

LPDG 용액을 이용한 성견의 양측 및 일측 페이식 비교

¹을지의과대학교 홍부외과학교실, ²계명대학교 의과대학 홍부외과학교실, ³울산대학교 서울아산병원 홍부외과학교실

금동윤¹ · 박창권² · 박기성³

Bilateral Lung Transplant Models in Lung Preservation with LPDG Solution

Dong Yoon Keum, M.D.¹, Chang Kwon Park, M.D.² and Ki Sung Park, M.D.³

¹Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Eulji University, ²Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Kyemyeong University, ³Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul-Asan Hospital, Ulsan University

Purpose: Canine left single lung allotransplantation has become a frequently used model, but has some limitation. The purpose of this study is to verify and compare canine sequential bilateral allotransplant model with canine left single lung transplant model. We prepared LPDG (low potassium dextran glucose)solution for lung preservation study. In this study we examined the efficacy of LPDG solution in 24-hour lung preservation by using a sequential bilateral canine lung allotransplant model. **Methods:** Seven bilateral lung transplant procedures were performed using adult mongrel dogs. Comparative group was 9 cases of left single lung. The donor lungs were flushed with LPDG solution and maintained hyperinflated with 100% oxygen at 10°C for a planned ischemic time of 24 hours. After sequential bilateral lung transplantation, dogs were maintained on ventilators for 3 hours: arterial resistance were determined and compared with donor values which were used as controls. After 2 hours of reperfusion, the chest X-ray, computed tomogram and lung perfusion scan were checked. Pathological examinations for ultrastructural findings of alveolar structure and endothelial structure of pulmonary artery were performed. **Results:** Five of seven experiments successfully finished the whole assessments after bilateral reperfusion for 3 hours. Arterial oxygen tension in the recipients was markedly decreased in immediate reperfusion period but gradually recovered after reperfusion for 3 hours. The pulmonary arterial pressure and pul-

monary vascular resistance showed significant elevation ($P < 0.05$ vs. control values) but also recovered after reperfusion for three hours ($P < 0.05$ vs. immediate period value). The ultrastructural findings of alveolar structure and endothelial structure of pulmonary artery showed reversible mild injury in 24 hours of lung perservation and reperfusion on both groups. **Conclusion:** The present study suggests that LPDG solution provide excellent preservation in a canine sequential bilateral lung transplant model in which the dog is completely dependent on the function of the transplanted lung and under physiologic condition. Sequential bilateral lung transplant model was more appropriate and accurate experimental model compared to single lung transplant model. (J Korean Soc Transplant 2002;16:30-37)

Key Words: Bilateral lung transplantation, Preservation, LPDG solution

중심 단어: 연속 양측 페이식술, 폐관류보존, 저칼륨 덱스트란포도당용액

서 론

근래 페이식 실험에 이어 점차 성공을 거두고 있는 세계적 추세에 따라 적절한 공여폐 공급의 필요성이 증가하고 있다. 따라서 공여폐가 생겼을 때 그것을 손상 없이 장기간 보존할 수 있는 폐보존액의 개발이 중요한 과제의 하나이다. 성견을 이용한 폐관류 보존액의 실험적 연구는 주로 좌측 일측 페이식술 모델을 이용하여 폐기능의 평가를 위하여 일시적으로 반대편 폐동맥을 차단하는 방법들을 사용한다.(1) 한편, 연속 양측 페이식술 모델은 우선 성견을 이용한 실험에서 수기적으로 어려움이 있으나 이론적으로는 페이식술 후 폐기능 평가에는 이상적인 모델로서 평가하고 있다.(2-4)

실험적으로 일측 페이식 수술 시 이식된 폐의 기능 평가를 위해서는 반대편 정상폐를 전폐절제하거나, 폐동맥을 일시 폐쇄시켜야 하므로 이식된 폐기능 평가에 부적절한 면이 있으나,(3,5) 양측 페이식술은 양측 폐기능이 전적으로 이식된 폐의 기능에 의존하기 때문에 생리적으로 적절한 모델이다. 따라서 양측 페이식술 후 기능 평가가 폐

기능을 제대로 평가하는 것이라 할 수 있으며 또한 연속으로 양측 페이식술 시 두 번째 이식되는 폐는 첫 번째 이식되는 폐보다 2~3시간 더 보존될 수 있어야 하므로 보존 조건의 안정성을 평가할 수 있는 방법이라 생각된다.

이 연구는 성견을 이용하여 연속 양측 페이식술을 시행하고 폐관류 보존액의 평가를 위한 이식폐의 기능 평가면에서 일측 페이식 실험 모델을 비교하였다.

방법

1) 실험 재료

체중 24~25 kg의 한국산 잡종 성견을 암수 구분 없이 14마리를 사용하여 7마리씩 공여견과 수용견으로 나누어 연속 양측 페이식술을 시행하였으며 폐관류액 및 보존액으로 low potassium dextran glucose (LPDG) 용액을 사용하였다. 일측 페이식술은 9예에서 좌측 페이식술을 시행하였으며 동일한 폐관류 보존액을 사용하였다.

2) 폐공여견 수술

연속 양측 페이식술과 일측 페이식술은 이미 학계에 보고된 것을 토대로 하였다.(1,2) 간단히 기술하면 건강한 성견 7마리를 폐공여견으로 하여 마취 전처치 및 마취 유지 목적으로 ketamine (10~15 mg/kg) 근주, sodium thiopental (10 mg/kg) 정주 그리고 atropine (0.6 mg)과 cefatrex (1.0 g)를 정주하였다. 기관 내 삽관 후 호흡기(EU-A900, Aika사, 미국)는 50% 산소 흡입, 일회 호흡량은 500~550 mL, 그리고 호흡수는 분당 12회에 맞추어 놓고 전신마취하에 우측 대퇴동맥에 18 guage 혈관카테타를 넣어 동맥압의 추적과 동맥혈 가스 분석을 하였다. 대퇴정맥에는 Swan-Ganz 카테타를 넣어 폐동맥압, 심박출량 및 폐혈관 저항을 산출하여 조정치 자료로 이용하였으며 사지에 심전도 전극을 천자하여 심박동을 계속 감시하였다. 흉골 정중 절개를 가하여 개흉하여 흉선을 절제하고 기정맥을 분리한 후 상하공정맥, 상행대정맥, 폐동맥 및 기관을 박리하여 7번 견사나 vena cava tape를 이용하여 결찰에 대비하였다. 주폐동맥에 헤파린(500 U/kg)을 주입한 후에 6 F 대동맥 카테타를 쌈지봉합으로 삽입하여 40 cm 높이에서 4°C 폐관류 보존액인 LPDG 용액을 주입하였다. 폐관류 시에 폐관류압을 측정하였으며, 상하공정맥을 결찰 절단하고 하공정맥과 좌심방이는 열어두었다. 관류액은 즉시 주입하여 폐관류시켰다. 폐관류 후에는 100%의 산소를 흡입시키면서 흡입 말기에 폐가 과팽창(35 mL/kg)된 상태에서 기관을 결찰 분리하고 심장과 양쪽 폐 모두를 적출하였다. 적출된 심폐블록은 폐관류액과 동일한 용액을 담은 비닐백에 3겹 공기 밀폐포장하여 10°C 온도를 유지하면서 공여폐를 보존하였다.

3) 폐수용견 수술

건강한 성견 7마리를 폐수용견으로 하고 마취 전처치는 공여견의 경우와 동일하였다. 기관 내 삽관 후 일회 호흡량을 20 mL/kg (일측폐 환기 시 15 mL/kg), 호흡수 분당 12회, O₂와 N₂O의 비는 50 : 50의 비로 유지하고 Halothane은 0.5~1.0%에 맞추어 호흡기에 연결하였다. 사지에는 역시 심전도 바늘 전극을 천자하여 수술 중에 계속 심박수와 심박조율을 감시하였고 우측 대퇴동맥에 18 guage 혈관 카테타를 넣어 동맥압의 추적과 동맥혈 가스 분석을 하였다. 대퇴정맥에는 Swan-Ganz 카테타를 넣어 폐동맥압, 심박출량 및 폐혈관 저항을 산출하였으며 좌측 하지 정맥에 정맥 카테타를 삽입하여 수술 중에 하트만씨 용액을 시간당 200 mL 주입시켰다. 먼저 우측 양외위에서 베타던으로 멸균 소독 후에 우측 5번 늑간을 통해 개흉하였으며 가능한 한 외흉근의 절단을 피했다. 우측 폐동맥은 첫번째 우측 폐동맥지 하방에서 결찰 및 절단하고 심낭을 절개하고 좌심방을 혈관 겸자로 폐쇄한 후 상, 중, 하 및 종격 동엽의 폐정맥지 결찰 부위를 절개하여 좌심방끼리의 문합에 대비하였고 우측 기관지는 원위부에서 절단하였으며 절단상부는 기관지 겸자로 폐쇄하였다.

10°C LPDG 용액에 저장된 심폐 블록에서 심장을 제거한 후 양측폐는 좌심방의 일부가 문합에 적당하게 포함되도록 충분한 길이의 좌심방 영역을 확보하여 분리하였다. 우측 폐의 이식술 중에 분리된 좌측폐는 젖은 거즈에 감싸서 10°C 보존 용액에 계속 보존하였다.

우선 수용견의 우측 폐정맥지의 결찰 부위를 절단하고 문합 부위를 넓게 확장하였다. 공여폐의 좌심방간의 문합은 후벽부터 5~0 Prolene[®]을 이용하여 계속 전벽에 이르기까지 연속 evertting mattress 봉합을 하였고 폐동맥은 첫 번째 폐동맥지를 기준으로 역시 5~0 Prolene[®]으로 연속 문합하였다. 마지막으로 기관지 봉합은 기관 삽관을 더 밀어 넣어 좌측 한쪽폐의 환기만 실시하여 4~0 Vicryl[®]을 이용하여 연속 봉합하였다. 이식 수술이 진행되는 동안에 10°C의 공여폐의 온도를 유지하기 위하여 상엽에 온도를 측정할 전극을 천자하여 주위는 쌈지 봉합하여 계속 폐의 온도를 감시하였고 이식폐는 젖은 거즈에 싸서 10°C의 유지에 노력하였다. 우측 폐의 재관류 시작 시 폐동맥과 좌심방 겸자를 서서히 풀어 혈관 내에 존재하는 기포를 제거하였으며 출혈이 확인된 후 각각의 문합 부위를 결찰하였다. 문합 부위에 생리 식염수를 흘려 기관지 문합부의 공기 누출을 확인하였다. 출혈 및 공기 누출이 없음을 확인한 후 흉관을 삽입한 후 개흉창을 봉합하였다. 이어서 좌측 제5늑간을 통해 개흉하여 좌측 페이식을 우측과 같은 순서로 진행하였다. 좌측 페이식술이 끝나고 재관류를 시작 후 좌측 개흉창은 역시 흉관을 삽입하여 봉합하였다. 일측 페이식술 과정은 연속 양측 페이식술의 좌측 폐

이식 과정과 동일하며 이전의 보고를 참조하였다.

4) 술 후 관리

수술을 마친 수용견은 재관류 직후, 1시간, 2시간 및 3시간 후에 각각 혈역학적 검사(M1180A, Hewlett Packard사, 독일)와 동맥혈가스 분석을 시행하였고 재관류 2시간에 흉부 X선 촬영 및 흉부 전산화단층촬영과 폐관류스캔을 시행하여 이식폐의 팽창과 관류 정도, 허혈 및 재관류 손상 정도를 관찰하면서 이식폐의 기능을 평가하였다.

5) 투과 및 주사전자현미경 관찰

투과전자현미경용으로 제공된 폐조직을 1 mm^3 크기로 세절하여 폐포 내의 공기를 털기 방법으로 제거한 후 2.5% glutaraldehyde 용액(0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)으로 1~4°C에서 2시간 동안 전고정을 하고 0.1 M 인산염 완충 용액으로 세척한 후 1% OsO₄ 용액에서 2시간 동안 후 고정을 하고 같은 완충 용액으로 세척한 후 계열 에탄올로 탈수를 하였다. Propylene oxide로 치환한 후, epon 혼합물로 포매하여 37°C에 12시간, 45°C에 12시간, 60°C에 48시간 동안 방치하여 열중합을 시켰다. 포매된 조직을 1 μm 두께로 박절하고 toluidine blue 염색을 하여 전자 현미경상에서 관찰할 부위를 선택한 다음 나머지 epon 포매 부위를 깎아서 제거하고 Sorvall MT 5000형 초박절기 (MT-XL, RMC, U.S.A.)를 사용하여 40~60 nm의 회백색을 나타내는 초박절편을 만들어서 구리 grid에 부착하여 uranyl acetate와 lead citrate로 이중전자염색을 한 후 Hitachi H-7100형 투과전자현미경으로 관찰하였다.

주사전자현미경 관찰을 위해 혈액이 제거된 혈관 내로 0.5% glutaraldehyde와 0.5% paraformaldehyde를 혼합한 고정액을 사용하여 관류를 통해 고정시킨 후 폐조직을 절취하여 $1\times 1\times 4\text{ mm}$ 정도 크기로 세절한 후 같은 고정액에

넣어 1일간 더 고정한 후 1% OsO₄ 용액으로 2시간 동안 후고정을 하고 0.1 M 인산염 완충용액으로 수세한 다음 25% dimethyl sulfoxide (DMSO)에 30분간, 50% DMSO에 30분간 담근 다음 액체질소로 동결한 후 조직을 할단(cracking)하였다. 할단된 조직을 50% DMSO에 녹여 수세 후 2% tannic acid에 침투시킨 다음 1% OsO₄ 용액으로 전도염색을 하였다. 계열 에탄올로 탈수를, isoamyl acetate로 침투를 시킨 후 임계점 건조를 하고 이온증착기(IB-3 Ion-coater, Eiko Co., Japan)를 사용하여 Pt-Pd로 증착한 후 Hitachi S-4200형 주사전자현미경으로 관찰하였다.

6) 자료처리 및 통계학적 검정

모든 값은 평균±표준편차로 나타내었고 두 군과의 비교는 t-test를 이용하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계학적 의미가 있다고 보았다.

결 과

사용된 성견의 체중은 각 양측 폐이식술(일측 폐이식술)에서 공여견과 수용견에서 각각 24.4 ± 2.94 (19 ± 1.3) kg과 24.8 ± 2.87 (20 ± 0.8) kg로써 공여견과 수용견은 비슷한 체중의 성견을 선택하였다. 각 양측 폐이식술 vs. (일측 폐이식술)에서 공여폐 적출시에 폐관류 시간은 평균 4 ± 1.2 vs. (4 ± 0.8)분, 폐관류압은 17 ± 2.1 vs. (17 ± 2.1) mmHg이며 그리고 총 허혈 시간은 우측폐가 23 ± 1.2 시간, 좌측폐가 25.5 ± 1.0 시간으로 좌측폐의 허혈시간이 2.5시간 길었다. 7예 중 5예에서 양측 이식폐의 재관류 후 3시간까지 생존시켜 실험을 완수했으며 2예에서 재관류 직후 폐부종 및 저산소증 증세를 보여 사망하였다. 일측 폐이식술은 9 예 모두에서 재관류 후 3시간 이상 폐기능 검사를 완료할 수 있었다.

Table 1. Assessment for graft lung function

	PaO ₂		MPAP		PVR	
	Single	Bilateral	Single	Bilateral	Single	Bilateral
Control	201 ± 20.4	319.4 ± 24	16 ± 2.1	8.8 ± 2.1	221 ± 24	160 ± 29
Pneumonectomy						
Right		143 ± 12.5		17 ± 3.2		200 ± 34
Left		110 ± 18.5		21 ± 4.3		369 ± 28
Immediate	102 ± 18	64.6 ± 33.3	24 ± 3.4	28 ± 5.2	447 ± 57	576 ± 58
1 hr	160 ± 35	79.6 ± 22.4	25 ± 3.8	24 ± 4.5	384 ± 56	457 ± 57
2 hr	174 ± 39	159.8 ± 25.7	28 ± 3.3	22 ± 3.8	363 ± 31	43 ± 48
3 hr		155.4 ± 28.3		19 ± 2.8		375 ± 39

MPAP = mean pulmonary artery pressure; PVR = pulmonary vascular resistance; PaO₂ = Partial oxygen pressure in arterial blood. Data represent mean \pm S.D.

1) 동맥혈 가스분석

대조치로 각 양측 페이식술 vs. (일측 페이식술)에서 공여폐 적출 시에 100%의 산소 흡입에서 PaO_2 가 319 ± 24.6 vs. (209 ± 20.4) mmHg이었으며 수용견에서 100%의 산소 흡입에서 재관류 직후 64 ± 33.3 vs. (102 ± 18) mmHg으로 급격히 저하되었으나 재관류 1시간, 2시간 및 3시간까지 각각 79 ± 22.4 vs. (160 ± 35) mmHg, 159 ± 25.7 mmHg ($P < 0.05$), 155 ± 25.3 vs. (174 ± 39) mmHg로써 점차 회복되는 양상을 보였다(Table 1, Fig. 1). 연속 양측 페이식술에서 좌측 전폐절제술 후 이식된 우측폐만의 기능 평가와 좌측 일측 페이식술 직후 폐기능 평가를 보면 전자가 약간 좋은 폐기능 소견을 보이는 것은 우측 폐의 용적이 좌측폐보다 다소 크기는 하나 우측폐 이식 후에 좌측 전폐 절제술이 되기까지에는 약 30분 가량의 시간이 소요되어 재관

류 직후보다 폐기능이 호전되는 양상을 보였다.

2) 혈역학 검사

혈역학 검사는 평균 폐동맥압과 폐혈관 저항, 폐모세혈관 쇄기압, 심박출량을 공여견에서 대조치를 얻어 재관류 직후와 재관류 3시간까지 한시간 간격으로 측정하여 변화를 관찰하였다. 각 양측 페이식술 vs. (일측 페이식술)에서 평균 폐동맥압은 대조치 8.8 ± 2.1 vs. (16 ± 1.2) mmHg에서 재관류 직후 28.0 ± 5.2 mmHg ($P < 0.05$) vs. (24 ± 3.4), 1시간에 24 ± 4.5 vs. (25 ± 3.8) mmHg, 2시간에 22 ± 3.8 mmHg, 3시간에 19 ± 2.9 ($P < 0.05$) vs. (28 ± 3.3) mmHg로 증가 양상을 보여 재관류 직후 폐동맥압이 상승하였다가 시간이 지남에 따라 점차 감소되는 양상을 보여주었다 (Table 1, Fig. 2). 폐혈관 저항도 각 양측 페이식술(일측 페이식술)에서 역시 조정치 160 ± 29 vs. (221 ± 24) dyne.sec $^{-1}$.cm $^{-5}$ 에서 재관류 직후, 1시간, 2시간 및 3시간에 각각 576 ± 58 vs. (447 ± 57) dyne.sec $^{-1}$.cm $^{-5}$ ($P < 0.05$), 457 ± 57 vs. (384 ± 56) dyne.sec $^{-1}$.cm $^{-5}$, 453 ± 48 dyne.sec $^{-1}$.cm $^{-5}$, 375 ± 39 ($P < 0.05$) vs. (363 ± 31) dyne.sec $^{-1}$.cm $^{-5}$ 로써 평균 폐동맥압과 같이 재관류 직후 증가된 폐혈관저항은 시간이 지남에 따라 점차 회복되는 경향을 보였다 (Table 1, Fig. 3).

3) 흉부 X-선 활영, 전산화단층촬영 및 폐관류스캔 소견

술 후 2시간에서 연속 양측 페이식 후와 좌측 일측 페이식 후에 흉부 X-선 활영, 전산화단층촬영 및 폐관류 스캔을 실시하였다. 연속 양측 페이식술 후 5예에서 재관류 두시간 후 흉부 X-선 활영, 전산화 단층 촬영 및 폐관류 스캔을 실시하여 폐화장 여부와 허혈 재관류 손상의 정도

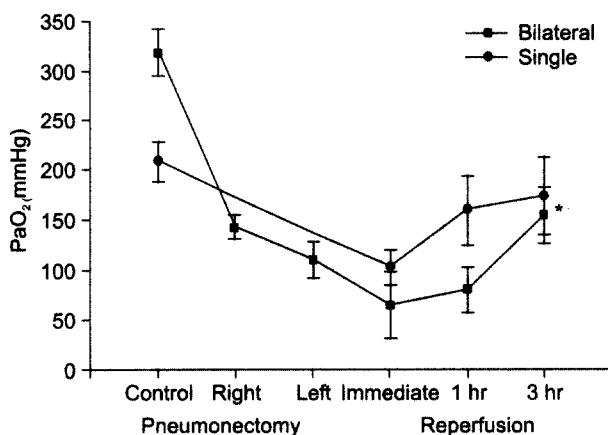


Fig. 1. Changes in PaO_2 during bilateral and single lung transplantation. * $P < 0.05$ vs. immediate value.

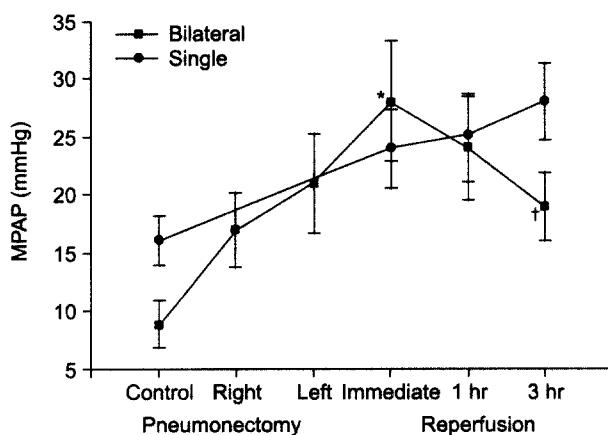


Fig. 2. Changes in mean pulmonary arterial pressure (MPAP) during bilateral and single lung transplantation. * $P < 0.05$ vs. control value; † $P < 0.05$ vs. immediate value.

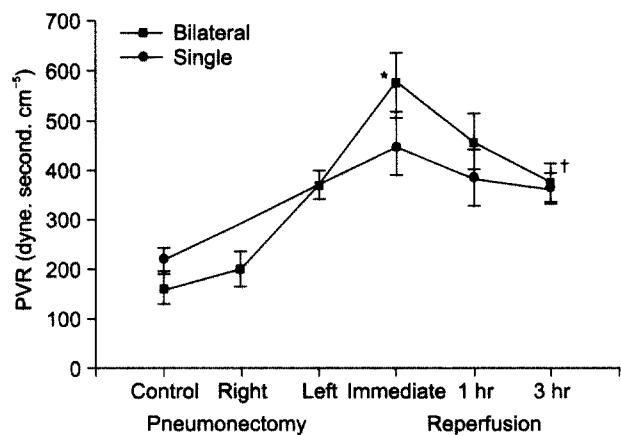


Fig. 3. Changes in pulmonary vascular resistance (PVR) during bilateral and single lung transplantation. * $P < 0.05$ vs. control value; † $P < 0.05$ vs. immediate value.



Fig. 4. Chest CT finding at 2 hours of post-reperfusion. Partial atelectasis is noted on left lower lobe.

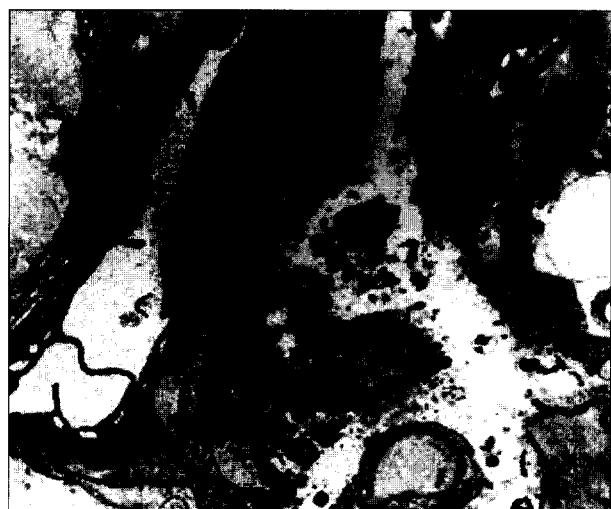


Fig. 6. Transmission electron micrograph of donor lung after 24 hours preservation. The alveolar capillary cytoplasmic swelling, papillary projection and irregular basal lamina. The alveolar epithelial cells show mild to moderate swelling and desquamated cell debris into the alveolar lumina ($\times 10,200$).

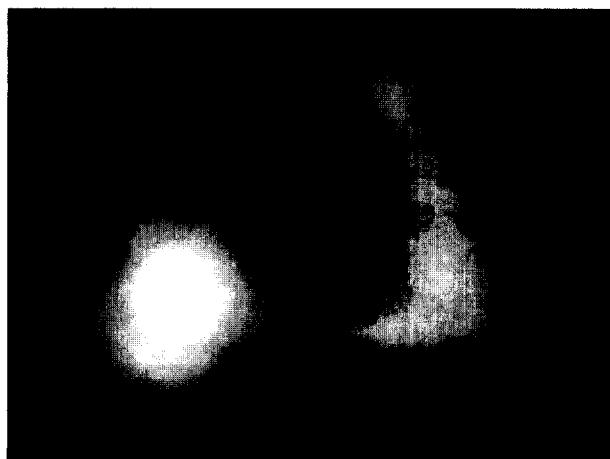


Fig. 5. Lung perfusion scan rate at 2 hours of post-reperfusion. Perfusion defect is noted on right upper lobe.

를 평가하였다. 전산화 단층 촬영상 4예에서 폐화장은 양측폐 모두에서 양호하였고 1예에서는 우측 상엽폐에 부분적 무기폐 소견을 보였고(Fig. 4), 5예 모두에서 좌측하엽폐의 부분적 무기폐 소견을 보였다(Fig. 5). 이는 해부학적인 문제로 좌측 하엽폐의 관류가 불충분하기 때문으로 생각된다. 이 소견은 좌측 일측 폐이식술에서도 같은 양상을 보였다. 5예의 폐관류 스캔 검사에서 우측 폐가 평균 $57 \pm 5.2\%$, 좌측 폐가 평균 $43 \pm 5.2\%$ 의 관류 정도를 보였고 단지 1예에서 우측이 46%, 좌측이 54%의 관류를 보였는데 이는 우측 상엽폐에서의 부분적 무기폐 소견 때문으로 생각된다.

4) 병리조직학적 소견

LPDG 용액으로 24시간 폐보존 후 투과전자현미경 소견

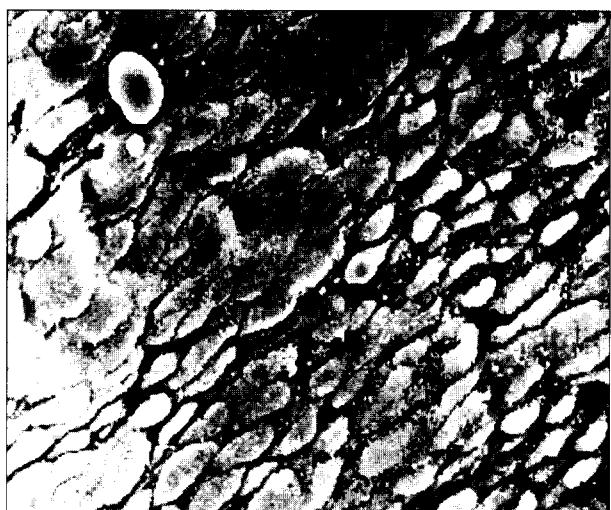


Fig. 7. Scanning electron micrograph of pulmonary artery after 24 hours preservation using LPDG solution shows partially endothelial cell swelling, or focal destruction and conglomerated endothelial cells ($\times 2,300$).

에서 2예에서는 허혈 손상으로 여겨지는 폐포 모세 혈관의 내피 세포가 배열이 불규칙적이고 혈관강 내로 축각모양의 돌기가 돌출하는 양상을 보였다. I형 폐포 상피 세포는 종창과 비후를 보이면서 폐포강 내에서는 파괴된 세포 잔해물들이 관찰되었다. 5예에서는 폐포 상피 세포가 기저막에서 박리되거나 단절되어 있으며, 폐포강 내에서는

대식 세포가 파괴된 세포 잔해물을 탐식하는 소견을 보이는 중등도의 폐손상을 보였다(Fig. 6). 주사전자현미경 소견에서 폐동맥의 내피 세포가 정상적인 규칙적 배열을 보이고 부분적으로는 종창된 내피 세포가 모여 덩어리를 만들면서 혈관 내강으로 돌출하는 소견을 볼 수 있었다(Fig. 7). 이와 같은 소견은 LPDG 용액의 24시간 폐보존 후 이식전 폐 병리조직검사 소견에서 가역적인 경증 및 중등도의 폐 손상 소견을 보였다.

고찰

과거 일측 폐이식술 실험에서 LPDG 용액의 우수성은 여러 연구에서 보고된 바 있다. 이 연구를 한 이유는 첫째로 연속 양측 폐이식술은 폐기종, 폐쇄성 기관지염, 낭성 섬유증, 양측 기관지 확장증 같은 염증성 질환과 폐고혈압증 등의 말기 폐질환에 널리 이용되는 술식으로 수술 수기의 숙지와 둘째로 연속 양측 폐이식술을 시행 시 두 번째 이식되는 폐는 첫 번째 이식폐보다 2~3시간 허혈 시간이 연장되어야 하기 때문에 안전한 폐보존 기간을 연장할 필요성이 있다.(6-8) 또한 심한 염증성 질환으로 연속 양측 폐이식술을 시행 시 늑막 유착으로 수술 시간이 길어질 수 있기 때문에 역시 안전한 폐보존 기간이 요구된다. 셋째로 일측 폐이식 시 이식폐의 기능을 평가하기 위해서는 반대편 폐동맥을 일시 폐쇄시켜야 하는 부가적 조작이 필요하므로 생리적으로 부적절하다고 할 수 있는 반면에, 이식 폐기능이 전적으로 양측의 이식된 폐의 기능에 의존하는 연속 양측 폐이식이 적절하다고 할 수 있기 때문이다.(3) 그러나 이와 같은 이론적 장점이 있으나 실제 성경을 이용한 연속 양측 폐이식술은 사망률이 높고, 개는 미주신경의 완전한 절단으로 자발적인 호흡이 술 후에 어렵기 때문에 오랜 시간을 호흡기 치료를 받아야 하고 그 동안에 주어진 조건에서 폐기능의 평가는 폐보존법 외의 다른 영향에 의해 잘못 평가될 수 있다.(9) 또한 두 번째 폐가 이식되는 동안에 첫 번째 이식된 폐가 전체 심박출량을 감당해야 하고 만약에 첫 번째 폐를 이식하고 두 번째 폐를 이식하는 동안에 첫 번째 폐기능이 충분치 않아 인공 심폐기를 사용해야 하면 전체 폐이식 후 폐기능 평가에 또 다른 변수가 되고 사망률도 증가한다는 단점이 있다.(10)

이 연구에는 24시간 폐보존 효과를 평가하기 위하여 연속 양측 폐이식술 후 염증이나 거부 반응의 발현이 의심되지 않는 술 후 3시간까지 조기 이식 폐기능의 평가에 주안점을 두었다. 또한 실험견을 장기간 생존시키는 실험이 아니기 때문에 공여견 폐관류 시에 PGE1이나 다른 폐관류를 돋는 첨가제는 사용하지 않았고 술 후 무기폐를 해소하고 폐환기를 촉진하는 호기말 양압 환기 방식은 사용하지 않았다. 술 후 동맥혈 산소 분압이 심하게 떨어졌

다가 점차 회복되는 양상을 나타내는 것은 수술 조작에 따른 허혈-재판류 손상의 회복으로 판단되고, 폐혈관저항도의 재판류 직후 상승은 폐동맥 문합부 협착, 폐혈관의 저산소 손상으로 말미암은 혈관 주위 부종과 폐의 신경차단에 따른 폐혈관 반응의 효과 등의 원인으로 야기되었다고 생각된다. 폐관류 스캔에서 우측폐의 관류가 좌측 폐의 관류보다 더 큰 것으로 나타났는데 이는 우측 폐의 크기가 더 크고 정상개의 좌우 폐의 관류 스캔 소견에서 우측폐의 관류 정도가 더 큰 것과 관계 있다고 하겠다.(9)

이식폐의 병리조직학적 평가에서 Sundaresan 등(4)은 수술에서 생존한 실험예들의 슬라이드 조사에서 간질 조직 및 폐포의 부종, 중등도의 혈관 울혈, 폐포의 출혈 및 폐구조적 파괴 등의 소견을 보였다고 했다. 아울러 같은 조직슬라이드 내에서도 상당한 다양성이 있다고 하였다. 이는 국내의 Kwon 등(11,12)의 보고에도 유사한 양상을 보여 준다. Haverich 등(13)이 지적한 바와 같이 Veith 등(14)이 보고한 이러한 조직변화들의 다양함과 이질성은 기능적 황폐화와 서로 관계가 없다고 하였다. 본 연구에서도 동맥혈 산소 분압과 주사전자현미경 소견의 내피 세포의 손상 정도와는 관련이 없는 것으로 나타났다.

성경의 연속 양측 폐이식술은 24시간 폐보존 연구에서 이전의 일측 폐이식술의 결과를 재확인 해주었으며 실제 수술수기와 성경의 생존 문제에서 많은 어려움이 있었으나 많은 일측 폐이식술의 성공은 연속 양측폐 이식술의 성공을 가져 왔고 일련의 과정은 임상에서의 성공의 가능성을 보여 주었으며 비록 장기 생존을 통한 폐기능의 평가는 성경의 미주신경의 완전 절단하에 어려우나 LPDG 용액으로 24시간 동안 8~10°C에서의 폐보존 실험에서 초기 폐기능의 평가는 성공적이었고 향후 임상에서도 폐보존의 기간을 연장할 수 있는 가능성을 뒷받침해 주는 것으로 평가된다.

현재 임상에서 일측 폐이식술은 말기 규폐증, 폐기종, 일차성 폐고혈압증 및 Eisenmenger씨 증후군에서 주로 시행하고 있으며 연속 양측 폐이식술의 발달로 일부 폐기종, 낭성섬유증, 양측성 기관지 확장증 등의 환자에 널리 이용되고 있다.(1,5,6) 최근 폐이식 분야는 세계적으로 공여폐의 선택, 보관 및 수술 전후의 세심한 치료로 사망률과 합병증 발생이 현저히 감소하고 있는 실정으로 이에 따라 적절한 공여 폐장기의 수급이 필요한 실정이다.(15) 현재까지 임상적으로 공여폐의 안전한 허혈시간은 6시간에서 최대한 10시간까지로 허혈 시간의 안전한 연장에 관한 연구는 공여폐의 이용 범위를 확대해 주기 때문에 반드시 필요하다고 할 수 있다.(16)

일측 폐이식술 실험을 통해 폐장기는 폐보존 동안에 호기성 대사를 유지하기 위하여 폐포 내에 존재하는 산소를 이용하고 있는 것을 알 수 있었다.(17,18) 호기성 대사를 최하 수준에서 유지하기 위해서는 냉동 허혈이 정상 온도

에서의 허혈 조건보다 이상적인 것으로 알려져 있으나 과도한 저온법은 조직에 직접적으로 냉손상을 주고, 조직의 항상성을 유지하기 위한 대사반응의 최저 조건을 없앨 수 있기 때문에 4°C보다 8~10°C가 이상적인 온도 조건으로 제시되고 있다.(5,19) 또한 LPDG 용액이 허혈 기간 초기 대사의 최하 수준 대사에 필요한 기질을 제공하는 것이 바람직한 것으로 생각되고 있다.(20) LPDG 용액은 세포 외액성 용액으로 과거 Fusimura 등(20)이 저분자량덱스트란과 인산염완충액을 주성분으로 하는 세포 외액성 용액을 만들어 개실험에서 48시간까지 성공적인 폐보존 연구를 한 것이 그 시초이다. 그 기전에 대한 이론적 설명은 첫째, 저포타슘액은 폐관류 동안에 혈관 수축이 덜 일어나서 더욱더 효과적인 관류와 냉장을 일으키고, 둘째, 인산완충용액은 조직의 산성화를 최소화하고, 셋째, 덱스트란은 교질삼투암효과로 혈관 밖 수분의 축적을 막고 적혈구 응집을 방지하여 폐관류 시에 고른 관류를 유지시킨다고 한다.(21)

이식폐의 기능을 술 후에 평가하여 공여폐에 사용한 폐관류-보존액의 효과를 판정하는 실험으로써 성견을 이용한 좌측 일측 폐이식술 모델을 많이 이용하고 있다. 이는 수술수기에 있어 사람과 유사한 경험을 습득할 수 있고 술 후에 실험 동물의 추적 관찰이 비교적 다른 동물에 비해 용이하다는 장점이 있다. 그러나 일측 폐이식술 후에 이식폐의 기능을 평가하기 위하여 반대측 폐동맥과 기관지를 결찰하거나 전폐절제술을 시행하는 방법들이 사용되었으나 이는 실험견의 사망률이 폐보존의 방법과는 무관하게 높고 이식폐만으로 전심 박출량을 감당해야 하기 때문에 적절한 생리적 상황을 유지시켜 주지 못하는 단점이 있어 지속적인 추적관찰을 위한 실험에는 어려움이 많았다. 이에 Date 등(5)은 폐보존에 관련된 실험에서 좌측 일측 폐이식 후에 효과적이고 지속적인 이식폐 기능의 추적관찰을 위하여 반대측 폐동맥을 일시 결찰하는 방법으로 폐동맥 cuff를 개발하여 사용하였다. 국내에서도 박 등(1)은 폐동맥 cuff를 사용한 이식 폐기능의 평가를 보고하였고 술 후 1주일까지 좌측 이식폐의 기능을 추적관찰하였다. Sundaresan 등(4)과 Date 등(3)은 보다 나은 폐보존의 평가 실험 모델로서 연속 양측 폐이식 실험을 소개하였는데 이는 일측 폐이식 실험모델보다 심박출량의 부담이 양측 폐로 나뉘고 폐보존액의 효과를 보기 위해 이식 폐기능의 관찰은 곧 이식 폐의 기능을 생리적으로 정확히 대변해 줄 수 있기 때문에 실험 모델로서 유리하다고 하였으나 이 방법도 결국 한쪽 폐를 이식한 후 반대편 폐를 연이어 이식할 경우에 이식한 폐는 전체 심박출량의 부담을 가져야 하고 필요한 경우에는 인공 심폐 회로를 사용해야 하고 이에 따른 합병증은 결국 원래 실험 목적을 달성하기 어렵게 만든다. 특히 성견을 실험모델로 사용할 경우에 폐의 지배신경제거에 따른 Hering-Breuer 반사소실(22)

로 말미암아 자가호흡이 어려워 실험견을 생존시켜 지속적인 추적 관찰을 위한 실험에서는 부적당하다고 한다.

결 론

이 연구는 LPDG 용액의 24시간 폐보존 효과를 평가함에 있어서 성견을 이용한 연속 양측 폐이식 모델의 폐기능 및 병리학적 소견을 좌측 일측 폐이식 모델과 비교 관찰하였다. 한국산 잡견을 체중이 비슷한 공여견과 수용견으로 나누어 실험하였고 적출한 공여폐는 10°C 24시간 폐보존 후 좌측 일측 폐이식술과 연속 양측 폐이식술을 실시하여 재관류 3시간까지 조기 폐기능 평가를 비교하였다. 전체적으로 양 실험모델 모두에서 동맥혈 산소 분압이 재관류 직후 감소되었다가 3시간까지 점차 회복되고 중심 폐동맥압과 폐혈관 저항도 양 모델에서 유사한 양상으로 재관류 직후 증가되었다가 3시간까지 감소되는 이식 폐기능의 호전을 관찰하였다.

이 연구는 수용견이 이식폐의 기능에만 의존한 연속 양측 폐이식술 모델에서 LPDG 용액의 24시간 폐보존 후에 좌측 일측 폐이식 모델과 같이 우수한 조기 폐기능을 평가할 수 있었다. 성견을 이용한 연속 양측 폐이식 실험은 임상에 대비한 수술 수기의 연마는 물론이며 이상적인 폐관류 및 보존액의 개발연구 및 이식폐의 허혈-재관류 손상의 예방과 치료에 관련된 연구에 기여할 수 있다고 생각되나 실험견을 장기간 생존시켜 거부 반응의 조기 진단을 위한 연구로는 어려운 실험 모델로 생각된다.

REFERENCES

- 1) 박창권, 박원균, 권권영, 김진모, 전석길, 유영선. Low Potassium Dextran Glucose (LPDG) 용액을 이용한 24시간 폐보존 연구. 대한이식학회지 1996;10:1-14.
- 2) 박창권, 권건영, 전석길, 김정식, 배제훈. 성견의 연속 양측 이식 실험모델에서 24시간 폐보존 연구. 대한이식학회지 1998;12:161-71.
- 3) 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;59:336-41.
- 4) Sundaresan S, Lima O, Date H, Matsumura A, Tsuji H, Obo H, Aoe M, Misuta T, Cooper JD. Lung preservation with low-potassium dextran flush in a primate bilateral transplant model. Ann Thorac Surg 1993;56:1129-35.
- 5) Date H, Lima O, Matsumura A, Tsuji H, d'Avignon DA, Cooper JD. In a canine model, lung preservation at 10°C is superior to that at 4°C. A comparison of two preservation temperature on lung function and on adenosine triphosphate level measured by phosphate-31 nuclear magnetic resonance. J Thoracic Cardiovasc Surg 1992;103:773-80.
- 6) Ramirez JC, Patterson GA, Winton TL, de Hoyos AL, Miller

- JD, Maurer JR. Bilateral lung transplantation for cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:287-94.
- 7) Kaiser LR, Pasque MK, Trulock EP, Low DE, Dresler CM, Cooper JD. Bilateral sequential lung preservation: the procedure of choice for double-lung replacement. *Ann Thorac Surg* 1991;52:438-46.
- 8) Low DE, Trulock EP, Kaiser LR, Pasque MK, Dresler C, EHinquer N, Cooper JD. Morbidity, mortality and early results of simple versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1992;103:1119-26.
- 9) Fusimura S, Parmley WW, Tomoda H, Normam JR, Matlpff JM. Hemodynamic alterations after staged and simultaneous bilateral lung autotransplantation in dogs. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1972;63:527-33.
- 10) Alican F, Cayirli M, Isin E, Hardy JD. One-stage replantation of both lungs in the dog. *JAMA* 1971;215:1301-6.
- 11) Kwon KY, Park CK, Cho CH, Cho WH, Chang ES. Ultrastructural evaluation of preservation and reperfusion effects of low potassium dextran glucose solution in canine allograft lungs. *Transplant Proc* 2000;32:2439-41.
- 12) Kwon KY, Park CK, Park SB, Jeon YJ, Kim HC. Early post-transplantation complication pathology in the experimentally induced allograft lung. *Transplant Proc* 1998;30:3351-3.
- 13) Haverich A, Scott WC, Jamieson SW. Twenty years of lung preservation --a review. *J Heart Transplant* 1985;4:234-40.
- 14) Veith FJ, Crane R, Torres M, Colon I, Hagstrom JW, Pinsker K, et al. Effective preservation and transportation of lung transplants. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1976;72:97-105.
- 15) Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1990;49:785-91.
- 16) Starkey TD, Sakakibara N, Hagberg RC, Tazelaar HD, Baldwin JC, Jamieson SW. Successful six-hour cardiopulmonary preservation with simple hypothermic crystalloid flush. *J Heart Transplant* 1986;5:291-7.
- 17) Weder W, Harper B, Shimokawa S, Miyoshi S, Date H, Schreinemakers H, Egan T, Cooper JD. Influence of intraalveolar oxygen concentration on lung preservation in a rabbit model. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1991;101:1037-43.
- 18) Date H, Matsumura A, Manchester JK, Cooper JM, Lowry OH, Cooper JD. Changes in oxygen and carbon dioxide concentration in the airway and oxygen consumption during lung preservation. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1993;105:492-501.
- 19) Wang LS, Yoshikawa K, Miyoshi S, Nakamoto K, Hisinh CM, Yamasaki F, Cardoso PFG, Hans-Joacim SG, Brito J, Kesharjee SH, Pafferson A. The effect of ischemic time and temperature on lung preservation in a simple ex vivo rabbit model used for functional assessment. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1989;98:333-42.
- 20) Fusimura S, Handa M, Kondo T. Successful 48-hour simple hypothermic preservation of canine lung. *Transplant Proc* 1987;19:1334-6.
- 21) Kimblad PO, Sjoberg T, Massa G, Solem J-O, Steen S. High potassium contents in organ preservation solotions cause strong pulmonary vasoconstriction. *Ann Thorac Surg* 1991;52: 523-8.
- 22) Nakae S, Webb WR, Theodorides T, Sugg WL. Respiratory function following cardiopulmonary denervation in dogs, cat, and monkey. *Surg Gynecol Obstet* 1967;25:1285-92.