

돼지-개 사이의 보조적 이중 간이식 모델 - Gadolinium Chloride에 의한 Kupffer Cell 억제와 보체 조절에 의한 초급성 거부반응의 예방 -

¹한양대학교 의과대학 구리병원 외과학교실, 이화여자대학교 의학전문대학원 ²외과학교실, ³신경과학교실, ⁴병리학교실, ⁵영상의학교실, ⁶해부학교실, ⁷이화외과연구소, ⁸성균관대학교 의학전문대학원 외과학교실, ⁹연세대학교 의과대학 외과학교실

박재정¹ · 정구용^{2,7} · 이정은² · 염차경⁸ · 이재길⁹ · 안형준⁹ · 오세관³
성순희⁴ · 강병철⁵ · 한기환^{6,7}

A Pig to Canine Auxiliary Hepatic Xenotransplantation Model - Prevention of Hyperacute Rejection via Blocking the Kupffer Cells and Regulating the Complement Family -

Jae Jeong Park¹, Ku-Yong Chung^{2,7}, Jeong-Eun Lee², Cha-Kyong Yom⁸, Jae-Gil Lee⁹, Hyung Joon Ahn⁹,
Sei-Kwan Oh³, Sun-Hee Sung⁴, Byung-Chul Kang⁵, Ki-Hwan Han^{6,7}

¹Department of Surgery, Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Departments of ²Surgery, ³Neuroscience, ⁴Pathology, ⁵Radiology, ⁶Anatomy and ⁷Ewha Medical Research Center, Ewha Womans University School of Medicine, ⁸Department of Surgery, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, ⁹Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We designed a pig to canine liver xenotransplantation model to study the diverse immunologic and hemodynamic consequences that follow xenotransplantation and hyperacute rejection.

Methods: The animals were divided into two groups: the cobra venom factor and Gadolinium chloride treatment group (CVF+Gd group) (3 cases) and the control group (3 cases). The donor pig's whole liver was harvested, and then the harvested pig's whole liver was transplanted into a dog after the dog underwent left hepatectomy. After reperfusion of the graft, blood samples were taken 20, 40 and 60 minutes after reperfusion, and the liver, lung and kidney tissues were taken 1 hour after reperfusion.

Results: In the control group, the grafts showed a patchy hypoperfused liver surface and it felt rubbery solid compared to the CVF+Gd group. The serum total protein, albumin, fibrinogen and platelets decreased abruptly and there were no significant differences between the two groups. The serum PT, PTT and FDP were increased in both groups and the CVF+Gd group showed a more obtuse slope than the control group. We could not find any intravascular pathologic changes on the microscopic findings of the graft. Only scant intravascular fibrin deposition was found. Hepatocellular vacuolization and sinusoidal dilatation were also found. There were patches of necrosis without any zonal distribution, intrasinusoidal neutrophil sequestration and interstitial hemorrhage. These findings were milder in the CVF+Gd group.

Conclusion: The pig to canine partial auxiliary liver xenotransplantation model is feasible and it is a good model before starting to perform pig to primate liver xenotransplantation. In the CVF+Gd group, pathologic findings like patch hepatocyte necrosis etc. were less severe. As there were no corresponding vascular pathologic findings, these findings are not the direct effect of CVF and gadolinium treatment, and so other factors like Ischemia-reperfusion injury should be considered. (J Korean Surg Soc 2008;75:287-295)

책임저자: 정구용, 서울시 양천구 목6동 911-1, ☎ 159-710, 이화여자대학교 부속 목동병원 외과
Tel: 02-2650-5020, Fax: 02-2644-7984, E-mail: kuyong@ewha.ac.kr

접수일 : 2008년 5월 3일, 게재승인일 : 2008년 7월 1일

본 논문은 2005년도 한국학술진흥재단(KRF-2005-042-E00075)의 연구비 지원을 받은 논문임.

본 논문의 요지는 2007년 아시아 이식학회에서 구연발표 되었음.

Key Words: Xeno-liver transplantation, Pig to canine, Cobra venom factor
중심 단어: 이종 간이식, 돼지-개 사이, 코브라 베놈 팩터

서 론

말기 장기부전의 치료방법으로써 고품 장기이식 특히 간이식은 현재 계속 치료 성적이 향상되고 있는 분야로 이제 는 보다 건강이 양호한 상태에서도 간이식을 치료의 한 방법으로써 기다릴 수 있게 되었으며 특히 우리나라에서는 생체 간이식 분야에서 괄목할 성과를 기록하여 세계적으로 이 분야의 임상을 선도하는 역할을 하게 되었다. 지금까지 이렇게 뇌사자 혹은 생체 간을 이용한 간이식으로 많은 환자들이 새 생명을 찾게 되었지만 아직도 세계적으로 많은 환자들이 이러한 혜택에서 멀리 떨어져 있으며 기증 장기의 부족으로 결국 생명을 잃는 환자의 수는 해마다 증가하고 있는 실정이다. 이종장기이식이 이러한 기증 장기 부족을 해소할 수 있다면, 말기 장기부전 환자의 치료에 영향을 미칠 수 있는 패러다임의 변화가 올 것이 분명하다.

이종장기이식은 영장류의 장기를 이용하는 일치(concordant) 이종장기와 돼지의 장기를 이용하는 불일치(discordant) 이종장기이식이 있는데, 돼지 장기는 윤리적 장애가 적을 뿐만 아니라 다양한 유전자 조작을 통해 형질 변화이 용이하므로 가장 크게 기대가 되고 있다.(1-4)

돼지의 장기를 이용하는 데에는 몇 가지 극복해야 할 과제가 있는데 초급성 거부반응(hyperacute rejection), 급성 체액성 이종장기 거부반응(acute humoral xenograft rejection),(5) 세포 매개성 거부반응(cell mediated rejection), 만성 거부반응(chronic rejection) 등이 그것이다(Fig. 1). 이 중 세포 매개성 거부반응과 만성 거부반응은 현재 동종이식에서 충분한 경험이 축적되어 이에 대한 성공적인 대처가 이루어지고

있으나 이종이식에서는 아직 어떠한 상황인지 알 수 없고 동종이식에 비해 훨씬 심한 반응을 보일 것으로 예상된다.

돼지의 조직에 광범위하게 존재하는 galactose α -(1,3) galactose (Gal) 항원과, 이종 혈관내피세포에서 이미 활성화된 보체(complement)의 조절이 안 되어 나타나는 초급성 거부반응은 각각 Gal 항원을 생성시키는 galactosyl transferase 를 knock out 시키거나 보체 활성을 조절하는 human-decay accelerating factor 유전자를 삽입한 형질전환 돼지가 성공적으로 만들어짐으로써 극복 가능성을 보이고 있다.(6,7)

이종장기이식에 대한 이러한 연구들은 궁극적으로 전 임상단계로 대동물 실험모델을 필요로 하는데 현재 국내에 이런 대동물 실험 모델에 대한 경험이 축적되어 있지 않다. 또한 돼지-사람 사이 이종장기이식의 면역학적 상황과 가장 비슷할 것으로 생각되는 돼지-영장류 사이 이종장기이식이 전 임상단계에서 꼭 필요한 실정인데 영장류를 사육하여 동물실험에 이용하는 것은 사육비용과 윤리적인 측면에서 돼지나 개에 비해 부담이 크다.

돼지 간과 개의 간 사이의 이종장기이식에서도 돼지-영장류 사이 이종장기이식에서 나타나는 정도의 초급성 거부반응과 급성 체액성 이종이식 거부반응이 나타나므로, 돼지 간과 개의 간 사이의 이종장기이식 모델을 이용할 수 있다면 비교적 수월하게 다양한 이종장기이식에 대한 면역학적, 혈액학적 연구가 가능하다.(8)

보체의 활성화는 초급성 거부반응의 발생에 매우 중요한 과정을 차지하고 있다. 이러한 보체를 cobra venom factor (CVF)를 투여하여 고갈시킴으로써 이종이식 장기의 생존기간을 늘릴 수 있다.(9)

간 내 혈액 관류 중 마주치게 되는 쿠퍼세포는 세망내피계(reticulo-endothelial-system)의 고정대식구(sessile macrophage)의 80~90%를 차지하며(10) 전체 혈관내 대식 기능의 85~95%를 담당한다고 한다.(11) 이렇게 숙주 방어 기전(host defense mechanism)에 중요한 역할을 하는 쿠퍼세포가 이식장기의 허혈 재 관류 시에 다양한 염증매개 물질을 분비하고 백혈구(leukocyte)를 집결시킴으로써 동모양혈관 관류(sinusoidal perfusion)장애와 활성산소에 의한 조직 손상을 유발시킨다고 한다.(12) 란탄(lanthan)계 방사성 화학물질인 가돌리늄 클로라이드(gadolinium chloride)는 이러한 쿠퍼세

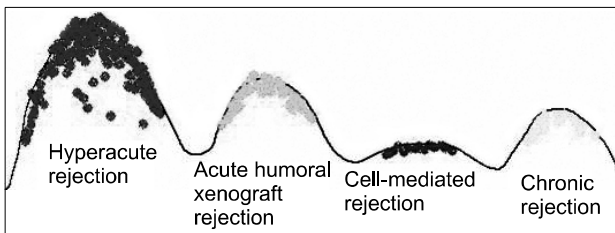


Fig. 1. The immunologic barrier of discordant xenotransplantation.

포의 기능을 저하시킴으로써 이식간의 허혈 재관류 손상이나 독성물질의 간손상을 예방할 수 있다는 실험결과들이 보고되었다.(13)

돼지와 개 사이의 이종장기이식 모델은 개의 간을 돼지에 이식한 경우(14)와 돼지 간을 개의 체외순환과 연결한 경우(15)가 있었으나, 돼지의 간을 직접 개에게 이종이식한 모델은 아직 없다. 이종장기이식의 연구를 위해 가장 가능성이 많은 돼지의 간을 이용한 이종장기이식의 모델의 개발은 이종장기이식 연구에 매우 저렴한 비용으로 많은 사실들을 밝혀내는 데 도움이 될 것이다.

본 연구에서는 돼지의 간을 개의 부분 간 절제 후 이종 간이식을 실시하여 봄으로써 이러한 돼지 간과 개의 간 사이의 이종 간이식 모델을 확립해 보고자 하였다. 또한 이러한 모델에서 간을 수여하는 개에는 보체 억제제를 위한 CVF를 투여하고 간을 공여하는 돼지에는 쿠퍼세포를 억제하는 가돌리늄 클로라이드를 투여하여 초급성 거부반응의 극복에 대한 기초적인 실험결과를 얻기 위한 예비연구를 진행하였다.

방 법

1) 실험 동물

실험에는 10~15 kg의 돼지와 15~20 kg의 잡종견을 이용하였다. 실험용 돼지와 개는 두 개의 군으로 나누었다. 한 군은 특별한 전처치 없이 돼지를 공여체로 개를 수여체로 이종 보조 간이식을 시행하였다(대조군, n=3). 실험군의 개에서는 50 µg/kg의 CVF (CompTech, San Diego, CA, USA)를, 공여 돼지에게는 20 mg/kg의 가돌리늄 클로라이드를 실험 하루 전에 정맥 주사한 후 수술을 시행하였다(CVF+Gd group, n=3).

2) 돼지의 공여간 절제

생후 약 3개월 된 10~15 kg의 돼지를 구입하여 약 일주일간 사육한 다음, 수술 전 12시간 동안 금식시켰다. Ketamine (유한양행)과 xylazine (Rumpune®, 바이엘코리아) 근육주사로 마취 유도 후 기관절개 하에 삽관하였다. 호흡기를 거치한 다음 enflurane (게로란®, 중외제약)으로 마취를 유지하며 주기적으로 pancuronium (Panslan®, 이연제약)을 주입하여 근육이완을 시켰다. 경정맥을 노출하여 중심정맥 도관을 설치한 다음, 경동맥을 노출하여 동맥압 감시를 시작하였다.

혈액 샘플 20 cc를 citrated collection tube에 채취하여 냉장 보관한 후 한 시간 내에 원심분리하여 상청액을 -70°C에 보관하였다. 정중절개로 개복 후 간 조직 생검을 하였다. 헤파틴 5,000 unit를 정맥 투여한 후 총간동맥, 간문맥에 각각 삽관하고 histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution 1 liter로 충분히 관류시킨 다음 간문부를 노출하여 간문맥, 총간동맥, 총수담관을 절개하고 간을 절제해서 얼음덩어리와 함께 냉장고에 보관하였다.

3) 보조 이종 간이식(auxiliary hepatic xenotransplantation)

15~20 kg의 잡종견을 구입하여 일주일간 적응을 한 다음 수술 전 20시간 동안 금식 후 수술을 준비하였다. Ketamine (유한양행)과 xylazine (Rumpune®, 바이엘코리아) 근육주사로 마취 유도 후 기관 삽관하여 호흡기를 거치한 다음 Enfluran (게로란®, 중외제약)으로 마취를 유지하며 주기적으로 Pancuronium (Panslan®, 이연제약)을 주입하여 근육이완을 시켰다. 경정맥을 노출하여 중심정맥 도관을 설치한 다음, 우측 고동맥을 노출하여 동맥압 감시를 시작하였다. 혈액 샘플 20 cc를 citrated collection tube에 채취하여 냉장 보관한 후 한 시간 내에 원심분리하여 상청액을 -70°C에 보관하였다.

Chevron 절개창으로 개복 후 간문부를 노출하여 이전에 서술한 방법에 따라 좌측 부위의 약 70%의 간을 절제해 내었다.(16)

냉장 보관된 돼지 공여간을 꺼내서 하대정맥을 Prolene® (Ethicon, USA) 6-0로 봉합하였다. 공여간의 간 위 하대정맥과 개의 좌 간정맥을 Prolene® 6-0로 단단 문합하였다. 공여간의 문맥과 개의 좌 간 문맥을 Prolene® 6-0로 단단 문합한 다음, 공여간의 총간동맥과 개의 간동맥을 Prolene® 7-0로 단단 문합하였다. Methylprednisolone (Solumedrol®, 화이자) 1 g을 정맥 투여한 후, 혈관 겹자를 풀어서 재관류를 실시하였다. 재관류 이후 20분 간격으로 혈액 및 간조직 검체를 채취하면서 전반적인 활력증상들을 기록하였다. 재관류 1시간 후 이식한 공여간을 절제하고 안락사시켰다.

4) 거부반응에 의한 손상 정도의 측정

수여견에서 부분 간절제 시행 전, 이종 간이식 시행 후 20분, 40분, 60분 후에 혈액 채취와 간조직 생검을 시행하였다. 혈액 검사로는 각각 혈청 내 총단백, 알부민, 크레아티닌, 혈소판, fibrinogen, fibrin degradation product (FDP), pro-

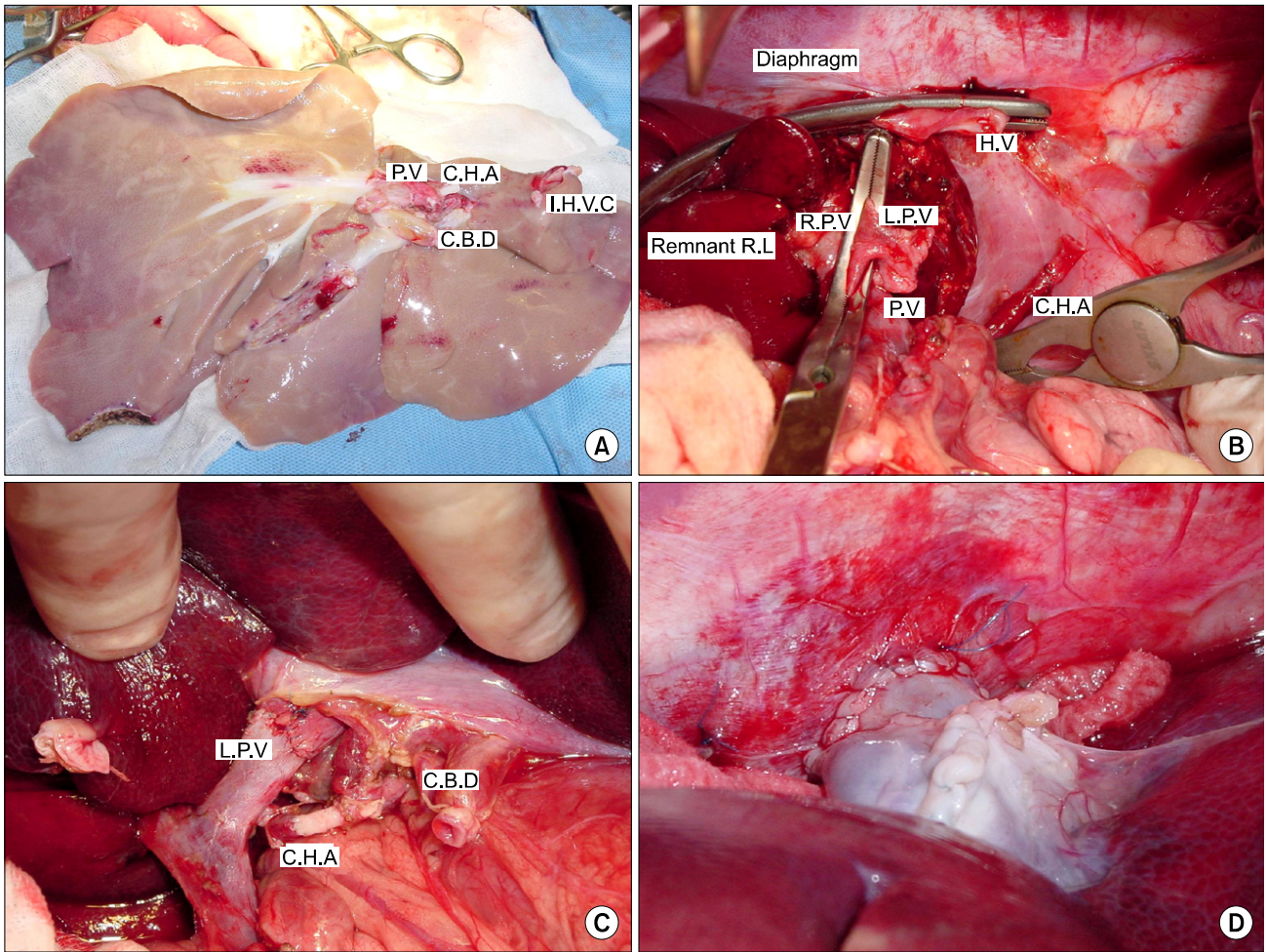


Fig. 2. (A) Harvested donor pig liver. (B) After Canine partial hepatectomy. (C) After vascular anastomosis (portal vein side). (D) After vascular anastomosis (hepatic vein side). P.V = portal vein; C.H.A = common hepatic artery; C.B.D = common bile duct; I.H.V.C = infrahepatic vena cava; Remnant R.L = remnant canine right liver segment; R.P.V = right portal vein; L.P.V = left portal vein; H.V = left hepatic vein; C.H.D = common hepatic duct.

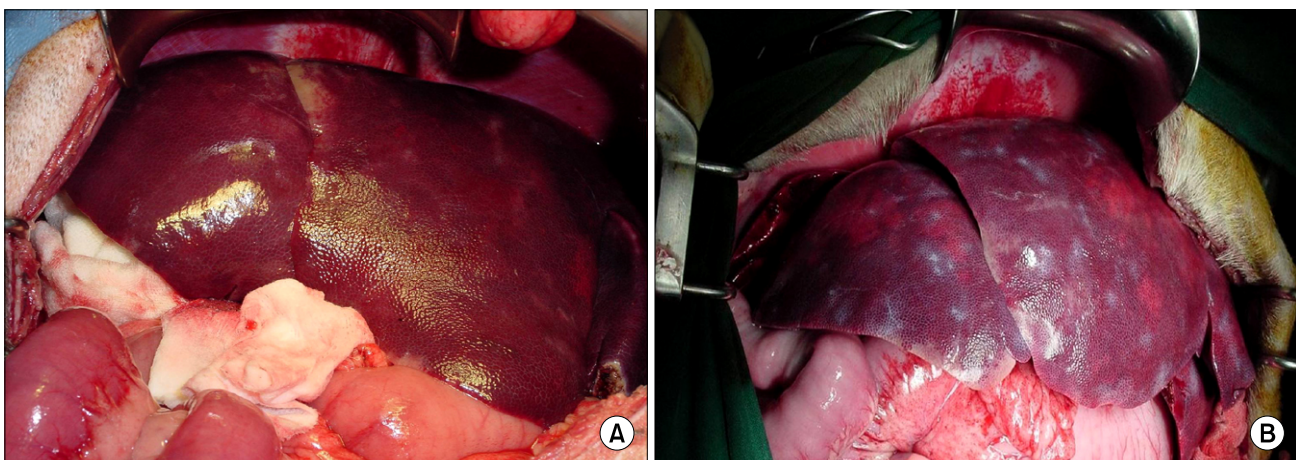


Fig. 3. (A) After reperfusion (cobra venom factor and gadolinium chloride treatment group), (B) After reperfusion (control group).

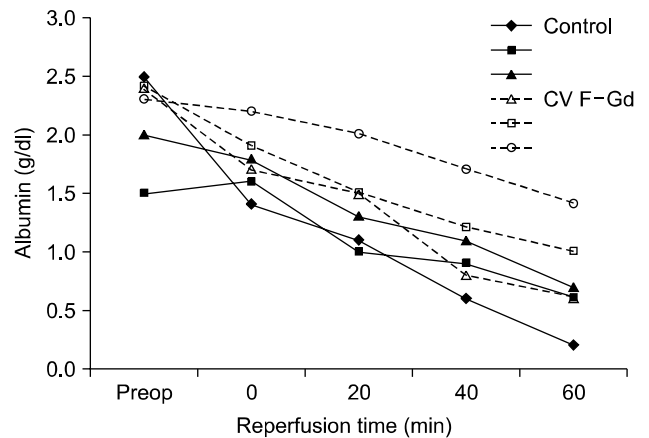
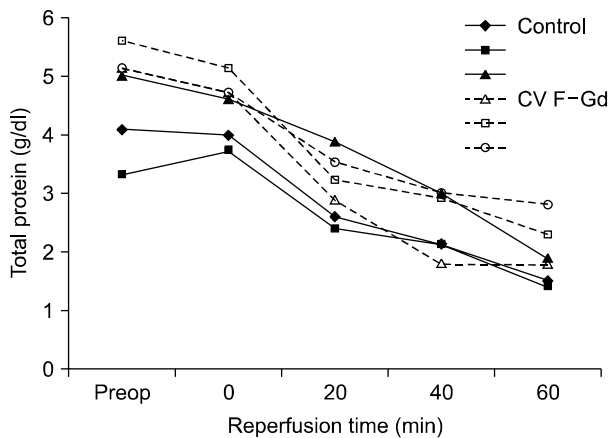


Fig. 4. Serum total protein and albumin level after reperfusion. Control = control group; CVF-Gd = cobra venom factor and gadolinium chloride treatment group.

thrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT) 등을 측정하였다.

절제한 간 조직은 슬라이드를 제작하고 현미경으로 관찰하였다.

결 과

1) 돼지-개 사이 보조 부분 이종장기이식(auxiliary partial xenotransplantation) 모델의 확립

평균 12 kg의 돼지와 17 kg의 개 사이에 이종이식이 이루어졌으며 돼지의 상간하대정맥의 평균직경은 2.2 cm, 개의 좌측 간정맥의 평균직경은 2 cm로 개의 좌측 간정맥을 약간 넓게 해서 문합을 시도하였다. 돼지 문맥의 직경은 평균 1.8 cm, 개의 좌측 문맥의 평균 직경은 1.3 cm로 역시 개의 좌측 문맥을 약간 비스듬히 절개하여 넓혀서 문합하였다. 돼지 총간 동맥과 개의 간동맥은 2 mm 정도의 크기로, 연속단순봉합으로 단단 문합하였다(Fig. 2). 6예의 수술 모두에서 이종 간이식은 성공적으로 이루어졌으며, 재관류 직후 모든 예에서 혈압이 급격하게 떨어지는 것을 볼 수 있었으나 수액의 적절한 공급으로 재관류 1시간 후 안락사시킬 때까지 생체징후를 안정적으로 유지할 수 있었다.

2) 재관류 후 이식간의 육안적 소견

실험군에 비해 대조군에서 이식간이 단단한게 만져지며 군데 군데 지도모양으로 혈류장애가 있는 외양을 보였다. 문합부에서의 출혈은 양군에서 차이가 없었다(Fig. 3).

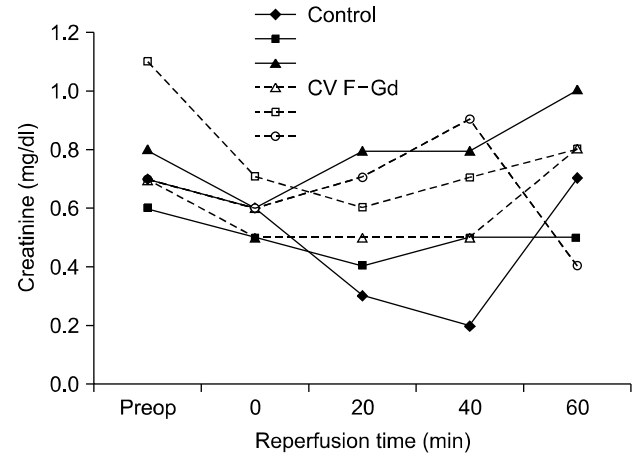


Fig. 5. Serum creatinine level after reperfusion.

3) 재관류 후 혈청 총단백량과 알부민

양 군에서 재관류 후 급격하게 총혈청단백량과 알부민의 혈장 내 수치가 감소함을 보여 주었으며 양 군 간에 의미 있는 차이는 없었다(Fig. 4).

4) 재관류 후 혈청 크레아티닌

재관류 후 양 군에서 크레아티닌은 변화가 없었으며 양 군 간에 차이도 없었다(Fig. 5).

5) 재관류 후 Serum FDP, Fibrinogen

양 군에서 재관류 후 fibrinogen이 감소하는 모습을 보이며 실험군에서 약간 경사가 완만하게 보이나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(Fig. 6A). FDP는 재관류 후 양 군

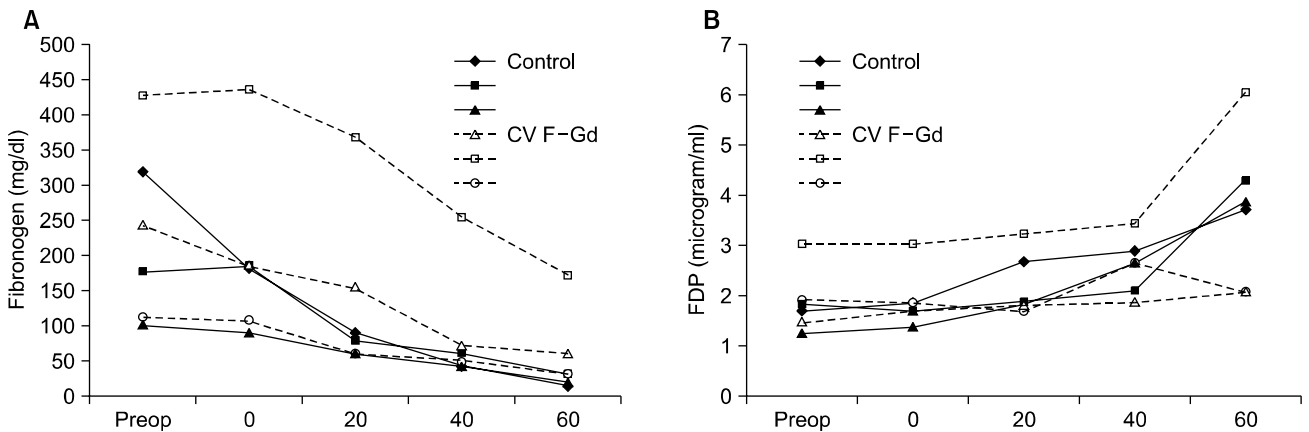


Fig. 6. Serum fibrinogen and FDP (fibrin degradation product) level after reperfusion.

에서 급격하게 증가하는 양상을 보였으며 실험군에서 증가 정도가 완만하게 보이거나 통계적 의미는 없었다(Fig. 6B).

6) 재관류 후 혈소판, PT, aPTT의 변화

양 군에서 역시 급격한 혈소판의 감소를 보여 주며 실험군에서 비교적 완만한 변화를 보여주나 통계적 의미는 없었다(Fig. 7). 재관류 후 PT와 PTT가 공히 지연됨을 확인하였다. 대조군에 비해 실험군에서 지연 정도가 완만하게 느껴지나 역시 통계적인 유의 수준엔 미달하였다(Fig. 8).

7) 병리조직 검사

재관류 후 20분, 40분, 60분에 각각 채취한 이식간의 조직에서 양 군 모두 눈에 띄는 혈관 내 병변은 발견할 수 없었다. 아주 드물게 혈관 내 fibrin 침착소견을 발견할 수 있었으나 매우 드물었다. 오히려 재관류 1시간의 폐조직과 개의 남아있는 부분 간조직에서 호중구 등 염증세포의 침착이 현저하게 나타났다. 개의 신장에선 특이한 변화는 없었다.

대조군의 이식간에서 간 세포의 공포형성(vacuolization)과 굴모양혈관의 확장을 보였고 sinusoid 내에 호중구의 격리와 경미한 조직 내 출혈과 경계가 없는 반점형 괴사를 볼 수 있었다. 이러한 변화는 실험군에서 현저히 적었다(Fig. 9).

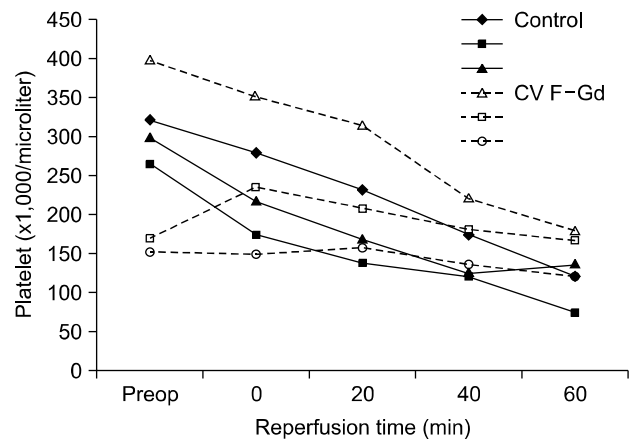


Fig. 7. Serum platelet level after reperfusion.

징검다리으로써 이중 간이식이 역할을 할 수 있도록 해야 한다고 했다.(17) 심각한 간기능 부전 환자에서 성공적인 동종이식을 위한 징검다리 역할을 하거나 혹은 회복이 가능한 급성 전격성 간기능 부전에서 일시적인 간기능 보조를 위한 보조적 간이식을 하는 데에는 전 간이식보다는 보조적 간이식이 임상적으로 더 유용할 수 있고 이에 대한 대비를 위해서 보조적 간이식 모델에 대한 연구가 필요하다.

개의 혈액에 존재하는 돼지에 대한 이중항원은 아직 밝혀진 바가 없지만 돼지-개 사이 폐장 이중이식에서 초급성 거부반응이 발생하는데 이런 반응을 유발하는 항원은 발생 초기엔 없다가 성체가 되어야 충분히 발현된다고 여겨지고 있다.(8)

이 모델에서 보체를 조절함으로써 초급성 거부반응의 발생이 지연되는가 확인하는 것은 이 모델을 이용하여 초급성 거부반응과 급성 체액성 이중장기 거부반응을 이해하려

고 찰

이중장기이식이 얼마나 많은 이익을 인류에게 줄지는 아직 모르지만 현재까지는 극복해야 할 과제가 많아서 이중장기이식의 실현에 대해 비판적인 견해도 많다. Strazl 등은 일단 동종 간이식을 기다리는 말기 간부전 환자 치료의

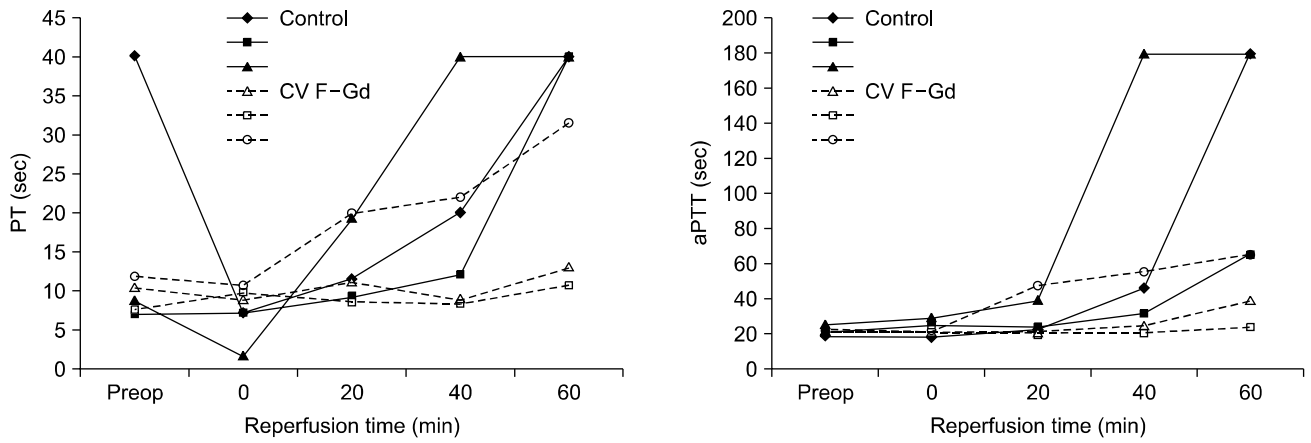


Fig. 8. Serum PT (prothrombin time) and aPTT (activated partial thromboplastine time) level after reperfusion.

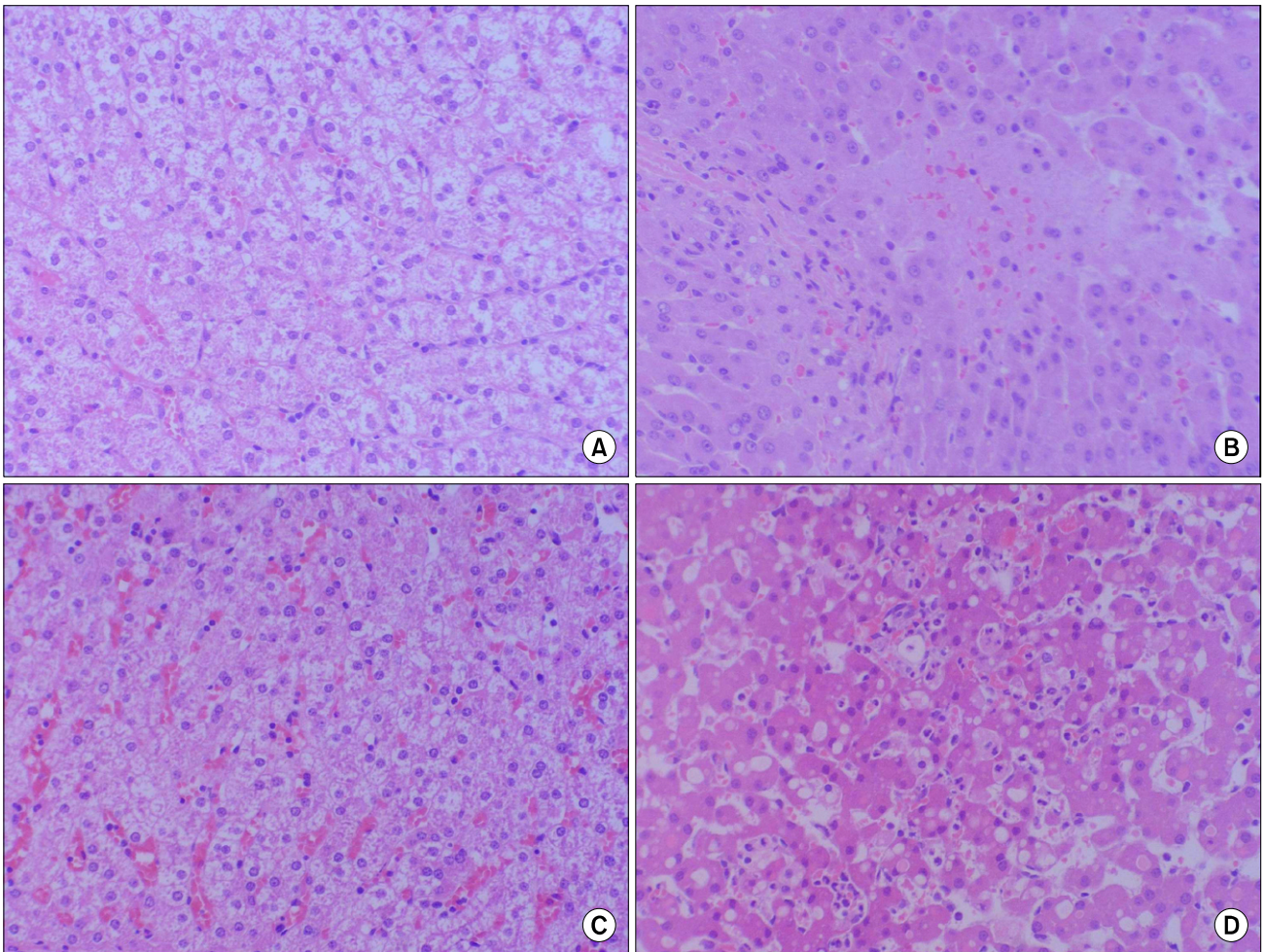


Fig. 9. (A) Normal pig liver after harvest. (B) Xenograft, 60 minutes after reperfusion without CVF-Gd treatment. (C) Xenograft, 60 minutes after reperfusion CVF-Gd treatment group. (D) Remnant dog liver, 60 minutes after reperfusion. (CVF-Gd: cobra venom factor and gadolinium chloride).

고 하는 시도에 있어서 기초적인 자료를 제공할 수 있을 것이다.(18)

돼지-개 사이 이종 간이식 모델이 향후 돼지-영장류 사이 이종 간이식을 연구하는 모델에 앞서 좋은 기초자료를 제공할 수 있을 뿐만 아니라 돼지와 개 사이에는 Gal α -(1,3) Gal 항원이 문제가 되지 않으므로 이를 제외한 다른 이종 자연항체(xenogeneic natural antibody)에 대한 연구 혹은 자연면역(innate immunity)에 대한 연구를 하는데 이용될 수 있다.

개의 전체 간을 제거하지 않고 부분 간만 제거하고 돼지의 간을 이식하는 보조 간이식 방법 역시 최초의 시도이며 이러한 보조적 간이식 모델은 전 간이식을 할 때와 달리 biopump를 이용한 veno-veno bypass가 불필요하므로 혈액학적으로 훨씬 안정적인 수술이 가능하며 필요에 따라서는 우측 간문맥을 좁혀주거나 막아줌으로써 이식간으로 향하는 문맥 혈류량을 조절할 수 있는 장점이 있다.(19)

CVF를 이용한 보체의 억제제는 CVF에 대한 항체의 생성 등으로 인해 실제 임상에서 이용하기에는 어려운 점이 있으나,(20) 이번 연구 모델을 이용한 이종 간이식 연구에서 보체의 활성을 일정기간 억제함으로써 돼지-영장류 사이의 큰 면역학적 장벽인 Gal α -(1,3) Gal 항원과 보체의 문제를 빚겨나가서 실제 유전자삽입 돼지-영장류 사이 이종이식(transgenic pig to primate xenotransplantation)과 비슷한 상황을 만들어 볼 수 있다고 생각한다.

수여 간의 간 절제는 전체 간의 약 75%에 해당하는 용적이었으며 이를 고려하여 공여 돼지와 수여 견 사이에 약 5 kg 정도의 체중 차이를 두고 이종이식을 실시하였는데 문맥과 간정맥 총간동맥 각각의 혈관 문합에 있어서 큰 어려움이 없이 이종이식을 실시할 수 있었다. 본 연구에서는 단기간의 초급성 거부 반응 양상을 보고자 하여 이식간의 용적을 측정하지 않았으나 향후 장기간의 관찰을 위해서는 간용적의 정확한 측정이 필요할 것으로 생각한다. 이종 간이식 후 재관류 시에 혈장 총단백과 알부민이 급격히 감소하기 시작하였으며, fibrinogen과 혈소판도 역시 급격히 소모되어 없어지는 것이 확인되었다. PT과 aPTT도 확연하게 지연되었으며 FDP가 증가하였다. 이러한 소견들은 이종이식에 의한 초급성 거부반응의 결과로 혈관 내 응고가 광범위하게 진행된 결과로 판단되나 재관류 시기에 문합부의 출혈이나 상처에서의 이상 출혈은 재관류 1시간까지는 별로 눈에 띄게 차이가 드러나지 않았다. 병리조직 검사에서도 현미경 시야에서 초급성 거부반응의 결과로 혈관 내 응

고가 진행된 증거를 발견할 수 없었다. 오히려 이식간에서 멀리 떨어진 폐와 인접한 개의 남아있는 부분간 실질에서 호중구 등 염증세포의 침윤과 모세혈관 및 sinusoid의 염증세포 격리를 볼 수 있었다. 대조군과 실험군의 비교에서 실험군에서 혈장 내 생화학적 변화가 좀더 심한 경향을 확인할 수 있었으나 적은 예로 인해 통계적 유의 수준엔 이르지 못했다. 병리 조직학적 검사에서는 실험군에서 간세포 괴사 등이 훨씬 적게 보였으나 이러한 변화는 CVF 투여에 의한 변화라고 단정지를 수 있는 소견은 아니라고 생각한다.

결 론

돼지-개 사이 보조 부분 이종 간이식(auxiliary partial liver xenotransplantation) 모델은 수술과정에서 무리가 없으며 돼지-영장류 사이 이종 간이식을 연구하기 전에 다양한 연구를 실시해 볼 수 있는 좋은 모델이 될 수 있음을 확인하였다. 이종이식 후 재관류 1시간까지 초급성 거부반응에 의한 결과라고 생각되는 혈액내 생화학적 변화가 확인되었으며 이러한 변화는 대조군에 비해 CVF 및 가돌리늄 투여군에서 혈액내 생화학적 변화가 완만한 경향을 보였으나 통계적 유의성을 확립하려면 더 많은 예의 실험과 다양한 보체 억제제의 투여 및 허혈 재관류 손상의 예방에 대한 처치를 개별적으로 비교하는 실험이 필요하다.

감사의 글

이 논문을 작성하는 데 많은 기여를 한 최성훈, 이은주 연구원에게 감사를 드립니다.

REFERENCES

- 1) Byrne GW, McCurry KR, Martin MJ, McClellan SM, Platt JL, Logan JS. Transgenic pigs expressing human CD59 and decay-accelerating factor produce an intrinsic barrier to complement-mediated damage. *Transplantation* 1997;63:149-55.
- 2) Lawson JH, Platt JL. Molecular barriers to xenotransplantation. *Transplantation* 1996;62:303-10.
- 3) Platt JL, Fischel RJ, Matas AJ, Reif SA, Bolman RM, Bach FH. Immunopathology of hyperacute xenograft rejection in a swine-to-primate model. *Transplantation* 1991;52:214-20.
- 4) Dalmaso AP, Vercellotti GM, Platt JL, Bach FH. Inhibition of complement-mediated endothelial cell cytotoxicity by decay-accelerating factor. Potential for prevention of xenograft hyperacute rejection. *Transplantation* 1991;52:530-3.

- 5) Loss M, Vangerow B, Schmidtko J, Kunz R, Jalali A, Arends H, et al. Acute vascular rejection is associated with systemic complement activation in a pig-to-primate kidney xenograft model. *Xenotransplantation* 2000;7:186-96.
- 6) Cozzi E, Tucker AW, Langford GA, Pino-Chavez G, Wright L, O'Connell MJ, et al. Characterization of pigs transgenic for human decay-accelerating factor. *Transplantation* 1997;64:1383-92.
- 7) Lin SS, Hanaway MJ, Gonzalez-Stawinski GV, Lau CL, Parker W, Davis RD, et al. The role of anti-Gal α 1-3Gal antibodies in acute vascular rejection and accommodation of xenografts. *Transplantation* 2000;70:1667-74.
- 8) Nakajima R, Nakajima S, Nagata S, Miura T, Hirano T, Konaka C, et al. Analysis of hyperacute rejection in newborn pig-to-dog lung xenotransplantation. *Transplant Proc* 2000;32:1131-40.
- 9) Leventhal JR, Dalmaso AP, Cromwell JW, Platt JL, Manivel CJ, Bolman RM 3rd, et al. Prolongation of cardiac xenograft survival by depletion of complement. *Transplantation* 1993;55:857-65.
- 10) Biozzi G, Stiffel C. The physiopathology of the reticuloendothelial cells of the liver and spleen. *Prog Liver Dis* 1965;2:166-91.
- 11) Saba TM. Physiology and physiopathology of the reticuloendothelial system. *Arch Intern Med* 1970;126:1031-52.
- 12) Shibuya H, Ohkohchi N, Seya K, Satomi S. Kupffer cells generate superoxide anions and modulate reperfusion injury in rat livers after cold preservation. *Hepatology* 1997;25:356-60.
- 13) Lee YG, Lee SH, Lee SM. Role of Kupffer cells in cold/warm ischemia-reperfusion injury of rat liver. *Arch Pharm Res* 2000;23:620-5.
- 14) Tector AJ, Fridell JA, Ruiz P, Khurana RJ, Jensen G, Mak A, et al. Experimental discordant hepatic xenotransplantation in the recipient with liver failure: implications for clinical bridging trials. *J Am Coll Surg* 2000;191:54-64.
- 15) Takeyama O, Ikai I, Yagi T, Satoh S, Kanazawa A, Uesugi T, et al. Effects of prostaglandin E (1) on the efficacy of xenogeneic extracorporeal pig liver perfusion in a canine model of acute liver failure. *Liver Transpl* 2001;7:526-32.
- 16) Chung KY, Kim MS, Lee JH, Kim YS, Choi KJ, Choi YM. Live donor partial liver harvest for canine liver transplantation: development of an innovative technique for surgical training and research. *Surg Today* 2002;32:711-5.
- 17) Starzl TE, Rao AS, Murase N, Fung J, Demetris AJ. Will xenotransplantation ever be feasible? *J Am Coll Surg* 1998;186:383-7.
- 18) Vogel CW, Fritzing DC. Humanized cobra venom factor: experimental therapeutics for targeted complement activation and complement depletion. *Curr Pharm Des* 2007;13:2916-26.
- 19) Yabe S, Nishizawa H, Egawa H, Nakayama H, Okamoto S, Kiuchi T, et al. Portal blood flow and liver regeneration in auxiliary partial orthotopic liver transplantation in a canine model. *Eur Surg Res* 1999;31:83-92.
- 20) Taniguchi S, Kobayashi T, Neethling FA, Ye Y, Niekrasz M, White DJ, et al. Cobra venom factor stimulates anti-alpha-galactose antibody production in baboons. Implications for pig-to-human xenotransplantation. *Transplantation* 1996;62:678-81.