

신장 재 이식

연세대학교 의과대학 장기이식 연구소¹ 및 외과학교실²
아주대학교 의과대학 외과학교실³, 이화여자대학교 의과대학 외과학교실⁴

김명수^{1,2} · 김유선^{1,2} · 김영수^{2*} · 김순일^{1,2}
오창권^{1,3} · 정구용^{1,4} · 김수현 · 이강영²
이 호 영¹ · 한 대 석¹ · 박 기 일^{1,2}

=Abstract=

Kidney Retransplantation in the Cyclosporine Era

Myoung Soo Kim^{1,2}, M.D., Yu Seun Kim^{1,2}, M.D., Young Soo Kim^{2*}, M.D., Soon Il Kim^{1,2}, M.D.
Chang Kwon Oh^{1,3}, M.D., Ku Yong Chung^{1,4}, M.D., Soo Hyon Kim, M.D., Kang Young Lee², M.D.
Ho Yung Lee¹, M.D., Dae Suk Han¹, M.D. and Kiil Park^{1,2}, M.D.

Institute for Transplantation Research¹ & Department of Surgery²,
Yonsei University College of Medicine,
Department of Surgery, Ajou University School of Medicine³,
Department of Surgery, Ewha Womens University College of Medicine⁴

Patients with retransplanted were considered at higher risk for failure than primary kidney recipients. But the results of kidney retransplantation in the cyclosporine era have improved substantially in recent years. And some author reported that there was no significant difference between the primary kidney recipients and regrafted patients. So we report here the results of regrafted patients and the risk factors affecting the graft survival in regrafted patients at Yonsei university hospital.

Among the 1232 patients underwent kidney transplantation with CsA based immunosuppression, 26 patients underwent kidney retransplantation from January,1984 through June,1995 at our hospital. All the regrafted recipients were on triple immunosuppression using CsA, prednisone and AZA.

The results of our paper were as follows:

- 1) The prevalence of retransplantation was 2.1% (26 cases of 1232 cases)
- 2) The most common cause of previous graft loss was chronic rejection (64.3%).
- 3) There were no significant differences between the retransplant recipients and primary transplant recipients in graft survival rate, patient survival rate and incidence of early rejection.
- 4) The risk factors affecting the incidence of early rejection were previous graft failure caused by acute rejection, presence of early rejection in the previous graft, length of previous graft survival (less than 1 year) and cadaveric donor for retransplantation or previous transplantation.

Retransplantation is the one of the option for the patients who had failed their previous grafts from any reasons in spite of organ shortage.

Key Words: Renal retransplant, CsA era

서 론

임류관을 기본으로 한 면역억제제를 투여한 신장 재이식 환자의 경우 일차 이식신의 생존기간, 재이식까지의 기간 및 수여자의 나이등 많은 인자^{5~7)}에 의해 이식신의 생존률이 영향을 받으며 전체적인 재이식의 성적이 일차이식에 비해 낮은 것으로 보고되어 왔다. 이러한 일차이식과 재이식의 성적차이는 사이크로스포린을 주면역억제제로 사용함으로써 크게 향상되지는 않은 것으로 보고되어 왔다¹⁾. 그러나 최근의 보고에 의하면 일부 제한된 조건의 재이식군에서의 재이식성적이 일차이식과 비교해서 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있다^{2,4)}. 이에 저자들은 1984년 이후 1995년 6월까지 사이크로스포린을 주면역억제제로 사용한 1232예의 신이식중 경험한 26예의 신 재이식에 대해 실패한 과거이식력 및 재이식의 임상적 경과를 조사하여 동기간 시행된 일차이식예와 비교하여 신장 재이식 수술의 결과와 그 적응의 타당성에 대해 조사하였다.

관찰대상 및 방법

1984년부터 1995년 6월까지 연세대학교부속 세브란스병원에서 시행된 1232예의 사이크로스포린을 주면역억제제로 사용한 신장이식예중 재이식의 예인 26예를 대상으로 과거이식력(공여자의 종류, 이식신의 생존기간, 이식신의 실패원인, 재이식까지의 기간, 면역억제제의 종류, 1년내 급성거부반응의 경력등)에 대하여 조사하였다.

신장 재이식전 수여자와 공여자의 ABO 및 Rh혈액형, 조직적합항원을 조사하여 공여자와 수여자간의 혈액형이 적합하며 임파구 혼합 배양검사에서 음성이며 조직항원 적합정도가 one-haplotype 적합이상(혈연간이식인 경우)이거나 DR-1 항원적합이상(비혈연간이식인 경우)인 경우 신장재이식을 시행하였다.

이차이식은 일차이식한 반대편 장골와에 시행하였고 공신의 신동맥은 외측 장골동맥에 단측 문합하였다. 공신의 정맥은 수신자의 장골 정맥에 단측 문합을 하였으며, 요관 연결은 전 예에서 ureteroneo-

cystostomy를 시행하였다. 삼차이식한 2예에서는 다른 병원에서 이차이식시 일차 이식신을 제거한 상태로 본원으로 전원되었으며 삼차이식 수술시 공신의 신동맥을 장골 동맥에 단측 문합하였다. 실패한 이식신에 의한 합병증이 병발하지 않는 한 실패한 이식신은 제거하지 않았다.

술후 사이크로스포린은 Kg당 12내지 14 mg으로 유도하였으며 사이크로스포린 단일크론항체를 이용한 Radioimmunoassay(RIA)방법으로 최저 혈중 농도를 측정하여 이식 초기에는 250 ng/dl, 이식 1년 후에는 150 ng/dl 내외로 용량을 조절하였다. 스테로이드는 이식 직후부터 점차 줄여 소량(0.2 mg/kg/day 혹은 10 mg/day)으로 유지하였으며 임류관은 0.5 mg/kg/day 혹은 50 mg/day로 추가하였다(삼중요법). 임상증상, 혈중크리아티닌수치의 상승 및 이식신의 동위원소검사나 초음파검사상의 이상소견이 보이는 경우 급성거부반응으로 진단하고 스테로이드 강타요법(pulse therapy) 또는 스테로이드 재순환경구요법(high dose oral steroid recycling)으로 치료하였다. 1990년이후에는 스테로이드불응성 급성거부반응인 경우 Anti-Lymphocyte Immunoglobulin(ALG), Anti-Thymoglobulin(ATG) 혹은 OKT3를 사용하였다.

통계방법은 개인용 컴퓨터의 통계프로그램인 BMDP 1L을 사용하여 1년 및 5년 생존률을 Kaplan-Meier방법으로 구하였으며 일차신이식군과의 유의도 검증은 Mantel-Cox법으로 유의수준을 0.05 이하로 정하였다. 서로 다른 집단간의 차이는 Pearson 내지 Yate's Chi-square로 유의수준을 0.05 이하로 검증하였다.

결 과

1) 재이식술의 빈도

1232예의 신이식중 신 재이식의 예는 26예로 전체의 2.1%에 불과하였으나 최근 들어서 그 비율이 5~6%로 증가 추세에 있다(Table 1). 과거 본원에서 시행한 1322예의 일차신장이식예(임류관치치군 116예 포함)중 환자가 생존해 있는 이식신 실패의 예가 115예이었던 바, 이중 15예(13.04%)에서 재이식술을 시행하였으며 나머지 11예는 타병원에서 시행한 신장이식환자로 본원으로 전원되어 재이식을 받은 경

우이었다(Fig. 1).

2) 재이식수여자의 과거이식력

신장 재이식환자의 재이식술 당시의 평균연령은 40.3세로. 과거이식(3차이식인 경우 2차이식을 과거이식으로 정하였다) 실패 후 평균 23.6개월에 재이식을 받았으며 과거이식신 실패후 1년 이내에 재이

Table 1. Yearly incidence of retransplantation in Y.U.M.C.

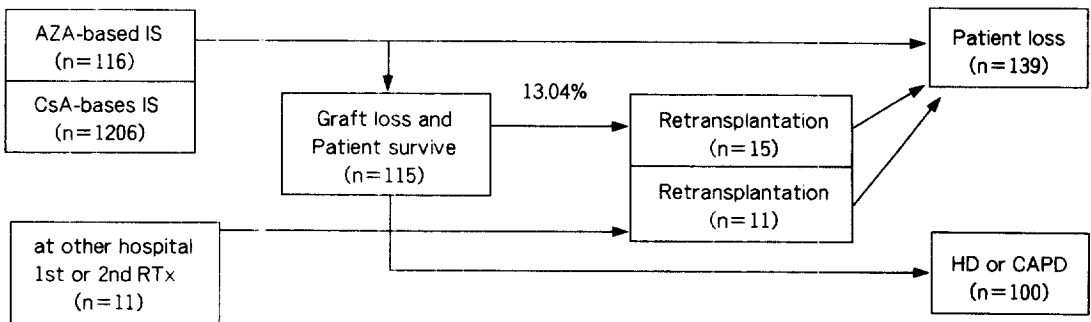
Year	Total Tx cases	Re-Tx cases	% of Re-Tx
1984	3	-	-
1985	27	-	-
1986	34	-	-
1987	40	-	-
1988	80	-	-
1989	150	1	0.7
1990	149	3	2.1
1991	197	2(1*)	1.0
1992	202	3	1.5
1993	128	4	3.1
1994	133	8	6.0
1995	89	5(1*)	5.6
Total	1232	26(2*)	2.1

*: Number in () means third transplantation case

식을 시행한 예가 13예가 있었다. 재이식이전의 과거이식신의 평균 생존일은 42.9개월로 1년 이내에 이식신이 실패한 예는 4예로 3예는 급성거부반응에 의한 실패이었으며 1예는 술기상 오류에 의한 이식신의 실패이었다(Table 2). 과거이식의 공여자의 분포를 보면 25예가 생체 신이식(15예는 혈연간 이식이었으며 10예는 비혈연간 이식이었다)이었으며 사체 신이식은 1예에 불과하였다. 26예의 재이식환자들의 28예의 과거이식신 실패원인은 만성거부반응이 18예, 급성거부반응이 4예, 환자의 비협조에 의한 면역억제제 중지가 2예, 원인 신질환의 재발이 2예 및 새로이 생성된 사구체신염과 술기상의 오류가 각각 1예씩 있었다. 본원에서 일차이식이 시행된 예의 이식신 실패의 원인은 만성거부반응이 13예,

Table 2. Previous graft survival month in retransplantation case

Survival months	No.	%
less 12	4	15.4
12~23	3	11.5
24~35	5	19.2
36~47	5	19.2
48~59	3	11.5
more 60	6	23.1
Total	26	100.0



cf) IS: Immunosuppression
 AzA: Azathioprine
 CsA: Cyclosporin
 RTx: Renal Transplantation

Fig. 1. Source of Retransplant recipients in Y.U.M.C.

환자의 비협조가 1예 및 원인 신질환의 재발이 1예 이었다(Table 3).

3) 재이식의 성적

재이식군의 연령 및 성별분포, 공여자와의 관계는 일차이식군과의 차이가 없었으며, 26예의 재이식예 중 2예의 이식신 실패와 환자 사망이 발생하였는데 1예는 재이식후 1개월 후 급성거부반응후 두개강내 출혈로 사망한 예이었고 한 예는 재이식후 33개월 후 폐렴 및 폐혈증으로 사망한 예이었다. 재이식군의 이식신 생존률, 환자 생존률(Kaplan-Meier방법에 의한 생존률), 1개월내 거부반응 발생률 및 1년내

Table 3. Causes of previous graft failure

Causes	1st.	2nd.	%
Chronic rejection	17	1	64.3
Acute rejection	3	1	14.3
Non-compliance	2		7.1
Recurred disease	2		7.1
De Novo GN	1		3.6
Technical error	1		3.6
Total	26	2	100.0

거부반응 발생률은 일차이식군과 비교하여 그 차이가 없었다(Table 4).

5) 재이식 성적에 영향을 미치는 인자들

본원에서는 26예의 재이식환자에 대해 평균 25.9개월의 추적조사(최장 77개월, 최하 2개월)를 시행하였으며 과거이식의 실패원인, 재이식 당시의 나이

Table 4. Comparison between Primary and Retransplant case in Y.U.M.C.

	Primary Tx (%)	ReTx (%)	p-value
Graft Survival rate*			
1 year	96.2	96.1	p=0.84
5 year	82.1	84.8	
Patient survival rate*			
1 year	97.1	96.1	p=0.49
5 year	91.2	84.8	
Rejection within 1month	24.1	23.1	p=0.90
	(291/1206)	(6/26)	
Rejection within 1 year	34.5	26.9	p=0.42
	(416/1206)	(7/26)	

*: calculated by Kaplan-Meier's method

Table 5. Factors affecting to incidence of rejection within 1 month in Y.U.M.C. (Univariate Analysis)

Factors	Criteria	Incidence (%), (n/N)	p-value
Age at retransplant	≤ 40 yrs old	28.6 (4/14)	p=0.4726
	> 40 yrs old	16.7 (2/12)	
Previous graft nephrectomy	no nephrectomy	19.0 (4/21)	p=0.3176
	nephrectomy (+)	40.0 (2/ 5)	
Donor source (previous-retransplant)	Living - Living	13.6 (3/22)	p=0.0074
	C-L*/L-C	75.0 (3/ 4)	
Cause of previous graft loss	acute rejection	100.0 (3/ 3)	p=0.0008
	non-acute rejection	13.0 (3/23)	
Survival month of previous transplant	≤ 12 months	75.0 (3/ 4)	p=0.0074
	> 12 months	13.6 (3/22)	
Previous history of rejection within 1 month	no rejection	5.6 (1/18)	p=0.0015
	rejection(+)	62.5 (5/ 8)	
Previous history of rejection within 1 year	no rejection	6.7 (1/15)	p=0.0204
	rejection(+)	45.5 (5/11)	

*: C-L means previous donor was cadaveric and retransplantation donor was living.

(40세 이상과 40세 이하), 과거이식과 재이식시의 공여자의 종류(사체신이식과 생체신이식), 과거 이식신의 생존기간(12개월 이상과 12개월 이하) 및 과거 이식시의 조기 급성거부반응의 경력(1개월내의 급성거부반응)등의 인자로 재이식의 생존률을 검증하였으나 통계학적으로 의미있는 인자는 전체 대상자(재이식신의 실패 예가 2예에 불과함)가 적고 추적기간이 짧은 관계(26예중 10예가 추적기간이 1년내임)로 구할 수가 없었으나 과거이식시의 조기 급성거부반응의 경력(1개월내의 급성거부반응)이 재이식신의 생존률에 영향을 미치는 듯 싶었다.

재이식 결과를 재이식신의 초기거부반응 발생률로 살펴보면 수여자의 나이(40세 이상과 40세 이하)와 실패신의 제거여부에 따른 차이는 없었으나 과거이식신의 실패원인이 급성거부반응인 경우, 과거이식시 1개월 및 1년내 거부반응이 있었던 경우, 과거이식신의 생존기간이 12개월 이내인 경우 및 과거이식이나 재이식이 사체신이식인 경우에는 1개월내 거부반응의 발생률이 증가하는 것으로 나타났다(Table 5). 특히 과거이식신의 실패원인이 급성거부반응이었던 예는 전 예에서 재이식시 1개월내에 거부반응이 관찰되었다. 과거이식시 사용한 주면역억제의 종류와 과거이식신 실패부터 재이식까지의 기간에 따른 조기 급성거부반응 발생률의 차이는 없었다.

고 찰

신장이식후 여러가지 원인으로 이식신실패의 경우가 발생하며 이에 대한 해결로 혈액투석이나 복막투석내지 재이식술을 시도하여 왔었다. 임퓨란을 주면역억제제로 처치한 시기에는 신장 재이식의 성적이 일차신이식에 뒤지는 것으로 알려져 왔으며 재이식시의 위험인자로서 수혜자의 나이^{5,6)}, 공여자의 종류^{6,7)}, 일차이식신의 생존기간^{5,8)}, 수여자의 PRN(Panel-Reactive Antibodies)의 수치⁴⁾ 및 이식신 실패부터 재이식까지의 기간⁹⁾등을 제시하였었다. 그러나 사이크로스포린을 주면역억제제로 사용하면서 생체신재이식인 경우 과거이식신의 결과에 관계없이 그 생존률이 좋으며¹⁾ 일부에서는 전체적인(공여자의 종류에 관계없이) 재이식의 성적이 일차이식에 근접한

다고 보고하기도 하였다²⁾. 실제로 본원에서 시행한 26예의 재이식예를 보전대 비록 그 추적기간이 짧지만(평균 추적기간이 25.9개월) 재이식신의 이식신 생존률 및 환자 생존률(Kaplan-Meier방법에 의한 생존률)이나 초기 이식성적을 알 수 있는 1개월내 거부반응 발생률 및 1년내 거부반응 발생률에서 일차이식군과의 차이가 없었다. 이러한 본원의 재이식 성적은 대부분의 재이식 예(26예중 22예)가 생체신이식이었다는 점과 일차 이식실패의 원인이 급성거부반응이었던 환자의 비율이 적었기 때문이라 생각된다.

대부분의 보고에서 생체 신재이식이 사체 신재이식에 비해 그 성적이 좋은 것으로 보고되고 있으며¹⁾ 과거 임퓨란 사용군에서도 과거이식실패의 원인이 급성거부반응이 아닌 경우 생체 재이식이 일차이식과 비슷한 성적을 보였다^{4,9)}는 재이식의 공여자 선택에 있어서 시사하는 바가 크다. 본 연구에서도 사체 신재이식예가 적어(26예중 과거내지 재이식시 사체생이식이었던 경우가 4예에 불과하다.) 생체 재이식예와의 비교는 불가능하였지만, 조기급성거부반응의 발생률로 비교해 보면 사체 신재이식군이 75.0%로 생체 재이식군의 13.6%보다 높은 것으로 확인되었다.

본원에서 시행된 26예의 재이식예중 2예에서 이식신의 실패를 동반한 환자사망의 예가 있었는데 특히 1예는 3차이식으로 과거이식 모두 급성거부반응으로 초기에 이식신을 실패한 예이었다. 사이크로스포린을 주면역억제제로 투여받은 재이식 환자의 이식신 생존률에 영향을 미치는 인자로 일차 이식시의 조기 급성거부반응에 의한 조기 이식실패경력(보고에 따라 1년 이내 혹은 6개월 이내로 정함)^{3,4)} 및 재 이식시의 수여자의 높은 PRA수치^{1,3,4)}등 고면역반응자(Highly sensitized patients)와 연관된 인자를 많이 거론하고 있다는 사실은 재이식 대상자선정에서 분명히 고려해야 할 점이다. 본 연구에서도 비록 대상자가 적고 추적조사가 기간이 짧아 장기재이식신의 생존과 그 위험인자에 관한 통계분석을 할 수 없었지만 과거이식시의 조기급성거부반응의 경력이 있는 군에서 재이식의 성적이 좋지 않았으며, 단기 이식성적(1개월내 급성거부반응의 발생률)으로도 보전대 과거이식시의 초기거부반응이 있었던 경우와

과거이식신의 생존기간이 1년 미만이며 그 원인이 급성거부반응인 경우 재이식 성적이 좋지 않다는 것을 알 수 있었다.

재이식을 위해 본원에서 시행된 실패 이식신 제거의 예는 없었으며 타병원에서 과거이식후 이식신을 제거한 예가 5예가 있었다. 재이식을 시행함에 있어서 실패 이식신의 제거는 재이식의 초기거부반응 발생에 아무런 영향을 미치지 않았으며 이러한 결과는 다른 연구자의 보고³⁾와도 일치하였다.

이식신 실패후 선택할 수 있는 여러가지 방법중 신재이식은 그 성적이 일부의 고면역반응자 즉 과거이식에서 반복적인 조기 급성거부반응에 의한 조기 이식신 실패의 예를 제외하면 일차이식과 비교할때 큰 차이가 없다는 점에서 일차적으로 선택되어야 할 치료방법이다. 실패신의 제거가 재이식의 성적에 영향을 미치지 않으며 생체신이식이 사체신 이식에 비해 좋은 성적을 낼 수 있다는 점은 재이식을 선택함에 있어서 고려해야 할 점이라 생각된다.

결 론

1979년부터 1995년 6월까지 연세의료원에서 시행한 사이크로스포린을 기본으로한 신장 재이식 26예를 대상으로 과거이식력 및 재이식 성적을 조사한 결과는 다음과 같았다.

1) 기간중 시행된 신장이식의 예는 1232예로 재이식이 차지하는 비율은 2.1%이나 최근들어 그 비율이 점차 증가추세에 있다.

2) 신장 재이식 환자의 과거이식신 실패의 원인은 만성거부 반응이 64.3%로 가장 많았고 급성거부 반응, 환자의 비협조로 인한 면역 억제제 사용중단, 신질환의 재발 및 수술 실패등의 순이었다.

3) 사이크로스포린 처치군에서의 신장 재이식은 일차신이식과 비교해 볼때 이식신 생존률, 환자 생존률, 1개월내 및 1년내 거부반응 발생률에서 차이가 없었다.

4) 사체 신재이식의 예는 생체 신재이식의 예에

비해 조기 급성거부반응의 빈도가 높았다.

5) 고면역반응(Highly sensitized)과 연관되는 과거이식신의 급성거부반응에 의한 실패, 과거이식시 1개월 및 1년내 거부반응의 경력, 과거이식신의 1년내 소실등이 재이식신의 조기 급성거부반응 발생률에 영향을 미치는 위험인자이었으며 과거이식신의 조기 급성거부반응의 경력은 재이식신의 생존률에 영향을 미치는 인자이었다.

6) 과거이식신의 실패후의 치료방법으로 신장 재이식은 일부 고면역반응자를 제외하고는 우선적으로 선택해야 할 치료방법이다.

REFERENCES

- 1) Stratta RJ, Oh CS, Sollinger HW, Pirch JD, Kalayoglu M, Belzer FO: Kidney retransplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 45: 40, 1988
- 2) Francis L Delmonico, Nina Tolkoff-Rubin, Hugh Auchincloss, Mary Lin Farrell, Donna M Fitzpatrick, Susan Saidman, John T Herrin, Benedict Cosimi: Second renal transplantations. *Arch Surg* 129: 354, 1994
- 3) Sumrani N, Delaney V, Hong JH, Daskalakis P, Sommer BG: The influence of nephrectomy of the primary allograft on retransplant graft outcome in the cyclosporine era. *Transplantation* 53: 52: 1992
- 4) Almond PS, Matas AJ, Gillingham K, et al: Risk factors for second renal allografts immuno-suppressed with cyclosporine. *Transplantation* 52: 253, 1991
- 5) Gifford RR, Sutherland DER, Fryd DS, Simmons RL, Najarian JS: Duration of first renal allograft survival as indicator of second allograft outcome. *Surgery* 88: 611, 1980
- 6) Haward RJ, Scornik J, Gennell R, Pfaff WW: Results of kidney retransplantation. *Arch Surg* 199: 796, 1984
- 7) Casali R, Simmons RL, Ferguson RM, et al: Factors related to success or failure of second transplants. *Ann Surg* 184: 145, 1976
- 8) Schulak JA, Nghiem DD, Ercolani L, Corry RJ: The third kidney transplant, *Am J Surg* 147: 269, 1984
- 9) W Henry Braber, John J Curtis, et al: Outcome of second kidney allografts following failure of transplants from living-related donors, *Transplantation* 40: 225, 1985