

한국산 잡견에서의 실험적 심장이식술(1)****

전 태 국*·김 성 호*·김 기 봉*·성 숙 환*·안 혁*·김 용 진*
채 현*·노 준 량*·서 경 필*·김 중 환*·김 성 덕**·서 정 욱***

— Abstract —

Experimental Cardiac Transplantation in the Mongrel Dogs

Tae gook Jun, M.D.*, Sung Ho kim, M.D.*, Ki Bong Kim, M.D.*,
Sook Whan Sung, M.D.*, Hyuk Ahn, M.D.*, Yong Jin Kim, M.D.*,
Hurn Chae, M.D.*, Joon Ryang Rho, M.D.*, Kyung Phill Suh, M.D.*,
Chong Whan Kim, M.D.*, Seong Deok Kim, M.D.***, Jeong Wook Suh, M.D.***

We underwent 21 cases of orthotopic heart transplantation in the mongrel dogs from May, 1988, to April, 1989. The preoperative hematologic and hemodynamic results were similar to those of the previous reports except glucose and albumin. The exposure of operative field was excellent under the median sternotomy. All the cases died within 48 hours and the mean survival time excluding 4 operative deaths was 11.23 ± 9.36 hours (\pm S.D., range 0.3-35.5 hours). We speculated the main cause of death was low cardiac output due to the myocardial failure. At autopsy, there was feature of intramyocardial hemorrhage and coagulation necrosis suggesting poor myocardial protection. Now our team is ready to do heart transplantation in man but we need more precise experiences, especially on the immunosuppression and myocardial protection. Recently, we continue further experiments with improving results.

서 론

심장의 이식은 1905년 Carrel과 Guthrie에 의하여 실시된 개의 이소성(heterotopic) 심장이식 실험이후, Barnard에 의하여 사람의 정소성(orthotopic) 심장이

식의 성공과 더불어 여러곳에서 활발히 연구 발전되어 왔다^{1,2,3,4)}. 특히 1980년대에 들어서 cyclosporin A의 도입이후⁵⁾ 장기 이식의 장애로 대두되어온 거부 반응이 해결되기 시작하면서 급격히 그 수가 증가하기 시작하였다. 1987년 심장 이식 국제학회에 등록된 보고에 의하면 1986년까지 미국에서 78개 병원과 미국의 37개 병원에서 심장 이식수술을 하고 있으며 약 4000례의 심장 또는 심장폐이식이 보고 되었다^{2,4)}.

국내에서는 1969년 김⁶⁾등이 한국산 잡견의 정상 생리학적 기준치를 측정 한 바 있으며, 같은 해 손⁷⁾등은 공급견의 심장을 절제하여 이를 냉각 보존하였다가 수용견의 복강내에 이식한 후, 이식 심장의 수술직후 및 사망시 육안적 소견과 병리학적 소견을 관찰하였으며, 최근에 몇곳에서 심장 동종이식에 대한 연구가 진행되고 있다. 본 외국에서는 최근 한국형 인공 심장의 개발 및 동물 실험⁸⁾을 실시하고 있으며, 서등에 의하여 개를 이용한 심장 동종이식에 관한 실험 12례를 보

- * 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실
 - * Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Seoul National University
 - ** 서울대학교 의과대학 마취과학교실
 - ** Department of Anesthesiology, College of Medicine, Seoul National University
 - *** 서울대학교 의과대학 병리과학교실
 - *** Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University
 - **** 본 연구는 1988년도 서울대학교병원 대단위 연구비 보조에 의해 이루어진 것임.
- 1989년 10월 28일 접수

고 하였다⁹⁾. 본 연구는 그후 계속된 21례에 관하여 보고하려 한다.

본 실험의 궁극적인 목적은 말기 심장의 마지막 치료법인 심장이식을 인체에서 성공적으로 시술하기 위해, 술전 관리, 수술기법, 술후 관리등을 체계적으로 수립하고, 아울러 실험 동물로서의 개의 혈액학 생리생태등을 관찰 분석함으로써 흉부외과 영역에서의 동물실험의 발전을 도모하는데 있다.

연구재료 및 방법

1) 대상

비슷한 크기로의 한국산 잡견을 공급견과 수용견으로 선택하였다. 총 42마리로서 공급견과 수용견의 결정은 가능하면 수용견을 수컷으로 하였으며, 수용견의 평균 체중은 14.8 ± 1.3 kg(범위 13-17kg)이었다. 실험견은 술전 5일전에 구입하여 구충제를 먹이고, 목욕을 시킨 후 DDT를 살포하여 청결을 유지하면서 실험실에 적응 되도록 하였다.

2) 술전 관리

술전 2일전에 ketamine(5-10mg/kg)을 근육 주사하여 진정시킨 후 일반혈액검사(CBC), 간기능검사(LFT), 신장기능검사, 전해질검사, 혈액가스분석검사 및 면역학적검사를 위한 채혈을 하고, 흉부와 다리의 털을 깎아서 수술 부위와 심전도 부착 및 정맥 정주를 위한 부위를 마련하였다. 그후 흉부 방사선 촬영(chest A-P and lateral)을 시행하고 다시 목욕을 시켰다.

수술 전날 항생제를 근주하고, 구충제를 복용시키고 12시간 이상을 금식 시키면서 술전 12시간전에 cyclosporin 4mg/kg과 Azathioprine 2mg/kg을 복용시켰다. 수술중 심폐기 충전용이나 수술후 출혈시 수혈을 대비하여, 다른 잡견의 혈액을 8-10 pints를 구입하여 냉장 보관하였다.

3) 수술 방법

1) 공여견

금식된 공여견을 ketamine(10mg/kg)을 근주하여 진정시킨후 정맥주사로를 다리에 마련하고 수술대에 옮겨 심전도를 관찰하면서 penthotal sodium 10mg/kg으로 마취 유도하고 기관내 삽관하여 N₂O-O₂-Halothane으로 마취 유지시켰다. 우측 개흉술

또는 정중 흉골절개술을 시행하여, 상공정맥과 하공정맥을 박리하고 냉각 심정지액을 주입할 삽관을 상행 대동맥 기저부에 삽입한 후, 상공정맥과 하공정맥, 폐정맥을 차례로 분리하였고, 대동맥 차단용의 원위부쪽으로 대동맥을 절단한 뒤 폐동맥도 절단하여 심장을 적출한 뒤 냉각 생리식염수(4°C)에 침적시켰다. 그 뒤에 우심방의 외측 상방에서 하공정맥까지 절개하고 좌심방의 후방벽 폐정맥 개구부를 절개하여 이식준비를 하였다.

2) 수용견

금식된 수용견을 ketamine(10mg/kg)을 근주한후 공여견과 같이 마취유도한 뒤, supine position하에서 고동맥과 고정맥에 정맥관을 Seldinger씨 방법으로 삽입하여 동맥압 및 정맥압 측정준비 및 중심정수로를 확보하고, 노관삽입을 하였다. 심전도와 직장 및 식도 체온을 monitor하면서, Betadine으로 수술부위를 소독하고 수술 준비를 하였다.

흉골정중 절개후 심낭을 열고 Heparin(3mg/kg)을 정주한 후 상행대동맥과 상공정맥, 하공정맥에 삽관을 하였다. 기초 혈류역학치 및 혈액학적 검사를 시행하고 Ao 5-head roller pump와 Bethley 산화기를 사용하여 체외순환을 시작하여 체온을 26-28°C로 낮추고 대동맥 차단후 우심방벽과 좌심방벽을 봉합할 수 있는 정도로 충분히 남기고 절개한 뒤 대동맥 및 폐동맥을 절단하여 심장을 적출하였다. 냉각생리식염수에 침적시킨 공여견의 심장을 전달 받아서 6.0 prolene으로 좌심방벽부터 연속 봉합하고 이어서 심방중격 우심방벽을 연속봉합한 뒤, 폐동맥과 대동맥을 연속봉합하였다. 이때, 20-30분 간격마다 대동맥 기저부 삽관을 통하여 냉각심정지액을 투여하였다. 봉합이 끝난 뒤 체온을 올리며 공기를 vent하면서 대동맥 차단을 풀면서 필요에 따라 심장을 전기 충격으로 박동시켰다. 좌심방 압력, 중심 정맥압, 동맥압, 맥박등을 관찰하며, protamine sulfate를 투여하고, 지혈을 한 뒤 흉관을 삽입하고 개흉부위를 봉합하였다.

4) 술후 관리

집중 환자 관리를 원칙으로 하여 가능한 모든 준비를 하였다. Bear II 인공 호흡 기계로 분당 20-25회 정도 호흡시키면서 AR-6 multichannel monitor(Honeywell co)를 사용하여 계속적으로 혈류 역학적 자료를 측정하였고, 혈액 검사, 전해질, 동맥혈 가

스분석등을 수시로 시행하였다. 술후 자세는 좌측위 또는 우측위로 취하였으며 수시로 변동시켰다. 모든 처치는 무균 조작하여 시행하였으며 항생제는 cefamezin 100mg/kg/d, GM 5mg/kg/d을 투여하였고, bisolvon, cimetidine, digoxin등을 정맥 주입하였다. 면역 억제제 사용은 다음과 같이 하였다. methylprednisolone은 심폐기 정지 직후 10mg/kg을 정주하였고 이후 2.0mg/kg을 8시간 간격으로 정주하였다. 그 뒤 경구용 prednisone으로 유지(1mg/kg/d)및 감량(0.2mg/kg/d) 예정이었으나 장기 생존례(36시간 이상)가 없어서 적용하지 못하였다. cyclosporin A의 투여는 수술직후부터 12시간 간격으로 2mg/kg 정주하였다(표 1). 수술직후에는 인공 호흡기로 호흡유지시키다가 수술후 1일째부터 의식이 돌아오면 가능한 빨리 호흡기를 제거하려고 하였다. 또 안정제로서 valium 또는 morphine 등을 사용하였다.

5) 사후 처치

수용견이 사망하면 그 즉시 부검을 실시하였다. 흉곽내에 출혈 상태등을 관찰하고, 심장 혈관의 봉합 부분, 외형및 색조 형태등을 관찰하였다. 폐와 심장을 en bloc 절제하여 폐는 공기 흡입된 상태에서 부분절제하여 10% formalin액에 넣어 고정시켰다. 심장을 절제하여 봉합부위의 내면및 각 심방 심실등의 상태를 관찰하고 관상 동맥의 분포와 내경을 관찰한뒤 formalin 용액에 고정시켰다. 또 복부를 절제하여 살펴보고 신장과 간을 부분 채취하여 formalin 용액에 고정하여

병리학적 검사를 실시하였다.

실험결과

1)수술전 혈액 검사치 (표 2)

술전 일반 혈액 검사치(31례)는 적혈구 수 $6.34 \pm 1.01 \times 10^6 / \text{mm}^3$, 혈색소량 $12.52 \pm 1.56 \text{ gm/dl}$, 적혈구 분획 $38.51 \pm 6.29 \%$, 백혈구수 $17.32 \pm 5.41 \times 10^3 / \text{mm}^3$, 혈소판수 $320.65 \pm 130.71 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 이었다. 백혈구 분획상은 간상 중성구 $10.52 \pm 11.39 \%$, 분엽 중성구 $62.61 \pm 13.98 \%$ 임파구 $15.43 \pm 5.97 \%$, 단핵구 $5.48 \pm 2.04 \%$ 호산구 $4.61 \pm 5.35 \%$, 염기구 $0.83 \pm 1.92 \%$ 이었다.

혈청 전해질량은 Na^+ 이 $146.09 \pm 3.87 \text{ mEq/L}$, K^+ 은 $5.40 \pm 2.76 \text{ mEq/L}$, Cl^- 은 $109.35 \pm 4.45 \text{ mEq/L}$ 이었다.

동맥혈 가스 분석치는 PH 7.36 ± 0.06 , PaCO_2 $35.70 \pm 5.46 \text{ mmHg}$, PaO_2 $84.83 \pm 7.64 \text{ mmHg}$, HCO_3 $19.74 \pm 1.94 \text{ mEq/L}$ 이었다.

일반화학 성분 검사치는 calcium $10.48 \pm 0.90 \text{ mg\%}$, phosphorus $0.89 \pm 2.20 \text{ mg\%}$, 혈당량 $63.48 \pm 42.98 \text{ mg/dl}$, cholesterol $215.52 \pm 53.56 \text{ mg/dl}$, BUN $11.78 \pm 3.53 \text{ mg/dl}$, creatinine $0.96 \pm 0.19 \text{ mg/dl}$, uric acid $0.68 \pm 0.47 \text{ mg/dl}$, 총 단백질(total protein) $6.59 \pm 0.88 \text{ g/dl}$, 알부민(albumin) $2.74 \pm 0.32 \text{ gm/dl}$, Alkaline phosphatase $121 \pm 41.48 \text{ u/L}$, SGOT $38.91 \pm 27.04 \text{ u/L}$, SGPT $28.30 \pm 13.85 \text{ u/L}$ 이었다.

표 1. Immunotherapy in Heart transplantation

-
1. preoperative
 - oral cyclosporin A: 2-4 mg/kg P.O 12hours before operation
 - Azathioprine(oral): 2 mg/kg P.O 12hours before operation
 2. Perioperative
 - methylprednisolone(solumedrol): 10 mg/kg IVS slowly over 10 min after CPB
 3. Postoperative
 - cyclosporin A: 2mg/kg -----
 - mix IVS over 2h q 12h
 - D₅W 100cc ----
 - if oral intake(+), 2-5 mg/kg/day P.O #2
 - if poor renal function, reduced dose
 - Methylprednisolone: 2 mg/kg IVS slowly q 8h in early postoperative period
 - if oral intake(+), 1 mg/kg/d → tapering
 - Azathioprine
 - if oral intake(+), 1.5-2 mg/kg/day(WBC >5000)
 4. Maintain: 7-10 days after transplantation
 - Oral cyclosporin A: 2-5 mg/kg/day
 - Azathioprine: 1.5-2 mg/kg/day
 - Methylprednisolone: 0.1-0.3 mg/kg/d
-

표 2. Blood components and chemistry(preoperative)

RBC	6.34 ± 1.01 × 10 ⁶ /mm
hemoglobin	12.12 ± 1.56 gm/dl
hematocrit	38.51 ± 6.29 %
platelet	320.65 ± 130.71 × 10 ³ /mm
WBC	17.32 ± 5.41 × 10 ³ /mm
stab	10.52 ± 11.39 %
seg	62.61 ± 13.98 %
lympho	15.43 ± 5.97 %
mono	5.48 ± 2.04 %
eosino	4.61 ± 5.35 %
Baso	0.83 ± 1.92 %
sodium	146.09 ± 3.87 mEq/L
potassium	5.40 ± 2.76 mEq/L
chloride	109.35 ± 4.45 mEq/L
calcium	10.48 ± 0.90 mg%
phosphorus	6.89 ± 2.20 mg%
glucose	63.48 ± 42.98 mg/dl
cholesterol	105.52 ± 53.56
BUN	11.78 ± 3.53 mg/dl
creatinine	0.68 ± 0.47 mg/dl
uric acid	0.68 ± 0.47 mg/dl
total protein	6.59 ± 0.88 mg/dl
albumin	2.74 ± 0.32 mg/dl
phosphatase	121 ± 41.48 u/L
SGOT	38.91 ± 27.04 u/L
SGPT	28.30 ± 13.85 u/L
ABGA	
PH	7.36 ± 0.06
PaCO ₂	35.70 ± 5.46 mmHg
PaO ₂	84.83 ± 7.64 mmHg
HCO ₃	19.74 ± 1.94 mEq/L

2) 혈류 역학적 소견 (표 3)

마취후 심폐기 가동전 혈류 역학적 소견은 동맥 수축기 혈압 151.77 ± 25.83 mmHg(100-190 mmHg), 동맥 이완기 혈압 94.69 ± 28.75 mmHg(110-70 mmHg), 맥박수 149 ± 151/min, 고정맥 중심 압력 8.38 ± 3.69 cmH₂O(4-12 cmH₂O), 수축기 좌심방 압력(8례) 12.75 ± 4.68 mmHg, 이완기 좌심방 압력(6례) 7.33 ± 3.01 mmHg이었다.

수술중 심폐기 가동을 정지 시킨후 혈류 역학적 소견은 고정맥 수축기 혈압 169 ± 25.75, 고정맥 이완기 혈압 110.06 ± 26.28 mmHg, 맥박수 155.15 ± 17.66회/min, 고정맥압 16.85 ± 4.18 cmH₂O 이었다.

표 3. Hemodynamics(preoperative)

Blood pressure	
systolic	152 ± 26 mmHg
diastolic	95 ± 29 mmHg
Heart rate	149 ± 151회/min
Central venous pressure	8.4 ± 3.7 cmH ₂ O

수술후 혈류 역학적 소견은 수축기 고정맥압 149.44 ± 27.21 mmHg, 이완기 고정맥압 91.11 ± 27.13 mmHg, 맥박수 145.22 ± 24.17회/min, 고정맥압 14.50 ± 4.23 cmH₂O, 좌심방압 14.83 ± 3.71 cmH₂O 이었다.

3) 체외 순환 소견

총 심폐기 관류 시간은 135.38 ± 23.34 min, 대동맥 차단 시간은 98 ± 18.96 min(70-144 min)이었다. 최저 직장온도는 26.43 ± 1.39°C, 최저 식도 온도 24.45 ± 1.16°C 이었으며, 심폐기 가동전 활성 혈액응고 시간은 128.00 ± 11.64초, 수술직후 protamin 주입후 활성 혈액응고 시간은 158.58 ± 26.47초 이었다. 체외 순환 관류시 소변량은 0.5-14.5 ml/kg/h로 변동의 폭이 매우 컸으며 평균 4.38 ± 3.02 ml/kg/h 이었다.

4) 수술 직후 혈액검사 소견

수술 직후 일반 혈액검사 소견은 백혈구 수가 24.36 ± 14.10 × 10³/mm³, 적혈구수 5.67 ± 1.49 × 10⁶/mm³, 혈액색소량이 12.53 ± 2.57 gm/dl, 적혈구 분획은 37.68 ± 7.20 % 혈소판수는 273.22 ± 179 × 10³/mm³이었다. 혈청 전해질량은 Na⁺는 142.33 ± 9.38 mEq/L, K⁺는 4.38 ± 1.03 mEq, Cl⁻는 94.78 ± 8.64 이었다. 고정맥 혈액 가스 분석 검사치는 PH 7.25 ± 0.14, PaCO₂ 35.44 ± 17.11 mmHg, PaO₂ 179.11 ± 78.18 mmHg, HCO₃ 14.33 ± 4.97 mEq/L 이었다.

5) 술후 관리 소견 (표 4)

생존기간은 21례중 4례에서는 수술대에서 사망하였고, 8시간 이내에 사망한 경우가 7례, 8시간-24시간 생존한 경우가 8례, 24시간 이상 생존한 경우가 2례 있었다. 수술대에서 사망한 4례를 제외한 17례에서 평균 생존 기간은 11.23 ± 9.36시간 이었다. 술후 dopamine 이나 epinephrine, isoproterenol, nipride 또는 nitroglycerin등을 필요에 따라 사용 하였다. 술후 고

동맥 수축기 혈압은 140-180 mmHg, 맥박수 120-190 회/min, 고정맥압 8-20 cmH₂O 좌심방압 10-21 cmH₂O 유지되었다. 술후 소변량의 변화를 살펴보면 수술직후에는 2례를 제외하고 잘유지(>1 cc/kg/hour) 되었으나 시간이 경과됨에 따라서 점차적으로 감소하였다. 총괄적으로 소변양을 생존기간으로 나누어 보았을때 시간당 소변양이 빈약(1 ml/kg/hour 이하)한 경우가 6례, 양호한(1-3 ml/kg/hour) 경우가 5례, 적절 내지 과다(3 ml/kg/hour 이상)한 경우가 6례였다. 특히 2례(case 16, 17)에서는 소변양이 급격히 감소하였다. 수후 의식이 완전히 회복된 경우는 없었으나, 자기 호흡 및 근육 수축등이 회복되어 움직이는 배가 10례 있었으며, 3례에서 호흡이 회복되며 움직임으로 인한 사고로 기관내 삽관이 빠지면서 사망하였다. 또, 전신 경련이 일어나는 경우도 초기 3례 있었다.

술후 흉관을 통하여 유출된 피 또는 조직액의 양은 200-1700 ml로 변동의 폭이 컸으며 평균 972±516 ml이었다. 출혈이 문제가 될 정도로 과다한 경우가(>1200 ml) 4례 있었다.

표 4. Postoperative survival

Case	survival time (hours)	urine output	events
1	8	poor	seizure, bleeding
2	8	good	seizure
3	3.2	good	seizure
4	0.8	poor	arrhythmia
5	0.3	fair	E-tube disconnection
6	35.5	fair	arrhythmia
7	9.25	poor	arrhythmia, bleeding
8	21.6	good	E-tube disconnection
9	table death		
10	3.15	good	E-tube disconnection
11	4.8	fair	
12	table death		
13	11.8	fair	arrhythmia
14	4.5	poor	
15	table death		
16	13	poor	
17	3.2	poor	
18	17	fair	arrhythmia
19	13.2	good	arrhythmia, bleeding
20	table death		
21	6	good	bleeding

*: accidental death due to E-tube disconnection

술후 심전도 관찰은 lead II에서 시행하였으며 6례에 있어서 PVC, VT등의 부정맥이 관찰되었다. 이러한 부정맥이 생기면 활력 증후군의 변화가 뒤따르고 곧 사망하였다.

6) 사망원인 및 조직학적 소견

사망원인을 분류하면 심근 보호실패 및 관류량 부족에 의한 저심장박출증에 의한 사망이 10례, 출혈이 4례, 사고사 3례, 수술대에서 사망이 4례였다. 조직학적 소견으로 대부분에 있어서 우심실 심근에 허혈성 괴사로 보이는 수축대 괴사(contraction band necrosis)와 심근내 출혈 소견이 있었고 4례에서 간과 폐에 총혈(congestion)을 보여 우심실 부전의 소견을 보였다. 또 1례에서 심한 폐부종의 소견을 보여 좌심실 부전으로 생각되었고, 1례에서 폐에 폐렴 소견을 보였다. 그러나 면역 거부 반응으로 생각되는 과중성 혈관대 응고(DIC)나 미세 혈관염(vasculitis)등의 소견은 모든례에서 관찰되지 않았다.

고 찰

동물 실험에 있어서 실험동물의 선택은 실험 성공 여부의 근간을 이루고 있다. 본 실험에서는 해부학적 구조나 생리가 인체와 비슷하고 구입하기 쉬운 한국산 잡견을 선택하였다. 그러나, 개의 사육 및 관리에 어려운 점이 많았다. 특히 수술 5일 이전에 시장에서 구입하기 때문에 개의 영양상태, 종류 등이 일정하지 않고, 다른 질병을 갖고 있는지의 여부를 확인할 수 없었다. 또, 구입하여 수술 전까지 실험실에서 적응 시키도록 하였으나 적응이 제대로 안된 경우도 있었다. 더욱이 실험실의 환경이 미비하여 실험 동물의 상태가 최상의 상태에서 시행되었다고 볼 수 없으며 영양상태가 부적절 하였다. 김등(1969)⁶⁾은 한국산 잡견 110마리를 검사를 시행하여 병리학적 수치를 보고하였고, 서등⁹⁾(1988)은 동종이식 실험 12례를 보고하면서 생리학 수치를 보고 하였다(표 5, 6). 본 실험에서의 마취전 혈액 검사치와 마취후 심폐기 가동전 혈액학적 검사치(표 2)를 표 5와 비교해 보면 그 수치가 대부분이 아주 유사하다. 이들 검사치는 그 범위가 비록 넓기는 하지만 인체에서의 정상치와 유사하다. 본 실험에서는 김등이 보고한 빈혈등의 소견은 보이지 않았지만, 혈당량과 albumin치는 김등의 보고에 비하여 현저하게 낮게 측정되었는데 이것은 실험건의 영양 상태

표 5. Blood components and chemistry

	김 등 (1969)	서 등 (1988)
RBC	4.57 ± 7.6 × 10 ⁶ /mm	
hemoglobin	11.57 ± 3.74 gm%	
hematocrit	37.3 ± 7.2 %	
platelet	149.8 ± 4.70 × 10 ³ /mm	260.5 ± 103.3 × 10 ³ /mm
WBC	10.38 ± 4.88 × 10 ³ /mm	10.08 ± 5.5 × 10 ³ /mm
stab	4.8 ± 5.1 %	
seg	65.5 ± 14 %	
lympho	24.7 ± 13.1 %	
mono	0.81 ± 1.51 %	
eosino	4.2 ± 4.3 %	
baso	0.019 ± 0.13 %	
sodium	146.0 ± 10.4 mEq/L	144.1 ± 7.4 mEq/L
potassium	4.46 ± 0.84 mEq/L	2.99 ± 0.29 mEq/L
chloride	109 ± 131 mEq/L	111 ± 9.7 mEq/L
calcium	11.45 ± 5.62 mEq/L	12.2 ± 1.4 mEq/L
glucose	94.9 ± 31.79 mg/dl	
phosphorus		8.75 ± 0.49 mg%
cholesterol		208 ± 531 mg%
total protein	7.15 ± 14.1 gm/dl	6.31 ± 1.28 gm/dl
albumin	4.09 ± 0.77 gm/dl	3.1 ± 0.7 gm/dl
BUN	12.77 ± 6.37 mg/dl	13.3 ± 2.8 mg/dl
creatinine		0.95 ± 0.33 mg/dl
total bilirubin		0.35 ± 0.41 mg/dl
alk phosphatase		94 ± 51.6 u/dl
SGOT		36 ± 20.9 u/dl
SGPT		24 ± 9.04 u/dl

표 6. Hemodynamics

	김 등 (1969)	서 등 (1988)
Blood pressure		
systolic	137.2 ± 31.7 mmHg	165 ± 12.9 mmHg
diastolic	104.7 ± 14.4 mmHg	100.0 ± 11.8 mmHg
Heart rate	140 ± 26.6 회/min	155.5 ± 23.5 회/min
Central venous pressure	9.11 ± 2.18 cmH ₂ O	6.3 ± 1.6 cmH ₂ O

가 좋지 않음을 반영한다. 특히 검사물의 채취가 구입 후 2-3일째 실시되어 구입시기 전후에의 불량한 음식물 섭취 및 영양상태를 나타낸다고 볼수 있다. 혈류 역학적 검사치(표 3)도 김등과 서등의 발표 결과(표 6)와 비슷하여 수축기 및 이완기 혈압과 맥박수는 인체에서 보다 높은 수치를 나타내고 있다. 심폐기 가동후와 술후 관리에 있어서 혈압과 맥박수, 정맥압을 수술

전 상태를 기준으로 삼아서 유지하려 하였다. 때에 따라서 변역성 약재를 사용하였는데 술후 혈압 및 맥박수의 변동이 심하였다^{1,9)}.

본 실험에서 의식과 자기호흡이 완전히 회복된 예는 없었으나 자기호흡의 부분적 회복 및 동공 반응의 회복은 살펴 볼 수 있었다. 특히 초기 3례에 있어서의 전신 경련 소견은 심폐기 관류시 혈류 속도와 연관지어 볼

수 있다. 즉 혈류 속도를 100 ml/kg/min 이하로 관류 시켰을 때 의식 회복이 어려웠음을 알 수 있다⁹⁾. 초기 5례를 제외하고 나머지 16례에서는 관류 속도를 130 ml/kg/min 정도로 유지 하였으나 충분한 혈류 속도라고는 단정 지을 수 없다. 특히 대부분에 있어서 수술 직후 대사성 산증이 있었다. 즉 심폐기 관류시 혈류 속도를 130-150 ml/kg/min 이상 유지하는 것이 좋다고 생각되며 이에 대한 연구가 계속되어야 하겠다.

본 실험에서의 심장 이식의 기술적인 면에 있어서는 큰 문제가 없었다. 본 실험에서 수용건의 절개 방법은 서등이 시행한 좌측 흉골 절개와는 달리 정중 흉골 절개를 시행하였다. 이로써 시야가 좋아지고 심방 및 대동맥 문합이 용이하였다. 사망후 부검시 대동맥, 폐동맥, 우심실 및 좌심실 등의 문합부위의 협착이나 변형등은 살펴 볼 수 없었다. 과다한 출혈이 있었던 례가 4례 있었으나 실험 횃수가 거듭됨에 따라서 심폐기 관류 시간, 문합 시간 등의 단축으로 출혈은 점차로 문제가 되지 않았다. 또 수혈을 위하여 다른 잡견으로부터 피를 충분히 준비함으로써 대처할 수 있었다.

심장 이식 수술에 있어서 하나의 중요한 요소로 심근 보호를 들 수 있다. 심근보호법이 대한 연구는 Von Cyon(1866)에 의하여 개구리 심장을 가지고 처음 시도 되었으며 Langendorff(1895)에 의하여 산소 공급을 할 수 있는 심장 보존장치가 만들어 졌었다. 그후 여러 사람에게 의하여 심근 보호 방법이 연구 발전 되어 왔다. 특히 Proctor(1971) 등은 저온(5°C) Krebs 용액에 대사 저해 인자(chlorpromazine)를 사용하여 심장을 72시간 보존하였다¹⁰⁾. 본 실험에서는 Lower등(1961)이 사용하였던 방법과 같이 2-4°C 생리 식염수 용액(immersion)에 무산소 보존하였으며 수용건에게 문합하는 도중에는 이식 할 심장 주위에 조각 얼음을 넣어 심근 보호하려 하였다¹¹⁾. 병리학적 소견에서 Spray(1977)¹²⁾등의 보고와 같이 심근내 출혈과 수축대사과사의 소견을 보이고 있어 이는 심근 보존 방법이 부적절 하였다고 볼 수 있다. Gueratty(1981)등은 심근 보존방법으로 공여건의 심장 절제시 관상동맥에 Nitroglycerin과 Diltiazem의 주입과, 저온이며 고포타시움 심장 정지액의 사용, 공기에 의한 전색증 방지, 관류액의 여과등의 방법을 제안하고 있다¹³⁾. 또, Lower등은 대동맥 기저부 삽관을 통한 심정지액의 고압력 주입은 심근내 작은 구경의 혈관에 손상 주어 심근내 출혈을 초래할 수 있다고 주장하였다¹¹⁾. 향후 심근 보호에 여러가지 방법 시도 및 연구가 필요 하겠다.

심장 이식수술의 장기 성적은 면역 억제의 유지 및 그에 따른 감염예방 및 치료에 기인한다. 1980년대에 들어서 cyclosporin A의 본격적인 도입은 장기 이식에 있어서 급진적인 발전의 기틀이 되었다^{5, 14, 15, 16)}. 이약의 기전은 정확히 알려져 있지는 않으나, 거부 반응의 주 기전인 T림파구를 선택적으로 억제하고 세균 감염에 작용하는 B림파구는 보존하는 것으로 알려져 있다¹³⁾. 본 실험에서는 면역 억제제로서 cyclosporin A, Azathioprine, Methylprednisolone등을 사용한 바 조직학적 검사상 면역 거부반응 즉 혈관주위의 림파구 침윤, 혈관염, 혈관대응고(DIC)등의 소견은 찾아볼 수 없었다. 그러나, 이는 면역 억제제의 사용이 적절했다가 보다는 면역 거부반응을 일으킬 정도의 장기간 생존한 례가 없기 때문이라고 해석하는 것이 바람직하다. 이에, 실험이 거듭됨에 따라서 기술적인 측면의 발전과 출전 및 수후 관리 등이 점차 체계화 되었으나 장기 생존 례가(5일 이상) 없는 것은 애석하기만 하다.

우리나라에서는 인체내에 심장 동종이식을 수행하기에 있어서는 먼저 사망의 정의로 뇌사의 개념이 인정되어야 한다. 즉 사망이 뇌사가 아닌 심정지에 있다는 관념에서 탈피하여야 한다. 뇌사의 개념이 도입되기 위해서는 도덕적, 관습적, 윤리적, 법적, 종교적 측면에서 극복되어야 하는데, 최근 사회 일부에서 뇌사 개념 도입의 움직임이 일고 있음은 고무적인 일이라 하겠다.

결 론

본 흉부외과 교실에서는 한국산 잡견을 이용한 심장 동종이식 실험을 거듭하여 수술 기술적인 문제의 해결과 수술팀의 합리적인 운영 방법등을 익혔으며 실험 동물로써의 한국산 잡견의 혈액학적 생리등의 분석 및 심장 이식 수술 후 관리 기준을 마련하였다. 그러나 부적절한 심근 보호등으로 인하여 저박출증에 의한 초기 사망으로 면역억제제 사용에 관한 연구가 부족하였다. 향후 계속되는 실험에서는 특히 심근 보호법 및 면역억제제 사용에 대해 초점을 맞추어 궁극적으로 인체에 있어서 심장 이식을 수행하기 위한 준비에 소홀함이 없어야겠다.

REFERENCES

1. Baumgartner WA, Reitz BA, Oyer PE: *Cardiac homotransplantation. Curr Probl Surg* 16:14, 1987.
2. Kaye MP: *The Registry of the international society for heart transplantation: Fourth official report. J Heart Transplant* 6:63, 1987.
3. Frazier OH, Cooley DA: *Cardiac transplantation. Surg Clin Nor Am* 66:477, 1986.
4. Fragomeni LS, Kaye MP: *The Registry of the International society for heart transplantation: Fifth official report J. Heart Transplant* 7:249, 1988.
5. Borel JF: *Immunosuppressive properties of cyclosporin A(CYA). Transplant Proc* 12:233, 1980.
6. 김종환, 이진범, 서경필: 한국산 잡견의 정상 생리학적 기준치. *대한흉부외과학회지* 2:115, 1969.
7. 손광현, 서경필, 이영균: 동종 심장이식의 병리 조직학적 연구. *대한흉부외과학회지* 2:115, 1969.
8. 서울대학교 의과대학: 인공 심장개발에 관한 연구. 1988, 과학기술처.
9. 서경필, 노준량, 채 현, 김용진, 안 혁, 성숙한, 안재호, 이영탁: 동물에서의 심장 동종이식에 관한 실험. *대한흉부외과학회지* 22:1, 1988.
10. Procter E, Matthews G, Archibald J: *Acute orthotropic transplantation of hearts stored for 72 hours. Thorax* 26:99, 1971.
11. Lower RR, Stofer RC, Hurley EJ, Cohn RB, Shumway NE: *Successful Homotransplantation of the canine heart After anoxic preservation for seven hours. Am J Surg* 104:302, 1961.
12. Spray TL, Waston DC, Roberts WC: *Morphology of canine hearts after 24 hours' preservation and orthotropic transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg* 73:880, 1977.
13. Guerraty A, Alivizatos P, Warner M, Hess M, Lower RR: *Successful orthotropic canine heart transplantation after 24hours of in vitro preservation. J Thorac Cardiovasc Surg* 82:531, 1981.
14. Morris PJ: *Cyclosporin A (over view), transplantation* 32:349, 1981.
15. Greenberg ML, Uretsky BF, Reddy PS, Bernstein RL, Griffith BP, Bahnson HT: *Long term hemodynamic follow-up of cardiac transplant. patients treated with cyclosporine and prednisone. Circulation* 71:487, 1985.
16. Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, Hunt SA, Hunt SA, Shumway NE: *Cyclosporine in cardiac transplantation. Transplant Proc* 15:2546, 1985.