

이식 간의 급성거부반응 기간중 혈중 콜레스테롤의 변화

계명대학교 의과대학 외과학교실, 내과학교실*, 병리학교실** 및 방사선과 교실***

조원현 · 임태진 · 김인호 · 강구정
박효원 · 김우석 · 조두희 · 강영우*
안성훈* · 박관규** · 우성구***

=Abstract=

Changes of Serum Cholesterol during the Acute Rejection Episode after Liver Transplantation

Won Hyun Cho, M.D., Tae Jin Lim, M.D., In Ho Kim, M.D., Woo suck Kim, M.D.
Doo Hee Cho, M.D., Hyo Won Park, M.D., Koo Jeong Kang, M.D., Young Woo Kang, M.D.*
Sung Hun Ahn, M.D.*, Kwan Kyu Park, M.D.** and Seong Koo Woo, M.D.***

Department of Surgery, Internal Medicine*, Pathology**, Radiology***
Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

Various histochemical analysis are performed to monitor the allografted liver function. Among them, serum cholesterol which is synthesized, esterified and excreted by the liver can be checked easily and can detect the impairment or restoration of liver function simply. We experienced a typical changes of serum cholesterol level in 4 cases of orthotopic liver transplantation which were performed in our hospital. The early increase of serum bilirubin after liver transplantation was considered as hepatic ischemic injury but continuous rapid increase of serum bilirubin was suspected as acute rejection when we excluded mechanical obstruction at biliary trees and portal vessels. That pathology was confirmed by serial liver biopsy. Serum cholesterol level was abruptly dropped down to the level of 20~40 mg/ml at the early period of acute rejection and maintained during the rejection episode but began to increase when the grafted liver was responded to the steroid pulse therapy. That kind of changes were started before the changes of bilirubin or other liver function parameters. The Cholesterol/HDL(high density lipoprotein) ratio which was checked every 3rd day showed evidence of increase at the early stage of acute rejection. These findings suggested that serum cholesterol level and Cholesterol/HDL ratio might be used as a diagnostic test of acute rejection in early liver transplantation period.

Key Words: Liver transplantation, Serum cholesterol, Acute rejection

서 론

간이식이 말기 간질환환자의 치료법으로 인정된 후 많은 이식센터에서 시행을 하고 있고, 면역억제제의 새로운 개발은 이식 간의 생착율을 높이는데 결정적인 기여를 했다. 그러나 이식후 초기에 아직 이식간의 기능이 완전히 회복되지 않았을 경우에

발생하는 간기능 이상에 대한 정확한 진단과 그에 따른 적극적 치료가 이식 간의 생존을 향상시킬 수 있음을 생각할 때, 초기 간기능검사에 대한 정확한 분석이 있어야 하리라 생각된다. 이식간의 기능에 영향을 미칠수 있는 인자로는 공여자의 상태, 이식 간의 보관 및 휠혈손상, 수취자 수술시 담관, 혈관 등에 대한 손상, 마취 및 출혈등이 있으며 이들은 여러가지 방사선 검사나 특수 생화학검사등을 통해

진단하고 있다. 이와 같은 수술합병증이나 수술에 따른 기능저하 이외에 면역학적인 문제에 의한 이식 간의 기능변화를 이식전이나 후에 알아보려는 노력들이 지방 및 단백질을 포함한 간 대사산물에 대한 혈액검사나^{6,7,15,17,19)}, 간에서 배출되는 담즙의 성분분석 및 배출량^{5,10,11)}을 통해 시도되고 있고, 또 이런 검사들을 통해 급성기부반응을 좀더 일찍 발견하려는 시도도 있다. 저자들은 급성기부반응을 일으킨

간이식환자들에게서 시행한 여러가지 간기능 혈액검사중에서 혈중 콜레스테롤을 포함한 여러가지 검사치가 이식후 급성기부반응시에 어떻게 변화하는가를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

본원에서 시행했던 4예의 동소성 간이식환자는 2

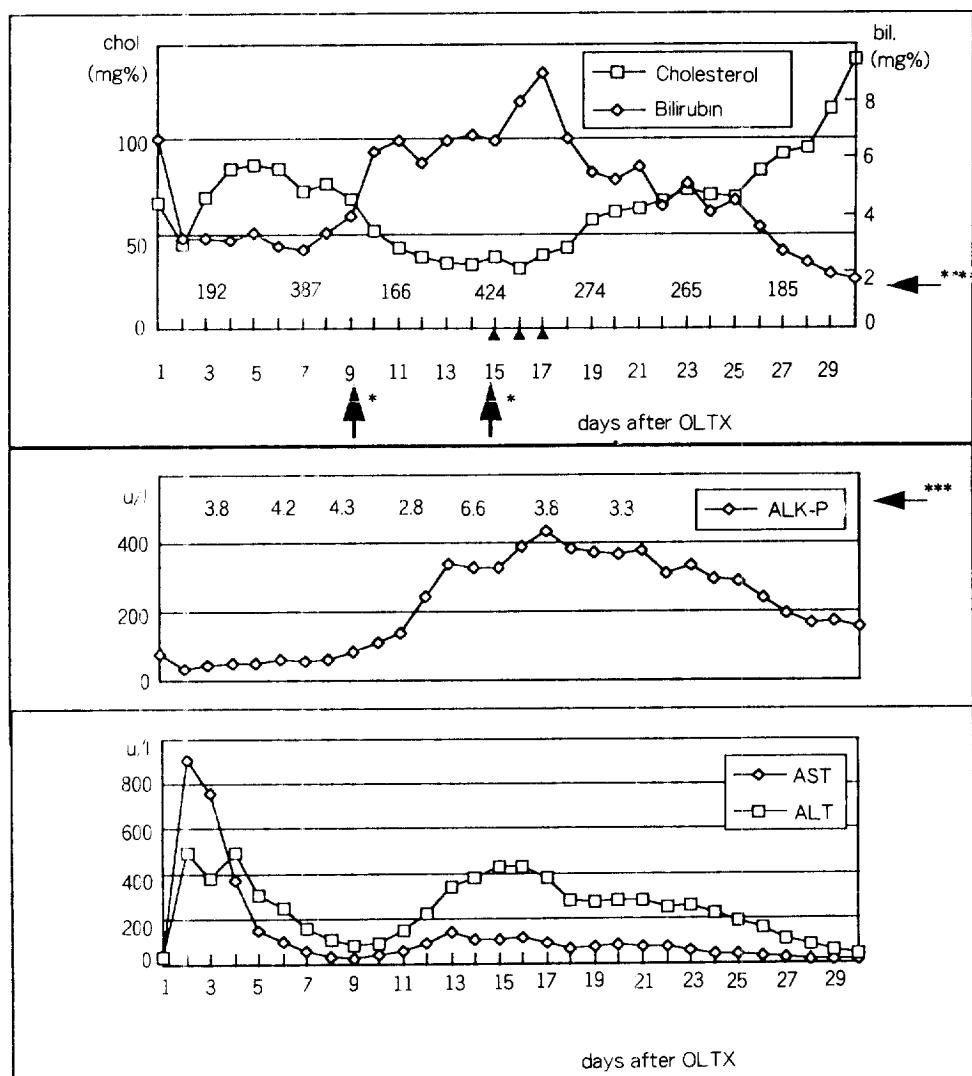


Fig. 1. Changes of liver profiles in patient 1.(arrow with *means date of liver biopsy, **means trough level of cyclosporin, ***means the ratio of serum cholesterol/HDL. ▲are days of steroid pulse therapy.)

예가 B형간염에 의한 간경변증, 2예가 간암을 동반한 간경변증환자로서 동소성 간이식 표준방법과 담도-담도 문합술을 시행했다. 면역억제제는 사이클로스포린과 스테로이드를 사용했으며, 조직검사로 거부반응이 진단된 예는 스테로이드 대량요법을 실시했다. 거부반응이 의심될 때는 이식간에 대한 초음파 검사를 실시하고, 초음파 영상하에서 세침검사를

실시하였다. 환자는 이식수술후 1개월동안 매일아침 공복에 정맥혈을 채취하여 자동생화학분석기 (Chem-1 plus, Technicon Co., USA)를 이용해 빌리루빈, 콜레스테롤, alkaline phosphatase, ALT, AST를 포함한 간기능검사를 실시하였고, 지질검사를 통해 전콜레스테롤과 고농도 지질단백(HDL: high density lipoprotein)의 비를 매 3일마다 측정하였다. 각 검사

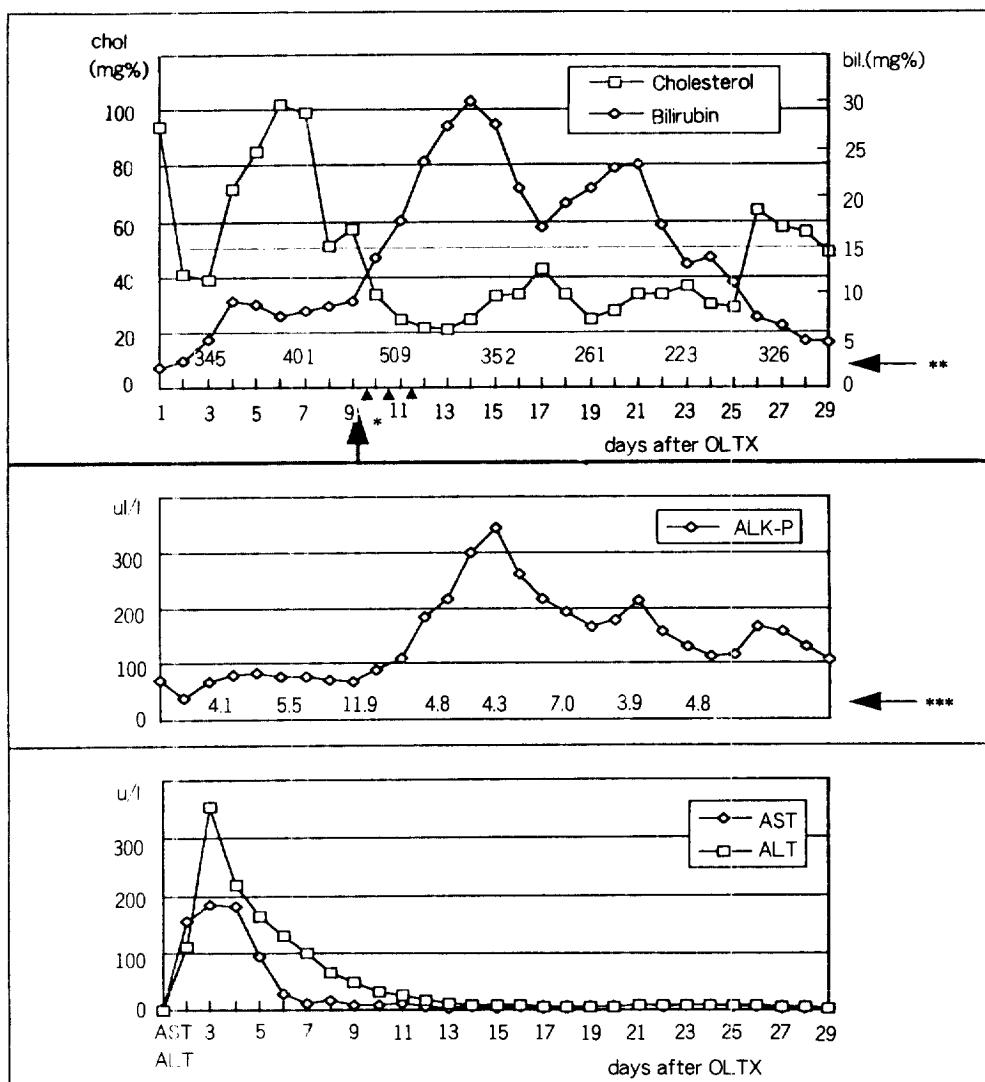


Fig. 2. Changes of liver profiles in patient 2.(arrow with *means date of liver biopsy, **means trough level of cyclosporin, ***means the ratio of serum cholesterol/HDL. ▲are days of steroid pulse therapy. The rejection process might be started 2~3 days before we performed liver biopsy.)

치는 날자별로 비교하여 이식간의 상태변화와 검사치와의 관계를 비교하였다.

결 과

이식직후 환자의 혈중 빌리루빈치는 점차 증가하는 양상을 보였으며, 이식후 성상보다 낮은 수치를 보였던 콜레스테롤치는 점차 회복하다가 빌리루빈

이 증가하면 급격한 감소를 보였다. 1, 2, 3예에서는 이식후 15일, 9일, 10일째에 각각 간 조직생검을 실시하여 급성 거부반응의 소견을 나타내었다. 스테로이드 대량요법후 2~3일이 지나면서 빌리루빈이 감소하자 콜레스테롤치는 다시 상승하였다(Fig. 1, 2, 3). 제1예에서 9일째 혈중 빌리루빈의 증가 원인을 찾기 위해 실시한 담도촬영소견은 담관의 폐쇄소견이 없었으나 Tc-99m-DISIDA를 이용한 간 스캔상에

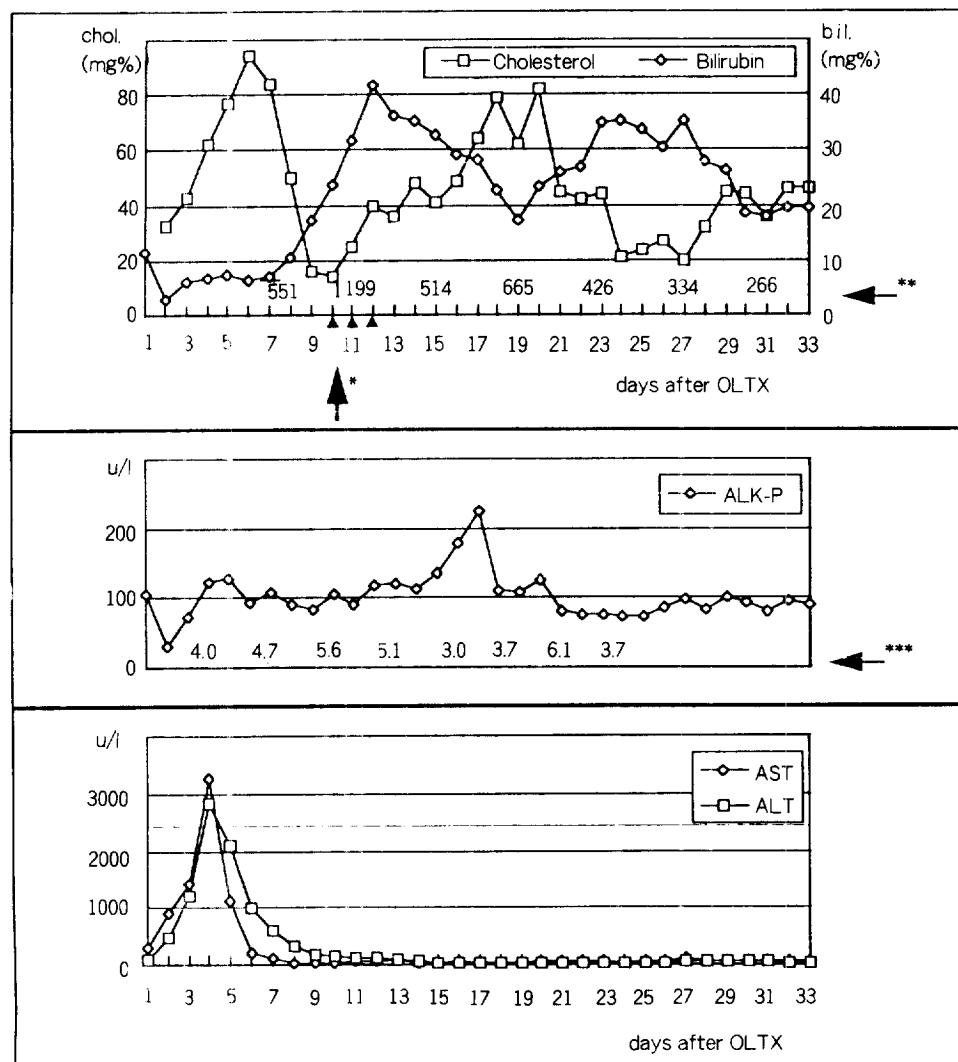


Fig. 3. Changes of liver profiles in patients 3.(arrow with *means date of liver biopsy, **means trough level of cyclosporin, ***means the ratio of serum cholesterol/HDL. ▲are days of steroid pulse therapy. We suspect that the rejection process might be started from day 6.)

서는 방사능의 장관내로의 배출이 거의 되지 않아
서 원인이 모호한 상태에서 간 생검을 실시하였는
데 간세포의 공포형성(vacuolization)과 염증세포의
침윤을 보여서 거부반응보다는 장기획득 및 이식수

Fig. 4. Cholangiogram, DISIDA liver scan, and liver biopsy of patient 1 on day 9. No evidence of biliary obstruction on cholangiogram but no excretion into small bowel on liver scan. These findings together with vacuolization and inflammatory cell infiltration in hepatocyte suggested ischemic liver injury.

Fig. 5. Needle biopsy of grafted liver of patient 1 on day 15. Heavy infiltration of lymphocytes(left-1) at portal tract and invasion of inflammatory cells into bile duct(right-arrows) suggested process of acute rejection.

술중에 발생한 허혈손상으로 생각하였다(Fig. 4). 이 후 15일째 재차 실시한 간생검에서는 심한 단백세포의 문맥으로 침윤과 혈관내막하에 염증세포의 침윤 및 담관벽내로의 염증세포 침윤으로 거부반응을 진단할 수 있었다(Fig. 5). 이 변화는 조직검사후 투여한 대량의 스테로이드 요법으로 소실되었고, 임상적 으로 하강했던 콜레스테롤치의 상승과 일치하였다. 제 4 예에서는 좌측 간동맥에 혈전이 발견됨과 동시에

폐혈증이 병발되어 간의 기능이 회복되지 못했으나, 빌리루빈의 증가에도 불구하고 콜레스테롤의 감소정도가 다른 3예보다 적었다(Fig. 6).

Alkaline phosphatase 치 역시 거부반응이 진단된 후 증가되었으나 증가시기가 빌리루빈의 증가시기보다 약간 늦었으며, ALT 및 AST는 제 1 예를 제외하고는 거부반응진행에 관계없이 정상치를 유지하여서 거부반응으로 인한 간기능장애를 예견할 인자로는

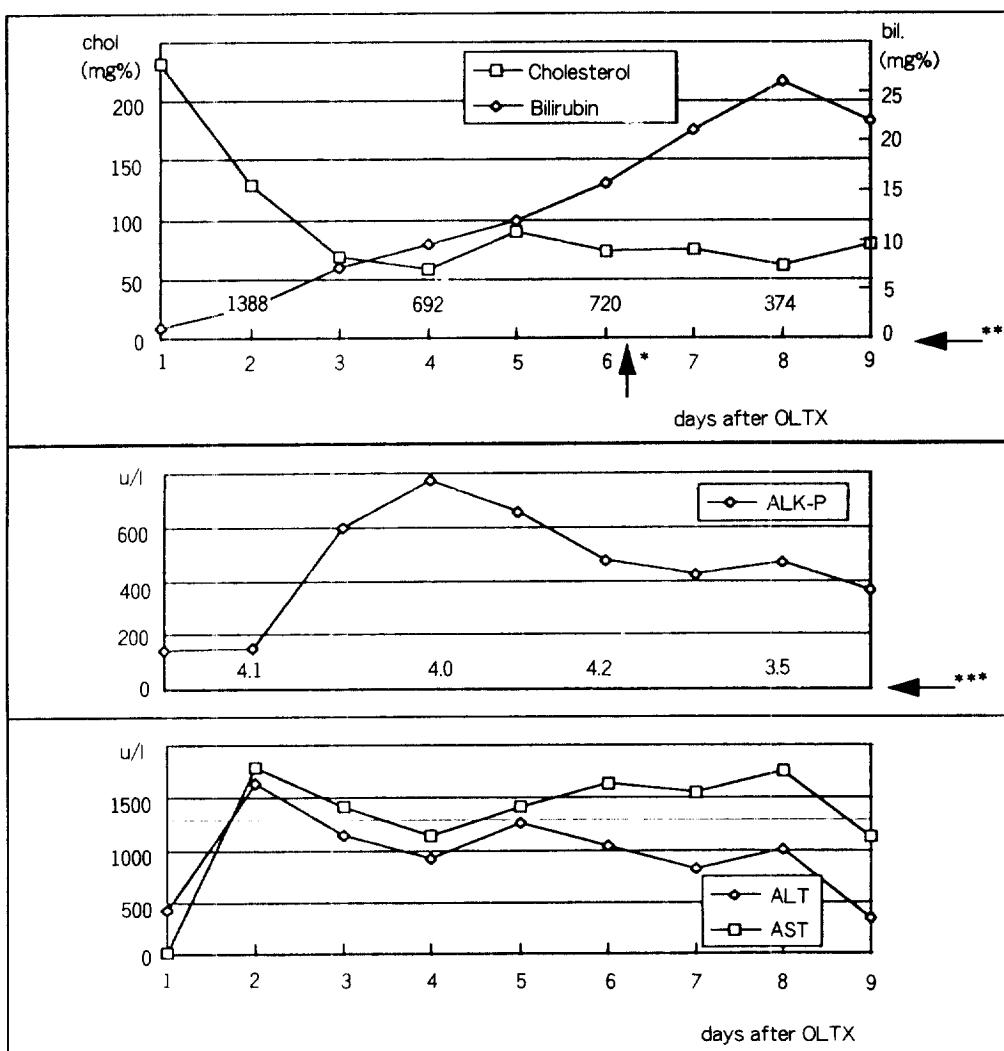


Fig. 6. Changes of liver profiles in patient 4.(arrow with *means date of liver biopsy, **means trough level of cyclosporin, ***means the ratio of serum cholesterol/HDL. ▲are days of steroid pulse therapy. Liver biopsy done on day 6 showed diffuse necrosis & hemorrhage at left lobe due to hepatic artery thrombosis.)

적합치 않았다.

지질검사로 측정한 HDL과 전 콜레스테롤치와의 관계를 나타낸 cholesterol/HDL 비는 비록 매일 측정한 수치가 아니어서 실제로 거부반응의 시작과의 관계를 정확히 알아볼 수는 없었으나 제2예에서 임상 및 조직소견에 일치하여 높은 수치를 나타내 었고 나머지 예에서도 거부반응 초기에 일시 증가한 것으로 나타났으나 거부반응이 아니었던 제4예에서는 거의 정상범위를 나타냈다.

고 찰

간 이식후 간기능의 변화에 대한 원인을 정확히 알아볼수 있는 검사가 있으면 간의 기능이 더욱 악화되기 전에 일차적인 치료를 시도해 기능을 회복 시킬 수도 있다. 특히 이식된 간의 기능저하가 급성 거부반응에 의한 것이라면 거부반응치료를 통해 다시 기능을 회복시킬 수 있는 기회가 있으나, 거부반응에 대한 명확한 진단이 없이 시행한 치료는 잘못 하면 투여한 약제에 의한 부작용으로 심각한 결과를 초래할수 있다. 그러나 Calne²⁾은 이와같은 간기능의 저하가 간문맥이나 간동맥의 폐쇄, 배혈증 또는 약제에 의한 독성 때문에 발생한 것이 아니라고 증명이 되면 거부반응에 의한 변화를 먼저 의심해야 하고 초기에 적극적인 대처가 중요하다고 했다.

일반적으로 간은 이식수술을 전후해서 발생하는 핍혈손상, 장기보관으로 인한 손상, 마취나 수술자체로 인한 손상, 면역학적인 손상등에 의해 이식초기에는 그 기능이 불안정한 것이 사실이다. 따라서 간에서 대사가 되는 많은 화학물질들이 정상적인 대사경과를 취하지 못하고 기능이 저하되어 있음을 볼수 있다. 그러나 실제 임상에서는 간 경화등이 진행되어 상당부분의 간실질이 기능을 상실해도 대부분의 혈액학적인 간기능검사상에는 큰 변화를 나타내지 않는 것이 보통이고 상당수에서 위양성이나 위음성의 소견도 나타낸다. 따라서 성화한 간 기능상태를 알아보기 위해 현재 시행하고 있는 혈액화학분석외에, 대사 중간산물들의 측정, 대사촉진 효소들의 측정, 그리고 간에서 분비되는 담즙의 생화학적인 성분분석을 통해 좀더 정확한 이식간의 상태를 예전하려고 하고 있다.

간에서 일어나는 여러가지 대사중에서 지방대사 및 콜레스테롤 합성은 간의 기능을 나타내는데 중요한 인자로서 이미 많은 연구가 있었다. 콜레스테롤의 합성, esterification, 배설등은 간에서 주로 일어나며 이것은 지질대사의 기능을 알아보는데 주로 사용되고 있다. 즉 간 실질세포의 손상시 전체 콜레스테롤 및 esterified 콜레스테롤은 감소하는 것으로 되어 있고 반면 담도의 폐쇄, 특히 원발성 담도경화증이나 담관염시는 증가한다고 한다¹¹⁾.

콜레스테롤은 담즙산과 스테로이드 홀몬의 전구물질로서 세포막에서 발견되며 주로 간, 소장등에서 합성된다. 간에서의 합성은 콜레스테롤을 투여하거나 금식을 하게 되면 억제되며 이것은 콜레스테롤 합성을 조절하고 있는 HMG-CoA reductase의 활동감소에 기인한다고 보고 있다¹⁴⁾. 또 담도루가 있거나 담도폐쇄등이 있을 때는 肠肝순환이 감소되어 콜레스테롤 합성을 증가시킨다. 세포막이나 담즙내에 있는 콜레스테롤은 거의 유리 콜레스테롤 상태로 존재하지만 혈액을 포함해서 일부 조직에서는 ester형도 존재하며 이 형은 유리형보다 수용성이 약하다. 이 esterification은 간에서 합성되어지는 LCAT(lecithin cholesterol acyl transferase)에 의해 혈장내에서 이루어 진다. 결국 간기능이 나쁘면 콜레스테롤과 그 ester형의 수치도 떨어진다고 하며 이를 바탕으로 Shimada등¹⁵⁾은 장기 기증자의 혈장내 LCAT 수치가 이식 후 장기의 기능정도를 예전한다고 보고했고, 일반적으로 급성 간염이나 만성 간질환환자에서는 이 LCAT의 수치가 낮은 것으로 알려져 있다^{6,16)}.

이식후 간의 기능을 간단히 육안으로 알수 있는 담즙배설은 여러가지 이유로 장애를 받게되는데 그 중에는 순환할수 있는 담즙산의 저장량(circulating bile acid pool)이 이식수술자체로 인해 대부분 제거되며, 여기에다가 담즙산의 저장량이 떨어질때 대상성으로 증가하게 되는 담즙산 합성 또한 이식 간의 기능장애로 이루어지지 않기 때문이다²⁰⁾. 또 이식시 간의 지배신경 손상이 담즙산 분비에 직접 작용하게 되며⁴⁾, 이런 모든 이유로 해서 미세담관에서의 담즙산의 분비가 감소하면 담즙의 분비량도 줄어들게 되며 이것은 사람에서는 담즙산의 분비가 담즙분비(bile flow)의 주된 자극원이기 때문으로 생각되고 있다. 그러나 McCashland등¹⁰⁾은 간이식후 초

기여 미세담관으로 부터의 담즙산의 분비는 현격히 감소되지만 담즙의 분비량은 비교적 영향을 받지 않는다고 하여서 담즙산과 무관한 담즙분비가 있음을 보여주었다. 이와같은 담즙산과 담즙지방 분비의 증가는 이식간이 펩탈손상으로 부터 점차 회복되는 것을 의미하며⁵⁾. 담즙산의 腸肝순환이 시작되면 정상으로 돌아간다. 반면 콜레스테롤과 인지질(phospholipid)은 담즙산의 분비여부와 무관하여서 분비되는 담즙내의 이들 물질에 대한 분석을 통해 이식간의 기능예견을 시도하고 있다. 즉 간이식후 담즙이 분비되는 양만 가지고는 이식간의 기능상태를 알수가 없기 때문에 담즙의 화학적 성분분석을 시도하고 있는 것이다. 그러나 담즙내의 생화학적인 분포가 이식환자의 상태마다 다른 것은 사실이나 그 분석방법이 복잡하고, 실제 임상적 의의는 현재 실시하고 있는 혈액의 화학적 검사 및 담즙배출량을 측정해서 변화를 보는 것 이상의 정보를 얻을 수 없다는 것이 Ericzon 등⁵⁾의 견해이다. 이런 의미에서서 담즙분석보다는 혈액분석이 많이 이용되고 있으며 실제로 손쉽고 경제적이며 시간도 적게 걸린다. 다만 혈액검사에 나타난 콜레스테롤 및 지질 대사물질들의 분석이 어느정도 정확하게 이식간의 상태를 알려 줄수 있느냐가 문제이다.

말기 간부전환자는 간기능검사 소견중 콜레스테롤치가 감소하고, 동물실험에서는 전구물질의 감소나 cholestanol의 증가, campesterol/sitosterol비의 감소등이 간의 기능상실정도와 비례한다고 보고되고 있다^{11,12)}. 이와같은 소견은 이식간에서도 나타난다고 볼수 있으며, 이와같은 지방대사산물의 변화를 보기 전에도 전체적인 혈중 콜레스테롤의 변화에서 나타난다고 보고하고 있다^{17,19)}. 즉 간이 콜레스테롤 대사의 주 장기이고 그 기능이 간세포내의 콜레스테롤 균형에 의해 규제되어지기 때문에 간이식후 콜레스테롤치가 낮은 것은 간세포의 기능이 좋지 않음을 의미하고 그에 따라 콜레스테롤의 학성이 잘 되지 않음을 의미한다. 결국 이식후 콜레스테롤치가 정상으로 회복되고 esterified 콜레스테롤의 백분비가 증가하는 것은 이식 간의 기능회복을 의미한다. 이런 콜레스테롤의 대사는 주 장기가 간이지만 소장에서도 일어난다. 즉 간이식시 필연적으로 발생하는 무간기(anhepatic period) 동안에 간으로 흘러 들어갈

내장혈류(splanchnic blood)의 저류로 발생하는 장의 울혈등으로 인해 소장에서의 기능이 떨어지므로 더욱 악화될 수 있다.

한편 장기이식후 발생하는 담즙저류나 고빌리루빈혈증등이 사이클로스포린이나 스테로이드의 장기 사용으로 발생하기도 하기 때문에¹⁾ 거부반응 등에 의한 빌리루빈증가와 감별을 해야하나³⁾ 이식초기의 변화에는 해당되지 않는다.

Gnant 등⁷⁾은 콜레스테롤과 HDL의 비를 측정해서 조직검사로 진단되기 전에 급성거부반응을 추정할 수 있다고 했다. 이것은 LDL에서 HDL로의 변형이 방해가 되어 생기는 결과로 다른 원인에 의한 간 손상시에는 영향이 없고 오직 면역학적인 손상에 의해서만 발생하고 특히 거부반응 직전에 최고치를 유지하기 때문에 이식간의 급성 또는 만성 거부반응 진단에 도움을 준다고 한다. 저자들의 예에서는 HDL의 측정을 매일하지 않았기 때문에 정확한 변화를 알수 없었으나 거부반응의 초기에 증가된 양상을 보여서 진단방법으로서의 가능성이 있음을 보여주었다.

이식된 간의 기능상태나 회복정도를 나타내는 것 외에도 콜레스테롤과 그 대사물질들은 말기 간질환 환자의 기능상실 정도를 예전하여서 이식시기를 결정해 주기도 하고, 또 이식될 간이 생존할 가능성을 이식전에 예전하기도 한다^{8,9,13,15)}. 이런 목적으로 동맥혈의 케톤체비율¹⁸⁾을 무간기 동안과 이식후 1,2일째 측정하여 짧은 시간내에 안정선내로 증가하면 향후 이식간의 대사기능이 잘 회복될 수 있음을 예측하기도 한다.

저자들이 분석한 간기능검사에 의하면 이식후 혈중 빌리루빈 치가 증가하면 콜레스테롤치가 저하했고, 간생검에 의해 거부반응을 확인 후 면역억제제를 투여하여 거부반응이 호전되고 빌리루빈이 떨어지면 즉시 콜레스테롤치가 서서히 증가하는 것을 볼 수 있었다. 이 소견들은 간이식후 간의 기능이 완전치 않은 상태에서 거부반응이 발생하면, 이로인한 간세포손상이 콜레스테롤 대사에 직접 영향을 주어서 혈중치를 떨어뜨리며, 거부반응에 대한 적절한 처치시 다시 쉽게 증가하는 양상을 보여 주었고, 이 변화가 빌리루빈의 변화보다 조금 먼저 진행되는 양상을 보았다.

그러나 간질환이 있을때 주로 변화를 보이는 간 효소치중 ALT, AST와 혈액응고검사인 prothrombin time는 빌리루빈증가에 따른 상응하는 변화를 보이지 않았고, alkaline phosphatase는 빌리루빈이 증가한 후 1~2일 지나서 증가하는 곡선을 나타내어 초기 진단에는 도움이 되지 못했다. 저자들이 관찰한 간 기능검사의 변화는 그 종례수가 너무 적어서 이를 검사치에 대한 통계적 의의를 부여하기는 힘들지만 일단 간이식후 초기에 혈중 빌리루빈이 증가한 환자에서 혈중 콜레스테롤의 급작스런 저하는 담도폐쇄나 혈관폐쇄, 감염증, 약물독성등의 원인보다는 급성거부반응에 의한 대사장애일 가능성성이 높으며 좀더 확실한 통계적 자료를 위해 콜레스테롤의 여러 대사물질이나 전구물질에 대한 비교 검토와 많은 예에서의 분석이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

간이식 수술후 발생하는 황달과 간 기능 혈액검사치의 변화를 보기 위해 본 대학에서 실시한 4예의 간이식환자를 대상으로 병력지와 간 생검소견, 방사선 및 검사소견등을 종합해서 분석하였다. 간이식 초기에 경험했던 거부반응은 혈중 빌리루빈치의 증가와 함께 시작되었으며 담관촬영, 간 스캔, 간 단층촬영등으로 담도폐쇄나 수술합병증을 제외시킨 상태에서 혈중 콜레스테롤치의 감소가 두드러지게 나타났다. 감소되었던 콜레스테롤치는 거부반응치료제에 이식 간이 반응하여 기능을 회복하기 시작하자 나서 증가하는 양상을 보였다. 그러나 간 효소치는 이런 변화를 보이주지 못했다. 결론적으로 이식간의 초기 혈중 콜레스테롤치의 저하는 간담도의 기계적 폐쇄가 아닌 이식 간의 거부반응과 같은 면역학적 원인에 의한 간 기능저하를 의미하며 좀 더 정확한 관계를 알기 위해서는 콜레스테롤의 전구물질들과 관여효소에 대한 혈액화학적 분석이 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

- Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, et al: Effects of cyclosporin therapy on plasma lipoprotein levels. JAMA 262: 53, 1989
- Calne RY: Liver transplantation. 2nd ed., Grune & Stratton LTD. London, 1987, p301
- Chanussot F, Botta-Fridlund D, Porte PL, et al: Effects of cyclosporin and corticosteroids on bile secretion in the rat. Transplantation 54: 226, 1992
- Cucciaro G, Branum GD, Farouk M, et al: The effects of liver denervation on the regulation of hepatic biliary secretion. Transplantation 54: 129, 1992
- Ericzon BG, Eusufzai S, Kubota K, et al: Characteristics of biliary lipid metabolism after liver transplantation. Hepatology 12: 1222, 1990
- Gjone E, Blomhoff JP, Wiencke I: Plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity in acute hepatitis. Scand J Gastroenterol 6: 161, 1971
- Gnant MFX, Schoental E, Banhegyi C, et al: Impact of serum lipid parameters on the diagnosis of acute and chronic rejection after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 23: 1434, 1991
- Kamiike W, Burdelski M, Steinhoff G, et al: Adenine nucleotide metabolism and its relation to organ viability in human liver transplantation. Transplantation 45: 138, 1988
- Lanir A, Jenkins RL, Caldwell L, et al: Hepatic transplantation survival: correlation with adenine nucleotide level in donor liver. Hepatology 8: 471, 1988
- McCashland TM, Donovan JP, Amelsberg A, et al: Bile acid metabolism and biliary secretion in patients receiving orthotopic liver transplants: Differing effects of cyclosporin and FK506. Hepatology 19: 1381, 1994
- Nikkila K, Hockerstedt K, Miettinen TA: Serum and hepatic cholesterol, squalene and noncholesterol sterols in man: A study on liver transplantation. Hepatology 15: 863, 1992
- Nikkila K, Hockerstedt K, Miettinen TA: High serum cholestanol and low campesterol/Sitosterol ratio indicate severe liver damage and liver transplantation in primary biliary cirrhosis. Transplant Proc 24: 383, 1992
- Oellerich M, Burdelski M, Ringe B, et al: Lidocaine metabolite formation as a measure of pre-transplant liver function. Lancet I: 640, 1989
- Sherlock S, Dooley J: Diseases of the liver and biliary system. 9th ed, Blackwell scientific publications, London, 1993, p23
- Shimada M, Yanaga K, Higashi H, et al: Pretransplant assessment of human liver grafts by plasma lecithin cholesterol acyltransferase activity in multiple organ donors. Transplant Int 5: 27, 1992
- Simon JB, Scheig R: Serum cholesterol esterification

- in liver disease. *N Engl J Med* 283: 841, 1970
- 17) Tanaka A, Sano K, Tanaka K, et al: Short-term changes in lipid and protein metabolism in liver transplants from living related donors. *Am J Surg* 166: 32, 1993
- 18) Taki Y, Gubernatis G, Yamaoka Y, et al: Significance of arterial ketone body ratio measurement in human liver transplantation. *Transplantation* 49: 535, 1990
- 19) Tejera ML, Cienfuegos JA, Maganto P, et al: Reduction of cholesterol levels following liver cell grafting in hyperlipidemic rabbits. *Transplant Proc* 24: 160, 1992
- 20) Vlahcevic ZR, Heuman DM, Hylemon PB: Regulation of bile acid synthesis. *Hepatology* 13: 590, 1991
-