

황견에서 폐장의 산소가 온열 허혈후 재관류 시 폐 손상에 미치는 영향

성 속 환* · 김 현 조** · 김 영 태*

=Abstract=

Effect of Oxygen in Inflation Gas for Warm Ischemia-reperfusion Injury in the Lung of a Mongrel Dog

Sook Whan Sung, M.D.*, Hyun Jo Kim, M.D.**, Young Tae Kim, M.D.*

Background: Hyperinflation during lung ischemia has been known to improve pulmonary functions after reperfusion, which may be exerted through a pulmonary vasodilation and avoidance of atelectasis, by an increased surfactant release and prevention of damaging alveolar collapse during hypothermic storage. However it has not been known whether the improvement of pulmonary function was the effect of hyperinflation itself or the oxygen content in inflation gas. Therefore, we attempted to clarify the effect of hyperinflation with oxygen in pulmonary inflation gas during warm ischemia on pulmonary function after reperfusion to solve the problem of ischemia-reperfusion injury after lung transplantation.

Material and Method: Sixteen mongrel dogs were randomly divided into two groups: the left lung was inflated to 30~35 cm H₂O with 100 % oxygen in oxygen group and 100 % nitrogen in nitrogen group. The inflated left lung was maintained with warm ischemia for 100 minutes. Arterial and mixed venous blood gas analysis and hemodynamics were measured before ischemia and 30, 60, 120, 180, and 240 minutes after reperfusion. Lung biopsy was taken for the measurement of lung water content after the end of reperfusion.

Result: In oxygen group, arterial oxygen tension, the difference of arterial and mixed venous oxygen tension, and the difference of alveolar-arterial oxygen tension at 30-minute after reperfusion were not significantly different from those before ischemia, and were stable during the 4-hour reperfusion. However in nitrogen group, these values were significantly deteriorated at 30-minute after reperfusion. There was no significant difference between two groups in hemodynamic data, peak airway pressure, and lung water content. **Conclusion:** The results indicated that the oxygenation, one of the most important pulmonary functions, was improved by pulmonary inflation with 100% oxygen during warm ischemia but the hemodynamics were not. Oxygen as a metabolic substrate during warm ischemia was

*서울대학교병원 흉부외과,

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital,

**서울중앙병원 흉부외과

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Asan Medical Center, Ulsan University

†본 논문은 서울대학교병원 1996년도 지정진료연구비 지원에 의한 것임.

논문접수일: 99년 11월 30일 심사통과일: 2000년 1월 21일

책임저자: 성속환 (110-744) 서울특별시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 흉부외과. (Tel) 02-760-2348, (FAX) 02-764-3664

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

believed to make the pulmonary tissues to maintain aerobic metabolism and to prevent ischemic damage of alveoli and pulmonary capillary.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2000;33:125-31)

Key words : 1. reperfusion injury
2. lung transplantation
3. organ preservation

서 론

특정 장기의 말기 부전증 환자에게 시행되고 있는 장기 이식 수술은 최근 몇 년 동안 비약적인 발전을 거듭했으나, 이식 수술시 불가피하게 수반되는 허혈-재관류 손상의 정확한 기전에 대한 연구와 안전한 장기 보존법의 개발은 아직도 해결해야 할 과제로 남아 있다. 특히 폐장은 섬세한 폐포막-모세혈관이 풍부하여 다른 기관에 비하여 허혈 및 재관류에 민감하게 손상을 입어, 폐이식 수술의 가장 큰 장애 요인이 되고 있다. 기존의 연구들에 의하면 폐환기가 이루어지고 있지 않은 폐 허혈 상태에서 과팽창이 재관류 후의 폐기능을 호전시키는 것으로 보고되고 있으나 과팽창 자체에 의한 것인지, 또는 과팽창 시의 산소 농도에 의한 것인지 밝혀져 있지 않다.

본 연구에서는 최근 우리 나라에서도 그 필요성이 매우 높아지고 있고 세계적으로도 활성화되고 있는 폐장 이식의 가장 큰 난제인 폐 허혈-재관류 손상을 해결하고자, 100% 산소를 주입하여 폐포내 산소가 폐장의 허혈-재관류 손상을 예방함을 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험 방법

체중 15~20 Kg의 잡견 (mongrel dog) 16마리를 무작위로 두 군으로 나누어 산소 군은 100분간의 온열 허혈 전 100% 산소로 팽창시킨 실험 군으로 정하였고, 질소 군은 산소 대신 100% 질소로 팽창시킨 대조 군으로 삼았다. 실험 동물을 체중 당 20 mg의 티오펜탈소듐 (thiopental sodium)로 마취 후 기관내 삽관하고, 티오펜탈소듐을 20 mg/kg/hr로 연속정주하여 마취를 유지하였다. 심전도 전극을 사지에 붙인 후 실험 견을 양외위로 고정하고 분시환기량 (minute ventilation) 120 ml/kg, 분당 호흡수 15회, 산소농도 80%, 호기말양압 3 cm H₂O로 인공호흡 시켰다 (Servo ventilator 900C, Siemens-Elema Ab, Sweden). 체혈압을 연속 측정하기 위해 우측 고동맥에 삽관한 뒤 생리측정기 (TA6000 Micropulsing, Gould instrument, USA)에 연결하였다.

경흉골양측전개흉 (transsternal bilateral anterior thoracotomy)을 시행하고 좌측 폐문부의 좌폐동맥, 좌폐정맥, 좌측기관지를 각각 박리 하여 테이프를 걸어 놓았다. 우측 폐문부는 한꺼번에 테이프를 걸어 간헐적 우측 폐 절찰이 가능하게 하였고, 심장아래에 위치한 부엽 (accessory lobe)은 혈관 검사로 차단하였다. 심낭을 절개한 후 헤파린 100 IU/kg를 정주한 뒤 좌심방이를 통하여 좌심방에 삽관하여 좌심방압을 연속 측정하였다. 주폐동맥에 3 Fr 소아용 열희석도관 (3Fr pediatric thermodilution catheter, American Edwards Laboratories, USA)을 삽관하여 폐동맥압을 연속 측정하였고, 중심정맥압 측정과 심박출량 측정 시 식염수 주입을 위한 우심방 도관을 우심방이를 통하여 삽관하였다. 거치한 도관들을 통해 체동맥압, 폐동맥압, 좌심방압, 중심정맥압, 기관내압을 생리측정기로 측정하고, 열희석법으로 심박출량을 3번 측정하여 (Oximetrix 3, Abbott laboratories, USA) 평균값을 취하였다. 좌심방 도관을 통해 혈액을 채취하여 동맥혈 가스분석을 시행하였고 (16200~06, Instrumentation Lab, Italy), 폐동맥 도관을 통해 채취한 혈액으로 혼합정맥혈 가스분석을 마찬가지로 시행하였다. 우측 폐문부에 거치한 테이프를 조여 좌측 폐로만 환기 및 관류가 되도록 한 후 10분 유지한 뒤 위의 측정을 반복하여 기준이 되는 자료를 구하였다.

좌측 일측폐 환기 시는 분시환기량은 그대로 유지하면서 분당 호흡수를 20회로 늘려 좌측 폐의 과팽창을 막았다. 허혈 전 자료를 측정 후 산소 군은 100% 산소를, 그리고 질소 군은 100% 질소를 30초간 10회 인공호흡을 한 후 중등도의 팽창 상태 (기관내압 30~35 cm H₂O)에서 좌측 기관지에 거치한 테이프를 절찰 하였고, 폐울혈을 막기 위해 폐동맥, 폐정맥 순으로 절찰 하여 좌측 폐 허혈을 유도하였다. 허혈 기간 동안 개흉 부위를 따뜻한 식염수로 적신 천을 감싸고, 그 위를 비닐로 덮은 뒤 온열기를 이용하여 36~39 °C가 유지되도록 하였다. 100분간의 허혈 후 좌측 폐문부 절찰 테이프를 폐정맥, 폐동맥, 기관지 순으로 풀어 재관류 시켰다.

2. 자료측정

재관류 시작 후 30분, 60분, 120분, 180분, 240분에 각각 전술한 방법으로 우측 폐문부를 10분간 차단한 후 각 자료를

Table 1. Assessment of preliminary hemodynamic and pulmonary functional data before ischemia.

Parameter	Two lung		One lung	
	O ₂	N ₂	O ₂	N ₂
pH	7.30 ± 0.06	7.30 ± 0.06	7.29 ± 0.08	7.27 ± 0.06
PaO ₂ (mmHg)	323.1 ± 98.9	355.4 ± 30.6	316.2 ± 128.5	304.2 ± 81.1
PvO ₂ (mmHg)	55.5 ± 22.6	45.7 ± 5.7	47.7 ± 21.4	53.1 ± 25.7
PaCO ₂ (mmHg)	35.6 ± 5.6	33.7 ± 8.9	34.0 ± 7.5	38.2 ± 6.8
(A-a)DO ₂ (mmHg)	252.8 ± 101.5	210.2 ± 110.3	211.8 ± 133.8	218.4 ± 80.2
PIP(cmH ₂ O)	11.9 ± 3.6	11.1 ± 1.9	16.1 ± 4.6	15.6 ± 1.3
SBP(mmHg)	104.3 ± 20.1	90.4 ± 15.9	93.4 ± 28.1	82.6 ± 17.0
HR(mmHg)	147.5 ± 38.8	153.9 ± 32.0	163.0 ± 48.0	173.9 ± 34.6
PAP(mmHg)	13.6 ± 6.4	17.7 ± 3.9	25.8 ± 15.8	27.5 ± 11.0
CVP(cmH ₂ O)	3.1 ± 0.8	2.8 ± 1.1	5.6 ± 2.1	2.8 ± 1.1
LAP(cmH ₂ O)	7.1 ± 4.2	7.2 ± 4.5	10.4 ± 14.5	10.5 ± 6.5
PAR(dyne-sec/cm ⁵)	362.9 ± 169.5	385.7 ± 140.7	907.2 ± 123.5	964.2 ± 79.7
C.O(L/min)	2.07 ± 0.37	2.14 ± 0.64	1.45 ± 0.44	1.59 ± 0.74

PaO₂:arterial oxygen tension, PvO₂:oxygen tension in mixed venous blood, PaCO₂:arterial carbon dioxide tension, (A-a)DO₂:alveolar-arterial difference of oxygen tension, PIP;peak inspiratory airway pressure, SBP;systemic blood pressure(mean), HR;heart rate, PAP;pulmonary arterial pressure, CVP;central venous pressure, LAP;left atrial pressure, PAR;pulmonary arterial resistance, C.O;cardiac output

측정하였다. 재관류시의 분시환기량은 120 ml/kg, 분당 호흡수 15회, 산소농도 80%, 호기말양압 3 cm H₂O로 허혈전과 같은 방법으로 인공호흡 시켰으며, 자료측정을 위해 우측폐 문부를 차단하는 동안은 허혈 전 좌측 일측폐 환기 시와 같은 방법인 분당 호흡수를 20회로 유지하였다. 재관류 240분의 자료측정이 끝난 후 좌측 및 우측 폐하엽의 일부를 절제하여 폐조직의 습폐조직 중량을 측정하고 90 °C의 오븐에서 1주일간 건조시킨 후 건폐조직 중량을 측정하여 다음 공식으로 폐조직 수분함유량을 측정하였다.

$$\text{수분함유량 (\%)} = \{(\text{습폐조직중량} - \text{건폐조직중량}) / \text{습폐조직 중량}\} \times 100$$

3. 통계처리

얻어진 자료들의 수치는 '평균±표준편차'로 표시하였고, 허혈 전 측정자료는 Wilcoxon rank sum test로 비교하였고, 시간경과에 따른 검사 치의 변화는 repeated measure ANOVA로 분석하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 허혈 전 측정 자료(Table 1)

산소군의 평균 체중은 17.8 ± 1.7 kg이었고, 질소 군은 18.4 ± 1.5 kg로 두 군간의 통계적 차이는 없었다. 허혈 전 양측

및 일측 폐환기 시 측정된 자료에 의하면 두 군간의 동맥혈 및 정맥혈 가스검사, 폐포-동맥 산소분압차 ((A-a)DO₂), 최대 흡기시 기관내압 (PIP), 혈액학치수 등의 수치도 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

2. 허혈 후 재관류 시의 측정 자료

1) 가스교환 기능

허혈전과 재관류 후 30분의 pH는 통계적인 변화 및 차이를 보이지 않았으며, 두 군에서 모두 시간이 경과함에 따라 통계적으로 유의한 변화는 보이지 않았고, 재관류 4시간에서의 차이도 없었다. 동맥혈 산소분압 (PaO₂)은 산소군의 경우 허혈 전 좌측 일측 폐환기 시 316.2 ± 128.5 mmHg에서 재관류 30분 후 293.7 ± 173.1 mmHg로 감소하였으나 통계적 차이는 없었고, 질소군의 경우는 304.2 ± 81.1 mmHg에서 125.4 ± 95.3 mmHg로 유의한 (p<0.001) 감소를 보였다. 두 군은 각각 시간에 따른 변화는 없었으나, 두 군간의 차이는 유의한 정도 (p=0.0177)로 산소 군에서 높은 동맥혈 산소분압을 보였다(Fig 1). 정맥혈 산소분압 (PvO₂)은 산소 군에서 허혈 전과 허혈-재관류 후 47.7 ± 21.3 mmHg에서 51.4 ± 38.2 mmHg로 증가하였으나 통계적 차이는 없었고, 질소 군에서는 53.1 ± 25.7 mmHg에서 33.9 ± 6.3 mmHg로 유의한 정도로 감소하였다 (p=0.0376). 두 군에서 모두 시간에 따라 감소하는 양상을 보였으나 통계적 차이는 없었다. 동정맥 산소분압차 (P(a-v)O₂) 역시 비슷한 결과를 보여 산소 군에서는 허혈전과 차이가

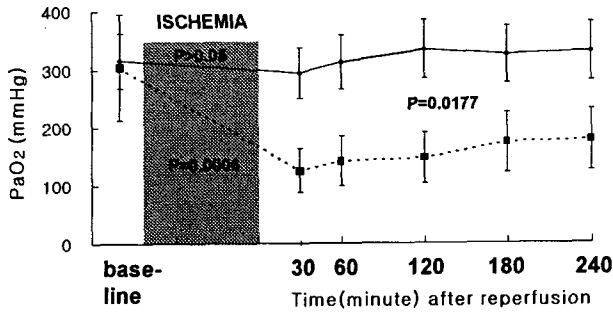


Fig. 1. Changes of arterial oxygen tension(PaO₂): In oxygen(solid line) and nitrogen group(dotted line)

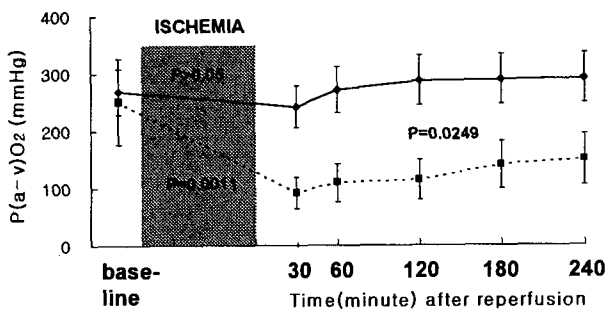


Fig. 2. Changes of difference of arterial and mixed venous oxygen tension (P(a-v)O₂): In oxygen(solid line) and nitrogen group(dotted line)

없었으나, 질소 군에서는 재관류 직후 유의하게 감소한 후 유지되었다($p=0.0011$)(Fig 2). 동맥혈 이산화탄소 분압 (PaCO₂)는 허혈 후 증가하는 양상을 보였으나 시간에 따른 차이는 없었고, 두 군간의 차이도 없었다. 폐포-동맥 산소분압차 ((A-a)DO₂)는 산소군의 경우 211.8±133.8 mmHg에서 229.5±170.5 mmHg로 재관류 후 증가하였으나 통계적 차이는 없었고, 질소군의 경우는 218.4±80.2 mmHg에서 390.2±92.2 mmHg로 의미 있는 정도로 증가하였고($p=0.0007$), 두 군 모두 시간이 경과함에 따라 감소하는 양상을 보였으나 시간에 따른 통계적 차이는 없었다. 그러나 두 군간의 차이는 통계적으로 유의하여 ($p=0.0215$), 산소 군에서 질소 군에 비해 낮은 폐포-동맥 산소분압차를 나타냈다(Fig 3).

2) 혈액학적 변화

체동맥압 (SBP, mean)은 두 군에서 모두 재관류 후 증가하였다가 이후 점차 감소하는 양상을 보였으나, 시간에 따른 통계적 차이는 없었다. 맥박수 (HR)는 두 군에서 모두 재관류 후 감소하였다가 이후 점차 증가하는 양상을 보였으나, 역시 시간에 따른 통계적 차이는 없었다. 폐동맥압 (PAP), 좌심방압 (LAP), 중심정맥압 (CVP)은 재관류 후 감소하였다가

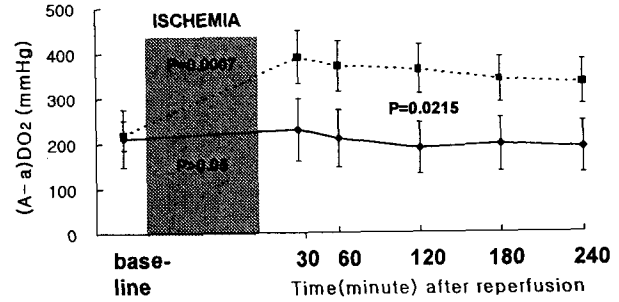


Fig. 3. Changes of the difference of alveolar-arterial oxygen tension(D(A-a)O₂): In oxygen(solid line) and nitrogen group(dotted line).

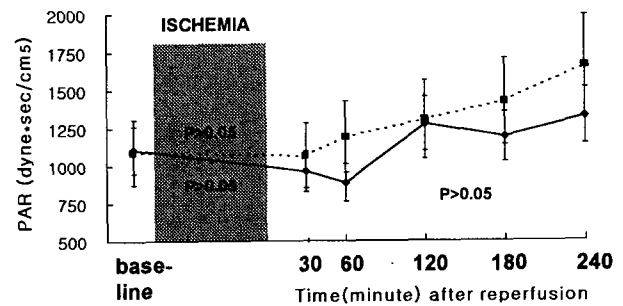


Fig. 4. Changes of pulmonary arterial resistance(PAR): In oxygen(solid line) and nitrogen group(dotted line)

증가하는 양상을 보였으며 시간에 따른 두 군간의 차이는 없었다. 폐동맥저항지수 (PVR)는 산소 군에서는 허혈 전과 재관류 직후 1106.7±345.6 dyne·sec/cm⁵에서 962.1±573.1 dyne·sec/cm⁵로 감소하였고, 질소 군에서는 1091.2±561.2 dyne·sec/cm⁵에서 1068.3±628.7 dyne·sec/cm⁵로 역시 감소하였으나, 허혈전후 및 두 군간의 통계적 차이는 없었고, 두 군에서 모두 시간에 따라 증가하는 양상을 보였으나 시간의 변화에 따른 폐동맥저항지수의 변화는 통계적으로는 유의하지 않았으며, 두 군간에도 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Fig 4). 심박출량 (CO)은 재관류 직후에는 감소하였으나 통계적 차이는 없었고, 재관류 2시간까지는 증가하였으나 이후 다시 감소하였다. 두 군간에는 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 시간의 변화에 따른 심박출량의 변화는 통계적으로는 유의한 결과를 보였다($P=0.007$).

3) 최대흡기시 기관내압 (PIP)

산소 군은 재관류 후 최대흡기시 기관내압이 16.1±4.6 cm H₂O에서 19.4±9.4 cm H₂O로 증가하였고, 질소 군은 15.6±1.3 cm H₂O에서 16.0±4.0 cm H₂O로 증가한 후 역시 계속 증가하였으나 통계적으로 시간경과에 따른 변화와 두 군간의

차이는 없었다(Fig 5).

4) 폐수분함량

재관류 240분 후 좌측 및 우측 폐상엽의 일부를 절제하여 측정된 폐수분함량을 비교하였을 때 허혈을 시행하지 않은 우측 폐의 폐수분함량은 산소 군은 $82.0 \pm 2.6\%$, 질소 군은 $84.3 \pm 2.9\%$ 이었고, 허혈을 시행하였던 좌측 폐의 폐수분함량은 산소 군은 $81.8 \pm 2.9\%$, 질소 군은 $84.1 \pm 2.7\%$ 로 질소 군이 산소 군보다 폐수분량이 높게 나왔으나, 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았다.

고 찰

과거 10여 년 간 폐이식은 말기 폐질환 환자의 성공적인 수술적 치료 방법으로 대두되어 발전하여 왔으나, 폐장의 해부생리학적 특성으로 인하여 다른 장기에 비하여 허혈 및 재관류 손상을 잘 받아 현재까지 가능한 허혈 시간은 4~6시간으로 정도로 제한되고 있다. 이러한 폐이식 시 피할 수 없는 허혈-재관류에 의한 손상은 허혈에 의한 세포 손상과 재관류에 의한 손상으로 구성되며, 온열 허혈 시에는 특히 세포내 ATP의 감소와 함께 호기성 대사에서 혐기성 대사로 바뀌어 진다. 세포내 ATP 감소는 ATP 의존성 효소의 손상을 가져와 세포 부종과 세포내 칼슘이온의 침착 등의 변화를 가져오며 xanthine dehydrogenase /oxidase가 활성화되어 superoxide anion, hydrogen peroxidase 등의 활성산소 화합물(oxygen free radical)인 독성 산소 매개체가 생성된다^{1,2)}. 또한 phospholipase가 활성화되어 세포막이 손상되며 arachidonic acid가 분비되어 cyclooxygenase과정을 거쳐 생성된 대사물로 인해 허혈-재관류 손상이 발생되는 것으로 알려져 있다^{3,4)}. 이러한 변화는 폐실질세포와 내피세포의 부종과 손상을 가져와 여러 화학적 대사물이 생성되어 백혈구와 혈소판의 활성화, 보체계의 활성화, 혈액 응고 체계의 활성화, 염증 반응의 발생 등으로 폐 손상이 이루어지는 것으로 알려져 왔다. 이러한 공여폐 보존 시 발생하는 허혈-재관류 손상을 줄이기 위한 노력으로 폐관류액의 조성을 변화시키거나, steroid, calcium channel blocker, 활성산소 화합물 제거제(oxygen free radical scavenger), prostaglandin 등 여러 가지 약제를 투여하거나, 공여폐 보존에 적합한 최상 적인 환경을 찾기 위한 노력들이 진행되고 있다.

기존의 연구들에 의하면 공여폐 보존 시 폐를 팽창상태로 유지하는 것은 폐혈관 저항을 낮추고^{5,6)}, 저산소증에 의한 폐혈관 수축이 방지되어 폐혈관의 유순도가 높아 폐관류액의 균등하고 적절한 분포를 이룰 수 있어⁷⁾ 재관류 후의 폐기능을 호전시키는 것으로 보고되고 있으며, Puskas 등^{8,9)}에 의하면 폐혈관을 확장시켜 폐혈관저항을 낮추는 것으로 알려져

있는 prostaglandin E1 (PGE1)을 투여하고 허탈 상태로 보존시킨 경우에서 보다 PGE1을 투여하지 않고 과팽창시킨 경우에서 폐보존이 우월한 것으로 보고하고 있어 과팽창만으로도 PGE1보다 더욱 효과적인 보존방법이라 할 수 있겠다. 또한 폐의 과팽창과 세포내 염기화는 제 2형 폐포 세포에서 표면활성물질의 분비를 촉진시키는 것으로 알려져 왔으며^{10,11)}, 허탈 된 폐에서는 표면활성물질의 기능이 감소되는 것으로 보고¹²⁾되고 있다. Locke 등¹³⁾에 의하면 허탈상태로 국소 저온상태로 보존시킨 경우보다 40% 산소로 팽창시켜 Euro-Collins solution으로 관류시킨 경우에서 폐이식시 우월한 결과를 보고하고 있어, 100% 산소로 과팽창 후 과팽창 상태로 폐를 보존하는 것은 폐포세포의 손상과 폐혈관 수축을 방지하며, 표면활성물질의 분비를 촉진시키고 저온 저장 시 폐포의 허탈로 인한 손상을 방지하여 허혈-재관류 손상을 줄일 수 있다고 본다.

그러나 Detterveck 등¹⁴⁾은 100% 질소 가스로 팽창시킨 경우에서도 24시간의 폐 허혈 후 이식하였을 때 높은 성공률을 보고하고 있어, 폐팽창 자체만으로도 공여폐의 보존에 탁월한 효과가 있음을 보여주고 있다. Koyama 등¹⁵⁾도 100% 질소 가스로 흡입시킨 경우가 대기중이나 100% 산소로 흡입시킨 경우 보다 폐보존에 더 도움이 되는 것으로 보고하고 있으며, Watanabe 등¹⁶⁾에 의하면 허혈전 과팽창 자체가 이식 후 폐기능 유지에 도움을 주며 산소가 기질로서의 작용을 하는 것으로는 보고 있지 않다. 반면 Weder 등¹⁷⁾은 가토 모델에서 10°C, 24시간의 냉열 허혈 시 100% 산소로 팽창시킨 군에서 대기로 팽창시킨 군보다 산소화가 우수하며, 100% 질소로 팽창시킨 군은 재관류로 인한 폐부종으로 조기 사망한 것으로 보고하고 있어, 100% 산소로 팽창시킨 군에서 폐보존이 우수한 것으로 보고하고 있다. 또한 Date 등¹⁸⁾에 의하면 24시간의 냉열 보존시 대기로 팽창한 경우에 호기 가스내의 산소 농도가 감소하고, 이산화탄소 농도는 증가되며, 조직의 산소 소모가 발생되지만 질소로 팽창한 경우에는 이러한 변화가 적고 ATP의 고갈과 락트산염(lactate)이 증가하는 것으로 폐는 허혈 기간 중 폐포에 남아있는 산소를 사용하여 호기성 대사를 할 수 있어, 산소를 공급하여 호기성 대사를 유지시키는 것이 폐조직을 보존하는데 필요하다고 보고하고 있다.

본 연구에서는 허혈 전 100% 산소와 100% 질소로 팽창시킨 폐에서의 허혈 후 폐기능 및 혈액학적 자료들을 비교하므로써 흡기 가스에서의 산소 함유량의 정도가 이식 후 폐기능 유지에 어떠한 영향을 주는 지는 밝히고자 하였다. 본 실험에서는 100% 산소 또는 질소로 기관내압 30~35 cm H₂O를 유지하도록 팽창시킨 후 100분간 36~39°C를 유지하는 온열 상태로 허혈 손상을 유도하였다. 실험 동물로는 모

델이 비교적 단순하고 여러 가지 작업이 용이한 잡견 (mongrel dog)을 사용하였으며, 산소 소모량이 많아 허혈 시 흡입 가스에서 산소의 효과를 보기가 더 용이한 온열 상태에서 허혈을 유지하였다. 일반적으로 5분간의 일측폐 환기는 허혈-재관류 된 폐의 가스분석 및 혈액학적 자료를 측정하기에는 부족하다고 알려져 있어 기준자료인 일측폐 환기는 10분간 반대쪽 폐의 혈류 및 가스 공급을 중단된 상태로 혈액학적 자료가 안정된 상태에서 측정하였다. 동일 모델로 양측 폐 환기시의 가스분석 및 혈액학적 자료와 비교하였을 때 통계적인 유의성은 발견되지 않았다. 시간에 따른 폐기능을 평가하기 위해 본 연구에서는 동맥혈 및 정맥혈 가스검사를 통한 동맥혈 pH, 동맥혈 산소분압, 이산화탄소 분압, 폐포-동맥 산소분압차, 정맥혈 산소분압과 동정맥 분압차, 혈액학적 자료를 통한 체동맥압, 맥박수, 폐동맥압, 좌심방압, 중심정맥압, 폐동맥저항지수, 심박출량, 그리고 최대흡기시 기관내압을 두 구간 비교하였고, 폐기능 저하시 동반되는 폐부종을 계량화하기 위해 폐수분함량을 측정하였다.

허혈 전 100% 산소로 팽창시킨 군에서는 100% 질소로 팽창시킨 군보다 높은 산소분압 및 동정맥산소분압차와 낮은 폐포-동맥 산소분압차를 보였으며, 허혈 전 상태로 잘 유지할 수 있어 허혈 전 100% 산소로 팽창시키는 것은 폐의 가장 큰 기능 중의 하나인 조직 산소화에 도움을 주는 것으로 볼 수 있다. 또한 비록 동맥혈 이산화탄소 분압, 폐동맥압, 폐동맥저항지수, 최대흡기시 기관내압 및 폐수분함량이 통계학적으로 두 구간에서 차이는 없었으나, 산소 군에서 낮게 유지될 수 있었던 것은 허혈-재관류에 의한 손상이 산소 군에서 적게 일어난다는 것을 시사하는 소견이라 할 수 있다. 재관류 직후 폐혈관저항의 감소는 중심정맥압의 감소에 따른 폐동맥압의 감소에 의한 영향으로 생각할 수 있으며, 이와 같은 혈액학적 자료들의 변화는 투여된 수액의 양, epinephrine, dopamine 등 심장 수축촉진제의 투여 여부 등 여러 가지 요소들에 의해 좌우되므로 폐기능을 정확히 나타낼 수는 없다고 하겠다. 폐수분함량이 허혈을 시행하지 않았던 우측 폐와 허혈을 시행하였던 좌측 폐 사이에 차이가 없었던 것은 좌측 폐의 허혈 및 재관류로 인한 폐 손상이 좌측 폐에 국한되지 않고 우측 폐에도 영향을 미치는 것으로 보이며, 이는 Veldhuizen 등¹⁹⁾과 Watanabe 등²⁰⁾의 보고에서도 나타나 있듯이 허혈-재관류 손상을 받은 좌측 폐에서 분비되는 여러 매개물질과 화학적 대사물질이 체순환을 거쳐 활성화된 상태로 허혈을 시행하지 않았던 우측 폐에 도달되어 우측 폐에 허혈-재관류 손상과 같은 손상을 일으키는 것으로 해석되고 있다.

결론

허혈 전 산소를 이용한 폐포팽창은 동맥혈 산소분압을 허혈 전 상태로 유지하므로써 허혈-재관류에 따른 손상을 줄이고 폐조직을 보존하는데 도움이 되는 것으로 볼 수 있으며, 이는 폐조직에 산소를 공급하여 호기성 대사를 유지시킴으로써 저산소증에 의한 폐포 및 폐 모세혈관의 손상을 방지하고 폐의 투과성의 변화와 이에 따른 폐정수압이 증가와 같은 변화를 억제하여 나타나는 것으로 이해된다.

참고 문헌

1. Fridovich I. *Hypoxia and oxygen toxicity*. *Adj Neurol* 1979;26:255-9.
2. Parks D, Williams T, Beckman J. *Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation*. *Am J Physiol* 1988;254:G768-74.
3. Kukreja R, Kontos H, Hess M, Ellis E. *PGH synthase and lipoxygenase generate superoxide in the presence of NADH or NADPH*. *Circ Res* 1986;59:612-19.
4. Fisher A, Didia C, Tan Z, Ayene I, Echenhoff R. *Oxygen-dependent lipid peroxidation during lung ischemia*. *J Clin Invest* 1991;88:674-9.
5. Burton AC, Patel DJ. *Effect on pulmonary vascular resistance of inflation of the rabbit lung*. *J Appl Physiol* 1958;12:239-46.
6. Enjeti S, Terry PB, Menkes HA, Traystman RJ. *Mechanical factors and the regulation of perfusion through atelectatic lung in pigs*. *J Appl Physiol* 1982;52:647-54.
7. Unruh H, Hoppensack M, Oppenheimer L. *Vascular properties of canine lung perfused with Euro-Collins solution and prostacyclin*. *Ann Thorac Surg* 1990;49:292-8.
8. Puskas JD, Cardoso PFG, Mayer E, Shi S-Q, Slutsky AS, Patterson GA. *Equivalent eighteen-hour lung preservation with low-potassium dextran or Euro-Collins solution after prostaglandin E1 infusion*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:83-9.
9. Puskas JD, Hirai T, Christie N, Mayer E, Slutsky AS, Patterson A. *Reliable thirty-hour lung preservation by donor lung hyperinflation*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:1075-83.
10. Faridy EE. *Effect of distension on release of surfactant in excised dogs' lungs*. *Respir Physiol* 1976;27:99-114.
11. Nicholas TE, Barr HA. *Control of release of surfactant phospholipids in the isolated perfused rat lung*. *J Appl Physiol* 1981;51:90-8.
12. Oyarzun MJ, Stevens P, Clements JA. *Effect of lung collapse on alveolar surfactant in rabbit subjected to unilateral pneumothorax*. *Exp Lung Resp* 1989;15:909-24.

13. 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.

14. Detterbeck FC, Keagy BA, Paull DE, Wilcox BR. *Oxygen free radical scavengers decrease reperfusion injury in lung transplantation.* Ann Thorac Surg 1990;50:204-10.

15. Koyama I, Toung TJK, Rogers MC, et al. *O₂ radicals mediate reperfusion injury in ischemic O₂ ventilated canine pulmonary lobe.* J Appl Physiol 1987;63:111-5.

16. Watanabe A, Kawaharada N, Kusajima K, et al. *Influence of oxygen in inflation gas during lung ischemia on ischemia-reperfusion injury.* J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:332-8.

17. Weder W, Harper B, Shimokawa S, Miyoshi S, Date H, Schreinemakers H. *Influence of intraalveolar oxygen concentration on lung preservation in rabbit model.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:1037-43.

18. 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.

19. Veldhuizen RA, Lee J, Sandler D, Hull W. *Alterations in pulmonary surfactant composition and activity after experimental lung transplantation.* Am Rev Respir Dis 1993;148:208-15.

20. Watanabe A, Kawaharada N, Kusajima K, Komatsu S, Takahashi H. *Contralateral lung injury associated with single lung ischemia-reperfusion injury.* Ann Thorac Surg 1996;62:1644-9.

=국문초록=

배경: 폐의 팽창으로 인한 작용은 폐혈관의 확장을 유도하고 허탈을 방지함으로써, 폐에서의 표면활성물질의 분비를 촉진시키고 저온 저장 시 폐포의 허탈로 인한 손상을 방지하여 허혈-재관류 손상을 줄여 이식 후 폐기능 보존이 우월한 것으로 보고하고 있으나, 폐팽창 자체에 의한 것인지, 또는 팽창 시의 산소 농도에 의한 것인지 밝혀져 있지 않다. 따라서 본 연구에서는 폐장 이식의 가장 큰 난제인 폐 허혈-재관류 손상을 해결하기 위한 한 방법으로 허혈 전 100% 산소를 주입하여 산소가 폐장의 허혈-재관류 손상에 미치는 영향을 밝히고자 하였다. **대상 및 방법:** 잡견(mongrel dog) 16마리를 두 군으로 나누어 산소 군은 100% 산소로, 그리고 질소 군은 100% 질소로 중등도의 팽창 상태에서 100분간 온열 상태로 허혈을 유지하였다. 재관류 후 30, 60, 120, 180, 240분에 동맥 및 정맥혈 가스검사, 혈액학적 수치 및 최대흡기시 기관내압을 측정하였으며, 240분의 자료측정이 끝난 후 좌측 및 우측 폐하엽의 일부를 절제하여 폐조직 수분함유량을 측정하여 비교하였다. **결과:** 동맥혈 산소분압 및 동정맥 산소분압 차는 산소 군에서는 허혈전과 재관류 직후에 차이가 없었으며, 재관류 4시간 동안 허혈전의 상태로 유지되었다. 그러나 질소 군에서는 허혈 전에 비해 재관류 직후 의미 있는 정도로 감소되었고 이후에 시간에 따른 변화는 없었으나, 두 군간의 차이는 유의한 정도로 산소로 팽창한 군에서 높은 동맥혈 산소분압 및 동정맥 산소분압 차를 보였다. 폐포-동맥 산소분압 차는 산소 군에서는 역시 허혈전과 재관류 직후에 차이가 없었으며, 재관류 4시간 동안 허혈전의 상태로 유지되었으나, 질소 군에서는 허혈 전에 비해 재관류 직후 의미 있는 정도로 감소되었고 이후에 시간에 따른 변화는 없었으나, 두 군간의 차이는 유의한 정도로 산소 군에서 낮은 폐포-동맥 산소분압 차를 보였다. 그러나 혈액학적 수치 및 최대흡기시 기관내압은 두 군간의 차이가 없었고, 폐조직 수분함유량 역시 각 군에서 허혈-재관류를 시행하였던 좌측 폐와 시행하지 않았던 우측 폐와의 차이는 없었고, 두 군간의 차이도 없었다. **결론:** 허혈 전 산소를 이용한 폐포팽창은 폐조직에 산소를 공급하여 호기성 대사를 유지시킴으로써 저산소증에 의한 폐포 및 폐 모세혈관의 손상을 방지하여, 폐의 가장 큰 기능 중의 하나인 조직 산소화에 도움을 주므로써 허혈-재관류에 따른 손상을 줄여 폐조직을 보존하는데 도움이 되는 것으로 보인다.

중심단어: 1. 허혈-재관류 손상
2. 폐이식
3. 장기보존