

국내 뇌사자 신장이식과 비교한 중국 원정 신장이식의 문제점

연세대학교 의과대학 ¹외과학교실 및 ²장기이식연구소

강완남¹ · 주만기^{1,2} · 장혜경^{1,2} · 안형준² · 전경옥² · 김현정² · 김명수^{1,2} · 김순일^{1,2} · 김유선^{1,2}

Surgical Complications are Major Problems Concerning Overseas Kidney Transplantation in Comparison Study with Domestic Deceased Donor Kidney Transplantation

Whan Nam Kang, M.D.¹, Man Ki Ju, M.D.^{1,2}, Hye Kyung Chang, M.D.^{1,2}, Hyung Jun Ahn, M.D.², Kyung Ock Jeun², Hyun Jung Kim², 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 ²The Research Institute for Transplantation, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: As increasing overseas kidney transplant recipients, the post-transplantation management of these recipients is not unusual. Shortage of donor information and operative findings is an obstacle to post-transplant evaluation and management of overseas transplant recipients. We retrospectively reviewed the post-transplant clinical manifestation of overseas transplant recipient, and compared with those of domestic deceased donor transplant recipient. **Methods:** Sixty overseas transplant recipients and 39 deceased donor transplant recipient in our center from January 2002 to August 2006 were enrolled in this study. Among the post-transplant outcomes, we focused the episodes of post-transplant complication, acute rejection and graft functional status. **Results:** In comparison of pre-transplant clinical manifestation, overseas transplant recipients were more elderly, male predominant and less retransplantation than domestic deceased transplant cases. Remarkable surgical complications (35%, 21/60) were observed in overseas transplant recipients which was significantly higher than those of domestic transplant recipients (5.1%, 2/39 cases)(P=0.03). The urologic

complication was major (14 cases) complication, and intra-operative hematoma (5 cases) and vascular complication (2 cases) succeed. Interventional procedure or surgical correction was performed in six recipients with urinary leakage obstruction. Excluding post-transplant acute tubular necrosis, the post-transplant outcomes, such as incidence of acute rejection, graft survival rate and graft function within post-transplant 3 year, of overseas transplant recipient were statistically similar with these of domestic deceased donor recipients. **Conclusion:** Considering that overseas transplant recipient had high incidence of surgical or urologic complication, the initial evaluation of post-transplant recipient was focused on completion of surgical procedure by using radiologic imaging study. (J Korean Soc Transplant 2007; 21:119-122)

Key Words: Overseas kidney transplantation, Urologic complication, Post-transplant management

중심 단어: 원정 신장 이식, 요로계 합병증, 이식 후 관리

서 론

신장이식은 수술 후 생활의 질 향상과 만성 신부전에 의한 사망률을 감소시킬 수 있는 장점이 있어 점차 이식 받으려는 환자는 증가하는 추세이나 생체공여 신장의 부족, 뇌사자 발굴의 어려움, 과거 이식을 받은 신장의 기능소실 등으로 이식 대기 환자가 계속적으로 늘어 나고 있다. 우리나라의 경우 2005년 12월말 신장이식 대기자는 5,460명이었으며 2005년 전체 신장이식 684건 중 사체 신장이식은 173건이었고 사체 공여자로부터 신장을 이식 받는 데 평균 대기 기간은 2004년 말에 481일이었다.(1,2) 이러한 장기 부족 현상으로 인해 중국을 비롯한 해외에서 신장이식을 받고 오는 환자들이 급격히 증가되고 있으나 해외에서 신장이식을 받고 돌아온 환자들의 경우 수술 및 경과에 대한 구체적인 정보를 얻기 힘들고 이에 따른 체계적인 관리가 어려운 실정이다.(3,4) 본 연구는 중국에서 이식 후 본원에서 관리를 받고 있는 수여자를 대상으로 이식 후 외과적 합병증과 성적을 본 센터에서 시행한 뇌사자 신장이식 환

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 2006년도 연세대학교 장기이식 연구소 연구기금의 지원으로 이루어졌음.

본 논문은 제58차 대한외과학회 추계학술대회(2006.11.1~11.3, 서울 그랜드인터컨티넨탈 호텔)에서 구연되었음.

안형준의 현소속: 관동대학교 의과대학 외과학교실

Table 1. Transplantation-related clinical manifestations

Clinical manifestations	Overseas (n=60)	Control (n=39)	P-value
Sex, Male : Female	48 : 12	21 : 18	0.006
Age (years old)	47.5±11.1	40.2±10.9	0.002
Retransplantation	12 (20.0%)	14 (35.9%)	0.079
Immunosuppressive regimens			
Induction by anti-lymphocyte antibody	2 (3.3%)	1 (2.6%)	0.417
Induction by IL-2 receptor antibody	8 (13.4%)	32 (82.1%)	<0.0001
Maintain (CNI), CsA : Tacrolimus	20 : 40	14 : 25	0.793
Maintain (anti-proliferative), None : MMF : MFA : Mizoribine	0 : 59 : 0 : 1	4 : 30 : 3 : 2	0.005

CNI = calcineurin inhibitor, CsA = cyclosporine-A, MMF = mycophenolate mofetil, MFA = mycophenolate sodium.

자와 비교함으로써 중국 원정 신장이식의 현황과 문제점을 파악해 보고자 하였다.

(35.9%)에 비하여 낮았으나 통계학적 차이는 없었다(P=0.079)(Table 1).

방 법

1) 대상

2002년 1월부터 2006년 8월까지 중국에서 사체 신장이식을 받고 본 센터에서 관리를 받는 60명의 환자들(원정 이식군)과 같은 기간 중 본 센터에서 뇌사자 신장이식을 시행 받은 39명의 환자들(대조군)을 대상으로 하였다.

2) 방법

환자들의 병력과 중국에서 가지고 온 소견서를 포함한 의무기록을 바탕으로 후향적으로 연구를 진행하였다. 면역억제제의 차이, 급성 거부 반응의 발생률, 합병증의 발생여부와 이식신의 기능 및 이식신의 생존율을 비교하였다.

3) 통계방법

원정 이식군과 대조군의 비교를 위하여 교차분석이나 독립 표본 T-검정을 시행하였다. 생존분석은 Kaplan-Meier법으로 실제 생존율을 구한 후 Log-rank법으로 차이를 검증하였다. 모든 통계학적인 자료 분석은 SPSS 13.0 for windows (SPSS Co. Chicago, USA)를 이용하였고 유의수준이 0.05 이하인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) 환자의 임상적 특징

환자들의 나이는 원정 이식군에서 평균 47.5±11.1세로 대조군의 40.2±10.9세에 비하여 의미 있게 높았다(P=0.02). 원정이식군에서의 남성비율은 80.0% (48예/60예)로 대조군의 53.8% (21예/39예)에 비하여 높았다(P=0.006). 원정이식군 중 2차 이식인 경우는 12예(20.0%)로 대조군의 14예

2) 면역억제제

원정 이식군 중 10예(16.7%)에서 면역억제 유도 요법을 사용하였다. 이 중 2예(3.3%)는 항림프구 항체(anti-lymphocyte antibody)를 사용하였고 8예(13.4%)에서는 IL-2수용체 항체로 유도 면역요법을 사용하였다. 대조군의 경우 면역억제 유도 요법을 사용한 33예 중 32예(82.1%)에서 IL-2수용체 항체를 사용하여 원정 이식군과 의미 있는 차이를 보였다(P<0.0001). 원정 이식군의 주면역억제제는 사이클로스포린과 타크로리무스였고 사용 비율은 20 : 40이었으며, 이는 대조군과 비교하여 유의한 차이는 없었다(P=0.793). 원정 이식군의 모든 환자에서 칼시뉴린 길항제, 스테로이드 및 항증식제로 구성된 삼중 면역요법을 시행하였다. 대조군에서 원정 이식군보다 다양한 종류의 항증식제를 사용하였다(P=0.005)(Table 1).

3) 급성 거부반응

원정 이식군에서 이식 후 1년 이내에 12예(20.0%)의 급성 거부반응이 발생하여 대조군(4예, 10.3%)보다 높았으나 통계학적으로 유의한 수준은 아니었다(P=0.198). 1년 이후의 급성거부 반응의 경우 원정 이식군에서 4예(6.7%)가 있었고 대조군에서는 급성거부 반응이 발생하지 않았다. 전체 거부 반응 발생률은 각각 26.7%와 10.3%로 원정 이식군에서 높았으나 통계학적 유의 수준은 아니었다(P=0.129)(Table 2).

4) 신기능(renal function)과 이식신 생존율

대상군에 대하여 평균 49.3±2.6개월간의 추적조사를 실시하여, 원정 이식군의 2예, 대조군의 3예에서 이식신 소실이 있었다. 이식 후 3년 이식신 생존율은 원정 이식군이 95.87%, 대조군이 90.7%로 양 군 간에 의미 있는 차이는 없었다(P=0.231)(Fig. 1).

Table 2. Outcomes of overseas kidney transplantation compared with the domestic deceased donor kidney transplantation

	Overseas (n=60)	Control (n=39)	P-value
Acute tubular necrosis	No records	4 (10.3%)	
Episodes of acute rejection			
Acute rejection within 1 year	12 (20.0%)	4 (10.3%)	0.198
Acute rejection after 1 year	4 (6.7%)	0 (0.0%)	0.100
Overall acute rejection	16 (26.7%)	4 (10.3%)	0.129
Serum creatinine level (mg/dL)			
Post-transplant 1 month	1.52±0.41	1.48±0.5	0.633
Post-transplant 1 year	1.36±0.40	1.26±0.33	0.397
Post-transplant 3 years	1.40±0.63	1.30±0.24	0.768
Post-operative complication			
Wound complication	0 (0.0%)	1 (2.6%)	0.213
Post-operative bleeding/hematoma	5 (8.4%)	1 (2.6%)	0.161
Urologic complications	14 (23.3%)	1 (2.6%)	0.005
Vascular complication	2 (3.3%)	0 (0.0%)	0.249
Overall	21 (35.0%)	3 (7.8%)	0.03

이식 신기능의 평가는 수술 후 1개월, 1년, 3년째의 혈중 크레아티닌 농도로 평가하였다. 수술 1개월 후 원정 이식군의 크레아티닌 농도는 1.52±0.41 mg/dL였으며, 대조군은 1.48±0.5 mg/dL로 차이가 없었다(P=0.633). 이식 후 1년, 3년째의 혈중 크레아티닌 농도 역시 양 군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

5) 이식 후 합병증

대조군 39예 중 4예(10.3%)에서 이식 후 급성 세뇨관 괴사(acute tubular necrosis)가 발생하였으나, 원정 이식군의 기록 누락으로 비교가 불가능하였다(Table 2).

원정 이식 환자 중 21예에서 외과계 합병증이 확인되었다. 창상 관련 합병증은 없었으나 5예(8.4%)에서 수술 후 출혈 혹은 혈증이 있었다. 14예(23.3%)에서 비뇨기계 합병증이, 2예(3.3%)에서 혈관 문합부 협착이 발견되었다. 특히 비뇨기계 합병증의 경우 대조군의 1예(2.6%)에 비해 유의하게 높은 수준을 나타내었다(P=0.005)(Table 2). 비뇨기계 합병증이 발생한 14예 중 요관-방광 역류 1예, 요 누출 4예, 요관 폐색 및 협착 2예와 요관 내 스텐트 유치 7예가 있었다.

고 찰

신장이식이 말기 신부전 환자의 중요 신대체 요법으로

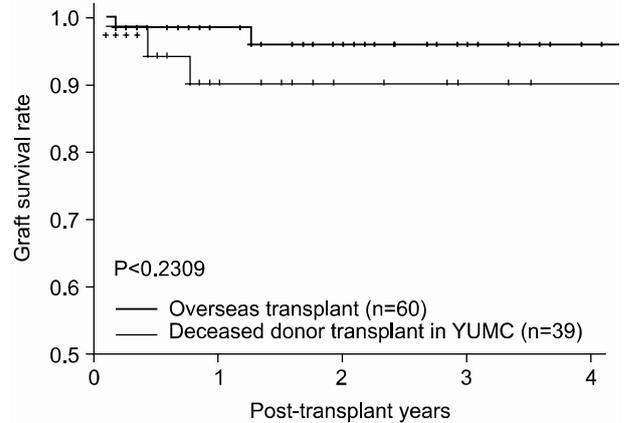


Fig. 1. Comparison of graft survival rate between overseas and domestic deceased donor kidney transplantation.

인식되고 삶의 질 향상에 크게 기여하고 있지만 생체 및 사체 공여 신장의 부족 및 이식 후 신장 기능이 소실된 환자의 증가로 이식 대기 환자는 급격히 늘어나고 있다. 공여 신장의 부족에 대해서는 교환이식(5) 및 ABO 부적합 혹은 림프구 교차반응 양성 환자에서 혈장 사혈을 통해 음성 전환 후 이식을 시행하는(6) 등 적극적으로 공여자 확대에 노력하고 있으나 수요에는 못 미치고 있는 실정이다. 이에 따라 중국 등 해외에서 신장을 이식 받고 오는 환자가 급격히 증가하고 있다. 중국에서 신장이식을 받고 본 센터에서 관리를 받는 환자의 수도 2002년에는 8명, 2003년에는 11명, 2004년에는 18명, 2005년에는 19명으로 그 수가 점차 증가하고 있다. 그러나 본 연구를 시행함에 있어 원정 이식군에서는 이식 환자에게 중요한 수술적 방법이나 수술 초기의 환자상태, 면역억제요법, 수술 후 경과 등을 정확하게 확인하기 힘들었고 다만 지참한 의무기록을 참조로 하였으며 합병증의 경우 본원 내원 후 시행한 검사에서 확인된 경우도 있었다.

원정 이식 환자에서 발생하는 문제점으로는 기술적인 미숙에 기인하는 외과적 합병증과 국내에서는 드문 바이러스나 진균 등에 의한 감염증이 거론되고 있다.(3,4,7) 본 연구에서도 원정 이식군에서 외과계 합병증이 의미 있게 높게 발생하는 것을 확인할 수 있었다. 신장 이식 후의 외과적 합병증은 아직까지 이식 신 상실의 중요한 원인으로 남아 있으며,(8-13) 혈관계 합병증과 비뇨기계 합병증이 대부분을 차지한다.

비뇨기계 합병증은 저자들마다 다양하게 보고되고 있지만 신장이식 환자의 3~13% 정도로 보고되고 있다.(9) 흔하게 발생하는 비뇨기계 합병증은 요 누출, 수뇨관 폐색, 수뇨관 괴사, 결석의 발생 등이었으며 이러한 합병증의 대부분은 기술적인 문제와 수뇨관 허혈로 발생한다.(8-11) 수뇨관 폐색은 가장 흔하게 발생하는 비뇨기계 합병증으로 수술

후 초기에는 수뇨관의 부종, 혈전, 혈중, 수뇨관 뒤틀림 등이 원인이며 지연성으로 나타나는 경우는 만성 허혈에 의한 섬유화가 일반적인 원인이다.(8) 이번 연구에서는 수술 후 본원으로 처음 내원 당시 요관 내 스텐트를 가진 환자를 잠재적인 합병증이 발생한 환자로 간주하였다. 이는 수술 시 혹은 수술 후에 요관협착이나 요 누출 등의 합병증이 발생하거나 위험성이 있는 경우에만 요관 내 스텐트를 사용하는 본 센터의 기준을 적용하였기 때문이다.(14) 실제로 스텐트를 가지고 있는 상태에서 본원으로 전원된 8예 중 1예에서는 요 누출이 확인된 바가 있었다. 단순히 스텐트 삽입 예를 합병증 발생군에서 제외한 경우에도, 대조군에서는 비뇨기계 합병증이 생기지 않은 반면에 원정 이식군에서는 7예(11.7%)에서 비뇨기계 합병증이 발생하여 유의한 차이를 보였다($P=0.0084$).

혈관계 합병증은 이식신 동맥 협착증이 가장 많은 빈도를 차지하고 있다. 발생률은 보고자에 따라 1.5%에서 16%까지 다양하지만 발생 원인은 대개 일치하여 혈관 문합의 방법과 수술 술기의 미숙, 공여자 신동맥의 손상, 공-수여 양측 동맥의 직경이나 두께의 상이함, 죽상 동맥 경화증과 같은 혈관계 질환, 그리고 만성 거부 반응을 비롯한 면역학적인 요인 등이 작용하는 것으로 알려져 있다.(15,16) 이번 연구에서는 원정 이식군에서만 2예(3/3%)의 이식신 동맥 협착이 발생하여 모두 방사선 중재술로 치료하였다.(17)

사체 신장 이식의 경우 냉허혈 시간이 생체 신장 이식의 경우보다 길어져서 초기 신기능 부전 및 급성 세뇨관 괴사가 잘 나타나게 된다. 이식 초기에 경험하게 되는 급성 세뇨관 괴사는 장기적인 신기능과 생존율에 나쁜 영향을 미치는 것은 잘 알려진 사실이다.(18) 원정 이식군 환자의 경우 모두에서 의무기록상 급성 세뇨관 괴사의 발생 여부를 확인할 수 없어, 대조군의 급성 세뇨관 괴사의 발생빈도(10.3%)와는 비교할 수 없었다. 통계학적으로 유의한 차이는 아니지만 원정 이식군에서 3년 생존율이 높게 나온 것은 이식 직후 발생하는 급성 신세뇨관 괴사의 발생여부에 영향 받은 것으로 추정할 수 있다. 중국 원정 신장이식의 급성거부 발생률, 면역억제제, 이식신 기능 및 이식신 생존율에 있어서는 국내 뇌사자 신장이식 환자와 유의한 차이는 없었다. 이는 본 센터에서 동일한 치료방침으로 환자를 관리하였기 때문이라고 생각된다.

결 론

원정 신장이식에서 수술 후의 외과계 또는 비뇨기계 합병증이 흔한 점을 감안할 때, 원정 신장이식 후 국내에서 관리를 받고자 하는 환자에 대하여서는 수술적 합병증 특히 비뇨기계 합병증의 발생여부를 초음파 검사나 복부 전산화 단층촬영을 통하여 우선적으로 확인하는 것이 필요하다.

REFERENCES

- 1) 국립장기이식관리센터. 2005년 장기이식 통계연보. <http://www.konos.org>
- 2) Cho WH, Kim HT. Current status of renal replacement therapy in Korea. *J Artif Organs* 2003;6:88-91.
- 3) 정종주, 권기환, 김창기, 임치영, 허규하, 용동은, 김순일, 김유선, 박기일. 중국에서 신장이식을 받은 환자에서 발견된 *Aureobasidium Pullulans* 패혈증. *대한이식학회지* 2003;17:97-100.
- 4) 장운경, 이상주, 박진아, 최범순, 양철우, 김용수, 김석영, 장운식 방병기. 중국에서 신이식을 받고 돌아온 19명의 환자들에 대한 임상적 고찰. *대한신장학회지* 2005;24:821-8.
- 5) 권기환, 김순일, 김유선, 박기일, 허규하, 전경옥, 김현정, 정종주. 공여신장 교환을 통한 신장이식. *대한이식학회지* 2003;17:69-72.
- 6) 주동진, 김명수, 안형준, 주만기, 전경옥, 김현정, 김순일, 김유선. 혈장사혈과 감마글로블린으로 립프구 교차반응 음성전환 후 시행한 신장이식의 1년 이상 추적결과. *대한이식학회지* 2006;20:207-12.
- 7) 권혜연, 주만기, 안형준, 오영택, 김유선. 중국 원정 신이식 환자에서 경험한 수뇨관 꼬임과 압박에 기인한 반복적인 수신증 1예. *대한이식학회지* 2006;20:265-8.
- 8) Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dialysis* 2005;18:505-10.
- 9) Furtado CD, Sirlin C, Precht A, Casola G. Unusual cause of ureteral obstruction in transplant kidney. *Abdom Imaging* 2006;31:379-82.
- 10) Shoskes DA, Hanbury D, Cranston D, Morris PJ. Urological complications in 1,000 consecutive renal transplant recipients. *J Urology* 1995;153:18-21.
- 11) Guleria S, Chahal R, Madaan S, Irving HC, Newstead CG, Pollard SG, Lodge JPA. Ureteric complications of renal transplantation: the impact of the double J stent and the anterior extravesical ureteroneocystostomy. *Transplant Proc* 2005;37:1054-6.
- 12) Borden LS Jr, Pais VM Jr, Assimos DG. Repetitive ureteral stenting for management of transplant graft ureteral obstruction. *Int Braz J Urol* 2006;32:142-6.
- 13) 백성구, 조원현, 김형태. 신장이식 후 발생한 합병증. *대한외과학회지* 2003;17:69-72.
- 14) 주선형, 김주섭, 이삼열. 신 이식시 Double-J 요관 stent 거치의 의의. *대한이식학회지* 2003;17:176-80.
- 15) Wong W, Fynn SP, Higgins RM. Transplant renal artery stenosis in 77 patients. Does it have an immunological cause? *Transplantation* 1996;61:215-9.
- 16) Surtherland RS, Spees EK, Jones JW. Renal artery stenosis after renal transplantation: the impact of the hypogastric artery anastomosis. *J Urol* 1993;149:980-5.
- 17) 문장일, 김순일, 김유선, 박기일. 혈관강내 금속 스텐트 삽입으로 치료한 이식신 신동맥 협착. *대한이식학회지* 1998;12:117-21.
- 18) Akinlolu O, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RL. Delayed graft function: Risk factors and implication for renal allograft survival. *Transplantation* 1997;63:968-74.