

# 간담체 외과의사로서의 실험연구의 의의

박일영

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

## Role of Experimental Research as a Hepatobiliary Surgeon

Il Young Park

Department of Surgery, School of Medicine, The Catholic University of Korea, Bucheon, Korea

In the 1970s, surgeons performed a variety of experimental procedures on animals. Experimental surgery has scientific merit and allows surgeons to carry out many studies to understand pathophysiology in several fields of medicine. However, the strong opposition to animal research and the surgeon's increasing demand of clinical activities has threatened the opportunities of performing experimental studies. Although large animals are not permitted, small animals are available to use. The rat is a frequently used species, since it is economical and easy to breed and anesthetize. As a hepatobiliary surgeon, I studied liver resection and liver transplantation in rats. The technique of transplantation is not easy to obtain since it requires skillful microsurgical techniques. However, these techniques help to undergo experimental research and can be used as practice operations before it is actually performed on humans. As the experimental research continues to be an important part of surgery, every possible method should be considered in order to increase support and opportunities for research. The first step will be training young surgeons to enhance research. The second step is redirecting priorities among surgeons. The scientific productivity should be set as first priority for surgeons. Final strategy is to collaborate with basic scientists such as immunologist, biochemist and so on. There is no doubt that major advancement in the field of medicine in the 21st century will continue to arise from research in surgery. Surgeons should seek for more opportunities in good research training, and provide some time for experimental research.

**Key Words:** Animal Experimentation; Hepatectomy; Rats

Correspondence to: Il Young Park  
우420-717, 경기도 부천시 원미구 소사로  
327-2, 가톨릭대학교 부천성모병원 외과  
Department of Surgery, Bucheon St. Mary's  
Hospital Catholic University, 327-2 Sosa-ro,  
Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea  
Tel: +82-32-340-7021  
Fax: +82-32-340-7021  
E-mail: parkiy@catholic.ac.kr

Received 18 June 2013  
Revised 26 July 2013  
Accepted 3 August 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 서 론

1970년대에서 1980년대 저자가 속한 외과학교실에서는 주말에 교수님들과 쥐 실험을 하던가, 개에서 이식 수술을 하고 동물을 돌 보면서 보냈다. 당시에는 이러한 동물실험이 어디에 필요한지도 모르면서 이 시간을 어떻게 보내나 생각하며 조수 일을 하였다. 이때의 실험들이 도움이 되어 저자는 석사, 박사 학위 실험을 무사히 마칠 수 있었고, 미국에 교환교수로 갔을 때에도 이식 실험하는 연구실에서 무리 없이 외국 의사들과 함께 실험을 할 수 있었다. 그렇지

만 환자들 수술이 많아지고 환자들을 진료하는 시간이 늘어남에 따라 대학원 학생들 논문을 제외하고는 체계적인 실험 연구를 하기 힘들어졌다.

최근 전공의와 전임의 교육과정에 연구 분야가 포함되지만 실제로 진료하는 시간도 부족한 그들에게 연구 분야를 교육시킨다는 것은 어려운 일이다. 그러나 미국에서는 외과 전공의 교육에 2-3년간은 실험 연구 교육을 시행하여 실험실에서 실험 방법 및 실험실 운영을 익히고, 논문작성과 발표를 배우고 있다.

우리나라에서도 여러 병원들에서 연구 모임이 정례화되어서 연

구하고 발표하지만 임상 연구가 많고 실험 연구는 적은 게 사실이다. 앞으로 우리나라가 세계적으로 외과를 이끄는 나라가 되려면 기초적인 실험 연구가 많이 이루어져야 한다고 생각한다.

이에 저자는 외과에서 하는 실험 연구 특히 저자가 하였던 간에 대한 연구를 간단히 소개하고 향후 외과의사가 어떻게 하면 실험 연구를 할 수 있을지 그 방법을 제안하고자 한다.

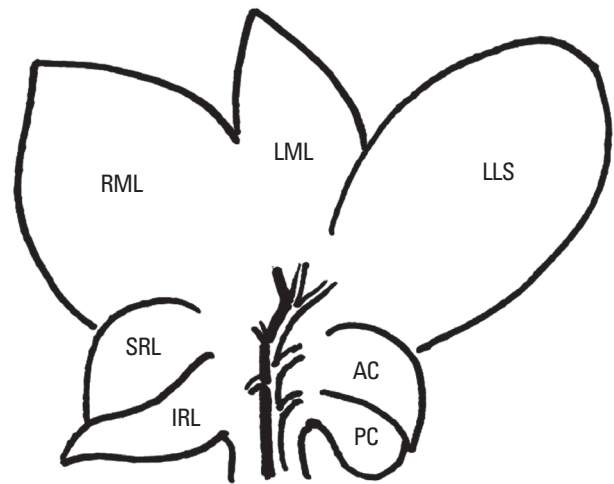
## 본 론

외과의사에게 실험 연구는 동물실험과 실험실에서 세포나 조직 등의 검체로 하는 연구로 크게 둘로 나뉘고 실험실에서 하는 연구에는 면역학 연구, 유전 연구 및 외과 질병과 수술 술기에 의해 영향 받는 장기의 병리, 약학 연구 등으로 나뉘게 된다. 여기서는 저자가 주로 했던 동물실험에 대해 말하고자 한다.

최근 동물보호협회의 반대와 임상시험 심사위원회의 역할 강화로 동물실험을 하기 어려워졌다. 큰 동물에는 개, 돼지 및 영장류가 있는데 가격이 비싸고 기르기 힘들며 동물보호협회의 반대도 심하여 사용하기 힘들다. 작은 동물인 토끼, 쥐 등은 싸고, 기르기 쉽고 마취도 용이하며 많이 사용된다. 특히 이들은 다양한 수술 술기를 시행할 수 있고, 짧은 시간에 많은 수의 개체를 실험할 수 있어 주로 사용된다. 세계적으로도 우리와 같이 동물협회의 반대, 공공 연구비의 감소와 외과의사의 일이 많아져서 실험 자체가 줄어드는 추세이다[1]. 법적으로 큰 동물의 실험이 금지됨에 따라 작은 동물의 실험이 많이 시행되었다. 작은 동물로 실험하려면 미세 수술 기법이 필요하다. 그러나 미세 수술 방법은 숙달하는데 시간이 걸린다. 저자도 쥐에서 심장이식과 간 이식을 숙달하는데 약 6개월간의 시간이 필요하였다. 그러나 미세 수술 술기의 발전으로 다양한 수술 방법이 작은 동물에서 시행되어 왔다. 미세 수술을 처음 배우는 젊은 외과의사에게는 동물실험이 사람에서의 수술 전에 시행해야 할 단계로 인식되고 있다[2]. 그렇지만 동물에 대한 존경심을 가지고 최소한의 희생시켜 인간의 건강 증진에 도움이 되는 실험만을 시행해야 한다. 미세 수술 분야의 개척자로는 1958년 쥐에서 문맥대정맥 셴트(portocaval shunt)를 처음 시행한 한국계 미국 외과의사인 Sun Lee가 있다. 그는 세계적인 미세 수술의 대가로서 미세 수술에 대한 책 저술[3]과 세계 미세 수술 학회를 창설하였고 우리나라에 와서 많은 외과의사에게 미세 수술을 가르쳐 주었다[4].

동물실험 중 가장 흔히 시행하는 쥐의 실험에 대해 기술하겠다. 간담체 외과의사인 저자는 쥐에서 간절제와 간이식 등을 많이 시행하였다. 쥐에서 시행하는 외과 실험은 대부분 미세 수술 방법으로 시행하며 간절제, 간이식, 신장이식, 심장이식, 췌장이식, 장이식과 아울러 신경접합술, 유리피판술, 산부인과 및 비뇨기과 수술 등이 있다.

쥐에서 간의 해부 구조는 4개 구역으로 나뉜다. 우간(right liver),

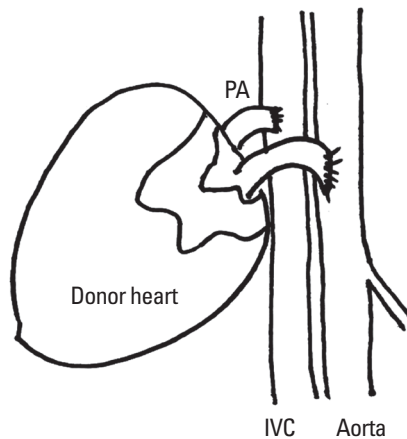


**Fig. 1.** Outline of the anatomy of the liver of the rat. LLS, left lateral liver; LML, left middle liver; RML, right middle liver; SRL, superior right liver; IRL, inferior right liver; AC, anterior caudate lobe; PC, posterior caudate lobe.

중간간(middle liver), 좌외간(left lateral liver), 미상엽(caudate lobe)으로 크게 나뉘고 미상엽은 미상엽돌기(caudate process)와 전미상엽(anterior caudate), 후미상엽(posterior caudate)으로, 우간은 우상간(right superior liver), 우하간(right posterior liver)으로, 중간간(middle liver)은 우중간간(right middle liver), 좌중간간(left middle liver)으로 나뉜다(Fig. 1). 쥐의 간은 사람의 간과 해부학적으로 일치하지는 않는다[5]. 쥐에는 하대정맥이 간 속에 있고, 담낭이 없는 것이 특징이다.

쥐의 간에서 흔히 시행하는 실험 연구[6]에는 간절제술[7,8], 간이식술[9,10], 간재생에 대한 연구[11], 종양세포 주입으로 간전이에 대한 연구[12] 및 급성 간부전에 대한 연구[13] 등이 있다.

쥐에서 시행하는 전통적인 간절제술은 Higgins와 Anderson [8]이 1931년 보고한 중간간과 좌외간을 절제하는 방법으로 수술하기 쉽고 약 70%의 간을 절제하는 모델로서 절제술을 시행한 쥐의 거의 100%가 생존한다[11]. 그 외 방법으로는 간을 90%, 95%, 97% 절제하는 방법이 있는데 90% 절제술[14]은 우간, 중간간, 좌외간을 절제하는 방법이고, 95%는 전미상엽을 추가 절제하는 방법이고, 97%는 전, 후 미상엽을 절제하고 방대정맥부위(paracaval portion)만 남기는 방법으로 간의 재생과 급성 간부전 연구에 사용한다[15]. 쥐에서 간절제술의 방법으로는 전통적으로 간엽을 절찰하고 제거하는 방법[8], 혈관 결찰 클립을 사용하는 방법[16], 혈관선별 간실질보존방법[17] 및 혈관 선별 미세 수술방법[18] 등이 소개되었다. 쥐에서 간절제술 연구의 문제점은 크기가 작고 해부 구조를 확실히 알기 힘들며 사람과 비교하기에는 잘 알려지지 않은 사실들이 많지만, 쥐에서 간절제술은 간의 실험연구에서 필수적인 수술방법이다.



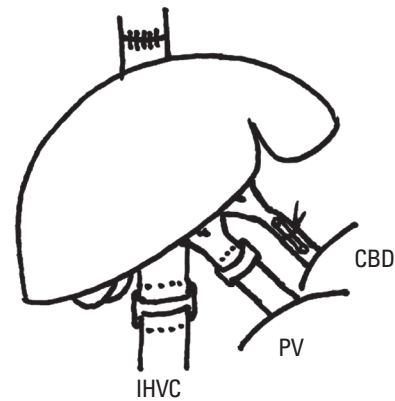
**Fig. 2.** Heterotopic heart transplantation of the rat. Ono and Lindsey technique: Donor aorta anastomosed to recipient aorta, Donor pulmonary artery anastomosed to recipient inferior vena cava. IVC, inferior vena cava; PA, pulmonary artery.

이소성 심장이식수술[19]은 쥐에서 하는 장기 이식 실험 중 가장 흔히 시행하는 실험이다. 이소성 심장이식수술은 공여 쥐에서 대정맥과 폐정맥을 결찰하고 대동맥과 폐동맥을 수여 쥐의 복부에 단측으로 봉합하는 수술 방법으로 이식 장기 거부 반응 시 수여 쥐의 복부만 만져 박동여부를 확인하면 거부 반응 여부를 알 수 있는 가장 기본적인 이식수술 방법이다(Fig. 2). 근래에는 경부에 띠를 이용하여 이식하는 방법도 보고 되었다[20].

쥐에서 간이식은 동소성 간이식(orthotopic transplantation)과 이소성 간이식(auxiliary heterotopic transplantation)방법들이 있는데 동소성 간이식은 공여 쥐의 간을 University of Wisconsin (UW) solution으로 관류시킨 후 절제하여 상부하대정맥은 가는 나일론으로 단단하게 봉합하고 간동맥은 결찰하고 하부하대정맥과 간문맥을 cuff를 사용하여 문합하고 담관은 카테터를 사용하여 연결하는 Kamada 방법[10,21]을 저자는 많이 시행하였다(Fig. 3). 최근에는 공여 쥐의 간동맥을 연결해주는 간이식 방법도 보고 되었다[22].

최근 복강경 수술이 많아짐에 따라 복강경 술기 발전을 위해 의사들의 교육과 아울러 수술 기구들(스тей플러 등)을 검증하기 위해 쥐뿐만 아니라 돼지 같은 동물에서 복강경 수술 연구가 많이 진행되고 있다[23]. 저자의 교실에서도 1990년 처음 복강경수술 워크숍을 시행하였는데 그때 여러 마리의 돼지를 마취하고 복강경 수술 술기를 실험하였다. 첫 돼지 마취 시 돼지의 기도가 코일처럼 꼬여 있어서 기관 내 삽관이 안되어 마취가 되지 않았던 에피소드도 있다. 현재에도 새로운 수술 방법을 개발 할 때에는 돼지 등 큰 동물에서 실험 연구와 연습 수술을 시행한다.

외과 의사가 노벨상을 탄 것은 1909년 갑상선 수술의사인 Kocher와 1912년 새로운 미세혈관 수술을 개발한 프랑스 외과의사 Car-



**Fig. 3.** Orthotopic liver transplantation of the rat. Kamada's cuff technique: cuff for the portal vein and infrahepatic vena cava. IHVC, inferior hepatic vena cava; PV, portal vein; CBD, common bile duct.

rel, 1990년 이식에서 거부반응을 보고한 Murray 세 명이 있다. 이러한 업적은 외과의사의 꾸준한 연구가 있었기에 이룰 수 있는 결과였다. 그러나 최근 외과의사들은 과도한 업무에 쫓겨 실험 연구를 못하고 있다. 미국과 프랑스의 외과의사도 마찬가지이다[1]. 그러나 외과 수술의 현장에서 새로운 술기나 새로운 기구의 개발은 외과의사들만이 할 수 있다. 미국 외과의사 Gibbons는 수술 현장에서 폐색전증으로 사망하는 환자를 보면서 이를 타개하기 위해 20년간 지속적인 연구를 하여 인공 심장폐순환기구(heart lung apparatus)를 만들어 심장 수술 환자에게 도움을 주고 있다.

우리나라 의사는 훌륭한 두뇌 집단으로 세계 의학계를 따라가는 데는 월등하나 세계적인 진단방법이나 치료를 개발하는 데는 한계가 있다. 그 원인 중 한가지가 기초 연구가 없기 때문이라고 생각한다. 그러므로 이제 의사를 시작하는 전공의, 전임의부터 교육 과정에 실험 연구를 포함시켜서 이들이 더 심도있게 의학을 연구 발전시킬 수 있도록 해야 한다. 앞으로도 외과의사들은 수술 시간에 쫓기고 인력이 부족한 상황에서 실험 연구를 할 수 있을지는 불투명하다. 그러나 외과의사들이 이러한 문제점을 타개하지 못하면 국제적 경쟁력을 확보하는 데 어려움이 따를 수 있다. 젊은 외과의사들이 실험 연구에 더 가깝게 가도록 실험 연구하는 의사들을 장려하는 방법 등이 필요하다. 한편 젊은 외과의사가 실험 연구를 하기 위해서는 Well 박사의 조언처럼 좋은 멘토를 찾고, 동료와 일하며, 경쟁을 즐기고, 행운이 있기를 바라며, 실험뿐 아니라 자기 일에서도 최선을 다해야 한다[24]. 내가 방문했던 일본의 한 외과 병원에는 교수 연구실과 전공의 의국 앞이 실험실이어서 다른 실험실 의사나 과학자들과 서로 협조하여 논문도 많이 나온다고 하였으니 외과 선생들 방 구조도 바꾸는 방법은 어떨까 생각해 보았다. 그리고 각 병원마다 실험 모임을 활발히 개최하여 다른 분야의 기초 과학자들인 면역학자, 생화학자들과 실험을 계획하고 결과를 검토하며 토의하는 시간이 있으면 좋겠다.

이들을 간단히 정리하면 외과의사가 실험 연구를 하기 위해서는 첫째로 젊은 외과의사에게 실험 연구를 교육하고, 둘째로 외과의사의 일의 우선권을 수술이 아닌 실험 분야에도 주며, 마지막으로 기초 과학자들과 협력하는 연구가 활성화되어야 하겠다.

## 결론

외과의사에게 실험 연구는 환자 수술과 진료에 우선 순위가 밀려 시행하기 힘든 것이 현실이지만 이 상황을 타개하지 않으면 우리나라 외과의사가 세계적인 외과의사로 도약할 방법은 없다고 생각한다. 앞으로 외과의사들은 모두가 새로운 방법을 강구하여 실험 연구가 활성화 되도록 노력하여야 하겠다.

## REFERENCES

- Di Cataldo A, Trombatore G, Cirialdo R, Rodolico M, Sorbello M, Li Destri G. Experimental research and surgery: why, how, and when? *Microsurgery* 2001;21:118-20.
- Di Cataldo A, Li Destri G, Trombatore G, Papillo B, Racalbutto A, Puleo S. Usefulness of microsurgery in the training of the general surgeon. *Microsurgery* 1998;18:446-8.
- Lee S. *Manual of microsurgery*. CRC Press; 1985.
- Lee S. Historical events on development of experimental microsurgical organ transplantation. *Yonsei Med J* 2004;45:1115-20.
- Kogure K, Ishizaki M, Nemoto M, Kuwano H, Makuuchi M. A comparative study of the anatomy of rat and human livers. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:171-5.
- Aller MA, Mendez M, Nava MP, Lopez L, Arias JL, Arias J. The value of microsurgery in liver research. *Liver Int* 2009;29:1132-40.
- Martins PN, Theruvath TP, Neuhaus P. Rodent models of partial hepatectomies. *Liver Int* 2008;28:3-11.
- Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver: restoration of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 1931;12:186-202.
- Lee S, Edgington TS. Liver transplantation in the rat. *Surg Forum* 1966;17:220-2.
- Kamada N, Calne RY. Orthotopic liver transplantation in the rat. Technique using cuff for portal vein anastomosis and biliary drainage. *Transplantation* 1979;28:47-50.
- Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology* 2006;43:S45-53.
- Panis Y, Nordlinger B, Delelo R, Herve JP, Infante J, Kuhnle M, et al. Experimental colorectal liver metastases. Influence of sex, immunological status and liver regeneration. *J Hepatol* 1990;11:53-7.
- Rahman TM, Hodgson HJ. Animal models of acute hepatic failure. *Int J Exp Pathol* 2000;81:145-57.
- Gaub J, Iversen J. Rat liver regeneration after 90% partial hepatectomy. *Hepatology* 1984;4:902-4.
- Emond J, Capron-Laudereau M, Meriggi F, Bernuau J, Reynes M, Housin D. Extent of hepatectomy in the rat. Evaluation of basal conditions and effect of therapy. *Eur Surg Res* 1989;21:251-9.
- Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Fanartzis M, Daruwalla J, Christophi C. A model of partial hepatectomy in mice. *J Invest Surg* 2004;17:291-4.
- Madrahimov N, Dirsch O, Broelsch C, Dahmen U. Marginal hepatectomy in the rat: from anatomy to surgery. *Ann Surg* 2006;244:89-98.
- Kubota T, Takabe K, Yang M, Sekido H, Endo I, Ichikawa Y, et al. Minimum sizes for remnant and transplanted livers in rats. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1997;4:398-404.
- Ono K, Lindsey ES. Improved technique of heart transplantation in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;57:225-9.
- Xiu D, Uchida H, To H, Sugimoto K, Kasahara K, Nagai H, et al. Simplified method of heterotopic rat heart transplantation using the cuff technique: application to sublethal dose protocol of methotrexate on allograft survival. *Microsurgery* 2001;21:16-21.
- Kamada N, Calne RY. A surgical experience with five hundred thirty liver transplants in the rat. *Surgery* 1983;93:64-9.
- Ishii E, Shimizu A, Kuwahara N, Kanzaki G, Higo S, Kajimoto Y, et al. Hepatic Artery Reconstruction Prevents Ischemic Graft Injury, Inhibits Graft Rejection, and Mediates Long-term Graft Acceptance in Rat Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2013;45:1748-53.
- Krahenbuhl L, Feodorovici M, Renzulli P, Schafer M, Abou-Shady M, Baer HU. Laparoscopic partial hepatectomy in the rat: a new resectional technique. *Dig Surg* 1998;15:140-4.
- Barker CF. Science, specialization, and the American Surgical Association. *Ann Surg* 1997;226:211-28.