

신이식 환자에서 만성거부반응의 위험인자

계명대학교¹, 의과대학 내과학교실¹, 외과학교실², 비뇨기과학교실³ 및 병리학교실⁴

김현철¹ · 석준¹ · 박성배¹ · 김형태²
조원현² · 박철희³ · 박관규⁴

= Abstract =

Risk Factors for Chronic Rejection in Renal Allograft Recipients

Hyun Chul Kim, M.D.¹, Jun Suk, M.D.¹, Sung Bae Park, M.D.¹
Hyeong Tae Kim, M.D.², Won Hyun Cho, M.D.²
Choal Hee Park, M.D.³ and Gwan Gyu Park, M.D.⁴

Departments of Internal Medicine¹, General Surgery², Urology³, and Pathology⁴
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Chronic rejection is a major barrier to long-term renal allograft survival. Cyclosporine, though effective at reducing the graft loss due to acute rejection, has had little impact on the incidence of chronic rejection.

Between December 1984 and April 1995, 221 patients received a primary living donor kidney transplantation. In our study, 154 patients(70%) never had an episode of acute rejection, 22% had only one, and 8% had more than one. The incidence of chronic rejection was 12% in those who had no acute rejection, 39% in those with one or more rejection episode. The 5-year graft survival was 28% for recipients with biopsy-proven chronic rejection versus 83% for non($P < 0.001$). In an univariate analysis, donor age, serum creatinine level at 1 and 2 year post transplantation, cyclosporine dosage at year($< 4 \text{ mg/kg}$ vs $\geq 4 \text{ mg/kg}$) were significant risk factors for chronic rejection. In a logistic regression of multivariate analysis, we found that risk factors for chronic rejection were acute rejection episode($P < 0.0001$) and donor age($P < 0.01$).

Key Words: Chronic rejection, Risk factor, Renal transplantation

서 론

강력한 면역억제제인 Cyclosporine(CsA)이 1980년 대부터 활발하게 임상에 사용된 후 신이식의 단기 생존율은 괄목할 만큼 향상되었으나 신이식 1년 후 매년 이식신 기능상실률은 조금도 호전되지 않고 있다. 만성거부반응은 신이식 1년 후 이식신 기능상실의 가장 중요한 원인으로 아직도 해결되어야 할 큰 문제로 남아있다.

만성거부반응을 일으키는 위험인자로는 조직적 합성 여부, 급성거부반응의 횟수와 심한 정도, 감염, 특

히 Cytomegalovirus감염, 공여자의 연령, 환자의 지질 대사장애, 고혈압, 당뇨병 등이 거론되고 있으나¹⁵⁾ 어느 인자가 정말로 의미 있는 위험인자는 아직도 명확하지 않다. 저자들은 면역억제제로 CsA를 사용하는 신이식 환자를 대상으로 만성거부반응의 위험인자를 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1984년 12월부터 1995년 4월까지 계명의대 동산 병원에서 첫 번째 생체 신이식을 받았던 환자 중 신이식 후 적어도 1년 이상 경과 관찰이 가능하였던 221

명의 환자를 대상으로 하였다.

면역억제제로는 모든 환자에서 CsA와 저용량의 prednisolone을 사용하였다. 거부반응은 모두 이식신 생검에 의해 진단하였으며 치료로는 스테로이드 충격요법을 시행하였다. 만성거부반응의 위험인자로 생각되는 여러 요인; 환자의 연령, 성, HLA적합정도, 간염질환 유무, 공여자 연령, 고혈압 유무, CsA 용량, 신이식후 6개월시기의 CsA 용량, 혈청 cholesterol 및 혈청 creatinine치 등을 단변량 및 다변량 분석을 하였다. 다변량 분석은 다중지수 회귀분석법을 사용하였으며 통계처리는 SPSS 통계 프로그램을 이용하였다. 그룹간의 평균치의 비교는 student-t 및 chi-square 분석을 하였고 $P < 0.05$ 시 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

전체 221명의 신이식환자 가운데 급성거부반응이 한번도 없었던 경우는 154명(70%)였고, 49명(22%)에서는 1회의 급성거부반응이 있었고 18명(8%)에서는 2회이상의 급성거부반응을 경험하였다. 급성거부반응의 유무와 횟수에 따른 만성거부반응의 발생빈도는 Table 1과 같다. 급성거부반응이 1번도 없었던 예에서는 12%에서 만성거부반응이 있었는 반면, 급성거부반응이 1회 있었던 경우 35%에서 만성거부반응이, 2회 이상 있었던 경우는 39%에서 만성거부반응이 있었다. 그러나 이로인한 이식신 상실의 빈도에는 아무런 차이가 없었다.

급성거부반응의 발생시기에 따른 만성거부반응의 빈도와의 상관은 Table 2와 같다. 급성거부반응이 신이식후 60일 이내 비교적 조기에 있었던 32예 가운데 11예(34%)에서 만성거부반응이 있었으며 신이식후 60일 이후에 급성거부반응이 있었던 경우는 15예(34%)에서 만성거부반응이 발생되어 급성거부반응의 발생시기와 만성거부반응의 발생빈도와는 아무런 차이가 없었으며 만성거부반응에 의한 이식신 기능상실 빈도에도 차이가 없었다.

만성거부반응의 여러가지 위험인자들을 단변량 분석하면 Table 3과 같다. 단변량 분석에서 신공여자의 연령이 45세 이상, 신이식후 12개월 및 24개월 시기의 혈청 creatinine치, CsA 투여량이 4 mg/kg 이상, 급성거부반응이 있었을 경우들이 만성거부반응

Table 1. Rejection history: primary LD kidney recipients

	No. of cases(%)	Biopsy-proven CR(%)	Graft loss to CR(%)
Acute rejection episode			
0	154(70)	20(13)	15(75)
1	49(22)	17(35)	14(82)
>1	18(8)	7(39)	6(85)

CR: chronic rejection

Table 2. Relationship between early vs late acute rejection and chronic rejection

	No. of cases (%)	CR (%)	Graft loss to CR(%)
Acute rejection episode			
Early(≤ 60 days)	32(48)	11(34)	7(64)
Late(> 60 days)	35(52)	15(34)	10(67)

의 유의한 위험 인자였다. 단변량 분석에서 유의한 위험인자로 밝혀진 것들을 다변량 분석한 것은 Table 4이다. 다변량 분석에서 급성거부반응($P=0.001$), 공여자의 연령 45세 이상($P=0.0012$)만이 만성거부반응의 독립적인 위험인자였으며, 급성거부반응이 있을 경우 만성거부반응이 발생될 상대적 위험도는 4.18이었고, 공여자의 나이가 45세 이상일 때 만성거부반응의 상대적 위험도는 3.39였다.

만성거부반응이 있는 환자와 없는 환자의 이식신 생존율은 Fig. 1과 같다. 만성거부반응이 없는 경우 2년 및 5년 이식신 생존율이 96% 및 83%임에 비해 만성거부반응이 있는 경우 2년 및 5년 이식신 생존율이 73% 및 28%로 만성거부반응이 있는 경우 이식신 생존율이 유의하게 낮았다($P < 0.001$).

고 찰

Cecka 등¹⁾은 만성거부반응의 위험인자를 알아보기 위해 2322명을 일차 사체신이식 환자를 대상으로 한 연구에서 신이식후 30일 이내에 급성거부반응이 없었던 환자의 1년 이식신 생존율이 86%에 비해 적어도 1회 이상의 급성거부반응이 있었던 경우는 62%

Table 3. Univariate analysis of risk factors for chronic rejection

	Without CR(=179)	With CR(=42)	P value
Mean age(Yr)	33±10	30±10	NS
Male gender(%)	(70)	(74)	NS
HLA match(%)			
identical	(11)	(5)	
semi-identical	(60)	(74)	NS
mismatch	(29)	(21)	
Donor age(%)			
≥45	(28)	(60)	p<0.01
No. of transfusion	7±10	5±9	NS
Serum cholesterol			
at 6 month	213±52	210±55	NS
at 12 month	197±46	202±45	
Serum creatinine			
at 6 month	1.6±0.7	1.7±0.6	NS
at 12 month	1.6±0.7	2.9±1.9	p<0.0001
at 24 month	1.7±1.1	3.7±2.3	P<0.0001
CyA dosage(%)			
≥4 mg/kg	(21)	(38)	p<0.05
Immunosuppressive treatment(%)			
Monotherapy	(17)	(19)	NS
Double therapy	(54)	(64)	
Triple therapy	(20)	(17)	
Acute rejection episode(%)	(24)	(57)	p<0.0001
Hypertension(%)	(37)	(33)	NS
Infection(CMV, bacterial)(%)	(60)	(62)	NS

Table 4. Multivariate analysis of prognostic factors for chronic rejection

	Coefficient	S.E(β)	P value	Odds ratio
Acute rejection	1.43	0.38	0.0001	4.18
Donor age	1.22	0.38	0.0012	3.39

S.E: standard error

였음을 보고한 바 있다. Gulnikar 등²⁾도 거부반응에 관한 이식신 기능상실의 위험인자로는 이전의 급성 거부반응의 횟수라 하였다. 만성거부반응의 위험인자를 다변량 분석한 Ferguson 등³⁾도 급성거부반응이 없었던 경우 나중에 만성기부반응으로 빠진 사람은 2.5%에 불과한 반면 1회 거부반응을 경험한 경우 12.5%에서, 2회 이상 거부반응이 있었던 경우 40%

에서 나중에 만성거부반응으로 이식신기능이 소실 됨을 보고하면서 급성거부반응의 횟수는 사체신이식 생존율의 가장 요한 요인이라 하였다. 574명의 신이식환자를 다변량분석한 Matas 등⁴⁾도 사체신 및 생체신이식 모두에서 급성거부반응이 만성거부반응의 가장 중요한 위험인자였으며 급성거부반응이 없는 환자에 비해 7배의 위험이 있다고 하였다. 그외

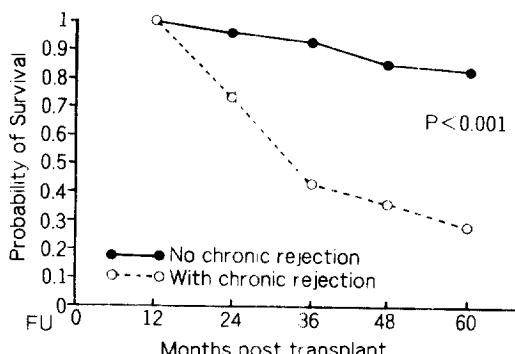


Fig. 1. Actuarial graft survival of recipient with and without biopsy proven chronic rejection.

세균성 혹은 바이러스 감염은 그보다 널 중요한 위험인자로서 감염이 있는 경우 1.7배의 위험율이 있다고 하였다. Foster 등⁵⁾은 221명의 만성거부반응을 동반한 사체신이식 환자를 대상으로 13개의 위험인자를 분석한 결과 만성거부반응 환자는 급성거부반응, 특히 혈관성 거부반응의 빈도가 높았으며 수술시 총 허혈시간이 보다 길었음을 보고하였다. Almond 등⁶⁾도 급성거부반응은 만성거부반응 발생의 가장 중요한 위험인자였으며 급성거부반응이 있는 경우는 없는 경우보다 만성거부반응의 발생위험률이 7.7배 높다고 보고하였다. 최근 Flechner 등⁷⁾은 만성거부반응의 유의한 위험인자로는 급성거부반응, 신이식후 6개월 시기의 혈청 creatinine치가 20 mg/dl 이상, 혼인환자, 제공자의 연령이 50세 이상이었다. 그외 감염과 신이식후 1년시기의 1일 CsA 투여량이 5 mg/kg 이하인 경우가 유의한 위험인자였다. 감염과 거부반응은 임상적으로나 치료에 있어 전혀 다르지만 이 두 다른 자극에 대한 신체의 반응은 비슷하여 동일한 tumor necrosis factor⁸⁾, interferon gamma⁹⁾, interleukin 6¹⁰⁾과 같은 cytokine을 분비하여 만성거부반응에서 볼 수 있는 것과 동일한 병리학적 병변을 초래함이 최근 알려지고 있다. 신이식후 1년시기의 CsA 용량이 5 mg/kg 이하시 만성거부반응이 잘 일어나는 것은 부적절한 면역억제요법으로 인해 불현성의 거부반응이 계속 진행되고 있음을 시사하며 Pfaff 등¹¹⁾은 CsA 혈중농도가 400 ng/ml 이상인 경우에 비해 400 ng/ml 이하인 경우에 거부반응이 높다는 사실과, 최근 Lindholm 등¹²⁾은 급성거부반응이 있는 환자에서 CsA 청소율이

유의하게 높다는 사실과 무관하지 않다.

저자들의 경우 만성거부반응의 위험인자를 단변량 분석한 결과 공여자의 나이, 신이식후 1년 및 2년의 혈청 creatinine치, CsA 투여량, 급성거부반응이 유의한 인자로 나타났으나 다변량 분석한 결과 급성거부반응과 공여자의 연령이 45세 이상만이 유의한 독립적인 위험인자였다. 본 연구에서는 감염 및 CsA 투여량은 만성거부반응의 유의한 위험인자가 아니였는데 이는 상당수의 환자에서 신이식후 1년 시기에 이미 CsA 투여를 중단하고 azathioprine으로 대체한 환자가 많이 포함되었기 때문으로 생각된다.

Basadona 등¹³⁾은 만성거부반응의 발생빈도는 급성거부반응이 없던 경우에는 0.8%임에 비해 이식후 60일 이내에 급성거부반응이 있었던 경우는 20%로 유의하게 높았으며, 60일 후에 급성거부반응이 있을 경우 43%로 역시 급성거부반응이 없던 경우에 비해 유의하게 높다고 하였다. 60일 이내의 거부반응은 면역억제제의 투여량이 부적절하기 때문으로 설명될수 있으나 60일 이후의 거부반응은 환자가 약물복용을 제대로 지키지 않았기 때문일 것으로 추측하였다. 최근 Flechner 등⁷⁾은 급성거부반응이 5일 이상 지속되거나 신이식 6개월 이후에 발생할 경우 만성거부반응의 유의한 위험인자라 하였다.

저자들의 경우 급성거부반응의 발생시기와 만성거부반응의 빈도와는 아무런 상관이 없었으며 이로 인한 이식신 기능상실의 빈도와도 무관하였다. 이와 같은 사실은 Gulanikar 등²⁾도 신이식후 1개월 이내에 조기 거부반응이 있었던 경우와 1개월후에 거부반응이 있었던 경우 이식후 1년내 이식신 기능상실의 위험은 18% 및 13%로 양군사이에 차이가 없다는 사실과 무관하지 않을 것 같다.

저자들의 연구에서는 공여자의 연령이 45세 이상인 경우가 만성거부반응의 독립적인 위험인자였다. 최근 Flechner 등⁷⁾도 공여자의 연령이 50세 이상이 만성거부반응의 유의한 위험인자였다는 사실과 일치한다. 이는 고령환자에서는 신장혈관에 이미 동맥경화성 변화와, 연령증가에 따른 신원수의 감소등이 항원 의존성 또는 항원 비의존성 이식관련 손상에 잘 견디지 못하는 것으로 생각된다⁷⁾. 최근 Hoffmann 등¹⁴⁾은 공여자의 나이가 25~40세 및 11~25세 등 비교적 젊은 공여자로 신장을 이식받을 경우 이식신의 반감기는 8.7년 및 11.9년이었음에 비해 41

~55세 및 55~69세에서는 이식신 반감기가 5.7년 및 6.9년으로 고령자의 신장을 공여받을 때 단기 및 장기이식신 생존율이 낮음을 보고하였다. 그러나 이식환자의 연령은 이식신 생존율에 아무런 영향을 미치지 않는다고 하였다.

요 약

만성거부반응의 위험인자로는 급성거부반응의 유무와 신장공여자의 연령이 독립적인 위험인자였으며 급성거부반응의 예방 또는 철저한 치료로 만성거부반응을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Cecka JM: Early rejection: determining the fate of renal transplants: *Transplant Proc* 23: 1263, 1991
- 2) Gulanikar AC, MacDonald AS, Sungurtekin U, Belitsky P: The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 53: 323, 1992
- 3) Ferguson RM, Henry M, elkhampus EA, Tesi RJ: Acute rejection episodes-best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival [Abstract]. Amer Soc Transplant Surgeons 19th Annual Scientific Meeting. Chicago. 83, 1992
- 4) Matas A. Chronic rejection in renal transplant recipients-Risk factors and correlates. *Clin Transpl* 8: 332-335, 1994
- 5) 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
- 6) Almond PS, Matas A, Gillingham A, et al: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 55: 752, 1993
- 7) Flechner SM, Modlin CS, Serrano DP, et al: Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation* 62: 1235-1241, 1996
- 8) Maury CPJ, Teppo AM: Raised serum levels of cachectin/tumor necrosis factor alpha in renal allograft rejection. *J Exp Med* 166: 1132, 1987
- 9) Kelly CD, Welte K, Murray HW: Antigen-induced human interferon-gamma production: differential dependence on interleukin-2 and its receptor. *J Immunol* 139: 2325, 1987
- 10) Van Oers MHJ, Van Der Heyden AAPAM, Aarden LA: Interleukin 6(IL-6) in serum and urine of renal transplant recipients. *Clin Exp Immunol* 71: 314, 1988
- 11) Pfaff WW, Howard RJ, Brunson ME, et al: The relationship of cyclosporine blood concentration to early rejection and graft survival of cadaveric renal transplants [Abst] 10th Annual Meeting of the American Society of Transplant Physicians, Chicago, U.S.A., May 1991
- 12) Lindholm A, Welsh M, Rutzky L, Kahan BD: The adverse impact of high cyclosporine clearance rates on the incidence of acute rejection on graft loss. *Transplantation* 55: 985-93, 1993
- 13) Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, et al: Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 55: 993, 1993
- 14) Hofmann GO, Schneeberger H, Land W: Risk factors for chronic transplant failure after kidney transplantation. *Transplant Proc* 27: 2031-32, 1995
- 15) Serdar Y, Pekka H: The impact of acute episodes of rejection on the generation of chronic rejection in rat retinal allografts. *Transplantation* 56: 1153, 1993

