

소아 간이식의 적응증

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과학교실

김미진 · 최연호

Indication of Pediatric Liver Transplantation

Mi Jin Kim, M.D. and Yon Ho Choe, Ph.D.

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

Pediatric liver transplantation is a well-established and successful strategy. Survival after liver transplantation has improved significantly over the last decade with pediatric recipients. Biliary atresia is the most common indication of pediatric liver transplantation and needs adequate selection of patients and timing of transplantation in order to achieve best results. In fulminant hepatic failure, laboratory data and neurological signs help decide the need for transplantation and determine the prognosis. A judicious communication between physicians and parents is important for deciding appropriate time of liver transplantation.

Key Words: Liver transplantation, Children, Indication

중심 단어: 간이식, 소아, 적응증

서 론

1963년 소아 간이식이 성공적으로 이루어진 이래 수 용자의 생존율이 현격히 향상되었는데 이는 이식기술과 약물의 발전에 기인했을 뿐만 아니라 간이식 팀 치료의 포괄적인 발전 및 간 공여 시스템의 합리적인 개선에 힘 입은 바가 크다(1). 그 결과 과거에는 치료가 불가능했던 소아의 말기 간질환이 장기적 생존을 기대할 수 있는 질환으로 바뀌게 되었다. 우리나라에서는 1988년 처음으로 소아에서 뇌사자 간이식이 성공했고 1994년 생체 간이식이 최초로 성공되었다(2,3). 이후 대형병원을 중심으로 각 센터 별로 150여 건의 소아 간이식이 이루어지면서 현재는 개발도상국에 간이식을 교육할 정도로 가장 단기간에 세계적인 수준에 올라서게 되었다. 본 종설에서는 소아에서의 간이식의 적응증을 살펴보고, 이식의 적절한 시기에 대해 생각해 보고자 한다.

책임저자 : 최연호, 서울시 강남구 일원동 50번지
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과,
135-710
Tel: 02-3410-3539, Fax: 02-3410-0043
E-mail: i101016@skku.edu

접수일 : 2011년 7월 14일, 게재승인일 : 2011년 7월 21일

소아 간이식의 적응증

소아에서 간이식의 적응증으로는 전 세계적으로 담도 폐쇄증이 1위를 차지하고 있다. 미국의 경우 대사질환이 그 다음을 차지하고 있는데(Table 1) 우리나라는 서구 국가에 비교하여 선천성 간 대사질환의 발생이 적은 관계로 전격간기능상실이 2위를 차지한다(4). 그 다음이 월 습병과 당원축적병을 포함하는 대사질환이고 Alagille 증후군, 간 내 악성 종양, 신생아 간염 및 원인불명 간경 화, 선천성 간섬유증, 자가면역간염 등이 뒤를 잇고 있다. 삼성서울병원의 자료를 통하여 살펴보면, 144예를 분석한 결과 담도폐쇄증이 65%로 가장 흔한 적응증이었고, 전격간기능상실이 8%, 대사질환이 7%의 빈도를 차지하고 있다(Table 2). 서울아산병원의 자료도 이와 유사 해 담도폐쇄증이 61%, 전격간기능상실이 15%, 대사질환 이 10%의 빈도를 보이고 있다(Table 3) (5).

담도폐쇄증은 소아 간이식의 가장 흔한 적응증이며 모든 담도폐쇄증의 일차 치료로서 카사이 수술을 시행 할 것을 권장하고 있는데, 이는 진행성 고빌리루빈혈증, 복수, 영양장애, 세균성 담관염, 간문맥압 항진증에 의한 합병증, 간경화 및 간기능 부전 등을 예방하거나 지연시 켤 수 있기 때문이다. 그러나 카사이 수술 후 약 2년 안

Table 1. Indications for liver transplantation at Children's Hospital of Pittsburgh from 1981 to 1998

Indications for liver transplantation	n=808 (%)
Biliary atresia	417 (51.6)
Metabolic disease	123 (15.2)
Alpha 1 antitrypsin deficiency	63 (7.8)
Wilson disease	16 (2.0)
Tyrosinemia	13 (1.6)
Glycogen storage disease	13 (1.6)
Oxalosis	7 (0.9)
Ornithine transcarbamyl deficiency	3 (0.4)
Fulminant hepatitis	50 (6.2)
NANB hepatitis	33 (4.1)
Cryptogenic cirrhosis	30 (3.7)
Familial cholestasis	27 (3.3)
Hepatic malignancy	23 (2.8)
Neonatal hepatitis	20 (2.5)
Secondary biliary cirrhosis	17 (2.1)
Congenital hepatic fibrosis	15 (1.9)
Autoimmune hepatitis	8 (1.0)
Primary sclerosing cholangitis	7 (0.9)
HCV	2 (0.2)

Table 2. Underlying causes of 144 liver transplantation at Samsung Medical Center from 1996 to 2010

Underlying causes	n=144 (%)
Biliary atresia	94 (65.3)
Fulminant hepatic failure	12 (8.3)
Metabolic disease	10 (6.9)
Wilson disease	6 (4.1)
Glycogen storage disease	3 (2.1)
Propionic acidemia	1 (0.7)
Alagille syndrome	8 (5.6)
Hepatic malignancy	7 (4.9)
Neonatal hepatitis	6 (4.2)
Cryptogenic cirrhosis	4 (2.8)
Congenital hepatic fibrosis	1 (0.7)
Autoimmune hepatitis	1 (0.7)
Liver abscess	1 (0.7)

에 30~50%의 환자에서 간이식이 필요하고, 이후 약 10년 동안 또 다른 30% 정도에서 간이식을 필요로 하게 되어 대부분의 환자에서 궁극적으로 이식을 받게 된다(6). 12개월 미만 환자의 간이식 성적은 12개월 이상의 환자보다 좋지 않기 때문에, 카사이 수술은 환아가 더 성장한 후에 간이식을 받을 수 있게 해 줌으로써 간이식의 성적을 개선시킬 수 있다.

전격간기능상실은 선행 간질환이 없던 환자에서 발병 후 8주 이내에 심한 급성 간부전과 간성 혼수로 진행되는 상태로 정의한다(7-9). 전격간기능상실의 가장 흔한

Table 3. Indications for liver transplantation at Asan Medical Center from 1994 to 2006

Indications for liver transplantation	n=115 (%)
Biliary atresia	70 (60.9)
Fulminant hepatic failure	17 (14.8)
Metabolic disease	12 (10.4)
Wilson disease	8 (7.0)
Urea cycle disorder	3 (2.6)
Protein C deficiency	1 (0.9)
Cryptogenic cirrhosis	5 (4.3)
Alagille syndrome	4 (3.5)
Progressive familial intrahepatic cholestasis	2 (1.7)
Retransplantation	3 (2.6)
Congenital hepatic fibrosis	1 (0.9)
Bile duct obstruction	1 (0.9)

원인은 바이러스 감염, 약물 독성 및 대사성 질환 등이 있다. 전격간기능상실은 질환의 진행 속도가 빠르기 때문에 정확한 원인을 알기 전에 간이식을 시행해야 하는 경우가 많고 간이식 대상자 선정이 쉽지 않은 어려움이 있다. 전격간기능상실 환자 중 15~20%는 보존적 요법 만으로도 회복이 되나 간성 혼수가 진행되면서 이식이 시행되지 않으면 80% 이상이 사망할 정도로 예후가 불량하므로 전격간기능상실의 초기에 예후 인자를 근거로 구성된 객관적인 수술 적응증의 확립이 필요하다고 하겠다. 1996년부터 2010년까지 삼성서울병원에서 전격간기능상실로 간이식을 받은 11명을 분석한 결과 생존 여부는 환자의 나이와 연관이 있었으며($P=0.008$) 그 외 간성 혼수의 단계나 간이식까지의 시간 등과는 관련이 없었다(Table 4).

대사질환은 서구 지역에서는 비교적 흔한 간이식의 적응증이지만, 우리나라에서는 드문 편이다. 이런 환자의 경우 수술 시기는 간 기능의 정도에 의해 결정하는 것보다 결핍된 효소로 인한 타 장기의 합병증 여부에 의해 결정하는 것이 중요하다. 대사질환에 의한 간이식 중 가장 많은 빈도를 차지하는 윌슨병의 간이식 적응증은 전격간기능상실과 2~3개월의 치료에도 반응하지 않는 대상부전성(decompensated) 간경화이다(10).

간이식 전수가 늘어나면서 재이식이 필요한 경우도 발생하고 있는데 피츠버그 대학의 연구에 의하면 재이식의 적응증으로서 간동맥 혈전증, 만성 거부반응, 원발성 간부전(primary nonfunction), 급성 거부반응의 순이었다(4). 이러한 재이식의 중요한 요인은 주로 수술 수기와 연관된 합병증이며 따라서 수술 후 합병증이 발생했을 때 이를 조기에 발견하여 치료하는 것이 간이식의 성적을 향상시키는데 결정적이라고 하겠다(11). 몸집이 작은

Table 4. The study of Fulminant hepatic failure at Samsung Medical Center from 1996 to 2010

	Sex/Age	Causes	Duration from jaundice to coma (day)	Duration from jaundice to LT (day)	Duration from coma to LT (hr)	Coma stage	Survival
1	M/8 mo	Rotavirus	0	8	192	3	Expired in 6 yr
2	F/14 yr	Unknown	55	60	67	3	Alive
3	M/10 mo	Herb medicine	0	3	72	3	Expired in 15 d
4	M/4 yr	Unknown	5	7	48	3	Alive
5	M/26 mo	Unknown	9	12	72	2	Alive
6	M/4 mo	Unknown	15	16	19	2~3	Expired in 17 d
7	M/9 mo	Unknown	2	3	24	2~3	Expired in 11 mo
8	F/14 mo	Unknown	8	9	24	2~3	Alive
9	F/12 yr	Herb medicine	15	17	47	3	Alive
10	M/3 yr	Unknown	11	12	27	3	Alive
11	M/30 mo	Unknown	2	6	47	3	Alive

Abbreviation: LT, liver transplantation.

소아에서 수술 수기와 관련된 합병증이 더욱 쉽게 발생하므로 이에 대한 세심한 관찰이 요구된다.

이식 시기의 결정

간이식의 적응증에 합당한 질환을 가진 소아 환자에 있어서 보호자로서 가장 궁금한 것은 바로 언제 이식을 할 것인가라는 문제일 것이다. 현재 간이식 성패에 가장 관건이 되고 있는 것은 이식술 직전의 환자의 상태이다. 이식 당시의 환자의 상태가 위중하여 간이식이 시급히 필요한 예일수록 이식 실패율이 높으며, 좀 더 기다릴 여유가 있는 환자일수록 이식 후 생존율이 높다. 앞으로 생존 기간이 길지 않으리라 예상되는 환자에서 이식술을 앞당겨 적당한 수술시기를 권함으로써 이식 성공률을 높일 수가 있다.

현재 우리나라 소아 간이식의 공여 시스템은 Korean Network for Organ Sharing (KONOS)의 status 1, status 2B, 그리고 status 3를 기준으로 한다. 1998년 이전까지 미국에서는 뇌사자 장기의 배분은 등록 후 대기자 순에 의해 결정되어 왔다. 하지만, 말기 간질환의 간 공여 시스템에 있어서 status 2A의 중환자실 입원 기준이 센터 별로 다르고, status 2B에 너무 많은 환자가 대기하고 있어 대기 시간이 간 공여 결정에 중요한 요인이 되는 불합리함을 개선하기 위하여 2002년 Model for End-stage Liver Disease (MELD) score와 소아용인 Pediatric End-stage Liver Disease (PELD) score를 만들었다. PELD score 공식은 혈청 크레아티닌, 혈청 빌리루빈, 프로트롬빈 시간, 혈청 알부민, 나이 및 성장 장애가 포함되어 있으며 이식 전의 대기 중 사망률을 비교적 정확하게 예측할 수 있기

때문에 위중한 환자 우선 원칙에 충실하면서도 이식편을 낭비하는 것을 예방할 수 있는 장점을 지니고 있다 (12). PELD score의 도입으로 소아 간이식의 공여 시스템에서 대기 환자가 줄어들게 되었으며 대기 시간이 더 이상 중요한 결정 기준으로 적용되지 않게 되었다. 문헌에 따르면 담도폐쇄증에서 PELD score가 매우 유용하게 사용되고 있다고 보고하고 있다(13). 우리나라는 아직 이 PELD score를 실제 공여 시스템에 도입하고 있지 않다. Status 1의 경우 전격간기능상실, 간이식 후 원발성 간부전, 간이식 후 간동맥 혈전증, 윌슨병에서 급성 간기능 부전이 동반될 때, 그리고 7일 이내 간이식을 받지 않으면 생명을 잃을 수 있는 만성 간부전 등을 포함한다.

우리나라에서 비교적 자주 보게 되는 전격간기능상실의 간이식 결정은 그 시기의 판단이 늦어지는 경우 수술 시 사망 가능성이 높아지고 또한 간기능이 회복되더라도 뇌기능의 장애가 남아 있을 수 있기 때문에 수술 전 의사의 명확한 결정과 보호자와의 합리적인 소통이 좋은 결과를 얻는데 필수적이다.

결론

소아에서의 간이식은 수술 기법의 발전과 환자 처치의 발달 등에 의하여 과거에 비해 환자의 생존율이 크게 향상되었다. 간경화, 전격간기능상실, 대사성 간질환 등의 경과를 적절히 이해하고 의사와 보호자 간의 합리적인 소통과 유대관계 확립을 통해 적절한 간이식의 시점을 결정하는 것이 중요하다고 하겠다.

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 ST, Park YH, Lee KU, Yoon YK, Kim SW, Yang HK, et al. An experience of liver transplantation in Korea. *J Korean Soc Transplant* 1988;2:27-35.
- 3) Lee SG, Lee YJ, Kwon TW, Kim KM, Choi KM, Park KM, et al. Liver transplantation from a living donor to his daughter. *J Korean Soc Transplant* 1995;9:187-92.
- 4) Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, Kosmach-Park B, Starzl TE, Fung J, et al. Pediatric liver transplantation. A single center experience spanning 20 years. *Transplantation* 2002;73:941-7.
- 5) 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.
- 6) Goss JA, Shackleton CR, Swenson K, Satou NL, Nuese BJ, Imagawa DK, et al. Orthotopic liver transplantation for congenital biliary atresia. An 11-year, single-center experience. *Ann Surg* 1996;224:276-84; discussion 284-7.
- 7) Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282-98.
- 8) Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and sub-fulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.
- 9) Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.
- 10) Sternlieb I. Wilson's disease: indications for liver transplants. *Hepatology* 1984;4(1 Suppl):15S-7S.
- 11) Kuang AA, Rosenthal P, Roberts JP, Renz JF, Stock P, Ascher NL, et al. Decreased mortality from technical failure improves results in pediatric liver transplantation. *Arch Surg* 1996;131:887-92; discussion 892-3.
- 12) McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transpl* 2004;10(10 Suppl 2):S23-30.
- 13) Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Fukuzato Y, Fujita S, Nishi T. Evaluation of the PELD risk score as a severity index of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2003;38:1001-4.