

간우엽절제술 후 간실질 섬유화에
따른 잔존간의 재생과 간기능의 변화

연세대학교 대학원

의학과

이 재 길

간우엽절제술 후 간실질 섬유화에
따른 잔존간의 재생과 간기능의 변화

지도교수 이 우 정

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2005년 12월 일

연세대학교 대학원

의학과

이 재 길

이재길의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2005년 12월 일

감사의 글

날씨가 쌀쌀해지면서 가을이 벌써 다 지나가고 추운 겨울이 다가왔습니다. 추운 날씨에 몸이 다 얼어버리는 듯합니다. 어느덧 시간이 많이 흘러 제가 외과의사로 지낸 시간도 9년째가 되어갑니다.

외과 전공의와 강사 시절 저에게 많은 도움과 가르침을 주신 모든 분들께 감사드립니다. 학생 때부터 전공의, 강사 시절 부족한 저에게 담임반 선생님께서 많은 가르침과 질책을 주신 은사님 김병로 선생님께서 진심으로 감사의 말씀을 드립니다. 또한 논문이 완성되도록 지도편달을 아끼지 않으신 이우정 지도 교수님과 연구 계획 및 진행에 있어서 자문을 해주시고, 논문에 대해 많은 조언과 질책을 해주신 최진섭 교수님과 박영년 교수님께 진심으로 감사드립니다. 그리고 강사기간 동안 많은 가르침과 조언을 아끼지 않으신 김경식 교수님께도 감사드립니다. 또한 저에게 많은 가르침을 주신 외과 주임교수님과 다른 교수님들께 감사드립니다.

본인이 학업과 연구에 정진할 수 있도록 많은 지원을 아끼지 않으신 부모님께 감사드리며, 장인어른과 장모님, 그 외 제 가족에게 감사드립니다. 그리고 바쁜 강사기간 동안 저를 많이 이해해주고 사랑을 준 아내 자영과 딸 수연에게 고마움을 전합니다.

이재길 씀

차 례

그림 및 표 차례	ii
국문요약	iii
I. 서론	1
II. 대상 및 방법	4
1. 연구 대상	4
2. 연구 방법	6
III. 결과	8
1. 수술 후 간실질의 재생율의 변화	9
2. 간효소치의 변화	9
3. 간기능의 변화	12
4. ICG-R15의 변화	14
IV. 고찰	15
V. 결론	23
참고문헌	24
영문요약	31

그림 차례

Fig. 1 Changes of liver volume and regeneration rate	11
Fig. 2 Changes of liver enzymes	11
Fig. 3 Changes of liver functions	13
Fig. 4 Changes of ICG-R15	14

표 차례

Table 1. Staging of chronic hepatitis	5
Table 2. Characteristics of patients	8
Table 3. Data of volumetry	10

국문요약

간우엽절제술 후 간실질 섬유화에 따른 잔존간의 재생과 간기능의 변화

배경 : 만성간염을 동반한 간세포암 환자에서 간실질의 대량 절제시 간기능부전증이 발생할 수 있어 수술 전 절제 범위의 결정과 잔존 간기능의 측정과 같은 세심한 주의가 필요하다. 이에 저자는 정상 간조직을 가진 생체간이식공여자와 만성간염을 동반한 간세포암 환자들을 대상으로 간우엽절제술 후 간실질 섬유화 정도에 따른 잔존간의 재생과 간기능의 변화를 분석하여, 만성간염을 동반한 간세포암 환자들에서 대량 간절제의 안전성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 간우엽절제술을 시행받은 생체간이식공여자 44명과 만성간염을 동반한 간세포암 환자 44명을 대상으로 하여 후향적 분석을 하였다. 간실질의 섬유화 정도에 대한 조직병리학적 소견에 따라 정상군(1군) 44명, 문맥주변부 섬유화군(2군) 10명, 섬유성 격막군 (3군) 17명, 간경변군(4군) 17명으로 분류하였고 수술 전, 수술 후 7일 및 30일째의 전산화단층촬영의 영상을 이용하여 간용적을 측정하였다. 수술전과 수술 후 혈청 AST, ALT, 빌리루빈, 알부민, 프로트롬빈시간 (Prothrombin time; INR), ICG-R15을 검사하였다.

결과 : 수술 후 7일째 간재생율은 1군 156.9%, 2군 134.6%, 3군 132.7%, 4군 126.0 %로 1군과 4군에서만 유의한 차이를 보였다 (p=0.02). 30일째 재생율은 1군 191.4%, 2군 141.2%, 3군 149.0%, 4군 143.7%로 1군과 2, 3, 4군간에서 유의한 차이를 보였다. 2군과 3군, 4군 간의 재생율의 차이는 보이지 않았다. 혈청 AST와 ALT는 수술 후 1일째에 최고치에 도달 하였고 수술 후 30일째에 정상화 되었으며, 빌리루빈은 술 후 2일째에 최고치에 도달하였고 술 후 7일째에 정상으로 회복 되었다. INR은 수술 후 1일과 2일째에 가장 높았으며 수술 후 30일째에 정상으로 회복되었다. 30일째 ICG-R15은 1, 2군에서는 정상으로 회복되었 으며, 4군은 호전되지 않았다.

결론 : 수술 전 간기능이 좋은 만성간염을 동반한 간세포암 환자에서 간우엽절제술은 비교적 안전하게 시행될 수 있을 것으로 사료되나, 간경변을 동반한 환자에서는 수술 후 간기능의 회복에 유의하여 적절한 지지요법이 필요할 것으로 생각된다.

핵심되는 말 : 간절제, 만성간염, 간의 재생, 간기능

간우염절제술 후 간실질 섬유화에 따른

잔존간의 재생과 간기능의 변화

<지도교수 이 우 정>

연세대학교 대학원 의학과

이 재 길

I. 서론

간은 절제 또는 손상 직후 재생이 일어나면서 용적이 증가하고 기능을 회복한다. 이러한 간의 재생은 손상 후 회복의 필수요소로, 잔존간세포의 증식에 의해 간실질의 용적을 회복하는 과정이다. 정상 간은 약 70~80% 정도의 절제 후에도 재생력과 회복력을 보이며, 쥐를 이용한 동물실험에서는 정상 간실질의 약 90%의 절제시에도 간재생이 활발하게 일어나며 간기능을 유지할 수 있다고 알려져 있다.¹ 간의 재생은 절제

후 약 72시간 내에 시작해서 2주째까지 급격히 증가하며, 그 후에는 완
만히 지속되어 6개월에서 1년 사이에 최고에 도달하며, 원래 용적의 약
75% 이상으로 회복하게 된다.^{2,3}

간절제 후 간기능검사 중 간실질의 손상을 의미하는 지표의 수치는 수
술 직후에 급격히 상승하여 48시간 전후에 최고치에 도달하며, 점차 회
복되면서 수술 후 2-3주 내에 정상적으로 회복된다.⁴⁻⁸

간 절제 후 재생과 기능의 회복은 여러가지 임상요소와 epidermal
growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF), tumor
necrosis factor (TNF), hepatocyte growth factor (HGF) 등의 사이토카
인의 영향을 받는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁹ 만성간염에 의한 섬유화를
동반한 간은 간세포의 기능이 저하되어 있고 재생능력이 저하되어 있어
서, 용적과 기능의 회복이 느리다. 특히 섬유화가 심할수록 간 재생율이
더 현저하게 저하되어 있어서 중증의 섬유화를 동반한 환자에서는 간절
제 후 간기능부전증이 생길 가능성이 더 높다.⁹⁻¹⁰

간절제 후 간의 재생에 대한 연구는 계속 되어 왔으며, 간절제 후 간
재생에 의한 간용적의 변화에 대한 보고는 많다. 저자도 만성간염 환자

에서 간재생율이 정상환자보다 낮으며, 좌엽절제술과 좌외구역절제술시에는 정상군과 섬유화군간의 간재생율의 차이는 없었고, 우엽절제술시에는 간재생율의 차이가 있음을 보고하였다.⁸

지금까지 우엽절제술과 같은 대량 절제를 시행 받은 환자를 대상으로 간실질의 섬유화 정도에 따른 재생율의 비교 연구나, 간기능의 회복 및 안전성에 대한 연구는 많지 않다.

이에 저자는 간우엽절제술을 시행 받은 환자들을 대상으로 절제 후 간실질의 섬유화 정도에 따른 잔존간의 재생과 간기능의 변화를 분석하여, 만성간염을 동반한 간세포암 환자들에서 대량 간절제의 안전성에 대해 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 간우엽절제술을 시행 받은 생체간이식공여자 44명과 만성간염을 동반한 간세포암 환자 44명을 대상으로 하였다.

대상 환자는 박 등²⁰이 체계화한 간조직의 조직병리 소견에 따른 만성간염의 등급체계에 따라 분류하였다.(Table 1) 생체간이식공여간을 정상으로 하였으며, 간세포암 환자는 만성간염 등급 1~4로 분류하였다. 문맥역 섬유화는 대상환자가 너무 적어 분석에서 제외하였으며, 문맥주변부 섬유화 소견을 보이는 환자도 많지 않았고, 대부분의 환자들이 섬유성 격막 및 간경변증을 동반하였다. 대상환자군을 정상군 (1군), 섬유화군-문맥주변부 섬유화군 (2군), 섬유성 격막군 (3군), 및 간경변군 (4군)-으로 분류하였으며, 각각 1군 44명, 2군 10명, 3군 17명, 4군 17명이었다.

Table 1. Staging of chronic hepatitis

Descriptive diagnosis	Score	Definition
No fibrosis (정상)	0	Normal connective tissue (섬유화 없는 정상조직)
Portal fibrosis (문맥역 섬유화)	1	Fibrous portal expansion (섬유화에 의한 문맥역 확장)
Periportal fibrosis (문맥주변부 섬유화)	2	Periportal fibrosis with short septa extending into lobules or rare porto-portal septa (intact architecture) (짧은 섬유성 격막 형성 또는 문맥역간 가교상 섬유화, 간소엽의 구조 유지)
Septal fibrosis (섬유성 격막)	3	Fibrous septa reaching adjacent portal tracts and terminal hepatic venule (THV) (architectural distortion but no obvious cirrhosis) (문맥역과 THV 간의 가교상 섬유화)
Cirrhosis (간경변)	4	Diffuse nodular formation (광범위한 간세포 재생결절)

2. 연구 방법

수술 전 및 수술 후 7일, 30일 쯤에 시행된 전산화단층촬영(CT) 또는 자기공명영상장치(MRI)를 통해 얻어진 영상을 이용하여 간의 용적을 측정하였다.

간의 용적 및 재생율은 다음과 같이 계산하였다.

수술 전 간 용적 (TLV) = 전체 간 용적 - 종양 용적

잔존 간 용적 (RLV) = (TLV - 절제된 간 용적) 또는

수술 후 7일, 30일째 간용적

잔존 간 용적비 (VR, %) = (RLV/TLV) x 100

간 재생율 (Regeneration rate, RR, %) = (RLV/POD #0 RLV) x 100

간기능의 평가를 위해 수술 전, 수술 직후, 수술 후 1, 2, 3, 5, 7, 14, 30일째에 시행된 혈청 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 빌리루빈, 혈청 알부민, 프로트롬빈 시간

(prothrombin time, INR)을 후향적으로 조사하였다. 또한 수술 전, 수술 후 7일, 및 30일째에 시행된 indocyanin green 15분 정체율 (ICG-R15)을 조사하였다.

모든 통계치는 평균치 (\pm 표준편차)로 표시하였고, 통계처리는 SPSS (for Windows release 11.5, 2002, Copyright © SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA)를 이용하여, student's t-test와 ANOVA test를 사용하였다. *P*-value는 0.05 이하를 의미 있는 것으로 판단하였다.

III. 결과

전체 환자는 88명으로 남자가 65명, 여자가 23명 이었고 평균연령은 41세였다. 대상환자는 정상군(1군), 문맥주변부 섬유화군(2군), 섬유성 격막군(3군) 및 간경변증군(4군)으로 분류하였다. 34명의 환자가 간의 지방증을 동반하였고, 대부분 10% 미만의 정도의 지방변성을 보였으며, 3군의 1명이 20%미만의 중증도의 지방변성 소견을 보였다.(Table 2)

Table 2. Characteristics of patients

		Fibrosis				Total (n=88)
		No (Group 1)	Periportal (Group 2)	Septal (Group 3)	Cirrhosis (Group 4)	
Age (mean)		28.5	53.7	53.6	51.8	
Gender	Male	32	6	12	15	65
	Female	12	4	5	2	23
Steatosis	No	27	4	14	9	54
	Yes	17	6	3	8	34

1. 수술 후 간실질의 재생율의 변화 (Table 3)

수술 후 7일째 재생율은 각각 1군 156.9%, 2군 134.6%, 3군 132.7%, 4군 126.0% 였고, 30일째의 재생율은 각각 191.4%, 141.2%, 149.0%, 143.7% 였다. 7일째 재생율은 1군과 4군간에서 유의한 차이만 있었으며 ($p=0.02$), 그외 다른 군간의 차이는 없었다. 30일째 재생율은 1군이 2, 3, 4군에 비해 유의하게 높았으며, 2, 3, 4군간의 차이는 없었다. (Fig. 1)

2. 간효소치의 변화

혈청 AST와 ALT는 수술 후 1일째에 최고로 높았으며, 점차 감소하여 수술 후 30일째에 정상으로 도달하였다. 술 전 효소치는 3군과 4군이 1군보다 높았으며, 최고치는 1군이 높았다. AST는 수술 후 14일째에, ALT는 30일째에 1군과 2군에서 정상으로 회복되었으며, 3군과 4군은 정상으로 회복되지 못하였다.(Fig. 2)

Table 3. Data of Volumetry

Fibrosis	No (Group I)	Periportal (Group II)	Septal (Group III)	Cirrhosis (Group IV)	<i>p</i> -value
TLV (cm ³)	1310.6 ± 222.6	1219.6±220.9	1285.2 ± 263.1	1295.9 ± 281.8	ns
RLV (cm ³)/ VR (%)					
POD #0	590.7 ± 160.3 / 44.5	653.0 ± 128.1 / 54.8	589.9 ± 130.6 / 46.6	627.3 ± 144.8 / 49.4	ns 0.01*
POD #7	870.9 ± 155.6 / 67.1	800.6 ± 254.5 / 68.1	766.3 ± 148.4 / 60.4	772.6 ± 148.7 / 61.0	ns ns
POD #30	1068.2 ± 207.5 / 82.2	901.7 ± 129.3 / 75.8	860.6 ± 187.2 / 67.6	879.4 ± 154.3 / 69.2	0.00 0.00 [†]
ILV(cm ³)					
POD #7	271.1	229.1	207.6	223.4	ns
POD #30	439.0	307.5	287.2	334.3	ns
RR (%)					
POD #7	156.9	134.6	132.7	126.0	0.01 [‡]
POD #30	191.4	141.2	149.0	143.7	0.00 [§]

TLV = total liver volume; RLV = residual liver volume; VR = volume rate; POD = postoperative day; ILV = increased liver volume; RR = regeneration rate; ns = not significant

*POD #0 VR of Group II was higher than other groups.

†POD #30 RLV was different between group I and group III (p=0.001) and IV (p=0.004).

‡POD #7 RR was different between group I and group IV (p=0.016).

§POD #30 RR was different between group I and group II, III, and IV.

RR between group II, III, and IV were not different.

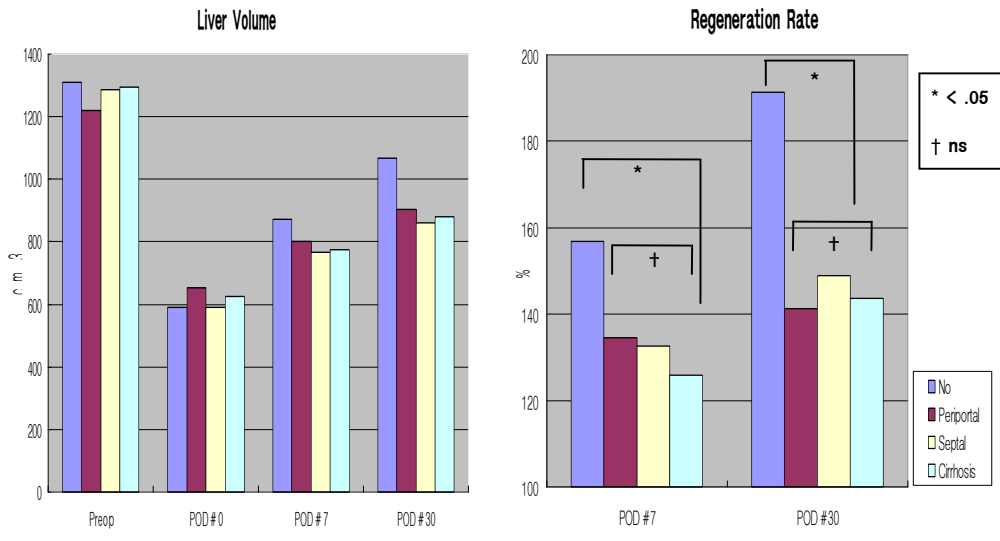


Fig. 1 Changes of liver volume and regeneration rate

RR at POD #7 between group I and group IV and at POD #30 between group I and group II, III, and IV were different significantly.

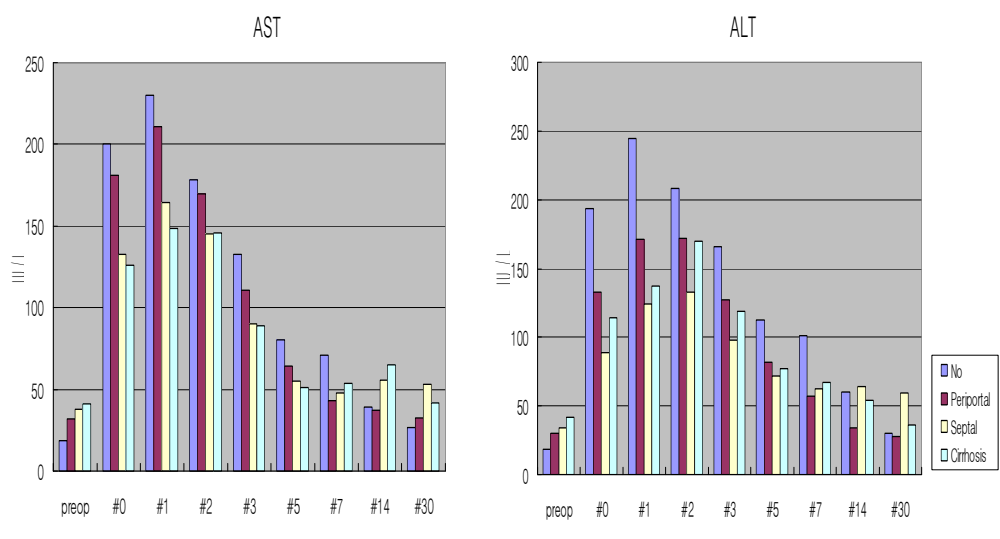


Fig. 2 Changes of liver enzymes

3. 간기능의 변화

빌리루빈은 수술 후 1-2일째에 최고치에 도달하였으며, 수술 후 7일째에 정상치로 회복되었다. 그러나 3군과 4군은 14일째에도 높게 유지되었고 30일째에 정상으로 회복되었으나 1군과 2군보다 높았다.

혈청 알부민은 수술 직후 최고로 감소하여 수술 후 3-3.5mg/dL로 유지되었고 1군과 2군은 수술 후 14일에 정상수치를 유지 하였으며, 3군과 4군은 30일째에 정상으로 회복되었다.

INR은 수술 후 1-2일째에 최고로 높았으며, 점차 회복하여 1군과 2군은 수술 후 5일째에 정상으로 회복되었으나 3군과 4군은 30일째에 정상으로 회복되었다.(Fig. 3)

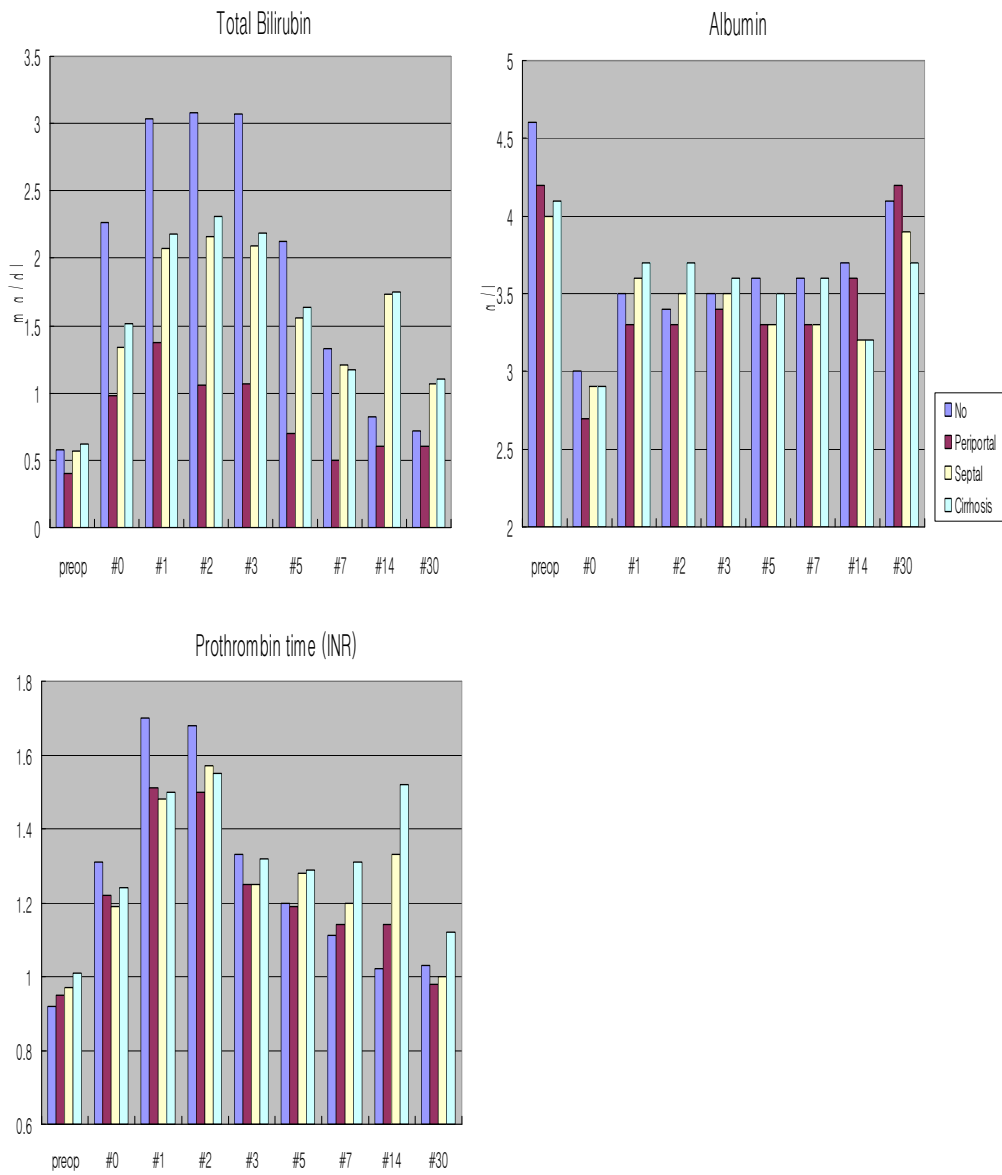


Fig. 3 Changes of liver functions

4. ICG-R15의 변화

7일째 ICG-R15은 수술 전보다 증가하였고, 30일째 ICG-R15은 1군과 2군에서는 정상으로 회복되었으나, 4군은 30일째에도 회복되지 않고 변화가 없었다. (Fig. 4)

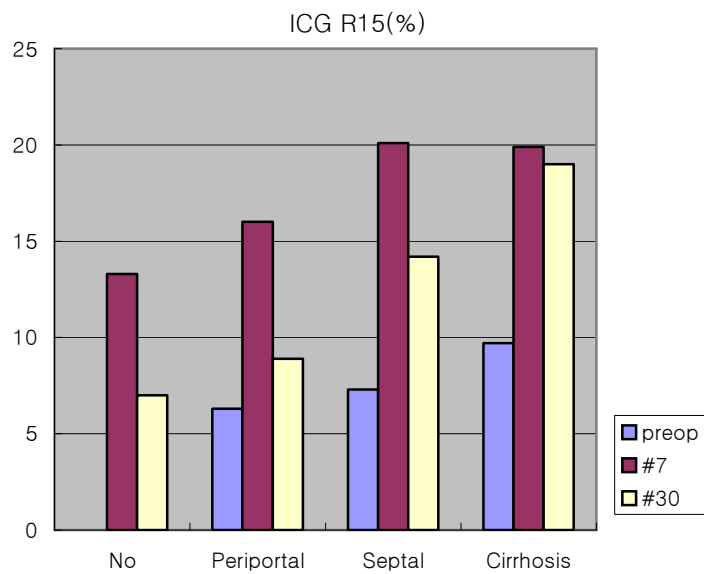


Fig. 4 Changes of ICG-R15

ICG-R15 : indocyanine green retention rate at 15 minutes

IV. 고찰

간은 쥐 모델을 통해 알려진 바와 같이 거의 무한한 재생력을 가지고 있으며, 정상 간실질의 70 ~ 80% 정도의 절제 후에도 현저한 재생력을 보이며, 일부에서는 90%의 절제에도 간기능 부전 없이 회복하는 것으로 보고되고 있다.^{21,22} 간의 재생과정에 대한 여러 연구들이 있지만 그 기전에 대해서는 정확하게 알려진 바는 없지만, Hepatocyte growth factor (HGF)와 Transforming growth factor (TGF)가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁻¹⁹

간의 용적과 재생 정도를 측정 하는 방법은 여러 가지가 있으며, 최근 들어 컴퓨터단층촬영으로 얻은 영상을 이용하여 간의 용적을 측정하는 비침습적인 방법이 비교적 정확한 방법으로 알려지면서 많이 이용되고 있다.²³⁻²⁷ 저자도 본 교실의 김경식 교수가 제작한 용적계산프로그램을 이용하여 컴퓨터단층촬영이나 자기공명영상장치를 통해 얻어진 영상으로 수술 전과 수술 후 간의 용적을 측정하였다.

간의 재생에 영향을 주는 임상요소들은 간절제 범위, 간기능, 체표면적,

수술 전 간문맥 색전술 및 간실질의 조직병리학적 소견 등이 있다.⁷⁻¹⁶ 간의 절제범위가 클수록 재생율이 높은 것으로 보고되고 있으며,^{11,12} 저자의 이전 연구에서도 간우엽절제술, 좌엽절제술, 좌외구역절제술을 시행한 환자들을 대상으로 한 간의 재생율에 대해 분석한 결과 간우엽절제술 시 간의 재생율이 현저하게 높음을 알 수 있었다.⁸ 간우엽절제술을 시행 받은 환자들을 대상으로 한 섬유화 정도에 따른 간의 7일째 재생율은 정상군과 간경변증군간에 유의한 차이가 있었고, 30일째 재생율은 정상군과 섬유화군 간의 유의한 차이가 있음을 보고하였다. 그러나 이전 보고에서는 섬유화군에서 간우엽절제술을 시행 받은 환자수가 많지 않아 그 결과를 정확히 예측하기 어려워 본 연구에서는 간우엽절제술을 시행한 환자만을 대상으로 간재생율을 분석하였다.

지금까지 연구에서 성별에 따른 간재생의 차이는 없었으며, 경도의 지방변성을 동반한 지방증은 재생율에 영향을 미치지 못함을 보고하였다.^{5,7,8} 따라서 본 연구에서는 이에 따른 간 재생율에 대한 분석은 하지 않았다.

간의 재생은 간실질의 섬유화 정도에 영향을 받으며, 간실질의 섬유화

가 심할수록 재생력이 감소된다.¹⁰⁻¹⁴ 지금까지의 보고를 살펴보면 간실질의 섬유화 정도를 보고자들마다 다르게 표현하고 있으며, 체계화 되어 있지 않다. 본 연구에서는 박 등²⁰이 체계화한 만성간염의 등급체계를 이용하였고 향후에도 일관적으로 적용할 수 있을 것으로 생각된다. 간절제술을 시행받은 환자들 중 문맥역 섬유화 소견을 보이는 경우는 거의 없어서 분석에서 제외하였고, 문맥주변부 섬유화 소견을 보이는 환자도 많지 않아 타 군에 비해 대상환자가 적었다.

Miyazaki 등¹⁰은 간실질의 섬유화 정도를 정상(무섬유화), 경도, 중등도, 중증 섬유화로 구분하였고, 정상과 경도의 섬유화군의 간재생율이 중등도 이상의 섬유화군보다 높음을 보고하였다. 또한 섬유화가 심한 환자에서는 50% 이상의 대량 절제 후에도 간은 거의 재생하지 않는다고 하였다. Yamanaka 등¹¹은 간의 재생은 간질환의 중증도에 영향을 받으며, 간경변이 동반된 환자에서 간용적과 기능의 회복이 더디지만 잘 보상된 간경변증 환자에서는 수술 전 용적의 약 80%까지 회복될 수 있다고 하였다. 또한 Nagasue 등¹³은 정상 간조직을 가진 환자는 간 절제 후 대부분 3개월 이내에 수술 전 용적을 회복하였으나 만성간염과 간경

변을 동반한 환자는 간의 재생이 더디지만 절제 1년 후에도 간의 재생이 지속되어 수술 전 용적을 거의 회복한다고 보고하였다.

본 연구에서는 섬유화군에서 수술 후 30일째의 잔존간은 수술전 간용적의 약 70%까지 회복되었다. 수술 후 7일째 간재생율은 정상군과 간경변증군 간에 유의한 차이가 있었으며, 정상군과 문맥주변부 섬유화 및 섬유성 격막군 간의 차이는 없었다. 수술 후 30일째 재생율은 정상군과 섬유화군 간에 유의한 차이가 있었으며, 섬유화군 내에서 재생율의 차이는 없었다. 따라서 만성간염에 의한 섬유화를 동반한 간세포암 환자의 절제 후 1개월 내의 조기 간재생은 정상 간조직을 가진 환자보다 낮으므로 절제 범위를 줄이고, 수술 후 회복기간 동안 추가적인 간손상을 방지하기 위한 보조 치료가 필요하다.

간절제 후 간효소인 혈청 AST와 ALT는 수술 후 1-3일 째에 최고에 도달한 후 점차 감소되어 수술 후 2주 내에 정상으로 회복되는 것으로 알려져 있다.^{4-8,11-14} Nagasue 등¹³은 간경변증 환자의 AST의 최고치가 비경변증 환자보다 낮으나 더디게 회복됨을 보고하였다. 저자의 이전 보고에서도 혈청 AST와 ALT의 최고치는 정상군이 높았으나, 섬유화군은

더디게 회복되며, 수술 후 30일째에는 정상군보다 높게 나타났다.⁸ 본 연구에서도 AST와 ALT의 변화 양상은 이전의 보고들과 비슷하여 절제 후 1일째에 최고치에 도달하였으며, 정상군과 문맥주변부 섬유화군은 수술 후 30일째에는 정상치로 회복되었으나, 섬유성 격막군과 간경변증군은 정상으로 회복되지 못하였다.

빌리루빈은 수술 후 2일째에 최고치에 도달한 후 점차 감소하여 7~21일경에 정상으로 회복되는 것으로 알려져 있다. 정상군의 최고치는 만성 간염을 동반한 섬유화를 가진 환자들의 빌리루빈보다 낮으며, 회복이 더 빠른 것으로 보고하고 있다.¹³⁻¹⁴ 본 연구에서는 수술 후 2일째에 최고치에 도달하여 수술 후 7일째에 정상치로 회복되었으며, 빌리루빈의 최고치는 정상군이 섬유화군 보다 높게 나타났다. 30일째 빌리루빈은 모든 군에서 정상으로 회복되었으나 섬유성 격막군과 간경변증군의 빌리루빈은 정상군과 문맥주변부 섬유화 군보다 높았다.

Pelton 등⁴에 의하면 혈청 총단백과 알부민은 수술 직후 24시간 내에 최대로 감소하여 수술 후 3주 후에 정상으로 회복된다고 하였다. 혈청 알부민이 절제 직후 감소되는 이유로는 간의 단백질합성기능의 저하에 의

해서 생길 수도 있지만 알부민의 반감기는 약 17일 정도로 간의 합성기능 저하보다는 회석, 혈관 외 유출, 절제면 유출 등으로 설명하고 있다. 본 연구에서 알부민치는 절제 직후에 급격히 감소하였으며, 술 후 14일째까지는 3~3.5 g/L 로 유지되었으며 수술 후 30일 째에 정상으로 회복되었다 그러나 수술 후 30일째 간경변군의 알부민치는 정상군과 문맥주변부 섬유화군 보다 낮았다. 이는 간의 합성기능이 간경변군에서 더 저하되어 생긴 것으로 생각된다.

간 절제 후 INR은 수술 후 48시간 내에 최고로 증가되어 절제 후 2주경에 정상으로 회복되며, 절제 범위에 따라 더 증가하는 것으로 알려져 있다.^{4,28-30} 이는 factor IX와 V의 간 내 합성이 저하되어 있어서 나타나는 것으로 설명하고 있다. 본 연구에서는 절제 후 1-2일째에 INR이 최고치에 달하였으며, 점차 감소하여 정상군과 문맥주변부 섬유화군은 절제 후 5일 째 이후에 정상으로 회복되었으며, 섬유성 격막군과 간경변군은 절제 후 30일째에 정상으로 회복되었다. 이는 만성 간염이 더 진행될수록 간의 회복이 더디며 합성기능의 회복이 느린 것으로 생각된다. 그러나 알부민과 INR은 수술 직후부터 알부민과 동결혈장을 투여하여 보

충하기 때문에 간기능의 회복을 정확히 반영하지는 못할 것으로 생각된다.

간절제 후 간기능 회복의 지표로 ICG-R15을 연구한 보고는 많지 않다. Hashimoto 등³¹은 인도네시아인 그린 제거술(ICG-k)를 측정하였고, ICG-k는 간의 무게가 회복됨에 따라서 회복된다고 하였다. Fujimoto 등³²은 ICG 제거술은 절제 후 24시간 후에 약 25% 정도로 감소하여 1주까지 급격히 증가하고 약 6주경에 수술 전 상태로 서서히 회복됨을 보고하였다. Miyazaki 등¹⁰은 간실질의 섬유화 정도에 따른 절제 후 간기능의 회복의 변수로 ICG-R15을 사용하였다. 무섬유화군과 경도의 섬유화군은 절제 후 ICG-R15이 시간이 지남에 따라 회복되었으나, 중등도 및 중증 섬유화군은 시간이 지남에 따라 ICG-R15이 변화가 없거나 더 나빠짐을 보고하였다. 본 연구에서는 수술 전 ICG-R15은 간세포암 환자에서만 시행되었고, 수술 후에는 일부 정상군에서도 시행되었다. 수술 후 7일째 ICG-R15은 수술 전에 비해 증가하였으며, 정상군도 약14%로 증가되어 있었다. 수술 후 30일째 정상군, 문맥주변부 섬유화군의 ICG-R15은 정상으로 회복되었으며, 섬유성 격막군은 일부 회복되었으나 간경변군은

거의 변화가 없었다. 이는 Miyazaki의 보고와 거의 유사하였다.

간우엽절제술 후 절제 후 1개월 내 간의 조기 재생율은 만성간염을 동반한 간세포암 환자들이 정상군 보다 낮았으며, 간경변증 환자는 7일째 재생율도 낮았다. 그러나 만성간염 환자에서도 수술 전 용적의 약 70% 정도로 회복하였다. 절제 후 간 효소치는 절제 후 1일째에 최고치에 도달하였고, 절제 후 1개월에는 거의 정상으로 회복되었으나 섬유성 격막군과 간경변군은 정상으로 회복되지 못하였다. 빌리루빈은 절제 후 2일째에 최고치에 도달하였고, 절제 후 1개월에는 정상으로 회복되었다. 알부민은 절제 직후 가장 낮았으며, 약 2주째까지는 완전히 회복되지 못하고 절제 후 1개월에는 정상으로 회복되었다. INR은 절제 후 2일째에 최고로 증가하였고, 정상군과 문맥주변부 섬유화군은 절제 후 5일째에 정상으로 회복되었으나, 섬유성 격막군과 간경변군은 1개월 후에 정상으로 회복되었다. ICG-R15은 시간이 지나면서 점차 회복되었으나, 섬유성 격막군은 정상으로 회복되지 못하였고, 간경변군은 1개월째에도 회복되지 않았다.

V. 결론

간우엽절제술 후 간의 재생율은 만성간염을 동반한 간세포암 환자에서 낮으며, 간실질의 섬유화가 심한 간경변증 환자는 조기 재생능력이 감소되어 있다. 간의 기능의 대부분 절제 후 1개월 이내에 정상으로 회복되지만, 간실질의 섬유화가 심한 섬유성 격막 및 간경변증 환자는 회복이 느렸다. 특히 30일째 ICG-R15은 간경변을 동반한 환자에서는 회복되지 않았다.

따라서 수술 전 간기능이 비교적 좋은 잘 조절된 만성간염을 동반한 간세포암 환자에서 간우엽절제술은 비교적 안전하게 시행될 수 있을 것으로 사료되나, 간경변을 동반한 환자에서는 수술 후 간기능의 회복에 유의하여 적절한 지지요법이 필요할 것으로 생각된다.

감사의 글

용적계산프로그램을 제작하고 사용할 수 있게 해 주신 김경식 교수님께 진심으로 감사드립니다.

참고문헌

1. Gaub J, Iversen J. Rat liver regeneration after 90% partial hepatectomy. *Hepatology* 1984;4:902-904.
2. Nagino M, Ando M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Nimura Y. Liver regeneration after major hepatectomy for biliary cancer. *British Journal of Surgery* 2001;88:1084-1091.
3. Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. The mystery of liver regeneration. *Br J Surg* 2002;89:1089-1095.
4. Pelton JJ, Hoffman JP, Eisenberg BL. Comparison of liver function tests after hepatic lobectomy and hepatic wedge resection. *The American Surgeon*, 1998;64:408-414.
5. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Gordon FD, Erbay N, Price LL, Lewis WD, et al. Liver regeneration and surgical outcome in donors of right-lobe liver grafts. *Transplantation* 2003;76:5-10.

6. Almersjo O, Bengmark S, Hafstrom LO, Olsson R. Enzyme and function changes after extensive liver resection in man. *Ann Surg* 1969;169:111-119.
7. Kwon KH, Kim YW, Kim SI, Kim KS, Lee WJ, Choi JS. Postoperative liver regeneration and complication in live liver donor after partial hepatectomy for living donor liver transplantation. *Yonsei Med J* 2003;44:1069-1077.
8. Lee JG, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR, Park YN. Changes of liver volume and functions after hepatic resection according to the fibrosis (stage of chronic hepatitis) of liver parenchyma. *J Korean Surg Soc* 2005;69:236-244.
9. Mann DV, Lam WWM, Hjelm NM, So NMC, Yeung DKW, Metreweli C, et al. Human liver regeneration : Hepatic energy economy is less efficient when the organ is diseased. *Hepatology* 2001;34:557-565.

10. Miyazaki S, Takasaki K, Yamamoto M, Tsugita M, Otsubo T.
Liver regeneration and restoration of liver function after partial
hepatectomy: The relation of fibrosis of the liver parenchyma.
Hepato-Gastroenterology 1999;46:2919-2924.
11. Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, Kato T, Oriyama T,
Fujimoto J, et al. Dynamic 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.
12. Chen MF, Hwang TL, Hung CF. Human liver regeneration after
major hepatectomy: a study of liver volume by computed
tomography. Ann Surg 1991;213:227-229.
13. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human
liver regeneration after major hepatic resection: a study of normal
and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. Ann Surg
1986;206:30-39.

14. Ezaki T, Koyanagi N, Toyomasu T, Ikeda Y, Sugimachi K. Natural history of hepatectomy regarding liver function: a study of both normal livers and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepato-gastroenterology* 1998;45:1795-1801.
15. Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA. Liver regeneration. *J Am Coll Surg* 2003;197:634-659.
16. Drixler TA, Vogten MJ, Ritchie ED, Van Vroonhoven TJMV, Gebbink MFBG, Voest EE, et al. Liver regeneration is an angiogenesis-associated phenomenon. *Ann Surg* 2002;236:703-712.
17. Ninomiya M, Harada N, Shiotani S, Hiroshige S, Minagawa R, Soejima Y, et al. Hepatocyte growth factor and transforming growth factor β 1 contribute to regeneration of small-for-size liver graft immediately after transplantation. *Transpl Int* 2003;16:814-819.

18. Tani M, Tomiya T, Yamada S, Hayashi S, Yahata K, Tamura Y, et al. Regulating factors of liver regeneration after hepatectomy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33(Suppl):29-32.
19. Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ. Liver regeneration after hepatectomy. *Hepato-gastroenterology* 2001;48:556-562.
20. Park YN, Kim HG, Chon CY, Park JB, Sohn JH, Yang SH, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis standardized guideline proposed by the Korean study group for the pathology of digestive disease-. *Korean J Pathol* 1999;33:337-346.
21. Monaco AP, Hallgrimsson J, McDermott WV Jr. Multiple adenoma (hamatoma) of the liver treated by subtotal (90%) resection : morphological and functional studies of regeneration. *Ann Surg* 1964;159:513-519.
22. Starzl TE, Putnam CW, Groth CG. Alopecia, ascites, and incomplete regeneration after 85 to 90 percent liver resection. *Am J Surg* 1975; 129:587-590.

23. Assy N, Minuk GY. Liver regeneration: methods for monitoring and their applications. *J Hepatology* 1997;26:954-952.
24. Jansen PLM, Chamuleau RAFM, Van Leeuwen DJ, Schipper HG, Busemann-Sokole E, Van der Heyde MN. Liver regeneration and restoration of liver function after partial hepatectomy in patients with liver tumor. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:112-118.
25. Hiroshige S, Shimada M, Harada N, Shiotani S, Ninomiya M, Minagawa R, et al. Accurate preoperative estimation of liver-graft volumetry using three-dimensional computed tomography. *Transplantation* 2003;75:1561-1564.
26. Harada N, Shimada M, Yoshizumi T, Suehiro T, Soejima Y, Maehara Y. A simple and accurate formula to estimate left hepatic graft volume in living-donor adult liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:1571-1575.

27. Leelaudomlipi S, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Ohkubo T, Makuuchi M. Volumetric analysis of liver segments in 155 living donors. *Liver Transpl* 2002;8:612-614.
28. Pinkerton JA, Sawyers JL, Foster JH. A study of the postoperative course after hepatic lobectomy. *Ann Surg* 1971;173:800-811.
29. Aronsen KF, Ericsson B, Phil B. Metabolic changes following major hepatic resection. *Ann Surg* 1969;169:102-110.
30. Stone HH, Long WD, Smith RB, Haynes CD. Physiologic considerations in major hepatic resections. *Am J Surg* 1969;117:78-84.
31. Hashimoto M, Sanjo K. Functional capacity of the liver after two-thirds partial hepatectomy in the rat. *Surgery* 1997;121:690-697.
32. Fujimoto T, Takeda H, Aoyama H, Kamiyama Y, Ozawa K, Tobe T. Relationship between initial hepatic uptake of indocyanine green and hepatic energy status in hepatectomized rabbits. *Res Exp Med (Berl)* 1983;183:193-202.

Abstract

Liver regeneration and changes of liver functions according to the fibrosis of liver parenchyma after right hepatectomy

Jae Gil Lee

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Woo Jung Lee)

Purpose : The aims of this study are to analyze the regeneration of remnant liver, and liver functions according to the fibrosis of liver parenchyma after right hepatectomy and to assess the safety of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma (HCC) patients with chronic hepatitis.

Methods : I reviewed 88 patients who underwent right hepatectomy for living liver donor and HCC with chronic hepatitis. All patients were classified 4 groups by histopathologic status of fibrosis – normal (group 1), periportal fibrosis (group 2), septal fibrosis (group 3), and cirrhosis (group 4). Liver volume was serially estimated with CT scan before operation, postoperative day(POD) 7th and 30th. The

liver function tests for AST, ALT, bilirubin, albumin and INR were serially checked before operation, and postoperative period. ICG-R15 was checked before operation, POD #7 and #30.

Results : Regeneration rates (RR) of group 1, 2, 3, and 4 were 156.9%, 134.6%, 132.7% and 126.0% at POD #7, respectively. And RR at POD #30 were 191.4%, 141.2%, 149.0%, and 143.7%. RR of POD #7 between group 1 and 4 were significantly different. RR of POD #30 between group 1 and 2, 3, 4 were significantly different. Liver volumes of group 2, 3, and 4 reached about 70% of preoperative liver volume. Serum AST and ALT were increased maximally at POD #1, thereafter decreased and recovered normally at POD #30. Serum bilirubin level was reached maximal value at POD #2 and returned to normal at POD #7. INR prolonged maximally at POD #1-2, and returned normal at POD #30. ICG-R15 of group 1 and 2 at POD #30 recovered normally, and group 4 did not recover.

Conclusion : Right hepatectomy in well controlled HCC patients with chronic hepatitis could be safely performed. However active supportive management may be necessary to maintain the liver function after hepatectomy of cirrhotic patients.

Key Words : hepatectomy, chronic hepatitis, liver regeneration, liver functions