

안면 홍조로 발현된 신이식 후 적혈구 증가증 환자 1예

전북대학교 의학전문대학원 내과학교실 신장내과¹, 외과학교실 외과²정종환¹ · 장진원¹ · 임진한¹ · 이자연¹ · 이 식¹ · 유희철² · 황홍필² · 박성광¹

Kidney Transplant Patient with a Facial Redness

Jong Hwan Jung, M.D.¹, Jin Won Jang, M.D.¹, Jin Han Lim, M.D.¹, Ja Yeon Lee, M.D.¹, Sik Lee, M.D.¹,
Hee Chul Yu, M.D.², Hong Pil Hwang, M.D.² and Sung Kwang Park, M.D.¹Departments of Internal Medicine¹, Surgery², Chonbuk National University Hospital,
Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Posttransplant erythrocytosis (PTE) is a common complication of renal transplantation, which can occur in approximately 10% to 15% of renal transplant patients and usually affects males with relatively good renal function. It is also associated with an increased incidence of thromboembolic events. Clinical manifestations of PTE include malaise, headache, plethora, lethargy, and dizziness. It is correlated with use of cyclosporin, gender, posttransplant renal function, and type of antihypertensive medication. The angiotensin receptor blocker (ARB) or angiotensin-converting enzyme inhibitor is preferred as an initial treatment for PTE because these agents are effective and reasonably safe in the majority of patients with PTE, and can also provide a necessary antihypertensive effect for kidney transplant patients. We report here on a 35-year-old male who had erythrocytosis after renal transplantation. After renal transplantation, his level of hemoglobin was 21 g/dL. We treated this patient with ARB and his symptoms and signs have been completely relieved.

Key Words: Kidney transplantation, Polycythemia, Angiotensin receptor antagonists**중심 단어:** 신장이식, 적혈구 증가증, 안지오텐신 수용체 차단제

서 론

신장이식 후 발생하는 적혈구 증가증(posttransplant erythrocytosis, PTE)은 비교적 흔한 합병증으로 알려져 있다. 현재까지의 보고에서는 이식 수혜자에서 대략 10%~20% 정도의 발생률을 보이고 있으며, 대부분의 경우 신장

이식 약 2년 이내에, 신기능이 좋은 남자에서 주로 발생하는 것으로 알려져 있다(1-3). 신장이식 후 적혈구 증가증의 발생기전은 현재까지 확실히 알려져 있지 않지만, 관련된 여러 연구에 의하면 기존의 신장(native kidneys)으로부터의 적혈구 자극 호르몬(erythropoietin, EPO) 과다 분비가 주원인으로 작용할 것으로 추정하고 있다(4,5). 적혈구 증가증은 혈전 및 색전성 합병증(thromboembolic events) 및 고혈압 등을 유발함으로써 심혈관계 질환의 위험성을 증가시킬 수 있기에 치료가 필요하며 PTE에 대한 약물 치료는 정확한 용량에 대한 가이드라인이 아직 제시되지 않았으나, 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blocker, ARB)나 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)를 사용해볼 수 있겠으

Received October 14, 2015

Revised October 26, 2015

Accepted October 27, 2015

Corresponding author: Sung Kwang ParkDepartment of Internal Medicine, Chonbuk National University Hospital, Chonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
Tel: 82-63-250-1683, Fax: 82-63-254-1609
E-mail: parksk@jbnu.ac.kr

며, 드물게는 주기적인 사혈(phlebotomy)이나 기존 신장 적출술(nephrectomy of native kidneys)이 필요한 경우도 있다. 하지만 일부 25%의 환자에서는 자연 치유가 되기도 한다(1,2,6,7). 이에 저자들은 신장이식 후에 혈색소 수치가 21 g/dL까지 증가한 환자에게 ARB의 하나인 losartan을 사용하여 관련 증상 및 증후가 호전된 증례 1예를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

35세 남자 환자는 약 53년 정도의 흡연력 이외에 특이할 만한 개인력은 없었고 2009년 시력 감소로 본원 안과에 내원하여 고혈압성 망막증 진단을 받았으며 동시에 고혈압 및 말기 신부전을 진단받고 본원 신장내과에서 혈액투석을 시작하였다. 이후 혈액투석을 유지하면서 고혈압은 nifedipine 66 mg, carvediol 25 mg를 하루 2회 복용하며 잘 조절되고 있었다. 환자는 2012년도에 시행한 인간면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 항체 검사에서 양성 및 HIV RNA 정량 22,900 copies/mL을 보여 감염내과에 의뢰되어 항바이러스제인 raltegravir, lamivudine, abacavir의 복용을 시작하였고, 이후 약제 반응은 좋았으며 virus의 증식 또한 잘 억제된 상태였다. 환자는 신장이식을 준비하였으며 이식 전 환자의 혈색소 수치는 10.8 g/dL, 백혈구 수치는 9,400/ μ L, 혈소판 수치는 404,000/ μ L, HIV RNA 정량 <20 copies/mL, CD4 수치도 >500/mm³였다. 2013년 4월 아버지를 기증자로 하여 생체 신장이식을

시행 받았고, 이후 tacrolimus, mycophenolate mofetil, prednisolone을 투여하였다. 이후 별다른 문제없이 경과 관찰 중이었으나 이식 후 1개월째 크레아티닌의 상승을 보였으며 당시 환자의 tacrolimus 혈중 농도 및 이식수술 관련 합병증에 관한 소견은 정상이었다. 이식신의 조직검사를 시행하지는 않았으나 급성 거부반응이 임상적으로 강력하게 의심되어 스테로이드 충격 요법을 시행하였으며 이후 크레아티닌은 다시 정상으로 회복되었다. 이식 후 2개월째부터 환자는 외래에서 추적 관찰 중 혈색소 수치 및 적혈구 용적률이 증가하기 시작하였으며, 이식 7개월째 환자는 두통과 안면 홍조를 호소하면서 외래에 내원하였다(Fig. 1). 외래에서 시행한 이학적 검사상 안면 홍조 이외의 병색은 보이지 않았으며 의식은 명료하였고, 활력 징후는 혈압 128/80 mmHg, 맥박 분당 70회, 호흡수 20회, 체온 36.5도였다. 혈액검사상 혈중 요소질소 17 mg/dL, 크레아티닌 1.42 mg/dL로 신장기능은 악화되지 않고 잘 유지되고 있었으며, 혈색소 수치 및 적혈구 용적률은 21 g/dL, 62.8%로 여전히 증가하여 있었으며, 백혈구 및 혈소판 수치는 5,770/ μ L, 175,000/ μ L로 정상 소견을 보였다. 또한 추가 시행한 말포혈액 도말검사에서도 적혈구 증가 소견이 보였다(Fig. 2).

상기 증상 및 임상검사를 근거로 환자는 PTE로 진단되어 기존의 복용하고 있었던 칼슘 채널 길항제(calcium channel blocker) 대신 ARB 중 하나인 losartan 50 mg를 투여하였다. 이후 환자의 두통은 호전되기 시작하였으며 안면 홍조 역시 정상화 되었고 혈색소 수치 및 적혈구 용적률 또한 감소하기 시작하였다. 치료 16개월 후 안면 홍조

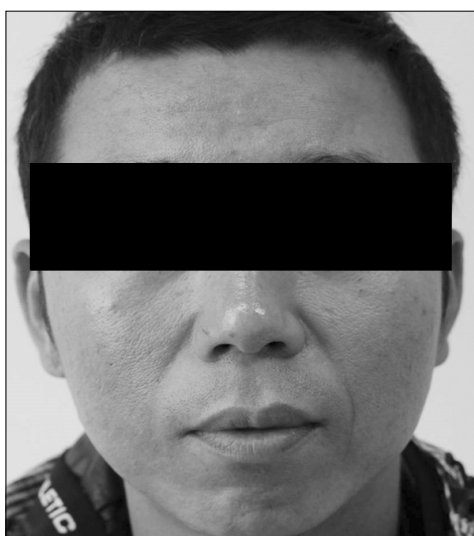


Fig. 1. This is a picture of patient visiting the transplant center with complaint of a red face.

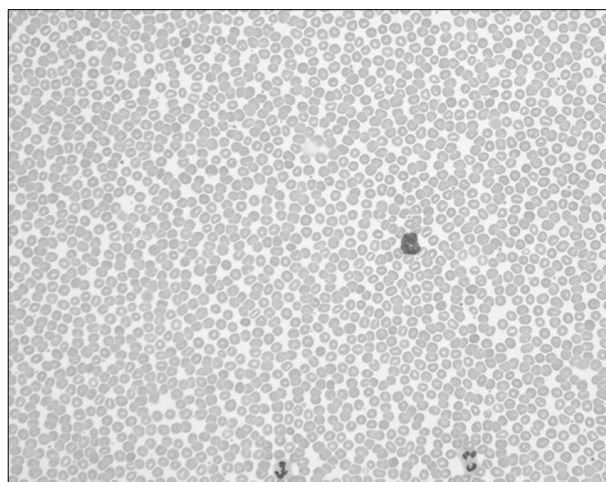


Fig. 2. The finding of a peripheral blood smear shows erythrocytosis (HE stain, $\times 400$).

및 두통 등의 증상은 없으며 losartan 사용 후 발생할 수 있는 고칼륨혈증(hyperkalemia) 등의 합병증 발생도 없이 신기능은 정상 수치를 보이고 있고 혈색소 수치는 15.5 g/dL로 감소되어 유지되고 있다(Fig. 3).

고 찰

PTE는 성별에 따라서 또는 연구에 따라서 조금씩 그 기준이 다르지만 일시적인 적혈구 증가증(erythrocytosis)을 진단에서 배제하기 위해서, 일반적으로 이식 후 적혈구 용적률이 51% 이상 또는 혈색소 수치가 17 g/dL 이상으로 6개월 이상 지속적으로 증가된 상태를 일컫는다(2,8). 적혈구 증가증은 이식 후 대략 2년 이내에 많이 발생하는 것으로 알려져 있고, 25% 정도에서는 자연 치유가 되지만 75%에서는 상당 기간 동안 오래 지속되는 것으로 알려져 있어서 이에 대한 치료가 필요하다(4,5).

PTE의 잠재적 위험요인으로는 흡연, 당뇨, 이식신의 신동맥 협착(transplant renal artery stenosis), 정상 기능의 이식신(good function graft with rejection-free course), 면역억제제의 종류, 성별, 이식 후 사구체 여과율 등이 연관이 있는 것으로 알려져 있다(2,3). 면역억제제로 cyclosporine을 사용하는 경우가 azathioprine을 사용하는 경우보다 더 높은 PTE 유병률을 보이며, 이는 cyclosporin가 적혈구 조혈을 억제하는 interleukin-2를 억제하여 적혈구 증가를 야기하지만 azathioprine은 골수를 억제하는 작용이 있기 때문으로 생각된다(9,10). 또한, 남자에게서 유병률이 더 높

은 데 이는 androgen이 적혈구의 생성을 촉진하며 EPO에 대한 골수의 민감도를 증가시키기 때문이라고 보고하고 있다. 실제 혈액투석을 시행하는 환자의 EPO에 대한 의존도가 남성보다 여성에서 더 높다는 연구 결과가 있다(2,11). 이외에도 이식 후에 사구체 여과율이 좋을수록 PTE가 많이 발생한다는 보고도 있다(12). 그렇기 때문에 PTE 환자에서 거부 반응의 빈도가 다른 환자에 비해 적다고 알려져 있다. 본 증례의 환자는 신이식 1개월 후 임상적으로 급성 거부반응의 소견이 의심되어 스테로이드 치료를 시행하였으나 스테로이드 치료 이후 환자의 혈중 크레아티닌은 바로 정상화 되었으며 이후 안정적인 신장기능을 유지하고 있었다. 또한 과거 흡연력, 남성 등의 PTE 발생 위험인자를 지니고 있었기에 신이식 후 외래에서 추적하면서 혈색소의 상승 및 적혈구 용적률의 증가 소견이 보이기 시작할 때부터 본 저자들은 PTE의 가능성을 고려한 모니터링을 시행하였다.

일반적으로 PTE는 두통과 안면 홍조, 무기력, 피곤함 등의 주관적 증상과 함께 피부 발진의 형태로 나타날 수 있으며, 혈전 형성을 야기하여 심혈관계 질환을 야기할 수 있다(2,7). 따라서 증상이 발생한 환자는 적절한 치료가 반드시 필요하겠다. 이에 대한 고식적인 치료 방법에는 주기적인 사혈과 기존의 신장 적출술이 있다. 그러나 아직까지 임상적으로 사혈에 대한 적정화된 치료 기준과 그 빈도와 양에 대한 정확한 가이드라인이 정립되어 있지 않은 점과, 사혈로 인해 발생할 수 있는 철 결핍은 PTE에 대한 치료로 사혈이 보편적으로 사용되기 어려운 이유가 될 수 있겠다. 또한 기존의 신장 적출술은 전신 마취와 수술 합병증 등을 유발할 위험성이 있기에 신이식 수술을 이미 시행한 환자에서 신중히 고려해야 하는 방법이라고 할 수 있다(13,14).

이전의 여러 연구에서는 레닌-안지오텐신 계(renin-angiotensin system, RAS)가 조혈(hemopoiesis) 작용을 조절하는 중요한 결정인자가 될 수 있다고 보고하였으며, 이와 관련하여 RAS를 차단하는 약제인 ARB 또는 ACEI를 사용하게 될 경우에는 이러한 약제들이 적혈구 전구체(erythrocyte precursor)의 세포자멸사(apoptosis)를 유도하거나 EPO의 생성을 억제함으로써 여러 병적인 상황에서 환자에게 빈혈을 유발하거나 혈색소 수치를 낮출 수 있다고 하였고, 실제로 PTE 환자에게서 사용했을 경우 긍정적인 결과를 보였다(8,15,16). 따라서 PTE가 진단된 환자에게서 특별한 금기가 없다면 ACEI 또는 ARB 제제를 우선적으로 사용해 볼 수 있으며 동시에 상기 약제의 투여와 관련하여 발생할 수 있는 고칼륨혈증 또는 혈관부종

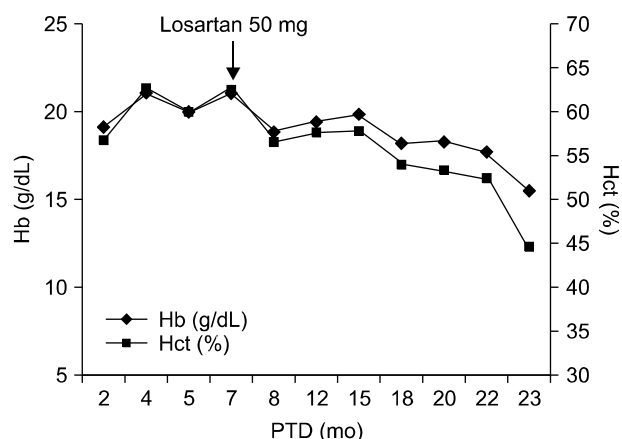


Fig. 3. This graph shows changes in hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct) of this patient after transplantation. The level of Hb and Hct started to decrease after using angiotensin II receptor blocker (ARB), losartan. Abbreviation: PTD, posttransplantation day.

(angioedema) 등의 부작용을 항상 고려해야 한다. 본 증례의 경우 신이식 후 발생한 혈색소 수치의 지속적인 상승과 함께 안면 홍조 및 두통 등의 증상을 토대로 PTE를 진단할 수 있었으며 말초혈액 도말검사를 통해서 적혈구 증가증을 확인하였다. 이에 앞서 언급했던 것처럼 기존의 고혈압 약제 대신 ARB 제제의 하나인 losartan 50 mg으로 대체 투여하였으며 치료 시작 16개월 후 임상적인 증상 및 혈색소 수치는 호전되었고, 약제와 관련된 고칼륨혈증과 같은 부작용은 발생하지 않았으며 또한 PTE와 관련된 심혈관계 합병증 등도 발생하지 않았다. PTE 환자에게서 ARB 또는 ACEI를 중단할 경우 혈색소 수치의 상승 및 관련 증상이 악화될 수 있다는 보고도 있으나 일부에서는 상기 약제를 중단함에도 지속적인 관해가 유지되었다는 보고(2)도 있기에 향후 상기 약제에 대한 부작용 등을 주의 깊게 관찰하면서 주기적인 혈액검사를 통한 유지치료를 시행할 것이다.

REFERENCES

- 1) Gaston RS, Julian BA, Curtis JJ. Posttransplant erythrocytosis: an enigma revisited. *Am J Kidney Dis* 1994;24:1-11.
- 2) Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int* 2003;63:1187-94.
- 3) Choi GS, Kim DJ, Han YS, Kwon CH, Kim SJ, Joh JW. Severe erythrocytosis after renal transplantation: report of one case. *J Korean Soc Transplant* 2006;20:121-3. (최규성, 김두진, 한영석, 권준혁, 김성주, 조재원. 신장 이식술 후 발생한 심한 적혈구 증가증 1예. *대한이식학회지* 2006;20:121-3.)
- 4) Kessler M, Hestin D, Mayeux D, Mertes PM, Renoult E. Factors predisposing to post-renal transplant erythrocytosis. A prospective matched-pair control study. *Clin Nephrol* 1996;45:83-9.
- 5) Aeberhard JM, Schneider PA, Vallotton MB, Kurtz A, Leski M. Multiple site estimates of erythropoietin and renin in polycythemic kidney transplant patients. *Transplantation* 1990;50:613-6.
- 6) Esposito R, Giammarino A, De Blasio A, Martinelli V, Cirillo F, Scopacasa F, et al. Ramipril in post-renal transplant erythrocytosis. *J Nephrol* 2007;20:57-62.
- 7) Wickre CG, Norman DJ, Bennison A, Barry JM, Bennett WM. Postrenal transplant erythrocytosis: a review of 53 patients. *Kidney Int* 1983;23:731-7.
- 8) Rell K, Koziak K, Jarzyo I, Lao M, Gaciong Z. Correction of posttransplant erythrocytosis with enalapril. *Transplantation* 1994;57:1059-63.
- 9) Macdougall IC, Karim S, Amos R, Baker LR, Raine AE. Polycythemia in renal transplant recipients is not mediated solely by enhanced erythropoietin activity. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:428.
- 10) Tatman AJ, Tucker B, Amess JA, Cattell WR, Baker LR. Erythraemia in renal transplant recipients treated with cyclosporin. *Lancet* 1988;1:1279.
- 11) Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I, Vlacich V, Reydel K, Delosreyes G, et al. Gender modulates responsiveness to recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 2001;38:518-22.
- 12) Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Nafar M, Pour-Reza-Gholi F, Firouzan A, Farhangi F, et al. Erythrocytosis after renal transplantation: review of 101 cases. *Transplant Proc* 2005;37:3101-2.
- 13) Spieker C, Barenbrock M, Tepel M, Zidek W. Long-term effect on hypertension of phlebotomy in posttransplant erythrocytosis. *Transplant Proc* 1992;24:2742-4.
- 14) Garvin PJ, Reese JC, Lindsey L, Aridge DL, Domoto DT, Ballal S. Bilateral nephrectomy for posttransplant erythrocytosis: indications and result. *Clin Transplant* 1991;5:313-7.
- 15) Glicklich D, Burris L, Urban A, Tellis V, Greenstein S, Schechner R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition induces apoptosis in erythroid precursors and affects insulin-like growth factor-1 in posttransplantation erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1958-64.
- 16) Jeon GH, Park SK, Kim SW, Rhee SR. Effect of enalapril treatment on erythrocytosis after renal transplantation. *J Korean Surg Soc* 1997;52:572-9.