

뇌사자신장이식에서 KONOS의 경계공여자 기준의 개선을 위한 다기관 연구 수행의 타당성을 평가하기 위한 예비연구

허우성

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

A Preliminary Study to Revise the Marginal Donor Criteria of KONOS in Deceased Donor Kidney Transplantation

Wooseong Huh, M.D.

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

Background: The Korean Network for Organ Sharing (KONOS), which was established in December 31st, 1999, is a nationwide system of deceased donor detection and distribution. From its inception, KONOS has defined marginal donors and used this definition for over 15 years. However, this definition should be reevaluated to determine if it requires revision. This study was conducted to confirm the feasibility of the main study for revision of the marginal donor definition in deceased donor kidney transplantation.

Methods: This study is a retrospective meta-analysis of 786 patients who had deceased donor kidney transplant from six centers. After the data validation process, multivariable analysis was conducted to evaluate whether the marginal donor criteria of KONOS or UNOS expected adequately in terms of graft survival and delayed graft function (DGF).

Results: Neither the KONOS or UNOS criteria affected graft survival. Expanded criteria for donors of UNOS was a risk factor for DGF. However, KONOS criteria did not affect DGF.

Conclusions: Based on this preliminary study, there is a need to conduct a study to revise the marginal donor criteria of KONOS in deceased donor kidney transplantation. Such a study should have large scale and long-term follow-up data.

Key Words: Organ donor, Brain death, Kidney transplantation

중심 단어: 장기기증자, 뇌사, 신장이식

서론

Received May 29, 2017

Revised June 16, 2017

Accepted June 16, 2017

Corresponding author: Wooseong Huh

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

Tel: 82-2-3410-3443, Fax: 82-2-3410-0064

E-mail: wooseong.huh@samsung.com

이 연구는 Asian Transplantation Week 2016 학술대회에서 발표되었습니다.

국내의 뇌사자신장이식은 1999년 12월 31일 국립장기 이식관리센터(2010년 7월 15일 이후 질병관리본부 장기 이식관리센터[Korean Network for Organ Sharing, KONOS])의 발족으로, 전국단위의 체계적인 뇌사자 발굴 및 분배 시스템을 갖추었다. KONOS 2015 통계연보를 보면 2000년(2월 9일부터), 2001년, 2002년 뇌사자신장이식 건수는 각각 99건, 99건, 68건이었다. 그 후 다방면의 시스템 개선 및 홍보 등의 노력으로 점진적으로 증가하여 2015년에는 901건의 뇌사자신장이식이 수행되었다. 하지만 뇌사자신

장이식 등록 대기자수는 더욱 가파른 속도로 증가하여 2000년 2,309명이 등록하였는데 2015년말 현재 누적 대기자수는 16,011명이었다(1). 뇌사자신장이식에서 수요 공급의 불균형은 전세계적인 현상이다. 많은 국가들이 뇌사자 공여자를 발굴하기 위해 노력하지만, 성과는 나라마다 격차가 있다. 2014년 Global Observatory on Donation and Transplantation 자료를 보면, 스페인은 인구 백만 명당 실제 뇌사자 공여자수가 35.71명, 프랑스 25.93명, 영국 20.61명, 미국 26.65명, 캐나다 16.65명으로 서유럽과 북미는 선두그룹인 반면, 아시아에서는 대한민국 9.01명, 태국 2.8명, 일본 0.61명으로 낮다(2). 이러한 차이는 국가 간의 경제적, 사회적, 문화적 요인들이 복잡하게 상호작용한 결과일 것이다. 우리나라는 2010년 5.53명에서 2014년 9.01명으로 향상되었지만 아직은 더 개선해야 한다. 뇌사자 장기이식의 선두 그룹인 스페인의 Spanish National Transplant Organization은 뇌사자 장기이식의 활성화를 위해서는 잘 구성된 조직과 주변환경 변화에 따른 지속적인 정책의 수정이 중요하다고 하였다(3). 일반적으로 뇌사자 장기이식 건수를 증가시키기 위해서는 다각도의 노력이 필요하다. 대표적인 전략들은 1) 대중들의 뇌사자 장기이식에 관한 인식을 향상시키는 다양한 홍보 활동, 2) 장기 구득과 배분 절차의 개선, 3) 냉허혈시간(cold ischemic time, CIT)이 긴 장기의 손상을 최소화 할 수 있는 기술 사용, 4) 심정지 후 공여된 장기 사용의 활성화, 5) 구득한 장기의 폐기율(discard rate) 감소 등이다. 이 중 그 효과가 즉시 나타날 수 있는 것이 폐기율을 줄이는 것이다(4-7). 폐기는 경계 공여자(marginal donor)에서 획득한 장기에서 발생한다. 경계공여자인 경우 표준공여자(standard donor)에 비해 예후가 나쁠 것이 예상되므로 이식대기자는 가능하면 표준공여자의 장기를 받기를 원하고 담당의사들도 표준공여자를 선호한다. Marrero 등은 미국 UNOS/OPTN database (United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network database)를 이용하여 2000년부터 2012년까지의 폐기율의 변화 추이를 관찰하여 보고하였다. 이 기간 동안 총 71,842명의 뇌사자 공여자에서 신장을 적출하였는데 이중 10,464명(13.3%)에서 적출한 신장은 양쪽 모두 폐기하였다. 5,557명(7.7%)은 한쪽 신장을 폐기하였다. 즉, 다른 한쪽의 신장은 다른 기관에서는 사용하였다는 뜻이다(7). 이는 경계공여자의 장기 사용에 대한 이식대기자와 담당의사의 인식의 다양함을 보여주는 현상이다.

미국은 2001년 적출신장의 폐기율이 위험수위로 증가하자 문제를 해결하기 위해 경계공여자를 확장범주 공여

자(expanded criteria donor, ECD)로 이름 짓고, 기준을 설정하였다. 기준에 해당하는 공여자가 발생한 경우, 사전에 동의한 이식대기자에게 신속하게 배정하는 일종의 패스트 트랙(fast track) 프로그램을 만들어 the American Society of Transplantation과 the American Society of Transplant Surgeons 주관한 Crystal City Meeting (Crystal city, Virginia)에서 발표하였다(8). 발표 후 약간의 수정을 거쳐 결정된 ECD의 기준은 1) 공여자의 나이가 60세 이상이거나, 2) 공여자의 나이가 50~59세이면서 다음 중 적어도 2가지 조건을 가질 때(a. 혈청 크레아티닌 >1.5 mg/dl; b. 사망 원인이 뇌졸중; c. 고혈압)로 정하였다. 기준 설정의 방법은 그 동안 축적된 공여자들의 정보와 이식신장 생존율의 정보를 바탕으로 위험 분석을 시행하였을 때 표준범주 공여자(standard criteria donor, SCD)에 비해 ECD인 경우 이식부전(graft failure)의 상대위험이 1.7배를 초과하는 공여자의 조건을 추출하였다. 이 기준을 적용하여 공여자를 분류하고 3년 이식신장 생존율을 분석하여 SCD군은 79.4%였고, ECD군은 68%라고 발표하였다(8). 우리나라는 경계 공여자의 기준을 KONOS 발족 초기에 정하였다. 우리나라는 미국과 달리 기존의 뇌사자신장이식 관련 데이터를 확보할 수 없었기 때문에, 실제 데이터를 바탕으로 기준을 정하지 못하였다. 우리나라의 신장이식에서 경계공여자의 기준은 1) 심장이 정지된 기증자인 경우, 2) 저혈증성 발작이 3회 이상인 경우, 3) 60세 이상, 4) 기증자 관리시점으로 혈청 크레아티닌이 3.0 mg/dl 보다 높으면서 감소추세이거나 크레아티닌 청소율이 60 ml/min 보다 작은 경우, 5) 기증자 관리시점으로부터 2회 이상 소변검사에서 단백뇨가 2+ 이상인 경우로, 이들 중 한 가지 이상 해당하면 경계공여자다. 이 기준은 2016년 1월 개정작업이 진행되어 5)번 기준을 삭제하였다(9). 미국은 2012년 뇌사자신장이식 공여프로그램을 전면개편을 하였다. 기존의 이분법 분류(SCD vs. ECD)에서 공여자뿐만 아니라 수혜자의 상태를 백분율로 평가하고 분배하는 시스템을 구축하였다(10). 우리나라도 경계공여자의 기준을 설정하고 운영한 지 15년 이상 경과하였다. 그 동안 축적된 뇌사자신장이식의 임상데이터를 바탕으로 현재의 기준을 평가하고 시스템의 개선작업이 필요한 시점이다.

이 기획과제는 향후 뇌사자신장이식에서 경계공여자의 기준 개정을 위한 대규모 다기관 연구의 진행 타당성을 평가하고, 연구의 진행이 필요하다면, 연구계획의 수립과정에서 필요한 사전정보를 획득하고자 수행된 예비연구이다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

뇌사자신장이식을 시행한 환자를 대상으로 진행한 연구 중, 우리나라의 경계공여자(marginal donor, MD)의 기준과 미국 UNOS의 ECD의 기준에 따라 분류할 수 있는 공여자 정보를 수집한 연구들을 탐색하였다. 주연구자에게 요청하여, 6개 기관에서 총 786명의 신장이식환자에서 수집된 자료를 확보하였다(11,12). 데이터 검증작업을 통하여 공통으로 수집된 정보를 파악하고 사용할 변수들을 결정하였다. 수혜자 변수는 나이, 성별에 대한 데이터만 공통으로 포함하고 있었다. 공여자 변수는 나이, 성별, 고혈압 유무, 당뇨병 유무, 뇌사의 원인(뇌졸중, 그 외의 원인들), 심정지 또는 저혈증성 발작이 3회 이상인 경우, 혈청 크레아티닌 수치, 단백뇨(요검사에서 2+ 이상)가 2회 이상 측정된 경우, KONOS의 정의에 따른 MD 또는 표준 공여자(standard donor, SD)의 구분, UNOS의 정의에 따른 ECD 또는 SCD의 구분정보를 확보하였다. 이식과 관련된 정보는 CIT, 이식 후 1년 급성거부반응 여부, 이식신장 기능지연(delayed graft function, DGF, 신장이식 후 1주일 이내 혈액투석을 한 경우로 정의) 발생 여부, 이식신장 생존 여부 및 생존 기간에 관한 것이었다. 전체 환자의 관찰기간 중앙값은 5.4년(범위 3.4~9.1년)이었다.

2. 분석 방법

연구의 1차 목적은 이식신장 생존율이 KONOS의 분류인 SD와 MD에 따라 차이가 있는지를 확인하는 것과 UNOS의 분류인 SCD와 ECD에 따라 차이가 있는지를 확인하는 것, 그리고 KONOS의 분류와 UNOS의 분류의 조합으로 만든 4개의 소그룹(SD-SCD, MD-ECD, SD-ECD, MD-SCD)에서 이식신장 생존율의 차이가 있는지를 분석하는 것이었다. 2차 목적은 KONOS분류 또는 UNOS분류, 그리고 4개의 소그룹에 따른 DGF 발생률의 차이가 있는지를 확인하는 것이었다. 1차 결과 변수는 이식신장 생존 기간으로 정하였고, 신장이식일로부터 이식부전 발생일 또는 최종 관찰일까지로 정의하였다. 이식부전은 지속적인 투석을 시작하거나 신장이식을 시행하는 경우로 정의하였다. 최종 관찰일까지 이식부전이 없거나, 이식신장 기능을 유지하면서 사망한 경우는 중도절단으로 처리하였다. 2차 결과 변수는 DGF 발생여부였다. 그 외의 기타변수로는 대상환자에서 언급한 수혜자 변수들, 공여자 변수들, 이식과 관련된 정보들을 이용하였다.

KONOS의 기준 또는 UNOS의 기준에 따라 분류된 두 군의 특징을 분석하였다. 연속형 변수는 평균±표준편차로 표현하였고, unpaired two-sample t-test로 비교하였다. 범주형 변수는 관찰된 수(%)로 표현하였고, chi-square 또는 Fisher's exact로 분석하였다. KONOS의 분류와 UNOS의 분류의 조합으로 만든 4개의 소그룹의 특징 비교는 ANOVA

Table 1. Baseline characteristics according to donor status classified by KONOS criteria

Variable	Standard donor (n=598)	Marginal donor (n=188)	P-value
Recipient characteristics			
Age (yr)	41.7±10.8	41.7±10.6	0.9771
Male sex	319 (53)	118 (63)	0.0233
Donor characteristics			
Age (yr)	36.0±14.0	42.0±16.0	0.0001
Male sex	422 (71)	137 (73)	0.5432
Hypertension	91 (15)	50 (27)	0.0004
Diabetes mellitus	16 (3)	10 (5)	0.0771
Cause of brain death (no of CVA/no of others)	298/300	99/89	0.4989
Cardiac arrest	0 (0)	42 (22)	0.0001
Serum creatinine (mg/dl)	1.17±0.56	1.89±1.35	0.0001
Albuminuria (≥2+) ≥2 episodes	0 (0)	78 (42)	0.0001
Transplant related characteristics			
Cold ischemic time (min)	323±180	331±159	0.5450
Delayed graft function	60 (10)	28 (15)	0.0653
Acute rejection in first year	80 (13)	27 (14)	0.7315

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

Abbreviations: KONOS, Korean Network for Organ Sharing; CVA, cardiovascular accident.

를 이용하였다.

이식신장 생존율이 KONOS의 기준 또는 UNOS의 기준에 따른 분류, 그리고 두 분류의 조합으로 만든 4개의 소그룹에 따라 차이가 있는지를 분석하기 위해 Cox proportional-hazards regression analysis를 수행하였다. 빈도가 드문 사건인 경우에는 Firth's penalized maximum likelihood estimation method를 이용하여 Cox proportional-hazards regression analysis를 수행하였다. 단변수 분석에서 $P < 0.1$ 인 변수만 넣고 stepwise 방법으로 변수를 선택하였다. 그러나 KONOS의 분류, UNOS의 분류 그리고 두 분류의 조합으로 만든 4개의 소그룹 분류는 유의성 여부에 관계없이 항상 독립변수에 포함하였다. 단, 세 변수가 독립변수에 함께 포함될 수는 없으므로 세 경우를 각각 분석하였다.

DGF의 빈도가 KONOS의 기준 또는 UNOS의 기준에 따른 분류, 그리고 두 분류의 조합으로 만든 4개의 소그룹에 따라 차이가 있는지를 분석하기 위해 logistic regression analysis를 수행하였다. 단변수 분석에서 $P < 0.1$ 인 변수만 넣고 stepwise 방법으로 변수를 선택하였다. 그러나 KONOS의 분류, UNOS의 분류 그리고 두 분류의 조합으로 만든 4개의 소그룹 분류는 유의성 여부에 관계없이 항상 독립변수에 포함하였다. 단, 세 변수가 독립변수에 함께 포함될 수는 없으므로 세 경우를 각각 분석하였다.

결 과

총 786명의 이식환자는 KONOS의 기준에 따르면 SD군 598명, MD군 188명으로 구분되었다. MD군이 남성 신장 이식 수혜자의 비율이 높았고, 공여자의 나이가 높았고, 고혈압을 가진 공여자가 많았고, 뇌사자 관리 중 혈청 크레아티닌 수치가 높았고, 뇌사자 관리 심정지와 의미 있는 단백뇨 2회 이상 측정된 것은 MD군에서만 관찰되었다. CIT, DGF 발생률, 이식 후 1년 내의 급성거부반응 발생률은 두 군간의 차이는 없었다(Table 1).

UNOS의 기준에 따르면 786명은 SCD군 680명, ECD군 106명으로 구분되었다. ECD군이 수혜자의 나이가 많았고, 공여자의 나이가 높았고, 고혈압 또는 당뇨를 가진 공여자가 많았고, 뇌사의 원인 중 뇌졸중의 비율이 높았으며, 뇌사자 관리 중 혈청 크레아티닌 수치가 높았다. 그리고 DGF 발생률과 이식 후 1년 내의 급성거부반응의 발생률이 높았다(Table 2).

KONOS와 UNOS의 분류의 기준이 다르기 때문에, KONOS의 분류법에 따르면 MD지만 UNOS의 분류법에 따르면 SCD가 되고 반대로, SD가 ECD로 되는 것을 관찰하였다. 786명을 KONOS의 분류와 UNOS의 분류의 조합으로 4개의 소그룹으로 분류하면, SD-SCD군은 544명, MD-ECD군은 52명, SD-ECD군은 54명, MD-SCD군은 136명으로 구분

Table 2. Baseline characteristics according to donor status classified by UNOS criteria

Variable	Standard criteria donor (n=680)	Expanded criteria donor (n=106)	P-value
Recipient characteristics			
Age (yr)	41.2±10.7	45.3±10.5	0.0002
Male sex	372 (55)	65 (61)	0.2023
Donor characteristics			
Age (yr)	34.4±13.3	56.7±6.4	0.0001
Male sex	492 (72)	67 (63)	0.0533
Hypertension	75 (11)	66 (62)	0.0001
Diabetes mellitus	16 (3)	11 (10)	0.0001
Cause of brain death (no of CVA/no of others)	318/362	79/27	0.0001
Cardiac arrest	34 (5)	8 (8)	0.2781
Serum creatinine (mg/dL)	1.31±0.84	1.54±1.08	0.0375
Albuminuria (≥2+) ≥2 episodes	72 (11)	6 (6)	0.0982
Transplant related characteristics			
Cold ischemic time (min)	323±174	335±184	0.5501
Delayed graft function	66 (10)	22 (21)	0.0008
Acute rejection in first year	85 (13)	22 (21)	0.0212

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

Abbreviations: UNOS, United Network for Organ Sharing; CVA, cardiovascular accident.

되었다. 네 군간의 의미 있는 차이를 보인 항목들은, 수혜자의 나이, 공여자의 나이, 공여자의 고혈압과 당뇨의 유병률, 뇌사의 원인 중 뇌졸중의 비율, 뇌사자 관리중 심정지 발생 빈도와 혈청 크레아티닌 수치, 의미 있는 단백뇨 2회 이상 측정된 경우, 이식 후 delayed graft function의 발생률이었다(Table 3). 공여자의 나이의 분포를 살펴보면, SD-SCD군은 평균 34.2세(± 13.5 세), MD-ECD군은 평균 60.3세(± 7.2 세), SD-ECD군은 평균 53.2세(± 2.5 세), MD-SCD군은 35.0세(± 12.6 세)이었다. 뇌사자 관리 중 심정지가 발생한 공여자는 SD-SCD군은 0명(0%), MD-ECD군은 8명(15%), SD-ECD군은 0명(0%), MD-SCD군은 34명(25%)이었고, 뇌사자 관리 중 의미 있는 단백뇨가 2회 이상 측정된 경우는 SD-SCD군은 0명(0%), MD-ECD군은 6명(12%), SD-ECD군은 0명(0%), MD-SCD군은 72명(53%)으로 관찰되었다. 뇌사자 관리 중 심정지가 있었거나 요단백이 2회 이상 측정된 경우가 주로 MD-SCD군으로 분류되었다. 공여자의 고혈압과 당뇨 유병률, 그리고 뇌사 원인 중 뇌졸중의 비율은 MD-ECD군과 SD-ECD군에서 높았다. 특히 SD-ECD군에서는 뇌사 원인 중 뇌졸중이 46건(85%)을 차지하였다.

이식신장 생존율에 영향을 미치는 위험인자는 세 가지의 다변량 분석에서 모두 여성 수혜자에서 예후가 좋았고, 공여자가 고혈압이 있거나, DGF가 발생하거나, 이식 후

1년 이내의 급성거부반응이 발생한 경우 예후가 불량하였다. KONOS의 기준에 따른 MD 또는 UNOS의 기준에 따른 ECD는 독립적인 위험인자가 아니었다(Table 4).

DGF 발생은 KONOS의 기준이 포함된 다변량 분석에서는 수혜자의 나이가 많을수록, 공여자의 뇌사원인이 뇌졸중인 경우, 뇌사관리 중 혈청 크레아티닌이 높을수록 발생 위험이 높았다. UNOS의 기준이 포함된 다변량 분석에서는 ECD, 수혜자의 나이가 많을수록 그리고 뇌사관리 중 혈청 크레아티닌이 높을수록 발생위험이 높았다. 4개의 소그룹이 포함된 다변량 분석에서는 SD-ECD, 수혜자의 나이가 많을수록 그리고 뇌사관리 중 혈청 크레아티닌이 높을수록 발생위험이 높았다(Table 5).

고 찰

연구결과를 요약하면, KONOS의 MD군과 UNOS의 ECD군은 일차 평가항목인 이식신장 생존율에 영향을 미치는 독립적인 위험인자가 아니었다. 이식신장 생존율에 영향을 미치는 위험인자는 남성 수혜자, 공여자의 고혈압, DGF, 급성거부반응으로, 공여자의 조건뿐만 아니라 수혜자의 조건과 이식 후 발생한 사건들에 영향을 받음을 알 수 있었다. 이식신장 생존율에 영향을 미치는 DGF의 발생을 이차 평가항목으로 설정하여 시행한 분석에서는 UNOS

Table 3. Baseline characteristics according to donor status classified by KONOS-UNOS criteria

Variable	SD-SCD (n=544)	MD-ECD (n=52)	SD-ECD (n=54)	MD-SCD (n=136)	P-value
Recipient characteristics					
Age (yr)	41.4 \pm 10.8	45.6 \pm 11.0	45.0 \pm 10.2	40.2 \pm 10.1	0.0018
Male sex	288 (53)	34 (65)	31 (57)	84 (62)	0.1250
Donor characteristics					
Age (yr)	34.2 \pm 13.5	60.3 \pm 7.2	53.2 \pm 2.5	35.0 \pm 12.6	0.0001
Male sex	391 (72)	36 (69)	31 (57)	101 (74)	0.1197
Hypertension	57 (11)	32 (62)	34 (63)	18 (13)	0.0001
Diabetes mellitus	13 (2)	8 (15)	3 (6)	2 (2)	0.0001
Cause of brain death (no of CVA/no of others)	252/292	33/19	46/8	66/70	0.0001
Cardiac arrest	0 (0)	8 (15)	0 (0)	34 (25)	0.0001
Serum creatinine (mg/dL)	1.15 \pm 0.55	1.78 \pm 1.37	1.31 \pm 0.61	1.93 \pm 1.34	0.0001
Albuminuria ($\geq 2+$) ≥ 2 episodes	0 (0)	6 (12)	0 (0)	72 (53)	0.0001
Transplant related characteristics					
Cold ischemic time (min)	324 \pm 182	362 \pm 203	306 \pm 159	319 \pm 138	0.3920
Delayed graft function	46 (9)	8 (15)	14 (26)	20 (15)	0.0003
Acute rejection in first year	70 (13)	12 (23)	10 (19)	15 (11)	0.1071

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

Abbreviations: SD, standard donor defined by KONOS criteria; MD, marginal donor defined by KONOS criteria; SCD, standard criteria donor defined by UNOS criteria; ECD, expanded criteria donor defined by UNOS criteria; CVA, cardiovascular accident.

Table 4. Multivariable analysis of risk factors for graft failure

Risk factors	Multivariable analysis 1			Multivariable analysis 2			Multivariable analysis 3		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
KONOS marginal donor	1.098	0.74~1.629	0.6437	-	-	-	-	-	-
UNOS expanded criteria donor	-	-	-	1.195	0.708~2.015	0.5046	-	-	-
KONOS-UNOS	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD-SCD	-	-	-	-	-	-	Ref	-	-
MD-ECD	-	-	-	-	-	-	1.486	0.766~2.881	0.2409
SD-ECD	-	-	-	-	-	-	0.955	0.471~1.933	0.8976
MD-SCD	-	-	-	-	-	-	0.967	0.606~1.544	0.8893
Female recipient	0.637	0.45~0.901	0.0109	0.639	0.452~0.905	0.0116	0.645	0.455~0.914	0.0137
Donor hypertension	1.668	1.123~2.479	0.0113	1.598	1.041~2.453	0.0320	1.589	1.589~2.448	0.0354
Delayed graft function	2.018	1.278~3.186	0.0026	1.956	1.222~3.132	0.0052	2.022	1.261~3.244	0.0035
Acute rejection in first year	2.276	1.529~3.386	<0.0001	2.252	1.514~3.349	<0.0001	2.233	1.498~3.327	<0.0001

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; SD, standard donor defined by KONOS criteria; MD, marginal donor defined by KONOS criteria; SCD, standard criteria donor defined by UNOS criteria; ECD, expanded criteria donor defined by UNOS criteria; KONOS, Korean Network for Organ Sharing; UNOS, United Network for Organ Sharing.

Table 5. Multivariable analysis of risk factors for delayed graft function

Risk factors	Multivariable analysis 1			Multivariable analysis 2			Multivariable analysis 3		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
KONOS marginal donor	0.919	0.512~1.651	0.7775	-	-	-	-	-	-
UNOS expanded criteria donor	-	-	-	1.911	1.092~3.344	0.0233	-	-	-
KONOS-UNOS	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SD-SCD	-	-	-	-	-	-	Ref	-	-
MD-ECD	-	-	-	-	-	-	1.147	0.477~2.762	0.7594
SD-ECD	-	-	-	-	-	-	2.969	1.474~5.98	0.0023
MD-SCD	-	-	-	-	-	-	1.091	0.549~2.167	0.8030
Recipient Age	1.026	1.004~1.05	0.0223	1.023	1.001~1.046	0.0441	1.024	1.001~1.047	0.0391
Cause of brain death (CVA)	1.669	1.038~2.688	0.0343	-	-	-	-	-	-
Donor serum creatinine	1.54	1.258~1.884	<0.0001	1.516	1.27~1.809	<0.0001	1.519	1.237~1.866	<0.0001

Abbreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; SD, standard donor defined by KONOS criteria; MD, marginal donor defined by KONOS criteria; SCD, standard criteria donor defined by UNOS criteria; ECD, expanded criteria donor defined by UNOS criteria; KONOS, Korean Network for Organ Sharing; UNOS, United Network for Organ Sharing; CVA, cardiovascular accident.

의 ECD 군이 독립적인 위험인자이었다. 특히 4개의 소그룹이 포함된 다변량 분석에서 SD-ECD군이 독립적인 위험인자이었는데, 이 그룹의 기본 특징은 다른 그룹에 비하여 뇌사 원인 중 뇌졸중의 비율이 높았고, 공여자의 고혈압 유병률이 높았다는 것이다. KONOS의 분류기준이 포함된 다변량 분석에서는 MD는 DGF 발생의 위험인자가 아니었고 공여자의 뇌사원인이 뇌졸중인 경우가 위험인자에 포함되었다. 이러한 결과는 KONOS의 분류기준에는 공여자의 뇌사원인이 포함되어 있지 않고 UNOS의 분류기준에는 포함되어 있기 때문에 나타난 현상이라고 해석할 수 있겠

다. 이식 후 DGF의 발생가능성의 예측은 임상현장에서 중요하다. 그런데 현재 KONOS의 분류 기준으로는 예측이 불가능함을 알 수 있었다. 이식신장 생존율의 위험인자와 마찬가지로 DGF 발생의 위험인자도 뇌사원인, 뇌사관리 중 혈청 크레아티닌과 같은 공여자의 변수 외에도 수혜자의 나이라는 수혜자 변수의 영향을 받을 수 있었다. 이 연구는 기존의 수행된 두 개의 다른 연구의 자료를 이용한 연구로 공통으로 존재하는 자료를 추출하여 분석하였다는 제한점이 있다. 특히 수혜자의 정보는 성별과 나이 외에는 다른 정보가 없어, 향후 대규모 연구, 보다 풍부한

수혜자, 공여자, 이식 후 과정에 관한 정보를 포함한 연구가 진행된다면 새로운 위험인자들을 찾을 수 있을 것이다.

이 예비연구의 결과는 향후 KONOS의 경계공여자의 기준 개정을 위한 대규모 다기관 연구의 진행이 필요함을 보여주고 있다. 이 예비연구를 통해 확인한 것들과 장기이식의 선진국의 뇌사자이식의 활성화를 위한 전략을 참고하여, 경계공여자의 기준 개정을 위한 연구는 어떻게 설계하는 것이 바람직한지 알아보겠다.

첫째, 국내의 다기관이 참여한 대규모의 후향적 연구가 필요하다. KONOS의 경계공여자 신장이식은 이식신장 생존율뿐만 아니라 DGF 발생률도 표준공여자 신장이식과 차이가 없었다. 한편 UNOS의 기준은 이식신장 생존율의 차이는 없었으나 DGF 발생률은 경계공여자 신장이식군이 높았다. 특히 KONOS의 분류기준에서는 표준공여자지만 UNOS의 기준으로는 경계공여자인 군에서 DGF 발생률이 높았다. 이러한 차이는 실제 데이터를 이용한 위험분석연구 수행여부에 의한 것으로 생각한다. UNOS의 ECD의 정의는 3년 이식신장 생존율을 일차 평가항목으로 정하고 뇌사자의 각종 변수들의 조합을 이용한 위험 분석연구를 시행한 결과를 바탕으로 정한 것이다(8). 그러나 KONOS의 경계공여자의 기준은 실제 데이터를 바탕으로 정할 수 없었다. 그러나 이제는 우리나라의 뇌사자이식 수행기간이 충분히 경과하여 각 기관의 많은 경험과 데이터가 축적되어있으므로, 각 기관의 협조를 통한 대규모 자료를 바탕으로 장기간 이식신장 생존율에 영향을 주는 위험인자 분석연구를 시행하여야 한다.

둘째, 위험인자 분석연구에서 필요한 변수는 공여자의 정보만 필요한 것이 아니다. 이식신장 생존율에 영향을 미치는 변수들을 모두 포함시켜야 공여자의 임상정보 중 독립적인 위험인자를 추출할 수 있다. 그러므로, 공여자의 정보 외에 수혜자의 정보 그리고 이식경과 중 이식신장 생존율에 영향을 미치는 사건들에 대한 정보가 필요하다. 미국은 2012년 뇌사자공여자 프로그램을 개편하였다. SCD와 ECD의 이분법 분류에서 공여자의 조건뿐만 아니라 수혜자의 조건을 백분율로 평가하고 분배하는 시스템으로 변경하였다. 공여자의 조건은 kidney donor profile index (KDPI)로 평가하는데, KDPI가 0~20%면 평균 이식신장 생존율은 11.5년(생체 신장이식인 경우 12.5년), 21~85%이면 9년, 86~100%이면 5.6년으로 예상한다. 수혜자는 estimated post-transplant survival (EPTS) score로 평가하고 낮을수록 상대적인 사망확률이 높다. EPTS score가 20% 이하인 수혜자에게 KDPI 20% 이하인 공여자의 장기배정 우선권을 부여하는 시스템이다(10). KDPI와 EPTS score의

계산에 사용하는 변수들이 우리나라의 위험인자 분석연구에 도움이 될 것으로 보인다. 공여자의 KDPI 계산에 사용하는 변수들은 나이, 신장, 체중, 인종, 심정지사/뇌사 여부, 뇌졸중에 의한 사망, 고혈압 병력, 당뇨 병력, C형 간염 노출, 혈청 크레아티닌이다. 수혜자의 EPTS score 계산에 사용하는 변수들은 나이, 이식 전 투석기간, 과거 장기이식(타장기 포함) 여부, 당뇨병이다. 이 항목들은 우리나라의 위험인자 분석연구에 사용할 정보 수집의 범위를 결정할 때 고려해야 할 것들이다. 현재 KONOS는 공여자의 나이, 성별, 체중, 신장, 고혈압, 당뇨, 기저질환, B형 간염, C형간염등 충분한 정보를 필수적으로 수집하고 있다. 그러므로 공여자의 정보는 확보되어 있다. 수혜자의 정보와 이식 후 발생하는 사건의 정보, 예를 들면, 급성거부반응과 DGF 발생여부, 이식신장 생존여부는 이식기관들의 협조를 통하여 확보하여야 한다.

셋째, 수혜자 정보는 공여자의 위험인자 분석을 위한 교란 변수로뿐만 아니라, 수혜자의 이식 후 예후를 평가하는 정보로 필요하다. 앞서 언급한 UNOS의 새로운 분배 시스템은 해당 수혜자의 생존예측을 바탕으로 적절한 기간 동안 기능을 유지할 확률이 높은 신장을 배정하는 것을 고려한 방식이다(10). 유럽은 소위 'old for old program'을 운영하고 있다. 1999년 1월 4일부터 2년간 Eurotransplant Senior Program (ESP)을 시범운영을 하여 그 결과를 바탕으로 2001년 1월 4일에 ESP가 Eurotransplant Kidney Allocation System으로 정식 편입되었다. ESP의 운영원칙은 65세 이상의 공여자의 신장은 CIT을 줄이기 위해 공여자가 발생한 지역의 65세 이상의 수혜자(PRA<5%이고, 일차이식인 경우)에게 배분하는 것으로 혈액형과 대기시간으로 배정을 결정하는 것이다. Frei 등은 ESP의 5년 운영성적을 보고하였다(13). ESP에 따라 신장이식을 받은 고령의 환자들을 표준공여자로부터 이식을 받은 고령의 환자들과 비교하여 신장이식 대기시간은 짧고, CIT도 짧고, DGF는 적게 발생하지만 거부반응 빈도는 높음을 관찰하였고, 종합적으로 이식신장 생존율과 환자 생존율은 두 군 간의 차이가 없음을 보고하였다. 우리도 대규모 데이터를 이용하여 위험인자 분석을 시행하여 신장이식에서 뇌사자 분류 기준을 개정한다면 이 기회에 수혜자의 이식 전 정보를 이용한 생존율 평가를 시행하여 공여자 위험인자 분석뿐만 아니라 수혜자의 위험인자 분석이 필요하다.

넷째, 주기적인 재분석이 필요하다. 현재 세계 최고의 뇌사자장기이식을 수행하는 스페인은 이식환경의 변화를 주기적으로 재평가하여 프로그램을 개선하는 작업을 하고 있다. 스페인은 공여자의 사망원인이 교통사고의 비중은

점차 감소하고 뇌졸중의 비율이 증가하고 있는 것과 공여자의 나이가 점진적으로 고령화되고 있는 것이 미래의 장기 분배시스템 운영의 큰 위험요소로 인식하고 이에 대한 대처방안을 계획하고 있다(3). 이러한 환경의 변화는 나라마다 차이가 있으므로 우리도 주기적인 재분석 계획의 수립이 필요하다.

다섯째, 훌륭한 분배시스템이 갖추어 진다고 해도, 수혜자와 담당 의료진의 경계공여자에 대한 인식의 변화가 없으면 성공할 수가 없다. 위험인자 분석을 통하여 공여자 중 어떤 경우가 경계공여자고 경계공여자의 장기를 받을 경우 그 예후에 대한 설명, 그리고 수혜자의 조건에 따른 예측되는 생존율을 공개하여야 한다. 이런 정보를 바탕으로 수혜자와 담당 의료진이 이식여부를 결정할 수 있도록 하는 것이 필요하다.

결 론

본 예비연구를 통하여 KONOS의 경계공여자의 기준은 개정이 필요한 시점임을 확인하였고 개정을 위해서 그 동안 임상에서 축적한 데이터를 이용한 위험인자 분석연구가 필요함을 확인하였다.

연구설계를 할 때 고려해야 할 사항은 다음과 같다.

첫째, 대규모 다기관 연구가 필요하다. 이식신장 생존율과 환자 생존율을 일차 평가항목으로 사용하는 위험인자 분석연구가 필요하다.

둘째, 수집하여야 하는 변수는 공여자 관련 변수뿐만 아니라, 수혜자 변수 그리고 이식 후 발생하는 주요사건의 정보가 포함되어야 한다.

셋째, 연구의 목표는 공여자의 분류기준 수립뿐만 아니라 수혜자의 예후를 평가하는 것도 포함되어야 한다.

넷째, 주기적으로 재평가 계획을 수립하여 지속적인 개정이 이루어져야 한다.

다섯째, 분석 결과는 투명하게 공개되어야 한다.

연구가 성공적으로 이루어지기 위해서는 이식기관들의 적극적인 참여가 필요하다. 그리고 적극적인 참여를 위해서는 충분한 연구비와 연구에 꼭 필요한 정보만을 요구하여야 한다.

감사의 글

이 연구는 2016년 대한이식학회 기획과제 연구비의 지원을 받았습니다. 이 연구를 위해 자료제공에 협조하여 주신 박의준(계명대), 박재범(성균관대), 양신석(영남대),

한승엽(계명대) 선생님께 감사 드립니다. 통계분석에 도움을 주신 김정아(삼성융합의과학원) 선생님께 감사 드립니다.

REFERENCES

- 1) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). 2015 Annual data report [Internet]. Seoul: KONOS; 2016 [cited 2016 Oct 21]. Available from: <http://konos.go.kr>.
- 2) Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT). Total rate (pmp) total number of actual deceased organ donor (Global. 2014) [Internet]. GODT; 2016 [cited 2016 Oct 20]. Available from: <http://transplant-observatory.org>.
- 3) Matesanz R, Dominguez-Gil B, Coll E, de la Rosa G, Marazuela R. Spanish experience as a leading country: what kind of measures were taken? Transpl Int 2011;24:333-43.
- 4) Salim A, Ley EJ, Berry C, Schulman D, Navarro S, Zheng L, et al. Increasing organ donation in Hispanic Americans: the role of media and other community outreach efforts. JAMA Surg 2014;149:71-6.
- 5) Doyle MB, Vachharajani N, Wellen JR, Lowell JA, Shenoy S, Ridolfi G, et al. A novel organ donor facility: a decade of experience with liver donors. Am J Transplant 2014;14:615-20.
- 6) van Smaalen TC, Hoogland ER, van Heurn LW. Machine perfusion viability testing. Curr Opin Organ Transplant 2013;18:168-73.
- 7) Marrero WJ, Naik AS, Friedewald JJ, Xu Y, Hutton DW, Lavieri MS, et al. Predictors of deceased donor kidney discard in the United States. Transplantation [in press 2016 May 10].
- 8) Rosengard BR, Feng S, Alfred EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal city meeting to maximize the use of organ recovered from the cadaver donor. Am J Transplant 2002;2:701-11.
- 9) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). 2016 Business guide on organ transplant management [Internet]. Seoul: KONOS; 2016 [cited 2016 Oct 21]. Available from: <http://konos.go.kr>.
- 10) United Network for Organ Sharing (UNOS). Questions and answers for transplant candidates about kidney allocation [Internet]. Richmond, Va: UNOS; 2016 [cited 2016 Oct 11]. Available from: <http://www.unos.org>.
- 11) 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 renal transplantation. J Korean Soc Transplant 2013;27:166-73. (박의준, 조원현, 김형태, 김민영, 김용림, 김찬덕, 등. 뇌사자 신이식에서 Korean

Network for Organ Sharing 확장범주 공여자 기준의 타당성 평가 대한이식학회지 2013;27:166-73.)

- 12) Yang SS, Yang J, Ahn C, Min SI, Ha J, Kim SJ, et al. The need for new donor stratification to predict graft survival in deceased donor kidney transplantation. *Yonsei Med J* 2017;58:626-30.

- 13) Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizil V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients-a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008;8:50-7.