

ABO 혈액형 부적합 성인 생체간이식 후 발생한 담도계 협착의 분석

울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과

윤영인 · 송기원 · 이승규 · 황 신 · 안철수 · 김기훈 · 문덕복 · 하태용
정동환 · 박길준 · 남궁정만 · 박요한 · 박천수 · 박형우 · 강성화 · 정보현

Analysis of Biliary Stricture after ABO Incompatible Adult Living Donor Liver Transplantation

Young-In Yoon, M.D., Gi-Won Song, M.D., Sung-Gyu Lee, M.D., Shin Hwang, M.D., Chul-Soo Ahn, M.D., Ki-Hun Kim, M.D., Deok-Bog Moon, M.D., Tae-Yong Ha, M.D., Dong-Hwan Jung, M.D., Gil-Chun Park, M.D., Jung-Man Namgung, M.D., Yo-Han Park, M.D., Chun-Soo Park, M.D., Hyoung-Woo Park, M.D., Sung-Hwa Kang, M.D. and Bo-Hyun Jung, M.D.

Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Despite recent improvements in survival outcome after ABO incompatible (ABOi) adult living donor liver transplantation (ALDLT), concerns about the incidence of biliary stricture (BS) still exist. However, reports on the actual incidence of BS have been scarce.

Methods: From November 2008 to August 2011, 77 cases of ABOi ALDLTs have been performed. We compared patient and graft survival and BS-free survival rates (BSFSR) between these ABOi ALDLTs and 734 ABO compatible (ABOc) ALDLTs performed during the same period. We also analyzed characteristics of BS in ABOi ALDLT.

Results: There was one mortality (1.3%) and one re-transplantation (due to small-for-size graft syndrome) among 77 cases of ABOi ALDLTs. Overall, 1-, 2-, and 3-year patient survival rates were 94.8%, comparable to ABOc ALDLTs (93.7%, 90.1%, 90.1%, $P=0.20$). BS occurred in 11 (13.8%) ABOi ALDLT patients. There were no significant differences in 1-, 2-, and 3-year BSFSR between ABOi and ABOc ALDLT patients (87.5% vs. 88.1%, 83.4% vs. 87.5%, and 83.4% vs. 86.4%, $P=0.55$). Among 10 patients with BS, four patients showed diffuse multiple intrahepatic strictures, which were linked to the death of two patients.

Conclusions: The survival outcome of ABOi ALDLT is comparable to ABOc ALDLT. The incidence of BS of ABOi ALDLT was not superior to that of ABOc ALDLT. However, ABO incompatibility is related to the development of diffuse multiple intrahepatic BSs (rarely seen in ABOc ALDLT) and can cause graft failure and patient death.

Key Words: Blood group incompatibility, Bile duct stricture, Living donor liver transplantation

중심 단어: ABO 혈액형 부적합, 담도협착, 생체간이식

서 론

뇌사 기증자의 절대적인 부족으로 인해 생체간이식이 전체 간이식의 80% 이상을 차지하고 있는 국내 현실을 감안할 때 말기 간질환 환자들에게 보다 많은 치료 기회를 제공하기 위해서는 뇌사자 장기기증을 활성화하기 위

한 방안뿐만 아니라 생체 기증자군의 확대를 위한 노력이 필요하다. 그러나 기증자 안전을 저해하지 않아야 한다는 전제 조건으로 인해 성인 생체간이식에서 생체 기증자군의 확대에는 제한이 따를 수밖에 없으며 이런 측면에서 ABO 혈액형 부적합 성인 생체간이식(ABOi adult living donor liver transplantation, ALDLT)은 기증자의 안전을 저해하지 않고 잠재적 기증자군을 확대할 수 있는 효과적인 방안이다. 그러나 최근 ABOi ALDLT의 성적이 현저히 향상되어 생체 기증자군 확대의 유용한 방법으로 기대를 받고 있음에도 불구하고 여전히 ABO 혈액형 부적합과 관련한 합병증들에 대한 지속적인 우려가 있어 ABOi ALDLT의 적용 확대에 저해요인으로 작용하

책임저자 : 송기원, 서울특별시 송파구 올림픽로43길 88
울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과, 138-736
Tel: 02-3010-5796, Fax: 02-474-9027
E-mail: drsong71@hotmail.com

접수일 : 2012년 10월 6일, 심사일 : 2012년 11월 8일
게재승인일 : 2012년 12월 12일

고 있다. 특히 성인 생체간이식의 가장 흔한 합병증 중의 하나인 담도협착의 발생 빈도가 ABOi ALDLT에서 훨씬 더 높을 것이라는 예측은 가장 중요한 장애 요소가 되고 있다(1). 그러나 ABOi ALDLT에서의 담도협착의 발생에 대한 문헌상의 보고는 매우 드물며 정확한 발생 빈도 및 임상 양상에 대해 알려진 바가 적다. 따라서, 저자들은 본원에서의 ABOi ALDLT의 임상 경험을 토대로 실제 ABOi ALDLT에서의 담도협착의 발생 빈도와 임상적인 특징을 분석해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 연구 대상

본 연구는 의무기록 및 영상 자료를 토대로 한 후향적 연구로서 2008년 11월부터 2011년 8월까지 본원에서 ABOi ALDLT를 시행 받은 77명의 환자들을 연구 대상으로 선정하여 이들의 생존율 및 이식편 생존율을 동 기간 동안 ABO 혈액형 적합 성인 생체간이식(ABOc ALDLT)을 시행받은 734명의 생존율 및 이식편 생존율과 비교했다. 또한 ABOi ALDLT와 ABOc ALDLT의 담도협착의 빈도 및 무 담도협착 생존율을 비교하였다. 그리고 77명의 ABOi ALDLT를 시행받은 환자에서 담도협착이 발생한 군과 발생하지 않은 정상군 간의 임상적 지표의 차이를 비교 분석했다.

2) ABOi ALDLT에서의 이식 전 및 수술 중 처치

혈청 응집소의 역가를 줄이고 B림프구의 활성도를 억제하기 위해 수술 전 rituximab 용량은 300~375 mg/body surface area (mm²)를 2주 전 1회 정주하고 혈장교환술을 시행했다. 혈장교환술의 시기 및 횟수는 혈청 응집소 역가에 따라 조정했으며 이식 직전 혈청 응집소 역가는 1:8 이하로 감소시키는 것을 목표로 했다. 혈청 응집소 역가는 immunoglobulin M (IgM)과 immunoglobulin G (IgG) 중 높은 역가를 적용하였다.

간이식 수술은 통상적인 생체간이식 수술 술기를 이용했으며, 담관문합은 두 명의 외과 전문의에 의해 시행되었다. 전례에서 비장적출술은 시행하지 않았다. 2010년 11월부터 2011년 4월까지 ABOi ALDLT를 시행받은 초기 20예에서는 간동맥 혹은 간문맥을 통한 국소주입요법을 시행했으나 이후 중례에서는 국소주입요법을 사용하지 않았다.

3) 이식 후 면역억제요법 및 면역학적 감시

이식 후 주 면역억제요법은 tacrolimus, mycopheno-

late mofetil (MMF), methylprednisolone으로 구성되었다. 이식 후 1개월까지 tacrolimus 혈중 농도는 8~12 ng/mL로 유지했고 1개월 이후부터는 단계적으로 유지 농도를 낮추었다. MMF는 1.0 g/day를 사용했으며 전혈구 수치 및 환자의 체중, 전신 상태 및 부작용 여부에 따라 용량을 조정했다. 스테로이드 제제는 전례에서 무간기에 methylprednisolone 10 mg/kg을 정주하였고 국소 주입요법을 사용한 군에서는 수술 후 국소 주입관을 통하여 1주간 125 mg/day를 지속 주입한 후 3주째까지는 50 mg/day로 감량하여 주입했으며 3주 이후부터는 경구용 제제로 전환 후 이식 후 3개월째까지 투여 후 중단했다. 국소주입요법을 사용하지 않은 군에서는 통상적인 생체간이식에서 사용하는 용법에 따라 수술 직후 점진적 감량 후 3개월째까지 사용 후 중단했다. B림프구의 활성화도 및 항체 매개성 거부반응의 발생을 감시하기 위해 혈청 응집소를 측정했다.

추적 관찰 중 혈청 아스파르테이트아미노전이효소, 알라닌아미노전달효소 혹은 총 빌리루빈 치의 급격한 상승과 함께 혈청 응집소가 1:128 이상으로 상승하는 경우 임상적으로 항체 매개성 거부반응을 의심하여 우선 혈장교환술을 시행하면서 간 조직 생검을 시행했고 생검상 항체 매개성 거부반응으로 진단된 경우, 항체 매개성 거부반응으로 확진하고 고용량 정맥주사용 면역글로블린(intravenous immunoglobulin, IVIG) (1.0 g/kg/day) 정주 및 스테로이드 충격요법을 시행했다.

4) 담도협착의 진단 및 치료

혈액검사상 혈청 아스파르테이트아미노전이효소, 알라닌아미노전달효소, 총 빌리루빈 혹은 알카라인포스파타제의 농도가 기준치의 2배 이상 증가되면서 영상검사상 간내 담도의 확장 소견이 있는 경우 담도협착을 의심했고 내시경적 역행성 담췌관 조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERC) 혹은 경피적 경간담관 조영술(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)로 확진했다. ABO 혈액형 부적합과 ABO 혈액형 적합 각각 두 개의 이식편을 이용한 생체간이식에서 한 개의 이식편에서라도 담관협착이 발생하면, ABO 혈액형 부적합 담관협착으로 판단하였다. 또한 내시경적 역행성 담도배액관(endoscopic retrograde biliary drainage)을 삽입하거나 경피적 경간 담도배액관(percutaneous transhepatic biliary drainage)을 유치하여 협착을 치료했다.

5) 통계적 분석

생존율은 Kaplan-Meier법으로 구하고 생존율의 비교에는

log-rank test를 이용했다. 담도협착군과 정상군 간의 임상 지표의 비교에 있어서는 범주형 자료에 대해서 chi-square test 혹은 Fisher's exact test를 이용했고 비범주형 자료에 대해서는 Student's t-test 혹은 Mann-Whitney test를 이용했다. P 값 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 간주했다.

결 과

1) ABOi ALDLT 환자의 임상 정보

2008년 11월부터 2011년 8월까지 본원에서 ABOi ALDLT를 시행받은 환자는 77명으로 동일 기간 동안 시행된 전체 성인 생체간이식의 9.5% (77/811)를 차지했다. 이들 중 남성이 56명(72.7%), 여성이 11명이었으며 평균 연령은 51.1 ± 7.6 (범위, 25~68)세였다. 원인 질환

Table 1. Demographic and clinical data of 77 ABOi adult living donor liver transplantations

Variable	Value
Recipient age	51.1 ± 7.6 (25~68)
Recipient gender (male/female)	56 (72.7)/11
Original disease	
HBV	62 (80.5)
Alcoholic LC	5 (3.9)
HCV	3 (3.9)
Wilson's disease	3 (3.9)
Cryptogenic LC	3 (3.9)
PCLD	1 (1.3)
Combined HCC (yes/no)	34 (44.2)/43
Recipient ABO type	
A	18 (23.4)
B	16 (20.8)
O	43 (55.8)
MELD score	13.6 ± 5.5 (6~30)
CTP score	7.5 ± 1.7 (5~12)
Graft type	
MRL	61 (79.2)
Dual	12 (15.6)
LL	3 (3.9)
ERL	1 (1.3)
GRWR (%)	1.1 ± 0.2 (0.7~2.1)
Graft fatty change (%)	4.9 ± 6.3 (0~15)
Donor age (yr)	30.7 ± 3.4 (15 ^a ~55)
Donor gender (male/female)	62 (69.7)/27

Data are presented as mean \pm SD (range) or number (%). Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; LC, liver cirrhosis; CTP, Child-Turcotte-Pugh; HCV, hepatitis C virus; PCLD, polycystic liver disease; HCC, hepatocellular carcinoma; MELD, model for end-stage liver disease; MRL, modified right lobe; LL, left lobe; ERL, extended right lobe; GRWR, graft-to-recipient weight ratio.

^aDeceased donor.

으로는 B형 간염에 의한 간경변이 62명(80.5%)으로 가장 많았고 34명(44.2%)에서 원발성 간세포암을 동반하고 있었다. 77명의 인구학적 자료를 포함한 임상 자료는 Table 1에 요약했으며 간이식을 시행하게 된 직접적인 원인은 Table 2에 요약했다. 수혜자의 ABO 혈액형은 O형이 43명(55.8%)으로 가장 많았고 ABO혈액형 부적합 조합은 O형 수혜자-A형 기증자 조합이 25건(32.5%)으로 가장 많았다(Table 3).

수술 전 평균 model for end-stage liver disease (MELD) score는 13.6 ± 5.4 (범위, 6~30), Child-Turcotte-Pugh (CTP) score는 7.5 ± 1.7 (범위, 5~12)이었다. 이식편의 형태는 변형 우엽이 61예(79.2%), 두 개의 이식편(dual graft)이 12예(15.6%), 좌엽이 3예(3.9%), 확대 우엽이 1예(1.3%) 사용되었다. 12예의 두 개의 이식편을 이용한 생체간이식에서 9명에서는 이식편이 각각 ABO 혈액형 부적합과 ABO 혈액형 적합이었으며 3명에서는 두 개 모두 ABO 혈액형 부적합 이식편이었다.

총 89명의 기증자들 중 88명이 생체 기증자였고 1명의

Table 2. Indication for liver transplantation in 77 ABOi adult living donor liver transplantations

Indication for liver transplantation	No. of cases (%)
Unresectable HCC	30 (38.96)
Recurrent HEP	11 (14.28)
Intractable ascites/hydrothorax	13 (16.88)
Recurrent SBP	3 (3.89)
Varix bleeding	15 (19.48)
Others	5 (6.49)

Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; HEP, hepatic encephalopathy; SBP, spontaneous bacterial peritonitis.

Table 3. The ABO blood group combinations in 77 ABOi adult living donor liver transplantations

Recipient and donor relation R←D	No. of cases (%)
Recipient blood type O (n=43)	
O←A	25 (32.5)
O←B	17 (22.1)
O←AB	1 (1.3)
Recipient blood type A (n=18)	
A←B	10 (13.0)
A←AB	8 (10.4)
Recipient blood type B (n=16)	
B←A	8 (10.4)
B←AB	8 (10.4)
Total	77 (100.0)

뇌사 기증자에서 두 개의 이식편을 이용한 생체간이식을 위해 좌외분절을 구득했다. 기증자들 중 남성이 62명 (69.7%), 여성이 27명이었으며, 평균 연령은 30.7 ± 3.4 (범위, 15~55)세였다. 기증자 사망 예는 없었으며 수술 후 합병증으로는 간 절제연에서의 담즙 유출이 3명에서 발생했으며 모두 보존적 치료로 회복되었다.

2) ABOi ALDLT 및 ABOc ALDLT의 임상 지표 및 생존율 비교

77명의 ABOi ALDLT 환자와 734명의 ABOc ALDLT 환자들의 임상 지표를 비교했을 때 MELD score가 각각 13.6 ± 5.4 와 17.9 ± 10.0 으로 ABOi ALDLT군에서 유의하게 낮았으며 ($P=0.00$) CTP score 또한 ABOi ALDLT군에서 유의하게 낮았다 (7.3 ± 1.7 vs. 8.5 ± 2.5 , $P=0.00$). 또

한 ABOc ALDLT군에서 수술 전 중환자실 재원율(7.5% vs. 1.3%, $P=0.04$)과 인공호흡기 사용률(4.8% vs. 0%, $P=0.03$)이 유의하게 높았다. 그러나 수혜자 및 기증자의 이외의 임상 지표들에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 4). 이식 후 titer의 증가로 plasmapheresis를 시행한 환자는 총 29명이었으며, 급성 거부반응(acute antibody-mediated rejection)은 ABOi ALDLT군에서 발생하였고, 해당 환자에서 다발성 협착이 발생하였다. 특히, 감염성 합병증이 발생한 환자는 총 13명으로 결핵 1명, 진균 감염 2명, 균혈증 3명, 폐렴 5명, 급성 요로감염 1명, 뇌염 1명 등이 있었다.

ABOi ALDLT 환자 중 원내 사망은 수술 후 21일째 발생한 폐렴에 의한 1예가 있어 원내 사망률은 1.3%로 원내 사망 건수가 28예(3.8%) 발생한 ABOc ALDLT에 비해

Table 4. Comparison of demographic and clinical data between ABOi and ABOc living donor liver transplantations

Variable	ABOi (n=77)	ABOc (n=734)	P-value
Recipient age	51.1 ± 7.5	51.5 ± 8.3	0.20
Recipient gender (male/female)	57 (74.0)/20 (26.0)	556 (75.7)/178 (24.3)	0.41
Original disease			0.89
HBV	62 (80.5)	504 (68.7)	
HCV	4 (5.2)	48 (6.5)	
Non viral disease	11 (14.3)	182 (24.8)	
Combined HCC (yes/no)	37 (48.1)/40	343 (46.7)/391	0.45
MELD score	13.3 ± 5.2	17.8 ± 9.9	0.00
CTP score	7.3 ± 1.7	8.5 ± 2.4	0.00
Pre-LT combined factor (yes/no)			
Bacteremia	1 (1.3)/76	21 (2.9)/713	0.36
Pneumonia	3 (3.9)/74	29 (4.0)/705	0.63
Renal replacement therapy	3 (3.9)/74	32 (4.4)/702	0.57
Ventilator care	0/77 (100)	35 (4.4)/702	0.02
ICU stay	0/77 (100)	56 (7.6)/678 (92.4)	0.04
Graft type			0.06
RL	64 (83.1)	662 (90.2)	
LL	1 (1.3)	17 (2.3)	
Dual	12 (15.6)	55 (7.5)	
GV/SLV (%)	62.3 ± 11.2	62.0 ± 11.2	0.99
GRWR (%)	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.83
Donor age (yr)	26.5 ± 7.2	27.6 ± 7.7	0.44
Donor gender (male/female)	50 (75.8)/16 (24.2)	496 (73.0)/183 (27.0)	0.37
Donor BMI	23.4 ± 2.5	26.6 ± 8.3	0.15
Operation time (min)	866.7 ± 146.1	835.6 ± 155.2	0.42
Transfusion of p-RBC (unit) ^a	12.9 ± 13.2	14.3 ± 16.3	0.24
Cold ischemic time (min)	98.1 ± 126.8	88.3 ± 102.4	0.70
Warm ischemic time (min)	55.6 ± 105.6	46.4 ± 52.2	0.08
Total ischemic time (min)	153.8 ± 231.4	134.8 ± 119.6	0.20

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

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HCC, hepatocellular carcinoma; MELD, model for end-stage liver disease; CTP, Child-Turcotte-Pugh; LT, liver transplantation; ICU, intensive care unit; RL, right lobe; LL, left lobe; GV/SLV, graft volume/standard liver volume; GRWR, graft-to-recipient weight ratio; BMI, body mass index; RBC, red blood cell.

^aDuring operation.

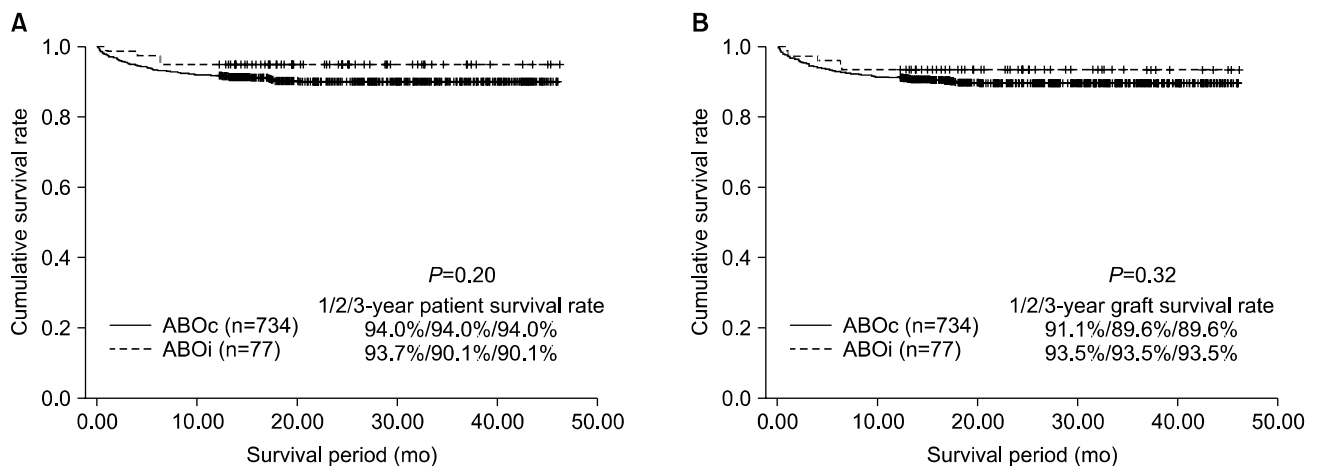


Fig. 1. Comparison of 1-, 2-, and 3-year patient (A) and graft (B) survival rates between ABO incompatible (ABOi) and ABO compatible (ABOc) adult living donor liver transplantations.

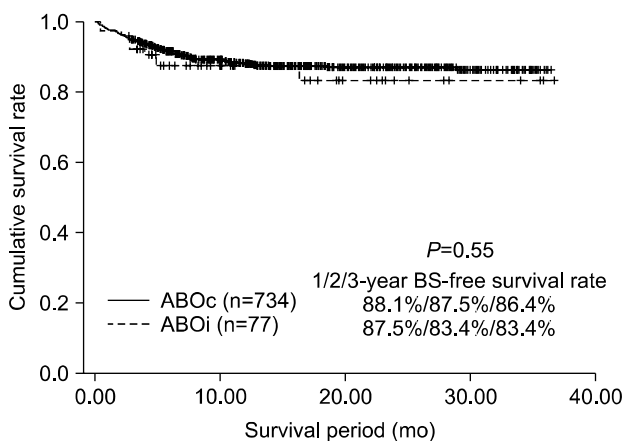


Fig. 2. Comparison of 1-, 2-, and 3-year biliary stricture-free survival rate between ABO incompatible (ABOi) and ABO compatible (ABOc) adult living donor liver transplantation. Abbreviation: BS, biliary stricture.

낮았으나 통계적 유의성은 없었다($P=0.11$). 1년, 2년 및 3년 환자 생존율은 ABOi ALDLT에서 94.8%였으며 ABOc ALDLT에서는 각각 93.7%, 90.1%, 90.1%로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 1A). 추적 기간 중 ABOi ALDLT군에서는 작은 이식편 증후군(small-for-size graft syndrome)으로 인해 1명(1.3%)의 환자에서 재이식이 시행되었으며 ABOc ALDLT군에서는 3명(0.4%)의 환자에서 재이식이 시행되었고 두 군 사이의 이식편 생존율에 있어서도 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 1B).

3) ABOi ALDLT 및 ABOc ALDLT군 사이의 담도협착 발생률 비교

ABOi ALDLT군에서 10예(13.0%)의 담도협착이 발생하

였고 ABOc ALDLT군에서는 88예(12.0%)의 담도협착이 발생하여 두 군 사이에서 담도협착의 발생 빈도에는 유의한 차이가 없었다($P=0.46$). 1년, 2년 및 3년 무 담도협착 생존율은 ABOi ALDLT군에서 각각 87.5%, 83.4%, 83.4%였으며 ABOc ALDLT군에서는 각각 88.1%, 87.5%, 86.4%로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 2). 다만 ABO 혈액형 부적합 생체간이식(ABOi living donor liver transplantation, LDLT)에서 발생한 10예의 담도협착 중 4예는 간내 담도의 미만성 협착 소견을 보였으며(Fig. 3), 이 중 2예에서는 담도염에 속발한 폐혈증에 의해 사망을 초래했다. 4예의 간내 담도 미만성 협착의 임상적 특징들은 Tables 5, 6에 요약했다.

ABOi ALDLT군 내에서 기증자 및 수혜자의 나이, 담관의 개수 혹은 크기, 접합술의 방법, 기증자의 혈액형, 수혜자의 IgM과 IgG 항체가에 따른 담도협착까지의 기간을 비교한 결과에서 담관의 크기가 5 mm 미만일 때와 수혜자의 초기 IgG 항체가가 1:128 이상일 때 담도협착이 유의하게 짧은 기간 내 발생하는 것을 확인하였다(Table 7). 이변량 분석에서 유의한 인자를 대상으로 다변량 분석을 실시한 결과 Table 8과 같이 통계적으로 유의한 인자를 확인하였다.

고찰

고형 장기이식의 초기 경험에서 간은 다른 고형 장기와 달리 면역학적으로 특혜 받은 장기(immunologically privileged organ)로 여겨져 ABO 혈액형에 상관없이 이식을 시행하고자 하는 시도가 있었다(2). 이런 시도의 이론적 근거는 1) 간은 간문맥과 간 동맥으로 이중 혈류 공

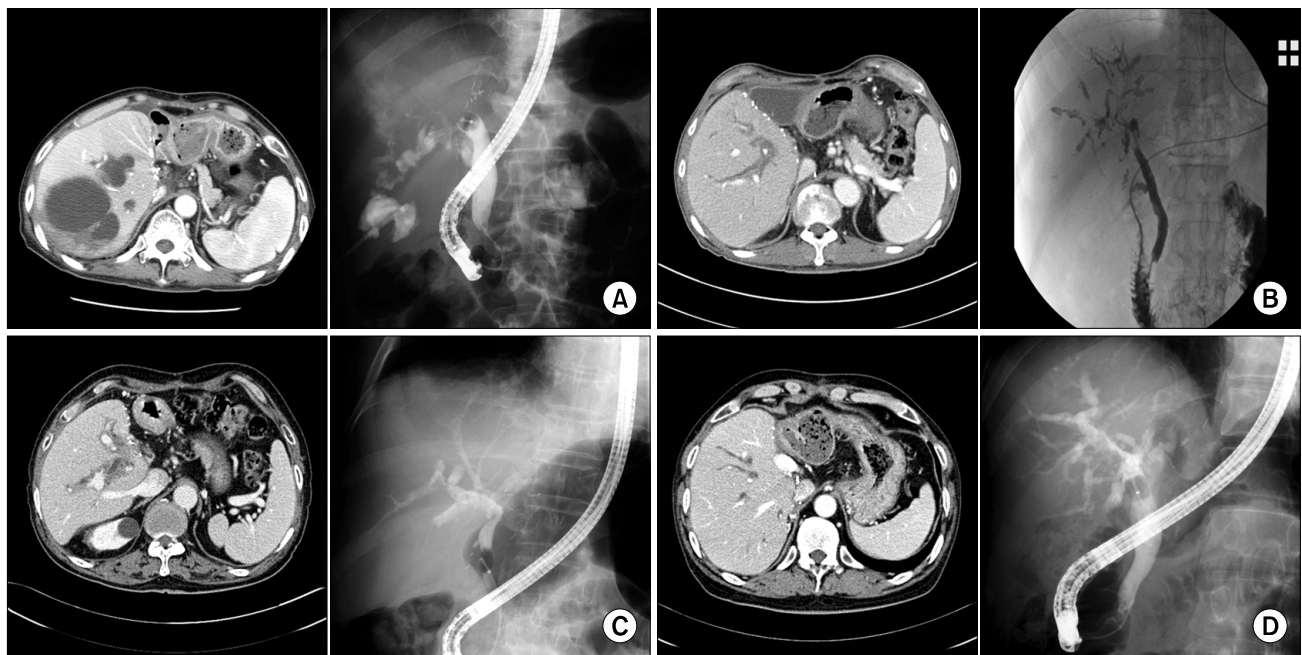


Fig. 3. Diffuse multiple intrahepatic biliary strictures in (A) case 7, (B) case 25, (C) case 29, and (D) case 34.

Table 5. Clinical characteristics of diffuse multiple intrahepatic biliary strictures

No. of case	Age/Gender	Disease	MELD/CTP	Graft type	GRWR	BD anastomosis	No. of duct opening	CIT (min)	WIT (min)	TIT (min)
7	54 / M	HBV	14 / 10	MRL	0.89	Single DD	1	55	49	104
25	58 / M	HBV HCC	25 / 7	MRL	1.24	Single DD	1	62	53	115
29	61 / M	HBV HCC	14 / 7	MRL	0.80	Multiple DD	2	101	37	138
34	53 / M	HBV HCC	7 / 7	MRL	1.04	Single DD	1	103	44	147

Abbreviations: M, male; MELD, model for end-stage liver disease; CTP, Child-Turcotte-Pugh; GRWR, graft-to-recipient weight ratio; BD, bile duct; CIT, cold ischemic time; WIT, warm ischemic time; TIT, total ischemic time; HBV, hepatitis B virus; MRL, modified right lobe; DD, duct-to-duct anastomosis; HCC, hepatocellular carcinoma.

Table 6. Clinical characteristics of diffuse multiple intrahepatic biliary strictures

No. of case	Initial CD 19(+) B cell (%)	Peak CD 19(+) B cell (%) ^a	Initial IgM/IgG	Peak IgM/IgG ^a	No. of pre/post-LT PE	AHR (+/-)	Tx of BS	Final
7	7.5	9.9	64/0	64/0	4/6	—	ERBD	Dead (4.1)
25	5.4	6.9	96/32	48/32	4/0	—	PTBD	Dead (6.3)
29	9.2	1.3	128/128	64/256	4/7	+	ERBD	Alive (23.0)
34	19.6	3.6	64/0	2,048/0	3/8	—	ERBD PTBD	Alive (22.3)

Abbreviations: IgM, immunoglobulin M; IgG, immunoglobulin G; LT, liver transplantation; PE, plasma exchange; AHR, acute humoral rejection; Tx, treatment; BS, biliary stricture; ERBD, endoscopic retrograde biliary drainage; PTBD, percutaneous transhepatic biliary drainage.

^aAfter operation.

급을 받는다는 점, 2) 간은 용적이 크고 높은 재생 능력을 가지고 있다는 점, 3) 간에 존재하는 간 대식구 (hepatic macrophage)와 같은 청소체계(scavenger sys-

tem)가 면역반응의 부산물을 신속하게 제거할 수 있다는 점이였다. 그러나 초기 경험에서 예상과는 달리 ABO 혈액형 부적합 간이식의 성적은 매우 불량하여 1개월 내

Table 7. Univariate analysis for risk factors associated with duration of biliary stricture-free survival in 77 ABOi adult living donor liver transplantations

Variable	Duration of biliary stricture-free survival	P-value
Age of recipients (yr)		0.277
< 60	19.5±9.9	
≥ 60	13.9±7.5	
Age of donors (yr)		0.308
< 40	18.7±9.6	
≥ 40	23.5±13.0	
No. of bile duct		0.400
Single	19.6±10.3	
Multiple	17.0±7.8	
Methods of anastomosis		0.334
DD	15.7±11.8	
HJ	19.5±9.6	
Size of bile duct (mm)		0.014
< 5	7.6±1.4	
≥ 5	21.7±10.6	
ABO type		0.183
O type	17.6±10.6	
Non-O type	20.9±8.7	
Initial IgM		0.162
< 1:128	20.8±11.4	
≥ 1:128	17.4±7.9	
Peak IgM		0.404
< 1:128	19.5±10.1	
≥ 1:128	16.7±8.4	
Initial IgG		0.005
< 1:128	20.5±9.5	
≥ 1:128	10.7±7.6	
Peak IgG		0.205
< 1:128	19.5±9.9	
≥ 1:128	13.0±7.0	

Abbreviations: DD, duct-to-duct anastomosis; HJ, hepaticojejunostomy; IgM, immunoglobulin M; IgG, immunoglobulin G.

이식편 소실률이 46%로 보고되었고 40~50%에 이르는 높은 빈도의 거부반응 발생률과 30~50%에 불과한 낮은 이식편 생존율이 보고되었다(3-5).

ABO 혈액형 부적합 간이식에서 발생하는 이식편 손상의 병태생리는 Demetris 등(6)에 의해서 처음 기술되었는데, 공여자의 ABO 항원과 수혜자의 항 ABO 항체 간의 항원-항체 반응에 의해 보체계가 활성화되고 활성화된 보체에 의한 직접적인 세포 손상 및 연쇄적인 염증반응이 유발된다. 이는 파종성 혈관내 응고증에 의한 혈관 폐색과 허혈성 손상이 주 원인으로 밝혀졌으며 이 현상을 항체 매개성 거부반응 혹은 체액성 거부반응이라고 한다. 반면 면역체계가 미성숙한 영유아에서는 ABO 혈액형 부적합 간이식의 만족할만한 결과가 보고되었고, 따

Table 8. Multivariate analysis for the risk factors associated with duration of biliary stricture-free survival in 77 ABOi adult living donor liver transplantations

Variable	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
Size of bile duct (< 5 mm)	5.415	1.523 ~ 20.556	0.023
Initial serum IgG (≥ 1:128)	3.383	1.276 ~ 16.436	0.035

Abbreviation: IgG, immunoglobulin G.

라서 ABO 혈액형 부적합 간이식은 ABO 혈액형이 적합한 기증자가 없고 즉각적으로 이식을 시행하지 않으면 기대여명이 수일에 불과한 긴박한 상황이거나 영유아 환자의 경우에 한해서만 선택적으로 시행하도록 권고되었다(7-9). 그러나 불량한 결과에도 불구하고 뇌사 기증자의 수가 절대적으로 부족한 지역, 특히 일본을 중심으로 생체 기증자군의 확대가 절실히 필요한 상황에 의해 ABOi LDLT가 시행됐고 타당성에 대한 이견이 있었다.

그러나 ABO 혈액형 부적합 장기이식에서의 병태생리에 대한 이해가 깊어짐에 따라 최근 이식편의 손상기전을 회피하기 위한 여러 전략들이 개발되면서 영유아뿐만 아니라 성인에서도 ABOi LDLT의 성적이 현저하게 개선되었고 약 70~80%에 이르는 3년 생존율이 보고되고 있다(10-12). ABO 혈액형 장벽(ABO blood group barrier)을 극복하기 위한 여러 전략들 중 Tanabe 등(12,13)이 소개한 간문맥 주입요법은 ABOi LDLT의 성적 향상에 결정적인 기여를 하게 되며 이후 간문맥을 통한 주입요법이 소개되었다(14). 무엇보다 항CD-20 단일항체(rituximab) ABO 혈액형 부적합 신장이식에서 이식 후 B 림프구 증식 및 혈청 응집소 생성을 효과적으로 억제하여 성공적인 결과를 가져왔다는 보고가 있는 후 ABO 혈액형 부적합 고형 장기이식에서 rituximab 전 처치는 항체 매개성 거부반응을 예방하기 위한 필수적인 치료과정으로 받아들여지게 되었다(15,16). 또한 이미 체내에 존재하는 혈청 응집소의 제거를 위해서 수술 전 혈장교환술을 적극적으로 활용해야 하며 수술 후에도 혈청 응집소의 농도에 따라 혈장교환술을 적절히 시행하는 것이 치료의 원칙으로 자리잡게 되었다. 이들 외에도 비장적출술, 고용량 IVIG, immunoabsorbent column, cyclophosphamide 등이 이용되기도 한다(17-19).

비록 최근 국내에서는 ABOi ALDLT를 시행하는 기관이 조금씩 늘어나고 있으나 여전히 ABOi ALDLT의 안전성에 대해서는 우려가 남아있다. 특히 초기 소규모의 연구에서 보고된 성공적인 결과만을 가지고 확대 적용하기

에는 위험이 따르며 특히 장기적인 추적 관찰 시 발생될 수 있는 합병증, 특히 담도협착에 대해서는 여전히 높은 수술의 우려가 있다. 본원에서도 초기 소규모 증례에서 짧은 추적 관찰 기간 동안의 성공적인 결과를 얻어 보고한 바 있었으나 장기 추적 관찰의 결과는 보고하지 못하였다(20,21). 그러나, 본 연구를 통해 77예라는 비교적 많은 증례에서 비교적 긴 관찰 기간(평균 22.5개월) 동안 ABOi ALDLT의 성적이 ABOc ALDLT의 성적과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않는다는 결론을 얻을 수 있었다. Kawagishi 등(22)도 비록 11예를 대상으로 한 소규모 연구이지만 평균 7.3년의 추적 관찰 기간을 통해 ABOi ALDLT의 양호한 결과를 보고한 바 있다. 이는 비록 발생 시기 및 그 기전에 대해서는 정확히 알려진 바가 없으나 이식 후 약 2~4주 사이에 면역학적 관용이 발생하며 이로 인해 이식 후 약 1개월 이내에 ABO 부적합에 의한 이식편 손상을 극복한다면 이후의 경과에는 ABOc ALDLT와 유사한 경과를 취할 것이라는 예측을 뒷받침한다고 할 수 있겠다(23,24).

다만 본 연구에서 ABOi ALDLT군의 생존율이 양호했던 것은 결과에서 보였던 것처럼 ABOi ALDLT군에서 MELD, CTP score가 유의하게 낮고 이식 전 중환자실 재원을 및 인공호흡기 사용률이 현저하게 낮았던 점으로 미루어 이식 전 환자의 전신 상태가 ABOc ALDLT군에 비해 현저히 양호했던 점에 기인한다고 볼 수 있다. Egawa 등(11)의 연구에서 ABOi ALDLT의 생존율에 영향을 미치는 가장 중요한 인자는 이식 전 MELD score였으며 ABOi ALDLT 후 가장 흔한 사망 원인은 감염성 합병증이었다. 이는 이식 전 전신 상태가 불량하고 매우 진행된 간경변이 동반된 환자의 경우 감염의 발생에 취약하다는 사실을 뒷받침하며 MELD score가 높거나 수술 전 전신 상태가 악화된 환자에서 ABOi ALDLT를 시행할 경우 수술 전 rituximab의 사용과 수술 후 비교적 강한 면역억제요법의 적용 시 높은 감염성 합병증의 발생과 불량한 성적이 예상된다는 우려가 있을 수 있다. 따라서 본 연구에서처럼 비록 ABOi ALDLT의 생존율이 ABOc ALDLT의 생존율에 비해 낮지 않지만 환자의 선택에 있어서 아직은 조심스러운 접근이 필요할 것이라 생각하며, 보다 개별화된 면역억제요법의 개발과 적용이 이런 한계점을 극복하는 데 큰 도움이 될 것으로 판단된다.

성인 생체간이식에서 가장 흔한 합병증은 담도협착이다. 보고에 따라서 발생 빈도의 차이가 있으나 평균적으로 10~30% 정도의 빈도로 보고되고 있으며 발생을 촉진시키는 인자들로는 급만성 거부반응, cytomegalovirus 감염, 간동맥 협착 혹은 혈전증, ABO 혈액형 부적합, 사

람백혈구항원 교차반응 양성, 원발성 담도성 경화증 등과 같은 원인 질환의 재발 등이 거론되어 왔으나 생체간이식에 있어서 무엇보다 중요한 인자는 이식편의 해부학적 특성인 이식편의 담도 개구부의 개수나 크기에 가장 큰 영향을 받는다고 볼 수 있다(25-27). 즉, 개구부의 개수가 2개 이상의 다발성이거나 크기가 작을수록 담도협착의 발생 위험도가 현저히 높아진다. 본 연구에서 역시 담관의 크기가 5 mm 미만일 때 담도협착의 위험이 5 mm 이상인 환자군에 비해 5.4배 상승하는 것으로 확인되었다. 그러나 이런 해부학적 조건이 동일한 상황에서 ABO 혈액형 부적합이 담도협착 발생의 부가적인 위험요소가 될 수 있다. 본 연구에서도 ABOi ALDLT 환자들에서 수혜자의 초기 IgG 항체가가 1:128 이상일 때, 담도협착의 위험이 1:128 미만인 환자군에 비해 3.38배 상승하는 것으로 확인되었다. 따라서, 면역반응과 관련이 있는 ABO 혈액형 부적합성이 담도 손상과 속발된 협착의 발생에 어느 정도 연관성이 있을 것으로 예상된다. 또한 ABOi ALDLT에서 담도협착의 발생 빈도를 줄이기 위해서는 이식 후 통상적인 간기능검사 결과가 정상이라 하더라도 혈청 응집소의 변화를 유의 깊게 추적 관찰하여 추가적인 혈장교환술이나 B림프구 억제요법을 사용하여 혈청 응집소의 증가를 예방할 필요가 있다고 할 수 있다. Egawa 등(28)도 ABOi ALDLT에서 발생하는 담도협착을 항체 매개성 거부반응에 의한 이식편 손상과 동일 기전에 의해 발생하는 것으로 이해해야 한다고 주장한 바 있으며 본 연구에서도 단순한 문합부 유착이 아니라 간내 담도의 미만성 협착의 경우 ABO 혈액형 부적합에 의한 담도 손상이 담도협착의 주된 원인이라고 볼 수 있다. 비록 증례 수가 적어 통계적으로 유의한 위험인자를 밝혀 내지는 못하였지만 4명의 환자 중 1명은 항체 매개성 거부반응을 경험하였고 1명에서는 이식 후 혈청 응집소가 1:2,048까지 증가한 것으로 보아 이식 후 혈청 응집소의 증가가 담도협착의 주된 원인이 되는 것으로 추정된다. 또한, 4명 중 2명의 환자가 담도성 패혈증으로 사망했는데 치료를 위해서는 패혈성 합병증의 발생 전 빠른 재이식만이 유일한 치료법이다. 따라서 ABOi ALDLT 후 영상검사상 미만성의 간내 담도의 다발성 협착 소견이 보이면서 간기능의 이상 소견을 보일 경우, 보다 적극적으로 재이식에 대한 계획을 조기에 수립하고 감황 및 담도감압 등 패혈성 합병증을 예방하기 위한 치료를 적시에 시행해야 한다.

결론

결론적으로 ABOi ALLDT의 생존율은 ABOc ALDLT의 생존율에 비해 불량하지 않으며 담도협착의 발생 빈도는 높지 않다. 다만 ABOc ALDLT에서 매우 드물게 발생하는 미만성의 간내 담도협착의 발생이 ABOi LDLT에서는 관찰되며 ABO 혈액형 부적합성이 발생 원인으로 추정된다. 따라서 ABOi ALDLT에서 전체적인 담도협착의 발생을 줄이고 치명적인 미만성의 간내 담도협착의 발생을 예방하기 위해서는 이식 후 혈청 응집소 농도의 면밀한 추적 관찰과 추가적인 혈장교환술 및 B림프구 억제치료를 적극적으로 활용해야 한다.

REFERENCES

- 1) Sanchez-Urdazpal L, Batts KP, Gores GJ, Moore SB, Sterioff S, Wiesner RH, et al. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Ann Surg* 1993;218:152-8.
- 2) Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Liver transplantation across ABO blood groups. *Surgery* 1986;100:342-8.
- 3) Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990;336:519-23.
- 4) Reding R, Veyckemans F, de Ville de Goyet J, de Hemptinne B, Carlier M, Van Obbergh L, et al. ABO-incompatible orthotopic liver allografting in urgent indications. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:59-64.
- 5) Tanaka A, Tanaka K, Kitai T, Yanabu N, Tokuka A, Sato B, et al. Living related liver transplantation across ABO blood groups. *Transplantation* 1994;58:548-53.
- 6) Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A, Ramsey G, Todo S, Belle S, et al. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers. *Am J Pathol* 1988;132:489-502.
- 7) Yandza T, Lambert T, Alvarez F, Gauthier F, Jacolot D, Huault G, et al. Outcome of ABO-incompatible liver transplantation in children with no specific alloantibodies at the time of transplantation. *Transplantation* 1994;58:46-50.
- 8) Farges O, Kalil AN, Samuel D, Saliba F, Arulnaden JL, Debat P, et al. The use of ABO-incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients. *Transplantation* 1995;59:1124-33.
- 9) Lo CM, Shaked A, Busuttil RW. Risk factors for liver transplantation across the ABO barrier. *Transplantation* 1994;58:543-7.
- 10) Egawa H, Ohdan H, Haga H, Tsuruyama T, Oike F, Uemoto S, et al. Current status of liver transplantation across ABO blood-type barrier. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:131-8.
- 11) Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Fukushima M, Shimazu M. Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology* 2008;47:143-52.
- 12) Tanabe M, Kawachi S, Obara H, Shinoda M, Hibi T, Kitagawa Y, et al. Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. *Eur J Clin Invest* 2010;40:943-9.
- 13) Tanabe M, Shimazu M, Wakabayashi G, Hoshino K, Kawachi S, Kadomura T, et al. Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:1959-61.
- 14) Nakamura Y, Matsuno N, Iwamoto H, Yokoyama T, Kuzuoka K, Kihara Y, et al. Successful case of adult ABO-incompatible liver transplantation: beneficial effects of intrahepatic artery infusion therapy: a case report. *Transplant Proc* 2004;36:2269-73.
- 15) Usui M, Isaji S, Mizuno S, Sakurai H, Uemoto S. Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2007;21:24-31.
- 16) Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006;6(5 Pt 1):859-66.
- 17) Hanto DW, Fecteau AH, Alonso MH, Valente JF, Whiting JF. ABO-incompatible liver transplantation with no immunological graft losses using total plasma exchange, splenectomy, and quadruple immunosuppression: evidence for accommodation. *Liver Transpl* 2003;9:22-30.
- 18) Troisi R, Noens L, Montalti R, Ricciardi S, Philippé J, Praet M, et al. ABO-mismatch adult living donor liver transplantation using antigen-specific immunoadsorption and quadruple immunosuppression without splenectomy. *Liver Transpl* 2006;12:1412-7.
- 19) Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, et al. Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation. *Transplantation* 2009;88:303-7.
- 20) Song GW, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, et al. Dual living donor liver transplantation with ABO-incompatible and ABO-compatible grafts to overcome small-for-size graft and ABO blood group barrier. *Liver Transpl* 2010;16:491-8.
- 21) Song GW, Lee SG, Moon DB, Ahn CS, Hwang S, Kim KH, et al. Successful ABO incompatible adult living donor liver transplantation with new simplified protocol without local infusion therapy and splenectomy. *J Korean Soc Transplant* 2011;25:95-105. (송기원, 이승규, 문덕복, 안철수, 황신, 김기훈, 등. 비장 절제술과 국소주입요법을 배제한 새롭고 간소한 요법으로 성공적으로 시행된 ABO 혈액형 부적합 성인 생체간이식. *대한이식학회지* 2011;25:95-105.)
- 22) Kawagishi N, Takeda I, Miyagi S, Satoh K, Akamatsu Y, Sekiguchi S, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: a single-center

- experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:468-72.
- 23) Ohdan H, Zhou W, Tanaka Y, Irei T, Fuchimoto Y, Egawa H, et al. Evidence of immune tolerance to blood group antigens in a case of ABO-incompatible pediatric liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2190-4.
- 24) Stussi G, West L, Cooper DK, Seebach JD. ABO-incompatible allotransplantation as a basis for clinical xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2006;13:390-9.
- 25) Chang JH, Lee IS, Choi JY, Yoon SK, Kim DG, You YK, et al. Biliary stricture after adult right-lobe living-donor liver transplantation with duct-to-duct anastomosis: long-term outcome and its related factors after endoscopic treatment. *Gut Liver* 2010;4:226-33.
- 26) Duailibi DF, Ribeiro MA Jr. Biliary complications following deceased and living donor liver transplantation: a review. *Transplant Proc* 2010;42:517-20.
- 27) Hwang S, Lee SG, Sung KB, Park KM, Kim KH, Ahn CS, et al. Long-term incidence, risk factors, and management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:831-8.
- 28) Egawa H, Oike F, Buhler L, Shapiro AM, Minamiguchi S, Haga H, et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:403-11.