

Banff 분류법을 이용한 신장이식 거부반응에서 조직학적 진단과 이식신의 예후

연세대학교 의과대학 외과학교실, 병리학교실* 및 내과학교실**
연세대학교 의과대학 장기이식연구소

오창권 · 김용일 · 정현주* · 최규현** · 이호영**
이삼열[‡] · 한대석** · 김유선 · 박기일

= Abstract =

Clinical Validity of Banff Schema in Patients with Biopsy-proven Acute or Chronic Rejection after Renal Allografts

Chang Kwon Oh, M.D., Yong Il Kim, M.D. Hyeon Joo Jeong*, M.D.,
Kyu Hun Choi**, M.D. Ho Yung Lee**, M.D., Samuel Lee, M.D.[‡],
Dae Suk Han**, M.D., Yu Seun Kim, M.D. and Kiil Park, M.D.

Departments of Surgery, Pathology and Internal Medicine**
Institute for Transplantation Research, Yonsei University College of Medicine*

The international standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection was established in Banff, Canada on August 1991 to promote international uniformity in reporting of renal allograft pathology, facilitate the performance of multicenter trials of new therapies in renal transplantation. In this schema acute and chronic rejection were graded by the histologic severity of rejection. The author examined the clinical status (serum creatinine, delta creatinine, the amount of urinary protein excretion) at the time of biopsy and graft survival after biopsy according to the grading of rejection to assess the clinical validity of Banff schema in patients with biopsy-proven graft rejection. In the patients with biopsy-proven chronic rejection, the serum creatinine ($p=0.0046$) and delta creatinine ($p=0.0025$) were statistically correlated to the grading of chronic rejection. The histologic severity of chronic rejection has no impact on the amount of urinary protein. The amount of urinary protein excretion is closely linked to the type of associated glomerular lesions such as transplant glomerulopathy or membranous glomerulonephritis with which the patients had nephrotic range proteinuria.

In 18 patients with biopsy-proven acute rejection, the clinical correlation was statistically not significant in this study.

In the patients with mild degree chronic rejection, superimposed acute rejection on chronic rejection has poorer prognosis than chronic rejection without acute component.

Key Words: Banff working classification, Renal allograft

[‡]현주소: 강동 성심병원 외과

서 론

신장이식 수술후 이식신의 예후에 가장 많은 영향을 미치는 거부반응의 진단은 임상적인 경과, 혈청학적 검사, 소변검사, 도플러 초음파, renogram, 이식신장에서의 조직생검검사등이 사용된다. 급성거부반응의 경우 요량의 감소, 발열, 이식신의 압통 및 종대등의 임상적 소견과 혈중 creatinine치의 상승으로 의심할 수 있으며 초음파검사상 이식신의 단면적으로⁵⁶⁾, 도플러를 이용하여 이식신 혈관의 저항계수(resistive index)와 신 주체 부종(pyramidal swelling)의 변화로 진단에 도움이 되기도 한다^{38, 39, 40, 46, 55)}. 만성거부반응의 경우 대부분 임상적 증상이 없이 점진적인 이식신기능의 저하로 혈중 creatinine치의 증가와 초음파 검사상 경미한 저항계수의 증가를 보일 수 있으나 진단적인 가치는 적다고 알려져 있다⁴⁰⁾. 이러한 기존의 검사방법들은 이식신의 거부반응과 감별하여야 하는 cyclosporine 신독성, 사구체신염, 고혈압성 신증, 당뇨병성신병변등으로 인한 신기능저하를 구별하기 어려우며, 거부반응의 확진도 불가능하다.

이식신에서의 거부반응의 확진은 조직생검으로 이루어지며, 1968년 Mathew 등⁴⁷⁾이 처음으로 이식신생검을 시행한 이후로 그 방법에 많은 변형이 있어 최근에 생검총(biopsy gun)이 개발되어⁴⁸⁾ 초음파 유도하에 비교적 안전하게 생검이 시행될 수 있다. 이식신의 조직생검의 적응증은 신기능의 저하(혈중 creatinine치의 증가), 단백뇨(24시간 1 gram이상의 단백뇨), 혈뇨등이며 이러한 경우 조직생검의 병리소견은 급성 또는 만성거부반응, cyclosporine 신독성, 사구체신염, 당뇨병성신병변등의 다양하고 정확한 진단이 가능하다⁵⁹⁾. 이식신의 기능소실의 가장많은 원인이 되는 이식신의 거부반응^{60, 61)}은 조직생검으로 확진될 수 있으며, 거부반응이 진단된 경우에도 거부반응의 정도와 이식신의 손상정도는 다양할 수 있다. 이러한 거부반응의 다양한 정도를 단일화하기 위하여 1991년 8월에 Canada, Banff에서 Banff Working Classification이 제정되었으며, 이는 급성 혹은 만성거부반응의 정도에 따라 등급을 설정하였다⁶⁴⁾. 이러한 등급은 병리조직학적 조직의 손상 및 거부반응의 정도를 반영한 것으로 생검당시의 이식신기능의 상태나 생검후 이식

신의 예후등 임상적 측면의 연관성은 보고된 바 없다.

이에 본 연구는 Banff 분류법에 따라 급성 혹은 만성거부반응성의 정도를 재 분류하여 이를 조직생검 당시의 이식신 임상적 상태와 생검이후 이식신의 임상적 경과와 예후를 조사하여, Banff 분류에 따른 병리학적 등급의 임상적 유용성을 평가하며 거부반응에 따르는 이식신의 예후를 보다 정확하게 추정할 수 있도록 한다.

대상 및 방법

1982년 12월부터 1993년 6월까지 연세대학교 부속 세브란스병원에서 신장이식수술을 시행받고 추적관찰 중 신기능의 저하(혈중 creatinine치의 상승), 단백뇨(24시간 1 gram이상), 혈뇨등이 있어 이식신 조직생검을 하여 급성, 만성거부반응이 진단된 157예에서 조직소견을 Banff분류법에 따라 재 등급하여 생검당시의 신기능과 생검이후 이식신의 생존율을 비교한다.

1. 생검 조직의 병리학적 Banff분류

가. 급성거부반응

- (1) 경계의 변화(Borderline change): 매우 경미한 급성거부반응
혈관내벽에 변화가 없으며 신세뇨관 단면에 4개 이하의 단핵구 침윤이 있는 경우
- (2) Grade I: 경도의 급성거부반응
신 간질에 유의한 단핵구 침윤이 있으며 세뇨관 단면에 4개이상의 침윤이 있는 경우
- (3) Grade II: 중등도의 급성거부반응
가) 신 간질에 유의한 단핵구 침윤이 있으며 세뇨관 단면에 10개이상의 침윤이 있는 경우
나) 경도나 중등도의 혈관 내벽의 염증이 있는 경우
- (4) Grade III: 고도의 급성거부반응
가) 심한 혈관염이나 혈관 평활근의 괴사가 있는 경우
나) 신 간질에 괴사나 출혈의 소견이 있는 경우

나. 만성거부반응

- (1) Grade I
가) 경도의 이식 사구체신증

표 1. Banff분류에 따르는 급성 및 만성거부반응의 빈도

만성거부반응 \ 급성거부반응	없음	Borderline	Grade I	Grade II	합계
없음	0	2	9	7	18
TA, IF ¹	19	2	3	0	24
Grade I	82	6	11	0	99
Grade II	13	0	1	0	14
Grade III	2	0	0	0	2
합계	116	10	24	7	157

1. TA, IF: tubular atrophy and interstitial fibrosis

혈관변화나 사구체의 변화가 없이 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축의 소견만 있는 경우

나) 경도의 신간질 섬유화와 신세뇨관의 위축

(2) Grade II

가) 중등도의 이식 사구체신증

나) 중등도의 신간질 섬유화와 신세뇨관의 위축

(3) Grade III

가) 고도의 이식 사구체신증

나) 고도의 신간질 섬유화와 신세뇨관의 위축

2. 대상환자의 이식신 조직생검 소견의 Banff 분류에 따른 급성 및 만성거부반응의 빈도

대상 157예에서 (표 1) 경계의 변화(Borderline change)를 포함하여 급성거부반응의 소견이 있던 18예와 만성거부반응이 있던 97예, 급성 및 만성거부반응의 소견이 동반된 예를 조사하였으며 본 연구에서는 고도의 급성거부반응의 예는 없었다. 급성거부반응의 진단은 대부분 임상적 경과, 혈청학적 검사, 초음파검사등으로 진단하여 치료를 결정하였으며 조직 생검에 의존한 경우는 매우 적었다(18예).

만성거부반응의 조직학적 진단에서 혈관변화나 사구체의 변화가 없이 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축의 소견만 있는 경우 비특이적인 소견이지만 이식신의 생검당시 임상적 지표와 생검이후 이식신 예후를 만성거부반응의 소견이 있던 경우와 비교하기 위하여 포함하였다.

3. 조직병리학적 등급과 비교할 임상적 지표

가. 이식수술후 조직생검까지의 기간

나. 조직생검당시의 혈중 creatinine치와 혈중

creatinine의 상승 정도

다. 24 시간 단백뇨의 정도

라. 생검후 이식신의 생존율

생검조직의 병리학적 등급과 임상적 지표의 비교는 ANOVA test, Life table survival의 통계적 방법을 적용하여 검증하였다.

결 과

1. 만성거부반응이 있었던 116예에서의 Banff 분류에 따른 임상적 지표

혈관변화나 사구체의 변화가 없이 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축의 소견만 있는 경우(TA, IF; tubular atrophy and interstitial fibrosis)와 만성거부반응이 있었던 116예에서 각 등급간에 이식후 생검까지의 기간을 보면 이식후 기간이 길어질수록 조직손상과 거부반응의 정도가 심해지는 경향을 보였다(표 2). 생검당시의 혈중 creatinine치는 조직손상과 거부반응 정도가 심할수록 유의하게 증가하며, 혈중 creatinine의 상승정도도 유의하였다(표 3).

생검당시의 24시간 요단백량은 조직손상과 거부반응 정도에 관련성이 적었으며(표 4) 만성거부반응에 동반된 사구체 병변중 막성사구체신염(평균 7.33 gram/24 시간)이나 이식 사구체신증(평균 4.26 gram/24 시간)에서 다량의 단백뇨가 배출되었다(표 5).

이식신의 생존율은 조직학적 등급간에 유의한 차이가 있어 조직변화의 정도가 심할수록 예후가 불량하였

표 2. 이식후 생검까지의 기간¹⁾

	예	기간
TA, IF ³	19	24.389±3.117
Grade I	82	43.826±2.689
Grade II	13	55.623±6.624
Grade III	2	96.400±11.100

1. 단위는 개월이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.
2. $p=0.0060$
3. TA, IF: tubular atrophy and interstitial fibrosis (혈관변화나 사구체의 변화가 없이 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축의 소견만 있는 경우)

표 3. 생검당시 혈중 creatinine²와 creatinine상승(delta creatinine)¹⁾

	예	혈중 creatinine ²	delta creatinine ³
TA, IF ⁴	19	1.711±0.129	0.358±0.0272
Grade I	82	2.055±0.662	0.592±0.0319
Grade II	13	3.446±0.533	1.931±0.0316
Grade III	2	3.850±0.250	2.050±0.0424

1. 단위는 mg/dl이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.
2. $p=0.046$
3. $p=0.0071$
4. TA, IF: tubular atrophy and interstitial fibrosis (혈관변화나 사구체의 변화가 없이 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축의 소견만 있는 경우)

표 4. 생검당시 24시간 요단백량¹⁾

	예	24시간 요단백량
TA, IF ³	19	2.832±0.937
Grade I	82	1.671±0.248
Grade II	13	1.531±0.276
Grade III	2	7.050±3.850

1. 단위는 gram/24 hour이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.
2. $p=0.4760$
3. TA, IF: tubular atrophy and interstitial fibrosis (혈관변화나 사구체의 변화가 없이 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축의 소견만 있는 경우)

표 5. 만성거부반응과 동반된 사구체 병변에 따른 생검당시 24시간 요단백량¹⁾

	예	24시간 요단백량
사구체 병변이 없는 경우	85	1.405±0.208
분절성 사구체병변	14	1.664±0.257
막성 사구체신염	3	7.333±2.941
이식사구체 신증	7	4.257±1.366
IgA 신증	7	1.571±0.694

1. 단위는 gram/24 hour이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.
2. $p=0.0145$

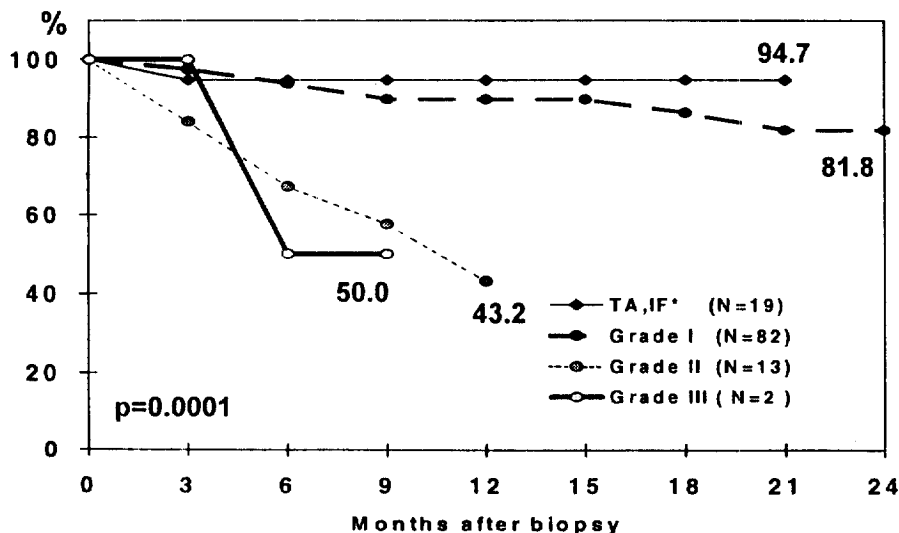


그림 1. 만성거부반응의 등급에 따른 생검후 이식신 생존율(N=116).

*TA, IF: tubular atrophy and interstitial fibrosis

혈관변화나 사구체의 변화없이 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축의 소견이 있는 경우

다(그림 1).

2. 급성거부반응이 있었던 18예에서의 Banff분류에 따른 임상적 지표

급성거부반응의 진단은 대부분 임상적 경과, 혈청학적 검사, 초음파검사등으로 진단하여 치료를 결정하였으며 조직 생검에 의존한 경우는 매우 적어 통계적 유의성은 없었다. 급성거부반응이 있었던 18예에서 각 등급간에 이식후 생검까지의 기간과는 통계학적 유의성이 없으며(표 6) 생검 당시의 혈중 creatinine과 creatinine의 상승정도(표 7), 24시간 단백뇨의 정도(표 8)도 유의성이 없었다. 생검이후 이식신의 생존율은 각 등급간에 유의한 차이가 없었다(그림 2).

표 6. 이식후 생검까지의 기간¹⁾

	예	기간
Borderline	2	33.800±2.300
Grade I	9	25.000±5.605
Grade II	7	15.843±4.479

1. 단위는 개월이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.
2. p=0.3594

3. 경도의 만성거부반응이 있던 예에서 급성거부반응의 동반유무에 따른 임상적 지표

경도의 만성거부반응이 있던 예에서 급성거부반응의

표 7. 생검당시 혈중 creatinine치¹⁾와 creatinine상승(delta creatinine)²⁾

	예	혈중 creatinine ²⁾	delta creatinine ³⁾
Borderline	2	2.050±0.050	0.650±0.020
Grade I	9	2.911±0.431	1.067±0.186
Grade II	7	2.457±0.334	1.114±0.075

1. 단위는 mg/dl이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.
2. p=0.832
3. p=0.0627

표 8. 생검당시 24시간 요단백량¹⁾

	예	24시간 요단백량
Borderline	2	0.850±0.050
Grade I	9	4.367±1.695
Grade II	7	2.600±1.195

1. 단위는 gram/24 hour이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.
2. p=0.1004

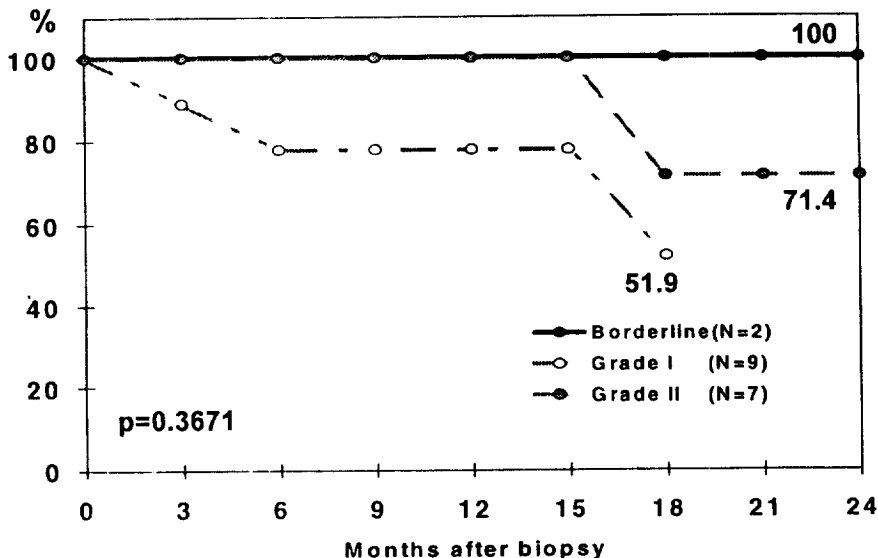


그림 2. 급성거부반응의 등급에 따른 생검후 이식신 생존율(N=18).

동반유무에 따른 이식후 생검까지의 기간을 보면 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며(표 9) 생검당시의 혈중 creatinine치는 급성거부반응의 소견이 동반된 경우 유의하게 높았으며, 혈중 creatinine의 상승정도도 유의하였다(표 10).

생검당시의 24시간 요단백량은 급성거부반응이 동반된 경우 유의하게 많은 단백뇨가 배출되었다(표 11).

경도의 만성거부반응의 소견과 동반된 급성거부반응이 있는 경우 스테로이드 강타요법등으로 급성거부반응에 대한 치료를 하였으며 생검이후 이식신의 생존율은 생검이후 6개월간 급성거부반응이 없는 경우에 비

표 10. 생검당시 혈중 creatinine치¹와 creatinine상승(delta creatinine)²

	예	혈중 creatinine ²	delta creatinine ³
만성거부반응의 소견만 있는 경우	82	2.055±0.073	0.592±0.002
급성거부반응의 소견이 동반된 경우	11	2.636±0.233	1.017±0.120

1. 단위는 mg/dl이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.
2. p=0.0348
3. p=0.0273

표 9. 이식후 생검까지의 기간

	예	기간
만성거부반응의 소견만 있는 경우	82	43.826±2.689
급성거부반응의 소견이 동반된 경우	11	34.000±6.394

단위는 개월이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.
p=0.1785

표 11. 생검당시 24시간 요단백량¹

	예	24시간 요단백량
만성거부반응의 소견만 있는 경우	82	1.671±0.248
급성거부반응의 소견이 동반된 경우	11	3.327±0.976

1. 단위는 gram/24 hour이고 그 값은 평균±표준오차로 나타냄.
2. p=0.0145

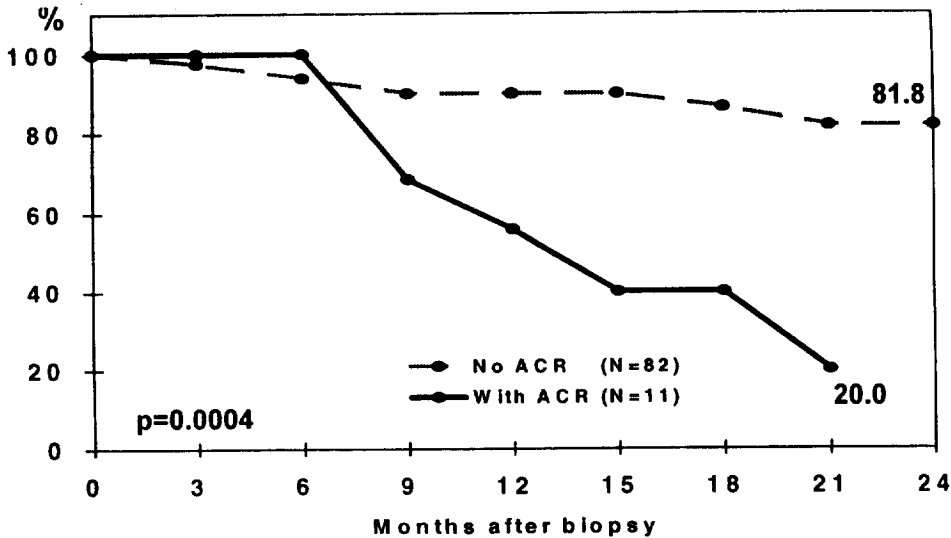


그림 3. 경도의 만성거부반응이 있는 예에서 급성거부반응의 동반유무에 따른 생검후 이식신 생존율(N=93).
NoACR: 만성거부반응의 소견만 있는 경우
With ACR: 급성거부반응의 소견이 동반된 경우

하여 비슷하였으나 6개월이후에는 현저히 저하되어 만성거부반응의 유사한 정도의 조직손상이 있더라도 급성거부반응의 소견이 동반된 경우 예후가 불량하였다(그림 3).

고 찰

신장이식수술후 이식신 기능소실의 원인중 급성거부반응이 11%, 만성거부반응이 24%로 보고되어 환자의 사망으로 인한 이식신 기능소실을 제외하면 가장많은 원인이 되고있다⁶³. 임상적으로 급성거부반응의 경우 조기진단과 치료로 이식신의 기능을 회복할 수 있으나 만성거부반응의 경우 사체공여자로부터의 신이식의 경우 15~30%정도로, 생체공여자로부터의 신이식의 경우 2~10%의 빈도로 발생하는데 아직도 그 원인과 기전이 밝혀지지 않고 있으며 그 치료도 없는 실정이다.

급성거부반응의 진단은 요량의 감소, 발열, 이식신의 압통 및 종대등의 임상적 소견과 혈중 creatinine치의 상승으로 의심할 수 있으며 초음파검사상 이식신의 단면적으로⁵⁶, 도플러를 이용하여 이식신 혈관의 저항계수(resistive index)와 신추체의 부종(pyramidal swelling)의 변화로 진단에 도움이 되기도 한다^{38, 39, 40, 46, 53}. 만성거부반응의 경우 대부분 임상적 증상이 없이 점진적인 이식신기능의 저하로 혈중 creatinine치의 증가와 초음파 검사상 경미한 저항계수의 증가를 보일 수 있으나 진단적인 가치는 적다고 알려져 있다⁴⁰. 이러한 기존의 검사방법들은 이식신의 거부반응과 감별하여야 하는 cyclosporine 신독성, 사구체신염, 고혈압성 신증, 당뇨병성신병변등으로 인한 신기능저하를 구별하기 어려우며, 거부반응의 확진도 불가능하다. 만성거부반응의 확진과 감별진단에는 이식신의 조직 생검이 필요하며 생검의 적응증은 점진적인 신기능의 저하(혈중 creatinine의 상승), 24시간 1 gram이상의 단백뇨 배출로 하여 조직생검을 시행하였다.

급성거부반응 조직학적 소견은 신간질의 임파구 침윤과 신세뇨관염(tubulitis)의 소견과 혈관염의 소견으로 진단되며 만성거부반응의 경우 신세뇨관의 위축, 신간질의 섬유화, 혈관내벽의 섬유성 증식, 사구체의 경화등의 소견으로 진단된다.

진단당시 급성, 만성 거부반응의 조직학적 소견에서

조직손상 및 거부반응의 정도는 다양할 수 있으며 이러한 거부반응의 다양한 정도의 기준을 단일화 하기 위하여 1991년 8월에 Canada Banff에서 Banff Working Classification이 제정되었으며, 이는 급성 혹은 만성거부반응의 정도에 따라 등급을 설정하였다⁶⁴. 급성거부반응의 분류는 신간질의 염증세포 침윤과 신세뇨관염, 혈관염의 정도에 따라 경계의 변화(Borderline change), Grade I(mild), Grade II(moderate), Grade III(severe)의 등급으로 나뉘며, 만성거부반응의 분류는 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축, 사구체 병변에 따라 Grade I(mild), Grade II(moderate), Grade III(severe)의 세 등급으로 나뉘어져 있다.

본 연구에서는 혈관변화나 사구체의 변화가 없이 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축의 소견만 있는 예들을(TA, IF: tubular atrophy and interstitial fibrosis) 만성거부반응의 소견이 있던 경우와 비교하기 위하여 포함하였다.

만성거부반응의 진단에 있어 조직학적 소견에 따르는 감수성(sensitivity)과 특이성(specificity)에는 약간씩의 차이가 있어 생검소견상 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축의 소견이 85%이상에서 보인다고 하여 감수성은 높으나⁶⁵, 혈관변화나 사구체의 변화가 없이 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축의 소견만 있는 경우 비특이적인 소견으로 만성거부반응뿐 아니라 cyclosporine 신독성, 고혈압성 신증, 감염등이 있는 경우 이러한 소견을 보일수 있어 특이성이 낮다고 할 수 있다⁵⁸. 이에 비하여 혈관내벽의 섬유성증식등의 혈관변화는 대부분 만성거부반응의 소견으로 진단에 특이성이 있으나 생검상 발견되지 않는 경우가 있어 감수성이 낮으며, 이식 사구체신증(transplant glomerulopathy)은 더욱 민감도가 낮다고 알려지고 있다⁶⁵. 만성거부반응의 진단에 특이성과 감수성이 높은 조직 소견으로 신간질의 섬유화와 신세뇨관 위축의 소견과 동반되어 신세뇨관 주위 모세혈관의 전자현미경상 기저막변화와 섬유아세포의 증식양상으로 도움을 얻을 수 있다고 하였다⁶⁵.

본 연구에서는 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축만의 소견이 있던 예에서 생검당시의 이식신 상태와 생검이후 이식신의 생존율에 있어서 정도의 만성거부반응이 있던 예에 비하여 양호하였다. 신간질의 섬유

화와 신세뇨관의 위축의 소견은 비특이적이나 만성 거부반응의 소견과 함께 Chronic Allograft Damage Index(CADI)로 등급하여 평가할 수도 있다³⁵⁾.

만성 거부반응의 조직학적 등급은 생검 당시의 혈중 creatinine이나 혈중 creatinine의 상승 정도와 연관성이 있으나 단백뇨의 정도에는 만성 거부반응의 정도에 관련되지 않고 만성 거부반응과 동반된 사구체병변에 연관되어 만성 사구체신염이나 이식 사구체신증(transplant glomerulopathy)이 동반된 경우 다량의 단백뇨를 보이고 있다.

급성 거부반응의 경우에 있어서는 조직학적 등급에 따른 임상적인 연관성은 없는 것으로 보이나 대부분의 급성 거부반응의 진단은 임상적 증상이나 혈청학적 검사, Doppler 초음파 검사 등으로 진단하여 치료를 결정하였으며 조직 생검에 의존된 경우는 매우 적어 본 연구의 대상에서 급성 거부반응의 소견만 있었던 18예의 통계적 의의가 없었다.

경도의 만성 거부반응의 소견과 동반된 급성 거부반응이 있는 경우 급성 거부반응에 대한 치료를 하였으며 생검 이후 이식신의 생존율은 생검 이후 6개월간 급성 거부반응이 없는 경우에 비하여 비슷하였으나 6개월 이후에는 현저히 저하되었다. 만성 거부반응의 유사한 정도의 조직 손상이 있더라도 급성 거부반응의 소견이 동반된 경우 예후가 불량하며 이에 대한 설명은 보고된 바 없으나 만성 거부반응의 유발인자로 반복적인 급성 거부반응이나 매우 경미한 정도의 급성 거부반응으로 보고되기도 한다²⁾.

결 론

Banff 분류법에 따라 급성 혹은 만성 거부반응의 정도를 재 분류하여 조직학적 등급이 생검 당시 이식신의 상태를 반영하는지 평가하며 생검 후 이식신의 예후를 보다 정확하게 추정할 수 있는지 알아보기 위하여 연세대학교 부속 세브란스병원에서 신장이식수술을 시행받고 추적 관찰 중 이식신 조직 생검을 하여 급성이나 만성 거부반응의 소견이 있었으며 생검 이후 최소 6개월간의 추적 관찰이 시행된 157예에서 조직 소견을 Banff 분류법에 따라 재 등급하여 생검 당시의 신기능과 생검 이후 이식신의 생존율을 비교하였다.

대상 환자 157예 중 만성 거부반응이 116예에서, 급성

거부반응이 18예에서 있었으며, 23예에서는 급성 및 만성 거부반응의 소견이 동반되었다.

1) 혈관 변화나 사구체의 변화가 없이 신간질의 섬유화와 신세뇨관의 위축의 소견만 있는 경우와 만성 거부반응의 소견이 있던 116예에서 수술 후 생검까지의 기간이 길수록 심한 정도의 만성 거부반응의 조직 변화가 있었다($p=0.0060$). 만성 거부반응의 조직학적 등급에 따라 생검 당시의 혈중 creatinine 수치 및 생검 전의 혈중 creatinine의 상승(Δ creatinine)도 각각 $p=0.0046$, $p=0.0025$ 로 유의한 차이 보여 생검 당시의 이식신 상태를 유의하게 반영하였다.

단백뇨의 정도는 조직학적 등급에 따라 차이가 없었으나 동반된 사구체의 병변과 매우 밀접하여 만성 사구체신염, 이식 사구체신증(transplant glomerulopathy)이 동반된 경우, 현저하였다. 생검 이후 이식신의 생존율은 조직학적 등급에 따라 유의한 차이를 보였다.

2) 급성 거부반응만의 소견이 있었던 18예에서는 조직학적 등급이 이식신의 임상적 상태를 반영하지 못하였다.

3) 경도의 만성 거부반응의 소견이 있던 예에서 급성 거부반응의 소견이 동반된 경우 이식신의 1년 생존율이 56.0%로 급성 거부반응이 없던 경우 89.8%에 비해 현저한 차이를 보였다($p=0.0004$).

이상의 결과로 만성 거부반응의 조직학적 등급은 혈중 creatinine 상태와 이식신의 예후에 밀접한 연관성을 가지고 있으며 단백뇨는 동반된 사구체 병변에 따라 차이가 있었다. 급성 거부반응의 조직학적 등급은 그 예가 적어 판단하기 어려웠으나 만성 거부반응과 동반된 경우 이식신의 예후와 연관이 있어 급성 거부반응의 치료를 적극적으로 시도할 필요가 있다.

REFERENCES

- 1) Almirall J, Sole M, Campistol JM, Muntane J, Bru C, Oppenheimer F, Andreu J, Revert L: Clinical usefulness of conventional fine needle aspiration cytology in kidney transplantation-influence of different immunosuppressive protocols. *Transplantation Proceedings* 24(1): 71-2, 1992
- 2) Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL,

- Payne WD, Gores P, Gruessner R, Najarian JS: *Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. Transplantation* 55: 752-757, 1993
- 3) Ardenne AJ, Dunnill MS, Thomson JF, McWhinnie D, Wood R, Morris PJ: *Cyclosporin and renal graft histology. J Clin Pathol* 39: 145-151, 1986
- 4) Axelsen RA, Seymour AE, Mathew TH, Canny A, Pascoe V: *Glomerular transplant rejection: a distinctive pattern of early graft damage. Clinical Nephrology* 23(1): 1-11, 1985
- 5) Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DER, Gores PF, Gruessner RWG, Arrazola L, Najarian JS: *Relationship between early vs late acute rejection and onset of chronic rejection in kidney transplantation. Transplantation Proceedings* 25(1 Pt 2): 910-1, 1993
- 6) Belitsky P, Gupta R: *Minicore needle biopsy of kidney transplants: a safer sampling method. Journal of Urology* 144(2 Pt 1): 310-1, 1990
- 7) Bergmann L, Roper L, Bow LM, Hull D, Bartus SA, Schweizer RT: *Late graft loss in cadaveric renal transplantation. Transplantation Proceedings* 24(6): 2718-9, 1992
- 8) Bogan ML, Kopecky KK, Kraft JL, Holladay AO, Filo RS, Leapman SB, Thomalla JV: *Needle biopsy of renal allografts: comparison of two techniques. Radiology* 174(1): 273-5, 1990
- 9) Bohman SO, Wilczek HE, Reinholt FP, Willebrand EV, Hayry P: *Immunopathological patterns in long-term renal allografts. Transplantation* 51(3): 610-3, 1991
- 10) Boschiero LB, Saggin P, Galante O, Prati GF, Dean P, Longo M, Ancona G: *Renal needle biopsy of the transplant kidney: vascular and urologic complications. Urol Int* 48: 130-133, 1992
- 11) Burdick JF, Beschorner WE, Smith WJ, McGraw D, Bender WL, Williams GM, Solez K: *Characteristics of early routine renal allograft biopsies. Transplantation* 38(6): 679-684, 1984
- 12) Burdick JF, Kittur DS: *Factors affecting early diagnosis of organ allograft rejection. Transplantation Proceedings* 23(4): 2047-51, 1991
- 13) Calconi G, Maresca MC, Amici G, Bertolone G, Mordacchini M, Arrigoni G, D'Annibale A, Chiara G, Vianello A: *Core biopsy of the transplanted kidney using 1.1-mm needles: results and comparison with the Tru-Cut technique. Nephron* 61: 487-8, 1992
- 14) Campistol JM, Almirall J, Oppenheimer F, Ricart MJ, Vilardell J, Andreu J: *Glomerular disease after kidney transplantation. Transplantation Proceedings* 22(5): 2275-6, 1990
- 15) Chen HF, Wu JP, Luo HY, Daloz PM: *Reversal of ongoing rejection of allografts by rapamycin. Transplantation Proceedings* 23(4): 2241-2, 1991
- 16) Deane C, Cowan N, Giles J, Walters H, Rifkin I, Severn A, Parsons V: *Arteriovenous fistulas in renal transplants: color Doppler ultrasound observations. Urologic Radiology* 13(4): 211-7, 1992
- 17) Delaney V, Ling BN, Cambell WG, Bourke JE, Fekete PS, O'Brien DP, Taylor AT, Whelchel JD: *Comparison of fine-needle aspiration biopsy, Doppler ultrasound, and radionuclide scintigraphy in the diagnosis of acute allograft dysfunction in renal transplant recipients: sensitivity, specificity, and cost analysis. Nephron* 63: 263-272, 1993
- 18) deSouza NM, Reidy JF, Koffman CG: *Arteriovenous fistulas complicating biopsy of renal allografts: treatment of bleeding with superselective embolization. American Journal of Radiology* 156: 507-510, 1991
- 19) Farnsworth A, Horvath JS, Hall BM, Sheil AR, Tiller DJ, Duggin GG: *Renal biopsy morphology in renal transplantation: a comparative study of the light-microscopic appearances of biopsies from patients treated with cyclosporin A or azathioprine prednisone and antilymphocyte globulin. Am J Surg Pathol* 8: 243-252, 1984
- 20) First MR, Vaidya PN, Maryniak RK, Weiss MA, Munda R, Fidler JP, Penn I, Alexander JW: *Proteinuria following transplantation: correlation with histopathology and outcome. Transplantation* 38(6): 607-611, 1984
- 21) Foster MC, Morgan AG, Wenhan PW, Cotton RE, Rowe PA, Blamey RW, Burden RP: *The late results of renal transplantation and the importance of chronic rejection as a cause of graft loss. Annals of the Royal College of Surgeons of England* 71: 44-47, 1989
- 22) George EA, Salimi Z, Wolverson MK, Garvin PJ: *Assessment of renal allograft pathology by scintigraphic and ultrasound index-markers.*

- Clinical Nuclear Medicine* 16(6): 394-8, 1991
- 23) Goncalves LF, Manfro R, Rauber L, Edelweiss M, Prompt C: *Evaluation of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of acute renal transplant dysfunction. Transplantation Proceedings* 24(6): 3083-4, 1992
 - 24) Gonzalez-Posada JM, Castro CG, Torres A, Lorenzo V, Losada M, Hernandez D, Maceira B, Salido E: *Activation markers in late rejection of kidney allografts: fine needle aspiration biopsy analysis. Transplantation Proceedings* 24(1): 65-6, 1992
 - 25) Grant EG, Perrella RR: *Wishing won't make it so: duplex Doppler sonography in the evaluation of renal transplant dysfunction. American Journal of Roentgenology* 155(3): 538-9, 1990
 - 26) Gray DW, Richardson A, Hughes D, Fuggle S, Dunnill M, Higgins R, McWhinnie D, Morris PJ: *A Prospective, randomized, blind comparison of three biopsy techniques in the management of patient after renal transplantation. Transplantation* 53(6): 1226-1232, 1992
 - 27) Hanas E, Larsson E, Fellstrom B, Lindgren PG, Andersson T, Busch C, Frodin L, Wahlberg J, Tufveson G: *Safety aspects and diagnostic findings of serial renal allograft biopsies, obtained by an automatic technique with a midsize needle. Scand J Urol Nephrol* 26: 413-420, 1992
 - 28) Hartmann A, Charania B, Sund S, Holdaas H, Fauchald P, Flatmark A: *Interstitial nephritis with extensive calcium deposits as a cause of renal allograft failure. Nephrology, Dialysis, Transplantation* 6(12): 984-8, 1991
 - 29) Hayry P, Willebrand EV, Lautenschlager I: *Transplant aspiration cytology: applications to kidney and liver transplantations. Transplantation Proceedings* 23(2): 1760-1, 1991
 - 30) Hayry P, Willebrand EV, Lautenschlager I, Taskinen E, Krogerus L: *Diagnosis of rejection: role of fine-needle aspiration biopsy. Transplantation Proceedings* 22(6): 2597-600, 1990
 - 31) Heemann UW, Tullius SG, Schumann V, Tilney NL: *Neutrophils and macrophages are prominent in the pathophysiology of chronic rejection of rat kidney allografts. Transplantation Proceedings* 25(1 Pt 2): 937-8, 1993
 - 32) Howard RJ, Pfaff WW, Brunson ME, Ramos EL, Peterson JC, Croker BP, Scornik JC, Parris CJ, Fennell RS: *Delayed graft function is associated with an increased incidence of occult rejection and results in poorer graft survival. Transplantation Proceedings* 25(1 Pt 2): 884, 1993
 - 33) Hughes DA: *Fine-needle cytology in the monitoring of human renal allograft progress. Immunology Letters* 29: 147-152, 1991
 - 34) Isoniemi H, Willebrand EV, Krogerus L, Taskinen E, Ahonen J, Hayry P: *The effect of donor age on kidney graft function and on histopathological findings. Transplantation Proceedings* 24(1): 328-9, 1992
 - 35) Isoniemi H, Krogerus L, Willebrand EV, Taskinen E, Ahonen J, Hayry P: *Histopathologic findings in well-functioning, long-term renal allografts. Kidney International* 41: 155-160, 1992
 - 36) Jennerholm S, Backman U, Bohman SO, Hemmingsson A, Nyman R: *Magnetic resonance imaging of the transplanted kidney. Correlation to function and histopathology. Acta Radiologica* 31(5): 499-504, 1990
 - 37) Jones B, Trevillian P, Hibberd A, White K: *De novo crescentic glomerulonephritis in a renal transplant. American Journal of Kidney Diseases* 16(5): 501-3, 1990
 - 38) Kaveggia LP, Perrella RR, Grant EG, Tessler FN, Rosenthal JT, Wilkinson A, Danovitch GM: *Duplex Doppler sonography in renal allografts: the significance of reversed flow in diastole. American Journal of Roentgenology* 155 (2): 295-8, 1990
 - 39) Kelcz f, Pozniak MA, Pirsch JD, Oberly TD: *Pyramidal appearance and resistive index: insensitive and nonspecific sonographic indicators of renal transplant rejection. American Journal of Roentgenology* 155(3): 531-5, 1990
 - 40) Kenneth JW, Taylor, Marks WH: *Use of Doppler imaging for evaluation of dysfunction in renal allograft. American Journal of Radiology* 155: 536-537, 1990
 - 41) Kier H, Hansen HE, Oslen S: *The predictive value of percutaneous biopsies from human renal allografts with early impaired function. Clinical Nephrology* 13(2): 58-63, 1980
 - 42) Kiss D, Landmann J, Mihatsch M, Huser B, Brunner FP, Thiel G: *Risks and benefits of*

- graft biopsy in renal transplantation under cyclosporin-A. *Clinical Nephrology* 38(3): 132-4, 1992
- 43) Koselj M, Rott T: Immunoglobulin A nephropathy in renal transplant recipient. *Transplantation Proceedings* 24(6): 2762-4, 1992
- 44) Koselj M, Rott T, Vizjak A, Kveder R: IgA nephropathy as a donor-transmitted disease in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 23(5): 2643-6, 1991
- 45) Lebron R, Wilson D, Vergne-Marini P, Velez R, Nesser D, Marcus P, Zaatari G, Kaakour M, Dickerman R: Correlation between simultaneous fine needle aspiration biopsy and core biopsy in renal transplants. *Transplantation Proceedings* 23(2): 1762-3, 1991
- 46) Leimenstoll G, Engemann R, Grigat KP, Bartholdy A, Niedermayer W: Duplex ultrasound: monitoring of rejection episodes of renal allografts. *Transplantation Proceedings* 22(4): 1392-4, 1990
- 47) Mathew TH, Kincaid SP, Eremir J, Marshall VC: Percutaneous needle biopsy of renal homografts. *Med J Aust* 1: 6-7, 1968
- 48) Merkel FK, Silver B: Automated biopsy device for renal transplant monitoring. *Transplantation Proceedings* 24(5): 1882-1885, 1992
- 49) Mobb GE, Veitch PS, Bell PRF: Are serum creatinine levels adequate to identify the onset chronic cyclosporine A nephrotoxicity? *Transplantation Proceedings* 22(4): 1708-10, 1990
- 50) Mowry J, Marik J, Cohen A, Hogg R, Sahney S, Ettenger R: Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with high-dose cyclosporine A and plasmapheresis. *Transplantation Proceedings* 25(1 Pt 2): 1345-6, 1993
- 51) Neild GH, Taube DH, Hartley RB, Bignardi L, Cameron JS, Williams DG, Rudge CJ: Morphologic differentiation between rejection and cyclosporin nephrotoxicity in renal allografts. *J Clin Pathol* 39: 152-159, 1986
- 52) Nicholson ML, Attard AR, Bell A, Donnelly PK, Veitch PS, Bell RF: Renal transplant biopsy using real time ultrasound guidance. *British Journal of Urology* 65: 564-565, 1990
- 53) Nicholson ML, Williams PM, Bell A, Donnelly PK, Veitch PS, Bell PRF: Prospective study of the value of ultrasound measurements in the diagnosis of acute rejection following renal transplantation. *British Journal of Surgery* 77(6): 656-8, 1990
- 54) Niebel W, Metz KA, Albrecht KH, Wagner K, Kribben A, Erhard J, Eigler FW: Histologic findings and kidney graft outcome in patients with steroid-resistant rejections before and after OKT3 therapy. *Transplantation Proceedings* 22(4): 1764, 1990
- 55) Nishioka T, Negita M, Ikegami M, Imanishi, Ishii T, Uemura T, Kunikata S, Kanda H, Matsuura T, Akiyama T, Kurita T: Fine needle aspiration biopsy of human renal transplants. *Transplantation Proceedings* 24(4): 1551-3, 1992
- 56) Nyberg G, Hedman L, Blohme I, Svalander C: Morphologic findings in baseline kidney biopsies from living related donors. *Transplantation Proceedings* 24(1): 355-6, 1992
- 57) Osterby R, Nyberg G, Persson H, Hedman L: Early glomerulopathy in kidneys transplanted into diabetic patients. *Transplantation Proceedings* 23(1 Pt 2): 1270, 1991
- 58) Pardo-Mindan FJ, Guillen R, Virto R, Marigil MA, Errasti P: Kidney allograft biopsy: a valuable tool in assessing the diagnosis of acute rejection. *Clinical Nephrology* 24(1): 37-41, 1985
- 59) Pardo-Mindan FJ, Madrigal LS, Idoate M, Garola R, Sola I, French M: Pathology of renal transplantation. *Seminars in Diagnostic Pathology* 9(3): 185-199, 1992
- 60) Rao KV, Anderson RC: Long-term results and complications in renal transplant recipients. *Transplantation* 45(1): 45-52, 1988
- 61) Rao KV, Kasiske BL, Bloom PM: Acute graft rejection in the late survivors of renal transplantation. *Transplantation* 47(2): 290-292, 1989
- 62) Rossmann P, Jirka J, Chadimova M, ReneltoVa I, Saudek F: Arteriosclerosis of the human renal allograft: morphology, origin, life history and relationship to cyclosporine therapy. *Virchows Archiv - A, Pathological Anatomy & Histology* 418(2): 129-41, 1991
- 63) Schweitzer EJ, Matas AJ, Gillingham KJ: Causes of renal loss; progress in the 1980s, challenges for the 1990s. *Ann Surg* 214: 679-688, 1991
- 64) Solez K, Benediktsson H, Marcussen N, Olsen S, Racussen LC, etc.: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of

- renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney International* 44: 411-422, 1993
- 65) Solez K: International standardization of criteria for histologic diagnosis of chronic rejection in renal allografts. *Clinical Transplantation* 8: 345-350, 1994
- 66) Stein-Cakley AN, Tzanidis A, Jablonski P, Baxter K, Marshall VC, Thomson NM: Stereoscopic analysis of focal interstitial infiltrate in a model of chronic rejection. *Transplantation Proceedings* 24(5): 2284-5, 1992
- 67) Stein-Oakley AN, Jablonski P, Baxter K, Howden B, Tzanidis A, Marshall VC, Thomson NM: Chronic rejection of rat renal allografts: a novel subpopulation of infiltrating leukocytes in long-term surviving allograft. *Transplantation Proceedings* 25(1 Pt 2): 913-4, 1993
- 68) Stein-Oakley AN, Thomas AC, Jablonski P, Marshall VC, Thomson NM: Immunohistology of long-term tolerised renal allografts. *Transplantation Proceedings* 24(1): 242-3, 1992
- 69) Takeda A, Morozumi K, Uchida K, Yokoyama I, Takagi H, Yoshida A, Fujinami T, Thiel G, Gudat F, Mihatsch MJ: Is cyclosporine-associated glomerulopathy a new glomerular lesion in renal allografts using CyA? *Transplantation Proceedings* 25(1 Pt 1): 515-7, 1993
- 70) Tuazon TV, Schneeberger EE, Bhan AK, McCluskey RT, Cosimi AB, Schooley RT, Rubin RH, Colvin RB: Mononuclear cells in acute allograft glomerulopathy. *Am J Pathol* 129(1): 119-132, 1987
- 71) Tullius SG, Heemann UW, Wagner K, Tilney NL: Changes of chronic kidney allograft rejection are reversible after retransplantation. *Transplantation Proceedings* 25(1 Pt 2): 906-7, 1993
- 72) Yussim A, Ben-Bassat M, Shmueli D, Lustig S, Braslavsky D, Sosna Y, Shapira Z: Fine needle aspiration in study of glomerular pathology in human renal allografts. *Transplantation Proceedings* 22(4): 1386-7, 1990