

뇌사자 평가 중에 발생한 심장사 후 장기기증에 의한 신장이식: 단일기관 장기추적 결과

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과

허나윤 · 박효준 · 이교원 · 최규성 · 김종만 · 박재범 · 권준혁 · 김성주 · 조재원 · 이석구

The Long-term Outcomes of Kidney Transplantation from Donation after Circulatory Death during Brain Death Donor Evaluation in a Single Center in Korea

Nayoon Hur, M.D., Hyojun Park, M.D., Kyowon Lee, M.D., Gyuseong Choi, M.D., Jong Man Kim, M.D.,
Jae Berm Park, M.D., Choon Hyuck Kwon, M.D., Sung Joo Kim, M.D., Jae-Won Joh, M.D.
and Suk-Koo Lee, M.D.

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

Background: While the number of deceased donor donations has increased in Korea, the organ shortage remains a major limitation for kidney transplantation. Donation after circulatory death (DCD) can be an option to expand the donor pool. In this study we evaluated the short and long term survival of grafts and patients and assessed the risk factors for graft failure.

Methods: In a single center, from August 1997 to December 2013, 28 cases of recipients who received kidney transplantation from DCD were enrolled. Information about donor and recipient factors, graft conditions, and transplant outcomes was collected through review of medical records. We calculated overall graft and patient survival rates and the risk factors for graft failure according to donor criteria and whether or not delayed graft function (DGF) occurred.

Results: There was no primary non-function, but DGF developed in 67.9% (19/28). Graft losses occurred in five patients during a median follow-up period of 68.2 months (4~204). There was no significant difference in graft survival rates depending on the donor criteria and the occurrence of DGF. In addition, there were no noteworthy risk factors for graft failure among donor age, donor creatinine, extended criteria donor, recipient age, warm ischemic time, cold ischemic time, and DGF.

Conclusions: In this study, despite the high incidence of DGF, the long-term graft and patient survival in kidney transplantation from DCD were acceptable. Therefore, DCD can be an alternative to expand the donor pool and to shorten the waiting time.

Key Words: Kidney transplantation, Donation after circulatory death, Graft survival

중심 단어: 신장이식, 심장사 후 장기기증, 이식편 생존율

Received August 3, 2015, Revised October 30, 2015, Accepted November 13, 2015

Corresponding author: Jae Berm Park

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: 82-2-3410-3647, Fax: 82-2-3410-0040
E-mail: jbparkmd@gmail.com

서론

현재 우리나라에서 만성 신부전으로 인해 신 대체 요법 (renal replacement therapy)이 필요한 환자 중 신장이식 (kidney transplantation) 대기자는 14,477명(2014년 12월 기준, Korean Network for Organ Sharing [KONOS] 2014년 4분기 통계)으로 2000년 2,309명에 비해 기하급수적으로 늘어나고 있다. 국내에서 사망자 기증 신장이식(deceased donor kidney transplantation, DDKT)은 대부분 뇌사자 (brain death donor)에 의한 신장이식으로 최근 뇌사자 장기기증에 대한 국민적인 의식의 성숙으로 뇌사자 장기기증이 증가(2014년 446명~2014년 12월 기준, KONOS 2014년 4분기 통계)추세에 있으나 2014년 DDKT는 808예 (KONOS 2014년 4분기 통계)로 여전히 대기자 수에 훨씬 못 미치고 있어 심각한 장기부족의 어려움을 겪고 있다.

뇌사(brain death)는 뇌간 기능의 비가역적인 손상으로 호흡, 심기능, 체온 조절 등 생명유지기능이 지속적인 유지가 불가능한 회복 불능의 비가역적인 상태로, 국내에서는 뇌사자 기증 신장이식이 1979년에 처음 시행된 이래 2000년에 “장기 등 이식에 관한 법률”이 시행되어 장기부전으로 인해 어렵게 생명을 연장하며 대기하는 환자들에게 장기이식의 길이 열렸다. 그러나 뇌사 기증자의 장기기증을 위한 1차, 2차에 걸친 뇌사 판정이 진행되는 중에도, 뇌사상태로 인한 혈액학적인 불안정으로 심정지가 드물지 않게 발생되고, 이때 심폐소생술 후에도 혈액학적으로 안정되지 않아 결국 장기기증을 하지 못 한 채 심장사(circulatory death)에 이르게 되는 경우들이 있다. 이 때 뇌사 판정 중에 심폐소생술 등의 적극적인 관리에도 불구하고 심정지에 이르거나 거의 심정지에 이를 상황의 뇌사 추정자에서 신속한 장기구득(organ procurement)으로 심장사 후 장기기증(donation after circulatory death, DCD)이 시도되어 왔다(Maastricht classification class IV)(1,2).

유럽 및 미국의 서구에서는 1960년대 후반, 인류가 전통적으로 사망으로 여긴 심장사와 다른 뇌사에 대한 컨센서스-70년대 중반 이후 뇌사를 법적으로 인정(3)-가 이루어지면서 뇌사자로부터의 장기이식이 정립되어 활성화되는 중에도, 심장사 후 장기기증에 의한 신장이식(kidney transplantation from DCD or non-heart beating donor)이 꾸준히 시행되어, 특히 유럽에서는 90년대 후반 심장사 후 신장이식이 전체 사망자 신장이식의 10% 미만에 불과하였으나, 2010년 이후 30%에 육박할 정도로 전체 신장이식의 많은 부분이 심장사 후 장기기증에 의한 신장이식으로 진행되고 있다(4,5).

이러한 경험에 근거하여 최근에는 많은 연구가 보고되고 있다. 심정지 후 공여자에 의한 신장이식이 뇌사자에 의한 신장이식과 비교하여 심정지 후 공여자에서 지연성 이식편 기능(delayed graft function, DGF)의 발생률이 높은 것으로 알려져 있으나, 단기 및 장기 이식신 성적에 차이가 없다는 결과들이 발표되고 있다(3). 하지만 심정지 후 공여자에 의한 장기기증은 각 나라마다 또는 문화마다 받아들이고 이해되는 폭이 달라 다양한 분류의 심장사 후 장기기증이 이루어지고 있는 상황이다(Maastricht classification)(2,6).

본 센터에서는 1997년 이래 뇌사 추정자로 뇌사자 장기기증을 위한 최소한 1차 판정 이후 뇌사 판정의 과정 중에 심정지 또는 심폐소생술 후에 거의 심정지에 이르는 뇌사 추정자로부터 심정지 후 장기구득을 시행하여 신장이식을 시행해 왔다.

이에 본 연구에서는 심정지 후 장기기증에 의한 신장이식의 장기간 결과를 알아보고, 이에 영향을 미치는 예후인자를 평가하고자 하였다. 기증자의 기증 시 기준에 따라 표준기준 공여자(standard criteria donor, SCD)와 확대기준 공여자(extended criteria donor, ECD)로 나누어 이식편의 생존율(graft survival) 및 환자 생존율(patient survival)을 비교하였으며, 심정지 후 신장기증에 의해 신장이식을 받은 환자에서 DGF가 발생한 군과 발생하지 않은 군에서 이식신의 생존율 및 환자 생존율을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1997년 8월에서 2013년 12월 사이에 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원에서 심장사 후 공여자로부터 신장이식을 받은 환자를 대상으로 하였으며, 이를 2014년 12월까지 추적 관찰하여 의무기록을 통해 후향적으로 분석하였다(기관윤리심의위원회 승인번호 2015-10-020). 수혜자 자료(연령, 성별, 기저질환, 인체 백혈구 항원 불일치 [human leukocyte antigen mismatch, HLA mismatch], 패널 반응성 항체[panel-reactive antibody, PRA] 등), 공여자 자료(연령, 성별, 사망원인, 공여 전 혈청 크레아티닌 등), 이식수술 기록, 수혜자의 경과 등을 의무기록을 통해 수집하였다.

본 센터에서 뇌사 추정자에서 뇌사 판정 중에 심정지 후 기증에 의한 장기구득이 시행되는 과정은 다음과 같다. 최소한 1차 뇌사 판정 이상의 과정을 마친 뇌사 판정 중에 있는 기증자가 심정지에 이르거나 심폐소생술 후에도 회복하지 못하고 고용량의 승압제(inotropics)에도 혈액학적

으로 불안정하여 유지가 불가능한 경우, 뇌사 판정 진행 중인 자로부터 심장지 후 장기기증의 과정에 의한 장기구득을 진행하였다. 수술실로 이동하여 심장무수축(asystole)을 최종 확인하고, 3분간의 no touch time 후 사망 선언과 동시에 절개를 가하여 신속 적출술(ultra-rapid technique)에 의해 시행하였으며, 개복 후 대동맥을 박리하여 대동맥에 도관삽입(cannulation)하여, 대동맥을 통한 냉관류액을 주입하고 신속히 냉각관류를 하여 장기를 구득하였다. 장기구득은 간, 신장 순서로 시행하였다.

온허혈 시간(warm ischemic time)은 심장무수축으로부터 대동맥 결찰(aorta clamp) 후 냉관류(cold perfusion)의 시작 시점까지로 정의하였으며, 냉허혈 시간(cold ischemic time)은 냉관류 직후 얼음 속에 보관되어 bench work을 마친 뒤 혈관 문합을 위해 냉보관(cold storage in ice)으로부터 상온 또는 수혜자의 체온에 노출되기 직전까지의 시간

으로 정의하였다(7).

SCD와 대비하여 ECD는 공여자의 나이가 60세 이상이거나, 50세 이상이면서 고혈압, 뇌혈관 원인으로 인한 사망, 혈장 크레아티닌 수치가 1.5 mg/dL 이상인 경우 중 두 가지 이상을 만족하는 경우로 정의하였다(8). DGF는 이식 첫 1주 이내에 투석이 필요한 경우로 정의하였으며, 원발성 기능부전(primary non-function, PNF)은 신장이식을 하였으나 신장기능이 회복되지 않아 투석 중단을 할 수 없는 경우로 정의했다.

신장이식수술에 앞서 유도 면역억제제로는 항흉선세포 항체(anti-thymocyte globulin)를 사용하였으며, 신장이식 후 유지요법에 사용되는 면역억제제는 칼시뉴린억제제(calcineurin inhibitor)인 사이클로스포린(cyclosporine) 또는 타크로리무스(tacrolimus)와 항대사억제제(antimetabolite)인 아자티오프린(azathioprine) 혹은 마이코페놀레이트 모

Table 1. Basal characteristics of the patients

Characteristic	DCD (total) (n=28)	DCD-SCD (n=20)	DCD-ECD (n=8)	P-value
Recipient				
Age (yr)	44.8±9.3	43.0±9.4	49.4±7.9	0.102
Sex (male:female)	17:11	11:9	6:2	0.419
Underlying disease				
Hypertension	24 (85.7)	18 (90)	6 (75)	0.555
Diabetes mellitus	4 (14.3)	3 (15)	1 (12.5)	1.000
Duration of dialysis (mo)	59.3±43.8	65.7±47.6	43.4±20.1	0.530
HLA-mismatching >3	24 (85.7)	16 (80)	8 (100)	0.295
PRA (%)				1.000
0~50	27 (96.4)	19 (95)	8 (100)	
>50	1 (3.6)	1 (5)	0	
Donor/graft factor				
Age (yr)	40.9±16.5	33.9±13.9	58.5±5.3	<0.001
Sex (male:female)	18:10	14:6	4:4	0.400
Underlying disease				
Hypertension	10 (35.7)	4 (20)	6 (75)	0.011
Diabetes mellitus	0	0	0	
Cause of death				0.576
Cerebrovascular accident	15 (53.6)	11 (55)	4 (50)	
Trauma	9 (32.1)	7 (35)	2 (25)	
Suicide or hypoxic brain damage	4 (14.3)	2 (10)	2 (25)	
Cardiopulmonary resuscitation	6 (21.4)	4 (20)	2 (25)	1.000
Intensive care unit stay (day)	9.0±4.9	9.4±5.0	8.1±5.1	0.562
Donation other than kidney	4	3	1	1.000
Serum creatinine (mg/dL)	2.21±1.67	2.35±1.97	1.88±0.05	0.277
Warm ischemic time (min)	9.04±6.55	8.83±7.11	9.50±5.48	0.816
Cold ischemic time (min)	472.3±175.9	403.4±135.2	627.3±162.6	0.352
Follow-up duration	67.0 (4~206)	78.5 (47~206)	62.0 (4~70)	0.021

Data are presented as mean±SD, number (%), or median (range).

Abbreviations: DCD, donation after circulatory death; SCD, standard criteria donor; ECD, extended criteria donor; HLA, human leukocyte antigen; PRA, panel-reactive antibody.

페틸(mycophenolate mofetil)과 스테로이드로 구성되는 삼제요법을 사용하였다. 이때 스테로이드는 면역학적 위험도가 낮으면서 이식 초반에 거부반응 없이 안정적인 신기능을 유지하는 경우 6개월 이내에 중단을 시도하였다.

1. 통계 분석

연속변수에 대해서는 평균과 표준편차 혹은 중앙값과 범위로 나타내었고, 범주형 변수는 퍼센트로 계산하였다. 수여자와 공여자의 특징은 범주형 변수에 대해서는 chi-square test 혹은 Fisher exact test를 이용하였으며, 연속형 범주에 대해서는 t-test 또는 Mann-Whitney test를 사용하여 분석하였다. 환자 및 이식편의 생존율을 분석하기 위해서는 Kaplan-Meier method를 사용하였으며, 이식편 부전(graft failure)에 영향을 미치는 변수들을 검정하기 위해서 Cox-proportional hazard model을 사용하였다. 이와 같은 통계적 분석을 위해서는 R 3.0.3 (Vienna, Austria; <http://www.R-project.org>), IBM SPSS ver. 23 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 및 SAS ver. 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용하였다. *P*-value 값이 0.05 이하일 때를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 심정지후 기증에 의한 신장이식 수혜자의 기본 자료

1997년 8월부터 2013년 12월까지 삼성서울병원에서 시행된 심정지 후 장기기증에 의한 신장이식은 총 28예이며, 이들의 기본자료는 Table 1과 같다. DCD는 총 16명(32개의 신장; 4개의 신장은 타 병원에서 이식을 시행하였다)이

있고, 기증자의 평균 연령은 40.9 ± 16.5 세였다. 기증자의 35.7%에서 기저질환으로 고혈압을 가지고 있었으며, 이들의 사망원인은 뇌혈관 질환이 가장 많았고, 장기 기증 전 마지막 혈청 크레아티닌은 2.21 ± 1.67 mg/dL였다. 16명의 기증자 중에 4명의 기증자에서는 신장 외에 간도 구득하여 간이식이 시행되었다.

수혜자의 평균 연령은 44.8 ± 9.3 세였으며, 이식 전 투석 기간은 59.3 ± 43.8 개월이었다. 수혜자의 85.7% (24명)가 3개 이상의 HLA-mismatching을 보였고, PRA의 경우는 수혜자의 한 명에서 PRA가 52.5%이었고, 나머지 환자의 PRA는 모두 0%였다.

DCD의 기증 전 기준(criteria)에 따라 DCD-SCD와 DCD-ECD에 의한 신장이식으로 나누어 보았을 때 DCD-SCD 신장이식은 20예였으며, DCD-ECD는 8예였다. 두 세부 그룹에서 수혜자의 나이, 성별, 기저질환, 이식 전 투석기간, HLA-mismatching, PRA 등은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

DCD-SCD 공여자의 나이가 DCD-ECD 공여자의 나이보다 젊었으며, 양 군에서 남녀의 비율은 유의한 차이가 없었다. 공여자에서 고혈압은 DCD-SCD에서는 20명 중 4명(20%), DCD-ECD에서는 8명 중 6명(75%)에서 있었으며, 이는 DCD-SCD군에서 유의하게 낮았다.

공여 직전의 혈청 크레아티닌 수치는 DCD-SCD와 DCD-ECD 각각에서 2.35 ± 1.97 , 1.88 ± 0.05 으로 DCD-SCD에서 더 높게 나타났다. 이는 50세 이하의 DCD 공여자에서 혈청 크레아티닌 수치가 높은 일부 환자가 포함되어 있었기 때문에 평균수치가 높아진 것이었다.

냉허혈 시간은 양군에서 403.4 ± 135.2 , 627.3 ± 162.6 분

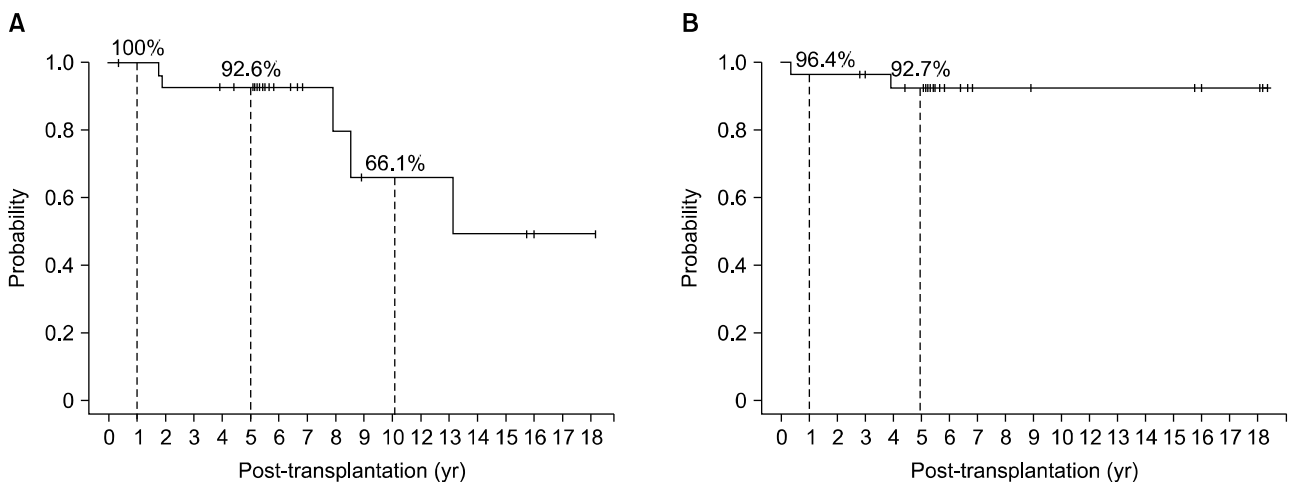


Fig. 1. Overall survival. (A) Donation after circulatory death (DCD): overall graft survival. (B) DCD: overall patient survival.

Table 2. Subgroup analysis according to donor criteria

Variable	DCD-SCD (n=20)	DCD-ECD (n=8)	P-value
PNF	0	0	
DGF	13 (65)	6 (75)	1.000
Time of HD during DGF			0.545
1~4	3 (23.08)	3 (50)	
5~9	6 (45.15)	3 (50)	
10~	3 (23.08)	0	
Sequential creatinine level change (mo)	1.74±0.75	1.88±0.63	0.381
SCR 1~3	1.44±0.30	1.83±0.51	0.133
SCR 4~6	1.37±0.27	1.73±0.59	0.245
SCR 7~9	1.36±0.31	1.73±0.68	0.17
SCR 10~12	1.37±0.44	2.77±2.77	0.381
Last SCR			
Graft survival (yr)			0.013
1	100	100	
5	100	71.4	
10	71.4	-	
Patient survival (yr)			0.434
1	100	87.5	
5	95.0	87.5	
10	95.0	-	

Data are presented as number (%), mean±SD, or percentage. Abbreviations: DCD, donation after circulatory death; SCD, standard criteria donor; ECD, extended criteria donor; PNF, primary non-function; DGF, delayed graft function; HD, hemodialysis; SCR, serum creatinine.

을 나타내었으며, $P=0.352$ 으로 통계적으로 유의하지 않았다. 온허혈 시간은 SCD군에서 8.83 ± 7.11 분, ECD군에서 9.50 ± 5.48 분으로 SCD군에서 더 짧으나 또한 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 심정지후 장기기증에 의한 신장이식 환자의 이식 결과

DCD 신장이식 후 전반적인 이식 결과를 살펴보면, 추적 관찰 기간은 이식 후 67개월(범위; 4~206)이었다. 전체 DCD 신장이식을 받은 28예 중에 DGF는 67.9% (19명)에서 발생하였으나, PNF는 발생하지 않았다.

전반적 이식편 생존율은 1, 5, 10년 생존율이 각각 100%, 92.6%, 66.1%이었다(Fig. 1A). 이식 후 경과 관찰 기간 중 이식편 소실(graft loss)은 5예에서 발생하였다. 이식편 소실(graft loss)은 거부반응(급성 거부반응 2예: 이식 후 21, 23개월; 만성 거부반응 2예: 이식 후 95, 103개월)에 의한 이식편 부전(graft failure) 4예와 침윤성 요로 상피암(infiltrative urothelial cancer)으로 이식편 제거(이식 후 146개월)로 인하여 발생하였다.

환자 생존율은 1, 5, 10년에 각각 96.4%, 92.7%, 92.7%였다(Fig. 1B). 경과 관찰 기간 중의 환자 사망은 2예였다. 1예의 환자는 이식 후 11개월에 진단받은 유방암의 다발성 전이가 발생하여 이식 후 47개월 경 사망하였고, 다른 1예의 환자는 이식 후 3개월에 발생한 급성 거부반응 치료 후 발생한 폐렴으로 인해 이식 4개월 경 사망하였다.

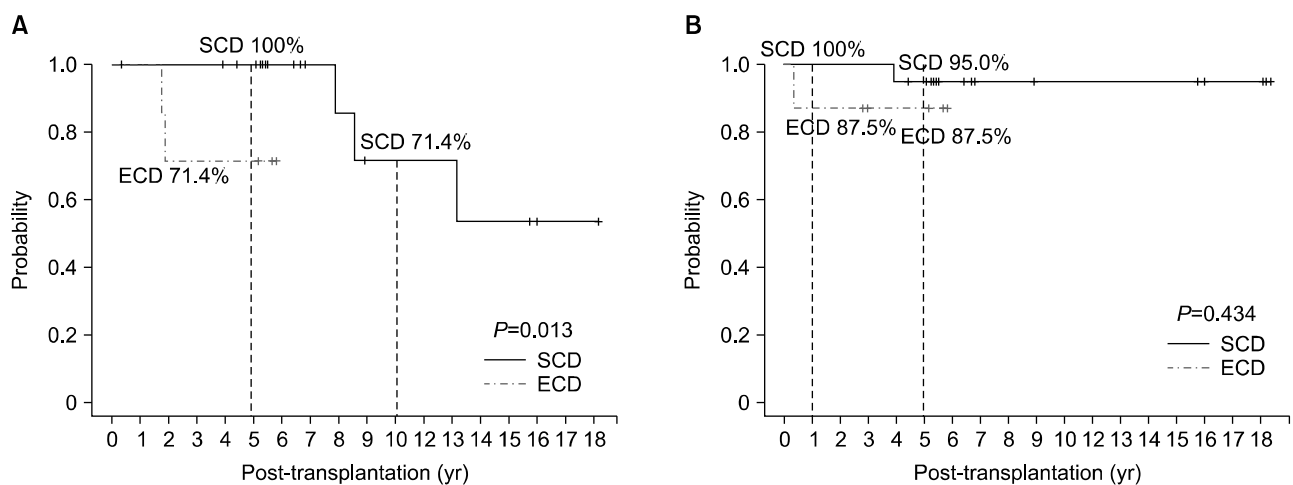


Fig. 2. Survival according to donor criteria (standard criteria donor [SCD] vs. extended criteria donor [ECD]). (A) Donation after circulatory death (DCD): graft survival according to donor criteria (SCD vs. ECD). (B) DCD: patient survival according to donor criteria (SCD vs. ECD).

3. 세부 그룹 분석

1) 기증자 기준(donor criteria)에 따른 세부 그룹 비교: DCD-SCD vs. DCD-ECD

DCD에 의한 신장이식을 기증 전 기준에 따라 SCD군과 ECD군으로 나누어 분석해 보았을 때, 이식편 생존율은 SCD군과 ECD군 모두 1년 이식편 생존율은 100%를 나타내었으며, 5년 생존율은 SCD에서는 100%, ECD에서는 71.4%를 나타내었으며, 10년 생존율은 SCD에서는 71.4%, ECD에서는 추적 관찰 기간이 이에 미치지 못해 알 수 없었다. DCD-SCD군이 DCD-ECD군 보다 이식편 생존율이 더 높았다($P=0.013$) (Fig. 2A).

이식편 부전(graft failure)은 SCD군에서 2예(만성 거부반응: 이식 후 103, 95개월) ECD군에서 2예(급성 거부반응: 이식 후 23, 21개월)에서 발생하였다.

환자 생존율을 살펴보면, 1년 생존율은 SCD에서 100%, ECD에서 87.5% (8명 중 7명)를 보였으며, 5년 생존율은 SCD에서 95.0% (20명 중 18명), ECD에서 87.5%로 나타났으며, 10년 생존율은 SCD에서 95.0%, ECD에서는 추적 관찰 기간이 이에 미치지 못하였다. 양 군의 환자 생존율 차이는 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($P=0.434$) (Fig. 2B).

DGF의 발생률은 SCD군에서 20명 중 13명(65%)으로 ECD에서 8명 중 6명(75%)보다 낮았다. 추적 관찰 기간 동안(1~3개월, 4~6개월, 7~9개월, 10~12개월, 마지막 추적 관찰 시) 혈청 크레아티닌 수치가 DCD-SCD군에서 더 낮았으나 이는 통계적 유의성을 보이지 않았다(Table 2).

2) DGF 유무에 따른 세부 그룹 분석: DGF (-) vs. DGF (+)

DCD에 의한 신장이식을 다시 DGF 유무에 따라 나누어 분석해 보았을 때, 이식편 생존율은 1년 생존율은 양 군에서 모두 100%를 보였으나, 5년 생존율은 각각 88.9% (DGF (+)군), 100% (DGF (-)군)를 보였으며, 10년 생존율은 각각 59.3% (DGF (+)군), 75% (DGF (-)군)였다($P=0.638$) (Fig. 3A).

이식편 부전(graft failure)은 DGF가 발생한 군에서 3예(급성 거부반응: 23, 21개월; 만성 거부반응: 103개월) 발생하였으며, DGF가 발생하지 않은 군에서도 1예(만성 거부반응: 95개월) 발생하였다.

환자 생존율은 DGF가 발생하지 않은 군에서는 1, 5, 10년 생존율 모두 100%였으며, DGF가 발생한 군에서는 1, 5, 10년 생존율이 각각 94.7%, 89.2%, 89.2%였다. 양 군 간의 환자 생존율 차이는 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($P=0.317$) (Fig. 3B).

DGF가 발생한 군에서 추적 기간 동안(1~3개월, 4~6개월, 7~9개월, 10~12개월, 마지막 추적 시) 혈청 크레아티닌 수치가 높았다. 1~3개월, 4~6개월까지는 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, 이후에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 온허혈시간은 DGF가 발생한 군에서는 7.8 ± 4.3 분, DGF가 발생하지 않은 군에서는 11.4 ± 9.3 분으로 DGF가 발생하지 않은 군에서 더 길었으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 냉허혈시간의 경우는 DGF가 발생하지 않은 군에 비해 DGF가 발생한 군에서 390.3 ± 128.0 분 대 515.7 ± 185.4 분으로 더 길었으나, 또한 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3).

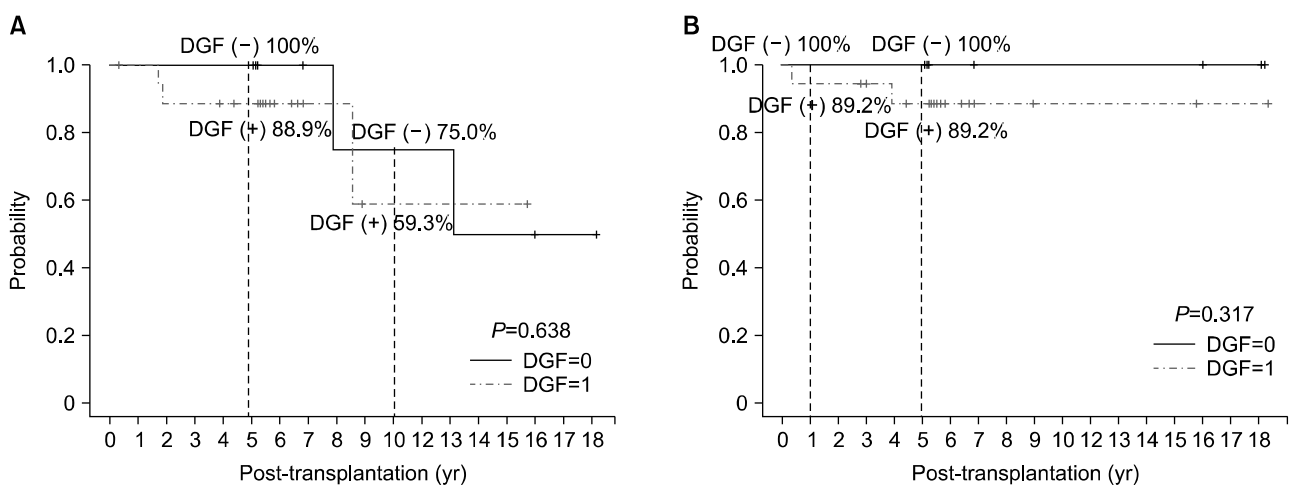


Fig. 3. Survival according to delayed graft function (DGF) occurrence. (A) Graft survival according to DGF occurrence. (B) Patient survival according to DGF occurrence.

Table 3. Subgroup analysis according to presence of delayed graft function

Variable	DGF (+) (n=19)	DGF (-) (n=9)	P-value
Warm ischemic time (min) ^a	7.8±4.3	11.4±9.3	0.560
Cold ischemic time (min)	515.7±185.4	390.3±128.0	0.084
Sequential creatinine level			
change (mo)	2.00±0.74	1.31±0.33	0.006
SCR 1~3	1.67±0.40	1.27±0.21	0.009
SCR 4~6	1.56±0.43	1.27±0.23	0.101
SCR 7~9	1.55±0.50	1.28±0.30	0.247
SCR 10~12	2.03±1.88	1.22±0.35	0.145
Last SCR			
Graft survival (yr)			0.638
1	100	100	
5	88.9	100	
10	59.3	75.0	
Patient survival (yr)			0.317
1	94.7	100	
5	89.2	100	
10	89.2	100	

Data are presented as mean±SD or percentage.

Abbreviations: DGF, delayed graft function; SCR, serum creatinine.

^aWarm ischemic time, time between cardiac arrest and cold perfusion.

3) DBD군과 DCD군의 이식결과 비교

본 센터에서 같은 기간(1997년 8월~2013년 12월)에 뇌사자 기증(donation after brain death, DBD)에 의한 신장이식은 총 566예이며(Supplementary Table 1) 이를 DCD군과 비교해 보면, 전체 DBD군과 DCD군의 이식편 생존율에서 1, 5, 10년 생존율이 각각 97.1%, 91.0%, 77.1% 대 100%, 92.6%, 66.1%로 유의한 차이가 없다(Fig. 4A). 환자 생존율에서도 1, 5, 10년 생존율이 각각 97%, 94.2%, 89.6% 대 96.4%, 92.7%, 92.7%로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 4B).

DBD도 SCD와 ECD로 나누어 DCD-SCD, DCD-ECD, DBD-SCD, DBD-ECD군 각각의 이식편 생존율을 비교해 보면, $P=0.169$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고(Fig. 4C), 환자 생존율 역시 $P=0.111$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 4D).

특히 DBD-SCD군과 DCD-SCD군의 이식편 생존율은 1, 5, 10년 생존율이 각각 96.8%, 91.6%, 77.5% 대 100%, 100%, 71.4%로 유의한 차이를 보이지 않았고, 환자 생존율도 1, 5, 10년 생존율이 각각 97.2%, 95%, 91.2% 대 100%, 95%, 95%로 유의한 차이가 없었다.

4. 심정지 후 장기기증에 의한 신장이식에서 이식편 부전의 위험요인 분석

DGF 유무, 온허혈시간, SCD/ECD, 공여자 나이, 공여자 혈청 크레아티닌 수치, 수여자 나이가 이식편 부전에 영향을 미치는지 분석해 보았으나, 통계적으로 의미 있는 요인을 찾지는 못하였다(Table 4).

고찰

2014년 말 현재 만성 신부전으로 투석을 하며 신장이식을 대기하는 환자 수는 14,477명으로 수혜 장기 부족현상이 심각한 상황이다. 현재 우리나라에서 투석(혈액투석 및 복막투석)을 받고 있는 환자의 생존율을 살펴보면, 2013년 대한신장학회 등록위원회에서 발표한 신 대체 요법의 현황에서(9) 1, 5, 10년 생존율이 남자의 경우 각각 94.6%, 71.7%, 51.9%, 여자의 경우 각각 95.5%, 74.2%, 55.0%로 보고되었다.

2000년부터 2012년까지 영국에서 시행된 신장이식 결과를 보면(10) 전체 신장이식에서 DCD의 비율이 2000년대 초반에는 10% 미만이었으나, 2010년 이후에는 40% 이상을 차지하였다. DBD에서 이식편 생존율을 보면 5, 10년에서 각각 78.1%, 60.7%였으며, 환자 생존율의 경우는 5, 10년에서 각각 89.4%, 76.7%로 확인되었다. 또한 DCD에서의 신장이식 결과를 살펴보면, 이식편 생존율의 경우 5, 10년 각각에서 76.8%, 59.8%로 나타났고, 환자 생존율의 경우는 5, 10년에서 86.5%, 71.7%였다. 이는 본 연구(DCD)의 결과가 다른 나라의 DBD에서 이식 결과에 뒤지지 않으며, 다른 나라의 DCD와 비교하였을 때도 장기 결과(long-term outcome)가 높게 나타났다는 것을 알 수 있다. 이전에 시행된 DCD에 대한 연구에서 보고된 이식편 및 환자 생존율 데이터를 본 연구와 비교해 보아도 본 연구의 생존율 데이터가 높게 나타났다. Gagandeep 등(11)은 216예의 관리불가(uncontrolled) DCD와 1,814예의 관리가능(controlled) DCD에 대한 생존율 연구에서 이식편 생존율이 1, 5년에서 각각 93%, 84% 및 95%, 83%, 환자 생존율이 1, 5년에서 각각 85%, 72% 및 88%, 67%로 보고한 바 있다.

본 연구는 DCD에 의한 신장이식 결과를 분석한 것으로 총 28명의 환자 중 19명(67.9%)에서 DGF를 보였다. 이때 DGF는 이식 첫 주에 투석이 필요한 경우로 정의하였다.

DBD 신장이식에서 DGF의 발생률이 높을수록 이식편 부전의 비율도 높아진다고 알려져 있다. DCD에서도 DGF의 발생률이 이식편 생존율에 영향을 미치는지에 대해 알

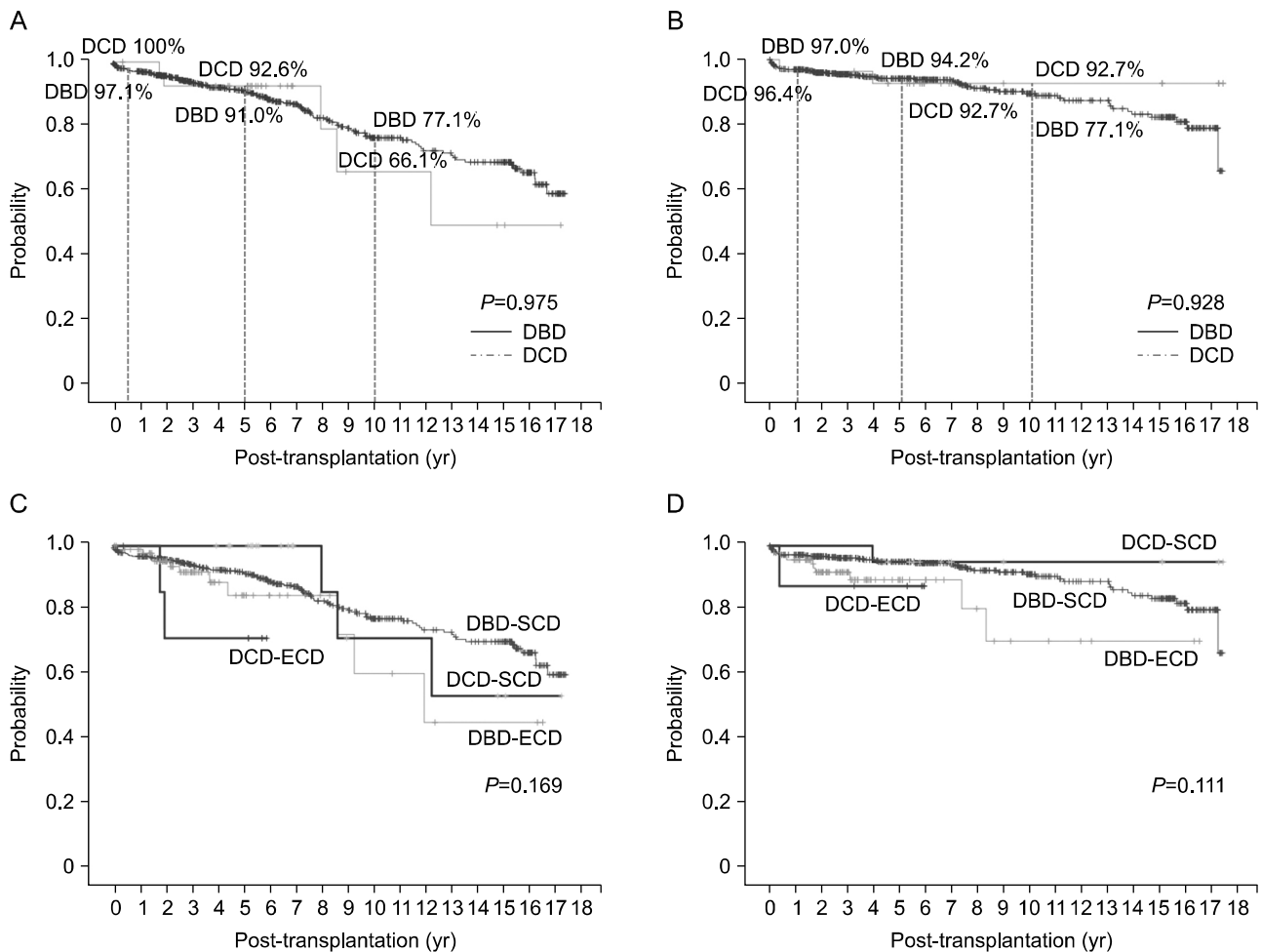


Fig. 4. Overall survival (donation after circulatory death [DCD] vs. donation after brain death [DBD]). (A) Overall graft survival. (B) Overall patient survival. (C) Graft survival according to donor criteria (DCD-standard criteria donor [SCD] vs. DCD-extended criteria donor [ECD] vs. DBD-SCD vs. DBD-ECD). (D) Patient survival according to donor criteria (DCD-SCD vs. DCD-ECD vs. DBD-SCD vs. DBD-ECD).

Table 4. Risk factor analysis for graft failure (univariate analysis)

Factor	HR	95% CI	P-value
Donor age	1.084	0.972 ~ 1.208	0.146
Donor serum creatinine	0.984	0.432 ~ 2.242	0.970
SCD vs. ECD	0.002	0.000 ~ 63,968.685	0.484
Recipient age	0.942	0.839 ~ 1.056	0.305
Warm ischemic time	1.010	0.899 ~ 1.136	0.862
Cold ischemic time	1.004	0.997 ~ 1.011	0.315
DGF (reference=0)	2.415	0.242 ~ 24.094	0.453

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; SCD, standard criteria donor; ECD, extended criteria donor; DGF, delayed graft function.

아보기 위해 Singh 등(12)의 연구를 살펴보면, DCD에서 DGF의 발생률이 높지만, DGF가 발생한 DCD 신장이식의 결과가 DGF가 발생하지 않은 DCD 신장이식의 결과와 비

슷하고, 심지어 DGF가 발생한 DBD 신장이식 결과보다 이식편 생존율이 더 좋았다고 보고한 바 있다.

DGF 발생을 그룹 내에서 SCD군과 ECD군으로 나누어

비교해 보면, ECD군에서 DGF가 8명 중 6명(75%)으로 SCD군에서 20명 중 13명(65%)보다 높은 결과를 보였다. 이는 Mallon 등(13)의 연구에서 보고된 DCD에서 DGF 발생률 40% 보다 높은 수준이나, 다른 연구에서 보고된 50%~75%와 비슷하다(14).

본 연구에서 DCD 신장이식에서 SCD군과 ECD군 양쪽 모두 DGF 발생률이 높았으나, 단기 이식편 생존율(1년) 및 장기 이식편 생존율(5년)은 각각 100% 대 100% 및 100% 대 71.4%로 지금까지 DCD에 대한 연구에서 나타난 이식편 생존율보다 높았다(15).

DGF 발생 시 회복 기간까지 혈액투석을 시행하였으며, SCD군의 23%에서 10회 이상 투석을 시행하였으나, ECD군에서는 10회 이상 시행한 환자는 없었다. 하지만 SCD와 ECD 양 군에서 혈액투석을 시행한 횟수의 차이에 있어 통계적 유의성을 보이는 차이는 없었다. 혈액투석을 중단하는 시점에 대한 일괄적인 기준을 적용하지 않았기 때문에, ECD군에서 혈액투석 횟수를 보고 SCD 보다 DGF에서 빠르게 회복되었다는 척도로 평가하는 것은 한계가 있을 것으로 생각된다.

DGF 발생의 위험인자에 대한 Ounissi 등(16)의 연구에 의하면 긴 냉허혈시간과 DCD 자체가 DGF 발생의 위험인자라고 보고하였으나, DGF가 이식편 생존율에는 영향이 없으며, 환자 생존율에만 영향을 미친다고 하였다(16-18). 또한 다른 연구에서도 DGF 발생이 반드시 이식편 생존율에 악영향을 주는 것은 아닌 것으로 보고되었다(12,19).

본 연구에서 DGF 발생군과 비발생군 간의 이식편 부전을 비교하면 전체 4예 중 3예 대 1예로 DGF 발생군에서 이식편 부전의 발생이 더 높으나, 이는 DGF 발생군의 3예 중 2예에서 ECD군이라는 점에서 공여자 요인 등 기타 다른 요인도 이식편 부전에 미치는 영향을 함께 고려해야 할 것으로 생각된다. 또한 다른 요인을 고려하지 않더라도, DGF 유무에 따른 이식편 부전의 차이는 통계적으로 유의성을 보이지 않았다.

환자 사망 예의 경우도 DGF 발생군과 비발생군을 비교하여 보면, DGF 발생군에서만 환자 사망이 총 2예 발생하였다. 그 중 1예는 이식 후 통상적인 회복과정을 거쳐 신장이 원활하게 기능하다가, 이식 2개월 후 급성 거부반응으로 재입원하여 치료 지속하던 중 폐렴 발생하며 패혈증 동반되어 사망에 이르렀으며, 다른 1예는 이식 후 11개월에 유방암으로 진단 후 치료받던 중, 다발성전이가 발생하여 이식 후 47개월 경 사망하였다. 이들 환자에서 DGF가 환자 사망의 직접 위험요인이 되었다고 판단하기 힘들 것으로 생각된다.

Ounissi 등(16)의 연구에서 보고한 평균 냉허혈시간은 DGF 발생군에서는 $1,380 \pm 348$ 분, DGF 비발생군에서는 $1,092 \pm 336$ 분이었으나, 본 연구에서는 냉허혈시간이 DGF 발생군에서는 515.7 ± 185.4 분, DGF 비발생군에서는 390.3 ± 128.0 분으로 나타났으며, 이는 $P=0.084$ 로 통계적으로는 유의하지 않았다. 국내에서는 냉허혈시간이 서구에서보다 비교적 짧아 DGF 발생의 중요 위험인자로 작용하지 않았을 수 있을 것으로 생각된다. 본 센터에서 시행한 DBD에서 냉허혈시간은 평균 322.5 ± 176.5 분으로 DCD에서 약 150분 정도 더 소요되었는데, 이는 갑작스런 심장사로 인해 장기구득 시점에서 수혜자 선정 및 수혜자 수술 준비 미흡으로 구득 후 수술 시작까지 시간이 더 걸렸기 때문인 것으로 생각된다(Supplementary Table 1).

본 연구에서는 온허혈시간을 심정지(cardiac arrest)로부터 대동맥 결찰 후 냉관류의 시작 시점으로 정의하였다. 즉, 본 연구에서 언급되는 온허혈시간은 무수축 온허혈시간(asystolic warm ischemic period)에 해당한다. Bradley 등(7)의 연구에서 제시하는 온허혈시간의 기준을 따랐으며, 이 연구에서는 전체 온허혈기간(total warm ischemic period)을 생명유지 장치를 제거하는 시점부터 관류(perfusion) 시작 시점까지로 보고, 온허혈기간(warm ischemic period)을 순환 정지(circulatory arrest)를 기점으로 위축기간(withdrawal period 혹은 사전기[死戰期, agonal period])와 무수축 온허혈기간으로 나누었다. 이는 미국 등 Maastricht classification III의 DCD에서는 생명유지장치의 제거의 시점이 명확한 경우가 대부분이나 국내에서 시행되는 DCD는 상황이 상이하다.

DCD의 범주는 Maastricht classification에 따라 분류될 수 있다(2). 이는 관리가능과 관리불가로 나누어지며, 관리가능은 class III에 해당하며, 인위적인 치료를 중단하고 심장사를 기다린 경우를 말하며, 관리불가 중 class I은 도착 당시 사망한 상태, class II는 소생이 성공적으로 이루어지지 않은 경우, class IV는 뇌사상태의 환자에서 예기치 않게 심정지가 발생한 경우로 분류된다. 대부분 미국의 연구에서는 DCD Maastricht classification III에 해당되는 경우로 우리나라의 DCD 기능자와 다른 기증자 군이라 볼 수 있다.

우리나라에서 DCD는 Maastricht classification에서 class IV에 국한되어 있고, 이 경우 생명유지 장치를 인위적으로 제거하지 않게 되므로 앞서 말한 위축기간의 시작 시점이 명확하지 않을 수 있다. 수축기 혈압(systolic blood pressure) 또는 평균 동맥압(mean arterial pressure)을 기준으로 기관관류(organ perfusion)가 부적절한 시점을 추정할 수는 있

을 것으로 생각되나, 현실적으로 심폐소생술이 반복, 지속되거나 혈액학적인 변화가 심한 경우가 대부분이어서 명확한 시점을 구분하기 어려운 경우가 많다.

이전의 여러 연구에서 긴 온허혈시간(prolonged warm ischemia time)이 DGF 발생의 중요한 위험인자라고 밝혀졌다. Ounissi 등(16)의 연구에서 평균 온허혈시간은 DGF 발생군에서는 41.9 ± 11.9 , DGF 비발생군에서는 38.6 ± 10.6 으로 보고하였다. 본 연구에서는 DGF 발생군과 비발생군 간의 온허혈시간의 차이는 7.8 ± 4.3 분과 11.4 ± 9.3 분이었으며, 오히려 DGF 비발생군에서 평균 WIT이 더 길었으며, $P=0.560$ 으로 통계적으로도 유의성을 보이지 않았다. 이는 다른 연구에서 보고한 온허혈시간의 평균 수치보다 본 연구에서의 평균 온허혈시간이 현저히 적었으며, 이로 인해 DGF 발생군과 비발생군에서 통계적 유의성을 보일만한 수치 차이가 발생하지 않은 것으로 생각된다. 이는 본 연구에서 정의한 온허혈시간이 무수축 온허혈시간이기 때문에 위축기간이 포함된 국외 타 연구의 온허혈시간 보다 짧았을 것으로 여겨진다.

결론

심장사 후 장기기증에 의한 신장이식에서 DGF 발생률이 높게 나타나지만, DGF 발생이 단기 및 장기 추적 관찰 시 이식편 생존율과 환자 생존율에 유의한 차이를 나타내지 않았다. 작은 DCD-ECD의 증례에 의한 결과이지만, DCD-ECD군은 DCD-SCD군에 비해 낮은 이식편 생존율을 고려할 때, DCD-ECD로부터의 신장이식은 신중히 고려하여 결정해야 할 것으로 생각된다.

심장사 후 장기기증은 이식신의 공여자 군을 확대할 수 있는 중요한 장기 기증자가 될 수 있을 것으로 여겨지며, 뇌사 추정자에서 뇌사판정 기간 중에 혈액학적으로 불안정하거나 심정지가 발생하더라도 적극적인 관리 및 장기 구득으로 DDKT를 기다리는 신부전환자들에게 더 많은 신장이식의 기회가 주어지도록 노력해야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, Pruett TL, Abecassis MM, D'Alessandro A, et al. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2004-11.
- 2) Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995;27:2893-4.
- 3) Abt PL, Fisher CA, Singhal AK. Donation after cardiac death in the US: history and use. *J Am Coll Surg* 2006;203:208-25.
- 4) Jochmans I, Darius T, Kuypers D, Monbaliu D, Goffin E, Mourad M, et al. Kidney donation after circulatory death in a country with a high number of brain dead donors: 10-year experience in Belgium. *Transpl Int* 2012;25:857-66.
- 5) Dominguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int* 2011;24:676-86.
- 6) Evrard P; Belgian Working Group on DCD National Protocol. Belgian modified classification of Maastricht for donors after circulatory death. *Transplant Proc* 2014;46:3138-42.
- 7) Bradley JA, Pettigrew GJ, Watson CJ. Time to death after withdrawal of treatment in donation after circulatory death (DCD) donors. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:133-9.
- 8) O'Connor KJ, Delmonico FL. Increasing the supply of kidneys for transplantation. *Semin Dial* 2005;18:460-2.
- 9) Jin DC. Current status of dialysis therapy for ESRD patients in Korea. *J Korean Med Assoc* 2013;56:562-8. (진동찬. 우리나라 말기신부전 환자의 투석현황. *대한의사협회지* 2013;56:562-8.)
- 10) Summers DM, Watson CJ, Pettigrew GJ, Johnson RJ, Collett D, Neuberger JM, et al. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. *Kidney Int* 2015;88:241-9.
- 11) Gagandeep S, Matsuoka L, Mateo R, Cho YW, Genyk Y, Sher L, et al. Expanding the donor kidney pool: utility of renal allografts procured in a setting of uncontrolled cardiac death. *Am J Transplant* 2006;6:1682-8.
- 12) Singh RP, Farney AC, Rogers J, Zuckerman J, Reeves-Daniel A, Hartmann E, et al. Kidney transplantation from donation after cardiac death donors: lack of impact of delayed graft function on post-transplant outcomes. *Clin Transplant* 2011;25:255-64.
- 13) Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation* 2013;96:885-9.
- 14) Akoh JA. Kidney donation after cardiac death. *World J Nephrol* 2012;1:79-91.
- 15) Serur D, Saal S, Wang J, Sullivan J, Bologna R, Hartono C, et al. Deceased-donor kidney transplantation: improvement in long-term survival. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:317-24.
- 16) Ounissi M, Cherif M, Abdallah TB, Bacha M, Hedri H, Abderrahim E, et al. Risk factors and consequences of delayed graft function. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24:

243-6.

- 17) Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Zwinderman AH, Paul LC. Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* 2000;58:859-66.
- 18) Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allog-

raft survival. *Transplantation* 1997;63:968-74.

- 19) Nagaraja P, Roberts GW, Stephens M, Horvath S, Fialova J, Chavez R, et al. Influence of delayed graft function and acute rejection on outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transplantation* 2012;94:1218-23.