

생체 부분 간이식 후 환자 및 제공자의 간 재생률과 재생에 관련된 인자 연구

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 외과

윤영철 · 박정현 · 홍태호 · 유영경 · 김동구

Liver Regeneration and Factors Influencing Liver Regeneration in Donors and Recipients of Adult Living Donor Liver Transplantation Using Right Lobe Graft

Young Chul Yoon, M.D., Jung Hyun Park, M.D., Tae Ho Hong, M.D.,
Young Kyoung You, M.D. and Dong Goo Kim, M.D.

Department of Surgery, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Background: To balance between the appropriate remnant liver volume in the donors and sufficient graft volume in the recipients is very important in adult living donor liver transplantation (LDLT). The aim of this study is to evaluate the liver regeneration rate and the factors associated with the regenerative process in the donors and recipients.

Methods: Between May 1999 and March 2010, 197 donors and 98 recipients out of the 450 patients who underwent adult LDLT were evaluated retrospectively. We reviewed the clinical characteristics of the patients, liver regeneration using computerized tomography (CT)-assisted volumetry technique and the factors associated with liver regeneration in the donors and recipients.

Results: Using CT-assisted volumetry, the mean proportion of remnant right liver lobe was $62.4\% \pm 4.7\%$, ranging from 50.1% to 77.4%. The ratio of the graft weight to volume by CT-assisted volumetry was $89.8\% \pm 12.9\%$ and we created a formula that graft volume (g) = [CT volume (mL) \times 0.933] + 137.97. The liver regeneration rate in donors during the first postoperative week was higher if the remnant liver volume was below 35% than if the remnant liver volume above 35% ($P < 0.001$). After 6 months, the remnant liver grew up to 81.2% of the original liver volume. Liver regeneration in recipients during the first postoperative week was faster if the graft-to-recipient body weight ratio (GRWR) was below 1% than if the GRWR was above 1% ($P < 0.001$). Also, GRWR ($P < 0.001$), portal vein (PV) velocity (cm/sec) ($P = 0.007$) and PV flow volume per 100 g of graft tissue (mL/min) ($P = 0.002$) were associated with liver regeneration in recipients during the early postoperative period by univariate analysis.

Conclusions: The process of liver regeneration was most active during the first postoperative week in both the donors and recipients. The proportion of remnant liver in donors, GRWR and portal blood flow in recipients appeared to be the significant factors associated with liver regeneration.

Key Words: Liver transplantation, Living donors, Liver regeneration

중심 단어: 간 이식, 간 제공자, 간 재생

서 론

말기 간부전의 가장 확실한 치료는 간이식이며 뇌사자의 장기를 구득하여 이식을 시행하는 것이 원칙이다. 그러나 우리나라에서는 사체 제공 장기의 부족으로 대부분

생체 부분 간이식을 시행하고 있다. 생체 부분 간이식에 있어 제공자에게는 안전한 양의 간이 남아 있어야 하고 수용자에게는 대사 요구량에 필요한 충분한 양의 간이 제공되어야 하는 문제, 즉 제공자와 수용자 간의 균형이 중요하다.

다행히 간의 왕성한 재생력으로 보통의 경우 시간이 지나면 제공자와 수용자 모두 충분한 양의 간을 갖게 된다. 그러나 일부에서 재생이 억제되어 제공자의 경우 안전에 문제가 발생하고, 수용자의 경우 작은 이식편 증후군(small-for-size graft syndrome) 등 합병증을 초래하거나 재 이식이 필요한 경우도 있다. 부분 간이식에서 이식

책임저자 : 김동구, 서울시 서초구 반포동 505
가톨릭대학교 서울성모병원 외과, 137-701
Tel: 02-2258-6096, Fax: 02-595-2822
E-mail: kimdg@catholic.ac.kr

접수일 : 2011년 4월 4일, 심사일 : 2011년 6월 11일
게재승인일 : 2011년 6월 17일

편은 보통 성인 수용자의 대사 요구량을 충족시키지 못한다. 따라서 간이식 후 수용자와 이식편의 생존은 이식편이 대사 요구량을 충족시킬 수 있을 정도로 재생하는지, 특히 대사 요구량이 많은 이식 초기에 충분히 재생할 수 있는지에 달려있다. 동물실험에서 간 재생에 대한 다양한 연구가 있었지만, 인체의 간 재생에 대한 연구는 많지 않다.

우리나라에서 시행하는 대부분의 생체 부분 간이식은 간 우엽을 이용한다. 간 좌외구역이나 간 좌엽을 이식에 사용 할 경우 충분한 양의 간이 남아 있기 때문에 안전성에 문제가 없지만, 간 우엽을 사용할 경우 제공자에게 남아 있는 간의 양이 적기 때문에 위험할 수 있다. 특히 간 재생에 영향을 주는 요인에 문제가 있을 경우 더욱 위험해 질 수 있다. 마찬가지로 수용자의 경우도 여러 요인에 의해 간 재생에 영향을 받을 경우 위험해 질 수 있다. 따라서 제공자나 수용자의 수술 초기의 간 재생률 및 이에 영향을 미치는 요인을 조사하는 것은 임상적으로 의미가 있다.

대상 및 방법

1) 제공자와 수용자

1999년 5월부터 2010년 3월까지 가톨릭대학교 서울 성모병원 외과에서 성인의 우엽을 이용한 생체 부분 간이식 450예 중 간 부피는 전체 제공자 450명을 대상으로 구하였고 그 외의 간 재생률 및 요인 분석은 추적 관찰이 가능하였던 제공자 197명과 수용자의 경우 98명을 각각의 제공자와 조합하는 방법으로 의무기록을 참고하여 후향적으로 조사하였다. 본 연구는 서울 성모병원 임상윤리 위원회의 임상 시험 허가를 받았다. 제공자 간 재생 연구의 대상 197명은 나이가 16세에서 67세까지로 평균 33.2 ± 11.3 세이고, 남자가 134명(68.0%), 여자가 63명(32.0%)이었다. 수용자 간 재생 연구의 대상 98명은 나이가 15세에서 68세로 평균 48.4 ± 10.3 세이고 남자가 72명(73.4%), 여자 26명(26.6%)이었다. 수용자의 평균 이식편대비수용자체중분율(graft to recipient body weight ratio, GRWR)이 0.70에서 2.26으로 평균 $1.33 \pm 0.33\%$ 이었다. 본 연구에서는 생체 부분 간이식 중 15세 미만의 소아 수용자, 두 개의 이식편을 이용한 간이식, 좌엽 이식이나 재 이식은 제외하였다.

2) 제공자 수술 및 관리

제공될 간에 대한 양적 혹은 질적인 검사로 혈청 간 기능 검사, 간 초음파 검사, 3차원의 복부전산화 단층촬영(abdominal 3-dimensional computed tomography,

CT), 자기공명채담관조영술(magnetic resonance cholangio pancreatography, MRCP) 또는 필요에 따라 간 조직 검사를 시행하여 적합성을 조사한다. 제공자의 안전을 고려해서 잔류 간이 30% 이상 되어야 하고 지방간이 의심 될 때는 조직검사를 하여 지방간이 30% 이내가 되어야 제공자로 선택된다.

수술은 개복 후 간의 전반적인 상태를 확인하고 절단면 근처에서 간 조직 검사를 실시한다. 수술은 일반적인 우간 절제술과 마찬가지로 시행하는데, 하대정맥에서 간을 박리할 때 5 mm이상의 간정맥이 있으면 나중에 문합을 위해서 보존하고, 절단면은 우측 간동맥과 문맥을 혈관 감자로 폐쇄하여 간 실질의 색깔 변화로 정한다. 간 절단 시 현수기법(hanging maneuver)을 이용하고, 절단면에 크기가 5 mm이상 되는 혈관은 혈관 재건을 위해서 결찰하지 않는다. 제공자에서 분리된 이식편은 냉허혈 방법을 이용하여 보관하고, HTK (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate) 용액을 이용하여 관류시킨다.

3) 수용자의 수술 및 관리

우선 수용자의 감염 유무, 악성 종양의 유무를 판단하고 심폐 장애의 정도를 조사하여 간이식에 대한 위험을 측정한다. 그 외의 모든 검사가 이식의 조건에 맞으면 수술을 시행한다. 수술은 양측 늑골 하 절개와 중간부 확장을 하여 질환이 있는 간을 제거한다. 제공자의 절단된 간 우엽을 수용자의 절제된 간 부위에 위치하고 제공자의 간정맥을 수용자의 우간정맥에 단단문합을 시행하고 제공자의 우 간문맥을 수용자의 간문맥에 단단문합을 시행하여 혈액을 개통하여 간 실질의 혈류 상태를 확인한다. 제공자의 간 동맥과 수용자의 간 동맥을 크기에 맞게 선택하여 10배율의 수술현미경을 이용하여 단단문합을 시행한다. 문합이 필요한 중간정맥이 있으면 수용자의 제거된 간 내의 문맥을 채취하여 이용하거나 인조혈관을 이용하여 수용자의 중간 혹은 좌간정맥에 문합하고, 마지막으로 우 간관을 수용자의 좌 혹은 우 간관이나 총 간관에 문합한다.

수용자의 면역 억제제는 수술 당일 아침에 IL-2 receptor antibody (Basiliximab), calcineurin inhibitor (tacrolimus or cyclosporine)와 스테로이드를 주입하고 수술 중 무간기에 스테로이드를 주사한다. 수술 후 스테로이드는 첫 날 매 6 시간마다 60 mg으로 시작한 뒤 점차 감량하여 수술 7일 후에는 하루에 30 mg, 수술 후 1개월에 중지한다. 수술 후 다음날 오후부터 calcineurin inhibitor와 mycophenolate mofetil을 경구로 주면서 calci-

neurin inhibitor 혈중 농도를 5~10 mg/mL로 유지한다. 수술 후 문합한 간동맥의 혈전을 예방하기 위하여 헤파토크리트와 프로트롬빈 시간을 낮게 유지하고 프로스타글란딘을 수술 후 1주일간 투여한다. 문합한 혈관의 상태를 확인하기 위해서 도플러초음파 검사를 수술 후 1주일까지는 2일에 한번씩, 그 후 1달까지는 매주 한번씩 측정한다. 도플러초음파로 간 동맥의 개통 유무 외에 수축기, 이완기 비율을 측정하고, 간 문맥의 혈류 속도와 혈류량을 측정하며, 간정맥 혈류의 파형을 조사하여 문합상태와 혈관압을 간접 측정한다.

4) 간 재생 및 관련 인자

간의 부피는 복부 CT를 이용하여 구하게 되는데, CT는 16-section spiral CT scanner (LightSpeed 16; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)를 이용하였고, 각 절편두께는 5 mm로 숙련된 방사선과 전문의 1명이 직접 각 절편을 하대정맥과 담낭을 잇는 선을 기준으로 우엽과 좌엽을 그려 각각의 부피를 합산하여 구한다. 이때 주요 혈관인 하대정맥, 간의 문맥 등은 부피에서 제외한다. 제공자의 경우 수술 후 7일, 3개월, 6개월에 CT촬영을 하여 간의 부피를 구한다. 수술 전 좌엽의 부피를 기준으로 수술 후 7일, 3개월, 6개월 후 간 부피 증가율을 측정하여 간 재생률(간 재생률=재생된 부피/이전 부피)을 계산하고 수술 전 전체 간 부피를 기준으로 수술 후 간 부피가 어느 정도 재생되는지 계산하였다. 수술 전 제공자의 나이가 55세 초과, 지방간이 10% 초과, 그리고 간 좌엽이 35% 이하면 위험요소로 생각하여 수술 후 간 기능이나 간 재생에 영향을 미치는 요소를 관찰하였다.

수용자도 수술 후 7일과 21일 및 퇴원 3개월 후에 CT촬영을 하여 문합한 혈관 상태와 이식 간 상태 및 간 주위의 이상 유무를 확인하고 간의 부피를 측정하여 수술 당시 실제 간 절편의 부피와 비교하여 재생률을 계산하였다. 수용자의 이식편 재생과 관련 있을 것으로 생각되는 여러 인자를 조사하여 재생에 영향을 미치는 정도를 조사하였고, 다시 제공자와 수용자의 나이, 지방간 정도, 이식편대비수용자체중분율, 면역 억제제, 그리고 중간 정맥 개통 유무 등에 따라 비교하였다.

5) 통계분석

모든 변수는 평균 및 표준편차로 표시하였고 통계 분석은 SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 모든 연속형 변수는 independent t-test를 사용하였고, 범주형 변수는 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 사용하였다. 또한 수용자의 간 재생과 관련

된 요인은 Pearson's correlation coefficient를 이용하여 검증하였다. 통계 결과의 유의성은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1) 간 부피 측정

전체 제공자 450명을 대상으로 간의 부피를 조사하였다. 우엽은 최소 516 mL에서 최대 1,813 mL로 평균 878.7 ± 195.9 mL이었고, 좌엽은 최소 288 mL에서 최대 1,025 mL로 평균 528.6 ± 109.9 mL이었다. 간의 전체에 대한 우엽의 비율이 최소 50.1%에서 최대 77.4%로 평균 $62.4 \pm 4.7\%$ 이었다. 또한 CT에 의한 간 부피의 평균(mL)과 실제 수술에서 우엽 절제 수술 후 무게(g)의 평균은 877.19 ± 186.41 mL와 775.44 ± 130.50 g으로 무게에 대한 부피의 비율을 계산하면 최소 62.1%이고 최대 118.0%로 평균 $89.8 \pm 12.9\%$ 이었다. 선형 회귀 분석을 이용하여 절제된 간 우엽의 실제 무게와 CT를 이용한 부피를 공식화하면 우엽의 무게(g)=[간 부피(mL)×0.933]+137.97로 할 수 있다(Fig. 1).

2) 제공자의 간 재생과 재생에 영향을 미치는 인자

제공자 197명에 대해서 우엽을 절제하고 남아있는 간 좌엽을 수술 전, 후 7일, 3개월, 6개월에 CT촬영을 통해 재생되는 간의 부피를 조사하였다. 수술 전 간 좌엽은 전체 간의 평균 $37.6 \pm 4.9\%$ 이었으며, 수술 후 7일에 $58.9 \pm 7.9\%$, 3개월에 $74.1 \pm 10.2\%$, 6개월에 $81.2 \pm 11.5\%$ 로 수술 후 6개월이 지나면 전체 간의 80% 이상으로 재생되었다. 수술 전 간 좌엽을 100%로 할 경우 수술 후 7일에는 $158.5 \pm 29.4\%$, 수술 후 3개월에는 $200.1 \pm 42.1\%$, 수술 후 6개월에는 $244.3 \pm 48.4\%$ 로 수술 후 3개월에 수술 전

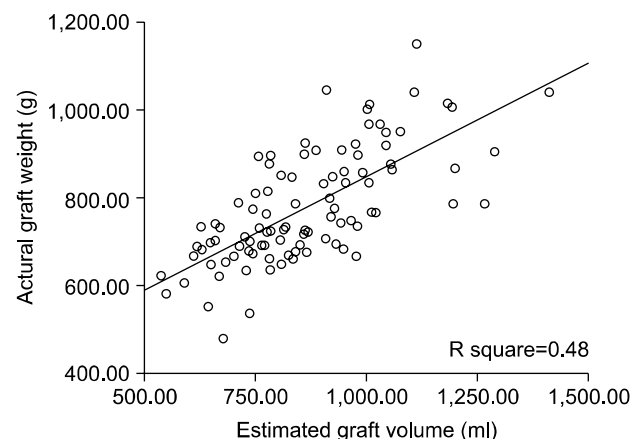


Fig. 1. Positive correlation between the estimated graft volume (ml) and actual graft weight (g).

에 비해 2배로 증가되었고, 수술 후 6개월에는 수술 전에 비해서 약 2.5배로 증가되었다. 또한 수술 초기에는 재생률이 높으나 시간이 지나면서 재생되는 비율이 감소됨을 확인할 수 있었다(Table 1).

또한 제공자의 안전성을 검증하기 위해 수술 후 혈청 간 기능 검사를 하면서 가장 상승되는 수치와 여기에 영향을 미치는 인자 등을 조사하였다. 제공자의 안전에 영향을 미치는 인자는 나이(55세 기준), 간 조직 검사상 지방간 정도(10%기준), 남아있는 간의 부피(35%기준)로 하였고 혈청 간 기능 검사는 총 빌리루빈과 alanine aminotransferase (ALT)를 측정하였다. 최고 혈청 빌리루빈은 나이가 55세 초과가 55세 이하보다 유의하게 높았고 (5.14 ± 2.37 vs. 2.92 ± 1.31 mg/dL, $P=0.019$), 남아있는 간의 부피가 35% 이하에서 초과에 비해 유의하게 높았다 (3.32 ± 1.70 vs. 2.79 ± 1.13 mg/dL, $P=0.036$). 그러나 지방간의 정도는 10%를 기준으로 두 군에서 3.34 ± 1.49 mg/dL와 2.89 ± 1.33 mg/dL로 유의한 차이는 없었다($P=0.166$). 또한 혈청 ALT는 남은 간이 35%이하 일 경우가 35% 초과일 경우보다 유의하게 높았다 (317.73 ± 247.69

vs. 227.70 ± 140.78 IU/L, $P=0.013$). 그러나 나이($P=0.682$), 지방간 정도($P=0.165$)는 혈청 ALT에 영향을 주지 않았다. 즉 잔존 간 부피에 대해 혈청 빌리루빈, ALT 모두 유의한 차이가 있었고, 나이는 혈청 빌리루빈의 차이를 보였지만 지방간 정도는 혈청 빌리루빈, ALT 모두 유의한 차이를 보이지 못함을 확인하였다(Table 2).

수술 후 7일, 3개월 및 6개월에 간의 재생률을 계산하여 나이, 지방간 정도 및 잔존 간 부피가 재생에 미치는 영향을 조사하였다. 잔존 간 부피가 35% 이하일 경우 35% 초과일 경우에 비해 7일에는 재생률이 $79.9 \pm 34.6\%$ 와 $50.3 \pm 22.3\%$ ($P<0.001$), 3개월에는 $33.4 \pm 18.4\%$ 와 $25.5 \pm 15.5\%$ ($P=0.002$)로 유의한 차이를 보였으나 6개월에는 차이가 없었다. 또한 나이는 55세를 기준으로 모든 관찰 기간 7일($P=0.785$), 3개월($P=0.751$), 6개월($P=0.913$) 동안 재생률에 차이를 보이지 않았다. 지방간도 10%를 기준으로 하였을 때 7일($P=0.970$), 3개월($P=0.223$), 6개월($P=0.578$)로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

3) 수용자의 이식편 재생과 재생에 영향을 미치는 인자

수용자 98명을 대상으로 수술 후 7일, 20일, 3개월에 CT 촬영을 통해 이식간의 재생을 관찰하였다. 수술 당시 이식편을 100%로 하였을 때 7일에 $159.2 \pm 32.0\%$ 로 약 절반이 재생되었고 20일에 $178.4 \pm 50.3\%$, 3개월에 219.5

Table 1. Partial liver regeneration of donor and recipient after living donor LT

(A)

At the time of LT	1 week later	3 months later	6 months later
$37.6 \pm 4.9\%$ 100%	$58.9 \pm 7.9\%$ $158.5 \pm 29.4\%^a$	$74.1 \pm 10.2\%$ $200.1 \pm 42.1\%^b$	$81.2 \pm 11.5\%$ $244.3 \pm 48.4\%$

(B)

At the time of LT	1 week later	20 days later	3 months later
100%	$159.2 \pm 32.0\%^a$	$178.4 \pm 50.3\%$	$219.5 \pm 56.6\%^b$

Abbreviation: LT, liver transplantation. (A) Volume of left lobe by CT volumetry in donor (n=197), (B) Volume of graft liver by CT volumetry in recipient (n=98). ^a $P=0.851$; ^b $P=0.239$.

Table 2. Peak liver enzymes difference according to risk factors after right lobectomy in donor

		Peak bilirubin (mg/dL)	P	Peak ALT (U/L)	P
Age	≤ 55	2.92 ± 1.31	0.019	253.37 ± 181.95	0.682
	> 55	5.14 ± 2.37		200.50 ± 30.41	
Fatty change	$\leq 10\%$	2.89 ± 1.33	0.166	248.07 ± 181.42	0.165
	$> 10\%$	3.34 ± 1.49		308.50 ± 200.75	
Remained volume	$\leq 35\%$	3.32 ± 1.70	0.036	317.73 ± 247.69	0.013
	$> 35\%$	2.79 ± 1.13		227.70 ± 140.78	

Table 3. Remnant liver regeneration difference according to risk factors after right hepatectomy in donor

		7 days	P	3 months	P	6 months	P
Age	≤ 55	$58.4 \pm 29.0\%$	0.785	$27.6 \pm 16.8\%$	0.751	$10.2 \pm 13.0\%$	0.913
	> 55	$76.8 \pm 74.1\%$		$31.4 \pm 11.2\%$		$9.6 \pm 7.8\%$	
Fatty change	$\leq 10\%$	$57.6 \pm 28.8\%$	0.970	$27.4 \pm 17.2\%$	0.223	$10.0 \pm 12.8\%$	0.578
	$> 10\%$	$57.3 \pm 28.9\%$		$32.2 \pm 12.9\%$		$11.7 \pm 14.2\%$	
Remained volume	$\leq 35\%$	$79.9 \pm 34.6\%$	< 0.001	$33.4 \pm 18.4\%$	0.002	$8.5 \pm 11.8\%$	0.279
	$> 35\%$	$50.3 \pm 22.3\%$		$25.5 \pm 15.5\%$		$10.8 \pm 13.4\%$	

Table 4. Correlation between graft regeneration and clinical variables

(A) Graft regeneration on postoperative 7th day

Variables	Coefficients	P
Donor age	0.074	0.470
Recipient age	-0.065	0.527
Fatty change (%)	-0.108	0.290
GRWR (%)	-0.371	<0.001
Spleen index (cm ³) ^a	0.055	0.587
Hematocrit (%)	0.027	0.793
Glucose (mg/dL)	0.019	0.857
Platelet (/L)	0.085	0.409
PT (INR)	0.102	0.324
BMI (kg/m ²)	0.130	0.205
PV velocity (cm/sec)	0.271	0.007
PV volume (mL/min)	0.130	0.202
PV volume/Graft 100 g (mL/min)	0.313	0.002

(B) Graft regeneration on postoperative 20th day

Variables	Coefficients	P
Donor age	-0.066	0.521
Recipient age	-0.007	0.947
Fatty change (%)	-0.183	0.073
GRWR (%)	-0.223	0.027
Spleen index (cm ³) ^a	0.015	0.882
Hematocrit (%)	-0.134	0.192
Glucose (mg/dL)	0.046	0.657
Platelet (/L)	-0.134	0.193
PT (INR)	0.100	0.337
BMI (kg/m ²)	0.071	0.490
PV velocity (cm/sec)	0.027	0.795
PV volume (mL/min)	0.033	0.747
PV volume/Graft 100 g (mL/min)	0.103	0.315

Abbreviations: GRWR, graft to recipient-body weight ratio; PT, prothrombin time; BMI, body mass index; PV, portal vein. ^aspleen index=height×length×width of spleen.

±56.6%로 3개월에 2배 가량 증가하였다. 제공자의 잔존 간 재생과 마찬가지로 이식편의 재생도 시간이 지나면서 재생률이 감소하였다. 수용자의 이식편과 제공자의 남아 있는 간의 재생을 비교하였다. 수술 후 7일에 제공자와 수용자의 이식편 재생이 158.5±29.4%, 159.2±32.0%이고($P=0.851$) 3개월에 제공자의 잔존 간과 수용자의 이식편 재생이 200.1±42.1%, 219.5±56.6% ($P=0.239$)로 이식편 재생률이 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

이식편의 재생과 관련된 인자들로 제공자 인자, 수용자 인자, 이식편 인자로 나누어서 수술 후 7일과 20일에 이식편 재생에 연관이 있는지 조사하였다. 이식 7일 후 이식편대비수용자체중분율이 작을수록($P<0.001$), 문맥의

Table 5. Graft regeneration difference according to various risk factors after living donor liver transplantation

		7 days	P	20 days	P
Donor age	≤55	58.9±32.3%	0.492	11.2±17.1%	0.689
	>55	74.7±4.2%		16.2±28.1%	
Recipient age	≤50	61.7±34.5%	0.447	11.8±16.9%	0.792
	>50	56.8±29.5%		10.9±17.5%	
Fatty change	≤10%	60.5±31.6%	0.074	11.7±17.2%	0.604
	>10%	38.1±31.3%		8.1±18.3%	
GRWR	<1%	82.6±39.7%	<0.001	15.9±20.9%	0.233
	≥1%	54.4±28.1%		10.4±16.2%	
MHV patency	Patent	60.5±32.4%	0.196	11.0±17.3%	0.540
	Occluded	45.2±25.2%		14.9±16.1%	
Immune suppression	FK	56.8±30.9%	0.326	11.0±16.2%	0.807
	CsA	63.3±33.9%		11.9±18.8%	

Abbreviations: GRWR, graft to recipient-body weight ratio; MHV, middle hepatic vein.

혈류 속도(cm/sec)가 빠를수록($P=0.007$), 이식편 100 g당 혈류량(mL/min) ($P=0.002$)이 많을수록 재생률이 높았다. 그러나 제공자의 나이, 수용자의 나이, 이식편의 지방간 정도, 수용자의 체질량비, 비장의 크기, 수술 전 혈청 헤마토크릿, 혈소판수, 혈당, 프로트롬빈 시간(INR), 문맥의 혈류량 등은 이식편 재생의 유의한 영향을 주지 못했다. 이식 20일 후 재생률에 차이를 주는 인자는 이식편대비수용자체중분율($P=0.027$) 외에 없었다(Table 4). 상기의 인자들을 다시 일정한 기준으로 나누어서 분석하였다. 제공자의 나이는 55세 기준, 수용자의 나이는 50세 기준, 지방간의 정도는 10% 기준, 이식 편대 체중비는 1% 기준, 중간 정맥의 개폐 유무, 면역억제제의 종류(tacrolimus or cyclosporine)에 따라 나누었다. 통계적으로는 유의한 영향을 미치는 요소는 수술 후 7일까지 이식편대비수용자체중분율이 1% 이하에서 초과에 비해 유의하게 재생률이 높았다($82.6±39.7$ vs. $54.4±28.1$, $P<0.001$). 그리고 이식 후 7일에 이식편의 지방간이 10% 이하에서 10% 이상에 비해 통계적으로 유의하지는 않지만 재생률이 높은 경향을 보였다($60.5±29.5$ vs. $38.1±31.3$, $P=0.074$). 그러나 그 외에 제공자 및 수용자의 나이, 중간정맥의 혈류 개존 유무, 면역 억제제의 종류는 영향을 주지 않았다. 또한 이식 후 20일에는 관찰된 상기 인자들 모두 이식편의 재생에 영향을 주지 않았다(Table 5).

고 찰

말기 간부전 환자에게 가장 효과적인 치료는 간이식 외에 없다. 그러나 현재 간이식 대기 환자에 비해 사체

제공 장기가 절대적으로 부족한 우리나라의 경우 생체 부분 간이식이 사체 간이식을 대신하고 있다. 생체 부분 간이식은 환자가 아닌 성인 제공자를 수술해야 하기 때문에 이들의 안전을 최우선으로 고려해야 하는 것은 늘 강조되어 왔다. 그러나 일반 성인의 간부전시 수용자의 대사 요구도를 충족시키기 위해서는 제공자가 우엽을 제공해야 하므로 우엽을 절제하고 남아있는 좌엽 만으로 기능을 유지해야 하므로 안정성에 문제가 있을 수 있다. 또한 간 재생능에 장애가 생길 경우 제공자나 수용자의 예후에 나쁜 영향을 미칠 수도 있다. 간의 재생은 수술 후 약 2주까지 가장 왕성하게 일어나며 점차 감소하여 약 6개월까지 재생이 지속된다(1). 재생되는 단계에서 제공자나 수용자의 간 내에서는 재생을 유도하는 사이토카인 또는 성장 인자들이 관여하고 있다. 초기에는 Kuffer 세포에서 tumor necrosis factor α 와 interleukin-6 등이 관여하여 유전자 발현을 유발하고 여기에 hepatocyte growth factor가 매개하여 성장을 촉진한다(2). 그러나 아직까지 왕성한 간 재생에 대해 연구해야 할 것이 많다.

간의 부피를 측정하는데 흔히 CT를 이용하는데 이 방법은 비 침습적인 방법으로 간의 분절에 대한 부피를 측정할 수 있음과 동시에 간 혈관의 해부학적 구조도 조사할 수 있는 장점이 있다. 그러나 CT에서 측정된 가상 이식편의 부피(mL)와 실제 수술에서 측정되는 무게(g)의 연관성에서 고려해야 할 것으로는, 간의 밀도가 개인마다 다르다는 점, CT에서 크기를 측정할 때 그려지는 기준선은 하대정맥과 담낭인데 측정하는 사람에 따라 측정선에 약간의 오차가 있다는 점, 수술시 문맥지를 혈류를 차단하여 색깔변화에 따라 절단면을 정하는데 이 절단면이 CT에서 보여지는 기준선과는 다르다는 점, 그리고 절단면을 따라서 수술을 할 때 절단기구 등을 사용하여 좌우로 움직이면서 간 실질의 손실을 고려 해야 한다는 점 등이다. 그러므로 본 연구에서도 CT에서 측정된 부피와 실제 무게가 정확히 연관되지는 않았다.

정상적인 간 기능을 가진 사람의 간을 안전하게 절제할 수 있는 범위는 약 70%라고 알려져 있다(3). 본 연구에서도 잔존 간 30%이상인 경우만 제공자로 선정하고 있고 실제로 CT를 이용한 간엽의 비율을 볼 때 좌엽이 평균 528.6 ± 109.9 mL로 좌엽의 비율은 $37.6 \pm 4.9\%$ 이었다. 그러나 이들 중에는 30%에 근접한 수용자도 상당히 있고 CT와 실제 수술간에 많은 차이를 보이는 경우도 있으므로 수술 시 이러한 점을 주의해야 할 것이다.

제공자의 안전성을 간접적으로 예측할 수 있는 방법으로 수술 후 간 기능 검사 및 간의 재생 능력 등을 측정할 수 있다. 저자들의 경우에는 수술 후 제공자의 혈중 최고

ALT수치와 최고 빌리루빈 수치를 예측 인자로 하였고, 수술 후 7일, 3개월과 6개월에 CT촬영을 하여 수술 전 부피를 기준으로 각각의 재생률을 측정하였다. Haga 등(4)은 여러 종류의 간 절제 수술 후 남아있는 간의 재생률을 조사하였는데 남아 있는 간의 양이 적은 경우에 보다 빨리 재생하며 우엽을 절제 하였을 때 수술 초기에 재생률이 좋아서 1개월에 68.9%이고 6개월에 89.8%로 재생된다고 하였다. 또한 6개월 관찰에서 절제량에 따른 재생률은 거의 비슷하다고 하였다. 저자들의 연구에서도 1개월에 58.9%, 6개월에 81.2%로 Haga 등(4)과 어느 정도 비슷한 재생률을 관찰하였다.

보편적으로 간 절제 후 제공자 안전에 문제를 줄 수 있는 인자들은 제공자의 나이, 지방 간 정도와 잔존 간의 크기 등이 있다. 우선 제공자 나이는 저자에 따라서 차이가 있어, Ikegami 등(5)은 젊은 나이의 여성 제공자 간의 재생률이 높다고 하였지만, Jin 등(6)은 간 재생에 나이나 성별에는 차이가 없다고 하였다. 본 연구도 나이를 55세를 기준으로 하였을 때 모든 관찰기간 동안 유의 있는 재생률에 차이는 없었고 간기능 검사 중 ALT의 최고치는 차이가 없었지만, 총 빌리루빈이 55세 초과에서 수술 후 최고치가 55세 이하보다 유의 있게 높았기 때문에 55세가 넘는 제공자의 경우 좀 더 주의가 필요할 것으로 생각된다. Kim 등(7)은 제공자의 안전성에 대한 연구에서 지방간을 10% 기준으로 하였을 때 간의 재생 능력에는 차이가 없었지만 간 기능 검사에서 ALT수치가 지방간이 10% 이상이었을 때가 10% 이하일 때 비해서 유의 있게 높았다고 하였다. 그러나 저자들의 관찰에서는 재생 능력 및 간 기능 검사 모두에서 유의 있는 차이가 없었다. 잔존 간이 적은 경우에는 잔존 간이 큰 제공자에 비해 간의 재생률이 높기 때문에 일정 시간이 지나면 위험성이 감소된다고 한다(3,7). 저자들의 경우에도 잔존 간을 35%를 기준으로 하였을 때 3개월까지는 잔존 간이 적을 때의 재생률이 유의 있게 높았지만 그 후에는 거의 비슷한 크기로 재생되었고, 재생이 될 때까지 잔존 간이 적으면 혈중 ALT와 빌리루빈 모두 높은 수치를 보였다.

본 연구에서 우엽을 이식할 경우 수술 당시 이식편을 100%로 하였을 때 7일에 165.8%, 1개월에 184.7%로 재생되며, 또한 제공자에 비해 통계적으로 차이는 없었지만 이식편의 재생이 빠른 것을 확인하였는데 다른 저자들도 이식편의 재생이 제공자의 잔존 간 재생보다 더 빠르다고 보고하였다(8,9).

Park 등(10)은 우엽을 이용한 생체 간이식 후 문맥 혈류와 간 재생에 대해 연구한 결과에서 간 재생이 전체 문맥 혈류 속도나 문맥 혈류량은 관련이 없지만 수술 후

1일과 5일에 실시한 이식편의 무게에 대한 혈류량은 수술 후 7일에 검사한 간 재생과 유의하게 관련이 있다고 하였다. 또한 Jiang 등(8)은 수술 후 1일째 검사한 문맥 혈관의 혈류량과 혈류 속도가 간 재생에 의의 있게 영향을 미쳤으나 수술 후 3일에 검사한 혈류검사에서는 관련이 없다고 하였으며, 그 외에 Cheng 등(11)도 문맥 혈류량이 간 재생에 영향이 있다고 하였다. 저자들의 경우에도 수술 후 7일에 검사한 간 재생에서 문맥의 혈류속도, 이식편 무게에 대한 혈류량 모두에서 간 재생에 영향이 있었으나 수술 후 20일에 검사한 간 재생에는 문맥의 혈류 역동학적인 면의 영향이 없었다. 간경변증 환자는 대부분 문맥압 항진증이 있고, 비장이 커져있으며, 혈소판이 감소되어있다. Ohira 등(12)은 비장의 크기와 혈소판의 수가 서로 관련이 있고, 간이식 후 예후에 영향을 미친다고 하였다. 따라서 비장의 크기나 혈소판수가 간접적으로 문맥 혈류에 영향을 주어 간 재생에 관련된 인자가 될 가능성이 있다(11,13,14). 저자들의 연구에서는 비장의 크기나 혈소판 수가 간이식 후 7일과 21일에 검사한 이식편 재생과는 관련이 없었다.

생체 부분 간이식을 시행할 때 적당한 이식편의 무게는 수용자의 체중에 대한 비율로 결정하며 일반적으로 작은 이식편의 비율이 큰 비율에 비해서 재생이 잘 되는 것은 잘 알려져 있다. 실제 이식편대비수용자체중분율이 간이식의 재생에 중요한 요소가 되어 비가 1%를 기준으로 1%이하에서 의의있게 많은 재생을 한다고 한다(11, 13,14). 저자들의 연구에서도 수술 후 7일과 20일에 이식편 재생에 이식편대비수용자체중분율이 재생에 영향을 주었고, 1%를 기준으로 나누어서 관찰하였을 때 초기인 7일에는 의의 있게 이식편이 작았을 경우 많은 재생률을 보였으나 20일에는 차이가 없었다. 이식편의 절제면 충혈이 간 재생에 영향을 준다고 생각되지만 다른 저자들이 보고한 바로는 충혈이 없는 부위가 보상으로 과 증식하여 전체적으로는 차이가 없다고 한다(15,16). 저자들은 이식편의 충혈을 간접적으로 중간 정맥 문합부의 존재 유무로 측정하였는데 관찰 기간 모두 재생과 관련이 없었다. 그 외에 언급되는 인자들로는 제공자나 수용자의 나이, 이식편의 지방간 정도, 체질량 및 면역 억제제 종류, 혈액 검사 소견 등이 언급되었으나 일반적으로 간 재생에 관련이 없다고 하며 저자들의 조사에서도 관찰 기간이나 관찰 방법에 따라서도 유의한 차이를 발견하지 못했다(11,13,14,17,18).

결론

제공자는 우간절제 후 남은 좌엽이 6개월에 검사한 CT에서 전체 간의 81.2%로 재생되었고, 재생률과 관련된 인자는 간 절제 후 잔존 간의 양이며 여기에 나이와 같은 위험 인자가 연관되면 안전성에 문제가 발생할 가능성이 있어 유의해야 한다. 이식 후 3개월 뒤 이식편은 이식 당시를 기준으로 평균 219.5% 재생되며 제공자의 잔존 간 재생률보다 높은 재생률을 보인다. 또한 수용자 간 재생에 중요한 요소는 이식편대비수용자체중분율과 문맥 혈류임을 확인하였으나 추후 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

감사의 글

본 논문은 한국 노바티스(주)의 연구비(5-2006-D0227-00002) 보조로 이루어졌음.

REFERENCES

- 1) Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, Kato T, Oriyama T, Fujimoto J, et al. Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. *Hepatology* 1993;18:79-85.
- 2) Pachowka M, Zegarska J, Ciecierski R, Korczak-Kowalska G. The role of IL-6 during the late phase of liver regeneration. *Ann Transplant* 2008;13:15-9.
- 3) Stone HH, Long WD, Smith RB 3rd, Haynes CD. Physiologic consideration in major hepatic resection. *Am J Surg* 1969;117:78-84.
- 4) Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, Tanabe M, Kawachi S, Fuchimoto Y. et al. Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1718-24.
- 5) Ikegami T, Nishizaki T, Yanaga K, Shimada M, Kishikawa K, Nomoto K, et al. The impact of donor age on living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000;70:1703-07.
- 6) Jin MB, Shimamura T, Taniguchi M, Nagasako Y, Suzuki T, Kamiyama T, et al. Liver regeneration in living donor liver transplantation. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2004;105:674-9.
- 7) Kim SJ, Kim DG, Chung ES, Lee YJ, Moon IS, Lee MD. Adult living donor liver transplantation using the right lobe. *Transplant Proc.* 2006;38:2117-20.
- 8) Jiang SM, Zhou GW, Zhang R, Peng CH, Yan JQ, Wan L, et al. Role of splanchnic hemodynamics in liver regeneration after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1043-9.
- 9) Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Merkel C,

- Sartori G, Merenda R, et al. Change in portal flow after liver transplantation: effort on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size. *Hepatology* 2002;35: 601-8.
- 10) Park MY, Lee YJ, Rha SE, Oh SN, Byun JY, Kim DG. Correlation of portal venous velocity and portal venous flow with short term graft regeneration in recipients of living donor liver transplants. *Transplant Proc* 2008;40: 1488-91.
- 11) Cheng YF, Huang TL, Chen TY, Tsang LL, Ou HY, Yu CY, et al. Liver graft regeneration in right lobe adult living donor liver transplantation, *Am J Transplant* 2009;9: 1382-8.
- 12) Ohira M, Ishifuro M, Ide K, Irei T, Tashiro H, Itamoto T, et al. Significant correlation between spleen volume and thrombocytopenia in liver transplant patients; a concept for predicting persistent thrombocytopenia. *Liver Transpl* 2009;15:208-15.
- 13) Chen HL, Chen CL, Huang TL, Chen TY, Tsang LL, Ou HY, et al. Regeneration rate of left liver grafts in adult living donor liver transplant. *Transplant Proc* 2010; 42:699-700.
- 14) Kim J, Yi NJ, Shin WY, Kim T, Lee KU, Suh KS. Platelet transfusion can be related to liver regeneration after living donor liver transplant. *World J Surg* 2010;34: 1052-8.
- 15) Fukuhara T, Umeda K, Toshima T, Takeishi K, Morita K, Nagata S, et al. Congestion of the donor remnant right liver after extended left lobe donation. *Transpl Int* 2009;22:837-44.
- 16) Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, et al. Effects of middle hepatic vein reconstruction on right liver graft regeneration. *Transplantation* 2003;76:832-7.
- 17) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, et al. Impact of live donor age (≥ 50) on liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:3189-93.
- 18) Lodewijk L, Mall A, Spearman CW, Kahn D. Effect of liver regeneration on the pharmacokinetics of immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 2009;41:379-81.