

## 폐이식에서 체외 폐 관류 모델의 적용

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 흉부외과학교실<sup>1</sup>, 세브란스병원 흉부외과학교실<sup>2</sup>

함석진<sup>1</sup> · 백효채<sup>2</sup> · 이두연<sup>1</sup> · 김동욱<sup>1</sup> · 김나영<sup>1</sup>

### *Ex vivo* Lung Perfusion Model in Lung Transplantation

Seok Jin Haam, M.D.<sup>1</sup>, Hyo Chae Paik, M.D.<sup>2</sup>, Doo Yun Lee, M.D.<sup>1</sup>,  
Dong Uk Kim, R.N.<sup>1</sup> and Na Young Kim, R.N.<sup>1</sup>

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>,  
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Background:** Lung transplantation (LTx) is an effective treatment for end stage lung disease. However, the shortage of donor lungs has been a major limiting factor to increase the number of LTx. *Ex vivo* lung perfusion (EVLP) is a currently approved method to evaluate lung function and to repair donor lung with poor function. The purpose of this study was to develop EVLP system in pig model and to maintain lung function during 4 hours of EVLP.

**Methods:** Bilateral lung blocks were harvested from five 40 kg pigs. These blocks were applied in EVLP perfused with 37°C Steen solution. We performed arterial blood gas (ABG) analyses before death and also every 1 hour for 4 hours after application of EVLP and calculated oxygen capacities (OC) using the results of ABG. We also calculated pulmonary vascular resistance (PVR) and peak airway pressure (PAP) every 1 hour for 4 hours. After EVLP procedure, we excised specimens for pathologic review.

**Results:** We found that OC gradually decreased during the 4 hour period of EVLP; however, no statistically significant difference was obtained. PVR declined sharply after 1 hour of EVLP ( $P=0.031$ ) and then remained constant for 3 hours. PAP significantly increased after 3 hours ( $P<0.0001$ ). Pathologic investigations revealed various findings from normal lung to severe pulmonary edema.

**Conclusions:** On the results of this study, we could preserve the lung function for 4 hours using EVLP. We conclude that application of EVLP in clinical setting can make more donor lungs available for LTx. However, we also understand that more studies and training are needed in clinical practice.

**Key Words:** Lung transplantation, Organ preservation, Unrelated donors

**중심 단어:** 폐이식, 장기 보존, 공여자

## 서 론

폐이식은 말기 폐질환의 효과적인 치료법으로 최근 성적이 향상되면서 시행 건수가 증가하고 있으나 적절한

공여폐를 찾지 못해 이식 대기 중 사망하는 환자 또한 늘어나고 있는 상황이다(1). 폐는 뇌사의 진행 과정에 의해 손상이 발생하고, 감염과 같은 중환자실 치료와 관련한 합병증이 많으며, 주로 외상에 의해 뇌사자가 발생하기 때문에 기증된 폐장 중에 이식에 적합한 장기는 많지 않아 국내에서는 기증자의 약 9% 정도만이 적합하다고 알려졌다(2). 이러한 공여폐의 부족을 해결하기 위하여 이식에 적합한 기준을 충족시키지 못하는 폐장을 이용하거나 심정지 공여자의 폐를 사용하기도 한다(3). 따라서, 이식에 적합하지 않은 공여폐라고 하더라도 적절한 치료를 통해 기능을 호전시킬 수 있는 방법의 개발이 필요하게 되었다. 현재 사용되고 있는 저온에서의 폐 보존 방법은 일정 시간의 허혈 기간에 장기의 생존 자체는 유지할

책임저자 : 백효채, 서울시 서대문구 연세로 50  
연세대학교 의과대학 흉부외과학교실, 120-752  
Tel: 02-2228-2140, Fax: 02-313-6390  
E-mail: hcpaik@yuhs.ac

접수일 : 2013년 3월 28일, 심사일 : 2013년 8월 10일  
게재승인일 : 2013년 8월 29일

본 연구는 2012년 제42차 대한이식학회 추계학술대회에서 발표되었으며, 연세대학교 의과대학 2008년도 일반교수연구비에 의하여 이루어졌음(6-2008-0178).

수 있으나, 세포들의 대사가 정지되기 때문에 이미 발생한 손상을 회복시키지는 못한다(4). 이상적인 폐 보존법은 이러한 단점을 극복하여 이식에 부적합한 손상된 장기를 회복시켜 이식에 사용될 수 있도록 하고, 보존 후 이식 전에 그 기능이 정확하게 평가될 수 있어야 할 것이다(5).

체외 폐 관류(*ex vivo* lung perfusion, EVLP) 모델은 소동물에서 실험적으로 폐 기능을 평가하는데 주로 이용되다가(6), 심정지 기증자의 폐장 기능을 평가하는데 유용한 방법임이 증명되었으며(7), 최근에는 이식에 다소 부적절한 사람의 폐장에 적용하여 이식까지 시행할 수 있었음을 보고하였다(8).

본 연구에서는 중형 동물의 폐를 적출하여 안정적으로 EVLP를 적용시키고, 일정 시간이 경과한 후 폐의 기능이 잘 유지되는지 관찰하고, 이식 전 단계에서 적절하게 폐의 기능을 평가할 수 있는지에 대해 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1) 실험 동물

본 실험은 연세대학교 의과대학 연세의생명연구원 실험동물부의 승인을 받았으며(승인번호 2012-0109), 실험동물의 관리와 사용에 관한 지침 및 연세의료원 동물실험윤리 위원회의 규정을 준수하였다. 40 kg의 Yorkshire 암돼지를 대상으로 kg당 5 mg의 tiletamine/zolazepam (Zoletil, Virbac, Carros, France)과 2 mg의 xylazine (Rompun, Bayer Korea, Ansan, Korea)을 근육 주사하여 진정시킨 후 내경 8 mm 기도내관을 삽관하고 도뇨관을 삽입하였다. 마취의 유지는 isoflurane (Forane, JW Pharmaceutical, Seoul, Korea)으로 하였다. 인공호흡기는 volume control mode로 1회 환기량 10 mL/kg, 호기말양압 5 cmH<sub>2</sub>O, 호흡수 분당 16~18회, FiO<sub>2</sub> 1.0으로 적출 전까지 유지하였다.

정중흉골절개 후 흉선을 제거하고 심낭을 절개하였다. 15,000 U의 heparin (JW Pharmaceutical)을 정맥 주사한 후, 주폐동맥에 20 Fr, foley 카테터를 삽입하고 prolene 4-0 (Ethicon, Peterborough, ON, Canada)으로 씌지 봉합하여 고정하였다. 상대정맥과 하대정맥을 절찰하고 대동맥을 겹자를 이용하여 차단한 후 좌심방 부속기(appendage)를 절개하였다. 주폐동맥에 삽입된 foley 카테터를 통하여 4°C의 perfadex (Vitrolife, Uppsala, Sweden) 용액을 심장에서 30 cm 높이에서 kg당 60 mL 주입하였다. 폐보존액 주입이 완료된 후 대동맥과 폐동맥 근위부, 상하대정맥, 좌심방을 절제하여 심장을 적출하였다. 좌우

폐정맥을 통하여 perfadex 용액 500 mL를 관류시켰다. 기도내압을 15 cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub>를 0.5로 유지한 상태에서 자동 봉합기로 기관을 분리하여 폐를 적출하였다.

적출된 폐의 좌심방의 경계를 절제하여 정리한 후 깔때기 모양으로 특수하게 제작된 좌심방 삽관(Vitrolife AB, Göteborg, Sweden)을 prolene을 이용하여 연속 봉합하고, 주폐동맥에는 폐동맥 삽관(Vitrolife AB)을 삽입하여 실크 봉합사로 고정하였다. 자동 봉합기로 봉합된 기관의 말단부를 절제하고 8 mm 기도내관을 기관 내 삽입한 후 umbilical tape으로 고정하였다.

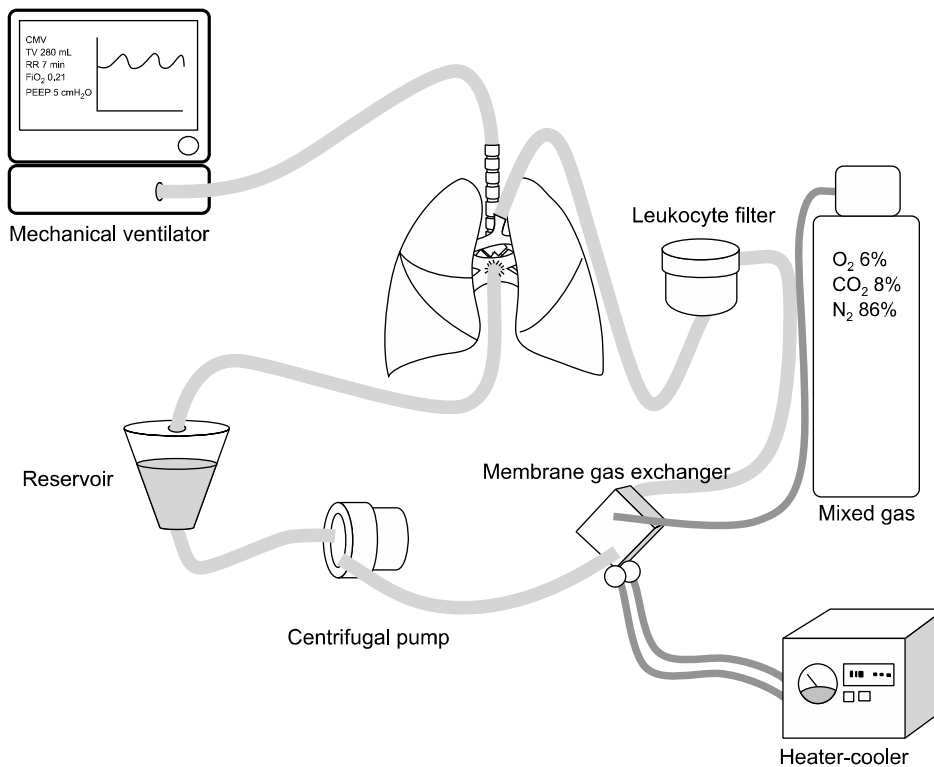
### 2) EVLP 장치의 준비

체외 폐 관류 장치는 크게 호흡 장치와 관류 장치 두 부분으로 나눈다. 호흡 장치는 일반적으로 쓰이는 인공호흡기로 Hamilton-C2 (Hamilton Medical AG, Bonaduz, Switzerland)를 사용하였다. 관류액은 원심력 펌프(Rota-flow, Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany)에 의해 관류 장치 내를 순환한다. 막성가스 교환기(Quadrox PLS oxygenator, Maquet Cardiopulmonary AG)를 지나면서 탈산소화가 일어나는데, 막성가스 교환기에는 6%의 산소와 8%의 이산화탄소, 86%의 질소로 이루어진 혼합 가스를 주입하였다. 관류액이 폐동맥을 통해 폐장 내로 들어가기 전에 백혈구 제거 필터를 통과하도록 하였다. 열교환기(HU 35, Maquet Cardiopulmonary AG)를 막성 산화기에 연결하여 관류액의 온도를 조절, 유지할 수 있도록 하였다. 폐동맥을 통해 폐로 들어간 관류액은 폐정맥과 좌심방을 거쳐 저혈조로 모이고 이는 다시 원심력 펌프에 의해 관류 장치 내를 순환한다(Fig. 1).

관류액은 Steen 용액(Vitrolife AB) 1.5 L를 사용하였으며, Steen 용액에 10,000 U의 heparin (JW Pharmaceutical)과 cefazolin (Yuhan Corp., Seoul, Korea) 500 mg, methylprednisolone (Dong-A Pharm., Seoul, Korea) 500 mg을 혼합하였다.

### 3) EVLP 장치의 운용

준비된 적출폐를 돔 모양의 챔버(XVIVO chamber, Vitrolife AB)에 옮긴 후 좌심방 삽관을 관류 장치에 연결하고(Fig. 2), 폐동맥 삽관 내 공기를 제거하기 위해 역방향으로 관류액을 순환시킨다. 폐동맥 삽관 내 공기가 완전히 제거되고 나면 폐동맥 삽관을 관류 장치에 연결하고, 20°C의 관류액을 150 mL/min의 속도로 정방향으로 순환시킨다. 관류액의 온도는 순환 시작 후 30분 동안 열교환기를 조절하여 37°C가 될 때까지 서서히 상승시킨



**Fig. 1.** Diagram of *ex vivo* lung perfusion model. This model consists of mechanical ventilator, reservoir, centrifugal pump, membrane gas exchanger, and leukocyte filter. A heater-cooler maintains the perfusate at 37°C. A mixed gas is connected to membrane gas exchanger.



**Fig. 2.** Funnel shaped catheter was sutured to left atrium and pulmonary artery catheter was inserted to main pulmonary artery. Endotracheal intubation tube was inserted to trachea. Donor lung was preserved in dom shaped container during *ex vivo* lung perfusion.

다. 순환 시작 후 약 20분이 경과하여 관류액의 온도가 32°C 정도에 이르면 인공 호흡기로 폐호흡을 시작하고 관류 속도를 서서히 상승시킨다. 동시에 막성가스 교환기에 연결된 혼합 가스를 0.5 L/min의 속도로 주입한다. 혼합 가스의 주입 속도는 폐로 주입되는 관류액의 PCO<sub>2</sub>가 35에서 45 mmHg가 되도록 조절한다. 관류액의 온도

가 37°C가 되면 30분에 걸쳐 공여 돼지의 예상 심박출량의 40%에 이르도록 관류 속도를 서서히 증가시킨다. 돼지의 예상 심박출량은 몸무게를 이용하여 구한다.

인공 호흡기는 일회 호흡량(tidal volume)은 7 mL/kg, 호흡수는 7회/분, 호기말양압 5 cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub>는 0.21로 유지하였고, EVLP가 적용된 모든 시간 동안 좌심방압은 3~5 mmHg, 폐동맥압은 10~15 mmHg가 되도록 하였으며 좌심방압은 저혈조의 높이로 조절하였다.

관류액 내 대사 산물의 제거와 적절한 포도당 농도를 유지하기 위해 매시간 100 mL의 Steen 용액을 교환하였다.

EVLP 적용 한 시간 후 예상 심박출량의 40%에 도달하게 되고, 그 이후 4시간 동안 심박출량 40%으로 EVLP를 유지하였다.

#### 4) 기증폐의 기능 평가

폐기능은 심박출량이 40%에 도달한 시간을 기준시(initial time)로 정하고 이후 1시간마다 측정하였다. 폐기능 측정 10분 전, 기도 내압이 약 25 mmHg 정도가 되도록 동원요법(recruitment maneuver)을 2회 시행하여 무기폐를 방지하였고, 10분간 FiO<sub>2</sub>를 1.0으로 유지한 후 기능을 평가하였다. 지표로는 동맥혈 가스검사를 통한 산소포용능(oxygen capacity=좌심방 관류액내 산소분압-폐

동맥 관류액내 산소분압)/ $\text{FiO}_2$  [mmHg])과 운용 중 모니터에 기록한 혈액학 변수를 이용한 폐혈관 저항(pulmonary vascular resistance=[폐동맥압-좌심방압] $\times 80$ /폐동맥혈류[dynes/sec/cm<sup>5</sup>]), 인공 호흡기에 표시된 최고 기관 내압(peak airway pressure [cmH<sub>2</sub>O])을 측정하였다. 산소포용능은 폐장이 적출되기 전, 심정지 직전 동맥혈 가스검사를 기준으로 하였고, 폐혈관 저항과 최고 기관내압은 EVLP 적용 후 한 시간 쯤, 즉 심박출량이 40%에 도달한 때를 기준으로 각 시간대의 평균 변화를 관찰하였다.

EVLP 4시간 운용 후 우폐하엽의 전방과 후방에서 조직검사를 위한 검체를 채취하여 포르말린에 24시간 이상 고정된 후 hematoxylin and eosin 염색을 실시하고 광학 현미경으로 관찰하였다.

## 결 과

산소포용능은 적출 전 체내에서 평균 154.7 mmHg였고, EVLP 적용 후 1, 2, 3, 4시간 후에는 각각 평균 136.2, 145.5, 137.7, 98.8 mmHg로 적용 직후 다소 감소하는 경향을 보였으나 이후 시간이 경과하더라도 통계학적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다( $P=0.720$ ) (Fig. 3).

폐혈관 저항의 기준치 값은 평균 4,693.3 dynes/sec/cm<sup>5</sup>으로 높았으나 1시간 경과 마다 각각 1,248.0, 1,162.7, 1,184.0, 1,269.3 dynes/sec/cm<sup>5</sup>로 EVLP 1시간 후부터 폐혈관 저항이 급속하게 떨어져( $P<0.0001$ ) 이후로 3시간 동안 안정된 상태를 유지하였다(Fig. 4).

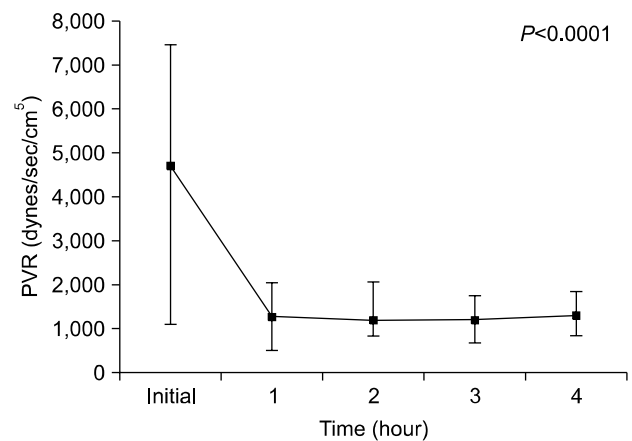
최고 기관 내압은 기준치 평균 값은 12.8 cmH<sub>2</sub>O이었으며 1시간 경과에 따라 각각 13.6, 14.4, 19.0, 22.8

cmH<sub>2</sub>O로 EVLP 적용 3시간째부터 통계학적으로 유의하게( $P=0.002$ ) 오르기 시작하였으나 수치 자체가 폐기능 손상을 나타낼 정도는 아니었다(Fig. 5).

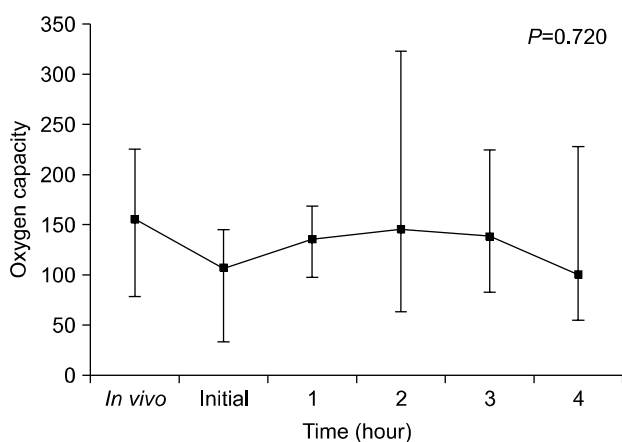
폐 조직검사에서는 정상적인 폐포 구조부터 심한 폐부종까지 다양한 양상을 나타냈는데, 주로 폐의 전방에는 비교적 구조가 잘 유지되고 있었으나 후방에서는 간질성 부종이나 폐포의 파괴가 보이는 부분이 많이 관찰되었다(Fig. 6).

## 고 찰

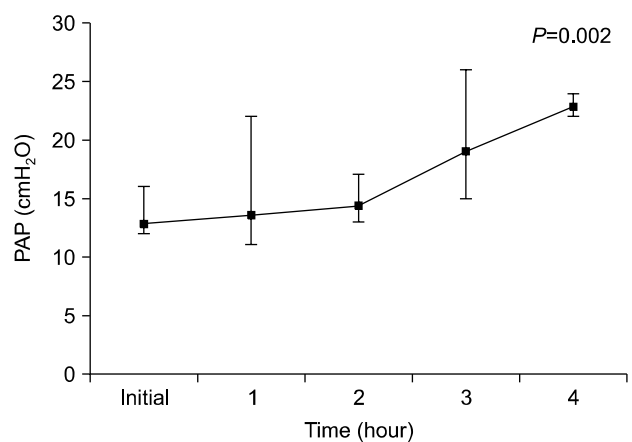
폐이식에 적절한 공여폐의 수를 증가시키고자 많은 시



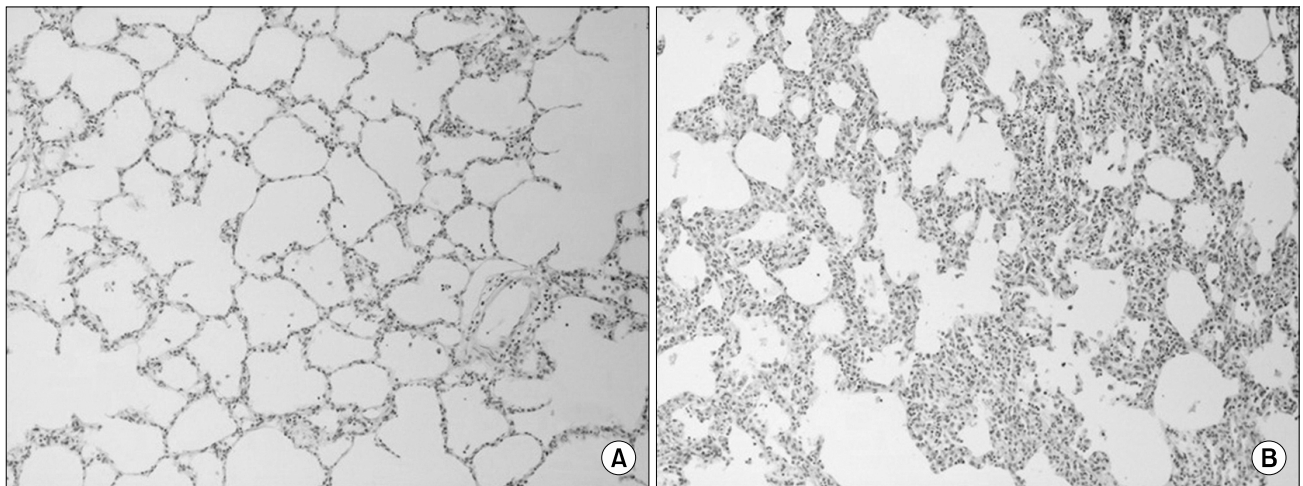
**Fig. 4.** Pulmonary vascular resistance during *ex vivo* lung perfusion (EVLP). Pulmonary vascular resistance (PVR) declined sharply after 1 hour of EVLP application ( $P=0.031$ ), and these were consistently maintained for 3 hours.



**Fig. 3.** Oxygen capacity during *ex vivo* lung perfusion (EVLP). Oxygen capacities gradually decreased after start of EVLP, but these were not statistically significant.



**Fig. 5.** Peak airway pressure during *ex vivo* lung perfusion. Peak airway pressure (PAP) significantly increased after 3 hours ( $P<0.0001$ ).



**Fig. 6.** (A) Normal alveolar structures were maintained after *ex vivo* lung perfusion. These findings were shown in anterior part of lungs (HE stain,  $\times 100$ ). (B) Posterior part of lungs revealed severe pulmonary edema and destroyed alveolar structures (HE stain,  $\times 100$ ).

도들이 있었으며, 최근에는 고전적인 공여폐의 조건을 넘어서는 폐장, 예를 들면 55세 이상, 20갑년 이상의 흡연력, 비정상적인 흉부 X선 영상, 또는 gram 양성 균주가 확인된 폐장 등도 이식에 사용하고 있다(9). 이러한 시도들에도 불구하고 여전히 폐이식 대기 중 적절한 공여폐를 확보하지 못해 사망하는 대기자가 많으며(1) 따라서 비록 이식에 적절하지 못한 공여폐라고 하더라도 그 사용률을 증가시키는 방법을 찾는 것이 중요한 문제로 부각되고 있다.

이에 Steen 등(7)은 심정지 기증자의 폐장에 EVLP를 적용하여 이식함으로써 EVLP가 폐의 기능을 평가하는데 유용하면서도 정확한 방법임을 증명하였고, 기존에 사용되던 저온에서 공여폐의 대사율을 저하시켜 폐를 보존하는 개념에 반하여 생리적으로 정상적인 온도에서 대사에 필요한 산소와 영양을 지속적으로 공급함으로써 손상된 폐를 회복시킬 수 있다는 이론을 정립하였다. 이후 공여폐의 기능이 다소 떨어진다고 하더라도 EVLP를 적용하여 이식에 사용할 수 있게 하는 여러 다양한 기법들이 소개되었다(10,11).

EVLP의 제일 큰 장점은 폐부종을 유발하지 않고 적출된 폐장의 기능을 평가할 수 있다는 데 있다(7). EVLP를 적용함에 있어 꼭 고려되어야 할 조건은 적절한 관류액을 이용하여 체내와 동일한 온도를 유지하고, 관류액의 순환 압력이 20 mmHg를 넘지 않아야 한다는 것이다(12). 관류 속도를 줄이게 되면 체위 비의존부위(nondependent area)에는 관류액이 덜 미치지만, 병리학적으로는 상대적으로 관류액이 더 많이 지나간 체위 의존부위에 비해 폐

포의 구조가 더 잘 유지되고 부종도 덜 발생한다(13).

EVLP에 사용되는 관류액은 Steen 용액이라는 상품명으로 판매되고 있으며, 높은 교원질 삼투압을 가지고 있기 때문에 장시간 동안 장기의 부종을 유발하지 않는다. 관류액에 적혈구 등의 세포 성분을 포함시키는 것이 유용한가에 대해서는 논란이 있다(13,14). Steen은 적혈구 용적률(hematocrit)이 15%가 가장 이상적이며, 그 이상 증가시키면 적절한 순환 속도를 얻기 위해서는 관류압을 증가시켜야 한다고 하였다(7). 반면, Cypel 등(13)은 시간이 경과하면서 오히려 적혈구에 기계적인 손상이 발생하기 때문에 문제가 되어 세포성분이 포함되어 있지 않은 순수한 관류액만을 사용하는 것이 유리하다고 하였다.

관류액의 온도가 낮을 경우 폐혈관 저항이 상승하기 때문에 피해야 하며 허혈 후 갑자기 높은 압력으로 재관류시킬 경우 허혈로 인해 이미 손상된 혈관 내피세포에 물리적인 손상을 추가로 가하게 되고 결국 부종을 일으킨다(15,16). 따라서, 본 연구에서도 EVLP 적용 후 1시간에 걸쳐 서서히 관류 속도를 증가시키고 예상 심박출량의 40% 정도로 유지하였다.

결과를 살펴보면 본 연구에서는 공여폐에 특정한 손상을 가하지 않고 체내에서 심정지 후 바로 적출된 폐장을 이용하여 실험하였기 때문에 공여폐의 기능 회복보다는 적출전 체내에서의 상태를 유지할 수 있는지에 대해 중점적으로 비교, 분석하였다. 산소포용능은 적출 전 체내에서 측정된 값을 기준으로 비교했을 때, EVLP 적용 후 심박출량의 40%에 도달한 직후인 기준 시에는 떨어졌다가 EVLP 적용 후 1시간째 체내에서의 수준으로 회복한

후, 3시간째까지는 잘 유지되었다. 이후 4시간째 다소 떨어지는 경향을 보였으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 기준 시에 떨어진 산소포용능의 저하가 EVLP 적용 후 체내 상태의 수치로 회복되는 것은 인공호흡기를 통한 환기에 의해 무기폐가 개선되고 Steen 용액에 의해 조직과 폐포의 체액이 이동, 제거되었기 때문으로 설명될 수 있다.

폐혈관 저항은 기준시에 평균  $4,693.3 \text{ dynes/sec/cm}^5$ 로 높았으나 EVLP 적용 후 1시간이 경과하면서 평균  $1,248.0 \text{ dynes/sec/cm}^5$ 까지 통계적으로 유의하게 감소하였으며 이후 3시간 동안 낮은 상태로 계속 유지되었다. 기준 시에 폐혈관저항의 상승이 관찰되는 것은 허혈 시장기의 대사율을 떨어뜨리기 위해 투여되는 저온의 보존액과 저온 상태에서의 보관이 폐혈관 수축을 유발하여 발생하며, 따라서 이때는 관류액 속도를 천천히 하여야 폐혈관의 손상을 막을 수 있다. 본 연구에서는 EVLP를 적용하고 관류액의 온도를 섭씨  $37^\circ$ 의 정상 체온까지 1시간에 걸쳐 올리면서 재관류시킴으로써 폐혈관 저항이 급격히 감소하는 것을 관찰할 수 있었다.

EVLP 운용 중에 적절한 폐혈관 저항을 유지하기 위해 몇 가지 주의할 점이 있는데 첫째가 관류액의 산증이다. 관류액의 산증은 공여폐의 소동맥을 수축시켜 폐혈관 저항을 증가시킨다. 산증을 교정하기 위해서는 중탄산나트륨(sodium bicarbonate)을 투여할 수 있으나 반복적으로 투여할 경우 관류액 내 나트륨을 증가시킨다. 또 다른 방법은 관류액 내 이산화탄소 농도를 조절하는 것이다. 이산화탄소의 농도가 증가한 경우, 인공호흡기의 일분 호흡용적(minute-volume)을 증가시키면 빨리 이산화탄소 농도를 낮출 수 있지만, 폐에 직접적인 손상을 줄 수 있기 때문에 막성가스 교환기로 투여되는 혼합 가스의 유량을 변화시켜 조절한다. 관류액 내  $\text{PCO}_2$ 는  $35 \sim 45 \text{ mmHg}$ 가 유지되도록 조절하는데,  $\text{PCO}_2$ 가  $30 \text{ mmHg}$  이하로 떨어질 경우 혈관내피세포에 손상을 유발하여 관류액 내 pH에 관계없이 폐포 내 체액 재흡수에 장애가 발생한다(17). 둘째, 좌심방에서 관류액이 저항 없이 잘 배액되도록 하며 좌심방에 연결된 깔때기 모양의 삽관이 폐정맥이나 좌심방을 누르거나 좌심방 삽관과 저혈조 사이에 연결된 관(tube)에 공기가 있는 경우(airlock) 관류액이 배액되지 않아 폐동맥압이 상승할 수 있다. 좌심방의 압력은 저혈조의 위치를 조절하여  $3 \sim 5 \text{ mmHg}$ 가 유지되도록 한다. 좌심방압을 약간의 양압으로 유지하는 것은 호흡 주기에 따라 관류액의 유량이 변하더라도 좌심방 혹은 폐정맥이 허탈(collapse)되지 않도록 하기 위함이다. 또한, 정맥의 후부하(afterload)가 없으면 폐의 미세혈관에 장력(tension)

이 감소하고 폐포의 입체적인 구조(geometry)에 영향을 끼쳐 폐의 유순도(compliance)를 떨어뜨린다(18). 반대로 좌심방압을  $0 \sim 1 \text{ mmHg}$  정도로 낮게 유지할 경우, 오히려 폐혈관 저항이 상승하고 혈관이 손상되는데, 이는 혈관내피세포의 손상에 의해 발생하는 것으로 알려졌다(19). 마지막으로, 폐동맥압이 급격히 상승하는 경우 관류액의 주입 속도를 반드시 재확인해야 한다.

본 연구에서의 폐혈관 저항은 정상치 혹은 타 연구(7, 13)와 비교하여 높게 나타났는데 이는 적출 전 통상적으로 폐혈관 확장을 위해 사용하는 prostaglandin E1을 사용하지 않았고, EVLP의 효과만을 관찰하기 위하여 EVLP 운용 중 동맥혈 가스검사에서 나타난 대사성 산증에 대해 중탄산나트륨 등으로 교정하지 않았기 때문으로 생각된다. 또한, 본 실험에서 사용한 비박동성 원심력 펌프를 사용할 경우 일반적으로 폐혈관 저항이 증가하는 것으로 알려졌다(20).

폐이식 후 발생하는 공여폐의 기능 부전은 가장 치명적인 합병증이며 일반적으로 이식 후  $10 \sim 20\%$  정도에서 발생하는 것으로 알려졌다(21). 따라서, 이식하고자 하는 공여폐가 기준을 완전히 충족시키지 못하는 경계에 있을 때, 폐장의 적합성을 평가하는 것이 이식의 성공에 가장 중요한 문제이다. EVLP는 폐장의 기능을 평가하는데 유용하였으며 나아가 적출과 이식 수술 사이에 시간을 충분히 확보하게 하여 공여폐를 평가할 수 있는 시간을 충분히 가질 수 있고, 적절한 이식 시간을 선택할 수 있다는 장점도 있을 것으로 생각한다.

## 결론

본 연구에서 저자들은 폐이식에 부적합하여 사용되지 않았던 폐장의 이용률을 높일 수 있는 방법을 찾고자 하였으며 5마리의 적출된 돼지 폐에 EVLP를 적용하여 4시간 동안 정상 체온에서 안정적으로 폐 기능을 유지할 수 있었다. 이러한 실험을 통하여 공여폐의 부족을 해결할 수 있을 뿐만 아니라 부적합한 폐장의 사용으로 인한 이식의 결과를 더욱 향상시킬 수 있을 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Paik HC, Haam SJ, Lee DY, Yi GJ, Song SW, Kim YT, et al. The fate of patients on the waiting list for lung transplantation in Korea. *Transplant Proc* 2012;44:865-9.
- 2) Paik HC, Haam SJ, Lee DY, Yi GJ, Song SW, Kim YT, et al. Donor evaluation for lung transplantation in Korea. *Transplant Proc* 2012;44:870-4.

- 3) de Antonio DG, Marcos R, Laporta R, Mora G, García-Gallo C, Gámez P, et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:529-34.
- 4) Southard JH, Belzer FO. Organ preservation. *Annu Rev Med* 1995;46:235-47.
- 5) Cypel M, Rubacha M, Yeung J, Hirayama S, Torbicki K, Madonik M, et al. Normothermic ex vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2262-9.
- 6) Wisser W, Oturanlar D, Minich R, Ringl H, Wekerle T, Klepetko W, 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.
- 7) Steen S, Liao Q, Wierup PN, Bolys R, Pierre L, Sjöberg T. Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2003;76:244-52.
- 8) Koike T, Yeung JC, Cypel M, Rubacha M, Matsuda Y, Sato M, et al. Kinetics of lactate metabolism during acellular normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1312-9.
- 9) de Perrot M, Snell GI, Babcock WD, Meyers BF, Patterson G, Hodges TN, et al. Strategies to optimize the use of currently available lung donors. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1127-34.
- 10) Wierup P, Haraldsson A, Nilsson F, Pierre L, Scherstén H, Silverborn M, et al. Ex vivo evaluation of non-acceptable donor lungs. *Ann Thorac Surg* 2006;81:460-6.
- 11) Egan TM, Haithcock JA, Nicotra WA, Koukoulis G, Inokawa H, Sevala M, et al. Ex vivo evaluation of human lungs for transplant suitability. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1205-13.
- 12) Sanchez PG, Bittle GJ, Burdorf L, Pierson RN 3rd, Griffith BP. State of art: clinical ex vivo lung perfusion: rationale, current status, and future directions. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:339-48.
- 13) Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1319-25.
- 14) Watanabe N, Sakota D, Ohuchi K, Takatani S. Deformability of red blood cells and its relation to blood trauma in rotary blood pumps. *Artif Organs* 2007;31:352-8.
- 15) Hopkinson DN, Bhabra MS, Odom NJ, Bridgewater BJ, Van Doorn CA, Hooper TL. Controlled pressure reperfusion of rat pulmonary grafts yields improved function after twenty-four-hours' cold storage in University of Wisconsin solution. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:283-90.
- 16) Wierup P, Liao Q, Bolys R, Sjöberg T, Rippe B, Steen S. Lung edema formation during cold perfusion: important differences between rat and porcine lung. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:379-85.
- 17) Myrianthefs PM, Briva A, Lecuona E, Dumasius V, Rutschman DH, Ridge KM, et al. Hypocapnic but not metabolic alkalosis impairs alveolar fluid reabsorption. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1267-71.
- 18) Petak F, Habre W, Hantos Z, Sly PD, Morel DR. Effects of pulmonary vascular pressures and flow on airway and parenchymal mechanics in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 2002;92:169-78.
- 19) Broccard AF, Vannay C, Feihl F, Schaller MD. Impact of low pulmonary vascular pressure on ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2002;30:2183-90.
- 20) Steen S, Kimblad PO, Sjöberg T, Lindberg L, Ingemansson R, Massa G. Safe lung preservation for twenty-four hours with Perfadex. *Ann Thorac Surg* 1994;57:450-7.
- 21) Date H, Triantafillou AN, Trulock EP, Pohl MS, Cooper JD, Patterson GA. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:913-9.