

중국에서 신장 이식수술을 받고 귀국한 환자의 문제점

연세대학교 의과대학 ¹외과학교실 및 ²장기이식연구소

이영찬¹ · 허규하¹ · 김현정² · 전경옥² · 김순일^{1,2} · 김유선^{1,2} · 박기일²

Review of Patients who Underwent Renal Transplantation in China

Young Chan Lee, M.D.¹, Kyu Ha Huh, M.D.¹, Hyun Jung Kim², Kyung Ock Jeon², Soon Il Kim, M.D.^{1,2}, Yu Seun Kim, M.D.^{1,2} and Kiil Park²

Department of ¹Surgery and ²The Research Institute for Transplantation, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The number of patients awaiting for renal allograft is continuously increasing as the kidney donors are limited worldwide. Undesirably, for this reason, more and more patients are currently visiting China for renal allograft worldwide, and Koreans are not an exception in this unhappy environment. **Methods:** We analyzed 21 patients who are on follow-up in our hospital after receiving a renal allograft in China and return back to Korea. Surgical complications at the time of their arrival, prevalence of infection and kinds of immunosuppression, and finally their outcome were evaluated. **Results:** Of 21 patients, 15 patients were male. The age ranges from 30 to 62 years old. At the time of their arrival, 14 were on tacrolimus-, and 7 were on cyclosporine-based triple immunosuppression including mycophenolate mofetil (MMF) and steroids. The doses of MMF were different (1~1.5 g/day in 5, 2 g/day in 15, and 2.5 g/day in 1 patient) center to center in China. Most of patients had received daclizmab for once or twice doses during their stay in China. They recommended further doses in Korea. Acute rejection episode was detected in 3

patients 17, 36, and 39 days after operation. All of them recovered completely after steroid pulse therapy. Three patients developed HCV-RNA-PCR positive C-viral hepatitis and 3 patients developed CMV-IgM positive viral infection. Two patients died during the follow-up. One patient died 15 months after operation due to rapid progression of liver failure after acquiring C-viral hepatitis immediately after renal transplantation. The other patient died 39 day after operation due to systemic sepsis caused by *Aureobasidium Pullulans* fungal infection. In 2 patients, significant urinary leakage were developed requiring surgical intervention. **Conclusion:** Patients who had received renal allograft in China and returned back seem to be exposed more likely and easily to infections and surgical complications. Therefore, at the arrival of patients, strict evaluation of viral, fungal infection should be carried out and net amount of immunosuppression should be tailored. (J Korean Soc Transplant 2004;18:61-64)

Key Words: Kidney transplantation, China, Infection, Complication

중심 단어: 신장이식, 중국, 감염, 합병증

서 론

현재 신장이식에서의 5년 생존율은 85~95% (1-3)로 말기 신부전증환자에서의 가장 우수한 치료방법으로 인정받고 있다. 신장이식수술은 장기의 혈관과 요관을 정확하게 단시간에 문합을 해주어야 신장기능이 신속히 회복되는바 이미 요독증에 노출된 환자에서 복잡한 수술과정과 초기에 다량의 면역억제제의 사용 등과 연관되어 수술 후 발생하는 부작용과 합병증 또한 간단하지 않다.(4) 특히 이 시초기에 면역억제제의 대량사용으로 인한 면역기능저하로 여러 가지 군에 감염될 가능성이 높고, 억제되어 있던 군들이 활동을 재개할 수도 있다.(4-7) 이러한 부작용과 합병증의 가능성은 항상 있지만 신장이식 후 생활의 질 향상과 투석에 비해 유병률과 사망률이 감소하는 장점이 있어

책임저자 : 허규하, 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752

Tel: 02-361-5552, Fax: 02-313-8289

E-mail: huhkh@ymc.yonsei.ac.kr

본 연구내용은 2004년도 대한외과학회 춘계학술대회에서 구연되었음.

본 논문은 연세대학교 장기이식연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

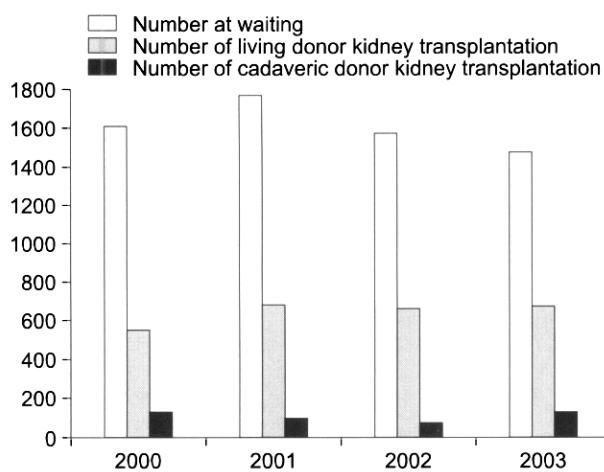


Fig. 1. Number of waiting list and transplant numbers: Data from KONOS(9)

점점 이식받으려는 환자 수는 늘어가고 있다. 그러나 전 세계적으로 공여신장의 수는 한정되어 있고 이식대기자의 수가 이식받는 환자의 수에 비해 더 빠르게 증가하는 추세이다(Fig. 1).(8,9) 최근 이러한 이유로 우리나라라는 물론 외국에서도 중국으로 원정을 가서 이식수술을 받는 예가 증가하고 있는 추세이다.(10) 연구자들은 중국에서 수술을 받고 귀국하여 본원에서 추적치료 중인 환자들을 대상으로 이들이 가지고 있는 의학적인 문제를 검토하였다. 본 연구에서는 윤리적인 문제는 연구대상으로 고려하지 않았다.

방 법

2001년 9월부터 2004년 3월까지 중국으로 원정을 가서 신장이식수술을 시행받고 귀국하여 본원에서 추적검사 중인 21명의 환자를 연구대상으로 하여 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본원 입원 시 수술관련 합병증, 감염증, 그리고 면역억제제의 종류와 용량 등을 조사하였다. 모든 환자에서 신장초음파와 신주사를 시행하여 기능을 확인하였다. 거대세포 바이러스(CMV)감염의 진단은 ELISA 법으로 CMV 항원에 특이하게 반응하는 IgM CMV 항체가 양성인 경우로, C형 간염(HCV)의 감염은 CMV-RNA-PCR 법을 이용 양성인 경우로 정의하였다. 이식 후 당뇨의 진단은 과거에 glucose intolerance가 없었던 환자에서 공복 시 혈당이 126 mg/dL 이상이거나, 식후 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우로 이식 후 인슐린이나 경구 혈당강하제가 필요한 경우로 정의하였다. 급성거부반응의 진단은 임상적 증상, 임상병리검사, 방사선학적 검사를 바탕으로 하였으며 이식신조직검사를 시행한 예는 없었다.

Table 1. Kinds of infection

Infection	No.
CMV infection	3
EBV infection	2
Herpes Zoster	1
Herpes Simplex	2
HCV infection	3
Miliary Tuberculosis	1
Aureobasidium Pullulans	1

결 과

남자가 15명으로 여자 6명보다 많았고 환자들의 연령은 30 ~ 62세(평균 46.8세)였다. 평균 외래 추적검사기간은 13.4개 월이었다. 중국병원에서 발급한 의료소견서에 따르면 신장공여자에 대한 기술은 대체로 불분명하여 대개 급성 뇌손상환자(acute brain injury patient)에서 신장을 적출하였다고 기술되어 있었다. 14명은 tacrolimus, 7명은 cyclosporine microemulsion을 기본 제제로 하여 모두가 mycophenolate mofetil (MMF)과 스테로이드를 포함하는 3제요법을 사용 중이었다. MMF의 용량은 본원에서 사용하는 용량보다 대부분 많아서 매일 1~1.5 g을 사용하는 환자는 5명이었고 15명의 환자는 2 g을 복용 중이었고 1명은 2.5 g을 복용하고 있었다. 기록에 의하면 대부분 IL-2 receptor blocker인 daclizimab을 1~2회 사용하였으며 귀국 후에도 사용을 권장하고 있었다. 2명의 환자에서 요누출(urine leakage)이 발생해 1명은 원위부 요관에 괴사가 있어 요관 방광 재문합 수술을 시행하였고, 1명은 근위부 요관에 작은 천공이 있어 요관의 천공부를 일차봉합하였다. 1명의 환자에서 수술창에 열개가 발생하여 이차봉합하였다. 초음파 검사상 이식받은 신장주위에 액체저류가 7명에서 보였으나 이로 인한 신장기능에 문제는 없었다. 귀국 후 3명에서 급성 거부반응이 각각 수술 후 17일, 36일, 39일에 발생하였고 모두 스테로이드 강타요법으로 잘 회복되었다. 합병증으로 3명에서 HCV-RNA-PCR 양성인 C형 간염이 발생하였으며, CMV-IgM 양성인 감염증도 3명에서 발생하였다(Table 1). 2번째 이식인 경우는 4예가 있었는데 1예는 *Aureobasidium pullulans*에 의한 패혈증으로 사망하였고(11) 1예는 C형간염에 감염되어 간부전과 패혈증으로 인해 사망하였다. 1예는 CMV와 C형간염에 같이 감염되어 만성간염으로 진행되고 있었다. 1예는 CMV 감염이 있었고 서해부에 보웬스질병이 발생하여 절제수술을 받았다(Table 2). 나머지 환자에서는 현재까지 신기능이 잘 유지되고 있다. 이식 후 당뇨가 7예에서 발생하였고 1예는 이식

Table 2. Complications after 2nd transplantation

Name	Sex/Age	Complication
Uhm	M/48	Death by fulminant hepatitis C infection and sepsis Posttransplant DM
Park	M/52	HCV infection, CMV infection
Lee	M/62	Death by Aureobasidium pullulans sepsis
Kwon	M/42	CMV infection Bowen's disease (inguinal area)

전부터 당뇨가 있었다. 이식 후 당뇨가 발생한 5명은 tacrolimus를 사용하였고 2명이 cyclosporine을 사용하였다. 또 수술 전부터 당뇨가 있던 1명은 tacrolimus를 사용하였다. 14명의 환자가 항고혈압약을 복용 중이다.

고 칠

이식 초기의 주 합병증은 주로 수술로 인한 합병증으로 일반적인 외과적 합병증인 출혈, 창상감염, 이식한 혈관문합에 발생하는 합병증과 요관의 재건에 따른 합병증이 있다.(12,13) 백 등(4)의 보고에서 요관 합병증은 3.2%로 이는 무리한 요관재건, 짧은 요관, 요관을 공급하는 혈행의 차단, 수축되고 약한 방광벽 등에 의해 발생할 수 있는데 대부분이 수술술기의 미숙에서 온다고 하였다. 김 등(14)은 3.2%의 요누출을 보고하였다. 결과에서 언급한 2예의 요누출의 경우도 수술술기의 미숙에 의한 것으로 사료된다. 7예(30%)에서 발생한 수술부위 혈종 또는 림프류는 그 크기가 작아 임상적인 의의는 없었다. 이식한 신장이나 요관, 방광을 압박하여 소변배출을 방해하거나 생체징후에 변화를 줄 정도 또는 수혈을 해야 할 정도가 아니면 그대로 두어도 시간이 지나면 대부분 흡수된다. 그러나 압박소견이 있을 때는 즉시 배출시켜 주는 것이 좋다. 작은 크기의 림프류는 대부분 흡수되지만 큰 림프류일 경우에는 단순 흡인 천자 및 경화제 주입, 그리고 복강경을 이용한 배액술 또는 개복 후 배액술로 치료될 수 있다. 대부분의 림프류는 이식신장의 기능이상이나 다른 합병증 없이 호전된다. (15-17)

내과적 합병증으로는 감염이 가장 흔한 합병증인데 정상인에서는 정상적으로 존재하는 균주도 면역 억제된 환자에서는 병원균으로 작용할 수 있다. 이번 연구에서 가장 특징적인 것은 수술 전에는 없던 C형 간염이 3예에서 발생하였다는 것이다. 이 중 한 명은 간부전과 패혈증이 동반되어 수술 후 15개월 만에 사망하였고 2명은 외래 추적검사 중이

나 모두 만성간염 상태였다. Roth 등(18)은 C형 간염이 있는 신장공여자의 신장을 이식받은 수혜자의 56%에서 HCV RNA 양성반응을 보였다고 보고하였다. 본원에서 HCV RNA 양성으로 진단된 3명도 이 같은 경우에 해당될 가능성이 높다. Gorgi 등(19)은 C형 간염이 동반되어 있을 때 이식 후 다른 감염이 동반될 가능성성이 증가하고 면역 억제되지 않은 일반인보다 더 많은 예에서(약 85%) 만성으로 진행될 가능성이 높다고 하였다. 또한 이식 신장에서 거부반응의 원인이 될 수 있고 어떤 경우에는 환자의 생명을 위태롭게 할 수도 있다고 보고하였다. Somsouk 등(20)은 신장이식 후 발생한 C형 간염이 면역억제제를 중단한 후 자연적으로 치료된 예를 보고하였다. CMV에 의한 감염이 또한 문제가 되는데 대부분의 보고에서 tacrolimus나 cyclosporine을 포함한 MMF, 스테로이드를 이용한 3제요법인 경우 MMF를 제외한 tacrolimus와 스테로이드 2제요법인 경우보다 높은 감염률을 보고했다.(21) 본 예들에서 짧은 추적검사 기간에도 불구하고 약 15%의 감염률을 보인 것은 MMF의 용량이 많은 것과도 관계가 있을 것으로 생각된다. 본원에서는 특별한 상황이 아닌 한 MMF는 하루 1~1.5 g을 표준용량으로 하고 있다. MMF의 다른 부작용에는 백혈구감소증과 위장관부작용 등이 있다.(21) 본원에서도 3명에서 백혈구감소증이 나타나 MMF를 일시중지하거나 감량하였다. Tacrolimus가 cyclosporine보다 급성거부반응의 발생률을 감소시키나 신경 합병증과 당뇨를 일으킬 수 있으므로(21,22) 선택에 신중을 요한다. 이식 후 첫 1개월 내에는 이식 전부터 수혜자에게 존재했던 감염이 발현되거나, 수혈과 관련되어 감염된 혈액의 유통,(23) 이식된 장기를 통해 또는 수술 및 여러 가지 치료 장비를 통한 감염이 주로 발생한다. 이 기간에 특히 이런 경로를 통한 기회감염의 빈도를 줄여 주는 것이 면역억제제를 투여하고 있는 수혜자에게는 중요하다. 현재 외래 추적 중인 1예에서 수술 후 22개월 만에 속립성 결핵이 발생하였다. El-Agraudy 등(6)은 결핵에 걸릴 가능성이 면역이 억제된 사람에서 정상인보다 약 10배의 위험이 있고 이들 중 86.7%가 이식 후 1년 이내에 발생한다. 또한 면역기능이 정상인 사람과는 달리 요로결핵이 가장 흔하고 다음으로 흉막, 폐결핵이 흔하다고 보고하였다. EBV-IgM에 양성인 환자가 2예에서 있었고 모두 1달 이내에 발생하였다. 재이식 후 감염률이 높은 것은 스테로이드로 인한 면역력의 저하에 과용량의 MMF가 추가되어 생긴 것으로 생각된다. 신장을 이식받은 환자에서 tacrolimus의 사용이 당뇨의 위험을 높인다고 보고되고 있다.(22,24) 김 등(14)은 6%의 신이식 후 당뇨 발생을 보고하였다. 본원에서는 당뇨가 있는 경우, 가족 중 당뇨의 과거력이 있는 경우, 당뇨의 다른 위험요소가 있는 경우 주로 cyclosporin을 주로 사용하는데 비하여 중국에서 이식받은 환자들은 약 70%에서 tacrolimus를 사용하여 이식 후 당뇨의 발생빈도가 높은 것으로 사료되며 의학적 기준에 근거한 약제의 선택이 필요하다.

결 론

중국에서 신장이식을 받은 환자들은 상대적으로 공여자에 대한 수술 전 평가가 미흡하고 여러 가지 위험 요소에 더 많이 노출되므로 귀국 시 철저하게 감염동태를 파악하고 면역억제제의 종류와 용량을 적극적으로 조정하여야 할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Stijkens YWJ, Doxiadis IIN, Mallat MJK, et al. Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:204-8.
- 2) Droupy S, Blanchet P, Eschwege P, et al. Long-term results of renal transplantation using kidneys harvested from non-heartbeating donors: A 15-years experience. *J Urol* 2003;169: 28-31.
- 3) 박기일, 권기환, 정종주 등. 공여신장교환을 통한 신장이식. *대한이식학회지* 2003;17:69-72.
- 4) 백성규, 조원현, 김형태 등 신장이식 후 발생한 합병증. *대한외과학회지* 2002;63:267-75.
- 5) Radisic M, Lattes R, Chapman JF, et al. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis* 2003;5: 84-93.
- 6) El-Agrandy AE, Refaie AF, Moussa OM, Ghoneim MA. Tuberculosis in Egyptian kidney transplant recipients: study of clinical course and outcome. *J Nephrol* 2003;16:404-11.
- 7) Patterson JE. Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:229-36.
- 8) 김유선, 이종훈, 허규하. 신장이식: 변화와 발전. *대한의사협회지* 2003;46:927-36.
- 9) 2002 연보. KONOS. 2003년 7월.
- 10) Choy BY, Cheng IKP, Chan TM, et al. Comparison of clinical outcomes among renal allograft recipients in Hong Kong in relation to the place of transplant operation. *Transplantation* 1998;30:3633-4.
- 11) 정종주, 권기환, 김창기 등. 중국에서 신장이식을 받은 환자에서 발견된 *Aureobasidium Pullulans* 패혈증. *대한이식학회지* 2003;1:97-100.
- 12) Orlic P, Vukas D, Drescik I, et al. Vascular complication after 725 kidney transplantation during 3 decades. *Transplant Proc* 2003;35:1381-4.
- 13) van Roijen JH, Kirkels WJ, Zietse R, Roodnat JI, Weimar W, Ljzermans JN. Long-term graft survival after urological complications of 695 kidney transplants. *J Urol* 2001; 165:1884-7.
- 14) 김지훈, 이준승, 장상필 등. 서울중앙병원 신장이식의 임상적 분석. *대한신장학회지* 1999;18:974-83.
- 15) Huigol AK, Sundar S, Karunagaran SG, Sudhakar S, Sreenuviva Prasad MA, Ravindran T. Lymphoceles and their management in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35:323.
- 16) Doebe D, Fornara P, Fricke L, Jocham D. Laparoscopic fenestration of posttransplant lymphoceles. *Surg Endosc* 2002; 16:690-5.
- 17) Bischof G, Rockenschaub S, Berlakovich G, et al. Management of lymphoceles after kidney transplantation. *Transpl Int* 1998; 11:277-80.
- 18) Roth D, Zucker K, Cirocco R, et al. Transmission of hepatitis C virus by kidney transplantation: impact of perfusion techniques and course of viremia post-transplant. *Pediatr Nephrol* 1995;9:S29-34.
- 19) Gorgi Y, Ayed K, Ben Abdallah T, Kammoun A, Ben Maiz H. HBV and HCV infection before and after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:2856-7.
- 20) Somsouk MA, Lauer GM, Casson D, et al. Spontaneous resolution of chronic hepatitis C virus disease after withdrawal of immunosuppression. *Gastroenterology*. 2003;124:1946-9.
- 21) Roth D, Colona J, Burke GW, Ciancio G, Esquenazi V, Miller J. Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil for renal allograft recipients. *Transplantation* 1998;65:248-52.
- 22) Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;63:977-83.
- 23) Usta M, Dilek K, Ersoy A, et al. Prevalence of transfusion transmitted virus infection and its effect on renal graft survival in renal transplant recipients. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36: 473-7.
- 24) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes Mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.