대한이식학회지 : 제 12 권 제 2 호
Vol. 12, No. 2, November, 1998

□ 원 저 □

성견의 연속 양측 폐이식 실험모델에서 24시간 폐보존 연구

계명대학교 의과대학 1흉부외과, 2병리과, 3핵의학과
4진단방사선과, 5생리학교실

박창권1 · 권건영2 · 전석길3 · 김정식4 · 배제훈5

= **Abstract** =

24-hour Lung Preservation Study in a Canine Sequential Bilateral Lung Tranplant Model

Chang Kwon Park, M.D.1, **Kun Young Kwon,** M.D.2, **Suk Kil Zeon,** M.D.3
Jung Sik Kim, M.D.4 and **Jae Hoon Bae,** M.D.5

Departments of 1Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2Pathology, 3Nuclear Medicine,
4Diagnostic Radiology, 5Physiology, College of Medicine, Keimyung University

Background: 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 and overcoming the shortage of donors. 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 of a sequential bilateral canine lung allotransplant model.

Method: Seven bilateral lung transplant procedures were performed using weight-matched pairs (23 to 26 Kg) of adult mongrel dogs. The donor lungs were flushed with LPDG solution and maintained hyperinflated with 100% oxygen at 10oC for a planned ischemic time of 24 hours for the lung implanted first. After sequential bilateral lung transplantation, dogs were maintained on a ventilator for 3 hours: arterial oxygen tension, pulmonary artery pressure, and pulmonary vascular resistance were determined in the recipients hourly after bilateral reperfusion and compared with pretransplant-recipient values, which used as controls. After 2 hours of reperfusion, the chest X-ray, computed tomogram and lung perfusion scan were performed for assessment of early graft lung function. And pathological examinations for ultrastructural findings of alveolar structure and endothelial structure of pulmonary artery were performed.

Results: Five dogs of seven experiments had successfully finished the whole assessments after bilateral reperfusion for three hours. Arterial oxygen tension in the recipients was markedly decreased in immediate reperfusion period but gradually recovered after reperfusion for three hours. The pulmonary artery and pulmonary vascular resistance showed singificant elevation ($p<0.05$ versus control values) but also recovered after reperfusion for three hours ($p<0.05$ versus immediate period value). The ultrastructural findings of alveolar structure and endothelial structure of pulmonary artery showed reversible mild injury in 24 hours of lung preservation and reperfusion.

Conclusions: The present study suggests that LPDG solution provide excellent preservation and transplanted lung function after 24 hours of preservation in a canine model in which the dog is completely dependent on the fuction of transplanted lung.

Key Words: Sequential bilateral lung transplantation, Lung preservation, LPDG

이 논문은 1997년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.
이 논문은 1998년도 대한이식학회 정기학술대회에서 구연되었음.

서 론

현재 폐이식술에 대한 연구는 공여폐의 장기간이고 안전한 보존에 많은 동물실험 연구가 시행되고 있다. 성견을 이용한 동물 실험에서 주로 일측폐이식후에 이식폐의 기능 평가를 위하여 반대편 폐를 전폐절제하거나, 일시 차단하는 방법을 이용하였다. 이는 이식폐기능의 평가에서 생리적인 상태에서 실험하지 못하는 단점이 지적되어 왔다. 특히 일측폐이식술후에 밤대편 폐동맥의 일시 차단은 폐기능 평가 실험중 이식폐를 보호하는 저장소(reservoir) 역할을 한다는 지적으로 정확한 이식폐의 평가에 문제가 있다고 지적되어 왔다.

이에 연구자들은 성견을 이용한 연속 양측 폐이식술 실험모델을 가지고 24시간의 폐보존연구를 시행하였고 양측 폐이식후 높은 사망률을 고려하고 염증 및 거부반응의 발생을 배제하기 위하여 마지막 이식폐(좌측)의 재관류후 3시간까지 LPDG용액의 24시간 폐보존능력만을 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

본 연구는 체중 평균 24내지 25 Kg의 14마리 한국산 잡종 성견을 암수 구분없이 이용하여 7마리씩 공여견과 수용견으로 나누어 7예의 연속 양측 폐이식술을 시행하였으며 폐관류액으로 LPDG용액을 사용하여 24시간 폐보존효과를 평가하고자 하였다.

2) 연구방법

(1) 폐공여견 수술: 공여견에서 공여폐의 획득수술은 이 전의 발표된 논문에서 자세히 기술하였다.[1] 간략히 기술하면 건강한 성견 7마리를 폐공여견으로 하여 마취 전처치및 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 혈관카테타를 넣어 동맥혈압을 추적과 동맥혈가스분석을 측정할 수 있게 하였고 대퇴정맥에는 Swan-Ganz 카테타를 넣어 폐동맥압, 심박출량 및 폐혈관저항도를 산출하여 대조치자료로 이용하였다. 사지에 심전도 전극을 천자하여 심박동을 계속 감시하였다. 흉골정중절개를 가하여 개흉하여 흉선을 절제하고 기정맥을 분리한 후 상하공정맥, 상행대동맥, 폐동맥 및 기관을 박리하여 7번 Silk나 Vena cava tape를 이용하여 결찰에 대비하였다. 주폐동맥에 헤파린(500 U/Kg)을 주입한 후에 6 F 대동맥카테타를 쌈지봉합으로 삽입하여 40 Cm 높이에서 4oC 폐관류보존액 LPDG(low potassium dextran glucose)용액을 주입할 준비를 하였다. 폐관류시에 폐관류압을 측정하였다. 상하공정맥을 결찰절단하고 하공정맥과 좌심방이는 열어 두었다. 관류액은 즉시 주입하여 폐관류시켰다. 폐관류 후에 100%의 산소로써 흡입말기에 폐가 과팽창(35 ml/Kg) 된 상태에서 기관을 결찰분리하고 심장과 양쪽폐 모두를 적출해 내었다. 적출된 심폐블록은 폐관류액과 동일한 용액을 담은 비닐백에 3겹 공기밀폐포장하여 10oC 온도유지에서 공여폐보존 준비를 하였다.

(2) 폐수용견수술: 수용견에게 이식수술 역시 이전의 발표된 논문에서 자세히 기술되었으며[1] 여기서 간략히 소개하면 건강한 성견 7마리를 폐수용견으로 하고 마취전처치는 공급견의 경우와 동일하였다. 기도삽관후 일호흡량을 20 ml/Kg(일측폐환기시 15 ml/Kg), 호흡수 분당 12회, O_2와 N_2O의 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. 먼저 우측 앙와위체위에서 베타딘으로 멸균소독후에 좌측 5번 늑간을 통해 개흉하였으며 가능한한 외흉근의 절단을 피했다. 우측폐동맥은 첫 번째 우측폐동맥지 하방에서 결찰 및 절단하고 심낭을 절개하고 좌심방을 혈관감자로 폐쇄한 후 상, 중, 하 및 종격동엽의 폐정맥지결찰부위를 절개하여 좌심방끼리의 문합에 대비하였고 우측 기관지는 원위부에서 절단하였으며 절단상부는

기관지감자로 폐쇄하였다.

10℃ 폐관류보존액에 저장된 심폐블록에서 심장을 제거한 후 양측폐는 좌심방의 일부가 문합에 적당하게 포함되기 위해 충분한 길이의 좌심방영역을 확보하여 분리하였다. 우측폐의 이식술중에 분리된 좌측폐는 젖은 거즈에 감싸서 10℃ 온도로 계속 보존하였다.

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 기관삽관을 더 밀어 넣어 우측 한쪽폐의 환기만 실시하여 4-0 Vicryl을 이용하여 연속봉합하였다. 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. 우측폐의 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 봉합하였다. 이어서 좌측 앙와위자세로 전환하여 좌측 제 5늑간을 통해 개흉하여 우측과 같은 수술진행을 하였다. 이때 좌측 전폐절제술후에는 이식한 우측폐가 수용견의 전체 심박출량을 감당해야 한다. 좌측폐이식술이 끝나고 재관류를 시작하고 좌측 개흉창은 역시 흉관을 삽입하고 봉합하였다.

(3) 술후 관리: 수술을 마친 수용견은 재관류직후(약 15분후), 1시간 후, 2시간, 3시간후에 각각 혈역동학적검사(Hewlett Packard 78534C Monitor이용)와 동맥혈가스분석을 시행하였고 재관류 2시간에 흉부 X선촬영 및 흉부 전산화단층촬영과 폐관류스캔을 시행하여 이식폐의 팽창과 관류정도, 허혈 및 재관류손상 정도를 관찰하였으며 이식폐의 기능을 평가하였다. 좌측폐의 재관류 3시간후 실험견은 희생시켜 이식폐의 허혈-재관류손상을 주사 및 투과전자현미경검사로써 이식폐의 초미형태학적 변화를 관찰하였다.

결 과

실험에 사용한 동물은 한국산 잡종견인 성견으로서 암수 구분없이 14마리가 사용되었으며 7예의 연속 양측 폐이식술을 시행하였고 폐관류액은 LPDG 용액을 사용하여 24시간 폐보존 효과를 관찰하고자 하였다. 사용된 성견의 체중은 공여견과 수용견에서 각각 24.4∓2.9 Kg과 24.8∓2.9 Kg로써 비교적 공여견과 수용견은 비슷한 체중을 선택하였다. 폐관류시간은 평균 4∓1.2분 폐관류압은 17∓2.1 mmHg이며 그리고 총 허혈시간은 우측폐가 23∓1.2시간, 좌측폐가 25.5∓1.0시간으로써 좌측폐의 허혈시간이 2.2시간 길었다. 7예 중 5예에서 양측 이식폐의 재관류

Table 1. Experiments of canine sequential bilateral lung transplantation

Experiment	Weight(D/R) Kg	Ischemic time		Clinical course	Pathologic findings
		Right(h)	Left(h)		
1	30/25	23	25	lung edema	moderate
2	26/26	22	24	sacrificed	mild
3	25/26	22	26	sacrificed	moderate
4	22/23	23	26	sacrificed	moderate
5	23/21	22	25	sacrificed	mild
6	23/30	24	26	sacrificed	moderate
7	22/23	25	27	hypoxia	moderate
Mean∓SD	24.4∓2.9/24.8∓2.9	23∓1.2	25.5∓1.0		

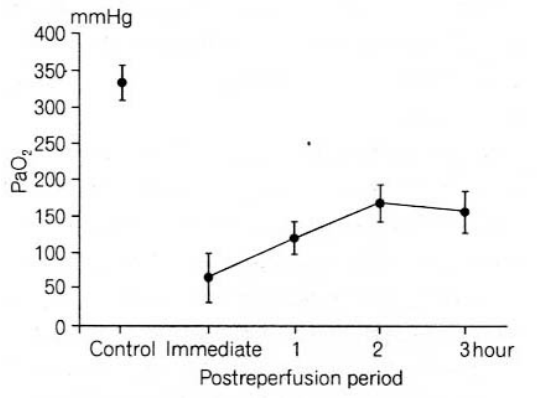

Fig. 1. Changes in PaO2 during postreperfusionv period.

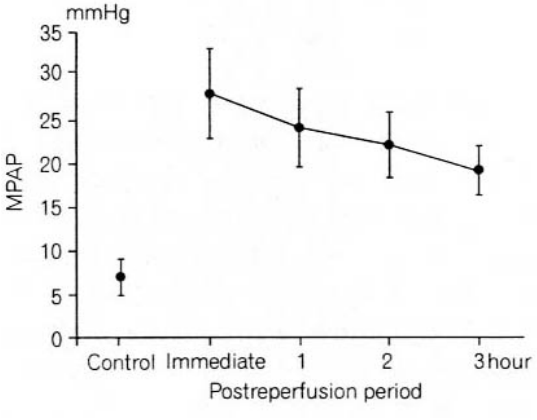

Fig. 2. Changes in mean pulmonary arterial pressure (MPAP) during postreperfusion period.

후 3시간까지 생존시켜 실험을 완수했으며 2예에서 재관류직후 폐부종 및 저산조증 증세를 보여 사망하였다(Table 1).

1) 동맥혈액가스분석

조정치로 공여견에서 공여폐 적출시에 100% 농도의 산소흡입에서 333∓24 mmHg였으며 재관류직후 15분에서 64.6∓33.3 mmHg로 급격히 저하되었으나 재관류 한시간, 두시간 및 세시간까지 각각 118.3∓22.4 mmHg, 165.8∓25.7 mmHg($p<0.05$) 및 153.7∓28.3 mmHg로써 점차 회복되는 양상을 보였다(Table 2)(Fig. 1).

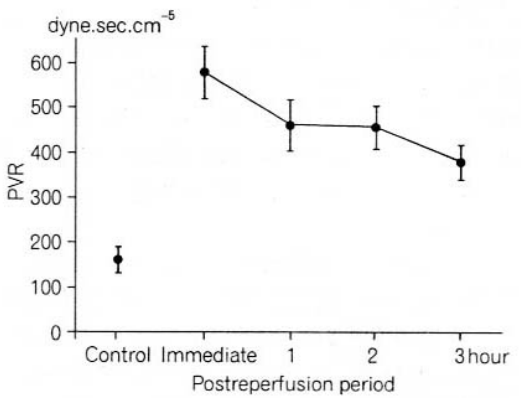

Fig. 3. Changes in pulmonary vascular resistance (PVR) during postreperfusion period.

Table 2. Results of postreperfusion assessments in canine bilateral lung transplantation

Group	PaO2 (mmHg) FiO2=1.0	MPAP (mmHg)	PVR (dyne-s.cm⁻5)
Donors (n=7)	333∓24	7.0∓2.1	160∓29
Recipients (n=5)			
Immediate	64.6∓33.3	28∓5.2*	576∓58*
1 hour	118.3∓22.4	24∓4.5	457∓57
2 hour	165.8∓25.7**	22∓3.8	453∓48
3 hour	153.7∓28.3	19∓2.9**	375∓39**

*$p<0.05$ versus donor value
**$p<0.05$ versus immediate value

2) 혈역학검사소견

혈역학검사는 평균폐동맥압과 폐혈관저항도를 재관류직후와 재관류 3시간까지 한시간 간격으로 측정하여 마찬가지로써 공여견에서 조정치를 얻어 변화를 관찰하였다. 평균폐동맥압은 조정치 7.0∓2.1 mmHg에서 재관류직후 28∓5.2 mmHg($P<0.05$), 한시간에 24∓4.5 mmHg, 두시간에 22∓3.8 mmHg와 세시간에 19∓2.9 mmHg($p<0.05$) 양상을 보여 재관류직후 폐동맥압이 상승하였다가 시간이 지남에 따라 점차 감소되는 양상을 보여 주었고(Fig. 2) 폐혈

관저항도 역시 조정치 160∓29dyne.sec.cm⁻⁵에서 재관류직후, 한시간, 두시간 및 세시간에서 각각 576∓58 dyne.sec.cm⁻⁵(P＜0.05), 457∓57 dyne.sec.cm⁻⁵, 453∓48 dyne.sec.cm⁻⁵ 및 375∓39 dyne.sec.cm⁻⁵(p＜0.05)로써 평균폐동맥압과 같이 재관류직후 증가된 폐혈관저항도는 시간이 지남에 따라 점차 회복되는 경향을 보였다(Fig. 3). 통계분석은 모든 통계치에 있어서 평균값의 평균값∓표준오차를 사용하였으며 조정치와의 비교에서 유의성은 Student,s t test로써 분석하였고 p치가 0.05 이하일 때 유의한 차이를 보인다고 하였다(Table 2).

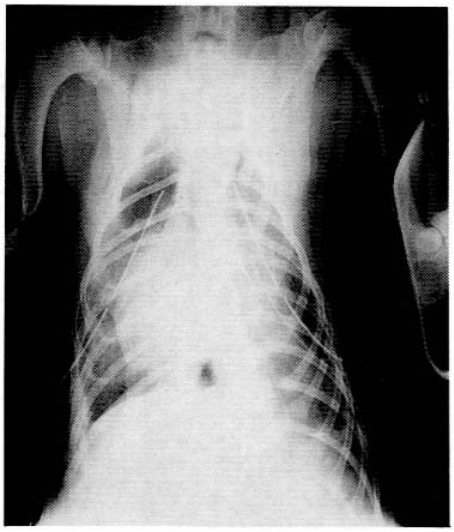

Fig. 4. Chest X-ray in postreperfusion 2 hour.

3) 흉부 X선 촬영, 전산화단층촬영 및 폐관류스캔

5예에서 재관류 두시간후 방사선과와 핵의학검사실로 실험견을 옮겨 흉부 X선 촬영, 전산화단층촬영 및 폐관류스캔을 실시하여 폐확장여부와 허혈재관류손상의 정도를 평가하였다. 4예에서 폐확장소견은 양측폐 모두에서 양호하였고(Fig. 4)(Fig. 5) 1예에서 우측 상엽부위에 부분적 무기폐소견을 보였고 5예 모두 좌측 하엽폐의 부분적 무기폐 소견을 보였다(Fig. 6). 이는 좌측 일측폐이식술 실험때의 경험과 일치하며 해부학적 문제로 좌측 하엽의 폐관류는 공급견수술시에도 충분치 않았다. 5예에서 폐관류스캔의 검사에서 우측폐가 평균 57∓5.2%, 좌측폐가 평균 43∓5.2%의 관류정도를 보였고 단지 1예에서 우측이 46%, 좌측이 54%의 관류를 보였는데 이는 우측폐 상엽에서 부분적 무기폐소견때문으로 판단되었다(Fig. 7).

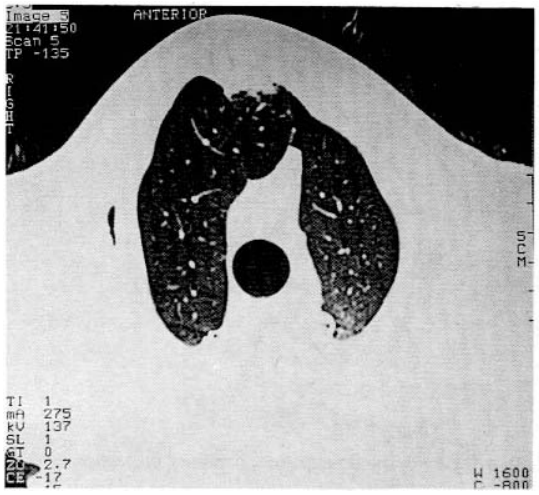

Fig. 5. Chest CT finding in postreperfusion 2 hour, it shows well expanded both upper lung fields.

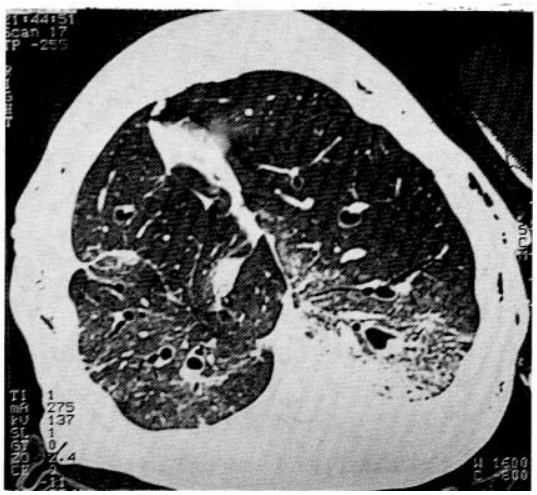

Fig. 6. Chest CT finding in postreperfusion 2 hour, it shows partial atelectatic view in left lower lobe.

4) 병리조직학적 소견

LPDG용액을 사용하여 폐관류시킨 뒤 동일용액에 담궈 24시간 10℃에서 보존한 후 수용견에 이식수술을 하기전에 양측 상엽의 일부를 떼어내, 보존한 공여폐의 폐포손상의 유무를 투과전자현미경조사와 폐동맥의 내막세포의 손상의 정도를 평가하기 위하여 주사전자현미경검사를 실시하였다. 투과전자현미경소견에서 허혈손상으로 여겨지는 이른바 폐포모세혈관의 내피세포가 배열이 불규칙적이고 혈관강내로 촉각모양의 돌기가 돌출하는 양상을 보이고 폐포상피세포는 종창과 비후를 보이고 폐포강내에는 파괴된 세포잔해물들이 보이는 2예에서 경도의 소견을 5예에서 폐포상피세포는 흔히 기저막에서 박리되거나 단절되어 있으며, 폐포강내에는 대식세포가 파괴된 세포 잔해물을 탐식하는 소견을 보이는 소위 중등도의 폐손상을 보였다. 그리고 주사 전자현미경 관찰에서 폐동맥의 내막세포가 정상적인 규칙적 배열을 보이고 부분적으로는 종창된 내피세포가 모여 덩어리(conglomeration)를 만들면서 혈관내강으로 돌출하는 소견을 볼 수 있었다(Table 1) (Fig. 8)(Fig. 9).

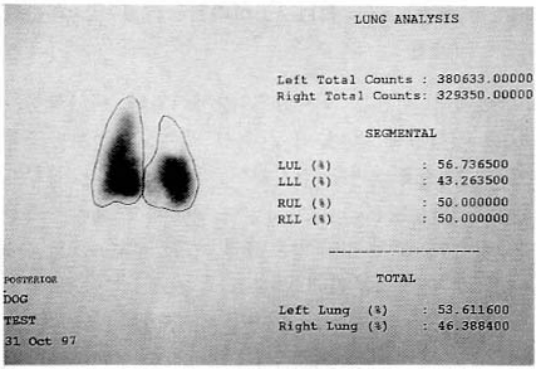

Fig. 7. Perfusion rate in postreperfusion 2 hour, it shows perfusion defect finding in right upper lobe.

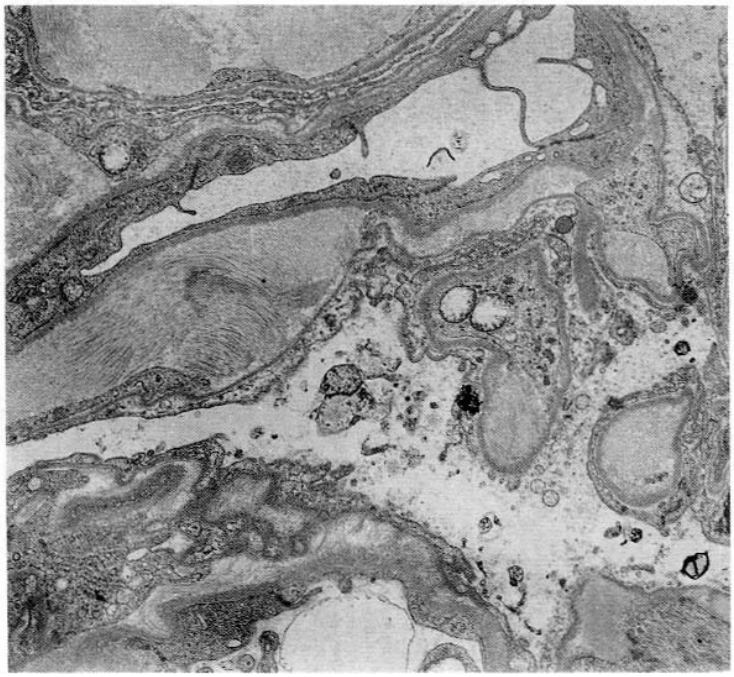

Fig. 8. Moderate alveolar capillary endothelial changes showing cytoplasmic swelling, papillary projection and irregular basal lamina are present. The alveolar epithelial cells show mild to moderate sweling and desquamated cell debris into the alveolar lumina. In LPDG after 24-hour preservation Uranyl acetate and lead citrate, ×10,200.

Fig. 9. Scanning electron micrograph of pulmonary artery following 24 hours preservation using LPDG solution shows partially endothelial cell swelling or focal destruction, and conglomerated endothelial cell lesion. SEM, ×2,300.

고 찰

근래 폐이식이 점차 성공을 거두고 있는 세계적 추세이고 이에 따라 적절한 공여폐장기의 수급이 절대적으로 간절히 요구되는 현실이다. 아직 임상적으로 공여폐의 안전한 허혈시간은 6내지 8시간이고 최대한 10시간까지 허용하고 있다. 이에 폐보존법에 대한 연구를 통해 허혈시간의 안전한 연장은 공여폐의 이용범위를 확대해 주고 있다. 일측 폐이식술 실험을 통해 폐장기는 폐보존동안에 호기성대사를 유지하기 위하여 폐포내의 존재하는 산소를 이용할 수 있는 점[2,3]과 비록 냉동허혈이 정상온도에서의 허혈조건보다 이상적인 보존법으로 알려져 있으나 과도한 저온법은 직접적 조직에 냉손상(cold injury)을 주고 조직의 homeostasis를 유지하기 위해 필요한 대사반응의 최저 조건을 없앨 수 있기 때문에 폐보존기간 동안 폐세포의 homeostasis를 유지 하기 위해 대사반응의 최저 수준을 유지시켜 주면 안전한 폐보존을 도모할 수 있다[4,5]고 보아 Euro-Collins액보다 low-potassium dextran(LPD)용액이 적절할 것으로 보고[6-8] 폐보존 온도도 4℃보다 8-10℃를 이상적인 온도조건으로 제시되고 있고 LPD액에 포도당을 첨가하여 허혈기간동안에 호기성대사의 최하수준에 대사에 필요한 기질을 제공할 수 있는 조건으로 여겨지고 있다.

본 연구는 LPDG용액을 이용하여 10℃에서 24시간 폐보존법에 대한 연구를 좌측 일측폐이식술을 이용하여 우수한 폐보존법을 입증하였으나 다음과 같은 이유로 연속 양측 폐이식술의 모델을 이용하여 재평가하여 보았다. 첫째로 연속 양측 폐이식술은 폐기종, 폐쇄성 세기관지염, 낭성섬유증, 양측 기관지확장증같은 염증성 질환과 폐고혈압증 등의 말기 폐질환에 널리 적용되는 술식[9-14]으로써 수술수기의 숙지와 둘째로 연속 양측 폐이식을 할 경우에 두 번째 이식되는 폐는 첫 번째 이식폐보다 2-3시간 허혈 시간이 연장되어야 하기 때문에 안전한 폐보존기간을 연장할 필요성이 있다. 아울러 연속 양측 폐이식술은 염증성질환을 가진 환자, 폐이식후 이식폐기능부전 등의 예에서 늑막, 종격동 유착이

심해 수술시간이 길어 질 수있기 때문에 역시 안전한 폐보존기간연장이 요구되며 셋째로 일측 폐이식술 실험모델은 이식폐의기능을 평가하기 위하여 반대편 폐동맥을 일시 폐쇄시켜야 하는 부가적 조작이 필요하고 이런 상환이 unphysiologic하다는 지적이 있는 반면에 연속 양측 폐이식술은 이식폐기능이 전적으로 양측 이식된 폐의 기능에 의존하기 때문에 실험조건이 phsiologic한 상황이라고 평가할 수 있다.[5,15] 그러나 이와같은 이론적 근거가 연속 양측 폐이식술의 장점을 뒷받침하고 있으나 실제 성견을 이용한 연속 양측 폐이식술은 사망률이 높고 개는 미주신경의 완전한 절단으로 말미암아 자발적인 호흡이 술후에 어렵기 때문에[16 18] 오랜시간을 호흡기 치료를 받아야 하고 그 동안에 주어진 조건에서 폐기능의 평가는 폐보존법외의 영향에 의해 잘못 평가될 수있다. 또한 두 번째 폐가 이식되는 동안에 첫 번째 이식된폐가 전체 심박출량을 감당해야하고 만약에 첫 번째 폐를 이식하고 두 번째 폐를 이식하는 동안에 첫 번째 폐기능이 충분치 않아 인공심폐기를 사용해야 하면 전체 폐이식후 폐기능 평가에 또 다른 변수가 되고 사망률도 증가될 수 있다는 단점도 있다.

본 연구에서는 24시간 폐보존효과를 평가하기 위하여 연속 양측 폐이식술후 염증이나 거부반응의 발현이 의심되지 않는 술후 3시간까지 조기 이식폐기능의 평가에 주안점을 두었다. 전체 7예의 실험에서 5예(71%)에서 3시간까지 실험을 완료하였고 실험견을 장기간 생존시키는 실험이 아니기 때문에 공여견 폐관류시에 PGE1이나 다른 폐관류를 돕는 첨가제는 사용치 않았고 술후 무기폐를 해소 하고 폐환기를 촉진하는 호기말양압 환기방식은 사용치 않았다. 따라서 공여견 조정치 동맥혈산소분압이 333∓24 mmHg에서 술후 즉시 64∓33.3 mmHg로 떨어졌다가 3시간까지 118.3∓22.4 mmHg, 165∓25.7 mmHg, 153.7∓28.3 mmHg로 매시간 회복되는 양상을 보였고 조정치에 비해 낮은 수치를 보인 것은 수술조작에 따른 폐손상으로 판단되었다.

폐장기가 허혈기간동안에 기도내의 산소를 이용하여 최소한 적당한 호기성대사를 영위할 수 있다는 이론은 본 연구도 LPDG용액을 100% 산소를 가지고 35 ml/Kg용량으로 8 10oC 온도로 유지하는 것이 좋은 폐보존법으로 판단하고 실험에 임하였다. LPDG용액은 세포외액성용액이고 phosphate buffer와 포도당 및 덱스트란을 포함하고 있고 여러 연구자들은 세포외액성 용액이 세포내액성 용액보다 폐보존에서 더 우수하다는 평가를 내리고 있으나[6,7] Puskas등[19]은 PGE1이 폐동맥관류 전에 투여하면 차이가 없었다고 보고하였다. phosphate buffer의 고농도는 소모된 산소의 산물로써 생성된 이산화탄소을 위한 효과적인 buffer작용을 보여 준다고 한다. 또한 폐관류보존액에 포도당의 첨가는 구연산회로뿐만 아니라 해당과정에서도 활발히 대사되어 폐보존을 증진시킨다.[15] 덱스트란은 교질삼투압 조절제로써 역할을 하여 혈관내 구역에 수분을 유지시켜 간질의 부종형성을 감소시킨다고 했다.[20] 그리고 흡입가스에서 산소의 농도와 흡입의 정도는 매우 중요하다고 하며 Weder등[2]은 100%의 산소로 팽창된 폐는 공기중의 산소농도로 팽창된 폐나 100%질소로 팽창된 폐보다 우수한 폐보존을 보인다고 했다. 공여폐 획득시에 많은 일회 호흡량으로 과팽창하면 확실한 기전은 잘 알려져 있지 않으나 우수한 폐보존 능력을 보인다고[21,22] 하고 본 연구에서는 100%산소로 일회 호흡량 35 ml/Kg의 량으로 과팽창 호흡시켜 공여폐를 획득하였다. 또한 폐보존시에 적정수준의 온도유지는 약 10oC 정도라고 했으며[4,5] Date등[15]은 8oC로 유지했다고 했다. 또한 그들은 보존된 폐조직에서 대사산물의 분석에 따르면 24시간 이상 폐보존시에 10oC에서 폐보존은 대사율이 너무 빠르다고 지적하고 그보다 조금 낮은 8oC를 실험에 이용하였다고 했다. 본 실험에서는 8 10oC 수준에서 온도를 유지시켰다. 그리고 Nakamoto등[23]은 8 9oC가 토끼 폐장모델에서 적정한 온도 수준이라고 하였다. Wang 등[4]은 생체외 토끼모델에서 폐조직의 허혈손상에 대한 온도의 효과를 평가하였고, 4oC보다 10oC에서 12시간 이상 폐보존에서 만족한 결과를 보였다고 했고 Date등[5]도 10oC에서 4oC보다 18시간 폐보존에서 개실험을 통해 우수하다고 평가하였다. 폐보존에서 온도에 관련된 이론은 Hendry등[24]이 개심장을 0oC에서 보존했을 때 심근의 가역적인 냉손상의 지적은 폐에서도 유사한 기전이 일어날 수 있을 것으로 생각했으며 이와같은 냉손상은 직접적 냉손상 혹은 세포의 homeostasis를 유지하기 위한 대사반응의 최소 수준을 없애는 효과로 설명할 수 있다고 했다. 그 밖에 이식한 폐장은 폐허탈상태보다 폐가

팽창된 상태의보존이 허혈상태에서 더 유리하다고 Stevens등[25]은 지적하였고 이와같은 연구들은 고에너지 phosphate 고갈이나 과도한 lactate 생산없이 폐장은 호기성 대사를 유지하기 위해 산소를 이용할 수 있는 능력이 있음을 증명하였다.[2,3]

아직도 임상 폐이식술에서는 변형 Euro-Collins용액을 거의 사용하고 있다. 그러나 세포외액성용액을 이용한 장기간 폐보존의 연구는 많은 연구자들에 의해 시행되고 있으며 Fujimura등[7]은 저분자량덱스트란과 phosphate buffer가 주 성분으로 하는 세포외액성용액을 만들어 개실험에서 48시간까지 성공적인 폐보존연구를 하였고 이런 용액들은 현재의 LPD용액의 근본이 되었고 생체내[8]와 밖[6]에서 Euro-Collins액과 LPD액 사이의 체계적인 비교연구가 Yamazaki등[6]에 의해 시행되었고 LPD용액이 다음과 같은 이유로써 확실한 기전은 알려져 있지 않으나 가능한 설명으로서 첫째 저포타슘액은 Kimblad등[26]의 지적되로 폐관류동안에 혈관수축이 덜 일어나서 더욱더 효과적인 관류와 냉장을 일으키고 둘째로 phosphate buffer는 조직의 산성화를 최소화하고 세째로 덱스트란은 교질삼투압효과로 혈관밖 수분의 축적을 막고 적혈구응집을 방지하여 폐관류시에 고른 관류를 시킨다고 했다. Keshavjee등[20]은 LPD액의 성분을 체계적으로 평가하여 덱스트란-40이 폐보존에 중요한 역할을 한다고 하였다.

이식폐기능의 평가 지침에서 폐혈관저항도(PVR)는 재관류직후 수용견의 조정치 이상 상승하였는데 이는 폐동맥문합부 협착, 폐혈관의 저산소 손상으로 말미암은 혈관주위부종과 폐의 신경차단에 따른 폐혈관반응의 효과 등의 원인으로 야기될 수 있다고 한다. 폐관류스캔에서 우측폐의 57∓5.2%관류와 좌측폐의 43∓5.2%관류소견을 보였고 이는 우측폐의 크기가 더 크고, 정상 개의 좌우폐의 관류스캔소견 우측 60%, 좌측 40%(이전의 연구[1]에서 평가함)소견에 부합된다고 하겠다. Fujimura등[16]은 개의 양측 폐이식술후 폐혈관저항도의 상승은 일차적 혈역동학적 혼란이라고 하였으며 그러나 상승된 폐혈관저항도는 장기 생존한 개에서 정상값으로 되돌아 오는 것을 발견했다. 본 실험에서 장기 생존에서 폐혈관저항도를 평가하지는 못하였으나 폐관류직후 상승된 폐혈관저항도는 점차 회복이 되었으며 실제 여러 가지 상승요인이 제거되고 정상적 폐기능이 유지된다면 이식폐의 가역적 회복으로 폐혈관저항도 도 정상으로 회복할 수 있다고 판단되었다.

이식폐의 병리조직학적 평가에서 Sundaresan등[27]은 수술에서 생존한 실험례들의 슬라이드조사에서 간질조직 및 폐포의 부종, 중등도의 혈관울혈, 폐포의 출혈 및 폐구조적 파괴 등의 조직소견을 보였다고 했다. 아울러 같은 조직슬라이드내에서도 상당한 다양성이 있다고 하였다. Haverich등[28]이 지적한 바와 같이 Veith등[29]이 보고한 이러한 조직변화들의 다양함과 이질성(heterogeniety)은 그와 같은 조직변화가 기능적 황폐화와 서로 상관관계가 없음을 의미한다고 하였다. 주사전자현미경을 통한 폐동맥의 내피세포의 초미형태학적 관찰은 Wada등[30]이 저칼륨 세포외액성 폐보존액 ET-Kyto(ET-K)용액으로 20시간 폐보존에 이어 용액에 buffer능력을 증진시키거나 칼륨의 성분을 변화시킨 소위 modified ET-Kyto용액을 가지고 48시간 개의 폐보존효과를 평가하였다. 결과로써 buffer능력의 증진은 폐보존에 잇점이 없고 44 mEq/L까지의 칼륨농도에서는 폐동맥의 내피세포의 심한 변형을 초래하지 않는다고 하였다. 또한 혈관의 내피세포의 중등도까지의 손상은 실제 이식폐의 기능의 황폐화와 직접적인 관계가 없으며 본 연구에서도 동맥혈산소분압소견과 주사전자현미경소견의 내피세포의 손상정도와는 관련이 없는 것으로 나타났다.

성견의 연속 양측 폐이식술은 24시간 폐보존연구에서 이전의 일측 폐이식술의 결과를 재확인 해주었으며 실제 수술수기와 성견의 생존문제에서 많은 어려움이 있었으나 많은 일측 폐이식술의 성공은 연속 양측 폐이식술의 성공을 가져 왔고 일련의 과정은 임상에서의 성공의 가능성을 보여 주었으며 비록 장기생존을 통한 폐기능의 평가는 성견의 미주신경의 완전절단하에 어려우나 LPDG용액으로 24시간동안 8 10℃에서 폐보존실험에서 초기 폐기능의 평가는 성공적이었고 향후 임상에서도 폐보존의 기간을 연장할 수 있는 가능성을 뒷받침해 주었다고 평가한다.

결 론

성견을 이용한 7예의 연속 양측 폐이식술을 시행하여 LPDG용액의 24시간 폐보존효과 평가에서 다

음과 같은 결론을 얻었다.

1) 7예의 실험가운데 5예의 실험에서 수용견이 재관류후 3시간까지 생존하여 실험을 완수하였다.

2) 수용견에서 동맥혈산소분압은 재관류직 후 심하게 감소하였으나 재관류후 3시간까지 점차로 회복하였다.

3) 평균폐동맥압과 폐혈관저항도는 조정치에 비해 의미있는($p<0.05$)증가를 보였으나 재관류후 3시간동안 점차로 회복하였다($p<0.05$).

4) 흉부 X선 소견과 전산화흉부단층촬영 및 폐관류스캔은 혈역학검사와 동맥혈산소분압측정소견과 유사하게 재관류 2시간에 부합되는 소견을 보였다.

5) 폐포 구조와 폐혈관 내피세포의 전자현미경조사에서 24시간 폐보존과 재관류후 각각의 소견은 비교적 경미하거나 중등도의 가역적인 손상소견을 보였다.

본 연구를 통해 LPDG용액은 수용견이 이식폐의 기능에만 의존한 연속 양측 폐이식술 모델에서 24시간 폐보존 후에 우수한 조기 폐기능을 평가할 수 있었다.

REFERENCES

1) 박창권, 박원균, 권건영, 김진모, 전석길, 유영선: Low Potassium Dextran Glucose(LPDG)용액을 이용한 24시간 폐보존 연구. 대한이식학회지 10(1): 1-14, 1996
2) 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
3) Date H, Matsumura A, Manchester JK, et al: Changes in oxygen and carbon dioxide concentration in the airway and oxygen consumption during lung preservation. J Thorac Cardiovasc Surg 105: 492-501, 1993
4) Wang LS, Yoshikawa K, Miyoshi S, et al: The effect of ischemic time and temperature on lung preservation in a simple ex vivo rabbit model used for functional assessment. J Thorac Cardiovasc Surg 98: 333-42, 1989
5) Date H, Lima O, Matsumura A, et al: In a canine model, lung preservation at 10oC is superior to that at 4oC. 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
6) 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
7) Fujimura S, Handa M, Kondo T, et al: Successful 48-hour simple hypothermic preservation of canine lung transplants. Transplant Proc 19: 1334-6, 1987
8) Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso PF, et al: A method for safe twelve-hour pulmonary preservation. J Thorac Cardiovasc Surg 98: 529-34, 1989
9) Kaiser LR, Pasque MK, Trulock EP, er al: Bilateral sequential lung transplantation: the procedure of choice for double-lung replacement. Ann Thorac Surg 52: 438-46, 1991
10) Ramirez JC, Patterson GA, Winton TL, et al: Bilateral lung transplantation for cystic fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg 103: 287-94, 1992
11) Low DE, Trulock EP, Kaiser LR, et al: Morbidity, mortality and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 103: 1119-26, 1992
12) Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, et al: Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. Ann Thorac Surg 49: 785-91, 1990
13) Shennib H, Noirclerc M, Ernst P, et al: Double lung transplantation for cystic fibrosis. Ann Thorac Surg 54: 27-32, 1992
14) Bando K, Keenan RJ, Paradis IL, et al: Current results and indications of single, bilateral, and heart and lung transplantation for pulmonary hypertension. Presented at the Seventy-third Annual Meeting of the American Association for Thoracic Surgery, Chicago, IL, April 25-28, 1993
15) Date H, Izumi S, Miyade Y, et al: Successful canine bilateral single-lung transplantation after 21-hour lung preservation. Ann Thorac Surg 59: 336-41, 1995
16) 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
17) Alican F, Cayirli M, Isin E, Hardy JD. One-stage replantation of both lungs in the dog. JAMA 215: 1301-6, 1971
18) Nakae S, Webb WR, Theodorides T, Sugg WL: Respiratory function following cardiopulmonary denervation in dogs, cat, and monkey. Surg Gynecol Obstet

25: 1285-92, 1967
19) Puskas JD, Cardoso PFG, Mayer E, Shi S, Slutsky AS, Patterson GA: Equivalent eighteen-hour lung preservation with low-potassium dextran or Euro-Collins solution after prostaglandin E1 infusion. J Thorac Cardiovasc Surg 104: 83-9, 1992
20) Keshavjee SH, Yamazaki F, Yokomise H, et al: The role of dextran 40 and potassium in extended hypothermic kung preservation for lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 103: 314-25, 1992
21) Puskas JD, Hirai T, Christie N, Mayer E, Slutsky AS, Patterson GA: Reliable thirty-hour lung preservation by donor lung hyperinflation. J Thorac Cardiovasc Surg 104: 1075-83, 1992
22) Aoe M, Trachiotis GD, Park CK, Nakajima S, Cooper JD, Patterson GA: The effects of hyperinflation during storage in lung transplantation. Presented at the International Conference of the American Thoracic Society, Miami Beach, FL, May 17-20, 1992
23) Nakamoto K, Maeda M, Taniguchi K, Tsuota N, Kawashima Y: A study on optimal temperature for isolated lung preservation. Ann Thorac Surg 53: 101-8, 1992
24) 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
25) Stevens GH, Sanchez MM, Chappel GL: Enhancement of lung preservation by prevention of lung collapse. J Surg Res 14: 400-5, 1973
26) 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
27) Sundaresan S, Lima O, Date H, et al: Lung preservation with low-ptassium dextran flush in a primate bilateral transplant model. Ann Thorac Surg 56: 1129-35, 1993
28) Haverich A, Scott WC, Jamieson SW: Twenty years of lung preservation-a review. J Heart Transplant 4: 234-40, 1985
29) Veith FJ, Crane R, Torres M, et al: Effective preservation and transportation of lung transplants. J Thorac Cardiovasc Surg 72: 97-105, 1976
30) Wada H, Fukus T, Nakamua T, et al: ET-Kyto solution for 48-hour canine lung preservation. Ann Thorac Surg 61: 963-8, 1996