

신장 재이식 환자의 예후 인자 분석

¹세브란스병원 장기이식센터 및 ²연세대학교 의과대학 장기이식연구소안형준¹ · 김유선^{1,2} · 김순일^{1,2} · 이종훈² · 주만기¹ · 김명수^{1,2} · 전경옥¹ · 김현정¹

Risk Factors Affecting Long-Term Outcome in Kidney Re-Transplantation Recipients

Hyung Joon Ahn, M.D.¹, Yu Seun Kim, M.D.^{1,2}, Soon Il Kim, M.D.^{1,2}, Jong Hoon Lee, M.D.², Man Ki Ju, M.D.¹, Myoung Soo Kim, M.D.^{1,2}, Kyung Ock Jeon, R.N.¹ and Hyun Jung Kim, R.N.¹¹Department of Transplantation Surgery, Severance Hospital Transplantation Center and ²The Research Institute for Transplantation, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aims of this study were to review the result of kidney re-transplantation in comparison with first kidney transplantation, and to identify the prognostic factors affecting long-term outcome at a single center. **Methods:** Between April 1979 and January 2006, the total number of renal allografts was 2,495. Among these, 159 cases received second (155 cases) or third (4 cases) transplantation. Demographic characteristics and clinical outcomes of both groups were compared. And we examined the risk factors affecting long-term outcome in re-transplantation recipients. **Results:** The mean duration of previous graft survival in re-transplantation group was 86.1±51.4 (0~215) months. Major cause of the previous graft failure was chronic rejection (n=88, 55.3%). One-, 5-, and 10-year graft survivals of the re-transplantation group and the first transplantation group were 94.1%, 88.9%, 76.0% and 96.0%, 84.8%, 69.1%, respectively without significant difference (P=0.2203). In uni-variate survival analysis, acute rejection experienced group, elderly recipient more than 50 years old, and female gender group showed significant inferior graft survival rate compared to control group. Previous graft survival duration didn't cause significant graft survival difference. Multivariate survival analysis also confirmed that the episodes of acute rejection

within 12 months after transplantation (P=0.035, Odd ratio=2.514), elderly recipient more than 50 years old (P=0.002, odd ratio=3.734), and female gender (P=0.005, Odd ratio=3.692) were statistically significant independent risk factors affecting graft survival in kidney re-transplantation. **Conclusion:** Long-term outcomes after kidney re-transplantation were not different from that of first kidney transplantation. Therefore, renal re-transplantation could be the treatment of choice even in recipients with previous failed renal allograft. (J Korean Soc Transplant 2006;20:73-78)

Key Words: Kidney re-transplantation, Risk factor, Survival rate**중심 단어:** 신장 재이식, 위험인자, 생존율

서 론

신장이식 후 이식신 생존율은 물론 환자 생존율이 증가하면서 신장 재이식의 빈도가 점차 증가하고 있다. 신장 재이식 환자군의 성적은 일차 이식군에 비해 열등한 것으로 알려져 있으나, 보고자에 따라서는 특히 소아의 경우에는 재이식도 일차 이식군과 유사한 성적을 보이는 것으로 보고되고 있다.^(1,2) 본 연구에서는 점차 증가하는 신장 재이식군의 장기성적(이식 후 10년까지)을 일차 이식군과 비교분석하여, 신장 재이식 성적과 이에 영향을 미치는 위험인자를 조사하였다.

방 법

1) 대상 환자

연세대학교 의과대학 세브란스병원 장기이식센터에서 1979년 4월부터 2006년 1월까지 시행한 신장이식 환자군 2,495예를 대상으로 하였다. 일차 이식군인 2,336예를 제외한 재이식 159예(2차 이식: 155예, 3차 이식: 4예)를 대상으로 이식결과에 영향을 미치는 위험인자를 후향적으로 조사하였다.

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 2005년도 연세대학교 의과대학 장기이식연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

2) 기초 임상 자료 수집

수여자와 공여자의 나이, 성별, 수여자와 공여자의 관계, HLA 적합 정도, 주 면역억제제의 종류, 원인 신질환 등을 이식 관련 임상자료로, 이식 후 1년 내 급성거부반응의 발생여부, 이식신 및 환자 생존여부, 생존기간 등을 이식 후 자료로서 수집하였다. 재이식 이전의 이식신 생존기간과 재이식 이전의 이식신 소실원인 등을 조사하였다.

3) 통계분석

일차 이식군과 재이식군의 임상 자료의 비교분석은 카이 검정 및 t 검정법을 사용하였고, 일차 이식군과 재이식군의 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였으며, 양 군 간의 생존을 비교는 Log-rank 검정을 기본으로 사용하였으나, 그

영향이 임계값인 경우에는 Breslow검정도 병행하였다. 재이식군의 위험인자에 대한 다변량분석은 Cox proportional hazard model을 사용하였다. 모든 통계처리는 SPSS 12.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 사용하였고, 유의수준 0.05미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1) 일차 이식군과 재이식군의 기초 임상자료

재이식군의 수여자 평균 연령은 40.0±9.6세이며 남성이 123명으로 재이식군의 77.4%를 차지하여 일차 이식군에 비하여 수여자의 연령이 높고, 남성의 비율이 높았다. 재이식군에서는 뇌사자 공여자의 비율이 17%로 일차 이식군의 2.6%보다 유의하게 높았다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of renal transplant recipients

	First transplantation (n=2,336)	Re-transplantation (n=159)	P-value
Recipient age	36.9±11.6	40.0±9.6	0.001
Donor age	36.1±11.2	35.2±10.5	0.359
Recipient sex (M/F)	1,561 (66.8%)/775 (33.2%)	123 (77.4%)/36 (22.6%)	0.006
Donor sex (M/F)	1,408 (60.3%)/928 (39.7%)	98 (61.6%)/61 (38.4%)	0.739
Donor type			0.000
LRD	1,255 (53.7%)	53 (33.3%)	
LURD	1,020 (43.7%)	79 (49.7%)	
Deceased	61 (2.6%)	27 (17.0%)	
HLA-DR 2 Ag mismatch	166 (7.2%)	12 (7.5%)	0.809
Acute rejection within 1 year	721 (30.9%)	33 (20.8%)	0.007
ABO identical	1,897 (81.2%)	125 (78.6%)	0.464
Main IS			0.000
CsA	2,028 (86.8%)	123 (77.4%)	
Tacrolimus	188 (8.0%)	36 (22.6%)	
AZA	120 (5.1%)	0	
Induction IS			
Anti IL-2 receptor antibody	176 (7.5%)	56 (35.2%)	0.000
Anti-lymphocyte antibody	33 (1.4%)	6 (3.8%)	0.024
Cause of graft failure	724 (31.0%)	26 (16.4%)	-
Chronic rejection	295 (40.7%)	7 (26.9%)	
Acute rejection	39 (5.4%)	3 (11.5%)	
Primary non function	3 (0.4%)	0	
Graft thrombosis	3 (0.4%)	1 (3.8%)	
Infection	9 (1.2%)	1 (3.8%)	
Glomerulonephropathy	38 (5.2%)	2 (7.7%)	
Non compliance	41 (5.7%)	0	
Drug toxicity	7 (1.0%)	0	
Patient death	275 (38.0%)	11 (42.3%)	
IS cessation	4 (0.6%)	0	
Others	10 (1.4%)	1 (3.8%)	

LRD = living related donor; LURD = living unrelated donor; IS = immunosuppression; CsA = cyclosporine A; AZA = azathioprine.

재이식 환자의 과거 이식신의 평균 생존기간은 86.1 ± 51.4 (0~215개월)개월로 과거 이식신 생존기간이 12개월 미만인 경우는 10예(6.2%)에 불과하였다. 재이식군에서 과거 이식신 실패의 원인으로는 만성 거부반응의 발생이(88예, 55.3%) 가장 많았으며, 급성거부반응에 의해 과거 이식신 소실에는 6예(3.8%)에 불과하였다(Table 2).

재이식군에서는 62예(39%)에서 면역억제제 유도 요법(항 IL-2 receptor 항체 56예, 항 림프구 항체 6예)을 사용하여, 일차 이식군의 209예(8.9%, 항 IL-2 receptor 항체 176예, 항 림프구 항체 33예)와 비교해 볼 때 높은 사용빈도를 보였다. 주면역억제제로 tacrolimus를 사용한 예가 재이식군은 22.6% (36/159예)로 일차 이식군의 8.0% (188/2,336예)에 비하여 유의하게 높았다(Table 1).

재이식군에서 이식 후 1년 이내에 발생한 급성거부반응 발생률은 20.8% (33/159예)로 이는 일차 이식군의 30.9% (721/ 2,336예)보다 유의하게 낮았다($P=0.007$). 재이식군에서 이식신 소실의 원인은 이식신 기능을 유지한 상태에서의 환자사망(11예), 만성거부반응(7예) 및 급성거부반응(3예)의 순으로 일차 이식군과 비교하여 차이가 없었다(Table 1).

Table 2. The causes of previous graft failure in kidney re-transplant recipients

Cause	No. (%)
Chronic rejection	88 (55.3)
Non-compliance	12 (7.5)
Glomerulonephropathy	8 (5.0)
Acute rejection	6 (3.8)
Drug toxicity	3 (1.9)
Graft thrombosis	2 (1.3)
Unknown	40 (25.2)

2) 일차 이식 및 재이식환자에서 이식신 및 환자 생존율

재이식군의 이식 후 1, 5, 10년 이식신 생존율은 각각 94.1%, 88.9%, 76.0%로, 이는 일차 이식군의 생존율 96.0%, 84.8%, 69.1%와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1A). 마찬가지로 이식 후 1, 5, 10년 환자 생존율도 재이식군은 96.7%, 94.2%, 88.3%로 일차 이식군의 97.4%, 92.8%, 86.7%과는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1B).

3) 재이식신의 생존율에 영향을 미치는 예후인자: 단변량분석

주 면역억제제의 종류(cyclosporine versus tacrolimus), 면역억제제 유도요법의 유무, 공여자의 종류(living versus deceased), HLA 적합 정도, 이식 후 1년 내 발생한 급성거부반응의 유무, 실패한 과거 이식신의 생존기간, 수여자 및 공여자의 연령 및 성별 등을 재이식신의 결과에 영향을 미치는 위험인자로 간주하고, 위험인자에 따른 이식신 생존율 차이를 비교하였다. 1, 5, 10년 재이식신 생존율은 이식 후 1년 내 급성거부반응이 발생한 경우 각각 81.6%, 74.8%, 68.6%로, 급성거부반응이 없는 경우의 97.5%, 92.8%, 77.3%에 비해 낮은 이식신 생존율을 보였다(Fig. 2)($P=0.0038$). 수여자의 연령이 50세 이상인 경우 1년, 5년 및 10년 이식신 생존율이 각각 85.6%, 77.2%, 50.6%로, 50세 미만군의 96.0%, 91.6%, 및 83.7%에 비해 통계적으로 낮은 생존율을 보였다(Fig. 3)($P=0.0077$). 남성 수여자인 경우 1년, 5년 및 10년 이식신 생존율은 95.0%, 92.6%, 79.8%로, 여성의 91.2%, 75.6%, 62.7%보다 의미있게 높았다(Fig. 4)($P=0.0216$). 과거 이식신의 생존기간이 12개월 이하인 군의 10년 이식신 생존율은 66.7%로 12개월 초과 생존군의 77.3%와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 5)($P=0.2937$).

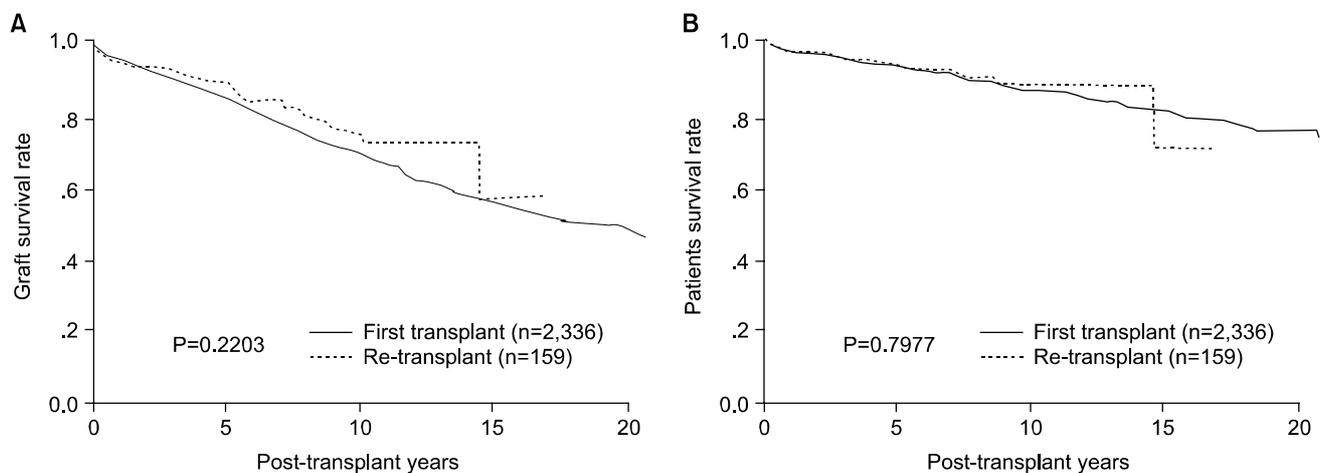


Fig. 1. Graft (A) & patient (B) survival rates after first and re-transplantation.

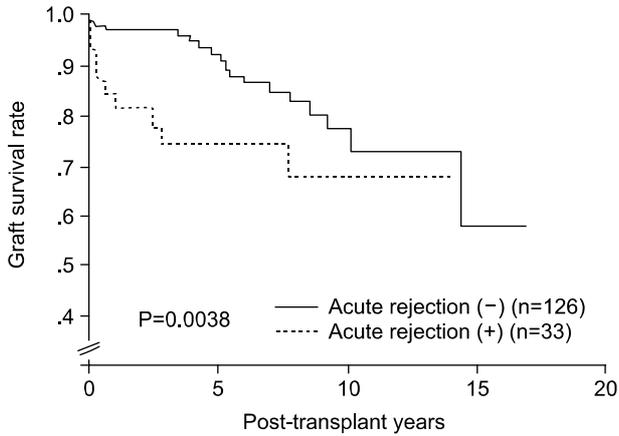


Fig. 2. Graft survival rates in re-transplant patients according to the history of acute rejection within 1 year.

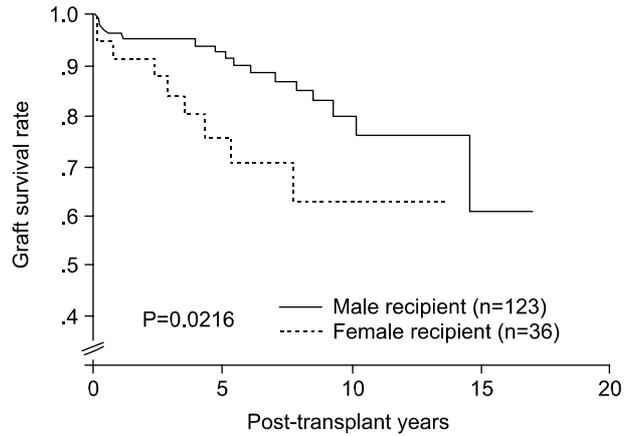


Fig. 4. Graft survival rates in re-transplant patients according to the gender of recipients.

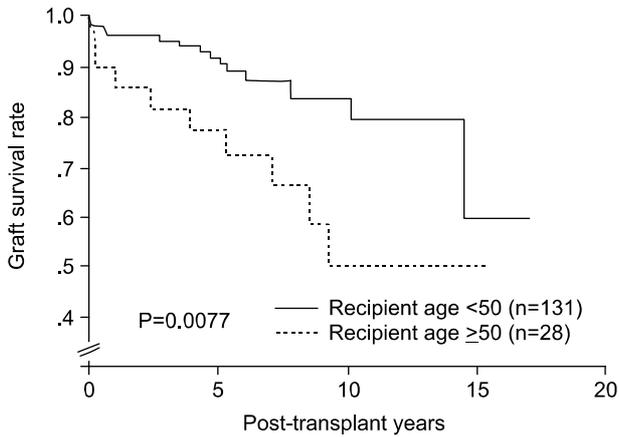


Fig. 3. Graft survival rates in re-transplant patients according to recipient age at transplantation.

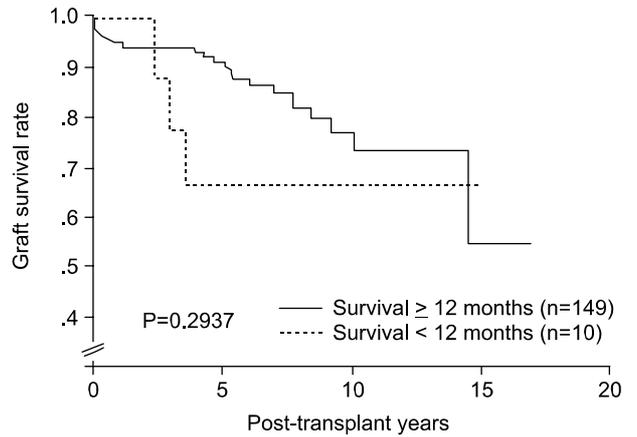


Fig. 5. Graft survival rates in re-transplant patients according to previous failed graft survival duration.

Table 3. Multivariate analysis of risk factor affecting long-term graft survival after re-transplantation

Variable	Reference variable	Odds ratio	95% CI	P-value
Deceased donor	Living donor	0.225	0.024~2.072	0.188
Transplant year \geq 2000	Transplant year <2000	0.457	0.071~2.965	0.412
Female recipient	Male recipient	3.692	1.475~9.240	0.005
HLA mismatch <3 Ag	HLA mismatch \geq 3 Ag	1.387	0.610~3.150	0.435
Induction IS (-)	Induction IS (+)	0.346	0.053~2.254	0.267
Recipient age \geq 50	Recipient age <50	3.734	1.594~8.747	0.002
Acute rejection (+)	Acute rejection (-)	2.514	1.068~5.919	0.035
CsA based IS	FK based IS	1.647	0.166~16.310	0.670
Donor age \geq 50	Donor age <50	3.235	0.914~11.450	0.069
Female donor	Male donor	1.161	0.458~2.941	0.753

CI = confidence interval; IS = immunosuppression; CsA = cyclosporine A; FK = tacrolimus.

4) 재이식신의 생존율에 영향을 미치는 예후인자: 다변량분석

공여자의 종류, 이식 후 1년 내 발생한 급성거부반응, 수여자와 공여자의 연령 및 성별, HLA 적합 정도, 주 면역억제제의 종류, 그리고 면역억제제 유도 요법의 유무 등을 위험인자를 간주하고 Cox proportional hazard model를 이용하여 이식신 생존율에 대한 다변량 분석을 하였다. 이식 후 1년 내 급성거부반응 발생군, 50세 이상의 수여자, 그리고 여성인 경우가 재이식 후 이식신 생존율에 나쁜 영향을 미치는 유의한 독립인자였다(Table 3).

고 찰

신장 재이식의 성적이 면역학적 원인으로 인하여 일차 이식군에 비해 낮다는 보고들이 있으나,(2,3) 최근 들어서는 신장 재이식군의 성적이 많이 향상되어 일차 이식군과 유사한 이식신 생존율이 보고되고 있다.(4-7), 본 연구에서도 일차 이식군과 재이식군 간에 이식신 생존율 및 환자 생존율이 유의한 차이를 보이지 않았으며, 재이식군에서 이식 후 1년 내에 발생한 급성거부반응의 빈도가 일차 이식군보다 오히려 낮았다(Table 1). 특히 재이식군의 임상적 특징을 일차 이식군과 비교해 보면 이식신 생존율에 영향을 미치는 위험인자인 고령의 수여자나 뇌사자 신이식 비율이 많음에도 불구하고 이식신 생존율에서는 차이가 없었다. 이는 재이식환자를 면역학적 고위험군으로 간주하여 항 IL-2 receptor 항체나 항 림프구항체를 유도요법으로 사용하거나 강력한 면역억제제를 주 면역억제제로 사용한 비율이 높았기 때문이다. 재이식 환자에 대한 강력한 면역억제요법에 대하여서는 이미 많은 논문에서 그 효과를 입증한 바가 있었다.(3,8,9) 더불어 본원에서는 재이식의 경우라도 외국의 보고에 비하여 생체 신이식의 비율이 높고, HLA-DR항원을 1개 이상 일치하도록 노력하였다. 실제로 본원의 재이식군 중 HLA-DR항원이 모두 일치하지 않는 경우는 7.5%에 불과하여 일차 이식과 비슷한 수준을 유지하였다. 이식신 생존율에 HLA-DR 이 중요한 영향을 미친다는 일련의 보고(10-12)를 감안한다면 이러한 조직적합항원을 일치시키려는 노력은 재이식군의 이식신 생존율 향상에 영향을 미쳤을 것이다.

재이식신의 생존율에 영향을 미치는 위험인자를 살펴보면 다음과 같다. 본 연구에서는 이식 후 1년 내에 급성거부반응이 발생했던 경우, 수여자의 연령이 50세 이상인 경우, 그리고 여성환자인 경우에 낮은 이식신 생존율을 보였다. 그러나 본 연구 결과에서는 차이를 보이지 않았지만 일반적으로는 생체 이식의 경우가 뇌사자 이식보다 재이식신의 생존율이 우수한 것으로 보고되고 있다.(1,3,8,13) Rigden 등(3)의 보고에 의하면, 재이식군에서 5년 이식신 생존율이

생체 이식인 경우 64%로, 뇌사자 이식의 50%에 비해 높다고 하였다. 또한 재이식이 생체 공여인 경우 재이식신의 예후가 실패한 과거 이식신의 공여자 종류(생체 혹은 뇌사자 신이식)에 영향을 받지 않는다고 보고하였다.(3,8) 또한, 여러 문헌에서 재이식군의 경우 과거에 실패한 일차 이식신의 생존기간이 재이식신의 생존율에 영향을 미치는 중요 예후인자라고 보고하고 있다.(3,8,14) Hirata와 Terasaki (8)는 재이식환자의 일차 이식신 생존기간이 12개월 미만인 경우 재이식신의 생존율이 12개월 이상일 때보다 낮다고 하였으며, Rigden 등(3)의 보고에 따르면 일차 이식신의 생존기간이 46일 이하인 경우에 5년 이식신 생존율은 40%로 매우 낮았으며, 생존기간이 4년 이상인 경우에는 5년 생존율이 매우 우수하여 84%로 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 과거 이식신장의 생존기간(12개월 기준)에 따른 재이식 생존율의 차이를 보이지 않았는데, 이는 본 연구 대상군의 특성상 과거 이식신 실패의 원인 중에서 급성거부반응이 6예(3.8%)로 낮았기 때문이다.

결 론

본 연구에서 신장 재이식 환자와 일차 신이식 환자 사이에 환자 및 이식신 생존율에 유의한 차이가 없었다. 다변량 분석에서 이식 후 1년 내 발생한 급성거부반응의 유무, 수여자의 연령이 50세 이상, 그리고 여성환자가 재이식 후 이식신 생존율의 위험인자로 분석되었다.

REFERENCES

- 1) Tejani A, Sullivan EK. Factors that impact on the outcome of second renal transplants in children. *Transplantation* 1996; 62:606-11.
- 2) Ossareh S, Ghods AJ. Results of second renal transplants. *Transplant Proc* 1999;31:3122-3.
- 3) Rigden S, Mehls O, Gellert R. Factors influencing second renal allograft survival. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:566-9.
- 4) Stratta RJ, Oh CS, Sollinger HW, Pirsch JD, Kalayoglu M, Belzer FO. Kidney retransplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 1988;45:40-5.
- 5) Coupel S, Giral-Classe M, Karam G, Morcet JF, Dantal J, Cantarovich D, Blancho G, Bignon JD, Daguin P, Soullillou JP, Hourmant M. Ten-year survival of second kidney transplants: impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int* 2003;64:674-80.
- 6) Park YK, Yoon DH, Shin YH, Im KJ, Suh KD, Gam BK, Jang ID, Kim MS, Kim JK, Lee SR, Hyeon KH, Kim S, Yoon CS, Park YS. Clinical outcome of kidney retransplantation. *J*

- Korean Soc Transplant 1999;13:87-92.
- 7) Kim MS, Kim YS, Kim YS, Kim SI, Oh CK, Chung KY, Kim SH, Lee KY, Lee HY, Han DS, Park K. Kidney retransplantation in the cyclosporine era. *J Korean Soc Transplant* 1995;9:59-64.
 - 8) Hirata M, Terasaki PI. Renal retransplantation. *Clin Transpl* 1994;4:19-33.
 - 9) De Meester J, Smits JM, Offner G, Persijn GG. Renal retransplantation of children: is a policy 'first cadaver donor, then live donor' an acceptable option? *Pediatr Transplant* 2001;5:179-86.
 - 10) Thompson JS, Thacker LR 2nd, Krishnan G. Human leukocyte antigens DR and AB and kidney retransplantation. *Transplantation* 2003;75:718-23.
 - 11) Najarian JS, Migliori RJ, Simmons RL, Ascher NL, Payne WD, Dunn D, Sutherland DE, Fryd DS. Effects of HLA matching in cadaver renal transplants. *Transplant Proc* 1988;20(3 Suppl 3):249-56.
 - 12) Jones JW Jr, Gillingham KJ, Sutherland DE, Payne WD, Dunn DL, Gores PF, Gruessner RW, Najarian JS, Matas AJ. Successful long-term outcome with 0-haplotype-matched living-related kidney donors. *Transplantation* 1994;57:512-5.
 - 13) Jirasiritham S, Sumethkul V, Mavichak V, Jirasiritham S, Chiewsilp P, Leenanupunth C, Kochakarn W. Renal retransplantation. *Transplant Proc* 1998;30:3112-3.
 - 14) Arndorfer JA, Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Gruber SA, Cibrik DM, Lake KD, Kaplan B, Leichtman AB. Time to first graft loss as a risk factor for second renal allograft loss. *Transplant Proc* 2001;33:1188-9.
-