

# 가토 적출 폐장의 장시간 보존에 관한 실험적 연구

이종국\* · 서재정\*

=Abstract=

## The Experimental Study for Isolated Rabbit Lung Preservation

Chong Kook Lee, M.D.\*, Jae Jeong Suh, M.D.\*

We have modified the isolated perfused working rabbit lung model (IPWL) by perfusing the isolated lung with a hollow fiber membrane deoxygenator.

For assessment the stored lung was ventilated with  $\text{FIO}_2$  0.4 and perfused with  $37^\circ\text{C}$  deoxygenated circulating blood at a rate 5ml/kg/min for several hours until lung failure.

We chose to compare our developing solution which contained low potassium and pentastarch, with the modified Euro-Collins solution.

Experiments were divided into four groups (n=6) based on the type of flushing preservation solution and preservation time.

The flushed lungs were then preserved into same solution at  $8\sim 10^\circ\text{C}$  with 100%  $\text{O}_2$  inflated condition for 1 or 20 hours.

These following results were obtained.

The IPWL model requires only one animal per experiment and allows for the continuous assessment of aerodynamic performance. This should therefore be used as screening test in lung preservation.

One hour preservation groups, there were no significant difference in recovery rates of  $\text{PaO}_2$ , PAP and Paw. Survival time in the one hour preservation groups were very significant long in the Group II (LPPS,  $p < 0.01$ ).

Twenty hours preservation groups, there were no significant difference in the recovery rates of PAP and Paw between Group III (m-ECS) and Group IV (NS), but  $\text{PaO}_2$  was significantly worse at onset of reperfusion in Group III when compared with Group IV ( $p < 0.05$ ). And also survival time in the 20 hours preservation groups were significant long in the Group IV ( $p < 0.05$ ).

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1994;27:723-31)

**Key words** : 1. Organ preservation  
2. Lung transplantation  
3. Model, experimental

\* 연세대학교 원주의과대학 흉부외과학교실

\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine.

† 본 논문의 요지는 1993년도 추계학술대회에서 구연되었음.

† 본 연구는 1992년도 연세대학교 교수연구비에 의해 이루어졌음.

통신저자: 이종국, (220-701) 강원도 원주시 일산동 162, Tel. (0371) 41-6391, Fax. (0371) 42-0666

## 서 론

최근 폐이식술은 말기 폐질환 환자에서 하나의 치료방법으로 선택되어지고 있는 실정이다<sup>1, 2)</sup>. 임상적으로 널리 이용되기에는 기증장기의 부족으로 제한되고 있는바, 특히 심장기증자의 10~15%에서만 폐장기증이 가능한 것은 완벽한 폐장의 보존법이 없어 원거리에서 기증장기의 후송문제와 시간적 장애의 어려움 때문이며 일정하고 확실한 폐장 보존법이 좀 더 개발된다면 기증 폐장의 이용 증가로 폐이식술이 활발해질 것이다. 그러나 현재까지 많은 연구에도 불구하고 인간의 동종 폐이식에서 6시간 이상 적출 폐장을 보존할 수 있는 방법이 개발되지 않고 있는 실정이다<sup>3-6)</sup>.

폐보존에 관한 수 많은 실험연구 결과가 보고되고 있으나 대부분은 많은 요소중 한가지 성분의 효과에 대한 연구가 주를 이루고 있으며, 또한 여러 연구자들이 사용하는 실험모델의 다양성으로 그 결과도 각각 다르게 나타나고 있는 경향이다. 이러한 연구결과의 다양성으로 체계적인 방법을 이용하여 단순 요소들의 효과에 대한 연구가 가능하고 확실한, 비용이 적게드는 소동물 실험 모델을 필요로 하게 되어 Wang<sup>7)</sup> 및 Stuart<sup>8)</sup> 등이 기술한 적출 가토의 작업성 폐순환 모델의 원리를 이용하였다. 그러나 이방법은 폐장의 가장 중요한 혈액가스 교환 기능을 장시간 순환시켜 평가할수 없으므로, 저자는 소형 막형폐(Membrane oxygenator)를 제작하여 탈산소기(Deoxygenator)로 이용하여 재순환 시킴으로써 장시간 평가가 가능하고 재현성이 있으며 실험 비용이 적게드는 보존폐 기능 평가 모델인 가토의 적출 폐 순환 모델(Isolated rabbit perfused working lung model)을 고안하였다. 아울러 장시간 폐장을 보존할 수 있는 용액과 보존법을 개발하기 위하여 적출폐장 보존액으로 세계적으로 널리 이용되고 있는 세포내액 성분인 modified Euro-Collins 용액과<sup>9-11)</sup> 저자가 세포외액 성분인 Colloid로서 신장 및 간장 보존액에 유효한 성분인 Hydroxyethyl Starch를 첨가하여 개발한 Low Potassium Pentastarch(LPP) 용액과의 유효성을 비교 실험 하였다.

## 실험재료 및 방법

심폐적출: 실험동물은 New Zealand 산 가토를 암수 구별없이 이용하였으며, 체중은 2.5~3.5 kg(평균 2.85 ± 0.3kg)짜리를 사용하였다.

마취는 전치치로서 Atropine sulfate(0.25mg/kg) 및 Ketamine hydrochloride(35mg/kg)을 피하주사하였고, Nem-

butal sodium(25mg/kg) 및 Heparin sodium (700IU/kg)을 정맥주사를 실시한 후 기관 절개술을 통해 기도내 삽관(φ 3.5 mm Endotracheal tube)을 실시하였다. 그리고 소동물 인공호흡기(Rodent Ventilator, UGO BASILE, ITALY)를 부착하여 인공호흡을 유지시켰다(호흡수 45회/분, Tidal Volume 25ml, PEEP 0.5cmH<sub>2</sub>O, FIO<sub>2</sub> 0.4)

전흉부를 소독한 다음 정중 흉골 절개술후 상하공정맥 및 횡경막부위 대동맥을 절단하여 흉강내 출혈을 시켜 약 100ml 전 후 채혈한 직후 폐장 손상없이 심폐전체를 enbloc으로 적출해 내어 4℃ 생리식염수에 담구어 심낭 절제후 우심실 유출로 부위 절개창을 통해 주폐동맥내 삽관 및 좌심실 Vent를 삽입한후 4℃ 폐보존액 200ml을 60 cm 높이압으로 주입하고, 이때 주위의 불필요한 조직을 절제해 내는 동안 호흡은 계속 유지 시키며 폐보존액 주입 시간과 폐동맥내압을 측정하였다.

저 장; 폐보존액 주입이 끝난후 폐를 100% 산소로 inflation 시킨상태로 기도를 차단하며 폐장을 거즈로 감싼 후 동액에 담구어 8~10℃를 유지시키는 냉장고 내에서 각 실험군의 보존시간(1 또는 20시간)동안 보관 시켰다.

실험 군; 본 실험에 이용한 폐보존액은 세포내액 성분인 modified Euro-Collins 용액과 세포외액 성분인 Hydroxyethyl Starch(Penta Starch, Du pont co.)를 첨가한 Low Potassium Pentastarch 개발용액으로 그 조성은 Table 1에서와 같다. 각 실험군은 modified Euro-Collins 용액에 1시간(제1군)과 20시간(제3군) 보존군과 Low Potassium Pentastarch보존액에 1시간(제2군) 및 20시간(제4군)보존군으로 나누었으며, 같은 보존시간군과의 유의성을 검색하며 각 군별 각각 6마리씩 실험하였다.

재관류 장치; 일정시간 보관 후 보존폐의 기능회복 검사를 위해 심폐장을 Isolated perfused working lung model(IPWL)(Fig. 1)에 부착시켜 환기 및 재순환관류 시킬 수 있는 장치로서 적출 심폐를 호흡기에 부착 고정시켰으며, 실내습도(80~85%) 및 온도(37.5℃)를 유지시켜주는 Lung Chamber, 열교환기, 저혈조, 롤러펌프 및 소형 막형 인공산화기를 이용하였고 순환회로(1/16" Silicon tube)는 가능한 최소 길이를 사용하였다.

순환액은 ACD용액으로 자가 또는 동종혈액을 20%로 희석한 120ml로 재관류 실시 약 20분전 충전하며, 자체 제작한 소형 막형 산화기를 이용 95% N<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>로 연속 탈산소화시켜 산소 포화도가 60~70%되는 정맥혈로 준비하였다.

재순환시 폐동맥내로 순환되는 정맥혈은 산소분압 40~50 mmHg 및 탄산가스분압을 50~60 mmHg 전후되게 조

**Table 1.** The composition of flush solution (pulmoplegia)

	m-ECS	LPPS
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	10	168
K <sup>+</sup> (mmol/L)	115	4
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	15	103
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	10	-
Mg <sup>++</sup> (mmol/L)	5	2
So <sub>4</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	5	2
PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	58	37
Glucose (gm/L)	35	-
Pentastarch (gm/L)	-	30
pH	7.3	7.45
Osmolarity (mOsm/L)	335	280

m-ECS; modified Euro-Collins Solution  
LPPS; Low potassium Pentastarch Solution

절 유지시켰으며 37℃ 되게 가온 시킨후 롤러펌프를 이용하여 폐동맥을 통해 매분당 5ml/kg로 혈류량을 유지시켰다. 환기는 Tidal volume 25 ml, 호흡수 40회/분, PEEP 0.5 cmH<sub>2</sub>O, FIO<sub>2</sub> 0.4로 유지하였다.

폐동맥으로 정맥혈이 송혈되며 보존폐를 통해 산화된 혈액은 좌심실내 Vent를 통해 저혈조내로 재순환시켰고 이때 일정간격으로 혈액을 채취하여 혈액가스 분석(PaO<sub>2</sub>)을 실시하였고, 폐동맥압(PAP)은 Datascope 2000(Datascope Co. USA)로 기도내압(Paw)은 Sphygmomanometer(ALP, Japan)로 연속 측정하였다.

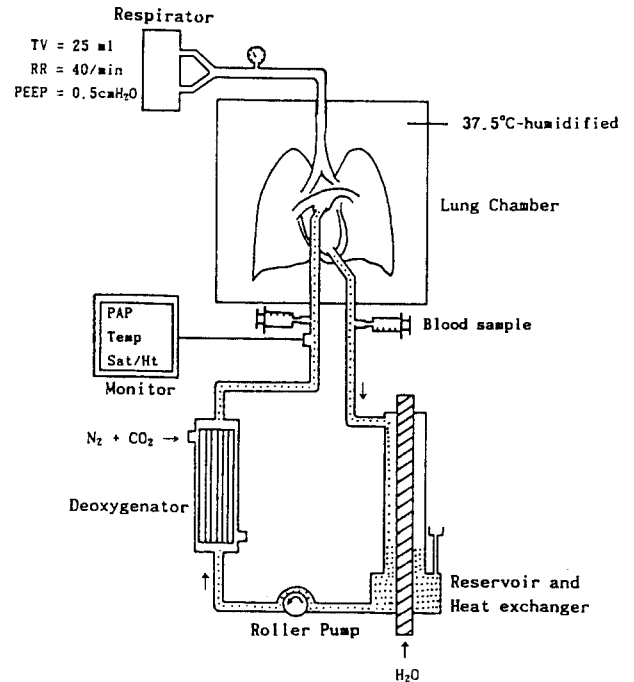
보존폐의 생존여부는 IPWL 모델에서 폐동맥혈을 동맥혈화할 수 있을때 까지로 하였고, 이때까지의 재순환 관류 시간을 생존시간(Survival time)으로 기록하였으며 Lung failure는 폐의 산소 교환이 정지하고 기도내에 육안적으로 피거품이 출현할 때로 하였다.

그리고 일정한 조건하에서 한쪽 폐를 떼어 내어 물기를 제거한 후 80℃ 건조기 내에서 48시간 정도 건조 시킨 후 폐장의 수분량을 측정하였다.

본 실험에서는 Euro-Collins용액군을 대조군으로 하였으며 그 결과치는 평균치 ± 표준편차로 표시하였고, Student t-test로서 보존시간대별 두군간의 통계적 유의성을 검색 하였다.

## 결 과

본 실험에 이용한 가토는 총 24마리로 각군별 6마리씩이었으며, 체중은 2.5~3.5kg(평균 2.85 ± 0.3kg)으로 각군간의 유의한 차이는 없었다.



**Fig. 1.** Schematic diagram of the Isolated Perfused Working Lung Model (IPWL); Before reperfusion, the circulation system and reservoir were primed with 120ml of 20% hemodiluted blood from one donor rabbit.

The stored lung was continuously ventilated with FIO<sub>2</sub> 0.4 using a small animal respirator delivering a tidal volume 25ml at 40 breaths/minute with 0.5cmH<sub>2</sub>O PEEP.

The graft was rewarmed in the vapor chamber maintained at 37.5℃. The primed blood was kept constant at 37℃ with a heat exchanger.

Blood was continuously deoxygenated in a small hollow-fiber membrane oxygenator with 95% N<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> gas mixture and recirculated to the lung via a roller pump. Pulmonary artery flow was maintained at 5ml/kg/min throughout perfusion. Pulmonary venous blood was drained by means of a cannular in the left ventricle into a heat exchanger reservoir.

All aerodynamic measurement included gas analysis of infused and effluent blood, pulmonary artery perfusion pressure, and peak airway pressure were sampled every 15 minutes until lung failure(YUWMC).

### 1. 폐보존액(Pulmoplegia) 주입시 폐동맥압 변화.

본 실험에 이용한 폐보존액은 2가지로써 modified Euro-Collins용액을 이용 1시간 보존군(제1군) 및 20시간 보존군(제3군)과, 세포외액 성분내 Pentastarch를 첨가한 용액(Low Potassium Pentastarch, LPP)에 1시간(제2군) 및 20시간(제4군)보존군으로 나누어 실험하여 같은 보존 시간대별로 두 용액간의 유효성을 비교 검토하였다.

4℃로 냉각된 폐보존액 200ml을 60cm 높이압으로 폐

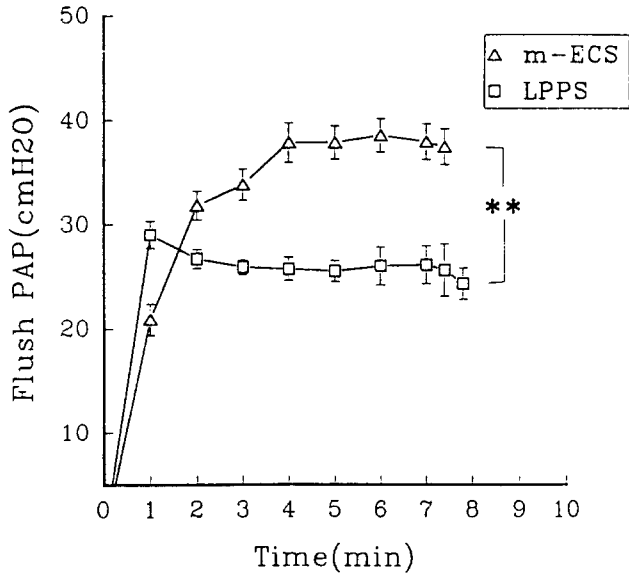


Fig. 2. Changes of pulmonary artery pressure (PAP, Mean  $\pm$  SEM) during pulmonary flush prior to preservation.

Flushing of lungs with m-EC solution at 4  $^{\circ}$ C resulted in a significantly higher and steady increasing pulmonary artery pressure compared with LPP solution ( $p < 0.01$ ). (n = 12 in each group)

Flushing time was m-ECS  $7.4 \pm 0.6$ , LPPS  $7.8 \pm 0.6$  (NS)

m-ECS; modified Euro-Collins Solution

LPPS; Low Potassium Pentastarch Solution

\*\*  $p < 0.01$

동맥내로 주입하였으며 이때 폐동맥 내압은 Fig. 2와 같이 변화하였다. 그림에서 위쪽선은 modified Euro-Collins 용액을 주입한 실험군이며, 아래쪽선은 Low Potassium Pentastarch 용액을 주입한 실험군으로서, m-EC 군은 주입 시간에 따라 상승하였으며 LPP 군은 처음 주입압 보다 점차 감소하는 경향으로 두 용액간의 폐동맥압 변화는 매우 유의한 차이를 보여 주고있다 ( $p < 0.01$ ).

두용액 200ml씩 주입하는데 걸린 시간은 E-C 용액군  $7.4 \pm 0.6$  분, LPP 용액군  $7.8 \pm 0.6$  분으로 유의한 차이는 없었다.

## 2. 폐 정맥혈 산소분압 (PaO<sub>2</sub>)

재순환 관류 20분전 충진한 혈액석액으로 37  $^{\circ}$ C 가온 정맥혈을 만들어 폐동맥내로 송혈하며 이때 각군간의 정맥혈의 PO<sub>2</sub>, Hematocrit, pH 등은 유의한 차이는 없었다. 그림 3에서는 보존폐의 환기 및 재순환 관류시 폐장에서 산화상태를 보여주고 있는 것으로 제1군(m-EC 용액에 1시간 보존한 군,  $\blacktriangle$ )과 제2군(LPP 용액에 1시간 보존한 군,  $\blacksquare$ )은 매우 좋은 회복치를 보여주고 있으나 두군간의 유의

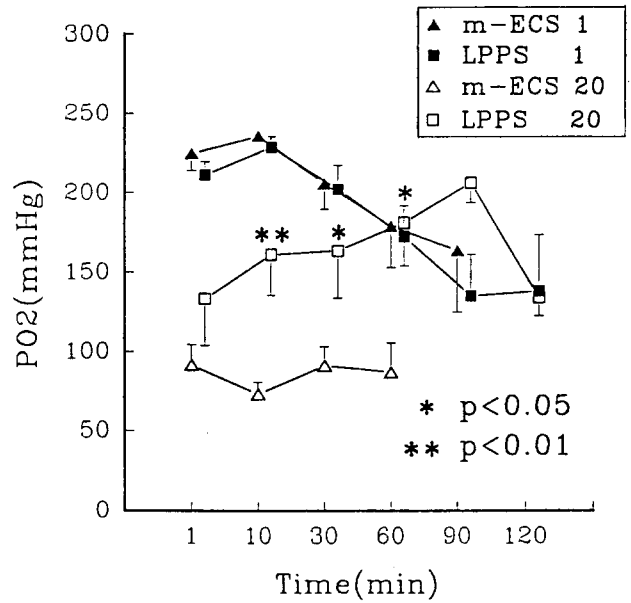


Fig. 3. Changes of arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>, Mean  $\pm$  SEM) of Group I through IV during reperfusion until lung failure.

There was not significantly differ between the Group I and II during reperfusion, but PaO<sub>2</sub> levels showed higher (NS).

There was significantly worse during reperfusion in the Group III when compared with Group IV ( $p < 0.05$ ). (n = 6 in each group)

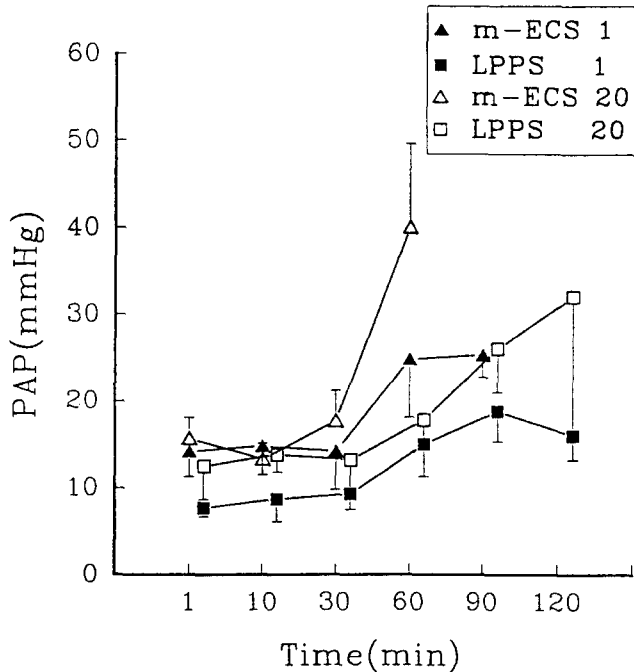
성은 없었다 (NS). 반면 제3군(m-EC 용액에 20시간 보존한 군,  $\triangle$ )은 PO<sub>2</sub>가 100 mmHg이하인 반면 제4군(LPP 용액에 20시간 보존한 군,  $\square$ )은 133~206 mmHg로서 매우 좋은 회복치를 보여주었다. 특히 제4군에서 10분 ( $p < 0.01$ )과 30분 및 60분 ( $p < 0.05$ )치에서 매우 유의한 차이를 보였다 (Fig. 3).

## 3. 폐동맥압 변화 (PAP)

폐혈류량을 롤러펌프를 통해 분당 5ml/kg로 유지시켜 재관류시 폐동맥내 관류압은 처음 30분간은 각군간의 유의성은 없이 일정하게 유지 되었다. 그러나 30분 후 급격히 상승하면서 각 군간의 다양한 변화치를 보여주고 있으나 제1, 2군간과 제3, 4군간의 통계적인 유의성은 없었다 (Fig. 4).

## 4. Survival time

1시간 보존한 군에서 두 용액군의 폐정맥혈 산소분압치는 매우 높고 거의 비슷하게 변화하였으나 Survival time은 제1군  $75 \pm 6.6$  분, 제2군  $111 \pm 6.9$  분으로 제2군 LPP 용액



**Fig. 4.** Mean pulmonary arterial perfusion pressure(PAP) of Group I through IV during reperfusion until lung failure.

All experimental groups were stable throughout first 30 minutes of reperfusion, and then these pressures were rapidly changed by increasing but no significant difference(NS). (n=6 in each group)  
 m-ECS 1; modified Euro-Collins Solution 1 hour  
 LPPS 1; Low Potassium Pentastarch Solution 1 hour  
 m-ECS 20; modified Euro-Collins Solution 20hours  
 LPPS 20; Low Potassium Pentastarch Solution 20hours

군에서 매우 유의한 차이를 보이면서 연장되었다( $p < 0.01$ ). 한편 20시간 보존한 군의 Survival time도 제3군  $57 \pm 4.2$ 분, 제4군  $124 \pm 27.2$ 분으로 LPP용액군에서 유의한 차이의 생존기간을 보였다( $p < 0.05$ ) (Fig. 5).

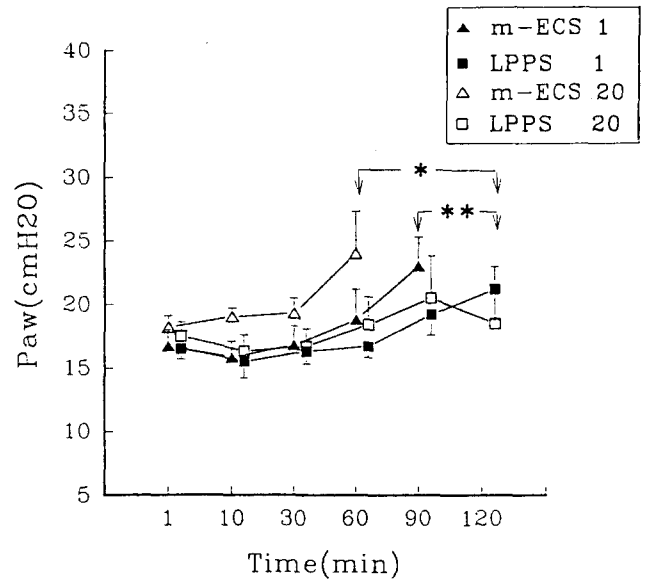
이로써 IPWL 모델을 이용한 보존 폐기능 평가에서는 pentastarch를 첨가한 용액군(제2, 4군)이 더 우수함을 보여주었다.

### 5. 기도내압 변화(Paw)

기도내압은 처음 30분 간은 일정하게 안정되었다. 그러나 30분 후부터 상승경향을 보이면서 survival time 즉 oxygenation되고 기도내 피거품 출현 직전까지 기도내압의 변화는 크게 차이가 없었다. 그리고 보존시간대별 두 군간의 통계적인 의의도 없었다(Fig. 5).

### 6. 폐 부종

재순환 관류를 마친후 동일한 조건으로 한쪽 폐를 떼어



**Fig. 5.** Changes of peak airway pressure during reperfusion.

There was not significantly differ between Groups I & II and Group III & IV(NS).

But time until failure(survival time) in the Group I was very significantly short to that in the Group II( $p < 0.01$ ) and also Group III was significantly short to that in the Group IV( $p < 0.05$ ). (n=6 in each group)

Survival time was Group I:  $75 \pm 6.6$ , Group II:  $111 \pm 6.9$ , Group III:  $57 \pm 4.2$  and Group IV:  $124 \pm 27.2$

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

↓ ----- ↓ Survival time

물기를 제거한 후 폐장을  $80^\circ\text{C}$  건조기에서 48시간 건조시킨후 폐장의 수분량을 측정된 결과 제1군  $89.2 \pm 6.7\%$ , 제2군  $88.5 \pm 0.6\%$ , 제3군  $88.9 \pm 0.2\%$  및 제4군  $87.6 \pm 1.5\%$  로서 각군간의 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

## 고찰

성공적인 첫 폐이식술은 허혈을 단축하기 위해서 장기 기증자를 이식센터로 옮겨 적출하여 시술한 on-site local donor를 이용하였으나 큰 윤리적 재정적 어려움을 가지고 있다. 이에 장거리에서도 폐장 적출이 가능하도록 장시간 보존할 수 있는 방법이 요구되고 있다<sup>29</sup>.

심장과 같이 폐장도 이식 직후 부터 완벽한 기능을 하여야만 생존할 수 있는 장기로서 최근 임상적으로는 4시간 정도 길게는 6시간까지 허혈이 허용되고 있다.

현재 임상적으로 폐 보존법으로는 단순수세관류법이 가장 흔히 사용되고 있는 보존법으로 Toronto 폐이식센터에

**Table 2.** The water content of the lung after reperfusion

Group	Wet Wt.(gm)	Dry Wt.(gm)	Water Wt.(gm)	Water content
m-ECS1	9.86 ± 1.5	1.02 ± 0.1	8.84 ± 1.4	89.2 ± 6.7%
LPPS 1	8.43 ± 0.5	0.97 ± 0.1	7.46 ± 1.4	88.5 ± 0.6%
m-ECS 20	9.16 ± 0.7	1.01 ± 0.1	8.15 ± 0.6	88.9 ± 0.2*
LPPS 20	9.28 ± 0.9	1.10 ± 0.1	8.18 ± 0.8	87.6 ± 1.5%

m-ECS; modified Euro-Collins Solution

LPPS; Low Potassium Pentastarch Solution

\*Water content = ((Wet Wt. - Dry Wt.)/(Wet Wt.)×100

(n=6 in each group)

서는 국소냉각을 추가하였다. 이방법은 특별한 기구없이도 사용이 가능하고 단순하며 폐장을 급속, 효과적으로 냉각시킬 수 있고 용액에 유효성분 첨가가 용이하고 유해한 혈액성분을 씻어낼 수 있으며 다른 장기 적출팀에게 방해가 되지 않는 잇점이 있다. 그러나 전색증 문제, 냉각과 주입량과의 관계, 충분한 호흡상태 유지 등의 문제가 있다<sup>12</sup>.

폐 수세관류보존법으로 가장 많이 이용되고 있는 용액은 Euro-Collins 용액으로 대부분 의료기관에서 냉각수세관류시 생기는 폐 혈관 수축을 예방하여 폐장내로 보존용액이 고루 분포되게 하는 효과를 가진 Prostaglandin (PGE1) 또는 Prostacyclin 을 부수적으로 사용하고 있다. 본 실험에서는 prostaglandin 의 효과는 배제하였다.

Unruh<sup>11</sup>는 폐 보존법의 개선을 위해 실시되는 실험연구에서는 대부분 18~24 시간 보존시키는 경향이며 단순수세관류 보존액으로 세포내액 또는 세포외액 성분 용액, University of Wisconsin 용액, Low Potassium Dextran 용액, Fluorocarbon 등이 이용되고 있으며, 임상적으로 가장 흔히 Euro-Collins (E-C) 용액이 사용되고 있는데 이는 세포내액 성분이다. 본 실험에서도 modified Euro-Collins 용액을 이용 하였으며 저장시간은 단시간(1시간)과 장시간(20시간)군으로 나누어 실험하였고 단시간에서 별 차이가 없는 경우 장시간 보존한 군에서 차이점을 얻고자 하였다.

Haverich<sup>13</sup>은 E-C 용액으로 수세관류보관시 많은 용량과 관류량이 적절한 폐보존법에 필요하며, E-C 용액은 혈관폐쇄증과 긴장 증가로 특히 산소가 공급 되지 않을 경우에는 순환시 폐혈관압이 증가하며 Prostacyclin 을 첨가한 E-C 용액 주입시에는 그 현상이 현저히 극복된다고 하였다.

Griffith<sup>14</sup>는 modified E-C 용액 및 PGE1 투여시에도 인간 폐이식술에서 술전중 폐보존 손상 위험때문에 만족하지 않았다고 하였으며 보존시 손상받은 폐를 이식한 환자의 수술사망률은 50%로서 손상없는 폐이식환자 사망률 14%보다 높다고 하였다.

반면 Toronto팀은 Fujimura<sup>9)</sup> 등에 의해 기술된것과 비슷한 Low Potassium Dextran (LPD) 용액을 개발하였으며 18시간 허혈 후 Euro-Collins 용액보다 더 좋은 보존효과를 보였다.

LPD 용액은 Ca<sup>++</sup>을 포함하지 않으므로 세정시 세포외액의 Ca<sup>++</sup>을 감소시켜 폐혈관수축을 예방하였고, Dextran 은 콜로이드 삼투압제로 작용하여 폐부종을 감소시키고 재순환 폐기능을 개선시켜 혈액응집을 예방하여 보존폐에서 미세혈류순환을 개선시킨다고 하였다<sup>14</sup>.

결국 폐혈관 확장제를 사용하지 않은 조건하에서 LPD 가 E-C 용액보다 수세관류용액뿐 아니라 보존시 저장용액으로도 우수한 폐보존액 이라고 확인 하였다<sup>9, 14</sup>.

Keshavjee 와 Patterson 는 LPD 용액의 저칼륨농도가 중요한 요소로서 증명되었으며 고농도 칼륨 사용시 저온폐 보존에 유해하며 더욱이 Dextran 40은 기관지 생존능력을 개선시키고 우수한 폐기능에 기여한다고 하였다<sup>15, 16</sup>.

Steen 등은 상품화된 Low Potassium Dextran 용액 Perfadex 을 이용 12시간 보존폐 이식술에서 좋은 성적을 얻었다<sup>17</sup>.

최근 임상에서 심장, 간장, 신장 및 체장 보존액으로 사용되는 University of Wisconsin (UW) 용액이 폐보존용액으로도 이용되어 좋은 성적을 얻고 있으며 이로서 다장기 적출시 한 용액만으로 사용가능한 universal 용액으로 이용되고 있다. 이 용액 성분중 Lactobionate, Raffinose 및 Hydroxyethyl Starch 는 저온시 세포 부종을 억제하는 작용이 있다<sup>18, 19</sup>.

이에 저자도 Hydroxyethyl Starch (Pentastarch, Dupont, 제일약품)를 첨가한 세포외액성 용액을 제조하여 Euro-Collins 용액과 비교실험 하였다.

Starch 는 순환보존 뿐 아니라 단순냉각 보존에도 중요한 요소로서 토끼실험에서 Starch 를 첨가한 UW 용액은 거의 정상적인 간 조직 소견을 보인 반면 미첨가 UW 용액은 세포부종과 간세포 손상을 보였다<sup>20</sup>. 견 신장 보존시에도 Starch 를 첨가한 UW 용액에서 72시간 보존시에도 100% 생존 하였으나 미첨가시에는 67%만 생존하였다. Starch 는 장기의 혈액 제거를 용이하게 하여 수세관류하는 동안 첫 순환을 더욱 좋게하여 더 잘 씻어냄으로써 장기 전체에 보존액이 잘 분포되게 하며 냉장 보관된 장기내 혈액 생성물이 존재하여 이식술 후 좋은 재관류를 방해하는 것을 예방할 수 있다. 또한 Starch 는 저온에 의한 세포부종으로 부터 혈관내 상피세포를 보호한다.

UW 용액으로 폐동맥만 세정할 경우 기관세지가 잘 보존되지 않으므로 임상적으로 간 보존시와 같이 이중순환

을 통해 폐동맥 및 기관지 동맥에 동시 보존액을 주입함으로써 장시간 우수한 폐보존효과를 얻었으나<sup>18, 21)</sup>, 저자는 이중순환을 통한 수세관류를 실시하지 않았으며 매우 유효한 방법으로 간주하여 차후 실험에 이용하고자 한다. UCLA 그룹에서는 GIK 용액에 Verapamil 및 Mannitol을 첨가한 UCLA 용액이 Collins 용액보다 우수하다고 하였다<sup>22)</sup>.

폐 보존에는 대부분 저온법을 이용하여 대사억제를 유도하였으나, 대사에 필요한 기질을 첨가하므로써 저온에서도 존재하는 적은 폐 대사과정을 유지시켜 더 좋은 폐보존을 얻고져 하였다. 특히 폐 보존 적정온도가 10℃ 일때는 대사 기질이 중요하며 St. Louis의 Cooper 등은 LPD 용액에 1% 포도당을 첨가하여 우수함을 보여 주었다. 다른 연구자들은 Glutathione을 첨가하여 중요한 대사 기질뿐 아니라 강력한 유리산소제거제로서 효과를 얻었다<sup>23)</sup>.

폐장은 국소냉각법 단독으로 4℃에서 한시간 이상 견딜 수 없다<sup>24, 25)</sup>. 그러나 Nakamoto 등은<sup>10)</sup> 국소냉각에 의한 폐보존에 가장 적합한 온도는 8~9℃라고 하였으나 수세관류법과 같은 다른 보존법에서도 적정온도가 같은 것인지는 의문이라고 하였다. 폐장 허혈은 정상온도 보다 저온 조건하에서 더 잘 견디어 일반적으로 4℃ 용액에 보존하여 이동한다. 그러나 Wang<sup>7)</sup> 등은 4℃ 또는 15℃ 보다 10℃에서 보존한 폐장이 가장 허혈에 잘 견딘다고 하였다.

Kirk<sup>26)</sup> 등은 4℃ 및 10℃에서 18시간 보존된 견 폐 이식술에서 별 차이점이 없었다고 하였다. 저자도 8~10℃에서 20시간 보존한 후 재관류 검사 실시 하였다.

최근 보존용액은 실온(23℃)으로 수세한 경우 저온용액으로 장기를 수세하므로써 저온율은 쉽게 얻을 수 있으나 한편 혈관수축의 원인이 되어 세포부종뿐 아니라 폐장의 일부 불완전 순환을 초래하는 것을 예방하며 또한 폐 혈관내의 혈액성분제거가 우수하였다<sup>26)</sup>.

Kon<sup>27)</sup> 등은 4℃ 및 8℃ 냉공기실 보관 폐장은 100% 생존하였으나 Ice slush 용액내 담구어 보관한 폐장은 17% 생존하였다. 이는 냉공기실내에서 기관지를 개방시켜 보존할 경우 Ice slush 용액내 담구어 기관지가 밀폐된 경우 늑막을 통해서만 냉각되는 것과 달리 개방된 기관지를 통해서도 폐실질이 냉각되는 잇점이 있다고 하였다.

폐보존시 폐장이 부풀린 상태에서 보존되는 것이 더 좋다는데는 의심할 바가 없으며<sup>10, 25)</sup>, 폐 혈관저항은 폐가 팽창되었을때 더 낮으며 폐 보존액 관류시 균일하고 적절한 냉각온을 얻을 수 있기 위해 환기되어야 한다. 그러나 보존 및 이동시 계속 환기시키는 법이 시도 되었으나 오히려 방해가 될뿐 부풀린 상태보다 잇점이 없다. 폐장을 환기

및 보존하는 적정 가스 배합체는 아직 잘 알려져 있지 않으나 초창기 실험에서 Veith 등은 100% 산소가 해로운 것이라 생각하고 실내공기나 100% 질소로 환기시켰으나 Wedler<sup>28)</sup>와 Date<sup>29)</sup> 등은 100% 산소를 부풀린 폐장 보존시에 폐포내 산소로서 대사를 유지시키며, Na-K 펌프와 같은 기본 세포기능을 유지하여 보존하는 동안 일어날 수 있는 세포부종의 양을 감소시켜, 조직의 최적한 생명력 유지에 필수적이라고 하였다.

Breda, Reitz 등은<sup>30)</sup> modified Euro-Collins 용액에 24시간 보관시킨 후 백혈구 제거 필터를 사용한 혈액으로 재 관류 순환시 폐 보존이 우수하다고 하였으며 백혈구를 제거시킨 혈액으로 한시간 동안 재 순환시킨 후 백혈구를 재 첨가하여도 별 변화가 없었다. 이방법은 장래 임상 이용에 매우 흥미있는 역할을 차지할 것이다.

폐 보존 연구에 다양한 실험동물과 실험모델이 이용된다는 것은 많은 연구자들 사이에 표준 실험모델이 아직 개발되지 않고 있다는 것으로 큰 실험동물 모델은 이식술을 이용한 평가법이 주로 이용되며 적출 순환 폐 모델도 있으나 실험비가 고가인 반면 소동물 중 토끼를 이용한 경우 이식술이나 적출 폐장 순환 폐 모델(IPWL)을 이용한 단순 모델과 체외 순환 관류 모델이 있다. 소동물을 이용한 폐 보존연구는 많은 숫자적 실험이 가능하며 또한 저가로 가능한 잇점이 있다.

Wang<sup>7)</sup>, Yamazaki<sup>14)</sup> 및 Miyoshi<sup>18)</sup> 등은 가토를 이용한 적출폐장의 순환 환기모델을 개발하였으며 이 실험모델은 다양한 보존법에 대한 신속한 평가를 할 수 있게끔 설계 되었으나 주단점은 재순환 시간의 제한이다. 이 연구법은 단시간 관류를 위해 대량의 동종혈액을 필요로 하므로써 상대적으로 짧은 시간 실험 즉 10분 밖에 이용할 수 없는 시간적인 제한이 있어 더 장시간 재관류 시킬 수 있는 장치를 개발하므로써 개발용액의 잇점과 부적합함을 증명할 수 있다고 하였다. 그러나 재차 순환시키지 않는 이유는 혈액의 체외순환에 의해 야기될 수 있는 손상 효과 때문이며 본 모델에서 혈류량은 가토의 정상 심박출량의 25% 정도로서 대량 혈액을 얻기 위해서는 많은 숫자의 실험동물을 사용 채혈하여야 하는 단점이 있으나, 최근에는 교차 순환법을 통해 최소 1시간 정도 안정된 순환을 시킬 수 있고 더 많은 혈류량을 유지할 수 있다고 하였다<sup>28)</sup>.

저자는 자가 제조한 소형 Hollow fiber 막형체(10ml capacity)를 이용하여 재관류를 2~3시간 유지 가능 하였으나 혈액 부족으로 폐혈류량을 분당 5ml/kg로서 유지하였다. 그러나 이 모델의 이용은 매 실험마다 한마리 실험동

물만 요구되고 이식술을 실시할 경우 생길 술후 흉통, 늑막액 변화 및 면역거부 반응 등에 의한 다양한 변화없이 연속적으로 혈액학적인 성적을 평가할 수 있게한다. 그러나 IPWL 모델의 주된 제한은 폐장을 비정상적으로 높은 생리적 기계적 자극에 노출시키므로서 정상 폐장이 4~6 시간 검사를 버틸 능력이 없으므로, 폐장의 조기실패가 기대되어 차이점은 일찍 얻어져야 한다. 그러나 IPWL 모델을 이용하여 얻어진 성적은 일정시간 이상 일치 하였으며 재현할 수 있기에 폐 보존법을 평가할 수 있는 만족스러운 모델이라 믿는다<sup>19)</sup>. 그리고 폐 보존연구에 소동물 모델을 이용하여 큰 동물 모델에 이용하기 전에 중요한 요소들을 검색하는 선별 검사로서 이용된다.

IPWL 모델을 이용한 폐보존 평가는 A-a DO<sub>2</sub> 차이가 적을수록 Survival time이 길수록 더 우수한 보존액이다<sup>19)</sup>. 기능적 연구로서는 산소화 기능이 가장 폐기능의 민감한 측도이다<sup>20, 21)</sup>. 대부분 산소농도, 산소분압, 산소소비량 및 A-aDO<sub>2</sub> 등이 이용된다.

폐 혈액학 변화 즉 폐동맥압, 폐혈관 저항 등도 중요한 측정치로 이용된다.

폐장 허혈은 폐포부종, 폐포-모세혈관막의 분산과 비후, 국소출혈 등 소견을 보이며 조직변화는 광학 또는 전자현미경으로 평가할 수 있다. 그러나 허혈 손상 후 폐장의 구조적 변화는 잡다한 경향이 있으며 허혈 기간과 관계하지 않을뿐 아니라 기능적 장애와도 일치하지 않는다. 이는 기능적으로 완벽한 이식폐에서도 심한 조직손상 소견을 볼 수 있으므로 보존 평가법으로 조직검사 이용은 실질적으로 제한된다<sup>20)</sup>. 폐장 허혈시에 폐 모세혈관 침투성 증가와 폐포 모세혈관막의 파손에 의하여 폐내 수분저류는 피할 수 없는 결과로서 부종의 정도는 보존상태와 역비례하므로서 폐 보존 평가에 폐 수분량 측정은 한 유효한 지표로 이용된다.

본 실험에서 폐부종에 대한 각군간의 유의성이 없는 것은 두 용액의 특성 및 보존시간에 의한 것이 아니고, 본 폐 기능 평가 장치에 부착하여 기도내에 피거품이 출현하는 Lung failure 때까지 실험을 계속한 다음 각군의 폐부종을 측정하므로서 각군간의 차이를 발견 못한 것으로 추정된다.

더 오랜시간 폐 보존을 시킬 수 있으면 폐이식술은 비응급 수술로서 가장 적합한 조건하에서 낮시간에 이식술이 시행될 수 있으며 또한 조직형 적합검사 및 면역조정에 필요한 시간을 얻을 수 있다. 이런 목표달성은 동물실험을 통해서만 가능하며 이런 실험연구는 재현성이 있는 결과와 적절한 통계적용법으로 잘 관리되어야 한다.

## 결 론

연세대학교 원주의과대학 흉부외과학교실에서는 가토의 적출 폐장 보존에 관한 실험을 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 소형 막형폐 (small hollow fiber membrane oxygenator) 를 이용하여 탈 산소화시킨 후 재순환 관류시키는 본 IPWL 실험 모델은 소동물용을 이용한 보존 폐장 기능을 장시간 평가할 수 있으며, 저렴하고 재현성이 가능한 대량 선별검사 모델로 유용하게 이용될 수 있을 것이다.
2. 단시간(1시간) 허혈보존군에서 modified Euro-Collins 용액 (제1군)과 Low Potassium Pentastarch 용액 (제2군)의 PaO<sub>2</sub>, PAP 및 Paw치는 두군간의 통계적 유의성은 없었으나 PaO<sub>2</sub>치는 매우 양호한 회복치를 보였다. 한편 Survival time은 제1군 75 ± 6.6분, 제2군 111 ± 6.9분으로 제2군에서 매우 유의한 생존기간의 회복율을 보였다 (p<0.01).
3. 장시간(20시간) 허혈보존군에서 제3군과 제4군의 PAP 및 Paw는 통계적 의미는 없었으나, PaO<sub>2</sub>는 low potassium pentastarch 용액 (제4군)에서 유의한 회복율을 보였다(10분 p<0.01, 30분 및 60분 p<0.05). 또한 Survival time도 제3군 57 ± 4.2분, 제4군 124 ± 27.2분으로 유의한 차이를 보여 (p<0.05), 이에 Low Potassium Pentastarch 용액을 폐보존액 (Pulmoplegia)으로 사용하는 것이 modified Euro-Collins 용액 보다 더 유용할 것이며 장시간(20시간) 보존이 가능할 것이다.

## References

1. The Toronoto Lung Transplant Group. *Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis*. N Engl J Med 1986;314: 1140-5
2. Patterson GA, Cooper JD, Dark JH, Jones MT, the Toronoto Lung Transplant Group. *Experimental and clinical double lung transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95: 70-4
3. Toledo-Pereyra LH, Hau T, Simmons RL, Najarian JS. *Lung preservation techniques*. Ann Thorac Surg 1977;23: 487-94
4. Haverich A, Scott WC, Jamieson SW. *Twenty years of lung preservation: a review*. J Heart Transplant 1985;4: 234-40
5. Baldwin JC, First WH, Starkey TD, et al. *Distant graft procurement for combined heart and lung transplantation using pulmonary artery flush and simple topical hypothermia for graft preservation*. Ann Thorac Surg 1987;43: 670-3
6. Griffith BP and Zenati M. *The pulmonary donor*. Clin Chest Med 1990;11 (2): 217-26
7. 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 1989;98:332-42
8. Stuart RS, Monte SMDL, Baumgartner WA, et al. Successful 4 hour hypothermic lung storage with Euro-Collins solution: a simplified model assessing preservation. J Heart Transplant 1984;3:346-50
  9. Fujimura S, Kondo T, Handa M, et al. Successful 24-hour preservation of canine lung transplants using modified extracellular fluid. Transplant Proc 1985;XVII(1):1466-7
  10. Fujimura S, Handa M, Kondo, et al. Successful 48-hour simple hypothermic preservation of canine lung transplants. Transplant Proc 1987;XIX(1):1334-6
  11. Unruh H, Hoppensack M, Oppenheimer L. Vascular properties of canine lungs perfused with Euro-Collins solution and prostacyclin. Ann Thorac Surg 1990;49:292-8
  12. Haverich A, Aziz S, Scott WC, Jamieson SW, Shumway NE. Improved lung preservation using Euro-Collins solution for flush-perfusion. Thorac Cardiovasc Surgeon 1986;34:368-76
  13. Keenan RJ, Griffith BP, Kormos RL, Armitage JM, Hardesty RL. Increased perioperative lung preservation injury with lung procurement by Euro-Collins solution flush. J Heart Lung Transplant 1991;10:650-5
  14. Yamazaki F, Yokomise H, Keshavjee SH, et al. The superiority of an extracellular fluid solution over Euro-Collins solution for pulmonary preservation. Transplant 1990;49:690-4
  15. Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso PF, et al. A method for safe twelve-hour pulmonary preservation. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;98:529-34
  16. Keshavjee SH, Yamazaki F, Yokomise H, et al. The role of dextran 40 and potassium in extended hypothermic lung preservation for transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:314-25
  17. Steen S, Sjoberg T, Massa G, Ericsson L, Lindberg L. Safe pulmonary preservation for 12 hours with Low-Potassium-Dextran solution. Ann Thorac Surg 1993;55:434-40
  18. Miyoshi S, Shimokawa S, Schreinemakers H, et al. Comparison of the University of Wisconsin preservation solution and other crystalloid perfusates in a 30-hour rabbit lung preservation model. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:27-32
  19. Bresticker MA, Locicero III J, Oba J, Greene R. Successful extended lung preservation with UW solution. Transplant 1992;54(5):780-4
  20. Southard JH, Pienae H, McAnulty JF etc, Belzer FO. The university of Wisconsin solution for organ preservation. Transp Review 3. Philadelphia W. B. Sanders Co. 1989:103
  21. LoCicero J, Massad M, Oba J, Greene R, de Tarnowsky J. Extended lung preservation by bronchial artery perfusion with university of Wisconsin solution. Transplant Proc 1991;23:670-1
  22. Hachida M, Morton DL. A new solution(UCLA formula) for lung preservation. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:513-20
  23. Schueler S, Warnecke H, Hetzer, et al. The limits of cold ischemia for preservation of the lung. Heart Transplant 1984;IV:70-5
  24. Locke TJ, Hooper TL, Flecknell PA, Mcgregor CGA. Preservation of the lung comparison of topical cooling and cold crystalloid pulmonary perfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;96:789-95
  25. Kirk AJB, Colquhoun IW, Dark JH. Lung preservation: A review of current practice and future directions. Ann Thorac Surg 1993;56:990-1000
  26. Wang LS, Nakamoto K, Hsieh CM, Miyoshi S, Cooper JD. Influence of temperature of flushing solution on lung preservation. Ann Thorac Surg 1993;55:711-5
  27. Kon ND, Hines MH, Harr CD, Miller LR, Taylor CL, Cordell AR, Mills SA. Improved lung preservation with cold air storage. Ann Thorac Surg 1991;51:557-62
  28. Weder W, Harper B, Shimokawa S, et al. Influence of intraalveolar oxygen concentration on lung preservation in a rabbit model. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:1037-43
  29. Date H, Matsumura A, Manchester JK, Cooper JM, Lowry OH, Cooper JD. Changes in alveolar oxygen and carbon dioxide concentration and oxygen consumption during lung preservation. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:492-501
  30. Breda MA, Hall TS, Stuart RS, et al. Twenty-four hour lung preservation by hypothermia and leukocyte depletion. Heart Transplant 1985;IV:325-9