

Kidney Allocation: 현황과 모색

인제대학교 의과대학 내과

김영훈

Kidney Allocation: Present Status and Future Strategy

Yeong Hoon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Under conditions of contemporary medicine, organ transplantation is only possible when organs are donated, meaning that the donated organ works both as a scarce resource and for public good. Therefore, the allocation of donated organs should be processed under full justice and must maximize medical utility as well. For the last 15 years, we have been striving for fair allocation of donated organs, and, due to the development of the medical environment, a few alterations of the procedure are required. Here are some suggestions to improve kidney allocation in Korea.

Key Words: Kidney transplantation, Kidney allocation

중심 단어: 신장이식, 장기분배

서론

장기이식은 말기신부전 같은 만성질환자의 삶의 질을 향상시킬 뿐 아니라 생존을 또한 증가시킬 수 있는 매우 유용한 의학기술이다. 그러나 현대의학 범주 안에서의 장기이식은 누군가의 장기가 기증되어야만 완성될 수 있는 특징을 가지고 있어 기증된 장기는 희소 자원이면서 또한 공공재의 성격을 갖는다고 할 수 있다. 그러므로 장기의 배분(allocation)은 유용성을 극대화시키면서 최대한 공정한 절차를 통해 이루어져야 한다. 그러므로 각국의 장기이식 관련기관들은 최선의 방법으로 장기분배(allocation)를 하기 위해 각 나라의 사정에 맞는 다양한 장기분배 기준을

마련하고 있지만 대원칙은 다르지 않을 것이다. 미국의 경우 정의(justice)와 의학적 효용성(medical utility)을, 유로 트랜스플란트는 객관성, 투명성, 재현성, 그리고 검증된 방법으로 최선의 매치를 이룰 수 있도록 고안되어야 한다고 하고 있다(1,2).

우리나라에서는 2000년 2월부터 ‘장기등 이식에 관한 법률’이 시행되고 국립장기이식관리센터(Korea Organ Network for Organ Sharing, KONOS)가 설립되어 뇌사와 뇌사자의 장기 수급이 법적으로 인정되었으며, 이와 같은 법률의 시행과 KONOS의 설립으로 장기 배분에 공정성을 기하고 있으며 KONOS 이전 시기보다 장기기증자의 증가와 더불어 이식신장의 생존율의 향상을 가져왔다. 특히 2015년은 처음으로 뇌사자 장기기증자가 500명을 넘는 의미 있는 해이기도 하였다.

신장의 경우 장기 등 이식에 관한 법률 시행령 제26조에 이식대상자의 선정기준에 의한 의학적 응급도와 그 판별 기준, 항목별 점수와 그 시행에 필요한 사항에 관하여 규정을 두고 있으며 객관적이고 체계적이며 공정한 선정기

Received February 24, 2016

Accepted March 21, 2016

Corresponding author: Yeong Hoon Kim

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea

Tel: 82-51-890-6264, Fax: 82-51-891-1837

E-mail: yeonghnl@inje.ac.kr

준에 의해 이식대상자가 선정됨을 강조하고 있다(3). 신장 이식 대상자의 선정기준은 백혈구항원검사 결과, 장기등 이식대기자의 나이, 장기등 이식대기자의 대기기간, 과거에 1회 이상 신장을 이식 받았는지 여부, 기증전력자등 인지 여부 등을 기준으로 하고 있다. 최근에는 고령기증자의 경우 사구체여과율검사가 추가 되는 등 조금 더 효율적이고 공정한 분배가 이루어지도록 수정 보완하여 왔으나 15년의 기간이 흐르고 경험이 쌓이면서 여러 가지 수정 보완할 문제점을 가지게 되었다. 신장 분배의 경우 효율성 측면에서는 고도 감각된 수혜자에 대한 문제, 고령의 수용자와 고령의 제공자가 빠르게 증가하고 있다는 문제, 소아환자들을 어떻게 할 것인지에 대한 문제 등이 대두되고 있다. 몇몇 장기이식센터에 설문하여 얻은 개선이 필요하다고 제시된 사항은 다음과 같다: 1) 확장범주 공여자의 정의와 적용 2) 고감작환자에 대한 분배문제 3) 신장 재이식환자의 가산점 4) 혈액형 간 대기기간 불균형 문제 5) Dual kidney transplantation과 enbloc 기준의 타당성 문제 6) 구득장기의 지역분배 우선의 원칙 7) 소아 가산점과 분배문제 8) 뇌사자 발굴기관과 관리기관의 장기인센티브문제. 본 종설에서는 각국의 장기배분 원칙과 흐름을 알아보고 우리나라가 가진 문제에 대한 고찰과 나아갈 방향을 제시해보고자 한다.

본 론

1. 미국의 새로운 신장분배 원칙과 흐름

미국의 경우 OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network)에서 정책을 정하고 있는데 대원칙은 정의(justice)와 의학적 효용성(medical utility)으로 얘기하고 있다. 그러나 2014년 12월 신장분배시스템(kidney allocation system)을 변경하였다(1). 기존의 표준범주제공자(standard criteria donor, SCD), 확장범주제공자(expanded criteria donors, ECD) 대신 KDPI (Kidney Donor Profile Index)와 EPTS (estimated post-transplant survival)를 도입하고 고감작환자에 대해서도 기존의 CPRA (calculated panel reactive antibody) 대신 Sliding Scale Points System으로 가산점을 부여하고 대기기간 동안의 투석기간을 고려하는 등의 변화를 주었다. 이러한 변화 중 가장 특기할 점은 기증신장의 질을 평가하는 KDPI와 이식 후 생존율을 평가하는 EPTS의 도입으로, 가장 오래 기능할 것이라고 생각되는 신장을 이식 후 가장 오래 살 것으로 예상되는 환자에게 제공하겠다는 longevity matching이다. 이러한 UNOS (United Network for Organ Sharing)의 방침은 효용

성에 조금 더 무게를 둔 것으로 보이며 과연 공정한 것이냐에 대한 논란이 있을 수 있겠다.

KDPI는 KDRI (Kidney Donor Risk Index)로 부터 산출된다. KDRI는 1995년부터 2005년 사이 약 70,000명의 첫 번째 뇌사자신이식데이터를 통해 얻어진 것으로 어떤 뇌사 제공자가 평균제공자와 비교할 때 이식후신기능부전을 보일 수 있는지에 대한 상대위험도이다. KDRI의 인자는 연령 키, 체중, 인종, 사망원인이 심기능 소실이나 뇌기능 소실로 인한 것인지, 사망원인이 뇌졸중인지, 고혈압의 병력 유무, 당뇨병의 병력유무, C형간염 바이러스에 노출 여부, 혈청 크레아티닌으로 구성된다. KDRI가 1.28이라면 이것은 평균제공자에 비해 이식 후 신기능부전위험도가 1.28배 높다는 의미이다. KDPI는 당해 년도 전해의 신장기증자의 KDRI를 0~100%까지 나열하여 백분위환 수치로 전체 기증자중의 순위로 볼 수 있다. KDPI가 0~20%이면 추정된 이식신의 생존율은 생체기증자에 근접하게 된다. 이렇게 KDPI를 계산하고 또한 EPTS를 계산해서 매칭하게 되는데 공식은 복잡하나 간단하게 웹사이트를 통해 나이, 당뇨병 유무, 투석기간, 이식횟수 등을 입력하여 간단하게 계산할 수 있다. KDPI 상위 20%는 EPTS 상위 20%에게 매칭해 주는 logevity matching이 이루어진다. Park 등(4)이 한국인에게 적용하였을 때 우리에게도 유용하다고 발표하였고 Han 등(5)도 SCD나 ECD 적용이나, 병리조건보다 단기간 결과가 좋은 것으로 보고하였다. 이러한 KDRI, KDPI, EPTS 통한 새로운 분배 원칙은 효용성을 극대화시켰다는 점에서 한번 고려해볼 만한 분배시스템으로 보인다.

2. 확장범주제공자의 정의와 적용

우리나라의 KONOS는 아직 확장범주제공자라는 용어조차 사용하고 있지 않으며 여전히 'marginal donor'라는 사라진 용어를 사용하고 있다. 'marginal donor' 용어 자체 만이라도 변경했으면 하는 바램이다. 기준은 공동기준으로 심정지 기증자, 저혈압발작이 3회 이상인 경우 두 가지가 있고 신장에 국한해서는 나이 60세 이상, 혈청크레아티닌 3.0 이상이면서 감소 추세, 크레아티닌 청소율이 60 이하 중 하나 이상을 가진 것으로 정의된다. 과거 미국의 기준은 60세 이상이거나 50세에서 59세 사이이면서 고혈압, 혈청 크레아티닌 1.5 mg/dL 이상, 사망원인이 뇌졸중인 세 가지 조건 중 2개 이상일 때 확장범주제공자로 정의하였다. 우리나라의 뇌사자신이식에서 KONOS 기준을 적용하여 다기관 공동연구결과 SCD와 ECD의 이식신생존율에 차이가 없으며 제공자의 나이가 가장 중요한 인자인 것으로 보고되고 있다(6). 또한 우리나라의 뇌사자점수평가를

통한 이식신기능평가에서도 제공자의 나이가 가장 주요한 요소로 보고되고 있다(7). 현재 고령의 제공자가 급격히 증가하고 있는 이 시점에서 확장범주제공자의 정의는 나이를 중심에 두고 조금 더 간단하게 재정립할 필요가 있으며 앞으로는 KOTRY (Korean Organ Transplantation Registry)의 데이터를 통해 한국형 KDRI, KDPI를 개발해야 할 것으로 생각된다. 확장범주제공자의 또 하나의 문제는 수용자 선정과정의 문제이다. 선정과정에서 수 많은 환자에게 의사타진을 해야 하기 때문에 시간과 인력소모를 줄일 수 있는 방법이 필요하다. 고령의 제공자와 고령의 대기자가 빠른 속도로 늘고 있어 유로트랜스플란트의 시니어프로그램처럼(8) 등록 시에 확장범주제공자의 신장을 수혜 받을 것인지에 대한 의사기록을 미리 하도록 하는 것도 좋은 방법으로 생각된다. KDRI를 이용한다면 아예 수혜기준을 등록할 수도 있을 것이다.

3. 고감작환자

고감작 대기자는 이식 받을 기회가 상대적으로 낮아 대기기간이 길어진다. KONOS 기준은 과거에 HLA 교차반응검사 결과 2회 이상 양성반응을 보인 경우를 고도로 감작된 대기자로 보고 2점의 가산점을 부여하고 있고 과거 1회 이상의 신장을 이식 받은 재이식의 경우도 2점의 가산점을 주고 있다. UNOS의 경우 PRA 80% 이상에서 4점의 가산점을 부여하던 방식에서 CPRA sliding 방식을 도입하여 PRA 80% 이상이면 실질적인 가산점을 부여하는 방식으로 99%는 50점, 100%는 202점을 부여 받는다. 유로트랜스플란트의 경우는 PRA 스크리닝을 의무화해서 5개월 이상 새로 검사하지 않으면 매칭에서 제외하고 있고 acceptable mismatch program을 운영하여 적당한 제공자를 만날 기회를 예측할 수 있도록 하고 있다(9). 우리나라도 Jang 등(10)이 CPRA를 보고한 바 있으며 현재는 대기자 등록 시 PRA 등록이 의무사항이 아니어서 고감작 대기자가 많은 병원에 교차반응검사부담이 증가하고 있다. KODA 보고에 따르면 평균 23건의 교차반응검사를 하고 있으며 발생 기관과 권역검사를 각각 8건씩 하도록 권고하기도 하였다(11). 고감작 대기자의 대기기간을 줄이기 위해서는 PRA 검사를 의무화하고 가산점 자체도 실질적으로 증가시키는 방법을 적극 고려하여야 하겠다. Unacceptable antigen을 미리 등록하면 virtual crossmatching으로 교차반응 양성환자를 미리 가려낼 수 있고 검사실과 코디네이터의 업무부담을 줄일 수 있을 것이다.

4. En bloc Transplantation

KONOS 기준은 나이가 3세 이하, 체중이 15 kg 이하, 또는 초음파검사에서 신장의 크기가 6 cm 이하인 경우로 정하고 있다. 대한소아과학회의 발육 표준치에는 3세의 평균체중이 15 kg으로 3세와 체중 15 kg은 같은 표현으로 중복되어 기술할 필요는 없을 것으로 보인다(12). 신장의 크기에 대한 기술이 문제인데 성인의 신장이 6 cm이라는 것은 만성콩팥병을 의미하므로 이식할 수 없는 신장이며 소아의 경우는 4개월에서 8개월이면 이미 6 cm에 도달하므로 기준의 변경이 불가피하다(13). Mohanka 등(14)은 10 kg 이상에서 분리하여 수술 가능하다고 보고 하였다. 다른 나라의 예를 보면 유로트랜스플란트에서는 2세 이하 영국에서는 4세 이하에서 *en bloc* 수술을 고려할 수 있고 수술 하는 외과의의 의견을 중시한다고 하고 있다. 이러한 사항들을 고려하여 볼 때 신장크기에 대한 조항은 없애고 제공자가 2세 이하일 때 고려할 수 있고 외과의의 판단에 맡기는 방법을 제시한다.

5. Dual kidney transplantation

Dual kidney transplantation의 중요성은 두 가지로 볼 수 있는데 하나는 장기이식의 영원한 숙제인 장기 부족현상으로 확장범주제공자로부터의 장기 이식이 증가하고 있는 것과 또 하나는 60세 이상 고령 기증자의 비율이 크게 늘어나고 있다는 것이다. 이식 후에 좋은 기능을 유지하기 위해서는 상대적으로 기능이 저하될 것으로 예측되는 신장을 이식할 때 dual kidney transplantation을 고려할 수밖에 없다. 우리나라는 2014년 1월 성인양쪽신장기증조건을 마련 하였는데 기증자가 나이 70세 이상이면 기증자 관리시점으로부터 혈청 크레아티닌 청소율이 30 mL/min (MDRD)보다 낮고 호전되지 않는 경우이거나 관리시점으로부터 혈청 크레아티닌이 3.0 mg/dL보다 높고 호전되지 않은 경우에 대상자로 선정된 자에게 기증자의 신장양쪽을 모두 기증할 수 있다고 정하고 있다.

우선 뒤늦게나마 기준이 마련된 것은 환영할 일이나 수정이 필요할 것으로 보인다. 신장은 나이가 들면 사구체경화증, 세뇨관 위축, 간질의 섬유화등을 보이며 70세경에는 사루체여과율이 약 70 mL/min로 감소하게 된다. Remuzzi 등은 60세 이상의 제공자에서 이식 전 신생검을 통해 병리조직소견을 보고 단일신장과 양측신장을 이식할 것인지 결정하여 이식한 성적을 60세 이하의 단일신이식성적과 비교하였고 10년 이상 장기관찰결과 이식신생존율에 차이가 없음을 보고하였다(15,16). 또한 당뇨병을 가지고 있거나 단백뇨를 보이는 경우도 이식 전 신생검을 시행하면

가장 좋겠으나 신생검 없이도 기관에서 기증자의 상태에 따라 양측신장기증을 결정하면 좋을 것으로 보인다. 이식된 신장의 장기생존율을 고려한다면 60세 이상의 기증자, 추정된 사구체여과율 60 mL/min 이하, 당뇨병력이 있거나 단백뇨를 보이는 경우 양측신장기증을 고려할 수 있도록 하는 것을 제안한다. 또한 기관에서 기증된 신장조직생검을 하였다면 시구체경화율, 세뇨관 위축율, 간질의 섬유화 비율이 50% 이상이라면 양측신장기증을 고려할 수 있어야 한다.

6. 소아대기자 가산점

소아 대기자에게는 특히 더 장기생존율이 좋을 것으로 예측되는 신장이 분배되도록 하는 것이 좋겠다고 생각한다. KONOS는 4세 이하에서 4점, 18세 미만에서 3점의 가산점을 주고 있으나 더 많은 가산점을 부여하여야 한다. 유로트랜스플란트는 100점, UNOS는 10세 이하의 대기자에게는 KDPI 30% 이내의 양질의 신장을 분배하도록 하고 있다. 또한 소아기증자의 신장은 가능하면 소아대기자에게 분배하는 것도 한가지 방법이라고 생각한다.

결론

뇌사자장기 분배 원칙은 공평하면서 의학적 유용성을 동시에 가져야 한다. 뇌사장기기증자의 분배 기준은 지속적인 검증을 통해 수정 보완되어야 하며 끊임없이 최선의 방안을 찾기 위한 노력이 필요할 것이다. 저자의 제안은 다음과 같다.

1. 확장범주제공자 기준이 재정립이 필요하며 앞으로 KOTRY의 데이터베이스를 활용한 한국형 KDRI, KDPI의 개발이 필요하다.

2. 고감작환자의 경우는 PRA 등록을 의무화하고 unacceptable antigen을 등록하는 방안을 모색한다.

3. En Bloc 신장이식은 2세 이하에서 고려하고 이식외과의 의 소견을 고려한다.

4. 성인양측신장이식은 60세이상, 추정된 사구체여과율 60 mL/min 이하, 당뇨병, 단백뇨를 보이는 기증자에서 고려하며 이식 전 신조직생검결과에 따라 결정할 수 있다.

5. 소아가산점을 대폭 증가시키고 소아기증자의 신장은 소아환자에게 분배되도록 한다.

최근 UNOS는 이식된 장기의 생존율을 높이고 이식신 기능지연을 방지하기 위해 기증신장의 질을 평가하는 KDPI (Kidney Donor Profile Index)와 이식 후 생존율을 평가하는 EPTS (Estimated Post-transplant Survival Formula)

를 이용한 새로운 분배정책을 도입하였다. 이러한 UNOS의 방침은 효율성에 조금 더 초점이 맞추어진 것으로 보이며 과연 공정한 것이냐에 대한 논란이 있을 수 있겠다. 유럽의 경우는 우리나라도 계속적인 의견수렴을 통한 수정 보완이 이루어지고 있으나 효율적이면서도 윤리적으로 합당한 합리적인 분배를 위해서는 확장범주 제공자에 대한 정의 수정, en-bloc 기증에 대한 수정, 고도감작 환자에 대한 고려문제, 뇌사발굴기관의 장기인센티브문제 등 보다 나은 개선을 위한 제안과 토론, 연구가 필요하다.

REFERENCES

- 1) Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). How organ allocation works [Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health & Human Services; 2015 [cited 2016 Jan 20]. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov>.
- 2) Eurotransplant. Annual Report 2014 [Internet]. Leiden: Eurotransplant International Foundation; 2015 [cited 2016 Jan 20]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/cms>.
- 3) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). 2014 Annual Data Report [Internet]. Seoul: KONOS; 2015 [cited 2016 Jan 20]. Available from: <http://konos.go.kr>.
- 4) Park UJ, Kim MY, Kim HT, Cho WH. Validation of the KDRI in Korean deceased donor kidney transplantation. J Korean Soc Transplant 2014;28:78-82. (박의준, 김민영, 김형태, 조원현. 한국인의 뇌사자 신기능 평가에서 Kidney Donor Risk Index의 유효성. 대한이식학회지 2014;28:78-82.)
- 5) Han M, Jeong JC, Koo TY, Jeon HJ, Kwon HT, Kim YJ, et al. Kidney donor risk index is a good prognostic tool for graft outcomes in deceased donor kidney transplantation with short, cold ischemic time. Clin Transplant 2014;28:337-44.
- 6) Park UJ, Cho WH, Kim HT, Kim MY, Kim YL, Kim CD, et al. Evaluation of the Korean network for organ sharing expanded donor criteria in deceased donor renal transplantation. J Korean Soc Transplant 2013;27:166-73. (박의준, 조원현, 김형태, 김민영, 김용립, 김찬덕 등. 뇌사자 신이식에서 Korean Network for Organ Sharing 확장범주 공여자 기준의 타당성 평가. 대한이식학회지 2013;27:166-73.)
- 7) Park SJ, Kim YW, Yoon YC, Kang SW, Bok CH, Kim YH. Study for the Relationship between the post-transplant renal function and the donor score using deceased donor scoring system. J Korean Soc Transplant 2009;23:36-42. (박석주, 김양욱, 윤영철, 강선우, 복춘희, 김영훈. 뇌사자 점수체계를 이용한 이식신 기능 평가. 대한이식학회지 2009;23:36-42.)

- 8) Dreyer GJ, Hemke AC, Reinders ME, de Fijter JW. Transplanting the elderly: Balancing aging with histocompatibility. *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29:205-11.
- 9) Claas FH, Rahmel A, Doxiadis II. Enhanced kidney allocation to highly sensitized patients by the acceptable mismatch program. *Transplantation* 2009;88:447-52.
- 10) Jang JY, Kim YJ, Kim Y, Park YJ, Han K, Oh EJ. Application of calculated panel reactive antibody using HLA frequencies in Koreans. *Ann Lab Med* 2012;32:66-72.
- 11) Park MH. Positive rate of KONOS crossmatches among transplants candidates waitlisted for different organs. The 44th Annual Congress of the Korean Society for Transplantation; 2014 Oct 31-Nov 1; Seoul, Korea. Seoul: The Korean Society for Transplantation; 2014. (박명희. 뇌사자 장기이식을 위한 KONOS 교차시험건수의 효과적인 감소 방안. 2014년도 대한이식학회 제44차 추계학술대회; 2014.10.31-11.1; 서울, 한국. 서울: 대한이식학회; 2014.)
- 12) Ahn HS. Hong Chang Eui Pediatrics. 10th ed. Seoul: MiraeN; 2012. (안효섭. 홍창의 소아과학. 제10판. 서울: 대한교과서; 2012.)
- 13) Ortiz-Neira CL, Traubici J, Alan D, Moineddin R, Shuman C, Weksberg R, et al. Sonographic assessment of renal growth in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome: the Beckwith-Wiedemann syndrome renal nomogram. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64:41-4.
- 14) Mohanka R, Basu A, Shapiro R, Kayler LK. Single versus en bloc kidney transplantation from pediatric donors less than or equal to 15 kg. *Transplantation* 2008;86:264-8.
- 15) Remuzzi G, Grinyò J, Ruggeneti P, Beatini M, Cole EH, Brenner BM. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2591-8.
- 16) Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med* 2006;354:343-52.