

신장이식 500예의 임상적 고찰

계명대학교 의과대학 외과학교실, ¹내과학교실, ²비뇨기과학교실, ³이식사무실

김주성 · 김형태 · 조원현 · 박성배¹ · 김현철¹ · 박철희² · 주신현³

Single Center Experience of 500 Consecutive Renal Transplantation

Joo Sung Kim, M.D., Hyoung Tae Kim, M.D., Won Hyun Cho, M.D., Sung Bae Park, M.D.¹, Hyun Chul Kim, M.D.¹, Chaol Hee Park, M.D.² and Sinheon Joo, R.N.³

Departments of Surgery, ¹Nephrology, ²Urology and ³Transplant Coordinator, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Five hundreds of renal transplantation were performed in the our institute from November, 1982 to April, 2000. During this period, there were two big changes of immunosuppressive regimen. These are introduction of cyclosporin microemulsion formula (Neoral®) in April, 1994 and mycophenolate mofetil (MMF) in April, 1997. So, the result of our 500 consecutive renal transplantation was analysed and compared according to the regimen. **Methods:** We analysed the result of our 500 renal transplantation by retrospective chart review. And we compared the result according to the regimen. **Results:** Mean age of recipients were 33.6 years and male to female ratio was 2.14 : 1. There was 18 retransplantation and 18 pediatric transplantation. Overall 1 year, 3 year and 5 year graft survival was 95.38%, 81.65% and 70.56%. And the patient survival was 96.78%, 92.31% and 89.46%, respectively. Before the introduction of Neoral (n=285), acute rejection during first 6 months (AR6mo) was 0.52 ± 1.09 and serum creatinine level at 12 months post-transplant (Cr12mo) was 1.954 ± 1.488 and 1 year (1YSR), 3 year (3YSR) and 5 year (5YSR) graft survival was 93.64%, 77.66% and 65.32%. After introduction of Neoral and before MMF (n=134), AR6mo and Cr12mo was 0.62 ± 1.83 and 1.625 ± 1.203 and 1YSR, 3YSR and 5YSR was 96.27%, 87.03% and 79.97%, respectively. After addition of MMF (n=74), AR6mo and Cr12mo was 0.19 ± 0.39 and 1.434 ± 0.773 and 1YSR and 3 YSR was 95.93% and 95.93%. Because of short term follow up for the last group, long term

survival rate was indefinable. **Conclusion:** With advancement of immunosuppressive agents and accumulation of clinical experiences, short term result of the kidney transplantation was improved. Further evaluation of long term result is needed. (J Korean Soc Transplant 2001;15:8-12)

Key Words: Kidney transplantation, Graft survival

중심 단어: 신장이식

서 론

성공적인 신장이식이 1954년에 Murray에 의해 시행된 지 약 50년이 지나 이제 신장이식은 말기 신부전환자의 신대체 요법의 표준으로 수많은 이식센터에서 보편적으로 시행되고 있다. 신장이식은 면역억제제의 개발, 조직적 합성 검사의 발전, 수술 술기의 표준화, 수술 전후 환자 관리의 개선 등으로 그 성적이 계속 향상되어 왔다.

우리 나라에서는 1969년 가톨릭의대 이식 팀에 의해 신장이식이 처음 도입되어 이제는 900여 예의 신장이식이 매년 시행되고 있고 장기이식 의료기관의 수도 60개에 달하고 있다(1). 계명대학교 동산병원에서는 1982년 11월 생체 신이식이 처음 시행된 후 이식 프로그램이 지속적으로 운영되어 2000년 4월로 500예의 이식을 시행하기에 이르렀다. 1994년부터는 뇌사자 이식을 시작하여 매년 증가 추세에 있으며, 2000년 뇌사에 관한 법률이 시행되고 난 후 본원에서는 뇌사자 이식의 증가가 두드러졌다.

17년 동안 한 센터에서 이루어진 500예 신장이식의 성적을 분석하여 향후 임상에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

1982년 11월부터 2000년 4월까지 계명대학교 동산병원에서 시행된 신장이식 500예를 대상으로 임상 기록을 후향적으로 분석하였다. 500예의 신장이식 중 혈연간 생체 이식이 325예(65%), 비혈연간 생체이식이 114예(22.8%), 사체이식이 61예(12.2%)였다. 신장이식의 성적을 500예 전체 이식신 및 환자의 생존율, 이식 후 6개월 내 급성 거부반

책임저자 : 조원현, 대구시 중구 동산동 194

계명대학교 의과대학 외과학교실, 700-712

Tel: 053-250-7325 Fax: 053-250-7322

E-mail: wh51cho@dsmc.or.kr

응의 빈도(AR6mo), 12개월 째 혈청 크레아티닌 수치(Cr12mo)로 분석하고, 이식신 소실의 원인과 환자 사망률 및 그 원인을 분석하였다. 또한 면역억제제의 변화에 따라 AR6mo와 Cr12mo 및 1년(1YSR), 3년(3YSR) 및 5년(5YSR) 이식신의 생존율을 비교 분석하였다.

결 과

신이식 수혜자의 성별분포는 남자 341예(68%), 여자 159예(32%)였고, 연령은 5세에서 67세까지로 평균 33.6세였다. 18세 미만의 소아가 18예(3.6%)였다. 기증자는 남자 274예(55%), 여자 226예(45%)였고, 연령은 13세에서 67세까지로 평균 38.3세였다. 당뇨병성 만성 신부전은 7예로 전체의 1.4%를 차지하였다. 이들 환자의 HLA 일치 정도는 mismatch 수가 평균 2.69 ± 1.66 이었다(Table 1). 재 이식이 18예에서 있었으며 연도별 시행건수는 Fig. 1과 같다. 추적기간은 최소 10개월에서 최고 197개월로 최장기간 이식신 기능유지자는 183개월이었다.

전체 이식신의 생존율은 1년 95.38%, 3년 81.65% 그리고 5년 70.56%였으며, 환자의 생존율은 1년, 3년 및 5년에 각각 96.78%, 92.31% 및 89.46%였다(Fig. 2). 이식 후 6개월 내 급성거부반응은 142명에서 총 256회의 거부반응이 일어났으며 이식 후 12개월 째 혈청 크레아티닌 수치는 1.805 ± 1.393 이었다.

본원에서는 첫 7예를 azathioprine을 주 면역억제제로 사

용하였고, 이후 cyclosporin (Sandimmun[®])을 스테로이드와 2자 병용 또는 스테로이드 및 azathioprine과 3자 병용요법으로 사용하였는데(제 1군, n=285), 1994년 5월부터 micro-emulsion 형태인 Sandimmun Neoral[®]을 도입하였다(제 2군, n=134). 그리고 1997년 5월부터는 mycophenolate mofetil (Cellcept[®])을 도입하여 Neoral, 스테로이드와 함께 3자 병용요법(제 3군, n=74)으로 사용하고 있다. 이들의 본원의 신이식에서의 면역억제 요법은 이전의 보고에서 자세히 기술한 바 있다(2).

각 군의 특성은 이식 수혜자 및 기증자의 연령분포는 차이가 없었으나, 1, 2군에서 수혜자 중 남성의 비율이 높았다. 1, 2군에 비해 3군에서 뇌사자 이식의 비율과 HLA mismatch 정도가 높았다(Table 2).

1군에서는 80명(28.1%)에서 156회의 급성 거부반응이 이식 6개월 내에 일어났으며 12개월 째 혈청 크레아티닌 수치는 평균 1.954 ± 1.488 이었다. 2군에서는 6개월 내에

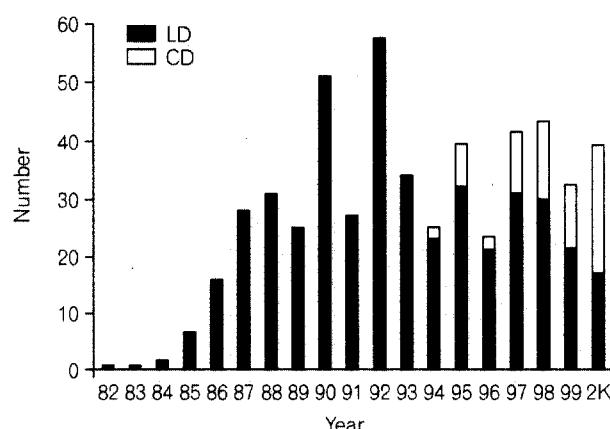


Fig. 1. Annual incidence of renal transplantation in Dongsan Medical Center. *LD = live donor; CD = cadaveric donor.

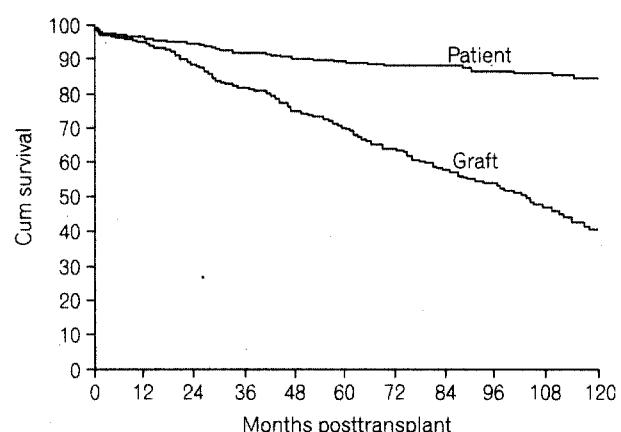


Fig. 2. Overall graft and patient 10 year survival of 500 kidney transplantation.

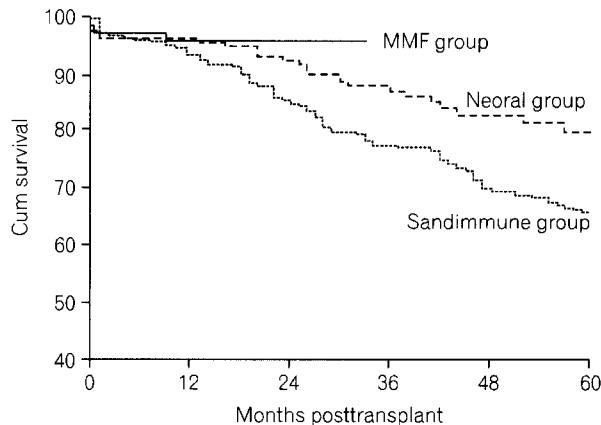
Table 1. Degree of HLA match in 500 kidney transplantation

Living related donor (n=325)	
2 haploid match	62
1 haploid match	240
0 haploid match	23
Living unrelated donor (n=114)	
0 mismatch	3
1 mismatch	3
2 mismatch	9
3 mismatch	34
4 mismatch	49
5 mismatch	14
6 mismatch	2
Cadaveric donor (n=61)	
0 mismatch	5
1 mismatch	1
2 mismatch	5
3 mismatch	6
4 mismatch	9
5 mismatch	19
6 mismatch	16

Table 2. Characteristics of three group of different immunosuppressive agents

	Group 1 (n=285)	Group 2 (n=134)	Group 3 (n=74)
Recipient age	32.95 ± 10.18	33.46 ± 10.98	37.01 ± 12.26
Recipient sex (m:f)	2.7 : 1	2.0 : 1	1.1 : 1
Donor age	38.34 ± 12.17	35.62 ± 13.36	37.72 ± 11.74
Donor sex(m:f)	1.0 : 1	1.6 : 1	1.6 : 1
No. live related donor	199 (69.8%)	89 (66.4%)	31 (41.9%)
No. cadaveric donor	0 (0%)	27 (20.1%)	34 (45.9%)
No. of HLA mismatch	2.55 ± 1.27	2.68 ± 1.82	3.26 ± 1.92
No. diabetics	2 (0.7%)	3 (2.2%)	2 (2.7%)
AR within 6 months	156/80	75/37	25/24
Creatinine at 12mo	1.954 ± 1.488	1.625 ± 1.203	1.434 ± 0.773
1 year graft survival	93.64%	96.27%	95.93%
3 year graft survival	77.66%	87.03%	95.93%
5 year graft survival	65.32%	79.97%	NA*

*NA = not available.

**Fig. 3.** Anatomical variations of post-transplant tuberculosis.

37명(27.6%)에서 75회의 급성 거부반응이 일어났으며 Cr12mo는 1.625 ± 1.203이었다. 3군에서는 AR6mo는 24명(32.4%)에서 25회 있었으며 Cr12mo는 1.434 ± 0.773이었다. 1군의 1년, 3년, 5년 이식신 생존율은 각각 93.64%, 77.66%, 65.32%였으며, 2군은 96.27%, 87.03%, 79.97%였다. 3군은 1년, 3년 이식신 생존율이 95.93%, 95.93%였으며, 5년 생존율은 구할 수 없었다(Fig. 3).

조사 기간 중 47예의 사망 예가 있었으며 사망 원인이 확인된 32예 중 심혈관 및 뇌혈관 사고와 감염증이 각각 10예에서 있었고 그 외 교통 사고(4), 위장관 출혈(3), 간기능 부전(2), 폐부종(2), 자살(1) 등이 있었다(Table 3). 악성 종양은 간암과 위암이 각각 1예에서 있었다. 사망 예 중 이식 수술 1개월 내에 사망한 사망률은 8예(1.6%)로 뇌출혈, 심한 급성 거부반응, 이식신 파열, 폐혈증 등이 있었다.

Table 3. Cause of death after 500 kidney transplantation

Cause of death	Number
Cardiovascular accident	10
Infection	10
GI bleeding	3
Traffic accident	4
Pulmonary edema	2
Malignancy	2
Hepatic failure	2
Suicide	1
Unknown	13
Total	47

500예 중 187예의 신기능 소실이 있었으며 그 원인으로 만성 거부반응이 99예(52.9%)로 가장 많았고, 다음으로 환자의 사망에 의한 소실(25), 재발성 신염(15), 급성거부반응(13), 만성거부 반응과 재발성 신염의 소견을 동시에 보인 경우(13) 등의 순서로 나타났으며, 환자의 불순종에 의한 신기능 소실이 7예에서 있었다(Table 4).

고찰

신장이식은 이제 말기 신부전 환자의 표준적 치료로 정착되어 국내에서 만도 60개의 이식기관이 등록되어 있다. 60년대 50%에 머무르던 사체 신이식의 1년 생존율은 최근 85% 정도로 향상되었고 생체 신이식의 경우는 1년 생존율

Table 4. Cause of graft loss in 500 kidney transplantation

Cause of graft loss	No. (%)
Chronic rejection	99 (52.9)
Acute rejection	13 (7.0)
AR + CR	8 (4.3)
Recurrent glomerulonephritis	15 (8.0)
Hemolytic uremic syndrome	2 (1.1)
Cyclosporin toxicity	2 (1.1)
CR + cyclosporin toxicity	2 (1.1)
CR + recurrent nephritis	13 (7.0)
Acute tubular necrosis	2 (1.1)
Patient death	25 (13.4)
Uncompliance	7 (3.7)
Total	187 (100)

이 90~95%에 달하고 있다. 본원의 경우도 첫 100예(1982~1989)에서 1년 이식신 생존율이 90.0%이던 것이 2군(1994. 5.~1997. 4.)에서는 96.27%로 상당한 개선을 보이고 있으며, 이는 국내 타기관이나 구미의 결과와 크게 다르지 않다.

이렇게 신이식의 성적을 향상시킨 요소로는 조직적 합성 검사의 세밀화, 새로운 면역억제제의 개발, 수술 술기의 개선, 말기 신부전 환자에 대한 지식과 치료의 발전, 임상 경험의 축적 등 여러 가지 요소가 작용하였다.

그러나 이러한 단기 성적의 개선이 장기적인 결과에 크게 영향을 미치지 못했었는데(3) 그 이유로는 주 면역억제제로 사용하고 있는 cyclosporin의 신독성 작용, 원인 신질환의 재발, 환자의 사망 등 여러 가지 요소가 작용하였고 무엇보다 만성 거부반응이 가장 중요한 요소였다(4). Ota(5)는 230예의 이식신 소실 중 52.6%가 만성 거부반응에 의한 것으로 보고하였다. 본원의 경우에서도 187예의 신기능 소실 중 만성 거부반응에 의한 것이 99예(52.9%)로 Ota의 보고와 같은 양상을 보였다. 미국의 경우는 환자의 사망에 의한 이식신 소실이 42.5%로 가장 높은 것으로 보고되고 있고 사망의 가장 많은 원인은 심혈관 질환 및 뇌혈관 질환으로 약 40%를 차지하고, 그 외 감염증과 암종이 각각 17.8%, 11.9%를 차지한다고 한다. 저자들의 경우는 환자 사망의 원인으로 심혈관 및 뇌혈관 질환과 감염증이 각각 약 21%로 같은 비율로 나타났으며 암종은 약 4%로, 미국에 비해 혈관 질환과 암종의 빈도가 낮은 경향을 보였다.

본 연구에서 검토한 대로 이식신의 성적에 영향을 미칠 만한 변화들로는 초기 azathioprine에서 cyclosporin을 도입한 것, HLA검사 방법을 혈청학적인 방법에서 DNA검사 방법으로 바꾼 것, cyclosporin의 microemulsion형태인 Sandimmune Neoral®의 도입, mycophenolate mofetil (Cellcept®)

과 tacrolimus (Prograf®)의 도입 등을 들 수 있는데 mycophenolate와 tacrolimus 도입 후인 3군의 경우 뇌사자 이식의 빈도가 높고 혈연간 생체 이식의 빈도가 상대적으로 낮은 등 각 군간의 차이가 있어 거부반응이 일어난 환자수에서는 차이를 보여주지 못하고 있으나 한 환자당 급성 거부반응 횟수는 현격한 감소를 보였으며, 이식 후 12개월 째 혈청 creatinine수치로 본 이식신 기능 면에서도 우수하게 나타났다.

Mycophenolate mofetil은 만성 거부반응의 위험 요소인 급성 거부반응을 20% 정도까지 낮추어 주고(6-8) 평활근 증식작용을 억제한다는 실험보고(9)가 있어 장기적인 이식신 성적에 큰 효과를 미칠 것으로 기대되었으나 장기간 추적 결과에 대해서는 아직 논란이 많은 상태이다. 유럽의 다기관 공동연구에서는(10) 대조군에 비해 이식 후 3년에 7.6%의 이식신 소실의 감소를 보고하였고, Ojo등(11)도 MMF 사용군이 만성 이식편 소실의 상대 위험도를 27% 감소시킨다고 보고하였다. 그러나 미국의 다기관 연구(12)에서는 3년 추적결과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못하였다.

새로 개발된 약제들의 장기 효과에 대한 논란에도 불구하고 최근 이식신의 반감기가 증가하고 있다는 보고(13)가 있고, 또한 신장이식이 말기 신부전환자의 삶의 질뿐만 아니라 생존율에서도 우수하다는 보고(14,15)가 있어 보다 적극적으로 신이식을 확대해 나가야 할 것으로 생각된다.

본원의 경우 신이식이 1992년 이후 정체 상태로 매년 약 40예 전후의 신이식을 시행하고 있는데, 이는 전체 이식기관의 수가 증가와 환자의 서울 집중화 등 본원의 특수한 사정이 작용했을 것이나 국내 전체의 경우나 구미의 경우에도 신이식 예의 큰 증가가 없는데 이는 지속적으로 늘어나는 이식 대기자에 비해 장기의 공급이 절대적으로 부족하기 때문이다. 우리나라의 투석 환자는 대한 신장학회의 등록(16)에 따르면 1997년에 14,262명이 투석을 받고 있으며 신환은 4,070명이 발생하였다. 같은 해에 국내에서 신이식은 40개의 병원에서 962예가 시행되었는데(17) 이는 이식대기자의 수에 비하면 매우 부족한 상황이다.

뇌사자 이식이 보다 보편적으로 이루어지고 있는 구미의 경우에서는 marginal donor를 보다 많이 이용하는 한편, 생체 이식을 적극적으로 권하고 있고, 기증자의 사회 복귀를 단축시키고 안전을 확보하여 기증자를 늘리기 위한 방편으로 복강경하 신절제수술(18)이나 MR 또는 CT 신동맥 조영술을 도입하고 있다. 또한 비혈연간 이식도 보다 적극적으로 임하고 있다고(19) 한다. 국내에서도 연세대 이식 팀에 의해 복강경하 신장절제술이 도입되어 좋은 결과를 보고(20)하고 있고, 본원에서는 MR 신동맥조영술의 도입을 위해 전향적인 연구(21)를 한 바 있다.

이러한 말기 신부전의 표준적인 대체 요법인 신장이식

이 보다 많은 사람들에게 시행되도록 뇌사자 장기 가증운동이나 교차이식을 적극적으로 펼쳐가는 한편 생체 기증자의 수술과 침습적 검사에 대한 부담을 줄이도록 노력하여야 할 것이다.

결 론

저자들은 17년간 생체 신이식 439예와 뇌사자 신이식 61예를 시행하였으며, 새로운 면역억제제의 적용, 임상 경험의 축적 등으로 단기 성적에 큰 향상을 보였다. 그러나 장기간 추적 환자가 증가함에 따라 만성 거부반응에 의한 이식신의 기능 소실 예를 많이 경험하고 있어 새로운 면역억제제들이 이식신의 장기 성적에 미치는 영향에 대해 관찰해야겠으며 향후 만성 거부반응을 예방 또는 치료할 수 있는 대책을 강구해야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) <http://www.konos.go.kr>: 장기이식관련기관 지정현황
- 2) 황은아, 이기태, 박경대 등: 신이식 후 감염증: 장기추적성적. 대한신장학회지 19: 713-23, 2000
- 3) Giertson DW: Survival trends in long term first cadaveric donor kidney transplants. In: Terasaki PI, ed. Clinical Transplantation 1991. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 225, 1992
- 4) Paul LC, Benediktsson H: Chronic transplant rejection: magnitude of the problem and pathogenetic mechanisms. Transplant Rev 7: 96-113, 1993
- 5) Ota K: Renal transplantation (Commentary). In: Transplantation Ginns LC, ed. Transplantation. Malden, Blackwell Science, Inc., 307-8, 1999
- 6) Sollinger HW: The U.S. Renal Transplantation Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation 60: 225, 1995
- 7) European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. Lancet 345: 1321, 1995
- 8) The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation 61: 1029, 1996
- 9) Raisanen-Sokolowski A, Vuoristo P, Myllariniemi M, et al: Mycophenolate mofetil (MMF, RS-61443) inhibits inflammation and smooth muscle cell proliferation in rat aortic allografts. Transplant Immunology 3: 342, 1995
- 10) Mycophenolate Mofetil in Renal Transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Transplantation 68: 391-6, 1999
- 11) Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al: Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. Transplantation 69: 2405-9, 2000
- 12) Mycophenolate Mofetil in Cadaveric Renal Transplantation: US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Am J Kidney Disease 34: 296-303, 1999
- 13) Katzenstein S, Takemoto SK, Cecka JM: Histocompatibility testing, crossmatching and allocation of cadaveric kidney transplants. In Danovitch GM ed Handbook of kidney transplantation. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001
- 14) Schnulle P, Lorenz D, Trede M, et al: Impact of cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. J Am Soc Nephrol 9: 2135-41, 1998
- 15) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al: Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 341: 1725-30, 1999
- 16) 안석주, 최의진: 한국의 신대체요법 현황. 대한신장학회지 18(1): 1-15, 1999
- 17) 한국에서의 장기이식 현황보고 -1997년-. 대한이식학회지 12: 151-60, 1998
- 18) Flowers JL, Jacobs S, Cho E, et al: Comparison of open and laparoscopic live donor nephrectomy. Ann Surg 226: 483-90, 1997
- 19) Foss A, Leivestad T, Brekke IB, et al: Unrelated Living Donors in 141 Kidney Transplantations: A One-center Study. Transplantation 66: 49-52, 1998
- 20) Yang SC, Kim JH: Laparoscopy assisted extraperitoneal live donor nephrectomy. J Urol 159 (Suppl): 129, 1998
- 21) 김형태: 생체 신이식에서 자기공명 신동맥 조영술의 유용성. 대한이식학회지 13: 257-61, 1999