

## 생체 신이식후 발생한 급성거부반응의 스테로이드 대량요법에 대한 반응

계명대학교 의과대학 외과학교실, 비뇨기과학교실\* 및 내과학교실\*\*

조 원 현·황 대 원·박 철 희\*  
이 수 형\*\*·박 성 배\*\*·김 현 칠\*\*

= Abstract =

### The Effect of Steroid Pulse Therapy on Acute Rejection after Living Donor Renal Transplantation

Won Hyun Cho, M.D., Dae Won Hwang, M.D., Choal Hee Park, M.D.\*  
Soo Hyung Lee, M.D.\*\*, Sung Bae Park, M.D.\*\* and Hyung Chul Kim, M.D.\*\*

*Department of Surgery, Urology\*, Internal Medicine\*\*  
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

In order to evaluate the effect of steroid pulse therapy on acute rejection according to their onset time, we reviewed 200 consecutive living donor renal transplantation since we started our renal transplantation program in 1982. Among 200 recipients, 69 episodes of acute rejection developed during their 1~10 years of post-graft follow up period and the rejections were diagnosed by biopsy in 29 and by clinical signs and radiologic studies in 40 cases. Acute rejection that developed within 30 days after transplantation(group 1) were better responded to the steroid pulse therapy than the group of rejection after 30 days(group 2)(89.7% vs 80.0%) but their intervals between the first and second rejection were shorter in group 1 than group 2(49.9 days vs 155.7 days).

Five out of 10 cases(50.0%) of no response group to steroid pulse therapy developed second acute rejection but only 10 cases from 59 complete or partial response group(16.9%) developed second acute rejection. Serum creatinine levels after steroid pulse therapy were maintained low in group 1 than group 2. The three and five year graft survivals of group 1 and 2 were 76.4 % and 68.5%, 65.9% and 41.5% respectively and there were statistical significance between these two groups. The graft survivals according to status to the steroid pulse therapy also showed statistical significance. We conclude that the steroid pulse therapy for acute rejection was better responded in early developed acute rejection and in clinically diagnosed rejection. The intervals between the first and the second acute rejection were shorter in unresponed group to steroid pulse therapy and in early developed acute rejection. We also confirm that the onset time of the first acute rejection and the response to the steroid pulse therapy is associated with graft survival.

---

**Key Words:** Acute rejection, Steroid pulse therapy, Renal transplantation

## 서 론

이식후 발생하는 거부반응은 초급성, 급성, 만성등으로 분류하고 있고 이들은 각기 특징적인 병리조직학적인 소견과 면역학적인 기전을 나타내고 있다. 그러나 거부반응증 초급성이나 만성거부반응은 일단 진단되면 거의 치료의 가능성성이 회박하여 면역억제제의 치료에 반응하는 급성거부반응과는 다른 양상을 나타낸다. 이에 대해 Baltzan 등<sup>3)</sup>은 치료에 반응유무 외에도 거부반응의 목표조직이나 조직적합성 항원과의 관계, 면역기전등을 들어서 거부반응의 분류를 세포성거부반응에 의한 실질형의 거부반응, 체액성거부반응에 의한 혈관형의 거부반응으로 나누어야 한다고 주장하고 있다. 실제로 임상에서의 거부반응의 치료는 급성거부반응에 한정되고 있으며 현재는 스테로이드 대량요법이나 ATG, 그리고 단클론 항체를 이용한 OKT3등이 이용되고 있으며 이들에 의한 거부반응의 치료성적은 보고자에 따라 76%에서 91%로 다양하다<sup>2,11,16,17,20,32,34)</sup>. 따라서 거부반응을 중지시키고 이식신의 생존율 및 기능을 보존하기 위해서는 혈청 크레아チ닌이 상승되지 않는 거부반응의 초기에라도 거부반응의 가능성을 예견해 주는 진단방법을 개발하여 급성거부반응을 가려서 조기에 치료해주는 것이 필요하며 이를 위해 공여자의 피부의 각화세포를 이용해서 형광활성화세포분석기를 사용하여 표면항원을 찾아 수취자와 교차시험하는 방법<sup>21)</sup>, T세포의 아형을 형광분석기로 조사하는 법<sup>12)</sup>, 기타 임파구의 아형의 비를 이용해서 감염과 거부반응을 감별하는 방법<sup>14,35)</sup>, 혈액내의 종양과 사인자의 농도나 말초혈액내의 세포구성을 수치화해서 total corrected increment(TCI)로 측정하는 방법<sup>22)</sup>, 뇨중 neopterin 치<sup>26)</sup>, beta2-microglobulin 치와 혈청 gamma-interferon 치<sup>15)</sup>를 측정해서 거부반응을 초기에 진단하고 장기 이식성적을 예견하는 방법<sup>26)</sup>, 활동성 호산구의 간질조직내나 혈관내로의 침윤 정도<sup>10,37)</sup>등 여러가지 방법이 동원되고 있다.

저자들은 위에서 언급한 특이한 진단법에 의하지는 않았지만 임상 증상이나 방사선 소견, 조직검사 등으로 급성거부반응이라 진단된 이식신에서 스테로이드 대량요법이 어느정도 치료효과를 나타내며, 또 같은 환자에서 두번째의 급성거부반응을 일으킨 환자가 첫

번 거부반응의 발생시기나 스테로이드 치료에 대한 반응정도와 어떤 관계가 있는지를 알아보기 위해 이 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

1982년 12월부터 1991년 12월까지 계명대학교 동산의료원 신이식팀에서 시행한 200예의 신이식 환자 중 급성거부반응을 일으켰던 69예의 환자를 대상으로 하여 첫번 거부반응이 이식후 30일 이내에 발생한 군(제 1군)과 그 이후에 발생한 군(제 2군)으로 나누었다. 거부반응의 진단은 원인없이 혈청 크레아チ닌치가 계속해서 2~3회 증가하고 임상적으로 발열, 고혈압, 부종, 단백뇨, 이식부위 암통, 체중증가 등의 소견이 있으면서 크레아チ닌치를 증가시킬 수 있는 전신조건이 없으면 일단 의심하고, 초음파 및 신주사를 실시하여 감별진단하였으며, 꼭 필요한 경우는 신생검으로 확진하였다. 또 사이클로스포린에 의한 신독성과 감별키 위해 이의 혈중농도를 측정하였다. 사이클로스포린의 혈중농도는 전혈에서 125-Iodine을 이용한 radioimmunoassay를 사용하였다. 급성거부반응으로 진단된 경우는 methyl prednisolon을 500 mg/day로 3일간 사용한 후 점차 감량하였다. 그리고 스테로이드 대량요법에 반응이 없는 경우는 스테로이드를 반복해서 사용하거나 경제적 여유가 있는 환자에서는 OKT3를 사용하였으나 그 예가 극히 적었다.

스테로이드 치료에 반응정도는 스테로이드 사용후 혈청 크레아チ닌치가 거부반응 전의 수치로 내려가면서 소변량이 정상으로 돌아오면 완전반응, 거부반응시보다는 조금 내려갔으나 거부반응전의 수치가 되지 않은 경우를 부분반응, 변화가 없거나 증가되었을 때를 무반응으로 나누었다. 모든 통계의 유의성 검증은 Chi-square 및 t-test를 이용하였고 이식신 생존율은 Kaplan-Meier법으로 산출하였다.

## 결 과

### 1) 급성 거부반응의 발생기시별 빈도와 스테로이드 대량요법에 대한 반응정도

전체 200예의 생체 신이식 환자중 69예에서 한번 이상의 급성거부반응을 일으켰으며 이식후 30일이내

Table 1. The response to steroid pulse therapy according to onset of acute rejection

Onset \ Response	CR*	PR**	NR***	Response rate (CR+PR/Total)
Within 1 month	27	8	4	35/39(89.7%)
<1 wk	16	3	4	
1 wk-1 mo	11	5	0	
After 1 month	15	9	6	24/30(80.0%)
1 mo-6 mo	8	2	3	
>6 mo	7	7	3	
Total	42	17	10	59/69(85.5%)

\*CR: complete response

\*\*PR: partial response

\*\*\*NR: no response

(Pearson's Chi-Square 3.7773, p=0.2865)

Table 2. The results of steroid pulse therapy according to diagnostic method

Dx. method \ Response	Biopsy	Clinical + Radiology
Response group (CR+PR)	22/29(75.9%)	37/40(92.5%)
NR	7/29(24.1%)	3/40 (7.5%)

Table 3. Intervals between the first and second rejection according to the onset of first rejection

First onset	No of 2nd rejection*	Mean interval**	Standard error
Within 1 month	8/39	49.9(days)	23.587
After 1 month	7/30	155.7(days)	38.782
(Significance)		*P=0.032	**P=0.033

에 발생한 제 1 군이 39예였고 그 이후에 발생한 제 2 군이 30예이었다. 이들의 스테로이드 치료에 대한 반응율은 제 1 군이 89.7%, 제 2 군이 80.0%로서 조기에 발생한 군이 스테로이드 치료에 반응율이 높았으나 통계적 의의는 없었다(Table 1).

## 2) 진단방법에 따른 스테로이드 대량 요법의 반응 정도

거부반응의 진단은 조직검사를 시행한 것이 29예였고 임상소견 및 초음파, 신주사등의 방사선 소견으로 된 것이 40예였다. 조직검사로서 급성거부반응이 확진된 29예중 75.9%가 완전 또는 부분반응을 보인 반면 임상 및 방사선소견에 의해 진단된 40예중에서는 92.5%가 완전반응을 보였다(Table 2).

## 3) 첫번 급성거부반응의 발생시기와 두번째 거부반응까지의 기간

같은 환자에서 급성거부반응이 반복적으로 발생한 환자중에서 조직검사에 의해 거부반응이 두번째로 확진된 경우가 15예 있었는데 이를 두 급성거부반응간의 기간을 첫번째 거부반응의 발생시기에 따라 보았더니 제 1 군은 평균 49.9일 이었고 제 2 군은 평균 155.7일로서 두 군간에는 통계적 유의성을 나타내었다 (Table 3).

## 4) 스테로이드 대량요법에 대한 반응정도와 두번째 급성거부반응

스테로이드 대량요법으로 완전 및 부분반응을 일으킨 59예중에서 10예(16.9%)가 두번째 급성거부반응을

일으킨 반면 무반응군은 10예 중 5예(50.0%)가 두번째 급성거부반응을 일으켜 통계적 유의성을 나타내었다( $p = 0.0331$ )。 그러나 두번째 거부반응까지의 기간은 반응군이 평균 124.0일, 무반응군이 49.8일로서 통계적

유의성은 없었다( $p=0.178$ )(Table 4)。

### 5) 스테로이드 대량요법후 혈청 크레아チ닌의 변화

치료후 1년째의 신기능의 변화를 혈청 크레아チ닌치로 보았더니 첫 1개월 이내에 생긴 거부반응의 치료결과가 1개월 이후에 발생한 군에 비해 좋게 유지되었고, 완전 또는 부분 반응을 일으킨 환자군이 무반응군에 비해 좋게 유지되었다(Table 5)。

### 6) 첫번 거부반응의 발생시기별 이식신 생존율

제 1군의 3년 및 5년 이식신 생존율은 각각 76.4%, 68.5%로서 제 2군의 65.9%, 41.5%에 비해 높았고 통계적 유의성도 나타내었다(Fig. 1)。

**Table 4.** Intervals between the first and second rejection according to the status to the steroid pulse therapy

Response	No of 2nd rejection*	Mean interval**	Standard error
CR+PR	10/59	124.0(days)	34.687
NR	5/10	49.8(days)	21.800
(Significance)		* $P=0.033$	** $P=0.178$

**Table 5.** Changes of serum creatinine levels after steroid pulse therapy

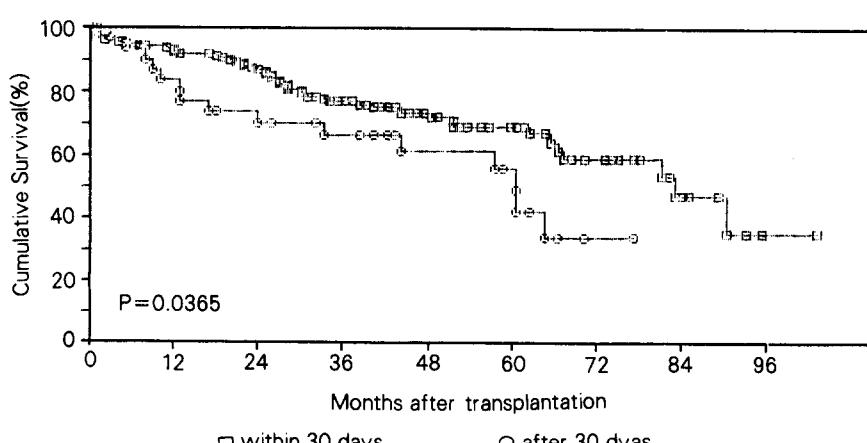
Response \ Onset <sup>b</sup>	<1 wk */**/***	1 wk~1 mo	1 mo~6 mo	>6 mo
CR <sup>a</sup>	3.09/1.38/2.22	4.15/1.15/1.51	3.58/1.66/3.09	2.76/1.68/3.03
PR <sup>a</sup>	3.50/2.47/2.60	3.00/2.00/2.20	2.73/2.33/3.35	3.20/2.18/3.23
NR	4.45/7.83/3.20	3.30/3.50/2.00	4.00/4.30/7.40	4.12/4.35/7.50
Total	3.40/2.70/2.37	3.95/1.47/1.63	3.40/2.05/2.80	3.31/2.53/4.22

\*serum creatinine(mg%) at time of acute rejection

\*\*serum creatinine after steroid pulse therapy

\*\*\*serum creatinine at 1 year after steroid pulse therapy

(Significance \*:  $P=0.0028$  vs NR, <sup>b</sup>:  $p=0.1344$ )



**Fig. 1.** Graft survivals according to the onset time of first acute rejection.

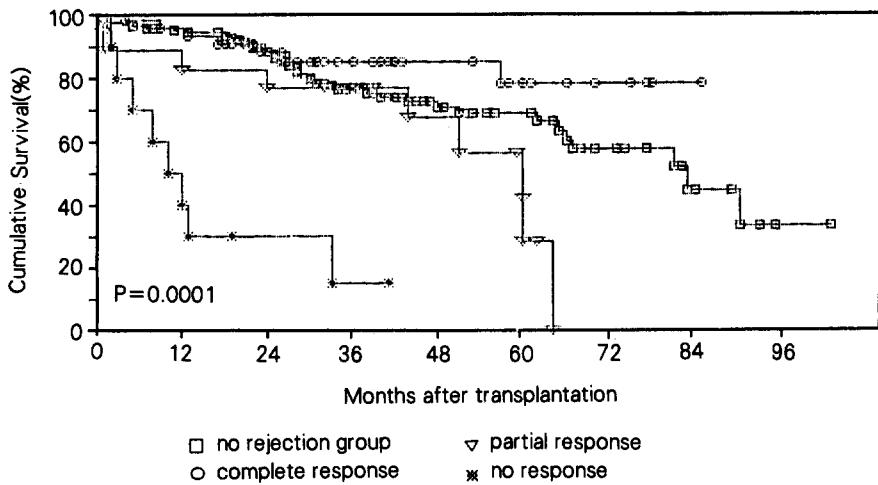


Fig. 2. Graft survivals according to the status of response after steroid pulse therapy.

### 7) 스테로이드 대량요법에 대한 반응정도와 이식 신 생존율

완전반응군의 3년 이식신 생존율은 84.7%로서 부분 반응군의 76.5%, 무반응군의 15.0%보다 훨씬 높았고 이를 각 군간에는 통계적 유의성이 있었다(Fig. 2).

## 고 찰

신이식 후 발생하는 급성거부반응이 발생시간에 의해 결정되며 병리 조직적인 소견과 면역학적 관점에서 분류해야 한다는 것이 이식병리학의 발전으로 인해 제기되었다. 따라서 과거에 이식후 수주에서 수개월사이에 발생한다고 생각되었던 급성거부반응은 1, 2년이 지나서도 생길 수 있으며 이때는 이식신이 치료에 의해 원상회복이 가능하므로 중요한 의미를 갖는다. 다시 말해서 이식전의 여러가지 상태에 의해 수취자의 몸속에 이미 형성된 항체가 있어서 발생하는 초급성 거부반응과는 달리 급성거부반응은 세포성 면역 체계에 의해 이식된 장기를 수취자가 거부하는 양상을 나타낸다.

Baltzan<sup>3)</sup>은 HLA 공유정도와 이식신 장기생존율을 검토하여서 HLA 공유정도가 장기생존율을 측정하기는 해도 급성거부반응의 발생과는 무관하다고 주장하였고 초급성 및 만성거부반응의 공통점 즉

HLA 공유정도에 영향을 받는 점, 체액성 면역에 의해 발생한다는 점, 거부반응시 목표조직이 혈관내막(endothelial cell)인 점, 또 치료에 잘 반응하지 않는 점등을 들어서 거부반응의 분류를 다시 할 필요성을 제기했다. 즉 현행 초급성, 급성 및 만성거부반응을 목표조직이 어디나에 따라서 실질형 또는 혈관형의 거부반응으로 나누고 전자를 세포성, 후자를 체액성으로 분류해야 한다는 것이다. 그리고 혈관형 거부반응을 발생시간별로 나누어서 초급성형, 중간형, 만성형으로 분류하자고 하였다. 이 결과는 Weimer 등<sup>36)</sup>, Salmela 등<sup>28)</sup>이 보고한 조직적합성항원 공유정도와 거부반응과의 관계와는 상치된다.

급성거부반응에 대한 진단은 고전적 소견인 발열, 이식부위 암통, 소변량의 감소, 체중증가 외에 혈청 크레아チ닌치의 증가, 백혈구치의 증가 등의 검사소견에 의해 결정할 수 있으나 수술에 의한 여러가지 합병증이나, 신 세뇨관 괴사증과 감별해야 하고 특히 사이クロ스포린등의 사용군에서는 급성거부반응의 특징적 소견을 나타내지 않는 경우가 많으므로 진단에 어려움이 있다.

보편적으로 사용하는 신이식 후의 급성거부반응에 대한 진단은 혈청 크레아チ닌치로서 스테로이드의 사용량에 따라서 변화할 수 있는 BUN치보다 의의있다. 그러나 크레아チ닌치의 증가가 cyclosporin등의 신독성이나 뇨로합병증, 원발병소의 재발(특히 focal

sclerosing glomerulonephritis), 당뇨병성 신증이나 저 혈량증증에서도 올 수 있으므로 감별에 각별한 주의를 요한다. 특히 사이크로스포린 사용군에서는 Interleukin-1에 의해 발생하는 발열도 특징적으로 나타나지 않기 때문에 주의해야 한다. 이런 고전적인 방법외에도 최근 여러가지의 방법을 통해 거부반응을 측정하려 하고 있는데 그중에는 혈류량의 변화를 동위 원소를 이용한 신주사(isotopic flow scan)를 통해 신동맥의 개존유무를 조사하고 거부반응 유무를 확인하는 방법도 있다. 따라서 반복적인 신주사를 통해 혈류량의 의미있는 감소를 확인하면 저혈압이나 사이크로스포린의 독성등의 원인이 없는 한은 스테로이드 대량요법의 적용이 된다. 과거 말초혈액내의 CD4+, CD8+등의 세포분석으로 수취자의 면역상태를 규명하려던 노력은 일률적으로 적용기 어렵게 되었고 최근 Interleukin-2나 그 수용체를 혈청이나 소변, 담즙등으로 측정함으로서 거부반응의 진단을 하려는 노력이 있다<sup>1,5,18)</sup>. 또 Weimer 등<sup>36)</sup>은 실험적으로 이식전의 B-cell response가 조기 이식신 거부반응을 일으킬 예고지표가 된다고 보고했고 Kozaki 등<sup>13)</sup>은 이식후 내인성 혈청 cortisol치가 급성거부반응의 지표가 될 수 있다고 보고했다. 또 Mueller 등<sup>23)</sup>은 사이크로스포린 사용군에서 이식신의 급성 거부반응의 조기진단을 위해 N-acetyl-beta-D-glucosaminidase(NAG), alanine aminopeptidase(AAP), gamma-glutamyl-transferase(GGT), adenosine deaminase binding protein(ABP)을 소변에서 검사한 결과 혈청 크레아치닌치보다 민감도나 특이도는 떨어지나 ABP, AAP는 거부반응을 경험한 환자의 50%에서 임상적으로 진단을 붙이기 24시간 전에 이미 거부반응을 예견하고 있었다고 보고했고 이는 같은 시기에 혈청 크레아치닌치가 19%에서만 5 mg/%이상으로 증가된 것과 대조를 보였다.

이와같은 면역학적 또는 혈액학적 진단법외에 세포검사를 통한 거부반응의 진단은 반복적인 세침흡인 검사를 시행해야 한다는 부정적인 면이 있기는 하나 모세포(blast cell)의 검진이 가능하고 특히 최근 단클론항체를 이용한 염색으로 항원의 활성화를 끼할 수 있어서 많은 연구가 있어지리라 생각된다<sup>19)</sup>. 이식신의 생검은 심장이나 간장이식의 경우와는 달리 일상 행할 수는 없으나 일단 시행한 생검의 소견이 세포침윤의

정도에 더하여 혈관염 유무, Leu-7+의 상피내 침윤등을 관찰하면 거부반응의 진단에 결정적일 수 있다<sup>4)</sup>. 다만 출혈이나 동맥류형성, 동정맥류등에 의한 이식신의 상실등의 위험이 있으므로 확실하고 특징적인 임상증상과 방사선적 소견이 있으면 꼭 생검으로 급성거부반응을 확진할 필요는 없으나, 이식후 장기간 지난후에라도 생검으로 급성거부반응소견이 보이면 스테로이드 요법으로 좋은 결과를 얻을 수 있고 또 만성거부반응의 소견을 보이면 스테로이드 대량사용에 의한 부작용을 피할 수 있기에 필요한 술기로 생각된다.

이식 후 거부반응이 오는 시기에 대해 Gulanikar 등<sup>9)</sup>은 35%에서 이식후 1개월이내에 첫번 거부반응을 일으키고 2개월 까지는 43%, 3개월 까지는 50%정도에서 거부반응을 일으키며 3개월까지 거부반응이 없었던 예는 이후 1년까지 거부반응이 발생치 않았다고 보고하여 이식후 시간이 지날수록 급성거부반응의 발생율은 감소한다고 했으나 Rao 등<sup>25)</sup>은 10년이상 이식신이 기능했던 69예를 분석해서 15예(22%)에서 20번의 만발성 거부반응(late rejection)을 경험했다고 했고 신 생검으로 확인된 10예중 급성거부반응이 1예, 급성 및 만성혼합형이 4예나 되었다고 하여 거부반응의 분류를 시기적으로만 분류할 수 없음을 보여주었다. 저자들의 예에서는 69예중 56.5%가 30일이내에 발생했으나 6개월이후에 발생한 예도 24.6%나 되었다. 또 이식신의 예후에 대해 이식후 발생한 거부반응과의 관계를 보면 거부반응의 발생시기가 빠를수록 이식신을 상실할 확율이 높은 것으로 Gulanikar 등<sup>9)</sup>의 보고에서 나타났으며 이것은 이식후 1개월내에 발생한 거부반응군의 낮은 1년생존율을 보고한 Cecka<sup>7)</sup>의 보고와도 일치한다. 그러나 생체신이식의 경우 이식후 대부분이 즉각적으로 가능하기 때문에 저자들의 경우는 오히려 조기에 발생한 거부반응군의 이식신 생존율이나 스테로이드 대량요법에 대한 반응율이 30일 이후에 발생한 군보다 좋은 것으로 나타나 이들의 보고와 상치되었다. Cecka는 조기 거부반응을 유발하는 위험인자들 즉 이식전 수혈, HLA-DR의 부적합, 면역억제제의 종류와 방법등이 1년 이식신 생존율에도 영향을 준다고 하였고 그 이유를 이들군에서는 거부반응이 발생해도 그 정도가 약한 것이 발생하기 때문으로 풀이하고 있다. 또 생체 신이식의 경우는 사체 신이식에 비해 이식전 시행되고 있는 수취자-공여자간의 교차시

험이나 기타 조직적합성 항원의 측정등에 의해 어느정도 공여자, 수취자간에 적합성을 갖고 시행하기 때문이 아닌가 생각된다. 대부분의 경우 급성거부반응은 발생하더라도 면역억제요법에 잘 반응하는데 스테로이드치료에 반응하는 정도는 이식후 1개월이내의 초기 급성거부반응 군에서는 Salmela 등<sup>28)</sup>이 76%로, 또 10년이상 생존한 예에서 발생한 만발성의 급성거부반응에서는 Rao 등<sup>25)</sup>이 77%(31%의 부분반응포함)로 보고했다. 더욱이 Prieto 등<sup>24)</sup>은 이식 후 1년 이후에 발생한 급성거부반응을 보고하면서 이들중 90.6%가 치료에 완전 또는 부분반응을 보였다고 하여 발생시기가 치료에 영향을 미치지 않았다고 했다.

이식후 신기능부전이 거부반응의 발생과 관계가 있다는 것은 Thistlethwaite 등<sup>33)</sup>의 보고에서 잘 나타나 있는데 이들은 이식후 초기 신기능이 좋았던 군이 나빴던 군에 비해 거부반응 발생빈도가 적었고 또 발생하더라도 3회이상의 거부반응을 일으킨 예가 적었다고 했으며, 초기 신기능이 나빴던 군에서는 거부반응이 오는 시기가 빠를 뿐아니라 이식신의 생착율도 낮았다고 했다. 한편 이식 초기의 신기능의 상태에 따른 추후 신기능의 변화를 보면 이식후 즉각 가능한 군의 3개월 및 6개월 혈청 크레아チ닌치가 초기기능이 나빴던 군에 비해 낮게 유지되었으며 나빴던 군중에서도 투석을 장기간 한 군에서 혈청 크레아チ닌치가 높았다. 이와같이 초기 이식신기능과 거부반응과의 관계에 대해 Shoskes 등<sup>31)</sup>은 신기능의 지연이 이식신의 펩혈손상과 연관이 있을 경우는 이 펩혈로 인한 신손상이 신세뇨관 및 간질세포에서의 주면역적합성항원의 발현을 증가시키기 때문이라는 실험결과를 보고했다.

급성 거부반응에 대한 치료반응 지표로는 Shabtai 등<sup>30)</sup>이 보고한 신피질관류지표(renal cortical perfusion indices)가 있는데 급성거부반응의 기간중에 CPI를 측정하여서 200이상인 거부반응 환자는 적극적인 거부반응에 대한 치료를 시도해도 신기능이 회복되지 않는 반면, 200 이하인 환자는 거부반응 치료에 잘 반응한다고 하였다. 또 신생검에서 IgA 및 C4 component가 사구체 혈관이나 간질세포(interstitium)에 많이 침착된 군이 적게 침착 되었거나 주로 신세뇨관에 침착된 군에 비해 예후가 나쁘다고 보고했다. 또 거부반응의 정도를 엘타 혈청 크레아チ닌치나 스테로이드치료에 대한 반응정도로 판단하기도

한다. 즉 엘타 혈청 크레아チ닌치가 300 micromol/L 이상이면 심한 거부반응, 100 micromol/L 이하면 경한 거부반응으로 분류하거나, 스테로이드 요법에 대한 반응정도로 보아 스테로이드 반응군과 비반응군으로 분류하여 스테로이드 비반응군의 경우 이들을 OKT3 등으로 치료해서 거부반응이 좋아져도 그중 많은 예에서 이식신 상실이나 신기능저하를 초래함을 보고하고 있다. 이것은 저자들의 예에서도 스테로이드 무반응군에서 두번째 거부반응의 발생율이 높고 또 이식신의 생존율이 낮은 것과 일치한다. Gulnikar 등<sup>9)</sup>은 스테로이드에 반응하는 거부반응 군과 그렇지 못한 군간에는 1년 이식신 생존율 및 신기능이 많은 차이를 보였고 또 거부반응의 회수가 많을수록 이식신의 상실율도 높았다고 보고했다. 생체사이의 이식만 취급했던 저자들의 예에서는 스테로이드치료에 대한 반응율은 30일 이내에 발생한 예가 89.7%였고 이들이 두번째 급성거부반응을 일으킬 확률은 20.5%로서 30일이후에 발생했던 군의 80.0% 및 23.3%와 유의적인 차이가 없었다. 그러나 같은 환자에서 두번째 급성거부반응을 일으킬때까지의 기간은 첫 거부반응의 발생시기가 빠를수록, 그리고 스테로이드 요법에 반응이 없는 군에서 빨리 오는 경향이 있었다. 이와같은 경향에 대한 원인에 대해서는 정확하지는 않으나 초기 신기능의 저하나 반복적인 거부반응 및 면역억제제에 의한 신조직의 손상과 면역계의 재 발현등이 작용할 것으로 생각되고 있다. 특히 거부반응의 진단방법에 따른 스테로이드요법의 반응정도를 보면 조직검사로서 확진된 예의 반응율이 75.9%인 반면 임상소견에 의한 급성거부반응에서는 92.5%가 반응을 보여주어서 임상 및 방사선소견상 특이한 소견을 보이면 조직생검없이도 스테로이드 대량요법을 시행하는 것이 좋을 것으로 생각되었으며 이는 복잡한 면역 작용이 발생하기전의 단순한 거부반응이 고전적인 증상을 야기하고 또 이들이 스테로이드 요법에 잘 반응한다고 할 수 있다. 반면 Castro 등<sup>6)</sup>의 보고에서와 같이 반복적인 세침흡인 조직검사상에서 증상이 없으면서 조직검사상 거부반응(silent histologic rejection)으로 나타난 예에 대해서는 임상증상이나 혈액검사상에서 거부반응 소견이 보이지 않아도 스테로이드 치료를 해야 하는가 하는 것은 아직도 해결해야 할 문제이다.

거부반응시 사용하는 스테로이드에 치료되지 않는

군의 치료에 대해서 Gulaniakar<sup>9)</sup>은 83%가 OKT3의 사용으로 효과를 보았다고 했고, Ballardie<sup>2)</sup>, Garcia<sup>8)</sup>, MacDonald<sup>17)</sup>, Margreiter<sup>20)</sup>에 의해 사이크로스포린이 27~86%의 치료 효과가 보고되었다. 또 Schulak<sup>29)</sup>은 거부반응시 OKT3와 동시에 사이크로스포린을 50% 감량하여 사용하여 더 좋은 결과를 얻을 수 있다고 보고했다. 그러나 스테로이드에 무반응군의 예후에 대해서는 일단 이들이 OKT3등과 같은 약제로 치료되기만 하면 그후의 신기능이나 신생존율이 스테로이드 반응군이나 거의 유사하다고 한 보고와 치료되더라도 결국은 신상실 및 신기능 조기저하를 야기한다는 상반된 보고<sup>9, 27)</sup>가 있다. 저자들의 경우 스테로이드에 무반응군에 대한 OKT3 치료경험은 그 예가 적어서 결과를 분석할 형편이 되지 못했다.

## 요 약

생체 신이식후 발생한 급성거부반응이 스테로이드 대량요법에 어느정도 반응을 하고 또 거부반응이 발생한 시기가 스테로이드 요법에 대한 반응정도와 관계가 있는지를 알아보기 위해 1982년 11월부터 1991년 12월까지 계명대학교 통산의료원 신이식팀에서 시행한 200예의 신이식 환자중 급성거부반응으로 진단된 69예를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 급성거부반응의 발생시기는 39예가 30일이내(제 1군)였고 30예가 30일이후(제 2군)였으며 이들의 스테로이드 대량요법에 대한 반응정도는 제 1군이 89.7%, 제 2군이 80.0%로서 거부반응발생시기가 빠를수록 스테로이드 대량요법에 대한 반응정도는 높게 나타났다. 또 진단방법별로는 임상소견 및 방사선소견으로 진단한 40예의 스테로이드 치료에 대한 반응율(92.5%)이 조직검사로 확인된 29예의 반응율 75.9%보다 높았고 이는 급성거부반응의 특징적인 소견을 나타내어 진단이 용이했던 군이 스테로이드치료에 더 잘 반응하는 것으로 생각되었다. 첫번 거부반응후 같은 환자에서 두번째 급성거부반응을 일으켜 조직검사로 확진된 예가 15예 있었는데 이들의 두 거부반응간의 기간은 첫 거부반응 발생시기가 빠른 군에서 그리고 스테로이드치료에 반응치 않은 군에서 짧았다. 첫 거부반응의 발생시기에 따른 이식신의 생존율은 제 1군이 제 2군에 비해 높았고 통계적 유의성도 나타내었다. 또 스테로이드치료에

대한 반응정도와 이식신 생존율간에도 통계적 유의성이 있었다.

이상의 결과로서 급성거부반응은 이식후 30일 이내의 초기에 발생한 군이 그 이후에 발생한 군보다 스테로이드 치료에 잘 반응했으며, 스테로이드치료에 반응했던 군일수록 두번째 급성거부반응이 올 확률은 떨어지고, 두번째 거부반응까지의 기간은 길어졌다. 또 첫 번 거부반응의 시기가 빠를수록 두번째 거부반응까지의 기간은 빨라짐을 알 수 있었다. 그리고 첫번 거부반응의 시기와 거부반응시 스테로이드 대량요법에 대한 반응정도가 이식신의 생존율과 관계가 있음을 보여주었다.

## REFERENCES

- Albert FW, Schmidt U, Seyfert UT, et al: *Interleukin-2 measurements in peripheral blood after kidney transplantation*. *Transplant Proc* **22**: 1852, 1990
- Ballardie FW, Winearls CG, Evans DJ, et al: *Cyclosporine for steroid-resistant acute rejection of renal cadaver grafts*. *Transplantation* **41**: 537, 1986
- Baltzan MA, Baltzan RB, Baltzan BL, et al: *HLA matching enhances long term renal graft survival but does not relate to acute rejection*. *Medicine* **69**: 227, 1990
- Beschorner WE, Burdick JF, Williams GM, Sole ZK: *The presence of leu-7 reactive lymphocytes in renal allografts undergoing acute rejection*. *Transplant Proc* **17**: 618, 1985
- Burdick JF, Kittur DS: *Factors affecting early diagnosis of organ allograft rejection*. *Transplant Proc* **23(4)**: 2047, 1991
- Castro MCR, Dasvi DSR, Saldanha LB, et al: *Should we treat a severe acute cellular rejection with no clinical signs?* *Transplantation* **51**: 1301, 1991
- Cecka JM: *Early rejection; Determining the fate of renal transplants*. *Transplant Proc* **23**: 1263, 1991
- Garcia VD, Goldani JC, Garcia CD, et al: *Cyclosporine as treatment for corticosteroid-resistant rejection episodes in renal transplantation*. *Transplant Proc* **21**: 1643, 1989
- Gulanikar AC, Macdonald AS, Sungurtekin U, et al: *Acute cellular rejection in renal transplant recipients: A comparison between steroid-naive and steroid-dependent patients*. *Transplant Proc* **23**: 1267, 1991

- al: *The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants.* *Transplantation* **53**: 323, 1992
- 10) Hällgren R, Bohman SO, Fredens K: *Activated eosinophil infiltration and deposits of eosinophil cationic protein in renal allograft rejection.* *Nephron* **59**: 266, 1991
- 11) Jakobsen A, Albrechtsen D, Leivestad T, et al: *Steroid-resistant rejection; The effect of ATG on renal allograft survival.* *Transplant Proc* **22**: 225, 1990
- 12) Kelly M, Gebel H, Jensik S, et al: *Rejection of renal allografts; Prediction with a new peripheral blood assay.* *Current Surgery* p13-15, 1989
- 13) Kozaki M, Hirano T, Oka K, et al: *Postoperative endogenous serum cortisol levels as an index of acute rejection and severe infection in renal allograft recipients.* *Transplant Proc* **21**: 1864, 1989
- 14) Krams SM, Falco DA, Villanueva JC, et al: *Cytokine and T cell receptor gene expression at the site of allograft rejection.* *Transplantation* **53**: 151, 1992
- 15) Lin CY, Shann TY, Peng FK, et al: *Combined measurements of urinary neopterin, beta2-microglobulin and serum gamma-interferon for early detection of renal graft rejection following change from cyclosporin A to immunosuppressive combination therapy.* *Transplant Proc* **21**: 1874, 1989
- 16) Lui SF, Sweny P, Scoble JE, et al: *Low-dose vs High-dose intravenous methylprednisolone therapy for acute renal allograft rejection in patients receiving cyclosporin therapy.* *Nephrol Dial Transplant* **4**: 387, 1989
- 17) MacDonald AS, Belitsky P, Cohen A, et al: *Cyclosporine for steroid-resistant rejection in azathioprine-treated renal graft recipients.* *Transplant Proc* **15(Suppl 4)**: 2535, 1983
- 18) Madras PN, Simpson MA, Dempsey RA, Monaco AP: *Lymphokine determinations for monitoring the renal allograft.* *Transplant Proc* **21**: 3571, 1989
- 19) McWhinnie DL, Fugge SV, Azevedo LS, Catter NP, Morris JP: *Correlation of HLA class II antigen induction and cellular infiltration in renal allograft rejection.* *Transplant Proc* **21**: 320, 1989
- 20) Margreiter R, Huber C, Spielberger M, Kong P: *Cyclosporine in the treatment of acute cadaveric kidney graft rejection refractory to high-dose methylprednisolone.* *Transplantation* **36**: 203, 1983
- 21) Moraes JR, Moraes ME, Luo Y, et al: *Crossmatch with donor skin; Characterization of alloantibodies and correlation with early kidney rejection.* *Transplant Proc* **23**: 471, 1991
- 22) Moustafa FE, Sobh MA, Ghoneim MA: *Peripheral blood morphology; Could it be of value in prediction and diagnosis of renal allograft rejection?* *Nephrol Dial Transplant* **4**: 302, 1989
- 23) Mueller PW, Delaney V, Macneil ML, et al: *Indicators of acute renal-transplant rejection in patients treated with cyclosporine.* *Clin Chem* **36**: 759, 1990
- 24) Prieto C, Pulido F, Rodriguez Paternina E, et al: *Late acute rejection in renal transplant recipients: response to steroid treatment.* *Transplant Proc* **24 (1)**: 35, 1992
- 25) Rao KV, Kasiske BL, Bloom PM: *Acute graft rejection in the late survivors of renal transplantation.* *Transplantation* **47**: 290, 1989
- 26) Reibnegger G, Aichberger C, Fuchs D, et al: *Posttransplant neopterin excretion in renal allograft recipients-A reliable diagnostic aid for acute rejection and a predictive marker of longterm graft survival.* *Transplantation* **52**: 58, 1991
- 27) Richardson AJ, Higgins RM, Liddington H, et al: *Antithymocyte globulin for steroid resistant rejection in renal transplant recipients immunosuppressed with triple therapy.* *Transplant Int* **2**: 27, 1989
- 28) Salmela K, Willebrand E, Kyllonen L, et al: *HLA-DR1, -DR5 and -DR8 antigen disparities are associated with acute steroid-resistant rejection and poor kidney graft survival.* *Transplant Proc* **23**: 1272, 1991
- 29) Schulak JA, Mayes JT, Hricik DE: *Treatment with OKT3 and cyclosporine for acute allograft rejection.* *Transplant Proc* **23**: 2119, 1991
- 30) Shabtai M, Anaise D, Miller F, et al: *The predictive value of renal cortical perfusion indices during acute allograft rejection crises.* *Transplant Proc* **21**: 1899, 1989
- 31) Shoskes DA, Parfrey NA, Halloran PF: *Increased major histocompatibility complex antigen expression in ischemic acute tubular necrosis in the mouse kidney.* *Transplantation* **49**: 201, 1990
- 32) Strate M, Jørgensen KA, Rohr N, et al: *Orthoclone*

- OKT3 as first-line therapy in acute renal allograft rejection. Transplant Proc 22: 219, 1990*
- 33) Thistlethwaite JR, Woodle ES, Mayes JT, et al: *Aggressive needle biopsy protocol prevents loss of renal allografts of undetected rejection during early posttransplant dysfunction. Transplant Proc 21: 1890, 1989*
- 34) Tvedegaard E, Olgaard K: *Orthoclone OKT3 as rescue treatment for steroid-resistant and recurrent acute rejection in clinical renal transplantation. Transplant Proc 22: 217, 1990*
- 35) Warzynski MJ, Lipkowitz GS, Germain MJ, et al: *Lymphocyte activation antigens permit early detection and discrimination between rejection and infection episodes. Transplant Proc 23: 180, 1991*
- 36) Weimer R, Daniel V, Pomer S, et al: *Pretransplant B-cell response in vitro predicts risk of early kidney graft rejection. Transplant Proc 22: 1883, 1990*
- 37) Weir M, Hall-Craggs M, Shen SY, et al: *The prognostic value of the eosinophil in acute renal allograft rejection. Transplantation 41: 709, 1986*
-