

공여자 신장무게와 공여자의 나이가 이식신 기능에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 *외과학교실 및 †원주의과대학 외과학교실, †장기이식연구소

김명수^{†,*} · 김유선^{*,†} · 김순일^{*,†} · 문장일^{*,†} · 전경옥^{*} · 박기일^{*,†}

= Abstract =

Factors Affecting the First 3-year Quality of Graft Function after Live Donor Kidney Transplantation

Myoung Soo Kim, M.D.^{†,*}, Yu Seun Kim, M.D.^{*,†}, Soon Il Kim, M.D.^{*,†}
Jang Il Moon, M.D.^{*,†}, Kyung Ock Jeon, B.S.^{*}
and Kiil Park, M.D.^{*,†}

Departments of *Surgery, Yonsei University College of Medicine and †Wonju College of Medicine,
†Research Institute for Transplantation, Yonsei University, Korea

Purpose: We designed this study to identify the risk factors affecting the quality of graft after live donor kidney transplantation. **Methods:** The study cohort included 259 adult patients who had been followed up for an average of 37 months after transplantation. Cyclosporine (CsA) and steroids were used as main immunosuppressive agents. Seven variables [HLA match, numbers of acute rejection (AR) within post-transplant 1 year, blood type compatibility, use of anti-lymphocyte antibody, age of donor (DA), age of recipient, and the donor kidney weight to recipient body weight ratio (KW/BW)] were examined by multiple regression analysis during the first 3 years. Serum creatinine (Scr), creatinine clearance rate (Ccr) and the 24 hours urinary excretion of protein (24 UP) were used as parameters. **Results:** AR, DA, or KW/BW independently affected the quality of graft function. Scr, Ccr, or 24 UP at post-transplant 1 year was strongly correlated with AR ($p < 0.0001$, $p = 0.002$, or $p = 0.002$, respectively). However, Scr, Ccr, or 24 UP at post-transplant 3 years was strongly affected by KW/BW ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, or $p = 0.008$, respectively) or DA ($p < 0.0001$, $p = 0.001$, or $p = 0.039$, respectively). **Conclusion:** Non-immunologic factors independently affected the graft function through the study periods. The impact of non-immunologic factors on the function of the graft increased year by year. During renal allocation, KW/BW and DA should be included as reference indices to improve the long-term graft function.

Key Words: Live kidney transplantation, Non-immunologic factors, Donor age, Kidney weight
중심 단어: 생체신이식, 이식신기능, 공여자 신장무게, 공여자 나이

책임저자 : 김유선, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, ☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실

Tel: 361-5540, 5563, Fax: 313-8289, E-mail: yukim@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2000년 4월 10일, 게재승인일 : 2000년 5월 26일

본 논문은 연세대학교 장기이식연구소 및 BK21 의학사업단의 연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

새로운 면역억제제의 사용으로 초기 이식신 생존율의 향상이 있음에도 불구하고 장기적인 이식신 생존율을 나타내는 반감기(half-life)에는 크게 변화가 없는 것으로 보고되고 있다.(1) 만성 이식신 기능장애(혹은 만성거부반응)는 이러한 후기 이식신 소실의 가장 많은 원인으로 면역학적인 손상은 물론 비면역학적인 손상이 관여하는 것으로 알려져 있다.(2) 허혈 및 재순환손상(ischemia and reperfusion injury), 공여자의 나이, 고혈압, 고지혈증 및 감염증 특히 거대세포바이러스 감염 등은 만성거부반응을 일으키는 비면역학적인 인자로 제시되고 있다.(2,3) 1981년 Brenner등(4)에 의하여 신장의 과여과 가설(hyperfiltration theory)이 발표되면서 공여신의 크기가 수여자의 체격에 비하여 작은 경우 즉 공-수여자간의 체격불균형(size-mismatching)도 만성거부반응을 초래하는 비면역학적인 위험인자의 하나로 간주되고 있다. 저자들도 1994년부터 생체신 이식과정 중 이식신의 실제 무게를 전향적으로 측정하여 그간 공-수여자간의 체격 불일치 척도로 공여신 무게와 신 수여자 체중간의 비율(KW/BW, kidney weight, gm/recipient body weight, kg)를 사용하여 왔으며, 이러한 KW/BW가 이식 후 1년 이식신 기능은 물론 이식 후 3년 이식신 기능에 영향을 미칠 수 있음을 보고한 바가 있다.(5,6) 그러나 이제까지의 보고는 이식신 생존율이나 기능에 영향을 미치는 가장 강력한 인자로 알려진 급성거부반응의 경력을 배제한 단인자분석으로 이는 여러가지 인자가 동시에 영향을 미치는 실제상황과는 다소 차이가 있을 수 있었다. 이에 저자들은 이식신 기능과 생존율에 미칠 수 있는 여러 인자들을 동시에 대입하는 다인자분석을 시행하여 KW/BW로 대표되는 공-수여자간의 체격 불일치나 공여자의 나이 등의 비면역학적인 인자가 이식신 생존율과 기능에 어떠한 영향을 미치는지를 확인하고자 본 연구를 계획하였다.

방 법

1994년 10월부터 1998년 12월까지 연세대학교 의과대학부속 세브란스병원에서 시행된 신장이식 502

예 중 (1) 사이크로포린이 주면역억제제가 아닌 경우, (2) 소아 신이식(수여자의 나이가 14세 미만), (3) 사체 신이식, (4) 수여자가 당뇨병이거나 B형 간염 바이러스 보균자인 경우, (4) 추적기간 중 이식신 생검에서 사구체신염 소견이 발견되거나 사이크로스포린 신독성이 확인된 경우, (5) 신이식과정 중 공여자의 신장무게 측정치가 누락된 경우, (6) 수여자에 대한 추적조사가 불가능하거나 1년 미만인 경우를 제외한 259예를 본 연구대상으로 하였다. 대상환자들은 이식수술과정 중 공여자의 신장무게를 전향적으로 측정하여 KW/BW를 조사하였다. 환자들은 사이크로스포린을 주면역억제제로 사용하는 2중(사이크로스포린과 스테로이드) 혹은 3중(사이크로스포린, 스테로이드와 아자티오피린 혹은 mycophenolate mofetil) 면역억제요법을 시행하였다. 급성거부반응의 치료는 스테로이드강타요법(methylprednisolone 500 mg × 4 days)을 시행하였으며 이에 반응이 없는 경우 항림프구항체(anti-lymphocyte globulin, OKT3 혹은 anti-thymocyte globulin)를 사용하였다.

이식신의 제거 및 기능소실로 투석으로 전환한 경우와 환자가 사망한 경우를 이식신 소실로 통계처리하였으며, 이식 후 1년, 2년 및 3년 되는 시점에 이식신이 생존하고 있는 경우에는 각 시기마다 혈중 크레아티닌농도, 24시간 요검사에 의한 요단백배출량과 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)를 검사하여 이식신의 기능의 척도로 삼았다.

이식신 생존율과 기능에 영향을 미치는 인자로서는 (1) 공-수여자간 조직적합항원(HLA)의 일치정도, (2) ABO 혈액형의 일치정도, (3) 1년 내 급성거부반응의 발생빈도, (4) 급성거부반응의 치료목적으로서 항림프구 항체의 사용경력, (5) 수여자의 연령, (6) 공여자의 연령, (7) KW/BW 등으로 설정하여 각 인자가 이식신 생존율과 이식신 기능에 미치는 영향을 조사하였다.

이식신 생존율은 SPSS 8.0 프로그램을 이용한 Life-table법으로 구하였으며 단일인자에 따른 이식신 생존율의 차이는 Wilcoxon 방법으로 유의수준 0.05 이하로 검증하였다(단인자분석). 이식신 생존율에 관한 다인자분석은 Cox regression방법으로 시행하였으며 각 인자의 이식신 생존율에 미치는 영향은 각 인자의 상대적 위험도(odd ratio)로 표시하였으며 유의수준 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의한 인자로

인정하였다(다인자분석).

이식 후 1년, 2년 및 3년의 혈중 크레아티닌 농도와 각 인자들과의 상관관계는 SPSS 8.0 프로그램을 이용한 다중회귀분석(multiple regression analysis)을 시행하여 유의수준 0.05 이하인 인자를 유의한 인자로 간주하였다. 다중회귀분석에서 유의하다고 확인된 인자에 대하여서는 단순회귀분석(simple linear regression)을 시행하여 1 : 1 상관관계를 확인하였다. 이러한 분석은 24시간 요검사에 의한 크레아티닌 청소율과 요단백 정량검사에도 동일하게 시행하여 각 시점의 각종 이식신 기능에 영향을 미치는 유의한 인자를 다중회귀분석과 단순회귀분석으로 확인하였다.

다중회귀분석과 단순회귀분석에서 유의하다고 확인된 인자에 관하여서는 고위험군과 저위험군으로 대별하여 각 군간의 이식신 기능차이를 SPSS 8.0 프로그램을 이용하여 Student t-test나 ANOVA로 유의수준 0.05 이하로 검증하였다(비교분석).

결 과

수여자의 평균연령은 36.0세(15~64세)이었으며 남자가 173예(66.8%), 여자가 86예(33.2%)이었다. 공여자의 평균연령은 37.8세(19~68세)이었으며 남자 공여자가 158예(61.0%), 여자 공여자는 101예(39.0%)이었다. 공-수여자의 관계는 혈연간 이식이 158예(61.0%)이었으며 비혈연간 이식이 101예(39.0%)이었다. 혈연간 이식 중 40예(15.4%)는 조직적합항원의 완전일치의 경우이었으며 나머지는 절반일치의 경우이었다. 비혈연간 이식예에서는 조직적합항원 6개 항원좌위 중 평균 2.58항원이 일치하였다.

대상 환자 259예에 대하여 평균 37.1개월간의 추적조사를 시행하여(최고 58개월), 6예의 환자사망을 포함한 17예의 이식신 소실을 확인하였다. 이식신 소실원인을 살펴보면 환자사망과 급성거부반응이 각각 6예, 만성거부반응이 3예, 기타 2예의 순서이었으며, 환자사망의 원인은 심혈관질환이 2예, 감염이 1예, 기타 3예 등이었다. 대상 환자 259예 중 29.0%인 75예에서 이식 후 1년 이내에 1차례 이상의 급성거부반응을 경험하였다.

1) KW/BW의 분포

공여자의 평균 신장무게는 220.7±39.9 gm, 수여자

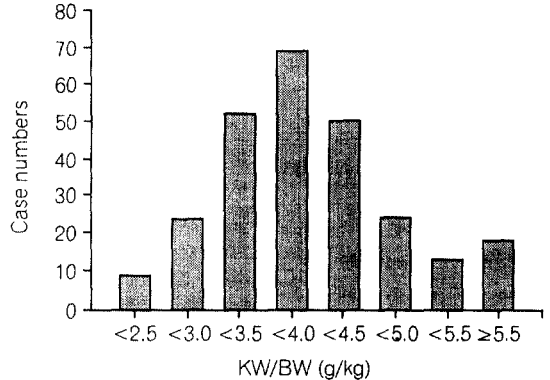


Fig. 1. Distribution of KW/BW (donor kidney weight to recipient body weight ratio).

의 평균 체중은 57.5±9.5 kg으로 평균 KW/BW는 3.93±0.91 gm/kg이었다. KW/BW의 분포를 살펴보면 KW/BW가 3.0~4.5 gm/kg군이 171예(66.0%)로 가장 많았으며, 수여자의 체중에 비하여 상대적으로 작은 이식신이 제공된 3.0 gm/kg 이하인 군이 33예(12.7%), 상대적으로 큰 이식신이 제공된 4.5 gm/kg 이상인 군이 55예(21.2%)이었다(Fig. 1).

2) 이식신 생존율에 영향을 미치는 인자: 다인자 및 단인자 생존분석

이식 후 1년, 2년 및 3년 시점의 환자 생존율은 각각 98.8%, 97.5%, 97.5%이었으며 같은 기간의 이식신 생존율은 각각 95.0%, 94.1%, 93.1%이었다.

이식신 생존율에 영향을 미치는 위험인자를 분석하기 위한 다인자 생존분석을 시행한 결과, 이식 후 1년 이내에 발생한 급성거부반응의 경력만이 이식신 생존율에 영향을 미치는 유일한 위험인자로 상대적 인 위험도(odd ratio)는 2.39 (95% 신뢰구간=1.17~4.87)이었다(p=0.0165). 공-수여자간 조직적합항원의 일치정도, ABO혈액형의 일치정도, 항립프구 항체의 사용경력 등의 면역학적인 인자나, 수여자의 연령, 공여자의 연령, KW/BW 등의 비면역학적인 인자는 이식신 생존율에 유의한 영향을 미치지 않았다(Table 1).

이러한 다인자분석 결과는 단인자 생존분석에서도 같은 결과를 얻을 수 있어, 급성거부반응 경력군(n=75)의 3년 이식신 생존율은 84.7%로 급성거부반응 비경력군(n=184)의 96.7%와 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.0014)(Fig. 2). 반면 KW/BW

Table 1. Risk factors affecting to the graft survival rate by multivariate analysis (Cox regression)

Risk factors	Odd ratio	Confidence interval (95%)		p-value
		Lower	Upper	
Acute rejection episodes within 1 year	2.3906	1.1725	4.8743	0.0165
Degree of HLA match	0.5946	0.1179	2.9998	0.5290
ABO compatibility	1.7670	0.4821	6.4761	0.3903
Use of anti-lymphocyte antibodies	2.3666	0.6801	8.2353	0.1757
Recipient's age	1.0157	0.9632	1.0710	0.5660
Donor's age	1.0013	0.9502	1.0551	0.9621
KW/BW	1.0247	0.5812	1.8067	0.9328

KW/BW = donor kidney weight to recipient body weight ratio

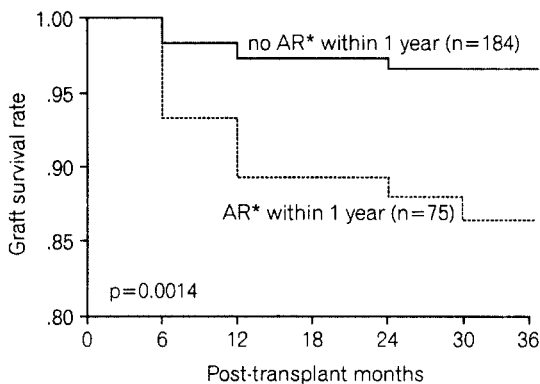


Fig. 2. Graft survival rate according to the previous episodes of acute rejection within post-transplant 1 year. *AR = Acute rejection

나 공여자의 연령에 따른 이식신 생존율에는 통계학적인 차이를 발견할 수가 없었다(각각 $p > 0.05$)(Fig. 3).

3) 각종 이식신 기능 검사결과

이식 후 1년, 2년 및 3년 시점에 이식신이 생존하고 있는 환자의 혈중 크레아티닌농도는 각각 1.23 ± 0.35 mg/dl, 1.19 ± 0.37 mg/dl, 1.19 ± 0.35 mg/dl이었다. 마찬가지로 같은 시점의 24시간 요검사에 의한 크레아티닌 청소율은 각각 70.56 ± 24.55 ml/min/BSA, 70.28 ± 22.85 ml/min/BSA, 73.75 ± 25.75 ml/min/BSA이었으며, 요단백배출량은 각각 0.48 ± 0.80 g/day, 0.52 ± 0.78 g/day, 0.66 ± 0.75 g/day이었다.

이식신 기능검사 중 각 시점의 혈중 크레아티닌 농도는 단순상관분석(bivariate correlation analysis)상 같은 시점의 크레아티닌 청소율과는 통계학적으로 유의한 상관관계를 가지고 있었다(상관계수, Pearson correlation coefficient (γ)=0.525~0.373, $\gamma > 0.3$ 인 경우 두 군간의 강한 상관관계가, $\gamma > 0.1$ 인 경우 약한 상관관계가 있음을 의미함)($p < 0.0001$). 즉 혈중 크레아티닌 농도와 크레아티닌 청소율은 서로 유의한 결과를 나타냈었다. 반면 혈중 크레아티닌 농도는 요단백배출량과는 1년과 2년 검사에서는 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었으며, 3년에서는 통계학적으로 유의하지는 하였으나 상관계수가 0.190으로 상대적으로 유의도는 낮았다($p=0.022$)(Fig. 4). 이는 혈중 크레아티닌 농도나 크레아티닌 청소율이 의미하는 바와 요단백배출량이 의미하는 바가 서로 차이가 있음을 의미하는 것으로 본 연구에서는 이식신 기능에 영향을 미치는 인자에 관한 다중회귀분석에서 각종 이식신 기능 중 요단백배출량을 혈중 크레아티닌 농도나 크레아티닌 청소율과는 구분하여 분석하였다.

4) 이식신 기능에 영향을 미치는 인자: 다중회귀분석

이식 후 1년, 2년 및 3년의 이식신 기능과 상관관계를 가지는 인자를 확인하고자 다중회귀분석을 다 인자 생존분석과 마찬가지로 7가지의 인자를 위험인자로 설정하여 시행하였다. 즉 조직적합항원의 적합정도, ABO 혈액형의 적합정도, 1년 내 급성거부반

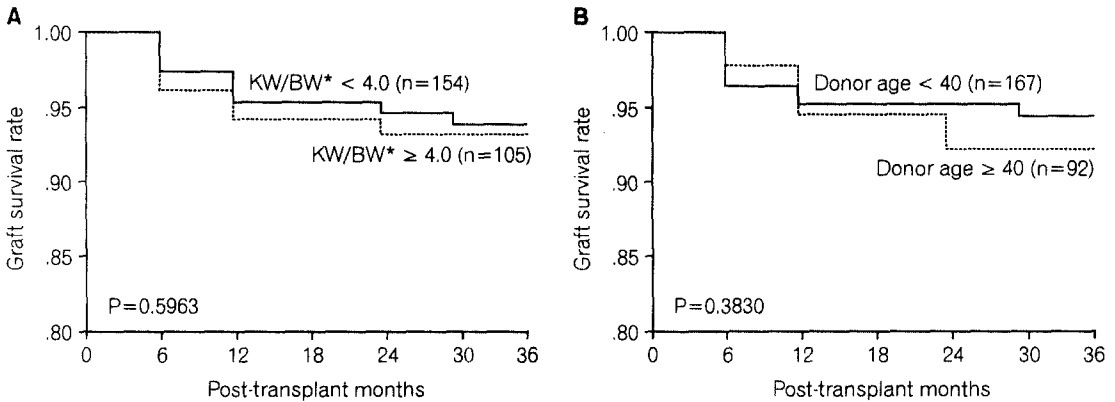


Fig. 3. Graft survival rate according to the donor kidney weight to recipient weight ratio (KW/BW*) (A) and donor age (B).

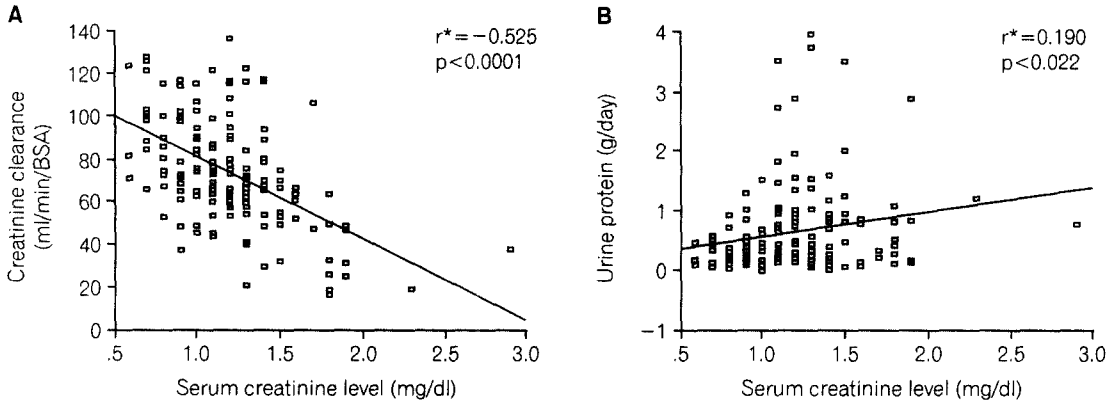


Fig. 4. Correlation between serum creatinine level and creatinine clearance (A) or urine protein (B) at post-transplant 3 years. *: γ means correlation coefficient.

응의 경력, 항립프구항체의 사용여부, KW/BW, 공여자의 연령, 수여자의 연령 등이 각 시점의 이식신 기능에 통계학적으로 유의한 영향을 미치는지를(혹은 상관관계를 가지는 지를) 조사하였다.

각종 이식신 기능에 영향을 미치는 인자에 관한 다중회귀분석결과, 급성거부반응의 경력은 물론 비면역학적인 인자인 공여자의 연령과 KW/BW도 이식 후 이식신 기능에 통계학적으로 유의한 상관관계를 가짐을 알 수 있었다. 특히 비면역학적인 인자인 KW/BW나 공여자의 연령 등은 1년 이식신 기능보다는 3년 이식신 기능과 보다 유의한 상관관계를 가지고 있었던 반면 1년 이내 발생한 급성거부반응의 경력은 1년 이식신 기능과 보다 유의한 상관관계를 가지

고 있었다(Table 2). 기타 다른 인자 즉 조직적합항원의 적합정도, ABO 혈액형의 적합정도, 항립프구항체의 사용여부, 수여자의 연령 등과 이식신 기능과는 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다.

(1) **혈중 크레아티닌 농도와 크레아티닌 청소율:** KW/BW, 공여자의 연령 및 급성거부반응의 경력 등은 혈중 크레아티닌 농도와 크레아티닌 청소율에 통계적으로 유의한 영향을 미치면서 높은 선형관계(linear correlation, R^2 , 결정계수)를 보이고 있다. 이는 독립인자(본 논문에서는 KW/BW, 공여자의 연령 등의 7개의 위험인자)가 종속인자(본 논문에서는 각 시점의 이식신 기능)를 설명할 수 있는 능력을 의미한다. 즉 $R^2=0.358$ 이라 함은 종속변수의 변화는 각각

Table 2. The significant factors affecting to the renal allograft function at the post-transplant 1, 2 and 3 years (multiple regression analysis)**A. Serum creatinine level (Scr, mg/dl)**

Factors	Post-Tx 1 year (n=245)	Post-Tx 2 years (n=217)	Post-Tx 3 years (n=144)
KW/BW	<0.0001	<0.0001	<0.0001
DA	<0.0001	<0.0001	<0.0001
AR	<0.0001	0.001	0.025
	R ² =0.358 p<0.001	R ² =0.243 p<0.001	R ² =0.300 p<0.001
	Scr=1.13	Scr=1.20	Scr=1.16
Summary	-0.124 × (KW/BW) +0.013 × DA +0.191 × AR	-0.13 × (KW/BW) +0.012 × DA +0.155 × AR	-0.12 × (KW/BW) +0.013 × DA +0.119 × AR

B. Creatinine clearance (Ccr, ml/min)

Factors	Post-Tx 1 year (n=245)	Post-Tx 2 years (n=217)	Post-Tx 3 years (n=144)
KW/BW	N.S.	<0.0001	<0.0001
DA	0.031	0.001	0.001
AR	0.002	0.001	0.028
	R ² =0.089 p=0.002	R ² =0.190 p<0.001	R ² =0.265 p<0.001
	Ccr=84.17	Ccr=73.75	Ccr=64.66
Summary	-0.37 × DA -7.35 × AR -9.81 × AR	+6.95 × (KW/BW) -0.50 × DA -8.71 × AR	+10.28 × (KW/BW) -0.62 × DA

C. Urine protein per day (Upro, g/day)

Factors	Post-Tx 1 year (n=245)	Post-Tx 2 years (n=217)	Post-Tx 3 years (n=144)
KW/BW	N.S.	0.028	0.008
DA	N.S.	N.S.	0.039
AR	0.002	N.S.	N.S.
	R ² =0.070 p=0.014	R ² =0.020 p=0.039	R ² =0.073 p=0.005
	Upro=0.115	Upro=0.697	Upro=0.523
Summary	+0.319 × AR	-0.14 × (KW/BW)	-0.203 × (KW/BW) +0.012 × DA

KW/BW = donor kidney weight to recipient body weight ratio; Post-Tx = Post-transplant; DA = Donor age; AR = Numbers of acute rejection within post-transplant 1 year.

N.S. = Not significant

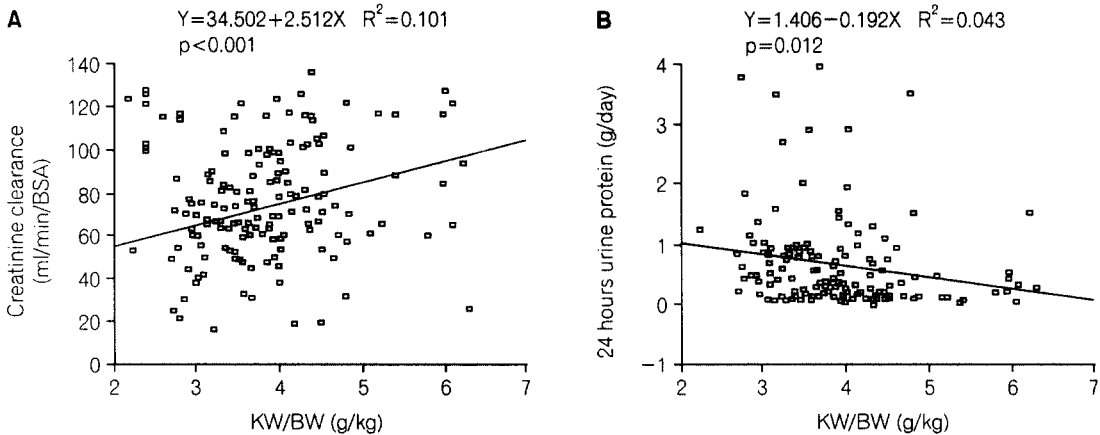


Fig. 5. Correlation between the donor kidney weight to recipient weight ratio (KW/BW) and creatinine clearance at post-transplant 3 years (A) and between KW/BW and 24 hours urine protein (B).

의 독립변수에 의해 35.8% 정도 설명된다는 것을 의미한다(Table 2A, B). 그러나 이식 후 시점에 따라서 각 인자의 영향력에는 다소간의 차이를 보여 이식 후 1년 시점의 혈중 크레아티닌 농도와 크레아티닌 청소율은 급성거부반응의 경력과 가장 강력한 상관관계를 가진 반면 KW/BW나 공여자의 연령과는 상대적으로 미약한 상관관계를 가졌다. 이에 반하여 이식 후 2년 및 3년 시점의 혈중 크레아티닌 농도와 크레아티닌 청소율은 KW/BW나 공여자의 연령과는 밀접한 상관관계를 가진 반면 급성거부반응의 경력과는 상대적으로 낮은 상관관계를 보였다(Table 2A, B).

(2) 24시간 요배출 단백질: KW/BW, 공여자의 연령 및 급성거부반응의 경력 등의 요단백배출량에 대한 선형관계는 낮은 수준($R^2 < 0.1$)이었으나 통계학적으로는 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이식 후 1년 시점의 요단백배출량은 오직 급성거부반응의 경력과 상관관계를 보였으나, 이식 후 2년 및 3년 시점의 요단백배출량은 KW/BW나 공여자의 연령 등 비면역학적인 인자와 유의한 상관관계를 보였다. 특히 KW/BW는 2년 및 3년 시점의 요단백배출량과 가장 강력한 상관관계를 보였다(Table 2C).

5) 이식신 기능에 영향을 미치는 인자들: 단순 회귀분석 및 비교분석

(1) 공여신 실제무게와 신 수여자 체중사이의 비율(KW/BW): 단순회귀분석상 공-수여자간의 체격 불

균형 척도로 사용한 KW/BW는 1년 시점의 혈중 크레아티닌 농도와 2년 및 3년 시점의 모든 이식신 기능과 통계학적으로 유의한 상관관계를 가졌다. 특히 KW/BW는 3년 시점의 혈중 크레아티닌 농도나 크레아티닌 청소율과는 분명한 상관관계를 보였다(Fig. 5A). 아울러 선형관계의 정도는 낮으나($R^2=0.043$) 3년 시점의 요단백배출량과도 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다($p=0.012$)(Fig. 5B).

KW/BW가 이식신 기능에 미치는 영향은 연구대상군을 KW/BW에 따라서 수여자의 체중에 비하여 상대적으로 작은 이식신이 제공된 3.0 gm/kg 이하인 군(KW/BW 1군), KW/BW가 3.0~4.5 gm/kg군(KW/BW 2군) 및 상대적으로 큰 이식신이 제공된 4.5 gm/kg 이상인 군으로 대별하여 각군의 이식신 기능의 차이를 살펴보면 보다 뚜렷하여 진다. KW/BW가 적을수록 전 기간의 혈중 크레아티닌의 농도는 유의하게 높아져, KW/BW 1군($n=15$)의 3년 시점의 혈중 크레아티닌 농도는 1.38 ± 0.265 mg/dl인 반면 KW/ BW 2군($n=104$)과 KW/BW 3군($n=26$)의 크레아티닌 농도는 각각 1.191 ± 0.362 mg/dl와 1.062 ± 0.321 mg/dl로 각 군간에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.02$)(Fig. 6A). 1년과 2년 시점의 크레아티닌 청소율은 유의한 수준은 아니었으나 KW/BW가 적을수록 낮아지는 양상을 보였으며 3년 시점의 크레아티닌 청소율은 KW/BW에 따른 유의한 차이를 보였다($p=0.01$)(Fig. 6B). KW/BW에 따른 24시간 요단백배출량의

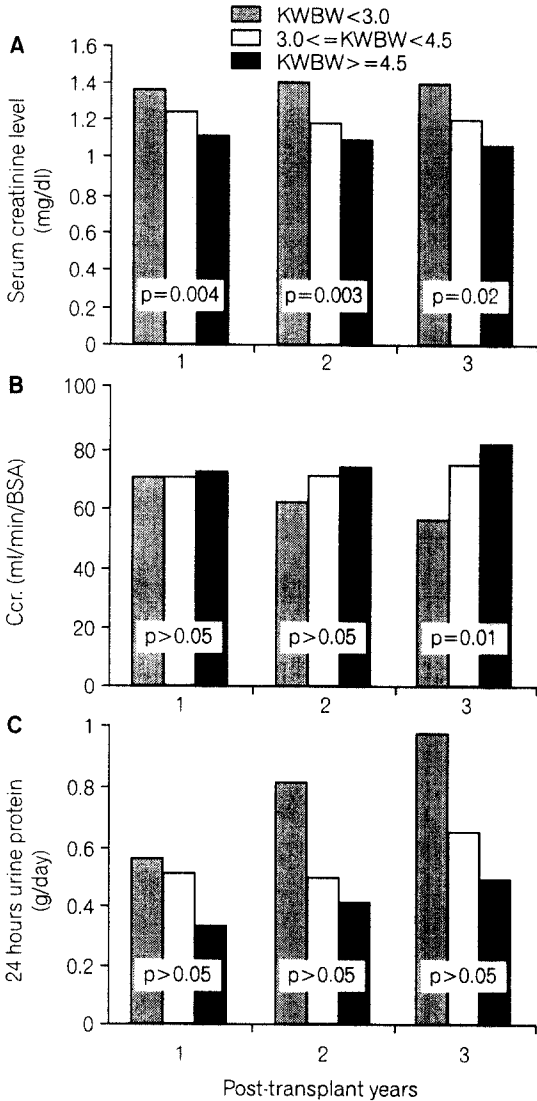


Fig. 6. The serum creatinine level (A), creatinine clearance (Ccr.) (B) and 24 hours urine protein dosage (C) according to the donor kidney weight to recipient weight ratio (KW/BW). *p-value calculated by ANOVA.

차이는 통계학적으로 수준은 아니었으나, KW/BW가 적을수록 요단백배출량이 증가하는 양상을 보였다 (Fig. 6C).

(2) **공여자의 연령:** 단순회귀분석상 공여자의 연령은 혈중 크레아티닌 농도나 크레아티닌 청소율과 전 기간에 걸쳐서 통계학적으로 유의한 상관관계를 가

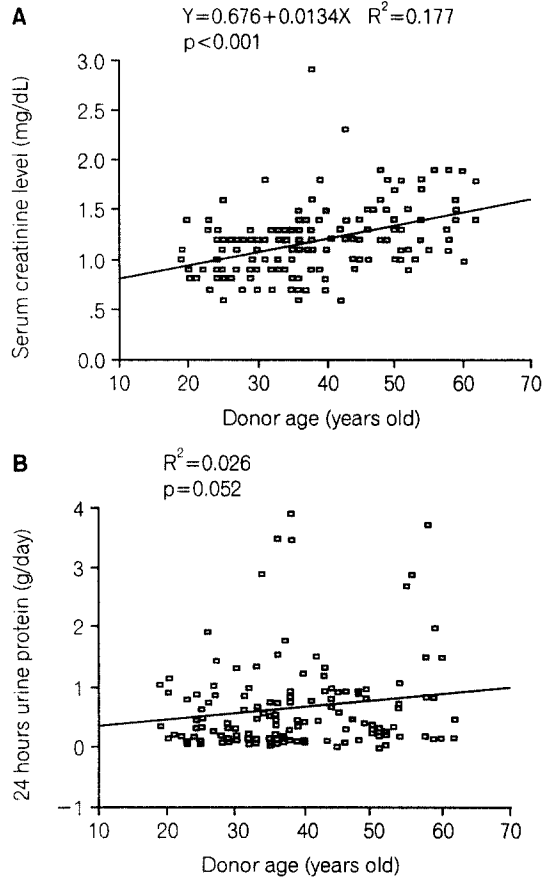


Fig. 7. Correlation between donor age and serum creatinine level at post-transplant 3 years (A) and between donor age and 24 hours urine protein at post-transplant 3 years (B).

졌는데 추적기간이 증가할수록 유의도는 상대적으로 높았다 (Fig. 7A). 반면 공여자의 연령은 24시간 요단백배출량과는 통계학적으로 유의한 상관관계를 발견할 수가 없었다 ($p=0.052$) (Fig. 7B).

고령의 공여자군 ($n=46$, 공여자의 연령이 40세 이상인 경우)의 이식 후 1년, 2년 및 3년의 평균 혈중 크레아티닌 농도는 각각 1.465 ± 0.365 , 1.353 ± 0.388 , 1.387 ± 0.313 mg%으로 대조군 ($n=115$, 공여자의 연령이 40세 미만인 군)의 1.18 ± 0.325 , 1.149 ± 0.355 , 1.136 ± 0.346 mg%에 비하여 유의하게 높았다 (Fig. 8A). 마찬가지로 3년 시점의 크레아티닌 청소율에서도 고령의 공여자군은 65.175 ± 24.87 ml/min/BSA으로 대조군의 75.99 ± 25.613 ml/min/BSA에 비하여 유의하

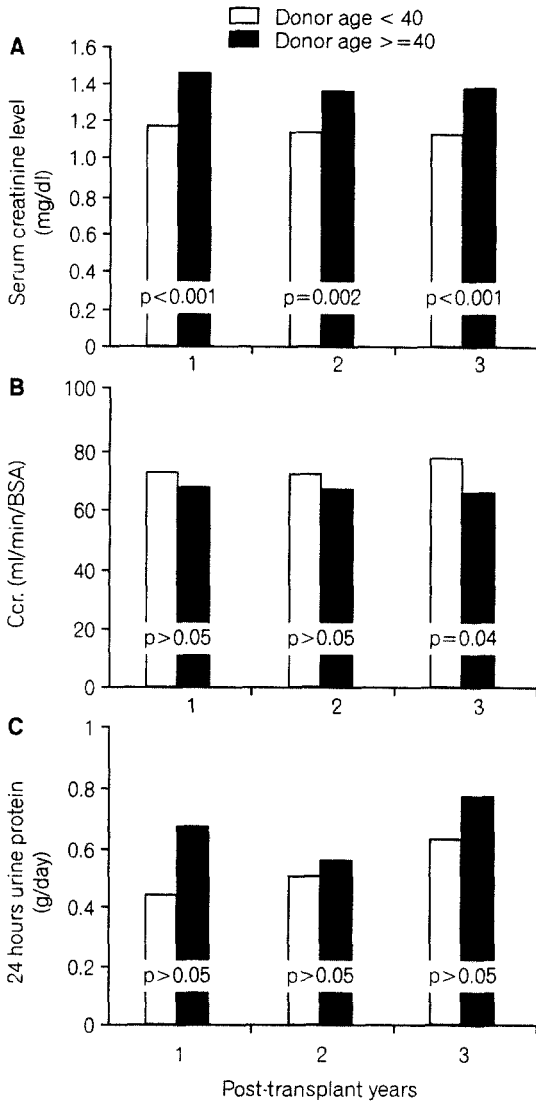


Fig. 8. The serum creatinine level (A), creatinine clearance (Ccr.) (B) and 24 hours urine protein dosage (C) according to the donor age. *p-value calculated by Students t-test

게 낮았다(p=0.04)(Fig 8B). 반면 공여자 연령에 따른 24시간 요단백배출량의 유의한 차이는 발견할 수가 없었다(Fig. 8C).

(3) 급성거부반응의 경력: 급성거부반응의 경력은 유일하게 이식신의 생존율(Fig. 2, Table 2)은 물론 이식신 기능에도 영향을 미치고 있다. 단순회귀분석 상 급성거부반응의 경력은 전 기간의 혈중 크레아티

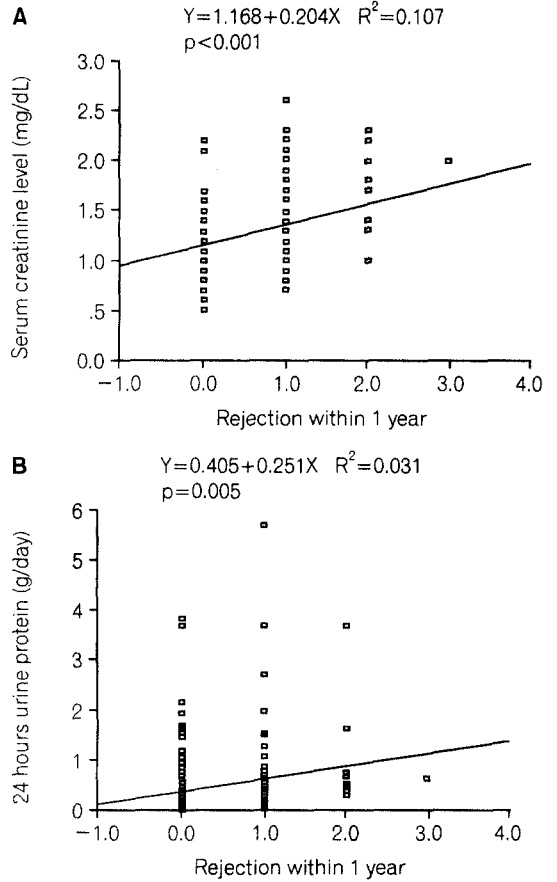


Fig. 9. Correlation between rejection episodes within post-transplant 1 year and serum creatinine level at post-transplant 1 year (A) and between rejection episodes within post-transplant 1 year and 24 hours urine protein at post-transplant 1 year (B).

닌 농도나 크레아티닌 청소율과 유의한 상관관계를 가지나 특히 이식 후 1년 시점의 이식신 기능과 유의한 상관관계를 가지고 있다(p<0.001, R²=0.107)(Fig. 9A). 24시간 요검사상 요단백배출량과는 이식 후 1년 시점에서는 유의한 상관관계를 가지나(p=0.005) 선형관계는 매우 낮은 편이다(R²=0.031)(Fig. 9B). 2년 및 3년 시점의 요단백배출량과는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

이러한 급성거부반응의 경력이 장기적인 이식신 기능보다는 초기 이식신 기능에 미치는 영향은 비교 분석에서는 보다 분명해 지는데, 급성거부반응 경력군(n=67)의 1년 시점의 혈중 크레아티닌 농도는 1.382

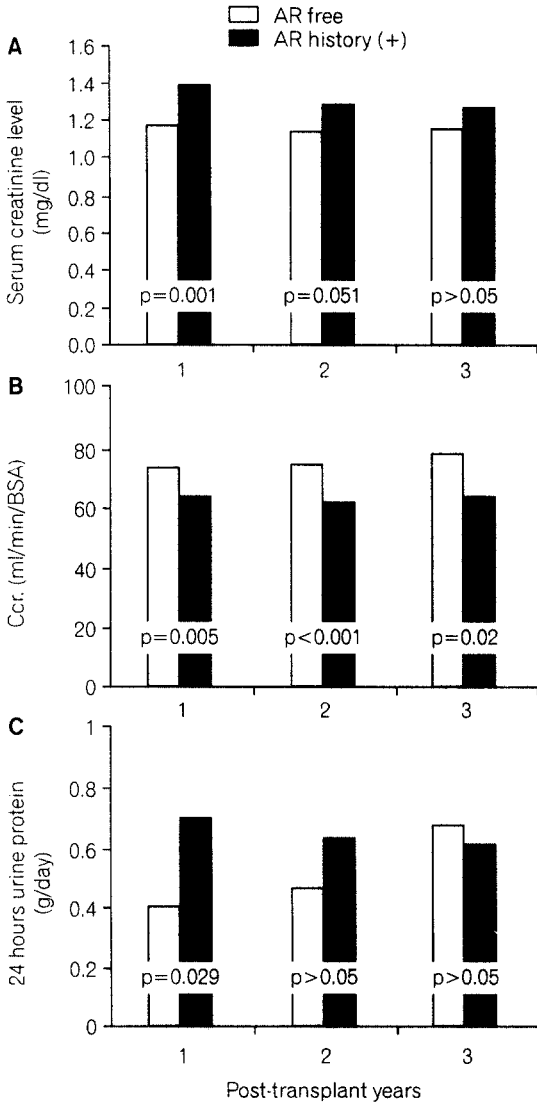


Fig. 10. The serum creatinine level (A), creatinine clearance (Ccr.) (B) and 24 hours urine protein dosage (C) according to the history of acute rejection (AR) within post-transplant 1 year. *p-value calculated by Students t-test

±0.458 mg/dl로 대조군(n=179)의 1.178±0.282 mg/dl과 비교하여 유의한 차이를 보인 반면(p=0.001), 2년 및 3년 시점에서는 통계학적으로 유의한 차이를 발견할 수가 없었다(Fig. 10A). 24시간 요단백배출량에서도 1년 시점에서는 급성거부반응 경력군이 0.705 ± 1.05 g/day인 반면 대조군(급성거부반응 미경력군)

은 0.402±0.672 g/day로 두 군간의 유의한 차이가 있는 반면(p=0.029), 2년 및 3년 시점에서는 유의한 차이가 없었다(Fig. 10C).

고 찰

본 연구에서는 이식신의 기능평가의 척도로 혈중 크레아티닌 농도, 크레아티닌 청소율 및 24시간 요단백 배출량을 사용하였다. 같은 시점에서의 혈중 크레아티닌 농도와 크레아티닌 청소율과는 유의한 상관관계($\gamma > 0.3$)를 보인 반면 혈중 크레아티닌 농도와 요단백배출량과는 통계학적으로 유의하지 않거나 유의하더라도 상대적으로 낮은 상관관계를 보였다(Fig. 4). 이는 혈중 크레아티닌 농도나 크레아티닌 청소율과 요단백배출량이 의미하는 바가 다르며 이에 따라서 각각에 영향을 미치는 인자나 인자의 영향력에 차이가 날 수 있음을 의미하였다. 실제로 혈중 크레아티닌 농도나 크레아티닌 청소율에 대한 다중회귀분석은 비슷한 결과를 보인 반면, 이들은 요단백배출량의 다중회귀분석과는 분명한 차이를 보였다. 또한 KW/BW, 공여자의 연령 및 급성거부반응의 경력등 저자들이 제시한 유의한 인자들은 혈중 크레아티닌 농도나 크레아티닌 청소율과는 높은 선형관계($R^2 > 0.1$)를 보인 반면, 요단백배출량과는 통계학적으로는 유의한 상관관계가 있음에도 불구하고 낮은 선형관계($R^2 < 0.1$)를 보였다(Table 2). 이는 저자들이 제시한 인자만으로는 요단백배출량의 발생을 충분히 설명할 수 없음을 의미하며 비슷한 결과는 외국의 예에서도 보고된 바가 있다.(7) 이식신의 소실과 마찬가지로 단백뇨의 발생도 여러 가지 인자가 복합적으로 작용하며 각 인자들의 영향력 여부나 정도는 아직은 확실하지는 않다. 저자들도 단백뇨가 발생할 수 있는 다른 조건 즉 이식신 생검으로 확진된 만성 사구체신염의 신생/재발이나 사이크로스포린에 의한 신독성 등을 본 연구군 선정과정에서 배제하였으나 모든 대상군에 대하여 계획신생검(protocol biopsy)을 시행하지 않은 관계로 본 연구의 대상환자중 일부가 배제되지 않을 가능성도 있을 것이다. 이러한 배제되지 않은 환자의 인자가 단백뇨의 발생원인인자에 대한 분석에 어느 정도 영향을 미쳤을 것으로 추정할 수 있다. 따라서 이식 후 발생하는 단백뇨는 분명하게 장기적인 이식신 생존율에 부

정적인 영향을 미친다는 여러 보고(7,8)을 감안한다면 단백뇨의 발생원인에 대한 체계적인 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

이식신 기능에 대한 본 연구의 다중회귀분석에 의하면 급성거부반응의 경력뿐만 아니라 KW/BW로 대표되는 공-수여자간의 체격 불일치와 공여자의 연령도 이식신의 기능에 영향을 미치고 있었다. 실제로 본 연구에 의한 다중회귀분석에 의하면 이식 후 1년, 2년 및 3년 시점의 혈중 크레아티닌농도, 크레아티닌 청소율 및 24시간 요단백배출량을 예측할 수가 있었는데 특히 이식 후 3년 시점의 혈중 크레아티닌 농도나 크레아티닌 청소율은 각 인자에 의하여 30% 내외의 높은 결정계수(R^2)를 보였다(Table 2). 그러나 이식 후 시점에 따라서 각 인자의 영향력에는 다소간의 차이가 있었는데, 비역력적인 인자인 KW/BW나 공여자의 연령은 이식 후 1년 시점의 이식신 기능보다는 이식 후 3년 시점의 이식신 기능에 상대적으로 높은 상관관계를 가졌던 반면에 역력적인 인자인 급성거부반응의 경력은 이식 후 1년 이식신 기능과 유의한 상관관계를 가졌으나 2년 및 3년 시점의 이식신 기능과는 상대적으로 낮은 상관관계를 보였다. 이는 각 인자가 이식신 기능에 미치는 상대적인 영향력이 이식 후 시점에 따라 차이가 있음을 의미한다.

급성거부반응의 경력은 이미 많은 보고에서 이식신 생존율 및 이식신 기능에 영향을 미치는 가장 강력한 인자로 인정되어 왔다.(9) 저자들도 일차 생체 신이식에서 이식신 생존율에 영향을 미치는 인자에 대한 다인자분석을 시행하면서 급성거부반응의 경력이 가장 강력한 인자임을 보고 한 바가 있다.(10) 더구나 만성거부반응의 위험인자에 관한 많은 연구에서도 급성거부반응의 경력은 가장 강력한 위험인자로 제시되고 있으며,(11,12) 임상적인 이식신 기능장애가 없는 경우에 시행한 계획신생검에서 여러 가지 면역학적인 반응이 진행중임을 확인한 사실(13)을 본다면 급성거부반응 등의 면역학적인 인자가 만성거부반응의 발생에 중요한 인자임을 알 수 있다. 본 보고에서도 면역학적인 인자인 급성거부반응의 경력은 이식 후 1년은 물론 2년과 3년의 혈중 크레아티닌 농도와 크레아티닌 청소율에 일정하게 영향을 미침을 알 수 있었다. 그러나 급성거부반응의 경력이 이식신 기능에 미치는 영향력 정도는 이식 후 기간에

따라서 다소 차이를 보여 이식 후 기간이 증가할수록 급성거부반응의 영향력은 상대적으로 낮아지는 경향을 보였다. 즉 다인자 분석은 물론 단순비교에서 이식 후 3년 시점의 이식신 기능에 급성거부반응의 영향력은 이식 후 1년 시점의 영향력과 비교하여 낮아지거나 없는 것으로 나타났다. 이는 급성거부반응이 초기 이식신 생존율에 영향을 미쳐 급성거부반응군의 많은 부분이 이식신 소실로 배제되어 이식 후 2년 및 3년 이식신 기능검사에서 상대적으로 낮은 영향력을 보였다고 설명할 수도 있으나, 1년 이상을 생존한 급성거부반응 경력군의 이식신 기능이 급성거부반응 비경력군과 비교하여 크게 차이가 없다는 추정도 가능하다. 본원의 과거 결과에서도 1차례의 급성거부반응군은 이식신 생존율에 있어서 급성거부반응 미경력군과 비교하여 다소 낮으나 통계학적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었고,(10) 최근의 보고에서도 급성거부반응의 단순한 발생여부보다는 급성거부반응의 정도나 치료효과에 따라서 이식신 생존율에 차이를 보인다는 여러 보고(12,14)를 감안한다면 이러한 추정은 가능하다. 따라서 이식신 기능에 미치는 급성거부반응의 영향을 보다 유기적으로 확인하려면 본 연구와 같은 급성거부반응의 단순경력 이외도 급성거부반응의 발생시기(timing), 정도(degree), 치료방법 및 치료효과에 대한 자료를 포함한 분석이 필요할 것으로 사료된다.

공여자의 연령에 따르는 이식신 생존율의 차이는 다기관 조사나 뇌사자 신이식을 대상으로 한 조사에서는 뚜렷하여 고령의 공여자는 사체 이식신 생존율에 영향을 미치는 위험인자로 인정되어 왔다.(15-17) 일부 보고(18,19)에는 이러한 고령의 공여자에 의한 생존율의 저하소견을 발견할 수가 없는데 이는 이러한 보고들의 추적기간이 짧거나 대상자의 숫자가 제한적인 경우가 많기 때문이다. 그러나 생체 신이식을 대상으로 한 보고에서는 공여자의 연령에 따른 5년 미만의 이식신 생존율에서는 차이가 없는 것으로 보고하거나,(20) 다인자분석에서 공여자의 연령이 이식신 생존율에 영향을 미치지 않는다는 보고(21)도 있으며 본 연구에서도 공여자의 연령에 따른 이식신 생존율의 차이는 발견할 수는 없었다. 그럼에도 불구하고 공여자의 연령에 따른 이식신 기능의 차이가 있음은 대부분의 보고에서 인정하고 있다.(18,20,22) 고령의 공여자에 의하여 제공되는 신원(nephron)의

개수가 상대적으로 적어 수여자의 대사적인 요구를 감당하기 어려우며 이에 따라서 이러한 이식신 기능 장애가 발생하는 것으로 보고되고 있다.(3) 본 연구에서도 공여자의 연령은 분명히 혈중 크레아티닌농도나 크레아티닌 청소율로 대변되는 이식신 기능에 이식 후 1년 시점은 물론 이식 후 2년과 3년 시점에서도 유의한 영향을 미침을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 비록 공여자의 연령이 상대적으로 약한 상관관계($\gamma=0.181$)를 가짐에 불구하고 독립적으로 이식신 기능에 영향을 미치는 사실을 시사하고 있다.

1981년 신장의 과여과 가설(hyperfiltration theory)(4,23)이 제기되 이래, 수여자의 체격에 비하여 너무 작은 신장이 제공된 경우 이식신 생존율이 저조하거나 이식신 기능장애가 많이 발생한다는 임상결과가 1990년 이후 많이 보고되고 있다.(24-26) 과여과에 의한 이식신 손상이 이식신 생존율에 영향을 미친다는 보고는 매우 제한적으로 UNOS자료에서만 생존율의 차이를 보고하고 있으며,(25) 대부분의 단일기관 의 보고에 의하며 비록 생존율의 차이는 없으나 이식신 기능 특히 퇴원시 혹은 이식 후 1년 시점의 혈중 크레아티닌 농도에는 유의한 차이가 있다고 보고되고 있다.(24,27,28) 현재까지는 뚜렷한 이식신 생존율의 차이가 없음에도 불구하고 일반적으로 이러한 과여과 가설은 여러 가지 동물실험 결과(29)와 이식신 기능상의 차이점을 근거로 만성이식신 기능 부전 발생의 비면역학적인 인자로 광범위하게 인정되고 있다.(2,3) 공-수여자간의 체격 불일치 척도로는 보고자에 따라서 공-수여자간의 몸무게 차이,(28) 공-수여자간의 체표면적의 차이,(25,27) size-mismatching index (SMI, 공여자의 체중/수여자의 신장², kg/m²)(25) 혹은 공-수여자간의 성(gender)(24) 등으로 다양하게 사용하였으나 공여자 신장의 실제 혹은 추정무게와 수여자의 체중의 비율(23,26)도 사용되고 있다. 연구자들은 그간 1994년부터 신이식과정 중 이식신의 실제무게를 측정하여 공-수여자간의 체격불일치 지표로 KW/BW를 사용하여 왔으며, 이러한 KW/BW가 이식 후 1년 및 3년 시점의 이식신 기능에 영향을 미침을 보고한 바가 있었다.(5,6) 이번 연구는 이러한 KW/BW가 여러 가지 인자와 함께 작용하는 상황인 실제 상황에서도 이식신 기능에 영향을 미치는지를 확인하는 작업으로 저자들은 이러한 목적에 적합하지 않은 조건의 환자(소아 신이식, 뇌사자 신이

식, 재발 혹은 신생된 사구체 신염, 사이크로스포린 신독성)들이나 추적조사의 미비한 경우를 제외한 모든 환자에 대하여 다인자분석 및 다중회귀분석을 시행하였다. KW/BW는 다중회귀분석, 단순회귀분석은 물론 단순비교분석에서도 이식 후 2년 및 3년 시점의 모든 이식신 기능과는 통계학적으로 유의한 영향력을 미치는 것으로 확인하였으며 이러한 차이는 다른 인자 특히 급성거부반응의 경력이나 조직적합항원의 적합도와 관계없이 독립적으로 작용함을 알 수 있었다.

결론적으로 비면역학적인 인자로서의 KW/BW나 공여자의 연령은 급성거부반응의 경력과 더불어 생체신이식에서 이식신의 기능에 독립적으로 영향을 미치는 인자로, 생체신이식의 공여자의 선택에 있어서 새로운 기준으로 적용될 수 있음은 물론 장기적인 이식신 기능을 예측하는 지표로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 사료된다. 아울러 KW/BW를 수술 전에 예측할 수 있는 진단적인 방법에 대한 연구가 향후 진행되어야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Gjertson DW. Survival trends in long-term first cadaver-donor kidney transplants. In: Cecka JM, Terasaki PI eds. Clinical Transplants 1991. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory; 1992. p.225-235.
- 2) Tullius SG, Tiltney NL. Both alloantigen-dependent and -independent factors influence chronic allograft rejection. Transplantation 1995;59:313-318.
- 3) Jindal RM, Hariharan S. Chronic rejection in kidney transplants. Nephron 1998;83:13-24.
- 4) Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol 1981;241:F85-F93.
- 5) 김유선, 김일호, 김명수, 김순일, 문장일, 신용운, 김수현, 박기일. 공여신 실제 무게와 신 수여자 체중 사이의 비율이 이식 1년 후 이식신 기능에 미치는 영향. 대한외과학회지 1998;54:159-166.
- 6) 한애리, 문장일, 김유선, 김순일, 김명수, 정구용, 전경옥, 신영은, 박기일. 공여신 실제 무게와 신 수여자 체중 사이의 비율이 이식 3년 후 이식신 기능에 미치는 영향. 대한이식학회지 1999;13:109-113.
- 7) Hohage H, Kleyer U, Bruckner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients.

- Nephron 1997;75:160-165.
- 8) Velosa JA. Strategies to prolong long-term renal allograft function. *Transplant Rev* 1998;12:1-13.
 - 9) Humar A, Hassoun A, Kandaswamy R, Payne WD, Sutherland DER, Matas AJ. Immunologic factors: The major risk for decreased long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1999;68:1842-1846.
 - 10) 김유선, 김명수, 김순일, 정철운, 이호영, 한대석, 김병길, 정현주, 김수현, 이은미, 박기일. 사이크로스포린을 투여한 일차 생체 신이식의 생존율과 예후인자의 분석. *대한신장학회지* 1996;15:184-193.
 - 11) Isoniemi H, Nurminen M, Tikkanen MJ, Willebrand EV, Krogerus L, Ahonen J, Eklund B, Hockerstedt K, Salmela K, Häyry. Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 1994;57:68-72.
 - 12) Humar A, Kerr S, Gillingham KJ, Matas AJ. Features of acute rejection that increase risk for chronic rejection. *Transplantation* 1999;68:1200-1203.
 - 13) Rusha DN, Karpinskia ME, Nickerson P, Dancea S, Bird P, Jeffery JR. Does subclinical rejection contribute to chronic rejection in renal transplant patients. *Clin Transplant* 1999;13:441-446.
 - 14) Opelz G. Critical evaluation of the association of acute with chronic graft rejection in kidney and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1997;28:73-76.
 - 15) Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. *Transplantation* 1994;57:871-876.
 - 16) Hariharan S, McBride MA, Bennett LE, Cohen EP. Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. *Transplantation* 1997;64:1748-1754
 - 17) Morris PJ, Johnson RJ, Fuggie SV, Belger MA, Briggs JD. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. *Lancet* 1999;354:1147-1152.
 - 18) Vianello A, Mastro Simone S, Calconi G, da Porto A, D'Annibale A, Caldato C, Maresca MC. Influence of donor age on cadaver kidney graft function and survival: Univariate and multivariate analyses. *Nephron* 1993;65:541-548.
 - 19) Lee CM, Scandling JD, Shen GK, Salvatierra O, Daoe DC, Alfrey EJ. The kidneys that nobody wanted. *Transplantation* 1996;62:1832-1841.
 - 20) Kanematsu A, Tanabe K, Ishikawa N, Tkumoto T, Huchinous S, Takahashi K, Toma H. Impact of donor age on long-term graft survival in living donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:3118-3119.
 - 21) Kerr SR, Gillingham KJ, Johnson EM, Matas A. Living donors >55 years. *Transplantation* 1999;67:999-1004.
 - 22) Kumar MSA, Stephan R, Chui J, Chvala RP, Brezin J, Katz SM, Abouna GM. Donor age and graft outcome in cadaver renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:3097-3098.
 - 23) Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:162-169.
 - 24) Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994;57:1450-1454.
 - 25) Cho YW, Terasaki PI, Cecka JM. New variables reported to the UNOS registry and their impact on cadaveric renal transplant outcomes- A preliminary study. In: Cecka JM, Terasaki PI eds. *Clinical Transplants 1995*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory; 1996. p.405-415.
 - 26) Lee SW, Hong IC, Kang SW, Choi KH, Lee HY, Kim YS, Park K, Han DS. The mismatch of donor/recipient size influences development of proteinuria in allograft kidney transplants. *Transplant Proc* 1996;28:1480-1481.
 - 27) Moreso F, Seron D, Anunciada I, Hueso M, Ramon JM, Fulladosa X, Gil-Vernet S, Alsina J, Grinyo JM. Recipient body surface area as a predictor of post-transplant renal allograft evolution. *Transplantation* 1998;65:671-676.
 - 28) Di Palo FQ, Rivolta R, Elli A, Castagnone D. The transplanted nephronic mass influences renal vascular resistance and blood flow of the kidney graft. *Nephron* 1997;76:43-48.
 - 29) Heemann UW, Azuma H, Tullius SG, Mackenzie H, Brenner BM, Tilney NL. The contribution of reduced functioning mass to chronic kidney allograft dysfunction in rats. *Transplantation* 1994;58:1317-1322.