



췌장 및 췌도이식의 현황과 발전 방향

Pancreas and Islet Transplantation in Diabetes

한 덕 종 | 울산의대 일반외과 | Duck Jong Han, MD

Department of Sugery, University of Ulsan College of Medicine

E-mail : djhan@amc.seoul.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(8): 724 - 731

Abstract

B cell replacement, either by the intact whole pancreas or by an isolated pancreas islet, has become a clinical option to be considered in the treatment of patients with type 1 insulin-dependent diabetes mellitus or some of type 2 diabetes. Between the two treatment options, the pancreas transplantation has been shown to be very effective at maintaining an euglycemic state for a sustained period of time providing the recipient with a normal life. The graft survival has been improved due to a current combination of immunosuppressants, refined surgical techniques, and a better postoperative patient care. However, it is associated with a risk of surgical and postoperative complications. The islet transplantation has been considered to be an attractive treatment modality as a less invasive and easily applicable procedure in lieu of whole organ pancreas transplantation. In spite of its many advantages, the islet transplantation has not always achieved the sustained level of normoglycemia without insulin. A poor early or long term graft survival is considered to be caused by inconsistent low islet yield, initial considerable amount of graft loss during engraftment period, rejection of islet in hepatic environment, and absence of monitoring tool for islet graft function. Although current clinical reports have led to a promising result, further improvements are needed to get the long term successful results. Now the current status of pancreas and islet transplantations is reviewed and perspectives of these treatments are discussed.

Keywords: Pancreas transplantation; Islet transplantation; Diabetes

핵심용어: 췌장이식; 췌도이식; 당뇨병

서론

당뇨병이 전 인구의 2~4%에서 발생되며 그 중 인슐린 분비 장애로 인한 당뇨병은 10% 전후로 알려지고 있으나 국내에서의 당뇨병 현황은 전체 당뇨병 유병률이 증가 추세이며 성인형 당뇨병 환자라 하더라도 인슐린 분비 장애가 수반되어 결국 췌장이식이나 췌장도세포이식의 대상이

될 수 있다(1).

이러한 당뇨병은 전반적인 말초혈관 병변을 야기하여 거의 모든 장기에 병소를 야기한다. 당뇨병에서의 망막병변은 성인에서의 실명 유발에 가장 큰 요인이 되며 심근경색은 정상인에 비해 2~3배 높은 빈도를 보이고 당뇨병에서의 하지혈액 순환장애로 인한 하지 절단은 10%에 이른다. 특히 췌장이식의 대표적인 적응대상인 인슐린 의존형 당뇨병 환

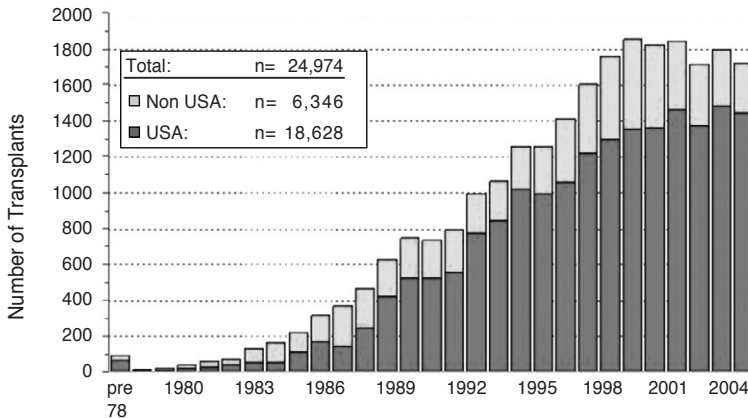


Figure 1. Pancreas transplants worldwide.

자에서는 말초혈관질환의 조기진행으로 젊은 나이에 신부전증, 신경병변, 실명 등의 합병증이 야기되어 이로 인해 조기사망의 원인이 된다(2). 이러한 당뇨병의 치료는 1921년 Banting, Best에 의해 인슐린 치료법으로 합병증을 줄이는 기여를 해왔으나 이러한 인슐린 치료는 당뇨병의 합병증 예방에 있어서 한계점을 보이고 있다. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial)에서의 보고에 의하면 혈당을 정상 가까이 유지할수록 당뇨병성 2차 합병증을 줄일 수 있어서 고혈당이 당뇨합병증의 원인으로 간주된다(3). 그러나 이러한 적극적인 인슐린 치료에는 환자 스스로의 엄격한 관리와 사용 인슐린의 부작용, 특히 빈번한 저혈당증의 부작용을 감수해야 하며 이러한 치료에도 불구하고 HbA1c의 정상 유지와 당뇨합병증의 완전한 예방이 불가능하다. 또한 하루에 2~3회의 인슐린 주사요법을 평생 해야하는 환자나 그 가족의 심적, 육체적 고충과 어려움은 의학적 합병증 이상의 부담이 되고 있다.

췌장이식

당뇨병에서의 췌장이식술은 이러한 인슐린 치료의 한계점을 극복하고 정상의 장기로 대체하는 치료법으로서 1966년 미네소타대학의 Lillihei 교수가 사체 공여자에서 부분 췌장이식술을 시행한 이후 장기이식 후 사용하는 면역억제제의 개발과 수술 술기의 발전 그리고 수술 후 환자관리의 개선

등으로 오늘날 전 세계적으로 300여개 이상의 이식센터에서 25,000에 이상의 췌장이식이 시행되었고 2005년까지 24,974예의 췌장이식이 시행되었으며 그 중 미국에서 18,628예, 유럽에서 6,346예가 시행되었다(Figure 1).

우리나라에서는 1992년 7월 울산의 대 서울아산병원에서 처음으로 신부전증을 수반한 제1형 당뇨병 환자에게 뇌사자로부터 신장, 췌장 동시이식이 성공적으로 시행되었고(4, 5) 2008년까지 98예를 시행하였으며 기타 7개의

이식센터에서 시행된 예를 포함하여 총 144예에서 췌장이식이 시행되었으나 아직 서구에 비해 활성화가 뒤져 있다. 이것은 공여 뇌사자의 절대적 부족과 췌장이식에 관한 인식 부족 등이 그 원인으로 이에 관한 개선이 필요하겠다.

1. 췌장이식의 적용 대상

췌장이식의 적용 대상자는 주로 인슐린 의존형 제1형 당뇨병이고 기타 인슐린 분비 장애로서 당뇨병이 유발되는 만성 췌장염에서 인슐린을 사용하는 경우, 췌장종양으로 근치적 췌장절제술 후 인슐린을 사용하게 되는 경우 등이며 일부에서는 제2형 당뇨병에서도 성공적으로 이식수술이 시행되어 인슐린을 끊을 수 있다(6, 7).

이러한 인슐린 의존형 당뇨병에서 췌장이식을 받게 되는 환자는 당뇨병에 의한 합병증으로 신부전증에 처해 신이식을 췌장이식과 함께 받거나, 이미 신장이식을 받고 일정시간 경과 후 췌장이식을 받고, 당뇨병에 의한 합병증의 초기에 췌장이식을 단독 받는 3가지 형태로 나눌 수 있다. 대체적으로 신이식을 받게 되는 경우 수술후 필연적으로 사용하는 면역억제제에 의해 췌장이식은 큰 부담 없이 이뤄질 수 있으나 당뇨병의 초기합병증 시기에 하는 췌장단독이식은 몇 가지 문제점이 지적된다. 우선 인슐린으로 치료하던 환자에서 이식수술로 면역억제제를 새로이 써야 하고 이에 따른 부작용을 감수해야 하며 췌장이식에 따른 수술적 합병증의 정당화 등이다. 췌장 단독이식의 대상은 인슐린 치료가

어려운 당뇨병이나 저혈당을 인식하지 못하는 당뇨병 환자에서 시행된다. 최근에 개발되고 있는 효과적인 면역억제제 사용과 이식수술의 술기와 수술 후 환자관리의 개선에 의해 췌장의 단독이식도 점차 활성화되고 있는 추세이다(8).

췌장이식의 기증은 뇌사자에 의한 전 췌장이식이나 생체 공여자에서의 부분췌장이식이 모두 가능하다. 췌장이식 공여자의 조건은 생체공여인 경우 당뇨병의 소인이 없어야 하고 뇌사자인 경우 당뇨병이 있거나 췌장에 직접 외상을 받은 경우 이외에는 모두 적용이 된다(9).

2. 췌장이식수술

췌장이식 수술은 부분 혹은 전췌장이식 모두가 가능하다. 부분 췌장이식은 문맥상부의 췌장경부를 절단한 후 좌측의 체부, 미부를 적출하여 이식하는 것으로 비장동맥과 비장 정맥이 문합술에 이용된다. 부분 췌장이식은 생체나 뇌사자 모두에서 이용될 수 있으나 주로 생체이식에서 사용된다. 생체 기증자 이식은 1979년 Minnesota대학에서 처음 시행되었고 1990년대에 와서는 생체기증자에서 췌장과 함께 신장을 적출하여 동시이식을 시행함으로써 한번의 이식을 통해 신부전증을 수반한 당뇨병의 치유를 도모하고 최근에는 복강경 수술 및 Robot을 이용한 장기적출을 시도하고 있다(10, 11).

전췌장이식은 뇌사 공여자에서 해당되는 수술로서 전췌장과 십이지장 일부를 적출하여 이식하는 방법이다.

수혜자 수술은 이식췌장을 복강 내에 위치하게 하고 신장이식과 췌장이식을 동시에 시행하는 경우 대부분 신장을 좌측, 췌장을 우측에 이식한다. 췌장관의 재건술로서는 현재 3가지의 방법으로 대별된다.

췌관-소장문합술은 췌액을 소장으로 배출시켜서 가장 이상적인 방법이며 1967년 Lillihei에 의해 시행된 이후 가장 오래된 수술방법이나 소장절개에 따른 감염이 문제점이다.

췌관에 polymer를 주입하여 췌관을 매우는 방법은 용액 상태의 polymer가 췌장 내에 주입된 후 고체화됨으로써 췌관을 폐색시키는 방법으로 Dubernard(12)가 처음으로 시도한 후 유럽을 중심으로 시행되었던 방법이다. 이 방법은 타 수술방법에 비해 감염이나 췌장루가 적고 간편한 방법이

기는 하나 장기간에 걸쳐 췌장의 기능저하를 야기시키는 문제 등으로 최근에 거의 사용되지 않고 있다.

마지막으로 췌관-방광 문합술은 신장이식에서와 같은 방법에 해당된다. 1973년 Gliedman이 수혜자의 요관을 췌관에 문합술한 후 1982년 Sollinger 등이 처음으로 췌관-방광 문합술을 시행하였다(13). 이 방법은 소장절개에 따른 감염이 없고 요배설에 함유되는 췌장효소인 아밀라아제의 측정은 거부반응 및 췌장기능의 변화를 예측하게 하는 이점이 있다. 이 방법도 췌장액을 소변으로 내보내는 방법이므로 방광염, 요도염 및 점막 출혈 그리고 대사성 산증 등의 많은 합병증으로 이상적인 방법은 아니나 1990년대 초반까지 주를 이루었다.

그러나 최근에 와서 면역억제제의 개선으로 슬후 거부반응이 줄고 췌관 방광문합술은 수술 후 야기되는 여러 가지 합병증으로 인해 소장문합술을 다시 선호하게 되었다(6, 14). 또한 신췌장동시이식에서 신장이식에서의 혈청 creatinine 수치 변화가 거부반응의 초기 지표로 사용됨으로써 소변에서의 amylase 측정의 중요성이 감소하게 되었다.

기존의 수술방법으로는 췌장에서 생성되는 인슐린을 장골정맥을 통해 전신적으로 흡수시켜 말초혈액내 고인슐린 농도를(syndrome X) 야기시켜 지방대사의 장애를 야기할 것으로 보고된다. 따라서 이를 상장간 정맥을 통해 1차로 간내로 인슐린을 순환시킴으로써 정상 분비 과정을 밟게 하려는 수술법이 개발되었다(15, 16). 이 방법으로 혈액내 인슐린을 정상으로 유지시키고 전신적 흡수법에 비해 수술 후 거부반응도 적음이 보고되나 수술기법이 까다롭고 아직 이점이 분명치 않아 향후 좀 더 주시를 요한다.

3. 췌장이식 후 관리

췌장이식 슬후 관리는 이식수술 후 합병증이 타 장기이식 수술보다 많아서 이에 대한 예방과 적절한 치료가 필요하다. 예방적 항생제를 투여하고 이식췌장 내의 동맥 혹은 정맥의 혈전에 대비한 항응고제를 사용하나 이에 따른 출혈의 부작용을 염두에 두어야 한다. 그러나 췌장단독이식이나 생체기증자에서의 부분췌장이식에서는 항응고제의 필요성이 요구된다(8, 17).

췌장이식 후 거부반응의 빈도는 신장이식보다 많다고 알려져 있으며 실제로 이식장기 생존에 미치는 가장 큰 요인이 거부반응이다. 수술 후 예방적 면역억제제 사용은 다른 장기이식과 같이 cyclosporin A, azathioprine, prednisolone의 3가지 약제를 기본으로 사용하였으나 최근에 와서 FK 506 (Prograf)과 mycophenolate mofetil (MMF, CellCept) 및 prednisolone을 기본으로 하고 IL-2 수용체에 대한 항체로서 basiliximab (simulect), daclizumab (zenapax)를 사용하고 기타 rapamycin, thymoglobulin, ATG, OKT3 및 campath-IH를 사용한다(18, 19). 최근 steroid의 많은 부작용으로 인해 수술 후 1주간 이내만 steroid를 사용하거나 처음부터 사용치 않은 시도가 보고되고 있고(20) cyclosporin이나 FK506 모두를 사용치 않고 항체로서 thymoglobulin, campath-IH 등과 함께 MMF나 rapamycin을 사용함으로써 calcineurin억제제의 신독성을 줄이는 시도가 보고된다(21).

수술 후 거부반응은 조기 진단되고 조기 치료될수록 가역적인 과정을 밟아 치료율을 높일 수 있다. 이식수술 후 거부반응의 지표로서 혈당치의 상승이나 C-펩티드의 감소, 혈중 아밀라아제의 상승 이외에 췌관 방광문합술이 시행된 환자에서 요 아밀라아제 및 요산도 측정 그리고 신장이식이 같이 시행된 환자에서 혈중 크레아티닌치의 측정 등이 있다. 실제 혈당치나 C-펩티드 감소에 앞서 요 아밀라아제가 감소되고 신장이식이 같이 시행된 경우 혈중 크레아티닌 증가도 혈당 증가나 C-펩티드 감소보다 먼저 나타나므로 거부반응의 조기지표로 사용된다.

최근에 와서 췌장의 조직검사에 의한 거부반응 진단이 활성화되고 있으나 그 시술이 타 장기에서보다는 까다로운 단점이 있다(5, 13).

4. 췌장이식의 성적

최근 췌장이식의 수술적 술기의 개선과 수술 후 사용하는 면역억제제의 개발로 다양한 그리고 개선된 약제의 병합요법에 따라 거부반응의 감소, 약제에 대한 부작용의 감소를 가져왔다. 또한 수술 후 환자관리의 개선 등으로 췌장이식 후 환자 및 장기 생존율의 향상과 수술 후 합병증의 감소가

이루어졌다.

IPTR (International Pancreas Transplant Registry)의 보고에 의하면 1999년부터 2003년 중반까지 시행된 뇌사자 췌장이식 후 1년 환자 생존율이 췌장단독이식(PTA)에서 97.7%, 신췌장 동시이식(SPK)에서 95.2%, 신이식 후 췌장이식(PAK)에서 95.5%이었다(6).

동기간 이식된 췌장의 1년 생존율은 신췌장 동시이식에서 85.5%, 신이식 후 췌장이식에서 79.6%, 췌장단독이식에서 78%로 신장이식에는 못 미치나 향상된 성적을 보여주고 있다.

Registry에 의하면 췌장이식 생존에 영향을 주는 여러 요인 중 신-췌장 동시이식이 췌장단독 이식보다 생존율이 높으며 사용하는 면역억제제의 종류, 수혜자의 연령, 재이식술 등이 예후에 영향을 미치는 요인이었다(6).

우리나라에서는 아직 췌장이식의 예가 많지 않아서 그 결과를 논하기는 이르나 필자들은 1992년 7월부터 98예의 췌장이식을 시행하였다. 췌장이식 방법에 있어 신췌장 동시이식이 54(54%)예이었고 췌장 단독이식이 37(38%)예, 신장이식 후 췌장이식이 7(8%)예이었다. 췌장의 외분비 배액의 방법으로는 방광배액이 61예, 장배액이 37예이었다. 결과는 시기에 따라 달리 사용된 면역억제제의 차이에 따라 분석하였다. 제1기에는('92~'96) 면역억제제로 cyclosporin, imuran 그리고 prednisolone을 투여하였다(n=12). 제2기에는('97~'98) tacrolimus, imuran, prednisolone과 OKT3를 사용하였다(n=11). 제3기에서는('99~'04) tacrolimus, cellcept (MMF), prednisolone을 anti IL-2R Ab와 함께 사용하였고(n=24) 제4기('04.08~현재)에서는 tacrolimus, MMF, thymoglobulin 및 prednisolone을 1주 이내 사용하였다(n=51).

환자의 1년 생존율은 시별로 각각 63.7%, 90.9%, 90.2%이었다. 이식 장기의 1년 생존율은 췌장 단독이식과 신췌장 동시이식을 시기로 구별하여 보면 제1기에서는 55.5%, 33.3%, 제2기에서는 57.1%, 75%, 제3기에서는 75%, 88.8%, 제4기에서는 90%, 89%로 최근에 와서 췌장이식 생존율이 서구에서와 같은 좋은 결과를 보여준다.

당뇨병은 인슐린 치료에도 불구하고 합병증이 발생하여

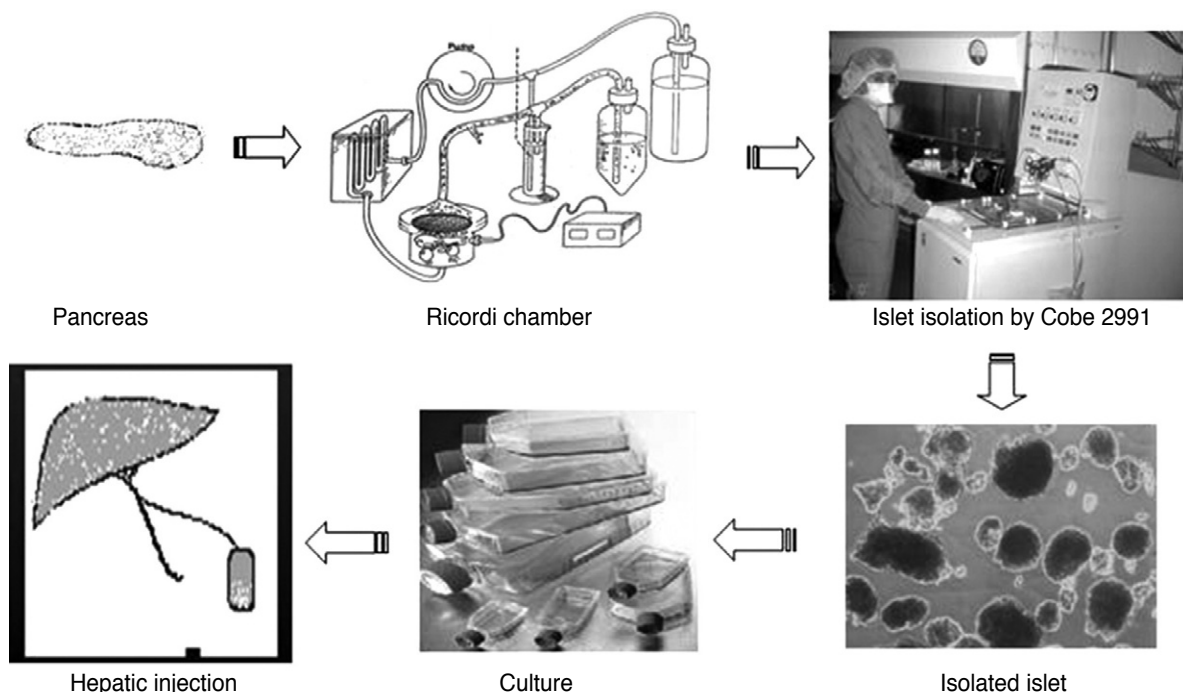


Figure 2. Islet isolation from cadaveric donor.

시력을 잃거나 신장 기능의 상실과 신경 기능의 장애를 야기한다. 따라서 췌장이식 후 이러한 합병증의 결과를 관찰함은 췌장이식의 필요성을 밝힘에 있어서 중요하다.

췌장 단독이식 후 반복적으로 신장조직 검사를 시행한 바, 당뇨병에 의한 사구체 병변의 진행이 더 이상 관찰되지 않았고 이러한 소견은 대조군으로 신이식만 시행받은 당뇨병 환자와 비교가 되었다(22). 당뇨병성 신경병증으로 인한 운동신경 및 감각신경 장애는 성공적인 췌장이식으로 정상혈당이 유지되면 신경전도율이 빨라져 회복됨이 관찰되나 개개인에 따라 회복기간이 다양하다. 그러나 당뇨병성 망막병증은 성공적인 췌장이식 후라도 진행됨이 관찰되었으나 정상혈당이 유지되면 수술 후 3년 이후에는 망막병변이 안정화됨이 보고되었다(23). 보고자에 따라서 결막 미세혈관병변이 췌장이식 후 호전되고, 망막의 신경전도율이 호전되나 대부분 진행성 망막병변에서 췌장이식 후 성파는 기대 이하인 것 같다. 이러한 결과는 특히 당뇨병성 망막병증의 진행을 고려할 때 병소의 초기 단계에 췌장단독이식이 필요

함을 주장하는 근거가 되기도 한다(24).

5. 향후 전망

췌장이식은 최근에 와서 환자관리와 면역억제제의 개선으로 이식 성적이 좋아져 신부전증을 수반한 당뇨병에서의 췌장, 신장 동시이식인 경우 1년 장기생존이 85%에 이르러 타 장기이식과 유사한 성적을 보여주고 있고 따라서 인슐린 의존형 당뇨병의 근본적인 치료로 인정되고 있다(25). 그러나 아직도 수술 후 합병증이 타 장기이식에 비해 많아서 수술방법과 면역억제제의 개선을 요한다. 최근 개발 사용되는 campath-1H 등의 면역억제제는 거부반응의 감소와 이식 장기 생존을 향상에 기대가 되는 약물들이다.

췌장 도세포 이식

췌장도세포 이식은 췌장이식과 같이 인슐린 의존형 당뇨병 환자가 그 대상자가 된다. 췌장도세포는 인슐린을 분비

하는 β 세포를 포함한 췌장의 내분비 세포로 이러한 세포이식은 췌장 장기이식과 함께 당뇨병의 근본적인 치료가 된다.

췌장도세포 이식은 췌장이식에 비해 몇 가지 이점이 있다. 첫째, 간편하고 시술시간이 짧으며 췌장이식에 비해 입원기간이 짧다. 둘째, 분리된 췌장도세포는 체외에서 장시간 보관이 가능하고 체외에서 세포의 항원력을 떨어뜨려 이식 후 생존을 증가시킬 수 있다. 셋째, 분리 후 체외 보존기간 중 세포증식을 유도하여 한 사람의 기증자에게서 나온 췌장도세포를 여러 수혜자에게 이식할 수 있고 유전자 이식을 이용하여 면역관용을 유도함으로써 거부반응을 방지하고 수술 후 면역억제제 사용 없이도 당뇨병의 완치가 가능하다(26). 그러나 마지막 사항들은 현재 개발중인 방법들로 당장 적용시키기에는 이르다.

최근 Shapiro (27) 등에 의해 췌장도세포 이식의 놀라운 성과는 수여자에게 용이하게 췌장도세포를 주입하는 시술의 편의성과 세포이식의 몇 가지 장점을 고려할 때 향후 전망이 밝은 분야라 하겠다.

1. 췌장 도세포 이식의 대상

도세포 이식의 적절한 대상은 인슐린 의존형 당뇨병 환자 중 적절한 insulin 치료에도 불구하고 혈당 조절에 장애가 있는 경우로서 특히 저혈당의 감지를 못하는 환자이다.

이들 환자에서 심한 저혈당의 초래는 생사에 관련된 문제이므로 췌장이식에 의한 정상 혈당 유지 못지 않게 췌장도세포이식의 효과가 기대된다고 하겠다(28).

2. 췌장 도세포 이식 수술

췌장을 뇌사자 복강내에서 적출하고 췌장관을 통하여 collagenase 효소(liberase)를 주입한 후 췌장도세포를 Ricordi chamber를 이용하여 주위 소화효소 분비세포로부터 분리시킨다. 그 후 췌장도세포만을 분리시키기 위해 ficoll 등을 이용한 비중 차이를 통해서 원심분리기(Cobe 2991) 하에 분리 수집한다(Figure 2). 분리된 도세포를 수 시간내 혹은 1~2일 배양 후 복강절개없이 초음파 투시 하에서 경피적으로 간문맥을 통해 간내 주입한다.

이식에 적합한 도세포의 조건은 ABO 일치형으로서 islet

수가 5,000/kg(수혜자 체중) 이상, islet purity가 30% 이상, 최종 volume이 10ml 이하이며 Gram 염색상 음성이고 endotoxin 음성인 경우 이식 조건이 된다(28).

3. 이식 현황 및 결과

1999년 이후 2005년까지 ITR (International Islet Transplant Registry)에 의하면 전 세계적으로 47 center에서 652예의 췌장도세포 이식이 시행되었다.

생존율이 과거보다 향상은 되었으나 43%에서 인슐린을 끊을 수 있었다(29).

최근 ITN (Immune Tolerance Network)과 NIH 후원 하에 Edmonton protocol을 이용하여 6개의 center에서 international trial이 시행된 바 36명의 이식환자 중 11명(31%)에서 1회의 도세포 주입, 9명(25%)에서 2회 그리고 16명(44%)에서 3회의 주입이 시행되었다. 마지막 주입 후 36명 중 16명(44%)에서 인슐린을 끊었고 10명(28%)에서 부분 도세포기능이 관찰되었다. 10명(28%)의 도세포기능 소실을 제외한 26명(72%)에서 심한 저혈당증상이 소실되었다.

Edmonton protocol에서는 항 IL-2R 항체(daclizumab), sirolimus와 tacrolimus를 사용하고 이것이 Shapiro (27)의 보고 이후 기본 면역억제제가 되었으나 도세포이식 후 각 약제에 따른 여러 가지 부작용과 특히 sirolimus와 tacrolimus 병용요법에 의한 신독성은 이 protocol의 한계를 보여준다. 그러나 최근 thymoglobulin, tacrolimus 및 MMF를 이용한 췌장도세포 이식 후 2년까지 거의 모든 예에서 인슐린을 끊을 수 있었음은 췌장도세포 이식의 전망을 밝혀준다고 사료된다(30).

국내에서는 필자들에 의해 1999년 11월에 최초로 췌장도세포 자가이식수술이 시행되었다. 이후 당뇨병을 앓고 있던 34세 여자 환자에서 1999년 6월 당뇨병 신부전증으로 신이식이 시행된 후 2000년 2월 뇌사자로부터 췌장도세포 동종이식이 시행되었으나 인슐린을 끊지는 못하였다.

4. 향후 전망

최근에 와서 Shapiro (23)의 놀라운 임상 보고와 달리 췌

장도세포 이식 후 1년 성공률이 80%에서 5년 성공률이 불과 13%로 급감함에 따라 세포이식에 따른 문제점이 지적되고 있다(28).

한 개의 췌장에서 추출되는 도세포의 수가 최적의 조건에서도 50%를 넘지 못하고 이식 후 도세포의 착상과정에 상당수 소멸되며 이식 후 계속적으로 발생하는 거부반응에 대한 예측이 불가능하여 장기간 추적에서 췌장이식에 훨씬 못 미치는 결과를 보인다(28).

췌장이식은 한 개의 장기를 이용하여 성공시키는 반면, 도세포이식은 2명 이상의 기증자를 요하며 도세포 분리과정의 비자동화로 인해 시술에 간에 예측을 할 수 없는 획득률, 그와 함께 고가의 시약 및 숙련된 인원 고용에 따른 많은 비용 또한 췌장도세포 이식의 광범위 적용과 그의 임상활동 적용에 장애 요인이 되고 있다.

따라서 서구에서와 같이 국내에서도 췌장도세포이식 분야의 발전을 위해서는 몇 center에 집중적인 투자와 함께 뇌사자 장기기증의 활성화가 이뤄져야 가능한 분야라 생각된다.

향후 췌장도세포 이식은 이러한 문제점들이 극복되면 췌장 장기이식의 발전과 더불어 머지 않아 당뇨병의 근본적인 치료로 그 역할을 할 것으로 기대된다.

참고문헌

- Sutherland DE, Gruessner RWG, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, Mauer SM, Kennedy WR, Goetz FC, Robertson RP, Gruessner AC, Najarian JS. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001; 233: 463-501.
- Krolewski AS, Warram JH, Freire MB. Epidemiology of late diabetic complications. A basis for the development and evaluation of preventive programs. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 217-242.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- Han DJ, Jang HJ, Kim IK, Park KC, Min BC. Simultaneous pancreas and renal transplantation in TYPE I DM. *J Korean Surg Soc* 1994; 46: 273.
- Han DJ, Kim TH, Kim SC. Pancreas transplantation in Asan Medical Center, Korea. *Transplant Proc* 2001; 33: 3499.
- Gruessner RW. Immunosuppression after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1663-1666.
- Sutherland DER, Moudrymunns KC. International pancreas transplantation registry analysis. *Transpl Proc* 1990; 22: 571-574.
- Gruessner RWG, Sutherland DER, Najarian JS, Dunn DL, Gruessner AC. Solitary pancreas transplantation for nonuremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation* 1997; 64: 1572-1577.
- Sutherland DER, Kendall DM, Moudry KC. Pancreas transplantation in non uremic, type I diabetic recipients. *Surgery* 1988; 104: 453-464.
- Gruessner RWG, Kandaswamy R, Denny R. Laparoscopic simultaneous nephrectomy and distal pancreatectomy from a live donor. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 333-337.
- Horgan S, Galvani C, Gorodner V, Bareato, Umberto PF, Oberholzer J, Benedetti E. Robotic distal pancreatectomy and nephrectomy for living donor pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 934-936.
- Dubernard JM, Traeger J, Neyra P, Touraine JL, Tranchant D, Blanc-Brunat N. A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: Trials in dog and in human. *Surgery* 1978; 84: 633-639.
- Sollinger HW, Pirsch JD, D'Alessandro AM. Advantages of bladder drainage in pancreas transplantation: A personal view. *Clin Transpl* 1990; 4: 32-36.
- HAN DJ, Kim IK, Park KC. Refractory graft duodenitis and bleeding following enteric diversion of transplanted pancreas with bladder drainage. *Transpl Proc* 1994; 26: 2292-2293.
- Carpentier A, Patterson BW, Uffelman KD, Giacca A, Vranic M, Catral MS, Lewis GF. The effect of systemic versus portal insulin delivery in pancreas transplantation on insulin action and VLDL metabolism. *Diabetes* 2001; 50: 1402-1413.
- Bagdade JD, Ritter MC, Kitachi AE, Huss E, Thistlethwaite R, Gabr O, Lambeth H. Differing effects of pancreas-kidney transplantation with systemic versus portal-venous drainage on cholesteryl ester transfer in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1996; 19: 1108-1112.
- Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS. Living-related donor segmental pancreatectomy for transplantation. *Transplant Proc* 1980; 12(4 S 2): 19-25.
- Gruessner RW, Burke GW, Stratta R, Sollinger H, Benedetti E, Marsh C, Stock P, Boudreaux JP, Martin M, Drangstveit MB, Sutherland DER, Gruessner A. A multicenter analysis of the first experience with FK506 for induction and rescue therapy after pancreas transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 261-273.

19. Stratta RJ. Simultaneous use of tacrolimus and mycophenolate mofetil in combined pancreas-kidney transplant recipients: a multicenter report. The FK/MMF Multi-Center Study Group. *Transplant Proc* 1997; 29: 654-655.
20. Gruessner RWG, Sutherland DER, Parr E, Humar A, Gruessner AC. A prospective, randomized, open-label study of steroid withdrawal in pancreas transplantation-A preliminary report with 6-month follow-up. *Transplant Proc* 2001; 33: 1663-1644.
21. Kaufman DB. A Prospective Study of Rapid Corticosteroid Elimination in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. Comparison of two maintenance immunosuppression protocols: Tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation* 2002; 73: 169-177.
22. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DER. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 80-85.
23. Tyden G, Brattstrom C, Bolinder J, Bohman S, Groth C, Brekke I, Holdaas H, Flatmark A. Long-term metabolic control in recipients of segmental-pancreas grafts with pancreatico-coenterostomy or duct obstruction. *Diabetes* 1989; 38: 94-96.
24. Abouna GM, Sutherland DER, Florack G, Heil J, Najarian JS. Preservation of human pancreatic allografts in cold storage for six to 24 hours. *Transpl Proc* 1987; 19: 2307-2309.
25. Pavlakis M, Khwaja K. Pancreas and islet cell transplantation in diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 146-150.
26. Hering BJ, Ricordi C. Islet transplantation for patients with type I diabetes. *Graft* 1999; 2: 12-27.
27. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type I diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238.
28. Shapiro J, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson P, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan E, dimercurio B, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel R, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DER, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbitt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JRT. International trial of the edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-1330.
29. Bretzel R, Jahr H, Eckhard M, Martin I, Winter D, Brendel MD. Islet cell transplantation today. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 239-253.
30. Shapiro J. Islet transplantation. Presented at AST 2008.



Peer Reviewers Commentary

본 논문은 당뇨병 치료에 췌장이식 및 췌도이식에 대해 전반적으로 고찰함과 아울러, 국내에서 필자가 시행한 췌장 및 췌도이식의 경험에 대하여 기술하고 있다. 아직은 좋은 장기간 성적을 보이지 않는 췌도이식에 비해 췌장이식은 꾸준히 개선되어 특히 신부전증을 동반한 당뇨병에서는 신장이식과의 동시 시행이 최상의 치료로 정립되었다. 그러나 췌장이식도 면역억제제의 개선 등 장기 생존율과 환자의 삶의 질 향상에 발전을 요하고 있으며, 임상에서 아직 활발하지 않은 췌도이식은 췌도 분리, 인체내 주입방법, 면역억제제 등 여러 과정에서 더욱 개선을 요하고 있다. 본 논문에서는 췌장 및 췌도이식 치료대상자의 선정기준과 이식 방법, 시술 후 환자 관리 등이 비교적 자세히 기술되어 있어 당뇨병 치료의 새로운 측면인 췌장이식과 췌도이식에 대한 통괄적 이해를 도와줄 수 있는 논문으로 생각된다.

[정리: 편집위원회]