

소아 신이식의 최신 지견

경희대학교 의과대학 소아과학교실

김 성 도 · 조 병 수

= Abstract =

Current status of pediatric kidney transplantation

Sung-Do Kim, M.D. and Byoung-Soo Cho, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Renal transplantation is the treatment of choice for children with end-stage renal disease. The outcome of pediatric kidney transplantation has improved dramatically in recent years, with lower acute rejection rates, superior graft survival, and low mortality. These improvements have allowed increased attention to other aspects of care for long-term survivors. Taking this into consideration, this review article will focus on the key issues related to pediatric kidney transplantation such as growth, neurocognitive function, nonadherence, and posttransplantation infectious complications, including lymphoproliferative disease, to broaden the understanding of pediatricians who provide pre- and postoperative care to children with end-stage renal disease. (*Korean J Pediatr* 2009;52:1075-1081)

Key Words : Children, Renal transplantation

서 론

신이식은 소아 말기 신부전 환자에게 있어 가장 효과적인 신대체 요법이다. 투석에 비해 생존율이 높을 뿐 아니라 소아에게 중요한 신경인지기능과 성장의 향상 및 더 나은 삶의 질 또한 제공할 수 있기 때문이다¹⁾. 이에 따라 전세계적으로 해마다 소아 신이식의 빈도가 증가하고 있으며, 우리나라에서도 1973년 최초의 소아 신이식이 시행된 이후 1985년부터 빈도가 빠르게 증가하여 최근에는 연간 20-40례 정도를 시행하고 있다(국립장기이식센터 2007년 장기이식통계 자료 참조).

소아 신이식은 기술적인 어려움, 더 높은 재발율, 장기간의 면역 억제제 투여로 인한 순응도 문제, 빈번한 거부반응 등이 원인이 되어 성인에 비해 이식 성적이 저조하다고 보고되어 왔다²⁾. 하지만 기술적인 발전과 면역 억제제 개발에 힘입어 5년 생존율이 대부분의 이식 센터에서 85% 이상으로 향상되었다. 따라서 이제는 장기적인 합병증의 관리, 특히 성인에서 보다 빈도가 높은 감염과 종양, 불순응의 문제와 소아에서 특히 중요한 성장과 신경인지

능의 향상에 관심이 높아지고 있다. 이런 배경에 따라 이번 종설에서는 우리 나라 소아 신이식 환자의 전반적인 특징, 이식 전후의 환자에 대한 평가 및 관리에 대한 대략적인 고찰과 더불어 특히 소아 신이식에서 여러 분과가 협력하여 관심을 두고 해결해야 할 주요 문제점들에 대해 살펴보고자 한다.

소아 신이식의 적응증

북미국 소아 신이식 협력 연구회(The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, NAPRTCS)의 2006년 보고에 따르면 신이식을 받은 소아 환자 8990명 가운데 가장 많은 원인을 차지하는 질환으로는 신장 무발생(aplastic)/형성 저하(hypoplastic)/형성 이상(dysplastic) (1432명, 15.9%), 폐쇄성 요병증(obstructive uropathy) (1424명, 15.8%), 국소 분절성 사구체 경화증(FSGS) (1049명, 11.7%), 역류성 신병증(reflux nephropathy) (466명, 5.2%), 만성 신사구체염(chronic glomerulonephritis) (307명, 3.4%) 순이었다³⁾. 우리나라 소아환자의 원인질환은 이와는 차이를 보인다. 1997년 보고된 한국 소아 신장이식현황에 대한 다기관 공동연구 결과⁴⁾와 이후 여러 단일기관의 연구결과⁵⁻⁷⁾를 종합하여 살펴보면 한국 소아 신부전의 가장 흔한 원인 질환 3가지로는 만성 신사구체염 14.6%, 역류성 신병증 14.4%, 국소 분절성 사구체 경화증 14.1%이며, 그 다음으로 IgA 신병증 6.8%, 알포트 증후군 3.3% 순이었다. 서구에서 가장 흔한 원인인 신장의 구조적 질환은 2.5%에 지

Received : 4 September 2009, Revised : 15 November 2009

Accepted : 20 November 2009

Address for correspondence : Byoung-Soo Cho, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Kyung Hee University Hospital, 130-702, Hoegi-dong, Dongdaemun-Gu, Seoul, Korea.

Tel : +82.2-958-8302, Fax : +82.2-967-1382

E-mail : bscho@dreamwiz.com

Table 1. Causes of End-Stage Renal Disease Leading to Renal Transplantation in Korean Children

Original renal disease	Number	%
Chronic glomerulonephritis	58	14.6
FSGS	56	14.1
Reflux nephropathy	57	14.4
IgA nephropathy	27	6.8
Alport syndrome	13	3.3
Henoch-Schleim purpura nephritis	11	2.8
Structural disease	10	2.5
Systemic disease (Lupus, HUS etc.)	7	1.8
Others	100	25.3
Unknown	57	14.4
Total	397	100

Abbreviation : HUS, hemolytic uremic syndrome

나지 않았다(Table 1). 이러한 질환들이 일단 말기 신부전으로 진행되는 순간부터 신이식을 조기에 결정하는 것이 중요하다. 이로서 투석의 필요성을 줄이고, 말기 신부전으로 인한 합병증들을 최소화하고, 공여자의 확보, 이식에 필요한 검사 및 예방접종, 가족과의 유대관계 확립 등에 필요한 충분한 시간을 확보 할 수 있기 때문이다. 따라서 말기 신부전 환자에서 신이식이 필요하다고 결정되면 빠른 시일 내에 이식 센터로의 전원이 필요하다.

이식 전 환자 평가

신이식의 가능성이 있어 전원된 환자에서는 우선적으로 진단적 평가가 다시 이루어진다. 제일 먼저 환자에게 신이식의 금기사항이 되는 요소가 없는지 평가한다⁸⁾.

1. 신이식 금기 사항

치료가 필요한 급성 감염, 심한 정신 지체 및 정신 질환자는 신이식의 절대적인 금기사항이며, 소아에서 가장 흔한 신기원 종양인 윌름씨 종양(Wilms' tumor)인 경우 완치 후 질병이 없는 기간이 최소 2년은 되어야 한다. 비신기원 종양은 신이식의 절대적인 금기사항은 아니나, 악성 종양의 병력이 있을 경우 종양의 종류에 따라 완치 2-5년 후 이식 시행하는 것이 권장된다. 규칙적인 약물복용이 불가능한 환자의 경우도 이식 실패(graft failure)에 있어 가장 중요한 독립적 원인 중 하나이므로 본인 뿐 아니라 가족의 치료에 대한 의지를 평가해서 결정해야 한다. 수여자가 B형 간염 항원 또는 C형 간염 양성인 경우 B형 간염 바이러스 DNA나 C형 간염 바이러스 RNA를 측정하여 약물 치료 후 신이식을 시행한다. 만약 이식 전 간 조직검사를 실시하여 심한 만성 활동성간염 및 간경화증을 동반하였을 때는 수여자에서 제외한다. 그 외 활동성 소화성 궤양인 경우는 치료 후에 시행하며 활동성인 루프스 신염인 경우엔 활성도가 없어진 후 신이식을 시행한다.

2. 원인 질환에 대한 평가

원발 질환을 모르는 경우, 가능하면 원발 질환을 밝히기 위한 노력을 해야 한다. 유전성 신장병이나 다낭성 신질환 등의 경우 가족력을 파악하여 도움을 받을 수 있다. 또한 우리 나라에서 많은 부분을 차지 하는 역류성 신병증의 경우 비뇨기계의 해부학적 이상을 시사하는 배뇨 장애, 요실금, 야뇨, 혹은 반복적인 요로 감염 등의 병력이 있는지 살펴본다. 만약 이전에 신장 조직 검사를 시행한 적이 있으면 결과지나 조직 표본을 요청한다. 진단명이 밝혀진 경우 이식 후 재발 가능성이 있는지 살펴서 이식 후 재발 위험성과 그로 인한 이식신 소실의 가능성이 있는 경우에는 이식 전 혈장교환술과 같은 예방적 치료를 시행 하거나 환자 및 보호자와 재발 가능성에 대한 충분한 논의가 필요하다⁹⁾.

3. 예방 접종력

이식 후에는 면역억제제를 복용하므로 예방접종에 대한 효과가 불확실 할 수 있고^{10, 11)}, 감염에 대한 위험이 증가하므로 신이식 대기 환자들에게 있어 예방접종은 중요한 문제이다. 처음 방문했을 때 예방 접종력을 자세히 조사하고 나이에 맞는 예방접종을 최대한 시행해야 한다. 홍역, 수두, 독감 등은 이식 후 사망에 이르는 심각한 감염을 일으킬 수 있으므로 예방이 권장되며¹²⁾, MMR과 수두 같은 생백신은 최소 이식 수술 4-6 주 전에는 투여해야 한다. B형 간염에 대한 항체가 없는 수여자는 이식 전 예방 접종을 시행해야 하며 접종 후 항체형성 여부를 확인해야 한다. 그 외 A형 간염, 폐구균 백신, 디프테리아, 테타누스, 폴리오 사백신 등이 권장된다^{13, 14)}.

4. 이식 전 검사

철저한 병력 청취와 진찰이 끝나면 이식에 필요한 다음과 같은 여러 가지 검사를 시행한다.

1) 면역학적 검사

혈액형 검사(ABO, Rh), HLA typing (HLA-A, B, C, -DR), PRA (panel reactive antibodies), 교차 반응 검사(cross matching)

2) 감염노출에 대한 선별 검사(screening test)

HIV, hepatitis B, hepatitis C, 거대 세포 바이러스(CMV), 엡스테인바 바이러스(EBV), 수두(varicella)에 대한 항체, B형 간염바이러스 항원, 매독 검사(VDRL), 튜베르쿨린 검사(tuberculin test)

3) 기본 혈액 검사

전 혈구 검사(CBC), 생화학 검사(blood chemistry), 혈액 응고 검사(coagulation profile), 보체 C3, C4, 항핵항체 검사[Antinuclear antibody (ANA)]

4) 소변 검사

소변 분석 검사(urinalysis), 24시간 소변 단백뇨, 소변 배양 검사

5) 요로계 검사^{15, 16)}

요로계의 이상과 방광기능 부전은 말기 신부전을 일으키는 원인이 될 뿐 아니라, 이식신 기능부전을 일으키는 중요한 요소로 작용한다. 그러므로 이식 전에 요로계의 해부학적, 기능적 평가가 반드시 이루어져야 한다. 신장 초음파는 수신증, 다낭신, 요석 등의 구조적인 문제를 파악하기 위해 시행한다. 배뇨 방광 요도 조영술(voiding cystourethrography, VCUG)을 통해 방광의 용적과 방광-요관 역류의 유무를 알아낼 수 있다. 요로계의 이상이 의심되면 추가적으로 요속(uroflow) 또는 요역동학 검사(urodynamic study)를 시행할 수 있다. 이상의 검사에서 문제점이 발견된 경우, 이식 전에 경험있는 비뇨기과 의사와의 협진을 통해 요로 전환술(urinary diversion), 방광 확대술이나 재건술(bladder augmentation or reconstruction)을 시행해야 할 수 있다.

6) 기타

흉부 방사선 촬영(chest x-ray), 심전도 검사(electrocardiogram), 심초음파, 치과 검사

이식 전 기존 신장의 적출 (pretransplant native nephrectomy) 여부

신장의 만성 감염(Chronic infection of the kidneys), 심각한 치료하기 힘든 고혈압(Severe intractable hypertension), 감염된 요석증(Infected urolithiasis), 다량의 단백뇨(Heavy proteinuria), 출혈이 동반되거나 반복적인 감염이 있는 다낭성 신질환(Polycystic kidneys), 감염성 역류(Infected reflux)가 있는 경우에는 이식 전 혹은 이식 수술시 신장적출을 시행해야 한다.

이식 전후의 관리

이식 전후의 관리는 센터마다 조금씩 차이가 있으나 기본적인 관리는 다음과 같다. 신이식 수술이 확정되면 공여자자와 수여자 모두 최적의 상태에서 계획적(elective)으로 수술이 시행되도록 수술 3-4일 전 입원하여 다시 한번 주의 깊게 평가하는 것이 필요하다. 최종 교차 반응 검사(cross-matching test)는 수술 1주일 전 안에 시행되어야 한다. 투석하는 환자의 경우 수술 전날까지 적절히 투석하여 전해질을 정상으로 조절해 주며, 특히 칼륨수치가 5.5 mEq/L를 넘지 않도록 한다. 수술 후 일어나는 다량의 이뇨를 대비하여 투석시 과도하게 초여과(ultrafiltrate)가 되지 않도록 주의해야 한다. 면역억제제는 스테로이드와 함께 타크로리무스(Tacrolimus) 또는 사이클로스포린(Cyclosporin), mycophenolate mofetil (MMF)를 사용하며 최근에는 수술 전 IL-2 수용체 단일클론항체(IL-2 receptor monoclonal antibody) 치료를 병용하기도 한다. 면역억제제의 사용 방법은 센터마다 차이가 있으며 어느 방법이 가장 좋다는 결론은 없지만 사용 면역억제제의 수가 많을수록 거부반응의 발생은 적으나 이로 인한 비용과 약제로 인한 부작용이 문제가 된다.

수술은 공여자 신장 적출 후 혈관 문합, 요관-방광 문합으로 이루어진다. 이식신의 혈류가 유지되어 이뇨가 원활히 이루어지기 위해서는 수술 중 수액을 적절하게 조절하는 것이 매우 중요하다. 중심정맥압(CVP)을 10-15 cm H₂O로 유지하며 빈맥, 저혈압과 같은 부적합 관류의 징후가 없는지 면밀히 관찰해야 한다. 보충 수액으로는 normal saline, Ringers lactate, 5% albumin 등이 적합하며, 수액 보충 후에도 혈압이 유지되지 않을 경우 도파민(dopamine) 투여를 고려한다. 혈관 문합 후 신장 동맥을 개통하기 직전에 이뇨제(furosemide 1-2 mg/kg)와 20% 만니톨(mannitol 0.5-1 g/kg)를 투여하여 삼투성 이뇨(dieresis)를 유발할 수 있다. 혈류를 개통시키면 즉시 이식 신이 선홍색으로 변하며 얼마 후 소변이 배출되기 시작한다.

이식 후 환자는 격리실로 옮겨져 집중 관리를 받는다. 이식 신은 농축 능력이 떨어져 있어 불가피하게 처음 몇 일 동안은 많은 양의 소변이 배출되므로 이에 맞추어 수액을 보충해 주어야 한다. 수액 및 전해질 보충은 불감성 수액 손실(5% dextrose 500 mL/m²/day)과 시간당 소변배출량을 기준으로 한다. 시간당 소변 배출량은 보통 이식 신의 소변 Na 농도가 60-80 mEq/L, 이므로 1/2 normal saline을 이용하여 첫 24시간 동안 Milliliter-for-milliliter 원칙으로 보충하되 환자의 체중과 혈압, 중심 정맥압, 혈청 전해질과 BUN/creatinine을 모니터링 하면서 조절한다. 500 mL/hr 이상의 소변이 배출되는 다뇨 환자일 경우 소변 배출량보다 덜 보충해 주어도 되며 포타슘과 칼슘을 보충해야 할 수도 있다. 24시간이 지난 후에는 소변량의 50-75%로 서서히 감량하며 후에는 유지 요구량 정도까지 줄인다.

수술 후 Tacrolimus or Cyclosporin 등의 면역억제제는 약물 농도를 체크하여 용량을 조절해야 하며 도플러 초음파와 MAG3 scan을 실시하여 급성 세뇨관 괴사, 거부 반응, 소변 누출, 출혈, 신동맥 폐쇄 또는 혈전, 신장 정맥 혈전, 림프액 누출 등의 합병증을 추적 관찰해야 한다.

수술 후 영양은 복부 청진상 장음이 회복된 것을 확인하고 3-4병일 경부터 경구 영양을 시작한다. 도뇨관은 수술 후 4-5일 정도까지 유지하며 1세대 cephalosporin을 도뇨관 제거 시까지 예방적으로 투여한다. 폐포자충(Pneumocystis carinii) 폐렴과 요로감염 및 진균 감염의 예방을 위해 박트림(trimethoprim-sulfamethoxazole)과 니스타틴(nystatin)을 수술 후 3-6개월간 투여한다. CMV 예방은 수여자의 위험 요인에 따라 시행하는데 간시클로비어(ganciclovir)나 경구 발간시클로비어(oral valganciclovir)를 신기능을 고려하여 보통 4-6개월간 투여한다.

소아 신이식의 주된 문제점 및 장기적인 합병증과 관리

이식 면역학과 면역억제 분야의 눈부신 발전을 통해 단기 신이식 생존율은 급격히 상승했지만, 후기 이식신의 소실 비율은 큰 변화 없이 일정하게 유지되고 있다¹⁸⁾. 이러한 이식신 소실의 가장 주된 원인은 만성 이식신 신병증(chronic allograft nephro-

pathy, CAN)이다. 따라서 이제는 단기적인 이식 생존율의 증대보다는 만성 이식신 신병증의 예방과 치료를 통한 장기 이식신 생존율의 극대화에 관심이 높아지고 있다. 또한 '소아' 이식 환자에게 중요한 이슈가 되는 성장과 발육, 장기생존자가 증가함에 따라 점점 증가하는 종양, 소아에서 더 유병율이 높은 감염과 원발 질환의 재발, 불순응 등의 장기적 합병증과 관리가 소아 청소년과 의사들이 해결해야 할 중요한 과제로 남아 있다. 따라서 이번 중설에서는 여러 합병증들 중 위의 언급된 쟁점들에 초점을 맞추어 살펴보고자 한다.

1. 만성 이식신 신병증 (Chronic allograft nephropathy)

과거에는 만성 면역학적인 원인을 강조하는 용어인 만성 거부반응(chronic rejection)으로 불렸으나, 최근에는 비면역학적인 요인도 포함하는 만성 이식신 신병증으로 명명하게 되었다. 만성 이식신 신병증은 세뇨관 위축(tubular atrophy)과 간질 섬유화(interstitial fibrosis)를 특징으로 하는 조직학적 진단으로, 임상적으로는 신부전으로 진행되는 점진적인 이식신의 기능 저하를 나타낸다¹⁸⁾. 면역학적인 위험 요인으로는 HLA 불일치, 불충분한 면역억제, 급성 거부 반응의 병력 등이 있으며, 비면역학적인 위험 요인으로는 인종, 나이, 고혈압, 불순응, 투석의 기간, 고지혈증, CMV, 비케이 바이러스(BK virus) 같은 바이러스 감염, 약물의 신독성 등이다¹⁹⁾. 이식신의 생존율을 증가시키기 위해서는 만성 이식신 신병증의 예방이 중요하다. 이를 위해 고혈압, 고지혈증, 감염, 약물에 대한 불순응과 같은 위험 요인을 철저히 조절해야 한다. 다른 한편으로는 프로토콜 조직검사(protocol biopsy)와 사구체 여과율의 계산을 통해 만성 이식신 신병증을 조기 진단하여 치료해야 한다¹⁸⁾. 치료는 면역억제제를 재구성하며 단백뇨에 대해서는 안지오텐신 변환 효소 억제제(ACE inhibitor)를 사용한다. 신독성으로 인해 Calcineurin inhibitor를 감량하는 경우 MMF 또는 Rapamycin (mTOR inhibitor)를 쓰기도 한다²⁰⁾.

2. 신경 인지 기능

만성 신장 질환은 신경 인지 기능에 영향을 미쳐서 심각한 인지 기능의 장애, 경련, 소두증, 발달 장애 등을 일으킨다고 알려졌지만^{21, 22)}, 만성 신부전 치료의 발달과 조기 투석 치료는 영양학적인 측면 등 신경 인지 기능 발달에 뚜렷한 호전을 가져왔다²³⁾. 신이식은 정신 운동 발달, 정신 사회 발달, 인지 기능의 수행의 향상에 있어 투석보다 더 우위에 있음이 여러 연구 결과를 통해 제시되었다²⁴⁾. 그러나 신이식 시행 이후에 시행된 환자의 형제, 자매들과의 IQ비교 연구에서 신이식 환자의 IQ가 의미있게 더 낮았고, 수행 능력 평가에서 좀 더 낮은 점수를 보인다는 결과를 통해 정상적인 신경 인지 기능의 회복은 아직 해결해야 할 과제로 보인다²⁵⁾. 또한 이식 후에 어떤 인자(이식 신의 기능, 고혈압, 면역억제제 등)가 신경 인지 기능에 영향을 주는지에 대한 연구가 이루어지지 않고 있어서, 향후 소아 신이식 환자들을 대상으로 한 활발한 연구가 필요할 것으로 보인다.

3. 감염과 종양

이식 후 감염은 소아 신이식 환자의 중요한 사망 원인 중 하나이다. 특히 성인 이식 환자에 비해 소아에서 감염의 유병율과 감염과 관련된 입원 비율이 높고, 소아의 만성 신부전 환자 중 투석 환자에 비해 이식 환자에서 감염에 관련된 입원 비율이 높다는 연구²⁶⁾를 볼 때 소아 신이식에서 감염이 차지하는 중요성이 높다고 하겠다. 이식 직후에는 기계 혹은 수술 관련 감염이 주로 문제가 되며 창상감염과 요로 감염, 폐렴, 진균 감염, 카테터 등에 관련된 혈류 감염 등이 있다. 그 후 환자의 면역 상태에 따른 기회 감염으로 CMV, EBV, Pneumocystis carinii pneumonia, herpes simplex, varicella-zoster 등의 감염과 진균 감염이 있다. 드물지만 Parvovirus B 19가 재생불능성 빈혈을 일으킬 수 있다. 이 중 성인에서보다 소아에서 더욱 문제가 되는 감염은 BK virus 감염, 엡스테인바 바이러스 관련 이식 후 림프구 증식성 질환[EBV-associated posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD)] 그리고 CMV 감염이다^{27, 28)}. 또한 환자가 이식 전에 예방 접종을 다 완료하지 못했을 경우와, 접종에 대한 면역 반응이 떨어질 수 있는 투석 도중 예방 접종을 맞았을 경우는 접종으로 예방 가능한 질환들(vaccine-preventable diseases)에 대한 면역력이 떨어져서 감염에 대한 위험성이 더 높아질 수 있다^{12, 29)}. 그러므로 이러한 환아들에게는 이전에 예방 접종을 받았다고 할지라도 항체 검사를 반복적으로 하여 항체가 떨어져 있을 경우 재접종을 하는 것이 권장된다^{11, 30)}.

감염과 함께 종양의 위험성도 증가하는데, 그 중 가장 문제가 되는 것이 PTLD이다. 성인 이식 환자에서보다 소아 환자에게 유병율이 좀 더 높으며²⁸⁾, 원인은 엡스테인바 바이러스 감염에 의한 B cell 계열의 조절되지 않은 증식이다. 대부분은 이식 후 1년 안에, 특히 강력한 면역억제제가 투여될 때 발현한다. 특히 엡스테인바 바이러스 혈청 반응 음성인(EBV sero-negative) 수여자가 엡스테인바 바이러스(EBV) 양성인 공여자에게 신장을 이식 받은 경우, 거대 세포 바이러스 감염(CMV infection)이 합병되어 있는 경우 위험성이 높아진다. 침범하는 장기로는 림프절(33%), 복부(29%), 이식신(11%), 중추신경계(11%), 기타(16%) 순이다³¹⁾. 림프절 종대, 구토, 설사, 두통, 경련 등의 다양한 형태로 발현하고, 이식신에 발병했을 때는 다른 국소 증상 없이 열만 날 수 있으므로, 진찰시 항상 주의 깊은 관찰과 의심이 필요하다²⁷⁾. 주기적으로 혈청 엡스테인바 바이러스(EBV) 농도를 모니터링하고 컴퓨터 단층 촬영(CT) 혹은 PET (positron emission tomography) 등의 영상학적 검사가 진단에 도움이 되지만 확진은 조직 검사이다. 치료로는 면역억제제를 최소화 하는 것과 Rituximab (anti-CD20 antibody), 엡스테인바 바이러스(EBV) 특이 T 세포의 주입, 항암제 등이 있다.

4. 고혈압

이식 후 발생하는 고혈압은 성인에서와 같이 소아 환자에서도

가장 중요한 문제 중 하나이며 여기에는 여러 가지 원인이 작용한다³²⁾. 이식 직후의 고혈압은 혈액량 과다, 고용량의 스테로이드 혹은 급성 거부 반응과 관련이 있다. 만성적인 고혈압은 면역억제제의 부작용, 급성 및 만성 거부 반응, 원발성 사구체 신염의 재발과 신동맥 협착 등이 원인이 된다. 특히 미열을 동반하는 후기 발생 고혈압(late-onset hypertension)은 거부 반응의 초기 징후로서 혈청 크레아티닌(creatinine)의 상승 전에 선행될 수 있으므로 깊은 주의를 요한다. 고혈압의 조절은 이식신의 생존에 매우 중요하며³³⁾ 고지혈증과 더불어 심혈관계 질환의 위험요인이 되므로 철저하게 관리해야 한다³⁴⁾. 치료는 저염분 식이와 칼슘 통로 차단제(calcium-channel blocker), 안지오텐신 변환 효소 억제제(Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) inhibitor), 이뇨제(diuretics) 등의 항고혈압 약제가 있다. 이중 칼슘 통로 차단제는 특히 사이클로스포린(cyclosporine)과 타크로리무스(tacrolimus)의 혈관수축 작용에 상반되는 작용 기전으로 초기 이식단계에서 효과적이고 편리하게 사용할 수 있다³⁵⁾. 안지오텐신 변환 효소 억제제(ACE inhibitor)는 티지에프 베타(TGF- β)와 만성 섬유화를 저지하는 작용을 하며, 특히 단백뇨가 동반된 고혈압 환자에게 효과적이다³⁶⁾. 최근 신이식 환자에서 사용이 증가되고 있으나 신기능의 변화, 혈청 칼륨 수치에 대한 추적 검사가 필요하고, 또한 이식 신동맥 협착이 있는 경우 주의를 요한다. 식이조절과 3가지 이상의 약물에도 반응하지 않는 약제 저항성 고혈압일 경우에는 신동맥 협착 여부를 확인해야 한다.

5. 원발 질환의 재발

원발 질환의 재발로 인한 이식신 소실은 첫 이식의 7%, 재이식의 10%를 차지한다. 이것은 성인 이식과 비교해 볼 때 두 배 이상의 비율로서 소아에서 더 중요한 것을 알 수 있다⁹⁾. 재발 가능성이 있는 질환으로는 국소 분절성 사구체 경화증(FSGS), 비전형적 용혈 요독 증후군(atypical hemolytic uremic syndrome), 막성 증식성 사구체 신염(membranoproliferative glomerulonephritis), IgA 신병증, 베게너 육아종증(Wegeners granulomatosis), 루프스 신염(lupus nephritis) 등이다. 이 중 국소 분절성 사구체 경화증(FSGS)은 이식신 소실의 가장 중요한 원인을 차지한다³⁷⁾. FSGS는 재발 후 이식신 소실까지의 평균 기간은 17개월이며 재발 시에는 심한 단백뇨, 저알부민혈증, 신증후군의 형태를 보일 수 있다. 재발의 위험요인으로는 처음 진단 후 3년 이내에 말기신부전으로 급격히 진행된 경우, 치료에 잘 반응하지 않았을 때, 6세 이후에 신증후군이 발병했을 때, 조직 검사상 메산지움 증식이 있는 경우 등이다³⁸⁾. FSGS를 조기 인식하여 혈장교환술, 고용량의 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor) 등의 치료를 하여 이식신 소실을 막는 것이 중요하며 최근에는 혈장교환술과 Rituximab 치료를 병행하여 좋은 성과를 거둔 보고가 있다³⁹⁾.

6. 성장

만성 신부전 환아에서 성장 부전은 다양한 원인이 작용한다. 부

적절한 영양 공급, 요독성 식욕부진(uremic anorexia), 대사성 산증, 신성 골연화증, 그리고 성장 호르몬-인슐린양 성장 인자(growth hormone-insulin-like growth factor) 축의 장애로 인해 발생한다⁴⁰⁾. 영양 부족과 빈혈, 산증의 교정과 부갑상선 기능 항진증의 예방, 성장 호르몬의 사용 등을 통해 성장을 어느 정도 개선시킬 수 있다. 하지만, 신이식 받을 당시 많은 환아들이 성별과 나이 대비 같은 조건에 있는 일반인에 비해 의미있게 작은 키를 보이고 있다⁴¹⁾. 다행히도 최근 20년간 신이식을 통해 이러한 성장 부전이 호전되는 추세이지만, 여전히 성인 키로의 완전한 따라잡기(full catch-up growth)는 해결해야 할 과제로 남아 있다⁴²⁾. 신이식 후 성장에 관여하는 주된 요소로는 이식 받을 때의 나이, 이식신의 기능 그리고 스테로이드 용량의 세 가지이다⁴³⁾. 6세 이하에서 신이식을 받은 경우 성인 키로의 따라잡기가 가능한 반면, 6세 이상에서는 신이식 후에 성장이 정상화되어도 대부분 동료보다 키가 작다는 결과가 알려져 있다. 신이식 후 성장에 관해서 스테로이드(steroid)를 근간으로 한 그룹보다 스테로이드 회피 프로토콜(steroid-avoidance protocol)을 바탕으로 한 면역억제제 치료 그룹에서 더 성장이 향상된 보고가 있는데, 이는 스테로이드를 소량 혹은 격일(alternate-day)로 사용한 경우 성장 속도가 촉진된다는 것을 입증해 준다. 이식신의 기능과의 관련성에 대해서는 혈청 크레아티닌 상승과 키 제트 스코어(height z-score)는 반비례 관계가 있다는 연구 결과가 알려져 있다^{28, 44)}.

신이식 이후에도 적절한 성장이 이루어 지지 않는 일부 신이식 환자에게 성장 호르몬 치료가 효과적으로 사용되고 있다. NAPRCTS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study)의 최근 보고에서 신이식 환자 중 성장 호르몬 치료를 받은 513명과 그렇지 않은 2,263명을 대상으로 성장 호르몬의 치료 효과와 부작용의 빈도를 비교하였다. 그 결과 성장 호르몬 치료군에서 평균 제트 스코어(z-score)가 의미있게 높았고, 양 그룹간의 이식 신의 기능, 급성 거부 반응의 빈도, 중앙, 뇌압 상승, 무혈관성 괴사와 같은 부작용의 빈도는 차이가 없는 것이 밝혀졌다⁴⁵⁾. 단, 급성 거부 반응의 병력이 있을 때는 호르몬 치료가 급성 거부 반응을 일으키는 위험인자가 된다는 보고^{46, 47)}가 있다. 그러므로 일반적으로는 신이식을 받은 후 1년이 지난 사춘기 전 환아들에게 사춘기 혹은 따라잡기 성장에 도달할 때까지 투여하되 처음 몇 주간은 급성 거부 반응에 대한 관찰이 필요하다.

7. 불순응(Non-Compliance)

불순응은 소아 신이식 환자들의 후기 이식신 소실의 중요한 원인으로 특히 청소년기 환자들에게 가장 비율이 높다⁴⁸⁾. 또한 많은 예에서 만성 거부 반응과 혼동될 수 있기 때문에 더욱 중요성이 크다고 할 수 있다⁴⁹⁾. 면역억제제의 부작용에는 신체 변화와 관련된 것-예를 들어 저신장, 비만, 다모증, 치은 비대증, 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome) 등이 있어 외모에 민감한 청소년들에게는 딜레마로 작용한다. 이를 위해 가능한 한 부작용이 적은 약제를 선택하도록 하며, 이식 전 이런 약제들에 대한 부작용에 대해 미리

설명하고, 환자와 관계를 잘 형성해 놓는 것이 도움이 된다. 이미 불순응의 경험이 있는 환자에게는 진료시 환자에게 직접 불순응에 대한 인식을 시켜서 불순응이 '습관'이 되지 않도록 하는 것이 중요하다. 또한 외상 후 스트레스 장애(posttraumatic stress disorder)와 같은 정신과적 문제를 보이는 환아를 조기 진단하여 치료해 주는 것이 필요하다. 세계보건기구(WHO)의 보고에 따르면 불순응에는 여러 가지 요인이 작용한다고 한다. 요인으로는 사회 경제적 요인, 환자와 관련된 요인, 질병 상태에 관련된 요인, 치료와 관련된 요인, 그리고 건강 관리 체계에 관련된 요인 등이 있다⁴⁸⁾. 따라서 환자와 보호자, 의료진 뿐 아니라 사회 사업가, 코디네이터 등이 협력하여 순응도를 높이는 것이 더욱 효과적이며 이를 통해 이식신 소실의 위험을 막을 수 있다.

결 론

신이식은 말기 신부전증 소아에서 최선의 치료 방법이라고 할 수 있다. 소아의 신이식은 수술 기법의 발전, 면역억제제의 적절한 사용으로 과거에 비하여 환자의 생존율이 크게 증가하였다. 이식 전에 있는 만성 신장 질환 혹은 비뇨기 질환 환자를 볼 때, 소아과 의사로서 이들의 자연경과를 이해하고, 이를 통하여 적절한 시점에서 환아가 이식을 받을 수 있도록 하는 것이 중요하다고 하겠다. 또한 소아 만성 신부전의 원인 중 비뇨기과적 질환이 상당한 비율을 차지하므로 소아에서 조기 진단 및 치료로 신부전을 방지할 수 있는 질환에 대해서는 더욱 관심을 가져야 할 것이다. 또한 환자에게 적절한 예방 접종을 실시하여 이식 후 소아에게 특히 유병율이 높은 감염의 위험을 줄이므로 환자의 장기적인 예후 향상에 도움이 되도록 하여야 하겠다. 이식 후의 문제로는 만성 이식신 신병증을 일으킬 수 있는 조절 가능한 위험 요인을 적극적으로 조절해 주며, 면역억제제의 적절한 사용을 통해 거부 반응의 위험을 높이지 않으면서, 또한 장기간의 면역 억제제 사용으로 인해 초래될 수 있는 성장 장애, 감염과 악성 신생물의 발생, 불순응 등을 예방하는 것이 중요하겠다. 이를 통해 이식의 단기적 생존율의 향상 뿐 아니라 장기적인 예후를 높이고 정상적인 성인으로 순조롭게 이행되도록 하는 것이 소아 신이식의 목표라고 하겠다.

References

- Goldstein SL, Graham N, Burwinkle T, Warady B, Farrah R, Varni JW. Health-related quality of life in pediatric patients with ESRD. *Pediatr Nephrol* 2006;21:846-50.
- Torkaman M, Khalili-Matin-Zadeh Z, Azizabadi-Farahani M, Moghani-Lankarani M, Assari S, Pourfarziani V, et al. Outcome of living kidney transplant: Pediatric in comparison to adults. *Transplant Proc* 2007;39:1088-90.
- Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the transplant registry: The 2006 annual report of the north american pediatric renal trials and collaborative studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 2007;11:366-73.
- Kim PK. Renal transplantation in Korean children: cooperative study. *J Korean Soc Transplant* 1997;11:217-24.
- Kim KH, Yae SJ, Kim JS, Kwon TG, Chung SK. Clinical Experience of 27 Pediatric Renal Transplantation at a Single Center. *Korean J Urol* 2007;48:72-6.
- Kim SJ, Jung IM, Jung SE, Kim MY, Lee TS, Ha JW, et al. Experience with 129 Pediatric (<21 yr) Kidney Transplantations. *J Korean Surg Soc* 1999;56:886-97.
- Lee SY, Han H, Park YS, Han DJ. Clinical Experience of 60 Pediatric Renal Transplantations at a Single Center. *Korean J Pediatr* 2004;47:55-65.
- Scandling JD. Kidney transplant candidate evaluation. *Semin Dial* 2005;18:487-94.
- Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, Jungraithmayr T, Koch-Nogueira P, Ranchin B, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2097-108.
- Pourfarziani V, Ramezani MB, Taheri S, Izadi M, Einollahi B. Immunogenicity of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients and hemodialysis patients: A comparative controlled trial. *Ann Transplant* 2008;13:43-7.
- Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, Hesley TM, West DJ, Chan IS, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002;40:365-72.
- Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure: A practical approach. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1334-9.
- Neu AM, Fivush BA. Recommended immunization practices for pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1998;2:263-9.
- Barril G, Teruel JL. Vaccination scheme in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia* 2008;28 Suppl 3:95-9.
- Alam S, Sheldon C. Urological issues in pediatric renal transplantation. *Curr Opin Urol* 2008;18:413-8.
- Rigamonti W, Capizzi A, Zacchello G, Capizzi V, Zanon GF, Montini G, et al. Kidney transplantation into bladder augmentation or urinary diversion: Long-term results. *Transplantation* 2005;80:1435-40.
- Shoma AM, Eraky I, El-Kappany HA. Pretransplant native nephrectomy in patients with end-stage renal failure: Assessment of the role of laparoscopy. *Urology* 2003;61:915-20.
- Li C, Yang CW. The pathogenesis and treatment of chronic allograft nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:513-9.
- Sezer S, Ozdemir FN, Agca E, Colak T, Arat Z, Haberal M. Assessment of risk factors for chronic allograft nephropathy in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2003;35:2634-6.
- Tonshoff B, Hocker B. Treatment strategies in pediatric solid organ transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *Pediatr Transplant* 2006;10:721-9.
- McGraw ME, Haka-Ikse K. Neurologic-developmental sequelae of chronic renal failure in infancy. *J Pediatr* 1985;106:579-83.
- Rotundo A, Nevins TE, Lipton M, Lockman LA, Mauer SM, Michael AF. Progressive encephalopathy in children with chronic renal insufficiency in infancy. *Kidney Int* 1982;21:486-91.
- Elzouki A, Carroll J, Butinar D, Moosa A. Improved neurological outcome in children with chronic renal disease from infancy. *Pediatr Nephrol* 1994;8:205-10.

- 24) Qvist E, Jalanko H, Holmberg C. Psychosocial adaptation after solid organ transplantation in children. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1505–19.
- 25) Brouhard BH, Donaldson LA, Lawry KW, McGowan KR, Drotar D, Davis I, et al. Cognitive functioning in children on dialysis and post-transplantation. *Pediatr Transplant* 2000;4:261–7.
- 26) Chavers BM, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ. Infection-related hospitalization rates in pediatric versus adult patients with end-stage renal disease in the united states. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:952–9.
- 27) Dharnidharka VR, Harmon WE. Management of pediatric postrenal transplantation infections. *Semin Nephrol* 2001;21:521–31.
- 28) Neu AM. Special issues in pediatric kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13:62–9.
- 29) Succi RC, Farhat CK. Vaccination in special situations. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:S91–100.
- 30) Bouts AH, Davin JC, Krediet RT, van der Weel MB, Schroder CH, Monnens L, et al. Immunoglobulins in chronic renal failure of childhood: Effects of dialysis modalities. *Kidney Int* 2000;58:629–37.
- 31) Dharnidharka VR, Araya CE. Post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Nephrol* 2009;24:731–6.
- 32) Baluarte HJ, Gruskin AB, Ingelfinger JR, Stablein D, Tejani A. Analysis of hypertension in children post renal transplantation – a report of the north american pediatric renal transplant cooperative study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol* 1994;8:570–3.
- 33) Mitsnefes MM, Khoury PR, McEnery PT. Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. *J Pediatr* 2003;143:98–103.
- 34) Raiss Jalali GA, Fazlzadeh A, Mehdizadeh AR. Effect of hypertension on transplant kidney function: Three year of follow-up. *Transplant Proc* 2007;39:941–2.
- 35) Ahmed K, Michael B, Burke JF, Jr. Effects of isradipine on renal hemodynamics in renal transplant patients treated with cyclosporine. *Clin Nephrol* 1997;48:307–10.
- 36) Premasathian NC, Muehrer R, Brazy PC, Pirsch JD, Becker BN. Blood pressure control in kidney transplantation: Therapeutic implications. *J Hum Hypertens* 2004;18:871–7.
- 37) Baum MA. Outcomes after renal transplantation for FSGS in children. *Pediatr Transplant* 2004;8:329–33.
- 38) Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:496–502.
- 39) Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: Outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009;87:1232–9.
- 40) Mehls O, Ritz E. Skeletal growth in experimental uremia. *Kidney Int Suppl* 1983;15:S53–62.
- 41) Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic kidney disease: Analysis of NAPRTCS database. *Pediatr Nephrol* 2006;21:793–9.
- 42) Nissel R, Brazda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int* 2004;66:792–800.
- 43) Fine RN, Ho M, Tejani A, North American Pediatric Renal Trasplant Cooperative Study (NAPRTCS). The contribution of renal transplantation to final adult height: A report of the north american pediatric renal transplant cooperative study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol* 2001;16:951–6.
- 44) Fine RN. Management of growth retardation in pediatric recipients of renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:318–24.
- 45) Fine RN, Stablein D. Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: A report of the NAPRTCS transplant registry. *Pediatr Nephrol* 2005;20:404–8.
- 46) Guest G, Berard E, Crosnier H, Chevallier T, Rappaport R, Broyer M. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. french society of pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1998;12:437–46.
- 47) Benfield MR. Current status of kidney transplant: Update 2003. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1301–34.
- 48) Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: Non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005;9:381–90.
- 49) Gaston RS, Hudson SL, Ward M, Jones P, Macon R. Late renal allograft loss: Noncompliance masquerading as chronic rejection. *Transplant Proc* 1999;31:21S–3S.