

## 간 이식술 후 발생한 급성 신부전에 대한 위험인자 분석

연세대학교 의과대학 내과학교실, <sup>1</sup>신장질환연구소, <sup>2</sup>외과학교실

김홍정 · 한승혁<sup>1</sup> · 김범석<sup>1</sup> · 강신욱<sup>1</sup> · 최규현<sup>1</sup> · 이호영<sup>1</sup> · 한대석<sup>1</sup> · 김순일<sup>2</sup> · 김유선<sup>2</sup>

### Risk Factors for Development of Acute Renal Failure after Liver Transplantation

Hong Jeoung Kim, M.D., Seung Hyeok Han, M.D.<sup>1</sup>, Bum Suk Kim, M.D.<sup>1</sup>, Shin Wook Kang, M.D.<sup>1</sup>, Kyu Hun Choi, M.D.<sup>1</sup>, Ho Yung Lee, M.D.<sup>1</sup>, Dae Suk Han, M.D.<sup>1</sup>, Soon Il Kim, M.D.<sup>2</sup> and Yu Seun Kim, M.D.<sup>2</sup>

Department of Internal Medicine, <sup>1</sup>The Institute of Kidney Disease, <sup>2</sup>Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Acute renal failure (ARF) is one of the common complications after liver transplantation (LT) and could be fatal unless promptly treated. Identification of risk factors is needed to prevent ARF and to attenuate the unfavorable outcomes of ARF after LT. The aim of this study was to analyze risk factors for development of postoperative ARF (between day 0 and day 30 after LT). **Methods:** Total 72 LTs were performed between 1996 and 2005. Sixty six patients' records, excluding 6 patients with preoperative serum creatinine level more than 2.5 mg/dL, were reviewed retrospectively for preoperative, intraoperative, and postoperative variables to compare patients presenting ARF with the remaining patients. **Results:** Postoperative ARF occurred in 36 transplants (54.5%) after LT. Preoperative serum sodium, bilirubin and BUN, creatinine level were higher in ARF group. ARF group had more child-pugh class C, and more episodes of preoperative hepatic encephalopathy. During intraoperative period, anhepatic time was longer and total doses of intraoperative furosemide was larger in ARF group. Also, postoperative blood immunosuppressant level was higher, and postoperative episodes of bleeding and hypotension were more common in ARF group. In multivariate analysis, preoperative child-pugh class C ( $P=0.041$ ), preoperative serum creatinine level ( $\geq 1.0 \text{ mg/dL}$ ,  $P=0.032$ ),

and postoperative episodes of hypotension and bleeding ( $P=0.045$ ,  $P=0.03$  respectively) were identified as risk factors for postoperative ARF. **Conclusion:** This study showed that preoperative renal and liver function, and postoperative hemodynamic condition were independent risk factors for development of ARF after LT. (J Korean Soc Transplant 2005;19:192-197)

**Key Words:** Liver transplantation, Acute renal failure

중심 단어: 간이식, 급성신부전

### 서 론

급성 신부전은 이식거부반응, 감염증, 수술과 관련된 기술적 문제들과 함께 간이식 수술 후에 오는 가장 흔한 합병증의 하나로, 급성신부전의 발생빈도는 급성 신부전을 정의하는 기준의 차이에 따라 간이식을 받은 환자의 약 12~70%로 다양하게 보고되고 있다.(1-7) 또한, 간이식 후에 투석이 필요한 환자는 약 10~18% 정도로 보고되고 있으며,(1) 이 군과 연관된 사망률은 약 39~90%로 매우 높은 것으로 보고되고 있다.(1,2,8)

간이식 후의 신기능 장애를 유발하는 인자들로 이식 전 신기능, 수술 중 또는 수술 후 혈역학적 상태, 면역억제제 또는 신독성 약물의 사용, 이식편 기능장애, 패혈증 등과 같은 원인들이 알려져 있으며,(7,9-12) 장기 공여자의 인자 역시 간이식의 결과에 중요하고 간이식 후의 급성 신부전의 발생에 이차적으로 영향을 줄 수 있다고 알려져 있다.(14) 최근 여러 연구들이 이식 후 신기능 부전이 간이식 후의 생존율에 좋지 않은 영향을 끼치는 것으로 보고하고 있다.(1,13) 또한, 이식 후 급성신부전의 발생은 일단 발생하면 신부전 정도에 따라 이식편 생존율의 차이를 가져오듯이, 간 이식 후에 발생할 수 있는 더 많은 합병증에 대한 예측 인자로써 의미가 있다. 즉, 급성 신부전으로 발전할 수 있는 잠재적 위험인자를 인식하는 것은 간이식 후에 발생하는 급성 신부전을 예방하거나 그 빈도를 감소시키는 데에 도움을 줄 수 있을 것이다. 따라서, 본 연구에서는 본원에서 간이식을 시행 받은 환자들을 대상으로 관련 자료를 후향

적으로 분석하여 간 이식 후 초기 30일 이내에 급성 신부전을 일으키는 데에 기여한 위험 인자들을 분석해 보고자 하였다.

## 방 법

### 1) 대상

1996년 7월부터 2005년 2월까지, 신촌 세브란스병원에서 총 72건의 간이식 수술이 이루어졌다. 이 중 수술 전 혈중 크레아티닌 농도가 2.5 mg/dL 이상인 6명을 제외한 66명의 환자(Table 1)가 본 연구 대상에 포함되어 이에 대한 자료의 후향적 분석이 이루어졌다.

급성 신부전은 이식 전과 이식 후 30일 이내의 혈중 크레아티닌 농도를 비교하여, 이식 전 혈중 크레아티닌 농도가 1.5 mg/dL 미만인 경우는 수술 후의 혈중 크레아티닌 농도가 2배 이상 증가한 경우를, 이식 전 혈중 크레아티닌 농도가 1.5 mg/dL 이상인 경우에는 50% 이상 증가된 경우로 정의하였다(Hitachi 73, Boerthinger Manheim).(8) 이에 따라 환자를 급성 신부전군과 급성 신부전이 발생하지 않은 군으로 분류하였다. 수술 전, 수술 중, 수술 후의 기간으로 나누

어 여러 변수들이 후향적으로 분석되었다. 수술 전 변수로는 성별, 연령, 혈중 요소(mg/dL), 크레아티닌(mg/dL), 칼륨(mEq/L), 나트륨(mEq/L), 총단백(g/dL), 알부민(g/dL), AST (IU/L), ALT (IU/L), 빌리루빈(mg/dL), 혜모글로빈(g/dL), 혈마토크로트(%), 혈소판( $\times 10^9/L$ ), prothrombin rate (%), 복수, 간성분수, 정맥류 출혈 발생 유무, 당뇨 유무, child-pugh classification 등이 포함되었다. 수술과 관련된 변수로는 수술시간(hours), 무간기(anhepatic time, hours), 적혈구 수혈량(packed RBC transfusion, units), 혈소판 수혈량(platelet transfusion, units), 신선동결혈장 수혈량(fresh frozen plasma transfusion, units), 수술 중에 사용된 이뇨제의 양(mg) 등이 포함되었다. 수술 후의 변수로는 수술 후 첫 1개월 동안의 저혈압 발생 유무, 이식 후 1개월간의 면역 억제제의 평균 혈중 농도(nmol/L), 수술 후 출혈 발생 유무, 이식거부반응 유무, 수술 후 감염증의 발생 유무, 혈중 빌리루빈(mg/dL)과 알부민(g/dL) 농도 등이 포함되었다.

### 2) 면역억제요법

면역억제는 tacrolimus (prograf)와 스테로이드를 사용하였다. 수술 2일 전 tacrolimus 0.15 mg/kg와 prednisolone 1 mg/kg로 시작하여, methylprednisolone 1 g을 수술 당일 정맥 내 투여하고 이후 methylprednisolone의 용량을 수술 후 4일까지 1 mg/kg까지 줄인 후에 수술 후 5일째부터 prednisolone으로 전환하여 수술 후 5~30일 사이에 prednisolone 용량을 10 mg까지 점차적으로 줄였다. Tacrolimus는 수술 다음 날부터 다시 0.15 mg/kg로 시작하여 혈중 약물 농도를 추적하면서 10~20 ng/mL의 혈중 농도를 유지하도록 용량을 조절하였다.

### 3) 통계학적 분석

수술 후 1개월 이내에, 급성 신부전이 발생한 군과 발생하지 않은 군간에 통계적 분석이 수행되었다. 양적인 자료(quantitative data)에 대해서는 두 군간의 차이를 보기 위해 독립적 t-test가 사용되었으며, 범주별 자료(categorical data)에 대해서는 두 군간의 빈도수의 차이를 분석하는 데에 chi-square 검정이 사용되었다. 급성 신부전 발생에 대한 위험인자를 알아보는 데에는 logistic regression에 의한 다변수 분석이 사용되었다. 통계적 의미는 P<0.05일 때 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

본 연구에서 급성 신부전은 간이식 후 초기 30일 동안 총 66명 중 36명(54.5%)의 환자에서 발생하였다. 간이식 후 급성 신부전이 발생한 군의 41.7%에서 신기능이 정상으로 회복되었고 16.7%에서 만성 신부전으로 진행하였으며 만성 신부전이 진행한 군의 평균 혈중 크레아티닌 농도는 1.75±

Table 1. Baseline clinical characteristics (n=66)

Sex (M/F)	48 (72.7%)/18 (27.3%)
Age (yrs)	47.1±7.9
BUN (mg/dL)	18.2±17.2
Cr (mg/dL)	1.3±1.1
Potassium (mEq/L)	4.3±0.6
Sodium (mEq/L)	135.4±5.6
Total protein (g/dL)	6.3±0.9
Albumin (g/dL)	2.9±0.5
AST (IU/L)	102.8±159.6
ALT (IU/L)	61.5±91.5
Bilirubin (mg/dL)	10.1±13.9
Ascites	38/66 (57.6%)
Encephalopathy	18/66 (27.3%)
Variceal bleeding	15/66 (22.7%)
DM at preoperation	12/66 (18.2%)
Child-pugh classification	
A or B	33/66 (50%)
C	33/66 (50%)
Hemoglobin (g/dL)	10.6±1.8
Hematocrit (%)	31.4±5.4
Platelet ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	70.7±60.4
Prothrombin time (%)	46.6±20.6
RRT requirement	13/66 (19.7%)
Survival after 1 month from transplantation	
Alive	49/66 (74.2%)
Death	17/66 (25.8%)

**Table 2.** Renal outcome after development of ARF (n=36)

Renal recovery	15 (41.7%)
Progression to CRF	6 (16.7%)
Progression to ESRD	0 (0%)
RRT requirement	13 (33.3%)
HD only	3
Alive	1/3 (33.3%)
Death	2/3 (66.7%)
CRRT only	8
Alive	2/8 (25%)
Death	6/8 (75%)
CRRT & HD	2
Alive	0/2 (0%)
Death	2/2 (100%)
Survival in ARF patients	
Alive	21/36 (58.3%)
Death	15/36 (41.7%)

**Table 3.** Univariate analysis of preoperative variables

	ARF (n=36)	Non-ARF (n=30)	P-value
Sex (M/F)	23/7	25/11	NS
Age (years)	48.2±7.4	45.8±8.4	NS
BUN (mg/dL)	22.6±22.0	12.9±5.4	0.014
Cr (mg/dL)	1.3±0.6	0.7±0.2	<0.001
Potassium (mEq/L)	4.5±0.6	4.1±0.5	NS
Sodium (mEq/L)	133.4±6.6	137.7±2.7	0.001
Total protein (g/dL)	6.2±0.8	6.4±1.0	NS
Albumin (g/dL)	3.0±0.4	2.9±0.6	NS
AST (IU/L)	99.3±126.9	107.1±194.0	NS
ALT (IU/L)	58.9±75.9	64.5±108.6	NS
Bilirubin (mg/dL)	14.2±16.5	5.2±7.5	0.005
Ascites	25/36 (69.4%)	13/30 (43.3%)	NS
Encephalopathy	15/36 (41.7%)	3/30 (10%)	0.005
Variceal bleeding	25/36 (69.4%)	4/30 (13.3%)	NS
Child-pugh C	32/36 (88.9%)	20/30 (66.7%)	0.037
DM	6/36 (16.7%)	6/30 (20%)	NS
Hemoglobin (g/dL)	10.3±1.7	11.0±1.8	NS
Hematocrit (%)	30.5±5.3	32.5±5.4	NS
Platelet ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	73.4±52.4	67.4±69.3	NS
PT (%)	45.8±21.7	47.6±19.5	NS

0.22 mg/dL이었다. 급성 신부전 발생 후 41.7%의 환자가 사망하였지만, 말기 신부전으로 진행하여 지속적으로 투석을 필요로 한 환자는 없었다. 또한 간이식 후 급성신부전이 발생하여 투석을 받은 환자 중, 23.1% (3/13)는 정상 신기능으로 회복되었고, 76.9% (10/13)는 패혈증이나 간기능 부전,

**Table 4.** Univariate analysis of intraoperative variables

	ARF (n=36)	Non-ARF (n=30)	P-value
Operation time (h)	12.3±3.4	11.8±3.1	0.564
Anhepatic time (h)	2.2±1.1	2.1±0.9	0.004
Blood transfusion (units)	15.6±18.5	10.7±22.6	0.334
Platelet transfusion (units)	2.1±7.7	0.8±2.6	0.378
FFP transfusion (units)	16.3±18.5	11.4±20.6	0.314
Furosemide (mg)	38.9±51.2	13.2±12.6	0.006

**Table 5.** Univariate analysis of postoperative variables

	ARF (n=36)	Non-ARF (n=30)	P-value
Hypotension episodes	22/36 (61.1%)	3/30 (10.0%)	0.001
Immunosuppression level (FK 506, ng/mL)	16.7±3.7	14.4±3.3	0.011
Postop bleeding	11/36 (30.6%)	2/30 (6.7%)	0.027
Rejections	6/36 (8.3%)	3/30 (10.0%)	0.720
Bilirubin (mg/dL)	15.2±14.6	9.6±10.4	0.088
Albumin (g/dL)	3.5±1.6	3.5±0.5	0.983
Cr (mg/dL)	3.1±1.3	0.9±0.2	0.001

다장기 부전 등의 이유로 사망하였다(Table 2). 수술 전, 수술 중, 수술 후의 변수와 관련하여 단변수 분석의 결과는 Table 3, 4, 5에 나타내었다. 수술 전 혈중 나트륨(133.4±6.6 mEq/dL vs 137.7±2.7 mEq/dL, P=0.001)과 빌리루빈 농도(14.2±16.5 mg/dL vs 5.2±7.5 mg/dL, P=0.005), 수술 전 평균 혈중 요소 농도(22.6±22 mg/dL vs 12.9±5.4 mg/dL, P=0.014), 혈중 크레아티닌 농도(1.3±0.6 mg/dL vs 0.7±0.2 mg/dL, P<0.001), 간경변의 심한 정도(child-pugh classification C의 비율, 72.2% vs 23.3%, P<0.001)와 간성 혼수의 발생률(41.7% vs 10%, P=0.005)이 급성 신부전이 발생한 군에서 유의하게 더 높았다(Table 3). 급성 신부전이 발생한 군은 수술 중 무간기가 더 길었으며(2.2±1.1 hours vs 2.1±0.9 hours, P=0.004) 수술 중 더 많은 이뇨제를 사용(38.9±51.2 mg vs 13.2±12.6 mg, P=0.006)하였다(Table 4). 이식 후 1개월 이내의 면역 억제제의 혈중 농도가 더 높았으며(16.7±3.7 ng/mL vs 14.4±3.3 ng/mL, P=0.011) 술 후 출혈(30.6% vs 6.7%, P=0.027)과 저혈압의 발생 빈도(61.1% vs 10%, P=0.001)가 더 많았다(Table 5). 단변수 분석에서는 수술 전의 1.0 mg/dL 이상의 혈중 크레아티닌 농도(OR=6.2, P=0.032), child-pugh classification C (OR=4.4, P=0.041), 수술 후의 저혈압 발생 유무(OR=7.0, P=0.045), 수술 후 출혈 발생 유무(OR=8.4, P=0.03)등 4개의 인자들이 급성 신부전의 발생에 대한 예측인자로써 의미있는 것으로 나타났다(Table 6).

**Table 6.** Results of risk factors in multivariate analysis

	OR	CI	P-value
Cr > 1.0 mg/dL (preoperative)	6.22	1.17~33.02	0.032
Child-pugh class C (preoperative)	4.39	1.06~18.13	0.041
Hypotension episode (postoperative)	7.02	1.04~47.23	0.045
Bleeding episode (postoperative)	8.40	1.23~57.35	0.030

## 고 찰

이식된 장기의 일부는 다기능 장기부전, 이식된 장기의 기능 저하, 신장 기능 저하와 수술 중의 기술적 문제 등에 의해 이식 후 초기 기간에 잊게 된다. 신기능 부전은 이식편 상실을 야기하는 위와 같은 다양한 원인들로 인해 발생하며(15) 본 연구에서는 이러한 심각한 합병증을 야기하는 위험인자의 분석에 초점을 맞추었다.

본 연구에서는 간이식을 받은 환자의 54.5% (33/66)가 신기능 부전의 소견을 보였다. 간이식 후 급성 신부전의 발생 빈도는 급성 신부전을 정의하는 기준의 차이에 따라 약 12~70%까지 다양하게 보고되고 있으나,(1-7) 여러 논문에서 50% 이상의 발생 빈도를 보고하고 있어 본 연구에서의 급성 신부전 발생 비율은 이러한 보고들과 일치하는 결과라 할 수 있다. 간이식 후에 약 10~22%의 환자가 투석을 필요로 한다는 보고가 있으며,(1) 이러한 환자 군에서 질병과 관련되어 사망할 확률은 약 30~90%로 매우 높은 것으로 알려져 있다.(1-2,8,22) 본 연구에서는 간이식을 받은 환자 중 19.7% (13/66)가 투석을 필요로 하였고 간이식 후 급성 신부전이 발생하여 투석을 받은 환자 중 76.9% (10/13)의 환자가 사망하였다. 간이식 후 급성 신부전이 발생하여 투석까지 필요로 하는 군에서는 후에 말기 신부전으로 진행할 확률이 증가하며 말기 신부전은 이식 후 약 10년까지 2~10%의 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있다.(18,22) 또한 간이식 후 급성신부전이 발생한 환자 중 생존한 환자의 90%까지도 신기능의 회복을 보이는 것으로 알려져 있는데,(18) 본 연구에서도 간이식 후 급성 신부전이 발생한 군에서 생존한 환자 중 71.4% (15/21)에서 특별한 합병증 없이 정상 신기능을 회복하여, 간 이식 후 발생한 급성 신부전의 예후는 대부분의 경우에서는 양호한 것을 알 수 있었다. 급성 신부전이 발생한 군에서 이식 전 혈중 빌리루빈의 농도가 신부전이 발생하지 않은 군과 비교하여 유의하게 높았는데, 이는 고빌리루빈혈증이 직접적으로 간독성을 나타

내거나, 또는 급성 신부전으로 발전하기 쉬운 유해한 환경을 형성하는 데에 기여하는 것으로 해석할 수 있다.(4) 또한 최근 여러 연구들은 이식 후 신기능 부전이 간이식 후의 생존율에 좋지 않은 영향을 끼치는 것을 보고하고 있다.(1,13) 수술 전 신기능 저하는 일반적으로 간 이식 후의 급성 신부전 발생에 위험인자로 고려되어 왔으며, 여러 연구들(13,16,17,20,29)에서 사망률의 위험인자로 간주되어 왔다. 혈중 크레아티닌 농도는 다른 연구들에 의해서도 간 이식 후 말기 신부전으로의 진행에 예측인자로 제시되어 왔다.(18,19) 그렇지만, Gonwa 등(18)은 간이식을 받은 환자가 말기 신부전으로 진행할 확률은 수술 전 혈중 크레아티닌 농도가 더 높을수록 증가하지만, 간신 증후군(hepatorenal syndrome) 외에 다른 신기능 부전은 간 이식 후의 환자의 생존율에는 큰 영향이 없다고 보고하였다.(20) 또한, Fisher 등(19)은 수술 후 1년 뒤의 혈중 크레아티닌 농도가 신부전으로 진행하는데에 있어서 독립적인 위험인자임을 보여주었다. 이와 비슷하게, Lafayette 등(29)은 환자의 예후에 있어서 이식 전 신기능의 영향을 분석하였고, 혈중 크레아티닌 농도 > 1.0 mg/dL인 것이 간 이식 후 사망과 급성 신부전에 대한 강력한 예측 인자임을 보여주었다. 그러나, 간경변 환자에게 있어서 좋지 않은 영양 상태와 감소된 근육량 때문에 혈중 크레아티닌 농도는 사구체 여과율(GFR)에 대한 적절한 지표가 될 수 없으며, 혈중 요소도 간경화 환자에서 GFR을 평가하는데 사용될 수는 있지만, 이 또한 GFR 측정 지표로써 신뢰 할 수 없다. 혈중 요소는 부족한 식이 섭취와 감소된 간의 합성기능 때문에 감소될 수 있고, 위장관 출혈이나 증가된 분해대사(catabolism)에 의해 상승될 수 있기 때문이다. 따라서, 수술 전 신기능 평가는 다소 논의의 여지가 있고, 제거연구(clearance study, inulin 또는 radionuclide)가 정확한 평가를 위해서 필수적이다. 본 연구에서는 수술 전 신기능 평가에 있어 제거연구를 적용하지 못하고, 혈중 요소, 크레아티닌만을 가지고 분석하였기 때문에 이 점이 본 연구의 제한점으로 생각된다.

Child-pugh class C가 이식 후 급성 신부전 발생의 예측인자로 의미있게 나와 이식 전의 간기능 저하가 심할수록 이식 후 급성 신부전 발생 가능성이 증가함을 알 수 있었다. 이와 함께, 수술 전의 나트륨 농도가 급성 신부전 발생 군에서 더 낮은 것이나, 이식 전 간성 혼수가 있었던 환자의 비가 더 높은 것 등은 단변수 분석에서는 유의한 차이를 보였지만, 다변수 분석에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않아 이들이 각각 독립적으로 급성 신부전에 대해 영향을 준다기보다는 전반적인 이식 전 간 기능의 저하가 이식 후 급성 신부전 발생에 영향을 줄 수 있다는 것을 의미하는 것으로 해석할 수 있다.

또한, 급성 신부전이 발생한 군에서 더 긴 무간기(anhepatic time)를 보였으며, 수술 중 더 많은 이뇨제를 사용한 것으로 나타났고, 수술 후 1개월 이내에 발생한 출혈과 저

혈압의 빈도가 더 많았으며, 이식 후 1개월간의 평균 혈중 면역억제제의 농도가 더 높은 것으로 나타났다. 급성 신부전 발생 군에서 수술 중의 무간기(anhepatic time)가 길었던 것은, 이는 간이식 수술시 무간기(anhepatic time) 동안에는 간문맥, 하대정맥과 같은 여러 혈관들을 차단하게 되어 혈역학적 장애가 초래되고 정맥 순환이 멀어져 신정맥으로의 혈액 유출량 역시 감소하게 됨으로써 신장 기능 저하가 초래되기 때문으로 설명할 수 있다. 최근에는 간이식 시술 방법으로 수술 중 혈역학적 불안정성을 최소화하기 위한 여러 새로운 수술 방법들이 시도되고 있으며, 이로 인한 이식 후 신부전의 발생률 역시 줄어드는 추세이다. 수술 중 더 많은 이뇨제를 사용한 것은 신기능 부전에 의한 체액 과다로 더 많은 이뇨제를 사용했을 가능성, 신기능 부전으로 인해 소변량이 감소하여 상대적으로 더 많은 이뇨제를 사용하게 되었을 가능성 또는 더 많은 이뇨제를 사용한 결과 체액 부족 현상이 발생하여 이로 인해 신부전이 초래되었을 가능성 등을 생각해 볼 수 있다. 최근 간이식 수술에 있어서 상당히 발전된 수술기술에도 불구하고, 여전히 복잡한 과정으로 인해 과다 출혈로 인한 저혈압, 순환의 불안정성, 수술시간의 연장 등 수술 중의 여러 요소들이 허혈성 신손상을 일으킨다는 보고들이 있다.(22-26)

간 이식 후의 신기능 부전은 흔히 수술 중의 혈역학적 환경, 수술 중 지연된 간 기능의 회복, 부적절한 수액공급, 또는 약물의 신독성 등과 연관된다. 수술 진행 중 출혈로 인한 실혈, 또는 혈액 응고 장애, 이식편 재판류 후의 저혈압 등과 같은 여러 인자들이 간 이식 수술 동안 혈역학적 불안정을 초래할 수 있다.(19,20)

또한, 수술 후에 체액 과다 또는 체액 부족, 심한 감염, 반복적인 거부반응(2,22)과 많은 신독성 약물(cyclosporine A, FK506, aminoglycoside, imidazoles, acyclovir 등)의 사용(21,26,27) 등은 수술 후의 급성 신부전을 일으키는 많은 요인들 중의 일부이다. 수술 후 1개월 이내에 발생한 출혈과 저혈압의 빈도가 이식 후 신부전이 발생한 군에서 더 많은 것은 출혈이나 저혈압 등의 사건이 신장을 포함한 장기들을 허혈성 상태로 만들어 그 결과 신부전이 초래되는 것으로 설명할 수 있을 것이다.

이식 후 1개월간 추적한 평균 혈중 면역 억제제의 농도가 이식 후 급성 신부전이 초래된 군에서 더 높은 것은 신기능이 저하된 상태에서 면역억제제의 배출이 상대적으로 저하되어 그 결과 혈중 면역 억제제의 농도가 상승하였을 것으로 생각해 볼 수 있다. 신독성은 면역억제 치료와 연관된 가장 심각한 부작용 중의 하나로, 이는 간 이식 후의 높은 사망률과 일치한다는 보고가 있다.(2) 감소된 간 기능은 싸이클로스포린 A 또는 FK506 대사를 감소시키고 혈중 약물 농도를 높이기 때문에 수술 후의 이식편의 기능이상은 이식 초기에 신독성을 초래할 수 있다.(5,6) 더욱이, 요세관과 혈관 간질세포에 대한 싸이클로스포린 A와 tacrolimus

(FK506)의 직접적 독성,(7) 신장혈장유출량과 사구체 여과율(GFR)은 싸이클로스포린 A와 tacrolimus (FK506) 약물 혈중 농도와 연관되어진다.(9) Calcineurin 억제제, 특히 싸이클로스포린 A의 신독성은 고형장기를 이식 받은 환자에서 말기 신부전의 한 원인으로 알려져 있으며,(28) Gonwa 등(20)은 초기 면역억제제로 싸이클로스포린 A를 사용한 간 이식 환자에서 사구체 여과율이 약 40% 감소하였다고 보고하였다. Tacrolimus (FK506) 또한 신독성을 가지며, 최근 연구들은 두 약물간의 신독성이 비슷하다고 보고하고 있다.(18,21) 또한 Platz 등은 싸이클로스포린 A와 tacrolimus (FK506)을 면역억제제로 사용한 환자간에 초기와 후기 신독성의 발생률이 비슷하였다고 보고하였다.(21) 본 연구에서 환자들은 면역억제제로 tacrolimus (FK506)를 사용하였고, 단변수 분석에서 이식 후 1개월간 측정한 혈중 면역억제제의 농도가 급성 신부전 발생군에서 유의하게 높았던 것은 위와 같은 연구 보고들과 일치하는 결과라고 할 수 있다.

본 연구에서 위와 같은 요인들 중, 단변수 분석뿐 아니라 다변수 분석에서도 급성 신부전의 예측인자로 의미있게 나타난 것은 수술 전 혈중 크레아티닌 농도( $OR = 6.2, P=0.032$ )와 child-pugh classification C ( $OR=4.4, P=0.041$ ), 수술 후 저혈압( $OR=7.0, P=0.045$ )과 출혈성 사건의 발생( $OR=8.4, P=0.03$ )이었다. 즉, 앞에서도 언급한 것과 같이 간경화 환자의 신기능을 평가하는 데에 있어 본 연구에서 혈중 요소, 크레아티닌을 기준으로 한 것은 다소 논란의 여지가 있으나, 이식 전 신기능의 저하가 간이식 후의 신부전 발생의 위험인자라는 것은 앞에서 언급한 여러 연구들(13,16-19,29)의 결과와 일치하는 것으로 이식 전 신기능 저하는 간 이식 후의 급성 신부전 발생의 독립적 예측인자임을 확인할 수 있었다. 또한, child-pugh classification C인 환자의 비율이 단변수 분석 뿐 아니라 다변수 분석에서도 두 군간에 의미있게 차이를 보여 이식 전 간기능 저하가 이식 후 급성 신부전의 발생에 독립적 예측 인자로 작용하는 것을 알 수 있는데, 단변수 분석 결과 이식 후 급성 신부전이 발생한 군에서 수술 전 혈중 나트륨 농도가 더 낮은 것이나 이식 전 간성 혼수가 있었던 환자의 비율이 더 높은 것 등은 이식 전 전반적 간기능 저하와 연관되어 나타날 수 있는 현상들로써 이 또한 이식 전 간 기능 저하가 이식 후 급성 신부전 발생에 영향을 줄 수 있다는 것을 뒷받침하는 것으로 해석할 수 있다. 즉, 이와 같은 결과들을 통해 이식 전 간기능과 신기능 저하 정도가 심할수록 간이식 후의 급성 신부전의 발생 가능성이 증가하는 것을 알 수 있었다. 또한 수술 후 초기 1개월 이내에 저혈압이나 출혈성 사건의 발생은 급성 신부전이 발생할 가능성을 의미있게 증가시키는 것으로 나타나 이들이 이식 후 급성 신부전 발생의 독립적 예측인자로 작용함을 알 수 있었는데, 이는 이와 같은 사건들이 혈역학적 불안정 상태를 초래하고 신장을 포함한 여러 장기들을 허혈성 상태로 만들어 그 결과 급성 신부전의 위험을

높이는 것으로 해석할 수 있다.

## 결 론

간 이식 후에 발생하는 급성 신부전은 간 이식 후 가장 중요하고 심각한 합병증 가운데 하나이다. 간 이식 후에 급성 신부전으로 진행하는 데에는 여러 요소들이 연관되며, 이는 환자의 예후와 사망률에 영향을 줄 수 있다. 여러 요소들이 단변수 분석에서 의미가 있었지만, 수술 전 혈중 크레아티닌 농도( $OR=6.2$ ,  $P=0.032$ )와 child-pugh classification C ( $OR=4.4$ ,  $P=0.041$ ), 수술 후 저혈압( $OR=7.0$ ,  $P=0.045$ )과 출혈성 사건의 발생( $OR=8.4$ ,  $P=0.03$ )만이 이식 후 급성 신부전의 발생에 대한 독립적인 예측인자로 나타났다. 따라서 간 이식 수술 전에는 간기능과 신기능을 최대한 안정화시켜야 하며, 수술 전 간기능과 신기능, 수술 중과 수술 후 기간 동안의 혈역학적 환경은 간 이식 후 급성 신부전이 발생하는 데에 독립적인 위험인자임을 확인할 수 있었다.

## REFERENCES

- 1) Danovitch GM, Wilkinson AH, Colonna JO, Busutti RW. Determinants of renal failure in patients receiving orthotopic liver transplants (Abstract). *Kidney Int* 1987;31:195-8.
- 2) McCauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Pusclett JB. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 1990; 55:121-8.
- 3) Dawson JI. Acute post-operative renal failure in obstructive jaundice. *Ann R Coll Surg* 1968;42:163-81.
- 4) Shear L, Kleinerman J, Gabuzda G. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Med* 1965;39:199-209.
- 5) Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K. Adverse effects associated with the use of FK506. *Transplant Proc* 1991;23:3105-8.
- 6) Abu-Elmagd K, Fung JJ, Alessiani M. The effect of graft function on FK506 plasma levels, dosages, and renal function, with particular reference to the liver. *Transplantation* 1991; 52:71-7.
- 7) Moutabarril A, Ishibashi M, Kameoka H. In vitro FK 506 kidney tubular cell toxicity. *Transplant Proc* 1991;23:3137-40.
- 8) Isfutani M, Wilkowski M, Stevenson W, Pruitt T. Outcome of patients requiring hemodialysis after liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1762-3.
- 9) Tauxe WN, Mochizuki T, McCauley J, Starzl TE, Jain A, Charroon M. A comparison of the renal effects (ERPF, GFR, and FF) of FK506 and cyclosporine in patients with liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:3146-7.
- 10) Mason J. Occasional survey: the pathophysiology of Sandimmune (cyclosporine) in man and animals. *Pediatr Nephrol* 1990;4:554-74.
- 11) Lake KD. Management of drug interactions with cyclosporine. *Pharmacotherapy* 1991;11:110-8S.
- 12) Distant DA, Gonwa TA. The kidney in liver transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:129-36.
- 13) Baliga P, Merion RM, Turcotte JG, et al. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery* 1992;112: 704-10.
- 14) Grazi GL, Jovine E, Frena A, et al. Influence of donor data on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;5:2483-4.
- 15) Rimola A, Gavaler HS, Schade R. Effects of renal impairment on liver transplant. *Gastroenterology* 1987;93:148-56.
- 16) Cuervas-Mons V, Millan I, Gavaler JS, Stazl TE, Van Thiel DH. Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986;6:922-7.
- 17) Rimola A, Gavaler JS, Schoade RR, el-Lankany S, Starzl TE, Van Thiel DH. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987;93:48-56.
- 18) Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, et al. End stage renal disease (ESRD) following orthotopic liver transplantation (OLTx) utilizing calcineurin based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001;72:1934-9.
- 19) Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation* 1998;66: 59-66.
- 20) Gonwa TA, Mai ML, Melton LB. Renal replacement therapy and orthotopic liver transplantation: the role of continuous veno-venous hemodialysis. *Transplantation* 2001;71:1424-8.
- 21) Platz KP, Mueller AR, Blumhardt G, et al. Nephro-toxicity following orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506. *Transplantation* 1994;58:170-8.
- 22) Jindal RM, Popescu I. Renal dysfunction associated with liver transplantation. *Postgrad Med J (Engl)* 1995;71:513-24.
- 23) Dibona GF. Renal neural activity in hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1984;25:841-53.
- 24) Cabezuelo JB, Ramirez P, Acosta F, et al. Prognostic factors of early acute renal failure in liver transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:254-5.
- 25) Gainza FJ, Valdivieso A, Quintanilla N, et al. Evaluation of acute renal failure in the liver transplantation perioperative period: incidence and impact. *Transplant Proc* 2002;34:250-1.
- 26) Thomas G, Kelly S, Norris O, et al. Acute renal failure in orthotopic liver transplantation. *Irish J Med Science* 1996;165: 271-3.
- 27) Chen CL, Chen YS, De Villa VH, et al. Minimal blood loss living donor hepatectomy. *Transplantation* 2000;69:2580-6.
- 28) Wilkinson AH. Renal failure in the recipients of non-renal solid organ transplants. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1136-44.
- 29) Lafayette RA, Pare GS, Schmid CH, King AG, Rohrer RJ, Nasraway SA. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. *Clin Nephrol* 1997;48:159-64.