

신장이식에 영향을 미치는 위험인자의 시대별 변화양상

연세대학교 의과대학 외과학교실¹, 장기이식연구소², CHA 의학전문대학원 외과학교실³

김유선^{1,2} · 김순일^{1,2} · 김명수^{1,2} · 허규하^{1,2} · 주만기^{1,2} · 주동진^{1,2} · 김혜진² · 전경옥² · 김현정² · 박기일³

Evaluation of Independent Risk Factors Affecting Renal Allograft Survival by Transplant Era

Yu Seun Kim, M.D.^{1,2}, Soon Il Kim, M.D.^{1,2}, Myoung Soo Kim, M.D.^{1,2}, Kyu Ha Huh, M.D.^{1,2}, Man Ki Ju, M.D.^{1,2}, Dong Jin Joo, M.D.^{1,2}, Hae-Jin Kim, B.S.², Kyung Ock Jeon, R.N.², Hyun Jung Kim, R.N.² and Kiil Park, M.D.³

Department of Surgery¹, Research Institute for Transplantation², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Department of Surgery, Bundang CHA Hospital, CHA University College of Medicine³, Seongnam, Korea

Background: Using long-term (more than 30 years) data from a single center, this retrospective study evaluated changes of independent risk factors affecting renal allograft survival by transplant era.

Methods: Of 3,000 cases of kidney transplantation, 2,708 (90.3%), including their follow-up observations, were reviewed. Transplant era was classified according to immunosuppressive regimens as either early group (transplant serial No. 1~1,500) or recent group (transplant serial No. 1,501~3,000).

Results: There was a significant difference observed in pre-transplant clinical manifestations between the early and recent groups. The number of elderly recipients and donors, number of deceased donors, and cases related to pre-transplant diabetes, pre-emptive transplantation, and retransplantation were differed relative to transplant era. The short- and long-term graft survival rate of the recent group improved significantly, and the effect of human leukocyte antigen mismatching and living donor type disappeared in the recent group. Moreover, pre-emptive transplantation and retransplantation were effective only in the recent group. However, non-immunological factors such as elderly recipients and donors, and immunologic factors such as episodes of acute rejection and types of immunosuppressive regimen were persistent independent risk factors affecting graft survival rate.

Conclusions: According to the retrospective survival analysis of a large number of recipients in a single center, risk factors for kidney transplant patients differed by transplant era. However, the independent risk factors associated with elderly recipients and donors (non-immunologic), and episodes of acute rejection, and types of immunosuppressive regimen (immunologic) persisted regardless of transplant era.

Key Words: Risk factors, Kidney transplantation, Graft survival
중심 단어: 예후인자, 신장이식, 생존율

서 론

국내의 신장이식의 성적은 1980년대 중반에 사이클로스포린이 사용된 이후 현저하게 향상되었으며(1), 1990년대

중반에 타크로리무스(2), mycophenolate mofetil (MMF) (3), mammalian target of rapamycin (mTOR)-저항제 등 다양한 면역억제제가 적용된 이후로도 많은 향상이 있어 왔다(4). 다양한 면역억제제의 개발과 면역억제요법의 적용은 고위험군에 대한 신장이식을 가능하게 하거나 그 성적을 향상시켰다. 이에 따라서 다양한 면역억제요법이 적용된 이후의 신장이식 성적에 영향을 미치는 위험인자에 대한 재평가가 필요할 것이다.

본 연구에서는 단일 기관에서 시행된 3,000예의 신장이식을 면역억제요법의 적용시기에 따라서 구분하여 각 시기별로 이식신 성적에 영향을 미치는 위험인자를 비교함으로써, 이식신 성적에 영향을 미치는 위험인자의 변화

책임저자 : 김명수, 서울시 서대문구 연세로 50
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2123, Fax: 02-313-8289
E-mail: ysms91@yuhs.ac

접수일 : 2012년 5월 8일, 심사일 : 2012년 6월 25일
게재승인일 : 2012년 8월 13일

본 논문은 2011년도 연세대학교 의과대학 장기이식연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

양상을 살펴보고자 한다.

대상 및 방법

1979년 4월부터 2010년 2월까지 연세대학교 세브란스 병원 장기이식센터에서 시행된 3,000예의 신장이식 환자 중 이식 후 1년 이상의 추적조사가 가능하였던 2,708 (90.3%)예를 대상으로 이식신 성적에 영향을 미치는 위험인자를 후향적으로 분석하였다.

위험인자를 평가하는 이식 기간은 초기 이식군(1979년 4월~1996년 9월, 1,500예)과 최근 이식군(1996년 9월~2010년 2월, 1,500예)으로 나누어 비교하였다. 본 장기이식센터에서 사용하였던 면역억제제의 변화 추세를 살펴보면 1996년 9월의 1,500번째 예를 전후하여 임상적으로 적용된 면역억제제가 다양해졌음을 알 수 있다(Fig. 1). 즉, 사이클로스포린, 스테로이드 및 아자시오프린만이 가능하였던 초기 이식군에 비하여, 최근 이식군에서는 타크로리무스, mTOR-저항제, MMF, T-cell depleting antibody, interleukin (IL)-2 수용체 차단제 등의 면역억제제와 면역억제요법의 다양한 적용이 가능하였다.

수혜자의 성별 및 연령, 기증자의 성별 및 연령, 기증자의 종류 및 조직적합항원의 불일치 정도, ABO 혈액형의 일치 정도, 이식 전 투석 여부 및 기간, 이식 전 당뇨병의 유병 여부, B형 혹은 C형 간염바이러스의 감염 여부, 재이식 여부, 지연성 이식신 기능(delayed graft function)의 발생 여부, 이식 후 1년 내 발생하는 급성거

부반응의 유무, 주변역억제제 및 항대사제(anti-metabolite)의 종류, IL-2 수용체 차단제의 투여 여부 등을 이식신 성적에 영향을 미치는 위험인자로 간주하였다.

이식신 소실은 이식신 기능이 소실하여 투석으로 전환하거나 재이식을 시행한 경우와 환자가 사망한 경우로 정의하였다. 급성거부반응은 조직학적으로 확인된 경우는 물론 임상적으로 급성거부반응의 의심되어 항 급성거부반응치료를 시행한 경우로 정의하였다.

모든 통계수치는 평균±표준편차 혹은 빈도로 표시하였으며, 이식신의 생존율은 Kaplan-Meier 생존분석으로 구하였으며, 하나의 위험인자에 따른 생존율 비교는 Log-rank법으로 검증하였다. 다수의 위험인자에 따른 다인자 생존분석은 Cox proportional hazard 모델로 검증하여, P-value와 상대위험도(relative risk, 95% 범위 포함)로 표시하였다. 모든 통계 처리는 SPSS ver. 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)로 시행하였으며, P-value가 0.05 이하인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1) 신장이식 환자의 이식 전후 임상적 양상

초기 이식군과 비교한 최근 이식군의 임상적 양상은 ABO 혈액형의 일치 정도와 이식 전 B형 간염바이러스의 감염 여부를 제외하고는 모든 임상적 양상에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 1).

최근 이식군에서는 초기 이식군에 비하여 수혜자 및 기증자의 남자 비율이 감소하였으며, 고령자의 비율이 유의하게 증가하였다. 기증자의 종류에서는 뇌사자의 비율이 현격하게 증가한 반면(1.7%→11.3%), 비혈연 간 이식은 감소하였다(50.8%→30.7%). 이식 전 당뇨병, 재이식 및 투석 없는 신장이식(pre-emptive transplantation) 비율은 각각 9.4%, 10.9% 및 15.2%로 초기 이식군에 비하여 유의하게 증가하였다.

초기 이식군에 대하여서는 주변역억제제로 아자시오프린 혹은 사이클로스포린만을 사용하였으며, 88.3%가 항대사제 없이 사이클로스포린과 스테로이드만으로 이중면역요법(double regimen)을 적용하였던 반면, 최근 이식군에서는 칼시뉴린 저항제(calcineurin inhibitor)로 사이클로스포린 이외도 타크로리무스를 사용하였으며, 항대사제로 아자시오프린, MMF/enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS), mizoribin 등을 78.7%에서 사용하였다. 아울러 IL-2 수용체 차단제를 유도면역요법으로 39.1%에서 적용하였으며, 일부(47예, 3.1%)에서 mTOR-저항제를 사용하였다.

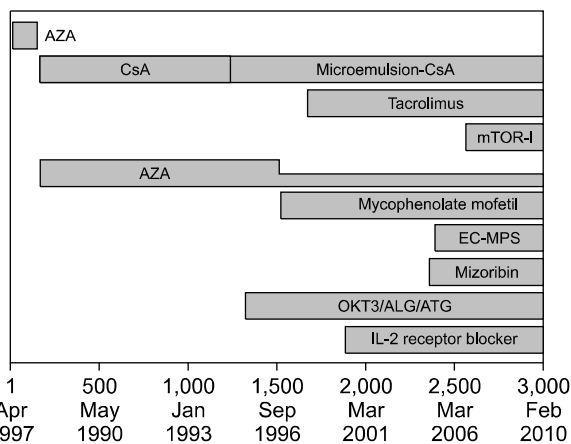


Fig. 1. Clinical application of immunosuppressive agent by transplant era. Abbreviations: AZA, azathiopurine; CsA, cyclosporine-A; mTOR-I, mammalian target of rapamycin inhibitor; EC-MPS, enteric-coated mycophenolate sodium; ALG, anti-lymphocyte globulin; ATG, antithymocyte globulin; IL-2, interleukin-2.

Table 1. Clinical manifestations of 3,000 cases kidney transplantation

Clinical manifestations	Early (%) (n=1,500)	Recent (%) (n=1,500)	P-value
Male ratio, recipient	69.9	62.5	< 0.0001
Male ratio, donor	62.9	54.9	< 0.0001
Mean age, recipient (mean±SD)	36.0±11.2	39.8±12.0	< 0.0001
Age group, recipient			< 0.0001
< 15	2.7	2.2	
15 ~ 24	11.9	6.8	
25 ~ 34	33.0	25.3	
35 ~ 44	28.1	29.0	
45 ~ 54	19.0	24.1	
≥ 55	5.3	12.5	
Mean age, donor (mean±SD)	35.3±11.2	38.5±11.4	< 0.0001
Age group, donor			< 0.0001
< 25	16.1	11.3	
25 ~ 34	39.5	28.7	
35 ~ 44	22.5	28.7	
45 ~ 54	14.2	21.7	
≥ 55	7.7	9.6	
Donor type			< 0.0001
HLA-identical, LRD	8.7	10.6	
Non-identical, LRD	38.9	47.4	
Non-identical, LURD	50.8	30.7	
Non-identical, DD	1.7	11.3	
ABO identical ratio	79.7	81.8	0.151
Pre-transplant dialysis			< 0.0001
Pre-emptive	2.6	15.2	
Dialysis, 1 ~ 11 mo	55.0	40.1	
Dialysis, 12 ~ 35 mo	26.6	19.6	
Dialysis, ≥ 36 mo	15.8	25.1	
Retransplantation ratio	2.6	10.9	< 0.0001
Pre-transplant diabetes ratio	3.3	9.4	< 0.0001
Pre-transplant HBV infection ratio	3.0	2.7	0.662
Pre-transplant HCV infection ratio	2.6	1.5	0.040
Induction with IL-2 receptor blocker use ratio	0.0	39.1	< 0.0001
Main immunosuppression			< 0.0001
Azathioprine	7.9	0.0	
Cyclosporine	76.0	0.9	
Microemulsion cyclosporine	16.1	59.6	
Tacrolimus	0.0	39.1	
Use of mTOR inhibitor	0.0	3.1	< 0.0001
Anti-metabolite			< 0.0001
None	88.3	21.3	
Azathioprine	11.7	1.1	
MMF/EC-MPS	0.0	71.4	
Mizoribin	0.0	6.1	

Abbreviations: HLA, human leukocyte antigen; LRD, living related donor; LURD, living unrelated donor; DD, deceased donor; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; IL, interleukin; mTOR, mammalian target of rapamycin; MMF, mycophenolate mofetil; EC-MPS, enteric-coated mycophenolate sodium.

Table 2. Transplantation outcomes of 3,000 cases kidney transplantation

Clinical manifestations	Early (%) (n=1,500)	Recent (%) (n=1,500)	P-value
Fellow-up loss rate	13.9	5.6	< 0.0001
Delayed graft function, yes ratio	0.0	2.1	< 0.0001
Acute rejection within 1 yr			< 0.0001
None	63.9	79.0	
One episode	28.5	17.9	
≥ Two episodes	7.6	3.1	
Cause of graft failure			< 0.0001
Primary non-function	0.3	1.8	
Acute rejection	4.2	11.9	
Chronic rejection/CAN	44.6	19.0	
Graft thrombosis	0.5	0.6	
Graft infection	0.8	4.8	
Urological complications	-	0.6	
De novo/Recurred glomerulonephritis	4.7	6.5	
Non-compliance	4.6	8.3	
Drug toxicity	1.5	-	
Patient death with functioning graft	36.1	42.3	
Cessation of immunosuppression	0.6	1.8	
Others	2.2	2.4	
Cause of patient death			0.953
Infection	42.7	44.0	
Cardiovascular disease	8.5	8.0	
Cerebrovascular accident	9.9	9.3	
Hepatic failure	6.5	8.0	
Malignancy	10.9	6.7	
Suicide	1.7	1.3	
Accident or trauma	2.7	4.0	
Others	7.2	5.3	
Unknown	9.9	13.3	

Abbreviation: CAN, chronic allograft nephropathy.

최근 이식군에서는 2.1%의 지연성 이식신 기능이 발생하여 초기 이식군에 비하여 유의하게 증가한 반면에, 급성거부반응의 발생빈도는 21.0%로 초기 이식군의 36.1%보다 감소하였다(Table 2). 최근 이식군에서의 급성거부반응의 감소는 조직적합항원 완전 일치 혈연 간 이식군을 제외한 조직적합항원 불일치 혈연 간 이식, 조직적합항원 불일치 비혈연 간 이식 및 뇌사자 이식군에서 관찰되었다(Table 3).

2) 이식 후 성적

평균 111.3±74.0개월(~377개월)간의 추적조사 기간 동안 957예(31.9%)의 이식신이 소실되었으며, 368예(12.3%)의 환자가 사망하였다. 1, 5, 10, 20년 이식신 생

존율 및 환자 생존율은 각각 95.8%, 85.0%, 68.8%, 46.0%와 97.4%, 93.2%, 86.6%, 75.7%이었다. 최근 이식군의 이식신과 환자 생존율은 초기 이식군에 비하여 현격한 향상을 보여, 최근 이식군의 5년 및 10년 이식신 생존율은 92.0%와 83.4%로, 초기 이식군의 78.8%와 59.4%와 비교하여 유의한 차이를 보였다(Fig. 2).

이식신 소실의 원인을 살펴보면 이식신이 기능하는 상태에서 환자 사망이 주요 원인이었으나, 최근 이식군에서 급성거부반응과 이식신 감염의 비율이 상대적으로 증가한 소견을 보였다. 환자 사망의 원인은 초기 이식군이나 최근 이식군 모두에서 감염이 가장 높은 빈도를 보여, 두

군 간의 차이는 없었다(Table 2).

3) 다인자분석에 의한 이식신 생존에 영향을 미치는 위험인자의 변화추세

이식신 생존에 영향을 미치는 위험인자를 이식기간에 따라서 다인자분석한 결과는 Table 4에 정리하였다.

(1) 기증자-수혜자의 성별 및 연령: 초기 이식군에서는 남성 수혜자의 이식신 소실의 상대위험도가 1.258 ($P=0.008$)로 증가하였으나, 최근 이식군에서는 그 효과가 소실되었다. 기증자의 성별은 초기와 최근 모두에서 이식신 생존율에 영향을 미치지 않았다.

초기 이식군은 물론 최근 이식군에서도 15~24세의 연령층의 이식신 소실의 상대위험도는 각각 1.306 ($P=0.036$)과 1.956 ($P=0.017$)로 유의하게 높은 수준이었다. 초기 이식군에서는 55세 이상의 고령군뿐만 아니라 45~54세의 연령군도 독립적 위험인자인 반면 최근 이식군에서는 55세 이상의 고령군만이 유의하게 이식신 생존율이 낮았다. 기증자의 연령은 시기에 관계없이 45세 이상의 고령 기증자군의 생존율이 낮았다.

(2) 기증자의 종류, 조직적합항원의 일치 정도 및 ABO 혈액형의 일치 정도: 뇌사자 신장이식을 제외한 초기 이식군 분석에서는 조직적합항원 완전 일치 혈연 간 이식군과 비교하여 조직적합항원 불일치 혈연 간 이식군 혹은 조직적합항원 불일치 비혈연 간 이식군의 생존율은 유의하게 낮았으며 이는 다인자분석에서도 유의한 수준이었다. 그러나 최근 이식군에서는 생체이식군 내에서 조직적합항원 일치 정도에 따른 차이가 제한적이며, 다인자분석에서는 독립적인 위험인자가 되지 못하였다. 최근 이식군에서는 단지 뇌사자 신장이식군만이 생체 신장이식군과 이식

Table 3. Incidence of acute rejection within post-transplant 1 year by HLA matching and transplant era

HLA matching	Acute rejection episodes	Early (%) (n=1,500)	Recent (%) (n=1,500)	Pvalue
HLA-identical, LRD	None	88.5	91.2	0.154
	One	9.2	8.8	
	≥2	2.3	0.0	
Non-identical, LRD	None	64.8	79.6	<0.0001
	One	28.0	17.4	
	≥2	7.2	3.0	
Non-identical, LURD	None	59.7	74.4	<0.0001
	One	31.5	21.9	
	≥2	8.8	3.7	
Non-identical, DD	None	40.0	77.5	<0.0001
	One	52.0	17.2	
	≥2	8.0	5.3	

Abbreviations: HLA, human leukocyte antigen; LRD, living related donor; LURD, living unrelated donor; DD, deceased donor.

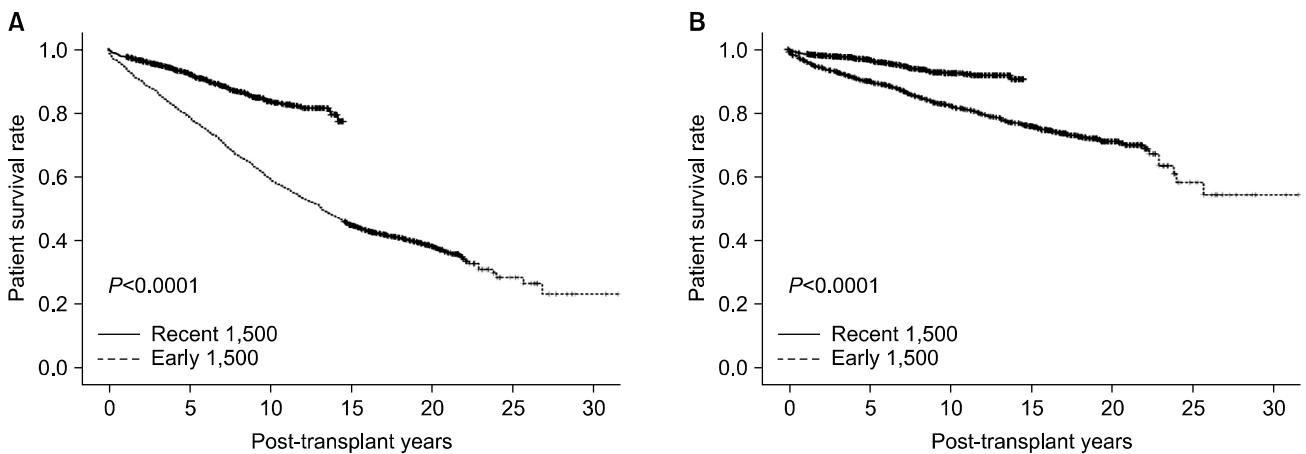


Fig. 2. Graft (A) and patient (B) survival rate by transplant era.

Table 4. Risk factors affecting to graft survival rate by transplant era

Variable	Overall						Early (n=1,500)						Recent (n=1,500)					
	P-value	RR	95% CI		P-value	RR	P-value	RR	95% CI		P-value	RR	95% CI		P-value	RR	95% CI	
			Lower	Upper					Lower	Upper			Lower	Upper			Lower	Upper
Male, recipient	0.022	1.192	1.026	1.385	0.008	1.258	0.008	1.258	1.061	1.492	0.853	1.032	0.737	1.446	0.853	1.032	0.737	1.446
Male, donor	0.273	0.921	0.795	1.067	0.359	0.925	0.359	0.925	0.784	1.092	0.283	0.836	0.604	1.159	0.283	0.836	0.604	1.159
Recipient age, 25~34	0.353	1.091	0.908	1.310	0.102	1.182	0.102	1.182	0.967	1.443	0.380	0.811	0.509	1.294	0.380	0.811	0.509	1.294
35~44	0.004	1.351	1.100	1.659	0.003	1.415	0.003	1.415	1.126	1.778	0.798	1.064	0.660	1.717	0.798	1.064	0.660	1.717
45~54	0.108	1.376	0.932	2.031	0.282	1.270	0.282	1.270	0.822	1.964	0.147	1.956	0.791	4.836	0.147	1.956	0.791	4.836
<15	0.008	1.359	1.084	1.704	0.036	1.306	0.036	1.306	1.017	1.676	0.017	1.956	1.126	3.397	0.017	1.956	1.126	3.397
15~24	<0.0001	1.810	1.369	2.393	<0.0001	1.932	<0.0001	1.932	1.370	2.723	0.036	1.755	1.037	2.969	0.036	1.755	1.037	2.969
≥55																		
Donor age, 25~34	0.783	1.027	0.848	1.245	0.338	1.109	0.338	1.109	0.897	1.370	0.222	0.737	0.451	1.203	0.222	0.737	0.451	1.203
35~44	0.671	0.954	0.767	1.187	0.119	0.822	0.119	0.822	0.643	1.051	0.122	1.523	0.894	2.596	0.122	1.523	0.894	2.596
<25	<0.0001	1.583	1.288	1.944	0.001	1.487	0.001	1.487	1.174	1.885	0.008	1.845	1.176	2.895	0.008	1.845	1.176	2.895
45~54	<0.0001	1.863	1.446	2.400	<0.0001	1.880	<0.0001	1.880	1.401	2.521	0.003	2.292	1.336	3.933	0.003	2.292	1.336	3.933
≥55																		
Donor type, HLA-identical, LRD	0.006	1.576	1.141	2.178	0.025	1.521	0.025	1.521	1.054	2.194	0.286	1.477	0.721	3.023	0.286	1.477	0.721	3.023
Non-identical, LRD	0.002	1.644	1.192	2.269	0.010	1.606	0.010	1.606	1.120	2.302	0.287	1.497	0.712	3.148	0.287	1.497	0.712	3.148
Non-identical, LURD	<0.0001	3.196	2.003	5.099	-	-	-	-	-	-	0.045	2.435	1.020	5.810	0.045	2.435	1.020	5.810
Non-identical, DD	0.339	1.084	0.918	1.280	0.061	1.188	0.061	1.188	0.992	1.424	0.116	0.687	0.431	1.097	0.116	0.687	0.431	1.097
ABO non-identical																		
Pre-transplant dialysis, None	0.931	0.984	0.686	1.411	<0.0001	0.363	<0.0001	0.363	0.225	0.584	0.076	1.655	0.948	2.888	0.076	1.655	0.948	2.888
Dialysis, 1~11 mo	0.368	0.841	0.577	1.226	<0.0001	0.285	<0.0001	0.285	0.174	0.467	0.009	2.233	1.224	4.075	0.009	2.233	1.224	4.075
Dialysis, 12~35 mo	0.510	1.136	0.778	1.658	<0.0001	0.374	<0.0001	0.374	0.225	0.619	<0.0001	2.998	1.656	5.429	<0.0001	2.998	1.656	5.429
Dialysis, ≥36 mo	0.139	1.292	0.920	1.814	0.583	1.159	0.583	1.159	0.685	1.962	0.024	1.754	1.077	2.858	0.024	1.754	1.077	2.858
Retransplantation	<0.0001	2.010	1.507	2.682	<0.0001	1.947	<0.0001	1.947	1.345	2.818	<0.0001	2.425	1.504	3.912	<0.0001	2.425	1.504	3.912
Pre-transplant diabetes	<0.0001	3.402	2.512	4.608	<0.0001	3.406	<0.0001	3.406	2.363	4.908	<0.0001	3.712	2.086	6.605	<0.0001	3.712	2.086	6.605
Pre-transplant HBV infection	0.112	1.415	0.923	2.170	0.091	1.509	0.091	1.509	0.937	2.429	0.853	1.103	0.392	3.102	0.853	1.103	0.392	3.102
Pre-transplant HCV infection	0.404	1.502	0.578	3.905	-	-	-	-	-	-	0.755	1.171	0.435	3.157	0.755	1.171	0.435	3.157
Delayed graft function, yes																		
Acute rejection within 1 yr, None	<0.0001	1.594	1.370	1.854	<0.0001	1.546	<0.0001	1.546	1.306	1.829	<0.0001	2.029	1.424	2.892	<0.0001	2.029	1.424	2.892
One episode	<0.0001	2.695	2.155	3.369	<0.0001	2.627	<0.0001	2.627	2.056	3.357	<0.0001	4.085	2.299	7.259	<0.0001	4.085	2.299	7.259
≥Two episodes											Ref	-	-	-	Ref	-	-	-
Main maintain IS, Tacrolimus	0.003	3.758	1.581	8.932	0.005	3.199	0.005	3.199	1.426	7.178	-	-	-	-	-	-	-	-
Azathioprine	<0.0001	3.271	2.053	5.210	<0.0001	2.379	<0.0001	2.379	1.842	3.072	0.203	3.723	0.492	28.185	0.203	3.723	0.492	28.185
Cyclosporine	0.112	1.379	0.928	2.050	Ref ^a	-	Ref ^a	-	-	-	0.019	1.631	1.085	2.454	0.019	1.631	1.085	2.454
Microemulsion cyclosporine																		
Anti-metabolite, MMF/EC-MPS	0.023	1.480	1.054	2.078	0.014	1.745	0.014	1.745	1.118	2.724	0.013	1.646	1.110	2.441	0.013	1.646	1.110	2.441
None (double)	0.883	1.037	0.635	1.694	Ref ^a	-	Ref ^a	-	-	-	0.022	2.711	1.151	6.383	0.022	2.711	1.151	6.383
Azathioprine	0.275	0.451	0.108	1.885	-	-	-	-	-	-	0.263	0.436	0.102	1.869	0.263	0.436	0.102	1.869
Mizoribin	0.995	0.999	0.680	1.467	-	-	-	-	-	-	0.890	1.030	0.673	1.577	0.890	1.030	0.673	1.577
Induction with IL-2 RB, none	0.828	1.042	0.716	1.518	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Era of transplant, early period																		

Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval; HLA, human leukocyte antigen; LRD, living related donor; LURD, living unrelated donor; DD, deceased donor; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; MMF, mycophenolate mofetil; EC-MPS, enteric-coated mycophenolate sodium; IL-2 RB, interleukin-2 receptor blocker.
^aMeans reference group.

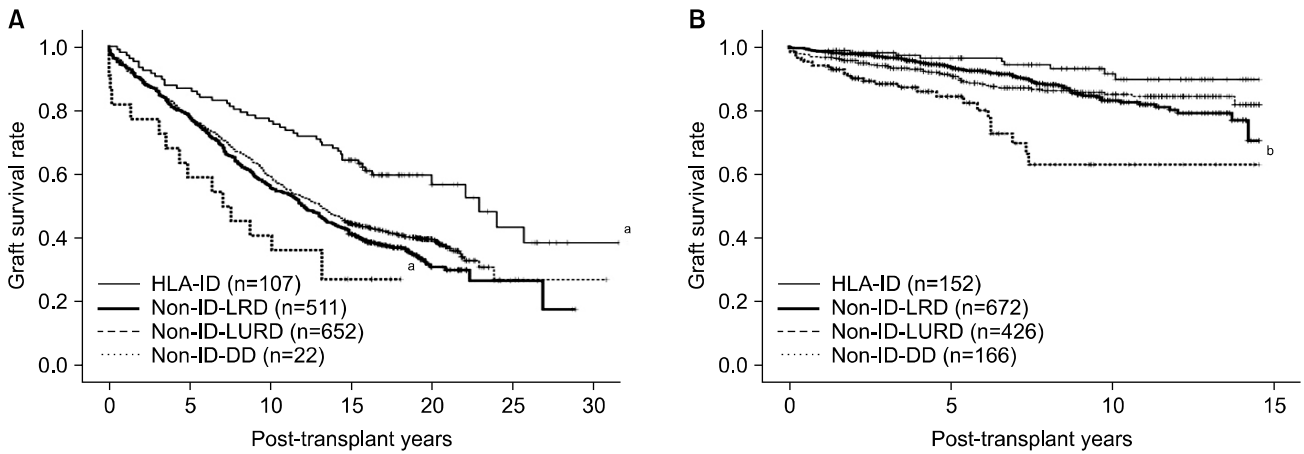


Fig. 3. Graft survival rate by donor type and matching degree of HLA in early transplant group (~1,500) (A) and recent transplant group (~3,000) (B). Abbreviations: HLA-ID, human leukocyte antigen identical; Non-ID-LRD, non-identical living related donor; Non-ID-LURD, non-identical living unrelated donor; Non-ID-DD, non-identical deceased donor. ^aMeans $P < 0.05$ vs. Non-ID-LRD/Non-ID-LURD; ^bMeans $P < 0.05$ vs. others.

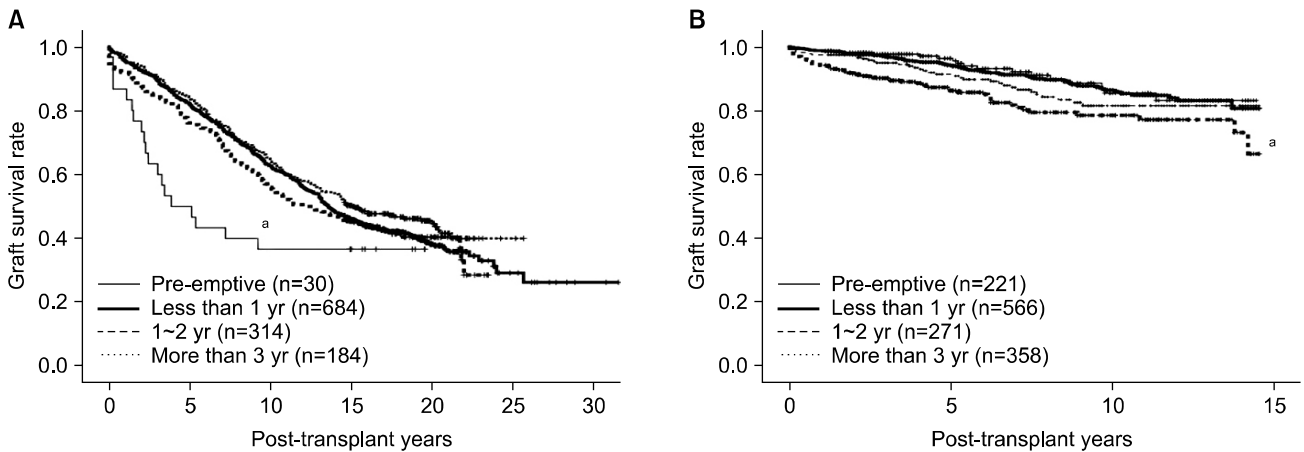


Fig. 4. Graft survival rate by pre-transplant dialysis duration in in early transplant group (~1,500) (A) and recent transplant group (~3,000) (B). ^aMeans $P < 0.05$ vs. others.

신 생존율의 유의한 차이를 보일 뿐이다(Fig. 3). ABO 혈액형의 완전 일치군과 수혈 가능군 간의 생존율 차이는 초기 이식군이나 최근 이식군 모두에서 없었다.

(3) 이식 전 임상양상: 이식 전 투석의 경력은 초기와 최근 이식군의 분석에서 유의한 차이를 보였다. 즉, 초기 이식군에서는 투석 없는 신장이식군이 투석 후 신장이식군에 비하여 낮은 이식신 생존율을 보인 반면에 최근 이식군에서는 투석 없는 신장이식군이 투석 후 신장이식군에 비하여 좋은 이식신 생존율을 보였다. 특히 36개월 이상의 장기간 투석 후 신장이식군은 유의하게 낮은 이식신 생존율을 보였다(Fig. 4).

초기 이식군에서는 재이식이 이식신 생존율에 유의한

영향을 미치지 못한 반면에 최근 이식군에서는 재이식군의 생존율이 유의하게 낮아 이식신 소실의 상대위험도가 1.754 ($P=0.024$)이었다. 이식 전 당뇨병 및 B형 간염바이러스 감염 등은 초기는 물론 최근 이식군에서 이식신 생존율에 영향을 미치는 유의한 위험인자인 반면에 C형 간염바이러스 보균 여부는 유의한 영향을 미치지 않았다.

(4) 면역억제요법: 초기 이식군에서는 아자시오프린, 사이클로스포린, microemulsion (ME)-사이클로스포린 사용군 간에 각각 이식신 생존율에 유의한 차이를 보였다(Fig. 5A). 최근 이식군의 분석에서도 주면역억제제로 타크로리무스 사용군은 ME-사이클로스포린 사용군과 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며(Fig. 5B), 다인자분석

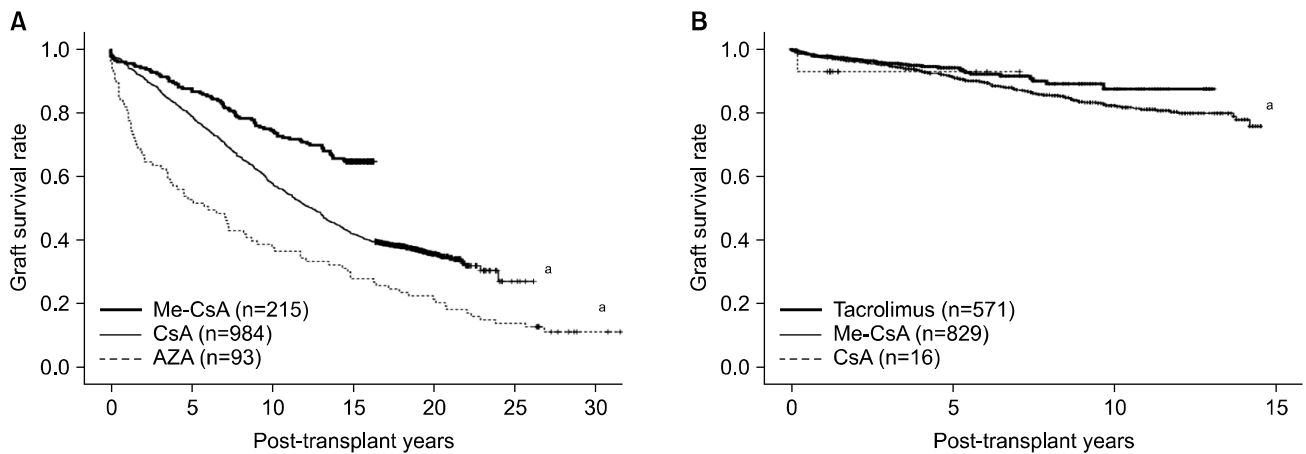


Fig. 5. Graft survival rate by main immunosuppression in early transplant group (~1,500) (A) and recent transplant group (~3,000) (B). Abbreviations: AZA, azathiopurine; CsA, cyclosporine-A; Me-CsA, microemulsion cyclosporine-A. ^aMeans $P < 0.05$ vs. others.

에서도 타크로리무스 사용군과 비교한 ME-사이클로스포린 사용군의 이식신소실의 상대위험도는 1.631 ($P=0.019$) 이었다. 즉, 초기 및 최근 분석 모두에서 주면역억제제의 종류는 이식신 생존율에 유의한 영향을 미치는 독립인자 이었다.

초기 이식군 분석에서 아자시오프린을 포함한 삼중면역억제요법이 이중면역억제요법 사용군에 비하여 유의하게 이식신 생존율이 높았다. 마찬가지로 최근 분석에서도 MMF를 포함한 삼중면역억제요법은 아자시오프린을 포함한 삼중면역억제요법보다 유의하게 좋은 이식신 생존율을 보였다. 반면에 최근 이식군에 사용한 IL-2 수용체 차단제는 이식신 생존율에 유의한 독립적인 영향을 미치지 못하였다.

(5) 이식 후 지연성 이식신 기능 및 급성거부반응의 경력:

초기 이식군에서는 지연성 이식신 기능의 발생건수에 대한 기록이 없어 이를 다인자분석에서 제외하였다. 최근 이식군을 대상으로 한 다인자분석에서는 지연성 이식신 기능은 이식신 생존율에 유의한 영향을 미치지 못하였다. 급성거부반응의 경력은 초기 이식군은 물론 최근 이식군에서도 이식신 생존율에 영향을 미치는 유의한 독립인자로, 급성거부반응의 유무는 물론 횟수도 이식신 생존율에 영향을 미치는 독립인자였다.

고 찰

본 연구에서는 면역억제요법의 다양성에 따라서 초기 이식군과 최근 이식군을 나누어 분석하였는데, 이는 면역억제요법의 차이뿐만 아니라 다양한 이식 관련인자의 차

이에도 기인한다. 31년간 단일 기관에서 시행된 신장이식 예에 대한 후향적 분석인 본 연구에서 초기 이식군과 최근 이식군 간에는 이식 관련인자들의 분명한 차이가 있었다. 뇌사자 신장이식의 증가 및 비혈연 신장이식의 감소는 국내 장기이식의 환경을 반영한 결과이며, 고령의 수혜자 혹은 기증자의 증가, 이식 전 당뇨병의 증가, 재이식의 증가, 투석 없는 신장이식의 증가 등은 과거의 이식 관련 고위험군으로 간주되었던 군으로, 최근에 이에 대한 적극적인 이식 시도로 그 비율이 증가하였다고 할 수 있다.

신장이식 후 성적의 향상에는 새로운 면역억제제 혹은 면역억제요법의 적용이 기여한 바가 크다. 따라서 31년간 단일 기관에서 시행된 신장이식을 분석함에 있어서 시기별로 적용된 면역억제제요법에 따라 시기별 성적을 비교해 보는 것이 필요하다. 본 연구에서도 사용하는 주면역억제제 혹은 면역억제요법의 종류에 따라서 초기 이식군과 최근 이식군을 나누어 비교하였다. 사이클로스포린을 주면역억제제로 사용하던 초기 이식군에서는 1995년부터 사용하기 시작한 ME-사이클로스포린의 효과가 두드러졌다. ME-사이클로스포린군과 비교하여 사이클로스포린 사용군과 아자시오프린 사용군의 이식신 소실 상대위험도는 각각 2.379 ($P < 0.0001$)와 3.199 ($P=0.005$)로 ME-사이클로스포린 사용 이후 이식신 생존율의 유의한 향상이 있었다. 그러나 최근 이식군 분석에서는 타크로리무스 사용군과 비교한 ME-사이클로스포린 사용군의 이식신 소실 상대위험도는 1.631 ($P=0.019$)로 ME-사이클로스포린 사용군이 타크로리무스 사용군에 비하여 낮은 생존율을 보였다. 면역억제요법의 종류에 따른 최근 이식군 분석에서도 이중면역억제요법(칼시뉴린 저해제 + 스

테로이드)군과 아자시오프린을 포함한 삼중면역억제요법의 이식신 소실 상대위험도는 각각 1.646 ($P=0.013$)과 2.711 ($P=0.022$)로 MMF/EC-MPS 혹은 Mizoribin을 포함한 삼중면역억제요법에 비하여 낮은 이식신 생존율을 보였다. 이와 같이 최근 이식군을 대상으로 한 다인자분석에서 주면역억제제는 물론 면역억제요법의 종류 모두가 이식신 생존율에 영향을 미치는 독립적인 위험인자이었다. 이는 타크로리무스와 항대사제(아자시오프린 제외)를 포함한 면역억제요법을 일차적으로 권유한 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)의 Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients(5)와 일치하는 소견이다.

뇌사자 신장이식이 많은 비율을 차지하고 있는 외국의 보고에서는 조직적합항원의 일치 정도는 강력한 예후인자이다(6). 본 연구에서도 초기 이식군(대부분이 생체 신장이식)에서도 조직적합항원의 일치 정도에 따라서 이식신 생존율의 뚜렷한 차이를 보였다. 조직적합항원의 완전 일치군과 비교한 비일치 혈연 간 이식군은 1.521배, 비일치 비혈연 간 이식군은 1.606배의 이식신 소실의 상대위험도가 증가하였다(Table 4, Fig. 3A). 그러나 최근 이식군에서는 조직적합항원의 일치 정도에 따른 생체 이식군 간의 생존율의 차이가 초기 이식군과 비교하여 현저하게 감소하였으며, 다인자분석에서는 이러한 조직적합항원의 일치 정도가 이식신 생존율에 영향을 미치는 유의한 독립인자가 되지 못하였다. 이러한 본 연구 결과는 조직적합항원의 일치 효과가 생체 신장이식에서도 유효하다는 외국의 대단위 보고(7)와는 배치된다. 그러나 최근 보고된 비혈연 간 혹은 배우자 간 생체 신장이식 성적이 조직적합항원의 불일치 정도가 심함에도 불구하고 우수하다는 사실(8,9)은 본 연구 결과와 부합되기도 하다. 특히 본 연구의 최근 이식군에서는 강력한 면역억제능을 보이는 ME-사이클로스포린과 타크로리무스를 주면역억제로 사용함과 동시에 MMF를 포함한 항대사제를 사용하여 이식 후 1년 내 급성거부반응의 빈도가 15% 이상 감소(36.1%→21.0%)하였으며, 이러한 면역억제제 혹은 요법의 효과는 조직적합항원 완전 일치군보다는 비일치군에서 보다 두드러졌기 때문이다(Table 3).

급성거부반응의 현저한 감소에도 불구하고, 급성거부반응의 유무 및 횟수가 이식신 생존율에 미치는 영향은 초기 이식군이나 최근 이식군 모두에서 유의하였다. 과거부터 급성거부반응은 이식신 생존율에 영향을 미치는 가장 강력한 위험인자로 보고하였으며(10), 최근에도 여러 면역학적인 전처치와 강력한 면역억제제에도 불구하고 스테로이드 불응성 급성거부반응 혹은 항체매개성 급

성거부반응이 충분히 해결되지 않는 상황이기 때문이다. 충분한 면역억제요법이 적용된 최근 보고에서도 항체매개성 급성거부반응은 이식신 소실의 주요한 요인으로 보고되고 있으며(11), 본 연구에서도 최근 이식군에서 이식신 소실 중 10% 이상(11.9%)이 급성거부반응이었다는 것이 아직도 급성거부반응이 이식신 생존율에 영향을 미치는 중요한 인자임을 보여 주고 있다.

고령의 기증자에서 이식 후 낮은 생존율은 보이는 것은 초기 이식군이나 최근 이식군 모두에서 일괄적으로 나타나는 결과이다. 초기 이식군을 대상으로 한 과거의 보고(12,13)에서도 고령의 기증자군에서 낮은 생존율을 보였으며, 본 연구에서도 보듯이 면역억제제의 뚜렷한 변화가 있었던 최근 이식군에서도 기증자의 연령은 독립적인 위험인자였다. 이는 기증자의 연령이 면역학적인 역할과는 상관없이 이식신 생존율에 영향을 미치는 비면역학적인 인자임을 의미한다. 특히 고령의 기증자군은 단기(14)는 물론 장기적인(이식 후 3년 이상) 이식신 기능 정도에 영향을 미치는 결정인자로(15), 이식 후 지속적으로 이식신 예후에 영향을 미친다.

본 연구에서는 55세 이상의 고령 수혜자군뿐만 아니라 청소년기를 포함한 15~24세군에서 이식신 생존율이 다른 연령군에 비하여 유의하게 낮다는 것이 단인자분석은 물론 다인자분석에서도 확인되었으며, 이러한 결과는 초기 이식군은 물론 최근 이식군에서도 지속되었다. 미국의 Organ Procurement and Transplantation Network 자료에서도 적절한 뇌사자(ideal deceased donor)로부터 이식 받은 15~24세 연령의 수혜자의 생존율이 낮다는 보고(16)와 일치하는 소견이다. 특히 15~24세 연령의 수혜자의 낮은 생존율이 높은 급성거부반응 발생률과 사구체신염의 재발률뿐만 아니라 낮은 약물순응도(poor compliance or non-adherence)에 기인하므로 이에 대한 교육과 관리프로그램이 필요하다는 것을 강조하고 있다(17,18).

전체군을 대상으로 한 다인자 위험인자 분석에서는 유의하지 않았으나 초기 이식군과 최근 이식군 간의 유의한 차이를 보이는 것은 이식 전 투석의 경력과 재이식이었다. 초기 이식군에서는 투석 없는 신장이식군의 생존율이 투석 후 신장이식군에 비하여 유의하게 낮았는데 이는 초기 이식군에서는 투석 없는 신장이식군의 비율이 낮고(2.6%), 주로 본 기관에서 500예 이내의 초기 시행군(48.6%, 18예/37예)에 해당되기 때문이다. 반면에 15.2%가 투석 없는 신장이식군이었던 최근 이식군에서는 3년 이상의 투석 경력이 있었던 군에서의 이식신 생존율이 투석 없는 신장이식군이나 3년 미만의 투석 경력군에

비하여 유의하게 낮았다(Fig. 4). 이러한 최근 이식군의 결과는 가능한 기증자가 있으면 신장이식을 바로 시행하라는 최근의 KDIGO 가이드라인(5)과도 일치하는 소견이다. 재이식 여부도 초기 이식군과 최근 이식군에서 발생 빈도와 이식신 생존율에 미치는 영향이 차이를 보인다. 초기 이식군에서 시행된 재이식군은 전체의 2.6%에 불과하고, 주로 생체이식으로 시행되어 일차이식과 비교하여 생존율에 차이가 없었다. 반면에 최근 이식군에서는 재이식이 10.9%를 차지하면서 뇌사자 신장이식 위주로 이루어지면서 일차이식군과 유의한 생존율 차이를 보였다(19).

저자들은 2005년 이후 B형 간염바이러스에 대한 항바이러스제제가 예방적으로 적용된 이후로는 B형 간염 보균자의 이식 후 성적이 양호한 것으로 보고한 적이 있으나(20), 본 연구에서는 최근 이식군에서도 B형 간염바이러스 보균자가 낮은 이식신 생존율을 보였다. 이는 최근 이식군에 2005년 이전의 신장이식 예가 다수 포함되어 나타난 현상으로, 항바이러스제제를 예방적으로 사용된 예만을 분석한 결과에서는 B형 간염 보균자의 생존율은 비보균자와의 이식신 생존율의 차이는 보이지 않았다(자료는 제시되지 않음). 1991년부터 술 전 검사로 시행된 C형 간염바이러스 보균 여부가 이식신 생존율에 미치는 영향은 Lee 등(21)의 과거의 보고와 마찬가지로 유의하지 않았다.

결론

단일 기관에서 30년 이상 시행된 신장이식의 후향적 위험인자 분석 결과, 최근의 이식신 생존율의 향상에도 불구하고 고령의 수혜자와 기증자 등의 비면역학적인 인자와 급성거부반응, 면역억제제의 종류 등의 면역학적인 인자는 이식 시기에 관계없이 독립적인 위험인자이었다.

REFERENCES

- 1) Kwon SW, Oh CK, Kim YS, Cho HR, Kim YS, Park KI. Multivariate and univariate analyses of risk factors affecting graft survival of 700 primary living donor renal transplants based on Yonsei Medical Center experience. *J Korean Surg Soc* 1993;44:728-39. (권성원, 오창권, 김유선, 조홍래, 김용신, 박기일. 생체 신이식 700예의 이식생존율에 영향을 주는 인자에 대한 단변수 및 다변수 분석. *대한외과학회지* 1993;44:728-39.)
- 2) Kim BS, Kim SC, Kim TH, Han DJ. Clinical analysis of efficacy and safety for FK506 after renal transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2002;16:76-83. (김범수, 김송철, 김태희, 한덕중. 신이식 환자에서 FK506의 유용성 및 안전성에 대한 연구. *대한이식학회지* 2002;16:76-83.)
- 3) Kim SC, Han DJ, Kim TH, Kim SC. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in cyclosporine based triple immunosuppression. *J Korean Soc Transplant* 2002;16:70-5. (김송철, 한덕중, 김태희, 김송철. 신이식 환자에서 Mycophenolate mofetil의 안정성 및 유용성에 관한 연구. *대한이식학회지* 2002;16:70-5.)
- 4) Shapiro R, Young JB, Milford EL, Trotter JF, Bustami RT, Leichtman AB. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1993-2003. *Am J Transplant* 2005;5 (4 Pt 2):874-86.
- 5) Initial maintenance immunosuppressive medications. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S10-3.
- 6) Kaneku HK, Terasaki PI. Thirty year trend in kidney transplants: UCLA and UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 2006:1-27.
- 7) Opelz G. Impact of HLA compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors. *Transplantation* 1997;64:1473-5.
- 8) Ahmad N, Ahmed K, Khan MS, Calder F, Mamode N, Taylor J, et al. Living-unrelated donor renal transplantation: an alternative to living-related donor transplantation? *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:247-50.
- 9) Lee SH, Huh KH, Kim SJ, Joo DJ, Ju MK, Kim MS, et al. Clinical outcomes of spousal donor kidney transplantation: single center experience. *J Korean Soc Transplant* 2008;22:232-7. (이수형, 허규하, 김수진, 주동진, 주만기, 김명수, 등. 단일기관에서 시행한 배우자간 신장이식의 결과. *대한이식학회지* 2008;22:232-7.)
- 10) Moon JI, Lee CM, Kim SI, Kim MS, Kim YS, Park K. The impact of acute rejection on long-term graft outcome in renal allograft recipient. *J Korean Soc Transplant* 1998;12:67-74. (문장일, 이창복, 김순일, 김명수, 김유선, 박기일. 급성 거부 반응이 이식신의 장기 생존율에 미치는 영향. *대한이식학회지* 1998;12:67-74.)
- 11) Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012;12:388-99.
- 12) Kim YS, Kim MS, Kim SI, Chung CW, Lee HY, Han DS, et al. Analysis of risk factors affecting the primary living donor renal allograft survival: a single center study based on 1,043 transplants. *Korean J Nephrol* 1996;15:184-93. (김유선, 김명수, 김순일, 정철운, 이호영, 한대석, 등. 사이크로스포린을 투여한 일차 생체 신이식의 생존률과 예후인자의 분석. *대한신장학회지* 1996;15:184-93.)
- 13) Jeon KO, Kim MS, Kim YS, Nam JM, Huh KH, Kim SI, et al. Analysis of risk factors affecting the graft survival in living unrelated donor kidney transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2004;18:155-63. (전경욱, 김명수, 김유선, 남정모, 허규하, 김순일, 등. 비혈연 간 생체 신이식 시 이식신 생존율에 영향을 미치는 위험인자 분석. *대한이식학회지* 2004;18:155-63.)
- 14) Fabrizii V, Kovarik J, Bodingbauer M, Kramar R, Hörl

- WH, Winkelmayer WC. Long-term patient and graft survival in the eurotransplant senior program: a single-center experience. *Transplantation* 2005;80:582-9.
- 15) Kim MS, Kim DK, Myoung SM, Kim SI, Oh CK, Kim YS, et al. Chronologically different impacts of immunologic and non-immunologic risk factors on renal allograft function. *Clin Transplant* 2005;19:742-50.
- 16) Levine MH, Reese PP, Wood A, Baluarte JH, Huverserian A, Naji A, et al. Inferior allograft outcomes in adolescent recipients of renal transplants from ideal deceased donors. *Ann Surg* 2012;255:556-64.
- 17) Delucchi A, Gutierrez H, Arrellano P, Slater C, Meneses M, López I. Factors that influence nonadherence in immunosuppressant treatment in pediatric transplant recipients: a proposal for an educational strategy. *Transplant Proc* 2008;40:3241-3.
- 18) LaRosa C, Baluarte HJ, Meyers KE. Outcomes in pediatric solid-organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2011; 15:128-41.
- 19) Ahn HJ, Kim YS, Kim SI, Lee JH, Ju MK, Kim MS, et al. Risk factors affecting long-term outcome in kidney re-transplantation recipients. *J Korean Soc Transplant* 2006;20:73-8. (안형준, 김유선, 김순일, 이종훈, 주만기, 김명수, 등. 신장 재이식 환자의 예후 인자 분석. *대한이식학회지* 2006;20:73-8.)
- 20) Ahn HJ, Kim MS, Kim YS, Kim SI, Huh KH, Ju MK, et al. Clinical outcome of renal transplantation in patients with positive pre-transplant hepatitis B surface antigen. *J Med Virol* 2007;79:1655-63.
- 21) Lee SW, Kang SW, Choi KH, Han KH, Lee HY, Han DS, et al. The clinical outcome of anti - HCV (+) renal allograft recipients. *J Korean Soc Transplant* 1995;9: 115-7. (이승우, 강신욱, 최규현, 한광협, 이호영, 한대석, 등. C형 간염 항체(anti-HCV) 양성인 말기 신부전증 환자에서 신이식 후의 임상 경과에 관한 연구. *대한이식학회지* 1995;9:115-7.)