대한이식학회지 : 제 12 권 제 2 호
Vol. 12, No. 2, November, 1998

□ 원 저 □

Mycophenolate Mofetil이 이식신의 급성 거부반응에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 외과학교실, 1비뇨기과학교실, 2내과학교실

김형태 · 조원현 · 박철희1 · 박성배2 · 김현철2

= Abstract =

Effects of Mycophenolate Mofetil on Acute Rejection of Allografted Kidney

Hyoung-Tae Kim, M.D., **Won-Hyun Cho,** M.D., **Choal-Hee Park,** M.D.1
Sung-Bae Park, M.D.2 and **Hyun-Chul Kim,** M.D.2

Department of Surgery, 1Urology, 2Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine

Mycophenolate mofetil (MMF) is a novel new immunosuppressant which suppress proliferation of T and B lymphocytes by inhibiting inosine monophosphate dehydrogenase. Even though the results we can get now are still preliminary but the positive result such as low incidence of acute rejection episode, is very attractive to clinical therapist. It also has certain effect on rescue therapy of steroid resistant acute rejection. There is little proven report of long-term follow up of this drug but the improvement of early graft survival suggest better long-term result.

From March 1997, we used MMF as one of the primary immunosuppressant with cyclosporine and steroid in 47 renal allograft recipient (MMF group) and the early result of this protocol is compared with control group using conventional two drug regimen (cyclosporine and steroid)in 96 recipients. The 2 g of MMF were given daily from 2nd post-transplant day.

The acute rejection episode within 3 and 6 months are 12.1 and 12.8% in MMF group and these are statistically significant difference with the results of control group (36.5% and 38.5% respectively, $P<0.005$). The response rate of acute rejection to steroid pulse therapy was 66.7% in MMF group but has no statistical difference with that of conventional group (84.1%). Steroid resistant severe acute rejection that needed to use OKT3 was developed in 1 case (2.1%) in MMF group but 7 (7.3%) in control group. Among the complication, post-transplant infection occurred in 6 cases (12.8%) of MMF group but in 8 cases (8.3%) in control group. Diarrhea that needed medication developed in 8 cases of MMF group (17.0%), but only one of them is necessary to change his immunosuppressive regimen. Leukopenia also developed in 1 case of each group. In summary, the incidence of acute rejection episode and steroid resistant rejection that is necessary to use OKT3 is significantly decreased in MMF group but the response rate to steroid pulse therapy and complications of both groups showed no statistical difference.

Key Words: Mycophenolate mofetil, Aute rejection, Renal transplantation

서 론

Cyclosporin(CsA)의 개발이후 신이식의 성적은 현저한 개선을 보이고 있으나 급성거부반응은 아직도 흔히 발생하여 이식신의 성적에 영향을 미치는 중요한 요인으로 작용하고 있다. 1978년 사이클로스포린의 개발이후 현재까지 많은 새로운 면역 억제제들이 개발되고 있는데 mycophenolate mofetil(MMF)도 그중 하나로서 inosine monophosphate dehydrogenase

(IMPDH)를 차단하여 T림프구와 B림프구의 증식을 선택적으로 억제한다고 알려져 있고,[1,2] 동물 실험 및 임상 실험에서 급성거부반응의 예방과, 스테로이드 충격 요법에 반응하지 않는 급성거부반응의 구조요법에 효과가 있다는 보고[3-9]가 있다. MMF의 주된 부작용으로는 구역, 구토, 설사 등 위장관계 증상이 주로 보고 되어 있고 임뮤란에 비해 백혈구 감소증은 드물다고 되어 있다. 계명대학교 동산의료원 신이식팀은 1997년 3월부터 신이식환자에서 MMF를 사용하기 시작하였고, 이 MMF가 이식 초기의 급성거부반응 발생에 미치는 영향과 부작용의 정도를 알아보고자 본 연구를 시작하였다.

대상 및 방법

1994년 7월부터 1998년 6월까지 계명대학교 동산의료원 신이식팀에서 시행한 총 146예의 환자중, 일란성 쌍생아사이의 이식 1예와 처음부터 Azathioprine (AZA)과 사이클로스포린, 스테로이드 3자 병합요법을 시행한 2예를 제외한 143예를 대상으로 하였다. 이중 이식후 면역억제제로서 기존의 사이클로스포린과 스테로이드 2약제 병용요법을 시행한 군을 대조군(n=96), 기존 2약제에 MMF를 첨가하여 3자병용한 경우를 MMF군(n=47)으로 하여 이식후 현재까지 (최소 3개월, 최장 48개월) 추적 관찰한 결과를 비교분석하였다. MMF군의 경우 6개월 이상 추적관찰된 예는 33예였다.

사이클로스포린은 이식 2일전부터 하루 12 mg/kg으로 유도요법을 시작하여 첫 3개월간은 혈중 최저농도가 200 400 ng/ml, 그 이후에는 100 200 ng/ml가 유지되도록 하였고, 스테로이드는 이식 수술중 500 mg 정맥투여후 점차 감량하였다. MMF는 이식 수술후 2일째부터 하루 2 g을 경구 투여하였다.

급성거부반응의 진단은 크레아티닌의 지속적인 증가, 단백뇨, 뇨량의 감소 등 임상소견과 초음파 검사 및 신주사스캔등 방사선과적 검사로 하였고 확진을 위해 조직생검을 실시하였다. 거부반응의 치료는 일차적으로 스테로이드 충격요법을 사용하였고 이에 반응하지 않을 경우 OKT3를 사용하였다. 급성거부반응 치료의 관해 정도는 혈중 크레아티닌치가 거부반응 발생전 값의 125% 이내일 경우를 완전 관해(complete remission), 125% 이상인 경우를 불완전 관해(incomplete remission), 거부반응치료 1개월내 투석으로 전환하거나 치료도중 사망한 경우를 실패로 정의 하였다. 임상기록을 후향적으로 조사하여 양군간 성별, 연령별 구성, HLA 부적합의 정도를 비교하였고, 3개월 및 6개월내 급성거부반응의 빈도, 스테로이드 충격 요법에 대한 반응의 정도, OKT3를 사용해야 할 정도의 심각한 거부반응빈도, 합병증 등을 비교하였다. 각 군간 통계학적 유의성의 검증은 컴퓨터 통계 프로그램인 SPSS의 student T test, Chi-square test를 이용하였다.

결 과

1) 신이식 환자의 특성

이식 수혜자의 평균연령은 MMF군이 35.0∓11.5세, 대조군이 32.7∓10.5세였고, 신장 제공자의 평균연령은 MMF군이 35.1∓13.3세, 대조군이 35.0∓11.5세였다. 수혜자의 성별비율중 남성이 차지하는 비율은 MMF군이 42.6%(20/47), 대조군이 77.1%(74/96)로 MMF군에서 남성의 비율이 높았다. 제공자와 수혜자사이에 ABO 불일치군은 없었으며, 완전일치의 빈도는 MMF군이 78.7%(37/47), 대조군이 86.5%(83/96)로 MMF군에서 일치도가 낮았으며, 주조직적합성항원 A, B, DR의 불일치정도는 MMF군에서 평균 3.1 대조군에서 평균 3.0으로 차이가 없었다. 공여자의 종류별 분포를 보면 MMF군이 대조군에 비해 뇌사자 공여빈도가 높았다(32% vs 16%) (Table 1).

Table 1. Demography of renal allografted recipient

	Control (n=96)	MMF (n=47)
Recipient age	32.7∓10.5	35.0∓11.5
% of male in recipient	77.1%	42.6%
Donor age	35.0∓11.5	35.1∓13.3
HLA mismatch	3.0	3.1
ABO identical	86.5%	78.7%
Relation		
Family	66(68%)	27(57%)
Living unrelated	15(16%)	5(11%)
Cadaveric	15(16%)	15(32%)

Table 2. Incidence of acute rejection

Group / No. of rejection	Control (n=96)	MMF (n=47)	P
Within 3 months	35 (36.5%)	6/47 (12.8%)	0.0012
# 1	30	6	
# 2	4	–	
# 3	1	–	
Within 6 months	37 (38.5%)	4/33 (12.1%)	0.0016
# 1	31	4	
# 2	5	–	
# 3	1	–	

2) 급성거부반응의 빈도

MMF군의 경우 3개월 및 6개월내 급성거부반응을 보인 빈도는 각각 12.8%(6/47), 12.1%(4/33)였으며 대조군의 36.5%(35/96), 38.5%(37/96)에 비해 통계학적으로 의미있게 감소하였다(3개월: P=0.0012, 6개월: P=0.0016). 그리고 거부반응의 발생시기도 이식후 3개월내에 주로 일어남을 알 수 있었다. 동일 수혜자에서 급성거부반응의 발생빈도는 MMF군에서는 모두 한차례씩만 일어났으나, 대조군에서는 6개월내 2회 발생이 5명에서, 그리고 1명에서는 3회발생이 있어서 전체 급성거부반응 발생회수는 44회였다(Table 2).

3) 급성거부반응의 치료성적

MMF군에서 6회의 급성거부반응에 대해 스테로이드 충격요법이 시행되어 완전 관해 2예, 불완전 관해 2예, 무반응이 2예에서 있어 관해율은 66.7%(4/6)였으며, 이것은 44회의 급성거부반응을 일으킨 대조군의 관해율 84.1%로 보다 낮았으나 통계학적 유의성은 없었다(P=0.1839).

OKT3 치료가 필요할 정도로 급성거부반응의 정도가 심각했던 예는 MMF군에서 1예(2%), 대조군에서 7예(7.3%)가 발생하여 MMF군에서의 발생빈도가 월등히 적게 발생했음을 알 수 있었다. MMF군에서 OKT3치료를 받았던 1예는 OKT3치료에도 반응을 보이지 않았고 계속되는 혈변과 복통을 호소하여 대장경 검사상 출혈성 대장염으로 진단되어 MMF를 중단하고 FK506으로 전환후 회복되었다(Table 3).

Table 3. Result of steroid pulse therapy in acute rejection

Rescue therapy	Control (n=96)	MMF (n=47)
Steroid pulse therapy	44	6
Complete response	31	2
Partial response	8	2
Nonresponsive	5	2
OKT3 therapy*	7	1

* number of acute rejection that needed OKT3 rescue therapy

4) 이식신 실패의 원인

이식신 실패는 이식받은 신장의 기능저하로 환자가 투석요법을 다시 시작한 시점 또는 기능신을 가지더라도 환자의 사망시에는 이식신 실패로 간주하였다. 조사기간동안에 이식신 실패가 온 수혜자는 MMF군에서 2예, 대조군에서 5예이었다. MMF군의 경우는 전신성 루푸스성 홍반증환자에게 이식한 후 출혈성 요독증후군을 일으킨 1예와 심한 거부반응으로 이식신 파열을 일으켰던 1예가 있었고, 대조군의 경우는 만성거부반응 2예, 일차성 이식신 기능부전 2예 및 급성거부반응 1예였다(Table 4).

5) 이식신 기능

이식후 3개월째 혈청 크레아치닌치가 1.5 mg% 이하의 정상기능을 보인 수혜자의 빈도는 MMF군이 69.1%, 대조군이 64.8%이었으나 6개월째는 각각 72.7% 및 58.4%로서 MMF군에서는 시간이 지나면서 신기능이 더욱 안정됨을 보여주었으나 통계적 유의성은 없었다(P=0.1342)(Table 4).

6) 이식신 생존율

Kaplan Meier 법으로 계산한 MMF군과 대조군의 6개월 및 1년 이식신 생존율은 95.7%와 96.9%였으며 이들 사이에는 통계적 유의성이 없었다(P=0.7305)(Table 4).

7) 합병증 및 부작용

이식후 감염은 MMF군에서 6예(12.8%)의 바이러

Table 4. Status of allografted kidney

	Control (N=96)	MMF (N=47)
Graft function (% of recipients whose serum creatinine less than 1.5 mg%)		
at 3 months	64.8%	69.1%
at 6 months	58.4%	72.7%
Graft survival rate at 6 and 12 months		
	96.9%	95.7%
Causes of graft failure (during 4 years follow up)		
	Chronic rejection(2)	SLE & HUS(1)*
	ATN & Primary nonfunction(2)	Graft rupture(1)
	Severe acute rejection(1)	

* systemic lupus erythematosus associated with hemolytic uremic syndrome

Table 5. Opportunistic infections and adverse effects

	Control (N=96)	MMF (N=47)
Opportunistic infection	8(8.3%)	6(12.8%)
H. simplex	2	3
H. zoster	2	2
Chickenpox	1	1
CMV	1	–
Nocardiosis	1	–
Fungal	1	–
Tuberculosis	–	1*
Gastrointestinal symptoms		
Diarrhea	7(7.3%)	8(17.0%)
Nausea/vomiting	–	–
Leukopenia	1(1.0%)	1(2.0%)

* Tuberculosis was coexist in one patient with CMV infection

스 감염이 있었으며 이중 1예에서 결핵을 동반하였다. 대조군에서는 바이러스 감염 6예, 세균성 감염 1예, 진균성 감염 1예로 8예(8.3%)의 기회감염이 있었으나 빈도에 따른 양군간의 통계적 유의성은 없었다. 양군 모두 이식후 종양 발생은 없었다. 부작용으로 설사를 보인 경우가 MMF군에서 8예(17%), 대조군에서는 7예(7.3%)에서 있어 MMF군에서 설사 발생빈도가 높은 것을 알 수 있었으나 설사로 인해 약제를 중단해야 할 정도로 심한 경우는 1예 밖에 없었다. 오심, 구토를 호소한 예는 각 군에서 1예씩 있었으나 일과성이었고 별다른 처치 없이 호전되었다. 백혈구 감소증(＜3,000/mm3)을 보인 경우도 각 군에서 1예씩 있었으며 MMF군의 경우 용량을 1.5 gm으로 감량후 개선되었다(Table 5).

고 찰

1978년 사이클로스포린이 개발된 이후 최근 여러 가지의 면역 억제제들이 새로이 개발되고 있거나 이미 임상적용단계에 있는데, 그중 mycophenolate mofetil(MMF)이 동물실험과 임상연구를 통해 이식신의 급성거부반응 발생억제에 단기 결과로는 매우 효과적인 약물로 평가되고 있다. MMF는 DNA합성 과정을 방해함으로서 림프구의 증식억제에 이용되는 mycophenolic acid(MPA)의 생체내 이용률을 높이기 위해 morpholinoethyl ester의 형태로 합성된 전구약물[2]로서 경구 투여후 소장과 혈중에서 MPA로 전환되어 작용을 나타낸다.

생체내 purine합성에는 두가지 경로, 즉 de-novo pathway와 salvalge pathway가 있으며 de novo pathway에서 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate가 inosine monophosphate(IMP)가 된다. 이 IMP가 inosine monophosphate dehydrogenase(IMPDH)에 의해 guanosine monophosphate(GMP)로 되는데 MPA는 IMPDH를 억제하여 IMP가 GMP로 전환되는 과정을 차단함으로 GMP가 guanosine triphosphate(GTP)로 되어 DNA 합

성에 사용되는 것을 방해한다.[1] 림프구는 de novo pathway에 의존하므로[9] MPA에 의해 선택적으로 증식이 억제된다고 한다. IMPDH는 type I, II 두 가지 isoform이 있는데, 활성화된 림프구는 주로 type II를 발현시키고 MPA는 type II에 대해 보다 더 강하게 작용하는 것으로 알려져 있다. 또한 MPA는 림프구와 단핵구에서 GTP pool을 결핍시킴으로써 세포막 당단백으로 fucose나 mannose의 이송을 감소시켜 selectin과 같은 adhesion molecule의 glycosylation을 저해하게 되고 림프구가 혈관내피에 부착되는 것을 방해함으로 거부반응 부위로의 림프구와 단핵구의 집결을 저하시킨다.

이런 기전에 의해 MMF는 동물실험을 통해 쥐의 심장 동종이식에서 이식심장의 생존율을 현저히 증가시켜주었고,[4] 특히 다른 면역억제제로는 잘 억제되지 않았던 이식, 예를 들어 쥐의 췌장 도세포 동종이식 모델[10]이나 이종이식에서도 강력한 면역억제작용을 보여주었다. 보다 큰 동물을 대상으로 한 실험, 즉 개의 신이식에서[11] MMF는 이식신의 생존을 유의하게 연장시켰으며, 사이클로스포린, 스테로이드와 병용시 더욱 현저한 연장효과를 보였고, 같은 실험에서 급성거부반응을 역전시키는 것이 관찰되었다.[3] 동물실험에서의 효과를 바탕으로 시행한 제1상 임상 실험[5]을 통해 그 안정성이 입증되었고 다기관 연구[6-8]를 통해 임상에 적용되고 있다.

약의 적정 용량 결정을 위해 Wisconsin 대학에서는 100 mg에서 3,500 mg/day까지 8단계의 용량을 사용하여 3,000 mg용량이 급성거부반응 예방에 가장 효과적이라고 보고하였다. 비슷한 연구에서 Salaman등은 200, 500, 1,000 mg의 MMF를 투여하여 대조군과 차이를 보이지 못하였다.[12] FK 506과 MMF를 병용한 연구[13]에서도 MMF 1 g을 투여한 군은 아자치오프린 병용군과 차이를 보이지 못하였으나 2g 군은 유의한 차이를 보였다. 유럽,[7] 미국,[6] 그리고 3개 대륙[8]에 걸친 다기관연구에서 위약군(유럽)과 아자치오프린 투여군(미국, 3 대륙)을 대조군으로 하여 MMF 2 g과 3 g 투여군을 비교하였는데 대조군에 비해 MMF군에서 급성거부반응빈도의 현저한 감소를 보여주었다. 2 g 투여군과 3 g투여군을 비교할 때 급성거부반응 억제측면에서는 3 g이 보다 효과적이었으나 부작용이나 기회감염의 빈도가 증가하였다. 이상의 결과를 종합하면 MMF 1 g 이하로는 다른 약제에 비해 더 나은 결과를 보이지 않았고, 따라서 각 센터에 따라 하루에 2 g 또는 3 g이 사용되고 있으며 이는 타 약제와 병용시에는 약간의 용량조절이 시도되고 있는 실정이다. 본 연구에서는 환자들의 경제적인 측면과 한국인의 체격을 고려하여 임의로 2 g으로 투여하였다. 본 연구는 후향적인 연구인 관계로 양군에서 이식신의 성적에 영향을 줄 수 있는 인자들이 있었는데 그중에서 장기제공자의 종류에 있어서 MMF군은 사체신이식이 많았고, ABO혈액형에서도 불완전 일치율이 높았다. 그러나 부작용이나 기회감염의 빈도가 17.0%, 12.8%로 서구의 보고보다 높지 않아 비교적 수용할 정도였고, 급성거부반응의 발생억제효과나 정도에 있어서 3대륙연구의 3 g군에 비할 정도의 결과를 보여, 적어도 우리나라의 환자의 체격에는 하루 2 g투여로도 충분한 효과를 얻을 수 있을 것으로 생각되나 장기적인 성적과 부작용등을 고려하여 한국인에서 가장 적절한 용량 결정이 전향적인 연구로 검토되어야 할 것이다.

MMF는 adhesion molecule의 fucose나 mannose와의 glycosylation을 저해함으로 MMF의 또하나의 중요한 작용기전으로 림프구가 혈관내피에 부착되는 것을 방해하는 것으로 알려져 있다. 또한 MMF는 평활근세포의 증식을 방해한다고 보고[14] 되었는데, 이는 이식장기에서 만성거부반응때 혈관 변성이 중요하게 작용하고 있음을 생각하면 장기적인 측면에서 급성거부반응의 예방에 의한 효과이외의 추가적인 효과를 기대할 수 있을 것이다. 그러나 최근 3대륙 연구의 3년 결과보고에 의하면 이러한 급성거부반응의 현격한 감소와 추가적인 효과의 기대에 반하여 3년 이식신 생존율이나 이식신의 기능에 있어 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 못하였는데, Mathew[15]는 그 이유로 대상군의 수가 적어 유의성을 찾기 힘든 점과, 사이클로스포린을 주 면역억제제로 사용하기 때문에 장기간 투여로 신독성이 축적되는 점을 언급하였다. 이런 기대와 상반된 결과는 아직 MMF의 사용기간이 길지 않고, 또 사용예도 많지 않아서 만성거부반응이나 장기성적에 대한 결론을 서둘러 내릴 수는 없다. 이를 위해 장기적이고 전향적인 연구가 필수적이라고 생각된다.

면역억제제는 그 작용기전에 따라 면역발현경로의 여러곳에서 작용하기 때문에 한가지 약제로 완

벽한 면역억제를 기대할 수 없다. 따라서 대부분의 센터에서는 여러 가지의 면역억제제를 함께 투여하고 있다. 그러므로 가능하면 각 약제의 용량을 줄이면서 면역억제기능을 최대로 끌어 올리고 각 약제의 부작용을 최소화하려는 노력들이 시도되고 있다. 사이클로스포린이나 타클로리무스를 사용할 때 스테로이드의 용량을 줄이거나 일정기간이 지나서 중단하는 문제를 이미 시작했거나 시도하려는 이유가 바로 여기에 있다. 실제로 Grinyo등[16]은 사이클로스포린, 스테로이드, MMF투여중인 환자 26명에서 이식후 4내지 30개월후에 급성거부반응의 발생없이 스테로이드를 성공적으로 중단하였다고 보고하였고, Grewal등[17]은 신이식 환자에서, 그리고 Ringe등[18]은 간이식에서 타클로리무스와 MMF 병용요법으로 1주간의 초기유도요법후 스테로이드의 성공적인 중단을 보고하였다. 또 사이클로스포린을 사용하는 신이식의 경우는 과거보다 적은 양의 스테로이드를 병용하고 있는데, MMF를 함께 사용하는 3자병용요법시는 각 약제의 용량을 어디까지 줄일 수 있을지는 향후 더욱 관심을 갖고 연구할 과제이다. 저자들은 이번 연구기간동안에는 MMF의 투여에도 불구하고 사이클로스포린이나 스테로이드의 용량을 변경하지 않았는데, 감염의 빈도가 대조군보다 높은 것이나 설사의 빈도가 높은 것이 용량과 관계가 있을 지는 향후 더 분석해 볼 필요가 있다고 생각된다. 급성거부반응의 억제효과를 각 약제별로 비교해 보면 타클로리무스(FK506)[19]는 기존의 면역억제제에 비해 이식후 1년내 급성거부반응의 발생빈도가 10 20% 정도의 차이를 보였다고 보고되고 있고, Chimeric IL-2R alpha chain blocker인 basiliximab은 대조군에 비해 20 30%의 급성거부반응 발생빈도의 감소를 보였다고 보고[20,21]하고 있다. 이들 약제들은 약의 효과와 동시에 부작용도 감안해야 하고, 약의 투여 방법이나 투여회수, 사용기간 등을 모두 감안해야 하기 때문에 아직은 어떤 특정약의 효과를 결정하기가 힘들다. 다만 현재 새로이 개발되고 있는 약제들이 급성거부반응의 발생빈도를 현저히 감소시킴으로 해서 이식 초기성적이 개선된 것만은 사실이다. 그리고 신장이식에서도 이식 초기의 성적의 차이가 장기성적에도 그대로 차이를 나타낼지는 향후 장기적인 추적조사가 있어야 할 것으로 생각된다.

MMF는 면역억제작용외에도 몇가지 긍정적인 작용이 보고되고 있는데, acyclovir(ACV), ganciclovir (GCV), penciclovir(PCV) 등 antiherpes virus 작용을 강화시켜주며, 그 기전은 dGTP pool를 감소시킴으로, 바이러스 DNA polymerase에 대한 ACV, GCV, PCV의 triphosphate저해효과를 강화시켜주기 때문으로 알려져 있다. 또한 MMF는 독특하게 이식후 기회감염의 주 원인균인 Pneumocystis carinii에 대한 항생작용[22]이 있어 이식후 Pneumocystis carinii감염 빈도를 낮출 것으로 기대된다. 이외에도 Briggs등[23]은 minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis 및 lupus nephritis 등 신 증후군이나 신부전 환자에서 MMF를 사용하여 신기능을 개선시켰다는 보고도 있어 MMF는 신이식후 재발성 신질환에도 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각되며. 만성이식신기능 저하를 보이는 환자에서 사이클로스포린 감량과 아자치오프린 중단후 MMF를 추가하여 신기능을 회복시킨 보고도 있다.[24] 본원에서도 소수이지만 만성 이식신기능 저하 환자에서 신기능의 개선을 경험한 적이 있다.

경제적인 측면을 볼 때, 미국에서는 1년간 MMF 사용군의 비용효과면을 비교한 결과 비록 면역억제요법에 드는 비용은 많지만, 급성거부반응의 빈도를 감소시키고 이식신부전으로 인해 투석하게 되는 비용을 줄일 수 있으므로 비용효과면에서 우수한 것으로 평가되었다.[25] 우리나라에서 이러한 비용 효과면에서 MMF를 평가한 연구는 없지만 약제의 보험인정으로 인해 약 자체에 대한 환자의 부담이 훨씬 줄어 들었고, 이를 급성 거부반응빈도의 감소와 함께 생각하면 환자뿐 아니라, 국가적인 차원에서도 도움이 있을 것으로 생각된다. Isenberg등[26]은 선택적으로 MMF를 사용했는데, 재이식환자, 이식신 기능 지연환자, 급성거부반응환자 등 고위험군을 그 대상으로 설정하였다. 아직은 장기간 추적 관찰한 결과가 많지 않으므로 결론을 내리기 이르나 3대륙 연구의 3년결과는, 급성거부반응이 만성거부반응을 일으키는 주된 요소라는 이론과 만성거부반응의 주된 조직학적 병변이 혈관의 평활근 세포증식과 관련되어 있는 점 등에 근거하여 MMF가 상당한 효과를 보일 것이라는 기대에는 미치지 못하는 것으로 생각된다. 만일 향후 다른 연구에서도 같은 결과가 보고된다면 고위험군에 선택적인 투여나 Batew의 설명에서 처럼 사이클로스포린의 영향을 피하기위해

사이클로스포린의 용량 감량 등을 고려한 전향적 연구가 필요할 것이다.

MMF의 주된 부작용으로는 구역, 구토, 복통, 설사등 위장관 증상과 백혈구 감소증등이 있는데, 보고자에 따라 빈도가 다양하여 복통 12 31%, 설사 12 37%, 구역 및 구토 2 20%, 백혈구 감소증 10 35% 등으로 용량에 비례하여 부작용도 증가하는 것으로 되어있으나[6 8] 본 연구의 결과는 설사이외의 부작용의 빈도가 훨씬 낮게 나타나, 실제 발생빈도가 낮은 것인지 아니면 환자들이 표현을 하지 않은 것인지 좀더 주의깊게 관찰해야 할 것으로 생각되었다. 실제로 한국인의 체중이나 신체조건이 외국인보다 외소함을 감안할 때 외국인과 같은 용량을 투여한 본 연구에서 낮은 부작용빈도는 의외라고 할 수 있다. 기회감염의 경우는 사이클로스포린, 스테로이드, 아자치오프린 3자 병용군에 비해 큰 차이를 보이지 않았다고 보고하고 있는데,[6,8] 본원에서의 경우는 사이클로스포린과 스테로이드 병용군에 비해 높은 경향을 보였다.

이식후 종양발생은 3년추적 연구[15]에서 MMF군, 특히 3 g 투여군에서 림프증식증과 피부암을 제외한 암종의 발생빈도가 조금 높게 나타났다고 하며, 드물게 폐섬유화를 동반한 폐기능부전,[2,6] 출혈성 위염,[5] CMV 대장염 등이 보고되었는데, 본 연구에서도 이식후 10일째 스테로이드 충격요법과 OKT3치료에도 반응하지 않고 혈성설사를 동반한 이식신기능저하환자에서 대장경 검사를 실시한 결과 출혈성 대장염으로 진단되어 MMF를 중단하고 타클로리무스를 사용하여 회복시킨 예가 있었다.

급성거부반응 빈도의 감소로 이식후 조기성적이 향상된 것은 여러 보고[6,8,15]를 통해 확실히 알 수 있으며 본 연구의 결과는 이식신의 6개월 생착률이 MMF 군은 95.7%, 대조군은 96.9%로 나타나 큰 차이가 없는 것으로 나타났다. 이는 본 연구가 후향적 조사분석이어서 양 군의 장기제공자나 수혜자 성별에 차이가 많았기 때문으로 생각된다.

요 약

1994년 7월부터 1998년6월까지 계명대학교 동산의료원 신이식팀에서 시행한 신이식환자중 사이클로스포린과 저용량 스테로이드를 사용한 대조군(n=96)과, 이들 두 약제에 MMF를 더한 3자 병용요법군(n=47)사이에 치료효과를 비교함으로서 신이식에서 MMF의 효과를 알아보려고 하였다. MMF사용군은 대조군에 비해 급성거부반응의 빈도가 3개월(12.1% vs 36.5%, p=0.0012) 및 6개월(12.8% vs 38.5%, p=0.0016)까지 모두에서 현저히 낮았다. 거부반응의 스테로이드 충격요법에 대한 반응률은 양군간에 차이가 없었으나(p=0.1839), OKT3를 사용해야 할 정도의 심한 거부반응의 발생은 MMF군이 2.0%로서 7.3%의 대조군에 비해 낮았으나 환자 규모가 작아서 통계적 의의는 찾을 수 없었다. 부작용으로 알려진 설사의 경우 MMF군에서 높게 나타났으나 이로 인해 약제를 중단해야 할 정도로 심각한 경우는 1예 밖에 없었다. 이식후 바이러스나 박테리아에 의한 감염율은 MMF군에서 오히려 높게 나타났고(12.8% vs 8.3%) 이는 약제의 용량을 조절하지 못한 것, 그리고 MMF군의 장기제공자 분포가 뇌사자가 많은데도 관계가 있을 것으로 생각되었다. 결론적으로 신이식에서 MMF는 급성거부반응의 빈도를 현격하게 줄여준 것은 사실이나 거부반응의 정도, 부작용, 그리고 장기성적에 미치는 영향 등에 대해서는 균일 집단에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

REFERENCES

1) Gerber DA, Bonham CA, Thomson AW: Immunosuppressive agents: Recent developments in molecular action and clinical application. Transplant Proc 30: 1573, 1998
2) Lee WA, Gu L, Miksztal AR, et al: Bioavailability improvement of mycophenolic acid through amino ester derivatization. Pharm Res 7: 161, 1990
3) Platz KP, Bechstein WO, EcKhoff DE, et al: RS-61443 reverses acute allograft rejection in dogs. Surgery 110: 736, 1991
4) Morris RE, Hoyt EG, Eugui EM, et al: Prolongation of rat heart allograft survival by RS 61443. Surg Forum 40: 337, 1989
5) Sollinger HW, Deierhoi MH, Belzer FO, et al: RS-61443- A phase I clinical trial and pilot rescue study. Transplantation 53; 428, 1992
6) Sollinger HW for The U.S. Renal Transplantation Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in pri-

mary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation 60: 225, 1995
7) European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. Lancet. 345(8961): 1321, 1995
8) The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation 61: 1029, 1996
9) Allison AC, Eugui EM: The design and development of an immunosuppressive drug, mycophenolate mofetil. Springer Semin Immunopathol 14: 353, 1993
10) Hao L, Wang Y, Chan SM, et al: Effect of mycophenolate mofetil on islet allografting to chemically induced or spontaneously diabetic animals. Tarnsplant Proc 24: 2843, 1992
11) Platz KP, Sollinger HW, Hullett DA, et al: RS-61443-a new, potent immunosuppressive agent. Transplantation 51: 27, 1991
12) Salaman JR, Griffin, PJ, Johnson RW, et al: Controlled trial of RS-61443 in renal transplant patients receiving cyclosporine monotherapy. Transplant Proc 25: 1043, 1993
13) Medez R: FK 506 and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients: Six-month results of a multicenter, randomized dose ranging trial. Transplant Proc 30: 1287, 1998
14) Raisanen-Sokolowski A, Vuoristo P, Myllarniemi M, et al: Mycophenolate mofetil (MMF, RS-61443) inhibits inflammation and smooth muscle cell proliferation in rat aortic allografts. Transplant Immunology 3: 342, 1995
15) Mathew TH for The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate lofetil in cadaveric renal transplantation. Transplantation 65: 1450, 1998
16) Grinyo JM, Gil-Vernet S, Seron D, et al: Steroid withdrawal in mycophenolate mofetil treated renal allograft recipients. Transplantation 63: 1688, 1997
17) Grewal HP, Thistlethwaite JR Jr, Loose GE, et al: Corticosteroid cessation 1 week following renal transplantation using tacrolimus/mycophenolate mofetil based immunosuppression. Transplant Proc 30: 1378, 1998
18) Ringe B, Braun F, Lorf T, et al: Tacrolimus and mycophenolate mofetil in clinical liver transplantation: Experience with a steroid-sparing concept. Transplant Proc 30: 1415, 1998
19) Mayer AD: Multicenter randomized trial comparing tacrolimus(FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. A report of the European tacrolimus multicenter renal study group. Transplantation 64: 436, 1997
20) Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall ML, et al: On behalf of the US Simulect study group. Basiliximab is efficacious in reducing the incidence of acute rejection episodes in renal allograft patients: results at 12 months. Presented at the 17th Annual Meeting of the ASTP; May 9-13, 1998; Chicago, IL. Abstract 748
21) Nashan B, Moore R, Schmidt AG, et al: on behalf of the CHIB 201 International Study Group. Reduction of acute cellular rejection by basiliximab in renal allograft recipients. Presented at the new dimensions in transplantation meeting; February 16-19, 1998; Florence, IT. Abstract 246.
22) Oz HS. Hughes WT: Novel anti-Pneumocystis carinii effects of the immunosuppressant mycophenolate mofetil in contrast to provocative effects of tacrolimus, sirolimus, and dexamethasone. J Inf Dis 175: 901, 1997
23) Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr: Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. Am J Kid Dis 31: 213, 1998
24) Smak Gregoor PJ, van Gelder T, Abraham Tanis A, et al: Cytomegalovirus colitis in a CMV-seropositive renal transplant recipient on triple drug therapy (including mycophenolate). Nephrol Dial Transplant 12: 2766, 1997
25) Sullivan SD, Garrison LP Jr, Best JH: The cost effectiveness of mycophenolate mofetil in the first year after primary cadaveric transplant. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. J Am Soc Nephrol 8: 1592, 1997
26) Isenberg A, Singh TP, Shen GK, et al: selective cellcept therapy in high-risk renal transplant recipients. Transplant Proc 30: 1188, 1998
27) Gross DC, Sasaki TM, Buick MK, et al: Acute respiratory failure and pulmonary fibrosis secondary to administration of mycophenolate mofetil. Transplantation 64: 1607, 1997