

비면역학적 위험인자가 조직적합항원 절반일치하는 생체 신이식의 결과에 미치는 영향

연세대학교 ¹장기이식연구소, 의과대학 ²의학통계학과 및 ³외과학교실

김명수¹ · 명성민² · 김동기² · 허규하^{1,3} · 김순일^{1,3} · 김유선^{1,3} · 전경옥³ · 김현정³ · 이종훈¹ · 박기일¹

Time-dependent Effect of Non-immunologic Factors on the Graft Survival and Graft Function in Haplotype Matched Living Donor Renal Transplant Recipients

Myoung Soo Kim, M.D.¹, Sung Min Myoung, M.S.², Dong Kee Kim, Ph.D.³, Kyu Ha Huh, M.D.^{1,3}, Soon Il Kim, M.D.^{1,3}, Yu Seun Kim, M.D.^{1,3}, Kyung Ock Jeon, R.N.³, Hyun Jung Kim, R.N.³, Jong Hoon Lee, M.D.¹ and Kiil Park, M.D.¹

¹Research Institute for Transplantation, and Departments of ²Biostatistics and ³Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: In the analysis of risk factors affecting the renal graft survival and graft function, time-dependent effect of each risk factor should be differentiated from net effect of risk factor. We attempted to analyze the impact of immunologic and/or non-immunologic risk factors on the graft function and survival after renal transplantation among the recipients having same immunologic risks at the time of transplantation. **Methods:** Three hundred ninety recipients who underwent haplotype matched living related donor kidney transplantation and have been regularly followed-up were retrospectively evaluated in a single center. All recipients were treated with cyclosporine-based double or triple regimens. The graft function was evaluated by serum creatinine (Scr) level and 24 hours urinary excretion of protein every year until 5 years after transplantation. The donor kidney weight/ recipient body weight ratio (KW/BW), donor age/ recipient age ratio (DA/RA), donor-recipient sex (D-R

sex) relationship, and episodes of acute rejection (AR) within 1 year were regarded as the potential risk factors affecting the graft survival and function in this study. Kaplan-Meier method and Cox proportional-hazard model were used for survival analysis. ANOVA to evaluate time-point difference of graft function, and repeated measures ANOVA to evaluate the yearly difference of graft function were used. **Results:** Only the episode of AR was a significant risk factor affecting the graft survival. However, each non-immunologic risk factors (KW/BW, DA/RA, D-R sex) and AR episode persistently showed statistically significant impact on Scr level until 5 years after transplantation. Recipients having lowest KW/BW (1st Q KW/BW) and highest DA/RA (4th Q DA/RA) had experienced accelerated increment of Scr level from 4th year after transplantation. From 3rd year after transplantation, there is a significant correlation between the numbers of non-immunologic risk factor the recipients having had and yearly increment of Scr level. However, episode of AR didn't influence the annual slope of Scr level even 4th year after transplantation. **Conclusions:** Non-immunologic risk factors had an detrimental effect on renal graft function, especially from 3rd year after transplantation. To have a better long-term graft function, non-immunologic risk factors should be considered from the time of live donor evaluation for transplantation. From the early period of transplantation, the recipients should be aware of the negative impact of overweight in terms of graft function and other metabolic derangement. (J Korean Soc Transplant 2004;18:37-49)

Key Words: Non-immunologic risk factors, Size mismatching, Renal graft function

중심 단어: 비면역학적 위험인자, 체격 불균형, 이식신 기능

책임저자 : 김유선, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-361-5563, Fax: 02-313-8289
E-mail: yukim@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 연세대학교 장기이식연구소와 BK21 의과학사업단의 공동 연구비 지원으로 이루어졌음.

김명수 현 소속: 연세대학교 원주 의과대학 외과학교실
이종훈, 박기일 현 소속: 관동대학교 의과대학 명지병원 장기이식센터

서 론

신장이식 성적에 영향을 미치는 위험인자분석에 의하면, 면역학적인 인자 이외도 비면역학적인 인자도 이식 성적에 관여하는 것으로 알려져 있다.(1) 조직적합항원의 적합성

도, 급성거부반응의 경력이나 면역억제제의 종류 등의 면역학적인 인자들은 이식신 생존율이나 이식신 기능과 밀접한 상관관계가 있으며, 이들 인자들에 대한 적절한 대책이 이식신장의 장기생존을 위한 정책임은 이미 널리 알려진 사실이다.(2) 반면에 만성 이식신 신증이 지속적인 이식신 소실의 주요 원인으로 대두되면서 비면역학적인 인자의 중요성이 점차 많이 강조되고 있다. 1980년 신장의 과부하 이론(hyperfiltration theory)이 Brenner 등(3)에 의하여 제기된 이후에 공-수여자 간의 체격불균형은 대표적인 비면역학적 인자로 알려졌다. 고령의 공여자나(4) 공여자의 성별도(5) 병인에 관한 한 다른 가능성이 있음에도 불구하고 체격불균형과 관련된 인자로 인정되고 있다. 이러한 비면역학적인 인자는 면역학적인 인자와는 달리 공여된 신장의 질적인 상태로부터 이식 후 스트레스까지 다양한 시기에 걸쳐서 지속적으로 영향을 미치고 있다.(6) 따라서 최근 연구에서는 비면역학적 인자에 대하여 시간 의존적인 분석이 많이 시도되고 있다.

이식신장의 기능장애를 유발하는 일련의 인자에 관한 연구에서 가장 강력한 인자를 찾는 작업은 무엇보다도 중요하다. 이제까지 시행된 Cox proportional hazard model은 영향력 있는 인자를 찾는 대표적인 연구 방법이었다.(7) 그러나 인자들의 구체적인 영향력을 확인하기 위하여서는 이식 후 시점에 의존한 영향력의 양상을 규명하는 것이 더욱 중요하다. 즉 “인자가 어떻게 이식신장의 기능에 영향을 미치는가?”라는 문제보다는 “어느 시점에서 영향력이 발생하며, 또한 어느 순간까지 지속될 수 있는가?”의 문제는 이식신의 기능장애를 예방하거나 치료함에 있어서 매우 중요한 자료가 될 수 있을 것이다. 특히 급성거부반응의 빈도가 감소하고 단기 이식신 생존율이 현저하게 증가한 현 시점에서 이식신의 장기생존에 직결된 인자분석에서는 이식 후 시간의 개념이 반드시 포함되어야 할 것이다. 이식 후 시점별로 위험인자를 구하거나,(8) 연구대상군을 장기생존군으로 국한하여 진행하는 연구(9) 등은 이러한 연구방법의 일종이라 할 수 있다.

저자들은 조직적합항원이 절반 일치한 생체 신이식 환자를 대상으로 KW/BW,(4) 공/수여자의 연령비 및 공-수여자의 성별관계 등의 비면역학적인 인자들이 이식 후 시간이 경과함에 따라 이식신 생존율이나 이식신 기능에 어떠한 영향을 미치는지를 조사하여, 이들이 이식신의 장기생존에 차지하는 의미를 확인하고자 하였다.

방 법

1) 연구대상

1994년 10월부터 2002년 2월까지 연세대학교 세브란스병원에서 신장이식을 받은 환자 중 신장이식 수술과정에서 저율로 실측한 공여자의 신장무게가 자료로 축적된 예를

대상으로 하였다. 연구기간 중 시행된 신장이식 872예 중 소아신장이식 33예, 다장기 동시이식 13예, 뇌사자 장기에 의한 신장이식 37예 및 신장무게의 측정치가 누락된 6예를 제외한 783예 중에서 비혈연간 이식 308예와 조직적합항원 완전 일치군 85예를 제외한 조직적합항원 절반 일치군 390예를 최종 연구대상으로 하였다.

2) 연구방법

대상군에 대하여 이식 전 임상정보, 이식정보 및 이식 후 1년 이상의 이식신 생존정보와 이식신 기능정보를 후향적으로 조사하였다. 공여자의 신장무게는 신장이식 수술과정 중 공여자 신장적출 후 냉관류액으로 관류한 후에 직접 저울로 무게를 측정하였으며, 수여자의 몸무게는 신장이식 수술 당일의 몸무게로 하였다. KW/BW의 직접 계산치 이외도 계산치를 오름차순으로 4 분위하여 제1 사분위(first quartile, smallest number of KW/BW)부터 제4 사분위(fourth quartile, largest number of KW/BW)로 구분하였다. 공여자와 수여자의 연령관계는 공/수여자 연령비(donor age / recipient age, DA/RA)로 계산하여 오름차순으로 4 분위하여 공/수여자 연령비 4 분위를 결정하였다. 공-수여자의 성별은 남자 공여자-남자 수여자, 여자 공여자-남자 수여자, 여자 공여자-여자 수여자, 남자 공여자-여자 수여자의 짝으로 구별하여 공-수여자간의 성별관계로 사용하였다. 급성거부반응은 급성거부반응 치료를 시행한 경우로 정의하였으며, 이식 후 1년 이내에 발생한 경우만을 인자로 고려하여 구분하였다. 이식신 기능이 저하되어 투석이 필요한 경우나 환자가 사망한 경우를 이식신 소실로 정의하였으며, 생존한 이식신의 기능척도로서 이식 후 1, 2, 3, 4, 5년 시점마다 혈중 크레아티닌 농도와 24시간 요단백 배출량(이후 요단백량으로 약칭함)을 측정하였다. 생존기간이 검사시점에 미치지 못하였거나 검사시점 이전에 이식신이 소실된 경우에는 이후의 검사치는 없는 자료(null)로 간주하였다. 혈중 크레아티닌 농도가 4.0 mg/dL 이상인 경우에는 소실되고 있는 이식신(failing graft)으로 간주하고 향후 이식신 기능검사에서는 이를 제외하였는데, 연구대상자 중 시점별로 이식신 기능이 유지되어 자료분석에 들어간 대상자의 숫자는 Table 1에 정리하였다.

급성거부반응의 경력, 재이식 여부, 공여자-수여자 성별관계, 공/수여자 간 혈액형의 적합도, 공/수여자 연령비 4 분위, KW/BW 4 분위 등을 이식신 생존율과 이식신 기능에 미치는 인자로 간주하고, 각 인자에 따른 이식신 생존율과 이식신 기능을 비교하였다. 생존율은 Kaplan-Meier법으로 구하였으며, 군 간 생존율의 차이는 Generalized Wilcoxon법으로 검증하였다. 모든 인자를 대상으로 한 다인자 생존분석은 Cox proportional hazard model을 사용하여 상대적인 위험도(odd ratio)로 표시하였으며, 유의수준 0.05 이하로 통계 검증하였다. 각 인자의 세부군별로 이식 후 5년까지의 혈중

Table 1. Demographic detail of study group according to the risk factors

Risk factors	No. of recipients with functioning graft at risk					
	Subtotal	1 year	2 year	3 year	4 year	5 year
KW/BW* (g/kg)						
1 st Q	95	94	71	58	42	32
2 nd Q	98	95	82	63	54	47
3 rd Q	99	95	85	75	65	50
4 th Q	98	97	81	70	55	47
Donor/Recipient age ratio						
1 st Q	98	95	80	65	50	41
2 nd Q	96	95	79	65	55	42
3 rd Q	95	94	78	67	49	39
4 th Q	101	97	82	69	62	54
Donor-Recipient sex relationship						
Male-to-Male	134	132	115	99	82	66
Female-to-Male	114	112	95	74	61	45
Female-to-Female	71	67	56	49	39	37
Male-to-Female	71	70	53	44	34	28
Non-immunologic risk factors						
Free	165	160	136	119	99	81
Yes, Number of factor =1	147	145	123	97	73	62
Yes, Number of factor ≥ 2	78	76	60	50	44	33
Acute rejection						
Free	278	275	236	195	153	124
Yes	112	106	83	71	63	52

*KW/BW = Donor kidney weight/Recipient body weight ratio.

크레아티닌 농도와 요단백량의 평균량을 구하였다. 각 시점에서 군 간의 차이가 있는지는 분산분석(ANOVA)법과 다중비교(multiple comparison)인 Bonferroni 검증법을 사용하여 통계검증하였다. 각 인자에 따른 혈중 크레아티닌 농도와 요단백량의 연간 변화량은 이식 후 5년 동안 반복측정 분산분석(repeated measures ANOVA)방법으로 통계검증하여, 각 인자에 의한 연간 변화량에 유의한 차이가 있는지를 검증하였다(Fig. 1).

결 과

1) 전체적인 이식신 생존율 및 환자 생존율

연구기간 중 시행된 신장이식 예(n=872) 중 본 연구 대상군(n=390)의 1년, 3년 및 5년 이식신 생존율은 각각 97.7%, 95.6% 및 92.0%로 연구 제외군(n=482)의 95.6%, 93.7% 및 89.9%와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다(P=0.2469).

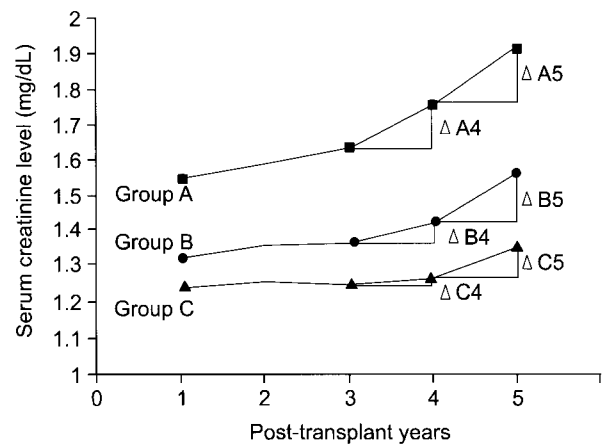


Fig. 1. Repeated measures ANOVA: The effects of interest are comparisons of group means, changes between sequential times, differences of changes between groups.

마찬가지로 환자 생존율에서도 두 군 간에는 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.2202$).

2) KW/BW 수치의 4 분위와 공/수여자 연령비 4 분위의 분포

KW/BW를 4 분위하여 구한 수치의 평균과 그 범위는 다음과 같다. 제1 사분위군; 2.80 ± 0.28 , 1.80~3.18; 제2 사분위군; 3.45 ± 0.15 , 3.19~3.67; 제3 사분위군; 3.96 ± 0.17 , 3.68~4.30; 제4 사분위군; 5.07 ± 0.75 , 4.31~8.64. 한편 공/수여자 연령비를 4 분위하여 구한 수치의 평균과 그 범위는 다음과 같다. 제1 사분위군; 0.57 ± 0.12 , 0.38~0.77; 제2 사분위군; 0.90 ± 0.07 , 0.78~1.05; 제3 사분위군; 1.31 ± 0.22 , 1.06~1.73; 제4 사분위군; 2.12 ± 0.27 , 1.74~3.00.

3) 각 인자들이 이식신 생존율에 미치는 영향

급성거부반응의 발생경력에 따른 이식신 생존율을 살펴보면, 급성거부반응 발생군($n=112$)의 3년 및 5년 이식신 생

존율은 각각 91.5%와 87.4%로, 미발생군($n=278$)의 98.9% 및 95.5%보다 유의하게 낮았다($P=0.0001$)(Fig. 2D). 반면에 공/수여자 간 ABO혈액형 일치 여부 및 재이식 여부는 이식신 생존율에 유의한 차이를 초래하지 않았다.

KW/BW, 공/수여자 연령비, 공-수여자 간의 성별 등의 비면역학적인 인자들은 이식신 생존율에 유의한 차이를 초래하지는 않았다. KW/BW의 경우 KW/BW 제1 사분위군(수여자의 몸무게에 비하여 적은 무게의 신장이 이식된 경우)가 다른 군에 비하여 낮은 생존율을 보였으나, 유의한 수준은 아니었다($P=0.7309$)(Fig. 2A). 공/수여자 연령비에 따른 생존율을 보면 연령비 제4 사분위군(즉 공여자의 연령이 수여자의 비하여 높은 경우)에서 낮은 생존율을 보였으나, 역시 유의한 수준은 아니었다($P=0.3939$) (Fig. 2B). 공-수여자 성별에서도 각 군 간에 의한 차이는 없었다($P=0.5027$) (Fig. 2C)

KW/BW, 공/수여자 연령비, 공-수여자 성별 등 비면역학적 인자와 급성거부반응, ABO혈액형 일치 여부 및 재이식

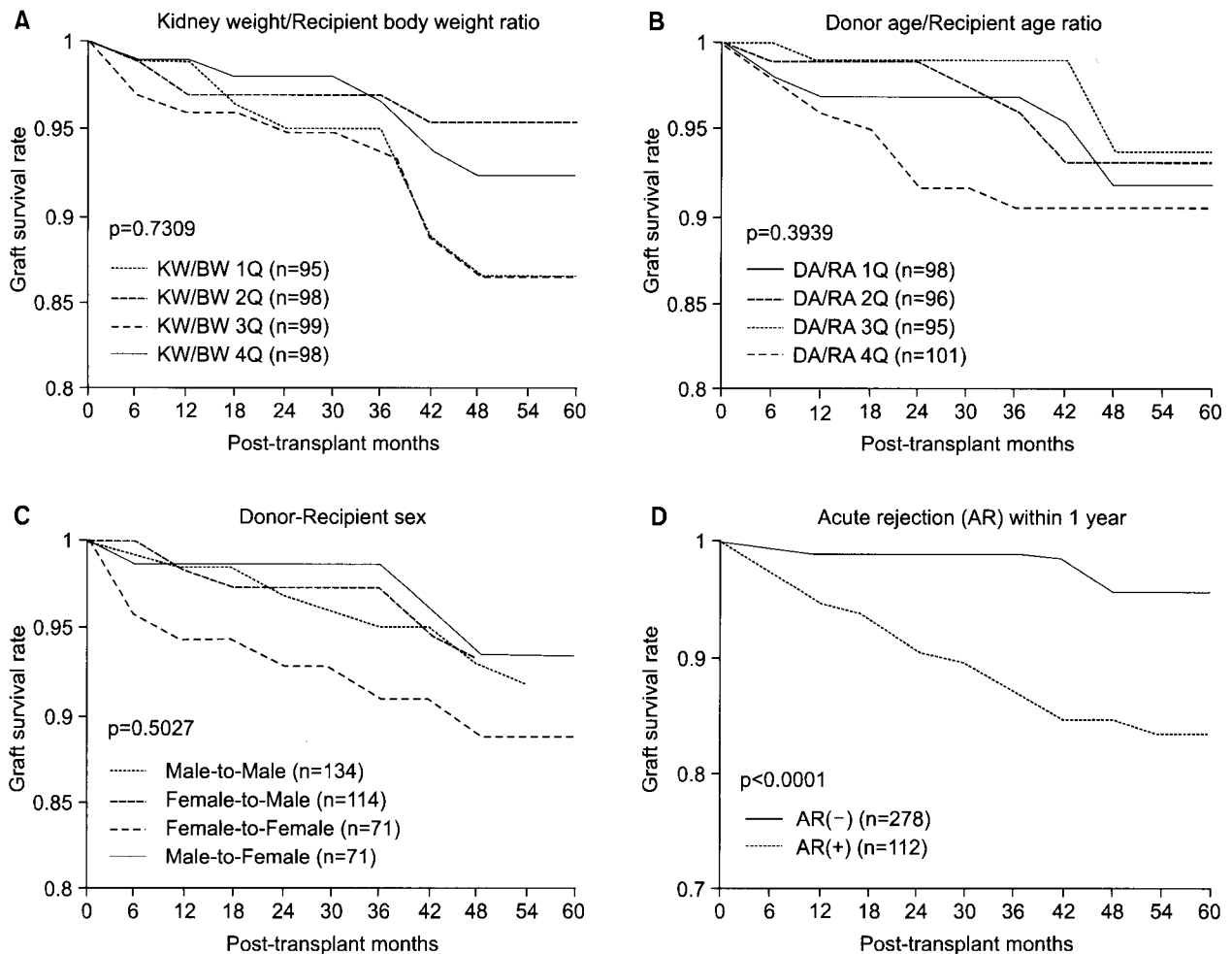


Fig. 2. Graft survival rate by the kidney weight/recipient body weight ratio (KW/BW) quartile (A), donor/recipient age ratio (DA/RA) quartile (B), donor-recipient sex relationship (C) and episodes of acute rejection (AR)(D).

Table 2. Risk factors affecting the graft survival rate by Cox Proportional-Hazard model

Variables	Risk ratio (95% confidence interval)	P value
Acute rejection (+) within 1 year	3.737 (1.734 ~ 8.052)	0.001
Kidney weight/recipient		0.535
4 th quartile	1.000 (reference group)	
3 rd quartile	0.864 (0.316 ~ 2.211)	0.774
2 nd quartile	0.488 (0.145 ~ 1.647)	0.248
1 st quartile	1.194 (0.408 ~ 3.497)	0.747
Donor/recipient age ratio,		0.774
1 st quartile	1.000 (reference group)	
2 nd quartile	0.701 (0.218 ~ 2.256)	0.552
3 rd quartile	0.901 (0.301 ~ 2.703)	0.853
4 th quartile	1.249 (0.432 ~ 3.612)	0.682
Donor-recipient sex relationship,		0.713
Male-to-Female	1.000 (reference group)	
Male-to-Male	1.568 (0.402 ~ 6.118)	0.517
Female-to-Male	1.632 (0.379 ~ 7.024)	0.511
Female-to-Female	2.243 (0.552 ~ 9.105)	0.259
ABO blood type, not-identical	1.043 (0.391 ~ 2.776)	0.934
Retransplantation	2.798 (0.603 ~ 12.99)	0.189

여부 등의 면역학적 인자를 가지고 시행한 다인자 생존분석에서는 오직 급성거부반응의 경력만이 이식신 생존율에 영향을 미치는 유의한 인자였다(Table 2).

4) 각 인자들이 이식신 기능과 이식신 기능의 변화에 미치는 영향

KW/BW, 공/수여자 연령비, 공-수여자간 성별관계 및 급성거부반응의 경력 등은 독립적으로 이식후 5년까지의 혈중 크레아티닌 농도에 유의한 차이를 초래하였다. KW/BW 나 공/수여자 연령비 등의 비면역학적 위험인자들은 이식 후 4년부터 혈중 크레아티닌 농도의 연간 변화량을 급격히 증가시켰다. 반면에 급성거부반응의 경력은 이식 후 3년까지는 연간 혈중 크레아티닌 농도의 변화량에 유의한 차이를 초래하였으나, 이식 후 4년부터는 유의한 차이를 초래하지 않았다. 각 인자들이 이식 후 5년까지의 요단백량의 시점별 평균량이나 연간 변화량에 미치는 영향은 유의한 수준이 아니었다.

(1) KW/BW: KW/BW는 이식 후 혈중 크레아티닌 농도와 역상관 관계를 가졌다. KW/BW가 가장 낮은 4 분위군(1st Q)의 이식 후 1년 시점의 평균 혈중 크레아티닌 농도는 1.45 mg/dL로 KW/BW가 가장 높은 4 분위군(4th Q)의 1.26 mg/dL에 비하여 유의하게 높았다(P=0.002). 이러한 KW/BW에 따른 혈중 크레아티닌 농도의 차이는 이식 후 5년 시점까지 모든 시점에서 유의한 차이를 유지하였다. 반면에 요단백

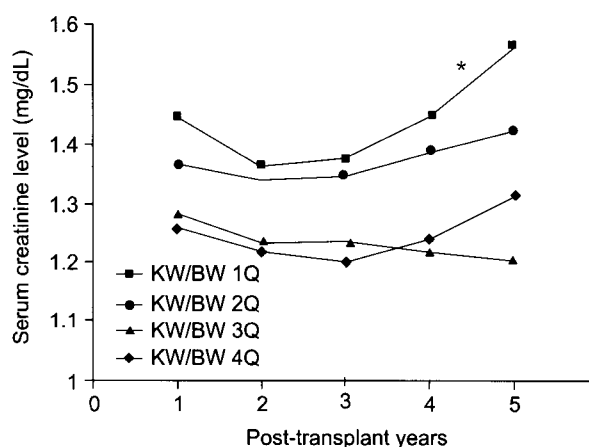


Fig. 3. Changing pattern of mean serum creatinine level by the kidney weight/recipient body weight ratio (KW/BW) quartile. *means P<0.05 by repeated measures ANOVA.

량은 이식 후 5년까지는 KW/BW에 따른 유의한 차이가 없었다.

KW/BW에 따른 혈중 크레아티닌 농도의 연간 변화량을 살펴보면, 이식 후 4년 미만에서는 연간 변화량의 차이가 없었으나, 4년 이후에서는 제1 사분위군에서 연간 변화량이 다른 군에 비하여 현저하게 증가하였다(Table 3, Fig. 3).

(2) 공/수여자 연령비: 공/수여자 연령비는 이식 후 혈중

Table 3. Effects of kidney weight/recipient body weight (KW/BW) ratio on the parameters of renal allograft function until 5 years after transplantation

Variables Parameters	Years	Kidney weight/body weight ratio (KW/BW)				Statistical analysis		
		1 st Q	2 nd Q	3 rd Q	4 th Q	ANOVA P-value	Repeated measures ANOVA	
							P-value ¹	P-value ²
Serum creatinine (mg/dL)	1	1.45 ± 0.41	1.37 ± 0.34	1.28 ± 0.37	1.26 ± 0.39	0.002		
	2	1.36 ± 0.37	1.34 ± 0.35	1.23 ± 0.39	1.22 ± 0.42	0.045	0.0099	0.5059
	3	1.37 ± 0.34	1.35 ± 0.35	1.24 ± 0.41	1.20 ± 0.36	0.020	0.0371	0.2674
	4	1.45 ± 0.38	1.39 ± 0.38	1.22 ± 0.36	1.24 ± 0.41	0.005	<0.0001	0.0782
	5	1.56 ± 0.47	1.42 ± 0.44	1.21 ± 0.34	1.31 ± 0.45	0.002	<0.0001	0.0237
24-hours urine protein (g/day)	1	0.58 ± 1.32	0.33 ± 0.61	0.45 ± 0.71	0.35 ± 0.69	0.251		
	2	0.78 ± 1.48	0.48 ± 0.76	0.45 ± 0.79	0.35 ± 0.58	0.114	0.4887	0.8905
	3	0.66 ± 0.87	0.64 ± 1.03	0.36 ± 0.43	0.40 ± 0.79	0.122	0.3871	0.4063
	4	0.57 ± 1.09	0.47 ± 0.79	0.25 ± 0.24	0.25 ± 0.45	0.120	0.6438	0.2667
	5	0.48 ± 0.78	0.38 ± 0.59	0.42 ± 0.52	0.27 ± 0.50	0.675	0.0675	0.5230

P-value¹ = indicates test for changes between sequential times; P-value² = indicates test for differences of changes between group.

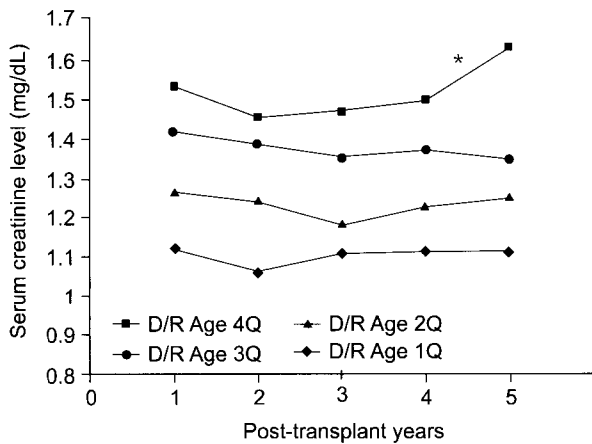


Fig. 4. Changing pattern of mean serum creatinine level by the donor/recipient age (DA/RA) quartile. *means P < 0.05 by repeated measures ANOVA.

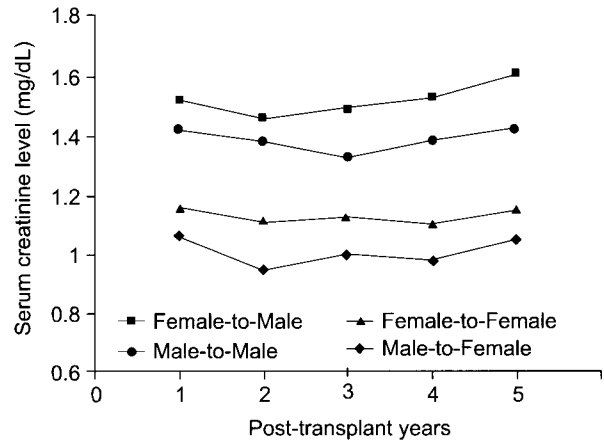


Fig. 5. Changing pattern of mean serum creatinine level by the donor-recipient sex relationship.

크레아티닌 농도와 정비례적인 상관관계를 가졌다. 제4 사분위군(공여자의 연령이 수여자 연령에 비하여 높은 경우)의 이식 후 1년 시점의 혈중 크레아티닌 농도는 1.53 mg/dL로 제1 사분위군(공여자의 연령이 수여자 연령에 비하여 낮은 경우)의 1.12 mg/dL와 비교하여 유의하게 높았다(P < 0.001). 이러한 공/수여자 연령비에 따른 혈중 크레아티닌 농도는 이식 후 5년 시점까지 변함없이 유의한 차이를 유지하였다. 요단백량은 이식 후 5년 시점에서는 각 군 간에 유의한 차이를 보여 공/수여자 연령비가 낮을수록 요단백량이 낮았으나, 5년 미만의 시점에서는 공/수여자 연령비에

따른 유의한 차이를 발견할 수는 없었다.

공/수여자 연령비에 따른 혈중 크레아티닌 농도의 연간 변화량을 살펴보면, 이식 후 4년까지는 각 군 간의 연간 변화량에 유의한 차이가 없었던 반면, 4년 이후에서는 제4 사분위군의 혈중 크레아티닌 농도의 연간 변화량이 다른 군에 비하여 유의하게 증가하였다(Table 4, Fig. 4)

(3) 공-수여자 성별관계: 수여자가 여자인 경우에는 수여자가 남자인 경우보다 이식 후 혈중 크레아티닌 농도가 낮게 유지되었다. 수여자가 여자인 여자 공여자-여자 수여자군과 남자 공여자-여자 수여자군의 이식 후 1년 시점의

Table 4. Effects of donor/recipient age ratio (D/R age) on the parameters of renal allograft function until 5 years after transplantation

Parameters	Variables	Donor/Recipient age ratio (D/R age)				Statistical analysis			
		Years	1 st Q	2 nd Q	3 rd Q	4 th Q	ANOVA	Repeated measures ANOVA	
							P-value	P-value ¹	P-value ²
Serum creatinine (mg/dL)	1	1.12 ± 0.30	1.27 ± 0.31	1.42 ± 0.41	1.53 ± 0.39	< 0.001			
	2	1.06 ± 0.31	1.24 ± 0.40	1.39 ± 0.38	1.45 ± 0.34	< 0.001	0.0690	0.3365	
	3	1.11 ± 0.32	1.19 ± 0.33	1.35 ± 0.35	1.47 ± 0.37	< 0.001	0.9570	0.4226	
	4	1.11 ± 0.37	1.23 ± 0.36	1.37 ± 0.40	1.50 ± 0.34	< 0.001	0.0021	0.0966	
	5	1.11 ± 0.29	1.25 ± 0.43	1.35 ± 0.43	1.63 ± 0.40	< 0.001	0.0015	0.0404	
24-hours urine protein (g/day)	1	0.29 ± 0.37	0.43 ± 1.20	0.43 ± 0.73	0.53 ± 0.98	0.392			
	2	0.35 ± 0.52	0.55 ± 1.75	0.68 ± 1.29	0.46 ± 0.60	0.329	0.5460	0.6895	
	3	0.36 ± 0.41	0.45 ± 0.67	0.54 ± 0.88	0.69 ± 1.14	0.195	0.4605	0.8037	
	4	0.21 ± 0.44	0.31 ± 0.38	0.40 ± 0.89	0.52 ± 0.79	0.195	0.4950	0.9699	
	5	0.26 ± 0.50	0.33 ± 0.56	0.73 ± 0.80	0.28 ± 0.37	0.011	0.1868	0.6477	

P-value¹ = indicates test for changes between sequential times; P-value² = indicates test for differences of changes between group.

Table 5. Effects of donor-recipient sex relationship on the parameters of renal allograft function until 5 years after transplantation

Parameters	Variables	Recipient-Donor sex relationship (donor sex-to-recipient sex)				Statistical analysis			
		Years	M-to-M	F-to-M	F-to-F	M-to-F	ANOVA	Repeated measures ANOVA	
							P-value	P-value ¹	P-value ²
Serum creatinine (mg/dL)	1	1.42 ± 0.34	1.52 ± 0.34	1.16 ± 0.40	1.06 ± 0.29	< 0.001			
	2	1.38 ± 0.38	1.46 ± 0.34	1.11 ± 0.33	0.95 ± 0.24	< 0.001	0.0177	0.6039	
	3	1.33 ± 0.31	1.50 ± 0.32	1.13 ± 0.42	1.00 ± 0.26	< 0.001	0.0148	0.2047	
	4	1.39 ± 0.33	1.53 ± 0.35	1.10 ± 0.37	0.98 ± 0.27	< 0.001	0.0011	0.0643	
	5	1.43 ± 0.36	1.61 ± 0.45	1.15 ± 0.38	1.05 ± 0.32	< 0.001	< 0.001	0.9125	
24-hours urine protein (g/day)	1	0.52 ± 1.21	0.41 ± 0.72	0.31 ± 0.38	0.36 ± 0.68	0.451			
	2	0.51 ± 0.93	0.41 ± 0.72	0.36 ± 0.81	0.36 ± 0.68	0.417	0.4910	0.5948	
	3	0.53 ± 0.68	0.67 ± 1.04	0.28 ± 0.39	0.44 ± 0.93	0.125	0.5665	0.4632	
	4	0.30 ± 0.40	0.63 ± 1.07	0.29 ± 0.51	0.14 ± 0.13	0.018	0.5983	0.4621	
	5	0.32 ± 0.43	0.60 ± 0.77	0.41 ± 0.62	0.08 ± 0.07	0.039	0.1433	0.4918	

P-value¹ = indicates test for changes between sequential times, P-value² = indicates test for differences of changes between group.

평균 혈중 크레아티닌 농도는 각각 1.16과 1.06 mg/dL로, 이는 남자 공여자-남자 수여자군이나 여자 공여자-남자 수여자군의 1.42와 1.52 mg/dL와는 유의한 차이가 있었다. 특히 여자 공여자-남자 수여자군은 이식 후 5년까지의 모든 시점에서 남자 공여자-여자 수여자군과는 유의한 차이를 보였다. 요단백량은 이식 후 5년 시점에서 남자 공여자-여자 수여자군이 다른 군과 비교하여 유의하게 낮았으나, 1년부터

4년까지 요단백량에서는 군 간의 유의한 차이는 없었다.

혈중 크레아티닌 농도의 연간 변화량은 공-수여자 성별 관계에 따라서 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았으나, 여자 공여자-남자 수여자군에서 다른 군에 비하여 이식 후 4년 이후부터 연간 변화량이 증가하는 경향을 보였다 (Table 5, Fig. 5).

(4) 비면역학적 인자의 합산효과: KW/BW가 낮은 경우

Table 6. Effects of non-immunologic risk factor on the parameters of renal allograft function until 5 years after transplantation

Parameters	Variables	Non-immunologic risk factor (KW/BW 1 st Q, D/R age ratio 4 th Q, or Female donor-to-Male recipient)			Statistical analysis		
		Years	Free	Factor=1	Factor \geq 2	ANOVA	
						P-value	Repeated measures ANOVA
					P-value	P-value ¹	P-value ²
Serum creatinine (mg/dL)	1	1.15 \pm 0.30	1.42 \pm 0.39	1.57 \pm 0.35	<0.001		
	2	1.12 \pm 0.35	1.37 \pm 0.40	1.48 \pm 0.29	<0.001	0.0334	0.8305
	3	1.11 \pm 0.31	1.37 \pm 0.37	1.52 \pm 0.31	<0.001	0.0071	0.1431
	4	1.13 \pm 0.34	1.40 \pm 0.38	1.57 \pm 0.33	<0.001	<0.001	0.0477
	5	1.12 \pm 0.32	1.47 \pm 0.40	1.72 \pm 0.42	<0.001	<0.001	0.0235
24-hours urine protein (g/day)	1	0.30 \pm 0.51	0.53 \pm 1.14	0.48 \pm 0.91	0.096		
	2	0.37 \pm 0.67	0.57 \pm 1.07	0.68 \pm 1.16	0.149	0.3491	0.6104
	3	0.36 \pm 0.62	0.56 \pm 0.73	0.78 \pm 1.25	0.028	0.3643	0.3796
	4	0.21 \pm 0.33	0.36 \pm 0.44	0.76 \pm 1.25	0.001	0.5062	0.9329
	5	0.33 \pm 0.53	0.40 \pm 0.57	0.48 \pm 0.72	0.595	0.0413	0.0495

P-value¹ = indicates test for changes between sequential times; P-value² = indicates test for differences of changes between group.

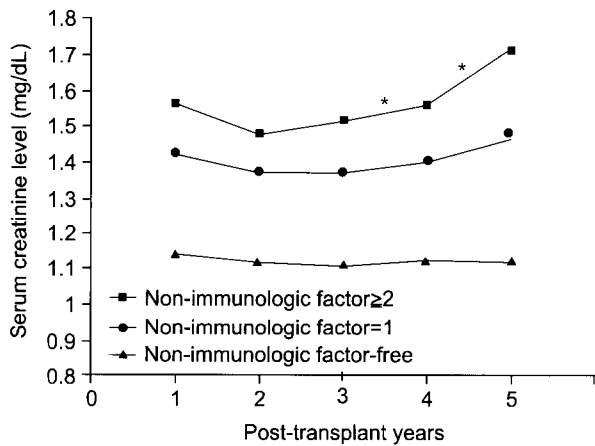


Fig. 6. Changing pattern of mean serum creatinine level by the combined non-immunologic risk factors. *means P<0.05 by repeated measures ANOVA.

(제1 사분위), 공/수여자 연령비가 높은 경우(제4 사분위) 및 여자 공여자-남자 수여자인 경우를 비면역학적 위험인자로 정의하였다. 이러한 비면역학적 위험인자의 존재수에 따라서 단수 혹은 복수(2개 또는 그 이상 존재)의 비면역학적 위험인자군을 정의하고, 이들 이식신 기능의 변화양상을 위험인자가 없었던 대조군과 비교하였다

이식 후 1년, 3년, 5년 시점의 평균 혈중 크레아티닌 농도는 대조군이 1.15, 1.11, 1.12 mg/dL, 단수 위험인자군이 1.42, 1.37, 1.47 mg/dL, 복수 위험인자군이 1.57, 1.52, 1.72 mg/dL 로 비면역학적 위험인자의 존재수가 증가할수록 혈중 크레

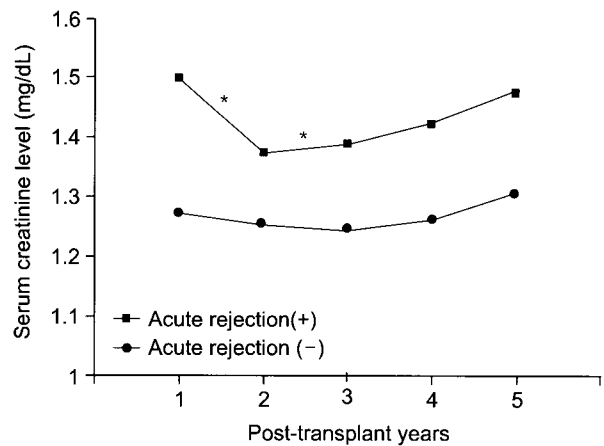


Fig. 7. Changing pattern of mean serum creatinine level by the episodes of acute rejection (AR). *means P<0.05 by repeated measures ANOVA.

아티닌 농도가 유의하게 높았다. 혈중 크레아티닌 농도의 연간 변화량도 이식 후 3년 이후부터 비면역학적 위험인자군의 증가폭이 대조군에 비하여 유의하게 증가하였다. 시점별 요단백량은 일부 시점(이식 후 3년과 4년 시점)에서는 각 군간의 차이가 있었으나 지속적으로 유의한 차이를 유지하지 못하였으며, 요단백의 연간 변화량에서는 차이를 보이지 않았다(Table 6, Fig. 6).

(5) 급성거부반응의 경력: 혈중 크레아티닌 농도는 급성 거부반응의 경력에 따라서 이식 후 5년까지 유의한 차이를 보였다. 급성거부반응 발생군은 이식 후 1년 시점의 평균

Table 7. Effects of acute rejection episode during 1 year after transplantation on the parameters of renal allograft function 5 years after transplantation

Parameters	Variables	Acute rejection episode within 1 year		Statistical analysis			
		Years	Free	Yes	t-test	Repeated measures ANOVA	
					P-value	P-value ¹	P-value ²
Serum creatinine (mg/dL)	1	1.27 ± 0.32	1.50 ± 0.48	< 0.001			
	2	1.26 ± 0.34	1.37 ± 0.49	0.0450	0.006	0.0049	
	3	1.25 ± 0.35	1.39 ± 0.40	0.010	0.0038	0.0210	
	4	1.26 ± 0.35	1.42 ± 0.46	0.016	0.0003	0.7831	
	5	1.31 ± 0.41	1.48 ± 0.49	0.019	< 0.0001	0.6247	
24-hours urine protein (g/day)	1	0.35 ± 0.61	0.62 ± 1.33	0.063			
	2	0.48 ± 0.86	0.60 ± 1.22	0.467	0.9897	0.2657	
	3	0.50 ± 0.85	0.52 ± 0.72	0.887	0.6867	0.8043	
	4	0.35 ± 0.71	0.39 ± 0.59	0.753	0.5420	0.0598	
	5	0.33 ± 0.53	0.51 ± 0.66	0.161	0.1204	0.6447	

P-value¹ = indicates test for changes between sequential times; P-value² = indicates test for differences of changes between group.

Table 8. Effects of immunologic and non-immunologic risk factor on the parameters of renal allograft function until post-transplant 5 years

Parameters	Variables	Statistical analysis					Statistical analysis				
		Non-immunologic risk factor (-)		t-test	Repeated measures ANOVA		Non-immunologic risk factor (+)		t-test	Repeated measures ANOVA	
		Years	AR(-)		AR(+)	P-value	P-value ¹	P-value ²		AR(-)	AR(+)
Serum creatinine (mg/dL)	1	1.10 ± 0.24	1.27 ± 0.41	0.020			1.41 ± 0.32	1.64 ± 0.46	< 0.001		
	2	1.09 ± 0.30	1.20 ± 0.46	0.215	0.033	0.238	1.38 ± 0.32	1.50 ± 0.47	0.098	0.006	0.005
	3	1.07 ± 0.26	1.24 ± 0.40	0.036	0.004	0.196	1.40 ± 0.35	1.50 ± 0.37	0.131	0.207	0.056
	4	1.09 ± 0.27	1.23 ± 0.48	0.145	< 0.001	0.973	1.42 ± 0.35	1.58 ± 0.39	0.030	0.442	0.576
	5	1.08 ± 0.23	1.23 ± 0.47	0.139	< 0.001	0.925	1.51 ± 0.42	1.67 ± 0.42	0.095	0.065	0.530
24-hours urine protein (g/day)	1	0.29 ± 0.51	0.33 ± 0.51	0.688			0.39 ± 0.68	0.78 ± 1.60	0.078		
	2	0.39 ± 0.73	0.28 ± 0.28	0.544	0.854	0.359	0.55 ± 0.95	0.76 ± 1.48	0.456	0.384	0.231
	3	0.30 ± 0.50	0.53 ± 0.87	0.222	0.784	0.643	0.67 ± 1.04	0.51 ± 0.58	0.293	0.020	0.010
	4	0.17 ± 0.12	0.31 ± 0.61	0.324	0.855	0.159	0.53 ± 0.95	0.45 ± 0.57	0.675	0.378	0.184
	5	0.22 ± 0.30	0.65 ± 0.88	0.106	0.192	0.883	0.43 ± 0.68	0.43 ± 0.51	0.995	0.201	0.258

AR = acute rejection within 1 year after transplantation; P-value¹ = indicates test for changes between sequential times; P-value² = indicates test for differences of changes between group.

혈중 크레아티닌 농도는 1.50 mg/dL로서 미발생군의 1.27 mg/dL보다 유의하게 높았으며, 이러한 두 군 간의 차이는 이식 후 5년까지 유의한 차이를 보였다. 그러나 급성거부반응의 경력에 따른 요단백량은 두 군 간에 유의한 차이는 없

었다. 이식 후 3년까지는 급성거부반응의 경력에 따라서 혈중 크레아티닌 농도의 연간 변화량에 유의한 차이를 보였으나, 이식 후 3년 이후에서는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 요단백량의 연간 변화량은 급성거부반응의

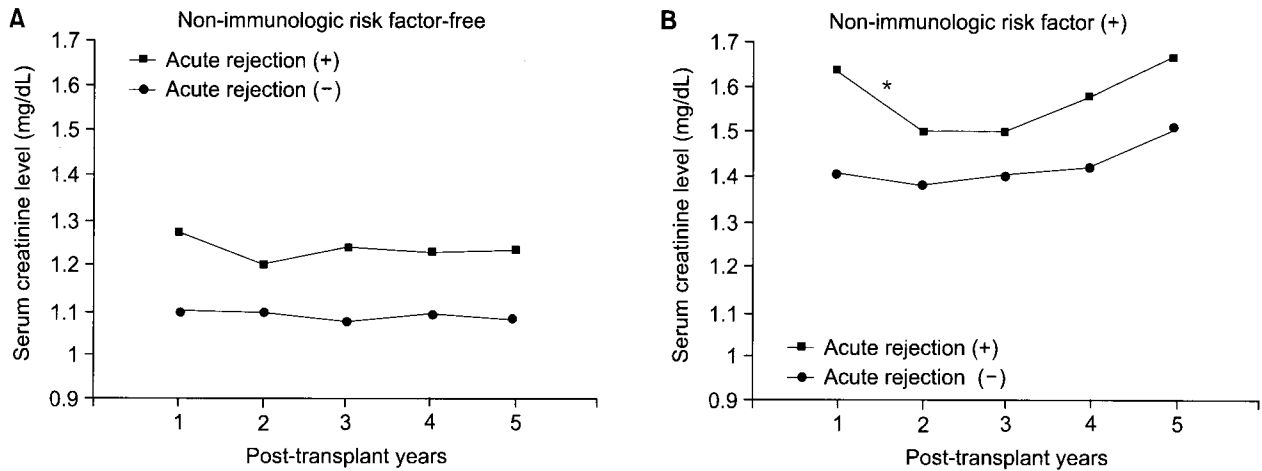


Fig. 8. Changing pattern of mean serum creatinine level by episodes of acute rejection in the subpopulation that have (B) or not have (A) non-immunologic risk factor. *means $P < 0.05$ by repeated measures ANOVA.

발생 여부와는 상관없이 두 군 간의 차이는 없었다(Table 7, Fig. 7).

(6) 비면역학적 인자와 급성거부반응의 흡산효과: 비면역학적 위험인자의 유무에 따른 소그룹 내에서 급성거부반응의 발생 여부에 따른 혈중 크레아티닌 농도의 변화를 살펴보면, 혈중 크레아티닌 농도는 급성거부반응의 경력보다는 비면역학적 위험인자에 따라서 결정됨을 알 수 있었다. 비면역학적 위험인자의 조건이 같은 소그룹 내에서는 시점별 혈중 크레아티닌 농도는 급성거부반응의 여부에 따라서 유의한 차이를 지속적으로 보이지 못하였으며, 연간 변화량에서도 유의한 차이를 초래하지 않았다. 특히 3년 이상의 혈중 크레아티닌 농도의 변화양상은 급성거부반응보다는 비면역학적 위험인자에 의하여 결정됨을 알 수 있었다(Table 8, Fig. 8).

고 찰

이식신 생존율이나 급성거부반응의 발생빈도가 현저하게 개선되면서 이식신 기능을 나타내는 임상적 척도도 이식성적을 표현하는 척도로 사용하기 시작하였다.(10) 이는 이식신 기능을 나타내는 임상적 척도가 장기적인 이식신 생존율과 밀접한 상관관계를 가지며, 궁극적으로는 향후 이식신 생존율을 예측할 수 있기 때문이다.(11,12)

이식 후 이식신 기능에 영향을 미치는 위험인자분석에 관하여서는 두 가지의 관점이 있을 수 있다. 하나는 특정인자에 의하여 이식신 기능의 차이가 발생하는가이며 또 다른 하나는 이러한 인자의 효과가 언제까지 지속되느냐이다.(13) 전자의 효과가 위험인자가 이식 후 일정 시점에 차이를 초래하는지를 확인하는 정적인 효과라면 후자는 이식 후 시점이 경과함에 따라서 위험인자의 효과가 어떻게 변하는가라는 동적인 효과를 의미한다. 이제까지의 연구에서

는 시점별 기능의 차이에 대하여서는 비교적 구체적으로 제시되었으나, 이식신 기능의 기간별 변화량에 대하여서는 언급된 바가 적었다.

본 연구에서는 일차적으로 생체 신이식 후 이식신 생존율에 영향을 미치는 다인자 생존분석을 시행한바 결과는 기존의 연구와 마찬가지로, (1,2,4) 오직 이식 후 1년 이내에 발생한 급성거부반응의 기왕력만이 생존율에 영향을 주는 유의한 위험인자임을 재확인하였다. 이후 2차적으로 이식신 기능정도를 이식 후 5년까지 계속적으로 자료를 축적하여 이에 대한 변동과 위험인자를 분석한바, 여러 가지 면역학적 혹은 비면역학적 인자에 따른 이식신 기능척도의 평균값을 시점별로 비교함은 물론 연간 변화량도 함께 비교하였다.

같은 공여자를 가진 신장이식쌍을 대상으로 한 연구에서 공여자의 장기특성이나 공여자의 조건 등은 초기 이식신 기능척도, 즉 이식 후 1주일 내의 혈액투석 시행 여부, 적은 요배출량, 400 $\mu\text{mol/L}$ 이상의 혈중 크레아티닌 농도 등에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다.(14,15) 이는 공여자의 장기구득이나 보존 과정 중에 발생하는 이식신의 손상이 초기 이식신 기능을 많이 좌우하기 때문이다.(6) 반면에 만성 이식신 신증의 발생빈도는 공여자의 종류에 관계없이 일정하게 발생하는 것으로 알려져 있다.(16) 따라서 생체 신이식을 대상으로 하는 경우에는 공여자와 연관된 혹은 장기구득과정에서 발생하는 손상을 최소화할 수 있기 때문에 면역학적인 혹은 비면역학적인 인자에 의한 이식신 기능의 변화추이를 보다 구체적으로 확인할 수 있을 것이다. 본 연구는 조직적합항원의 일치정도와 면역억제제의 투여 방침 등을 일정하게 한 생체 신이식만을 연구대상으로 하였기 때문에, 이식신 기능에 영향을 미치는 인자를 효과적으로 검증할 수 있는 조건을 갖추었다고 봐야 할 것이다.

체격 불균형, 즉 수여자에게 공급되는 신장의 크기에 따

라서 신이식 성적에 차이가 발생한다는 것은 이미 알려진 사실이다. 체격 불균형의 척도로서는 공/수여자 체중비율,(17) 수여자의 체중에 대한 신장의 단면적 비율,(18) 수여자의 체표면적(9) 혹은 수여자의 비만척도(body mass index)(19) 등이 사용되었으나, 저자들은 수여자의 체중에 대한 신장의 실제무게 비율을(4) 사용하여 왔다. 이러한 체격 불균형이 이식신 생존율에 미치는 영향에 대하여서는 보고에 따라서 다소 차이가 있으나, 이식신 기능에 영향을 미친다는 것은 일관되게 보고되고 있다. 저자들도 이미 KW/BW가 이식 후 3년까지의 이식신 기능에 영향을 미침을 보고한(20) 바가 있는데, 이번 연구에서도 KW/BW는 이식 후 5년까지 혈중 크레아티닌 농도에 일관된 영향을 미치었다. 아울러 KW/BW는 혈중 크레아티닌 농도의 연간 변화량에도 영향을 주어, 낮은 KW/BW군은 이식 후 4년 이후부터 혈중 크레아티닌 농도가 급격히 증가하는 양상을 확인할 수 있었다. 이는 KW/BW로 대표되는 체격 불균형이 이식 후 초기보다는 장기생존 중인 이식신의 기능장애를 초래한다는 것을 의미하고 있다. Brenner 등(3)이 처음 제시한 과부하이론에 의하면 신원량의 부적절한 공급은 혈액동학적인 사구체경화를 초래하며 이에 의하여 신원의 수는 더욱 감소하는 악순환이 이루어지는 것으로 알려져 있다. 따라서 이식 당시에 공여자의 신장이 수여자의 요구를 충족시키지 못하는 경우 이식신 내의 사구체경화는 계속적으로 진행될 것이며, 본 연구결과처럼 지속적으로 이식신 기능을 악화시킬 수 있을 것으로 추정할 수 있다. 이러한 체격 불균형효과는 비면역학적 인자들이 이식 후 기간에 관계없이 영향을 미친다는 Eurotransplant 자료나(21) 수여자의 체표면적이 이식 후 3년 이후에도 지속적으로 이식신 생존율에 영향을 미친다는 UNOS자료에서도(9) 제시되고 있었다.

Eurotransplant에서 시행 중인 senior program의 초기 이식신 성적에 양호하다는 보고에도(22,23) 불구하고 고령의 공여자군은 이식신 생존율에 영향을 미치는 독립적인 위험인자로 인정되고 있다.(24) 아울러 고령의 공여자는 물론 고령의 수여자도 독립적으로 이식신 생존율이나 만성 이식신 신증의 발생에 부정적인 영향을 미치며,(25) 고령의 공여자와 수여자 간에는 상승효과가 있다고 보고하기도 한다.(26) 따라서 공여자의 연령뿐만 아니라 공-수여자 간의 연령조합(age-matching)이 이식신 생존율에 영향을 미치는 것으로 보고되면서,(27) 최근에는 공/수여자 연령비가 위험인자로서 보다 강력한 것으로 보고되고 있는 실정이다.(28) 생체 신이식만을 대상으로 한 본 연구에서 공/수여자 연령비는 이식신 생존율에 영향을 미치는 독립적인 유의인자가 아니었다. 이는 공여자의 연령은 고혈압이나 뇌혈관 질환과 같은 공여자의 질환상태에 의존하는 인자이므로 독립적인 인자가 아니라는 보고와(29) 일치하는 소견이다. 실제로 뇌사자와 생체 신이식에 관한 위험인자를 비교한 보고에서도 공여자의 연령은 뇌사자 신이식의 생존율에는 영향을 미친

반면 생체 신이식에는 영향을 미치지 않은 것으로 보고되고 있다.(1)

본 연구에서 공/수여자 연령비율이 이식신 생존율에 미치는 영향이 없었음에도 불구하고, 공/수여자 연령비율은 이식 후 5년까지의 혈중 크레아티닌 농도에 유의한 차이를 초래하였다. 아울러 높은 공/수여자 연령비율은 KW/BW와 마찬가지로 장기 생존시점(이식 4년 이후)부터 혈중 크레아티닌 농도를 급격히 상승시켰다. 신장의 노화과정은 신장 기능의 지속적인 저하와 신원수의 감소로 요약되는데,(30) 고령의 공여자로부터 구득된 신장은 이식신 기능면에서 태생적인 한계가 있다고 추정할 수 있다. 특히나 이미 노화과정을 통하여 기능저하가 시작된 신장은 과부하이론에 의한 신장손상이 가속화될 것이며, 체격 불균형 시 발생하는 공통의 변화과정을 공유할 것이다. 본 연구에서 공/수여자 연령비율에 따른 이식신 기능의 변화추세는 KW/BW의 경우와 비슷하여, 공/수여자 연령 비는 KW/BW와 마찬가지로 이식 후 4년 이후부터 혈중 크레아티닌 농도의 연간 변화량을 증가시켰다.

공-수여자의 성별이 이식신 생존율에 미치는 영향력은 다른 인자에 비하여 뚜렷하지는 않다. 대부분의 보고에서 공-수여자의 성별은 다인자분석에서는 그 영향력이 유의하지 않거나,(28) 유의하더라도 다른 인자에 비하여 상대적인 위험도가 낮은 것으로 보고 되고 있다.(21) 그럼에도 불구하고 여자 공여자군은 남자 공여자 군에 비하여 낮은 생존율을 보이며,(5) 이식 후 혈중 크레아티닌 농도가 높게 유지되고 있다.(31) 이러한 공-수여자의 성별 효과(gender mismatch effect)는 과부하 이론 혹은 체격 불균형에 그 근거를 두고 있다. 즉 여자의 신장은 남자에 비하여 적은 수의 사구체를 가졌으므로,(32) 여성의 신장이 체중이 많은 남자 수여자에 이식되는 경우 이식신 내에서는 과부하 손상이 지속된다는 것이다.(31) 본 연구에서는 공-수여자의 성별에 따른 혈중 크레아티닌 농도의 차이를 확인할 수는 있었으나, 연간 변화량에서는 KW/BW나 공/수여자 연령비와 달리 유의한 차이를 입증하지는 못하였다. 그러나 KW/BW나 공/수여자 연령 비와 마찬가지로 이식 후 4년 이후에서 여자 공여자-남자 수여자군에서 혈중 크레아티닌 농도가 급격하게 증가하는 경향만은 확인할 수 있었다.

본 연구에서 비면역학적인 인자로 선택한 KW/BW, 공/수여자 연령비 및 공-수여자 성별 등은 모두 체격 불균형의 문제, 즉 이식신의 과부하를 초래하는 상황들이다.(31) 일반적으로 공통의 병인을 가진 인자들을 통합하는 경우, 인자들에 의한 영향력은 더욱 분명해질 수 있을 것이다. 따라서 본 연구에서는 비면역학적 위험인자가 없었던 군(대조군)을, KW/BW 제1 사분위군, 공/수여자 연령비 제4 사분위 및 여성 공여자-남성 수여자군과 같은 위험인자를 가진 군과 비교하였다. 비면역학적 위험인자군의 이식신 기능은 대조군에 비하여 뚜렷한 차이를 보였으며, 위험인자의 개수가

증가할수록 이식신 기능의 차이가 뚜렷하였다. 특히 대조군(비면역학적 위험인자가 없는 군)은 이식 후 5년까지 혈중 크레아티닌 농도가 일정하게 유지된 반면, 위험인자군의 혈중 크레아티닌 농도는 이식 후 3년 이후 급격하게 증가하여 혈중 크레아티닌 농도의 변화에서도 다른 양상을 보였다. 이러한 혈중 크레아티닌 농도의 변화 정도는 위험인자의 개수에 비례하는 양상을 보여, 이들 비면역학적 위험인자들이 부가적인 효과를 보이는 것으로 판단되었다. 결론적으로 비면역학적인 위험인자는 만성 이식신 신증의 자연경로와(33) 마찬가지로 생존기간이 증가할수록 병의 진행이 누적됨으로써 초기보다는 만성적인 이식신 기능장애를 초래한다고 판단할 수 있다.

급성거부반응은 만성 이식신 신증을 초래하는 주요 원인으로, 장기적인 이식신 소실의 중요한 원인의 하나이다.(2) 급성거부반응이 지속적인 이식신 기능의 손상을 초래한다는 보고에도(34) 불구하고, 본 연구에서는 급성거부반응의 발생력은 이식 3년 이후에서는 혈중 크레아티닌 농도의 연간 변화량에는 유의한 차이를 초래하지는 않았다. 비록 급성거부반응에 따른 이식신 생존율이나 시점별 혈중 크레아티닌 농도에서는 분명한 차이를 초래하였으나, 장기생존에 들어간(즉 이식 3년 이후까지 생존한) 이식신의 기능에는 큰 영향을 미치지 못하였다. 이러한 결과는 급성거부반응이 초기 이식신 성적을 결정짓지만 이후의 이식신 기능의 악화나 이식신 생존율에는 영향을 미치지 않는다는 보고와(8,35) 일치하는 결과이다. 특히 본 연구에서는 비면역학적 위험인자가 같은 조건에서는 급성거부반응의 유무에 따라 혈중 크레아티닌 농도의 연간 변동량은 물론 평균값에서도 차이가 없다는 것(Fig. 8)을 확인하였다. 이러한 결과는 3년 이후의 이식신 기능은 급성거부반응보다는 비면역학적 인자에 의하여 결정된다는 것을 의미하고 있다.

결론적으로 조직적합항원이 절반 일치하는 생체 신이식에서 KW/BW, 공/수여자 연령비율 및 공-수여자 성별관계와 같은 비면역학적인 인자들은 급성거부반응의 발생 여부와 상관없이 독립적으로 3년 이후의 이식신 기능에 의미있는 영향을 미침을 확인할 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Dunn DL, Sutherland DER, Najarian JS. Immunologic and nonimmunologic factors. Different risks for cadaver and living donor transplantation. *Transplantation* 2000;69:54-8.
- 2) Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-90.
- 3) Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the patho-

genesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652-9.

- 4) Kim YS, Kim MS, Han DS, et al. Evidence that the ratio of donor kidney weight to recipient body weight, donor age and episodes of acute rejection correlate independently with live-donor graft function. *Transplantation* 2002;27:280-3.
- 5) Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, et al. Gender imbalance and outcomes in living donor renal transplantation in the United States. *Am J Transplantation* 2003;3:452-8.
- 6) Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:167-81.
- 7) Roodnat JJ, Mulder PG, Tielens ETH, Van Riemsdijk IC, Van Gelder T, Weimar W. The Cox proportional hazards analysis in words: Examples in the renal transplantation field. *Transplantation* 2004;77:483-8.
- 8) Prommool S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:565-73.
- 9) Chertow GM, Milford EL, Mackenzie HS, Brenner BM. Antigen-independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. *JAMA* 1996;276:1732-6.
- 10) Hariharan S, McBride MA, Cohen EP. Evolution of endpoints for renal transplant outcome. *Am J Transplantation* 2003;3:933-41.
- 11) Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;62:311-8.
- 12) Sund S, Reiser AV, Fauchald P, Bentdal O, Hall KS, Hovig T. Living donor kidney transplants: a biopsy study 1 year after transplantation, compared with baseline changes and correlation to kidney function at 1 and 3 years. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2445-54.
- 13) Kasiske BL. Clinical correlates to chronic renal allograft rejection. *Kidney Int* 1997;52:S-71.
- 14) Gourishankar S, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. Donor tissue characteristics influence cadaver kidney transplant function and graft survival but not rejection. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:493-9.
- 15) Cosio FG, Qiu W, Henry ML, et al. Factors related to the donor organ are major determinants of allograft function and survival. *Transplantation* 1999;62:1571-6.
- 16) Krieger NR, Becker BN, Heisey DM, et al. Chronic allograft nephropathy uniformly affects recipients of Cadaveric, non-identical living-related, and living-unrelated graft. *Transplantation* 2003;75:1677-82.
- 17) El-Agroudy AE, Hassan NA, Bakr MA, et al. Effect of donor/recipient body weight mismatch on patient and graft outcome in living-donor kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2003;23:294-9.

- 18) Nicholson ML, Windmill DC, Horsburgh T, Harris KPG. Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long-term outcome of renal transplantation. *Br J Surg* 2000; 87:314-9.
- 19) Meier-Kriesche H-U, Vaghela M, Thambuganipalle R, Friedman G, Jacobs M, Kaplan B. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1999;68: 1294-7.
- 20) Kim YS, Moon JI, Kim DK, Kim SI, Park K. Ratio of donor kidney weight to recipient bodyweight as an index of graft function. *Lancet* 2001;357:1180-1.
- 21) Smits JMA, van Houwelingen HC, Meester JD, et al. Permanent detrimental effect of nonimmunological factors on long-term renal graft survival. *Transplantation* 2000;70:317-23.
- 22) Schlieper G, Ivens K, Voiculescu A, Luther B, Sandmann W, Grabensee B. Eurotransplant senior program 'old for old': results from 10 patients. *Clin Transplantation* 2001;15:100-5.
- 23) Smits JM, Persijn GG, van-Houwelingen HC, Claas FH, Frei U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplantation* 2002;2:664-70.
- 24) Flechner SM. Will you still list me when I'm 64? Apologies to Lennon and McCartney. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:195-7.
- 25) Meier-Kriesche H-U, Ojo AO, Cibrik DM, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, Port FK, Kaplan B. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation* 2000;70:306-10.
- 26) Meier-Kriesche H-U, Cibrik DM, Ojo AO, et al. Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:14-7.
- 27) Waiser J, Schreiber M, Budde K, et al. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:696-700.
- 28) Swanson SJ, Hypolite IO, Agodoa LYC, et al. Effect of donor factors on early graft survival in adult cadaveric renal transplantation. *Am J Transplantation* 2002;2:68-75.
- 29) Pessione F, Cohen S, Durand D, et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation* 2003;75:361-7.
- 30) Anderson SA, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1986;80:435-42.
- 31) Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjerston DW. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994;57:1450-4.
- 32) Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992;232:194-201.
- 33) Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
- 34) Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2387-94.
- 35) Hunsicker LG, Bennett LE. Acute rejection reduces creatinine clearance (Ccr) at 6 months following renal transplantation but does not affect subsequent slope of Ccr. *Transplantation* 1999; 67:S83.