

## 신장이식 후 발생한 합병증

계명대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>비뇨기과학교실, <sup>2</sup>내과학교실

백성규 · 조원현 · 김형태 · 이성억 · 박철희<sup>1</sup> · 김천일<sup>1</sup> · 박성배<sup>2</sup> · 김현철<sup>2</sup>

### Complications after Renal Transplantation

Sung Gyu Beak, M.D., Won Hyun Cho, M.D., Hyung Tae Kim, M.D., Sung Ok Lee, M.D., Chaol Hee Park, M.D.<sup>1</sup>, Chun Il Kim, M.D.<sup>1</sup>, Sung Bae Park, M.D.<sup>2</sup> and Hyun Chul Kim, M.D.<sup>2</sup>

**Purpose:** The medical records of 524 renal recipients who have been transplanted until December 2000 in our hospital were reviewed in order to compare the incidence of the surgical and medical complications according to their different treatment protocols.

**Methods:** To compare the surgical complications, the recipients were divided according to their ureter reconstruction method and donor type. Group 1; living donor and modified Politano method are done. Group 2; living donor but an extravesical ureteroneocystostomy. Group 3; cadaver donor and an extravesical anastomosis. Regarding the medical complications, recipients who received Sandimmun based immunosuppression (with steroid and/or azathioprine) were grouped as 1, those recipients with Neoral based immunosuppression (with steroid and/or cellcept) were grouped as 2, and recipients immunosuppressed by prograf based immunosuppression (with steroid and/or cellcept) were grouped as 3. The incidence of complications and adverse effects in each group and per recipient were described as the percentage of the total incidence.

**Results:** Most of the surgical complications including an allograft rupture, ureteral fistula, lymphocele and reoperation due to bleeding were developed during the first month after transplantation but decreasing in group 2 and 3. An ureter stricture and renal artery stenosis developed after 6 months. Infectious complications were developed in 60.7% of recipients and among them, a viral infection occurred in 41.9% which was followed by bacterial and fungal infection. However, the incidence of infection also decreased in group 3. Herpes infections were the most common in viral infection

and their incidence showed a dual peak (within 6 months and after 1 year). The recurrence of the original disease, mostly a focal sclerosing glomerulosclerosis, and de novo cancer showed lower incidence in group 3 but the follow up duration should be considered. Tremor and hirsutism are two of the most common adverse effects but showed a different incidence in group 3. Some side effects such as diarrhea, post-transplant diabetes were more common in group 3 than in group 1 and 2.

**Conclusion:** The decreasing incidence of complications and the drug side effects in recent days might be due to a better understand of the surgical procedures and the development of new immunosuppressants. However, new side effects or toxicity by new immunosuppressant must be considered seriously. (J Korean Surg Soc 2002;63:267-275)

**Key Words:** Complication, Side effect, Renal transplantation  
**중심 단어:** 합병증, 부작용, 신장이식

Departments of Surgery, <sup>1</sup>Urology and <sup>2</sup>Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

### 서론

신장이식과 같은 고형장기이식은 장기를 절제하거나 봉합하는 다른 외과적 수술과는 달리 기증받은 장기의 혈관을 문합해 주어서 그 기능을 재개시켜야 한다. 이렇게 이식된 장기의 성공적인 기능회복을 위해 그 동안 많은 면역억제제들이 개발되었고 이들이 실제로 면역반응을 억제시켜 거부반응의 발생을 현저하게 줄인 것이 사실이다. 또한 수술 술기나 장기 획득시 필요한 관류용액 및 보관용액의 개발로 장기획득 기간 동안 또는 장기보관 동안 발생하는 허혈손상을 줄일 수 있게 되었다. 그러나 이런 복잡한 수술과 수술 후 치료과정 때문에 발생하는 부작용 또한 간단하지 않다. 먼저 수술자체로 인한 외과적 합병증이 문제가 될 수 있고 시간이 지나면서 문합한 혈관이나 요관에서 발생하는 합병증이 문제가 된다. 또한 거부반응 억제를 위해 초기에 대량으로 사용한 면역억제제에 의해 약물부작용이 생길 수 있으며 장기간 면역억제제 사용으로 인한 부작용도 발생할

책임저자 : 조원현, 대구시 중구 동산동 194번지  
☎ 700-712, 계명대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 053-250-7325, Fax: 053-250-7322  
E-mail: wh51cho@dsmc.or.kr

접수일 : 2002년 8월 5일, 게재승인일 : 2002년 8월 22일

수 있다. 면역억제로 인한 면역기능저하로 여러 가지 균에 감염될 가능성이 높고, 억제되어 있던 균들이 활동을 재개할 수도 있다.(1-6) 같은 수술 팀 및 처치 팀이 시행한 신장이식일 경우 외과적 합병증은 시술 초기에 더 많을 것으로 예상되고, 점차 경험이 쌓이면서 줄어든 것으로 예상되나 내과적 합병증, 특히 약제에 의한 부작용은 술자들의 경험과는 관계없이 발생할 수 있다고 생각된다. 이에 저자들은 1982년 11월 신장이식을 시행한 이후 2000년 12월까지 524예의 신장이식을 시행하여 그 동안 이들 환자에 발생했던 각종 합병증들과 약제부작용들이 수술 시기별로 차이가 있는지, 그리고 어떤 합병증이 어느 시기에 많이 오는지를 분석하기 위하여 본 연구를 실시하였다.

## 방 법

연구는 1982년 11월부터 2000년 12월까지 계명대학교 동산병원 신장이식팀에서 시행한 신이식환자 524예를 대상으로 하였으며 환자의 병력지를 후향적으로 검토하고 자료를 분석하였다. 합병증과 후유증은 이식 후 각 시기별로 전체 발생빈도에 대한 백분율로 나타내었다. 외과합병증은 기증자와 수술 술기에 따라 생체로부터 기증받아 요관-방광문합술을 Politano 법으로 시행한 환자를 제1군(n=163), 생체기증 신장을 방광외 요관-방광문합을 시행한 환자를 제2군(n=283), 뇌사 환자로부터 기증받아서 방광외 문합을 시행한 군을 제3군(n=78)으로 나누었다. 내과적 합병증은 주 면역억제제의 종류와 시기에 따라 사이클로스포린(Sandimmun®)을 스테로이드와 2차 병용 또는 스테로이드 및 아지치오프린과 3차 병용요법으로 사용한 환자군을 제1군(n=282), Sandimmun Neoral®을 주 면역억제제로 하고 스테로이드와 셀세프트를 2차 또는 3차 병용한 군을 제2군(n=128), 프로그래프를 주 면역억제제로하고 스테로이드와 셀세프트를 2차 또는 3차 병용한 군을 제3군(n=114)으로 나누어 비교조사 하였다(Table 1).

이식 후 신동맥 협착은 조절되지 않는 고혈압이나, 이식 후 새로 발생한 고혈압 환자들 중 거부반응이 아니면서 이식 신 기능저하를 나타내는 환자들에서 실시한 신동맥혈관촬영을 통해 진단하였다. 고혈압의 진단기준은 수축기 혈압이 150 mmHg 이상 또는 확장기 혈압이 90 mmHg 이상이거나 항 고혈압제제를 필요로 하였던 경우로 하였다. 신

이식 후 림프류 진단을 위한 초음파촬영술은 신이식 후 3일째와 1주일에 시행하였으며, 그후 술 후 첫 1개월 동안은 격주로, 그 이후는 매 3개월 간격으로 반복 시행하였고, 신기능의 변화가 있거나 특이한 임상증상이 발생할 때는 언제든지 초음파촬영술을 시행하였다. 이식신 주위에 비정상적인 체액의 저류가 발생하면 감별진단을 위해 초음파 후 경피적으로 천자하여 세포 계산, 생화학적 분석, 배양검사를 동시에 시행하였다. 세포 거대 바이러스(CMV) 감염의 진단은 ELISA법으로 CMV 항원에 특이하게 반응하는 IgM CMV 항체가 양성이거나, IgG 항체의 경우 4배 이상 증가시, 또는 조직 검체에서 CMV 특이 항원에 대한 중합연쇄효소반응이 양성인 경우로 하였다. 이식 후 당뇨의 진단은 과거에 glucose intolerance가 없었던 환자에서 공복시 혈당이 126 mg/dL 이상이어서 이식 후 인슐린이나 경구혈당강하제가 필요한 환자로 정의하였다.

이번 조사에서 이식장기의 거부반응은 제외하였다.

## 결 과

이식 후 발생한 외과적합병증, 내과적 합병증, 감염합병증, 약제부작용 등을 발생시기별로 분포를 조사하고 또 각 합병증의 조사 군 별로 발생빈도를 조사하였다. 각 군 별 수혜자 1인당 합병증 발생률은 외과적 합병증이 1군의 0.25에서 3군에서는 0.15로 감소했으나 2군의 0.12 보다는 증가하였는데 이는 3군 환자들이 뇌사기증자로부터 실시한 이

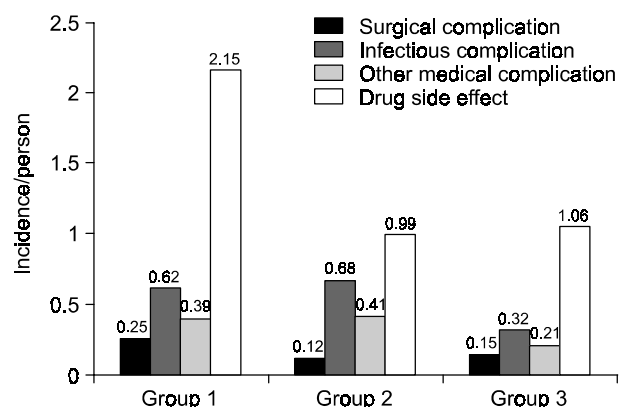


Fig. 1. Incidence of complication per each recipient.

Table 1. Analysis group of surgical and medical complication

Surgical complication		Medical complication
Group 1	Living donor with Politano type ureteroneocystostomy (n=163)	Sandimmun based immunosuppression (n=282)
Group 2	Living donor with extravesical ureteroneocystostomy (n=283)	Neoral based immunosuppression (n=128)
Group 3	Cadaveric donor with extravesical ureteroneocystostomy (n=78)	Prograf based immunosuppression (n=114)

식이기 때문으로 생각된다. 감염합병증과 기타 내과적 합병증의 1인당 발생률은 1, 2군에서는 큰 변화가 없었으나 3군에서는 0.32로 절반 정도의 빈도를 보였다. 약제 부작용은 1군에 비해 2군에서 현저히 감소했으나 3군에서는 1인당 발생빈도를 줄이지 못하고 오히려 약간 증가하였다(Fig. 1).

### 1) 외과합병증

524예의 신 이식환자에서 총 86회의 술 후 외과적 합병증이 발생했고 이중 81.8%가 1개월 이내에 발생했다(Fig. 2).

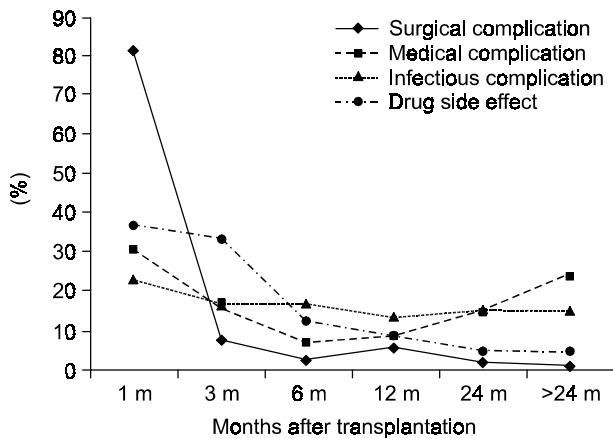


Fig. 2. Onset of complication after renal transplantation.

Table 2. Surgical complications in each group

	Group 1 (n=163)	Group 2 (n=283)	Group 3 (n=78)
Kidney complication			
Renal artery spasm	2	3	3
Renal artery thrombosis	3	0	0
Renal artery stenosis	1	1	0
Graft rupture	2	1	1
Ureter complication			
Vesicoureteral reflux	1	0	0
Ureter stenosis	5	5	0
Urinary fistula	2	4	0
Wound complication			
Lymphocele	13	16	4
Reoperation (bleeding)	4	4	3
Infection	8	0	1
Total number of complication	41	33	12
Incidence of complication/person	0.25	0.12	0.15

특히 신동맥수축에 의한 소변배출 지연이나 창상혈종, 이식 신 파열 등은 전 예가 이 기간동안에 발생했다. 수술부위 출혈로 인한 재수술도 12예 모두 1개월 이내에 실시되었다. 일시적인 요관부종을 제외한 요관협착이나 압박에 의한 폐쇄, 신동맥 협착, 혹은 전신 연부조직의 염증 등은 이식 후 6개월 이상 지난 후 발생하였다. 이식 시기별로 비교해 보면 림프류의 발생은 1, 2기에 비해 3기가 낮았는데 이는 3기의 환자 중에 뇌사기증자로부터 신이식이 많았던 것을 감안하면 현저한 감소라고 생각할 수 있고 술기의 향상과 관계가 있는 것으로 생각된다. 또 요관합병증은 방광 외 요관-방광문합으로 변경했던 2기에 많이 발생한 것으로 나타났다. 드물지만 이식신 파열이 각 기별로 1예 이상 발생하였다. 그러나 전체적으로 1기보다는 2기, 3기의 수혜자 1인당 외과 합병증 발생률은 감소한 양상을 보였다(Table 2).

### 2) 감염합병증

수혜자가 추적조사 중 1회 이상 감염을 일으킨 경우는 모두 289예(60.7%)로 내과적 합병증 전체의 반 이상을 차지하였다(Table 3). 각 이식 시기별 감염의 발생빈도는 제3기가 전체적 및 수혜자 개인별 빈도에서 모두 낮았고, 특히 감염 원인별 발생률에서는 CMV, 박테리아의 감염이 현저하게 감소한 반면 헤르페스 감염은 오히려 증가한 양상을 보였다. 특히 3기에서는 BK-JC 바이러스가 3예 발생하였다(Table 3). 감염합병증 289예 중 바이러스성 감염이 121예(41.9%)로 가장 많았으며, 그 다음이 박테리아에 의한 감염, 진균 감염의 순이었다. 바이러스 중에는 헤르페스 바이러스에 의한 감염이 가장 많았고, 그 발생시기는 이식 후 6개월 이내가 66.7%였으나 1년 이후 다시 증가했다. CMV에

Table 3. Infectious complications in relation to transplant group

	Group 1 (n=282)	Group 2 (n=128)	Group 3 (n=114)
Viral infection			
Herpes simplex	10	13	8
Herpes zoster	11	13	3
Varicella	0	1	2
CMV	24	12	1
Hepatitis	10	8	0
BK-JC virus	0	0	2
Bacterial infection	95	19	11
Fungal infection	19	10	6
Tuberculosis	6	10	3
Other infection	1	1	0
Total number of infection	166	97	36
Incidence of infection/person	0.62	0.68	0.32

의한 감염은 전체 이식환자의 5.6%에서 발생했고 2개월에서 6개월 사이에 67.9%가 발생했다. 감염의 경우는 이식 후 서서히 증가하여 이식 2년 후에도 발생률이 증가하였다. 35예에서 발생한 진균감염도 다른 군에 의한 감염보다 발생 시기가 늦어서 78.2%가 6개월 이후에 발생했고 1년 이후 오히려 발생이 증가했다(Fig. 3, 4).

### 3) 기타 내과적 합병증(Table 4)

(1) 원발질환의 재발 또는 신발성 신장질환: 33예에서 원발질환의 재발이 있었고 이중 72.8%가 1년 이후에 발생했다. 대부분이 국소 분절성 사구체경화증(focal sclerosing glomerulosclerosis)이었다. 신발성 종양도 8예 있었는데 6예가 2년 이후에 발생했다. 신발성 종양환자 중 1예는 이식 후 1주일째 폐에 심한 림프성 전이를 일으켜 사망하였고, 다른 1예는 2개월째 림프종과 간 전이소견을 보이면서 사

망했다. 두 예 모두 이식 전 검사에서는 이상소견이 없었다. 담도암과 간암환자는 진단 및 수술 후 17개월, 13개월, 6개월에 각각 사망하였고, 유방암과 위암을 수술받은 환자는 72개월, 17개월째 각각 좋은 이식 신 기능을 가지고 생존하고 있다.

(2) 위장관합병증: 장출혈이 5예 있었는데 모두 이식 후 2년 이후에 발생했고 수술 및 투약으로 치료되었다. 또 이식 후 2개월째 십이지장궤양 천공으로 인한 복막염이 2예에서 발생하여 수술로 치료되었다. 약물로 치료한 위-십이지장 궤양은 7예였는데 전 기간에 걸쳐 발생하고 있었다. 장간막동맥 혈전으로 소장 경색증이 1예에서 이식 후 1년째 발생했는데 면역억제제에 의한 혈관내 혈전형성에 기인한다고 생각되었다.

(3) 심혈관계 합병증: 4명의 환자가 심부전 등 심장합병증으로 사망했으며 그 발생시기는 다양했다. 뇌졸중 등의 합

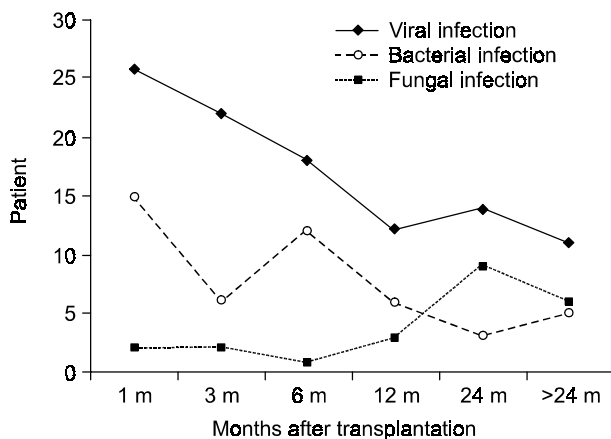


Fig. 3. Incidence of infectious complication after transplantation.

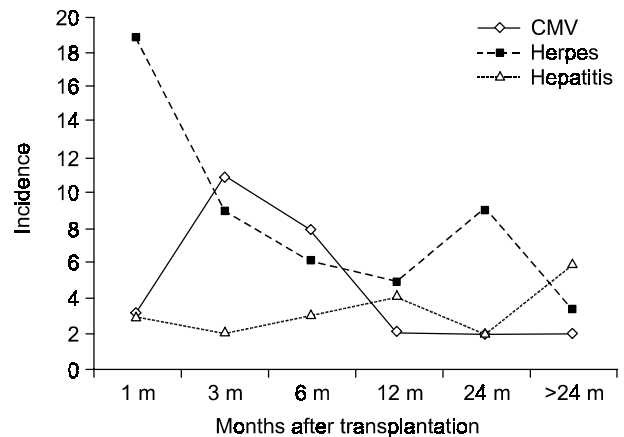


Fig. 4. Incidence of viral infections after transplantation.

Table 4. Medical complication in each treatment group

Clinical findings	No. of patients (%)	Group 1	Group 2	Group 3
Infectious complication	289 (60.7%)	166	97	36
Hypertension	77 (16.2%)	45	25	7
Recurrent disease	33 (6.9%)	22	8	3
ATN and delay function	26 (5.5%)	10	6	10
Peptic ulcer and GI bleeding	14 (2.9%)	9	4	1
Cataract	11 (2.3%)	8	2	1
Heart failure and CVA	9 (1.9%)	5	3	1
De novo cancer	6 (1.3%)	5	3	0
Hemolytic uremic syndrome	4 (0.8%)	3	1	0
Colitis	2 (0.4%)	1	1	0
Nephrotic syndrome	2 (0.4%)	1	1	0
Psychiatric complication	2 (0.4%)	1	0	1
Pancreatitis	1 (0.2%)	1	0	0

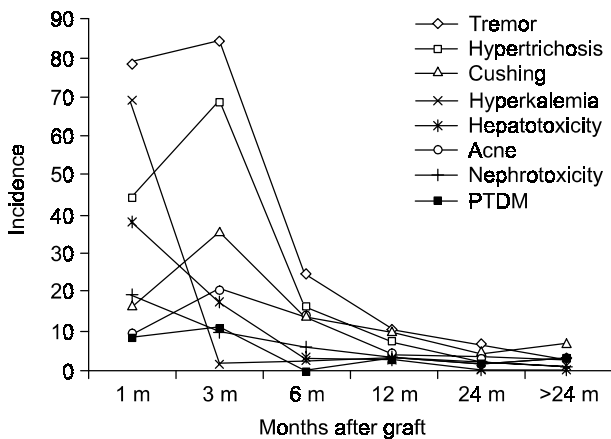


Fig. 5. Incidence of drug side effect.

병증이 이식 후 2년 이후에 주로 발생하였다. 이식 후 6개월 시점에서 고혈압 유무를 확인한 결과 이식 전부터 고혈압이 있었던 353예 중 42예가 이식 후에도 조절되지 않거나 악화되었고, 이식 전 정상이었었던 환자군 147예 중 35예가 새로이 고혈압 소견을 나타내었다. 사지혈관의 혈전으로 혈전용해 치료가 필요했던 예가 2예 있었으나 이식 신 기능에는 영향이 없었다.

(4) 기타 합병증: 신 기능저하나 지연성 이식 신 기능 환자에서 실시한 조직생검상 신 세뇨관 괴사 소견으로 판정된 환자는 모두 16예로서 이들 중 81.8%가 이식 후 3개월 내에 발생했다. 또 사체이식을 주로 시행했던 제 3군에서 10예의 지연성 이식 신 기능 소견을 보였는데 이중 6예는 이식 후 2주 이상의 투석요법을 시행한 후에야 정상 신 기능으로 돌아왔다. 11예의 환자에서 백내장이 발생했는데 모두 이식 후 6개월이 지난 후 발생했다. 정신과적 질환을 일으킨 예 중 1예는 이식 직후 발생했으나 점차 호전되었고, 1년째 발생한 1예는 이로 인해 자살하게 되었다. 근육, 골격, 기타 내분비계의 합병증이 있었으나 그 발생 예가 많지 않았다.

#### 4) 약제 부작용

524예의 신 이식 환자 중 854예에서 각종 약제 부작용을 일으켰다. 가장 많은 부작용인 손떨림(207예, 25.2%)과 다모증(139예, 16.9%)을 비롯한 쿠싱양 증후군, 이식 후 당뇨병, 여드름 등의 발생은 3개월 이내에 대부분 발생하였고 6개월이 지나면서 감소하였다. 반면 허혈성 골괴사는 6개월 이후에 대부분이 발생하였고, 기타 치은비대(gingival hypertrophy), 탈모증 등은 전 기간에 걸쳐 고르게 발생하였다(Fig. 5). 이식시기별 발생빈도를 보면 손 떨림은 제 2기에 감소했다가 3기에 다시 증가하는 양상을 보였고, 셀세프트를 사용한 제3군에서 설사의 빈도가 14.0%로서 1, 2군의 2.5%, 4.7%에 비해 현저히 증가하였다. 이식 후 발생한 당

Table 5. Incidence of drug side effect in each group

Side effect	Group 1 (%)	Group 2 (%)	Group 3 (%)
Tremor	165 (27.2)	24 (18.9)	28 (23.1)
Hirsutism	109 (17.9)	29 (22.8)	2 (1.7)
Hyperkalemia	65 (10.7)	12 (9.4)	11 (9.1)
Cushing appearance	56 (9.2)	18 (14.2)	9 (7.4)
Hepatotoxicity	49 (8.1)	5 (3.9)	7 (5.8)
Acne	38 (6.3)	5 (3.9)	8 (6.6)
Erythrocytosis	31 (5.1)	7 (5.5)	1 (0.8)
Nephrotoxicity	29 (4.8)	8 (6.3)	4 (3.3)
Diarrhea	15 (2.5)	6 (4.7)	17 (14.0)
Gum hypertrophy	13 (2.1)	2 (1.6)	3 (2.5)
Alopecia	12 (1.9)	2 (1.6)	13 (10.7)
Diabetes mellitus	10 (1.7)	5 (3.9)	8 (6.6)
Avascular necrosis	9 (1.5)	2 (1.6)	1 (0.8)
BM depression	5 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)
Parkinson's disease	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
Total incidence	606	127	121
Incidence per each recipient	2.15	0.99	1.06

뇨병도 1, 2기에 비해 3기 환자에서 더 많이 발생했고, 마찬가지로 탈모증도 3기에 많은 증가를 보였다. 반면 다모증과 쿠싱양 증후군은 3기 수혜자가 1, 2군에 비해 현저히 감소하였다(Table 5).

#### 고 찰

신 이식 후 발생하는 합병증에 대한 연구는 이미 여러 보고를 통해 나타나 있지만,(1-6) 모집단의 성격이나 사용하는 면역억제제의 종류, 이식팀의 변화 등에 따라 다를 수 있다. 이식 후 가장 초기에 발생하는 합병증들은 대부분 수술술기와 관련된 합병증으로 일반적인 외과적 합병증인 출혈, 감염 등 창상에 관한 합병증 외에 이식한 장기의 혈관문합에 발생할 수 있는 합병증과 요관재건으로 인한 합병증으로 크게 나눈다. 혈관합병증 중 동정맥의 협착은 이식외과의 경험과 밀접하고 장기간 생존한 환자에 발생한 신동맥 협착은 혈관문합부의 내막과증식이나 죽상동맥경화 등에 의해 발생할 수 있다.(7) 동맥협착의 빈도는 이식팀의 이식 후 추적조사 방법에 따라 다른 데 규칙적으로 혈관촬영을 실시하는 센터에서는 25%까지도 보고하고 있으나 대부분은 10% 이하로 보고하고 있다. 저자들의 경우 2예(0.4%)에서 확인된 신동맥 협착이 발견되었는데 이는 다른 센터의 보고에 비해 너무 낮은 빈도이다. 만일 본 보고에서 나타난 많은 예의 조절되지 않은 고혈압이나 이식 후 새로

발생한 고혈압환자에게 모두 신동맥촬영을 한다면 더 많은 신동맥 협착 환자를 발견할 수도 있을 것으로 생각한다.(8) 이식한 혈관의 혈전형성은 수술술기 외에도 사용하는 면역억제제에 따라 발생할 수도 있는데 특히 사이클로스포린이 혈전성 부작용이 있는 것으로 알려져 있다.(9) 저자들의 예중에서 사지 혈관에 발생한 2예의 혈전환자와 장간막동맥에 발생하여 장 괴사를 일으킨 1예, 그리고 신동맥혈전을 일으킨 3예 중 10개월에 발생한 1예 등 4예가 이런 면역억제제에 의한 것으로 생각하고 있다. 그러나 이들 모두가 초기 지용성의 사이클로스포린 제품을 사용할 당시 발생한 것이고, 이후 수용성 사이클로스포린의 사용과 최저 혈중 농도를 측정함으로써 적절한 혈중농도 유지가 가능했던 2기 및 3기에는 더 이상 발생하지 않았다.

사체 신이식이 아니더라도 이식 신동맥의 일시적인 수축으로 인한 신장기능의 지연은 수술 술자들의 경험과 주의로 어느 정도 예방할 수 있다. 그러나 다발성 신동맥이나 기증자가 비만한 경우 등과 같이 술기 자체가 어려울 때는 순환 수액량이 충분하고 약제독성이나 급성세뇨관괴사, 거부반응이 확실히 아닌 경우이라도 신장기능 지연이 나타나는데, 이는 기증자 및 수혜자 모두의 수술에서 신장을 많이 만지고 조작해야 하기 때문으로 생각된다. 8예의 생체 신이식 환자에서 이로 인한 신기능지연이 발생했는데 짧게는 1시간, 길게는 3일 정도 지난 후 신기능이 회복되었다. 일시적인 신동맥의 수축시에는 모두 도파민(dopamine)과 라식스(lasix) 혼합용액을 점적하는 방법으로 치료를 하였다. 이와같은 이식 신동맥의 수축은 수술장에서 적출된 신장을 관류할 때 관류액이 잘 씻겨 나오지 않으면 예상할 수 있는 합병증이다. 따라서 이 경우는 신장 내 동맥들을 확장시켜주는 것이 빨리 신장기능을 되돌릴 수 있는 방법이다. 요관 재건술과 관련된 합병증은 수술로 인한 일시적인 수뇨관증과 1~2도 정도의 방광-요관 역류가 있었으나 대부분 보존적 치료로 호전되었거나 수술적 처치가 불필요했다. 다만 본 이식팀에서 이식을 시작한 초기에 발생한 2예의 요관폐쇄는 재건한 요관의 길이가 너무 길어서 꼬인 1예와 요관을 정색상부에 위치시켜 복벽 봉합 후 해부학적으로 압박을 받아 발생한 1예로, 2예 모두 경험부족에서 온 것이었다. 다른 1예의 요관 폐쇄는 이식 후 임신한 산모의 자궁이 요관을 압박한 경우로 경피적 신-피부루 조성술을 시행하여 기능을 유지하였다. 그러나 일반적으로 보고되고 있는 Politano 법에서의 요관협착이나 방광 외 문합환자의 방광-요관 역류 등의 합병증은 저자들의 보고에서는 현저하지 않았다. 이는 이미 이런 합병증의 발생가능성이 알려져 있고 따라서 이와 같은 합병증이 발생하지 않도록 주의한 결과라고 생각된다. 요로폐색이 드물지만 요관 및 방광의 결석으로 인해 발생하는 경우가 있는데 대부분 비 흡수성 봉합사를 사용한 환자에서 또는 반복적인 요로계 감염이 원인이 되어 발생한다고 알려져 있다. 저자들의 경우는 모든 예에

서 요관 방광문합을 흡수 봉합사를 이용하였고, 현재까지 결석 발생 예가 없었다. 그러나 김 등(5)의 보고에서는 외국 보다는 드물지만 약 0.01%에서 요로계 결석을 경험하였다고 보고했으며 실제로 초기 비흡수봉합사로 연결한 요관이 문제가 되었는지는 알 수 없었다. 요 누출은 무리한 요관재건, 짧은 요관, 요관을 공급하는 혈행의 차단, 수축되고 약한 방광벽 등에 의해 발생할 수 있는데 대부분이 수술술기의 미숙에서 온다.(10) 저자들의 6예는 모두 이식후 1~2개월에 요관 재건부위에 발생했으며 이중 4예는 재 개복하여 새로운 요관-방광문합을 실시하였고, 2예는 일시적인 경피적 스텐트 삽입으로 치료할 수 있었다. 이들 6예의 요누출 중 4예는 저자들이 요관-방광문합술을 Politano 변형법에서 방광 외 문합법으로 바꾸어서 실시하던 초기에 발생한 것들로서, 근년에 실시한 뇌사자 이식 군에서 더 이상 이런 합병증이 없는 것으로 보아 수술술기의 미숙이 이런 합병증을 유발한 것으로 생각된다.(11,12) 혈관 박리시 손상을 받는 림프관 때문에 주로 발생하게 되는 림프류는 83%가 1개월 이내에 발생하였고, 초음파상에서 발견된 림프류나 기타 체액저류가 대부분은 저절로 흡수되고, 18예의 림프류만이 반복적인 천자나 화학약물 주입, 복막절개술 등이 필요하였다. 수술한 시기별로 볼 때 초기 200예 중 20예(10.0%)에서 발생했고, 이후 300예에서는 13예(4.3%)가 발생하여 발생빈도 자체도 현저히 줄었을 뿐 아니라, 림프류 발생 가능성이 높은 사체이식의 대부분이 최근에 실시한 것임을 감안하면 의미있는 감소라고 생각된다.(13) 이식수술 후 12예에서 저혈압, 소변감소, 수술부위의 심한 종대와 압통, 속 등으로 이식부위 출혈의 진단 하에 재 개복을 하였다. 이식부위 출혈은 만성신부전 환자에서 흔히 보는 출혈성 경향 때문에도 발생하고, 때로는 수술 술자의 미숙한 술기에 의해서도 올 수 있다. 기증자수술시 결찰되지 않은 작은 혈관을 그냥 두고 수술을 끝내거나 혈관 문합시 문합부 봉합이 미숙해서 오기도 한다. 가끔 내장골 동맥의 제 1분지보다 원위부를 절단에서 신동맥에 연결할 경우 이미 절단된 제1분지를 결찰하지 않아서 수술 후 대량 출혈할 수도 있다. 사체 이식시는 절제된 신장을 조작할 때 특히 미세한 혈관이나 림프관을 결찰하는 것에 세심한 주의를 기울이는 것이 이식 후 출혈을 예방하는 방법이다. 이와같은 수술부위 혈종은 이 혈종이 이식한 신장이나 요관, 방광을 압박하여 소변배출을 방해하거나 혈압을 떨어뜨릴 정도, 또는 수혈을 해야 할 정도가 아니면 그대로 두어도 시간이 지나면 흡수된다. 그러나 압박소견이 있을 때는 즉시 배출시켜주는 것이 좋다. 이 경우는 재수술로 인한 감염에 주의해야 한다. 출혈이 의심되어 개복하여도 별다른 출혈원인을 발견하지 못하고 복벽이나 후복막 등에서 삼출성 출혈을 보이기도 한다. 이런 경우는 대부분 수술부위 세척 및 배액관 삽입 후 재봉합하면 더 이상 출혈을 하지 않는다. 때로 이식한 신장이 부분적으로 파열되어 심한 출혈을 일으키는 경

우가 있는데 특히 거부반응이 반복적으로 있었거나 거부반응이 치유되지 않았던 환자에서 잘 온다. 이 경우에는 지체하지 말고 개복하여 봉합 또는 인조막으로 신장을 싸서 압박하여 치료하기도 한다. 저자들의 12예 중 이식 신 파열에 의한 출혈이 아니었던 8예는 재개복 후 더 이상의 출혈이 없이 신기능을 보존할 수 있었고, 신장파열에 의한 4예중 2예는 지혈에 성공하여 신기능을 유지하였으나 나머지 2예는 이식 신 절제를 시행해야 했다.

내과적 합병증 중 가장 흔한 것은 감염이다. 감염은 여러 가지 균들에 의해 발생하는데 그중 가장 문제가 되는 것이 CMV에 의한 감염이다.(14-17) 대부분의 보고에서 프로그램나 네오랄을 포함한 셀세프트, 스테로이드 등 3면역억제제 병용의 경우 15~20%에서 CMV의 감염을 보고하고 있는데 반해 셀세프트가 빠진 프로그램과 스테로이드 2자 병용시에는 2% 대로 낮게 보고한 그룹도 있다.(2,3) 이와 같은 결과는 거부반응이 발생한 환자에게 셀세프트를 사용한 보고에서도 아지치오프린을 사용한 군보다 CMV 감염이 높게 나타난 것을 보면 이들 약제가 감염의 원인임을 알 수 있다.(1) 저자들의 경우는 셀세프트, 프로그램 등을 주 면역억제제로 사용한 제3군에서 오히려 CMV의 감염이 낮았는데 이는 저자들의 면역억제제 용량이 서구의 센터들보다 적거나, 술 전 철저한 바이러스 검사를 통해 항 바이러스 제제를 투여하거나 수술을 연기하면서까지 현 감염증을 치료했기 때문에 재감염이나 새로운 감염률을 낮출 수 있었다고 생각된다. 제3군의 추적기간이 짧은 것도 이유라고 생각할 수 있으나, 본 연구에서도 조사된 바와 같이 CMV의 발생시기가 주로 이식 후 3~6개월인 것을 보면 제 3군도 이미 호발시기를 지났으므로 충분히 추적된 것이라고 생각된다. 이식 후 첫 1개월 내에는 이식 전부터 수혜자에게 존재했던 감염이 발현되거나, 이식된 장기를 통해 또는 수술 및 여러 가지 치료 장비를 통한 박테리아 감염이 주로 발생한다. 이 기간 동안에 특히 이런 경로를 통한 기회감염의 빈도를 줄여 주는 것이 면역억제제를 하고 있는 수혜자에게는 중요하다. 그리고 수술 전에 수혜자에게 급성 염증이 있으면 치료 후 이식하는 것이 좋다. 또한 결핵으로 인한 저온 농양(cold abscess) 경우에는 이식 후 활성화되는 경우가 많으므로 술 전에 적절히 처치하는 것이 좋다. 이식해 줄 장기 자체가 감염의 원인이 되는 경우, 예를 들어 뇌사자 이식에서 기증자가 B형 간염 표면항원 양성이거나 AIDS에 대한 위험성이 높은 집단의 일원일 때는 특히 주의해야 하는데 이것은 이식 후 B형 간염에 감염된 환자들의 간부전으로 인한 높은 사망률 때문에 더욱 주의를 요한다.(18,19) 또 치료되지 않은 패혈증 환자의 장기를 이식했을 때는 혈관문합부의 파열이나 전신 패혈증을 유발할 수 있으므로 기증자 선정 시 주의해야 한다. 한편 외과적 술식에 의한 합병증으로 발생한 혈종, 요낭종, 림프류 등은 이차적으로 박테리아에 감염되어 염증을 일으키기 쉬우므로 주의해야 한다.

다.(20) 반면 이식 후 2개월부터 6개월 사이는 정말 감염에 취약한 기간으로 알려져 있다. 이미 대량으로 사용한 면역억제제의 효과로 이식한 신장의 기능은 좋아졌지만 오히려 그 부작용이나 합병증은 이 시기에 더 많이 발생하게 된다.(21,22) 그리고 대부분의 거부반응이 이식 후 3개월 이내에 발생하고 이로 인해 대량의 스테로이드를 사용하게 되는데, 이것이 감염을 악화시키게 된다. 거부반응치료를 위한 또는 유지 면역억제제에 의한 헤르페스 바이러스나 간염 바이러스, CMV 등의 활동이 이 시기에 더욱 활발하고, 또한 기회감염도 당연히 이 시기에 가장 많다. 이식 후 6개월이 지나면 면역억제제의 유지용량도 줄어들고 급성 거부반응의 빈도도 줄어든다. 이 시기는 이식한 신장의 기능만 잘 유지되면 이런 여러 가지 이유 때문에 점차 감염의 빈도가 줄어든다. 반면 이식장기의 기능이 좋지 않은 환자는 더욱 심각한 감염의 합병증을 주의해야 한다. 이와 같은 이식 후 감염양상은 최근 개발된 약제에 따라 상이한 빈도를 보이고 있다.

저자들의 예를 보면 이식 후 3개월까지 모든 감염 빈도가 최고치에 달했다가 이후 6개월이 지나면서 서서히 감소함을 보여 주었는데, 특히 1개월 이내에는 헤르페스 바이러스, 6개월 이내에는 세포 거대바이러스에 의한 감염이 주종을 이루며 박테리아에 의한 감염보다 2배 정도로 더 많았다. 그러나 진균감염은 1년 이후의 환자에 집중적으로 나타나서 이식 후 생존기간, 면역억제제 사용기간 등과 각종 감염 간에 관계가 있는 것으로 나타났다. 특히 제3기에 BK-JC 바이러스 환자가 집중적으로 나타난 것은 프로그램 등을 사용한 면역억제 때문으로도 생각할 수 있고, 또 이와 같은 바이러스에 대한 의료진의 각성이 있었기 때문으로도 생각할 수 있다. 다만 *Aspergillus*, *Legionella*, *Nocardia*, *Pneumocystis carinii* 등과 같은 균에 의한 기회감염은 많이 발견되지 않았고 국내의 다른 보고도 희귀해서 이것이 면역억제제 종류에 따른 차이 때문인지, 한국인의 균에 대한 내성의 차이인지 알 수 없었다. 최근 면역억제제가 과거보다 더욱 강력해졌기 때문에 감염의 빈도가 높을 것으로 생각되었지만 오히려 빈도 상으로는 제3기의 환자들이 낮은 빈도를 나타냈고 이는 국내의 임 등(23)의 보고나 Shaffer 등(24)의 보고와 일치한다. 이런 현상은 약제의 우월성으로 인해 거부반응이 줄어들고, 이로 인해 대량의 스테로이드나 OKT3 같은 약제의 사용이 불필요했기 때문에 감염의 기회가 줄어든 것으로 생각된다. 국내에서는 외국의 보고와는 달리 높은 빈도의 결핵 발생이 보고되고 있는데 저자들의 지금까지 누적빈도 3.6%나 김 등(5)의 5년 및 10년 누적 발병률 4.7%, 7.8% 등이 이를 뒷받침하고 있다. 따라서 국내의 이식환자는 결핵 과거력을 무시해서는 안 되며, 저자들의 발생빈도와는 맞지 않으나 특히 아지치오프린을 사용하고 있는 경우는 발생빈도가 높으므로 더욱 주의해야 한다. 원발 질환의 재발은 특히 국소 분절성 사구체경화증 환자에서

많았으며(25,26), 이는 다른 보고와 같다. 그 시기가 이식 후 1개월 내에 시작되는 환자가 있는가 하면 수년이 지난 후 발생한 예도 있는데 본원의 예도 45%가 2년 이후에 발생했다. 신발성 종양의 경우는 이식 후 1개월 내에 2예가 임파성 폐전으로 인해 사망했는데 이는 이식시 원발 암 병소에 대한 검사가 소홀했던 것으로 생각되나, 발병 후에도 원발 병소가 확인되지 않은 것을 보면 술 전 검사에서 찾아내기가 어려웠을 것으로 생각되었다. 본원 환자들의 신발성 암의 발생부위는 간, 유방, 담도, 위 등으로 동양의 일본이나 대만의 보고와 유사한 형태이나, 임파종양, 피부암 등을 호발하는 구미의 보고와는 많은 차이를 나타내었다.(27,28) 이는 본원 신이식의 장기기증자가 대부분이 생체이기 때문에 사용하는 면역억제제가 외국과 차이를 보이고 있고, 국민 전체에 일반적으로 호발하는 암이 서로 다른데 기인한다고 생각된다. 내과적 합병증 중 심혈관계 질환은 환자사망과 직결되는 경우가 많은데 저자들의 예에서는 사망원인 중 21.3%에서 박(29)과 김(30)은 14~20% 내외로 보고하였다. 그러나 이식 후에도 조절되지 않는 고혈압이 많이 존재하는 것을 보면 이들 환자에 대한 각별한 주의가 이식 신 생존율과 환자생존율 모두를 향상시키는 중요한 인자가 될 수 있다.(8) 약제 부작용 중에는 손 떨림이 가장 많은데 이는 어떤 종류의 면역억제제를 사용하더라도 보편적으로 발생하기 때문에 이식시기에 따른 차이가 없었다. 다만 최근에 개발된 면역억제제를 사용하면서 여러 가지 면역억제제의 용량을 가급적 줄여서 투여하기 때문에 오히려 발생빈도는 떨어지는 경향이다. 대부분의 비교보고에서 사이클로스포린 사용 군보다는 프로그래프 사용 군에서 더 많은 손 떨림 등의 신경 합병증을 보고하고 있고,(3) 이는 본원의 환자들에서도 같은 양상을 나타내었다. 그리고 과거에는 스테로이드 사용량이 여러 가지 원인으로 현재보다 많았기 때문에 자연적으로 쿠싱양 증후군이나 다모증, 고혈압 등의 부작용이 최근 이식한 환자군보다 많이 발생했다. 물론 고혈압이나 치은비대, 다모증 등을 합병하는 약제가 스테로이드 외의 면역 억제제로도 발생하지만, 역시 최근에 들어서는 약제의 용량은 가급적 줄이고 면역억제 능력은 최대로 유지하려는 방향으로 약물을 투여하기 때문에 이와 같은 부작용의 빈도는 오히려 감소했다고 생각된다. 반면, 약제에 의한 당뇨병의 빈도는 프로그래프를 사용했던 제3기 환자들에게 좀 더 많은 빈도로 발생했는데 이는 다른 보고에서도 마찬가지다.(3)

그 외에 셀세프트를 사용한 환자들이 아자치오프린을 사용한 환자군보다 더 많은 빈도의 위장관장애나 설사, 어지럼증 등을 호소하는 것으로 알려져 있다.(1) 하루 1.5~2.0 gm을 복용한 본원 환자들도 설사 빈도가 1, 2군에 비해 현저히 증가했다. 특히 2예에서는 심한 오심, 정서불안, 심계항진 등으로 투약을 중지하거나 감량하여 호전되었다. 대부분의 면역억제제들이 설사 등의 위 장관장애를 동반하는

것으로 보고되고 있는데 실제로 이식 후 면역억제제를 복용하는 환자에서 위장장애가 발생할 때는 어느 약제 때문인지 정확히 밝히기 어렵다.(1-3) 다만 본원에서의 발생빈도가 외국보다 낮은 것은 이들 합병증에 대한 환자들의 한계치가 높거나, 약제사용량의 차이 또는 검사자들이 이런 정도의 합병증은 경하게 생각하고 기록을 누락했기 때문으로 생각된다.

요약하면 외과적 합병증의 대부분은 이식 후 초기에 발생하는 것으로 보아 수술술기의 미숙에서 기인되는 것으로 생각되고, 경험의 축적에 의해 그 빈도를 현저히 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 이와 같은 외과적 합병증은 이미 알려진 대로 이식신장의 초기 성적에 직접 영향을 주게 되고 이것이 장기성적에 다시 영향을 줄 수 있으므로 신장이식 수술은 많은 경험을 바탕으로 실시해야 이식 성적을 높일 수 있을 것으로 생각된다. 반면 많은 내과적 합병증들이 약제와 관련되어 나타나는데 이들은 사용하는 면역억제제의 병용요법을 통해 사용하는 용량을 최소화하고, 효과적으로 거부반응을 억제하는 방향으로 처치함으로써 감소시킬 수 있을 것으로 생각된다. 감염합병증의 경우 이식 전 감염의 원인을 철저히 색출하고 사전에 치료함으로써 재감염이나 활동성을 억제할 수 있을 것이다.

## REFERENCES

- 1) The mycophenolate mofetil acute renal rejection study group. Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1998;65:235-41.
- 2) Roth D, Colona J, Burke GW, Ciancio G, Esquenazi V, Miller J. Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil for renal allograft recipients. *Transplantation* 1998;65:248-52.
- 3) Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;63:977-83.
- 4) Silkensen JR. Long term complications in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:582-8.
- 5) Kim YL, Oh CK, Hong SJ, Yang SC, Kim YS, Park KI. Surgical Complications and their management in 1,200 Renal Transplant Patients. *J Korean Soc Transplant* 1994;8:23-32.
- 6) Cho GH, Kim DH, Kim JM, Choe JH, Park JW, Do JY, et al. A study on the complications of renal transplant recipients. *J Korean Soc Transplant* 2001;15:31-8.
- 7) Lacombe M. Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man. A study of 38 cases. *Ann Surg* 1975;181:283-8.
- 8) Suk J, Kwon JD, Park SB, Kim HC, Cho WH, Park CH. Hypertension in kidney transplantation recipients. *Korean J Nephrol* 1997;16:551-7.
- 9) Zarifian A, Meleg-Smith S, O'donovan R, Tesi RJ, Batuman



- V. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney International* 1999;55:2457-66.
- 10) Barry JM. Unstented extravesical ureteroneocystostomy in kidney transplantation. *Urology* 1983;129:918-9.
- 11) Thrasher JB, Temple DR, Spees EK: Extravesical versus Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy. A comparison of urological complication in 320 renal transplants. *J Urol* 1990;144:1105-9.
- 12) Shoskes DA, Hanbury D, Cranston D, Morris PJ. Urologic complications in 1000 consecutive renal transplant recipients. *J Urol* 1995;153:18-21.
- 13) Woo YH, Woo SK, Park SB, Lee SH, Kim HC, Cho WH, et al. Intercentional treatment of symptomatic lymphoceles following renal transplantation. *J Korean Soc Transplant* 1992;6:93-100.
- 14) Ramos E, Karmi S, Alongi SV, Dagher FJ. Infectious complications in renal transplant recipients. *South Med J* 1980;73:751-4.
- 15) Rubin RH, Russell PS, Levin M, Cohen C. Summary of a workshop on cytomegalovirus infections during organ transplantation. *J Infect Dis* 1979;139:728-34.
- 16) Farrugia E, Schwab TR. Management and prevention of cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Mayo Clin Proc* 1992;67:879-90.
- 17) Kim SJ, Kim SH, Min SK, Ahn MS, Huh S, Ha JW, et al. Infections of renal transplantation recipients in cyclosporin Era. *J Korean Soc Transplant* 1999;13:269-75.
- 18) Yang CW, Sin YS, Yoon SA, Jin DC, Ahn SJ, Kim YS, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis B and hepatitis C virus disease in renal transplant recipients. *Korean J Med* 1994;47:637-42.
- 19) Suh JS, Kim YS, Kim SL, Yang YS, Chon CY, Park KL. Renal transplantation is not contraindicated in hepatitis B surface antigen positive patients. *J Korean Soc Transplant* 1991;5:63-7.
- 20) Murphy JF, McDonald, Dawson M, Reit A, Turcotte J, Fekety FR. Factors affecting the frequency infection in renal transplant recipients. *Arch Int Med* 1976;136:670-7.
- 21) Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, et al. Infection in the renal transplant patient. *Am J Med* 1981;70:405-11.
- 22) Kalender B, Apaydin S, Altiparmak MR, Pekpak M, Sariyar M, Ataman R, et al. Opportunistic pulmonary infection after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:563-5.
- 23) Lim TH, Kwon OJ, Kwak JM. Risk factors for renal allograft outcome in living related, and unrelated renal transplantation. *J Korean Soc Transplant* 1999;13:55-69.
- 24) Shaffer D, Hammer SM, Monaco AP. Infectious complication with the use of cyclosporin versus azathioprine after cadaveric kidney transplantation. *Am J Surg* 1987;153:381-6.
- 25) Asher DS, Terry BS. Posttransplant recurrent FSGS: Molecular insights and future directions. *Nephron* 1999;82:300-5.
- 26) Saleem MA, Ramanan AV, Rees L. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in grafts treated with plasma exchange and increased immunosuppression. *Pediat Nephrol* 2000;14:361-4.
- 27) Gruber SA, Gillingham K, Sothorn RB, et al. De novo cancer in cyclosporine-treated and non-cyclosporine-treated adult primary renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1994;8:388-95.
- 28) Penn I. The effect of immunosuppression on preexisting cancers. *Transplantation* 1993;55:742-7.
- 29) Park K. Clinical analysis of 2000 organ transplantation in Yonsei Medical Center. *Yonsei Medical Center Organ Transplantation Symposium* 2000.
- 30) Kim SC. Experience of 1000 renal transplantation in Seoul Joongang Hospital. *Seoul Joongang Hospital Organ Transplantation Symposium* 2000.