

고위험군 뇌사공여자 신장이식 (Kidney Transplantation in High Risk Deceased Donor)

인제대학교 의과대학 내과

박 석 주 · 김 영 훈

신장이식이 말기신부전 환자의 신대체요법 중 가장 좋은 치료임은 틀림없는 사실이다. 그러나 전 세계적으로 이식 받을 환자에 비해 공여되는 장기의 수는 매우 모자란 형편이다. KONOS의 2009년 말 통계를 보면 신장이식 대기자수는 8,488명으로 최근 3-4년간 1년에 약 천 명 정도 증가하는 추세를 보이고 있지만 공여자의 수는 그에 미치지 못하고 있다¹⁾. 이러한 장기 공급과 수요의 불균형을 해결하기 위해서 만성 신부전의 경과를 늦추거나 생체신이식, 뇌사자 신이식, 심정지 후 신이식 건수를 늘이거나 이식환자의 순응도를 높여 거부반응을 줄이고 면역억제제 독성 경감 등을 통해 이식신 기능부전을 줄이는 등의 노력을 하고 있으며 최근에는 뇌사자 중에서 고 위험군으로 분류되는 확장 범주 공여자의 장기사용에 대한 관심이 높아지고 있다. 확장범주 뇌사자 신장이식은 이식신 생존률 및 이식 환자의 생존률이 생체이식을 하는 경우보다는 낮고 이식신 기능지연 (delayed graft function)이 더 많으며 면역억제제 (칼시뉴린 저해제) 독성에도 더 민감하고 허혈 손상에 더 민감한 것으로 알려져 있다. 그러나 확장범주공여자의 장기를 이식하는 것이 표준범주공여자의 장기를 이식하는 것보다 비록 이식성적이 좋지 못하더라도 투석을 하는 것 보다는 생존률과 삶의 질 향상 및 경제적인 이점이 있음을 보고한 후 확장범주 공여자의 장기사용이 점차 늘어 나게 되었다²⁾. 뇌사자의 확장 범주 공여자에 대한 한국과 미국의 기준은 다음과 같다 (Table 1).

Table 1. 확장범주공여자

KONOS	UNOS
non heart beating donor	≥ 60 yrs
hypotensive attack ;3회이상	50-59 yrs with two of the following
공여자 연령이 60세이상	history of hypertension
sCr이 3.0 mg/dL 이상	sCr >1.5 mg/dL
또는 CrCl 60 ml/min이하	death resulting from cardiovascular accident
2회이상의 소변검사서서 단백뇨(+++)이상인경우	

뇌사자 신장의 이식 전 평가

뇌사자 신장이식을 한 후 이식 신장의 기능을 예측하기 위해 뇌사자 신장의 상태를 정량화 하는 지표들이 만들어졌다. 이러한 지표로서는 UNOS의 확장범주공여자 기준이 그대로 사용되기도 하지만 Irish 등은 이식신 기능지연 가능성을 예측을 위한 계산 도표를 만들기도 하였고 Nyberg 등은 뇌사자 점수카드를 만들어 이식신 기능을 예측하려 하였다^{3, 4)}.

1. Nyberg 뇌사자 점수카드

Nyberg 등은 이식 후 6 개월 신장기능에 영향을 준 인자들을 분석하여 뇌사자 점수 카드를 만들었다. 이 점수표는 나이, 고혈압, 과거력, eGFR, HLA 불일치 개수, 뇌사에 이른 원인 등 5개의 요소로 구성되며 나이에 따라 0-25점, 고혈압 여부에 따라 0-4점, 크레아티닌 청소율에 따라 0-4점, HLA 불일치 개수에 따라 0-3점, 뇌사의 원인에 따라 0-3점을 주었다. Nyberg 등이 부여한 점수에 따라 0-9점까지 A등급을, 10-19점까지 B등급을, 20-29점까지 C등급을, 30-39점까지 D등급을 주어 분석하였더니 각 등급이 이식 후 이식신 생존률을 예측할 수 있음을 보여 주었다(Table 2) (Fig. 1). 이러한 Nyberg 점수표는 공여자의 나이에 가장 큰 점수를 부여하는 특징을 가지고 있고 19점 이상인 C, D등급은 UNOS의 확장범주 공여자에 해당한다. 77명의 우리나라 뇌사자들을 대상으로 6 개월 이식 신기능에 영향을 주는 요인들에 대한 보고를 보면 Nyberg 등의 자료와

Table 2. Deceased donor score card proposed by Nyberg and his colleagues

Variable	Score
Age (year)	
...<30	0
...30-39	5
...40-49	10
...50-59	15
...60-69	20
...≥70	25
History of hypertension	
...No	0
...Yes; duration unknown	2
...≤ 5y	2
...6-10 y	3
...10	4
Creatinine clearance,(mL/min)	
...≥100	0
...75-99	2
...50-74	3
...50	4
HLA mismatch, no. of antigens	
...0	0
...1-2	1
...3-4	2
...5-6	3
Cause of death	
...Non-CVA	0
...CVA	3
Total points, range	0-39

Abbreviations : HLA, Human Leukocyte Antigen; eGFR, estimated glomerular filtration ratio; CVA, cerebrovascular accident; Non-CVA, non cerebrovascular accident. (2003;3:715-21)

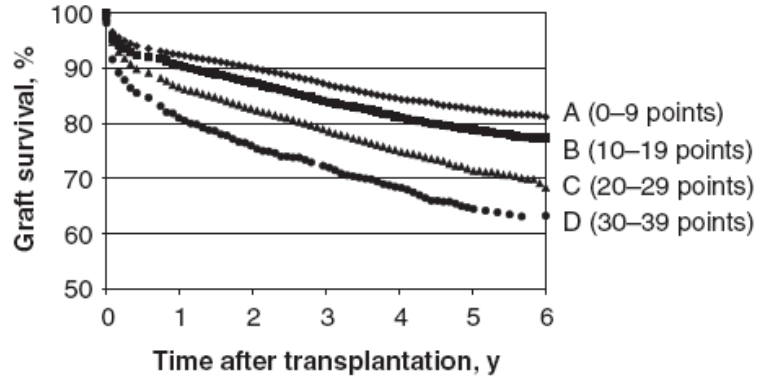


Fig. 1. Grade of cadaver kidney determined by donor score significantly influenced graft survival after transplantation ($p < 0.001$). (Am J Transplant 2003;3:715- 21)

는 달리 나이와 이식 당시 공여자의 마지막 eGFR만이 영향을 주는 인자로 조사 되었으며 등급 분포는 A등급이 21% B등급이 50.7% C등급이 27.3% 이었으나 D등급에는 없었다. 그리고 A+B등급 (표준범주공여자)과 C등급 (확장범주공여자)사이에는 이식 후 2년째 이식 성적에서 유의한 차이를 보였다⁵⁾.

2. 이식 당시의 신장 조직 검사(zero-time biopsy)

고령의 뇌사자로부터 신장이식은 젊은 사람으로부터 이식을 받는 경우보다 이식신 기능과 생존률이 떨어지는 것은 잘 알려져 있다. 이는 여러가지 원인이 있지만 병리학적으로는 나이가 들어감에 따라 신장의 무게와 부피가 감소하며 사구체의 수가 30-50% 정도 줄어들고 신장 소동맥의 intimal thickening, reduplication of lamina interna, hyalinization이 일어나기 때문이다⁶⁾. 그래서 40세 이상이 되면 매년 GFR이 1 ml/min씩 감소되고 이러한 변화는 고혈압이 동반되면 가속화 될 수 있다⁷⁾. 114건을 대상으로 한 이식 당시의 신장조직 검사 (zero-time biopsy)의 결과는 18%에서 Banff cv2 (fibrous intimal thickening)를 보였으며 cv2-3의 소견을 보이면 이식 후 3개월과 6개월의 혈중 크레아티닌 상승과 관련성을 보이는 것으로 보고되어 있다. 섬유성 내막 두께가 이식신의 크레아티닌 청소율에 좋지 않은 영향이 있음이 알려져 있으나 사구체경화와 이식 후 신기능과는 통계학적 연관성이 떨어진다고 알려져 있다⁸⁻¹⁰⁾.

3. 이식신 기능지연에 대한 위험률을 예측하기 위한 계산도표

1995년에서 1998년까지 19706명의 USRDS (United States Renal Data System)의 자료를 토대로 이식신 기능지연과 관련이 있는 변수에 점수를 할당할 수 있도록 표를 창안하였다 (Fig. 2). 이는 HLA 불일치 개수, 공여자나이, 공여자의 혈중 크레아티닌, PRA%, 냉허혈 시간에 따라 범수를 배당하고 인종, 투석기간, 이식장기 개수, 심장사 여부, 이식 과거력, 공여자 고혈압여부, 수혜자 당뇨 여부, 수혜자의 성별, 공여자의 사망원인으로 공여자와 수혜자의 정보를 함께 포함하여 점수를 산정하여 이식신기능지연의 위험정도를 예측할 수 있도록 하였다³⁾.

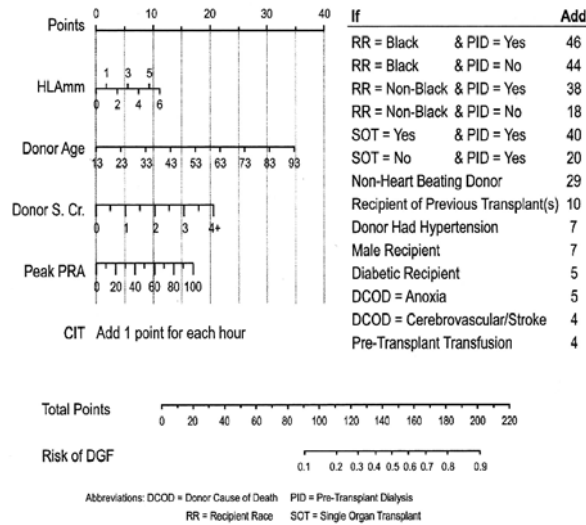


Fig. 2. Nomogram for estimating the risk of delayed graft function (DGF) in adult renal transplant recipients.

4. 한국인을 대상으로 창안된 확장범주공여자 점수표

김명수 등에 의해 2006년 1월부터 2008년 12월 까지 우리나라 7개 이식센터에서 시행된 244례의 뇌사자 신장이식들을 대상으로 나이, 고혈압여부, 체질량 지수, 뇌사의 원인, 심폐소생술 여부, 이식 직전 eGFR을 바탕으로 0-6점으로 구성된 점수표가 발표되었다. 이들은 다시 3개의 grade로 분류 되었으며 뇌사자의 점수와 grade가 증가함에 따라서 이식신기능지연의 발생에 차이를 나타내었다. 각 grade에 따라서 이식신 기능과는 유의한 차이를 보이지는 않았으나 grade 1은 grade2 + grade 3군에 비해 이식신기능에 있어 차이를 보였다 (Fig. 3).

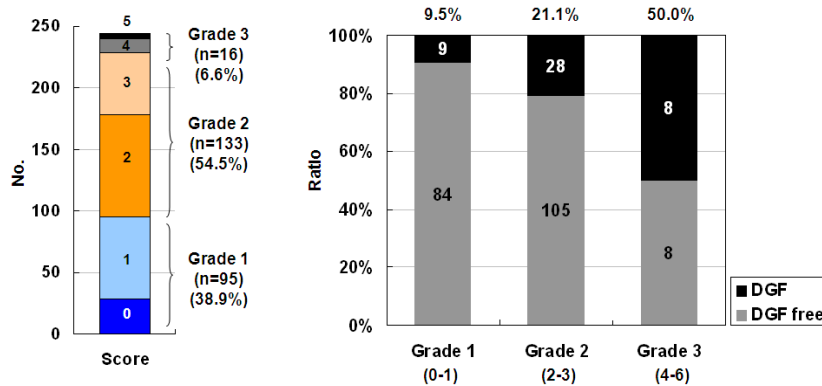


Fig. 3. Delayed graft function and post-transplant graft function by donor scoring system.

효율적인 장기배당(Allocation)

한정적으로 공급되는 장기들, 부족한 장기를 최대한 사용하고 또한 오래 사용하기 위한 대책들이 연구되었다. 그리고 당뇨, 고혈압, 고령, 감소된 eGFR 등의 특징을 갖는 고위험군 공여신장을 폐기하지 않고 효율적으로 사용하는 방안들이 제시되었다.

1. 뇌사자 점수표와 수혜자 점수표를 이용한 배당

Nyberg 등은 보다 효율적인 장기 분배를 위하여 당뇨병의 유무, 당뇨병 유무과 나이와의 관계, 투석 기간, 협심증 유무를 바탕으로 수혜자를 4가지 위험군(Recipient risk group; RRG)으로 분류하였다. 그리고 이전에 만든 뇌사자 점수카드 (DDS)에 따라 뇌사자 또한 A, B, C, D등급으로 나누어 A등급은 RG1, B등급은 RG2, C등급은 RG3, D등급은 RG4에게로 배당해 한 후 신장의 사용시간을 신년 (renal year)로 환산하였더니 15%의 신장구득 효과를 볼 수 있다고 주장하였다¹¹⁾ (Fig. 4). 이는 실제로 장기기증 수가 늘지 않더라도 수혜자의 신체상태를 동시에 고려한 배당 방법을 통하여 이식신의 기능이 남아있음에도 다른 원인으로 사망하는 경우를 줄임으로써 장기구득 효과를 피하는 배당방법이라 할 수 있다.

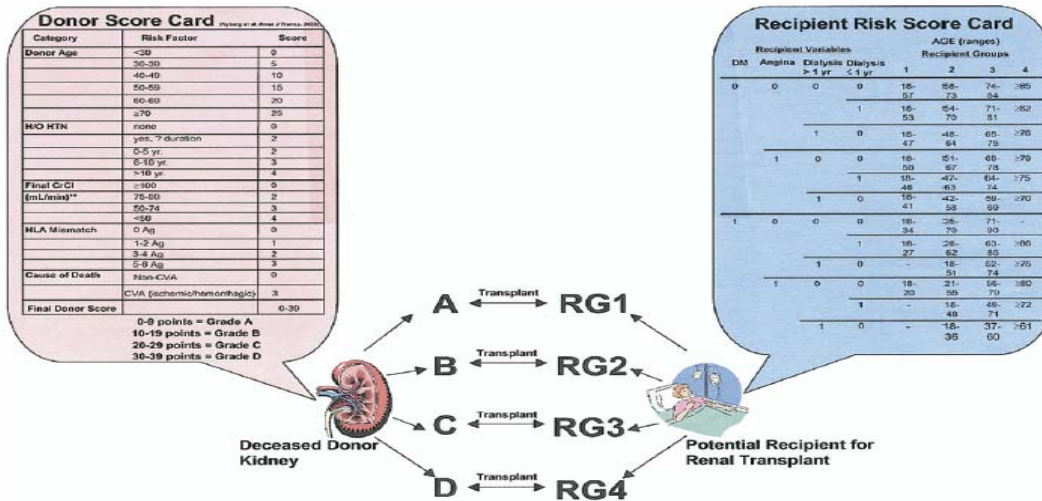


Fig. 4. Algorithm for new allocation of deceased donor kidneys using DDS and RRS. Abbreviations: CrCL, creatinine clearance; CVA, cerebrovascular accident; H/O, history of; HTN, hypertension. (Am J Kidney Dis 49:284-293).

2. 고령자에서 고령자로의 이식

UNOS의 자료에 따르면 2010년 4월 현재 90068명의 신장이식 대기자중 50-64세까지의 대기자수는 38,600명이며 65세 이상 대기자수는 16,116명으로 50세 이상의 대기자수가 54,716명으로 60.7%를 차지하고 있다. 이에 비해 뇌사자의 나이가 50세 이상은 약 37.4%를 차지하고 있다. 50세 이상의 대기자의 비율이 증가하는 것은 아니지만 전체 대기자 수가 증가하면서 절대수가 늘어나고 있음을 알 수 있다¹²⁾. 한국의 경우는 2008년 총대기자수가 7,641명인데 그 중 50세 이상의 대기자 수는 2,829명 (37%)이고 65세 이상은 286명(3.7%)을 차지한다.

그리고 최근 한국의 경우 50세 이상의 기증자의 증가 비율이 미국 보다는 많다. 그러나 65세 이상의 기증자는 2008년에 5명에 지나지 않는다. 70세 이상의 고령 확장범주 공여자의 신장은 60세 이하의 수혜자에게 이식할 때 사망률 및 이식신 소실률이 높아지므로 고령의 뇌사자 장기는 고령의 수혜자에게 이식하는 것이 좋다¹³⁾. 다른 연구에서도 수혜자가 당뇨병 또는 고혈압을 가진 환자라면 오래 대기하지 않고 확장범주공여자의 장기를 바로 이식하면 이식 대기를 오래하는 것 보다 환자의 생존률이 증가했음을 시사 한 바가 있다¹⁴⁾. 따라서 65세이상의 고령의 기증자에 대한 이식가능성에 대해 폭넓은 이해를 가져야 하며 65세이상의 대기자를 위하여 기증의 비율이 가장 적은 65세 이상의 뇌사자에 대해서도 적극적으로 장기기증을 권유할만한 것으로 생각된다.

3. 두 개의 신장을 한 사람에게로 이식

공여자 풀을 늘리기 위하여 고위험군공여자의 장기 사용은 두 개의 신장을 사용함으로써도 극복될 수 있다. 구득 전 공여자의 신장기능을 기준으로 사구체 여과율이 65 ml/min를 초과하면 하나의 신장을 이식하고 40-65 ml/min이면 두 개의 콩팥을 이식하며 40 ml/min 미만이면 폐기하였을 때 표준범주신장을 이식한 것과 이식신의 기능에 차이를 보이지 않았음이 보고된 바가 있고 60세이상의 고령공여자신장에 대해 이식 전 신조직 검사를 시행하여 사구체경화, 세뇨관 위축, 간질 섬유화, 동맥 및 소동맥 협착정도에 따라 점수를 부과 하여 0-3점은 한 개의 신장 이식을 4-6점은 두 개의 신장을 이식하였고 7점 이상은 폐기한 후 3년 째 이식신 생존률이 60세 이하의 공여자 신이식과 차이가 없었음이 보고된 바도 있다^{15, 16)}. 임상적인 자료가 이식 후 신기능의 예측지표가 되고 있으며 병리조직학적 정보와의 2원적 정보는 두 개의 콩팥이식을 위한 더 좋은 기초자료가 된다

현재 한국과 미국에서 두개의 콩팥을 이식 하는 기준은 다음과 같다(Table 3).

Table 3. Criteria for Dual Kidney Transplantation

KONOS	UNOS
1. 나이가 3세 이하인 경우	1. Donor age greater than 60 years
2. 초음파 검사상 신장 크기가 6 cm 이하인 경우	2. Estimated donor creatinine clearance <65 mL/min
단, 이식대상자가 1인이어서 다른 한쪽의 신장이 폐기될 상황일 경우에는 선순위의 이식 대상자에게 신장 2개를 모두 기증	3. Rising serum creatinine concentration (>2.5 mg/d) at time of retrieval
	4. History of medical disease in donor (DM, HTN)
	5. Adverse donor kidney histology (severe glomerulosclerosis)

맺 음 말

장기부족을 해결하기 위해 뇌사자 장기기증에 대한 시민의식 변화로 장기 기증의 절대적 증가가 필요하지만 현실적으로는 여전히 이식 대기자의 수가 훨씬 더 증가하고 있다. 제한적으로 공급되는 장기들에 대해서 고위험군의 공여장기를 폐기하지 않고 사용하는 방안, 그리고 이식신 기능이 유지 됨에도 불구하고 다른 요인으로 인한 사망으로 이식신 유실을 막는 방안, 고위험 수혜자들을 위한 특별한 대책들이 제안 되어 왔다. 이들에 대한 실제적인 적용이 필요하며 이를 위해서는 그 나라 또는 지역의 인구군이 갖는 특징을 바탕으로 뇌사자 신장의 질적 평가를 위한 적절한 도구가 만들어져야 하고 장기를 분배함에 있어서는 윤리적이면서도 가장 효율적으로 이루지는 배당방법에 대한 연구가 계속되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) 국립장기이식관리센터. 장기이식통계; <http://www.konos.go.kr>
- 2) Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK : Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. J Am Soc Nephrol. 12:589-97, 2001
- 3) Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, Schnitzler MA: Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. Am Soc Nephrol 14: 2967-74, 2003
- 4) Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, Ishitani MB, Sterioff S, Stegall MD: Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. Am J Transplant. 3: 715-21, 2003
- 5) Seok-Ju Park., Yang-Wook Kim, Young-Chul Yoon, Sun-Woo Kang, Chun-Hee Bok, Yeong-Hoon Kim: Study for the Relationship between the Post-Transplant Renal Function and the Donor Score Using Deceased Donor Scoring System. J Korean Soc Transplant 23:36-42, 2009
- 6) Brown WW, Davis BB, Spry LA: Wongsurawat N, Malone JD, Domoto DT. Aging and the kidney. Arch Intern Med 146: 1790, 1986

- 7) Linderman RD, Goldman R: Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol* 21: 379, 1986
- 8) Karpinski J, Lajoie G, Cattran D, Fenton S, Zaltzman J, Cardella C, Cole E: Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 67: 1162-1167, 1999
- 9) Bosmans JL, Woestenburg A, Ysebaert DK, Chapelle T, Helbert MJ, Corthouts R, Jürgens A, Van Daele A, Van Marck EA, De Broe ME, Verpooten GA.: Fibrous intimal thickening at implantation as a risk factor for the outcome of cadaveric renal allografts. *Transplantation* 69:2388-2394, 2000
- 10) Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nicleleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M: Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant.* 8:753-60, 2008
- 11) Edwina S, Baskin-Bey, Walter Kremers, Scott L. Nyberg: A Recipient Risk Score for Deceased Donor Renal Allocation. *Am J Kidney Dis* 49:284-293, 2007
- 12) <http://optn.transplant.hrsa.gov>
- 13) Chavalitdhamrong D, Gill J, Takemoto S, Madhira BR, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S: Patient and graft outcomes from deceased kidney donors age 70 years and older: an analysis of the Organ Procurement Transplant Network/United Network of Organ Sharing database. *Transplantation.* 85:1573-9, 2008
- 14) Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, Ojo AO, Port FK: Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA.* 294:2726-33, 2005
- 15) Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Farney AC, Hartmann EL, Moore PS, Rogers J, Iskandar SS, Gautreaux MD, Kiger DF, Doares W, Anderson TK, Hairston G, Adams PL: Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: a spectrum or specter of quality? *Ann Surg* 243:594-601, 2006
- 16) Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, Rigotti P, Baldan N, Beatini M, Valente U, Scalapogna M, Ruggenenti P: Dual Kidney Transplant Group: Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med.* 354:343-52, 2006