

신 장 이 식

계명대학교 의과대학 내과

김 현 철

Renal Transplantation

Kim Hyun Chul, M. D., Ph. D.

Department of Internal Medicine, Keymung University, College of Medicine, Taegu, Korea

1. 역사적 배경

임상적인 신장이식의 최초 성공은 1945년 12월 Boston의 Peter Brigham 병원의 Murray 박사 팀에 의해 면역장벽이 없는 쌍생아에 시행되었다. 1961년 면역억제제 azathioprine의 개발에 힘입어 신동종이식이 성공을 거두었으며 조직적합항원(HLA system)의 발견, 이식면역학의 발달로 인해 신이식은 이제 말기신부전증의 치료 중 가장 효과적인 치료법으로 확립되게 되었다. 1978년 Cyclosporine의 개발은 장기이식의 새로운 지평을 열었으며 최근 FK-506 (Tacrolimus), mycophenolate mofetil (Cellcept®), Rapamycin과 같은 강력한 새로운 면역억제제의 개발은 장기이식의 문을 활짝 열었다.

2. 이식의 대상

투석치료를 받아야하는 말기신부전환자는 모두가 대상이다. 그러나 신이식 후 면역억제요법에 의한 위험이 따르므로 심한 만성폐질환, 심

한 당뇨병, 암환자, 활동성 감염환자들은 신이식에 정당치 않다.

표 1. 신이식의 금기사항

1. 절대적 금기
 - 1) 회복 가능한 신질환
 - 2) 보존적 요법으로 생명을 유지할 수 있는 경우
 - 3) 진행된 신외 중요합병증이 있을 때 (뇌졸중, 관상동맥질환, 종양)
 - 4) 활동성 감염
 - 5) 활동성 사구체신염
 - 6) 공여자의 조직에 미리 감작된 경우
2. 상대적 금기
 - 1) 교령
 - 2) 요도 및 방광질환이 있는 경우
 - 3) 장골대퇴(ileofemoral)의 폐쇄성 혈관질환
 - 4) 정신질환
 - 5) oxalosis

3. 신제공자의 선택

- 1) 생체 신이식의 경우 공여자(donor)는 우선

20-60세 사이의 건강한 사람으로서 ① 감정적으로나 정신적으로도 건강하고, ② 신장을 제공할 동기나 의욕이 뚜렷해야 할 것, ③ 조직적합항원이 적합하고, ④ ABO혈액형도 서로 수혈 가능한 상태이어야 하고, ⑤ 환자의 혈청과 공여자 사이의 임파구의 교차반응이 반드시 음성이어야 되는 조건들은 만족해야 된다.

2) 사체 신이식은 뇌사의 기준을 만족해야 됨은 물론 20-60세 사이가 좋으며, 중증감염증이나 악성종양, 전신의 중독한 혈관병변이나 고혈압의 기왕력이 있었던 환자는 신공여자에서 제외된다.

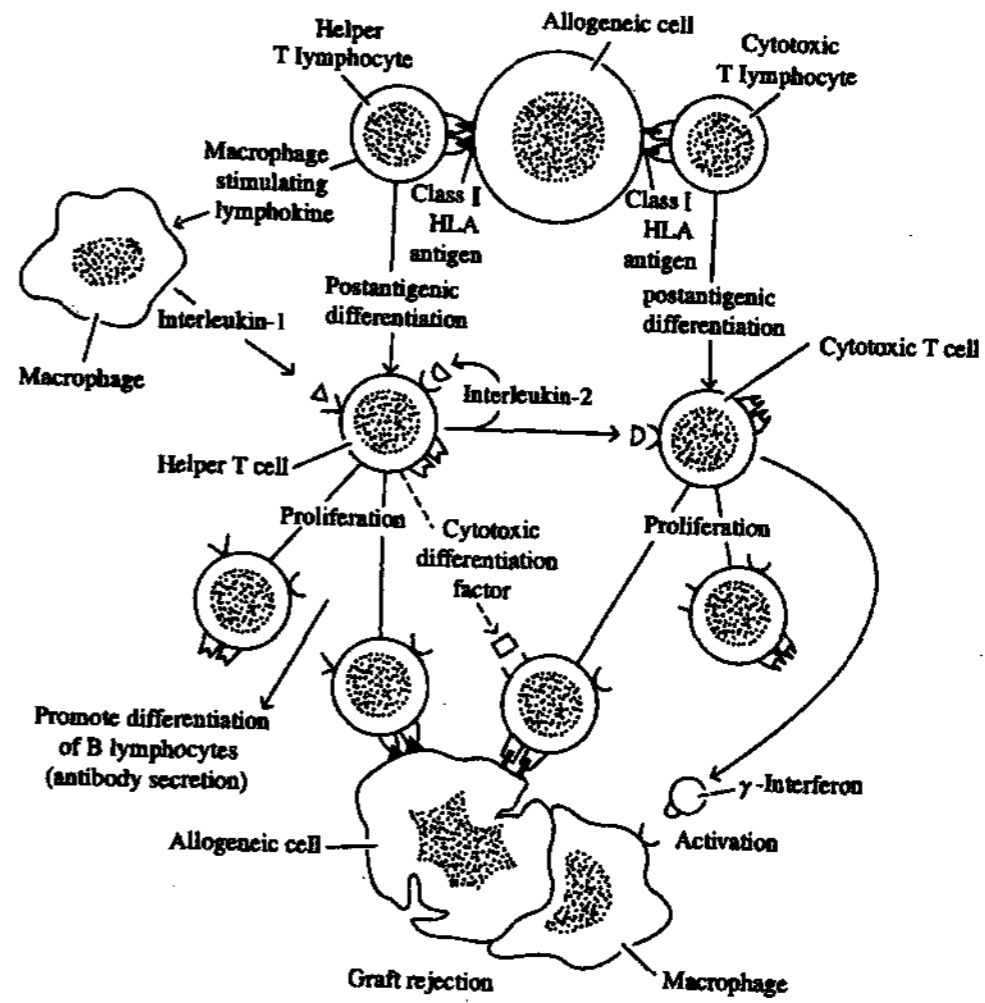


그림 1. 거부반응의 면역학적 기전

4. 거부반응의 면역학적 기전

공여자의 세포가 환자의 체내에 들어오면 Class I 항원은 세포독성 T세포(cytotoxic T cell)가, Class II 항원은 조력 T세포(helper T cell)가 각각 감지하고 반응을 시작한다. 조력 T세포는 대식세포(macrophage)를 활성화하는 물질을 분비하여 대식세포로 하여금 interleukin-1을 분비케 하며, 이 interleukin-1은 도로 조력 T세포를 자극하여 interleukin-2를 분비케 하며 이것이 조력 T세포와 Class I 항원에 감작된 세포독성 T세포의 분화와 증식을 촉진하여 공여자의 세포를 파괴하여 거부반응을 일으킨다. 한편 세포독성 T세포는 r-interferon을 분비하여 대식세포를 활성화시키고 이 대식세포가 직접 공여자의 세포를 공격하여 파괴함으로써 거부반응을 일으킨다. 조력 T세포에서 분비되는 B세포 성장촉진인자에 의해 B세포가 자극되면 분화, 증식하여 형질세포가 되고 이 형질세포가 항체를 생산하여 체액성 거부반응을 일으키게 된다 (그림 1).

1) 거부반응의 종류

일반적으로 초급성, 급성 및 만성 거부반응으로 분류되고 있다.

(1) 초급성 거부반응(hyperacute rejection)

이식중 또는 이식 후 수분 내지 수시간 만에 거부반응이 발생하고 발생기전은 환자의 혈청 내에 공여자의 임파구에 대한 세포독성항체(cytotoxic antibody)가 미리 생산되어 있을 때 일어나는 현상으로 알려져 있으며 치료는 조기 제거뿐이다.

(2) 급성 거부반응(acute rejection)

거부반응중 가장 흔한 유형으로 이식 후 수일부터 수주 사이에 나타나는 거부반응으로 이식 후 1-3주 사이에 가장 흔히 발생된다. 발생기전은 주로 공여자세포에 대한 세포성 면역반응(cellular immunity)에 의해 일어난다. 임상증상으로는 이식신부위의 압통, 이식신의 종창, 발열, 병감(malaise), 요량감소, 고혈압, 체중증가, 신기능감소의 증상이 나타난다. 병리학적으로는 신간질의 부종과 단핵구들의 반점상 침윤,

모세혈관내피의 종창, 소동맥, 세소동맥의 fibrinoid변성, fibrin혈전 등이 특징적인 소견이다.

치료로는 다량의 스테로이드를 투여하는 충격요법(pulse therapy)이 표준화된 치료법이다. 스테로이드 충격요법에 저항하는 급성거부반응은 최근 개발된 단일클론항체(monoclonal antibody) OKT3를 투여하여 좋은 효과를 보았다는 보고가 있다. OKT3의 주된 부작용으로는 한기, 오한, 발열, 저혈압, 두통 등의 심한 전신적 부작용이 알려져 있으며 특히 체액량이 증가된 환자에서는 투여시 폐부종을 일으킬 수 있으므로 조심해야 한다.

(3) 만성 거부반응(chronic rejection)

급성 거부반응과의 발생시기적인 경계는 없으나 신이식 수개월 후부터 서서히 신기능 감소가 진행되는 경우 원인은 만성거부반응에 의한 것이 대부분이다. 발생기전은 세포성 및 체액성 면역반응(humoral immunity)이 모두 관여하나 세포성보다는 체액성면역이 주로 관여한다. 병리조직학적 특징은 이식장기의 혈관내막세포의 심한 증식과 비후, 궁상(arcuate artery) 및 소엽간동맥(interlobular artery) 등의 혈관폐쇄병변(obliterative vasculopathy)이 주가 되며 간질조직에는 섬유결체조직의 심한 증식이 결국 허혈성괴사를 일으킨다. 임상적인 특징으로는 서서히 진행되는 신기능부전, 단백뇨, 고혈압의 3대 증상이 있으며 임상경과는 근본적인 치료법이 없으므로 장기간에 걸쳐 서서히 신부전이 진행되는 수개월에서 수년에 말기신부전에 도달하게 된다.

5. 면역억제요법

1) Azathioprine(Imuran®)

1962년 Murray가 이 약제를 신이식에 처음 사용하여 성공한 이래 스테로이드와의 병합요

법이 종래까지 면역억제요법의 기본이 되어왔다. Mercaptopurine의 유사물질이 DNA, RNA 합성 모두를 억제하며, 항원이 체내에 들어와 임파구를 자극하는 과정에 필요한 RNA 합성을 억제한다. 주된 부작용은 골수 억제작용으로서 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈, 황달, 탈모증 등이 있다. 최근 작용기전이 유사하면서도 골수억제 작용이 거의 없는 mycophenolate mofetil로 대체되어 가는 형편에 놓여 있다.

2) 스테로이드(steroid)

스테로이드는 면역학적으로 단핵구-대식세포계에 작용하여 interleukin-1, 6의 방출을 억제할뿐만 아니라 염증반응을 억제하는 효과가 있다. Methylprednisolone(Solu-Medrol®)을 다량, 즉 1일 0.5-1.0g 1-3일간 정맥주사하는 '충격요법'(pulse therapy)은 급성거부반응의 치료에 널리 사용된다. 스테로이드의 주된 부작용으로는 소화성 궤양, 위장관출혈, 당뇨병, 백내장, 고혈압, 안면홍조, 골조송증, 무혈관성골괴사 등을 유발하기도 하고, 감염에 대한 저항력 약화로 중독한 감염증에 걸릴 위험이 높아진다.

3) Cyclosporine A(sandimmune®)

곰팡이의 대사산물에서 추출된 물질로, 1972년 Borel이 이 약제가 강력한 면역억제효과가 있음을 처음 발견하고 1978년 영국의 Calne이 처음으로 장기이식에 사용하여 놀랄 만한 효과를 보여 주었으며 신이식의 성공률을 획기적으로 올리면서 cyclosporine은 장기이식분야의 총아로 등장하게 되었다. Cyclosporine은 강력한 면역억제능력이 있으나 골수억제작용이 없으며 T세포에만 선택적으로 작용하여 그 기능을 억제하는 이상적인 면역억제제이다. 이 약제의 작용기전은 T세포와의 상호반응으로 대식세포가 interleukin-1(IL-1)을 방출하고 이것은 다시 조력 T세포로 하여금 interleukin-2(IL-2) 같은

lymphokine을 방출하는 것을 억제하고, 이식신의 생착을 돕는 suppressor T세포의 기능을 향진시켜 선택적인 면역억제를 한다. Cyclosporine의 부작용으로는 신독성, 간독성, 고혈압 등의 임상에서 문제되고 있으며 그외 다모증(hirsutism), 수부 진동(tremor) 등이 있으나 특히 신이식환자에서 신독성은 그 자체로서도 문제가 크지만 거부반응과의 감별진단이 어려운 점도 문제시되고 있다. Cyclosporine에 의한 신독성의 진단과 예방을 위해서는 cyclosporine의 혈중농도를 주기적으로 감시해야 한다.

4) 항림프구제(antibodies to lymphocytes)

항림프구글로불린(antilymphocyte globulin, ALG) 치료의 기본원리는 이식면역에 주된 역할을 하는 림프구에 대한 항체를 만들어 투여함으로써 그 림프구작용을 억제하면 이식면역은 억제되지만 기타 면역반응은 변함없이 온전하게 유지하는 것이다. 실제 이식신에서 다른 면역억제제와 ALG를 병용하게되면 또 다른 보조적인 면역억제효과를 나타내고 있다. ALG의 광범위한 임파구의 파괴로 인한 전신적인 부작용을 줄이기 위해 단일클론항체(monoclonal antibody)가 거부반응의 예방과 치료에 사용되고 있다. 즉 임파구 중에서도 면역기능을 가진 T세포에서만 선택적으로 작용하는 단일클론항체를 쥐에서 만들어 개발한 것으로서 현재 임상에서 OKT3가 상용되고 있다. OKT3는 스테로이드충격요법에 저항하는 거부반응이 약 70%에서 유효하다는 보고가 나와 있다. 부작용으로는 발열, 호흡곤란, 폐수종, 구토, 설사 등이 있으며 가격이 비싸고 재사용시에는 효력이 떨어지는 단점이 있다.

5) Tacrolimus(FK-506, Prograf®)

일본에서 후지사야제약에서 개발한 FK 506은 시험관내의 면역반응이 cyclosporine보다 수

배내지 수십배 강하며 임상적으로 간장 및 신이식에 사용되어 훌륭한 성적을 내고 있다. FK-506을 사용할 때 이식신 생존율은 CsA 사용 때와 성적이 동일한 것으로 보고되고 있다. FK-506의 부작용은 위장관계장애, 신경독성, 신독성, 당 불내인성 등 CsA의 것과 매우 유사하다. 그러나 FK-506은 CsA에서 볼 수 있는 다모증, Gingival hypertrophy, 고뇨산혈증은 관찰되지 않으나 당뇨병 및 고칼륨혈증의 빈도는 오히려 높다.

6) Mycophenolate mofetil (Cell-cept®)

곰팡이에서 추출된 항생제로 개발 초기에 RS-61443으로 명명되었다. Mycophenolate mofetil은 경구투여로 흡수되어 곧 바로 mycophenolic acid(MPA)로 전환되고 이것은 결국 간에서 MPA-glucuronide로 전환된다. MPA-glucuronide는 guanosine monophosphate 합성을 억제하여 결국 T, B세포의 항체합성과 세포독성 T세포 생성을 억제한다. 동물실험에서 이 약제는 cyclosporine과 상승작용이 있고 피부, 심장, 신장의 생존율을 증가시키는 것으로 알려졌다.

최근 출판된 미국과 유럽에서 시행된 다센터 공동연구에서 이식 후 6개월 이내의 거부반응의 빈도가 대조군에 비해 유의하게 낮았다는 성적이 나와 있다. 1일 용량은 2-3g으로 2g이 보다 안정성이 있는 것으로 알려지고 있다. 부작용은 놀랍게도 거의 없는데 대량사용시 오심, 구토, 설사, 복통, 장출혈, 백혈구 감소증이 보고되어 있다.

7) Rapamycin

토양 곰팡이에서 추출된 macrolider P 항생제로서 IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 등의 cytokine에서 signaling을 억제하고, T세포 증식의 강한 억제작용이 있다. Rapamycin은 CsA와 사용시 상승효과가 있으나 FK-506과 rapamycin은 세포내

의 같은 imunosuppressant에 결합하여 작용이 나타나므로 이들 2약제 사이에는 서로 길항작용이 있다(Sigal et al, 1991). 이 약제는 B세포 활성을 억제하고 T, B세포계의 성장을 강하게 억제하며 급속히 분열하는 흉선 세포(thymocyte)를 억제하는 특별한 작용이 있다.

8) 그 외

15-deoxyspergualin, Brequinar, mizoribine 등이 개발되어 사용 중에 있다.

6. 합병증

1) 감염

면역억제요법은 신이식 후 신기능 유지에 필수불가결한 치료법이지만 양날을 가진 면도날과 같아서 면역억제가 과도하면 가장 무서운 합병증인 감염을 유발하고, 부족하면 거부반응을 유발하므로 실제 임상에서 면역억제요법을 적절히 시행한다는 것은 어렵고도 중요한 일이다. 신이식이 의학에 도입된 초기에는 강력한

면역억제요법으로 인한 감염이 사망의 주된 원인이었지만 최근에는 적절한 면역억제요법 및 감염에 대한 적극적인 진단과 치료에 의해 치명적인 감염의 발생은 많이 줄어들었다. 그러나 면역억제요법을 받고 있는 환자에서는 병독력이 약하거나 정상인에게는 무해한 균주들에 의한 치명적인 기회감염(opportunistic infection)이 큰 문제로 대두되어 있다. 즉 Pneumocystis carinii 등의 원충감염, cytomegalovirus 및 herpes와 같은 바이러스 감염, cryptococcosis, aspergillosis, Candida albicans, Blastomycosis 같은 진균감염, Listeria monocytogenes, Nocardia 등의 세균감염 및 이들의 중복감염이 흔히 발생된다. 신이식환자에서 발열이 있을 경우 일단 중증 감염이 있을 것으로 간주하고 발열의 원인을 찾기 위한 적극적인 노력이 필요하다. 신이식 후 1개월 이내의 감염은 세균에 의한 것이 대부분이며 치료에 대한 반응은 양호한 편이다. 그러나 면역억제효과가 뚜렷이 나타나는 수주 후부터는 바이러스, 진균, 원충 등에 의한 기회감염이 많이 발생되며, 특히 급속히 진행되는 폐렴의 경우 예후가 매우 불량하므로 이때는 유지용량의 스테로이드를 제외하고는 면역억제제 투여를 중단하는 것이 좋다.

표 2. 신이식환자에서 재발성사구체신염의 빈도

사구체신염의 종류	재발성사구체신염	
	빈도(%)	이식신기능소실(%)
Anti-GMB disease	5	10
Mesangicapillary glomerulonephritis (type I)	15	30~40
Mesangicapillary glomerulonephritis (type II)	90	10~20
Postinfectious and idiopathic crescentic glomerulonephritis	30	10~20
IgA nephropathy	50	10
Focal glomerulonephritis	25	30~40
Membranous glomerulonephritis	20	드물다
Henoch-Schonlein purpura	25	10~20
Lupus nephritis	< 1	없다

* 신이식환자에서 membranous GN은 대부분이 신발성(de novo) 사구체신염이다.

2) 악성 종양

장기간 면역억제요법을 받은 신이식 환자의 5-6%에서 악성종양이 발생되는데 이는 일반인보다 100배 높은 발생률이다. 피부암(40%)이 가장 흔하며 이중 편평상피암(squamous cell cancer)이 가장 많고, 림프종이 그 다음(20%)을 차지하는데 림프종 가운데서는 망상세포육종(reticulum cell sarcoma)이 가장 흔하며 중추신경계 및 위장관이 자주 침범되는 특징이 있다. 세번째로는 자궁암으로, 그 중 자궁경부암이 많으므로 신이식을 받은 여자 환자는 매년 정기적인 자궁암 검진이 요망된다. 악성종양의 높은 발생빈도를 설명하는 가설로는 면역감시기구(immune surveillance system)의 결함, 이식신에 의한 지속적인 면역자극, 잠복성 발암 바이러스의 면역학적 활성화 등이 거론되고 있다.

3) 재발성 사구체신염

(recurrent glomerulonephritis)

신이식 후 신기능부전 없이 신증후군이 발생될 수 있는데 이 경우는 만성 거부반응 또는 이식신에 환자의 원발성 신질환이 재발한 경우이다. 치료는 원발성 질환의 경우와 동일하다. IgA 신염, 막중식성사구체신염의 경우 재발률이 30-40% 정도로 높으나 이것은 신이식의 금기사항은 되지 않는다. 이상하게도 막성 사구체신염, lupus 신염의 재발은 매우 드문 것으로 알려져 있다. 그러나 막성 사구체신염은 이식신의 신발성(de novo)신염의 가장 많은 조직학적 유형이다(표 2).

4) 심혈관계 합병증

고령 또는 당뇨병 환자 등에서의 신이식이 증가하고 이식신생존율이 증가함에 따라 심근경색증 또는 뇌졸중과 같은 심혈관계 합병증에 의한 사망은 더욱 증가하는 추세에 있다. 신이식전 말기신부전 상태에서 존재하던 고혈압, 고

지혈증 및 당내불인성(glucose intolerance) 등이 신이식 후 스테로이드의 다량투여에 의해 더욱 악화되기 때문으로 보인다.

고혈압은 신이식후 흔히 관찰되는 임상소견으로 그 원인으로는 ① 원래 신장의 보유(native kidney), ② 거부반응, ③ 이식신 동맥협착, ④ Cyclosporine독성에 의한 혈관수축, ⑤ 스테로이드 사용 등이 거론되고 있다. 치료로는 칼슘길항제, ACE억제제 등이 유효하다.

5) 무혈관성 골괴사

(aseptic necrosis of bone)

신이식환자의 15%에서 발생하는 무혈관성 골괴사의 호발부위는 대퇴골두부, 무릎, 어깨 등인데 골통과 보행장애가 가장 흔한 임상증상이다. 원인으로는 기존의 이차성 부갑상선기능항진증 및 다량의 스테로이드의 복용이 거론되고 있다.

6) 기타 합병증

(1) 임신 및 출산

신이식 환자에서는 면역억제제에 의한 기형아 발생의 위험성이 항상 있으나 많은 예의 성공적인 출산 예가 보고되고 있다.

(2) 만성 간염

B형 간염은 수년-10년 후에 간경변증으로 진행할 수 있으며 이식 후 5년 이상이 경과한 환자의 사망의 주요원인이 되고 있다. 최근 수혈 후 발생하는 C형 간염도 만성 간질환으로 진행함이 알려지고 있어 과거처럼 이 질환을 가버릴 수 없게 되었다.

참 고 문 헌

- 1) Cameron JS : Glomerulonephritis in renal

- transplants. *Transplantation* 34 : 237, 1982.
- 2) Carpenter CB, Milford EL : *Renal Transplantation : Immunobiology, in the Kidney, 3d ed, B Brenner, F Rector(eds), p. 1907, Philadelphia, Saunders, 1986.*
 - 3) Fassbinder W, Ernst W, Hanke P, et al. : *Cytomegalovirus infections after renal transplantation : Effect of prophylactic hyperimmunoglobulin. Transplant Proc. 18, 1393, 1986.*
 - 4) Hunsicker LG : *Impact of cyclosporine on cadaveric renal transplantation, Am. J. Kidney Dis. 5 : 335, 1985.*
 - 5) Loertscher R, et al. : *Postoperative management of the renal transplant recipient and long-term complications, in Renal Transplantation, Contemporary Issues in Nephrology, Vol. 19, EL Milford, BM Brenner, JH Stein(eds), p 147, New York, Churchill Livingstone, 1989.*
 - 6) Ortho Multicenter Transplant Study Group : *A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. N Engl J Med 313 : 337, 1985.*
 - 7) Rubin RH : *Infection in renal transplant recipient, in Renal Transplantation, Contemporary Issues in Nephrology, Vol. 19, EL Milford, BM Brenner, JH Stein(eds) p 147, New York, Churchill Livingstone, 1989.*
 - 8) Strom TB : *Immunosuppressive agents in renal transplantation. Kidney Int., 26 : 353, 1984.*
-