

비혈연 간 생체 신이식 시 이식신 생존율에 영향을 미치는 위험인자 분석

연세대학교 의과대학 ¹장기이식연구소 및 ²외과학교실, ³연세대학교 보건대학원

전경옥^{1,3} · 김명수¹ · 김유선^{1,2} · 남정모³ · 허규하² · 김순일^{1,2} · 김현정^{1,3} · 조우현³ · 이종훈¹ · 박기일¹

Analysis of Risk Factors Affecting the Graft Survival in Living Unrelated Donor Kidney Transplantation

Kyung Ock Jeon, R.N.^{1,3}, Myoung Soo Kim, M.D.¹, Yu Seun Kim, M.D.^{1,2}, Jeong Mo Nam, Ph.D.³, Kyu Ha Huh, M.D.², Soon Il Kim, M.D.^{1,2}, Hyun Jung Kim, R.N.^{1,3}, Woo Hyun Cho, M.D.³, Jong Hoon Lee, M.D.¹ and Kiil Park, M.D.¹

¹The Research Institute for Transplantation and ²Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ³Graduate School of Public Health, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose: Shortage of donor organs is one of the major barriers to transplantation worldwide, especially, in countries where cadaveric organ donation is still limited. To overcome the donor kidney shortage, living unrelated donor renal transplantation should be one of the options to solve this problem. However, the data on the long-term results after unrelated donor renal transplantation and potential risk factors affecting the graft survival are scarce worldwide. We designed this retrospective study to report the long-term results of 967 renal transplants from unrelated donors in a single center. **Methods:** From 1979 to June 2002, 2115 kidney transplantations were performed at Yonsei University Medical Center. Among them, a total of 1945 living donor transplants, excluding 55 cadaveric transplants and early 115 transplant who received azathioprine plus prednisone, were identified as a study cohort. The minimum and mean follow-up periods were 12 and 87.8 months, respectively. Of these,

978 transplants received living related donors (LRDs), and 967 patients underwent kidney transplantation using living unrelated donors (LURDs). For the analysis of risk factors affecting the graft survival, a couple of each demographic, immunologic, and clinical variates were included. **Results:** The actuarial graft survival in the LRD and LURD recipients were 88.26% vs. 83.4% at 5 years, and 72.31% vs. 66.9% at 10 years, respectively. The 10-year patient survival rate for LRD and LURD transplants were 82.6% and 84%, respectively with no significant difference. On the multivariate analysis of LURD recipients, history of acute rejection, recipient age over 55 years, preoperative history of diabetes and hepatitis B viral infection were identified as a significant risk factor affecting the graft survival in LURD renal recipients. **Conclusion:** Excellent long-term patient and graft survivals were achieved among LURD kidney transplant recipients. Long-term outcome of transplants were not differed by the kinds of kidney donors. Renal transplantations using LURDs should be considered as an alternative way to increase the number of available donors. (**J Korean Soc Transplant 2004;18:155-163**)

Key Words: Kidney transplantation, Graft survival, Risk factors

중심 단어: 신장이식, 이식신 생존율, 위험 인자

서 론

장기이식에 있어서는 이식장기의 공급이 필수적이거나 현재 공여장기의 부족으로 우리나라는 물론 전 세계적으로 공여장기의 부족현상이 심각한 보건의료 및 사회 문제로 대두되고 있다. 우리나라의 경우 말기 신부전증으로 각종 신대치 요법을 요하는 환자가 매년 증가추세에 있으나 실제로 이식 수술을 받는 환자는 한정되어 있어 환자의 누적 현상이 매년 증가하는 실정이다.(1,2) 공여장기 부족의 심각한 문제를 해결하기 위하여 사체이식의 경우 심장이 정지된 공여자의 선택,(3) marginal 공여자의 선택,(4) 비혈연 간 공여자의 확대,(5) 공여자와 혈액형이 일치하지 않은 환자

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

본 논문의 내용은 5th Korea-Japan Transplantation Forum (2004년 10월 23일, 서울 웨스틴 조선호텔)에서 구연되었음.

본 논문은 연세대학교 의과대학 장기이식연구소 연구보조금의 지원으로 이루어졌음.

이종훈과 박기일의 현주소: 관동대학교 의과대학 명지병원 장기이식센터 및 외과학교실.

를 대상으로 이식수술 전후에 혈장분반술 시도, 림프구 교차반응 양성인 경우 다양한 수술 전 조치로 항체검사 음성 전환 후 이식수술(6) 등이 시행되고 있다. 특히 우리나라에서는 1991년부터 비혈연 간 공여 신장을 이용한 교환이식이 시도된 이래 현재까지 여러 기관에서 성공적으로 공여 신장 교환이식을 시행 중이며 이를 통한 비혈연 간 이식이 점차 활성화되어 가는 추세에 있다.(7,8)

1990년대 초반까지는 비혈연 간 이식의 성적이 혈연 간 이식에 비하여 현저하게 불량하였으나(9) 과거 10년간 그 성적이 향상되어 비혈연 간 이식의 성적이 조직적합항원 완전일치군(HLA-identical)을 제외한 기타 혈연 간 생체 신이식군과 비교하여 의미 있는 차이가 없다고 보고되고 있다.(10) 신장이식 후 이식신의 생존율에 영향을 미치는 인자로는 주 면역억제제의 종류, 공여자 및 수여자의 연령, HLA 적합도 및 ABO혈액형의 일치 정도, 급성 거부 반응의 발생 유무 등이 위험 인자로 알려져 있으나.(11,12) 생체 비혈연 간 신장 이식환자군을 대상으로 한 연구는 드물며 연구포함 예수가 적었다.(13-15) 이에 본 연구자는 신장이식의 생존율에 영향을 줄 수 있는 모든 면역학적 및 비면역학적 위험인자를 포함시켜 단일기관에서 시행된 비혈연 간 신장이식의 결과를 분석함으로써, 비혈연 간 이식신 생존율에 영향을 미치는 위험인자를 규명하고자 하였다.

방 법

연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 1979년부터 2002년 6월까지 시행된 2,115예의 신장이식 환자 중 뇌사자를 이용한 신장이식 55예, azathioprine과 steroids를 주 면역억제제로 사용한 초기 115예 및 생체 혈연 간 이식 978예를 제외한 967예를 연구대상으로 하였다.

비혈연 간 신장이식은 혈액형이 적합하고 림프구 교차

반응 검사상 음성이며 조직 적합 항원의 일치 정도는 DR항원이 1개 혹은 A+B항원이 2개 이상 적합한 경우로 제한하여 시행하였다. 면역억제는 cyclosporine 혹은 tacrolimus를 주 면역억제제로 하여 steroids와의 2중 요법이나 azathioprine 혹은 mycophenolate mofetil을 포함한 3중 요법으로 하였다. 이식신의 소실은 정기적인 투석이 필요한 예나 대상 환자가 사망한 예로 정의하였다.

2003년 6월을 기준으로 하여 이식 후 최소 추적 관찰 기간이 12개월 이상 경과한 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 이식신 생존율에 영향을 미치는 위험 인자로는 수여자, 공여자의 나이와 성별, 공여자의 종류, 조직적합항원의 적합 정도, 급성 거부반응의 기왕력, 면역억제제의 종류, ABO 혈액형의 차이, 이식 횟수, 수여자의 만성질환과 이식 시기 등을 설정하였다. 각 인자에 따른 단인자 분석과 다인자 분석을 동시에 시행하였다. 생존율은 Life-table법으로 구하였고, 개개 군 간의 생존율 차이는 Wilcoxon method에 의해 유의수준 0.05로 검정하였다. 단인자 및 다인자 생존분석은 Cox proportional hazard model (enter method)을 사용하여 상대적인 위험도(risk ratio)로 표시하였으며 유의수준 0.05로 통계 검정하였다. 다인자 분석에 사용한 인자는 단인자 분석에서 유의한 차이가 있는 인자를 사용하여 분석하였다. 통계분석은 SPSS 11.0 version (SPSS Incorp. Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결 과

1) 비혈연 간 이식군의 이식신 생존율 및 환자 생존율

비혈연 간 생체 신이식군의 5년과 10년 이식신 생존율은 각각 83.4%과 66.9%로, 이는 혈연 간 생체 신이식군의 88.26%과 72.3%와 비교하여 유의한 차이가 없었다. 5년 환자의 생존율은 혈연 간 신이식군은 95.8%, 비혈연 간 신이

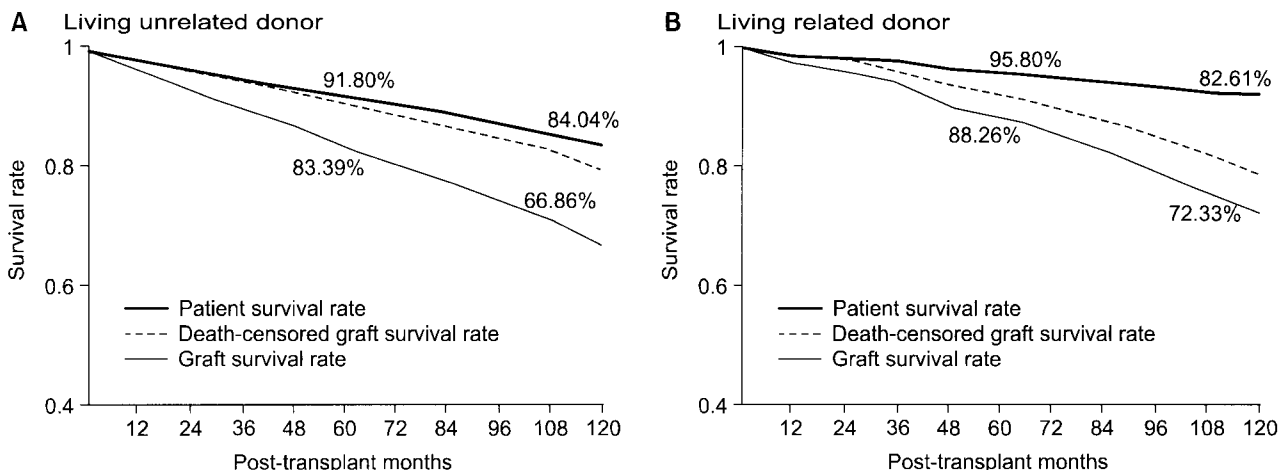


Fig. 1. Overall and death censored graft and patient survival rate in living unrelated (A) and related donor group (B).

식군은 91.8%이며 10년 환자 생존율은 각각 82.6%, 84.0%로 이 역시도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

비혈연 간 이식군의 이식신 소실의 주요 원인은 환자 사망으로 인한 이식신 소실과 만성 거부반응이었다(Table 1). 환자 사망의 주요 원인은 감염, 심혈관 및 뇌혈관질환, 악성 종양 등의 순이었다(Table 2).

2) 일반적 특성이 이식신 생존율에 미치는 영향

(1) 고령의 수여자(55세 이상의 군)는 대조군(35~44세 연령군)에 비하여 단인자 위험인자 분석 결과 2.134배 높은 이식신 소실 위험도가 있었다. 나이가 55세 이상 되는 환자군의 10년 이식신 생존율은 48%로, 25~34세 수여자군의 69.28%, 35~44세 수여자군의 69.7% 등과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며(Table 3) 이는 다인자 분석에서도 고령의 수여자가 이식신 소실위험도 2.482로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 6).

(2) 공여자의 연령이 증가할수록 이식신 소실의 상대적

위험도는 점차 증가하는 추세를 보이고 있다. 이는 단인자 생존분석에서는 통계학 적으로 유의한 수준에 이르지 않는 못 하였으나 다인자분석에서는 55세 이상의 공여자군이 상대적 위험도 2.202로 이식신 소실 위험도가 유의하게 증가하였다(Table 6). 공여자와 수여자의 연령구분에 따른 조합에서도 젊은 수여자-고령의 공여자군은 대조군(젊은 수여자-젊은 공여자군)에 비하여 상대적 위험도 1.607로 이식신 소실의 위험이 증가하였다(Table 3).

(3) 수여자 및 공여자의 성별 분포와 그 조합, 그리고 비혈연 간 공여자의 종류는 모두 이식신 생존율에 유의한 차이를 초래하지 않았다(Table 3).

3) 면역학적 특성이 이식신 생존율에 미치는 영향

(1) 조직 적합항원 적합도에 따른 이식신 소실의 위험도는 통계적으로 유의하지 않았으며 이식신 생존율에도 유의한 차이가 없었다(Table 4, 6).

(2) 급성거부반응의 기왕력은 이식신 생존율에 유의한 영

Table 1. Causes of graft failure

Cause of failure	No.	%
Patient death	132	44.6
Chronic rejection	114	38.5
Acute rejection	19	6.4
Non-compliance	9	3.0
Glomerulonephritis	13	4.4
Drug toxicity/Cessation	5	1.7
Others	4	1.3
Total	296	100.0

Table 2. Causes of patient death

Cause of patient death	No.	%
Infection	55	41.7
Cerebro/Cardio-vascular disease	33	25.0
Malignancy	13	9.8
Hepatic/Gastrointestinal failure	11	8.3
Accident/Trauma/Suicide	5	3.8
Other/Unknown	15	11.4
Total	132	100.0

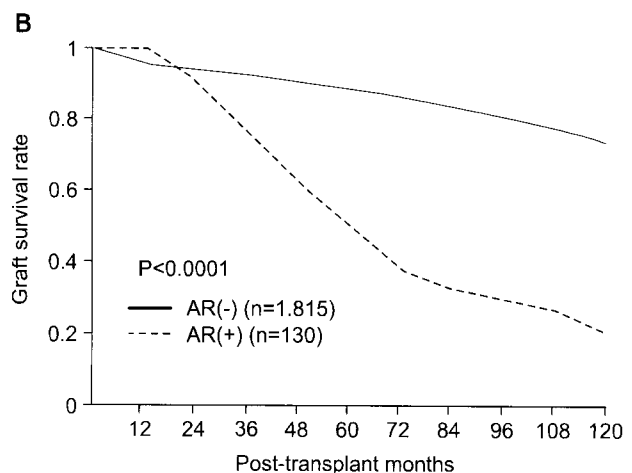
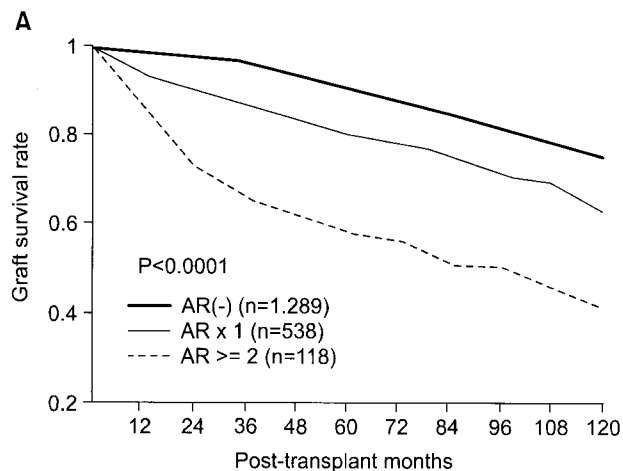


Fig. 2. Graft survival rate by episode of acute rejection within post-transplant 1 year (A) and after post-transplant 1 year (B). AR = acute rejection.

Table 3. The graft survival by the demographics (univariate analysis)

Variable	N	Risk ratio	95% CI		Graft survival rate (%)		
			Lower	Upper	1 year	5 years	10 years
Recipient age							
35~44	320	1.0			96.55	85.36	69.71
<25	78	.846	.526	1.361	100.0	86.65	72.16
25~34	233	.896	.653	1.231	98.28	85.98	69.28
45~54	252	1.126	.831	1.527	94.42	82.49	65.09
≥55*	84	2.134	1.459	3.123	86.83	67.99	48.08
Donor age							
25~34	479	1.0			94.98	83.08	67.72
<25	106	1.068	.746	1.529	94.34	83.50	62.89
35~44	262	.883	.660	1.182	96.54	84.86	70.32
45~54	104	1.232	.831	1.827	99.04	82.87	58.99
≥55	16	1.834	.859	3.916	100.0	72.50	59.32
Age match							
YR-YD	559	1.0			97.49	83.84	71.28
OR-YD*	288	1.491	1.163	1.912	91.27	78.17	60.95
YR-OD*	72	1.607	1.043	2.476	98.61	80.04	57.79
OR-OD	48	1.497	.865	2.592	100.0	83.99	61.65
Recipient sex							
Male	640	1.0			96.71	82.94	65.6
Female	327	.802	.624	1.031	94.18	84.27	69.35
Donor sex							
Male	707	1.0			95.88	82.98	66.16
Female	260	.826	.626	1.087	95.76	84.59	68.89
Sex match							
Male to female	233	1.0			93.56	80.03	66.79
Male to male	474	1.079	.816	1.426	97.03	79.36	65.84
Female to female	94	.613	.366	1.028	95.72	88.45	75.64
Female to male	166	1.082	.754	1.552	95.78	80.78	64.92
Types of donor							
Distant relatives	54	1.0			100.0	91.8	77.5
Spouse	43	2.035	.977	5.435	97.67	83.13	44.33
Exchange	86	1.073	.421	2.731	96.51	85.48	85.48
Volunteer	784	1.773	.943	3.335	95.39	82.52	66.11

*means $P < 0.05$ in Cox proportional hazard model by each variable. YR-OD means young recipient (age <45 years old)-old donor (age ≥45 years old) pair. 95% CI = confidence interval under the 95% probability.

향을 미쳤다. 이식 후 1년 이내에 급성거부반응이 1회 발생한 군과 2회 이상 발생한 군은 비발생군에 비하여 단인자 분석에서 각각 이식신 소실 위험도가 1.524배와 2.811배로 증가하였으며(Table 4), 생존율 비교에서도 각 군 간에는 유의한 생존율 차이가 있었다(Fig. 2A). 이식 후 1년 이내에 발생한 급성거부반응의 기왕력은 다인자 생존분석에서도 이식신 생존율에 영향을 미치는 유의한 인자였다(Table 6). 1년 이내에 발생한 급성거부반응뿐만 아니라 1년 이후에 발생한

급성거부반응도 단인자 및 다인자 이식신 생존분석에서 유의한 영향을 미치며(Table 4, 6), 각 군 간에는 유의한 생존율 차이가 있었다(Fig. 2B).

(3) 면역억제제의 종류에 따른 영향은 microemulsion cyclosporine과 MMF (mycophenolate mofetil)을 사용한 삼중요법 시 유의하게 이식신 생존율이 높았다(Table 4).

(4) ABO 혈액형의 일치 정도와 재이식 여부는 이식신 생존율에 유의한 영향을 미치지 못하였다(Table 4, 6).

Table 4. The graft survival by the immunological risk factors (univariate analysis)

Variable	N	Risk ratio	95% CI		Graft survival rate (%)		
			Lower	Upper	1 year	5 years	10 years
HLA mismatch							
0~2 Ag	52	1.0			98.50	87.04	71.76
3 Ag	499	1.009	.617	1.649	94.94	83.51	69.66
4~6 Ag	416	1.207	.751	1.939	96.12	82.83	64.39
Acute Rejection (AR)							
Free	603	1.0			98.34	89.04	72.80
1 Time*	294	1.524	1.183	1.963	92.12	77.95	59.29
2 Times or more*	70	2.811	1.971	4.009	90.00	58.29	46.72
Late onset AR							
Free	885	1.0			95.46	87.05	71.05
After 1 year AR (+)*	82	4.635	3.499	6.139	100.0	47.45	22.87
Main immunosuppression							
Conventional CsA	435	1.0			95.39	76.58	54.80
Microemulsion CsA*	498	.318	.241	.419	96.37	89.75	83.46
Tacrolimus	34	.554	.554	4.009	94.12	88.74	
Immunosuppression regimen							
Double	786	1.0			95.28	82.08	65.87
Triple with MMF*	181	.495	.280	.762	98.33	89.87	
ABO blood type							
Identical	767	1.0			96.60	84.18	66.62
Not identical	200	1.139	.864	1.501	92.98	80.34	68.10
Retransplantation							
Primary	899	1.0			96.21	83.00	66.34
Retransplant	68	.497	.234	1.054	91.11	89.47	78.29

*means $P < 0.05$ in Cox proportional hazard model by each variable. 95% CI = confidence interval under the 95% probability; CsA = cyclosporine-A; MMF = mycophenolate mofetil.

4) 임상적 특성이 이식신 생존율에 미치는 영향

(1) 이식수술 전에 이미 당뇨병이 있었던 환자는 당뇨병이 없었던 수여자에 비해 이식신 소실의 상대적 위험도가 약 3배 높아 10년 이식신 생존율이 28.9%로 대조군의 68.2%에 비해 현저하게 낮았으며(Table 5) 이는 다인자 분석에서도 통계적으로 유의한 것으로 분석되었다(Table 6).

(2) B형 간염 보균상태의 수여자는 B형 간염이 없는 수여자에 비해 이식신 소실의 상대적 위험도가 3.3배 증가하여 10년 이식신 생존율이 33.6%로 대조군의 69.6%에 비해 열등한 결과를 보였다(Table 5). 이는 다인자 분석에서도 유의한 인자로 확인되었다(Table 6).

(3) 수여자의 C형 간염 유무와 신장이식을 시행한 시기별 분류는 이식신 생존율에 유의한 영향을 미치지 못하였다(Table 5, 6).

고 찰

주 면역억제제로 cyclosporine이 사용되고 임상 경험의 축적, 수술 술기 및 환자 관리의 개선 등으로 신장 이식 후 이식신 생존율 및 환자 생존율은 그동안 많은 향상이 있었다. 공여 장기 확대 방안의 하나인 부부간, 방계 혈족 간 등을 포함하는 비혈연 간 신이식의 경우 많은 환자들이 아직도 이식 후 성적에 대한 심리적 부담을 갖고 있다. 이에 본 연구에서는 비혈연 간 신장이식 환자를 대상으로 이식신 생존율을 분석하고 그 결과에 영향을 미치는 위험인자를 분석하였다. 조직적합항원일치군, 절반일치군, 비혈연 간 신이식군의 각각의 5년 이식신 생존율은 93.7%, 87.6%, 83.4%이며, 10년 이식신 생존율은 각각 88.2%, 70.8%, 66.9%로 이 결과는 UNOS의 2001년 보고와 비교하여 큰 차이를 보이지 않고 있다.

Cyclosporine을 주 면역억제제로 사용한 이후부터는 조직

Table 5. The graft survival by the clinical characteristics (univariate analysis)

Variable	N	Risk ratio	95% CI		Graft survival rate (%)		
			Lower	Upper	1 year	5 years	10 years
Pre-transplant diabetes							
DM (-)	922	1.0			96.19	84.24	68.22
DM (+)*	45	2.998	1.934	4.649	88.76	64.07	28.92
Pre-transplant HBV							
Negative	854	1.0			96.12	85.32	69.62
Positive*	25	3.292	1.982	5.470	88.00	58.39	33.56
Unknown	88	1.669	1.215	2.293	95.45	72.62	53.48
Pre-transplant HCV							
Negative	542	1.0			94.18	87.72	56.55
Positive	35	1.502	.885	2.548	100.0	70.29	41.27
Unknown	390	.489	.382	.628	96.92	90.16	77.18
Transplant period							
~ 1989	183	1.0			93.42	78.02	56.24
1990~1994*	466	.742	.572	.963	96.56	81.99	67.67
1995~1999*	250	.461	.304	.698	95.98	88.89	
2000~	68	.245	.060	1.007	97.06		

*means $P < 0.05$ in Cox proportional hazard model by each variable. 95% CI = confidence interval under the 95% probability, HBV = hepatitis B virus, HCV = hepatitis C virus.

적합항원의 적합 정도가 미치는 영향에 대해 아직도 많은 논란이 있는 실정으로 대부분의 다기관 조사에서는 조직적합항원의 적합 정도가 이식신 생존율에 유의한 영향을 미치는 중요한 인자로 보고되고 있다.(16,17) 그러나 이러한 결과는 상이한 다기관의 성적을 취합한 결과로 일정한 원칙 하에 신장이식이 시행된 단일기관에서의 보고에서는 조직적합항원의 적합 정도에 따른 이식신 생존율의 차이는 통계적으로 유의하지 않다고 된 경우도 있으며,(18,19) 본 연구에서도 단인자 분석 및 다인자 분석에서 모두 조직적합항원의 적합성 정도가 이식신 생존율에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 분석되었는데 이는 단일 기관에서 일정한 기준에(HLA DR 항원 1개 이상 또는 HLA A+B 항원 2개 이상) 부합되는 경우에만 신장이식을 시행하였기 때문에 조직적합항원의 적합정도가 이식신 생존율에 영향을 미치지 않은 것으로 생각한다.

이식신 생존율에 영향을 미치는 위험인자 중 수여자의 연령은 이미 여러 보고에서 수여자가 고령일수록 일차적인 신장질환의 유병기간이 길고 혈관 및 심장과 같은 순환계 등에 병발하는 질환 또는 전신합병증이 많이 동반되므로, 면역억제제 투여에 대한 저항력과 탄력성이 약화되어 이식신의 생존율이 낮다고 보고되고 있다.(20,21) 본 연구에서도 수여자의 나이가 생존율에 영향을 미치는 유의한 위험인자로 분석된바, 이는 고령의 수여자군에서 환자사망의 비율이 높기 때문이다. 이러한 사실은 50세 이상에서 시행된 신

장이식 환자에서의 이식신 소실 원인의 대부분이 환자사망에 의한 것이라는 과거 보고(22)와도 일치한다.

공여자의 나이는 여러 연구에서 나이가 유의한 인자로 영향을 미친다고 보고되는바 Alexander 등(23)은 사체 신 이식환자를 대상으로 한 조사분석에서 고령의 공여자군으로부터 이식을 받은 환자의 장기생존율은 젊은 공여자군으로부터 그것에 비하여 열등하다고 하였으며 Lezaic 등은 혈연간 생체 신이식의 경우에서도 신장 공여자의 나이가 60세 이상인 군에서는 이식 후 이식신 기능의 회복이 지체되고 이식 후 12개월 경과 creatinine 농도, 합병증, 만성 거부 반응의 빈도 등이 젊은 공여자로부터의 이식에 비해 유의하게 높다고 보고하고 있다.(24) 본 연구에서는 공여자의 연령이 단인자 분석에서는 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으나 다인자 분석에서 공여자의 나이가 55세 이상인 경우 이식신 소실 위험도가 약 2.2배 높거나 공여자의 나이가 이식신 생존율에 영향을 미치는 유의한 인자로 분석되었다. 이는 공여자의 나이가 많으면 신장 혈관에 동맥경화성 변화와 연령 증가에 따른 nephron 수의 감소 등을 일으킬 확률이 많기 때문인 것으로 생각한다. Johannes 등(25)이 2000년에 발표한 공여자와 수여자간의 연령조합을 통한 사체 신이식 환자 1,269예의 분석에서는 고령의 공여자로부터 이식을 받은 환자군의 8년 이식신 생존율이 22.5%로 다른 경우에 비해 가장 낮게 보고되고 있다. 본 연구에서도 고령의 공여자로부터 이식을 받은 수여자의 이식신 소실

Table 6. Risk factors affecting the graft survival (multivariate analysis)

Variables	N	Risk ratio	95% CI	
			Lower	Upper
Recipient age				
35~44 years old	320	1.0		
<25 years old	78	.807	.497	1.311
25~34 years old	233	.821	.593	1.136
45~54 years old	252	1.033	.757	1.410
≥55 years old*	84	2.482	1.684	3.657
Donor age				
25~34 years old	479	1.0		
<25 years old	106	1.192	.828	1.717
35~44 years old	262	.842	.623	1.137
45~54 years old	104	1.351	.908	2.011
≥55 years old*	16	2.202	1.007	4.818
Main Immunosuppression				
Conventional cyclosporine	435	1.0		
Microemulsion cyclosporine*	498	.329	.230	.471
Tacrolimus	34	.801	.220	2.918
Triple with mycophenolate*	181	.874	.441	1.730
Pre-transplant diabetes (+)*	45	2.819	1.789	4.442
Pre-transplant HBV infection				
Negative	854	1.0		
Positive*	25	3.531	2.086	5.977
Unknown	88	1.339	.962	1.863
ABO blood type, not-identical	200	1.194	.905	1.576
Degree of HLA mismatch				
0~2 Ag	52	1.0		
3 Ag	499	1.100	.668	1.810
4~6 Ag	416	1.125	.694	1.826
Acute rejection within 1 year,				
Free	603	1.0		
One time*	294	1.532	1.183	1.984
Two times or more*	70	2.858	1.978	4.131
Acute rejection after 1 year*	82	4.045	3.002	5.452
Transplantation period year				
~1989	183	1.0		
1990~1994	466	.870	.660	1.147
1995~1999	250	1.234	.673	2.262
2000~	68	.717	.140	3.683

*means $P < 0.05$ in Cox proportional hazard model.

위험도가 높게 나타나 면역학적인 조건이 비슷한 여러 명의 공여자가 있는 경우에는 연령을 고려한 수여자 선택도 고려해야 할 것이라고 생각한다.

주 면역억제제로 microemulsion cyclosporine을 사용한 경우 기존의 cyclosporine을 사용한 경우보다 이식신 생존율이 유의하게 향상된바 이는 과거에 azathioprine을 주 면역억제

제로 사용하던 시기보다 이식신의 단기 생존율이 약 10% 정도 향상되었다는 보고와 같은 맥락으로 면역억제제의 중요성을 의미한다고 하겠다(26). 그러나 tacrolimus가 의미 있는 인자가 되지 못한 것은 그 대상자의 비율이 상대적으로 적고 추적기간이 짧은 것에 기인한다고 생각한다. 면역억제요법은 최근 들어 MMF와 같은 보다 효과적인 면역억제

제를 사용함으로써 신이식 후 급성거부반응의 발생이 감소하여 이식신 장기 생존율이 향상되었다고 하나(27) 장기적으로 이식신 생존율에 미치는 영향력에 대하여서는 이론의 여지가 있는 상태이다. 본 연구에서도 MMF를 사용한 삼중면역억제요법군의 경우 단인자 분석에서는 통계적으로 유의한 영향을 미쳤으나 다인자 생존분석에서는 유의성을 확인할 수 없었다. 이는 좀더 추적기간이 연장될수록 보다 정확한 결론이 도출될 것으로 생각한다.

급성 거부 반응의 기왕력은 발생 횟수 및 시기, 강도 및 치료에 대한 반응에 따라 이식신의 장기 생존율에 많은 영향을 주며(28) 급성 거부반응은 초기 이식신 소실의 가장 중요한 원인이다. 이식 후 1년 이내에 발생한 이식신 소실 중 40%가 급성거부반응에 의한 이식신 소실로(29) 급성거부반응은 이식신 생존율에 영향을 미치는 독립적인 위험인자로서 급성거부반응의 발생횟수가 증가할수록 이식신 생존율이 유의하게 감소하였다. 이러한 효과는 급성거부반응에 의한 직접적인 이식신 소실로 초래되기도 하지만 급성거부반응의 발생이 장기적인 이식신 소실의 주요 원인인 만성 이식신기능부전의 직접적인 위험인자이기 때문이기도 한 것으로 생각한다.

당뇨병성 말기 신부전 환자에게 있어 신장이식은 전반적인 이식신 생존율이 향상되면서 점차 많이 시행하는바, 최근에는 당뇨병성 말기신부전환자의 5년 생존율이 비당뇨군과 비교하여 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있으며(30) 국내에서는 이(31) 등도 당뇨병 환자군이 비당뇨병 환자군에 비하여 기능적 이식신 생존율(death-censored, functional graft survival)에는 큰 차이를 보이지 않는다고 보고하고 있다. 하지만 본 연구에서는 당뇨병 환자의 경우 이식신 생존율이 비당뇨병 환자와 유의한 차이를 보였으며 독립적인 위험인자로 작용하는 것으로 나타났다. 이는 일반적인 생존율 분석과 기능적인 생존율 분석 간의 평가인자의 차이와 추적기간의 차이에 따른 것으로 생각한다.

B형 간염 항원이 양성인 환자는 음성인 군에 비해 만성 간염, 각종 감염, 이식신 소실 및 환자 사망으로 인한 이식신소실의 위험이 커서 이식신 생존율 및 환자 생존율이 음성군에 비해 의미 있게 열등하게 보고되고 있다.(32) 본 연구에서도 B형 간염항원 양성 여부가 이식신 생존율에 영향을 미치는 유의한 인자로 분석되었다.

결론적으로 비혈연 간 생체 신장이식 시행 후 결과에 영향을 미치는 위험인자는 급성거부반응의 기왕력, 공여자 및 수여자의 연령(55세 이상), 이식 전 당뇨 및 B형 간염의 과거력이었다. 이식신 생존율은 혈연 간 생체 신장이식과 비교할 때 5년 이식신 생존율에서 유의한 차이를 보이지 않아 비혈연 간 신장이식도 혈연 간의 그것과 마찬가지로 우수한 결과를 얻을수 있는 것으로 분석되었다. 따라서 우리나라에서는 공여 장기 부족의 확대 방안으로 교환이식을 포함하는 비혈연 간 생체 신이식이 적극적으로 시행되어야

한다고 생각한다.

REFERENCES

- 1) KONOS annual report, 2003. <http://www.konos.go.kr/>
- 2) UNOS organ data bank. Richmond, Virginia, 2001.
- 3) Kootstra G, Kievit J, Nederstigt A. Organ donors, Heart beating and non-heart beating. *World J Surgery* 2002;26:181-4.
- 4) Kumar A, Mandhani A, Verma BS, et al. RK. Expanding the living related donor pool in renal transplantation, use of marginal donors. *J Urology* 2000;163:33-6.
- 5) Cortesini R, Pretagostini R, Bruzzone P, Alfani D. Living unrelated kidney transplantation. *World J Surgery* 2002;26:238-42.
- 6) Schweitzer EJ, Wilson JS, Vina MF, et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match positive live donor kidney transplants. *Transplantation* 2000;70:1531-6.
- 7) 권오중, 광진영, 이광수 등. 신장 이식에 있어서 교환 공여자 프로그램. *대한외과학회지* 1999;57:789-96.
- 8) Park K, Kim YS. Non-related transplant exchange donors among families. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2002;13(4):460-1.
- 9) 임종식, 도준영, 윤경우 등. 신장이식 100예에 대한 임상적 고찰. *대한신장학회지* 1994;13:793-800.
- 10) 윤영석, 김용수, 방병기 등. Catholic Medical Center에서의 신이식 22년-생체 신이식 600예의 결과. *대한이식학회지* 1992;6:1-19.
- 11) Pirsch JD, Ploeg RJ, Gange S, et al. Determinants of graft survival after renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1581-6.
- 12) Park K, Kim YS, Kim SI. Analysis of risk factors affecting the outcome of primary living donor renal transplantation in Korea. *Transplant Proc* 1995;26:1994.
- 13) Alfani D, Pretagostini R, Rossi M, et al. Living Unrelated Kidney Transplantation: a 12-year single center experience. *Transplanta Proc* 1997;29:191-4.
- 14) Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int* 2000;58:491-8.
- 15) Prabhakar KS, Vathsala A, Woo KT. Long-term outcome of Living unrelated donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:1807-8.
- 16) Zhou YC, Cecka JM. Effect of HLA matching on renal transplant survival. *Clinical Transplants* 1993;499-510.
- 17) Cho YW, Cecka JM, Terasaki PI. HLA matching effects: better survival rates and graft quality. *Clinical Transplants* 1994:435-49.
- 18) Taylor CJ, Welsh KI, Gray CM, et al. Clinical and socioeconomic benefits of serological HLA DR matching for renal transplantation over three eras of immunosuppression regimen at single unit. *Clinical Transplants* 1993:233-41.
- 19) Mendez R, Cicciareli J, Mendez RG, et al. HLA matching at a single kidney transplant center. *Transplantation* 1991;51:348-50.

- 20) 임태호, 권오중, 박진영 등. 혈연 및 비혈연 간 신이식의 장기 생존율에 영향을 미치는 인자. *대한이식학회지* 1999;13:55-69.
- 21) 문장일, 이창목, 김순일 등. 급성 거부반응이 이식신의 장기생존율에 미치는 영향. *대한이식학회지* 1998;12:67-73.
- 22) 김유선, 김명수, 김순일 등. 사이크로스포린을 투여한 일차 생체 신이식의 생존율과 예후인자의 분석. *대한신장학회지* 1996;15:184-93.
- 23) Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effect of donor age on outcome for kidney transplantation. *Transplantation* 1994;57:871.
- 24) Lezaic V, Djukanovic L, Blagojevic-Lazic R, et al. Living related kidney donors over 60 years old. *Transplant Int* 1996;9:109.
- 25) Johannes W, Mattias S, Kiemens B, et al. Age matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:696-700.
- 26) Knechtle SJ, Pirsch JD, D'Alessandro AM, et al. Renal transplantation at the university of Wisconsin in the cyclosporine era. *Clinical Transplants* 1993:211-7.
- 27) U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Mycophenolate Mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995;60:225.
- 28) 문장일, 김유선, 김은희 등. 면역억제제가 백서 대동맥 평활근 배양세포의 증식에 미치는 영향(I). *대한이식학회지* 1998;12:183-9.
- 29) 오정택, 이경근, 채권목, 소병준. 신이식에서 급성거부반응의 발생양상이 이식신에 미치는 영향. *대한이식학회지* 1998;12:221-7.
- 30) Basadonna G, Mata AJ, Najarian JS. Kidney transplantation in diabetic patients: University of Minnesota experience. *Kidney Int* 1992;42(Suppl 38):S193-6.
- 31) 이상철, 윤현진, 구영석 등. 신이식을 받은 당뇨병 환자에서의 생존율 분석 2002;16:183-8.
- 32) 강신욱, 이승우, 최규현 등. B형 간염 항원 양성인 말기 신부전증 환자에서 신이식 후의 임상경과에 관한 연구. *대한이식학회지* 1995;9:111-3.