

소아 간이식의 현재

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실

김 경 모

Current Status of Pediatric Liver Transplantation

Kyung Mo Kim, M.D.

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

Outcome of liver transplantation for children with end liver disease has been improved markedly during last two decades. Improvement of immunosuppressive agent and its strategy to use in children, development of innovative surgical technique, and better understanding of the course of liver transplantation attributed to better outcome of pediatric liver transplantation. Therefore this review article will focus on the problems which can occur during pre- and post-transplantation period, current strategy to use immunosuppressive agent for the better understanding of pediatrician who is not involved in transplantation but takes care of the children pre- and postoperatively. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 10: 1~10)

Key Words: Liver transplantation, Children

서 론

본 증설은 소아 간이식에 대한 최신 지견을 살펴보고자 한다. 최근 이식에 있어서 새로운 면역억제제의 개발과 이식 수술 기법의 현저한 발전으로 인하여 간이식이 말기 간질환의 구명적인 치료법으로 확립되게 되었다^{1~3)}. 소아에서 간이식이 적극적으로 시행되기 이전에는 소아간이식의 대표적인 적응증이 되는 담도폐쇄증만 하더라도 장기 생존율이 20~55%에 지나지 않았

으나^{4,5)}, 카사이 수술과 간이식을 시행함으로써 장기 생존이 86%까지 이르게 되었다^{6~8)}. 간이식은 생명을 구하는 것 이외에도 성장을 포함한 삶의 질 또한 향상시키는 장점이 있다^{9,10)}. 전 세계적으로는 Starzl 등¹¹⁾이 1963년 담도폐쇄증 환아에서 임상간이식을 처음으로 시행하였고, Raia 등¹⁾이 공여간의 부족을 해소하기 위하여 뇌사자가 아닌 기증자에서 생체부분간이식을 처음으로 시도하였다. 국내에서는 김 등¹²⁾이 1989년 첫 임상간이식을, 1994년 이 등¹³⁾이 첫 생체부분간이식을 시행하였다. 현재는 2005년 기준으로 국내에서만도 연간 596예를 시행하였으며, 성인에서 뇌사자 간이식이 61예, 생체부분간이식이 489예, 소아는 46예로 뇌사자 간이식 5예와 생체부분간이식이 41예가 시행되었다¹⁴⁾. 본 증설에서는 소아과 의사로서 간이식을 준비하고 있

접수 : 2007년 1월 31일, 승인 : 2007년 2월 28일
책임저자 : 김경모, 서울시 송파구 풍납2동 388-1
138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과
Tel: 02-3010-3380 Fax: 02-473-3725
E-mail: kmkim@amc.seoul.kr

거나 시행한 환아를 진료하게 되었을 때 생각해야 할, 소아에서의 간이식의 적응증을 살펴보고, 간이식을 기다리고 있는 환아의 관리, 술 후의 단기적인 합병증 및 장기적인 문제점, 면역억제제 사용의 최신 동향과 이식에 의한 예후를 살펴 보고자 한다.

소아 간이식의 적응증

간이식의 일반적인 적응증의 기준은 첫째, 간경변이나 전격성 간염과 같은 간부전 상태로, 소아에서의 빈도로 보면, 담도폐쇄증에 의한 간경변⁷⁾, 전격성 간염¹⁵⁾과 같이 원발성 간질환으로 인하여 간부전이 발생하였을 때, 둘째, 비진행성의 간질환이지만 이환이 간이식의 위험성 보다 클 때, 즉 Alagille 증후군과 같이 간경화는 없어도 성장장애나, 소양감이 심해서 정상적인 생활을 할 수 없는 특수한 경우, 셋째, 윌슨병, 요소회로 결손증과 같은 간의 대사 이상에 의해서 간부전이나 고암모니아혈증 등에 의해서 생존이 어려운 대사성 간질환^{8,16)}, 넷째, 간에 발생한 악성종양 등에서 이식을 시행할 수 있다^{17~19)}. 소아 간이식의 적응증은 서울아산병원의 자료를 통하여 살펴보면, 123명에서 시행한 129예를 분석한 결과 담도폐쇄증이 58%로 가장 흔한 적응증이었고, 전격성 간염이 16%, 윌슨병이 7%의 빈도를 차지하고 있다(Table 1).

Table 1. Underlying Causes of 129 Liver Transplantation in 123 Children at Asan Medical Center from 1994 to 2007

Underlying causes	n=129 (%)
Biliary atresia	75 (58.1)
Fulminant hepatitis	21 (16.4)
Wilson disease	9 (7.0)
Liver cirrhosis	4 (3.1)
Urea cycle disorder	3 (2.3)
Alagille syndrome	2 (1.6)
Idiopathic IHBDP*	2 (1.6)
PFIC [†]	2 (1.6)
Biliary duct stricture	1 (0.8)
Neonatal hepatitis	1 (0.8)
Glycogen storage disease	1 (0.8)
Protein C deficiency	1 (0.8)
Retransplantation	7 (5.4)

*Intrahepatic bile duct paucity, [†]Progressive familial intrahepatic cholestasis.

소아간이식의 가장 흔한 적응증이 되는 담도폐쇄증은 카사이 수술 후에 어떤 환자가 조기에 간이식을 필요로 하게 될지 예측할 수 없다. 일반적으로 카사이 수술 후 약 2년 안에 30~50%의 환자에서 간이식이 필요하고, 이후 약 10년 동안 또 다른 30% 정도에서 간이식을 필요로 하게 되어 대부분의 환아에서 궁극적으로 이식을 받게 된다²⁰⁾. 이렇게 대부분의 환아에서 궁극적으로 간이식이 필요하지만 간이식을 담도폐쇄증의 1차적인 치료로 하고 있지는 않다. 담도폐쇄증 환아에서 간이식의 적응증은 카사이 수술을 생후 4개월 이내에 받지 못한 경우에 1차적으로 간이식이 고려되며, 카사이 수술 후에도 간부전에 이른 환아들로서 복수, 진행성 고빌리루빈혈증, 간문맥압 항진에 의한 합병증, 복수, 간의 합성 기능 장애, 난치성 담도염, 성장장애 혹은 영양장애 등이 발생하면 이식을 고려해야 한다^{6,7)}.

전격성 간염이라 함은 발병 후 2주 혹은 8주 이내에 심한 급성 간부전과 혼수로 진행되는 간염을 말한다^{17,21~23)}. 전격성 간염 환자 중 15~20%는 보존적 요법만으로도 회복이 되나 간성 혼수가 진행되면서 이식이 시행되지 않으면 80% 이상이 사망할 정도로 예후가 불량하므로 전격성 간염의 초기에 예후 인자를 근거로 구성된 객관적인 수술 적응증의 확립이 필요하다고 하겠다. 프랑스의 Brousse 병원에서는 V번 응고인자를 기준으로 간성 혼수와 함께 V번 응고인자가 30세 이후에서는 정상의 30% 이하에서 30세 이전에는 정상의 20% 이하를 간이식의 적응증으로 삼고 있고²⁴⁾, 영국의 King's 대학병원에서는 비파라세탈로 전격성 간염의 경우 프로트롬빈시간 100초 이상을(INR 6.7) 기준으로 사용하고 있으며²⁵⁾, 미국의 Emond 등²⁶⁾은 내과적 치료 24~48시간 후의 반응에 따라 결정하고 있다. 서울아산병원 소아과에서는 다른 인자에 관계없이 V번 응고 인자가 정상의 20% 이하이거나 입원 48시간 동안 집중적인 내과적 치료에도 불구하고 프로트롬빈시간이 30% 이하로 떨어진 상태에서 이의 유지를 위하여 지속적으로 신선냉동혈장의 수혈이 필요한 경우(호전이 없는 경우)나 뇌증이 진행되는 경우를 이식의 적응증으로 삼고 있다¹⁵⁾.

공여간의 부족을 해소하기 위하여 시행되고 있는 생체부분간이식이 최근에는 시간을 다투는 전격성간염 환자에서 이식이 필요한 긴급한 상황에서 공여자 확보

Table 2. Patients Survival after Living Donor Liver Transplants in Korean Children under 17 Years Reported from 2005 Annual Report of Korean Network for Organ Sharing (KONOS)

Age (years) at time of transplant	Total	3 month survival		1 year survival		2 year survival		3 year survival	
		%	Std. Err.	%	Std. Err.	%	Std. Err.	%	Std. Err.
< 1	4	75.00	0,2165						
1~5	115	94.78	0,0207	92,11	0,0252	88,51	0,0317	86,78	0,0356
6~10	65	95,38	0,0260	92,10	0,0340	92,10	0,0340	90,30	0,0378

를 할 수 있으므로 뇌사간이식이 주로 시행되고 있는 의료기관에서도 전격성 간염 환자에서 간이식의 치료법으로 인정을 받고 있다²⁷⁾. 따라서 심한 간염 환자의 진료 시 환아가 이식의 가능성이 제기되면, 미국간학회에서는 프로트롬빈시간 INR이 1.5 이상으로 상승하였을 때, 신속히 이식을 시행할 수 있는 의료기관과의 긴밀한 논의가 필요하다고 권장하고 있다²⁸⁾.

간이식의 셋째로 많은 빈도를 차지하였던 윌슨병의 간이식의 적응증은 전격성 간염과 임의로 치료를 중단함으로써 발생하는 전격성 간염 그리고 2~3개월의 치료에도 반응하지 않는 대상부전성(decompensated) 간경변이다²⁹⁾. 그 밖의 질환에서의 간이식의 적응증은 많은 종설들을 참조하면 되겠다^{18,30)}. 간이식의 적응증이 되는 질환에서, 간이식의 필요성을 조기에 결정하는 것이 중요한데, 그렇게 함으로써 치료의 계획을 정확히 세울 수 있다고 하겠다. 즉 생체부분간이식 및 뇌사자 간이식을 위한 공여자의 확보, 가족과의 유대관계 확립, 이식에 필요한 검사 및 이식 전에 시행하여야 할 예방접종이나, 영양 치료, 합병증 치료 등에 필요한 충분한 시간을 제공할 수 있도록 하여야 한다³¹⁾. 상기와 같은 이유로 환아에서 간이식이 필요하다고 결정되면, 즉각 이식을 시행할 수 있는 의료 기관과 신속하고 면밀한 논의를 가져야 한다.

환자 생존율

환자의 생존율은 1980년대에서 1990년대로 오면서 현저한 향상을 가져왔다. 미국 UCLA의 간이식 프로그램의 결과를 보면, 1984년과 1992년 사이와 1993년과 1997년 사이의 환자의 1년, 5년 생존율이 각각 78%, 75%에서 88%, 85%로 향상되었음을 보고하고 있다³²⁾.

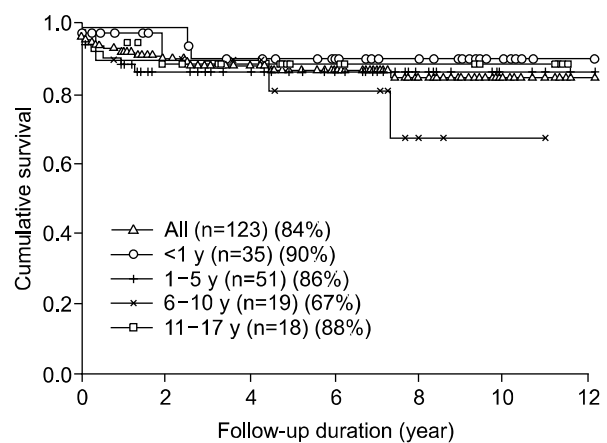


Fig. 1. Survival rate after liver transplantation in 123 children at Asan Medical Center according to age.

국내의 전체 소아 간이식의 결과는 국립장기이식관리센터의 2005년 보고서를 보면 1~5세 생체부분간이식에서 1년, 3년 생존율이 각각 92%, 87%로 외국과 유사한 예후를 보고하고 있다(Table 2)¹⁴⁾. 서울아산병원의 1994년부터 2007년까지의 1~5세의 1년, 3년 생존율은 각각 88%, 83%였으며, 이를 1990년대와 2000년대로 분리하여 분석해보면 1, 3년 생존율이 각각 82%, 79%에서 94%, 94%의 생존율의 향상을 보이고 있다. 따라서 국내에서도 소아의 간이식 성공률이 외국과 유사하며, 서울 아산병원의 자료를 통해서 보면 생존율이 2000년대에 들어서면서 향상되고 있음을 알 수 있다 (Fig. 1).

이식 전 환아의 평가(Table 2)

간이식의 가능성이 있어 전원된 환아는 우선적으로 진단적 평가가 다시 이루어진다. 이 후에 치료 방침을

결정하게 되며, 간이식 이외의 다른 치료법이 있다면 이를 우선적으로 고려하는 것이 원칙이다. 이식 이외에 다른 치료법이 없어 환아에서 간이식이 필요하다고 판정되면, 공여자를 확보하고, 생체간이식의 공여자가 없으면 뇌사자 간이식의 명단에 올리고 간이식을 기다리게 된다. 뇌사자의 기증이 활발해진다면 소아는 성인 뇌사자의 일부를 사용하는 분할간이식을 시행하여 생체간을 통한 부담을 줄일 수 있으나 현재까지는 뇌사 장기 기증 부족으로 생체부분간이식을 주된 수술법으로 하고 있다. 이식을 기다리고 있는 환아에서 예방접종의 확인은 매우 중요하다. 즉 이식 후에는 평생 동안 지속적으로 면역억제제를 사용해야 하므로 이식 후의 각종 예방접종의 안정성과 효과는 현재까지는 불확실하다. 따라서 간이식을 기다리고 있는 환아에서 적극적인 예방접종을 실시해야 한다. 특히 담도폐쇄증으로 카사이 수술을 받은 모든 환아는 간이식을 시행할 가능성이 있으므로 반드시 예방접종을 철저히 실시해야 한다³³⁾.

만성 간질환 환아에서는 대부분이 담즙울체성 질환인 담도폐쇄증이므로 경과 중에 영양실조가 거의 예외 없이 나타난다^{34,35)}. 또한 영양 상태는 간이식 전 후의 예후를 결정짓는 가장 중요한 인자 중 하나이다^{7,34,35)}. 담즙울체증은 지방과 지용성비타민의 흡수를 저해하고, 설사를 빈번히 유발하게 되며, 칼로리 섭취의 저하가 동반되는데, 이는 만성 간질환에 의한 식욕부진, 급성 악화시의 칼로리 요구량의 증가, 복압의 상승으로 조기 포만감 및 구토의 증가로 나타나게 된다. 또한 내분비 대사의 변화로 조직에서 효율적인 에너지의 사용이 감소하게 되는 것 등에 의해서 복합적인 원인에 의해서 발생한다³⁶⁾. 그러나 말기 간질환 환아에서 영양실조를 개선시키는 것은 쉽지가 않다. 우선 환아의 칼로리 요구량을 측정하고, 실제로 섭취하고 있는 양을 계산한 뒤에 우선적으로는 섭취하는 칼로리 농도를 증가시키는데, 이것만으로 충분한 경우는 드물다. 두 번째 단계로는 추가적인 경장영양법과 정맥영양법을 추천하고 있다. 하지만 튜브 삽관에 의한 식도정맥류의 자극 및 정맥영양법에 의한 감염문제가 합병증으로 발생할 수 있으므로 이를 함께 고려하여 시행여부를 결정한다.

이식 전 시행하는 검사로는 면역학적 검사로는 ABO/

Rh type, HLA typing, HLA cross matching, mixed lymphocyte culture를 검사하고, 감염에 대한 혈청학적 검사로 HBsAg, HBsAb, HBcAb (IgG), Anti-HCV, Anti-HIV, TORCH, Epstein-Barr virus (EBV) Ab series를 수혜자 및 공여자 모두에서 실시한다. 2차적으로 초음파검사와 간동맥 및 문맥 조영술을 시행하여 간동맥 및 간정맥의 해부학적 구조를 분석하고, 간문맥혈전, 간문맥압항진증에 의한 측부 순환의 정도를 분석한다. 또한 volumetric computed tomography (CT)를 시행하여 간정맥의 해부학적 구조 및 종괴 여부를 확인하고 이식편과 수혜자의 크기적합성을 분석하여 간좌엽 혹은 외측구역을 이식편으로 결정한다.

이식 전후의 환자 관리

이식 전후의 관리는 서울아산병원에서 시행하고 있는 관리법을 소개하고자 한다²⁾. 수혜자는 술 후 소아 중환자실에서 환아의 상태에 따라서 1~2주간의 집중 관리를 시행한다. 특별한 합병증이 관찰되지 않으면, 수술 3~4주 후에 퇴원하여 외래에서 추적관찰을 한다. 수술 전 예방적 약제로는 술 전에 장관항균요법(selective bowel decontamination)으로 neomycin, erythromycin, nystatin을 경구로 투여하고, 정맥용 항균제를 술 전부터 술 후 약 5일까지 정주한다. 서울아산 병원에서는 CMV 감염 예방을 위해 모든 환아에서 술 후 2주간 ganciclovir (6 mg/kg/day)와 이후 3개월간 acyclovir를 10 mg/kg로 1일 4회씩 투약한다. Pneumocystis carinii pneumoniae 폐렴과 진균 감염의 예방을 위하여 trimethoprim-sulfamethoxazole과 nystatin을 술 후 6개월간 투약한다.

술 후 도플러 초음파와 복부단층 촬영을 실시하여 혈관의 개통성의 유무, 농양, 혈종 등 복강내의 합병증을 추적 관찰한다. 술 후의 영양은 복부 청진상 장음이 회복된 것을 확인하고 3~5병일 경부터 경구 영양을 시작하며, 술 후 2병일부터 총정맥영양을 시작하여 경구 투여가 완전할 때까지 시행한다.

세균 및 진균 감염은 임상양상과 배양검사 결과에 의하여 진단한다. 바이러스감염은 특히 CMV와 EBV는 임상양상, 정량적 중합효소연쇄반응, ELISA, shell vial antigen method 및 조직 생검에 의하여 진단한다.

면역억제 요법 및 장기이식 거부반응

소아 간이식 후에 calcineurin inhibitors (CNIs), 즉 cyclosporin 혹은 tacrolimus, 중에서 하나를 사용하는 것을 근간으로 한다. Tacrolimus는 저 용량의 스테로이드와 병합 요법으로 시작하며(A군), cyclosporine은 azathioprine 혹은 mycophenolate mofetil을 추가하여 3제 요법으로 시작한다(B군). 대조군 연구에서 A군과 B군의 환자 및 이식편의 생존율에서는 차이가 없으나, A군에서 거부반응과 스테로이드에 반응하지 않는 거부반응의 빈도가 적은 것으로 보고되고 있다^{37,38)}.

스테로이드의 중단은 의료기관마다 차이가 있어서 3개월에 초기에 중단하는 경우도 있고 혹은 12개월 이후에 시작하는 기관도 있다. 서울아산병원에서는 3개월에서 시작하여 6개월 경에 끊는 프로그램을 사용하고 있다.

간이식 후에 발생하는 장기이식 거부반응에 대한 진단 및 치료에 대한 많은 종설들이 있으므로 이에 대한 자세한 설명은 피하고자 한다³⁹⁾. 초급성 거부반응은 체액성 면역반응에 의해서 발생하며, ABO 부적합 간이식에서 초급성 거부반응이 보고되고 있다⁴⁰⁾. 따라서 ABO 부적합 간이식을 가능하면 피하려고 노력하며, 공여자의 부족으로 불가피하게 ABO 부적합 간이식을 시행하게 될 때에는 혈장 교환술 등을 시행하여 수술 전후의 동종응집소항원의 역가를 낮추는 노력을 시도한다⁴¹⁾.

급성 거부반응은 T-림프구를 통한 세포매개성 면역반응에 의해서 발생하며 주로 이식 후 1주일을 전후하여 관찰된다. 대개의 경우 스테로이드 충격요법에 거부반응이 90% 이상에서 반응을 보인다. 미국 소아간이식 1,902명에 대한 자료에 의하면 급성이식거부반응의 누적 빈도를 보면 3개월에 0.45에서 24개월에는 약간만 증가하여 0.59로 나타났다. 첫 급성이식거부반응 발생의 중위수는 16일이었고, 2회 이상도 18.9%에서 관찰되었다⁴²⁾. 서울아산병원에서는 1개월 이내의 발생이 38%였고 장기추적관찰환자에서 53%의 환자에서 급성이식거부반응이 발생하였다. 첫 발생의 평균일수가 21일이었고, 13%에서 2회 이상 발생하였다⁴³⁾.

급성이식거부반응의 빈도보다는 이것이 장기적으로

이식편의 기능이나 생존율에 영향을 주는가 등이 더욱 중요하다고 하겠는데, 스테로이드 반응하는 급성 거부반응은 이식편의 기능과 이식편의 생존율에 영향을 미치지 않는 것으로 보고되고 있으며⁴⁴⁾, 서울아산병원에서도 같은 결과를 보여 주었다⁴³⁾. 반면에 이식 후 EBV와 연관된 림프구증식성질환(posttransplant lymphoproliferative disease, PTLN)이 이식 후 소아의 장기적인 이환의 중요한 원인이 되기 때문에^{45,46)} 간이식 환아를 돌보는 소아과 의사는 성인을 돌보는 의사와는 달리 과도한 면역억제를 피하고 가능하면 면역억제제를 낮게 유지하는 것에 일차적인 목표를 두어야 한다.

간이식 후에 발생하는 만성 거부반응은 일부는 T-림프구를 통한 세포매개성 면역반응과 또한 일부는 간내담관에 분포하는 동맥의 허혈에 의해서 발생할 것으로 생각되며 혈관 폐색과 소담관의 소실로서 진단된다⁴⁷⁾. 일반적으로는 이식 후 1년 이내에 발생하나, 이식 후 2~3주 경에 발생하는 경우도 있다. 만성 거부반응은 간이식 후 후기 이식편 소실의 중요한 원인이 되는 것으로 알려져 있으며, 발생 빈도는 약 5~10% 정도로 알려져 있다^{43,48)}.

간이식 후 조기 합병증

1. 수술과 연관된 합병증

수술 수기와 연관된 합병증은 이식 후 조기 사망 혹은 재이식의 가장 중요한 요인으로 알려져 있다⁴⁹⁾. 따라서 수술 후 합병증이 발생했을 때 이를 초기에 발견하여 치료하는 것이 간이식의 성적을 향상시키는 데 결정적이라고 하겠다. 간동맥 혈전, 간문맥 혈전, 간정맥 혈전 혹은 협착, 장 천공, 담즙누출 등이 수기와 관련된 조기 합병증으로 발견될 수 있다.

간동맥, 간문맥 및 간정맥의 합병증은 진단이 용이하지 않다는 점이 수술 후 환아 관리를 어렵게 하는 점이라고 하겠다. 궁극적으로 진단은 적극적인 임상경과 관찰을 바탕으로 도플러초음파, CT 및 CT angiography, 혈관조영술을 이용하여 진단할 수 있다⁵⁰⁾. 치료는 방사선과적 중재술이나 재이식 등을 고려하여야 한다⁵⁰⁾. 장 천공은 특히 담도폐쇄증으로 이식을 받는 환아에서 선행 카사이 수술로 인한 장 유착이 진행되어 있기 때문에 이식 수술 중에 이의 박리 도중에 흔하게 발생할 수

있다. 장천공은 50%의 사망률을 보이는 패혈증으로 곧바로 이어지기 때문에 발견과 동시에 바로 수술적 교정을 시도하여야 한다⁵¹. 몸집이 작은 소아에서 특히 이러한 수술 수기와 관련된 합병증이 쉽게 발생하므로 이에 대한 세심한 관찰이 요구된다.

2. 감염

이식 후의 감염 문제는 서울아산병원의 결과도⁴⁶, 다른 소아 간이식에서와 유사한 유형의 감염 양상을 보여 주고 있다. 감염은 간이식 환자에서 유병 및 사망의 주요한 원인이 된다. 세균 및 진균 감염은 이식 후 4주 이내에 주로 관찰되며, 수술과 연관되어 발생하는 패혈증, 복막염 및 담관염이 주요한 문제가 된다. 하지만 사망의 직접적인 원인이 되는 바이러스 감염은 1개월 이후에 주로 문제가 되며 CMV와 EBV가 중요한 원인이 되며 환자의 사망에 중요한 영향을 미친다^{46,52}.

수술 후 장기적인 문제

1. CMV와 EBV 질환의 예방

Herpes 바이러스군에 속하는 이들 바이러스는 정상적인 숙주에서도 감염 후 완전히 몸에서 제거되지 않고 잠재성으로 존재한다. 따라서 이식 후에 면역억제제의 사용과 같은 면역력의 약화는 이들 바이러스의 재활성을 초래할 수 있기 때문에, 초 감염뿐만 아니라, 재활성화 또한 문제가 되는 것이다. CMV는 이식편, 폐, 위장관을 침범하여 유병율과 사망률을 증가시킨다⁵². 하지만 국내에서는 이식 당시에 초 감염이 적어서인지 보고들에 비해서 큰 문제를 야기하지는 않는 것으로 보인다^{46,53}. EBV의 경우는 불멸의 B 림프구 클론을 형성한다. 정상적인 면역력 하에서는 T 림프구에 의해서 이들 불멸의 B 림프구 클론이 제거되는데, 우리가 사용하는 면역억제제들이 이들 T 림프구를 목표로 하기 때문에 T 림프구가 정상적인 기능을 하지 못하므로 이들 B 림프구의 증식에 의한 PTLD가 문제를 야기하게 되는 것이다⁴⁵.

CMV 질환을 예방하기 위하여 2주간의 주사용 ganciclovir나 acyclovir를 사용한 뒤에 의료기관에 따라서 상당 기간의 경구용 항 바이러스 제제를 사용한다. 일부 기관에서는 고위험군에 있어서 3개월간의 주사용

ganciclovir를 사용하기도 한다⁵⁴.

EBV 감염 예방의 효과에 대해서는 아직까지 논란이 있다. CMV 예방이 EBV 감염예방에 효과가 있을 것으로 기대된다⁵⁵. 최근에는 정량적 real time PCR을 시행하여 EBV load의 변화를 관찰함으로써 EBV 감염이 PTLD로 진행하기 전에 EBV의 감염이 발견되면, 조기에 진단하여, 면역억제제를 줄이고, 항바이러스제제를 사용함으로써 PTLD의 발생 빈도를 줄일 수 있는 것으로 보고하고 있다⁵⁵. 저자들의 경험에서도 2003년부터 상기 검사를 시행한 뒤에 PTLD의 빈도가 감소하고 있다(unpublished data).

2. 면역억제제의 장기적인 합병증

소아에서 면역억제제에 의한 장기적인 합병증은 잘 알려져 있지 않다. 하지만 tacrolimus나 cyclosporin 모두 장기간 사용할 경우 신장기능저하⁵⁶, 종양⁵⁷, 신경학적 합병증⁵⁸ 등이 주된 문제가 된다. 그러나 성장과 지능 발달에 대한 영향은 잘 알려져 있지 않다.

소아에서 가장 흔하게 생기는 종양은 PTLD이다. PTLD는 대개 2년 이내에 발생하지만 이후에도 발생할 수 있다⁵⁷. 후자의 경우는 임파선종과 같은 양상을 취하여 예후가 보다 불량하다. PTLD의 발현 양상은 상당히 다양하다^{8,59}. 어느 장기에서도 발생할 수 있고, 설사나, 부비동염과 같이 흔히 보는 일반적인 문제로 발현하기도 한다. 항상 주의 깊은 관찰이 필요하며, 편도선 비대에 의한 호흡기 증상이나, 설사 특히 단백소실성 장병증이 있거나 혈변이 나타날 때, 원인 불명의 발열이 있을 때, 체중감소, 전신무력감, 식욕부진, 두통, 경련, 간기능 변화, 폐렴, 새로운 종양 등이 나타날 때 즉 설명이 안된 증상이 나타나면 항상 고려해야 한다. 조직학적인 진단을 반드시 시행하여야 하며, 다클론인 경우 단클론 PTLD보다 예후가 양호하다. 치료는 면역억제제를 끊고, CD20 수용체 길항제인 rituximab을 사용하고, 외과적 절제나 항암치료를 시행한다⁸.

3. 감염 예방 문제

이식 받은 환아가 감기에 걸렸을 때 어떻게 할 것인가는 1차 진료실에서도 접하게 될 수 있는 문제로 생각한다. 일반적으로 감기를 더 심하게 앓지는 않는다. 하지만 부비동염이나 급성 중이염은 보다 자주 발생하는

것으로 알려져 있다.

이식 후의 예방접종에 관한 자세한 내용은 Lopez와 Thomas⁶⁰⁾가 증설을 통하여 소개한 바 있다. 이식 후의 예방접종 문제에서 몇 가지점을 고려하여야 한다. 이식 전에 예방접종을 시행하였다 하더라도 이식 후에 효과가 없을 수 있다. 또한 이식 후에 백신의 사용에 세심한 주의를 기울여야 한다⁶¹⁾. 홍역, 볼거리, 풍진과 수두는 안전하게 사용할 수 있다는 보고가 있기는 하지만, 항체 생성은 낮을 수 있다^{62,63)}. 또한 아직까지는 미국소아과학회에서도 면역력이 저하되어 있는 소아에서 생백신(경구 소아마비, 홍역, 볼거리, 풍진, 수두, BCG 등)의 투여는 피하고 환자와 접촉 시 면역글로불린을 사용하는 것을 권장하고 있다. 따라서 생백신은 이식을 시행하기 1개월 이전에 가능하면 접종을 시행하는 것을 권장하고 있다.

소아마비 백신은 경피용 사백신을 사용하여야 한다. 매년 독감은 접종하고, A형 간염, 폐렴구균 및 수막구균의 예방접종도 권장되고 있다. 수두 환자와 접촉 시는 면역글로불린을 48시간 이내에 맞아야 하고, 일단 수두가 발생하면 마지막으로 가피가 형성될 때까지 주 사용 acyclovir를 투여 받아야 한다.

간이식 후 HBcAb 양성인 공여자의 간을 이식 받았을 때 HBsAb가 양성일지라도 수혜자에서 신생 B형 간염이 발생하는 것이 알려졌다^{64,65)}. 이의 예방을 위해 장기간의 B형 면역글로불린 혹은 단기간의 면역글로불린과 장기간의 항바이러스제제의 사용, 예방 접종에 의한 항체가 유지가 제시되고 있다^{65~67)}.

4. 성장

간이식에서 tacrolimus를 사용한 뒤로 스테로이드의 투약 중단이 가능해지면서 이식 후의 성장에 커다란 호전을 가져왔다. 이식전의 정상 성장 환자에서는 성장속도가 유지되고 성장저하가 있었던 따라잡기 성장이 관찰된다^{9,10)}.

결 론

소아에서의 간이식도 경험의 축적에 의하여 수술 기법의 발전, 적절한 면역억제제의 사용법 등에 의하여 과거에 비하여 환자의 생존율이 크게 향상되었다. 이식

전에 있는 간질환을 가진 환자를 볼 때, 소아과 의사로서 간경변, 전격성 간염, 대사성 간질환의 자연경과를 적절히 이해하고, 이를 통하여 적절한 시점에서 환아가 이식을 받을 수 있도록 하는 것이 중요하다고 하겠다. 또한 환자의 영양 상태 개선 및 적절한 예방 접종을 실시하여 이식 후 환자의 장기적인 예후 향상에 도움이 되도록 하여야 하겠다.

이식 후의 문제로는 장기간 면역억제제의 사용에서 초래될 수 있는 약물 독성, 스테로이드의 장기간 사용에 따른 부작용, 2차적으로 발생할 수 있는 악성 신생질환의 발생 가능성이 높은 것이라고 하겠다. 따라서 소아에서의 면역억제제의 사용은 가급적 스테로이드를 사용하지 않고, 또한 면역억제제를 최소량으로 사용하고자 하는 것이 현재의 목표라고 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989;2:497.
- 2) 김경모, 이승규, 이영주, 박광민, 김성철, 진훈배 등. 소아에서 생체부분간이식의 적응증과 예후. *소아과* 1998; 41:622-31.
- 3) Hwang S, Lee S, Lee Y, Sung K, Park K, Kim K, et al. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl* 2006;12:920-7.
- 4) 김경모, 서정기. 신생아 담즙정체증의 원인질환 및 장기추적 예후인자에 관한 고찰. *대한소아소화기영양학회지* 1999;2:46-58.
- 5) Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999;30:606-11.
- 6) Ryckman FC, Alonso MH, Bucuvalas JC, Balistreri WF. Biliary atresia--surgical management and treatment options as they relate to outcome. *Liver Transpl Surg* 1998;4:24S-33S.
- 7) 정 희, 최보화, 김경모, 김성철, 박광민, 이영주 등. 담도폐쇄증에서 간이식술 후 초기 예후인자. *대한소화기학회지* 2000;35:212-8.
- 8) Chang SH, Kim KM, Yoo ES, Lee YJ, Lee SG. Posttransplant lymphoproliferative disorder after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2003;7: 323.
- 9) 임선희, 윤혜진, 서영미, 최보화, 김경모, 이영주 등. 소

- 아 생체 부분 간이식 후의 성장 분석. 대한소아소화기 영양학회지 2001;4:63-70.
- 10) Park S, Rim S, Kim K, Lee J, Choi B, Lee S, et al. Long-term growth of pediatric patients following living-donor liver transplantation. *J Korean Med Sci* 2005; 20:835-40.
 - 11) Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-76.
 - 12) 김수태, 박용현, 이진욱, 김상준, 윤여규, 김선희 등. 한국 최초 간이식에 보고. 대한이식학회지 1988;2:27-36.
 - 13) 이승규, 이영주, 권태원, 김경모, 최건무, 박광민 등. 생체부분간이식. 대한이식학회지 1996;9:187-92.
 - 14) 2005 국립장기이식관리센터(KONOS) 연보. 서울: 국립장기이식관리센터, 국립의료원, 보건복지부, 2005; 136-9.
 - 15) 서영미, 최보화, 김경모, 박광민, 이영주, 이승규. 전격성 간염의 소아에서 간이식의 치료 효과. *소아과* 2000; 43:535-42.
 - 16) 김경모, 유한욱. 대사성 간질환의 간이식에 의한 치료 경험: 서울아산병원 경험. 대한유전성대사질환학회지 2002;2:80-4.
 - 17) 최동락, 이승규, 이영주, 박광민, 황 신, 김기훈 등. 생체부분간이식에서의 B형 간염 core 항체양성인 공여자의 간절편을 이식후 수동면역예방요법의 결과. 한국간담췌외과학회지 1999;3:25-31.
 - 18) Whittington PF, Balistreri WF. Liver transplantation in pediatrics: indications, contraindications, and pretransplant management. *J Pediatr* 1991;118:169-77.
 - 19) Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, Brown J, Czauderna P, Maibach R, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:74-83.
 - 20) Goss JA, Shackleton CR, Swenson K, Satou NL, Nuesse BJ, Imagawa DK, et al. Orthotopic liver transplantation for congenital biliary atresia. An 11-year, single-center experience. *Ann Surg* 1996;224:276-84.
 - 21) Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282-98.
 - 22) Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.
 - 23) Squires JRH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-61.
 - 24) Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann of Surg* 1995;222:109-19.
 - 25) Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997;26: 62-8.
 - 26) Emond JC, Aran PP, Whittington PF, Broelsch CE, Baker AL. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;96: 1583-8.
 - 27) 김경모, 이승규, 이영주, 박광민, 전훈배, 유은실. 소아에서 전격성 간염의 뇌사자간이식과 생체부분간이식에 의한 치료 경험 2례. 대한소화기학회지 1999;33: 562-7.
 - 28) Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41: 1179-97.
 - 29) Sternlieb I. Wilson's disease: indications for liver transplants. *Hepatology* 1984;4:15S-17S.
 - 30) McDiarmid SV. The liver and metabolic diseases of childhood. *Liver Transpl Surg* 1998;4:34S-50S.
 - 31) Mowat AP. Liver transplantation--a role for all paediatricians. *Arch Dis Child* 1987;62:325-6.
 - 32) Goss JA, Shackleton CR, McDiarmid SV, Maggard M, Swenson K, Seu P, et al. Long-term results of pediatric liver transplantation: an analysis of 569 transplants. *Ann Surg* 1998;228:411-20.
 - 33) Ginsburg CM, Andrews W. Orthotopic hepatic transplantation for unimmunized children: a paradox of contemporary medical care. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6: 764-5.
 - 34) Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttil RW, Ament ME. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc* 1990;22:1560-3.
 - 35) Rodeck B, Melter M, Kardorff R, Hoyer PF, Ringe B, Burdelski M, et al. Liver transplantation in children with chronic end stage liver disease: factors influencing survival after transplantation. *Transplantation* 1996; 62:1071-6.
 - 36) Roggero P, Cataliotti E, Ulla L, Stuflessen S, Nebbia G, Bracaloni D, et al. Factors influencing malnutrition in children waiting for liver transplants. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1852-7.
 - 37) Kelly D, Jara P, Rodeck B, Lykavieris P, Burdelski M, Becker M, et al. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in

- children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet* 2004;364:1054-61.
- 38) Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, Kosmach-Park B, Starzl TE, Fung JJ, et al. Pediatric liver transplantation in 808 consecutive children: 20-years experience from a single center. *Transplant Proc* 2002;34:1955-7.
 - 39) Millis JM. Treatment of liver allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999;5:98S-106S.
 - 40) Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A, Ramsey G, Todo S, Belle S, et al. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts. A study of liver transplantation across ABO blood group barriers. *Am J Pathol* 1988;132:489-502.
 - 41) 김경모, 이승규, 이영주, 박광민, 김성철, 전훈배 등. ABO 부적합 생체부분간이식. *대한이식학회지* 1997; 11:145-9.
 - 42) McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS. Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transplant* 2004;8:284-94.
 - 43) 고정민, 김경모, 김준성, 이선연, 장수희, 최보화 등. 소아 간이식 후의 이식거부반응에 대한 연구. *대한이식학회지* 2005;19:51-7.
 - 44) Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998;28:638-45.
 - 45) 전진경, 최보화, 김경모, 오홍범, 유은실, 황 신 등. 소아에서 간이식 후의 Epstein-Barr virus 감염과 림프세포증식성 질환의 발생 빈도에 관한 연구. *대한이식학회지* 1999;13:141-7.
 - 46) 김정은. 소아 생체 간이식 후에 발생한 감염성 합병증 (석사학위논문). 서울: 울산대학교 의과대학, 2005.
 - 47) Terminology for hepatic allograft rejection. International Working Party. *Hepatology* 1995;22:648-54.
 - 48) Wiesner RH, Batts KP, Krom RA. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999;5:388-400.
 - 49) Kuang AA, Rosenthal P, Roberts JP, Renz JF, Stock P, Ascher NL, et al. Decreased mortality from technical failure improves results in pediatric liver transplantation. *Arch Surg* 1996;131:887-92.
 - 50) 이은희, 장수희, 김경모, 박기영, 성규보, 윤종현 등. 소아 간이식 후의 정맥계 합병증. *대한이식학회지* 2003; 17:197-202.
 - 51) Shaked A, Vargas J, Csete ME, Kiai K, Jurim O, Colquhoun S, et al. Diagnosis and treatment of bowel perforation following pediatric orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1993;128:994-8.
 - 52) George DL, Arnow PM, Fox A, Thistlethwaite JR, Emond JC, Broelsch CE, et al. Patterns of infection after pediatric liver transplantation. *Am J Dis Child* 1992;146:924-9.
 - 53) 박광민, 이승규, 이영주, 전훈배, 황 신, 최건무 등. 간이식 후 합병증에 대한 연구. *외과학회지* 1997;53:515-31.
 - 54) Seu P, Winston DJ, Holt CD, Kaldas F, Busuttill RW. Long-term ganciclovir prophylaxis for successful prevention of primary cytomegalovirus (CMV) disease in CMV-seronegative liver transplant recipients with CMV-seropositive donors. *Transplantation* 1997;64:1614-7.
 - 55) McDiarmid SV, Jordan S, Kim GS, Toyoda M, Goss JA, Vargas JH, et al. Prevention and preemptive therapy of postransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients. *Transplantation* 1998;66:1604-11.
 - 56) McDiarmid SV. Renal function in pediatric liver transplant patients. *Kidney Int* 1996;53:77S-84S.
 - 57) Penn I. De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1998;2:56-63.
 - 58) Lopez OL, Martinez AJ, Torre-Cisneros J. Neuropathologic findings in liver transplantation: a comparative study of cyclosporine and FK 506. *Transplant Proc* 1991;23:3181-2.
 - 59) Ho M, Jaffe R, Miller G, Breinig MK, Dummer JS, Makowka L, et al. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation* 1988;45:719-27.
 - 60) Lopez MJ, Thomas S. Immunization of children after solid organ transplantation. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1435-49.
 - 61) Neu AM, Fivush BA. Recommended immunization practices for pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1998;2:263-9.
 - 62) Zamora I, Simon JM, Da Silva ME, Piqueras AI. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 1994;8:190-2.
 - 63) Rand EB, McCarthy CA, Whittington PF. Measles vaccination after orthotopic liver transplantation. *J Pediatr* 1993;123:87-9.
 - 64) Douglas DD, Rakela J, Taswell HF, Krom RA, Wiesner RH. Hepatitis B virus replication patterns after orthotopic liver transplantation: de novo versus recurrent infection. *Transplant Proc* 1993;25:1755-7.

- 65) Kim KM, Choi BH, Lee YJ, Lee SG. Efficacy of combination prophylaxis with short-term HBIg and long-term Lamivudine in preventing de novo hepatitis b infection in orthotopic liver transplant recipients with HBcAb positive donor. *Hepatology* 2000;32:523A.
- 66) Lee KW, Lee DS, Lee HH, Kim SJ, Joh JW, Seo JM, et al. Prevention of de novo hepatitis B infection from HbcAb-positive donors in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:2311-2.
- 67) Kwon CH, Suh KS, Yi NJ, Chang SH, Cho YB, Cho JY, et al. Long-term protection against hepatitis B in pediatric liver recipients can be achieved effectively with vaccination after transplantation. *Pediatr Transplant* 2006;10:479-86.
-