신이식 후 신기능 상실된 환자의 혈액투석 치료

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 내과

양 철 우

Introduction

신장이식 환자의 초기생존율의 향상에 비하여 장기적인 생존율은 큰 향상이 없었다. 따라서 이식신의 기능이 소실 후 다시 투석치료를 받아야 하는 환자수는 꾸준히 증가하고 있다. 국내에는 아직 이식 후 투석으로 전환된 환자의 통계가 없으나 미국의 경우 2002년도에 투석치료를 시작한 103,318명 중 4,218명 (4%)의 환자는 이식 후 기능이 소실되어 투석으로 전환되었으며 이러한 숫자는 1988년에 비하여 두 배에 해당되는 환자수이다[1]. 그러나 유감스럽게도 이러한 환자들에 대한 치료지침이 확립되어 있지 않고 더욱이 이러한 분야에 대한 연구나 발표도 부족하다. 저자는 이식신의 기능이 소실되어 투석하는 환자들에서 고려해야 할 사항에 대하여 정리하고자 한다.

Comparison of survival rate between patients with failed renal allograft and age-matched hemodialysis patients

이식신이 소실되어 투석으로 전환된 환자에 대한 보고는 많지 않다. 이식신의 기능이 상실된 투석환자는 age-matched 투석대조군에 배하여 예후가 불량하였다는 보고가 있다[2, 3]. 이식신을 가지고 있는 투석환자의 예후가 불량한 이유에 대하여 그 요인을 분석해보면 장기간 면역억제제에 따른 면역억제기능의 저하와 그 결과 악성종양의 증가 및 대사장애로 따른 심혈관계의 합병증의 증가를 들 수 있겠다. 또한 erythropoietin에 대한 저항증가, 염증반응의 증가 등이 높은 사망률의 원인이 되겠다. 특히 저알부민증은 투석환자의 불량한 예후의 중요한 지표로 알려져 있는데 이러한 소견은 상실된 이식신으로 유발된 염증반응에 의할 가능성이 높다고 판단된다.

Influence of failed graft on chronic inflammation and EPO resistance in patients with hemodialysis

최근 연구보고에 의하면 이식신을 가지고 있는 환자에서 일반 투석환자에 비하여 빈혈이 심하고, EPO의 요구량이 높으며 만성염증지표가 높다는 것을 보고하였다[4]. 따라서 이러한 만성염증은 심혈관계의 부

Table 1. 혈액투석 환자에서 이식신 유무가 혈색소와 만성염증지표에 미치는 영향

	With graft	Without graft
N	43	121
Hb (g/dL)	10.4	12.7
rHuEPO dose (U/wk)	8,862	6,380
Albumin (g/dL)	3.2	3.8
Prealbumin (mg/dL)	25.3	32.3
CRP (mg/dL)	4.1	1.3

작용과 관련되고 영양상태가 저하된 것을 의미하며 이러한 환자에서의 예후는 불량한 것으로 판단된다.

Fate of Failed allograft

이식신의 기능이 상실되어 투석요법을 받게 되는 경우 이식신은 두 가지의 운명을 겪게 된다. 첫째, 일정기간의 면역억제제 투여 후 약제를 끊고 이식신의 절제없이 지내는 경우이다. 둘째, 이식신에서 발생하는 거부반응을 포함한 합병증으로 이식신 절제술 (allograft nephrectomy)을 시행하는 경우이다. 일반적으로 기능이 상실된 이식신을 그대로 두는 방법이 보편적인 것으로 이해된다. 그 이론적 근거는 잔여 신장기능을 유지하고 이식신절제술에 따른 합병증에 부담을 느끼기 때문이다. 일반적으로 급성거부반응으로 1년 이내에 이식신의 기능이 소실된 경우 이식신의 절제는 90%에서, 이식 후 1년 경과 후 만성거부반응으로 이식신의 기능이 소실된 경우는 50%에서 이식신의 절제가 필요하다고 알려져 있다[5].

Immunosuppressive therapy after graft failure

신기능이 소실된 이식신을 제거하지 않고 그대로 두는 경우 고려해야 할 사항은 면역억제제를 어떻게 감량 내지는 끊을 것이며 그 속도를 어떻게 할 것인가 하는 점이다. 면역억제제의 감량에 대한 통일된 프로토콜을 없으나 몇 가지 공통적인 원칙은 있다. 첫째, 지속적으로 면역억제제를 장기간 투여하는 경우 감염의 위험이 증가되며 조기에 면역억제제를 투여중지 하면 급성거부반응이 유발될 수 있다[6]. 둘째, 저용량의 면역억제제를 계속 투여하는 경우 환자의 유병률과 사망률이 증가한다[7].

따라서 대부분의 경우 면역억제제는 서서히 감량 후 중단하는 것이 일반적이며 그 방법은 센터마다 다르고 또는 개인의 경험에 의존하는 경우가 대부분이다. 본 강남성모병원의 경우 일단 투석치료를 시작하는 경우 cyclosorine은 서서히 감량하며 3-6개월째 완전히 끊도록 하며 스테로이드는 저용량 (2.5-5.0 mg)으로 유지하며 mycophenolate mofetil은 끊는 것을 원칙으로 하고 있다. 이러한 감량 프로토콜은 병원마다 차이가 있으며 cyclosporine을 매주 25 mg씩 감량하고 스테로이드는 2.5-5 mg을 1-2주씩 감량하여 궁극적으로 완전히 끊는 경우가 일반적이다.

면역억제제 감량에 따른 문제점으로 고려해야 할 일은 antidonor antibody의 형성에 대한 영향이다. 이론적으로만 따지면 면역억제제를 완전히 중단하는 경우 수혜자의 면역기능이 회복되어 antidonor antibody를 생성하게 된다. 그러나 어느 정도의 면역억제가 항체생성을 효과적으로 억제할 수 있을 것인가에 대한 연구결과는 없다.

Definition and Incidence of Graft intolerance syndrome (GIS)

면역억제제를 완전히 끊은 상태의 이식신은 시간이 경과함에 따라 여러 가지 증상을 유발하게 되는데 이를 graft intolerance syndrome (GIS)이라고 한다. 그 주요 임상소견은 다음과 같다[8].

주된 기전은 면역학적 불내성 (immunologic intolerance)에 기인하다. 아직까지 GIS에 발생빈도에 대

Table 2. Presentation Characteristics of Graft Tolerance Syndrome (Reference 8)

임상소견	환자수 (%)
Fever	43 (88)
Local pain	26 (53)
Hematuria	19 (39)
Flu-like malaise	16 (33)
Increased graft size	15 (31)
Nausea, vomiting	3 (6)

한 통계는 확실치 않으나 최근 보고에 의하면 투석 후 6개월에 28%, 12개월에 38%, 24개월에 40%이었으며 최장기간은 25개월로 보고되고 있다. 이러한 결과는 투석 후 이식신의 급성거부반응이 투석 후 상당기간이 경과하여도 발생한다는 것을 의미한다.

Precutaneous transvascular embolization (PTVE) as a treatment of GIS

GIS의 근본적인 치료는 이식신 절제술이 유일한 치료였다. 그러나 최근 이식신 절제술의 대체요법으로 Precutaneous transvascular embolization (PTVE)가 일차적 치료로서 추천된다. 현재까지 PTVE에 대한 많은 보고는 없으나 성공률이 높고 (66-92%), 중대한 합병증이 적으며, 수술에 비하여 입원기간 단축이 가능하고 시술 후 이식신 제거술에도 악영향을 미치지 않는다는 장점이 있이 있다. 최근 PTVE의 성적을 보면 1차치료에서 65%, 2차치료에서 78%까지 성공률을 보고하고 있다 (Fig. 2).

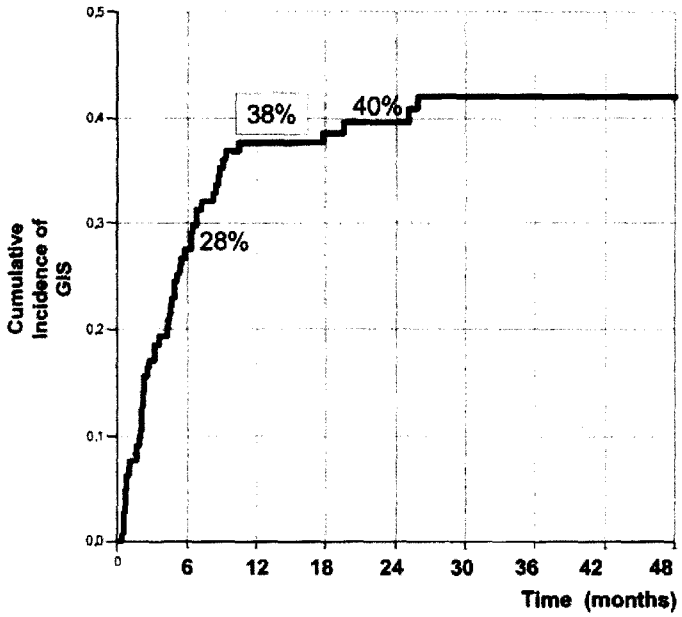

Fig. 1. Cumulative incidence of graft intolerance syndrome (Reference 8).

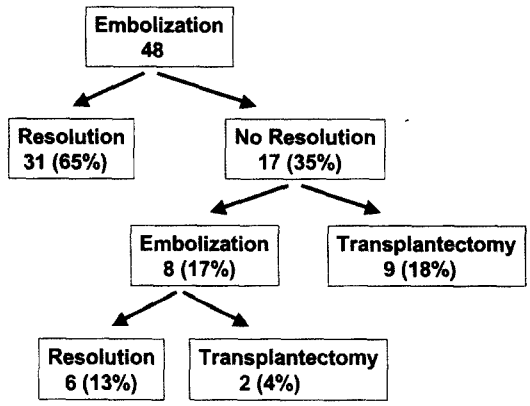

Fig. 2. Transvascular embolization outcomes (Reference 8).

Allograft nephrectomy

Cyclosporine이 임상에 도입되기 이전시기에 graft nephrectomy는 위험한 수술로 인식되었으며 수술로 인한 사망률은 7.3-16.3%까지 보고되고 있다. 사망의 주된 원인은 폐혈증과 상처감염이었다. 그러나 cyclosporine과 저용량의 스테로이드가 임상에 도입된 이후 graft nephrectomy는 비교적 안전한 방법이 되었으며 사망률도 현저히 감소하였지만 0.7-5%로 보고되고 있다[9, 10].

PTVE에 반응하지 않는 경우 이식신 절제를 고려할 수 있다. 그러나 현재 거부반응이 심하거나 감염된 이식신을 제거하는 경우 출혈과 파열의 위험이 크므로 이러한 경우 고용량의 스테로이드를 투여하거나 적적한 항생제를 투여하여 증세를 호전시킨 후 시행하는 것이 안전하다.

Effect of graft nephrectomy on HLA-antibody formation and outcome of a second graft

이식신을 제거하는 경우 이식신에 대한 항체형성자극을 제거함으로써 항체의 역가를 급속히 감소시킬 수 있을 것이라 생각할 수 있다. 그러나 놀랍게도 이식신의 제거는 오히려 panel reactive antibody의 급격한 증가를 가져오는데 이는 이식신이 antibody sponge 역할을 하여 순환하는 antibody를 끌어들이는 역할을 하다는 것을 의미한다[11]. 따라서 재이식을 고려하는 경우 이식신의 제거는 감작의 위험을 증가시킬 수 있다.

실제로 수혜자가 이식신을 제거한 후 재이식한 결과가 좋지 않았다는 보고가 있는가 하면[12] circulating antibody가 증가함에도 불구하고 재이식의 성적에는 큰 차이가 없었다는 보고도 있다[13].

Guideline for management of hemodialysis patients with failed graft

1. 재이식를 고려하는 경우 이식신은 가능한 제거하지 않는 것이 바람직하다.
2. 면역억제제는 서서히 감량하며 투석개시 후 3-6개월째 끊도록 한다.
3. 염증 표지자에 대한 정기적인 검사가 필요하다.
4. 만성염증인자가 지속적으로 증가되어 있는 환자의 경우 이식신 제거를 고려한다.
5. 반복적인 GIS의 경우 PTVE를 일차적으로 시도한다.

참 고 문 헌

1) Cecka JM : The UNOS renal transplant registry. *Clin Transpl* **16**:1-20, 2002
2) Kaplan B, Meier-Kriesche HU : Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant* **2**:970-974, 2002
3) Ojo A, Wolfe RA, Agodoa LY, Held PJ, Port FK, Leavey SF, Callard SE, Dickinson DM, Schmouder RL, Leichtman AB : Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation : multivariate analyses from the United States Renal Data System. *Transplantation* **66**:1651-1659, 1998
4) Lopez-Gomez JM, Perez-Flores I, Jofre R, Carretero D, Rodriguez-Benitez P, Villaverde M, Perez-Garcia R, Nassar GM, Niembro E, Ayus JC : Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* **15**:2494-2501, 2004
5) Langone AJ, Chuang P : The management of the failed renal allograft : an enigma with potential consequences. *Semin Dial* **18**:185-187, 2005
6) Secin FP, Rovegno AR, del Rosario Brunet M, Marrugat RE, Davalos Michel M, Fernandez H : Cumulative incidence, indications, morbidity and mortality of transplant nephrectomy and the most

appropriate time for graft removal : only nonfunctioning transplants that cause intractable complications should be excised. *J Urol* **169**:1242-1246, 2003
7) Smak Gregoor PJ, Zietse R, van Saase JL, op de Hoek CT, IJzermans JN, Lavrijssen AT, de Jong GM, Kramer P, Weimar W : Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure. *Clin Transplant* **15**:397-401, 2001
8) Delgado P, Diaz F, Gonzalez A, Sanchez E, Gutierrez P, Hernandez D, Torres A, Lorenzo V : Intolerance syndrome in failed renal allografts : incidence and efficacy of percutaneous embolization. *Am J Kidney Dis* **46**:339-344, 2005
9) Chiverton SG, Murie JA, Allen RD, Morris PJ : Renal transplant nephrectomy. *Surg Gynecol Obstet* **164**:324-328, 1987
10) Lechevallier E : Kidney transplantectomy : a multicenter study of the Committee of Transplantation of the French Urology Association. *Prog Urol* **5**:204-210,1995
11) Khakhar AK, Shahinian VB, House AA, Muirhead N, Hollomby DJ, Leckie SH, McAlister VC, Chin JL, Jevnikar AM, Luke PP : The impact of allograft nephrectomy on percent panel reactive antibody and clinical outcome. *Transplant Proc* **35**:862-863, 2003
12) Abouljoud MS, Deierhoi MH, Hudson SL, Diethelm AG : Risk factors affecting second renal transplant outcome, with special reference to primary allograft nephrectomy. *Transplantation* **60**:138-144, 1995
13) Sumrani N, Delaney V, Hong JH, Daskalakis P, Sommer BG : The influence of nephrectomy of the primary allograft on retransplant graft outcome in the cyclosporine era. *Transplantation* **53**:52-55, 1992