

Recurrent and De Novo Renal Disease in the Renal Allograft

경북대학교 의과대학 내과학교실

김 찬 덕

서 론

이식신 기능 부전을 초래하는 여러 질환들 중, 이식 후 만성신부전의 원인질환 (primary disease)이 재발한 재발성 (recurrent) 신질환과 신생 (de novo) 신질환의 중요성이 증가하고 있다. 이식신에 발생할 수 있는 재발성 신질환은 ① 국소성 분절성 사구체 경화증 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)과 같은 사구체신염 (glomerulonephritis), ② 당뇨병 (diabetes mellitus), 시스틴증 (cystinosis), 파브리병 (Fabry's disease), 원발성 수산증 (primary oxalosis) 등과 같은 대사성 질환, ③ 전신성홍반성루푸스

(systemic lupus erythematosus, SLE), 용혈성-요독성증후군/혈전성혈소판감소성자반병 (hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura, HUS/TTP) 등과 같은 전신성 질환으로 나눌 수 있다 (Table 1).

사구체신염은 만성신부전의 중요한 원인이고 신이식을 받는 환자의 원인질환 중 50% 정도를 차지한다고 알려져 있다¹⁾. 따라서, 신장이식 후의 재발성 및 신생 사구체신염의 발생빈도와 임상적인 중요성을 이해하는 것이 필요하다. 실제로, 신이식 후에 모든 형태의 사구체신염이 조직학적으로 재발한다고 보고되어 왔지만 발생빈도나 임상적인 중증도는 사구체신염의 종류에 따라서 크게 달라진다. 신이식 후 사구체신

Table 1. Recurrent Disease after Renal Transplantation, Recurrence Rate, and Recurrence Related Graft Loss as Reported in the Literature

Disease	Clinical recurrence rate (%)	% graft loss caused by recurrence
Glomerulonephritis		
Primary FSGS	20-50	10-20
IgA nephropathy	10-25 (>50 histologically)	5-10
MGN	5-20	5-20
MPGN type 1	20-30	10-20
MPGN type 2	50-100	10-20
ANCA-associated vasculitis	5-20	5-20
Anti-GBM antibody disease	Rare if appropriate delay before transplant	Rare
Metabolic Disease		
Diabetic nephropathy	Nearly all (histologically)	<5
Primary oxalosis	Was high; now much improved	3 year graft survival rate 23% in isolated LRD renal transplantation
Systemic disease		
SLE	<10	<5
HUS/TTP	25-50	10-50

Abbreviations: FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MGN, membranous glomerulonephritis; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; GBM, glomerular basement membrane; LRD, living related donor; SLE, systemic lupus erythematosus; HUS/TTP, hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura

염 재발의 정확한 빈도와 이식신 생존율에 대한 영향은 문헌의 대부분이 소수의 후향적인 연구이고 환자 수가 적기 때문에 정확하게 평가하기 힘든 것이 현실이다. 재발률을 평가할 때 몇 가지 고려해야 할 문제가 있는데 첫째, 신이식 후 사구체신염의 재발을 정의하기 위해서는 신이식 전과 신이식 후에 정확한 조직학적 진단이 이루어져야 하지만 많은 수의 만성사구체신염 환자들이 신조직검사 없이 말기신부전으로 진행되어 투석이나 이식을 시행하기 때문에 정확한 평가가 힘든 면이 있다. 둘째, 이식 후 재발한 사구체신염의 병리학적면에서 특이성이 부족한 경우 진단적 오류를 낳을 수 있다는 점이다. 예를 들면, 원발성 국소성 분절성 사구체 경화증의 조직학적 병변이 비특이적인 점이나 이식신 사구체병증 (transplant glomerulopathy)과 막성 증식성 사구체신염 (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)의 조직학적 유사성 등을 들 수 있다. 원질환의 재발로 인한 이식신 기능 상실을 평가할 때도 주의를 기울여야 하는데 그 이유는 재발성 사구체신염의 진단 시에 급성거부반응이나 만성거부반응이 공존하는 경우가 많기 때문에 이식신 기능 상실의 정확한 이유가 무엇 때문인지 평가하기가 힘들 수 있다는 점이다. 하지만 여러 문헌들을 종합해보면 신이식 환자에서 사구체질환의 재발빈도는 6.0-19.4% 정도이고 추적기간이 길수록 빈도가 증가하는 양상을 보인다^{2, 5)}. 이식 후 재발성 사구체신염이 발생하면 이식신 생존율이 감소하게 되는데 재발성 사구체신염으로 인해 이식신의 기능이 상실되는 경우는 신이식 환자의 1.1 내지 4.4% 정도로 보고되고 있다^{2, 4, 6, 7)}. 이에 저자는 신이식 후 발생한 재발성 및 신생 사구체신염을 중심으로 각 질환의 발생률, 병인 및 치료에 대해 살펴보고자 한다.

1. 국소성 분절성 사구체 경화증 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)

1) 개요

신이식 후 원발성 FSGS의 정확한 재발빈도는 병변이 국소적이기 때문에 조직검사 시 병변이 있는 부분이 채취되지 못하면 진단할 수 없는 문제가 있어서 정확한 평가가 힘들다. 보고된 여러 문헌에서는 이식 후 재발빈도를 20% 정도로 보고하고 있다^{6, 8-12)}. 하지만 이 환자들 중의 상당수는 이식 후 재발할 가능성이 떨어지는 이차성 FSGS일 가능성이 있기 때문에

실지로 원발성 FSGS의 재발빈도는 보고된 수치보다 상당히 높을 가능성이 있다. 이식 후 재발률이 높은 위험요소로는 20세 이전에 진단된 경우로 특히 6세 이하인 경우, 진단 후 말기신부전으로 진행하는데 걸린 시간이 3년 이내인 경우^{3, 13)}, 조직검사상 사구체간질 증식 (mesangial proliferation) 소견이 있었던 경우¹⁴⁾, 이전 신이식에서 재발한 경우 등을 들 수 있는데 이런 경우의 재발률은 50%를 상회하는 것으로 보고된다. 가족적 FSGS의 경우 말기신부전으로의 진행속도가 빠른 것이 특징적이지만, 신이식 후 재발률은 낮은 것으로 알려져 있고^{15, 16)} African American의 경우도 역시 재발률이 낮다^{17, 18)}. 이식 후 FSGS가 재발한 환자의 경우 가장 먼저 나타나는 임상양상은 단백뇨로서 상당수에서 신증후군 범위 (nephrotic range) 이고 시작시점이 빠르다. 단백배설의 증가는 신이식 초기에 확인할 수 있고 소아의 경우 이식 후 재발성 단백뇨가 나타날 때까지의 평균시간은 14일 정도이다⁹⁾. 이식 후 초기에 재발을 진단하기 위해서는 재발의 위험성이 있는 환자인 경우 이식 후 첫 2개월 동안 적어도 2주 간격으로 단백뇨 유무를 확인해야 한다¹⁹⁾. 정확한 이유는 모르지만 재발한 환자는 이식 후 첫 주에 급성신부전이 발생할 가능성이 높고 급성거부반응도 더 잘 발생하는 것으로 보고되고 있다. 더욱이 이런 재발 환자에서 이식신 기능을 상실하게 되는 경우 그 이유는 진행성 사구체 경화가 아닌 급성거부반응 때문인 경우가 더 흔하다¹⁰⁾.

재발성 FSGS로 인한 이식신 기능 상실을 잘 평가한 연구로 생각되는 Briganti 등⁷⁾의 보고에 의하면 신이식을 받은 221명의 FSGS 환자 중 이식 후 재발성 FSGS로 이식신 기능이 상실된 경우는 12.7%였고 생체이식과 사체이식 사이의 차이는 없었다고 한다.

2) 병인

신이식 후 빠른 재발은 사구체 모세혈관벽에 악영향을 주는 circulating factor(s)의 존재를 강하게 시사한다. 여러 문헌에서 이 가설을 지지하고 있는데 Savin 등²⁰⁾은 FSGS로 진단된 일부 환자의 혈청이 알부민에 대한 투과성을 증가시키고 이식 전 이런 혈청의 존재유무를 검사실에서 확인하는 것이 신이식 후 재발 예측에 사용할 수 있을 것이라고 보고했고 신이식 후 재발된 환자의 알부민에 대한 사구체 투과성이 정상인에 비해 높았으며 혈장교환술 후 permeability factor 및 단백뇨가 유의하게 감소하였다고 보

고하였다. 25명의 FSGS 환자를 대상으로 한 연구에서도 이식 전 알부민 투과도를 증가시킬 수 있는 혈청을 가진 환자가 그렇지 않은 환자에 비해서 이식 후 재발의 빈도가 의미 있게 (80% vs. 33%) 증가하였다²¹⁾. 이런 circulating factor(s)는 분자량 30-50 KD의 비면역글로불린 (nonimmunoglobulin)으로 protein A와 결합하며 혈장교환술에 의해서 제거될 수 있으나^{20, 22, 23)} 아직까지 명확하게 병인론에서의 역할이 밝혀져 있지는 않다.

3) 치료 및 예방

재발성 FSGS의 병인론에 대한 새로운 개념에도 불구하고 치료에 대한 여러 임상연구의 결과는 만족스럽지 못하다. 재발성 FSGS의 치료로 circulating factor(s)를 제거하기 위한 protein immunoadsorption이나 혈장교환술, cyclophosphamide나 비스테로이드성 항염증제 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID), 고용량의 cyclosporine (CsA) 등을 들 수 있는데 거의 대부분의 연구가 적은 수의 환자를 대상으로 했고 다양한 치료 성공률을 보여주고 있다.

(1) Protein immunoadsorption과 혈장교환술

이 치료법은 단백배설을 의미 있게 줄일 수 있고 비록 적은 수의 환자를 대상으로 한 연구지만 일부 환자의 경우 완전관해 (complete remission)를 획득했다는 보고도 있다^{20, 22, 24, 25)}. 초기 연구에서는 단백뇨의 감소가 일시적이었지만 Artero 등²⁴⁾의 비교적 최근의 보고에 의하면 5% 알부민을 대체수액으로 사용하고 혈장용적의 1.5배를 제거하는 방법으로 혈장교환술을 총 9회 시행한 결과 대상환자 9명 중 6명에서 현격한 단백뇨의 감소 (11.5 g/day에서 0.8 g/day)를 보였고 27개월까지 관해가 지속되었다. 위 연구와 같이 일부 환자에서는 조기 혈장교환술로 장기간의 관해를 보여주었지만 이 치료가 병의 자연경과를 바꿀 수 있을 것인지 명확히 판단하기 위해서는 많은 환자를 대상으로 한 전향적인 비교 임상연구가 필요할 것으로 생각된다. 비록 아직까지 명백한 근거는 없지만 FSGS의 재발 시 심한 조직학적 변화가 오기 전에 가능한 빨리 혈장교환술을 시행하는 것이 일반적인 추세인 것 같다. 신이식 전 예방적인 혈장교환술이 이식 후 FSGS의 재발을 막아 주는지에 대한 명확한 보고는 없으나 소아를 대상으로 한 연구에서 재발할 가능성이 큰 고위험군 환자를 대상으로 이식 전과 이식 후 예방적인 혈장교환술의 효과를 평가하였는데

치료 군에서 재발의 빈도와 재발 시의 중증도가 낮았다고 보고하였고^{26, 27)}, 혈장교환술과 더불어 CsA을 같이 이식 전에 예방적으로 사용한 경우에서도 재발방지에 효과적이었다는 보고가 있다²⁸⁾. 이식 후 재발한 FSGS에서 혈장교환술과 더불어 cyclophosphamide를 같이 사용한 몇몇 연구^{21, 29)}들이 있는데 상당히 지속적인 관해를 보여 주었으나 적은 수의 환자를 대상으로 한 연구여서 cyclophosphamide의 효과에 대해서 결론을 내리기는 힘들다.

(2) Cyclosporine (CsA)

재발성 FSGS에서의 CsA의 역할은 아직까지 명확하지 않다. 비록 CsA이 원발성 FSGS에서 종종 효과가 있다고 알려져 있으나, 새로운 면역억제제로 CsA가 소개된 이후에도 재발성 FSGS의 발생빈도는 차이가 없어서 이식 후 초기 면역억제제로 CsA을 사용하는 것이 재발을 막을 수 있는 것 같지는 않다^{30, 31)}. 그리고, FK506으로의 면역억제제의 전환 역시 재발 후 단백뇨와 이식신 기능에 의미 있는 효과를 나타내지 못했다³²⁾. 하지만 초기 면역억제제로 CsA을 사용하지 않은 환자의 경우에는 재발 후 CsA의 사용이 효과가 있을지는 아직은 모른다. 과거 고용량의 CsA이 FSGS 재발 후에 단백뇨를 감소시키고³³⁾ 관해를 보였다는 보고³⁴⁾가 있다. 최근 신이식 후 신증후군이 (FSGS가 가장 흔하였음) 재발한 환자에서 CsA을 정맥투여 하거나³⁵⁾ 관해가 되거나 독성이 발생할 때까지 용량을 계속 증가시켜서 성공적으로 치료했다는 보고³⁶⁾가 있어서 고용량의 CsA이 재발성 FSGS의 경과에 어떤 영향을 미칠지는 추가적인 연구가 필요하다.

(3) NSAID

Meclofenamate³⁷⁾, indomethacin³⁸⁾과 같은 NSAID가 재발성 FSGS에서 단백뇨를 감소시킨다고 알려져 있다. 그러나 NSAID는 질환 자체의 자연 경과를 바꾸는 것이 아니라 사구체내의 혈역동학적인 변화에 영향을 미쳐서 효과를 나타낸다.

4) 이차 신이식

일차 신이식에서 재발한 환자는 이차 신이식에서 재발할 확률이 거의 75%에 이를 정도로 매우 고위험군에 속한다. 이런 환자에서, 특히 재발이 초기에 발생한 경우, 두 번째 이식신도 상실할 위험성이 크기 때문에 일부 이식센터에서는 일차 이식신이 재발성 FSGS로 상실되었을 경우 이차 신이식을 1-2년 동안 연기할 것을 권고한다. 하지만 이러한 수술 연기가 반

드시 효과적이지는 확실치 않다.

2. IgA 신증 (IgA nephropathy)

IgA 신증의 신이식 후 재발은 비교적 흔하다. 대부분의 연구에서 신이식 후 6개월 이내에 50% 정도에서 조직학적으로 재발한다고 보고하고 있으나 protocol biopsy를 포함한 전향적인 연구가 부족하기 때문에 재발성 IgA 신증으로 인한 이식신 기능 감소나 기능 상실의 정확한 빈도를 알기는 힘들다. 원발성 IgA 신증으로 인해 신이식을 시행한 532명을 대상으로 한 최근의 대규모 후향적 연구에 의하면 재발성 신증으로 인한 10년 이식신 기능 상실률이 9.7%로 이는 다른 이유로 인한 이식신 기능 상실률과 유사하였다⁷⁾. 또 다른 연구에서도 평균 67개월 추적한 결과 재발성 IgA 신증으로 인한 이식신 기능 상실의 빈도를 7%로 보고하였다³⁹⁾. 따라서 높은 재발률에도 불구하고 IgA 신증이 있는 환자의 전반적인 이식신 생존율은 IgA 신증이 아닌 다른 사구체 질환이 있는 경우나 사구체 신염과 관계없는 질환을 가진 환자의 이식신 생존율과 거의 같다고 할 수 있다. 공여자가 혈연 간 생체이식인 경우⁴⁰⁾, 수여자의 HLA 특이성 (HLA-B35 또는 HLA-DR4)⁴¹⁾, 공여자와 수혜자 간의 HLA-DR 적합성이 좋은 경우⁴²⁾, 혈청 IgA 농도가 높은 경우⁴⁰⁾에 재발의 위험성이 크다고 보고하고 있으나 각 연구마다 결과가 일치하지 않고 소수의 환자를 대상으로 한 경우가 많아서 논쟁의 여지가 있다. 이식신에 IgA가 다시 침착 후 임상적 증상이나 징후를 나타낼 때까지 걸리는 시간은 다양하지만 반월형 (crescentic) IgA 신증의 경우는 이식 초기에 임상증상이 나타나고 말기신부전으로의 진행도 빠르다. 재발 후 말기신부전으로 진행되는 속도를 가속화하는 위험인자로는 대량의 단백뇨, 사구체간질 증식, 사구체 경화증, 고혈압 등과 같은 원발성 IgA 신증에서 말기신부전으로의 진행을 가속화 하는 위험인자와 유사하다. 재발성 IgA 신증의 치료에 관한 잘 조절된 연구나 보고는 아주 드물다. 원발성 IgA 신증의 일반적인 치료처럼 안지오텐신 전환효소 억제제 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE-i)를 사용한 철저한 혈압조절로 병의 진행을 늦출 수 있다⁴³⁾. CsA이 면역억제제로 사용된 이 후에도 재발의 빈도나 임상적인 중증도에는 차이가 없는 것으로 알려져 있고 비록 장기간의 효과는 아직 알 수 없지만 mycophenolate mofetil의 사용

이 IgA 신증의 재발 위험성을 감소시킨다는 보고들이 있다⁴⁴⁾. 그 외에 스테로이드, cyclophosphamide, fish oil 등을 치료에 사용한 보고들이 있으나 이 치료들의 일반적인 사용을 뒷받침 할 충분한 연구결과는 아직 없다. 비록 IgA 신증이 이식 후 재발하는 질환이지만 전반적인 이식신 생존율은 양호하다.

3. 막성 사구체신염 (membranous glomerulonephritis, MGn)

1) 재발성 MGn

이식신의 재발성 MGn은 비교적 드물어 대부분의 연구에서 3-7% 정도의 재발빈도를 보인다⁴⁵⁾. 이식 후 재발한 경우 신증후군 범위의 단백뇨를 나타낼 때까지의 평균시간은 10개월 정도이고⁴⁵⁾ 재발성 MGn으로 인한 10년 이식신 기능 상실률은 12.5% 정도이다⁷⁾. CsA이 재발을 막지는 못하며 다른 면역억제제 치료가 병의 경과를 바꾼다는 증거도 없다.

2) 신생 (de novo) MGn

대부분의 경우 이식신에 발생한 MGn은 이식 후 새롭게 생긴 신생 MGn이다. 발생빈도는 1.5-2% 정도이나 시간이 경과하면서 빈도는 증가하여 한 연구에서는 이식 8년 후에는 5.3%에 달했다고 보고하고 있다⁴⁶⁾. 신생 MGn은 신조직검사상 전형적인 MGn의 소견과 함께 혈관과 간질에 거부반응의 소견도 같이 동반되어 만성거부반응과 관계 있는 것으로 생각된다. 신생 MGn이 발생하는 기전은 정확하지 않지만 거부반응으로 인한 사구체 손상에 의해서 이전에 감춰져 있던 항원결정기 (epitopes)가 노출되어 in situ 면역복합체 (immune complex) 형성이 용이하게 되는 것이 아닌가 추정된다⁴⁷⁾. 임상적으로 신생 MGn은 재발성 MGn에 비해 단백뇨의 발생이 늦고 많은 환자들이 무증상이고 단백배설량은 환자의 거의 1/3에서 신증후군 범위 이내로 유지된다⁴⁶⁾. 연구마다 일치된 결과를 보여주지는 않지만 신생 MGn은 B형이나 C형 간염과 관계가 있다는 보고가 있어 신이식 후 단백뇨가 발생한 환자는 B형과 C형 간염에 대한 혈청학적 검사를 시행하는 것이 추천된다⁴⁸⁾. CsA의 사용이 신생 MGn의 발생 빈도를 낮추지 못하고 methylprednisolone의 사용이 단백뇨를 줄이지 못한다⁴⁶⁾. 만성거부반응과 같은 다른 요인에 의한 이식신 기능 상실을 완전히 배제할 수 없지만 신생 MGn으로 인한 이식신 상실은 50%까지 높을 수 있다고 보고된다⁴⁷⁾.

4. 막성 증식성 사구체신염 (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN)

제3형 MPGN의 재발에 관한 보고는 거의 없으며 주로 제1형과 제2형 MPGN이 신이식 후 자주 재발한다. 드물지만 C형 간염을 가진 신이식 환자에서 C형 간염으로 인한 신생 MPGN이 발생할 수 있다.

1) 제1형 MPGN

제1형 MPGN의 재발빈도는 대략 20-30% 정도이다.³⁹⁾ 제1형 MPGN으로 인해 신이식을 시행한 88명을 대상으로 한 최근의 연구에서 재발성 MPGN으로 인한 10년 이식신 기능 상실률은 14.4%였다.⁷⁾ 일차 이식에서 MPGN이 재발한 환자에서 재이식을 할 경우 거의 80%에서 MPGN이 다시 재발한다는 보고도 있지만⁴⁰⁾ 재이식 시의 재발률에 대한 연구는 부족하다. 저보체혈증은 재발의 진단과 예후 예측에 도움을 주지 못한다. 비록 아스피린과 dipyridamole을 동시에 사용하는 것이 원발성 MPGN에서의 효과와 비슷하게 신기능의 안정화에 도움을 줄 수도 있지만, 재발성 제1형 MPGN에 대해 효과가 증명된 치료는 없다.⁵⁰⁾ 재발을 막는데 대한 CsA의 역할은 불분명하며 장기간의 cyclophosphamide 사용⁵¹⁾이나 혈장교환술⁵²⁾로 성공적인 치료를 했다는 증례 보고가 있다.

2) 제2형 MPGN

제2형 MPGN은 재발빈도가 50-100%로 제1형 MPGN에 비해서 훨씬 높다. 재발로 인한 이식신 상실률은 일부 센터에서는 30-50%까지 높게 보고했지만 여러 문헌의 결과를 종합해보면 단지 10-20% 정도라고 판단된다.³⁹⁾ 저보체혈증이나 혈청 C3 nephritic factor의 존재가 재발을 시사하지 못하기 때문에 재발의 진단을 더욱 어렵게 한다. 심한 재발성 제2형 MPGN에서 혈장교환술로 조직학적인 호전과 임상적인 관해를 보고한 연구⁵⁴⁾가 있으나 제1형 MPGN과 마찬가지로 효과가 입증된 치료는 없다.

5. ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody)-관련 혈관염 (vasculitis)

Wegener씨 육아종 (Wegener's granulomatosis), 현미경적 다발성 맥관염 (microscopic polyangiitis), 그리고 특발성 괴사성 반월상 사구체신염 (idiopathic necrotizing crescentic glomerulonephritis)이 ANCA-관련 혈관염으로 분류될 수 있다. Nachman

등⁵⁵⁾이 신이식 후 재발한 ANCA-관련 혈관염 환자를 대상으로 연구한 여러 논문을 종합하여 분석한 결과 (pooled analysis)를 보면 이식 후의 재발률은 17% 정도였고 이식신 상실은 소수에서만 관찰되었다. 임상적으로 이식 후 재발을 예측할 수 있는 척도는 없었고 이식 전의 병의 경과, ANCA 역가, c-ANCA 나 p-ANCA에 따른 차이, 생체이식과 사체이식의 차이들 중 어떤 요소도 재발률에 영향을 주지 않았다. 이식 후 면역억제제로 CsA의 사용이 재발빈도에 영향을 주지 못했고 이식 후 재발을 막기 위한 cyclophosphamide를 포함한 예방적 치료에 대해서는 연구된 적이 없었다. 이식 후 재발에 대한 치료로는 cyclophosphamide를 포함한 면역억제요법이 가장 흔히 사용되었는데 보고된 문헌의 결과를 보면 약 69%에서 관해를 유도할 수 있었다.⁵⁵⁾

6. 항사구체 기저막 항체 질환 (anti-GBM antibody disease)

이식신에서 선상 (linear)의 IgG 염색이 다시 재발하는 빈도는 50%까지 높지만 대부분의 환자가 무증상을 보인다.⁵⁶⁾ 신이식 후 심각한 재발은 비교적 낮는데 그 이유는 적어도 12개월 동안 항기저막 항체가 발견되지 않을 때까지 신이식을 연기하기 때문.^{39, 48)}인 것으로 생각되고 이식 후 면역억제제의 복용이 자가 항체 생산을 억제하는데 도움을 줄 수 있을 것 같다. 재발의 임상 증후로는 혈뇨와 단백뇨를 들 수 있으며 재발성 항기저막 항체 질환은 스테로이드, cyclophosphamide, 적극적인 혈장교환술로 치료해야 한다. 재발 후 자연 회복도 일어날 수 있으며 재발성 항사구체 기저막 질환으로 인한 이식신의 기능 상실은 드물다. Alport 증후군이 있는 일부 환자에서 이식신의 새로운 제4형 교원질 (collagen)에 대한 항기저막 항체가 만들어져서 재발성이 아닌 신생의 항기저막 항체 질환이 발생할 수도 있다.⁵⁷⁾

7. 전신성홍반성루푸스 (systemic lupus erythematosus, SLE)

SLE 신증으로 인해 말기신부전으로 진행하면 SLE의 면역학적인 활성도와 임상적인 활성도가 감소한다고 알려져 있다. 이전에 보고된 여러 문헌을 검토해보면 SLE 환자에서 신이식 후 재발성 신질환이 발생할 수 있는 빈도는 2-9% 정도로 낮다. 하지만 최근

에 SLE 신증으로 인해 신이식을 시행한 54명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 신조직검사상 이식신에 SLE 신증이 재발한 빈도가 30%에 달하였다고 보고하였다⁵⁸⁾. 그럼에도 불구하고 재발성 신증으로 인한 이식신 기능 상실의 빈도는 대부분의 연구에서 2-4% 이하로 극히 낮게 보고되고 있다^{58, 59)}. 혈청 보체 수치나 자가항체의 역가와 같은 혈청학적인 지표들은 신이식 후 재발을 예측하는데 도움을 줄 수 없고 병의 활성도를 정확히 평가할 수도 없다.

8. 용혈성-요독성증후군/혈전성혈소판감소성자반병 (hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura, HUS/TTP)

신이식 후 HUS의 재발률은 25-50%까지로 비교적 높다⁶⁰⁾. 하지만 급성 혈관성 거부반응과 CsA으로 인해 발생한 혈관 손상과 혈전성 미소혈관증 (thrombotic microangiopathy)이 원발성 HUS와 구별이 되지 않기 때문에 재발률이 과대평가된 면이 있다. 재발의 위험인자로는 HUS 진단 당시 고령이었던 경우, 병의 진행이 빨랐던 경우, 혈연 간 생체이식인 경우, calcineurin 억제제의 사용 등⁶¹⁾을 들 수 있으며 설사와 연관된 고전적인 HUS에서 다른 형태의 HUS에 비해서 재발률이 낮다⁶²⁾. 재발은 대개 신이식 후 6개월 이내에 나타나지만 이식 후기에 발생할 수도 있다⁶¹⁾. 임상양상은 혈소판 감소증, 용혈, 급성신부전이 갑자기 혹은 점진적으로 나타날 수 있다. 재발로 인한 이식신 기능 상실률은 10-50% 정도이고 1년과 5년 이식신 생존율은 각각 33%와 19%로 보고되고 있어서 이식 후 재발되면 전반적인 예후는 좋지 않다⁶³⁾. 재발성 HUS의 치료는 아직까지 증명되지 않았지만 재발의 첫 증후가 보이면 CsA 투여량을 50%로 줄이고 혈장교환술을 시행하는 것이 합리적인 방법으로 생각된다. 생명을 위협하는 심한 혈소판 감소증이나 용혈이 발생했을 때에는 이식신의 적출로 혈액학적인 안정을 회복할 수 있다. 신이식 후 재발이 아닌 신생의 HUS가 발생할 수도 있는데 그 원인으로는 CsA, tacrolimus, 고용량의 OKT-3 (10 mg/day), sirolimus와 CsA의 병합사용, valacyclovir, parvovirus B19 감염, 거대세포바이러스 (cytomegalovirus) 감염 및 혈관성 거부반응 등을 들 수 있다.

9. 당뇨병성 신증 (diabetic nephropathy)

재발성 당뇨병성 신증은 췌장이식이나 췌장도세포 (islet cell) 이식 없이 신이식만 시행한 거의 대부분의 당뇨 환자에서 발생한다. 사구체 기저막 비후 (glomerular basement membrane thickening)와 사구체 간질 확장 (mesangial expansion)이 신이식 2년 후에 관찰되고 이어서 4년 후에는 수입소동맥과 수출소동맥의 유리질화 (hyalinization)가 관찰된다⁶⁴⁾. 하지만 당뇨병성 사구체 경화증에서 보이는 전형적인 결절성 병변은 거의 이식신에서 재발하지 않는다⁶⁴⁾. 췌장 이식을 신이식과 동시에 시행했거나 철저한 인슐린 치료를 해서 신이식 후 지속적으로 정상 혈당으로 유지하면 사구체와 소동맥에 당뇨병성 병변이 발생하지 않는 것으로 보아 적절치 못한 혈당 조절과 인슐린 결핍이 재발성 당뇨병성 신증의 중요한 원인인 것으로 생각된다^{65, 66)}. 신이식 후 당뇨병성 신증이 재발하면 전형적으로 단백뇨가 발생하게 되고 수 년에 걸쳐서 신기능이 감소하게 된다. 하지만 신이식 후 재발성 당뇨병성 신증으로 인해서 이식신의 기능이 상실되는 경우는 5% 미만으로 드물다⁶⁷⁾. 신이식 후 이식신에 발생하는 재발성 당뇨병성 신증과 신생 당뇨병성 신증은 췌장이식으로 막을 수 있다⁶⁸⁾.

결 론

신이식 후 발생한 재발성 사구체신염은 10년 이식신 기능 상실의 원인 중 세 번째로 흔하다. 면역억제제의 발전과 이식신 생존율의 향상으로 앞으로 재발성 사구체신염의 중요성은 더욱 커질 것으로 생각된다. 하지만 현재까지 신이식 후 재발하거나 새로이 발생할 수 있는 여러 질환들의 예방, 치료, 예후 등에 관한 정보 및 연구가 부족한 현실이어서 아쉽게도 이러한 환자들을 치료하는데 있어 경험이나 근거 (evidence)가 불충분한 소규모 연구결과에 의존하고 있는 실정이다. 앞으로 이러한 문제를 해결하기 위해서는 신이식 후 발생할 수 있는 재발성 및 신생 질환의 예방과 치료에 대한 많은 수의 전향적인 다기관 공동연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Disney APS, Collins J, Russ GR, Herberrrt K, Walker R, Kerr P, Sheil AGR : ANZDATA Registry report 1999. Adelaide, South Australia : Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, 2000. (Accessed May 20, 2002, at <http://www.anzdata.org.au>.)
- 2) Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ, Johnson CP, First MR, Roza AM, Adams MB : Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation : a report from the renal allograft disease registry. *Am J Kidney Dis* **31**:928-931, 1998
- 3) Briggs JD, Jones E : Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation : Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* **14**:564-565, 1999
- 4) Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, Ouseph R, Peddi VR, Pelz C, Roza AM, Vincenti F, George V : Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation : a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* **68**: 635-641, 1999
- 5) Odorico JS, Knechtle SJ, Rayhill SC, Pirsch JD, D'Alessandro AM, Belzer FO, Sollinger HW : The influence of native nephrectomy on the incidence of recurrent disease following renal transplantation for primary glomerulonephritis. *Transplantation* **61**:228-234, 1996
- 6) Chadban S : Glomerulonephritis recurrence in the renal graft. *J Am Soc Nephrol* **12**:394-402, 2001
- 7) Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ : Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* **347**:103-109, 2002
- 8) Cheigh JS, Mouradian J, Susin M, Stubenbord WT, Tapia L, Riggio RR, Stenzel KH, Rubin AL : Kidney transplant nephrotic syndrome : Relationship between allograft histopathology and natural course. *Kidney Int* **18**:358-365, 1980
- 9) Tejani A, Stablein DH : Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation : A special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Soc Nephrol* **2**(suppl 12):S258-S263, 1992
- 10) Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM : Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. *Kidney Int* **45**:1440-1445, 1994
- 11) Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD 3rd, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, Peters TG, Agodoa LY : Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis* **37**:366-373, 2001
- 12) Ghiggeri GM, Carraro M, Vincenti F : Recurrent focal glomerulosclerosis in the era of genetics of podocyte proteins : Theory and therapy. *Nephrol Dial Transplant* **19**:1036-1040, 2004
- 13) Pinto J, Lacerda G, Cameron JS, Turner DR, Bewick M, Ogg CS : Recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis in renal allografts. *Transplantation* **32**:83-89, 1981
- 14) Dantal J, Baatard R, Hourmant M, Cantarovich D, Buzelin F, Soullillou JP : Recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation in patients with focal glomerulosclerosis. A one-center study of plasma exchange effects. *Transplantation* **52**:827-831, 1991
- 15) Conlon PJ, Butterly D, Albers F, Rodby R, Gunnells JC, Howell DN : Clinical and pathologic features of familial focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* **26**:34-40, 1995
- 16) Felldin M, Norden G, Svalander C, Nyberg G : Focal segmental glomerulosclerosis in a kidney transplant population : hereditary and sporadic forms. *Transpl Int* **11**:16-21, 1998
- 17) Ingulli E, Tejani A : Focal segmental glomerulosclerosis in children. *Curr Opin Pediatr* **7**:176-781, 1995
- 18) Butani L, Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ : Predictive value of race in post-transplantation recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Nephrol Dial Transplant* **14**:166-168, 1999
- 19) Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG : Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* **11**(Suppl 15):S1-S86, 2000
- 20) Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, Lovell H, Warady B, Gunwar S, Chonko AM, Artero M, Vincenti F : Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* **334**: 878-883, 1996
- 21) Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M, Artero M, Ghio L, Zamorani E, Zennaro C, Basile G, Mon-

- tini G, Rivabella L, Cardillo M, Scalamogna M, Ginevri F: Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. *Am J Kidney Dis* **34**:1048-1055, 1999
- 22) Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, Hurault de Ligny B, Niaudet P, Charpentier B, Souillou JP: Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* **330**:7-14, 1994
- 23) Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ: "The FSGS factor:" Enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* **10**:552-561, 1999
- 24) Artero ML, Sharma R, Savin VJ, Vincenti F: Focal segmental glomerulosclerosis in renal transplants. *Am J Kidney Dis* **23**:574-581, 1994
- 25) Artero M, Biava C, Amend W, Tomlanovich S, Vincenti F: Recurrent focal glomerulosclerosis: Natural history and response to therapy. *Am J Med* **92**:375-383, 1992
- 26) Kawaguchi H, Hattori M, Ito K, Takahashi K, Ota K: Recurrence of focal glomerulosclerosis of allografts in children: the efficacy of intensive plasma exchange therapy before and after renal transplantation. *Transplant Proc* **26**:7-8, 1994
- 27) Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Komatsu Y, Akioka Y, Nagata M, Shiraga H, Ito K, Takahashi K, Ishikawa N, Tanabe K, Yamaguchi Y, Ota K: Effect of pre- and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* **71**:628-633, 2001
- 28) Hariharan S: Recurrent and de novo diseases after renal transplantation. *Semin Dial* **13**:195-199, 2000
- 29) Cheong HI, Han HW, Park HW, Ha IS, Han KS, Lee HS, Kim SJ, Choi Y: Early recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* **15**:78-81, 2000
- 30) Banfi G, Colturi C, Montagnino G, Ponticelli C: The recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis in kidney transplant patients treated with cyclosporine. *Transplantation* **50**:594-596, 1990
- 31) Vincenti F, Biava C, Tomlanovitch S, Amend WJ Jr, Garovoy M, Melzer J, Feduska N, Salvatierra O Jr: Inability of cyclosporine to completely prevent the recurrence of focal glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Transplantation* **47**:595-598, 1989
- 32) McCauley J, Shapiro R, Jordan M, Scantlebury V, Vivas C, Jensen C, Starzl TE: FK 506 in the management of nephrotic syndrome after renal transplantation. *Transplant Proc* **25**:1351-1354, 1993
- 33) Ingulli E, Tejani A: Incidence, treatment, and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children—a single-center experience. *Transplantation* **51**:401-405, 1991
- 34) Srivastava RN, Kalia A, Travis LB, Diven SC, Gugliuzza KK, Rajaraman S: Prompt remission of post-renal transplant nephrotic syndrome with high-dose cyclosporine. *Pediatr Nephrol* **8**:94-95, 1994
- 35) Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P: Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children. *Transplantation* **75**:810-814, 2003
- 36) Raafat RH, Kalia A, Travis LB, Diven SC: High-dose oral cyclosporin therapy for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* **44**:50-56, 2004
- 37) Torres VE, Velosa JA, Holley KE, Frohnert PP, Zincke H, Sterioff S: Meclofenamate treatment of recurrent idiopathic nephrotic syndrome with focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Mayo Clin Proc* **59**:146-152, 1984
- 38) Kooijmans-Coutinho MF, Tegzess AM, Bruijn JA, Florijn KW, van Es LA, van der Woude FJ: Indomethacin treatment of recurrent nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* **8**:469-473, 1993
- 39) Floege J: Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. *Nephrol Dial Transplant* **18**:1260-1265, 2003
- 40) Wang AY, Lai FM, Yu AW, Lam PK, Chow KM, Choi PC, Lui SF, Li PK: Recurrent IgA nephropathy in renal transplant allografts. *Am J Kidney Dis* **38**:588-596, 2001
- 41) Matsugami K, Naito T, Nitta K, Nihei H, Tanabe K, Toma H, Yamaguchi Y: A clinicopathological study of recurrent IgA nephropathy following renal transplantation. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* **40**:322-328, 1998
- 42) Bungardner GL, Amend WC, Ascher NL, Vincenti FG: Single-center long-term results of renal transplantation for IgA nephropathy. *Transplantation* **65**:1053-1060, 1998

- 43) Oka K, Imai E, Moriyama T, Akagi Y, Ando A, Hori M, Okuyama A, Toki K, Kyo M, Kokado Y, Takahara S: A clinicopathological study of IgA nephropathy in renal transplant recipients: beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* **15**:689-695, 2000
- 44) Nowack R, Birck R, van der Woude FJ: Mycophenolate mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy. *Lancet* **349**:774, 1997
- 45) Josephson MA, Spargo B, Hollandsworth D, Thistlethwaite JR: The recurrence of recurrent membranous glomerulopathy in a renal transplant recipient: Case report and literature review. *Am J Kidney Dis* **24**:873-878, 1994
- 46) Schwartz A, Krause PH, Offerman G, Keller G: Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* **58**:650-654, 1994
- 47) Truong L, Gelfand J, D'Agati V, Tomaszewski J, Appel G, Hardy M, Pirani CL: De novo membranous glomerulopathy in renal allografts: A report of ten cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis* **14**:131-144, 1989
- 48) Denton MD, Singh AK: Recurrent and de novo glomerulonephritis in the renal allograft. *Semin Nephrol* **20**:164-175, 2000
- 49) Andresdottir MB, Assmann KJ, Hoitsma AJ, Koene RA, Wetzels JF: Recurrence of type I membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation. *Transplantation* **63**:1628-1633, 1997
- 50) Glicklich D, Matas AJ, Sablay LB, Senitzer D, Tellis VA, Soberman R, Veith FJ: Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis type I in successive renal transplants. *Am J Nephrol* **7**:143-149, 1987
- 51) Lien YH, Scott K: Long-term cyclophosphamide treatment for recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis after transplantation. *Am J Kidney Dis* **35**:539-543, 2000
- 52) Muczynski KA: Plasmapheresis maintained renal function in an allograft with recurrent membranoproliferative glomerulonephritis type I. *Am J Nephrol* **15**:446-449, 1995
- 53) Andresdottir MB, Assmann KJ, Hoitsma AJ, Koene RA, Wetzels JF: Renal transplantation in patients with dense deposit disease: morphological characteristics of recurrent disease and clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* **14**(7): 1723-1731, 1999
- 54) Oberkircher OR, Enama M, West JC, Campbell P, Moran J: Regression of recurrent membranoproliferative glomerulonephritis type II in a transplanted kidney after plasmapheresis therapy. *Transplant Proc* **20**:418-423, 1988
- 55) Nachman PH, Segelmark M, Westman K, Hogan SL, Satterly KK, Jennette JC, Falk R: Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int* **56**:1544-1550, 1999
- 56) Kotanko P, Pusey CD, Levy JB: Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation. *Transplantation* **63**(8):1045-1052, 1997
- 57) Gobel J, Olbricht CJ, Offner G, Helmchen U, Repp H, Koch KM, Frei U: Kidney transplantation in Alport's syndrome: Long-term outcome and allograft anti-GBM nephritis. *Clin Nephrol* **38**:299-304, 1992
- 58) Goral S, Ynares C, Shappell SB, Snyder S, Feuer ID, Kazancioglu R, Fogo AB, Helderma JH: Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: it is not rare. *Transplantation* **75**:651-656, 2003
- 59) Clark WF, Jevnikar AM: Renal transplantation for end-stage renal disease caused by systemic lupus erythematosus nephritis. *Semin Nephrol* **19**:77-85, 1999
- 60) Artz MA, Steenbergen EJ, Hoitsma AJ, Monnens LA, Wetzels JF: Renal transplantation in patients with hemolytic uremic syndrome: high rate of recurrence and increased incidence of acute rejections. *Transplantation* **76**:821-826, 2003
- 61) Ducloux D, Rebibou JM, Semhoun-Ducloux S, Jamali M, Fournier V, Bresson-Vautrin C, Chalopin JM: Recurrence of hemolytic-uremic syndrome in renal transplant recipients. *Transplantation* **65**:1405-1407, 1998
- 62) Miller RB, Burke BA, Schmidt WJ, Gillingham KJ, Matas AJ, Mauer M, Kashtan CE: Recurrence of haemolytic-uraemic syndrome in renal transplants: A single-centre report. *Nephrol Dial Transplant* **12**:1425-1430, 1997
- 63) Lahlou A, Lang P, Charpentier B, Barrou B, Glotz D, Baron C, Hiesse C, Kreis H, Legendre C, Bedrossian J, Mougnot B, Sraer JD, Rondeau E: Hemolytic uremic syndrome. Recurrence after renal transplantation. Groupe Cooperatif de l'Ile-de-France (GCIF). *Medicine (Baltimore)* **79**:90-102, 2000
- 64) Mauer SM, Barbosa J, Vernier RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Simmons RL, Najarian JS, Goetz FC: Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into pa-

- tients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* **295**:916-920, 1976
- 65) Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW: The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* **321**:80-85, 1989
- 66) Nathan DM, Fogel H, Norman D, Russell PS, Tolkoff-Rubin N, Delmonico FL, Auchincloss H Jr, Camuso J, Cosimi AB: Long term metabolic and quality of life results with pancreatic renal transplantation in insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation* **52**:85-91, 1991
- 67) Najarian JS, Kaufman DB, Fryd DS, McHugh L, Mauer SM, Ramsay RC, Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE: Long-term survival following kidney transplantation in 100 type I diabetic patients. *Transplantation* **47**:106-113, 1989
- 68) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* **339**(2):69-75, 1998
-