

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원에서 시행한 신장이식 1,500예의 임상성적보고

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실

홍재웅 · 신밀재 · 문형환 · 이상훈 · 김종만 · 박재범 · 권준혁 · 조재원 · 이석구 · 김성주

Analysis of 1,500 Kidney Transplantations at Sungkyunkwan University

Jae Woong Hong, M.D., Milljae Shin, M.D., Hyung Hwan Moon, M.D., Sanghoon Lee, M.D., Jong Man Kim, M.D., Jae Berm Park, M.D., Choon Hyuck David Kwon, M.D., Jae-Won Joh, M.D., Suk-Koo Lee, M.D. and Sung-Joo Kim, M.D.

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: The most effective treatment for end-stage renal disease is kidney transplantation, and the number of kidney transplantations has shown a rapid increase. The aim of this study was to determine graft survival and functional outcome of 1,500 kidney transplant cases in a single center. We also investigated the factors affecting graft failure after kidney transplantation.

Methods: We retrospectively reviewed the clinical data of 1,500 pairs of donors and subsequent recipients who underwent kidney transplantation in Samsung Medical Center, from February 1995 to January 2012.

Results: The mean follow-up period was $2,241.5 \pm 1,609.4$ days. There were 851 (56.7%) male recipients; 62 (4.1%) recipients were younger than 19 years old. Eleven (0.7%) cases were ABO blood group incompatible kidney transplant. A total of 531 (35%) deceased and 969 (65%) living donors were included. Among them, 191 (12.7%) recipients were experienced in graft failure. The most common cause of graft loss was chronic allograft nephropathy. One-year, 5-year, 10-year, and 15-year graft survival were 97.3%, 92.8%, 81.6%, and 75.1% (85.2% for living, 75.4% for deceased donor), respectively. Higher incidence of graft failure was observed in recipients who received deceased donor kidneys or experienced a rejection episode.

Conclusions: In our experience, overall 10-year graft survival after kidney transplantation was 81.6%. This report demonstrated that the type of donor (living or deceased) and history of allograft rejection are the only significant factors affecting graft survival.

Key Words: Kidney transplantation, Living donors, Deceased donor, Graft survival

중심 단어: 신장이식, 생체 공여자, 사체 공여자, 생존율

서 론

신대체요법을 필요로 하는 말기 신부전 환자는 매년 꾸준히 증가하고 있으며 2009년 현재 국내에서 혈액투석 등의 신대체요법을 시행받고 있는 환자의 유병률은 인구 백만 명당 1,114명이며 발생률은 인구 백만 명당 176명을 차지하고 있다(2009년 대한신장학회 등록위원회). 공

여 장기의 부족으로 인해 대부분의 환자들은 투석을 시행하고 있으며 전체 신대체요법 중 신장이식은 최근 2012년 1,300건이 이루어지고 있고 이는 점차 증가 추세에 있다(1). 신장이식의 경우 투석과 연관되는 다양한 합병증을 피할 수 있고 삶의 질이나 경제적인 부분 등에 있어서 가장 좋은 신장대체요법으로 알려져 있다(2-4). 이는 면역억제제의 발달, 이식의 기술적인 발전, 효율적인 감염의 관리 등으로 가능하게 되었으며, 이식신장의 기능유지와 생존율(graft survival) 및 환자의 생존율(patient survival) 또한 향상되고 있는 추세이다. 이미 저자들은 본 연구가 시행된 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원에서 1995년 2월부터 시행된 1,000예의 신장이식에 대한 임상성적보고를 발표하였으며 공여자의 종류(생체, 사체

책임저자 : 김성주, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실, 135-710
Tel: 02-3410-3476, Fax: 02-3410-0040
E-mail: kmhyj111@gmail.com

접수일 : 2013년 10월 23일, 심사일 : 2013년 11월 7일
게재승인일 : 2014년 1월 16일

신장이식)와 신장이식 후 거부반응의 발생 유무가 이식 신장의 생존율에 영향을 미치는 독립적인 위험인자임을 확인한 바 있다(5). 본 연구에서 저자들은 1995년 2월부터 2012년 1월까지 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원에서 시행된 1,500예의 신장이식의 임상적인 특성과 경과를 후향적으로 분석하였고 이를 토대로 향후 신장이식 후 이식신장의 기능유지 및 환자 생존에 대한 기본 자료를 제공하고 신장이식 후 이식 신장의 기능 저하로 인한 이식편 부전(graft failure), 합병증 등에 대해 영향을 미치는 인자들에 대해 살펴보고자 한다.

대상 및 방법

1) 대상 및 정의

1995년 2월부터 2012년 1월까지 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원에서 시행된 신장이식 1,500예를 대상으로 수혜자와 공여자의 성별 및 연령 분포, 연도별 시행 건수, 수혜자와 공여자의 관계, 만성 신부전의 원인 질환, 합병증, 이식신장과 환자의 생존율, 이식신장의 장단기 생존에 영향을 미치는 위험인자 등에 대해 의무기록을 후향적으로 살펴 보았다.

급성 거부반응은 혈액검사 결과 크레아티닌 수치가 25% 이상 상승되며 소변량 감소, 이식신 부위의 압통, 발열 등의 임상 증상을 보인 환자들을 대상으로 이식신장에 대한 도플러 스캔검사 및 조직검사를 통해 확진하였다.

이식편 부전은 3개월 이상 투석을 필요로 하는 경우 또는 거부반응으로 인해 이식신장을 제거한 경우로 정의하였다.

확장범주 공여신장(expanded criteria donor kidney)은 공여자가 뇌사자로 60세 이상이거나 50세 이상이면서 고혈압의 병력과 함께 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이상이거나 뇌혈관질환으로 뇌사에 이른 경우로 정의하였으며 표준범주 공여신장(standard criteria donor kidney, SCD)은 심장사로 인한 공여신장(kidney from donation after circulatory death)이나 확장범주 공여신장이 아닌 경우로 정의하였다.

이식신장의 만성 동종이식 사구체병증(chronic allograft nephropathy)은 이식 6개월 이후 임상적으로 이식신장의 기능이 지속적으로 저하되는 환자들에서 이식신장의 조직검사를 통해 만성 거부반응을 보인 경우로 정의하였다.

2)면역억제제

유도 면역억제제는 2004년도 이후에 일부 수혜자에서

단일클론항체(anti-IL2 receptor antibody)를 사용하여 면역억제를 시행하였다. 수술 전 면역검사 결과 panel reactive antibody (PRA)가 30% 이상이거나 사체의 신장 구득 전 사체 혈중 크레아티닌 2.0 이상이거나 확장범주 공여신장이식이어서 이식신장의 지연성 기능부전(immediate delayed graft function)이 예상되는 사체 신장이식이거나 수술 전 공여자 특이항원(donor specific antibody)이 양성인 경우 anti-thymocyte antibody를 1.5 mg/kg의 용량으로 5~7일간 사용하였다.

신장이식 후 이식신장의 유지요법에 사용되는 면역억제제는 칼시뉴린억제제(calcineurin inhibitor)로 사이클로스포린(cyclosporine) 또는 타크로리무스(tacrolimus)와 항대사억제제 및 스테로이드의 삼제요법을 시행하였으며 항대사억제제(antimetabolite)는 초기 아자티오프린(azathioprine)을 사용하였으나 2001년 이후부터는 마이코페놀레이트(mycophenolate mofetil)로 대체하였다. 특히 최근에는 타크로리무스의 혈중 농도를 10 ng/mL 이하로 유지하는 저 용량요법을 기본으로 하였다(6,7). 스테로이드는 수술 당일부터 7일째까지 정주용 스테로이드를 점차 감량하여 사용하였으며 유지를 위한 경구용 스테로이드는 수술 8일째부터 사용하여 점차 감량하여 3개월 이후부터 유지 용량으로 사용하였다(8).

3) 거부반응

이식신장의 거부반응을 감시하기 위해 수술 후 적절한 혈중 크레아티닌의 감소를 보이지 않는 경우, 수술 후 충분한 수분공급 및 신 초음파를 통해 구조적인 이상이 없음을 확인한 경우에도 불구하고 혈중 크레아티닌이 전날 대비 15~20% 이상 상승하는 경우와, 적절한 치료에도 불구하고 혈중 크레아티닌이 전날 대비 15% 미만의 상승을 보이면서 3~4일 동안 지속적인 상승을 보이는 경우에, 초음파 유도하에 이식신 조직검사를 시행하였다. 조직검사서 거부반응으로 진단 되었을 때 세포성 거부반응일 경우 스테로이드 충격요법(steroid pulse therapy)을 일차적으로 사용하였으며 불응성 거부반응인 경우 anti-thymocyte globulin antibody를 사용하여 치료하였으며, 체액성 거부반응일 경우에는 면역글로불린의 투여와 함께 혈장교환술(plasmapheresis)을 병행하여 치료하였다.

4) 감염

세균감염을 막기 위해 수술 당일부터 3일 동안 광범위 정주용 항생제를 사용하였다. 특히 요로감염과 폐포자충(*Pneumocystis jiroveci*) 감염을 예방하기 위해 수술 후 1년간 trimethoprim 80 mg/sulfamethoxazole 400 mg

(Septrin; Samil Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea)을 복용하였다. 기타 침습적인 시술이나 검사가 있을 시 광범위 정주용 항생제를 3일간 사용하였다.

진균감염 예방을 위해 nystatin 용액을 사용하여 구강 세척을 시행하였고 수술 후 3개월 동안 itraconazole 100 mg (Sporanox; Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, Belgium)을 예방적으로 복용하였다.

거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 예방을 위해서 CMV IgG가 공여자 양성이며 수혜자 음성인 경우에 정주용 ganciclovir을 2주간 투여 후 경구용 valganciclovir을 10주간 투여하였다. Anti-thymocyte globulin antibody를 통한 면역억제로 치료하는 경우 정주용 ganciclovir을 병용 투여하였다. CMV antigenemia는 이식 후 첫주에 3회 추적 관찰하였으며 이식 후 1달까지는 매주 시행하였다. 이후 이식 1년까지는 매달 1회 검사하였다. 본원에서 신장이식 초창기에 CMV antigenemia 양성이면서 거대세포바이러스 감염증후군의 소견이 보이는 경우 또는 거대세포바이러스에 의한 질환이 발생한 경우는 정주용 ganciclovir 치료를 시작하였으나 2000년도 이후부터 CMV antigenemia titer가 $50/4 \times 10^5$ leukocyte 이상인 경우 증상의 발현과 상관없이 정주용 ganciclovir로 선행 치료(pre-emptive therapy)를 시행하였다(9).

신장이식 후 1, 5, 9, 16, 24주에 파보바이러스(parvovirus B19) polymerase chain reaction (PCR), 폴리오마 바이러스(polyoma virus [BK virus]) PCR, HHV-6 PCR을 통하여 각각의 바이러스감염 여부를 확인하였다. 특히 혈청 크레아티닌의 이유 없는 상승이 있을 경우 필요 시 이식신에 대한 조직검사와 함께 소변 세포검사(decoy cell 유무)와 소변 BK virus PCR을 통해 폴리오마바이러스에 대한 선별검사를 시행하였고 혈청 BK virus PCR을 통해 확진하여 면역억제제 감량 등 적절한 치료를 시행하였다.

전염성 결핵환자와 최근 접촉이 있었던 환자이거나 흉부방사선 사진에서 비활동성 결핵병변이 있으면서 이전에 결핵 치료력이 없거나 부적절하게 치료를 받았다고 여겨지는 환자에서 PPD skin test 양성(경결의 크기가 10 mm 이상) 또는 tuberculosis specific interferon-gamma 양성인 환자에서 9개월 간 항결핵 치료를 시행하였다.

5) 통계

신장이식 1,500예에 대한 결과는 통계프로그램인 SPSS ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였으며 Kaplan-Meier 생존 곡선과 log-rank test로 여러 인자에 따른 이식신장의 기능유지 및 환자 생존율

을 유의수준 0.05로 검정하였다. 이식신장의 생존율에 영향을 미치는 인자들(수혜자의 연령, 성별, 고혈압, 당뇨, 간염 유병 여부, 이식 전 투석 기간, 투석의 종류, 면역억제제의 사용 및 공여자의 연령, 성별, 고혈압, 당뇨 유병 여부, 공여자의 종류, HLA 적합성 여부, PRA의 양성 유무 그리고 이식 후 거부반응의 발생 유무 및 거대세포바이러스 감염 여부 등)에 대해 Cox proportional hazard model을 이용하여 단변량분석 및 다변량분석을 시행하였다.

결 과

삼성서울병원에서의 신장이식은 1995년 21예로 시작하여 점차적으로 증가하였으며 특히 2000년대 초반부터 연간 약 100예 이상의 이식을 시행하고 있다. 2000년도까지 사체 기증에 의한 신장이식이 전체 신장이식에서 60% 이상의 비중을 차지하였으나 2000년 이후 국립장기 이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing)에 의해 사체 장기의 전국 권역에 따른 분배가 이루어져 2000년 이후 사체 기증에 의한 신장이식은 연평균 29.3% 가량 시행되고 있다(Fig. 1).

1) 신장 수혜자 및 공여자의 특징

신장 수혜자의 평균 연령은 40.36 ± 12.11 세였으며 성비는 남자 56.7%, 여자 43.3%로 남자가 상대적으로 많이 신장이식을 받았다. 신장 공여자의 평균 연령은 38.74 ± 12.89 세였고 사체 신장이식의 경우 37.03 ± 15.77 세였고 생체 신장이식의 경우 39.67 ± 10.90 세로 사체 신장이식의 공여자의 나이가 통계적으로 유의하게 적은 것으로

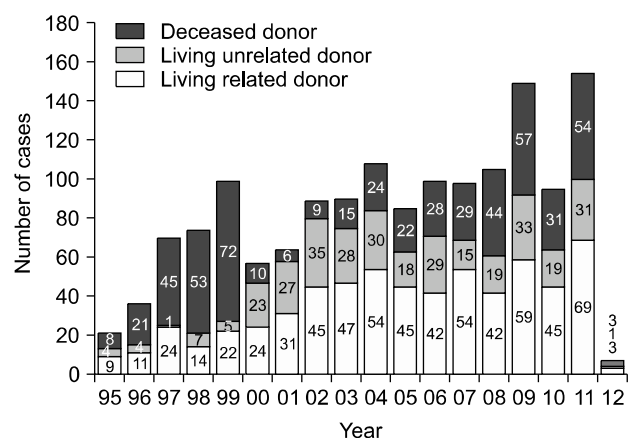


Fig. 1. Number of kidney transplantation according to donor types from 1995 to 2012.

나타났다. 수혜자 중 60세 이상은 61명이었으며 최고령은 74세 여성이었다. 수혜자 중 소아는 37명이었으며 최연소는 생후 23개월 남아였다(Table 1, Fig. 2).

공여자의 성비는 남자 58.9%, 여자 41.1%로 남자 공여자가 상대적으로 높은 것으로 보였으나 사체와 생체 신장이식의 공여자의 성비는 상대적으로 생체 신장이식에서 여성의 비율이 통계적으로 높은 것으로 관찰되었다. 60세 이상의 공여자는 54명 이었으며 최고령은 75세 남성, 최연소는 생후 77일 남아였다(Table 1, Fig. 2).

사체 장기기증 신장이식은 531예, 생체 기증자 신장이식은 969예였다. 생체 기증자 중에 수혜자와 공여자간의 관계는 혈연관계가 640예, 비혈연관계 329예를 차지하였다. 혈연관계 중 형제자매에게 수혜받은 경우가 342예로

과반수 이상을 차지하였으며 다음으로 부모관계와 자녀관계가 각각 148예, 126예였다. 비혈연관계에서 배우자관계는 113예, 순수기증은 179예였으며 공여자 교환프로그램(exchange donor program)에 의한 신장이식은 36예를 차지하였다. 사체 신장이식 531예 중 뇌사자에 의한 경우는 504예, 심장사 후 장기기증에 의한 경우는 27예였으며 확장범주 공여신장에 의한 신장이식은 61예(11.4%)에서 시행되었다(Fig. 3).

신장 수혜자에서 신장이식의 가장 흔한 원인은 원인 미상으로 576예(38.4%)였으며 이 중 생체 신장이식은 317예를 차지하였고 만성사구체신염/신증후군, 고혈압, 당뇨, IgA 신병증이 다음 순위를 차지하였다(Table 1).

이식편 부전으로 재이식을 시행받은 경우는 94예(6.2%)

Table 1. Baseline demographics of kidney transplantation

Characteristic	No. of patients (%) (n=1,500)	Living donor			Deceased donor	P value
		Related	Unrelated	Living		
Sex (male/female)						
Recipient	851/649 (56.7/43.3)	347/293	205/124	552/417	299/232	0.830
Donor	883/617 (58.9/41.1)	365/275	149/180	514/455	369/162	0.000
Age (yr), mean±SD (range)						
Recipient	40.36±12.11 (2~74)	39.28±12.49	43.38±9.44	40.67±11.71	39.79±12.80	0.180
Donor	38.74±12.89 (1~75)	38.18±12.49	43.88±9.44	39.67±10.90	37.03±15.77	0.001
Type of donor (living/deceased)	969/531	-	-	-	-	-
Etiology						
Glomerulonephritis/nephropathy	200 (13.3)	-	-	-	-	-
Hypertension	221 (14.7)	-	-	-	-	-
Diabetes mellitus	186 (12.4)	-	-	-	-	-
IgA nephropathy	159 (10.6)	-	-	-	-	-
Polycystic kidney disease	42 (2.8)	-	-	-	-	-
Etc.	692 (46.1)	-	-	-	-	-
Pretransplant renal replacement						
Hemodialysis	1,046	-	-	-	-	-
Peritoneal dialysis	185	-	-	-	-	-
Pre-emptive	138	-	-	-	-	-
Others	121	-	-	-	-	-
HLA matching		3.42±1.30	1.94±1.02	2.91±1.40	1.89±1.39	0.000
0	114 (7.6)					
1	267 (17.8)					
2	336 (22.4)					
3	473 (31.5)					
4	161 (10.7)					
5	70 (4.7)					
6	79 (5.3)					
PRA positive (above class 30%) (+)/(-)	82/116 (41.4/58.6)	32/48	18/32	50/80	32/36	0.288

Abbreviations: HLA, human leukocyte antigen; PRA, panel reactive antibody.

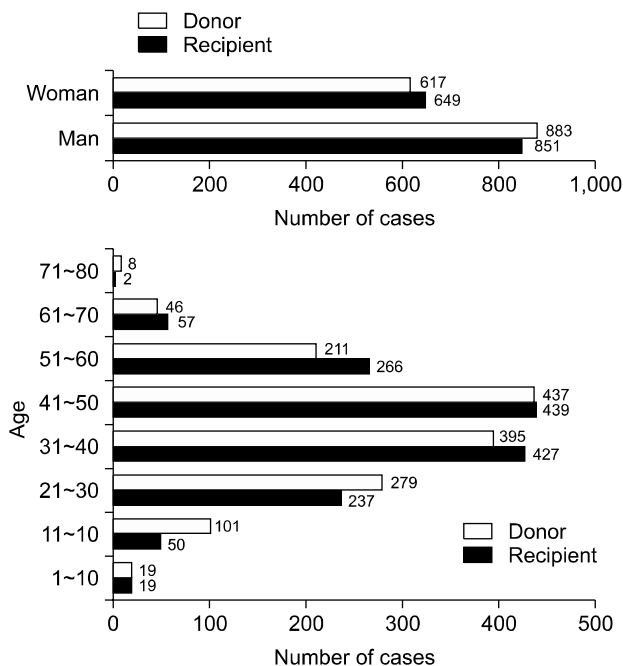


Fig. 2. Distribution of age (A) and gender (B) in recipients and donors.

였고 3예는 3회 이식(0.2%)을 시행받았다. 재이식의 경우 생체 신장이식은 43예(45.7%), 사체 신장이식은 51예(54.3%)였다. 타 장기와의 동시 이식은 췌장신장 동시 이식(simultaneous pancreas kidney transplantation) 14예, 간신장 동시 이식 3예였고 신장이식 후 췌장이식(pancreas after kidney transplantation)은 5예에서 시행되었다.

HLA의 공여자와 수혜자의 일치에서 혈연관계는 3.42 ± 1.30 개로 비혈연관계와 사체 신장이식의 1.91 ± 1.26 개보다 통계적으로 유의하게 차이가 있었으며 HLA DR 일치에서도 혈연관계의 경우 1.15 ± 0.52 개로 비혈연관계와 사체 신장이식의 0.75 ± 0.61 개보다 통계적으로 유의하게 높았다. 수술 전 PRA는 1,304예에서 시행이 되었으며 198예에서 양성인 나왔으며 그 중 82예에서 30% 이상이 나왔으며 생체 신장이식과 사체 신장이식 간에 통계적인 차이는 보이지 않았다(Table 1).

신장 수혜자 중 B형간염 바이러스 보균자(HBsAg(+))는 73명에서, C형간염 바이러스 보균자(anti-HCV(+))는 30명이었다. ABO 부적합 신이식은 11예에서 시행되었다.

이식 전 혈액투석은 1,046예(69.7%), 복막투석은 185예(12.3%)에서 시행되었다. 특히 투석 전 선행이식(pre-emptive)은 138예(9.2%)에서 시행되었고 혈액투석 후 복막투석으로 변경한 경우와 복막투석 후 혈액투석으로 변경한 경우는 각각 47예, 46예였다. 기타 복막투석과 혈액

Table 2. Use of immunosuppressive agents

Immunosuppressive agent	No.
Induction agent	
Anti-thymocyte globulin	218
Anti-CD3 antibody	10
Anti-IL2 receptor antibody	488
Anti-CD52 antibody	9
Maintain agent	
Calcineurin inhibitor	
Cyclosporin	993
Tacrolimus	484
Azathioprine	183
Mycophenolate mofetil	797
Mycophenolic acid	94
mTOR inhibitor	9

Abbreviation: mTOR, mammalian target of rapamycin.

투석을 혼용한 경우는 38예였다(Table 1).

2) 면역억제제의 사용

1,500예의 신장 이식 환자 중 유도 면역억제제로 anti-thymocyte globulin은 218예에서 사용되었으며 2004년도부터 단일클론항체(anti-IL2 receptor antibody)가 2004년도부터 일부 사용되기 시작하여 총 488예에서 사용이 되었다. 유지 면역억제제로 칼시뉴린억제제인 사이클로스포린 혹은 타크로리무스와 항대사억제제인 아자티오프린 혹은 마이코페놀레이트와 함께 스테로이드를 사용하는 삼제요법을 시행하였고 아자티오프린과 사이클로스포린 그리고 스테로이드를 삼제요법으로 사용한 예는 179예가 있었으며 2001년도부터 이후로 아자티오프린을 대체하여 마이코페놀레이트를 사용하였다(Table 2).

3) 수술 합병증

신장이식 후 수술 관련 합병증은 190예에서 발생되었다. 그 중 임파 수종이 74예로 가장 흔하였고 소변유출은 26예였다. 기타 합병증으로 출혈, 열개창(wound dehiscence)이 나머지 순으로 관찰되었다(Table 3).

4) 대사 관련 합병증

신장이식 후 대사 관련 합병증 중 가장 흔한 것은 항고지혈증 약제복용을 요하는 이상지질혈증으로 543예에서 발생되었다. 이식 전 당뇨가 없었으나 이식 후 혈당강하제 또는 인슐린 투여가 요구되는 이식 후 당뇨(post-transplant diabetes mellitus)가 131예로 그 다음을 차지하였다. 기타 고관절의 무혈성 괴사(avascular necrosis, AVN)와 골다공증이 각각 그 뒤를 이어 발생하였다(Table 3).

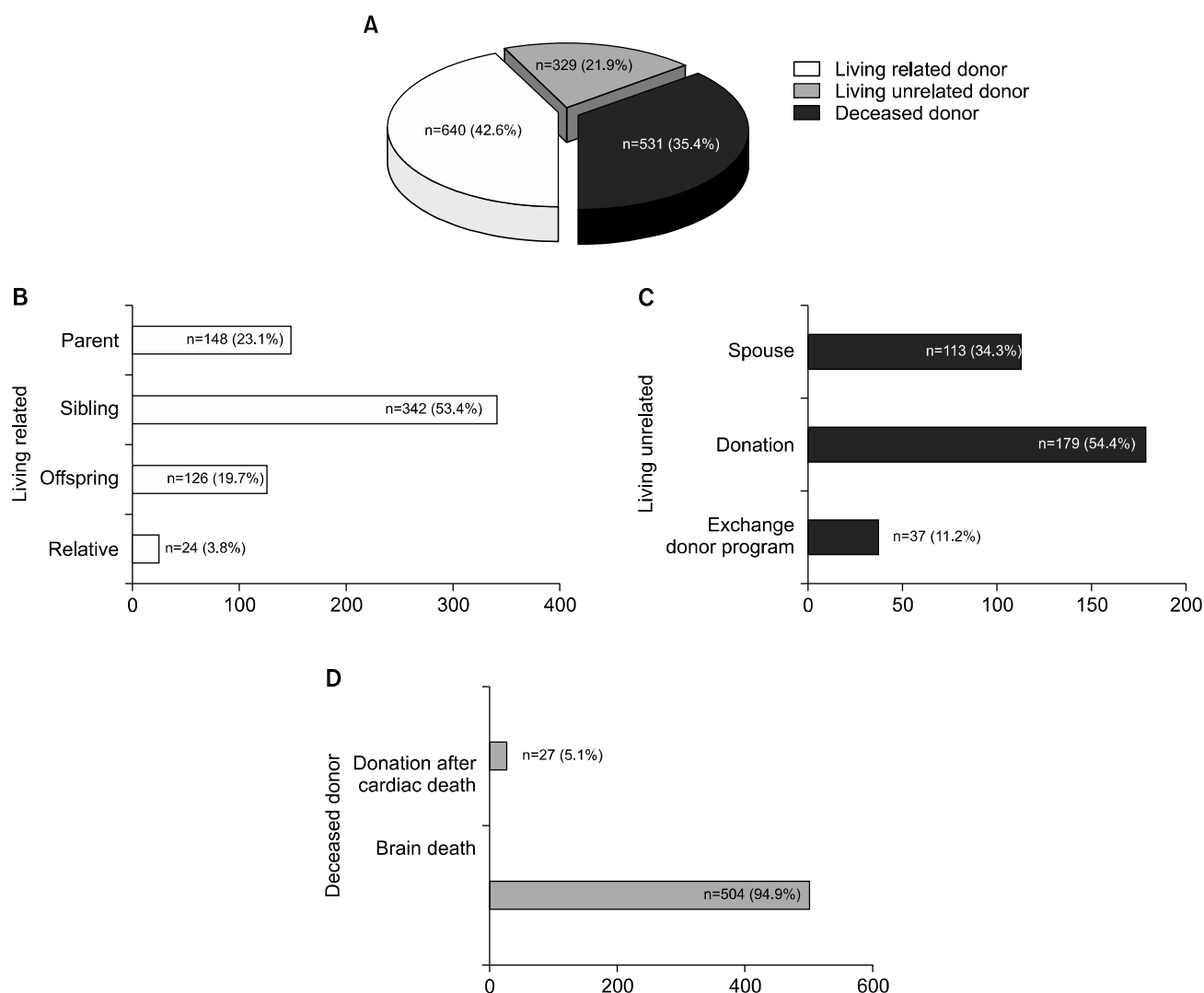


Fig. 3. Relationship of donors and recipients. (A) Donor type. (B) Relationship of donor and recipients in living related kidney transplantation. (C) Relationship of donor and recipients in living unrelated kidney transplantation. (D) Donor criteria in deceased donor.

Table 3. Immediate and late complications after kidney transplantation

Complication	No.
Immediate operation related complications	
Lymphocele	74
Postoperative bleeding	20
Urinary leakage	26
Urinary stricture	9
Renal artery stenosis/thrombosis	3
Wound dehiscence	13
Late metabolic complications	
Dyslipidemia	543
Posttransplant diabetes mellitus	131
Avascular necrosis of femoral head	60
Osteoporosis	98

Table 4. Infectious complications after kidney transplantation

Types of infection	No.
Virus	
Cytomegalovirus	624
Parvovirus	175
Polyomavirus	365
Bacteria	
Urinary tract infection	203
Pneumonia	111
Sinusitis	21
Others	
Fungus	28
Others	
Tuberculosis	28
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	14

5) 감염의 발생

거대세포바이러스 감염은 624예로 가장 흔한 바이러스 질환으로 관찰되었으며 폴리오마바이러스와 파보바이러스 그리고 대상포진(herpes zoster)이 각각 365예, 175예, 111예에서 발생하였다. B형간염 바이러스는 8예, C형간염 바이러스는 4예에서 새로이 발견되었다. 세균감염으로 요로감염이 203예였으며 폐렴이 111예로 그 다음을 차지하였다. 기타 결핵감염은 28예였으며 폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jiroveci* pneumonia, PJP)은 14예였다(Table 4).

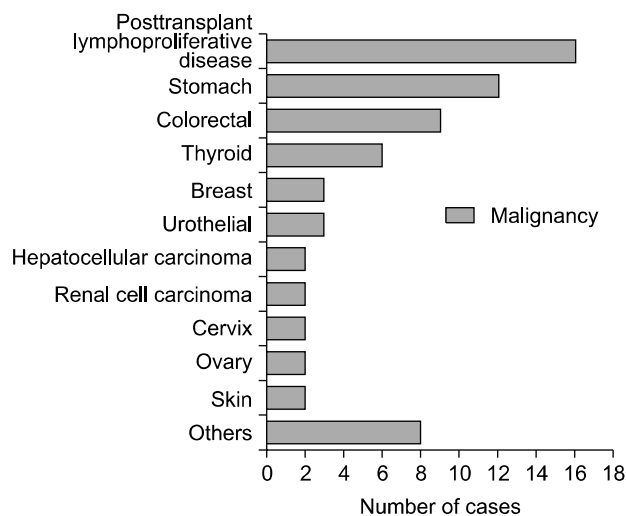


Fig. 4. Newly developed malignancies after kidney transplantation.

6) 악성 종양의 발생

신장이식 환자의 악성종양은 67예에서 발현되었으며 이식 후 림프세포 증식병(posttransplant lymphoproliferative disease, PTLN)이 16예로 가장 많았고 그 다음이 위, 대장직장 순으로 관찰되었다(Fig. 4).

7) 이식 성적

전체 이식환자의 이식신장의 1년, 5년, 10년 그리고 15년 생존율은 각각 97.3%, 93.1%, 81.6% 그리고 75.8%로 나타났다. 생체 신장이식과 사체 신장이식의 1년, 5년, 10년 그리고 15년 생존율은 각각 98.8%와 94.9%, 95.5%와 88.5%, 85.1%와 75.3% 그리고 78.1%와 70.9%로 나타나, 생체 신장이식과 사체 신장이식의 이식신장의 생존율은 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 것으로 분석되었다($P < 0.001$) (Fig. 5A, B). 이식편 부전은 191예(12.7%)에서 나타났으며 이중 가장 흔한 원인은 만성 동종이식 사구체병증에 의한 경우로 관찰되었다(Fig. 6).

전체 이식환자의 1년, 5년, 10년 그리고 15년 환자 생존율은 각각 98.5%, 97.2%, 95% 그리고 94.4%로 나타났다. 생체 신장이식과 사체 신장이식의 1년, 5년, 10년 그리고 15년 환자 생존율은 각각 99.4%와 96.8%, 98.6%와 94.7%, 97.2%와 91.1% 그리고 96.7%와 90.6%로 나타나, 생체 신장이식과 사체 신장이식의 환자 생존율은 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 것으로 분석되었다($P < 0.001$) (Fig. 7A, B). 환자 사망의 원인으로 감염에 의한 경우가

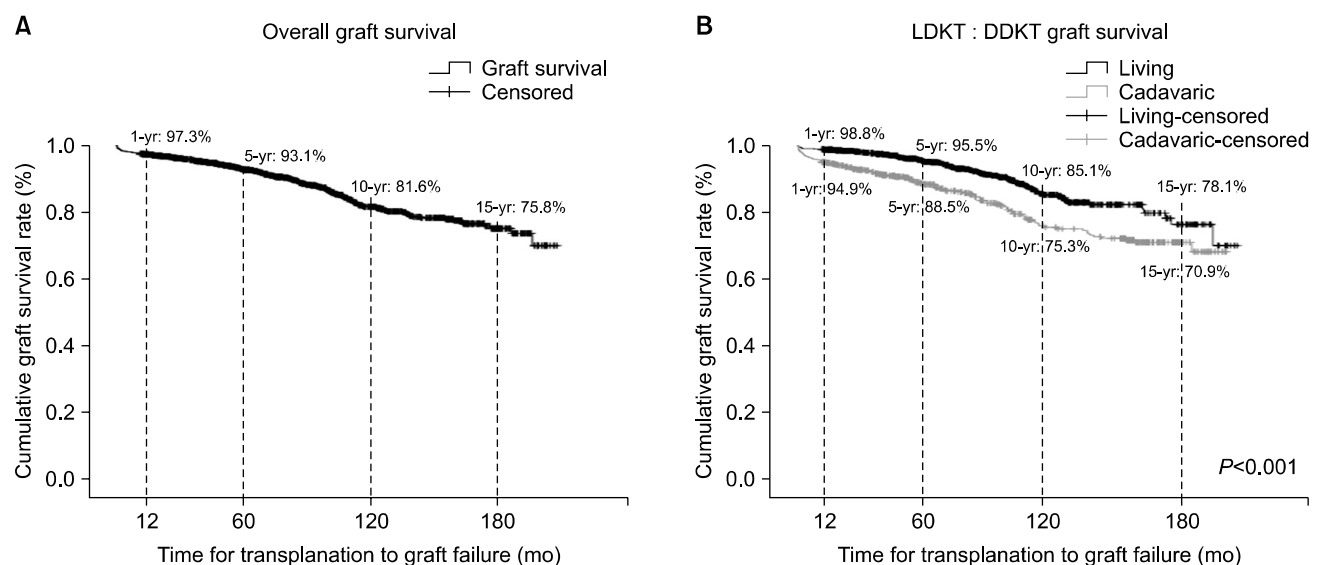


Fig. 5. Long-term outcomes after kidney transplantation: graft survival. (A) Overall graft survival. (B) Living donor kidney transplantation (LDKT) : deceased donor kidney transplantation (DDKT) graft survival.

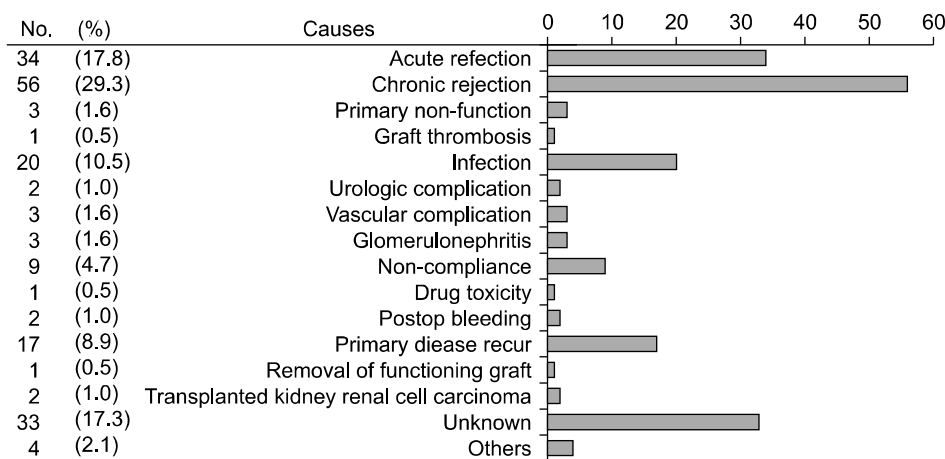


Fig. 6. Causes of graft failure after kidney transplantation.

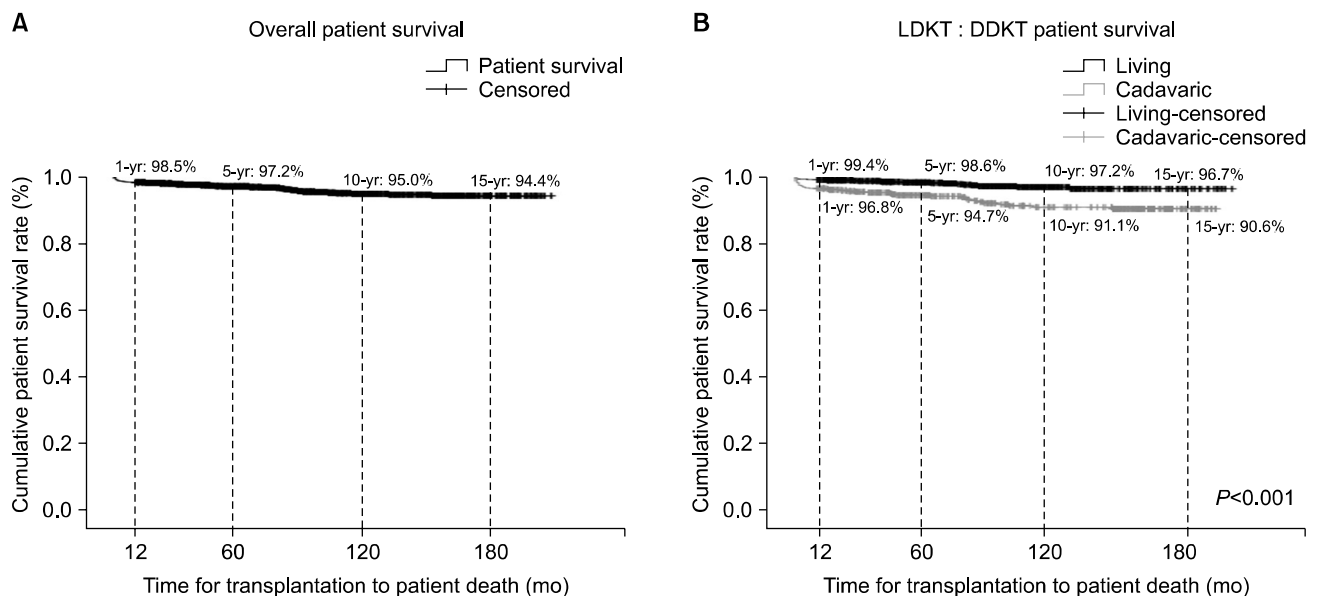


Fig. 7. Long-term outcomes after kidney transplantation: patient survival. (A) Overall patient survival. (B) Living donor kidney transplantation (LDKT) : deceased donor kidney transplantation (DDKT) patient survival.

전체 사망 57명 중 21명(36.8%)으로 가장 흔하게 관찰되었고 암에 의한 경우가 9명(15.7%)으로 2번째 원인으로 관찰되었다(Table 5).

8) 이식신장의 생존율에 영향을 미치는 독립적 위험인자

삼성서울병원에서 시행된 1,500예 신장이식 환자의 이식신장의 생존율에 영향을 미치는 요인에 대해 단변량분석 및 다변량분석을 시행하였고 그 결과 공여자의 형태(사체 신장이식) 및 신장이식 후 거부반응의 발생 여부가 이식신장의 생존율에 영향을 미치는 독립적인 위험인자로 분석되었다(Table 6).

Table 5. Causes of patient death after kidney transplantation

Cause of death	No. (%)
Bleeding	2 (3.5)
Cardio & cerebrovascular	5 (8.7)
Malignancy	9 (15.7)
Infection	21 (36.8)
Liver failure	3 (5.2)
Trauma	3 (5.2)
Unknown	6 (10.5)
Others (including suicide)	7 (12.2)

Table 6. Impact factors affecting graft failure after kidney transplantation

Variable	P value
Univariate analysis	
Ischemic time (cold/warm)	0.081/0.555
Male gender	0.090
Donor age	0.052
Recipient age	0.947
Recipient body mass index	0.067
Medical comorbidity (hypertension/diabetes)	0.396/0.219
Recipient with hepatitis virus (HBV/HCV)	0.529/0.063
Duration of the pretransplant dialysis	0.068
Pretransplant estimated glomerular filtration rate	0.072
Deceased donor kidney	0.004
Extended criteria donor kidney	0.773
Number of HLA mismatch	0.089
Anti-thymocyte immunoglobulin at perfusion	0.080
Maintenance immunosuppression	
Tacrolimus	0.152
Cyclosporin	0.053
Sirolimus	0.139
Without mycophenolate mofetil	0.080
Steroid withdrawal	0.653
History of allograft rejection during follow-up period	0.005
Delayed graft function	0.058
Multivariate analysis	
Type of donor (living vs deceased)	0.002
Rejection (positive vs negative)	0.003

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HLA, human leukocyte antigen.

고 찰

1969년 국내 신장이식이 도입된 이래로 1980년대 중반 이후 이식 건수의 급격한 증가로 최근 연 1,300여 건의 신장이식이 행해지고 있다. 본 연구가 진행된 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원에서도 연간 150건의 신장이식이 행해지고 있다.

본 연구에서 사체 신장이식은 531예로 전체 신장이식 중 35%를 차지하였고 확장범주 공여 신장에 의한 신장이식은 사체 신장이식 중 61예(11.4%)를 차지하였다. 확장범주 신장이식은 기존의 1,000예 신장이식에서 27예가 시행이 되었으며 1,500예까지 34예가 시행이 되어 이는 점차 증가 추세에 있다. 실제적으로 미국에선 매년 생체 신장이식은 점차 감소 추세에 있고 신장이식 대기자 수도 2008년 기준 75,000명으로 꾸준히 늘어나고 있는 상황에서 사체 신장이식 및 확장범주 공여 신장이식의 중요성이 대두되고 있는 실정이다(10). 확장범주 공여 신장이식은 표준범주 공여 신장이식보다 예후가 나쁜 것으로

알려져 있지만 신장이식 없이 투석만 유지하는 환자군과 비교하여 사망률은 더 낮음이 입증되었다. Dahmane 등(11)에 의하면 확장범주 공여 신장이식은 delayed graft function (DGF), primary nonfunction의 발생 빈도가 표준범주 신장이식보다 더 높으며 크레아티닌 청소율도 더 낮았지만 환자와 이식신장의 5년 생존율이 크게 다르지 않다고 보고하고 있다. Pascual 등(12)은 수혜자 나이가 40세 이하이거나 재 신장이식이 예정된 환자에서 확장범주 신장이식을 시행하지 않을 것을 주장하지만 수혜자 나이가 40세 이상이고 신부전의 원인이 당뇨에 의한 환자에서 신장이식 대기시간이 길어질 때 지속적인 투석보다 확장범주 신장이식을 시행 받는 것이 더 나은 환자 생존을 나타냄을 보고하였다. 신장이식 대기자 수도 점차 증가 추세에 있는 시점에서 사체 신장이식 중 확장범주 신장이식에 대해 지속적인 관심을 갖고 신장이식 후 이식신장의 유지를 위한 다각적인 노력이 필요할 것이다.

본 연구에서 지난 18년간 12.7%인 191예에서 이식편 부전이 발생하였으며 전체 환자의 1년 이식신장 생존율은 97.3%, 5년 이식신장 생존율은 93.1% 그리고 10년 이식신장 생존율은 81.6%였다. 만성 동종이식 사구체병증은 이식 후 10년 이상 경과된 환자의 60% 이상에서 동반이 되며 이식편 부전의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다(13). 본 연구에서 이식편 부전의 가장 흔한 원인으로 만성 동종이식 사구체병증으로 29.3%를 차지하였다. 서두에서 언급하였듯이 만성 동종이식 사구체병증은 임상적으로 신장이식 후 신장 기능의 점진적인 소실을 보이는 환자들을 대상으로 조직검사를 통해 확진하였다. 이는 본 연구가 진행된 삼성서울병원에서 기존에 발표한 신장이식 1,000예의 임상성적보고와 같은 결과를 확인할 수 있었다(5). 그 다음으로 급성 거부반응과 원인 미상 그리고 감염에 의한 순으로 나타났다. 이식신장 소실 원인 중 원인 미상은 17.3%로 3번째 빈도를 차지하였다. 이는 본 연구에서 신장이식 후 신장 기능이 점차 소실된 환자들에게 조직검사를 시행하지 못하여 정확한 원인을 알아내지 못한 경우로 이식편 부전의 원인을 밝히기 위한 보다 적극적인 노력이 필요할 것으로 생각이 된다.

강력한 면역억제제의 도입으로 급성 거부반응의 빈도가 점차 감소하고 있지만, 급성 거부반응은 여전히 이식신의 생존율에 미치는 강력한 위험인자임이 보고 되었으며(14), 이는 이식 전 면역유도와 함께 면역억제제 치료에도 불구하고 급성 세포성 거부반응 혹은 항체매개성 급성 거부반응(antibody-mediated acute rejection)이 충분히 해결되지 않음으로 생각이 된다. 적절한 면역억제제가 사용된 최근 연구에서도 항체매개성 급성 거부반응

은 이식신장의 소실의 중요한 원인으로 보고되고 있다(15). 본 연구에서도 이식편 부전의 원인 중 2번째로 흔한 원인(17.8%)이 급성 거부반응으로 나타났으며 아직도 급성 거부반응의 유무가 이식신장의 생존에 영향을 미치는 중요한 인자임을 보여주고 있다.

이식 후 1개월 이내에 발생하는 감염은 대부분 세균감염이며 이식 후 1개월에서 6개월 사이에는 바이러스감염 및 진균감염의 위험이 높아지고 특히 거대세포바이러스, 헤르페스바이러스 및 칸디다 감염이 많은 것으로 알려져 있다. 이식 후 6개월 이후에는 만성 바이러스감염, 만성 세균감염, 산발적인 기회감염 및 일반인에게도 나타날 수 있는 감염이 흔히 발생 된다(16). 본 연구에서 감염은 이식신장 소실의 4번째로 흔한 원인(10.5%)이었으며 환자 사망 원인의 가장 흔한 원인(36.8%)을 차지하여 무엇보다 이식 후 감염의 관리가 중요하다고 할 수 있다. 바이러스감염은 면역억제제의 사용으로 인한 세포면역기전의 억제로 인해 자주 발생이 되며 이중 거대세포바이러스 감염은 이식 환자의 이환과 사망에 중대한 영향을 미치며 발생 빈도는 38~67%까지 보고되고 있다(17). 거대세포바이러스 감염은 전체 환자 중 41.6% (624명)을 차지하는 가장 흔한 감염이었고 이는 증상의 발현과 상관없이 추적 관찰 중 CMV antigenemia에서 양성을 보이는 경우를 모두 포함한 것이다. 본 연구에서 거대세포바이러스 감염에 의한 사망은 1명으로 이는 이식 전 공여자의 거대세포바이러스 IgG가 양성이거나 anti-thymocyte globulin으로 면역억제를 한 경우, 스테로이드 충격요법 및 이식 후 거대세포바이러스를 추적 관찰하여 CMV antigenemia titer가 $50\text{개}/4 \times 10^5$ leukocyte 이상인 경우 증상의 발현과 상관없이 정주용 ganciclovir로 선제 치료를 하였고 추적 관찰로 위, 대장내시경 및 생검 등 적극적인 관리를 하였기 때문으로 생각이 된다. BK 폴리오마바이러스는 24.3%(365명)에서 발현되어 두 번째로 흔한 바이러스 감염원을 차지하였다. 이는 타크로리무스나 마이코페놀레이트 등의 새로운 면역억제제의 도입으로 인하여 이식신장 기능장애의 주요 원인으로 알려져 있으며 BK 바이러스 연관 신병증(BK virus associated nephropathy)을 유발하며 이식 후 2~60개월 사이에 발생하는 이식신장 기능장애와 소실의 중요한 원인으로 알려져 있다(18). 본 연구에서도 이식 후 1, 5, 9, 16, 24주째 특히 타크로리무스나 마이코페놀레이트를 사용하는 환자들이나 이유 없이 혈청 크레아티닌의 상승이 있는 경우 소변 decoy 세포를 모니터링하여 4배 이상으로 상승하였을 때 혈청 PCR을 이용하여 폴리오마바이러스 역가가 $>10,000/\text{mL}$ 이상인 경우 신생검으로 확진을 하여 면역억제제 감량이

나 변경 등 적절한 치료를 하였다.

신장이식 후 발생하는 가장 흔한 세균감염은 요로감염으로 예방적 항생제를 사용하지 않았던 이식 초기에 발생 빈도가 35~79%로 보고 되었고(19) 균혈증의 60% 가량이 요로감염으로부터 기인하였다고 한다(20). 본 연구에서도 세균감염 중 가장 흔한 원인을 차지하였고 무엇보다 초기 정주용 광범위 항생제를 사용하여 이식 후 1개월 이내 요로감염은 발생되지 않았으며, 추적 관찰 중 203명의 환자에서 요로감염이 발생되었으나 적절한 항균 치료 후 호전되어 사망한 경우는 없었다. 이는 trimethoprim, sulfamethoxazole의 예방적 투여와 함께 카테터의 적절한 관리 및 적극적인 항균제 치료의 효과라고 생각이 된다.

신장이식 환자의 이식 초기 사망 원인은 주로 감염성 질환이나 이식 후기 사망 원인은 주로 심혈관계질환과 악성종양이다. 최근 심혈관계질환 치료의 발달로 심혈관계질환에 의한 사망은 감소하고 있지만 악성종양에 의한 사망은 증가하고 있으며 Buell 등은 향후 이식환자 사망 원인으로 악성종양이 심혈관계질환을 넘어설 것으로 주장한다(21,22). 본 연구에서 악성종양에 의한 사망이 15.7%로 두 번째로 많은 사인으로 조사되었으며 이식 후 림프구 증식병, 위, 대장직장암 순으로 높았으며 이환된 환자는 전체 1,500명 중 4.46%를 차지하였다. 이는 2010년 국내 전체 암발생률인 2%보다 2배 이상 높은 수치로(23) 악성종양의 발생은 면역억제제의 노출 기간과 밀접한 관련이 있고, 장기적인 면역억제제의 사용은 악성종양의 누적발생률을 증가시킨다고 알려져 있다(22). van Leeuwen 등(24)은 이식장기 기능부전으로 면역억제제를 중단할 경우 종양 발생위험도가 감소함을 보고하여 면역억제제의 사용이 이식 후 종양 발생의 원인이 됨을 보여 주었다. 향후 추적 관찰 기간이 늘어날수록 악성종양에 이환되는 환자의 숫자가 늘어날 것으로 예상되어 이식신장의 기능 유지에 필요한 최소한의 면역억제제의 사용과 함께 신장이식 환자에서 다빈도로 발생하는 악성종양에 대한 선별검사가 필수적일 것이다.

결론

이식신장의 생존율과 함께 환자 생존율 또한 점차 증가하고 있으며 이식신장과 환자 생존율 향상을 위해 적절한 면역억제제의 사용과 감염 및 악성종양의 예방을 위한 면밀한 추적 관찰은 필수적이라 하겠다. 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원에서 시행된 신장이식 1,500예를 후향적으로 분석한 결과, 기증자의 유형(생체, 사체

신장이식)과 거부반응의 발생 유무가 이식신장의 장기 생존에 독립적인 위험인자임을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). KONOS Annual Report 2011 [Internet]. Seoul: KONOS; 2011 [cited 2014 Jan 15]. Available from: <http://www.konos.go.kr>.
- 2) McDonald SP, Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991-2001. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2212-9.
- 3) Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2135-41.
- 4) 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.
- 5) Jung HT, Jung GO, Choi GS, Kwon CH, Kim SJ, Joh JW, et al. Report of 1,000 kidney transplants at the Sungkyunkwan University of Korea. *J Korean Soc Transplant* 2009;23:141-8. (정희택, 정금오, 최규성, 권준혁, 김성주, 조재원, 등. 성균관대학교 의과대학, 삼성서울병원에서 시행한 신장이식 1,000 예의 임상성적 보고. 대한이식학회지 2009;23:141-8.)
- 6) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
- 7) Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: objectives and interim result. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 2:S101-16.
- 8) Park JB, Kim SJ, Oh HY, Han YS, Kim DJ, Park JW, et al. Steroid withdrawal in living donor renal transplant recipients using tacrolimus and cyclosporine: a randomized prospective study. *Transpl Int* 2006;19:478-84.
- 9) Kim CK, Song JH, Kim SM, Peck KR, Oh W, Huh W, et al. Clinical usefulness of human cytomegalovirus antigenemia assay after kidney transplantation. *Transplantation* 2003;75:2151-5.
- 10) Port FK, Merion RM, Roys EC, Wolfe RA. Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008;8(4 Pt 2):911-21.
- 11) Dahmane D, Audard V, Hiesse C, Pessione F, Bentaarit B, Barrou B, et al. Retrospective follow-up of transplantation of kidneys from 'marginal' donors. *Kidney Int* 2006;69:546-52.
- 12) Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis* 2008;52:553-86.
- 13) 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.
- 14) Moon JI, Lee CM, Kim SI, Kim MS, Kim YS, Park K. The impact of acute rejection on long-term graft outcome in renal allograft recipient. *J Korean Soc Transplant* 1998;12:67-74. (문장일, 이창목, 김순일, 김명수, 김유선, 박기일. 급성 거부 반응이 이식신의 장기 생존율에 미치는 영향. 대한이식학회지 1998;12:67-74.)
- 15) Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012;12:388-99.
- 16) Humar A, Michaels M; AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:262-74.
- 17) Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Clinical approach to viral and fungal infections in the renal transplant patient. *Semin Nephrol* 1992;12:364-75.
- 18) Ramos E, Drachenberg CB, Portocarrero M, Wali R, Klassen DK, Fink JC, et al. BK virus nephropathy diagnosis and treatment: experience at the University of Maryland Renal Transplant Program. *Clin Transpl* 2002;143-53.
- 19) Rubin RH, Fang LS, Cosimi AB, Herrin JT, Varga PA, Russell PS, et al. Usefulness of the antibody-coated bacteria assay in the management of urinary tract infection in the renal transplant patient. *Transplantation* 1979;27:18-20.
- 20) Myerowitz RL, Medeiros AA, O'Brien TF. Bacterial infection in renal homotransplant recipients: a study of fifty-three bacteremic episodes. *Am J Med* 1972;53:308-14.
- 21) Mazuecos A, Muñoz Terol JM, García Álvarez T, Sola E, Rodríguez Benot A, Dsuna A, et al. Increase in malignancies as cause of death in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2009;41:2159-62.
- 22) Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80(2 Suppl):S254-64.
- 23) National Cancer Information Center annual report 2013 [Internet]. Seoul: National Cancer Information Center; 2013 [cited 2014 Jan 15]. Available from: <http://cancer.go.kr>.
- 24) van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MR, Stewart JH, McDonald SP, Amin J, et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2010;340:c570.