

신이식 후 발생하는 심혈관 합병증과 고혈압

전북대학교 의과대학 내과학교실

박 성 광

신이식 환자에서 심혈관계합병증(심근경색증, 만성 신부전, 뇌졸중 등)은 감염증과 더불어 이식환자의 사망률에 직접적인 영향을 주는 주요한 요인으로 이식 1년 후 사망 원인의 가장 흔한 원인이다. 신이식 전 허혈성 심질환이 없는 경우 이식 후 허혈성 심질환이 발생할 위험도는 3-4배로 높으며, 이식 후 허혈성 심질환이 발생할 수 있는 중요한 위험인자는 신이식 전 심질환이 이미 있거나 당뇨병을 앓고 있는 경우이다. 이외에도 고지질혈증, 고혈압, 비만, 흡연, 고령, 남성 등이 심혈관계 합병증과 관련이 있으며 면역억제제인 스테로이드와 cyclosporine도 이에 관여하는 것으로 알려져 있어 심혈관계 합병증을 감소시키기 위해서는 총체적인 접근이 필요하다.

고지질혈증

만성 신부전 환자에서 주로 발생하는 고지질혈증은 hypertriglyceridemia이나 이식 후 이러한 양상은 바뀌어서 cyclosporine을 면역억제제로 복용할 경우 이식 후 3개월에는 약 50%에서 고콜레스테롤혈증이 유발되며 주로 type IIa(pure hypercholesterolemia) 또는 type IIb(combined hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia) 양상을 보인다. 즉 신이식 후 hypertriglyceridemia는 감소하나 hypercholesterolemia는 계속되는 양상을 보인다. 이식 후 고지질혈증의 중요성은 아직 논란의 여지가 있지만 여러 심혈관 합병증의 위험인자로서 고려해 볼 때는 의의가 있다.

이식 후 고지질혈증의 발생 기전은 여러 가지가 있을 수 있으나 주로 신이식 환자들이 사용하는 면역억제제와 관련되어 알려져 있다. 그 중에서도 특히 스테로이드 용량과 가장 밀접한 관련이 있는데, 스테로이드는 인슐린 저항성과 고인슐린혈증을 유도하고 간에서 VLDL 합성을 증가시키는 작용으로 고지질혈증을 유발하며 또한 ACTH 분비를 감소시켜 지질대사 이

상에 기여하는 것으로 알려져 있다. Cyclosporine 역시 혈중 cyclosporine 농도와 비례적으로 고콜레스테롤혈증이 발생하는 것으로 알려져 있어 고지질혈증에 대한 효과는 용량 의존적인 양상을 보인다. 또한 cyclosporine을 사용하는 이식 환자들은 azathioprine과 prednisone을 사용하는 이식 환자들 보다 혈중 triglyceride와 Lp(a) 농도도 더 높은 것으로 알려져 있다. 그 외에도 tacrolimus 등의 약물이나 당뇨, 단백질, 신기능 저하, 체중증가, 베타차단제, 이뇨제 등이 고지질혈증을 유발하는 요인으로 작용한다.

이러한 고지질혈증을 예방하는 방법으로 식이요법, 체중조절, 스테로이드 용량의 조절, 운동요법 등을 들 수 있다. 그러나 스테로이드나 cyclosporine은 면역억제제로서 안정한 유지용량이 결정되기 전에 고지질혈증의 조절을 위해서 이식 초기, 특히 신이식 후 6개월 이내에 용량을 줄여서는 안된다. 고지질혈증에 대하여 지질강하제의 사용 여부에 있어서는 각 약제들의 기대효과와 부작용들을 고려해 볼 때 논란의 여지가 있으나 지질강하제를 사용함으로써 얻게 되는 다른 이득을 생각한다면 약물요법을 하는 것이 바람직할 수도 있다. 예를 들면, HMG-CoA reductase inhibitor 인 statin 계열의 약물들은 신이식 환자들에게 사용할 때 급·만성의 이식 거부반응 위험성을 줄이고 이식신 생존율을 향상시키는 이득을 얻을 수 있다고 알려져 있다. 따라서 신이식 환자의 고지질혈증 조절을 위해서 치료약제의 선택 또한 중요하다고 하겠으며, 가장 보편적인 약제는 statins 계열의 HMG-CoA reductase inhibitors이며 가급적 낮은 용량으로 유지하는 것이 바람직하다. 면역억제제로 cyclosporine을 안정하게 사용중인 신이식 환자에서 이식 후 8개월에 혈중 콜레스테롤 수치가 240 mg/dL 이상이고 LDL 콜레스테롤 수치가 160 mg/dL 이상인 경우(다른 심혈관 위험인자가 있는 경우는 130-160 mg/dL 이상인 경우) 낮은 용량의 HMG-CoA reductase inhibitors

를 사용할 것을 대개 권장하고 있다.

고 혈 압

신이식 후 고혈압은 심혈관계 합병증의 위험인자로 알려져 있으며 이식신의 기능을 악화시키는 주요한 인자들 중의 하나이다. 신이식 후 고혈압의 발생 빈도는 이식 환자의 약 50-70%로 알려져 있으며 다음과 같은 상황에서 유발될 수 있다. 첫째, native kidney 자체에서 발생한 고혈압, 둘째, 거부반응, 셋째, 신동맥 협착, 넷째, cyclosporine 등의 면역억제제를 들 수 있다. 이식신 자체는 prohypertensive 또는 anti-hypertensive한 성질을 지닌다는 증거들이 있는데 한 예로 이식 전 심한 약물 저항성 고혈압을 동반한 말기 신부전 환자가 고혈압의 가족력이 없는 정상 혈압의 공여자로 부터 신장을 수혜 받은 후 오랫동안 정상 혈압을 유지하였다는 보고가 있다.

Cyclosporine은 전신혈관 및 신혈관 수축(특히 수입세동맥)과 나트륨 체류를 유발하고, 결과적으로 혈압을 상승시킨다. 그 기전은 정확히 알려져 있지 않으나 thromboxane과 endothelin 등과 같은 혈관 수축물질의 증가에 의한 것으로 추측되고 있다. 이러한 혈압 상승은 대개 임상적으로 중요하지는 않지만 혈압조절이 힘든 환자의 경우에는 cyclosporine의 용량을 줄이면 혈압조절이 용이해질 수 있다. 칼슘통로차단제(calcium channel blockers)는 수입세동맥 혈관 수축을 억제하는데 안지오텐신 전환효소 억제제(ACE inhibitors)보다 훨씬 더 효과적이어서 가장 먼저 선택된다. 지속성 nifedipine, isradipine, felodipine, nifedipine, 그리고 amlodipine 등의 dihydropyridine 계의 약물들이 아마도 가장 효과적인 칼슘통로차단제들이며, diltiazem이나 verapamil과는 달리 cyclosporine 농도를 올리지 않는다. Cyclosporine을 투여 받는 대부분의 환자는 수입세동맥 저항을 증가시켜 혈량과다 및 저혈장레닌 상태이므로, 경한 이뇨제를 추가하면 칼슘통로차단제의 혈압 강화효과를 보강할 수 있다. 그 후에는 필요에 따라 베타 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, minoxidil 같은 다른 약제를 추가할 수도 있다. 저용량 스테로이드는 아마도 고혈압 발병에 중요하지는 않을 것으로 생각된다.

신이식 후에는 나트륨과 수분의 배설이 증가하므로, 고혈압은 대개 신이식 후에 호전된다. 그러나 일

부 환자에서는 조절되지 않는 고유신의 레닌 분비 때문에 심한 고혈압이 지속될 수 있다. 만약 고혈압이 꽤 심하다면, 양측 고유신 절제의 적용이 될 수도 있다. 비록 양측 신절제가 혈압조절에 효과적임은 확인되었으나, 그 효과는 일시적인 것으로, 양측 신절제 후 6년 뒤부터는 더 이상 그 효과를 관찰할 수 없었다. 더욱이 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 그리고 칼슘통로차단제 같은 현재의 강력한 항고혈압제가 등장하면서 더 이상 무리하여 양측 신절제술을 시행하지는 않는 경향이 대부분이다. 그러나, 고유신 고혈압이 있고 특히 심비대 또는 망막병증 같은 종말기관 손상이 동반된 젊은 환자에서는 안지오텐신 전환효소 억제제의 장기투여 보다는 양측 신절제술이 바람직한 치료법이다.

적혈구조혈인자는 수혜자의 신장에서 조절되지 않는 상태로 분비될 수 있다. 신절제 후에 이식 후 적혈구조혈증(erythrocytosis)이 소실되는 것은 적혈구조혈인자의 과잉 생성이 고혈압의 원인이 될 수 있음을 암시한다. 이러한 경우에 정맥절제술이 고혈압을 완화시킬 수 있는 것으로 알려졌으나 안지오텐신 전환효소 억제제가 안지오텐신 II 수용체 차단제와 마찬가지로 혈압을 떨어뜨릴 뿐만 아니라 혈색소치도 또한 떨어뜨리므로 적절한 항고혈압제로 선택될 수 있다. 그러나 cyclosporine을 사용하는 환자에서 이러한 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 II 수용체 차단제의 사용은 예상되는 몇 가지 위험요소가 있는데, 첫째로는 cyclosporine이 소변내 칼륨배설을 감소시키는 효과가 있어 안지오텐신 전환효소 차단제의 사용으로 발생가능한 고칼륨혈증을 더욱 조장할 수 있다는 점이다. 둘째로, 두 약제의 신혈관에 대한 상승작용으로 사구체 여과율을 더욱 감소시킬 수 있으며, 셋째로, 두 약제 모두 혈색소치를 떨어뜨리는 작용이 있어 빈

Table 1. 신이식 후 고혈압의 원인

Immunosuppressive therapy
Cyclosporine
FK506
Prednisolone
Renal allograft
Chronic rejection
Renal artery stenosis
Recurrent or de novo glomerulonephritis
Recurrent essential hypertension

혈도 조장할 수 있다. 따라서 적혈구증다증이 있는 신이식 환자의 경우를 제외하고는 항고혈압제로서 안지오텐신 전환효소 억제제의 사용은 신중히 고려해야 한다.

이식편 기능이 감소함에 따라 고혈압의 빈도는 증가한다. 거부반응, 재발성 또는 신생 사구체신염, 그리고 요로폐쇄 등에 의한 이식신기능 악화는 혈압을 상승시킬 수 있다. 혈압조절을 위한 어떤 침습적 처치를 하기 전에 먼저 이식편의 초음파검사와 생검을 반드시 실시해야 한다. 급성 거부반응은 여하한 추가적 처치를 하기 전에 먼저 치료해야 하며, 만성 거부반응이 있으면 치료의 강도를 조절해야 하는데, 이식 신기능이 적으면 적응수준 치료의 강도를 줄여야 한다. 만성 거부반응은 레닌 합성을 증가시키는 진행성 허혈과 섬유화와 연관되며, 이식 후 고혈압의 주요한 원인이 된다. 그러므로, 거부반응에 의한 고혈압에는 안지오텐신 전환효소 억제제가 효과적일 수 있다.

요약하면, 신이식 후 발생한 고혈압은 허혈성 심질환 등의 심혈관 합병증의 위험인자일 뿐만 아니라 이식 신기능의 손상을 진행시키는 역할을 하므로 적절한 치료가 요구되는데, 항고혈압제는 적혈구증다증의 경우를 제외하고 일차적으로는 dihydropyridine계의 칼슘통로차단제를 사용하는 것이 바람직하며 이는 칼슘통로차단제가 이식 후 허혈성 신손상 감소, cyclosporine에 의한 신독성 감소, 효과적인 혈압조절이 가능하기 때문이다. 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 II 수용체 차단제는 칼슘통로차단제와 대체하여 사용될 수 있으나 이식초기에 급성신부전을 악화시키거나 신동맥협착증이 있는 경우 신기능 저하를 유발할 수 있으며 이외에 고칼륨혈증, 빈혈 등을 조장하므로 그 사용이 제한을 받고 있다. 따라서 칼슘통로차단제로 조절이 안될 때는 이노제나 베타차단제를 사용하고 그 다음으로 안지오텐신 전환효소 억제제나 교감신경차단제 등의 사용을 고려해 볼 수 있다.

신동맥 협착

신이식 후 신동맥 협착은 치료 가능한 신이식 후 고혈압의 원인이기 때문에 임상적으로 중요하다. 임상적으로 중요한 신동맥 협착의 빈도는 센터마다 다르나 평균 약 5%이다. 특히 사체 신이식의 경우 생체 신이식의 경우보다 빈도가 낮은데 이는 사체 신이식은 공여자의 신동맥 기시부를 포함하는 aortic cuff를 사용할 수 있다는 장점 때문이다. 대개 발병 시기는 이식 후 3개월에서 2년 사이로 이식 후 6개월째에 빈도가 가장 높다. 기능적으로 의미 있는 이식편 신동맥 협착을 시사하는 임상적 증후는 ① 가속성 고혈압 (accelerated hypertension), ② 안지오텐신 전환효소 억제제 투여 후 사구체 여과율 감소, 그리고 ③ 이식편 부위의 잡음 등이다. 소리가 큰 잡음, 새로 생긴 잡음, 그리고 확장기 잡음은 의미가 있으나, 연음의 수축기 잡음은 특이성이 없다.

Color-coded Duplex sonography상에 이식편의 불균등 관류가 보이면, 고혈압의 원인이 혈관성인지를 확인하기 위한 추가 검사를 신속히 시행해야 한다. Intrarenal resistive index(RI)가 0.6 이하로 낮거나 maximal systolic velocity가 2 m/s 이상이면 협착이 있을 가능성이 매우 높다.

신동맥협착을 치료한 뒤에 고혈압이 호전되었던 환자의 거의 100%에서, Captopril 12.5 mg 투여는 24 시간내에 혈압을 떨어뜨리고 크레아티닌을 상승시킬 수 있다. 그러므로, Captopril Test(12.5 mg test dose 또는 25 mg 하루 3회 2-3일 투여)는 고혈압이 신동맥 협착 때문인지 아니면 고유신이나 cyclosporine 때문인지를 감별하는데 도움이 될 수도 있다. 그러나, 만성 거부반응은 captopril test에 가양성을 초래할 수 있다. 방사성 핵종주사법과 captopril을 같이 이용한 captopril renography는 진단의 정확도를 높일 수 있다.

선택적 신혈관조영술(selective renal arteriography)은 의미 있는 신동맥 협착 진단의 시금석이다.

Table 2. 신이식 후 고혈압에 대한 Captopril(75 mg) Test

	RAS	Native kidney	Cyclosporin A
GFR	decreased acutely	no change	no change
Blood Pressure	decrease	normalize	no change

그러나 시술 전에 이식편 생검을 통하여 만성 거부반응이나 다른 신실질 병변을 배제해야 한다. 혈액학적으로 의미 있는(협착 >70%, 압력경사 >15 mmHg) 신동맥 협착은 이식 신기능을 저하시키고, 진행되면 이식편 소실을 유발할 수 있는 위험성이 있다. 드물게는 협착이 신동맥 상부의 회장동맥(iliac artery)에 생길 수 있고, 상기의 협착을 성공적으로 확장시키면 고혈압 또한 해결될 수 있다는 사실도 염두해 두어야 한다. 그러나 혈청 크레아티닌 농도가 2.0 mg/dL 이상인 환자에서는 이온성 조영제를 사용한 혈관조영술 후에 발생하는 급성 신부전의 빈도가 62%로 나타났다. 비록 비이온성 조영제가 신독성이 적다고는 하지만, 최근의 무작위 통제 연구에서는 그 사실이 확인되지 않았다. 이식편기능이 최적 이하인 경우에는 특히 이러한 사실들을 고려할 필요가 있다.

최근에는 신이식 수혜자 같은 고위험성 환자에서 기존의 조영제 대신 CO₂가 저렴하고 효과적이며 독성이 없고 주사가 가능하며 빠르게 흡수되는 혈관조영제로 관심을 받고 있다(CO₂ angiography).

신동맥 협착의 치료로는 혈관확장술과 외과적 우회로조성술 두가지가 시행되고 있으며 그 치료 효과는 모두 훌륭하다. 만약 병변이 문합부에 국한되면 외과적 치료가 바람직하고, 원위부 병변일 경우에는 경피적 경혈관 혈관확장술(Percutaneous Transluminal Angioplasty; PTA)이 더 효과적이다. PTA 후에 확장성의 금속성 스텐트를 삽입하는 방법은 재발성 협착증 환자에게 효과적인 것으로 알려졌다. 그러나, 동맥이 꼬인 경우에는 PTA 실패율이 60%이므로, 이런 환자에게는 PTA를 시행해서는 안된다. 그리고, 환자에게 동반된 질병이 있으면 PTA나 외과적 치료가 성공적이지 않을 수 있으므로, 환자의 그러한 동반된 질병은 상기 치료의 상대적 금기로 생각해야 한다. 이러한 경우에는 내과적 치료가 합당할 것이다. 또한, 신동맥 협착의 치료에 있어서는 어느 요법이 확실하게 더 효과적이라고 볼 수는 없으므로 치료 요법의 선정은 각 센터의 능력에 따라 결정해야 한다.

참고 문헌

- 1) Arnadottir M, Berg AL: Treatment of hyperlipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 63:339, 1997
- 2) Hricik DE: Posttransplant hyperlipidemia: The treatment dilemma. *Am J Kidney Dis* 23:766, 1994
- 3) Kasiske BL, Umen AJ: Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine* (Baltimore) 66:309, 1987
- 4) Drueke TB, Abdulmassih Z, Lacour B, et al.: Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int* 31(Suppl):S24, 1991
- 5) Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, et al.: Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 48:37, 1989
- 6) Kasiske BL, Tortorice KL, Heim-Duthoy KL, et al.: The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 17:700, 1991
- 7) Ballantyne CM, Radovancevic B, Farmer JA, et al.: Hyperlipidemia after heart transplantation: Report of a 6-year experience with treatment recommendations. *J Am Coll Cardiol* 19:1315, 1992
- 8) Charra B, Calermard E, Ruffet M, et al.: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41:1286, 1992
- 9) Sayegh MH, Lazarus JM: Renal parenchymal disease and hypertension. In: Current Management of Hypertension and Vascular Disease. Cooke, JP, Frohlich, ED(Eds), Decker, Philadelphia, p76, 1992
- 10) First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A: Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4(Suppl 1):S30, 1994
- 11) Textor SC, Canzanella VJ, Taler SJ, et al.: Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. *Mayo Clin Proc* 69:1182, 1994
- 12) Fontan MP, Rodriguez-Carmona A, Falcon TG, et al.: Early and immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 33:21, 1999
- 13) Cowley AW Jr, Roman RJ: The role of the kidney in hypertension. *JAMA* 275:1581, 1996
- 14) Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, et al.: Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 309:1009, 1983