

Graft Intolerance Syndrome - Management of Non-functioning Renal Allograft -

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

최 규 복

급·만성 거부반응, 원발성 신질환의 재발 또는 신생 신질환에 의한 이식신 비기능 (non-functioning renal allograft)으로 투석요법을 다시 받게 되더라도, 특별한 합병증이 발생하지 않는 한 이식신 절제술을 시행하지 않을 수 있다. 이러한 경우, 면역억제제 투여를 중단하면 Graft Intolerance Syndrome (이식장기 불내성 증후군, GIS)이 나타날 수 있다¹⁾.

이식신 비기능으로 투석 요법으로 전환된 환자의 처리에 관해서는 투석 센터마다 다르다. 즉, 이식신 절제술의 이점과 사망률을 무시할 수 없으므로 이식신 절제술을 시행하지는 않지만 감염의 위험성 때문에 면역억제제를 조기 투여 중단하거나^{2,4)}, 비기능 이식신은 응급 치료를 요하는 합병증을 유발할 수 있기 때문에 조기 이식신 절제술을 시행하기도 한다⁵⁾. 일부 센터에서는 이식신의 잔여 신기능을 보존하고, GIS의 합병증을 방지하기 위하여 이식신 비기능으로 투석 요법으로 전환된 환자에게 면역억제제를 계속 투여하기도 한다^{6,7)}.

GIS의 빈도에 대한 정확한 보고는 없다. Silberman 등¹⁾은 이식신 비기능으로 혈액투석 요법으로 전환된 환자 24명을 후향 추적 관찰한 결과 15명 (62.5%)에서 투석 전환 후 4일에서 10개월 내에 GIS로 이식신절제술을 받았고, 9명 (37.5%)에서는 전환 후 3개월에서 5년까지 무증상이었다고 보고하였다. Copan 등⁸⁾은 GIS 발생은 이식신 기능 기간과 스테로이드 감량 속도에 의하여 결정되는데, GIS 발생시기는 이식신 비기능 상태로 된지 6개월 이내가 73%였고 1년 이내가 87%였다고 하였다.

GIS의 주 증상으로는 발열, 이식신 통증 및 혈뇨이다. GIS의 발열은 면역학적 기전에 의한다. Copan 등⁸⁾은 GIS 환자 30명을 대상으로 한 연구에서, 발열은 모든 환자에서 있었고, 발열과 이식신 통증은 13명 (44%), 발열, 이식신 통증 및 혈뇨는 6명 (20%), 발

열과 혈뇨는 4명 (13%), 그리고 발열만 있었던 경우는 7명 (23%)이었다고 보고하였다. 그 외 빈혈, 권태감, 이식신 종창, 체중감소, 그리고 설사 등의 증상이 동반된다고 알려졌다 (Table 1).

GIS의 진단은 이식신 비기능으로 면역억제제 투여를 중단한 환자에서 동반된 감염 질환 없이 발열, 이식신 통증, 또는 혈뇨가 있으면 임상적으로 진단할 수 있다. 그러나 이식신 비기능으로 면역억제제 투여를 중단한 환자에서 발열이 있는 경우 면역학적 발열 (GIS)과 비면역학적 발열과의 감별이 중요하지만 쉽지 않다. 즉, 이러한 환자에서 비면역학적 원인의 발열에는 다양한 감염성 질환이 포함되고, 감별 진단을 위하여 혈액 및 소변 배양, 거대세포바이러스 및 세균 혈청 검사, 흉부 및 복부 방사선 검사, 복부 초음파 검사, 또는 복부 전산화 단층 촬영 등의 검사가 필요하다. 그러나 아직까지는 정확한 감별 진단법은 없다. 신생검도 사구체의 국소성 유리질화나 심한 내막 섬유화 같은 만성 거부반응의 비특이적 소견을 보이므로 진단에 도움이 되지 않는다고 보고되었다¹¹⁾. 제반 검사가 음성이지만 감염성 질환이 강력히 의심되는

Table 1. Clinical Manifestations of Graft Intolerance Syndrome

No. of transplant	Atar ³⁾ 26	Delgado ¹⁰⁾ 59	Cofan ⁸⁾ 30
Symptom/Sign	% of Transplants		
Fever	85	80	100
Graft pain	77	49	64
Hematuria	62	34	34
Graft swelling	27	30	33
Malaise	62	17	—
Anemia	81	—	—
Weight loss	35	—	—
Diarrhea	23	—	—

— : not mentioned

경우에는 항생제 시험적 치료를 시도해볼 수도 있다. Fuster 등¹²⁾은 이식신 비기능으로 면역억제제 투여를 감량/중단하고 투석을 받던 중 장기간 열이 나는 (prolonged fever syndrome, PFS) 환자 91명을 대상으로 한 전향적 연구에서 30명 (33%)에서 항생제 투여로 발열이 소실되어 비면역학적 발열로 진단하였고, 그 중 10명에서는 원인균을 확인하지 못하였다고 보고하였다.

근래에 GIS의 진단에 Indium-111 labeled platelet scintigraphy가 유용하다는 보고들이 있다^{12, 13)}. 원래 Indium-111 labeled platelet scintigraphy는 이식신 급성거부반응의 진단에 이용되었다¹⁴⁾. ¹¹¹In-mercaptopyridine-labeled platelet는 생존력과 응집력이 보존되어 생체 내에서 native platelet처럼 병태생리 과정에서 활성화 된다. 즉, 급성거부반응이 발생하면 ¹¹¹In-mercaptopyridine-labeled platelet이 이식신에 침윤된다고 알려졌다. 이식신의 혈소판 침윤 기전은 급성 혈관성 거부반응의 경우 혈소판이 혈관내 응고과정에 직접적으로 관여하기 때문이고¹⁵⁾, 급성 세포매개성 거부반응에서는 이식신의 소혈관내 혈액세포 저류에 기인될 것이라고 보고되었다¹⁶⁾. 이러한 현상은 일과성으

로 스테로이드 투여로 호전된다. 만성거부반응에서도 이식신 혈소판 침윤이 일어난다고 알려졌고, 침윤기전은 급성 혈관성 거부반응의 경우와 유사하나 침윤 정도는 낮은 것으로 보고되었다¹⁷⁾. 상기의 결과들은 Indium-111 labeled platelet scintigraphy가 GIS의 진단에 이용될 수 있는 근거가 된다. Fuster 등¹²⁾은 91명의 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 platelet uptake index (PUI) 1.5 이상을 GIS 진단 기준으로 할 때, Indium-111 labeled platelet scintigraphy는 sensitivity 76%, specificity 100%, negative predictive value 69%, 그리고 positive predictive value 100%로 GIS 진단에 유용한 검사라고 보고하였다 (Fig. 1, 2).

GIS의 치료로서 저용량 면역억제제를 장기간 유지하거나 비스테로이드성 항염증약제가 효과적일 수 있다¹⁸⁾. 상기 내과적 치료가 비효과적인 경우는 이식신 절제술이 유일한 치료였다¹⁹⁻²⁰⁾. 그러나, 이식신 주위의 섬유화로 수술과정이 어려우므로 출혈, 혈중, 농양, 창상감염, 그리고 혈관 손상 등 이식신 절제술의 합병률이 6-25%에 이른다고 보고되었다. 사망률도 근래 감소하였지만 여전히 0.7-5%로 알려졌다^{2, 3, 21-24)}.

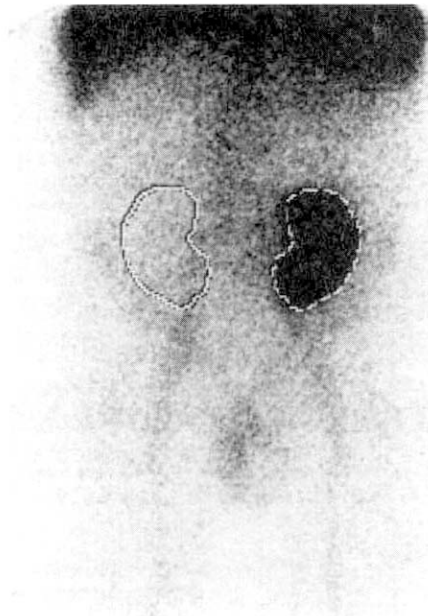


Fig. 1. ¹¹¹In-labeled platelet scintigraphy (anterior view of the abdominal region). A case of immunological PFS (PUI=2.3). Fever disappeared after transplantectomy.

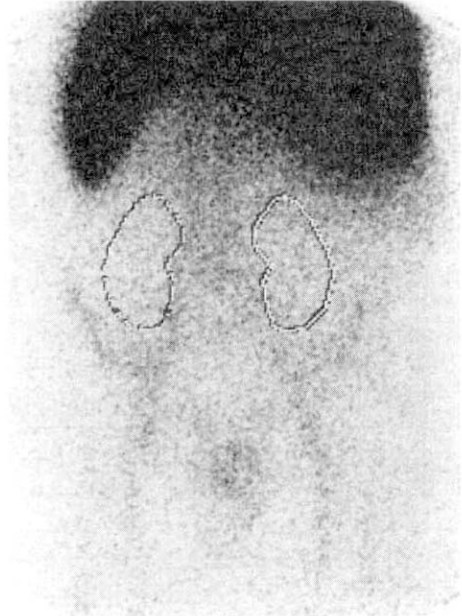


Fig. 2. ¹¹¹In labeled platelet scintigraphy (anterior view of the abdominal region). A case of non-immunological PFS (PUI=1.1). Fever disappeared after antibiotic therapy.

경피 경혈관 색전술 (Percutaneous transvascular embolization, PTVE)은 말기신부전 환자나 신중후군 환자의 신 절제술로서 또는 이식신 환자의 고유신 절제술로서 유용한 것으로 보고되었고^{25, 26)}, Ellman 등²⁷⁾은 신 종양 제거 목적으로 무수(無水)에탄올로 신 색전술을 시도하였다. 이식신 절제술의 대체 요법으로서 1989년에 Lorenzo 등²⁸⁾은 GIS의 치료에 무수 에탄올을 이용한 이식신 PTVE를 처음으로 시도하였다. Delgado 등¹⁰⁾은 GIS 환자 51명을 포함한 59명의 환자에게 PTVE를 실시하여, 첫 번째 시도 성공률이 66% (39명)이었고, 실패한 20명 중 GIS 환자 9명에게 두 번째 시도하여 6명은 성공하여, 두 번째 시도까지 총 성공률이 76% (45명)이었다고 보고하였다. Atar 등⁹⁾은 GIS 환자 26명을 대상으로 한 연구에서 성공률이 92%였다고 보고하였고 (2차 시도는 1명뿐임), Cofan 등⁸⁾은 30명을 대상으로 80% 성공률을, González-Satué 등²⁹⁾은 33명에서 85% 성공률을 보고하였다 (2차 시도 2명) (Table 2). PTVE 실패율은 10-25%로 이러한 환자들은 이식신 절제술을 받게 된다. Cofan 등⁸⁾은 신주위 측부혈행이 있으면 PTVE에 실패 또는 재발할 위험성이 있다고 보고하였다. 이러한 경우 polyvinyl alcohol microparticle을 사용하면 신주위 측부혈행에 의한 이식신내 원위부혈행을 완전

하게 차단함으로써 PTVE 성공률을 높일 수 있을 것으로 알려졌다. Delgado 등¹⁰⁾은 PTVE 실패 후에 이식신 절제술을 시행하는 경우에 추가적인 수술 후 문제점은 없었고, 오히려 신색전으로 인하여 비교적 출혈의 위험성이 낮았다고 보고하였다.

이식신 색전술 과정은 역류를 방지하기 위하여 대퇴동맥을 통하여 balloon occlusion catheter를 이식신 동맥 중간 부위에 삽입하고 무수 에탄올이나 polyvinyl alcohol microparticle을 색전시킨 후, 마지막으로 이식신동맥 재소통을 방지하기 위하여 metallic coil을 이식신 동맥이나 분지에 위치시키는 것이다. 무수에탄올 주입량은 이식신 혈관상(血管床)을 채울 정도의 양으로 대략 10 mL 이내이다. 색전술의 기술적 성공여부는 수일 후에 ^{99m}Tc-DTPA scan을 시행하여 photopenic image가 관찰되면 성공한 것으로 판단할 수 있다^{9, 28)}. Atar 등⁹⁾은 GIS 증상이 PTVE 후 1-14일내에 대부분 소실되었고 보고하였다.

GIS 환자에서 PTVE로 인한 합병증은 신제거술에 비하여 경하다고 알려졌다^{8-10, 29)}. 색전후중후군 (post-embolization syndrome; PES)은 가장 흔한 합병증 (빈도; 47-88%)으로 PTVE 시행한 1-2일 후에 발생하고, 발열과 통증이 주 증상이며 대부분 단기간의 스테로이드나 비스테로이드성 항염증약제 투여로 호전되고 2-3일 내에 소실된다고 알려졌다. 병인은 확실하지는 않지만 조직괴사에 동반된 염증 물질과 사이토카인 분비에 기인되리라 추측된다. Cofan 등⁸⁾은 스테로이드를 PTVE 직전부터 단기간 (5-7일) 투여함으로써 PES 발생빈도를 71%에서 25%로 현저히 낮출 수 있었고 입원 기간도 7.7일에서 3.6일로 줄일 수 있었다고 보고하였다 (Table 3). González-Satué 등²⁹⁾도 평균입원 기간이 5일이고 8일이 넘는 경우는 9%에 불과하였다고 보고하였다. PES 외에 혈중이나

Table 2. Percutaneous Transvascular Embolization Results

	Success rate (%)	
	1 st PTVE	1 st & 2 nd PTVE
Delgado ¹⁰⁾	66	76
Atar ⁹⁾	88	92
Cofan ⁸⁾	80	—
González-Satué ²⁹⁾	79	85

Table 3. Postembolization Syndrome: Influence of Steroid Therapy

	Overall series (N=30)	Steroid therapy (N=16)	No steroids (N=14)
Frequency	47% (n=14)	25% (n=4)	71% (n=10)*
Latency of fever (hours)	29±13	22±8	32±14
Duration of fever (days)	4.2±2.4	3.2±1.5	4.6±2.7
Length of stay (days)	5.5±3.0	3.6±0.8	7.7±3.1†
≤4	50% (n=15)	81% (n=13)	14% (n=2)†
5-8	33% (n=10)	19% (n=3)	50% (n=7)†
>8	17% (n=5)	—	36% (n=5)*

*p<0.001, †p<0.05, ‡p<0.01

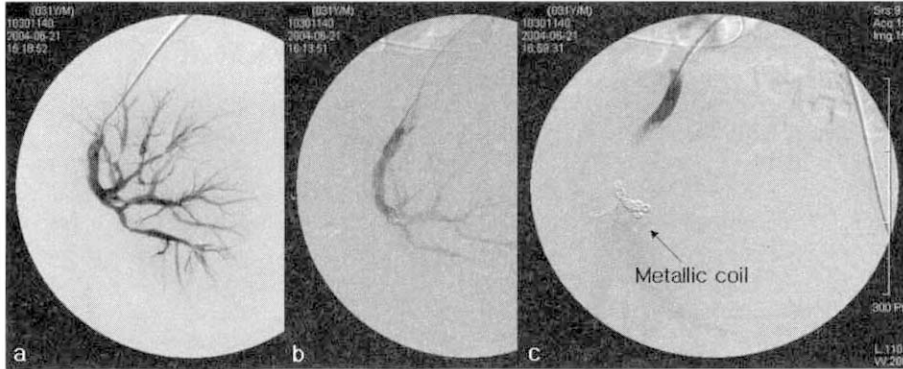


Fig. 3. Angiographic findings : (a) Pre-embolization angiography. (b) Post-embolization angiography. (c) Visualization of metallic coil in main branch of the renal artery.

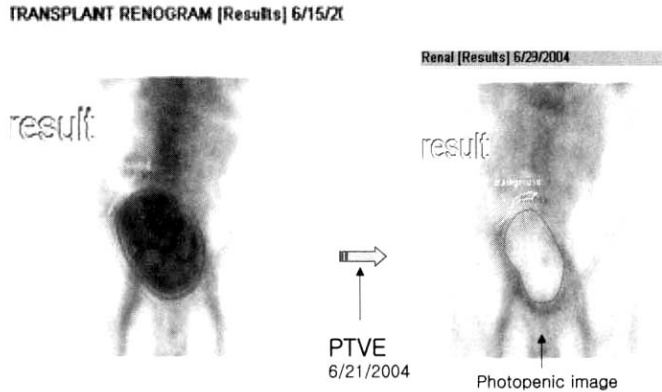


Fig. 4. ^{99m}Tc-DTPA scan : (a) Pre-embolization scan. (b) Post-embolization scan.

감염이 동반될 수 있으나 그 빈도는 낮다.

마지막으로, 저자도 신이식 후 발병한 C형 간염으로 면역억제제를 감량투여 받던 31세 남자에서 급성 거부반응에 의한 이식신 비기능으로 유지복막투석을 받던 중 발생한 GIS (환자 증상/증후; 발열, 육안적 혈뇨 및 이식신 압통)를 PTVE로 성공적으로 치료한 바 있다 (Fig. 3, 4).

결론적으로, PTVE는 성공률이 높고, 중대한 합병증을 유발하지 않으며, 입원기간도 줄일 수 있을 뿐만 아니라, 추후 이식신 제거술에도 악영향을 미치지 않으므로, GIS의 일차적 치료로서 이용될 수 있다고 생각된다.

참고 문헌

1) Silberman II, Fitwgibbons TJ, Butler J, Bern

TV : Renal allografts retained in situ after failure. *Arch Surg* 115:42-43, 1980

- 2) Vanrenterghem Y, Khamis S : The management of the failed renal allograft. *Nephrol Dial Transplant* 11:955-957, 1996
- 3) O'Sullivan DC, Murphy DM, McLean P, Donovan MG : Transplant nephrectomy over 20 years : factors involved in associated morbidity and mortality. *J Urol* 15:855-858, 1994
- 4) Smak Gregoor PJH, Ziestse R, van Saase JLCM, op de Hoek CT, IJzermans JNM, Lavrijssen ATJ, de Jong GMTh, Kramer P, Weimar W : Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure. *Clin Transplant* 15:397-401, 2001
- 5) Toledo-Pereyra LH, Gordon C, Kaufmann R, Whitten JI, Mittal VK : Role of immediate versus delayed nephrectomy for failed renal transplants. *Am Surg* 53:534-536, 1987
- 6) Kiberd BA, Beltzky P : The fate of the failed

- renal transplant. *Transplantation* **59**:645-647, 1995
- 7) Jassal SV, Lok CE, Walele A, Bargman JM: Continued transplant immunosuppression may prolong survival after return to peritoneal dialysis: Results of a decision analysis. *Am J Kidney Dis* **40**:178-183, 2002
 - 8) Cofan F, Real MI, Vilardell J, Montanya X, Blasco J, Martin P, Oppenheimer F, Gutierrez R, Talbot-Wright R, Alcover J: Percutaneous renal artery embolization of nonfunctioning renal allografts with clinical intolerance. *Transplant Int* **15**:149-155, 2002
 - 9) Atar E, Belenky A, Neuman-Levin M, Yussim A, Bar-Nathan N, Bachar GN: Nonfunctioning renal allograft embolization as an alternative to graft nephrectomy: Report on seven years' experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* **26**:37-39, 2003
 - 10) Delgado P, Diaz F, Gonzalez A, Hernandez E, Hidalgo R, Hernandez P, Gutierrez P, Lorenzo V: Transvascular ethanol embolization: First option for the management of symptomatic non-functioning renal allografts left in situ. *Transplant Proc* **35**:1684-1685, 2003
 - 11) Tilney NL, Whitley WD, Diamond JR: Chronic rejection—an undefined conundrum. *Transplantation* **52**:389-398, 1991
 - 12) Fuster D, Lomeña F, Torregrosa JV, Oppenheimer F, Piera C, Setoain FJ, Laterza C, Herranz R, Setoain J: Indium-111 labeled platelet scintigraphy can predict the immunological origin of fever in patients on dialysis carrying a non-functioning renal allograft. *Eur J Nucl Med* **27**:314-318, 2000
 - 13) Torregrosa JV, Bassa P, Lomeña FJ, Oppenheimer F, Almirall J, Muxi A, Andreu J, Setoain J: The usefulness of 111In-labeled platelets scintigraphy in the diagnosis of patients with febrile syndrome and non-functioning renal graft. *Transplantation* **57**:1732-1735, 1994
 - 14) Heyns A, Lotter MG, Pieters H, Pauw FH, Badenhorst PN, Wessels P, Minnaar PC: A quantitative study of indium-111-oxine platelet kinetics in acute and chronic renal transplant rejection. *Clin Nephrol* **18**:174-182, 1982
 - 15) Becker W, Dolkemeyer U, Gramatzki M, Schneider MU, Scheele J, Wolf F: Use of immunoscintigraphy in the diagnosis of fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med* **20**:1078-1083, 1993
 - 16) Leithner C, Sinzinger H, Schwarz M, Ulrich W: Possibilities and pitfalls of indium-111 platelet scintigraphy in the monitoring of renal transplant recipients. *Br J Radiology* **58**:1057-1063, 1985
 - 17) Sinzinger H, Leithner C, Schwarz M: Monitoring of human kidney transplants using quantification of autologous ¹¹¹In-oxine platelet label deposition. International Congress of hemostasia and thrombosis. Toronto, 1981
 - 18) Riera L, Franco E, López MA, et al.: La transplantectomía hoy: indicaciones y complicaciones. *Acta Urol Esp* **17**:492-496, 1993
 - 19) Noel C, Hazzan M, Boukelmoune M, Jaillard S, Dufosse F, Codaccioni MX, Pruvot FR, Lelievre G: Indication for allograft nephrectomy after irreversible rejection: is there an ideal delay? *Transplant Proc* **29**:145-146, 1997
 - 20) Sutherland DE, Simmons RL: Intracapsular technique of transplant nephrectomy. *Surg Gyn Obst* **146**:950-951, 1978
 - 21) Chiverton SG, Murie JA, Allen RD, Morris PJ: Renal transplant nephrectomy. *Surg Gynecol Obstet* **164**:324-328, 1987
 - 22) Voesten HG, Slooff MJ, Hooykaas JA, Tegzess AM, Kootstra G: Safe removal of failed transplanted kidneys. *Br J Surg* **69**:480-481, 1982
 - 23) Ballesteros-Sampol JJ: Systematic extracapsular transplantectomy of nonfunctioning renal graft. *Actas Urol Esp* **18**:532-540, 1994
 - 24) Lechevallier E: Kidney transplantectomy: a multicenter study of the Committee of Transplantation of the French Urology Association. *Prog Urol* **5**:204-210, 1995
 - 25) Goldin A, Naude J, Thatcher G: Therapeutic percutaneous renal infarction. *Br J Urol* **46**:133-135, 1974
 - 26) McCarron DA, Rubin RJ, Barnes BA, Harrington JT, Millan VG: Therapeutic bilateral renal infarction and end-stage renal disease. *N Engl J Med* **294**:652-660, 1976
 - 27) Ellman BA, Parkhill BJ, Curry TS, Marcus PB, Peters PC: Ablation of renal tumors with absolute ethanol: A new technique. *Radiology* **141**:619-626, 1981
 - 28) Lorenzo V, Díaz F, Perez L, Domínguez ML, Machado M, Rodríguez A, González J, Hernández D, de Bonis E, Torres A: Ablation of Irreversibly rejected renal allograft by embolization with absolute ethanol: A new clinical application. *Am J Kidney Dis* **22**:592-595, 1993
 - 29) González-Satué C, Riera L, Franco E, Escalante E, Dominguez J, Serrallach N: Percutaneous embolization of the failed renal allograft in patients with graft intolerance syndrome. *BJU International* **86**:610-612, 2000