

연구보고서 2019-20-025

www.nhimc.or.kr

국내 신장이식 생체 기증자에서 임신성 고혈압 및 자간전증 연구

이형순 · 이진호 · 이용규 · 이형호 · 이수연
윤소라 · 배세진 · 이주한 · 허규하

NHIS

2019 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital

국민건강보험

National Health
Insurance Service

일산병원

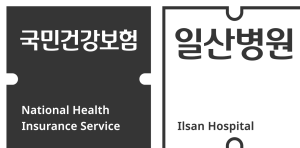
Ilsan Hospital

연구보고서

2019-20-025

국내 신장이식 생체 기증자에서 임신성 고혈압 및 자간전증 연구

이형순 · 이진호 · 이용규 · 이형호 · 이수연
윤소라 · 배세진 · 이주한 · 허규하



[저 자]

| | | |
|---------|-----------------------|-----|
| 책임 연구자: | 국민건강보험 일산병원 외과 | 이형순 |
| 공동 연구원: | 국민건강보험 일산병원 외과 | 이진호 |
| | 국민건강보험 일산병원 신장내과 | 이용규 |
| | 국민건강보험 일산병원 비뇨기과 | 이형호 |
| | 국민건강보험 일산병원 장기이식센터 | 이수연 |
| | 국민건강보험 일산병원 연구소 연구분석팀 | 윤소라 |
| | 국민건강보험공단 빅데이터실 | 배세진 |
| | 연세대학교 의과대학 외과 | 이주한 |
| | 연세대학교 의과대학 외과 | 허규하 |

연구관리번호

IRB 번호

NHIS-2019-20-025

NHIMC-2019-07-024

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀둡니다.

머리말

신장이식은 말기 신부전 환자의 가장 효과적인 신 대체 요법으로, 최근 평균수명 연장 및 만성신부전의 증가로 인한 신장이식 수요는 지속적으로 늘고 있지만 뇌사자 장기 기증 부족으로 인해 신장이식을 기다리는 대기자 수는 지속적으로 증가하고 있다. 뇌사자로부터 장기 이식이 활성화되면서 점차 이식 건수가 증가되고 있는 추세이기는 하지만 이식 대기자에 비해 아직도 턱없이 부족한 실정으로, 뇌사자 장기 기증 활성화뿐만 아니라 생체 신장이식 활성화를 통하여 이러한 장기 수요와 공급의 불균형을 함께 개선해 나가야 할 필요성이 있다.

생체 신장이식에 있어 가장 중요하게 고려해야 할 요소는 신장 공여자의 건강과 안정성이다. 따라서 적절한 공여자의 선정과 수술 전후 공여자의 관리가 무엇보다 중요하고 추후 장기적인 삶의 질 관리도 필요하다. 현재까지의 많은 연구결과에 따르면, 내과질환이 없는 18세 이상 60세 미만의 성인은 신장 제공 후에도 삶의 질, 신장 기능 장애, 생존율에 크게 영향을 받지 않는다고 알려져 있다. 뿐만 아니라 생체 신장 이식은 뇌사자 신장이식에 비해 임상경과가 좋고 수혜자에게 보다 많은 혜택을 제공할 수 있는 장점을 갖고 있으므로 생체 신장 제공에 대한 안정성을 평가하고 안전한 범위 내에서 제공 가능한 생체 신장 기증자의 범위를 확대한다면 보다 많은 환자들이 이식 혜택을 받을 수 있을 것이다. 국외에서는 생체 신장이식에 대한 안정성 및 이식 후 삶의 질에 대한 연구들이 다수 보고되고 있으나 국내에서는 이에 대한 연구가 아직 미비하며, 생체 신장 제공의 안정성에 대한 연구가 요구되고 있다. 특히 가임기 여성에서 신장 기증 이후 임신성 고혈압과 자간전증이 증가한다는 보고들이 있어 신장 기증 이후 임신 관련 합병증 발생 가능성에 대한 연구가 필요한 실정이다.

이번 연구는 2007~2018년 국민건강보험 청구 자료를 이용하여 국내 생체 신장 이식 기증자에서 임신중독증 발생 현황 및 임신 예후를 일반인 산모와 비교하고, 생체 신장 기증자에서 임신중독증 발생의 위험인자를 분석하여 추후 안전한 임신의 기회를 제공하기 위해 시행되었다.

머리말

본 연구 결과가 생체 신장 기증자에서 임신 관련 안전성의 과학적 근거를 제시할 수 있는 근거 자료로 활용되고, 생체 신장 기증자의 임신 예후에 영향을 끼치는 각종 요인을 밝혀 이에 대한 지속적 관리로 생체 신장 기증자 예후 개선에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

끝으로 본 보고서에서 저술한 내용은 저자들의 의견이며, 보고서 내용상의 하자가 있는 경우 저자들의 책임으로 국민건강보험 일산병원 연구소의 공식적인 견해가 아님을 밝혀둔다.

2020년 7월

국민건강보험 일산병원장

김성우

일산병원 연구소장

오현철

목차

| | |
|-------------------------------|-----------|
| 요약 | 1 |
| 제1장 서론 | 7 |
| 제1절 연구 배경 및 필요성 | 9 |
| 제2절 연구목적 | 11 |
| 제2장 연구 내용 및 방법 | 13 |
| 제1절 연구 대상 및 자료 | 15 |
| 제2절 분석 방법 | 17 |
| 제3장 연구 결과 | 19 |
| 제1절 대상자 특성 | 21 |
| 제2절 대조군 선정 | 25 |
| 제3절 일반인 산모와 임신예후 비교 | 26 |
| 제4절 생체 기증자에서 임신 관련 위험인자 | 28 |
| 제4장 고찰 및 결론 | 31 |
| 제1절 고찰 | 33 |
| 제2절 결론 및 제언 | 35 |
| 참고문헌 | 37 |

표목차

| | |
|--|----|
| <표 1-1> 신장 기증자에서 임신예후에 관한 기존 연구 비교 | 11 |
| <표 2-1> 임신중독증 ICD-10 진단 코드 | 16 |
| <표 2-2> 적혈구 제제 종류 | 16 |
| <표 2-3> ICD-10 Coding Algorithms for CCI | 18 |
| <표 3-1> 생체 신장 기증자의 기증 연도 | 22 |
| <표 3-2> 생체 신장 기증자의 일반적 특성 | 23 |
| <표 3-3> 생체 신장 기증자의 출산 연도 | 24 |
| <표 3-4> 생체 신장 기증자의 기증 후 출산까지 걸리는 시간 | 24 |
| <표 3-5> 생체 신장 기증자와 일반인 산모와의 성향 점수 매칭 | 25 |
| <표 3-6> 생체 신장 기증자와 일반인 산모에서 산부인과 외래진료 횟수 및 의료비 비교 | 26 |
| <표 3-7> 진단명 기준으로 생체 신장 기증자와 일반인 산모의 임신예후 비교 | 27 |
| <표 3-8> 진단명과 약제 사용을 기준으로 생체 신장 기증자와 일반인 산모의 임신예후 비교 | 27 |
| <표 3-9> 진단명 기준으로 생체 신장 기증자와 일반인 산모의 임신중독증 진단명 세부 분석 | 28 |
| <표 3-10> 생체 신장 기증자에서 임신성 고혈압의 위험인자 분석 | 28 |
| <표 3-11> 생체 신장 기증자에서 전자간의 위험인자 분석 | 29 |

그림목차

| | |
|---|----|
| [그림 1-1] 우리나라의 신장이식 건수와 기증자의 연도별 변화 | 9 |
| [그림 3-1] 연구 대상자 선정의 기준 | 22 |

요약



요약

1. 연구 배경 및 목적

신장이식은 말기 신부전 환자에서 생존 연장과 삶의 질을 증진시키는 가장 효과적인 신 대체 요법이다. 국내에서 신장이식은 지속적으로 증가하여 여러 환자들에게 새로운 삶의 기회를 제공하고 있다. 그러나 뇌사자 장기의 절대적인 부족으로 국내에서 시행되는 신장이식의 60% 이상은 생체 기증자로부터 신장을 기증받아 진행되는 실정이다.

현재까지 여러 연구에 따르면 대부분 생체 기증자가 건강한 성인이기 때문에 일반인과 비교하여 신장 기능 장애, 생존율의 차이는 없다고 보고되나, 일부 연구에서는 생체 기증자에서 신장 기능 장애나 고혈압 발생이 증가한다는 보고도 있었다. 특히 가임기 여성에서 신장 기증 이후 임신성 고혈압과 자간전증이 증가한다는 보고들이 있다.

임신성 고혈압은 임신 20주 이후 기존에 없던 고혈압이 발생하는 것을 말하며, 고혈압과 함께 단백뇨, 부종이 동반되는 경우를 자간전증, 여기에 경련까지 동반되면 자간증이라 한다. 임신성 고혈압과 자간전증은 모체와 태아 모두에게 중대한 영향을 끼치는 질환으로 20세 이하 초산부, 35세 이상 임부, 다태 임신, 가족력과 신장 질환 등이 위험요인으로 알려져 있다. 신장 기증자의 경우, 신장 기능 감소와 혈압 증가, 또는 일부 환자에서 발생하는 급성 신장 손상 등으로 인해 신장 기증 이후 임신 관련 합병증이 증가할 수 있다.

기존 연구는 주로 신장 기증자에서 기증 이전 임신과 기증 이후 임신 시 발생하는 임신성 고혈압과 자간전증을 비교하여, 일반 산모와 위험도를 비교하기에는 한계가 있었다. 또한 기존 연구는 제한된 인원을 대상으로 진행되었고, 특히 인종적 차이 등으로 이 결과를 국내에 적용하기에는 한계가 있다. 서양보다 뇌사자의 부족으로 생체 신장이식의 비율이 높음에도 불구하고, 아직까지 아시아인을 대상으로 신장 기증자에서 임신성 고혈압이나 자간전증 등 임신 예후 연구는 매우 부족한 실정이다. 또한 우리나라는 생체 기증자의 여성 비율이 높고, 이들 중 많은 수가 가임기 여성임을 고려할 때 생체

신장 기증자에서 임신 예후에 대한 국가적 연구가 시급하다.

본 연구는 우리나라 신장이식 생체 기증자에서 임신성 고혈압과 자간전증의 발생 및 조산, 저체중출산아 등 임신 예후를 일반인 산모와 비교하여, 신장 기증의 안전성을 확인하고자 한다. 또한, 신장 기증자에서 임신 관련 합병증의 위험 인자를 분석하여 추후 안전한 임신의 기회를 제공하려 한다.

2. 연구 결과

- 환자 특성

2002년부터 2018년 까지 총 6,690,488명의 1회 이상의 출산 이력이 있는 산모가 선발되었다. 이 산모들 중에 건강한 신장기증자 (Z52.4) 진단 코드가 입력된 2235명중 신적출술 수술 코드가 입력된 산모 647명을 선발하였다. 다태아 출산 이력이 있는 5명의 생체 기증자를 제외하고 다른 장기 기증 이력이 있는 생체 기증자 1명을 제외한 대상자 중 신장 기증 후에 출산 이력이 있는 112 명이 최종 선발 되었다. 그리고 일반인 산모 대조군을 설정하기 위해 전체 대상자중 다태아 이력이 있는 102,932을 제외하고 신장 이외의 다른 장기기증 이력이 있는 환자 2,928 명을 제외한 6,584,628 명을 선정하였다. 2007년부터 2016년 까지 총 112명의 1회 이상의 출산 이력이 있는 생체 신장 기증자가 분석되었다. 신장 기증 연도를 기준으로 살펴본 생체 신장 기증자의 나이는 20-29세가 58.04% 로 가장 많았고, 30-34세 (36.61%), 35-39세 (4.46%), 40-44세 (0.89%) 순이었다. 1회의 출산횟수를 가지는 기증자가 전체의 58.93%로 가장 많았고, 2회의 출산횟수는 33.93%, 3회의 출산횟수는 7.14% 로 점점 감소하는 양상이었다. 기증 후 출산 횟수는 1회가 70.54%로 가장 많았고 출산횟수에 따라 감소하는 양상이었다. 생체 신장 기증자의 출산 연도는 전체 출산건수 147건 중 2013년에 24건으로 (16.33%) 가장 많았고, 2017년에 22건 (14.97%), 2015년에 19건 (12.93%), 2012년과 2016년에 각각 14건 (9.52%)을 차지하였다. 신장 기증 후 출산까지 걸리는 평균 시간은 1514.8일 이었으며, 기증 당시 나이가 20-29세인 경우 기증 후 출산까지 걸리는 평균 시간은 1682일 이었으나, 30-39세인 경우 779일이 걸려 나이가 증가할수록 기증 후 출산까지 걸리는 시간이 짧아지는 경향을 보였다. 첫 번째 출산 후, 두 번째 출산까지의 평균 기간은 937.8일 이었고, 두 번째 출산에서 세 번째 출산까지의 평균 기간은 688일 이었다.

- 생체 신장 기증자와 일반인 산모에서의 임신예후 비교

생체 신장 기증자와 일반인 산모에서 산부인과 외래진료 횟수 및 의료비를 비교 분석한 결과, 일반인 산모에서 출산 전 산부인과 외래진료 횟수는 평균 36.2회였으나, 생체 신장 기증자에서 외래진료 횟수는 평균 42.3회로 통계적으로 유의하게 신장 기증자에서 외래 진료 횟수가 많았다. 외래 의료비 분석에서도 총 의료비, 본인부담금, 보험자 부담금이 생체 신장기증자에서 일반인 산모보다 통계적으로 유의하게 높았다.

진단명을 기준으로 분석한 생체 신장 기증자와 일반인 산모의 임신예후 분석에서 임신중독증은 일반인 산모 672명중 13명 (1.93%) 이었으나, 생체 신장 기증자에서는 112명중 10명으로 (8.93%) 생체 신장 기증자에서 유의하게 높았다 ($P = 0.0003$). 임신성 당뇨, 저체중 산모, 제왕절개 출산, 사산, 자궁 외 임신, 난임 판정은 일반인 산모 대조군과 생체 신장 기증자 사이에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 하지만 조기진통/조산은 일반인 산모 672명중 110명 (16.37%) 이었으나, 생체 신장 기증자에서는 112명중 28명으로 (25.0%) 생체 신장 기증자에서 유의하게 높았다 ($P < 0.0001$). 또한 출산 입원기간 중 수혈 여부도 일반인 산모 672명중 11명 (1.64%) 이었으나, 생체 신장 기증자에서는 112명중 7명으로 (6.25%) 생체 신장 기증자에서 유의하게 높았다($P < 0.0001$). 하지만 모성사망은 일반인 산모에서는 2명 (0.29%) 있었으나, 생체 신장 기증자에서는 한명도 발생하지 않았다.

진단명과 약제 사용을 기준으로 비교해 보았을 때, 임신성 당뇨는 생체 신장 기증자에서 통계적으로 유의하게 많이 발생하였으나, 임신중독증은 두 군에서 차이가 없었다. 진단명을 기준으로 임신중독증의 세부 진단명에 대해 비교해 보았을 때, 전자간은 생체 신장 기증자에서 통계적으로 유의하게 많이 발생하였으나, 임신성 고혈압과 자간은 두 군에서 차이가 없었다.

- 생체 신장 기증자에서 임신성 고혈압 및 전자간의 위험인자

생체 신장 기증자에서 임신성 고혈압 및 전자간의 위험인자 분석에서 생체 신장 기증자에서 대조군에 비해 신장 기증 후 첫 출산 나이, 신장 기증 후 출산까지의 기간, 출산횟수에 따른 임신성 고혈압의 위험인자에 대해서는 통계적으로 유의한 인자를 찾을 수 없었다. 그러나 생체 신장 기증자에서 전자간의 위험인자를 분석하였을 때, 신장 기증 후 출산까지의 기간이 5년 이내인 경우가 위험인자로 분석되었고, 생체 기증자에서 출산 횟수가 1회인 경우 전자간의 위험인자로 분석이 되었다.

3. 결론 및 제언

본 연구에서 임신중독증은 일반인 산모보다 생체 기증자에서 통계적으로 유의하게 더 많이 발생하였다. 하지만 임신중독증으로 고혈압 약제를 사용한 경우는 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 출산 전 산부인과 외래진료 횟수 및 의료비는 생체 신장기증자에서 일반인 산모보다 통계적으로 유의하게 높았던 것으로 미루어 볼 때, 생체 신장 기증자는 일반인 산모에 비해 좀 더 세심한 추적관찰이 이루어지고 있다고 볼 수 있겠다.

조기진통/조산은 일반인 산모보다 생체 신장 기증자에서 유의하게 많이 발생하는 것으로 판단되며, 출산 입원기간 중 수혈 역시 생체 신장 기증자에서 유의하게 많이 발생하는 것으로 판단이 된다. 하지만 모성사망은 생체 신장 기증자에서는 한명도 발생하지 않았다. 생체 신장 기증자에서 임신성 고혈압 및 전자간의 위험인자 분석에서 생체 기증자에서 신장 기증 후 출산까지의 기간이 5년 이내인 경우와 출산 횟수가 1회인 경우 전자간의 위험인자로 분석이 되었다. 따라서 생체 신장 기증자는 건강한 일반인 산모와 비교하여 임신중독증 발생이 증가할 위험을 가지고 있으며, 특히 신장 기증 후 5년 이내의 출산 시, 출산 횟수가 1회인 경우 전자간 발생의 위험인자로 분석되었다. 그러나 고혈압 약제를 사용할 정도로 임상적으로 의미 있는 임신중독증은 신장 기증자에서도 3% 미만으로 확인되며, 모성사망은 한건도 보고되지 않았다. 따라서 가임기의 생체 신장 기증자에게 신장 기증 전에 위와 관련된 위험성에 대해 충분한 고지와 상의가 필요하다. 또한, 생체 신장기증자가 임신했을 경우, 신장 기증 5년 이내의 첫 번째 출산인 경우 임신중독증에 대한 더욱 각별한 산전 관리가 필요할 것으로 판단된다. 본 연구가 앞으로 우리나라 여성에서 신장 기증 후 임신 예후에 대한 충분한 근거자료가 될 수 있을 것이라 생각한다.

제 1 장

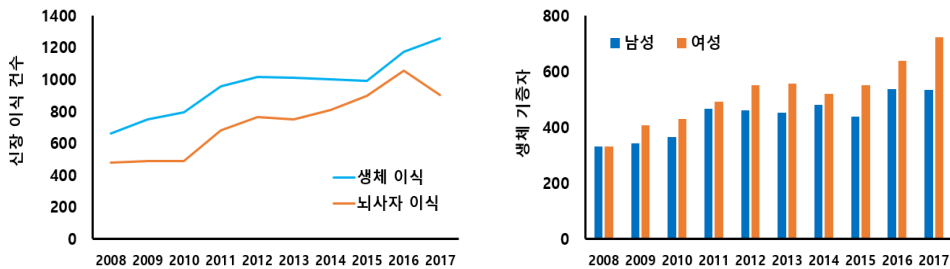
서론

| | |
|------------------|----|
| 제 1 절 연구배경 및 필요성 | 9 |
| 제 2 절 연구목적 | 11 |

제1장 서론

제1절 연구 배경 및 필요성

신장이식은 말기 신부전 환자에서 생존 연장과 삶의 질을 증진시키는 가장 효과적인 신 대체 요법이다.^{1,2} 국내에서 신장이식은 지속적으로 증가하여 여러 환자들에게 새로운 삶의 기회를 제공하고 있다. 그러나 뇌사자 장기의 절대적인 부족으로 국내에서 시행되는 신장이식의 60% 이상은 생체 기증자로부터 신장을 기증받아 진행되는 실정이다.



[그림 1-1] 우리나라의 신장이식 건수와 기증자의 연도별 변화

생체 신장이식은 뇌사자 이식보다 대기 기간이 짧고, 임상 경과가 우월하여 수혜자에게 많은 혜택을 제공할 수 있으나, 생체 기증자의 안전성이 그 무엇보다 중요하다.³ 현재까지 여러 연구에 따르면 대부분 생체 기증자가 건강한 성인이기 때문에 일반인과 비교하여 신장 기능 장애, 생존율의 차이는 없다고 보고되나,^{4,5} 일부 연구에서는 생체 기증자에서 신장 기능 장애나 고혈압 발생이 증가한다는 보고도 있었다.^{6,7} 특히 가임기 여성에서 신장 기증 이후 임신성 고혈압과 자간전증이 증가한다는 보고들이 있어⁸⁻¹⁰, 2014년 국제 생체 신장 기증 컨센서스 회의에서 (Consensus conference on best practices in live kidney donation) 임신 관련 합병증 발생 가능성에 대해 신장 기증 이전에 설명할 것을 권고하였다.¹¹

임신성 고혈압은 임신 20주 이후 기존에 없던 고혈압이 발생하는 것을 말하며, 고혈압과 함께 단백뇨, 부종이 동반되는 경우를 자간전증, 여기에 경련까지 동반되는 자간증이라 한다. 임신성 고혈압과 자간전증은 모체와 태아 모두에게 중대한 영향을 끼치는 질환으로 20세 이하 초산부, 35세 이상 임부, 다태 임신, 가족력과 신장 질환 등이 위험요인으로 알려져 있다. 신장 기증자의 경우, 신장 기능 감소와 혈압 증가, 또는 일부 환자에서 발생하는 급성 신장 손상 (acute kidney injury) 등으로 인해 신장 기증 이후 임신 관련 합병증이 증가할 수 있다.^{12,13}

기존 연구는 주로 신장 기증자에서 기증 이전 임신과 기증 이후 임신 시 발생하는 임신성 고혈압과 자간전증을 비교하여, 일반 산모와 위험도를 비교하기에는 한계가 있었다.^{8,9} 이를 보완하기 위해 Grag 등은 캐나다 온타리오 지역에서 신장 기증자 산모 85명과 일반 산모 510명을 비교하여, 신장 기증자에서 임신성 고혈압과 자간전증 위험도가 일반인 산모에 비해 2.4배 증가함을 보고하였다.¹⁰ 그러나 기존 연구는 제한된 인원을 대상으로 진행되었고, 특히 인종적 차이 등으로 이 결과를 국내에 적용하기에는 한계가 있다 <표 1-1>. 서양보다 뇌사자의 부족으로 생체 신장 이식의 비율이 높음에도 불구하고, 아직까지 아시아인을 대상으로 신장 기증자에서 임신성 고혈압이나 자간전증 등 임신 예후 연구는 매우 부족한 실정이다. 우리나라는 생체 기증자의 여성 비율이 높고, 이들 중 많은 수가 가임기 여성임을 고려할 때 생체 신장 기증자에서 임신 예후에 대한 국가적 연구가 시급하다.

<표 1-1> 신장 기증자에서 임신예후에 관한 기존 연구 비교

Table 4. Study Characteristics, Donor Characteristics, and Maternal and Fetal Outcomes in Retrospective Studies from Norway and Minnesota, as Compared with the Ontario Study.*

| Characteristic or Outcome | Norway Study | Minnesota Study | Ontario Study |
|--|---|---|--|
| Study characteristics | | | |
| No. of transplantation centers | 1 | 1 | 5 |
| Health care system | Public universal health care | Private insurance | Public universal health care |
| Data source | National birth registry | Study data | Provincial health care data |
| Outcomes recorded at time of pregnancy | Yes; mandatory reporting to birth registry | No; self-reported patient surveys completed an average of 4 yr after postdonation pregnancies and 12 yr after first pregnancies | Yes; mandatory hospital reporting during pregnancy and fee-for-service physician claims |
| Eligible pregnancies | Gestation of >16 wk | All pregnancies | Gestation of >20 wk |
| Loss to follow-up after donation | <4%† | 24–39% | <4% |
| Primary groups being compared | Pregnancies before and after donation | Pregnancies before and after donation | Follow-up pregnancies in matched donors and nondonors |
| Type of nondonor comparison | Sample from same data source, but not selected for donor similarity and no statistical adjustment for between-group differences at baseline | General population estimates from published literature; other than race, not selected for donor similarity | Sample from the same data source, selected for donor similarity on the basis of demographic and other prognostic factors |
| Reporting of blood-pressure or kidney function values during pregnancy | No | No | No |
| Donor characteristics | | | |
| No. of women | 69 | 239 | 85 |
| Period of donation | 1967–2002 | 1963–2007 | 1992–2009 |
| Family history of kidney failure — % | NR | 96 | 65 |
| Mean glomerular filtration rate before donation — ml/min/1.73 m ² ‡ | NR | 91 | 114 |
| White race — % | 98 | 97 | 70 |
| No. of pregnancies after donation | 106 | 490 | 131 |
| Mean age at time of donation — yr | 27 | 26 | 29 |
| Mean age at time of pregnancy — yr | 32 | 29 | 32 |
| One or more pregnancies before donation — no. (%) | NR | 98 (41) | 25 (29) |
| Mean or median interval between donation and subsequent pregnancy — yr | 5 | 5 | 4 |
| Outcomes after donation | | | |
| Maternal — no./total no. (% of pregnancies) | | | |
| Gestational hypertension or preeclampsia§ | 9/106 (8) | 55/490 (11) | 15/131 (11) |
| Gestational hypertension | 3/106 (3) | 28/490 (6) | 7/131 (5) |
| Preeclampsia | 6/106 (6) | 27/490 (6) | 8/131 (6) |
| Death | NR | NR | 0 |
| Fetal — no./total no. (% of pregnancies) | | | |
| Preterm birth with gestation of <37 wk | 10/106 (9) | 35/490 (7) | 10/131 (8) |
| Birth weight <2500 g | 9/106 (8) | NR | 8/131 (6) |
| Stillbirth¶ | 3/106 (3) | 2/490 (<1) | 0 |
| Neonatal death <28 days after birth | 0 | NR | 0 |

제2절 연구목적

본 연구는 우리나라 신장이식 생체 기증자에서 임신성 고혈압과 자간전증의 발생 및 조산, 저체중출산아 등 임신 예후를 일반인 산모와 비교하여, 신장 기증의 안전성을 확인하고자 한다. 또한, 신장 기증자에서 임신 관련 합병증의 위험 인자를 분석하여 추후 안전한 임신의 기회를 제공하려 한다. 이는 국민건강보험공단 단일 보험자로 전국민 대상 의료보장을 제공하는 우리나라에서 진행 가능한 연구로 생체 신장 기증자에서 임신 관련 안전성의 과학적 근거를 제시할 수 있는 중요한 연구가 될 것으로 기대한다.

제2장

연구 내용 및 방법

| | |
|------------------|----|
| 제 1 절 연구 대상 및 자료 | 15 |
| 제 2 절 분석 방법 | 17 |

제2장

연구 내용 및 방법

제1절 연구 대상 및 자료

1. 연구대상

국민건강보험공단 국민건강정보 database에서 2007년부터 2016년까지 10년간 국내에서 시행된 것으로 급여 청구된 생체 신장 기증을 시행한 기증자 중 2007년에서 2018년까지 1회 이상 출산한 환자의 자료를 대상으로 건강보험 청구 자료를 분석하였다. 신적출술 [이식용]-Electronic Data Interchange (EDI) 코드 R3272 및 건강한 신장기증자 (Z52.4) 진단코드를 사용하여 생체 신장 기증자 선별을 시행 하였으며, 이 중 다태 임신의 과거력이 있거나 (O30,O31,O632,O661, O663, O692) 장기이식을 받은 과거력이 (R3280, Q8040-Q8050, Q8140-Q8150, Q8061, Q8062, Q8080, Q8101, Q8102, Q8103, Q8121, Q8122, Q8123) 있는 생체 기증자는 제외하였다. 본 연구는 국민건강보험 일산병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받았다(IRB No. NHIMC-2019-07-024).

2. 연구 자료

신장 기증 수술을 받은 시점에서 연구 대상자의 성별, 연령, 거주지, 소득수준, 신장 기증 유무, 신장 기증 시기, 임신 당시 나이, 임신 과거력, 신장 기증일 부터 출산까지의 기간, 산부인과 외래진료 횟수, 외래 의료비, 출산 방법, 출산 횟수, 출산 후 수혈 여부, 임신 고혈압, 전자간, 자간, 임신중독증, 임신성 당뇨, 저체중아 산모, 조기 진통/조산, 양막의 조기 파열, 자궁 외 임신, 난임 판정 등을 분석하였다. 산부인과 외래진료 횟수 및 외래 의료비는 출산 전 각종 검사 시행 등 출산 준비를 위한 입원과 수술 이전 출산과 관련된 전체 외래진료에 대한 건강보험 청구 자료를 취합하여 산정하였다.

임신 관련 합병증의 진단은 주 진단명 및 부진단명의 ICD-10 코드를 이용하여 정의 하였으며, 이 중 임신중독증 및 임신성 당뇨는 진단명의 ICD-10 코드 입력여부와 진단코드 입력과 동시에 관련 약제 사용 여부를 동시에 평가하였다 <표 2-1>. 임신성 중독증의 경우 고혈압 약제 처방 여부를 조사하였고, 임신성 당뇨의 경우 인슐린 처방여부를 조사

하였다. 고혈압 약제는 칼슘채널 차단제, 이노제, 베타 차단제, 안지오텐신전환효소 억제제 및 안지오텐신II 수용체 차단제 복용 유무를 국민건강보험공단의 진료 데이터의 처방전 교부 상세 내역 자료를 이용하였으며, 대상기간동안 한번이라도 처방이 있었던 경우 약제를 사용한 것으로 간주하였다. 대상기간은 환자 출산일을 기준으로 10개월 이전부터 출산일까지로 정의하였다. 또한 출산 후 수혈 여부는 진단명 하나 만으로는 산 후 출혈 여부를 조사하기 어려우므로 출산 입원기간 동안 적혈구 제제가 처방된 여부를 조사하였다 <표 2-2>.

<표 2-1> 임신중독증 ICD-10 진단 코드

| 진단 코드 | 진단명 |
|-------|-----------------------------|
| O10 | 임신, 출산 및 산후기에 합병된 전에 있던 고혈압 |
| O11 | 만성 고혈압에 겹친 전자간 |
| O13 | 임신 고혈압 |
| O14 | 전자간 |
| O15 | 자간 |
| O16 | 상세 불명의 산모 고혈압 |

<표 2-2> 적혈구 제제 종류

| 수가코드 | 적혈구 제제 종류 |
|-------|-----------------------------|
| X1001 | 전혈 320 mL |
| X1002 | 전혈 400 mL |
| X2021 | 농축적혈구(전혈 320 mL 기준) |
| X2022 | 농축적혈구(전혈 400 mL 기준) |
| X2031 | 세척적혈구(전혈 320 mL 기준) |
| X2032 | 세척적혈구(전혈 400 mL 기준) |
| X2092 | 백혈구 제거 적혈구(전혈 400 mL 기준) |
| X2111 | 백혈구 여과 제거 적혈구(전혈 320 mL 기준) |
| X2112 | 백혈구 여과 제거 적혈구(전혈 400 mL 기준) |

제2절 분석 방법

생체 신장 기증자와 일반인 산모 대조군 사이의 임신 예후를 비교하기 위해 2007년부터 2018년 사이 출산한 신장 기증 과거력이 없는 일반인 산모를 대조군으로 선정하였다. 일반인 산모 중 만 19세 이하이거나 고혈압, 당뇨, 신장 이외에 다른 장기 기증 이력이 있는 경우, 다태 임신의 과거력이 있는 경우 또는 장기이식 수혜자는 (R3280, Q8040-Q8050, Q8140-Q8150, Q8061, Q8062, Q8080, Q8101, Q8102, Q8103, Q8121, Q8122, Q8123) 대조군에서 제외하였다. 일반인 산모 대조군은 성향 점수 매칭(propensity score matching) 을 이용하여 생체 신장 기증자의 5배수로 선정하여 1:5 매칭을 시행하였다. 성향 점수 매칭에 사용된 변수는 첫 출산 당시 나이, 거주지, 소득수준, 총 출산횟수를 이용하였고, 첫 번째 출산년도 기준 당시 인자를 사용하였다.

대상군사이의 연속형 변수 비교에는 Mann-Whitney U / Wilcoxon signed-rank 검정을, 범주형 변수 비교에는 카이제곱(Chi-square) 검정을 사용하였다. 신장 기증자와 일반인 산모 대조군 사이의 임신 예후와 위험요인은 Cox 비례위험(Cox proportional-hazards) 회귀분석을 시행하여 각 요인의 위험비 (hazard ratio) 및 통계적 유의성을 분석하였고, 동반질환지수 (Charlson comorbidity index, CCI) 를 이용하여 결과를 보정하였다. <표 2-3 >통계분석에는 SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, US)을 사용하였으며, P-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

<표 2-3> ICD-10 Coding Algorithms for CCI

| 동반상병 | ICD-10 Code | 점수 |
|---------------------------------------|---|----|
| 심근경색 | I21.x, I22.x, I25.2 | 1 |
| 울혈성 심부전 | I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.2, I42.0, I42.5-I42.9, I43.x, I50.x, P29.0 | 1 |
| 말초 혈관 질환 | I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9 | 1 |
| 뇌혈관질환(반신마비 제외) | G45.x, G46.x, H34.0, I60.x-I69.x | 1 |
| 치매 | F00.x-F03.x, F05.1, G30.x, G31.1 | 1 |
| 만성 폐질환 | I27.8, I27.9, J40.x-J47.x, J60.x-J67.x, J68.4, J70.1, J70.3 | 1 |
| 결합조직질환 | M05.x, M06.x, M31.5, M32.x-M34.x, M35.1, M35.3, M36.0 | 1 |
| 소화궤양 | K25.x-K28.x | 1 |
| 경도의 간질환 | B18.x, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2-K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4 | 1 |
| 합병증이 없는 당뇨병 | E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9 | 1 |
| 망막병증, 신경병증, 콩팥병증 등의 말단 장기 손상을 동반한 당뇨병 | E10.2-E10.5, E10.7, E11.2-E11.5, E11.7, E12.2-E12.5, E12.7, E13.2-E13.5, E13.7, E14.2-E14.5, E14.7 | 2 |
| 반신 마비 | G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0-G83.4, G83.9 | 2 |
| 중증도 이상의 콩팥 질환 | I12.0, I13.1, N03.2-N03.7, N05.2-N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0-Z49.2, Z94.0, Z99.2 | 2 |
| 2차 비전이성 고형암, 백혈병, 림프종, 다발성 골수종 | C00.x-C26.x, C30.x-C34.x, C37.x-C41.x, C43.x, C45.x-C58.x, C60.x-C76.x, C81.x-C85.x, C88.x, C90.x-C97.x | 2 |
| 중증도 이상의 간질환 | I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7 | 3 |
| 2차 전이성 고형암 | C77.x-C80.x | 6 |
| 후천성면역결핍증(AIDS) | B20.x-B22.x, B24.x | 6 |

제3장

연구 결과

| | |
|---------------------------|----|
| 제 1 절 대상자 특성 | 21 |
| 제 2 절 대조군 선정 | 25 |
| 제 3 절 일반인 산모와 임신예후 비교 | 26 |
| 제 4 절 생체 기증자에서 임신 관련 위험인자 | 28 |

제3장 연구 결과

제1절 대상자 특성

1. 연구 대상자 선정의 기준

2002년부터 2018년 까지 총 6,690,488명의 1회 이상의 출산 이력이 있는 산모가 선발되었다 [그림 3-1]. 이 산모들 중에 건강한 신장 기증자 (Z52.4) 진단 코드가 입력된 2235명중 신 적출술 수술 코드가 입력된 산모 647명을 선발하였다. 다태아 이력이 있는 5명의 생체 기증자를 제외하고 다른 장기 기증 이력이 있는 생체 기증자 1명을 제외한 대상자 중 신장 기증 후에 출산 이력이 있는 112 명이 최종 선발 되었다. 그리고 일반인 산모 대조군을 설정하기 위해 전체 대상자중 다태아 이력이 있는 102,932을 제외하고 신장 이외의 다른 장기기증 이력이 있는 환자 2,928 명을 제외한 6,584,628 명을 선정하였다.

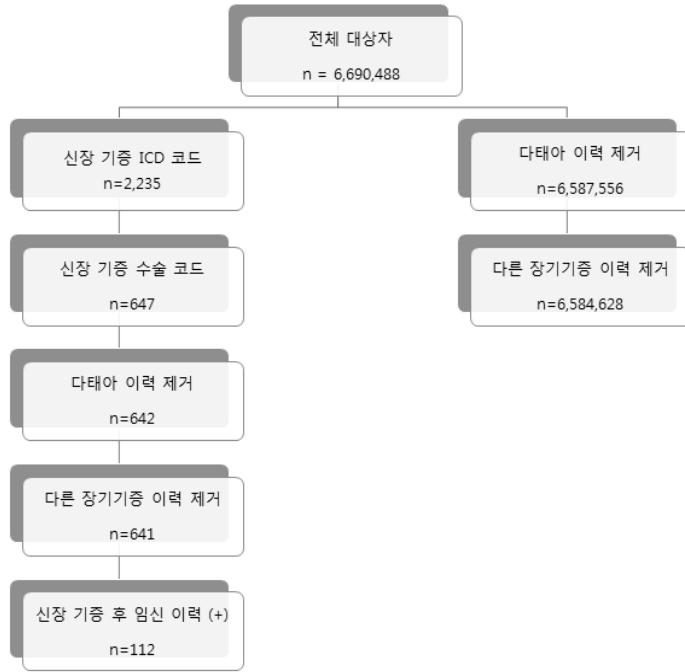
2. 신장 기증 시기

2007년부터 2016년 까지 총 112명의 1회 이상의 출산 이력이 있는 생체 신장 기증자가 분석되었으며, 생체 기증자의 신장 기증 연도는 <표 3-1> 에 나타내었다. 출산 이력이 있는 생체 기증자는 2009년에 33명으로 가장 많은 부분을 차지하였으며, 이후로는 점차 감소하는 양상이었다. 이는 생체 신장 기증 후 기간이 얼마 되지 않아 출산 이력이 적은 것으로 판단된다.

3. 생체 신장 기증자의 일반적 특성

신장 기증 연도를 기준으로 살펴본 생체 신장 기증자의 일반적 특성을 살펴보면, 20-29세의 나이가 58.04% 로 가장 많았고, 30-34세 (36.61%), 35-39세 (4.46%), 40-44세 (0.89%) 순이었다. 거주지로는 시 또는 도에 거주하는 환자가 전체의 43.75%로 가장 많았으며, 광역시 (35.71%), 서울 (14.29%) 가 그 다음으로 많은 수를 차지하였다. 소득 수준은 3분위가 29.46% 로 가장 많은 부분을 차지하였으나, 다른 분위수와 큰 차이를

보이지는 않았다. 1회의 출산횟수를 가지는 기증자가 전체의 58.93%로 가장 많았고, 2회의 출산횟수는 33.93%, 3회의 출산횟수는 7.14% 로 점점 감소하는 양상이었다. 기증 후 출산 횟수는 1회가 70.54%로 가장 많았고 출산횟수에 따라 감소하는 양상이었다.



[그림 3-1] 연구 대상자 선정의 기준

<표 3-1> 생체 신장 기증자의 기증 연도

| 신장 기증연도 | n = 112 | % |
|---------|---------|-------|
| 2007 | 17 | 15.18 |
| 2008 | 12 | 10.71 |
| 2009 | 33 | 29.46 |
| 2010 | 11 | 9.82 |
| 2011 | 13 | 11.61 |
| 2012 | 8 | 7.14 |
| 2013 | 7 | 6.25 |
| 2014 | 4 | 3.57 |
| 2015 | 6 | 5.36 |
| 2016 | 1 | 0.89 |

<표 3-2> 생체 신장 기증자의 일반적 특성

| 신장 기증연도 기준 | | n = 112 | % |
|------------|-------|---------|----------|
| 나이 | 20-29 | 65 | (58.04%) |
| | 30-34 | 41 | (36.61%) |
| | 35-39 | 5 | (4.46%) |
| | 40-44 | 1 | (0.89%) |
| 거주지 | 서울 | 16 | (14.29%) |
| | 광역시 | 40 | (35.71%) |
| | 시도 | 49 | (43.75%) |
| | 그외 | 7 | (6.25%) |
| 소득수준 | 의료급여 | 7 | (6.25%) |
| | 1분위 | 23 | (20.54%) |
| | 2분위 | 24 | (21.43%) |
| | 3분위 | 33 | (29.46%) |
| | 4분위 | 25 | (22.32%) |
| 출산횟수 | 1 | 66 | (58.93%) |
| | 2 | 38 | (33.93%) |
| | 3 | 8 | (7.14%) |
| 기증 후 출산횟수 | 1 | 79 | (70.54%) |
| | 2 | 31 | (27.68%) |
| | 3 | 2 | (1.79%) |

4. 생체 신장 기증자의 출산 연도

생체 신장 기증자의 출산 연도는 전체 출산건수 147건 중 2013년에 24건으로 (16.33%) 가장 많았고, 2017년에 22건 (14.97%), 2015년에 19건 (12.93%), 2012년과 2016년에 각각 14건 (9.52%)을 차지하였다. 생체 기증자의 출산연도는 연도에 따른 경향성은 보이지 않았다. 생체 신장 기증자의 기증 후 출산까지 걸리는 시간에 대한 분석결과를 <표 3-4>에 나타내었다. 생체 신장 기증자의 기증 후 출산까지 걸리는 시간과 일반적 특성에 대해 분석해 보았을 때, 신장 기증 후 출산까지 걸리는 평균 시간은 1514.8일이었으며, 기증 당시 나이가 20-29세인 경우 기증 후 출산까지 걸리는 평균 시간은 1682일이었으나, 30-39세인 경우 779일이 걸려 나이가 증가할수록 기증 후 출산까지 걸리는 시간이 짧아지는 경향을 보였다. 거주지에 따른 신장 기증 후 출산까지 걸리는 평균 시간은 광역시가 1687일로 가장 길었고, 시 또는 도가 1405일, 이외지역이 1069일 순서였다. 소득 수준에 따른 신장 기증 후 출산까지 걸리는 평균 시간은 2분위 소득수준에서 1873일로 가장 길었고 4분위에서 1661일, 1분위 1409일 3분위 1313일 순이었다. 첫 번째 출산 후, 두 번째 출산까지의 평균 기간은 937.8일 이었고, 두 번째 출산에서 세 번째 출산까지의 평균 기간은 688일 이었다.

<표 3-3> 생체 신장 기증자의 출산 연도

| 연도 | 출산건수 (n) | % |
|------|----------|----------|
| 전체 | 147 | (100.0%) |
| 2009 | 2 | (1.36%) |
| 2010 | 11 | (7.48%) |
| 2011 | 11 | (7.48%) |
| 2012 | 14 | (9.52%) |
| 2013 | 24 | (16.33%) |
| 2014 | 15 | (10.20%) |
| 2015 | 19 | (12.93%) |
| 2016 | 14 | (9.52%) |
| 2017 | 22 | (14.97%) |
| 2018 | 15 | (10.20%) |

<표 3-4> 생체 신장 기증자의 기증 후 출산까지 걸리는 시간

| 기증 당시 자격 | 기증 후 출산까지 걸리는 시간 (일) | |
|-------------------------------|----------------------|---------|
| | 평균 | 표준편차 |
| 전체 평균 | 1,514.8 | 810.7 |
| 연령대 | 20-29 | 1,682.0 |
| | 30-34 | 1,346.0 |
| | 35-39 | 779.0 |
| | 40-44 | 1,204.0 |
| 거주지 | 서울 | 1,612.0 |
| | 광역시 | 1,687.0 |
| | 시 또는 도 | 1,405.0 |
| | 이외 지역 | 1,069.0 |
| 소득수준 | 의료급여 | 1,055.0 |
| | 1분위 | 1,409.0 |
| | 2분위 | 1,873.0 |
| | 3분위 | 1,313.0 |
| 4분위 | 1,661.0 | |
| 첫 번째 출산 후, 두 번째 출산까지 (n = 33) | 937.8 | 394.438 |
| 두 번째 출산 후, 세 번째 출산까지 (n = 2) | 688.0 | 227.688 |

제2절 대조군 선정

생체 신장 기증자와 일반인 산모와의 성향 점수 매칭 후, 매칭변수의 특성을 <표 3-5>에 나타내었다. 성향 점수 매칭 후 나이, 거주지, 소득 수준, 총 출산횟수에서 두 군 사이의 통계적인 차이가 없었다.

성향 점수 매칭 후에 생체 신장 기증자와 일반인 산모에서 산부인과 외래진료 횟수 및 의료비를 비교 분석하여 <표 3-6>에 나타내었다. 일반인 산모에서 출산 전 산부인과 외래진료 횟수는 평균 36.2회였으나, 생체 신장 기증자에서 외래진료 횟수는 평균 42.3회로 통계적으로 유의하게 신장 기증자에서 외래 진료 횟수가 많았다. 외래 의료비 분석에서도 총 의료비, 본인부담금, 보험자 부담금이 생체 신장기증자에서 일반인 산모보다 통계적으로 유의하게 높았다.

<표 3-5> 생체 신장 기증자와 일반인 산모와의 성향 점수 매칭

| 매칭 변수 | 분류 | 대조군 (n = 672) | | 생체 신장기증자 (n = 112) | | P값 |
|--------|--------|---------------|--------------|--------------------|--------------|-------|
| | | n(%) | or mean(±sd) | n(%) | or mean(±sd) | |
| 나이 | 평균 | 26.07 | ± 3.62 | 26.07 | ± 3.64 | 1.000 |
| 거주지 | 서울 | 120 | (17.86%) | 20 | (17.86%) | 1.000 |
| | 광역시 | 252 | (37.50%) | 42 | (37.50%) | |
| | 시 또는 도 | 270 | (40.18%) | 45 | (40.18%) | |
| | 이외 지역 | 30 | (4.46%) | 5 | (4.46%) | |
| | 의료급여 | 36 | (5.36%) | 6 | (5.36%) | |
| 소득수준 | 1분위 | 126 | (18.75%) | 21 | (18.75%) | 1.000 |
| | 2분위 | 216 | (32.14%) | 36 | (32.14%) | |
| | 3분위 | 186 | (27.68%) | 31 | (27.68%) | |
| | 4분위 | 108 | (16.07%) | 18 | (16.07%) | |
| 총 출산횟수 | 1 | 396 | (58.93%) | 66 | (58.93%) | 1.000 |
| | 2 | 228 | (33.93%) | 38 | (33.93%) | |
| | 3 | 48 | (7.14%) | 8 | (7.14%) | |

<표 3-6> 생체 신장 기증자와 일반인 산모에서 산부인과 외래진료 횟수 및 의료비 비교

| | | 대조군 (n = 672) | | 생체 신장기증자 (n = 112) | | P값 |
|------------|--------------------------|-------------------|---------|-----------------------|-----------|---------|
| | | 평균 | 표준편차 | 평균 | 표준편차 | |
| 전체 평균 | | 36.2 | 25.29 | 42.3 | 25.62 | 0.0181 |
| 외래진료 횟수 | 1회 (n = 462) | 32.0 (n = 396) | 26.74 | 35.1 (n = 99) | 20.85 | 0.3674 |
| | 출산횟수별 2회 (n = 266) | 40.7 (n = 228) | 20.58 | 52.2 (n = 38) | 28.93 | 0.003 |
| | 3회 (n = 56) | 49.4 (n = 48) | 25.45 | 54.8 (n = 8) | 27.45 | 0.5908 |
| 총의료비 | 총합 | 1,057,822 | 927,186 | 1,560,442 | 1,060,804 | <0.0001 |
| | 외래 방문당 | 29,838 | 15,828 | 38,726 | 17,444 | <0.0001 |
| 외래 의료비 | 총합 | 331,125 | 291,047 | 534,080 | 384,574 | <0.0001 |
| | 외래 방문당 | 9,282 | 4,606 | 12,980 | 5,533 | <0.0001 |
| 보험자부담금 | 총합 | 726,612 | 662,224 | 1,025,910 | 742,786 | <0.0001 |
| | 외래 방문당 | 20,553 | 12,830 | 25,739 | 14,549 | 0.0001 |

제3절 일반인 산모와 임신예후 비교

진단명을 기준으로 분석한 생체 신장 기증자와 일반인 산모의 임신예후를 비교한 결과를 <표 3-7>에 나타내었다. 임신중독증은 일반인 산모 672명중 13명 (1.93%)이었으나, 생체 신장 기증자에서는 112명중 10명으로 (8.93%) 생체 신장 기증자에서 유의하게 높았다 (P = 0.0003). 임신성 당뇨, 저체중 산모, 제왕절개 출산, 사산, 자궁외 임신, 난임 판정은 일반인 산모 대조군과 생체 신장 기증자 사이에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 하지만 조기진통/조산은 일반인 산모 672명중 110명 (16.37%)이었으나, 생체 신장 기증자에서는 112명중 28명으로 (25.0%) 생체 신장 기증자에서 유의하게 높았다 (P < 0.0001). 또한 출산 입원기간 중 수혈 여부도 일반인 산모 672명중 11명 (1.64%)이었으나, 생체 신장 기증자에서는 112명중 7명으로 (6.25%) 생체 신장 기증자에서 유의하게 높았다 (P < 0.0001). 하지만 모성사망은 일반인 산모에서는 2명 (0.29%)이 있었으나, 생체 신장 기증자에서는 한명도 발생하지 않았다.

진단명과 약제사용을 기준으로 생체 신장 기증자와 일반인 산모 대조군간의 임신예후

를 비교한 결과를 <표 3-8>에 나타내었다. 진단명과 약제사용을 기준으로 비교해 보았을 때, 임신성 당뇨병은 생체 신장 기증자에서 통계적으로 유의하게 많이 발생하였으나, 임신중독증은 두 군 사이에 차이가 없었다.

진단명을 기준으로 생체 신장 기증자와 일반인 산모 대조군 사이의 임신중독증의 세부 진단을 비교한 결과를 <표 3-9>에 나타내었다. 진단명을 기준으로 임신중독증의 세부 진단명에 대해 비교해 보았을 때, 전자간은 생체 신장 기증자에서 통계적으로 유의하게 많이 발생하였으나, 임신성 고혈압과 자간은 두 군에서 차이가 없었다.

<표 3-7> 진단명 기준으로 생체 신장 기증자와 일반인 산모의 임신예후 비교

| 요인 | 대조군 (n = 672) | 생체 신장 기증자 (n = 112) | 위험비 | 95% CI | P값 |
|---------|------------------|------------------------|--------|--------------|---------|
| 임신중독증 | 13 (1.93%) | 10 (8.93%) | 4.603 | 2.02-10.50 | 0.0003 |
| 임신성 당뇨 | 300 (44.64%) | 51 (45.54%) | 0.906 | 0.65-1.27 | 0.9060 |
| 저체중산모 | 11 (1.64%) | 2 (1.79%) | 3.347 | 0.82-13.68 | 0.0927 |
| 조기진통/조산 | 110 (16.37%) | 28 (25.0%) | 7.888 | 4.81-12.93 | <0.0001 |
| 제왕절개 출산 | 7 (1.04%) | 2 (1.79%) | 0.795 | 0.50-1.28 | 0.3418 |
| 수혈여부 | 11 (1.64%) | 7 (6.25%) | 38.236 | 13.35-109.54 | <0.0001 |
| 사산 | 5 (0.74%) | 1 (0.89%) | 0.450 | 0.047-4.305 | 0.4882 |
| 모성사망 | 2 (0.29%) | 0 (0.0%) | - | - | - |
| 자궁 외 임신 | 37 (4.72%) | 9 (8.04%) | 1.024 | 0.87-1.21 | 0.4620 |
| 난임 판정 | 102 (15.18%) | 26 (23.21%) | 1.305 | 0.81-2.12 | 0.2805 |

<표 3-8> 진단명과 약제 사용을 기준으로 생체 신장 기증자와 일반인 산모의 임신예후 비교

| 요인 | 대조군 (n = 672) | 생체 신장 기증자 (n = 112) | 위험비 | 95% CI | P값 |
|--------|------------------|------------------------|-------|--------------|--------|
| 임신중독증 | 6 (0.89%) | 3 (2.68%) | 2.991 | 0.748-11.958 | 0.1213 |
| 임신성 당뇨 | 8 (1.19%) | 5 (4.46%) | 5.325 | 1.79-15.85 | 0.0026 |

<표 3-9> 진단명 기준으로 생체 신장 기증자와 일반인 산모의 임신중독증 진단명 세부 분석

| 요인 (진단 코드) | 대조군 (n = 672) | 생체 신장 기증자 (n = 112) | 위험비 | 95% CI | P값 |
|----------------------------|------------------|------------------------|--------|--------------|---------|
| 임신성 고혈압 (O10, O13, O16) | 9 (1.34%) | 2 (1.79%) | 1.361 | 0.294-6.297 | 0.6935 |
| 전자간 (O11, O14) | 3 (0.45%) | 8 (7.14%) | 16.410 | 4.354-61.847 | <0.0001 |
| 자간 (O15) | 1 (0.15%) | 0 (0.0%) | - | - | - |

제4절 생체 기증자에서 임신 관련 위험인자

생체 신장 기증자에서 임신성 고혈압의 위험인자를 분석한 결과를 < 표 3-10 > 에 나타내었다. 생체 신장 기증자에서 대조군에 비하여 신장 기증 후 첫 출산 나이, 신장 기증 후 출산까지의 기간, 출산횟수에 따른 임신성 고혈압의 위험인자에 대해서는 통계적으로 유의한 인자를 찾을 수 없었다. 그러나 생체 신장 기증자에서 전자간의 위험인자를 분석하였을 때, 신장 기증 후 출산까지의 기간이 5년 이내인 경우 전자간의 위험인자로 분석되었고, 생체 기증자에서 출산 횟수가 1회인 경우 전자간의 위험인자로 분석이 되었다 <표 3-11>.

<표 3-10> 생체 신장 기증자에서 임신성 고혈압의 위험인자 분석

| 요인 | 대조군 | | 생체 기증자 | | P값 | 다변량 분석 | | | | P값 |
|------------------------|--------------------|---------------|--------------|--------|-------|--------|----------|--|--|--------|
| | n | (%) | n | (%) | | 위험비 | 95% 신뢰구간 | | | |
| 신장 기증 후 첫 출산 나이 | ≤32yr (n = 455) | 4/390 (1.03%) | 2/65 (3.08%) | 0.1795 | 1.788 | 0.266 | 12.020 | | | 0.5502 |
| | >32yr (n = 329) | 5/282 (2.13%) | 0/47 (0.0%) | 0.3576 | - | - | - | | | - |
| 신장 기증 후 출산까지의 기간 | ≤5yr (n = 476) | 5/410 (1.22%) | 2/66 (3.03%) | 0.2567 | 1.376 | 0.198 | 9.546 | | | 0.7464 |
| | >5yr (n = 308) | 4/262 (1.91%) | 0/46 (0.0%) | 0.3989 | - | - | - | | | - |
| 출산횟수 | 1 (n = 462) | 6/396 (1.77%) | 1/66 (1.52%) | 0.8842 | 0.437 | 0.043 | 4.419 | | | 0.4830 |
| | 2 (n = 266) | 3/228 (1.32%) | 1/38 (2.63%) | 0.5372 | 1.430 | 0.126 | 16.230 | | | 0.7731 |
| | 3 (n = 56) | - | - | - | - | - | - | | | - |

<표 3-11> 생체 신장 기증자에서 전자간의 위험인자 분석

| 요인 | 대조군 | | 생체 기증자 | | P값 | 다변량 위험비 | 다변량 | | | P값 |
|------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------|-------|------------|----------|--------|---|----|
| | n | (%) | n | (%) | | | 95% 신뢰구간 | | | |
| 신장 기증 후 첫 출산 나이 | ≤32yr (n = 455) | 0/390 (0.0%) | 3/65 (4.62%) | <0.0001 | - | - | - | - | - | |
| | >32yr (n = 329) | 3/282 (1.06%) | 5/47 (10.64%) | <0.0001 | 4.717 | 0.956 | 23.281 | 0.0569 | | |
| 신장 기증 후 출산까지의 기간 | ≤5yr (n = 476) | 2/410 (0.49%) | 6/66 (9.09%) | <0.0001 | 7.857 | 1.254 | 49.217 | 0.0277 | | |
| | >5yr (n = 308) | 1/262 (0.38%) | 2/46 (4.35%) | 0.0115 | 8.496 | 0.630 | 114.615 | 0.1070 | | |
| 출산횟수 | 1 (n = 462) | 2/396 (0.51%) | 7/66 (10.61%) | <0.0001 | 8.243 | 1.376 | 49.372 | 0.0209 | | |
| | 2 (n = 266) | 1/228 (0.44%) | 1/38 (2.63%) | 0.1474 | 3.403 | 0.198 | 58.456 | 0.3986 | | |
| | 3 (n = 56) | - | - | - | - | - | - | - | | |

제4장

고찰 및 결론

| | |
|---------------|----|
| 제 1 절 고찰 | 33 |
| 제 2 절 결론 및 제언 | 35 |

제4장 고찰 및 결론

제1절 고찰

신적출술 후의 신장 기능 유지 및 다른 합병증 발생의 여부는 생체 신장 공여자의 관리 측면에서 매우 중요한 문제가 되고 있다. 생체 신장 기증 후의 공여자의 임신 예후에 관한 연구들이 일부 이루어져 왔고, 대부분 생체 신공여자는 임신 예후가 기증 이전 임신과 기증 이후 임신 시 차이가 없는 것으로 보고해 왔다.⁸⁻¹⁰ 그러나 일반인 산모와 생체 기증자의 임신예후를 비교하는 연구는 거의 없다. 또한 아시아의 인구를 대상으로 한 연구는 아직까지 발표되지 않은 상태이다. 따라서 본 연구는 아시아권 생체 신장 기증자를 대상으로 신장 기증 후 임신 예후를 일반인 산모와 비교한 최초의 연구로 그 의미가 있다 할 수 있다.

이번 연구를 통해 확인한 국내 생체 신장 기증자에서 임신중독증의 발생률은 진단명을 기준으로 8.93% (112명 중 10명)로 일반인 산모에서의 진단명 기준 발생률인 1.93% (672명 중 13명) 보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 본 연구에서 진단명 기준 임신중독증 발생률은 기존 외국에서 발표된 문헌상의 발생률 (8~11%)과 비슷한 양상을 보였다.^{14,15} 그러나 진단명만을 기준으로 임상적 의의를 확인하는 것은 질환의 과대평가 (overestimation)의 가능성이 있고, 특히 생체 기증자의 산전 진료 시 편향 (bias)의 우려가 있다. 이러한 우려를 보정하고, 실제 임상적으로 유의미한 임신중독증의 발생률 비교를 위해 본 연구에서는 진단명뿐 아니라, 약제사용까지 추가하여 임신중독증의 발생률을 비교하였다. 이러한 분석은 국민건강보험공단 단일 보험자로 전 국민 대상 의료보장을 제공하는 우리나라에서 진행 가능한 것으로 판단된다. 약제사용이 필요한 임신중독증 발생 비율을 확인한 결과, 생체 기증자에서 발생률은 2.68% (112명 중 3명)로 일반인 산모에서 0.89% (672명 중 6명)과 통계적인 차이를 보이지 않았다. 따라서 임상적으로 약제를 사용해야 할 정도의 임신중독증 발생률은 생체 기증자에서 2.68%로 일반인 0.89%와 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 임신에 따른 모성 사망은 생체 기증자에

서는 한 건도 보고되지 않았고, 일반인 산모에서는 2명이 보고되었다. 임신중독증 외 임신성 당뇨, 저체중 산모, 제왕절개 출산, 사산, 자궁 외 임신, 난임을 분석한 결과, 신장 기증 산모와 일반인 산모 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 반면, 신장 기증자에서는 조기진통/조산이 일반인 산모에 비해 많았고, 출산 입원 중에 수혈이 필요한 경우도 많았다. 또한, 생체 신장 기증자에서 일반인 산모에 비해 산부인과 외래 진료 횟수가 많고, 의료비 지출도 더 많은 것으로 나타났다. 이러한 차이가 실제 의학적 필요에 의한 것인지, 또는 신장 기증의 과거력을 고려하여 보다 세심하고, 안전한 진료를 위한 것인지에 대해서는 추후 추가적 연구가 더 필요하다 하겠다.

생체 신장 기증자에서 임신중독증 발생의 위험인자를 분석하기 위해 신장 기증 후 출산까지의 기간, 첫 출산 시 나이, 출산 횟수 등을 일반인 산모와 비교하여 분석하였다. 임신중독증은 임신성 고혈압과 전자간증으로 나누어 각각 확인하였다. 그 결과, 임신성 고혈압은 신장 기증 후 출산까지의 기간, 나이, 횟수 등과 유의미한 관계를 보이지 않았다. 그러나 전자간증은 신장 기증 후 출산횟수가 1회인 경우와, 신장 기증 후 5년 이내 임신하는 경우 위험성이 더 높은 것으로 나타났다. 현재까지 보고된 연구에서 임신중독증과 신장 기증 후 기간에 관한 위험요소를 분석한 보고는 없다. 하지만 최근 보고된 연구에 따르면 30세 이전의 첫 출산인 경우 전자간 및 자간증의 위험인자라고 보고하였다.¹⁶ 이는 첫 번째 출산이 기존에 알려져 있는 전자간증의 위험인자이기도 하고 첫 출산이 비교적 젊은 나이에 이루어지는 경우가 많기 때문이라고 보고하였다. 따라서 신장 기증 후 첫 번째 출산인 경우에는 임신 중독증에 대한 출산 전 상담이 꼭 필요하다고 보고하였다. 이와 마찬가지로 본 연구에서도 신장 기증 후 출산횟수가 1회인 경우와, 신장 기증 후 5년 이내 임신하는 경우 위험성이 더 높은 것으로 나타났으나, 총 발생 횟수가 적었기 때문에 결과 해석에 주의가 필요하다. 따라서 이를 바탕으로 신장 기증 후 임신 시기에 대한 적절한 논의가 필요할 것으로 보인다.

본 연구가 대규모 코호트 연구라는 강점을 가지고 있으나 해석에 있어 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 임신주수, 혈압, 신장 기능 및 체질량 지수 등 객관적 자료를 사용할 수 없어 좀 더 정밀한 임신 예후 분석이 어려웠다. 둘째, 임신성 고혈압 및 자간전증에 대한 진단 기준을 적용 할 때 모든 의사들이 임상적으로 판단을 하여 진단을 적용하지만, 모든 진단이 동일한 의학적 의미를 갖는 것은 아니다. 따라서 임신성 고혈압 및 자간전증은 같은 의학적 상황에서도 일반인 대조군보다 공여자에서 진단이 적용될 가능성이 더 높다. 신장 기증자는 신장 절제술 후 단백뇨가 증가될 수 있으며¹⁵, 이는 신장

기증자에서 자간전증의 진단 가능성을 증가시킬 수 있다. 본 연구에서도 생체 신장 기증자에서 임신중독증의 발생률은 진단명을 기준으로 했을 경우, 일반인 산모에서의 진단명 기준 발생률보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났으나 약제사용이 필요한 임신중독증 발생 비율을 확인한 결과, 생체 기증자와 일반인 산모에서 통계적인 차이를 보이지 않았다. 이는 진단명을 입력하는 임상 의사가 일반인 산모에 비해 신장 기증 과거력이 있는 산모에 더 엄격한 진단명 입력기준을 적용했을 가능성이 높다는 것을 보여주는 것이라 할 수 있다. 셋째, 일부 공여자는 신장 질환에 유전 적 소인이 있었을 가능성이 있으나, 본 연구에서는 이러한 가족력에 대해 조사하지 못하였다. 넷째 위험인자 분석을 위한 다변량 분석에서 임신성 고혈압 및 전자간증의 발생건수가 적어 통계적 해석에 제한이 있다.

제2절 결론 및 제언

신장이식은 말기 신부전으로 고통 받는 환자들에게 가장 효과적인 치료법으로, 생체 신장 기증은 소중한 사람의 생명을 구하고, 삶의 질을 회복시킬 수 있는 중요한 의의를 갖는다. 그러나 이러한 공여자의 이득이 있더라도, 생체 기증은 반드시 기증자의 안전을 바탕으로 이뤄져야 한다. 본 연구를 통해서 국내 생체 신장 기증자에서 임신 예후의 안전성을 확인할 수 있었다. 하지만 가임기의 생체 신장 기증자에게 신장 기증 전에 임신중독증과 관련된 위험성에 대해 충분한 고지와 상의가 필요할 것이며, 생체 신장 기증자가 임신했을 경우, 신장 기증 5년 이내의 첫 번째 출산인 경우 임신중독증에 대한 더욱 각별한 산전 관리가 필요할 것으로 판단된다. 적절한 산전 관리가 뒷받침된다면, 생체 신장 기증 후에도 안전한 임신과 출산이 가능할 것이다. 추후 본 연구 결과를 바탕으로 가임기 여성에서 생체 기증 후 임신 예후에 대한 적절한 정보 전달을 할 수 있을 것으로 기대되며, 본 연구가 앞으로 우리나라 여성에서 신장 기증 후 임신 예후에 대한 충분한 근거자료가 될 수 있을 것이라 생각한다.

참고문헌

참고문헌

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23): 1725-1730.
2. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50(1): 235-242.
3. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med.* 2009;360(5): 459-469.
4. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA.* 2010;303(10): 959-966.
5. Garg AX, Meirambayeva A, Huang A, et al. Cardiovascular disease in kidney donors: matched cohort study. *BMJ.* 2012;344: e1203.
6. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int.* 2014;86(1): 162-167.
7. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA.* 2014;311(6): 579-586.
8. Ibrahim HN, Akkina SK, Leister E, et al. Pregnancy outcomes after kidney donation. *Am J Transplant.* 2009;9(4): 825-834.
9. Reisaeter AV, Roislien J, Henriksen T, Irgens LM, Hartmann A. Pregnancy and birth after kidney donation: the Norwegian experience. *Am J Transplant.* 2009;9(4): 820-824.
10. Garg AX, Nevis IF, McArthur E, et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med.* 2015;372(2): 124-133.
11. LaPointe Rudow D, Hays R, Baliga P, et al. Consensus conference on best practices in live kidney donation: recommendations to optimize education, access, and care. *Am J Transplant.* 2015;15(4): 914-922.
12. Tangren JS, Powe CE, Ankers E, et al. Pregnancy Outcomes after Clinical Recovery from AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5): 1566-1574.

13. Garg AX, Muirhead N, Knoll G, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int.* 2006;70(10): 1801-1810.
14. Nevis IF, Garg AX, Donor Nephrectomy Outcomes Research N. Maternal and fetal outcomes after living kidney donation. *Am J Transplant.* 2009;9(4): 661-668.
15. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6): 1102-1113.
16. Davis S, Dylewski J, Shah PB, et al. Risk of adverse maternal and fetal outcomes during pregnancy in living kidney donors: A matched cohort study. *Clin Transplant.* 2019;33(1): e13453.

연구보고서 2019-20-025

국내 신장이식 생체 기증자에서 임신성 고혈압 및 자간전증 연구

| | |
|-----|-----------------------------------|
| 발행일 | 2020년 7월 24일 |
| 발행인 | 김성우 |
| 편집인 | 오현철 |
| 발행처 | 국민건강보험 일산병원 연구소 |
| 주소 | 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(국민건강보험 일산병원) |
| 전화 | 031) 900-6977, 6985 |
| 팩스 | 0303-3448-7105~7 |
| 인쇄처 | 백석기획(031-903-9979) |



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100(백석1동 1232번지)
대표전화 1577-0013 / 팩스 031-900-0049
www.nhimc.or.kr

2019 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l