

사이크로스포린을 투여한 일차 생체 신이식의 생존률과 예후인자의 분석

연세대학교 의과대학 장기이식 연구소¹⁾ 및 외과학교실²⁾

김유선^{1,2)} · 김명수^{1,2)} · 김순일^{1,2)} · 정철운²⁾ · 이호영¹⁾ · 한대석¹⁾
김병길¹⁾ · 정현주¹⁾ · 김수현²⁾ · 이은미²⁾ · 박기일^{1,2)}

〈요 약〉

사이크로스포린을 주면역억제제로 사용한 이후 이식신 생존률이 뚜렷하게 향상되었다는 사실은 이미 국내외적으로 널리 알려진 사실이나 이식신 생존률에 영향을 주는 예후인자에 관한 국내의 분석보고는 아직은 미흡한 실정이다. 이에 저자들은 1979년부터 1994년 9월까지 연세대학교 부속 세브란스병원에서 시행한 1,221예의 신장이식예중 사이크로스포린을 주면역억제제로 사용한 1,043예의 일차 생체 신장이식예를 대상으로 이식신 생존률에 영향을 미치는 예후인자에 관하여 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

전체 1,043예중 414예(39.7%)는 혈연간 이식이었으며, 나머지 629예(60.3%)는 비혈연간 이식이었다. 전체 대상자를 평균 53.2개월간 추적검사한 결과 이식신의 1년, 3년 및 5년 생존률은 각각 96.2%, 89.8% 및 82.2%이었으며 이식후 1주일, 1개월 및 1년내에 발생한 급성거부반응의 빈도는 각각 11.0%, 23.0% 및 33.9%이었다. 혈연간 이식의 경우 5년 이식신 생존률은 82.4%이며 비혈연간의 경우는 81.6%이었다.

일차 생체 신이식의 이식신 생존률에 영향을 미치는 위험인자는 수여자의 나이(50세 이상), 1년내의 급성거부반응의 기왕력, ABO혈액형의 적합여부, 공여자의 나이(50세 이상) 등이었다. 그러나 혈연간 또는 비혈연간 이식군으로 대별하여 각각 그 위험인자를 분석하여 보면, 혈연간 이식군에서는 1년이내의 급성거부반응의 기왕력, ABO혈액형의 적합여부 및 공여자의 나이(50세 이상) 등이 주요 위험인자인 반면 비혈연간 이식군에서는 수여자의 나이(50세 이상) 및 1개월내 급성거부반응의 기왕력 등이 이식신 생존률에 영향을 주는 위험인자이었다. 조기 급성거부반응의 기왕력은 양군 모두에서 의미있는 위험인자로 이식신 생존률에 영향력이 가장 큰 예후인자이었다.

이상의 결과로 생체 신이식의 경우 혈연간의 이식은 물론 비혈연간의 이식도 성공률이 양호함을 알 수 있었고 현재 우리나라에서 많이 시행되는 공공기관을 통한 교환이식등이 계속 활성화되면 장기부족현상을 극복할 수 있을 것으로 사료된다.

서 론

사이크로스포린을 주면역억제제로 사용한 이후 이식신 생존률이 뚜렷하게 향상되었다는 사실은 이미 널리 알려진 사실로 본원에서도 1984년 사이크로스포린을 주면역억제제로 사용 후 이전에 비해서 이식신 생존률이 현저하게 증가하였음을 이미 보고한 바 있다¹⁾. 사

이크로스포린을 주면역억제제로 투여 받은 이식 환자의 이식신 생존률에 영향을 미치는 예후인자로서 공여자 및 수여자의 특성과 조기 급성거부반응의 발생등과 관계되는 여러 상황이 많이 거론되고 있으나, 이러한 결과는 사체 신이식을 주로 하는 서구의 결과로 생체 신이식이 대부분인 우리나라에 그대로 적용하기에는 어려운 실정이었다. 아울러 이식신 생존률에 영향을 주는 예후인자에 관한 국내의 분석보고도 미흡한 것이

사실이었다. 그러나 1980년대 후반이후 우리나라의 신장이식의 건수가 급격히 증가하면서 우리나라에서도 단일기관에서의 신장이식예가 1,000예를 상회하는 기관이 등장하게 되었다. 이에 저자들은 우리나라의 신장이식의 실정을 파악하고자 사이크로스포린을 주면역억제제로 처치한 1,043예의 일차 생체신장이식 예를 대상으로 그 결과를 분석하여 이식신 생존률에 영향을 미치는 예후인자를 알아 보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1984년부터 1994년 9월까지 연세대학교부속 세브란스병원에서 사이크로스포린을 주면역억제제로 처치한 신장이식예는 1,105예로 그 중 25예의 신장 재이식, 21예의 사체 신이식과 32예의 소아 신이식(수여자의 나이가 16세 이하)를 제외한 1,043예를 연구대상으로 하였다.

공여자와 수여자간의 ABO혈액형이 적합하고 림프구 교차반응검사상 음성인 경우 신이식을 시행하였으며 공여자는 혈연간인 경우 최소한 one-haplotype적합 이상인 경우, 비혈연간의 경우 DR항원이 1개또는 그 이상 적합하거나 A+B항원이 4개중 2개또는 그 이상 적합한 경우 신장이식을 시행하였다. 그러나 2예(0.2%)에서는 불가피하게 이 원칙에 어긋나는 경우도 있기도 하였다.

사이크로스포린은 초기 12~14mg/Kg으로 유도하여 단일크론항체를 이용한 방사선면역검사로 전혈내의 사이크로스포린농도가 술 후 초기에는 250ng/ml 내외로, 술 후 1년이 경과 후에는 150ng/ml를 유지되게 하였다. 스테로이드는 Methylprednisolone 1,000mg으로 유도한 후 점차 감량하여 유지량이 prednisone 0.2mg/kg(10-12.5 mg/day)되게끔 조절하였다. 급성 거부반응이 의심될 시에는 스테로이드 강타요법(Steroid pulse therapy) 또는 스테로이드 재순환 경구요법을 시행하였으며 이에 반응이 없는 경우에는 OKT3(Orthoclone anti-CD3 antibody), ALG(Anti-lymphocyte globulin) 또는 ATG(Anti-thymocyte globulin)등을 사용하였다.

통계프로그램 BMDP 1L을 이용하여 Kaplan-Meier방법에 의한 생존률을 구하였으며 상이한 그룹

간의 생존률의 차이는 Mantel-Cox법에 의해 유의수준 0.05이하로 검증하였다. 상이한 그룹간의 빈도의 차이는 Pearson's Chi-square나 Yates' Chi-square로 유의수준 0.05로 검증하였다. 다변수분석은 BMDP 2L (Cox Proportional Hazards Model)을 이용한 각 변수간의 비교 위험도(Relative Risk)로 분석하였으며 각 변수의 유의수준은 stepwise regression method에 의거하여 구하였다.

이식신이 기능하는 상태에서 환자가 사망한 경우도 이식신 소실로 취급하였으며 환자의 최소 추적기간은 12개월이었다.

결 과

1. 전체 신이식환자의 특성

총 1,043예중 414예(39.7%)는 혈연간, 629예(60.3%)는 비혈연간 신이식이었다.

혈연간 이식군과 비혈연간 이식군간의 수여자및 공여자의 연령분포를 비교해 보면 두 군간에 큰 차이가 있음을 알 수 있는데, 혈연간 이식군에서는 고령의(50세 이상의) 공여자 비율이 31.4%로 비혈연간 이식군의 3.5%에 비해 높은 반면($p < 0.01$), 비혈연간 이식군에서는 고령의 수여자 비율이 17.0%로 혈연간 이식군의 5.8%보다 높았다($p < 0.01$). 성별분포에 있어서도 전체적으로 공여자와 수여자 모두에서 남자의 빈도가 높았으나, 혈연간 이식군인 경우 여자가 남자에게 공여하는 경우가, 비혈연간 이식군인 경우 남자가 여자에게 공여하는 경우가 상대적으로 많았다. 이식전 B형 간염 항원의 양성 빈도 및 이식전 당뇨병 빈도는 두 군사이에 큰 차이가 없었다(Table 1).

2. 신이식후 성적

평균 53.2개월의 추적조사 결과 188예(18.0%)의 이식신의 소실과 82예(7.9%)의 환자 사망 예가 관찰되어 이식후 5년 이식신 생존률은 82.2%, 환자 생존률은 92.0%이었다. 이식후 1주일, 1개월 및 1년내의 급성거부반응의 발생빈도는 각각 11.0%, 23.0% 및 33.9%이었다. 혈연간 이식의 경우 5년 이식신 생존률이 82.4%이었으며 비혈연간 이식의 경우는 81.6%로 양 군간의 차이는 없었다(Table 2-1).

전체 이식신 소실예중 76예(40.4%)는 환자사망에

Table 1. Demographic Comparison between the Related and Unrelated-donor Group

factors	Related-donor	Unrelated-donor	Total	p-value
Recipient's Age > 50	24 / 414 (5.8%)	107 / 629 (17.0%)	131 / 1043 (12.6%)	<0.0001
Donor's Age > 50	130 / 414 (31.4%)	22 / 629 (3.5%)	152 / 1043 (14.6%)	<0.0001
Recipient's Sex (M:F ratio)	3 : 1	2 : 1	2.3 : 1	0.0042
Donor's Sex (M:F ratio)	1 : 1	3 : 1	1.9 : 1	<0.0001
Pre-Tx* D.M.	6 / 414	19 / 629 (3.0%)	25 / 1043 (2.4%)	0.10
Pre-Tx* HBsAg(+)	13 / 414 (3.1%)	19 / 629 (3.0%)	32 / 1043 (3.1%)	0.91

* : Pre-Tx : Pre-Transplantation

Table 2-1. Overall Results after Primary Renal Transplantation

Parameters	Results
Graft survival rate	1-year 96.2%
	3-year 89.8%
	5-year 82.2%
Patient survival rate	1-year 97.2%
	3-year 94.2%
	5-year 92.0%
Early rejection incidence	≤ 1 week 11.0%
	≤ 1 month 23.0%
	≤ 1 year 33.9%

Table 2-2. Causes of Failure after Primary Renal Transplantation

Cause of failure	No.
Graft	patient death 76
	rejection 97
	non-compliance 8
	recurred/De Novo GN* 6
Patient	infectious dis 50
	cerebro-/cardiovascular dis 13
	liver dysfunction 5
	cancer 3
	others 11

* GN : Glomerulonephritis

의한 이식신 소실(patient death with functioning graft)이었으며, 97예(51.6%)는 급성 및 만성 거부반응에 의한 이식신의 소실로, 이상의 2가지 원인에 의한 이식신의 소실이 전체 이식신 소실의 90% 이상을 차지하였다. 환자 사망의 원인을 살펴보면 감염에 의한 사망(50예, 61.0%)과 심장 및 뇌혈관 질환에 의한 사망(13예, 15.9%)의 예가 가장 많았다. 조절되지 않은 거부반응에 의하여 이식신 기능이 소실되어 면역억제

Table 3. Risk Factors Affecting the Graft Survival Based on 1,043 Transplants (Multi-variate Analysis)

Risk factors	Relative Risk	p-value*
Recipient' Age > 50	2.19	0.0001
Rejection within 1 year	1.94	0.0000
ABO not identical	1.66	0.0023
Donor's Age > 50	1.64	0.0109
Rejection within 1 month	0.98	> 0.05
Recipient-Donor relation (related vs. unrelated)	1.09	> 0.05

* : p-value was calculated by Stepwise regression

제를 중단하고 투석요법으로 전환을 시도하였으나 투석중 급성 폐부종의 발생, 투석의 임의중단 또는 포기로 사망한 환자가 6명이 있었으며 이런 경우 이식신 실패의 원인은 거부반응으로, 사망의 원인은 기타군으로 분류하였다(Table 2-2).

3. 생체 신이식의 이식신 생존률에 영향을 미치는 인자들

총 1,043예를 대상으로 이식신 생존률에 영향을 미치는 인자를 다변수분석한 결과, 수여자의 나이(50세 이상과 50세 이하), 1년내의 급성 거부반응의 기왕력, ABO 혈액형의 적합성, 공여자의 나이(50세 이상과 50세 이하) 등이 이식신 생존률에 영향을 미치는 의미있는 인자들이었다. 수여자와 공여자의 관계(혈연간 이식 여부)는 다변수분석 및 단변수분석 모두에서 생존률에 영향을 미치지 않았다. 1개월 이내의 급성 거부반응의 기왕력은 단변수분석에서는 p-value가 0.01 이하로 의미 있게 나왔으나, 다변수분석에서는 1년내 급성 거부반응의 기왕력에 비해 장기적인 이식신 생존률에 미치는 영향력이 상대적으로 약하였다. 다변수분석에서 대상 예가 적어 그 상대 위험도(Relative Risk)가 적

있던 당뇨병군 및 B형 간염항원 양성군의 생존률은 단 변수분석에서는 비교군에 비해 현저하게 낮은 것으로 분석되었다(Table 3, 4).

4. 수여자 및 공여자의 혈연관계여부에 따른 이식신 생존률에 영향을 미치는 인자의 차이

전체 이식예를 혈연간 이식군과 비혈연간 이식군으로 나누어 각각의 경우에서 이식신 생존률에 영향을 미치는 인자를 다변수분석으로 구해 본 결과, 혈연간 이식군에서는 1년 이내의 급성거부반응의 기왕력,

ABO혈액형의 적합도 및 공여자의 나이 등이 이식신 생존률에 영향을 미치는 인자인 반면, 비혈연간 이식군의 경우에서는 수여자의 나이와 1개월 이내의 급성거부반응의 기왕력 등이 이식신 생존률에 영향을 미치는 위험인자이었다(Table 5). 이렇게 혈연간 이식군과 비혈연간 이식군에서의 위험인자가 서로 상이한 이유는 두 군의 연령 및 성별 분포가 현저하게 차이가 있기 때문으로, 고령의 수여자가 적었던 반면 고령의 공여자가 많았던 혈연간 이식군에서는 공여자의 나이, 고령의 공여자가 적었던 반면 고령의 수여자가 많았던 비혈연간 이식군의 경우 수여자의 나이가 이식신 생존률에 영향을 미치는 인자로 작용하였다.

Table 4. Risk Factors Affecting the Graft Survival Based on 1,043 Transplants (Uni-variate Analysis)

Risk factors		5yr GSR*(%)	p-value
Recipient's Age	Age≤50	83.4	<0.0001
	Age>50	72.2	
Rejection within 1 year	No	85.3	<0.0001
	Yes	76.2	
ABO compatibility	Identical	84.9	0.0007
	compatible	72.2	
Donor's Age	Age≤50	83.1	0.0027
	Age>50	75.9	
Rejection within 1 month	No	84.1	0.0006
	Yes	76.2	
Pre-Tx D.M.	No	82.5	0.0055
	Yes	74.4	
Pre-Tx HbsAg	Negative	83.1	<0.0001
	Positive	52.7	
Recipient-Donor Relation	Related	82.4	0.76
	Unrelated	81.6	

* 5yr GSR : 5 year Graft Survival Rate

급성거부반응의 발생 여부는 혈연간 이식군이나 비혈연간 이식군 모두에서 이식신 생존률에 영향을 미치는 주요 위험인자이었다. 아울러 이러한 급성거부반응의 기왕력(1개월내 또는 1년내 급성거부반응의 기왕력)은 단변수분석에서는 모두 이식신의 생존률에 영향을 미쳐 급성거부반응의 기왕력군에서의 장기 생존률이 급성거부반응의 비경력군에 비해 현저하게 낮았다(Table 6).

조직 적합항원이 절반(one-haplotype match) 이상 적합한 혈연간 신이식의 경우 ABO혈액형의 적합여부는 이식신의 생존률에 큰 영향을 미쳐서 ABO혈액형 완전일치군의 이식신 5년 생존률이 87%에 이른 반면 수혈가능한 ABO혈액형 비일치군은 65.8%에 불과하였다(p<0.01). 비혈연간 신이식군에서는 ABO혈액형 적합도에 따른 이식신 5년 생존률은 ABO혈액형 완전일치군이 83.4%로 ABO혈액형 비일치군의 73.3%에 비해 다소 높은 경향은 있었으나(positive trend) 통계학적으로 의미는 없었다(p=0.14)(Table 6).

Table 5. Factors Affecting the Graft Survival according to the Recipient-Donor Blood Relation (Multi-variate Analysis)

Risk factors	Related donor (n=414)		Unrelated donor (n=629)	
	Relative Risk	p-value	Relative Risk	p-value*
Recipient' Age > 50			2.49	0.0000
Rejection within 1 year	2.26	0.0010		
Not identical ABO	2.44	0.0009		
Donor's Age > 50	1.78	0.0217		
Rejection within 1 month			1.73	0.0096
Degree of HLA match	1.36	>0.05	1.05	>0.05

* : p-value was calculated by Stepwise regression

Table 6. Risk Factors Affecting the Graft Survival according to Recipient-Donor Blood Relation (Univariate Analysis)

Risk factors		Related donor (N=414)		Unrelated donor (N=629)	
		5 yr GSR*(%)	p-value*	5yr GSR*(%)	p-value*
Recipient's Age	Age<=50	82.9	0.84	84.1	0.0000
	Age>50	83.5		69.6	
Rejection within 1 year	No	86.2	0.0001	84.0	0.0167
	Yes	73.5		77.5	
ABO compatibility	identical	87.0	0.0000	83.4	0.14
	compatible	65.8		73.3	
Donor's Age	Age<=50	85.3	0.0057	81.9	0.07
	Age>50	75.2		73.3	
Rejection within 1 month	No	84.6	0.0227	83.5	0.01
	Yes	76.1		76.2	
Degree of HLA matching	HLA identical	92.1	0.0543		0.94
	One haplo match	80.6			
	1-2 Ag match		82.1		
	3 Ag match		80.6		
	4-5 Ag match			82.9	

* GSR : Graft Survival Rate

Table 7. Graft Survival Rate and Incidence of Acute Rejection According to the HLA Matching in Related Donor Transplants (n=414)

Degree of matching	N	Graft survival rate(%)			Incidence of acute rejection(%)		
		1-year	3-year	5-year	1 wk	1 month	1 yr
HLA identical	82	100	98.7	92.1	1.2	4.9	11.0
One-haplotype	332	96.1	90.6	80.6	12.0	24.1	34.9
p-value			0.0543		<0.01	<0.01	<0.01

Table 8. HLA-DR Matching Effect in Unrelated Donor Transplants (n=629)

Degree of matching	N	Graft survival rate(%)			Incidence of acute rejection(%)		
		1-year	3-year	5-year	1 wk	1 month	1 yr
DR-0	14	100	92.3	65.9	7.1	21.4	35.7
DR-1	575	95.8	88.4	82.4	12.3	25.2	37.0
DR-2	40	92.5	88.4	74.4	74.4	20.0	27.5
p-value			0.83		0.33	0.73	0.48

조직적합항원(HLA) 적합도에 따른 이식신 생존률의 차이를 살펴보면 혈연간 및 비혈연간 이식군 모두에서 조직적합항원 적합도에 따른 이식신 생존률의 차이는 거의 없었으며 다변수분석에서도 조직적합항원의 일치정도가 이식신 생존률에 미치는 영향은 상대적으로 미약하였다(Table 5). 특히 혈연간 이식군의 경우 조직적합항원의 완전일치군(HLA identical)의 5년 이

식신 생존률이 92.1%인 반면 절반일치군(one haplo-type)인 경우는 80.6%으로 이식신 생존률에 약 10%의 차이는 있었으나 통계학적 의미를 부여하기는 어려웠다(p=0.0547)(Table 7). 마찬가지로 비혈연간 신이식군에서의 조직적합항원의 적합도(HLA-DR 단독 혹은 HLA-A,B,DR 병합 적합도)도 단변수(Table 8, 9) 및 다변수분석(Table 5) 모두에서 이식신의 생존률

Table 9. HLA Matching Effect(HLA-A+B+DR) in Unrelated Donor Transplants (n=629)

Degree of matching	N	Graft survival rate(%)			Incidence of acute rejection(%)		
		1-year	3-year	5-year	1 wk	1 month	1 yr
1 - 2 Ag	347	95.7	89.0	82.1	14.1	28.5	40.9
3 Ag	234	96.6	88.6	80.6	9.4	20.9	32.1
4 - 5 Ag	48	91.7	88.4	81.6	11.8	24.8	36.4
p-value			0.94		0.10	<0.01	<0.01

에는 영향을 미치지 못하였다.

고 찰

사이크로스포린을 주면역억제제로 사용하면서 이식신의 생존률 및 환자 생존률에 많은 향상이 있어 왔으며 본원에서도 사이크로스포린을 주면역억제제로 처치할 경우 아자티오프린(Azathioprine)을 주면역억제제로 처치한 경우보다 18.5%의 이식신 생존률의 증가를 이미 보고한 바 있다²⁾. 아울러 사이크로스포린을 주면역억제제로 사용함으로써 이식신의 생존에 영향을 미치는 인자에 관한 분석이 그간 몇차례 시행되었으며 본원에서도 500예와 700예에 대한 분석^{2, 3)}은 이미 보고된 바가 있다. 그러나 이전의 분석이 아자티오프린(Azathioprine)을 주면역억제제로 처치한 신이식군과의 비교에 중점을 둔 관계로 사이크로스포린 처치군에 대한 분석이 미약하였으며 전체적인 추적기간이 짧았다. 이에 저자들은 대상군 설정에 있어서 생존률에 영향을 줄 수 있는 특수조건을 가진 몇가지 집단군(재이식군, 소아이식군, 사체신이식군)을 본 연구에서 제외하고 최소한 1년이상 추적조사가 완료된 환자를 대상으로 이식신 장기(長期)생존률에 영향을 미치는 인자에 관한 연구를 시작하였다.

사이크로스포린을 주면역억제제로 처치한 이식환자의 전체적인 이식신의 1년 및 5년 생존률은 각각 96.2%와 82.2%이었으며 급성거부반응의 빈도는 1주일내에 발생하는 경우가 11.0%, 1개월내가 23.0%이며 1년내 급성거부반응의 빈도는 33.9%이었다. 이는 UNOS의 1994년 보고⁴⁾와 비교해 보건대 큰 차이가 없었으며 일차 생체 신이식을 보고하는 다른 기관의 성적³⁾과 비교해서도 큰 차이를 보이지 않고 있다.

본원에서 시행된 이식환자의 이식신 생존률에 영향을 미치는 인자에 대해 살펴보면 전체적으로는 수여자

의 나이, 급성거부반응의 기왕력, ABO혈액형의 적합정도, 공여자의 나이등이 유의한 영향을 미치는 인자로 작용하였다. 이는 수여자와 공여자간의 조직적합항원의 적합정도나 수여자와 공여자간의 관계등이 주요 위험인자로 작용했던 아자티오프린(Azathioprine) 처치군의 결과^{2, 3)}와는 분명한 차이가 있다.

사이크로스포린을 주면역억제제로 사용함으로써 조직적합항원의 적합여부가 이식신 생존률에 영향을 미치는지 여부에 대해서는 그간에 많은 논란이 있었다. 대부분의 다기관 조사⁶⁻⁹⁾에서는 조직적합항원의 적합정도가 이식신 생존률에 영향을 미치는 제일 중요한 인자이며^{6, 7)} 이식초기(UNOS에서는 3개월⁶⁾, Eurotransplant에서는 6개월⁹⁾로 정의하였음)에는 조직적합항원의 DR항원의 적합여부가, 이식후기에는 조직적합항원의 B항원의 적합여부가 주로 영향을 미친다고 보고하고 있다. 그러나 이러한 결과는 전체적인 이식성적이 상이한 다기관의 성적을 취합한 결과로 일정한 원칙하에 환자치료가 시행된 단일기관에서의 보고에서는 이러한 조직적합항원의 적합도에 따른 이식신 생존률의 차이를 발견할 수 없기도 하였다. 즉 조직적합항원의 적합도에 따른 이식신 생존률의 차이가 거의 없거나^{10, 11)} 일부 항원(DR항원)의 적합도만이 이식신 생존률에 영향을 미치는 것¹²⁾으로 보고되고 있다. 더구나 생체신이식의 경우 조직적합항원의 비일치군(0-Haplotype matched)의 이식신 생존률이 조직적합항원의 절반일치군(one-haplotype matched)에 비해 차이가 없었으며 조직적합항원의 일치정도가 우수한 사체 신이식과 비교해서도 그 성적이 우수하다고 보고^{13, 14)}하고 있다. 이와 같이 생체신이식에서 조직적합항원의 일치정도에 따른 이식신 생존률에 미치는 영향이 미약한 이유는 생체신이 가지는 우수성 즉 사체신 추출과정에서 생길 수 있는 이식신의 손상을 피할 수 있으며¹⁴⁾, 이식직후 이식신이 바로 정상기능을 한

Table 10. Graft Loss in Elderly(age>50) Recipients

I. Causes of Graft Loss							
Cause of graft loss	Age ≤ 50		Age > 50		Total		
patient death	49 (32.5%)		27 (73.0%)		76		
rejection	102 (67.5%)		10 (27.0%)		112		
Total	151 (100.0%)		37 (100.0%)		118		
<i>p</i> <0.05							
II. Times to Graft Loss							
Cause of death	Post-Tx yrs						Total
	≤ 1yr	1-2yr	2-3yr	3-4yr	4-5yr	> 5yr	
Infection	8	2	2	1	1	4	18
Cardiovascular dis	2	2	0	0	0	0	4
Others	3	1	1	1	1	0	7
Total	13(44.8%)	5(17.2%)	3	2	2	4	29(100.0%)

* *post-Tx yrs* : *post-transplantation years*

다는 사실¹³⁾을 대부분의 보고에서 지적하고 있다.

본원에서 시행된 신이식의 성적을 조직적합항원의 적합정도에 따라 살펴보면 조직적합항원의 완전일치군(HLA identical)을 제외하고는 이식신 생존률에 큰 차이를 보이지 않았다(Table 6). 비록 조직적합항원 완전일치군의 5년 이식신 생존률이 92.1%로 타군에 비해 10%정도 높았으나(Table 7) 아자티오프린(Azathioprine)을 주면역억제제로 사용하였던 시기의 생존률 차이인 21%²⁾에 비해서는 현저히 감소하였으며 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않고 있었다(*p*=0.0543). 비혈연간 신이식의 조직적합항원의 적합도에 따른 생존률에서도 조직적합항원 DR의 적합도에 따른 생존률(Table 8) 및 조직적합항원 A, B 및 DR의 적합도에 따른 생존률(Table 9)의 차이가 분명히 보이지 않았다. 그러나 조직적합항원의 적합도에 따른 급성거부반응의 빈도에 있어서는 조직적합항원의 적합정도가 낮을 수록 급성거부반응의 빈도가 분명히 높았다(Table 7, 9). 이러한 조직적합항원의 적합도에 따른 급성거부반응의 빈도 차이가 있음에도 불구하고 이식신 생존률에 있어서 큰 차이를 보이지 않는 이유는 강력한 면역억제제인 사이크로스포린을 주면역억제제를 사용하면서 과거에 비해 급성거부반응의 조절이 용이해 졌으며¹⁰⁾ 보다 강력한 면역억제제인 항림프구항체를 치료에 적용함으로써 과거에 비해 급성거부반응에 의한 조기이식신 소실의 가능성이 많이 감소하였기 때문이다. 실제로 1980년대 중반이후 사용하기 시작한 항림프구항체(OKT3, ALG, ATG)는 전반적인

이식신 생존률을 많이 향상시키는 것으로 보고 되고 있으며¹⁵⁾ 본원에서도 이에 대한 단기적인 효과를 이미 보고 한 바가 있었다¹⁶⁾.

사체신이식 및 다기관 조사를 근거로 한 UNOS의 보고¹⁷⁾와 달리 본원에서 시행된 이식환자의 이식신 생존률에 가장 큰 영향을 미치는 인자는 수여자의 나이 및 급성거부반응의 빈도이었다. 본원에서 시행된 50세 이상의 수여자에서의 이식신 생존률이 낮은 이유는 50세 이상의 이식환자의 이식신 소실의 대부분(37예중 27예, 73%)이 환자사망에 의한 이식신 소실인 사실과 이러한 이식신 소실이 이식후 1년 이내에 많이 일어난다는 사실에 기인한 듯 싶다(Table 10). 고령환자의 신이식성적에 관하여는 본원에서도 이미 50세 이하의 환자에 비해 50세 이상의 환자에서 이식신의 생존률이 낮다는 바를 보고한 바가 있다¹⁸⁾. 그러나 고령 이식환자의 감염에 대한 예민성, 심혈관계질환에 의한 사망의 가능성에도 불구하고 사이크로스포린을 주면역억제제를 투여한 고령 이식환자의 생존률이나 이식신 생존률이 젊은 연령군과 차이가 없다는 보고가 최근 많아지고 있으며 이러한 보고에 의하면 고령환자에 대한 생존률 증가는 적절한 면역억제제 투여로 감염에 의한 이식신 소실의 예를 감소시킴으로서 가능하다고 한다¹⁹⁻²¹⁾. 따라서 본원에서 시행된 고령환자의 이식신 소실이 면역학적 거부반응에 의한 것이기 보다 환자사망에 의한 것이 대부분이고 이러한 환자사망의 대부분이 감염과 심혈관계질환이라는 점에서 앞으로 시행할 고령환자에 대한 이식에 있어서 반드시 이러한 사실에

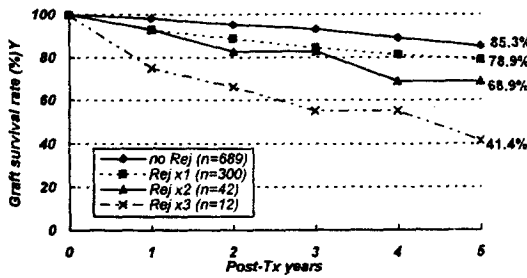


Fig. 1. Graft survival rate according to the numbers of acute rejection within 1 year.

Table 11. Causes of Graft Loss According to the ABO Compatibility

	ABO identical	ABO compatible	Total
Patient death	15 (33.3%)	7 (28.0%)	22
Rejection	30 (66.7%)	18 (72.0%)	48
Total	45(100.0%)	25(100.0%)	70

$p > 0.05$

의거한 충분한 전처치가 선행되어야 하며 이에 따라 생존률의 증가를 기대할 수 있으리라고 생각된다.

급성거부반응의 기왕력은 본원에서 이미 보고된 내용^{2, 3)}이나 외국문헌에서 보고된 바^{4, 5, 14, 17)}와 같이 일관되게 이식신 생존률에 나쁜 영향을 미치는 의미있는 인자로, 본 연구에서도 전체적으로 1년내 급성거부반응의 기왕력이 이식신의 생존률에 많은 영향을 미쳤다. 특히 1년내 발생하는 급성거부반응의 횟수에 따라 장기적인 이식신 생존률에 많은 차이를 보인다는 사실(Fig. 1)은 급성거부반응이 직접적으로 장기적인 이식신 소실에 영향을 미침을 의미하며 이에 대한 분석으로 만성거부반응에 대한 연구가 현재 본원에서 진행 중이다.

ABO혈액형의 적합정도는 전체적으로 이식신 생존률에 영향을 미치는 인자이며 혈연간 이식인 경우에서 특히 많은 영향을 미치고 있다(Table 6). ABO혈액형의 수혈 가능한 비일치군에서의 이식신 소실의 많은 이유가 ABO혈액형 완전일치군과 마찬가지로 대부분이 거부반응에 의한 것이고(Table 11) 전체적인 이식신 생존률이 10%정도 높은 조직적합항원 완전일치군(HLA identical)을 제외한 혈연간 이식군에서의 ABO혈액형 적합정도는 이식신 생존률에 분명한 차이를 보였다($p < 0.05$)(Table 12). 이는 ABO혈액형의

Table 12. Graft Survival Rate(%) According to the ABO Compatibility in Related One Haplotype Transplants (N=332)

	N	1 year	3 years	5 years
ABO identical	264	97.7	93.9	86.0
ABO compatible	68	89.7	77.7	60.0

$p < 0.0001$

적합정도가 조직적합항원 절반일치군(one-haplotype match)의 혈연간 이식군에서는 이식신 생존률에 분명히 영향을 미치는 것을 의미한다. 이러한 결과는 과거 본원에서 시행된 연구²²⁾의 예상과는 상치되는 결과로 이는 보다 많은 이식예의 축적과 장기간의 추적조사에 따른 결과의 변동이라 생각할 수 있다.

본 연구에서 시행한 위험인자를 보면 급성거부반응의 기왕력만이 혈연간 이식과 비혈연간 이식 모두에 의미있는 인자이고 나머지 인자들은 공여자의 종류에 따라 차이만을 알 수 있다. 즉 혈연간 이식인 경우에는 ABO혈액형 적합성과 공여자의 나이가, 비혈연간 이식인 경우에는 수여자의 나이가 의미있는 인자로 작용하였는데 이는 혈연간 이식군과 비혈연간 이식군의 수여자와 공여자의 연령분포에서 현격한 차이를 보여 기 때문이었다. 혈연간 이식의 수여자의 평균연령은 33.2세로 비혈연간 이식의 수여자 평균나이 39.8세에 비해 젊었으며 50세이상의 수여자의 비율도 비혈연간 이식군에서는 17.0%이나 혈연간 이식에서는 5.8%에 불과하였다. 따라서 전체적인 분석결과와 다르게 혈연간 이식군에서 수여자의 나이가 의미있는 인자가 되지 못한 것은 그 대상자의 비율이 적었기 때문이라 생각된다. 마찬가지로 비혈연간 이식군에서 공여자의 연령이 의미있는 인자로 작용치 못한 것도 같은 이유라 생각된다.

결론적으로 사이크로스포린을 주면역억제제로 처치한 일차 생체 신이식에서 이식신의 생존률에 영향을 미치는 인자는 전체적으로 급성거부반응의 기왕력, 수여자의 나이, ABO혈액형의 적합정도 및 공여자의 나이 등이나, 혈연간 이식군과 비혈연간 이식군 모두에서 위험인자로 영향을 미치는 인자는 급성거부반응의 기왕력으로 초기 급성거부반응이 이식신 생존률에 영향을 미치는 가장 중요한 인자임을 알 수 있었다.

= Abstract =

**Analysis of Risk Factors Affecting
the Primary Living Donor Renal
Allograft Survival
: A Single Center Study Based
on 1,043 Transplants**

Yu Seun Kim^{1, 2)}, Myoung Soo Kim^{1, 2)}
Soon Il Kim^{1, 2)}, Chul-Woon Chung²⁾
Ho Yung Lee¹⁾, Dae Suk Han¹⁾,
Pyung Kil Kim¹⁾, Hyeon Joo Jeong¹⁾,
Soo Hyun Kim²⁾, Eun Mi Lee²⁾
and Kiil Park^{1, 2)}

*Institute for Transplantation Research¹⁾
& Department of Surgery²⁾, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea*

A total of 1,043 out of the 1,105 kidney transplantations (TLXs) performed between 1984 and September of 1994 with Cyclosporine (CsA) as the main immunosuppressive agent, excluding 25 re-TLXs, 21 cadaveric and 32 pediatric TLXs, were used as the subjects of this study to find the risk factors which influence the graft survival of the primary living donor TLX recipients in a single center. When the potential donor was living related, at least the HLA 1-haplotype matching relative was selected, and when unrelated, at least DR-1 or A+B2 matching was required for selection. Living unrelated donors (n=629) were available through the swap program among the family members of the potential recipients or fully motivated healthy volunteers as well as spouses. CsA and low dose steroids with or without azathioprine was used for maintenance immunosuppression. Primary induction with anti-lymphocyte preparation was not used. For the treatment of acute rejection, steroid pulse, steroid recycling or various kinds of anti-lymphocytic preparation were used. The minimum follow-up period was 12 months. During a mean follow-up of 53.2 months, there were 188 cases of graft loss, and 82 recipient deaths. No donor death related to surgery or donation occurred. The 1-, 3- and 5-year graft survival were 96.2%, 89.8%, and 82.2%, respectively. No graft survival difference among the identically related (n=82), 1-haplotype matched related (n=332) and unrelated donors (92.1% vs 80.6% vs 81.6% at 5-year, p>0.05) was seen even though a positive trend was noted in the HLA identical pairs. The significant risk factors for the related TLXs were the

ABO compatibility, episodes of acute rejection within 1 year, and the old age of the donor (above 50), but in unrelated pairs, the old age of the recipient (above 50) and episodes of acute rejection within 1 month influenced the graft outcome significantly. In conclusion, living related and unrelated kidney donation must continue as an important source of kidneys for patients with end-stage renal failure because we have ascertained the high graft survival rates with negligible donor risk. Living unrelated donation from spouses or through the swap program under the auspices of non-profit national organization are to be encouraged.

Key Words : Living donor, Kidney transplantation, Graft survival, Risk factor

참 고 문 헌

- 1) 김광배, 김유선, 박기일: 한국인 신장이식에서 Cyclosporine A의 효과. 대한외과학회지 34:440-452, 1988
- 2) 권성원, 오창권, 김유선, 조홍래, 김용신, 박기일: 생체 신이식 700예의 이식생존률에 영향을 주는 인자에 대한 단변수 및 다변수 분석. 대한외과학회지 44:728-739, 1993
- 3) 박기일, 김순일, 김유선, 이은미, 최규현, 이호영, 한대석, 이재승, 김병길, 홍성준, 양승철, 김원욱, 김명준, 유형식: 생체 신이식 500예를 대상으로 분석한 이식성적에 영향을 미치는 인자에 관한 연구. 대한이식학회지 4:1-9, 1990
- 4) Cecka JM, Terasaki PI: *The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. In: Terasaki PI, Cecka JM. Eds. Clinical Transplants 1994. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp 1-18, 1995*
- 5) Knechtle SJ, Pirsch JD, DAlessandro AM, Sollinger HW, Kalayoglu SM, Belzer FO: *Renal transplantation at the University of Winsconsin in the cyclosporine era. In: Terasaki PI, Cecka JM. Eds. Clinical Transplants 1993. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp 211-217, 1994*
- 6) Zhou YC, Cecka JM: *Effect of HLA matching on renal transplant survival. In: Terasaki PI and Cecka JM. Eds. Clinical Transplants 1993. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp 499-510, 1994*
- 7) Cho YW, Cecka JM, Terasaki PI: *HLA matching effects: Better survival rates and graft quality. In: Terasaki PI, Cecka JM. Eds. Clinical Transplants 1994. Los Angeles, UCLA Tissue*

- Typing Laboratory*, pp 435-449, 1995
- 8) Opelz G: Influence of HLA matching on survival of second kidney transplants in cyclosporin-treated recipients. *Transplantation* 47:823-827, 1989
 - 9) Thorogood J, Persijn GG, Schreuder GMTH, Amaro JD, Zantvoort FA, Van Houwelingen JC, Van Rood JJ: The effect of HLA matching on kidney graft survival in separate posttransplantation intervals. *Transplantation* 50:146-150, 1990
 - 10) Tayler CJ, Welsh KI, Gray CM, Bunce M, Bayne AM, Sutton PM, Gray DWR, Ting A, Morris PJ: Clinical and socioeconomic benefits of serological HLA-DR matching for renal transplantation over three eras of immunosuppression regimens at single unit. In: Terasaki PI, Cecka JM. Eds. *Clinical Transplants 1993*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp 233-241, 1994
 - 11) Mendez R, Cicciarelli J, Mendez RG, Boken R, Meihaus J, Bogaard T, Chaballout A: HLA matching at a single kidney transplant center. *Transplantation* 51:348-350, 1991
 - 12) Yoon YS, Jin DC, Yang CW, Kim SY, Bang BK, Kim WI, Koh YB: The effect of HLA mismatching on graft survival in living-donor kidney transplants; Catholic Medical Center, 1984 to 1993. In: Terasaki PI, Cecka JM. Eds. *Clinical Transplants 1993*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp 275-283, 1994
 - 13) Jones JW, Gillingham KJ, Sutherland DER, Payne WD, Dunn DL, Gores PF, Gruessner RWG, Najarian JS, Matas AJ: Successful long-term outcome with 0-haplotype matched living-related kidney donors. *Transplantation* 57:512-514, 1994
 - 14) Terasaki PI, Cecka M, Gjertson DW, Takamoto S: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *New Engl J Med* 333:333-336, 1995
 - 15) Moreso F, Gallen M, Garcia-Osuna R, Torras J, Gill-Vernet S, Castela AM, Seron D, Cruzado JM, Alsina J, Grinyo JM: Multivariate analysis of prognostic factors in renal transplantation. *Transplant Proc* 27:2226-2228, 1995
 - 16) 오창권, 김유선, 권기범, 조홍래, 문장일, 남명숙, 박기일: 신장이식후 발생한 스테로이드 불응성 급성거부 반응의 치료. *대한이식학회지* 7:201-210, 1993
 - 17) Gjertson DW: Multifactorial analysis of renal transplants reported to the united network for organ sharing registry: A 1994 update. In: Terasaki PI, Cecka JM. Eds. *Clinical Transplants 1994*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp 519-539, 1995
 - 18) 김용신, 정구용, 김유선, 고근곤, 조홍래, 박기일: 50세 이상의 고령환자에서 시행된 신장이식의 결과. *대한이식학회지* 6:47-53, 1992
 - 19) Andreu J, de la Torre M, Oppenheimer F, Campistol JM, Ricard MJ, Vilaedel J, Talbot R, Carretere P: Renal Transplantation in elderly recipients. *Transplant Proc* 24:120-121, 1992
 - 20) Riera L, Seron D, Castela AM, Grino JM, Franco E, Bover J, Vignes L, Alsina J, Serrallach N: Renal Transplantation in cyclosporine-treated patients over age 50. *Transplant Proc* 24:122-123, 1992
 - 21) Matas AJ, Gillingham KJ, Sutherland DER: Half-life and risk factors for kidney transplant outcome - importance of death with function. *Transplantation* 55:757-763, 1993
 - 22) 김유선, 박기일: 한국인 신장이식에서 공수여자간 ABO-incompatibility의 영향. *대한외과학회지* 35:433-436, 1988