

실험적 동소성 전 간이식후 이식간의 초기 간 기능 예측 지표에 관한 연구
-조직검사를 통한 보존 손상정도와 혈청 젖산, 혈중 암모니아 및 동맥혈 pH의 변화-

울산대학교 의과대학 외과학교실, 진단병리학교실*
권태원 · 이승규 · 공경엽*

= Abstract =

A study of indicators to predict the early graft function after canine orthotopic whole liver transplantation : Analysis of preservation injury seen in protocol biopsy, change of plasma lactate, ammonia and arterial pH.

Tae-Won Kown, M.D., Sung-Gyu Lee, M.D. and Kyung-Yub Kong*, M.D.

Department of Surgery, Pathology University of Ulsan
College of Medicine and Asan Medical Center*

One of the most dramatic advances in the field of liver diseases in the twentieth century is the successful transplantation of the human liver, now on a worldwide scale. With the developments of new surgical techniques, transplantation immunology, and the capability to prevent and to control infections, it has been developed and become an acceptable therapy for patients with irreversible liver diseases.

After transplantation, it is of paramount importance to predict the function of allograft, which affects the result of transplantation and patient's survival. After transplantation, the first two or three days are always characterized by a marked elevation of transaminase levels and hepatocellular failure.

Poor early graft function (PEGF) has a clinical spectrum characterized by varying degrees of coma and renal failure associated with lactic acidosis, persistent coagulopathy, poor bile production and marked elevations of ALT and AST. The occurrence of PEGF is unpredictable; its most severe form, requiring retransplantation and termed primary nonfunction (PNF), is seen following approximately 10 % of transplant procedures. Possible etiologic factors include liver disease in the donor, technical errors, ischemic injury, and immunologic damage. Ischemic injury is inherent in the process of organ retrieval, storage, and implantation and is considered as the main factor to contribute to PEGF.

Protocol biopsies of liver allografts obtained during backtable preparation and 1 to 2 hours after revascularization in the recipients have detailed the sequential histologic events that occur after reperfusion. Once the liver is revascularized, quick assessment of its quality from metabolic studies is far more practical than a postperfusion biopsy.

The purpose of this experiment is to observe whether protocol biopsy of allografts (during backtable procedure and 2 hours after revascularization), serum lactate, serum ammonia and arterial pH would be used as the indicators of initial graft function after canine orthotopic whole liver transplantation.

The experiment consisted of ten cases of orthotopic whole liver transplantation in mongrel dogs using venovenous bypass. The arterial blood were taken at just after anesthesia, anhepatic period, 15 minutes, 2 hours, and 6 hours after reperfusion in recipients. Protocol biopsies of allograft were taken at backtable preparation and 2 hours after reperfusion. We grouped the recipients according to the result of survival time (group A; short survival time group, B; long survival time group) and according to the degree of preservation injury (group C; histologically no preservation injury group, D; histologically preservation injury group). And we analysed the change of parameters (serum lactate, ammonia, ALT, AST, arterial pH, histologic finding) between group A and B and between group C and D. To evaluate the statistical significance, we used the SAS program and IBM-PC.

In conclusion, we found out that preservation injury seen in protocol biopsy would be one of the indicators to predict the initial function of allograft and the pattern of change of serum lactate and blood ammonia are another possible indicators. And we also found out that immediate correction of metabolic acidosis which usually happens just after reperfusion would be related to the result of transplantation.

Key word : Liver Transplantation

I. 서 론

간이식은 1963년 Starzl에 의해 처음으로 임상적으로 시도된 이후, 현재까지 세계적으로 20,000에 이상이 시행되고 있다. 간이식 수술은 수술방법과 수술수기의 발전, 이식면역학의 발전과 새로운 면역억제제의 개발, 새로운 장기보존액의 개발, 감염학의 발전과 새로운 항생제의 개발 등으로 그 성적이 향상되면서 이제는 말기 간부전증 환자에 대한 유일한 근본적 치료 방법이 되고 있다¹⁾.

이식간(graft)의 기능 회복여부는 이식수술의 성패와 더불어 환자의 생존과 직결되는 절대적인 중요성을 가진다. 특히 조기이식간의 기능부전(primary nonfunction)이 발생하면 간장의 기능을 대행할 인공장기가 없는 현시점에 비추어 재이식수술을 시행

하거나 환자의 생명을 포기하거나 하는 결과를 야기하게 된다²⁾. 따라서 이식한 간의 기능을 예측할 수 있는 지표의 발견은 큰 의의를 갖게 되는데 현재까지 절대적인 예측지표는 발견된 바 없으므로 일반적으로 임상적 평가와, 혈액화학적 검사 및 조직학적 검사 결과들을 종합하여 판단하고 있는 실정이다.

조기 이식간 기능의 예측에 대한 검사는 이식전, 후 검사로 대별할 수 있는데 이식전 검사의 의의는 공여자의 간이용여부 결정에는 매우 중요하나 아직까지의 생화학적 검사는 이식후 간기능의 예측에는 미흡하다 할 것이다. 더욱이 수여자에 비해 공여자의 절대수가 부족한 실정이니만큼 간이식 초창기의 'marginal' 또는 'ideal' donor의 개념은 사라지고³⁻⁶⁾ 장기간의 허혈성 손상, 뇌 이외의 악성종양, 전염병, 간 질환, 패혈증 등만 아니면 간이식을 시행하는 추

세이다^{3,4)}. 또한 이식 전 이식간(graft)으로서의 이용여부는 공여자에게 실시한 생화학적 검사에 관계 없이 공여자의 간질체를 담당하는 외과의사가 수술 도중 간의 형태,경도(consistency), 색조변화 등을 관찰하여 결정하며 필요에 따라서는 동결질편 조직 검사를 시행하여 악성종양 만성활동성 간염, 심한 지방 침착, 간경변 등이 없으면 이용하게 된다^{4,7)}.

간이식후 이식간(graft)의 기능회복 여부는 환자의 생존에 직결되는 중요한 인자로 환자에 대한 임상적 평가와 간기능에 대한 혈액학적 검사 및 조직 검사를 통해서 평가되는데 문맥혈류의 재개통 직후부터의 담즙생성이 임상적 지표가 되며⁸⁻¹⁰⁾ 이식후 arterial ketone body ratio(AKBR)의 즉각개선¹¹⁻¹³⁾, 혈액응고검사의 호전^{14,15)}, 간의 transaminases치의 호전^{15,16)}, 혈청 젖산 농도의 감소^{17,18)} 등이 혈액학적 검사의 지표가 된다.

그러나 대개의 경우, 이식후 24-48시간 동안 간 기능의 회복정도는 검사의 수치적인 값보다는 임상적인 호전이 그 지표가 되어지며^{3,19)}, 따라서 그 상태를 예측할 수 있는 지표의 발견은 더욱 중요하다.

간이식후 환자의 10-15%에서 3개월이내에 이식간의 기능부전으로 인해 사망하거나 또는 재이식을 하게 된다¹⁸⁻²⁰⁾. 이 같은 초기 이식간의 간기능 부전은 크게 나누어 장기공여자에게 미처 발견치 못했던 간질환이 있었거나, 수술중 술기상의 문제, 재관류까지의 간의 허혈성 손상, 그리고 수술전후의 면역학적 문제등에 기인하며 이들중 특히 공여자에서 간질체시 냉각관류가 시작되면서부터 이식시 간문맥의 재관류직전까지의 장기보존 기간 동안에 발생하게 되는 허혈성 손상이 중요한 인자로 생각되고 있다.^{7,19,21-23)}

보존손상은 이식전, 재관류후 2시간 쯤에 조직검사로 그 정도를 알 수 있으며^{17,24,25)}, 그 소견으로 이식간의 기능을 예측할 수 있다고 보고되고 있다²⁴⁾.

저자는 지금까지 알려진 이식간의 기능회복에 대한 검사 중 혈청 젖산의 변화, 혈중 암모니아의 변화, pH 변화를 포함한 동맥혈 gas 변화, 간효소(Alanine transaminase, Aspartate transaminase)치의 변화를 수여견(recipient dog)에서 시행하고, 조직검사를 통하여 보존손상의 정도를 판정하고 이들의 관계를 분석하므로써 이식간의 기능예측에 관한 지표

로서의 의의와 향후 임상응용에 관하여 검토하고자 하였다.

II. 연구재료 및 방법

1. 연구재료

실험에 사용한 개는 시중에서 구입한 체중 18-24kg의 잡견으로 모두 20마리였으며 암수구별없이 10마리는 간의 공여견으로, 나머지 10마리는 간질체후 간을 이식받는 수여견으로 사용하였으며, 매 실험시 공여견과 수여견의 선택은 체중이 적은 것을 공여견으로 사용하였다.

2. 수술방법

10마리의 수여견 모두에서 간질체후 동소성 전간 이식(orthotopic whole liver transplantation)을 시행하였다.

1) 마취

마취전 모두 개는 ketamin으로 전처치를 하였으며 마취는 pentothal sodium (25mg/kg)으로 유도한 후 기관지 삽관을 하였고 N₂O와 할로탄, 산소로 유지시켰으며 근 이완제로 Pancronium bromide를 이용하면서 인공호흡기를 작동시켰다.

2) 수술중 monitoring

모든 개는 마취직후부터 심전도를 이용하여 지속적으로 심장박동을 관찰하였으며 수여견의 경우는 우측 총경동맥를 천자하여 동맥관을 만든후 수술중 혈압의 변화를 지속적으로 관찰하였고 이 곳을 통해 검사를 위한 채혈을 하였다. 한편, 모든 개에서 요도관을 삽입하여 수술중 소변량을 측정하였다.

3) 수혈 및 수액공급

공여견 수술시 in-situ perfusion 직전 복부대동맥에 삽관한 관 혹은 canula로부터 전혈을 채혈하여 채혈액에 넣어 냉장고에 보관한 후 이를 수여견 수술시 사용하였고 수액은 5% 포도당 용액과 생리식염수를 1:1 로 동시 정맥주사하였으며 재관류 15분째 혈액의 채혈 후 부터 NaHCO₃용액을 필요량 계산 후 정맥주사하였다.

4) 동맥혈 채취 및 이식간 조직검사

우측 총경동맥에 만든 arterial line을 통해 수여견에서 마취직후, 무간기중, 간문맥과 간동맥재관류후 15분, 2시간, 6시간에 채혈하여 동맥혈 gas, 혈중 암모니아, 혈청 젖산, alanine transaminase(ALT), asperatate transaminase(AST)를 측정하였으며 간 조직검사는 이식전 backtable 조작중, 수여견에서 이식시 재관류후 2시간 쯤 1x1x1 cm 크기로 조직을 얻은후 이들을 각각 formalin액에 고정하여 보존하여 판독하였다.

5) 수술

가. 공여견에서의 간절제 (donor hepatectomy)

흉골상연부터 치골결합부위까지의 정중절개를 통하여 개흉복을 한후 충분한 수술시야를 확보했다. 장간막을 통해 복부대동맥을 노출박리하여 하장간막동맥을 결찰, 분리했고 상장간막동맥을 결찰한 후 2개의 umbilical tape을 이용하여 각각 박리된 복부대동맥을 상하로 결찰할 수 있게 준비했다. 복부대동맥의 박리가 끝난후 간에 부착된 간인대를 분리했고 우측 횡경막을 전방에서부터 절개하면서 간상하대정맥으로 접근했다. 이후 간 십이지장 인대로 접근하여 담관을 원위부에서 분리했고 담낭을 절개한후 Hartmann 용액으로 세척했으며 간문맥은 비장정맥의 유입부위와 상장간막정맥의 주행을 따라 주변조직으로부터 박리했다. 담관과 간문맥의 박리가 끝난 후 총간동맥을 박리했으며 복부 동맥관과 복부대동맥으로의 주행을 확인하고 위십이지장동맥과 우위동맥을 분지부위에서 원위부쪽을 결찰,분리하여 이식시 branch patch로 이용할 수 있게 했다. 그후 간하하대정맥을 신정맥 상부에서 박리하여 관류시 분리할 수 있게 준비했다. 다음으로 복부 대맥관 상방의 복부대동맥을 박리하여 관류시 차단시킬 수 있게 준비했고 heparin 5,000 unit를 정맥주사한 후 비정맥을 통하여 간문맥으로 14F 흉관을 삽관했고 복부대동맥을 통하여 심장방향으로 24F 흉관을 삽관했다.복부대동맥의 삽관시 원위부를 결찰하고 tube로부터 전혈을 채혈했으며, 채혈 후 복부 대혈맥 상부의 복부대동맥을 cross-clamp하면서 관류를 시작하고 간상하대정맥과 간하하대정맥을 절단하여 관류된 용액이 저장없이 흘러나오게 했다.

나. 관류용액 및 관류방법

관류용액으로는 4℃의 Hartmann 용액과 4℃의 Eurocollins 용액을 사용했는데 처음에는 Hartmann 용액으로 간문맥과 복부대동맥을 관류시키며 간의 색조변화로 충분히 관류되었다고 판단되면 Eurocollins 용액으로 연속해서 관류시켰다. 관류용액은 수술대에서 1m의 높이로 위치시켰다(figure 1).

다. 장기보존(organ preservation)

관류 후 절제된 간은 4℃의 Eurocollins용액에 저장한 후 저온유지를 위해 3중으로 생리식염수를 얼

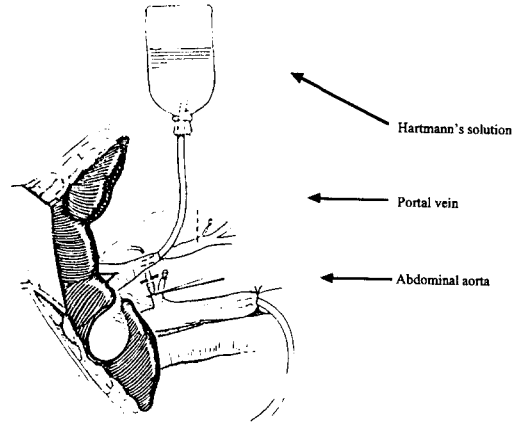


Fig. 1. Method of in-situ perfusion used in donor dog, Note that the catheters were inserted in abdominal aorta and portal vein.

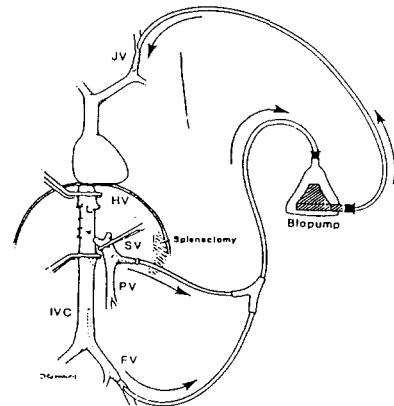


Fig. 2. Method used in donor dogs ofr decompression of the inferior vena caval and splanchnic systems during removal of recipient liver and replacement with a homograft.

JV : external jugular vein, SV : splenic vein, FV : femoral vein

린 어름으로 싸고 이를 다시 냉장고에서 4℃로 보관했다.

라. 수여견에서의 간이식수술(liver transplantation)

(1) 간절제 및 정-정맥간 우회술(venovenous bypass)

개복에 앞서 정-정맥간 우회술의 시행을 위해 좌측대퇴정맥과 좌측 외경정맥을 각각 박리했으며, 동맥선을 우측 총경동맥에 만들었다. 이후 검사돌기에서부터의 정중절개와 늑골하연에서의 횡절개를 이용한 역 T형 절개를 통하여 개복하였다. 공여견에서의 간절제와 같은 방법으로 간절제를 시행했으며, 간문맥의 분리직전에 정-정맥간 우회술(venovenous bypass)을 준비하여 간문맥을 분리하 면서 biopump를 이용하여 bypass를 시작했다(figure 2). 한편, 수여견 수술시작 전 backtable에서 보존용액에 저장되어 있는 간(graft)을 이식하기에 적합하게 세세한 부위까지 박리했다. 정-정맥간 우회술은 Biomedicus(Biomedicus 제품, 미국)를 이용하였으며 좌대퇴정맥으로 부터의 전신정맥순환과 간문맥에서의 혈류를 좌외경정맥으로 0.8 L/min의 속도 전후로 유지하면서 유입 시켰다.

(2) 간이식수술(allograft implantation)

수여견에서 간절제가 이루어지고 정-정맥간 우회기가 시작된 후 backtable에서 이식에 적합하게 준비된 간(graft)을 수술포를 이용하여 간혈적으로 냉각한 hartmann용액으로 적셔 가능한한 4℃를 유지시키면서 간상하대정맥, 간하하대정맥을 4-0 prolene을 이용하여 문합했으며 이후 간 문맥을 5-0 prolene을 이용하여 단단문합했다.간문맥의 문합이 끝나면 문합부위의 출혈여부를 확인하고 전혈을 이용하여 재관류시켰으며 문맥재관류후 처음 300ml 정도의 전혈을 배액시켰다. 이후 graft의 간동맥은 수여견의 총간동맥에서 적당한 문합부위를 선택하여 박리한 후 6-0 prolene을 이용하여 단측 혹은 단단문합을 시행하였다.혈관의 문합이 완성되면 공장을 담낭에 문합하여 담관계의 문합을 시행하고 복강세척후 수술을 끝마쳤다.

3. 자료분석 및 통계처리

수술후 생존기간을 수술성적으로 판정하여 생존기

간이 짧았던 단기생존군(A)과 길었던 장기생존군(B)으로 분류하였으며 조직검사결과와 혈청젖산, 암모니아, Alanine transaminase(ALT), Asparatate transaminase(AST),동맥혈 pH를 비교 분석하였으며, Jenkins에 의한 이식간 조직검사 분류(Table 1)를 이용하여 재관류후 2시간째의 간 조직검사로 보존 손상의 정도를 관찰하였으며, 손상이 없었던 군(Grade I:C군)과 나머지 군(D군)으로 분류하여 수술성적 및 혈청 젖산, 암모니아, ALT, AST, 동맥혈 pH를 비교 분석하였다.

통계학적 분석은 A군과 B군, C군과 D군을 비교 분석하였으며 paired student's t-test (IBM 486 PC, SAS program으로)를 이용하여 A군과 B군, C군과 D 군을 비교 분석하였으며 paired Student's t-test를 이용하여 P 값이 0.05 이하를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

III. 연구결과

1. 수술성적

1) 이식간의 평균 공여장기를 적출하여 이식할때까지의 시간은 236.5 ± 9.16 (mean \pm SEM)분 이었다.

2) 수여견에서의 평균 무간기(anhepatic phase)는 31.4 ± 2.31 (mean \pm SEM)분이었다.

3) 수여견에서의 정-정맥간 우회술의 평균시간은 44.1 ± 3.01 (mean \pm SEM)분이었으며 평균 혈류속도는 0.78 ± 0.090 L/min (mean \pm SEM)이었다.

4) 수술사망은 1예에서 있었으며, 생존예에서의 평균 생존은 27.3 ± 6.82 (mean \pm SEM) 시간이었다.

5) 수술후 생존기간을 수술성적으로 판정하여 생존기간이 짧았던 5마리(단기생존군)와 나머지 5 마리(장기생존군)를 각각 A군과 B군으로 분류하였으며 A군은 dog No.1,2,4,5,6, B군은 dog No.3,7,8,9,10 이었다(table 1).

2. 조직검사

간세포, 동양구조(sinusoids), 담즙울체, 문맥주위부위의 세포침윤등의 변화를 관찰하였으며, Jenkins 등의 분류(table 2)를 이용하여 세포침윤의 정도, 간세포의 변화, 간구조(hepatic architecture)의 변화에 따라 Grade I,IIa,IIb,III,IVa,IVb 로 분류하였다(figure

Table 1. Histologic classification of transplanted liver (by Jenkins et al. 1986)

Grade I	Normal transplanted liver	Minimal portal cellular infiltration, well preserved hepatic architecture
Grade IIa	Moderate ischemic injury	Moderate hepatocyte swelling and degeneration, vascular congestion, lobular infiltration by PMN cells
Grade IIb	Moderate rejection	Lymphocyte infiltration in portal triads and centrilobular regions with congestion and slight hepatocyte swelling degeneration
Grade III	Viral hepatitis	
Grade IVa	Severe ischemic injury	Extensive hepatocellular necrosis, diffuse PMN cell infiltration, and thrombosis of microvasculature
Grade IVb	Severe rejection	Extensive portal and lobular lymphocytic infiltration associated with hepatocellular necrosis

Table 2. Operation profile

Dog No.	Cold ischemic time (minute)	Anhepatic period (minute)	Venovenous bypass time (minute)	Venovenous bypass flow rate (L/minute)	Survival time after reperfusion (hours)
1	260	42	54	0.6	13
2	230	28	40	0.5	2 (op. death)
3	210	25	34	1.1	31
4	190	21	30	1.1	11
5	210	30	45	1.1	14
6	245	35	48	0.9	8
7	280	37	52	0.4	45
8	265	39	56	0.7	59
9	220	35	50	0.5	62
10	255	22	32	1.2	28
Average	236.5 ± 9.16	31.4 ± 2.31	44.1 ± 3.01	0.78 ± 0.090	27.3 ± 6.82

; mean ± SEM

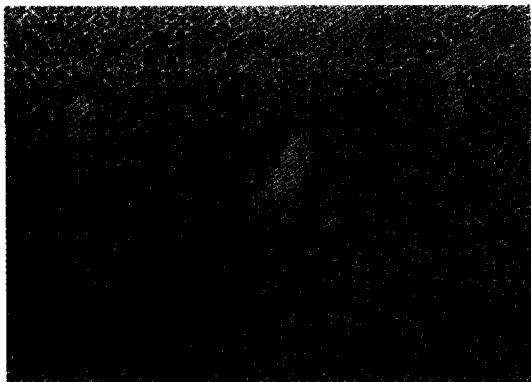


Fig 3. Histologic finding of normal transplanted liver (Grade I). Note that minimal portal cellular infiltrate and well preserved hepatic architecture.

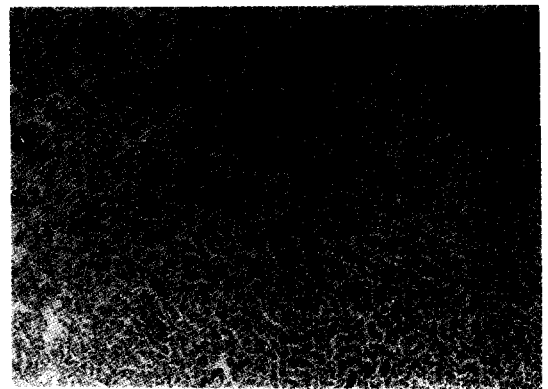


Fig 4. Histologic finding of moderate ischemic injury of transplanted liver (Grade IIa). Note that moderate hepatocyte swelling and polymorphonuclear infiltrate in periportal space.

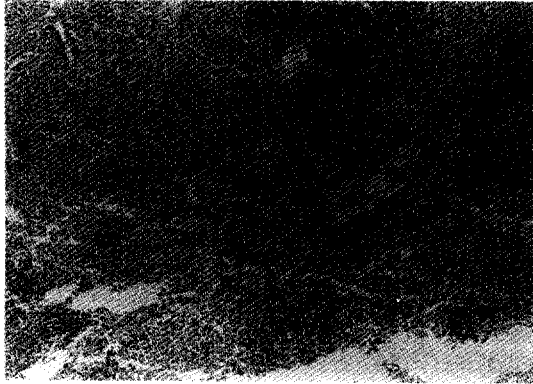


Fig 5. Histologic finding of severe ischemic injury of transplanted liver(Grade IVa). Note that submassive hepatocyte necrosis and diffuse polymorphonuclear infiltrate.

3,4,5).

1) 수여견 모두 보존 중 시행된 조직검사에서 정상소견 (Grade I)을 보였다.

2) 재관류후 2시간 췌 시행한 조직검사에서 5 마리는 정상소견(Grade I), 4 마리는 중등도 허혈손상 (Grade IIa), 나머지 1 마리는 현저한 허혈손상 (Grade IVa)을 보였다. 한편, 이식전 조직검사 소견과 재관류후 2 시간 췌 시행한 조직검사 소견을 비교해 보존 손상에 의한 이식간의 조직 변화를 비교하였다. 이 때 재관류후 2시간 췌 조직검사에서 보존 손상이 없었던 군(Grade I)을 C 군으로 나머지 군을 D 군으로 분류하였으며 각 군의 수술성적과 혈액학적 검사소견을 비교하였다. C군은 dog No.1, 3,8,9,10, D군은 2,4,5,6,7 이었다(table 3).

3. 동맥혈 pH 및 혈청 lactate, 혈중 암모니아, Alanine Transaminase, Asperatate Transaminase 변화 혈액검사들의 기본치는 마취직후에 채취한 것으로 정했다.

1) 동맥혈 pH 변화

마취직후 7.33 ± 0.016 (mean \pm SEM)였으며, 무간기 때 7.26 ± 0.022 (mean \pm SEM), 재관류후 15분에 7.17 ± 0.030 (mean \pm SEM), 2시간에 7.09 ± 0.058 (mean \pm SEM), 6시간에 7.08 ± 0.041 (mean \pm SEM)로 이식후 시간의 경과에 따라 감소하였다(table 4,5).

Table 3. Results of protocol biopsy of graft

Dog No.	After preservation	Reperfusion 2 hours
1	I	I
2	I	IIa
3	I	I
4	I	IIa
5	I	IIa
6	I	IVa
7	I	IIa
8	I	I
9	I	I
10	I	I

Table 4. Change of arterial pH

Dog No.	Baseline	Anhepatic Reperfusion			
		period	15 minutes	2 hours	6 hours
1	7.33	7.24	7.04	7.08	7.12
2	7.25	7.33	7.05	6.59	-
3	7.37	7.28	7.20	7.18	7.05
4	7.38	7.27	7.14	7.10	7.29
5	7.38	7.27	7.14	7.10	7.29
6	7.38	7.18	7.05	7.11	6.82
7	7.27	7.20	7.24	7.21	7.06
8	7.26	7.29	7.26	7.21	7.16
9	7.31	7.40	7.21	7.16	7.09
10	7.33	7.20	7.29	7.19	7.07

Average 7.33 ± 0.016 7.26 ± 0.022 7.17 ± 0.030 7.09 ± 0.058 7.08 ± 0.041

; mean \pm SEM

2) 혈청 젖산 변화

마취직후 41.9 ± 3.95 (mean \pm SEM)mg/dL였으며 무간기 때 54.1 ± 1.96 (mean \pm SEM), 재관류후 15분에 73.1 ± 8.35 (mean \pm SEM), 2시간에 99.0 ± 10.06 (mean \pm SEM), 6시간에 94.1 ± 14.04 (mean \pm SEM)로 재관류후 2시간 까지 증가하다 이후 감소하였다(table 6).

3) 혈중 암모니아 변화

마취직후 45.2 ± 3.58 (mean \pm SEM)umol/L였으며 무간기 때 87.0 ± 12.30 (mean \pm SEM), 재관류후 15

Table 5. Change of arterial gas

Dog No.	Baseline	Anhepatic period	Reperfusion		
			15 minutes	2 hours	6 hours
PH	7.33±0.016	7.26±0.022	7.17±0.030	7.09±0.058	7.08±0.041
PaCO ₂ (torr)	37.9±1.72	27.9±2.49	37.6±4.57	49.5±3.17	36.0±4.80
Base excess (mEq/L)	414.2±24.73	438.6±40.42	392.0±44.97	412.8±42.26	395.3±50.1
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	-3.6±0.55	-12.4±0.79	-15.5±0.83	-14.5±1.27	-17.6±0.85
O ₂ saturation (%)	99.5±0.34	99.7±0.17	99.8±0.03	99.8±0.02	99.8±0.03
Hemoglobin (g/dl)	11.1±0.47	8.3±0.37	9.4±0.58	9.1±0.66	9.1±0.62

; mean ± SEM

Table 6. Change of plasma ammonia

Dog No.	Baseline	Reperfusion			
		Anhepatic period	15 minutes	2 hours	6 hours
1	33	67	87	32	44
2	61	164	95	152	-
3	43	72	124	137	103
4	60	105	105	120	84
5	41	72	79	101	110
6	57	90	130	157	127
7	52	79	167	84	88
8	34	23	236	51	48
9	38	131	59	32	38
10	33	67	87	32	34

Average 45.2±3.58 87.0±12.30 116.9±16.37 89.8±16.06 75.1±11.61

; mean ± SEM

분에 116.9±16.37(mean±SEM), 2시간에 89.8±16.06(mean±SEM), 6시간에 75.1±11.61(mean±SEM)로 재관류후 15분까지 증가하다 이후 감소하였다 (table 7).

4) 혈청 ALT 변화

마취직후 27.9±1.63(mean±SEM)IU/L였으며 무간기 때 62.2±16.44(mean±SEM), 재관류후 15분

Table 7. Change of plasma lactate

Dog No.	Baseline	Reperfusion			
		Anhepatic period	15 minutes	2 hours	6 hours
1	50.3	55.8	76.7	103	98
2	53	58	88	120	-
3	50.2	62.7	99.7	65.4	69.4
4	47	153	189.3	108	94.3
5	48.1	60.3	78.2	92	98.7
6	21.8	47.3	49.7	164.5	192.5
7	52.4	53.1	59.5	105.6	101
8	19.2	42	16.8	51.9	53
9	34.9	57.5	66.8	71.5	48
10	41.9	651.2	8106.3	3108.1	392

Average 41.9±3.95 54.1±1.96 73.1±8.35 99.0±10.06 94.1±14.04

; mean ± SEM

에 468.3±116.93(mean±SEM), 2시간에 1035.5±347.69(mean±SEM), 6시간에 1247.3±479.69(mean±SEM)로 이식후 시간의 경과에 따라 증가하였다 (table 8).

5) 혈청 AST 변화

마취직후 21.5±2.43(mean±SEM)IU/L였으며 무간기 때 48.2±9.46(mean±SEM), 재관류후 15분에

Table 8. Change of serum alanine transaminase (ALT)

Dog No.	Baseline	Anhepatic Reperfusion period			
		15 minutes	2 hours	6 hours	
1	35	44	330	474	726
2	32	85	1115	1434	—
3	26	31	620	1120	1194
4	22	147	18227	1269	9325
5	34	63	350	405	684
6	20	23	178	3298	4021
7	28	199	311	166	244
8	31	20	45	139	202
9	23	63	402	463	425
10	28	47	1105	2587	3405
Average	27.9±1.63	62.2±16.44	468.3±116.93	1035.50±347.69	1246.3±479.69

; mean±SEM

Table 9. Change of serum aspartate transaminase (AST)

Dog No.	Baseline	Anhepatic Reperfusion period			
		15 minutes	2 hours	6 hours	
1	31	29	199	275	630
2	30	104	1505	1950	—
3	29	41	409	1256	1380
4	16	39	234	267	298
5	17	49	243	281	308
6	15	19	180	2738	3128
7	12	95	276	89	123
8	23	13	21	55	104
9	29	55	229	282	271
10	13	38	601	1467	2108
Average	21.5±2.43	48.2±9.46	389.7±132.90	866.0±295.25	937.8±362.64

; mean±SEM

389.7±132.90(mean±SEM), 2시간에 866.0±295.25(mean±SEM), 6시간에 937.8±362.64(mean±SEM)로 이식후 시간의 경과에 따라 증가하였다(table 9).

4. 단기생존군과 장기생존군에서의 조직변화와 동맥혈 pH 및 혈청 젖산, 혈중 암모니아, ALT, AST 변화

Table 10. Comparison of operative profile between group A and group B

	Group A	Group B	P
Cold ischemic time (minute)	227±12.4	246±13.3	0.32
Anhepatic period (minute)	31.2±3.51	31.6±3.40	0.93
Bypass Time (minute)	43.40±4.04	44.8±4.92	0.83
Bypass flow	0.84±0.120	0.72±0.130	0.53

mean±SEM

*Group A : Dog No. 1,2,4,5,6

*Group B : Dog No. 3,7,8,9,10

수술후 생존기간을 수술성적으로 판정하여 생존기간이 짧았던 5마리(단기생존군)와 나머지 5마리(장기생존군)를 각각 A군과 B군으로 분류하였으며 이 때 A군은 dog No.1,2,4,5,6, B군은 dog No.3,7,8,9, 10 이었다(table 10,11,12).

1) 이식간의 조직변화

재관류후 2시간 채 조직검사 결과, A군에서 5마리 중 4마리(80%), B군에서 5마리 중 1마리(20%)에서 보존 손상이 있어, 이식후 2시간 채의 조직검사가 이식간의 기능을 예측할 수 있는 지표로서의 의의를 보였다.

2) 동맥혈 pH 변화

동맥혈 PH는 A군과 B군에서 각각 마취직후 7.34±0.02(mean±SEM), 7.31±0.02(mean±SEM), 무간기 때 7.24±0.02(mean±SEM), 7.27±0.03(mean±SEM), 재관류후 15분에 7.10±0.03(mean±SEM), 7.24±0.01(mean±SEM), 2시간에 6.99±0.10(mean±SEM), 7.19±0.01(mean±SEM), 6시간에 7.07±0.09(mean±SEM), 7.08±0.01(mean±SEM)였으며 재관류후 15분 채 pH가 통계학적으로(p=0.012)의 의가 있었다(figure 6).

3) 혈청 젖산 변화

혈청 젖산은 A군과 B군에서 각각 마취직후 44.0±5.65(mean±SEM)mg/dL, 39.7±5.99(mean±SEM)

Table 11. Change of parameters in group A

Baseline	Anhepatic	Reperfusion			
		period	15 minutes	2 hours	6 hours
Arterial PH	7.34 ± 0.02	7.24 ± 0.02	7.10 ± 0.03*	6.99 ± 0.10	7.07 ± 0.09
Plasma ctate(mg/dl)	44.0 ± 5.65	54.9 ± 2.24	76.4 ± 15.86	117.5 ± 12.58	120.9 ± 23.89
Ammonia (umol/L)	50.4 ± 5.65	99.6 ± 17.45	99.2 ± 8.82	112.4 ± 22.59	91.3 ± 18.06
ALT(IU/L)	28.6 ± 3.15	52.4 ± 10.34	444.0 ± 171.73	1176.0 ± 569.18	1439.0 ± 865.35
AST(IU/L)	21.8 ± 3.56	48.0 ± 14.86	472.2 ± 258.45	1102.2 ± 522.05	1113.5 ± 705.72

; mean ± SEM

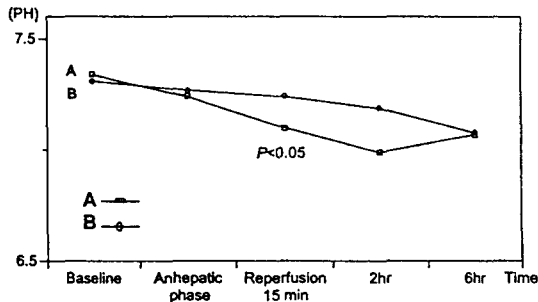
* p < 0.05

Table 12. Change of parameters in group B

Baseline	Anhepatic	Reperfusion			
		period	15 minutes	2 hours	6 hours
Arterial PH	7.31 ± 0.02	7.27 ± 0.03	7.24 ± 0.01*	7.19 ± 0.10	7.08 ± 0.01
Plasma ctate(mg/dl)	39.7 ± 5.99	53.3 ± 3.45	69.8 ± 16.04	80.5 ± 11.22	72.7 ± 10.44
Ammonia (umol/L)	40.0 ± 3.47	74.4 ± 17.21	134.6 ± 31.16	67.2 ± 19.86	62.2 ± 13.98
ALT(IU/L)	27.2 ± 1.31	72.0 ± 32.57	496.6 ± 177.86	895.0 ± 458.42	1094.0 ± 604.83
AST(IU/L)	21.2 ± 3.72	48.4 ± 13.47	307.2 ± 96.35	629.8 ± 303.05	797.2 ± 404.33

; mean ± SEM

* p < 0.05



* Group A : Dog No. 1,2,4,5,6
Group B : Dog No. 3,7,8,9,10

Fig. 6. Comparison of change of mean arterial pH between group A and group B.

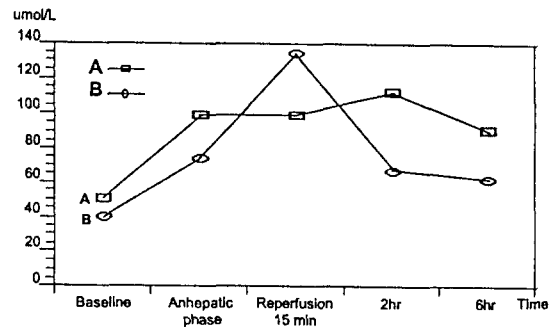


Fig. 7. Comparison of change of mean plasma ammonia between group A and group B

SEM), 무간기 때 54.9 ± 2.24(mean ± SEM), 53.3 ± 3.45(mean ± SEM), 재관류후 15분에 76.4 ± 15.86 (mean ± SEM), 69.8 ± 16.04(mean ± SEM), 2시간에 117.5 ± 12.58(mean ± SEM), 80.5 ± 11.22(mean ±

SEM), 6시간에 120.9 ± 23.89(mean ± SEM), 72.7 ± 10.44(mean ± SEM)였으며, 통계학적으로 의의가 있지는 않지만 A군에 비해 B군에서 전반적으로 혈청 농도가 낮아 이식간 기능의 지표로서의 의의를 보였

으며, A군에 비해 B군의 경우 재관류후 2시간을 정점으로 6시간 제 감소하는 양상을 보여 혈청 젖산의 시간별 변화 양상도 이식간 기능의 지표로서 의의를 보였다(figure 7).

4) 혈중 암모니아 변화

혈중 암모니아는 A군과 B군에서 각각 마취직후 50.4 ± 5.65 (mean \pm SEM) $\mu\text{mol/L}$, 40.0 ± 3.47 (mean \pm SEM), 무간기 때 99.6 ± 17.45 (mean \pm SEM), 74.4 ± 17.21 (mean \pm SEM), 재관류후 15분에 99.2 ± 8.82 (mean \pm SEM), 134.6 ± 31.16 (mean \pm SEM), 2시간에 112.4 ± 22.59 (mean \pm SEM), 67.2 ± 19.86 (mean \pm SEM), 6시간에 91.3 ± 18.06 (mean \pm SEM), 62.2 ± 13.98 (mean \pm SEM)로 통계학적 의의는 없었지만, B군에서는 재관류후 15분을 정점으로 농도가 급격히 감소하였지만 A군에서는 상대적으로 농도의 감소가 관찰되지 않아 시간의 경과에 따른 혈중 암모니아의 변화가 이식간의 기능지표로서 의의가 있을 것으로 생각되었다(figure 8).

5) 혈청 ALT 변화

혈청 ALT는 A군과 B군에서 각각 마취직후 28.6 ± 3.15 (mean \pm SEM) IU/L, 27.2 ± 1.31 (mean \pm SEM), 무간기 때 52.4 ± 10.34 (mean \pm SEM), 72.0 ± 32.57 (mean \pm SEM), 재관류후 15분에 444.0 ± 171.73 (mean \pm SEM), 496.6 ± 177.86 (mean \pm SEM), 2시간에 1176.0 ± 569.18 (mean \pm SEM), 895.0 ± 458.42 (mean \pm SEM), 6시간에 1439.0 ± 865.35 (mean \pm SEM), 1094.0 ± 604.83 (mean \pm SEM)로 양 군 모두에서 이식후 시간의 경과에 따라 증가하였다. 한편, 통계학적 의의는 없었지만 재관류후 15분 이후 B군에 비해 A군에서 ALT의 급격한 증가가 관찰되어 재관류후 ALT의 변화양상이 이식간의 기능 예측에 관계가 있을 것으로 생각되었다(figure 9).

6) 혈청 AST 변화

혈청 AST는 A군과 B군에서 각각 마취직후 21.8 ± 3.56 (mean \pm SEM) IU/L, 21.2 ± 3.72 (mean \pm SEM), 무간기 때 48.0 ± 14.86 (mean \pm SEM), 48.4 ± 13.47 (mean \pm SEM), 재관류후 15분에 472.2 ± 258.45 (mean \pm SEM), 307.2 ± 96.35 (mean \pm SEM), 2시간에

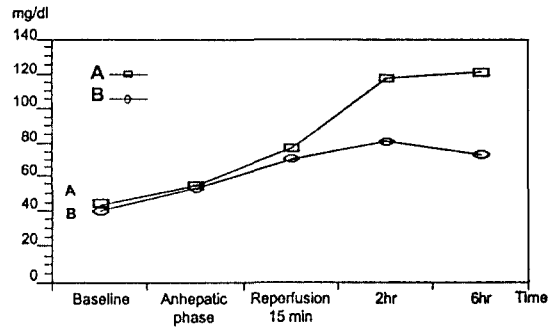


Fig 8. Comparison of change of mean plasma lactate between group A and group B

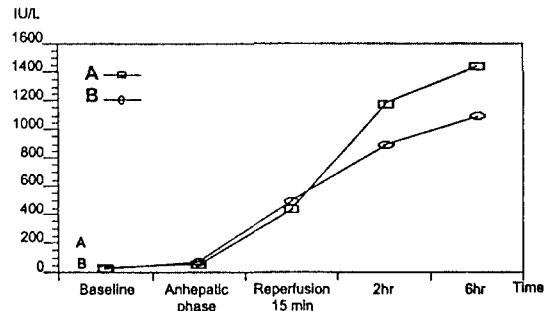


Fig 9. Comparison of change of mean serum alanine transaminase(ALT) between group A and group B

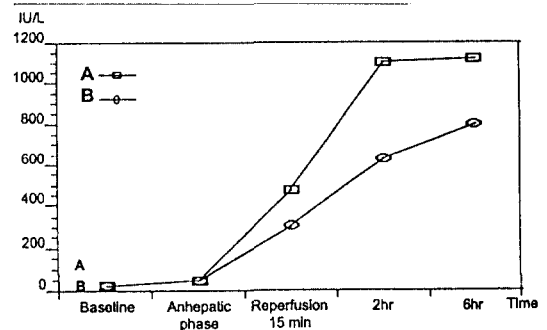


Fig 10. Comparison of change of mean serum aspartate transaminase (AST) between A and B

1102.2 ± 522.05 (mean \pm SEM), 629.8 ± 303.05 (mean \pm SEM), 6시간에 1113.5 ± 705.72 (mean \pm SEM), 797.2 ± 404.33 (mean \pm SEM)로 양 군 모두에서 이식후 시간의 경과에 따라 증가하였다. 한편, 통계학적 의의는 없었지만 무간기 이후 B군에 비해 A군에서

AST의 급격한 증가가 관찰되어 재관류후 AST의 변화양상이 이식간의 기능 예측에 관계가 있을 것으로 생각되었다(figure 10).

5. 재관류후 2시간 때 조직검사서서 보존 손상이 없었던 군(C군)과 있었던 군(D군)에서의 수술성적 및 동맥혈 pH 와 혈청 젖산,혈중 암모니아,ALT, AST 변화(table 13,14)

Table 13. Change of parameters in group C

	Baseline	Anhepatic period	Reperfusion 15 minutes	2 hours	6 hours
Arterial PH	7.32±0.01	7.28±0.04	7.16±0.02	7.16±0.02	7.09±0.01
Plasma ctate(mg/dl)	39.3±5.78	53.9±3.48	73.3±15.86	80.0±10.93*	72.1±10.04
Ammonia (umol/L)	36.2±1.93*	72.0±17.22	118.6±31.11	56.8±20.38*	53.4±12.63*
ALT(IU/L)	28.6±2.06	41.0±7.31	500.4±176.91	956.6±437.60	1190.4±578.05
AST(IU/L)	25.0±3.28	35.2±6.94	291.8±98.80	667.0±288.38	898.6±373.61

; mean ± SEM

*p < 0.05

Table 14. Change of parameters in group D

	Baseline	Anhepatic period	Reperfusion 15 minutes	2 hours	6 hours
Arterial PH	7.33±0.01	7.23±0.02	7.14±0.04	7.02±0.10	7.05±0.09
Plasma ctate(mg/dl)	44.5±5.78	54.3±2.25	72.9±7.88	118.0±12.44*	121.6±23.66
Ammonia (umol/L)	42.2±3.65*	102.0±16.47	115.2±15.37	122.8±14.16*	102.3±10.03*
ALT(IU/L)	27.2±2.72	83.4±30.62	436.2±172.38	1114.4±591.08	1318.5±905.89
AST(IU/L)	18.0±3.11	61.2±16.42	487.6±254.81	1065.0±537.87	986.8±744.96

; mean ± SEM

*p < 0.05

1) 수술성적

cold ischemic time, 무간기 지속시간,정-정맥 우 회시간 및 혈류속도에서 C군과 D군 은 큰 차이를 보이지 않아 같은 조건에서 수술이 시행되었음을 알 수 있었으며 생존기간은 통계학적으로 의의는 없었지만, 각각 38.6 9.45와 16.0 7.51 시간(p=0.09)으로 조직검사서서 보존 손상이 없었던 C군의 생존기간이 길어 재관류후 2시간 때의 조직검사가 이식간의 기능을 예측하는데 의의가 있으리라 생각되었다

(table 15).

2) 동맥혈 pH 변화

동맥혈 pH는 C군과 D군에서 각각 마취직후 7.32 ±0.01(mean ± SEM), 7.33±0.01(mean ± SEM), 무간기 때 7.28±0.03(mean ± SEM), 7.23±0.02(mean ± SEM), 재관류후 15분에 7.20±0.04(mean ± SEM), 7.14±0.04(mean ± SEM), 2시간에 7.16±0.02(mean ± SEM), 7.02±0.10(mean ± SEM), 6시간에 7.09±0.

Table 15. Comparison of operative profile between group C and group D

	Group C	Group D	P
Cold ischemic time (minute)	242 ± 11.24	231 ± 15.36	0.57
Anhepatic period (minute)	32.6 ± 3.90	30.2 ± 2.81	0.63
Bypass time (minute)	45.20 ± 5.08	43.0 ± 3.79	0.83
Bypass flow (L/minute)	0.76 ± 0.120	0.80 ± 0.140	0.83
Survival time	38.6 ± 9.45	16.0 ± 7.51	0.09

mean ± SEM

* Group C : Dog No. 1,3,8,9,10

* Group D : Dog No. 2,4,5,6,7

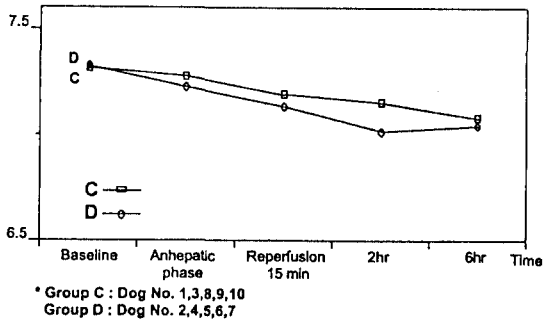


Fig 11. Comparison of change of mean arterial pH between group C and group D

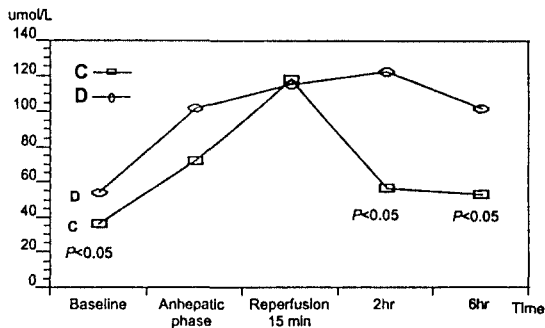


Fig 12. Comparison of change of mean plasma ammonia between group C and group D

01(mean ± SEM), 7.05 ± 0.09(mean ± SEM)로 양 군 모두 시간 경과에 따라 감소하였으며 통계학적으로 유의가 없었다(figure 11).

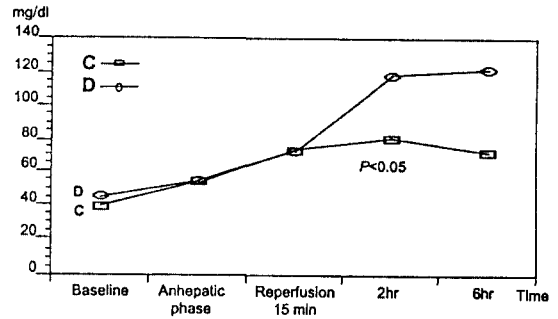


Fig 13. Comparison of change of mean plasma lactate between group C and group D

3) 혈청 젖산 변화

혈청 젖산은 C군과 D군에서 각각 마취직후 39.3 ± 5.78(mean ± SEM)mg/dL, 44.5 ± 5.78(mean ± SEM), 무간기 때 53.9 ± 3.48(mean ± SEM), 54.3 ± 2.25(mean ± SEM), 재관류후 15분에 73.3 ± 15.86(mean ± SEM), 72.9 ± 7.88(mean ± SEM), 2시간에 80.0 ± 10.93(mean ± SEM), 118.0 ± 12.44(mean ± SEM), 6시간에 72.1 ± 10.04(mean ± SEM), 121.6 ± 23.66(mean ± SEM) mg/dL로, 재관류후 2시간 췌의 혈청 젖산 농도가 통계 학적으로 지표로서의 의의가 있었다(p=0.049).한편, 통계학적으로 의의가 있지는 않지만 D군에 비해 C군에서 전반적으로 혈청 농도가 낮아 이식간 기능의 지표로서의 의의를 보였으며 또한 D군에서는 시간 경과에 따라 증가 양상의 변화를 보였지만, C군에서는 재관류후 2시간을 정점으로 감소 양상을 보여 혈청 젖산 농도의 시간별 변화 양상도 이식간 기능의 지표로서 의의를 보였다(figure 12).

4) 혈중 암모니아 변화

혈중 암모니아는 A군과 B군에서 각각 마취직후 36.2 ± 1.93(mean ± SEM)umol/L, 54.2 ± 3.65(mean ± SEM), 무간기 때 72.0 ± 17.22(mean ± SEM), 102.0 ± 16.47(mean ± SEM), 재관류후 15분에 118.6 ± 31.11(mean ± SEM), 115.2 ± 15.37(mean ± SEM), 2시간에 56.8 ± 20.38(mean ± SEM), 122.8 ± 14.16(mean ± SEM), 6시간에 53.4 ± 12.63(mean ± SEM), 102.3 ± 10.03(mean ± SEM)umol/L로, 마취직후와 재관류후 2시간, 6시간의 혈중 농도가 통계학적으로 의의가

있었다. 한편, C군에서 재관류후 15분을 정점으로 시간 경과에 따라 감소한 반면 D군에서는 2 시간 이후 감소하는 양상을 보였으며, C군에 비해 혈청 농도가 높게 유지되어 시간에 따른 혈중 암모니아의

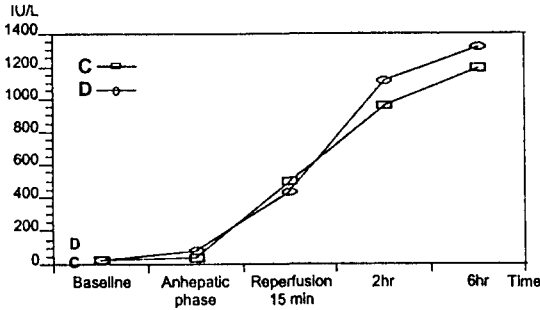


Fig 14. Comparison of change of mean serum ALT between group C and group D

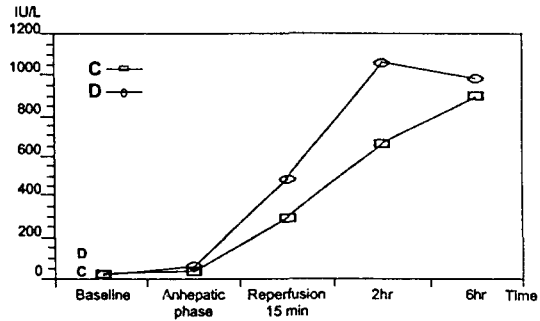


Fig 15. Comparison of change of mean serum AST between group C and group D

변화 양상도 혈중 농도와 더불어 지표로서의 의의를 보여주었다 (figure 13).

5) 혈청 ALT 변화

혈청 ALT는 C군과 D군에서 각각 마취직후 28.6 ± 2.06(mean ± SEM)IU/L, 27.2 ± 2.72(mean ± SEM), 무간기 때 41.0 ± 7.31(mean ± SEM), 83.4 ± 30.62(mean ± SEM), 재관류후 15분에 500.4 ± 176.91(mean ± SEM), 436.2 ± 172.38(mean ± SEM), 2시간에 956.6 ± 437.60(mean ± SEM), 1065.0 ± 537.87(mean ± SEM), 6시간에 1190.4 ± 578.05(mean ± SEM), 1318.5 ± 905.89(mean ± SEM)로 양 군 모두에서 이식후 시간의 경과에 따라 증가하였으며 통계학적 의의는 관찰되지 않았다 (figure 14).

6) 혈청 AST 변화

혈청 AST는 C군과 D군에서 각각 마취직후 25.0 ± 3.28(mean ± SEM)IU/L, 18.0 ± 3.11(mean ± SEM), 무간기 때 35.2 ± 6.94(mean ± SEM), 61.2 ± 16.42(mean ± SEM), 재관류후 15분에 291.8 ± 98.80(mean ± SEM), 487.6 ± 254.81(mean ± SEM), 2시간에 667.0 ± 288.38(mean ± SEM), 1065.0 ± 537.87(mean ± SEM), 6시간에 898.6 ± 373.61(mean ± SEM), 986.8 ± 744.96(mean ± SEM)로 양 군 모두에서 이식후 시간의 경과에 따라 증가하였으며 통계학적 의의는 관찰되지 않았다 (figure 15).

고찰

간이식후 이식간의 기능여부는 이식수술의 성적과 환자의 생명에 절대적이며, 특히 조기이식간 기능부전은 아직까지 간장의 기능을 수행할 수 있는 인공장기가 없으므로 재이식수술을 필요로 하거나 환자의 생명을 잃는 등의 결과를 초래하게 된다^{2, 20, 23}. 일반적으로 조기 이식간의 기능부전은 크게 장기공여자에서 발견치 못했던 간질환이 있었거나, 수술중 술기상의 문제, 재관류까지의 간의 허혈성 손상 그리고 수술전후의 면역학적 문제등에 기인하는데^{7, 9, 21-23}, 조기이식간 기능부전은 그 기준의 설정에 따라 빈도의 차이를 보이지만^{15, 19, 23} 면역반응이나 감염등의 뚜렷한 원인이 없이 3개월내에 재이식을 받아야 하거나 사망하는 환자는 10-15% 정도이며¹⁸⁻²⁰ 대개의 경우는 간공여자에서, 장기획득을 위한 수술중, 장기보존 중 발생하게 되는 이식간에 대한 허혈성 손상이 주요원인으로 여겨진다^{4, 7, 21-23}.

공여자에서의 허혈성 손상정도는 장기획득 수술시까지의 vital sign의 변화와 inotropic agent, vasopressor의 사용, transaminases 수치등으로 판정하게 되며²¹⁻²³, 필요에 의해서 수술자가 동결절편 조직검사를 통해 그 정도를 파악하기도 한다^{17, 24, 25}. 따라서 이식전 이식간으로서 이용유무는 공여자에서 시행되는 생화학적 검사에 관계없이 공여자의 간질계를 담당하는 외과의사가 수술중 간의 형태, 경도, 색조변화 등으로 결정하며 필요에 의해 동결절편 조직검사를 시행하여 악성종양, 만성활동성 간염, 심한 지방침착, 간경변 등이 없으면 이용하게 된다^{24, 25}.

뇌사환자에서의 장기적출시 냉각관류액을 사용한 in-situ perfusion이 시행되면서 일반적으로 말하는 ischemia는 cold ischemia를 의미한다(Starzl 등, 1984; Starzl 등, 1987; Chazouilleres 등, 1993). 냉각관류액과 지속되는 cold ischemia는 세포의 신진대사를 감소시키며^{23, 26, 27)} 허혈성손상의 진행을 감소시켜 보존손상을 줄이게 되지만, 한편으로는 간의 sinusoids에 손상을 초래해 조기이식간의 기능저하를 초래할 수 있다^{17, 24, 25, 28)}.

많은 임상경험이 축적되면서 이식후 이식간 기능의 예측은 임상적, 생화학적, 조직학적으로 가능하게 되었지만 아직까지 절대적인 지표는 없으며 대개는 이들 지표들의 종합적인 결과로 판단하게 된다. 대개의 간이식후 처음 24-48 시간 동안 관찰되는 불규칙한 혈청 간효소(ALT, AST)치의 증가와 혈액응고장애 등이 보존 손상과 연관된다고 보고되는데^{17, 23)} 조직학적으로 보존손상은 장기보존 및 재관류시 발생하는 것으로 간세포의 손상정도는 경미한 반면 sinusoids의 손상은 광범위한 것으로 밝혀져 있으며^{23-25, 28)} 기전은 cold ischemia시 부분적인 sinusoids의 내막상피세포의 탈락으로 세포 부종과 이에 따른 세포손상이 초래되며 이식중 재관류후 sinusoids의 내막상피세포가 탈락되고 이로 인해 microvasculature의 파괴와 혈류의 방해로 혈류가 차단되면서 백혈구, 적혈구등으로 혈전이 생성되고 이로부터 oxygen-free radical이 유리되어 작용하기 때문으로 보고되고 있다²⁸⁻³⁰⁾.

이식전 보존 중에 시행하는 조직검사는 대개 정상소견을 보이게 되며^{17, 24, 25)} 이식후 이식간의 기능을 예측하는데 한계가 있어 그 의의는 이식전 공여간의 이용 여부를 결정하는데 국한된다^{23, 24)}. Demetris 등에 의하면, 현저한 지방침착과 간실질세포의 괴사등이 보일 경우 조기이식간 기능부전이 발생했다고 보고하였으며 이를 제외한 소견은 이식후 이식간의 기능과 관련이 없었다고 보고하고 있다^{24, 25)}. 한편, 여러 문헌에서 보존 손상이 sinusoids에 주로 발생함으로써 광학현미경으로는 그 정도를 판정하는데 제한이 있으며 따라서 손상의 정도를 판정하는데 protocol에 의한 재관류후 연속 조직검사가 필요하다고 보고하고 있으며^{17, 23-25, 29)}, Jenkins 등은 이 때 조직소견을 분류하여 이식간의 기능을 예측할 수 있다고

보고하고 있다¹⁷⁾.

재관류후 이식간은 시간이 경과하면서 간세포의 부종, 세포내 지방침착, 괴사 등의 변화를 보이며, 문맥역 및 간세포괴사 부위의 다핵성백혈구 침윤 등의 소견이 관찰되는데 현저한 간세포 괴사및 동반된 다핵성백혈구 침윤이 보일 경우 간기능부전을 예측할 수 있다^{17, 24, 25, 29)}. 한편 손상이 없거나 경도의 경우 간소엽의 재생(lobular regeneration)이 이식후 2-3일째 시작되어서 7-10일째 정상소견을 보이게 된다^{24, 31)}.

저자의 경우 보존손상의 정도를 이식전 과 재관류후 2시간 쯤의 조직검사로 Jenkins 등¹⁷⁾의 분류(Table 2)를 적용하여 판정했으며, 손상이 없었던 군(C군)과 있었던 군(D군)으로 대별하여 수술성적과 생화학적 지표로서 젓산, 암모니아, ALT, AST, 동맥혈 pH 등을 비교해 보았다.

이식후 이식간의 기능을 예측할 수 있는 생화학적 지표로 여러 보고에서 동맥혈의 케톤체(arterial ketone body) ratio¹¹⁻¹³⁾, 아미노산 clearance^{17, 32)}, 혈청 젓산 농도^{17, 18, 32)} 등을 보고 하고 있다. 동맥혈 케톤체 ratio는 간세포의 미토콘드리아 내의 NAD의 산화 환원상태를 반영하며 결국 간에너지 충전 수준을 반영하는 것으로³³⁾ 이식후 얼마나 빨리 정상치를 나타내는가로 이식간의 기능을 예측할 수 있다¹¹⁻¹³⁾. 한편, 간이 아미노산과 젓산의 대사에 중요한 역할을 하기 때문에 이식간의 기능을 측정하는데 이들의 변화가 연구되었으며 아미노산의 경우 간에서의 clearance가 이식간의 기능 예측지표로 의의를 가지며^{17, 32)}, 젓산의 경우 이식후 얼마나 빨리 정상치를 유지하는가로 기능을 예측할 수 있다^{17, 18, 32)}.

저자의 경우 이들 중 가장 보편적인 검사인 혈청 젓산을 검사하였으며, 젓산에 의한 대사성산증을 간접적으로 반영할 수 있는 동맥혈 pH와 간에서 대사가 이루어지는 암모니아를 동시에 검사하여 이들의 의의를 관찰하였고 간효소(ALT, AST)를 검사하였다.

수술성적에 조직학적으로 관찰된 보존손상은 의의를 가졌으며, 이 때 ALT와 AST의 변화도 통계학적으로 의의는 없었지만 단기생존군에 비해 장기생존군에서 그 수치가 낮았고 변화의 폭이 적었다. 한편 혈청 젓산 농도의 변화도 양 군에서 통계학적으로 의의는 없었지만, 장기생존군에서 재관류후 2시간을

정점으로 감소하여 기술했던 지표로서의 의의를 기대할 수 있었다. 한편 재관류후 15분 쯤의 동맥혈 pH가 통계학적으로 의의를 가져 재관류후 발생하게 되는 대사성산증의 정도가 이식간의 기능에 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있었다. 혈청 암모니아의 경우 이식간의 기능 예측지표로서 통계학적 의의를 관찰할 수 없었다. 한편, 보존 손상이 있었던 군과 없었던 군의 비교에서 각 군의 생존기간은 통계학적으로는 의의가 없었지만($p=0.09$), 각각 38.6, 9.45, 16.0, 7.51시간으로 차이를 보여 조직학적으로 증명된 보존 손상이 수술성적에 영향을 줄 수 있음을 보여 주었으며, 이 때 ALT와 AST의 변화도 통계학적으로 의의는 없었지만 보존 손상이 없었던 군에서 더 낮게 유지되었다. 혈청 젖산 농도는 재관류후 2시간 쯤의 혈청농도가 통계학적으로 의의가 있었으며, 손상이 없었던 군에서 손상이 있었던 군과는 달리 혈청농도가 더 낮게 유지되었고 재관류후 2시간을 정점으로 감소하는 양상을 보여 지표로서의 의의가 있는 것으로 생각되었다. 한편, 혈중 암모니아는 마취 직후, 재관류후 2시간, 6시간 모두 통계학적으로 의의를 보였으며, 수술성적에 영향을 미치지 않았던 것과는 달리 손상이 없었던 군에서 손상이 있었던 군에 비해 더 낮은 농도를 유지했고, 재관류 15분을 정점으로 감소하여 손상의 정도와 밀접한 관계를 보였으며 혈청농도와 시간에 따른 변화양상이 이식간의 기능 예측지표로 의의가 있는 것으로 생각되었다. 동맥혈의 pH는 수술성적에 영향을 미쳤던 것과는 달리 통계학적 의의를 발견할 수 없었다.

이상의 결과들로 본 연구에서 이식전과 재관류후 2시간 쯤의 조직검사로 관찰되는 보존손상과 혈청 젖산의 농도 및 시간에 따른 농도 변화가 이식간의 기능과 수술성적에 영향을 미치며, 이식간의 기능 예측지표로 의의가 있음을 알 수 있었으며, 재관류후 15분 쯤의 동맥혈 pH가 이식간의 기능에 연관될 수 있으므로 재관류 직후부터의 대사성산증 교정이 중요한 수술성적의 요인임을 알 수 있었고, 혈중 암모니아의 농도 및 시간에 따른 농도변화가 보존손상의 정도를 반영할 수 있으므로 이식간의 예측지표로 이용될 수 있으리라 생각되었다.

결 론

현재 우리나라는 장기공여자의 확보가 어려운 실정으로 임상에서의 간이식은 한계가 있다. 하지만, 임상에서의 간이식을 준비하기 위해 지속적인 동물 실험을 시행하면서 수술방법과 수술술기에 대한 경험을 축적하고 한편으로 이식후 이식간의 기능에 영향을 주는 요인들에 대해 분석하고 개선해야 한다. 동물실험시 이식간의 기능을 예측할 수 있는 방법은 신뢰할 수 있는 지표들의 이용이며 검사 방법이 보편화되어 있어야 하고 비용이 적절해야 한다. 본 연구에서 이식간의 기능 예측지표로 그 의의가 확인되었던 조직검사를 통한 보존손상의 정도와 혈청 젖산 및 혈중 암모니아의 농도 및 시간에 따른 농도의 변화, 재관류 직후의 동맥혈 pH 등은 이런 조건을 충족시킬 수 있으므로 향후 실험적 간이식시 유용하게 사용될 수 있으리라 기대된다.

References

1. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D : Liver transplantation. *N Engl J Med* 1989, 321:1014-22.
2. Shaw BW, Gordon RD, Iwatzuki S, Starzl TE : Hepatic retransplantation. *Transplant Proc* 1985, 17:264-71.
3. Makowka L, Gordon RD, Todo S, et al : Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 1987, 19:2378-2382.
4. Todo S, Nevy J, Yanaga K, et al : Extended preservation of human liver grafts with UW solution. *JAMA* 1989, 261:711-714.
5. Wall WJ, Mineault R, Grant DR, Bloch M : The use of older donor livers for hepatic transplantation. *Transplantation* 1990, 49:377-81.
6. Grazi GL, Jovine E, Frena A, et al : Influence of donor data on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1991, 23:2483-4.
7. Miller C, Mazzaferro V, Makowka L, et al : Rapid flush technique for donor hepatectomy;

- Safety and efficacy of an improved method of liver recovery for transplantation. *Transplant Proc* 20(suppl 1):1988, 948-950.
8. Kameiike W, Nakahara M, Nakao K, et al : Correlation between cellular ATP level and bile excretion in the rat liver. *Transplantation* 1985, 39:50-55.
 9. Kameiike W, Bardelski M, Steinhoff G, et al : Adenine nucleotide metabolism and its relation to organ viability in human liver transplantation. *Transplantation* 1988, 45:138-43.
 10. Sumimoto K, Inagaki K, Yamada K, et al : Reliable indices for the determination of viability of grafted liver immediately after orthotopic transplantation. *Transplantation* 1988, 46:506-509.
 11. Taki Y, Ukikusa M, Morimoto T, et al : Short-term changes in blood ketone body ratio in the phase immediately after liver transplantation. *Transplantation* 1987, 43:350-353.
 12. Gubernatis G, Bornscheuer, Taki Y, et al : Total oxygen consumption, ketone body ratio and a special score as early indicators of irreversible liver allograft dysfunction. *Transplant Proc* 1989, 21:2279-2281.
 13. Nakatani T, Shimahara Y, Mori K, et al : Analysis of hemodynamics and blood gas in relation to blood ketone body ratio in partially hepatectomized patients. *Eur Surg Res* 1989, 21:205-212.
 14. Forster J, Greig PD, Glynn MFX, et al : Coagulation factors as indicators of early graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1989, 21:2308-2310.
 15. Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB, et al : Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E. *Transplantation* 1989, 48:447-453.
 16. Forster J, Strasberg SM, Levy GA, et al : Pattern of AST following liver transplantation. *Hepatology* 1989, 10:661(Abst).
 17. Jenkins RL, Glowes GHA Jr, Bosari S, et al : Survival from hepatic transplantation; Relationship of protein synthesis to histological abnormalities in patient selection and postoperative management. *Ann Surg* 204: 1986, 364-374.
 18. Paulsen AW, Brajtbord D, Klingmalm GB, et al : Intraoperative measurements related to subsequent hepatic graft failure. *Transplant Proc* 1989, 21:2337-2338.
 19. Todo S, Demetris AJ, Makowka L, et al : Primary nonfunction of hepatic allograft with pre-existing fatty infiltration. *Transplantation* 1989, 47: 903-5.
 20. Shaw BW Jr, Wood RP : Improved results with retransplantation of the liver. *Transplant Proc* 1989, 21:2407-2408.
 21. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, et al : A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984, 158:223-230.
 22. Starzl TE, Miller C, Broznick B, et al : An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987, 165:343-348.
 23. Chazouilleres O, Calmus Y, Vaubourdolle M, et al : Preservation-induced liver injury, clinical aspects, mechanisms and therapeutic approaches. *J Hepatol* 1993, 18:123-134.
 24. Demetris AJ, Kakizoe S, Oguma S : Pathology of liver transplantation, in William JW(ed). *Hepatic transplantation*. Philadelphia, WB Saunders Co. 1990, pp60-113.
 25. Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, Demetris AJ : Evaluation of protocol pre-transplant and post-reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts; Considerations of "preservation" and early immunological injury. *Hepatology* 1990, 11:932-41.
 26. Benichou J, Halgrimson CG, Weil R III, et al : Canine and human liver preservation for 16-18 hours by cold infusion. *Transplantation*

- 1977, 24:407-411.
27. Wall WJ, Calne RY, Herbertson BM, et al : Simple hypothermic preservation for transporting human livers long distances for transplantation. *Transplantation* 1977, 23:210-216.
28. McKeown CMB, Edwards V, Phillips MJ, et al : Sinusoidal lining cell damage; The critical injury in cold preservation of liver allografts in the rat. *Transplantation* 1988, 46:178-191.
29. Otto G, Wolff H, David H : Preservation damage in liver transplantation; electron- microscopic findings. *Transplant Proc* 1984, 16:1247-8.
30. Blankensteijn ID, Terpstra OT : Liver transplantation; The past and the future. *Hepatology* 1991, 13:1235-1250.
31. Demetris AJ, Jaffe R, Starzl TE : A review of adults and pediatric post- transplant liver pathology. *Pathol Annual* 1987, 22:347-386.
32. 조홍래, 김주섭, 배수동 등 : 개 자가부분 간이식에서 이식간 초기 기능지표로서 혈청 젖산 및 아미노산의 단계별 대사 변화. *소화기병학회지* 1993, 25:932-945.
33. Ozawa K : Hepatic function and liver resection. *J Gastroenterol Hepatol* 1990, 5:296-309.