

인공간 시스템의 현황

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실¹, 동국대학교 바이오시스템대학 의생명공학과², 라이프리버(주) 의학연구소³, 삼성생명과학연구소⁴

권준혁¹ · 이석구¹ · 박정극² · 이두훈³ · 이지현⁴

Artificial Liver Devices and Bioartificial Liver Systems: Current Status

Choon Hyuck David Kwon, M.D.¹, Suk-Koo Lee, M.D.¹, Jung-Keug Park, Ph.D.²,
Doo-Hoon Lee, Ph.D.³ and Ji-Hyun Lee, Ph.D.⁴

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine¹,
Department of Medical Biotechnology, Dongguk University², Biomedical Research Institute, Lifeliver Co. Ltd.³,
Samsung Biomedical Research Institute⁴, Seoul, Korea

Acute liver failure is a rapidly progressive disease of the liver associated with high morbidity and mortality without liver transplantation. Although good survival after transplantation can be achieved, due to the disparity between patients awaiting transplantation and available organs, many patients die due to progression of the disease while waiting for a liver graft. To reduce the high morbidity and mortality associated with acute liver failure, attempts have been made during the last several decades to develop a temporary liver support system, such as artificial and bioartificial livers. The artificial liver is a non-biological device mainly aimed at the removal of accumulated toxins during liver failure, and the bioartificial liver is a biological device that has bioreactors containing living hepatocytes which provide both biotransformation and synthetic liver functions. There are currently 3 artificial livers available in the market that have been actively used in the clinical field, and 11 bioartificial livers that have been developed and have undergone clinical trials. In this article, we will discuss about the 3 artificial liver devices and 5 bioartificial liver systems that are the most advanced and have been widely evaluated clinically. Also, the characteristics and the preclinical data of the first bioartificial liver system developed in Korea that is currently under clinical investigation, will be discussed.

Key Words: Bioartificial liver, Artificial liver, Acute liver failure, Calcium alginate, Hepatic transplantation

중심 단어: 생인공간, 인공간, 급성간부전, 칼슘알지네이트, 간이식

서 론

간은 신체 내에서 중추적인 대사조절 기관으로 우리 몸의 에너지대사를 조절, 필요한 여러 종류의 단백질, 효소, 비타민 합성, 독성 물질들의 중화작용 및 장에서 흡수되는 세균들을 제거하는 면역기능 등 생명유지에 반드시 필요한 기관이다. 간부전으로 이러한 기능을 상실하게 되면 응고장애, 독성 물질의 축적으로 인한 간성 혼수, 황달, 복수, 면역력 저하에 의한 패혈증, 신부전 등의 합병증이 발생할 수 있다. 간부전 중 전격성 간부전은 가장 빠른 임상진행을 하는 질환으로 간의 대부분이 괴사

되어 90% 이상에서 간성 혼수, 신부전, 응고장애가 나타나 1주일 이내에 사망하게 된다. 임상 진행 속도가 비교적 덜 빠른 아급성 간부전(subacute liver failure) 또는 만성 간부전 환자에서 급성 간부전이 동반되는 acute-on-chronic (AoC) 간부전의 경우에도 대부분 2주 이상 생존하기 힘들다.

현재 간이식은 급성 간부전 환자의 유일한 치료방법이다. 그러나 간이식의 괄목할 만한 기술발전에도 불구하고 아직 많은 환자는 급성 간부전으로 사망한다. 그 첫째 이유는 간이식을 희망하는 대기자 수에 비해 뇌사자 기증자가 턱없이 부족하기 때문이다. 국립장기이식센터(Korean Network of Organ Sharing, KONOS)에 의하면, 2010년 기준으로 간이식 대기자 수는 4,279명인 반면 뇌사자 장기증 건수는 불과 242명 밖에 되지 않는다. 이를 극복하기 위한 대안으로 생체 간이식을 시행하고 있으나 대기자 수는 계속 증가하고 있으며 그 결과 대기 중 사

책임저자 : 이석구, 서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과, 135-710
Tel: 02-3410-3464, Fax: 02-3410-0040
E-mail: sklee3464@skku.edu

접수일 : 2011년 3월 16일, 게재승인일 : 2011년 3월 17일

망에 이르는 환자가 늘고 있다. 미국의 경우 대기자 중 약 25%만 간이식을 받고 있으며 약 2,000명의 환자가 대기 중 사망하는 것으로 보고되고 있다. 둘째 이유는 급성 간부전은 간부전에 따른 합병증이 많을 뿐만 아니라 급격히 진행되는 임상형태로 인해 적절한 시기에 간이식을 시행하지 못하여 이식 후에 합병증으로 환자가 회복을 못하는 경우가 있어 생존율이 일반 만성 간부전 환자에 비해 좋지 못하기 때문이다.

이러한 문제로 인해 많은 연구자들은 급성 간부전의 성적을 향상시키기 위해 간의 기능을 보조하는 치료방법들을 개발하게 되었으며 이 글에서는 현재 임상에 사용하고 있는 인공간과 생인공간(bioartificial liver)의 종류와 개발현황 및 임상결과들에 대해 논하고자 한다.

인공간의 종류와 임상결과

인공간(artificial liver)은 독성 물질을 화학적으로 해독 또는 제거하는 작용하는 장치를 갖춘 시스템으로 환자의 혈액을 체외로 순환시키는 장치를 말한다. 여러 종류의 인공간이 개발되었으나 현재 임상에서 사용허가를 받아 사용하고 있는 인공간은 Liver Dialysis Unit (미국)와 Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS), Prometheus (유럽) 3가지밖에 없다.

1. Liver Dialysis Unit는 미국의 HemoCleanse사에서 개발한 인공간으로 혈액을 분말로 된 활성탄(activated charcoal powder)과 양이온 교환 레진(cation exchange resin)이 함유된 투석액을 5 kDa 크기의 막을 이용한 투석기로 투석시켜 혈중 독성 물질을 제거하는 방법을 사용한다. 이 인공간을 개발한 Ash 등(1,2)의 보고에 의하면, 급성 간부전 또는 AoC 간부전 환자에서 간성 혼수와

이완기 혈압 및 맥박수가 개선되어 1/3에서 환자가 회복하였고 1/3에서는 간이식을 받을 수 있게 되었다고 하였다. 그러나 생존율을 높이는 데에는 실패하여 급성 간부전 환자에게 사용하는데 한계가 있음을 알 수 있다.

2. MARS은 스웨덴의 Gambro사에서 개발한 인공간으로 2개의 폐쇄된 회로로 연결되어 있는 구조로 먼저 환자의 혈액이 albumin-coated polysulfone hemodialyzer로 관류되면 독성 물질과 독성 물질이 결합되어 있는 albumin이 투석액으로 여과되고 이 투석액은 다시 중탄산염완충액(bicarbonate buffer)으로 관류시키도록 되어 있다(Fig. 1A). MARS는 혈청 내에 용해되어 있는 독성뿐만 아니라 albumin에 결합되어 있는 독성 물질도 농도경사를 이용해 제거할 수 있어서 보다 효과적으로 독소를 제거할 수 있는 구조를 가진 인공간이다. 인공간 중에서 임상시험을 가장 많이 진행한 시스템으로 간성 혼수, 혈청 빌리루빈, 암모니아, 크레아티닌과 혈압이 개선된다고 보고하였다. 비록 급성 간부전 환자 중 간신증후군(hepatorenal syndrome)을 동반하고 있는 환자군에 국한해서지만 인공간 중에서 유일하게 생존율의 향상을 보인 시스템이다(3).

3. 독일의 Fresenius사에서 개발한 Prometheus는 환자의 혈액을 albumin이 여과되는 polysulfonate 필터로 통과시켜 얻는 여과액을 중성 및 음이온 교환 레진으로 통과 시킨 후 합해지는 혈액을 연결되어 있는 투석기로 걸치게 하여 혈액을 투석하는 방법으로 구성되어 있다(Fig. 1B). 혈중 빌리루빈, 암모니아, 크레아티닌이 개선되는 것으로 알려져 있으며 특히 빌리루빈 감소율이 MARS보다 우수하다고 하였으나 아직까지 생존율의 증가는 얻지 못하였다(4). 현재 유럽의 무작위 다기관 임상시험인 Helios가 진행 중이다.

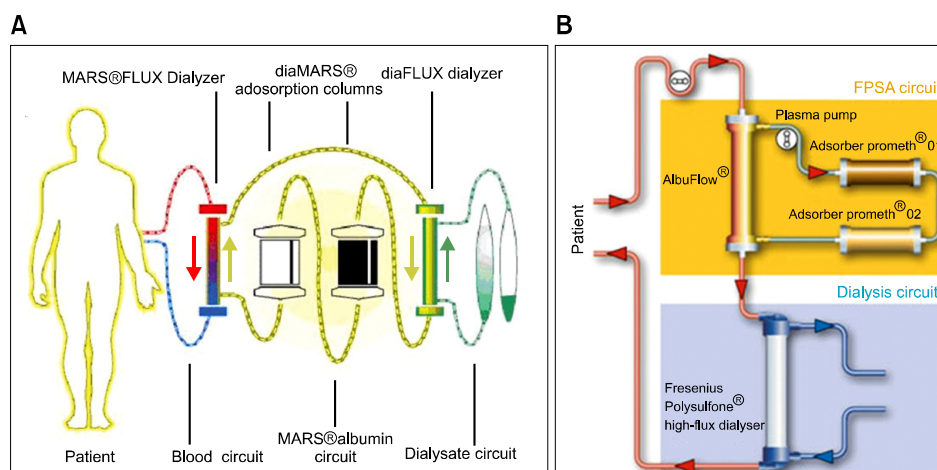


Fig. 1. Schematic illustration of Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) (A) and Prometheus (B).

생인공간의 종류와 특성

위에서 언급한 것과 같이 인공간은 생화학적 검사결과나 간성 혼수 등의 환자 증상은 호전시킬 수는 있으나 생존율을 증가시키는 데는 한계를 보였다. 인공간은 활성탄과 레진을 이용하여 체내에 축적된 여러 종류의 독소를 제거하는데 효과는 있으나 간세포의 기능 중 대사 기능과 합성기능을 하지 못하므로 간기능을 상실한 간부전에서 온전한 보조 장치로서의 한계가 있다. 이런 문제점을 보완하기 위해 간세포를 추가하여 부족한 부분을 개선시키는 보조장치가 생인공간이다. 지금까지 30종류가 넘는 생인공간의 종류가 보고되었으나 임상시험을 시행한 생인공간의 종류는 11가지밖에 되지 않으며 이 중 대표적인 5개 생인공간에 대해 기술하겠다. 이중 현재까지 Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD)와 HepatAssist만이 무작위 대조시험을 시행하였다.

생인공간이 갖춰야 할 조건은 다음과 같다. 생인공간의 주요 기능은 생물반응기(bioreactor)에 존재하는 간세포의 기능과 양에 의해 결정되므로 생활력(viability)이 높은 간세포가 충분한 양으로 존재해야 하며 보통 간의 10~30%에 해당하는 150~450 g의 간세포(10^{10} 개)가 있어야 한다(5). 생인공간이 작동하는 모든 과정 동안 간세포의 형태와 기능을 유지해야 하므로 충분한 산소공급과 숙주의 면역반응으로 간세포가 파괴되는 것은 예방하고 동시에 생산되는 화학물질들과 혈장 내 독성 물질이 투과되도록 적당한 크기의 극공이 있는 막이 필요하다. 면역글로불린의 크기는 보통 150 kD 이상이며 albumin은 60 kD 이하이므로 대부분의 반응기는 100~150 kD 크

기의 극공을 갖도록 제작된다. 마지막으로 생인공간 설계에 따라 다를 수는 있으나 과다한 독성 물질의 노출로 인한 간세포괴사를 방지하기 위해 혈장 또는 혈액이 반응기에 유입되기 전에 활성탄 및 이온 교환 레진이 위치하도록 하여 반응기의 기능을 극대화할 수 있다.

1) ELAD

ELAD는 간모세포암주인 HepG2 세포에서 유래한 C3A 세포주를 이용한 생인공간으로 C3A 세포주는 타 세포주에 비해 높은 albumin 생산능력을 가진 특성을 이용한 것이다. ELAD는 암세포주를 이용하는 시스템으로 환자에게 암세포가 주입될 수 있는 문제점을 갖고 있으나 이 종세포를 사용할 때 발생할 수 있는 수인성 감염이나 면역반응 등의 문제가 없는 것이 장점이며 현재까지 이종세포를 이용하지 않는 유일한 생인공간 모델이다(Table 1). C3A 세포들을 중공사(hollow fiber) 모듈의 세관 외 공간에 위치시키고 환자의 혈액을 중공사막의 내강으로 흐르게 하여 70 kD 막을 통하여 여과된 환자의 혈장이 세포와 직접 접하게 된다(Fig. 2). 스몰네 명의 환자를 대상으로 한 예비시험에서 ELAD를 평균 72시간 적용시킨 후 간성 혼수의 개선이 관찰되었으나 대조군에 비해 혈청 암모니아와 빌리루빈 수치가 오히려 상승하는 결과를 얻었다(Table 2)(6). 이는 간기능이 온전하지 못한 세포주인 C3A를 이용한 결과로 판단되고 있다. 초기 경험 이후 ELAD의 성능을 극대화하기 위해 중공사막의 극공크기를 70 kD에서 120 kD로 확대하고 100 g의 간세포가 함유된 반응기를 4개 사용하여 30일 생존율을 80%까지 향상시켰다(7).

Table 1. Characteristics of bioartificial liver devices

Device	Bioreactor type	Hepatocyte source	Cell amount	Membrane cut-off	Perfusion (plasma separation rate, mL/min)	Bioreactor flow rate (mL/min)
ELAD (Vitagen/Hepatix)	Hollow fiber	Human, tumor cell line (C3A)	60/400 g	70/120 kD	Blood (NA) /plasma	200/2,000
HepatAssist/HepatAssist2	Hollow fiber	Cryopreserved porcine	$5 \sim 7 \times 10^9$ / 15×10^9	3,000 kD	Plasma (50)	400/800
BLSS	Hollow fiber	Freshly isolated porcine	70~120 g	100 kD	Blood (NA)	100~250
MELS	Hollow fiber	Freshly isolated porcine/human	~600 g	400 kD	Plasma (31)	100~200
AMC-BAL	Porous matrix	Freshly isolated porcine, immortalized human fetal	10×10^9	Direct contact	Plasma (40~50)	150
LifeLiver	Encapsulation	Freshly isolated porcine	20×10^9	600 kD	Plasma (40)	300

Abbreviations: ELAD, Extracorporeal Liver Assist Device; BLSS, Bioartificial Liver Support System; MELS, Modular Extracorporeal Liver Support; AMC-BAL, Academic Medical Center-Bioartificial Liver; NA, not available.

Adapted from Table 30.1 of reference [14].

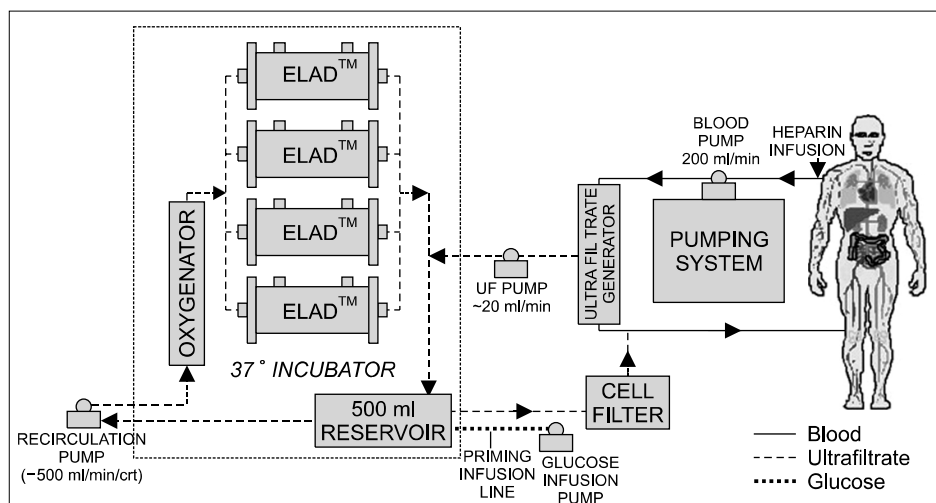


Fig. 2. Schematic illustration of Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD). The plasma is separated using ultrafiltrate generator and the ultrafiltrate is circulated to 4 parallel cartilages containing C3A cells.

Table 2. Results of clinical studies of bioartificial liver devices

Device	Liver disease	No. of patients	Clinical phase	Treatment	Outcome	References
ELAD	Acute liver failure	24	I/II; one center; RCT	Median 72 hours	↓ Encephalopathy, ↓ NH ₄ , ↓ Bilirubin	Ellis et al.(6)
HepatAssist/ HepatAssist2	Fulminant liver failure	24	I/II; one center	Approx 50 hours	↑ Survival	Millis et al.(15)
BLSS	Acute liver failure	171	II/III; multicenter; RCT	6 hours daily	↓ Risk of pretransplant death	Demetriou et al.(8)
BLSS	Acute liver failure and acute-on-chronic liver failure	4	I/II; one center	12 hours	↓ NH ₄ , ↓ Bilirubin	Mazariegos et al.(9)
MELS	Acute liver failure	8	I/II; one center	Porcine, Mean 27 hours	↓ Encephalopathy, ↑ coagulation, OLT	Sauer et al.(10)
MELS	Acute liver failure	8	I/II; one center	Human, Mean 79 hours	↓ Encephalopathy, ↑ coagulation, OLT	Sauer et al.(11)
AMC-BAL	Acute liver failure	12	I/II; one center	8~5 hours	↓ Encephalopathy, ↓ NH ₄ , ↓ Bilirubin and improvement of hemodynamic status	van de Kerkhove et al.(13)

Abbreviations: ELAD, Extracorporeal Liver Assist Device; BLSS, Bioartificial Liver Support System; MELS, Modular Extracorporeal Liver Support; AMC-BAL, Academic Medical Center-Bioartificial Liver; RCT, randomized controlled trial; No., number; approx, approximately. Adapted from Table 2 of reference [16].

2) HepatAssist

University of California, Los Angeles (UCLA)에서 개발한 생인공간으로 냉동보관된 돼지 간세포 $5 \sim 7 \times 10^9$ 개를 이용한 모델이며 냉동보관의 특성상 간세포의 생활력은 떨어질 수 밖에 없어 간세포기능은 저하되나 보관 및 활용이 용이한 장점이 있다. 또한 생인공간 반응기 중 중공사막의 극공이 가장 커서(3,000 kD) 혈장과 간세포 간의 물질교환이 비교적 쉽게 이루어질 수 있다(Table 1). 초기 임상시험에서 혈중 암모니아와 빌리루빈 감소, 뇌압

감소, 간성 혼수 개선 등 환자의 생화학적 검사와 환자 상태가 개선된다고 하였다. 그러나 이후 171명의 대상으로 한 다기관 무작위 실험에서 30일 생존율은 대조군에 비해 차이가 없어(71% vs. 62%, $P=0.28$) Food and Drug Administration (FDA) 승인을 얻는데 실패하였다(Table 2). 다만, acetaminophen에 의한 급성 간부전의 경우 대조군에 비해 생존율이 높다고 보고하였다(70% vs. 33%, $P=0.018$)(8).

3) Bioartificial Liver Support System (BLSS)

University of Pittsburgh에서 개발한 시스템으로 혈장 대신 혈액이 반응기로 유입되는 특징을 지녔다(Table 1). 아직 임상경험이 제한적이며 암모니아와 빌리루빈이 감소하는 것으로 보고하였다(9).

4) Modular Extracorporeal Liver Support (MELS)

독일의 Charité에서 개발한 생인공간으로 여러 개의 중공사가 병렬로 배열되어 있는 독특한 3차원 구조를 가졌으며 비교적 큰 극공 크기와 간세포를 600 g까지 채울 수 있어 성능면에서 좋은 시스템이다(Table 1, Fig. 3). 돼지의 간세포와 인체 간세포를 모두 사용한 유일한 생인공간이며 1상 시험에서 간성 혼수와 생화학적 검사 개선이 관찰되었다(Table 2)(10,11).

5) Academic Medical Center-Bioartificial Liver (AMC-BAL)

네덜란드의 Academic Medical Center에서 개발한 시스템으로 세포부착을 위한 부직포 형태의 친수성 폴리에스터 기질과 산소공급을 위한 중공사막, 그리고 기질 간의 공간으로 구성되어 있다. 생인공간 중 유일하게 환자의 혈장이 직접 세포에 노출되어 있어 물질교환을 최대화하였고, 이런 배열구조에도 불구하고 다른 생인공간처럼 수인성 감염은 발견되지 않았다. 그러나 2008년도에

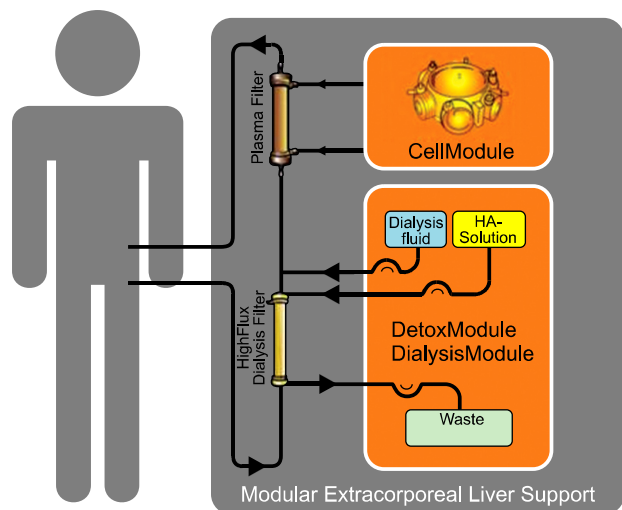


Fig. 3. Schematic illustration of Modular Extracorporeal Liver Support (MELS) device. It consists of a detoxification module performing single pass albumin dialysis, hemofiltration module and a bioreactor that contains 3 bundles of hollow fiber membrane interwoven into a three-dimensional capillary network.

유럽연합에서 이종세포를 이용한 임상시험이 제한되어 최근 인체 태아 간세포(cBAL111)를 이용한 생인공간을 새로 개발 중에 있다(12). 초기 모델에선 간성 혼수, 암모니아, 빌리루빈 감소 등 비교적 양호한 임상결과를 발표하였다(Table 2)(13).

6) 생인공간의 최근 동향

임상시험 초기에는 돼지에 존재하는 porcine endogenous retrovirus (PERV)의 수인성 감염과 이종세포 사용에 따른 면역학적 이상반응에 대한 우려가 컸으나 현재까지 PERV의 인체감염은 보고되지 않았으며 임상시험으로 생인공간의 안전성이 확인됨에 따라 최근 대부분의 연구진은 생인공간의 기능을 향상시키는 방향으로 새로운 모델을 개발하고 있다. 반응기에 주입될 간세포는 냉동보관되지 않은 신선한 돼지 또는 인체 간세포로 대체하고 세포질량을 2~4배 증량시키고 치료기간도 12시간 이상으로 증가시켰다(14).

LifeLiver의 연구현황과 전임상 실험

국내에서는 서울대학교 이진욱교수팀과 경북대학교 황윤진교수팀 및 본원이 생인공간 개발에 참여하였다. 본 연구진은 간세포 분리 및 구상체(spheroid) 배양실험을 시작으로 1992년부터 동국대학교 박정극교수팀과 라이프리버(주)을 중심으로 생인공간 LifeLiver 개발에 착수하여 2002년부터 삼성서울병원과 공동연구 과제로 대동물실험을 했다. 2007년 2월에 전임상실험을 완료하고 2009년 10월에 식약청에서 임상시험 허가를 득하였다. 생인공간으로는 물론 이종세포를 이용한 임상시험으로는 국내에서 최초이자 유일한 임상실험이어서 의미가 크다고 할 수 있다. 현재 임상 1/2 a상을 작년 9월부터 진행 중에 있다.

1) LifeLiver의 구성 및 특징

위에서 언급한 것같이 LifeLiver도 기능을 향상시키는 방향으로 개발되었다. LifeLiver에 사용한 간세포의 성능을 향상시키기 위해 간세포의 기능은 유지하면서 괴사 또는 자멸을 예방하기 위해 9~12시간 간세포를 배양해서 70 μ m 크기의 구상체를 만들고 이를 칼슘 알지네이트 내에 고정화시켰다. 다음 간세포 구상체가 고정화된 젤 비드를 반응기 전과 후에 위치한 저장고와 출구 간수위 차를 이용하여 관류시키는 형태로 구성되어 있다(Fig. 4A, B). 이 시스템의 장점으로 충분한 양의 간세포를 사용할 수 있으면서(약 2×10^{10} 개의 간세포) 물질교환

을 극대화시킬 수 있다는 것이다. 또한 칼슘 알지네이트로 형성된 막은 숙주의 면역세포 또는 면역글로불린이 간세포를 파괴하는 것을 막아 간세포의 보호는 물론 돼지 간세포에서 감염될 수 있는 수인성감염으로부터 보호한다(Fig. 4).

2) 전임상실험

전임상실험에 앞서 효능 및 안정도(stability) 평가에서 LifeLiver는 60시간 넘게 반응기의 기능은 유지되는 것을 나타냈으며 세포 활성도도 80%로 유지되었다. 급성 간부

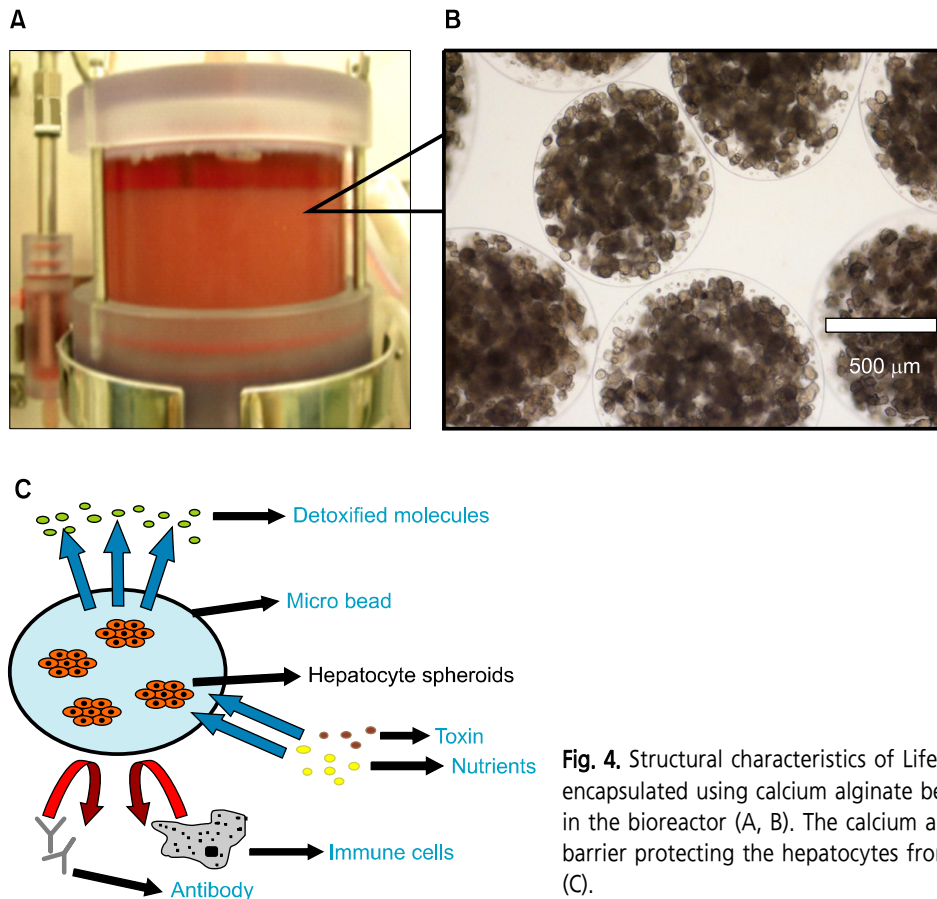


Fig. 4. Structural characteristics of LifeLiver. The 70 μm sized spheroids are encapsulated using calcium alginate beads of 800 μm size and immobilized in the bioreactor (A, B). The calcium alginate bead acts as a semipermeable barrier protecting the hepatocytes from immunological reaction of the host (C).

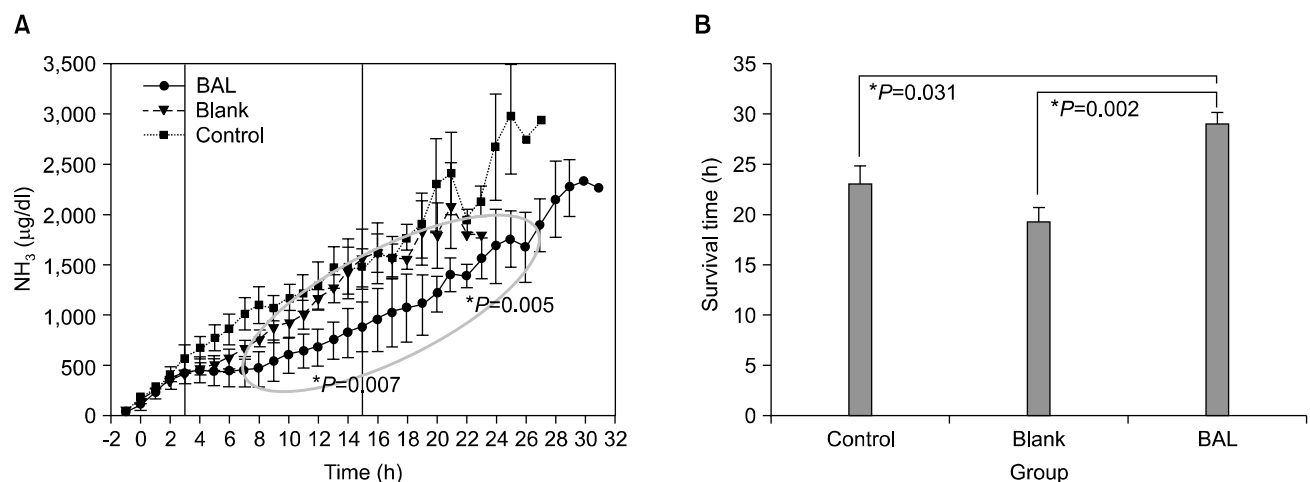


Fig. 5. Results of preclinical trial of LifeLiver. Decreased blood ammonia level is seen in the bioartificial (BAL) group (A) resulting in increased survival compared to both the control and blank group (B).

전 모델로는 허혈성 간부전 모델을 사용하였는데, 간으로 공급되는 모든 혈류를 차단하고(간동맥 및 문맥 결찰) 문맥은 하대정맥에 문합하여 문맥혈류를 유지하였다. 열두마리의 허혈성 간부전 돼지모델을 각각 4마리씩 대조군, 간세포 없이 체외순환만 시킨 blank군과 LifeLiver를 사용한 BAL군으로 나누어 실험한 결과 BAL군은 대조군 또는 blank군에 비해 유의하게 혈중 암모니아, 크레아티닌 및 뇌압을 낮췄고 신장기능도 더 오래 유지시켜 돼지의 생존기간을 향상시킬 수 있었다(중앙생존기간: 대조군 23시간, blank군 19시간, BAL군 29시간, $P < 0.05$) (Fig. 5). 비글견을 이용하여 이중 간의 면역반응과 이중 간 감염을 관찰하기 위한 독성시험에서는 비글견의 I gG 또는 I gM의 농도변화는 관찰되지 않았고 PERV 감염도 없었다.

결론

간이식의 발전으로 인해 많은 급성 간부전 환자들은 새로운 인생을 살 수 있게 되었다. 그러나 장기부족으로 인해 많은 환자들은 현재까지 간이식을 받지 못하고 사망하고 있다. 이를 극복하기 위한 대안으로 40여 년 전부터 진행되어 왔던 생인공간의 개발은 아직도 진행형이지만, 안전성 확보, 기능개선 등의 발전에 힘입어 곧 환자들에게 생명연장의 기회를 줄 수 있을 날이 멀지 않아 보인다.

REFERENCES

- 1) Ash SR, Blake DE, Carr DJ, Carter C, Howard T, Makowka L. Neurologic improvement of patients with hepatic failure and coma during sorbent suspension dialysis. *ASAIO Trans* 1991;37:M332-4.
- 2) Ash SR, Blake DE, Carr DJ, Carter C, Howard T, Makowka L. Clinical effects of a sorbent suspension dialysis system in treatment of hepatic coma (the BioLogic-DT). *Int J Artif Organs* 1992;15:151-61.
- 3) Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-86.
- 4) Krisper P, Haditsch B, Stauber R, Jung A, Stadlbauer V, Trauner M, et al. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol* 2005;43:451-7.
- 5) Allen JW, Hassanein T, Bhatia SN. Advances in bioartificial liver devices. *Hepatology* 2001;34:447-55.
- 6) Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, Dunne J, Langley PG, Kelly JH, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996;24:1446-51.
- 7) Millis JM, Cronin DC, Johnson R, Conjeevaram H, Conlin C, Trevino S, et al. Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact. *Transplantation* 2002;74:1735-46.
- 8) Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660-7; discussion 667-70.
- 9) Mazarioglos GV, Kramer DJ, Lopez RC, Shakil AO, Rosenbloom AJ, DeVera M, et al. Safety observations in phase I clinical evaluation of the Excorp Medical Bioartificial Liver Support System after the first four patients. *ASAIO J* 2001;47:471-5.
- 10) Sauer IM, Kardassis D, Zeillinger K, Pascher A, Gruenwald A, Pless G, et al. Clinical extracorporeal hybrid liver support-phase I study with primary porcine liver cells. *Xenotransplantation* 2003;10:460-9.
- 11) Sauer IM, Zeilinger K, Pless G, Kardassis D, Theruvath T, Pascher A, et al. Extracorporeal liver support based on primary human liver cells and albumin dialysis-treatment of a patient with primary graft non-function. *J Hepatol* 2003;39:649-53.
- 12) Poyck PP, van Wijk AC, van der Hoeven TV, de Waart DR, Chamuleau RA, van Gulik TM, et al. Evaluation of a new immortalized human fetal liver cell line (cBAL111) for application in bioartificial liver. *J Hepatol* 2008;48:266-75.
- 13) van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RA, van Gulik TM. Clinical application of bioartificial liver support systems. *Ann Surg* 2004;240:216-30.
- 14) Park JK, Lee SK, et al. Bioartificial Liver. In: Meyer U, Meyer T, et al., eds. *Fundamentals of tissue engineering and regenerative medicine*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009:397-408.
- 15) Millis JM, Cronin DC, Conjeevaram HS, Faust TW, Trevino S, Conlin C, et al. Improvement of hemodynamic parameters in fulminant hepatic failure patients with extracorporeal liver assist device (ELAD) treatment. *Hepatology* 2000;32:613a-a.
- 16) Sgroi A, Serre-Beinier V, Morel P, Bühler L. What clinical alternatives to whole liver transplantation? Current status of artificial devices and hepatocyte transplantation. *Transplantation* 2009;87:457-66.