

Comparison between Doppler Ultrasonography and Renal Scintigraphy in Assessment of Post-Transplant Renal Function

이식 신 기능 평가에서 도플러 초음파 및 신장 스inti그라피의 비교

Yeo-Chang Yoon, MD¹, Byung Seok Shin, MD^{1*}, Joon Young Ohm, MD¹, Seong Min Kim, MD², Moon-Sang Ahn, MD³, Shin-Seok Yang, MD³, Mi-Hyun Park, MD⁴

Departments of ¹Radiology, ²Nuclear Medicine, ³Surgery, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

⁴Department of Radiology, Dankook University Hospital, Cheonan, Korea

Purpose: To compare the usefulness of Doppler ultrasonography and renal scintigraphy in the assessment of short- and long-term function of transplanted kidneys.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the cases of 79 patients who underwent Doppler ultrasonography and technetium-99m diethylene triamine pentaacetic acid renal scintigraphy on the same day, within 4 days of renal transplantation. Image parameters were evaluated for statistical differences.

Results: There was a strong positive correlation between the glomerular filtration rate (GFR) as measured by renal scintigraphy and the estimated GFR (eGFR) based on serum creatinine levels (correlation coefficient = 0.71). Scan grade according to the time-activity curve, resistive index, and end diastolic velocity showed moderate correlations with the eGFR (correlation coefficients = -0.557, -0.329, and 0.370, respectively) in the early post-transplantation period. The mean survival time was longer in patients with lower resistive indices (≤ 0.68 , 54.9 months vs. > 0.68 , 29.5 months) and lower pulsatility indices (≤ 1.32 , 53.8 months vs. > 1.32 , 28.7 months); however, there were no statistically significant differences in the long-term follow-up period ($p = 0.121$ for resistive index and $p = 0.074$ for pulsatility index).

Conclusion: Renal scintigraphy is a more sensitive method than Doppler ultrasonography for assessing transplanted kidney function in the early post-transplantation period. Doppler ultrasonography might reflect the long-term survival time. However, it is difficult to predict long-term renal function using either method.

Index terms

Ultrasonography, Doppler
Radionuclide Imaging
Kidney Transplantation
Glomerular Filtration Rate

Received January 26, 2015

Revised May 8, 2015

Accepted October 18, 2015

*Corresponding author: Byung Seok Shin, MD
Department of Radiology, Chungnam National University Hospital, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea.
Tel. 82-42-280-7333 Fax. 82-42-253-0061
E-mail: starzan@chol.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

말기 신질환이 있는 환자들에서 신장 이식이 혈액 또는 복막 투석에 비하여 사망이나 심혈관계질환으로 이환될 확률이 낮고, 삶의 질이나 비용적인 면에서 더 나은 것으로 알려져 있다(1, 2). 그러나 신장 이식 후 허혈성 또는 면역학적인 손상에 의해 급성 신부전이 발생하여 이식 신의 기능 악화가 나타날 수 있고, 단기 또는 장기간에 걸쳐 서서히 이식 신의 기능이 악화될 수도 있어 신장 이식 후 이식 신의 기능 평가와 합병증의 유무 파악을 위하여 다양한 추적 검사들이 이루어지고 있다(3). 일반적으로 혈액 검사를 통하여 혈청 크레아티닌(serum creati-

nine)과 사구체 여과율(glomerular filtration rate; 이하 GFR)을 측정하게 되는데, 이를 통하여 신장 이식 후 이식 신의 상태나 예후를 추정할 수 있다(4-6). 이식 신 기능의 평가를 위한 영상 검사로서는 도플러 초음파(Doppler ultrasonography)와 신장 스inti그라피(renal scintigraphy)가 일반적으로 시행되고 있다. 두 검사의 비교 연구에서 신장 스inti그라피가 급성 신 기능 부전을 진단하거나 이식 신의 병리조직학적 소견을 감별하는 데는 더 유용하다고 알려져 있으나(7-9), 도플러 초음파가 이식 신의 기능 이상 진단에 높은 민감도와 정확성을 보인다는 보고가 있고(10), 수술 후 일어날 수 있는 합병증을 조기에 파악할 수 있다는 장점이 있다(11).

본 연구는 신장 이식 후 시행한 도플러 초음파와 신장 신티그라피 검사에서 이식 신의 기능 평가에 도움이 되는 지표가 무엇인지 살펴보고, 이식 신의 장기간 예후를 예측하는 데 도움이 되는지 알아보려고 한다.

대상과 방법

환자 선택

2006년 1월부터 2013년 12월까지 신장 이식을 시행하였던 112명의 환자를 대상으로 후향적으로 평가하였다. 이 중 두 번째 신장 이식을 시행받은 환자 3명, 수술 후 도플러 초음파와 신장 신티그라피를 시행하기 전에 혈액 또는 복막 투석을 시행받았던 환자 14명, 수술 직후 도플러 초음파와 신장 신티그라피를 시행한 날짜가 일치하지 않았던 환자 15명, 수술 5일 이후에 도플러 초음파 및 신장 신티그라피를 시행하였던 환자 1명은 제외하였다. 신장 이식 후 4일 이내, 도플러 초음파 및 신장 신티그라피를 동일한 날짜에 시행한 79명의 환자가 연구에 포함되었다(Fig. 1). 본 연구는 후향적 연구로서 피험자 동의 면제대상 연구이며 본 기관의 임상시험심사위원회의 심의를 통과하였다. 대상 환자들의 평균 나이는 43.7(10~70)세였고 여자 31명, 남자 48명이었다. 만성 신질환의 원인으로는 당뇨병성 신병증 17명, 고혈압성 신병증 34명, 사구체 신염 14명, IgA 신병증(nephropathy) 6명, 다낭성 신질환 3명, 아밀로이드증 1명, Henoch-Schönlein purpura 1명, 폐쇄성 신질환 1명, 원인 미상이 2명이었다. 36명의 환자는 생체 장기제공자(living donor)로

부터, 43명의 환자는 사체 장기제공자(cadaveric donor)로부터 이식을 시행받았다. 추정 사구체 여과율(estimated GFR; 이하 eGFR)은 혈청 크레아티닌을 이용하여 modification of diet in renal disease (이하 MDRD) equation을 통해서 구하였다. $MDRD \text{ equation} = 186 \times \text{serum creatinine}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times (1.21 \text{ if black}) \times (0.742 \text{ if female})$ (for creatinine in mg/dL). 18세 미만의 환자는 eGFR을 revised Schwartz estimate [eGFR (mL/min per 1.73 m²) = 0.413 × height (cm) / serum creatinine (mg/dL)]를 통하여 구하였다.

영상 검사

신장 이식을 시행 후 도플러 초음파와 신장 신티그라피 검사를 시행한 시기는 1일째 4명, 2일째 51명, 3일째 16명, 4일째 8명으로 수술 후 평균 2.4일 후에 시행되었다.

도플러 초음파

도플러 초음파는 2~5 MHz 탐촉자와 iU22x MATRIX (Philips, Amsterdam, the Netherlands) 초음파 기기를 사용하여 한 명의 영상의학과 전문의가 시행하였다. 도플러 초음파를 시행 전 특별한 전 처치는 없었으며 환자는 정와위에서 검사를 시행하였다. 외부적 요인에 의한 저항 지수의 증가를 방지하기 위해 탐촉자를 통한 압박은 가능한 한 적게 시행하였다. 모든 환자에서 색 도플러를 통하여 동맥을 확인하고 도플러 초음파를 시행하였다. 적절한 수축기 최고 혈류 속도(peak systolic velocity; 이하 PSV), 이완기 말 최저 혈류 속도(end diastolic

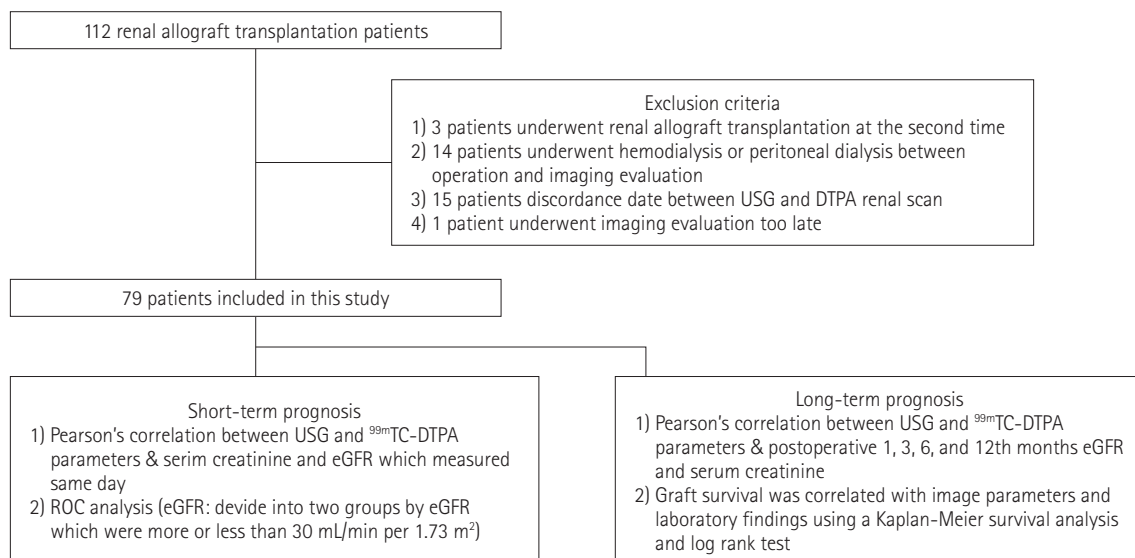


Fig. 1. Flow chart summarizing the study method.

DTPA = diethylenetriaminepentaacetic acid, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ROC = receiver operating characteristic, USG = ultrasonography

velocity; 이하 EDV), 평균 혈류 속도(mean velocity; 이하 MV)를 측정하기 위하여 입사되는 초음파 각은 30°에서 60° 사이로 유지하였으며, 표본용적을 1.5~2.0 mm로 이식 신의 상부, 중부 및 하부의 최소 3부위 이상의 엽간 동맥에서 얻어서 평균치를 구하였다. 도플러 초음파의 중요한 지표인 저항 지수(resistive index), 박동 지수(pulsatility index)를 다음과 같은 공식을 통하여 얻어졌다.

$$\text{Resistive index} = (\text{PSV} - \text{EDV}) / \text{PSV}, \text{ pulsatility index} = (\text{PSV} - \text{EDV}) / \text{MV}.$$

신장 신티그라피

신장 신티그라피는 370 MBq (10 mCi)의 technetium-99m diethylenetriamine pentaacetic acid (이하 ^{99m}Tc -DTPA)를 정맥 주사 후 감마 카메라를 이용하여 앞쪽 복부와 골반에서 전체 60초 동안 매 1초마다 관류상(perfusion phase), 그리고 전체 30분 동안 매 30초마다 기능상(functional phase)의 순차적인 영상을 얻었으며, 집합계(pelvicocalyceal system)로 표지자(tracer)가 배출되는 영상을 얻었다. 관류상과 기능상에서 신우(renal pelvis)를 포함하여 이식 신과 엉덩 동맥(iliac artery)을 포함한 관심영역(regions of interest)에 배경 활성도(background activity)를 제거한 이후 시간 활성 곡선(time-activity curve)을 얻었다. 한 명의 핵의학 전문의에 의하여 시간 활성 곡선의 패턴을 분석하여 4 단계[1] normal, 2) mild impaired perfusion, 3) moderate impaired perfusion, 4) severe impaired perfusion]로 분류하였다(이하 scan grade). 신장 신티그라피에서 컴퓨터 소프트웨어를 통하여 관류상과 기능상에서 얻은 GFR (이하 scan GFR) 외에 Hilson's perfusion index, time to peak of the renogram (이하 T_{\max}), time from peak to 1/2 peak (이하 $T_{1/2}$), time in seconds between the peaks of the iliac and graft curve (이하 δP), 관류 지수(perfusion index), 배출 지수(excretion index) 등이 계산되었다. 그러나 Hilson's perfusion index는 9명, $T_{1/2}$ 은 11명, δP 는 26명의 환자에서는 데이터 계산과 측정이 불가능하였다.

추적 검사

신장 이식 후 신 기능의 평가나 장기간 이식 신의 생존 표지자로서 추적 검사 시 측정된 혈청 크레아티닌과 MDRD equation 및 revised Schwartz estimate를 이용한 eGFR을 이용하였다. 또한 신장 기능 이상 여부는 혈액 검사 소견, 진료 기록부와 전화 인터뷰를 통하여 평가하였다. 이식 신의 기능 이상의 시점은 추적 기간 중에 1) 임상적으로 신 기능이 악화되어 투석을 시행받았거나, 2) methylprednisolone (500 mg)을 이용한 펄스 요

법(pulse therapy)을 시행받은 경우, 3) 위의 치료를 받지 않았더라도 Saracino 등(12)이 제시한 신장 이식 후 1개월에 측정된 혈청 크레아티닌보다 1.5배 이상 상승한 시기를 기준으로 하였다. 위의 사건들이 중복되는 경우에는 가장 먼저 일어난 시기를 기능 이상의 시점으로 정하였다. 그리고 마지막 추적 기간까지 이식 신의 기능에 이상이 없었던 경우, 추적 기간 중 다른 병원으로 전원되었거나 중도에 사망한 경우는 중도 절단된 것으로 처리하였다. 환자들의 추적 기간은 평균 993(13~2965)일이었다. 추적 기간 중 사망한 환자는 2명으로 수술 후 43일째에 위장관 출혈로 1명, 755일째에 폐렴으로 1명이 사망하였고, 4명의 환자는 타 병원으로 전원 등의 이유로 추적이 불가능하였다. 신장 이식 후 1, 3, 6, 12개월째에 각각 78명, 76명, 76명, 75명의 환자를 추적 관찰할 수 있었으며, 12개월 이후까지 추적 관찰 중인 환자는 73명이었다. 그러나 정기적인 추적 영상 검사는 시행하지 않았으며, 신장 기능 이상이 의심되는 환자에 한하여 도플러 초음파나 신장 신티그라피를 시행하였다. 도플러 초음파는 1개월 이내 14명, 3개월 이후에 3명에서 시행하였으며 신장 신티그라피는 1개월 이내 23명, 1개월 이후에 2명, 12개월 이후 5명이었다. 신장 이식 후 1개월 이내에 투석을 시행받았던 환자는 2명이었으며, 1개월 이후에는 투석을 시행받은 환자는 없었다. Methylprednisolone을 이용한 펄스 요법을 시행받았거나, 신장 이식 후 1개월에 측정된 혈청 크레아티닌보다 1.5배 상승한 환자는 총 34명으로 수술 후 1개월 이내가 4명, 1~3개월, 3~6개월, 6~12개월 사이에는 각각 5명, 3명, 9명이며 12개월 이후에는 13명이었다. 이 중 20명에서 조직 검사를 시행하여 7명은 급성 이식 거부(acute rejection), 9명은 IgA 신병증, 3명은 사구체 신염(glomerulonephritis), 1명은 BK polyomavirus 신병증으로 판명되었다.

통계 분석

통계학적인 분석은 SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences, version 21, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)와 Medcalc Software (Ostend, Belgium)를 통하여 이루어졌다. 사체 장기제공자와 생체 장기제공자에서 이식을 받은 환자군 간의 차이를 살펴보기 위하여 Student *t*-test를 시행하였다. 영상 검사가 이식 신의 기능을 잘 반영하는지를 알아보기 위하여 신장 이식 후 도플러 초음파와 신장 신티그라피를 시행한 날짜에 측정된 eGFR과 영상 검사의 지표 간의 Pearson's correlation analysis를 시행하였다. eGFR을 기준으로 30 mL/min 미만인 경우 이식 신의 기능 장애가 있는 것으로 보고 이를 기준으로 환자군을 나누어 도플러 초음파와 신장 신티그라피의 지표가 두 환자군 간에 차이가 있는지 보았다. 또한 신 기능 이상을 잘

반영하는 것을 알아보기 위하여 receiver operating characteristic (이하 ROC) curve를 이용하여 area under the curve (이하 AUC)를 측정하였다. 통계학적으로 유의한 차이를 보이면서 AUC값이 0.7~0.8 이상 큰 경우 이식 신의 기능 이상을 반영하는 지표로 판단하였다. 도플러 초음파와 신장 스inti그라피의 지표가 장기간의 이식 신의 기능을 예측할 수 있는지 알아보기 위하여 수술 후 1, 3, 6, 12개월째에 측정된 혈청 크레아티닌과 eGFR 간의 연관성을 Pearson's correlation coefficient를 통계학적으로 구하였다. 영상 검사의 지표를 ROC curve를 이용하여 산출된 민감도, 특이도가 가장 높은 절단 값(cut off value)을 구하여 이를 기준으로 환자군을 나누어 이식 신의 기능 이상 시점에 대하여 Kaplan-Meier survival analysis와 log rank test를 이용하여 영상검사의 지표들이 신장 기능 이상 발생 유무와의 관련성이 있는지 살펴보았다. *p*-value가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결과

혈청 크레아티닌은 수술 후 점차 감소하여 3개월째에 가장 낮은 수치를 보였고(1.21 ± 0.37 mg/dL), 이후 점차 증가하여 12개월째에 1.27 ± 0.55 mg/dL로 측정되었다. eGFR도 3개월째 가장 높은 수치를 보였으며(68.3 ± 21.9 mL/min per 1.73 m²), 12개월째 63.2 ± 22.7 mL/min per 1.73 m²로 점차 감

소하였다. 혈청 크레아티닌과 eGFR은 성별과 나이에 따라 차이는 없었으나 공여자에 따라 차이를 보였다. 생체 장기제공자 이식 신에 비해 사체 장기제공자인 경우 증가된 혈청 크레아티닌, 감소된 eGFR을 보였고 도플러 초음파에서는 높은 저항 지수, 신장 스inti그라피에서 높은 scan grade, 낮은 scan GFR, 증가된 Hilson's perfusion index, 연장된 δP 시간, 낮은 배출 지수를 나타냈으며 이는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 1).

영상 검사의 지표 중에서 eGFR과 신장 스inti그라피의 scan GFR이 가장 강한 양적 상관관계를 보였으며(correlation coefficient = 0.71), 도플러 초음파의 저항 지수와 신장 스inti그라피의 scan grade, Hilson's perfusion index가 중등도의 음의 상관관계를(correlation coefficient = -0.56, -0.33, -0.33), 도플러 초음파의 EDV와 신장 스inti그라피의 관류 지수는 중등도의 양의 상관관계를(correlation coefficient = 0.31, 0.37) 보였다. 혈청 크레아티닌과는 scan GFR, scan grade와 중등도의 상관관계를 보였다(correlation coefficient = -0.53, 0.47).

eGFR이 30 mL/min 미만으로 감소되어 있는 환자군(*n* = 38)에서 30 mL/min 이상을 보이는 환자군(*n* = 41)보다 도플러 초음파에서 높은 저항 지수와 높은 박동 지수, 낮은 PSV와 낮은 EDV를 보이며 모든 지표에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 신장 스inti그라피에서는 높은 scan grade, 낮은 scan GFR, 높은 Hilson's perfusion index, 낮은 관류 지수, 낮은 배출 지수가 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(Table 2). ROC

Table 1. Data of Laboratory Tests, Doppler Ultrasonography, and Renal Scintigraphy

	Total (<i>n</i> = 79)	Cadaver (<i>n</i> = 43)	Living (<i>n</i> = 36)	<i>p</i> -Value
Serum Cr	2.76 ± 2.18	3.60 ± 2.33	1.77 ± 1.46	< 0.001
eGFR	41.7 ± 30.3	26.1 ± 17.1	60.4 ± 32.1	< 0.001
Doppler USG				
Resistive index	0.69 ± 0.08	0.71 ± 0.71	0.67 ± 0.07	0.024
Pulsatility index	1.31 ± 0.32	1.37 ± 0.34	1.24 ± 0.29	0.072
PSV (cm/sec)	40.2 ± 15.4	39.9 ± 16.5	40.6 ± 14.2	0.835
EDV (cm/sec)	12.8 ± 6.1	12.0 ± 6.2	13.8 ± 5.8	0.190
Renal scintigraphy				
Scan grade	1.2 ± 0.8	1.5 ± 0.7	0.8 ± 0.7	< 0.001
Scan GFR	45.1 ± 25.2	35.5 ± 13.5	56.7 ± 30.8	< 0.001
Hilson's PI	206 ± 152 (<i>n</i> = 70)	251 ± 163 (<i>n</i> = 40)	146 ± 112 (<i>n</i> = 30)	0.002
T _{max} (min)	3.3 ± 3.0	3.0 ± 1.7	3.5 ± 4.1	0.463
T _{1/2} (min)	36.4 ± 32.8 (<i>n</i> = 68)	38.6 ± 26.4 (<i>n</i> = 39)	33.3 ± 40.0 (<i>n</i> = 29)	0.519
δP (sec)	4.4 ± 2.1 (<i>n</i> = 53)	5.1 ± 2.4 (<i>n</i> = 25)	3.9 ± 1.6 (<i>n</i> = 28)	0.032
Perfusion index	16.6 ± 7.6	15.1 ± 5.8	18.4 ± 9.1	0.063
Excretion index	1.00 ± 1.06	0.74 ± 0.56	1.31 ± 1.39	0.026

Plus-minus values are mean ± standard deviation.

Cr = creatinine, EDV = end diastolic velocity, eGFR = estimated GFR, GFR = glomerular filtration rate, PI = perfusion index, PSV = peak systolic velocity, T_{1/2} = time from peak to 1/2 peak, T_{max} = time to peak of the renogram, USG = ultrasonography, δP = time in seconds between the peaks of the iliac and graft curve

curve에서도 도플러 초음파의 저항 지수, 박동지수, EDV, PSV와 신장 신티그라피의 scan grade, Hilson's perfusion index, $T_{1/2}$, scan GFR, δP , 관류 지수가 통계학적으로 유의성이 있었고($p < 0.05$), 신장 신티그라피의 scan GFR이 good accuracy를 보였으며(AUC = 0.812), scan grade와 $T_{1/2}$ 과 도플러 초음파의 EDV와 fair accuracy를 보였다(AUC = 0.73, 0.72, 0.76).

신장 이식 후 6개월까지 측정된 eGFR과 신장 신티그라피의 scan GFR, scan grade와 중등도의 상관관계를 보였으나(correlation coefficient = 0.387, -0.358), 12개월째에는 0.2 이하의 낮은 상관관계를 보였으며 도플러 초음파에서의 의미 있는 상관관계를 보이는 지표는 없었다. 장기간의 생존 분석에서는 남성이 여성보다 평균 이식 신의 생존 기간이 높았으나 45세 기준의 환자군 간, 사체 장기제공자와 생체 장기제공자 환자군 간의 차이점은 보이지 않았다. 각각의 지표를 절단값을 기준으로 구분한 환자군에서 도플러 초음파에서 저항 지수가 0.68 이하인 환자군에서 평균 생존 기간이 더 길었고(54.9개월 vs. 29.5개월, $p = 0.121$)(Fig. 2), 박동 지수가 1.32 이하인 환자군에서 평균 생존 기간이 길었다(53.8개월 vs. 28.7개월, $p = 0.074$). 그러나 두 영상 검사 모두에서 장기간의 생존 기간의 예측에 통계학적으로 유의하게 유용한 지표는 없었다(Table 3).

고찰

도플러 초음파와 신장 신티그라피 검사는 이식 신의 기능을 평가하는 데 중요한 영상 검사이다. 신장 이식 후 이식 신의 기능 평가에 수술 초기에 시행하는 두 영상 검사를 비교한 본 연

구에서는 신장 신티그라피가 도플러 초음파에 비하여 더 민감한 것으로 나타났다. 이는 신장 신티그라피의 scan GFR이 eGFR과 강한 양적 상관관계를 보였으며, ROC curve에서도 scan GFR이 good accuracy를 보이지만 도플러 초음파의 저항 지수나 박동 지수가 poor accuracy를 보였기 때문이다.

병리학적 소견을 바탕으로 두 영상 검사에 대한 비교 연구 중

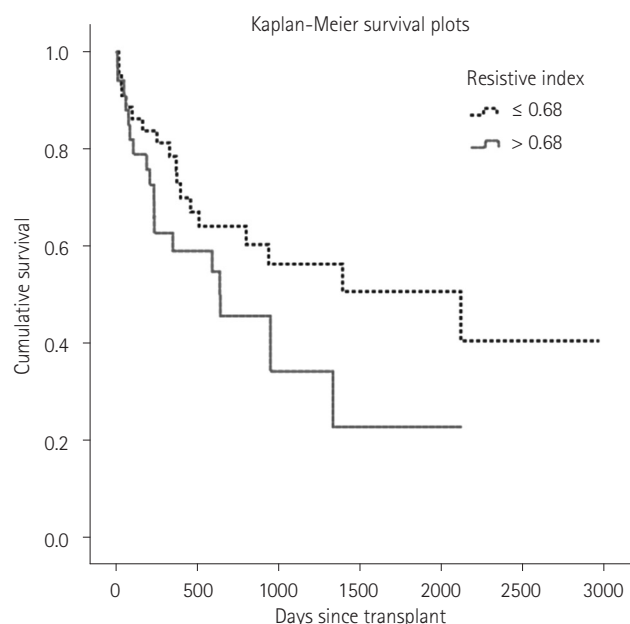


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves of renal dysfunction comparing cases with low vs. high resistive indices (≤ 0.68 vs. > 0.68). Mean survival time was longer (54.9 months vs. 29.5 months) in patients with lower resistive indices. However, the difference was not statistically significant ($p = 0.121$).

Table 2. Comparison of Imaging Parameters between Two Groups According to eGFR Level (30 mL/min per 1.73 m²) by Using Student's *t*-Test

	< 30 mL/min (<i>n</i> = 38)	≥ 30 mL/min (<i>n</i> = 41)	<i>p</i> -Value
Doppler USG			
Resistive index	0.71 ± 0.07	0.66 ± 0.07	0.003
Pulsatility index	1.39 ± 0.31	1.24 ± 0.30	0.028
PSV (cm/sec)	36.7 ± 16.0	43.1 ± 14.0	0.047
EDV (cm/sec)	10.7 ± 5.7	14.5 ± 5.7	0.003
Renal scintigraphy			
Scan grade	1.6 ± 0.7	0.7 ± 0.7	< 0.001
Scan GFR	32.5 ± 12.8	56.8 ± 28.3	< 0.001
Hilson's PI	256 ± 171 (<i>n</i> = 35)	156 ± 112 (<i>n</i> = 35)	0.006
T_{max} (min)	3.0 ± 1.4	3.5 ± 4.0	0.518
$T_{1/2}$ (min)	43.0 ± 26.3 (<i>n</i> = 32)	30.4 ± 36.9 (<i>n</i> = 36)	0.117
δP (sec)	5.0 ± 2.4 (<i>n</i> = 26)	3.9 ± 1.5 (<i>n</i> = 27)	0.052
Perfusion index	14.3 ± 6.1	18.7 ± 8.1	0.009
Excretion index	0.75 ± .57	1.19 ± 1.31	0.048

Plus-minus values are mean ± standard deviation.

EDV = end diastolic velocity, eGFR = estimated GFR, GFR = glomerular filtration rate, PI = perfusion index, PSV = peak systolic velocity, $T_{1/2}$ = time from peak to 1/2 peak, T_{max} = time to peak of the renogram, USG = ultrasonography, δP = time in seconds between the peaks of the iliac and graft curve

Table 3. Comparison of Clinical and Imaging Parameters According to the Occurrence of Renal Dysfunction Using the Kaplan-Meier Survival Analysis

	Time (Months)	95% CI	p-Value
Age			0.220
≤ 45	43.6	27.5-59.6	
> 45	50.1	35.4-64.7	
Sex			0.002
Male	61.5	46.7-76.2	
Female	27.1	14.1-40.1	
Donor status			0.995
Living	49.9	34.3-65.5	
Cadaver	39.0	28.2-49.8	
Doppler ultrasonography			
Resistive index			0.121
≤ 0.68	54.9	40.3-69.4	
> 0.68	29.5	18.1-41.0	
Pulsatility index			0.074
≤ 1.32	53.8	39.9-67.7	
> 1.32	28.7	15.5-41.8	
PSV			0.656
≤ 30	55.9	34.1-77.8	
> 30	42.0	30.3-53.7	
EDV			0.318
≤ 10	46.6	31.2-62.0	
> 10	46.7	32.5-60.9	
Renal scintigraphy			
Scan grade			
1	37.9	19.9-55.8	vs. 2: 0.649
2	42.5	17.9-67.1	vs. 3-4: 0.342
3-4	51.2	35.2-67.2	vs. 1: 0.234
Scan GFR			0.832
≤ 43	44.7	30.0-59.4	
> 43	49.4	34.5-64.3	
Hilson's PI			0.623
≤ 106	25.2	17.8-32.6	
> 106	39.2	29.1-49.3	
T _{max} (min)			0.439
≤ 3.1	41.6	29.6-53.5	
> 3.1	62.3	44.5-80.2	
T _{1/2} (min)			0.229
≤ 22.5	36.5	21.9-51.1	
> 22.5	38.5	27.9-49.2	
δP (sec)			0.265
≤ 4	56.7	38.9-74.4	
> 4	49.8	29.8-69.7	
Perfusion index			0.624
≤ 14.5	51.4	35.6-67.1	
> 14.5	42.3	27.8-56.8	
Excretion index			0.065
≤ 1.8	51.1	38.7-63.4	
> 1.8	28.9	6.2-51.6	

Doppler ultrasonography and renal scintigraphy parameters were divided according to cut-off value using ROC curve analysis.

CI = confidence interval, EDV = end diastolic velocity, GFR = glomerular filtration rate, PI = perfusion index, PSV = peak systolic velocity, ROC = receiver operating characteristic, T_{1/2} = time from peak to 1/2 peak, T_{max} = time to peak of the renogram, δP = time in seconds between the peaks of the iliac and graft curve

Isiklar 등(10)은 침 생검법(core needle biopsy)의 결과를 바탕으로 이식 신의 기능 이상을 진단하는 데 있어 도플러 초음파가 신장 신티그라피에 비하여 높은 민감도(81% vs. 59%)와 정확도(75% vs. 58%)를 보인다고 하였다. 그러나 Delaney 등(7)은 급성 이식 신 기능 부전을 진단하는 데 있어서 ^{99m}Tc DTPA와 ¹³¹I-orthoiodohippurate를 이용한 신장 신티그라피가 미세침 흡인생검술(fine-needle aspiration biopsy)이나 도플러 초음파보다 높은 진단율(70% vs. 52% vs. 43%)을 보인다고 발표하였으며, Kocabaş 등(8)도 수술 후 이식 신의 병리학적 소견을 감별하는 데는 도플러 초음파보다는 신장 신티그라피가 더 유용한 정보를 제공한다고 발표하였다. al Nahhas 등(9)은 영상 검사의 지표와 조직학적 소견과의 연관성이 신장 신티그라피의 관류 지수가 도플러 초음파의 박동 지수보다 높고($p < 0.0001$ vs. $p < 0.005$), 이식 신의 관류 상태를 감별하는 데 있어 관류 지수가 박동 지수보다 민감도(87% vs. 83%)와 특이도(94% vs. 69%)가 더 높은 검사법이라 발표하였다.

본 연구에서도 신장 신티그라피 검사에서 측정된 scan GFR과 scan grade가 신장 이식 후 기능 평가에는 유의한 지표로 나타났다. Scan GFR과 eGFR과 강한 양적 상관관계를 보이는 본 연구의 결과는 scan GFR과 추적 기간 중 eGFR과 매우 높은 연관성(correlation coefficient = 0.91)을 보였다는 Reinig 등(13)의 보고와 유사하다. 또한 scan grade를 4단계로 나누어 비교한 본 연구와 ^{99m}Tc-MAC3 신티그라피 시행 후 scan grade를 6단계로 구분한 Heaf와 Iversen (14)의 비교 연구와 유사한 결과를 보였으며, scan grade가 혈청 크레아티닌과 크레아티닌 청소율과 연관성이 높고 scan grade가 높을수록 지연된 이식 기능(delayed graft function)을 보인다고 발표하였다($p < 0.001$). 그러나 신장 신티그라피는 장기간의 생존 분석에서 scan grade에서 경증 또는 중등도의 신장 기능 이상(mild or moderate dysfunction)으로 분류된 환자군의 생존 기간이 정상 기능으로 분류된 환자군보다 길게 나타났고 다른 지표 또한 이식 신의 장기간의 예후를 반영하지는 못하는 것으로 나타났다.

도플러 초음파는 측정된 혈류 속도(EDV, PSV, MV)를 바탕으로 저항 지수와 박동 지수를 측정하나 이외에도 동맥과 정맥의 혈류의 양상(arterial or venous wave pattern), 가속 시간(acceleration time) 등을 측정하여 신 실질 손상 외에 동맥 혈관 손상이나 정맥혈전증 등을 진단할 수 있고(11), 회색조 초음파(gray scale ultrasonography)를 통하여 이식 신의 크기 증가, 신 피질 두께의 증가나 에코 음영의 변화, 피질수질 접합부의 불분명한 경계, 그리고 중심 동 에코의 소실 등의 소견을 종합하여 이식 신의 기능 부전 등을 예측할 수 있으나 단순한 회색조 초음파 영상만으로는 음성 예측도가 다양하기 때문에 도플

러 초음파의 지표가 여전히 중요하게 여겨지고 있다. 하지만 조기 이식 신 기능 이상의 중요한 원인인 급성 세뇨관 괴사, 급성 이식 거부, 약제 독성 등을 구분하여 진단하는 것은 매우 어려우며 조직학적 검사를 필요로 하는 경우가 많다(15, 16).

일반적으로 도플러 초음파의 지표 중에서 저항 지수를 가장 많이 이용하고 있으며, Nezami 등(17)은 도플러 초음파의 저항 지수와 박동 지수가 이식 신의 기능을 결정하는 데 가치 있는 지표이며 혈청 크레아티닌 수치와 선형 상관관계가 있다고 하였다. Rifkin 등(18)은 급성 거부 반응을 진단하는 데 있어 저항 지수가 0.9 이상인 환자군에서는 100%, 0.8 이상인 환자에서는 74%의 양성 예측도를 보였고, 0.7 이상인 환자군에서는 94%, 0.6 이상인 환자에서는 100%의 음성 예측도를 보여 도플러 초음파의 저항 지수가 급성 거부 반응을 발견하는 데 있어서 정확한 검사법이라고 제시하였다. 본 연구에서는 저항 지수와 함께 EDV 값이 중요한 지표로 나타났다. 이러한 결과는 Gao 등(19)이 조직학적인 검사를 바탕으로 interstitial fibrosis/tubular atrophy and vascular/glomerular sclerosis가 있는 환자군에서 edematous changes in glomeruli without fibrosis가 있는 환자군의 비교 연구에서 낮은 PSV (23.1 cm/sec vs. 39.1 cm/sec, $p < 0.001$)와 낮은 EDV (6.7 cm/sec vs. 10.3 cm/sec, $p < 0.001$)를 보였으나 저항 지수는 차이가 없어 혈액학 지표로서 PSV와 EDV 수치도 유용하다고 제시한 결과와 유사하다.

장기간의 이식 신의 기능과 예후 예측에는 도플러 초음파가 신장 신티그라피보다 유용하다는 보고들이 있다. McArthur 등(20)은 도플러 초음파의 저항 지수와 박동 지수에 따라 12개월째의 eGFR이 의미 있게 차이를 보였다고 보고하고, 박동 지수와 저항 지수가 증가된 환자군이 이식 신의 생존율이 불량하여 저항 지수와 박동 지수를 death-censored transplant survival의 독립적인 예측인자로 제시하였다. Radermacher 등(21)은 신장 이식 후 3개월 이후의 도플러 초음파에서 저항 지수가 0.8 이상으로 증가되어 있는 환자군에서 사구체 여과율이 50% 이상 감소(69% vs. 12%), 투석(47% vs. 9%), 사망률(30% vs. 7%)에서 의미 있게 차이가 있어 이식 신의 소실의 다변량적 비교 위험도(multivariate relative risk)는 9.1이며 이는 단백뇨나 cytomegalovirus 감염 등 다른 위험 인자들보다 높은 위험도를 보여 주었다고 보고하였다. Naesens 등(22)도 3, 12, 24개월에 측정된 저항 지수가 0.8 이상인 환자군이 더 높은 사망률을 보이며, 위험도는 각각 5.20, 3.46, 4.12로 제시하였다. Enhesari 등(23)은 6개월째의 eGFR이 60 mL/min 이상인 환자군에서 의미 있게 낮은 저항 지수(0.68 vs. 0.79, $p < 0.001$)와 낮은 박동 지수(1.17 vs. 1.7, $p < 0.001$), 높은 EDV (9.5 cm/sec vs. 6.6 cm/sec, $p = 0.002$)를 보인다고 보고하였다.

본 연구에서 ROC curve를 이용한 가장 민감도와 특이도가 높은 절단값으로, 저항 지수는 0.68, 박동 지수는 1.32로 계산되었으며 낮은 저항 지수, 낮은 박동 지수를 보이는 환자군의 생존 기간이 길게 나타났다. 그러나 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 이는 도플러 초음파가 신장 이식 수술 후 4일 이내에 시행되어 이러한 결과가 나타났을 가능성이 있으며, 신장 이식 후 정기적인 도플러 초음파 검사를 시행하고 이를 바탕으로 한 비교 연구가 필요한 것으로 생각된다.

신장 이식 후 측정된 혈청 크레아티닌과 eGFR 수치는 이식 신의 상태 외에도 성별, 공여자의 상태, 연령에 따라서도 차이를 보일 수 있다. 본 연구에서는 사체 장기제공자와 생체 장기제공자 환자군 간의 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나, 1개월 이후에는 차이가 없어졌으며 생존 기간의 유의한 차이는 보이지 않았다. 오히려 이식 신의 생존 기간이 성별에 차이를 보였다. 12개월째 측정된 혈청 크레아티닌이 tacrolimus 대신 cyclosporin을 면역억제제로 사용한 환자에서 의미 있게 증가되었는데, 이는 Gonzalez 등(24)의 비교 연구에서도 유사한 결과를 보이고 있다. 또한 환자의 나이가 많을수록 높은 저항 지수가 나타날 수 있다는 보고도 있어(8), 도플러 초음파에서 정상범위의 저항 지수인 경우는 도플러 초음파 이외의 소견이나 위에 언급한 지표 등을 충분히 고려하여야 하겠다.

본 연구의 제한점으로는 후향적으로 연구가 진행되었으며, 영상 검사의 최적 기준(gold standard)으로서 조직학적 진단 대신 혈청 크레아티닌과 eGFR을 기준으로 이식 신의 기능을 평가하였다는 점이며, 신장 이식 후 4일 이내의 영상 검사를 시행한 환자만을 포함하였으며 정기적인 추적 영상 검사를 시행하지 못하였다는 점이다.

결론적으로, 도플러 초음파의 저항 지수와 함께 신장 신티그라피의 scan GFR과 scan grade가 이식 신의 기능을 반영하는 지표로 유용하며, 신장 신티그라피가 이식 신의 기능 평가에 있어 도플러 초음파에 비하여 더 민감한 검사방법이다. 도플러 초음파의 낮은 저항 지수와 낮은 박동 지수를 보이는 환자군에서 장기간의 생존 기간이 증가되어 있었으나 통계적으로 의미있는 차이는 보이지 않았으며, 두 영상 검사의 지표로는 장기간의 예후를 예측하기는 어려웠다.

REFERENCES

1. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11:2093-2109

2. Al-Jedai A, Alsultan M, Almeshari K, Alshaibani K, Elgamal H, Alkortas D, et al. Cost analysis of kidney transplantation in highly sensitized recipients compared to intermittent maintenance hemodialysis. *Ann Transplant* 2012;17:82-91
3. Halawa A. The early diagnosis of acute renal graft dysfunction: a challenge we face. The role of novel biomarkers. *Ann Transplant* 2011;16:90-98
4. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;62:311-318
5. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. The stability of the glomerular filtration rate after renal transplantation is improving. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2387-2394
6. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3763-3770
7. Delaney V, Ling BN, Campbell WG, Bourke JE, Fekete PS, O'Brien DP 3rd, et al. Comparison of fine-needle aspiration biopsy, Doppler ultrasound, and radionuclide scintigraphy in the diagnosis of acute allograft dysfunction in renal transplant recipients: sensitivity, specificity, and cost analysis. *Nephron* 1993;63:263-272
8. Kocabaş B, Aktaş A, Aras M, Işıklar I, Gençoğlu A. Renal scintigraphy findings in allograft recipients with increased resistance index on Doppler sonography. *Transplant Proc* 2008;40:100-103
9. al-Nahas AM, Kedar R, Morgan SH, Landells WN, al-Murran B, Heary T, et al. Cellular versus vascular rejection in transplant kidneys. Correlation of radionuclide and Doppler studies with histology. *Nucl Med Commun* 1993;14:761-765
10. Isiklar I, Aktas A, Uzuner O, Demirag A, Haberal M. Power Doppler ultrasonography compared with scintigraphy in the diagnosis of renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 1999;31:3330-3331
11. Brown ED, Chen MY, Wolfman NT, Ott DJ, Watson NE Jr. Complications of renal transplantation: evaluation with US and radionuclide imaging. *Radiographics* 2000;20:607-622
12. Saracino A, Santarsia G, Latorraca A, Gaudio V. Early assessment of renal resistance index after kidney transplant can help predict long-term renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2916-2920
13. Reinig JW, Gordon L, Frey D, Garrick E, Daniel WT 3rd. Glomerular filtration rate in transplantation patients: estimation of renal function using Tc-99m DTPA. *Radiology* 1985;156:505-507
14. Heaf JG, Iversen J. Uses and limitations of renal scintigraphy in renal transplantation monitoring. *Eur J Nucl Med* 2000;27:871-879
15. Baxter GM. Ultrasound of renal transplantation. *Clin Radiol* 2001;56:802-818
16. Cosgrove DO, Chan KE. Renal transplants: what ultrasound can and cannot do. *Ultrasound Q* 2008;24:77-87; quiz 141-142
17. Nezami N, Tarzamni MK, Argani H, Nourifar M. Doppler ultrasonographic indexes in kidney transplant recipients: its relationship with kidney function. *Iran J Kidney Dis* 2007;1:82-87
18. Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, Kurtz AB, Foy PM, McGlynn E, et al. Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:759-762
19. Gao J, Rubin JM, Xiang DY, He W, Auh YH, Wang J, et al. Doppler parameters in renal transplant dysfunction: correlations with histopathologic changes. *J Ultrasound Med* 2011;30:169-175
20. McArthur C, Geddes CC, Baxter GM. Early measurement of pulsatility and resistive indexes: correlation with long-term renal transplant function. *Radiology* 2011;259:278-285
21. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuhrt S, Hiss M, Schwarz A, et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003;349:115-124
22. Naesens M, Heylen L, Lerut E, Claes K, De Wever L, Claus F, et al. Intrarenal resistive index after renal transplantation. *N Engl J Med* 2013;369:1797-1806
23. Enhesari A, Mardpour S, Makki Z, Mardpour S. Early ultrasound assessment of renal transplantation as the valuable biomarker of long lasting graft survival: a cross-sectional study. *Iran J Radiol* 2014;11:e11492
24. Gonzalez Molina M, Morales JM, Marcen R, Campistol JM, Oppenheimer F, Serón D, et al. Renal function in patients with cadaveric kidney transplants treated with tacrolimus or cyclosporine. *Transplant Proc* 2007;39:2167-2169

이식 신 기능 평가에서 도플러 초음파 및 신장 신티그라피의 비교

윤여창¹ · 신병석^{1*} · 엄준영¹ · 김성민² · 안문상³ · 양신석³ · 박미현⁴

목적: 신장 이식 후 단기 및 장기간의 신 기능 평가에서 도플러 초음파와 신장 신티그라피 검사를 비교하고자 한다.

대상과 방법: 도플러 초음파와 technetium-99m diethylene triamine pentaacetic acid 신장 신티그라피를 신장 이식 후 4일 이내, 동일한 날짜에 시행한 79명의 환자를 후향적으로 분석하였다. 영상 검사의 지표들을 통계학적으로 분석하였다.

결과: 신장 이식 후 초기에 신장 신티그라피에서 측정된 사구체 여과율이 혈청 크레아티닌에서 계산된 사구체 여과율과 강한 양적 상관관계를 보였다(상관계수 = 0.71). 신장 신티그라피의 시간 활성 곡선에 따른 등급과 도플러 초음파의 저항 지수와 이완기 말 최저 혈류 속도는 중등도의 상관관계를 보였다(상관계수 = -0.557, -0.329, 0.370). 장기간의 추적 기간 중 낮은 저항 지수와 낮은 박동 지수를 보이는 환자에서 이식 신의 평균 생존 기간이 길었으나 통계학적 차이는 보이지 않았다(저항 지수 ≤ 0.68 : 54.9개월 vs. > 0.68 : 29.5개월, $p = 0.121$)(박동 지수 ≤ 1.32 : 53.8개월 vs. > 1.32 : 28.7개월, $p = 0.074$).

결론: 신장 이식 후 단기간의 이식 신의 기능 평가에 신장 신티그라피가 더 민감한 검사이다. 도플러 초음파는 장기간의 이식 신의 생존 기간을 반영할 수 있다. 그러나 이들 지표들로 장기간의 이식 신의 기능 이상을 예측하기는 어렵다.

충남대학교병원 ¹영상의학과, ²핵의학과, ³일반외과, ⁴단국대학교병원 영상의학과