

성견의 좌측 일측폐이식술후 초급성 거부반응 관찰

제명대학교 의과대학 흉부외과학교실*, 병리학교실**, 생리학교실*** 및 핵의학교실****

박창권* · 박관규** · 박원균*** · 전석길****

=Abstract=

Hyperacute Rejection after A Single Left Lung Transplantation in Dog

Chang Kwon Park, M.D.*, Kwan Kyu Park, M.D.**
Won Kyu Park, M.D.***and Suk Kil Zeon, M.D.****

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

We experienced hyperacute rejection on the 3rd day after a single left lung transplantation in dog. The heart-lung bloc was extirpated from a donor dog(19 kg) while flushing with 4°C Modified Euro-Collins solution(50 ml/kg) and immersed in the same solution. Recipient dog(21 kg) was given oral cyclosporine(15 mg/kg) and azathioprine(1.5 mg/kg) before anesthesia and 500 mg of Solumedrol was given intravenously on induction. Left atrial anastomosis, pulmonary artery anastomosis and bronchial anastomosis was performed in this order. Continuous evertting mattress suture for left atrial anastomosis was used with 5~0 prolene and then continuous over and over suture for the other two anastomoses were adopted with 5~0 prolene and 4~0 vicryl respectively. Chest X-ray was taken two times on the immediate postoperative day and 1st day postoperatively and their findings were normal. On the 1st postoperative day perfusion lung scan was made and its finding was difficult perfusion to the transplanted lung. On the 3rd postoperative day dog was expired and pathologic finding of transplanted lung was hyperacute rejection.

Key Words: Hyperacute rejection, Lung transplantation

서 론

국내에서도 임상 폐이식수술을 위한 준비과정에 서 동물실험을 활발히 시행하고 있다. 본 실험종례는 한국산 성견을 이용한 좌측 일측폐이식실험에서 술후 생존한 실험견에서 술후 3일째에 관찰된 초급성 거부반응의 소견이다.

대상 및 방법

암수 구별 없이 한국산 성견 2마리를 준비하였다.

공급견은 체중이 19 kg이고 수용견은 21 kg이었다.

1) 폐공급견수술

건강한 19 kg의 성견을 공여견으로 준비했다. Sodium thiopental(10 mg/kg)을 정맥주사하여 기도삽관 전신마취하에 우측대퇴동맥에 18 Gage 카테터를 넣어 동맥혈압을 추적하며 흉골정중절개를 가하여 개흉하여 흉선을 절제하고 기정맥을 분리한 후 상하 공정맥, 상행대동맥, 폐동맥 및 기관을 박리하여 No 7 silk나 vena cava tape을 이용하여 결찰에 대비하였다. 혜파린(500 U/kg)을 주입한 후 주폐동맥에 6 F

카테타를 삽입하여 40 cm 높이에서 4°C Modified Euro-Collin-용액(50 ml/kg)을 주입 준비하였다. 상하 공정배을 결찰절단하고 하공정맥과 좌심방이는 열어 두었다. 관류액은 즉시 주입 폐관류를 시켰다. 관류후에 흡입말기에 폐가 팽창된 상태에서 기관을 결찰 분리하고 심장과 양쪽 폐 모두를 완전 적출해 내었다. 적출된 심폐볼록은 4°C 관류액을 담은 비닐백에 넣어 공여폐 보존에 준비하였다.

2) 폐수용견수술

건강한 21 kg의 성견을 수용견으로 준비하여 마취 전에 Cyclosporine(15mg/kg)과 Azathioprine(1.5 mg/kg)를 경구 투여하고 마취시에 Solumedrol 500 mg을 정주하였다. 기도삽관후 Tidal volume=20 ml/kg(일측 폐환기=15 ml/kg), 호흡수=12/min, O₂:N₂O=40:60, Halothane=0.5~1.0%로 마취호흡기에 연결하였다. 동맥혈압추적을 위해 우측대퇴동맥에 18 Gage 카테타를 넣고 폐동맥압과 중심정맥압측정을 위해 우측대퇴정맥에 Swan-Ganz 카테타를 주입하였으며 우측경정맥을 통해 Hartmann씨 용액을 200 ml/hr 투여하였다. 좌측 5번득간을 통해 개흉하여 수용견의 좌측전폐적출을 시행한 후에 공여견의 심폐볼록으로부터 좌측폐를 잘 박리해 내어(Fig. 4) 좌심방간부터 4~0 Prolene을 이용하여 연속 evertting mattress봉합을 폐동맥은 5~0 Prolene을 이용하여 연속단단문합을 하였으며 마지막으로 기관지봉합은 4~0 Vicryl을 사용하여 연속문합하였다. 기관지봉합부는 기관지주위의 종격득막조직을 이용하여 덮어 주었다.

3) 술후관리

이식된 좌측폐의 기능을 평가하기 위하여 Swan-Ganz 카테타를 이용한 혈역동학적검사측정과 동맥

혈가스분석을 이식폐의 재관류후 2시간까지 측정하였다. 이식폐기능의 평가는 반대편 우측폐동맥의 일시결찰에 의한 방법을 선택했다. 그 다음 개흉창을 닫고 흉강내에는 28F의 흉관을 삽입하였다. 실험전은 방사선실로 옮겨 흉부 X-선촬영과 양측폐관류스캔을 시행하였다. 술후 감연을 막기 위해 Cefatrex 1.0 gram을 매일 근주하였고 Cyclosporine 15 mg/kg와 Azathioprine 1.5 mg/kg를 매일 경구투여하였다.

결 과

공급견에서 심폐볼록절제시의 혈압이 116/67 mmHg, 맥박은 분당 87회였다.

수용견에서 좌측전폐절제술전후와 재관류직후와 30분후에 각각 혈역학적조사와 동맥혈액가스분석을 실시하였다. 그 결과는 다음과 같다(Table 1, 2)(Fig. 1, 2, 3). Modified Euro-Collin-용액을 이용하여 공급견의 심폐볼록의 절제시의 관류시간은 5분이었고, 절제에 소요된 시간은 6분, 수용견에 이식수술시간은 62분이 소요되었으며 공급견의 이식폐의 총 허혈시간은 5시간이었다(Table 3, 4).

수술직후에 흉부 X-선소견에서 좌측이식폐의 총

Table 2. Immediate arterial blood gas analysis in recipient dog(FiO₂=40%)

	pH	PCO ₂ (mmHg)	PO ₂ (mmHg)
Prepneumonectomy	7.28	28	144
Postpneumonectomy	7.21	27	124
Reperfusion(Immediate)	7.29	26	70
Reperfusion(30 minutes later)	7.20	32	144

Table 1. Immediate hemodynamic studies in recipient dog

	BP (mmHg)	PR (/min)	PAP (mmHg)	PAWP (mmHg)	PVR (DS/cm ⁵)	CO (L/min)
Prepneumonectomy	100/74	154	33/13	4	455	2.81
Postpneumonectomy	108/83	152	32/16	7	429	2.61
Reperfusion(Immediate)	108/85	148	23/19	10	365	2.41
Reperfusion(30 minutes later)	115/92	140	30/16	7	588	2.04

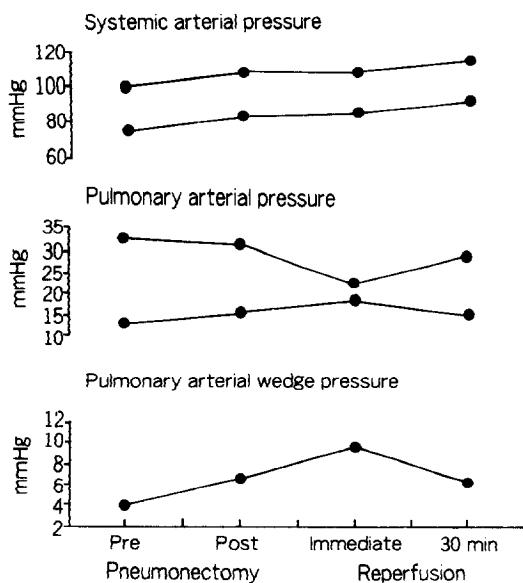


Fig. 1. 좌측 일측폐이식 직후 혈역학변화 소견(I).

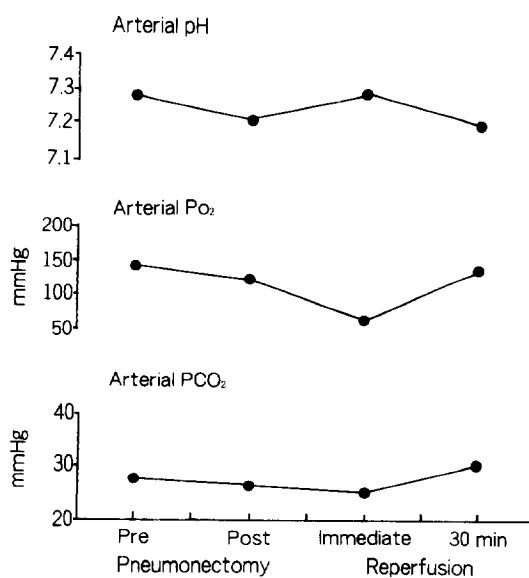


Fig. 3. 좌측 일측폐이식 직후 동맥혈가스변화 소견.

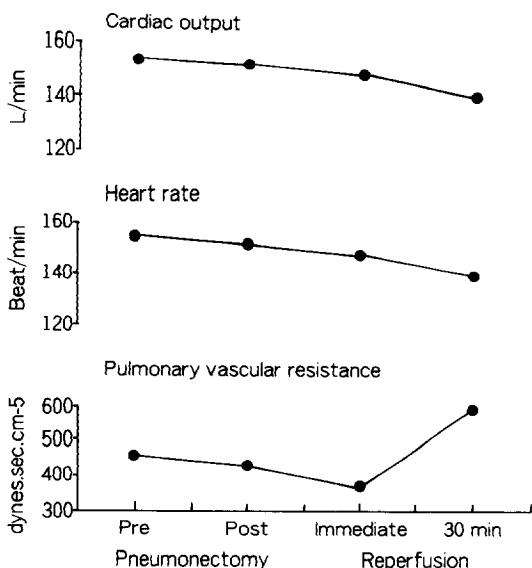


Fig. 2. 좌측 일측폐이식 직후 혈역학변화 소견(II).

분한 팽창소견을 보였다(Fig. 5). 흉부 X-선촬영후 흉관은 제거되었다. 솔후 Cyclosporine 250 mg을 정주하였고 수술 1일째부터 Cyclosporine 15 mg/kg와 Azathioprine 1.5 mg/kg를 매일 경구투여하였다. 항생

Table 4. Composition of modified euro-collin solution

Na ⁺	10 mMol/l
K ⁺	108 mMol/l
Cl ⁻	14 mMol/l
Mg ⁺⁺	4 mMol/l
PO ₄	57.5 mMol/l
Sulphate(SO ₄ --)	4 mMol/l
Glucose	32.7 g/l
pH	7.3
Osmolarity	340 mOsm/l

Table 3. Characteristics of experiment

Preservation Solution	Flushing Time (minutes)	Excision Time (minutes)	Implantation Time (minutes)	Total Ischemic Time
Modified E-C	5	6	62	5 hrs

제는 수용견수술전에 Cefatrex 1.0 g을 수술 후에도 같은 양을 정주했고 수술 1일째부터는 Cefatrex 1.0g 을 매일 근주하였다. 수술 1일째에 Ketamine으로 진정시켜 폐관류스캔을 시행하여 좌측폐관류가 15%로 써 감소되어 좌측폐관류의 어려움을 발견하였고(Fig. 6) 수용견은 술후 3일째에 사망하였다. 부검소견에

Fig. 4. 공여견의 심폐复苏에서 좌측폐를 잘 박리한 모습.

Fig. 5. 좌측 일측폐이식술 후 재관류 2시간후의 흉부 X-선 사진(좌측 흉강내에 흉관이 삽입되어 있고 좌측폐가 충분히 팽창되어 있다.).

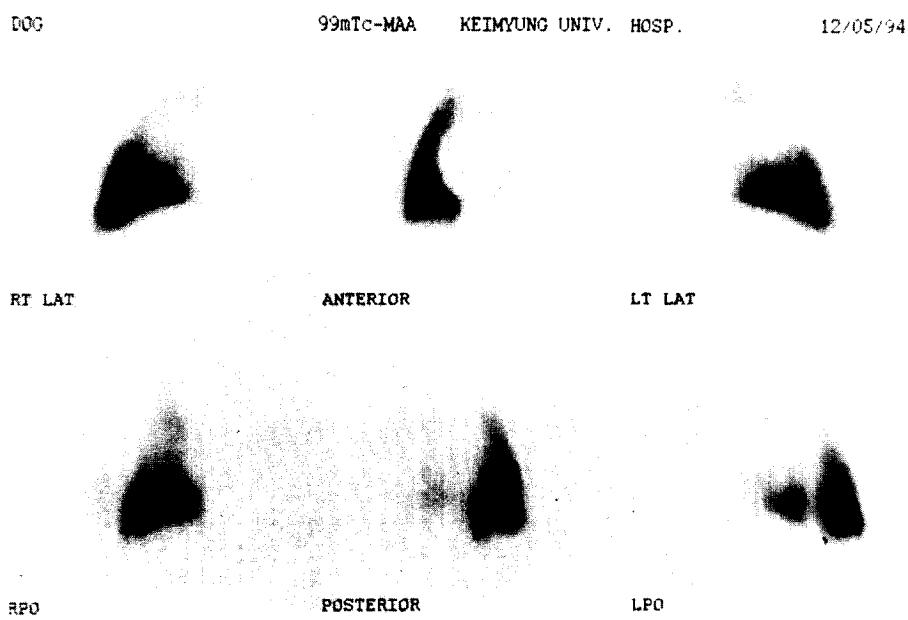


Fig. 6. 좌측 일측폐이식술후 1일째에 시행한 폐관류 스캔소견(좌측폐의 관류가 감소되고 있는 양상).

Azathioprine 및 Hydrocortisone을 이용하여 수용견의 생존기간을 연장시켰으며 기술적 경험도 상당히 축적하였다⁶⁾. 첫 환자는 술후 18일 생존하였으며 신부전과 영양상태불량으로 사망하였다⁷⁾.

그 후 20년동안 거의 40예의 폐이식례가 세계적으로 보고되었고 Derom 등⁸⁾이 시행한 규폐증환자의 폐이식술만이 30일이상 생존한 유일한 성공례이고 나머지는 성적이 모두 좋지 않았다. 1978년 Pearson 등은 이식폐의 수용자에서 이식후 3주 후에 기관지 봉합부가 파열되었고 그 당시 다른 세계적 보고들에서도 이식폐의 치료실패가 기관지봉합부의 합병증에 의한 점을 알게 되어 동물실험을 통해 기관지 봉합부의 치유에 영향을 미치는 인자들을 분석하게 되었다. 좌측폐를 떼어 내어 재이식수술한 성경에서 Methylprednisolone(2 mg/kg/day)와 Azathioprine(1.5 mg/kg/day)로 면역억제를 시도한 군과 하지 않은 군으로 나뉘어 기관지봉합부의 치유를 관찰한 바 면역억제를 받은 군에서는 기관지 괴사, 개열 및 불완전 치유 형태를 보았으며 면역억제를 받지 않은 군에서는 기관지봉합부의 치유상태는 좋았으나 봉합부 말단에 조직의 허혈에 의한 기관지협착의 소견을 보였다^{9,10)}. Lima 등¹¹⁾이 대망을 이용한 기관지봉합부의 보강으로 동물실험에서 4일이내에 대망으로부터의 새로운 혈관형성을 관찰할 수 있었다. 실제 기관지를 단단문합후에 문합부의 혈관재형선은 2주이상의 시간이 필요하다^{11,12)}. 따라서 수술후에 기관지혈관루, 기관지늑막루등의 합병증이 발발시엔 불리한 실정이다. Cooper 등은 1983년 대망을 이용하고 술후 초기에 Steroid사용을 피하여 58세의 말기규폐증환자의 일측폐이식술을 성공시켰다¹⁴⁾. 최근에 Calhoon 등¹⁵⁾은 기관지봉합시 대망을 사용하지 않고 Telescoping 방법을 사용하여 좋은 결과를 보였다고 보고하였다.

Fig. 7. Microscopic finding shows edema in the lower field, hemorrhagic edema in the upper field and some lymphocytic infiltration(H & E, $\times 100$).

서 좌심방내의 혈전이 보였고 좌측폐의 전반적 울혈소견을 나타냈으며 조직생검소견은 초급성 거부반응이었다(Fig. 7).

고 찰

폐이식술의 발달은 1947년 러시아의 생리학자인 Demikhov¹⁰⁾의 성경의 폐엽이식실험에서 시작되어 1950년 프랑스의 Metras¹¹⁾는 성경의 폐자ガ이식술의 기술을 발표하였고 이어서 미국의 Juvenelle는 성경의 폐자ガ이식성적을 발표하였다.^{12,13)}

초기의 연구자들은 수용견에서 이식폐의 황폐로 인해 수용견의 사망이 7일내에 일어나는 것을 발견하였으며 이는 조직거부반응에 의한 결과로 여겨지게 되었다. Hardy 등은 최초로 인간의 폐이식술을 시도하기 전에 성경을 이용한 실험에서 Methotrexate,

현재 임상에서 일측폐이식은 말기 규폐증, 폐기종, 일차성 폐고혈압증 및 Eisenmenger씨 증후군에서 주로 시행하고 있으며 연속 양측 폐이식술(Sequential Bilateral Lung Transplantation)의 발달로 일부 폐기종, 낭성섬유증, 양측성 기관지확장증등의 환자에 널리 이용되고 있다. 폐이식에 있어서는 일반적인 이식에 관한 문제, 즉 면역억제제 사용에 의한 감염과 거부반응에 관한 문제 외에도 기침반사를 소실

시킴으로써, 또는 기도 문합부의 허혈성괴사에 의해 감연이 쉽게 초래될 수 있다. 따라서 이러한 감염증과 거부반응의 감별이 중요하나, 페이식에서 초급성 거부반응의 보고는 극히 드물고, 급성 거부반응의 주된 소견으로는 혈관의 울혈 및 확장등과 기도내 임파구, 혈질세포 및 대식구의 침윤등이며, 그외 부종, 섬유성 여출액 및 폐포 내식세포의 침윤 등을 볼 수 있다^[16,17]. 광범위한 모세혈관의 손상도 관찰될 수 있으며 심한 경우는 출혈성 부종이 초래되어 사망할 수도 있고 때로는 기관지폐렴도 동반될 수 있다.

최근 페이식분야는 세계적으로 공여폐의 선택, 보관 및 수술전후의 세심한 치료로써 사망율과 합병증 발생이 현저히 감소하고 있다. 그러나 앞으로도 급성 및 만성 거부반응에 대한 처치와 공여폐보존 기간의 연장과 공여폐의 이용 숫자를 늘리는 방법 그리고 안전한 장기보존의 기간을 확장하는 장기보존방법의 개발이 시급한 실정이며 국내에서도 뇌사의 입법화 이전에 연구분야에 많은 관심과 노력이 필요하다고 판단된다.

REFERENCES

- 1) Demikhov VP: Experimental Transplantation of Vital Organs. New York, Consultants Bureau Enterprises, 1962
- 2) Metra H: Note preliminaire sur la greffe totale du poumonchez le chien, C R Acad Sci(Paris) 231: 1176, 1950
- 3) Hardy JD, Alican F: Lung transplantation. Adv Surg 2: 235, 1966
- 4) Juvenelle AA, Ciret C, Wiles CE, et al: Pneumonectomy with replantation of the lung in the dog for physiologic study. J Thorac Surg 21: 111, 1951
- 5) Robin ED, Cross CE:Lung transplantation: Past, present, and future. Ann Intern Med 65: 1138, 1966
- 6) Hardy JD, Eraslan S, Dalton ML: Autotransplantation and homotransplantation of the lung: Further studies. J Thorac Cardiovasc Surg 46: 606, 1963
- 7) Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, et al: Lung homotransplantation in man. JAMA 186: 1065, 1963
- 8) Derom F, Barbier F, Ringoir S, et al: Ten month survival after lung homotransplantation in man. J Thorac Cardiovasc Surg 61: 835, 1971
- 9) Lima O, Cooper JD, Peters WJ, et al: Effects of methylprednisolone and azathioprine on bronchial healing following lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 82: 211, 1981
- 10) Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al: A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 13: 243, 1970
- 11) Lima O, Goldberg M, Peters WJ, et al: Bronchialomentopexy in canine lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 83: 418, 1982
- 12) Pearson FG, Goldberg M, Stone RM, et al: Bronchial arterial circulation restored after reimplantation of canine lung. Can J Surg 13: 243, 1970
- 13) Stone RM, Ginsberg RJ, Colapinto RF, et al: Bronchial artery regeneration after radical hilar stripping. Surg Forum 17: 109, 1966
- 14) Cooper JD: Current status of lung transplantation. Transplant Proc 23: 2107, 1991
- 15) Calhoon, JH, Grover FL, Gibbons WJ, et al: Single lung transplantation-alternative indications and techniques. J Thorac Cardiovasc Surg 101: 816, 1991
- 16) Novitzky D, Cooper DK C, Rose AG, et al. Acute isolated pulmonary rejection following transplantation of the heart and both lungs:experimental and clinical observations. Ann Thorac Surg 42: 180, 1986
- 17) Veith FJ, Hagstrom IWC. Alveolar manifestations of rejection:an important cause of the poor results with human lung transplantation. Ann Surg 175: 336, 1972