

신이식 후 발생하는 내과적 합병증의 관리

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

양 철 우

서 론

이식신의 생존율을 높이기 위하여서는 성공적인 외과적인 이식술과 이후 발생하는 여러 가지 합병증을 최소화하는 것이 중요하다고 하겠다. Cyclosporine이 임상에 도입된 이후 사체신이식신 1년 생존율이 30% 향상되었으나 이후의 생존율에는 큰 변화가 없으며¹⁾ 아직도 심혈관계질환과 감염을 포함한 합병증이 이식 환자의 사망률의 높은 비중을 차지하고 있다. 또한 국내에서도 사체신이식이 증가함에 따라 기존의 생체신이식과는 다른 이식수술후 관리가 필요하게 되었다. 이에 저자는 이식후 환자의 관리와 내과적 합병증에 대한 진단 및 치료에 대한 기본적인 접근방법과 최신 지견을 정리하였다.

1. 신이식 초기 환자관리

1) 신이식 직후 발생하는 췌뇨 또는 무뇨에 대한 접근²⁾

신이식 직후 요량은 여러 요인에 의해 무뇨, 췌뇨, 다뇨의 3가지 임상양상을 보인다. 일반적으로 생체신이식을 한 경우 신이식수술후 췌뇨 또는 무뇨인 경우는 드물고 사체신이식을 한 경우 신이식수술후 췌뇨 또는 무뇨를 경험하게 된다. 이식수술후 요량을 증가시키기 위해 도입되는 방법은 첫째, cyclosporine을 정맥주사하는 대신 경구 투여하거나 양자체를 줄이던지 둘째, dopamine을 저용량주사(1-5ug/kg/min)하던지 셋째, 칼슘길항제를 투여하는 방법 등이 시도되고 있다.

신이식 직후 무뇨 또는 췌뇨의 원인을 진단 또는 치료방법을 설정하기 전에 가장 먼저 행하여야 할 일은 수액공급정도의 평가와 요로도관의 폐색유무를 확인하는 일이다. 따라서 요로도관을 먼저 세척하여 혈액

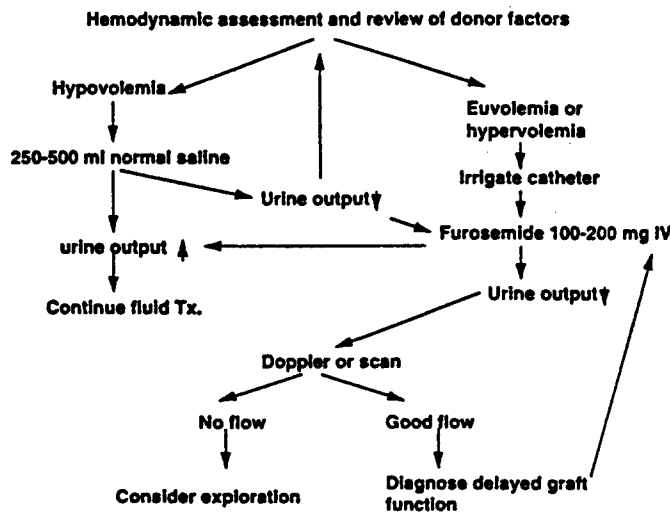


Fig. 1. Algorithmic approach to post-transplant oliguria.

않고(Fig. 2) 이에 대한 예방과 치료도 광범위하기 때문에 근본적인 치료는 현실적으로 힘든 상황이다.

면역억제제의 관점에서 보면 cyclosporine이 만성 거부반응을 감소시켰다는 자료는 없으며 새로이 개발된 면역억제제인 mycophenolate mofetil, rapamycin, FTY720 등이 동물실험 또는 임상실험을 통하여 만성거부반응을 뚜렷이 감소시켰다는 보고는 있으나⁶⁾ 이식신의 생존율을 향상시키지는 아직까지 확실치 않다.

3. 면역억제제의 부작용

성공적인 신이식을 위하여는 면역억제제의 선택은 절대적으로 중요하다. 이러한 약제의 선택에 있어서 작용기전과 부작용을 숙지하고 있어야 약제자체로 인한 부작용을 최소화 할 수 있다. 이에 지금까지 주로 사용되는 cyclosporine과 최근 개발되어 임상에서 이용되기 시작한 FK506, rapamycin, mycophenolate의 부작용에 대하여 설명하고자 한다.

1) Cyclosporine

Cyclosporine은 신이식후 유지요법으로 가장 널리 쓰이고 있는 면역억제제이나 이 약제의 문제점은 첫째, 신독성, 둘째, 불안정된 혈중 농도, 셋째, 대사와정에 있어 다른 약제와의 상호 관련성을 들 수 있다. Cyclosporine에 의한 신독성의 병태 생리기전은 크게 혈동학적 요인과 비혈동학적요인으로 나누어지며 혈동학적 요인에는 endothelin의 증가, nitric oxide의 감소 등이 관여하고 비혈동학적 요인으로는 transforming growth factor-beta, osteopontin 등이 관여하는 것으로 알려져 있다. Cyclosporine에 의한 신독성의 spectrum은 Table 4에 열거하였다.

첫째, cyclosporine에 의한 신독성은 급성과 만성으로 대별되며 급성의 경우는 약제용량을 줄이거나 중지하면 가역적이거나 만성인 경우 비가역적으로 회복

이 되지 않는다. 임상적으로 이식신조직검사에서 cyclosporine신독성을 진단하기가 쉽지 않는데 이는 cyclosporine신독성이 주로 피질과 수질의 경계부위에 주로 나타나기 때문이다⁷⁾.

둘째, cyclosporine은 장내에서 흡수되는 정도가 개인차이가 심하게 나기 때문에 용량을 결정하기가 무척 어렵다. 이러한 점을 극복하기 위하여 micro-emulsion을 이용한 cyclosporine제제가 개발되었으나 이 약제의 효과는 장내흡수가 감소된 환자에서 효과적일 것으로 생각되며 기존의 cyclosporine 보다 높은 AUC와 Cmax를 보이거나 이러한 소견이 신독성과 고혈압을 증가시킨다는 근거는 없다^{8, 9)}.

셋째, cyclosporine은 간장에서 cytochrome P450 mixed function oxidase system에 의해 대사되는데 따라서 이 효소를 활성화시키거나 억제하는 약제를 cyclosporine과 동시 투여하는 경우 cyclosporine의 농도를 감소시키거나 증가시켜 거부반응 또는 신독성이 유발될 수 있다(Table 5). 특히 신이식환자에서 결핵치료시 ripampin과 isoniazid의 투여는 cyclosporine의 혈중농도를 급격히 감소시켜 거부반응을 증가시키므로 이에 대한 대책이 필요하다. 또한 seizure를 보이는 신이식환자에서 dilantin또는 phenobarbital을 투여하는 경우 cyclosporine의 혈중농도를 감소시키므로 가능한 이러한 약제를 피해야 한다¹⁰⁾.

Cyclosporine에 의한 신독성이 있다고 해서 약제를 줄이면 거부반응을 유발할 수 있고 cyclosporine의 신독성과 거부반응이 공존할 수 있기 때문에 경증을 가려서 약제의 용량을 조절하여야 한다.

2) FK506(Tacrolimus)

FK506은 신장 및 간장이식시 일차 또는 rescue therapy로 투여될 수 있는 약제로 알려져 있다.

Table 4. Spectrum of Cyclosporine Nephrotoxicity

· Vasculopathy	· Tubulopathy
arteriolar	tubular cell vacuolation
hyalinization	Interstitial fibrosis
· Hemodynamic	· Tubular dysfunction
Decrease GFR	Magnesium wasting
Decrease RBF	Bicarbonate wasting
	Potassium retention

Table 5. Drugs that Interfere with Cyclosporine Metabolism

Increase metabolism	Decrease metabolism
Dilantin	Verapamil
Phenobarbital	Diltiazem
Tegretol	Ketoconazole
Bactrim	Erythromycin
Rifampin	Cimetidine
Isonizid	Amphotericin B

FK506은 구조적으로는 cyclosporine과 관련이 없지만 유사한 작용기전을 보이고 부작용 또한 비슷하다. 일반적으로 당뇨 및 신경독성은 cyclosporine보다 더 흔하게 볼 수 있으며 모발증 및 잇몸비대는 cyclosporine보다 적게 나타난다. 이러한 점은 여자 및 소아에서 FK506이 cyclosporine보다 유리한 점이다. 다른 약제와의 상호작용은 cyclosporine과 비슷하다.

3) Rapamycin(Sirolimus)

아직까지 국내에서는 사용되지 않고 있는 약제이다. Rapamycin은 저용량의 cyclosporine과 병합 투여할 경우 면역억제작용이 증가된다는 보고가 있다¹¹⁾. 이 약제의 부작용은 아직까지 잘 알려져 있지 않으나 주된 부작용은 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 고지혈증 등이다. 동물실험을 통하여서는 cyclosporine과 병합 투여할 경우 신독성을 악화시키는 것으로 보고되고 있다¹¹⁾.

4) Mycophenolate mofetil(Cellcept)

Mycophenolate mofetil은 cyclosporine, steroid와 병합 투여하는 경우 급성거부반응의 빈도와 중증도를 감소시켜 장기적인 이식신의 생존율을 호전시킬 것으로 기대하고 있으나 아직까지 그 결과는 미지수이다. 이 약제의 주된 부작용은 설사, 식도염 및 위염이다. 이외에 백혈구감소증 및 기회감염의 기회가 증가될 수 있다.

5) OKT3

OKT3는 일반적으로 flu와 같은 증상을 보이는데 고열, 오한, 구역 및 전신무력감 등의 소견이 나타난다. 이러한 원인은 활성화된 T림프구에서 분비되는 cytokine이 관여하는 것으로 알려져 있으며 이러한 증상은 첫 번째 투여후 가장 심하게 나타난다. 이를 예방하기 위하여 전처치로 NSAID, steroid를 투여하면 완화시킬 수 있다. OKT3의 부작용은 이외에 pulmonary leak, 뇌막염유사 증상(cytokine encephalopathy)을 유발하기도 하고 일시적으로 신기능을 저하시킬 수 있다.

4. 신이식후 발생하는 감염

신이식환자에 있어 발생하는 감염양상은 일반적으로 기회감염의 빈도가 높고 내재되어 있던 감염균의 활성화와 도관 등을 통한 감염의 위험이 높다는 것이다. 특히 pneumocystis carinii, fungus에 의한 기

회감염이 증가되고 Listeria, nocardia, tuberculosis 등의 감염이 많다는 것을 숙지하고 있어야 한다. 또한 내재되어있던 cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes virus, hepatitis virus 등이 활성화되어 여러 임상양상을 일으킬 수 있다. 이중 몇 가지 최근 진단 및 치료에 진전이 있었던 감염과 주의를 요하는 감염증에 대하여 서술하고자 한다.

1) Cytomegalovirus 감염

신이식후 cytomegalovirus 감염이 문제되는 경우는(high-risk group) 크게 두가지로 공여자가 CMV 항체양성인 경우 음성인 수여자에게 신장을 제공하는 경우와 거부반응의 치료로서 monoclonal antibody를 투여한 후 CMV가 활성화되는 경우이다. 우리나라의 경우 성인은 대부분 IgG CMV 항체를 가지고 있으므로 이식을 통한 CMV 감염의 전파는 문제가 되지 않으나 면역억제제 투여후 활성화가 문제된다.

CMV 감염의 진단상의 문제점은 혈청학적검사(IgM)로는 CMV 감염에 임상증상이후에 seroconversion되기 때문에 임상적으로 유용한 방법이 아니라는 점이다(Table 6). 이러한 문제점을 보완하기 위하여 조기에 바이러스 혈증을 진단하는 방법이 개발되었는데 CMV 항원검사와 PCR을 이용하는 방법이다^{12, 13)}. 두가지 방법이 모두 예민도와 specificity가 높으나 PCR의 경우 기술적인 문제와 치료후에도 계속 양성을 보이는 단점이 있다.

2) B형간염 및 C형간염

B형간염 및 C형간염은 만성 투석환자에서 발병율이 높기 때문에 이식을 원하는 환자에서 간염상태는 향후 예후를 결정하는데 중요한 요인이다. B형 및 C형간염이 양성인 만성신부전환자에서 신이식을 시행하는 경우 면역억제제로 인한 간염의 활성화와 면역억제제로 인한 간독성으로 만성간염으로의 이행이 증가

Table 6. Early Diagnosis of CMV Infection : First Positive Days after the Onset of CMV Symptoms

Assay	First positive days
Antigenemia	-7.0
PCR	-11.3
Serology	+21.0
Shell vial culture	+25.0

Tanabe et al. Transplantation 1997;64:1721

응고로 인하여 요로도관이 폐색됨으로써 요량이 감소되었는지 확인해야한다. 요로도관에 문제가 없고 환자가 혈량과다(hypervolemia)하다고 판단되면(흉부 X-선 소견상 폐부종, 중심정맥압의 상승 등) furosemide를 정맥주사하며 이와 반대로 환자가 hypovolemic하다고 판단되면 등장성 생리식염수(isotonic saline)를 250-500mL bolus로 주사한다. 이와 같은 방법으로 요량이 회복되면 volume-to-volume으로 수액을 공급한다. 만약 이와 같은 방법으로 요량의 증가가 없는 경우 다음과 같은 방법을 이용하여 단계적인 진단 및 치료를 시행한다(Fig. 1).

2) 신이식 후 일주일사이에 사이에 오는 이식신기능의 저하

신이식 후 일주일사이에 일반적으로 이식신의 기능이 회복되지만 일부에서는 서서히 기능이 회복되거나 이식초기에 시작된 핍뇨나 무뇨가 계속되는 수가 있다(delayed graft function).

이식신의 기능은 주로 혈청 크레아티닌치로 평가하는데 이식후 일주일동안 혈청 크레아티닌치가 서서히 떨어지거나 더 이상의 회복이 없거나 오히려 서서히 증가될 때 방사선학적 검사를 통하여 요의 leak 또는 부분적인 요로폐색유무를 확인하는 것이 필요하다. 일반적으로 이식신의 회복이 더딘 이유는 급성세뇨관괴사에 의하며 이때 cyclosporine은 이식신의 기능을 악화시킬 수 있다.

Delayed graft function은 이식센타에 따라 차이가 있으나 적게는 10% 많게는 50%까지 발생하며 여러 요인에 의하여 발생한다(Table 1). Delayed

graft function의 가장 흔한 원인은 급성세뇨관괴사이지만 이외의 다른 원인(급성거부반응, 신동정맥혈전증 등)으로도 발생할 수 있으므로 혼돈하여서는 안되며 일차성 이식신기능저하(primary nonfunction)과의 감별을 요한다. Delayed graft dysfunction의 원인을 규명하는 것은 임상적으로 쉽지 않지만 정기적인 Doppler ultrasonography와 renal scan이 요로 폐색 또는 혈전증의 진단에 도움이 되며 이식신의 조직검사는 급성세뇨관괴사와 급성거부반응을 진단하는데 도움을 줄 수 있다.

3) 신이식후 1-2개월 사이에 오는 이식신기능의 저하

(1) 이식신의 기능저하의 요인

신이식후 이식신의 기능은 여러 요인에 의하여 저하될 수 있는데 일반적으로 신기능의 저하는 혈청 크레아티닌치가 25% 상승되거나 BUN이 40% 증가하는 경우로 정의한다. 신이식후 1-2개월 이내에 신기능의 저하가 있는 경우 다음과 같은 경우를 고려하여야한다(Table 2).

(2) 진단방법

① 문진

전술한 바와 같이 이식신의 기능저하를 초래하는 경우는 이식신의 거부반응 뿐만 아니라 여러원인들이 있기 때문에 이에 대한 병력을 체계적으로 문진하는 것이 중요하다.

우선, 급성거부반응의 임상증세는 전형적인 경우는 고열, 이식신의 종대 및 동통, 핍뇨, 고혈압 등이 동반될 수 있으나 종종 특이한 임상소견없이 신기능의

Table 1. Causes of Delayed Graft Function

· Donor factors
Donor age>55 yrs
Acute tubular necrosis
Prolonged cold or warm ischemic time
· Intraoperative factors
Prolonged rewarm time
Intraoperative hypotension
Negative intraoperative fluid balance
· Recipient factors
Prior failed transplants
Postoperative hypotension or hypovolemia
Early high-dose cyclosporine
Early OKT3 use

Table 2. Causes of Renal Dysfunction at Out-patient Clinic

· Acute rejection
· Chronic rejection
· Drugs : Diuretics, Acyclovir, NSAID, Cimetidine, CsA, Verapamil, Diltiazem, ketoconazole
· Hyperglycemia/ketoacidosis
· Infection : allograft
· De novo intrinsic renal disease
· Recurrent renal disease
· Renal artery stenosis
· Renal artery/vein thrombosis
· Obstruction of urinary flow : lymphocele, ureteral stenosis, gross hematuria
· Ureteral leak

저하만 동반되는 경우가 있으므로 임상증세에만 의존하여서는 안된다. 문진시 새로운 약제의 복용, 탈수 유무, 요로감염의 임상증상, 당뇨조절 유무를 확인하여야 한다.

② 이학적 검사

일반적으로 이학적 검사가 이식신의 신기능저하의 원인을 찾는 데는 크게 도움이 되지 않으나 몇가지 임상적으로 중요한 사항을 열거하고자 한다. 첫째, 이식신의 종창과 동통이 있는 경우 급성거부반응 또는 이식신의 신우신염을 고려하여야 한다. 둘째, 고혈압이 새로이 생긴 경우 급성거부반응과 신동맥협착을 고려하여야 한다. 셋째, 저혈압과 기립성 저혈압이 있는 경우 이뇨제 및 당뇨로 인한 탈수를 고려하여야 하겠다.

③ 진단방법

전술한 바와 같이 신이식후 초기에 신기능의 저하는 여러 원인에 의하여 발생할 수 있으므로 병력, 이학적 검사, 방사선적 검사 및 이식신생검을 통하여 종합된 결과를 토대로 하여 환자진료에 임하여야 한다. 급성거부반응의 진단은 무엇보다도 감별진단이 중요한데 이런 경우 renal scan, doppler sonography, 전산화단층촬영을 시행하여 신혈관의 혈전이나 협착, 요로폐쇄, lymphocele 등의 가능성을 배제하여야 한다. 급성거부반응을 확인하기 위하여 신생검을 시행하며 급성거부반응의 정도는 일반적으로 Banff-schema에 의한다. 신조직검사를 통하여 급성세뇨관괴사, 급성 cyclosporine 신독성, 재발성 신질환을 진단하는데 도움을 받을 수 있다. 급성거부반응의 조기진단을 위하여 RT-PCR을 이용하여 신생검조직에서 apoptosis에 관련되는 granzymeB, perforin 등의 effector molecule의 활성화를 알아보는 방법이 시도되고 있다³⁾.

④ 치료방법

급성거부반응의 치료는 center 마다 차이가 있으나 기본적인 치료지침은 동일하다. methylprednisolone 충격요법을 시행후 이에 반응하지 않는 경우(스테로이드저항성 급성거부반응) OKT3, ALG, ATG 등의 항체를 투여하는 것을 기본 골격으로 하고 있다. 일반적으로 OKT3를 투여할 경우 90%에서 반응한다⁴⁾. 이러한 항거부반응치료에 반응하지 않는 경우에 면역억제제를 대치하여(FK506 또는 mycophenolate rescue therapy)시도해볼 수 있다. 새로운 단

클론항체로서 ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1[CD54])에 대한 항체, leukocyte function-associated molecule-1(LFA-1)에 대한 항체 등이 개발되었으며 humanized monoclonal antibody 등이 개발되어 임상에 이용되고 있다.

최근에는 관용을 유도하는 방법으로 신이식시 공여자의 골수세포(CD34+)를 정주하는 방법이 시도되고 있다⁵⁾.

2. 이식후 점진적인 신기능의 저하

이식후 6개월 이상 지난 후 신기능의 점진적인 저하와 단백뇨를 동반하는 경우 가장 흔한 원인은 만성거부반응이다. 그러나 만성거부반응 이외에도 이러한 소견을 보이는 경우가 있기 때문에 만성거부반응이라는 용어보다는 만성 이식신 기능저하증(chronic allograft dysfunction) 이라고 표현한다. 이러한 만성 이식신 기능저하증은 크게 대별하여 면역학적 용인과 비면역학적 요인으로 분류한다(Table 3). 아직까지 만성 이식신 기능저하증의 병태생리기전이 확실치

Table 3. Causes of Chronic Allograft Nephropathy

Immunologic	Non-immunologic
Acute rejection	Delayed graft function
Poor HLA match	Nephron "dose"
Prior sensitization	Hypertension
Suboptimal immunosuppression	Hyperlipidemia
Noncompliance	Late CMV infection
	Cyclosporine toxicity

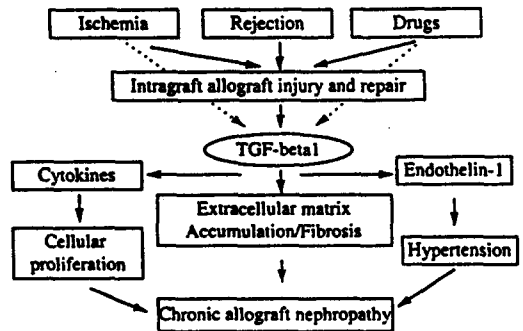


Fig. 2. Schemaa for the pathogenesis of chronic allograft nephropathy.

되거나 급성 거부전으로 사망하는 예가 보고되고 있다¹⁴⁾. 따라서 B형 및 C형간염 환자의 경우 신이식을 하는 경우 간조직검사를 시행하여 만성간염의 조직학적 소견이 있는 경우 신이식은 시행하지 않는 것이 바람직하다고 하겠다. 아직까지 간염에 대하여 완치할 수 있는 방법은 없으나 Interferon¹⁵⁾ 또는 lamivudine¹⁶⁾을 신이식전 또는 신이식후 투여하여 간염의 치료에 도움이 되거나 viremia가 호전되었다는 보고가 있어 한번쯤 고려해야 할 것으로 생각된다. 그러나 interferon의 치료시 발생하는 급성거부반응으로 신기능을 소실하는 경우도 보고되고 있으므로¹⁷⁾ 그 경중을 가려야 할 것이다.

3) 결핵

신이식후 결핵에 노출될 가능성은 지역에 따라 차이가 있으나 우리나라와 같이 결핵의 호발지역에서는 그 발생빈도가 특히 높다. 신이식후 결핵의 특징은 발생부위가 일반 환자의 경우 폐인 경우가 85%인데 비해 속립성 파급의 양상이 두드러져 폐이외의 신체의 다른 부위에 발생하는 경우가 종종있다¹⁸⁾. 진단에 있어 PCR을 이용한 결핵의 진단방법이 임상에 도입되어 이용되고 있으며¹⁹⁾ 치료면에 있어 Cyclosporine을 면역억제제로 복용하는 경우 rifampin을 병용 투여하는 경우 cyclosporine의 혈중농도가 낮아져서 거부반응이 오기 쉽기 때문에 여러 방법들이 이용될 수 있는데 첫째, cyclosporine 대신 azathioprine을 투여 또는 병용하던지²⁰⁾ 둘째, cyclosporine의 농도를 높이는 것으로 알려진 약제(ketoconazole 또는 itraconazole)를 병용하여 사용함으로써 면역억제상태를 유지하는 것이다.

4) 진균감염

진균감염의 발생빈도는 과거 25년간 45%에서 5%로 감소하였지만 일단 진균감염에 노출되면 사망률이 높기 때문에 주의를 요한다. 진균감염에 의한 사망률은 진균의 종류, 진단시기 및 침범정도(국소적 또는 전신적)에 따라 영향을 받는다. 대표적인 진균은 candida, Aspergillus, cryptococcus neoformans, pneumocystis carinii 등이다. 이러한 진균감염은 예방하기 위하여 candida의 경우 nystatin gargle을, pneumocystitis carinii는 bactrim를 이식후 6개월까지 투여할 것을 권장한다²¹⁾.

5) 드물지만 주의하여야 할 감염증

신이식후 listeria, nocardiosis 등은 비교적 드물

게 발생하는 감염이나 쉽게 진단 할 수 없으므로 주의를 요한다.

Listeria는 중추신경계 감염증의 가장 흔한 원인균으로 알려져 있으나 국내에서 이에 대한 보고가 적은 것은 배양결과 diphtheroid, pneumococcus, H. Influenza로 오인되어 진단 내리지 못하는 경우가 많을 것으로 판단된다²²⁾. 신이식환자에서 뇌막염의 소견을 보이고 뇌척수액검사에서 세균성내막염이 의심되면 일단 Listeria monocytogenes를 고려하여야 한다.

Nardiosis에 의한 감염은 일반적으로 항생제에 반응하지 않는 경우 의심할 수 있다²³⁾. 임상적으로 진단이 늦거나 부검시 발견되는 예가 많은 것은 확진에 도움이 되는 임상증상이 없고 만성적인 경과를 취하며 증상이 다양하고 임상적으로 진단이 불가능하며 반드시 세균학적 진단을 하여야 한다.

5. 심혈관계 합병증

신이식환자에서 심혈관계합병증(심근경색증, 만성 심부전, 뇌졸중)은 감염증과 더불어 이식환자의 사망률에 직접적인 영향을 주는 주요한 요인으로 이식 1년후 사망원인의 가장 흔한 원인이다. 신이식전 허혈성 심질환이 없는 경우 이식후 허혈성 심질환이 발생할 위험도는 3-4배로 높으며 이식후 허혈성 심질환이 발생할 수 있는 중요한 위험인자는 신이식전 심질환이 이미 있거나 당뇨병을 앓고 있는 경우이다. 이외에도 고지질혈증, 고혈압, 비만, 흡연 등이 심혈관계합병증과 관련이 있으며 면역억제제인 스테로이드와 cyclosporine도 이에 관여하는 것으로 알려져 있어 심혈관계합병증을 감소시키기 위해서는 총체적인 접근이 필요하다. 이중 고지질혈증, 고혈압, 당뇨병에 대하여 부연 설명하고자 한다.

1) 고지질혈증

만성신부전환자에서 주로 발생하는 고지질혈증은 hypertriglyceridemia이나 이식후 이러한 양상은 바뀌어서 cyclosporine을 면역억제제로 복용할 경우 이식후 3개월에는 약 50%에서 고콜레스테롤혈증이 유발되며 주로 type IIa(pure cholesterolemia) 또는 type IIb(combined hypercholesterolemia & hypertriglyceridemia)양상을 보인다. 신이식후 hypertriglyceridemia는 감소하나 hypercholesterolemia는 계속되는 양상을 보인다. 스테로이드와 cyclo-

sporine이 고지질혈증을 유발하는 것으로 알려져 있으며 당뇨, 단백뇨, 신기능저하, 체중증가, 베타차단제, 이노제 등이 고지질혈증을 유발하는 요인으로 작용한다.

이러한 고지질혈증을 예방하는 방법으로 식이요법, 체중조절, 스테로이드 용량의 조절, 운동요법 등을 들 수 있으나 이외에 약제의 선택이 중요하다고 하겠다. 가장 보편적인 약제는 HMG-CoA reductase inhibitor인 lovastatin, pravastatin, simvastatin 등을 들 수 있으며 이들 약제는 또한 면역조절의 부수적인 역할도 하는데 이는 콜레스테롤 합성과정중 비스테로이드 부산물인 farnesyl 분자의 합성억제로 인해 natural killer cell의 활동이 억제되기 때문으로 알려져 있다²⁴⁾. 반면에 lovastatin은 다량쓸 경우 cyclosporine을 면역억제제로 복용하는 환자에서 횡문근융해증을 일으키고 심한 경우는 급성신부전증을 유발하는 것으로 알려져 있어 가능한 소량을 쓰도록 권유하고 있다²⁵⁾.

2) 고혈압

신이식후 고혈압은 흔한 합병증의 하나로 심혈관계 합병증의 위험인자로 알려져 있다. 신이식후 고혈압은 다음과 같은 상황에서 유발될 수 있다, 첫째, native kidney자체에서 발생한 고혈압, 둘째, 거부반응, 셋째, 신동맥협착, 넷째, cyclosporine 등을 들 수 있다 (Table 7).

이러한 환자에서 항고혈압제를 선택하는 것은 상황에 따라 결정하나 일반적으로 칼슘길항제가 가장 널리 이용되는데 이는 칼슘길항제가 이식후 허혈성신손상 감소, cyclosporine에 의한 신독성감소, 효과적인 혈압조절이 가능하기 때문이다^{26, 27)}. angiotensin con-

verting enzyme inhibitor 또는 angiotensin II receptor antagonist는 칼슘길항제와 대치하여 사용될 수 있으나 이식초기에 급성신부전을 악화시키거나 신동맥협착증이 있는 경우 신기능저하를 시킬 수 있으며 이외에 고칼륨혈증, 빈혈 등을 조장하므로 그 사용이 제한을 받고 있으나 신이식후 적혈구증가증에 효과가 있고²⁸⁾ 만성거부반응시 효과가 있다는 동물실험보고가 있다²⁹⁾. 그러나 칼슘길항제와 angiotensin converting enzyme inhibitor의 장기적인 치료효과 및 이식신생존에 미치는 장기적 효과는 미지수이다.

3) Carbohydrate intolerance

신이식후 약 20%의 환자에서 당뇨가 유발되며 5-10%의 환자는 경구용 혈당강하제 또는 인슐린을 필요로 한다. 당뇨의 가장 중요한 원인으로는 스테로이드이며 cyclosporine과 FK506은 모두 췌장의 베타세포에서 인슐린의 분비를 억제하고 말초혈액에서 인슐린저항성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 최근 개발된 deflazacort는 기존의 prednisolone을 투여할 경우에 비하여 혈당조절이 용이하고 혈당강하제의 요구량을 감소시킬 수 있는 것으로 보고 하고 있다³⁰⁾. 그러나 prednisolone을 복용하는 환자가 deflazacort로 대체할 때 이론적으로는 deflazacort 6mg을 prednisolone 5mg으로 대체할 수 있으나 환자에 따라 차이가 있으므로 서서히 대체하도록 한다.

6. 골격 및 전해질 장애

신이식후 볼 수 있는 전해질 장애는 저인산염증, 고 또는 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증 등이며 골격계의 장애는 신이식전의 부갑상선 기능항진증이 지속되는 경우, 약제 또는 거부반응에 의한 신세뇨관 산증, 과칼슘뇨증, 무혈성괴사, painful leg syndrome 등이 다(Table 4).

부갑상선 기능항진증은 일반적으로 신이식후 호전되나 신이식전 심한 부갑상선 기능항진증을 보이는 환자의 경우로써 이식환자의 약 10%에서 경험하게 되며 신이식후에도 고칼슘혈증이 계속되어 신기능을 저하시키는 원인이 된다. 이러한 환자에서 부갑상선 제거술에 대한 시기는 아직까지 확실치 않으며 수술적 제거술 이외에 알코올 주사 등의 방법이 임상에서 이용되고 있다³¹⁾.

골격근에 나타나는 여러증상중 임상적으로 가장 문제가 되는 것은 무혈성괴사이다. 아직까지 그 병인은

Table 7. Causes of Hypertension in Renal Transplant Recipients

Immunosuppressive therapy
cyclosporine
FK506
Renal allograft
Chronic rejection
Renal artery stenosis
Recurrent or de novo glomerulonephritis
Recurrent diabetic nephropathy
Native kidneys
High renin output
Recurrent essential hypertension

확실치 않으나 스테로이드, 부갑상선기능항진증, 장기 간의 bed rest, cytokine 등이 관여하는 것으로 알려져 있다. 조기발견과 예후를 결정하기 위하여 MRI가 가장 예민한 것으로 알려져 있다.

7. 혈액학적 합병증

신이식후 발생하는 빈혈은 dilutional anemia가 가장 흔하나 대개는 일시적이고 임상적으로 문제가 되는 경우는 이식신에서의 출혈, 위장관을 통한 출혈, ABO mismatch에 의한 자가면역용혈, 약제(cyclosporine, FK506)에 의한 용혈성빈혈을 고려하여야한다. 이를 위하여 빈혈에 대한 기본적 검사(reticulocyte count, Coombs' test, haptoglobin, LDL) 등의 검사와 위장내시경 및 이식신의 초음파검사를 시행하여 출혈부위를 신속하게 진단해야한다.

ABO 부적합에 의한 면역학적 요인에 의한 빈혈일 경우 그 정도에 따라 대치하나 치명적인 경우도 보고되고 있어 심한 용혈성 빈혈일 경우 혈장반출법 등의 적극적인 치료방법을 강구해야한다³²⁾.

이와 반대로 신이식후 적혈구과다증이 유발될 수 있는데 이는 아직까지 그 기전이 잘 알려져 있지 않으나 이식신에서 에리스로포이에틴의 생성과 관련이 있다는 보고가 있으며 angiotensin converting enzyme inhibitor나 angiotensin receptor antagonist를 투여하면 효과적으로 교정할 수 있다²⁸⁾.

백혈구 감소증은 azathioprine의 부작용으로 대개 약제투여를 중지하면 호전되나 심한 백혈구감소증이 감염과 동반될 경우 GM-CSF와 같은 약제를 투여하면 효과적으로 백혈구를 정상화 할 수 있다³³⁾.

8. 종 양

신이식후 종양의 발생빈도는 지역적인 차이는 있으나(유럽 1.6 %, 스칸디나비아 3.3%, 미국 5.6%) 일반인보다 발생빈도가 높은 것은 잘 알려져 있다³⁴⁾. 악성종양의 종류별 발생빈도는 악성 임파종, Kaposi sarcoma 등이 이식환자에서 호발하며 상피세포암(소화기암, 유방암, 부인과암) 등은 정상인 군에서의 종양발생빈도와 비슷하다고 보고되고 있다.

이식후 종양의 발생시기는 평균 61개월 정도로 알려져 있으나 임파종과 Kaposi sarcoma는 발생시기가 빨라 각각 33개월, 20개월 정도이다³⁵⁾. 특히 OKT3 단일항체 등의 강력한 면역억제제를 사용한

경우에는 첫수개월 내에(68%는 4개월 이내) non-Hodgkin 임파종이나 Kaposi 육종이 발생율이 높으며 특히 75mg 이상의 많은 양의 OKT3 단일항체를 투여한 경우 종양발생이 급증한다고 한다³⁶⁻³⁸⁾. 최근 연구결과를 보면 PCR을 이용하여 말초혈액에서 EB virus의 load를 정량 측정함으로써 EB virus의 활성화를 조기 진단하여^{39, 40)} preemptive therapy를 시도하고 있으나 그 효과는 아직 미지수이다.

임파증식성 질환에는 polyclonal B-cell hyperplasia부터 monoclonal B-cell 임파종까지 범위가 다양하며 전자의 경우 조기진단이 되면 acyclovir또는 ganciclovir 등 DNA polymerase를 억제하는 항바이러스제제를 사용하면서 면역억제제를 감량하는 방법을 사용할 수 있으나 후자의 경우 강력한 항암치료를 요한다. 최근에는 EB바이러스에 특이적인 cytotoxic T임파구를 이용하여 EB바이러스 관련 임파증식성질환을 치료하려는 시도가 되고 있다⁴¹⁾.

9. 위장관 합병증

궤양성 질환은 신이식환자에서 4-16% 발병하는 것으로 보고되고 있다⁴²⁻⁴⁴⁾. Cyclosporine이 면역억제제로 도입된 이후 스테로이드 용량의 감소와 거부반응이 감소함에 따라 궤양성 질환의 발생빈도가 감소하게 되었으며 H2-receptor antagonist의 개발로 외과적절제 없이 치료가능하게 되었다⁴⁵⁾. 신이식전 위내시경을 통하여 무증상의 위궤양을 발견하는 경우가 높다⁴⁶⁾. 신이식후 위궤양은 특별한 증상이 없는 경우가 많으며 임상조건이 주로 위장관출혈 또는 천공으로 나타나기 때문에^{47, 48)} 예방에 만전을 기해야 하겠다. 신이식후 위궤양의 발생위험인자는 재이식환자, 과거의 위궤양이 있었던 경우, 신기능회복의 지연, 급성거부반응, methylprednisolone >2.0g, 감염 등이며 이를 예방하거나 치료하는 약제로 H2 receptor antagonist와 misoprostol을 권하고 있다⁴⁹⁾. 요즘 문제가 되고 있는 Helicobacter pylori가 신이식후 위궤양의 원인이 된다는 직접적인 보고는 없다⁵⁰⁾.

10. 이식신신우신염

신이식환자에서 요로감염은 가장 흔한 감염으로 주로 경미한 임상경과를 보이고 적절한 항생제 치료로 호전되는 것으로 알려져 있으나 이식신에 신우신염이 발생한 경우 종종 급성신부전을 동반하고 심한 경우

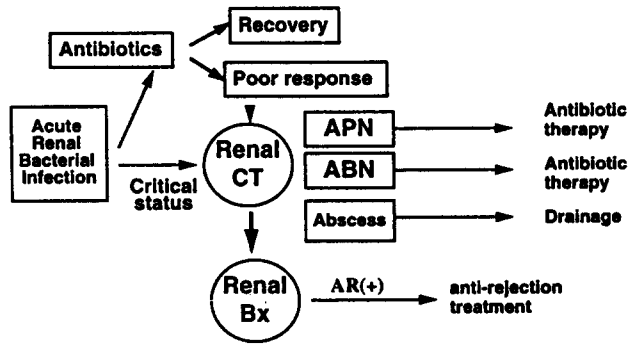


Fig. 3. Clinical evaluation of acute renal bacterial infections in renal transplant recipients.

에는 투석치료가 필요하다⁵¹⁾. 이식신에서의 신우신염이 정상신과 다른 점은 첫째, 신부전을 잘 동반하고 둘째, 거부반응과 임상양상이 비슷하여 감별진단이 어렵고 실제로 감염에 의한 거부반응을 동반할 수 있으며 셋째, 심한 감염의 소견(acute focal bacterial nephritis, renal abscess)을 보일 수 있으며 넷째, 반복성 신우신염(recurrent pyelonephritis)이 올 수 있다⁵²⁾. 따라서 신우신염의 치료경과중 항생제에 잘 반응하지 않거나 신기능의 악화가 계속되는 경우 복부전산화단층촬영 또는 이식신조직검사를 시행하여 이식신에 국소적 신염 또는 거부반응이 동반되었는지 확인하여야 한다(Fig. 3). 또한 빈번한 신우신염이 있는 환자에서 voiding cystourethrography를 시행하여 요관내로의 역류가 있는지 확인하는 것이 중요하다. 치료는 대개 2-3주 하는 것으로 알려져 있으나 심한 감염의 경우 4-6주 이상 치료하여야 하며 신농양일 경우 경피적도관삽입술을 이용하여 배농하여야 한다.

맺 음 말

이상에서 신장이식후 발생하는 주요한 합병증의 종류, 진단 및 치료방법에 대하여 간략히 서술하였다. 이식에 관련된 합병증은 신장에만 국한된 문제가 아니라 전신적으로 나타나기 때문에 총체적인 지식을 습득하고 환자에게 관심을 가지고 대하여야 할 것이다. 이러한 합병증의 조기진단 및 치료가 궁극적으로 이식신과 이식환자의 생존율을 높히는데 기여하리라 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Terasaki PI, Cecka JM, Cho Y: Overview, in Clinical Transplants 1990, edited by Terasaki PI, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1990
- 2) Meyer MM, Norman DJ, Danovitch GM: Long-term post-transplant management and complications, Handbook of Transplantation by Danovitch GM, 2nd edition, Little, Brown and company
- 3) Strehlau J, Pavlakis M, Lipman M, Shapiro M, Vasconcellos L, Harmon W, Strom TB: Quantitative detection of immune activation transcripts as a diagnostic tool in kidney transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:695-700, 1997
- 4) Rawn JD, Tilney NL: The early course of a patient with a kidney transplant. *Kidney Transplantation by Morris PJ*, 4th edition, W.B. Saunders company
- 5) De Pauw L, Abramowicz D, Donckier V, Kornreich A, Destree M, Demoor F, Andrien M, Lambermont M, Goldman M: Isolation and infusion of donor CD34+ bone marrow cells in cadaver kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 13:34-36, 1998
- 6) Weir MR, Anderson L, Fink JC, Gabregiorgish K, Schweitzer EJ, Hoehn-Saric E, Klassen DK, Cangro CB, Johnson LB, Kuo PC, Lim JY, Bartlett ST: A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 64:1706-1710, 1997
- 7) Andoh TF, Burdmann EA, Bennett WM: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs:

- experimental and clinical observations. *Sem Nephrol* 17:34-45, 1997
- 8) Kahan BD, Dunn J, Fitts C, Van Buren D, Wombolt D, Pollak R, Carson R, Alexander JW, Chang C, Choc M, Wong R: The neoral formulation: Improved correlation between cyclosporine trough levels and exposure in stable renal transplant recipients. *Transplant Proc* 26:2940-2943, 1994
 - 9) Frei U, Taesch S, Niese D: Use of Sandimmun neoral in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 26:2928-2931, 1994
 - 10) Kimball PM, Kerman RH, Kahan BD: Production of synergistic but nonidentical mechanisms of immunosuppression by rapamycin and cyclosporine. *Transplantation* 51:486-490, 1991
 - 11) Andoh TF, Burdmann EA, Fransechini N, Houghton DC, Bennett WM: Comparison of acute rapamycin nephrotoxicity with cyclosporine and FK506: *Kidney Int* 50:1110-1117, 1996
 - 12) Yang CW, Kim YO, Kim YS, Kim SY, Moon IS, Ahn HJ, Koh YB, Bang BK: Clinical course of cytomegalovirus(CMV) viremia with and without ganciclovir treatment CMV-seropositive renal transplant recipients: Longitudinal follow-up of CMVpp65 antigenemia assay. *Am J Nephrol* 18:373-378, 1998
 - 13) The TH, van der Ploeg M, van den Berg AP, Villieger AM, van der Giessen M, van Son WJ: Direct detection of cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes: A review of the antigenemia assay and polymerase chain reaction. *Transplantation* 54:193-198, 1992
 - 14) Bang BK, Yang CW, Yoon SA, Kim YS, Chang YS, Yoon YS, Koh YB: Prevalence and clinical course of hepatitis B and hepatitis C liver disease in ciclosporin-treated renal allograft recipients. *Nephron* 70:397-401, 1995
 - 15) 김영옥, 박주현, 양철우, 김용수, 박영민, 장운식, 고용복, 방병기: 투석 및 신이식환자에서 만성 C형 간염에 대한 interferon-alpha의 치료효과. *대한 이식학회지* 11:301-307, 1997
 - 16) Jung YO, Lee YS, Yang WS, Han DJ, Park JS, Park SK: Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal transplant recipients. *Transplantation* 27:733-737, 1998
 - 17) Marcellin P, Boyer N, Behamou JP, Erlinger S: Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C in special patient populations. *Dig Dis Sci* 41:S126-S130, 1996
 - 18) 안석주, 한상국, 임용훈, 우제영, 윤영석, 방병기, 고용복: 신이식후 발생한 결핵의 임상적 특징. *대한 이식학회지* 5:69-74, 1991
 - 19) Rajalahti I, Vuorinen P, Nieminen MM, Miettinen A: Detection of mycobacterium tuberculosis complex in sputum specimens by the automated Roche Cobas amplicor mycobacterium tuberculosis test. *J Clin Microbiol* 36:975-978, 1998
 - 20) Allen RD, Hunnisett AG, Morris PJ: Cyclosporin and rifampicin in renal transplantation (Letter). *Lancet* 1:980, 1985
 - 21) 방병기: 신장이식의 내과적 관리. *대한내과학회잡지* 44:579-591, 1993
 - 22) 신영신, 김완옥, 이정득, 양철우, 김용수, 김석영, 윤영석, 방병기: 신이식후 병발한 *Listeria meningitis* 치료경험 1예. *대한신장학회지* 12:720-723, 1993
 - 23) 민창기, 진동찬, 윤선애, 김용수, 윤영석, 방병기: 신장이식후 발생한 *Nocardiosis* 1예. *대한이식학회지* 6:55-59, 1992
 - 24) Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, Wang XM, Chia D, Ozawa M, Zhong HP, Hirata M, Cohen AH, Traski PI, et al: The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation—a pilot study. *Transplantation* 61:1469-1474, 1996
 - 25) 유기동, 이원영, 박지원, 양철우, 진동찬, 윤선애, 윤영석, 방병기: Cyclosporin A와 lovastatin 병합투여시 발생한 횡문근 용해증 3예. *대한신장학회지* 12:715-719, 1993
 - 26) Remuzzi G, Prico N: Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney Int* 48(Suppl 52):S70-S74, 1995
 - 27) Epstein M, De Micheli AG: Natriuretic effects of calcium antagonist. In: Calcium antagonists in clinical medicine, edited by Epstein M, Philadelphia, Hanley & Belfus, 349-366, 1992
 - 28) Julian BA, Brantley RR Jr, Barker CV, Stopka T, Gaston RS, Curtis JJ, Lee JY, Prchal JT: Losartan, an angiotensin II type I receptor antagonist, lowers hematocrit in posttransplant erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 9:1104-1108, 1998
 - 29) Amuchastegui SC, Azzollini N, Mister M, Pezzotta A, Perico N, Remuzzi G: Chronic allograft nephropathy in the rat is improved by angiotensin II receptor blockade but not by calcium channel antagonism. *J Am Soc Nephrol* 9:1948-1955, 1998
 - 30) Kim YS, Kim MS, Kim SI, Lim SK, Lee HY, Han DS, Park K: Post-transplantation diabetes is better controlled after conversion from prednisone to deflazacort: A prospective trial in renal transplants. *Transplant Int* 10:197-201, 1997
 - 31) Massari PU: Disorders of bone and mineral

- metabolism after renal transplantation. *Kidney Int* 52:1412-1421, 1997
- 32) Lundgren G, Asaba H, Bergstrom J, Groth CG, Magnusson G, Moller E, Strindberg J, Wehle B: Fulminating anti-A-auto immune hemolysis with anuria in a renal transplant recipient; A therapeutic role of plasma exchange. *Clin Nephrol* 16:211-214, 1981
- 33) 진동찬, 윤영석, 김석영, 최의진, 방병기: 백혈구감소증이 발생한 신장이식환자에서 GM-CSF의 사용. *대한신장학회지* 12:674-676, 1993
- 34) Penn I: Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clinical Transplants* 1990, UCLA Tissue Typing Laboratory, 53:1990
- 35) Penn I: Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med* 323:1767, 1990
- 36) Kwan JT, Cotter FE, Pollock LE, Altmann P, Lord RH, Raftery MJ, Cunningham J: EBV-genome positive monoclonal B cell cerebral lymphoma in a renal transplant recipient following OKT3 therapy. *Nephro Dial Transplant* 7:360, 1992
- 37) Cockfield SM, Periksaitis J, Harvey E, Jones C, Hebert D, Keown P, Halloran PF: Is sequential use of ALG and OKT3 in transplants associated with an increased incidence of fulminant post-transplant lymphoproliferative disorder? *Transplant Proc* 23:1106, 1991
- 38) Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SC, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heronx AL, Dizikes GJ, Pifaire R, Fisher RI: Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 323:1723-1728, 1990
- 39) Riddler SA, Breinig MC, McKnight JL: Increased levels of circulating Epstein-Barr virus-infected lymphocytes and decreased EBV nuclear antigen antibody are associated with the development of posttransplant lymphoproliferative diseases in solid-organ transplant recipients. *Blood* 84:972-984, 1994
- 40) Kenagy DN, Schlesinger Y, Weck K, Ritter JH, Gaudreault-Keener MM, Storch GA: Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood leukocytes of patients with posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 60:547-554, 1995
- 41) Rooney CM, Smith CA, Ng CYC, Loftin S, Li C, Krance RA, Brenner MK, Hslop HE: Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr virus related lymphoproliferation. *Lancet* 345:9-13, 1995
- 42) Feduska NJ, Amend WJ, Vincenti F, Melzer JS, Duca R, Garovoy MR, Salvatierra O Jr: Peptic ulcer disease in kidney transplant recipients. *Am J Surg* 148:51-56, 1985
- 43) Knechtle SJ, Kempf K, Bollinger RR: Peptic ulcer disease following renal transplantation. *Transplant Proc* 19:2233-2236, 1987
- 44) Owens ML, Passaro E Jr, Wilson SE, Gordon HE: Treatment of peptic ulcer disease in the renal transplant patients. *Ann Surg* 186:17-21, 1977
- 45) Garvin PJ, Carney K, Castaneda M, Codd JE: Peptic ulcer disease following transplantation: The role of cimetidine. *Am J Surg* 144:545-548, 1982
- 46) Steger AC, Timoney AS, Griffen S, Salem RR, Williams G: The influence of immunosuppression on peptic ulceration following renal transplantation and the role of endoscopy. *Nephro Dial Transplant* 5:289-292, 1990
- 47) Owens ML, Wilson SE, Saltzman R, Gordon HE: Gastrointestinal complications after renal transplantation: Predictive factors and morbidity. *Arch Surg* 111:467-471, 1976
- 48) Reese J, Burton F, Lingle D, Lindsey L, Aridge D, Fairchild R, Garvin P: Peptic ulcer disease following renal transplantation in the cyclosporine era. *Am J Surg* 162:553-561, 1991
- 49) Yang CW, Lee SH, Kim YS, Choi EJ, Chang YS, Yoon YS, Bang BK: Prevention of post-transplant peptic ulcer by misoprostol. *Nephron* 74:131-135, 1996
- 50) Kim BS, Lee MA, Park JH, Kim YS, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK: The clinical impact of helicobacter pylori infection in dialysis patients and renal transplant recipients.(abstract) *J Am Soc Nephrol* 9:A3614, 1998
- 51) Yang CW, Kim YS, Yang KH, Chang YS, Yoon YS, Bang BK: Acute focal bacterial nephritis presented as acute renal failure and hepatic dysfunction in a renal transplant recipient. *Am J Nephrol* 14:72-75, 1994
- 52) Yang CW, Lee SH, Choi YJ, Kim YS, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK: Evaluation of acute renal failure in bacterial allograft pyelonephritis using abdominal CT and graft biopsy. *Am J Nephrol* 17:42-45, 1997