

고형 장기 이식 후 발생하는 심혈관계 질환

울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장병원 내과

김 재 중

Cardiovascular Diseases after Solid Organ Transplantation

Jae-Joong Kim, Ph.D.

Department of Internal Medicine, Asan Heart Institute, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Despite recent advances in the prolongation of patient and graft survival, transplant patients continue to die prematurely of cardiovascular disease. Cardiovascular disease after solid organ transplantation is a serious complication caused by numerous factors, most shared with the general population and others specific to transplant recipients including immunosuppressive drugs and renal dysfunction. Among traditional risk factors in general population, hypertension, dyslipidemia and diabetes are more common in solid organ transplant recipients. The control of risk factors is more difficult in transplant recipients than in general population. Immunosuppressive drugs are related to hypertension, dyslipidemia and posttransplant DM. Reduction of immunosuppression is helpful to reduce the risk of cardiovascular disease but may increase the risk of rejection and graft loss. mTOR inhibitor has less potential risk to develop cardiovascular disease. Future development of new immunosuppressive drug with less potential risk of CV disease but same efficacy to prevent rejection and graft loss will be a promising goal to prevent CV disease. In conclusion, multidisciplinary approach that emphasizes evidence-based management of traditional risk factors and development of new immunosuppressive drugs are the best approach to reducing the risk of CV disease after solid organ transplantation.

Key Words: Solid organ transplantation, Cardiovascular diseases, Risk factors

중심 단어: 고형 장기 이식, 심혈관계 질환, 위험인자

서 론

최근에 와서 고형장기 이식 후 이식 장기 및 환자의 생존이 많이 향상되었으나 여전히 이식 후에 나타나는 심혈관계 질환으로 인한 사망은 장기생존에 걸림돌이 되고 있다. 고형장기 이식 후 심혈관계 질환의 발병에 위험 인자로는 일반 대중에서의 전통적인 위험인자인 고혈압, 당뇨, 이상 지질혈증 및 흡연 등이 역시 매우 중요하다. 그러나 이식 후에는 이러한 전통적인 위험인자들 외에 이식에 관련된 요인들 즉 면역억제제 사용, 이식 후 감염(특히 CMV 감염), 염증 반응 등이 이식 후 심혈관계 질환의 발병에 관여하고 있다. 이번 종설에서는 고형장기

이식 후 나타나는 심혈관계 질환의 위험인자와 조절에 관하여 알아보겠다.

역 학(Epidemiology)

고형 장기 이식 후 심혈관계 질환의 발생은 이식 장기에 따라 발생빈도와 양상이 다르다. 심장이식의 경우 이식 받은 장기인 심장이 관상동맥질환이나 다른 심장질환이 없는 상태에서 이식이 시행되므로 이식 후 심장은 관상동맥질환이 없는 상태이다. 또한 심장이식 후 심혈관계 질환의 발생은 이식 장기 자체에서의 질환임이 특징이다. 신장이식의 경우 이식 전 만성신부전 상태에서 많은 경우에 심혈관계 질환의 위험인자를 갖고 있거나 10% 이상에서는 이미 심혈관계 질환을 갖고 있는 상태에서 신장이식을 받게 된다. 따라서 이식 전의 심혈관계 질환 위험인자와 질환에 추가적으로 이식 후에 나타나는 심혈관계 질환의 위험인자가 더해져서 이식 후 심혈관계 질환

책임저자 : 김재중, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88
울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과, 138-736
Tel: 02-3010-3154, Fax: 02-486-5918
E-mail: jjkim@amc.seoul.kr

접수일 : 2011년 11월 30일, 게재승인일 : 2011년 11월 30일

환이 나타나게 된다. 간이식의 경우는 이식 전 심혈관계 질환의 위험인자와 심혈관계 질환의 유병률이 만성신부전 환자에 비하여 매우 낮은 점이 특징이다. 이식 후에 나타나는 심혈관계 질환의 위험인자는 신장이식과 크게 다르지 않다.

1) 신장이식 후 심혈관계 질환(Table 1)

신장이식 후 심혈관계 질환으로 인한 사망은 매년 3.5~5% 정도이며 일반 대중에 비하여 50배 정도 높은 위험도이다(1). 25~34세의 신장이식 환자에서도 심혈관계 질환의 위험도는 같은 연령대의 일반 대중에 비하여 10배가 된다. 심부전의 발생도 3배 정도 높으며 이식 초기에는 급성관동맥 증후군의 발병이 높다(2). 심혈관계 질환으로 인한 사망의 절반 정도는 뇌졸중으로 인한 것으로 두개외(extracranial) 뇌혈관의 동맥경화의 발생이 일반인의 4배 이상 높다(3). 신장이식 후 심혈관계 질환으로 인한 사망은 이식 후 초기 사망의 30% 정도를 차지하나 이식 후 후기 사망에서는 75%를 차지하여 전체적으로 1년 이후 사망의 40~55%를 차지한다(4). 신장이식 후 생존율은 calcineurin inhibitor의 사용으로 매우 향상되었다. 이는 calcineurin inhibitor를 사용함으로써 이식 후 장기

가 거부 반응으로 소실되어 다시 투석을 하게 되는 경우가 줄어들게 되었기 때문이다. 그러나 신장이식 후 생존이 늘어나면서 심혈관계 질환의 위험인자의 발생이 증가하고 심혈관계 질환 역시 증가하게 되었다. 또한 이식 전 있던 심혈관계 질환이나 위험인자를 갖고 오래 살게 됨으로써 심혈관계 질환으로 인한 사망이 증가하게 되었다. Calcineurin inhibitor의 사용이 면역학적인 문제는 많이 해결하였으나 심혈관계 질환의 위험인자를 줄이지 못하였고, 오히려 약제의 부작용으로 위험인자의 발생이 일반인에 비하여 더 높아지게 되었기 때문이다. 1990년대 중반과 비교하여 2000년대 중반에는 신장이식 후 사망하는 경우 심혈관계 질환으로 인한 경우가 USRDS (US renal data system)의 보고에 의하면 45.7%에서 30% 정도로 줄어들었다. 신장이식 후 심혈관계 질환의 발생에 대한 역학 조사가 활발하게 이루어져 위험인자의 관리 및 예방에 대한 관심이 높아졌고 효과적인 관리가 시작되었기 때문이다.

2) 간이식 후 심혈관계 질환

간이식의 경우에도 장기 생존 시 심혈관계 질환이 중요한 문제가 되고 있다. 간이식 후 3년 경과 관찰 시 심혈관계 질환의 유병률은 5% 정도였고, 10년 추적 관찰 시 이식환자가 사망하는 원인 중 심혈관계 질환으로 인한 경우가 18%였다. 간이식 후 심혈관계 질환의 발생은 일반 대중과 비슷하다는 초창기 연구는 충분한 관찰이 이루어지지 않은 결과로 생각된다(5).

간이식 환자의 경우 이식 전 간경화 상태에서는 만성신부전 환자에 비하여 심혈관계 질환이나 위험인자의 유병률이 매우 낮다. 이는 간경화에서는 만성신부전과는

Table 1. Prevalence of new posttransplant cardiovascular events

Type	Prevalence (%)
Ischemic heart disease	11.2
Chronic heart failure	7.2
Peripheral vascular disease	8.5
Cerebral vascular disease	4.6

Table 2. Cardiovascular risk factors in general population

Major independent risk factors	Other risk factors	
	Predisposing	Conditional
Cigarette smoking	Obesity ^{a,b}	Elevated serum triglycerides
High blood pressure	Abdominal obesity ^c	Small LDL particles
Elevated serum total (and LDL) cholesterol	Physical inactivity ^a	Elevated serum homocysteine
Low serum HDL cholesterol	Family history of premature coronary heart disease	Elevated serum LP (a)
Diabetes mellitus	Ethnic characteristics	Prothrombotic factors (e.g., fibrinogen)
Advancing age	Psychosocial factors	Inflammatory markers (e.g., G-reactive protein)

^aDefined as major risk factors by the American heart Association; ^bDefined by body mass index as follows: normal weight, 18.5 to 24.9 kg/m²; overweight, 25 to 29 kg/m²; obese, greater than 30 kg/m² (obesity class I, 30.0 to 34.9 kg/m²; class II, 35.9 to 39.9 kg/m²; class III, ≥40 kg/m²); ^cDefined according to waist circumference: men, greater than 102 cm (>40 in.); women, greater than 88 cm (>35 in.).

Table 3. Cardiovascular risk factors in renal transplant recipients and relative risks

	Relative risk (95% CI)
Male	2.09 (1.33~3.27)
Underlying CV disease	3.27 (2.22~5.35)
Nephrosclerosis	2.88 (1.6~5.05)
Posttransplant hypertension	1.7 (1.12~2.7)
Reduced renal function (GFR <60 mL/min)	1.4 (1.01~2.14)
Persistent proteinuria	2.4 (1.66~3.62)
Posttransplant DM	2.09 (1.29~3.39)

달리 말초혈관의 확장이 일어나고 혈압이 낮은 상태가 지속되며, 혈중콜레스테롤이 낮고 혈중 estrogen은 증가하는데 이러한 변화들이 심혈관계 질환의 발생을 억제하여서 낮은 유병률을 보이게 된다.

위험인자

고형 장기 이식 후 심혈관계 질환의 발생에는 일반 대중에서 심혈관계 질환을 일으키는 전통적인 위험인자 (Table 2)와 장기이식 환자에게 특이한 위험인자가 같이 작용한다.

고형 장기 이식 환자에게 특이한 위험인자로써 면역억제제 사용으로 인한 부작용, 전신적인 염증 반응, CMV (cytomegalovirus) 감염, 빈혈 등이 관여하고 신장이식 환자의 경우에는 이식 전에 심혈관계 질환을 이미 가지고 있는 경우가 위험인자이고 단백뇨가 지속되거나 초기에 신장기능 저하가 나타난 경우도(6,7) 위험인자가 된다 (Table 3).

투석을 받고 있는 만성신부전 환자의 경우 심혈관계 질환의 전통적인 위험인자의 유병률이 매우 높다. 위험인자의 높은 유병률은 신장이식 전 심혈관계 질환을 일으키고 진행하는데 관여한다. 이식 후 신장기능이 정상화되고 대사 상태가 정상화되어도 이식 전에 있던 전통적인 위험인자의 유병률은 크게 감소하지 않는다(Table 4). 이는 이식 후 나타나는 이식에 특이한 위험인자가 같이 관여하기 때문이다.

위험인자의 조절 및 심혈관계 질환의 예방

고형 장기 이식 후 면역억제제 사용 등에 의하여 전통적인 위험인자가 증가하는데 고혈압의 경우 80% 정도에서 나타나고 당뇨는 10~20%에서 나타난다(8). 고지혈증은 70% 정도에서 나타나는데 간이식보다는 신장이식에

Table 4. Prevalence of traditional cardiovascular risk factors in ESRD patients groups (%)

Risk factors	Dialysis patient	Transplant candidate	Transplant recipient
Hypertension	80	75	80
DM	40	35	55
Hypercholesterolemia	25	25	60
Obesity (BMI >30)	14	20	32
Cigarette smoking	18	24	20
LV hypertrophy	75	75	52
Anemia (Hct <30%)	32	25	40

서 위험인자의 발생이 더 높고 cholesterol이 증가하는 경우가 더 흔하다. 비만(BMI>30 kg/m²)도 1/3 정도에서 나타난다. 이식 후 치료와 관련되어서 증가하는 위험인자 외에 smoking, physical inactivity도 매우 중요한 위험인자들이다. 이들 전통적인 위험인자들은 이식 후 심혈관계 질환의 발생을 2~8배까지 증가시키므로 이식 후 나타나는 전통적인 위험인자들의 철저한 조절이 예방에 매우 중요하다(9,10).

1) 고혈압

이식 후 고혈압의 발생은 적게는 50%에서 많게는 90% 정도에서 나타난다. 신장이식 후 고혈압의 발생이 타 장기에 비하여 높으며 이는 이식 전에 이미 고혈압이 있는 경우가 70~80%이기 때문이다. 이식 후 고혈압 발생의 위험인자로써 이식 전 고혈압이 있는 경우, BMI가 높은 경우 및 남성이며, 신장이식의 경우에는 고연령의 기증자와 이식 신기능의 저하 등이 위험인자들이다(6,7). 여러 연구에서 수축기 혈압이 1 mmHg 상승 시 심혈관계 질환의 위험은 1~2% 증가하는 것으로 알려져 있다(11). 또한 수축기 혈압이 140 mmHg에서 10 mmHg 상승 시 이식신장의 기능부전은 12%, 사망률은 18% 증가한다.

고혈압의 진단 기준은 JNCVII의 정의에 따르며 병원에서 측정 시 140/90 mmHg 이상이다(12). 집에서 자가 측정 시 130~135/85 mmHg 이상이며 활동 중 혈압 측정 시는 하루 평균 혈압이 125~130/80 mmHg 이상 시를 고혈압의 진단 기준에 추가하기도 한다. 집에서 자가 측정 시는 140/90 mmHg 미만이나 병원에서 측정 시 140/90 mmHg 이상인 경우는 white coat hypertension이라고 하며 임상적으로 의미있게 보지 않는다. 그러나 집에서 자가 측정 시는 140/90 mmHg 이상이나 병원에서는 정상인 경우를 masked hypertension이라고 하며 이 경우는 심혈관계 질환의 위험인자이며 만성신장질환의 진행과도 연관이 있다(13). 활동 중 24시간 혈압 모니터링

Table 5. Mechanisms that contribute to posttransplant hypertension

1. Pretransplantation factors
 - Increased vascular stiffness
 - Vascular calcification
2. Posttransplantation factors
 - Hypervolemia
 - Immunosuppressive drugs
 - : corticosteroid, calcineurin inhibitors
- In Kidney transplantation
 - TRAS (transplant renal artery stenosis)
 - Delayed allograft function
 - Poor allograft function
 - Proteinuria
 - Presence of native kidney

시 야간에 혈압이 주간에 비하여 10% 이상 감소하는 경우가 정상(dipper)이며 10% 이하로 감소하거나(nondipper) 혹은 오히려 증가하는 경우(reversedipper)는 같은 혈압에서도 표적장기(target organ) 손상이 더 잘 일어나며 신장이식 후 신기능 저하와도 연관이 있다. 따라서 이식 후 고혈압의 진단 시에 병원에서의 혈압 외에 활동 중 혈압(ambulatory BP monitoring, ABPM)을 측정하는 것이 도움이 된다(14,15).

이식 후 고혈압의 발생에는 이식 전의 혈관 상태와 이식 후 면역억제제 사용 등 여러 인자들이 관여하고 있다 (Table 5).

면역억제제로는 corticosteroid와 calcineurin inhibitor가 고혈압에 관여한다. Corticosteroid는 mineralocorticoid 수용체를 자극하여 수분과 염분의 재흡수를 증가시키고 glucocorticoid 수용체에 작용하여서 혈관 평활근을 자극하여 혈압을 상승시킨다(16,17). 이식 후 corticosteroid에 의하여 고혈압이 발생하는 빈도는 15% 정도로 알려져 있고, 한 연구에서는 corticosteroid를 중지하였을 때 항고혈압제 복용이 93%에서 83%로 감소하였다(18). Calcineurin inhibitor는 직접적으로 혈관에 작용하여 고혈압을 유발시키는 것이 주 기전이다(Table 6). Cyclosporine은 이식환자가 아닌 경우에서 사용시는 20~25% 정도의 고혈압발생을 보이나 이식 환자 특히 신장이식 환자에서 사용시 80% 이상의 높은 고혈압 발생을 보이고 있다. 같은 calcineurin inhibitor인 tacrolimus는 cyclosporine과는 세포내 결합 수용체가 다르므로 고혈압의 발생이나 다른 대사 장애에 대한 발생률이 다를 것으로 시사되었다. 그러나 cyclosporine과 비교 연구에서 두 약제 간에 고혈압의 발생률에 대하여서는 서로 상반되는 결과들이 나왔다. 그러나 현재까지의 결과를 종합해보면 tacrolimus는

Table 6. Different mechanisms of calcineurin inhibitor induced rise of BP

1. Systemic vasoconstriction
 - Imbalance between vasoconstrictive and vasodilators
 - Increase in vasoconstrictive substance:
 - endothelin-1, thromboxane A2
 - Decrease in vasodilator compounds: prostacyclin and NO
 - Increase in intrarenal renin activity
 - Accentuation of angiotensin II action
 - Increase in sympathetic nervous activity
2. Effect on the kidney
 - GFR reduction
 - Increase in tubular sodium reabsorption

cyclosporine과 비교 시 이식 후 고혈압의 발생은 같거나 더 낮은 편이다(19).

이식 후 혈압 조절의 목표는 일반적으로는 140/90 mmHg 미만이다(20,21). 그러나 신장이식의 경우는 좀더 엄격한 조절이 이식신장의 기능을 유지하는데 도움이 된다. 단백뇨가 없다면 130/80 mmHg 미만으로 조절하며 단백뇨가 있다면 125/75 mmHg 미만으로 조절하는 것이 권장된다(9,22,23).

이식 후 고혈압의 조절은 생활습관의 변화가 우선적으로 중요하다. 과체중 시는 체중 감량, 저염식사, 주기적인 운동, 금연 등의 생활습관의 변화가 우선적으로 지켜져야 한다(11). 면역억제제를 줄이거나 다른 약제로 바꾸는 방법도 고려해야 한다. Steroid를 완전히 중지한 경우 혈압의 감소에 도움이 될 것인가에는 이견이 있다. 많은 연구에서 steroid의 용량이 관계는 있으나 완전히 중지한 경우와 저용량(5 mg/day)의 사용을 비교 시 큰 차이가 없었다(24,25). Calcineurin inhibitor는 용량을 줄이거나 중지하였을 때에 혈압강화 효과가 뚜렷하였고(26), cyclosporine을 tacrolimus로 변경하였을 때에 혈압강화에 대하여서는 이견이 있다. 항고혈압제로는 칼슘차단제가 가장 흔히 사용된다. 칼슘차단제는 혈관평활근에 작용하여 혈관확장 작용을 나타내며 calcineurin inhibitor에 의한 혈관수축을 억제할 수 있다. 신혈류량과 사구체 여과율을 증가시키고, 고요산혈증을 줄이며, 심혈관계 질환의 위험도를 줄이고, 이식신장의 기능을 유지하고, 이식신장 소실을 줄일 수 있다(27). 또한 T 임파구에서 칼슘의 유입을 억제하여 면역조절효과를 나타내기도 한다. 칼슘차단제는 dihydropyridine계가 흔히 사용된다. Nondihydropyridine계인 diltiazem은 calcineurin inhibitor의 혈중농도를 증가시키므로 사용 시에 유의해야 한다. 이뇨제는 이식 직후 steroid 용량이 많고 체내 용적이 증가된 상태

Table 7. Antihypertensive medications commonly used in transplant recipients and their potential adverse effects

Class of drug	Features	Adverse effects
Calcium channel blockers		
Dihydropyridines	Potent vasodilators antagonize CNI-mediated vasoconstriction	Edema, headache, gingival hyperplasia, tachycardia
Nifedipine XL	Rapid onset of action	
Amlodipine	Steady state reached 7~8 d from drug initiation Long half-life (35 h)	
Nondihydropyridines		
Diltiazem	Moderate potency	Bradycardia, edema
Verapamil	Least potent	Constipation, bradycardia
Beta-blockers	Less potent antihypertensive, may diminish CNI-related headache	Bradycardia, bronchospasm, potential for rebound tachycardia
Atenolol, metoprolol		
α - β -Blockers	Effective antihypertensives, rapid onset, and short duration of action	Bradycardia, postural hypotension dizziness, rebound hypertension
labetalol	Multiple daily dosing is required	
ACE-inhibitors	Limited efficacy and short duration with enalapril	Hyperkalemia, non-anion gap metabolic acidosis, azotemia
Enalapril, lisinopril, ramipril	No clear benefit from starting early after transplantation	
ARBs		
Valsartan, losartan		
Diuretics	Especially useful in proteinuric patients	
Thiazides	Potentiate other antihypertensive medications	Prerenal azotemia, electrolyte abnormalities
Loop	Effective in volume-dependent hypertension	
Spironolactone	Spironolactone might have renal protective effects	

에서 매우 효과적인 항고혈압제이며 thiazide계보다는 loop계 이노제가 더 좋다. Aldosterone 길항제인 spironolactone이나 eplerenone은 고혈압을 조절하는 효과 외에 심근섬유화와 신장에서의 섬유화를 줄이고 이식 후 혈관질환을 예방하는 효과가 있다(28). Renin-angiotensin 계의 차단제인 ACE-억제제나 엔지오텐신 수용체 차단제 (ARB)의 이식 후 혈압조절에의 역할에 대하여서는 이견이 있으며, 이식 후 calcineurin inhibitor와 같이 사용 시 hyperkalemia의 위험성이 높다(29). 그러나 ACE 억제제나 ARB는 당뇨의 발생을 줄이고 단백뇨를 줄이는 효과가 있고 이는 다른 항고혈압제에 비하여 장점이다. 베타 차단제는 이미 심혈관계 질환이 있는 경우에는 권장되나 이식 후 당뇨의 발생을 증가시킬 수 있다. Table 7은 이식 후 고혈압에 사용할 수 있는 항고혈압제의 효과와 부작용이다.

2) 고지혈증

고지혈증은 고형 장기 이식 후 고혈압만큼 흔히 발생하는 합병증이다. 혈중 총 콜레스테롤 수치가 200 mg% 이상인 경우가 70% 이상에서 나타나며, 고지혈증이 있으면 심혈관계 질환의 위험성이 28% 정도 증가한다. 이식 후 지질의 변화는 처음 3~6개월에 나타나며 총 콜레스테롤, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, 중성지방이 증가하며 지단백인 apolipoprotein B가 증가하고 lip-

oprotein (a)와 LDL-oxidation이 증가한다. HDL-cholesterol은 대부분의 경우에 큰 변화가 없이 정상을 유지한다(30).

이식 후 고지혈증이 나타나는 원인으로는 BMI의 증가, 이식 후 사용하는 면역억제제와 항고혈압 치료제로 베타 차단제와 이노제 사용이 관여하며, 고령이나 이식 전후에 발병한 고혈압과 당뇨도 중요한 관련 인자이다(30,31). 신장이식의 경우에는 이식신장의 기능저하가 총 콜레스테롤과 중성지방 수치를 증가시키고 LDL-cholesterol을 저하시키는 원인이 된다. 이식 후 고지혈증은 심혈관계 질환을 증가시키는 효과 외에 이식 장기의 기능 소실에도 관여하고 있다. 동물실험에서는 이식 후 만성거부반응을 나타내는 혈관의 병변 유발에 고지혈증이 관여함이 보고되었고, 사람에서도 이식 후 콜레스테롤의 증가가 이식 장기의 기능 저하와 이식 장기 소실에 관여함에 대하여는 몇몇 보고가 있다(32). 이식 장기의 소실에 만성거부반응이 주요한 원인이며 혈관의 변화가 그 원인이므로 고지혈증이 이를 유발하여서 이식 장기의 소실 위험성을 증가시키는 것으로 생각된다.

Corticosteroid는 용량에 비례적으로 중성지방과 총 콜레스테롤을 증가시킨다. 기전으로 corticosteroid는 hyperinsulinemia를 일으켜서 용량 비례적으로 중성지방을 증가시키고, VLDL의 간내 합성을 증가시켜 중성지방과 LDL-cholesterol을 증가시킨다. 뿐만 아니라 corticosteroid는

HDL-cholesterol을 증가시키는 효과가 있다. 급성 거부반응 시 사용하는 고용량의 스테로이드 치료는 혈관내피 손상을 일으키므로 이식 후 거부반응을 줄여서 고용량의 스테로이드 사용을 피하고 가능한 corticosteroid 사용량을 최소화하는 것이 심혈관계 질환의 발생을 줄이는 데 중요하다.

Calcineurin inhibitor인 cyclosporine은 LDL-cholesterol, 중성지방, apolipoprotein B와 homocysteine을 증가시키고 LDL의 산화를 증가시킨다.

Cyclosporine의 지질에 대한 효과는 다음의 기전으로 나타난다(31).

- (1) LDL 생성의 증가
- (2) LDL 대사의 감소
- (3) 세포에서 LDL 수용체를 통한 LDL 유입에 의한 콜레스테롤의 feedback 기전의 장애
- (4) LDL 수용체를 통한 LDL의 파괴의 감소
- (5) Lipoprotein lipase의 활성 감소로 중성지방과 비 HDL-cholesterol의 증가

같은 calcineurin inhibitor인 tacrolimus 역시 cyclosporine과 같은 지질에 대한 작용이 있으나 임상적으로 사용 시 혈중 지질의 변화가 더 적은 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 변화는 같이 사용된 corticosteroid의 용량이 tacrolimus 군에서 더 적었기 때문이라는 비평도 있다. LDL-cholesterol의 산화에 대한 작용은 tacrolimus가 cyclosporine에 비하여 더 높은 것으로 보고되는데 이는 cyclosporine의 제제에 DL- α tocopherol이 함유되었기 때문으로 생각된다(33).

mTOR inhibitor인 sirolimus는 혈중 농도에 비례하여 혈중 중성지방과 콜레스테롤 수치를 증가시킨다. 일반적으로 중성지방의 증가 정도가 콜레스테롤보다는 더 크

다. Sirolimus는 apolipoprotein β -100을 함유하는 지단백의 대사를 줄임으로써 지질의 변화를 일으킨다(34). 혈중 지질의 변화는 sirolimus의 용량을 줄이거나 중지 시 빠르게 회복된다.

일반 대중에서 LDL-cholesterol이 감소는 심혈관계 질환의 위험성을 줄임이 증명되어 있다(35). 스타틴은 LDL-cholesterol을 줄이는데 효과적이며 fibrate 제제는 중성지방을 줄이고, HDL-cholesterol을 증가시키는 효과가 있다. 신장이식 환자를 대상으로 스타틴계 약제인 fluvastatin을 위약과 비교 연구 시 사망률을 38% 줄였고($P=0.031$) 심장사나 비치명적 심근경색증을 35% 줄였다($P=0.005$) (36). 이식 환자에서의 고지혈증 치료의 지침은 일반 대중과는 다른 측면이 있다. 다음은 이식 환자에서 지질 이상 시 치료의 지침이다(Table 8) (37).

3) 당뇨

당뇨는 일반 대중에서 심혈관계 질환의 주요 위험인자이며 혈당을 잘 조절하는 것이 심혈관계 질환의 위험을 줄이는데 도움이 된다. 장기 이식 후 당뇨는 면역억제제 사용과 관련이 있다. 보고자에 따라 이식 후 당뇨의 정의가 다르며 이식 후 당뇨의 발병률에도 차이가 있어서 3~18% 정도로 보고되고 있다(38). 이식 후 당뇨가 발병한 경우 심혈관계 질환의 발병의 상대 위험도는 2.09로 2배 정도 증가한다(30). 또한 이식 후 당뇨는 이식 장기의 소실이나 기능에 나쁜 영향을 미친다(39). 고형 장기 이식 후 당뇨의 발생에 관여하는 요인으로 1) corticosteroid의 사용, 2) calcineurin inhibitor의 사용(특히 tacrolimus), 3) 고연령, 4) 비만, 5) 인종(흑인과 히스패닉계에서 더 잘 생김) 등이 있다(40).

이식 후 당뇨는 심혈관계 질환의 위험을 증가시키고 이식 장기의 기능 부전이나 소실의 위험을 증가시킨다

Table 8. Treatment guidelines for posttransplant dyslipidemia

Do	
Treat all patients with LDL >100 mg/dL	
Treat non-HDL-C >130 mg/dL if triglycerides are >200 mg/dL	
Use diet and a statin as initial therapy	
Use additional measures if LDL >130 mg/dL and the patient is at high risk	
Do not	
Stop the statin if the goal is not achieved	
Use a statin+a fibrate	
Use a high dose of a statin+CsA	
Use a statin+CsA+an azole antifungal agent	
Use a statin+CsA+a macrolide antibiotic	
Use a statin+CsA+a high dose of a nondihydropyridine calcium antagonist	

Table 9. Effects of immunosuppressive agents on cardiovascular risks

Drug	Dyslipidemia	Diabetes	Hypertension	Renal dysfunction
Corticosteroids	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	-- ^a
Cyclosporine	↑ ↑	↑	↑ ↑	↑ ↑
Tacrolimus	--	↑ ↑	↑	↑ ↑
Sirolimus	↑ ↑	--	--	↑ (?)
Mycophenolate mofetil	--	--	--	--
Azathioprine	--	--	--	--

^a--, has no known effect on the incidence and/or severity of the risk factor.

이식 후 당뇨의 발생을 줄이는 가장 좋은 방법은 현재로는 이식 후 사용하는 면역억제제로 corticosteroid의 사용을 최소화하거나 중지하고 calcineurin inhibitor의 사용을 가능한 최소화하는 것이다. 그러나 이러한 방법은 자칫 급성 거부 반응을 초래하고 이식 장기의 기능을 저하시킬 수 있으므로 면역억제제 사용시에 유의해야 한다.

면역억제제들 중에서 mycophenolate mofetil이나 mycophenolic acid 등은 고혈압, 고지혈증이나 당뇨발병의 위험을 증가시키지 않는다. 새로운 면역억제제인 mTOR inhibitor는 고지혈증을 유발하나 고혈압이나 당뇨의 발병을 증가시키지는 않는다(Table 9). Calcineurin inhibitor는 당뇨의 위험성을 증가시키는데 cyclosporine 보다는 tacrolimus가 위험성이 더 크다. Tacrolimus가 당뇨를 일으키는 기전은 동물실험에서는 췌장소도세포에 대한 직접적인 세포독성과 인슐린 생성을 전사단계에서 억제하는 기전으로 당뇨를 일으키며 임상적으로 사용시는 hyperinsulinemia를 만들고 인슐린 저항을 증가시켜서 당뇨를 발생시킨다(41).

일반 대중에서는 당뇨 시 혈당을 철저히 조절하는 것이 심혈관계 합병증을 줄일 수 있음이 알려져 있으나 고형 장기 이식에서는 널리 연구가 되어있지는 않다. 그러나 고형 장기 이식 후 당뇨의 발병을 줄이고 당뇨가 발병한 경우에는 혈당을 잘 조절하는 것이 이식 후 심혈관계 질환의 위험을 줄일 수 있는 방법이다. Corticosteroid 용량을 최소화하고 calcineurin inhibitor의 사용을 최소화하면서 mTOR inhibitor를 병용하거나 mTOR inhibitor로 대체하여 이식 장기의 거부 반응을 증가시키지 않으면서 당뇨의 위험성을 줄일 수도 있다.

4) 기타 위험인자들

(1) 흡연(cigarette smoking): 흡연은 일반 대중에서 심혈관계 질환의 주 위험 요인이다. 고형 장기 이식 후에도 흡연은 심혈관계 질환의 위험인자이며 Kasiske 등의 연구에 의하면 신장이식 후 흡연에 관련된 허혈성 심장 질환의 위험은 Framingham Heart Study에서 나타난 일반 대중에서의 위험도보다 높았다(42). 고형장기 이식 후 금연은 반드시 해야 하며 필요 시 니코틴대체 요법 등을 통해서라도 금연을 하도록 권장해야 한다.

(2) 염증성 시토카인 및 면역 반응: C-반응 단백질(CRP)의 상승이 심혈관계 질환의 발생, 총 사망률 및 심혈관계 사망의 증가와 관련이 있음은 일반 대중에서뿐만 아니라 신장이식 환자에서도 연구되어 있다. Varagunam 등의 연구에 의하면 CRP의 상승은 신장이식 후 심혈관계 질환의 발생에 가장 중요한 독립위험인자이며 CRP가 <5 mg/dL,

5~10 mg/dL, >10 mg/dL일 때 심혈관계 사망은 0%, 10%, 22%였다(43). CRP 외 다른 염증성 시토카인이나 염증성 표지자의 증가 역시 심혈관계 질환의 위험인자이다. 일반대중에서 스타틴을 사용하여 심혈관계 CRP가 감소하는 것이 심혈관계 질환의 위험을 낮추는 독립요인이었다. 고형 장기 이식 후에도 이러한 치료가 도움이 될 것으로 생각된다.

HIV 환자에서 CD4 T-림파구의 감소가 동맥경화를 가속화시킬 수 있다는 연구 결과들이 있다. 이는 T-세포 면역이 동맥경화의 진행과 관련이 있음을 나타내는 것이다. 신장이식 환자 등록 데이터를 분석해보면 면역억제제로 T-세포 용해제를 사용한 경우에서 심혈관계 사망이 더 높은 것으로 나타난다. 다른 연구에서는 CD4 T-림파구의 숫자가 낮은 경우에 신장이식 후 심혈관계 합병증이 더 높았다(44). 앞으로 이에 대한 체계적인 연구가 더 필요하며 면역억제제를 사용시 T-세포 용해 치료로 CD4 세포의 지속적 감소를 일으키는 약제에 대하여 주의가 필요하다.

(3) Homocysteine: 여러 역학 연구에서 homocysteine 혈중치의 증가는 일반 대중에서뿐만 아니라 고형장기 이식 특히 신장이식 환자에서 심혈관계 질환의 위험인자임이 알려졌다. 신장이식 환자에서 homocysteine의 혈중 농도가 1 μmol/L 증가 시 심혈관계 질환은 6% 증가한다는 보고도 있다(45). Homocysteine은 고용량의 vitamin B (folic acid, vitamin B12)의 투여로 혈중 농도가 감소된다. 그러나 일반 대중을 상대로 homocysteine을 감소시킨 연구에서 모두 심혈관계 질환을 줄이지 못하였다. 신장이식 환자에서 homocysteine을 감소시키는 효과를 본 FAVORIT (the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In renal Transplantation) 연구결과가 2011년에 보고되었다. FAVORIT 연구는 신장이식 환자 4,110명을 대상으로 folic acid, vitamin B6와 B12를 고용량(n=2,056)과 저용량(n=2,054)을 투여 후 심혈관계 질환의 발생을 비교하였다. 연구결과 양군에서 심혈관계 질환의 발생, 총 사망 및 이식 신장기능 부전 등에서 차이가 없었다(46).

Homocysteine의 혈중농도 증가가 고형 장기 이식 후 심혈관계 질환의 위험인자이나 homocysteine의 감소가 심혈관계 질환의 위험을 낮추지는 못하였다.

결론

고형 장기 이식 후 치료 및 관리의 발달로 환자 및 이식 장기의 생존이 많이 향상되었다. 그러나 생존이 향상

Table 10. Control of cardiovascular risk factors

Treatable CVD risk factors	Primary prevention
Hypertension	Antihypertensive agents; use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors is suggested
Elevated total or LDL Cholesterol; reduced HDL Cholesterol; elevated triglycerides	Lipid-lowering diets and drugs; use of statins is suggested
Diabetes	Tight glycemic control
Physical inactivity	Tobacco use cessation (counseling, nicotine replacement therapy)
CMV infection	Exercise (moderate level of physical activity for 30 minutes most days of the week)
Hyperparathyroidism	Antiviral agents (ganciclovir etc.)
Proteinuria	Calcium channel blockers
Elevated creatinine	ACE inhibitor
	Immunosuppressive therapy, dialysis

되면서 심혈관계 질환의 위험인자를 갖고 지내는 기간이 길어지게 되어 심혈관계 질환의 발병과 심혈관계 질환으로 인한 사망은 더 늘어나게 되었다. 심혈관계 질환의 위험인자로 일반 대중에게 전통적인 위험인자들인 흡연(cigarette smoking), 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 복부비만, 운동부족, 스트레스 등은 고형장기 이식환자에서도 역시 중요한 위험인자들이다. 장기이식 후에 이러한 위험인자들의 조절이 심혈관계 질환이 발생하는 것을 줄일 수 있다(Table 10). 장기 이식 후에는 이식 후 거부반응을 억제하기 위하여 면역억제제가 사용되는데 이들 면역억제제의 부작용으로 고혈압, 고지혈증 및 당뇨 등의 발생이 증가한다. 고형장기 이식 후 심혈관계 합병증을 줄이기 위하여서는 심혈관계 질환의 위험인자들의 발생을 최소화하면서 거부반응을 줄일 수 있는 면역억제제의 개발 역시 중요하다.

REFERENCES

- 1) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
- 2) Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000;70(11 Suppl):SS41-5.
- 3) Aker S, Iven K, Guon Z, Grabensee B, Heering P. Cardiovascular complications after renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:2039-42.
- 4) Lindholm A, Albrechtsen D, Frödin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G. Ischemic heart disease - major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995;60:451-7.
- 5) Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg* 2002;183:595-9.
- 6) Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:1291-5.
- 7) Fellström B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Grönhagen-Riska C, Neumayer HH. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation* 2005;79:1160-3.
- 8) Morales JM, Dominguez-Gil B. Cardiovascular risk profile with the new immunosuppressive combinations after renal transplantation. *J Hypertens* 2005;23:1609-16.
- 9) Bostom AD, Brown RS Jr, Chavers BM, Coffman TM, Cosio FG, Culver K, et al. Prevention of post-transplant cardiovascular disease - report and recommendations of an ad hoc group. *Am J Transplant* 2002;2:491-500.
- 10) Fellström B. Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease. *BioDrugs* 2001;15:261-78.
- 11) Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 3):iii62-6.
- 12) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- 13) Haydar AA, Covic A, Jayawardene S, Agharazii M, Smith E, Gordon I, et al. Insights from ambulatory blood pressure monitoring: diagnosis of hypertension and diurnal blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004;77:849-53.
- 14) Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.
- 15) Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C,

- Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
- 16) Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, Sullivan SD, Hricik DE. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:829-39.
 - 17) Fryer JP, Granger DK, Leventhal JR, Gillingham K, Najarian JS, Matas AJ. Steroid-related complications in the cyclosporine era. *Clin Transplant* 1994;8(3 Pt 1):224-9.
 - 18) Ahsan N, Hricik D, Matas A, Rose S, Tomlanovich S, Wilkinson A, et al. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil—a prospective randomized study. *Steroid Withdrawal Study Group. Transplantation* 1999;68:1865-74.
 - 19) Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *FK 506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation* 1997;63:977-83.
 - 20) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
 - 21) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1-155.
 - 22) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
 - 23) EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):1-67.
 - 24) Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008;248:564-77.
 - 25) Sivaraman P, Nussbaumer G, Landsberg D. Lack of long-term benefits of steroid withdrawal in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1162-9.
 - 26) Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001;72:777-86.
 - 27) Textor SC, Schwartz L, Wilson DJ, Wiesner R, Romero JC, Augustine J, et al. Systemic and renal effects of nifedipine in cyclosporine-associated hypertension. *Hypertension* 1994;23(1 Suppl):I220-4.
 - 28) Waanders F, Rienstra H, Boer MW, Zandvoort A, Rozing J, Navis G, et al. Spironolactone ameliorates transplant vasculopathy in renal chronic transplant dysfunction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F1072-9.
 - 29) Mitterbauer C, Heinze G, Kainz A, Kramar R, Hörl WH, Oberbauer R. ACE-inhibitor or AT2-antagonist therapy of renal transplant recipients is associated with an increase in serum potassium concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1742-6.
 - 30) Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Valero R, Arias M. Traditional cardiovascular risk factors as clinical markers after kidney transplantation. *Transplant Rev* 2006;20:88-94.
 - 31) Kasiske BL, Ballantyne CM. Cardiovascular risk factors associated with immunosuppression in renal transplantation. *Transplant Rev* 2002;16:1-21.
 - 32) Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. *Transplantation* 2000;70: 464-72.
 - 33) Varghese Z, Fernando RL, Turakhia G, Psimenou E, Fernando ON, Sweny P, et al. Calcineurin inhibitors enhance low-density lipoprotein oxidation in transplant patients. *Kidney Int Suppl* 1999;71:S137-40.
 - 34) Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Hachey DL, Jaffe JS, et al. Effect of sirolimus on the metabolism of apoB-100 containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation* 2001;72:1244-50.
 - 35) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
 - 36) Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-31.
 - 37) Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 7:13-53.
 - 38) Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Hiesse C, Lang P. Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation* 1996;61:1475-8.
 - 39) Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 1998;65:380-4.
 - 40) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States.

- Am J Transplant 2003;3:178-85.
- 41) Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant Diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. Am J Kidney Dis 1999;34:1-13.
 - 42) Kasiske BL, Chakkera H, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2000;11:1735-43.
 - 43) Varagunam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, et al. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis 2004;43:502-7.
 - 44) Ducloux D, Challier B, Saas P, Tiberghien P, Chalopin JM. CD4 cell lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2003;14:767-72.
 - 45) Friedman AN, Rosenberg IH, Selhub J, Levey AS, Bostom AG. Hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients. Am J Transplat 2002;2:308-13.
 - 46) Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Levey AS, Hunsicker L, Pfeffer MA, et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. Circulation 2011;123:1763-70.