

Transplantation Surgery in Froedtert Hospital

서정교(2014-18054)

1. 목적(Background & Aims)

이식 외과 입원 환자들을 살펴보면 1 년 전까지만 해도 바이러스성 간염으로 인한 환자들이 더 많았지만 1 년 사이에 알코올성 간염으로 입원하는 환자가 훨씬 많아졌다. 여기에 중요한 영향을 준 것이 HCV 의 direct acting antiviral 이다. 그래서 알코올성 간염에 의한 간이식이 중요하고 이 경우, 이식 여부를 결정하는 데에 기본적으로 환자의 금주 노력이 중요하다. 6 개월 동안 환자를 관찰하여 환자가 금주를 완벽하게 해내면 간이식 대상자로 고려하고 6 개월 동안 이를 해내지 못 하면 기본적으로 간이식 후보에서 배제하게 된다. 그런데 최근에 프랑스에서 시행하여 NEJM 에 실린 논문에 의하면 6 개월 동안 금주를 완전히 하지 못 한 환자 중에서도 다양한 외적인 요인들을 고려하였을 때 개선 여지가 있는 환자들은 이식의 결과가 괜찮았다고 하며, 이를 토대로 현재 이 곳 병원에서도 다양한 환자의 상황을 추가적으로 고려하여 이식대상자를 정하는 conference 가 매주 화요일 진행되고 있다.

이렇게 간이 안 좋은 경우 생길 수 있는 합병증에는 hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndrome, hepatorenal syndrome 등이 있다. Hepatic encephalopathy 의 경우, lactulose 가 치료에 기본이 되는데 이는 false neurotransmitter 가 hepatic encephalopathy 의 원인이 되는데 이것의 해결에 lactulose 가 도움이 되기 때문이다. 이외에도 변비가 hepatic encephalopathy 에 안 좋은 영향을 준다고 하며, 장내세균이 영향을 준다고 알려져 rifaximin 도 사용한다고 한다. Hepatopulmonary syndrome 이란 환자의 간이 안 좋아 간에서 cytokine 이 나오고 이 cytokine 에 의해 폐의 혈관이 늘어나 shunt 가 생기면서 환자의 산소 분압이 떨어지는 것을 의미한다. 이런 경우, 환자의 폐혈관이 diffuse 하게 넓어져 있으면 이식을 고려한다. 이렇게 이식을 하게 되면 많은 경우, 서서히 폐혈관이 좁아지면서 좋아진다. 그런데 국소적으로 몇 개의 폐혈관만 넓어진 경우, 그 혈관들만 해결하면 되기에 pulmonary

angiogram 을 이용할 수도 있다. 기본적으로 hepatopulmonary syndrome 의 진단은 누웠을 때와 앉았을 때의 ABGA 결과를 비교하여 누운 경우 산소 분압이 호전되면 울혈성 심부전 등을 배제하고 hepatopulmonary syndrome 을 고려할 수 있다. Hepatopulmonary syndrome 은 일반적으로 폐혈관이 늘어나는 상황이지만 너무 만성적으로 진행되면 fibrosis 가 일어나 pulmonary hypertension 으로도 이어질 수도 있고, 이런 경우는 간이식 후에도 가역적 회복이 되지 않는 경우가 많다.

Deceased donor 로부터의 간이식 수술의 경우, 직접 donor 가 있는 병원으로 가서 간을 가져와 병원에서 수술을 하는 형태로 이루어진다. 간이식 이전에 우선 출혈 등을 조절하기 위해 어느 정도 감압을 하는 것이 필요하고 그러기 위해 iliac vein, portal vein 에서 axillary vein 쪽으로 bypass 를 만들어 간을 우회하도록 하는 것이 중요하다. 그리고 기존에 있는 문제가 있는 간을 제거하고 deceased donor 로부터 가져온 간을 이식하는데 hepatic vein, portal vein 을 문합하고 마지막에 hepatic artery 를 문합하는 순서로 수술을 진행한다.

소아에서 간 이식의 가장 흔한 적응증은 biliary atresia 이다. Biliary atresia 의 경우 수술을 하면 재발은 흔하지 않으며, kasai operation 을 시행한다. 이외에 choledochal cyst 의 경우, 간문부가 침범되거나 왼쪽, 오른쪽 간이 모두 침범된 경우, 간이식을 고려할 수 있다. 소아에서 생길 수 있는 간암으로는 hepatoblastoma 가 있으며, chemotherapy 로 크기를 줄이고 가능하다면 수술을 하는 형태의 치료를 시행한다. 그리고 필요하다면 이식을 고려해야 하는 경우도 있는데 간을 단계적으로 절제하여 큰 남은 간의 크기를 점점 키워주면서 수술을 하는 ALPPS(Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy)라는 방법을 시행하기도 한다.

이처럼 간 혹은 신장을 이식한 후에도 문제가 생길 수 있는데 그 중 대표적인 것이 이식 후 거부반응이다. Acute rejection 의 경우, 대부분 acute cellular rejection 으로 T cell 이 원인이 된다. 그래서 T cell 을 억제해서 rejection 을 예방하는 것이 기본적인 치료 방법이다. 이 때 사용하는 것이 T cell 을 일시적으로 제거하는 Thymoglobulin 으로, 며칠 후에는 유지 요법으로 calcineurin inhibitor 인 cyclosporine 등을 사용하게 된다. 간의 경우 immunogenic 하지 않아 유지 요법으로 monotherapy 를

사용해도 충분하지만 신장의 경우 immunogenic 하여 유지 요법으로 triple therapy 를 사용해야 한다. 이외에 acute antibody mediated rejection 이 있는데 이런 경우는 rituximab 을 이용하여 pre B-cell 을 죽이는 것이 기본 치료이다. 그런데 rituximab 의 경우 효과가 나타나기까지 시간이 필요해 처음 1~2 주는 plasmapheresis 를 사용하고 이 때, coagulation factor 가 희석되면서 출혈 등의 부작용의 나타날 수 있다. acute cellular rejection 과 antibody mediated rejection 을 감별하기 위해 C4d 수치를 볼 수 있다. 신장의 경우 DSA, Cr 이 상승하고 C4d 가 양성이며, 다른 의심되는 이유가 없다면 antibody mediated rejection 으로 생각할 수 있다. 신장 이식 전, 신장 상태를 파악하기 위해 KDPI 라는 점수를 활용한다. 그리고 이식 후에 신장의 기능이 돌아오기까지 시간이 걸릴 수 있는데 흔히, 이식 후에 투석을 하고 신장 기능이 돌아오면 Delayed graft function 이라고 한다. Ischemic reperfusion injury 는 innate immune 에 의해 발생하는 손상이다. 산소가 부족해 세포 손상이 생기고 macrophage, neutrophil 등에 의해 collateral injury 가 발생하게 되는데 이것을 ischemic reperfusion injury 라고 한다. chronic rejection 의 경우 반복적인 acute rejection, 심한 acute rejection, subclinical 한 acute rejection 등이 원인이 될 수 있다. 간의 경우, bilirubin 이 상승하고 portal triad 에 bile duct 가 없는 ductopenia 가 생긴다.

이처럼 간 이식 후에 생기는 ischemic reperfusion injury 와 관련하여 살펴볼 수 있는 marker 들이 있는가 살펴보았다.

2. 대상 및 방법(Methods)

Froedtert Hospital 이식외과 환자들을 보면서 진행하였고 회진 참여 및 수술 참관, 교수님과의 토론을 통해 이루어짐.

3. 결과 및 결론(Results and Conclusions)

Deceased donoer 로부터 간을 이식 받은 수술의 한 case 의 경우, 수술이 잘 끝났다고 생각하였으나 수술하고 이틀 후에 살펴보니 LDH 가 상승해 있었고, AST/ ALT 가 건강한 간을 이식한 것에 비해 너무 많이 상승한 상황이었다. 그래서 공간이 좁아 혈관이 꺾인 것으로 생각하고 재수술을 하였다. 환자의 경우 left hepatic artery 가 left gastric artery 에서 나오고

있어 혈관을 충분히 짧게 연결하기 힘든 상황이라 이러한 문제가 생겼고 그래서 혈관이 꺾이면서 문제가 생기지 않도록 round ligament 를 이용해 받쳐주는 형태의 수술을 시행하였습니다. 그러나 이러한 수술이 이후에도 AST, ALT 가 완전하게 정상화되지 않고 환자에게서 bile 이 잘 생성되지 않았다. 이로 인해, 이 환자의 경우 재수술 시, 담관에 T-tube 를 특이하게 넣고 수술을 마쳤다. 이는 후에 새는 부분은 없는 지, 그리고 이 환자의 경우 특이하게 이식 후 담즙이 생성되지 않아 혹시 담즙이 생성되는가를 확인하기 위해 삽입한 것이다.

이외에도 다른 환자의 경우, 이식 수술을 위해 개복을 하고 나니 환자의 장기가 유착이 심한 상태였고 peritonitis 도 있어 수술을 할 수 없었다. Cocoon abdomen 이라고 하여 다양한 장 구조물이 membrane 에 의해 덮혀 있는 상황이었고 수술적으로 분리가 힘들다고 생각되어 수술을 중단하게 되었다.

간의 구조를 간략하게 살펴보면 sinusoid, hepatocyte, bile duct 가 있고 그 사이에 transporter 가 있는 구조로 생각할 수 있다. 그리고 이를 거쳐서 담즙이 이동하는데 크게 bile acid 와 bilirubin 으로 구성된다. 이 때, sinusoid 와 hepatocyte 사이에 있는 transporter 의 한 가지가 OATP1 이고 hepatocyte 와 bile duct 사이에 있는 transporter 의 한 가지가 MRP2 이다. 이 transporter 를 통과하는 속도가 bile 의 생산 속도를 결정하게 된다. 이러한 transporter 단백질의 생성은 결국 mRNA 양에 의해서 결정되므로 mRNA 의 양을 통해 이 transporter 가 얼마나 생성되고 있고 bile 이 얼마나 생성되고 있는가를 간접적으로 추정할 수 있다. 이 때, mRNA 의 양은 qPCR 로 측정할 수 있는데 이는 reference gene 인 GAPDH 를 이용해서 정량하게 된다. 기존에 알려진 사실 중 하나가 NRF2 라는 transcription factor 가 oxidative stress 와 관련이 있고 stress 를 받으면 보호를 위해 이 NRF2 가 증가하는 것이었다. 평소에는 NRF2 는 미리 만들어져 KEAP1 이라는 inhibitor 와 결합해 억제된 상태로 세포질에 존재하다가 ischemic-reperfusion injury 가 생기면 NRF2-KEAP1 의 결합이 oxidative stress 에 의해 약해지면서 NRF2 가 떨어져 나와 활성화된다. 그래서 nucleus 안으로 들어가면서 transcription factor 로 작용하게 된다. 사람들이 연구하던 중 이 NRF2 와 KEAP1 의 결합을 끊는 NRF2 activator 를 개발하였다. 이러한 약 중 하나가 bardoxolone 이다. Diabetic

nephropathy 에 처음 이 약을 사용하였으나 3 상에서 부작용으로 congestive heart failure 가 생겨 중단되었다. Bardoxolone 과 NRF2 knock out rat 을 이용하여 ischemic reperfusion injury 를 막는데 bardoxolone 이 효과가 있는가를 확인해보았다.

일반적인 쥐에서는 NRF2 관련 mRNA 가 허혈 후 60 분에는 증가하고 90 분 이후에는 감소하였다. 이는 60 분까지는 간을 살려보려고 노력하다가 그 이후에는 손상이 너무 과도해 포기하는 형태로 생각해 볼 수 있다. 그런데 NRF2 knock out rat 에서는 허혈 60 분, 90 분 후에 모두 mRNA 가 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 이를 통해, NRF2 가 간에서도 ischemic reperfusion injury 에 있어 중요한 transcription factor 임을 다시 확인할 수 있었다. 그 후, bile transporter 의 기능을 파악하기 위해 ICG 를 이용하여 실험을 하였고 1 분 동안 rat 한 군에는 vehicle 을 단독 정맥주사하고 다른 군에는 vehicle+bardoxolone 을 정맥 주사하고 허혈 상태에 두어 결과를 살펴보니 60 분 후에 bardoxolone 을 준 군에 mRNA 가 더 증가해 있는 것을 확인할 수 있었다. 즉, 이 약물을 통해 bile metabolism 이 개선된다는 것을 추정할 수 있었고, 실제로 혈중 bilirubin 과 bile acid 가 통계적으로 유의하게 감소되는 것을 확인할 수 있었다.

이 연구를 통해, ischemic reperfusion injury 와 NRF2 는 명확히 관계가 있다는 것을 알 수 있었고 NRF2 activator 를 사용한다면 이러한 ischemic reperfusion injury 를 줄일 수 있을 것으로 여겨진다.