

장기이식의 최근 동향

What's New in Transplantation Surgery and Medicine

안 형 준 · 김 순 일 · 김 유 선

연세의대 세브란스병원 이식외과 / 장기이식센터 및 장기이식연구소

서울 서대문구 신촌동 134

Hyung Joon Ahn, M.D. · Soon Il Kim, M.D. · Yu Seun Kim, M.D.

Department of Surgery (Transplantation)

Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital

Transplantation Center and The Research Institute for Transplantation

E-mail : yukim@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

1954년 Joseph Murray 교수에 의해 신장이식이 처음 성공한 이래로 장기이식 분야는 많은 변화와 발전을 거듭해 왔으며 국내에서도 장기이식은 말기 신부전증 및 간부전증 환자에서의 최적 치료로 각광을 받고 있다. 이러한 추세에 맞추어 본 특집에서는 장기 공여의 활성화 방안, 면역억제요법의 진전, 그리고 신장 및 간이식 분야의 최신 지견에 대하여 소개하고자 한다.

장기 공여의 활성화

1. 공여신장 교환을 통한 신장이식

전 세계적으로 말기 신부전증 환자의 수는 해마다 증가하는 추세이지만 신장이식은 공여신장의 절대적 부족으로 인해 어려움을 겪고 있는 실정이다(1). 신장이식의 활성화에는 공여신장의 확보가 무엇보다도 중요하며 이를 위해서는 뇌사자 장기기증의 활성화가 매우 중요한 부분을 차지한다. 하지만 사체신 이식만으로는 많은 환자들에게 혜택이 돌아가기에 여전히 그 수가 부족한 상황으로 미국을 포함하여 전 세계적으로 생체 장기를 이용한 이식이 최근에 지속적으로 증가하고 있으며, 특히 비혈연간

Abstract

The field of organ transplantation has undergone a continual evolution to become the standard treatment for patients with end-stage diseases in diverse organs including the kidney, liver, pancreas, intestine, heart, and lung diseases. The efforts to increase organ donation and clinical studies along with basic researches are very important for the progress of transplantation medicine. This review is focused on "What's new in transplantation surgery and medicine", addressing the current hot issues on the attempts at organ shortage, recent findings on antigen recognition, improved immunosuppressive strategies, and finally recent advancements in kidney and liver transplantation.

Keywords : Transplantation; Recent advancement

핵심용어 : 장기이식; 최근 동향

생체신 이식비용이 빠르게 증가하고 있다(1). 생체신 이식은 사체신 이식의 경우보다 결과가 좋은 것으로 알려져 있으나 공여자와 수여자 간에 존재하는 여러가지 의학적인 제약사항들이 생체신 이식의 활성화에 걸림돌이 되고 있다. ABO 혈액형의 불일치, 림프구 양성 교차반응, 조직적합 항원의 불일치 등이 바로 그 예이다. 이러한 문제를 극복하고자 최근에는 적극적인 수술 전후 처치를 통해 혈액형 불일치 장기이식, 교차 반응 양성환자에서 음성으로 전환 후 이식 등이 시도되어 성공 사례들이 자주 보고되고 있으나 이는 상당히 까다로운 수술 전후의 처치와 고가의 의료비용 등의 단점이 있고, 장기간의 성적이 아직까지 증명되어 있지 않다는 문제점이 있다(2, 3).

1986년 Rappaport에 의해 신장 교환이식의 필요성이 주장된 이후(4), 외국의 일부 이식기관과 우리나라에서는 한양대병원과 세브란스병원에서 교환이식을 시도하여 왔다(5~9). 교환이식은 신장을 주고 받으려는 원래의 공여자와 수여자 간에 면역학적인 여러가지 이유 등으로 이식이 불가능할 때, 다른 공여자/수여자 쌍과 서로 공여자를 교환하여 이식이 가능한 조합을 찾아 이식을 진행하는 방법이다. 교환된 공여자와 수여자 간에는 서로 혈액형, 교차반응 등이 적합하여 별다른 전처치 없이도 성공적인 이식이 가능해진다. 교환이식을 받은 환자들의 예후는 일반 생체 신이식과 차이가 없는 것으로 보고되고 있다(8, 9). 하지만 기존의 교환이식대상의 선정방식은 사람이 일일이 자료들을 대조하여 교환대상을 선별해야 하기 때문에 상당히 많은 시간이 소요되며 이렇게 선정된 경우가 최선의 교환대상이 아닐 가능성이 있다. 뿐만 아니라 교환이식을 원하는 대상이 늘어날 경우 현실적으로 적당한 교환대상을 찾기가 물리적으로 불가능해지는 문제가 있었다. 이러한 한계로 인해 교환이

식의 시행건수는 매우 적은 형편이었다(8~10). 최근 교환이식의 문제점을 해결하기 위해 컴퓨터 알고리즘을 통한 교환이식 프로그램이 몇몇 국가에서 시도되고 있으며, 더 나아가 인터넷 기반의 다기관간 교환이식이 시도되기에 이르렀다(11, 12). 컴퓨터 알고리즘과 인터넷을 이용한 시스템을 통해 보다 많은 환자들이 교환이식의 혜택을 누릴 수 있으며 교환조건과 이식장기의 질도 획기적으로 향상될 것으로 기대된다. 우리나라에서도 세브란스병원, 삼성의료원, 강남성모병원 등 국내의 6개 센터에서 공동으로 개발한 프로그램을 이용하여 인터넷 기반의 정보교환으로 다기관간 교환이식을 2005년부터 성공리에 시행중에 있다.

2. 뇌사자 공여장기 선정기준의 확대

2001년 Organ Procurement and Transplantation Network에서는 공여장기 부족현상의 해결책의 하나로 뇌사 공여장기 사용의 활성화를 위해 이상적인 공여자의 기준(Standard criteria donor, SCD)에는 미흡하지만 새로운 기준인 extended criteria donor(ECD)를 제시하였다. ECD의 기준은 ① 50세 이상이면서, 고혈압, 뇌혈관 질환으로 사망한 경우, 혈청 크레아티닌 >1.5mg/dL인 경우와 ② 동반된 질환이 없더라도 60세 이상의 공여자인 경우이다. 일반적으로 ECD 기준으로 시행한 장기이식은 SCD 기준에 비해 조기 기능장애가 빈발하고 장기간 생존율이 낮아지지만, ECD 공여장기는 적절한 수여자의 선택을 통해 투석과 비교하면 비약적인 생존율 및 삶의 질 향상이 가능하다(13). 그러나 Stratta 등(14)은 ECD를 받아서 신장이식수술을 받은 환자를 18개월 추적 관찰한 결과, SCD를 통한 환자와 비교하였을 때 이식신 기능과 환자 및 이식신 생존율의 차이가 없다고 보고하기도 하였다. 이들은 ECD의 이식신 기능 부전을 최소화하기

위해 장기 냉보존시간의 단축 및 calcineurin 억제제 (calcineurin inhibitor, CNI) 사용의 최소화, 이식 전후에 항T세포 항체의 사용, 그리고 높은 체질량 지수를 가진 환자를 이식대상에서 제외하였다. 그리고 보다 고령의 수여자를 선택하였으며 사구체 경화가 심한 ECD 신장인 경우에는 두개의 신장을 동시에 이식하였다. Morrissey 등(15)도 55세 이상의 공여자인 경우 신장이식에서 보다 높은 연령의 신수여자를 선택하고, 공여 신장의 조직검사상 사구체 경화증이 20% 이상일 때는 두개의 신장을 이용한 이식을 시행함으로써 이 경우 젊은 신장 공여자군과 비교하여 이식신 생존율에 차이가 없었다고 하였다. 다만 55세 이상의 공여신장을 받은 환자의 혈청 크레아티닌이 젊은 신공여자로부터 수술을 받은 환자의 그것에 비해 높았다고 보고하였다. 여러 문헌에서 ECD 공여신장의 크레아티닌 제거율이 사구체 경화증보다는 이식신 생존율에 더 많은 영향을 미친다는 의견에 일치할 보고 있다 (16, 17). 그러나 아직도 대다수의 이식외과 의사가 ECD 기준의 신장 및 사구체 경화를 보이는 신장의 이식을 회피하는 현실을 감안할 때 이식 후 신장의 기능을 예측할 수 있는 기준의 정립이 필요한 실정이다.

3. 심정지 후 장기공여

(Donation After Cardiac Death, DCD)

사망환자의 장기공여를 활성화하는 방안으로 심정지 후 장기공여가 관심의 대상이 되고 있다. 뇌사자 장기공여의 경우에는 심폐기능 정지 전에 장기의 구득이 가능하므로 장기의 허혈성 손상을 최소화 할 수 있다. 그러나 무심박동 공여자(non-heart beating donors)인 경우 장기 구득에 필요한 여러가지 조치를 충분히 시행하지 못할 가능성이 높다. 이러한 심정지 후 장기공여는 의료진 및 장기구득팀의 대기가 가능하여 장기의 허혈성 손상을 최

소화 할 수 있는 controlled DCD와 그렇지 못한 uncontrolled DCD로 분류한다. Wisconsin 대학의 Cooper 등(18)은 DCD 장기공여의 경우, 뇌사자 장기 공여와 비교시 지연성 이식신 기능 부전증의 빈도 증가 및 퇴원 시 높은 혈청 크레아티닌 수치를 보이나, 장기간 추적 관찰 결과, 이식신 생존율에는 차이가 없음을 보고하였다. 아시아에서는 일본에서 이러한 술식이 비교적 활발히 이루어지고 있으며 우리나라에서도 심정지 후 장기공여가 일부 기관에서 산발적으로 시행되고 있으나, 향후 대한 이식학회를 통한 기준안 마련과 국립장기이식관리센터와의 업무협조로 조만간 이러한 시도가 우리나라에서도 활성화될 전망이다.

면역억제요법의 최신진전

1. 면역억제제

CNI(microemulsion cyclosporine(Neoral, Cipol), tacrolimus(Prograf, TacroBell), mycophenolate mofetil(MMF, CellCept), mycophenolate sodium(Myfortic), mizoribine(Bredinin), azathioprine, basiliximab(Simulect), daclizumab(Zenapax), 다양한 항림프구항체, 스테로이드 등이 면역억제제로 주로 사용되고 있으며 조만간 sirolimus(Rapamune), everolimus(Certican), alemtuzumab(Campath-1H), FTY720, FK778 등의 새로운 약제가 우리나라에서도 곧 임상에 도입될 전망이다. Yopp 등(19)은 동종 항원에 대한 복잡한 일련의 면역 과정이 새로운 면역억제제의 목표가 될 수 있음을 지적하였으며, T세포가 항원을 인지하는 과정은 전통적인 면역억제제의 일차 목표였으나, 최근에는 공동자극신호, 염증성 사이토카인, 세포증식신호억제 등이 새로운 면역억제제 개발의 목표가 되고 있다.

CTLA4-Ig fusion protein은 T 림프구의 활성화에서 현재 가장 강력한 공동자극분자(costimulatory molecule)인 CD28과 항원제시세포의 CD80/86과의 결합을 차단하는 면역억제제이다. 최근에 밝혀진 기전에 따르면 CTLA4-Ig는 CD80/86과 결합한 후에 면역조절효소인 indole amine 2,3 dioxygenase(IDO)의 분비 및 up-regulation을 유도한다. 그리고 IDO는 tryptophan을 가수분해한다. 결국 Tryptophan의 감소 및 Tryptophan catabolite의 생성이 T 림프구의 기능을 억제하는 것이다(20). 또다른 공동자극인자인 CD40와 CD40 리간드(CD154)에 대한 항CD 40 항체 및 항CD154 항체에 대한 연구도 진행중이며, B세포 표면에 존재하는 CD20에 대한 항CD20 항체(rituximab)에 대한 임상시험도 진행중이다.

FTY 720(sphingosine-1-phosphate receptor antagonist)은 새로운 기전의 면역억제제로서 림프절로 림프구의 격리(sequestration)를 유도하여 말초혈액에서 림프구의 고갈을 유도한다. 신장이식에서 cyclosporine과 병용시 MMF와 유사한 면역억제능력을 보이며, 장점으로서는 매우 낮은 약제 독성 및 항바이러스 효과가 있다. 특히 주목할 만한 점은 최근 이식 환자에게 심각한 문제를 초래하는 것으로 알려진 polyomavirus 및 cytomegalovirus에 대한 항 바이러스의 효과가 있다는 점이다(21).

2. 면역관용유도

면역반응 전반을 억제하지 않고 이식편에 특이적인 면역반응만을 억제하는 것을 면역관용 유도라고 하며 이식 면역학에서 중요한 궁극적인 목표라 할 수 있다. 면역관용은 중심관용(central tolerance)과 말초관용(peripheral tolerance)으로 구분된다. 중심관용은 자가항원에 대한 음성선택(negative selection)으로 설명되지만 말

초관용에는 보다 다양한 기전이 관여한다. 말초관용의 기전은 자가항원에 특이적인 T 림프구의 결실, 공동자극 신호의 억제, 조절 T 림프구(regulatory T cells), 그리고 사이토카인 억제이다. 이 중에서 조절 T 세포에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 면역조절의 기전은 아직 충분히 밝혀지지 않았지만, 세포 대 세포 접촉(cell to cell contact)과 면역억제 사이토카인의 억제를 통해 비활성화 상태의 항원 특이 T 세포의 항원자극에 대한 활성화를 억제한다. CNI는 이러한 조절능력을 감소시키지만, mTOR(mammalian target of rapamycin) 억제제인 sirolimus는 이 조절능력에 별다른 영향을 미치지 않는다(22, 23).

3. 면역억제제의 최소사용 방침

이식환자의 생존율이 향상됨에도 불구하고 결국 누적된 면역억제제의 사용으로 인한 신독성, 바이러스 감염, 대사이상 및 악성 종양의 발생과 같은 부작용이 해결되어야 할 중요한 문제점이다. Ojo 등(24)은 신장이식을 제외한 타 장기 이식환자를 추적 관찰한 결과 16.5%에서 만성신기능 장애를 보였으며, 4.8%에서 말기 신부전으로 진행하였다고 보고하였다. 그러나 신기능의 향상을 위한 CNI 사용의 최소화(delayed initiation, withdrawal or minimization)에 관한 연구는 아직도 부족한 실정이다. CNI의 사용에 따른 신독성은 신장이식 뿐만 아니라 타 장기 이식에도 중요한 문제로서, 최근 이식 후 신기능의 향상을 위한 노력으로 CNI 대신에 MMF 및 sirolimus의 사용이 시도되고 있으며 긍정적인 결과를 보이고 있다(25, 26). Flechner 등(27)의 보고에 따르면 신이식 후 CNI를 전혀 사용하지 않고 MMF, sirolimus, 스테로이드를 사용한 경우, CNI를 사용한 군에 비해 신기능 및 신 조직 병리소견이 호전되었다고 한다.

면역억제제 최소화 전략은 주로 스테로이드 사용에 초점이 맞추어져 있다. 현재 신장이식 환자에서 스테로이드를 제외하는 면역억제요법에 관한 많은 연구가 진행중에 있다. Sarwal 등(28)은 57명의 소아 신이식 환자에서 daclizumab 유도요법 및 스테로이드를 제외한 tacrolimus와 MMF 유지요법으로 3년 추적결과 6%에서만 급성 거부반응이 발생하여 대조군의 30%에 비해 긍정적인 결과를 보였다. 또한 스테로이드 비투여는 소아 신이식 환자의 성장 발육에 매우 효과적이었다. 스테로이드 사용은 혈당조절에 장애를 유발하므로 특히 스테로이드 비투여 면역억제제는 췌장 및 췌도이식에 매우 중요한 부분이라 할 수 있다. 최근에는 췌장이식에 항립프구 항체로 유도요법을 시행하면서 스테로이드를 제외한 유지면역요법을 사용하여 우수한 이식편 생존율을 보이고 있다. 즉 T 림프구를 소실시키는 약제의 사용으로 스테로이드 비투여 면역억제요법의 문제점을 극복해주며, 우수한 환자 및 이식장기의 생존율, 낮은 급성 거부반응률 및 스테로이드 사용과 연관된 여러 합병증을 감소시킬 수 있다.

4. 새로운 거부반응 기전의 발견

세포매개 반응은 T 림프구에 의해 매개되는 면역반응으로 외부 항원이 인체에 침입하면 항원제시세포(antigen-presenting cell, APC)에 의해 식작용이나 세포 내 이입에 의해 외부항원이 APC 내로 흡수된다. 이렇게 외부항원을 흡수한 APC는 2차 면역기관인 림프절이나 비장으로 이동하여 T 림프구에 항원성을 제시하게 된다. 그러나 이식장기 자체가 2차 면역기관이 없는 조건 하에서도 비활성 T 림프구를 활성화 할 수 있는 능력을 가지고 있다는 최근의 보고가 있다(29, 30). 즉 공여장기의 내피세포가 in vivo에서 비활성화 상태의 CD8 T 세포를 활성화

할 수 있다고 한 바, 이론적으로 이식장기가 기능을 하는 한 면역반응의 자극원으로 기능을 할 것이며, 만성 이식장기 손상으로의 진행에 한 원인이 될 수 있을 것이다. 전통적으로 면역억제요법은 T 림프구의 활성화 및 증식을 조절하는 것이다. 림프구 교차검사가 시행된 이래로 B 림프구에 의한 초급성 거부반응 및 항체와 관련된 일련의 면역반응의 중요성이 감소하였다. 그러나 최근에 항체성 거부반응(antibody-mediated rejection)이 드물지만 급성 거부반응의 일부분으로서 독립적으로 발생하는 것으로 알려졌다. 항체성 거부반응의 확장에 필요한 조직학적 소견은 모세혈관의 내피세포에 C4d의 침착이다. 현재 진단 및 치료에 대한 연구와 임상시험이 진행중이며, 대개 항체 제거를 위해 혈장분말술(plasmapheresis), 남아있는 항체의 비활성화 목적으로 정주 immunoglobulin 투여, 그리고 항체 생성을 예방하기 위한 rituximab 투여 및 비장절제술이 시행되고 있다. HLA 항체는 내피세포에 손상 및 혈관 수축을 일으켜, 결국 장기의 허혈성 손상을 야기한다. Terasaki 등(31)은 전향적 연구를 통해 높은 항 공여자 항체역가 및 만성 거부반응의 진행은 신장이식 후 환자 및 이식장기의 낮은 생존율과 확실한 연관성이 있음을 보고하였다. 항체의 내피세포 침착이 수축성 동맥병증보다 선행하므로, 수여자에게서 HLA 항체를 주기적으로 선별 검사하여 항체가 검출되면 면역억제제를 조절하여 이식신장의 예후를 향상시킬 수 있을 것이다. T 림프구와 연관된 거부반응 이외에 다른 기전으로 자연살해세포에 대한 연구가 진행중이다. 자연살해세포는 활성화를 위해 항원에 대한 감각이 필요 없으며, 세포의 활성화는 이식장기의 만성적인 손상의 중요한 기전으로 작용한다. 면역억제제로 mTOR 억제제의 사용은 이러한 일련의 과정을 완화시킬 수 있을 것으로 생각된다.

신장이식의 변화와 발전

1. 최소침습을 통한 공여자 신장 적출술

생체에서 공여용 신장 적출을 위해서는 전통적으로 시행되는 후복막 접근을 통한 신장 적출술이 표준화되어 있고 안전한 수술방법이나 신장 공여자에게는 상당히 큰 고통과 불편을 유발한다는 단점을 가지고 있다. 1990년대 중반부터 시행되는 복강경을 이용한 신장 적출술은 수술 후 통증의 감소, 작은 수술흔, 빠른 회복과 같은 장점이 있어 많이 사용되기는 하나 복강 내 가스주입으로 인한 신 혈류량 감소, 긴 수술시간과 온 허혈시간의 발생 가능성과 신동맥이 짧고 여러개로 나뉘어져 적출될 가능성이 많다. 특히 우측 신장 적출시 짧은 혈관으로 인한 문제 발생의 소지가 있으며 수뇨관 손상 가능성이 있다. 이러한 문제점들의 개선을 위해 hand-assisted 복강경적 신장 적출술, gasless 복강경적 신장 적출술 등이 추가로 개발되어 사용중이다. 세브란스병원에서는 개복술에 의한 신장 적출술과 복강경적 신장 적출술 각각의 장점을 접목하여 비디오투를 보면서 특수 제작된 후복막강경 보조하에 소절개를 통한 공여신장 적출수술법(video-assisted minilaparotomy surgery)을 독자적으로 개발하여 시술중인 바 현재 공여자의 약 80%에서 이 방법으로 시술을 하고 있다. 이 방법은 소절개창(약 5cm 정도)을 만들고 근육을 절단하지 않고 벌린 상태에서 견인기구를 이용하여 수술공간을 확보한 후 소절개창을 통한 육안소견과 비디오투를 통한 확대된 화면을 동시에 이용하여 훨씬 좋은 수술 시야를 확보할 수 있고, 수술중 문제 발생시 즉각적인 개복으로의 전환이 용이하여 공여자의 안전성이 높고 이환율이 낮은 장점을 가지고 있다. 가스 사용이 필요 없으므로 기복에 의한 합병증과 신장수술 중 조작과정이 최소화되므로 이식신장에 미치

는 영향이 없어 이식신장 기능이나 합병증 발생률 등 이식환자에 미치는 나쁜 영향도 없는 것으로 보고되고 있다(32).

2. 림프구 교차반응 양성 및 ABO 부적합 환자에서의 신장이식

신장이식 예정자 중 신장 기증자에 대한 림프구 교차반응이 양성인 경우 수술을 시행하면 초급성 거부반응이 발생하여 이식신장이 파괴된다는 사실은 널리 알려져 있다. 이런 환자가 이식수술을 받으려면 다른 장기 기증자를 구하거나 항체가 소실될 때까지 오랜 기간을 기다려야 했다. 그러나 최근에는 항체 양성인 환자에서 수술 전에 혈장분할술, gamma immunoglobulin 투여, 항림프구 제제 및 MMF를 투여한 후 항체반응이 음성 전환되면 이식수술이 가능함이 알려졌다(33). 우리나라에서도 세브란스병원을 중심으로 10여 차례 이상 시행되어 훌륭한 결과가 보고되고 있다. 신장이식 예정인 환자에서 ABO 부적합인 경우는 교환이식, 뇌사자 장기이식 등의 선택이 있을 수 있으나, 최근에는 ABO형의 아형에 따라 신장이식이 가능하다고 발표되고 있다. 아직 전향적, 무작위 연구 결과는 없지만 다음과 같은 일반적인 원칙이 제시된다. A2형 공여자와 항 A2항체의 역가가 낮은 수여자의 경우에는 추가적인 이식수술 전처치 없이 이식이 가능하며, 주의깊게 항체 연관성 거부반응의 유무를 잘 살펴야 할 것이다. A1형 또는 B형 신공여자인 경우 그리고 A2 신공여이면서 항 A항체의 역가가 높은 신수여자의 경우에는 이식 전에 항체감소를 위한 처치 및 혈장분할술을 통해 신장이식이 가능하다. 이런 경우 비장절제술을 선호하는 이식센터가 있지만 항CD20항체(rituximab)의 사용으로 비장절제술을 대체할 수 있다는 보고도 있다(34).

간장이식의 변화와 발전

지난 10년간 환자의 이식 후 생존율을 포함하여 간이식 후 성적은 현저한 향상을 보이고 있다. 이는 생체 간이식 수술과 같은 여러가지 새로운 수술 기법의 고안, 보다 정교하게 다듬어진 면역억제요법의 발전 및 간이식 후 생존율에 영향을 미치는 위험인자에 대한 연구 등이 진행된 결과라 할 수 있다.

1. 생체 간이식 수술의 활성화

2005년 한 해에 우리나라에서 시행된 간이식은 594예로 이 중 88.9%인 528예가 생체 간이식이었으며 이식 후 1년 생존율이 90%를 상회하는 아주 좋은 성적을 나타내고 있다. 생체 간이식이 활발하게 시작된 곳은 일본이었으나 현재는 우리나라에서 보다 활발하게 시행되고 있으며, 특히 간정맥 문합에 관한 다양한 수술 기법이 개발되어 시행되고 있다. 수술 기법 중 괄목할 만한 것은 2인 공여자 기증 간이식으로 이는 서울아산병원의 이승규 교수팀이 전 세계에서 최초로 시작한 것이며 현재 많은 예가 시행되고 있고 성적 또한 1인 공여자 기증 간이식의 결과와 다를 바 없이 매우 우수하다.

2. 면역억제요법의 다양화 및 세분화

최근 몇년간 면역억제제로서 획기적인 신약의 개발은 소강상태를 보이고 있으며, 대부분의 연구가 현재 사용하고 있는 기존의 면역억제제를 조합하여 면역억제제로 인한 부작용은 최소화 시키면서 동시에 환자와 이식장기의 생존율을 늘릴 수 있는 황금비율을 찾는 데 주력하고 있다. 현재 병합요법으로 사용하고 있는 면역억제제로는 신장이식과 마찬가지로 microemulsion cyclosporine, tacrolimus, MMF, basiliximab, daclizumab, 다양한

항립프구항체, 스테로이드 등이 면역억제제로 주로 사용되고 있으며 조만간 sirolimus, everolimus, alemtuzumab 등이 임상에서 사용될 전망이다.

3. 적절한 장기분배 및 최적의 결과를 얻기 위한 수술 전후 위험인자의 분석

2006년 4월 현재 모든 장기이식 분야에서 공통적으로 가장 심각한 문제는 공여 장기의 부족현상이다. 이에 따라 간이식 분야에서도 수적으로 제한된 공여 장기의 적절한 사용과 최적의 결과를 얻기 위한 연구가 다각적으로 시행되고 있다. 최근의 연구 결과 중 주목할 사항은 간이식 대기자의 우선순위 결정을 위하여 기존에 사용하고 있던 Child-Pugh score를 MELD(modified end-stage liver disease) score로 대체한 결과, 말기 간부전 환자의 이식 대기 중 사망률은 낮아진 반면 상대적으로 간이식 후 환자의 생존율은 향상되는 결과를 보여 MELD score의 사용이 보편화되고 있다(35).

4. 간 재이식 수요 증가에 대한 염려와 이에 대한 연구 결과

현재 간이식의 수가 현저히 증가하고 이식 후 장기 생존을 누리는 환자가 늘어나면서 이 환자들에 대한 간 재이식의 수요가 향후 10년 이내에 폭발적으로 늘어날 것이 예상되고 있다. 간 재이식의 결과는 2000년을 중심으로 하여 그 이전에는 매우 불량하여 재이식에 관한 의사들의 견해는 비판적이었다. 그러나 최근에 미국에 있는 간이식 센터를 대상으로 설문조사를 실시하여 최근에 시행된 간 재이식 환자를 대상으로 한 위험인자 분석 및 이식 후 생존율에 대한 연구 결과, 재이식 수술 후 이식장기와 환자의 생존율 및 합병증의 발생빈도가 1차 이식의 결과와 비슷한 결과를 얻었다. 이는 간이식 후 간기능 부전으로 진행된 환자 중 상태가 매우 악화된 고위험군의 환자보다는 비교

적 상태가 양호한 저위험군의 환자에게 재이식의 기회를 제공한 결과로 인한 것이며, 설문조사에 응답한 미국의 간이식 센터 중 90%가 저위험군의 환자에게 재이식의 기회를 제공하는 것에 적극적으로 찬성하고 있다.

췌장이식의 변화와 발전

1. 췌장이식과 췌도이식

고형장기인 췌장을 이식하는 것에 비하여 췌도만을 분리하여 이식하는 것은 환자에 대한 수술적 부담을 줄일 수 있다는 측면에서 매우 유리한 점이 있다(36). 그러나 췌도이식은 이러한 이론적인 이점에도 불구하고 아직까지 충분한 양의 췌도를 얻기 위해서 한사람이 아닌 여러 사람의 췌도 기증자가 필요하며 또한 정상적인 당대사를 이룩하기 위해서는 한번 이상의 췌도이식이 필요한 실정이다(37, 38).

따라서 현재까지는 췌도이식의 대상자로 심한 심장병을 동반하였거나, 체질량지수가 낮으면서 매일 insulin 요구량이 적은 환자 중 큰 수술을 원하지 않는 사람들에게 적합하다. 기증자의 측면에서는 50세가 넘었거나, 체질량지수가 30% 이상인 경우 고형장기로서의 췌장이식을 시행할 경우 수술과 관련된 합병증이 많은 것으로 알려져 있다. 따라서 이와 같은 뇌사자를 췌도 기증자로 선택하는 것이 바람직하다.

2. 수술분야의 발전

췌장이식 후 정맥문합 방법의 선택과 췌장액의 배액 방법의 선택은 매우 중요하다. 과거에는 방광을 통한 bladder drainage와 장골정맥을 통한 systemic drainage가 사용되었으나 최근에는 소장을 통한 enteric drainage와 상장간막정맥을 통한 portal drainage의 사용빈도가

증가하고 있다. 그러나 아직 insulin의 systemic drainage로 인한 hyperinsulinemia와 관련된 특별한 부작용은 발견되지 않고 있으며, 결과적으로 portal drainage에 의한 효과도 아직 증명되지 않고 있다. 따라서 아직까지도 췌장이식을 시행하고 있는 많은 이식센터가 bladder drainage와 systemic drainage를 사용하고 있는 실정이다.

3. 췌장이식 후 면역억제요법

췌장이식 후 가장 많이 사용되고 있는 면역억제요법은 CNI, 스테로이드, MMF 또는 sirolimus를 사용하는 3중 병용요법이다. 최근 스테로이드 등의 당뇨 유발효과를 배제하고자 하는 노력으로 처음부터 스테로이드의 사용을 배제하거나 조기에 사용을 중지하는 방법이 시도되고 있으며(39), 스테로이드를 계속 사용하는 방법과 그 결과에서 별다른 차이가 없다는 보고가 여러 기관에서 발표되고 있다.

과거에 비해 azathioprine의 사용빈도는 0.9%로 급격하게 감소하였으며 MMF와 sirolimus의 사용빈도가 각각 79%, 18%로 증가하였다. CNI의 사용으로는 tacrolimus의 사용빈도가 cyclosporine의 사용빈도를 이미 초과하였으며 일부 기관에서는 이들 약제의 사용을 처음부터 배제하거나 조기에 사용을 중지하는 면역억제요법에 대한 연구를 시행하고 있다. 그러나 아직까지 대부분의 이식기관에서는 CNI, 스테로이드 및 MMF 또는 sirolimus를 사용하는 3중 병용요법을 표준 면역억제요법으로 사용하고 있는 실정이다.

Acknowledgement

본 논문은 연세대의 장기이식연구소 2006년도 연구비 지원으로 이루어졌음

참 고 문 헌

1. Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. In: JM Cecka, PI Terasaki, eds: Los Angeles Clinical Transplants 2004. UCLA Immunogenetics Center, 2005: 1 - 5
2. Lorenz M, Regele H, Schillinger M, Kletzmayer J, Haidbauer B, Bohmig GA, et al. Peritransplant immunoadsorption: a strategy enabling transplantation in highly sensitized crossmatch—positive cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation* 2005; 79: 696 - 701
3. Zachary AA, Montgomery RA, Ratner LE, Samaniego—Picota M, Haas M, Leffell MS, et al. Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal—transplant patients. *Transplantation* 2003; 76: 1519 - 25
4. Rapaport FT. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. *Transplant Proc* 1986; 18(Suppl 2): 5 - 9
5. Montgomery RA, Zachary AA, Ratner LE, Segev DL, Hiller JM, Warren DS, et al. Clinical results from transplanting incompatible live kidney donor/recipient pairs using kidney paired donation. *JAMA* 2005; 294: 1655 - 63
6. de Klerk M, Keizer KM, Claas FH, Witvliet M, Haase—Kromwijk BJ, Weimar W. The Dutch national living donor kidney exchange program. *Am J Transplant* 2005; 5: 2302 - 5
7. Lucan M, Rotariu P, Neculoiu D, Iacob G. Kidney exchange program: a viable alternative in countries with low rate of cadaver harvesting. *Transplant Proc* 2003; 35: 933 - 4
8. Park K, Moon JI, Kim SI, Kim YS. Exchange donor program in kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 336 - 8
9. 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
10. Woodle ES, Boardman R, Bohnengel A, Downing K. Influence of educational programs on perceived barriers toward living donor kidney exchange programs. *Transplant Proc* 2005; 37: 602 - 4
11. Saidman SL, Roth AE, Sonmez T, Unver MU, Delmonico FL. Increasing the opportunity of live kidney donation by matching for two— and three—way exchanges. *Transplantation* 2006; 81: 773 - 82
12. Kaplan I, Houp JA, Montgomery RA, Leffell MS, Hart JM, Zachary AA. A computer match program for paired and unconventional kidney exchanges. *Am J Transplant* 2005; 5: 2306 - 8
13. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3(Suppl 4): 114 - 25
14. Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Armstrong G, Hairston G, Adams PL, et al. Increased kidney transplantation utilizing expanded criteria deceased organ donors with results comparable to standard criteria donor transplant. *Ann Surg* 2004; 239: 688 - 95
15. Morrissey PE, Gohh R, Yango A, Gautam A, Monaco AP. Renal transplant survival from older donors: a single center experience. *Arch Surg* 2004; 139: 384 - 9
16. Edwards EB, Posner MP, Maluf DG, Kauffman HM. Reasons for non—use of recovered kidneys: the effect of donor glomerulosclerosis and creatinine clearance on graft survival. *Transplantation* 2004; 77: 1411 - 5
17. Singh D, Kiberd B, Lawen J. Can the outcome of older donor kidneys in transplantation be predicted? An analysis of existing scoring systems. *Clin Transplant* 2004; 8: 351 - 6

18. Cooper JT, Chin LT, Krieger NR, Fernandez LA, Foley DP, D'Alessandro AM, et al. Donation after cardiac death: the university of wisconsin experience with renal transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1490 - 4
19. Yopp AC, Krieger NR, Ochando JC, Bromberg JS. Therapeutic manipulation of T cell chemotaxis in transplantation. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 571 - 7
20. Grohmann U, Orabona C, Fallarino F, Vacca C, Calcinario F, Puccetti P, et al. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo. *Nat Immunol* 2002; 3: 1097 - 101
21. Tedesco-Silva H, Mourad G, Kahan BD, Boira JG, Weimar W, Vanrenterghem Y, et al. FTY720, a novel immunomodulator: efficacy and safety results from the first phase 2A study in de novo renal transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1826 - 33
22. Larsen CP, Elwood ET, Alexander DZ, Ritchie SC, Hendrix R, Pearson TC, et al. Long-term acceptance of skin and cardiac allografts after blocking CD40 and CD28 pathways. *Nature* 1996; 381: 434 - 8
23. Wood KJ, Luo S, Aki A. Regulatory T cells: potential in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77(Suppl 1): S6 - 8
24. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Merion RM, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931 - 40
25. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H. Withdrawal of cyclosporine or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2004; 4: 655 - 62
26. Mota A, Arias M, Taskinen EI, Paavonen T, Brault Y, Neylan JF, et al. Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004; 4: 953 - 61
27. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Salomon DR, et al. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 2004; 4: 1776 - 85
28. Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, Satterwhite T, Millan M, Salvatierra O, Jr. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1331 - 9
29. Zhou P, Hwang KW, Palucki D, Kim O, Newell KA, Alegre ML, et al. Secondary lymphoid organs are important but not absolutely required for allograft responses. *Am J Transplant* 2003; 3: 259 - 66
30. Kreisel D, Krupnick AS, Balsara KR, Riha M, Gelman AE, Rosengard BR, et al. Mouse vascular endothelium activates CD8+ T lymphocytes in a B7-dependent fashion. *J Immunol* 2002; 169: 6154 - 61
31. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; 4: 438 - 43
32. Rha KH, Kim YS, Kim SI, Byun YJ, Hong SJ, Yang SC, et al. Video assisted minilaparotomy surgery (VAMS)-live donor nephrectomy: 239 cases. *Yonse Med J* 2004; 45: 1149 - 54
33. Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng A, Tyan D, et al. Intravenous immune globulin treatment inhibits cross-match positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* 2003; 76: 631 - 6
34. Stegall MD, Dean PG, Gloor JM. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 635 - 40

-
35. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Roberts JP, McDiarmid S, Dykstra DM, Merion RM. Improving liver allocation: MELD and PELD. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 9): 114 - 31
 36. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Rajotte RV, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230 - 8
 37. Shapiro AM, Lakey JR, Paty BW, Senior PA, Bigam DL, Ryan EA. Strategic opportunities in clinical islet transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 1304 - 7
 38. Gaglia JL, Shapiro AM, Weir GC. Islet transplantation: progress and challenge. *Arch Med Res* 2005; 36: 273 - 80
 39. Gruessner RW, Sutherland DE, Parr E, Humar A, Gruessner AC. A prospective, randomized, open-label study of steroid withdrawal in pancreas transplantation—a preliminary report with 6-month follow-up. *Transplant Proc* 2001; 33: 1663 - 4