

# 면역억제제 조절이 경증도 만성거부반응 상태의 이식신 생존율에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 <sup>1</sup>외과학교실 및 <sup>2</sup>병리학교실, <sup>3</sup>장기이식연구소

김정연<sup>1</sup> · 주만기<sup>1,3</sup> · 정현주<sup>2,3</sup> · 안형준<sup>1,3</sup> · 김명수<sup>1,3</sup> · 김순일<sup>1,3</sup> · 김유선<sup>1,3</sup>

## Effect of Modification of Immunosuppressive Regimen on Renal Allograft Survival Rate in Recipients with Mild Chronic Rejection

Jeong Yoen Kim, MD.<sup>1</sup>, Man Ki Ju, M.D.<sup>1,3</sup>, Hyeon Joo Jeong, M.D.<sup>2,3</sup>, Hyung Jun Ahn, M.D.<sup>1,3</sup>, Myoung Soo Kim, M.D.<sup>1,3</sup>, Soon Il Kim, M.D.<sup>1,3</sup> and Yu Seun Kim, M.D.<sup>1,3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Surgery and <sup>2</sup>Pathology, Yonsei University College of Medicine, <sup>3</sup>The Research Institute for Transplantation, Yonsei University, Seoul, Korea

**Purpose:** Concept that modification of immunosuppression can delay the deterioration of graft function and graft failure is the one of strategies for chronic rejection. We analyzed the effect of modification of immunosuppression in 116 recipients with biopsy confirmed mild chronic rejection retrospectively. **Methods:** Mild chronic rejection was diagnosed by single renal pathologist under the uniformed criteria; mild tubular atrophy & interstitial fibrosis (less than 25%) combined with vascular change such as fibrous intimal thickening. General rules of modification after chronic rejection in our center were (1) strict adjustment of cyclosporine (CsA) dosage around 100~120µg/L of trough blood level, (2) triple conversion in double therapy recipients (add anti-metabolites; azathioprine or MMF), (3) dose increment of anti-metabolites, (4) maintain of immunosuppression if ongoing immunosuppression is satisfactory to above criteria. **Results:** After 74.8±44.5 months of follow-up, we identified 72 graft failures (62.1%). Overall post-diagnosis graft survival rate were 93.1%, 79.7%, 63.6% and 35.8% in 1, 3, 5 and 10 years respectively. The status of graft function categorized

by stage of chronic kidney disease (CKD) at diagnosis (CKD 4 or 5 stage), timing of diagnosis (more than post-transplant 3 years) and presence of severe proteinuria (more than 1 g/day of urinary excretion) were significant risk factors affecting the post-diagnosis graft survival rate. In multivariate survival analysis, these factors were confirmed as independent variables affecting post-diagnosis graft survival rate. But modification of immunosuppressive regimen after mild chronic rejection which was classified by modification (yes versus no), type of anti-metabolites (azathioprine versus MMF) and change of immunosuppressive strength (equal versus additional versus incremental) didn't cause the significant difference of post-diagnosis graft survival rate. **Conclusion:** Though pathologic change is mild, the modification of immunosuppression is not effective to delay graft failure in renal allograft recipient with pathologically established chronic rejection. (J Korean Soc Transplant 2006;20:219-226)

**Key Words:** Chronic rejection, Modulation, Immunosuppressive regimen  
**중심 단어:** 만성거부반응, 면역억제제, 조절

### 서 론

새로운 면역억제제의 개발과 수술술기의 발달에 힘입어 초기 급성거부반응의 발생이 현저히 낮아졌으며,<sup>(1-3)</sup> 신이식 1년 생존율도 생체 신이식에서 95%, 사체 신이식에서는 89%까지 향상된 것으로 보고되고 있다.<sup>(4)</sup> 그럼에도 불구하고 생존 중인 이식신 중 매년 4.2%가 소실되고 있으며, 만성 이식신 거부반응은 사망에 의한 이식신 소실과 더불어 장기적인 이식신 소실의 주요 원인으로 보고되고 있다.<sup>(5)</sup>

만성거부반응은 신이식 후 임상적으로 이식 신의 기능이 지속적으로 저하되면서, 비정형적인 사구체 변성, 혈관의 변성 및 이식신의 세뇨관 위축과 간질의 섬유화의 병리소견을 보이는 경우로 정의되었다.<sup>(6)</sup> 따라서 Banff 97 분류법에서는 여러 요소의 병인론 등에 의해 생긴 이식신의 세노

책임저자 : 김명수, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752  
Tel: 02-2228-2123, Fax: 02-313-8289  
E-mail: ysms91@humc.yonsei.ac.kr

본 연구는 2006년도 연세대학교 의과대학 장기이식연구소 연구비 지원으로 이루어졌음.

본 연재는 2006 World Transplant Congress (23 July-27 July 2006, Boston, USA)에서 poster presentation되었음.

관 위축과 간질의 섬유화만이 있는 경우는 만성이식신증(chronic allograft nephropathy, CAN)으로 정의한 반면, 면역학적 기전에 기인하여 비정형적인 사구체모양을 보이거나 혈관의 변성을 초래한 상태만을 만성거부반응으로 정의하였다.(7) 만성거부반응으로 진단된 경우 이의 진행을 방지할 치료법이 현재까지는 뚜렷이 정립되지 않았다. 중증도(moderate)이상의 만성거부 반응에서는 어떠한 치료에도 반응을 하지 않는 것으로 보고되고 있으나,(8) 경증도(mild)의 만성거부반응에서는 면역억제제의 조절로 이식신의 생존율의 개선 가능성이 있다고 보고되고 있다.(9,10) 이러한 면역억제제의 전환은 주로 삼중면역억제요법으로 전환한 연구들이 주종을 이룬다. 그 중 1990년대 중반에 도입된 mycophenolate mofetil (MMF)은 급성 거부반응의 발생과 심한 정도를 현저하게 낮추고 스테로이드 저항성 거부반응의 반도를 크게 낮추는 것으로 보고되어,(11,12) 삼중면역억제제로 많이 선택되어 사용되고 있다. 본원에서도 만성거부반응이 진단되는 경우에는 삼중면역억제요법으로 전환하였으며, 합병증이 발생하지 않는 한 삼중면역억제요법을 유지하였다.

본 연구에서는 이식신 생검상 경증도의 만성거부반응으로 진단된 환자를 대상으로 이식신의 생존율과 이에 영향을 미치는 인자를 후향적으로 조사하면서, 면역억제제의 조절이 이식신 생존율에 영향을 미치는지를 검증하고자 하였다

**방 법**

**1) 연구대상**

1979년 4월부터 2004년 12월까지 25년간 연세대학교 세브란스병원 장기이식센터에서 신이식을 시행 받은 2,375예 중 이식신 생검을 통해 만성거부반응으로 진단받은 241예 중 병리학적인 구분으로 경증도(mild)로 확인된 116예를 대상으로 하였다.

**2) 연구방법**

만성거부반응의 진단은 병리학적인 소견상 세노관 위축 및 간질의 섬유화가 혈관변성을 동반한 경우로 국한하였으며, Banff 97지침(7)에 따라서 세노관 위축과 간질의 섬유화가 검체내에 25% 이내인 경우를 경증도로 분류하였다. 만성거부반응 진단 당시의 임상양상 및 진단 후 추적조사결과를 세브란스병원 이식관련 정보와 장기이식센터의 신이식 데이터 베이스에서 후향적으로 조사하였다. 동일 환자에서 2회 이상의 이식신 생검을 시행한 경우에는 최초로 만성거부반응을 진단받은 경우를 기준으로 하였다.

만성거부반응 진단 후의 면역억제제의 조절원칙은 사이크로스포린이나 타크로리무스와 같은 칼시뉴린 억제제(calcineurin-inhibitor)의 혈중농도를 엄격하게 조절하면서

이중면역억제요법중인 환자인 경우에는 삼중면역억제요법으로 변경하였으며, 이미 삼중면역억제요법 중인 환자에 대하여서는 항증식제제(anti-proliferative agent)의 용량을 증량하거나 다른 제제로 변경하였다. 항증식제제로는 1997년 이전에는 아자시오퓨린(azathioprine)을 사용하였으며, 이후에는 MMF를 사용하였다. 면역억제요법의 변경이 불가능하였던 3예에서는 불가피하게 이중면역억제요법을 유지하였다. 만성거부반응 후의 면역억제제 변경 예를 면역억제제 변경여부(예 혹은 아니요), 전체 면역억제능의 증가여부(약제의 추가 혹은 용량의 증가 혹은 등가유지) 및 항증식제제의 종류(아자시오퓨린 혹은 MMF)로 세분하였다(Table 1).

만성거부반응 진단 당시의 이식신 기능 정도는 만성신질환의 동반여부와 사구체 투과율(glomerular filtration rate, GFR)에 따른 K/DOQI 지침의 만성신질환(chronic kidney disease)등급에 따라 구분하였으며 환자가 사망하거나 정기적인 투석요법이 필요한 경우를 이식신 소실로 간주하였다

**3) 통계처리**

연속변수의 결과는 평균±표준편차로, 명목변수의 결과는 백분율 혹은 비율로 표시하였다. 각 군 간의 비교는 t-test, ANOVA 혹은 chi-square test를 사용하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 법으로 구하였으며, 군 간의 생존율 차이는 Log-Rank법으로 비교 검증하였다. 생존율에 영향을 미치는 인자에 대한 다인자분석은 Cox-proportion hazard model를 사용하여 상대적인 위험도(odd ratio)로 표시하였다. 모든 자료의 통계처리는 SPSS 11.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 유의수준이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

**결 과**

**1) 경증 만성거부반응 환자의 임상자료**

신생검으로 경증도의 만성거부반응으로 진단된 예는 116예로, 이식 후 평균 55.7±35.9개월에 진단되었다. 진단 당시의 평균 환자연령은 36.5±9.8세이었다. 이식 신생검 당시 77예(66.4%)에서 혈중 크레아티닌농도의 상승(기저치의 20% 이상 상승)이 있었으며, 53예(45.7%)에서는 1일 1g 이상의 단백뇨가, 63예(54.3%)에서는 혈뇨가 동반되었다. 이식신 생검상 경증의 만성거부반응만이 관찰된 경우는 69예(59.5%)이었으며 나머지 47예(40.5%)에서는 경증도의 만성거부반응 이외도 급성거부반응, 약제의 독성이나 사구체신염 등이 동반되었다. 진단 당시의 이식신 상태를 분류한 결과, 만성신질환 2등급 혹은 3등급이 가장 많았으며 16예의 만성신질환 4등급과 5예의 만성신질환 1등급도 있었다 (Table 2).

**Table 1.** Modulation of immunosuppression regimen after chronic rejection and it's classification

Type of modulation	N	Categorization of immunosuppression modification		
		Modification of immunosuppression	Strength of immunosuppression	Type of anti-metabolite
Add azathioprine	39	Yes	Drug addition	Azathioprine
Increment azathioprine	17	Yes	Dose increment	Azathioprine
Change azathioprine to MMF	9	Yes	Dose increment	MMF
Add MMF	10	Yes	Drug addition	MMF
Increment MMF	1	Yes	Dose increment	MMF
Maintain double	3	No	Equal	None
Maintain azathioprine triple	31	No	Equal	Azathioprine
Maintain MMF triple	6	No	Equal	MMF
Total	116			

MMF = mycophenolate mofetil.

**Table 2.** Clinical characteristics of recipient with mild chronic rejection

Clinical characteristics	No.	Mean±SD	%
Transplantation and post-transplant related			
Recipient sex, male : female	98 : 18		84.5 : 15.5
Recipient age		36.5±9.8	
Donor sex, male : female	65 : 51		56.0 : 44.0
Donor age		40.2±11.6	
Donor type,			
Living-related : living unrelated : deceased	66: 48 : 2		56.9 : 41.4 : 1.7
ABO blood matching, identical : compatible	97 : 19		83.6 : 16.4
Degree of HLA matching			
Related, identical : one-haplo match	5 : 61		7.6 : 92.4
Unrelated/deceased, mismatching No.		3.6±0.67	
Retransplantation, primary : retransplant	114 : 2		98.3 : 1.7
Acute rejection within post-transplant 1 year,			
None : 1 time : more than 2 times	70 : 37 : 9		60.3 : 31.9 : 7.8
Diabetes status, non-diabetes : diabetes	90 : 26		77.6 : 22.4
Viral hepatitis status, free : HBV/HCV positive	98 : 18		84.5 : 15.5
Chronic rejection related			
Diagnosis time, post-transplant months		55.7±35.9	
Recipient age at diagnosis		36.5±9.8	
Cause of graft biopsy,			
Elevation of s-Cr.	77		66.4
Proteinuria >1.0 g/day	53		45.7
Hematuria	63		54.3
Serum creatinine level at diagnosis		1.88±0.73	
Urinary protein excretion (mg/day)		1,297.2±1,581.4	
Glomerular filtration rate (mL/min/1.34 m <sup>2</sup> )		49.5±19.7	
Chronic kidney disease stage			
Stage 1 : Stage 2 : Stage 3 : Stage 4	5 : 22 : 73 : 16		4.3 : 19.0 : 62.9 : 13.8
Combined pathologic findings,			
None : +acute rejection : +drug toxicity : +GN	69 : 11 : 21 : 15		59.5 : 9.5 : 18.1 : 12.9

s-Cr. = serum creatinine level.

2) 면역억제요법의 변경

경증도의 만성거부반응 진단 후 76예(65.5%)에서 면역억제요법을 변경하였다. 이중 49예는 삼중면역억제요법으로 전환하였으며 27예는 항증식제제의 용량을 증가시켰다. 반면에 37예(33.6%)에서는 기존의 삼중면역억제요법을 그대로 유지하였으며, 3예(2.6%)에서는 B형 간염 보균자이거나 재발하는 바이러스 감염자로 이중면역억제요법을 그대로 유지하였다(Table 1).

3) 만성거부반응 진단 후 이식신 생존율

신생검으로 만성거부반응이 진단된 241예에 대하여 진단 후 평균 74.8±44.5개월(1155개월) 동안 추적조사를 시행하였다. 병리학적인 만성거부반응 정도(grade)에 따른 진단 후 이식신 생존율을 살펴보면 중(中)등도군(moderate)(n=41)과 중(重)등도군(severe)(n=26)은 5년 이식신 생존율이 24.1%와 29.6%로 두 군 간에는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 경증도(mild)군(n=116)과는 유의한 차이를 보였다(Fig. 1)(P<0.05). 경증도 만성거부반응군에서는 추적기간 중 총 72예

(62.1%)의 이식신 소실을 확인하였고, 진단 후 1년, 3년, 5년 및 10년 이식신 생존율은 각각 93.1%, 79.7%, 63.6% 및 35.8%이었다(Fig. 1).

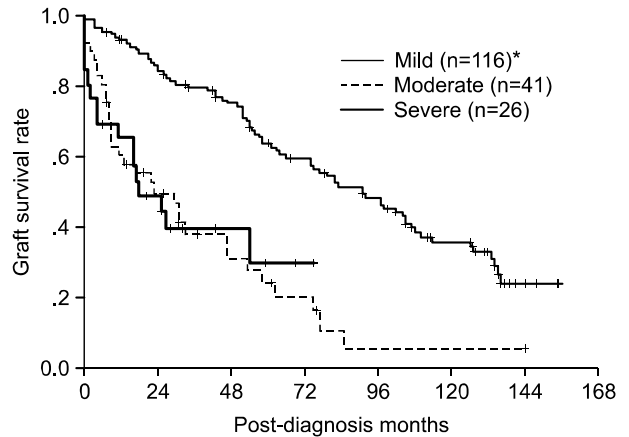


Fig. 1. Post-diagnosis graft survival rate by grade of chronic rejection. \* means P<0.05 versus moderate and severe group.

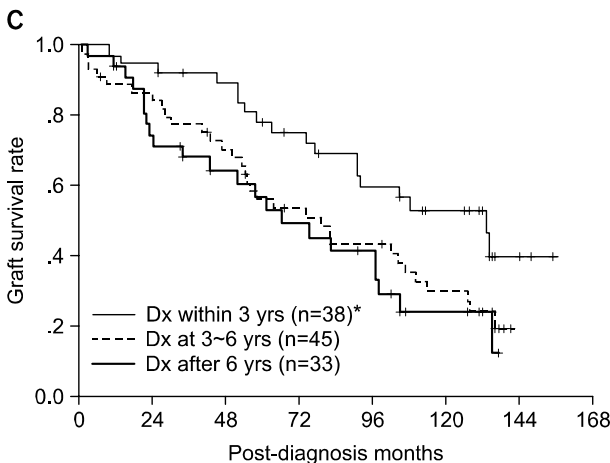
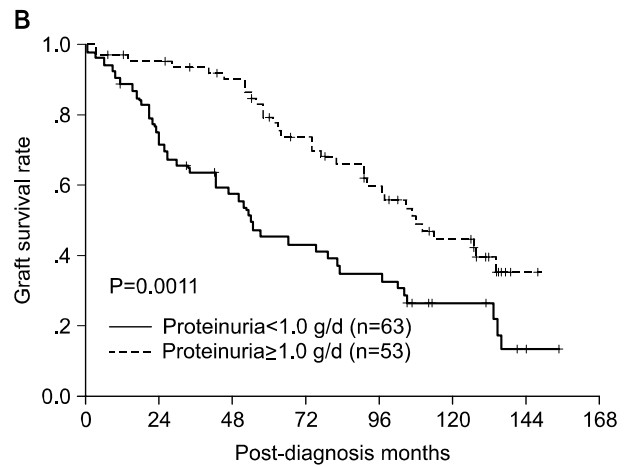
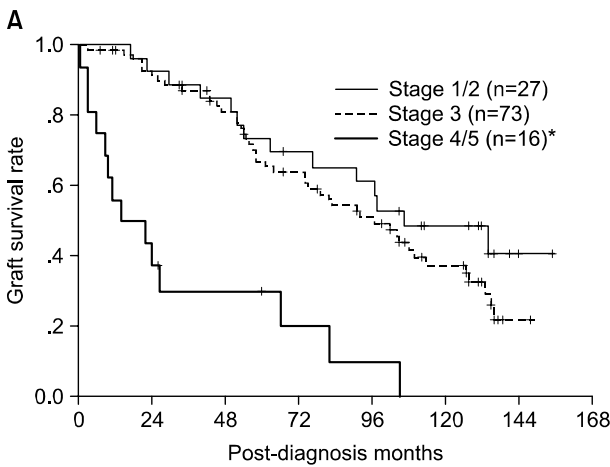


Fig. 2. Post-biopsy graft survival rate by chronic kidney disease stage at biopsy (A), degree of proteinuria (B) and diagnosis timing (C). \* means P<0.05 versus other subgroups in survival analysis.

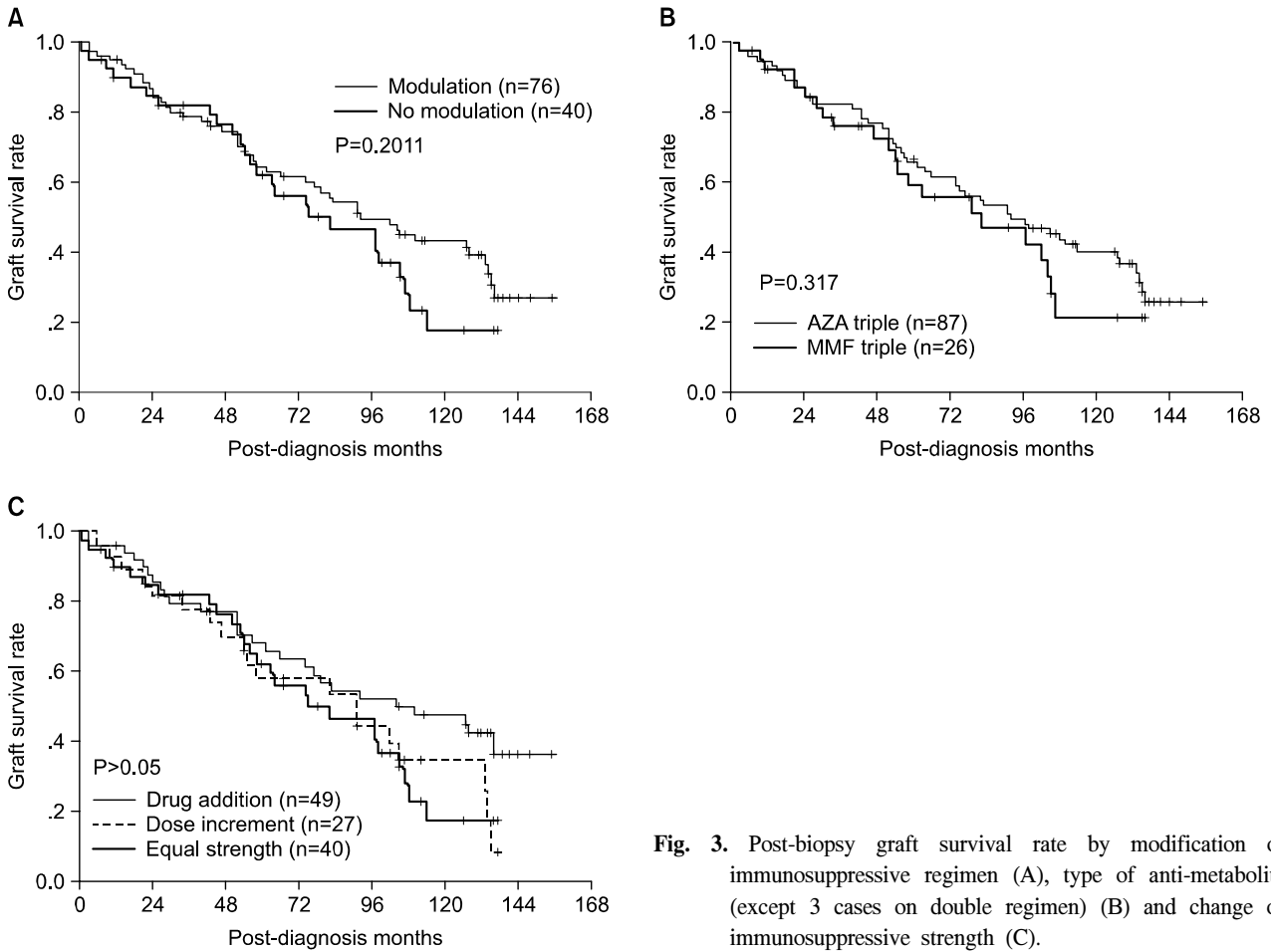


Fig. 3. Post-biopsy graft survival rate by modification of immunosuppressive regimen (A), type of anti-metabolite (except 3 cases on double regimen) (B) and change of immunosuppressive strength (C).

4) 경증의 만성거부반응 진단 후 이식신 생존율에 영향을 미치는 인자들

진단 당시의 이식신 기능 정도(만성신질환 등급), 단백뇨의 동반여부, 이식 후 진단기간 등은 만성거부반응 진단 후 이식신 생존율에 영향을 미치는 인자이었다. 즉 같은 병리학적인 진행 정도임에도 임상적으로 만성신질환 4등급 이상인 경우, 하루 1g 이상의 단백뇨가 동반되는 경우와 이식 후 3년 이후에 발생한 경우에는 진단 후 이식신 생존율이 유의하게 낮았다(Fig. 2). 수여자의 연령과 성별, 조직적합 항원의 적합 정도, ABO혈액형의 일치 정도, 공여자의 종류, 급성거부반응의 경력 등 이식 및 이식 후 임상적인 인자들은 진단 후 이식신 생존율에 유의한 영향을 미치지 않았다. 특히 면역억제요법의 조절은 면역억제제의 변경여부(예 혹은 아니오), 전체 면역억제능의 증가여부(약제의 추가 혹은 용량의 증가 혹은 등가유지) 및 항증식제제의 종류(아자시오프린 혹은 MMF) 등으로 세분하여 만성거부반응 진단 후 이식신 생존율을 비교하였으나, 면역억제제의 조절에 따른 이식신 생존율에 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

진단 후 이식신 생존율에 영향을 미치는 인자에 관한 다

인자분석에서도 진단 당시의 만성신질환 등급, 단백뇨 동반여부와 만성거부반응의 진단시기만이 이식신 생존율에 영향을 미치는 독립인자이었으며, 면역억제제의 변경은 이식신 생존율에 유의한 영향을 미치지 못하였다(Table 3).

고 찰

Banff 93~95분류까지는 만성이식신증에 대한 언급이 없었던 반면에 Banff 97분류부터는 기존의 만성거부반응을 만성이식신증(chronic allograft nephropathy, CAN)과 만성거부반응으로 나누면서 처음 거론되었다.(7) 즉 Banff 97분류에서는 신세뇨관 위축 및 신실질 위축이 있으면서 동시에 혈관변형이 동반된 경우를 만성거부반응(b category)으로, 혈관변형이 동반되지 않는 경우는 만성이식신증(a category)로 구분하였다. 연구자들은 1997년 이전부터 만성거부반응을 신세뇨관/신실질의 변화와 혈관변화를 별도로 기록하여 왔으며 본 연구에서는 만성거부반응의 병리학적인 정의를 신세뇨관 위축과 신실질의 섬유화는 물론 특징적인 혈관변형의 소견이 있는 경우로 국한하였고, 이러한 변화가 전체 표본의 25% 미만인 경우를 경증도(mild)로 분류하

**Table 3.** Risk factors affecting the post-diagnosis graft survival rate, multivariate survival analysis

Variables	Sig.	Odd ratio	95.0% CI for Odd ratio	
			Lower	Upper
Modulation of immunosuppressive regimens, yes	.070	.525	.261	1.054
Strength of immunosuppression, addition or dose increment	.749	.888	.427	1.843
Type of triple regimen, double regimen	.519			
AZA based triple regimen	.684	.618	.061	6.274
MMF based triple regimen	.255	.696	.374	1.299
Acute rejection episodes, none	.815			
One time	.552	.810	.405	1.622
More than 2 times	.644	.777	.266	2.270
Chronic kidney disease stage, stage 1/2	.000			
Stage 3	.905	1.048	.486	2.260
Stage 4/5	.002	5.049	1.805	14.125
Cause of graft biopsy				
Increment of serum creatinine level	.110	1.794	.877	3.673
Proteinuria more than 1 g/day	.002	2.721	1.461	5.066
Gross or microscopic hematuria	.289	.729	.406	1.308
Timing of diagnosis $\geq$ post-transplant 3 years	.003	2.889	1.420	5.879
Recipient age at diagnosis, <35 years old	.892			
35~44 years old	.655	1.171	.586	2.338
More than 45 years old	.721	1.185	.466	3.010
Donor age at transplant, <35 years old	.303			
35~44 years old	.639	.838	.401	1.753
More than 45 years old	.252	1.513	.745	3.071
Pre- or post-transplant diabetes at diagnosis	.237	.653	.323	1.323
Living unrelated or deceased donor	.434	.764	.389	1.500
Degree of HLA mismatching, 0~2 Ag mismatch	.078			
3 Ag mismatch	.064	.498	.238	1.041
4~6 Ag mismatch	.748	.853	.324	2.249
Not identical ABO blood type matching	.299	.660	.301	1.446

였다. 따라서 본 연구대상군은 Banff 97분류에 의하면 만성 거부반응 Grade Ib에 해당한다고 할 수 있다.

만성거부반응의 병리학적인 정도에 따른 이식신의 예후에 현격한 차이가 있음은 많은 보고에서 언급이 되었으며,(13,14) 본 연구결과와 마찬가지로 중(中)등도(moderate) 혹은 Grade II 이상군 간에서는 생존율의 차이가 없으면서도 경증도(혹은 Grade I)과는 유의한 차이를 보이고 있다. 특히 만성거부반응에서 혈관의 변성여부는 이식신 생존여부를 결정하는 중요한 인자로,(15,16) 만성거부반응의 치료나 예방의 목표점으로 간주되고 있다.(17) 따라서 본 연구의 대상군은 병리학적으로 등급이 경중임에도 불구하고 혈관의 변성이 이미 진행된 예로써 혈관변성이 없는 만성이식신증의 예후에 관한 다른 보고와 달리 이식신 생존율이 현저하게 낮았다.(18-20)

만성거부반응 혹은 만성이식신증에 관한 원인을 살펴보면 항원 의존성 손상과 항원 비의존성 손상으로 설명되고 있다. 항원 의존성 손상은 직접 및 간접 항원 인식 경로에 의한 면역반응에서 기원한 급성 거부 반응과 만성적인 임상증상이 없는(subclinical) 거부반응 등이 이에 속한다. 항원 비의존성 손상은 불충분한 네프론(nephron)공급, 허혈 및 재순환 손상, 약물 특히 칼시뉴린 억제제인 사이크로스포린이나 타크로리무스의 독성 등에 의하여 발생한다고 알려져 있으며 이러한 학설 등은 여러 논문에서 증명되고 있다.(5-9) 이외에도 당뇨, 고혈압, 고지혈증 및 거대세포바이러스(cytomegalovirus) 감염 등이 항원 비의존성 손상에 원인이 될 수 있다고 보고되어, 만성거부반응은 여러 원인인에 의한 복합적인 산물로 이해되고 있다.(17,21) 특히 면역억제제와 만성거부반응에 관한 상관관계는 과거와 최근

개념간에는 다소간의 차이가 있었다. 초창기 신이식 후 발생하는 만성거부반응의 주요원인으로서는 낮은 면역억제능에 기인한다고 보고하여 만성거부반응 진단 후 주면역억제제의 용량을 증량하는 치료법이 제시되기도 하였다. 반면에 최근 연구결과에서는 칼시뉴린 억제제의 신독성이 만성거부반응 혹은 만성이식신증을 일으키는 주요 원인으로 제시되고 있다. 이러한 연구에 의하면 칼시뉴린 억제제를 줄이거나 중단하는 경우 신혈류가 개선되고 지질 장애가 해소되면서 만성이식신증이 예방될 수 있음을 보고하였다.(18,22) 그러나 이러한 시도는 역으로 급성 거부반응의 정도가 증가된다는 보고도 있기도 하다.(23) 따라서 후향적 분석인 본 연구에서는 시기별로 주면역억제제의 조절원칙이 다소 차이가 있었음을 인정하나, 칼시뉴린 억제제인 주면역억제제의 용량변화는 실제로 미미하였고, 주요 면역억제제의 변경이 칼시뉴린 억제제를 제외한 다른 면역억제제의 증량을 원칙으로 삼았다는 점을 밝혀두고 싶다.

만성거부반응 후 면역억제제의 조절은 삼중면역억제요법으로 전환한 연구들이 주종을 이룬다.(9) 즉 칼시뉴린 억제제의 사용량을 줄이면서 아자시오프린이나 MMF를 추가하거나 용량을 증량하였다. 특히 MMF는 아자시오프린에 비하여 더 자주 선택되는 면역억제제로 주목 받고 있는데, 그 이유는 MMF가 상대적으로 강한 면역억제력을 가지면서 혈관 평활근 증식이나 섬유화로 대표되는 혈관변성에 억제효과를 가지는 것으로 보고되고 있기 때문이다.(24) 본 연구에서도 면역억제제의 변경유형을 이러한 추세를 반영하여 (1) 면역억제제의 변경 여부, (2) 전체적인 면역억제능의 증가여부, (3) 삼중면역억제요법으로 사용한 항증식제의 종류에 따라서 세분하였다.

병리학적으로 경증의 만성거부반응의 예를 대상으로 한 본 연구에서 면역억제제의 변경은 진단 후 이식신 생존율에 유의한 영향을 미치지 않았다. 물론 본 연구가 후향적 연구라서 3예를 제외한 모든 대상군에서 삼중면역억제요법으로 전환하였고 이에 대한 대조군이 없는 관계로 비교하는 것이 한계가 있는 것이 사실이다. 그럼에도 불구하고 주면역억제제를 그대로 유지한 상태에서 삼중면역억제제로의 전환이나 항증식제의 증량만으로는 이미 진단 당시의 면역억제요법을 그대로 유지한 군과 비교하였을 때 이식신 생존율에는 차이가 없었다. 아울러 1997년 이후부터 사용하기 시작한 MMF를 사용한 군의 생존율이 1997년 이전에도 사용한 아자시오프린 투여군에 비하여 이식신 생존율에 차이가 없는 것은 면역억제제의 변경이 만성거부반응의 진행에 유의한 영향을 미치지 않음을 보여 주고 있다. 면역억제제의 변경이 이식신 예후에 영향을 미친다는 최근 보고는 대부분이 Banff 97분류상 만성이식신증을 대상으로 한 연구로 이식신 생존율 향상보다는 이식신 기능유지에 그 효과가 있다는 점(18-20)에서 본 연구와는 다소 차이는 있다. 특히 본 연구는 후향적인 연구로서 장기적인 이식신 생

존율을 비교하였으며, 만성이식신증보다 진행된 병리소견을 보이는 만성거부반응(Banff 97분류상 Grade Ib)의 예를 대상으로 하였기 때문에 최근의 결과와 차이를 보이는 것으로 판단된다.

본 연구에서 만성거부반응 진단 후 이식신 생존율에 영향을 미치는 인자에 관한 단인자 및 다인자 생존분석을 살펴보면, 같은 병리학적인 진행 정도임에도 불구하고 임상적으로 이식신 기능이 저하되어 있는 경우(만성신질환 4등급 이상), 단백뇨가 동반된 경우 및 만성거부반응이 이식 후 3년 이상 경과 후에 진단된 경우에서 유의하게 낮았다. 이러한 위험인자는 다른 보고에서도 일관되게 보고되고 있다.(13) 특히 이식신의 기능 정도와 단백뇨의 동반여부는 만성거부반응의 진행정도와는 독립적으로 초기 이식신 기능저하와 생존여부를 결정하는 중요한 인자로 인정되고 있다.(13,25)

결론적으로 병리학적으로 혈관변성을 포함한 만성거부반응의 진단 예에서 칼시뉴린 억제제를 기본으로 한 면역억제제의 변경은 이식신 생존율에 유의한 영향을 미치지 않았다. 같은 병리학적인 등급 내에서의 이식신 생존율은 이식신 기능 정도, 단백뇨의 정도 및 진단시기와 같은 임상적인 인자에 의하여 결정되었다.

## 결 론

만성거부반응이 진단된 환자에서 이식신의 생존율에 영향을 미치는 인자는 진단 당시의 이식신 기능정도(만성신질환 4등급 이상), 단백뇨의 동반여부(>1 g/day) 및 이식 후 진단 시기(>이식 후 36개월)로, 면역억제제의 조절은 진단 후 이식신 생존율에 유의한 영향을 미치지 못하였다. 이는 혈관병변을 동반한 만성거부반응으로 진행된 경우에는 기존의 면역억제제로는 만성거부반응의 진행을 효과적으로 억제할 수 없음을 의미한다.

## REFERENCES

- 1) Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg* 1958;148: 343-59.
- 2) Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956;160:277-82.
- 3) Diethelm AG, Deierhoi MH, Hudson SL, Laskow DA, Julian BA, Gaston RS, Bynon JS, Curtis JJ. Progress in renal transplantation A single center study of 3359 patients over 25 years. *Ann Surg* 1995;221:446-57.
- 4) Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablen D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States. 1988 to 1996. *N Engl J Med*

- 2000;342:605-12.
- 5) Dunn J, Golden D, Van Buren CT, Lewis RM, Lawen K, Kahan BD. Causes of graft loss beyond two years in cyclosporine era. *Transplantation* 1990;49:349-53.
  - 6) 이해경, 오창권, 정현주, 이삼열, 최규현, 이호영, 한대석, 김유선, 박기일. 신이식 환자에서의 만성거부반응의 위험인자에 관한 연구. *대한이식학회지* 1994;8:55-9.
  - 7) Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldgerg JC, Grande J, Jalloran PF, Hansen HE, Hartley PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713-23.
  - 8) Paul, LC, Fellstrom B. Chronic vascular rejection of the heart and the kidney-have rational treatment options emerged? *Transplantation* 1992;53:1169-79.
  - 9) Montagnino G, Banfi G, Campise MR, Passerini P, Aroldi A, Cesana BM, Ponticelli C. Impact of chronic allograft nephropathy and subsequent modifications of immunosuppressive therapy on late graft outcomes in renal transplantation. *Nephrol Dial transplant* 2004;19:2622-9.
  - 10) Francois H, Durrbach A, Amor M, Djeflal R, Kriaa F, Paradis V, Charpentier B. The long-term effect of switching from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in chronic renal graft dysfunction compared with conventional management. *Nephrol Dial transplant* 2003;18:1909-16.
  - 11) 박기일, 문장일, 김순일, 김유선. 생체 신이식 환자에서 Mycophenolate Mofetil 추가, 병용 요법의 효과에 대한 전향적 연구. *대한이식학회지* 1997;11:295-300.
  - 12) 강종명, 박진영, 권오정, 이병진, 이광수. 신장 이식에 있어서 Mycophenolate Mofetil (MMF)이 초기 급성 거부 반응의 발생률과 이식신 기능에 미치는 영향. *대한이식학회지* 1999;13:263-8.
  - 13) Freese P, Svalander CT, Molne J, Noden G, Nyberg G. Chronic allograft nephropathy-biopsy findings and outcome. *Nephrol. Dial Transplant. Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2401-6.
  - 14) Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N.Engl J Med* 2003;349:2326-33.
  - 15) Sijpkens YW, Doxiadis II, van Kemenade FJ, Zwinderman AH, de Fijter JW, Claas FH, Bruijn JA, Paul LC. Chronic rejection with or without transplant vasculopathy. *Clin Transplant* 2003;17:163-70.
  - 16) Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Juyoers DR, Cheung E, Allen RD, O'Connell PJ, Chapman JR. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation* 2001;71:515-23.
  - 17) Kang DH, Kang SW, Jeong HJ, Kim YS, Yang CW, Johnson RJ. Transplant graft vasculopathy: an emerging target for prevention and treatment of renal allograft dysfunction. *Yonsei Med J* 2004;45:1053-8.
  - 18) Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H. Withdrawal of Cyclosporine or Tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with CAN. *Am J Transplant* 2004;4:655-62.
  - 19) Dudley C, Pohanka E, Riad H, Dedochova J, Wijngaard P, Sutter C, Silva HT. Mycophenolate mofetil substitution for CsA in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the "creeping creatinine" study. *Transplantation* 2005;79:466-75.
  - 20) Gonzalez Molina M, Seron D, Garcia del Moral R, Carrera M, Sola E, Jeus Alferes M, Gomez Ullae P, Capdevila L, Gentil MA. Mycophenolic mofetil reduces deterioration of renal function in patients with CAN. A follow-up study by the Spanish study Group of CAN. *Transplantation* 2004;77:215-20.
  - 21) Joosten SA, van Kooten C, Paul LC. Pathogenesis of chronic allograft rejection. *Transpl Int* 2003;16:137-45.
  - 22) Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM. Predictors of success in conversion from CNI to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2004;4:1869-75.
  - 23) Afzali B, Taylor AL, Goldsmith DJ. What we CAN do about chronic allograft nephropathy: role of immunosuppressive modulations. *Kidney Int* 2005;68:2429-43.
  - 24) Park J, Ha H, Seo J, Kim MS, Kim HJ, Huh KH, Park K, Kim YS. Mycophenolic acid inhibits PDGF induced ROS and MAPK activation in rat VSMC. *Am J Transplant* 2004;4:1982-90.
  - 25) Kang CM, Kim GH, Lee CH, Kwak JY, Kwon OJ. Analysis of allograft biopsy specimens in renal transplants with proteinuria: is proteinuria a culprit of graft loss. *Transplant Proc* 2005;37:984-6.