

소아 간이식

성균관대학교 의과대학 외과학 교실, 삼성서울병원 소아외과

이상훈 · 이석구

서 론

세계 최초의 간이식은 1963년 미국에서 Starzl 등¹(1963)이 시행한 담도폐쇄증 환아에서의 간이식이었다. 간이식의 발전과 성공적인 저변 확대는 효과적인 면역억제제의 개발, 새로운 수술기법의 개발과 수술 테크닉의 향상, 체계화된 수술 전후 및 장기적인 환자의 관리를 통해 이루어졌다. 첫 번째 소아 간이식으로부터 50년이 지난 현재, 간이식은 소아의 다양한 간질환의 치료법으로써 자리잡고 있다². 간이식을 통해 담도폐쇄증 등의 질환의 환자 생존율에 비약적인 발전이 있었으며, 당원축적병 등 확정적인 치료법이 없던 질환의 치료가 가능하게 되었다^{3,4}.

본 종설에서는 국내 소아 간이식의 현황을 검토하고, post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD), 이식 후 면역억제제 중단, 이식 이후의 성장 등 소아 간이식 수혜자의 장기적인 관리에 있어 중요하

게 다루어질 수 있는 주제들에 대해 살펴 보도록 한다.

국내 소아 간이식의 현황

1. 소아 간이식의 적응증과 이식 후 생존율

국내에서 보고된 첫 소아 간이식은 1988년에 시행된 율슨씨병 환아에서의 뇌사자 간이식이며, 소아에서의 첫 생체부분간이식은 1994년에 시행되었다⁵. 이후 2012년까지 500예 이상 시행되었으며, 최근에는 연간 약 50예가 시행되고 있다⁶(그림 1).

소아 간이식의 적응증은 크게 5가지로 분류할 수 있다. 첫째, 간부전으로 진행되는 원발성 간질환, 둘째, 간부전으로 진행하지 않지만 간이식의 위험성을 상회하는 합병증을 동반한 경우, 셋째, 대사성 간질환, 넷째, 전신적인 질환의 간내 발현에 의한 이차적 간질환, 그리고 다섯째, 간내 악성종양이다⁷. 간부전으로 진행되는 간질환은 전격성 간부전, 바이러스 등의 간실질의 질환과 소아 간이식의 가장 흔한 적응증인 담도폐쇄 등의 담도 질환이 포함된다. 두번째 경우에 해당하는 대표적인 적응증은 Allagile 증후군으

Table 1. Indications for Liver Transplantation in 534 Pediatric Patients in Korea⁶

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)

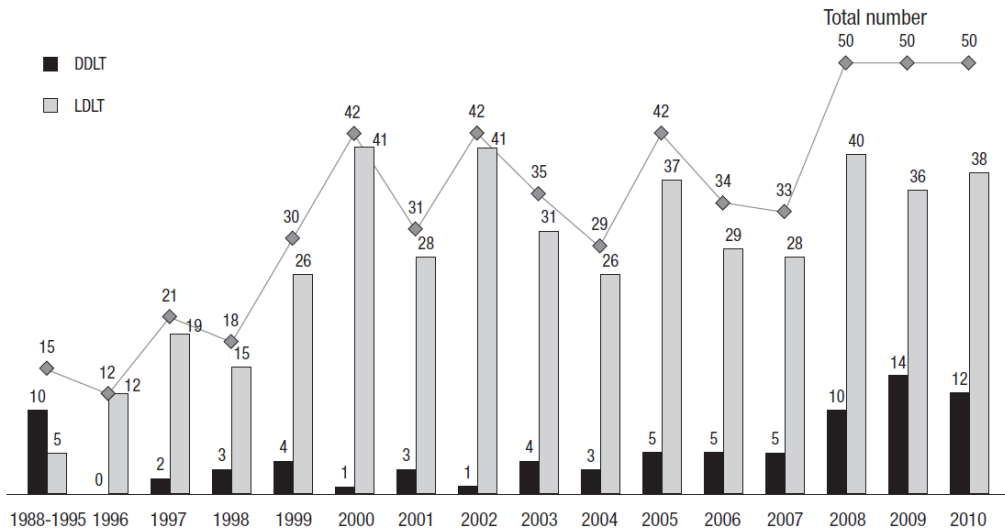


Fig. 1. Cases of pediatric liver transplantation in Korea⁶

로써, 일상생활에 지장을 주는 소양감, 심한 성장장애, 영양결핍, 고지혈증, 피부황색종 등이 있을 경우 간이식의 위험성과 비교하여 이식의 진행 여부를 신중하게 결정한다. 대사성 간질환은 윌슨씨병, 당원축적병 등이 포함되며, 우리나라에서는 외국의 사례에 비해 유병률이 낮다. 간기능 이상을 동반하는 전신 질환의 대표적인 예는 cystic fibrosis 로써 담관간경화를 동반하는 경우가 있지만, 국내에는 보고된 바가 없다. 간이식이 시행

되는 소아의 간내 악성종양은 간모세포종과 드물게 간세포암종이 보고되고 있다⁸.

김 등⁶(2013)이 보고한 바에 의하면 국내 4개 기관에서 시행한 소아 간이식 534예의 적응증으로써 담도폐쇄가 308예로 가장 많았으며, 다음으로는 전격성 간부전 (55예), 윌슨병 (27예)의 순서였다(표 1).

국내 소아 간이식의 환자 생존율은 1년, 3년, 5년, 10년에 각각 87.8%, 84.5%, 52.2%, 78.1% 였으며, 이식편 생존율은 1년, 3년, 5

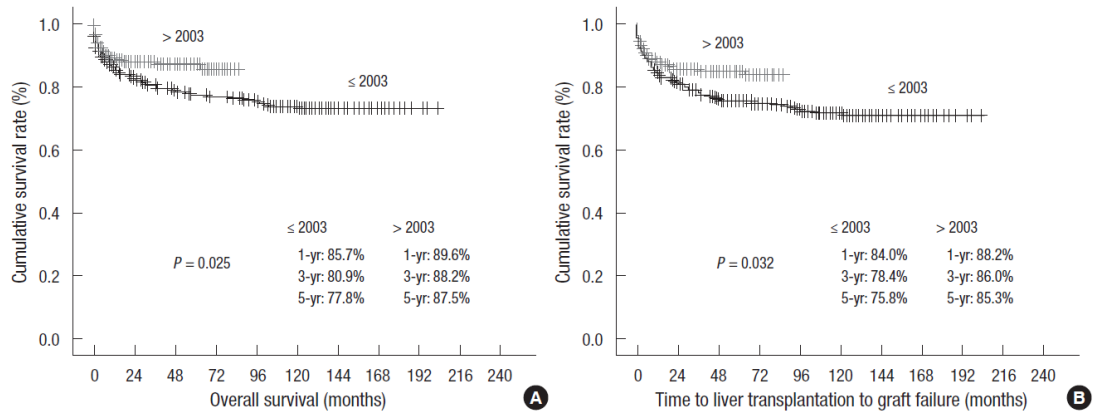


Fig. 2. Survival of patients (A) and grafts (B) in pediatric liver transplantation⁶

년, 10년에 각각 86.9%, 82.1%, 80.1%, 75.9% 였다.(ref) 이는 외국의 보고들과 유사한 결과를 나타내고 있다. 또한, 이 조사에 의하면 2003년을 기준으로 환자 생존율 및 이식편 생존율이 유의하게 향상된 것으로 나타나, 향상된 수술 기법 및 이식 후 환자 관리의 역량이 생존율에 반영되는 것을 알 수 있다(그림 2).

2. 소아 간이식에서 뇌사자 장기의 활용

소아 간이식에 활용될 수 있는 기증자는 생체 기증자와 뇌사 기증자가 있다. 뇌사 기증자의 간을 이식 받는 환아는 체중에 따라 전간이식 또는 분할 간이식을 받을 수 있다. 현재 우리나라에서 이루어지는 소아 간이식의 80% 이상은 생체 간이식이다⁶. 소아 간이식에서 이와 같이 뇌사자 간이식의 비율이 낮은 이유는 1) 소아 환자에게 전간 이식이 가능한 뇌사자의 수가 적고, 2) 소아 수혜자가 소아 뇌사자를 분배 받기 위한 우선권을 받지 못하며, 3) 분할 간이식 대기자 등록 기준이 제한적이고, 4) 분할 간이식 대

상 뇌사자의 장기가 충분히 활용되지 못하고 있기 때문이다.

최 등⁹(2012)이 2006년부터 2012년까지 한국장기이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing, KONOS)의 자료를 분석한 결과, 전체 1371예의 뇌사자 간이식 중 소아 뇌사 기증자는 85예로 6.2% 였다. 그러나, 85예의 소아 뇌사 기증자 간의 68%인 58예가 성인 수혜자에게 이식되었으며, 11세 이상의 소아 뇌사 기증자 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 간이식 대기자에게 이와 같은 우선권이 주어지지 않기 때문에, 많은 수의 소아 뇌사 기증자 간이 성인 환자에게 이식되고 있다.

분할 간이식은 한 뇌사 공여자로 부터 구득한 간을 두 명의 수혜자 (주로 소아와 성인 각 1명씩)에게 이식하는 방법이다. 소아 뇌사 공여자의 수가 많지 않은 국내 현실에서 분할 간이식은 소아 간이식 대기자에게

뇌사자 간이식의 기회를 더 많이 부여하는 데에 기여한다. 과거 분할 간이식 대기자의 등록 조건에는 부모가 생체 기증자가 될 수 없는 조건에 부합해야 한다는 조항이 있어 이로 인해 분할 간이식 대기자 등록이 제한적이었다. 따라서, 2010년부터 2012년 3월 사이에 발생한 분할 가능 뇌사자 104명 중 실제로 분할 간이식이 이루어진 경우는 14.4%에 불과했다. 다행스럽게도 2013년 과거의 분할간이식 대기자 등록조건이 삭제되어 앞으로 분할간이식이 더욱 활성화되기를 기대할 수 있게 되었다.

소아 간이식 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 양성 다클론성 증식에서부터 단클론성 증식을 보이는 악성 질환까지 다양한 임상 양상을 보인다^{11,12}. PTLD 발생의 위험인자 중 가장 확실하게 알려진 것은 이식 후에 발생하는 EBV의 일차감염이며, 대부분의 성인에서 EBV의 항체가 발견되기 때문에 PTLD는 EBV naïve인 경우가 많은 소아 간이식 수혜자에서 더욱 중요한 문제가 된다. 따라서 PTLD의 발생률을 감소시키고자 EBV 감염의 예방 또는 선행적 치료(preemptive therapy)를 시행하기도 한다. PTLD 발생의 고위험 환자를 대상으로 acyclovir 또는 ganciclovir를 예방적 사

용에 대한 연구들은, 이 방법을 통해 PTLD 발생률을 감소시킬 수 있는 가능성을 제시하고 있다^{13,14}. 주기적인 EBV viral load 측정을 하며, viral load가 증가할 경우 항바이러스제 또는 면역글로블린 등을 선행적으로 사용하는 방법들도 보고된 바 있지만, PTLD 발생에 대한 EBV viral load의 양성 예측치가 낮은 것으로 알려져 있기 때문에 이 방법의 유용성에 대한 근거는 부족하다¹⁵.

김 등⁶(2013)에 의하면 우리나라 소아 간이식 534예 중 173예 (32.4%)의 EBV 감염이 발생하였으며, PTLD는 51예 (9.6%)가 발생하였다. 최 등^{16,17}(2003, 2004)이 보고한 바에 의하면 단일 기관에서 시행한 41예의 소아 간이식 중 PTLD는 5예 (12.2%) 발견되었다. PTLD가 진단된 환아들은 모두 고위험군 (공여자 EBV IgG positive - 수혜자 EBV naïve)에 포함되었으며, 전체 고위험군의 PTLD 발생률은 31.3% (5/16)이었다. 이 등¹⁸(2009)은 단일 기관에서 소아 간이식 후 발생한 PTLD 8예를 보고하였으며, 유병률은 5.4% 였다. 8명 중 7명이 간이식 당시 1세 미만의 소아였으며, 모두 tacrolimus를 복용하고 있었다.

2. 면역억제제의 합병증과 면역억제제 중단

고형장기이식 분야에서 비약적인 발전이 가능하게 되었던 이유 중 가장 중요한 것 중 하나는 강력한 면역억제제의 개발과 상용화일 것이다. 이 같은 현상은 소아 간이식에서도 예외는 아니었으며, tacrolimus와 같은 효과적인 면역억제제는 이 분야의 발전에 크게 기여하였다. 그러나 면역억제제 사

용의 이면에는 기회감염, 악성종양의 발생 등 연관된 부작용의 문제가 있으며, 면역억제제를 복용하는 기간이 성인에 비해 더 길 수 밖에 없는 소아 간이식 수혜자에서 그 중요성은 더욱 두드러진다.

Lerut 등¹⁹(2006)에 의하면 간이식 수혜자의 19.4%에서 면역억제제 중단이 가능하며, Takatsuki 등²⁰(2001)은 1) 간이식 후 2년 이상 경과, 2) 이식 후 이식간의 정상 기능 유지, 3) 생체 간이식, 4) 소아 간이식, 5) 면역억제제 중단 이후 1년 이상 이식간의 정상 기능 유지 등을 성공적인 면역억제제 중단에 유리한 조건으로 제시했다. Feng 등²¹(2012)은 상기 조건을 만족하는 20명의 소아 생체 간이식 수혜자에서 면역억제제를 36주 이상에 걸쳐 점차적으로 줄여 중단하는 전향적 연구를 시행하였으며, 이 중 12명(60%)에서 합병증 없이 완전 중단이 가능하였다. 소아 간이식 수혜자의 면역억제제 중단과 관련하여 국내에서 보고된 연구는 아직까지 없으며, 소수의 환자에서 면역억제제를 중단한 증례보고가 있다. 이 등²²(2009)은 면역억제제를 중단한 후에 이식간이 장기간 정상 기능을 유지하고 있는 5명의 소아 간이식 수혜자에 대한 보고를 하였으며, 이 환자들은 Takatsuki 등이 제시한 5가지 조건을 모두 4가지 이상 충족하였다.

그러나 면역억제제의 중단으로 인한 많은 이득과 소아 간이식에서 면역억제제 중단이 높은 가능성에도 불구하고, 면역억제제의 중단이 이식간의 장기적인 기능에 미칠 영향에 대해서는 정확히 알려진 바가 없다²³. 또한, 일부에서는 면역억제제를 중단한 수혜자의 이식간 조직검사서 섬유화 소견이 발

견된다는 주장도 있기 때문에 이와 같은 시도는 신중하게 시행되어야 할 것이다²⁴. 따라서 Ohe 등²⁵(2011)은 면역억제제를 중단하기 보다는 최소한의 농도로 유지하는 면역억제제 투여 방법을 제시하기도 하였다.

3. 간이식 이후의 성장

소아의 만성 간질환은 성장 부전을 동반할 수 있으며, 간이식 후에 환아는 따라잡기 성장을 통해 성장 부전이 교정되는 양상을 보인다²⁶⁻²⁸. 박 등²⁸(2005)은 국내에서 시행한 36예의 소아 간이식 수혜자의 수술 전후 신장의 차이를 비교하여 간이식 이후 성장의 양상을 분석하였다. 환아들의 신장은 이식 전에 평균 -1.2 zH [standard deviation score = (키-연령키평균)/연령키표준편차]에서 이식 2년 후에 평균 0.0 zH로 증가하였으며, 이 신장은 간이식 후 7년까지 유지되었다. 신장의 증가는 간이식을 받은 환아들의 기저질환에 따라 차이를 보이지 않았으며, 간이식 후 이식편의 기능 부전도 신장의 증가를 저하시키지 않았다. Tacrolimus의 사용으로 인해 소아 간이식 수혜자에서 스테로이드의 사용을 단기간 내에 중단하는 것이 가능해 졌으며, 이는 간이식 후 성장에 유리한 인자로 작용하였을 것이다^{27,29}.

결 론

소아 간이식은 면역억제제과 수술기법의 발전을 통해 소아의 다양한 간질환에 적용되며, 높은 성공율을 달성하고 있다. 그러나, 국내에서는 아직까지 뇌사 기증자가 충분하

지 못하기 때문에 환자의 부모가 생체 기증자가 되는 경우가 많으며, 분할 간이식의 활성화가 이 문제의 해결에 기여할 것으로 생각된다.

소아 간이식의 장기적인 합병증 중 PTLD는 환자에게 치명적인 결과를 초래할 수 있기 때문에 예방과 조기 진단을 위해 노력해야 한다. 이와 같은 문제의 원인은 만성적인 면역억제제 사용이며, 향후 더 많은 연구를 통해 일부 환자에서는 이식편의 정상 기능을 유지하면서 면역억제제를 중단할 수 있는 기회가 제공될 것이다.

참 고 문 헌

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. Arnon 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. Kim ST, Park YH, Lee KU, Yoon YK, Kim SW, Yang HK, Kim WK, Park KW: *An experience of liver transplantation in Korea*. J Korean Soc Transplant 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, Pp288-291
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, Jungman, 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. Lee JH, Ko JS, Seo JK, Yi NJ, Suh KS, Lee KU, Kang GH: *Posttransplant lymphoproliferative disorder after liver transplantation in pediatric patients: Report from a single-center over 21 years.* *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 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, Féray C, Yilmaz F, Falissard B, Roche B: *All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies.* *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
 26. Holt RI, Baker AJ, Jones JS, Miell JP: *The insulin-like growth factor and binding protein axis in children with end-stage liver disease before and after orthotopic liver transplantation.* *Pediatr Transplant* 2:76-84, 1998
 27. Bartosh SM, Thomas SE, Sutton MM, Brady LM, Whittington PF: *Linear growth after pediatric liver transplantation.* *J Pediatr* 135:624-31, 1999
 28. Park SJ, Rim SH, Kim KM, Lee JH, Choi BH, Lee SY, Chang SH, Lee YH, Lee SG: *Long-term growth of pediatric patients following living-donor liver transplantation.* *J Korean Med Sci* 20: 835-840, 2005
 29. Renz JF, de Roos M, Rosenthal P, Mudge C, Bacchetti P, Watson J, Roberts JP, Ascher NL, Emond JC: *Posttransplantation growth in pediatric liver recipients.* *Liver Transpl* 7:1040-55, 2001

Pediatric Liver Transplantation

Sanghoon Lee, M.D., Suk-Koo Lee, M.D.

*Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Samsung
Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Seoul, Korea*

Pediatric liver transplantation has evolved into a definite and effective therapeutic modality for various liver diseases in the pediatric patient. During the last 25 years, liver transplant outcomes in Korea have reached international standards and Korea has become the leader in living-donor liver transplantation. This review will present the cumulative outcomes of pediatric liver transplantation performed in Korea and will focus on other issues of interest involving pediatric liver transplant recipients, especially in the field of immunosuppression and post-transplant lymphoproliferative disease.

(J Kor Assoc Pediatr Surg 19(1):14~21), 2013.

Index Words : Liver transplantation, Pediatric, Children, Indication, Immunosuppression, Post-transplant lymphoproliferative disease

Correspondence : *Suk-Koo Lee, M.D., Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea*

Tel : 02)3410-3464, Fax : 02)3410-0040

E-mail: sukkoo.lee@samsung.com