

간이식의 현재

영남대학교 의과대학 일반외과학교실
김 흥 진

Current Status of Liver Transplantation

Hong Jin Kim

*Department of Surgery
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

- Abstract -

Liver transplantation is widely accepted as an effective therapeutic modality for a variety of irreversible acute and chronic liver diseases for which no satisfactory therapy is available. Following the first unsuccessful efforts at human liver transplantation in 1963, development of the procedure evolved at first slowly and steadily for 20 years and then rapidly over the past two decades. The growth of liver transplantation was facilitated by the conclusion of the national institutes of health consensus development conference in 1983 that liver transplantation is not an experimental procedure but an effective therapy that deserves broader application. The number of liver transplantations increased 2.4-fold(from 1,713 to 4,058) from 1988 to 1996, but the number of patients on the UNOS(united network of organ sharing) liver list increased 12.1-fold(from 616 to 7,467): as would be expected, the number of deaths of listed patients increased 4.9-fold(from 195 to 954). The current supply of donor livers is insufficient to meet this need, and organ donation has been stagnant or increased by only a few percent in recent years. These facts underscore the importance of the appropriate selection of candidates for liver transplantation and the development of operative procedures, such as living donor liver transplant, split liver transplant and auxiliary partial liver transplant.

Key Words: Liver transplantation

책임저자 : 김흥진, 대구시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의과대학 일반외과학교실 TEL. (053) 620-3580 FAX. (053) 624-1213

서 론

최근 들어 간이식은 말기 간질환의 확립된 치료수단으로써 완전히 정착되어 1990년 이후 구미에서는 연간 4,000예 이상의 간이식이 시행되고 있다.

1963년 Starzl에 의하여 처음으로 시도된 임상 간이식은 1980년 이전에는 수술수기상의 문제와 효과적인 면역억제제의 부재로 이식환자의 70%가 수술초기에 사망하게 되는 실험적 치료수단의 수준에 머물렀지만, 1979년 Calne이 새롭게 강력한 면역억제제인 cyclosporine을 이식에 도입하면서 이식성적은 두 배 이상으로 월등히 향상되어 1983년 미국국립보건원(National Institute of Health)의 Consensus Development Conference에서 간이식은 확립된 치료수단으로 인정받게 되었다.

간이식의 발달에 크게 기여한 요인은 cyclosporine 이외에도 무간기의 체외순환 정맥-정맥간 우회술(venovenous bypass), UW 용액과 같은 장시간 장기보존이 가능한 장기보존수액, 술 중 마취관리 및 혈액응고 모니터링(Thromboelastogram), 자가수혈을 위한 Cell Saver 및 대량출혈에 대비한 급속주입장치(Rapid Infusion System of Blood Product; RIS) 등으로 설명할 수 있고 최근에는 cyclosporine 보다도 더 강력한 tacrolimus(FK 506)나 rapamycin, mycophenolate mofetil(Cellcept)과 같은 면역억제제가 이미 임상실험단계를 거쳐 실전에 사용되고 있다(Williams, 1990).

이식의 적응은 종래의 내과적-외과적인 치료법으로도 멈출 수 없는 진행성, 불가역성, 치사성 간질환들로서 성인에서는 간경변증, 원발성 간암, 경화성담관염 등이 해당되고 소아에서는 담도폐쇄증과 대사성 질환들이다. 수술술기는

공여자로부터의 건강한 간을 구득하여 보존하였다가 수혜자로부터 병든 간을 적출한 후, 이 새로운 간을 수혜자에게 이식해 주는 과정으로 대부분의 수혜자는 말기 간경변에 의한 문맥압항진증과 심한 출혈성 경향으로 병든 간을 적출할 때에 대량 출혈의 위험이 도사리고 있는 것이 타 장기이식수술에 비해 간이식만이 갖고 있는 수기상의 난제이다(Starzl 등, 1990).

역사적 배경

간이식의 진보에 따라 미국에서의 사체간이식 등록 환자수는 1988년에는 616명이었지만 1996년에는 7,467명으로 약 12.1배가 증가한데 비하여 실제로 이식을 받은 환자의 수는 1,713명에서 4,058명으로 2.4배의 증가에 그치고 말아, 이는 이식대기 기간의 장기화와 대기 중 사망의 증가를 초래하게 되었다.

간이식에서 장기공여자와 이식대상환자 사이의 이식의 적합성 판정은 ABO 혈액형 일치와 크기의 적합성(size-matching)에 의해 결정된다. 크기의 적합성이라 함은 공여자와 환자의 체격이 비슷해야 만이 서로의 간의 크기도 비슷하여 공여자의 간이 무리 없이 환자의 우상복부에 이식될 수 있음을 지칭하며, 만약 성인공여자의 간을 소아환자에게 이식할 경우 간의 크기가 너무 커서 간이식 수술 그 자체는 가능할지라도 폐복을 할 수가 없게 된다. 한편 장기공여자의 대다수는 성인들이므로 상대적으로 소아환자들은 간이식을 받게 될 기회가 성인환자들보다 훨씬 적게 되고 따라서 소아환자의 25%가 간이식 대기 중에 사망하게 된다고 한다. 따라서 소아 장기공여자의 부족을 해소하기 위한 방법으로 성인 장기공여자의 간을 체격이 작은 소아환자의 복강

Table 1. Indications for liver transplantation

Adults	Children
Noncholestatic cirrhosis	Biliary atresia
Vital hepatitis B and C	Inborn errors of metabolism
Alcoholic	Cholestatic
Cryptogenic	Primary sclerosing cholangitis
Cholestatic	Alagille's syndrome
Primary biliary cirrhosis	Autoimmune
Primary sclerosing cholangitis	Viral hepatitis
Autoimmune	Miscellaneous
Malignant neoplasm	
Miscellaneous	

용적에 맞게 그 크기를 축소하여 이식하는 사체 축소 간이식(reduced-size liver transplant)이 1984년 프랑스의 Bismuth에 의해 개발되었다. 이어 1988년 독일의 Pichimayer는 장기 부족을 해소하기 위해 성인 뇌사자의 간을 좌, 우 두 개로 분리하여 각각 크기가 큰 우엽은 성인환자에게, 크기가 작은 좌엽은 소아환자에게 이식하는 즉, 한명의 공여자로부터 2명의 환자에게 이식의 혜택을 주는 분할 간이식(split-liver transplant)을 발전시켰다. 그러나 이러한 자구책에도 불구하고 성인환자들에서도 이식을 필요로 하는 숫자가 증가함에 따라 뇌사 장기 공여자로부터의 축소 간이식이나 분할 간이식도 이들 소아 간질환 환자들에서 수요와 공급의 불균형을 해소시킬 수 없는 상황을 맞게된다. 이즈음 1988년 말 브라질의 Raia는 3차례의 생체부분간이식을 시도하였으나 모두 조기 사망하였고 1989년 호주 Strong이 담도폐쇄증의 환자에게 모친의 좌외분절의 간을 사용하여 생체부분간 이식을 실시하였지만 이식 수개월 후에 이식편부전으로 다시 사체축소간이식을 이용한 재이식을 받게 되었으며 같은 해에 미국의 Broelsch가 시

도했던 증례가 최초의 장기 생존 증례가 된다.

한편 일본에서는 뇌사가 인정되지 않는 현실 때문에 생체부분간이식에 대한 요구가 절실하였으며 1989년 Shimane대학에서의 최초의 시도는 실패하였고, 1990년 6월에 Kyoto대학과 Shinshu 대학이 잇따라 성공적인 기술을 발표한 이래 1997년 8월까지 전국적으로 생체부분간이식을 소아환자에서 457예, 성인환자(연령이 20세 이상)에서는 60예를 시행해 오고 있다(Tanaka와 Inomata, 1997).

간이식의 적응증과 수술시기

일차적으로 이식을 하지 않으면 남은 생존기간이 1년 미만인 진행성, 불가역성 간질환들이 대상이며 성인에서는 괴사후간경변(postnecrotic cirrhosis), 소아에서는 담도폐쇄증(biliary atresia)이 가장 흔한 적응증이다(표 1). 일반적으로 성인의 간이식에서 적응이 되는 간질환은 크게 세가지로 분류할 수 있다. 진행성 만성 간질환과 전격성 간부전 그리고 절제가 불가능한 간암이다.

국내의 성인 간이식에서 가장 흔한 적응증은 B형 만성간염에 의한 간부전이다. 세계적으로 B형 간염 환자에 대한 간이식의 시행에 관하여서는 많은 논란이 있었으나 효과적인 B형 간염 재발 예방법의 발전으로 인하여 현재에는 B형 간염 환자에서도 좋은 성적을 기대할 수 있게 되었다(Lee 등, 1998). 절제가 불가능한 간암에 대한 적응증은 아직도 여러 이식센터에서 논란이 있고, 센터에 따라 많은 차이가 있는 실정이다. 그러나 현재 보편적으로 적용되고 있는 적응증은 간암이 직경 5 cm 이하이고 단독일 때, 직경 3 cm 이하이며 3개 이하이다.

그 외에 간이식으로 치유가 가능한 유전성 간 대사질환도 적응증에 포함된다. 대사질환을 가진 대부분의 환자는 간부전을 동반하거나 악성 간종양이 생길 가능성 때문에 가능하면 빨리 간이식을 하도록 권하고 있다.

간이식의 수술시기는 이식전 환자의 전신상태가 불량하여 간이식이라는 큰 외과적 침습을 견

디어 내지 못할 정도가 되면 수술사망율이 매우 높으므로 가능한 한 환자의 전신상태가 비교적 양호한 조기에 시행하는 것이 그 결과가 좋으나 시술자체에서 오는 실패율이 20% 정도에 달하므로 개개의 환자를 대상으로 이상적인 수술시기를 결정하는 것은 쉽지 않다. 즉 잔여생존 기간이 얼마 남지 않은 환자로서 간이식이란 큰 외과적 침습을 충분히 견디어 낼 수 있을 정도의 건강상태를 아직도 유지하고 있는 시점을 선택하는 것이 가장 이상적이다.

간이식의 절대적 금기

간이식의 절대적 금기증의 일반적인 기준은 이식을 했을 경우에 극히 불량한 예후를 예측할 수 있는 의학적인 판단에 의해서 이루어진다(표 2). 간이식의 위험성을 증가시키는 요소들과 간이식 후 생존율에 악영향을 끼치는 많은 경우들이 상대적 금기증으로 분류되는데 실질적으로 이런

Table 2. Contraindications to liver transplantation

I. Absolute Contraindications
A. Active sepsis outside the hepatobiliary tree
B. Metastatic hepatobiliary malignancy
C. Advanced cardiopulmonary disease
D. AIDS
II. Relative Contraindications
A. Advanced chronic renal disease
B. Age greater than 60 years
C. Portal vein thrombosis
D. Cholangiocellular carcinoma
E. Hypoxemia with intrapulmonary right-to-left shunts
F. Hepatitis B s antigen (HB _s Ag) and hepatitis B e antigen (HB _e Ag) positivity
G. Prior portacaval shunting procedure
H. Prior complex hepatobiliary surgery
I. HIV positivity without clinical acquired immune deficiency syndrome (AIDS)

Table 3. Patient selection for liver transplantation

I. Accepted indications for liver transplantation
A. Advanced chronic liver disease
B. Fulminant hepatic failure
C. Inherited metabolic liver disease
II. Controversial indications for liver transplantation
A. Alcoholic liver disease
B. Chronic hepatitis B
C. Unresectable hepatic malignancy
III. No alternative form of therapy
IV. No absolute contraindication to the liver transplantation
V. Willingness and ability to accept liver transplantation and comply with follow-up care
VI. Ability to provide for the costs of liver transplantation and posttransplantation care

분류들의 중요성은 각 센터마다 차이가 있다.

수혜자의 평가

고령자체는 간이식의 금기사항이 아니다. 실제로 60세 이상의 환자들이 이식을 받는 경우가 점차 증가하고 있고, 많은 센터에서 좋은 결과들이 보고되고 있다. 1987년 10월부터 1989년 12월까지 UNOS(United Network for Organ Sharing)에서 발간된 생존 결과에 따르면 고령에서의 간이식 특히 65세 이상에서 1년 생존율 60%에 비해서 전체적인 1년 생존율은 약 72%였다(Detre 등, 1989). 그러나 각각의 이식센터에 따르면 간이식 후 고령환자의 생존율은 젊은 환자의 생존율과 별 차이가 없었다. 그 뿐 아니라 간이식 후 생존한 고령환자의 2/3에서 이식간이 완전히 작용하고 있었다. 그러나 Nebraska대학의 결과에 따르면 고령환자에서는 젊은 환자에서 보다 간질환의 정도에 큰 영향을 받는다(Castaldo 등, 1991). 결론적으로 적당한 시기에 간이식을 받는 고령환자는 젊은 이식 수혜자와 마찬가지로 좋은 결과를 예측할 수 있다.

표 3은 간이식 대상환자의 선택에 있어서 일반적으로 고려되어야 할 요소들이다. 이런 선택 기준을 만족시키는 대상을 결정하기 위하여 만성 간질환이나 전격성 간부전 환자에 관한 임상적, 화학검사적, 정신적, 사회적 그리고 경제적 인 모든 정보의 검토가 필요하다.

만성 B형 간염 또는 절제가 불가능한 간암에 대한 간이식에 대해서는 많은 논란이 있었음과 마찬가지로 간이식후 기왕 질환의 재발여부와 장기 생존가능성에 대한 논란은 현재에도 계속되고 있다. 즉 공여간의 공급 부족으로 간이식을 기다리는 경우에도 약 20%의 환자가 해마다 사망하는 것으로 보고되고 있기 때문에 간이식 후 초기에 좋은 성적을 보일 뿐만 아니라 장기 간의 생존을 예상할 수 있는 환자에서 간이식을 시행하는 것이 좋지 않은가 하는 논란이 있다.

간이식을 고려할 때에 또 다른 일반적인 판단

기준이 되는 것은 간부전을 회복시키거나 또는 간이식을 연기할 수 있는 다른 형태의 치료방법이 없어야 하며 또 간이식 절차에 대한 절대적인 금기사항이 없어야 한다. 한편 환자 자신이 간이식에 대하여 확고한 의지를 갖고 있는지 또 수술 후 추적관찰에 적극적으로 협조할 수 있는지를 판단하는 것도 중요하여 이식전문 코디네이터의 긴밀한 면담이 필요하다. 마지막으로 간이식 수술의 비용과 이식 후 추적 관찰에 필요한 비용을 감당할 수 있는 경제적 능력 또한 중요한 요소 중 하나이다.

사체 공여자의 평가

공여간의 질에 영향을 주는 요소들의 중요함에 대해서는 대체로 잘 알려져 있지 않다. 저혈압이 오래 지속되거나 심장마비가 여러 번 반복되었을 경우 이식간에 나쁜 영향을 끼친다는 것은 알려져 있다. 또 공여자의 부적절한 영양공급이 중요할 수 있다. 특히 소아 공여자에서는 적절한 영양공급 없는 수일간의 입원상태가 공여간에서 아주 나쁜 영향을 줄 수 있다. 혈압상승제와 같은 약제의 효과는 아직 잘 알려져 있지 않으나 10 µgm/minute 이상의 dopamin 투여나, phenylephrine이나 norepinephrine 같은 약제의 투여는 간 손상을 일으키는 것으로 알려져 있다. 공여간의 동결표본조직검사서 심한 정도 즉 50% 이상의 미세 또는 거대 수포성 지방간(micro- or macro-vesicular steatosis)은 높은 일차성 기능부전(primary nonfunction)을 일으키는 것으로 알려져 있다(D'Allessandro 등, 1991). 그 외에도 간염, 허혈손상 또는 이미 존재하는 다른 간질환에 대한 조직학적 증거를 찾아낼 수 있으나 동결표본조직상 정상이라

고 하여 적당한 이식간의 기능을 보증하지는 못한다. 일반적으로 이런 간 공여자를 평가하기 위하여 검토하는 사항들은 ABO 혈액형, 간크기, 간기능검사, 프로트롬빈시간, 패혈증 여부 등이다.

간이식 술식의 종류

간이식의 기본 술식은 뇌사자의 전간을 동소성에 이식하는 동소성 전간이식(orthotopic whole liver transplant)이 있고, 소아에 대한 공여간의 부족을 해결하기 위해 간의 크기를 축소하여 사용하는 축소간이식(reduced size liver transplant), 하나의 간을 두명의 수혜자에게 이식하는 분할간이식(split liver transplant), 생체로부터의 간이식인 생체부분간이식(living donor liver transplant)이 있다. 최근 보조성 부분간이식(auxiliary partial liver transplant)이 다시 주목을 받고 있으며, 이는 전간이식이 곤란한 증례에 좋은 적용이 된다고 알려져 있다.

생체 간이식의 장·단점

생체부분간이식의 장점은 뇌사 장기공여자를 기다리지 않아도 되기 때문에 예정된 수술일정에 따른 선택적 수술(elective operation)로 시행할 수 있으며, 이식대상환자의 철저한 술전 준비가 가능하며, 환자가 장기공여자를 기다리는 동안에 병세가 악화되어 이식을 받을 수 있는 기회를 잃지 않게 되고, 불확실한 뇌사 장기공여자를 막연히 기다리는 정신적인 압박감에서 벗어날 수 있으며, 아직 완전히 확립되지는 않았지만 혈연간의 수술인 경우에는 조직학적 적합성이 우수하여 면역학적 이점 등이 기대된

다. 이들 중 생체부분간이식의 최대 장점은 이식편(graft)의 질(quality)이 매우 우수하다는 것이다. 즉 사체간이식과 달리 뇌사(brain-death)란 과정을 거치지 않기 때문에 뇌사과정에서 일어날 수 있는 불안정한 혈액학적 상태에 의한 저혈압과 이로 인한 간의 허혈성 손상 등의 염려가 없고, 생체부분 간이식에서는 공여자와 환자의 수술을 같은 수술실내에서 실시하기 때문에 공여자의 간을 분리하여 떼어낼 준비를 해두고 있다가 환자의 병든 간을 적출할 시점에 맞추어 공여자의 간을 떼어내 환자에게 곧바로 이식을 해줌으로써, 이식편이 체외로 떨어져 나와 혈액순환이 중단되어 있는 허혈시간(ischemia time)이 거의 대부분 1시간 이내로 매우 짧아 이식편의 생명력(viability)이 매우 우수하다. 따라서 사체간이식에서 종종 발생할 수 있는 장시간의 장기보존과 뇌사과정에서의 허혈성 손상 등에 의한 이식편의 손상이 없기 때문에 간 이식후의 5% 내지 23%의 빈도로 발생할 수 있는 치명적 합병증인 이식편의 일차성 기능부전(primary non-function of graft: PNF)이 생체부분간 이식에서는 거의 발생하지 않는다. 이에 반해 단점은 건강한 공여자에게 간절제라는 비교적 큰 외과적 침습을 주어야 한다는 것으로서 장기 공여자에게는 절대로 아무런 불이익이 없어야 한다는 것이 채삼 강조되며, 실제로 공여자는 복부절개로 인해 수술후 2일 내지 3일간의 동통과 복부절개의 상흔이 남는 것 이외에는 수술후 4주가 지나면 정상인과 똑같은 사회활동을 할 수가 있다(Tanaka와 Inomata, 1997).

소아에서는 생체부분간이식이 말기 소아간질환 환자들에게 확립된 치료법으로 자리잡았지만 성인에서의 생체부분간이식은 이식되는 간의 용적이 상대적으로 작기 때문에, 만약 성인간질환 환자의 대

사요구(metabolic demand)를 충족시킬 수 없는 작은 용적의 간이 이식되면, 설사 기술적으로는 성공적인 이식수술이 이루어졌다 할지라도 환자는 이식수술후 간부전(postoperative hepatic insufficiency)으로 사망할 수 있다. 성인 대 성인사이의 생체부분간이식이라 함은 장기공여자와 이식대상환자의 연령이 모두 20세 이상인 경우를 지칭하는 것으로, 일반적으로 생체부분 간이식에서 성공적인 이식이 되기 위하여 요구되는 최소한의 이식편의 크기(minimal graft volume)는 환자의 체중에 1%로 정의되고 있지만 환자가 공여자보다 체격이 월등히 크거나, 급성 전격성 간부전의 상태 내지 환자의 전신상태가 매우 불량하여 UNOS의 분류상 중증에 해당되는 만성 말기 간질환 환자들에서는 용적이 작은 좌엽을 이식해 줄 경우 수술성공률이 낮게 되므로 이런 경우에는 불가피하게 공여자의 간 우엽을 분리적출하여 이식해 주게된다.

보조 간이식

보조간이식은 수혜자의 원래의 간을 일부 또는 전부를 남기고 공여자의 간의 전부 또는 일부를 이식하는 방법이다. 보조간이식은 수혜자의 간이 남아 있기 때문에 전형적인 동소성간이식에 비해 몇 가지 장점을 가지고 있다.

첫 번째는 이식된 간이 거부반응 또는 일차성 기능부전 등으로 이식간의 부전이 발생하였을 경우 수혜자에게는 남아 있는 본인의 간이 있기 때문에 어느 정도 간기능을 유지할 수 있다. 두 번째로 전격성 간부전의 경우 보조적으로 간이식을 하여 병든 간이 회복할 때까지 간기능을 대신하여 주고 급성기가 지나고 수혜자의 본래의 간이 간기능이 회복하게 되면 면역억제제를

중단하여 이식간을 위축시키거나 수술적으로 절제할 수 있다. 세 번째는 간경변이 없는 대사성 간질환 환자에서의 경우 정상적인 일부의 간을 이식함으로써 대사적 결함만을 이식간이 해결하게 할 수 있다. 네 번째로 어른 대 어른의 생체 간이식의 경우 수혜자가 몸체가 크고 공여자가 작아서 공여자의 간이 적어서 이식을 할 수 없는 경우가 많다. 이럴 경우는 보조 간이식을 시행하면 전격성 간부전의 경우와는 반대로 이식간이 재생을 충분히 할 때까지 수혜자의 간이 보조적인 역할을 할 수 있다.

상기한 바와 같이 보조간이식은 이론적으로 많은 장점을 갖고 있으나 Absolon 등이 처음으로 1964년 보조간이식을 시작한 이래 전 세계적으로 100에 이하의 보조간이식만이 시행되었다. 이러한 제한의 원인은 수술 수기상에 환자의 간이 제거되지 않아서 이식간이 복강에 자리 잡기가 힘들고 어떤 경우에는 환자의 간을 일부 절제해야 하는 경우가 있어서 출혈 등의 합병증이 있을 수 있다고 예상할 수 있다. 그러나 이보다 더 중대한 문제는 간경변이 없는 전격성 간부전이나 대사성 질환의 경우 이식간의 혈관 저항이 커서 문맥혈류가 주로 환자 본래의 간으로 가고 이식간으로 적게 가서 간이 위축되어 버리게 되는 것이다. 최근 이러한 문제를 해결하기 위해서 여러 가지 술기가 연구되고 있으며 이러한 문제점이 해결되는 시기에는 보조간이식의 활성화를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

면역 억제

간이식 시행 후 술 후 관리에서 가장 중요한 것은 면역억제제의 투여이다. 간이식 초기에는 면역억제 방법이 스테로이드와 azathioprine을 근

간으로 하였으나 cyclosporine A가 발견된 후에는 이식간의 생존율이 놀랍게 향상되었다. 그러나 이러한 거부반응을 예방하기 위한 면역억제방법들은 비특이적이기 때문에 환자가 감염되기 쉬운 상태를 만든다. 따라서 거부반응에 의한 이식간의 손실과 감염이나 악성종양에 의한 환자의 손실간에 균형을 유지하는 것이 면역억제에서 가장 어려운 면이다. 현재 간이식에서 장기적인 면역억제제로 쓰이는 약제는 스테로이드, azathioprine, cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil 등이다. 이밖에 항림프구 다클론 또는 단클론항체 제제가 이식 초기나 급성 거부반응의 치료를 위하여 단기적으로 사용되고 있다. 각 센터에서 사용하는 면역억제방법은 많은 차이가 있으나 현재까지 주요센터에서 보고한 바에 의하면 방법에 따른 환자와 이식간의 생존율에 큰 차이가 없는 것으로 되어 있다.

술 후 합병증

간동맥의 초기혈전은 전체 환자의 약 10~20%에서 발생하며 소아에서 흔한 것으로 되어 있다. 어른에서는 훨씬 드물어 3% 이하로 보고되고 있다. 간동맥 혈전이 생겼을 경우 그 증상으로는 고열, 간효소치의 다양한 상승과 담즙형성이 감소하거나 정지하는 소견을 보인다. 진단을 위해서는 도플러 초음파검사(duplex scan)가 도움이 되나 위양성이 많으므로 간동맥 혈전이 의심될 경우 꼭 선택적 복강동맥조영술(selective celiac angiography)을 시행하여야 한다. 개복후 혈전제거술로 효과가 있을 수 있으나 대부분의 경우 빠른 시간내에 재이식을 필요로 한다. 간동맥 혈전이 6주 이후에 늦게 나타나는 경우 별 문제없이 지나갈 수도 있다.

담즙유출이나 담도폐쇄는 흔한 합병증의 하나이지만 사망의 원인이 되는 경우는 드물다. 담즙유출이 있을 경우 전신상태에 변화가 오며 발열, 복통, 복부팽만, 패혈증 등이 나타날 수 있으며 간문부에 거치시킨 배출관이나 상처에서 담즙이 유출되는 것을 담도 스캔으로 확인한다. 담즙유출이 발견될 경우 즉각적인 개복을 하는 것이 원칙이다. 담도협착에 의한 담도폐쇄 증세가 나타났을 경우 T자관을 통하여 조영술을 시행함으로써 진단이 가능하며 T자관이 없을 경우에는 경피경간 담도배액술(PTBD)을 하고 이 관을 통하여 풍선확장술 등으로 좁아진 부위를 넓힐 수 있다.

일차성 기능부전은 일반적으로 공여간의 약 1~8%에서 발생하며 그 원인으로는 좋지 못한 공여자의 선택, 지방성 공여간과 같은 병리상태, 구득시의 손상, 허혈성 손상 또는 수여자에서 발생한 합병증 등으로 올 수가 있다. 일반적으로 중환자실에서 의식이 돌아오지 않고 출혈 경향이 계속되며 담즙이 전혀 만들어지지 않거나 매우 불량하다. 검사소견상 PT가 20초 이상이고 AST, ALT, LDH가 5,000 U/L 이상이면서 계속 상승한다. 이럴 경우 응급재이식이 필요하며 기다리는 동안 혈액학적으로 안정되도록 유지하고 계속 신선동결혈장을 공급하여 혈액응고 문제를 해결한다.

간이식에서는 초급성 거부반응이 매우 드물게 보고되고 있다. 일반적으로 수술 후 4~10일 사이에 미약한 급성 거부반응이 일어날 수 있다. 이때 발열, 간효소 증가, 알칼리성 포스파타제 증가, 빌리루빈 증가와 함께 우상복부와 배부에 통증을 호소할 수 있다. 이 경우 감염성 합병증이나 간동맥 혈전증과 같은 증상과 감별하여야 한다. 이를 위하여는 간 생검을 시행한다. 급성 거

부반응이 강력히 의심될 경우에는 조직학적인 진단을 내리기 전에 다량의 스테로이드를 투여하여 조기 면역억제를 시도하며 이에 반응하지 않을 경우 cyclosporine을 사용한 경우 tacrolimus로 변환하거나 OKT3와 같은 단클론 항체를 사용한다. 환자가 급성거부반응에 대한 면역억제 요법의 효과는 24~48시간에 일어나며 이때 간 효소가 감소하기 시작한다.

만성 거부반응은 일반적으로 이식 3개월 후에 나타나는 것이 보통이나 상당히 초기에도 나타날 수 있다. 저자들에 따라서는 만성 거부반응이 시기적인 의미를 너무 강조한다하여 이 거부반응때 보이는 담관의 소실 등의 병리소견으로 담관소실성 거부반응(ductopenic rejection)과 혈관성 거부반응(vascular rejection)으로 분리하여 부르기도 한다. 이 거부반응은 여러 가지 면역억제방법에 반응을 하기도 하지만 만성 거부반응후에 간부전이 다시 올 경우 재이식만이 치료방법이다.

감염의 원인으로는 세균성 감염, 바이러스성 감염, 진균 감염 등이 발생할 수 있는데 주로 이식후 1개월 내에는 세균에 의한 감염이 훨씬 많은 것으로 되어 있다. Cytomegalovirus (CMV)에 의한 감염은 이식 후 한달 이후에 발생하는 감염 중 가장 흔한 것으로 발열, 전신 허약, 근육통, 백혈구 저하, 혈소판 저하, 중등도의 간효소 증가 등의 증상을 보일 수 있으며 CMV 항원 검사나 PCR, CMV 배양검사 등으로 진단이 가능하다(Kim 등, 1998). EBV 감염은 B 림프구의 증식에 의한 이식후 림프구증식증(posttransplant lymphoproliferative disorder; PTLD)을 일으킨다. 진균 감염으로는 칸디다와 Aspergillus가 가장 큰 문제가 된다.

Table 4. Survival after adult liver transplantation by diagnosis

Diagnosis	Survival (%)		
	1 yr	4 yr	7 yr
Primary sclerosing cholangitis	91	84	78
Primary biliary cirrhosis	89	84	79
Autoimmune hepatitis	86	81	78
Chronic hepatitis C	86	75	67
Alcoholic liver disease	85	76	63
Cryptogenic cirrhosis	84	76	67
Chronic hepatitis B	83	71	63

Table 5. 한국의 간이식 현황

연 도	이식 병원의 수	이식 수
1988	1	1
1992	3	7
1993	4	8
1994	6	28
1995	9	25
1996	13	45
1997	15	71
1998	18	96
1999	22	200
2000	22	208
Total	22	694

결 과

우리나라의 전체적인 생존율은 통계가 없으나 미국의 UNOS의 보고에 의하면 1987년 10월부터 1995년 12월까지 간이식을 받은 총 20,063명의 3년 및 5년 생존율이 각각 77.4%, 72.3%였으며 같은 기간의 이식간 3년 및 5년 생존율은 각각 66.4%, 60.8%였다. 1994년과 1995년의 이식간 3개월 및 1년 생존율은 각각 85.4%, 79.1%였다. 적응증에 따른 생존율은

담즙정체성 간경변이 가장 높는데 비해 간 악성 종양의 경우 30.7%로 가장 낮았다(표 4).

우리나라의 간이식 현황

1988년 3월 서울대병원 김수태 교수에 의해 Wilson병의 13세 여아에게 국내 최초의 간이식 이 실시된 이후, 두 번째 이식은 4년 후인 1992년 3월 백병원 이혁상 교수에 의해 B형 간염과 병 발된 간암의 33세 성인에게 실시되었다. 이들은 모두 뇌사자로부터의 공여간을 이용한 동소성 전간이식이었고, 1992년 7월 김수태 교수에 의해 선천성 담도폐쇄증의 1세 소아에게 뇌사자 공여간을 이용한 국내 최초의 부분간이식이 실시되었다.

국내 최초의 생체부분간이식은 1994년 12월 서울중앙병원에서 담도폐쇄증의 9개월된 소아에게 실시되었으며, 분할간이식은 1998년 11월 서울대병원 이진욱 교수에 의해 시행되었으며, 2000년까지 전국 22개 병원에서 694예의 간이식이 실시되었다(표 5).

간이식의 적응증은 간경변증이 가장 많았으며, 신생아 담도폐쇄증, 간암 등의 순이었고 이

식성적은 전국적으로 1년 이식편 생존율이 뇌사 간이식의 경우 62%, 생체간이식은 80%이며 수혜자의 연령분포는 6개월에서부터 65세 사이로 나타나 있다.

우리나라에서 간이식을 필요로 하는 주질환은 B형 간염과 연관된 말기간경변증과 간세포암인데, 이들은 모두 이식후 재발율이 매우 높고, 특히 바이러스가 계속 증식하고 있다는 표지자인 HBeAg나 HBV-DNA가 검출될 때 일부 이식외과학 교과에서는 이식의 금기로 소개되고 있지만 지속적인 항-B형 간염면역글로불린(anti-HBs immunoglobulin)이나 lamivudine의 투여로써 이식 성적이 현저히 향상되었다.

대한의학협회에서는 1993년 3월 4일 뇌사판정기준의 확립과 더불어 뇌사인정을 선언하였고 2000년 2월 9일 장기 등 이식에 관한 법률이 입법화되어 공여장기관리에 관한 전담기구인 국립장기이식관리기관(KONOS: Korean network for organ sharing)이 활동을 시작하였다.

간이식의 세계적인 추세

Cyclosporine의 등장 이후 간이식에 적용되던 과거의 많은 제약은 크게 완화되었다. 즉 이식된 장기조직을 공격하는 T-림프구만을 선택적으로 억제하여 거부반응만을 조절하는 cyclosporine은 이식후의 장기생존을 기대할 수 있게 해주었을 뿐 아니라 이식 후 삶의 질도 정상인의 것과 조금도 차이가 없게 만들어 줌으로써 간이식의 목표는 단순한 생명보존수단이 아니라 양질의 삶과 생명연장을 동시에 충족시키는 실용적 치료수단으로 받아들여져서, 간이식이란 용어는 간질환을 치료하는 의사나 간질환을 앓고 있는 환자 모두에게 거부감이 없는 친근한 용어가 되어

가고 있다.

한편, cyclosporine보다 강력하고 선택적인 FK506의 등장은 1992년 6월 28일 Pittsburgh 대학에서 비비원숭이-사람간 이종이식(baboon-to-human xeno-graft)이라는 이식사의 이정표를 가능하게 해주었으며, 간과 타 장기의 동시 합병이식, 즉 다내장이식(multivisceral transplantation)의 전망을 밝게 해주고 있다. 이식수기, 술전후관리 및 경험의 축적으로 과거 이식의 금기조항이었던 문맥혈전(portal vein thrombosis)이나 간폐증후군(hepatopulmonary syndrome)도 이식의 적응대상이 되었고, 초기에는 50세 이하로 규제하였던 이식제한 연령도 완화되어 현재는 65세까지의 고령자도 이식을 받을 수 있게 되었다(Cosimi, 1991; Calne, 1994).

공여간의 부족현상을 해결하기 위하여 분할간 이식, 생체부분간이식 등이 현재 활발히 시행되고 있으며, 이종간이식, 간세포이식(hepatocyte transplantation)의 연구도 진행 중에 있다. 또한 간이식이 절박한 환자에서 적합한 공여간이 나타날 때까지 생명을 연장시킬 수 있는 인공간(artificial liver)에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다.

근년 간이식의 성적은 급격히 향상되고 있는데, 이는 병원마다 보다 우수한 이식성적을 얻기 위하여 높은 생존율을 기대할 수 있는 적합한 환자의 선택과 조기이식의 시도가 그 주된 이유이다. 이미 구미에서는 이식시기가 늦을수록 술 후 사망률, 술 후 합병증의 빈도가 높아지고 이는 과도한 의료비의 지출로 이어지므로, 말기 간부전 환자에서 남은 생존기간이 1년 내지 2년 이상을 기대할 수 없다면 조기이식을 권장하는 추세로 이는 향후 간이식의 발전에 의미하는 바가 크다고 생각된다.

참 고 문 헌

- Calne RY: Contraindications to liver transplantation. *Hepatology* 20: 3S-4S, 1994.
- Castaldo P, Langnas AN, Stratta RJ, Wood RP, Pinch LW, Vanderhoof JA, Shaw BW Jr: Liver transplantation in patients over 60 years of age. *Gastroenterology* 100: A727, 1991.
- Cosimi AB: Update on liver transplantation. *Transplant Proc* 23: 2083-2090, 1991.
- D'Allessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, Pirsch JD, et al.: The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991 23: 1536-1537, 1991.
- Detre KM, Belle SH, Beringer KC, Murphy JB, Vaughn WK: PITT-UNOS liver transplant registry. *Clin Transpl* 9-18, 1989.
- Kim SJ, Joh JW, Lee SK, Choi SH, Park YH, Kim SM, Peck KR, et al.: Cytomegalovirus infection after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 30: 3149-3150, 1998.
- Lee SK, Park YH, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, Joh JW, Lee JH, et al.: Orthotopic liver transplantation in HBs-antigen positive patients: short-term results. *Transplant Proc* 30: 3314-3315, 1998.
- Starzl TE, Demetris AJ: Liver transplantation: a 31-year perspective. *Year Book Medical Publishers, Chicago*, 1990, pp 32-41.
- Tanaka K, Inomata Y: Present status and prospects of living-related liver transplantation. *J Hep Bil Pancr Surg* 4: 51-70, 1997.
- Williams JW: *Hepatic Transplantation*. Saunders, Philadelphia, 1990, pp 85-89.
-