

## 신장 이식환자에서의 대사성 합병증

경희대학교 의과대학 신장내과

### 이 상 호

지난 수십 년간의 신장이식 환자의 생존 및 이식신의 단기 생존율의 괄목한 향상은 면역억제요법의 발달에 주로 기인한다. 하지만 아직 담보 상태에 있는 장기 이식신 생존율 측면에서 면역학적 또는 비면역학적 이식신 손상을 예방하기 위한 근본적인 해결책이 요구되며 특히 이식신의 비면역학적 손상에 대한 올바른 평가와 관리가 무엇보다 중요하다.

최근 비면역학적 이식신 손상에 장기이식의 대사성 합병증이 중추적 역할을 담당하고 있음은 잘 알려진 사실이다. 특히 신장이식 환자에서 이식신 기능부전의 가장 큰 원인은 심혈관계 합병증으로 인한 환자 사망이며 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 고요산혈증 등의 대사성 합병증들은 환자 생존에 결정 요소가 됨과 동시에 이식신 손상에도 직접적인 영향을 미친다. 따라서 신장 이식 환자에서 대사성 합병증의 적절한 평가와 관리는 (Table 1) 장기적 환자 생존과 이식신 생존율의 향상을 위해 반드시 고려되어야 한다.

### 1. 신이식후 당뇨 (Posttransplant Diabetes Mellitus)

#### 1) 이식후 당뇨의 발생 빈도와 정의

이식후 당뇨의 발생의 빈도는 당뇨병의 진단 기준에 따라 크게 달라진다<sup>1)</sup>. 이식 후 당뇨의 기준은 American Diabetes Association에서 정한 다음의 기준을 만족할 때로 정의한다<sup>2)</sup>.

- 당뇨병의 증상+혈당 >200 mg/dL
- 공복시 혈당 >126 mg/dL (2회 이상)
- 경구 당부하 검사에서 부하 2 시간 혈당 >200 mg/dL

이식 후 당뇨의 발생빈도는 일반인 또는 투석 환자들에 비해 크게 증가하여 1996-2000년 사이의 11659명의 신장이식 환자를 분석한 USPDS 자료에서는 이식후 3, 12, 36개월에 9.1%, 16%, 24%로 보고되었다.

#### 2) 신장이식후 당뇨의 위험인자

이식 후 당뇨의 발생은 일반인에서와 마찬가지로 췌장 베타세포의 인슐린 분비 저하, 말초 인슐린 저항성 증가가 원인이 되며 고령, 비만, 인종과 같은 일반인에서의 보는 통상적인 위험 인자인자 외에도 사용된 면역억제제의 종류, HLA mismatching 정

Table 1. 면역억제제에 따른 주요 대사 합병증

	Cyclosporine A	Tacrolimus	Sirolimus
Hypertension	++	+	-
Hyperlipidemia	++	-	+++
Glucose intolerance	+	+++	+
Hyperkalemia	++	++	-
Hypokalemia	-	-	++
Hyperuricemia	++	++	-
Hypomagnesemia	++	++	-
Neurotoxicity	+	++	-
Gingival hyperplasia	++	-	-
Hirsutism	++	-	-
thrombocytopenia	-	-	++

도, 기저 신질환, C형 간염의 존재 등 이식 환자 특이적 위험인자가 같이 존재한다<sup>3)</sup>. 이식특이적 위험인자로 가장 중요한 요소는 스테로이드 제제, calcineurin inhibitor와 같은 면역억제제의 사용이며 HLA 적합성에 대해서는 DR 항원 부적합성 및 B27 항원 보유자에서 이식 후 당뇨의 발생이 증가한다는 보고가 있다. C형 간염 바이러스 감염(HCV)은 이식 전 또는 이식후 당뇨의 발생의 증가와 관련이 있다. 특히 HCV 관련 이식 후 당뇨의 발생은 cyclosporine 보다는 tacrolimus 사용 시 빈도가 높으며 HCV에 의한 췌장 베타세포의 기능저하, 간기능 장애에 의한 인슐린 저항성 증가가 원인으로 여겨진다. 원인 신질환 중에서는 다낭성신질환이 빈도가 높은 것으로 보고되었다.

### 3) 면역억제제와 이식후 당뇨

면역억제제에 따라 당불내인성에 기여하는 바가 차이는 있지만 지난 수십 년간의 면역억제제의 발달은 이식 후 당뇨의 위험성을 증가시켰다. 이식 후 당뇨의 발생에 면역억제제의 역할은 분명하나 약제의 선택과 용량 조절은 급, 만성 거부반응의 위험성에 대해 충분한 고려가 선행되어야 한다. glucocorticoid 제제는 주로 인슐린 저항성의 증가를 통해 고혈당을 유발하며 용량을 감량하거나 중단 후 혈당 조절이 호전되는 비교적 용량 의존적 경향을 보인다. 스테로이드에 의한 고혈당은 주로 공복 시 보다 식후에 두드러진다. cyclosporine의 도입 이후 이식후 당뇨는 의미 있게 증가하였으나 아직 용량 의존적 경향을 보이는지 스테로이드 제제와 상호작용을 하는가에 대해서는 확실하지는 않다. 주로 췌장 베타세포의 기능저하로 인슐린분비 감소를 유발하는 것이 주 원인으로 알려져 있다. 반면에 tacrolimus는 용량 의존적으로 혈당을 증가시킨다. 기존의 보고에서 tacrolimus는 cyclosporine에 비해 53-70% 정도 당뇨 발생을 증가시킨다. sirolimus 역시 혈당을 상승시키고 인슐린 저항성을 악화시킨다고 보고되고 있다. 하지만, azathioprine과 mycophenolate mofetil (MMF)은 혈당의 증가와는 무관하며 특히 일부 연구에서 MMF가 이식 후 당뇨를 감소시킨다고 보고하고 있으나 이러한 효과가 직접적 효과인지 스테로이드 용량의 감량 효과 때문인지는 확실하지 않다.

### 4) 이식후 당뇨의 임상적 의미

비이식 당뇨 환자에서 신장 기능의 악화보다 사망할 확률이 더 높은 것과 마찬가지로 이식 후 당뇨는 심혈관계 합병증 증가에 따른 환자 생존율을 감소시킨다.

또한 이식 후 당뇨는 이식신 장기 생존율을 의미 있게 감소시키며 당뇨병성 신증의 발생, 면역억제제의 용량을 감량, 잦은 감염 등이 원인이 된다.

### 5) 이식후 당뇨의 관리와 치료

개인별 위험인자를 고려한 정기 검사가 필수적이며 면역억제요법의 선택 및 용량 결정에 있어서 이식 후 당뇨를 같이 고려해야 한다. 공복 시 혈당은 이식 후 첫 4주간은 매주, 이후에는 3개월 마다, 1년 후부터는 매년 측정해야 하며 고위험군에 대해서는 경구 당부하 검사나 수시 혈당 측정이 요구된다.

이식 후 당뇨가 진단된다면 적절한 운동과 식이요법을 포함한 생활 습관의 변화가 필요하고 고혈압, 고지혈증 기타 심혈관 합병증 위험인자에 대한 적극적인 치료가 수반되어야 한다.

HgA1c는 매 3개월마다 측정해야 하며 목표치는 6.5% 이하이다.

치료의 접근은 초기 인슐린 치료가 필요한 일부 환자를 제외하면 생활요법, 경구 혈당강하제, 인슐린요법 등의 단계적 접근이

Table 2. 성인 신장 이식 환자에서의 이상 고지혈증의 치료

Dyslipidemia	Goal	Initiate	Increase	Alternative
TG ≥ 500 mg/dL	TG < 500 mg/dL	TLC	TLC + fibrate or niacin	Fibrate or niacin
LDL 100-129 mg/dL	LDL < 100 mg/dL	TLC	TLC + low dose statin	Bile acid seq. or Niacin
LDL > 130 mg/dL	LDL < 100 mg/dL	TLC + low dose statin	TLC + Max. dose statin	Bile acid seq. or Niacin
TG ≥ 200 mg/dL and Non-HDL ≥ 130 mg/dL			TLC + Max. dose statin	Fibrate or niacin

가능하다. 단 공복시 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우에는 경구 혈당강하제로 실패할 확률이 높아 처음부터 인슐린 치료가 요구된다.

이식 후 당뇨에서는 면역억제요법의 조절이 요구되나 개개 환자 별 거부반응의 위험도를 고려해야 한다.

Corticosteroid는 이식 후 1년에 5 mg/dL까지 감량하는 것이 당내불인성을 50%정도 감소시킬 수 있어 추천된다. 비록 스테로이드 완전 중단이 이식후 당뇨의 빈도를 감소시키나 거부반응의 빈도 증가, 거부 반응 후 고용량 사용시 당뇨발생 빈도 증가 등의 이유로 아직은 권장되고 있지는 않다.

Tacrolimus는 cyclosporine에 비해 용량의존적으로 당뇨 발생 빈도를 증가시키고 특히 첫 1개월간 trough level이 15 ng/dL 이상인 경우 위험도가 증가한다. Tacrolimus에 의한 이식후 당뇨는 가역적이므로 용량 감량 또는 cyclosporine 전환으로 혈당 조절이 호전될 수 있어 혈당이 조절이 원활하지 않는 환자의 경우 cyclosporine으로 전환을 고려할 수 있다. Sirolimus로의 전환은 이식 후 당뇨의 측면에서는 그다지 권고되지 않는다.

## 2. 고지혈증

신장 이식후 발생하는 고지혈증은 비교적 흔한 합병증으로 적극적인 고지혈증의 조절이 실제로 심혈관계 합병증의 빈도를 어느 정도 감소시키는가에 대한 연구는 아직 없으나 일반적으로 신장 이식후 동맥경화성 합병증의 빈도가 높기에 신이식 자체는 심혈관계 위험의 고위험군으로 인식 하에 치료할 것이 권고되고 있다<sup>4)</sup>.

주로 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤의 상승이 두드러지며 이식 후 1년의 빈도는 총 콜레스테롤 기준 (> 200 mg/dL)으로 80-90%, LDL 콜레스테롤 기준 (>100 mg/dL)로 90-97% 정도로 보고되고 있다.

원인으로는 glucocorticoid, calcineurin 억제제, sirolimus 등의 면역억제제가 주로 관여하며 이식 후 당뇨, 신증후군의 재발, 갑상선 장애 등이 기여한다.

Glucocorticoid는 인슐린 저항성의 증가, ACTH 억제에 의한 LDL 수용체의 감소 등을 통해 콜레스테롤의 상승을 유발하며 적절한 감량을 통해 이상 고지혈증은 호전이 가능하나 이는 거부반응의 위험도를 고려해 시행되어야 한다. Cyclosporine은 스테로이드제제와 독립적으로 혈중 콜레스테롤을 상승시키며 용량의존적 이어 심한 경우 용량을 감소하거나 tacrolimus로 전 환후 어느 정도 호전을 기대할 수 있다. Tacrolimus는 cyclosporine에 비해 상대적으로 고지혈증 발생 효과가 적다고 알려져 있다.

Sirolimus는 이상 고지혈증의 발생 위험이 가장 높은 면역억제제로 고콜레스테롤혈증 뿐만 아니라 고중성지방의 빈도를 크게 증가시킨다.

따라서 조절되지 않는 이상 고지혈증 환자에서는 cyclosporine 보다는 tacrolimus가 권고되며 sirolimus는 중단하고 스테로이드는 가급적 1년 이내에 하루 5 mg 정도로 감량하는 것이 바람직하다.

NKF-K/DOQI 지침에서는 LDL 콜레스테롤을 포함한 지질 검사를 이식후 6개월, 1년 그 후 매년 검사하고 그 치료는 일반인과 마찬가지로 NCEP-ATP III 지침을 준용할 것을 권고하고 있으며 적절한 항고지혈증 치료의 대상이 되는 기준은 다음과 같다<sup>4)</sup>.

- 중성지방 >500 mg/dL (콜레스테롤 상승과 무관)
- LDL 콜레스테롤 >100 mg/dL
- LDL 콜레스테롤 <100 mg/dL, TG >200 mg/dL 그리고 non-HDL 콜레스테롤 >130 mg/dL

혈중 중성지방 500 mg/dL 이상의 고중성지방혈증은 이식후 환자에서 흔하지는 않으나 췌장염의 위험을 고려하여 조절되어야 하며 적절한 식이요법으로 조절되지 않을 때는 fibrate 또는 niacin 제제를 사용할 수 있다. 안면홍조, 고혈당증, 간독성의 부작용이 있는 Niacin 제제보다는 fibrate가 더 선호되나 fibrate 사용은 근육손상의 위험성을 조심해야 한다.

LDL cholesterol이 100 mg/dL 이상일 경우에는 식이요법을 통한 생활 습관의 조절이 필요하며 이를 통해 조절되지 않을 경우에는 일차적으로 statin 제제를 사용한다. Statin 제제는 최소 용량부터 시작하고 근육 통증을 호소할 때는 즉시 중단하고 근육 효소를 측정해야 한다.

statin 제제 중 lovastatin, simvastatin, atrovastatin은 cyclosporine과 같이 cytochrome P450 3A4를 통해 대사 되므로 혈중 농도의 상승이 발생할 수 있어 더 주의를 요하나 대부분의 statin 제제는 cyclosporine 또는 tacrolimus 사용 시 혈중 농도가 상승하는 경향을 보이므로 최대 용량의 사용은 피하는 것이 바람직하다.

Statin 단일 요법으로 고지혈증이 조절되지 않을 경우에는 fibrate, niacin 등의 병합요법도 가능하나 fibrate 병합 시 횡문근 용해증의 위험성을 고려해야 한다.

Cholestyramine과 같은 bile acid 흡착제는 cyclosporine과 같은 lipid 결합 면역억제제의 장내 흡수를 감소시킬 수 있으므로 동시에 투여하지 않아야 하며 이상 고중성지방혈증을 일부 환자에서 유발할 수 있어 주의를 요한다.

Ezetimibe는 이식 환자에서 자료가 충분치 않아 2004년 K/DOQI 지침에서는 권유되지 않았으나 최근 연구에서 이식 환자에서 비교적 안전한 것으로 보고되고 있다<sup>5)</sup>.

중성지방이 높으며 (TG >200 mg/dL) non-HDL 콜레스테롤이 130 mg/dL인 경우에도 statin 제제의 사용이 우선적으로 권고된다.

### 3. 대사성 골질환

만성신질환에서의 대사성 골질환은 성공적인 신장이식을 통해 호전될 수 있다. 하지만 이식에 사용되는 스테로이드 제제 및 지속적인 부갑상선 기능항진증은 신장이식 환자에서 심각한 골량 감소를 유발할 수 있다. 그 외에도 비타민 D 결핍증, 신성 인 소실, 신기능 악화 등이 복합적으로 작용한다. 이식 후 발생하는 골감소증은 주로 스테로이드제제의 사용과 밀접한 관계를 가지며 특히 척추에서 두드러지며 이식 후 초기부터 발생한다<sup>6)</sup>. 신이식 환자는 이식 직후, 그리고 매 6개월마다 DEXA (dual X ray absorptiometry)에 의한 골밀도 측정이 필요하다. 골밀도가 감소된 환자는 칼슘과 비타민 D 제제를 보충해야 하며 폐경기 여성에서는 호르몬 보충요법을 고려해야 한다. 이식 환자에서 파골세포를 억제하는 bisphosphonate 제제의 유용성은 최근 희망적으로 보고되고 있으나 adynamic 골질환 환자에서는 사용되어서는 안되며 특히 신기능이 감소된 환자에서 역시 사용에 주의를 해야 한다.

### 4. 고요산혈증

고요산혈증은 신장이식 후 비교적 흔한 대사합병증으로 주로 calcineurin inhibitor, 이노제, 이식후 신기능 저하 등이 발생 원인이 된다<sup>7)</sup>.

경미한 무증상성 고요산혈증은 아직까지는 이식환자에서 치료의 적응증으로 인정되지는 않고 있지만 만약 통풍이 발생하게 되면 이식환자 관리에 상당한 문제를 유발한다.

Allopurinol은 azathioprine 대사를 억제시키며 급성발작 시 사용하는 비스테로이드 진통소염제들은 고칼륨혈증을 유발하고 사구체여과율을 감소시키고 흔히 사용되는 colchicine은 신경근육 독성을 유발할 수 있다.

### 5. 저마그네슘혈증

Cyclosporine과 tacrolimus는 신성 마그네슘 소실을 유발할 수 있다. 이식환자에서 저마그네슘혈증은 10-25%까지도 보고되고 있으나 대부분 경미하게 발생하며 대개 경구 마그네슘 투여로 효과적으로 조절된다.

### 6. 저인산혈증

저인산혈증의 발생은 이식후 초기 기간에 아주 흔하며 대개 신성 인산 소실로 발생한다. 최근 phosphatonin으로 불리는 FGF23이 이식 초기 신성 인산 소실에 주된 역할을 하는 것이 증명되었으나<sup>8)</sup> 이식 후 경과에 따라 약화되며 경구 인산제제의 사용으로 조절될 수 있다. 만약 이식후 수년 후에 신성 인산 소실이 발생한다면 3차성 부갑상선항진증을 의심하고 혈중 PTH를 측정해야 한다.

## 참 고 문 헌

- 1) American Diabetes Association. Available at: [www.diabetes.org](http://www.diabetes.org). Accessed: April 6, 2004
- 2) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3:178-185, 2003
- 3) Crutchlow MF, Bloom RD. Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:343-355, 2007
- 4) Kasiske, B, Cosio, FG, Beto, J, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 4:Suppl 7:13, 2004
- 5) Puthenparumpil, JJ, Keough-Ryan, T, Kiberd, M, et al. Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in the kidney transplant population. *Transplant Proc* 37:1033-1035, 2005
- 6) Sperschneider H, Stein G. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 18:874-877, 2003
- 7) Perico N, Codreanu I, Caruso M, Remuzzi G. Hyperuricemia in kidney transplantation. *Contrib Nephrol* 147:124-131, 2005
- 8) Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SA, Jüppner H, Wolf M. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'? *Kidney Int* 70:1486-1494, 2006