

신이식환자에서의 만성거부반응의 위험인자에 관한 연구

연세대학교 의과대학 외과학교실, 병리학교실*, 내과학교실**

연세대학교 의과대학 장기이식연구소

이해경 · 오창권 · 정현주* · 이삼열* · 최규현**

이호영** · 한대석** · 김유선 · 박기일

= Abstract =

Risk Factors for Chronic Rejection in Renal Allograft Patients

Hae Kyung Lee, M.D., Chang Kwon Oh, M.D., Hyeon Joo Jeong*, M.D., Samuel Lee*, M.D.,
Kyu Hun Choi**, Ho Yung Lee**, M.D., Dae Suk Han**, M.D.,
Yu Seun Kim, M.D. and Kiil Park, M.D.

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

Objectives: To determine the risk factors for the development of chronic rejection beyond 1 year in patients with good renal function at the end of the 1st year post-transplantation.

Patients and Methods: Between June 1984 and Dec. 1991, 680 renal transplantations were done in our center, had been entered into our database. 505 patients were survived 1 year and had good renal function (serum creatinine less than 2.0 mg%, no proteinuria and no microscopic hematuria at the end of the 1st year). Among 505 patients we could draw out two different patient populations. Group A (N=430): patients with good renal function (current serum creatinine less than 130% of serum creatinine at 1 year, no proteinuria and no microscopic hematuria) during follow up. Group B (N=75): patients with biopsy-proven chronic rejection during follow up after 1 year posttransplantation. Between two groups, 12 variables; transplantation number, age, gender, degree of HLA matching (DHM), acute rejection within 1 year (AR-1), early rejection within 1 week (ER-1), kinds of CsA protocol, ABO matching, infection episodes (IE), relationship (RS), CsA dosage & blood level at the end of 1 year (CsD-1 & CsL-1) were compared.

Result: No significant risk factor for chronic rejection was found; p value for ER-1, AR-1, IE, CsD-1 and CsL-1 were over 0.05.

Conclusion: Previously reported risk factors for chronic rejection (AR-1, CsD-1, IE) were found to be not significant in this study. Well-treated acute rejection or infectious episodes is no longer considered high risk group for the development of chronic rejection during follow up.

*원주소: 강동성심병원 외과

서 론

과거 20여년간의 수술 술기의 발전 및 면역억제제의 개발로 인해 신장이식은 말기신부전 환자의 가장 보편적인 치료로 정립되어 왔으며, 단기 이식신생존율이 향상됨에 따라 장기 이식신생존율에 대한 중요성이 강조되고 있다¹⁾. 만성 거부반응은 사망에 의한 이식신 소실(48%)의 다음으로 이식신 소실의 원인의 약 24%를 차지하며 그밖에 급성 거부반응(11%), 기술적 실패(5%), 신질환의 재발(3%) 등이 이식신소실의 원인이 된다²⁾. 사체신이식의 경우 대략 15~30%에서, 생체신이식의 경우 5~13%의 만성 거부반응이 보고되고 있다³⁾. 만성 거부반응은 급성 거부반응에서 나타나는 임상적 증상없이 혈중 크레아티닌의 증가, 단백뇨, 현미경적 혈뇨, 고혈압 등에 의해 의심되어져서 이식신 생검에 의해 확진된다. 만성 거부반응의 병리학적 소견으로는 신간질의 섬유화 및 신세뇨관의 위축등이 가장 흔히 나타나는데⁴⁻⁷⁾ 만성거부반응의 약 85%에서 나타나는 소견이기는 하나 특이도가 낮아서 CsA 신독성, 고혈압신증, 당뇨등에서도 유사하게 나타날 수 있다. 이에 반해 혈관 내벽의 섬유성증식 등의 혈관변화는 좀더 특이적 소견이기는하나 생검상 발견되지 않는 경우가 있어 감수성이 낮으며 사구체신증은 가장 특징적인 소견이기는 하나 감수성이 낮아 만성거부반응의 약 5%에서만 관찰된다. Kasiske 등은 이러한 병리소견의 심한 정도가 실제적 신기능 저하의 정도를 반영하지는 못하나 남은 기간의 이식신 생존율을 예측하는데 도움이 된다고 하였다⁸⁾. 만성거부반응의 병인으로는 면역학적 기전과 비면역학적 기전으로 대별된다. 면역학적 기전으로는 급성 거부반응에서는 세포면역반응이 강조되는데 비해 만성 거부반응의 경우 혈청면역반응을 중요시하여 혈관내피세포의 MHC항원 혹은 non-MHC항원에 대한 숙주의 항체, 항원-항체 복합체, 혹은 보체 등에 의한 혈관내피 손상으로 시작된 일련의 면역반응으로 설명된다^{9, 10)}. 비면역학적 기전으로는 이식신내의 일부 손상된 사구체의 기능을 보상하기 위해 남아 있는 사구체의 과여과작용으로 인한 구조적 손상이 진행되어 이식신의 점진적 기능 저하를 가져온다고 하였다⁷⁾. 또한 Modena 등은 혈역동학적 접근으로 이완기 혈압이 높을수록 이식신의 빠른 기능손실을 초래

한다고 하였다¹¹⁾. 그외에도 고지방혈증 및 단백 섭취와 만성 거부반응의 연관성을 보고한 예들도 있다^{12, 13)}. 만성 거부반응의 경우 결과적으로 이식신 소실을 가져오며 그동안의 놀라운만한 술식의 발달, 면역억제제의 개발, 항혈소판제제, 해파린, 항응고제 투여 등의 시도에도 불구하고 이의 진행을 정제시킬만한 뚜렷한 치료는 정립되지 못한 상태이다^{12, 14)}. 만성 거부반응의 위험요인으로 HLA적합성, 급성 거부반응의 병력 등을 보고한 예가 많으며^{2, 3, 15~18)} 감염, 부족한 CsA의 복용^{19, 20)}, 고지방혈증, 공여자의 나이⁶⁾, 면역억제제 사용 protocol^{21~24)}, 이식신의 조직병리학적 변화^{5, 6, 15, 26)} 등도 위험요인으로 보고하였다. Almond 등은 1986년 6월부터 1991년 1월까지 시행된 신이식 587예를 최소한 1년이상 추적관찰하여 얻은 결론에서 급성 거부반응의 병력, 신이식후 1년되는 시점에서의 CsA의 복용량, 감염 등을 가장 중요한 위험요인으로 꼽고 부적절한 면역억제가 결과적으로 만성 거부반응을 초래하게 된다고 하였다. 이에 저자들은 1984년 6월부터 1991년 12월까지 연세의료원에서 신이식을 시행받은 680명의 환자를 대상으로 만성거부반응의 위험요인을 살펴본 결과, 다른 결론을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1984년 6월부터 1991년 12월까지 연세의료원에서 신이식술을 시행받은 680명 중에서 신이식후 1년되는 시점에서 좋은 신장기능 즉, 단백뇨, 현미경적 혈뇨가 없으며 혈중 크레아티닌 수치가 2 mg% 이하로 나타나는 505명을 대상으로 하였다. 이 중 group A는 신이식후 1년에서 현재되는 시점까지 즉, 최소 6개월에서 9년까지 추적관찰후 최근 측정한 혈중크레아티닌 수치가 신장이식후 1년되는 시점에서 측정한 혈중크레아티닌 수치에 비하여 30%이상 증가하지 않고 단백뇨, 현미경적 혈뇨가 없는 430명의 환자를 대상으로 하였고 group B는 신장이식후 1년되는 시점에서 좋은 신장기능을 보였으나 그 이후 최소 2개월에서 6년 6개월까지 추적관찰하는 도중 혈중크레아티닌 수치가 서서히 증가하거나 단백뇨가 발생하여 이식신 조직생검을 시행한 결과 만성 거부반응으로 확진된 75명을 대상으로 하였다. 각 군에서 이식횟수, 수신자의 나이,

Table 1. P value on the potential risk factor (N=505)

Variables	Grouping	P Value
Transplantation numbers	1st vs Retransplant	0.3034
Age of recipient	<18 vs 18-50 vs >50	0.5773
Gender of recipients	male vs female	0.0008 (M>F)
Acute refection<1 year	0 vs 1, 2, 3	0.1676
Early rejection	0 vs <1 wk vs 1 mon	0.4208
CsA regimen	mono vs double	0.7599
DSBT	yes vs no	0.6533
ABO compatibility	identical vs compatible	0.9898
Infection	yes vs no	0.5367
Relation-1	related vs unrelated	0.0059 (R>UR)
Relation-2	1 haplo vs unrelated	0.1795
Relation-3	2 haplo vs unrelated	0.8693
CsA dosage(mg/kg)	1, 2, 3, 4, 5	0.1873
CsA level	high vs low	0.9166

성별, 이식후 1년내의 급성 거부반응의 병력 및 초기 거부반응, 면역억제제 사용 protocol, CsA 용량 및 혈중농도, 공신자특이수혈, ABO적합성, 감염의 병력, HLA적합성 등의 12가지 변수에 따른 만성 거부반응의 빈도를 비교하였고, 각각의 변수에 대해 전체 group, related group, unrelated group을 분류하여 검정은 χ^2 방법으로 하였다.

결 과

Almond 등이 의미있게 보고한 급성 거부반응의 병력, 신이식후 1년시점에서 부족한 CsA 용량(<5 mg/kg/day), 감염의 병력 등이 본 연구에서는 통계학적 의의를 나타내지 않았다. related group과 unrelated group을 분류하여 시행한 경우에도 전체 group과 같은 결과를 얻었다(Table 1).

고 찰

만성 거부반응의 위험요인에 관한 이전의 연구 결과를 살펴보면, HLA 적합성 정도에 따른 의미있는 이식신 생존율의 증가를 보고한 예가 많다^{20,30)}. 급성 거부반응의 병력 또한 만성 거부반응의 위험요인으로 작용하는데 Cecka 등은 신이식후 30일 이내에 급성 거

부반응이 없었던 환자의 1년 이식신 생존율이 86%에 비해 1회 이상의 급성 거부반응을 경험한 경우는 62% 였다고 보고하였다. 이와 비슷하게 Gulanikar, Ferguson 등도 급성 거부반응의 병력을 이식신의 장기 생존율을 결정하는 가장 중요한 요인으로 꼽았다. 공신자 특이수혈(DSBT)은 Salvatierra에 의해 보편화되어 이식신의 성적을 크게 향상시켰으나 CsA의 도입후 점차 감소되는 경향이며 공신자특이수혈후 공신자에 대한 항 HLA 항체형성등의 문제가 있어 차츰 시행하지 않는 경향이다.

본원에서도 공신자특이수혈을 22예에서 시행하였고 시행하지 않은 군과의 통계학적 차이는 없었다. CsA가 사용되면서 단기 이식신 생존율에 놀라울만한 향상을 가져왔음에도 불구하고 장기 이식신 생존율은 크게 변화하지 않았으며^{27~29)} 이는 대부분 만성 거부반응으로 인한 이식신의 기능 소실로 여겨진다. Kuo 등은 부적절한 면역억제가 만성 거부반응의 원인이 된다고 하였고 Salmon 등은 CsA의 혈중농도와 장기 신기능의 연관성을 분석하여, 혈중크레아티닌이 신기능을 대변한다고 할때 CsA의 혈중농도가 낮은 군에서 혈중크레아티닌이 높게 나타난다고 보고하였다. 또한 반복되는 급성 거부반응 혹은 감염의 병력은 적절히 치료된다 하더라도 일부 신사구체의 구조적 손실을 가져오므로 남아 있는 신사구체의 과부하를 가져와 결국에

는 이식신의 소실을 가져온다고 하였다. Almond 등은 만성 거부반응의 위험요인으로 급성 거부반응의 병력, CsA의 부족한 복용량, 반복되는 감염등을 언급하였는데, 감염과 거부반응은 임상적으로는 다른 형태이기는 하나 이에 대한 신체의 반응은 동종항원 혹은 세균항원에 대한 일련의 면역반응으로, 결과적으로 동일한 효과를 나타내서 Cytokine을 매개로 한 혈관내피세포의 증식을 가져온다고 하였다. 본 연구 결과에서는 신이식후 1년내의 급성 거부반응, 조기 거부반응, 감염, CsA용량 등은 만성 거부반응의 위험요인으로 작용하지 않았다. 이러한 결과의 차이는 본 연구는 대상의 선정에 있어서 신이식후 1년되는 시점에서 좋은 신장기능을 갖는 -감염이나 급성 거부반응의 기왕력이 있더라도 적절하게 치료된- group에서 출발하여 이들의 만성 거부반응의 여부를 추적 관찰한 것에 반해, 이전의 연구 결과들은 신이식을 받은 시점에서 출발하여 현재의 결과만을 반영하기 때문에 감염 또는 급성 거부반응이 이식신에 어느정도의 영향을 미치었는가하는 것에 대하여는 의문이다.

결 론

결론적으로 신이식후 1년내 급성 거부반응 또는 조기 거부반응을 일으켰다하더라도 치료에 반응하여 신이식후 1년되는 시점에 좋은 신기능을 유지하는 경우에는 급성거부반응의 기왕력이 더이상 만성 거부반응의 위험요인으로 작용하는 것은 아니며, 감염의 경우도 마찬가지여서 적절히 치료만 된다면 만성 거부반응의 위험성이 증가하는 것은 아니라고 사료된다. 또한 신이식후 1년 시점에서 적절한 혈중농도가 유지되는 CsA 용량 자체는 만성 거부반응의 위험요인으로 작용하지는 않는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Paul LC: *Chronic rejection of organ allografts: Magnitude of the problem. Transplantation Proceedings* 25: 2024, 1993
- 2) Foster MC, Rowe PA, Dennis MJS, et al: *Characteristics of cadaveric renal allograft recipients developing chronic rejection. Ann R Coll Surg*

Engl 72: 23, 1990

- 3) 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: 910, 1993
- 4) Paul LC, Hayry P, Foegh M, Dennis MJ, Mihatsch MJ, Larsson E, Fellstrom B: *Diagnostic criteria for chronic rejection/Accelerated graft atherosclerosis in heart and kidney transplants. Transplantation Proceedings* 25: 2022, 1993
- 5) Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F: *Morphological criteria of chronic rejection: Differential diagnosis, including cyclosporine nephropathy. Transplantation Proceedings* 25: 2031, 1993
- 6) Solez K: *international standardization of criteria for histologic diagnosis of chronic rejection in renal allografts. Clin Transplantation* 8: 345, 1994
- 7) Brenner BM, Cohen RA, Milford EL: *In renal transplantation, one size may not fit all. J Am Soc Nephrol* 3: 162, 1992
- 8) Kasiske BL, Kalil RSN, Lee HS, Rao KV: *Histopathological findings associated with chronic, progressive decline in renal function. Kidney International* 40: 514, 1991
- 9) Tilney NL, Whitley WD, Diamond JR, Kupiec-Weglinski JW, Adams DH: *Chronic rejection-An undefined conundrum. Transplantation* 52: 389, 1991
- 10) Duijvestijn AM, van Breda Vriesman PJC: *Chronic renal allograft rejection. Transplantation* 52: 195, 1991
- 11) Modena FM, Hostetter TH, Salahudeen AK, Najarian JS, Matas AJ, Rosenberg ME: *Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. Transplantation* 52: 239, 1991
- 12) Paul LC, Fellstrom B: *Chronic vascular rejection of the heart and the kidney-Have rational treatment options emerged? Transplantation* 53: 1169, 1992
- 13) Isoniemi H, Nurminen M, Tikkanen MJ, von Willebrand E, Krogerus L, Ahonen J, Eklund B, Hockerstedt K, Salmela K, Hayry P: *Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. Transplantation* 57: 68, 1994

- 14) Fellstrom B, Larsson E, Tufveson G: *Strategies in chronic rejection of transplanted organs: A current view on pathogenesis, diagnosis, and treatment. Transplantation proceedings 21: 1435, 1989*
- 15) Gulanikar AC, Macdonald AS, Sungurtekin U, Belitsky P: *The incidence and impact of early rejection episodes on outcome in recipients of first cadaveric kidney transplants. Transplantation 53: 323, 1992*
- 16) Cecka JM: *Early rejection: determining the fate of renal transplants. Transplant Proc 23: 1263, 1991*
- 17) 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, 1993*
- 18) Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DER, Gores PF, Gruessner RWG, Najarian JS: *Early vs late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection. Transplantation 55: 993, 1993*
- 19) Kuo P, Monaco AP: *Chronic rejection and suboptimal immunosuppression. Transplantation Proceedings 25: 208, 1993*
- 20) Almond PS, Gillingham KJ, Sibley R, Moss A, Melin M, Leventhal J, Manivel C, Kyriakides P, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DER, Gores PF, Najarian JS, Matas AJ: *Renal transplant function after ten years of cyclosporine. Transplantation 53: 316, 1992*
- 21) Abbud-Filho M, Ramalho HJ, Barberato JB, Corrente JE, Zerati-Filho M, Verona CBM, Martucci RC, Bezas AG: *Inhibition of chronic kidney allograft rejection by cyclosporine. Transplantation Proceedings 21: 1660, 1989*
- 22) Rocher LL, Hodgson RJ, Merion RM, Swartz RD, Turcotte JG, Campbell Jr DA: *The course of chronic progressive renal allograft dysfunction during cyclosporine therapy is modified by addition of azathioprine. Transplantation Proceedings 21: 1529, 1989*
- 23) Knight RJ, Kerman RH, Welsh M, Golden D, Schoenberg L, van Buren CT, Lewis RM, Kahan BD: *Chronic rejection in primary renal allograft recipients under cyclosporine-prednisone immunosuppressive therapy. Transplantation 51: 355, 1991*
- 24) Beckingham IJ, Dennis MJS, Innes A, Burden RP, Morgan AG, Bishop MC: *Prolonged renal allograft survival in chronic rejection by conversion to triple therapy. Transplantation Proceedings 25: 2100, 1993*
- 25) Bohman S-O, Wilczek HE, Reinholt FP, von Willebrand E, Hayry P: *Immunological patterns in long-term renal allograft. Transplantation 51: 610, 1991*
- 26) Isoniemi HM, Krogerus L, von Willebrand E, Taskinen E, Ahonen J, Hayry P: *Histopathological findings in well-functioning, long-term renal allografts. Kidney International 41: 155, 1992*
- 27) Pirsch JD, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Kalayoglu M, Sollinger HW, Belzer FO: *Renal transplantation in the cyclosporine era. Transplantation Proceedings 25: 15, 1993*
- 28) Ishibashi M: *Current status of kidney transplantation and immunosuppressive therapy in Japan. Transplantation Proceedings 25: 20, 1993*
- 29) European multicentre trial group: *European multicentre trial of cyclosporine in renal transplantation: 10-year follow-up. Transplantation Proceedings 25: 527, 1993*
- 30) Takiff H, Cook DJ, Himaya NS, Mickey MR, Terasaki PI: *Dominant effect of histocompatibility on ten-year kidney transplant survival. Transplantation 45: 410, 1988*

