



신장 이식과 허혈 조건화: 과거, 현재, 미래

정 훈

경북대학교 의과대학 마취통증의학과

Kidney transplantation and ischemic conditioning: past, present and future perspectives

Hoon Jung

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Received November 1, 2017
Revised 1st, November 15, 2017
2nd, November 30, 2017
3rd, December 13, 2017
4th, December 14, 2017
Accepted December 14, 2017

Corresponding author

Hoon Jung, M.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, 807 Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea
Tel: 82-53-200-2166
Fax: 82-53-200-2027
E-mail: wing2392@naver.com
ORCID
<http://orcid.org/0000-0003-2488-5221>

Kidney transplantation is one of the treatments for the end-stage renal disease for various reasons. Ischemia-reperfusion injury (IRI) is an important mechanism of injury associated with acute rejection, delayed graft function, late graft failure, and graft loss in renal transplantation. Ischemic conditioning, which applies brief ischemia and reperfusion before, during, or after IRI is one of the protecting IRI strategies. Although animal studies have demonstrated the efficacy of IRI, the translation into beneficial clinical outcomes to humans is still controversial. By investigating the usefulness of ischemic conditioning in kidney transplantation in the present work, we aim to review overall ischemic conditioning and desire to predict the future of ischemic conditioning.

Key Words: Ischemia-reperfusion injury, Ischemic conditioning, Kidney, Transplantation.

서 론

허혈/재관류 손상은, 조직이나 장기로 혈류가 공급되지 않는 허혈 손상과 허혈 상태에서 혈류가 공급된 후 발생하는 재관류 손상의 연속된 복합 결과이다. 조직이나 장기에 허혈이 발생하면 손상을 피할 수 없고, 이것은 재관류가 이루어지는 시간에 따라 그 범위나 손상 정도가 결정된다. 허혈 시간이 길어지면 비가역적인 손상이 발생하고 재관류가 이루어져도 재관류에 의해 심각한 손상을 받을 수 있다. 신장 이식은 다양한 질환으로 야기된 말기 신장 질환의 치료법이다. 허혈/재관류 손상은 이식 수술에 있어 중요한 요소로서, 급성 거부 반응의 증가, 일차 비기능 이식편(primary non-function graft), 지연 이식편 기능(delayed graft function), 후기 이식편 부전(late graft failure), 이식편 손실(graft loss)과 관련이 있다[1-3]. 심지어 생체 신장 이식에서 온허혈시간(warm ischemic time)의 작은 증가가 이식편 부

전과 사망률에 영향을 주기도 한다[4]. 그러므로 이식에 있어 허혈/재관류 손상을 줄이는 방법이 이식의 성패를 결정짓는 중요한 치료인 것이다.

1986년 Murry 등[5]이 처음으로 허혈 전 조건화(ischemic preconditioning)를 언급하였다. 짧은 허혈, 재관류를 심근에 적용시킨 이 방법은 역설적으로 급성 심근경색으로부터 심장을 보호하였다. 허혈 조건화(ischemic conditioning)는 특정 조직이나 장기를 보호하는 내인성 치료 전략으로, 크게 2가지로 구분할 수 있다. (1) 그 조직이나 장기에 직접 적용하는 방법인 허혈 전 조건화와 허혈 후 조건화(ischemic postconditioning), (2) 다른 조직이나 장기에 적용하는 간접적인 방법인 원격 허혈 전 조건화, 원격 허혈 중 조건화(remote ischemic preconditioning), 원격 허혈 후 조건화가 있다(Fig. 1). 이런 허혈 조건화는 안전하고, 저렴한 시술로 알려져 있다.

본 중설에서는 신장 이식에서 허혈 조건화의 유용성에 대한

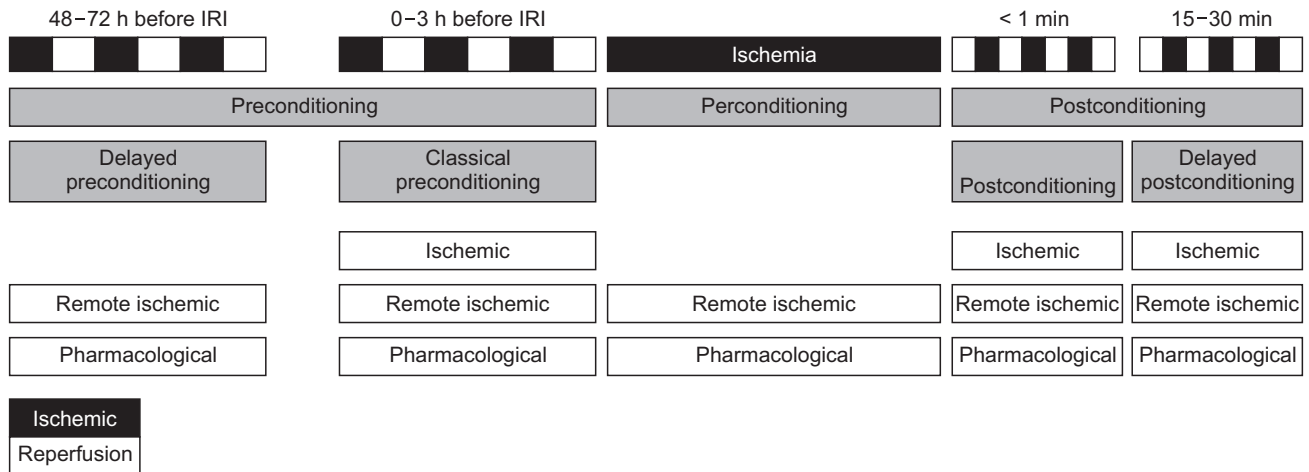


Fig. 1. Ischemic conditioning. IRI: ischemia-reperfusion injury.

고찰을 위해, 신장 이식에서의 허혈/재관류 손상의 기전, 동물 실험의 결과, 허혈 조건화의 적용 방법에 따른 분류를 확인하고, 마지막으로 인간 신장 이식에서 허혈 조건화에 대한 연구 결과들을(Table 1) 검토하여 앞으로의 전망에 대해 기술하고자 한다.

신장 이식 중 허혈/재관류 손상의 기전

허혈 손상의 기전은 산소 결핍, ATP 부족, 혐기성 대사(anaerobic metabolism), 리소좀 불안정(lysosomal destabilization), 미토콘드리아 투과성 변화, 세포 이온 항상성 변화, 세포 사로 요약해 볼 수 있고, 재관류 손상에는 활성 산소종(reactive oxygen species)과 활성 질소종(reactive nitrogen species)이 관여하는 조직 손상과 염증 반응이 영향을 미친다[6,7]. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) 활성화로 염증 반응이 발생하고, 또한 3가지 모든 보체 경로(complement pathway)가 활성화되고 보체(complement)와 toll-like receptors (TLRs) 신호 전달 체계의 혼선(crosstalk)이 신장 이식 허혈/재관류 손상에 영향을 미친다 [8,9]. 신장 이식에서 이식 전 산화 스트레스가 보체 C3를 활성화시키고 TLRs 상향 조절시켜 이식 후 결과에 악영향을 준다[8].

이식을 시행할 때 허혈/재관류 손상은 필연적으로 발생할 수밖에 없다. 그래서 장기의 배정 단계에서부터 이식이 진행되는 단계까지 모든 과정에서 허혈/재관류 손상을 줄이기 위한 노력이 이루어지고 있다. 저온허혈 시간(cold ischemia time)을 줄이기 위해 장기 배정에 주의를 기울이고, 장기의 저온 유지와 관류액을 연구하고, 온허혈 시간을 줄이기 위해 최선을 다 하고 있다. 장기의 운반이나 관류액의 발전 등을 제외하고 수술실에서 시도해볼 수 있는 허혈/재관류 손상을 최소화시키는 방법 중 하나가 허혈 조건화이다.

동물 실험

동물 실험에서는 허혈 전 조건화가 신장 이식에 유용하다고 알려져 있다[10,11]. 하지만 이 결과를 인간에게 적용할 수 있을지는 의문이다. 아직 기전이 완벽하게 밝혀지지 않은 상황에서 인간에게 적용시키는 것에 대한 문제나 동반 질환, 복용 중인 약, 나이 등 많은 변수에 대한 검증이 부족하기 때문이다. Mastitskaya 등[12]은 쥐를 대상으로 원격 허혈 전 조건화가 허혈/재관류 손상을 감소시켰지만, 미주 신경(vagus nerve)의 후 위가지(posterior gastric branch)를 절단하였을 때는 그 효과가 없어짐을 확인하였다. 즉 원격 허혈 전 조건화의 순환 물질(circulating factor)이 미주 신경 후위가지의 신경 지배를 받는 내장 기관에 의해 생성되고 체순환으로 분비된다는 것이다. 흔히 마취에 사용되는 프로포폴(propofol)은, 보호 기전의 신호 전달에 중요한 역할을 담당하는 미주 신경 절전 신경세포(vagal preganglionic neurons)와 자율 반사 경로(autonomic reflex pathway)를 억제시키고[13], 나이가 들거나 동반 질환이 있을 경우에도 부교감신경 작용이 감소될 수 있다[12]. 실제 신장 이식 수술에서 허혈 조건화의 효과가 제한될 수 있다는 임상적 의미를 갖는 내용이다.

허혈 조건화의 분류

허혈 조건화는 그 조직이나 장기에 직접 적용하는 방법인 허혈 조건화와 다른 조직이나 장기에 적용하는 간접적인 방법인 원격 허혈 조건화로 크게 분류되며 허혈 조건화를 적용하는 시점에 따라 또 분류될 수 있다[14] (Fig. 1). 허혈/재관류 손상 발생 3시간 이내에 짧은 허혈/재관류를 적용하는 고전적인(classical) 허혈 전 조건화와 48-72시간 이내에 적용하는 지연

Table 1. Clinical Trials in Ischemic Conditioning in Kidney Transplantation

Type	First author	Year	Study design	No. of patients (experimental/control)	Donor	Treated group	Conditioning protocol	RIPC cycle, cycle (ischemia + reperfusion [min])	RIPC site	Pressure (mmHg)	Results
IPostC	van den Akker [38]	2014	Open-label, pilot study	20/40 (historical controls)	DCD	Recipient	Immediately after reperfusion	3 (1 + 1)	External iliac artery		No effect of reduced DGF or better renal function
RIPC	Chen [39]	2013	RCT	No RIPC 20 RIPC on donor 20 RIPC on recipient 20	Living	No RIPC Donor Recipient		3 (5 + 5)	Thigh	300	No effect on creatinine, NGAL, SOD, MDA in plasma No effect on urine volume, RBP, NAG in urine
RIPC	MacAllister [40]	2015	RCT	Early RIPC 102 Late RIPC 103 Dual RIPC 102 No RIPC 99	Living	Donor and recipient (same allocation) Dual RIPC (early and late RIPC) No RIPC	Early RIPC (immediately before surgery) Late RIPC (24 hours before surgery) Dual RIPC (early and late RIPC)	4 (5 + 5)	Arm	SBP + 40	Early RIPC - no effect on iohexol GFR at 1 year, ↑ eGFR at 3 and 12 months Late RIPC - no effect
RIPerC	Wu [43]	2014	RCT	24/24	DCD	Recipient	2 cycles: end-to-side anastomosis of the graft vein to the external iliac vein 1 cycle: end-to-side anastomosis of the graft artery to the external iliac artery	3 (5 + 5)	External iliac artery		Effect on early recovery of renal function (↓ creatinine at 12 h, 1–14 days, ↑ eGFR at 12 h, 1–14 days, ↓ urine NGAL at 12 h, 24 h)
RIPerC	Nicholson [44]	2015	RCT	40/40	Living	Recipient	Before reperfusion	4 (5 + 5)	Thigh	200 or SBP + 25	No effect on eGFR, creatinine at 1 or 3 months
RIPerC	Krogstrup [45]	2017	RCT	109/113	DBD, DCD	Recipient	Before reperfusion	4 (5 + 5)	Thigh	250	No effect on time to 50% decrease in baseline creatinine
RIPostC	Kim [46]	2014	Randomized	30/30	Living	Recipient	Immediately after reperfusion	3 (5 + 5)	Arm	300	No effect on creatinine or eGFR thereafter, the incidence of graft dysfunction, or complication rates ↓ time to 50% decrease in baseline creatinine ↑ number of patients whose creatinine fell by 50% within 24 h

RIPC: remote ischemic preconditioning, IPostC: ischemic postconditioning, RIPerC: remote ischemic perconditioning, RIPostC: remote ischemic postconditioning, RCT: randomized controlled trial, DCD: donation after cardiac death or donation after circulatory death, DBD: donation after brain death, SBP: systolic blood pressure, DGF: delayed graft function, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, SOD: superoxide dismutase, MDA: malondialdehyde, RBP: retinol binding protein, NAG: N-acetyl-D-glucosaminidase, eGFR: estimated glomerular filtration rate.

된(delayed) 허혈 전 조건화가 있다. 또 재관류 이후에 적용하는 허혈 후 조건화가 있다. 허혈 후 조건화는 재관류 1분 이내에 적용하는 것이 효과적이고, 지연된 허혈 후 조건화는 15-30분까지 효과가 있다는 전임상 단계의 보고는 있지만, 임상 보고는 아직 없다[14].

기억해야 할 것은, 허혈 전 조건화는 세포사를 차단시키는 것이 아니라 지연시키는 것이기에, 빠른 재관류가 여전히 우선적 치료법이다[5].

허혈 조건화(ischemic conditioning)

허혈 전 조건화(ischemic preconditioning)

허혈 전 조건화는 생체에서 일어나는 고유한 반응으로, 치명적이지 않은 짧은 허혈/재관류를 통해 그 후에 있을 허혈/재관류 손상으로부터 생체를 보호한다. 이 현상은 1986년 Murry 등[5]이 처음으로 소개하였고, 그 후 많은 연구들이 진행되었다. Murry 등[5]은 개를 대상으로, 회선관상동맥(circumflex coronary artery)에 5분 허혈과 5분 재관류를 4차례 반복하였더니 그 후 가해진 허혈/재관류 손상으로 부터 심근경색 범위를 의미 있게 줄일 수 있었고 그 효과는 다른 약제들과 비교하여 우수하였다[15]. 또한, 설치류, 닭, 개, 돼지, 양 등을 대상으로 한 연구에서도 같은 결과를 확인하였다[15].

허혈 후 조건화(ischemic postconditioning)

허혈 전 조건화의 가장 중요한 단점은 허혈/재관류 손상이 발생하기 전에 처치를 해야 한다는 것이다. 실제 급성 심근경색이나 외상으로 인한 허혈이 발생한 경우 임상 적용이 불가능하다. 이것을 극복하고자 고안한 하나의 방법이 허혈 후 조건화이다. 재관류 시에 단계적인 재관류를 적용하는 방법이다. 1986년 “Gentle reperfusion,” 1997년 “Gradual reperfusion”이라는 용어로 처음 소개되고[16,17], 1996년 “허혈 후 조건화”라는 용어를 처음 사용하였다[18]. 2003년 Zhao 등[19]은 개를 대상으로 좌하행관상동맥에 허혈(60분)/재관류(3시간) 손상을 주고, 재관류 시에 30초 재관류와 30초 허혈을 3차례 반복하였더니 허혈 전 조건화와 유사한 결과를 얻었다. 하지만 설치류, 토끼, 돼지, 인간 등을 대상으로 한 연구에서 허혈 전 조건화 효과보다 못하다는 결과도 발표되었다[20-24].

원격 허혈 조건화(remote ischemic conditioning)

허혈 조건화는 중요한 결함이 있다. 보호하려는 장기에 직접 처치를 해야 한다는 것이다. 이것은 항상 가능하지는 않다. 그래

서 고안한 방법이 원격 허혈 조건화이다.

원격 허혈 전 조건화(remote ischemic preconditioning)

원격 허혈 전 조건화는 보호하려는 장기가 아닌 다른 장기에 허혈 전 조건화를 적용하는 방법이다. 비침습적이고, 보호하려는 장기에 직접 처치를 하지 않아 안전하고, 저렴한 기술이다. 1993년 Przyklenk 등[25]이 이 현상을 발표하였다. 개를 대상으로, 회선관상동맥에 5분 허혈과 5분 재관류를 4차례 반복하였더니 그 후 좌전하행관상동맥에 가해진 허혈(1시간)/재관류(4.5시간) 손상을 감소시킬 수 있었다. Takaoka 등[26]과 Gho 등[27]은 신장과 소장에 원격 허혈 전 조건화를 적용하여 심근경색의 크기가 감소함을 확인하였다. 그 후 뇌, 신장, 간, 근육에 보호 효과를 확인한 많은 연구들이 진행되었다[28-30]. 인간에게 혈압계를 이용하여 상지에 200 mmHg으로 5분 허혈과 5분 재관류를 3차례 반복하는 비침습적 방법으로 원격 허혈 전 조건화를 적용한 연구도 있다[28].

원격 허혈 중 조건화(remote ischemic preconditioning)

보호하려는 장기의 허혈 중 다른 장기에 허혈 조건화를 적용하는 방법이다.

원격 허혈 후 조건화(remote ischemic postconditioning)

보호하려는 장기의 재관류 시에 다른 장기에 허혈 조건화를 적용하는 방법이다.

신장 이식에서 허혈 조건화의 방어 기전

허혈 전 조건화를 적용하면 autacoid나 인자(factor)가 생성되어 허혈/재관류 손상을 막기 위한 신호가 전파되기 시작한다[8]. 이 기전은 명확하게 밝혀져 있지는 않지만, 체액성(humoral)과 신경성(neurological) 요소가 알려져 있고 이것들은 순차적으로 혹은 동시에 작용한다[12,31,32].

전달 가능한 전 조건화 인자를 생성하고 그것을 전신 순환으로 방출하는데 원격 장기의 감각 신경 자극 전달(sensory innervation)이 필요하고, 이것이 원격 허혈 조건화의 기전으로 알려져 있다[12,32,33]. 그 기전에는 adenosine [34], nitric oxide [35] 같은 autacoid 분비, innate immunity 활성화[36], reperfusion injury salvage kinase (RISK) pathway 활성화, mitochondrial permeability transition pore (mPTP) 억제 [37]가 관여한다. 허혈/재관류 손상에서 유발된 염증 반응의 감소와 그에 따른 면역 후유증의 감소는 이식의 결과를 향상시킬

것으로 기대된다[8].

신장 이식에서의 허혈 조건화

허혈 전 조건화와 허혈 중 조건화(ischemic preconditioning and ischemic perconditioning)

인간 신장 이식에서 허혈 전 조건화의 효과를 확인한 연구는 찾아보기 어렵고, 허혈 중 조건화는 성립될 수 없다.

허혈 후 조건화(ischemic postconditioning)

2014년 van den Akker 등[38]은 20명 순환정지 후 신장 이식을 대상으로 허혈 후 조건화에 대한 예비 연구(pilot study)를 발표했다. 인간 신장 이식에 허혈 후 조건화를 검증한 첫 연구였다. 1차 결과는 심각한 부작용 비율이고, 2차 결과는 이식 3개월 후 지연 이식편 기능 비율과 신장 기능이었다. 실험군에는 이식 장기 재관류 직후, 1분 허혈과 1분 재관류를 3차례 반복하였다. 실험군에서 공여자 나이와 creatinine이 높았고, 이 군에서 지연 이식편 기능이 더 많이 관찰되었다. 이식 3개월 후 creatinine은 차이가 없었다. 한 환자에서 정맥 손상이 보고되었지만 심각한 부작용은 아닌 것으로 판단해 허혈 후 조건화는 안전하다고 저자들은 주장하고 있다. 하지만 이것은 간과해서는 안 될 부분이다.

허혈 후 조건화 역시 표본의 크기나 성과를 볼 때 더 많은 연구가 진행되어야 할 분야이고, 보호하려는 장기에 직접 처치를 해야 한다는 점에서 원격 조건화와 달리 더 많은 주의와 노력이 필요할 것이다.

원격 허혈 전 조건화(remote ischemic preconditioning)

2013년 Chen 등[39]은 60명 생체 신장 이식을 대상으로 원격 허혈 전 조건화에 대한 letter를 발표했다. 원격 허혈 전 조건화를 공여자에게 적용한 군, 수혜자에게 적용한 군, 적용하지 않은 군으로 나누고 300 mmHg 압력의 터니켓을 하지에 적용하였다. 3군간 소변량, creatinine, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), 소변 retinol binding protein (RBP), 소변 N-acetyl-D-glucosaminidase (NAG)에 차이가 없었다. 하지만 저자들도 샘플 크기와 검증력(power)이 부족함을 언급하였다.

2015년 “UK National Institution for Health Research Efficiency and Mechanism Programme”에서는 406명 생체 신장 이식을 대상으로 원격 허혈 전 조건화에 대한 “Renal protection against ischemia reperfusion in transplantation

(REPAIR)” 연구서(monograph)를 발표했다[40]. 원격 허혈 전 조건화를 (1) 수술 직전에 적용한 군, (2) 수술 24시간 전에 적용한 군, (3) 직전과 24시간 전에 모두 적용한 군, (4) 적용하지 않은 군으로 나누었다. 5분 허혈과 5분 재관류를 4차례 상지에 수축기 혈압보다 40 mmHg 높게 적용하였다. 수술 직전 적용한 군에서는 1차 결과(primary outcome)인 12개월 후 iohexol glomerular filtration rate (GFR)이 향상되는 추세를 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다(대조군 55.9 vs. 직전 실험군 58.3, adjusted difference: 3.08, 95% CI: -0.89-7.04, P = 0.128). 하지만 수술 직전 적용한 군에서 3개월, 12개월 후 estimated GFR (eGFR)은 의미있는 향상을 확인하였다(3개월 후: 대조군 54.2 vs. 직전 실험군 58.5, adjusted difference: 4.99, 95% CI: 1.69-8.29, P = 0.003; 12개월 후: 대조군 60.7 vs. 직전 실험군 64.8, adjusted difference: 4.98, 95% CI: 1.13-8.93; P = 0.011). 수술 24시간 전에 적용한 방법은 효과가 없었다. 표본 크기(406명)가 크고 무작위 비교 연구 방법을 이용한 연구이며, 공여자와 수혜자 모두에게 처치를 하였다는 것과 허혈 전 조건화의 전달 체계에 영향을 줄 수 있는 마취제 사용 전에 처치를 하였다는 점에서 이 연구는 중요한 의미를 갖는다.

또한 원격 허혈 전 조건화가 심장에 효과가 없다는 최근 연구 발표[41,42]는, 미주 신경 절전 신경세포 활동과 자율 신경 반사 경로를 억제하는 것으로 알려진 propofol의 영향일 수도 있다는 주장을 한 Veighey와 MacAllister [8]의 발표에도 주목할 필요가 있다.

원격 허혈 중 조건화(remote ischemic perconditioning)

2014년 Wu 등[43]은 48명 심정지 후 신장 이식을 대상으로 원격 허혈 중 조건화에 대한 무작위 비교 연구를 발표하였다. 같은 공여자에게 신장을 받은 수혜자를 짝을 지어 실험군과 대조군으로 할당하였다. 실험군에서는 외장골 동맥(external iliac artery)을 노출시켜 5분 허혈과 5분 재관류를 3차례 반복하였다. 2번은 정맥을 문합하는 동안, 1번은 동맥을 문합하는 동안 시행하였다. 실험군에서 12시간과 1-14일에 creatinine은 감소, eGFR은 증가하였고, 12시간과 24시간에 소변 NGAL은 감소하여, 원격 허혈 중 조건화가 신기능의 조기 회복에 도움이 됨을 확인하였다. 하지만 3번째 외장골 동맥 허혈 시간이 이식 장기 문합 때문에 10.4 ± 1.4 분으로 부정확했음을 제한점으로 언급하고 있다.

2015년 Nicholson 등[44]은 80명 생체 신장 이식을 대상으로 원격 허혈 중 조건화에 대한 무작위 비교 연구를 발표했다. 실험군에는 이식 장기 재관류 전, 하지에 200 mmHg 압력으로 5분 허혈과 5분 재관류를 4차례 반복하였다. 이식 후 1개월과 3개월에 측정된 eGFR, creatinine을 비교한 결과, 신장 기능 향상에

는 차이가 없었다.

2017년 Krogstrup 등[45]은 225명 뇌사자 신장 이식을 대상으로 원격 허혈 중 조건화에 대한 무작위 비교 연구를 발표했다. 실험군에는 이식 장기 재관류 전, 하지에 250 mmHg 압력으로 5분 허혈과 5분 재관류를 4차례 반복하였다. 1차 결과(기준치 혈중 creatinine이 50% 감소하는데 걸린 시간)는 실험군 122시간(95% CI, 98-151), 대조군 112시간(95% CI, 91-139), $P = 0.58$, 이식 첫 주에 투석을 받은 환자도 실험군 33%, 대조군 35%, $P = 0.71$ 로 이식 후 이식 장기의 회복에 걸린 시간은 차이가 없었다.

신장 이식에서의 원격 허혈 중 조건화의 효과는 Wu 등[43]의 연구에서 초기 신기능 회복에 효과가 있었지만 표본 크기가 48명으로 아직 미흡하다. 또한 Nicholson 등[44]과 Krogstrup 등[45]의 연구에서도 뚜렷한 성과를 보이지 못하고 있다.

원격 허혈 후 조건화 (remote ischemic postconditioning)

2014년 Kim 등[46]은 60명 생체 신장 이식을 대상으로 원격 허혈 후 조건화에 대한 무작위 연구를 발표했다. 실험군에는 이식 장기 재관류 직후, 상지에 5분 허혈과 5분 재관류를 3차례 반복하였다. 실험군에서 24시간 이내 이식 장기의 회복은 빨랐지만, 그 후 이식 장기 기능이나 합병증 발생률에서는 차이가 없었다.

원격 허혈 후 조건화에 대한 연구도 부족한 실정이다. 초기 회복에는 장점을 보이는 듯하나 그 외 다른 성과를 보여주지 못하였다. 큰 규모의 연구가 진행되어 보호 효과가 확인된다면, 허혈 전이나 중 조건화보다 실제 임상 상황에서 더 많이 활용 가능한 치료가 될 것이다.

결 론

허혈 조건화는 안전하면서도 저렴한 방법이고, 원격 허혈 조건화는 이것과 더불어 비침습적이며 보호하려는 장기에 직접 처치를 하지 않아도 되는 방법이다. 동물 실험에서 좋은 결과들을 확인하였으나, 인간에게도 기대하는 결과를 이끌어낼 수 있을 것이라는 확신은 아직 시기 상조이다. 지금까지 발표된 연구에서는 가능성은 보이지만 명확히 확인된 결과가 없다는 점, 신호 전달 체계와 그에 관여하는 물질들을 비롯하여 그 기전에 대해 일부 밝혀지고 있지만, 정확히 모르는 상황, 마취, 동반 질환, 고령 등의 교란 인자(confounding factor)를 조절하지 못하는 등의 문제점을 극복해야 한다.

요약하면, 허혈 조건화는 동물을 대상으로 한 신장 이식 모델에서 유망한 효과를 확인하였으나, 이 성과를 인간에게 적용할 수 있는지는 아직 의문이다. 하지만 허혈 조건화가 허혈/재관류

손상을 줄일 수 있는 안전한 방법이라는 점, 메타 분석[47]에서 도출한 인간 신장 이식에서의 신장 보호 효과 가능성, 신장 이식 생존율을 향상시킬 수도 있다는 고무적인 결과들이 있다. 앞으로 허혈 조건화의 정확한 기전에 대한 연구와 더불어, 인간 대상의 신장 이식에서 허혈 조건화의 유효성과 안정성에 관한 더 잘 설계되고 표본 크기가 큰 무작위 비교 연구가 필요하다.

REFERENCES

- Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76: 798-802.
- Bogetti D, Sankary HN, Jarzembowski TM, Manzelli A, Knight PS, Thielke J, et al. Thymoglobulin induction protects liver allografts from ischemia/reperfusion injury. *Clin Transplant* 2005; 19: 507-11.
- Mehrahi A, Mood ZA, Sadeghi M, Schmied BM, Müller SA, Welsch T, et al. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 8: viii54-viii60.
- Tennankore KK, Kim SJ, Alwayn IP, Kiberd BA. Prolonged warm ischemia time is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation. *Kidney Int* 2016; 89: 648-58.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
- Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J Transplant* 2015; 5: 52-67.
- de Groot H, Rauen U. Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks: a review. *Transplant Proc* 2007; 39: 481-4.
- Veighey K, MacAllister R. Ischemic conditioning in kidney transplantation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22: 330-6.
- Damman J, Daha MR, van Son WJ, Leuvenink HG, Ploeg RJ, Seelen MA. Crosstalk between complement and Toll-like receptor activation in relation to donor brain death and renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Transplant* 2011; 11: 660-9.
- Torras J, Herrero-Fresneda I, Lloberas N, Riera M, Ma Cruzado J, Ma Grinyó J. Promising effects of ischemic preconditioning in renal transplantation. *Kidney Int* 2002; 61: 2218-27.
- Soendergaard P, Krogstrup NV, Secher NG, Ravlo K, Keller AK, Toennesen E, et al. Improved GFR and renal plasma perfusion following remote ischaemic conditioning in a porcine kidney transplantation model. *Transpl Int* 2012; 25: 1002-12.

12. Mastitskaya S, Basalay M, Hosford PS, Ramage AG, Gourine A, Gourine AV. Identifying the source of a humoral factor of remote (Pre)conditioning cardioprotection. *PLoS One* 2016; 11: e0150108.
13. Wang X, Huang ZG, Gold A, Bouairi E, Evans C, Andresen MC, et al. Propofol modulates gamma-aminobutyric acid-mediated inhibitory neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Anesthesiology* 2004; 100: 1198-205.
14. Hausenloy DJ, Yellon DM. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 193-209.
15. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003; 83: 1113-51.
16. Okamoto F, Allen BS, Buckberg GD, Bugyi H, Leaf J. Reperfusion conditions: importance of ensuring gentle versus sudden reperfusion during relief of coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 613-20.
17. Sato H, Jordan JE, Zhao ZQ, Sarvotham SS, Vinten-Johansen J. Gradual reperfusion reduces infarct size and endothelial injury but augments neutrophil accumulation. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1099-107.
18. Na HS, Kim YI, Yoon YW, Han HC, Nahm SH, Hong SK. Ventricular premature beat-driven intermittent restoration of coronary blood flow reduces the incidence of reperfusion-induced ventricular fibrillation in a cat model of regional ischemia. *Am Heart J* 1996; 132: 78-83.
19. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic preconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H579-88.
20. Hausenloy DJ. Cardioprotection techniques: preconditioning, postconditioning and remote conditioning (basic science). *Curr Pharm Des* 2013; 19: 4544-63.
21. Bulluck H, Hausenloy DJ. Ischaemic conditioning: are we there yet? *Heart* 2015; 101: 1067-77.
22. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res* 2015; 116: 674-99.
23. Tsang A, Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial postconditioning: reperfusion injury revisited. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H2-7.
24. Shi W, Vinten-Johansen J. Endogenous cardioprotection by ischaemic postconditioning and remote conditioning. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 206-16.
25. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87: 893-9.
26. Takaoka A, Nakae I, Mitsunami K, Yabe T, Morikawa S, Inubushi T, et al. Renal ischemia/reperfusion remotely improves myocardial energy metabolism during myocardial ischemia via adenosine receptors in rabbits: effects of "remote preconditioning". *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 556-64.
27. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 1996; 94: 2193-200.
28. Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, Kristiansen SB, Schmidt MR, Hoschitzky JA, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002; 106: 2881-3.
29. Kuntscher MV, Kastell T, Sauerbier M, Nobiling R, Gebhard MM, Germann G. Acute remote ischemic preconditioning on a rat cremasteric muscle flap model. *Microsurgery* 2002; 22: 221-6.
30. Xia Z, Herijgers P, Nishida T, Ozaki S, Wouters P, Flameng W. Remote preconditioning lessens the deterioration of pulmonary function after repeated coronary artery occlusion and reperfusion in sheep. *Can J Anaesth* 2003; 50: 481-8.
31. Lim SY, Yellon DM, Hausenloy DJ. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 651-5.
32. Redington KL, Disenhouse T, Strantzas SC, Gladstone R, Wei C, Tropak MB, et al. Remote cardioprotection by direct peripheral nerve stimulation and topical capsaicin is mediated by circulating humoral factors. *Basic Res Cardiol* 2012; 107: 241.
33. Merlocco AC, Redington KL, Disenhouse T, Strantzas SC, Gladstone R, Wei C, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation as a novel method of remote preconditioning: in vitro validation in an animal model and first human observations. *Basic Res Cardiol* 2014; 109: 406.
34. Cohen MV, Downey JM. Adenosine: trigger and mediator of cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2008; 103: 203-15.
35. Shiva S, Gladwin MT. Nitrite mediates cytoprotection after ischemia/reperfusion by modulating mitochondrial function. *Basic Res Cardiol* 2009; 104: 113-9.
36. Valeur HS, Valen G. Innate immunity and myocardial adaptation to ischemia. *Basic Res Cardiol* 2009; 104: 22-32.
37. Heusch G, Boengler K, Schulz R. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: the Holy Grail of cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 151-4.
38. van den Akker EK, Hesselink DA, Manintveld OC, Lafranca JA, de Bruin RW, Weimar W, et al. Ischemic postconditioning in human DCD kidney transplantation is feasible and appears safe. *Transpl Int* 2014; 27: 226-34.
39. Chen Y, Zheng H, Wang X, Zhou Z, Luo A, Tian Y. Remote isch-

- emic preconditioning fails to improve early renal function of patients undergoing living-donor renal transplantation: a randomized controlled trial. *Transplantation* 2013; 95: e4-6.
40. MacAllister R, Clayton T, Knight R, Robertson S, Nicholas J, Motwani M, et al. REmote preconditioning for Protection Against Ischaemia-Reperfusion in renal transplantation (REPAIR): a multicentre, multinational, double-blind, factorial designed randomised controlled trial. *NIHR Journals Library* [serial on the Internet]. 2015 May [2017 Dec 1]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294375/>.
41. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, et al. A multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery. *N Engl J Med* 2015; 373: 1397-407.
42. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, et al. Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; 373: 1408-17.
43. Wu J, Feng X, Huang H, Shou Z, Zhang X, Wang R, et al. Remote ischemic conditioning enhanced the early recovery of renal function in recipients after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *J Surg Res* 2014; 188: 303-8.
44. Nicholson ML, Pattenden CJ, Barlow AD, Hunter JP, Lee G, Hosgood SA. A double blind randomized clinical trial of remote ischemic conditioning in live donor renal transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1316.
45. Krogstrup NV, Oltean M, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Dor FJ, Møldrup U, Krag SP, et al. Remote ischemic conditioning on recipients of deceased renal transplants does not improve early graft function: a multicenter randomized, controlled clinical trial. *Am J Transplant* 2017; 17: 1042-9.
46. Kim WH, Lee JH, Kim GS, Sim HY, Kim SJ. The effect of remote ischemic postconditioning on graft function in patients undergoing living donor kidney transplantation. *Transplantation* 2014; 98: 529-36.
47. Menting TP, Wever KE, Ozdemir-van Brunschot DM, Van der Vliet DJ, Rovers MM, Warle MC. Ischaemic preconditioning for the reduction of renal ischaemia reperfusion injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD010777.