啓明醫大學術誌 第21券 1號
Keimyung Med J
Vol. 21, No. 1, June, 2002

# 일측 폐이식 성견에서 혈역학과 체액조절 호르몬의 상관관계

경북대학교 의과대학 응급의학교실*
계명대학교 의과대학 흉부외과학교실# 및 생리학교실

서강석* · 박창권# · 송대규 · 배재훈 · 박원균

# Correlation of Hemodynamics and Hormones Regulating Body Fluid in Canine with Single Lung Transplantation

Kang Suk Seo, M.D.*, Chang Kwon Park, M.D.#,
Dae Kyu Song, M.D., Jae Hoon Bae, M.D., Won Kyun Park, M.D.

*Department of Emergency Medicine, Kyungpook National University, School of Medicine*;*
*Departments of Thoracic Surgery# and Physiology,*
*Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

**Abstract :** The purpose of this investigation was to study changes of plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and antidiuretic hormone (ADH) in Korean mongrel dogs after a left single lung transplantation and to evaluate the correlation between hemodynamic factors and secretory responses of ANP and ADH. Arterial $Po_2$ and $Pco_2$ did not change significantly. Femoral arterial pressure decreased after 30 min of reperfusion and recovered slightly at 120 min, whereas pulse pressure did not change. After pneumonectomy, systolic pulmonary arterial pressure increased, whereas diastolic pulmonary pressure remained unchanged. Althought cardiac output fell following pneumonectomy and reperfusion, heart rate was unchanged. The secretion of plasma ANP initially increased follwoing pneumonectomy, but subsequently recoverd. In each subject, ANP values showed stronger correlation with arterial $Po_2$ than other hemodynamic parameters. The secretion of plasma ADH also initially increased ($p<0.05$) after 30 min of reperfusion and thereafter recoverd, showing the strongest correlation with mean femoral arterial pressure. The present results suggest that the secretion of ANP and ADH seem to be well regulated in accordance with hemodynamic changes after a single lung transplantation. Hypoxia and systemic arterial pressure are the prominent factors in the secretion of ANP and ADH, respectively.

**Key Words :** Atrial natriuretic peptide, Antidiuretic hormone, Hemodynamics, Canine single lung transplantation

## 서 론

일측 폐이식(single lung transplantation)은 말기 규폐증, 폐기종, 일차성 폐고혈압증 및 Eisenmenger 증후군에서 주로 시행되고 있으며, 연속 양측 폐이식술(sequential bilateral lung transplantation)의 발달로 일부 폐기종, 낭성섬유증, 양측성 기관지확장증 등의 환자에 이용되고 있다[1-3]. 지금까지 이식폐의 성과를 높이기 위한 연구들이 있어 왔으며, 특히 공여폐의 장기적 보존이 요구되는 근래에는 이식폐의 허혈-재관류 손상(ischemia-reperfusion injury)을 줄이기 위한 노력이 요구되어 왔다. 임상적으로 공여폐의 안전 허혈시간은 6 8시간이지만 동물실험에서는 20시간 이상 성공적으로 연장한 보고들이 있다[4-6]. 동시에 보존기간동안 폐의 대사를 유지하기 위하여 산소의 이용[7,8], 폐보존액으로 저칼륨 용액인 low-potassium dextran glucose (LPDG) 용액의 이용[9,10], 공여폐의 저온(8 10℃) 보존 및 과팽창[7,11] 이외에 공여폐의 적출 시 prostaglandin E1 (PGE1)의 투여[12-15] 등 폐손상을 줄이는 연구결과들이 제시되고 있다.

폐이식 후 이식폐의 기능을 평가하는 주된 방법으로 동맥혈 $Po_2$의 측정과 폐혈관의 혈역학적 변동을 위주로 관찰하고 있다[16,17]. 혈역학적 조절은 신경성 조절과 액성 조절로 이루어지므로 특히, 장기적인 폐이식의 평가라는 관점에서는 신경성 조절 못지 않게 신장을 통한 혈압 및 체액의 조절에 관여하는 심방이뇨호르몬(atrial natriuretic peptide, ANP)이나 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone, ADH)의 역할이 중요하다. ANP는 우심방에서 주로 분비되며, 우심방압의 상승이나 혈액량의 증가에 대한 반응으로 분비가 증가되어 이뇨, 나트륨 배설, 혈관확장 등의 작용을 한다[18]. 폐이식 후 발생할 수 있는 저산소증이나 폐동맥 고혈압은 심폐수용기를 활성화시켜 심장에서의 ANP 분비를 자극할 것으로 생각되지만 이식술에 의한 미주신경의 절단으로 인하여 그 분비도 영향을 받을 수 있다. ADH는 뇌하수체 후엽에서 생성되며 삼투수용기의 영향을 받는 것과 동시에 압력 및 용적수용기의 자극으로 설인신경, 미주신경을 통하여 분비가 조절되고 수분배설 및 혈관수축에 관여하므로[19] 폐이식에 의한 체액이나 혈압의 변동 및 신경의 절단은 역시 ADH의 분비에 영향을 미치리라 생각된다.

지금까지 국외뿐만 아니라 국내에서도 폐이식에 관한 활발한 연구가 있어 왔으나 폐이식과 관련된 호르몬의 조절에 관한 보고는 별로 없었으며, 심장에 분포하는 신경의 절제(cardiac denervation)가 이들 호르몬의 변동에 미치는 효과에 대한 일부 보고[20,21]만 있는 실정이다.

이 연구에서는 좌일측 폐이식술을 시행하고 좌측 폐에 분포하는 신경이 절단된 상태에서 폐이식 후 성견의 동맥혈 $Po_2$ 및 혈역학적 변동이 ANP 및 ADH의 분비와 어떠한 상관관계가 있는지를 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험재료

건강한 한국산 성견 12마리를 암수 구별없이 공여견 및 수용견 각 6마리로 나누어 좌일측 폐이식을 시행하였다.

### 2. 일측 폐이식

성견을 대상으로 한 일측 폐이식술의 방법은 박창권 등[22,23]의 보고에 상세히 기술되었다. 이를 간략히 요약하면 다음과 같다.

(1) 폐공여견 수술

마취 전처치 및 마취유지 목적으로 ketamine (10 15 mg/kg), sodium thiopental (10 mg/kg), atropine (0.6 mg)과 Cefatrex (1.0 g)를 투여하고 호흡기에 연결하였다. 일회호흡량 500 550 mL 호흡수 분당 12회에 맞추었다. 전신마취 하에 우측 대퇴동맥에 18 gauge 카테타를 삽입하여 동맥압의 감시와 동맥혈 가스분석을 할 수 있게 하였고, 심전도를 통하여 심박수를 지속적으로 감시하였다. 흉골을 절개하여 개흉한 후 흉선을 절제하고 기정맥을 분리한 후 상·하 공정맥, 상행대동맥, 폐동맥 및 기관을 박리하여 7번 silk나 vena cava tape를 이용하여 결찰에 대비하였다. 주폐동맥에 헤파린(500 U/kg)을 주입한 후 6 F 대동맥 카테타를 삽입하여 40 cm 높이에서 4℃ LPDG 용액으로 폐관류를 시행하였고, 폐관류 전에 PGE1 (200 ㎍)과 verapamil (20 μmol)을 폐동맥에 투여하였다. 상·하 공정맥을 결찰 절단하고 하공정맥과 좌심방을 열어 두었다. 폐관류 후에 100% 산소로 흡입말기에 기관을 결찰 분리하고 심장과 양측 폐 모두를 적출하였다. 적출된 심폐블록은 폐관류액과 동일한 용액을 담은 비닐에 3겹으로 밀폐 포장하여 10℃ 온도유지에서 공여폐를 보존하였다.

(2) 폐수용견 수술

마취 전처치는 공여견의 경우와 동일하며 그 외 Solumedrol (500 mg)를 정주하였다. 기관내 삽관 후 일회호흡량을 20 mL/kg (일측 폐환기 시 15 mL/kg), 호흡수를 분당 12회, $O_2$와 $N_2O$를 1:1의 비로 유지하고 halothane은 0.5 1.0%에 맞추어 호흡기를 조절하였다. 우측 대퇴동맥에 18 gauge 카테타를 넣어 동맥압 측정과 동맥혈 가스분석을 위한 채혈을 하였다. 폐동맥압, 심박출량 및 폐혈관저항을 측정하기 위하여 우측 대퇴정맥에 Swan-Ganz 카테타를 삽입하였으며 좌측 대퇴정맥에 카테타를 삽입하여 수술 중에 하트만 용액을 시간당 200 mL 속도로 주입시켰다. 좌측 5번째 늑간을 통해 개흉하였으며 가능한 한 외흉근의 절단을 피했다. 좌측 폐동맥은 첫번째 좌측 폐동맥지 하방에서 결찰 및 절단하고 우측 폐동맥을 박리하여 umbilical tape과 지혈대 혹은 폐동맥 cuff를 이용하여 임의 차단에 대비하였다. 심낭을 절개하고 좌심방을 혈관겸자로 폐쇄한 후 상, 중, 하엽의 폐정맥지 결찰부위를 절개하여 좌심방끼리의 문합에 대비하였고, 좌측 기관지는 원위부에서 절단하고 절단상부는 기관지겸자로 폐쇄하였다.

(3) 저장된 심폐블록으로부터 좌폐분리

10℃ LPDG 용액에 저장된 심폐블록에서 심장과 우측 폐를 제거한 후 좌측 폐는 좌심방의 일부가 문합에 적당하게 포함되기 위해 우측 폐 종격엽(mediastinal lobe)으로 연결된 폐정맥 개구부를 5-0 Prolene을 이용하여 봉합한 후 충분한 길이의 좌심방 영역을 확보하여 분리하였다.

(4) 수용견에 이식수술

수용견의 폐정맥지의 결찰 부위를 절단하고 문합 부위를 넓게 확장하였다. 공여폐의 좌심방간의 문합은 후벽부터 5-0 Prolene을 이용하여 계속 전벽에 이르기까지 연속 everting mattress봉합을 하였고, 폐동맥은 첫번째 폐동맥지를 기준으로 역시 5-0 Prolene으로 연속 문합하였다. 마지막으로 기관지 봉합은 기관내삽관을 우측 기관지에 밀어 넣어 우측 폐환기를 실시하면서 4-0 Vicryl을 이용하여 기관지 막성 부위는 연속봉합 그리고 연골부위는 차례로 단속봉합(interrupted suture)하였다. 이식수술이 진행되는 동안에 10℃의 공여폐의 온도를 유지하기 위하여 상엽에 온도를 측정할 전극을 천자하여 주위는 쌈지봉합하여 계속 폐의 온도를 감시하였고, 이식폐는 젖은 거즈에 싸서 10℃ 온도의 유지에 노력하였다. 좌측 폐의 재관류 시작 시 폐동맥과 좌심방겸자를 서서히 풀어 혈관 내에 존재하는 기포를 제거하였으며 출혈이 확인된 후 각각의 문합부의 결찰을 완결하였다. 기관지 문합부의 공기누출을 확인하기 위하여 문합부에 생리식염수를 흘렸다. 출혈 및 공기누출이 없음을 확인한 후 흉관을 삽입한 후 개흉창을 봉합하면서 폐동맥 cuff는 피하조직

내에 고정시킨 후 흉벽봉합을 마쳤다.

3. 혈역학 및 호르몬 측정

좌일측 폐이식 후 이식폐의 기능평가를 위하여 폐절제 전, 일측 폐절제 후, 그리고 수술을 마친 후 수용견은 재관류 직후(30분) 및 2시간 후에 각각 혈역학적 검사기(78534C Monitor, Hewlett Packard사, 미국)를 이용한 대퇴동맥압, 폐동맥압, 심박수 및 심실 수축기일량을 측정하였고, 심박출량은 냉각된 생리식염수를 이용한 온도희석법으로 측정하였다. 동맥혈을 채취하여 동맥혈 가스분석 및 혈중 ANP와 ADH의 농도를 측정하였다. 혈중 ANP와 ADH 농도측정은 혈액 2 mL을 EDTA, phenylmethylsulfonyl fluoride, soybean trypsin inhibitor 및 aprotinin이 함유된 찬 용기에 담아 혼합한 후 즉시 4℃에서 원심분리(10,000 × g, 5분)하여 혈장 1 mL을 채취한 후 Sep Pak C18 cartridge (Waters Associates, 미국)를 통과시켜 유효한 성분을 추출하여 -20℃에 보관하였다. 보관된 혈장은 될수록 빠른 시간 내에 방사면역법을 이용하여 정량하였다.

4. 성적 검정

실험결과는 통계 처리하여 평균과 표준오차로 표시하였으며, 각 변동의 비교는 paired t-test로 유의성을 검증하였다.

## 성 적

일측 폐이식에 이용된 공여견 및 수용견의 체중, 평균동맥압, 심박수 및 $Po_2$는 Table 1에서 보는 바와 같으며, 공여견과 수용견 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다. 일측 폐이식술 중 공여폐의 관류시간(평균 ± 표준편차)은 4.2 ± 1.07 분, 관류압은 18 ± 5.6 mmHg, 적출시간은 4.3 ± 0.93분이었고, 폐이식시간은 87 ± 7.9분이고 이식폐의 총 허혈시간은 20.8 ± 0.88시간이었다.

**Table 1.** Physical characteristics and basal measurement of donor and recipient in canines with single lung transplantation

| | Donor<br>Mean ± SD | Recipient<br>Mean ± SD |
|---|---|---|
| Weight (kg) | 20.2 ± 2.91 | 20.2 ± 1.95 |
| Mean arterial pressure (mmHg) | 107.3 ± 15.63 | 103.8 ± 13.43 |
| Heart rate (beats/min) | 153.2 ± 22.59 | 147.0 ± 29.64 |
| Arterial Po2 (mmHg) | 395.3 ± 31.54[a] | 212.5 ± 69.08[b] |
| Flushing time (min) | 4.2 ± 1.07 | |
| Flushing pressure (mmHg) | 18.0 ± 5.57 | |
| Ischemic time (hr) | 20.8 ± 0.88 | |
| Implantation time (min) | | 87.2 ± 7.86 |

Note: a: $Fio_2$ = 1.0; b: Fio2 = 0.5.

1. 동맥혈 가스분석

일측 폐절제 전과 후 50% 산소를 흡입하는 동안 실험견의 동맥혈 $Po_2$은 각각 212 ± 28.2, 186 ± 11.1 mmHg로 유의한 차이가 없었고, 이식폐의 재관류 후 30분 및 2시간에서 측정된 동맥혈 $Po_2$은 각각 173 ± 40.6, 182 ± 48.8 mmHg로 폐절제 전이나 후에 비하여 유의한 변동을 나타내지 않았다. 그러나 재관류 시 동맥혈 산소분압은 개체 차가 심하였다. 6마리의 실험견 중 2마리에서 동맥혈 $Po_2$은 재관류 30분에 70 및 45 mmHg였고 2시간에는 48 및 62 mmHg의 낮은 동맥혈 $Po_2$가 관찰되었다. 동맥혈 $Pco_2$은 일측 폐절제 전과 후, 그리고 재관류 시 점진적으로 증가하는 경향을 보이나 유의한 변화는 아니었고 개체 차가 심한 양상을 나타내었다(Fig. 1).

2. 혈역학적 소견

일측 폐이식 전후의 평균 대퇴동맥압은 좌측 폐의 절제 전과 후에는 각각 103.8 ± 5.49, 100.5 ± 7.83 mmHg로 유의한 차이가 없으나, 재관류 후 30분에는 82.7 ± 5.67 mmHg로 폐절제 전과 비교하여 유의하게 감소하였고 ($P<0.05$), 재관류 2시간 후에는 86.0 ± 8.39 mmHg로 다소 회복세를 보였다. 수축기 및 이완기 대퇴동맥압의 변화도 평균 동맥압의 변동과 유사한 변동 양상을 보임으로써 맥압은 일측 폐이식 실험을 통하여 비교적 일정하게 유지되었다(Fig. 2).

좌측 폐 절제 시 이완기 폐동맥압은 10.5 ± 2.33 mmHg로 절제 전 9.7 ± 1.49 mmHg에 비교하여 유의한 변동이 없는 반면에 수축기 폐동맥압은 20.7 ± 2.56 mmHg에서 32.5 ± 6.45 mmHg까지 유의하게 증가($P<0.05$)하여 평균 폐동맥압도 유의한 증가($P<0.05$)를 보였다. 재관류 후 30분에 폐동맥압은 어느 정도 회복되는 양상이었으며, 2시간 후에는 약간 상승하는 경향을 보였으나 유의성은 없었다(Fig. 3).

심박출량은 폐절제 전의 4.9 ± 0.92 L/min에 비하여 좌측 폐절제 후에는 3.0 ± 0.17 L/min까지 유의하게 감소($P<0.05$)하였으며, 재관류 후 30분에 심박출량은 2.5 ± 0.20 L/min까지 감소($P<0.05$)하였고, 2시간 후에는 3.0 ± 0.30 L/min으로 약간 증가하는 경향이었다. 심박수는 폐절제 전 147 ± 12.1 beat/min에서 절제 후에는 132 ± 6.7 beat/min까지 감소하였으

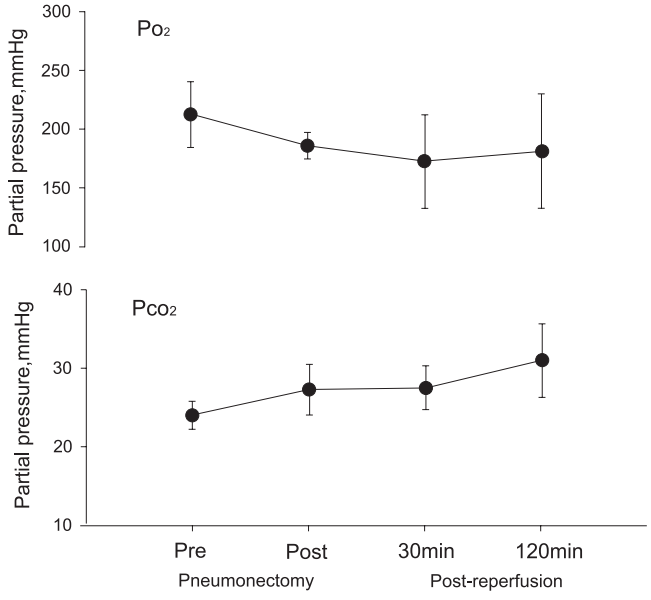


**Fig. 1**. Changes in arterial $Po_2$ and $Pco_2$ in canines with single lung transplantation.

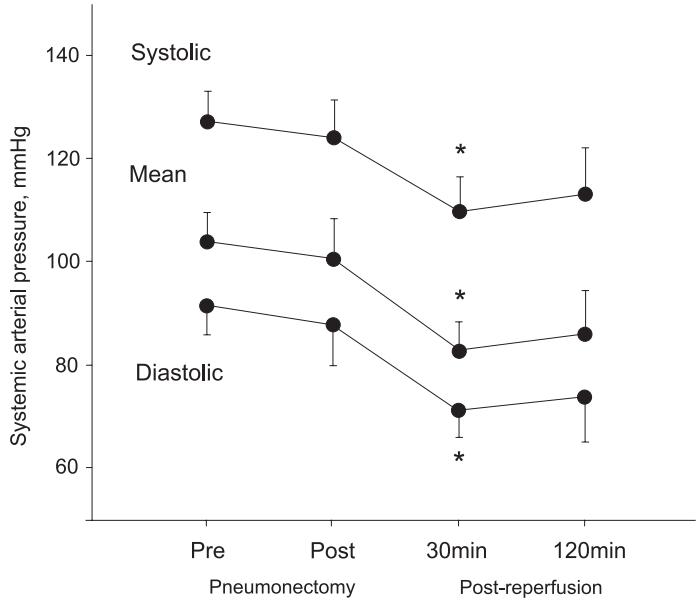


**Fig. 2.** Changes in systemic arterial pressure in canines with single lung transplantation. The arterial pressure was obtained from the femoral artery. * $p < 0.05$ vs. prepneumonectomy.

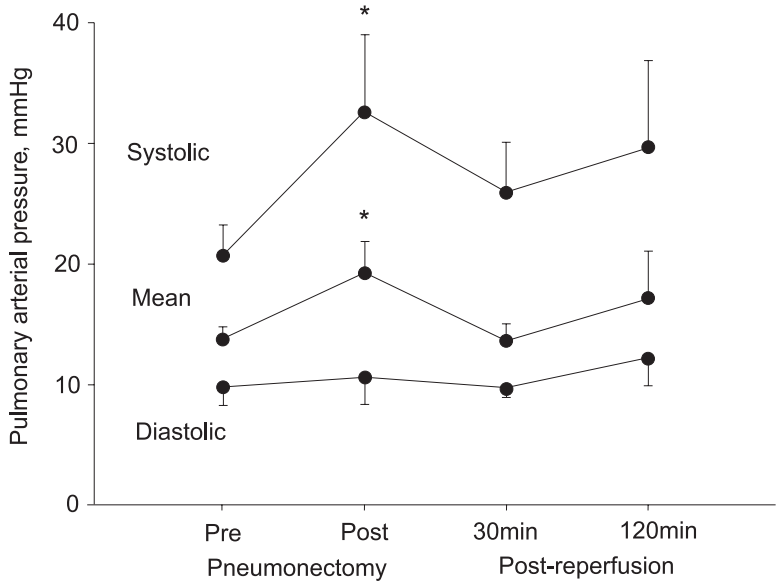


**Fig. 3.** Changes in pulmonary arterial pressure in canines with single lung transplantation.
* $p < 0.05$ vs. prepneumonectomy.

나 유의한 변동은 아니었고 재관류 후에는 회복되는 양상이었다(Fig. 4).

전신혈관저항은 좌측 폐절제 후 2.10 ± 0.232 PRU (peripheral resistance unit)로 절제 전의 1.56 ± 0.274 PRU에 비하여 유의하게 증가하였으며($P<0.05$), 재관류 30분 및 2시간 후 전신혈관저항은 각각 2.08 ± 0.257 및 1.89 ± 0.282 PRU까지 감소하였으나 완전히 회복되지 못하였다. 폐혈관저항은 좌측 폐절제 전 0.12 ± 0.037 PRU에서 폐절제 후나 재관류 30분에 각각 0.26 ± 0.086 및 0.25 ± 0.043 PRU까지 유의하게 증가하였으며($P<0.05$), 재관류 2시간 후 폐혈관저항은 회복되는 양상을 보였다(Fig. 5).

좌심실의 수축기 일량은 폐절제 전의 49.7 ± 12.14 g · m/beat에서 폐절제 후에는 30.8 ± 2.50 g · m/beat까지 감소하였으며, 재관류 후 30분에는 20.4 ± 1.22 g · m/beat로 유의하게 감소하였고($P<0.05$), 2시간 후에는 회복되는 경향을 보였다. 우심실의 수축기 일량은 폐절제 전의 3.1 ± 0.67 g · m/beat에서 폐절제 후에는 3.5 ± 0.83 g · m/beat까지 약간 증가한 후, 재관류 30분 및 2시간에는 2.4 ± 0.30 및 1.8 ± 0.68 g · m/beat로 감소하였으나 전체적으로 유의한 변화는 아니었다(Fig. 6).

### 3. 혈중 ANP 및 ADH 농도

ANP의 혈중 농도는 폐절제 전 13.8 ± 0.68 pg/mL에서 좌측 폐절제 후에는 17.5 ± 1.58 pg/mL까지 유의하게 증가($P<0.05$)하였고, 재관류 후 30분에는 15.0 ± 1.67 pg/mL까지 약간 감소되는 양상이었다. 재관류 후 2시간에는 17.5 ± 4.51 pg/mL까지 증가하였으나 유의성은 없었고 실험동물 1례에서 급격히 증가하는 등 개체간의 차이를 보였다. 혈중 ADH의 변동은 폐절제 전 23.4 ± 5.77 pg/mL에서 좌측 폐절제 후에는 55.0 ± 19.03 pg/mL까지 증가하였고, 재관류 후 30분에는 103.0 ± 26.10 pg/mL까지 유의하게 증가($P<0.05$)하는 양상이었다. 재관류 후 2

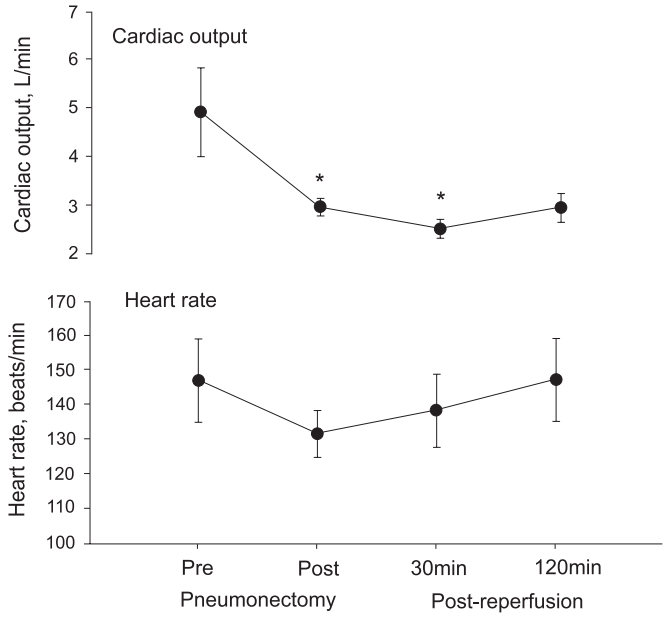


**Fig. 4.** Changes in cardiac output and heart rate in canines with single lung transplantation.
* $p< 0.05$ vs. prepneumonectomy.

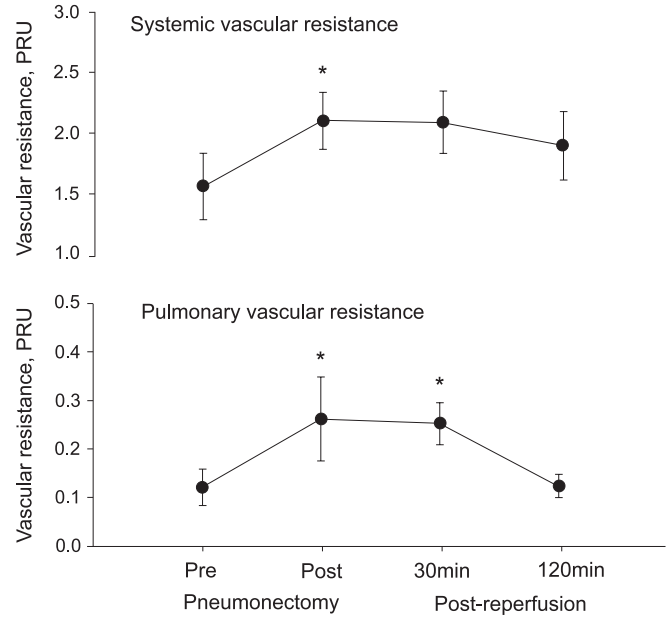


**Fig. 5.** Changes in systemic and pulmonary vascular resistances in canines with single lung transplantation. * $p < 0.05$ vs. prepneumonectomy.

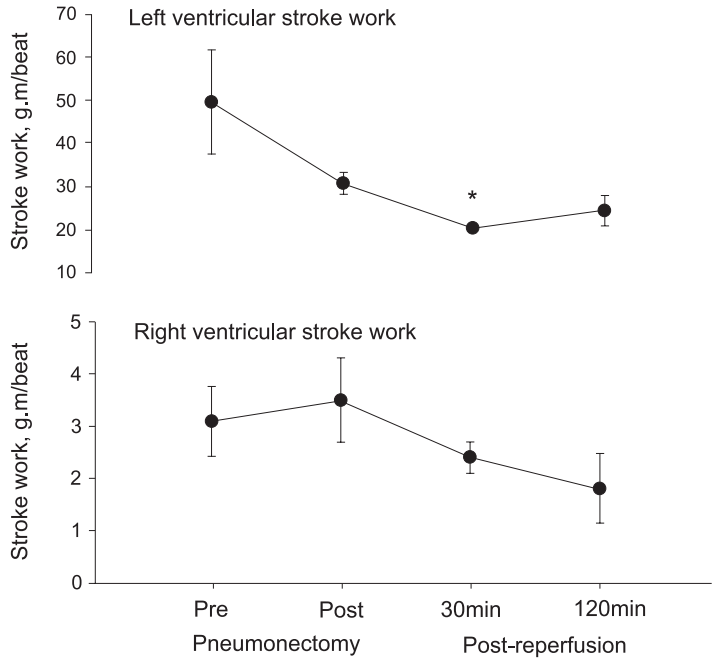


**Fig. 6.** Changes in stroke work of left and right ventricles in canines with single lung transplantation. * $p < 0.05$ vs. prepneumonectomy.

시간에는 47.4 ± 7.71 pg/mL까지 감소하였다 (Fig. 7).

이식 전후를 통하여 혈역학적 변수와 혈중 ANP 및 ADH 농도와의 상관관계를 보면, 혈중 ANP의 변동은 동맥혈 $Po_2$ 및 $Pco_2$와 가장 높은 상관관계를 보였으나 폐혈관이나 전신혈관의 혈역학과는 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 8). 혈중 ADH는 전신 동맥압의 변동과 가장 높은 상관관계가 있었을 뿐 다른 혈역학적 변동과는 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 9).

## 고 찰

인체나 동물실험을 통하여 폐이식 후 이식의 성공여부는 허혈-재관류 손상[24-26] 및 이식 후 거부반응의 발현[27,28]과 연관이 있다. 지금까지 이식폐의 허혈-재관류 손상에 관한 연구들[24-26]이 있어 왔지만, 공여폐의 장기적 보존이 요구되는 근래에는 이식폐의 허혈-재관류 손상을 줄이기 위한 노력이 절실하다.

공여폐의 장기적 보존은 공여폐의 보존조건과 안전한 허혈시간에 따라 결정된다. 동물실험에서는 일반적으로 20시간이상 성공적으로 허혈시간을 연장한 보고[4,28-30]가 있다. 폐는 보존기간 동안 호기성 대사를 유지하기 위해 폐포 내의 산소를 이용하며[7,8,31], 과도한 저온은 조직에 냉손상을 주고 조직의 항상성을 유지하기 위해 필요한 대사반응의 최저 조건을 없앨 수 있기 때문에 폐보존 기간 폐세포의 항상성을 위한 최저 대사수준을 유지하는 것이 안전한 폐보존의 조건이 된다[8]. 허혈 시간의 연장을 위한 폐보존법에 대한 연구는 폐보존액, 보존온도 및 공여폐의 기체팽창 등으로 나눌 수 있다. 폐보존액은 고칼륨 용액인 Euro-Collins용액 보다 LPDG용액이 더 적절할 것으로 보고[9-11]되고 있으며, 폐보존 온도는 8 10℃가 이상적인 온도조건으로 제시[7,11]되고 있다. 또한 100% 산소를 이용한 폐의 과팽창은 폐의 대사유지 및 폐손상을 줄이는 방법으로 보고되고 있다[7,32].

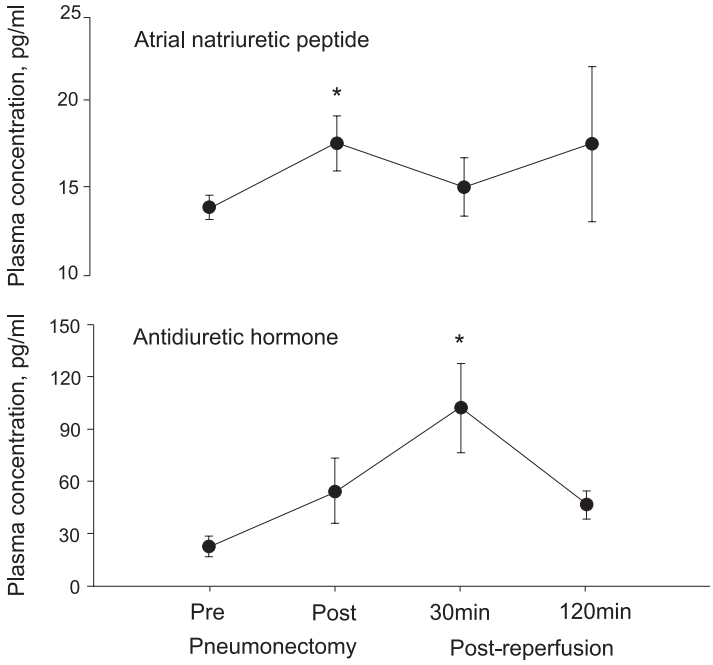


**Fig. 7.** Changes in plasma concentrations of atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in canines with single lung trnsplantation. * $p< 0.05$ vs. prepneumonectomy.

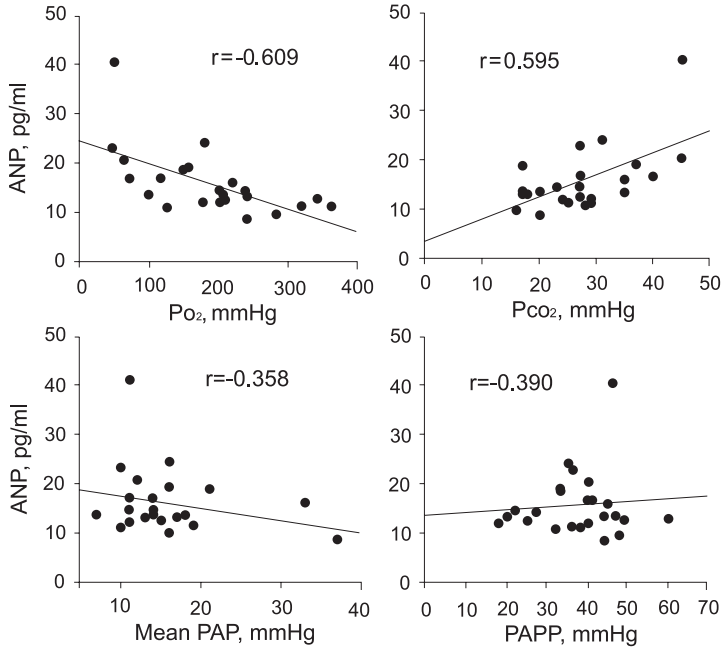


**Fig. 8.** Correlations between plasma concentration of atrial natriuretic peptide (ANP) and the oxygenation and hemodynamic factors in canines with single lung transplantation. PAP: pulmonary arterial pressure; PAPP: pulmonary arterial pulse pressure. * $p < 0.05$ vs. prepneumonectomy.

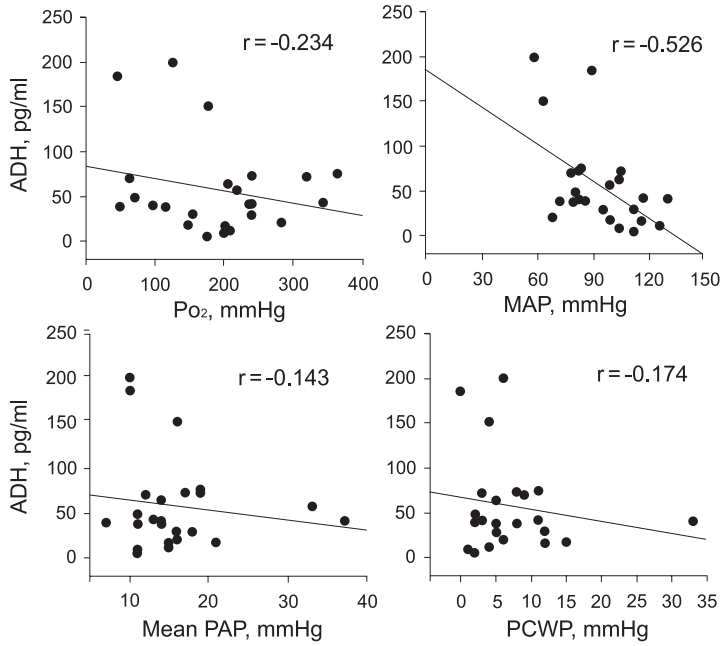


**Fig. 9.** Correlations between plasma concentration of antidiuretic hormone (ADH) and the oxygenation and hemodynamic factors in canines with single lung transplantation. MAP: mean systemic arterial pressure; PAP: pulmonary arterial pressure; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure. * $p < 0.05$ vs. prepneumonectomy.

이러한 연구결과를 바탕으로 이 실험에서는 LPDG용액을 폐보존액으로 사용하였고, 100% 산소를 흡입하면서 흡입말기 폐가 팽창된 상태에서 폐를 분리하여 10℃에서 20 22시간동안 보존하였다. 동시에 이식폐의 적출 시 PGE1과 $Ca^{2+}$ 차단제인 verapamil을 투여함으로써 이식폐에 대한 허혈-재관류 손상을 줄이기 위하여 노력하였다. 공여폐의 적출 시 PGE1의 투여[12-15]는 폐동맥의 말초혈관까지 폐관류용액의 균등한 공급을 유도하여 폐실질 내에서 대사되어 폐동맥의 혈관확장과 항혈소판 효과가 있으며, verapamil은 $Ca^{2+}$ 통로 차단제로써 폐관류액에 첨가하여 허혈-재관류 손상을 방지한다[14,15]고 한다.

단기적으로 허혈-재관류 손상과 관련된 이식폐의 기능을 평가하는 주된 방법은 동맥혈의 산소화와 폐혈관의 혈역학적 변화이다[11,16,17,22,23]. 재관류손상에 의한 폐의 내피세포의 손상은 폐혈관저항의 증가와 관련이 있으며, $Po_2$나 폐부종과는 상관관계가 없다[33]고 한다. 이 실험에서 재관류 후 폐동맥압은 폐절제 전과 비교하면 증가하였으나 서서히 회복되는 경향이고 동맥혈 $Po_2$도 어느 정도 유지되었고, 2시간 후에는 이 수치들이 약간의 회복되는 경향을 보임은 성공적인 폐이식 실험을 보고한 다른 연구들[4,11]과 일치하는 결과로 생각된다.

일측 폐이식이 전신 혈관의 혈역학에 미치는 영향은 두가지 면에서 관여할 수 있을 것으로 생각한다. 하나는 이식폐의 기능과 관련된 영향이며, 다른 하나는 폐이식술에 의한 폐에 분포하는 신경의 절단 효과이다. 쥐에서 좌측 폐에 분포하는 신경을 절제한 직후 좌측 성상신경절을 자극할 때 나타나는 폐동맥압 및 혈류량의 반응은 소실되지만, 전신 순환계의 혈역학에 미치는 영향은 크지 않다[17]고 하여 이 실험에서 일측 폐이식 시 신경절단이 전신 순환계에 미치는 효과는 다른 요인에 비하여 미약한 것으로 생각된다.

이식폐의 기능적인 면에서 볼 때 이 실험결과는 폐동맥압 및 동맥혈 $Po_2$가 어느 정도 안정적인 범위에서 유지된다고 하나 허혈-재관류 손상에 의한 폐동맥압의 상승 및 동맥혈 $Po_2$의 감소를 완전히 방지할 수는 없다. 동시에 한국산 성견을 대상으로 한 폐관류스캔 소견에서 정상 폐인 경우 폐혈류는 우측 폐에 60%, 좌측 폐에 40%의 분포를 보이나 좌일측 폐이식 2시간 후 우측 폐에 비하여 좌측 폐의 혈류량은 20%로 폐혈류의 분포가 달라진다[4]. 따라서 허혈-재관류 손상 및 폐혈류 분포의 변동은 전신 순환계의 혈역학적 변동을 수반할 것이다. 이 실험에서 심박수는 실험동안 일정수준을 유지하여 좌일측 폐의 신경이 절단되어도 심장에 대한 자율신경의 조절에는 영향을 받지 않는 것으로 생각된다. 동맥혈 $Po_2$ 및 $Pco_2$는 폐절제 전과 비교하여 재관류 후 유의한 변동이 없이 잘 유지되는 양상을 보여 이식폐의 기능이 유지된다고 할 수 있으나 일측 폐이식 시 폐기능을 평가한 다른 연구[4,34,35]와는 달리 이식 반대측 폐동맥의 차단이 없는 상태에서의 수치이므로 단정적으로 말할 수는 없다. 그럼에도 불구하고 일측 폐절제 후 증가한 폐동맥압이 재관류시 다소 회복되고, 폐혈관저항도 재관류 2시간에는 어느 정도 회복되는 양상을 보인 것은 이식폐를 통한 혈류가 동맥혈 $Po_2$를 유지하는데 기여하고 있음을 나타낸 것이라 볼 수 있다.

동시에 심박출량이 점진적으로 감소하고, 우심실 박출일량은 폐절제후 일시적으로 약간 증가하지만 재관류 후에는 점진적으로 감소하는 양상으로 보아 좌측 폐절제후 반대편 폐혈관계를 통한 혈류의 증가는 폐동맥압을 상승시키고 전신적으로 혈액의 재배치가 일어남으로써 심박출량이 감소되는 현상으로 보인다. 이러한 현상은 일측 폐의 이식 시 이식폐에 분포하는 신경계가 절단이 되더라도 반대측 폐혈관계에 분포하는 압수용기를 통한 신경성 조절이 이루어지고 있음을 반증하는 것으로 생각된다. 반대측 폐혈관계를 통한 혈류량의 증가는 압수용기를 자극하고 구심성 신경을 통한 자극의 정보는 전신혈관에 분포하는 원심성 신경을 통하여 혈관을 확장에 관여하고 혈액의 재배치를 유도한다. 이에 따른 정맥환류량의 감소는 심박출량을 떨어뜨리는 효과를 내므로 폐혈류량을 감소시켜 우심실의 부담을 적게 할 수 있다. 그러

나 좌심장에 분포하는 압수용기와 경동맥 및 대동맥에 분포하는 압수용기에는 반대로 자극이 감소됨으로써 신경계를 통한 승압반사가 유발될 것이므로 심박수 및 전신 동맥압은 유지될 수 있다. 이 실험에서는 우심방압을 측정하지 못하여 이러한 기전의 일부를 확인할 수는 없다하더라도 폐절제 후 혈장 ANP농도가 유의하게 증가한 것은 우심방에 대한 확장효과가 있었음을 나타낸다고 생각된다.

심-폐 이식(heart-lung transplantation)이나 심장 이식과 같이 심장에 분포하는 신경의 절단 시 혈중 ANP는 증가한다는 보고[36,37]가 있는 반면에 오히려 감소한다는 보고[38]도 있으며, 체위변동과 같은 혈류량의 변동이 없다면 안정상태의 혈중 ANP 농도는 변동이 없다는 보고[39]도 있다. 혈중 ANP 농도의 증가는 심-폐이식과 심이식간에 차이가 없으며[37], 정맥환류량의 변동에 대한 ANP 분비 반응은 심장에 분포하는 신경의 제거로 약해지므로[39] 심장에서의 ANP 분비는 심장에 분포하는 자율신경의 조절을 받는 것으로 보인다. 또한 혈중 ADH 농도는 심-폐이식이나 심이식 시에도 비교적 안정된 수치를 유지하며[37], 두부하위와 같은 혈액량의 변동을 주는 조건에서 혈역학 및 혈중 ADH의 반응은 정상인이나 심신경 절단, 심-폐이식의 경우와 유사하다[40]. 그러나 심-폐 신경의 제거 후 장시간이 경과하면 혈액량의 변동에 대한 ADH 분비반응은 감소한다[21]. 이 실험에서도 혈중 ANP 농도는 일측 폐절제 시, 혈중 ADH 농도는 재관류 직후에 일시적인 증가를 보였지만 바로 회복되는 경향을 보여 일측 폐이식이 이들 호르몬에 대하여 큰 영향을 미치지는 않는 것으로 보이며, 이는 심장 및 반대편 폐에 분포하는 신경의 기능이 유지된 결과로 생각할 수 있으며, 혈역학적 변동에서의 결과와 일치한다.

이 실험에서 각 개체에서 일시적인 혈중 ANP의 변동은 동맥혈 $Po_2$ 및 $Pco_2$와 상관관계를 보이나 폐동맥압 및 전신 동맥압과는 상관관계가 없었다. 이는 심-폐이식 시 혈중 ANP 농도가 이완기 폐동맥압과 연관이 있다는 보고[38]나 동-대동맥 신경절제(sinoaortic denervation)를 통하여 압수용기가 ANP의 분비를 조절한다는 보고[20]와는 달리 이 실험에서는 심장 및 폐의 일부 신경은 정상적인 기능을 하기 때문으로 생각된다. 이 실험결과는 저산소증에서 혈중 ANP 분비는 증가하는 것으로 생각되며, 저산소증에서 폐혈관은 수축할 것으로 생각되지만 저자의 실험에서 이완기 폐동맥압은 낮게 유지됨으로써 저산소증에 의한 다른 혈역학적 변동이나 이식된 폐혈관의 저산소증에 대한 반응이 혈중 ANP 분비에 영향을 미치는지를 고려하여야 할 것으로 생각된다. 또한 이 실험에서 혈중 ADH 농도는 동맥혈 $Po_2$나 폐동맥의 혈역학적 변동과는 상관관계가 없고 전신 동맥압의 변동과 상관관계를 보였다. 이 결과는 ADH의 분비조절은 삼투수용기와 심-폐혈관에 분포하는 용적수용기 뿐만 아니라 다른 수용기의 영향도 받고 있으며[40], 폐이식 시에는 동맥압수용기를 포함한 다른 수용기 등이 ADH의 분비조절에 관여할 수 있음을 보여준다.

이상의 결과에서 좌일측 폐이식 시에도 ANP 및 ADH는 혈역학적 변화와 연관하여 동맥압 및 체액의 조절에 생리적으로 관여하는 것으로 사료되며, ANP의 분비는 동맥혈의 저산소증 그리고 ADH의 분비는 동맥의 압수용기를 통한 신경성 조절의 영향을 받을 수 있는 것으로 생각된다.

## 요 약

폐이식에 의한 체액이나 혈압의 변동 및 신경의 절단은 혈압 및 체액의 조절에 관여하는 호르몬의 분비에 영향을 미치리라 생각되어 좌일측 폐이식 시 이식폐에 분포하는 신경이 절단된 상태에서 폐이식 후 수용견의 혈역학적 변동이 ANP 및 ADH의 분비와 어떠한 상관관계가 있는지를 관찰하였다. 한국산 성견 12마리를 대상으로 좌일측 폐이식을 시행하였다. 공여폐의 보존은 low potassium dextrane glucose용액을 이용하여 10℃에서 20시간동안 보존한 다음 수용견에 이식하였다. 수용견의 좌측 폐를 적출하기 전과 후, 그

리고 이식 후 재관류 30분, 2시간 후에 각각 혈역학 및 동맥혈 가스분압을 측정하였고, 동맥혈에서 ANP 및 ADH의 농도를 측정하였다. 동맥혈의 $Po_2$ 및 $Pco_2$는 유의한 변동은 없었다. 대퇴동맥압은 재관류 후 30분에는 유의하게 감소하였고, 재관류 2시간 후에는 다소 회복세를 보이는 경향이었으며, 맥압은 비교적 유지되었다. 폐동맥압은 좌측폐 절제 시 이완기 폐동맥압은 변동이 없는 반면에 수축기 폐동맥압은 증가하였고, 재관류 시 폐동맥압은 어느 정도 회복되는 양상이었다. 심박출량은 좌측 폐절제 후에는 감소하였으며 재관류 후에도 낮게 유지되는 양상이었다. 반면에 심박수는 유의한 변화없이 유지되었다. 전신혈관저항 및 폐혈관저항은 좌측 폐절제 후나 재관류 30분에 증가하였으며, 재관류 2시간 후 폐혈관저항은 회복되는 양상이나 전신혈관저항은 회복되지 못하였다. 혈중 ANP는 일측 폐절제 후 증가하였고, 재관류 후에는 점차 회복되는 양상을 보였고, ADH는 일측 폐절제 후, 30분에 증가한 후 회복되는 양상을 보였다. 동백혈 ANP의 변동은 동맥혈 $Po_2$ 및 $Pco_2$와 상관관계를 보였고, ADH는 전신 동맥압의 변동과 상관관계가 있었다. 이상의 결과로 좌일측 폐이식 시에도 ANP 및 ADH는 혈역학적 변화와 연관하여 동맥압 및 체액의 조절에 생리적으로 관여하는 것으로 사료되며, ANP의 분비는 동맥혈의 저산소증 그리고 ADH의 분비는 동맥의 압수용기를 통한 신경성 조절의 영향을 받을 수 있는 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌


1. Katz WE, Gasior TA, Quinlan JJ, Lazar JM, Firestone L, Griffith BP, *et al.* Immediate effects of lung transplantation on right ventricular morphology and function in patients with variable degree of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**(2): 384-91.
2. Rensing BJ, McDougall JC, Breen JF, Vigneswaran WT, McGregor CG, Rumberger JA. Right and left ventricular remodeling after orthotopic single lung transplantation for end-stage emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997; **16**(9): 926-33.
3. Xie GY, Lin CS, Preston HM, Taylor CG, Kearney K, Sapin PM, *et al.* Assessment of left ventricular diastolic function after single lung transplantation in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1998; **114**(2): 477-81.
4. 박창권, 박원균, 권건영, 김진모, 전석길, 유영선. Low Potassium Dextran Glucose (LPDG) 용액을 이용한 24시간 폐보존 연구. *대한이식학회지* 1996; **10**(1): 1-14.
5. Sakamoto T, Yamaschita C, Okada M. Efficacy of initial controlled perfusion pressure for ischemia-reperfusion injury in a 24-hour preserved lung. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **5**(1): 21-6.
6. Weder W, Harper B, Shimokawa S, Miyoshi S, Date H, Schreinemakers H, *et al.* Influence of intraalveolar oxygen concentration on lung preservation in a rabbit model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; **101**(6): 1037-43.
7. Date H, Lima O, Matsumura A, Tsuji H, d'Avignon DA, Cooper JD. In a canine model, lung preservation at 10℃ is superior to that at 4℃. 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**(4): 773-80.
8. Sakamaki F, Hoffmann H, Muller C, Dienemann H, Messmer K, Schildberg FW. Reduced lipid peroxidation and ischemia-reperfusion injury after lung transplantation using low-potassium dextran solution for lung preservation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**(4Pt1): 1073-81.
9. King RC, Binns OA, Kanithanon RC, Parrino PE, Reece TB, Maliszewskyj JD, *et al.* Acellular low-potassium dextran preserves pulmonary function after 48 hours of ischemia. *Ann Thorac Surg* 1997; **64**(3): 795-800.
10. Wagner FM, Jamieson SW, Fung J, Wolf P,

Reichenspurner H, Kaye MP. A new concept for successful long-term pulmonary preservation in a dog model. *Transplantation* 1995; **59**(11): 1530-6.

11. Della Rocca G, Coccia C, Poschedda M, Pugliese F, Antonini M, Venuta F, *et al.* Anesthesia in experimental single-lung transplantation: hemodynamic and respiratory changes during prostaglandin E1 and nitroglycerin infusion. *Minerva Anestesiol* 1995; **61**(5): 207-18.
12. Kukkonen S, Heikkila L, Verkkala K, Mattila S, Toivonen H. Pulmonary vasodilatory properties of prostaglandin E1 are blunted after experimental single lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; **14**(2): 280-8.
13. Sasaki S, Yasuda K, McCully JD, LoCicero J III. Calcium channel blocker enhances lung preservation. *J Heart Lung Transplant* 1999a; **18**(2): 127-32.
14. Sasaki S, Yasuda K, McCully JD, LoCicero J III. Does PGE1 attenuate potassium-induced vasoconstriction in initial pulmonary artery flush on lung preservation? *J Heart Lung Transplant* 1999b; **18**(2): 139-42.
15. Fullerton DA, Mclntyre RC Jr, Mitchell MB, Campbell DN, Grover FL. Lung transplantation with cardiopulmonary bypass exaggerates pulmonary vasomotor dysfunction in the transplanted lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **109**(2): 212-6.
16. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 1996, p.359-61.
17. Takachi T, Maeda M, Shirakusa T, Hayashida Y. Sympathetic reinnervation of unilaterally denervated rat lung. *Acta Physiol Scand* 1995; **154**(1): 43-50.
18. Dietz TR. Control of atrial natriuretic factor release from a rat heart-lung preparation. *Am J Physiol* 1987; **252**(21): R498-502.
19. Haug CE, Shapiro JI, Cosby RL, Chan L, Weil R 3rd. Atrial natriuretic factor (ANF) levels are elevated in rats bearing rejecting heart-lung allografts. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; **146**(2): 625-9.
20. Morris M, Alexander N. Baroreceptor Influences on plasma atrial natriuretic peptide (ANP): sinoaortic denervation reduces basal levels and the response to an osmotic challenge. *Endocrinology* 1988; **122**(1): 373-5.
21. Shiraishi Y, Fujimura S, Handa M, Kimura T, Ota K, Nakada T. Vasopressin and atrial natriuretic peptide release in cardiopulmonary denervated dogs. *Am J Physiol* 1990; **258**(3Pt2): R704-10.
22. 박창권, 박관규, 박원균, 전석길. 성견의 좌측 일측폐이식술후 초급성거부반응 관찰. *대한이식학회지* 1995a; **9**(1): 149-54.
23. 박창권, 박원균, 권건영, 김진모, 전석길, 이광숙, 외. 일측폐이식실험견에서 이식폐의 기능평가 연구. *대한흉부외과학회지* 1995b; **28**(12): 1096-106.
24. Balkhy HH, Peterson MB, Connolly RJ, Zhang X, Diehl JT. Comparison of Eurocollins and University of Wisconsin solution in single flush preservation of the ischemic reperfused lung: an in vivo rabbit model. *Transplantation* 1995; **59**(8): 1090-5.
25. Kaplon RJ, Platt JL, Kwiatkowski PA, Edwards NM, Xu H, Shah AS, *et al.* Absence of hyperacute rejection in pig-to-primate orthotopic pulmonary xenografts. *Transplantation* 1995; **59**(3): 410-6.
26. Unruh HW. Lung preservation and lung injury. *Chest Sug Clin N Am* 1995; **5**(1): 91-106.
27. Aarnio P, Schersten H, Tazelaar HD, Miller VM, McGregor CG. Effect of acute rejecton and antirejection therapy on arteries and veins from canine single lung allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **111**(6): 1219-29.
28. Yamamoto H, Okada M, Tobe S, Tsuji F, Ohbo H, Nakamura H, *et al.* Pulmonary circulatory parameters as indices for the early detection of acute rejection after single lung transplantation. *Surg Today* 1998; **28**(9): 900-6.
29. Date H, Izumi S, Miyade Y, Andou A, Shimizu N, Teramoto S. Successful canine bilateral single-lung transplantation after 21-hour lung preservation. *Ann*

*Thorac Surg* 1995; **59**(2): 336-41.
30. Liu CJ, Bando T, Hirai T, Hirata T, Yagi K, Yokomise H, *et al.* Improved 20-hour canine lung preservation with a new soltion-ET-Kyoto solution. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; **9**(10): 548-52.
31. Muller C, Hoffmann H, Bittmann I, Isselhard W, Messmer K, Dienemann H, *et al.* Hypothermic storage alone in lung preservation for transplantation: a metabolic, light microscopic, and functional analysis after 18 hours of preservation. *Transplantation* 1997; **63**(5): 625-30.
32. DeCampos KN, Keshavjee S, Liu M, Slutsky AS. Optimal inflation volume for hypothermic preservation of rat lungs. *J Heart Lung Transplant* 1998; **17**(6): 599-607.
33. Fehrenbach H, Schepelmann D, Albes JM, Bando T, Fischer F, Fehernbach A, *et al*. Pulmonary ischemia/reperfusion injury: a quantitative study of structure and function in isolated heat-lungs of the rat. *Anat Rec* 1999; **255**(1): 84-9.
34. 이두연, 배기만, 백효채, 박만실, 이원영. 황견에서 좌측 폐이식수술 및 우측 폐동맥결찰 수술후 폐동맥압 변환에 관한 연구. *대한흉부외과학회지* 1994; **27**(4): 345-52.
35. Mizuta T. Nakahara K, Matsmura A, Minami M, Yoon HE, Matsuda H. Comparsion of early postoperative hemodynamics of left and right single lung transplants after contralateral pulmonary artery ligation in the rat. *Transplant Proc* 1995; **27**(1): 585-6.
36. Mertes PM, de Talance N, Pinelli G, Peiffert B, Carteaux JP, Mattei MF, *et al.* Atrial natriuretic factor after heart-lung transpantation. Consequences of cardiac denervation. *Presse Med* 1991; **20**(40): 2055-7.
37. Mertes PM, de Talance N, Pinelli G, Villemot JP, Burlet C, Boulange M. Changes in endocrine control of electrolyte homeostasis and blood pressure following heart and heart-lung transplantation. A comparative study. *Chest* 1992; **101**(4): 1050-5.
38. Hynynen M, Harjula AL, Salmenpera M, Tikkanen I, Fyhrquist F, Mattila S. Plasma atiral natriuretic factor concentration in a heart-lung transplant recipient. *J Heart Transplant* 1990; **9**(4): 444-6.
39. Pepino P, Volpe M, Rose EA, Panza A, Lembo G, Pignalosa S, *et al.* Effect of complete cardiac denervation on atrial natriuretic factor release in baboons. *J Surg Res* 1992; **53**(1): 43-7.
40. Convertino VA, Thompson CA, Benjamin BA, Keil LC, Savin WM, Gordon EP, *et al.* Haemodynamic and ADH responses to central blood volume shifts in cardiac-denervated humans. *Clin Physiol* 1990; **10**(1): 55-67.