

사체 신 이식의 현황과 전망 —서울 중앙병원 임상예를 중심으로—

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 외과학 교실
박 광 민 · 한 덕 종 · 김 석 구

= Abstracts =

Analysis of Cadaveric Renal Transplantation —Review of Asan Medical Center cases—

Kwang-Min Park, Duck-Jong Han, Suk-Koo Kim
Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

Now, indeed, the renal transplantation is one of the essential treatment modality to cure the end-stage renal diseases.

But the main limitation of successful renal transplantation is shortage of transplantable human organs.

In this point of view, cadaveric organ transplantation is a way to cope with such an organ shortage.

Recently we performed 27 cases of cadaveric renal transplantation despite of many obstacles caused by socio-cultural background of our people.

In this article we reviewed the early results of cadaveric renal transplantations in Asan Medical Center and described the future prospects briefly.

Key Words: Cadaveric renal transplantation.

1. 서 론

1954년 일난성 쌍생아 간의 성공적인 신이식이 시행된 이래신장이식은 그동안 괄목한 발전을 이루어 왔으며 특히 1980년대 이후 cyclosporine이 사용된 이후에는 명실공히 말기 신부전증의 대표적인 치료법이 되었다.

장기이식에는 건강한 장기공여자가 필요한데 이

는 혈연, 비혈연, 사체공여자로 나눌 수 있다. 외국의 경우는 사체공여자가 주를 이루고 있으나 국내에서는 생체공여자가 주를 이루어 왔으며 공여 장기의 부족으로 비혈연간의 이식이 급증함에 따라 그 근본취지에도 불구하고 일부 불미스러운 도덕적 윤리적 문제를 야기한 경우도 있었던 것이 사실이다. 이런 상황에서 뇌사자로부터 기증된 장기를 이식할 수 있다는 것은 획기적인 일이 아닐 수 없다.

1969년 생체 신이식이 국내에서 처음 시도된 이래

산발적으로 사체 신이식이 시도 되었으나 뇌사를 인정치 않는 국내 실정법 상의 문제로 인해 활성화 되지 못하다가 최근 뇌사에 대한 일반여론의 변화 등에 힘입어 뇌사자 장기이식이 각 의료기관에서 활발히 시도되고 있으며 이제는 의학적으로 뇌사를 인정한 상태이고 향후 법적인 절차만 남은 것으로 생각된다.

이에 서울 중앙병원 외과에서는 그 동안 시행한 사체 신이식예를 분석해서 그 현황을 파악하고 향후 집중할 사체 신 이식에 대비하고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

Table 1. Profiles of cadaveric kidney donor & recipient

Case	Sex/Age (year)	Cause of death	ICU time	Donor				Medications	Recipient	
				blood pressure	Urine/hour	WBC (cell/ml)	Cr/BUN		Sex/Age (year)	
1	M/25	trauma	5	N	110	14300	1.9/22	DOPA(25 μg)	F/45,	Ⓢ
2	M/51	aneurysm	5	N	240	19600	1.5/17	DOPA(10 μg)	F/39,	F/32
⊕*3	M/13	trauma	14	↓	100	12200	0.9/7	DOPA(20 μg)	M/31,	F/13
4	M/13	trauma	3	N	380	11500	1.7/35	DOPA(5 μg) CPCR(X1)	M/46,	F/43
5	M/32	trauma	6	N	880	8400	0.8/14	DOPA(20 μg)	F/28	M/22
⊕6	M/43	aneurysm	4	↓	150	9500	0.8/11	DOPA(20 μg)	F/18	M/39
7	M/22	trauma	3	N	300	15700	1.5/18	(-)	M/23,	M/58
8	M/36	trauma	4	↓	500	7800	2.0/20	DOPA(15 μg)	F/24,	M/44
9	M/18	aneurysm	3	N	450	10500	1.2/16	DOPA(10 μg)	M/29,	M/34
⊕10	M/33	trauma	3	N	200	14500	0.8/12	DOPA(10 μg)	M/29,	F/47
11	M/30	trauma	6	N	240	14000	1.1/12	DOPA(10 μg) Vasopressin NTG	Ⓢ,	Ⓢ
⊕12	M/20	trauma	10	N	100	19100	1.0/18	(-)	F/23,	⊗M/31
13	M/42	asphyxia	6	N	770	10400	2.0/13	(-)	F/35,	M/48
14	M/58	aneurysm	3	↓	560	8900	0.9/10	DOPA(5 μg)	⊗M/37,	⊗M/48
⊕15	M/22	trauma	7	N	500	15800	0.9/11	Vasopressin CPCR(X1)	⊗F/40,	⊗M/39

*: Non-heart beating donor, N: normal, blood pressure, (↓): below 100mmHg(systolic)

Ⓢ: shared with other center, ⊕: procured at other center, ⊗: Acute rejection

M: male, F: female, ICU: intensive care unit, DOPA:

CPCR: Cardiopulmonary cerebral resuscitation NTG: Nitroglycerin

2. 수여자의 남녀비는 1.29:1, 연령은 18세부터 58세까지 평균 35.4세이었다(Tab 1).

3. 공여자의 사망(뇌사)원인은 교통사고로 인한 뇌

1991년 3월부터 1993년 2월까지 만 2년동안 본 서울 중앙병원 외과에서 시행된 사체 신이식 27예를 대상으로 하였으며 술후 이환율, 사망율, 급성 거부반응발생율, 초기 이식 신 생존율을 중심으로 각 각에 영향을 미친 요인들을 분석해 보고자 하였으며 향후의 대책을 고찰하였다.

III. 결 과

1. 공여자의 남녀비는 6.5:1, 연령은 13세부터 58세까지 평균 31.0세이었다(Tab 1).

손상이 10예로 가장 많았다(Tab 1).

4. 공여자의 intensive care unit time은 3일에서 14일까지로 평균 5.5일이었다(Tab 1).

5. 공여자의 수술직전 상태로서, 수축기 혈압이 100 mmHg 미만인 경우는 전체 15예중 4예이었으며

시간당 소변량은 평균 365ml, BUN은 15.7mg/dl, Cr.은 1.27mg/dl이었다(Tab 5).

Table 5. Early graft failure analysed by preoperation donor conditions.

	Rejection case(n=3)	No rejection case(n=12)	P
ICU time(days)	3-10(6.6±2.4)	3-14(5.2±1.9)	NS
Systolic BP below 100mmHg(%)	33	25	NS
Creatinine	0.9-1.0(0.93±0.04)	0.8-2.0(1.35±0.42)	NS
Urine output	100-560(386±191)	100-880(360±197)	NS

P:p-value, NS:non-specific

6. Cold ischemic time은 4시간부터 26시간으로 평균 11시간 30분이었다(Tab 8).

2예에서 신 적출술을 시행하였으며 1예에서 다장 기기능 부전으로 사망하였다(3.7%)(Tab 3, 4).

Table 8. Early graft dysfunction analysed by cold ischemic time

	Rejection case	Non-rejection case	P
CIT 4-26hrs	4-21hrs		NS
(14hrs 30min±8hr)	(10hrs 50min±4hr 30min)		

CIT:Cold Ischemic Time

P:P-value

NS:Non-specific

7. 외과적 합병증은 4예(14.8%), 내과적 합병증은 10예(37%)에서 발생하였다(Tab 2).

Table 2. Complications after cadaveric renal transplantation

Surgical Cx.	4(4)
Wound infection	1
Wound seroma	1
Perinephric abscess	1
Lymphocutaneous fistula	1
Medical Cx.	15(10)
Hypocalcemia	2
Leukopenia	2
Pulm complication	4
Herpes infecti	1
Ulcer peptic ulcer	1
Hemolytic anemia	2
due to minor mismatch	
Total	19(14)

8. 급성 거부반응은 5예(18.5%)에서 발생하였고 치료제로 solumedrol 및 OKT3를 사용하였는데 그중

Table 3. Modality of rescue therapy in rejection

Solumedrol only	1
OKT3 only	1
Solumedrol+OKT3	2
emergent nephrectomy	1
Total	5(27)

Table 4. Analysis of early graft failure

Cause	Treatment	Outcome
Case 1 Acute rejection	Solumedrol	Non-function
Case 2 Acute rejection	OKT3	Non-function
Case 3 Acute rejection	Solumedrol+OKT3	Non-function
Case 4 Acute rejection	Solumedrol+OKT3	Nephrectomy (expired)
Case 5 ABO mismatch	Nephrectomy	Nephrectomy

9. 성별, 조직적합성과 급성거부반응예를 비교분석한 바 여성공여자와 남성수여자 3예 모두 거부반응을 일으켰다(Tab 6, 7).

Table 6. Acute rejection analysed by HLA match

Acute rejection	
Zero match	0(0/8)
One match	37.5(3/8)
Two match	0(0/4)
Three match	33.3(1/3)
Unknown	0(0/4)
Total	14.8% (4/27)

Table 7. Acute rejection analysed by gender discrepancy

Acute rejection(4)	
M to M	0%(0/13)
M to F	10%(1/10)
F to M	100%(3/3)
F to F	0%(0/1)
Total	14.8%(4/27)

M: male, F: female

10. Over-all graft survival은 81.5%이고, over-all patient survival은 96.3%이다.

IV. 고 안

성공적인 장기이식을 위해서는 여러가지 필수적인 요소들이 있는데 그 중에서 가장 중요한 것은 건강한 공여장기이다.¹ 특히 뇌사자 장기이식의 경우는 그 시간적 제한과 조직적합성의 한계로 인해 그 중요성은 심대하다. 여타 장기보다 신장은 비교적 무산소중에 잘 견딘다고는 하지만 건강한 장기는 간과될수 없는 요소이다.

뇌사자의 건강한 공여장기를 얻기 위해서는 가급적이면 일찍 공여의사 및 뇌사상태를 확인 하여야 하고 치료의 방침이 생명의 연장보다는 각 장기의 보존을 위한 것으로 변換되어야 한다.

저자들의 경우 비교적 공여자의 intensive care unit period(중환자실 입원기간)가 길고 처음 환자를 접한 당시 저혈압(수축기 혈압 90mmHg 이하)이나 핏뇨(시간당 1ml 이하)등 상태가 나빴으며 vasopressor의 사용례가 많았던 것은 일차병원에서 이러한 부분에 대한 고려가 적었기 때문으로 생각된다.

생체 신이식과는달리 확보된 사체장기에 맞추어서 수여자를 결정하여야 하므로 가급적이면 많은 수의 수여자를 대상으로 조직 적합성검사가 시행되어야 할것으로 생각되며 가장 적합한 수여자를 결정하는 것이 장기적인 장기생존율에 매우 중요하다고 생각된다.^{3,7}

저자들의 경우는 일단 공여자와 혈액형이 일치하는 신이식 대상자 중 3배수의 수여자를 선정하여 cytotoxic cross matching 을 시행하고 결과가 좋은

사람 중에서 HLA type 특히 DR이 적합한 사람을 우선적인 이식대상자로 선정하였는데 가능하면 더 많은 수여자 중에서 선택하는 방법으로는 recipient pool을 더 확대하고 미리 이들에게서 HLA type을 해 두는것 등이 향후 고려되어야 할 것으로 생각된다 (Table 6).

Cold ischemic time은 짧을 수록 좋다는 것은 주지의 사실인데 뇌사자 장기이식의 경우는 생체이식보다 길어지는 경우가 대부분이다.^{4,5}(Table 8). 그 이유는 타 병원에서 장기구득술을 시행하는 경우 후송에 시간이 걸리고 본원에서 시행하더라도 첫번째 신장은 비교적 신속하게 이식술이 시행되나 두번째 신장은 동시에 장기이식술이 시행되지 못하고 지연되는 경우가 발생하기 때문이다. 따라서 보다 나은 장기보존액의 사용과 합리적인 장기보존이 필요해진다. 현재까지 여러종류의 장기보존액이 개발되어 있는데 대표적인것으로는 Eurocollin, UW solution, HTK solution 등이다. 저자들의 경우는 다장기구득을 시행한 경우가 대부분이어서 충분한 양의 in situ perfusion(20L)을 위해 HTK solution을 주로 사용하였고 얼음 주머니에 넣어 4℃냉장 보관 하였다.

술후합병증은 외과적 및 내과적 합병증으로 나누는데 근래에는 수술술기의 발달과 면역억제요법의 다양성으로 인해 발생 빈도도 줄어들고 대부분 경미한 경향을 보인다. 저자들의 경우도 외과적 합병증 4예, 내과적합병증 10예에서 발생했으나 적절한 치료로 모두 극복되었다.

이식 후 발생하는 급성거부 반응은 그 자체로서 장기의 단기생존율에 영향을 주지만 장기적인 장기생존율에도 영향을 준다.² 일단 급성 거부반응이 확인되면 steroid pulse therapy, 또는 monoclonal antibody(OKT3)등을 사용하여 치료하는데 저자들이 경험한 조기이식신 기능부전 5예의 경우, 1예는 ABO mismatching에 의한 acute accelerated rejection으로 사료되어 응급 이식신 절제술을 시행하였고, 급성거부반응으로 사료되는 4예중 1예는 OKT3, 1예는 Solu-Medrol pulse, 나머지 2예는 Solu-Medrol pulse 및 OKT3를 순차적으로 사용하여 치료하였는데 이중 1예는 반복되는 거부반응 및 패혈증으로 이식신절제술을 시행했음에도 불구하고 사망하였다.

조기 이식신기능부전을 일으키는 요인을 여러가

지 관점에서 관찰해 본 바 증례의 수가 적어 통계적 의미는 구할수 없었으나 급성거부반응을 일으킨 4예 모두 회복되지 않았고 냉무혈기간이 상대적으로 길었으며 gender discrepancy 즉 female donor with male recipient인 3예 모두에서 조기이식신 기능부전이 발생하였음을 알 수 있었는데 상대적으로 공여자의 신기능이 저하되었음을 의미하는 것으로 보는것이 옳겠고 따라서 장기공여자에 대한 적절한 치료의 중요성을 새삼 느끼게 한다.

이식 후에 사용하는 면역억제제로는 triple therapy로 cyclosporine, azathioprine(Imuran), prednisone을 사용하는 것이 보편적이며 저자들의 경우도 이 방법을 사용하였다. 그러나 사체 장기이식인 경우 문제가 되는 것은 cyclosporine의 신독성이다.

전술한 바와 같이 사체신은 생체 신에 비해 수술 후 급성 신세뇨관 폐사에 의한 급성 신부전증의 가능성이 높은데 여기에 생체신 이식의 경우와 동일한 량의 cyclosporine을 사용한 경우 신독성이 문제가 된다. 그래서 서구에서는 이식 초기에 신기능이 완전히 정상으로 돌아올때까지 cyclosporine을 사용하지 않고 대신 OKT3나 ALG를 사용하고 일부에서는 신독성이 적은 새로운 면역억제제인 FK506의 사용을 권하기도 한다.

우리나라에서의 사체신이식은 외국에 비해 역사도 짧고 자료도 적어서 비교하기 곤란한 점이 있으며 추적관찰기간이 적어 단정적으로 말할 수는 없지만 급성거부반응 18.5%, 사망율 3.7%, graft survival 81.5%, patient survival 96.3%로 비교적 희망적인 결과라고 사료되며 향후에 문제점들을 보완하면 더 나은 성적을 기할 수 있을것으로 기대한다.

V. 결 론

서울 중앙병원에서 시행한 사체 신 이식의 현황

및 결과를 살펴 본바 사망율 3.7%, 급성거부반응 18.5%, 이식신 생존율 81.5%의 비교적 희망적인 성적을 얻었다. 향후이식 성적의 향상을 위해서는 무엇보다도 뇌사 장기기증자를 일찍 발견해서 적절히 치료하는 것이 필수적이라고 사료되며, 가장 적합한 수여자를 선정하기 위해 recipient pool을 확대하고 각 병원간의 organ sharing을 적극 모색하는 노력이 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Sinclair NRS, Stiller CR, Jeffery JR, Keown PA: Multivariate analysis of risk factors leading to kidney graft loss in cyclosporine treated patients. *Transplant Proc* 1988;20(Suppl 1):350.
2. Ciccarelli J, Terasaki P: Early kidney transplant function can be used to predict 1 year graft survival. *Transplant Proc* 1988;20(Suppl 1):363.
3. Lennard TWJ, Parrott NR, Wilson RG et al: Primary nonfunction after renal transplantation; A prospective multifactorial analysis of possible causes in 106 consecutive transplant. *Br J Surg* 1988;75:570.
4. Aydin G, Okiye SE, Zincke H: Successful 24 hour preservation of the ischemic canine kidney with Euro-Collins solution. *J Urol* 1982;128:1401.
5. Koh YB: Kidney transplantation. *Medical postgraduates* 1987;15:156
6. Berg B, Groth CG: The influence of HLA-DR match on cadaveric renal allograft survival. *Scan J Urol Nephrol* 1981;64:38.
7. Hennige M, Kohler Co, Opelz G: Multivariate prediction model of kidney transplant success rates. *Transplantation* 1986;42:491.