

근래의 신장이식 임상성적과 관련인자들: 단일기관 연구

안재성¹ · 박경선^{1,2} · 박종하^{1,2} · 정현철^{1,2} · 박호중³ · 박상준^{2,3} · 조홍래^{2,3} · 이종수^{1,2}울산대학교병원 신장내과¹, 의생명연구소², 외과³

Clinical Outcomes and Contributors in Contemporary Kidney Transplantation: Single Center Experience

Jae-Sung Ahn, M.D.¹, Kyung Sun Park, M.D.^{1,2}, Jongha Park, M.D.^{1,2}, Hyun Chul Chung, M.D.^{1,2}, Hojong Park, M.D.³, Sang Jun Park, M.D.^{2,3}, Hong Rae Cho, M.D.^{2,3} and Jong Soo Lee, M.D.^{1,2}Division of Nephrology, Department of Internal Medicine¹, Biomedical Research Center², Department of Surgery³, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Background: In recent years, introduction of novel immunosuppressive agents and its proper implementation for clinical practice have contributed to improving clinical outcomes of kidney transplantation (KT). Here, we report clinical outcomes of KT and related risk factors.

Methods: From July 1998 to June 2016, 354 KT (182 from living and 172 from deceased donors) have been performed at Ulsan University Hospital. We retrospectively reviewed the clinical characteristics and outcomes of KT recipients, then estimated graft and patient survival rate were estimated and analyzed risk factors using Cox-regression.

Results: The median follow-up period was 53 months (range; 3 to 220 months). The mean ages of recipients and donors were 45.0 years (SD, 12.5) and 44.7 years (SD, 13.6) years, respectively. During follow-up, 18 grafts were lost and 5- and 10-year death-censored graft survival was 96.7% and 91.5%, respectively. Biopsy-proven acute rejection (BPAR) occurred in 71 patients (55 cases of acute cellular rejection and 16 of antibody-mediated rejection). Cox-regression analysis showed that BPAR was a risk factor related to graft loss (hazard ratio [HR], 14.38; 95% confidence interval [CI], 3.79 to 54.53; $P < 0.001$). In addition, 15 patients died, and the 5- and 10-year patient survival was 97.2% and 91.9%, respectively. Age ≥ 60 years (HR, 6.03; 95% CI, 1.12 to 32.61; $P = 0.037$) and diabetes (HR, 6.18; 95% CI, 1.35 to 28.22; $P = 0.019$) were significantly related to patient survival.

Conclusions: We experienced excellent clinical outcomes of KT in terms of graft failure and patient survival despite the relatively high proportion of deceased donors. Long-term and short-term clinical outcomes have improved in the last two decades.

Key Words: Long-term outcomes, Kidney transplantation, Acute rejection

중심 단어: 장기간 성적, 신장이식, 급성 거부반응

Received August 30, 2017

Revised October 22, 2017

Accepted October 23, 2017

Corresponding author: Jong Soo Lee

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojinsunhwan-doro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea
Tel: 82-52-250-8843, Fax: 82-52-250-7048
E-mail: jslee@uuh.ulsan.kr

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (Ministry of Education) (NRF-2015R1D1A3A01020086).

서론

신장이식(kidney transplantation)은 말기신부전증(end-stage kidney disease)의 가장 이상적인 신 대체 요법으로 투석과 비교하여 환자의 생존율 및 삶의 질과 같은 임상성적이 탁월하다(1,2). 최근 20년간 신장이식은 단기 생존율의 향상과 급성 거부반응(biopsy-proven acute rejection,

BPAR) 빈도의 감소와 같은 성과를 얻었지만 이식편의 장기 생존율의 향상에 있어서는 답보 상태에 있는 것으로 보고되고 있다(3-6). 효과적인 면역억제제와 새로운 유도 요법의 적용에도 불구하고 장기간 임상성적의 향상이 동반되지 않는 원인으로 장기 공여자와 수혜자의 고령화, 확장범주 공여장기(expanded criteria donor, ECD)이식과 같은 고위험 장기이식의 증가와 같은 요인들이 관계있을 것으로 추정되고 있다(4). 그러나 이와 같은 추론은 미국과 유럽 자료의 분석 결과이므로 우리나라처럼 다른 환경에서도 적용될 수 있는지는 검토되어야 한다.

우리나라 기관들의 신장이식 성적이 미국이나 유럽보다 나은 것으로 보고 되었지만, 장기이식 성적의 기관 간의 비교에서는 여러 요인들을 고려해야 한다(7-9). 환자군의 중등도, 의료 공급자의 이식 관련 경험, 그리고 뇌사 장기의 이송 거리, 의료 제도와 같은 의료 외적인 환경 등이 장기이식의 임상성적에 영향을 미칠 수 있다(10,11).

저자들의 기관에서는 1998년 첫 신장이식을 시행하였다. 이처럼 근래에 신장이식을 시작한 단일기관 코호트의 분석은, 최근 20년간의 우리나라 이식 성적을 확인하는 데 도움이 될 것으로 생각된다. 저자들은 최근의 신장이식의 임상성적과 이에 영향을 미치는 요인을 분석하고, 여전히 장기간 임상성적의 향상이 답보 상태인지도 확인하고자 본 연구를 시행하였다. 또한, 이식 성적에 영향을 미치는 요인들에 있어서 국가나 지역 간의 차이가 있는지를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

1998년 7월 15일부터 2016년 6월 1일까지 울산대학교 병원에서 신장이식을 시행 받은 환자 354예를 대상으로 하여 이식 후 임상성적과 이에 영향을 미치는 위험인자를 후향적으로 분석하였다.

2. 자료 수집

모든 정보는 울산대학교병원 전산의무기록시스템(electronic medical recording system)과 임상정보 웨어하우스(clinical data warehouse)를 이용하여 수집하였다. 신장이식 수혜자의 나이, 성별, 키, 체중, 이식 전 신 대체 요법 종류, 이전 신장이식 여부, 원인 신장 질환, panel reactive antigen (PRA), 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 항체, 면역억제 유도 요법 및 유지 요법의 종류, 공여자의 나이, 성별, 키, 체중, 수혜자와의 관계, 수혜자와 사람백혈

구항원(human leukocyte antigen, HLA)-A, -B, -DR 부적합 항원 개수, 한랭허혈 시간(cold ischemia time) 정보를 정리하였다. 이식 후 경과 자료로서, 지연성 이식편 기능(delayed graft function, DGF), BPAR, 이식신 기능 소실(graft loss), 사망, CMV 감염, BK 바이러스 신 병증의 발병을 조사하였다. DGF는 신장이식 후 1주일 이내에 이식신 기능이 충분히 회복되지 않아 신 대체 요법이 필요했던 경우로 정의하였고, BPAR은 조직학적으로 확인된 경우에 대하여 급성 T 세포 거부반응(acute T-cell mediated rejection, ACR) 및 급성 항체 매개 거부반응(acute antibody-mediated rejection, AAMR)으로 구분하여 분석하였다. CMV 감염은 CMV 항원혈증(CMV antigenemia) 또는 중합효소연쇄반응(CMV polymerase chain reaction, CMV PCR) 양성소견을 보이고 임상 의사 CMV 감염으로 판단하여 ganciclovir로 치료한 경우로 정의하였다. BK 바이러스 신 병증은 혈액 BK 바이러스 정량 DNA PCR 검사에서 1×10^4 copies/mL 이상이며 임상적으로 BK 바이러스 신 병증이 의심되어 중재적 치료를 한 경우 또는 조직학적으로 확인된 경우로 정의하였다. 이식신 기능 소실은 혈액투석 또는 복막투석을 재개하거나, 재이식(re-transplantation)을 받은 경우로 정의하였다.

공여자의 특성에 따른 이식 경과를 분석하기 위해 생체 공여자 신이식(living donor kidney transplantation)과 사체 공여자 신이식(deceased donor kidney transplantation, DDKT)으로 나누어 환자 및 이식신 생존율을 분석하였으며, DDKT의 경우 표준 공여자(standard criteria donor, SCD)와 ECD로 이분하여 비교하였다. ECD는 장기이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing, KONOS)의 기준을 따랐으며, (1) 나이 60세 이상, (2) 혈청 크레아티닌 3.0 mg/dL 이상, (3) 심정지 뇌사자, (4) 3회 이상의 뇌사자의 저혈압 병력 중 한가지 이상인 경우로 정의하였다(12).

3. 통계분석

자료들은 연속변수는 평균±표준편차, 비 연속변수는 백분율(%)로 정리하였고, 각각 t-검정과 카이제곱 검정을 이용하여 비교하였다. 환자 생존율 및 이식신 생존율은 Kaplan-Meier 생존분석으로 구하였고, Log-rank 법을 이용하여 비교하였다. 임상성적에 영향을 미치는 위험인자들은 Cox proportional hazard model을 사용하여 분석하였다. 다변량 분석 모델은 단변량 분석에서 의미 있게 나온 변수와 임상적 의미가 있을 것으로 예상되는 변수를 포함하여 구축하였다. 모든 통계처리는 SPSS ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)으로 하였으며, $P < 0.05$ 인 경우 유

의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 신장 수혜자와 공여자의 특성

본원에서 신장이식을 받은 354명의 평균 연령은 45.0 ± 12.5

세, 관찰 기간은 53개월(범위; 3~220개월)이었다(Table 1). 이 중 생체 신이식이 182예(51.4%), 사체 신이식이 172예(48.6%)이었고, 생체 신이식을 받은 환자의 평균 나이는 42.2 ± 12.3 세로 사체 신이식의 경우(48.0 ± 12.0 세)보다 의미 있게 적었다($P < 0.001$). 공여자의 평균 연령은 44.7 ± 13.6 세였다(Table 2). 이식 전 혈액투석과 복막투석을 받고 있

Table 1. Baseline characteristics of kidney transplantation recipients

Characteristic	Total (n=354)	Living (n=182)	Deceased (n=172)	P-value
Age (yr)	45.0 ± 12.5	42.2 ± 12.3	48.0 ± 12.0	<0.001
Female sex	145 (41.0)	66 (36.3)	78 (45.3)	0.082
Cause of ESRD				0.010
DM	74 (20.9)	35 (19.2)	39 (22.7)	
HTN	29 (8.2)	14 (7.7)	15 (8.7)	
CGN	123 (34.7)	80 (44.0)	43 (25)	
Others	24 (6.8)	11 (6.0)	13 (7.6)	
Unknown	104 (29.4)	42 (23.1)	62 (36.0)	
Type of pre-KT RRT				<0.001
Hemodialysis	244 (68.9)	102 (56.1)	142 (82.6)	
Peritoneal dialysis	55 (15.5)	25 (13.7)	30 (17.4)	
Preemptive	55 (15.5)	55 (30.2)	0 (0.0)	
Previous KT failure	11 (3.1)	10 (5.5)	1 (0.6)	0.004
HLA mismatches				
Total	3.4 ± 1.5	3.0 ± 1.5	3.9 ± 1.5	<0.001
DR	1.14 ± 0.7	1.0 ± 0.7	1.3 ± 0.7	<0.001
PRA (%)				0.513
0~20	134 (89.3)	68 (91.9)	66 (86.8)	
20~80	12 (8.0)	5 (6.8)	7 (9.2)	
80~100	4 (2.7)	1 (1.3)	3 (4.0)	
CMV IgG, positive	328 (92.7)	174 (95.6)	154 (89.5)	0.003
Induction IS				<0.001
None	35 (9.9)	32 (17.6)	3 (1.7)	
Basiliximab	294 (83.1)	145 (79.7)	149 (86.6)	
Thymoglobulin	21 (5.9)	3 (1.6)	18 (10.5)	
Both above	4 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.2)	
Initial CNI, tacrolimus	296 (83.6)	136 (74.7)	160 (93.0)	<0.001

Data are presented as mean \pm SD or number (%).

Abbreviations: ESRD, end-stage renal disease; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; CGN, chronic glomerulonephritis; KT, kidney transplantation; RRT, renal replacement therapy; HLA, human leukocyte antigen; PRA, panel reactive antigen; CMV, cytomegalovirus; IgG, immunoglobulin G; IS, immunosuppressant; CNI, calcineurin inhibitor.

Table 2. Baseline characteristics of kidney donors

Characteristic	Total (n=354)	Living (n=182)	Deceased (n=172)	P-value
Age (yr)	44.7 ± 13.6	44.3 ± 11.8	45.18 ± 15.4	0.552
Female sex	141 (39.8)	101 (55.5)	40 (23.3)	<0.001
Height (cm)	165.2 ± 10.8	163.7 ± 9.2	167.2 ± 12.4	0.004
Weight (kg)	65.6 ± 12.5	65.6 ± 11.8	65.6 ± 13.4	0.973

Data are presented as mean \pm SD or number (%).

던 환자는 각각 244명(68.9%)과 55명(15.5%)이었으며, 나머지 55명(15.5%)은 신 대체 요법 없이 바로 신장이식(pre-emptive transplantation)을 받았다. ABO 혈액형 부적합 이식은 17예(9.3%)에서 시행되었고, 과거 신장이식을 받고 이식신 기능 부전으로 재이식을 받은 환자는 11예(3.1%)였다. 말기신부전의 원인 질환으로 만성사구체신염이 123명(34.7%)으로 가장 많았고, 다음으로 당뇨병이 74명(20.9%), 고혈압이 29명(8.2%) 순이었다. CMV IgG는 전체환자 중 328명(92.7%)에서 양성이었다.

HLA 불일치는 생체 신이식 보다 사체 이식에서 의미 있게 높았으며(3.0 ± 1.5 vs. 3.9 ± 1.5 , $P < 0.001$), DR 불일치도 마찬가지로 생체 신이식 보다 사체 신이식 환자에서 의미 있게 높았다(1.0 ± 0.7 vs. 1.3 ± 0.7 , $P < 0.001$). PRA 역가는 생체 신이식군에서 0%~20%가 91.9%, 20%~80%가 6.8%, 80%~100%가 1.3%였으며, 사체 신이식군에서 각각 86.8%, 9.2%, 4.0%로 두 군 간에는 유의한 차이는 없었다($P = 0.513$). 면역억제제 유도 요법은 생체 신이식군은 시행하지 않은 경우가 32명(17.6%), basiliximab 145명(79.7%),

Table 3. Clinical outcomes of kidney transplantation recipients

Variable	Total (n=354)	Living (n=182)	Deceased (n=172)	P-value
Follow-up (mo)	53 (3~220)	58 (3~218)	46 (3~220)	0.014
CIT (min)	135 (36~922)	72 (36~300)	307 (45~922)	<0.001
Delayed graft function	23 (6.5)	3 (1.6)	20 (11.6)	<0.001
1-Year creatinine (mg/dL)	1.38 ± 1.2	1.38 ± 1.3	1.38 ± 1.0	0.981
1-Year eGFR (mL/min)	63.6 ± 19.3	64.7 ± 18.2	62.5 ± 20.4	0.309
BPAR	71 (20.0)	35 (19.2)	36 (20.9)	0.537
Acute T-cell mediated rejection	55 (15.5)	26 (14.3)	29 (16.9)	
Acute antibody-mediated rejection	16 (4.5)	9 (4.9)	7 (4.0)	
CMV infection	46 (13.0)	13 (7.1)	33 (19.2)	0.001
BK nephropathy	30 (8.5)	12 (6.6)	18 (10.5)	0.191
PJP infection	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0.303
Recurrent GN	35 (9.9)	22 (12.1)	13 (7.6)	0.154
Malignancy	15 (4.2)	10 (5.5)	5 (2.9)	0.033
NODAT	58 (16.4)	23 (12.6)	35 (20.3)	0.050
Graft failure, death censored	18 (5.1)	10 (5.5)	8 (4.7)	0.718
Death	15 (4.2)	9 (4.9)	6 (3.5)	0.490

Data are presented as median (range), number (%), or mean \pm SD.

Abbreviations: CIT, cold ischemic time; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BPAR, biopsy-proven acute rejection; CMV, cytomegalovirus; PJP, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia; GN, glomerulonephritis; NODAT, new onset diabetes after transplantation.

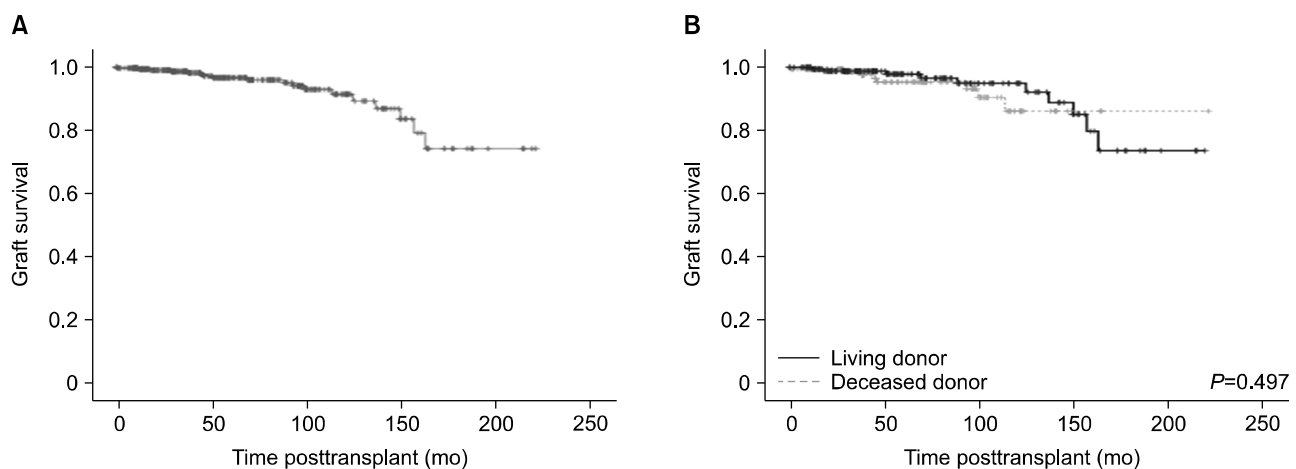


Fig. 1. Graft survival rates of all kidney transplantation (A) and by donor types. (B) Living donor vs. deceased donor.

thymoglobulin을 투여한 경우가 3명(1.6%)이었다. 사체 신이식군에서는 basiliximab 149명(86.6%), thymoglobulin 18명(10.5%)으로 생체 신이식에 비해 thymoglobulin을 투여 받은 환자가 많았다($P<0.001$). 유지 면역억제제로 tacrolimus를 사용한 경우는 생체 신이식군은 136명(74.7%), 사체 신이식군은 160명(93.0%)이었다($P<0.001$).

2. 이식 후 임상경과

DGF는 23예(6.5%)에서 발생하였고 사체 신이식에서 생체 신이식에서보다 의미 있게 많았다(20예 vs. 3예, $P<0.001$). 한랭허혈 시간은 사체 신이식군에서 중간값 307분(범위; 45~922분)이었다. 신장이식 후 1년째 평균 크레아

티닌 농도는 1.38 ± 1.2 mg/dL, 추정사구체여과율(estimated glomerular filtration rate)은 63.6 ± 19.3 mL/min/1.73 m²이었다. BPAR은 71예(20.0%)이었으며, ACR 55예(15.5%), AAMR 16예(4.5%)였다. CMV 감염은 46예(13.0%), BK 바이러스 신 병증은 30예(8.5%), 폐포자충폐렴(*Pneumocystis jiroveci* pneumonia)은 1예(0.3%)가 발생하였다. 사구체 신염의 재발은 35예(9.9%), 악성종양은 15예(4.2%), 이식 후 당뇨병(new onset diabetes mellitus after transplantation)은 58예(16.4%)에서 발생하였다(Table 3).

이식신 기능 소실은 18예에서 발생했으며(생체 신이식 10예, 사체 신이식 8예), 5년 및 10년 이식신 생존율은 각각 96.7%, 91.5%였다(Fig. 1). 주요 원인으로는 만성 거부반응이 5예, BPAR 1예, 자외에 의한 약물복용 중단 7예, BK 신병증 1예, 만성사구체신염 재발 3예, 원인 불명 1예였다(Table 4). 생체 신이식의 5년 및 10년 이식신 생존율은 97.8%와 94.9%로 사체 신이식(5년 및 10년 이식신 생존율 각각 95.3%, 86.2%)과 비교하여 유의한 차이는 없었다($P=0.497$). 관찰 기간 동안 15명의 환자가 사망했고(생체 신이식 9명, 사체 신이식 6명), 5년 및 10년 환자 생존율은 각각 97.2%, 91.9%이었다(Fig. 2). 사망 원인으로는 심장돌연사 5명, 뇌졸중 1명, 폐렴 3명, 패혈증 1명, 결핵 1명, 악성종양 2명, 그리고 원인 불명이 2명이었다. 생체 신이식의 5년 및 10년 환자 생존율은 각각 97.2%와 91.6%였고, 사체 신이식(5년 및 10년 환자 생존율 각각 97.1%, 91.9%)과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.838$).

사체 신이식 중 KONOS 기준에 따른 SCD는 127예(74.9%)였고, ECD는 45예(26.1%)였다. ECD로 분류된 요인으로는 저혈압이 19예로 가장 많았고, 60세 이상 18예,

Table 4. Detailed causes of graft failure and patient death (n=354)

Variable	No. (%)
Graft failure	18 (5.1)
Chronic rejection	5
Acute rejection	1
Non-adherence	7
BK nephropathy	1
Reurrence of glomerulonephritis	3
Unknown	1
Patient death	15 (4.2)
Sudden cardiac death	5
Cerebral infarction	1
Pneumonia	3
Sepsis	1
Tuberculosis	1
Malignancy	2
Unknown	2

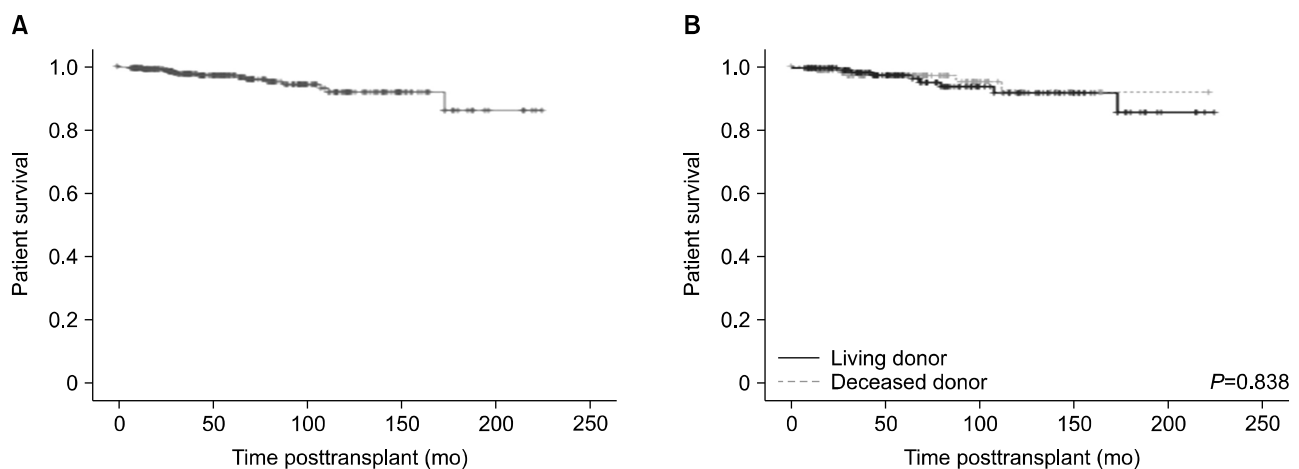


Fig. 2. Patient survival rates of all kidney transplantation (A) and by donor types. (B) Living donor vs. deceased donor.

혈청 크레아티닌 >3.0 mg/mL 6예, 그리고 심정지 뇌사자가 2예 있었다(Table 5). SCD와 ECD의 이식신 생존율은 의미 있는 차이를 보이지 않았다($P=0.129$) (Fig. 3). UNOS (United Network for Organ Sharing) 기준 ECD 이식은 32예(18.6%)였고 SCD와 이식신 생존율에 차이가 없었다($P=0.673$). 한랭허혈 시간의 중간값인 307분을 기준으로 두 군으로 나누어 비교하였을 때에도 이식신 생존율에는 차이가 없었다($P=0.358$) (Fig. 4).

3. 이식신 및 환자 생존율에 영향을 미치는 인자

단변량 분석에서 이식신의 생존율에 영향을 미치는 요인은 BPAR 여부가 유일하였다(Table 6). 5년 및 10년 이식신 생존율은 BPAR이 있는 경우 86.4%와 71%였으며, BPAR이 없는 경우(5년 100%, 10년 98.8%)와 비교하여 의미 있게 낮았다(log rank test, $P<0.001$) (Fig. 5). 신장이식 수혜자의 성별, 면역 유도 요법의 종류, CMV 감염, 신이식 1년 시점의 사구체여과율 <55 mL/min/1.73 m² 미만을 잠재적 위험인자로 포함한 다변량 분석을 시행한 결과 BPAR 여부가 이식신 생존율에 영향을 미치는 독립적인 인자로 확인되었다(hazard ratio [HR], 14.38; 95% confidence inter-

val [CI], 3.79~54.53; $P<0.001$). BPAR을 ACR과 AAMR로 나누어 분석하였을 때에도 두 가지 경우 모두 유의한 인자로 분석되었다(HR, 11.52; 95% CI, 2.97~44.60; $P<0.001$ 그리고 HR, 44.53; 95% CI, 7.54~262.89; $P<0.001$). 또한, 1년 이상 관찰한 환자를 대상으로 1년 이내 발생한 BPAR이 이식신 생존율에 영향을 미쳤으며(HR, 11.21; 95% CI, 2.67~47.14; $P=0.001$), 이식신 생존율에 대한 영향은 1년 이후 발생한 BPAR 역시 마찬가지로 나타났다(HR, 16.84; 95% CI, 4.62~61.40; $P=0.001$).

환자 생존율에 영향을 미치는 요인으로서는 나이 60세 이상과(HR, 6.03; 95% CI, 1.12~32.61; $P=0.037$), 당뇨병(HR, 6.18; 95% CI, 1.35~28.22; $P=0.019$)이 유의한 인자로 분석되었다(Table 7). 최근 고령의 신이식이 증가하는 추세로, 60세 이상은 총 29예(8.2%)이고, 5년 및 10년 환자 생존율 각각 90.9%, 77.9% ($P=0.021$)이었으며, 5년 및 10년 이식신 생존율 각각 96.2%, 82.4% ($P=0.418$)로 분석되었다.

고 찰

본 연구에서는 최근의 신장이식의 임상결과에 있어서 단기간의 성적뿐 아니라 장기간 성적의 향상이 있었다는 결과를 확인하였다. 미국이나 유럽의 이식 성적과 비교해 이식 성적에 영향을 미치는 환자 특성에 있어서 차이가 있으며, 이식 성적은 좀 더 나은 경향을 보였다. 본 연구에서 분석된 환자군이 우리나라 신장이식 환자군을 대표하지는 못한다. 본 기관의 환자들은 우리나라 타 기관에 비해 뇌사자 이식 비율, 당뇨병 환자 비율과 평균 연령이 높았고, 재이식환자들의 비율은 상대적으로 낮았다. 전체적으로는 우리나라 타 기관 환자의 중증도와 비슷하거나 높은 편으

Table 5. Detailed causes of expanded criteria donor (n=45)

Variable	No. (%)
Non-heart beating donor	2 (4.4)
Hypotensive shock	19 (42.2)
Age ≥ 60 yr	18 (40.0)
Serum creatinine ≥ 3.0 mg/dL	6 (13.4)

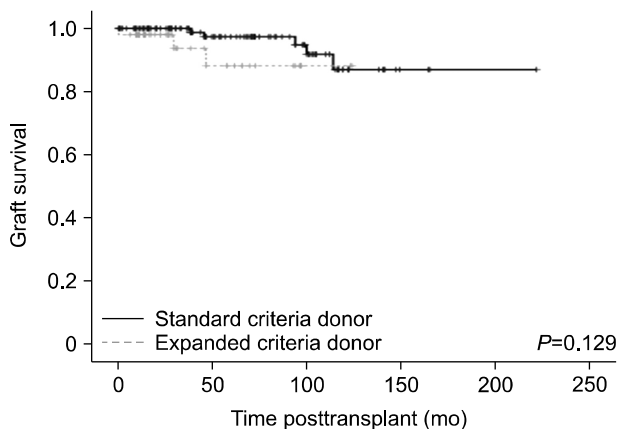


Fig. 3. Graft survival rates of deceased donor kidney transplantation by donor types. Standard criteria donor vs. expanded criteria donor.

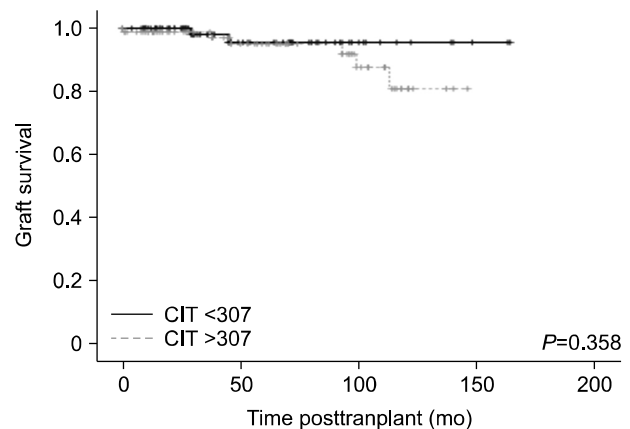


Fig. 4. Graft survival rates by median time of cold ischemic time (CIT).

Table 6. Factors associated with graft failure

Variable	Univariate	Cox regression	
		<i>P</i> -value	HR (95% CI)
Age (reference <35 yr)			
35~50	0.294	0.124	0.440 (0.155~1.253)
51~59	0.335	0.962	1.034 (0.261~4.095)
≥60	0.984	0.111	3.892 (0.733~20.665)
Female sex	0.649		
Diabetes	0.305		
HLA mismatches >3	0.836		
HLA-DR mismatches >1	0.641		
Induction IS, IL-2RA vs. ATG	0.081	0.365	0.21 (0.007~6.143)
Initial CNI, tacrolimus vs. cyclosporin	0.833		
Donor age	0.735		
Donor sex, female	0.085	0.051	3.149 (0.996~9.959)
Donor type, deceased vs. living	0.499		
BPAR, all	<0.001	<0.001	14.38 (3.79~54.53)
AMR	<0.001	<0.001	44.53 (7.54~262.89)
ATR	<0.001	<0.001	11.52 (2.97~44.60)
Malignancy	0.750		
CMV infection	0.174	0.528	2.02 (0.227~18.048)
BK nephropathy	0.752		
1-Year eGFR <55 mL/min	0.137	0.063	3.094 (0.939~10.195)

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; HLA, human leukocyte antigen; IS, immunosuppressant; IL-2RA, interleukin 2 receptor alpha; ATG, anti-thymocyte globulin; CNI, calcineurin inhibitor; BPAR, biopsy-proven acute rejection; AMR, antibody-mediated rejection; ATR, acute T-cell mediated rejection; CMV, cytomegalovirus; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

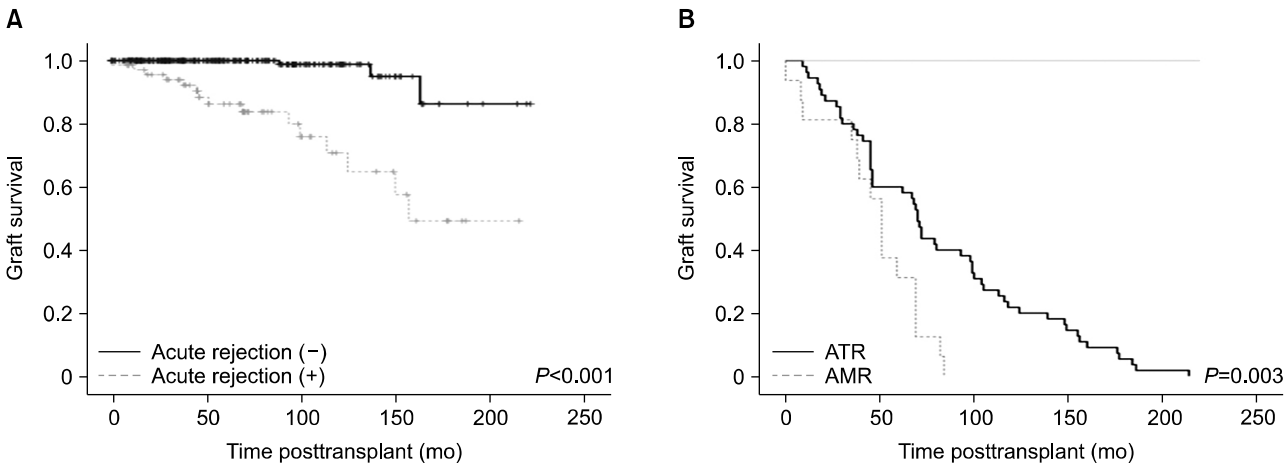


Fig. 5. Graft survival rates by existence of acute rejection (A) and by type of acute rejection. (B) Acute T-cell mediated rejection (ATR) vs. acute antibody-mediated rejection (AMR).

로 생각할 수 있다(13-15).

KONOS의 통계에 따르면 2000년 1월부터 2015년 12월까지 총 18,918예의 신이식을 시행하였으며, 이 중 사체 신이식은 6,630예로 35.0%를 차지했다(16). United States Renal

Data System 통계에 의하면 미국에서는 2011년 67.1%에서 2014년 68.9%로 우리나라보다 사체 신이식 비율이 높다 (9). 본원의 사체 신이식 비율 48.6%는 미국에는 미치지 못하지만 우리나라 평균보다는 높았다.

Table 7. Factor associated with patient death

Variable	Univariate	Cox regression	
		P-value	HR (95% CI)
Age (reference <35 yr)			
35~50	0.904	0.207	0.23 (0.02~2.28)
51~59	0.089	0.853	1.17 (0.22~6.30)
≥60	0.027	0.037	6.03 (1.12~32.61)
Female sex	0.581		
Diabetes	0.070	0.019	6.18 (1.35~28.22)
HLA mismatches >3	0.095	0.546	0.52 (0.06~4.38)
HLA-DR mismatches >1	0.229	0.210	0.25 (0.03~2.18)
Induction IS, IL-2RA vs. ATG	0.950		
Donor age	0.727		
Donor sex, female	0.191	0.910	0.918 (0.21~4.03)
Donor type, deceased vs. living	0.839		
BPAR, all	0.282	0.836	1.21 (0.20~7.52)
Malignancy	0.962		
CMV infection	0.218	0.100	4.26 (0.76~23.95)
BK nephropathy	0.571		
1-Year eGFR <55 mL/min	0.658		

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; HLA, human leukocyte antigen; IS, immunosuppressant; IL-2RA, interleukin 2 receptor alpha; ATG, anti-thymocyte globulin; BPAR, biopsy-proven acute rejection; CMV, cytomegalovirus; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

우리나라에서 말기신부전증의 원인으로서는 당뇨병성 신병증은, 1992년 19.5%에서 2015년 48.4%로 지속적으로 증가 추세에 있다(17). 당뇨병성 말기신부전증 환자의 이식 역시 최근에 증가하고 있다. 미국에서는 신이식 대기자의 당뇨병 유병률은 2004년 29.7%에서 2014년 35.5%로 증가 추세에 있으며, 2014년 시행한 신이식 환자의 28.6%가 당뇨병성 신병증 환자였다. 국내에서는 신장 이식환자의 당뇨병 유병률에 대한 정확한 통계가 없어 이를 알기 어려우나, Kim 등(15)이 보고한 연세대학교 세브란스병원의 자료에 의하면 초기 이식군 1,500예에서 당뇨병의 유병률은 3.3%였으며, 후기 이식군 1,500예의 경우 9.4%였다. 또한 가톨릭대학교에서 시행한 신장이식 1,500예를 살펴본 연구에서도 전체 신 이식환자의 5%가 당뇨병성 신병증 환자였으며 비교적 최근인 2014년 삼성서울병원에서 발표한 신장이식 1,500예에서도 당뇨병성 신병증으로 인한 환자는 12.4%였다(13,14). 본원에서는 신 이식환자의 20.9%가 당뇨병성 신병증 환자로 미국과 비교해서는 높지 않으나 우리나라의 타 기관의 자료와 비교하면 당뇨병 환자의 비율이 높았다.

본 연구에서 추적 기간 중 총 18예에서 이식신 손실이 있었으며, 5년 및 10년 이식신 생존율은 각각 96.7%와

91.5%였다. 비슷한 시기의 국내 타 기관들의 분석에서는 5년 및 10년 이식신 생존율을 각각 90%~93.1%, 76%~83.4%로 보고하여 본 연구의 임상성적이 수치상으로 나은 경향을 보였으며, 특히 10년 이식신 생존율에 더 큰 차이를 보이는 경향이 있었다(13-15). Kim 등(15)의 연구에서는 1996년 이전의 신장이식 임상성적을 구분하여 보고하였는데, 5년 및 10년 이식신 생존율을 각각 85.0%, 68.8%로 보고하여, 장기간 임상성적의 향상이 수치상으로 관찰되었다. 뇌사자 신이식만 살펴보면 총 8예의 이식신 손실이 있었으며, 5년 및 10년 이식신 생존율은 각각 95.3%와 86.2%였다. 이는 미국의 뇌사자 이식신 생존율이 5년 73.2%, 10년 45.0%와 비교하여 높은 수치이며, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)에서 2014년에 발표한 유럽의 뇌사자 이식신 생존율 5년 81.6%와 비교하여도 높았다(7,9). 그러나 이식신 생존에 영향을 줄 수 있는 요인들에 대한 직접적인 비교를 포함하지 않고 생존율만 비교한 자료이므로 조심스러운 해석이 필요하다. 본원의 좋은 신이식 성적에 영향을 미쳤을 요인으로서는 먼저 대상자들의 낮은 PRA 역가를 들 수 있다. Scientific Registry of Transplant Recipients의 통계에 의하면 2003년 신이식 환자 중, PRA 역가 80% 이

상인 고도로 감작된 환자의 비율이 7.6%였고 20%~80%의 비율이 12.3%이었으며, 2013년에는 각각 11.5%와 14.6%로 나타나, 본 연구 대상자와 비교하면 고도로 감작된 환자의 비율이 현저하게 높았다(18). 두 번째는 비교적 짧은 한랭허혈 시간을 생각해 볼 수 있다. 국내의 장기 이식기관간의 지역적인 분산과 이동 시간을 고려하면 뇌사자 신이식에서 한랭허혈 시간은 대부분 12시간 이내이다(19). 본 연구에서도 12시간 이상의 한랭허혈 시간을 보인 경우는 4예(2.3%)에 불과하였다. 또한, 의료제도와 사회환경적인 차이가 이식의 성적에 영향을 미칠 수 있다. 특정 지역의 단일기관의 성적이 그 나라의 전체적인 성적과 다른 경우는 다른 나라에서도 볼 수 있다(20). 이식센터로의 용이한 접근성과 충분한 진료의 제공은 장기간의 이식 성적 향상에 중요한 기여를 할 수 있다(21). 본 기관에서 이식을 받은 환자의 경우 거의 모든 환자들이 1시간 이내에 병원에 도달 할 수 있는 거리에 거주하고 있었다.

본 연구에서 BPAR의 발생은 이식편 소실의 강력한 위험인자였다(HR, 14.38; 95% CI, 3.79~54.53; $P<0.001$). 최근 20년 동안 좀 더 효과적인 면역억제제를 도입하면서 BPAR의 빈도는 급격하게 감소하였으나, 이러한 발전이 이식편의 장기간 성적 향상으로 연결되지 않았다(22-24). 또한, 특정 형태의 BPAR은 이식신 예후와 관계없다는 관찰소견으로 BPAR과 이식편 소실과의 인과관계에 대한 반론이 제기되기도 하였다(25-27). 그러나 최근 프로토콜 이식편 생검을 기반으로 한 연구들에서는 세포매개성 그리고 항체매개성 BPAR 양자 공히 장기간에 걸쳐 이식편 조직의 변화를 초래하여 이식편 생존율을 감소시키는 소견을 관찰하였다(28-31). BPAR의 회복 후에도 동종면역반응에 의한 지속적인 염증반응이 이식편 섬유화를 초래함으로써 이식편 기능 소실을 초래하는 것으로 그 기전을 설명하고 있다(29). 본 연구의 결과는 이러한 최근의 연구들과 같은 맥락에 있다고 생각된다.

본 연구에서는 약물복용 비순응(non-adherence)이 이식신 손실의 중요한 원인이라는 것을 확인하였다. 한 메타분석연구에 의하면 약물복용 비순응자는 전체 신장이식환자의 22%를 차지하고, 약물복용 비순응은 전체 이식편 소실 원인의 36%를 차지하는 것으로 나타났다(32). 본 연구에서는 1개월 이상의 명백한 약물복용 중단이 병력이 있는 환자들만을 고려했음에도 약물복용 비순응은 전체 이식신 손실의 38.9%를 차지하였다. 실제 경한 약물복용 비순응자는 좀 더 많은 빈도를 차지할 것으로 추정된다.

ECD 신이식은 대기자 증가와 장기수급의 불균형을 해결하기 위한 방안으로 최근 널리 시행되고 있다. ECD 신

이식은 SCD 신이식 보다 예후가 나쁜 것으로 보고되고 있다(33,34). 그러나 우리나라 기관들의 경험으로는 ECD와 SCD 신이식의 이식편 생존율에서는 차이가 없는 것으로 보고되었다(35,36). KONOS ECD 기준을 적용하더라도 유사한 결과를 보고하였다(37). 이러한 결과들은 미국 환자들을 대상으로 만들어진 ECD 기준과 현재의 KONOS ECD 기준이 이식신의 결과를 예측하는데 부적합하여 새로운 기준이 필요할 것을 시사하는 소견이다. 본 연구에서는 최근 개정된 KONOS의 ECD 기준을 적용하여 분류하였는데, 우리나라의 다른 기관의 결과와 마찬가지로 ECD와 SCD 신이식의 이식편 생존율에 차이가 없는 것으로 나타났다.

본 연구에는 몇 가지 한계점이 있다. 결과에 영향을 미칠 수 있는 모든 위험요인들을 측정할 수 없었던 후향적 연구의 본질적인 한계가 있다. 따라서 잔여 비뮴림(residual confounding)의 가능성을 배제할 수 없다. 또한, 대상 환자수가 충분하지 않아서 초래될 수 있는 낮은 검정력을 들 수 있다. 이로 인해 생체 이식과 뇌사자 이식 간의 이식편 생존율, 한랭허혈 시간에 따른 이식편 생존율의 차이가 없게 나타난 것은 베타 오류에 의한 것으로도 추정할 수 있다. 그러나 단일기관에서 근거리의 환자들을 추적 관찰하였기 때문에 신장이식 환자들의 정보가 거의 빠짐 없이 추적되었다는 점은 본 연구의 장점으로 생각할 수 있다.

결론

울산대학교병원에서 시행한 신장이식을 살펴보면 국내 외의 다른 기관의 신이식 결과와 비교하였을 때 우수한 성적을 나타내는 경향을 보였다. 이러한 결과에는 대상 환자의 특징, 용이한 의료 접근성과 짧은 한랭허혈 시간 등이 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 국내외 타 기관의 과거 성적과 비교를 하면 10년 이식편 생존율과 같은 장기간 성적이 향상된 경향도 관찰할 수 있었다. BPAR의 발병 여부는 이식신의 장기간 생존율에 영향을 미치는 중요한 인자였으며 나이와 당뇨병이 환자 생존율에 영향을 미치는 인자로 분석되었다.

REFERENCES

- 1) Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:365-76.
- 2) Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal 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* 1998;9:2135-41.
- 3) Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, Alfrey EJ, Halloran P, Stegall M, et al. Randomized trial of tacrolimus+mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine+mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years. *Transplantation* 2003;75:2048-53.
 - 4) Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3 Suppl 4:114-25.
 - 5) Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1876-85.
 - 6) Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation* 2009;87:785-94.
 - 7) Pippas M, Kramer A, Noordzij M, Afentakis N, Alonso de la Torre R, Ambuhl PM, et al. The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J* 2017;10:154-69.
 - 8) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). 2015 Annual data report [Internet]. Seoul: KONOS; c2012 [cited 2017 Nov 27]. Available from: <http://konos.go.kr>.
 - 9) Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Albertus P, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2017;69(3 Suppl 1):A7-8.
 - 10) Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 2013;95:267-74.
 - 11) Debout A, Foucher Y, Trebern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int* 2015;87:343-9.
 - 12) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). Regulations and guidelines for organ transplantation [Internet]. Seoul: KONOS; c2012 [cited 2017 Nov 27]. Available from: <http://konos.go.kr>.
 - 13) Hong JW, Shin M, Moon HH, Lee S, Kim JM, Park JB, et al. Analysis of 1,500 kidney transplantations at Sungkyunkwan University. *J Korean Soc Transplant* 2014;28:25-35. (홍재웅, 신밀재, 문형환, 이상훈, 김종만, 박재범, 등. 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원에서 시행한 신장이식 1,500예의 임상성적보고. *대한이식학회지* 2014;28:25-35.)
 - 14) Kim JY, Kim SH, Kim YS, Choi BS, Kim JC, Park SC, et al. Report of 1,500 kidney transplants at the Catholic University of Korea. *J Korean Soc Transplant* 2006;20:172-80. (김진영, 김수현, 김영수, 최범순, 김준철, 박순철, 등. 가톨릭대학교 의과대학에서 시행한 신장이식 1,500예의 성적보고. *대한이식학회지* 2006;20:172-80.)
 - 15) Kim YS, Kim SI, Kim MS, Huh KH, Ju MK, Joo DJ, et al. Evaluation of independent risk factors affecting renal allograft survival by transplant era. *J Korean Soc Transplant* 2012;26:178-87. (김유선, 김순일, 김명수, 허규하, 주만기, 주동진, 등. 신장이식에 영향을 미치는 위험인자의 시대별 변화양상. *대한이식학회지* 2012;26:178-87.)
 - 16) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). Current status of organ transplantation [Internet]. Seoul: KONOS; c2012 [cited 2017 Nov 27]. Available from: <http://konos.go.kr>.
 - 17) ESRD Registry Committee, Korean Society of Nephrology. Current renal replacement therapy in Korea 2015 [Internet]. Seoul: Korean Society of Nephrology; c2016 [cited 2017 Nov 27]. Available from: <http://www.ksn.or.kr>.
 - 18) Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 2015;15 Suppl 2:1-34.
 - 19) Chung UK, Cho WH, Kim HT, Koo JH, Joo SH, Hwang EA, et al. Cadaveric renal transplantation, before and after KONOS system (Single Center Report). *J Korean Soc Transplant* 2004;18:171-8. (정운경, 조원현, 김형태, 구자현, 주신현, 황은아, 등. 국립장기이식관리센터 전후의 뇌사자 신이식의 변화양상(단일센터 성적). *대한이식학회지* 2004;18:171-8.)
 - 20) Serur D, Saal S, Wang J, Sullivan J, Bologa R, Hartono C, et al. Deceased-donor kidney transplantation: improvement in long-term survival. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:317-24.
 - 21) Lodhi SA, Meier-Kriesche HU. Kidney allograft survival: the long and short of it. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:15-7.
 - 22) 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* 1996;61:1029-37.
 - 23) Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004;4:378-83.
 - 24) Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995;60:225-32.
 - 25) Matas AJ, Kandaswamy R, Gillingham KJ, McHugh L,

- Ibrahim H, Kasiske B, et al. Prednisone-free maintenance immunosuppression-a 5-year experience. *Am J Transplant* 2005;5:2473-8.
- 26) Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012;12:388-99.
- 27) Vereerstraeten P, Abramowicz D, de Pauw L, Kinnaert P. Absence of deleterious effect on long-term kidney graft survival of rejection episodes with complete functional recovery. *Transplantation* 1997;63:1739-43.
- 28) Cosio FG, Grande JP, Wadei H, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant* 2005;5:2464-72.
- 29) Gago M, Cornell LD, Kremers WK, Stegall MD, Cosio FG. Kidney allograft inflammation and fibrosis, causes and consequences. *Am J Transplant* 2012;12:1199-207.
- 30) Gloor JM, Sethi S, Stegall MD, Park WD, Moore SB, DeGoey S, et al. Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. *Am J Transplant* 2007;7: 2124-32.
- 31) Moreso F, Ibernón M, Goma M, Carrera M, Fulladosa X, Hueso M, et al. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant* 2006;6:747-52.
- 32) Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004;77:769-76.
- 33) Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis* 2008;52:553-86.
- 34) Querard AH, Foucher Y, Combescure C, Dantan E, Larmer D, Lorent M, et al. Comparison of survival outcomes between expanded criteria donor and standard criteria donor kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int* 2016;29:403-15.
- 35) Park JY, Cho JH, Yoon YD, Song EJ, Jin MK, Yu CH, et al. Outcome of cadaveric kidney transplantation from expanded criteria donors. *Korean J Med* 2011;80:408-18. (박자용, 조장희, 윤영득, 송은주, 진미경, 류정훈, 등. 확장 범주 뇌사자의 신장이식 성적. *대한내과학회지* 2011;80:408-18.)
- 36) Yang SS, Yang J, Ahn C, Min SI, Ha J, Kim SJ, et al. The need for new donor stratification to predict graft survival in deceased donor kidney transplantation. *Yonsei Med J* 2017;58:626-30.
- 37) Park UJ, Cho WH, Kim HT, Kim MY, Kim YL, Kim CD, et al. Evaluation of the Korean Network for Organ Sharing expanded donor criteria in deceased donor renal transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2013;27:166-73. (박의준, 조원현, 김형태, 김민영, 김용림, 김찬덕, 등. 뇌사자 신이식에 서 Korean Network for Organ Sharing 확장범주 공여자 기준의 타당성 평가. *대한이식학회지* 2013;27:166-73.)