

## 신장이식

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실 신장내과

김 찬 덕

## Kidney Transplantation

Chan-Duck Kim

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea*

Kidney transplantation is the treatment of choice for end stage renal disease. Successful kidney transplantation improves the quality of life and reduces the mortality risk for most patients, when compared with maintenance dialysis. Recent advances, including immunosuppressants, desensitization treatment for highly sensitized kidney transplant candidates, and better medical care, have resulted in an increase number of transplants with improved outcomes. However, kidney transplant recipients require close follow-up after transplantation since they are on complex immunosuppressive regimens that render them susceptible to infection, malignancy, and cardiovascular disease. The additional obstacles of kidney transplantation include the lack of improvement in long term outcomes, shortage of organs, and multiple co-morbidities due to their underlying chronic kidney disease. To improve the long-term outcome of renal allograft, physicians must be aware in developing newer immunosuppressive regimens, with lower side effects, and reduction of death with functioning graft and chronic allograft dysfunction will be the greatest challenge of all physicians who care for kidney transplant recipients. This review highlights current status of kidney transplantation in Korea, brief transplant immunology, immunologic tests, donor/recipient evaluation, immunosuppressive medications, and complications of kidney transplantation involving rejection, post transplantation infections, malignancy, cardiovascular disease and recurrence of primary disease. (Korean J Med 2014;86:142-151)

**Keywords:** Kidney transplantation; Immunosuppressant; Rejection; Recipient; Donor

### 서 론

신장이식(kidney transplantation)은 말기신부전 환자의 신 대체요법(renal replacement therapy) 중에서 가장 이상적인 치료이다[1]. 성공적인 신장이식은 지속적인 투석치료와 비교

하여 대부분의 환자에서 사망 위험의 감소와 삶의 질 향상을 가져온다[2].

1954년 12월 23일 미국 하버드의대 성형외과의였던 Joseph Murray 교수와 그의 동료들이 일란성 쌍둥이를 대상으로 세계적으로 최초의 성공적인 신장이식수술을 시행하였고 수술

Correspondence to Chan-Duck Kim, M.D., Ph.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea

Tel: +82-53-200-5560, Fax: +82-53-423-7583, E-mail: drcdkim@knu.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

을 집도한 Joseph Murray 교수는 이 공로로 1990년 노벨상까지 수상하였다. 우리나라의 경우에는 1969년 최초로 생체기증자 신장이식이 성공적으로 시행되었다. 이렇듯 신장이식의 역사는 전 세계적으로는 60년, 우리나라의 경우는 불과 45년 정도에 불과하지만 이식면역학을 비롯한 여러 분야에 걸친 의학의 눈부신 발전과 새로운 면역억제제 및 첨단 진단 기술의 개발로 신장이식 초창기에 비해 이식신 및 환자 생존율의 괄목할 만한 발전을 이루어 왔다. 하지만 지속적인 면역억제제 복용으로 인한 감염, 종양 및 심혈관 질환 발생 위험의 증가와 이식 후 장기 생존율의 향상이 아직까지 미흡한 점, 공여 장기의 부족 등이 아직도 풀어야 할 숙제이다.

본고에서는 현재 우리나라의 신장이식 현황을 비롯하여 신장이식에 관한 최신 지견에 대해 고찰하고자 한다.

## 본 론

### 국내 신장이식 현황

2012년 질병관리본부 장기이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing, KONOS)에서 펴낸 장기이식 통계연보에 의하면 국내 신장이식 환자는 총 14,128명으로 전체 신대체 요법을 받는 환자의 20.1%를 차지한다. 연간 신장이식 건수는 2000년 682건(생체 신장이식 557건, 뇌사자 신장이식 125건)이던 것이 2012년 1,783건(생체 신장이식 1,015건, 뇌사자 신장이식 768건)으로 상당히 증가하였지만 2013년 5월 31일 기준으로 뇌사자 신장이식 대기자 수가 12,300명으로 공여 장기가 여전히 부족한 상황이다. 뇌사자 신장이식 대기자의 평균 대기시간은 혈액형에 따라 약간의 차이가 있으나 이식 대기자로 등록 후 4.7년 정도이다. 신장이식 후 1년 환자 생존율은 생체 이식자의 경우 98.4%, 뇌사자 이식자의 경우 96.2%이고 5년 환자 생존율은 각각 96.2%, 92.2%이다[3]. 이는 2011년 미국 장기이식관리센터에서 보고한 미국인 신장이식 환자들의 평균 생존율보다 높고 2013년 대한신장학회에서 보고한 국내 혈액투석 환자의 1년, 5년 생존율인 94.7%, 72.6%와 복막투석 환자의 1년, 5년 생존율인 95.5%, 68.3%에 비해 월등히 높다[4,5].

### 신장이식 수혜자(recipient) 및 공여자(donor) 평가 및 선정

#### 수혜자 평가 및 선정

신대체요법이 필요한 만성 신질환 환자가 신장이식을 원

하면 병력, 과거력, 가족력, 정신적 장애 유무, 약물 중독증 유무, 규칙적인 약물복용이 가능한지 여부 등에 대한 평가가 우선 되어야 하고 수혜자로서 문제가 없을 경우 신체검진과 기본적인 혈액검사, 요 검사 등을 시행하게 되고 질환에 따라 자가면역 질환, 악성종양, 감염, 심장 질환 등을 선별하기 위한 추가적인 검사를 시행하게 된다. 절대적인 연령제한은 없으나 65세 이상의 고령 환자의 경우 여러 동반질환으로 인해 신장이식 수술 자체의 위험성은 없는지, 투석치료와 비교하여 생존율 측면에서 확실히 이점이 있는지 등에 대해 각 환자의 상태에 따른 판단 후 결정하게 된다. 일반적인 신장이식의 금기는 최근의 악성종양의 병력, 급성감염, 심한 정신질환 및 약물중독증, 간경화증, 심한 폐질환 및 활동성의 허혈성 심장질환 등을 들 수 있다.

#### 공여자 평가 및 선정

신장이식 대기자는 급속히 증가하나 뇌사자 신장공여자로부터 얻을 수 있는 신장은 절대적으로 부족하다. 따라서 최근에는 전 세계적으로 생체 신장공여자가 증가하는 추세이다. 생체 신장이식 수혜자의 이식 성적이 뇌사자 신장이식보다 월등하고 복강경을 이용한 공여자 신장적출술로 인해 통증이 경감되고 수술 후 회복이 빠른 것이 이러한 추세에 일조하고 있다. 생체 신장공여자들을 대상으로 한 기존의 연구들에서 신장공여자들의 평균 수명이 일반인에 비해 짧지

**Table 1. Contraindications to living kidney donation**

Impaired renal function (glomerular filtration rate < 80 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> )
Proteinuria and/or hematuria
Severe renal or urological abnormalities
Hypertension (uncontrolled or requiring multiple medications or end organ damage)
Diabetes mellitus
Active or incompletely treated malignancies
Nephrocalcinosis, bilateral kidney stones, or recurrent nephrolithiasis
Transmissible infectious disease (eg, HIV infection)
Cognitive deficit
Poorly controlled psychiatric problem or active substance abuse
Chronic illness that places patients at significant risk to undergo surgery (significant cardiovascular, pulmonary, or liver disease)
Current pregnancy

않고, 신장공여 후 말기신부전의 발생위험 또한 일반 대조군과 비교 시 높지 않았다[6]. 또한 미세알부민뇨의 발생위험은 나이, 성별, 인종, 체질량지수를 일치시킨 대조군과 비교 시 유의한 차이가 없고, 나이에 따른 사구체여과율의 변화폭이 더 가속화되지는 않는다고 알려져 있다[7]. 생체 신장공여자는 이식 수술 전 병력청취, 신체 검사, 생화학적 검사, 및 여러 영상의학적 검사를 통해 공여자로서 적합한지 판단하게 된다. 신장 공여자 역시 여러 검사 결과 신장 공여가 가능하다고 판단되면 경우에 따라 연령 상한선을 철폐하기도 한다. 일반적인 생체 신장 공여의 금기는 표 1과 같다.

### 이식 면역검사

이식 후 발생할 수 있는 거부반응(rejection)을 예방 및 진단하기 위해서 이식 전 후 여러 면역검사가 필요하다. ABO 혈액형 항체검사, 인간백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA) 검사 및 HLA 항체검사가 중요한 이식 면역검사 항목이다. 신장이식 수술 전 공여자의 ABO 혈액형 항원이나 HLA 항원에 반응하는 항체가 수혜자의 혈청 내에 이미 존재하고 있는 경우 초급성 거부반응(hyperacute rejection) 혹은 조기 이식신 기능소실을 유발할 수 있어 이를 이식 수술 전 미리 확인하는 것이 필요하다.

일반적으로 ABO 혈액형 항체의 역가를 정량적으로 측정하는 방법으로 혈구응집법(isoagglutinin)을 이용한 시험관법이 가장 많이 이용되고 있으나 검사자 간의 편차가 있을 수 있어 비용이 보다 많이 들기는 하지만 비교적 객관적인 역가의 측정이 가능한 gel card법 혹은 일부 센터에서는 보다 정밀한 방법인 유세포분석법(flowcytometry)을 이용하기도 한다. 수혜자와 공여자간 혈액형 부적합은 과거에는 공여자 ABO 혈액형 항원에 대한 수혜자의 항 ABO 혈액형 항체에 의한 초급성 거부반응 발생의 위험으로 신장이식의 절대적인 금기였으나 최근에는 이식 전 탈감작(desensitization)치료를 통해 수혜자의 항 ABO 혈액형 항체를 미리 제거한 후 성공적으로 이식을 시행하고 있다.

HLA class I에는 HLA-A, B, C 항원이 있고 HLA class II에는 HLA-DR, DQ, DP 항원이 있으며 신장이식에서는 수혜자와 공여자 간의 class I의 A, B 항원과 class II의 DR 항원의 일치 정도가 거부반응 발생 및 이식신 생존율과 관계가 깊다. 즉, 불일치하는 항원의 수가 많을수록 이식신 생존율이 낮은 경향을 보이지만 모두 불일치한다고 해도 이식의 절대

금기는 아니다. 공여자 HLA 항원에 대한 공여자 특이항체(donor specific antibody, DSA)가 수혜자의 혈청에 존재하는 경우 초급성 거부반응이나 항체매개성 거부반응의 발생으로 인해 이식신 손상을 초래할 수 있어 이식 전 후 주기적으로 HLA 항체를 검사한다. 이런 HLA 항체는 주로 이전의 수혈, 임신, 장기이식 등으로 인해 동종 항원에 미리 감작된 환자에서 주로 생성 되고 HLA 항체 검사의 종류로는 HLA 교차시험(crossmatch)과 패널 반응성 항체(panel reactive antibody, PRA) 검사가 있다. HLA 교차시험은 보체의존세포독성(complement-dependent cytotoxicity) 방법, 유세포분석법, 혹은 공여자의 림프구에서 추출한 HLA 항원을 solid phase (flow bead 혹은 luminex bead)에 부착시킨 후 수혜자의 혈청과 반응시켜 보다 민감하게 HLA항체를 검출하는 solid phase를 이용한 교차시험법이 있으며[8,9] 과거에는 이식 전 교차시험 양성인 경우 초급성 거부반응 발생의 위험으로 신장이식의 절대적인 금기였으나 최근 상당수 환자에서 이식 전 탈감작 치료를 통해 DSA를 미리 제거한 후 성공적으로 이식을 시행하고 있다. PRA 검사는 이미 알고 있는 HLA 항원으로 구성된 패널을 이용하여 보편적인 HLA 항원에 감작된 정도를 평가하는 방법으로 보통 구성된 패널 50% 이상에서 양성을 보일 경우 고도 감작된 환자로 판단한다. PRA 검사의 목적은 뇌사자 신이식 대기 환자에서 미리 HLA 항체의 존재 유무와 선별검사를 해 놓음으로써 교차시험 음성 가능성을 예측할 수 있고 가상교차시험(virtual crossmatch)을 통해 불필요한 교차시험을 피할 수 있으며 이식 후 *De novo* DSA의 발생을 추적할 수 있다. PRA 양성 역시 이식의 절대 금기는 아니나 PRA 음성 환자와 비교 시 이식 후 항체매개성 거부반응의 위험성이 크므로 주의를 요한다.

### 감작된 환자의 신장이식

#### ABO 혈액형 부적합 신장이식

수혜자와 공여자간의 ABO 혈액형 적합성은 성공적인 이식을 위한 필수적인 조건으로 알려져 왔다. ABO 혈액형 부적합은 공여자 이식신 혈관 내피세포에 표현되는 혈액형 항원에 대해 수혜자 혈청의 항 ABO 항체가 반응하여 초급성 거부반응을 일으킬 수 있어 신장이식의 금기로 여겨져 왔다. 하지만 항 ABO 항체를 이식 전 미리 제거할 수 있는 탈감작 치료가 도입되면서 1990년대 이 후 일본을 중심으로 활성화 되었고 우리나라의 경우 2007년부터 성공적으로 혈액형 부

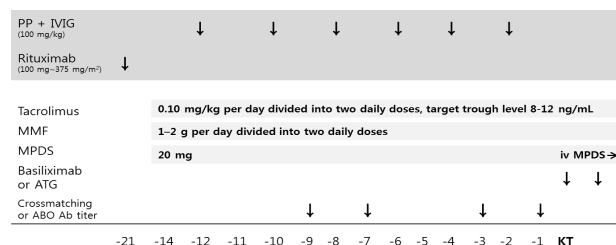
적합 신장이식이 시행된 이후 2012년에는 우리나라 전체 생체 신장이식의 18.5%를 차지할 정도로 많은 환자들에서 시행되고 있다[3]. 최근의 보고들에 의하면 혈액형 부적합 신장이식의 5년 이식신 생존율이 90% 이상으로 혈액형 적합 신장이식의 이식신 생존율과 큰 차이가 없는 상태이다[10,11].

### 항 HLA 항체 양성 신장이식

이식 전 수혜자의 혈청 내에 공여자 HLA 항원에 대한 DSA가 존재하는 경우 이 DSA가 HLA 항원에 결합하게 되면 보체를 활성화시켜 초급성 거부반응이나 항체매개성 거부반응 발생으로 인해 이식신 손상을 초래할 수 있어 이식의 절대적인 금기였으나 최근 탈감작치료를 통해 성공적으로 이식을 시행하고 있다. DSA가 없는 교차시험 음성 환자와 비교 시 이식 후 항체매개성 거부반응의 빈도가 높고 이식신 생존율이 낮음에도 불구하고 탈감작치료 후 이식을 시행하게 되는 이유로는 첫째, 고도로 감작된 환자의 경우 교차시험 음성의 적합한 신장 공여자를 찾는 것이 현실적으로 매우 어려운 경우가 많고 둘째, 교차시험 음성 공여자가 나올 때까지 뇌사자 신이식 대기 상태에 있거나 지속적으로 유지 투석치료를 받고 있는 환자들과 비교 시 의미 있는 생존율의 이점이 있는 것을 들 수 있다[12]. 최근 발표된 국내의 항 HLA 항체 양성 신장이식 성적을 보면 3년 이식신 생존율이 90% 이상이고 급성거부반응 발생률은 20% 정도로 보고되고 있다[13,14].

### 탈감작치료 프로토콜

ABO 혈액형 부적합 신장이식과 항 HLA 항체 양성 신장이식을 가능하게 하는 탈감작치료는 각 센터마다 다양한 프로토콜이 존재하지만 각각의 프로토콜을 비교하는 무작위 비교연구가 없어 우리나라 대부분의 센터에서 시행하는 대



**Figure 1.** Desensitization protocol. PP, plasmapheresis; IVIG, intravenous immunoglobulin; MMF, mycophenolate mofetil; MPDS, methylprednisolone; ATG, anti-thymocyte globulin; Ab, antibody; KT, kidney transplantation.

표적인 프로토콜인 리툭시맵(rituximab, Mabthera<sup>®</sup>)과 혈장교환술(plasma exchange) 및 저용량 경정맥 면역글로블린(immunoglobulin)을 이용한 치료를 소개한다(Fig. 1). 리툭시맵은 B 림프구 표면에 표현되어 있는 CD20에 대한 단일클론항체로 앞으로 항 ABO 항체나 항 HLA 항체를 생산할 수 있는 형질세포(plasma cell)로 발전할 수 있는 B 세포를 미리 제거하는 역할을 한다. 투여시기 및 용량은 센터마다 차이가 있으나 보통 이식 2-4주 전에 투여하고 100 mg fixed dose-375 mg/m<sup>2</sup>을 투여한다. 혈장교환술과 저용량 경정맥 면역글로블린은 현재 수혜자의 혈액 속에 존재하는 항 ABO 항체나 항 HLA 항체를 제거하기 위해 이식 수술 전 수혜자의 항체역가에 따라서 횟수를 조절해서 시행하게 된다. 그리고 이식 7-14일 전부터 면역억제제 복용을 시작하며 주 면역억제제로는 tacrolimus, mycophenolate mofetil 및 스테로이드로 구성된 3제 요법이 일반적이다.

### 면역억제요법

면역억제제 사용은 성공적인 신장이식의 핵심적인 요소이며 이식과 동시에 투여를 시작하고 이식 신장이 기능을 하는 한 평생 복용하는 것이 원칙이다[15].

#### 유도 면역억제요법(Induction immunosuppression)

유도 면역억제요법의 목적은 면역반응이 가장 심하게 발생하는 이식 초기에 강력한 면역억제제를 사용하여 이 시기에 발생할 수 있는 급성거부반응을 예방하기 위한 것이다. 유도 면역억제요법 프로토콜도 센터마다 차이가 있지만 대부분의 센터에서 감작되지 않은 거부반응 발생의 위험성이 낮은 환자들에서는 유도 면역억제제로 IL (Interleukin)-2 수용체 단일클론항체인 basiliximab (Simulect<sup>®</sup>)이나 daclizumab (Zenapax<sup>®</sup>)이 주로 사용되고 고도로 감작된, 즉 거부반응 발생의 위험이 높은 고위험 환자에서는 항림프구 다클론 항체인 Thymoglobulin<sup>®</sup> (rabbit antithymocyte globulin)이나 Atgam<sup>®</sup> (equine antithymocyte globulin)이 주로 사용된다. 여러 연구들에 의하면 유도 면역억제요법을 시행받은 환자는 유도 면역억제치료를 시행하지 않은 환자와 비교하여 거부반응 발생이 적고 이식신 생존율이 향상됨을 보고하였다[16,17].

#### 유지 면역억제요법(Maintenance immunosuppression)

유지 면역억제요법의 목적은 장기적으로 거부반응 발생을 예방하면서 면역억제제의 부작용을 최소화하는 것이다.

유지 면역억제요법의 경우도 센터마다 차이가 있지만 칼시뉴린(calcineurin) 억제제인 tacrolimus나 cyclosporine 중 하나와 림프구증식 억제제인 mycophenolate mofetil (Cellcept®)이나 mycophenolic acid (Myfortic®) 혹은 azathioprine 중 하나 그리고 스테로이드를 사용하는 3자 요법이 가장 보편적으로 사용되고 있다. 2007년 발표된 Sympony 연구에 의하면 3자 요법 중에서도 daclizumab 유도치료 후 저용량 tacrolimus, mycophenolate mofetil, 스테로이드의 병합투여가 표준용량 cyclosporine, 저용량 cyclosporine 혹은 저용량 sirolimus를 기초로 한 mycophenolate mofetil, 스테로이드 병합투여보다 사구체여과율과 이식신 생존율이 높았으며 거부반응의 발생은 의미 있게 적어 현재 가장 대표적인 유지 면역억제요법으로 사용되고 있다[18]. 유지 면역억제요법에서 문제가 되는 부

분이 약제의 부작용을 들 수 있는데 특히 칼시뉴린 억제제의 장기간 사용으로 인한 신독성과 장기적인 스테로이드 사용으로 인해 발생하는 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 골다공증 등의 합병증이 장기적인 이식신 생존율에 나쁜 영향을 줄 수 있는 중요한 원인이어서 칼시뉴린 억제제의 감량(sparing) 혹은 투여중지(withdrawal) 및 스테로이드 조기중단(steroid early withdrawal)과 같은 프로토콜도 사용되고 있다[19,20].

## 거부반응의 진단과 치료

초급성 거부반응은 공여자의 ABO 혈액형 항원이나 HLA 항원에 대한 항체가 수혜자의 혈청 내에 이미 존재하고 있는 경우 이식신으로의 관류 후 수분에서 수 시간 내에 발생하며 이식신 제거 외의 다른 치료 방법은 없다. 하지만 최근

**Table 2. Banff diagnostic categories for renal allograft biopsies**

1. Normal
2. Antibody-mediated rejection (AMR)
Acute antibody-mediated rejection
C4d+, presence of circulating DSA, morphologic evidence of acute tissue injury
I: ATN-like minimal inflammation
II: Capillary and/or glomerular inflammation and/or thromboses
III: Transmural arteritis and/or arterial fibrinoid change and medial smooth muscle necrosis with lymphocytic infiltrate in vessel
Chronic active antibody-mediated rejection
C4d+, presence of circulating DSA, morphologic evidence of chronic tissue injury (glomerular double contours and/or peritubular capillary basement membrane multilayering and/or IFTA and/or fibrous intimal thickening in arteries)
3. Borderline changes: 'Suspicious' for acute T-cell mediated rejection
4. T-cell mediated rejection (TCMR)
Acute T-cell mediated rejection
IA: Significant interstitial infiltration (> 25% of parenchyma affected) and foci of moderate tubulitis
IB: Significant interstitial infiltration (> 25% of parenchyma affected) and foci of severe tubulitis
IIA: Mild to moderate intimal arteritis (< 25% of luminal area)
IIB: Severe intimal arteritis (> 25% of the luminal area)
III: Transmural arteritis and/or arterial fibrinoid change and necrosis of medial smooth muscle cells with accompanying lymphocytic inflammation
Chronic active T-cell mediated rejection
Chronic allograft arteriopathy (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell infiltration in fibrosis, formation of neo-intima)
5. Interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA), no evidence of any specific etiology
Grade I: Mild IFTA (< 25% of cortical area)
Grade II: Moderate IFTA (26–50% of cortical area)
Grade III: Severe IFTA (> 50% of cortical area)
6. Other: Changes not due to rejection

DSA, donor specific antibody; ATN, acute tubular necrosis.

이식면역검사의 발전으로 아주 낮은 역가의 항체도 확인 할 수 있어 초급성 거부반응은 거의 볼 수 없다. 급성 거부반응은 이식 후 3개월 이내에 주로 발생하며 최근 강력하고 다양한 면역억제제가 개발되어 사용됨으로써 보고마다 차이가 있으나 10% 미만으로 그 빈도가 감소하여 단기 생존율의 향상을 가져 왔다. 하지만 여전히 급성 거부반응은 이식신 손실의 중요 원인이며 만성 이식신손상으로 이행할 수 있는 면역학적인 중요한 인자로 정확한 진단 및 치료가 중요하다. 이식 후 수개월 이 후에 발생하는 후기 급성 거부반응(late acute rejection)은 주로 규칙적인 면역억제제 복용을 등한시하여 발생하는 경우가 많다. 급성 거부반응의 전형적인 증상으로는 발열, 요량감소, 고혈압, 단백뇨, 이식신 압통 등을 들 수 있으나 최근에는 뚜렷한 임상증상 없이 혈청 크레아티닌만 상승하는 경우가 대부분이며 확진을 위해서는 이식신생검이 필요하다. 과거에는 신장이식 후 급성 거부반응의 발생시기에 따라 각각을 구분하였으나 최근에는 발생기전과 신생검 소견에 따라 거부반응을 분류한 Banff classification을 주로 이용하고 있으며 최신의 분류는 표 2와 같다[21]. 급성 거부반응은 급성 T-세포 매개 거부반응(T-cell mediated rejection, TCMR)과 급성 항체매개 거부반응(antibody-mediated rejection, AMR)으로 나눌 수 있으며 급성 TCMR은 신생검상 간질 염증세포 침윤과 세뇨관염(tubulitis)을 특징으로 하는 반면 급성 AMR은 세뇨관주위 모세혈관(peritubular capillary, PTC)의 C4d 침착과 다양한 염증반응을 특징으로 한다. 수혜자의 DSA가 이식신 혈관 내피세포의 공여자 HLA 항원에 결합하면 보체가 활성화 되게 되고 이 과정에서 발생한 C4d는 생물학적인 기능이 없는 C4의 부산물이지만 항체가 매개된 이식신 손상의 증거이자 AMR의 생체표지자로 간주된다[22]. 이에 Banff 모임에서 AMR의 진단기준을 DSA의 존재, PTC에서 C4d 염색 양성 및 급성 혹은 만성 이식신 조직손상의 증거가 있는 경우로 정의하였다. AMR은 주로 고도로 감작된 환자의 신장이식(혈액형 부적합 신장이식 혹은 항 HLA 항체 양성 신장이식)이나 재이식 환자에서 주로 발생하며 TCMR에 비해 예후가 나쁘다.

급성 TCMR로 진단되면 먼저 스테로이드 충격요법을 시행하고 스테로이드 치료에 반응이 없는 경우 유도 면역억제제로 사용 되는 항림프구 다클론 항체인 Thymoglobulin<sup>®</sup>이나 Atgam<sup>®</sup>을 사용 할 수 있다. 급성 AMR로 진단된 경우 어떤 치료 방법이 가장 효과적인지에 대한 연구가 아직도 많

이 부족한 상태로 각 센터마다 프로토콜에 약간의 차이가 있으나 일반적으로 스테로이드, 혈장교환술, 경정맥 면역글로블린, 리톡시맙, 항림프구 다클론 항체 등을 조합하여 사용한다[23,24].

만성 거부반응 또한 만성 TCMR과 만성 AMR로 나눌 수 있으며 진단기준은 표 2와 같다. 2005년 열린 제8차 Banff 회의에서는 이전까지 사용해 오던 만성 이식신병증(chronic allograft nephropathy, CAN)은 비특이적인 용어로 진단명에 적합하지 않아 사용하지 말 것을 주장하였고 만성 거부반응을 T림프구에 의한 만성 TCMR과 DSA에 의한 만성 AMR로 구분하였고 특정 원인 없이 조직 섬유화와 세뇨관 위축을 보이는 경우를 IFTA (interstitial fibrosis and tubular atrophy)로 정의하였다[25]. 현재까지 만성 거부반응에 대해 확립된 치료 방법은 없는 상태로 면역억제제 순응도 개선과 De novo DSA 발생 시부터 적극적인 치료 및 모니터링을 통한 예방 전략 및 조기진단이 중요하며 치료여부 및 치료방법은 이식신기능, 조직검사상 이식사구체병증(transplant glomerulopathy) 및 비가역적인 IFTA의 심한 정도, 환자의 상태 등 모든 정보를 잘 판단하여 결정하여야 한다. 만성 AMR 환자에서 비록 소규모 연구이나 고용량의 경정맥 면역글로블린과 리톡시맙을 사용하여 효과가 있었다는 보고들이 있으나 추가적인 연구가 필요한 상황이다[26,27].

## 신장이식 후 합병증

신장이식 후 발생할 수 있는 합병증으로는 이식 수술과 연관된 외과적 합병증과 장기간의 면역억제제 사용과 주로 연관된 내과적 합병증으로 크게 나눌 수 있다. 외과적 합병증은 일반적인 창상감염, 림프류(lymphocele), 이식신 주위 혈종과 같은 창상합병증, 요관-방광 문합부 누출, 요관협착과 같은 비노기계 합병증 및 이식신동맥 혈전과 같은 혈관 합병증으로 나눌 수 있다. 내과적 합병증으로는 이식 후 발생할 수 있는 감염, 종양, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 심혈관계질환, 골질환, 혈액학적 합병증, 재발성 신질환 등 다양한 합병증이 있으며 장기적인 생존율의 향상을 위해서는 이 합병증들에 대한 조기진단 및 적절한 치료가 중요하다. 본고에서는 장기 생존율에 특히 영향을 미칠 수 있는 신장이식 후 발생한 감염, 종양, 심혈관계 질환 및 재발성 신질환에 대해서 고찰하고자 한다.

## 감염

새로운 면역억제제의 개발로 이식신 및 환자 생존율이 개선되었지만 지속적인 면역억제제 복용으로 인한 감염의 위험성은 여전하다. 더욱이 이식 후 장기 생존하는 환자의 빈도가 증가하면서 감염의 빈도 및 기회감염의 다양성 또한 증가하는 추세이다. 이식 후 시기별로 나누었을 때 이식 후 1개월 이내의 이식초기에는 아직 면역억제제의 효과가 최고에 이르지 않아 병원 내 감염을 일으키는 주요 미생물들에 의한 이식 수술과 연관된 수술 후 감염과 드물지만 공여자나 수혜자 자신에서 기인하는 감염이 문제가 된다. 다음이 이식 후 1개월에서 6개월까지의 기간으로 이 시기는 면역억제제의 강도가 최고에 이르는 시기로 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV), 엡스타인-바(Epstein-Barr virus, EBV), 폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PCP), 단순 헤르페스 바이러스(*herpes simplex virus*, HSV), 수두대상포진 바이러스(*varicella zoster virus*, VZV) 등의 기회감염이 문제가 된다. 마지막으로 이식 후 6개월 이후는 안정적으로 낮은 용량의 면역억제제를 복용하므로 일반인들과 비슷한 지역사회에서 기인하는 일반적인 감염이 주로 발생한다. 신장이식 환자의 경우 면역억제제 복용으로 인해 감염의 증상이나 징후가 비특이적인 경우가 흔하므로 침습적인 방법을 포함한 적극적인 진단이 필요하고 감염으로 인한 환자의 위험성을 줄이기 위해서는 조기에 적절한 치료가 필요하다. 장기이식 환자의 특정 감염에 대한 진단 및 치료는 미국이식학회에서 2013년 발표한 최신 가이드라인에서 자세히 기술하고 있어 본고에서는 다루지 않기로 한다[28].

## 종양

이식 후 장기간의 면역억제제 사용은 암 발생의 증가와 연관이 있다고 알려져 있다. 특정 면역억제제가 문제가 되기 보다는 누적된 면역억제제의 총 투여량이 악성종양 발생의 위험인자로 생각된다. 이식 환자의 생존기간이 증가하면서 암 발생률 또한 증가하고 있으며 환자 사망의 중요한 원인 중의 하나다. 신장이식 후 악성종양의 발생빈도는 같은 나이, 성별의 일반인들 보다 보통 3배 정도 증가하는 것으로 알려져 있으나 수혜자의 나이에 따라서 발생률의 차이를 보인다[29]. 65세 이상의 고령의 수혜자의 경우 2배 정도 발생이 증가하는 반면 젊은 수혜자의 경우는 15-30배까지 증가할 수 있는 것으로 보고되고 있다. 악성종양의 발생기전으로

는 면역억제제의 장기 복용으로 인한 여러 바이러스성 암유전자에 대한 면역감시 실패, 유전적인 인자, 환경적, 지리적 요인 등을 들 수 있다. 최근까지의 외국 보고를 보면 피부암, 이식 후 림프증식질환(posttransplant lymphoproliferative disorder, PTLD), 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 자궁 및 자궁경부암 등이 호발하는 것으로 보고하고 있으나 국내 환자들을 대상으로 한 연구들을 보면 위암, 피부암, 이식 후 림프증식질환, 대장암, 갑상선암 순이었다[30,31]. 이식 후 악성종양의 예방 및 조기발견을 위해서는 피부암에 대해서는 햇빛에 대한 노출을 줄이면서 매년 피부검진을 시행하고 피부암을 제외한다면 악성종양에 대해서는 일반인을 위한 국가암검진사업에 준하여 검사하는 것을 추천한다. 신장이식 후 발생한 종양의 치료원칙은 이식신의 기능은 유지하면서 각 종양에 따른 적절한 수술적 치료, 항암치료, 방사선치료 등을 통해 종양을 치료하는 것이다. 면역억제제의 감량이나 중지는 이식신 기능에 영향을 줄 수 있으므로 종양의 중증도, 완치가능여부 및 환자의 상태 등을 종합적으로 판단하여 신중히 결정해야 한다. 면역억제효과와 더불어 항암효과가 있다고 알려진 mTOR (mammalian target of rapamycin) 억제제를 사용했을 때 카포시 육종과 비흑색종 피부암 환자에서 효과적이었다고 보고되고 있으나 다른 종양들에 대한 추가적인 연구 및 장기기간의 추적관찰이 필요한 상황이다[32].

## 심혈관계 질환

동맥경화성 심혈관계 질환은 신장이식 후 발생빈도가 높고 가장 흔한 사망원인이며 장기적으로 이식신 기능에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 한 보고에 의하면 신장이식 후 매년 3.5-5% 정도로 심혈관계 질환이 발생하며 이는 일반인에 비해 50배 정도 높은 발생률이다[33]. 고령의 환자와 당뇨병을 가진 환자들에서 신장이식 후 급성심근경색의 발생이 흔하지만 울혈성신부전 또한 흔히 발생하는 심혈관계 합병증이다. 흡연, 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증 등의 일반인들에게 적용되는 전통적인 심혈관계 위험인자들이 신장이식 환자들에서도 적용되며 더욱이 많은 신장이식 환자들은 이식 전 상당한 기간 동안 심혈관계 질환을 이미 가지고 있는 경우가 많다.

고혈압은 이식 후 심혈관계 질환 발생의 대표적인 위험인자로 그 원인으로는 거부반응, 재발성 사구체신염과 같은 이식신 질환, 이식 후 사용하는 면역억제제(칼시뉴린 억제제,

스테로이드), 이식신 동맥 협착, 신기능 저하 등 다양하다. 신장이식 환자에서 고혈압은 장기 생존율 향상을 위해 반드시 조절되어야 하며 치료목표는 130/80 mmHg 미만이다. 각 원인에 따른 적절한 치료가 필요하며 모든 계통의 항고혈압 약제를 사용할 수 있으나 칼슘뉴린 억제제에 의한 혈관수축을 완화시킬 수 있는 칼슘통로 차단제가 가장 먼저 선호되고 하루 1 g 이상의 단백뇨가 있는 경우에는 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제의 사용을 고려한다[23].

이상지질혈증 또한 신장이식 환자에서 발생하는 흔한 합병증으로 심혈관계 질환의 위험인자이다. 이상지질혈증의 치료는 고위험군에 준하며 약물치료를 시작하기 전 먼저 식이요법, 체중감량, 금주, 운동 등 생활개선요법(therapeutic lifestyle change)이 필요하며 생활개선요법에도 LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상일 경우 100 mg/dL 미만으로 낮추기 위해 statin이나 statin/ezetimibe 복합제 치료를 시작한다[34]. Statin을 cyclosporine이나 fibric acid 유도체와 같은 cytochrome P450을 억제하는 약물과 병용 시 statin의 혈중농도가 높아져 근육병증의 발생 위험이 증가하므로 주의해야 한다. 중성지방이 500 mg/dL 이상일 경우 500 mg/dL 미만으로 낮추기 위해 즉시 생활개선요법을 시행한다. 최근 발표된 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 가이드라인에 의하면 지금까지의 대규모 연구들을 종합해 봤을 때 고중성지방혈증을 보이는 신장이식 환자 및 만성 신질환 환자에서 췌장염을 예방하고 심혈관질환 위험성을 줄이기 위한 목적의 fibric acid 유도체의 사용은 추천되지 않고 중성지방이 1,000 mg/dL 이상으로 고도로 상승한 환자에서 선별적으로 신기능에 따라 용량을 조절하여 투여할 것을 제시하였다[35].

#### 재발성 신질환

신장이식 후 발생한 재발성 사구체신염은 이식신 기능 상실의 중요한 원인 중 하나로 알려져 있다. 이식신에 발생할 수 있는 재발성 신질환은 초점성 분절성 사구체 경화증(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), 막증식성 사구체신염(membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN), IgA 신증(IgA nephropathy)과 같은 사구체신염, 당뇨병, 파브리병(Fabry's disease), 원발성 수산증(primary oxalosis) 등과 같은 대사성질환, 전신성홍반성루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE),

용혈성 요독 증후군(hemolytic uremic syndrome, HUS) 등과 같은 전신성 질환으로 나눌 수 있다. 신장이식 후에 모든 형태의 사구체신염이 병리학적으로 재발한다고 알려져 있지만 발생빈도나 임상적인 중증도는 사구체신염의 종류와 재발의 정의에 따라서 연구마다 크게 달라진다. IgA 신증은 신장이식 후 30% 정도의 환자에서 재발하지만 이식신 생존율에 미치는 영향은 크지 않은 반면 재발성 FSGS나 MPGN은 발생빈도도 높고 치료에 대한 반응도 낮아 예후가 좋지 않다. 하지만 전체적으로 봤을 때 사구체신염으로 인한 말기신부전으로 신장이식을 시행한 환자들의 장기생존율은 다른 원인으로 인한 말기신부전으로 신장이식 시행한 환자들의 장기생존율과 차이가 없다[36]. 단백뇨가 발생한 재발성 사구체신염 환자들은 안지오텐신 전환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제의 사용을 고려하고 재발성 FSGS의 경우 혈장교환술과 리툽시맙 사용, ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 연관 혈관염이나 항기저막질환(anti-glomerular basement membrane disease)의 경우 고용량 스테로이드와 cyclophosphamide의 사용 등 각각의 재발한 질환에 따라 치료가 달라진다. 이식신 생존율의 향상으로 앞으로 재발성 신질환의 중요성은 더욱 커질 것으로 생각되지만 현재까지 이식 후 재발할 수 있는 여러 신질환들의 예방, 치료, 예후 등에 관한 정보가 부족하여 많은 수의 환자를 포함하는 전향적인 다기관 공동연구가 필요할 것으로 판단된다[37].

#### 맺음말

지난 수십 년간 지속적인 새롭고 강력한 면역억제제의 개발과 이식면역 진단기술의 발전으로 신장이식 환자들의 단기 생존율은 눈부신 향상을 이루었다. 하지만 이러한 단기 성적의 향상에도 불구하고 신장이식 후 10-20년 이상의 장기적인 생존율의 향상은 단기 성적 향상에 비해 미흡한 것이 현실이다. 신장이식 후 장기 생존자들에서 문제가 되는 대표적 합병증으로는 심혈관계 질환, 종양, 감염, 거부반응을 비롯한 여러 원인들에 의한 만성 이식신 기능저하 등을 들 수 있으며 합병증 발생을 효과적으로 예방하고 적절히 치료하는 것이 장기 생존율 향상을 위해 중요하다고 하겠다. 이식대기자 수에 비해 턱없이 부족한 뇌사자 장기기증은 신장이식을 기다리는 말기신부전환자와 그들을 치료하는 이식 관련 의료진에게 있어 넘어야 할 가장 큰 장벽이다. 공여장



기의 부족을 해결하기 위해서는 생체이식 측면에서는 적절한 환자들을 대상으로 한 혈액형 부적합 신장이식, 고도 감각 환자 신장이식의 활성화와 이런 고위험 이식 환자들의 성적 향상을 위한 다양한 치료법 연구 등의 노력이 필요하겠고 뇌사자이식 측면에서는 장기이식을 대기하고 있는 환자뿐 아니라 이식관련기관 및 의료진을 포함하는 범국민적인 숭고한 장기기증 활성화를 위한 사회적, 제도적 노력이 필요할 것으로 생각된다.

**중심 단어:** 신장이식; 면역억제제; 거부반응; 수혜자; 공여자

## REFERENCES

- Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:365-376.
- Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2135-2141.
- Korean Network for Organ Sharing (KONOS). Annual report of the transplant 2012 [Internet]. Seoul (KR): Korean Network for Organ Sharing, c2013 [cited 2013 Dec 22]. Available from: <http://www.konos.go.kr>.
- Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 2013;13 (Suppl 1):11-46.
- ESRD Registry Committee, Korean Society of Nephrology. Current Renal Replacement Therapy in Korea. Proceedings of the 33rd Annual Autumn Meeting of the Korean Society of Nephrology 2013:7-35.
- Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009;360:459-469.
- Fehrman-Ekholm I, Dunér F, Brink B, Tydén G, Elinder CG. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation* 2001;72:444-449.
- Hernandez-Fuentes MP, Warrens AN, Lechler RI. Immunologic monitoring. *Immunol Rev* 2003;196:247-264.
- El-Awar N, Lee J, Terasaki PI. HLA antibody identification with single antigen beads compared to conventional methods. *Hum Immunol* 2005;66:989-997.
- Kong JM, Lee LD, Jeong JH, et al. ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation without splenectomy. *J Korean Soc Transplant* 2009;23:71-76.
- Egawa H, Tanabe K, Fukushima N, Date H, Sugitani A, Haga H. Current status of organ transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2012;12:523-530.
- Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011;365:318-326.
- Huh KH, Kim BS, Yang J, et al. Kidney transplantation after desensitization in sensitized patients: a Korean National Audit. *Int Urol Nephrol* 2012;44:1549-1557.
- Jin MK, Cho JH, Kwon O, et al. Successful kidney transplantation after desensitization using plasmapheresis, low-dose intravenous immunoglobulin, and rituximab in highly sensitized patients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2012;44:200-203.
- Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999;353:1083-1091.
- Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004;77:166-176.
- Morton RL, Howard K, Webster AC, Wong G, Craig JC. The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24: 2258-2269.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-2575.
- Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity- lest we forget. *Am J Transplant* 2011;11:693-697.
- Pascual J. Steroid avoidance or withdrawal in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:600-605.
- Sis B, Mengel M, Haas M, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010;10:464-471.
- Cohen D, Colvin RB, Daha MR, et al. Pros and cons for C4d as a biomarker. *Kidney Int* 2012;81:628-639.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1-155.
- Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients- a systematic review. *Transplantation* 2012;94:775-783.
- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007;7:518-526.
- Billing H, Rieger S, Süsal C, et al. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transpl Int* 2012;25:1165-1173.
- Fehr T, Rüsi B, Fischer A, Hopfer H, Wüthrich RP, Gaspert

- A. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection. *Transplantation* 2009;87:1837-1841.
28. The AST Infectious Diseases Community of Practice. The American Society of Transplantation Infectious Disease Guidelines 3rd Edition. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):S1-371.
29. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59-67.
30. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823-2831.
31. Ju MK, Joo DJ, Kim SJ, et al. Chronologically different incidences of post-transplant malignancies in renal transplant recipients: single center experience. *Transpl Int* 2009; 22:644-653.
32. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317-1323.
33. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82: 603-611.
34. 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* 2004;4(Suppl 7):13-53.
35. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Guideline Development Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:284-285.
36. Ponticelli C, Glassock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 2363-2372.
37. Sprangers B, Kuypers DR. Recurrence of glomerulonephritis after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:126-134.