

Low Potassium Dextran Glucose(LPDG) 용액을 이용한 24시간 폐보존 연구

계명대학교 의과대학 홍부외과학교실, 생리학교실*, 병리학교실**
마취과학교실*** 및 핵의학교실****

박 창 권·박 원 군*·권 건 영**
김 진 모***·전 석 길****·유 영 선

= Abstract =

24 Hours Lung Preservation Study with Low Potassium Dextran Glucose Solution

Chang Kwon Park, M.D., Won Kyun Park, M.D.* , Kun Young Kwon, M.D.**
Jin Mo Kim, M.D.***, Suk Kil Zeon, M.D.**** and Young Sun Yoo, M.D.

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Physiology*, Pathology**, Anesthesiology*** and
Nuclear Medicine****, Dong-San Medical Center, Keimyung University

Background: The shortage of donors has become a key issue in the field of lung transplantation. Numerous studies on safe long term preservation for lung transplantation has been performed for the purpose of developing ideal preservation solution with extracellular type or intracellular type solutions. We prepared modified Euro-Collins solution as intracellular type and LPDG(Low potassium dextran glucose) solution as extracellular type solution. In this study, we examined the efficacy of LPDG solution in 24-hour lung preservation by comparison with modified Euro-Collins solution.

Methods: Seventeen pairs of adult mongrel dogs were divided into two groups. Donor lungs were flushed with LPDG solution(n=9) or modified Euro-Collins solution(n=8) and stored for 24 hours at 10°C. All donor lungs were treated with prostaglandin E1 and verapamil in each flushing solutions. Left canine lung allotransplantations were performed. Assessment(hemodynamic indices and arterial blood gas analysis) of left implanted lungs was made by occluding the right pulmonary artery for ten minutes using pulmonary artery Cuff. Assessment was performed at the interval of 30 minutes, one hour, and two hours later after reperfusion and then chest X-ray, computed tomogram and lung perfusion scan were performed. In survival dogs follows-up were done with assessment with chest X-ray, computed tomogram of the chest and lung perfusion scan for above 7 days postoperatively. After 24 hours preservation, pathological examinations for ultrastructural findings on right lung were performed in each group.

Results: With respect to arterial blood gas analysis and hemodynamics, LPDG group showed better condition in PaO_2 , mean pulmonary artery pressure($p<0.05$) and cardiac output($p<0.05$) than ME-C group until post-reperfusion 2 hours. After reperfusion 2 hours, both groups showed transplanted lung function deteriorated step by step. Perfusion scan of the transplanted lung in LPDG group showed better perfusion rate in immediate post-reperfusion, 3 days and 7 days later respectively but there was no statistical significance and correlation with PaO_2 and computed tomographic views.

Conclusions: We concluded that LPDG solution added with PGE1 and verapamil can offer safe 24-hour lung preservation with adequate immunosuppressive therapy and prevention of the infection..

Key Words: Lung transplantation, LPDG, M-EC, Preservation solution

* 이 논문은 1995년도 한국하술진홍재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

** 이 논문은 1996년도 대한이식학회 정기 학술대회에 구연에정임.

서 론

오늘날 임상적으로 폐이식은 수술기법의 개발과 효율적 면역억제제의 적용 및 폐보존법의 끊임없는 노력으로 수술후 장기생존자의 수가 점차 늘고 있는 실정이다. 그러나 아직도 폐이식의 성공적 수술을 위하여 해결되어야 할 문제가 많다. 그 중에서도 폐장기가 갖는 타 장기에 대한 특수성 때문에 폐이식을 위한 적절한 공여폐의 부족은 뇌사가 인정되어 있는 구미지역에서도 심각한 현실로 여겨지고 있다¹⁾. 많은 연구자들은 폐를 안전하게 보존하고 멀리 떨어진 지역에서 공여폐를 획득하여 안전한 폐보존 상태에서 이동이 가능하도록 장시간의 폐보존을 위한 개발의 일환으로 폐보존액의 비교실험들이 활발하다. 현재 임상에서는 Euro~Collins 용액이나 University of Wisconsin(UW)용액으로 10시간까지 폐보존이 가능한 것으로 여겨지고 있다^{2~3)}. 폐를 오래 동안 보존하는 폐관류 및 보존액으로 Euro-Collins액이나 University of Wisconsin(UW)액과 같이 세포내액성 용액보다 세포외액성 용액이 더 우수하다고 보고하고 있는데 이는 세포내액성 용액이 고칼륨이 함유된 용액으로 폐동맥의 평활근세포막을 탈분극하여 탈분극된 평활근세포안으로 칼슘의 역류증가에 의해 폐동맥지에서 혈관의 수축이 일어 나는 단점이 있기 때문이라고 한다^{4~5)}. 공여폐의 적출시에 PGE1의 투여는 폐동맥의 말초혈관까지 폐관류용액의 균등한 공급을 유도하여 폐실질내에서 대사되어 폐동맥의 혈관확장과 항혈소판효과가 있다고 하며⁶⁾ Verapamil은 칼슘채널차단제로서 폐관류액에 첨가하여 허혈-재관류손상을 방지한다고 한다⁷⁾. 공여폐의 보존동안에 폐관류-보존액의 효과에 대한 정확한 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 폐보존동안에 호기성 포도당대사에 대한 중요성이 폐는 허혈 폐보존동안에 산소를 이용할 수 있는 유일한 기관이라는 점 때문에 제기되며 폐보존온도도 4°C보다 10°C가 적절하다고 보고하고 있다⁸⁾. 본 연구에서는 한국산 성견을 모델로 하여 24시간 10°C에서 세포외액성 용액인 LPDG용액을 이용하여 폐보존후에 좌측 일측폐이식술을 시행하여 이식폐의 기능을 평가하여 세포내액성 용액인 modified Euro-Collins액과 비

교하였다. 폐이식견의 생존을 지속시키기 위하여 각각의 폐관류액에 PGE1과 verapamil을 첨가하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

본 연구는 34마리의 한국산 잡종 성견을 암수 구분없이 이용하여 17마리씩 공여견과 수용견으로 나누어 17예의 좌측 일측폐이식술을 시행하여 폐관류액으로 LPDG용액을 사용한 9예와 8예에서 modified Euro-Collins(ME-C)용액을 사용하였다. 양쪽 폐관류 및 보존액에는 PGE1과 verapamil을 첨가하였다. 각 군에서 실험견의 선택은 무작위로 하였고 각 용액의 조성은 Table 1과 같다.

2) 연구방법

(1) 폐공여견 수술: 건강한 성견 17마리를 폐공여견으로 하여 마취 전처치 및 마취유지 목적으로 Ketamine 10~15 mg/Kg 근주, Sodium thiopental 10 mg/Kg 정주 그리고 Atropine 0.6 mg과 Cefatrex 1.0 g을 정맥주사하고 기도삽관후 호흡기(Aika EUA-900 Ventilater)는 100% 산소흡입, 일호흡량은 500~550 ml 그리고 호흡수는 분당 12회에 맞추어 놓고 전신마취하에 우측 대퇴동맥에 18 gauge 혈관카테터를 넣어 동맥혈압을 추적과 동맥혈가스분석을 측정할 수 있게 하였고 사지에 심전도 전극을 천자하여 심박동을 계

Table 1. Compositions of the preservation solutions

	LPDG	M E-C
Na ⁺	155 mMol/L	10 mMol/L
K ⁺	3.5 mMol/L	108 mMol/L
Cl ⁻	102 mMol/L	14 mMol/L
Mg ⁺⁺	1.4 mMol/L	4 mMol/L
PO4	33 mMol/L	57.5mMol/L
Sulphate(SO4 ⁻)	2 mMol/L	4 mMol/L
Glucose	10 g/L	32.7g/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

M E-C:Modified Euro-Collins solution

속 감시하였다. 흉골정중절개를 통하여 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 대동맥 카테타를 쌈지봉합으로 삽입하여 40 Cm 높이에서 4°C 폐관류저장액(Modified Euro-Collins액 혹은 Low Potassium Dextran Glucose용액)(Table 1)을 주입할 준비를 하였다. 폐관류전에 PGE1(200 µg)과 verapamil(20 µmol/L)을 폐동맥에 투여하였다. 폐관류시에 폐관류압을 측정하였다. 상하공정맥을 결찰절단하고 하공정맥과 좌심방이는 열어 두었다. 관류액은 즉시 주입하여 폐관류시켰다. 폐관류 후에 100%의 산소로 써 흡입말기기에 폐가 팽창된 상태에서 기관을 결찰분리하고 심장과 양쪽폐 모두를 적출해 내었다. 적출된 심폐볼록은 폐관류액과 동일한 용액을 담은 비닐백에 3겹 공기밀폐포장하여 10°C 온도유지에서 공여폐보존 준비를 하였다.

(2) 폐수용건수술: 건강한 성견 17마리를 폐수용건으로 하고 마취전처치는 공급견의 경우와 동일하며 그외 Solumedrol 500 mg을 정주하였다. 기도삽관후 일호흡량을 20 ml/Kg(일측폐환기시 15 ml/Kg), 호흡수 분당 12회, O₂와 N₂O의 비는 50:50의 비로 유지하고 Halothane은 0.5~1.0%에 맞추어 마취호흡기(Aika Anesthetic gas machine)에 연결하였다. 사지에는 역시 심전도전극을 천자하여 수술중에 계속 심박동과 심조율을 감시하였고 우측대퇴동맥에 18 gauge 혈관카테타를 넣어 동맥혈압측정과 동맥혈가스분석을 하였고 폐동맥압, 심박출량 및 폐혈관저항도를 측정하기 위하여 우측대퇴정맥에 Swan-Ganz 카테타를 주입하였으며 좌측하지정맥에 정맥카테타를 삽입하여 수술중에 하트만씨용액을 시간당 200 ml 주입시켰다. 좌측 양와위체위에서 베타딘으로 멀균소독후에 좌측 5번 늑간을 통해 개흉하였으며 가능한 한 외흉근의 절단을 피했다. 좌측 폐동맥은 첫 번째 좌측폐동맥지 하방에서 결찰 및 절단하고 우측폐동맥을 박리하여 Umbilical tape과 Tourniquet 혹은 폐동맥 Cuff을 이용하여 임시 결찰에 대비하였다. 심낭을 절개하고 좌심방을 혈관감자로 폐쇄한 후 상, 중 및 하엽의 폐정맥지결찰부위를 절개하여 좌심방끼리의 문합에 대비하였고 좌측 기관지는 원위부에

서 절단하였으며 절단상부는 기관지감자로 폐쇄하였다.

(3) 저장된 심폐볼록으로부터 좌폐분리: 10°C 폐관류저장액에 저장된 심폐볼록에서 심장과 우측폐를 제거한 후 좌측폐는 좌심방의 일부가 문합에 적당하게 포함되기 위해 우측폐 종격엽(Mediastinal lobe)으로 연결된 폐정맥개구부를 5-0 Prolene을 이용하여 봉합한후 충분한 길이의 좌심방영역을 확보하여 분리하였다.

분리된 우측폐는 24시간 폐관류보존후의 폐의 허혈손상의 관찰을 목적으로 두 용액과 비교하기 위하여 병리조직검사를 시행하였다.

(4) 수용견에 이식수술: 우선 수용견의 폐정맥지의 결찰부위를 절단하고 문합부위를 넓게 확장하였다. 공여폐의 좌심방간의 문합은 후벽부터 5-0 Prolene을 이용하여 계속 전벽에 이르기 까지 연속 everting mattress봉합을 하였고 폐동맥은 첫번째 폐동맥지를 기준으로 역시 5-0 Prolene으로 연속문합하였다. 마지막으로 기관지봉합은 기관지관을 더 밀어 넣어 우측 한쪽폐의 환기만 실시하여 4-0 Vicryl을 이용하여 기관지 막성부위는 연속봉합 그리고 연골부위는 차례로 단순봉합(Interrupted suture)하였다. 이식수술이 진행되는 동안에 10°C의 공여폐의 온도를 유지하기 위하여 상엽에 온도를 측정할 전극을 천자하여 주위는 쌈지봉합하여 계속 폐의 온도를 감시하였고 이식폐는 젖은 거즈에 싸서 10°C 온도의 유지에 노력하였다. 좌측폐의 재관류시작시 폐동맥과 좌심방감자를 서서히 풀어 혈관내에 존재하는 기포를 제거하였으며 출혈이 확인된 후 각각의 문합부위의 결찰을 완결하였다. 기관지문합부의 공기누출을 확인하기 위하여 문합부위에 생리식염수를 흘렸다. 출혈 및 공기누출이 없음을 확인한 후 흉관을 삽입한 후 개흉창을 봉합하면서 폐동맥 cuff는 피하조직내에 고정시킨 후 흉벽봉합을 마쳤다.

(5) 술후 관리: 수술을 마친 수용견은 재관류직후(약 30분후), 1시간 후, 2시간 후에 각각 혈역동학적검사(Hewlett Packard 78534C Monitor 이용)와 동맥혈가스분석을 시행하였고 재관류 2시간에 흉부 X선촬영 및 흉부 전산화단층촬영과 폐관류스캔을 시행하여 이식폐의 팽창과 관류정도, 허혈 및 재관류손상 정도를 관찰하였으며 폐동맥 cuff를 이용하여 우

즉 주폐동맥을 일시 차단하여 이식폐의 기능을 평가하였다. 폐보존시 폐관류액의 효과를 분석하고자 세포내액성 용액인 modified Euro-Collins액과 세포외액성 용액인 Low Potassium Dextran Glucose(LPDG)액(Fig. 1)들을 이용하여 이식폐의 기능을 관찰 비교하였다. 또한 폐관류액의 효과를 높이고 이식폐의 혈액-재관류손상을 줄이고 장기 추적관찰을 목적으로 각 폐관류액에 PGE1과 verapamil을 첨가하였다. 이식폐의 기능관찰은 수술직후, 술후 3일째, 술후 1주일까지 혈액동학검사, 동맥혈가스분석, 흉부 X선촬영, 흉부 전산화단층촬영 및 폐관류스캔을 각각 실시하였다. 술후 감염예방 목적으로 Cefatrex 1.0 gm을 매일 1주일동안 근주하였다. 면역억제치료는 수용견수술 1시간전에 Cyclosporin 15 mg/Kg를 경구투여하였고 술후 1일째부터 Cyclosporine 15 mg/Kg을 경구투여하였다. 술후 관찰중에 거부반응이 의심되면 Solumedrol 500 mg을 투여하였다. 이식 후 7일째에는 사망시켜 이식폐의 병리학적 소견을 관찰하였다.

실험 결과

실험에 사용한 동물은 한국산 잡종견인 성견으로서 암수 구분없이 34마리가 사용되었으며 17예의 좌측 일측폐이식술을 시행하였고 폐관류액은 LPDG 용액의 효과를 보고자 9예 사용하였고 대조군으로 modified Euro-Collins(ME-C) 용액을 사용한 예가 8예였다. 폐관류액에는 양쪽 모두에서 PGE1과 verapamil을 첨가하여 이식폐의 기능을 높이고자 하였다. 사용된 성견의 체중은 LPDG군에서 공여견과 수용견에서 각각 19 ± 1.3 Kg과 20 ± 0.8 Kg이고 ME-C군은 21 ± 1.3 Kg과 23 ± 0.8 Kg로써 비교적 공여견과 수용견은 비슷한 체중을 선택하였다. 폐관류시간은 LPDG 군과 M-EC군에서 각각 4 ± 0.8 분, 4 ± 0.4 분이고 폐관

류압은 17 ± 2.1 mmHg, 18 ± 1.6 mmHg이며 공여폐의 절제시간은 각각 5 ± 0.5 분으로 동일하였고, 폐이식 시간은 각각 83 ± 3.5 분과 85 ± 2.5 분으로써 양 용액에서 비슷한 실험특징을 보였다(Table 2).

1) 동맥혈액가스분석

폐동맥 cuff를 이용하여 이식한 좌측폐의 재관류 직후의 PaO_2 와 PaCO_2 양상을 보면 50% 산소호흡에서 이식직후 LPDG군은 102 ± 17 mmHg, 31 ± 2 mmHg이고 ME-C군은 117 ± 25 mmHg, 32 ± 3 mmHg에서 재관류 1시간후에 LPDG는 160 ± 35 mmHg, 31 ± 3 mmHg이고 ME-C는 115 ± 21 mmHg, 35 ± 3 mmHg로써 이식폐의 기능이 점차회복되는 양상을 보여 재관류 2시간후에는 LPDG가 174 ± 39 mmHg, 29 ± 2 mmHg이고 ME-C는 137 ± 29 mmHg, 34 ± 3 mmHg로써 더욱 더 회복이 된 양상에서 수술 3일째부터 LPDG는 142 ± 38 mmHg, 35 ± 3 mmHg이고 ME-C는 119 ± 27 mmHg, 35 ± 2 mmHg으로써 폐기능의 감소를 보이고 수술 7일째에는 LPDG가 87 ± 11 mmHg,

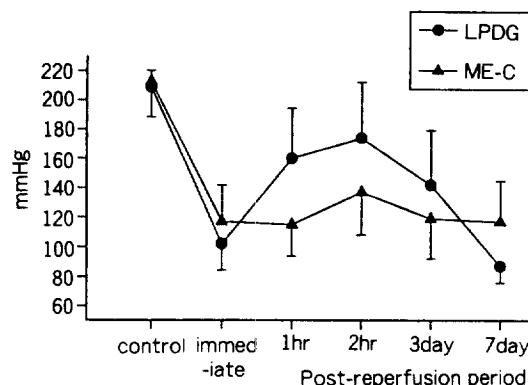


Fig. 1. Post-reperfusion PaO_2 changes in both groups after PA cuff($\text{FiO}_2=0.5$).

Table 2. Characteristics of experiment according to solutions

Solution	Body weight(D/R) Kg \pm SE	Flushing time minutes \pm SE	Flushing pressure Hg \pm SE	Excision time minutes \pm SE	Implantation time minutes \pm SE
LPDG	19 ± 1.3 / 20 ± 0.8	4 ± 0.8	17 ± 2.1	5 ± 0.5	83 ± 3.5
ME-C	21 ± 1.3 / 23 ± 0.8	4 ± 0.4	18 ± 1.6	5 ± 0.5	85 ± 2.5

44±3 mmHg^o]고 ME-C[117±28 mmHg, 38±1 mmHg로써 감소되는 양상을 보였다. 이는 LPDG와 M-EC용액 모두에서 비슷한 양상을 보였다(Table 3) (Fig. 1).

2) 혈역학검사소견

재관류 시작후에 LPDG군과 ME-C에서 평균폐동맥압, 심박출량 및 폐혈관저항도를 7일까지 추적 관찰한 소견은 도표 3과 같고 LPDG인 경우 재관류 30분후 평균폐동맥압, 심박출량 및 폐혈관저항도는 각각 24.4±3.4 mmHg, 2.4±0.2 L/min., 447±87 dyne.sec.cm⁻⁵이고 M-EC는 각각 30±3.4 mmHg, 2.2 ±0.3 L/min., 376±69 dyne.sec.cm⁻⁵이며 LPDG와 ME-C 모두에서 점차 평균폐동맥압이 상승되었고 M-EC에서 더 상승되는 소견을 보였다(Fig. 2). 심박출량은 LPDG과 ME-C에서 재관류 후에 7일 동안 조금씩 감소되는 양상을 보였다(Fig. 3). 폐혈관저항도인 경우 LPDG의 경우 재관류 30분에 증가되었다가 술후 2시간까지 점차 감소되었으며 ME-C의 경우는 재관류 1시간까지 감소되었다가 그 이후 점차 증가되는 경향을 보였다(Fig. 4) 그러나 양 군에서 평균폐동맥압, 심박출량 및 폐혈관저항도에서 의미 있는 차이점은 발견할 수 없었으나 재관류 1시간후 ME-C[LPDG보다 평균폐동맥압이 유의하게 더 상승하였고($p<0.05$) 재관류 1시간과 2시간에서 LPDG 가 유의하게 심박출량이 더 높았다($p<0.05$). 그리고 폐혈관저항도는 양 군 모두 재관류 2시간까지는 감

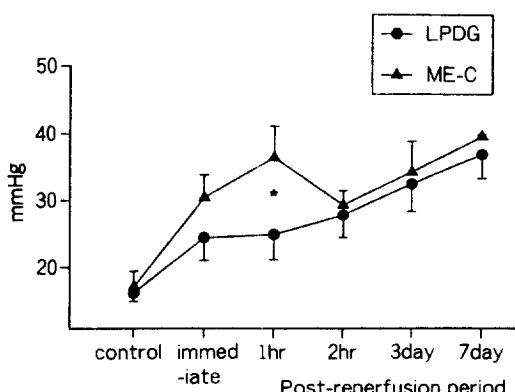


Fig. 2. Post-reperfusion mean PA pressure changes in both groups after PA cuff. * $P<0.05$.

Table 3. Data of hemodynamics with PaO_2 and PaCO_2 according to solution after PA cuff

parameters Period solution	Control		Immediate		1 hour		2 hour		3 day		7 day	
	LPDG	ME-C	LPDG	ME-C	LPDG	ME-C	LPDG	ME-C	LPDG	ME-C	LPDG	ME-C
MPAP(mmHg)	16±1.2	17±2.3	24±3.4	30±3.4	25±3.8	36±4.8	28±3.3	29±2.2	33±4.2	34±4.7	37±3.6	40±0.3
CO(L/min)	5.3±0.7	4.4±0.6	2.4±0.2	2.2±0.3	2.4±0.2	2.0±0.1	2.3±0.1	1.8±0.1	2±0.2	1.9±0.1	1.6±0.2	1.6±0.1
PVR(dyne.sec.cm ⁻⁵)	221±24	203±12.2	447±57	376±69	384±56	374±56	363±31	406±45	600±208	615±226	735±231	658±205
$\text{PaO}_2(\text{mmHg})$	209±20.4	213±7.5	102±18	117±25	160±35	115±21	174±39	137±29	142±38	119±27	87±11	117±28
$\text{PaCO}_2(\text{mmHg})$	28±5	25±1.5	31±2.4	32±2.6	31±3	35±2.7	29±2	34±2.9	35±3.5	35±1.9	44±3	38±1.1

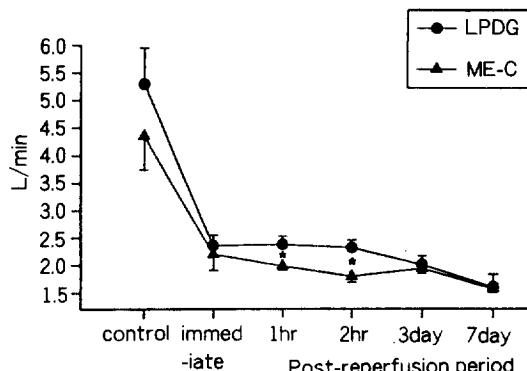


Fig. 3. Post-reperfusion cardiac output changes in both groups after PA cuff. *P<0.05.

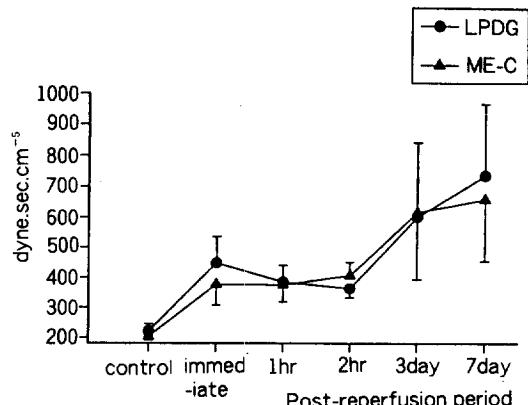


Fig. 4. Post-reperfusion PVR changes in both groups after PA cuff.

소되거나 크 변화가 없다가 3일과 7일까지 점차 상승되었다. 통계분석은 모든 통계치에 있어서 평균값의 평균치±표준오차를 사용하였으며 두 용액간의 유의성은 Student's t test로써 분석되었고 p치가 0.05 이하일 때 유의한 차이를 보인다고 하였다. 동맥혈 액가스분석과 혈액동학검사치의 control값은 수용견의 좌측 전폐절제술전 측정한 혈액학 및 혈액가스 분석 검사치를 이용하였다(Table 3)

3) 폐관류 스캔

좌측폐이식술후 2시간후, 3일후 및 7일후에 ^{99m}Tc 을 이용한 폐관류 스캔을 양쪽 용액군에서 시행하여 LPDG 용액에서 각각 $20\pm 5.8\%$, $15\pm 6.2\%$ 및 $12\pm 1.1\%$ 이고 ME-C 용액에서는 $13\pm 4\%$, $9\pm 1.7\%$ 및 $9\pm 5\%$ 의 변화를 관찰하였다. 양군 모두에서 술후 이식폐의 염증, 허혈손상 및 일부에서 급성 폐이식 거부반응으로 점차 이식폐의 관류와 기능이 감소되었다(Fig. 5, 8) 그러나 LPDG 용액에서 술후 2시간 후 17%에서 술후 3일후 23% 증가와 술후 3일후 5%에서 술후 7일후 13%의 증가를 보인 예는 조직소견에서 급성 거부반응의 양상을 보았으며 steroid (Solumedrol 500 mg)에 의한 폐기능의 호전을 의미하였다. 역시 ME-C 용액에서도 술후 2시간후 13%에서 술후 3일후 30%의 폐관류호전을 보인 예로써 steroid 투여에 따른 폐기능의 호전으로 판단되었다.

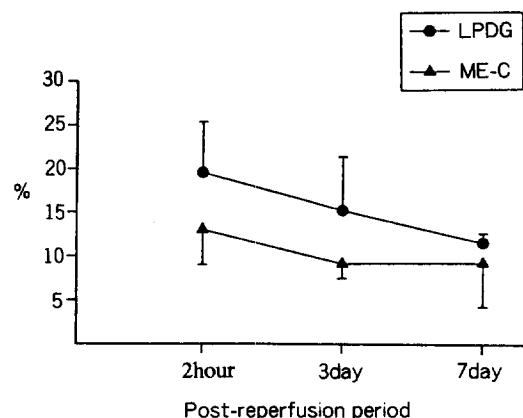


Fig. 5. Changes in ^{99m}Tc lung perfusion scan in transplanted lung.

4) 홍부 전산화 단층촬영

폐이식술 후 폐관류 스캔시에 단순홍부 X-선촬영과 홍부 전산화 단층촬영을 함께 시행하여 이식폐의 팽창정도와 단층촬영을 통해 폐영역별 폐음영의 불투명(폐침윤)정도를 Matsushima 등^[16]이 소개한 폐음영이 맑은 경우 0점, 한쪽폐의 1/3을 침윤하고 경증의 소견을 보일 때를 1점, 1/3-2/3를 침윤하고 중등도의 소견일 때 2점 및 2/3이상의 침윤을 보이고 심한 소견을 보일 때 3점으로 점수화하여 두 용액별 술후 2시간후와 3일후 및 7일후 평가하여 LPDG 용

Fig. 6. Appearance of 2hour postreperfusion chest computed tomogram in LPDG.

Table 4. Grading score of infiltration in transplanted lung by CT

Period	Post-reperfusion		
	2 hours	3 days	7 days
LPDG(score)	3±0.2	2±0.7	3
ME-C(score)	1±0.5	1±0.5	2±1

액에서 각각 2.8 ± 0.2 , 2.3 ± 0.7 및 3이며 ME-C 용액은 2 ± 0.5 , 2.3 ± 0.5 및 1.7 ± 1 로써 ME-C 용액이 LPDG 용액보다 수술직후와 수술 7일후에 폐음영의 불투명도가 덜한 것으로 판찰되었으나 통계적 유의성은 없었다(Table 4).

5) 병리조직학적 소견

LPDG 용액군의 평균 생존일은 9.6 ± 3.8 일이고 ME-C 용액군은 7.6 ± 2 일이다. 양 군 전예에서 사망하거나 사망시킨 예에서 부검을 실시하여 LPDG 군에서는 허혈손상으로 여겨지는 early diffuse alveolar damage 소견이 2예, 염증소견(acute pneumonia)을 보이는 데가 4예있었으며 그 중에 2예에서는 이식폐의 부전소견(infarction)이 동반되었다. 그리고 2예에서 폐혈관과 세기관지주위에 림파구의 침윤이 뚜렷한 급성

Fig. 7. Appearance of chest computed tomogram on third postoperative day in LPDG.

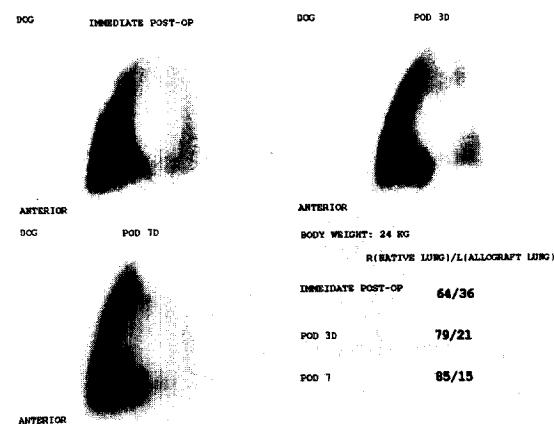


Fig. 8. Perfusion rate at 2 hours, 3days and 7days after reperfusion in LPDG.

거부반응의 소견을 보였다. ME-C군은 8예 모두 염증소견을 보였고 그 중 5예에서 이식폐의 부전소견이 동반되었다. 양군 모두 82%에서 염증소견이 있었고 허혈손상은 LPDG군에서 많았다. 24시간 폐보존후에 LPDG액과 ME-C액의 폐보존효과의 형태학적 관찰을 위하여 전자현미경적 폐 구조를 비교하였다. 양 군에서 폐포구조와 모세혈관변화 및 상피세포의 변형 등의 비교 관찰에서 특이한 차이점은

Fig. 9. Markedly endothelial changes showing cytoplasmic swelling, papillary projection and irregular basal lamina are present. Epithelial change of type I cell swelling is noted. In LPDG after 24-hour preservation Uranyl acetate and lead citrate, $\times 10,200$

발견할 수 없었다(Fig. 9, 10)

고 찰

본 연구는 폐이식 분야에서 가장 관심이 되고 있는 공여폐의 안전하고 장기간의 보존을 위한 폐장기의 보존법 가운데 폐관류 및 보존액의 폐보존효과를 비교관찰하였다. 폐관류 및 보존액은 세포내액성 용액과 세포외액성 용액으로 대별할 수 있다. 세포내액성 용액은 복부장기의 보존 경우 Collins 액이나 다른 세포내액성 용액들이 시사하는 바와 같이 임상적이나 실험적으로 가장 적절한 폐관류보존액으로 입증되고 있다^{9, 10}. 이를테면 University of Wisconsin액은 간을 48시간 그리고 신장과 췌장을

72시간 보존시킬 수 있다고 하였다¹¹. 폐장기는 복부장기에 비해 안전한 폐보존시간은 prostaglandin 없이 modified Euro-Collins액으로 폐관류시 6시간 가량이 가능하다고 하였다^{12, 13}. 현재까지 여러 실험연구를 통해 폐를 오래동안 보존하는 폐관류보존액으로 세포외액성 용액이 세포내액성 용액보다 더 우수하다고 보고^{4, 5}하고 있는데 이는 세포내액성 용액이 고칼륨을 함유하고 있어 폐동맥의 평활근세포막을 탈분극하여 탈분극된 평활근세포안으로 칼슘의 역류가 증가되어 폐동맥지에서 혈관수축을 일으켜 폐관류시에 말초부의 폐동맥에 고른 폐관류액의 관류를 어렵게 하기 때문이다며 공여폐의 적출시에 prostaglandin E1 (PGE1)의 투여는 말초폐혈관까지 폐관류액의 균등한 관류를 일으켜 폐실질내에서 대사되어 폐동맥의

Fig. 10. Alveolar capillary changes showing endothelial swelling and intraluminal papillary projection is present. Epithelial change with focal destruction of type I cell is seen. In ME-C after 24-hour preservation Uranyl acetate and lead citrate, $\times 10,200$

혈관확장과 항혈소판효과가 있다고 한다⁶⁾. 공여폐의 보존동안에 폐관류보존액의 폐보존효과의 정확한 기전에 대하여서는 잘 알려져 있지 않다. 폐장기는 폐보존동안 즉 허혈기간중에 산소를 이용하는 유일한 기관이란 점은 폐보존시에도 호기성 에너지대사가 일어날 수 있다는 점에 중요성이 제기^[4]되고 있으며 폐의 허혈보존 동안에 에너지가 계속 공급되는 한 폐장기는 Na-K pump를 중지할 필요가 없고 폐관류보존액의 전해질 조성이 폐관류시에 조건만 같게 해준다면 폐보존에 나쁜 영향을 미치지 않을 수 있다고 하나 에너지의 소모와 공급의 비율은 관류액의 종류와 온도에 따라 다를 수 있으므로 오래 동안 안전한 폐보존을 위한 에너지의 소모와 공급의 균형을 유지하기 위한 적절한 온도를 발견할 필

요가 있으며 Date 등^[8]은 low potassium dextran(LPD) 용액을 사용하여 10°C의 온도가 적절하다고 보고하였고 최근 Wagner 등^[15]도 10°C에서 오래동안 허혈기간에 공여폐의 팽창된 상태에서 제한적인 호기성 대사를 지원하는 dextran-glucose가 포함된 세포외액성 용액(DGX)을 개발하여 만족할 만한 실험성적을 보고하고 있다. Hendry 등^[16]도 0°C의 개심장의 보존온도에서 가역적인 심근의 냉각손상처럼 폐에서도 직접적인 냉각손상을 주거나 세포의 homeostasis를 유지하기 위한 최소의 대사과정을 없애는 악 영향을 끼칠 수 있다고 했다. 본 연구에서는 폐관류보존액으로 세포내액성 용액인 modified Euro-Collins액과 세포외액성 용액인 LPD 용액에 폐보존시 허혈기간 중에 에너지대사에 기질이 되는 포도당을 첨가하여

10°C의 폐보존온도에서 24시간 보존한 후에 성전에서 좌측 페이시식술을 시행한 후에 두 용액의 효과를 비교하였다. 공여폐의 안전한 보존과 술 후 재관류손상을 줄이려는 목적과 이식전의 장기 생존을 통한 이식폐의 기능을 평가하기 위하여 강력한 폐혈관 확장제인 PGE1과 칼슘길항제인 verapamil을 공여폐 적출시에 투여하였다. Matsushima 등^[17]은 Euro-Collins액에 verapamil을 첨가하여 Euro-Collins액 단독으로 사용한 군보다 24시간 안전한 폐보존효과가 있다고 보고하였는데 산소프리라디칼 청소제와 칼슘길항제는 심근과 심장의 허혈-재관류손상에 효과가 있다는 보고들^[18·19]이 많다. 그러나 폐장기는 타 장기와 달리 허혈손상과 염증을 받기 쉬운 장기여서 폐보존의 어려움은 이를 손상을 줄이는 방법에 대한 연구가 많다. 본 연구에서도 페이식후에 성전의 생존을 연장하여 폐 기능의 추적관찰을 위하여 술후 LPDG 용액과 ME-C 용액의 성분 차이점에 따른 폐보존 효과를 관찰하고자 이식술후에 면역억제 치료와 공여폐의 관류보존시에 PGE1과 verapamil을 각 용액에 첨가 투여하였다.

세포내액성 용액인 ME-C액은 현재 임상에서 특히 미국 위성턴대학에서 많이 쓰고 있는 폐보존용액이다. Fujimura 등^[20]은 저분자량 텍스트란과 phosphate buffer가 주요 요소로 함유된 세포외액성 용액을 가지고 48시간까지 폐보존실험을 성공시켰다. 이 용액은 현재의 LPD 용액의 기초가 되었으며 Yamazaki 등^[4]은 생체와 토끼를 모델로써 E-C액과 비교하여 LPD액에서 더 높은 동맥혈산소분압과 더 낮은 폐동맥관류압을 보였다고 하였으며 Keshavjee 등^[21]은 개를 이용한 생체내 실험에서 LPD액으로 관류하여 재관류직후 더높은 동맥혈산소분압을 보였다고 하였다. 이러한 LPD액의 분명한 잇점을 설명한 뚜렷한 기초는 없으나 다음과 같은 몇가지 설명이 가능하다. 첫째로 Kimblad 등^[22]이 지적한 바와 같이 낮은 함량의 칼륨용액은 폐관류시에 혈관수축이 딜하며 폐관류와 저온상태도 고를 분포를 도모한다. 둘째로 phosphate buffer는 조직의 산성화를 최소화한다. 셋째로 텍스트란은 교질삼투압 효과 때문에 폐혈관밖 수분의 축적과 적혈구의 응집을 방지하여 더욱더 고른 폐관류를 도모한다. 또한 Keshavjee 등^[23]은 LPD 용액의 구성성분을 체계적으로 평가하여 텍스트란

-40은 LPD액의 폐보존에 유의하게 기여한다고 보고하였다. 그들은 텍스트란-40의 농도(20 g/L)가지고는 교질삼투압에의한 잇점으로 평가하기에는 불충분하고 지적하였으며 이는 다른 기전들을 통해 일어날 수 있음을 의미한다.

폐관류-보존의 적절함을 평가하는 지표로써 재관류직후 동맥혈산소분압을 공여폐의 적출전의 동맥혈산소분압과 비교하여 비슷한 양상을 보일 때와 흉부 X-선소견에서 만족할 만한 결과를 가질 때 우수한 판정을 내린다. 그리고 폐혈관저항도(PVR)는 재관류직후 조정치(control value) 이상 증가할 수 있는데 이는 폐동맥문합부의 협착이나 폐혈관의 저산소증에 의한 혈관주위부종 및 폐혈관의 신경지배제거(denervation)효과 등에 의한다. 그러나 Fujimura 등^[24]은 재관류직후 증가된 PVR은 장기 생존한 동물에서 정상으로 회복한다고 하였다. 폐관류 스캔은 Sundaresan 등^[25]은 영장류에서 연속 양측 페이식술을 시행하여 좌측이 35%이고 우측이 65%의 폐관류를 보였다고 하고 이는 우측폐가 정상적으로 용적이 크기 때문에 이와 같은 분포는 만족할 만한 결과라고 하였고 본 연구에서도 정상 개의 공여폐 적출전에 폐관류 스캔을 시행하여 좌측이 40%이고 우측이 60%의 분포를 보였다. 따라서 재관류직후의 좌측폐의 관류스캔에서 20~30%의 관류소견은 우수한 소견이라고 여겨진다. 본 연구에서 LPDG용액에서 재관류 3시간 후 20%의 좌측폐의 관류 소견을 보였고 ME-C용액은 13%의 관류 소견을 보였다.

페이식에서 흉부 전산화단층촬영의 역할은 원래 초기의 급성거부반응을 염증의 소견과 구분하여 감별하고 쉽게 그리고 경기관지생검과는 달리 비침습성이 안전한 진단 방법으로 이용하고자 하는 것이다. 경기관지생검은 속달된 의사에게는 비교적 안전하고 반복 검사가 가능한 진단법이나 기흉, 출혈, 폐부종 및 기관지염 등의 합병증이 우려된다^[26]. 최근 몇몇 연구에서는 경기관지생검에서 혈관주위의 침윤의 소견만으로 급성 거부반응의 진단은 무리이며 즉 임상소견과 여러 진단법의 합동방법이 좋다고 보고하고 있다^[27]. 따라서 고해상 흉부전산화 단층촬영(HRCT)은 안전하고 반복 검사에도 합병증이 적은 진단법으로 주목이 되고 있다^[28·29]. 본 연구에서는 이식폐 기능의 평가의 수단으로 흉부 전산화

단층촬영을 더불어 실시하여 폐침윤의 정도에 따라 점수화하여 이식폐의 염증, 허혈-재관류손상 및 거부반응을 평가해 보았다. 향후 계속 병리조직소견과 HRCT에서 급성거부반응과의 관련을 연구하고자 한다.

이식폐의 조직학적 평가에서 Sundaresan 등²⁵⁾은 수술에서 생존한 실험동물들의 슬라이드 조사에서 간질 조직 및 폐포의 부종, 중등도의 혈관울혈, 폐포의 출혈 및 구조적 파괴 등의 조직 소견을 보였다고 했다. 아울러 같은 조직 슬라이드내에서도 상당한 다양성이 있다고 하였다. Haverich 등³⁰⁾이 지적한 바와 같이 Veith 등³¹⁾이 보도한 이러한 조직변화들의 다양함과 이질성(heterogeneity)은 그와같은 변화가 기능적 황폐화와 서로 상호관계가 없음을 의미한다고 하였다. 그리하여 조직의 형태학은 광범위한 조직학적 형태조사가 이루어 지지 않는 한 폐보존을 평가하는 지표로 삼기에는 부적절하다고 하였다.

이식폐의 기능을 술후에 평가하여 공여폐에 사용한 폐관류-보존액의 효과를 판정하는 실험으로써 개를 이용한 일측 폐이식술 모델을 많이 쓰고 있다. 이는 수술수기에 있어서 인체와 유사한 경험을 습득할 수 있고 술후에 동물의 추적관찰이 비교적 다른 동물에 비해 용이하다는 장점이 있다. 그러나 일측 폐이식술후에 이식폐의 기능을 평가하기 위하여 반대측 폐동맥과 기관지를 결찰하거나 전폐절제술을 시행하는 방법들이 사용되었으나 이는 실험전의 사망률이 폐보존의 방법과는 무관하게 높고 이식폐만이 전 심박출량을 감당해야 하기 때문에 적정한 생리적 상황을 유지시켜 주지 못하는 단점이 있어 지속적인 추적관찰을 위한 실험에는 어려움이 많았다. 이에 Date 등⁸⁾은 폐보존에 관련된 실험에서 좌측 일측 폐이식후에 효과적이고 지속적인 이식폐기능의 추적관찰을 위하여 반대측 폐동맥을 일시 결찰하는 방법으로 폐동맥 cuff를 개발하여 사용하였다. 본 연구 이전에 박 등³²⁾은 폐동맥 cuff를 사용한 이식폐기능의 평가를 보고하였으며 본 실험에서도 같은 방법을 사용하여 술후 1주일까지 좌측 이식폐기능을 추적관찰하였다. 최근 Sundaresan 등²⁵⁾과 Date 등³³⁾은 보다 나은 폐보존의 평가 실험모델로써 연속 양측 폐이식실험을 소개하였는데 이는 일측 폐이식 실험 모델보다 심박출량의 부담이 양측 폐로 나뉘어 지고

폐보존의 효과를 보기 위하여 폐기능의 관찰은 곧 이식폐의 기능을 대변해 줄 수 있기 때문에 실험모델로써 유리하다고 하였으나 이 방법도 결국 한쪽 폐를 이식한 후 반대편 폐를 연이어 이식할 경우에 이식한 폐는 전체 심박출량의 부담을 가져야 하고 필요한 경우에는 인공 심폐회로를 사용해야 하고 이에 따른 합병증은 결국 원래 실험목적을 달성하기 어렵게 된다. 특히 개를 실험모델로 할 경우에 폐의 신경지배제거에 따른 Hering-Breuer reflex 소실로 말미암아 자가호흡이 어려워 실험전을 생존 시켜 지속적인 추적관찰을 위한 실험에서는 부적당하다고 한다^{25,32)}.

최근 국내에도 폐이식에 대한 관심이 집중되고 있으나 아직도 뇌사가 인정되지 않고 공여장기 수급의 체계가 일원화되지 않아 공여장기 특히 공여폐의 부족은 거의 없다고 할 수 있는 실정이다. 이에 더욱더 공여폐의 보존에 관한 실험적 연구의 시도는 매우 바람직한 일이라 사료되며 현재 국내에도 이등³⁴⁾, 손등³⁵⁾ 및 박등^{36~37)}은 폐이식 연구에 많은 관심과 실적을 가지고 있으며 연구자 속한 의과학연구소에서는 흉부외과를 중심으로 하는 내과, 마취과, 임상병리과, 진단방사선과, 핵의학과, 생리학, 해부병리과 등 여러 관련 부서에서 공동의 노력으로 폐이식분야에 관련된 특히 폐보존에 관련된 연구들이 시행되어지고 있으며 본 연구와 이어지는 연구로써 급성 거부반응의 조기 진단을 위한 핵의학 및 고해상 흉부전산화단층촬영의 역할(Fig. 6, 7)과 폐보존의 효과와 관련된 폐동맥의 scanning 전자현미경적 형태학조사(Fig. 11) 및 연속 양측 폐이식술을 이용한 이식폐기능의 평가 등을 계획하고 있다.

최근 Wada 등³⁸⁾은 4.1% trehalose, hydroxyethyl starch 및 gluconate를 함유한 저칼륨 세포외액성 폐보존액 ET-Kyto(ET-K)용액으로 20시간 폐보존에 이어 용액에 buffer 능력을 증진시키거나 칼륨의 성분을 변화시킨 소위 modified ET-Kyto용액을 만들어 48시간 개의 폐보존효과를 평가하였다. 결과로써 buffer 능력의 증진은 폐보존에 잇점이 없고 44 mEq/L까지의 칼륨농도에서는 폐동맥의 내피세포의 심한 변형을 초래하지 않는다고 하였다. 이것은 폐는 허혈냉장보존상태에서 혈기성 대사와 lactate생산이 세포의 산성증독증에 이르게 하기 때문에 phosphate 혹은

Fig. 11. Pulmonary artery shows irregular protrusion and swelling of the inner surface. After 24-hour preservation, SEM, $\times 2,300$

bicarbonate 같은 buffer가 중요한 요소가 된다. 반면에 폐포의 산소로써 호기성대사에서는 낮은 온도에서도 일어나며 생성된 이산화탄소는 산성증독증을 가중시킨다. 따라서 폐보존용액에 buffer 능력을 올려 주는 것이 이론적으로 유리하다고 되어 있다. 그리고 칼륨의 농도가 20 mEq/L와 44 mEq/L를 비교하여 oxygenation과 폐부·종등에서는 특이한 차이가 없고 오히려 폐혈관저항도는 44 mEq/L에서 더 유의하게 낮고 scanning 전자현미경소견도 혈관내피세포의 손상이 덜 하였다. 이는 본 연구에서도 PaO_2 와 폐혈관저항도와는 상관이 없었다. 그러나 아직도 칼륨의 적정 농도의 결정을 위하여 더 많은 연구 노력이 필요하나고 여겨지고 성견을 이용한 폐이식실험에서 이상적인 실험모델으로써 연속 양측 폐이식술의 수기 및 술후 세심한 처치로써 생존율을 높이는 것이 발전된 실험연구가 될 것으로 사료된다.

결 론

LPDG용액의 24시간 폐보존 효과를 관찰하기 위하여 성견의 좌측 폐이식술과 폐동맥 cuff의 사용을 도입하였고 대조군으로 modified Euro-Collins용액을 사용하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) PaO_2 는 두 용액 모두에서 재관류직후 급격히 감소하였으나 재관류 2시간까지 회복이 되었으며 이는 LPDG용액에서 더 증가되었으나 통계적 유의성은 없었다.

- 2) 평균폐동맥압은 재관류직후 부터 점차 증가되었으며 재관류 1시간에는 ME-C용액이 유의하게 더 증가되었고($p<0.05$) 그 후 잠시 회복되다가 재관류 7일까지 두 용액 모두 점차 상승되었다.

- 3) 폐혈관저항도는 두 용액 모두에서 재관류직후

증가되었다가 2시간까지 회복되는 양상에서 그 후 점차 증가되었다.

4) 심박출량은 재관류직후 감소되었다가 재관류 2시간까지 LPDG용액은 조금씩 회복되어 M-EC용액과는 유의한 차이를 보였다($p<0.05$).

5) 폐관류 스캔과 흉부 전산화 단층촬영에서는 재관류직후부터 점차 폐기능이 소실됨에 따라 폐관류량이 줄고 폐의 침윤음영이 증가되었다. LPDG 2예와 ME-C 1예에서 급성 거부반응의 치료에 따라 폐관류의 증가와 폐침윤의 음영이 호전되는 양상을 관찰하였다.

6) 병리조직검사는 두 용액 모두에서 82%가 이식폐의 염증소견이 뚜렷하고 ME-C에서 8예 모두 염증소견과 그 중 5예는 이식폐의 부전소견을 보였고 24시간 폐보존후의 전자현미경검사에서 경증의 폐동맥내피세포의 부종과 불규칙한 돌출이 두 용액 모두에서 관찰되었다(Fig. 11).

두 용액 모두에서 재관류직후 폐기능은 급격히 감소하였으나 2시간까지 LPDG용액은 비교적 ME-C 용액보다 나은 회복을 보였고 술후 3일, 7일까지 관찰에서는 두 용액 모두에서 폐기능의 점차 소실을 보였다. 따라서 LPDG용액은 허혈-재관류손상의 방지 및 급성폐렴등 염증의 예방과 적절한 거부반응에 대처를 한다면 24시간 안전한 폐보존의 가능성 을 확인하였다.

REFERENCES

- Griffith BP, Zenati M: The pulmonary donor. In: Grossman RF, Maurer JR, eds. Clinics in chest medicine. Philadelphia:Saunders, 1990: 217-26.
- Hardesty RL, Aeby R, Armitage JM, Kormos RL, Griffith BP: A clinical trial of University of Wisconsin solution for pulmonary preservation. J Thorac Cardiovasc Surg 105: 660-6, 1993
- Cooper JD: Current status of lung transplantation. Transplant Proc 23: 2107-14, 1991
- Yamazaki F, Yokomise S, Schreinemakers H, et al: The superiority of an extracellular fluid solution over Euro-Collins solution for pulmonary preservation. Transplantation 49: 690-4, 1990
- Miyoshi S, Shimokawa S, Schreinemakers H, et al: Comparison of the University of Wisconsin preser-vation solution and other crystalloid perfusates using a 30 hour rabbit preservation model. J Thorac Cardiovasc Surg 103(1): 27-32, 1992
- Strom TB, Carpentier CB: Prostaglandin as an effective antirejection therapy in rat renal allograft recipients. Transplant 35: 279-81, 1983
- Matsushima S, Montefusco CM, Shoji T, Veith FJ: Successful 24-hour preservation of canine lungs for allotransplantation using verapamil. Transplantation Proceeding 25(2): 2119-2123, 1993
- 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 phosphate-31 nuclear magnetic resonance. J Thorac Cardiovasc Surg 103: 773-80, 1992
- Dreikorn K, et al: Forti-eight to 96 hour preservation of canine kidneys by initial perfusion and hypothermic storage using the Euro-Collins solution. Eur Urol 6: 221-4, 1980
- Wahlberg JA, Love R, Landegard I, et al: Successful 72 hour preservation of the canine pancreas. Transplantation 43: 5-8, 1987
- Southard JH, Pienaar H, McAnulty JF, et al: The University of Wisconsin solution for organ preservation. In: Morris PJ, Tilney NL, eds. Transplantation reviews. vol.3. Philadelphia W.B. Saunders Company 103, 1989
- Starkey TD, Sakakibara N, Hagberg RC, et al: Successful six-hour cardiopulmonary preservation with simple hypothermic crystalloid flush. J Heart Transplant 5: 291-7, 1986
- Wahlers T, Haverich A, Fieguth HG, et al: Flush perfusion using Euro-Collins solution vs cooling by means of extracorporeal circulation in heart-lung preservation. J Heart Transplant 5: 89-98, 1986
- Weder W, Harper B, Shimokawa S, et al: Influence of intraalveolar oxygen concentration on lung preservation in a rabbit model. J Thorac Cardiovasc Surg 101: 1037-43, 1991
- Wagner FM, Jamieson SW, Fung J: A new concept for successful long-term pulmonary preservation in a dog model. Transplantation 59(11): 1530-6, 1995
- Hendry PJ, Walley VM, Koshal A, et al: Are temperature attained by donor hearts during transport too cold? J Thorac Cardiovasc Surg 98: 517-22, 1989
- Matsushima S, Montefusco CM, Shoji T, et al: Successful 24-hour preservation of canine lungs for

- allotransplantation using verapamil. *Transplantation Proceedings* 25(2): 2110-23, 1993
- 18) Nayler WG: The role of calcium in the ischemic myocardium. *Am J Pathol* 102: 262-70, 1981
- 19) Ouriel K, Smedira NG, Ricotta JJ, et al: Protection of the kidney after temporary ischemia:free radical scavengers. *J Vasc Surg* 2: 49, 1985
- 20) Fujimura S, Handa M, Kondo T, et al: Successful 48-hour simple hypothermic preservation of canine lung transplants. *Transplant Proc* 19: 1334-6, 1987
- 21) Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso PF, et al: A method for safe twelve-hour pulmonary preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98: 529-34, 1989
- 22) Kimblad PO, Sjoberg T, Massa G, Solem J-O, Steen S: High potassium contents in organ preservation solutions cause strong pulmonary vasoconstriction. *Ann Thorac Surg* 52: 523-8, 1991
- 23) Keshavjee SH, Yamazaki F, Yokimise H, et al: Hemodynamic alterations after staged and simultaneous bilateral lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103: 314-25, 1992
- 24) Fujimura S, Parmley WW, Tomoda H, et al: Hemodynamic alterations after staged and simultaneous bilateral lung autotransplantation in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 63: 527-33, 1972
- 25) Sundaresan S, Lima O, Date H, et al: Lung preservation with low-potassium dextran flush in a primate bilateral transplant model. *Ann Thorac Surg* 56: 1129-35, 1993
- 26) Scott JP, Fradet G, Smyth RL, et al: Prospective study of transbronchial biopsies in the management of heart-lung and single lung transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 10: 626, 1991
- 27) Tazelaar HD: Perivascular inflammation in pulmonary infections: implication for the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 10: 437, 1991
- 28) Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, et al: The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients. an analysis of 200 consecutive procedures. *Chest* 102: 1049, 1992
- 29) Ikonen T, Kivilahti L, Taskinen E, et al. High-resolution computed tomography: a valuable method to diagnose early rejection after single lung transplantation in pigs. *Transplantation Proceedings*. 26: 1816-17, 1994
- 30) Haverich A, Scott WC, Jamieson SW. Twenty years of lung preservation-a review. *J Heart Transplant* 4:234-40,1985
- 31) Veith FJ, Crane R, Torres M, et al. Effective preservation and transportation of lung transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 72:97-105,1976
- 32) 박창권, 박원균, 권건영, 김진모, 전석길, 이광숙, 유영선: 일측폐이식실험전에서 이식폐의 기능평가 연구. 대한흉부외과학회지 28: 1096-106, 1995
- 33) Date H, Izumi S, Miyade Y, et al: Successful canine bilateral single-lung transplantation after 21-hour lung preservation 59: 336-41, 1995
- 34) 이두연, 배기만, 백효채, 박만실, 이원영, 황견에서 좌측 폐이식수술 및 우측 폐동맥결찰 수술후 폐동맥압 변환에 관한 연구. 대한흉부외과학회지 27: 345-52, 1994
- 35) Sohn KH, Song MG, Lee JM, et al: Early allograft function in canine single lung transplant. *J Korean Medical Science* 8: 3: 171-9, 1993
- 36) 박창권: 성견을 이용한 폐이식 연구. 계명의대논문집 14(4): 382-90, 1995
- 37) 박창권, 박관규, 박원균, 전석길: 성견의 좌측 일측폐이식수술후 초급성거부반응관찰. 대한이식학회지 9(1): 149-54, 1995
- 38) Wada H, Fukuse T, Nakamura T, et al: ET-Kyoto solution for 48-hour canine lung preservation. *Ann Thorac Surg* 61: 963-8, 1996