

다장기이식: 간-신장 동시이식

연세대학교 의과대학 외과학교실¹, 장기이식연구소²김명수^{1,2}

Multiple Organ Transplantation: Combined Liver-Kidney Transplantation

Myoung Soo Kim, M.D.^{1,2}Department of Surgery¹, and The Research Institute for Transplantation², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Coexisting end stage liver disease (ESLD) and end stage renal disease (ESRD) for a patient on dialysis is a standard indication for a combined liver-kidney transplantation (CLKT). A survival advantage after CLKT has been verified in liver transplant candidates with significant kidney dysfunction due to chronic kidney disease (CKD) or acute kidney injury (AKI). The severity (glomerular filtration rate (GFR) ≤ 30 mL/min) and duration (more than 8~12 weeks) of kidney dysfunction are strong determinants for the selection of CLKT candidates. The CLKT patient survival rate is superior to that of liver transplant alone in candidates with a serum creatinine >2.0 mg/dL or who are on dialysis. Because of the immunological modulation effect of the liver graft, post-transplant CLTX results in a lower incidence of acute rejection and higher long-term censored graft survival rate in kidney transplant recipients. Despite the advantages of CLKT, the CLKT waiting list is extremely rare in Korea (0.80%, 67/3,717, from recent Korean Network for Organ Sharing (KONOS) data on March 2010). The narrow indications for CLKT (only ESRD candidates on dialysis are accepted for CLKT) and inferior ranking of CLKT for kidney allocation is a pitfall of the multi-organ allocation rule in KONOS.

Key Words: Multiple organ transplantation, Combined liver and kidney transplantation, Allocation

중심 단어: 다장기 이식, 간-신장 동시이식, 장기배분

서 론

다장기이식(multiple organ transplantation)은 신장-췌장 동시이식, 심장-폐 동시이식, 소장이식을 동반한 multi-visceral transplantation를 제외한 독립된 2개 이상의 장기를 이식하는 경우를 의미한다. U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR) 통계에서도 다장기이식은 별도의 항목으로 분석되고 있다.

말기 장기부전환자에 대한 대체요법이나 보존적인 치료가 발달하고, 단일 장기이식환자의 장기적인 생존율이

향상되면서 동시 또는 순차적인 다장기이식의 필요성이 점차 증가하고 있다. 본 연재에서는 다장기이식 중 가장 빈번하게 발생하는 간-신장 동시이식에 대하여 참고문헌 고찰을 통하여 살펴 보고자 한다.

다장기이식의 국내외 현황

OPTN/SRTR 연간보고(1)와 실시간 통계자료(2)에 의하면 다장기이식의 비율은 2% 내외로 보고되고 있다(1.95%, 509/26,096 in year 2009). Korean Network for Organ Sharing (KONOS) 연보(3)에 의하면 국내의 다장기이식 건수는 매우 제한적으로, 2007년과 2008년에 국내에서 시행된 다장기이식은 각각 3건과 2건(dual liver transplant, 신-췌장 동시이식, 심장-폐 동시이식 건수 제외)으로, 그 빈도는 각각 전체 이식 건수의 0.17%와 0.09%에 불과하다(Table 1). 다장기이식의 증례로서는 간-신장 동시이식이 가장 빈번하게 시행되어 OPTN/SRTR 2009년도 자료에 의하면 다장기이식의 64%가, 2000년 이후의 국내에서 시행된 다장기이식의 70% (14/20)가 간-신장 동시이식이었다.

책임저자 : 김명수, 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2123, Fax: 02-313-8289
E-mail: ysms91@yuhs.ac

접수일 : 2010년 12월 10일, 게재승인일 : 2010년 12월 15일

본 연재는 2010년 대한이식학회 춘계학술대회(2010년 4월 3일, 원광대학교 대강당)와 2010년 대한간이식연구회 학술대회(2010년 12월 11일, 서울성모병원 대강당)에서 심포지움 연제로 발표한 바가 있음.

Table 1. Yearly census of multiple organ transplantation in Korea

| Year | Total transplant (n) | Multiple organ transplant (n) | | | | Conventional transplant (n) | | |
|------|----------------------|-------------------------------|--------------|-------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|
| | | Kidney-liver | Kidney-heart | Heart-liver | Subtotal | Kidney-pancreas | Heart-lung | Dual liver/split liver |
| 2000 | 935 | - | - | - | 0 | 6 | - | 8 |
| 2001 | 1,140 | 1 | - | - | 1 (0.09%) | 5 | - | 14 |
| 2002 | 1,124 | 4 | - | - | 4 (0.36%) | 7 | 1 | 28 |
| 2003 | 1,251 | 1 | - | - | 1 (0.08%) | 9 | - | 46 |
| 2004 | 1,434 | 3 | - | - | 3 (0.21%) | 7 | - | 55 |
| 2005 | 1,404 | 1 | 2 | - | 3 (0.21%) | 8 | - | 32 |
| 2006 | 1,676 | 2 | 1 | - | 3 (0.18%) | 20 | 1 | 30 |
| 2007 | 1,762 | 1 | 1 | 1 | 3 (0.17%) | 9 | 1 | 35 |
| 2008 | 2,218 | 1 | 1 | - | 2 (0.09%) | 18 | 2 | 43 |

Table 2. Kidney indication for combined liver-kidney transplantation

| Kidney diseases | Criteria |
|--|--|
| End-stage renal disease on renal replacement treatment | |
| Chronic renal disease | GFR \leq 30 mL/min GFR $<$ 20 mL/min + duration \geq 12 weeks Renal biopsy proven glomerulosclerosis $>$ 30% or fibrosis $>$ 30% |
| Acute kidney injury | Serum creatinine \geq 2.0 mg/dL + dialysis duration \geq 8 weeks |

Abbreviation: GFR, glomerular filtration rate.

간-신장(Liver-Kidney) 동시이식

1) 간-신장 동시이식의 현황

OPTN/SRTR의 자료에 의하면 간이식 대기자의 7% 정도가 간-신장 동시이식 대기자로 등록하였고, 간이식의 6.1%가 간-신장 동시이식으로 시행될 정도로 보편화된 반면에(4) KONOS에 등록된 간-신장 동시이식 대기자는 67명으로 전체 간이식 대기자(3,717명)의 0.80%에 불과하다(2010년 3월 25일 기준).

2) 간-신장 동시이식의 적응증

간장과 신장을 동시 이식하는 경우는 간이식 대상자로서 만성신장질환(chronic kidney disease, CKD)을 동반한 환자에 국한하여 시행한다. 말기 신부전에 의한 투석치료를 유지하고 있는 간이식 대기자에 대하여서는 간-신장 동시이식을 하여야 한다는 것에는 큰 이견이 없는 상태이다. 반면에 만성신장질환자로 투석을 하지 않는 환자에 대한 적응증에 대하여서는 이식센터마다 차이를 보이나, 사구체 투과율(glomerular filtration rate, GFR)이 30 mL/min 이하(5) 또는 사구체 투과율이 20 mL/min 이하가 12주 이상 지속되는 경우(6)를 간-신장 동시이식의 적응증으로 합의

하고 있다. 회복될 수 없는 신장 손상의 여부가 불확실한 경우에는 신장조직검사로 이를 확인하여야 하는데(7), 신장조직검사로 사구체경화(glomerulosclerosis)나 신장실질의 섬유화(fibrosis)가 30% 이상인 경우를 간-신장 동시이식의 적응증으로 제시하고 있다(4).

간신증후군(Hepatorenal syndrome, HRS)등 급성신장 손상(acute kidney injury)이 동반된 간이식 대상자는 신장기능장애의 정도뿐만 아니라 이식 전 신장 대체요법의 기간도 간-신장 동시이식이 필요한 적응증의 판단기준이 된다(8). 혈중 크레아티닌 농도가 2.0 mg/dL 이상 이면서 8주 이상의 투석이 필요한 경우(4,9)를 간-신장 동시이식의 적응증으로 제시하고 있다(Table 2).

3) 간-신장 동시이식의 성적

면역학적으로 간-신장 동시이식의 경우, 이식간이 이식 신장을 보호하는 효과가 있어서 이식신장의 급성거부반응의 빈도를 낮추거나(10), 장기적인 생존율을 높인다(11). 이러한 면역학적인 보호효과는 이식간에 의해 면역관용의 유도(12) 또는 이식간에서의 항체흡착 및 세포자연사의 유도 등으로 설명하고 있으나, 아직은 정확한 기전이 확인되지는 않은 상태이다(13). 따라서 림프구 교차

반응검사 양성인 간-신장 동시이식을 하는 경우에도 교차반응 음성군과 비슷한 급성거부반응의 빈도를 보고하기도 하였다(14). 그러나 이러한 간-신장 동시이식 시 발생하는 면역학적인 효과가 항상 일정하게 발생하지는 않는다(15).

간-신장 동시이식의 간이식 성적은 단독 간이식 성적과 비슷한 것으로 알려져 있다(16). 그러나 혈중 크레아티닌이 2.0 mg/dL 이상이거나 투석을 하고 있는 단독 간이식군과 비교하면 간-신장 동시이식의 성적이 유의하게 좋은 것으로 보고하여(17), 신장기능장애가 분명한 간이식 대상자에게서는 간-신장 동시이식의 유효성을 입증하고 있다.

간이식 후 신장이식(순차적 간-신장이식)

OPTN/SRTR 연간보고에 따르면, 간-신장 동시이식으로 등록한 이식대기자 중 12% 정도는 간이식만을 시행받게 된다(4). 이러한 간이식 단독 이식군의 이식 후 성적은 가장 불량하며, 순차적인 신장이식(간이식 후 신장이식)이 필요하다. 또한 간이식 후 10년 이상의 생존이 흔해지면서 간이식환자에게서 면역억제제의 만성 신독성에 의한 신부전이 발생하여 신장이식을 순차적으로 시행하여야 하는 경우가 많아졌다. Baylor Institute 보고에 의하면, 간이식 후 13년 동안 전체 간이식 환자의 18.1%에서 신장기능장애가 발생하였으며(만성신장질환, 4.9%; 말기 신부전, 5.4%), 이 중 73.3%가 칼시뉴린 저항제(calcineurin inhibitor, CNI)에 의한 신독성에 기인하였다고 한다(18). 이식 전 간신증후군의 경력, 신장질환의 경력, 당뇨병 등이 간이식 후 말기 신부전의 유발인자이나, 간이식 후 칼시뉴린 저항제의 종류, 노출기간과 간이식 후 신장기능 정도에 따라서 말기 신부전의 가능성이 비례적으로 증가한다(19).

간이식 후 발생한 신장기능장애에 대한 치료로는 투석 보다는 신장이식이 환자 생존율에서 분명한 우위를 보이고 있다(18,20). 간이식 후 신장이식(순차적인 간-신장이식)의 환자 및 이식신장 생존율에서는 간-신장 동시이식과는 차이가 없다. 그러나 간이식 후 신장이식에서 발생하는 급성거부반의 빈도나 만성거부반응의 빈도는 간-신장 동시이식에 비하여 높은 것으로 알려져 있다(19). 이는 간-신장 동시이식 시 발생하는 면역학적 보호효과가 간이식 후 신장이식에서는 발생하지 않는다는 것을 의미하고 있다. 이는 간-신장 동시이식의 유효성에 대한 자료는 자주 언급되고 있다.

국내 뇌사자 다장기분배의 원칙

국내 뇌사자 장기분배의 원칙은 장기 등 이식에 관한 법률 제18조 제1항에 규정되어 있으며, 이에 대한 이식 대상자의 선정기준이 시행령 별표2로 규정되어 있다.

신장-췌장, 심장-폐 동시이식은 같은 장기기준을 적용하여 장기별 기준에 따라서 분배가 정해지는 반면에 간장, 신장 및 췌장, 심장 및 폐, 소장 간의 다장기이식은 배정원칙이 일반기준 제4항과 5항에 규정되어 있다. 제4항은 간장, 심장, 소장 및 폐와 같이 응급도가 있는 장기 이식 대기자가 신장 및 췌장과 같이 응급도가 없는 장기를 같이 이식 받는 원칙으로, 응급도가 있는 장기 대기자로 선정되는 경우에는 응급도가 없는 장기의 기준(즉 림프구 교차반응검사 음성 및 같은 혈액형)에 적합한 경우에 한하여 우선적으로 선정된다. 단 이러한 다장기이식 대기자에 대한 우선권은 뇌사판정대상자 관리전문기관(Historic Organ Preservation Online, HOPO)과 뇌사자 발골병원의 우선권과 사람백혈구(human leukocyte antigen, HLA) 완전일치군보다 후순위이다. 더구나 간이식 선정자가 신장을 다장기이식으로 배정받으려면 신장배정을 받을 수 있는 장기별 기준에 적합한 조건 즉 투석을 유지하여야 하므로 투석을 시행하지 않고 있는 간-신장 동시이식 대기자에게 다장기배정이 불가능하다. 결론적으로 간-신장 동시이식을 다장기배분의 국내 기준은 현재 가능한 간-신장 동시이식의 다양한 적응증 중 일부분을 인정하고 있다.

제5항은 응급도가 있는 장기이식 간의 다장기배정원칙으로, 각 장기별 기준에 적합함과 동시에 장기별 응급도가 같거나 높은 경우에만 다장기배정이 가능하다. 그러나 최근 3년 동안의 응급도가 있는 장기의 배분현황(Table 3)에 의하면 간의 경우 62.5%가 Status 1 또는 2A인 대기자에게 배정되어 응급도가 2B 이하의 간이식을 포함한 다장기이식 대기자에게로의 배정되는 비율이 상대적으로 낮은 상태이다.

결론

다장기이식의 필요성은 점차 증가 추세이며, 간-신장 동시이식은 다장기이식의 가장 많은 빈도를 차지한다. 간-신장 동시이식의 적응증에 대한 보편적인 합의가 필요한 상태이며, 간-신장 동시이식의 효과를 극대화할 수 있는 적응증에 대한 연구가 필요한 시점이다. 현재의 다장기배분의 원칙은 그 적응증이 제한적이라서 간-신장 동시이식을 포함한 다장기이식을 활성화하기가 어려운

Table 3. Census of organ allocation by organ transplant candidate status; from 2008- Nov. 2010

| Organ/Status | 2008 | 2009 | Nov. 2010 | Total | % |
|------------------------|------|------|-----------|-------|-------|
| Liver | | | | | |
| Status 1 | 24 | 27 | 14 | 65 | 9,6 |
| Status 1, Retransplant | 2 | 5 | 4 | 11 | 1,6 |
| Status 2A | 98 | 127 | 122 | 347 | 51,3 |
| Status 2B | 103 | 64 | 76 | 243 | 35,9 |
| Status 3 | 5 | 5 | 1 | 11 | 1,6 |
| | 232 | 228 | 217 | 677 | 100,0 |
| Intestine | | | | | |
| Status 1 | 2 | | | 2 | 50,0 |
| Status 2 | | 1 | 1 | 2 | 50,0 |
| | 2 | 1 | 1 | 4 | 100,0 |
| Heart | | | | | |
| Status 0 | 10 | 9 | 7 | 26 | 12,6 |
| Status 1 | 36 | 27 | 21 | 84 | 41,0 |
| Status 2 | 33 | 24 | 11 | 68 | 33,2 |
| Status 3 | 2 | 2 | 23 | 27 | 13,2 |
| | 81 | 62 | 62 | 205 | 100,0 |
| Lung | | | | | |
| Status 2 | 2 | 8 | 11 | 21 | 84,0 |
| Status 3 | 1 | | 3 | 4 | 16,0 |
| | 3 | 8 | 14 | 25 | 100,0 |

상태이므로 이에 대한 점진적인 수정이 필요하다.

REFERENCES

- 1) The U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR). 2009 OPTN/SRTR Annual Report: Transplant Data 1999-2008 [Internet]. USA: U.S. Department of Health and Human Services; 2009 [cited 2010 November 12]. Available from <http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009/default.htm>.
- 2) The U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR). View Data Reports-National Data [Internet]. USA: U.S. Department of Health & Human Services; 2009 [cited 2010 November 12]. Available from <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/viewDataReports.asp>.
- 3) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). 2008 Annual Data Report. Seoul: KONOS;2009:28-9. (국립장기이식관리센터. 2008 장기이식 통계연보. 서울: 국립장기이식관리센터; 2009:28-9.)
- 4) Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerbe D, Bloom RD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243-51.
- 5) Davis CL, Feng S, Sung R, Wong F, Goodrich NP, Melton LB, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation: evaluation to decision making. *Am J Transplant* 2007;7:1702-9.
- 6) Bahirwani R, Campbell MS, Siropaides T, Markmann J, Olthoff K, Shaked A, et al. Transplantation: impact of pretransplant renal insufficiency. *Liver Transpl* 2008;14:665-71.
- 7) Wadei HM, Geiger XJ, Cortese C, Mai ML, Kramer DJ, Rosser BG, et al. Kidney allocation to liver transplant candidates with renal failure of undetermined etiology: role of percutaneous renal biopsy. *Am J Transplant* 2008;8:2618-26.
- 8) Campbell MS, Kotlyar DS, Brensinger CM, Lewis JD, Shetty K, Bloom RD, et al. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation. *Liver Transpl* 2005;11:1048-55.
- 9) Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, Danovitch GM, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg* 2006;141:735-41; discussion 741-2.
- 10) Rasmussen A, Davies HS, Jamieson NV, Evans DB,

- Calne RY. Combined transplantation of liver and kidney from the same donor protects the kidney from rejection and improves kidney graft survival. *Transplantation* 1995; 59:919-21.
- 11) Opelz G, Margreiter R, Dohler B. Prolongation of long-term kidney graft survival by a simultaneous liver transplant: the liver does it, and the heart does it too. *Transplantation* 2002;74:1390-4; discussion 1370-1.
- 12) Starzl TE, Demetris AJ, Murase N, Ildstad S, Ricordi C, Trucco M. Cell migration, chimerism, and graft acceptance. *Lancet* 1992;339:1579-82.
- 13) Sanchez EQ, Klintmalm GB. Combined liver-kidney transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, eds. *Transplantation of the Liver*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:803-13.
- 14) Neumann UP, Lang M, Moldenhauer A, Langerehr JM, Glanemann M, Kahl A, et al. Significance of a T-lymphocytotoxic crossmatch in liver and combined liver-kidney transplantation. *Transplantation* 2001;71:1163-8.
- 15) Reichman TW, Marino SR, Milner J, Harland RC, Cochrane A, Millis JM, et al. Acute humoral rejection in an ABO compatible combined liver-kidney transplant - the kidney is not always protected. *Am J Transplant* 2009;9:1957-60.
- 16) Baccaro ME, Pepin MN, Guevara M, Colmenero J, Torregrosa JV, Martin-Llahi M, et al. Combined liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25: 2356-63.
- 17) Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD led us? *Am J Transplant* 2006;6:2651-9.
- 18) Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001;72:1934-9.
- 19) Simpson N, Cho YW, Cicciarella JC, Selby RR, Fong TL. Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: Analysis of UNOS Database. *Transplantation* 2006;82:1298-303.
- 20) Al Riyami D, Alam A, Badovinac K, Ivis F, Trpeski L, Cantarovich M. Decreased survival in liver transplant patients requiring chronic dialysis: a Canadian experience. *Transplantation* 2008;85:1277-80.