

신장이식을 위한 신적출 후 기증자 신기능의 장기적인 변화

연세대학교 의과대학 ¹외과학교실 및 ²장기이식연구소

장혜경^{1,2} · 주만기^{1,2} · 안형준² · 김현정² · 전경옥² · 김명수^{1,2} · 김순일^{1,2} · 김유선^{1,2}

Long-term Change of Renal Function after Donor Nephrectomy for Kidney Transplantation

Hye Kyung Chang, M.D.^{1,2}, Man Ki Ju, M.D.^{1,2}, Hyung Joon Ahn, M.D.², Hyun Jung Kim², Kyung Ock Jeon², Myoung Soo Kim, M.D.^{1,2}, Soon Il Kim, M.D.^{1,2} and Yu Seun Kim, M.D.^{1,2}

¹Department of Surgery and ²Research Institute for Transplantation, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Occurrence of renal failure and its related complications such as hypertension are long-term problems after donor nephrectomy for living donor kidney transplantation. We retrospectively reviewed renal function of unilateral kidney donor. **Methods:** From 669 living donors for kidney transplantation from December 1998 to October 2006, laboratory data related to renal function are collected from hospital medical record retrospectively in 251 (37.5%) donors who were followed-up after discharge. The selection criteria of donors were: 1) pre-nephrectomy serum creatinine level below 1.5 mg/dL, 2) no radiologic abnormality in bilateral kidney. The donor nephrectomy was performed by conventional open nephrectomy or video assisted minilaparotomy surgery. The estimated glomerular filtration rate (e-GFR) by Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study was used as renal function monitoring parameter. **Results:** In immediate post-nephrectomy period, e-GFR was decreased to 67.8±14.6% of pre-nephrectomy level (93.8±19.9 mL/min/1.73 m²). The urinary protein excretion for 24 hours was increased to 255% of pre-nephrectomy level (76.4±44.6 mg/day), but cases with proteinuria more than 300 mg per day were only 4 cases (1.7%, 4/251). After 14.0±15.2 months follow-up (range: 1~80 months), two cases (0.8%, 2/251) of

renal failure (chronic kidney disease stage 5) were found. Relative renal function (post-nephrectomy e-GFR ratio versus pre-nephrectomy e-GFR, %) was increased by post-nephrectomy duration. The mean scores of e-GFR ratio within post-nephrectomy 2 months, 3~11 months, 12~23 months and after 24 months were 64.8±10.4%, 66.4±9.7%, 69.5±10.9% and 75.8±17.6% respectively. The relative e-GFR ratio after 24 months was significantly different from those of within 24 months (P<0.0001 by ANOVA). In linear regression analysis, mean increment of e-GFR ratio per post-nephrectomy year was 2.88%. **Conclusion:** In spite of possibility of renal failure, our study shows the long-term compensation of residual renal function after nephrectomy. (J Korean Soc Transplant 2007;21:75-80)

Key Words: Kidney donor, Nephrectomy, Renal function

중심 단어: 신장 기증자, 신적출, 신기능

서 론

말기 신부전으로 인한 신장 이식 대기자가 증가함에 따라 뇌사자로부터의 신장이식뿐 아니라 생체 공여자로부터의 신장이식이 증가하는 추세에 있다. 특히 생체 공여자의 경우는 뇌사자로부터의 신장이식보다 이식 신기능의 예후가 우월한 것으로 나타나 생체 신공여에 대한 관심이 더욱 증가하고 있는 추세이다.^(1,2) 생체 신장 공여는 혈연간 내에서뿐만 아니라 비혈연간 또는 교환 이식까지 이루어지고 있는 실정이다. 신공여자의 장기 추적 관찰에서 신기능 이상 소견은 통계적으로 유의하지 않다는 연구 보고들이 있었으나,⁽³⁻⁵⁾ 생체 신이식을 위한 공여자의 신절제술 후의 장기적 신기능 및 그에 관련된 합병증의 문제는 신장이식에 있어서 간과될 수 없는 부분이다. 따라서, 신장 생체 공여자의 신장 공여 후 잔존 신기능 악화와 이에 동반되는 합병증에 관련된 인자들의 장기적 추적 조사를 함으로써 신장 공여자의 선택이나 합병증 예방에 도움이 될 수 있겠다.

본 연구에서는 신장이식을 위하여 편측 신절제술을 시행 받은 공여자를 대상으로 후향적으로 신 절제 직후 및 장기적인 추적조사를 시행하여, 신기능 악화에 영향을 미칠 수

책임저자 : 김명수, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2123, Fax: 02-313-8289
E-mail: ysms91@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문은 2007년도 연세대학교 의과대학 장기이식연구소 연구비 지원으로 이루어졌음.

안형준의 현소속: 관동대학교 의과대학 외과학교실

있는 인자를 분석하고자 하였으며, 신 절제 후 기간의 경과에 따른 신기능의 변화 양상을 확인하고자 하였다.

방 법

1998년 12월부터 2006년 10월까지 연세대학교 세브란스 병원 장기이식센터에서 시행된 809예의 신장 이식술 중 편측 신 절제술을 시행 받은 생체공여자 669예에 대해 후향적 연구를 시행하였으며, 이 중에서 신장 공여자의 퇴원 후 신기능에 대한 추적 조사가 이루어진 251예(37.5%)를 대상으로 하였다.

생체 신이식을 위한 신적출술은 혈중 크레아티닌 농도가 1.5 mg/dL 이하이면서 술 전 방사선 조영술상 적출 혹은 잔여신의 이상소견이 없는 경우에 시행함을 원칙으로 하였다. 신적출술은 전통적인 개방형 후복막접근법 혹은 소절개창을 이용한 영상보조수술(video assisted minilaparotomy surgery)로 시행하였으며, 신적출 후 5~7일 이내에 잔여신기능검사상 이상소견이 없는 경우 퇴원하였다. 신적출술 후 공여자에 대하여 후향적인 의무기록 검토를 통하여 신 절제 후 잔여신의 기능장애 여부와 신적출 후 신기능 검사 결과를 추적조사하였다.

연구군에 대하여 술 전 혈압, 혈중 크레아티닌 농도, 사구

체 투과율 및 24시간 요배출 단백량을 후향적으로 수집하였다. 신적출 후 5~7일 사이에 공여자의 혈압, 혈중 크레아티닌 농도 및 24시간 요배출 단백질량 및 사구체 투과율을, 신적출 후 1개월 이상 경과시점에 잔여신기능의 장애여부와 혈중 크레아티닌 농도와 사구체 투과율을 수집하였다. 사구체 투과율은 MDRD (modification of diet in renal disease) 식에 의하여 혈중 크레아티닌 농도, 환자의 성별 및 연령으로 계산하였다($GFR (mL/min/1.73 m^2) = 186.3 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female})$).(6)

신 적출 후 상대적 신기능은 신적출 전의 신기능에 대한 신적출 후의 신기능의 백분율로 계산하여 상대적 사구체투과율로 표시하였다. 신 적출술 후의 기간별로 상대적 사구체투과율을 구하여 신 적출 후 K/DOQI CKD (chronic kidney disease) 구분에 의하여 정규적인 투석이 필요한 경우나 사구체 투과율이 15 mL/min 이하인 경우를 신부전으로 정의하였다.

모든 통계값은 실측치로, 평균값±표준편차로 표시하였다. 군 간의 평균값의 비교는 Student t-test 혹은 ANOVA로 검증하였으며, 두 측정치 간의 상관성은 단순선형회귀분석으로 검증하였다. 신 적출 후 잔여 신기능 정도에 영향을 미치는 유의한 인자는 다중선형회귀분석(투입법, enter method)으로 검증하였다. 유의수준이 0.05 이하인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

Table 1. Clinical manifestations of transplantation

Clinical manifestations	No. (%) / mean±standard deviation
Donors	
Age (yrs)	37.9±11.3 (17~66)
Sex, male : female	130 (51.8%) : 121 (48.2%)
BMI (kg/m ²)	23.46±3.01 (16.53~33.31)
Recipients	
Age (yrs)	40.5±11.3 (7~65)
Sex, male : female	166 (66.1%) : 85 (33.9%)
BMI (kg/m ²)	22.08±3.61 (14.02~43.11)
Transplantation-related	
Type of donor, related donor : unrelated donor	172 (68.5%) : 79 (31.5%)
Degree of HLA MM	
in related donor (n=172), Zero-haplo MM : one-haplo MM : two-haplo MM	26 (15.1%) : 144 (83.7%) : 2 (1.2%)
Degree of HLA MM	
in unrelated donor (n=79)	3.76±0.98
Retransplantation	
Type of donor nephrectomy, open : VAML	23/251 (9.2%) 76 (30.3%) : 175 (69.7%)

MM = mismatching; VAMS = video assisted minilaparotomy surgery.

결 과

1) 공-수여자의 임상정보 및 이식관련 정보

신장 기증 후 신기능에 대한 후향적 추적 조사가 이루어진 251명의 신장 공여자 및 그에 따른 신장 수여자에 대한 임상적 특징들은 Table 1과 같다. 251명 가운데 남자가 130명(51.8%), 여자가 121명(48.2%)이었고, 신공여자의 평균 연령은 37.9세였다. 신공여자의 평균 체질량지수(body mass index, 체중(kg)/(키(m))²)는 23.46 kg/m²이었다. 신장 수여자의 평균 연령은 40.5세였고, 남녀 성비는 66.1%가 남자, 33.9%가 여자였다. 신장 수여자의 평균 체질량지수는 22.08 kg/m²이었다.

이식에 관련된 정보로, 혈연간 이식과 비혈연간 이식이 각각 68.5%와 31.5%였다. 혈연간 이식에서 HLA 조직 부적합 정도는 zero-haploid mismatching이 15.1%, one-haploid mismatching이 83.7%, two-haploid mismatching이 1.2%였다. 비혈연간 이식에서 HLA 조직 부적합 정도는 3.76±0.98이었다. 신장 1차 이식 후 이식 신기능 이상으로 재이식을 시행한 경우는 23예로 9.2%였다. 공여신 적출방법은 전통적인 개방형 후복막접근법 또는 소절개창을 이용한 영상보조수술로 이루어졌으며, 각각 30.3%와 69.7% 시행되었다.

Table 2. Post-nephrectomy changes of renal functional parameters

Parameters	Timing of measurement			Post-nephrectomy change	
	Pre-nephrectomy (A)	Short-term* post-nephrectomy (B)	Long-term† post-nephrectomy (C)	Ratio of short-term* versus pre- (%) (B/A)	Ratio of long-term† versus pre- (%) (C/A)
N	251	251	249 [‡]	251	249 [‡]
Systolic blood pressure (mmHg)	123.8±8.5	121.7±8.4 (0.10) [§]	-	98.6±7.6	-
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.4±6.1	78.8±7.0 (0.388) [§]	-	99.7±9.4	-
Serum creatinine (mg/dL)	0.89±0.19	1.27±0.30 (<0.0001) [§]	1.24±0.26 (<0.0001) [§]	144.9±24.9	141.4±21.6
Estimated-GFR (mL/min/1.73 m ²)	93.8±19.9	62.4±14.0 (<0.0001) [§]	63.1±11.4 (<0.0001) [§]	67.8±14.6	68.6±12.5
Urinary protein excretion (mg/day)	76.4±44.6	127.4±80.8 (<0.0001) [§]	-	255.2±349.6	-

*Short-term means post-nephrectomy 5~7 days, † Long-term means post-nephrectomy 1~80 months (14.0±15.2 months), ‡ Except 2 cases with post-nephrectomy renal failure, §Means P-value versus pre-nephrectomy value.

2) 신적출 직후의 신기능의 변화와 이에 영향을 미치는 인자

(1) 신적출 직후 신기능의 변화: 신공여자의 신적출 직후 (수술 후 5~7일)의 변화를 살펴보면, 술 후 수축기 및 이완기 혈압의 유의한 차이는 없었으나 신기능에는 유의한 차이를 보였다. 신적출 후 혈중 크레아티닌농도는 수술 전에 비하여 평균 144.9±24.9%로 증가하였으며, 사구체투과율도 67.8±14.6%로 유의하게 감소하였다(Table 2). 일일 배설되는 요단백의 양도 술 전에 비하여 평균 3배(255%) 증가하였으나 술 후 일일 요배출 단백질이 300 mg 이상인 경우는 4예(1.7%)에 불과하였다.

(2) 신적출 직후 신기능 변화에 영향을 미치는 인자: 남성 공여자의 신적출 직후의 상대적인 사구체투과율은 64.9±11.7%로, 여성의 70.8±16.6%에 비하여 유의하게 낮았다(P=0.001). 반면에 공여자의 연령에 따른 사구체투과율의 변화에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 1A). 공여자의 비만 정도가 높을수록(즉 body mass index가 높을수록) 신적출 직후의 사구체투과율의 감소가 현저하였으나, 통계학적으로 유의한 수준에 이르지 못하는 못하였다(Fig. 1B). 비록 설명력은 낮으나(R²=0.028), 적출된 신장의 무게가 무거운 공여자의 신적출 직후의 사구체투과율의 감소가 현저하였다(Fig. 1C) (P=0.011). 신적출술의 술기에 따른 신적출 직후의 사구체투과율의 변화에서도 유의한 차이가 없어, 개방형 후복막 접근법에 의한 신적출군의 직후 사구체투과율의 변화는 69.5±13.6%로, 소절개창을 이용한 영상보조수술에 의한 신적출군의 67.0±14.9%와 유의한 차이가 없었다(P=0.23).

다중회귀분석에도 같은 결과를 얻을 수 있었다(Table 3).

3) 신적출 후의 장기적인 신기능의 변화

대상공여자에 대하여 평균 14.0±15.2개월(1~80개월) 후의 신기능을 추적조사하였으며, 이 중 신적출 후 2년 이상 경과시점에서 2예(2/215=0.8%)의 신부전(chronic renal disease stage 5)을 확인하였다. 신부전이 발생한 2예 모두 혈연간 이식의 공여자로 수여자의 신장질환은 사구체신염이었다.

신부전이 확인된 2예를 제외한 공여자의 신적출 후 상대적 사구체투과율의 시간적 변화추세를 살펴보면, 신적출 후 1~2개월 내에는 64.8±10.4%, 3~11개월에는 66.4±9.7%, 신적출 후 12~23개월에는 69.5±10.9%, 그리고 신적출 후 2년 이후에는 75.8±17.6%로 신적출 후 시간이 경과할수록 신기능이 유의하게 향상되었다(P<0.0001). 상대적 사구체투과율을 신적출 후 시간으로 단순선형회귀분석 결과에서도 상대적 사구체투과율은 신적출 후 시간이 경과할수록 신적출전 수준에 근접하는 증가추세를 보였다(P<0.0001). 또한 신적출 후 기간에 따른 상대적 사구체투과율의 연간 평균 증가율은 2.88% (0.24% per month)였다(Fig. 2).

공여자의 성별, 연령, 체격조건(BMI), 신장의 무게 및 신적출술의 방법에 따른 상대적 사구체투과율의 장기적인 변화추이에는 유의한 차이가 없었다(Table 3).

고찰

신적출술 후의 신장 기능 유지 및 다른 합병증 발생의 여부는 생체 신장 공여자의 관리 측면에서 매우 중요한 문제

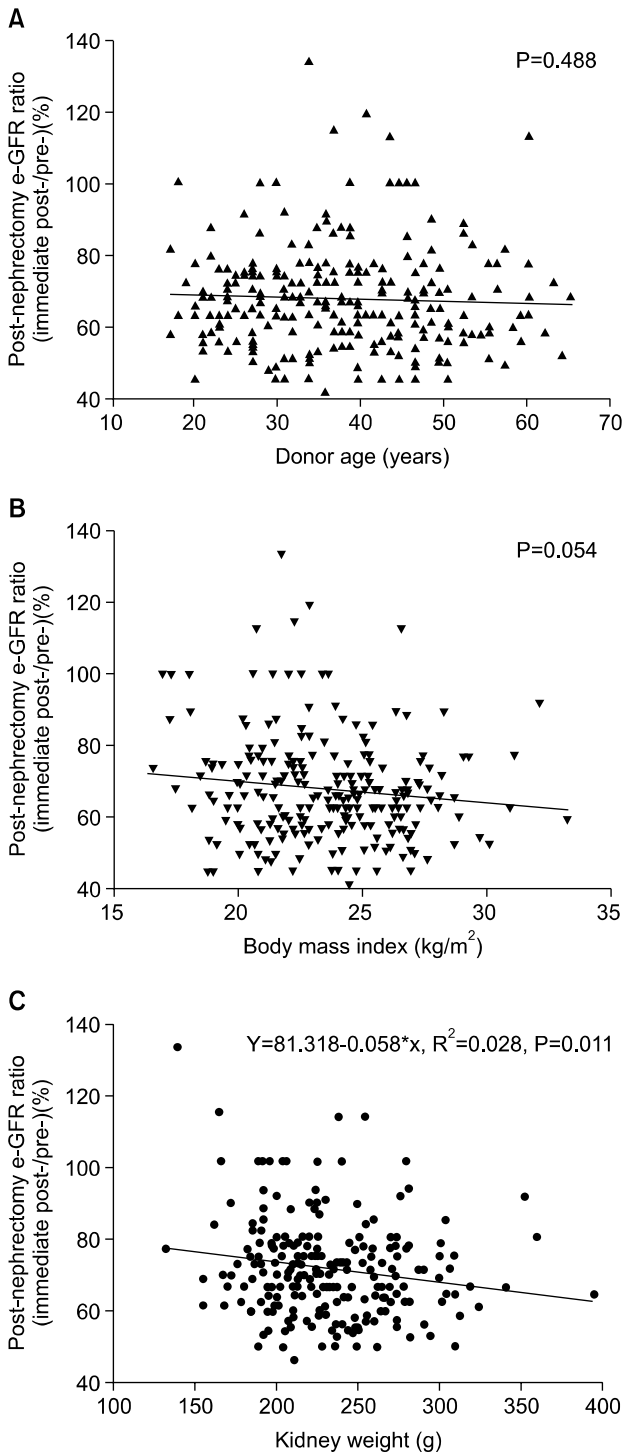


Fig. 1. Simple regression analysis of short-term post-nephrectomy estimated glomerular filtration rate (e-GFR) ratio by donor age (A), body mass index (B) and kidney weight (C).

가 되고 있다. 생체 신장 이식술 후의 공여자의 신기능과 혈압에 관련하여 많은 연구들이 이루어져 왔고, 대부분 생체 신공여자의 장기 추적 관찰에도 신장 기능 이상 소견이 대조군(비신적출군)에 비하여 유의하게 증가하지 않는 것

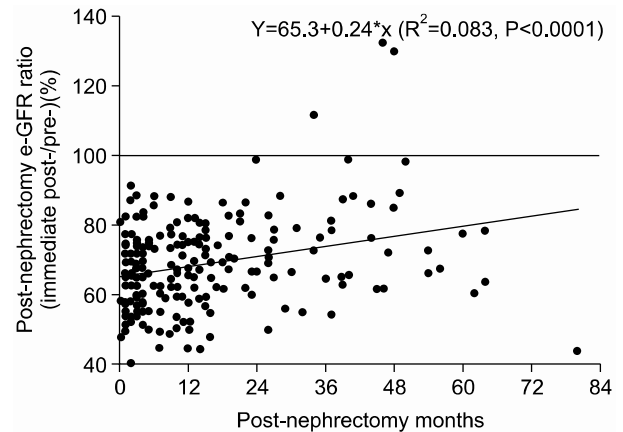


Fig. 2. Post-nephrectomy estimated glomerular filtration rate (e-GFR) ratio versus pre-nephrectomy showed renal compensation after donor nephrectomy (n=249).

으로 보고하고 있다.(3-5) 그러나, 신질량 감소에 따른 보존된 신장의 과투과성 손상(hyperinfiltration injury)으로 인한 신기능 소실의 가능성이 완전히 배제될 수는 없으며,(7) 일부 연구에서는 신공여자의 체질량지수나 연령이 증가할수록 편측 신적출술 후의 단백질뇨 또는 신기능 부전의 가능성이 증가한다고 보고하고 있다.(8-11)

본 연구에서는 신공여자의 신절제 직후와 장기적 추적 관찰(평균 14.0±15.2개월)상의 신기능 변화 정도와 그에 영향을 미치는 인자에 대하여 조사하였다. 신절제 직후에는 일시적으로 신기능의 이상 소견이 나타나고 있으나, 장기 추적 관찰 시에는 0.8%의 신부전 2예를 제외하면 신적출술로부터 시간이 길어질수록 신기능이 유의하게 향상되었다. 수술 직후의 신기능 변화는 남녀 차이가 있어서, 여성 공여자보다 남성 공여자의 경우에 사구체투과율이 유의하게 낮았다. 남성 신공여자에 있어서 편측 신장의 초기 보상이 여성 신공여자에 비해 감소되어 있다는 기존의 보고에서도 이와 같은 결과를 볼 수 있다.(12) 체질량지수가 높을수록 신적출술 직후의 사구체투과율이 감소하였으나 통계학적 유의성은 보이지 않았다. 또한 공여 신장의 무게가 무거울수록 신적출술 직후의 사구체투과율이 유의하게 감소하였다. 이는 남성일수록, 체질량지수가 증가할수록, 또한 무거운 공여 신장일수록 신적출술 직후의 보존된 신장에 더욱 많은 부하가 가해지면서 일어나는 일시적인 신기능 이상 소견이라고 설명할 수 있겠다.

장기적인 신기능 변화 소견에 있어서는 공여자의 성별, 연령, 체질량지수, 공여 신장의 무게 등에 따른 영향이 없었다. 반면에 신적출 후 시간의 경과에 따라 보존된 편측 신장에 의해 신기능이 회복되고 있으며, 신적출 후 2년 이후에는 신적출 전 사구체투과율의 75.8±17.6%까지 신기능의 향상을 확인할 수 있었다.

신적출술 후 잔존 신장의 비후가 일어남으로써 신기능을

Table 3. Multiple regression analysis; risk factors affecting to the immediate and long-term post-nephrectomy estimated glomerular filtration rate (e-GFR) ratio

Enrolled variables	Short-term* e-GFR ratio			Long-term† e-GFR ratio		
	Unstandardized coefficients	Standardized coefficients	P-value	Unstandardized coefficients	Standardized coefficients	P-value
(constant)	78.451			0.032	58.069	0.003
Age (years)	-0.054	-0.042	0.541	-0.089	-0.083	0.220
Sex	4.291	0.148	0.034	2.004	0.082	0.226
BMI (kg/m ²)‡	-0.308	-0.064	0.387	0.402	0.100	0.176
Kidney weight (g)	-0.031	-0.091	0.238	-0.010	-0.033	0.667
Operation type	-0.579	-0.018	0.785	1.115	0.042	0.532
Post-nephrectomy Interval (months)	Not enrolled			0.207	0.259	<0.000
						I

*Short-term means post-nephrectomy 5~7 days, † Long-term means post-nephrectomy 1~80 months (14.0±15.2 months), ‡ BMI = body mass index.

보상하는 기전에 대해서는 많은 동물 실험과 임상 결과 보고가 있다.(13-16) 이번 연구에서도 마찬가지로 신공여자의 장기적인 신기능 향상 소견을 신기능 보상 기전으로 설명할 수 있겠다. 신공여자의 편측 신기능 보상 기전이 3주 내에 완성된다는 보고가 있었으나,(16) 이번 연구 결과에 따르면 2년까지도 지속적으로 신기능의 향상 소견이 이루어지고 있음을 알 수 있다. 더구나, 사구체투과율은 연령이 증가함에 따라 일반적으로 감소하게 되는데,(17,18) 이 점을 고려할 때 신적출 후의 시간 경과에 따른 상대적 사구체투과율 증가 정도는 이번 연구 결과에서 나타난 연간 평균 증가율 2.88%보다 실제로 더욱 크게 나타날 것임을 추정할 수 있다. 신기능 보상 기전의 기전에 대한 연구를 위해서는 신공여자의 신기능에 대한 장기적인 추적 관찰이 필요하겠다.

결 론

신공여자에 있어서 신적출 후 소수의 신부전의 예를 제외하고는 시간이 경과할수록 점진적인 신기능의 향상을 기대할 수 있다고 하겠다.

REFERENCES

- 1) Cacho DT, Pique AA, Cusi LIP, Reyes LI, Salinas FO, Pozo RG. Living donor renal transplantation: prognostic factors on graft survival. *Transplant Proc* 2005;37:3679-81.
- 2) 문장일, 김성도, 김순일, 김수현, 김유선, 박기일. 생체 신 제공자 장기 추적 관찰 보고. *대한이식학회지* 1998;12:229-34.
- 3) Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992; 340:807-10.
- 4) Goldfarb DA, Matin SF, Braun WE, Schreiber MJ, Mast-

- roianni B, Papajcik D, Rolin HA, Flechner S, Goormastic M, Novick AC. Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *J Urol* 2001;166:2043-7.
- 5) Rizvi SAH, Naqvi SAA, Jawad F, Ahmed E, Asghar A, Zafar MN, Akhtar F. Living kidney donor follow-up in a dedicated clinic. *Transplantation* 2005;79:1247-51.
- 6) MacGregor MS, Boag DE, Innes A. Chronic kidney disease: evolving strategies for detection and management of impaired renal function. *Q J Med* 2006;99:365-75.
- 7) Novick AC, Gephardt G, Guz B, Steinmuller D, Tubbs RR. Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *N Engl J Med* 1991;325:1058-62.
- 8) Praga M, Hernandez E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Diaz-Gonzalez R, Rodicio L. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000;58:2111-8.
- 9) Gonzalez E, Gutierrez E, Morales E, Hernandez E, Andres A, Bello I, Diaz-Gonzalez R, Leiva O, Praga M. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int* 2005;68: 263-70.
- 10) Praga M. Synergy of low nephron number and obesity: a new focus on hyperfiltration nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2594-7.
- 11) Saxena AB, Myers BD, Derby G, Blouch KL, Yan J, Ho B, Tan JC. Adaptive hyperfiltration in the aging kidney after contralateral nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291:F629-F34.
- 12) Prasad GVR, Chiu E, Richardson R, Lok CE, Miller JA, Jassal SV. Gender differences in renal compensation after living donor nephrectomy. *World Transplant Congress* 2006:801-2.
- 13) Fedenkov VI. Compensatory changes in the kidney after unilateral nephrectomy. *Bulletin of Experimental Biology and*

- Medicine 1959;48:1342-5.
- 14) MacKay EM, MacKay LL, Addis T. The degree of compensatory renal hypertrophy following unilateral nephrectomy: I. The influence of age. *J Exp Med* 1932;56:255-65.
- 15) MacKay LL, Addis T, MacKay EM. The degree of compensatory renal hypertrophy following unilateral nephrectomy: II. The influence of the protein intake. *J Exp Med* 1938;67:515-9.
- 16) Kakuta T, Suzuki Y, Hida M, Wakabayasi M, Fujisaki T, Kitamura M, Hiraga S. Functional evaluation of the remaining kidney in kidney donors by radionuclide dynamic imaging using a graphic method with factor analysis. *Nucl Med Commun* 1997;18:937-42.
- 17) Kaysen GA, Myers BD. The aging kidney. *Clin Geriatr Med* 1985;1:207-22.
- 18) Lindeman RD. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *Am J Kidney Dis* 1990;16:275-82.
-