

한국형 멜드 시스템 도입 전후의 뇌사자 간이식 성적 비교: 단일기관 연구

이지아 · 최규성 · 김종만 · 권준혁 · 조재원

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과

Comparison Study of Outcomes of Deceased Donor Liver Transplantation before and after Korean Model for End-Stage Liver Disease (MELD) System: Single Center Experience

Ji A Lee, M.D., Gyu-seong Choi, M.D., Jong Man Kim, M.D., Chun Hyuck David Kwon, M.D.
and Jae-Won Joh, M.D.

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

Background: In June of 2016, the Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-based allocation system replaced the Child-Turcotte-Pugh (CTP) score-based system for deceased donor liver transplantation (DDLT) in Korea. This study was conducted to reveal the changes before and after the MELD system.

Methods: From January 2015 to March 2017, 71 patient datapoints were collected from recipients who underwent DDLT in a single center. Patients were divided into two groups according to the allocation system (41 in the MELD group, 30 in the CTP group).

Results: The MELD score of the two groups differed significantly (36.8 ± 4.5 in the MELD group, 26.0 ± 8.1 in the CTP group, $P=0.001$). There was no difference in etiology for liver transplantation, 6-month survival rate, or in-hospital stay. However, complication rate and re-admission rate within the first 3 months were higher in the MELD group (78%, 56%). No one received a DDLT because of an incentive system for hepatocellular carcinoma.

Conclusions: Despite the short-term follow-up period, the new allocation rule reflects the severity of the patients. Almost all patients who underwent DDLT when they had a high MELD score and then suffered from morbidity; however, this problem was associated with organ shortage, not the allocation system.

Key Words: Liver transplantation, Model for End-Stage Liver Disease, Allocation

중심 단어: 간이식, 멜드 점수, 장기배정

서론

Received October 17, 2017

Revised March 6, 2018

Accepted March 8, 2018

Corresponding author: Gyu-seong Choi

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: 82-2-3410-0410, Fax: 82-2-3410-1175

E-mail: med9370@gmail.com

2000년 장기이식관리센터(Korean Network For Organ Sharing, KONOS)가 출범한 이래 한국의 장기배정은 국가 주도하에 이루어지고 있다. 중환자 우선의 원칙하에 지난 16년간 간장 배분의 기준은 Child-Turcotte-Pugh score (CTP 점수)를 기준으로 한 응급도 시스템에 따라 이루어 졌다(1). 이는 KONOS가 출범할 당시 간장 배분의 기준이 되는 근간을 UNOS (united network for organ sharing)의

기준을 따라 설립하였고, 당시 미국의 기준은 CTP 점수를 기준으로 하는 배정시스템을 가지고 있었다(2). 하지만 2002년부터 미국은 Model for End-Stage Liver Disease (MELD) 시스템을 기준으로 장기를 배정하는 변화를 겪게 된다(2). 지난 5년간 한국에서도 CTP 점수가 환자의 중증도를 반영하기에는 그 폭이 너무 넓고, 의료진의 주관적 판단이 개입할 수 있다는 우려를 들어 MELD 시스템으로의 개편에 대한 요구가 높았다. MELD 값은 간경화 환자의 3개월 후 생존 가능성을 예측하기 위해 개발된 도구로, 이를 간이식 대기자의 위급도 지표로 사용하자는 주장이다(3). 이에 따라 수년간의 정책연구 및 가상 실험 이후 2016년 6월 MELD 시스템을 기반으로 하는 장기 배정 기준이 출범하게 되었다(4). 이후 짧은 기간이지만 이를 시행하고 난 후 이에 대한 다양한 의견과 논쟁이 있었다. 외부의 보고에 의하면, 이 시스템이 적용된 후, 대기 중 환자의 사망률은 감소하나 수술에 따른 위험도가 증가하여 환자의 의학적 위급도를 증가시킬 수 있다고 한다(5). 하지만, 이는 기증자의 조건이나 수술 중의 상황에 대한 고려가 이루어지지 않은 분석이라는 주장 또한 있다(6). 국내에서는 매년 뇌사 기증자가 꾸준히 증가하고 있지만, 대기자의 수요를 따라가지 못하고 있기 때문에 장기 배분의 공정성에 대한 요구는 매우 높다(7). 이러한 요구를 반영하여 시행된 연구 영역은 MELD 시스템이 국내 간장 응급도 기준에 적합하다는 것을 보고한 바가 있다(8). 이 연구는 단일기관에서 MELD 시스템 전후의 장기이식 성적 및 변화에 대한 추이를 분석하여 보고하는 것에 그 목표를 두었다.

대상 및 방법

2016년 6월부터 2017년 3월까지 삼성서울병원에서 뇌사자 간을 배정받고 이식을 시행 받은 성인 환자(MELD 군) 41명을 대상으로 하였다. 환자의 성별, 나이, 혈액형, 원발 질환을 분석하고, 배정 당시의 MELD 점수 및 status, CTP 점수 기증자의 성별, 나이, 혈액형 등을 조사하였다. 이식 후 퇴원율, 6개월 생존율, 이식 후 재원기간, 3개월 내 재입원율, 3개월 내 합병증 발생률을 분석하였다.

비교를 위해 2015년 1월부터 2016년 5월까지 뇌사자 간 이식을 시행 받은 성인 환자(CTP 군) 30명의 동일한 인자를 분석하여 비교하였다. 다장기이식을 받은 자, 기관의 임의 분할로 위중도와 상관없이 선정된 자, 소아 간이식 환아는 제외하였다.

통계적 검증은 통계분석은 SPSS ver. 22 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하여 연속형 변수는 독립 t-test

를 통하여 비교하였고, 범주형 변수의 비교는 chi-square test 또는 Fisher exact test를 이용하였으며, 생존율을 Kaplan-Meier 곡선을 이용하여 검증하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

1. MELD 값 비교 분석

환자 및 기증자의 성별 연령 등에서는 두 군 간 뚜렷한 차이가 없었다. MELD 군과 CTP 군의 CTP 값에는 차이가 없었지만, MELD 값은 각각 36.8 ± 4.5 점, 26.0 ± 8.1 점으로 현저한 차이를 보였다($P < 0.001$). 이는 기존의 응급도가 넓은 폭의 값으로 환자를 분류하였고, 과거의 시스템이 다양한 의학적 논쟁을 초래할 만큼 정확한 중증도가 반영되지 못했던 상황이라는 것을 반증하는 것이라고 할 수 있다.

2. 원발 질환 별 분석

두 군 간 원발 질환의 분포의 차이는 없었다. 양 군 모두에서 알코올성 간질환이 가장 많은 비율을 차지하고, B형 간염으로 인한 간질환이 그다음을 차지하였다. 하지만 알코올성 간질환의 비율은 CTP 군에서 12명으로 40%,

Table 1. Demographic finding of two groups

Variable	MELD group (n=41)	CTP group (n=30)	<i>P</i> -value
Recipient's age (yr)	51.4±11.2	54.7±10.0	0.209
Recipient's sex (male:female)	30:11	22:8	0.988
Recipients' blood type (A:B:O:AB)	14:9:11:7	11:6:7:6	NS
Donor's age (yr)	49.3±15.8	53.9±15.7	0.231
Donor's sex (male:female)	28:23	16:14	0.205
Donors' blood type (A:B:O:AB)	14:6:15:5	11:7:7:5	NS
MELD score	36.8±4.5	26.0±8.1	<0.001
CTP score	11.5±1.25	10.9±1.7	NS
Primary disease			
Fulminant hepatic failure	1	3	
Primary non-function	2	2	
HBV-related	11	7	
HCV-related	3	3	
Alcohol-related	19	12	
Others	5	3	

Data are presented as mean±SD or number.

Abbreviations: MELD, Model for End-Stage Liver Disease; CTP, Child-Turcotte-Pugh; NS, not significant; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.

MELD 군에서는 19명으로 46.3%로 상대적으로 MELD 군에서 높게 나타났으나 통계적 유의성은 없었다(Table 1).

3. 혈액형별 분석

환자의 혈액형 분포는 양 군에서 특별한 차이를 보이지는 않고, 인구학적 분포를 따라가고 있다. 하지만, 혈액형별 MELD 값을 보면 O형은 1명의 38점 환자를 제외하고는 모두 40점을 보인 반면, A형의 평균 MELD 값은 37.3점, B형 35점과 AB형 34점은 상대적으로 낮은 MELD 점수를 나타냈다. CTP 군에서는 혈액형별 MELD 값의 차이나 CTP 값의 차이가 나타나지 않았다.

4. 이식 성적에 대한 분석

Table 2에서 보는 바와 같이 이식 후 6개월 생존율을 비교해 보면, MELD 군은 82.9%, CTP 군은 80.0%로 두 군 간 유의한 차이를 보이지는 않는다($P=0.338$) (Fig. 1). 이식 후 재원 기간도 두 군 사이에 특별한 차이를 보이지 않았다. 하지만, 3개월 내 합병증 발생은 MELD 군에서 32명의 환자(78%), CTP 군에서는 16명의 환자(53.3%)에게서 나타났다($P=0.026$). 합병증의 양상은 감염에 의한 합병증이 가장 많았고, 거부반응이 그다음으로 높은 발생률을 보였다. 합병증의 양상은 두 군 간 특별한 차이가 없다. 3개월 내 재입원율은 각각 56%, 33.3%로 이 또한 MELD 군에서 유의하게 높게 나타났다($P=0.048$). 재입원의 이유는 합병증과 원인과 같이 두 군 모두 감염이 가장 많은 부분을 차지했고, 다른 원인으로는 거부반응, 혈관계 합병증, 담도계 합병증 등이 있었다.

5. 간세포암 환자의 추가점수 부여에 따른 이식

개선된 제도에서 밀란 기준을 만족하는 간암 환자의 경우 최대 25점까지 가산점을 줄 수 있는 제도가 마련되어 있다(4). 하지만, 본원 환자의 경우 이 제도의 도움을

받은 환자는 없었다. MELD 군 환자들의 평균 MELD 값이 36.8점(24-40점)이고 최소값이 24점, 중간값이 40점이었다.

고 찰

뇌사자의 장기를 배정하는 기준은 국가나 사회가 처한 상황에 맞추어 기준을 마련하게 된다. 우리나라를 비롯한 대부분 나라는 환자의 중증도를 우선(sickness first)으로 하여 장기를 배정하게 되고, 의학적 근거를 기준으로 수식을 만들어 사용하고 있다(1-4). 새로운 시스템이 도입되기 전까지 이 시스템이 사회가 받아들일 만한 것인지에 대한 충분한 숙고와 연구가 선행된다(8,9). MELD 시스템에 대해서도 다양한 견해가 존재한다. 이 시스템이 합병증 발생률을 증가시키고 사회적인 의료비용 증대를 가져올 것이라는 견해와(5) 환자의 중증도를 가장 충실하게 반영하므로 간장 분배의 가장 좋은 도구라는 의견이 맞서고 있다(9). 본 연구의 결과를 바탕으로 몇 가지 부분을 고찰해보면 다음과 같다.

1. 원발 질환

비교적 짧은 기간의 연구였던 한계로, MELD 시스템이 도입되기 전후의 간이식의 질병군의 양상이 바뀌지는 않았다. 양 군 모두 알코올성 간질환이 가장 흔한 원발 질환으로 나타났다. 2016년 KONOS의 연보를 바탕으로 국가 자료를 분석해 보면, 2014년 이후 뇌사자 간이식에서 가장

Table 2. Outcomes of two groups

Variable	MELD group (n=41)	CTP group (n=30)	P-value
6 Months survival (%)	82.9±0.06	80.0±0.07	0.338
3 Months complication	32/41 (78)	16/30 (53.3)	0.026
3 Months re-admission	23/41 (56)	10/30 (33.3)	0.048
In-hospital stay (day)	32.4±23.8	42.0±79.4	0.438

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

Abbreviations: MELD, Model for End-Stage Liver Disease; CTP, Child-Turcotte-Pugh.

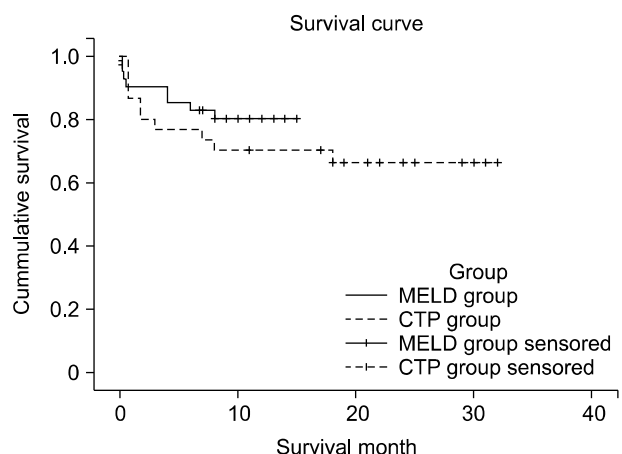


Fig. 1. Six month-survival curve of two groups. Dashed line is a Model for End-Stage Liver Disease (MELD) group, and dot line a Child-Turcotte-Pugh (CTP) groups. No difference between two groups was shown statistically (MELD group 82.9%, CTP group 80.8%, $P=0.338$).

많은 비율이 차지하고 있는 질환이 알코올성 간질환이며 그 비율은 해가 갈수록 증가하고 있다(7). 하지만 생체 간이식을 포함한 전체 통계에서는 여전히 B형 간염과 관련된 간질환이 가장 높은 비율을 차지하고 있다(7). 이러한 현상을 해석하면서 주의하여야 할 필요가 있다. 우리나라와 같이 생체 간이식이 발전한 나라에서 가족 간의 유대가 상대적으로 떨어져 적절한 생체 기증자를 구하지 못한 환자들이 내과적 치료를 반복하다 높은 MELD 점수를 보이는 말기 간부전에 이르러 뇌사자 간이식을 받는 경우가 있을 가능성에 대해서도 염두에 두어야 한다.

2. 혈액형별 불균형에 대한 문제

특정 혈액형에 환자의 긴 대기 기간에 대한 문제는 신장 이식에서 매우 저명하다. 간이식의 경우 이러한 현상이 조금 덜하기는 하지만, 이전 CTP 점수 기반 배정 시스템에서도 나타났고, 이는 MELD 시스템에서도 동일한 형태로 나타난다. O형 환자의 MELD 점수가 타 혈액형보다 상대적으로 높게 나타난 것은, O형 환자는 낮은 MELD 점수에서 장기가 배정될 가능성이 작다는 것을 반증하는 결과다. 이와 같은 문제는 인구 100만 명당 뇌사 기증자 수가 20명으로 넘어서는 나라를 제외하고는 모든 나라에서 동일하게 나타나는 현상이다. 2015년 한국의 인구 백만 명당 뇌사 기증자 수는 9.96명 정도로 나타난다(7). 일부의 나라에서는 O형 혈액형의 대기자에게 특정 조건을 만족하는 경우 가산점을 두는 경우도 있다. 하지만, 기증자 증가에 대한 노력이 우선할 것으로 생각되며, 실제로 학회 및 정부의 노력으로 기증자 수가 매년 꾸준히 증가하고 있지만, 혈액형 간 불균형을 해소하기에는 아직도 부족하다.

3. 이식 성적에 대한 분석

MELD 군과 CTP 군에서 생존율에는 특별한 차이가 없었다(Fig. 1). 하지만 합병증 발생률과 입원 기간, 재입원율 등에서는 MELD 군이 더욱 높은 모습을 보였다. 최근의 진료 추세인 다학제 접근과 중환자의학과의 도입으로 중환자가 사망으로 이어지지는 않았지만, 이는 MELD 군의 위중도가 높다는 것을 방증하는 결과라고 판단할 수 있다. 이는 미국의 경험에서도 동일한 결과로 재현되었다(5). 향후 생존율에 대한 분석은 다기관연구나 국가 통계 자료 분석을 통해 다시 한번 고찰해 볼 필요가 있다.

본 연구에서 MELD 시스템 도입 이후 장기를 배정받은 환자의 중간 MELD 값이 40점이 이르는 점은 기증자 수의 부족함을 간접적으로 시사하는 중요한 점이라고 해석할 수 있고, 이들 환자의 합병증 발생률과 높은 재입원율은

중환자 우선의 원칙을 지키고 있는 좋은 반증이다.

4. 간세포암 환자 가산점에 관한 문제

밀란 기준을 만족하는 간세포암 환자의 경우, 간이식 후 예후가 다른 간질환으로 간이식을 받는 환자와 유사하다고 알려져 있다(10). 하지만 간세포암 환자의 경우 이식 대기 중 간암의 진행으로 사망하여 대기명단에서 탈락하는 경우가 높고(11), 간기능이 보존된 경우는 낮은 MELD 점수로 간이식을 받을 확률이 매우 낮다. 이에 미국에서는 이들에게 가산점을 부여하는 방식으로 간이식의 기회를 제공하고 있다. 우리의 시스템에서는 다양한 통계적 근거를 바탕으로 우리의 환경에 적합한 가산점 제도를 부여하고 있다(4).

본 자료가 보여주는 바와 같이 밀란 기준을 만족하는 간암 환자가 추가 가산점을 받아 간이식의 대상자로 선정된 경우는 한 경우도 없었다. 이는 현행의 간암 환자 가산점의 문제에서 기인한다고 판단할 수 없다. 통상 MELD 점수가 30점을 넘어 서는 경우는 3개월 생존율을 50% 이하로 평가하고 있고 40점의 경우는 20% 미만의 3개월 생존율을 보인다(2,12). 대부분의 환자가 30점 이상의 점수로 간이식을 시행 받은 상황에서 밀란 기준에 적합한 간암 환자의 중증도에 우선한다는 증거를 제시하기 쉽지 않다. 미국의 경우도 가산점에 한계점을 두어 34점 이상으로는 올라갈 수 없는 기준을 두고 있다(13). 현행의 제도에서 환자가 가산점의 혜택을 받지 못한 것은 제도의 불충분보다는 부족한 기증자의 수 아래에서 중환자 우선의 원칙을 충실히 따르는 불가피한 선택이라고 판단된다. 단, 추후 기증자의 수가 증가한 후 생존율에 대한 새로운 통계를 바탕으로 가산점의 기준은 정비할 필요가 있을 것이다.

결론

2016년 6월부터 시행된 새로운 시스템은 중환자 우선의 원칙을 충실히 반영하는 기준이라고 볼 수 있다. 새로운 시스템이 적용된 이후 간이식 환자의 합병증 발생률과 재입원율이 증가한 것은 중증도를 충분히 반영한 결과라고 볼 수 있다. 한국사회에서의 뇌사자 기증자 부족은 혈액형 간의 불균형, 높은 MELD 점수의 환자에게만 장기가 배정되는 현상으로 더욱 저명하게 증명되었다. 학회와 사회의 기증문화 활성화를 위한 노력이 절실하다.

REFERENCES

- 1) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). Korean law and regulation related with organ donation and transplantation [Internet]. Seoul: KONOS; c2014 [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://www.konos.go.kr/konosis/index.jsp>.
- 2) Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001;7:567-80.
- 3) Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
- 4) Kim MS. Modification of emergency status in deceased donor liver allocation: evidence for Korean Model of End-stage Liver Disease (MELD) System. *J Korean Soc Transplant* 2016;30:51-8. (김명수. 간장 응급도 기준 개선방안 연구: 한국형 멜드시스템의 학술적 배경. *대한이식학회지* 2016;30:51-8.)
- 5) Dutkowski P, Oberkofler CE, Bechir M, Mullhaupt B, Geier A, Raptis DA, et al. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transpl* 2011;17:674-84.
- 6) Cywinski JB, Mascha EJ, You J, Sessler DI, Kapural L, Argalious M, et al. Pre-transplant MELD and sodium MELD scores are poor predictors of graft failure and mortality after liver transplantation. *Hepatol Int* 2011;5:841-9.
- 7) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). 2016 Annual data report [Internet]. Seoul: KONOS; c2014 [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://www.konos.go.kr/konosis/index.jsp>.
- 8) Kim MS, Lee KW, Whang S, Kwon CHD, You YK, Nah YW, et al. Research for modification of emergency status in deceased donor liver allocation: survival analysis of waiting patients for liver transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2014;28:59-68. (김명수, 이광웅, 황신, 권준혁, 유영경, 나양원, 등. 간장 응급도 기준 개선방안 연구: 간이식 대기자의 생존분석. *대한이식학회지* 2014;28:59-68.)
- 9) Hong G, Lee KW, Suh S, Yoo T, Kim H, Park MS, et al. The model for end-stage liver disease score-based system predicts short term mortality better than the current Child-Turcotte-Pugh score-based allocation system during waiting for deceased liver transplantation. *J Korean Med Sci* 2013;28:1207-12.
- 10) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- 11) Freeman RB Jr, Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MES SAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl* 2006;12(12 Suppl 3):S128-36.
- 12) Cheng SJ, Freeman RB Jr, Wong JB. Predicting the probability of progression-free survival in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2002;8:323-8.
- 13) Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) policies [Internet]. Richmond: OPTN; 2014 [cited 2018 Mar 12]. Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov>.