자가이식기관의 생존에 필요한 장막, 흉막, 횡격막의 역할 분석

금 동 윤*

Effect of Omentum, Pleura, Diaphragm on Tracheal Autograft Survival

Dong-Yoon Keum, M.D., Ph.D.*

Background: Pleura, diaphragm, pericardial fat pad, intercostal muscles and omentum can be used to protect and revascularize the bronchial suture line of tracheal transplantation, lung transplantation and pulmonary resection. The purpose of the present study is to compare the influence of the pleura, diaphragm and omentum in survival of isolated tracheal segments in the experimental animals. ***Material and Method***: Sprague-Dawley rats weighing 250～350 g were used. The animals were divided in three groups; the pleura, omentum and diaphragm. Following intraperitoneal anesthesia, endotracheal intubation was performed. Then the trachea was exposed. A three-ring section of cervical trachea was excised. The resected trachea was implanted at each sites. After 2 weeks, rats were sacrificed. Histopathological examination of the tracheal segments was performed. For comparison of each groups, histopathological viability of resected tracheal segment was scored by three tissue layers; epithelium, submucosa, and cartilage. The results were presented as average score. ***Result***: In histopathological examination, submucosa and cartilage using tracheal segment necrosis scoring system. The pleural group showed well preserved tissue. There was minimal necrosis and inflammation compared with other groups. In the pleural group, tracheal necrosis scores were 2.17±0.983 at epithelium, 1.67±0.516 at submucosa and 2.17±0.753 at cartilage. At the omental group, scores were 1.00±0.00, 1.60±0.548 and 1.80±0.447. In the diaphragmatic group, scores were 1.40±0.894, 2.40±0.547 and 2.20±0.447. Total necrosis score were 6.00±1.789 in the pleural group, 4.40±0.894 in the omental group and 6.00±1.414 in the diaphragmatic group. ***Conclusion***: There were no significant viability differences in terms of total necrosis score for the viability of resected tracheal segment. But the best result was achieved in the omental group. Therefore, omental wrapping on tracheal graft site will be beneficial for the prevention of graft necrosis.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2005;38:461-467)

Key words: 1. Tracheal graft
2. Graft survival
3. Trachea
4. Omentum

서 론

기관 또는 기관지의 이식이나 기관문합술 후 그리고 폐절제술 후 기관 또는 기관지의 봉합면은 염증이나 괴사가 많이 일어나고 그로 인해 농흉, 종격동염, 호흡 부전 등의 치명적인 합병증으로 이어져 높은 유병률과 사망률이 발

*계명대학교 의과대학 흉부외과학교실
Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Keimyung University
† 본 연구는 계명대학교 2003년도 비사 신진연구과제로 이루어졌음.
논문접수일 : 2005년 4월 12일, 심사통과일 : 2005년 6월 8일
책임저자 : 금동윤 (700-712) 대구시 중구 동산동 194, 계명대학교 동산의료원 흉부외과학교실
(Tel) 053-250-7307, (Fax) 053-250-7307, E-mail: kdy@dsmc.or.kr
본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

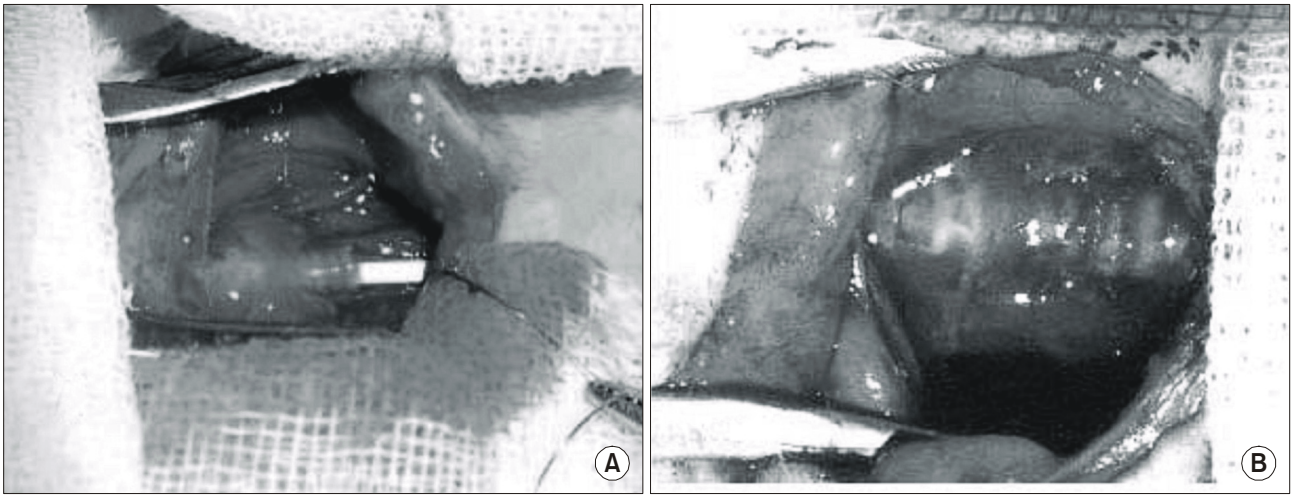

Fig. 1. Operative view; After resection of tracheal segment, endotracheal tube was introduced to distal part of trachea for ventilation (A). Continuous running suture of remnant trachea was perfomed using 7-0 prolene®(B).

생할 수 있다. 기관지 봉합면의 치유를 위하여 무엇보다 중요한 것이 재혈관화이다. 그러나 기관 봉합면의 조기 재혈관화를 위해 혈관을 직접 연결하는 것은 현실적으로 많은 어려움이 있다. 그러므로 간접적으로 재혈관화를 시켜 감염이나 허혈성 괴사를 막기 위해 여러 조직, 특히 혈류가 충분한 흉막, 심외막, 심외지방, 장막, 늑골근육같은 조직을 이용하여 기관 봉합면을 보강하면 그 결과가 향상된다고 알려져 있다[1]. 또한 기관의 광범위한 손상을 치료하기 위해 기관 이식을 했을 때 대부분 재혈관화의 부족과 이식 거부 반응에 의해서 실패하는 경우가 많다. 일부 연구에서 장막에 먼저 이식한 기관이식편을 2주 정도 지난 후에 검사했을 때 재혈관화가 촉진되었다고 보고하였다. 그리고 그 재혈관화가 촉진된 자가기관을 이식하였을 때 좋은 성적을 보였다고 보고하였다[2].

이 실험에서는 Sprague-Dawley rats를 이용하여 자가 기관을 장막뿐 아니라 흉막, 횡경막에 이식했을 때 그 생존 능력을 비교하여 기관의 문합부 보강이나 자가이식기관에서의 이식 기관 생존을 향상시키는 것에 이용하고자 한다.

대상 및 방법

생후 8～9주, 무게 250～350 g의 Sprague-Dawley rats를 사용하였다. 전처치로 기관 분비물을 줄이기 위해 atropine (0.04 mg/kg)을 피하 내 주사 한 후 마취를 시행하였다. Midazolam (3.75 mg/kg)과 ketamine (0.05 mg/kg)을 복강 내 주사하여 마취를 유도하였으며 16 G 혈관용 도관을 이용하여 기관 삽관을 시행하였다. 동물 실험용 인공호흡기(Harvard rodent ventilator model 683)를 사용하여 일회 호흡량 15 ml/kg, 호흡수 60회/분으로 인공호흡을 시행하였다. 기관 삽관 후 Sprague-Dawley rats를 반듯이 눕힌 후에 목에 정중절개를 시행하였다. 기관을 노출시킨 후 세 마디의 기관을 자가 이식하기 위해서 잘라 내었다. 이후 남은 기관은 7-0 prolene®을 이용하여 연속 봉합으로 단단 문합하였다(Fig. 1). 이식편은 세 군으로 나누어 이식하였다. 흉막 이식군, 장막 이식군, 횡격막 이식군으로 나누었고 각 군당 5마리씩 실험을 시행하였다.

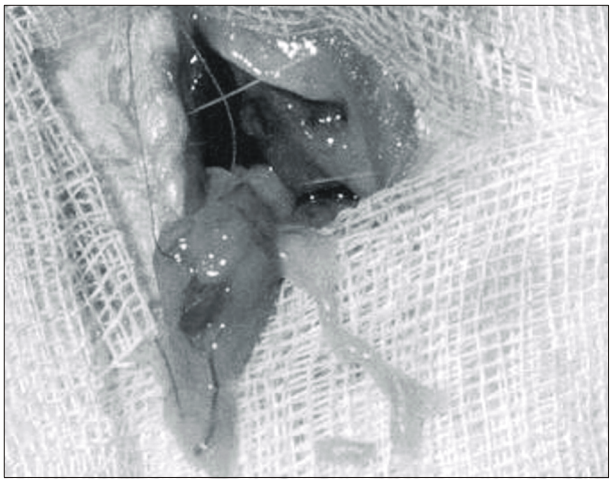

Fig. 2. Tracheal autograft wrapped with omentum.

Table 1. Tracheal segment necrosis scoring system

	Characteristics
Epithelium	
0	Intact, no ulceration
1	1～25% ulcerated
2	26～75% ulcerated
3	76～100% ulcerated
Submucosa	
0	Normal histology
1	1～25% necrosis/necrosis+inflammation
2	26～75% necrosis/necrosis+inflammation
3	76～100% necrosis/necrosis+inflammation
Cartilage	
0	Normal histology
1	1～25% necrosis
2	26～75% necrosis
3	76～100% necrosis

흉막 이식군(n=5); 우측 개흉술하에 자가이식 기관을 장측흉막과 벽측흉막 사이에 위치시킨 후 상처봉합하면서 18 G 바늘을 이용하여 공기를 제거하였다.

장막 이식군(n=5): 상복부 정중절개 후 장막을 이용하여 자가이식기관을 둘러쌌다(Fig. 2).

횡격막 이식군(n=5); 우측 횡격막하 절개 후 횡격막으로 자가이식기관을 둘러쌌다.

술 중 출혈의 정도가 일정수준을 넘어서는 경우 저혈량증을 방지하기 위하여 복강 내 생리식염수를 3～5 cc 정도 투입하였다. 이식 후 각 상처는 3번 실크실로 연속봉합한 후 실험을 마쳤다. 인공호흡은 마취에서 깨어나 자가호흡이 가능할 때까지 하였고 자가 호흡이 가능할 때 발관을 시행하였다.

이식 14일 후 Sprague-Dawley rats를 희생시켜 자가 이식기관의 조직을 얻었다. Hematoxylin & eosin 염색을 시행하여 조직을 염색 후 병리조직검사를 시행하였다. 기관의 괴사정도는 Tracheal Segment Necrosis Scoring System (Table 1)을 이용하였고 그 결과를 평균으로 나타내었다.

각 군 간의 비교는 one-way ANOVA test를 이용하여 시행하였다. 자료처리는 SPSS for Window 11.0을 사용하였으며 p값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

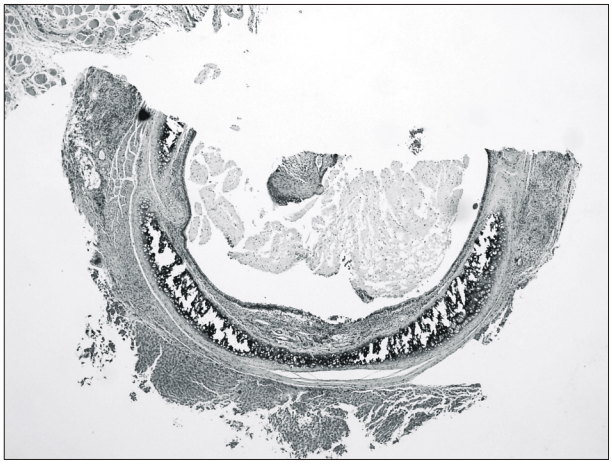

Fig. 3. Histopathologic findings of control group: polypoid granulation within the lumen are observed. (Hematoxylin & eosin stain ×40).

결 과

각 군과 관계없이 육아조직에 인한 내강의 폐색이 보였다. 육아조직들은 대부분 기관의 막성부에서 시작하여 내강 내로 자라나 있었다. 저자는 이러한 현상이 기관 삽관에 따른 손상에 의한 현상인지 기관의 자기이식으로 인해서 일어나는 염증반응 혹은 이식 거부 반응에 의한 것인지를 알기 위하여 기관 삽관을 하지 않고 세 군에 각각 기관 이식을 시행하였다. 그 결과 기관 삽관과는 관계없이 내강 폐색이 보였다(Fig. 3).

흉막 이식군의 경우 내강의 폐색과 염증반응, 육아조직을 볼 수 있었으며, 상피층은 세군 중 가장 많은 궤양이 보였고 가장 많이 파괴되어 있었다. 점막하층에서는 심한 섬유화와 많은 염증세포들을 볼 수 있었다. 연골부도 세 군 중 가장 많은 용해가 관찰되었다(Fig. 4).

장막 이식군에서도 육아조직에 의한 내강의 폐색이 보였다. 그러나 상피층의 궤양은 거의 관찰되지 않았고 파괴된 곳도 가장 적어 세 군 중 가장 좋은 상피 보존 상태를 보였다. 점막하층에서는 일부의 섬유화와 염증세포들이 관찰되었지만 세 군 중에서 가장 좋은 보존 상태를 보였다. 연골에서도 용해가 관찰되었으나 세 군 중 가장 좋은 보존을 보였다(Fig. 5).

횡격막 이식군에서는 상피에서는 궤양이 관찰되었고 흉막보다 좋은 성적을 보였다. 점막하층의 섬유화가 많이 보였다. 연골에서은 일부의 용해와 파괴가 보였다. 내강은 다른 군들과 마찬가지로 육아조직에 의한 내강의 폐쇄가

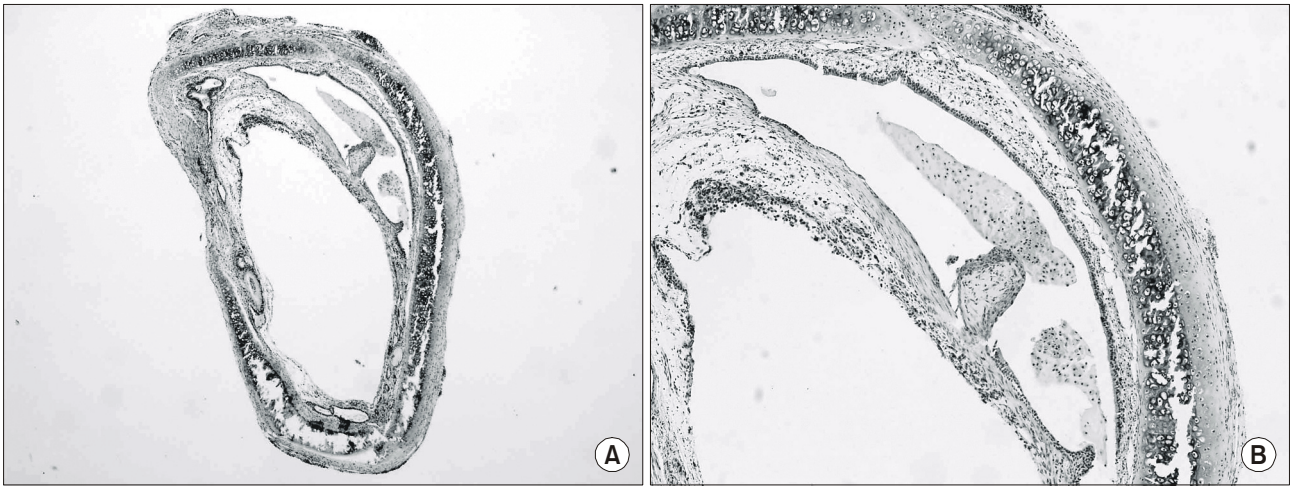

Fig. 4. Histopathologic findings of pleural group: cartilage destruction, luminal inflammation and granulation tissue formation are seen. Mucosal ulceration and submucosal necorsis are also seen (Hematoxylin & eosin stain (A) ×40, (B) ×100).

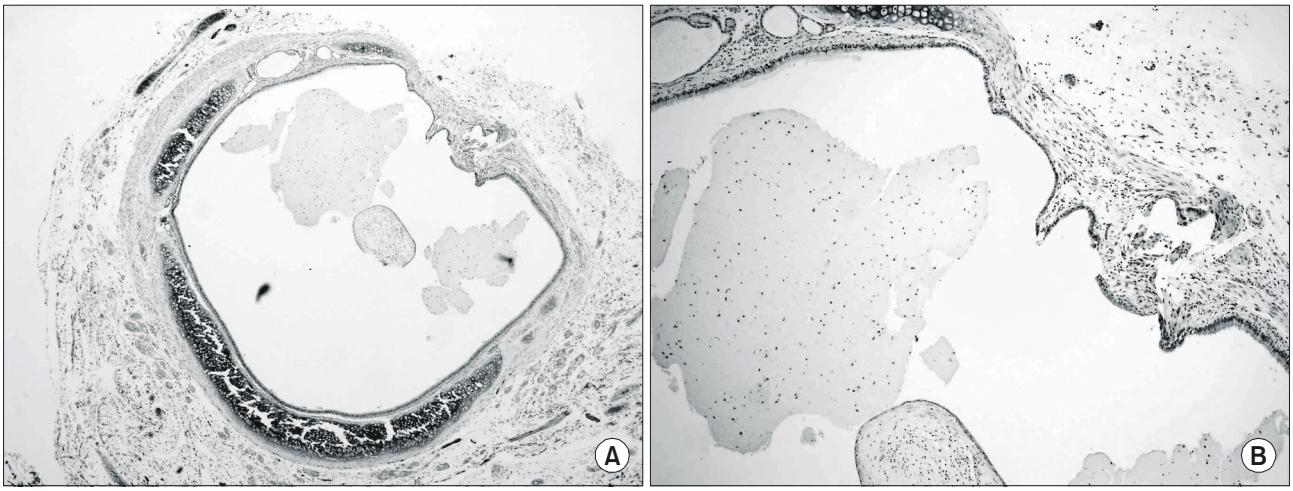

Fig. 5. Histopathologic findings of omental group: well-preserved mucosal epithelial lining and little fibrosis and inflammation at submucosal layer are seen. Little cartilagous destruction and well preservation of mucosal epithelium are seen (Hematoxylin & eosin stain (A) ×40, (B) ×100).

보였다(Fig. 6).

기관 괴사 점수는 흉막 이식군은 상피층 2.17±0.98점, 점막하층 1.67±0.51점, 연골층 2.17±0.75점이었고 장막 이식군에는 각각 1.00±0.00점, 1.60±0.54점, 1.80±0.44점이었다. 횡격막 이식군은 각각 1.40±0.98점, 2.40±0.54점, 2..20±0.44점이었다. 각 층별로 시행한 각 군 비교에서는 통계적 유의성이 보이지 않으나 장막군에서 괴사가 가장 낮은 경향을 보였다.

괴사 점수의 합은 흉막 이식군 6.00±1.78점, 장막 이식군 4.40±0.89점, 횡격막 이식군 6.00±1.41점이었다. 장막 이식군에서 가장 점수가 낮은 경향이 관찰되었으나 각 군의 비교에서는 통계적 유의성은 보이지 않았다(Table 2).

고 찰

기관 또는 기관지의 이식 혹은 기관 봉합술이나 폐절제술 후 봉합부의 치유가 어려운 경우 기관늑막루, 농흉, 폐렴, 종격동염, 호흡부전 등 치명적인 합병증으로 발전할

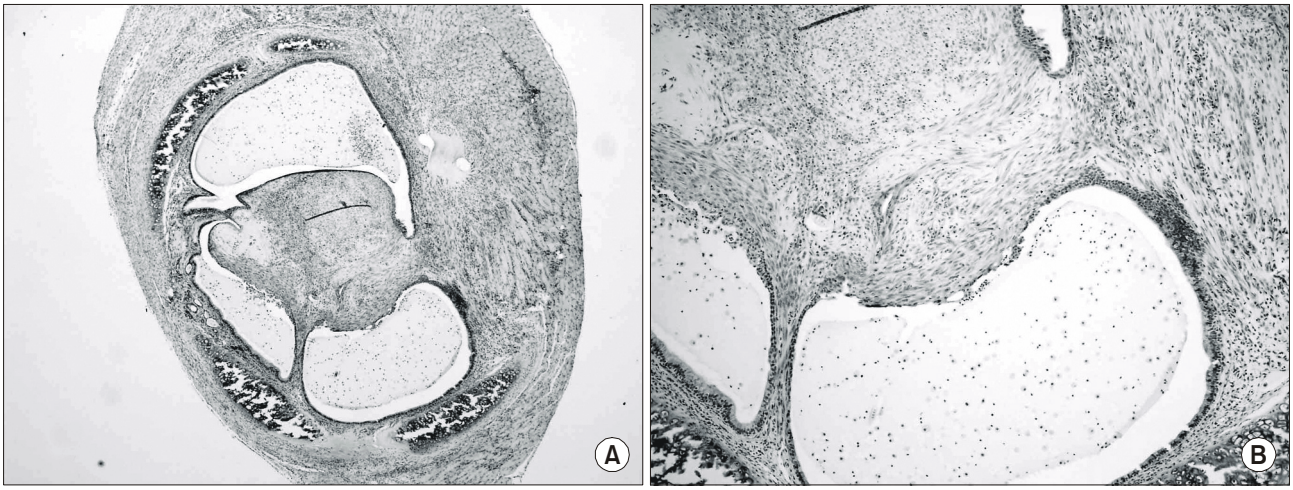

Fig. 6. Histopathologic findings of diaphragmatic group: multiple newly formed lumen and polypoid granulation tissues are found. Severe fibrosis and inflammation of submucosa, destruction of cartilage are also seen. Epithelial ulceration, submucosal inflammation and fibrosis are seen (Hematoxylin & eosin stain (A) ×40 (B) ×100).

Table 2. Tracheal necrosis scores in each groups (average)

Tissue	Epithelium	Submucosa	Cartilage	Total
Pleura group	2.17±0.98	1.67±0.51	2.17±0.75	6.00±1.78
Omentum group	1.00±0.00	1.60±0.54	1.80±0.44	4.40±0.89
Diaphragm group	1.40±0.89	2.40±0.64	2.20±0.44	6.00±1.41
p-value	0.076	0.06	0.497	0.162

수 있다[3]. 그래서 기관이식이나 재건에 관한 많은 실험이 이루어졌으나 몇 보고를 제외하고는 그 결과가 아직 만족스럽지 못하다. Neville 등[4]의 연구에 의하면 면역억제제의 사용에도 불구하고 자가 기관의 이식시 연골의 용해가 관찰되었는데 기관이식 성공에 있어 거부 반응뿐 아니라 이식편의 허혈도 중요한 과제라 하였으며 피이식기관과 종격동의 보조 혈행만으로 이식편의 생존은 어렵다고 보고하였다.

그 후 Morgan 등[5]은 2 cm의 무혈관 자가기관이식편에 대망을 보강해 주었을 때 이식기관의 재혈관화가 이루어지고 기관이식편의 괴사를 방지할 수 있다고 보고하였다. 그 후 흉쇄유돌근[6], 장막[7-10], 안면부 조직판[11,12]등 여러 보강방법을 이용한 기관이식 실험이 많이 시행되었다.

또한 치유되기 힘든 흉부 상처에서도 장막을 이용한 수술이 종종 사용되어왔다[13]. 장막은 혈관화, 항염증작용의 장점을 가지고 있다. 특히 대망의 면역학적 효과는 잘 알려져 있는데 림프구의 숫자는 많아지고 세균수는 감소시킬 수 있다[14]. 그러나 흉부수술에서 장막은 해부학적 위치로 인하여 그 사용의 어려움이 있다. 그래서 흉부수술에서 쉽게 사용할 수 있는 흉막, 횡격막, 심외지방, 심외막 등이 장막 대용품으로 종종 사용되었다. 그러나 그 효과에 대하여 비교한 연구는 거의 없었다.

흉막은 얇고 정교할 뿐 아니라 폐절제술 시 사용하기 쉬워서 많이 사용되었다. Zonuzi 등[3]은 쥐에서 기관자가이식 시 흉막의 성적이 장막보다 좋다고 발표하였다. 그러나 이 연구에서 흉막 이식 시 장막이식보다 많은 괴사와 좋지 않은 조직 보존 상태를 보이는 경향이 보여 치유되기 힘들거나 파열되기 쉬운 기관봉합에 흉막의 통상적인 사용을 위하여 더욱 많은 연구가 필요하다고 생각한다. Mineo 등[15]은 폐절제술 후 발생한 기관지늑막루의 봉합에서 횡격막의 사용을 주장하였다. 그러나 이 연구에서 횡격막의 성적은 장막보다 좋지 않았다. 다른 보강조직으로 Lyman 등[16]이 폐절제술 후 발생한 기관지늑막루

의 치료에서 심외지방을 이용하여 좋은 성적을 보고하였다.

또한 장막을 덮어 주는 것만으로 기관의 이식편의 생존 능력이 향상되는지에 대하여는 논쟁이 많다. Li 등[2]은 자가기관을 장막에 이식한 후 2주뒤 장막에 이식한 기관편을 이식한 군과 단지 자가기관이식 시 장막을 덮어서 보강한 군을 비교했을 때 장막에 이식하여 2주뒤 기관이식을 한 군이 장막을 덮어서 보강한 군보다 신생혈관 생성이 좋으며 조직의 파괴가 덜하다고 보고하였으며 이후 단계적 이식으로 1차로 장막에 이식 후 2주뒤 자가기관을 이식하여 성공한 사례를 보고하였다[17]. 한편, 장막을 이용한 재혈관화는 최소 4～5일 이상이 소요되므로 이식 초기 허혈을 방지 하고 재혈관화를 촉진시킬 수 있는 여러 약제의 필요성이 인식되기 시작하였다[18]. Mayer 등[19]과 Albes 등[20]은 기관의 재혈관화를 위해 basic fibroblast growth factor (bFGF)를 사용하여 성공적인 결과를 보고하였다. 그 후 Sung 등[21]도 토끼에서 기관의 자가이식시 bFGF를 사용하여 초기에 재혈관화와 상피의 재생성을 촉진시켰다고 보고하였다.

이번 실험에서는 각 군 간의 비교가 통계적인 유의성은 없었지만 장막의 괴사점수가 가장 낮은 경향을 나타내었다. 그리고 조직 병리학적 검사로는 상피의 보존, 염증과 섬유화등에서 장막에 이식한 자가이식기관이 가장 좋은 성적을 보였다. 그리고 모든 실험 군에서 육아조직으로 인한 내강 협착이 관찰되었다. 이것이 기관 삽관으로 인한 손상인지 이식에 의한 염증 혹은 면역 반응인지를 알기 위하여 기관 삽관하지 않고 이식을 시행하였다. 그 결과 별다른 차이를 알 수 없었다. 삽관에 의한 손상은 아니며 이식에 의한 반응으로 생각하나 정확한 원인은 알 수 없었다. 다양한 실험을 통하여 원인에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 생각한다.

결 론

실험동물에서 이식기관편의 생존에 흉막, 장막, 횡격막의 역할을 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

병리조직학 검사상 장막 이식군에서 가장 좋은 이식기관 보존 상태를 보였다. 괴사 점수 결과는 흉막 이식군에서 상피층 2.17±0.983, 점막하층 1.67±0.516, 연골층 2.17±0.753으로 나타났고 장막이식군의 경우 각각 1.00±0.00, 1.60±0.548, 1.8±0.447, 횡격막 이식군은 1.40±0.894, 2.40±0.547, 2.2±0.447로 보였다. 전체 괴사 점수는 흉막 이식군에서 6.00±1.789, 장막이식군에서 4.40±0.894, 횡격막 이식군에서 6.00±1.414으로 나타났다.

세 그룹간의 비교시 통계적 유의성은 없었으나 흉막에 이식한 기관에서 가장 높은 괴사 상태와 점수가 관찰되며 장막 이식군이 이식기관의 보존상태가 가장 양호하고 괴사점수가 낮아 장막이 횡격막이나 흉막보다 기관 봉합면을 보호하고 신혈관 생성에 더 좋은 역할을 하는 경향을 보였다.

참 고 문 헌

1. Waters PF. *Pneumonectomy.* In: Pearson FG, Deslauriers J, Ginsberg RJ. *Thoracic surgery.* 2nd ed. New York: Churchill livingstone 2002;974-81.
2. Li J, Xu P, Chen H, Yang Z, Zhang Q. *Improvement of tracheal autograft survival with transplantation into the greater omentum.* Ann Thoracic Surg 1995;60:1592-6.
3. Zonuzi F, Ercan S, Çakalağaoğlu F, Yüksel M. *Comparison of omentum, pleura and diaphragm for tracheal autograft survival in rats.* Eur J Cardiothorac Surg 1999;16:392-94.
4. Neville WE, Bolanoski PJP, Scoltazadeh H. *Homograft replacement of the trachea using immunosuppression.* J Thorac Cardiovasc Surg 1976;72:596-601.
5. Morgan E, Lima O, Goldberg M, Ferdman A, Luk SK, Cooper JD. *Successful revascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs.* J Thorac Cardiovasc Surg 1982;84:204-10.
6. Rose KG, Sesterhenn K, Wustrow F. *Tracheal allotransplantation in man.* Lancet 1979;1:433.
7. Balderman SC, Weinblatt G. *Tracheal autograft revascularization.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:434-41.
8. Moriyama S, Shimizu N, Teramoto S. *Experimental tracheal allotransplantation using omentopexy.* Transplant Proc 1989; 21:2596-600.
9. Nakanishi R, Shirakusa T, Takahi T. *Omentopexy for tracheal autografts.* Ann Thorac Surg 1994;57:841-5.
10. Nakanishi R, Shirakusa T, Mitsudomi T. *Maximum length of tracheal autografts in dogs.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:1081-7.
11. Delaere PR, Liu ZY, Feenstra L. *Tracheal autograft revascularization and transplantation.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994;120:1130-6.
12. Delaere PR, Liu ZY, Hermans R, Sciot R, Feenstra L. *Experimental tracheal allograft revascularization and transplantation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:728-37.
13. Virkkula L, Ecrola S. *Use of omental pedicle for treatment of bronchial fistula after lower lobectomy.* Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1975;9:287-90.
14. Goldsmith HSHS, Griffith AL, Kupferman A, Catsinpoolas

N. *Lipid angiogenic factor from omentum*. J Am Med Assco 1987;252:2034-6.
15. Mineo TC, Amborgi V. *Early closure of the postpneumonectomy bronchopleural fistula by pedicled diaphragmatic flaps*. Ann Thorac Surg 1995;60:714-5.
16. Lyman AB, Angel FB. *Experience with the pedicled pericardial fat graft reinforcement*. Am J Surg 1995;89:331-46.
17. Li J, Xu P, Chen H. *Successful tracheal autotransplantation with two-stage approach using the greater omentum*. Ann Thorac Surg 1997;64:199-202.
18. Schaffers HJ, Cooper JD, Patterson GA. *Toronto lung transplantation group. Airway complications following lung transplantation*. Am Rev Respir Dis 1988;137:214.
19. Mayer E, Cardoso PFG, Puskas JD, et al. *The effect of basic fibroblast growth factor and omentopexy on revascularization and epithelial regeneration of heterotopic rat tracheal isografts*. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:180-8.
20. Albes JM, Klenzner T, Kotzerke J, Thiedemann KU, Schafers HJ, Borst HG. *Improvement of tracheal autograft revascularization by means of fibroblast growth factor*. Ann Thorac Surg 1994;57:444-9.
21. Sung SW, Won T. *Effects of basic fibroblast growth factor on early revascularization and epithelial regeneration in rabbit tracheal orthotopic transplanation*. Eur J Cardiothorac Surg 2001;19:14-8.

=국문 초록=

배경: 기관 또는 기관지의 이식이나 기관문합술 후 그리고 폐절제술 후 기관지의 봉합면에 빠른 재혈관화를통해 감염이나 허혈성 괴사를 막기위해 흉막, 심외막, 심외지방, 횡격막, 장막, 늑간 근육 등을 이용하여 보강해 주는 경우가 많다. 이 연구는 실험동물에서 자가기관을 흉막, 장막 및 횡경막에 이식했을 때 생존에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. **대상 및 방법**: 실험동물로 무게는 250～350 g 정도의 Sprague-Dawley rats가 사용되었다. 장막, 횡격막, 흉막 세 군으로 나누어서 각 군별로 5마리씩 실험하였다. 복막 내 마취 후 기관 삽관을 시행하였고 기관을 노출시켜 세마디의 기관이식편을 잘라내었다. 잘라낸 기관을 장막, 횡격막, 흉막에 각각 이식하였고 2주 후 쥐를 희생시켜 얻은 조직으로 병리조직학적 검사를 하였다. 병리조직학적으로 절단기관편의 생존능력을 비교하기 위하여 각각의 상피조직, 점막하조직, 연골조직의 괴사정도를 점수화하여(0～3점) 그 결과의 평균값을 표시하였다. **결과**: 병리 조직학적 검사상 장막군이 가장 좋은 보존 상태를 보였다. 괴사 점수는 흉막이식군에서 상피층서 2.17±0.983, 점막하층 1.67±0.516, 연골층 2.17±0.753으로 나타났고 장막이식군의 경우 각각 1.00±0.00, 1.60±0.548, 1.8±0.447, 횡격막이식군은 1.40±0.894, 2.40±0.547, 2.2±0.447으로 관찰되었다. 전체 괴사 점수는 흉막이식군에서 6.00±1.789, 장막이식군에서 4.40±0.894, 횡격막이식군에서 6.00±1.414 보였다. **결론**: 세 그룹간의 비교시 통계적 유의성은 없었으나 장막에 이식한 기관에서 가장 낮은 괴사점수가 나와 장막이 횡격막이나 흉막보다 기간 봉합면을 보호하고 신혈관 생성에 더 좋은 역할을 하는 경향을 보였다.

중심 단어 : 1. 기관이식편
2. 이식편 생존
3. 기관
4. 장막