

## 생체 신장이식 후 사용한 Calcineurin Inhibitor의 종류에 따른 이식성적 비교

계명대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>비뇨기과학교실, <sup>2</sup>내과학교실

조원현 · 김형태 · 구자현 · 장혁수<sup>1</sup> · 박철희<sup>1</sup> · 박성배<sup>2</sup> · 김현철<sup>2</sup>

### Retrospective Study Comparing Cyclosporine Microemulsion and Tacrolimus in Living Donor Renal Transplant Recipient

Won-Hyun Cho, M.D., Hyong-Tae Kim, M.D., Ja-Hyun Koo, M.D., Hyuk-Soo Jang, M.D.<sup>1</sup>, Choal-Hee Park, M.D.<sup>1</sup>, Sung-Bae Park, M.D.<sup>2</sup> and Hyun-Chul Kim, M.D.<sup>2</sup>

Departments of Surgery, <sup>1</sup>Urology and <sup>2</sup>Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

**Purpose:** In order to achieve an adequate immunosuppression and avoid side effects of immunosuppressant, various combination of immunosuppressant have been tried.

**Methods:** To review the result of living donor renal transplantation according to the type of calcineurin inhibitor (group 1: microemulsion cyclosporine with mycophenolate mofetil and steroid (n=53) / group 2: tacrolimus with mycophenolate mofetil and steroid (n=44)), we retrospectively reviewed renal transplant recipients between January 1997 through December 2001 in Dongsan medical center.

**Results:** The biopsy proven acute rejection rate were 30.2% in cyclosporine group, while 20.5% in tacrolimus group. Among the 9 cases of acute rejection in tacrolimus group, four cases were associated with BK virus infection. The response rate of acute rejection to steroid pulse therapy was 75.0% and 66.7% in group 1 and 2 respectively. There were no statistical difference in serial changes of serum creatinine after transplantation, number of recipients whose serum creatinine more than 2.0 mg% and proteinuria more than 100 mg/dL, checked at one year. To treat the side effect and intractable acute rejection, calcineurin inhibitors were exchanged each other in 5 recipients. Average steroid daily dosage at one year was  $7.10 \pm 2.82$  mg in cyclosporine group while  $5.27 \pm 1.45$  mg in tacrolimus group. Overall graft

survival were no significant difference between groups up to 24 months but in recipients who developed acute rejection showed better graft survival in cyclosporine group while recipients without acute rejection had better survival in tacrolimus group. **Conclusion:** Tacrolimus based immunosuppression showed lower incidence of acute rejection and better steroid sparing effect but developed more polyoma virus infection which eventually deteriorate graft function and survival up to two years. (J Korean Soc Transplant 2004; 18:23-30)

**Key Words:** Transplantation, Kidney, Cyclosporine, Tacrolimus

**중심 단어:** 신장이식, 사이클로스포린, 타크로리무스

### 서 론

사이클로스포린의 개발 이후 mycophenolate mofetil (MMF)의 이용과 더욱 강력한 면역억제기능을 가진 타크로리무스의 가세로 면역억제제의 선택과 병합요법의 방법이 훨씬 다양해졌다.(1-3) 그러나 이와 같은 강력한 면역억제제는 수혜자의 면역체계를 억제함으로써 발생하는 여러 가지 합병증과 약제 부작용이 예상되기 때문에 이의 사용과 선택에 주의를 기울여야만 한다. 지금까지 개발된 약제들은 금성거부반응의 발생빈도는 현저히 감소시켰으나 새로운 종양의 발생이나 당뇨의 발생, 신 및 간 독성, 그리고 장기적 으로 이식장기의 혈관을 침범해서 만성 이식장기 기능부전 등을 일으키고 있다.(3-6)

현재 국내에서는 자체 개발한 약제는 없지만 이들 약제들이 수시로 수입되어 이미 서구에서 보고된 약물의 효과를 참고하여 서로 병용 또는 단독 사용하고 있는 실정이다. 따라서 같은 병원이라 할지라도 이식시기에 따라 사용 면역억제제가 다른 것이 사실이고 이 때문에 환자의 이식성적을 비교하는 것이 쉽지 않다. 그리고 한국인의 체형이 외국인과 다르고, 조직항원적 측면에서 볼 때 비교적 순수한

계통을 지녀온 상황이어서 면역억제제의 선택이나 용량조절이 다를 것으로 생각된다. 특히 강력한 면역억제 능력을 가진 사이클로스포린-네오랄, MMF, 타크로리무스가 신장이식 환자에게 사용됨으로써 병용되는 면역억제제의 용량감소,(7) 약제의 대체,(8) 병용약제의 사용중지(9-12) 등의 방법이 시도되고 있다.

본원 신장이식팀에서는 사이클로스포린, -네오랄(사이클로스포린), 타크로리무스, MMF 등 여러 가지 면역억제제를 사용한 신이식 환자들의 결과를 보고한 바가 있는데, 최근에 널리 사용하고 있는 두 가지 calcineurin inhibitor인 사이클로스포린과 타크로리무스를 MMF와 병합 사용한 결과를 알아보기 위해 본 연구를 실시하였다.

## 방 법

1997년 1월부터 2001년 12월까지 계명대학교 동산의료원 신이식팀에서 시행한 총 195예의 신이식 환자 중, 24개월 이상 추적이 가능했던 97예를 대상으로 이식 시 면역억제제로서 사이클로스포린을 MMF, 스테로이드와 병용한 군(제1군)과 사이클로스포린 대신 타크로리무스를 병용한 군(제2군)으로 나누어 각 군의 거부반응 발생빈도, 스테로이드 충격요법에 반응 정도, 혈청 크레아티닌치의 연중 변화와 1년째 2.0 mg% 이상인 군의 비율, 이식 1년째 단백뇨 출현의 빈도와 이식 1년째 약물 부작용 등으로 인한 면역억제제의 교체상황, 스테로이드 사용량과 투여 중지 가능했던 환자, 이식 신 생착률 등을 비교하여서 calcineurin inhibitor를 MMF, 스테로이드와 병용하는 경우 어떤 것이 더 좋은 이식성적을 나타내는가를 비교하고자 하였다. 이 기간에 시행된 뇌사자 신이식은 제외하였고, 이식 후 24개월 까지 추적이 불가능했던 예도 제외시켰다.

약제의 사용은 사이클로스포린 10 mg/kg/day 또는 타크로리무스를 0.2 mg/kg/day를 사용하였고, 최저혈중농도를 측정하여 이식 2주까지는 사이클로스포린의 경우는 200~400 ng/mL, 타크로리무스는 12~15 ng/mL 내외, 이후 2개월 까지는 150~200 ng/mL와 8~12 ng/mL로, 그리고 3개월 이후는 100~150 ng/mL와 6~10 ng/mL로 유지하려고 노력하였다.

MMF는 이식 2일째부터 체중 60 kg 이상인 경우는 1일 2 gm을, 60 kg 미만인 환자는 1.5 gm을 투여하였다. 약제 사용으로 심한 설사가 있거나 복통으로 사용치 못한 경우는 약제투여를 중지하거나 감량하였다.

스테로이드는 이식 전에 methylprednisolone 500 mg 정맥주사, 이식 후 1일째 250 mg 정맥주사 후 다음날부터 1일 60 mg 경구투여하고 이후 빠르게 감량하여 1개월째는 prednisolone 10~20 mg으로 유지하도록 하였다. 스테로이드 투여중지는 뇌사자이식이나 재이식 환자를 제외한 수혜자 중 6개월 이내에 급성거부반응이 없었고 혈청 크레아티닌치가 정상범위에서 잘 유지되는 환자들에게 조심스럽게

적용하였다.

급성거부반응의 진단을 위해 혈청 크레아티닌의 지속적인 증가, 단백뇨, 요량의 감소 등 임상소견과 초음파 검사 및 신주사 스캔 등 방사선과적 검사에 의심이 있는 환자에게 조직생검을 실시하여 확진하였다. 거부반응의 치료는 일차적으로 스테로이드 충격요법(methylprednisolone 1일 500 mg씩 3일간)을 시행하였고, 이 치료에 반응이 없거나 처음부터 심한 거부반응의 소견을 보인 환자는 바로 OKT3 (1일 5 mg, 7일간)를 투여하였다. 급성거부반응에 대한 치료의 반응정도는 치료 후 혈청 크레아티닌치가 1.5 mg% 이하로 떨어진 경우를 완전 반응, 거부반응 치료 시작 때보다 감소하기는 했으나 1.5 mg% 이상인 경우를 부분반응, 그리고 변화가 없거나 더 증가한 경우를 무반응으로 정의하였다.

통계적 처리를 위해 자료의 표시는 평균±표준편차로 하였고 각 군 간의 유의성 검사는 student t-test, Chi-square test로 시행하고, 생존율을 위해서는 SPSS 통계프로그램을 이용한 Kaplan Meier 방법을 이용하였다. P값이 0.05 이하일 때 유의하다고 정의하였다.

## 결 과

### 1) 두 군 환자의 특성과 조직검사 소견

사이클로스포린을 중심으로 한 제1군이 53명, 타크로리무스를 중심으로 한 제2군이 44명이었고, 두 군 간의 연령별, 성별, 기증자별, 술 전 투석종류별, 인체 백혈구항원의 비적합 정도 등의 빈도는 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Demography of renal allograft recipients

	CsA + MMF + P* (n=53)	Tac + MMF + P (n=44)
Recipient age	34.4 ± 10.5	39.0 ± 11.5
Donor age	37.3 ± 12.8	37.5 ± 11.9
% of female recipient	28/53 (52.8%)	17/44 (38.6%)
% of female donor	18/53 (34.0%)	20/44 (45.4%)
Donor type		
LRD:LURD(% of LRD) <sup>†</sup>	35 : 19 (64.8%)	24:20 (54.5%)
Pre-transplant dialysis		
HD:PD:No dialysis <sup>†</sup>	41 : 8 : 6	29 : 6 : 9
HLA-A,B mismatch	1.87 ± 1.09	1.78 ± 1.22
HLA-DR mismatch	0.91 ± 0.56	0.87 ± 0.69

\*CsA = cyclosporine microemulsion; MMF = mycophenolate mofetil; P = steroid; <sup>†</sup>LRD = living related donor; LURD = living unrelated donor; <sup>†</sup>HD = hemodialysis; PD = peritoneal dialysis.

## 2) 생검을 시행한 이식 신장의 조직학적 진단

연구기간 중 신장기능 이상이나 거부반응의 소견을 보여 이식 신 조직검사를 시행했던 환자의 총수는 33명(1군 19명, 2군 14명)이었고 그 결과 만성거부반응이나 BK 바이러스 감염이 동반된 급성거부반응을 포함해서 모든 급성 거부반응으로 판정된 예가 25예(1군 16예, 2군 9예)였다 (Table 2).

그 외에 이식신의 기능지연, 급성 세뇨관 괴사, 원발질환 재발, 약제에 의한 신독성 등의 진단이 있었다(Table 2). 원발질환 재발은 국소분절성 사구체경화증 2예와 IgA 신증후군 1예이었고, 이식 후 신장 기능이 지연되었던 예는 용혈성 요독증후군 환자와 원인을 알 수 없었던 폐혈증 환자 각각 1예였다.

## 3) 급성 거부반응의 발생시기별 빈도와 치료결과

조직검사로 확인된 급성거부반응은 제1군이 16예(30.2%), 2군이 9예(20.5%)였다( $P<0.05$ ). 이들 중 만성거부반응이 동반되어 환자가 치료를 거부했던 2예(제1군)와 처음부터 거부반응의 양상이 심각해서 OKT3를 사용했던 1예(제2군)를 제외한 예에 대해 스테로이드 대량요법을 시행했는데 치료

에 반응이 없었던 경우가 1군이 25.0%, 2군이 33.3%였다 (Table 3).

제2군의 경우 전체 급성거부반응 9예 중 BK바이러스와 동반된 예가 5예 있었는데 이 중 4예는 급성거부반응과 동시에 발생하여 스테로이드 치료에 부분반응을 보였고, 1예는 급성거부반응과는 별도로 거부반응 치료 후에 다시 발생하였다.

## 4) 이식 신의 기능

이식신장의 기능을 알아보기 위해 혈청 크레아티닌치를 이식 후 1개월, 6개월 그리고 1년째 비교했는데 1군은 1.27, 1.45, 1.5 mg%였고, 2군은 1.35, 1.40, 1.40 mg%여서 1군의 증가속도가 약간 빠른 것으로 생각되었다( $P=0.638$ ).

또 이식 1년째 혈청 크레아티닌치가 2.0 mg% 이상인 환자의 수를 비교한 결과 1군의 17.0%에 비해 2군은 6.8%로 낮았으나 통계적 의미는 없었다( $P=0.130$ ).

이식 1년째 단백뇨가 100 mg/dL 이상 나오는 환자의 수를 보면 1군과 2군이 각각 1.9%, 4.5%였고 역시 통계적 유의성은 없었다( $P=0.598$ )(Table 4).

## 5) 치료기간 중 면역억제제의 변화

연구기간 중 MMF를 중지한 예가 11예(1군 3예, 2군 8예) 있었는데 설사나 위장장애, 혈소판 감소 등의 합병증 때문이었고, 중지하거나 이뮤란 대체 후 증상의 호전을 보였다. 2군의 8예 중에는 BK바이러스 감염 환자가 5예 포함되어 있었는데 이들은 우선적으로 셀세트를 중지하였고 4예가 조직검사상 급성거부반응과 같이 발생했기 때문에 스테로이드 요법을 시행했으나 부분적인 반응밖에 얻을 수 없었다.

제1군 중 치료에도 불구하고 신 기능이 만족할 만큼 향상되지 않았거나 약제부작용이 있었던 4예는 사이클로스포린을 중지하고 타크로리무스로 약제를 교체하여 3예에서 반응을 보였다. 그러나 2군 환자 중에서는 약제부작용 때문에 사이클로스포린으로 전환한 예가 1예 있었다.

이식 후 1년째 스테로이드를 중지한 환자 비율은 1군이 20.8%였고, 2군이 47.7%였다. 그리고 이식 후 1년째 스테로

Table 2. Kidney graft histology

Histologic diagnosis	CsA (n=53)	Tac (n=44)
Recipient biopsied	19	14
Acute rejection	13	5
Acute & chronic rejection	3	0
Acute and BK virus	0	4
Chronic rejection	0	1
Delayed graft function	1	1
Recurrent primary disease	2	1
Nephrotoxicity	0	1
Unremarkable	0	1
Recipients not biopsied	34	30

Table 3. Result of rejection treatment according to the onset of acute rejection

	CsA* (n=53)	No response to SP <sup>†</sup>	Tac <sup>‡</sup> (n=44)	No response to
Within 6 months	6	0 (0%)	4	2 (50.0%)
7~12 months	1	0 (0%)	2	0 (0.0%)
13~18 months	4	2 (50.0%)	2	1 (50.0%)
Over 19 months	5	2 (40.0%)	1	0 (0.0%)
Total No of rejection	16 (30.2%)	4 (25.0%)	9 (20.5%)	3 (33.3%)

\*CsA = cyclosporine microemulsion; <sup>†</sup>No response to SP = number response to steroid pulse therapy; <sup>‡</sup>Tac = tacrolimus.

Table 4. Kidney graft function

	CsA*	Tac <sup>†</sup>	P value
Changes of SCr <sup>‡</sup> (mg% at 1 month/6 month/12 month)	1.27/1.45/1.50	1.35/1.40/1.40	0.638
SCr level more than 2.0 mg% at one year	9/53 (17.0%)	3/44 (6.8%)	0.130
Proteinuria more than 100 mg/dL at one year	1/53 (1.9%)	2/44 (4.5%)	0.598

\*CsA = cyclosporine microemulsion; <sup>†</sup>Tac=tacrolimus; <sup>‡</sup>SCr = serum creatinine.

Table 5. Changes of immunosuppressant during the first year after transplantation

	CsA*	Tac <sup>†</sup>
Cause of MMF <sup>‡</sup> discontinue		
Diarrhea	2	2
Thrombocytopenia	0	1
Associated polyomavirus	0	5
No response to rejection Tx	1	0
Changes of calcineurin inhibitor		
CsA to Tac	4 (AR 2, SE 2) <sup>§</sup>	0
Tac to CsA	0	1 (SE 1)
Result of steroid withdrawal at one year		
Number of steroid withdrawal	11/53 (20.8%)	21/44 (47.7%)
Recipient on antihypertensive drug (with steroid : without steroid)	80.7% : 70.0%	79.2% : 40.0%
Serum Creatinine level (with steroid : without steroid)	1.48 mg% : 1.50 mg%	1.27 mg% : 1.32 mg%
SCr more than 2.0 mg% (with steroid : without steroid)	19.3% : 10.0%	11.3% : 3.3%
Dosage of steroid at one year <sup>¶</sup>	7.10 mg±2.82	5.27 mg±1.45

\* CsA = cyclosporine microemulsion; <sup>†</sup>Tac = tacrolimus; <sup>‡</sup>MMF = mycophenolate mofetil; <sup>§</sup> AR = acute rejection, SE = drug side effect;  
¶ P = 0.014 between two groups.

이드 평균 사용량은 1군이  $7.10 \pm 2.82$  mg, 2군이  $5.27 \pm 1.45$  mg이었다(P=0.014)(Table 5). 스테로이드 투여 중지 환자 중 면역억제 감량 스케줄에 의한 것이 아닌 환자는 위암 수술 후 스테로이드 사용이 불가능했던 1예뿐이었고, 나머지 스테로이드 중지 환자 중에서 중지 후 급성거부반응이 발생한 예는 2예 있었다(중지 후 11개월, 13개월). 스테로이드 중지환자 군의 혈압하강제 사용빈도는 1군과 2군이 각각 80.7%, 79.2%로서 복용하지 않는 군의 70%, 40%에 비해 높았고, 혈청 크레아티닌치는 스테로이드 중지한 환자들이 두 군 모두에서 약간 높게 유지되었다(1군: 1.48 vs 1.50, 2군: 1.27 vs 1.32).

## 6) 이식신 생존율

Kaplan Meier법으로 계산한 제1군과 2군의 12개월 및 24

개월 이식 신 생존율은 각각 94.8%, 92.1%와 98.7%, 95.7%였고 이들 사이에는 통계적 유의성이 없었다. 그러나 거부 반응이 있었던 이식환자의 이식 신 생존율은 2군에 비해 1군이 더 좋은 반면, 거부반응이 없었던 환자의 이식 신 생존율은 2군이 1군보다 의의있게 좋았다(P<0.05)(Table 6). 이 기간 중 사망한 환자는 1군에서 이식 후 1개월째 심한 혈관성 거부반응 소견을 보인 1예와 이식 후 3개월째 자살한 1예 등이었고, 2군에서는 뇌출혈 1예, 패혈증 2예, 임파 종양 1예 등 4예였다. 이식 신 소실 환자는 1군에서 만성 거부반응과 치료불순응 1예, 그리고 2군에서 원인질환재발, 만성거부반응, BK 바이러스 감염 등이었다.

Table 6. Results of kidney graft

	CsA*	Tac <sup>†</sup>
Graft survival at 12/24 months	94.8%/92.1%	98.7%/95.7%
Graft survival without acute rejection at 12/24 months	96.3%/95.0%	100%/100%
Graft survival with acute rejection at 12/24 months <sup>‡</sup>	96.3%/92.3%	85.0%/85.0%
Causes of graft failure (No. of patient)	CR <sup>†</sup> (1) Poor compliance (1) Suicide (1) Sepsis (1)	SLE & HUS <sup>§</sup> (1), CR (1) BK virus & stomach Ca (1) CVA <sup>†</sup> (1), Aspergillosis (1) Lymphoma (1), Sepsis (1)
Causes of patient death (No. of patient)		

\*CsA = cyclosporine microemulsion; <sup>†</sup>Tac = tacrolimus; <sup>‡</sup>CR = chronic rejection; <sup>§</sup>SLE = systemic lupus erythematosus; HUS = hemolytic uremic syndrome; <sup>†</sup>CVA = cerebrovascular accident. <sup>¶</sup>P<0.05 between groups.

## 고 찰

사이클로스포린의 장내 흡수를 획기적으로 개선한 사이클로스포린-네오랄,(3) 그리고 같은 calcineurin inhibitor (CI) 이면서 훨씬 효능이 강력하다고 알려진 타크로리무스의 신장이식 환자에 대한 적용,(2) DNA 합성과정을 방해하여 림프구의 증식을 억제하는 MMF(1)의 등장으로 신장이식 후에 선택할 수 있는 면역억제제의 종류와 병용요법의 가능성은 더욱 많아졌다. 이들 약제의 병용으로 거부반응의 발생은 최대한 억제하면서 약제의 부작용이나 후유증을 최소화할 수 있는 방법을 찾아내는 일이 현재 각 이식 센터에서 진행 중이다.

이미 많은 이식센터에서는 과거에 사용해 오던 사이클로스포린, 이류란, 스테로이드 3자 병용요법 대신에 사이클로스포린의 흡수 대사를 개선한 네오랄을 MMF, 스테로이드와 병용함으로써 거부반응의 빈도를 줄이고 약제 부작용까지도 줄일 수 있었다고 보고했고, 이후 더욱 강력한 면역억제 기능을 가진 타크로리무스를 MMF, 스테로이드와 병용하여 거부반응 빈도를 10%대로 감소시킨 보고를 하고 있다.(13,14)

이와 같은 병용요법은 각 면역억제제들의 효과를 극대화하면서 부작용을 최소로 줄이기 위해 시행하는 것으로, 주 면역억제제로 사용하고 있는 CI를 단독으로 대량 사용할 경우 발생하는 신독성과 이식 후 종양발생, 당뇨 등의 부작용 억제와 스테로이드를 포함한 각 면역억제제의 사용량을 대폭 줄일 수 있게 되었다.(7-9)

저자들은 이미 네오랄 사용 환자들이 기존의 사이클로스포린 사용군보다 부작용이 적으면서 거부반응의 빈도를 떨어뜨린 것을 보고하였고, 또 MMF 사용 이후 급성거부반응 발생빈도가 더욱 낮아진 것을 보고했으며,(15) 최근에는 타크로리무스 사용군에서 급성거부반응 빈도를 10%로 보고한 바 있다.(16) 국내의 여건상 대부분의 이식 센터에서는

새로운 강력한 면역억제제가 수입되면 이를 중심으로 약제를 투여하게 되고, 또 각 센터에서 시행하는 이식건수가 많지 않기 때문에 이들 약제의 병용방법에 따른 전향적 연구를 시행하기는 힘들다. 그러나 후향적 연구이지만 최근의 이식 예에서 거부반응의 발생빈도가 줄어드는 것은 최근 개발된 면역억제제와 이들의 병용요법의 효과라고 생각된다.

사이클로스포린을 이류란, 스테로이드와 병용한 군이나 이후 최근 사용하기 시작한 MMF를 네오랄 또는 타크로리무스와 병용한 결과에 대해서는 현재 구체적인 단기 보고가 나오고 있고, 멀지 않아 장기 성적이 보고될 것으로 생각된다. 대부분의 보고에서 타크로리무스 군이 사이클로스포린 군에 비해 급성거부반응의 빈도가 낮고, 유의성은 없더라도 이식 신 생존율이 더 높은 것으로 보고하고 있다. 그러나 두 군에서 발생하는 합병증 중에서 특히 이식 후 당뇨의 발생률이나 신경합병증이 타크로리무스 군에서 높고, 반면 고지혈증의 빈도는 사이클로스포린 군이 높다는 것이 문제이다.(17-19) 그리고 최근에는 사이클로스포린의 투여기준을 혈중 최저 농도치에 따르지 않고 C2 즉 투여 후 두 시간째의 혈중농도에 기준하여 조절하고 AUC 곡선을 이용하여 약물농도를 조절하고 이를 통해 약제의 부작용은 줄이면서 거부반응 억제 효과를 증대하려는 국내의 초기 임상연구 보고도 나오고 있다.(20) 따라서 이 두 약제 간의 이식 신에 대한 효과를 일방적으로 평가하기는 어렵다. 이번 연구에서는 급성 거부반응의 빈도가 타크로리무스 병용군에서 낮았고 이는 다른 보고들과 유사한 양상이었다. 그러나 중요한 것은 타크로리무스 군의 급성거부반응 환자들 중에는 BK 바이러스 감염이 동반된 예가 많았고 이것이 이식 신장의 기능 저하의 원인이 되었다는 사실이다. 따라서 타크로리무스 사용 시 거부반응의 억제와 감염성 합병증 발생 사이에서 면역억제제의 용량조절이 중요함을 말해주고 있다. 국내 타 보고(21)와는 달리 BK 바이러스 감염이 네오랄 군에 없는 것을 볼 때 최근에 사용하기 시작한 타크로리무스의 과용량이 원인일 수도 있고, 아니면 타크로리

무스와 병용한 MMF의 약리작용이 상승해서 발생했을 수도 있다. 실제로 Zucker 등(22)은 타크로리무스가 mycophenolic acid glucuronidation을 억제하여 MMF의 약리작용을 상승시킨다고 보고한 바 있다.

급성 거부반응의 치료는 대부분의 예에서 스테로이드 총격요법을 실시하고, 이 치료에 반응이 없거나 반복적으로 발생 시는 OKT3를 사용하는데 최근에는 서로 다른 CI로 변환함으로써 구조되는 경우를 보고하고 있고, 알려진 약제 부작용에 대해서도 다른 CI로 변경함으로써 증상의 호전을 보고하고 있다.(4,23) 최근에 개발된 대부분의 면역억제제가 스테로이드 총격요법에 반응하지 않는 거부반응의 빈도를 낮출 수 있다고 보고했는데,(18) 본 연구에서도 두 군의 무반응 예는 과거 산다문, 이뮤란 등을 사용할 당시의 무반응률에 비해 현저히 낮아진 것을 알 수 있었고(24) 이 결과는 외국의 보고와 일치한다. 그러나 최근 발생하기 시작한 BK 바이러스 감염이 동반된 급성거부반응 환자의 경우는 모두 부분적인 반응을 나타내어 감염과 거부반응 사이에서 치료의 수위를 결정하기가 어려움을 나타내었다. 그리고 처음부터 OKT3를 사용해야 할 정도의 심각한 급성 거부반응은 발생빈도가 많지 않아서 두 군 간의 비교가 어려웠다.

이와 같은 급성거부반응의 발생빈도의 감소는 이차적으로 이식신의 기능을 향상시킬 것으로 생각되나 실제적인 보고는 약간 복잡한 양상을 보이고 있다. 대부분의 병용요법군들 사이의 비교에서 이식신의 1년 생존율이나 혈청 크레아티닌치의 변화는 거부반응의 빈도차이만큼 의미있는 변화를 보이지 않는다고 보고하고 있는데 이는 저자들의 연구결과와 같은 양상이었다. 이와 같은 크레아티닌치의 평균값은 증례의 수에 따라, 그리고 기능이 악화되어 높은 수치를 나타내는 환자가 많을수록 전체 집단의 이식 신 기능을 대변하지 못하는 경우가 많다. 따라서 이번 연구에서는 이식 후 1년째 혈청 크레아티닌치가 비정상인 예가 차지하는 비율로 비교해 보았는데 그 결과도 두 군 간에 큰 차이를 나타내지 않았다.

여러 가지 면역억제제가 만성 이식신 혈관병증(transplant vasculopathy)을 야기 또는 억제함으로써 이식 후 만성 이식 신장 신증에 대한 상반된 보고들이 있는데(10,26) 이번 연구에서 CI의 종류에 따른 이식 후 1년째의 기능소실 정도를 보기 위한 단백뇨 발생빈도에는 차이가 없었다. 이를 종합하면 새로운 면역억제제가 급성거부반응의 빈도는 확실히 줄었지만 그 효과가 장기적으로 이식 신 기능향상이나 이식 신 만성 기능 부전율의 감소 등으로 연결되느냐는 문제는 아직도 더 장기적인 관찰이 필요함을 보여주고 있다.

그러나 최근 타크로리무스 사용 환자군에서 섬유화 전단계의 유전자인 collagen III, TIMP-1 등의 발현이 감소된 것을 보고하였고,(27) 또 허혈-재관류에 대한 동물실험에서는 신장기능 및 단백뇨 등에서 좋은 결과를 보여서 타크로리

무스가 세포외 matrix의 교체 시 matrix degradation 쪽으로 진행시키는 것을 시사하고 있다.(28) 이와 같은 현상은 이미 상당한 연구가 진행된 MMF의 항-섬유화 작용과 함께 이식장기의 장기 성적을 향상시키는 방향으로 작용할 것으로 생각되어 향후 이들 약제의 사용 환자의 장기 성적에 관심이 모아지고 있다.

병합요법이 약제의 작용을 상승시켜 여러 가지 부작용도 증가시킬 수 있는데 MMF는 타크로리무스와 병용 시 위장관장애가 많이 발생하고 이는 두 약제의 병용으로 MPA치가 시간이 지날수록 서서히 증가하기 때문이라고 한다. 따라서 이들을 병용할 때 약제용량의 조절이 불가피하여 초기 사용량을 점차 줄여가는 방법을 실제로 택하고 있다. 이번 연구에서 나타난 위장장애, 설사, 혈소판 감소 그리고 BK 바이러스 감염 등이 타크로리무스 군에서 많이 발생했는데 이것이 타크로리무스와 MMF 두 약제의 상승작용에 의한 것이라고 생각하고 있다.

또 스테로이드는 약제의 효과가 다양한 반면 여러 가지 부작용을 발생시키기 때문에 이식 후 환자들이 가능하면 기피하는 약물 중 하나이다. 최근 개발된 강력한 면역억제제들이 스테로이드의 사용량을 줄일 수 있다고 보고하고 있는데 문제는 급성 거부반응의 발생빈도를 증가시키지 않고 스테로이드 용량을 줄이거나 중지하는 것이다. 이식환자에서 스테로이드 사용 중지 시에는 엄격한 적응이 있어야 하는데, 저자들의 경우는 재이식이나 뇌사자 이식이 아닌 수혜자 중에서 이식 후 6개월까지 급성 거부반응이 전혀 없었던 환자로서 당시 혈청 크레아티닌치가 정상범위에 있는 환자에게 조심스럽게 시도하고 있다. 여러 가지 보고를 종합하면 스테로이드 중단시기가 급성거부반응의 재발과 유관하고 특히 인종적으로 흑인 환자에게 많이 재발한다고 보고하고 있고, 스테로이드 중지군의 1년째 혈중 콜레스테롤치나 혈압하강제 사용빈도 등은 계속 사용군에 비해 의미있게 낮은 반면, 혈청 크레아티닌치가 높게 유지된다고 보고하고 있다. 그러나 스테로이드의 중단은 새로운 개발된 강력한 면역억제제 사용으로 인한 만성 이식신 신증이나 만성거부반응의 발생, 급성거부반응의 재발 등과 이해득실을 따져 종합적으로 고려해서 결정해야 할 문제이다.(29) 이번 연구에서 스테로이드 투여를 중지한 군의 중지 후 1년째 혈청 크레아티닌치는 두 군 모두에서 약간 높게 유지되었고, 2.0 mg% 이상으로 유지된 환자의 비율은 사이클로스포린 군에 비해 타크로리무스 군이 낮았다. 이것은 사이클로스포린 사용 환자에서 스테로이드를 중지할 때는 더욱 주의해야 함을 시사하고 있다. 혈압하강제의 사용빈도는 스테로이드 중단군에서 낮아서 다른 보고와 차이가 없었다. 그러나 낮은 빈도이지만 스테로이드 투여 중지 후 발생하는 급성거부반응과, 혈청 크레아티닌치가 높게 유지되는 점 등을 보아 선택된 환자에서라도 스테로이드 중지가 안정적이라는 결론을 얻기는 어렵다고 생각된다.

급성 거부반응 빈도의 감소로 이식 후 조기성적이 향상된 것은 여러 보고를 통해 확실히 알 수 있으며 본 연구 결과도 이와 일치한다. 그러나 급성거부반응 유무에 따른 이식 신 생존율은 면역억제제 사용군 간에 서로 다른 성적을 보였다. 일반적으로 거부반응의 빈도가 낮은 것으로 보고되고 있는 타크로리무스 군은 이식신 생존율도 더 나은 것으로 보고되고 있으나 본 연구결과는 급성 거부반응이 있었던 환자들의 비교에서 타크로리무스 사용 환자들의 생존율이 사이클로스포린 사용군에 비해 낮았다. 반면 거부반응이 없었던 군과 전체 환자의 생존율은 타크로리무스 군이 더 좋은 것을 보면 타크로리무스 사용군의 급성거부반응 환자들에게 BK 바이러스 감염이 동시에 발생했고 이를 환자들은 치료에 대한 반응이 완전하지 않았기 때문으로 생각된다. 결국 타크로리무스의 면역억제 성적을 향상시키려면 새로운 바이러스 등의 감염을 예방할 수 있는 철저한 용량 조절과 병용약제의 선택이 필요할 것으로 생각된다.

요약하면 신장이식 후 면역억제제로서 사이클로스포린 또는 타크로리무스를 MMF와 병용한 군 사이에는 거부반응의 발생빈도와 스테로이드 유지용량에서 타크로리무스 군이 의미있게 낮았으나, 이식 신의 기능, 생존율 등에 있어서는 큰 차이를 나타내지 않았다. 다만 타크로리무스 병용군에서 타크로리무스의 용량을 조절함으로써 거부반응의 억제효과는 유지하면서 BK 바이러스 감염을 방지할 수 있다면 이식 신의 기능이나 생착률을 현저히 향상시킬 수 있을 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- 1) Allison CA, Eugui EM, Solinger HW. Mycophenolate mofetil (RS61443). mechanism of action and effects of in transplantation. *Transplant Rev* 1993;7:129-31.
- 2) Laskow DA, Vincenti F, Neylan J, et al. An open label concentration ranging trial of FK 506 in primary kidney transplantation. A report of the United States Multicenter FK 506 Kidney transplant group. *Transplantation* 1996;62:900-5.
- 3) Kahan BD, Dunn J, Fitts C, et al. The neoral formulation: Improved correlation between cyclosporine trough levels and exposure in stable renal transplant recipient. *Transplant Proc* 1994;26:2940-3.
- 4) Friemann S, Feuring E, Padberg W, Ernst W. Improvement of nephrotoxicity, hypertension, and lipid metabolism after conversion of kidney transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus. *Transplant Proc* 1998;30:1240-2.
- 5) European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995;345;1321-6.
- 6) 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* 1996;61:1029-37.
- 7) Hueso M, Bover J, Seron D, et al. Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation* 1998;66:1727-31.
- 8) Islam MS, Francos GC, Dunn SR, Burke JF. Mycophenolate mofetil and reduction in cyclosporine dosage for chronic renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 1998;30:2230-1.
- 9) Ratcliffe PJ, DudLey CR, Higgins RM, Firth JD, Smith B, Morris PJ. Randomised controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression. *Lancet* 1996;348:643-8.
- 10) Weir MR, Ward MT, Blahut SA, et al. Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2001;59:1567-73.
- 11) Fritzsche L, Sperschneider H, Budde K, et al. Late conversion to mycophenolate mofetil for chronic deterioration of renal allograft function. *Transplant Proc* 1998;30:2229.
- 12) Grinyo JM, Gil-Vernet S, Seron D, et al. Steroid withdrawal in mycophenolate mofetil treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1997;63:1688-90.
- 13) Meier-Kriesche HU, Kplan B. Cyclosporine microemulsion and tacrolimus are associated with decreased chronic allograft failure and improved long-term graft survivals as compared with sandimmune. *Am J Transplant* 2002;2:100-4.
- 14) Van Hooff JP, Christiaans MHL. Use of tacrolimus in renal transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:3298-9.
- 15) 백성규, 조원현, 김형태 등. 신장이식 후 발생한 합병증. *대한외과학회지* 2002;63:267-75.
- 16) 김현철, 박성배, 한승엽 등. 신장이식에서 일차 면역억제제로서 Tacrolimus의 효과. *대한이식학회지* 2001;15:158-64.
- 17) Del Castillo D. Analysis of primary and recurrent rejection following renal transplantation in a large, comparative, multicentre trial. *Transplant Proc* 2001;33:1259-61.
- 18) Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000;69:834-41.
- 19) McCune TR, Thacker IL LR, Peters TG, et al. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation. *Transplantation* 1998;65:87-92.
- 20) 이종훈, 김명수, 권기환 등. 신이식 초기 microemulsion cyclosporine 혈중농도 C2 감시의 유용성. *대한이식학회지* 2002;16:198-204.
- 21) 김봉수, 김새훈, 권기환 등. 신장이식 환자에서 BK바이러스 감염에 의한 간질성 신염: 진단과 치료 및 예후. *대한이식학회지* 2002;16:219-26.
- 22) Zucker K, Tsaroucha A, Olson I, et al. Evidence that tacrolimus augments the bioavailability of mycophenolate mofetil through the inhibition of mycophenolic acid glucuronidation. *Therapeutic Drug Monitoring* 1999;21:35-43.
- 23) Jordan ML, Naraghi R, Shapiro R, et al. Tacrolimus rescue

- therapy for renal allograft rejection-five year experience. *Transplantation* 1997;63:223-8.
- 24) 김주성, 김형태, 박성배, 김현철, 박철희, 주신현. 신장이식 500 예의 임상적 고찰. *대한이식학회지* 2001;15:8-12.
- 25) 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;61:311-8.
- 26) Kasiske BL, Andany MA, Danielson B. A thirty percent chronic decline in inverse serum creatinine is an excellent predictor of late renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:762-8.
- 27) Bicknell GR, Williams ST, Shaw JA, Pringle JH, Furness PN, Nicholson ML. Differential effects of cyclosporine and tacrolimus on the expression of fibrosis-associated genes in isolated glomeruli from renal transplants. *Br J Surg* 2000;87:1569-75.
- 28) Jain S, Bicknell GR, Nicholson ML. Tacrolimus has less fibrogenic potential than cyclosporine A in a model of renal ischemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 2000;87:1563-8.
- 29) Hricik DE. Steroid free immunosuppression in kidney transplantation: an editorial review. *Am J Transplantation* 2002;2:19-24.