

토끼 폐장 분리관류 모형을 이용한 LPD 폐보존액과 ET-Kyoto 폐보존액의 비교*

임 청** · 김경환** · 김영태** · 성숙환** · 김주현**

=Abstract=

Comparison of the Low Potassium Dextran Solution and ET-Kyoto Solution in Rabbit Lung *

Cheong Lim, M.D **, Kyung Hwan Kim, M.D **, Young Tae Kim, M.D **,
Sook Whan Sung, M.D **, Joo Hyun Kim, M.D **

For improvement of lung preservation, many types of preservation solution were developed and tested. The aim of this study was to compare the effect of the most frequently used extracellular type preservation solution (Low Potassium Dextran, LPD) with a newly developed trehalose containing extracellular type preservation solution(ET-Kyoto, ETK) on postischemic lung function.

Twelve New-Zealand white rabbit lungs were harvested and studied on an isolated, blood-perfused model of lung function after 4 hours of cold ischemia at 10°C. In group I (n=6), lungs were preserved with 100 mL/kg of LPD solution; in group II(n=6), lungs were preserved with 100 mL/kg of ETK solution. A few minutes before flushing with preservation solutions, 20 µg of PGE1 were injected into main pulmonary artery. Functions of the preserved lung were compared with PO₂, PA pressure, tracheal air pressure, and dry/wet ratio.

The pulmonary efferent blood oxygen tension at the end of the 60-minute reperfusion period was higher in group II compared with group I(486.5 ± 80.3 mmHg versus 432.5 ± 82.9 mmHg at FiO₂ 1.0, p-value = NS). The mean pulmonary arterial pressure was similar in both groups.(33.7 ± 2.2 mmHg versus 35.5 ± 2.0 mmHg, p-value = NS). The peak inspiratory airway pressure was significantly lower in group II(8.0 ± 0.6 mmHg versus 11.8 ± 1.4 mmHg, p-value=0.02) The water content of the lung was lower in group II (70.2 ± 6.9% versus 78.5 ± 6.1%), but not significant.

These data demonstrate that a newly-developed trehalose-containing ET-Kyoto solution yield equal or slightly superior lung function after reperfusion compared with LPD solution.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997;30:1159-66)

Key word : 1. Organ preservation
2. Lung transplantation

* 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

** Department of Theracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

* 본 논문은 1993년 교육부 한국조성연구비 지원에 의한 것임

* This paper was supported by non-directed research fund, Korea research foundation, 1993

* 투고수일 : 97년 1월 6일 심사통과일 : 97년 3월 26일

책임저자 : 성숙환, (00-524) 서울특별시 중로구 연길동 28번지, 서울대학교병원 흉부외과, Tel. (02) 760-2345, Fax. (02) 764-3664

서 론

1983년에 전세계 처음으로 일측 폐이식술이 성공적으로 이루어진 후¹⁾ 많은 폐이식술이 행해져 왔으나 공여자의 부족과 장기보존의 어려움으로 인하여 다른 장기이식에 비하면 매우 부진한 상태이고 현재 전세계적으로도 연간 1000여까지는 이식례의 증가가 매년 급격하게 있었으나 1994년부터는 그 증가량이 미미하다²⁾. 이것은 폐장공여에 한계가 왔다는 것을 의미한다. 이러한 폐장 공여 부족을 문제를 극복하기 위한 연구의 일환으로써 폐보존의 성능을 향상시키기 위한 여러가지 용액이 개발되었으나 현재까지 확립된 매우 이상적인 폐보존액은 없다. 임상적으로 가장 많이 쓰이는 Euro-Collins 용액의 경우 그 보존시간이 4~6시간에 불과한 것으로 되어 있어 장거리 운송과 조직학적 적합성이있는 최적합한 수혜자 선택을 불가능하게 하고 있다. 보존시간을 늘리고 보다 효과적인 폐보존을 위하여 세포외액형 보존액인 low potassium dextran(LPDK) 용액이 개발되었고³⁾ 최근에는 일본 경도대학에서 개발된 trehalose를 포함하는 extracellular trehalose-Kyoto(ET-Kyoto)용액의 우수성이 동물 실험으로 입증되고 있다⁴⁾.

국내에서는 폐이식이 이제 시작하는 단계로서 좋은 보존액 선택은 수술과 그 결과의 성패를 좌우할 수 있는 중요한 요소이다. 그러므로 현재 통상적으로 사용되고 있으며 한계를 느끼고 있는 유로콜린 용액보다는, 동물실험적으로 우수한 대표적인 두가지 세포외액성 용액의 성능을 비교분석하여 향후 폐보존액에 대한 기본용액으로 삼고자한다. 이에 서울대학교병원 흉부외과에서는 자체개발하여 완성시킨 토끼 폐장 분리관류모형⁵⁾을 이용하여 대표적인 세포외액형 폐보존액인 LPDK용액과 ET-Kyoto용액의 폐보존에 관한 유용성을 비교 분석하여, 이 연구를 바탕으로 임상에 적용하여 성공적인 폐이식술을 성취하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물의 준비 및 폐장획득

실험동물은 암수 구별없이 몸무게 3.0 kg전후의 뉴질랜드산 흰토끼를 사용하였다. 한번의 실험에 소요되는 토끼는 4~5마리로써 이중 한마리는 폐장을 획득하기 위한 것이고 나머지 3~4마리는 분리관류모형을 순환시키는데 필요한 혈액을 얻기 위한 채혈용 토끼였다. 실험동물의 준비 및 폐장블록 획득은 성숙환 등⁵⁾이 발표한 방법과 동일하며 간략히 기술하면 다음과 같다.

폐장블록을 획득할 토끼의 무게를 달고난 후 마취제로 ketamine(35 mg/kg)과 xylazine(3 mg/kg)를 대퇴부에 근육주사

Table 1. Composition of preservation solutions

Components	LPD solution	ET-K solution	m-EC solution
Na (mmol/L)	168	100	10
K (mmol/L)	4	44	115
Cl (mmol/L)	103	—	15
Gluconate (mmol/L)	—	100	—
Phosphate (mmol/L)	36.7	25	58
Bicarbonate (mmol/L)	—	—	10
Glucose (gm/L)	—	—	35
Dextran 40 (gm/L)	20	—	—
Trehalose (gm/L)	—	41	—
Hydroxyethyl starch (gm/L)	—	30	—
Osmolarity (mOsm/L)	282	366	355

(LPDK; low potassium dextran, ET-K; extracellular trehalose Kyoto, m-EC; modified Euro-Collins)

하고 수술전 처치로 atropine sulfate(0.25 mg/kg), acepromazine malcate(0.6 mg/kg)를 경피주사하였다. 다음 sodium thiopental (25 mg/kg)을 이(耳)정맥내로 주사하여 더 깊게 마취시킨 후 경부기관지 절개술로 기도를 확보하여 자가제작한 내경 3.5 mm의 기관내도관을 삽입하였다. 인공호흡기(Havard animal ventilator, Boston, MA, USA)는 산소분압 100%로, 일회 호흡량 10 ml/kg, 분당 호흡수 24회, 호기말 양압 0.5 cmH₂O로 맞춰서 작동시켰다. 심낭을 절개하고 무게 kg당 1000단위의 heparin를 주입한 후 우심실 유출로에 삼지봉합을 하여 14 Fr의 폐동맥 도관을 삽입하였다. 이 도관을 통하여 20 µg의 prostaglandin E1을 주입하고 폐보존액 주입장치와 주입압력 측정장치를 설치하였다.

허혈시간은 양측 상대정맥을 결찰함과 동시에 폐동맥을 도관주위로 결찰하는 것으로 시작되었으며 이후 우심방이, 좌심방이, 상행대동맥을 절개하여 좌우심실내 혈액을 배액시켰다. 동시에 roller pump(Masterplex[®], Cole Palmer Instrument Co., Chicago, Illinois, USA)를 이용하여 폐보존액을 주입하면서 주입압이 30mmHg를 넘지 않도록 조절하였다. 보존액은 항온냉장고에서 24시간 보관하여 온도를 10℃로 일정하게 유지하였으며 체중 kg당 100 cc를 주입하였다. 동시에 심장 주위에 10℃의 찬 생리식염수를 부어 심정지가 빨리 이루어 지도록 하였다. 실험에 사용된 폐보존액은 low potassium dextran 용액과 ET-Kyoto 용액이며 이는 서울대학교병원 약제부의 도움으로 자체제작한 용액이다. 각 용액의 성분조성은 Table 1에 나타내었다.

폐보존액을 다 주입한 후 절개한 우심방이, 좌심방이, 상행대동맥을 결찰하고 좌심실첨에 삼지봉합후 16 Fr 정맥도

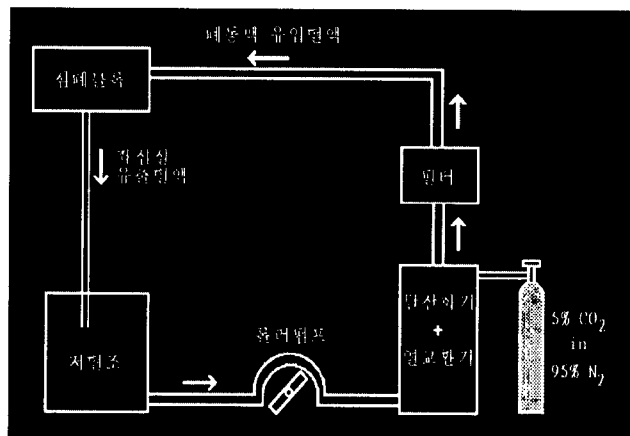


Fig. 1. Circuitry for Reperfusion of Lung-Heart Block

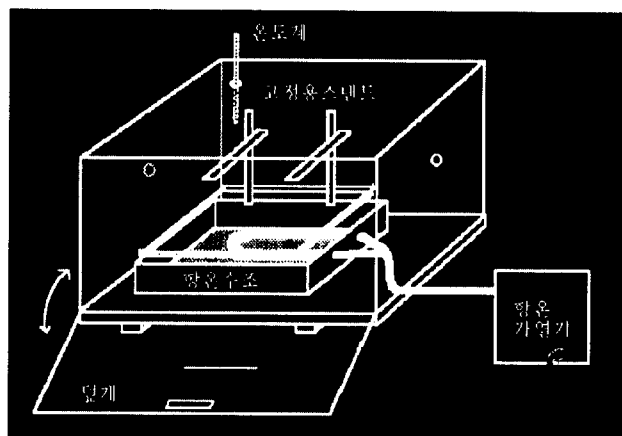


Fig. 2. Plexiglass Equipment for constant Temperature & Wetness

관을 삽입하여 유출혈액을 받을 통로를 확보하였다. 떼어낸 폐장블록을 여러번 팽창시켜 허탈된 폐부분이 없도록 하고 호기말에 기관을 겹자로 잡고 인공호흡기를 제거하였다. 적출된 폐장블록은 각각의 폐보존액이 담긴 통속에 비닐백으로 덮은 후 젖은 거즈로 싸서 폐표면이 마르지 않도록하고 10°C 향온기에 4시간동안 보관하였다.

육안적으로 관찰하여 폐렴이 있든지, 늑막유착이 있든지, 흉부 종양이 있든지, 전신 감염이 있든지, 혹은 폐보존액의 관류가 폐전체에 균등하게 이루어지지 않은 경우에는 폐장블록을 실험에 사용하지 않았다. 폐장블록 획득시 폐장에 조그마한 손상이 가해진 경우도 파기시켰다.

2. 분리관류모형의 설치

3~4마리의 채혈용 토끼로부터 약 300 cc 정도의 혈액을 채취하여 분리관류회로(Fig 1)를 충전하고 공기를 제거한 후 심폐용 열교환기(Hemotherm[®], Cincinnati Sub-Zero Co., Cincinnati, Ohio, USA)를 이용하여 충전혈액을 37°C로 미리 가온하였다. 폐장블록은 향온, 향습을 유지할 수 있도록 고온수조가 있는 자기제작한 plexiglass acrylic plastic box(Fig 2)에 고정하였고 실험동안 통속의 온도는 30~37°C로 유지되었다. 동물호흡기(Havard Ventilator[®])를 기관내도관과 연결하고, 좌심실도관 및 폐동맥도관은 roller pump(Masterplex[®], Cole Palmer Instrument Co., Chicago, Illinois, USA)에 부착시킨 silastic tubing(외경 6.2 mm, 내경 3.0 mm, Masterplex[®])과 연결한다. 다음에 미리 영점조정되고 calibration된 압력측정장치(TA6000 micropulsing[®] multimonitor, Gould Instrument Systems, Valley View, Ohio, USA)를 연결하여 실험기간동안 압력을 연속적으로 기록할 수 있게 하였다. 탈산화기로는 priming volume 40 cc의 소형 membrane oxygenator(Capiox[®]

Table 2. Comparison of preliminary values

Parameters	LPD group (n=6)	ET-K group (n=6)
Weight (kg)	2.92 ± 0.22	2.83 ± 0.25
Flushing time (sec)	216.7 ± 9.4	209.2 ± 9.3
Flushing pressure (mmHg)	36.7 ± 4.2	28.3 ± 1.1
Water content (%)	78.5 ± 6.1	70.2 ± 6.9

(LPD ; low potassium dextran, ET-K; extracellular trehalose Kyoto)

308, Terumo Co., Tokyo, Japan)를 사용하였으며 저혈조의 reserve capacity는 80cc였다. 공기 및 혈액응고 성분들의 미세색전증을 예방하기 위해 priming volume 35cc의 필터(Capiox[®] CX*AF0₂ arterial filter for pediatric, Terumo Co., Tokyo, Japan)를 탈산화기 원위부에 설치하였다. 이러한 분리관류회로를 충전하는데 필요한 총 혈액량은 250cc 정도였다. 탈산화기에는 질소 95%와 이산화탄소 5%가 혼합된 가스를 분당 1.5리터로 통과시켜 폐장블록에서 산소화된 혈액을 탈산소화시켰다.

3. 재관류 및 폐기능 평가

Low potassium dextran용액(LPД, group I)과 ET-Kyoto용액(ETK, group II)을 각각 6마리씩 두그룹으로 나누어 실험하였고 두 그룹간 토끼들의 평균체중, 폐보존액 주입시간, 주입압력간에 유의한 차이는 없었다(Table 2). 재관류에 사용한 보존액은 다른 3마리의 토끼로부터 얻은 신선혈액을 희석하지 않고 사용하였으며 전술한바와 같이 심폐블록으로부터 유출된 혈액을 95% N₂와 5% CO₂의 혼합개스로 탈산소화시켜 폐동맥으로 재순환시키는 체외순환회로를 구성하였다(Fig 3).

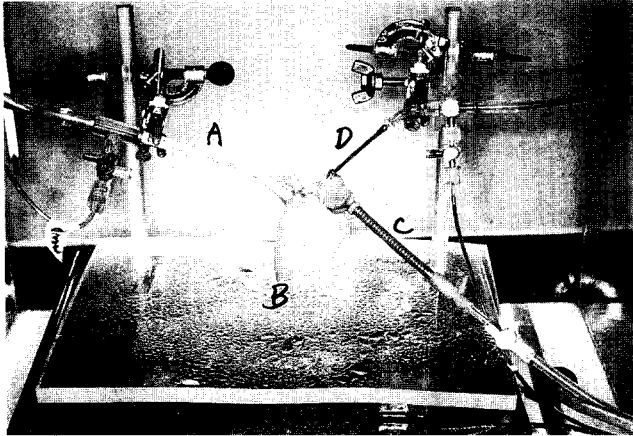


Fig. 3. Working photograph of isolated rabbit lung model(A ; endotracheal tube, b; lung, C; left ventricular vent, D; PA catheter)

먼저 저혈조로부터 기본적인 혈액가스분석용 혈액을 채취한 후 기관지 검자를 풀고 100% 산소로, 일회 호흡량 15 ml/kg, 분당 호흡수 20회, 호기말 양압 0.5 cmH₂O로 인공호흡을 시키면서 재관류를 시작하였다. 이때 급격하게 관류속도를 올리지 않고 5~10분에 걸쳐 서서히 목표량인 40ml/kg/min에 도달하도록 roller pump(MasterPlex^h)의 속도를 조절하였다.⁶⁾

유입로와 유출로로부터 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60분에 혈액을 채취하여 가스분석기(IL-1620^h blood gas analyzer, Instrumentation Lab. Co., Barcelona, Spain)로 pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻를 측정하고 그때 그때마다의 평균 폐동맥압과 흡기말 기도내압을 측정하고 기록하여 폐기능을 평가하였다. 실험도중 인공관류로 인하여 산혈증이 심해진 경우에는 약간의 중탄산염을 추가하여 교정하였다. 1시간동안의 재관류가 끝나면 폐장블록에서 심장을 절제해 내고 양측 폐장만으로 수분함량 정도를 측정하였다. 습윤중량은 양측 폐장에서 혈액을 2~3분동안 배액되게 한 다음 측정하고, 건조중량은 고온건조기에 폐장을 넣고 80°C에서 3일간 건조시킨 다음 측정하였다.

4. 통계처리 및 모델의 신뢰도 검증

각 그룹별로 6번의 실험을 실시하였으며 이는 모두 폐장블록을 10°C에서 4시간동안 보관한 다음 재관류시키면서 측정하는 것이다. 여기서 얻어진 자료들의 수치는 "평균 ± 표준오차"로 표시하였고 시간경과에 따른 김사치의 변화는 Wilcoxon rank sum test로 분석하였으며 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있는 것으로 하였다.

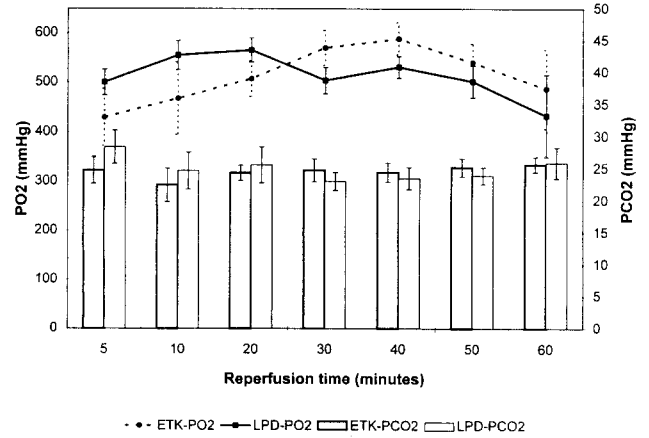


Fig. 4. Changes in oxygen and carbon dioxide tension of pulmonary effluent blood(Oxygen tension turns slightly higher in ETK group after 30 minute than LPD group, but not statistically significant.. Carbon dioxide tension was similar in both groups)

결 과

1. 육안 소견

4시간 동안 냉장보관후 항온기에서 꺼내어 육안적으로 보존상태를 확인하였다. 폐가 일부분이라도 허탈되어 있든지 변색된 분홍색 부분이 있는 경우는 폐기능을 평가하기 위한 폐장블록으로 부적절하므로 파기시켰으며 4례가 있었다.

2. 탈산화 기능

95% N₂, 5% CO₂의 가스를 통과시킨 탈산화기는 기능을 충분히 발휘하였으며 탈산화후 산소분압은 22mmHg에서 69mmHg사이였다(32.3 ± 7.5). 이산화탄소도 폐정맥혈에서는 분압 17.0에서 37.2 mmHg사이였으며(25.2 ± 4.1), 탈산화기 통과후 즉 폐장블록으로의 유입혈액의 이산화탄소 분압은 20 mmHg정도씩 추가되어 33에서 69 mmHg(41.6 ± 8.0)로서 정상적인 체정맥혈 수치와 유사하게 되었다.

3. 폐기능 평가

이식된 폐의 기능을 가장 잘 반영하는 지표는 그 폐의 고유기능인 가스교환능력이다. 즉 유출혈액(폐정맥혈)의 산소 및 이산화탄소 분압이며 본 실험에서는 60분간의 재관류를 통해 비교적 일정하고 의미있는 결과를 얻을 수 있었다(Fig 4). 재관류 60분후 유출혈액 산소분압은 ETK군에서 486.5 ± 80.3 mmHg로 432.5 ± 82.9 mmHg의 LPD군보다 높았고 재관

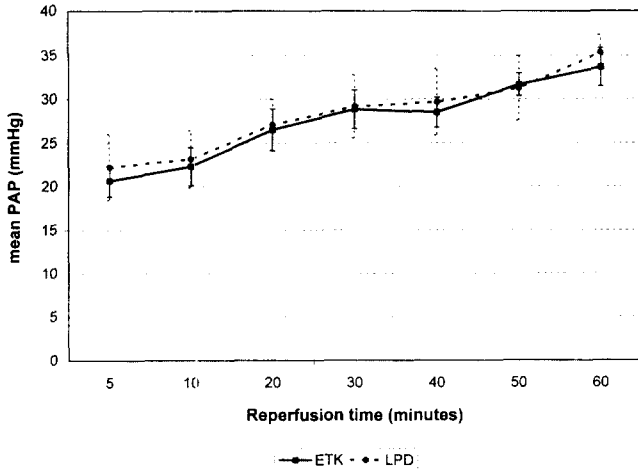


Fig. 5. Changes in mean pulmonary arterial pressure (There was no difference in both groups, but increasing tendency was obvious)

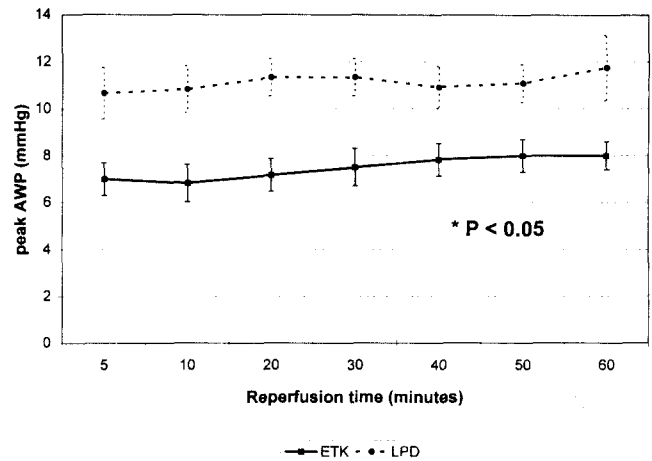


Fig. 6. Changes in peak inspiratory airway pressure (ETK group shows significantly lower airway pressure during whole reperfusion period)

류 30분이 지나면서 ETK군에서 LPD군보다 지속적으로 높은 산소분압을 유지하였으나 통계학적인 유의성을 검증하지는 못했다(p-value = 0.47). 유출혈액의 이산화탄소 분압은 ETK군에서 25.7 ± 1.2 mmHg, LPD군에서 26.0 ± 2.40 mmHg로 두 군간에 큰 차이를 보이지 않았다.

4. 폐동맥압과 기도내압

폐동맥압의 상승은 폐기능의 저하를 민감하게 반영하고 재관류후 지속적으로 상승하는 양상을 나타내었는데 60분 관류후 평균 폐동맥압은 ETK군에서 33.7 ± 2.2 mmHg, LPD군에서 35.5 ± 2.0 mmHg로 통계학적인 차이는 없었다(Fig. 5). 그러나 기도내압의 경우는 ETK군이 8.0 ± 0.6 mmHg로 LPD군의 11.8 ± 1.4 mmHg보다 낮았다. (p-value = 0.02, Fig. 6).

5. 수분함량

폐기능의 저하는 폐동맥압의 상승과 더불어 폐부종으로 나타나며 이는 수분함량을 측정함으로써 계량화할 수 있다. 80°C 항온 고열건조기에서 3일간 건조시키는 방법으로 측정 한 결과 ETK군은 $70.2 \pm 6.9\%$, LPD군은 $78.5 \pm 6.1\%$ 의 수분함량으로 두 군간의 통계학적인 차이는 없었다(Table 2).

고 찰

폐는 아주 섬세한 폐포막 및 모세혈관막으로 인하여 허혈에 대하여 매우 민감하게 손상을 입는다. 이와 더불어 폐에 대한 허혈 및 재순환 손상의 병리기전이 완전히 밝혀지지 않아서 다른 장기의 이식술에 비하여 오랜기간 보존이 불가능한 상태이다. 지난 30년 동안 공여폐의 적출, 보존, 그리고

재관류에 대하여 많은 연구가 진행되었고 bilateral sequential lung transplantation에 대한 경험이 축적되면서 가능한 허혈시간을 6~9시간까지 늘렸으나 폐이식과 심폐이식술후의 폐 기능부전은 여전히 높은 편이다.

최근 몇년간 장시간 안전하게 보존할 수 있는 새로운 폐보존액들이 많이 개발되고 있고 이로 인하여 실험적으로는 폐허혈시간이 48시간까지 연장되고 있다⁷⁾. 또한 각종보존법을 실험적으로 검증하는 실험모델이 개발되어 LoCicero등⁸⁾은 perfused canine lung model로 여러 실험을 하였으며, Wang⁹⁾ 등은 적출 가도의 작업성 폐순환 모델을 개발하여 이용하였고 Weder등¹⁰⁾은 적출 가도 모델을 응용한 paracorporeal circuit를 개발하여 60분간 운용가능한 모델을 확립하였다. Wisser등¹¹⁾은 paracorporeal circuit대신 소형 혈액투석기를 이용한 폐쇄형 재관류회로를 개발하여 180분간 안정적으로 운용할 수 있음을 보고하였다. 국내에서도 이종국¹²⁾ 등이 자가제작한 소형 막형폐를 이용한 적출폐순환 모델을 개발하였고 김수현¹³⁾ 등은 Wang⁹⁾ 등의 모델을 이용한 연구를 발표하였다. 본 연구진도 최근 막형산화기를 이용한 토끼폐장 분리관류모형을 개발하였으며 이를 이용하여 2시간동안 안정적인 재관류회로를 운용할 수 있음을 보고하였다⁹⁾. 이 모형의 장점은 실험방법이 간단하고, 경제적이면서도 실험결과에 신뢰도가 높다는데 있다.

현재 임상적으로나 실험적으로 폐보존에 가장 많이 사용되는 용액은 modified Euro-Collins (EC)용액이다. 이것은 처음 신장이식을 위해 개발된 용액으로, 현재 각종 장기의 이식에 이용되고 있으며 기본적으로 세포내액의 조성도와 같은 높은 포타슘농도를 주 성분으로 하고있다¹⁴⁾. 세포내액이 장기보존에 좋은 이유로는 허혈상태에서 세포막의 Na-K⁺ 이온의

active pump가 기능을 상실하면서 세포막을 통한 갑작스러운 물질이동으로 세포가 파괴되는 것을 막는 것이다¹⁵⁾. 또다른 대표적인 세포내액형 보존액으로는 간, 신장, 체장이식에 쓰이는 University of Wisconsin(UW)용액이 있다¹⁶⁾. UW용액은 세포내액형 이온조성에 추가적으로 장기보존에 도움이 될 여러 가지 성분 즉 lactobionate, raffinose, hydroxyethyl starch, allipurinol, adenosine, glutathione을 포함시킨 용액이다. 그러나 EC 용액이나 UW 용액은 높은 포타슘 농도때문에 폐동맥수축을 유발하여 균일한 폐보존액의 주입을 이루기 어렵다는 단점이 있다. 이러한 단점을 보완하기 위하여 Fujimura¹⁷⁾, Keshavjee¹⁸⁾ 등은 세포외액형 보존액인 low potassium dextran (LPD)용액을 개발하여 좋은 결과를 보고하였고 현재 일반적으로 세포내액형 용액보다 더 보존효과가 뛰어나다고 인정받고 있다. Date, Lichtla, Kurki 등은 LPD용액에 1% glucose³⁾나 fluorocarbon^{19, 20)}을 혼합하여 폐보존 효과를 높일 수 있다고 하였다. Euro-Collins 용액의 경우도 폐동맥 확장제인 PGE1을 병용함으로써 LPD 용액과 유사한 결과를 얻을 수 있다는 보고도 있다²¹⁾. UW 용액의 경우는 sodium과 potassium의 농도비를 반대로 한 modified UW 용액이 폐보존에 더 효과적이라는 보고가 있다²²⁾. 영국 Papworth group의 Hakim²³⁾ 등은 대표적인 colloid solution으로써 blood를 이용한 폐보존법을 개발하여 좋은 결과를 보고하였다.

90년대 초 Hirata²⁴⁾ 등은 trehalose를 포함하는 저포타슘 세포외액형 폐보존액인 ET-Kyoto 용액을 개발하여 개를 이용한 각종 실험으로 이 용액의 우수성을 입증하였다. Trehalose는 nonreducing disaccharide(1- α -D-glucopyranosyl-1- α -D-glucopyranoside: C₁₂H₂₂O₁₁)로 분자량은 342이며 두개의 글루코스 분자가 1,1-linkage로 연결된 구조로 되어있다. 이는 자연에서 다수의 조류(prokaryotes), 곰팡이, 효모, 선인장, 곤충 등의 생물체에서 발견되며 세포막을 안정화시켜 건조, 고온, 동결 등의 각종 스트레스 상황으로부터 세포를 보호해주는 것으로 알려졌다. Kyoto 그룹은 ET-Kyoto 용액을 이용하여 현재까지 개를 이용한 좌측 일측성 폐이식 실험으로 48시간까지 폐보존시간을 늘릴 수 있음을 증명하였으나²⁷⁾ 같은 세포외액형 폐보존액과 비교연구한 실험은 아직 보고된바 없다.

일반적으로 토끼는 폐가 굉장히 약한 동물로 알려져 있으며 조그마한 자극에도 쉽게 손상되어 다른 실험을 고안함에 있어서도 토끼의 폐장은 자극을 받지 않도록 해야 하는 것으로 알려져 있다. St. Louis group의 보고²³⁾에서처럼 토끼에서의 EC용액을 이용한 실험은 거의 불가능한 것으로 알려져 있으며 본 연구자들도 원래의 실험 고안으로는 modified EC 용액과 ET-Kyoto 용액의 폐보존 효과를 비교하려고 하였으나 EC 용액의 높은 포타슘 농도로 인해 섬세한 토끼의 폐장이 받는 치명적인 폐동맥 혈관수축때문에 폐보존액 주입이

어렵고 균일한 폐보존 효과를 얻기 힘들어 low potassium dextran 용액을 대조군으로 하게 되었다.

폐 기능중 가장 중요한 것은 가스를 전달하는 것이며, Haverich등²⁴⁾의 연구에서도 보듯이 폐 보존의 질을 평가하는 데는 형태학적, 방사선학적, 혈액학적, 생화학적 또는 생물학적 조건 보다는 유출혈액의 산소분압을 측정하여 비교하는 것이 더 중요하다.

이식된 폐의 기능이 저하될 때 민감하게 반응하는 척도로써 폐동맥압과 기도내압을 들 수 있는데, 이중 기도내압은 폐의 기능이 아주 저하되기 전에는 잘 변하지 않으나 폐동맥압은 폐기능저하와 더불어 가장 민감하게 상승하는 지표이다. 이러한 폐동맥압은 지속적으로 측정함으로써 재관류 손상을 쉽고 빠르게 감지해 낼 수 있다. 토끼의 정상 폐동맥압은 10~15 mmHg정도로 측정되었으나 재관류시에는 항상 20~35 mmHg의 높은 압력을 기록하였다. 이러한 폐동맥 고혈압은 아직 완전히 설명되지는 않았지만 아마도 재관류 손상과 roller pump를 이용한 체외순환의 기계적 손상효과, 실험조작중의 필연적인 폐조직 자극과 minor embolism등에 의해 폐동맥혈관계가 총체적으로 반응성이 높아진 결과로 해석될 수 있겠다. 이를 해결하기 위해 임상적으로는 prostaglandin E1과 같은 강력한 혈관확장제를 사용하며 본 실험에서도 폐보존액을 주입하기 전 20 μ g의 PGE1을 주입하였다.

본 실험에서 사용된 폐쇄 폐장 분리 관류 모형은 성숙환 등²⁵⁾이 이미 밝힌바있지만 인공산화기에 5% 이산화탄소가 포함된 95% N₂가스를 통과시킴으로서 폐장에서 400 mmHg정도로 산소화된 혈액을 33 mmHg정도로 다시 탈산소화 시킬 수 있어 안정적인 모델이며 폐장 기능 평가 연구에 적합함을 다시 한번 증명한 실험이기도하다. 산소가 없는 N₂ 가스의 류량에 의하여 단산가스분압은 33 mmHg에서 69 mmHg까지 변동하므로 혈액가스검사의 이산화탄소분압 수치를 자주 확인하고 가스류량을 조절할 필요가 있다. 대부분 토끼 모형에서는 1.3~2.0 L/min정도면 충분하다.

본 실험에서는 4례의 폐장블록 폐기가 필요하였는데 특히 겨울철에는 토끼가 폐염에 잘 이환되므로 폐기율이 다소 높다. 이러한 부적합한 폐장을 실험에 사용하면 결과수치가 안정되지 못하여 정확하게 결론을 유출할 수 없다. 그러므로 폐장 획득시와 4시간 보관후 재관류 직전에 육안적 손상 및 병변 확인 여부 관찰이 중요하다.

본 실험의 여러 가지 수치중 폐장 기능 상태를 가장 잘 반영하는 것은 산소분압으로서 4시간 보존후 FiO₂ 100%로 환기시켰을 때 그 수치는 ETK군이 486.5이었고 LPD군이 432.5 mmHg로서 두 용액 모두 훌륭한 보존액인 것이 증명되었고 두 군간의 통계적 차이는 없으므로 효과가 동등하다고 생각

된다. 다른 검사 수치로서 폐동맥압은 유사하였고 기도내압은 ETK군이 3 mmHg정도 낮았고, 수분함유량도 8% 정도 적어서 LPD보다 조금 더 성능이 좋은 폐보존액이 아닌가 여겨진다.

결 과

12마리의 가토로부터 폐장블록을 적출하여 10°C에서 4시간동안 보관한 다음, 토끼 혈액으로 재순환시키는 폐장 분리관류모형을 이용하여 LPD용액과 ETK용액의 폐 보존효과를 비교연구하였다.

60분간의 재관류후 유출혈액의 산소분압은 ETK군에서 LPD군보다 높았으며(486.5±80.3 mmHg versus 432.5±82.9 mmHg at FiO₂ 1.0, p-value = NS), 평균 폐동맥압은 비슷하였다(33.7±2.2 mmHg versus 35.5±2.0 mmHg, p-value = NS). 흡기말기도내압은 ETK군에서 현저히 낮았으며(8.0±0.6 mmHg versus 11.8±1.4 mmHg, p-value = 0.02), 슈운중량은 두군간의 통계학적인 차이는 없었다(70.2±6.9% versus 78.5±6.1%).

상기 결과로 두가지 폐 보존액은 임상적으로 사용가능할 만큼 만족할만한 보존기능을 확인 할 수 있었다. 그러나 두군간의 보존효과에서는 현저한 차이가 없었다.

참 고 문 헌

1. The Toronto Lung Transplant Group. *Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis*. N Engl J Med 1986;314: 1140-5
2. Hosenpud JD, Novick RJ, Bennet LE, et al. *The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirteenth official report-1996*. J Heart Lung Transplant 1996; 15:655-74
3. Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardosa PF, et al. *A method for safe 12 hour pulmonary preservation*. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;98:529-34
4. Hirata T, Fukuse T, Liu CJ, et al. *Effects of trehalose in preservation of canine lung for transplants*. Surgery 1994;115: 102-7
5. 성숙환, 임청, 김주현 등. 허혈후 폐 보존효과를 측정하기 위한 폐장 분리관류 모형. 대흉외지(계세중)
6. Bhabra MS, Hopkinson DN, Shaw TE, et al. *Critical importance of the first 10 minutes of lung graft reperfusion after hypothermic storage*. Ann Thorac Surg. 1996;61: 1631-5
7. Wada H, Fukuse T, Nakamura T, et al. *ET-Kyoto solution for 48-hour canine lung preservation*. Ann Thorac Surg 1996; 61:963-8
8. LoCicero J, Massad M, Matano J, Khasho F, Green R. *Aerodynamic evaluation of crystalloid and colloid flush perfusion for lung preservation*. J Surg Res 1990;49(6): 469-75
9. 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
10. Weder W, Harper B, Shimokawa S, Miyoshi S, Egan T, cooper JD. *Influence of intraalveolar oxygen concentration on lung preservation in a rabbit model*. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101(6):1037-43
11. Wissler W, Oturanlar D, Minich R, et al. *Closed circuit perfusion of an isolated rabbit lung. A new model for the evaluation of preservation quality of stored lungs*. Eur J Cardiothorac Surg 1993;7:71-4
12. 이종국, 서재성. 가토 적출 폐장의 장시간 보존에 관한 실험적 연구. 대흉외지 1994;27:723-31
13. 김수현, 김송명, 김대연 등. 이수를 위한 가토 적출 폐의 실험적 보존 방법. 대흉외지 1996;29:931-9
14. Scott RS, Baumgartner WA, Borkon AM, et al. *Successful 4-hour hypothermic lung storage with Euro-Collins solution: a simplified model assessing preservation*. Heart Transplant 1984; 3:346-9
15. Naka Y, Shirakura R, Matsuda H, et al. *Canine heart-lung transplantation after twenty-four-hour hypothermic preservation with Belzer-UW solution*. J Heart Lung Transplant 1991;10: 296-303
16. Collins GH, Bravo-Shugarman MB, Terasaki PI. *Kidney preservation for transplantation. Initial perfusion and 30 hour ice storage*. Lancet 1969;2:1219-22
17. Fujimura S, Handa M, Kondo T, et al. *Successful 48-hour simple hypothermic preservation of canine lung transplants*. Transplant Proc 1987;19:1334-6
18. Date H, Matsumura A, Manchester JK, et al. *Evaluation of lung metabolism during successful twenty-four-hour canine lung preservation*. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105:480-91
19. Lehtola A, Harjula A, Heikkila LJ, et al. *Single lung transplantation in pigs. A morphological study of tissue preservation with modified Euro-Collins and fluorocarbon solutions*. Transplantation 1990;49:1066-74
20. Kurki TS, Harjula A, Heikkila LJ, et al. *Single-lung transplantation in pigs. effects of two preservation methods on pulmonary gas exchange*. J Heart Transplant 1990;9:424-8
21. Puskas JD, Cardoso PFG, Mayer E, et al. *Equivalent eighteen-hour lung preservation with low-potassium dextranor Euro-Collins solution after prostaglandin E1 infusion*. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:83-9
22. Miyoshi S, Shimokawa S, Schreinmakers 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
23. Hakim M, Higenbottam T, Bethune D, et al. *Selection and procurement of combined heart and lung grafts for transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95:474-9
24. Haverich A, Scott WC, Jamieson SW. *Twenty years of lung preservation. A review*. J Heart Transplant 1985;4: 234-40

=국문초록=

폐보존방법을 개선시키기 위하여 많은 보존액들이 개발되고 있다. 본 연구의 목적은 가장 많이 알려진 세포외액형 폐보존액인 저포타슘 덱스트란(LPД)용액과 trehalose를 포함하는 새로 개발된 세포외액형 폐보존액인 ET-Kyoto용액의 폐보존효과를 비교분석하여 앞으로 있을 폐이식에 대비하고자 한 것이다.

12마리의 가토로부터 폐장블록을 적출하여 10°C에서 4시간동안 보관한 다음 혈액으로 재순환시키는 폐장분리관류모형을 이용하였다. 각군은 6마리씩의 토끼로 구성되었고 LPD용액과 ETK용액을 각각 100 mL/kg씩 주입하였다. 폐보존액 주입전에 20 µg의 prostaglandin E1을 사용하여 폐동맥수축을 예방하였다. 60분간의 재관류후 유출혈액의 산소분압은 ETK군에서 LPD군보다 높았으며(486.5±80.3 mmHg versus 432.5±82.9 mmHg at FiO2 1.0, p-value = NS), 평균 폐동맥압은 비슷하였다(33.7±2.2 mmHg versus 35.5±2.0 mmHg, p-value = NS). 흡기말기도내압은 ETK군에서 현저히 낮았으며(8.0±0.6 mmHg versus 11.8±1.4 mmHg, p-value = 0.02), 습윤중량은 두군간의 통계학적인 차이는 없었다(70.2±6.9 % versus 78.5±6.1 %).

상기 결과로 두가지 폐 보존액은 임상적으로 사용가능할만큼 만족할만한 보존기능을 확인 할 수 있었다. 그러나 두 군간의 보존효과에서는 현저한 차이가 없었다.

- 중심단어; 1. 폐 보존액
2. ET-Kyoto 용액
3. LPD 용액