

## 신이식을 받은 당뇨병 환자에서의 생존율 분석

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신장질환연구소, <sup>1</sup>외과학교실

이상철 · 윤현진 · 구영석 · 한승혁 · 강신욱 · 최규현 · 이호영 · 한대석 · 김순일<sup>1</sup> · 김유선<sup>1</sup> · 박기일<sup>1</sup>

### Kidney Transplantation in Diabetic Patients: Clinical Study in a Single Center

Sang Cheol Lee, M.D., Hyun Jin Youn, M.D., Young Suck Goo, M.D., Seung Hyeok Han, M.D., Shin Wook Kang, M.D., Kyu Hun Choi, M.D., Ho Yung Lee, M.D., Dae Suk Han, M.D., Soon Il Kim, M.D.<sup>1</sup>, Yu Seun Kim, M.D.<sup>1</sup> and Ki Il Park, M.D.<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine, The Institute of Kidney Disease and <sup>1</sup>Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** End stage renal disease caused by diabetic nephropathy is increasing throughout the world. In earlier years, the results of kidney transplantation in diabetics were not as good as those in non-diabetics and the presence of diabetes has been considered as contraindication at many centers. But the survival rate of diabetic patients treated with transplantation has improved in recent years. In this study we compared the results of kidney transplantation in diabetic patients group with those of non-diabetic patients group.

**Methods:** We reviewed our experience in a single center with 1,386 kidney transplantation patients in non-diabetic patients, compared with 31 kidney transplantation patients in diabetic patients. The clinical characteristics such as age, sex, duration of diabetes mellitus, serum albumin, blood urea nitrogen, hemoglobin, glycated hemoglobin, creatinine clearance, and morbidity were retrieved from medical charts.

**Results:** For diabetic transplantation patients one- and five year patient survival were 92.3% and 84%; for non-diabetic transplantation patients one- and five year patient survival were 98.7% and 93.4%. It showed statistically significant differences in patient survival between two groups. We analyzed graft survival in two ways. When all deaths were not censored, the graft survival rate of diabetic transplan-

tion patients was significantly lower than that of non-diabetic transplantation patients: 80.6% vs 85.8% at 5 years and 27.3% vs 68.6% at 10 years ( $P=0.04$ ). But the graft survival rate did not differ significantly between the diabetic and non-diabetic patients when deaths were censored: 95% vs 91.7% at 5 years and 63.3% vs 79.5% at 10 years ( $P=0.96$ ). In the analysis of risk factors affecting patient mortality, presence of DM and graft loss were associated with mortality and its odds ratios were 8.94 and 6.33 respectively.

**Conclusion:** The overall patient survival and graft survival were significantly worse in the diabetic transplantation patient group than the non-diabetic transplantation patient group. But graft survival was not different between two groups when death was censored. This means that graft survival in diabetic transplantation group is not different actually with non-diabetic transplantation group when comorbidities are fully evaluated and treated before transplantation. (J Korean Soc Transplant 2002;16:183-188)

**Key Words:** Kidney transplantation, Survival, Diabetes mellitus

**중심 단어:** 신장 이식, 생존율, 당뇨병

### 서 론

당뇨병성 신병증은 당뇨병의 심각한 합병증으로 인슐린 의존형 당뇨병(Type I DM) 환자와 비인슐린 의존형 당뇨병(Type II DM) 환자의 각각 30~40%와 20~30%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.(1) 당뇨병성 신병증에 의한 말기 신부전은 꾸준한 증가추세를 보이고 있어서 1993년 the United States Renal Data System과 EDTA registry 등에서 미국과 유럽의 말기 신부전으로 신대체요법을 시행하는 원인 질환 중 가장 많은 빈도를 나타내고 있고 국내에서도 점차 증가하여 말기 신부전 환자의 원인 질환 중 당뇨병성 말기 신부전 환자의 비율이 91년 13.2%에서 97년 34%로 증가하여 가장 많은 원인 질환으로 대두되었다.(2-4) 신대체요법을 시행 중인 당뇨병성 말기 신부전 환자의 사망률은 비당

책임저자 : 최규현, 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 내과학교실, 120-752

Tel: 02-361-5437, Fax: 02-393-6884

E-mail: khchoi6@yumc.yonsei.ac.kr

뇨병성 신병증 환자들에 비하여 높다고 조사된 바 있으며 당뇨병성 말기 신부전 환자의 절반 이하 정도가 투석 치료로 2년 이상 생존하고 5년 생존율은 25~40%에 지나지 않는다.(5-8) 당뇨병성 말기 신부전 환자가 불량한 예후를 보이는데 미치는 위험 인자로는 연령, 당뇨병 유형, 심혈관 질환, 간경변증 등으로 조사된 바 있으며,(9) 다른 연구에 의하면 Apolipoprotein A, fibrinogen, 연령, 뇌혈관 질환 등과 연관되어 있다고 조사된 바가 있다.(10) 이와 같이 당뇨병성 말기 신부전 환자의 생존율은 비당뇨병성 말기 신부전 환자에 비해서는 불량하지만 반면에 최근 여러 연구에 의하면 그 차이가 미미하다고 보고되고 있다.(9,10)

한편 당뇨병 환자에서는 과거에 신장 이식이 기피되었었는데 그 이유로는 부신피질호르몬의 사용과 여러 가지 동반 질환, 동맥경화증에 따른 합병증 등으로 생존율과 이환율이 낮을 것으로 예상되었기 때문이다. 특히 당뇨 환자에서 관상동맥질환의 유병률이 높은 것도 중요한 위험인자로 예상되었다. 그러나 최근의 외국 연구에 의하면 1988년 이후로 Cyclosporine이 널리 사용된 이후로는 비당뇨병 환자와 비슷한 생존율을 가진다는 보고가 있었다.(11)

국내에서 당뇨병이 신이식 환자의 생존율에 미치는 영향은 연구된 바가 적으며 이식신 생존율에 관해서는 1999년에 보고된 바로는 1년 이식신 생존율이 86.2%, 5년 이식신 생존율은 86.6%로 비당뇨병 환자에 비해 감소되어 있으나 유의한 차이가 없었다.(12)

이에 저자들은 1987년 1월부터 1999년 1월까지 본원에서 행해진 1,417예의 신이식 환자들 중 당뇨병성 말기 신부전에 의해 신이식을 시행 받았던 환자 31예의 임상적 특성을 알아보며 환자 생존율과 이식신 생존율을 비당뇨병 신이식 환자들과 비교하며 생존율에 영향을 미치는 위험 요인을 알아보고자 하였다.

## 방법

1987년 1월부터 1998년 12월까지 신촌세브란스병원에서 생체신을 이용하여 신이식을 시행 받았던 1,417예의 환자에서 신이식 당시의 연령 등의 임상적 특성과 이식 전 투석 방법, 투석 기간, 이식신 소실 여부, 환자의 생존 유무 등의 기초 조사를 시행하였다. 이 중 신이식을 시행 받았던 당뇨병 환자 31예에 대하여 이식신 생존율 및 환자 생존율에 미치는 영향을 조사하기 위해 당뇨병의 이환 기간, 총 재원기간, 연평균 재원기간, 재원 원인, 동반 질환 등에 대하여 조사하였다.

생존율 분석은 SPSS® version 10.0을 이용하여 생명표법으로 산출하였고 상이한 그룹 간의 빈도의 차이는 chi-square로 검증하였으며 통계검정은 student's t-test로 실시하고 통계적 유의수준은 P값 0.05 이하로 설정하였다.

## 결과

### 1) 대상군의 신이식 당시의 임상적 특징

당뇨군의 임상적 특징은 Table 1과 같으며 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 이식 당시 평균 연령이 당뇨군은 48.2세로 비당뇨군의 35.7세보다 비교적 높은 양상을 보였다.

공여자와 수혜자와의 관계에서는 당뇨군과 비당뇨군에서 HLA-B 일치에서 두 군 간의 차이가 관찰될 뿐 대부분은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

### 2) 대상군의 임상적 결과

당뇨군과 비당뇨군의 임상적 경과는 Table 3과 같으며 평

Table 1. Clinical characteristics of patients at transplantation

	DM	Non-DM	P-value
Sex (M/F) (%)	19/7 (73.1%/26.9%)	904/456 (66.5%/33.5%)	0.537
Age (years)	48.2±8.24	35.7±11.17	0.061
Body weight (Kg)	60.3±8.70	57.8±13.52	0.477
Duration of dialysis (months)	14.5±19.15	16.9±22.41	0.417
BUN (mg/dl)	63.5±25.14	64.7±25.30	0.623
Creatinine (mg/dl)	10.4±2.69	17.6±8.15	0.472
Protein (g/dl)	6.5±0.63	6.7±0.78	0.685
Albumin (g/dl)	3.6±0.49	4.2±0.52	0.458
Cardiovascular disease (%)	10.5%	5.5%	0.550
Acute rejection within 1 year (episode/year)	0.40±0.62	0.44±0.67	0.670
Age of donor (years)	37±10.91	36.5±11.09	0.720

**Table 2.** Demographics of patients according to relationship between donor and recipient

	DM	Non-DM	P-value
ABO match	22 (73.3%)	1149 (81.5%)	NS*
HLA-B mismatch 0/1/2	6/24/1 (19.4%/77.4%/3.2%)	553/650/101 (42.4%/49.8%/7.7%)	0.024
HLA-DR mismatch 0/1/2	0/29/2 (0/93.5%/6.5%)	69/1065/170 (5.3%/81.7%/13.0%)	NS
LRD/LURD <sup>†</sup>	12/19 (36.7%/63.3%)	713/697 (50.6%/49.7%)	NS

\*NS = not significant statistically; <sup>†</sup>LRD = living related donor; LURD = living unrelated donor.

**Table 3.** Clinical outcomes of diabetic and non-diabetic patients

	DM		Non-DM	
	n	(%)	n	(%)
Mean follow up duration (months)		55.6±32.9		66.5±37.5
Died with functioning graft	1	3.2	76	5.4
Died after graft loss	7	22.6	54	3.8
Alive with functioning graft	21	67.7	1114	80.
Alive with graft loss	2	6.5	142	10.
Alive, all	23	74.2	1256	90.
Total	31		1386	
Proportion (%) of functioning grafts in patients still alive		67.7		88.7

균추적기간은 당뇨군이 55.6±32.9개월, 비당뇨군이 66.5±37.5개월이었다. 당뇨군 중 기능중인 이식신 상태로 사망한 사람이 1명, 이식신기능 소실상태로 사망한 환자가 7명 있었으며 생존해 있는 환자들 중에서 기능중인 이식신을 유지하고 있는 환자의 비율은 당뇨군이 67.6%, 비당뇨군이 88.7%였다.

### 3) 당뇨병 환자와 비당뇨병 환자의 생존율 비교

대상환자 1,417명 중 당뇨병 환자는 모두 31명이었으며 당뇨군에서 1년 생존율은 92.3%, 비당뇨군은 98.7%였으며 5년 생존율은 당뇨군이 84%로 비당뇨병군 93.4%에 비해 낮은 소견을 보였으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ( $P=0.0002$ , Life-table method, log-rank test)(Fig. 1).

### 4) 당뇨병군과 비당뇨병군의 이식신 생존율

당뇨군에서 이식신의 1년 생존율(death not censored survival)은 89.6%, 비당뇨군은 97.9%였으며 5년 이식신 생존율(death not censored survival)은 당뇨군이 80.6%로 비당뇨군 85.8%보다 낮았으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $P=0.04$ , Life table, log-rank test)(Fig. 2).

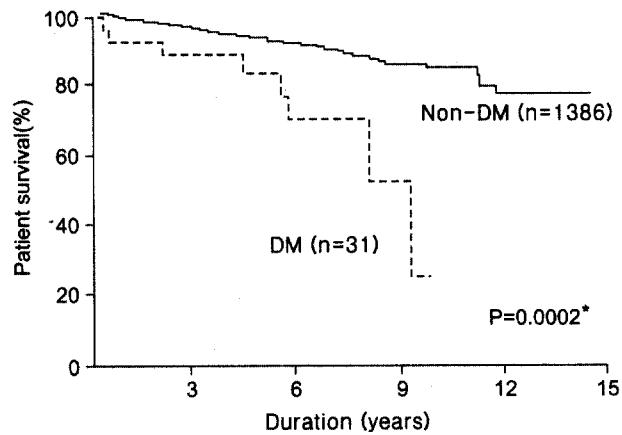


Fig. 1. Patient survival in diabetic and non-diabetic patients. \*log-rank test.

Death censoring을 시행하여 이식신 생존율(death censored graft survival)을 비교 분석한 결과에서는 다른 양상을 보여서 1년 이식신 생존율이 당뇨군 95%, 비당뇨군 91.7%로 비슷하였으며 5년 이식신 생존율도 당뇨군이 89.5%, 비당뇨

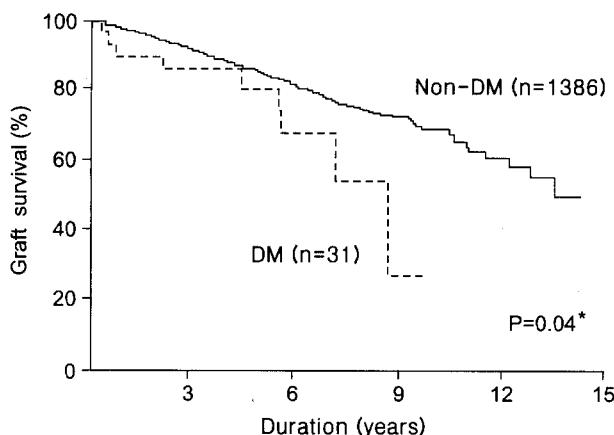


Fig. 2. Graft survival in diabetic and non-diabetic patients (death not censored survival). \*log-rank test.

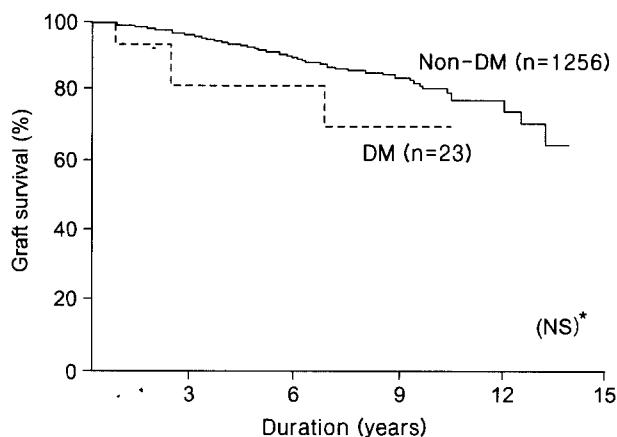


Fig. 3. Graft survival in diabetic and non-diabetic patients (death censored survival). \*log-rank test.

군이 90.2%로 큰 차이를 보이지 않았다( $P=0.966$ , Life table, log-rank test)(Table 4, Fig. 3).

### 5) 환자 생존율에 영향을 미치는 위험 요인 분석

전체 환자군의 환자 생존율에 영향을 미치는 인자로 연령, 공여자 연령, 이식 당시 BUN, creatinine, albumin, 흉부단순촬영상 심비대 유무, 심전도상 좌심실비후 유무에 대한 위험요인분석을 시행하였으나 모두 통계학적으로 유의하지 않았고 당뇨병 존재와 이식신 소실 유무만이 통계학적으로 유의하게 영향을 미치는 것으로 분석되어 당뇨병이 있는 환자가 비당뇨군에 비해 8.94배 높은 사망률 위험도(mortality risk)를 가졌으며 이식신이 소실된 환자가 이식신 기능을 유지하고 있는 환자군에 비해 mortality risk가 6.33배 높았다(Cox-regression model) (Table 5).

Table 4. Comparison of graft survival between diabetic patients and non-diabetic patients

	Death not censored		Death censored	
	DM	Non-DM	DM	Non-DM
1 year	89.6%	97.9%	95%	91.7%
5 year	80.6%	85.8%	89.5%	90.2%
10 year	26.3%	68.6%	63.3%	79.5%
P-value		0.043		0.966

Table 5. Analysis of risk factors influencing patient survival

	95% confidence interval	Odds ratio	P-value
DM	0.02 ~ 0.60	8.94	0.011
Graft loss	1.40 ~ 28.60	6.33	0.016
Age at allograft	0.13 ~ 9.89	1.14	NS
Age of donor	0.89 ~ 1.05	0.97	NS
HLA-B mismatch	0.35 ~ 9.07	1.77	NS
Related or unrelated	0.15 ~ 5.37	0.88	NS

## 고 칠

당뇨병성 말기 신부전 환자는 당뇨병성 망막병증, 말초신경병증, 심혈관 질환, 뇌혈관 질환, 자율신경병증 등 동반된 질환이 흔하여 신대체요법을 결정 시에는 개개인에 따라서 고려해야 할 사항이 많다.(13) 1991년 USRDS 자료에 의하면 당뇨병성 말기 신부전 환자의 67.1%가 혈액투석을 시행하고 신장 이식을 시행 받은 환자는 18.9%, 지속성 외래 복막 투석은 10.5%를 차지하고 있었다.(13) 복막투석을 시행 시에는 혈당조절, 복막염 빈도 증가, 높은 기술적 실패율(technical failure) 등의 단점을 가지고 있으며 혈액투석 시에는 자율신경병증으로 인한 저혈압, vascular access 유지 등의 문제를 고려해야 한다.

한편 신장 이식은 과거 당뇨병성 말기 신부전 환자에서 기피되는 성향을 보여왔으나 cyclosporine의 도입으로 인해 부신피질호르몬의 사용이 감소하고 이식성공률이 높아짐에 따라 점차 많이 시행되고 있어서 최근의 보고에 의하면 생체 이식일 경우에 5년 생존율이 93%로 비당뇨군과 비교하여 차이가 없는 것으로 알려져 있다.(14) 그러나 본 연구에서는 당뇨군이 비당뇨군에 비해 통계학적으로 유의하게 낮은 5년 생존율을 보이고 있었다. 이식신 생존율에 있어서도 최근의 외국 보고에서는 비당뇨군과 비교하여 큰 차이가 없다고 보고하였다(91% vs 76%) 본 연구에서는 이식

신 생존율에 있어서 비당뇨군에 비해 낮았으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $P=0.03$ ).<sup>(14)</sup>

하지만 이러한 양상은 death censoring을 실시한 결과에서는 다른 양상을 나타내어 당뇨군과 비당뇨군 간의 큰 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과로 미루어 볼 때 비록 당뇨병 자체로 인한 mortality나 morbidity 등으로 인해 전체 환자 생존율은 낮게 나타날지라도 당뇨병 환자에서 신장 이식의 시행이 mortality나 morbidity를 증가시키는 것은 아닌 것으로 보이며 당뇨 환자에서 신장 이식을 신대체요법으로서 적극 고려해야 할 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서는 1998년까지 신장 이식을 시행 받았던 환자들을 대상으로 한 결과이므로 대상 환자의 수가 적었으나 그 이후 더 많은 환자들에게 같은 분석을 시행한다면 정확한 결과를 알 수 있을 것으로 기대된다.

이식신 생존율에 영향을 미치는 위험인자 분석에서 특별한 요인은 관찰되지 않았으며 환자 생존율에 영향을 미치는 인자 분석에서는 당뇨 존재가 8.94배 높은 사망 위험률을 가지고 있었으며 또한 신이식 소실이 6.33배 더 높은 사망 위험률을 가지고 있는 것으로 분석되었다.

당뇨군과 비당뇨군의 임상적 특징에서는 두 군 간에 차이를 보이지 않았으나 흥미로운 점은 당뇨군에서 이식 시 평균연령이 48.2세로 비당뇨군의 평균연령 35.7세 보다 비교적 높은 양상을 보였다는 점인데 이는 당뇨에 의한 신대체요법을 시행해야 하는 말기 신부전으로 진행 시의 연령이 다른 질환보다 높은 것으로 해석될 수 있겠으며 이러한 차이가 생존율에 미치는 영향이 있을 것으로 생각되었으나 통계학적으로 위험인자로 유의하지는 않았다.

당뇨병에 의한 말기신부전 환자에서 이식을 고려 시 당뇨병성 신증의 재발의 위험이 또한 신장 이식을 고려 시 중요한 사항인데 이에 대해서는 구체적으로 연구된 바가 없었고 특히 당뇨병성 신증의 재발이 있었던 환자들이 만성거부반응으로 판정 받았을 가능성성이 높아서 이에 대한 정확한 조사가 힘들 것으로 생각되며 실제로 본 연구의 환자들도 당뇨병성 신증의 재발을 입증하기가 힘들었다.

당뇨병 환자들은 말초 신경 및 심혈관계 질환의 위험이 높은데 본 연구에서는 이식 전 이미 심혈관계 질환이 동반된 환자들은 3례였고 비당뇨군과 비교하여 통계학적으로 차이가 없었으며 위험인자로서도 의의가 없었고 이식 후 추가로 심혈관계 질환에 이환된 환자는 없었다. 그러나 한 연구에 의하면 당뇨병 환자에서 신장 이식을 시행한 30 예에서 30%에서 심근경색이나 협심증, 말초혈관질환, 뇌혈관계 질환 등의 병력을 가지고 있는 것으로 조사된 바가 있으며 신이식 소실과 환자생존율에 위험 인자로 분석된 바가 있었고 1년 생존율이 48%에 불과하고 2년 생존율이 24%에 불과하다고 보고한 바가 있다.<sup>(15)</sup> 다른 연구에서는 101명의 신이식을 시행 받은 당뇨병 환자에서 47개월간 추적 관찰한 결과 사망원인의 57%가 혈관계질환에 의한 것으

로 보고하였고 이식 당시 유병률이 41%였으나 추적관찰기간 이후에는 78%에 달한다고 보고하였다.<sup>(16)</sup> 이 외에도 당뇨병성 말기 신부전 환자에서 신장 이식을 시행 후 제기될 수 있는 문제로는 기회 감염, 당뇨병성 족부병변, 관상동맥 질환 등이 있을 수 있겠다.

요약하면 본 연구에서는 당뇨병성 말기 신질환에 의해 신이식을 시행 받은 환자들의 생존율은 비당뇨군과 비교하여 통계학적으로 유의하게 낮은 양상을 보였고 이식신 생존율에서도 비당뇨군과 비교하여 통계학적으로 유의하게 낮은 결과를 보였다. 그러나 death censoring을 실시한 결과에서는 신장 이식을 시행받은 당뇨병 환자군과 비당뇨병 환자군 간의 이식 생존율에 큰 차이를 보이지 않아서 이를 토대로 볼 때 당뇨병 자체로 인한 mortality와 morbidity로 인해 당뇨병 환자군이 낮은 환자 생존율이나 이식신 생존율을 보이고 있는 것으로 생각되며 이식 자체가 당뇨병 환자군에서 더 나쁜 영향을 주는 것으로는 생각되지 않는다.

## 결 론

본 연구에서는 당뇨병 환자군이 비당뇨병 환자군에 비하여 신장 이식 시행후 낮은 환자 생존율과 이식신 생존율을 가지고 있는 것으로 분석되었으나 death censoring을 시행한 결과에서는 두 군 간에 이식신 생존율에 큰 차이를 보이고 있지 않아서 당뇨병 자체로 인해 이식의 결과가 크게 달라지지 않는 것으로 생각된다. 따라서 당뇨병성 말기 신부전에 의해 신장 이식을 고려시에 기준에 분석된 여러 가지 위험 요인을 조사하고 이에 대한 적절한 치료가 함께 이루어져야 하며 당뇨병성 말기 신부전 환자에서도 신대체요법으로서 신장 이식을 적극 고려해야 할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992;19:403-18.
- US Renal Data System. Incidence and causes of treated ESRD. *Am J Kidney Dis* 1993;4(suppl2):30-7.
- EDTA Registry Report. Figures from Annual Report on Management of Renal Failure in Europe, XXIV, Vienna 1993.
- 대한신장학회. 한국의 신대체요법 현황. 대한신장학회 1999; 18:1-15.
- Degoulet P, Legrain M, Reach I, Aime F, Devries C, Rojas R, Jacobs C. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982;31:103-10.
- Bradley JR, Evans DB, Calne RY. Long-term survival in haemodialysis patients. *Lancet* 1987;1(8528):295-6.
- Held PhJ, Brunner F, Odaka M, Garcia JR, Port FK, Gaylin DS. Five-year survival for end-stage renal disease patients in

- the United States, Europe, and Japan, 1982 to 1987. *Am J Kidney Dis* 1990;15(5):451-7.
- 8) Rychlik I, Miltenberger-Miltenyi G, Ritz E. The drama of the continuous increase in end-stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(Suppl. 8):6-10.
- 9) Marcelli D, Spotti D, Conte F, Limido A, Lonati F, Malberti F, Locatelli F. Prognosis of diabetic patients on dialysis: analysis of Lombardy Registry data. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1895-900.
- 10) Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients:a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2603-11.
- 11) Ekberg H, Christensson A. Similar treatment success rate after renal transplantation in diabetic and nondiabetic patients due to improved short- and long-term diabetic patient survival. *Transpl Int* 1996;9:57-564.
- 12) 김지훈, 이준승, 장상필, 정해혁, 김송철, 한덕종, 박정식, 박수길. 서울중앙병원 신장이식의 임상적 분석. *대한신장학회지* 1999;18:974-83.
- 13) Markell MS, Friedman EA. Diabetic nephropathy, Management of end-stage patient. *Diabetic Care* 1992;15:1226-38.
- 14) Basadonna G, Matas AJ, Najarian JS. Kidney transplantation in diabetic patients: University of Minnesota experience. *Kidney Int* 1992;(Suppl 38)42:S193-6.
- 15) Rimmer JM, Sussman M, Foster R, Gennari FJ. Renal transplantation in diabetes mellitus. Influence of pre-existing vascular disease on outcome. *Nephron* 1986;42:304-10.
- 16) Lemmers MJ, Barry JM. Major role for arterial disease in morbidity and mortality after kidney transplantation in diabetic recipients. *Diabetes Care* 1991;14:295-301.