

한국산 잡견에서의 실험적 심장이식술(Ⅱ)

이정렬* · 김기봉* · 성숙환* · 안 혁* · 김용진* · 채 현* · 노준량*
서경필* · 김종환* · 이정상* · 김성덕** · 서정욱***

— Abstract —

Experimental Cardiac Transplantation in the Mongrel Dogs(Ⅱ)

Jeong Ryul Lee, M.D.^{*}, Ki Bong Kim, M.D.^{*}, Sok, Whan Sung, M.D.^{*}, Hyuk Ahn, M.D.^{*},
Yong Jin Kim, M.D.^{*}, Hurn Chae, M.D.^{*}, Joon Ryang Rho, M.D.^{*},
Kyung Phill Suh, M.D.^{*}, Chong Whan Kim, M.D.^{*}, Jeong Sang Lee, M.D.^{*},
Seong Deok Kim, M.D.^{**}, Jeong Wook Seo, M.D.^{***}

We have performed 27 cases of orthotopic homologous cardiac transplantation using Korean mongrel dogs and one case of sham operation for the evaluation of harmful effect of cardiopulmonary bypass itself on the dog from April, 1989 to June, 1990.

Our previous reports have already demonstrated basal hemodynamic and hematologic datas on the canine homologous heart transplantation and the fundamental principles of transplantation of the heart. The mean body weight of recipients was 13.2 ± 1.2 kg with a rage of 11–15kg, and the hemodynamic and hematologic pictures were almost same as the result of previous reports from our hospital, except marked decrease in postoperative platelet count (from $3.18 \pm 0.80 \times 10^5 / \text{mm}^3$ to $1.41 \pm 0.37 \times 10^5 / \text{mm}^3$). Mean survival time was 24.82 ± 49.40 hours with the longest survival of 264 hours.

Donor cardiectomy included coronary vasodilatation with diltiazem, potassium arrest, and the rapid cooling of the heart suspending in the specially designed ice-bath. Median sternotomy provided excellent exposure of the surgical field. 6-0 prolene suture was used for the anastomosis of both atrial cuffs and the great arteries, and we found the fact that stenosis, bleeding, thrombus formation around the anastomotic site could be decreased with the use of everted horizontal mattress suture techniques. Immunosuppression was done with a combination of lower dose Cyclosporin-A, Azathioprine, methyl-prednisolone, but our cases still showed too short survival to worry about graft rejection.

Still poor was our quality control of experimental animal, we had much difficulties in

*서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

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

**서울대학교 의과대학 마취과학교실

**Department of Anesthesiology, College of Medicine, Seoul National University

***서울대학교 의과대학 병리과학교실

***Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University

****본 연구는 1989년도 서울대학교병원 대단위 연구비 보조에 의해 이루어진 것임
1990년 9월 2일 접수

postmortem evaluation of the dogs. Low cardiac output due to biventricular failure, intractable supraventricular or ventricular tachyarrhythmia, postoperative massive bleeding, sepsis were most frequent findings that could be thought as a cause of death. A few cases showed subendocardial patch hemorrhage in both ventricular cavity or atrial septum at autopsy, suggesting acute subendocardial infarction.

Although our team overcome most of the technical problems of orthotopic heart transplantation, we should pile up further knowledges about donor heart preservation, quality control of animal, infection, rejection, the effect of the cardiopulmonary bypass to improve the results.

서 론

正所 동종 심장 이식 수술(orthotopic homologous cardiac transplantation)은 심장-폐 복합 이식술의 일부로 시작되었다. 1952년 Demikhov 등¹⁾이 견을 이용하여 심장-폐 복합 이식술을 시행하고 6시간의 생존을 보고한 이래 Neptune 등²⁾ Howard 등³⁾도 동물 실험을 시행하였으며, 1958년 네덜란드 대학의 Goldberg 등⁴⁾이 견을 이용하여 폐정맥을 직접 연결하는 최초의 단일 동소 심장 이식술을 시행하였다. 그후 1960년 스탠포드 대학의 Shumway 등이 좌심방 끝동(left atrial cuff)끼리 연결한 방법으로 심장 이식술을 시도하여 6-21일 간의 생존을 보고 하였으며 상대적으로 조기, 장기 생존이 가능해진 이래 이식 심장의 거부반응, 생리학적 소견, 보존 방법 등에 대한 연구가 계속되었다. 심장 이식술의 임상적용은 뜻밖에도 미국이나 유럽이 아닌 남아프리카의 케이프 타운 대학의 Barnard¹¹⁾에 의해서 교통 사고로 사망한 24세 여성 환자의 심장을 54세 남자 환자(Lous Washkansky)에 성공적으로 이식하므로써 현실화 되었다. 1980년대 Cyclosporin-A의 등장은 심장 이식술의 결과를 현저히 호전시켰으며 최근 ISHT(International Society for Heart Transplantation)⁶⁾에 등록된 심장 이식 환자의 1년 생존율은 84%정도나 된다.

국내에서는 1969년 손등⁵⁾이 한국산 잡견의 복강내에 이소 동종 심장 이식술을 실험한 것이 심장 이식술의 최초의 보고라 할 수 있으며, 그후 뇌사를 인정하지 않는 한국적인 현실 속에서 심장 이식 수술은 학문적인 관심의 대상 이상은 되지 못하였으나 1980년대 후반기로 접어들면서 심장 질환의 증가와 아울러 심장 이식술이 선택적인 치료 방법인 환자들이 증가함에 따라, 국내에서도 멀지않은 장래에 심장 이식술의 임상

적용이 필요해지리란 예견하에 동물 실험을 중심으로 기초 테이타의 확보, 수술 수기의 연마, 기타 문제점의 파악(거부 반응, 염증, 공여 심장의 보존 방법 및 생리학적 소견, 체외 순환 방법 등)에 관심이 고조되고 있으며 이미 본 대학 흉부외과학교실에서는 서 등⁷⁾, 전 등⁸⁾이 한국산 잡견을 이용한 심장 이식술에 대하여 보고한 바 있다.

본 실험은 본 대학 흉부외과에서 1989년 이래 서, 노 등에 의해서 주도 되어 온 실험적 심장 이식술의 연장이며, 본 연구는 1989년 4월 7일부터 1990년 6월 27일까지 시행한 28례의, 한국산 잡견을 이용하여 시행한 실험적 심장 이식술을 대상으로, 기왕에 보고된 테이타들과 비교 분석하고 새로이 발견된 문제점을 지적하고, 수술 수기의 연마 및 수술 요원들의 효율적인 운용을 통하여 심장 이식술을 인체 적용에 대비하고자 함을 목적으로 하였다.

실험 재료 및 방법

1) 실험 대상

총 56마리의 실험견을 사용하였으며 27례는 동종 이식이었고 1례는 공급견이 심장 제거 도중 갑작스런 저혈압을 보여 심근 손상이 심해져 이식술을 시행하지 못하고 수용 예정견을 이용하여 체외 순환만 시행함으로써 그 효과를 관찰하고자 하였다. 각 증례마다 체중이 비슷한 두마리의 한국산 잡견을 이용하였으며, 술전 이학적 검사 소견, 영양 상태 등이 양호한 견을 수용견으로, 나머지를 공급견으로 하였고, 뇨관 삽입이 용이하고 체중이 무거운 점등을 감안하여 될 수 있으면 수컷을 사용하였다. 수용견, 공급견의 평균 체중은 각각 $13.2 \pm 1.2\text{kg}$ (범위 11-15kg), $13.4 \pm 1.6\text{kg}$ (범위 10-16kg)이었으며 실험견의 나이는 정확한 판단이 불가능하였다.

2) 술전 관리

술전 4-5일전에 15kg 전후되는 수컷 한국산 잡견 두마리를 준비한 후 목욕을 시키고 구충제를 먹이며 살충제(F-킬러)를 살포하여 청결을 유지하였다. 수술 이틀전에 케타민(Ketamine, 용량 5-10mg/kg) 근주하에 일반 혈액(CBC) 검사, 간기능 검사, 신장 기능 검사, 전해질 및 면역학적 검사를 위한 채혈을 하였으며 수술 전일, 수술 부위를 포함하여 전체부(wholebody)의 털을 깎아 수술 전후 오염이 적도록 하고 베타딘 비누 용액을 이용하여 다시 목욕시키고 흉부 X-선 촬영을 실시하고, 항생제(Cefa 계통, 용량 25mg/kg)를 근주하고 다시 구충제를 복용시킨뒤 술전 12시간 이상 금식시켰으며 술전 면역 요법은 Cyclosporin-A를 수술 18시간, 12시간 전에 각각 1-2mg/kg 용량으로, Azathioprine을 술전 12시간에 2mg/kg 용량으로 경구 투여하였다. 심폐기 충전 및 수혈용으로 다른 견의 혈액을 8-10 파인트 구입하여 수용건 혈액과 교차 반응을 실시하여 부적격한 혈액을 폐기시켰으며 적격한 혈액에는 Cefa 계통의 항생제 100mg/pint를 주입한후 사용시까지 냉장 보관하였다.

3) 수술 준비 및 마취

케타민 5-10mg/kg을 근주하여 진정 시킨뒤 아트로핀 0.01mg/kg를 피하로 전처치하고 정맥 주사를 다리에 확보하고 수술대에 옮겨 양와위로 눕히고 심전도를 관찰하면서 펜토달 10mg/kg로 마취를 유도하고 혀를 잡아 당기면서 내경 7.5-8.0mm 튜브를 기관지내에 삽관하고 N₂O-O₂-Halothane으로 마취를 유지하였으며, Mioblock 0.1mg/kg로 근육을 이완시킨후 일회 호흡량 10-20ml/kg 분당 호흡수 15-20회로 인공호흡기(Compact 75 anesthetic machine, Foregger사 제품)를 조절하였다. 이때 실험견의 활력증상의 급격한 변화가 없도록 세심한 주의를 기울였다. 서혜부를 절개하여 고동맥, 고정맥을 노출시키고 도관을 삽입하여 동맥 혈압과 중심 정맥압을 감시하였으며, 정맥혈을 채취하여 전해질, 동맥혈의 가스 분압등을 측정하였다. 수용건은 노관을 삽관하여 직장, 식도 체온을 감시하였다.

4) 수술 방법

공여견 : 흉골 정중 절개하에 상공 정맥과 하공 정맥을 박리하여 실을 걸어 놓고 대혈관을 충분히 박리한 뒤 냉각 심정지액을 주입할 도관을 상행 대동맥 기저부에 삽관하였다. 관상 동맥 확장을 통한 심정지액의 관류 향상을 도모하기 위하여 Diltiazem 2mg을 정주하고 상공 정맥, 하공 정맥을 결찰하고 대동맥을 차단 직후 고칼륨 심정지액을 10ml/kg 용량으로 주입하여 심정지를 유도하였다. 심방 결절에서 가능한한 멀게 상공 정맥을 절단하고 하공 정맥, 폐정맥, 대동맥 차단 원위부, 대동맥, 폐동맥을 차례로 분리 절단하였다. 적출된 심장은 본병원에서 특별히 고안한 용기(그림 1)에 담은 4℃ 냉각 생리 식염수에 침적시켜서 급속 냉각을 유도하고(심근 온도가 4℃에 가까와 지도록), 우심방의 외측 상방에서 하공 정맥까지 절개하고(이때 절개 부위가 될 수 있으면 동방 결절에서 멀리 떨어지도록 조심하였음) 좌심방 후방벽 폐정맥 개구부를 절개하여 이식 준비를 완료하였다.

수용견 : 흉골 정중 절개하에 심낭을 열고 해파린 2.5mg/kg를 정주한 후 상행 대동맥과 상공 정맥, 하공 정맥에 삽관하고 5-head roller pump를 장착한 체외순환기(AO사 제품)와 기포형(Shiely, Bentley), 또는 막형(COBE) 산화기를 사용하여 체외 순환을 시작하여 체온을 26-28℃까지 낮추고 동시에 상공 정맥, 하공 정맥의 올가미(snare)를 조여서 완전 체외 순환(Total cardiopulmonary bypass)을 유도하고 상행 대동맥을 차단하자마자 좌심이를 절단하여 심장내의 혈액을 실험 시켰으며 이때 심마비액은 사용하지 않았다. 우심방벽과 좌심방벽을 방실간구(房室間溝), atrioventricular groove) 수준에서 절개하여 공여견의 심방벽과 봉합할 수 있도록 충분히 남기고 이어서 대동맥과 폐동맥을 절단하여 수용건의 심장을 적출하였다. 냉각 생리 식염수에 침적시킨 공여견의 심장을 받아서 수여견의 좌측 흉곽내에 냉각 생리 식염수에 적신 거즈(gauze)에 싸서 봉합이 쉽도록 위치시킨후 6-0 prolene 봉합사를 이용하여 좌심방 후벽부터 연속 봉합하고 이어서 심방 중격 및 우심방 벽을 봉합하였다. 폐동맥과 대동맥은 외번 수평 연차 봉합(外續水平 連次縫合, everted horizontal mattress suture)을 하였고 일부는 단속 봉합을 하여 봉합 부위 협착이 적게 생기도록 노력하였다. 20-30분 간격으로 공여

견의 대동맥 기저부의 도관을 통하여 고포타습 냉각 심정지액을 투여한 뒤, 좌심이, 관상 정맥동, 상행 대동맥 절단부위 등을 통하여 배액하였다. 봉합이 끝난 후 체온을 올리며 공기 제거술을 시행하고 좌심이를 결찰하고 대동맥 차단을 풀고 필요에 따라 전기 충격 등으로 심장 박동을 소생시켰으며 40-60분 동안 보조 순환(assisted circulation)을 시행하여 충분한 심근 회복을 유도하였으며 임시 심박동기를 이용하여 심박동수를 분당 140회 정도를 유지시켰다. 좌심방압, 중심 정맥압, 동맥압등을 감시하면서 Protamine sulfate를 투여하고 지혈을 한 뒤 흉관을 삽입하고 개흉 부위를 봉합하였다.

5) 체외 순환

인공 심폐기는 AO회사제 5-head roller pump를 사용하였고 산화기는 Shiley, Bentley 기포형 산화기와 COBE VPCML 막형 산화기를 사용하였다. 헤파린은 3mg/kg를 정주하였으며 관류량은 80-140ml/kg/min(0.8-2.5L/min/m²)로 유지시켰는데 이때의 관류압이 의외로 높아서 70-130mmHg 정도가 되었다. 직장 및 식도 온도를 27℃ 정도까지 낮추었으며 심폐기 정지후 프로타민은 헤파린과 같은 비율로 중화하여 활성 응혈시간을 120초 이내로 맞추도록 노력하였다.

6) 술후 관리 및 면역 억제

수술대를 정리하여 집중 환간 관리를 할 수 있도록 하고 체온을 유지시키고 인공호흡을 계속하며 AR-6 multimonitor(Honeywell사 제품)로 혈압 심전도를 감시하고 중심정맥압, 좌심방압, 뇨량, 출혈량, 동맥혈 분석 소견, 전해질, 일반 혈액검사 소견등을 활력 증상이 안정될 때까지 자주 측정하여 기록지에 기록하였으며 2시간 간격으로 Input/Output을 계산하여 기록하였다.

실험견의 처치는 가능한한 무균 상태를 유지하려 노력하였으며 항생제는 Cefa 계통의 항생제 100mg/kg/day, GM 5mg/kg/day로 투여하였으며 기타 Cimetidine, Digoxin, Lasix등을 필요에 따라 사용하였고 면역 억제는 체외 순환이 끝난 후 methyl prednisolone(Solumedrol)을 5-10mg/kg 용량으로 10분에 걸쳐서 천천히 정주하였고 Cyclosporin-A는 경구 투여가 가능해 질때까지 1mg/day 용량을 2회로

나누어서(매회 5% D/W 50cc에 섞어서 2시간 동안 정주) 투여하였고 경구 투여는 2-5mg/kg/day를 2회 분복시켰다. Azathioprine은 1.5-2.0mg/kg/day를 경구 투여하였고 methylprednisolone은 수술 직후에는 8시간 간격으로 kg당 2mg을 천천히 정주한 후 수술 후 24시간 후부터는 1mg/kg/day를 경구 투여하고 그후 부터는 감량하여 약 1주일 후에는 0.2mg/kg/day까지 감량하였다. 술후 7일 이상 생존한 견의 경우 Cyclosporin-A(3-5mg/kg/day)-Azathioprine(1-2mg/kg/day)-Methylprednisolone(0.1-0.3mg/kg/day)를 경구 투여하여 면역억제를 유지하였으며 이때 신기능, 백혈구 수등을 동시에 감시하였다.

실험 결과

1) 수용견의 술전 혈액 검사치

술전 일반혈액 검사상 혈색소, 적혈구 분획, 백혈구 수, 혈소판 수가 각각 $12.26 \pm 2.41\text{mg}\%$, $36.28 \pm 4.95\%$, $1.22 \times 10^4 \pm 4.2 \times 10^3$, $3.18 \times 10^5 \pm 8.01 \times 10^4$ 이었고, 혈청 전해질량은 Na, K, Cl가 각각 $141.25 \pm 6.60\text{mEq/L}$, $4.23 \pm 0.80\text{mEq/L}$, $107.50 \pm 6.01\text{mEq/L}$ 이였으며, 동맥혈의 가스 분석 소견은 PH-PCO₂-PO₂-HCO₃가 각각 7.39 ± 0.07 - $37.15 \pm 7.67\text{mmHg}$ - $97.76 \pm 24.50\text{mmHg}$ - $21.24 \pm 3.33\text{mEq/L}$ 이었고, 일반 화학검사 소견은 칼슘, 혈당량, 콜레스테롤, 총단백량, 알부민, SGOT, SGPT가 $9.3 \pm 1.50\text{mg}\%$, $94.80 \pm 55.00\text{mg}\%$, $180.20 \pm 64/60\text{mg}\%$, $6.48 \pm 1.15\text{gm}\%$, $2.93 \pm 0.53\text{gm}\%$, $48.18 \pm 31.00\text{u/L}$, $28.09 \pm 23.85\text{u/L}$ 이였으며, 신장 검사 소견은 BUN, creatinine 치가 $12.42 \pm 5.55\text{mg}\%$, $0.99 \pm 0.33\text{mg}\%$ 였다(표 1).

3) 심폐기 관류 소견

심폐기 관류 시간은 96-154분으로 평균 116.43 ± 15.27분, 대동맥 차단 시간은 44-84분으로 평균 66.56 ± 9.59분 이였으며 최저 직장, 식도 온도는 각각 27.45 ± 1.28 , $27.73 \pm 1.48\text{℃}$ 였다. 대동맥 차단을 푼 후의 보조 순환시간은 평균 43.72 ± 13.27분 시행하였으며 체외 순환 도중 소변량은 분당 0.3-12.4cc였다(표 3).

표 1. 심장 이식 수술 전후의 수용건의 혈액 검사치.

		술 전	술 후
Hb	(mg%)	12.26 ± 2.41	11.15 ± 1.60
Hct	(%)	36.28 ± 4.95	33.82 ± 4.25
WBC	(×10 ⁴ /mm ³)	1.22 ± 0.42	1.67 ± 0.83
Plt	(×10 ⁵ /mm ³)	3.18 ± 0.80	1.41 ± 0.37
Na	(mEq/L)	141.25 ± 6.60	136.00 ± 11.98
K	(mEq/L)	4.23 ± 0.80	3.57 ± 1.33
Cl	(mEq/L)	107.56 ± 6.01	103.12 ± 9.79
PH		7.39 ± 0.07	7.42 ± 0.45
PCO ₂	(mmHg)	37.15 ± 7.67	30.23 ± 8.56
PO ₂	(mmHg)	97.76 ± 24.50	258.00 ± 51.00
HCO ₃	(mEq/L)	21.24 ± 3.33	17.54 ± 2.96
Ca	(mEq/L)	9.63 ± 1.50	
Glucose	(gm%)	94.80 ± 55.00	
Cholesterol	(mg%)	180.20 ± 64.60	
Protein	(gm%)	6.48 ± 1.15	
Albumine	(gm%)	2.93 ± 0.53	
SGOT	(u/L)	48.18 ± 31.00	
SGPT	(u/L)	28.09 ± 23.85	
BUN	(mg%)	12.42 ± 5.55	
Creatinine	(mg%)	0.99 ± 0.33	

표 2. 수술 전후 수용건의 혈액화학치.

	술 전 평균(범위)	술 후 평균(범위)
수축기 혈압(mmHg)	143.64 ± 18.86(120-180)	137.87 ± 24.00(90-70)
이완기 혈압(mmHg)	82.27 ± 13.30(70-120)	83.95 ± 24.53(60-130)
중심정맥압(cmH ₂ O)	8.09 ± 3.53(5-15)	11.35 ± 4.14(5-16)
좌심방압(cmH ₂ O)		8.50 ± 1.32(5-11)
심박동수(/min)	138.86 ± 23.43(110-190)	145.88 ± 18.13(110-170)

표 3. 체외 순환 소견 및 공여 심장 허혈 시간.

내 용	(단위)	평 균	(범위)
심폐기 가동 시간	(분)	116.43 ± 15.27	(96-154)
대동맥 차단 시간	(분)	66.56 ± 9.59	(44-88)
최저 직장 온도	(°C)	27.45 ± 1.28	
최저 식도 온도	(°C)	27.23 ± 1.48	
소변량	(ml/min)		(0.3-12.4)
공여심장 허혈시간	(분)	89.56 ± 18.20	(64-125)

4) 공여견 심장 허혈 시간

공여견 심장의 허혈 시간은 공여견의 대동맥 차단 시각부터 수용견에 이식 완료후 수용견의 대동맥 차단을 풀 시각까지로 정의 하였으며 64-125분으로 평균 89.56±18.20분 이었다(표 3).

5) 수술 관리 소견

수술 직후 집중 관리를 시작한 시점에서의 혈액 소견상 혈색소량, 적혈구 분획, 백혈구수, 혈소판수가 각각 11.15±1.60gm%, 33.82±4.25%, 1.67×10⁴±8.26×10³, 1.41×10⁵±3.65×10⁴이였으며 전해질 소견은 Na, K, Cl가 각각 136.00±11.98mEq/L, 3.57±1.33mEq/L, 103.12±9.79mEq/L였고, 혈액 가스 분석 소견은 PH, PCO₂, PO₂, HCO₃가 각각 7.42±0.45, 30.23±8.56mmHg, 258.00±151.00mmHg, 17.54±2.96mEq/L였다. 소변량은 1ml/kg/min 미만 을 보인 경우가 7례, 1-3ml/kg/min가 11례, 3ml/kg/min 이상을 보인 경우가 10례였으며, 생존 기간 은 체외 순환 제거 실패가 2례, 12시간 이하가 11례, 12시간 이상 24시간 미만이 8례, 24시간 이상 생존한 례가 7례였으며 그중 일례는 264시간(11일) 생존 후 조절되지 않는 창상 감염과 전신 경련으로 안락사시켰 다. (표 3)측정이 가능했던 22례의 흉관을 통한 수술 총 출혈량은 변동 폭이 커서 130-1090cc였으며 시간 당 100cc 이상의 과다 출혈을 보인 경우는 2례 있었다. 패혈증의 소견을 보인 건 1례에서 혈액 배양을 실시하였으며 E. coli, Acinetobacter calcoaceticus varantratus 등의 균이 배양되는 것이 확인되었다. 4 례의 실험에서 수용견에 주사하는 모든 혈액에 대하여 배양 검사를 실시하였으며 대부분의 혈액에서 E.coli, Acinetobacter, group D-nonenterococcus, Aerococcus, Micrococcus, Corynebacterium 등 세균이 매우 다양하게 배양되었다(표 1-2).

6) 사망 원인 및 부검 소견

견을 이용한 심방 이식 수술의 死因은 고려해야 하는 요소가 방대하여 확진하기가 용이하지 않았으며, 더 우기 국내의 심장 이식 수술에 대한 지견이나 경험이 아직은 초보 단계이므로 사인의 정확한 통계 처리는 불가능하였고 거의 전례에서, 심근 보호 실패, 또는 급성 심근 경색으로 인한 저심박출증, 부정맥(대부분 상심실성 빈맥을 보였음) (그림 1)의 소견을 보였으며, 비교적 원인을 확진할 수 있었던 예들의 사인을 열거해 보면 심장 압전(2례), 심근염(1례), 뇌색전 혈전(2례), 관상 동맥 혈전(1례), 관상 정맥 혈전(1례), 호흡 부전(3례), 장감돈(intestinal strangulation)(1례), 고동맥 삽관시 동맥 손상으로 인한 복막후 출혈

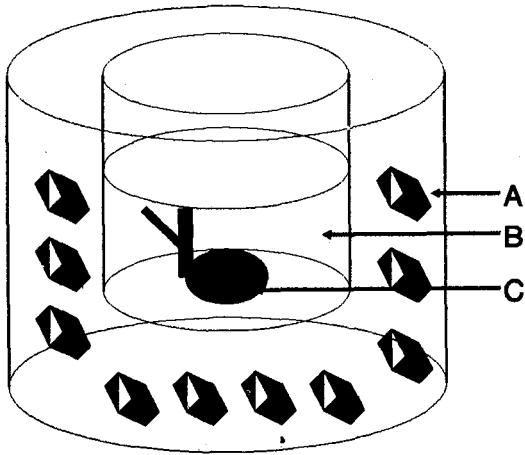


그림 1. 공여 심장 냉장 보존 용기: 얼음 조각을 담은 용기 속에 보다 작은 용기가 들어 있고 그속은 냉장 생리식염수로 채워져 있어 내부 용기속의 생리 식염수의 온도를 항상 4℃로 유지할 수 있음.(A : slushed ice, B : 4℃ cold saline, C : donor heart)

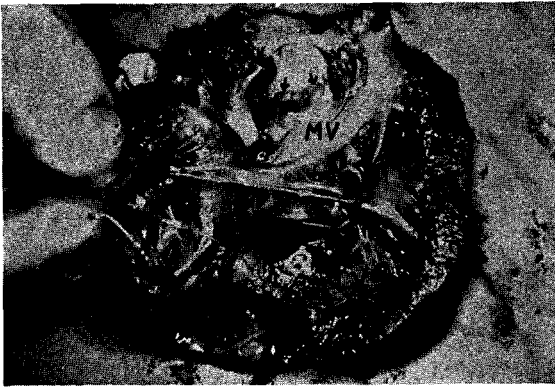


그림 2. 술후 2시간 후 사망한 견의 좌심실(LV) 심내막하 출혈 소견.
MV=mitral valve ; RV=right ventricle ; → =aortic anastomosis site

(retroperitoneal bleeding) (2례), 기도 출혈(1례), 흉관 출혈(2례) 등이었다. 공여 심장의 크기가 너무 작았던 것(size mismatch)(공여견의 체중 : 11kg, 수용견의 체중 : 14.5kg)이 사인이라고 생각되었던 경우도 1례 있었다. 심장 부검 소견은 방실 결절 부위의 심방 중격, 우심실, 좌심실의 심내막하 출혈(급성 심내막하 심근경색증)을 보이는 경우가 많았으며(그림2), 대동맥궁내의 혈전, 관상 동맥 또는 관상 정맥동 내의 혈전을 보이는 경우가 각 1례씩 있었으며 봉합 부위의

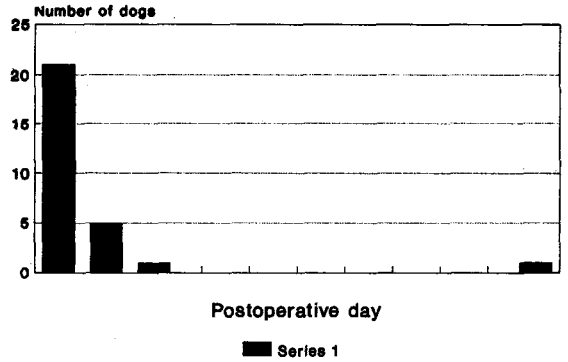


그림 3. Posoperative survival

혈전 또는 협착의 소견을 발견할 수 없었다. 폐부검상 다발성 폐색전증을 보이는 경우가 4례, 폐렴성 침윤이 1례 확인 되었으며 간을혈은 전례에서 관찰되었고 신장의 피질-수질 경계 부위의 출혈성 반흔이 관찰된 경우가 2례 있었다. 면역 거부 반응을 부검 소견으로 확인할 수는 없었으며 이에 대해서는 향후 객관적인 거부 반응의 소견, 발견 시기와 방법등에 대한 고찰이 필요하겠다.

고 찰

심장 생리학, 심근 보호법, 면역 기전등의 이해와 더불어 수술 수기의 발전에 힘입어 심장 이식 수술도 하나의 수술 방법으로 정립되어 가고 있는 것이 세계적인 추세여서 Baumgartner 등⁹⁾은 그의 문헌에서 심장 이식술후 1년 생존율을 70-90%로 보고할 정도이다. 1960년대 초반 동물을 이용한 심장이식 수술이 시도됨과 때를 같이하여 국내에서도 손등⁵⁾이 견을 이용한 실험적 이소 동종 심장 이식을 시행하고 생존 시간 및 병리학적 소견을 보고한 바 있으나 이후 뇌사가 인정되지 않는 가운데 더 이상의 연구가 없어오다가, 최근들어 심장 이식 수술 외에는 치료 방법이 없는 환자가 발견되고 뇌사의 인정에 대한 긍정적인 시각이 대두 되는등 국내에서도 심장 이식 수술에 대한 관심을 가져야만 하는 시점이 되었다.

견의 혈액학 소견 및 혈액 소견이 인간과 유사하다는 사실은 이미 여러 논문에서 보고 된 바 있어서^{7,8,10)} 김등(1969)¹⁰⁾은 한국산 잡견 110 마리를 이용하여 정상 혈류 역학, 혈액 소견의 기준치를 제시하였고, 서등⁷⁾, 전등⁸⁾은 최근 시행한 심장 이식 수술시 수용견의 술전 혈액학, 혈액 소견이 김등의 결과와 유사함을

보고한 바 있으나 대체로 견의 술전 혈압이 약간 높고 변동 폭이 크며, 심박동수도 비교적 빠른 편이었다. 본 연구의 경우 견 사육장이 미비하여 부득이 견 상인을 통해 술전 5~7일전, 연령, 질병 유무, 영양 상태, 혈통등의 평가 없이 단지 체중(15kg 전후)만을 고려하여 실험견을 선택하였으므로 술전 혈액 소견 및 혈액학 수치들을 일반적인 견의 정상치로 인정하기에는 오차가 있다는 생각이었지만 심폐기 가동후와 술후 관리에 있어서 혈액학을 될 수 있으면 술전 상태를 기준으로 유지하려 하였다.

서등⁷⁾, Webb등¹²⁾은 개흉술시 좌측 4,5 늑간을 통한 개흉술을 보고하였으나 수술시야의 확보, 수술 수기 진행의 용이성등을 감안하면 정중 흉골 절개가 바람직하며 이때 견의 내유동맥(internal mammary artery)이 상당히 정중선에 근접하여 위치하므로 비대칭 흉골 절개가 되어 내유동맥 손상을 초래하는 일이 없어야 출혈을 예방할 수 있으며, 견의 종격동 늑막(media-stinal pleura)은 한층으로 중앙矢狀面(sagittal plane)에 위치하므로 크게 열릴 경우 양쪽 흉강이 연결되게되어 술후 심장의 이탈(herniation)을 조장할 우려가 있으므로 될 수 있으면 늑막의 대부분을 우측 흉골 절개면에 온전하게 붙어 있도록 흉골 절개를 하는 것이 술후 안정적인 혈액학을 유지하는데 도움이 된다. 심장 이식후 심조율 기능은 주로 공여견의 동방 결절이 담당하는 것으로 되어 있으며 따라서 공여견의 동방 결절 부위는 될 수 있으면 심방 봉합 선상에 멀리 떨어지도록 하여야 술 후 동성 부정맥의 빈도를 줄일 수 있다. 반면 수용견의 동방 결절은 비교적 덜 중요하여 상공 정맥 삽관시 수용견의 동방 결절을 피하기 위하여 상공 정맥에 직접 삽관하여 상공 정맥 천공, 상공 정맥 협착, 혈전등의 위험을 자초할 필요가 없으며 심방 봉합선에서 충분히 떨어진 우심방을 통한 상공 정맥 삽관이 안전하고도 용이한 방법이라 생각되며 상공 정맥에 울가미(snaring)를 두를때 靜脈(azygos vein)을 포함하여야 봉합시 출혈에 의한 시야 장애를 줄일 수 있다. Neptune등¹³⁾은 대동맥 폐동맥 봉합시 외번 수평 연차 봉합(everted horizontal mattress suture)을 사용하면 혈관 내막의 혈전 형성, 봉합 부위 협착, 출혈의 빈도를 줄일 수 있다고 주장하였으며 본 실험에서도 상기 봉합 방법을 채택하여 좋은 결과를 얻었다.

공여견의 심장 허혈 시간이 64분에서 125분정도 될

으로 이기간 동안의 적절하고도 완벽한 심근 보호는 수술의 성공 여부를 결정하는데 가장 중요한 요소중의 하나임에 틀림없다. Guerraty등¹⁴⁾은 적출된 공여견의 심장을 계속적인 저온(5-7℃의 생리 식염수에 침적 시킴), 저관류압(18-22cmH²O)하에 PH를 상온으로 환산하여 7.3-7.4로 유지하고 24시간 동안 보존한 뒤 수용견에 이식하여 성공적인 결과를 보고하면서 長期 심근 보호를 위해서는 심정지액의 주입이 최단시간 내에 이루어져야하고 전관류압에서도 관상 동맥 관류가 가능하도록 공여견의 대동맥 차단 직전, Diltiazem, Nitroglycerin등으로 관상 동맥을 확장시킨뒤 고포타슘 냉각 심정지액으로 급속한 심정지를 유도하는 것이 바람직하며 공기 혈전, 미세 혈전등으로 인한 혈관 손상등을 받지 않도록 심정지액 주입시 여과를 하는 것이 좋다는 사실을 지적하였다. 본 실험에서도 공여견 심장 적출 직전 Diltiazem을 사용하였으므로 4℃ 고포타슘 냉각 非膠質性(crystalloid) 심정지액으로 심정지를 유도하였으며(표 4), 적출된 공여견 심장은 본 병원에서 특수하게 고안한 용기(그림 1)내의 4℃ 생리식염수에 침적시켜 급속 냉각을 유도함은 물론 저온(심장 온도 4-6℃)을 유지하고 동시에 심장이 직접 얼음과 접촉되지 않게 하여 냉은 손상을 방지 할 수 있도록하였다. 봉합 도중에 공여견의 심근 보호는 氷水에 담근 거즈로 공여 심장 표면을 싸서 心표면은 냉은을 유지하였고 동시에 20분 간격으로 대동맥 근위부 도관을 통해 심정지액을 주입하였으나 실제로 관상 동맥 혈관 저항의 증가, 심장의 해부학적 구조의 변형등으로 말미암아 심정지액이 관상 정맥등을 통하여 충분히 배액되지 않는 경우도 발견되었는데, 이를 보완하기 위하여 역행성 관류를 고려해 볼 수도 있었다. Foreman등¹⁵⁾은 0℃ 근처에서의 심근 보존이 칼슘 奇異現象(paradox)를 최소화 할 수 있었다고 그의 실험 결과를 보고하였으며 Kondo등¹⁶⁾은 Neptune등¹³⁾은 3000-4000mg 체중의 소아견을 이용하여 체외 순환의 도움없이 표면 냉각법에 의한 초저온 냉각을 유도하고 심장 이식술을 시행하여 좋은 생존율을 보고하였으며 직장 온도를 16-18℃까지 낮추어 45분 정도 수술을 하였다고 기술하였고, Webb등¹²⁾은 같은 방법의 심근 보호법에 되도록 짧은 시간내에 수술을 완료시키기 위한 방법으로 문합시 급속구를 사용하였다. Tago등¹⁷⁾은 상온에서 무산소중에 노출된 심장은 15분 경과후부터 마이토콘드리아의 국소적인 팽창과 세포

간질 밀도의 감소를 보이기 시작하여 30분이 되면 핵, 세포질, 심근 섬유, 모세 혈관에도 허혈성 병변이 온다는 사실을 전자 현미경으로 관찰한 후, in vitro에서 체외 순환하에 중등도의 냉각법으로 전혈(whole blood)을 이용하여 24시간 동안 공여 심장을 보존하고 현미경 소견을 관찰하여 허혈성 병변이 초래되지 않는 것을 관찰하였다.

이식된 심장은 허혈 손상을 받았고 탈신경 지배된 상태이므로 심근 기능의 저하는 물론 심박출량을 유지하기 위하여 빈맥의 소견을 보이며, 초기 적응 과정을 무사히 넘겨야 회생이 가능하다. Stinson 등¹⁸⁾은 공여 심장이 회복되는데 2-4일이 걸린다는 사실을 임상적으로 관찰하였고 수술 직후 폐혈관 저항의 증가, 체외 순환의 악영향(harmful effect), 심근의 허혈 손상 등에 의한 외부 부하를 우심실이 어느 정도나 지탱해 주는냐가 회복 기간을 결정해 주는 요소라고 기술하였다. 반면 허혈 손상에 의한 좌심실 기능의 저하도 고려해야 하며 따라서 양심실 기능부전증 어떤 심실의 부전이 수술 초기 적응 과정을 넘기는데 결정적인 역할을 하는지에 대하여는 논란의 여지가 많다. Weslowski 등¹⁹⁾은 4-5일 이후의 심기능 저하는 대부분 거부 반응에 의한 조직 괴사에서 비롯된다고 기술하였다.

수술 심조율을 지배하는 것은 공여건의 동방 결절이며 Stinson 등¹⁸⁾은 심박출량을 증가시키기 위한 심조율시 심실조율은 효과가 없었고 심방조율만이 심박출량을 증가시키는 사실을 관찰하였으며 또한 탈신경 지배의 심근은 감시제에 민감하게 반응하므로 isoproterenol 등은 상당한 정도의 심박출량의 호전을 초래하는 것을 실험적으로 증명하였다. 본 연구에서도 isoproterenol, dopamine 등의 變力性 약제를 사용하여 혈압 상승을 관찰한 바 있으나 대조군이 없었으므로 정량적인 분석은 불가하였다. Levette 등²⁰⁾은 탈신경 지배 상태의 심근은 흥분성이 감소되어 신경 지배하의 심근보다 악성 심실성 부정맥(lethal ventricular arrhythmia)의 빈도가 적다고 보고하였으며, William 등²¹⁾은 40마리의 견을 이용하여 수술 심근 저하의 원인 중 급성 거부 반응의 요소를 제거하기 위하여 자가 이식(autotransplantation)을 시행하고 탈신경 지배만으로도 심근 기능이 저하된다는 사실을 증명하였고 동시에 심장 절제가 심근 내부의 임파선을 차단하여 심근 부종을 초래하고 이로 인해 심근 기능은 더욱 악화

된다는 사실도 관찰하였다. 견을 이용한 심장이식 수술 시 체외 순환 자체가 견의 조기 손상, 막투과성의 파괴등을 초래할 가능성이 있고, 견과 인체 조직간에 어떤 근본적인 차이가 존재할 가능성도 있다고 생각되며 이로 인한 수술 회복력 및 생존이 인체의 경우와는 다를 수도 있겠으나 이에 대한 문헌상의 객관적인 자료는 없었으며, 본 연구에서, 1례에 대하여 개흉술하에 부분 체외 순환(partial cardiopulmonary bypass)만 2시간 동안 시행하였는데, 수술 후 혈압이 110/40mmHg로 술전 혈압 140/80mmHg에 비하여 하강하였고, 심박동수 120/min로 술전후 큰차이가 없었으며 수술 2시간 가량의 안정된 활력 증상을 보아다가 과도한 복수와 소변량의 감소등이 나타나고 중심 정맥압이 22cmH₂O(술전 7cmH₂O)까지 상승하여 수술 9시간만에 사망하였다. Webb 등²²⁾은 1-2시간의 체외 순환후 출혈 경향이 상당히 증가하고 노출된 전 표면에서 피가 스며나오는 것을 관찰하였으며 본 실험에서도 체외 순환만 시행한 경우 수술 후 약 900cc의 출혈을 보였으며 수술 후 혈소판 수치의 현저한 감소가 관찰 되었다(표1). 따라서 향후 체외 순환 자체에 대한 실험견의 반응에 관한 고찰도 필요하리란 생각이다. 또한 체외순환시 될수 있으면 관류량을 높게 유지하고(100~150ml/kg/min) 관류압은 낮게 유지하는 것이 막투과성 보존에 유리하며, 모세혈관을 개방시켜 정맥환류도 순조롭게 만드는데 이를 위하여 체외순환시 혈관 확장제를 사용하는 것이 바람직하겠다.

심장 이식술의 장기 성적은 거부반응의 조기 발견과 적절한 면역 억제제의 선택과 그에 따른 감염의 예방, 치료에 달려 있다. Baumgartner 등⁹⁾은 견을 이용한 심장이식술후 6-7일후가 되면 거부 반응이 시작된다고 보고하였으며, 1963년 Blumenstock 등²³⁾이 심장 이식후 Methotrexate의 면역 억제 효과를 실험한 이래 1980년 Stanford group에 의해 Cyclosporin-A가 면역 억제제로 임상에 도입되었고 이후 괄목할만한 장기 성적의 호전이 있었다. 최근들어 1983년 무렵부터는 Cyclosporin-A+Prednisone-Azathioprine 조합이 선택적인 면역 억제제로 통용되고 있으며⁹⁾일부에서 HATG(human antithymocyte globulin), HALG(human antilymphocyte globulin), OKT3 등의 면역 억제제가 시도되고 있다. 본 연구에서는 Cyclosporin-A와 Azathioprine, Prednisone(Solu-medrol) 조합으로 면역 억제제를 유도하고 있으나 장기 생존 예

가 회복하여 거부 반응에 대하여 거론하기에는 아직 시기 상조인 듯하며, (11일의 장기 생존을 보인 레도 거부 반응이 아닌 창상 감염 및 패혈증성 뇌혈전증으로 사망하였음) 실험견의 구입 과정에서 술전 위생 상태가 나쁜 경우도 있고 수혈 혈액의 채취 과정이 완전 무균 소독하에 이루어지지 않는등 술전 감염의 빈도가 높은 상태에서 면역 억제제를 과량 투여 하면 오히려 감염의 기회만 증가시키는 결과를 초래하리라는 우려와 급성 거부 반응의 빈도는 극히 적은 것 등을 고려하여 면역 억제제의 용량은 비교적 적게 수정하여 투여하고 있다. Dresdale등²⁴⁾은 lower dose cyclosporin을 사용하여 비슷한 정도의 거부 반응율과 감염율의 감소를 보고하였다.

국내에서 심장 이식 수술이 가능해지기 위해서는 뇌사의 정의에 대한 인식의 전환이 전제되어야하며 동시에 심장 수술 기법을 포함하여 심근 보호 수단의 개발, 면역 억제, 감염등에 대한 연구가 계속 되어야하며, 수술법의 효율적인 운용에 대한 부단한 대비도 갖추어져 있어야 하겠다.

결 론

본 흉부 외과학 교실에서 심장 이식 수술의 인체 적용 시대에 대비하여 한국산 잡견 55마리를 이용하여 실험적 정소 동종 심장 이식 수술을 시행하고 수술 수기의 개발, 수술팀의 조직적인 운용을 익혔으며 해결되지 않는 여러가지 문제점에 대하여 꾸준한 연구와 문헌 고찰을 통해 개선책을 발견하려고 노력하는 과정에서 비록 광목할 만한 발전은 아니었지만 술후 24시간 이상 생존례의 증가도 경험하였으며, 심근 보호 면역 억제, 거부 반응의 조기 발견등 앞으로 연구해야 하는 과제에 대한 구체적인 시야도 확보하게 되었다.

향후 심장 이식후 장기 생존을 기대하기 위해서는 다음과 같은 점의 개선 또는 해결이 전제되어야 한다.

- 1) 동물의 사육으로 동물의 술전 영양 상태, 감염, 혈액형, 혈통등을 일정하게 관리할 수 있어야 한다. 2) 급성 거부 반응의 빈도는 극히 적으므로 장기 생존율이 증가할 때까지는 면역 억제제의 용량을 소량으로 조절하는 것이 좋겠다. 3) 견을 이용한 체외 순환의 조직 손상 효과에 대한 재평가가 필요하다. 4) 탈 신 경지배에 대한 심장의 반응에 대한 관찰이 필요하다. 5) 심근 보호법의 개발 및 개선이 필요하다. 6) 범과

적인 효과적 협조 체제의 정립이 필요하다.

REFERENCES

1. Demikhov VP : *Experimental transplantation of vital organs*. New York, Consultants Bureau, 1962
2. Netune WB, Cookson BA, Bailey CP, et al : *Complete homologous heart transplantation*. Arch Surg 66 : 174, 1953
3. Webb WR, Howard HS : *Cardiopulmonary transplantation*. Surg Forum 8 : 313, 1957
4. Goldberg M, Berman EF, Akman OC : *Homologous transplantation of the canine heart*. J Internat Coll Surg 30 : 575, 1958
5. 손광현, 서경필, 이영균 : 동종 이식의 병리 조직학적 연구. 대한흉부외과학회지 2 : 155, 1969
6. Kaye MP : *Data from the Registry of the International Society for heart transplantation*. Minneapolis, June, 1988
7. 서경필, 노준량, 채현, 김용진, 안혁, 성숙환, 안재호, 이영탁 : 동물에서의 심장 동종이식에 관한 실험. 대한흉부외과학회지 22 : 1, 1989
8. 전태국, 김성호, 김기봉, 성숙환, 안혁, 김용진, 채현, 노준량, 서경필, 김종환, 김성덕, 서정욱 : 한국산 잡견에서의 심장 이식 수술(I). 대한흉부외과학회지 22 : 936, 1989
9. Baumgartner WA, Reitz BA, Achuff SC : *Heart and Heart-Lung Transplantation*. 1st ed. Philadelphia, W. B Saunders Company, p390, 1990
10. 김종환, 이진범, 서경필 : 한국산 잡견의 정상 생리학적 기준치. 대한흉부외과학회지 2 : 115, 1969
11. Barnard CN, M. Med MS, D Sc : *What we have learned about heart transplants*. J Thorac Cardiovasc Surg 56 : 457, 1968
12. Webb WR, Howard HS, Neely WA, Jackson M : *Practical of homologous cardiac transplantation. methods* J Thorac Surg 37 : 361, 1959
13. Neptune WB, Cookson BA, Bailey CP, Appler R, Rajkowski F : *Complete homologous heart transplantation*. Arch surg 66 : 174, 1954
14. Guerraty A, Alivizatos P, Warner M, Hess M, Allen L, Lower RR : *Successful orthotopic canine transplantation after 24 hours of in vitro preservation*. J Thorac Cardiovasc Surg 82 : 531, 1981

15. Foreman J, Peg DE, Armitage WJ : *Solutions for preservation of the heart at 0°C. J Thorac Cardiovasc Surg* 89 : 867, 1985
16. Kondo Y, Gradel F, Kantrowitz A : *Heart homotransplantation in puppies-long survival without immunosuppressive therapy. Circulation* 31 (suppl) : I - 181, 1965
17. Tago M, Subramanian R, Kaye MP : *Light and electron microscopic evaluation of canine hearts orthotopically transplanted after 24 hours of extracorporeal preservation. J Thorac Cardiovasc Surg* 86 : 912, 1983
18. Stinson EB, Caves PK, Griep RB, Oyer PE, Rider AK, Shumway NE : *Hemodynamic observations in the early period after human heart transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg* 69 : 264, 1975
19. Wesolowski SA, Fennessey JF : *Pattern of failure of the homografted canine heart. Circulation* 8 : 750, 1953
20. Levett JM, Bianchi J : *A canine model to assess the electrical stability of the transplanted heart. Ann Thorac Surg* 46 : 631, 1988
21. Cooper DKC : *A simple method of resuscitation and short term preservation of the canine cadaver heart. J Thorac Cardiovasc Surg* 70 : 896, 1975
22. William VL, Cooper T, Cian LG, Hanlon CR : *Autotransplantation of the canine heart. Surg Gynecol Obst* 115 : 299, 1962
23. Blumenstock DA, Hechtman HB, Collis JA, Jaretzki III A, Hosbein JD, Zingg W, Powers JH : *Prolonged survival of orthotopic homotransplants of the heart in animals treated with methotrexate. J. Thorac Cardiovasc Surg* 46 : 616, 1963
24. Dresdale AR, Drusin RE, Lamb J, Smith CR, Reemtsma K : *Reduced infection in cardiac transplantation. Circulation* 72(suppl II) : II - 237, 1985