

제1형 당뇨병에 의한 말기 신부전 환자에서의 이식 치료방법

성균관대학교 의과대학 내과학교실 내분비대사내과

김재현

Transplantation Options in Type 1 Diabetes with End Stage Renal Disease

Jae Hyeon Kim, M.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

For patients with type 1 diabetes complicated by end stage renal disease (ESRD), kidney transplantation prolongs life and frees the recipient from the substantial morbidities of dialysis. Transplantation of whole pancreas has emerged as an effective treatment modality for patients with diabetes mellitus, especially those with established end-stage renal disease. However, it is not clear that transplantation of the pancreas itself prolongs the life of the recipient. Living donor kidney transplant (LDKT) and simultaneous pancreas-kidney transplant (SPKT) provide distinct benefits over deceased donor kidney transplant (DDKT) alone. But, previous studies have not demonstrated that the SPKT approach prolongs life compared with LDKT. Patients who receive an LDKT can later opt for a pancreas after kidney transplant (PAKT) or an islet after kidney transplant (IAKT). Therefore, when a transplant doctor is counseling a patient with type 1 diabetes and ESRD and has a live donor, the decision about whether to proceed with an LDKT or to remain on the waiting list for an SPKT requires careful consideration. The aim of this review was to summarize the current status and outcomes of SPKT, LDKT, IAKT, and PAKT and their effects on survival of patients with type 1 diabetes and ESRD.

Key Words: Type 1 diabetes mellitus, End stage renal disease (ESRD), Islet cell transplantation, Pancreas transplantation, Kidney transplantation

중심 단어: 제1형 당뇨병, 말기 신부전, 췌도세포이식, 췌장이식, 신장이식

서론

말기 신부전 환자에서 투석 치료에 비해 신장이식은 뚜렷하게 환자의 생존율을 높이는 데 기여하는 것으로 보고되고 있다(1). 제1형 당뇨병에 의한 말기 신부전 환자에서도 신장이식은 투석 치료에 비해 환자의 생존율을 높여서 가장 우선시되는 치료방법으로 여겨지고 있다(1,2). 신장이식 방법은 simultaneous pancreas-kidney transplant (SPKT, 신장췌장 동시이식), simultaneous islet-kidney transplant (SIKT, 신장췌도 동시이식), deceased donor kidney transplant (DDKT, 뇌사자 신장이식), living do-

nor kidney transplant (LDKT, 생체장기 제공자 신장이식)을 고려할 수 있고, 신장이식을 단독으로 시행한 경우에는 차후에 pancreas after kidney transplant (PAKT, 신장이식 후 췌장이식) 또는 islet after kidney transplant (IAKT, 신장이식 후 췌도이식) 등의 시행이 가능하다. 이처럼 다양한 이식 치료방법이 있고, 치료방법마다 장단점이 있으므로 각각의 환자에게 맞는 치료방법을 선택하는 것이 중요하다. 본 종설에서는 최근까지 이들 이식방법의 성적을 고찰하고, 가장 적절한 이식방법에 대해 논하고자 한다.

본론

새로 제1형 당뇨병을 진단받은 환자에서 사망률의 증가는 1년에 0.1% 정도로 20년에 걸쳐서 약 2% 증가하고, 오랜 유병기간과 반복적인 저혈당으로 인해 췌장이식을 대기하는 경우에도 연간 사망률이 2% 정도이지만, 제

책임저자 : 김재현, 서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내분비대사내과, 135-710
Tel: 02-3410-1580, Fax: 02-3410-3849
E-mail: jaehyeon@skku.edu

접수일 : 2010년 6월 1일, 게재승인일 : 2010년 6월 3일

1형 당뇨병에 의한 말기 신부전 환자의 사망률은 평균 1년에 약 10~13%, 4년째에 약 40~54%가 사망하며, 이들에게 신장이식은 환자의 생존율을 의미 있게 높인다(3-5). 하지만 췌장이식을 시행하였을 때 신장만 단독이식 한 경우에 비해 환자 생존율이 증가하는지에 대해서는 아직 논란이 있다. 미국에서 13,467명의 제1형 당뇨병 만성신부전 환자를 대상으로 분석한 연구에서는 10년 후 생존율이 SPKT의 경우 67%로 DDKT의 46%에 비하여 의미 있게 높았고, LDKT 65%와는 차이가 없었다(6). 상기 연구에서 SPKT 시행 시 예상되는 생존기간의 연장은 23.4년, LDKT 20.9년, DDKT 12.9년, 투석환자 8.0년이었다. 같은 SPKT라 하더라도 이식 당시 연령에 따라 기대수명에 차이가 있어서 18~29세에 이식을 받은 경우에는 48.8년, 40~49세에 이식을 받은 경우에는 18.7년이었다. 이식 받을 당시의 연령이 50세 이상인 경우를 제외하고 모든 연령군에서 SPKT는 이식 대기자에 비해 장기적으로는 생존기간의 연장을 보이는 것으로 분석되었다. 하지만 이식 직후에는 이식 시술과 관련한 부작용으로 SPKT의 경우 이식 대기자에 비하여 1.3배까지 사망률이 증가하며, 이후 점차적으로 사망률이 감소하여 이식 대기자의 사망률과 비슷해지는데 걸리는 기간이 SPKT의 경우 101일, DDKT의 경우 43일, LDKT의 경우 15일로 분석되었고, 이식 대기자와 전체적으로 생존에 있는 환자 비율이 동일해지는데 걸리는 기간이 SPKT는 170일, DDKT는 95일, LDKT는 72일로 분석되었다. 따라서 SPKT는 신장 단독이식에 비해 수술과 관련된 합병증으로 초기 사망률이 증가함을 알 수 있다. 18,549명을 대상으로 8년 후 환자 생존율을 분석한 다른 연구에서도 SPKT는 72%, LDKT는 72%, DDKT는 55%로 SPKT와 LDKT는 DDKT에 비해 우월하고 둘 사이에는 유사한 결과를 보였다(7). 하지만 이들 연구들에서는 SPKT의 경우 좀 더 건강한 이식 수여자가 선택되거나 좋은 조건의 뇌사자 장기가 선택되었을 가능성이 있으며, 이런 치우침을 보정하기 위해 Waki 등은 같은 뇌사 제공자로부터 나온 장기를 이용하여 DDKT 또는 SPKT를 시행한 544쌍의 제1형 당뇨 말기 신부전 환자의 생존율 및 이식 신장의 기능을 분석하였는데, 대표적인 교란변수를 보정하면 DDKT와 SPKT 두 군간에도 환자 생존율과 이식 신장 생존율에 의미 있는 차이를 발견할 수가 없었다(8). 한편, 최근에 Young 등은 SPKT와 LDKT, DDKT의 신장 및 환자 생존율을 비교 분석하였는데, 신장 생존율은 LDKT, SPKT, DDKT 순으로 우수했고, 환자 생존율은 DDKT가 가장 낮았고, LDKT, SPKT 사이에는 통계적 차이가 없었다. 하지만 제공자 및 수여자 연령, 인종, 성별 등 여러 교란변수를 보정한 다음에

는 신장 및 환자 생존율은 LDKT가 가장 우수했고, DDKT와 SPKT 사이에는 통계적 차이가 없었다(9). 한가지 더 중요한 점은 Young 등의 연구에서 LDKT와 SPKT의 성적 비교는 이식을 받은 이후만의 성적을 비교한 것으로, 실제 임상에서는 SPKT를 받기 위해 기다리는 시간을 고려해야 한다. SPKT의 경우 KT와 따로 이식 대기자를 관리하여 상대적으로 대기기간이 짧다고 하더라도 현재 국내에서 약 3.5년의 대기기간이 소요되고 있다. 따라서 이식을 기다리는 동안 연간 사망률이 10~13%로 달하는 점을 고려하여 LDKT를 가능하다면 먼저 고려하는 것이 합리적인 이식 계획에 대한 접근 방법으로 생각되고, 국제신장재단(the National Kidney Foundation)에서도 LDKT를 우선적으로 고려할 치료방법으로 권고하고 있다(10).

Pancreas transplant alone (PTA, 췌장 단독이식)은 이식 환자의 생존기간을 연장시키지 못하고 도리어 이식 초기에 사망률을 증가시킬 수 있다. 최근의 한 연구에서는 이식 대기자에 비하여 PTA, 또는 PAKT 이후 초기 4년까지는 1.57, 1.42배 사망률이 도리어 증가하였고(3), 다른 연구에서는 초기 3개월간은 사망률이 증가하였으며, 인슐린 사용 없이 혈당 조절이 되는 경우가 많기는 하지만 전체적으로 4년 동안 환자 생존율의 향상은 관찰되지 않았다(4). 물론 성공적인 췌장이식은 인슐린 투여 중단을 가져올 수 있고, 저혈당 위험성을 줄이는 등 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있으며, 만성적인 고혈당과 관련되는 합병증을 줄이는 것으로 알려져 있다(11). 과거에 비해 수술 기술의 향상, 항생제 발달, 수술 후 감염 및 거부반응 모니터링 등 기술이 발전하여 췌장이식 성적이 많이 개선되었지만 아직도 이식 초기의 합병증은 다른 고형 장기이식보다 높은 편이고 많은 경우에 재수술이 필요하고 사망률이 증가하는 단점이 있다(11). 따라서 상당수의 이식센터에서 상대적으로 젊은 연령이고(50~55세 미만), 교정 불가능한 심혈관 질환이 없는 경우에 SPKT를 고려한다. 한편, 췌장에서 췌도만을 분리하여 간문맥을 통해 주입하는 췌도이식은 췌장이식보다 덜 침습적이어서 고령의 환자 및 심혈관 기능이 떨어져 췌장이식이 불가능한 경우에도 시술이 가능하다. 하지만 5년 간의 장기 생존율은 10%의 환자에서만 인슐린 사용 없이 혈당 조절이 되는 것으로 보고되어 아직은 췌장이식에 비해 장기 생존에 걸친 이식 췌도의 기능은 상대적으로 뒤떨어지고 있다(12). 하지만 수술과 관련한 위험성이 매우 적어서 췌장이식이 불가능한 환자에서도 시행이 가능하다. 또한 대부분의 나라에서 공여 췌장의 약 20% 미만에서만 췌장이식에 이용되고 80%가 버려지고 있으며, 현재 췌도이식에서 이용되고 있는

췌장은 대개 췌장이식에 사용이 불가능한 췌장들이 이용되고 있고, 시간이 지날수록 이식 췌도의 기능은 감소하더라도 이식받은 당뇨병 환자의 혈당은 정상에 가깝게 유지되고 심한 저혈당이 방지되는 점에서 현재 췌도이식의 임상적 의의를 찾을 수 있다(13). 한 센터에 국한된 적은 숫자의 연구이기는 하지만 Garber 등은 제1형 당뇨병에 의한 말기 신부전 환자에서 도리어 SPKT의 경우에는 아직도 수술 후 합병증 때문에 40%까지 재수술이 필요한 반면, SIKT, SPKT 모두 5년 동안 정상에 가깝게 혈당 조절이 가능하여 두 군 사이에 당화혈색소 농도에 의미 있는 차이는 없었다(14). 또한 췌도이식의 경우 SIKT와 반복적인 IAKT를 통해 이식된 췌도양이 많을수록 인슐린 투여량은 감소하였지만 당화혈색소로 대표되는 혈당 조절은 이식한 췌도 양에 비례하지 않고, 1회 이식으로 가능한 적은 양의 췌도만으로 정상에 가까운 혈당조절이 가능하였다(14). 따라서 말기 신부전으로 신장이식을 받은 경우에는 이미 면역억제제를 사용 중이고 현재 췌장 제공자가 절대적으로 부족한 것을 고려하면, 에드먼턴 프로토콜 이후 많이 시행되었던 단독 췌도이식보다 말기 신부전으로 신장이식을 받았거나 대기 중인 환자 중 자율신경계 이상으로 저혈당 무감지증(hypoglycemic unawareness)이 있으면서 반복적인 심한 저혈당을 경험하는 제1형 당뇨병 환자에게 SIKT 또는 IAKT를 시행하는 것을 췌도이식의 주된 적응증으로 고려할 수 있다(15). 또한 인슐린 사용을 중단할 때까지 2~3회 췌도이식을 반복 시행하기 보다는 심한 저혈당 방지와 혈당 조절 개선을 목표로 1회만 먼저 췌도이식을 시행하는 것이 합리적이다(15).

결론

제1형 당뇨병에 의한 말기 신부전 환자는 연간 사망률이 10~13% 달하는 질환으로 환자의 생존율을 증가시키는 것은 가능한 빠른 시기에 신장을 이식 받는 것이다. 따라서 생체장기 제공자가 있는 경우에는 LDKT를 가장 먼저 고려하고, 이식이 가능한 생체장기 제공자를 찾는 노력을 최대한 시도해야 한다. 생체장기 제공자가 없는 경우에는 비교적 젊고 심혈관 질환이 없는 경우에는 SPKT를 우선적으로 고려하는 것이 신장 기능 회복과 함께 혈당 조절이 가능한 가장 효과적인 치료방법이다. 하지만 연령이 많거나 심혈관 질환이 있는 경우에는 SPKT의 수술 후 사망위험성 때문에 SIKT가 췌장이식에 의한 사망률을 줄일 수 있는 한 가지 대안이 될 수 있다. LDKT를 시행 받은 경우에는 추가적으로 PAKT와 IAKT를 고려해 볼 수 있는데, PAKT의 경우 IAKT에 비해 이

식에 성공할 경우 인슐린을 중단할 가능성이 높지만 이식과 관련된 위험성이 높아 이식 후 초기 4년까지는 사망률이 1.42배 증가함을 고려해야 한다. IAKT의 경우 이식과 관련된 위험성이 PAKT에 비해 매우 적고, 현재까지의 성적으로는 1회 이식으로 인슐린 중단을 하는 경우는 드물지만 저혈당 빈도를 줄이고 정상에 가까운 혈당 조절이 가능한 장점이 있다. 따라서 이식공여자가 부족한 점과 1회 이식으로 인슐린 중단을 오랜 기간 유지하기가 어려운 점을 고려하면 췌도이식을 심한 저혈당 방지와 혈당 조절 개선을 목표로 1회만 먼저 췌도이식을 시행하는 것이 현 시점에서는 합리적 접근이다.

REFERENCES

- 1) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
- 2) Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1293-6.
- 3) Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003;290:2817-23.
- 4) Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004;4:2018-26.
- 5) White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009;373:1808-17.
- 6) Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001;71:82-90.
- 7) Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 2003;41:464-70.
- 8) Waki K, Terasaki PI. Kidney graft and patient survival with and without a simultaneous pancreas utilizing contralateral kidneys from the same donor. *Diabetes Care* 2006;29:1670-2.
- 9) Young BY, Gill J, Huang E, Takemoto SK, Anastasi B, Shah T, et al. Living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant in type 1 diabetics: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:845-52.
- 10) Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, Davis CL, Kasiske

- BL, Larsen J, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis* 2004;44:529-42.
- 11) Kim JH, Lee MK, Islet transplantation vs. pancreas transplantation. *Hanyang Med Rev* 2009;29:186-191. (김재현, 이문규, 췌도이식과 췌장이식, 한양의대학술지 2009; 29:186-91.)
- 12) Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005;54:2060-9.
- 13) Kim JH, Kim KW. History, current status and perspective of islet transplantation. *Korean J Med* 2008;75: 274-9. (김재현, 김광원. 췌도이식의 과거, 현재 및 미래. 대한내과학회지 2008;75:274-9.)
- 14) Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, Zuellig R, Pfammatter T, Wüthrich R, et al. Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: a 5 year single centre follow-up. *Diabetologia* 2008;51: 110-9.
- 15) Lehmann R, Spinaz GA, Moritz W, Weber M. Has time come for new goals in human islet transplantation? *Am J Transplant* 2008;8:1096-100.