

폐장이식에서 수혜자 선정과 이식생존율

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 흉부외과학교실
손 광 현

Lung Transplantation, Recipient Selection and Transplant Survival

Kwang-Hyun Sohn

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery
Ulsan University, College of Medicine & Asan Medical Center

1. 서 론

성공적인 임상적 폐장이식의 역사는 불과 10여년 전인 1983년에 토론토 제네럴 병원(TGH)의 Joel D. Cooper에 의해서 폐섬유증 환자에 대하여 단측 폐장이식이 실시 되면서 시작되었다.¹ 이어서 1986년에 만성폐쇄성 폐질환(COPD)에 대하여 양측 폐장이식이 실시되었다. 여기에 이르기까지 실험견에서의 임상적 연구과정은 Metras(1950)² 로부터 시작되어 꾸준히 전개되어 왔다. J.D. Hardy(1963)는 처음 사람에서 폐장이식을 심시하기에 이르렀으나 18일간의 단기 생존율을 기록했다.³ 그 후, 약 20년간에 걸쳐 40회에 달하는 사람에서의 폐장이식에 대한 도전이 있었으나 성공적인 것들이 못되었었다. 그 후 Cyclosporine이 발견(1970)되고, 임상에서 응용되기 시작(1978)한 이래 신장, 간장, 심장에 이어 폐장이식에서도 이 약제가 거부반응 억제제로서 유용하게 사용되면서 이식의 증례가 매년 증가하게 되었다.

1994년 현재까지 실시된 폐장이식의 총 예수는 지난 '94년 3월 24일 부터 3일간 이태리, 베니스에서 개최되었던 제 14 차 국제 심장 및 폐장이식학회(XIVth International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT '94)에서 공식적으로 Registry Report된 바 다음 표 1과 같으며, 동기간의 심장

이식 및 심폐동시이식 예수를 대비해 볼 수 있다.

표 1. 폐장, 심폐 및 심장이식 수술예수

| | 이식예수(n=) 이식센터수 | |
|--|------------------|-----|
| Single Lung Transplantation: | 1,943례 | 101 |
| Bilateral/Double Lung Transplantation: | 943례 | 71 |
| | (Total) (2,886례) | |
| Heart-Lung Transplantation: | 1,567례 | 93 |
| Heart Transplantation: | 26,804례 | 251 |

1993년말까지 지난 10년간의 연도별 폐장이식수는 그림 1. 과 같다.^{4,5}

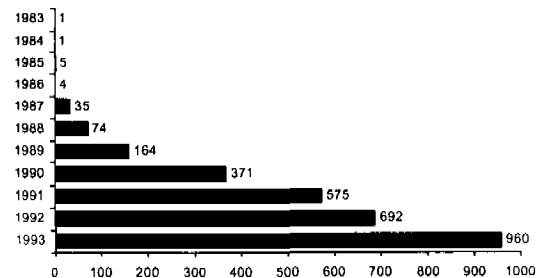


그림 1. Lung transplantation by year

표 1.의 폐장이식 총 2,886예수는 작년('93년 6월) 스위스 츠리히에서 있는 세인트루이스 국제 폐장이식 등록(St. Louis International Lung Transplant Registry)에서 보고되었던 폐장이식 총례수 1,922례에서⁵ 약 1,000례에 가까운 이식례의 증가 추세를 나타내고 있다. 심장이식이 말기 심기능 장애질환군에 대한 유용한 치료방법으로 채택되어 있는 현실점에서 폐장이식은 과연 어디까지 진전되어 있는가? 1993년 및 1994년에 이르러서 겨우 이식 3년 및 4년 생존율을 평가하기에 이른 단계이므로 폐장이식 영역은 아직도 확립해야 할 과제들이 많다. 그간 폐장이식의 결과와 관련해서 이식을 위한 공여자(Donor)의 조건 및 관리, 공여폐장 블럭(Block)의 보존과 보존액 개발, 이식술식의 과정까지는 많은 진전이 있어왔다. 이제 저자는 폐장이식을 받을 수 있는 대상자의 선정 즉, 수혜자(Recipient)의 적응질환 및 조건에 관하여 그리고 이들의 선정을 위한 검사 및 검토와 수술후 생존율과 슬후 이식사망의 원인을 고찰함으로써, 앞으로 우리가 당면해야 할 과제들을 예측하고 파악하고자 한다.

II. 폐장이식의 적응증

현재까지 폐장이식을 받을 수 있는 후보 대상 폐질환군, 즉 적응(indication) 진단명은 표 2와 같다.⁵

표 2. 폐장이식 적응증

만성폐쇄성 폐질환 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
 안티트립신 부족 폐기종 (Antitrypsin-deficiency Emphysema)
 낭성 섬유증 (Cystic Fibrosis)
 특발성 폐섬유증 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)
 원발성 폐동맥 고혈압 (Primary Pulmonary Hypertension)
 아이젠벵거 증후군 (Eisenmenger's Syndrome)
 폐쇄성 세기관지염 (Bronchiolitis Obliterans)
 기타, (재이식술의 경우 포함) (Others, Including Retransplantation)

그러면 폐장이식 대상으로 받아 들여지지 않고 있는

폐질환군, 즉, 금기증(contraindication)은 어떤 경우인가? 원발성 폐암(primary pulmonary carcinoma), 전이성 암(metastatic carcinoma of the lung) 및 폐외의 치료되지 않는 암(uncured extrapulmonary neoplasm)을 들고있다. 그 밖에 사르코이드증(sarcoidosis), 화학요법이나 방사선치료에 속발된 간질성 폐섬유증(interstitial pulmonary fibrosis)에 대해서는 선택적으로 폐장이식이 실시 될 수 있다.⁶

III. 폐장이식의 금기증(Contraindications)

이식대상 환자선정에서 후보가 될 수 없는 경우 즉, 금기증(contraindications)은 위의 악성종양의 경우를 포함해서 표 3과 같다.

표 3. 폐장이식 금기증

급성 폐 또는 폐의 감염증
 전신성 질환
 심한 관상동맥 질환 또는 좌심실 부전(left ventricular dysfunction)
 불가역성 폐외 주요 장기 부전(간장, 신장, CNS)
 Current cigarette smoking
 최근 전신성 스테로이드 요법(high dose)
 심한 정신-사회적 문제, 약물 및 알콜중독 등

IV. 폐장이식 환자 선정의 일반적 지침

폐장이식의 경우 대상 환자 선정에서 일반적으로 적용되는 지침은 1) 임상적으로 위에서 열거한 바와 같은 적응질환 중에서 폐기능 장애가 중증 또는 소위 말기에 이른 환자이거나, 2) 내과적 치료로 효과적인 치료가 되지 못하였거나 실시 할 수 없을 때, 3) 일상 생활에 심한 지장을 초래할 정도의 performance scale, 4) 제한적인 예상수명(1~1년반)일 경우에, 폐장이식 후보자가 될 수 있다. 동시에 갖추어야 될 조건은, 5) 관상동맥 질환이 없는 적절한 심기능 보유자 일것, 6) 재환성 보행가능자 일것, 7) 적절한 영양상태 일것, 8) 정상적인 심리적, 감정적 유지상태이어야 할 것들이 조건이 된다.⁶

V. 폐장이식을 받을 대상자(Recipient)의

선정을 위한 검사 및 평가

- 폐장이식을 받을 대상자의 선정을 위한 평가는 우선,
- 1) 기본적인 병력과 이학적검사, 흉부단순촬영, 심전도와 Routine 혈액검사에 이어,
 - 2) ABO혈액형, HLA type(가능한한) 및 Hepatitis ABc 혈청검사를 실시한다.
 - 3) 폐기능 검사 및 ABGA, Quantitative ventilation perfusion lung scan, 심폐운동(부하)시험, 그리고 흉부 단층 촬영을 선택적으로 검사한다.
 - 4) 심혈관 기능검사는 RI Ventriculography, Doppler Echocardiography, 우심도자, 좌심도자와 선택적으로 관상동맥 촬영, 그리고 경식도 echocardiography가 선택적으로 실시된다.
 - 5) Rehabilitation 평가는 6-minute walk test를 실시한다.
 - 6) 정신사회학적 측면의 평가.
 - 7) 영양상태 평가.
 - 8) 기타 필요에 따른 추가적 검사가 필요하다.

VI. 환자선정에서 논쟁의 여지가 있는 과제 몇가지

폐장이식의 최근 경향에서 이식센터간에 의견의 차이, 논쟁이 분분한 문제들(controversial issues) 중에는 1) Donor 및 Recipient의 연령제한, 2) 술전 스테로이드 제제의 사용에 관한 의견의 차이, 3) 술전 영양상태, 4) 호흡기(ventilator) 의존환자의 이식 대상 환자로서의 선정 적절성 문제, 5) 술전 호흡 재활(Rehabilitation) 훈련의 역할의 중요성의 경중들을 들고 있다.

첫째로 장기를 주고 받는자의 연령제한 문제는 전세계적으로 공여자 부족 추세에서 55세 미만의 연령 제한이 좀더 관대한들 어떠하랴의 의견과 더불어 이식수혜자(recipient) 연령 또한 단측 폐장이식 60세 미만, 양측 폐장이식 55세 미만에서 더 확대된들 어떠하랴로 논쟁을 제기하고 있다.

둘째로 술전 코티코스테로이드(corticosteroid)의 사용은 술후 문합부 창상치유, 개흉수술 창상치유 부전을 일으키는 등 합병증을 증가시키며 따라서, 적어도 수술 1개월전에는 약물투여를 중단해야 한다

는 의견이 있는가 하면 하루 20mg까지의 predenisone 투여는 무방하다는 주장⁷도 있다.

셋째로 수혜자의 수술전 영양상태에 관하여는 술전 영양상태가 불량할때 술후 창상치유가 어려워져 합병증을 일으킬수 있는율이 증가된다는 주장과, 같은 맥락에서 환자의이상적인 체중보다 지나치게 무거운 체중은 술후 무기폐를 야기시킬율이 증가될 수 있으며, 따라서 이식받을 환자의 이상적 체중은 10-15% 이내여야 하겠다는 의견들이 논의되고 있다.⁸

넷째, 술전 ventilator 사용환자는 조기에 병원감염에 노출될 수 있는 가능성으로 이식에 따른 면역억제제 사용으로 술후 호흡기 감염의 이환율이 증가된다는 의견과 단기간의 호흡기 사용은 문제되지 않는다는 논의가 있다.

다섯째로 술전 호흡재활을 부지런히 실시하는 센터가 있는 반면,¹⁰ 많은 이식 프로그램에서는 이들 유용성에 큰 비중을 두지 않는 곳도 있다.

여섯째, 이식대상자의 술전 흉부수술(폐낭종 절제술, 폐엽절제술, 늑막 파괴술, 늑막유착술) 환자가 이식 대상자 선정에서 반드시 제외되지 않아도 된다고 경향의 변화를 주장하고 있다.

VII. 폐장이식 적정시기

폐장의 경우 이식의 적정시기는 질환별로 physiological parameter, functional status, quality 및 survival probability에 준하여 그 지침이 마련된다. 폐장이식 프로그램을 갖고 있는 센터별로 수혜자 선정기준(Recipient selection criteria)이 조금씩 다를수 있으나, 이식 대상환자 초기 평가를 위한 timing referral 지침은 St. Louis의 와싱턴 대학 Barnes Hospital, Dr. Trulock EP 에 의해서 표 4와 같이 잘 마련되어 있다.

표 4. 이식의 적정시기 지침

만성 폐쇄성 폐질환 (Chronic obstructive pulmonary disease)

- Postbronchodialator FEV1 < 30% predicted
- Resting hypoxia(PO₂ < 55-60 mmHg)
- Hypercapnia

Significant secondary pulmonary hypertension

Clinical course

Determine rate of decline of FEV1

Life-threatening exacerbations

낭성 섬유증 (Cystic fibrosis)

Postbronchodilator FEV1 < 30% predicted

Resulting hypoxia (PO₂ <55 mmHg)

Hypercapnia

Clinical course: extremely important

Increasing frequency and severity of exacerbations

Weight loss

Controversial issues regarding acceptability for transplantation

Colonization with panresistant Pseudomonas species,

Aspergillus, or mycobacteria

Liver disease

특발성 폐섬유증 (Idiopathic pulmonary fibrosis)

VC, TLC < 60% predicted

Resting hypoxia

Significant secondary pulmonary hypertension

Clinical, radiologic, physiologic score > 60 after 6 months of therapy

원발성 폐고혈압증 (Primary pulmonary hypertension)

NYHA class III or IV

Mean right atrial pressure ≥ 10 mmHg

Mean pulmonary arterial pressure 50 mmHg

Cardiac index ≤ 2.5L/min/m²

일반적으로 전체 장기공여자의 5-10% 만이 폐이식에 적당하다는 경향이다. 그러나 또다른 예는 1989년도 1년간에는 refer된 211명의 환자중 단지 26명만이 초기 스크리닝에서 이식대상자로 선정되었던 통계에서 다음해에는 전체 referral 의 30%가 Lung transplant waiting list에 수록되는 증가를 보였다고 했다⁶.

VIII. 이식 생존율

폐장이식의 진전이 전술한 바와 같이 지난 10년간의 짧은 기간에 이루어졌으므로 연간 수례에 불과했

던 초기의 환자수를 포함하여, 이식생존율 '93년도말 기준, 3년 생존율까지를 '94년도에 보고하고 있다³.

폐장이식 3년 Actuarial survival 은 IIIrd Lung Transplant Symposium, Zurich, '93에서 54%(n=1,848명), 2년은 60%, 1년은 69%를 보고한 바 있다. 지난 3월 ISHLT, Venice, '94에서는 1981년~1987년까지의 초기의 성인 폐장이식 2년 생존율이 불과 25%, 그리고 1년 생존율 40%이던것에 비해 폐장이식이 확립되는 시기에 들어선 1988년~1993년까지의 3년 생존율도 52%, 단측폐장이식 4년 생존율은 40% 가까이에 이르고 있다고 보고했다⁴.

성인 단측 폐장이식(SLT)에서만 2년 생존율을 수혜자 연령 60세 미만에서 분석한 바 60%, 그리고 60세 이상군에서는 50%였다(그림 2). 성인 양측 폐장이식(BLT) 2년 생존율을 연령 45세 미만에서 분석한 바 58%, 45세 이상군에서 50%였다(그림 3).

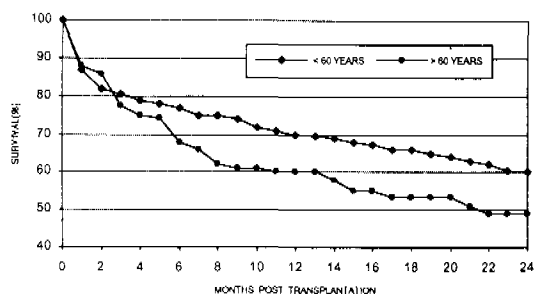


그림 2. Adult single lung transplantation actuarial survival

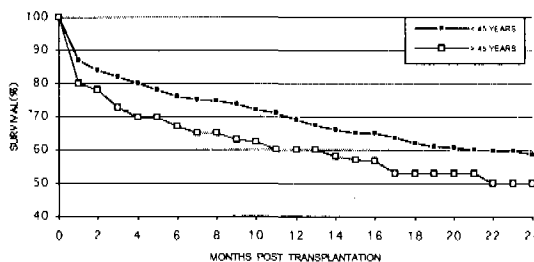


그림 3. Adult Bilateral lung transplantation actuarial survival

단측 폐장이식(SLT)에서 적응질환별 1년 생존율은(그림 4) 폐기종(Emphysema)에서 78%로 가장 양호하며, A1A, PPH, IPF의 순위로 낮다. 양측 폐장이식(BLT/DLT)에서 적응 질환별 1년 생존율은

(그림 5) IPF(76%)로 폐기종에서보다 약간 높다.

폐기종에서만 본 1년 생존율을 이식술식별로 분석한 바 단측 폐장이식에서 78%로 가장 양호하다(그림 6).

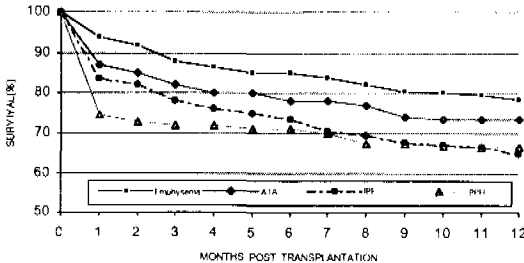


그림 4. Single lung transplants survival by indications

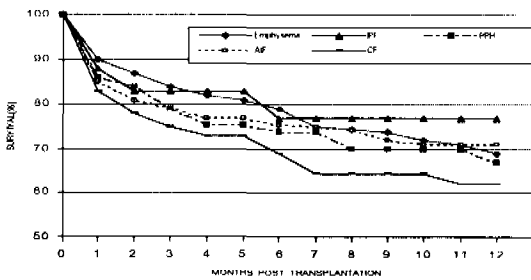


그림 5. Bilateral/double lung transplants survival by indications

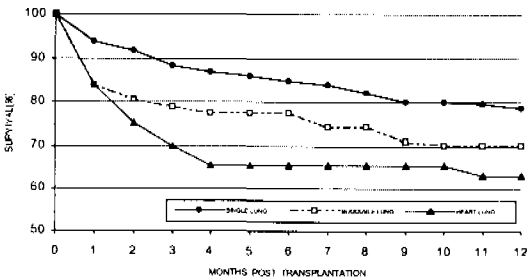


그림 6. Lung transplantation for emphysema actuarial survival

원발성 폐고혈압(PPH)에서만 보면, 단측 폐장이식과 양측 폐장이식에서 차이없이 1년 생존율을 66%로 같고, 심폐동시이식의 경우, 이보다 10% 정도 낮은 생존율치를 나타내고 있다. 그리고 양측 폐장이식(Bilateral Sequential Lung Transplant)과 Double Lung Transplantation의 1년 생존율을 비교 분

석한 바 BSLT 68%로 10% 더 높은 생존율을 나타냈다. Barnes Hospital의 Dr. Cooper 경우에 한정해서 보면, 1년 생존율이 Single Lung Tx. 90%, Bilateral Lung Tx. 82%로 아주 좋다.

소아폐장이식의 경우는 90년대에 들어서면서, 이식례가 쌓이고 있을 뿐이어서 아직 의의있는 생존율(actuarial survival)은 1년 생존율 65%, 낭성섬유증의 경우에서만은 75%생존곡선을 그리고 있다.

IX. 이식사망의 원인분석

단측 폐장이식과 양측 폐장이식의 경우 모두 수술 감염, 이식장기의 기능부전(graft dysfunction), 호흡기 합병증(pulmonary complication)과 거부반응 및 기타 합병증으로 사망했다.

이식사망 원인분석을 이식후 2개월 이내, 2개월 내지 1년, 1년 이상 추월군에서 분석한 바,(Jan. 1993, 3rd Lung Tx Symposium), 60일 이내까지 패혈증(Sepsis)이 29%, 이식장기의 기능부전(Primary organ failure(graft dysfunction)) 17%, 기도문합부전(Airway dehiscence) 7%, 거부반응(Rejection) 5% 이던 것이, 수술후 60일 내지 365일 사이에는 패혈증(Sepsis) 34%, 폐쇄성 세기관지염(BO) 9%, 거부반응(Rejection) 6%, 기도문합부전(Airway dehiscence) 3%로, 그리고 1년 이후에는 폐쇄성세기관지염(BO)가 단연 23%로 높게 나타나고, 패혈증(Sepsis) 21%, 거부반응(Rejection) 9%, 악성종양(Malignancy) 7%, 다장기부전(Multiorgan failure) 4% 등의 순위로 그 양상이 변화하고 있다.⁵

이식지후에 발생할 수 있는 폐재관류손상 또는 폐재이식반응(pulmonary reimplantation response)은 그 정도의 차이는 있으나, 전체이식 환자의 약 80%에서 나타나며⁷ 임상적으로는 폐포성 또는 간질성 침윤, 폐 compliance의 감소 또는 가스교환의 이상으로 나타날 수 있다. 이때의 흉부 X-선 소견은 perihilar haze, consolidation등으로 나타나며, 수술후 2~4일경부터 더 나빠지거나 resolve되는 소견으로 진전된다. 이 시기에 나타나는 거부반응이나 감염과의 감별진단이 어렵다. 예방 및 치료는 공여장기 허혈시간의 단축, 적절한 장기보존과 수술 이뇨제 사용,항생제 및 면역억제제의 강화등으로 대처한다.⁸

장기이식에 따른 급성 거부현상(Acute Rejection)은 물론 폐장이식에서도 주범의 하나이다. 이식받은 환자의 거의 반수에서 나타나며 대개 술후 첫 30일 이내에 발생한다. 실제로 급성 거부반응의 진단은 공여 장기의 보존손상(preservation injury), 재관류손상(reperfusion injury) 및 수액과다(volume overload)와의 감별진단이 어렵다. 폐기능검사, 경기관지생검(Transbronchial Biopsy, TBB)이나 기관지 폐포세척(Bronchoalveolar Lavage, BAL)로 임파구를 검사하여 각각 84% 및 91% 정도의 sensitivity로 진단 가능하다고 보고한 연구자도 있다.¹¹ 치료는 methyl prednisolone, monoclonal antibody (OKT3 등) 및 ALG(Antilymphocyte globulin) 등을 동원하여 대처한다.¹²

폐쇄성세기관지염(Bronchiolitis obliterance, BO)는 임상적으로는 폐쇄성 폐기능결핍(obstructive pulmonary function defect)으로 나타나며 병리조직학적으로는 말단세기관지의 폐쇄성 병변으로 나타난다.⁸ 이식환자의 거의 반수에서 합병되던 BO는 근래에는 강화된 면역억제제(Corticosteroids, azathioprine, cyclosporine 병용)의 사용으로 단측폐장이식(SLT)에서 약 20%, 양측폐장이식(DLT)에서 약 14%의 발생빈도를 나타내며 BO의 발생기전은 잘 설명되어 있지 않으나 Cytomegalovirus(CMB)감염, 또는 조기 급성 거부반응의 불완전치료로 나타난다고도 설명하고,¹³ 더욱 최근에는 BO는 하나의 만성기도거부반응(chronic airway rejection)으로 설명하고 있다. BO는 이식후 대개 15개월 이내에 발생하며 이식 사망의 큰 원인중의 하나로 되고 있다.

X. 맺음말

폐장이식은 폐 특유의 호흡생리 해부학적 및 병리적 특성으로 인하여 폐장 공여자 및 이식 대상 수혜자 선정기준을 현재의 정도까지 확립해 오는데 10년의 기간이 요했다. 외과적 이식술식의 개발은 이제 잘 확립되었다고 해도, 합리적인 이식성과를 저두기 위해서는 질병없는 좋은 공여장기, 즉 ABO matching되는 일과 함께 뇌사후 장기관리 및 적출 보존은 물론 수혜자의 선정을 위한 적절한 평가와 선정기준 조건 충족이 무엇보다도 긴요하다.

이식 초기 생존율의 향상을 도모하는 길은, 이식

초기 사망원인의 주요인이 이식장기의 기능회복 및 유지와 더불어 면역억제제의 사용에 따른 감염의 예방 내지는 치료가 장기이식 거부반응 자체의 예방 및 치료보다 크다는 사실을 인식하고 이에 주의를 기울여야 이룩할 수 있다고 본다. 저자도 실험견에서의 단측폐장이식 및 폐엽이식에서 이를 경험하였다.^{14, 15} 이식수술 1년 전후에 이환율이 크게 높아지는 폐쇄성세기관지염과 같은 합병증의 병인과 치료에 대한 연구와 함께 감염 및 거부반응등의 문제를 보다 더 해결하는 날이 가까워 질수록 폐장이식의 장기생존율은 향상될 것으로 본다.

참고문헌

1. Cooper, J.D., Patterson, G.A., Grosman, R., and the Toronto Transplant Group: Double lung transplant for advanced chronic lung disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 139:303, 1989.
2. Metras H, Cited Cooper JD: Lung Transplantation, Glens Thorac Cardiovasc Surg. 5th Ed. USA, Prentice-Hall Internat Inc. 1991;441-457.
3. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walber GR: Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963;186:1065.
4. Housenpud JD: Registry report. *Heart & Lung Transplant* 1994;13;No 1. S 7.
5. Transplantation Registry Report: Transplantation by year IIIrd International Lung Transplant Symposium, Zurich. Jan 1993.
6. Trulock EP: Recipient selection, *Chest Surgery Clinic North Amer.* 1993;3:1-17.
7. Bryan CL, Anzueto A, Levine SM et al.: Corticosteroid therapy dose not potentiate bronchial anastomotic complications in single lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1991;143: A461.
8. Jenkinson S, Levine S.: Lung Transplantation, *Disease a month* 1994;11:11-33.
9. Egan TN, Westerman JH.: Successful lung transplantation for ventilator dependent respir-

- atory failure [Abstract]. *Am Rev Respir Dis* 1992;145: sl;
10. Belman MJ, Mittman C.: Ventilatory muscle training improves exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:273-280.
 11. Rabinowich H, Zeevi A, Paradis II, et al.: Proliferative responses of broncho-alveolar lavage lymphocytes from heart-lung transplant patients. *Transplantation* 1990;49:115-121.
 12. Bierman MI, Stein KL, Stuart RS, et al.: Critical care management of lung transplant recipients. *J Intensive Care Med* 1991;6:135-142.
 13. Kennan RJ, Lega ME, Drummer JS, et al.: Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation* 1991;51:433-438.
 14. Kwang-Hyun Sohn, Meong Gun Song, Jin Myung Lee, Kounn Sik Song, Dae Hyuk Moon, Eun Sil Yu, Won Dong Kim. Early Allograft Function in Canine Single Lung Transplant. *Journal of Korean Medical Science* 1993;8(3):171-179.
 15. Kwang-Hyun, Sohn, Seung-Il Park, Jin Myung Lee, Hyun Seok Lee, Meong-Gun Song, Youn Suck Koh, In Chul Lee, Kounn Sik Song. Radiologic Assessment in Pulmonary Lobar Transplantation. *Journal of Korean Medical Science* 1994;9(2):205-211.