

소아 간이식 후 장기적인 관리 시의 문제점들

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년 소화기 영양과

김 경 모

Issues on Long-term Management after Liver Transplantation in Children

Kyung Mo Kim, M.D.

Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

With advancements of liver transplantation, the patient's survival improved remarkably. Thus the long-term survivors are increasing especially for the pediatric liver transplantation recipients. Consequently they are facing the challenge of maintaining graft function while minimizing long-term complications. In this review, I will discuss calcineurin inhibitor toxicity, problems with steroid, adherence to medical regimen, posttransplant growth, chronic graft dysfunction, tolerance.

Key Words: Child, Liver transplantation, Postoperative complications, Medication adherence, Transplantation tolerance

중심 단어: 소아, 간이식, 수술 후 합병증, 투약 순응도, 이식 면역 관용

서 론

1963년 Starzl에 의해 처음으로 인간에게 시도된 간이식은 새로운 면역억제제의 개발, 수술 기법의 발전 그리고 수술 전후 관리의 향상에 힘입어 환자 생존율의 발전을 이루었다(1). 2011년 국제간이식학회에 보고된 서울아산병원 소아 생체 간이식의 성적을, 2003년 기준으로 그 전후를 보았을 때 환자 생존율은 수술 후 1년은 87.6%에서 95.6%, 5년은 78.5%에서 95.6%로 증가하여 통계적으로 유의한 현저한 발전을 이루었다(Fig. 1) (2). 이는 장기 여명이 기대되는 소아의 생존율에서는 간이식 후에 장기적으로 발생하는 문제들이 중요한 이슈가 됨을 보여준다. 본 종설에서는 순응도, Calcineurin inhibitor (CNI)의 장기 사용시 제기되는 문제점, 소아에서의 이식 후 성장 문제, 만성 이식편 기능저하, 간이식 후 약물 중단 가능성 문제에 대하여 간략하게 논하고자 한다.

1) 장기적인 면역억제제 요법

면역억제제 요법의 주요 목적을 설정하는데 있어서는 급성거부반응의 감소, 스테로이드 중단, CNI 최소화, 면역관용의 유도, 만성 이식편 기능부전, 약물 순응도 증가

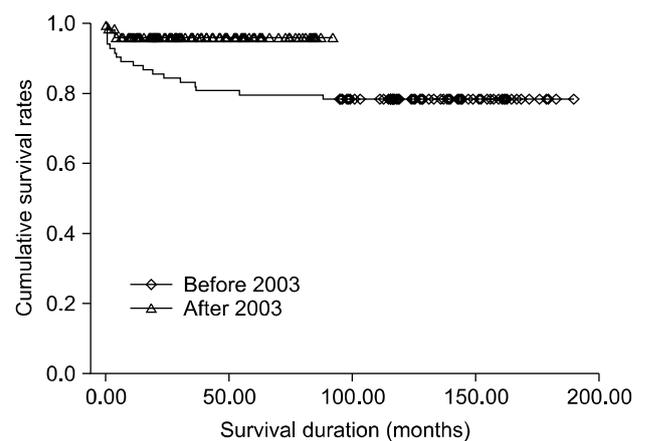


Fig. 1. The overall rates of patient survival at two time period. Those before 2003 at 1 and 5 years were 86.4%, 79.5%, and 78.4%, respectively. Those after 2003 were 95.4% and 95.4%, respectively ($P < 0.05$, Kaplan-Meier method). There is a statistically significant improvement in patient survival. Reprinted from reference [2].

책임저자 : 김경모, 서울시 송파구 풍납동 388-1
 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년병원 소아
 청소년과, 138-736
 Tel: 02-3010-3380, Fax: 02-473-3725
 E-mail: kmkim@amc.seoul.kr

접수일 : 2011년 9월 2일, 게재승인일 : 2011년 9월 5일

등의 다양한 목표가 충족되어야 한다. 일반적으로 이식편이 급성거부반응 없이 안정적인 때, 대부분의 간이식 프로그램에서는 면역억제제를 거부반응이 일어나지 않는 범위에서 서서히 감량한다. 소아의 경우 성장하는 시기에 있으므로 복용량을 늘리지 않으면 증가하는 체중에 의하여 상대적으로 면역억제제가 감량된다. 소아의 경우 CMV, EBV 감염의 고위험 군이 많고 이로 인한 림프구중식성 질환이 예후에 영향을 미치기 때문에 거부반응이 발생하지 않는 한 가능하면 면역억제제의 농도를 낮게 유지하는 전략을 사용하고 있다. 하지만 소아에게 어떤 전략의 면역억제제 요법을 사용하는 것이 가장 좋은지는 아직까지 확립되지 못하였다.

2) 장기적인 CNI 사용의 부작용

장기적으로 CNI 즉 tacrolimus 혹은 cyclosporin을 사용한다면 이에 의한 합병증은 시간이 지나감에 따라 증가할 수 밖에 없다. 특히 중요한 것 중에 하나인 신독성은 성인의 보고에 의하면 이식 10년 후 약 20%에서 발생하고 있으며, 소아의 경우 한 보고에 의하면 신기능의 저하가 약 32%에서 발생한다(3). 부작용을 최소화하기 위해서는 CNI의 용량을 감량하거나 금단법을 시행하거나, 처음부터 사용하지 않는 방법이 있다. 이를 위해서는 다른 신독성이 없는 약제의 사용이 고려되어야 하며, IL2 receptor antagonist, antiproliferative agent, mTor inhibitor의 사용을 고려할 수 있다. Antibody 유도 요법을 시행함으로써 초기 CNI의 사용을 줄이고, antiproliferative agent를 유지 요법에 사용함으로써 CNI의 사용을 줄일 수 있다. mTor inhibitor는 CNI를 끊고 CNI 관련 독성을 감소시킬 수 있어 향후의 결과에 대하여 관심을 가져야 할 것으로 생각한다. 그러나 혈전 생성이나 상처 부위에 대한 부작용으로 간이식에서의 사용이 현재까지는 제한적이다. 이와 함께 고혈압이 발생할 수도 있다. 그 외에도 신경계 독성(4), 장기적으로 순환계 질환의 위험성 증가(5), 고지혈증, 당뇨와 같은 대사질환 증가, 치은비대(cyclosporin의 경우) (6) 등이 발생할 수 있다.

3) 스테로이드 사용(7)

수술 후 초기 3개월 이내의 스테로이드 금단 혹은 무스테로이드 면역억제제 요법의 효용성은 다음의 3가지 상황에 의해서 결정된다. 그것은 급성 거부반응, 만성 거부반응과 신생 자가면역간염의 발생이다. 현재까지의 자료들을 보면 초기 금단 요법은 단기적으로는 환자와 이식편의 생존율에 영향을 미치지 않는다. 서울아산병원 소아 간이식 프로그램에서는 초기 스테로이드 금단법을

사용하고 있으며 이에 따른 급성 거부반응이 약 50%의 환자에서 발생하였으나 환자 및 이식편의 생존율에 악영향을 미치지지는 않았다(8). 서울아산병원 간이식 소아들 중 약 2.7%에서 발생하는 자가면역간염은(9) 소량의 스테로이드 요법으로 예방되지 못하는 것으로 알려져 있다. 최근의 basiliximab과 tacrolimus를 사용하는 무스테로이드 요법의 보고에 의하면 스테로이드 금단법과 비교하여 단기간 동안 같은 성적을 나타냈다(10).

4) 투약 순응(Medication adherence) 문제

약물에 대한 순응(adherence)은 이식 후 성적을 극대화시키는 중요한 요인 중 하나가 된다. 최근의 한 보고에 의하면 비순응은 100명의 환자에서 연간 12.9명에서 나타날 정도로 아주 흔한 문제이다(11). 특히 청소년기에서 발생하며, 이는 환자의 최대의 경과를 이루는데 걸림돌로 작용한다. 또한 간기능이 장기간 정상적으로 유지되면 환자들은 궁극적으로 약을 끊고자 하는 경향도 있다. 따라서 비순응을 줄이고자 하는 전략이 필요하다. 간혹 약물을 줄이고 있는 환자에서 조차도 비순응은 발생하기 때문에 이에 대한 관심이 필요하며, 하루 1회 복용하는 tacrolimus의 사용이 향후 순응도를 높이는 대안이 될 수 있으나 18세 이후의 성인에서만 허가가 나 있다(12).

5) 환자의 성장 문제

소아의 스테로이드 사용과 관련해서 항상 언급되는 중요한 것은 성장에 관련된 문제들인데 스테로이드를 고용량 장기간 사용할 때 성장 저하를 초래하는 것으로 알려져 있다. 하지만 저용량 스테로이드의 경우 성장에 부정적인 영향이 없는 것으로 보고되나 무작위 대조군 연구는 아직 없다. 성장을 적절히 이루어지게 하기 위해서는 이식편의 기능이 정상적으로 유지되는 것이 가장 중요하고, 스테로이드는 가능하면 하루의 총량을 줄이고 매일 보다는 격일 요법을 사용하는 것이 효과적이다. 저자들의 초기 스테로이드 감량 및 3~12개월의 금단법에서의 성장을 보면 이식 전 성장 저하가 관찰되었던 소아에서는 따라잡기 성장이, 정상 성장을 보였던 소아에서는 성장의 유지가 최장 7년까지는 유지되는 것을 보고한 바가 있다(Fig. 2) (13).

6) Chronic graft dysfunction

이식 후 장기 생존자가 늘면서 간기능 검사상 정상 혹은 정상에 가까운 환자들의 약 1~5%에서 간기능 부전이 보고되고 있는데 이는 후기 재이식의 원인이 되며 특히 장기 생존하게 되는 소아가 이에 해당된다. 이는 선행

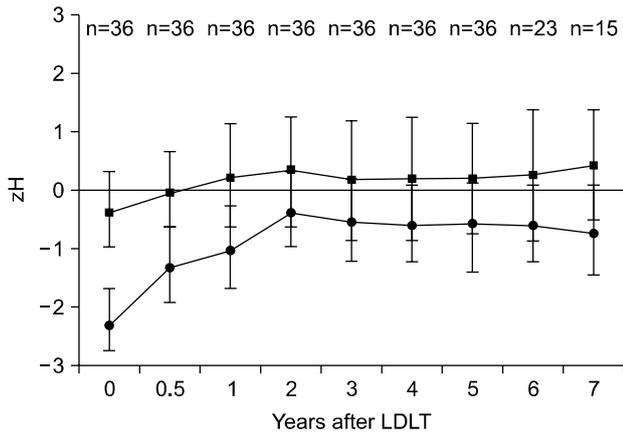


Fig. 2. Post-transplantation height mean standard deviation scores (zH) of children with retarded growth (●) and normal growth (■) at time of transplantation. The height of growth-retarded children was restored by catch-up growth and non-growth-retarded children grew adequately for up to 7 years. Adapted from reference [13].

질환의 재발과는 관계가 없는 경우를 말하며 이에 대한 용어가 혼용되고 있는데 chronic graft dysfunction 혹은 chronic graft rejection 등으로 사용되고 있다. 이식 후 새로 발생하는 간조직 이상 중에서 신생 자가면역 간염과 초기만성거부반응 소견이 보고되고 있고, 전자는 아산 병원 소아 간이식 환자의 2.7%로 발생하는 것을 보고한 바 있다(9). 여기서 다루고자 하는 만성 이식편 기능저하는 간기능 검사상 정상 혹은 정상에 가까운 환자에서 초기 만성거부반응의 소견 즉 perivenulitis와 perivenular fibrosis가 관찰되며 만성거부반응에서 관찰되는 혈관상의 변화는 관찰되지 않는 것이 특징적인 소견이다. 이의 원인이 면역억제제의 과도한 혹은 장기간 사용에서 오는 약물의 부작용 그리고 면역억제제의 부적절한 낮은 농도에서 발생하는 것인지 현재로서는 알 수 없으며, 이로 인해 적절한 면역억제제 요법을 결정하기 어렵게 된다.

7) 이식 면역 관용 유도

면역억제제를 사용하지 않으면서 이식편에 거부반응이 발생하지 않는 면역관용은 이식을 받은 모든 환자와 이에 관련된 모든 의사들의 소망이다. 모든 면역억제제를 끊는 시도에 관해서는 피츠버그와 교토 그룹이 선도적인 역할을 하고 있다. 피츠버그 그룹에서는 장기간 거부반응이 없이 지낸 93명의 환자에서 면역억제제 중단을 시도하여 19%가 성공하였고 29%에서 거부반응의 발생을 보고한 바 있다. 또한 그 발생 기간이 다양하여 금단 후 바로 혹은 42개월이나 지나고서 발생을 보고하고 있다

(14). 교토 그룹은 생체간이식을 받은 516명 중에서 115명에게 시도하여 42.6%의 성공과 17%에서의 실패를 보고하였다(14). 하지만 두 그룹 모두에서 어떤 환자에서 면역억제제를 끊을 수 있는지 즉 금단법을 시행할 수 있는 환자의 표지자는 발견하지 못하였다. 따라서 후자는 연구 목적이 아닌 임의의 면역억제제 중단법은 윤리적으로 정당화될 수 없으며 이를 러시아인 룰렛에 비교하기도 한다.

결론

국내에서도 높은 이식의 성공률과 소아 시기에 이식을 받은 환자 수의 증가로, 장기 생존자의 문제점에 대한 관심이 필요한 시점이라고 하겠다. 본 종설에서는 이식 후 적정 면역억제제 유지 요법, 장기간의 사용에 따른 합병증, 성장을 포함한 삶의 질에 대한 관심, 약물 순응도 및 면역관용의 유도에 대한 것들에 대하여 아주 간략히 살펴보고 이에 대한 지속적이고 깊이있는 연구가 필요하다.

REFERENCES

- 1) Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-76.
- 2) Kim KM, Oh SH, Lee YJ, Kim T, Kim DY, Lee SG. Clinical experience of over 200 cases of pediatric liver transplantation in a single center: Improved patient survival. *Liver Transpl* 2011;17(Suppl 1):S233.
- 3) Devlin J, Williams R, Neuhaus P, McMaster P, Calne R, Pichlmayr R, et al. Renal complications and development of hypertension in the European study of FK 506 and cyclosporin in primary liver transplant recipients. *Transpl Int* 1994;7(Suppl 1):S22-6.
- 4) Menegaux F, Kceffe EB, Andrews BT, Egawa H, Monge H, Concepcion W, et al. Neurological complications of liver transplantation in adult versus pediatric patients. *Transplantation* 1994;58:447-50.
- 5) Varo E, Padin E, Otero E, Tomé S, Castroagudin JF, Delgado M, et al. Cardiovascular risk factors in liver allograft recipients: relationship with immunosuppressive therapy. *Transplant Proc* 2002;34:1553-4.
- 6) Allman SD, McWhorter AG, Seale NS. Evaluation of cyclosporin-induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patient. *Pediatr Dent* 1994;16:36-40.
- 7) Al-Sinani S, Dhawan A. Corticosteroids usage in pediatric liver transplantation: To be or not to be! *Pediatr Transplant* 2009;13:160-70.
- 8) Oh SH, Kim KM, Kim DY, Lee YJ, Rhee KW, Jang JY,

- et al. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation at a single institution. *Pediatr Transplant* 2010;14:870-8.
- 9) Cho JM, Kim KM, Oh SH, Lee YJ, Rhee KW, Yu E. De novo autoimmune hepatitis in Korean children after liver transplantation: A single institution's experience. *Transplant Proc* 2011;43:2394-6.
- 10) Gras JM, Gerkens S, Beguin C, Janssen M, Smets F, Otte JB, et al. Steroid-free, tacrolimus-basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: clinical and pharmacoeconomic study in 50 children. *Liver Transpl* 2008;14:469-77.
- 11) Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L, Shyu S, Shellmer DA, DiMartini AF, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation* 2009;88:736-46.
- 12) Ekong UD, Bhagat H, Alonso EM. Once daily calcineurin inhibitor monotherapy in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:883-8.
- 13) Park SJ, Rim SH, Kim KM, Lee JH, Choi BH, Lee SY, et al. Long-term growth of pediatric patients following living-donor liver transplantation. *J Korean Med Sci* 2005;20:835-40.
- 14) Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, Demetris AJ, Flynn B, Irish W, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:243-9.