

동물에서의 심장동종이식에 관한 실험***

서경필*·노준량*·채현*·김용진*·안혁*
성숙환*·안재호*·이영탁*·김성덕**

— Abstract —

Experiment for Animal Heart Transplantation

Suh Kyung Phill M.D.*, Rho Joon Ryang, M.D.*,
Chae Hurn, M.D.*, Kim Yong Jin, M.D.*, Ahn Hyuk, M.D.*
Sung Sook Whan, M.D.*, Ahn Jae Ho, M.D.*
Lee Young Tak, M.D.*, Kim Sung Duk**

We have performed one case of autotransplantation and 11 cases of orthotopic homotransplantation using korean mongrel dogs, and have scrutinized the hematologic and hemodynamic results.

The mean weight of recipients was 15.42 ± 1.2 kg and varied from 14kg to 20kg. During the operation, anesthesia and other technical procedures including cardiopulmonary bypass were similar to the usual methods in human cardiac transplantation. It was found that the hematologic values were similar to those of human beings although there was wide variance. Hemodynamically, the mean systolic and diastolic arterial pressures were 165.0 ± 12.9 mmHg and 100.0 ± 11.8 mmHg respectively, and the mean heart rate was 155.5 ± 23.5 /min. All cases died within 24hrs, and the mean survival in all but 6 cases where operative death occurred was 6.83 ± 8.01 hrs (range 2-21 hrs).

The major causes of deaths were bleedings in 7 cases, failure to protect myocardium during the procedure in 2 cases, pulmonary edema in 1 case and multiorgan failure in 2 cases. From the above results we concluded that the most frequent complication was bleeding, and the cardiopulmonary bypass flow of 50-500ml/kg min was not suitable to the dog in CPB. In further experiment after this study, the technical and the bypass flow was increased. Bleeding was not significant. And the immunosuppression during operation and postoperative period was tried.

* 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실
Department of thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital.

** 서울대학교 의과대학 마취과
Department of Anesthesiology, Seoul National University Hospital

*** 본 논문은 1986년도 자유과제 학술연구 조성비의 일부 보조에 의한 것임

*** 본 논문은 1988년도 제 20차 대한흉부외과학회 학술대회에서 구연하였음.
1988년 12월 3일 접수

서 론

심장이식에 대한 노력은 이미 1905년 Carrel & Guthrie에 의해서 실험적연구로 시도되기 시작하여 1960년 Lower & Shumway 등은 개 심장을 이용한 동종이식에 성공하였고 드디어 1967년 남아프리카의 Barrard는 인류역사상 처음으로 사람에서의 심장동종

이식에 성공함으로써 전인류를 놀라게 하였다. 이후 전세계적으로 많은 연구기관에서 인체에서의 심장동종이식이 시도되어 좋은 결과를 얻고있다(Frazier, 1986). 국내에서도 1969년 김등(1969)은 한국산 잡견에서의 혈액정량치를 측정한바 있으며 같은해 손등(1969)에 의해서 국내최초로 수어견의 심장을 공급견의 복강내에 이식하여 병리학적 소견을 얻은바있다.

최근 심장질환의 증가와 함께 술전진단, 수술방법이나 기술, 수술전후처치방법의 발달로 많은 심장질환에서 수술후 좋은 결과를 얻고있으나 아직도 외과적으로 치료가 불가능한 심장질환의 빈도가 늘어나고있는 상황이다. 따라서 이런경우 생명보전의 방법은 본래의 심장을 절제하고 영구형 인공심장을 이식하거나 심장동종이식을 시행하는 방법 뿐이겠다. 인공심장의 경우는 외국에서도 수십례의 생체이식이 시도되고 있으나 현재로서는 심장동종이식을 시행할 때까지의 생명의 연장을 위한 수단으로 사용될 뿐 영구적 사용이 가능한 단계에까지는 이르지 못하고있다. 본 병원에서는 근래 한국형 인공심장의 개발과 동물실험을 통한 기능검사가 시도된 바 있으며, 앞으로 인체내의 심장동종이식중 시대에 대한 준비단계로 본 실험과 같은 맥락으로 생각할 수 있겠다.

인체내의 심장동종이식이 가능하기 위해서는 먼저 사망의 정의는 뇌사라는 점이 사회적, 도덕적, 윤리적, 법적 및 종교적으로 보다 비중높은 이해로서 받아들여져야 하겠으며, 앞으로 우리나라 및 동양권에서도 "사망이 뇌사가 아닌 심정지에 있다"라는 고정관념의 변화가 있어야 하겠다. 이러한 문제는 현재 사회 각 층에서 가능성 여부와 타당성, 윤리적인 문제, 법적인 문제등이 논의되고 있다.

현재 각 의학분야의 발전이 선진국 수준에 접근하였다고 볼 수 있으나 아직도 일부장기이식 특히 심폐이식에서는 학문적 기틀이 전무한 상태로 볼 수 있으며 앞으로 반드시 해결되어야 할 문제인 것이다.

심장동종이식의 특징은 인체내의 단일기관으로서 생명에 직결되는 기관이며 공급자로부터 수혜자까지의 한정된 시간으로 심장보전과 심근보호의 문제, 수술중에는 심폐기 가동이 뒤따르며 그외 술후 면역 거부 반응 등의 어려운 점이 존재하는 것이다. 이러한 난관도 외국에서 이미 많은 심장동종이식의 성공과 연구로 해결되어지고 있다(Frazier, 1986).

본 연구에서는 앞으로 인체에서의 심장동종이식술 시대에 대비하여 비교적 인체심장과 비슷하고 획득하

기 쉬운 동물을 선택하여 직접 심장동종이식을 실시함으로써 수술방법 및 수기를 숙달하고 수술전후처치를 해봄으로써 문제점을 파악하며 수술요원들의 능률적인 운영방법을 개발하는데 목적으로 하였고 그 결과를 분석하여 인체생리와 다른 점 및 기타 사망시의 부검을 통하여 심장, 폐, 신장등의 병리학적 소견을 얻고자하였다.

연구재료 및 방법

1) 실험견

본 실험에서 사용되었던 실험견은 총 23마리로 첫 1례는 자がい식이었고 나머지 11례에서 공급견과 수용견 11쌍이었다. 이학적 소견으로 건강한 한국산잡견을 선택하여 암수 구별은 하지않았으며 수용견의 평균 체중은 $15.4 \pm 1.2\text{kg}$ (14~20kg)이었다. 실험견은 수술 5~6일전에 동물 실험실의 사육장에 넣어져 술전 적응 및 전처치를 받았다. 연령은 밝히기가 힘들었으나 대략 7개월 전후로 추정된다.

2) 수술 전 처치

수술 전날 공급견과 수용견 모두에 케타민(Ketamin) 5~10mg/kg를 근주하여 활동성을 없애고, 흉부와 다리에 털을 깎아서 수술부위와 심전도 전극접착부위 그리고 서혜부 고동·정맥 삽관부위를 준비하고 목욕시켰으며 베타딘 용액으로 소독하였다. 항생제를 근주하고 구충제를 복용시켰으며 저녁부터 무음무식 시켰다. 술후 출혈에 대비하여 다른 잡견에서 혈액 3~5병을 구하여 냉장보관하였다. 지금까지 알려진 바로는 잡견의 혈액형은 나누어져 있지 않으며 수혈 거부 반응이 나타나지 않아 교차반응은 실시하지 않았다.

3) 수술준비 및 마취

수용견에 전처치는 케타민 10mg/kg를 근주하였고 심전도를 관찰하면서 pentothal 5mg/kg로 전신마취를 유도하고 개 혀를 당기면서 기관내관 내경 7.5~8.0튜브를 어려움없이 삽관하였으며 $\text{N}_2\text{O}-\text{O}_2$ -Halothane으로 마취를 유지시켰다. 서혜부를 절개하여 고동·정맥을 노출시키고 카테터를 넣어 동맥혈압과 중심정맥압을 monitor하고, 정맥혈을 채취하여 술전 혈액검사 즉 일반혈액, 간기능, 혈액응고, 전해질 등을 검사

하였고 동맥혈에서 가스분압을 측정하였다.

4) 수술 방법

수용견에서는 좌측 제4 혹은 제5늑간을 통하여 개흉하였고 대동맥캐놀라는 무명동맥 바로 직전부위에, 상공정맥캐놀라는 우심실과의 연결부위 가까이, 하공정맥캐놀라는 횡경막가까이에 삽관하고 심폐기가동을 시작하였다. 그리고 곧바로 심장을 그림2와 같이 좌우심방은 바닥부분만 일부 남기고, 대동맥은 동맥캐놀라 근위부에서, 폐동맥은 주폐동맥에서 절단하여 심장을 제거하였다.

그동안 공급견에서는 우측 제4 혹은 제5늑간을 통하여 개흉하였으며, 상·하공정맥을 노출시킨후에 항응고제로 헤파린 1mg/kg를 정주하였다. 상공정맥을 묶고 절단한 후 상행대동맥을 감자로 차단하고 고칼륨심마비액을 10cc/kg용량씩 주입하여 심정지를 유도하였다. 그런다음 공여견 심장을 절제하였는데 절단 순서는 하공정맥, 상행대동맥, 좌우폐동맥 그리고 좌우폐정맥 순서였다. 적출한 심장은 곧바로 얼음물에 담구어 수술에 용이하게끔 다듬었다(그림 1). 우심방은 하공정맥에서 우심방부속기 방향으로 절개하고, 좌심방은 후벽을 우상폐정맥에서 좌하폐정맥으로 그리고 우하폐정맥에서 좌상폐정맥으로 교차절개하고 일부 파다조직을 절제하여 좌·우심방 문합부위를 충분히 크게 하였다.

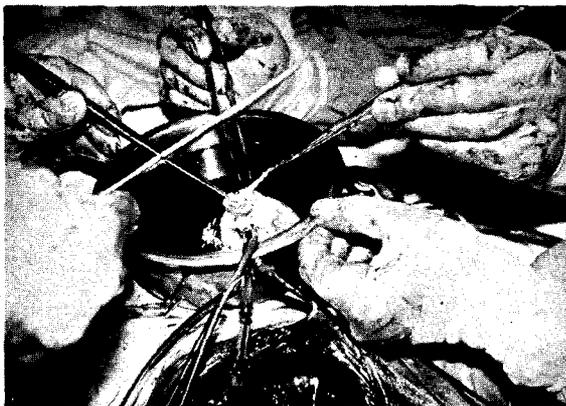


Fig.1. Trimming of donor heart in slushed ice saline

적출한 심장을 잘 다듬은 후 바로 수여견에 이식하였는데 그 순서는 좌심방의 후벽에서 부터 연속봉합하기 시작하여 심방중격, 우심방측벽을 모두 봉합하였다. 대동맥은 2중으로 연속봉합하였다. 그뒤 대동맥

교차감자를 제거하여 심장을 박동시킨 후 폐동맥을 연속 봉합하였다(그림 2). 봉합사는 모두 6-0 prolene 을 사용하였다.

심기능이 원만해진 다음 심폐기 관류를 정지시키고 캐뉴라를 모두 제거하였고 우심실 전벽에 심박조율선(pacing wire)을 삽입하였다. 흉곽내에 흉관을 삽관한 후 개흉부위를 봉합하였다.

5) 체외 순환

체외순환시 사용되었던 동맥캐놀라는 내경 4.7~6mm였고 상하공정맥캐놀라는 18Fr였다. 인공심폐기는 AO 5-head roller pump를, 산화기는 10례에서는 Shiley S-70의 소아용 기포형산화기를 사용하였으며 2례에서는 COBE VPCML 막형산화기를 사용하였다. 헤파린은 3mg/kg로 정주하였다. 관류량은 50-100ml/kg/min로 유지시켰고 이때 심폐기 가동중의 전신 평균압력은 60~80mmHg였다. 최저온도 15℃에서 18℃의 저체온법을 사용하였다. 심폐기 정지후 프로타민은 헤파린과 같은 비율로 중화하였으며 이때 활성응혈시간을 심폐기 가동전의 수준, 즉 110초~130초내로 맞추려 노력하였다.

6) 면역 억제

면역억제제와 방법은 보통 인체심장동종이식시에 사용되는 것을 그대로 적용하였다. 약제로 싸이클로스포린과 프레드니손을 사용하였고 초기 3례는 Imuran을 추가사용하였다. 단 본 실험I에서는 24시간이상 생존한 례가 없기때문에 약제가 모두 사용된 적은 없었다. 본 실험에서 설정한 면역억제제 사용법은 다음과 같다. 싸이클로스포린은 술전 6~12시간전에 12~14mg/kg를 경구복용시키고 술후 2-4mg/kg/day를 경구복용이 가능할 때까지 정주하며 술후 제2주에는 8~10mg/kg까지 경구복용량을 줄인다. 메틸프레드니솔론은 심폐기정지직후 10mg/kg을 정주하고 4시간뒤에 2~5mg/kg를 추가로 정주하며 이후 2.5mg/kg를 8시간 간격으로 2회에 걸쳐 정주한다. 경구용 프레드니손은 5mg/kg를 하루 두번 경구복용하다가 술후 제2개월에는 0.2mg/kg/day까지 줄인다.

7) 술후 관리

술후 수용견에는 인공호흡기가 부착된 상태에서 주기적인 동맥혈 가스분압을 토대로 호흡관리하였고 전해질 등을 검사하여 교정시켰다. 또한 기록지에 매 30

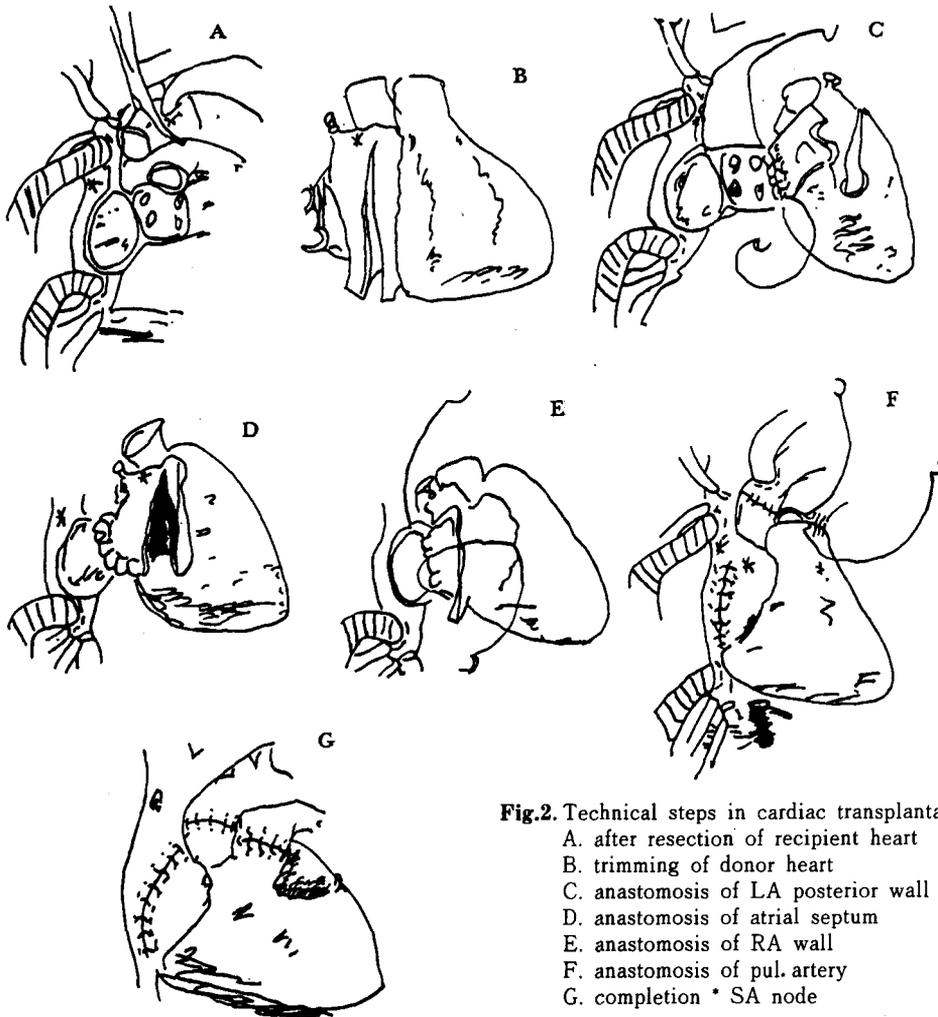


Fig.2. Technical steps in cardiac transplantation
 A. after resection of recipient heart
 B. trimming of donor heart
 C. anastomosis of LA posterior wall
 D. anastomosis of atrial septum
 E. anastomosis of RA wall
 F. anastomosis of pul. artery
 G. completion * SA node

분간적으로 활력증후 및 모든 처치와 결과를 기록하면서 관찰하였다. 중심정맥압과 매시 소변량도 측정하였다. 심전도는 lead II에서 관찰하였다.

8) 사후 처리

수용전이 사망한 후에는 즉시 부검하여 수술시 심장·혈관융합부위와 심장 폐의 외형, 심근의 색조와 형태를 관찰하고 절취하였으며, 폐는 공기흡인된 상태에서 10% 포르말린액에 넣어 고정시킨 후 병리조직학적검사를 시행하였다. 필요시에는 신장도 절취하였다.

실험 성적

1) 혈액검사

심폐기 가동전의 일반혈액검사상 혈색소량은 $12.8 \pm 1.6\%$, 혈구분획은 $40.1 \pm 6.3\%$, 백혈구수는 $10085.7 \pm 5501/\text{mm}^3$, 혈소판은 $260.5 \times 10^3 \pm 103.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ 이었다. 혈청 전해질은 Na^+ $144.1 \pm 7.4 \text{mEq/L}$, K^+ $2.99 \pm 0.29 \text{mEq/L}$, Cl^- $111.0 \pm 9.7 \text{mEq/L}$ 이었다. 동맥혈에서의 가스분압은 PH 7.41 ± 0.08 이었고 Paco_2 $31.9 \pm 7.39 \text{mmHg}$, Pao_2 는 $313.6 \pm 112.6 \text{mmHg}$, Hco_3^- 는 $20.4 \pm 2.5 \text{mEq/L}$ 이었다.

혈액일반화학성분검사에서는 칼슘 $12.2 \pm 1.4 \text{mg}\%$ 인 $8.75 \pm 0.49 \text{mg}\%$ 이었고 콜레스테롤은 $208 \pm 531 \text{mg}\%$, 혈청총단백량은 $6.31 \pm 1.28 \text{g}\%$, 알부민은 $3.1 \pm 0.66 \text{g}\%$ 이었으며 빌리루빈총량은 $0.35 \pm 0.41 \text{mg}\%$, alkaline phosphatase는 $94 \pm 51.6 \text{IU/L}$, sGOT는 $36 \pm 20.91 \text{U/L}$, sGPT는 $24 \pm 8.04 \text{IU/L}$ 이었으며 BUN은 $13.3 \pm 2.8 \text{mg}\%$ 이었고 Creatinine은 $0.95 \pm 0.33 \text{mg}\%$ 이었다. 심폐기가동중의 일반혈액검사에서는 심폐기가동시에 따르는 혈액희석에 의해서 혈색소량은 $8.1 \pm 1.88 \text{g}\%$, 혈구분획치는 $25.2 \pm 5.7\%$, 백혈구수는 $3750 \pm 3351 / \text{mm}^3$ 이었으며 혈소판수도 감소하여 $105 \times 10^3 \pm 76.4 \times 10^3$ 이었다.

2) 혈액학적 소견

마취후 심폐기가동전에 수축기혈압은 $140 \text{mmHg} \sim 180 \text{mmHg}$ 의 범위로 평균 $165.0 \pm 12.9 \text{mmHg}$ 이었고 이완기 혈압은 $80 \text{mmHg} \sim 120 \text{mmHg}$ 의 범위로 평균 $100.0 \pm 11.8 \text{mmHg}$ 이었으며 심박수는 심폐기가동전에 $120 \sim 200 / \text{min}$ 로 넓은 범위였으며 평균 $155.5 \pm 23.5 / \text{min}$ 이었다. 그외 중심 정맥압은 심폐기가동전에 평균 $6.3 \text{cm} \times 1.6 \text{cmH}_2\text{O}$ 로 그 범위는 $5 \sim 15 \text{cmH}_2\text{O}$ 이었고, 좌심방압은 평균압으로는 $12.4 \text{cmH}_2\text{O}$, 우심실압은 수축기 30mmHg , 이완기 0mmHg , 폐동맥압은 수축기 $30 \sim 40 \text{mmHg}$, 이완기 20mmHg 이어서 인체내의 그것들과 큰 차이는 없었다.

3) 심폐기 관류시간

모든례에서 대동맥 차단시간은 $55 \sim 170$ 분으로 평균 94.7 ± 40.6 분이었고 심폐기관류시간은 $116 \sim 258$ 분으로 평균 166.5 ± 43.1 분이었으며 S례에서 실험적으로 전관류정지(total circulatory arrest)를 시도하였으며 그 기간은 평균 40.4 ± 15.9 분이었다.

4) 심전도

leadII에서 관찰하면서 매시간 기록하였다. 그림은 21시간 생존한 례로 수술직후 정상 QRS모양과 두개의 P-wave가 관찰되었다. 생존기간중 부정맥이나 R파의 크기와 변화는 없었다(Fig3).

5) 의식

모든례에서 술후에 의식이 회복되는 예는 없었고, 오히려 술후 전신경련이 일어나는 경우가 많았으며 대부분 동공이 확대되고 광반사가 소실되었다.

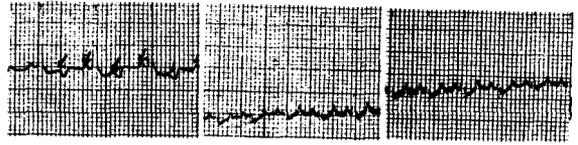


Fig.3. EKG in lead II, the 2nd experiment case survived for 21hrs. From the left: 2hrs, 10hrs, 10hrs after operation. Arrow indicates 2 p waves.

6) 술후 매시 소변량

암수 모두에서 초기에는 카테타를 직접 방광천자하여 배뇨시켜주나 이후에는 소아용 feeding tube를 정상적인 요도를 통하여 삽입시키고 소변량을 측정하였다. 심폐기가동중에는 적당한 매시 소변량이 유지되었으나 심폐기가동이 끝난 후에는 소변량이 줄었으며, 21시간 감소되다가 사망 수시간 전부터는 전혀 소변이 나오지 않았다. 12시간 생존례에서도 마찬가지로 수술직후부터 매시 0.5cc/kg 정도 배뇨되었으나 술후 5시간부터는 0cc/hr 였다.

7) 생존기간

12례 중 6례는 수술대에서 사망하였고 나머지 6례중 2시간 생존례가 4례, 12시간 생존례가 1례, 21시간 생존례가 1례로 이들 6례에서의 평균 생존기간은 6.83 ± 8.01 시간이었다.

8) 사망 원인

사망원인을 분류하면 출혈이 7례로 가장 많고 심근 보호실패 2례, 폐부종 1례, 수술중 관류량부족에 의한 술후 저심장박출증 및 다발성기관부족(multiorgan failure)로 2례사망하였다. 출혈에 의한 사망중 초기 3례에서는 대동맥 봉합 실패로 인한 대량출혈 때문이었고, 1례에서는 대동맥교차감자부위의 파열이었으며, 후기 3례에서는 봉합부위와 관계없이 미만성 출혈 및 북부대량출혈에 의해서 사망하였다(Table 1).

9) 조직학적 소견

사망후 전례에서 부검실시하여 이중 8례에서 조직학적소견을 얻었다. 대부분 사망시에 육안적으로 사망원인을 추정한 소견과 조직병리학적소견을 일치하였다. 심근보호실패로 생각되었던 2례에서 급성심근경색에서 보이는 심근의 수축대피사(contraction

Table 1. Causes of death in each cases

No	Causes of death	Survival time	Gross findings
1	bleeding	table death	autotransplantation
2	low C.O		
	consciousness(-)	21 hrs	
3	stone heart	table death	diffuse hemorrhage
4	bleeding at Ao	"	
	anastomosis site		normal
5	bleeding at SVC	"	stenosis at PA
			anastomosis
6	bleeding at ACC	"	
	site		
7	myocardial		RV ant. wall infarct
	infarction	table death	LV post. wall infarct
8	hemoperitoneum	2hrs	normal
9	diffuse bleeding	2hrs	coronary sinus obliterated.
			diffuse petechiae
10	hemoperitoneum	2hrs	RV ant. wall infarct
11	pulmonary edema	2hrs	Lung hepatization
12	cardiac tamponade	12hrs	Grossly free



Fig.4. Myocardial protection failure(in No. 3) shows contraction band necrosis

band necrosis)소견이 있었고(그림 4), 심내막하경색 또는 심한 경우에는 전층경색이 있었으며(그림 5), 미만성출혈에 의한 사망의 예는 심장, 폐, 신장에서 파종성혈관대응고(Disseminated Intravascular Coagulation)소견이 보였다(그림 6). 폐부종에 의한 사망의 예에서는 폐간질내 출혈이 심하였다(그림 7).

고 안

금세기초부터 시작된 동물실험을 통한 심장이식에 대한 노력은 인류역사상 처음으로 인체내 심장동종이식을 실현시켰으며 현재 외국에서는 놀라울 정도로 임상례의 증가와 그 결과가 향상되었다. 초기 동물실험은 주로 제2장기로써 실험동물의 원래 심장은 보유하



Fig.5. Transmural infarction(in No.3)



Fig.6. Intravascular fibrin showing in DIC(No. 9)

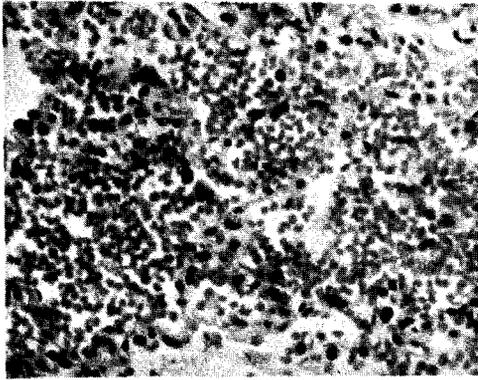


Fig.7. Severe pulmonary interstitial hemorrhage(No. 11)

고 다른 부위에 이식하여 생리학적, 약리학적, 병리학적인 연구를 시도하였다. 주된 이식부위는 경부가 이용되었고 그의 복부, 서혜부 등이 선택되었다. 그후 수술기술의 발달을 공여심장을 실험동물의 흉부내에 이식함으로써 제2심장의 역할을 하게 하였으며 이로써 완전동종이식술에 접근하였다(Cooper, 1984).

1905년 Carrel & Guthrie등이 처음으로 동물에 심장이식을 시도하여 그 결과를 보고한 바 있다. 정확한 수술기법은 알 길이 없으나 그들이 처음으로 시도하여 결과를 보고하였다는 점에 의의가 있겠다. Mann등은 개에서 공여심장을 경부에 이식하여 관상동맥관류를 유지함으로써 심박동을 가능하게 하였으며, 이후 많은 연구자들에 의하여 신경탈지배된(denervation)상태에서 심장의 약리학적, 생리학적인 변화를 연구하는데 경부 이식술이 이용되었다. 1964년 Abbott등은 공여심장을 복강내에 이식하여 관찰하였으며 우리나라에

서도 1969년 손등(1969)은 한국산잡견을 이용하여 복강내에 이소동종이식을 시행한 후 면역억제군과 비면역억제군에서 사후 조직학적 소견을 비교 연구한 바 있다. 1946년 Demikhov등은 흉곽내에 공여심장을 이식하여 제2심장으로서 역할을 하게 하였고 이후 20여년간 이들의 노력은 실제적으로 후에 인체에서의 흉곽내 이소동종이식(heterotopic homotransplantation)의 기초가 되었던 것이다(Cooper, 1984). 1960년 Stanford의 Lower와 Shumway에 의해서 처음으로 동소동종이식술을 시행하여 8례중 5례가 6일에서 21일간을 생존하는 성공적인 결과를 얻었다(Cooper, 1984. Frazier, 1986). 이후 심장이식을 인체에 적용하기 시작하여 1964년 Hardy등에 의해서 침팬지 심장을 인체에 이식하였으며 드디어 1967년 Barnard등에 의해서 최초로 인체동소동종이식술이 성공되었다.

본 연구에서는 우리나라에서의 심장이식술에 대한 기틀을 마련하고자 비교적 생리나 해부학적 구조가 인체와 비슷하고 또한 구하기 쉬운 한국산잡견을 선택하여 동소동종이식술을 시행하였다. 개는 사육조건이나 관리 등의 어려운 점이 많고 또한 연령, 체중, 마취 등의 조건에 따라 서로 생리학적인 측정치가 쉽게 변할 수 있다. 김등(1969)은 한국산잡견의 정상치를 구해보고자 체중 9~18kg의 110마리를 대상으로하여 혈구성분, 혈액화학, 혈류역학적 분석을 하였으며 그 결과 외국문헌에 보고된 측정치와 큰 차이는 없으나 다만 한국산잡견에서는 빈혈현상이 많은 것으로 보고하였다. 본 실험에서 마취후 심폐기가동전에 혈액, 혈액학적 정상치를 조사한 결과 김등이 보고한 정상치와 아주 유사하였으며 다만 본 실험에서는 빈혈 등의 소견은 보이지 않았다. 또한 이들 정상치는 혈액학적 검사에 있어서 비록 그 범위는 넓지만 인체의 정상치 수준과 비슷하였다. 단, 혈액학적 검사에 있어서 심박동수는 인체보다 빈맥이었고 수축기나 이완기혈압 역시 인체의 정상치보다 높은 수준이었다. 따라서 수술후 관리 지침의 모든면에 있어서 심폐기가동전의 정상치에 맞추려 노력하였다.

심장이식후 심전도에서의 리듬과 voltage는 수술치료에 중요한 역할을 하며 초기 부정맥은 수술 무산소증에 의한 손상이나 신경탈지배된 상태에 적응하려는 단계에서 비롯되며 이후의 voltage의 변화는 면역 거부반응에 의한 것으로 적당한 면역억제제를 투여하면 정상화되기도한다(Lower, 1966). Lower(1966)등은 잡견에서 동소동종심장이식후 심전도를 관찰한 결

과 모든에에서 신경탈지배된 상태이므로 동성부정맥 (sinus arrhythmia)은 없었고 p-파는 정상보다 작았으며 QRS도 정상보다(잡견 정상 QRS 0.06 ± 0.01) 증가된 상태였음을 관찰하였으며, 그 원인으로는 수술 시의 손상에 의한 것으로 판단하였다. 술후 4일 이후의 심전도 변화는 주로 면역거부반응에 의한 조직변화에 기인하며 QRS Voltage의 감소 및 전도로 이상에 의한 서맥(bradycardia)의 호발 등이 나타날 수 있겠다. 그리고 R-파의 모양 및 변화는 특히 limb lead II에서 관찰하기가 좋다(Lower 1966). 술후 서맥이 나타날 때에 수용견심장의 p-파와 공여견심장의 p-파와의 혼동으로 방-실단락으로 오인할 소지가 있겠으나 이때 미주신경 자극(Vagal stimulation)으로수용견심장의 p-파를 소실시켜 감별할 수가 있겠다. 본 실험의 경우 21시간 생존한 경우의 심전도를 lead II에서보면 QRS기간은 0.08초 이내였고 p-파는 뚜렷이 두개가 존재하였으며 사망시까지 R-파의 크기나 부정맥은 없었다. 따라서 수술중 전도로 손상은 없었던 것이다.

혈류역학적면에서 살펴보면 Stinson등(1975)은 잡견에서 동소동중심장이식 직후에 좌심실수축능력의 감소가 있으며 점진적으로 회복되어 2-4일 후에는 정상 수준까지 도달하는 것을 밝혔으며 심근수축력약화의 원인으로는 산소결핍에 의한 심근손상과 교감신경지배차단에 의한 것으로 생각하였다. 이들은 또 수용견에서 심실이나 심방에 심박조율(pacing)을 하거나 isoproterenol을 사용하여 심박동수를 증가시킨 후 심박출량을 조사하였다. 심실조율시에는 심박출량이 증가하지 않으나 심방조율시와 isoproterenol사용시에는 현저히 증가함을 밝혔으며 이에따라 현재 술후관리에 isoproterenol이 널리 쓰여지고 있다. Shumway등(1969)은 이보다 먼저 인체심장동종이식 제4-6일 후에 비로써 정상심박출량에 도달하는 것을 밝힌 바 있다. 이들은 또 술후 제8-16개월 후에는 신경재지배현상이 일어난다는 것을 제시하였다. 한편 Pope등(1980)은 1년이상된 심장이식환자에서 운동증가에 따른 심박출량의 변화를 관찰하였고 탈신경지배된 상태에서 운동량증가시 심박출량의 증가는 처음에는 전부하(preload)의 증가에 따른 Frank-Starling기전에 의하고 이후에는 혈중카테콜아민증가에 따른 inotropic, chronotropic효과에 의한다고 하였다.

본 실험에서는 우선 기술적인 문제에 중점적이었으며, 앞으로 이 문제가 해결됨에 따라 장기 생존례에서 전기하였던 여러문제나 면역억제방법도 재연구가 필

요할 것으로 생각된다. 수술적 문제에 있어서 본 실험에의 방법으로 수술시야확보에는 큰 문제가 없었으며 제12회 실험에서는 흉골정중절개를 시도하기도 하였다. 사망후에 육안적으로 봉합부위를 관찰하였던 바 협착은 발견하지 못하였다. 술후 출혈이 있을때 수혈이 안되어 사망한 예가 있어 처음에는 공여견에서 심장지직전에 채혈하여 보관하였으나 문제점이 발견되어 이후에는 타 잡견에서 수술전날 충분히 혈액을 준비하였으며, 수술기술의 발달이나 효과적인 심폐기가 동에 의해서 실험횟수가 거듭될수록 술후 출혈은 큰 문제가 되지않았다. 또 하나의 장벽은 심폐기가동중 관류량의 기준이 문제가 되겠다. 본 실험에서 모든례의 50-100ml/kg/min의 관류량은 술후 매시 소변량이 감소되거나 의식회복이 안되었다는 점과 동공반사 소실 그리고 심한 복수 등으로 미루어 확실히 부족한 관류량이라고 생각된다. 이와같이 관류량기준을 인체에 두게되면 잡견에서의 정상생리를 유지하지 못함에 따라 반드시 관류량을 증가해야할 것으로 생각된다.

또한 심근보호방법에 있어서도 본 실험에서는 적출 후 0°C~4°C에서 보관된 상태에서 무산소시간이 대개 80분 전후로 비교적 안전기간이었으나, 실제 인체 이식례에서는 공여자와 수혜자와의 시간이나 거리간격이 있으므로 좀 더 효과적인 심근보호 방법이 연구되어야 하겠다.

결 론

본 흉부외과 교실에서는 한국산잡견을 이용하여 동소동중심장이식을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 혈액학적 검사소견에서는 미록 그 범위는 넓지만 인체의 정상치와 유사하였다.
2. 혈류역학적 소견에서는 수축기, 이완기 혈압은 인체보다 높았으며 심박동수도 인체보다 많았다. 중심정맥압, 좌심방압, 우심심압, 폐동맥압은 인체와 큰 차이 없었다.
3. 심장이식후 모두 24시간전에 사망하였으며 6례는 수술대에서, 4례는 술후 2시간 후에, 2례는 각각 12시간, 21시간 후에 사망하였다.
4. 사망원인을 분류하면 7례는 출혈, 2례는 심근보호실패, 1례는 폐부종, 2례는 술후 다발성기관부전(multiorgan failure)이었다.
5. 출혈을 초기에는 수술기술문제에 따른 봉합부위

의 출혈이었으나, 후기에는 미만성출혈로 수혈량의 부족이 문제가 되었다.

6. 생존례에서는 심폐기관류량부족에 의한 소변량의 감소, 동공반사소실등이 있었다.

7. 심폐기관류량은 본 실험에서 사용한 인체 기준량인 50~100ml/kg.min 보다 높아야한다.

8. 수술기술적인 문제해결과 수술팀의 유기적인 협동력은 강화되었다.

REFERENCES

1. 김종환, 이진범, 서경필 등; 한국산 잡견의 정상 생리학적 기준치 대한흉부외과 학회지 2, 115, 1969
2. 손광현, 서경필, 이영균; 동종심장이식의 병리조직학적 연구 대한흉부외과학회지 2, 115, 1969
3. Cooper DKC; *A simple method of resuscitation and short-term preservation of the canine cadaver heart.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 70;896, 1975
4. Cooper DKC, Lanza RP; *Heart transplantation 1st ed.* MTP Press Limited, Lancaster, 1984:1
5. Dawkins KD, Jamieson SW, Hunt SA et al; *Long-term results, hemodynamics, and complications after combined heart and lung transplantation circulation* 71;919-926, 1985
6. Frazier OH, Cooley DA; *Cardiac transplantation.* *Surg Clin North Am, North America Saunders Co., Pennsylvania, 66:477, 1986*
7. Guerraty A, Alivizatos P, Warner M, et al; *Successful orthotopic canine heart transplantation after 24 hours of in vitro preservation.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 82;531, 1981
8. Losman JG, Barnard CN; *Hemodynamic evaluation of left ventricular bypass with homologous cardiac graft.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 74;695, 1977
9. Lower RR, Stofer RC, Hurley EJ et al; *Successful Homotransplantation of the Canine Heart After Anoxic Preservation for Seven Hours.* *Am J Surg* 104;302, 1962
10. Lower RR, Daughters GT et al; *Exercise response of the denervated heart in long term cardiac transplant recipients.* *Am J Cardiol* 46;213, 1980
12. Stinson EB, EB, Caves PK, Griep RB et al; *Hemodynamic observations in the early period after human heart transplantation.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 69;264, 1975
13. Shumway NE, Dong E, Stinson EB; *Surgical aspects of cardiac transplantation in man.* *Bull M.Y. Acad Ned* 45;387, 1969
14. Willman VL, Cooper T, Cian LG et al; *Autotransplantation of the canine heart.* *Surg Gyn & Obst* 299, 1962