

생체신장이식: 변화와 발전

Recent Advancement of Living Donor Renal Transplantation

안형준^{1,4}, 김범석^{2,3}, 김유선^{1,3,4}

연세대학교 의과대학 ¹외과학교실, ²내과학교실 및
³신장질환 연구소, ⁴세브란스병원 장기이식센터

Hyung Joon Ahn, M.D.^{1,4}, Beom Seok Kim, M.D.^{2,3}, and Yu Seun Kim, M.D.^{1,3,4}

Departments of ¹Surgery, ²Internal Medicine and ³The Institute of Kidney Disease, Yonsei University College of Medicine and ⁴Severance Hospital Transplantation Center.

책임저자 주소: 김유선, 120-752 서울특별시 서대문구 신촌동
134번지 연세대학교 의과대학 외과학교실

전화: 02-2228-2115

팩스: 02-313-8289

e-mail: yukim@yumc.yonsei.ac.kr

Abstract

The field of renal transplantation has undergone continual evolution to become the standard treatment for patients with end-stage renal diseases. The attempts to improve organ shortage, studies for clinical and basic science, empirical trial of new immunosuppressive drugs and technical challenges are very important for the development of renal transplantation medicine and improved patient outcome. This review will focus on the recent advancement and current hot issues of living donor renal transplantation worldwide.

Key words: Living donor renal transplantation, Advancement

서론

1954년 Joseph Murray에 의해 신장이식이 처음 성공한 이래로 장기이식 분야는 많은 변화와 발전을 거듭해 왔으며, 국내에서도 신장이식은 말기 신부전증 환자에서의 최적의 치료로 인정을 받고 있다. 이러한 추세에 맞추어 본 종설에서는 저자들이 최근 대한의사협회지에 기고한 장기이식의 최근동향 강좌¹를 기본으로 하여, 최근 전세계적으로 관심이 집중되고 있는 다양한 종류의 생체 신장공여 활성화 방안, 최소침습 공여자 수술, 신장 재이식 및 B형 간염 표면항원 양성환자에서의 이식, 만성이식신 기능부전증, 새로운 면역억제제의 임상적용 등 생체신장이식 전반에 걸친 학문적인 진전에 대하여 집중적으로 논하고자 한다.

본론

1. 웹기반 다기관 참여 교환이식

교환이식은 1986년 Rapaport에 의해 그 필요성이 제기된 후,² 1990년대부터 면역학적인 이유로 가족간에 직접이식이 부적합한 공여예정자와 환자를 대상으로 시도되어 왔다.^{3,7} 교환이식은 신장을 주고 받으려는 원공여자와 수여자간에 혈액형 ABO의 불일치, 양성 교차반응(positive cross-matching), 조직적합 항원의 불일치(poor HLA matching) 등으로 이식이 어려울 때, 다른 공여자와 수여자 쌍과 이식이 가능한 조합을 찾아 신장을 교환하는 방법이다. 교환된 공여자와 수여자간에는 서로 혈액형, 교차반응 등이 적합하므로 별다른 전처치 없이도 성공적인 수술이 가능해 진다. 교환이식을 받은 환자들의 예후는 일반 생체 신이식과 차이가 없는 것으로 확인되었다.^{6,7} 하지만, 기존의 교환대상 선정방식은 사람이 일일이 대상자의 자료들을 대조하여 교환대상을 선별해야 하기 때문에, 상당히 많은 시간이 소요되며, 이렇게 선정된 경우가 최적의 교환대상이 아닐 가능성도 있었다. 또한 교환이식을 원하는 대상이 늘어날 경우 현실적으로 적합한 교환대상을 찾아 주기가 물리적으로 불가능하다. 이러한 한계들로 인해 그동안 교환이식은 일부 단일 기관 내에서 매우 제한적으로 시행되어 왔다.⁶⁻⁸ 이를 해결하기 위해 최근 컴퓨터

알고리즘(algorithm)을 통한 교환이식 프로그램이 몇몇 국가에서 시도되었으며, 더 나아가 인터넷 기반의 다기관간 교환이식이 우리나라에서 시행되기에 이르렀다.^{9,11} 2004년부터 개발이 시작된 인터넷 기반의 다기관간 다자간 신장 교환이식(이하 웹기반 교환이식)은 알고리즘의 완성과 기반 시스템을 구축하고 2005년 8월 이후 6개 병원이 참여하여 실제 임상에 적용하고 있다. 이를 통해 현재까지 총 16명의 환자가 성공적인 신이식을 시행 받았고 지속적으로 추가적인 교환대상 선정이 이루어지고 있다. 웹기반 교환이식은 다음의 몇가지 특징을 갖고 있다. 첫째, 객관적 컴퓨터 알고리즘을 사용한다는 점이다. 이를 위해 환자 및 공여자의 연령, ABO 혈액형, 이전 교차반응 기록, panel reactive antibody (PRA) 검사 등을 토대로 적합한 교환대상을 선정하는 알고리즘이 사용된다. 교환대상의 선정은 크게 2단계를 거치는데, 먼저 등록 환자들 사이에 교환기준을 만족시키는 교환쌍(교환이식의 최소단위인 공여자, 수여자 각각 1명으로 구성)의 경우의 수를 모두 찾게 된다. 이렇게 찾아진 각각의 교환쌍들을 중복되지 않도록 선택하여 조합 가능한 모든 종류의 교환쌍 그룹(동일 기간동안 교환이식을 받을 교환쌍의 조합)들을 생성한다. 이렇게 생성된 교환쌍 그룹 중에서 먼저 교환이식에 불리한 조건(high PRA titer, O 형 수여자, AB 형 공여자)을 가진 교환쌍이 가장 많은 교환쌍 그룹을 선정한 후에, 교환이식이 가능한 교환쌍의 수가 가장 많은 그룹을 선정하여 실제 이식의 단계로 진행하게 된다. 이를 통해 전통적 교환이식에 비해 신속하고, 효율적이며, 최적화된 교환대상을 선정할 수 있으며, 대규모의 등록환자를 대상으로 시행할 수 있는 장점이 있다. 둘째는 모든 절차가 인터넷기반으로 운영된다는 점이다. 등록환자가 많을수록 교환대상의 선정확률이 증가하며 최적의 교환대상과 교환이 성사될 가능성이 높아지게 되는데, 인터넷을 통해 거리와 시간에 제약 없이 다수의 이식기관으로부터 환자의 참여가 용이해져 교환이식의 효율을 획기적으로 높일 수 있다. 이를 기반으로 향후 전국적 교환이식 네트워크의 구성도 가능하다. 셋째는 다자간 교환이식이 가능하다는 점이다. 즉, 두 쌍의 공여자-수여자간 뿐 아니라 세 쌍의 공여자-수여자간에도 순환적으로 교환이식의 가능성을 열어두어, 교환이식의 가능성을 확대할 수 있다. 다자간 교환이식의 장점은 이미 다른 보고에서 증명된 바 있다.¹² 특히, 국내와 같이 거리상의 제약이 덜한 지역에서는 환자 이동상의 문제가 덜해 시행에 어려움이 적다고 할 수 있다. 마지막으로 객관적 기준을 통한 윤리적 측면의 고려이다. 생체이식의 경우 특히 윤리적 고려가 중요한데, 기존의 교환이식의 경우 교환 대상간의 불평등한 교환조건을 최소화 할 수 없었고, 선정된 교환조건이 최선의 것인지 검증할 수도 없었다. 또한 혈액형 O형 수여자 혹은

AB형 공여자를 포함한 등록환자의 경우 교환대상으로 선정될 확률이 매우 낮아 시간이 지날수록 적체되는 문제가 있었다. 그러나 웹기반 교환이식을 이용하면 이러한 윤리적 측면에 대한 고려를 알고리즘상에 구현함으로써 교환 대상간의 불평등을 최소화할 수 있다. 이러한 웹기반 교환이식은 기존의 교환이식이 지니는 여러 장점들을 유지하면서 보다 많은 환자들에게 좀더 나은 이식의 기회를 제공할 수 있으며, 교환이식에 따른 불이익을 최소화할 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 향후 다기관간의 교환 이식이 순조롭게 활성화 되기 위해서는 이식관련 의료진의 부단한 노력이 요구된다. 참여 의료기관간의 유기적 협조가 필수적이며, 각 기관간의 공여자와 수여자 선정 기준 등의 차이점들을 최대한 표준화 시킬 필요가 있다. 또한 이식 전후 발생할 수 있는 환자간의 갈등이나 예후의 차이 등에 대한 충분한 설명과 대비가 필요하다. 컴퓨터 알고리즘과 인터넷을 이용한 교환이식은 향후 보다 많은 말기 신부전증 환자들에게 생체신장이식의 기회를 제공하며, 많은 의료비용이 소모되는 전처치 없이도 신장이식의 예후를 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

2. 최소침습을 통한 공여자 신장 적출술

생체에서 공여용 신장 적출을 위하여 전통적으로 시행되는 후복막 접근을 통한 신장 적출술은 이미 표준화되어 안전성이 확립된 수술방법이나 신장 공여자에게는 상당히 큰 고통과 불편을 유발한다는 단점을 가지고 있다. 1990년대 중반부터 시행되어 온 복강경을 이용한 신장 적출술은 수술 후 통증의 감소, 작은 수술반흔, 빠른 회복과 같은 장점이 있어 많이 사용되기는 하나 복강 내 가스주입으로 인한 신장으로의 혈류량 감소, 긴 수술시간과 온허혈시간(warm ischemic time)의 발생 가능성과 신동맥이 짧고 여러 개로 나뉘어져 적출될 가능성이 많다. 특히 우측 신장 적출 시 짧은 혈관으로 인한 문제 발생의 소지가 있으며 수뇨관 손상 가능성이 있다. 세브란스병원에서는 개복술에 의한 신장 적출술과 복강경적 신장 적출술 각각의 장점을 접목하여 비디오를 보면서 특수 제작된 후복막강경 보조 하에 소절개를 통한 공여신장 적출수술법(video-assisted minilaparotomy surgery)을 독자적으로 개발하여 시술중인 바 현재 공여자의 약 80%에서 이 방법으로 시술을 하고 있다. 이 방법은 5-7cm 정도의 피부 소절개창을 만들고 근육을 절단하지 않고 벌린 상태에서 견인기구를 이용하여 수술공간을 확보한 후 육안소견과 비디오를 통한 확대된 화면을 동시에 이용하여 훨씬 좋은 수술 시야를 확보할 수 있고, 수술 중 문제 발생시 즉각적인 개복으로의 전환이 용이하여 공여자의 안전성이 높고 이환율이 낮은 장점을 가지고 있다. 가스 사용이 필요 없으므로 기복에

의한 합병증과 신장수술 중 조작과정이 최소화되므로 이식신장에 미치는 영향이 적은 것으로 보고되고 있다.^{13,14}

3. 림프구 교차반응 양성 및 혈액형 ABO 부적합 환자에서의 신장이식

신장이식 예정자 중 신장 기증자에 대한 림프구 교차반응이 양성인 경우 수술을 시행하면 초급성 거부반응이 발생하여 이식신장이 파괴된다는 사실은 널리 알려져 있다. 이런 환자가 이식수술을 받으려면 다른 장기 기증자를 구하거나 항체가 소실될 때까지 오랜 기간을 기다려야 했다. 그러나 최근에는 항체 양성인 환자에서 수술 전에 혈장분리술(plasmapheresis), 정주 감마 글로불린 투여, 항림프구제제, mycophenolate mofetil (MMF), 항CD20 항체(rituximab) 등의 전처치 후 항체반응이 음성으로 전환되면 이식수술이 가능함이 알려졌다.^{15,16} 우리나라에서도 세브란스병원에서 10여 차례 시행되어 성공적인 결과가 보고 되고 있다.

4. 신장 재이식

이식신 생존율이 과거에 비해 향상되고 환자의 생존기간이 늘어나면서 만성거부반응, 약제의 독성, 만성 이식신병증 등의 원인으로 신장 재이식의 빈도가 점차 증가하고 있다. 신장 재이식의 성적이 면역학적 원인으로 인하여 일차 이식군에 비해 낮다는 보고들이 있으나,^{17,18} 최근 들어서는 신장 재이식군의 성적이 많이 향상되어 일차 이식군과 유사한 이식신 생존율이 보고 되고 있다.^{19,22} 세브란스병원에서 1979년 4월부터 2006년 1월까지 시행한 신장이식 환자군 2,495예를 대상으로 조사한 최근결과를 보면, 그간 159예의 신장 재이식이 시행되었으며, 재이식군의 이식 후 1, 5, 10년 이식신 생존율은 각각 94.1%, 88.9%, 76.0%로, 이는 일차 이식군의 생존율 96.0%, 84.8%, 69.1%와 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 마찬가지로 이식 후 1, 5, 10년 환자 생존율도 재이식군은 96.7%, 94.2%, 88.3%로 일차이식군의 97.4%, 92.8%, 86.7% 과는 유의한 차이를 보이지 않았다.²³

5. B형 간염 표면 항원 양성 환자에서의 신장이식

이식 전 B형 간염 표면항원 양성인 신수여자의 이식 후 자연경과는 아직 충분히 규명되지 않았으나 분명한 것은 장기간에 걸친 면역억제제의 사용으로 인한 간염 바이러스의 증식과 동반되는 간기능 부전이 이식 후 수여자의 이환율과 사망률을 증가시킨다고 하여,²⁴ 상당기간 이런 환자는 이식의 상대적인 신장이식의 금기로 여겨져 왔다.²⁵ 그러나 다행스러운 것은 말기 신부전 환자에서 B형 간염 바이러스의 감염 빈도는 B형 간염 백신 및 재조합 적혈구 생성인자(recombinant

human erythropoietin)의 사용으로 과거보다 감소하고 있다.²⁶ ²⁷ 문헌에 의하면 B형 간염 수여자의 이식 후 생존율은 계속해서 투석을 받는 말기 신부전 환자에 비해 우수하지만,²⁸ 신기능이 정상인 환자군에 비하면 간질환 관련 사망률이 높다고 한다.^{29,30} 그러나 최근 들어 라미부딘(lamivudine)의 적극적인 사용으로 B형 간염 바이러스의 증식이 억제되고, 이에 따라 환자의 생존율이 높아지리라는 기대를 하고 있다. Fabrizi 등³¹은 여러 문헌의 메타 분석을 통해 신이식 수여자의 B형 간염 바이러스 표면 항원 양성인 사망률 (Relative risk= 2.49, 95% confidence interval: 1.64-3.78)과 이식신 생존율 (Relative risk= 1.44, 95% confidence interval: 1.02-2.04)에 영향을 미치는 의미있는 독립적인 위험인자라고 보고하였다. 또한 여러 문헌을 고찰해 보면 B형 간염 표면항원 양성인 수여자는 음성인 경우보다 열등한 10년 환자 생존율 및 이식신 생존율을 보인다고 한다.³²⁻³⁵ B형 간염 수여자의 예후에 관한 초기 문헌을 보면, B형 간염 음성군보다 예후가 불량하거나 비슷하다는 상반되는 보고들이 있었으나,³⁶⁻⁴¹ 이는 B형 간염의 경과가 서서히 진행되기 때문으로, 초기 문헌들은 주로 단기간인 5년 생존율을 조사했기 때문으로 생각된다. B형 간염의 치료제로 사용되는 라미부딘은 간효소의 안정화 및 B형 간염 바이러스 증식을 억제하는 효과가 있으며, 최근들어 라미부딘을 사용함으로, 많은 문헌에서 신장이식 후 생존율의 향상을 보고하고 있으며,⁴²⁻⁴⁴ 이는 세브란스병원의 경험에서도 증명되고 있다.³⁵ Chan 등⁴⁴은 라미부딘을 미리 사용함으로 (preemptive treatment) B형 간염 양성군에서도 음성군과 유사한 환자 생존율을 보고하였고, 신장이식 후 가능한 빨리 라미부딘을 사용하는 것이 환자 생존율을 향상시킨다고 결론지었다. Park 등⁴⁵은 B형 간염 표면항원 양성인 신장이식 수여자 17예에서 라미부딘을 사용한 결과 HBV-DNA 역가의 감소와 간효소의 정상화에 효과적이라고 보고하였다. 따라서 이식 전 간경변의 소견이 없는 조건하에서 신장이식 후 라미부딘의 적극적 사용으로 상대적인 신장이식의 금기라 여겨졌던 B형 간염 양성인 말기 신부전 환자에서도 성공적인 신장이식이 가능할 것으로 생각된다.

6. Polyomavirus 신병증

(Polyomavirus nephropathy)

1990년 중반 이후에 BK 바이러스에 의한 Polyomavirus (PV) 신병증이 이식 신장의 기능부전 및 이식신 소실을 야기하는 중요 원인이라는 사실이 알려지면서 이에 대한 많은 연구가 진행 중에 있다.⁴⁶ PV 신병증은 신장이식 후 1~10%의 발생빈도를 보이며, 대부분 신이식 후 첫해에 발생하나 약 1/4정도에서는 1년 이후에 발생한다. PV 신병증에 의한 이식신

소실율은 10-80%이상으로 보고 되고 있으나, 적극적인 초기검색과 차단 프로그램을 가진 이식센터에서는 이식신 소실율이 비교적 낮으며, 장기간 이식신 생존율도 점차 향상되고 있다.⁴⁷ PV 신병증을 일으키는 바이러스는 대부분이 BK 바이러스이며, 3%미만에서 JC 바이러스이고, 극히 드문 경우에서 SV40으로 밝혀졌다.⁴⁷ PV 일차성 감염은 초기 청소년기에 무증상 혹은 경한 호흡기증상을 보이며 발생한다. BK 바이러스 특정한체는 나이가 들면서 점차 증가하여 10대 중반에는 70-95%에 도달하게 된다. PV의 재활성화는 일차 감염 후에 주로 비뇨생식기계 내에 잠복하고 있다가, 장기이식 혹은 골수 이식환자, 종양환자, 임산부, HIV 감염자와 같은 면역학적 상태가 저하된 사람들에게서 주로 일어난다. PV 감염의 임상증상은 요로협착, 세뇨관질환 신염, 및 출혈성 방광염 등의 주로 신장과 비뇨기계의 병변을 일으키나, 폐렴, 망막염 및 뇌염 등의 다양한 형태의 임상 양상도 보고 되고 있다. 임상에서 PV 신병증을 접하게 되는 경우는, 신이식 환자에서 경험적 거부반응 치료에 회복되지 않는 이식신 기능부전과 신이식 후에 설명 되지 않는 신기능 장애가 있을 때이며, 때때로 주기적인 신생검에서 우연히 발견되는 경우도 있다. PV 신병증의 병인에는 다발성 위험요소들이 상호작용을 하는 것으로 추정된다. 먼저, 면역억제제 관련요소를 살펴보면, tacrolimus 혹은 MMF를 포함한 병합요법을 시작한 1995년 이후로 광범위하게 발생하기 시작하였다. 특히 tacrolimus-MMF-steroid 병합 치료군에서 발생위험도가 증가한다.^{48, 49} 유도 면역 요법을 위한 항립프구 제제는 PV 감염증 혹은 PV 신병증과 관련이 없으나, 반면에 스테로이드 저항성 거부반응 치료를 위한 항립프구 제제의 사용과는 심각한 관련이 있다. 급성 거부반응의 기량력과 항거부반응 치료목적의 스테로이드 충격요법은 PV 감염증과 PV 신병증의 발생 위험을 증가시킨다.^{49, 50} 현재로서 PV 신병증의 최선책은 조기진단 및 면역억제제의 조절로서, PV 감염을 조기에 진단하는 것이 매우 중요하다. 가장 흔히 사용되는 선별검사법으로 신세뇨관 세포의 바이러스성 세포병적 변화(decoy cells)를 찾는 소변 세포학적 방법과 중합효소연쇄반응(PCR)을 이용한 바이러스 부하검사법이 있다. PV 신병증의 확진은 이식신 생검을 통해 가능하다.⁴²⁻⁵¹ PV 신병증의 특징적인 변화는 상피세포에 핵내 바이러스 봉입체, 급성 세뇨관 손상과 괴사이다. 이들 변화는 국소적인 분포를 하며 특히 수질부위에서 심하다. 진행되어 보다 더 광범위하게 침범하게 되면 전형적인 혈청 크레아티닌 증가를 보이고, 피질에서도 바이러스에 의한 병변이 보인다. Drachenberg 등⁵¹은 연속 이식신 생검을 실시하여 이 질환의 병리조직학적 변화의 단계를 정의하였는데, 질환 경과 초기에는 광범위한 염증성 변화가 없이 세뇨관 상피세포들에

국소 침범이 보이며, 후기에는 간질성 섬유화와 흉터형성을 보이고 핵내 봉입체는 거의 보이지 않아 이식신의 만성거부 반응과 유사한 양상을 보인다. PV 신병증은 여러 병리학적 단계를 거쳐서 결국 비가역적인 간질성 섬유화와 세뇨관 위축을 초래하게 되며, 높은 빈도의 이식신 소실을 일으키나, 반면에 초기 단계에서는 충분히 가역적이다. 따라서 PV 감염의 조기진단 및 조기 중재하면 이식신 기능을 구제하는 빈도를 높이고 이식신 소실율도 감소시킬 수 있다. 현재까지 PV 신병증의 최선의 치료는 조기진단 및 면역억제제의 조절이다. 면역억제제의 조절은 사용 중이던 MMF의 감량 및 중단, tacrolimus의 혈중 농도에 따른 최소량의 사용, tacrolimus에서 cyclosporine으로의 변경 등이 시도되고 있다. 최근에는 항바이러스 제제인 cidofovir를 저용량으로 사용하여 PV 신병증의 신기능을 안정화 할 수 있었다는 소수의 보고가 있으나, 아직까지는 정식 치료법으로 인정받지는 못하고 있다. 현재 임상시험 중에 있는 FK778은 면역억제능력과 헤르페스 바이러스 계열의 복제억제작용을 가지고 있는데, 특히 CMV와 PV에 대해서 효과적인 억제작용을 가지고 있다고 알려져 있다.⁵² 그러나 이들 약제가 PV 혈증과 PV 신병증 발생 빈도를 충분히 감소시킬 수가 있는지 여부의 판단은 아직 너무 이른 상태이다.

7. 무투석 신장이식 (Preemptive kidney transplantation)

1990년대 후반부터는 신장이식수술 직전에 이식수술 준비를 위한 투석을 1~2회 정도만 실시하고 수술을 하는 소위 무투석 이식환자가 점차 증가하고 있다. 무투석 이식은 투석 관련 합병증을 예방할 뿐만 아니라 신대체 요법의 비용감소 효과를 가져올 수 있다.⁵³ 일반적으로 투석기간이 증가할수록 투석환자에서는 동맥경화증 발생이 촉진되고 영양상태 악화와 면역기능의 손상이 초래된다. 최근 UNOS 자료⁵⁴에 의하면 생체공여나 뇌사자 공여에 무관하게 무투석 이식환자에서 환자 및 이식신 생존율이 투석을 실시한 환자보다 좋은 것으로 보고되고 있다. 따라서 말기 신부전증으로 진단된 환자에서 공여자만 있다면 무투석 신장이식을 조기에 시행함이 바람직하다.

8. 면역억제요법의최신진전

Calcineurin inhibitor [microemulsion cyclosporine (Neoral, Cipol), tacrolimus (Prograf, TacroBell)], mycophenolate mofetil (MMF, CellCept), mycophenolate sodium (Myfortic), mizoribine (Bredinin), azathioprine, basiliximab (Simulect), daclizumab (Zenapax), 다양한 항립프구항체, 스테로이드 등이

면역억제제로 주로 사용되고 있으며 조만간 sirolimus (Rapamune), everolimus (Certican), alemtuzumab (Campath 1H), FK778 등의 새로운 약제가 우리나라에서도 곧 임상에도 도입될 전망이다. T 세포가 항원을 인지하는 과정이 전통적인 면역억제제의 일차 목표였으나, 최근에는 공동자극신호, 염증성 사이토카인, 세포증식 신호억제 등이 새로운 면역억제제 개발의 목표가 되고있다. CTLA4-Ig fusion protein 은 T 림프구의 활성화에서 현재 가장 강력한 공동자극분자 (co-stimulatory molecule)인 CD28과 항원제시세포의 CD80/86과의 결합을 차단하는 면역억제제이다. 또다른 공동자극 인자인 CD40와 CD40 리간드(CD154)에 대한 항 CD 40 항체 및 항 CD154 항체에 대한 연구도 진행 중이며, B 세포 표면에 존재하는 CD20에 대한 항 CD20 항체에 대한 임상시험도 진행 중이다. Proliferation signal inhibitor (PSI)로 알려진 sirolimus와 everolimus가 2006년도 하반기에 국내에도 도입될 예정이다. PSI의 장점으로는 신장이식 후 신장독성을 보이는 cyclosporine 이나 tacrolimus등의 용량을 현격히 감량할 수 있어 향상된 신기능을 유지할 수 있으며, 혈관내막의 증식을 억제하고, 일부 악성종양의 발생억제 효과 등이 거론되고있다. 현재까지 밝혀진 PSI의 부작용으로는 고지질혈증, 골수기능억제, 관절염, 상처치유 지연 등이 있다. Sirolimus는 반감기가 57-62 시간으로 하루 1회 복용하며, 처음 사용 시 부하용량 (loading dose)의 사용이 필요하며, cyclosporine과 병용 투여인 경우 반드시 4시간의 복용 간격을 유지해야 한다. 이에 비해 everolimus는 짧은 반감기 (18-35시간)로 인해 하루 2회 복용하며, cyclosporine과의 동시 복용이 가능하며, 부하용량이 필요 없다는 차이점이 있다.^{55, 56} Ojo 등⁵⁷은 신장이식을 제외한 타장기 이식환자를 장기간 추적 관찰한 결과 16.5%에서 만성 신기능 장애를 보였으며, 4.8%에서는 말기신부전으로 진행하였다고 보고하였다. 그러나 신기능의 향상을 위한 calcineurin inhibitor (CNI) 사용의 최소화에 관한 연구는 아직도 부족한 실정이다. CNI의 사용에 따른 신독성은 신장이식뿐만 아니라 타장기 이식에도 중요한 문제로서, 최근 이식 후 신기능의 향상을 위한 노력으로 CNI 대신에 MMF 및 sirolimus, everolimus의 사용이 시도되고 있으며 긍정적인 결과를 보이고 있다.^{55, 56, 58, 59} Flechner 등⁶⁰의 보고에 따르면 신이식 후 CNI를 전혀 사용하지 않고 MMF, sirolimus, 스테로이드를 사용한 경우, CNI를 사용한 군에 비해 신기능 및 신조직 소견이 호전되었다고 한다. 면역억제제 최소화 전략은 주로 스테로이드 사용에 초점이 맞추어져 있다. Sarwal 등⁶¹은 57명의 소아 신이식 환자에서 daclizumab 유도요법 및 스테로이드를 제외한 tacrolimus 와 MMF 유지요법으로 3년 추적결과 6% 에서만 급성 거부반응이

발생하여 대조군의 30%에 비해 긍정적인 결과를 보였다. 또한 스테로이드 비투여는 소아 신이식 환자의 성장 발육에 매우 효과적이었다. 즉 T 림프구를 소실시키는 약제의 사용으로 스테로이드 비투여 면역억제 요법의 문제점을 보상해주며, 우수한 환자 및 이식 장기의 생존율, 낮은 급성 거부반응률 및 스테로이드 사용과 연관된 여러 합병증을 감소시킬 수 있다

9. 만성 이식신기능 부전증(Chronic allograft nephropathy, CAN)

면역억제제의 발전으로 괄목할 만한 이식신 단기생존율의 향상을 가져왔으나, 장기생존율에 있어서 그 효과는 그렇지 못하다. 신장이식 일년 후 이식신장의 기능소실의 가장 흔한 원인인 CAN의 임상경과는 면역학적 또는 비면역학적 원인으로 인한 이식신기능의 점진적 소실을 특징으로 하고, 병리학적으로는 간질의 섬유화, 사구체 경화증, 세뇨관의 위축, 동맥 혈관 내벽의 섬유성 비후를 특징으로 한다. CAN의 병인으로는 이식편에 관련된 면역학적 원인의외에도 장기 허혈 및 재관류 손상, 공여신장의 기능적인 크기 차이에 따른 사구체의 과여과, 감염, 고혈압, 고지혈증, CNI 신독성 등이 제시되고 있다.^{62, 65} 현재까지 CAN의 치료는 당뇨, 비만, 고혈압, 고지혈증과 같은 위험요인을 제거하고 신독성이 적은 면역억제제를 병합 투여하는 것이다. Angiotensin converting enzyme inhibitor 혹은 angiotensin receptor blocker의 사용은 당뇨병성 신증의 진행을 억제할 수 있으며, 사구체의 감압효과 및 단백뇨를 감소시켜 신장보호 효과가 있는 것으로 알려져 있다. CNI는 혈관수축과 신장혈류 감소를 일으키며 용량 의존적이며 가역적으로 장기간 노출시 CAN을 유발할 수 있고 비가역적인 상태로 진행이 가능하다. 따라서 가능한 한 적은 용량의 CNI 투여가 권장되며 신독성이 적은 다른 면역억제제로의 대체 투여가 시도되고 있다. PSI를 사용함으로써 저용량의 CNI를 투여하면 CAN의 빈도를 줄인다는 연구보고도 있다.^{55, 56, 66, 67} MMF의 사용으로 CAN의 진행을 예방할 수 있다는 보고가 있으며, Park 등⁶⁸ 혈관평활근을 이용한 세포실험에서 MMF가 혈관 평활근 세포의 증식을 억제할 수 있다고 하여, MMF와 PSI 제제의 투여는 CAN의 중요한 병태생리인 이식신 동맥경화를 예방할 수 있는 방법으로 관심의 대상이 되고 있다.

결론

우리나라 신장이식은 세계적 수준으로 비약적인 발전을 거듭해 왔으나 현재도 많은 변화와 발전을 지속하고 있다.

공여장기의 부족은 장기이식의 전분야에 걸쳐 시급히 해결해야 할 과제로서, 현재 활성화 단계에 있는 다기관간 다자간 웹 기반 교환이식은 이러한 문제점을 극복할 수 있는 하나의 대안으로 생각되며, 이를 널리 홍보하여 보다 많은 말기 신부전 환자에게 신장이식의 혜택을 누릴 수 있도록 해야겠다. 또한 장기 기증의 활성화 방안으로 생체 공여인 경우 공여 신장적출과정에서 공여자에 대한 세심한 배려와 관심으로 장기 기증에 대한 거부감을 감소시키고 안전성과 최소침습을 최우선으로 도모하여야 한다. 그리고 한번 이상 이식을 받고 실패한 환자, B형 간염 표면항원 양성환자 그리고 항체 양성인 환자들도 이제는 적절한 전처치 등을 함으로서 성공적인 이식이 가능함으로 이런 고위험군 환자를 직접 대하는 의료진의 적극적인 자세가 필요하다. 또한 면역억제제의 특성에 대한 이해와 만성적인 여러 문제에 대한 예방과 치료를 위한 연구노력이 계속되어야 할 것으로 생각한다.

Acknowledgements

본 논문은 연세대학교 의과대학 장기이식연구소 2006년도 연구비지원으로 이루어졌음.

참고문헌

- Ahn HJ, Kim SI, Kim YS. What's new in transplantation surgery and medicine. J Korean Med Assoc 2006; 49: 475-85.
- Rapaport FT. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. Transplant Proc 1986; 18: 5-9.
- Montgomery RA, Zachary AA, Ratner LE *et al.* Clinical results from transplanting incompatible live kidney donor/recipient pairs using kidney paired donation. JAMA 2005; 294: 1655-63.
- de Klerk M, Keizer KM, Claas FH, Witvliet M, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. The Dutch national living donor kidney exchange program. Am J Transplant 2005; 5: 2302-5.
- Lucan M, Rotariu P, Neculoiu D, Iacob G. Kidney exchange program: a viable alternative in countries with low rate of cadaver harvesting. Transplant Proc 2003; 35: 933-4.
- Park K, Moon JI, Kim SI, Kim YS. Exchange-donor program in kidney transplantation. Transplant Proc 1999; 31: 356-7.
- Kwak JY, Kwon OJ, Lee KS, Kang CM, Park HY, Kim JH. Exchange-donor program in renal transplantation: a single-center experience. Transplant Proc 1999; 31: 344-5.
- Woodle ES, Boardman R, Bohnengel A, Downing K. Influence of educational programs on perceived barriers toward living donor kidney exchange programs. Transplant Proc 2005; 37: 602-4.
- Saidman SL, Roth AE, Sonmez T, Unver MU, Delmonico FL. Increasing the opportunity of live kidney donation by matching for two- and three-way exchanges. Transplantation 2006; 81: 773-82.
- Kim BS, Kim YI, DO YJ, Shin SK, Lee HY, Kim DJ. Novel Method of Donor Organ Exchange to Overcome ABO, Cross-Match Incompatibility and to Improve HLA Matching. J Korean Soc Nephrol 2005; 24(SI): 112.
- Kaplan I, Houp JA, Montgomery RA, Leffell MS, Hart JM, Zachary AA. A computer match program for paired and unconventional kidney exchanges. Am J Transplant 2005; 5: 2306-8.
- Segev DL, Gentry SE, Warren DS, Reeb B, Montgomery RA. Kidney paired donation and optimizing the use of live donor organs. JAMA 2005; 293: 1883-90.
- Yang SC, Ko WJ, Byun YJ, Rha KH. Retroperitoneoscopy assisted live donor nephrectomy: the Yonsei experience. J Urol 2001; 165: 1099-102.
- Rha KH, Kim YS, Kim SI *et al.* Video assisted minilaparotomy surgery (VAMS)--live donor nephrectomy: 239 cases. Yonsei Med J 2004; 45: 1149-54.
- Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S *et al.* Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. Transplantation 2003; 76: 631-6.
- Stegall MD, Dean PG, Gloor JM. ABO-incompatible kidney transplantation. Transplantation 2004; 78: 635-40.
- Ossareh S, Ghods AJ. Results of second renal

- transplants. *Transplant Proc* 1999; 31: 3122-3.
18. Rigden S, Mehls O, Gellert R. Factors influencing second renal allograft survival. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 566-9.
 19. Stratta RJ, Oh CS, Sollinger HW, Pirsch JD, Kalayoglu M, Belzer FO. Kidney retransplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 1988; 45: 40-5.
 20. Coupel S, Giral-Classe M, Karam G *et al.* Ten-year survival of second kidney transplants: impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int* 2003; 64: 674-80.
 21. Park YK, Yoon DH, Shin YH *et al.* Clinical Outcome of Kidney Retransplantation. *J Korean Soc Transplant* 1999; 13: 87-92.
 22. Kim MS, Kim YS, Kim YS *et al.* Kidney retransplantation in the cyclosporine era. *J Korean Soc Transplant* 1995; 9: 59-64.
 23. Ahn HJ, Kim YS, Kim SI *et al.* Risk factors affecting long-term outcome in kidney re-transplantation recipients. *J Korean Soc Transplant* 2006; 20: 73-8.
 24. Degos F, Lugassy C, Degott C *et al.* Hepatitis B virus and hepatitis B-related viral infection in renal transplant recipients. A prospective study of 90 patients. *Gastroenterology* 1988; 94: 151-6.
 25. Pirson Y, Alexandre GP, Ypersele C. Long-term effect of HBs antigenemia on patient survival after renal transplantation. *N Engl J Med* 1977; 296: 194-6.
 26. Crosnier J. Hepatitis B in haemodialysis: vaccination against HBS antigen. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18: 231-40.
 27. Casati S, Campise M, Ponticelli C. Correction of anaemia with recombinant human erythropoietin despite low serum ferritin. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 452-4.
 28. Harnett JD, Zeldis JB, Parfrey PS *et al.* Hepatitis B disease in dialysis and transplant patients. Further epidemiologic and serologic studies. *Transplantation* 1987; 44: 369-76.
 29. Perrillo RP. Hepatitis B and renal transplantation: securing the sword of damocles. *Hepatology* 2002; 36: 1041-5.
 30. Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C. Hepatitis B virus and renal transplantation. *Nephron* 2002; 90: 241-51.
 31. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 2913-21.
 32. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T *et al.* Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
 33. Morales JM, Dominguez-Gil B, Sanz-Guajardo D, Fernandez J, Escuin F. The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 3: iii72-6.
 34. Breitenfeldt MK, Rasenack J, Berthold H *et al.* Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2002; 16: 130-6.
 35. Ahn HJ, Kim MS, Kim SI *et al.* Clinical outcome of renal transplantation patients with positive pretransplant hepatitis B surface antigen. *J Korean Soc Transplant* 2006; 20: 79-83.
 36. Parfrey PS, Forbes RD, Hutchinson TA *et al.* The clinical and pathological course of hepatitis B liver disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 1984; 37: 461-6.
 37. Rao KV, Kasiske BL, Anderson WR. Variability in the morphological spectrum and clinical outcome of chronic liver disease in hepatitis B-positive and B-negative renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 391-6.
 38. Kim YS, Kim SI, Suh JS, Chon CY, Park K. Renal transplantation is not contraindicated in hepatitis B surface antigen positive patients. *Transplant Proc* 1992; 24: 1541-2.
 39. Tang S, Lo CM, Chan TM, Lai KN. Early detection of hepatocellular carcinoma in hepatitis-B-positive renal transplant recipients. *J Surg Oncol* 1999; 72: 99-101.

40. Grekas D, Dioudis C, Mandraveli K *et al.* Renal transplantation in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen. *Nephron* 1995; 69: 267-72.
41. Pol S, Debure A, Degott C *et al.* Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Lancet* 1990; 335: 878-80.
42. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004; 77: 859-64.
43. Thabut D, Thibault V, Bernard-Chabert B *et al.* Long-term therapy with lamivudine in renal transplant recipients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1367-73.
44. Chan TM, Fang GX, Tang CS, Cheng IK, Lai KN, Ho SK. Preemptive lamivudine, therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002; 36: 1246-52.
45. Park SK, Yang WS, Lee YS *et al.* Outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients after introduction of lamivudine. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2222-8.
46. Purighalla R, Shapiro R, McCauley J, Randhawa P. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 671-3.
47. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB *et al.* Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005; 79: 1277-86.
48. Brennan DC, Agha I, Bohl DL *et al.* Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005; 5: 582-94.
49. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J *et al.* Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1190-6.
50. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M *et al.* Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347: 488-96.
51. Drachenberg RC, Drachenberg CB, Papadimitriou JC *et al.* Morphological spectrum of polyoma virus disease in renal allografts: diagnostic accuracy of urine cytology. *Am J Transplant* 2001; 1: 373-81.
52. Farasati NA, Shapiro R, Vats A, Randhawa P. Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system. *Transplantation* 2005; 79: 116-8.
53. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1358-64.
54. Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. In: JM Cecka, PI Terasaki, eds, Los Angeles. *Clinical Transplants* 2004. UCLA Immunogenetics Center, 2005: 1-5.
55. Pascual J, Boletis I, Campistol JM. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transplant Rev* 2006; 20: 1-18.
56. Lisik W, Kahan BD. Proliferation signal inhibitors: chemical, biologic, and clinical properties *Transplant Rev* 2005; 19: 186-212.
57. Ojo AO, Held PJ, Port FK *et al.* Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931-40.
58. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H. Withdrawal of cyclosporine or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2004; 4: 655-62.
59. Mota A, Arias M, Taskinen EI *et al.* Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004; 4: 953-61.
60. Flechner SM, Kurian SM, Solez K *et al.* De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 2004; 4: 1776-85.
61. Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, Satterwhite T, Millan M, Salvatierra O, Jr. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1331-9.

62. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518-24.
63. Joosten SA, van Kooten C, Paul LC. Pathogenesis of chronic allograft rejection. *Transplant Int* 2003; 16: 137-45.
64. Kim YS, Moon JI, Kim DK, Kim SI, Park K. Ratio of donor kidney weight to recipient bodyweight as an index of graft function. *Lancet* 2001; 357: 1180-1.
65. Kim YS, Kim MS, Han DS *et al.* Evidence that the ratio of donor kidney weight to recipient body weight, donor age, and episodes of acute rejection correlate independently with live-donor graft function. *Transplantation* 2002; 74: 280-3.
66. Lutz J, Zou H, Liu S, Antus B, Heemann U. Apoptosis and treatment of chronic allograft nephropathy with everolimus. *Transplantation* 2003; 76: 508-15.
67. Oberbauer R, Kreis H, Johnson RW *et al.* Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study. *Transplantation* 2003; 76: 364-70.
68. Park J, Ha H, Seo J *et al.* Mycophenolic acid inhibits platelet-derived growth factor-induced reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase activation in rat vascular smooth muscle cells. *Am J Transplant* 2004; 4: 1982-90.