

## 실험적 기관 재건술에 대한 고찰

서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

성숙환 · 김용희

### Review of Experimental Tracheal Reconstruction

Sook Whan Sung, MD, Yong Hee Kim, MD

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

The purpose of this study was to review the literatures of experimental tracheal reconstruction. Although there have been significant advancements in the surgical treatment of the long circumferential tracheal injuries, there still has been a difficult problem with high morbidity and mortality. The method for tracheal reconstruction after circumferential resection is preferred end-to-end anastomosis for defects up to 6 cm in length, but larger tracheal defects require the use of tracheal allograft, various artificial prosthesis or autogenous organs. The tracheal allotransplantation has been widely used as there was significantly improved the method of surgical technique, preservation and immunosuppression. But it has been limited by a number of factors such as few donor, limited use of immunosuppressant, delayed revascularization and re-epitheliazation. Experimental studies on the tracheal prosthesis have a long history and they tried to use silicone, polytetrafluoroethylene, polypropylene mesh, Dacron, Marlex mesh, external or internal stents. Other experimental studies were reported the use of autogenous tissues that were cartilage, jejunum, aorta, skin, muscle, periostium or esophagus. But a great variety of these prostheses have been resulted unsatisfactory in a significant proportion of cases. Alternatively, the tissue-engineering technique has showed a new approach to reconstruct trachea and much progress in tissue-engineering has been made recently. In conclusion, although the tracheal allotransplantation and the use of prosthesis and allograft have been reported a lot of limitation to overcome, we could sooner expect good result of ideal tracheal prosthesis..

**Key Words :** Tracheal reconstruction/Tracheal allograft/Tracheal prosthesis

### 서 론

기관은 기도를 유지하는 매우 특화된 기관으로서

광범위한 손상시 기관 재건술이 필요하다. 기관의 선천성 혹은 후천성 손상에 따른 기관 재건술에서 절제 후 단단문합이 가능한 길이는 환자의 신체적 상황, 나이, 절제위치, 기관의 가동화 방법에 따라 많은 차이가 있다. 소아는 전체 기관길이의 1/3까지, 성인의 경우 6.4 cm 미만의 손상은 절제후 단단문합만을 해도 그 성적이 비교적 좋다고 알려져 있다. 그러나,

교신저자 : 성숙환, 110-744 서울시 종로구 연건동 28번지  
서울대학교 의과대학 흉부외과학교실  
전화 : 02)760-2348, 전송 : 02)764-3664  
E-mail : swsung@snu.ac.kr

이 이상의 광범위한 환상의 기관 손상이 있다면 단순히 단단문합을 하기는 곤란하며, 다른 치료방법을 고려해야 한다. 즉 기관이식, 자가 조직을 이용한 기관 보조물의 이용 혹은 인공기관을 이용한 기관 재건술을 고려해야 한다. 이런 기관 재건술은 지난 50여년간 임상적 혹은 실험적으로 수많은 연구자들에 의해 연구되었으나 각각 여러 단점들이 있어 아직 결과가 만족스럽지 못하다. Belsey<sup>1)</sup>에 따르면 이상적인 기관 재건술은 lateral rigidity, vertical flexibility, airtight lumen, continous internal lining of respiratory mucosa, reliable healing을 만족시켜야 한다고 주장하였지만 불행히도 아직 이런 모든 조건을 만족시킬만한 것은 없다. 본 논문은 기관 재건술에 있어 현재까지 실험적 혹은 임상적으로 시도된 연구 논문들을 고찰함으로써 향후 기관 재건술의 발전방향을 살펴보고자 한다.

## 본 론

기관 둘레 전체가 광범위하게 손상받아서 절제 후 단단문합이 불가능할 정도로 손상 부위가 긴 경우 기관 재건술을 시행하게 되는데, 기관 재건술은 동종 기관 이식술, 인공 기관 재건술, 자가 조직 기관 재건술로 나눌 수 있다.

### 1. 동종 기관 이식술

장기 제공자로부터 획득된 동종 기관 이식편은 심장이나 간 등과는 달리 즉각적인 이식수술을 필요로 하는 경우가 많지 않아 기관 이식편의 장기간 보관이 필수적이다. 현재 냉동기술 및 냉동장비의 발전으로 인해 기관 조직편의 냉동보관에 관해서는 많은 발전이 이루어져 조직의 별다른 손상없이 초냉동보관을 하는 것이 보편화되어 있다. Nakanishi<sup>1)</sup>는 Bicell biofreezing device를 이용하여 기관 이식편을 약 3개월간 보관할 수 있다고 하였다. 이에 비해 Kushibe<sup>2)3)</sup>는 냉매로 TC-199용액을 사용하고, 보관액으로 5% HEPES 완충액과 10% DMSO를 이용하여, 기관 이식편을 -196°C에서 초냉동보관하면 약 12개월후에 조직의 생활성(viability)이 67%내지 76%

정도로 감소하였지만, 24개월이 지난 다음에도 성공적인 기관 이식을 할 수 있었다고 보고하였다. 또한 초냉동보관을 통해 기관 연골을 보관한다면 10년에서 32년 정도까지 조직의 생활성이 일정 정도 유지될 수 있다고 하였다. DMSO나 glycerol 같은 대부분의 냉동보관액은 세포내 탈수를 유발하여 일부 조직 손상을 일으키지만 trehalose는 세포막을 통과하지 못해 이런 손상을 유발하지 않는다. 이에 Yokomise<sup>4)</sup>는 보관액으로 trehalose를 사용하여, program freezer 없이도 -85°C에서 1달간 보관하여 기관 이식술을 시행한 경우 협착이나 문합부위 괴열, 이식편 괴사 같은 부작용이 없었다고 하였다. 기관 조직편을 초냉동보관하는 방법의 장점은 첫째, 장기간 냉동보관을 하더라도 조직의 활성도 등이 비교적 잘 유지되어 필요할 때마다 사용이 가능하다는 점이다. 둘째, 기관이식의 거부 반응과 관련하여 초냉동보관을 장기간 할 경우 이식거부반응의 주항원으로(MHC class II) 작용하는 기관 상피세포의 소실이 일어나서 면역억제제의 사용 없이도 이식거부반응을 현저히 줄일 수 있다는 보고가 있다<sup>2)5)6)7)</sup>.

기관 이식편의 성공적인 이식에 있어 적절한 혈액공급의 재개는 기관 이식편의 생활성이 유지되고, 문합부위의 성공적인 결과를 얻게 되지만, 혈액공급이 제대로 되지 않으면 기관 이식편의 허혈성 손상이 진행되어 결국 기관협착, 기관 이식편의 괴사, 혹은 이식실패로 나타나므로 적절한 혈액공급은 기관 이식수술의 성공여부를 좌우할 매우 중요한 조건이라고 할 수 있다<sup>8)</sup>.

정상적인 기관의 혈액공급은 경부 및 근위부 기관은 쇄골하동맥에서 나오는 우측 하부갑상선동맥에 의해 공급받고, 정맥혈류는 경부하행정맥 및 기정맥망을 통해 폐순환으로 유출된다. 반면에 원위부 기관은 대동맥궁에서 나온 기관지동맥에 의해 혈액을 공급받는다. 하지만 기관에 혈액 및 영양을 주로 공급하는 혈관인 하부 갑상선 동맥 및 기관지 동맥은 단단문합을 하기에는 혈관의 크기가 너무 작아 단단문합을 시행하기에 적합하지 않다<sup>9)</sup>.

이를 해결하기 위한 방법으로 pedicled omental flap이나 pedicled fascia flap<sup>10)</sup>의 사용이 보고되었다. 동종 기관 이식술에서 기관 이식편의 혈액공급과 관

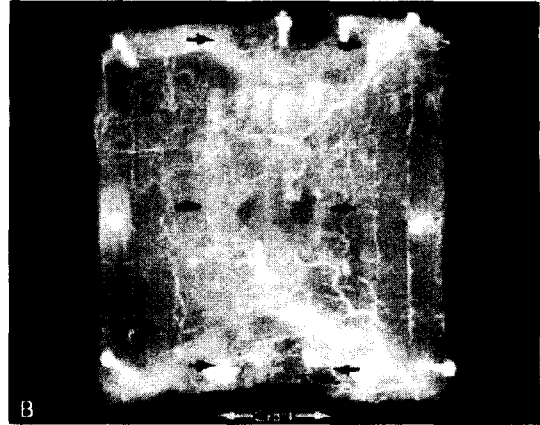
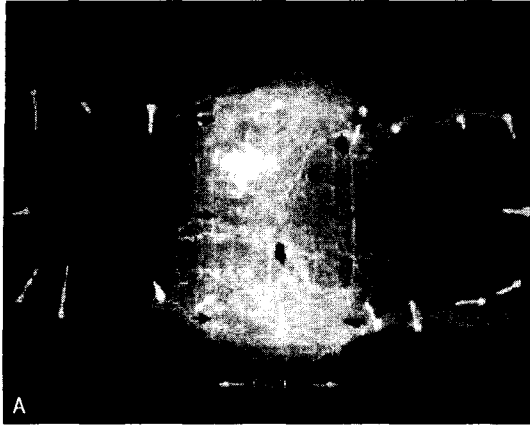


Fig 1. Microangiography after cryopreserved tracheal allotransplantation. Cryopreserved allografts at 7 days(A) and 12 weeks(B) after transplantation indicated newly developed microvasculature surrounding graft and the presence of transverse intercartilaginous arteries, which disappeared after 12 weeks.(white and black wide arrows: transverse intercartilaginous arteries) (From Moriyama, *Ann Thorac Surg* 2000;69:1701-1706)

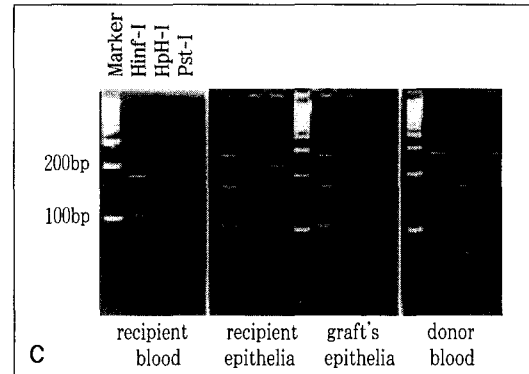
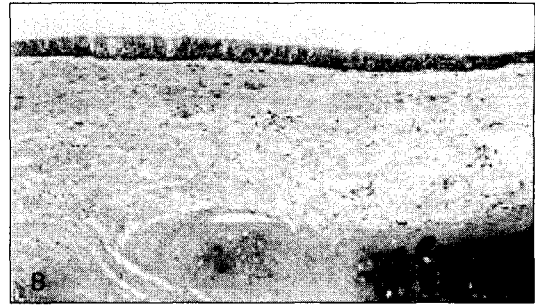
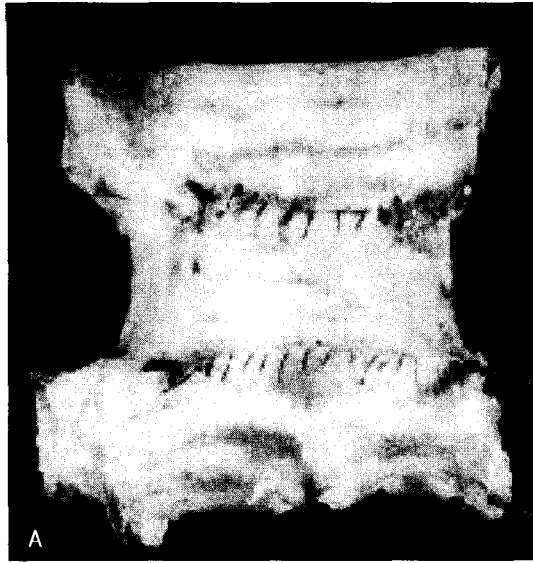
련하여 단단문합 부위는 기존의 기관 및 주변조직으로부터, 중간부위는 대망과 같은 vascular pedicled flap으로부터 혈액공급이 이루어진다<sup>11)</sup>. 또한 기관 이식후 기관지동맥의 문합없이도 12일에서 15일사이에 동종 기관 이식편에서는 혈관 재형성이 일어나며, 이는 대망에 의해 미세 혈관 재형성이 촉진되어 4일 이내에 대망혈관으로부터 신혈관의 생성이 일어난다<sup>11-13)</sup>(Fig. 1). 대망의 특성으로는 신혈관 생성능, 항염증능, 면역 적격성(immunocompetence) 등이 있고, 성형이 용이해서 기관 이식술에서 폭넓게 사용되고 있다<sup>14)</sup>. 기관 이식에서 대망 고정술을 하면 4 일 이내에 미세 혈관의 재형성이 일어나기 시작하며, 특히 식도벽을 포함하여 en bloc으로 이식할 경우 기관후벽, 기관내 상피세포, 기관내 혈관벽으로의 혈류공급 및 영양공급에 있어 식도 전체를 이식한 것과 동일한 정도로 혈액 공급을 촉진시킬 수 있다는 보고가 있다<sup>15)</sup>. 그외 기관 이식편을 vascular endothelial growth factor(VEGF)으로 전처리하고 기관 재건술을 하면 술후 기관 협착이나 섬유화, 염증 등의 부작용은 감소하는 반면 신혈관 형성은 촉진된다고 하였다<sup>16)</sup>.

기관 재건술시 기관의 혈류 공급을 증진시키기 위해 수기적으로 주의해야 것으로는 연골의 혈류공급은 주로 연골간 공간을 통해 이루어지는데 기관 연골의 허탈은 연골간 공간을 감소시켜 혈류공급이 감소되므로, 기관 이식편의 보관 및 재건에서 기관 이식편의 허탈을 예방하는 것이 중요하다<sup>17)</sup>. 또한 기관

이식편과 대망과 같은 vascular bed를 가능한 밀착시키고, vascular bed가 움직이지 않도록 고정시키는 것이 신혈관 형성에 있어 중요하지만 호흡에 따른 기관의 운동과 연하운동이 장애가 될 수 있다<sup>14)</sup>.

다음으로 기관 이식에서 중요한 문제는 이식거부 반응으로, 이식거부 반응은 주로 점막세포에서 일어나는 세포면역 거부반응에 의한다. 점막에서의 거부반응은 점막하 미세혈액순환과 밀접한 관계를 가지고 있다. 따라서 점막세포의 상실은 항원성의 감소를 초래하게 되므로 많은 연구자들은 기관 이식편의 항원성을 감소시키는 방법으로 일정기간 이상의 초냉동보관, 면역억제제(cyclosporine A, FK506, methylprednisolone, azathioprine, mizoribine), 방사선 조사 등을 보고하였다.

초냉동보관된 기관 이식편에서는 약 20일 정도후면 기관 상피세포의 대부분이 소실되어 항원성이 충분히 감소한다<sup>2)</sup>. 또한 low dose Cyclosporine A(10~15 mg/kg/day)를 사용한다면 동종 기관이식편의 생활성을 별다른 문제없이 유지하면서 이식거부반응을 줄일 수 있으며<sup>11)18)19)</sup>, 고농도의 방사선 조사(100,000 cGy)만을 시행한 경우에도 다른 면역억제제를 사용하지 않더라도 거부반응이 현저하게 감소하였다고 하였다<sup>20)21)</sup>. Yokomise<sup>20)21)</sup>는 <sup>60</sup>Co device를 이용하여 Euro-Collins 용액에 보관된 개의 기관 연골 5 개가 포함된 기관 이식편에 100,000 cGy를 조사해서 이식하였지만 기관의 생활성에는 문제가 없었다고 보고



**Fig 2.** Origin of regenerated epithelium in cryopreserved tracheal allotransplantation: The grafts taken from the animals that survived more than 70 days after tracheal allotransplantation. (A)Gross examination of dog shows normal tracheal architecture.

No stenosis of the graft is seen. (B)Histologic examination shows that the mucosa is composed of pseudostratified columnar ciliary epithelium and the tracheal secretory glands are regenerated(H & E stain, x 100).

(C)The result of PCR-RFLP. The graft epithelium phenotype is the same as the recipient blood and epithelium. (From *Mukaida, Ann Thorac Surg 1998;66:205-8*)

하였다. 하지만 악성 질환에 의한 기관 절제술후 면역억제제의 사용이나 방사선 조사는 기관 이식자의 면역을 저하시켜 다른 문제를 유발할 수 있으며, 특히 방사선 조사는 안전한 피폭 시간에 관한 연구가 미비하고, 이식가능한 기관의 적정길이에 관한 연구가 충분히 이루어지지 않아 현재로서는 임상적으로 사용하기에 문제가 있다. 또한 효과적인 면역억제제의 사용기간 등과 관련해서 초기 거부반응이 기관 이식후 14 일경에 나타나므로 기관 이식술에서 최소 14 일 정도의 집중적인 면역억제가 필요하다고 하였으나 아직 논란이 많다<sup>19)</sup>.

그외 기관 이식의 만성 거부반응에 있어 중요한 것은 근섬유 증식이나 미세 기관지 폐색으로 인한 폐색성 기관지염인데, 이것은 platelet-derived growth factor(PDGF; PDGF-AA, PDGF-Ra)과 밀접한 연관이 있다고 보고되어 있다. 따라서 PDGF의 발현을 감소시키는 것이 폐색성 기관지염의 발생을 예방할 수 있고, 이식 실패의 위험성을 줄이는 데 도움이 될

것이다. 이에 PDGF-R protein-tyrosine kinase 억제제인 CGP53716의 사용으로 폐색성 기관지염이 감소될 수 있음이 보고되어 있으며<sup>22)</sup>, 정확한 기전은 밝혀지지 않았으나 Cyclosporine A의 사용도 폐색성 기관지염의 발생을 감소시킨다고 보고되었다<sup>23)</sup>.

다른 장기 이식과는 달리 기관은 습도조절 및 분비물 제거 등을 위해 적절한 기관 상피세포로 덮혀 있어야 한다. 하지만 일정기간이상 초냉동보관된 기관 이식편은 상피세포가 거의 대부분 소실되어 이식된 기관 이식편에서 상피세포의 재생은 매우 중요한 의미를 갖는다. Mukaida<sup>24)</sup>는 PCR-RFLP 분석을 통해 이식된 동종 기관 이식편의 기관상피세포는 기관 이식 20 일경까지는 전혀 없다가 차차 문합부위부터 자라나서 기관 이식편의 내강 표면을 덮기 시작하여 약 50~60 일경이면 이식자의 세포에서 유래된 재생 상피세포(pseudostratified columnar feature without cilia)로 덮였다고 하였다(Fig. 2).

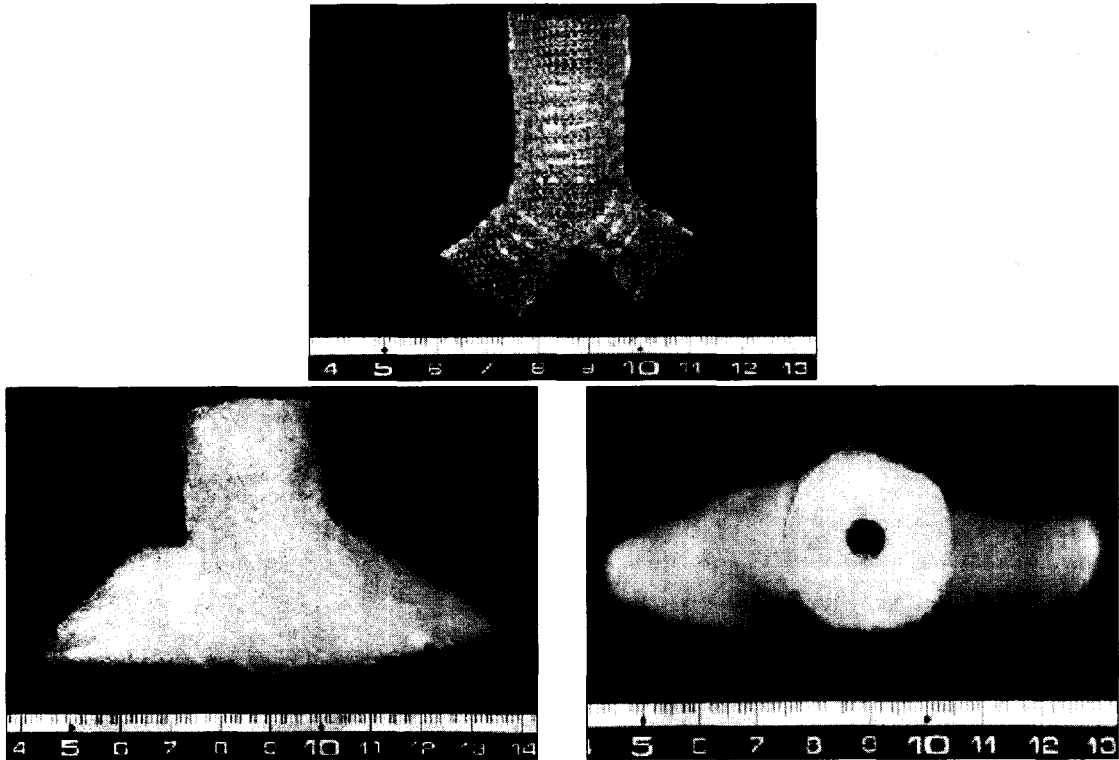
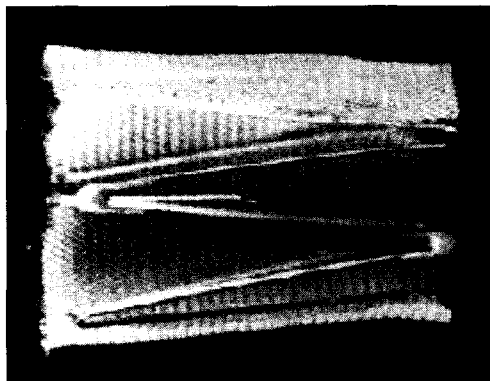
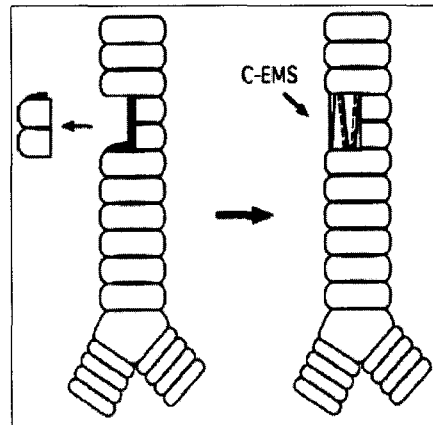


Fig 3. Y-shaped prosthesis made of Marlex mesh and polypropylene spirals and Y-shaped prosthesis after collagen conjugation. (From Sekine, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1162-1168)



A



B

Fig 4. Expandable metallic stent. (A) Z-stent: Covered expandable metallic stent (C-EMS). (B) Operative method: the right circumferential half of two tracheal rings of the cervical trachea is resected and C-EMS is interposed in the defect. (From Kitagami, *Ann Thorac Surg* 1998;66:1777-1781)

## 2. 인공 기관 보조물

기관의 인공 보조물은 1953년 Belsey가 최초로 대퇴근막으로 덮은 강철스프링을 이용한 이래, 현재까지 보고된 기관의 인공 보조물로는 silicone tube

(Montgomery T tube, Dumon stent, Dynamic stent)<sup>25,27)</sup>, polytetrafluoroethylene(PTFE)<sup>28)</sup>, polypropylene mesh, Dacron, Vitallium, stainless steel, glass, Tantalum mesh, acrylic tube, Teflon skirted with Marlex mesh, collagen-conjugated mesh<sup>29)</sup>(Fig. 3).

endothelium coated tube 및 여러 종류의 내부 및 외부 스텐트(Fig. 4)가 있다.

내부 스텐트의 사용 목적은 기관 이식편이 움직이지 않도록 위치를 고정하거나 재건된 기관을 지지하는데 있다. 흔히 사용되는 스텐트로 Swiss roll (rolled silicone sheeting), Aboulker(Cotton-Lorenz; Polytef tube), Montgomery T-tube(preformed hollow silicone)이 있으며, 이중 Montgomery T-tube가 가장 흔히 사용된다.

Neville<sup>25)26)</sup>은 silicone tube를 이용해서 기관 재건술을 시행한 후, silicone tube는 전반적으로 기도유지에 만족스런 결과를 보였고, 술후 합병증으로 협착, 기관식도루, 기관연화(tracheal malacia) 등이 있었으나 스텐트의 파열이나 감염같은 치명적인 합병증은 없었다고 보고하였다. Stern<sup>27)</sup>은 Montgomery T-tube를 이용한 36례의 기관 재건술을 통해 육아종 조직의 형성이 미미하고, 후일 스텐트의 제거가 용이한 점 등을 장점으로 보고하였다. 그러나, Montgomery T-tube의 가장 큰 단점은 내경이 작은 것을 사용하면 폐쇄의 위험성이 있다는 점이다.

Okumura<sup>28)</sup>는 Marlex mesh(pore size 260  $\mu\text{m}$ , polypropylene)를 polypropylene spiral으로 연속 보강한 후 pig collagen으로 처치하였다. Collagen으로 전 처치하는 이유는 기관 주변의 결체조직의 증식을 촉진시키고, 기관 재건술 초기에 기관의 공기누출을 막고자 하는데 있다. Okumura는 collagen-conjugated mesh에 대해 실질적으로 collagen-conjugated mesh가 nonconjugated mesh에 비해 치료성적이 우수하였고, 2  $\times$  1 cm의 기관 내면을 정상 기관 상피세포가 덮는데 6 주정도가 걸렸으며, 성공적인 인공 기관 보조물의 기관 재건을 위해서는 지나치게 크거나 작은 구멍은 적절하지 않고, 인공 보조물벽의 구멍의 크기는 약 300  $\mu\text{m}$ 가 적당하다고 하였다.

이외 다른 스텐트로 Titanium alloy stent<sup>30)</sup>, Silastic-reinforced Marlex mesh, Titanium maxillofacial miniplates 등 제거를 위한 이차 수술이 필요한 것과, 생분해가 가능한 polydioxanone, polyglycolic acid & poly(D, L-lactide-co-glycolide)(85:15)<sup>31)</sup>, external rib stent<sup>25)</sup> 등과 같이 이차 수술이 필요없는 것이 있다. Robey<sup>31)</sup>는 완충액

에서 4주경 분해가 시작되어 20주면 100% 완전히 분해되는 분자량이 1800 kPa인 polyglycolic acid & poly(D, L-lactide-co-glycolide)(85:15)를 이용한 생분해성 외부 스텐트를 기관의 전면부 재건술에 실험적으로 사용함으로써 인공 기관 보조물의 새로운 가능성을 제시하면서 어떤 종류의 생분해 스텐트이든 재건된 기관 이식편을 안정화시키기 위해서는 최소한 4 주 이상은 스텐트의 물리적 특성이 유지되어야 한다 하였다. 그외 내부 스텐트로 특기할 만한 것으로 titanium alloy의 shape memory effect(Marmen effect)를 이용한 스텐트로서 기관 연화중에 사용할 경우 기도의 내경을 쉽게 유지할 수 있고, 쉽게 삽입하고, 고정하고, 또한 제거할 수 있다는 점과 재료의 특성상 매우 작은 혹은 긴 기관 및 기관지 질환에서도 폭넓게 사용될 수 있다는 점을 장점으로 꼽을 수 있다. 또한 titanium의 특성인 고도의 비부식성, 생적합성, 적절한 조직 적합성으로 기관 재건술 후 부작용이 적다는 점이 인공 기관 보조물의 재료로서의 장점이다<sup>30)</sup>. 하지만 PTFE를 이용한 기관 재건술은 인공 보조물 내강에 상피세포가 증식할 수 없고, 문합부위의 육아종 조직 형성 등으로 인해 적합하지 않다고 한다<sup>28)</sup>.

이상적인 내부 스텐트는 첫째, 삽입, 고정, 및 제거가 용이해야 하고, 둘째, 생물학적인 적합성이 있어야 하고, 셋째, 기관 분지의 폐쇄가 일어나서는 안 되며, 넷째, 기관 분비물의 제거가 개선되어야 하고, 다섯째, 다양한 기관 내경의 크기에 적절히 맞아야 한다. 외부 스텐트는 내부 스텐트와 달리 기도를 막지 않고, 내부적으로 이물질 반응과 같은 문제가 없다는 점과 기관섬모의 분비물 제거 작용에 영향이 없다는 것이 장점이라고 할 수 있다.

이런 인공 보조물의 단점으로는 상피세포화된 내면을 얻을 수 없고, 봉합선을 따라 육아종 조직이 과다하게 발생하여 기관 협착이 유발되거나, 감염, 인공 보조물의 이동, 기관 분비물 저류 혹은 인공 보조물의 돌출로 인한 문합부위 파열 등이 발생할 수 있다는 것이다. 따라서 이상적인 인공 기관 보조물은 첫째, 인공 보조물은 유연하되 쉽사리 함몰되어서는 안 되고, 둘째, 과도한 염증을 이식 수혜자의 조직에 맞아야 하고, 셋째, 화학적으로 안정되어 있고, 발

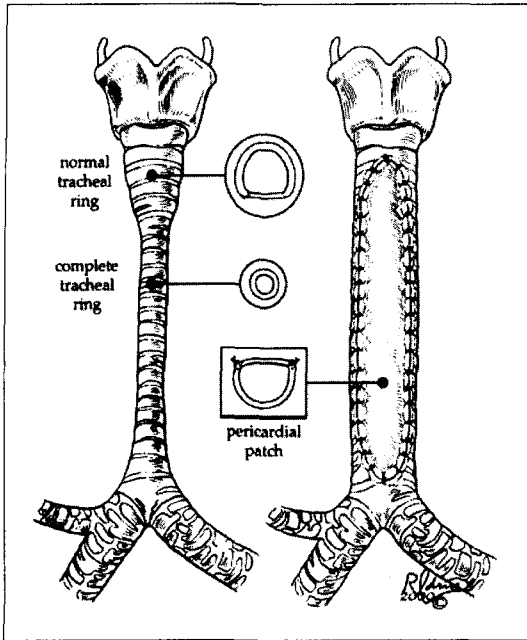


Fig 5. Pericardial tracheoplasty. Pathology complete tracheal rings is shown in the left panel. The normal tracheal cartilage with a posterior membranous portion and a normal lumen is shown superiorly. A complete tracheal ring with compromised tracheal lumen is shown inferiorly. A completed pericardial patch tracheoplasty is shown in the right panel. In cross section, the tracheal lumen is now normal. (From Backer, *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:777-784)

암성질이 있어서는 안 되고, 넷째, 쉽사리 재상피세포화(re-epithelialization)가 일어나야 하고, 다섯째, 인공 보조물을 통한 주변 종격동 조직으로 세균감염이 일어나서는 안 된다.

### 3. 자가 조직 기관 보조물

인공 기관 보조물은 장점도 많지만 생체 조직이 아니라는 단점이 있어 이를 보완하기 위해 이용가능한 자가 조직이 있다면 자가 조직을 이용하여 사용하는 것이 생물학적으로 이상적이고, 안정적이라고 본다. 자가 조직을 이용한 기관 보조물로는 공장<sup>32)</sup>, 동맥<sup>33)</sup>, 늑연골<sup>34)</sup>, 연골<sup>35)</sup>, 심낭(Fig. 5)골막, 근육, 뼈, 피부, 경막, 식도, 자가 기관 이식편(Fig. 6), 기관지(Fig. 7), 비중격 연골 등이 있다.

1959년 Seidenberg가 최초로 보고한 이래 공장을 이용한 기관 재건술은 많은 발전이 있었지만, 해결해야 할 과제가 많이 남아있다. 즉 공장을 이용하면 어떤 길이의 기관 결손이라도 재건하기에 충분한 길이를 얻을 수 있지만, 공장의 안정성을 유지하기 위해 늑연골 스텐트와 결합해야 하고, 장기간 기관내 T-tube가 필요하다. 또한 이 술식의 단점으로 mucorrhea로 인한 과도한 점액분비, 공장의 연동운동이 있다는 것이 보고되어 있으며, 기관 재건술에서

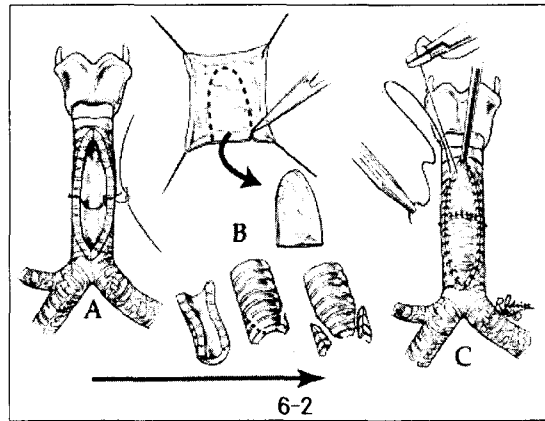
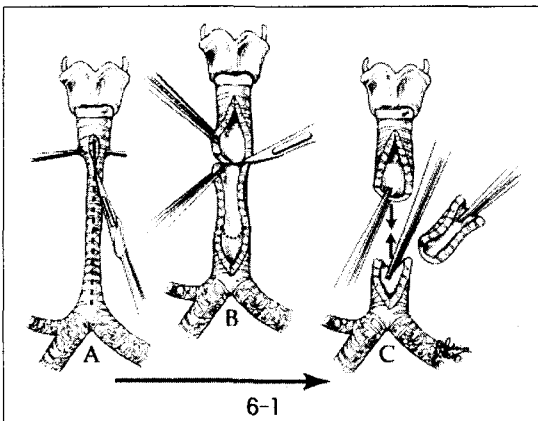


Fig 6. Tracheal autograft. 6-1: (A) An anterior longitudinal incision is performed through the complete extent of the trachea rings. (B) The midportion of the trachea is excised to be used as the autograft. (C) The two remaining ends of the trachea are re-approximated posteriorly. 6-2: (A) The posterior anastomosis is performed with interrupted PDS sutures, with the knots kept out of the tracheal lumen. (B) The autograft is prepared by trimming the corners of the graft. The pericardial patch is cut to size. (C) The autograft is sutured in place inferiorly at the carina. The pericardial patch is inserted superiorly to complete the repair. (From Backer, *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:777-784)

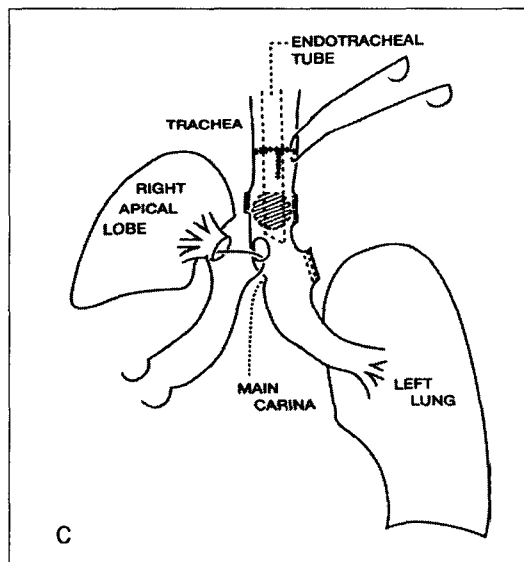
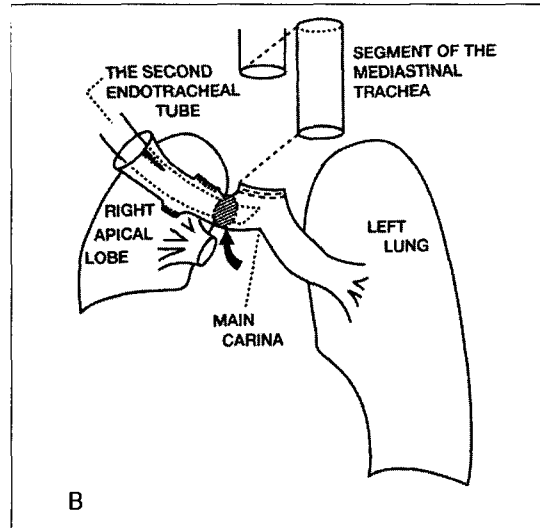
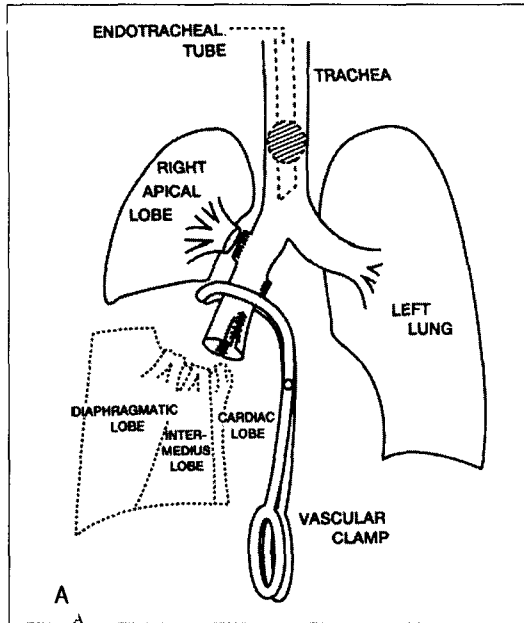


Fig 7. Experimental tracheal reconstruction with a rotated right stem bronchus. (A) Lobes of the right lung other than the apical lobe were resected. However, the bronchi of the diaphragmatic and intermedius lobes were left in place and then manipulated to create an extension of the right stem bronchus to form a single conduit by cutting the lobar bronchi longitudinally and then suturing. A pair of vascular clamps was applied to the right stem bronchus to prevent air leakage during the procedure. The apical lobe bronchus was then severed, and the proximal end was closed with sutures. (B) A segment of the mediastinal trachea 10 cartilage rings in length was resected, and the distal end was closed with an autostapler. Another endotracheal tube was inserted retrogradely through the right stem bronchus to ventilate the left lung. Subsequently, the entire right stem bronchus was rotated (arrow) in the frontal plane with the main carina as the center of rotations. (C) The original distal end of the extended right stem bronchus was anastomosed end-to-end to the proximal end of the trachea. A hole was then made in the lateral wall of the rotated stem bronchus, to which the right apical lobe bronchus was anastomosed. (From Osada, *Anr Thorac Surg* 2000;70:1886-1190)

주의해야 할 것으로 공장이 늘어지지 않도록 주의해서 재건해야 하며, 사용할 스텐트는 가장 큰 크기를 사용해서 후일 협착이 생기지 않도록 해야 한다고 권장되었다<sup>32)</sup>.

Martinod<sup>33)</sup>는 비교적 작은 기관 결손을 동맥벽을 이용하여 재건한 후 동맥벽이 점진적으로 기관 상피 세포로 덮히고, 일부에서 새로운 기관 연결이 발생함을 보고하여 동맥을 이용한 기관 재건술에 있어 새로운 가능성을 제시하였다.

다음으로 늑연골 flap이 있다. 그동안 늑연골 flap은 Kimura(1982년), Lobe(1987년), Weber(1991년), Kamata(1997년)<sup>34)</sup> 등 여러 보고자들에 의해 만족할 만한 결과들이 보고되었다. Kamata<sup>34)</sup>는 5 번과 6 번 늑연골의 골막을 포함하여 절제하고, 이를 두 개의 조각으로 나눠 나선형으로 만든 다음 기관의 형태를 만들어 기관 재건술에 이용하였고, 이때 시야 확보를 위해 정중 흉골절개를 하고, 보조적으로 ECMO를 사용하였다. Kamata는 11명의 환자에서 늑연골을 이



용하여 기관 재건술을 시행하고, 장시간의 체외순환에 따른 심부전과 기관 분지부에 남은 협착으로 발생한 호흡부전으로 2명의 조기사망이 있었고, 생존한 6명은 간헐적인 기관 협착을 내시경으로 풍선 확장술을 하는 외에 별다른 문제없이 살고 있음을 보고하였다. 또한 기관 분지부가 포함된 질환을 수술할 경우 정중 흉골절개가 시야 확보에 유리하다고 하였으며, CPB나 ECMO의 사용이 도움이 된다고 하였다.

늑연골을 이용할 경우 기관 재건술에서 주의해야 할 점으로 기관 내강면이 완전히 덮여야 하고, 안정적인 구조물을 이루어야 하고, 생활성(biocompatibility)을 유지하려면 적절한 혈관형성이 이루어지도록 해야 한다.

다음으로 늑연골외에 다른 부위의 연골을 이용할 수도 있는데, Ergin<sup>35)</sup>은 토끼의 귀 연골을 이용하여 기관 재건술을 시행한 후 기관 협착없이 새로운 기관 연골이 발생하였다고 보고하였다. 연골을 이용할 경우 특히 연골막이 손상받지 않도록 주의할 것을, 그리고 연골 자체는 혈관 분포가 빈약해서 자체만으로는 만족할 만한 결과를 얻을 수 없으므로, 수술전 연골을 목과 같은 혈관 분포가 풍부한 장기에 일정 기간 배양해서 이용할 것을 권고하였다.

하지만 자가 조직을 이용한 기관 보조물들은 장분절의 기관을 대체하기가 어렵고, 기도 내강을 유지하기가 어렵다는 단점이 있어 사용에 많은 제한점이 있다. 이런 단점을 극복하기 위한 노력으로 공장과 늑연골, 공장과 비중격 연골 등과 같은 자가기관 복합체(prefabrication)를 사용하기도 하였지만 아직 만족할 만한 결과는 없다.

인공 기관 보조물 및 자가 조직을 이용한 기관 재건술에서 보고되었던 각각의 여러 단점을 극복하기 위한 노력으로 1988년 이후 연골의 cartilage tissue engineering이 연구되었다<sup>36)</sup>. Vacanti<sup>37)38)</sup> 등은 우연골세포와 생분해 봉합사(polyglactin 910, PGA)를 이용하여 새로운 유리연골을 만들었다. 1994년 연골세포를 nonwoven PGA mesh의 막에 이식하여 silastic tube를 감싸 만들어 생체조직에서 배양하여 조직학적으로나 육안적으로 정상적인 연골을 생성하여 기관 대체를 시행하였고, 연구결과 기관 내강이

상피세포 및 점막하 결체조직으로 덮임을 확인하였다. 이외 다른 생물질로는 calcium alginate gels, collagen gels, fibrin glue, agarose gels 등으로 귀, 비중격 implants, temporomandibular joint disc, meniscus를 대체하고자 하는 노력들이 보고되었다. 또한 Vunjak-Novakovic<sup>39)</sup> 등은 convective-flow tissue culture bioreactor를 이용하여 조직 배양 연골의 물리적 특성뿐만 아니라 그 구성을 조절할 수 있음을 보고하였는데, 이는 조직 배양 연골의 자유로운 성형을 통해 조직 배양 연골을 이용하는 기관 재건술에 있어 새로운 지평을 열었다고 볼 수 있다.

## 결론

Jacobs(1999년)<sup>41)</sup>은 6명의 복잡 기관 협착 환자에서 동종 기관 이식술을 시행하였고, 이중 5명이 그리고 전세계적으로 31명중 26명이 별다른 문제없이 중장기간동안 생존해 있음을 보고하였다. 또한 Backer(2001년)<sup>42)</sup>은 50명의 소아 환자중 28명에서 심낭을 이용한 기관 성형술을, 12명에서 동종 기관 이식술 및 slide tracheoplasty와 같은 여러 가지 술식을 시행한 결과 조기 사망률이 6%(동종 기관 이식술: 8%), 만기 사망률이 12%(동종 기관 이식술: 0%)임을 보고하는 등 세계적으로 볼 때 기관 재건술이 활발하게 시행되고 연구되고 있음을 알 수 있다.

국내에서는 1977년 왕등이 Marlex mesh와 심낭을 이용하여 실험적으로 기관 재건술을 시도한 이래 권(1996년)등이 자가 심낭과 늑연골을 이용하여 2례에서 기관 재건술을 시행하였지만 아직 임상례가 많지 않고, 실험적으로는 성<sup>23)40)</sup> 등이 동종 기관의 냉동보존에 관한 연구를 발표하는 등 연구가 진행되었지만 아직 극복해야 할 과제가 많이 남아있다.

광범위한 환상의 기관손상에 대한 기관 재건술에 관해 현재까지 연구된 바로는 동종 기관 이식은 괄목할만한 성과를 얻었고, 또한 여러 장점에도 불구하고, 그 공여자수가 많지 않고, 신혈관 형성 정도를 예측하기 어렵고, 기관 내강내에 정상적인 기관 상피세포의 재형성에 오랜 시간이 필요하고, 이식 실패의 가능성이 상존하고, 악성질환에서 면역억제제의 사용

에 많은 제약이 따른다는 점과 소아에서 기관이식편의 성장가능성을 알 수 없다는 점에서 제한점을 가지고 있다. 기관의 동종이식과 관련하여 장기의 수급이 제한되어 있다는 점을 고려하면 인공 혹은 자가 조직 보조물의 사용이 필수적이다. 하지만, 이런 보조물은 기본적으로 기관과 다른 이물질이기 때문에 일어나는 문제점이 있고, 이를 해결하기 위해 많은 연구들이 수행되고 보고되었지만 아직까지 만족할 만한 결과를 보이는 것은 없다. 최근 들어 조직 배양에 관한 연구가 활발히 진행되어 기존의 인공 보조물의 단점을 많이 보완할 수 있는 가능성이 제시되었고, 지금까지의 연구 결과를 미루어 볼 때 조만간 동종 기관 이식편에 비해 손색없는 인공 기관 보조물이 만들어 질 수 있으리라 기대한다.

### References

- 1) Belsey R : Resection and reconstruction of intrathoracic trachea. *Br J Surg.* 1950; 38: 200-5.
- 2) Nakanishi R, Hashimoto M, Muranaka H, et al : Maximal period of cryopreservation with the Bicell biofreezing vessel for rat tracheal isografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 117: 1070-76.
- 3) Kushibe K, Takahama M, Nezu K, Taniguchi S : Assessment of cartilage viability in long-term cryopreserved tracheal allografts. *Transplant Proc.* 2001; 33: 625-6.
- 4) Kushibe K, Nezu K, Nishizaki K, Takahama M, Taniguchi S : Tracheal allotransplantation maintaining cartilage viability with long-term cryopreserved allografts. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 1666-9.
- 5) Yokomise H, Inui K, Wada H, Hasegawa S, Ohno N, Hitomi S : Reliable cryopreservation of trachea for one month in a new trehalose solution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 110(2): 382-5.
- 6) Inutsuka K, Kawahara K, Takachi T, et al : Reconstruction of trachea and carina with immediate or cryopreserved allografts in dogs. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62: 1480-4.
- 7) Tadashi A, Yaushi Y, Masanori T, et al : Successful tracheal transplantation using cryopreserved allografts in a rat model. *Eu J Cardio Thorac Surg.* 1999; 16: 169-173.
- 8) Kushibe K, Takahama M, Nezu K, Taniguchi S : Assessment of cartilage viability in long-term cryopreserved tracheal allografts. *Transplant Proc.* 2001; 33: 625-6.
- 9) Balderman SC, Weinblatt G : Tracheal autograft revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987; 94: 434-41.
- 10) Macchiarini P, Lenot B, Montpreville V, et al : Heterotopic pig model for direct revascularization and venous drainage of tracheal allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 108: 1066-75.
- 11) Delaere PR, Liu ZY, Hermans R, Sciort R, Feenstra L : Experimental tracheal allograft revascularization and transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 110(3): 728-37.
- 12) Siegelman SS, Hagstrom JWC, Koer SK, et al : Restoration of bronchial artery circulation after canine lung allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977; 73: 792-5.
- 13) Morgan S, Lima O, Goldberg M, et al : Successful revascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982; 84: 204-10.
- 14) Levashev YN, Akopov AL, Mosin IV : The possibilities of greater omentum usage in thoracic surgery. *Eu Cardiothorac Surg.* 1999; 15: 465-8.
- 15) Macchiarini P, Mazmanian GM, Montpreville VT, et al : Experimental tracheal and tracheoesophageal allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 110(4): 1037-46.
- 16) Dodge-Khatami A, Backer CL, Holinger LD.

- Mavroudis C, Cook KE, Crawford SE : Healing of a free tracheal autografts is enhanced by topical vascular endothelial growth factor in an experimental rabbit model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122(3): 554-61.
- 17) Lopez-Rivero L, Quevedo S, Freixinet J, et al : Experimental tracheal revascularization with omentum. *Eu J Cardio Thorac Surg.* 1993; 7: 540-2.
- 18) Nakanishi R, Yasumoto K : Minimal dose of Cyclosporin A for tracheal allografts. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 635-9.
- 19) Nakanishi R, Yasumoto K, Shirakusa T : Short-course immunosuppression after tracheal allotransplantation in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 109: 910-7.
- 20) Yokomise H, Inui K, Wada H, et al : High-dose irradiation prevents rejection of canine tracheal allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 1391-7.
- 21) Yokomise H, Inui K, Wada H, Hitomi S : The infeasibility of using ten-ring irradiated grafts for tracheal allotransplantation even with omentopexy. *Surg Today Jpn J Surg.* 1996; 26: 427-30.
- 22) Kallio EA, Koskinen PK, Aavik E, Buchdunger E, Lemstrom KB : Role of platelet-derived growth factor in obliterative bronchiolitis (chronic rejection) in the rat. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1324-32.
- 23) Lee CH, Sung SW, Oh MH : The morphologic changes by immunosuppression after heterotopic transplantation of the murine cryopreserved trachea. an animal model for obliterative bronchiolitis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 32: 215-23.
- 24) Mukaida T, Shimizu N, Aoe M, Andou A, Date H, Moriyama S : Origin of regenerated epithelium in cryopreserved tracheal allotransplantation. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66: 205-8.
- 25) Neville WE, Bolanowski PJP, Kotia GG : Clinical experience with the silicone tracheal prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 99: 604-13.
- 26) Neville WE, Bolanowski PP, Soltanzadeh H : Prosthetic reconstruction of the trachea and carina. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976; 72(4): 525-38.
- 27) Stern Y, Willing JP, Cotton RT : Use of Montgomery T-tube in laryngotracheal reconstruction in children: Is it safe?. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998; 107: 1006-9.
- 28) Cull DL, Lally KP, Mair EA, Daidone M, Parsons DS : Tracheal reconstruction with polytetrafluoroethylene graft in dogs. *Ann Thorac Surg.* 1990; 50: 899-901.
- 29) Okumura N, Nakamura T, Natsume T, Tomihata K, Yoshito L, Shimizu Y : Experimental study on a new tracheal prosthesis made from collagen-conjugated mesh. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 108: 337-45.
- 30) Vinograd I, Klin B, Weinberg M, Flomenblit Y, Nevo Z : A new intratracheal stent made from nitinol, an alloy with "shape memory effect". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 107: 1255-61.
- 31) Robey TC, Eiselt PM, Murphy HS, Mooney DJ, Weatherly RA : Biodegradable external tracheal stents and their use in a rabbit tracheal reconstruction model. *Laryngoscope.* 2000; 110: 1936-42.
- 32) Cavadas PC : Tracheal reconstruction using a free jejunal flap with cartilage skeleton: Experimental study. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 101: 937-42.
- 33) Martinod E, Zegdi R, Zakine G, et al : A novel approach to tracheal replacement: the use of an aortic graft. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122(1): 197-8.
- 34) Kamata S, Usui N, Kitayama Y, et al : Experience in tracheobronchial reconstruction

- with a costal cartilage graft for congenital tracheal stenosis. *J Pediatr Surg.* 1997; 32(1): 54-7.
- 35) Ergin NT, Koc C, Demirhan B, Dal T : Tracheal reconstruction with a vascularized cartilage flap in rabbits. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998; 107: 571-4.
- 36) Fuchs JR, Nasser BA, Vacanti JP : Tissue engineering: a 21st century solution to surgical reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 577-91.
- 37) Vacanti CA, Langer R, Schoo B, Vacanti JP : Synthetic polymers seeded with chondrocytes provide a template for new cartilage formation. *Plast Reconstr Surg.* 1991; 88: 753-9.
- 38) Vacanti CA, Paige KT, Kim WS, Sakata J, Upton J, Vacanti JP : Experimental tracheal replacement using tissue-engineered cartilage : *J Pediatr Surg.* 1994; 29: 201-5.
- 39) Vunjak-Novakovic G, Martin I, Obradovic B, et al : Bioreactor cultivation conditions modulate the composition and mechanical properties of tissue-engineered cartilage. *J Orthop Res.* 1999; 17: 130-8.
- 40) Won TH, Seo JW, Sung SW : Rabbit's cervical tracheal replacement with cryopreserved homograft: effects on the viability and rejection. *Korean Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 31(12):1127-33.
- 41) Jacobs JP, Quintessenza JA, Andrews T, et al : Tracheal allograft reconstruction: the total North America and worldwide pediatric experiences. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: 1043-52.
- 42) Backer CL, Mavroudis C, Gerber ME, Holinger, LD : Tracheal surgery in children: an 18-year review of four techniques. *Eu J Cardio Thorac Surg.* 2001; 19(6): 777-784.