



공여자 교환을 통한 신장이식 프로그램의 현황과 발전방향

Exchange Living-donor Kidney Transplantation: The Present and Future

허 규 하 · 김 유 선 | 연세의대 외과 | Kyu Ha Huh, MD · Yu Seun Kim, MD

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine

E-mail : yukim@yuhs.ac

김 범 석 | 연세의대 내과 | Beom Seok Kim, MD

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

J Korean Med Assoc 2008; 51(8): 717 - 723

Abstract

The shortage of donor organs is one of the major barriers of transplantation worldwide. After the success of the direct exchange donor (swap) program in Korea since 1991, a swap-around program has been developed. Recently, a web-based (computerized) algorithm to facilitate donor kidney exchange was devised and tested in multi-center settings. An excellent long-term outcome was achieved by using the donor exchange program as an option to reduce the donor organ shortage. Herein, we discussed on the current status of the exchange donor renal transplantation in Korea, a couple of problems we have had, and future directions we have to head and make better to improve organ donation activities.

Keywords: Exchange donor; Living donor kidney transplantation; Web-based algorithm; Expansion of the donor pool

핵심용어: 공여자 교환 신장이식; 생체 신이식

서론

전 세계적으로 말기 신부전증 환자의 수는 해마다 증가하는 추세이지만 신장이식 수술의 증가는 공여 신장의 절대적 부족으로 인해 많은 어려움을 겪고 있다. 신장이식의 활성화를 위해 공여신장의 확보가 무엇보다도 중요하며 이를 위해 뇌사자 장기기증의 활성화가 중요하다. 우리나라에서는 2000년부터 뇌사자 장기이식이 법적으로 인정되어 점차 뇌사자 장기기증 예가 늘어나고 있는 있지만 이

직도 많은 환자들에게 혜택이 돌아가기에는 여전히 그 수가 부족하다. 따라서 국내의 대부분의 신장이식은 혈연간 또는 비혈연간 생체 신장이식의 형태로 시행되고 있다(1). KONOS (Korean Network for Organ Sharing) 자료에 따르면 2000년 이후 KONOS에 신장이식 대기자로 등록하는 환자는 매년 증가하는 추세로 2000년에 3,120명이 대기자로 등록하였고 2006년에는 6,724명이 신장이식 대기자로 등록하였다(Table 1). 이 중 뇌사자로부터 신장을 기증받아 이식수술을 받은 환자는 2000년 125명(4.0%),

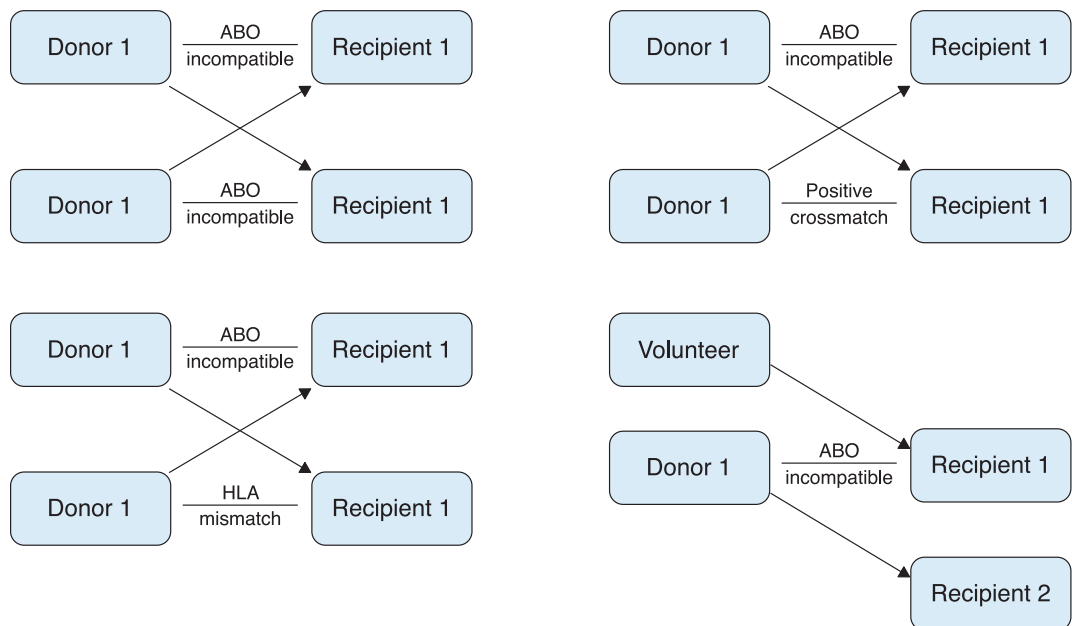


Figure 1. Sample model of exchange living-unrelated donor program: direct swap. Cited from Huh, et al. (6).

Table 1. Number of patients on waiting list and number of patient with successful transplantation: Data from KONOS 2006 annual report (2).

Year	No. on waiting list	No. of LDKT*	No. of DDKT†
2000	3,120	557	125
2001	3,262	690	101
2002	4,005	669	70
2003	4,542	684	124
2004	5,131	686	167
2005	5,846	589	173
2006	6,724	672	263

*LDKT: Living donor kidney transplantation

†DDKT: Deceased donor kidney transplantation

2006년 263명(3.9%)으로 아직까지 뇌사자 공여장기는 수요에 비해 절대적으로 부족한 것이 우리의 현실이며 생체 신장이식 또한 2006년에 672건에 불과하여 공여장기 수급이 매우 취약한 실정이다(2). 이러한 공여장기 부족 현상을 극복하기 위한 여러 방법 중 하나로 교환이식이 시행되고 있으며 본 특집에서는 필자들이 시행한 교환 신장이식의 경험을 바탕으로 교환이식의 현황과 발전 방향을 논의하고자 한다.

본 론

교환이식은 공여자와 수여자간에 ABO 혈액형 부적합, 림프구 교차반응 양성(positive lymphocyte cross-matching), 조직적합 항원의 불일치(poor HLA matching) 등의 면역학적인 이유로 신장이식이 불가능할 때 다른 공여자/수여자 쌍과 서로 공여자를 교환하여 신장이식이 가능한 조합을 선정하여 이식을 시행하는 방법이다. 교환이식은 1986년 Rapaport에 의해 그 필요성과 가능성이 제기된 이후, 국내에서는 1991년부터 부분적으로 시행되어 오다가 점차 여러 이식기관들 사이의 다자간 교환으로까지 확대되어 시행중이다(3~5). 초기에는 두 가족을 대상으로 교환이식을 시행하여 만족할 결과를 얻어 현재는 여러 가족을 대상으로 교환이식이 시행중이며 가까운 친구나 순수 공여자도 교환이식 프로그램에 참여하고 있다. 교환이식을 원하는 환자 및 공여자는 다른 생체이식을 준비하는 경우와 동일하게 장기이식 등록기관이나 장기이식 의료기관에 등록하여 의학적인 검사를 시행받고 법 절차에 따라 불법장기매매가 아니라는 것을 의료기관에 소속된 사회사업가와 면담과 심사

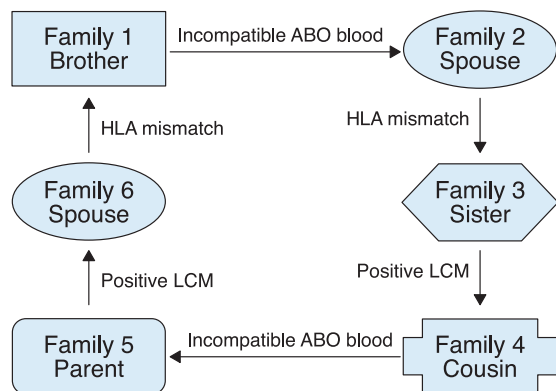


Figure 2. Sample model of exchange living-unrelated donor relay program: swap-around. Cited from Huh, et al. (6).

를 통해 판정받은 후 최종적으로 정부 기관인 KONOS의 승인을 받아야 한다. 교환이식 공여자-수여자 쌍의 선정은 데이터베이스에서 장기이식 코디네이터가 교환쌍의 선정 기준, 즉 ① 조직적합 항원(HLA)이 DR이 한 개 일치하거나 4개의 A/B 중 2개 이상 일치하며, ② O형 공여자는 가능한 O형 수여자에게 우선적으로 배치하는 기준, ③ 공여자 사이의 연령차가 10년 이하 등의 기준을 만족하는 교환쌍을 찾아 최종적으로 담당 주치의의 승인을 받아 선정을 진행하게 된다. 교환쌍으로 선정된 공여자-수여자 간에 림프구 교차반응을 시행하여 모두에게서 그 결과가 음성으로 나오면 공여자-수여자 모두 이식수술을 위한 신체검사와 준비를 시작한다. 수술 날짜가 결정되면 전 가족이 모인 상태에서 면담을 하면서 교환이식의 결과와 부작용 등을 충분히 설명해야 하며 교환쌍의 수술은 수술실 사정 등 부득이한 경우를 제외하고는 모두 동일한 날 시행하는 것을 원칙으로 한다.

세브란스병원에서는 두 쌍의 공여자-수여자간 교환이 이루어지는 direct exchange donor program (Figure 1) 및 세 쌍 이상을 위한 swap-around program (Figure 2)의 두 가지 형태의 교환이식을 시행하고 있다. Swap-around program은 direct exchange donor program의 확장된 개념으로 여러 공여자-수여자 쌍을 ABO 혈액형 적합도와 조직적합 항원에 따라 재조합시켜 여러쌍의 릴레이식 교환이식이 가능하다. 2006년 10월까지 세브란스병원에서 공여자

교환을 통해 신장이식을 시행받은 129명 환자를 분석한 결과를 보면(6) 공여자 교환을 하게 된 이유는 ABO 혈액형 부적합(65.1%), 조직적합 항원 불일치(30.2%), 림프구 교차반응 양성(4.7%) 등이었다. 조직적합 항원 반일치 혈연간 생체신장이식과 비혈연간 생체신장이식의 10년 경과 이식신 생존율은 각각 81.2%와 83.2%로 의미있는 차이는 보이지 않고 있다(Figure 3). 비혈연간 생체신장이식 환자 중 교환이식을 통해 이식을 받은 환자의 5년 및 10년 이식신 생존율은 각각 89.4%와 86.3%로 이는, 기타 비혈연간 생체이식환자의 이식신 생존율과 의미있는 차이가 없었다(Figure 4).

ABO 혈액형 부적합 또는 림프구 교차반응 양성인 경우의 환자는 교환이식 방법 이외에도 혈장분리교환술과 정주용 항체 사용 등의 전처치를 통해 탈감작(desensitization)을 유도한 후 신장이식을 시행하는 방법이 국내에서도 이미 시도되고 있으나 고비용이면서 까다로운 수술 전후의 처치가 요구된다(7~11). 이에 비해 교환된 공여자-수여자 간에는 혈액형, 림프구 교차반응 등이 적합하여 별다른 전처치 없이 신장이식이 가능하다는 장점이 있다. 교환을 통한 신장이식은 응급수술을 시행해야 하는 뇌사자 신장이식과는 달리 수술 전에 여러 검사 등을 시행한 후 환자들의 스케줄에 맞추어 정규 시간에 수술을 진행할 수 있다. 또한 공여자는 교환이식을 통해 자신의 가족에게 도움을 줄 수 있어 가족간의 유대감을 강화시킬 수 있다. 하지만 동등한 질의 신장을 교환하기는 현실적으로 쉽지 않기 때문에 이식 후 결과의 차이를 보이면 환자가 분노, 좌절할 수 있으므로 익명성 유지가 필요하다는 견해가 있을 수 있으나(12) 현실적으로 단일기관에서 교환이식을 시행하는 경우 가족간의 익명성 유지는 거의 불가능하므로 이미 언급한 교환이식의 선정 기준을 철저히 준수하고 수술 전에 교환이식의 장점과 한계를 충분히 설명하고 이에 동의하는 환자와 가족들을 대상으로 교환이식을 진행하는 것이 매우 중요하다.

O형 공여자가 있는 수여자인 경우 조직적합 항원 불일치, 림프구 교차반응 양성인 경우를 제외하고는 현실적으로 교환이식에 참여하지 않아, A형, B형 또는 AB형 공여자가 있는 O형 혈액형 수여자인 경우 적합한 공여자를 찾기가 쉽지

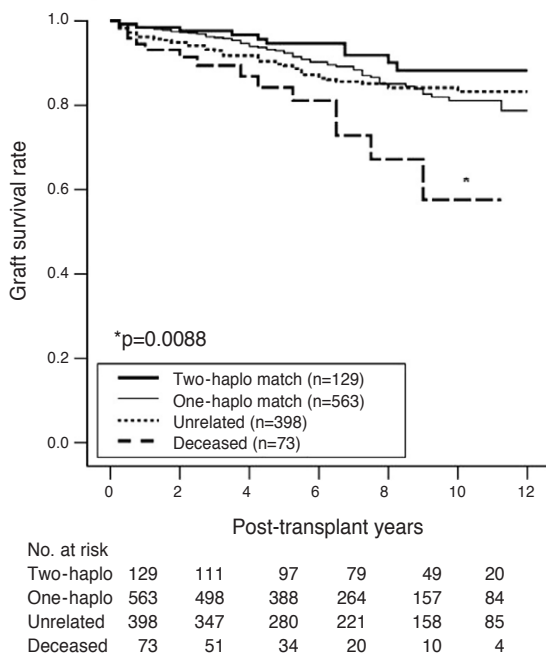


Figure 3. Graft survival rates by types of kidney donors. Patient numbers at risk are depicted. Cited from Huh, et al. (6).

않으므로 A형, B형 수여자에 비해 교환이식을 통한 혜택이 상대적으로 적다. 따라서 교환이식이 어려운 O형 수여자의 경우 탈감작을 통한 신장이식도 하나의 방법이 될 수 있다 (6, 10, 11).

기존의 교환대상의 선정방식은 사람이 일일이 대상자의 자료들을 대조하여 교환대상을 선별해야 하기 때문에 상당히 많은 시간이 소요되며, 이렇게 선정된 경우가 최적의 교환대상이 아닐 가능성도 있었다. 또한 교환이식을 원하는 대상이 늘어날 경우 현실적으로 적합한 교환대상을 찾아 주기가 물리적으로 불가능하였다. 이를 해결하기 위해 최근 컴퓨터 알고리즘(algorithm)을 통한 교환이식 프로그램이 몇몇 국가에서 시도되었으며 더 나아가 인터넷 기반의 다기관간 교환이식이 우리나라에서 시행되기에 이르렀다 (13~15). 2004년부터 개발이 시작된 인터넷 기반의 다기관간 다자간 신장 교환이식(이하 웹기반 교환이식)은 알고리즘의 완성과 기반 시스템을 구축하고 2005년 8월 이후 세브란스병원, 삼성의료원, 강남성모병원 등 6개 병원이 참여

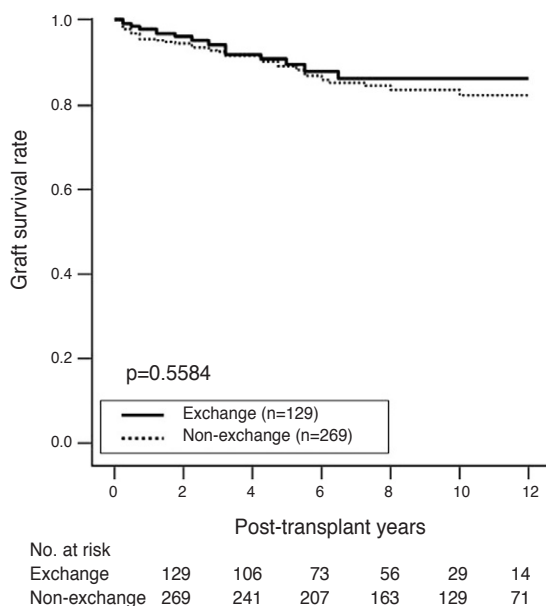


Figure 4. Graft survival rates of exchange versus non-exchange living-unrelated donor kidney transplantation. Patient numbers at risk are depicted. Cited from Huh, et al. (6).

하여 실제 임상에 적용하고 있다. 웹기반 교환이식은 다음의 몇 가지 특징을 갖고 있다. 첫째, 객관적 컴퓨터 알고리즘을 사용한다는 점이다. 이를 위해 환자 및 공여자의 연령, ABO 혈액형, 이전 교차반응 기록, panel reactive antibody (PRA) 검사 등을 토대로 적합한 교환대상을 선정하는 알고리즘이 사용된다. 교환대상의 선정은 크게 2단계를 거치는데, 먼저 등록 환자들 사이에 교환기준을 만족시키는 교환쌍(교환이식의 최소단위인 공여자, 수여자 각각 1명으로 구성)의 경우의 수를 모두 찾게 된다. 이렇게 찾아진 각각의 교환쌍들을 중복되지 않도록 선택하여 조합 가능한 모든 종류의 교환쌍 그룹(동일 기간 동안 교환이식을 받을 교환쌍의 조합)들을 생성한다. 이렇게 생성된 교환쌍 그룹 중에서 먼저 교환이식에 불리한 조건(PRA 역가가 높은 경우, O형 수여자, AB형 공여자)을 가진 교환쌍이 가장 많은 교환쌍 그룹을 선정된 후에 교환이식이 가능한 교환쌍의 수가 가장 많은 그룹을 선정하여 실제 이식의 단계로 진행하게 된다. 이를 통해 전통적 교환이식에 비해 신속하고 효율적

이며 최적화된 교환대상을 선정할 수 있으며 대규모의 등록 환자를 대상으로 시행할 수 있는 장점이 있다. 둘째는 모든 절차가 인터넷기반으로 운영된다는 점이다. 등록환자가 많을수록 교환대상의 선정확률이 증가하며 최적의 교환대상 선정과 교환이식이 성사될 가능성이 높아지게 되는데, 인터넷을 통해 거리와 시간에 제약없이 다수의 이식기관으로부터 환자의 참여가 용이해져 교환이식의 효율을 획기적으로 높일 수 있다. 이를 기반으로 향후 전국적 교환이식 네트워크의 구성도 가능하다. 셋째는 다자간 교환이식이 가능하다는 점이다. 즉, 두 쌍의 공여자-수여자간 뿐 아니라 세 쌍의 공여자-수여자 간에도 순환적으로 교환이식의 가능성을 열어두어, 교환이식의 가능성을 확대할 수 있다. 특히, 국내와 같이 거리상의 제약이 덜한 지역에서는 환자 이동상의 문제가 덜해 시행에 어려움이 적다고 할 수 있다. 마지막으로 객관적 기준을 통한 윤리적 측면의 고려이다. 생체이식의 경우 특히 윤리적 고려가 중요한데, 기존의 교환이식의 경우 교환 대상간의 불평등한 교환조건을 최소화 할 수 없었고, 선정된 교환조건이 최선의 것인지 검증할 수도 없었다. 또한 혈액형 O형 수여자 혹은 AB형 공여자를 포함한 등록환자의 경우 교환대상으로 선정될 확률이 매우 낮아 시간이 지날수록 환자가 적체되는 문제가 있었다. 그러나 웹기반 교환이식을 이용하면 이러한 윤리적 측면에 대한 고려를 알고리즘상에 구현함으로써 교환 대상간의 불평등을 최소화할 수 있다. 이러한 웹기반 교환이식은 기존의 교환이식이 지니는 여러 장점들을 유지하면서 보다 많은 환자들에게 좀 더 나은 이식의 기회를 제공할 수 있으며, 교환이식에 따른 불이익을 최소화할 수 있을 것으로 기대된다(15). 우리나라에서는 현재까지 30여 이상의 환자가 웹기반 교환이식 프로그램을 통해 성공적으로 신장이식을 시행받았다. 그러나 이는 비슷한 프로그램을 운영하고 있는 네덜란드에 비해 이는 상대적으로 적은 숫자이다(16). 국내 교환이식 프로그램의 실제 누적 등록 환자 수는 150명 정도에 달하고 있고 교환쌍 match 선정률은 70% 이상에 이르고 있으나 실제로 시행된 신장이식 예가 아직까지 만족스럽지 않은 것은 다음의 몇 가지가 원인으로 생각된다. 첫째, 실제 알고리즘을 통해 적합한 교환쌍으로 선정된 경우 대상 환자들이 교환조건에

대해 주관적으로 만족하지 못하여 수술 진행을 거절하는 경우가 많았다. 이는 주로 상대방 공여자의 나이 혹은 조직 적합항원의 적합도 등에 대해 만족하지 못하는 점 등에 의하였으며 본 프로그램이 무료로 서비스되고 수술 진행을 거절하는 경우 특별한 불이익이 없는 점 등으로 인해 주로 발생한 것으로 생각된다. 이러한 주관적인 수술 거절은 선정된 교환이식의 상대방에게 시간적, 정신적 피해를 입히게 되며 피해를 본 상대방이 이후 교환대상 선정시에 비슷한 행태를 보이는 사례도 있어 향후 이러한 문제를 최소화하기 위해 참여 환자들에게 일정부분 규정 준수를 의무화할 필요가 있을 것으로 생각된다. 둘째, 2개 이상 센터간의 교환이식이 성사된 경우 환자 혹은 의료진들의 협조가 원활하지 않는 경우이다. 외국에 비해 상대적으로 이동거리가 짧음에도 불구하고 수여자과 공여자가 동시에 수술을 받아야 하는 교환이식의 특성상, 이들이 각자 다른 병원에서 수술을 받아야 하는 점을 부담스러워 하여 수술 진행을 거절하는 경우가 종종 발생하고 있다. 이를 최소화 하기 위해서 참여 센터들이 속한 권역별로 교환대상 선정시 우선순위를 주고 있으나 중요한 것은 본 프로그램에 참여하는 환자들에게 담당 의료진이 충분한 동기 부여와 설명을 해야 할 것으로 생각되며 향후 추가적인 대책이 고려되어야 할 것이다. 셋째, 본 프로그램에 등록되는 환자의 상당수가 기존의 방식으로 이식이 어려운 경우가 다수 포함되는 점이다. 예로서 대기환자 중에 O형 수여자의 빈도가 매우 높으며 높은 PRA 역가를 보이는 수여자가 많다는 현실이다. 이로 인해 대기중인 환자 중 실제 교환쌍으로 선정될 수 있는 확률이 예상보다 낮아지게 된다. 이를 보완하기 위해 이러한 불리한 조건을 가진 교환쌍에 대해서는 선정 알고리즘상에 이미 예외 항목을 두어 선정 확률을 높이고 있으나 이런 경우에는 탈감작을 통한 신장이식을 병행하여 불리한 교환쌍의 비율을 줄여 나갈 필요가 있다. 우리가 이러한 여러 문제점 등에 대해 적절히 대응할 수 있다면 교환이식을 통한 신장이식은 보다 활성화 될 것으로 기대한다. 국내 웹기반 교환이식 프로그램은 여러 어려움에도 불구하고 참여하는 이식기관의 헌신적인 노력으로 현재 안정적으로 운영되고 있다. 향후 다기관 간의 교환이식이 더욱 활성화 되기 위해서는 이식 관련 의료진의

부단한 헌신과 노력, 제도적 뒷받침 그리고 기관 사이의 간
의 유기적 협조가 필수적이며 기관별 공여자와 수여자 선정
기준의 차이점 등을 검토하여 이를 최대한 표준화시킬 필요
가 있다고 생각한다.

결 론

공여자 교환을 신장이식의 활성화는 말기 신부전증 환자
들에게 보다 많은 생체 신장이식의 기회를 제공하며 탈감작
등의 전처치 없이도 훌륭한 신장이식의 성적을 얻을 수 있
다. 향후 여러 이식기관 간의 교환신이식 활성화를 위한 표
준 프로토콜의 확립과 담당 의료진의 헌신적인 노력과 협조
가 매우 필요하다고 생각된다.

참고문헌

- Kim SI, Kwon KH, Huh KH, Lee JH, Kim YS, Park K. Experience with cyclosporine in adult living donor kidney transplantation: from 1984 to 2002 at Yonsei University. *Transplant Proc* 2004; 36: 186S-192S.
- Korean Network for Organ Sharing (KONOS) web data. 2006 Annual Report. Available at: <http://www.konos.go.kr>. Accessed June 2008.
- Rapaport FT. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. *Transplant Proc* 1986; 18: 5-9.
- Kwak JY, Kwon OJ, Lee KS, Kang CM, Park HY, Kim JH. Exchange-donor program in renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 1999; 31: 344-345.
- Park K, Moon JI, Kim SI, Kim YS. Exchange donor program in kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 336-338.
- Huh KH, Kim MS, Ju MK, Chang HK, Ahn HJ, Lee SH, Lee JH, Kim SI, Kim YS, Park K. Exchange living-donor kidney transplantation: Merits and limitations. *Transplantation* 2008; 86 (In press).
- Schweitzer EJ, Wilson JS, Fernandez-Vina M, Fox M, Gutierrez M, Wiland A, Hunter J, Farney A, Philosophie B, Colonna J, Jarrell BE, Bartlett ST. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation* 2000; 70: 1531-1536.
- Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J, Maley WR, Ratner LE. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation* 2000; 70: 887-895.
- Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R, Hacen C, Duboust A, Bariety J. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am J Transplant* 2002; 2: 758-760.
- Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS, Grande JP, Schwab TR, Griffin MD, Prieto M, Nyberg SL, Velosa JA, Textor SC, Platt JL, Stegall MD. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation* 2003; 75: 971-977.
- Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, Ishikawa N, Miyamoto N, Kondo T, Shimmura H, Setoguchi K, Toma H. Excellent outcome of ABO-incompatible living kidney transplantation under pretransplantation immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid. *Transplant Proc* 2004; 36: 2175-2177.
- Ross LF, Rubin DT, Siegler M, Josephson MA, Thistlethwaite JR, Jr., Woodle ES. Ethics of a paired-kidney-exchange program. *N Engl J Med* 1997; 336: 1752-1755.
- Kaplan I, Houpp JA, Montgomery RA, Leffell MS, Hart JM, Zachary AA. A computer match program for paired and unconventional kidney exchanges. *Am J Transplant* 2005; 5: 2306-2308.
- Saidman SL, Roth AE, Sonmez T, Unver MU, Delmonico FL. Increasing the opportunity of live kidney donation by matching for two- and three-way exchanges. *Transplantation* 2006; 81: 773-782.
- Kim BS, Kim YS, Kim SI, Kim MS, Lee HY, Kim YL, Kim CD, Yang CW, Choi BS, Han DJ, Kim YS, Kim SJ, Oh HY, Kim DJ. Outcome of multipair donor kidney exchange by a web-based algorithm. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1000-1006.
- de Klerk M, Witvliet MD, Haase-Kromwijk BJ, Claas FH, Weimar W. A highly efficient living donor kidney exchange program for both blood type and crossmatch incompatible donor-recipient combinations. *Transplantation* 2006; 82: 1616-1620.



Peer Reviewers Commentary

공여 장기가 부족한 우리나라에서 많은 말기 신부전 환자가 투석에 의존하며 생활하고 있는 실정에서 장기 부족 상황을 해결할 수 있는 가장 현실적인 방법인 공여자 교환(donor exchange)을 통한 신장이식 프로그램에 대한 국내 현황과 장단점에 대한 논문이다. 혈액형 부적합, 림프 교차반응 양성 등 신장이식 수술이 특별한 처치를 요했던 예에서 이 프로그램으로 신장이식을 시행하여 이식 신기능이 양호함을 보고한다. 단점으로는 모든 환자에서 이식 후 이식 신의 기능이 동일하지 않은 것 그리고 선정된 이식 쌍 중에 실제로 이식까지 진행된 예가 적다는 것이다. 하지만 현재 가장 바람직한 이 프로그램의 사회 홍보 및 교육이 병행될 필요가 있으며, 많은 의사가 이를 알고 소개할 필요가 있다. 외국에서도 일부 국가에서도 이 제도를 도입하여 적용하고 있다

[정리: 편집위원회]