



성균관대의대 이상훈 교수

소아 간 이식

국내 소아 간 이식의 현황

간 이식의 발전과 성공적인 저변 확대는 효과적인 면역억제제의 개발, 새로운 수술 기법의 개발과 수술 테크닉의 향상, 체계화된 수술 전후 및 장기적인 환자의 관리를 통해 이루어졌다.

세계 최초의 간 이식은 1963년 미국에서 Starzl 등¹(1963)이 시행한 담도 폐쇄증 환자에서의 간 이식이었다.

첫 번째 소아 간 이식으로부터 50년이 지난 현재, 간 이식은 소아의 다양한 간질환의 치료법으로써 자리 잡고 있다².

간 이식을 통해 담도폐쇄증 등의 질환의 환자 생존율에 비약적인 발전이 있었으며, 당원축적병 등 확정적인 치료법이 없던 질환의 치료가 가능하게 되었다^{3,4}. 국내에서 보고된 첫 소아 간 이식은 1988년에 시행된 윌슨씨 병 환자에서의 뇌사자 간 이식이며, 소아에서의 첫 생체 부분 간 이식은 1994년에 시행되었다⁵.

이후 2012년까지 500여 이상 시행되었으며, 최근에는 연간 약 50여가 시행되고있다⁶ (그림 1).

소아 간 이식의 적응증은 크게 5가지로 분류할 수있다.

첫째, 간부전으로 진행되는 원발성간질환, 둘째, 간부전으로 진행하지 않지만 간 이식의 위험성을 상회하는 합병증을 동반한경우, 셋째, 대사성 간질환, 넷째, 전신적인 질환의 간 내 발현에 의한 이차적 간질환, 그리고 다섯째, 간 내 악성 종양이다⁷.

간부전으로 진행되는 간질환은 전격성 간부전, 바이러스 등의 간 실질의 질환과 소아 간 이식의 가장 흔한 적응증인 담도폐쇄 등의 담도질환이 포함된다.

두 번째 경우에 해당하는 대표적인 적응증은 Allagile 증후군으로써, 일상생활에 지장을 주는 소양감, 심한성장장애, 영양결핍, 고지혈증, 피부황색증 등이 있을 경우 간 이식의 위험성과 비교하여 이식의 진행 여부를 신중하게 결정한다. 대사성 간질환은 윌슨씨병, 당원 축적병 등이 포함되며, 우리나라에서는 외국의 사례에 비해 유병률이 낮다. 간 기능 이상을 동반하는 전신질환의 대표적인 예는 cystic fibrosis로써

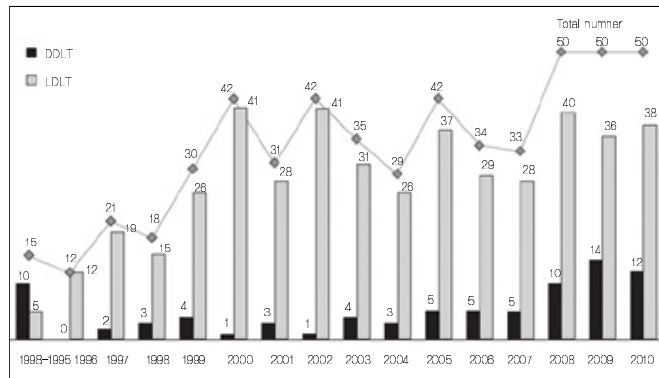


그림1. Cases of pediatric liver transplantation in Korea⁶.

담관 간경화를 동반하는 경우가 있지만, 국내에는 보고된 바가 없다.

간 이식이 시행되는 소아의 간내 악성종양은 간모세포종과 드물게 간세포암종이 보고되고 있다⁸. 김 등⁶(2013)이 보고한 바에 의하면 국내 4개 기관에서 시행한 소아 간 이식 534예의 적응증으로써 담도폐쇄가 308예로 가장 많았으며, 다음으로는 전격성 간부전(55예), 윌슨병(27예)의 순서였다(표1).

국내 소아 간 이식의 환자 생존율은 1년, 3년, 5년, 10년에 각각 87.8%, 84.5%, 52.2%, 78.1%였으며, 이식편 생존율은 1년, 3년, 5년, 10년에 각각 86.9%, 82.1%, 80.1%, 75.9%였다(ref) 이는 외국의 보고들과 유사한 결과를 나타내고 있다. 또한, 이 조사에 의하면 2003년

Diagnosis	N = 534 (%)
Biliary atresia	308 (57.7)
Fulminant hepatic failure	55 (10.3)
Wilson's disease	27 (5.1)
Congenital hepatic fibrosis	21 (3.9)
Allagile syndrome	15 (2.8)
Hepatic malignancy	15 (2.8)
Neonatal hepatitis	12 (2.2)
Glycogen storage disease	10 (1.9)
Others	71 (13.4)

표1. Indications for liver transplantation in 534 pediatric patients in Korea⁶.

을 기준으로 환자 생존율 및 이식편 생존율이 유의하게 향상된 것으로 나타나, 향상된 수술기법 및 이식후 환자 관리의 역량이 생존율에 반영되는 것을 알 수 있다(그림 2).

소아 간 이식에 활용될 수 있는 기증자는 생체기증자와 뇌사기증자가 있다. 뇌사기증자의 간을 이식받는 환아는 체중에 따라 전간이식 또는 분할간이식을 받을

수 있다. 현재 우리나라에서 이루어지는 소아 간 이식의 80% 이상은 생체 간 이식이다⁶.

소아 간 이식에서 이와 같이 뇌사자 간 이식의 비율이 낮은 이유는 1) 소아환자에게 전간이식이 가능한 뇌사자의 수가 적고, 2) 소아 수혜자가 소아 뇌사자를 분배 받기 위한 우선권을 받지 못하며, 3) 분할 간 이식 대기자 등록 기준이 제한적이고, 4) 분할간이식 대상 뇌사자의 장기가 충분히 활용되지 못하고 있기 때문이다.

최 등⁹(2012)이 2006년부터 2012년까지 한국 장기이식관리 센터(Korean Network for Organ Sharing, KONOS)의 자료를 분석한 결과, 전체 1371예의 뇌사자 간 이식 중 소아 뇌사 기증자는 85예로 6.2%였다.

그러나, 85예의 소아 뇌사기증자 간의 68%인 58예가 성인 수혜자에게 이식되었으며, 11세 이상의 소아 뇌사기증자 간의 82.1%가 성인에게 분배되었다. 미국 UNOS (United Network for Organ Sharing)의 장기 배분 원칙은 18세 이하 뇌사자의 경우, 응급도가 같으면 소아에게 우선권을 부여하는 것으로 정해져 있다¹⁰. 그러나 우리나라에서는 소아 간 이식 대기자에게 이와 같은 우선권이 주어지지 않기 때문에, 많은 수의 소아 뇌사기증자 간이 성인 환자에게 이식되고 있다.

분할간이식은 한 뇌사 공여자로부터 구득한 간을 두명의 수혜자(주로 소아와 성인 각 1명씩)에게 이식하는 방법이다.

소아 뇌사 공여자의 수가 많지 않은 국내 현실에서 분할간이식은 소아 간 이식 대기자에게 뇌사자 간 이식의 기회를 더 많이 부여하는데 기여한다.

과거 분할간이식 대기자의 등록조건에는 부모가 생체기증자가 될 수 없는 조건에 부합해야 한다는 조항이 있어 이로 인해 분할간 이식 대기자 등록이 제한적이었다. 따라서, 2010년부터 2012년 3월 사이에 발생한 분할가능뇌사자 104명 중 실제로 분할간이식이 이루어진 경우는 14.4%에 불과했다. 다행스럽게도 2013년 과거의 분할간이식 대기자 등록조건이 삭제되어 앞으로 분할간 이식이 더욱 활성화되기를 기대할 수 있게 되었다.

소아 간 이식 이후의 장기적인 문제

1. Epstein-Barr virus(EBV) 감염과 post-transplant lymphoproliferative disease(PTLD)

PTLD는 장기이식 이후에 발생하는 림프구의 증식으로 특징지어지는 질환군을 가리키며, self-limiting 양성다클론성 증식에서부터 단클론성 증식을 보이는 악성질환까지 다양한 임상 양상을 보인다^{11,12}.

PTLD 발생의 위험 인자 중 가장 확실하게 알려진 것은 이식후에 발생하는 EBV의 일차감염이며, 대부분의 성인에서 EBV의 항체가 발견되기 때문에 PTLD는 EBV naive인 경우가 많은 소아 간 이식 수혜자에서 더욱 중요한 문제가 된다. 따라서 PTLD의 발생률을 감소시키고자 EBV

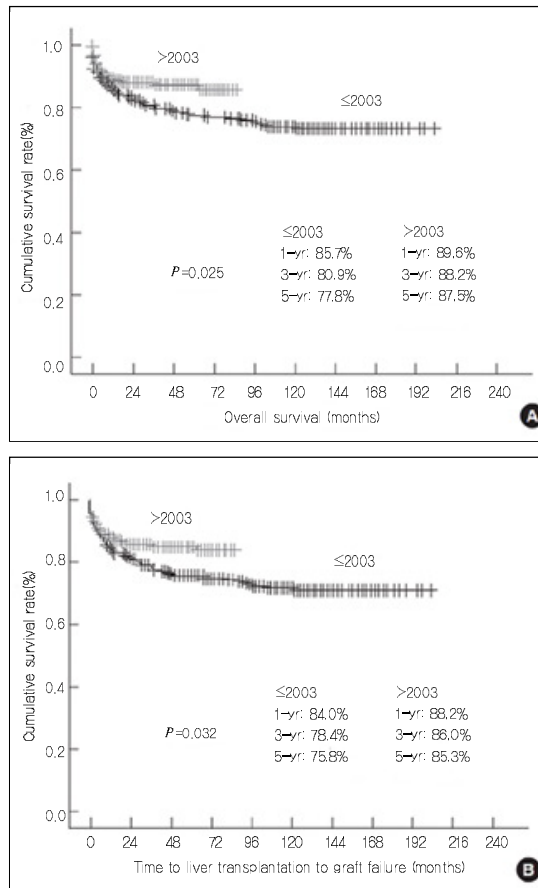


그림2. Survival of patients (A) and grafts (B) in pediatric liver transplantation⁶.

감염의 예방 또는 선행적치료(preemptive therapy)를 시행하기도 한다.

PTLD 발생의 고위험 환자를 대상으로 acyclovir 또는 ganciclovir를 예방적 사용에 대한 연구들은, 이 방법을 통해 PTLD 발생률을 감소시킬 수 있는 가능성을 제시하고 있다^{3,14}. 주기적인 EBV viral load 측정을 하며, viral load가 증가할 경우 항바이러스제 또는 면역글로불린 등을 선행적으로 사용하는 방법들도 보고된 바가 있지만, PTLD 발생에 대한 EBV viral load의 양성 예측치가 낮은것으로 알려져 있기 때문에 이 방법의 유용성에 대한 근거는 부족하다⁵.

김 등⁶(2013)에 의하면 우리나라 소아 간 이식 534예중 173예(32.4%)의 EBV 감염이 발생하였으며, PTLTD는 51예(9.6%)가 발생하였다.

최 등^{16,17}(2003, 2004)이 보고한 바에 의하면 단일기관에서 시행한 41예의 소아 간 이식 중 PTLTD는 5예(12.2%) 발견되었다.

PTLTD가 진단된 환자들은 모두 고위험군 (공여자 EBV IgG positive -수혜자 EBV naive)에 포함되었으며, 전체 고위험군의 PTLTD 발생률은 31.3%(5/16)이었다.

이 등¹⁸(2009)은 단일기관에서 소아 간 이식후 발생한 PTLTD 8예를 보고하였으며, 유병률은 5.4%였다. 8명중 7명이 간이식 당시 1세 미만의 소아였으며, 모두 tacrolimus를 복용하고 있었다.

2. 면역억제제의 합병증과 면역억제제 중단

고형장기이식 분야에서 비약적인 발전이 가능하게 되었던 이유중 가장 중요한 것 중 하나는 강력한 면역억제제의 개발과 상용화 일 것이다. 이 같은 현상은 소아 간 이식에서도 예외는 아니었으며, tacrolimus와 같은 효과적인 면역억제제는 이분야의 발전에 크게 기여하였다.

그러나 면역억제제 사용의 이면에는 기회감염, 악성종양의 발생 등 연관된 부작용의 문제가 있으며, 면역억제제를 복용하는 기간이 성인에 비해 더 길 수밖에 없는 소아 간 이식 수혜자에서 그 중요성은 더욱 두드러진다.

Lerut 등¹⁹(2006)에 의하면 간 이식 수혜자의 19.4%에서 면역억제제 중단이 가능했으며, Takatsuki 등²⁰(2001)은 1) 간 이식 후 2년 이상 경과, 2) 이식 후 이식 간의 정상 기능 유지, 3) 생체 간 이식, 4) 소아 간 이식, 5) 면역억제제 중단 이후 1년 이상 이식 간의 정상 기능 유지 등을 성공적인 면역억제제 중단에 유리한 조

건으로 제시했다.

Feng 등²¹(2012)은 상기 조건을 만족하는 20명의 소아 생체 간 이식 수혜자에서 면역억제제를 36주 이상에 걸쳐 점차적으로 줄여 중단하는 전향적 연구를 시행하였으며, 이중 12명(60%)에서 합병증 없이 완전 중단이 가능하였다.

소아 간 이식 수혜자의 면역억제제 중단과 관련하여 국내에서 보고 된 연구는 아직까지 없으며, 소수의 환자에서 면역억제제를 중단한 중례 보고가있다.

이등²²(2009)은 면역억제제를 중단한 후에 이식 간이 장기간 정상 기능을 유지하고 있는 5명의 소아 간 이식 수혜자에 대한 보고를 하였으며, 이환 아들은 Takatsuki 등이 제시한 5가지 조건을 모두 4가지 이상 충족하였다.

그러나 면역억제제의 중단으로 인한 많은 이득과 소아 간 이식에서 면역억제제 중단의 높은 가능성에도 불구하고, 면역억제제의 중단이 이식 간의 장기적인 기능에 미칠 영향에 대해서는 정확히 알려진 바가 없다²³. 또한, 일부에서는 면역억제제를 중단한 수혜자의 이식간 조직 검사에서 섬유화 소견이 발견된다는 주장도 있기 때문에 이와 같은 시도는 신중하게 시행되어야 할 것이다²⁴. 따라서 Ohe 등²⁵(2011)은 면역억제제를 중단하기보다는 최소한의 농도로 유지하는 면역억제제 투여방법을 제시하기도 하였다.

결론

소아 간 이식은 면역억제제가 수술기법의 발전을 통해 소아의 다양한 간질환에 적용되며, 높은 성공률을 달성하고있다. 그러나, 국내에서는 아직까지 뇌사기증자가 충분하지 못하기 때문에 환자의 부모가 생체기증자가 되는 경우가 많으며, 분할간이식의 활성화가 이 문제의 해결에 기여할 것으로 생각된다.

■참고문헌

1. Starzl TE, Koep LJ, Schroter GP, Halgrimson CG, Porter KA, Weil R 3rd: Liver replacement for pediatric patients. *Pediatrics* 63: 825-9, 1979
2. Kim MJ, Choe YH. Indication of pediatric liver transplantation: *J Korean Soc Transplant* 25: 151-154, 2011
3. Ryckman FC, Alonso MH, Bucuvalas JC, Balistreri WF: Biliary atresia—surgical management and treatment options as they relate to outcome. *Liver Transpl Surg* 4: 24S-33S, 1998
4. Aron R, Kerkar N, Davis MK, Anand R, Yin W, Gonzalez-Peralta RP: Liver transplantation in children with metabolic diseases: the studies of pediatric liver transplantation experience. *Pediatr Transplantation* 14: 796-805, 2010
5. 김수태, 박용현, 이건욱, 김상준, 윤여규, 김선희: 한국최초간이식예보고. *대한이식학회지* 2: 27-36, 1988
6. Kim JM, Kim KM, Yi NJ, Choe YH, Kim MS, Suh KS, Kim SI, Lee SK, Lee SG: Pediatric liver transplantation outcomes in Korea. *J Korean Med Sci* 28: 42-47, 2013
7. Busuttil RW, Klintmalm GB: General criteria for pediatric transplantation. In *Transplantation of the liver*, second edition, chap 21. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders, 2005, pp 288-291
8. Kim JM, Lee SK, Kwon CH, Joh JW, Choe YH, Park CK: Hepatocellular carcinoma in an infant with biliary atresia younger than 1 year. *J Pediatr Surg* 47: 819-821, 2012
9. Choi Y, Lee KW, Hong G, Kim H, Park MS, Suh S, Yoo T, Lee HW, Yi NJ, Suh KS: Status and Current Problems in the Allocation System for Pediatric Liver Transplantation in Korea. *J Korean Soc Transplant* 26: 196-201, 2012
10. United Network for Organ Sharing (UNOS). Organ Distribution: Allocation of Livers [Internet]. Richmond, VI: UNOS; 2011. Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov>
11. Nalesnik MA: The diverse pathology of post-transplant lymphoproliferative disorders: the importance of a standardized approach. *Transpl Infect Dis* 3: 88-96, 2001
12. Preiksaitis JK, Keay S: Diagnosis and management of posttransplant lymphoproliferative disorder in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33 (Suppl. 1): S38-S46, 2001
13. Preiksaitis JK, Cockfield SM: Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disease after hemopoietic stem cell or solid organ transplantation. In: Bowden, RA, Ljungman, P, Paya CV, eds. *Transplant*

- Infections, 2nd edn. Lippincott, Williams, and Wilkins; 2003, pp. 326-349
14. Green M, Reyes J, Webber S, Rowe D: The role of antiviral and immunoglobulin therapy in the prevention of Epstein-Barr virus infection and post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 3: 97-103, 2001
15. Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disorders after transplantation. *Am J Transplant* 4 (Suppl. 10): 59-65, 2004
16. Choe YH, Lee SK, Seo JM, Joh JW, Kim SJ, Lee KW, Park JH, Ko YH, Kwon KY: Posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplantation: Samsung Medical Center experience. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 6:39-46, 2003
17. Heo JS, Park JW, Lee KW, Lee SK, Joh JW, Kim SJ, Lee HH, Lee DS, Choi SH, Seo JM, Choe YH: Posttransplantation lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 36:2307-2308, 2004
18. 이정화, 고재성, 서정기, 이남준, 서경석, 이건욱, 강경훈: 간이식소아에서발생한이식후 림프증식질환: 단일기관에서의 21년경험. *대한소아소화기영양학회지* 12: 199-206, 2009
19. Lerut J, Sanchez-Fueyo A: An appraisal of tolerance in liver transplantation. *Am J Transplant* 6:1774-1780, 2006
20. Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Fujita S: Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. *Transplantation* 72:449-454, 2001
21. Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, Demetris AJ, Roberts JP: Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA* 307: 283-293, 2012
22. Lee JH, Lee SK, Lee HJ, Seo JM, Joh JW, Kim SJ, Kwon CH, Choe YH: Withdrawal of immunosuppression in pediatric liver transplant recipients in Korea. *Yonsei Med J* 50: 784-788, 2009
23. Sebagh M, Rifai K, Feray C, Yilmaz F, Falissard B, Roche B: All liver recipients benefit from the protocol 10-year liverbiopsies. *Hepatology* 37:1293-1301, 2003
24. Koshiba T, Li Y, Takemura M, Wu Y, Sakauchi S, Minato N: Clinical, immunological, and pathological aspects of operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation. *Transpl Immunol* 17:94-97, 2007
25. Ohe H, Li Y, Nafady-Hego H, Kayo W, Sakaguchi S, Wood K, Calne R, Uemoto S, Koshiba T: Minimal but essential doses of immunosuppression: a more realistic approach to improve long-term outcomes for pediatric living-donor liver transplantation. *Transplantation* 91:808-810, 2011