



## 신장이식 면역억제요법 가이드라인 개발을 위한 권고안 적용 범위 및 핵심질문 선정

허승연<sup>1</sup> · 한나영<sup>1,2\*</sup> · 손민지<sup>1,2</sup> · 류정화<sup>2</sup> · 양재석<sup>2</sup> · 오정미<sup>1</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 약학대학, <sup>2</sup>서울대학교병원 장기이식센터

(2018년 12월 19일 접수 · 2019년 2월 27일 수정 · 2019년 3월 6일 승인)

### Formulation of the Scope and Key Questions of the Guideline Recommendations for Immunosuppressive Treatment in Kidney Transplantation

Seungyeon Huh<sup>1</sup>, Nayoung Han<sup>1,2\*</sup>, Minji Sohn<sup>1,2</sup>, Junghwa Ryu<sup>2</sup>, Jaeseok Yang<sup>2</sup>, and Jung Mi Oh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy & Research Institute of Pharmaceutical Science, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

<sup>2</sup>Transplantation Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

(Received December 19, 2018 · Revised February 27, 2019 · Accepted March 6, 2019)

#### ABSTRACT

**Background:** Although a growing number of guidelines and clinical researches are available for immunosuppressive treatment of post-transplantation, there is no clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients in Korea. Selection of a researchable question is the most important step in conducting qualified guideline development. Thus, we aimed to formulate key questions for Korean guideline to aid clinical decision-making for immunosuppressive treatment. **Methods:** Based on previous published guidelines review, a first survey was constructed with 29 questions in the range of immunosuppressive treatments. The experts were asked to rate the clinical importance of the question using a 5-point Likert scale. The questions reached 60% or more from the first survey and additional new questions were included in the second survey. In analyzing the responses to items rated on the 9-point scale, consensus agreement on each question was defined as 75% or more of experts rating 7 to 9. **Results:** In the first survey, 50 experts were included. Among the 29 questions, 27 were derived to get 60% or more importance and 3 new questions were additionally identified. Through the second survey, 9 questions were selected that experts reached consensus on 75% and over of the options. Finally, we developed key questions using PICO (patient, intervention, comparison, and outcome) methodology. **Conclusion:** The experts reached a high level of consensus on many of key questions in the survey. Final key questions provide direction for developing clinical practice guideline in the immunosuppressive treatment of transplantation.

**KEY WORDS:** Kidney transplantation, clinical guideline, evidence-based, key questions

신장이식은 회복 불가능한 말기신부전(end stage renal disease, ESRD) 환자에서 선택할 수 있는 치료방법 중 하나로, 말기부전의 장기를 정상 신기능을 가진 공여자의 신장으로 대체함으로써 정상기능의 신장으로 회복하는 치료방법이다.<sup>1)</sup> 다른 치료방법인 혈액투석에 비해 초기 수술비용이 많이 들지만 삶의 질과 장기적 관리비용을 비교하였을 때, 비용-효용적이며 장기부전으로 인한 사망위험을 줄여 환자의 생존율을 향상시킬 수 있기 때문에 환자들이 가장 선호한다.<sup>2)</sup> 국내 질병 관리본부 산하 장기이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing, KONOS)의 2017년 장기등 이식 및 인체조직 기증 통

계 연보에 따르면 장기이식 의료기관별 신장이식 건수는 매해 늘어나고 있지만 이와 함께 신장이식 대기자도 매해 증가하여 현재 약 21,000명이 넘는 환자가 대기 중으로<sup>3)</sup> 한번 이식받은 장기를 최대한 오래 사용하는 것이 중요하다. 신장이식은 고가의 수술비 외에도 면역억제요법의 유지비, 기타 합병증 및 동반질환 관리비 등에 의해 평균 연간 천만원 이상의 유지비용으로 개인 경제적 부담이 높기 때문에, ESRD로의 재이행으로 투석을 시행하고 이후 재이식을 받게 되면 평균 연간 4천4백만원 이상의 관리비용이 더 증가하게 된다.<sup>4)</sup> 이식장기의 장기적 생존율에 영향을 미치는 요인들 중 급성 거부반응과 기

\*Correspondence to: Nayoung Han, College of Pharmacy & Research Institute of Pharmaceutical Science, Seoul National University, 1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul, 08826, Republic of Korea  
Tel: +82-2-740-8553, Fax: +82-2-766-9560  
E-mail: hans1217@snu.ac.kr

저 신장질환의 재발이 큰 부분을 차지하며,<sup>5)</sup> 이를 예방하기 위해 면역억제요법 치료를 시행하고 있다.<sup>6)</sup> 현재 면역억제요법은 이식 전후 시기와 목적에 따라 탈감작요법(desensitization), 유도요법(induction therapy), 유지요법(maintenance therapy) 등으로 구분되어 다양한 약물이 개발되어 사용되고 있다.<sup>7)</sup> 신장이식 환자의 장기적인 성과 향상을 위해서는 환자에게 맞는 면역억제제 요법이 중요하며, 이를 위해 근거기반의 표준화된 약물요법지침이 필요하다.

임상진료지침은 ‘특정 임상상황에서 보건 의료 제공자와 환자 사이의 의사결정을 돕기 위해 과학적으로 근거를 검토하여 체계적으로 개발된 권고를 기술한 것’으로 궁극적으로 환자 진료의 질을 향상시키는 것을 목표로 한다.<sup>8)</sup> 임상진료지침을 이용하면 근거기반의 적절한 진료 또는 치료전략을 제안함으로써 환자에게 가장 적합한 치료를 제공할 수 있기 때문에 WHO나 영국<sup>9)</sup>이나 캐나다<sup>10)</sup>, 미국<sup>11)</sup> 등 신장이식이 활발하게 이루어지고 있는 국외 여러 나라에서는 각 나라의 의료환경과 환자의 특성을 고려한 임상진료지침들을 개발하고 있다. 그러나 아직까지 국내에는 신장이식 환자 관리를 위한 가이드라인이 부재하며, 각 기관에서 조금씩 다른 프로토콜을 가지고 임상현장에서 적용하고 있기 때문에 표준화된 치료에 대한 니즈가 높다. 앞으로 신장이식은 더욱 증가할 것이고 신장이식 성과 향상을 위한 다양한 약물의 개발로 면역억제요법은 더욱 복잡해질 것이기 때문에, 신장이식 전후 면역억제요법에 대한 임상진료지침에 대한 니즈는 더욱 커질 것이다. 따라서 본 연구에서는 신장이식에서 면역억제요법 임상진료지침 개발을 위한 토대를 마련하고자 권고의 범위를 설정하고 권고안 마련을 위한 핵심질문을 선정하고자 하였다.

## 연구 방법

### 기존 가이드라인 검토를 통한 후보 질문 선정

본 연구에서 핵심질문을 도출하기 위해 기존 가이드라인의 핵심질문들을 검토하였다. 현재 임상현장에서 가장 많이 사용되는 국외 가이드라인으로서 2009년 세계이식학회(The Transplantation Society, TTS) 및 세계신장학회(International Society of Nephrology, ISN)에서 발간한 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients<sup>11)</sup>와 2017년 영국신장학회(Renal Association, RA)에서 발간한 Clinical Practice Guideline Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient<sup>9)</sup>, 그리고 2018년 British Columbia 이식학회(BC Transplant Society)에서 발간한 Clinical Guidelines for Kidney Transplantation<sup>10)</sup> 총 3개 가이드라인을 수집하였다. 세 가이드라인 중 면역억제요법과 관련되어 가장 넓은 범위의 권고안을 제안하는 KDIGO 가이드라인과 RA 가이드라인을 선정하여 면역억제요법과 관련된 권고안들

을 추출하였다. 두 가이드라인의 권고안을 비교하고 면역억제요법의 목적 및 시기별로 분류하여 한국 신장이식 가이드라인의 후보 질문을 선정하였다.

### 핵심질문 선정을 위한 설문조사

한국 신장이식 가이드라인 개발에 필요한 핵심질문 선정을 위해 설문조사를 계획하였다. 설문조사는 전문가들의 동의를 통한 합의를 이끌어 내기 위해 반복 설문방법으로 구성하였으며, 1차 설문조사에서 후보를 선정한 후 2차 설문조사에서 합의에 도달한 핵심질문을 선정하고자 하였다. 설문조사연구의 프로토콜은 서울대학교 생명윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. SNU-18-02-010). 설문조사의 대상은 임상진단 및 치료전문가와 약물요법 전문가로 구성하고자 하여 대한이식학회와 대한신장학회의 회원으로서 신장이식의 임상경력이 있는 의사(외과 및 내과 모두 포함), 간호사, 약사, 그리고 신장이식 코디네이터 등을 포함하였다. 1차 설문조사는 대한이식학회 학술대회에서 학회차원의 홍보를 통해 설문조사 시행에 대하여 알려 자발적으로 연구참여자를 모집하여 시행하였고, 1차 설문조사 완료 시 2차 설문조사 참여 여부에 대한 동의를 받아 2차 설문조사의 대상자를 확보하였다.

1차 설문조사는 기존 국외 신장이식 가이드라인 권고안을 토대로 국내 신장이식 가이드라인의 수용개작 시 포함할 수 있는 29개의 후보질문으로 구성하였다. 각 후보질문에 대해 한국 신장이식 가이드라인에서 다루기에 중요한 정도를 5점 리커트 척도(Likert scale)로 평가하였다. 1점은 해당 권고사항을 포함하는 것이 ‘매우 적절하지 않음’으로 정의하였고, 5점은 ‘매우 적절함’으로 정의 하였다. 또한 신규직접 권고안 개발을 위해 추가적으로 필요하다고 생각되는 주제에 대한 의견을 조사하였다. 2차 설문조사에서는 1차 설문조사에서 5점 만점 중 3점 이상의 중요도, 즉 60% 이상의 중요도가 있다고 도출된 27개의 질문들과 1차 설문조사에서 전문가들이 새롭게 제안한 3개의 질문들을 추가하여 총 30개의 질문을 토대로 한국 신장이식 가이드라인에 포함할 것인지에 대한 동의 정도를 9점 리커트 척도로 평가하였다. 1점은 해당 핵심질문에 대하여 ‘전혀 동의하지 않는다’로 정의하였고, 9는 ‘매우 동의한다’로 정의하였다. 2차 설문조사 결과에서 응답자들의 75% 이상이 동의할 경우 한국 신장이식 가이드라인의 최종 핵심질문으로 선정하였다. 최종 선정된 핵심질문은 권고안을 적용할 대상 집단(patient, P), 권고하는 약물요법(intervention, I), 비교할 대조요법(comparator, C), 그리고 권고를 통해 달성하고자 하는 성과(outcome, O) 형식으로 구성하여 구체적으로 제시하였다.

### 통계분석

설문조사에 참여한 대상자들의 인구학적 정보는 기술통계 분석을 시행하여 특성을 설명하였다. 1차 설문조사의 결과는

각 후보 질문별 5점 척도 중 획득한 점수의 평균과 표준편차를 계산하였고, 5점을 만점으로 백분율로 환산하여 중요도를 산출하였다. 3점 이상의 중요도, 즉 백분율로 환산하여 60% 이상의 중요도를 가지는 질문을 선정하였다. 2차 설문조사의 결과는 9점 척도에 대해 스케일별 응답자 수 및 평가한 점수를 가지고 평균값을 계산한 후 9점 만점의 백분율로 환산하여 동의율을 산출하였다. 설문조사 결과의 통계분석은 Microsoft Excel 2016을 이용하였다.

## 연구 결과

### 기존 가이드라인 검토를 통한 후보 질문 선정

KDIGO 가이드라인과 RA 가이드라인에서 면역억제요법과 관련된 권고안을 검토한 결과, 두 권고안 모두 ‘유도요법’과 ‘초기 및 장기 유지요법’, ‘면역억제요법의 모니터링’, 그리고 ‘이식 후 거부반응 치료요법’로 나누어 분류하고 있었다. 수집한 두 가이드라인의 권고안을 추출하여 핵심질문의 후보 질문으로 29개를 선정하였다. 29개의 후보 질문을 면역억제요법의 시기와 목적에 따라 분류한 결과, (1) 유도요법 4개, (2) 초기 유지요법 9개, (3) 장기 유지요법 9개, 그리고 (4) 거부반응 치료요법 관련 질문이 7개였다.

### 핵심질문 선정을 위한 설문조사

1차 설문조사에서는 총 29개의 후보 질문들에 대한 중요도 정도를 평가하였다. 1차 설문조사에 참여한 전문가는 전문의 30명(60%), 간호사 혹은 이식코디네이터 14명(28%), 그리고 약사 5명(10%)이었다(Table 1). 전문가의 실무 경력은 1년 이상 5년 미만인 19명(38%), 5년 이상 10년 미만인 14명(28%)으로 전체의 60%를 차지하였고, 20년 이상의 임상경력을 가진 전문가도 7명(14%)이 참여하였다. 한국 가이드라인으로의 포함 중요도에 대해 5점 척도로 평가한 결과, 29개의 후보 질문 중 6개는 80% 이상의 중요도를 획득하였고, 가장 중요하다고 도출된 질문은 ‘신장이식 전 면역억제제를 시작하는 것이 효과적인가?’였다(Table 2). 70% 이상 80% 미만 수준의 중요도를 획득한 질문은 29개 중 16개로 가장 많았으며, 60% 이상 70% 미만의 중요도를 가지는 질문은 5개로, 1차 설문조사에서 선정된 질문은 총 27개였다. 응답자 중 2명이 1년 미만의 임상경력을 가진 것으로 파악되어 2명을 제외하고 48명의 응답을 추가로 분석한 결과에서도 60% 이상의 중요도를 가지는 질문은 27개로 동일하였다. 60% 미만의 중요도를 획득한 질문으로는 ‘면역 저위험 환자에서 이식 후 초기에 스테로이드 사용을 중단하는 것이 안전한가?’와 ‘유지요법으로 사용하는 mycophenolate의 혈중농도를 모니터링 해야 하는가?’로, 국내 주요 기관들의 신장이식 치료지침과 이견을 보이는 질문이었다. 1차 설문조사에서 주관식 질문을 통해 추가적으로 포함하

**Table 1.** Characteristics of participants

	Survey 1 Participants (n=50)	Survey 2 Participants (n=11)
<b>Gender</b>		
Male	24 (48.0%)	4 (36.4%)
Female	26 (52.0%)	7 (63.6%)
<b>Health Professionals</b>		
Doctor	30 (60.0%)	4 (36.4%)
Nurse or coordinator	14 (28.0%)	4 (36.4%)
Pharmacist	5 (10.0%)	3 (27.3%)
No answer	1 (2.0%)	0
<b>Clinical practice experience</b>		
< 1 year	2 (4.0%)	0
≥ 1 year and < 5 years	19 (38.0%)	5 (45.5%)
≥ 5 years and < 10 years	14 (28.0%)	4 (36.4%)
≥ 10 years and < 15 years	6 (12.0%)	0
≥ 15 years and < 20 years	1 (2.0%)	0
≥ 20 years	7 (14.0%)	2 (18.2%)
No answer	1 (2.0%)	0

야 할 주제 또는 질문에 대해 의견을 수렴한 결과, 3개의 질문이 도출되었다: (1) 이식 후 항대사제 중 일차로 azathioprine이나 mizoribine보다 mycophenolate 제제가 효과적이고 안전한가?, (2) 세포매개 거부반응의 치료에서 가장 적절한 스테로이드 용량, 용법은 무엇인가?, 그리고 (3) ABO 혈액형 부적합 또는 human leukocyte antigen(HLA) 감작 환자에서 가장 효과적인 탈감작 치료요법은 무엇인가?

2차 설문조사는 1차 설문조사 종료 시점에 2차 설문조사 참여에 동의한 11명을 대상으로 하였다(Table 1). 30개의 후보 질문 중 75% 이상의 동의율을 얻은 질문은 총 9개로, 모두 100%의 동의율을 보였다(Table 2). 9개의 질문들은 1차 설문조사부터 포함된 6개의 질문과 1차 설문조사에서 새롭게 제안된 3개의 질문이었다: (1) I-3: 면역저위험 또는 중등도 위험 환자의 유도요법으로 인터루킨-2 수용체 길항제가 효과적인가?, (2) I-4: 면역고위험 환자의 유도요법으로 림프구 고갈성 항체가 효과적인가?, (3) M-1: 거부반응 예방을 위한 유지요법으로 면역억제제의 복합치료가 효과적이고 안전한가?, (4) M-2: 유지요법으로 칼시뉴린 저해제 중 어떤 약물이 가장 효과적인가?, (5) M-7: 항대사제 중 mycophenolate가 azathioprine이나 mizoribine보다 일차 약제로 효과적인가?, (6) R-1: 조직검사로 확인된 경계성 변화는 치료해야 하는가?, (7) R-3: 세포매개 급성 거부반응의 치료로 어떤 스테로이드 치료방법이 가장 효과적인가?, (8) R-6: 항체매개 거부반응에 가장 효과적인 치료방법은 무엇인가?, 그리고 (9) D-1: ABO 혈액형 부적합 또는 HLA 감작 환자에서 가장 효과적인 탈감작 치료는 무엇인가?

**Table 2.** Results of the survey to select clinical questions of recommendations on immunosuppressive therapies

Questions		Survey 1	Survey 2
		Importance (%)	Agreement (%)
<b>Induction therapy</b>			
I-1	Is it effective to use immunosuppressants before the kidney transplantation?	86.4	72.7
I-2	Is biological agents effective for induction therapy?	78.8	36.4
I-3	In patients at low or moderate immunological risk, is IL2-RA effective?	75.6	100
I-4	In patients at high immunological risk, is lymphocyte depleting antibodies effective?	72.0	100
<b>Maintenance therapy (initial)</b>			
M-1	Is combination treatment of immunosuppressants as maintenance therapy effective to prevent the rejection after transplantation?	84.0	100
M-2	Which CNI is safe and effective for the first-line maintenance therapy?	80.0	100
M-3	Should CNI treatment be initiated before transplantation?	73.6	18.2
M-4	Who needs to change from immediate release formulated tacrolimus to slow release formulation for maintenance therapy?	68.8	36.4
M-5	Is it effective to change from TAC to CSA or mTOR inhibitors, if the patients suffer intolerable or adverse reactions to tacrolimus?	75.2	36.4
M-6	Which antimetabolites is the first-line as maintenance therapy?	79.6	36.4
M-7	Is mycophenolates more effective and safe than azathioprine or mizoribine as an initial maintenance therapy?	-	100
M-8	Does MMF provide equivalent efficacy and tolerability with MPS?	74.4	36.4
M-9	Is it safe to discontinue steroids early for patients with low immunological risk?	58.4	-
M-10	Is it safe to use mTOR inhibitors in early transplantation period?	72.4	18.2
<b>Maintenance therapy (long-term)</b>			
M-11	What is the most effective and safe regimen for long term maintenance therapy?	67.6	45.5
M-12	Is it effective and safe to continue CNI-based immunosuppressive therapy?	77.2	45.5
M-13	Is it safe to continue at low dose if steroids are not withdrawn?	73.2	72.7
M-14	Is it the most efficient method to measure blood levels of CNIs for monitoring immunosuppressive effects?	82.8	54.5
M-15	What is the most appropriate parameter to monitor the effects of CSA?	69.0	45.5
M-16	What is the most appropriate parameter to monitor the effects of TAC?	74.4	45.5
M-17	When is the best time for taking blood sample to monitor the levels of CNIs?	66.0	45.5
M-18	Should therapeutic levels of mycophenolates be monitored?	56.4	-
M-19	Should therapeutics levels of mTOR inhibitors be monitored?	71.2	27.3
<b>Rejection therapy</b>			
R-1	Should biopsy-proven borderline change be treated?	72.0	100
R-2	What is the first-line therapy to treat acute rejection?	85.2	72.7
R-3	What is the most appropriate corticosteroids regimen to treat T-cell mediated acute rejection?	-	100
R-4	Is it effective to continue steroids after acute rejection treatment?	74.0	36.4
R-5	Is it effective to treat with lymphocyte depleting agents for refractory or relapsed acute cellular rejection after corticosteroids treatment?	70.8	18.2
R-6	Which treatments is the most effective for antibody mediated acute rejection?	83.2	100
R-7	Which treatment is the most effective for acute rejection on antibody incompatible transplantation?	71.6	63.6
R-8	Which is the most effective and safe antimetabolites after treating acute rejection?	64.4	18.2
<b>Desensitization therapy</b>			
D-1	Which treatment is the most effective as desensitization therapy for ABO incompatibility or HLA sensitized kidney transplantation?	-	100

CNI, calcineurin inhibitors; CSA, cyclosporine; HLA, human leukocyte antigen; IL2-RA, interleukin-2 receptor antagonists; MMF, mycophenolate mofetil; MPS, mycophenolate sodium; mTOR, mammalian target of rapamycin; TAC, tacrolimus

**Table 3.** Key questions formulation using PICO format

Key Question	Patient/Population			Intervention/Comparison		Outcomes	Healthcare Setting	Adaptable Guideline
	Age	Gender	Risk	Comparator 1	Comparator 2			
<b>Desensitization therapy</b>								
What is the most effective desensitization therapy for ABO incompatibility or HLA sensitized kidney transplant patients?	Not assigned	Not assigned	Not assigned	Plasmapheresis and/or immunoglobulin and/or rituximab	Placebo/ other single or combination therapy	Acute rejection, graft survival, patient survival, infection (total)	Inpatient	BTS
<b>Induction therapy</b>								
Is an IL2-RA effective as an induction therapy for low- or medium immunologic risk kidney transplantation?	Not assigned	Not assigned	Low or medium	IL2-RAs	Placebo/ no treatment	Acute rejection, graft survival, patient survival, infection (total)	Inpatient	KDIGO, RA
Is lymphocyte-depleting antibodies, such as ATG, effective as induction therapy in high-risk patients?	Not assigned	Not assigned	High	ATG	IL2-RAs	Acute rejection, graft survival, patient survival, infection (total)	Inpatient	KDIGO, RA
<b>Maintenance therapy</b>								
Which CNI is the most safe and effective for maintenance immunosuppression after kidney transplantation?	Not assigned	Not assigned	Not assigned	Tacrolimus	Cyclosporine	Rejection, graft survival, patient survival, renal function, infection (total), malignancy	In/ outpatient	KDIGO, RA
Which antimetabolite is the most safe and effective for maintenance immunosuppression after kidney transplantation?	Not assigned	Not assigned	Not assigned	Mycophenolate	Azathioprine or mizoribine	Rejection, graft survival, patient survival, renal function, infection (total), malignancy	In/ outpatient	KDIGO, RA
Is mTOR inhibitors effective to use early after transplantation than CNI?	Not assigned	Not assigned	Not assigned	mTOR inhibitors (sirolimus or everolimus)	CNIs (cyclosporine or tacrolimus)	Rejection, graft survival, patient survival, renal function, infection (total), malignancy	In/ outpatient	KDIGO, RA
<b>Rejection therapy</b>								
Should biopsy proven borderline change be treated?	Not assigned	Not assigned	Not assigned	Corticosteroids	Placebo/no treatment	Rejection, graft survival, patient survival, renal function, infection (total)	Inpatient	KDIGO, RA
What is the optimal treatment for T-cell mediated acute rejection?	Not assigned	Not assigned	Not assigned	Corticosteroids	ATG	Graft survival, patient survival, renal function, infection (total)	Inpatient	KDIGO, RA
Which treatment is the most effective and safe for antibody mediated acute rejection?	Not assigned	Not assigned	Not assigned	Plasma exchange and/or immunoglobulin and/or bortezomib and/or rituximab	no treatment and/or steroid pulse and/or other single or combination therapy	Graft survival, patient survival, renal function, infection (total)	Inpatient	KDIGO, RA

ATG, antithymocyte globulin; BTS, British Transplantation Society; CNI, calcineurin inhibitor; HLA, human leukocyte antigen; IL2-RA, interleukin-2 receptor antagonist; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; mTOR, mammalian target of rapamycin; RA, Renal Association

최종적으로 선정된 9개의 질문을 핵심질문으로 확정하였으며, 면역억제요법의 시기 및 목적에 따라 분류하였을 때 (1) 탈감작 치료요법 1개, (2) 유도요법 2개, (3) 유지요법 3개, 그리고 (4) 거부반응 치료요법이 3개였다. 핵심질문을 구체화하기 위해 PICO에 따라 세부적으로 기술하였으며, 핵심질문에 대한 근거기반 권고안을 적용할 의료환경을 제시하여 핵심질문의 의미를 더욱 명확히 하였다. 또한 각 핵심질문별 수용개작할 수 있는 가이드라인을 제시하였다(Table 3).

## 고 찰

본 연구에서는 기존 가이드라인들의 검토와 전문가들의 의견을 수렴하여 가이드라인 개발 지침에 따라 한국 신장이식 임상진료지침에서 다루어야 할 핵심적인 주제와 질문을 선정하고자 하였다. 핵심질문을 통해 연구결과를 종합하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 통해 근거를 종합하게 되며 권고안의 방향과 범위, 근거의 깊이를 결정할 수 있으므로 핵심질문 선정은 임상진료지침 개발 전 단계에서 가장 중요하고 필수적인 과정이다.<sup>12,13)</sup>

본 연구에서는 신장이식 전문가를 대상으로 2회에 걸쳐 의견을 수렴한 결과, 최종적으로 9개의 핵심질문을 선정하였으며, 그 중 6개는 기존 가이드라인에서 중요하게 다루는 질문이었고 3개는 본 연구를 통해 새롭게 제안된 질문이었다. 핵심질문 선정의 기준은 중요도와 한국 임상진료지침 포함에 대한 동의 정도였으며, 국내 임상 현장에 종사하고 있는 전문가들의 의견을 수렴하였으므로 실제 임상현장에서 필요로 하고 권고안으로의 개발이 중요한 내용으로 도출된 것이라고 볼 수 있다. 다만, 1차 설문조사에 1년 미만의 임상경력을 가진 응답자가 2명이 포함되어 이들을 제외하고 분석을 시행했을 때에도 결과에는 차이가 없었는데, 이는 2명의 응답자가 박사 또는 전문의로서 그동안의 임상 및 연구경력을 토대로 평가를 한 것으로 생각된다. 핵심질문은 가이드라인이 적용되는 임상 현장의 니즈, 대상 집단, 가이드라인이 적용됨에 따른 긍정적 혹은 부정적 결과를 포함하는 범위 안에서 권고안으로의 개발이 가능해야 하고, 근거들을 기반으로 권고안이 작성되었을 때 실현 가능한지도 중요하게 고려해야 하기 때문에,<sup>14)</sup> 학회들 기반으로 전문가들의 의견을 수렴하는 것은 가장 효과적인 방법이라 할 수 있다.

핵심질문을 도출함에 있어 일차적으로 외국의 가이드라인에서 다루는 임상질문들을 검토하고 이에 대해 중요도를 평가하였는데, 이때 본 연구에서는 ISN의 KDIGO 가이드라인과 영국 RA의 가이드라인, 그리고 영국 BC Transplant Society에서 발간한 가이드라인을 사용하였다. 현재 전 세계적으로 신장이식과 관련한 연구에서 도출된 9개의 핵심질문을 주제에 따라 분류하면 탈감작 치료요법과 유도요법, 초기 및 장기 유

지요법과 거부반응 치료요법이었으며, 이는 환자가 신장이식을 계획하고, 이식 수술을 받고, 이식 수술 후 장기적인 관리를 받는 전 과정에서의 면역억제요법을 반영하고 있음을 알 수 있다. 특히 탈감작 치료요법은 전문가들에 의해 새로 제안된 핵심질문으로, 최근 ABO 혈액형 불일치나 HLA 항원-항체 반응이 양성인 기증자와 수혜자 간 신장이식이 증가하고 있는 현실을 잘 반영하고 있다. 전 세계적으로 효과적이고 안전한 면역억제제들의 개발로 이제까지는 신장이식의 위험군이었던 ABO 혈액형 불일치와 HLA 감작 환자의 이식이 증가하고 있으며,<sup>15)</sup> 우리나라에서도 이러한 환자들에 대한 다양한 면역억제요법들이 시도된 바 있다.<sup>16,17)</sup> 그러나 아직까지 대부분의 연구들이 일관된 효과들을 보이지 않으며, 연구들에서 다루는 치료법들 중 국내에서 허가되지 않은 의약품이나 치료방법들이 있어 재평가가 필요하다. 신장이식 전 유도요법 또한 탈감작 치료요법과 마찬가지로 최근 개발된 신약들의 효과를 평가하고, 국내에서 허가된 약물요법에 대한 재평가가 필요하며, 특히 탈감작 치료를 받은 고위험 환자에서의 새로운 유도요법 전략 마련이 필요하므로 한국 신장이식 임상진료지침에 필수적인 질문이라고 볼 수 있다. 유지요법에 대해서는 기존 가이드라인들에서도 충분히 많은 연구들을 토대로 근거를 제시하고 있다. 그러나 기존 가이드라인에는 국내에서 수행된 연구가 반영되지 않았거나 포함된 연구들이 이식 후 단기적인 성과만을 평가하고 있거나, 혹은 아시아의 몇 나라에만 허가된 약물이 반영되지 않아 그대로 적용하기에 제한적인 경우가 많아 재평가가 필요하다고 판단하였다. 추가적으로, 연구진이 개발하고자 하는 신장이식 임상진료지침의 최종 목적이 신장이식 환자의 장기적인 이식성과 향상이므로, 장기적 성과에 영향을 미치는 거부반응을 예방 및 치료할 수 있는 권고안을 마련할 수 있도록 관련된 핵심질문도 도출되어, 면역억제제에 대한 전반적인 평가 및 권고안 마련이 가능하게 되었다.

이러한 의의에도 불구하고 본 연구에는 몇 가지 한계가 있다. 첫째로, 후보 질문을 도출함에 있어 전 세계적으로 가장 널리 사용되는 두 개의 가이드라인을 포함하였으나, 해당 가이드라인에서 다루는 근거 문헌들이 대부분 외국인을 대상으로 수행된 연구결과이기 때문에, 우리나라 환자의 특성을 제대로 반영하지 못한다는 것이다. 이러한 한계를 극복하기 위해 내부 연구진과 전문가들의 의견을 수렴하여 후보 질문이 한국인을 대상으로 하는 가이드라인에 적용할 수 있도록 질문의 내용을 수정·보완하고자 하였으며, 이에 따라 최종 핵심질문에서는 용어와 표현을 다듬어서 제시하였다. 둘째로, 1차 설문조사에서는 50명의 전문가가 참여하여 의견을 제안하여 중요한 질문들을 선정하였고, 2차에서 선정된 질문들에 대한 동의 정도를 평가하고자 하였으나 2차 설문조사에 참여한 전문가 수가 적어 소수의 전문가들의 의견에 따라 치우침이 발생했을 수 있다. 그럼에도 불구하고 면역억제요법의 전문가인 의사와

간호사, 약사가 고르게 포함되었으며, 도출된 결과 또한 신장 이식 전후 면역억제제 사용의 전 범위를 포괄하고 있어, 임상 진료지침의 우선적인 핵심질문으로 타당하다고 판단하였다. 그러나 향후 신장이식 분야의 주요 이슈와 신약 개발 등을 고려하여 추가적인 핵심질문을 선정하거나, 본 연구에서 도출된 핵심질문의 수정·보완이 필요할 수 있겠다. 뿐만 아니라, 본 연구의 핵심질문의 범위를 면역억제요법으로 제한한 것도 한계 점이라 볼 수 있다. 신장이식 환자에서의 장기적 이식성과 향상을 위해서는 적절한 면역억제요법과 더불어 감염의 예방 및 치료<sup>18)</sup>, 신장이식에 의한 합병증의 예방 및 관리<sup>19)</sup> 또한 매우 중요하다. 따라서 면역억제제의 사용으로 인한 기회감염이나 합병증 관리에 대한 핵심질문을 도출하는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보이며, 이를 통해 신장이식 환자의 종합적 약물 요법 관리 임상진료지침을 개발할 수 있을 것이다.

## 결 론

본 연구의 결과로, 신장이식 환자에서 장기적인 이식성과 향상을 위한 근거기반의 가이드라인 개발에 앞서 권고안 마련이 필요한 9개의 핵심질문을 선정하였으며, 핵심질문을 인구집단, 관심 중재, 비교 중재, 그리고 임상결과로 나타냄으로써 신장이식의 장기적 이식성과 향상을 위한 임상진료지침 개발의 방향과 범위를 제시할 수 있었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것으로 이에 감사드립니다(과제고유번호: HC17C0080).

## References

1. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, *et al.* Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993;270(11):1339-43.
2. Kim SI, Kim YS, Kim MS, *et al.* A renal transplantation and hemodialysis cost-utility analysis in patients with end-stage renal disease. *J Korean Soc Transplant* 2010;24(3):173-81.
3. Korean Network for Organ Sharing (KONOS). Annual report of the transplant 2017 [Internet]. Seoul (KR): Korean Network for Organ

- Sharing, c2018 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <http://www.konos.go.kr>.
4. Kim SH, Jo MW, Go DS, *et al.* Economic burden of chronic kidney disease in Korea using national sample cohort. *J Nephrol* 2017;30(6):787-93.
5. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int* 2014 Jan;27(1):19-27.
6. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999;353(9158):1083-91.
7. Kalluri HV and Hardinger KL. Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future. *World J Transplant* 2012;2(4):51-68.
8. Field MJ and Lohr KN. Clinical practice guideline: directions for a new program. Washington D.C.: National Academy Press 1990;8-18.
9. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, *et al.* Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol* 2017;18(1):174.
10. BC Transplant Society. Clinical Guidelines for Kidney Transplantation [Internet]. Canada: Provincial Health Services Authority, c2018 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <http://www.transplant.bc.ca/health-professionals/transplant-clinical-guidelines/guidelines-for-transplant>.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
12. Woolf S, Schünemann HJ, Eccles MP, *et al.* Developing clinical practice guidelines: types of evidence and outcomes; values and economics, synthesis, grading, and presentation and deriving recommendations. *Implement Sci* 2012;7:61.
13. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, *et al.* Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318(7182):527-30.
14. Entwistle VA, Watt IS, Davis H, *et al.* Developing information materials to present the findings of technology assessments to consumers. The experience of the NHS Centre for Reviews and Dissemination. *Int J Technol Assess Health Care* 1998;14(1):47-70.
15. Lee S and Kang DH. ABO-incompatible kidney transplantation. *Ewha Med J* 2015;38(1):7-13.
16. Yoon HE and Yang CW. Renal transplantation in highly sensitized recipients. *J Korean Soc Transplant* 2008;22:8-12.
17. Yu H, Kim YJ, Kwon SW, *et al.* ABO incompatible living donor kidney transplantation with rituximab and plasmapheresis: A single center experience. *Korean J Nephrol* 2011;30:386-93.
18. Karuthu S and Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(12):2058-70.
19. Silkensen JR. Long-term complications in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(3):582-8.