

소아 생체 부분 간이식 후의 성장 분석

울산대학교 서울중앙병원 소아과학교실, ¹외과학교실

임선희 · 윤혜진 · 서영미 · 최보화
김경모 · 이영주¹ · 이승규¹

Analysis of Linear Growth in Children after Living-related Liver Transplantation

Sun Hee Rim, M.D., Hye Jin Yun, M.D., Young Mee Suh, M.D.
Bo Hwa Choi, M.D., Kyung Mo Kim, M.D., Young Joo Lee, M.D.¹
and Sung Gyu Lee, M.D.¹

Department of Pediatrics and ¹Department of Surgery, University of Ulsan
College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study is to evaluate the effective role of living-related liver transplantation (LRLT) on posttransplant linear growth in children.

Methods: Thirty six children were enrolled who received LRLT at Asan Medical Center from December, 1994 to February, 1999 and showed more than one-year postoperative survival. Mean height standard deviation score (zH) was analyzed according to medical records including heights during pretransplant and posttransplant follow-up periods.

Results: zH of total children showed significant linear growth after LRLT from -1.58 to 0.33 at 24 posttransplant month ($p < 0.05$). zH in children under 6 years of age, to exclude the effect of adolescent linear growth spurt, showed increment in height ($p < 0.05$). Linear growth of children with liver cirrhosis improved and that with fulminant hepatitis was maintained same. While stunted children (mean zH=-2.30) achieved good catch-up growth after transplantation, children with normal growth remained same. Children with significant hepatic dysfunction after LRLT such as chronic rejection or posttransplant lymphoproliferative disorder showed retarded posttransplant linear growth. There was no statistical difference according to the type of immunosuppressants.

Conclusion: LRLT resulted in adequate or catch-up linear growth in children with acute, chronic and metabolic liver disease. Successful LRLT suggested to be a promising option not only in long

접수 : 2001년 3월 9일, 승인 : 2001년 3월 24일

책임저자 : 김경모, 138-040, 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산의대 서울중앙병원 소아과

Tel: 02-2224-3380, Fax: 02-473-3725

term survival but also in normal linear growth. (J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 4: 63~70)

Key Words: Living-related liver transplantation, Child, Linear growth

서 론

약 30년 전 Starzl 등¹³⁾에 의해 소아에서 처음으로 임상 간이식이 시행된 이래, 간이식의 수술적 기술과 면역 억제제의 발전에 힘입어 1년 생존율이 초기 30~50%이었던 것이, 최근 소아의 경우 1년 생존율이 90% 이상까지 보고되고 있다^{6,14,20)}. 따라서 간이식은 이제 말기 간질환을 가진 환자의 생명을 구하는 치료법으로서 이미 확고한 자리를 확립하였으며 이제는 구명적인 차원과 더불어 이식에 의한 환아의 삶의 질에 대한 평가를 필요로 하게 되었다고 하겠다.

소아에 있어서 간경변은 성인과 달리 이식 이전에 이미 많은 환아에 있어서 성장의 저하가 동반된다는 점이 성인과는 다른 점이라고 하겠다^{3~5,21)}. 또한 이식 후에도 일부 환아에서는 성장의 저하가 발생한다는 보고가 있다⁶⁾. 소아는 성장이 지속되는 과정에 있기 때문에 소아 간이식의 경우 이식 후의 환아의 삶의 질을 평가하는 데 있어서 성인과는 달리 성장이 중요한 요소의 하나라고 할 수 있다. 이에 저자들은 간이식 이전과 이후의 환아의 성장에 대한 분석을 시행함으로써 간이식이 환아의 성장에 미치는 영향을 분석하고자 하였다. 특히 이식 이전에 성장의 저하가 있었던 환아에서 따라잡기 성장이 이루어지는지, 또한 전격성 간염과 같은 급성 간질환의 환아에서는 간이식 후에 성장이 유지되고 있는지를 분석하고자 하였다. 현재까지는 소아에서 이식 후의 성장에 대한 대부분의 평가는 뇌사자에서 이루어졌다²²⁾. 뇌사자 이식과는 달리 혈연에서 오는 면역학적인 이점이 있을 것으로 기대되며, 응급 수술이 아닌 선택수술을 시행한

다는 점 등의 장점을 지닌 생체 부분 간이식 환아에서의 이식 후 성장에 대한 분석이 아직까지는 미미한 상태이어서 저자들은 서울중앙병원에서 경험한 생체 부분 간이식 환아에서의 성장에 대한 분석을 시행하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

1994년 10월부터 1999년 2월까지 서울중앙병원에서 시행된 생체 부분 간이식 후 생존율이 1년 이상인 환아 36명을 대상으로 하였다. 평균 연령은 4세(범위: 8개월~15세)이었고 평균 추적 조사 기간은 평균 27개월(범위: 6~54개월)이었다. 수술의 적응증은 총 36명 환아 중에서 23명(64%)은 담도 폐쇄증이었고, 5명(14%)은 Wilson병, 3명(8%)은 원인 미상의 전격성 간염, 2명(5%)은 원인 불명의 간경화, 1명(3%)은 간내 담도형성 부전증, 1명(3%)은 Byler 증후군, 1명(3%)은 ornithine transcarbamylase 결손증이었다. 수술 방법과 이식 후 관리는 김 등²⁰⁾과 같다. 이식 당시 전격성 간염의 경과를 보인 환아는 7명(19%)이었으며, 이식 후 투여한 면역 억제제로는 11명(31%)에서 저용량 스테로이드와 cyclosporin A를 사용하였고 25명(69%)은 FK506을 사용하였다 (Table 1).

이식 후 경과 관찰은 외래를 통하여 이루어졌고 관찰 횟수가 빈번한 이식 첫 1년 이후에는 6개월 간격으로 관찰했으며 이식술 전후의 의료 기록을 후향적 방법으로 조사하였다.

2. 성장 및 성장 지연의 정의

신장에 대한 분석은 평균 신장 표준 편차 점수

Table 1. Patient Profiles in 36 Children Received Living-related Liver Transplantation

Category	Number (%)
Recipient age	4 years (range 8 months ~ 15 years)
Recipient gender	
Male	10 (28)
Female	26 (72)
Recipient diagnosis	
Biliary atresia	23 (64)
Wilson disease	5 (14)
- Fulminant hepatitis	4 (11)
- Decompensated liver cirrhosis	1 (3)
Fulminant hepatitis	3 (8)
Liver cirrhosis	2 (5)
IHBDP 1 (3)	
Byler disease	1 (3)
OTC deficiency	1 (3)
Immunosuppression	
Cyclosporin A. Low dose corticosteroid	11 (31)
FK506 25(59)	

IHBDP: intrahepatic bile duct paucity; OTC: ornithine transcarbamylase

(zH)로 분석하였다. $zH = (X - \text{평균신장}) / \text{표준 편차}$, X는 실제 측정된 환자의 신장이며(cm) 평균신장과 표준편차는 대한 소아과 학회의 연령별, 성별 한국 소아의 발육 곡선을 기준으로 하였다²¹⁾. 이식 전 정상적인 성장은 해당 연령의 zH가 -1.5 이상인 경우로 정의하였고, 이식 전 성장 지연은 zH가 해당 연령의 -1.5 미만인 경우로 정의하였다. 이식 후에 성장의 유지는 이식 후에도 zH가 1.5 이상 감소하지 않는 경우로 정의하였고, 따라잡기 성장은 이식 전 성장지연이 있는 환자에서 이식 후 zH가 1.5 이상 회복된 경우로, 성장 저하는 이식 후 zH가 1.5 이상 감소하는 경우로 정의하였다⁸⁾.

3. 신장 성장의 분석 및 방법

전체 36명 환자의 전반적인 성장을 분석하기 위해 이식 후 각 개월에 따른 평균 zH를 조사하였다. 사춘기에 생리적 성장 급증에 의한 영향 때문에 이식 후 이식에 의한 성장을 정확히 반영할 수 없

으며 사춘기 이후에는 골단의 융합으로 인해 이식 후 신장의 변화를 정확히 측정할 수 없다. 따라서 사춘기 성장의 급증에 의한 신장의 영향을 배제하기 위해 36명 중 이식 당시 연령이 6세 이하였던 29명을 따로 분류하여 이들의 전반적 성장의 분석을 위해 이식 후 각 개월에 따른 평균 zH를 조사하였다. 또한 원인질환, 이식 전 성장지연, 간이식편의 기능, 면역 억제제가 간이식 후 성장에 미치는 영향에 대해서도 각각 분석하였다. 원인 질환이 미치는 영향에 대해서는 이식 전 환자의 질환을 만성과 전격성 경과를 가지는 질환으로 분류하였다. 간이식편의 기능은 이식 후 만성 거부 반응이나 posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) 등의 합병증의 여부에 따라 두 그룹으로 나누어 평균 zH를 비교하였다.

4. 통계처리

통계처리는 GEE (generalized estimating equation)

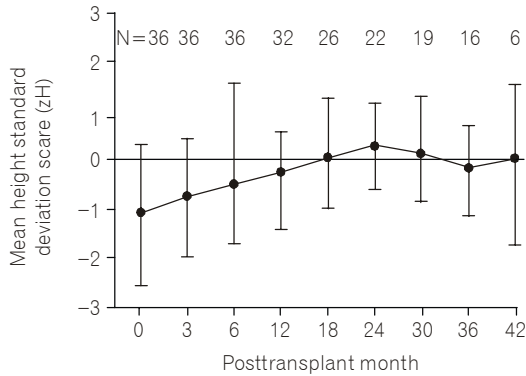


Fig. 1. zH of total group of children during posttransplant follow up.

를 사용하였으며 p value는 0.05 이하를 의미 있다고 판정하였다.

결 과

1. 전체 환자에서 이식 전후의 성장 변화

전체 36명의 환자의 성장을 이식 전후 각 개월에 따라 표시한 평균 zH를 이식 전 평균 zH는 -1.58이었으나 이식 후 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42개월에 각각 -1.09, -0.76, -0.50, -0.25, 0.08, 0.33, 0.16, -0.13, 0.05로 전체적으로 성장 곡선이 zH가 0인 기저선을 향해 의미있게 상승하는 곡선을 보이며 지속적인 성장이 이루어짐을 나타내고 있다(Fig. 1).

2. 6세 이하 환자에서 이식 전후의 성장 변화

이식 당시 연령이 6세 이하였던 29명의 환자의 평균 zH는 이식 전 -1.57이었으나 이식 후 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42개월에 각각 -1.14, -0.82, -0.53, -0.28, 0.04, -0.08, -0.27, -0.42로 전체 환자에서와 같이 지속적인 성장이 이루어짐을 보이고 있다(Fig. 2).

3. 원인 질환에 따른 이식 전후의 성장 변화

원인 질환에 따른 이식 후 성장 변화를 알아보기 위해 비교한 만성 간부전 환자들의 평균 zH 곡선은 기저선을 향하는 상승 곡선을 그리고 있으며,

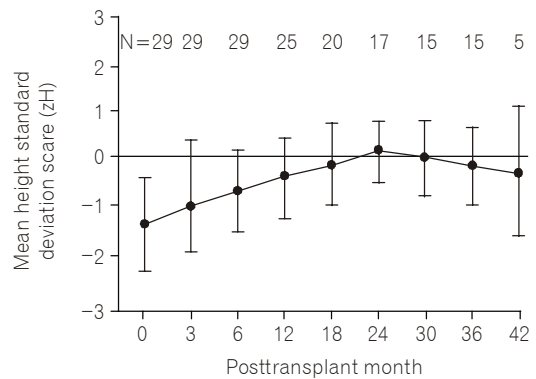


Fig. 2. zH during posttransplant follow up in children under 6 years of age at time of transplantation.

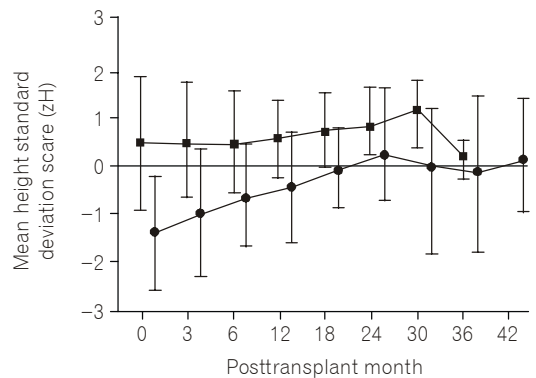


Fig. 3. zH of LRLT recipients with fulminant hepatitis (■) and chronic liver disease (●).

전격성 간염의 경과를 가지는 환자의 평균 zH 곡선은 수평을 이루고 있다(Fig. 3). 만성 간질환 환자의 이식 전 평균 zH는 -1.41이었고 이식 후 24개월째에는 0.19이었으며, 전격성 간염을 가진 환자의 이식 전 평균 zH는 0.43이었고 이식 후 24개월째에는 0.78이었다. 따라서 소아 생체 부분 간이식 후 만성 간질환을 가진 환자의 따라잡기 성장이 이루어졌으며 전격성 간염을 가진 환아는 이식 후에도 성장이 유지되었음을 알 수 있다.

4. 이식 전 성장 지연의 유무에 따른 이식 전후의 성장 변화

이식 전 성장 지연이 있었던 환자의 평균 zH는

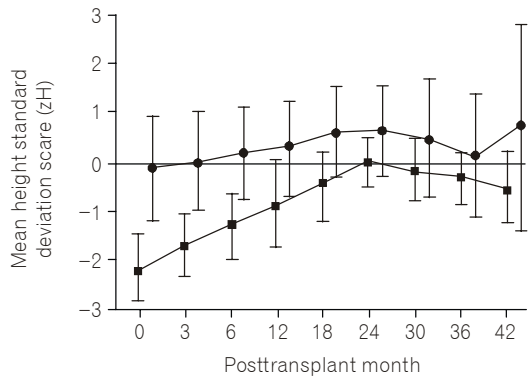


Fig. 4. zH of LRLT recipients with stunted growth (■) and normal growth (●).

-2.30이었고 이식 후 24개월째에는 -0.07이었으며 이식 전 정상적 성장을 보였던 환자에서 평균 zH는 0.13이었고 이식 후 24개월째에는 0.60이었다 (Fig. 4). 즉, 이식 전 성장 지연을 보인 환아는 이식 후 따라잡기 성장을 보였으며, 이식 전 정상적인 성장을 보인 환아는 이식 후에도 지속적인 성장을 유지하였다.

5. 간이식편의 기능에 따른 이식 전후의 성장 변화

간이식편의 기능에 따른 성장 변화를 보면 만성 거부 반응이나 PTLN 등의 이식편의 기능 장애가 있었던 경우와 합병증 없이 간 기능이 유지된 경우의 이식 후 성장 곡선이 서로 교차됨을 볼 수 있다(Fig. 5). 이식편의 간기능 장애가 나타난 경우에 이식 전 평균 zH는 -1.02이었고 이식 후 24개월째에는 -0.80으로 따라잡기 성장이 없었으나, 간이식편이 정상적인 기능을 유지한 경우 이식 전 평균 zH는 -1.10이나 이식 후 24개월째에는 0.44로 따라잡기 성장을 보였다.

6. 면역억제제의 종류에 따른 이식 전후의 성장 변화

면역억제제에 따른 이식 후 성장 변화의 차이를 보면 FK506을 투여했던 환아의 평균 zH 곡선에 비해 저용량 스테로이드와 cyclosporin A를 투여한

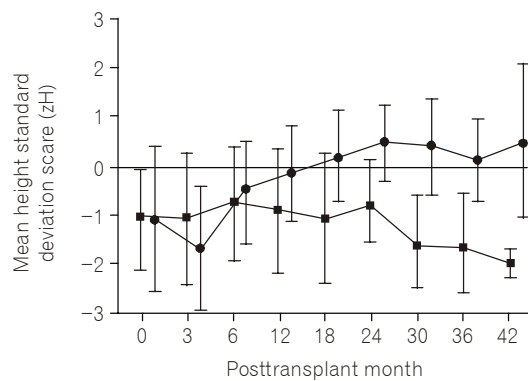


Fig. 5. zH of LRLT recipients with posttransplant graft dysfunction (■) and normal hepatic function (●).

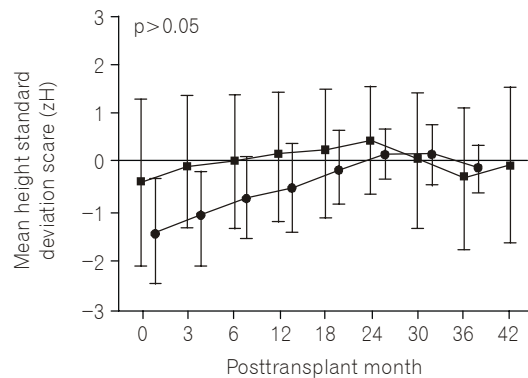


Fig. 6. zH of LRLT recipients with immunosuppression by low dose corticosteroid and cyclosporin (■) or FK 506 (●).

환아의 이식 후 성장 곡선이 하향 곡선을 이루고 있다(Fig. 6). 그러나 이러한 차이는 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다($p > 0.05$).

고 찰

성장은 소아 간이식 후 기대되는 치료 효과의 필수 조건이다. 이식 전 말기 간질환을 가지는 환아의 성장 부진은 영양 섭취 저하와 장에서 영양 소나 지용성 비타민의 흡수 장애, 간의 단백질 합성 기능 장애 등에 의한다^{3-5,10,11}. 이에 따라 피로,

복수, 간비종대 등에 의해 식욕이 감퇴하고 경구 영양 섭취가 감소하여 체중 감소와 근육 소모가 증가하고 전신 쇠약과 식욕 감퇴가 악순환하게 되며 골성숙 부전과 성장 부진이 악화된다^{3,9)}. 이식 후 환자의 성장에 영향을 미치는 요소로는 이식 전 성장 지연, 영양 상태, 이식 후 합병증과 이식편의 기능 장애^{14,16~18)}, 발달 지연⁶⁾, 신기능 장애³⁾, 면역억제제¹⁹⁾ 등이 있다.

본 연구에서 전체 36명의 이식 환아와 이식 당시 6세 이하였던 29명의 환아의 성장 곡선에서 보는 바와 같이 생체 부분 간이식 후 지속적인 신장의 성장이 이루어짐을 알 수 있었다. 이식 전 원인 질환에 따른 성장 변화에서는 질환이 만성 경과를 가진 경우가 급성 간질환의 경우보다 이식 후 유의한 신장의 성장을 보였다. 이식 당시 신장의 비교에 있어서는 급성 경과를 가진 간질환인 경우에 비해 만성 질환을 가진 환아는 성장 지연의 상태에 있다. 이러한 원인으로는 만성 간질환의 경우 질환이 조기에 발생하는 경우가 많고 급성 간부전에 빠지는 환아의 경우 이전에 정상적인 간기능과 신장을 가진 경우가 많기 때문이라고 보고하고 있다¹⁾.

본 연구에서 이식 전 성장 지연을 보인 환아는 이식 후 따라잡기 성장이 이루어지고 성장 부진이 없었던 환아들은 이식 후에도 꾸준한 성장이 이루어지는 것을 알 수 있었다. Broyer 등¹³⁾과 Sama 등¹⁴⁾의 연구에서도 담즙 정체성 질환을 가지는 6개월 이상 1년 이하의 환아 중 이식 전 성장 부진이 있었던 환아들이 성공적인 간이식 후 따라잡기 성장을 보였다. Bartosh 등⁷⁾은 이식 후 성장은 이식 당시 성장 지연의 정도에 비례하며 이식 당시의 나이에 반비례한다고 하였다.

이식 후 합병증의 여부로 조사한 이식편 기능에 따른 성장 변화에서는 간기능의 저하가 동반된 경우 이식 후 성장에 방해 요소로 작용함을 알 수 있었다. 만성 질병이 성장 가능성(potential)에 영향을 주는 것은 잘 알려져 있다¹²⁾. 본 연구에서와 같이 이식 후 만성질환에 이환된 환아들 즉 만성 거부반응이 발생한 소아에서는 이로 인한 스테로이드 사용량 증가와 만성 담즙 정체로 인해 성장 지연

이 유발되는 것으로 보고하고 있다¹²⁾. Peeters 등¹⁾은 이식 후 간이식편의 기능 부전은 신장뿐만 아니라 골성숙의 저하도 초래한다고 하였다.

면역억제제의 종류에 따라서도 이식 후 성장에 차이를 보였는데 cyclosporin A와 스테로이드를 투여 받은 환아가 스테로이드의 사용에 의해서 FK506을 투여 받은 환아에 비해 이식 후 성장이 부진한 것으로 알려져 있다⁶⁾. 고용량의 스테로이드가 이식 후 첫 6개월간의 성장 부진의 주요인으로 작용하며⁶⁾, 이후에도 고용량의 스테로이드 투여가 불가피한 경우 성장의 장애가 지속된다^{14,17)}. 특히 2세 이전에 간이식을 받는 경우 스테로이드에 의한 이식 후 성장 지연은 더 크게 영향을 받는다¹⁵⁾. 스테로이드가 성장 지연을 초래한다는 사실에 대한 인식과 더불어 다른 면역억제제에 대한 안정성이 확보됨에 따라 최근 임상에서는 스테로이드 용량을 줄이거나 다른 면역억제제로의 대처나 이식 후 3에서 6개월 내에 스테로이드 투여를 중단하는 등의 방법이 대두되고 있다⁶⁾. 그러나 본 연구에서는 면역억제제 간의 성장의 차이가 관찰되지 않았으며, 이는 가급적 이식 후 거부반응의 증거가 없으면 스테로이드를 단기간에 감량하고 2일에 1회씩 사용하였기 때문으로 생각된다.

결론적으로 소아에서 생체 부분 간이식은 환아에게 생명을 구하는 측면뿐만 아니라 성장을 포함한 삶의 질까지도 향상시키는 중요한 치료법이라고 하겠다.

요 약

목적: 본 연구는 생체 부분 간이식이 환아의 성장에 미치는 영향에 대하여 분석하고자 하였다.

방법: 1994년 10월부터 1999년 2월까지 서울중앙병원에서 시행된 생체 부분 간이식을 받은 환아 중 생존율이 1년 이상인 환아 36명을 대상으로 하였다. 이식 전후 외래에서 추적 관찰하며 계속한 신장 기록을 후향적으로 조사하여 이식 후 개월에 따른 평균 zH를 비교하였다. 또한 이식 연령이 6세 이하로 사춘기 급성장의 영향이 배제된 소아에

서의 이식 후 성장 변화와 원인 질환, 이식 전 성장 지연, 간이식편의 기능, 면역 억제제의 종류에 따른 이식 후 성장 변화에 대해 분석하였다.

결 과: 전체 환자의 평균 zH는 이식 전 -1.58에서 이식 후 24개월째 0.33으로 현저하게 지속적인 성장이 이루어짐을 보였다($p < 0.05$). 사춘기 성장의 급증에 의한 신장을 배제하기 위해 이식 당시 나이가 6세 이하였던 환자들에서 비교한 평균 zH도 이식 후 신장의 성장을 보였다($p < 0.05$). 만성 질환이 있는 경우 이식 전에 비해 이식 후 성장이 향상되었고 전격성 간염의 경우 이식 후에도 지속적인 성장이 유지되었다. 이식 전 성장 지연이 있었던 환자의 경우(평균 zH=-2.70) 이식 후에 따라잡기 성장이 이루어졌고 정상적인 성장을 보였던 경우 이식 후에도 성장이 지속적으로 유지되었다. 만성 이식 거부반응이나 PTLD 같은 이식편의 간 기능 장애가 동반된 경우에는 이식 후 성장의 지연을 보였다. 면역 억제제의 종류에 따른 성장의 변화에는 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

결 론: 생체 부분 간이식은 성공적인 간이식을 통해 장기 생존률의 증가 뿐만 아니라 술 후 정상적인 환자의 성장을 기대해 볼 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Peeters PM, Sieders E, ten Vergert EM, Kok T, Reitsma WC, de Jong KP, et al. Analysis of growth in children after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1996;9:581-8.
- 2) Vinger RM, Forton JT, Cole TJ, Clark IH, Noble-Jamieson G, Barnes ND. Growth of long term survivors of liver transplantation. *Arch Dis Child* 1999; 80:235-40.
- 3) Beach S, Pearmain G, Kelly D, McMaster P, Mayer A, Buckels J. Liver transplantation in babies and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1993;28:1044-47.
- 4) Chin SE, Shepherd RW, Cleghorn GJ. Survival, growth and quality of life in children after orthotopic liver transplantation: a 5 year experience. *J Pediatr Child Health* 1991;27:380-5.
- 5) Urbach AH, Gartner JC, Malatack JJ. Linear growth following pediatric liver transplantation. *Am J Dis Child* 1987;141:547-9.
- 6) Becht MB, Pedersen SH, Ryckman FC, Balistreri WF. Growth and nutritional management of pediatric patients after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:367-80.
- 7) Bartosh SM, Thomas SE, Sutton MM, Brady LM, Whittington PF. Linear growth after pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 1999;135:624-31.
- 8) Spolidoro J-VN, Berquist WE, Pehlivanoglu E, Busuttil R, Saluski I, Vargas J, Ament ME. Growth acceleration in children after orthotopic liver transplantation. *J Pediatr* 1988;112:41-4.
- 9) Stewart SM, Unuy R, Kennard BD, Waller DA, Benser M, Andrews WS. Mental development and growth in children with chronic liver disease of early and late onset. *Pediatrics* 1988;82:167-72.
- 10) Starzl TE, Koep LJ, Schröder GPJ, Hood J, Halgrimson CG, Porter KA et al. The quality of life after liver transplantation. *Transplant Proc* 1979;11:252-6.
- 11) Stewart SM, Uauy R, Waller DA, Kennard BD, Benser M, Andrews WS. Mental and motor development, social competence, and growth one year after successful pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 1989;114: 574-81.
- 12) Deidre AK. Posttransplant growth failure in children. *Liver Transplant Surg* 1997;3(1 Suppl):32S-39S.
- 13) Broyer M, Guest G, Gagnadoux M-F. Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation. *J Pediatr* 1992;120:721-5.
- 14) Sarna S, Sipilä I, Jalanko H, Laine J, Holmner C. Factors affecting growth after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:161-4.
- 15) Codoner-Franch P, Bernard O, Alvarez F. Long-term follow-up of growth in height after successful liver transplantation. *J Pediatr* 1994;124:368-73.
- 16) Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttil RW, Ament ME. Prediction of long-term linear growth following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990;22:1558-9.
- 17) Rodeck B, Melter M, Hoyer PF, Ringe B, Brodehl J. Growth in long-term survivors after orthotopic liver transplantation in childhood. *Transplant Proc* 1994;26: 165-6.

- 18) Holt R, Broide E, Buchanan C. Orthotopic liver transplantation reverses the adverse nutritional changes of end-stage liver disease in children. *Am J Clin Nutr* 1997;65:534-42.
 - 19) Hokken-Koelega AC, van Zaal MA, van Bergen W. Final height and its predictive factors after renal transplantation in childhood. *Pediatr Res* 1994;36:323-8.
 - 20) 김경모, 이승규, 이영주, 박광민, 김성철, 전훈배 등. 소아에서 생체부분 간이식의 적응증과 예후. *대한외과학회지* 1997;53:415-31.
 - 21) 대한소아과학회. 한국 소아 청소년 발육 표준치, 1998. 대한소아과학회 1999.
 - 22) Edmond JC, Rosenthal P, Roberts JP, Stock P, Kelley S, Gregory G, et al. Living related donor liver transplantation; The UCSF experience. *Transplant Proc* 1996;28:2375-7.
-