

췌도세포이식이란?



김광원
대한당뇨병학회 이사장
삼성서울병원 내분비내과 교수

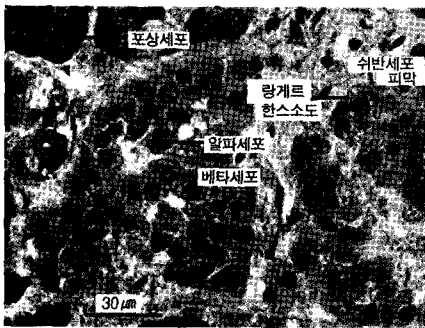
당뇨병 발생의 원인으로 인슐린 생산분비 능력의 저하, 혹은 말초조직에서 인슐린저항성 등이 원인으로 알려져 있습니다. 따라서 당뇨병의 치료방법으로는 체내 부족한 인슐린을 투여하거나, 잔여 베타-세포에서 인슐린분비를 촉진시키도록 자극하는 약물요법 등이 있지만 최근에는 베타-세포기능을 생물학적으로 복원시키는 법으로 췌장이식법과 췌도이식법이 임상에서 적용되고 있습니다. 그 외 인슐린을 분비하는 세포를 만드는 유전자요법, 줄기세포를 이용한 소도의 배양, 베타-세포의 기계적 대치술로 인공췌장요법이 실험실적 연구가 되어지고 있다. 이 글에서는 현재 임상에서 치료가 되어지고 있는 췌도이식에 대해 설명하고자 합니다.

췌도의 해부와 생리학적 기능

소도(islet)는 췌장에서 외분비선 세포들 사이에 쌓여 췌장 전체에 골고루 퍼져서 분포하고 있습니다. 이런 췌도는 췌장 전체부피의 약 1~2%에 해당합니다. 소도를 크기에 따라 분류하면, 지름이 160mm까지의 작은 소도는 외분비조직에 접해있고 췌장소도 전체수의 약 75%를 차지하지만 부피는 약 15%에 해당합니다. 지름이 250mm 이상의 큰 소도는 수적으로 15%에 해당하며, 부피는 전체 췌장소도의 약 60%에 해당합니다. 이런 소도는 췌장의 큰 외분비도관과 혈관주위에 위치하며, 선포조직에 둘러 싸이지는 않습니다. 사람에서는 약 100만개의 소도가 있으며 각각의 소도에는 2,000~10,000개의 세포들이 있습니다. 각각의 소도의 구성을 보면, 중심부에는 인슐린을 분비하는 베타-세포가 있고 이는 소도의 75-80%를 차지하고 있으며, 이외에도 글루카곤을 생성하는 알파-세포, 소마토스타틴을 분비하는 델타-세포, 췌장 폴리펩티드를 갖는 피파-세포들이 주위를 둘러싸고 외투막을 형성하고 있습니다. 췌도에서 인슐린을 분비하도록 자극하는 것으로는 포도당이 가장 강한 것으로



알려져 있는데, 오히려 고농도의 포도당은 소도의 인슐린분비능을 저하시키기도 합니다(소위 포도당독성이라고 함).



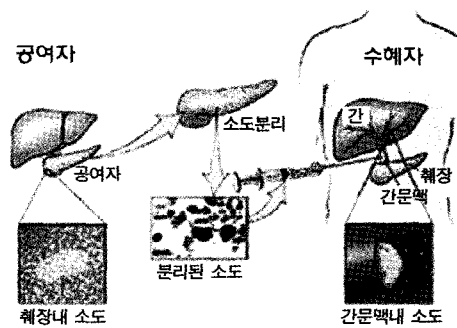
되었습니다. 전 세계적인 췌도이식 등록현황을 보면 1990부터 2000년까지 췌도 동종이식은 355예를 시행하였으며 췌도 자가이식은 140예가 등록이 되어있습니다.

췌도이식 수술

췌장 공여자로부터 베타-세포를 포함한 소도를 분리합니다. 분리한 소도를 간으로 연결되는 문정맥 혈관을 통해 간으로 이식이 됩니다. 간내 췌도이식의 장점은 이식췌도의 혈액공급과 혈관형성이 다른 장소에 비해 풍부하고 이식췌도에서 분비된 인슐린이 간을 통과함으로써 생리적으로 적합할 뿐 아니라, 간이 인슐린의 주요 표적장기인 만큼 적은 양의 인슐린으로도 혈당조절이 용이하다는 점입니다.

췌도이식의 역사

췌도이식은 췌장이식보다 훨씬 이전인 1892년 처음 양으로부터 분리한 췌도가 사람에게 이식된 바 있으며, 1976년 미국 미네소타대학의 미코비치 등에 의해 25마리의 췌장적출 개를 이용하여 순도가 낮은 자가췌도를 비장에 이식후 20마리에서 정상혈당을 보고한 바 있습니다. 사람에서의 췌도 자가이식은 1979년 미네소타대학의 나자리안 등에 의해 시행되었으며 국내에서는 1999년 서울삼성병원에서 췌장 공여자와 다른 환자간의 췌도 동종이식이, 2000년에는 자신의 췌장을 이식하는 췌도 자가이식이 최초로 시행



췌도이식 대상 환자

가장 필요한 이식 대상은 하루 3회이상 인슐린 주사 혹은 인슐린펌프치료 같은 적극적인 인슐린치료로도 혈당조절이 매우 불량하여 고혈당과 저혈당이 반복되는 환자입니다. 특히 야간수면 중에 심한 저혈당으로 혼수상태를 자주 경험하는 환자는 생명에 위협을 받을 수도 있습니다.

- 췌도 동종이식(타인의 췌도를 제공 받음)
 - 혈당조절이 매우 불량하여 고혈당과 저혈당으로 인한 생명에 위협을 느끼는 제 1형 당뇨병환자
 - 당뇨병성 신부전증으로 신장이식을 받은 제 1형 당뇨병 환자에서 췌장 독성이 적은 면역억제제로 면역억제치료를 받을 수 있는 이식환자
 - 점진적인 신장, 눈, 심장의 합병증이 진행되고 있는 제 1형 당뇨병 환자
 - 췌장 전절제를 받은 후 당뇨병이 발생한 환자
- 췌도 자가이식(자신의 췌도를 다시 이식함)
교통사고, 만성 췌장염, 또는 양성 췌장종양 등으로 췌장절제가 필요한 환자에서 절제된 췌장에서 건강한 췌도만을 분리하여 다시 간에 이

식 시켜주는 방법입니다. 이식 과정은 동종이식과 동일하며 자가이식은 매우 큰 장점을 가지고 있습니다. 우선 어차피 절제후 버려지는 췌장에서 필요한 췌도만을 이용할 수 있고, 또한 면역억제제를 사용하지 않는다는 매우 큰 장점이 있습니다. 성공의 가장 중요한 관건은 건강한 췌도세포를 얼마나 많이 분리할 수 있느냐에 달려있습니다.

췌도이식의 장점

- 췌장이식에 비해 시술이 간편하고 시술시간이 짧으며 췌장이식에 비해 입원기간 및 비용이 저렴합니다.
- 한번의 췌도세포 이식으로 인슐린을 완전히 끊지 못하더라도, 2차 혹은 3차의 반복 시술로 인슐린을 완전히 끊을 수 있습니다.
- 췌장소도 분리후 췌도세포는 체외에서 장시간 보관이 가능하고 세포의 항원력을 떨어뜨려 이식후 생존율을 증가시킵니다.
- 췌장소도 분리후 체외 보존기간 중에는 세포증식을 유도하여 한 사람의 기증자에서 나온 췌장소도세포를 여러 수혜자에게 이식할 수 있습니다. 그리고 유전자 이식을 이용하여 면역관용을 유도함으로써 거부반응을 방지하고 수술후 면역억제제의 사용 없이도 당뇨병의 완치가 가능합니다. 그러나 유전자



이식을 이용한 면역관용의 유도는 현재 연구 단계로 아직 임상적 적용이 이른 상태입니다.

췌도이식의 단점

- 공여자로부터 적출된 췌장에서 얻어지는 췌도세포의 수는 전체 분리 가능한 췌도세포수의 30%정도에 불과하여 이식하는 데 충분한 양의 췌도를 얻기 힘들다는 것입니다.
- 췌도 동종이식의 경우 이식된 췌도세포의 면역반응으로 생착이 어렵다는 점과 일생 동안 면역억제제를 복용해야 한다는 점입니다.

사람 췌도 동종이식의 임상실험 결과

사람 췌도 동종이식이 세계 각처의 센터에서 행해졌으며 성공사례가 보고되고 있습니다. 췌도이식후 혈당이 안정되고 저혈당의 빈도가 감소된다는 것은 널리 알려진 사실입니다. 인슐린 집중치료로도 혈당은 잘 조절되어 만성합병증을 어느 정도 예방할 수 있으나 저혈당의 빈도가 많음을 감안하며, 췌도이식은 더욱 의미 있는 것입니다. 췌도 동종이식후 6년이 지난 환자에서 인슐린을 소량 주사한다고 하여도 당화혈색소(HbA1c)의 정상화와 당대사조절에 보다 유리하다고 보고하고 있습니다. 이식환자의

57%에서 이식 후 인슐린 분비가 지속적으로 증가됨을 보여주고 있습니다.

국제 소도이식 협회에서는 췌도이식 성공에 중요한 4가지 변수를 발표 했습니다.

- 췌장을 얻은 지 8시간 이내에 췌도를 분리해야 합니다.
- 충분한 양의 췌도의 이식이 필요하며 췌도의 숫자는 적어도 30만개 이상이어야 합니다.
- 효과적인 면역억제제를 사용해야 합니다.
- 췌도를 간내에 이식하여야 한다고 보고하고 있습니다. 상기 네 가지 조건을 따랐을 경우 이식 3개월 후 100%환자에서 인슐린분비를 보였고, 인슐린주사 없이 정상생활하는 환자들이 약 30%이었습니다.

국내 췌도이식의 경험을 보면 삼성의료원에서 1999년부터 2003년 초까지 췌장 동종이식을 3예, 췌도 자가이식을 6예 시행하였으며 임상적으로 혈당조절에 유의한 결과를 경험하였습니다. 