

신장이식을 받은 시기에 따른 이식신장 생존율 및 소실 원인의 변화

계명대학교 의과대학 내과학교실¹, 외과학교실², 계명대학교 신장연구소³

황은아^{1,3} · 장미현^{1,3} · 광충환^{1,3} · 한승엽^{1,3} · 박성배^{1,3} · 김현철^{1,3} · 김형태^{2,3} · 조원현^{2,3}

The Changes of Graft Survival and Causes of Graft Failure after Kidney Transplantation

Eunah Hwang, M.D.^{1,3}, Mihyun Jang, M.D.^{1,3}, Chunghwan Kwak, M.D.^{1,3}, Seungyeup Han, M.D.^{1,3},
Sungbae Park, M.D.^{1,3}, Hyunchul Kim, M.D.^{1,3}, Hyoungtae Kim, M.D.^{2,3} and Wonhyun Cho, M.D.^{2,3}

Departments of Internal Medicine¹, General Surgery², Kidney Institute³, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Background: The incidence of acute rejection has decreased with the introduction of new immunosuppressive agents. However, several studies have shown that allograft survival has not clearly improved over the past few decades.

Methods: We reviewed patients who underwent kidney transplantation between 1982 and 2007. We compared the causes of graft loss for three decades: 1982~1990 (period I), 1991~2000 (period II), and 2001~2007 (period III), with the clinical characteristics of patients with functioning grafts and patients who lost their allografts.

Results: There were 785 recipients with a mean age of 36.1 years, and 65.2% were male. Graft loss occurred in 329 patients (41.9%), and the most common cause of graft loss was chronic allograft nephropathy (CAN, 52.0%), followed by patient death (17.6%), post-transplant glomerulonephritis (12.8%), and non compliance (7.9%). During the three time periods, 129, 172, and 28 patients lost their grafts, respectively. Five-year graft survival was 61.5%, 78.4%, and 90.8%, respectively, and increased significantly ($P<0.000$). CAN, as a cause of graft loss, fell from 65.1% (period I) to 32.1% (period III, $P<0.000$), but patient death increased from 12.4% to 32.1% ($P=0.034$). A multivariate analysis revealed that significant risk factors for graft loss included an older donor, transplantation at period I, and dual immunosuppression. Use of tacrolimus and mycophenolate mofetil was associated with a significantly reduced risk of graft loss.

Conclusions: Graft survival has increased over the last three decades whereas the proportion of CAN, the most common cause of graft loss, has decreased. Attention to the main causes of graft loss, CAN, and patient death will offer potential improvement in graft survival.

Key Words: Kidney transplantation, Death, Graft survival, Graft rejection, Risk factors, Time factors, Treatment outcome

중심 단어: 신장이식, 사망, 이식편생존율, 이식편거부반응, 위험인자, 시간인자, 치료결과

서 론

신장이식은 투석요법과 함께 말기 신부전환자의 확립된 신대체요법으로 환자의 삶의 질 향상에 있어서는 투석치료에 비해 월등한 치료법이다. 최근 우수한 면역억제제가 개발되어 임상에 사용되면서 신장이식 후 초기 이식신장 생존율이 현저히 향상된 것으로 보고되고 있다. 장기 이식신장 생존율에 영향을 미치는 신장이식 후

초기 급성 거부반응의 빈도는 1990년 초에는 50%에 달하였으나 최근에는 약 15%로 현저히 감소하였다. 또한 이식 후 단기 이식신장 생존율도 크게 향상된 것으로 보고되고 있으나(1-3), 이들 환자의 장기 이식신장 생존율은 아직 큰 변화가 없다. 1988년부터 1995년 사이에 이식을 받은 환자들을 대상으로 한 생존율분석에서는 이식신장의 반감기가 6년에서 8년으로 약간 증가한 것으로 보고하였으나(4) 최근 1970년부터 1999년까지 약 30년에 걸쳐 약 2,200명의 환자를 대상으로 한 단일기관 연구에서는 최근에 이식을 받은 환자에서 그 생존율이 현저하게 증가함을 보고하였다(5).

한편 국내에서는 약 35년에 걸쳐 1,500예의 신장이식 환자를 대상으로 한 Kim 등(6)의 연구에서는 환자의 사망을 제외한 이식신장 생존율이 연구 초기에 이식을 받

책임저자 : 김현철, 대구시 중구 달성로 216번지
계명대학교 동산병원 신장내과, 700-712
Tel: 053-250-7913, Fax: 053-254-8168
E-mail: dki@dsmc.or.kr

접수일 : 2010년 12월 27일, 심사일 : 2011년 2월 23일
게재승인일 : 2011년 3월 4일

은 환자에 비해 후기에 이식을 받은 환자가 유의하게 향상되었음을 보고한 바가 있다. 그러나 그 밖에 신장이식 환자의 장기 생존율에 관한 임상연구는 아직도 국내에서는 매우 드물다.

본 연구는 신장이식환자에서 이식신장 소실 및 환자사망의 원인을 조사하고 이식을 받은 시기에 따른 환자사망을 포함한 이식신장 생존율 및 이식신장 소실원인의 변화를 관찰하고자 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대상

계명대학교 동산병원에서는 1982년 11월 첫 동종 신장이식을 시행하였으며 첫 뇌사자이식은 1994년 10월 시행하였다. 1982년 11월부터 2007년 12월까지 총 785명이 신장이식을 받았으며 이들 환자 전체의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 환자들의 연령, 성별, 뇌사자이식 여부, 초기 면역억제제의 종류, 이식신장 소실 여부 및 소실원인을 조사하였다. 이식신장 소실환자와 이식신장 기능이 유지되는 환자들 간의 임상적 특성을 비교하였으며, 신장이식을 시행받은 시기에 따른 차이를 비교하기 위해 신장이식을 받은 시기에 따라 10년 단위로 제1기는 1982년 11월부터 1990년 12월까지, 제2기는 1991년 1월부터 2000년 12월까지, 제3기는 2001년 1월부터 2007년 12월까지로 구분하였다.

2) 면역억제제의 사용

주 면역억제제로는 1984년 12월부터 cyclosporine을 사용하였으며, 1998년 10월부터 tacrolimus를 도입하였다. 보조 면역억제제로는 1997년 3월부터 azathioprine을 대신하여 mycophenolate mofetil (MMF)을 사용하였다. 2000년 2월부터 유도 면역억제제인 basiliximab을 선택적으로 투여하였다. 감염예방의 목적으로 모든 환자에게 수술 하루 전부터 수술 후 5일째까지 1세대 세파계 항생제를 투여하였으며, 진균감염의 예방을 위해 수술 후 1개월간 mycostatin 경구투여하였다. 1987년 8월 이후부터는 모든 이식환자에게 trimethoprim 80 mg, sulfamethoxazole 400 mg (Septrin, Wellcome Foundation, 도시명, 국가명)을 1일 1회 6~12개월간 투여하였다. Cytomegalovirus (CMV) 감염의 고위험군 또는 단일클론항체 투여 시에 한하여 선행적으로 ganciclovir를 투여하였다.

3) 정의

이식신장 소실의 정의는 1) 이식신장 기능소실로 말미

암아 다른 신대체요법 즉, 투석치료를 전환하였거나 재이식을 시행받은 경우, 2) 이식신장의 기능과 관계없이 이식신장에 발생한 질병으로 이식신장을 제거한 경우, 3) 이식신장 기능은 유지되고 있으나 환자가 사망한 경우로 정의하였다. 이식신장 소실의 원인으로 만성 이식병증은 이식신장의 생검을 통해 만성 거부반응을 진단받았거나, 이식 6개월 이후 경미한 단백뇨의 출현과 함께 서서히 진행되는 이식신장 기능소실이 있을 때 임상적으로 진단하였다. 이식 후 사구체신염은 이식 전 신장생검을 통해 원인질환이 확인된 환자에서 이식 후 이식신장의 생검을 통해 질병의 재발이 확인된 재발성 사구체신염 및 이식 전 신장생검을 시행하지 않았거나, 원인 신장질환이 사구체신염이 아니었던 환자에서 이식 후 사구체신염이 진단된 경우 모두를 포함하였다. 약물 불순응(non-compliance)은 3일 이상 면역억제제를 복용하지 않은 병력과 함께 이식신장 기능이 소실되었을 때로 정의하였다(7).

4) 통계적 처리

통계적 분석은 SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다. 모든 연속변수는 평균 \pm 표준편차로 나타냈으며, 비연속변수는 백분율로 표시하였다. 각 군 사이의 평균치 비교를 위해서는 student *t*-test를, 빈도비교를 위해서는 Pearson test를 이용하였다. 다변량분석을 위해서는 binary regression analysis를 시행하였고, 생존율분석을 위해서는 Kaplan-Meier의 생존곡선을 이용하였으며, 각 군 사이의 생존율비교에는 log-rank test를 시행하였다. $P < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1) 일반적 특성

전체 대상 환자 수는 785명이었으며, 환자의 평균연령은 36.1 ± 11.3 세(최소 3세, 최장 67세), 남자가 512명(65.2%), 뇌사자 신장이식을 받은 예는 168예(21.4%)였다. 신장이식을 1회 시행받은 환자가 721예(91.8%), 2회 이상 시행받은 환자는 64예(8.2%) 있었다. 주 면역억제제로 cyclosporine을 투여받은 환자가 481예(61.3%), tacrolimus를 투여받은 환자가 286예(36.4%)였으며 azathioprine을 투여받은 환자는 190예(13.9%), MMF을 투여받은 환자는 374예(47.6%)였다. 주 면역억제제와 스테로이드를 투여하는 2제요법을 받은 환자는 317예(40.4%), 보조 면역억제제를 같이 투여하는 3제요법을 받은 환자는 468예(59.6%)였다. 전체 환자의 평균추적기간은 $86.8 \pm$

58.7개월(최단 0.1개월, 최장 292.4개월)이었다(Table 1).

2) 이식신장 소실을 및 원인

평균 86.8 ± 58.7 개월의 추적기간 중 329명(41.9%)에서 이식신장 소실이 발생하였다. 이식신장 소실의 원인으로 는 만성 이식병증으로 171예(52.0%)로 가장 많았으며, 이들 중 이식신장 생검으로 확인된 예가 101예, 임상적으로 진단받은 예가 70예였다. 급성 거부반응이 원인이었던 예는 17예(5.2%)로 낮았으며, 이 가운데 급성 세포성 거부반응이 11예(64.7%), 초급성 거부반응 또는 체액성 거부반응이 6예(35.3%) 있었다. 그 외 환자의 사망으로 인한 이식신장 소실이 58예(17.6%), 이식 후 사구체 신염 42예(12.8%), 약물 불순응 26예(7.9%), 이식신장 감염 및 원발성 이식신장 기능부전이 각각 4예(1.2%) 있었으며, 이식신장 파열이 3예(0.9%), 이식신장 생검 후 합병증으로 인한 이식신장 소실 및 이식신장 경색이 각각 2예(0.6%), calcineurin 억제제에 의한 신독성이 1예(0.3%) 있었다(Table 2).

3) 환자사망의 원인

추적기간 중 사망한 환자 58명의 사망원인은 Table 3과 같다. 환자사망의 가장 흔한 원인은 감염이 18예(31.0%)였고, 다음으로 악성 종양 17예(29.3%), 심혈관계 질환이 8예(13.8%)씩 있었다. 그 외 간부전이 4예(6.9%), 자살 및 교통사고로 인한 사망이 각각 2예(3.4%)씩 있었

으며 병원 이외의 장소에서 급사하여 원인이 확인되지 않은 경우가 7예(12.2%) 있었다.

감염으로 인한 사망 18예 중 세균성 패혈증이 7예(38.7%)로 가장 많았고, 그 다음으로 CMV 감염이 5예(27.8%), 결핵이 3예(16.7%), Pneumocystis 폐렴, 전신성 진균감염 및 뇌수막염이 각각 1예(5.6%)씩 있었다.

악성 종양으로 인한 사망 17예 중에서는 이식 후 림프증식성 질환이 4예(23.4%)로 가장 많았고, 폐암이 3예(17.6%), 간세포암 및 위암이 각각 2예(11.8%) 있었다. 그 외 담도암, 췌장암, 이식신장의 신세포암, 편평상피세포암, 경색질환, 전이암이 각각 1예(5.9%)씩 있었다.

4) 시기에 따른 이식신장 소실을 및 원인의 변화

1982년부터 1990년까지 제1기에 신장이식을 받은 환자는 163예, 1991년부터 2000년 사이의 제2기의 경우 361예였으며, 2001년 이후인 제3기에는 261예가 신장이

Table 2. Causes of graft failure

Diagnosis	No. of patients (n=329)	Percent
Chronic allograft nephropathy	171	52.0
Biopsy proven	101	30.6
Clinically	70	21.4
Acute rejection	17	5.2
Acute cellular	11	3.3
Hyperacute / acute humoral	6	2.9
Patient death with functioning graft	58	17.6
Posttransplant glomerulonephritis	42	12.8
Non compliance	26	7.9
Allograft infection	4	1.2
Herpes virus	1	0.3
Polyoma virus	3	0.9
Primary nonfunctioning allograft	4	1.2
Allograft rupture	3	0.9
Post biopsy complication	2	0.6
Allograft renal artery occlusion	2	0.6

Table 1. Demographic characteristics

Parameters	Patients (n=785)
No. of total transplantation	785
Recipients	
Age (range), yr	36.1 ± 11.3 (3~67)
Sex, male (%)	512 (65.2)
Donors	
Age (range), yr	38.1 ± 12.4 (5~68)
Sex, male (%)	445 (56.7)
Deceased donor (%)	168 (21.4)
History of previous graft (%)	64 (8.2)
Major immunosuppressant (%)	
Cyclosporine	481 (61.3)
Tacrolimus	286 (36.4)
Adjuvant immunosuppressant (%)	
Azathioprine	190 (13.9)
Mycophenolate mofetil	374 (47.6)
No. of immunosuppressant (%)	
Dual	317 (40.4)
Triple	468 (59.6)
Duration of follow up (range), mo	86.8 ± 58.7 (0.1~292.4)

Table 3. Causes of patient's death with functioning graft

Diagnosis	No. of patients (n=58)	Percent
Infection	18	(31.0)
Malignancy	17	(29.3)
Cardiovascular	8	(13.8)
Hepatic failure	4	(6.9)
Suicide	2	(3.4)
Traffic accident	2	(3.4)
Sudden death, out of hospital	7	(12.2)

식을 시행받았다. 뇌사자 신장이식환자의 비율은 제1기에는 1예도 없었고, 제2기 73예(20.2%), 제3기 95예(36.4%)로 2001년 이후 유의하게 비율이 증가하였다($P < 0.000$). 재이식을 시행받은 환자의 비율 또한 제1기 5예(3.1%), 제2기 22예(6.1%), 제3기 37예(14.2%)로 근년에 올수록 유의하게 증가하였다. 면역억제제의 사용은 tacrolimus의 사용이 제1기에는 없었고, 제2기 58예(16.1%), 제3기 228예(87.4%)로 급증하였으며, MMF의 사용 또한 제2기 120예(33.2%), 제3기 254예(97.3%)로 2001년 이후 급격하게 증가하였다($P < 0.000$). 면역억제제의 3제요법의 빈도 또한 제1기 50예(30.7%), 제2기 162예(44.9%), 제3기 256예(98.1%)로 최근 들어 그 빈도가 유의하게 증가하였다($P < 0.000$).

각 시기에 따른 이식신장 소실 환자 수는 제1기 129예(79.1%), 제2기 172예(47.6%), 제3기 28예(10.7%)로 제1기에 비해 2기 및 3기에서 유의하게 이식신장 소실의 빈도가 감소하였다($P < 0.000$). 첫 1년간 이식신장 소실의 빈도는 제1기 10예(6.1%), 제2기 15예(4.2%), 제3기 8예

(3.1%)로 감소하는 경향을 보였으나 통계적인 차이는 없었다. 그러나 첫 5년간 이식신장 소실의 빈도는 제1기 61예(37.4%), 제2기 73예(20.2%), 제3기 20예(7.7%)로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 4, $P < 0.000$).

이식시기에 따른 이식신장 소실원인의 변화는 만성 이식병증으로 인한 이식신장 소실률이 제1기 65.1%, 제2기 45.4%, 제3기 32.1%로 점차적으로 유의하게 감소하였다($P < 0.000$). 반면, 환자사망에 의한 이식신장 소실률은 제1기 12.4%, 제2기 19.2%, 제3기 32.1%로 오히려 유의하게 증가하였다($P = 0.034$). 이식 후 사구체신염에 의한 이식신장 소실률은 제1기 10.1%, 제2기 15.7%, 제3기 7.2%로 시기에 따른 차이가 없었으며, 급성 거부반응에 의한 이식신장 소실률 또한 제1기 5.4%, 제2기 4.1%, 제3기 10.7%로 각 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 약물 불순응에 의한 이식신장 소실은 제1기 5.4%, 제2기 9.3%, 제3기 10.7%로 증가하는 추세를 보였으나 유의한 정도는 아니었다(Table 5).

Table 4. Outcomes of the patients according to periods of transplantation

	Period I (~1990)	Period II (1991~2000)	Period III (2001~)	P value
No. of transplant patients	163	361	261	
No. of deceased donor transplantation (%)	0 (0.0)	73 (20.2)	95 (36.4)	<0,000
History of previous graft (%)	5 (3.1)	22 (6.1)	37 (14.2)	<0,000
Immunosuppressant (%)				
Tacrolimus	0 (0.0)	58 (16.1)	228 (87.4)	<0,000
Mycophenolate mofetil	0 (0.0)	120 (33.2)	254 (97.3)	<0,000
Triple immunosuppression	50 (30.7)	162 (44.9)	256 (98.1)	<0,000
No. of graft failure (%)	129 (79.1)	172 (47.6)	28 (10.7)	<0,000
No. of graft failure within 1 yr	10 (6.1)	15 (4.2)	8 (3.1)	ns
No. of graft failure within 5 yrs	61 (37.4)	73 (20.2)	20 (7.7)	<0,000
Follow-up duration, mos	96.8±77.5	99.7±60.2	62.7±27.6	<0,000

Abbreviation: ns, not significant.

Table 5. Changes of causes of graft failure according to periods of transplantation

	Period I (~1990)	Period II (1991~2000)	Period III (2001~)	P value
No. of transplant patients	163	361	261	
No. of graft failure	129 (79.1)	172 (47.6)	28 (10.7)	<0,000
Major causes of graft failure (%)				
Chronic allograft nephropathy	84 (65.1)	78 (45.4)	9 (32.1)	<0,000
Acute rejection	7 (5.4)	7 (4.1)	3 (10.7)	ns
Patient death	16 (12.4)	33 (19.2)	9 (32.1)	0.034
Posttransplant glomerulonephritis	13 (10.1)	27 (15.7)	2 (7.2)	ns
Non compliance	7 (5.4)	16 (9.3)	3 (10.7)	ns
Others	2 (1.6)	11 (6.3)	2 (7.2)	ns

Abbreviation: ns, not significant.

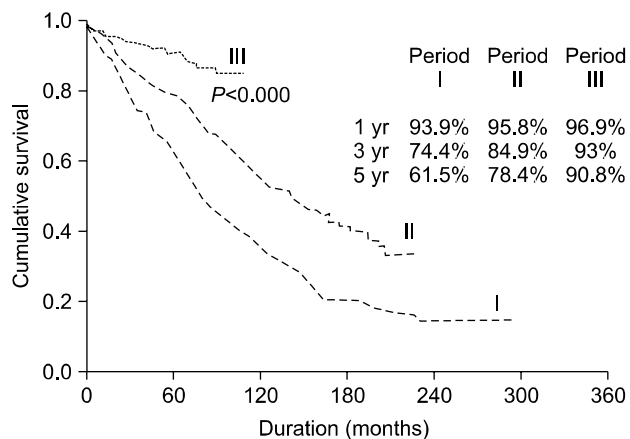


Fig. 1. Graft survival rates according to period of transplantation by Kaplan-Meier analysis.

5) 이식받은 시기에 따른 이식신장 생존율

전체 환자의 이식신장의 1년, 3년, 5년 및 10년 생존율은 각각 95.8%, 85.3%, 78.5% 및 55.0%였다. 이식신장 생존율을 이식을 받은 시기로 나누어 분석하였을 때, 96.8 ± 77.5 개월 동안 추적관찰하였던 제1기 환자군의 1년, 3년 및 5년 이식신장 생존율은 각각 93.9%, 74.4%, 61.5%였으며, 99.7 ± 60.2 개월 동안 추적관찰한 제2기 환자군의 1년, 3년 및 5년 이식신장 생존율은 각각 95.8%, 84.9%, 78.4%였다. 62.7 ± 27.6 개월 동안 추적관찰한 제3기 환자군의 1년, 3년 및 5년 이식신장 생존율은 각각 96.9%, 93.0%, 90.8%였다. 이식받은 시기에 따른 이식신장 생존율은 최근에 이식을 시행받은 군에서 이식신장 생존율이 유의하게 증가하였다(Fig. 1, $P < 0.000$).

6) 이식신장 소실환자의 특성 및 이식신장 기능유지 환자군과의 비교

이식신장 기능을 유지한 환자 456예(이하 이식신장 유지군)와 이식신장 기능을 소실한 환자 329예(이하 이식신장 소실군) 사이의 각종 임상적 지표를 비교한 것은 Table 6과 같다. 이식 당시 환자의 연령은 이식신장 유지군 37.3 ± 11.4 세, 이식신장 소실군 34.5 ± 11.0 세로 이식신장 소실군에서 연령이 유의하게 낮았고($P=0.001$), 남자 환자의 비율은 이식신장 유지군 61.8%, 이식신장 소실군 69.9%로 이식신장 소실군에서 그 비율이 유의하게 높았다($P=0.023$). 제공자의 연령은 이식신장 유지군 37.3 ± 11.8 세, 이식신장 소실군 39.2 ± 13.2 세로 이식신장 소실군에서 제공자의 연령이 유의하게 높았다($P=0.036$). 뇌사자이식의 비율은 이식신장 유지군 27.2%, 이식신장 소실군 13.4%로 이식신장 소실군에서 유의하게 낮았으며(P

Table 6. Comparison of demographic characteristics : patients with functioning graft vs. with failed graft

Parameters	Patients with functioning graft (n=456)	Patients with failed graft (n=329)	P value
Recipient, age, yr	37.3 ± 11.4	34.5 ± 11.0	0.001
Sex, male (%)	282 (61.8)	230 (69.9)	0.023
Donor, age, yr	37.3 ± 11.8	39.2 ± 13.2	0.036
Sex, male (%)	268 (59.0)	177 (53.8)	ns
Deceased donor (%)	124 (27.2)	44 (13.4)	<0.000
History of previous transplantation (%)	50 (11.0)	14 (4.3)	0.002
Major immunosuppressant (%)			<0.000
Cyclosporine	207 (45.4)	274 (83.3)	
Tacrolimus	244 (54.6)	44 (16.7)	
Adjuvant immunosuppressant (%)			
Azathioprine	29 (6.4)	80 (24.6)	<0.000
Mycophenolate mofetil	305 (66.9)	69 (21.0)	<0.000
Triple immunosuppression (%)	333 (73.0)	138 (41.9)	<0.000
Follow up duration, mo	98.3 ± 60.7	70.8 ± 51.9	<0.000

Abbreviation: ns, not significant.

<0.000), 재이식을 받은 환자의 비율 또한 이식신장 유지군 11.0%, 이식신장 소실군 4.3%로 이식신장 소실군에서 유의하게 낮았다($P=0.002$). 면역억제제의 사용은 tacrolimus의 사용빈도는 이식신장 유지군 54.6%, 이식신장 소실군 16.7%로 이식신장 유지군에서 유의하게 높았으며, MMF의 사용빈도 또한 이식신장 유지군 66.9%, 이식신장 소실군 21.0%로 이식신장 유지군에서 유의하게 높았다($P < 0.000$). 삼제요법을 사용한 환자의 비율 또한 이식신장 유지군 73.0%, 이식신장 소실군 41.9%로 이식신장 유지군에서 유의하게 높았다($P < 0.000$).

7) 이식신장 소실과 관련있는 위험인자의 분석

이식신장 소실과 관련있는 위험인자의 분석을 위해 환자의 연령, 성별, 제공자의 연령, 뇌사자이식, 재이식, 면역억제제의 종류 및 이식을 받은 시기를 공변량으로 하여 시행한 다변량분석을 시행하였다. 제공자의 연령이 낮을수록, 면역억제제로 tacrolimus 및 MMF를 투여받은 경우, 제3기에 이식을 받은 환자에서 이식신장 소실 위험률이 유의하게 낮았으며, 2제요법을 시행한 경우는 이식신장 소실의 위험률이 유의하게 높았다. 그 외 환자의 연령, 성별, 뇌사자이식, 이식의 빈도는 이식신장 소실의 유의한 위험인자는 아니었다(Table 7).

Table 7. Risk factors for graft failure by binary regression analysis

Parameters	P value	Exp (B)	95% confidence interval	
			Lower	Upper
Recipient age	ns	1.007	0.991	1.023
Sex (reference: male)	ns	0.907	0.626	1.313
Donor age	0.004	1.017	1.005	1.033
Deceased donor	ns	0.693	0.424	1.133
Frequency of transplantation (reference: single transplantation)	ns	0.608	0.284	1.302
Immunosuppressive drug				
Tacrolimus	0.028	0.577	0.353	0.944
Mycophenolate mofetil	0.000	0.360	0.209	0.620
Dual immunosuppression	0.002	4.318	1.682	11.085
Period of transplantation (reference: period III)	0.000	0.273	0.186	0.401

Abbreviation: ns, not significant.

고 찰

최근 20년간 강력한 면역억제제가 개발되어 임상에도 도입으로써 신장이식 후 초기 급성거부 반응의 빈도가 현저히 감소되고, 1년 이식신장 생존율이 1995년 87%에서 2004년 91%로 향상됨이 보고되었다(8). 그러나 이러한 초기 이식신장 생존율의 향상에도 불구하고 장기 이식신장 생존율에는 뚜렷한 변화가 없는 것으로 알려져 있다. 2004년 미국의 신장이식등록사업의 보고에 따르면, 생체 신장이식환자의 이식신장 반감기가 1995년 18.4년, 2002년 19.1년으로 비슷하다고 하였다(9). 또한 Meier-Kriesche 등(4)은 1988년부터 1995년 사이에 신장이식을 시행받은 약 77,000명의 환자를 대상으로 한 생존율분석 연구에서 초기 급성 거부반응을 경험하지 않은 환자에서 이식신장 생존율이 향상되기는 하였으나 전체 환자의 장기 이식신장 생존율에는 현저한 변화가 없었음을 보고하였고, 같은 연구자들이 1995년부터 2000년 사이에 이식을 시행받은 환자를 대상으로 하여 생존율을 분석한 연구에서도 급성 거부반응의 빈도는 감소하였으나 이식신장 생존율은 호전이 없음을 보고한 바 있다(3). 신장이식 환자 785명을 포함한 본 연구에서는 25년간 약 42%의 환자에서 이식신장 소실이 발생하였으며 전체 환자의 1년 이식신장 생존율은 95.8%, 5년 이식신장 생존율은 78.5%, 10년 이식신장 생존율은 55.0%였다. 이식신장 소실의 원인으로는 만성 이식병증이 52.0%로 가장 많았으며 환자사망이 17.6%, 이식 후 사구체신염이 12.8%를 차지하였다.

만성 이식병증은 이식 후 10년 이상 경과한 환자의 60% 이상에서 동반되는 것으로 알려져 있으며 이식신장

소실의 가장 흔한 원인으로 알려져 있지만(10), 아직까지 그 정확한 빈도는 알려진 바가 없다. 이식 후 10년간 600예의 이식신장 생검을 분석한 후향적 연구에서는 단지 23%에서만 비특이적인 이식신장의 만성 변화를 관찰하였다고 보고한 바 있어(11), 이식환자에서 만성 이식병증의 정확한 발생빈도를 알기 위해서는 주기적인 이식신장 생검을 통해 이식신장의 조직을 평가하는 것이 필요하다. 하지만, 만성 이식병증의 원인이 다양하고, 그 치료지침이 아직 확립되어 있지 않기 때문에 모든 신장이식환자에서 주기적인 이식신장 생검을 시행하는 것에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다(12,13). 본 연구에서는 반수 이상의 환자에서 생검을 통해 만성 이식병증을 진단하였으며 나머지는 임상적으로 만성 이식병증을 진단하였다.

이식신장 기능이 유지되는 환자의 사망은 만성 이식병증과 더불어 가장 흔한 이식신장 소실의 원인으로 지목되고 있다(1). 투석치료를 받고 있는 환자에 비해 신장이식을 받은 환자에서 환자생존율이 우수하기는 하지만, 여전히 신장이식환자는 일반인구에 비해 환자사망률이 높아, 신장이식환자의 약 9~40%에서 환자사망이 발생하는 것으로 알려져 있다(14). 신장이식환자의 사망률이 일반인구에 비해 높은 것은 이식 전 이미 가지고 있는 질환과 관련된 합병증, 이식 이전의 투석치료 병력, 이식 후 면역억제제와 같은 약제 투여와 관련된 심혈관계 위험인자의 증가와 관련이 있다고 알려져 있다(15). 이식환자의 주요 사망원인으로는 심혈관계질환, 감염 및 악성종양 등이 알려져 있는데, 1990년대 이전의 연구들에서는(16,17) 감염이 이식환자사망의 주요 원인이었으나, 최근에는 심혈관계질환이 주요 사망원인으로 보고되고 있

다(14,18). 본 연구에서는 최근 외국의 보고들과 달리 사망원인으로 감염이 가장 높은 빈도를 보였으며 심혈관계 질환의 비율은 13.8%로 외국의 30~50%에 비해 낮은 결과를 보였다(14,19). 이는 병원에 도착하기 전에 사망하여 그 원인을 평가할 수 없었던 경우가 12.2%로 비교적 높았으며 이들 중 상당수가 심혈관계질환으로 인한 사망이었을 가능성이 있다. 또한 심혈관계질환의 비율뿐 아니라 전체 환자사망의 비율이 외국의 보고(1,5,20)에 비해 낮은 것은 서양인에 비해 동양인에서는 심혈관계질환의 발생빈도가 낮은 것과도 관련이 있을 것으로 생각한다(21). 국내 연구인 Lim 등(22)의 연구에서도 감염이 약 37%로 가장 흔한 원인이었고, 심혈관계질환은 약 14%로 본 연구와 비슷한 결과를 보고한 바 있다.

본 연구에서 3번째로 흔한 이식신장 소실의 원인은 이식 후 사구체신염이었다. 이식 후 사구체신염의 발생빈도와 이 질환이 이식신장에 미치는 영향에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 바가 없는데, 이는 이식 전 원인 신장질환에 대한 병리학적 진단이 이루어지지 않는 경우가 많다는 점, 이식 후기에 이식신장 기능부전을 보이는 경우는 의사가 이식신장 생검을 꺼리는 경우가 흔하다는 점, 그리고 이식신장 생검에서 만성 이식병증, 약제 독성 등의 병리소견이 뚜렷한 경우는 사구체신염의 진단을 간과하기 쉽다는 점 등과 관련이 있다(23). 과거 Hariharan 등(24)이 약 1,500명의 이식환자를 대상으로 한 후향적 연구에서는 전체 이식환자의 6.3%에서 이식 후 사구체신염이 발생하였고 1.8%에서만 사구체신염으로 인해 이식신장을 소실하여 비교적 낮은 빈도를 보고한 바 있다. 그러나 최근의 연구들에서는 사구체신염으로 인한 이식신장 소실빈도가 높게 보고되고 있는 데, El-Zoghby 등(20)의 연구에서는 전체 이식신장 소실의 원인 중 사구체신염이 차지하는 비율이 약 17%였으며 전체 환자의 4.2%에서 사구체신염이 이식신장 소실의 원인이라고 하였다. 또한 최근 발표된 다기관 전향적인 연구에서는 이식신장 생검의 13%에서 이식 후 사구체신염이 진단되며 7%의 환자가 이식신장 소실로 진행한다고 보고한 바 있으며(25), 국내 Han 등(26)은 IgA 신증이 이식 후 약 20%에서 재발하였음을 보고한 바 있다. 본 연구에서는 이식신장 소실원인의 약 13%가 이식 후 사구체신염이었으며 이는 전체 환자의 약 5.4%를 차지하는 것으로 최근의 연구 결과들과 유사한 결과이다.

최근 수십 년에 걸쳐 수술술기 및 면역억제제요법의 발전 등으로 인해 시간이 경과함에 따라 이식신장 소실 원인 또한 변화해 왔는데, 초기에 신장이식을 시행한 환자들에서는 수술과 관련된 합병증 또는 초기 급성 거부

반응과 관련된 이식신장 소실의 빈도가 높았던 반면, 최근 신장이식을 받은 환자들은 거부반응에 의한 이식신장 소실보다는 심혈관계 합병증, 악성 종양 등과 같이 환자 사망과 관련한 이식신장 소실의 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다(5). 본 연구에서는 2001년 이후에 이식받은 환자의 경우 추적기간이 유의하게 짧아 그 이전에 이식을 받은 환자군과 직접적으로 비교하는 데는 한계가 있으나 Howard 등(5)의 보고와 같이 만성 이식병증의 빈도는 최근 들어 유의하게 감소하는 결과를 보였다. 그러나 환자사망의 비율은 증가한다는 외국의 보고(5)와 달리 본 연구에서는 환자사망에 의한 이식신장 소실의 빈도 또한 감소한 결과를 보였다. 재발성 신장질환에 의한 이식신장 소실을 또한 2001년 이후 유의하게 감소하였다. 환자사망 및 재발성 신장질환에 의한 이식신장 소실률이 감소한 것은 본 연구에서 2001년 이후 환자들의 평균추적기간이 그 이전에 비해 유의하게 짧았던 것과 연관이 있을 것으로 생각한다.

강력한 면역억제제의 사용으로 초기 급성 거부반응의 빈도가 현저히 감소하였음에도 불구하고 장기 이식신장 생존율에는 큰 변화가 없었다는 보고들이 있어 왔으나(4, 27), 최근에는 장기 이식신장 생존율 또한 과거에 비해 유의하게 증가되었다는 보고들도 있다(5,28). 본 연구에서도 2001년 이후 이식을 받은 환자에서 1년 및 5년 신장 생존율이 이전 시기에 비해 유의하게 향상됨을 보여주었다. 여기에는 강력한 면역억제제의 도입으로 급성 거부반응의 빈도가 감소한 것뿐 아니라, 면역억제제 투여와 관련된 신독성을 줄이기 위해 환자 개개인에 따른 적절한 용량의 면역억제제의 투여, 고혈압 및 당뇨병의 철저한 조절 및 감염의 조기진단 및 적절한 치료를 통해 감염으로 인한 환자사망의 감소 등이 장기 이식신장 생존율을 향상시키는 기여하였을 것으로 생각한다.

이식신장 소실과 관련된 위험인자로 환자 및 제공자의 연령, 제공자의 성별, 급성 거부반응의 유무, 이식 후 단백뇨의 출현 등이 알려져 있다(6,8,28). 본 연구에서 이식신장 소실과 관련된 위험인자에 대한 회귀분석에서 제공자의 연령이 높을수록, 3제요법에 비해 2제요법을 시행한 경우 이식신장 소실의 위험율이 유의하게 높게 나타났다으며 뇌사자이식, 재이식은 오히려 이식신장 소실의 위험율이 유의하게 낮았으며, 면역억제제로 tacrolimus, MMF를 투여하였을 때 또한 이식신장 소실의 위험이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 이와 같은 결과는 Howard 등(5)의 연구결과와 비슷한 결과로 최근 tacrolimus, MMF 또는 두 약제의 동시사용 비율이 증가한 것이 이들 환자들의 이식신장 소실률을 감소시키는 데 중요한 역할을

한 것으로 생각한다.

결론적으로 신장이식환자에서 이식신장 소실의 가장 흔한 원인은 만성 이식병증이며, 최근에는 만성 이식병증의 발생률이 점차 감소되어 장기 이식신장 생존율은 과거에 비해 현저히 향상된 것으로 나타났다. 만성 이식병증은 이전의 급성 거부반응, 신독성 면역억제제의 사용, 약물 불순응 등으로 인해 발생할 수 있으므로 개개인에 맞는 적절한 면역억제요법을 시행함과 동시에, 감염 및 악성 종양의 예방 및 철저한 감시를 통해 환자사망을 줄이려는 노력이 향후 장기 이식신장 생존율을 향상시킬 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-90.
- 2) Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-12.
- 3) 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.
- 4) Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004;4:1289-95.
- 5) Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, van der Werf WJ, Pfaff WW, et al. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. *Transplantation* 2002;73:1923-8.
- 6) 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.)
- 7) Rianthavorn P, Ettenger RB. Medication non-adherence in the adolescent renal transplant recipient: a clinician's viewpoint. *Pediatr Transplant* 2005;9:398-407.
- 8) Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. *Drugs* 2008;68 Suppl 1:3-10.
- 9) Cecka JM. The OPTN/UNOS renal transplant registry. *Clin Transpl* 2004;1-16.
- 10) Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
- 11) Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S, Collins AB, Pascual M, Tolkoff-Rubin NE, et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:574-82.
- 12) Jevnikar AM, Mannon RB. Late kidney allograft loss: what we know about it, and what we can do about it. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 2:S56-67.
- 13) Thaunat O, Legendre C, Morelon E, Kreis H, Mamzer-Bruneel MF. To biopsy or not to biopsy? Should we screen the histology of stable renal grafts? *Transplantation* 2007;84:671-6.
- 14) Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000;57:307-13.
- 15) Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Death with functioning graft--a preventable cause of graft loss. *Ann Transplant* 2001;6:17-20.
- 16) Sato K, Tadokoro F, Ishida K, Matsuzawa K, Nakayama Y, Yokota K, et al. Causes of death after renal transplantation: a long-term follow-up study. *Transplant Proc* 1994;26:2017-8.
- 17) Washer GF, Schröter GP, Starzl TE, Weil R 3rd. Causes of death after kidney transplantation. *JAMA* 1983;250:49-54.
- 18) Hiesse C, Rieu P, Larue JR, Kriaa F, Goupy C, Benoit G, et al. Late graft failure and death in renal transplant recipients: analysis in a single-center population of 1500 patients. *Transplant Proc* 1997;29:240-2.
- 19) Lindholm A, Albrechtsen D, Frödin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G. Ischemic heart disease--major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995;60:451-7.
- 20) El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009;9:527-35.
- 21) Nijjar AP, Wang H, Quan H, Khan NA. Ethnic and sex differences in the incidence of hospitalized acute myocardial infarction: British Columbia, Canada 1995-2002. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:38.
- 22) Lim JT, Kim SC, Jang HJ, Moon HK, Han DJ. Cause of death after kidney transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2003;17:157-65. (임정택, 김송철, 장혁재, 문혜경, 한덕중. 신이식 후 사망 원인. 대한이식학회지 2003;17:157-65.)
- 23) Fairhead T, Knoll G. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:578-85.
- 24) Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ, Johnson CP, First MR, Roza AM, et al. Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation: a report from the renal allograft disease registry. *Am J Kidney Dis* 1998;31:928-31.
- 25) Gourishankar S, Leduc R, Connett J, Cecka JM, Cosio F, Fieberg A, et al. Pathological and clinical characterization of the 'troubled transplant': data from the DeKAF study. *Am J Transplant* 2010;10:324-30.
- 26) Han SS, Huh W, Park SK, Ahn C, Han JS, Kim S, et al. Impact of recurrent disease and chronic allograft

- nephropathy on the long-term allograft outcome in patients with IgA nephropathy. *Transpl Int* 2010;23:169-75.
- 27) Brennan DC. Long-term trends in allograft survival. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:11-7.
- 28) Moreso F, Alonso A, Gentil MA, González-Molina M, Capdevila L, Marcén R, et al. Improvement in late renal allograft survival between 1990 and 2002 in Spain: results from a multicentre case-control study. *Transpl Int* 2010; 23:907-13.