 정맥을 통해 삽입하는 것이 좋다.

### (2) 신장의 관류 및 보존

다장기절제시는 대동맥을 통해 관류가 끝난 후 신장이 절제되면 적절히 혈관과 뇨관을 정리한 후 냉각보존액에 담가서 이중포장을 한 후 장기수송 용 통에 넣고 그 사이를 얼음으로 채운 후 밀봉한다.

신장만 절제했을 경우는 절제한 신동맥을 통해 관류액이 깨끗해 질 때까지 씻어내고 같은 방법으로 보존용액에 담근 후 포장한다. 생체신장의 관류 및 보관에는 Hartmann 용액이나 생리식염수 등을 이용할 수 있으나, 사체신장일 경우는 보관시간이 길어질 가능성이 높으므로 전문 보존용액을 사용하는 것이 좋다.

## 4. 보존방법에 따른 장단점

보존용액 자체도 보존방법에 따라 약간의 차이가 있지만, 이들 두 방법 사이에는 서로 장단점이 있어서 각 센터마다 이식팀의 선호도가 다르다.

단순냉장보존의 경우는 우선 간편하고, 장거리 수송을 하더라도 큰 경비가 들지 않는다. 그리고 관류액을 따로 제조할 필요가 없고 기계조작을 위해 특별한 전문가를 필요로 하지 않는다. 그러나 기계관류법에 비해 보존장기의 상태가 떨어지고, 보존시간도 짧다. 또 지연성 이식신 기능장애의 빈도가 높고, 24시간이상 보존한 장기를 이식할 경우 이식후 투석을 해야 할 가능성 (25-40%) 이 기계관류저장 (10%이하)보다 높아진다.

반면 지속적 기계관류보존시는 보존 신장의 상태를 최적으로 유지할 수 있다. 그리고 35시간이상 보존을 한 경우라도 이식후 투석이 필요한 환자의 빈도는 10%이하로 단순보존보다 대조적이다. 최근 더욱 중요한 장점으로 부각된 것은 이식후 즉각적인 신기능 회복으로 인해 사이클로스

포린과 같은 신독성이 있는 면역억제제를 조기에 사용가능하다는 점이다. 그러나 기계를 사용해야 하기 때문에 경비가 많이 들고, 기계사용을 위한 전문가가 필요하고, 때로는 기계관류를 위해 삽입한 관과 관류압 때문에 신혈관이 손상받는 수도 있다는 단점이 있다. 이런 단점에도 불구하고 기계관류를 선호하는 센터에서는 기증된 신장의 이용율이 증가되고 이식후 투석의 빈도가 감소하는 점을 감안하면 이식경비 상승 정도는 감수해야 한다고 주장한다. 어느 방법이든 신장이식의 경우는 장기보존기간을 상당히 연장시킬 수 있으나, 심장박동이 정지된 기증자로부터 장기절제를 할 경우에는 기계관류보존법을 이용하는 것이 이식후 지연성 기능장애를 줄일 수 있는 방법이라고 생각된다.

## 5. 장기수송을 위한 포장

기증자로 부터 절제된 장기를 수혜자가 있는 이식병원으로 수송하는 문제는 장기획득술 못지 않게 중요한 부분이다. 절제된 장기가 이식되어지는 병원으로 수송되어 이식될 때까지 장기의 기능을 잘 유지하지 못하면 어렵게 기증받은 장기를 포기할 수 밖에 없고 불필요한 의료비의 증가와 장기부족현상을 더욱 심화시키게 된다. UNOS에서는 절제된 장기의 보관상태의 질적유지와 적절한 장기분배를 위해 기증된 장기를 획일적으로 포장하도록 규정하고 있다. 이식장기를 선적하기 위해서는 다음 두가지의 사항을 먼저 확인해야 한다. 즉 기증자에서 장기가 절제된 후 수혜자에게 이식될 때까지의 기간은 어느 정도인가 하는 문제와, 냉허혈시간동안 장기보존 온도를 잘 유지할 수 있는가 하는 것이다.

UNOS가 인정하는 기증 장기의 포장기는 다음 조항에 맞아야 한다 (Phillips, 1996). 첫째, 포장기는 누출이 없어야 하고 다른 상자들과 쉽게 구별될 수 있는 통이어야 한다. 그리고 둘째, 포장기의 규격은 취급하기에 손쉬워야 하고 동시에 장기를 담고 있기에 충분한 크기여야 한다. 실

제로 UNOS에서 사용하는 규격포장기는 다음과 같다.

### (1) 최대 포장 규격

- 높이: 9 inches
- 길이 또는 폭: 12 inches
- 길이 또는 폭: 16 inches

\* 이 규격은 일반 비행기의 수하물 칸에 넣을 수 있는 크기이다.

### (2) 저장용기

- a rigid, shatter-proof internal screw-top organ container to hold adult kidney or pancreas.

### (3) 저장용기의 온도 유지

- 저장용기는 최소한 24시간동안 저장되어 있는 장기와 그 주위의 보관 액들을 4-6 °C로 유지할 수 있어야 한다.

### (4) water-tight seal

- 바깥 상자는 누수가 없어야 한다. 만일 상자가 쉽게 수분을 응축하는 경향이 있으면 이 수분을 흡수하고, 외벽을 건조한 상태로 유지할 수 있는 것이어야 한다.

현재 가장 많이 사용되는 신장 수송용기는 cardboard box에 expanded polystyrene으로 내장한 것으로 외벽에 “이식용 장기- 취급주의”라고 표시한 것이다. 연락처 전화번호와 기증자의 의무기록도 동시에 부착되어야 한다. 이외에도 혈액, 비장, 임파절 등을 각 장기와 함께 수송해야 한다. 그러나 이들 조직은 절대로 동결시켜서는 안된다. 혈액은 테스트 튜브에, 임파절과 비장은 소변검사 캡에 넣어 이미 포장해둔 장기 위에 얹어서 함께 다시 포장한다. 단 이들은 내부의 소독된 장기가 든 용기를 열지 않아도 이용할 수 있도록 바깥 포장내에 위치시켜야 한다.

## 참고문헌

조원현, 손창용, 김형태: 사체신을 이용한 신이식. 계명의대논문집 1997;16:460-470.

- Abouna GM, Samhan MS, Kumar MSA, *et al*: Limiting factors in successful preservation of cadaveric kidneys with ischemia time exceeding 50 hours. *Transplant Proc* 1987;19:2051-2055.
- Barry JM, Norman DJ, Fischer SM, Bennett WM: Prolonged human kidney preservation by intracellular electrolyte flush followed by cold storage. *Am J Kidney Dis* 1984;3:293-296.
- Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE: 24- and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet* 1967;2:536-538.
- Claes G, Blohme I, Gelin LE: *Albumin as perfusate in continuous perfusion for renal preservation*. In: Collection of abstracts, Fourth International Congress of Transplantation 46. New York, Grune & Stratton, 1972
- Collins GM, Bravo-Sugarman M, Terasaki PI: Kidney preservation for transplantation. *Lancet* 1969;11:1219-1222.
- Groenewooud AF, & Thorogood J for the HTK study group: Current status of Eurotransplant randomized multicenter study comparing kidney graft preservation with histidine-tryptophan-ketoglutarate, University of Wisconsin, and Euro-Collins solutions. *Transplant Proc* 1993;25:1582-1585.
- Johnson RWG, Anderson M, Fear CTG: Evaluation of a new perfusate solution for kidney preservation. *Transplantation* 1972;13:270-275.
- Phillips MG: *Organ preservation and distribution in transplantation*, 2nd ed. Birmingham, Ebsco Media, 1996, pp 167-181.
- Ratych RE, Bulkley GB, Williams GM: Ischemia reperfusion injury in the kidney. *Prog Clin Biol Res* 1986;224:263-289.
- Rosenthal JT, Herman JB, Taylor RJ, *et al*: Comparison of pulsatile machine perfusion with cold storage for cadaver kidney preservation. *Transplantation* 1984;37:425-426.
- Ross H, Marshall VC, Escott ML: 72-hour canine kidney preservation without continuous perfusion. *Transplantation* 1976;21:498-501.
- Sacks SA, Petrisch PH, Kaufman JJ: Canine kidney preservation using a new perfusate. *Lancet* 1973;1:1024-1028.
- Tokunaga Y, Wicomb WN, Concepcion W, Nakazato P, Collins GM, Esquivel C: Successful 20-hour rat liver preservation with chlorpromazine in sodium lactobionate sucrose solution. *Surgery* 1991;110:80-86.
- Wahlberg JA, *et al*: 72-hour preservation of the canine pancreas. *Transplantation* 1987;43:5-8.
- Wilson DR, Arnold PE, Burke TJ, Schrier RW: Mitochondrial calcium accumulation and respiration in ischemic acute renal failure in the rat. *Kidney Int.* 1984;25: 519-526.