공여자 교환 프로그램을 이용한

신장이식의 장점과 제한점

연세대학교 대학원

의 학 과

이 수 형

공여자 교환 프로그램을 이용한

신장이식의 장점과 제한점

연세대학교 대학원

의 학 과

이 수 형

공여자 교환 프로그램을 이용한 신장이식의 장점과 제한점

지도교수 김 유 선

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2008년 12월

연세대학교 대학원
의 학 과
이 수 형

이수형의 석 사 학위논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2008년 12월

감사의 글

바쁜 가운데 대학원을 다녀야 하나 고민하던 시기가 어제 같은데 벌써 4학기 졸업논문을 쓰고 있습니다. 자랑스런 연세대학교 대학원을 다니면서 배움의 길은 참 멀고도 험함을 느끼면서도, 매력적인 길임을 다시 한번 깨닫게 되었습니다. 한번의 휴학 없이 어려운 전공의 과정과 함께 대학원에 다닐 수 있도록 물심 양면으로 도와주신 김유선 지도교수님이 없었다면 이렇게 일사 천리로 대학원을 마칠 수 없었을 뿐만 아니라, 나 자신이 이렇게 성장할 수 없었을 것입니다. 이 논문이 완성되기까지 많은 관심과 격려로 늘 변함없이 따뜻하게 지도해 주신 김유선 교수님께 진심으로 감사의 말씀을 올립니다. 또한 연구 방향 및 연구 결과에 대해 아낌없는 조언을 해주시고 변함 없는 관심을 통해 지켜봐 주신 한대석, 김명수 교수님께도 감사 드립니다. 끝으로 논문을 쓰면서, 데이터 정리에서부터 통계, 논문작성 등 연구가 막힐 때마다 옆에서 같이 검토해 주신 허규하, 주동진 선생님 역시 많은 도움을 주셨습니다. 앞으로 오늘의 작은 열매에 자만하지 않고 계속 정진하면서 배움의 길을 걸어나가겠습니다. 감사합니다.

저자 씀

<목 차>

국문요약 ····· 1

Ⅰ. 서 론 ····· 2

Ⅱ. 재료 및 방법 ····· 3

Ⅲ. 결 과 ····· 8

1. 임상적 특징 ····· 8

2. 교환이식군의 조직적합항원 및 ABO 혈액형 일치정도 ·· 10

3. 이식결과 ····· 11

Ⅳ. 고 찰 ····· 16

Ⅴ. 결 론 ····· 20

참고문헌 ····· 21

영문요약 ····· 25

그림 차례

그 림 1. 직접 교환이식과 순환 교환이식 ····· 6

그 림 2. 공여자 종류에 따른 이식신 생존율 분석과
이식방법에 따른 이식신 생존율 분석 ····· 13

표 차례

표 1. 이식 방법에 따른 임상적 특성 분석 ····· 9

표 2. 이식 방법에 따른 혈액형 O형 환자 분포 ····· 10

표 3. 교환이식과 비교환이식의 결과 분석 ····· 12

표 4. 이식신 생존율에 영향을 미치는 인자에 대한
다변량 분석 ····· 15

<국문요약>

공여자 교환 프로그램을 이용한 신장이식의 장점과 제한점

전세계적으로 신장이식을 위한 공여장기 부족현상이 심각한 문제로 대두되고 있으며 이를 해결하기 위한 다양한 노력들이 있어 왔다. 우리나라에서도 1991년 비혈연간 교환이식이 시행된 이후 본 기관에서도 1995년부터 적극적으로 교환이식을 시행하고 있다. 이에 본 연구에서는 단일 기관에서 시행한 교환 프로그램을 이용한 신장이식의 결과를 보고하고자 한다.

본 연구는 1995년 9월부터 2006년 9월까지 세브란스 병원 장기이식센터에서 시행한 1,163예의 신장이식 환자들을 대상으로 하였으며 그 중 비혈연간 이식은 398예 였으며 교환이식은 129예, 비교환이식은 269예였다. 교환이식군과 비교환이식군간의 임상적 특징 및 성적을 비교 분석 하였으며 이를 통해 교환이식의 장점과 제한점을 연구하였다.

교환이식을 시행한 이유로는 ABO 혈액형 불일치 하는 경우 (84예,65.1%), HLA (human leukocyte antigen) 불일치 정도가 기준에 맞지 않는 경우 (39예, 30.2%), 림프구 교차반응 양성인 경우 (6예, 4.7%) 등이 있었다.

HLA 절반 혈연간 이식에서의 10년 이식신 생존율은 81.2%였으며 교환이식군에서는 86.3%, 비교환 이식군에서는 82.3%였다. 이식신 생존율에 영향을 미치는 인자에 관한 다변량 분석 결과 교환 이식과 비교환 이식 방법 자체는 이식신 생존율에 영향을 미치지 않았다. 공여자, 수여자간의 ABO 혈액형 분포를 살펴보면, 교환이식군에서 ABO 혈액형 일치군의 분포가 높았다.

결론적으로 공여자 교환 프로그램을 이용한 신장이식은 혈액형 O형 수여자들에게 제한점을 가지나 임상적으로 그 결과가 우수하며 이는 공여장기 부족현상을 해결하는 하나의 방책이 될 수 있다.

핵심되는 말 : 교환 이식, 공여장기 부족 현상, 신장이식

공여자 교환 프로그램을 이용한 신장이식의 장점과 제한점

<지도교수 김유선>

연세대학교 대학원 의학과

이 수 형

Ⅰ. 서론

신장이식을 위한 공여장기 부족현상은 전세계적인 문제이며 뇌사자 이식이 지극히 저조한 국가에서는 더욱 그러하다. 따라서 뇌사자 발생이 저조한 나라의 신장이식은 혈연간이나 비혈연간 이식으로 이루어지고 있다.[1-3] 전세계적으로 생체 공여 신장의 수적 증가를 위한 다양한 노력들이 시도되어 왔으며 교환이식도 이러한 노력의 일환이었다. 우리나라에서는 1991년 비혈연간 교환이식이 시행된 이후 본 기관에서도 1995년부터 적극적으로 교환이식을 시행해 왔다.[4-6] 이런 새로운 시도의 성공 이후 본 기관에서는 엄격한 공여자

선정 과정을 거쳐 친척이나 배우자, 수여자의 친구, 순수 공여자에 이르기까지 교환이식의 대상을 확대하였다.[5,6] 여러 서구국가들에서도 다양한 형태의 공여 신장 교환 이식 프로그램들이 시행되어 왔으나[7-12] 현재까지 그 결과들에 대한 보고는 많지 않다.[13] 이에 본 연구에서는 단일 기관에서 시행한 생체 신장 교환이식의 결과 및 공여자 배분에 대해 보고하는 바이다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1995년 9월부터 2006년 9월까지 연세대학교 세브란스병원 장기이식센터에서 시행한 1,193예의 신장 이식 환자들 중 누락된 30예를 제외한 1,163예를 대상으로 하였다. 이 기간 동안 혈연간 이식은 692예, 비혈연간 이식은 398예, 뇌사자 이식은 73예에서 시행되었다. 398예의 비혈연간 이식 중 교환이식은 129예, 비교환이식은 269예였고 이는 친척 (31예), 배우자 (49예), 순수 공여자 (189예)를 포함한 것이다. 본 연구에서는 비혈연간 신장이식 중 교환이식군과 비교환이식군간의 임상적 특징 및 결과에 대해 후향적으로 비교 분석하였다.

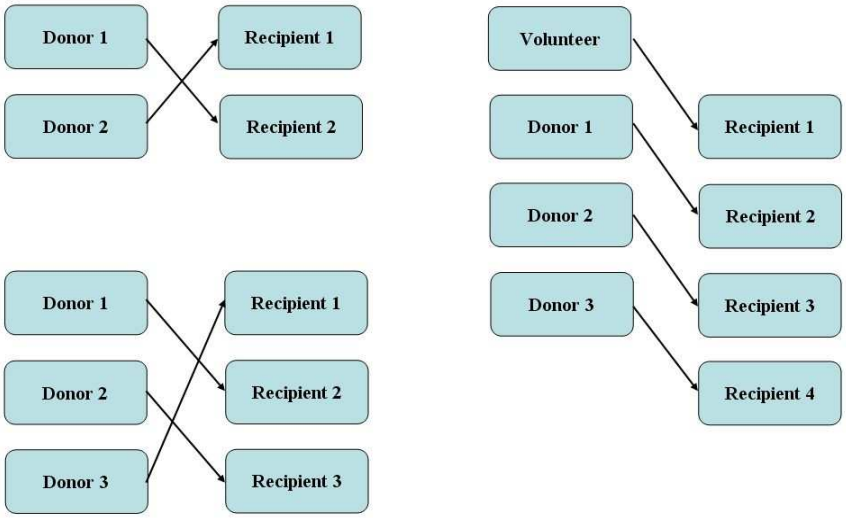
교환이식을 포함한 비혈연간 이식은 조직적합항원 (Human

leukocyte antigen) DR이 한 개 이상 또는 4개의 조직적합항원 A,B 중 2개 이상이 일치하는 경우에 이식을 시행하는 것을 원칙으로 하였다. 수술 전 모든 공여자들의 사회적, 의학적 측면들이 세심히 검토되었고 대한이식학회의 규정에 따라 상업적 목적의 비혈연간 이식은 철저히 배제하였으며 정부 승인 기관인 국립장기이식관리센터(KONOS)로부터 이식수술에 대한 승인을 받았다.

교환이식 공여자-수여자 쌍의 선정은 데이터베이스에서 장기이식 코디네이터가 교환쌍의 선정 기준 즉 1) 조직적합항원 DR이 한 개 일치하거나 4개의 조직적합항원 A, B중 2개 이상 일치하며, 2) O형 공여자는 가능한 O형 수여자에게 우선적으로 배치하며, 3) 공여자 사이의 연령차가 10년 이하 등의 기준을 만족하는 교환쌍을 찾아 최종적으로 담당 주치의의 승인을 받아 선정하였다. 교환쌍으로 선정된 공여자-수여자간에 림프구 교차반응을 시행하여 모두에게서 그 결과가 음성으로 나오면 공여자-수여자 모두 이식수술을 위한 신체검사와 준비를 시작하였다. 수술 날짜가 결정되면 전 가족이 모인 상태에서 면담을 하면서 교환이식의 결과와 부작용 등을 충분히 설명한 후 환자, 보호자의 동의를 얻었다. 교환쌍의 수술은 수술실 사정 등 부득이한 경우를 제외하고는 모두 동일한 날 시행하는 것을 원칙으로 하였다.

교환이식을 시행한 이유로는 ABO 혈액형 불일치, 조직적합항원 불일치 정도가 본원 기준에 맞지 않는 경우, 림프구 교차반응 양성인 경우들이 있었다. 본 기관에서는 두 쌍 이상의 공여자-수여자가 교환이 이루어지는 직접 교환이식 (direct exchange donor program)과 직접 교환이식의 개념을 확대한 세 쌍 이상을 위한 순환 교환이식 (Swap-around program)의 두 가지 형태의 교환이식을 시행하고 있다. 순환 교환이식인 경우 직접 교환이식의 확장된 개념으로 여러 공여자-수여자 쌍을 ABO 혈액형 적합도와 조직적합 항원에 따라 재조합 시켜 여러쌍의 릴레이식 교환이식이 가능하다. (그림 1)

가.



나.

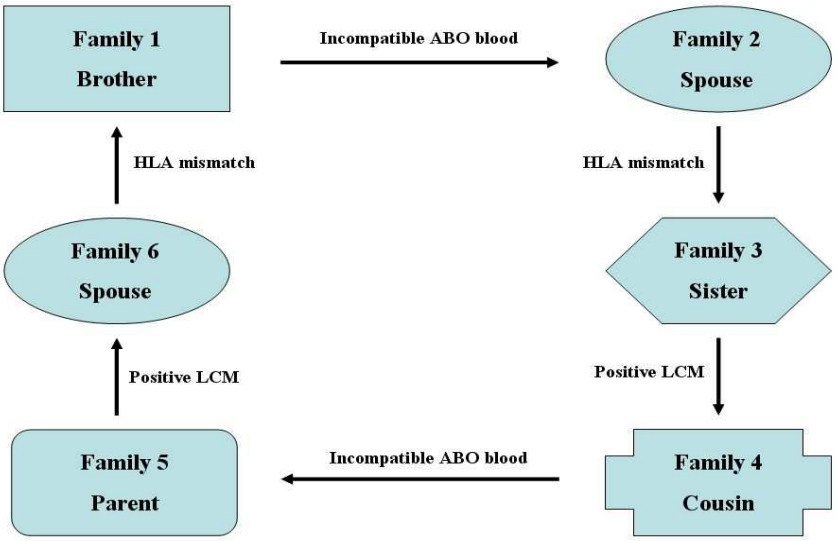


그림 1. 직접 교환이식(가)과 순환 교환이식(나). 그림 (가)는 두 쌍 이상에서 직접 교환이식이 이루어지는 것을 나타내고 있으며 그림 (나)는 여러 쌍에서 ABO 혈액형 적합도와 조직적합 항원에 따라 릴레이식으로 이루어지는 순환 교환이식을 나타낸다.

면역억제요법의 경우 칼시뉴린억제제 (calcineurin inhibitor)인 싸이크로스포린 (cyclosporine) 또는 타크로리무스 (tacrolimus)와 스테로이드를 기반으로 한 이중 면역억제요법이나 항대사제인 아자씨오프린 (azathioprine)이나 mycophenolate mofetil을 이용한 삼중면역억제요법을 사용하였으며 1999년 4월부터는 basiliximab을 추가로 사용하였다.

급성 거부반응의 진단은 이식신의 임상적인 신기능 이상 소견이 있는 경우 혹은 조직검사를 통해 이루어졌다. 급성 거부반응의 치료는 메틸프레드니솔론 (methylprednisolone)을 이용한 스테로이드 강타요법 (500 mg/day, 3-4 회)을 시행하였으며 이에 반응이 없는 경우 항림프구 항체를 사용하였다. 이식신 부전은 환자가 사망한 경우나 투석요법으로 전환한 경우로 정의하였다.

모든 통계분석은 SPSS 12.0 version (SPSS Inc. Chicago, IL)을 이용하였으며 두 비교군간의 차이는 Chi-square test 및 Student t-test를 이용하였다. 생존율 계산은 Life-table method 를 이용하였으며 이식신 생존율에 영향을 주는 위험인자들에 대한 다변량 분석은 Cox regression hazard medel을 이용하였다.

Ⅲ. 결과

1995년 9월부터 2006년 9월까지 129예의 교환이식이 시행되었으며, ABO 혈액형 불일치 (84예, 65.1%), 조직적합 항원 불일치 (39예, 30.2%), 림프구 교차반응 양성 (6예, 4.7%) 등이 교환이식을 시행한 이유였다.

1. 임상적 특징

교환이식과 비교환이식간에는 수여자의 나이와 성별에서 유의한 차이를 보였다. 교환이식군의 공여자의 나이가 유의하게 비교환이식군의 나이보다 많았으며 공여자중 여성이 차지하는 비율 역시 높았다. 재이식율은 교환이식군 (8.5%)에서 비교환이식군 (20.4%)보다 통계적으로 유의하게 낮았다 (P=0.003). 수술전 투석요법을 받지 않았던 환자의 비율도 교환이식군 (3.9%)에서 비교환이식군 (14.1%)보다 낮았다 (P=0.005). 수술전 투석요법을 받았던 평균기간은 교환이식군에서 현저하게 길었다.(표 1)

표1. 이식방법에 따른 임상적 특성 분석

	Exchange donor	Non-exchange donor	p-value
N	129	269	
Recipient age	41.2 ± 8.4	41.8 ± 10.7	0.562
Recipient gender (Male:Female)	84 : 45 (65.1% : 34.9%)	172 : 97 (63.9% : 36.1%)	0.819
Donor age	40.7 ± 7.9	37.0 ± 8.7	<0.0001
Donor gender (Male:Female)	61 : 68 (47.3%: 52.7%)	185 : 84 (66.8%: 33.2%)	<0.0001
Donor ABO blood type (A:B:AB:O)	45 : 41 : 5 : 38 (34.9%:31.8%: 3.9%: 29.5%)	85 : 55 : 15 : 114 (31.6%: 20.4%: 5.6%: 42.4%)	0.026
Recipient ABO blood type (A:B:AB:O)	47 : 39 : 13 : 30 (36.5%: 30.2%: 10.1%: 23.2%)	100 : 73 : 39 : 57 (37.2%: 27.1%: 14.5%: 21.2%)	0.644
ABO match (identical:compatible)	113:16(87.6%:12.4%)	202:67(75.1%:24.9%)	0.004
Degree of HLA mismatch	2.9 ± 1.0	2.7 ± 1.4	0.949
Retransplantation	11 (8.5%)	55 (20.4%)	0.003
Pretransplant dialysis mode (preemptive:HD:CAPD)	5 : 93 : 31 (3.9%: 72.1%: 24.0%)	38 : 184 : 47 (14.1%: 68.4%: 17.5%)	0.005
Pretransplant dialysis duration (months)	42.0 ± 47.3	24.9 ± 34.3	<0.0001
Pretransplant diabetes	11 (8.6%)	20 (7.4%)	0.704
Pretransplant viral hepatitis (Free:HepatitisB:HepatitisC)	119 : 6 : 4 (92.2%: 4.7%: 3.1%)	250 : 4 : 15 (92.9%: 1.5%: 5.6%)	0.100
Main immunosuppression (CsA:Tac)	97 : 32 (75.2% : 24.8%)	209 : 60 (77.7% : 22.3%)	0.580

HD : Hemodialysis, CAPD : Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis,
CsA : Cyclosporine A, Tac : Tacrolimus,. HLA : Human leukocyte antigen.

2. 교환이식군의 조직적합항원 일치 및 ABO 혈액형 일치정도

두 그룹간의 조직적합항원 불일치 정도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 (p=0.949) ABO 혈액형 일치정도는 두 그룹간에 유의하게 차이가 있어 교환이식군에서의 ABO 혈액형 일치율 (87.6%)은 비교환이식군의 일치율 (75.1%)보다 높았다 (p=0.004; 표 2). 이것은 혈연간 이식에서 ABO 혈액형 일치율 (83.4%)과 유사한 수준이었다. 교환이식군에서 O형 공여자의 신장이 O형 수여자에게 가는 비율은 78.9%로, 비교환이식군에서의 54.4%보다 유의하게 높았다 (p=0.007).

표 2. 이식 방법에 따른 혈액형 O형 환자 분포

		Living related	Living unrelated		Deceased	P-value
			Exchange	Non-exchange		
N		692	129	269	73	
Blood O type recipient		180 (26.0%)	30 (23.2%)	62 (23.0%)	21 (28.7%)	0.884
Blood O type donor		249 (36.0%)	38 (29.5%)	114 (42.4%)	22 (30.2%)	0.159
Ratio of blood O type donor/recipient		1.38	1.27	1.84	1.10	0.026*
Blood O type donor allocation	O(D) O(R)	180 (72.3%)	30 (78.9%)	62 (54.4%)	21 (95.5%)	<0.0001
	O(D) Non-O(R)	69 (27.7%)	8 (21.1%)	52 (45.6%)	1 (4.5%)	0.007*
Recipient-donor ABO match	Identical	577 (83.4%)	113 (87.6%)	202 (75.1%)	69 (94.5%)	<0.0001
	Compatible	115 (16.6%)	16 (12.4%)	67 (24.9%)	4 (5.5%)	0.004*

* P-value between exchange and non-exchange group
O (D) : blood O type donor., O (R) : blood O type recipient.

3. 이식 결과

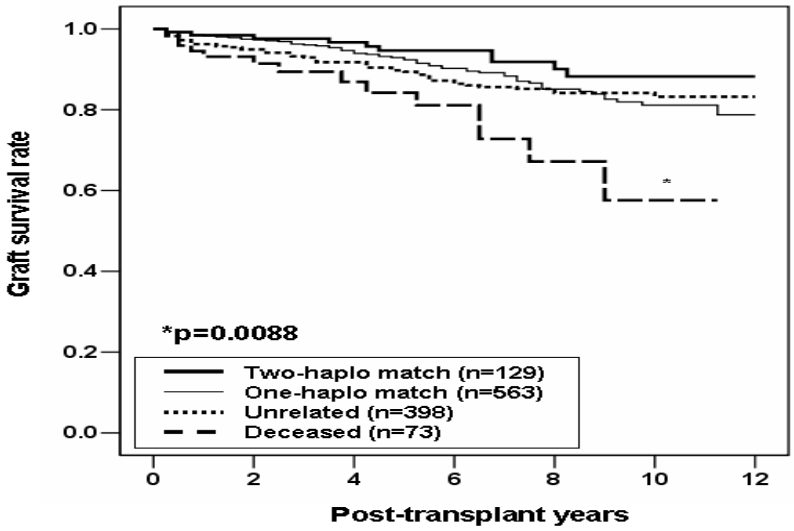
전체 1,163예의 신장이식 환자에 대하여 평균 72.9±39.6 개월간의 추적조사를 시행하여, 138예 (11.9%)의 이식신 소실을 확인 하였다. 교환이식군의 평균 추적관찰 기간은 64.3±38.1 개월 이었으며 이 기간중 이식신 부전은 13예 (10.1%) 에서 있었으며 비교환이식군의 평균 추적관찰 기간은 84.0±41.6 개월 이었으며 이 기간중 이식신 부전은 39예(14.5%)에서 있었으나 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 두 군간의 이식신 부전의 원인에 대한 통계적인 유의한 차이는 없었다. 두 군간에 지연성 이식신 기능부전 발생율, 수술 후 1년이내의 급성거부반응 발생율, 퇴원 당시 혈청크레아티닌 수치들은 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (표 3).

표 3. 교환이식과 비교환이식의 결과 분석

Transplant outcomes	Exchange donor	Non-exchange donor	P-value
N	129	269	
Mean follow-up duration (month)	64.3±38.1	84.0±41.6	<0.001
Delayed graft function	0/129	2/269 (0.7%)	0.326
Acute rejection within 1 year	40/129 (31.0%)	80/269 (29.7%)	0.796
Serum creatinine level at discharge (mg/dL)	1.62 ± 1.34	1.46 ± 1.09	0.196
Causes of graft failure	13 (10.1%)	39 (14.5%)	0.454
Patient death	8 (61.5%)	18 (46.2%)	
Acute rejection	3 (23.1%)	6 (15.4%)	
Chronic rejection	1 (7.7%)	5 (12.8%)	
Graft thrombosis	1 (7.7%)	0 (0.0%)	
Infection	0 (0.0%)	3 (7.7%)	
Recurrent disease	0 (0.0%)	3 (7.7%)	
Poor compliance	0 (0.0%)	3 (7.7%)	
Primary non-function	0 (0.0%)	1 (2.6%)	

공여자의 종류에 따른 10년 이식신 생존율을 살펴보면, 조직적합항원 완전 일치 혈연간 이식은 88.2%, 조직적합항원 절반 일치 혈연간 이식은 81.2%, 비혈연간 이식은 83.2%, 뇌사자 이식은 57.6% 였다. 비혈연간 이식에서의 이식신 생존율은 조직적합항원 절반일치 혈연간 이식 결과와 유사한 수준이었다. (그림 2. 가) 교환이식군에서 5년, 10년 이식신 생존율은 89.4% 와 86.3% 였으며, 이는 비교환 이식군의 5년, 10년 이식신 생존율인 89.3% 와 82.3% 와 비교하여 유의한 차이가 없었다. (p=0.5584; 그림 2. 나)

가.



나.

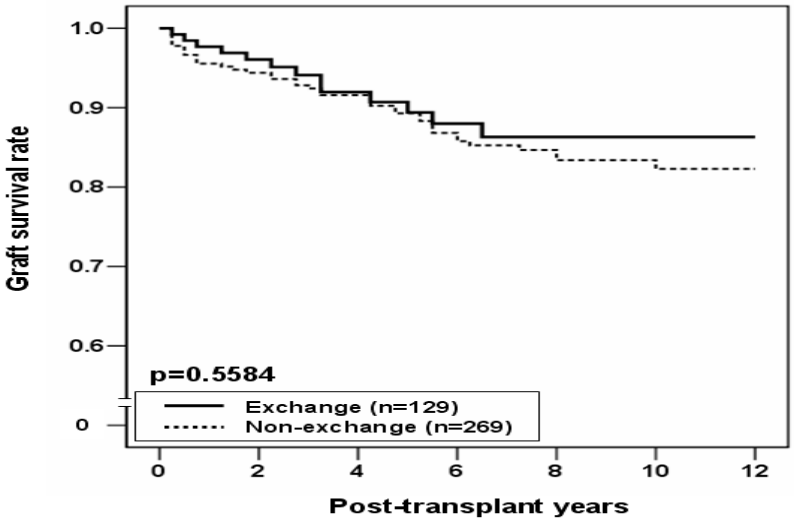


그림 2. 공여자 종류에 따른 이식신 생존율 분석(가)과 이식방법에 따른 이식신 생존율 분석(나). 이식신 10년 생존율은 조직적합 항원 완전 일치 혈연간 이식 88.2%, 조직적합항원 절반 일치 혈연간 이식 81.2%, 비혈연간 이식 83.2%, 뇌사자 이식 57.6%로 생체이식간에 이식신 생존율에는 차이가 없었으며 (가), 교환이식군 86.3%, 비교환 이식군 82.3%로 비혈연간 이식군내에서도 이식신 10년 생존율은 두 군간의 차이가 없었다 (나).

교환이식군에서 교환이식을 시행한 원인에 따른 5년 이식신 생존율은 통계적으로 유의한 차이는 없었다. (HLA 불일치 93.2%, ABO 혈액형 불일치 88.6%, 림프구 교차반응 양성 83.3%, : p=0.5662).

비혈연간 이식에 있어 이식신 생존율에 영향을 미치는 위험 인자들에 대한 다변량 분석 결과 공여자의 나이가 45세 이상인 경우, 재이식인 경우, 수술전 당뇨 또는 B형 간염 보균자였던 경우와 급성거부반응이 있었던 경우들이 생존율에 유의한 영향을 주었다. 비혈연간 이식 중 교환이식과 비교환이식 방법 자체는 이식신 생존율에 영향을 주지 않았다 (표 4).

표 4. 비혈연간 이식신 생존율에 영향을 미치는 인자에 대한 다변량분석

	B	S.E.	p-value	Odd ratio	95% confidence interval	
					Low	Upper
Exchange donor	-0.184	0.373	0.622	0.832	0.401	1.729
Recipient gender, Male	-0.221	0.312	0.480	0.802	0.435	1.479
Recipient age, ≤ 34 years old			0.717			
35-44 years old	-0.191	0.392	0.626	0.826	0.383	1.782
45-54 years old	0.169	0.414	0.683	1.184	0.526	2.665
≥55 years old	0.229	0.509	0.653	1.257	0.464	3.407
Donor gender, Female	0.061	0.314	0.846	1.063	0.574	1.968
Donor age, 35-44 years old			0.102			
≤ 34 years old	0.664	0.381	0.081	1.942	0.921	4.096
≥45 years old	0.823	0.402	0.041	2.278	1.036	5.011
ABO blood type, compatible	-0.307	0.376	0.414	0.736	0.352	1.537
HLA mismatched No. 0-2			0.473			
mismatched No. 3	-0.423	0.360	0.241	0.655	0.323	1.328
mismatched No. 4-6	-0.023	0.346	0.947	0.977	0.496	1.927
Retransplantation	0.877	0.375	0.019	2.405	1.152	5.017
Pretransplant dialysis mode						
Preemptive			0.796			
Hemodialysis	0.197	0.521	0.705	1.218	0.439	3.377
CAPD	-0.038	0.614	0.950	0.962	0.289	3.208
Pretransplant diabetes (+)	1.002	0.443	0.024	2.723	1.144	6.482
Pretransplant viral hepatitis (-)			0.001			
Pretransplant hepatitis B (+)	1.963	0.542	0.000	7.123	2.463	20.601
Pretransplant hepatitis C (+)	0.241	0.504	0.632	1.273	0.474	3.416
Type of immunosuppression						
Cyclosporine(vs.Tacrolimus)	0.222	0.430	0.606	1.248	0.537	2.902
Double regimen without MMF	0.483	0.313	0.123	1.621	0.877	2.997
Acute rejection (+) within 1 year	0.677	0.299	0.024	1.969	1.096	3.537

CAPD : Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, MMF : Mycophenolate mofetil

Ⅳ. 고찰

전세계적으로 공여 장기 부족 현상을 해결하기 위한 대책들이 다방면에서 간구되어 왔다. 뇌사자 이식에서는, 경계성 공여자(marginal donor)나 심장이 정지된 공여자를 이용한 신장이식이 그 예라 할 수 있다.[14-16] 그러나 우리나라의 경우, 신장 이식의 수요에 비해 뇌사자 신장의 공급이 극히 제한적이기 때문에, 생체신장이식이 상대적으로 활발하게 시행되고 있다. 배우자, 친척은 물론 순수 기증자를 포함한 비혈연간 이식은 공여자 부족을 해결하는 하나의 방책으로, 이러한 비혈연간 이식의 임상결과는 조직적합항원 완전일치군을 제외한 혈연간 이식과 비슷하다는 것은 이미 알려져 있다.[1,2,17,18] 생체신장이식을 확장하려는 다른 노력으로는 림프구 교차반응 양성군간 내지는 ABO 혈액형 불일치군간의 신장이식 시도이다. 림프구 교차반응 양성 내지 ABO 혈액형 불일치인 환자들을 위해, 공여자-특이 조직적합항원에 대한 항체 또는 동종응집소를 제거하기 위한 탈감작요법들이 발전되어 왔으나[19-24] 이러한 방법들은 비용적인 측면이나 기술적인 측면에서도 제한점을 가지며 또한 잠재적으로 과도한 면역억제로 인한 부작용을 가져올 수도 있다. 교환이식은 이러한 문제점들을 해결할 수 있는

대체법으로 간주할 만하다.

교환이식은 정맥 면역글로블린과 혈장반출술 같은 고가의 방법들을 대체할 수 있는 것이며 ABO 혈액형 불일치 내지 반복된 림프구 교차반응 양성인 공여자-수여자의 경우에도 시행되어 그들을 대기명단에서 제외시킬 수 있는 방법이 될 것이다. 따라서 이러한 환자들이 뇌사자 이식을 받기 위해 경쟁해야만 하는 현실도 부분적으로 타파할 수 있을 것이다.

뇌사자 이식과는 달리 교환이식은 의학적으로 편하고 안전한 시점에 시행할 수 있으며 수술 전 투석을 시행하지 않거나 그 기간을 줄일 수 있다. 또한 공여자와 수여자 가족들이 정서적 이득을 얻을 수 있다. 가족들간의 갈등을 방지하기 위해 수술전 과정 및 결과에 대한 충분한 설명이 다각적으로 이루어져야 하며 공여자의 신장 적출술은 동시에 시행하는 것이 추천된다.[5,6,8,13,25]

임상적으로 교환이식을 시행받은 공여자-수여자들간에 이식 결과가 다를 수 있기 때문에 익명성을 유지하는 것이 중요한데 몇몇 저자들은 이러한 익명성을 보장하는 것이 수술 후에 올 수 있는 공여자, 수여자 및 가족들의 분노와 좌절을 겪지 않게 해주는 중요한 요소라고 주장하였다.[25] 그러나 동일 병원에서 익명을 유지하는 것이 현실적으로 어렵기 때문에 본원에서는 모든 교환이식을 시행 받는

공여자-수여자들에게 익명성을 유지하지는 못하였다. 그러나 위에서 언급한 바와 같이 수술전 면담을 통해 교환이식의 장점 및 제한점들에 대해 수술 전에 충분히 설명을 하여 동의를 한 공여자-수여자에게 교환이식을 시행하였다.

본원에서 시행한 교환이식신의 생존율은 조직적합항원 절반일치 혈연간 이식신의 생존율과 동등한 좋은 성적을 보였다. 본 연구에서 교환 이식군과 비교환 이식군간의 일부 임상적 특성에 있어 차이가 있었다. 교환 이식군에서 공여자들의 나이가 많고 여성 비율이 높았다. 이것은 젊은 남성 순수 공여자들이 교환이식군에 비해 비교환 이식군에 더 많았기 때문이다. 또한 교환 이식군의 수여자들이 수술전 투석을 더 오래 받는 것은 수여자-공여자쌍들간에 적합한 조합을 찾는데 시간이 더 걸리기 때문으로 분석된다. 최근에는 컴퓨터화된 알고리즘을 통해 여러 이식센터들에서 교환이식 공여자 선정을 하고 있다. 이런 알고리즘을 잘 활용할 경우 공여자 선정과정의 시간과 비용을 절약해 더 나은 교환이식 결과가 기대된다.[26] 교환이식의 문제점 중 하나로 혈액형 O형 공여자의 경우 그들의 수여자와 림프구 교차반응 양성이거나 조직적합항원 불일치가 아니라면 교환이식 프로그램에 참여하지 않을 것이므로 혈액형 O형 공여자의 교환이식 프로그램에 참여할 기회가 적은 것을 들 수 있다.

따라서 혈액형 O형 수여자는 다른 혈액형에 비해 적합한 공여자를 찾기 어려워 교환이식을 통해 신장이식을 받을 기회가 상대적으로 적다. [12,13,27] 또한 혈액형 O형 공여자의 신장 자체가 혈액형 O형 수여자들에게 가능한 우선적으로 배분되어야 하므로 혈액형 O형 공여자의 신장 이용에 제한점이 있다.

외국의 연구결과와 달리 본원에서 시행된 교환이식에는 ABO 혈액형 불일치 (84예, 65.1%)외에 조직적합항원 불일치가 기준에 맞지 않는 경우 (39예, 30.2%)와 림프구 교차반응 양성인 경우 (6예, 4.7%)등이 포함되었다. 따라서 혈액형 O형 공여자들도 교환이식 프로그램에 일부 참여하였으나 혈액형 O형 공여자들의 비율이 29.5%에 불과하여 비교환 이식군의 (42.4%)에 비하여 낮았다.

국립장기이식관리센터 (KONOS)의 자료에 따르면 뇌사자 신장이식을 기다리는 말기신부전 환자중 혈액형 O형 환자의 비율이 28.3%로 보고되었다.[28] 뇌사자 장기이식 대기 명단에 있는 혈액형 O형 신장말기 환자들의 비율을 고려해 볼 때 교환이식 프로그램을 통해 혈액형 O형 대기자가 신장을 받는 기회가 크게 늘지는 않았다. 따라서 현재의 교환이식 프로그램 하에서는 혈액형 A형 내지 B형 수여자들에 비해 혈액형 O형 수여자들이 가지는 이득이 상대적으로 적다. 따라서 교환이식 프로그램 참여가 어려운 비 O형 공여자-O형

수여자에게는 ABO 혈액형 불일치를 극복할 수 있는 탈감작요법을 시행한 후 이식을 하는 방법도 고려되어야 할 것이다.

Ⅴ. 결론

공여자 교환 프로그램을 이용한 신장이식의 활성화는 말기 신부전증 환자들에게 보다 많은 생체신장이식의 기회를 제공하며, 탈감작 등의 전처치 없이도 합리적인 신장이식의 성적을 얻을 수 있어 장기부족을 해결하는 하나의 방법이 될 수 있다. 하지만 교환이식 프로그램은 다른 혈액형에 비해 혈액형 O형 수여자에게는 이득이 적다.

참고문헌

1. Park K, Kim YS, Lee EM, Lee HY, Han DS. Single-center experience of unrelated living-donor renal transplantation in the cyclosporine era. In: Terasaki PI, Cecka JM, eds. Clinical Transplants 1992. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1993: 249-56.
2. Park K, Kim YS. Use of kidneys from living-related or unrelated donors: pro. In: Terasaki PI, Cecka JM, eds. Clinical Transplants 1994. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1995: 374-75.
3. Kim SI, Kwon KH, Huh KH, Lee JH, Kim YS, Park K. Experience with cyclosporine in adult living donor kidney transplantation: from 1984 to 2002 at Yonsei University. Transplant Proc 2004; 36: 186-92.
4. Kwak JY, Kwon OJ, Lee KS, Kang CM, Park HY, Kim JH. Exchange-donor program in renal transplantation: a single-center experience. Transplant Proc 1999; 31: 344-5.
5. Park K, Moon JI, Kim SI, Kim YS. Exchange donor program in kidney transplantation. Transplantation 1999; 67: 336-8.
6. Park K, Lee JH, Huh KH, Kim SI, Kim YS. Exchange living-donor kidney transplantation: diminution of donor organ shortage. Transplant Proc 2004; 36: 2949-51.
7. Woodle ES, Ross LF. Paired exchanges should be part of the solution to ABO incompatibility in living donor kidney transplantation. Transplantation 1998; 66: 406-7.

8. Delmonico FL, Morrissey PE, Lipkowitz GS, et al. Donor kidney exchanges. Am J Transplant 2004; 4: 1628-34.
9. Kranenburg LW, Visak T, Weimar W, et al. Starting a crossover kidney transplantation program in the Netherlands: ethical and psychological considerations. Transplantation 2004; 78: 194-7.
10. Montgomery RA, Zachary AA, Ratner LE, et al. Clinical results from transplanting incompatible live kidney donor/recipient pairs using kidney paired donation. JAMA 2005; 294: 1655-63.
11. Lucan M. Five years of single-center experience with paired kidney exchange transplantation. Transplant Proc 2007; 39: 1371-5.
12. de Klerk M, Witvliet MD, Haase-Kromwijk BJ, Claas FH, Weimar W. A highly efficient living donor kidney exchange program for both blood type and crossmatch incompatible donor-recipient combinations. Transplantation 2006; 82: 1616-20.
13. Mahendran AO, Veitch PS. Paired exchange programmes can expand the live kidney donor pool. Br J Surg 2007; 94: 657-64.
14. Collini A, De Bartolomeis C, Ruggieri G, Barni R, Bernini M, Carmellini M. Long-term outcome of renal transplantation from marginal donors. Transplant Proc 2006; 38: 3398-9.
15. Orloff MS, Reed AI, Erturk E, et al. Nonheartbeating cadaveric organ donation. Ann Surg 1994; 220: 578-83.

16. Light JA, Barhyte DY, Gage FA, Sasaki TM, Aquino AO. Long-term graft survival after transplantation with kidneys from uncontrolled nonheartbeating donors. Transplantation 1999; 68: 1910-1.
17. Soulillou JP. Kidney transplantation from spousal donors. N Engl J Med 1995; 333: 379-80.
18. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. Kidney Int 2000; 58: 491-9.
19. Tyan DB, Li VA, Czer L, Trento A, Jordan SC. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. Transplantation 1994; 57: 553-62.
20. Glotz D, Antoine C, Julia P, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). Am J Transplant 2002; 2: 758-60.
21. Schweitzer EJ, Wilson JS, Fernandez-Vina M, et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. Transplantation 2000; 70: 1531-6.
22. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. Transplantation 2000; 70: 887-95.

23. Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. Transplantation 2003; 75: 971-7.

24. Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, et al. Excellent outcome of ABO-incompatible living kidney transplantation under pretransplantation immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid. Transplant Proc 2004; 36: 2175-7.

25. Ross LF, Rubin DT, Siegler M, et al. Ethics of a paired-kidney-exchange program. N Engl J Med 1997; 336: 1752-5.

26. Kim BS, Kim YS, Kim SI, et al. Outcome of multipair donor kidney exchange by a web-based algorithm. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1000-6.

27. Zenios SA, Woodle ES, Ross LF. Primum non nocere: Avoiding harm to vulnerable wait list candidates in an indirect kidney exchange. Transplantation 2001; 72: 648-54.

28. Korean Network for Organ Sharing (KONOS) web data. 2006 Annual Report. (http://www.konos.go.kr/ approached at September 2008)

Abstract

Exchange Living-Donor Kidney transplantation
: Merit and Limitation

Su Hyung Lee

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Yu Seun Kim)

INTRODUCTION : The shortage of donor organs is one of the major barriers to transplantation worldwide. After the success of direct exchange donor program in Korea since 1991, we have developed swap-around exchange donor program.
MATERIALS AND METHODS : September 1995 to September 2006, we performed 1.163 cases of renal transplantation, including 398 cases from living-unrelated donors. The living-unrelated donors included 129 exchange donors and 269 nonexchange donors. We compared the outcomes of the exchange program with that of the nonexchange program, and examined the merits and limitations of the exchange program.
RESULT : The overall 10-year graft survival (86.3%) of exchange transplantation was comparable with that of nonexchange (82.3%) or one haplotype matched living-related (81.2%) transplantation (p=0.2994). In multivariate analysis, exchange versus nonexchange donors did not affect graft survival. The proportion of blood-type O donors was much lower in the exchange group (29.5%) than in the nonexchange group (42.4%; p=0.026).
CONCLUSION : We achieved excellent outcomes by using a donor exchange program as an option to reduce the donor organ shortage. However, the exchange donor program has no additive benefit for blood-type O recipients.

Key Words : exchange donor, expansion of the donor pool.