

## 임상적용을 위한 한국산잡견에서의 실험적 심장 및 심폐이식술

이정렬\* · 정철현\* · 김기봉\* · 성숙환\* · 안 혁\*  
김용진\* · 채 현\* · 노준량\* · 김종환\* · 서경필\* · 박인애\*\*

—Abstract—

### Studies on the Experimental Heart and Heart-Lung Transplantation in the Mongrel Dogs for the Purpose of Clinical Application

Jeong Ryul Lee, M.D., Cheol Hyun Chung, M.D., Ki Bong Kim, M.D., Sock Whan Sung, M.D.,  
Hyuk Ahn, M.D., Yong Jin Kim, M.D., Hurn Chae, M.D., Joon Ryang Rho, M.D.,  
Chong Whan Kim M.D., Kyung Phill Suh, M.D., In Ae Park, M.D.\*\*

With the aid of extracorporeal circulation, nine dogs underwent orthotopic cardiopulmonary transplantation after preservation of the donor heart in a hypothermic amino acid (glutamate, aspartate) enriched high potassium extracellular solution, and preservation of the donor lung with hypothermic low potassium dextran solution from June 1990 to May 1991.

The mean body weights of dogs were 20kg and the recipients' preoperative hematologic and hemodynamic pictures were within normal range except slightly decreased level of albumin and total protein, which was supposed to be due to malnutrition.

The following modifications of the original Stanford technique were emphasized : (1) the posterior mediastinum is dissected as little as possible with meticulous hemostasis ; (2) the surgical procedure is kept away from the phrenic and vagus nerves ; (3) the tracheal anastomosis may be wrapped with recipients's pulmonary artery flap or surrounding soft tissues. A combination of Cyclosporine, Azathioprine, corticosteroid was used as perioperative immunosuppressive therapy.

Postoperatively all recipients could be weaned from extracorporeal circulation, showing favorable vital signs, but within 24 hours, irreversible congestive heart failure, ascites, arrhythmias developed with a mean survival time  $13.6 \pm 6.6$  (n=9, range=6-26) hours. Hemoglobin and platelet counts were significantly ( $p < 0.05$ ) decreased postoperatively, which is thought to be attributed to blood damage by cardiopulmonary bypass and hemodilution.

Postmortem finding included multiple subendocardial patch hemorrhage in both atrial

\*서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

\*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Seoul National University

\*\*서울대학교 의과대학 병리학교실

\*\*Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University

\*본 연구는 1990년도 정부출연금 보조에 의해 이루어진 것임.

and ventricular cavities, pulmonary and liver congestion, and all tracheal anastomoses were intact.

Further consideration about quality control of the animal, infection, rejection, the effect of cardiopulmonary bypass on the experimental animal is required to improve the results.

## 서 론

1900년대 초기 심폐 이식에 관한 개념적인 용이성(simplicity)이 제기된 이래 Alexis Carrel등에 의해 심-폐이식의 가능성이 언급되기 시작하였다. 또한 수술 수기자체가 심장 이식술 보다 간단하여 우심방 문합, 대동맥 문합, 기관지 문합만 필요하므로 어떤 의미에서는 심장 이식술보다도 간단하며 이러한 사실이 역사적으로 심폐 이식술이 심장 이식보다도 먼저 시도되었던 이유를 설명해 주고 있다. 그러나 실제로 거부반응(rejection), 感染, 氣管문합부위 치유(tracheal healing)의 문제등 폐조직을 성공적으로 이식한다는 것이 그렇게 용이한 일은 아니어서, 비교적 만족스런 결과로 인간에서 심-폐 이식술이 시도된 것은 극히 최근의 일이다. 1981년 스탠포드 그룹이 연간 5례의 심-폐이식술을 시행한 이래, ISHLT(International Society of Heart and Lung Transplantation) 보고<sup>1)</sup>에 의하면 1991년 1월까지 전세계적으로 67 심장 센터에서 1,025례의 심-폐이식술이 등록되어 있으며 이들 환자등의 평균 연령은 30세, 남:녀비는 심장이식과는 달리 별 차이가 없고 1년 생존율은 약 60%정도이고 수술 적응증은 원발성 폐동맥 고혈압(primary pulmonary hypertension), Eisenmenger증후군을 포함한 기타 심기형이 각각 30%정도씩 차지했고 기타 囊腫性纖維症(cystic fibrosis), 肺氣腫(emphysema) 등이 다.

'腦死'가 법적으로 인정되고 있지 않은 한국적인 현실 속에서 많지 않은 수의 腎藏(kidney 또는 肝藏(liver) 이식을 제외하고 장기 이식 분야는 아직 원시적인 단계라 할 수 있으며 실제로 심장, 폐 또는 심-폐 이식술은 全無 상태이다. 그러나 심-폐 이식술 또는 폐이식술만이 마지막 치료 수단이 되는 적지 않은 수의 상기적응증 환자가 속수 무책으로 죽어가는 것을 왕왕 보게되며 따라서 식물 인간과는 정의상 차이를 보이는 '뇌사'의 개념이 하루빨리 재검정되어야겠으며 장기 공여를 사체 유기가 아닌 꺼져가는 생명의 구원이라는 차원에서 이해할 수 있는 인식의 전환이 필요

하다고 생각된다.

다행히 본 흉부외과학 교실에서는 1987년 이래, 조속한 시일 내의 법적 차원에서의 '뇌사' 인정을 기대하면서 한국산 잠견을 이용하여 약 80례의 정소 동종 심장 이식술을 꾸준히 시행함으로써 실험동물의 관리 는 물론 심장 이식 전반에 걸친 상당한 정도의 지식과 경험을 축적하고 이를 보고한 바 있으며<sup>2-4)</sup> 이를 바탕으로 본연구팀은 한국산 잠견 18마리를 이용하여 9 차례의 심-폐이식술을 시행하고 기초적인 자료의 획득, 심장 이식과는 다른 각도에서 접근해야하는 폐조직 보호법, 기관지문합 방법, 술후 관리등의 분야들을 관찰 검토, 인체 적용후에 예상되는 문제점등을 파악하였기에 이를 문헌 고찰과 아울러 보고하고자 한다.

## 실험재료 및 연구방법

### 1) 실험 대상

총 18마리의 한국산 잠견 수컷을 이용하여 9례의 심-폐이식술을 시행하였으며 각 중례마다 20kg 전후의 체중이 비슷한 한국산 잠견을 이용하였고 술전 이학적 검사, 영양상태, 크기등을 고려하여 보다 건강한 견을 수용견으로, 보다 큰견을 공여견으로 하는 것을 원칙으로 적절히 조절하였다.

구입 경로의 문제점등으로 술전 감염, 有病 여부, 나이등의 감별은 확인하기 어려웠으며 공여견과 수용견의 체중은 각각  $20 \pm 2$ (n=9, 범위=15.5-22.5)kg,  $19.6 \pm 1.7$ (n=9, 범위=16.5-22)kg이었다.

### 2) 술전 관리

술전 4-5일전에 체중 20kg 전후되는 수컷 한국산 잠견 두마리를 준비한후 목욕을 시키고 구충제를 먹이며 살충제(F-킬러)를 살포하여 청결을 유지하였다. 수술 이틀전에 케타민(Ketamine, 용량 5-10mg/kg) 근주하에 일반 혈액(CBC) 검사, 간기능 검사, 신장기능 검사, 전해질 및 면역학적 검사를 위한 채혈을 하였으며 수술 전일, 수술 부위를 용액을 이용하여 다시 목욕시키고 흉부 X-선 촬영을 실시하고, 항생제

(Cefa 계통, 용량 25mg/kg)를 근주하고 다시 구충제 (Pilcom)를 복용시킨뒤 술전 12시간 이상 금식시켰으며 술전 면역 요법은 Cylosporin-A를 수술 18시간, 12시간 전에 각각 1-2mg/kg 용량으로, Azathioprine을 술전 12시간에 2mg/kg 용량으로 경구 투여하였다. 심폐기 보충 및 수혈용으로 다른 견의 혈액을 8-10 파인트 구입하여 수용견 혈액과 교차 반응을 실시하여 부적격한 혈액을 폐기시켰으며 적격한 혈액에는 Cefa 계통의 항생제 100mg/pint를 주입한후 사용시까지 냉장 보관하였다.

### 3) 수술 준비 및 마취

케타민 5-10mg/kg을 근주하여 진정 시킨뒤 아트 로핀 0.01mg/kg를 피하로 전처치하고 정맥 주사로 다리 에 확보하고 수술대에 옮겨 양와위로 눕히고 심전도를 관찰하면서 펜토탈 10mg/kg로 마취를 유도하고 혀를 잡아 당기면서 내경 7.5-8.0 기관내도관 (endotracheal tube)을 기관내 삽관하고 O<sub>2</sub>-Halothane으로 마취를 유지하였으며, mioblock 0.1mg/kg로 근육을 이완시킨후 일회 호흡량 10-20ml, 분당 호흡수 15-20회로 마취기(compact 75 anesthetic machine, Foregger사 제품)를 조절하였다. 이때 실험견의 활력 증상의 급격한 변화가 없도록 세심한 주의를 기울였다. 서혜부를 절개하여 고동맥, 고정맥을 노출시키고 도관을 삽입하여 동맥 혈압과 중심 정맥압을 감시하였으며, 정맥혈을 채취하여 전해질, 동맥혈의 가스 분압등을 측정하였다. 수용견은 뇨관을 삽관하고 직장, 식도 체온을 감시하였다.

### 4) 수술 방법

공여견 : 흉골 정중 절개하에 상공 정맥과 하공 정맥을 박리하여 실을 걸어 놓고 대혈관을 충분히 박리한 뒤 냉각 심정지액을 주입할 도관을 상행 대동맥 기저부에 삽관한다. 관상 동맥 확장을 통한 심정지액의 관류 향상을 도모하기 위하여 Diltiazem 2mg을 정주한 후, 상행 대동맥과 폐동맥 사이를 박리하고 무명동맥과 무명 정맥을 결찰 분리하여 상부 종격동 노출 및 氣管 박리가 용이하도록 해 놓고 상공 정맥, 하공 정맥을 결찰하고 대동맥을 차단한 뒤, 하공정맥과 우심방 사이를 절개하여 실험을 시켜 심낭 및 흉강에 고이는 혈액을 인공심폐기 흡인기(sucker)를 통해 심폐기로 환류시켜 이를 심폐기 충전용으로 사용함으로써 될

수 있으면 수혈 혈액의 양을 최소화하려고 노력하였으며, 대동맥 근위부에 만들어 놓은 심정지액 도관을 통하여 고칼륨 심정지액을 10ml/kg 용량으로 주입하면서 동시에 주폐동맥 근위부 도관을 통해 kg 당 30ml를 기준으로 LPD 용액(표)을 이용하여 폐관류를 시킴으로써 폐조직 보존을 유도하였으며 이때 실험이 종결되자마자 4℃ 냉각 생리 식염수로 흉강을 채워서 국소적인 냉각을 유도하였다. 심방 결절에서 가능한한 멀게 상공 정맥을 절단하고 하공 정맥, 대동맥 차단의 원위부 대동맥을 차례로 분리 절단하고 氣管을 氣管分岐部보다 6-8cm 상방에서 폐흡기시에 기관을 鉗子로 차단한후 절단하였다. 적출된 심-폐 덩어리는 본 병원에서 특별히 고안한 용기에 담은 4℃ 냉각 생리 식염수에 침적시켜서 급속 냉각을 유도하고(심근 온도가 4℃에 가까와지도록), 우심방의 외측 상방에서 하공 정맥까지 절개하여(이때 절개 부위가 될수 있으면 동방 결절에서 멀리 떨어지도록 조심하였음)이식 준비를 완료하였다.

수용견 : 흉골 정중 절개하에 심낭을 열고 헤파린 3mg/kg를 정주한 후 상행 대동맥과 상공 정맥, 하공 정맥에 삽관하고 5-head roller pump를 장착한 체외 순환기(AO가 제품)와 기포형(Shiely, Bentley), 막형(COBE) 산화기(Bentley)를 사용하여 체외 순환을 시작하여 체온을 26-28℃까지 낮추고 동시에 상공 정맥, 하공 정맥의 올가미(snare)를 조여서 완전 체외 순환(Total cardiopulmonary bypass)을 유도하고 상행 대동맥을 차단하자마자 좌심이를 절단하여 급속한 폐울혈을 방지하면서 심장내의 혈액을 실험시켰으며 이때 심정지액은 사용하지 않았다. 우심방벽을 방실간구(房室間溝, Atrioventricular groove) 수준에서 절개하여 공여견의 심방벽과 봉합할 수 있도록 충분히 남기고 이어서 좌심방 조직은 거의 제거하여 좌심방 후벽에 생긴 공간을 통하여 공여견의 좌우 폐가 비틀림이나 압축되지 않고 삽입될 수 있도록 공간의 크기를 될 수 있으면 여유있게 만들려고 노력하였으며, 대동맥을 대동맥관 직상부에서 절단하여 원위부 대동맥을 될 수 있으면 길게 남기고, 폐동맥은 좌우 폐동맥 분지 부위에서 절단하여 우선 수용견의 심장을 적출한 뒤, 양쪽 폐는 전기 절단기를 이용하여 氣管分岐部 직하부의 氣管枝만 남기고 절단한후 7호 실크를 이용하여 기관지를 결찰하고 절단하였으며 이때 오염을 방지하기 위하여 베타딘 원액으로 절단말단부위를 소독하

였다.

냉각 생리 식염수에 침적시킨 공여건의 심-폐 덩어리를 받아서 이미 만들어 놓은 심낭 후벽 좌심방 제거 부위에 생긴 구멍을 통해서 양측 폐를 뒤틀림 없이 밀어 넣어 자연스런 위치를 잡으며 이때 기관지에 달린 鉗子를 잠시 풀어 약간 공기를 제거하면 양측폐를 정위치시키기가 수월하다. 수용건의 양측 흉강내에 4℃ 냉각 생리 식염수를 가득채워 공여 심폐 덩어리의 국소 냉각을 도모하면서 공여건과 수용건의 氣管을 氣管分岐部 상방 2-3 기관연골 수준에서 제단(trimming)하여 4-0 프롤린 봉합사를 이용 連續走行縫合法으로 문합하고 40mmHg 정도의 기관 내압에서 문합부위 공기 漏出이 없음을 확인한후, 흉강내 냉각 식염수를 교환하여 재국소 냉각 및 오염 방지를 도모한다. 6-0 prolene 봉합사를 이용하여 우심방 후벽을 連續走行縫합하고 전벽은 개방된 상태로 놔두고 대동맥을 外翻水平連次縫合(everted horizontal mattress suture)한후, 左心耳를 통해 좌심실에 삽입되어 도관과 공여건 대동맥 기저부 도관을 통하여 공기 제거를 시도하고 대동맥 鉗子를 풀므로써 대동맥 차단시간을 최소화하려고 노력하였으며 除細動을 하여 심장 박동을 유도하였으며 이때 우심방 전벽 문합을 連續走行縫合法으로 문합함으로써 이식을 완료하였다.

공여건의 심-폐덩어리는 흉강내의 냉각 생리식염수에 의한 국소 냉각은 물론, 20-30분 간격으로 대동맥 기저부 도관을 통하여 고포타슘 냉각 심정지액을 투여하여 관상정맥동, 상행 대동맥 절단부위 등을 통하여 배액하였으며, 左心耳를 거쳐 좌심실에 위치한 도관을 통해 4℃ 냉각 하트만 용액을 連續點滴하여 심내막 국소냉각을 동시에 유도하였다.

봉합이 끝난 후 체온을 올리며 대동맥, 폐동맥 기저부 구멍을 통하여 좌우 심장 내의 공기제거술을 시행하고 좌심이를 결찰하고 대동맥 차단을 풀고 30분동안 보조 순환(assisted circulation)을 시행하여 충분한 심근 회복을 유도하였으며 좌심방압, 중심 정맥압, 동맥압등을 감시하면서 프로타민을 투여하고 지혈을한 뒤 흉관을 삽입하고 개흉부위를 봉합하였다.

#### 5) 체외 순환

인공 심폐기는 AO회사제 5-head roller pump를 사용하였고 산화기는 Shiley, Bentley 기포형 산화기와 COBE VPCML 막형 산화기를 사용하였다. 헤파린은

3mg/kg를 정주하였으며 관류량은 80-140ml/kg/min(0.8-2.5L/inin/m<sup>2</sup>)로 유지시켰는데 이때의 관류압은 70-130mmHg정도가 되었다. 직장 및 식도 온도를 27℃ 정도까지 낮추었으며 심폐기 정지후 프로타민은 헤파린과 같은 비율로 중화하여 활성 응혈시간을 120초 이내로 맞추도록 노력하였다.

#### 6) 술후 관리 면역 억제

수술대를 정리하여 집중 환견 관리를 할 수 있도록 하고 체온을 유지시키고 인공 호흡을 계속하며 AR-6 multimonitor(Honeywell사 제품)로 혈압 심전도를 감시하고 중심정맥압, 좌심방압, 뇨량, 출혈량, 동맥혈 분석 소견, 전해질, 일반 혈액 검사 소견등을, 활력 증상이 안정될 때까지 자주 측정하여 기록지에 기록하였으며 2시간 간격으로 Input/Output을 계산하여 기록하였다.

실험건의 처치는 가능한한 무균 상태를 유지하려 노력하였으며 항생제는 Cefa 계통의 항생제 100mg/kg/day, GM 5mg/kg/day로 투여하였으며 기타 Cimetidin, Digoxin, Lasix등을 필요에 따라 사용하였고 면역 억제는 체외 순환이 끝난 후 methyl prednisolone(Solumedrol)을 5-10mg/kg 용량으로 10분에 걸쳐서 천천히 정주하였고 Cyclosporin-A는 경구 투여가 가능해질 때까지 2mg/kg/day 용량을 2회로 나누어서(매회 5% D/W 50cc에 섞어서 2시간 동안 정주) 투여하였고 경구 투여는 2-5mg/kg/day를 2회 반복시켰다. Azathioprine은 1.5-2.0mg/kg/day를 경구 투여하였다. methylprednisolone은 수술 직후에 8시간 간격으로 kg당 2mg을 천천히 정주한 후 술후 24시간 후부터는 1mg/kg/day를 경구 투여하고 그후 부터는 감량하여 약 1주일 후에는 0.2mg/kg/day까지 감량하기로 하였다. 술후 7일 이상 생존한 건의 경우 Cyclosporin-A(3-5mg/kg/day) -Azathioprine(1-2mg/kg/day) -Methylprednisolone(0.1-0.3mg/kg/day)를 경구 투여하여 면역 억제를 유지하였으며 이때 신기능, 백혈구수등을 동시에 감시하였다.

#### 7) 사후 처치

수용건이 사망하면 즉시 부검을 실시하여 심장 봉합 부위, 폐, 간, 신장등의 외형 관찰을 시행하고 사인을 규명하려 노력하였으며 심장, 폐, 간을 적출하여 포르

말린(formalin)에 고정한 후, 병리학적 검사를 실시하였다.

## 실험 결과

### 1) 수용건의 술전 혈액 검사치

술전 일반 혈액 검사상 혈색소, 적혈구, 혈소판치가 각각  $14.2 \pm 1.9$ (n=9, 범위=12.3-18.2)gm%,  $42 \pm 2$ (n=9범위=34-52)%,  $3.15 \pm 0.77 \times 10^5$ (n=9, 범위= $2.14-4.40 \times 10^5$ )/mm<sup>3</sup>였고, 혈청 전해질량은 Na, K, Cl가 각각  $147 \pm 3$ (n=9, 범위=142-151)mEq/L,  $4.9 \pm 0.9$ (n=9, 범위=4.1-5.4)mEq/L,  $112 \pm 6$ (n=9, 범위=106-122)mEq/L이었으며, 일반 화학 검사 소견은 콜레스테롤, 총단백량, 알부민, SGOT, SGPT가  $207 \pm 55$ (n=9, 범위=123-274mg/%,  $6.2 \pm 0.6$ (n=9, 범위=5.6-7.3)gm%,  $2.5 \pm 0.4$ (n=9, 범위=1.8-3.2)gm%,  $33 \pm 15$ (n=9, 범위=13-64)u/L,  $32 \pm 16$ (n=9, 범위=12-58)였으며, 신장 검사 소견은 BUN, creatinine치가  $13.4 \pm 6.0$ (n=9, 범위=4-23)gm%,  $0.96 \pm 0.22$ (n=9, 범위=0.6-14)mg%였으며 프로트롬빈시간(PT), 및 활성부브트롬보플라스틴

시간(aPTT)은 각각  $9.0 \pm 2.2$ (n=9, 범위=5.5-12.1)초,  $15.8 \pm 9.1$ (n=9, 범위=11.2-39.7)초였다(표 1).

### 2) 수용건의 술전후 혈액학적 소견

마취 후 심폐기 가동전 수축기, 이완기 혈압, 심박동수, 중심정맥압 수치는 기왕의 보고<sup>2,3)</sup>와 동일하였으며, 수술후 활력 증상이 안정된 소견을 보일 때의 수축기/이완기 혈압 심박동수, 중심 정맥압은 각각  $120 \pm 21$ (n=9, 범위=100-150)mmHg,  $68 \pm 19$ (n=9, 범위=40-100)mmHg,  $163 \pm 20$ (n=9, 범위=140-200)/분,  $12 \pm 5$ (n=9, 범위=3-22)cmH<sub>2</sub>O(표 2)이었다.

### 3) 심폐기 관류 소견

심폐기 관류 시간은  $118 \pm 6$ (n=9, 범위 107-129)

표 2. 수용건의 수술후 혈액학적 소견 (n=9)

단위	평균	범위
수축기 혈압 (mmHg)	120 ± 21	100-150
이완기 혈압 (mmHg)	68 ± 19	40-100
중심정맥압 (cmH <sub>2</sub> O)	12 ± 5	3- 22
심박동수 (/분)	163 ± 20	140-200
총출혈량 (ml)	322 ± 211	50-725

표 1. 심폐이식술 전후의 수용건의 혈액 검사치

(n=9)

	술 전	술 후	p value
Hb (gm%)	14.2 ± 1.9	10.5 ± 2.0	< 0.05
Hct (%)	42 ± 2.0	33 ± 4.3	< 0.05
Plt ( $\times 10^5$ /mm <sup>3</sup> )	3.15 ± 0.75	1.11 ± 0.41	< 0.05
Na (mEq/L)	147 ± 3	149 ± 3	NS
K (mEq/L)	4.9 ± 0.9	3.2 ± 0.4	NS
Cl (mEq/L)	112 ± 6	118 ± 7	NS
PH		7.35 ± 0.1	
PCO <sub>2</sub> (mmHg)		32 ± 10	
PO <sub>2</sub> (mmHg)		111 ± 108	
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)		17 ± 4	
ionized Ca (mEq/L)		1.01 ± 0.23	
Cholesterol (mg%)	207 ± 55		
Protein (gm%)	6.2 ± 0.6		
Albumin (gm%)	2.5 ± 0.4		
SGOT (u/L)	33 ± 15		
SGPT (u/L)	32 ± 16		
BUN (mg%)	13.4 ± 6.0		
Creatinine (mg%)	0.96 ± 0.22		
PT (초)	9 ± 2.2		
aPTT (초)	15.8 ± 9.1		
ACT (초)	140-206		

분, 대동맥 차단 시간은  $97 \pm 8$  (n=9, 범위 84-110) 분이었으며 최저 직장 온도는 섭씨  $28 \pm 1$  (n=9, 범위=26-30)도였다. 대동맥 차단을 끝 후의 보조 순환 시간은 평균  $31 \pm 6$  (n=9, 범위=23-38) 분 시행하였으며 체외 순환 도중 소변량은  $4.5 \pm 3.1$  (n=9, 범위=0.9-10.8) ml/kg/분, 인공 심폐기 가동중의 체내 총 수분 蓄積은  $526 \pm 314$  (n=9, 범위=100-1,000) ml였다(표 3).

표 3. 체외순환조건 및 공여심장 허혈시간, 심폐이식 시간 (n=9)

내 용	단 위	평 균	범 위
심폐기 가동 시간	(분)	118 ± 6	107-129
대동맥 차단 시간	(분)	97 ± 8	84-110
최저 직장 온도	(℃)	28 ± 1	26- 30
보조순환시간	(분)	31 ± 6	23- 38
체외순환중 총소변량	(ml/kg/분)	4.5 ± 3.1	0.9 10.8
체외순환중 총수분축적량	(ml)	526 ± 314	100-100
공여심장 허혈시간	(분)	104 ± 9	90-116
심폐이식시간	(분)	68 ± 11	48- 79

#### 4) 공여 심폐 허혈 시간 및 심폐이식 시간

공여견 심폐의 허혈 시간은 공여견의 대동맥차단 시작부터 수용견에 이식 완료후 수용견의 대동맥 차단을 끝 시각까지로 정의하였으며  $104 \pm 9$  (n=9, 범위=90-116) 분이었으며, 공여 심폐이식 시간은  $68 \pm 11$  (n=9, 범위=48-79) 분이였다(표 3).

#### 5) 술후 관리 조건

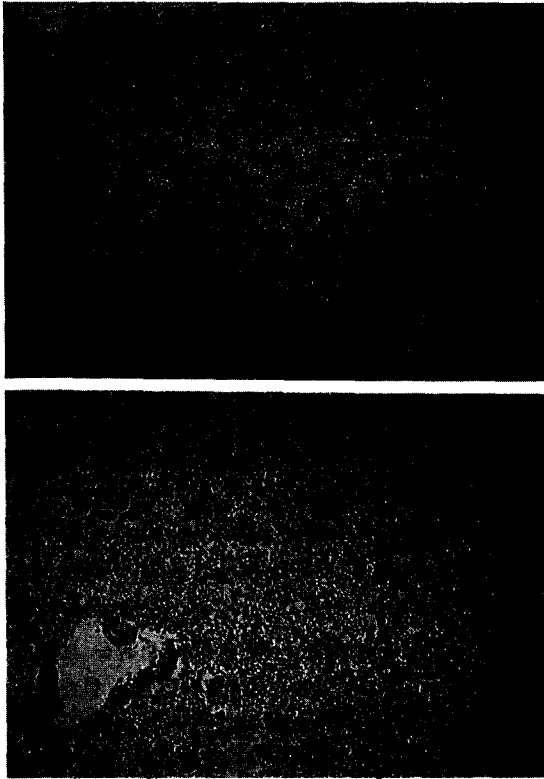
수술 직후 집중 관리를 시작한 시점에서의 혈액 소견상 혈색소, 적혈구 분획, 혈소판 수가 각각  $10.5 \pm 2.0$  (n=9, 범위=7.5-13) gm%,  $34 \pm 4.3$  (n=9, 범위=22-39)%,  $1.11 \pm 0.41$  (n=9, 범위=0.7-1.68)  $\times 10^5 / \text{mm}^3$  이었으며 전해질 소견은 Na, K, Cl, 이온화 Ca치가 각각  $149 \pm 3$  (n=9, 범위=145-154) mEq/L,  $3.2 \pm 0.4$  (n=9, 범위=2.7-3.9) mEq/L,  $118 \pm 7$  (n=9, 범위=111-129) mEq/L,  $1.01-0.23$  (n=9, 범위=0.74-1.39) mmol/L였고, 혈액 가스 분석 소견은 PH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>가 각각  $7.35 \pm 0.10$  (n=9, 범위=7.20-7.46),  $32 \pm 10$  (n=9, 범위=22-54) mmHg,  $111 \pm 108$  (n=9, 범위=33-373, FiO<sub>2</sub>=1.0) mmHg,

$17 \pm 4$  (n=9, 범위=8.3-22) mEq/L였다(표 1). 소변량은 1ml/kg/min 미만을 보인 경우가 2례였고 나머지는 시간당 kg당 1ml이상의 소변량을 보였다. 생존 기간은 체외 순환 제거 전례에서 체외 순환 이탈이 가능하였으며 평균  $13.6 \pm 6.6$  (n=9, 범위=6-26) 시간 이었고 흉관을 통한 술후 총 출혈량은 변동 폭이 커서  $322 \pm 211$  (n=9, 범위 50-725) cc 였으며 이중 100cc 미만의 총출혈량을 제외한 7례는 활성화용고시간(activated clotting time)의 현저한 연장 소견(140-206 초)을 보였다(표 2).

#### 6) 사망 원인 및 부검 소견

견을 이용한 심폐이식 수술의 死因은 고려해야 하는 요소가 방대하여 확진하기가 용이하지 않았으며, 더욱이 국내의 심폐이식 수술에 대한 지견이나 경험이 아직은 초보단계이므로 사인의 정확한 통계 처리는 불가능하였고 전례에서, 심근 보호 실패, 또는 급성 심근 경색으로 인한 저심박출증, 부정맥의 소견을 보였으며, 폐의 경우 울혈을 동반한 혈관 외출혈이 현저하였다. 술후 경과상 전례에서 수술후 수시간내에 시작되는 파이산화탄소혈증, 대사성 산증, 肝肥大, 腹水を 동반한 심부전의 악화를 보였으며 적절한 심박출량을 유지하기 위하여 필요한 前負荷가 점점 상승하는 양상을 보이다가 결국은 비가역적인 심부전의 소견을 보여주었다. 그중 2례에서는 조절이 되지 않는 삼심실성빈맥을 동반하였으며 1례에서 인공심폐기 이탈직후부터 동공확장 및 반사의 소실의 소견이 관찰되었고 5례에서는 시간당 30cc 이상의 출혈 소견을 보였는데 이들의 수술 직후 활성화용고시간은 140초이상으로 연장되어 있었으며 기도 출혈이 2례에서 관찰되었다.

부검소견은 육안적으로 8례에서 500-1,000ml 정도의 흉강내 출혈이 관찰되었으며 전례에서 심실내 부분적인 血痕을 동반한 심내막하 출혈의 소견이 관찰되었고 주로 좌심실 內壁과 심실중격이 현저하였으며 그의 우심실벽 우심방 문합부위등에서 관찰되었고 1례는 우심방 문합부위의 혈전 형성의 소견을 보였다. 폐의 경우 전례에서 심한 肺鬱血, 부분적인 無氣肺의 소견을 보였으며 氣管문합부위는 2례에서 膜性(membranous) 부위의 內臟의 소견을 보였으며 기관내에는 粘頰質의 血性 분비물이 고여 있었으며 문합부위 협착의 소견은 관찰되지 않았다. 현미경 소견상 폐포의 울혈 및 무기폐 폐장 간질내의 백혈구 침윤 및 혈



**Fig. 1. A and B.** Histopathologic findings of Tracheal anastomotic site(A) and transplanted lung(B). Note the submucosal edema, necrosis & inflammatory change in tracheal anastomotic site(A) and massive interstitial edema & hemorrhages (B).

관의 출혈 심근의 부분적인 허혈성 괴사, 기관문합의 점막하 부종, 괴사 및 염증반응 등이 관찰되었다(그림 1 A&B).

## 고 안

1900년대 초중반을 거치면서 Alexis Carrel<sup>5)</sup>, Dimikhov<sup>6)</sup>, Marcus<sup>7)</sup> 등에 의해 실험적인 심-폐이식술이 시도되기 시작하였으나 생존시간은 수시간을 넘기지 못하였는데, 이는 영장류보다 하등 동물의 경우, 미주 신경 차단이 자가 호흡을 불가능하게 한다는 사실에 기인하였으며 이후 1960년대 후반 Cooley<sup>8)</sup>, Lillehei<sup>9)</sup>, Barnard<sup>10)</sup>에 의해 인간에게 시도된 심-폐이식술은 7일 정도의 생존을 보였는데 사인은 대부분 거부반응 또는 감염이었다. Nakae<sup>11)</sup>은 영장류의 경

우 자가호흡이 미주신경에 덜 지배를 받는다는 사실을 입증함으로써 인간의 심-폐이식술의 조기생존을 좌우하는 가장 중요한 요소가 급성거부반응의 발견 및 조절, 감염의 회피, 기관 또는 기관지 문합부위 治療임이 밝혀졌으며, 1980년 Cyclosporine-A의 등장과 때를 같이하여 드디어 스탠포드 그룹의 Reitz<sup>12)</sup>에 의해 인간에서의 심-폐이식술의 장기생존을 보고하기에 이르렀다. 이후 1980년대를 거치면서 전세계적으로 심장, 폐장 및 심-폐이식술이 가능한 센터가 현격히 증가하면서 동시에 훌륭한 長期 성적은 물론 여러가지 문제점도 지적되기 시작하였다. 1991년 Kriett<sup>13)</sup>은 제8차 ISHLT(International Society of Heart and Lung Transplantation) 공식보고를 통해 1990년까지 전세계적으로 67 심장센터에서 1,025례의 심-폐이식술이 등록되어 있으며 1년 생존율이 약 59%라고 보고하였다.

여러 각도에서 노력이 진행중이긴 하지만 현존하고 있는 장기 보존방법으로 심장 및 폐장의 허혈시간이 4시간 넘을 경우 이식 장기의 기능적인 예후는 현저히 떨어진다는 것이 일반적인 통념이다<sup>13)</sup>. Gott<sup>14)</sup>은 동물실험을 통하여 심장이식과 관련하여 심장보존액은 세포내액 조성의 심보존액이 우월하다는 사실을 입증하였으나 이는 논란의 여지가 있으며, Fremes<sup>15)</sup>은 유로-콜린스(Euro-Collins), 위스콘신대학(University of Wisconsin), 스탠포드(Stanford), 燐酸鹽緩衝(phosphate buffer) 보존액을 이용하여 심실심근세포를 24시간동안 보존하고 細胞生存力(cell viability)과 아데닌 뉴클레오타이드(adenine nucleotide) 분석을 시행하여 0℃ 내지 4℃ 위스콘신대학 보존액이 가장 우월한 長期間の 藏器 보존효과를 보여주었다고 보고하였으며 이는 위스콘신 용액이 포함하고 있는 아데노신(adenosine)(5mmol/L), 알로퓨리놀(allopurinol)(1mmol/L) 등이 허혈 기간동안에 심근세포내의 아데닌 뉴클레오타이드의 농도를 유지해주고 파괴(break down)를 억제함으로써 재관류(reperfusion)시 아데노신三燐酸(ATP)의 조속한 회복을 유도할 수 있다는 이론적인 배경에 기인하는 것으로 추론하고 있으나 실제로 위스콘신 용액을 사용하더라도 심근세포내의 아데닌 뉴클레오타이드 농도는 허혈 시작후 1시간까지는 비교적 높은 수준으로 유지되다가 그이후부터 현저하게 감소되는 추세임이 입증되었으며<sup>16)</sup> 따라서 공여 심장 보존의 시간제한의 벽을 넘기 위해서는 향후로도

계속적인 연구가 필요하겠다. 본 병원에서 사용한 심보존액은 아스파테이트(aspartate)(14mmol/L), 글루타메이트(glutamate)(14 mmol/L) 등의 아미노산과 마그네슘(32mmol/L), 소량의 칼슘(0.2mmol/L)을 첨가한 세포외액 조성의 고폠타슘(20mEq/L) 晶質 용액이며 실제로 허혈시간이 2시간을 넘지 않는 범위 내에서 심근 보존효과는 만족할 만하였다.

심-폐이식술이 심장 이식술에 비하여 숫적으로 현저하게 적은 요인 중의 하나로 공여 심-폐 덩어리의 효과적인 보존 방법 및 보존 시간의 연장의 문제가 前者에 비하여 어렵다는 사실을 들 수 있으며 특히 폐장의 경우, 최근까지 개발된 방법으로 술후 肝藏의 기능을 보장할 수 있는 최장 허혈시간은 일반적으로 6시간으로 되어 있으며<sup>17)</sup> 1980년대 초, 초창기 심폐이식이 시도될 당시 저온법 및 晶質심보존액(crystalloid cardioplegic solution)에 의한 폐장 보호 유도 결과 현저한 血管外(extravascular lung water) 축적을 보이는 폐장의 허혈성 손상이 초래됨을 관찰하고 폐보존액의 조성의 변형이 필요하게 되었으며<sup>18)</sup> 이후 콜린스 용액을 이용한 폐장 보존 효과 역시 안전한 방법이 아님이 입증되었고<sup>19)</sup> 1989년 Keshavjee 등<sup>20)</sup>은 저포타슘(4mEq/L) 텍스트란(Dextran)(low potassium-Dextran) 용액을 사용하여 훌륭한 12시간 보존 결과를 보고하면서 유로콜린스 용액을 사용할 경우와는 달리고 포타슘에 의한 폐혈관 수축 및 폐혈관저항 상승의 초래를 피할 수 있고 텍스트란을 첨가함으로써 肝 間質 내 膠質滲透壓을 높여 수분축적을 최소화할 수 있다는 이론적인 장점을 추론하였다. 폐장보존에서도 역시 냉각(hypothermia)의 유도가 가장 중요하며 이때 폐보존액을 폐동맥을 통해 주입함으로써 폐혈관 내부를 씻어내므로써(flushing, pumper) 저온유도 및 폐장보존을 유도할 것인가 또는 폐보존액에 단순히 담가두므로써(immersion, freezer) 폐보존을 유도할 것인가에 대해서는 논란의 여지가 많지만 전자의 경우 급속냉각이 가능한 반면 폐혈관에 압력 손상을 초래할 가능성이 있겠다<sup>21-23)</sup>. Harjula 등<sup>20)</sup>은 폐보존액을 폐동맥내로 일회 유입시키면서(flushing) 이때 프로스타글라딘 E1 등의 폐혈관 확장제를 사용함으로써 폐혈관 확장에 의한 균등한(even) 냉각효과는 물론 혈소판억제 효과(antiplatelet effect), 면역억제효과(immunosuppressive effect)까지 기대할 수 있다는 사실을 보고하였으며 그의 공여자의 체심부냉각법(donor core-

cooling)<sup>21,22)</sup>, 連續自家貫流(continuous autoperfusion)<sup>24)</sup> 등을 통해 부단히 폐장 보존 방법의 개발 및 시간 연장이 시도되고 있다. Keshavjee 등<sup>17)</sup>은 보존 중인 폐장에 산소를 공급함으로써 허혈 폐장이 비록 대사가 현저히 감소하긴 했지만 有氣呼吸의 조건을 만들어 줌으로써 잇점을 기대할 수 있다고 언급하였는데 이는 폐장이 산소 확산 거리가 다른 장기에 비해서 짧으므로 구조적으로 산소 획득 능력이 우월할 수 밖에 없다는 사실에 기인한다고 설명하였다. 본 연구에서는 저포타슘 텍스트란 용액을 폐동맥을 통해 주입하고(flushing), 적출된 심-폐 덩어리는 4℃ 냉각 생리식염수에 담가서(immersion) 냉각 및 공여 심-폐 보존을 유도하였으며 수술 도중에는 수용건의 흉강내에 냉각 생리식염수를 가득채워 국소 냉각을 유지하려고 노력하였다. 그러나 실제로 폐장 보존 효과는 기대하여서 술후 동맥혈의 산소 분압은 100mmHg(FiO<sub>2</sub>=1.0)를 넘지 못하는 경우가 많았으며 이산화탄소가 70-100mmHg 이하로 떨어지지 않는 경우도 있었고 부검상 현미경적 소견도 혈관의 출혈이 관찰되었다. 이는 저포타슘 텍스트란의 제조과정에서 생긴 結晶(crystal) 형성, 불균등한 냉각 유지, 폐혈관손상등의 원인을 고려해야 되겠으며 향후 프로스타그라딘등의 폐혈관 확장제의 사용도 고려해 보아야겠고 특히 폐장의 경우 허혈 손상 뿐 아니라 혈소판 침착, 백혈구 침윤등의 면역학적인 면에서의 연구도 수반되어야겠다.

Vouhe 등<sup>25)</sup> 심폐이식술의 手技상의 주요점은 1) 출혈을 최소화하고 2) 만족할만한 기관문합부 치유를 확보하고 3) 흉강내 신경의 손상을 회피하는 것이라고 주장하면서 이러한 목적을 달성하기 위하여 스탠포드 술식<sup>26)</sup>을 약간 변형하여 1) 공여장기로부터의 출혈을 피하고 2) 氣管分岐部를 제외한 후종격동의 박리를 최소화하고 3) 외과용 스테이플링을 가능한한 많이 써서 철저한 止血을 시도하고 4) 늑막신경, 횡격막신경에서 가능한한 멀리 떨어져서 수술을 시행하고 5) 수술초기에는 스테로이드 약제의 사용을 피하고 6) 기관문합부는 大綱(omentum)으로 싸서 누출되지 않게 함으로써 훌륭한 결과를 보고하였으며 Jamieson 등<sup>26)</sup>은 腦死 후의 폐장의 보호를 위하여는 기관내 분비물을 부지런히 제거하고 산소 분압이 낮은 공기로 인공호흡을 유지하여 공여 肺藏 손상을 회피하는 것이 중요하다고 하였으며, Dubois 등<sup>27)</sup>은 기관문합부 裂開(dehiscence) 또는 漏出(leakage)의 빈도를 적게하는 방법으로 문합



부위를 大綱으로 싸거나, 공여 氣管 주변의 기관동맥을 수용 동맥에 이식하거나 氣管 문합 부위를 증첩시켜서 문합하는 방법등을 제안하였다. Mihm등<sup>28)</sup>은 원숭이를 이용한 심폐이식술을 시행하고 탈미주신경 및 늑막신경 후에 과연 신경의 재생이 가능한가를 밝히기 위하여 술후 Hering Breuer 반사와 재채기반사등을 관찰하였는데 재생이 가능하다는 사실을 입증하였다. 본실험에서도 수용견의 심폐제거후 출혈을 최소화하기 위하여 후종격동 출혈을 최대한 지혈시키려 노력하였으며 가능하면 공여견 및 수용견의 혈액이외의 혈액을 사용하지 않았고 수용견의 좌심방 후벽도 가능하면 제거하지 않으므로써 출혈原을 최소화하려고 하였지만 술후 출혈량은 비교적 많은 편이었고, 인공호흡기 이탈이 가능했던 犬이 존재하지 않아 미주신경 차단이 실험동물의 술후 심폐기능에 미치는 영향에 대한 정확한 평가는 어려웠으나 1례에서 시행한 일시적인 호흡기 이탈 시도시 자가호흡의 회복을 관찰할 수 없었다. 氣管 문합 부위는 수용견의 폐동맥편과 주변 연조직을 이용하여 싸주었으며 수술 소견상 견에서 大綱으로 기관문합부위를 싸줄 경우 공간이 그렇게 충분치 않을 것 같은 인상이었으며 부검 소견상 전례에서 누출 또는 괴사의 소견은 발견되지 않았으나 이는 좀더 긴시간 후의 소견 관찰이 필요하겠다. 공여 심폐덩어리 중 폐장을 수용견의 양쪽 흉강으로 밀어 넣기 위한 좌심방 후벽 後部 공간은 가능한 크게 만들어 肺門(hilum)이 압박을 받는 일이 없도록 하였으며, 이식완료후 공여 심장 좌심방을 후심낭벽에 고정함으로써 심장탈장을 막을 수 있었다.

심폐이식후 면역억제 요법은 심장이식의 경우와 마찬가지로 Cyclosporine을 기초로한 Azathoprine, 스테로이드, 면역글로블린(ALG, ATG)등의 조합이 일반적인 방법이며, 60일이내에 가장 빈발하는 폐장의 거부반응은 조기 발견하여 스테로이드 요법을 시도하는 것이 선택적인 치료 방법이다. 그러나 술후 폐장에 나타나는 병변은 그원인이 폐장의 허혈손상이건, 거부반응이건, 또는 감염이건간에 폐간질의 수분축적이므로 단순 흉부 X선 소견상으로는 감별이 어려우며, 또한 폐장의 거부반응은 대부분 심장의 거부반응을 동반하고, 폐장의 거부반응에 대한 증상발현은 시기적으로 늦기 때문에 오히려 심장 거부반응의 조기 발견이 폐장 거부반응 발견의 지표가될 수 있다<sup>29)</sup>. 그러나 최근 심장의 거부반응을 동반하지 않는 폐장 거부 반응이나

시기적으로 간격을 두고 오는 증례들에 대한 보고도 다수 존재하며<sup>30)</sup> 따라서 술후 정기적인 經氣管枝(transbronchial) 생검 또는 洗淨(lavage), 폐기능검사등<sup>31,32)</sup>을 이용한 肺藏 拒否反應 및 感染의 진단도 염두에 두어야겠다. 본 연구에서 사용한 술전후 면역억제 요법은 심장이식의 경우와 동일하게 시행하였으며 이는 이미 보고한바 있다<sup>4)</sup>.

본 연구도중 실험견을 선택하는 과정에서 犬의 술전 영양상태, 연령, 질병의 유무등에 대한 평가및 관리가 여건상 표준화되지 못하였다는 사실은 술후 관리, 생존, 사망원인의 규명등에 많은 지장의 요인이었으며 이는 향후 개선이 필요한 부분이라 생각된다. Yoshinori 등<sup>33)</sup>은 실험견의 29%가 犬絲狀蟲(Dirofilaria immitis)에 감염되어 있다는 사실을 발견하였으며, 수혈반응, 過敏반응(anaphylaxis)등을 초래하여 혈류역학에 악영향을 미칠수 있으므로 동물 선택시 기생충 감염 여부의 판별도 반드시 염두에 두어야한다고 주장하였다. 본연구에서도 수혜에서 견사상층 검사를 실시하였으나 발견되지는 않았다.

## 결 론

본 서울대학교 의과대학 흉부외과학 교실에서는 1990년 12월부터 1991년 5월까지, 1987년이래 축적해온 심장이식 전반에 수기 및 지견을 바탕으로, 18례의 한국산 잡견을 이용하여 9회의 동소 동종 심폐이식술을 시행하고 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수용견의 술전 혈력 증상, 혈액 검사소견은 총단백질, 알부민 수치가 약간 감소되어 있는 것을 제외하고 정상 범위였는데 이는 견의 술전영양 상태가 대체로 불량하다는 사실을 간접적으로 시사해주었으며 향후 실험동물의 조직적인 사육을 위한 여건 조성이 필요하겠다.

2. 심장의 경우 아미노산, 칼슘, 마그네슘이 포함된 고포타슘 세포외액 조성의 晶質냉각 심정지액을, 폐장의 경우 저포타슘 텍스트란 냉각 폐보존액을 사용하여 공여심폐보존을 유도하고, 보존효과는 대체로 양호하여 전례에서 술직후 심폐소생이 가능하였으나 술후 지속되는 저산소증은 폐장보존 실패가 그원인의 일부라고 생각되며 향후 폐장보존 방법에 대한 지속적인 연구가 진행되어야겠다.

3. 수술은 기관연결, 우심방 끝동 연결, 대동맥 연결

의 순으로 진행하였으며 이때 인체적용에 대비하여 미주신경, 늑막신경 손상을 피하러 노력하였으나 실험동물 특성상 슬후 인공호흡기 이탈은 불가하였다.

4. 수용견의 술직후 활력증상이 안정화되었을때 수축기 혈압, 중심정맥압, 소변량은 정상적으로 유지되었으며 심전도 소견도 동성리듬을 보였으나 슬후 24시간내에 심부전, 복수, 부정맥등을 보이면서 사망하였으며 생존기간은 평균  $13.6 \pm 6.6$ (n=9, 범위6-26)시간이었다.

5. 수용견의 슬후 혈액검사 소견상 적혈구 및 혈소판 수치는 술전에 비하여 통계적으로 의미있는 감소(p<0.05)를 보였으며 이는 인공심폐기를 이용한 체외순환의 결과, 혈액회석 및 혈소판 손상에 의한 것으로 추론된다.

## REFERENCES

- Kriett JM, Kaye MP : *The registry of the international society for heart and lung transplantation : Eight official report-1991. J Heart Transplant 10 : 491, 1991*
- 서경필, 노준량, 채 현, 김용진, 안 혁, 성숙환, 안재호, 이영탁 : 동물실험에서의 심장동종이식에 관한 실험. 대한흉부외과학회지 22 : 1, 1989
- 전태국, 김성호, 김기봉, 성숙환, 안 혁, 김용진, 채 현, 노준량, 서경필, 김종환, 김성덕, 서정욱 : 한국산 잠견에서의 심장이식수술( I ). 대한흉부외과학회지 22 : 936, 1989
- 이정렬, 김기봉, 성숙환, 안 혁, 김용진, 채 현, 노준량, 서경필, 김종환, 이정상, 김성덕, 서정욱 : 한국산 잠견에서의 실험적 심장이식술( II ). 대한흉부외과학회지 23 : 844, 1990
- Carrel A, Guthrie CC : *The Transplantation of veins and organs. Am J Med 10 : 1101, 1905*
- Demikhov VP : *Experimental transplantation of vital organs. New York, Consultants Bureau, 1962*
- Marcus E, Wong SNT, Luisada AA : *Homologous heart graft : Transplantation of the heart in dogs. Surg Forum 2 : 212, 1951*
- Cooley DA, Bloodwell RD, Hallman GL, et al : *Organ transplantation for advanced cardiopulmonary disease. Ann Thorac Surg 8 : 30, 1969*
- Lillehei CW : *A review of 23 human lung transplantation by 20 surgeons. Ann Thorac Surg 9 : 489, 1970*
- Losman JG, Campbell CD, Replogle RL, Barnard CN : *Joint transplantation of the heart and lungs. Past experiences and present potentials. J Cardiovasc Surg 23 : 440, 1982*
- Nakae S, Webb WR, Theodrides J, et al : *Respiratory function following cardiopulmonary denervation in dog, cat, and monkey. Surg Gynecol Obstet 125 : 1285, 1967*
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. : *Heart-Lung transplangation : Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Eng J Med 306 : 557, 1982*
- Fragonomi LS, Kaye MP : *The registry of the International Society of Heart Transplantation : fifth official report-1988. J Heart Transplant 7 : 249, 1988*
- Gott PJ, Chih P, Dorsey LMA, Cheung EH, Hatcher CR, Jr., Guyton RA : *Cardioplegia for transplantation : Failure of extracellular solution compared with Stanford or UW solution. Ann Thorac Surg 50 : 348, 1990*
- Fremes SE, Li RK, Weisel RD, Mickle DAG, Turniati LC : *Prolonged hypothermic cardiac storage with university of Wisconsin solution. J Thorac Cardiovasc Surg 102 : 666, 1991*
- Fremes SE, Li RK, Weisel RD, Mickel DAG, Furukawa RD, Turniati LC : *The limits of cardiac preservation with university of Wisconsin solution. Ann Thorac Surg 52 : 1021, 1991*
- Haverich A, Scott WC, Jamieson SW : *Twenty years of lung preservation : a review. Heart Transplantation 4 : 234, 1985*
- Feely TW, Mihm WH, Downing TP, et al : *The effect of hypothermic preservation of the heart and lungs on cardiorespiratory function following canine heart-lung transplantation. Ann Thorac Surg 39 : 558, 1985*
- Feely TW, Mihm FG, Downing TP, et al : *Hypothermic preservation of the heart and lungs with Collins solution : Effect on cardiorespiratory function following heart-lung allotransplantation in dogs. Ann Thorac Surg 41 : 301, 1986*
- Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso PF, et al : *A method for twelve-hour pulmonary preservation. J Thorac Cardiovasc Surg 98 : 529, 1989*
- Bando K, Teramoto S, Tago M, et al : *Core-cooling, Heart, perfusion, lung immersion, tec-*

- hnique provides successful cardiopulmonary preservation for heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 46 : 625, 1988
22. Bando K, Teramoto S, Tago M, et al : Successful extended hypothermic cardiopulmonary preservation for heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98 : 137, 1989
  23. Harjula A, Baldwin JC, Shumway NE : Donor deep hypothermia or donor pretreatment with prostaglandin E1 and single pulmonary artery flush for heart-lung graft preservation : An experimental primate study. *Ann Thorac Surg* 46 : 553, 1988
  24. Hardesty RL, Griffith BP : Autoperfusion of the heart and lungs for preservation during distant procurement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93 : 11, 1987
  25. Vouhe PR, Darteville PG : Heart-Lung transplantation : technical modifications that may improve the early outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97 : 906, 1989
  26. Jamieson SW, Stinson EB, Oyer PE, Baldwin JC, Shumway NE : Operative technique for heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87 : 930, 1984
  27. Dubois P, Choiniere L, Cooper JD : Bronchial omentopexy in canine lung allotransplantation. *Ann Thorac Surg* 38 : 211, 1984
  28. Mihm FG, Popovik PK, Noe C, et al : Recovery of cardiopulmonary reflexes in monkeys undergoing heart-lung transplantation. *J of Thorac Cardiovasc Surg* 98 : 510, 1989
  29. Reitz RA, Gaudiani VA, Hunt SA, et al : Diagnosis and treatment of allograft rejection in heart-lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 85 : 354, 1983
  30. Novitzky D, Cooper DKC, 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
  31. Starnes VA, Theodore J, Oyer PE, et al : Evaluation of heart-lung transplantation recipients with prospective, serial transbronchial biopsies and pulmonary function studies. *J thorac Cardiovasc Surg* 98 : 683, 1989
  32. Starnes VA, Theodore J, Oyer PE, et al : Pulmonary infiltrates after heart-lung transplantation : Evaluation by serial transbronchial biopsies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98 : 945, 1989
  33. Yoshinori O, Cashion RC, Gibbon, Jr. JH : *Diriofilaria immitis* (heart worm) and *Dipetalonema* species as cause of "transfusion reaction" in dogs. *Surgery* 51 : 518, 1962