

신이식 후 사구체 신염 환자의 임상 양상 및 장기 신 생존율

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소

이기태 · 한승엽 · 박성배 · 김현철

〈요약〉

배경 : 신 이식 후 사구체 신염은 만성 거부 반응과 함께 장기 이식 신 생존율에 중요한 영향을 미쳐 이식 신 소설의 주요한 원인이 되고 있다. 아직까지 신 이식 후 사구체 신염의 장기 성적에 관한 보고는 드문 실정이다.

방법 : 1988년 11월부터 2004년 6월까지 계명의대 동산병원에서 588명의 환자에서 시행된 629 이식 예 가운데 이식 후 사구체 신염으로 진단된 75예의 환자를 대상으로 이들의 임상 양상 및 장기 이식 신 생존율을 후향적으로 분석하였다.

결과 : 신 이식 후 사구체 신염의 발생률은 11.9%였다. 이식 후 사구체 신염의 유형별로는 면역 글로불린 A 신증 환자가 47예 (62.7%)로 가장 많았고, 초점성 분절성 사구체 경화증 20 예 (26.7%), 막성 사구체 신염이 6예 (8.0%), 그리고 막 종식성 사구체 신염과 당뇨병성 신증이 각각 1예 (1.3%)의 순이었다. 신 이식 후 사구체 신염으로 진단된 환자의 5년 및 10년 이식 신 생존율은 80.5% 및 27.9%였고, 사구체 신염이 없던 환자의 5년 및 10년 이식 신 생존율은 74.9% 및 52.3%로, 이식 후 사구체 신염 환자에서 신 이식 후 10년째 이식 신 생존율이 유의하게 낮았다 ($p<0.05$). 그러나 이식 후 사구체 신염의 유형 (면역 글로불린 A 신증, 초점성 분절성 사구체 경화증, 막성 사구체 신염)에 따른 이식 신 생존율에는 세 군간의 차이가 없었다. 한편 신 이식 후 일일 3.5 g 이상의 단백뇨가 있던 군의 5년 및 10년 이식 신 생존율은 62.5% 및 0%였고, 일일 3.5 g 이하의 단백뇨가 있던 군은 85.3% 및 28.7%로 신 이식 후 신증후군 범위의 심한 단백뇨가 있는 군에서 이식 신 생존율이 유의하게 낮았다 ($p<0.01$).

결론 : 신 이식 후 사구체 신염이 생긴 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 이식 후 시간이 경과함에 따라 장기 이식 신 생존율이 낮았다. 그리고 신 이식 후 신증후군 범위의 단백뇨는 이식 신 생존율에 관여하는 주요한 위험 인자였다. 향후 신 이식 후 사구체 신염에 대해 보다 많은 환자를 대상으로 한 전향적, 다 기관 공동 연구가 있어야겠다.

서 론

Cyclosporine이 일차 면역 억제제로 사용되면서 지난 20여년간 신 이식이 활발히 이뤄졌다¹⁾. 1990년대부터 FK 506과 mycophenolate mofetil 같은 강력한

접수: 2004년 12월 13일, 승인: 2005년 1월 10일

책임저자: 김현철 대구시 중구 동산동 194

계명의대 동산병원 신장내과

Tel : 053)250-7399, Fax : 053)254-8168

E-mail : K780121@dsmc.or.kr

면역 억제제의 개발로 급성 거부 반응의 감소와 함께 단기 이식 신 생존율의 팔복할만한 향상을 이루었다^{2~7)}. 하지만 calcineurin 억제제의 신 독성, 만성 거부 반응, 이식 후 사구체 신염 등이 이식 신 생존율에 영향을 미쳐서 아직까지 장기 이식 신 생존율은 크게 향상되지 못하고 있다^{18~24)}. 특히 이식 후 사구체 신염은 신 이식 후 시간이 경과함에 따라 발생 빈도가 증가하고, 최근 장기 이식 신 소설의 주요한 원인으로 더욱 주목을 받고 있다. 지금까지 신 이식 후 사구체 신염의 보고는 있었으나^{8~24)}, 아직까지 이식 후 사구

체 신염의 장기 성적에 대한 종합적인 보고는 드물다.

이에 1988년 11월부터 2004년 6월까지 계명의대 동산병원에서 588명의 환자에서 시행된 629 이식 예 가운데 이식 후 사구체 신염으로 진단된 75예의 환자를 대상으로 이들의 임상 양상 및 장기 이식 신 생존율을 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 및 정의

1988년 11월부터 2004년 6월까지 만 16년간 계명의대 동산병원에서 588명의 환자에서 629예의 신 이식을 시행하였다. 이 가운데 이식 후 사구체 신염이 진단된 환자는 75예 (73명)이었고, 이식 후 사구체 신염이 없었던 환자는 554예 (515명)이었다. 대상 환자 모두 이식 신 생검을 통해 이식 후 사구체 신염을 진단하였다. 이식 후 사구체 신염의 경의로 재발성 사구체 신염은 원발성 사구체 신염이 이식 신에서 재발한 경우로 하였고, 신발성 사구체 신염은 원발성 사구체 신염과 다른 사구체 신염이 이식 신에서 진단된 경우로 하였고, 그리고 비 분류형 사구체 신염은 이식 전 조직 검사를 시행하지 않아 원발성 사구체 신염을 알 수 없는 경우로 하였다.

2. 이식 신 생검

이식 신 생검은 2000년 2월 이전에는 Franklin 변형 Vim-Silverman needle을 사용하여 초음파 유도 하에서 경피적으로 시행하였고 2000년 2월 이후에는 초음파 유도하에서 16G automatic cutting needle (Medical Device Technologies, USA)로 시행하였다. 이식 신 생검 조직은 Duboscq-Brasil 용액에 고정한 후 파라핀 포매를 한 후 2-4 μm의 두께로 연속 박절하여 Hematoxylin-eosin, PAS, Silver methenamine 및 Masson's trichrome으로 염색하였다. 면역 형광 혈미경 검사를 위해 IgG, IgA, IgM, C3, C4, 및 fibrin을 항 면역글로불린 (Dako, Denmark)으로 이용하였다. 전자 혈미경 검사를 위해서 이식 신 생검 조직을 1 mm³의 크기로 세절하여 2.5% glutaraldehyde 용액 (0.1 M phosphate buffered, pH 7.4)으로 0-4°C에서 2시간 전고정을 하고 0.1 M 인산염 완충 식염수 (PBS, pH 7.4)로 세척한 후 1% osmium tetroxide에 2시간 후고정을 실시하고 같은 완충용액

으로 세척하여 계열 에탄올로 탈수하였다. Propylene oxide로 치환한 후 epon 혼합물로 포매하여 37°C에 12시간, 60°C에 48시간 동안 방치하여 열중합을 시켰다. 포매된 조직을 1 μm 두께로 박절하여 toluidine blue 염색을 하여 관찰 부위를 결정하였고, 초박절은 Sorvall MT 5000형 초박절기에 Dupont 다이아몬드 칼을 부착하여 회백색 (40-60 nm)의 간접색을 나타내는 초박절편을 얻어서 grid에 부착하여 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색을 시행하고 Hitachi H-7100 투과전자현미경으로 관찰하였다.

3. 통계적 처리

통계는 SPSS for windows release 12.0을 이용하였고 이식 신 생존율 분석은 Kaplan-Meier법을 이용하였으며, 신 이식 후 사구체 신염이 진단된 군과 그렇지 않는 군간의 신 생존율은 Log-rank test로 비교하였다. 통계적 유의 수준은 p<0.05로 하였다.

결 과

1988년 11월부터 2004년 6월까지 계명의대 동산병원에서 588명의 환자에서 629예의 신 이식이 이뤄졌다. 이들 환자의 이식 전 원인 신 질환은 Table 1과 같다. 이식 전 말기 신부진의 원인으로 사구체 신염이 526예 (83.6%)로 가장 많았다.

원인 신 질환으로 사구체 신염을 가진 환자의 분류는 Table 2와 같다. 전체 526예 가운데 만성 사구체 신염이 427예 (81.2%)로 가장 많았다. 이들 만성 사구체 신염 환자는 신 조직 검사없이 단백뇨 및 혈뇨와 같은 임상 증상, 이학적 검사 및 임상 기록을 토대

Table 1. Underlying Renal Disease in Recipients

Underlying renal disease	No. of transplants (%)
Glomerulonephritis	526 (83.6)
Hypertensive nephrosclerosis	46 (7.3)
Obstructive nephropathy	6 (1.0)
Diabetes mellitus	16 (2.5)
Connective tissue disease	6 (1.0)
Miscellaneous	10 (1.6)
Unknown	19 (3.0)
Total	629

Table 2. Classification of Glomerulonephritis in Renal Recipients

All patients with glomerulonephritis	526
Chronic glomerulonephritis (histological not confirmed)	427
Biopsy proven glomerulonephritis	99 (100.0%)
IgA nephropathy	48 (48.5%)
FSGS	32 (32.3%)
MGN	5 (5.1%)
MPGN	9 (9.0%)
Others	5 (5.1%)

Table 3. Incidence according to Type of Glomerulonephritis Following Transplantation

Disease type	No. of transplants (%)
IgA nephropathy	47 (62.7)
FSGS	20 (26.7)
MGN	6 (8.0)
MPGN	1 (1.3)
Diabetes	1 (1.3)
Total	75

FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, MGN : membranous glomerulonephritis, MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis

로 진단하였다. 그 외에 이식 전 신 생검을 통해 사구체 신염을 진단한 예는 99예 (18.8%)였다. 원발성 사구체 신염을 진단한 99예 가운데 알레르기성 자반증 9예를 포함해 면역 글로불린 A 신증이 48예 (48.5%)로 가장 많았고, 초점성 분절성 사구체 신염이 32예 (32.3%), 막증식성 사구체 신염이 9예 (9.0%), 막성 사구체 신염이 5예 (5.1%) 그리고 급속 진행성 사구체 신염을 포함한 기타 5예 (5.1%)가 있었다.

이식 신 629예 가운데 75예가 이식 후 사구체 신염이 발생하여 신 이식 후 사구체 신염의 전체적인 발생률은 11.9%였다. 신 이식 후 발생한 사구체 신염의 유형은 Table 3과 같다. 이식 후 사구체 신염 75 예 가운데 면역 글로불린 A 신증이 47예 (62.7%)로 가장 많았고, 초점성 분절성 사구체 경화증 20예 (26.7%), 막성 사구체 신염이 6예 (8.0%), 그리고 막 증식성 사구체 신염과 당뇨병성 신증이 각각 1예 (1.3%) 순이었다.

신 이식 후 재발성 및 신발성 사구체 신염의 빈도는 Table 4와 같다. 이식 전 원발성 사구체 신염이

Table 4. Recurrent and de novo Glomerulonephritis Following Transplantation

GN	Recurrent	De novo	Undetermined	Total
IgA nephropathy	12	0	35	47
FSGS	8	0	12	20
MGN	2	1	3	6
MPGN	1	0	0	1
Diabetes	1	0	0	1
Total	24	1	50	75

FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, MGN : membranous glomerulonephritis, MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis

Table 5. Basic Demographics of 75 Transplants with Glomerulonephritis Following Transplantation

Mean age (years)	33.3±10.8
Sex (M/F)	55/20
Immunosuppressant (cyclosporine/FK506)	70/5
Relation (living/cadaver)	64/11
HLA (degree of mismatches)	2.7±1.5
S-Cr at onset of proteinuria (mg/dL)	2.0±1.4
Time to onset of proteinuria (months)	30.8±31.4
Duration from onset of proteinuria to graft failure (months)	50.6±31.6
Duration of follow up (mean and range, months)	84.5±40.7 (9-194)

S-Cr : serum creatinine

진단된 99예 가운데 24예가 이식 신에서 재발하여 조직학적으로 진단된 전체 재발률은 24.2%였다. 신 이식 후 사구체 신염의 유형에 따른 재발률은 대상 환자가 1예인 당뇨병성 신증과 막 증식성 사구체 신염을 제외하면 막성 사구체 신염이 5예 중 2예 (40.0%)로 가장 재발률이 높았고, 초점성 분절성 사구체 신염이 32예 중 8예 (25.0%) 그리고 면역 글로불린 A 신증이 48예 중 12예 (25.0%)이었다. 한편 막성 사구체 신염의 경우는 만성 B형 간염에 연관된 신발성 막성 사구체 신염 1예가 있었고, 이식 후 사구체 신염이 진단된 75예 중 50예는 이식 전 신 조직 검사를 시행하지 않아 비 분류형 사구체 신염으로 분류하였다.

신 이식 후 사구체 신염을 진단한 75예 환자의 임상 양상은 Table 5와 같다. 나이는 평균 33.3±10.8세였고, 남자가 55예, 여자가 20예였다. 신 이식 후

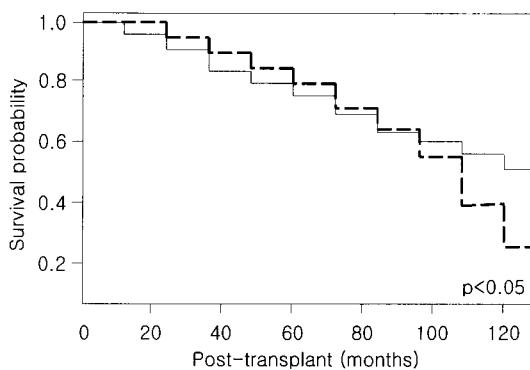


Fig. 1. Graft survival in transplants with and without post-transplant glomerulonephritis. Renal transplants without post-transplant glomerulonephritis (—), Renal transplants with post-transplant glomerulonephritis (---). $p<0.05$

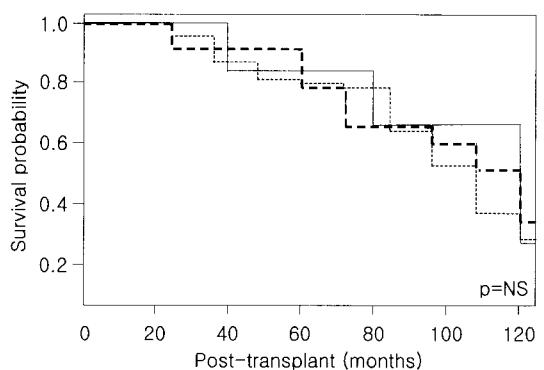


Fig. 2. Graft survival according to type of post-transplant glomerulonephritis. FSGS: focal segmental glomerulosclerosis (—), IgAN: IgA nephropathy (---), MGN: membranous glomerulonephritis (....). $p=NS$

면역 억제제로는 cyclosporine이 70예, FK 506이 5예 이었다. 생체 신 이식은 64예, 사체 신 이식이 11예이었다. HLA mismatch는 평균 2.7 ± 1.5 였다. 신 이식 후 평균 84.5 ± 40.7 개월 (최소 9개월, 최대 194개월)의 추적 기간 동안 평균 1.6회의 이식 신 생검이 있었다.

신 이식 후 사구체 신염을 진단한 군과 그렇지 않은 군의 이식 신 생존율의 비교는 Fig. 1과 같다. 신 이식 후 사구체 신염으로 진단된 75예의 이식 신 생존 기간은 평균 100 ± 5.9 개월이었고, 이식 신 생존율은 5년 및 10년에 80.5% 및 27.9%였다. 특히 이들 환자들은 신 이식 후 8년이 지나서부터 이식 신 생존율이 급격히 감소하였다. 한편 신 이식 후 사구체 신염이 없었던 554예의 이식 신 생존 기간은 평균 140 ± 12.7 개월이었고 이식 신 생존율은 5년 및 10년에 74.9% 및 52.3%였다. 신 이식 후 5년째 이식 신 생존율에서는 양 군간의 차이가 없었으나 신 이식 후 10년째 이식 신 생존율은 이식 후 사구체 신염을 진단한 군에서 유의하게 낮았다 ($p<0.05$).

신 이식 후 사구체 신염의 유형에 따른 이식 신 생존율은 Fig. 2와 같다. 면역 글로불린 A 신증의 5년 및 10년 이식 신 생존율은 80.2% 및 27.9%였고, 초점성 분절성 사구체 경화증은 각각 78.8% 및 33.9%였고, 막성 사구체 신염은 각각 80.0% 및 26.7%로 이식 후 사구체 신염의 유형에 따른 5년 및 10년 이식 신 생존율에는 세 군간에 차이는 없었다.

한편 신 이식 후 단백뇨는 일일 0.5 g 이상일 때로 정의하였고, 단백뇨의 발생 시기는 평균 30.8 ± 31.4 개

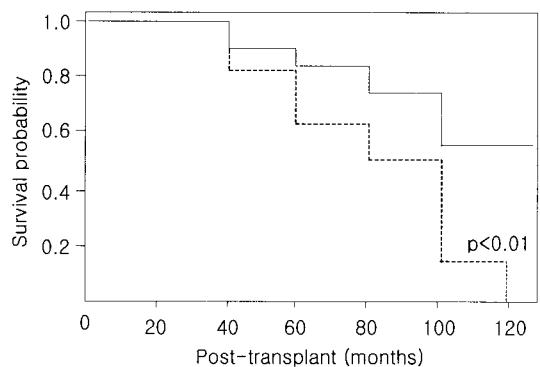


Fig. 3. Graft survival according to amount of proteinuria. Renal transplants with proteinuria more than 3.5 g/24 hr (—). Renal transplants with proteinuria less than 3.5 g/24 hr (....). $p<0.01$

월이었으며, 당시 혈중 크레아티닌 치는 평균 1.9 ± 1.3 mg/dL이었다. 단백뇨 발생 후 이식 신 소실까지의 기간은 평균 50.6 ± 31.6 개월이었다. 단백뇨 출현 당시 신증후군 범위의 심한 단백뇨가 나타난 경우가 75예 중 12예 (16.0%)였다.

신증후군 범위의 심한 단백뇨가 있던 군과 없던 군의 이식 신 생존율의 비교는 Fig. 3과 같다. 일일 3.5 g 이상의 단백뇨가 보인 군의 5년 및 10년 이식 신 생존율은 62.5% 및 0%이었고, 일일 단백뇨 3.5 g 이하인 군은 각각 85.3% 및 28.7%로 단백뇨가 심한 군에서 10년째 이식 신 생존율이 유의하게 낮았다 ($p<0.01$). 특히 신증후군 범위의 심한 단백뇨를 가진 환자 가운데 10년까지 이식 신이 생존한 경우는 한 예

도 없었다.

고 찰

Cyclosporine의 등장으로 말기 신부전 환자의 치료로 신 이식이 활발하게 이뤄지면서 단기 신 이식 환자 및 이식 신 생존율이 뚜렷이 향상되었다¹⁻³⁾. 최근 FK 506 및 mycophenolate mofetil과 같은 새로운 강력한 면역 억제제가 도입되면서 급성 거부 반응의 빈도가 더욱 감소되었다³⁻⁷⁾. 그러나 아직까지 장기 이식 신 생존율은 크게 향상되지 못하고 있다. 그 이유는 만성 거부 반응 그리고 이식 후 사구체 신염, calcineurin 억제제의 신 독성 등이 이식 신의 장기 생존에 중요한 영향을 미치기 때문이다^{15, 18-21)}. 이중 이식 후 사구체 신염은 이식 환자에서 사용되는 cyclosporine, FK 506 같은 면역 억제제로는 억제되지 않으며, 이식 후 시간이 경과할수록 그 빈도가 증가한다. 신 이식 후 사구체 신염의 발생 빈도는 보고마다 차이가 있으나 1.9-31%로 다양한 발생률을 보이며, 이식 신 기능 소실의 20-40%를 차지한다^{9-16, 21)}. 본 연구에서도 이식 후 사구체 신염이 11.9%의 발생률을 보여 다른 보고와 비슷하였다.

신 이식 후 사구체 신염은 크게 재발성, 신발성, 비분류형 사구체 신염으로 분류할 수 있다^{19, 23)}. 그러나 신 이식 후 사구체 신염의 정확한 분류는 실제로 어렵다. 그 이유로는 환자가 최초로 병원 내원 시 이미 신부전으로 진행되었거나, 각 병원마다 신 조직 검사의 적응증이 달라서 이식 전 말기 신부전의 원인을 신 생검을 통해 진단하는 경우는 20-40%에 불과하기 때문이다^{12, 19, 23)}. 지금까지 신 이식 후 사구체 신염에 대한 연구가 가지는 한계로는 소규모 환자를 대상으로 한 단일 병원의 연구가 많았고, 신 이식 후 추적 기간이 상대적으로 짧은 경우가 많았으며, 이식 전 원인 신 질환을 모르는 경우가 많아 이식 후 사구체 신염이 재발성인지 신발성인지 분류가 모호하고, 후향적 연구가 대부분이어서 이식 후 사구체 신염의 발생률 및 위험 인자에 대한 정확한 평가가 어렵다는 것이다²³⁾. Hariharan 등¹⁸⁾의 보고에 의하면 미국의 6개 대학의 공동 연구에서 이식 후 사구체 신염의 전체 발생률이 평균 6.7%이었으나, 병원마다 이식 신 생검의 적응증이 달라 병원간의 발생 빈도에 있어 0.7-6.4%의 차이를 보였다. 본 연구에서는 629예 가운데 99예

(15.7%)만 이식 전 신 생검을 통해 원발성 사구체 신염을 진단하였고, 나머지 84.3%는 임상 경과에 따른 원인 신질환의 진단이 이루어져서 이식 후 사구체 신염이 재발성인지 신발성 사구체 신염인지 정확한 분류가 어려웠다.

1955년 Hume 등⁸⁾에 의해 처음으로 신 이식 후 사구체 신염에 의한 이식 신 소실이 생길 수 있음이 보고된 후 이에 대한 많은 연구가 있었다. Neumayer 등¹²⁾은 10년간 신 이식 환자의 장기 추적 결과 신 이식 후 사구체 신염은 이식 후 평균 30 ± 26 개월에 진단되었고, 이러한 신 이식 후 사구체 신염의 이식 신 생존율은 만성 거부 반응과 비슷한 정도로 전체 이식 신 소실의 14%를 차지한다고 보고하였다.

Hariharan 등¹⁵⁾은 1557명의 신 이식 환자를 대상으로 한 renal allograft disease registry (RADR) 보고에서 이식 후 사구체 신염이 진단된 환자의 5년 및 8년 이식 신 생존율은 57% 및 34%였고, 사구체 신염이 없었던 환자의 5년 및 8년 이식 신 생존율은 64% 및 53%로 이식 후 사구체 신염이 생긴 환자에서 8년째 이식 신 생존율이 낮았고, 특히 신 이식 후 3년까지는 이식 후 사구체 신염 환자에서 오히려 이식 신 생존율이 높았으나 이후 시간이 경과함에 따라 이식 신 생존율은 점차 감소하여 이식 후 사구체 신염은 장기 이식 신 생존율에 중요한 영향을 미친다고 보고하였다. 또한 Hariharan 등¹⁸⁾은 4,913명의 많은 이식 환자를 대상으로 한 2차 RADR 연구를 통해 이식 후 사구체 신염을 진단한 군에서 사구체 신염이 없는 군에 비해 이식 신 소설의 상대적 위험도가 1.9 배 높았다고 보고하였다. 본 연구에서도 신 이식 후 8년 까지는 이식 후 사구체 신염을 진단한 군과 그렇지 않은 군의 이식 신 생존율에 차이를 보이지 않았으나 신 이식 후 8년이 지나서부터 이식 후 사구체 신염 환자에서 급격한 이식 신 생존율의 감소를 보여 신 이식 후 10년째 이식 신 생존율이 각각 27.9% 및 52.3%로, 이식 후 사구체 신염 환자에서 유의하게 장기 이식 신 생존율이 낮았다 ($p < 0.05$). 이러한 이식 후 사구체 신염은 이식 후 시간이 경과할수록 이식 신 생존율, 특히 장기 이식 신 생존율에 중대한 영향을 미칠 것으로 생각된다.

한편 이식 신 생존율에 관여하는 위험 인자 가운데 신 이식 후 발생하는 단백뇨는 이식 신 생존율에 중요한 영향을 미친다. 이러한 신 이식 후 단백뇨의 원

인으로는 이식 후 사구체 신염 뿐만 아니라 만성 이식 신병증, 급·만성 거부반응, cyclosporine 같은 약제의 독성, 신정맥 혈전증 등이 원인이 될 수 있다²⁵⁻²⁹. 외국의 보고들은 신 이식 후 단백뇨의 주된 원인이 만성 거부 반응과 만성 이식 신병증으로 보고하고 있다^{25, 29}. 그러나 Chung 등²⁷은 국내의 신 이식 환자를 대상으로 한 보고에서 단백뇨의 원인으로 약제 독성 및 만성 거부 반응의 빈도가 상대적으로 낮은 대신 면역 글로불린 A 신증이 61%로 가장 많았고, 이러한 이식 후 단백뇨의 원인 및 이식 후 사구체 신염의 빈도에 있어서 외국과의 역학적인 차이가 있음을 보고하였다. 신 이식 후에 시간이 경과함에 따라 많은 이식 환자에서 단백뇨가 발생하고 이 가운데 13% 정도가 신증후군 범위의 심한 단백뇨를 보이며, 신 이식 후 단백뇨의 중증도는 이식 신 생존율과 직접적인 상관 관계가 있음이 알려져 있다²⁹. Vathsala 등²⁵은 신 이식 후 신증후군 범위의 단백뇨가 있는 군과 비 신증후군 범위의 단백뇨가 있는 군의 1년 및 5년 신 생존율이 각각 75.3% 및 37.5%와 87.5% 및 52.5%로 단백뇨가 심한 군에서 이식 신 생존율이 낮았다고 보고하였다. 본 연구에서도 이식 후 신증후군 범위의 단백뇨를 보인 군의 5년 및 10년 이식 신 생존율은 62.5% 및 0%였고 그렇지 않은 군은 각각 85.3% 및 28.7%로 신증후군 범위의 단백뇨를 가진 환자에서 이식신 생존율이 유의하게 낮았다 ($p<0.01$). 특히 이들 환자에서는 10년까지 이식 신이 생존한 경우가 한 예도 없어 단백뇨가 심한 환자에서 이식 신 예후가 좋지 않음을 알 수 있었다.

현재 미국의 12개 이식 병원에서 1998년 1월부터 신 이식을 시행했던 환자를 대상으로 전향적 연구가 진행 중이다²⁴. 이 연구에서는 이식 신에 관련된 여러 위험 인자에 대한 연구와 함께 초점성 분절성 사구체 신염에서 혈장 반출술의 효과, 루푸스와 면역 글로불린 A 신증에서 mycophenolate mofetil의 효과, 신발성 용혈성 요독 증후군에서 sirolimus와 혈장 반출술의 효과 등에 대해서도 전향적인 연구가 진행 중이다. 이 연구가 나오면 신 이식 후 사구체 질환의 발생 빈도, 임상 경과 및 예후 등에 대해 보다 객관적인 평가를 할 수 있을 것으로 기대된다.

결론적으로 신 이식 후 사구체 신염이 진단된 환자는 사구체 신염이 없는 환자에 비해 장기 이식 신 생존율이 낮았다. 또한 신 이식 후 발생하는 신증후군

범위의 심한 단백뇨는 이식 신 생존율의 주요한 위험 인자였다. 향후 이식 전 원인 질환의 진단을 위한 노력과 신 이식 후 이식 신 생검의 표준화된 적응증을 포함한 전향적인 다기관 공동 연구가 있어야 이식 후 사구체 신염의 발생 빈도 및 임상 경과 그리고 치료에 대한 방향 설정이 가능할 것으로 기대된다. 또한 신 이식 후 발생한 단백뇨의 적극적인 원인 규명과 치료를 통해 장기 이식 신 생존율을 보다 향상 시킬 수 있을 것이다.

= Abstract =

Clinical Characteristics and Long-term Outcome of Glomerulonephritis in Renal Allografts

Ki Tae Lee, M.D., Seung Yeup Han, M.D.
Sung Bae Park, M.D. and Hyun Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine,
Dongsan Kidney Institute,
Keimyung University School of Medicine,
Daegu, Korea

Background: Since the introduction of cyclosporine, the short-term renal allograft survival has significantly improved. However, the long-term success is still limited by the development of chronic rejection and recurrent disease. Post-transplant glomerulonephritis (post-Tx GN) including recurrent disease is becoming an important cause of graft dysfunction.

Methods: From November 1988 to June 2004, a total of 629 renal transplants involving 588 patients were performed at our medical center.

Results: The prevalence rate of post-Tx GN was 11.9% in 629 renal transplant. Among 75 transplants diagnosed as post-Tx GN, IgA nephropathy (62.7%) was the most common histologic diagnosis, followed by focal segmental glomerulosclerosis (26.7%), membranous glomerulonephritis (8.0%), membranoproliferative glomerulonephritis (1.3%) and diabetic nephropathy (1.3%). Documented histologic recurrence occurred in only 24.2% of patients with prior biopsy-proven glomerulonephritis of their native kidneys. The actuarial allograft survival at 5 and 10 years posttransplantation with post-Tx GN was 80.5% and 27.9%, respectively; and the corresponding graft survival for patients without post-Tx GN was 74.9% and 52.3%, respectively ($p<0.05$). However, there was no significant difference in the graft survival according to type of post-Tx GN. The 5 and

10 year graft survival for patients with proteinuria over than 3.5 g/24 hr were 62.5% and 0%, which is significantly lower compared with 85.3% and 28.7% for patients with proteinuria less than 3.5 g/24 hr ($p<0.01$).

Conclusion : In conclusion, post-Tx GN is associated with decreased long-term graft survival and nephrotic range proteinuria is most important prognostic factor for graft survival. A prospective study with rigorous efforts to make pretransplant diagnosis and standardized criteria for allograft biopsy will more accurately characterize the natural history of post-Tx GN and may provide insight regarding treatment. (Korean J Nephrol 2005;24(4):603-610)

Key Words : Post-transplant glomerulonephritis, Proteinuria, Graft survival

참 고 문 헌

- 1) Merion RM, White DJ, Thiru S, Evans DB, Calne RY : Cyclosporine : Five-years' experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 310:148-154, 1984
- 2) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK : Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341:1725-1730, 1999
- 3) Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, McIntosh M, Stablein DS : Improved short and long-term kidney transplant survival in the US 1988-1996. *N Engl J Med* 342:605-612, 2000
- 4) Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, Eigler FW, Heemann U, Pichlmayr R, Behrend M, Vanrenterghem Y, Donck J, van Hooff J, Christiaans M, Morales JM, Andres A, Johnson RW, Short C, Buchholz B, Rehmert N, Land W, Schleibner S, Forsythe JL, Talbot D, Neumayer HH, Hauser I, Ericzon BG, Brattstrom C, Claesson K, Muhlbacher F, Pohanica E : Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection : a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 64:436-443, 1997
- 5) Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS : A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *FK 506 Kidney Transplant Study Group*. *Transplantation* 63:977-983, 1997
- 6) 김현철, 박성배, 한승엽, 횡은아, 전동석, 김형태, 조원현, 박철희 : 신장 이식에서 Tacrolimus의 3년 추적 성적. *대한이식학회지* 18:31-36, 2004
- 7) Hollinger HW : For the US renal transplant mycophenolate study group. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary renal allograft recipients. *Transplantation* 60:225-232, 1995
- 8) Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW : Experiences with renal homo-transplantation in the human cases. report of nine cases. *J Clin Invest* 34:327-333, 1955
- 9) Morzycka M, Croker BD, Seigler HF, Tischer CC : Evaluation of recurrent glomerulonephritis in kidney allografts. *Am J Kidney Dis* 72:588-598, 1982
- 10) Schwarz A, Krause PH, Offermann G, Keller F : Recurrent and de novo renal disease after kidney transplantation with or without cyclosporine A. *Am J Kidney Dis* 17:524-531, 1991
- 11) Cameron JS : Recurrent primary disease and de novo nephritis following renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 5:412-421, 1991
- 12) Neumayer HH, Kienbaum M, Graf S, Schreiber M, Mann JF, Luft FC : Prevalence and long term outcome of glomerulonephritis in renal allografts. *Am J Kidney Dis* 22:320-325, 1993
- 13) 박성배 : 신 이식 후 재발성 사구체 신염. *계명의대 논문집* 15:198-206, 1996
- 14) Kotanko P, Pusey CD, Levy JB : Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation. *Transplantation* 63:1045-1052, 1997
- 15) Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ, Johnson CP, First MR, Rozza AM, Adams MK : Recurrent and de novo renal disease after renal transplantation : A report from the Renal Allograft Disease Registry. *Am J Kidney Dis* 31:928-931, 1998
- 16) Charpentier B, Hiesse C, Marchand S, Boubenider S, Durrbach A, Kriaa F : De novo and recurrent disease : recurrent glomerulopathies. *Transplant Proc* 31:264-266, 1999
- 17) Andresdorff MB, Hoitsma AJ, Assmann KJM, Koene RAP, Wetzelis JFM : The impact of recurrent glomerulonephritis on graft survival in recipients of human histocompatibility leukocyte antigen-identical living related donor grafts. *Transplantation* 68:623-627, 1999
- 18) Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, Ouseph R, Peddi VR, Pelz CJ, Roza AM, Vincenti F, George V : Recur-

- rent and de novo glomerular disease after renal transplantation: A report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* **68**: 635-641, 1999
- 19) Harihara S: Recurrent and de novo diseases after renal transplantation. *Semin Dial* **13**:195-199, 2000
- 20) Denton MD, Singh AK: Recurrent and de novo glomerulonephritis in the renal allograft. *Semin Nephrol* **20**:164-175, 2000
- 21) Chadban SJ: Glomerulonephritis recurrence in the renal graft. *J Am Soc Nephrol* **12**:394-402, 2001
- 22) Bleyer AJ, Donaldson LA, McIntosh M, Adams PL: Relationship between underlying renal disease and renal transplantation outcome. *Am J Kidney Dis* **37**:1152-1161, 2001
- 23) Floege J: Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. *Nephrol Dial Transplant* **18**:1260-1265, 2003
- 24) Hariharan S, Savin VJ: Recurrent and de novo renal disease after renal transplantation: A report from the Renal Allograft Disease Registry. *Pediatr Transplant* **8**:349-350, 2004
- 25) Vathsala A, Verani R, Schoenberg L, Lewis RM, VanBuren CT, Kerman RH, Kahan DB: Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* **49**:35-41, 1990
- 26) Kim HC, Park SB, Lee SH, Park KK, Park CH, Cho WH: Proteinuria in renal transplant recipients: incidence, cause, and prognostic importance. *Transplant Proc* **26**:2134-2135, 1994
- 27) Chung J, Park SK, Park JS, Kim SC, Han DJ, Yu E: Glomerulonephritis is the major cause of proteinuria in renal transplant recipients: Histopathologic finding of renal allografts with proteinuria. *Clin Transplant* **14**:499-504, 2000
- 28) Park JH, Park JH, BOK HJ, Kim BS, Yang CW, Kim YS, Kim SY, Moon IS, Koh YB, Bang BK: Persistent proteinuria as a prognostic factor for determining long-term graft survival in renal transplant recipients. *Transplant Proc* **32**:1924, 2000
- 29) Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD: Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* **65**:2360-2370, 2004