

신장 이식에서 Tacrolimus의 3년 추적 성적

계명대학교 신장 연구소, 계명의대 신장내과, ¹임상병리과, ²일반외과, ³비뇨기과

김현철 · 박성배 · 한승엽 · 황은아 · 전동석¹ · 김형태² · 조원현² · 박철희³

3 Year Results of Tacrolimus in Kidney Transplantation

— Single Center Experience —

Hyun Chul Kim, M.D., Sung Bae Park, M.D., Seung Yeup Han, M.D., Eun Ah Hwang, M.D., Dong Suk Jeon, M.D.¹, Hyung Tae Kim, M.D.², Won Hyun Cho, M.D.² and Chaol Hee Park, M.D.³

Departments of Internal Medicine, ¹Clinical Pathology, ²Surgery, and ³Urology, Keimyung University School of Medicine and Dongsan Kidney Institute, Daegu, Korea

Purpose: Results of the US randomized, comparative, multicenter study demonstrated that tacrolimus (Tac) was equivalent to cyclosporine (CyA) in 1-year patient and graft survival in recipients of cadaveric renal transplants. However, the incidence and severity of acute rejection was significantly lower in Tac-treated patients compared with CyA-treated patients. This retrospective, non-randomized single center study represents results of follow-up to 3 years post-transplant. **Methods:** A total of 97 kidney transplant recipients were included; 41 received Tac-based immunosuppression, and 56 received CyA-based immunosuppression and followed for 3 years posttransplant. Serious adverse events were also monitored over 3 years. **Results:** The three-year patient survival rates were 95.0% and 96.5% for Tac and CyA, respectively ($P=NS$). Corresponding graft survival rates were 90.2% and 91.0%, respectively ($P=NS$). However, the incidence of acute rejection was significantly less in the Tac-group compared with the CyA-group (17.1% vs. 35.7%, $P=0.043$). The rate of crossover was significantly higher in the CyA-group (4.9% vs. 21.4%, $P=0.013$). Renal function at 3 years was similar in both treatment groups. The incidence of posttransplant diabetes mellitus (PTDM), head-

ache and alopecia was significantly less in the CyA-group, and that of hypertension, hypercholesterolemia after transplantation was significantly less in Tac-group. The incidence of hirsutism and gingival hyperplasia was negligible in Tac-group. Incidence of hand tremor, hyperkalemia, bacterial and viral infection, and malignancy was comparable in both groups. The incidence of PTDM was significantly less in CyA-group (26.8% vs. 7.1%, $P=0.008$). Nine (81.8%) of the 11 Tac patients with PTDM were off of insulin at 3 years.

Conclusion: Tacrolimus is a very effective primary immunosuppressive agent in renal transplant recipient. The reduced incidence of acute rejection along with decreased incidence of hypertension and hyperlipidemia after transplantation suggests potential long-term advantage with the use of this drug. (J Korean Soc Transplant 2004;18:31-36)

Key Words: Kidney transplantation, Tacrolimus, Efficacy and safety

중심 단어: 신이식, 면역억제제, 효과 및 안정성

서 론

1990년부터 임상에 도입된 새로운 강력한 면역억제제인 tacrolimus (이하 Tac로 약함)는 최근 각종 장기이식에 사용되어 일차 면역억제제로 cyclosporine A (이하 CyA로 약함)를 대신할 수 있는 우수한 면역억제제로 보고되고 있다.(1-7) Tac의 면역 억제기전은 calcineurin 억제제로서 CyA 와 매우 유사하지만 각종 실험실 자료에 의하면 그 면역 억제기능이 CyA보다 10~200배 강력한 것으로 보고되고 있으며 난치성 거부반응의 구조요법으로도 사용할 수 있는 장점도 있다.(8) 최근 미국과 유럽에서 발표된 CyA와 Tac 성적을 서로 비교한 타 센터 연구 결과에 의하면 1년 환자 및 이식신 생존율에는 양 군 사이에 유의한 차이가 없으나 Tac 군에서 급성 거부반응의 발생빈도가 유의하게 낮음을 보고하고 있다.(9-10) 최근 구미에서 이 두 약제를 비교한 중·장기 성적이 막 보고되고 있으나(11-14) 아직 국내에서는 신장이식에서 Tac를 일차 면역억제제로 사용한 중·장기

책임저자 : 김현철, 대구광역시 중구 동산동 194번지

계명의대 동산병원 신장내과, 700-712

Tel: 053-250-7355, Fax: 053-254-8168

E-mail: k780121@dsmc.or.kr

*본 논문의 요지는 2003년 아세아 이식학회에서 발표됨.

성적의 보고는 드물다.

저자들은 신장이식 환자에서 일차 면역억제제로 Tac의 효과와 안정성을 알아보기 위해 이식 후 적어도 3년 이상 추적 경과관찰이 가능했던 41예와 비슷한 시기에 CyA를 일차 면역억제제로 사용한 후 3년 이상 경과 추적이 가능했던 56예의 성적을 후향적으로 조사 보고하고자 한다.

방 법

1) 대상환자 및 면역억제 방법

1997년 10월부터 2003년 3월까지 계명의대 동산병원 신이식 팀에 의해 신장이식을 받은 환자 가운데 일차 기본 면역억제제로 Tac를 사용한 후 추적 기간이 적어도 3년 이상 경과 관찰이 가능하였거나 사망한 환자 41예를 대상으로 하였으며, 1998년 10월부터 2003년 3월까지 일차면역억제제로 CyA를 사용한 후 3년 이상 경과 관찰이 가능했던 56예의 성적을 후향적으로 서로 비교하였다. 면역억제제로는 28예(68%)는 Tac, 스테로이드, mycophenolate mofetil(MMF)의 삼제요법을, 나머지 13예(32%)는 Tac와 저용량의 스테로이드의 이제요법을 실시하였다. Tac는 수술 2일 전 저녁부터 0.1 mg/kg의 용량으로 시작하여 1일 0.2 mg/kg의 용량을 2회 나누어 경구 투여하였다. 이식 2일째부터 Tac 전혈중 최저 농도를 측정하여 첫 3개월 동안은 15~20 ng/mL, 3개월 이후는 5~15 ng/mL가 되도록 용량을 가감 조정하였다. CyA는 수술 2일 전부터 투여하기 시작하여 수술 후 10 mg/kg을 2회 나누어 경구 투여하였으며 CyA의 혈청 최저 농도는 첫 3개월 동안은 200~400 ng/mL, 이식 후 3개월부터는 100~200 ng/mL가 되도록 유지 용량을 조절하였다. 스테로이드는 수술 당일 methylprednisolone 500 mg을 정맥 주사한 후 매일 그 용량을 반씩 감량하여 4일간 주사한 후 경구로 바꾸어 1일 prednisolone 30 mg으로 투여하였다. 그 후 계속적으로 감량하여 2달째는 10 mg으로 유지하였다. MMF는 수술 2일 후부터 2 g을 2회 나누어 경구 투여하였다. 면역억제의 유도기에 항립프구항체의 관습적 사용은 하지 않았다.

2) 급성 거부반응의 진단과 치료

급성 거부반응의 진단은 원칙적으로 이식 신 생검을 원칙으로 하였으며 생검을 할 수 없는 부득이한 경우는 임상적으로 진단하였다. 급성 거부반응의 치료는 일차적으로 methylprednisolone 1일 500 mg을 3일간 정맥 주사하는 소위 스테로이드 충격요법을 시행하였다. 스테로이드 충격요법에 반응이 없는 경우 OKT3 1일 5 mg을 7일간 주사하였다.

3) 면역억제제의 혈중 농도 측정

Tac의 전혈의 최저 농도 측정은 IMX Tac 분석 kit (Abbott사, 미국)를 사용하여 미세 입자 효소 면역분석법으로 측정

하였다. CyA의 혈중 농도 측정은 fluorescence polarization immunoassay (Abbott사, 미국)방법으로 하였다.

4) 정의

치료 실패(treatment failure)는 환자 사망 및 이식 신 소실과 어떤 원인이든 Tac의 투여가 계속되지 못할 때로 정의하였다. 이식 후 당뇨병은 미국 당뇨병협회의 진단기준인 당뇨병의 병력이 없는 환자에서 이식 후 공복 혈당이 126 mg/dL 또는 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상이거나 적어도 1개월 이상 경구용 혈당 강하제나 인슐린 주사가 필요한 경우로 하였다.

5) 자료 및 통계 처리

모든 자료는 평균±표준 편차로 표시하였으며 환자 및 이식 신 생존율은 Kaplan-Meier 방법에 의해 구했다. 상이한 그룹 간 빈도의 차이는 Chi-square로 유의수준 0.05로 검증하였다.

결 과

1) 전체 신이식 환자의 특성

일차 면역억제제로 Tac를 사용한 후 3년 이상 경과 추적이 가능했거나 사망한 41명 환자의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 전 41예 가운데 남자가 25예, 여자가 16예였으며 이들의 평균 연령은 35.7세(최저 9세, 최고 67세)였다. 신장 공여자의 평균 연령은 38.3±11.4세(최소 16세, 최고 57세)였다. 전 41예 가운데 21예(51%)가 뇌사자 이식이었고, 이들의 조직적합항원의 불일치 정도는 평균 3.8±1.7이었다. 41예 가운데 이차 이식이 7예(17%)였다. 모든 대상 환자는 이식 후 적어도 3년 이상 경과 추적이 가능한 경우나 그 기간 중 사망한 환자로 하였고 이들의 평균 추적기간은 43±8.4개월(19~54)이었다. 원인 신질환은 만성 사구체 신염이 35예로 전체의 85%를 차지하였고 그 외 고혈압이 2예, 원인 미상, 급속 진행성 사구체 신염, 아밀로이드증, Alport 증후군이 1예씩이었다.

Table 1. Demographics of tacrolimus group

No. of patients	41 cases
Male: Female	25 : 16
Recipient age (range), yr	35.7±13.1 (9~67)
Donor age(range), yr	38.3±11.4 (16~57)
HLA mismatches	3.8±1.7
Cadaveric transplantation	21 cases (51.2%)
Regraft	7 cases (17.1%)
Follow-up duration (range), mos	43.0±8.4 (19~53.5)

2) 환자 및 이식신 생존율

1년 환자 및 이식신 생존율이 각각 97.6% 및 96.7%였으며, 3년 환자 및 이식신 생존율은 각각 95% 및 90%였다. 이식신 상실의 원인으로는 환자 사망이 2예, 만성 거부반응 및 BK 바이러스 신염으로 인한 것이 각각 1예였으며 급성 거부반응으로 인한 이식신 상실은 한 예도 없었다.

3) 급성 거부반응의 발생 빈도 및 치료 반응

급성 거부반응은 이식신 생검으로 확인된 6예를 포함, 7예에서 발생되어 17.1%의 발생빈도를 나타냈다. 7예 가운데 2예는 스테로이드 충격요법에 호전이 없어 OKT3 치료를 필요로 했으며 이로 인한 이식신 상실은 한 예도 없었다.

4) Tac의 용량과 혈중 농도

신장 이식 후 시간 경과에 따른 Tac의 평균 투여량 및 최저 혈중 농도는 Fig. 1과 같다. 이식 후 1년 및 3년의 Tac의 평균 용량은 0.15 ± 0.07 및 0.11 ± 0.05 mg/kg였고 이식 후

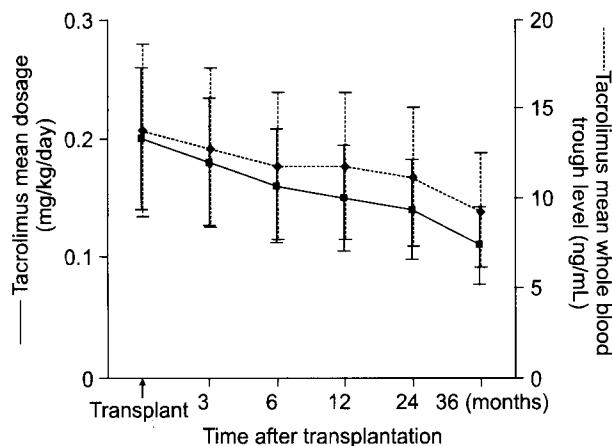


Fig. 1. Mean dosage and whole blood trough level of tacrolimus.

Table 2. Demographic features of the patients

	Tacrolimus (n=41)	Cyclosporine (n=56)	P
Male : Female	25 : 16	28 : 28	NS*
Recipient age (range), yr	35.7 (9~67)	37.5 (14~59)	NS
Donor age (range), yr	38.3 (16~57)	36.6 (15~60)	NS
Degree of mismatches	3.8 ± 1.7	3.0 ± 1.7	NS
Cadaveric transpl. (%)	(51.2)	(28.6)	<0.05
Regraft (%)	(17.1)	(3.6)	NS
Follow-up duration (mos)	43.0 ± 8.4	49.9 ± 15.5	NS
Triple Tx with MMF [†] (%)	(68.3)	(82.1)	NS

*NS = not significant; [†]MMF = mycophenolate mofetil.

1년 및 3년의 최저 혈중 농도는 11.7 ± 4.4 및 9.2 ± 2.7 ng/mL였다.

5) Tac와 CyA의 비교 성적

(1) 환자 특성: 일차 면역억제로 Tac를 사용한 41예와 CyA를 사용한 56예의 환자 특성을 서로 비교한 것은 Table 2와 같다. 성별, 환자 연령, 공여자 연령, HLA 부적합도, MMF 사용빈도, 추적 기간 등에 있어서 양 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 뇌사자 이식의 빈도가 Tac군에서 51%로 CyA군 29%에 비해 유의하게 높았다($P<0.05$).

(2) 3년 환자 및 이식신 생존율: 3년 환자 및 이식신 생존율은 Tac군에서 95% 및 90%였으며 CyA군에서는 96.5% 및 91%로 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

(3) 신기능: 신이식 후 3년의 신기능은 Table 3과 같다. Tac군에서는 혈청 creatinine치의 평균이 1.4 ± 0.6 mg/dL, CyA군에서는 1.6 ± 0.8 mg/dL로서 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 혈청 creatinine치가 1.5 mg/dL 이상의 신기능 부전의 빈도도 Tac군에서는 30%, CyA군에서는 37%로 Tac 군에서 그 빈도가 다소 낮았지만 유의한 정도는 아니었다.

(4) 부작용: Tac군과 CyA군의 부작용의 빈도를 서로 비교한 것이 Table 4이다. 급성 거부반응의 빈도는 Tac군이 17.1%, CyA군이 35.7%로 Tac군에서 유의하게 낮았다($P=0.043$). 고혈압(27% vs. 55%, $P=0.005$), 고지혈증(20% vs. 48%, $P=0.004$), 치은 증식(2.4% vs. 26.8%, $P=0.001$)은 Tac군

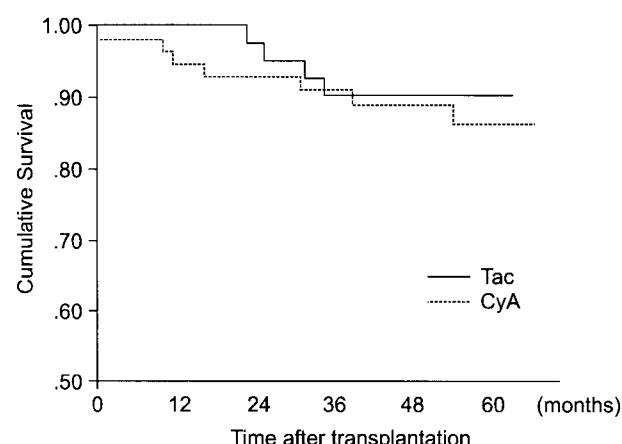


Fig. 2. Graft survival transplant recipients.

Table 3. Kidney function at 3 years

Kidney function	Tacrolimus	Cyclosporine	P
Median serum Cr* (mg/dL)	1.4 ± 0.6	1.6 ± 0.8	NS
Serum Cr > 1.5 mg/dL (%)	(29.7)	(37.0)	NS

*Cr = creatinine.

에서 유의하게 낮았으며, 다모증은 Tac군에서는 한 예도 관찰되지 않았다. 반면 당뇨병(26.8% vs. 7.1%, P=0.008), 탈모증(31.7% vs. 5.4%, P=0.001), 두통(12.2% vs. 1.8%, P=0.036) 등은 CyA군에서 유의하게 낮았다. 손 멀림, 고칼륨혈증, 감염증, 악성 종양의 빈도는 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

Table 4. Incidence of adverse effects with tacrolimus and cyclosporine

	Tacrolimus (n=41)	Cyclosporine (n=56)	P
Acute rejection	17.1%	35.7%	0.043
Tremor	61.0%	46.4%	NS*
Headache	12.2%	1.8%	0.036
Hypertension	26.8%	55.4%	0.005
PTDM [†]	26.8%	7.1%	0.008
Hypercholesterolemia	19.5%	48.2%	0.004
Hyperkalemia	19.5%	12.3%	NS
Alopecia	31.7%	5.4%	0.001
Hirsutism	0%	44.6%	0.000
Gingival hyperplasia	2.4%	26.8%	0.001
Viral infection	39.0%	33.9%	NS
Bacterial infection	14.6%	8.9%	NS
Malignancy	2.4%	0%	NS

*NS = not significant; [†]PTDM = posttransplant diabetes mellitus.

(5) 이식 후 당뇨병: 신이식 후 당뇨병의 발생 빈도는 Tac군에서는 전체적으로 26.5%였으며 발생시기는 이식 후 1년 이내가 72%로 대부분을 차지하였고 이식 후 1년 이후에 발생하는 경우는 28%였다. 그러나 이식 후 3년 시점에서 77.8%의 환자에서 인슐린 주사를 중단할 수 있었다. 반면 CyA군에서 당뇨병의 전체적인 발생률은 7.1%로 Tac에 비해 약 3.5배 가량 낮았으며 거의 대부분이 이식 후 1년 내에 발생했다. 이식 후 3년 시점에서 약 반수에서 인슐린 주사를 중단할 수 있었다(Table 5).

(6) 면역억제제의 전환: 치료 중 다른 면역억제제로 교체한 경우 그 원인과 결과는 Table 6과 같다. CyA군에서는 난치성 급성 거부반응의 구조요법으로 5례에서 Tac로 전환하

Table 5. Incidence of PTDM and reversal of insulin dependence*

PTDM	Cyclosporine (% of patients)	Tacrolimus (% of patients)
New onset		
at 1 year	8 (72)	4 (100)
after 1 year	3 (28)	0
Discontinued insulin		
by 3 years	7/9 (77.8)	2 (50)

*Insulin requirement for ≥30 days among patients with no history of type 1 or type 2 diabetes.

Table 6. Drug conversion

Patient	Cause of conversion	Result
Conversion from cyclosporine to tacrolimus: 12/56(21.4%)		
1	Rescue therapy	Good
2	Rescue therapy	Good
3	Rescue therapy	Graft loss due to CR*
4	Rescue therapy	Graft loss due to poor compliance
5	Rescue therapy	Graft loss due to poor compliance
6	Gingival hyperplasia	Good
7	Gingival hyperplasia	Good
8	Gingival hyperplasia	Good
9	Gingival hyperplasia	Good
10	Hirsutism	FK506 nephrotoxicity
11	CyA induced HUS	Graft loss due to rec. FSGS [†]
12	Drug induced parkinsonism	Good
Conversion from tacrolimus to cyclosporine: 2/41(4.9%) [†]		
1	Nephrotoxicity	Good
2	Diabetes mellitus	Good

*CR = chronic rejection; [†]FSGS = focal segmental glomerulosclerosis; [†]P<0.05.

였고, 그외 치은 증식 5예, 다모증, 용혈성 요독증후군 및 약제에 의한 파킨슨병으로 각각 1예, 모두 12예에서 Tac로 전환하였다. 반면 Tac군에서는 신독성과 신이식 후 당뇨병으로 CyA로 전환한 예가 각각 1예씩 있었고, 난치성 거부반응으로 CyA로 전환한 예는 한 예도 없었다. 원래 사용했던 면역억제제의 교체율은 Tac군에서는 4.9%임에 비해 CyA군에서는 21.4%로 CyA군에서 유의하게 많았다 ($P=0.013$).

고 찰

본원에서의 Tac를 1차 면역억제제로 사용한 3년 환자 및 이식신 생존율은 95% 및 90%로 CyA의 3년 환자 및 이식신 생존율 96.5% 및 91%와 차이가 없었으며 이는 최근 Jensik (11)이 발표한 미국의 FK 506 신이식 다센터 연구그룹의 3년 성적에서도 Tac와 CyA 양 군 사이에 환자 및 이식신 생존율에 유의한 차이가 없었다는 성적과 같았다. 그러나 저자들의 Tac 및 CyA의 3년 환자 및 이식신 생존율이 모두 Jensik (11)의 미국의 3년 환자 및 이식신 생존율 91.7%와 92.3% 및 81.7% 와 77.8%보다 다소 높았다. 이와 같이 저자들의 성적이 다소 우수하게 나타난 것은 뇌사자 이식의 빈도가 미국에서보다 상대적으로 낮았기 때문으로 생각된다. 그러나 Jensik (11)은 급성 거부반응으로 인해 면역억제제를 다른 것으로 교체한 것을 이식신 상실로 간주하면 Tac군의 3년 이식신 생존율은 81.5%, CyA군에서는 70.0%로 Tac군에서 유의하게 높다고 주장하였다. 그러나 저자들의 경우 급성 거부반응의 빈도가 CyA군의 35.7%에 비해 Tac군에서 17.1%로 유의하게 낮음에도 불구하고 양 군 사이에 이식신 생존율에 유의한 차이가 없었다. 이와 같은 사실은 이식신 생존율에는 거부반응 외에도 비면역학적 인자도 관여할 뿐만 아니라 그 동안 강력한 면역억제제의 개발로 인해 3년 이식신 생존율이 90%에 육박하게 되어 어떠한 면역억제제를 사용하더라도 더 이상 통계적으로 유의한 차이를 내기 어렵게 되었기 때문으로 생각된다. 그러나 저자들의 성적에서도 Tac보다는 CyA군에서, 특히 난치성 급성 거부반응의 구조요법으로 CyA에서 Tac로 전환한 경우가 유의하게 많았으며, 이는 CyA에 의해 Tac의 면역억제제로서의 효과와 이 약제에 대한 환자의 내성이 좋은 것으로 일단 해석할 수 있다. Jensik (11)도 3년 이식신 생존율은 양 군 차이가 없었으나 3년 동안의 치료 실패율이 Tac군에서 유의하게 낮았음을 이 약의 안정성과 우수성을 시사하는 사실이라 주장하였다.

Tac군에서 이식 후 당뇨병의 빈도가 CyA에 비해 3~4배 높은 점은 이 약제의 우수성을 반감하는 것으로 생각될 수 있다. 그러나 저자들의 성적에서 이식 후 당뇨병은 72%가 1년 내에 발생하였고 타 보고자에서도(9,11,13) 이식 1년 이후 당뇨병의 발생이 급격히 감소함을 보고하고 있는데 이

와 같은 사실은 다행스러운 일이다. 본원의 성적에서 이식 후 3년이 지난 시점에서 인슐린 주사를 중단하는 경우가 78%로 미국의 Jensik (11)의 33.3%보다 약 2.5배 높은 것은 고무적인 사실이다. 이는 구미환자에 비해 우리나라의 이식 환자들이 상대적으로 체중이 적고 body mass index (BMI)도 낮기 때문으로 생각해 볼 수 있다.

Tac의 또 하나 고무적인 사실은 이식환자의 심혈관계 질환의 위험 인자로 잘 알려진 고혈압 및 고지혈증의 빈도가 CyA군에 비해 유의하게 낮다는 사실이다.(10-13) 이식 수술을 받을 당시 혈청 콜레스테롤, 중성지방, LDL 등의 기저치가 양 군에서 동일하였으나 이식 후 CyA군에서는 지질 강하제의 사용이 더 빈번하고 고지혈증의 빈도도 CyA군에서 더 높으며 이런 현상은 이식 후 6개월부터 뚜렷이 나타난다.(11) 저자들의 경우에서도 고지혈증의 빈도는 Tac군에서 유의하게 낮았으며 고혈압의 빈도도 Tac군에서 유의하게 낮았다. 뿐만 아니라 고혈압과 고지혈증은 만성 거부반응의 위험인자로 지목되고 있으므로(10) Tac를 장기간 사용하는 군에서는 CyA군에 비해 만성 거부반응의 발생빈도가 상대적으로 적을 것으로 기대된다. 최근 Mayer (12)가 보고한 유럽의 Tac 다기관 연구 그룹의 4년 추적 성적에서 만성거부반응의 빈도는 Tac군에서는 5.5%, CyA군에서 11.3%로, CyA군에서 높았으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다고 보고하고 있다. 그러나 앞에서 언급한 당뇨병의 빈도가 Tac군에서 높은 사실은 계속 관심을 갖고 주의 깊게 관찰해야 할 사항이다. 이식 후 당뇨병의 발생에는 환자의 연령, BMI 외에도 Tac의 혈중 농도와 스테로이드 사용량이 위험인자로 알려져 있으므로(15) 향후 신장 이식에서 면역억제요법을 차별화 내지 개인화하고 Tac 및 스테로이드 용량을 더욱 감소시킬 수 있는 면역억제요법을 개발한다면 앞으로 이 문제도 어느 정도 해결될 수 있으리라 생각된다. 결론적으로 Tac는 신장이식에서 CyA를 대체할 수 있는 안정된 약제로서 Tac의 장점인 고혈압 및 고지혈증의 빈도가 낮은 사실은 이 약제를 사용 시 장기 환자 및 이식신 생존의 향상에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 앞으로 보다 많은 환자를 대상으로 한 장기간에 걸친 잘 대조된 전향적 연구가 이 문제를 더욱 명확히 규명할 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

일차 면역억제제로 Tac와 CyA를 사용한 3년 환자 및 이식신 생존율은 95.0%와 96.5% 및 90.2%와 91%로 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 그러나 급성 거부반응의 빈도는 Tac군에서 17.1%, CyA군에서 35.7%로 Tac군에서 유의하게 낮았다($P=0.043$). Tac군에서는 이식 후 당뇨병, 탈모, 두통 등이 유의하게 높은 반면 CyA군에서는 고혈압, 고지혈증, 다모증, 치은 증식이 유의하게 많았다. 그러나 손 떨

림, 고칼륨혈증, 감염 질환의 빈도는 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 일차 면역억제제를 다른 약제로 교체하는 빈도는 CyA군에서 유의하게 많았으며 특히 난치성 거부반응 및 치은 증식이 그 주된 원인이었다. 결론적으로 Tac는 일차 면역억제제로서 매우 효과적이며 안정된 약제로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Japanese FK506 Study Group. Japanese study of FK506 on kidney transplantation: results of late phase II study. *Transplant Proc* 1993;25:649-54.
- 2) Japanese FK506 Study Group. FK506: long-term study in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:818-21.
- 3) Japanese FK506 Study Group. Phase III study of FK506 in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:829-33.
- 4) Schleibner S, Krauss M, Wagner K, et al. FK 506 versus cyclosporin in the prevention of renal allograft rejection-European pilot study: six-week results. *Transpl Int* 1995; 8:86-90.
- 5) Laskow DA, Vincenti F, Neylan J, Mendez R, Matas A. Phase II FK 506 multicenter concentration control study: one-year follow-up. *Transplant Proc* 1995;27:809-11.
- 6) Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, et al. FK 506 in clinical kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:3065-7.
- 7) Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, et al. A prospective randomized trial of FK506-based immunosuppression after renal transplantation. *Transplantation* 1995;59:485-90.
- 8) Jordan ML, Naraghi R, Shapiro R, et al. Tacrolimus rescue therapy for renal allograft rejection-five-year experience. *Transplantation* 1997;63:223-8.
- 9) Mayer AD, Dmitrewski J, Squiflet JP, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997;64:436-43.
- 10) Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;63: 977-83.
- 11) Jensik SC and FK506 Kidney Transplant Study Group. Tacrolimus (FK506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. *Transplant Proc* 1998;30:1216-8.
- 12) Mayer AD. Four-year follow-up of the European multicenter renal study. *Transplant Proc* 1999;31(Suppl 7A):S27-8.
- 13) Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002;73:775-82.
- 14) Jurewicz WA. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 1):i7-11.
- 15) Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001; 72(10):1655-61.