

신이식환자에서 이식과 환자의 생존에 영향을 끼치는 위험요인 분석

김주영^a · 한덕종^b · 신혜영^c · 신원균^d · 오정미^d

^a숙명여자대학교 임상약학대학원, ^b울산대학교 의과대학 일반외과,

^c서울아산병원 약제팀, ^d서울대학교 약학대학

Risk Factors Affecting the Graft and Patient Survival in Kidney Transplant Patients

Joo Young Kim^a, Duck Jong Han^b, Hae Young Shin^c,
Whan Gyun Shin^d, Jung Mi Oh^d

^aGraduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

^bGeneral Surgery, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

^cDepartment of Pharmacy, Asan Medical Center, Seoul, Korea

^dCollege of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

Purpose: To determine the short (1 year of transplant) and long-term (1-5 years of transplantation) risk factors affecting the graft and patient survival in kidney transplantation recipients.

Methods: Records of 149 patients who received kidney transplantation in 1996 from Asan Medical Center were followed for 5 years retrospectively.

Results: All patients initiated triple immunosuppressive therapy with cyclosporine, prednisone and azathioprine. One, two, three, four, five year patient and graft survival rates were 98.7%, 98.0%, 98.0%, 97.3%, 97.3%, and 96.6%, 95.2%, 94.6%, 92.5%, 91.8%, respectively. There were 30 cases of acute rejection (AR) and 6 cases of chronic rejection (CR) within 2.1±3.2 months and 42.1±13.2 months of transplantation, respectively. The risk factors for AR were donor's age older than 30 years (p=0.02) and cardiovascular disease (p=0.05). The risk factors for CR were AR (p= 0.0169) and episode of complications (p=0.0330). Increasing period of dialysis (p=0.0473), episodes of AR (p<0.0001) and complication (p=0.0317) were significant factors for graft loss. Seven grafts were lost from noncompliance during 1-5 year period. The most common cause of the graft loss for both periods was the graft rejection. The graft survival rate was significantly lower in patients with than without rejection episodes (77.4% vs. 90.0%, p=0.002).

Conclusions: Survival rate of the graft with rejection was significantly lower. The risk factors affecting AR were donor's age older than 30 years and CVD. AR and episode of complications within 1 year were the risk factors for CR and graft loss.

□ Key words – kidney transplantation, outcomes, graft rejection, risk factors, patient survival

최초의 신이식이 1954년 Murray 등¹⁾에 의해 일관성 쌍둥이를 대상으로 성공한 이후에 신이식은 말기 신부전환자의 신대체 요법의 표준으로 많은 이식센터에서 시행되고 있다.²⁾ 신이식 성적도 조직적합성 검사의 세밀화, cyclosporine(이하 CsA)을 포함한 새로운 면역억제제의 개발, 수술 술기의 개선, 말기 신부전 환자에 대한 지식과 치료의 발전, 임상 경험의 축적 등 여러 가지 요소로 인하여 향상되고 있다. 1960년대 생체 이식신의 1년 생존율이 약 80%, 5년 생존율이 약 77%

였고 환자의 1년 생존율이 약 78%, 5년 생존율이 약 70%였던 것과 비교하여 1990년대에는 생체 이식신의 1년 생존율이 약 90-95%, 5년 생존율이 약 90-93%였고 환자의 1년 생존율이 약 98%, 5년 생존율이 약 92%로서 크게 향상되었다.³⁾

그러나 이러한 단기 성적의 개선이 장기적인 성적에는 크게 영향을 미치지 못하고 있는데 이는 CsA의 신독성, 원인 신질환의 재발, 환자의 사망 등 여러 가지 요인들이 있지만 이식신의 생존율은 사망에 의한 기능손실과 만성거부반응이 환자의 생존율에는 심질환이 가장 큰 요인이 되고 있다.³⁻⁵⁾ 또한 만성거부반응의 위험 요소인 급성거부반응이 이식 후 1년 이내에 1회 이상을 나타낸 신이식 환자에서 이식신의 반감기와 후기 신기능이 현격하게 감소하는 것으로 보고되고 있고⁶⁾, 신이식 후 초기의 낮은 CsA농도도 이식신기능에 직

Correspondence to : 오정미
서울대학교 약학대학
서울특별시 관악구 신림동 산56-1
Tel: 02-880-7997, Fax: 02-822-9560
E-mail: jmoh@snu.ac.kr

접적으로 영향을 줄 수 있는 급성거부반응의 발생위험도를 증가시키는 것으로 알려져 있다.^{7,8)}

환자와 이식신의 장기적인 생존율을 향상시키기 위해 이미 알려진 상기의 위험 요인들 외에 생존율에 영향을 미치는 다른 여러 요인들이 외국에서 지속적으로 연구되고 있다. Almond 등⁶⁾은 신이식 환자 587명을 5년간 추적조사 하였을 때 만성거부반응을 유발할 수 있는 주요 위험 요인들은 급성거부반응, CsA의 용량이 1년째에 5 mg/kg/day 이하인 경우와 감염이라고 보고하였다. Matas 등³⁾은 1960년부터 매 10년의 생존율에 대한 주요 위험요인을 분석한 결과, 이식 전 투석을 하지 않았거나 1년 미만의 투석을 한 환자의 경우가 5년 생존율이 5년 더 향상이 되는 것으로 보고하였다. 또한 1년 미만의 이식신 생존율에 대한 위험요소는 지연된 이식신 기능이었고 1년째의 이식신 생존율을 보인 환자에서는 이식 전 흡연, 이식 전 심혈관계 질환, 1년 이상의 투석 기간, 1회 이상의 급성거부반응 그리고 55세 이상의 공여자 연령이 위험 요인인 것으로 나타났다.

국내에서는 1969년 카톨릭대학교 의과대학 이식팀에 의해 신이식이 처음으로 성공한 뒤로 현재 약 900여 예의 신이식이 매년 시술되며 증례가 꾸준히 증가하고 있다.⁹⁾ 전체 신이식의 1년 생존율이 약 96%, 5년 생존율이 약 82%이고 환자의 1년 생존율이 약 97%, 5년 생존율이 92%로서 국내외의 이식환자와의 결과는 크게 다르지 않을 정도로 향상되었다.^{10,11)} 국내에서도 많은 이식 예들이 누적되고 있지만 외국과는 달리 이식신과 환자의 생존율에 영향을 미칠 수 있는 위험인자에 대한 연구들은 미비한 상태이다. 국내의 연구들은 외국의 연구들에 비해 합병증, 감염의 종류, 이식신의 소실원인과 환자사망의 원인 등 일반적인 임상적 경과에 대해 고찰한 것이 대부분이고 위험인자에 대해 분석한 연구도 사체이식을 제외한 생체이식만을 대상으로 연구가 대부분이다. 또한 사체이식을 주로 시행하는 외국과 달리 혈연간의 생체이식을 많이 시행하는 우리나라의 경우 외국의 결과를 그대로 적용하기에는 어려운 실정으로, 위험인자에 대한 국내 연구가 요구되고 있다.

이에 본 연구는 신이식을 받은 수여자들을 대상으로 이들에 대한 특성과 1년째와 5년째의 면역억제제요법, 합병증의 종류, 이식신의 소실원인 및 환자의 사망원인, 재입원의 원인, 급성 및 만성거부반응에 대해 조사하여 상기변수들이 1년째와 1-5년 사이에 미치는 영향을 분석하고 이들이 이식신과 환자의 생존율에 미치는 영향을 평가하여 향후 환자와 이식신의 생존율 향상에 기여하고자 한다.

연구방법

연구 대상

1996년 1월부터 12월까지 서울에 위치한 3차병원에서 시행된 신장이식 152예를 대상으로 임상기록을 5년간 follow-

up하여 분석하였다.

자료수집 내용

의무기록지를 통해 후향적방법으로 다음의 자료를 수집하였다. 수여자와 공여자의 연령 및 성별분포, HLA 조직적합성, 수여자의 이식 전 투석종류와 기간, 이식 전 만성신부전의 원인질환, 이식 후 수여자에게 투여한 면역억제제와 감염 예방요법에 대한 자료를 수집하였고, 조직검사로 진단된 거부반응의 발생횟수 및 시기, 이식 후 발생한 합병증의 종류, 시기 및 건수, 항생제 사용, 재입원의 원인과 입원기간, 이식신의 소실원인과 발생시기 및 환자의 사망원인과 사망시기를 조사하였다. 또한 1, 5, 10, 20일, 1, 3, 6, 9개월, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5년째의 CsA의 혈중농도, tacrolimus (TAC)의 혈중농도와 BP, BUN, Serum creatinine(Scr), ALT, AST, total bilirubin, hemoglobin, hematocrit, platelet, WBC, total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, 공복 시 혈당, calcium, potassium, uric acid 등의 혈액검사 수치를 수집하였고 군도말 검사를 통해 검증된 부위별 감염의 균종을 조사하였다.

분석 내용

감염의 예방요법과 1년째와 1-5년째에 사용되었던 면역억제제요법, 1년째와 1-5년째에 발생했던 거부반응의 종류와 시기, 거부반응 유무에 따른 CsA의 혈중 농도 및 Scr의 혈중농도, 1년째와 1-5년째에 발생했던 합병증[고혈압, 고지혈증과 같은 심혈관 질환, 이식 후 발생한 당뇨(posttransplant diabetes mellitus, 이하 PTDM), 감염, 전해질 불균형 등]의 발생빈도 및 시기를 수집하였다. 고혈압은 JNC-VI의 기준, 고지혈증은 ATP III의 지침에 따라 혈액검사수치와 투약기록을 근거로 정의하였다. 당뇨는 약물을 사용했을 경우와 공복시 검사로 진단이 된 경우를 합병증 발생으로 정하였다. 감염은 군도말검사를 근거로써 세균성, 바이러스성, 진균성으로 분류하였다. 사마귀나 여드름 등의 감염성 피부질환은 생존에 큰 영향이 없기 때문에 제외하였다. 모든 합병증의 판정에서 수치가 비정상이지만 치료약물을 사용하지 않은 경우에도 합병증의 발생으로 간주하였고 1년 이내에 합병증이 발생하였지만 1-5년 사이에서 혈액검사수치가 정상이면서 치료약물을 사용하지 않은 경우에는 이시기까지 합병증이 지속되지 않은 것으로 판단하여 발생하지 않은 것으로 정의하였다. 기타 수집자료로는 재입원의 원인과 평균 입원기간을 1년째와 1-5년째로 나누어 비교, 분석하였으며, 이식신의 소실원인과 평균 발생시기 및 환자의 사망원인과 평균 발생시기에 대해 1년째와 1-5년째와의 차이를 분석하였다. 또한 1년부터 5년까지의 연차적인 이식신의 생존율 및 환자의 생존율을 분석하였으며, 합병증이 있었던 환자에서의 이식신과 환자의 생존율을 분석하였다. 그 외 1년째와 1-5년째로 나누어 급성거부반응과 만성거부반응에 영향을 주는 요인과 이식신의 손

실과 환자의 사망에 영향을 미치는 위험인자를 분석하였다.

통계방법

이식신 소실과 환자의 사망에 대한 위험요인의 분석은 proportional hazard regression을 이용하여 분석하였고, 급성 및 만성 거부반응에 대한 위험요인은 logistic regression으로 분석하였다. 또한 회귀분석이 적절하지 않은 경우 변수간의 빈도 비교 또는 시기별 발생 빈도의 비교는 chi-square 혹은 Fisher's exact test를 이용하여 통계적 검정을 하였고 odd ratio를 구하였다. 생존율간의 비교는 Kaplan-Meier 방법을 이용하였다. P<0.05이하일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 일부변수에서 통계적으로 유의하지는 않으나 측정값이 크거나 odds ratio가 커서 이식신 소실과 거부반응등에 영향력이 있다고 생각되는 변수도 설명과 함께 나타내었다. 환자의 모든 검사수치는 mean±SD로 표기하였다.

연구결과

환자의 특성

1996년 1월부터 12월까지 서울에 위치한 종합병원에서 신 이식을 받은 총 152명 중에서 3명이 이식 후 타 병원에서 follow-up이 되어 149명을 대상으로 분석하였다. 이 환자들 중에서 재이식을 받은 환자는 없었다. 신이식 수여자의 성별 분포는 남자 111예(74.5%), 여자 38예(25.5%)였다. 이식 시 환자의 평균연령은 39.1±12.1세였으며 공여자의 평균연령은 32.8±10.1세였다. 총 149예 중 126예(84.6%)는 생체이식이었고 23예(15.4%)가 사체이식이었다. 수여자의 HLA 일치정도는 평균 2.78개였다. 수여자가 이식 전 시행했던 투석방법은 혈액투석(hemodialysis, 이하 HD)방법으로 104예(69.8%), 복막투석(continuous ambulatory peritoneal dialysis, 이하 CAPD) 방법으로 27예 (18.1%), HD와 CAPD 두 가지 방법을 이용한 예는 8예(5.3%)였다. 평균 투석기간은 HD를 시행한 환자에서 21.6±27.8개월, CAPD를 시행한 환자에서 22.2±18.5개월, HD와 CAPD를 병용한 환자에서는 40.5±27.5개월이었다. 수여자들의 이식 전 Scr은 10.1±3.6 mg/dl 이었다. 수여자들의 이식 전 만성신부전의 원인질환은 만성 사구체신염이 24예(16%), 당뇨가 12예(8%), 고혈압이 10예 (6.7%), IgA신증이 9예(6%), 다낭성이 4예(2.7%), 신경화증이 2예(1.3%), 신우신염이 1예(0.7%), 기타가 5예(3.3%), 원 인미상이 82예(55%)였다(Table 1).

이식 후 감염예방요법 및 면역억제제 요법

이식수술의 전후로 진균감염의 예방을 위해 nystatin paste, 바이러스 감염의 예방을 위해 acyclovir나 ganciclovir를 사용하였고 pneumocystis carinii pneumonia(PCP)와 요로계 감염의 예방을 위해 trimethoprim/sulfamethoxazole을 2일 1회로 투여하였다. 또한 결핵의 예방을 위해 isonizid와 vitamine

B6를 투여하였다.

이식 후 1년째에는 149명 모두에서 CsA, prednisolone과 azathioprine을 3중 병용요법으로 시작하였으나 5년째에는 147명 중 13명이 CsA를 tacrolimus(이하 TAC)로 전환하여 CsA를 계속 사용한 환자는 134명이었다. CsA의 평균 혈중 농도는 1년째에는 187.2±57.5 ng/ml였고 5년째에는 112.3±40.9 ng/ml으로 5년째 유의하게 낮았다(p<0.001). 1년째 CsA의 평균 용량은 254.2±70.2 mg이었고 5년째 평균용량은 196.6±42.2 mg으로 5년째에 유의하게 감소하여 투여 되었다(p<0.001). 1년째 TAC를 사용한 환자는 없었고 5년째 평균 혈중농도는 6.0±2.2 ng/ml였고 평균용량은 4.6±3.0 mg이었다 (Table 2).

1년째와 5년째에 발생했던 거부반응의 종류 및 시기

1년째에는 30(13.4%)건의 급성거부반응이 이식 후 평균 2.1±3.2개월째에 발생하였고 만성거부반응은 발생하지 않았다. 5년째에는 7(7.6%)건의 급성거부반응이 이식 후 평균 31.4±7.2개월째에 발생했고 6(6.9%)건의 만성거부반응이 이식 후 평균 42.1±13.2개월째에 발생했다(Table 2).

거부반응 유무에 따른 CsA의 혈중농도 및 Scr 혈중농도

이식 후 1개월째 CsA의 평균 혈중농도는 거부반응이 있었던 이식환자(n=10)에서 235.0±103.5 ng/ml였고 거부반응이 없었던 이식환자(n=139)에서는 297.0±118.0 ng/ml으로 거부반응이 없었던 환자에서 유의하게 높았다(p=0.04, Figure 1). 이식 후 1개월째 거부반응이 발생했던 환자에서 Scr의 평균 혈중농도는 1.65±1.83 mg/dl였고 거부반응이 발생하지 않았던 환자에서 Scr의 평균 혈중농도는 1.00±0.27 mg/dl으로 거부반응이 발생한 환자에서 유의하게 높았다(p=0.03, Figure 2).

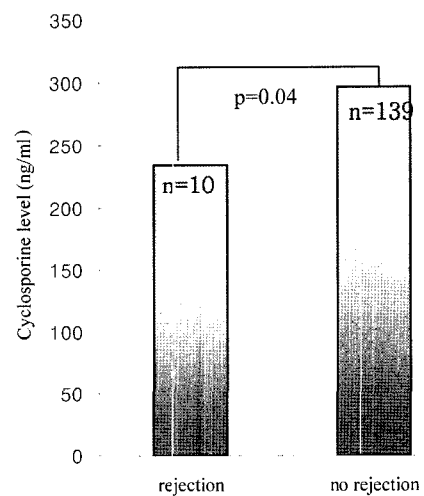


Fig. 1. Relationship between CsA levels and rejection rates in 1 month after renal transplantation

Table 1. Baseline characteristics

Patients	n=149
Sex; M/F, n,(%)	111(74.5)/38(25.5)
Mean age (±SD years)	39.1±12.1
Mean Donor's age (±SD years)	32.8±10.1
Mean baseline Scr (±SD ng/ml)	10.1±3.6
Types of donor n,(%)	
Cadaver	23 (15.4)
Living related	14 (9.4)
Living unrelated	112(75)
HLA match n,(%)	
0	5 (3.4)
1	19 (12.7)
2	26 (17.4)
3	39 (26.2)
4	15 (10.1)
5	4 (2.6.8)
6	10 (6.7)
unknown	31 (20.8)
Types of dialysis n,(%)	
Hemodialysis	104 (69.8)
Continuous ambulatory peritoneal dialysis	27 (18.1)
Hemodialysis + Continuous ambulatory peritoneal dialysis	8 (5.3)
Duration of dialysis (Mean±SD, months)	
Hemodialysis	21.6±27.8
Continuous ambulatory peritoneal dialysis	27.2±18.5
Hemodialysis + Continuous ambulatory peritoneal dialysis	40.5±27.5
Cause of renal failure n, (%)	
Chronic Glomerulonephritis	24 (16)
Diabetes Mellitus	12 (8)
Hypertension	10 (6.7)
IgA nephropathy	9 (6)
Polycystic	4 (2.7)
Pyelonephritis	1 (0.7)
Others	5 (3.3)
Unknown	82 (55)

Table 2. Mean blood levels and doses of CsA and TAC and biopsy proven rejections in <1yr and 1-5yr

	Years post transplantation		p-value
	<1yr (n=149)	1 - 5yr (n=147)	
	Immunosuppressants		
Cyclosporine			
Dose (mean±SD mg)	254.2±57.5	196.6±42.2	<0.001
Blood level (mean±SD ng/ml)	182.6±57.5	112.3±40.9	<0.001
Tacrolimus			
Dose (mean±SD mg)	-	6.0±2.2	-
Blood level (mean±SD ng/ml)	-	4.6±3.0	-
	Rejections		
Acute Rejection			
Incidence n,(%)	30(20.1)	7(7.6)	0.01
Onset (mean±SD months)	0.98±0.54	31.4±7.2	
Chronic Rejection			
Incidence n,(%)	-	6(6.9)	0.01
Onset (mean±SD months)	-	42.1±13.2	

이식 후 합병증

이식 후 1년째에는 149명에서 합병증이 총 345건이 발생하였는데 빈혈이 76건(22.0%)으로 가장 흔한 합병증이었으며, 고지혈증이 54건(15.7%), ALT/AST 상승이 52건(15.1%), 감염이 47건(13.6%), 혈소판감소증이 30건(11.3%), 고칼륨혈증이 30건(8.7), PTDM이 21건(6.1%), 고혈압이 9건(2.6%) 발생하였다. 감염은 총 47건 발생했는데 세균성 감염이 27건(57.4%), 바이러스성 감염이 16건(34.0%), 진균 감염이 4건(8.5%)으로 세균성 감염이 가장 많이 나타났다.

5년째에는 147명에서 총 252건의 합병증이 발생하였는데 고지혈증이 76건(30.2%)으로 가장 많았으며, 그 외 고요산혈증이 44건(17.2%), 빈혈이 34건(13.3%), 감염이 32건(12.7%), 고혈압이 12건(4.8%), 혈소판감소증은 10건(4.0%), PTDM은 1건(0.4%)이 발생했다(Table 3). 총 32건의 감염 중 세균성 감염이 18건(56.3%), 바이러스성 감염이 10건(31.3%), 진균 감염은 3건(12.5%)으로 1년째에 비해 5년째에는 모든 감염의 발생건수가 감소하였다.

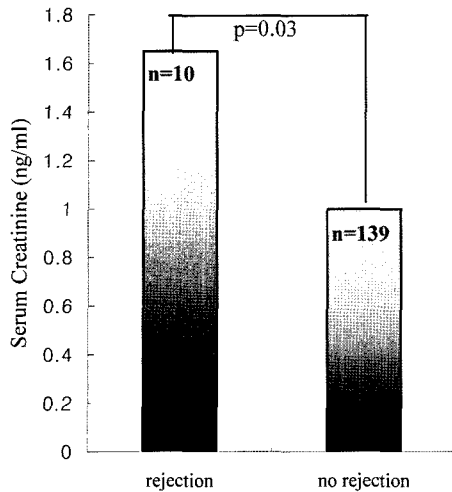


Fig. 2. Relationship between Scr levels and rejection rate in 1 month after renal transplantation

재입원 원인 및 평균 입원기간

신이식 후 149명에 대한 1년째의 재입원 횟수는 84회였고 5년째의 147명에 대한 재입원 횟수는 173회로서 1-5년 사이에 발생한 재입원 횟수는 1년째에 비해 크게 감소했다. 1년째의 재입원 원인은 감염이 23건(27.4%), Scr 상승이 14건(16.7%), 거부반응이 7건(8.3%), 재발성 질환이 3건(3.6%), 악성종양이 2건(2.4%), 간부전이 1건(1.2%), 기타가 34건(40.5%)으로 감염이 가장 큰 원인이었다.

5년째의 재입원 원인은 Scr상승이 23건(13.3%), 감염이 22건(12.7%), 거부반응이 13건(7.5%), 재발성 질환이 12건(6.9%), 간부전이 4건(2.3%), 악성종양이 2건(1.2%), 기타가 97건(56.1%)으로 5년째에는 Scr의 상승이 가장 큰 원인이었다. 재입원시의 평균 입원기간은 1년째에는 7.34±16.4일이었고 5년째에는 9.97±17.6일로 1년째에 비해 입원기간이 길었지만 유의한 차이는 없었다(Table 4).

이식신의 소실원인 및 환자의 사망원인

149명 중 이식신의 소실은 총 12예가 발생했는데 1년째에 5예(41.6%)가 이식 후 평균 3.8±2.16개월에 발생했고 5년째

Table 3. Types and Incidences of complications after renal transplantation

	Years post-transplantation	
	< 1yr (n=149)	1-5 years (n=147)
	N (%)	
Anemia	76(22.0)	34(13.5)
Hyperlipidemia	54(15.7)	76(30.2)
ALT/AST elevation	52(15.1)	20(7.9)
Infections	47(13.6)	32(12.7)
Thrombocytopenia	39(11.3)	10(4.0)
Hyperkalemia	30(8.7)	11(4.4)
PTDM	21(6.1)	1(0.4)
Hypertension	9(2.6)	12(4.8)
Hyperurecemia	4(1.2)	44(17.5)
Leucopenia	5(1.5)	2(0.8)
Cataract	4(1.2)	7(2.8)
Osteoporosis	4(1.2)	3(1.2)
Total	345 (100)	252 (100)

에는 7예(58.3%)가 이식 후 평균 40.1±14.8개월에 발생했다. 1년째 이식신의 소실원인은 거부반응이 3예(60%)였고, 사망으로 인한 소실이 2예(40%)였다. 5년째에는 복약불순응이 3예(42.8%), 재발성 질환이 2예(28.6%), 거부반응과 사망에 의한 소실이 각각 1예 (14.3%)씩 있었다.

환자의 사망은 모두 4예가 발생했는데 1년째와 5년째에 각각 2예씩 발생했다. 사망시기는 1년째에는 이식 후 각각 2개월째와 5개월째였고 평균 발생시기는 3.5±2.1개월이었다. 5년째에는 35개월째와 41개월째에 사망하였고 평균 발생시기는 38±4.2개월이었다. 사망원인은 1년째에는 심혈관질환이 1예(25%), 악성종양이 1예(25%)가 있었고 5년째에는 간부전이 1예(25%), 출혈이 1예(25%)였다(Table 5).

이식신의 생존율과 환자의 생존율

이식신의 생존율은 1년째 96.6%, 2년째 95.2%, 3년째 94.6%, 4년째 92.5%, 5년째 91.8%로 연속적으로 감소는 하였으나 매우 높게 나타났다. 환자의 생존율은 1년째 98.7%, 2년째 98.0%, 3년째 98.0%, 4년째 97.3%, 5년째 97.3%로

Table 4. Causes of rehospitalization and mean length of hospital stay

	Years post-transplantation		p-value
	< 1yr (n=149)	1-5 years (n=147)	
Mean hospital stay (days)	7.34±16.4	9.97±17.6	0.1767
Causes of rehospitalization			
Infection	23(27.4)	22(12.7)	-
Scr elevation	14(16.7)	23(13.3)	-
Rejections	7(8.3)	13(7.5)	-
Recurrent diseases	3(3.6)	12(6.9)	-
Cancer	2(2.4)	2(1.2)	-
Hepatic failure	1(1.2)	4(2.3)	-
Others	34(40.5)	97(56.1)	-

Table 5. Causes of graft and patient failure after renal transplantation

	Years post-transplantation	
	< 1yr (n=149)	5yr (n=144)
Graft failure		
Onset		
Mean±SD, months	3.8±2.2	40.1±14.8
Causes		
Non-compliance	-	3(42.8)
Recurrent disease	-	2(28.6)
Rejection	3(60)	1(14.3)
Death with function	2(40)	1(14.3)
Total of graft failure	5(3.4)	7(4.9)
Patient failure		
Onset		
Mean±SD, months	3.5±2.1	38±4.2
Causes		
Cardiovascular disease	1(25)	-
Cancer	1(25)	-
Hepatic failure	-	1(25)
Bleeding	-	1(25)
Total of patient failure	2(1.3)	2(1.4)

매우 높았다(Figure 3).

합병증이 있었던 이식신의 생존율

이식신의 생존율은 1년째와 5년째 모두에서 거부반응이 발생했을 경우보다 발생하지 않은 환자에서 유의하게 높았다(p=0.002, Figure 4). 이식 전 당뇨가 있었던 환자의 이식신의 생존율은 당뇨가 없었던 환자보다 1년 생존율이 낮았지만 유의한 차이가 없었다. 그러나 5년 생존율은 이식 전 당뇨가 있었던 환자와 없었던 환자에서 의미 있는 차이를 보였다(p=0.0218, Figure 5).

거부반응에 영향을 미치는 위험인자

급성거부반응에 영향을 주는 위험인자를 다변수 분석한 결과, 공여자의 30세 이상(p=0.02)의 연령과 심혈관 질환(p=0.05)이 통계적으로 의미 있는 위험인자로 분석되었다(Table 6). 단변수 분석에서 의미가 있었던 조직적합항원이 4개 이하(p=0.0194)와 이식관계인 혈연간(p=0.0424)과 비혈연간(p=0.0392)은 다변수 분석에선 유의한 위험인자로 나타나지 않았다. 만성거부반응에 대한 유의한 위험인자는 급성 거부반응(p=0.0169)과 합병증(p=0.0330)이었다(Table 6).

이식신의 소실과 환자의 사망에 영향을 미치는 위험인자

다변량으로 분석된 이식신의 소실에 영향을 미치는 위험요인으로는 급성거부반응의 기왕력(p<0.0001), 합병증의 기왕력(p=0.0317) 그리고 투석기간(p=0.0473)이었다(Table 6). 환자의 사망에 영향을 미칠 수 있는 위험인자를 분석하였지만

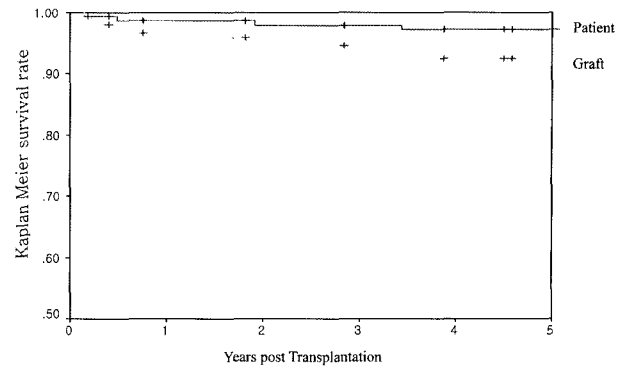


Fig. 3. Kaplan Meier survival rate of graft and patients

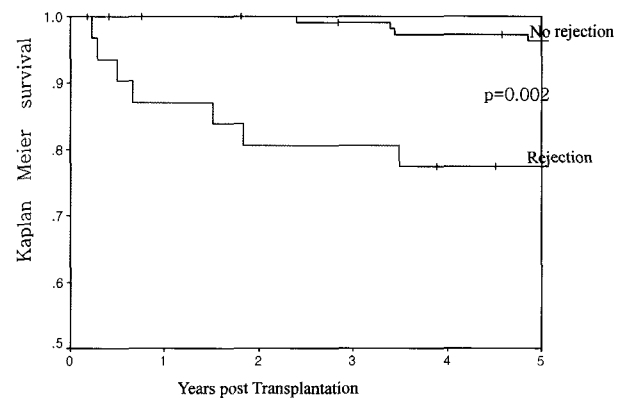


Fig. 4. 5 year graft survival rate in patient with or without rejection episodes. *P value at 5 year

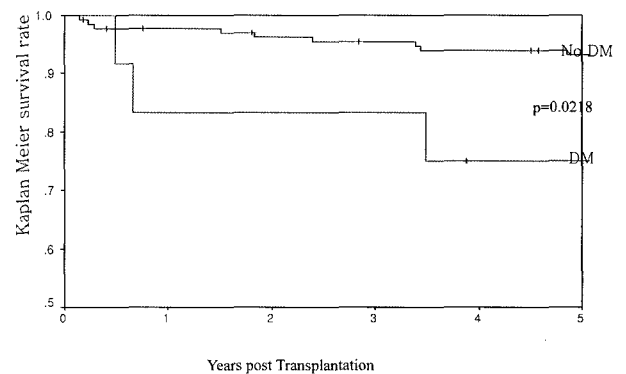


Fig. 5. 5 year graft survival rate in patient with or without DM before transplantation. *P value at 5 year

유의한 요인은 없었다.

고 찰

국내 신이식의 예가 증가함에 따라 장기적인 성적향상을 위해 생존율에 영향을 미치는 위험인자에 대한 지속적인 연구가 요구되고 있다. 그러나 증가하는 신이식의 수에 비해

Table 6. Risk factors affecting rejections and graft failure (Multivariate)

	Rejection				Graft failure	
	Acute rejection		Chronic rejection		odds ratio	p-value
	odds ratio	p-value	odds ratio	p-value		
Donor's age ≥ 30 years	4.857					
Cardiovascular disease	4.190	0.02				
Acute rejection		0.05	24.596	0.0169	30.992	<0.0001
Complication			0.069	0.0330	0.183	0.0317
Dialysis period					1.036	0.0473

위험인자를 분석하는 연구가 외국에 비해 미비한 실정이고 단기(1년)와 장기(5년)로 기간을 나누어 각각의 시기에 어떠한 요인들이 이식신과 환자의 생존율에 영향을 주는가에 대한 분석은 거의 전무하였다. 이에 본 연구에서는 이식신 수여자의 특성과 합병증, 면역억제제의 요법, 재입원, 급성 및 만성 거부반응, 이식신의 소실원인 및 환자의 사망원인에 대해 분석하여 상기 변수들이 두 기간 사이에 미치는 영향을 분석하고 이들이 이식신의 생존율과 환자의 생존율에 미치는 영향을 평가하였다.

이식을 받은 수여자의 성별분포는 남성이 111예(75%), 여성이 38예(25.5%)로 국내의 다른 연구와 큰 차이가 없었으나 외국의 자료와 비교하였을 때 남성이 비율이 높았다^{3,13}. 총 149명 중 126명(84.6%)가 생체 이식이었고 23예(15.4%)가 사체 이식이었는데 사체이식의 비율이 기존의 국내 연구와 비교시 약간 높아졌으나 사체이식이 약 25-30%인 외국보다 아직도 크게 낮았다.^{3,10} 사체이식의 예수가 적은 것은 사체이식보다 생체이식의 생존율이 더 높기^{14,15} 때문에 생체이식을 선호하는 것보다는 지속적으로 늘어나는 이식 대기자에 비해 장기의 공급이 절대적으로 부족^{13,31}한 것이 주요인으로, 이에 대한 대책이 요구된다.

수여자의 이식 전 만성신부전의 원인질환은 만성사구체 신염이 24예(16.5%), 당뇨가 16예(8%), 고혈압이 10예(6.7%)로 기존의 국내 연구^{12,13}와 유사했다. 외국의 경우 국내와는 달리 당뇨가 이식 전 만성신부전의 가장 큰 원인 질환으로 보고^{3,16}되었는데 국내에서도 당뇨가 현저히 증가¹⁷하고 있고, 약 35%의 당뇨환자에서 신장병증이 나타나므로¹⁸, 당뇨가 이식 전 만성신부전의 원인질환으로써 비중이 커질 가능성이 높다. 따라서 당뇨환자에게 이에 대한 경각심을 높여 규칙적인 운동과 높은 복약순응도를 유지하도록 약사의 적극적인 개입이 요구된다.

CsA의 평균 혈중농도는 1년째에는 187.2 \pm 57.5 ng/ml, 5년째에는 112.3 \pm 40.9 ng/ml 이었고 1년째 CsA의 평균 용량은 254.2 \pm 70.2 mg, 5년째 평균 용량은 196.6 \pm 42.2 mg이었다. 신 이식 후 초기에 발생하는 거부반응을 예방하기 위해 CsA의 혈중농도를 이식초기에는 높게 유지하였지만 점차적으로 혈중농도를 감소시켰다. 1년째 TAC를 사용한 환자는 없었고 5년째 평균 혈중농도는 6.0 \pm 2.2 ng/ml였고 평균 용량은 4.6 \pm

3.0 mg이었다. 1996년에는 TAC가 도입이 되기 전이어서 1년째에 TAC의 평균 혈중농도와 용량을 조사할 수 없었다.

거부반응이 있었던 수여자의 이식 후 1개월째 CsA의 평균 혈중 농도는 235.0 \pm 103.5 ng/ml이었고 거부반응이 없었던 수여자의 이식 후 1개월째의 CsA의 평균 혈중농도는 297.0 \pm 118.0 ng/ml으로 CsA의 평균 혈중농도가 유의하게 차이가 있었다(P=0.04). 이러한 차이는 이식 후 첫 3개월에 CsA의 농도가 150 ng/ml이하로 낮을 경우 급성 거부반응이 발생할 수 있다^{7,24}는 연구와 이식 후 약 4개월간은 CsA의 혈중농도를 300-400 ng/ml 사이로 유지하는 것이 300 ng/ml이하 또는 400 ng/ml 이상으로 유지하는 것보다 급성 거부반응과 CsA에 의한 독성 발현의 빈도가 적다^(8,23)는 연구결과와 크게 다르지 않았다. 이식신과 환자의 생존율에 영향을 미치는 거부반응을 예방하기 위해 약사가 CsA의 적절한 혈중 농도를 모니터링하는 것이 중요하다.

이식 후 1년째에는 합병증이 총 345건이 발생하였고 1-5년째에는 252건이 발생하여 합병증의 발생건수가 크게 줄어들었다. 1년째에는 빈혈이 76건(22.0%)로 가장 많이 발생한 합병증이었으나 1-5년째엔 34건(13.3%)으로 크게 감소하였다. 1년째에 빈혈이 많이 발생한 것은 이식초기에 이식신이 erythropoietin을 분비하는 기능이 정상화되지 않은 것이 원인으로, 이식신이 기능을 시작할 경우 약 3-4개월 후에 hematocrit의 수치가 정상화¹⁹되므로 1-5년째에는 빈혈이 현저히 감소한 것으로 생각된다. 1-5년째에 가장 많았던 합병증은 고지혈증으로 76건(30.2%)이었다. 고지혈증은 CsA나 corticosteroid, β -blocker, 이뇨제로 인하여 악화될 가능성이 있으나 고지혈증의 치료는 이식신의 생존율을 높일 수도 있다² 이에 대한 적극적인 치료가 필요하다. 또한 이식전의 고지혈증은 이식신의 1년 생존율에 영향을 미치는 위험요소³이기 때문에 고지혈증을 가지고 있는 예비 수여자에 대한 철저한 관리가 요구된다. 고요산혈증은 1년째에 4건(1.2%)이 발생한 것에 비해 1-5년째에는 44건(17.5%)이 발생하여 크게 증가하였다. CsA는 요산의 urinary clearance를 감소시켜 고요산혈증을 유도하는 것으로 보고¹⁹⁻²¹되어 CsA가 장기간 사용된 1-5년째에 고요산혈증이 증가한 것으로 생각된다. 감염은 1년째에 47건(13.6%)이 발생했고 1-5년째에 32건(12.7%)이 나타나 1년째에 감염이 더 많이 발생하였다. 1년째와

5년째에 가장 많았던 감염은 세균성으로 각각 27건(57.4%), 18건(56.3%)이 발생했다. 외국에서는 신이식 환자가 재입원을 하는 큰 원인중의 하나가 감염³⁾이고 감염 환자들이 감염 이후에 거부반응을 나타낼 가능성이 2배²²⁾인 것으로 보고되었다. 국내에서도 이식 후 감염에 대한 경각심이 높아 항생제와 항바이러스제, 항진균제 그리고 항결핵균제를 이식전후에 예방요법으로써 투여하고 있지만 본 연구에서도 감염이 1년 내에 재입원하는 가장 큰 원인으로 분석되었고 1-5년째보다 1년째에서 감염의 발생빈도가 더 높아 이를 감소하기 위한 노력과 적절한 치료 및 예방요법이 고려되어야겠다.

이식 후 1년째 재입원의 주요 원인은 감염이 23건(27.4%), Scr의 상승이 14건(16.7%), 거부반응이 7건(8.3%)이었고 1-5년째 재입원의 주요 원인은 Scr의 상승이 23건(13.3%), 감염이 22건(12.7%), 거부반응이 13건(7.5%)으로 1년째에는 감염, 1-5년째에는 Scr의 상승이 가장 큰 재입원의 원인이었다. 재입원의 횟수가 1년째엔 84회였고 1-5년째에는 1년에 평균 43회, 총 173회로 1년째에 더 많았다. 재입원의 횟수와 원인의 발생건수가 1-5년째보다 1년째에 월등히 많아 이식초기에 환자에 대한 관리가 매우 중요하다.

이식신의 소실원인은 1년째엔 거부반응이 3예(60%), 사망으로 인한 손실이 2예(40%)였다. 5년째엔 복약불순응이 3예(43%)가 있었고 재발성 질환이 2예(28.6%), 거부반응과 사망에 의한 손실이 각 1예(14.3%)씩 있었다. 전체적인 소실원인은 기존의 국내 연구결과와 크게 다르지 않았다^{12,13)}. 그러나 외국의 연구와 비교했을 때 1년째의 소실 원인과 비율은 유사했지만 5년째의 원인이 사망의 의한 손실이 40%이상이었으며 거부반응이 29%, 복약불순응이 9%^{3,16)}인 것에 비해 본 연구에서는 복약불순응이 43%로서 이식신의 가장 큰 손실 원인이었다. 복약불순응은 의료인, 특히 약사가 가장 적극적으로 개입하여 개선할 수 있는 문제점이기 때문에 약물복용의 필요성과 방법을 환자가 잘 인식할 수 있도록 지속적으로 관심을 가지고 복약지도를 하여 복약불순응으로 인한 이식신의 손실을 줄이는 것이 요구된다.

환자의 1년 생존율은 98.7%였고 5년 생존율은 97.3%로 매우 높았다. 또한 이식신의 1년 및 5년 생존율은 각각 96.6%와 91.8%으로 지속적으로 감소를 하였지만 매우 높게 나타났다. 5년 생존율이 80% 후반대인 다른 연구^{3,7,10,11)}와는 달리 본 연구의 생존율이 높았는데 이는 다른 연구들의 연구 시작시기가 이식술의 개선, 새로운 면역억제제의 도입 및 수술 후 표준적인 환자관리가 많이 적용되지 않은 시기였기 때문으로 생각된다. 또한 공여자의 평균 연령이 다른 연구에 비해 낮았다는 점과 이전 연구에서는 5년 생존율을 2000년대에 분석한 것이 없었고 본 연구에서 처음으로 CsA가 안정적으로 사용이 되고 있던 1996년을 연구의 시작시기로 하여 5년 생존율을 2001년까지 분석한 것도 원인으로 생각된다.

이식 신환자에서 거부반응과 이식전의 당뇨의 여부가 이식신의 생존율에 유의하게 영향을 미쳤다($P<0.05$). 이것은 두

요인이 생존율에 영향을 미치는 인자^{2,24-26)}라는 기존의 연구결과와 다르지 않았다.

급성거부반응에 영향을 주는 위험인자는 공여자의 연령과 심혈관 질환이, 만성거부반응에서는 급성거부반응과 합병증이였다. 공여자의 평균 연령은 32.8 ± 10.1 세로 다른 연구에 비해 본 연구에서의 공여자의 연령이 낮았다. 본 연구에서 이식신과 환자의 생존율이 기존의 연구에 비해 높았는데 이것은 공여자의 연령이 50세 이하일 경우 이식신의 생존율이 유의하게 높아진다는 보고^{3,10)}와 연관이 있다. 만성거부반응에 영향을 미치는 위험인자가 급성거부반응이라는 것은 기존의 연구²⁶⁻²⁸⁾와 다르지 않았고 1년 내에 발생한 합병증이 위험요인으로 의미 있게 분석이 되었지만 만성거부반응에 영향을 미칠 위험도가 낮았다.

이식신의 소실에 영향을 미치는 위험인자는 급성거부반응의 기왕력($P<0.0001$), 합병증의 기왕력($P=0.0317$) 및 장기간의 투석기간($P=0.0473$)이었다. 장기간의 투석기간이 본 연구에서 위험인자로 분석이 된 것은 신이식 환자가 이식 전 1년 이상의 투석을 시행했을 경우가 투석을 하지 않거나 1년 미만의 투석을 했을 경우보다 장기적인 이식신의 생존율이 더 낮았다는 연구³⁾와 연관이 있다. 국내에서 투석을 시행하는 기간이 길어지고 있고²⁹⁾ 본 연구에서도 이식 전 수여자의 평균 투석기간이 20개월 이상으로 조사되어 단기와 장기의 투석기간이 이식신과 환자 생존율에 어떠한 영향을 미치는가에 대해 연구를 해볼 필요가 있다.

본 연구는 후향적으로 연구를 진행을 하였고 조사대상수가 적어 환자의 생존율에 영향을 미치는 요인에 대해 분석을 하였으나 유의한 요인이 도출되지 않았다. 향후 더 많은 조사대상자를 확보하여 단기(1년이하), 중장기(1-5년), 장기(10년)에 이식신과 환자의 생존율에 영향을 미치는 요인을 분석하여 이식신과 환자의 장기적인 생존율 향상에 기여하는 것이 필요하다.

결 론

이식신의 생존율은 이식전의 당뇨와 거부반응이 발생했을 경우에 유의하게 낮았다. 급성거부반응에 영향을 주는 위험인자는 공여자의 30세 이상의 연령과 심혈관 질환이었다. 만성거부반응에 대한 유의한 위험인자는 급성거부반응과 합병증이였다. 이식신의 소실에 영향을 미치는 위험요인은 급성거부반응의 기왕력, 합병증의 기왕력 및 장기간의 투석기간이었다.

참고문헌

- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. Surg Forum 1955; 6: 432-436.

2. Johnson H. Renal transplantation. In: Dipiro JT et al., eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.*, 4th ed. New York : Elsevier, 1999; 771-794.
3. Matas AJ, Payne William, David ER et al, 2,500 Living Donor Kidney Transplants : A Single-Center Experience
4. Pauk LC, Benediktsson H: chronic transplant rejection: magnitude of the problem and pathogenic mechanisms. *Transplant Rev* 7; 96-113, 1993.
5. Ota K: Renal transplantation (Commentary). In: *Transplantation* Ginns LC, ed. Transplantation. Malden, Blackwell Science, Inc., 307-8, 1999.
6. Almond PS, Gillingham KJ, Matas AJ, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55; 752-757.
7. Johnson EM, Canafax DM, Gillingham KJ et al., Effect of early cyclosporine levels on kidney allograft rejection.
8. Dawidson, A. Ar'Rajab, C. Lu, and D. Melone. Cyclosporine Blood Levels Predict the Likelihood of Rejection and Toxicity After Simultaneous Pancreas -Kidney Transplantation
9. 우리나라 신대체요법의 현황. 대한 신장학회지 2001; 20(suppl.1): sl-s2.
10. 김유선, 김명수. 사이크로스포린을 투여한 일차 생체신 이식의 생존율과 예후인자의 분석. 대한 신장학회지 1996; 15: 184-93.
11. 김주성, 김형태, 조원현등. 신장이식 500예의 임상적 고찰. 계명대학교 의과대학 의과학 교실. *J Korean Soc Transplant* 2001; 15: 8-12.
12. 김성권, 박주현, 윤선애등. 신장이식 200예의 임상적 고찰. 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실. *J Korean Soc Transplant* 2001; 15: 183-188.
13. 한국에서의 장기이식 현황보고-1997년- 대한이식학회 151-60, 1998.
14. Park K, Kim YA, Kee EM, et al. Single-center experience of unrelated living donor renal transplantation in the cyclosporine era. In: *Clinical Transplants 1992*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1993: 249-256.
15. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplanted from spousal and living unrelated donors. *N English med* 1995; 333: 333-336.
16. Schweitzer EJ, Matas AJ, Gillingham KJ, et al. Causes of renal allograft loss. *Ann Surg* 1991; 214: 679.
17. 조남한. 한국인 당뇨병의 역학. 2001 vol 25 1-10
18. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, et al : Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 70: 405-411, 1981.
19. Rubin RH: Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 44: 221-236, 1993.
20. Hooper DC, Pruitt AA, Rubin RH: Central nervous system infections In the chronically immunosuppressed. *Medicine (Baltimore)*61: 166-188, 1982.
21. Rubin RH, Hooper DC: Central nervous system in the compromised host. *Med Clin North Am* 69: 281-296, 1985
22. Almond PS, Gillingham KJ, Sibley R, et al. Renal transplant function after ten years of cyclosporine. *Transplantation* 1992; 53: 316.
23. Granger DK, Amin NB, Sorenson AL, et al. Cyclosporine levels impact early rejection episodes. *Transpl Proc* 1994; 26: 2513.
24. Basadonna GP, Matas AJ, gillingham KJ, et al. Early vs. late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* (in press)
25. Cecka JM, Early rejection: determining the fate of renal transplants. *Transplant Proc* 1991; 23: 1263.
26. Foster MC, Rowe PA, Dennis MJS, et al. Characteristics of cadaveric renal allograft recipients developing chronic rejection. *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 23.
27. Gulanikar AC, Macdonald AS, Sungurtekin U, Belitsky P. The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1992; 53: 323.
28. 우리나라 신대체요법 현황 한국신장학회 등록위원회 인 산민병석교수 말기신부전 환자등록사업 2000
29. Grevel J, Napoli KL, Welsh MS, Atkinson NE, Kahan BD. Prediction of acute graft rejection in renal transplantation: the utility of cyclosporine blood concentrations. *Pharmaceutical Res* 1991; 8: 278.
30. 안석주, 최의진: 한국의 신대체요법현황. 대한 신장학회 18(1): 1-15, 1999.
31. <http://www.konos.go.kr>: 장기이식관련기관 지정현황