

신장 이식에서 일차 면역억제제로서 Tacrolimus의 효과

계명대학교 신장연구소, 계명대학교 의과대학 ¹신장내과학교실, ²임상병리과학교실, ³일반외과학교실,
⁴비뇨기과학교실

김현철¹ · 박성배¹ · 한승엽¹ · 황은아¹ · 전동석² · 김형태³ · 조원현³ · 박철희⁴

Primary Immunosuppression with Tacrolimus in Renal Transplantation – Single Center Experience

Hyun Chul Kim, M.D.¹, Sung Bae Park, M.D.¹, Seung Yeup Han, M.D.¹, Eun Ah Whang, M.D.¹, Dong Suk Jeon, M.D.², Hyung Tae Kim, M.D.³, Won Hyun Cho, M.D.³ and Chaol Hee Park, M.D.⁴

Departments of ¹Internal Medicine, ²Clinical Pathology, ³Surgery, and ⁴Urology, Keimyung University School of Medicine and Dongsan Kidney Institute, Daegu, Korea

Purpose: Tacrolimus (FK-506) represents a major advance in the prevention of rejection following solid organ transplantation. Previous clinical trials in Japan, Europe, and the US suggest that tacrolimus is an effective primary immunosuppressive agent in kidney transplantation. This prospective, non-randomized single center study was done to confirm the efficacy of tacrolimus in kidney transplantation. **Methods:** A total of 50 renal transplant recipients who followed-up at least one year after transplantation was included in this study. Thirty six cases (72%) received triple drug therapy consists of tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF), and low dose steroid. **Results:** The overall incidence of acute rejection was 10%, all episodes of rejection were treated effectively with steroid pulse therapy. The incidence of treatment failure was six percent. One and two year graft survival were 98% and 96%, respectively. Adverse effects of tacrolimus therapy included tremor of the hand (56%), diarrhea (34%), alopecia (26%), hyperkalemia (22%), nephrotoxicity (18%), post transplant diabetes mellitus (14%), hypertension (14%), and hypercholesterolemia (10%). However, the incidence of

gum hypertrophy and hirsutism were 6% and 2%, respectively. **Conclusion:** This short-term study indicates that tacrolimus appears to provide safe and effective primary immunosuppression in kidney transplantation. (J Korean Soc Transplant 2001;15:158-164)

Key Words: Tacrolimus, Kidney transplantation, Efficacy and safety

중심 단어: Tacrolimus, 신장 이식

서 론

1980년대에 개발 사용되어 온 cyclosporine은 종래의 면역억제제에 비해 모든 장기 이식의 생존율을 팔목하게 향상시켜 장기이식의 새로운 전기를 마련하였다. 1990년대 들어서 새로운 강력한 면역억제제가 속속 개발되어 현재 임상에서 사용되고 있다. 그 가운데서 tacrolimus (FK 506)는 가장 주목받는 면역억제제로 최근 각종 장기이식에 사용되어 그 성적이 cyclosporine을 대신할 수 있는 우수한 면역억제제로 보고되어 있다.(1-8) 최근 신장 이식 환자에서 tacrolimus를 일차 면역억제제로 사용한 구미와 일본의 성적에 의하면 그 면역억제 효과가 우수함이 입증되어 있으며 최근에는 이 약을 일차 면역억제제로 사용하는 센터가 점점 증가하고 있다.(1-7) Tacrolimus는 면역 억제기전이 cyclosporine과 매우 유사하지만 각종 시험관 내 자료에 의하면 그 면역 억제기능이 cyclosporine 보다 10~200배 강력한 것으로 알려져 있으며 거부반응 시 구조요법으로도 사용할 수 있는 장점도 있다.(8)

국내에서는 신장 이식환자에서 tacrolimus를 일차 면역억제제로 사용한 다기관의 6개월 성적이 나와 있을 뿐 아직도 이 방면에 관한 성적의 보고가 드물다.(9)

저자들은 신장이식 환자에서 일차 면역억제제로 tacrolimus의 효과와 안전성을 알아보기 위해 50예의 신장이식 환자를 대상으로 전향적 임상 시험을 한 성적을 보고하고자 한다.

책임저자 : 김현철, 대구광역시 종구 동산동 194번지

동산병원 신장내과, 700-712

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

E-mail: k780121@dsmc.or.kr

본 논문의 요지는 2001년 춘계 대한신장학회 석상에서 발표하였음.

방 법

1) 대상환자 및 면역억제 방법

1998년 10월부터 2001년 7월까지 계명의대 동산병원 신장이식 팀에 의해 신장이식을 받은 환자 가운데 일차 기본 면역억제제로 tacrolimus를 사용한 후 추적 기간이 적어도 1년 이상 경과한 환자 50예를 대상으로 하였다. 면역억제제로는 36예(72%)는 tacrolimus, 스테로이드, mycophenolate mofetil (MMF)의 삼제요법을 나머지 14예(28%)는 tacrolimus와 저용량 스테로이드의 이제요법을 실시하였다.

Tacrolimus는 수술 2일 전 저녁부터 0.1 mg/kg의 용량으로 시작하여 1일 0.2 mg/kg의 용량을 2회 나누어 경구 투여하였다. 이식 2일째부터 tacrolimus의 전혈 중 최저 농도를 측정하여 첫 3개월 동안은 15~20 ng/mL, 3개월 이후는 5~15 ng/mL가 되도록 용량을 가감 조정하였다. 스테로이드는 수술 당일 methylprednisolone 500 mg을 정맥주사하고 매일 그 용량을 반씩 감량하여 4일간 주사한 후 경구로 바꾸어 1일 prednisolone 30 mg으로 투여하였다. 그 후 계속적으로 감량하여 1달째는 10 mg으로 유지하였다.

MMF는 수술 후 2일째부터 2 g을 2회 나누어 경구 투여하였다. 면역억제의 유도기에는 항립프구항체 사용은 일체 하지 않았다.

2) 급성 거부반응의 진단과 치료

급성 거부반응의 진단은 원칙적으로 이식신 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) Tacrolimus 혈중 농도 측정

Tacrolimus의 전혈의 최저 농도 측정은 IMX tacrolimus 분석 kit (Abbott사)를 사용하여 미세 입자 효소 면역분석법으로 측정하였다.

4) 정의

치료 실패(treatment failure)는 환자 사망 및 이식신 소실과 어떤 원인이든 tacrolimus의 투여가 계속되지 못할 때로 정의하였다. 이식 후 당뇨병은 당뇨병의 병력이 없는 환자에서 이식 후 공복 혈당이 140 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 생존율은 Kaplan-Meier 방법에 의해 구했다. 상이한 그룹간의 빈도의 차이는 Chi-square로 유의수준 0.05로 검증하였다.

결 과

1) 전체 신장 이식 환자의 특성

대상 환자의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 전 50예 가운데 남자가 27예, 여자가 23예였으며 이들의 평균 연령은 36.6세(최저 9세, 최고령 67세)였다. 신장 공여자의 평균 연령은 39.2세(최소 16세, 최고 58세)였다. 전 50예 가운데 24예(48%)가 뇌사자 이식이었고 조직적합항원의 불일치 정도는 평균 4.9 ± 0.93 이었다. 50예 가운데 일차 이식이 43예(86%), 이차 이식이 7예(14%)였다. 모든 대상 환자는 이식 후 적어도 1년 이상 경과 추적이 가능하였고 이들의 평균 추적기간은 22 ± 7.6 (12~33)개월이었다.

원인 신질환은 만성 사구체 신염이 44예로 전체의 88%를 차지하였고 그 외 고혈압과 원인 미상이 각각 2예, 그리고 급속 진행성 사구체 신염, 아밀로이드증, Alport 증후군이 각각 1예씩이었다.

2) 환자 및 이식신 생존율

평균 22개월의 추적기간 중 1예에서 이식수술 후 9일에 갑작스런 뇌출혈로 사망하여 1년 및 2년 환자 생존율이 각각 98%였다. 급성 거부반응으로 인한 이식신 상실은 한 예도 없었고 만성 거부반응과 환자 사망으로 인한 이식신 상실이 각각 1예로 1년 이식신 생존율이 98%, 그리고 2년 이식신 생존율이 96%였다.

3) 급성 거부반응의 발생 빈도 및 치료 반응

급성 거부반응은 이식신 생검으로 확인된 3예를 포함 5 예에서 발생되어 10%의 발생빈도를 나타냈다. 5예 가운데 뇌출혈로 사망했던 1예를 제외한 4예 모두 스테로이드 충

Table 1. Demographics of transplant recipients

No. of patients	50 cases
Male : Female	27: 23
Recipient age (yr)	36.6 ± 12.76 (9~67)
Donor age (yr)	39.2 ± 11.18 (16~58)
Cadaveric transplantation	24 cases (48%)
HLA mismatch	4.9 ± 0.93
Primary transplantation	43 cases (86%)
Regraft	7 cases (14%)
Follow-up duration (mos)	22.0 ± 7.6 (12~33)

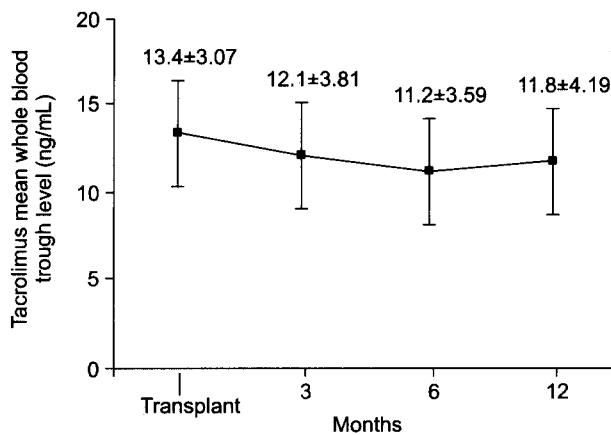


Fig. 1. Mean whole blood trough level of tacrolimus.

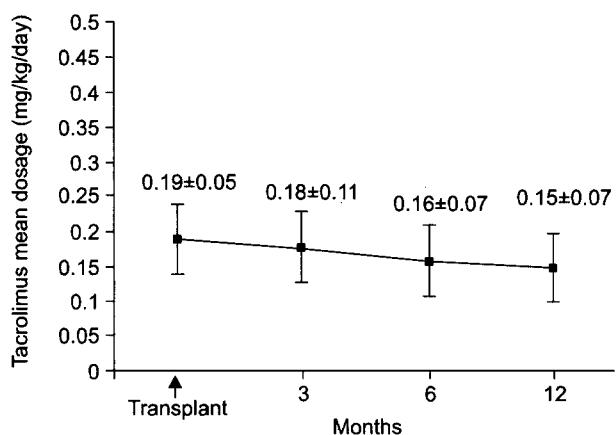


Fig. 2. Mean dosage of tacrolimus.

Table 2. Summary of acute rejection, patient deaths and graft loss

	No. of patients (%)
Acute rejection	5 (10.0)
Biopsy confirmed	3
Clinically diagnosed	2
Graft loss due to AR	0
Graft failure*	2 (4.0)

*One due to chronic rejection and the other death due to thalamic hemorrhage; AR = acute rejection.

격요법으로 호전되었으며 이로 인해 이식신 기능을 상실한 경우는 한 예도 없었다. 연구 기간 중 환자 사망 1예, 만성 거부반응에 의한 이식신 소실 1예, cyclosporine으로 전환한 1예 모두 3예로 인한 치료 실패율은 6%에 불과하였다(Table 2).

4) 이식신 기능

이식 후 1개월 째의 혈청 creatinine치는 평균 1.2 ± 0.32 mg/dL, 3개월이 1.3 ± 0.38 , 6개월이 1.4 ± 0.44 , 1년이 1.5 ± 0.89 mg/dL로 전 연구 기간에 걸쳐 안정적이었으며 시간의 경과함에 따라 혈청 creatinine치가 다소 상승하는 경향을 보였으나 유의한 정도는 아니었다.

5) 약 역동학

Tacrolimus의 전 혈중 최저 농도는 Fig. 1에서처럼 이식 초기 13.4 ± 3.1 ng/dL에서 이식 후 시간이 경과함에 따라 점진적으로 감소되었고 Tacrolimus의 1일 평균 투여량도 Fig. 2에서처럼 이식 후 시간이 경과할수록 투여량이 점진적으로 감소하였다.

Table 3. Incidence of adverse events

Adverse events	No. of patients	Percentage
Renal function		
Increased serum creatinine	9	18
Oliguria	1	2
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	17	34
Dyspepsia	3	6
Nausea	3	6
Abdominal pain	3	6
Neurological complications		
Tremor	28	56
Headache	4	8
Cadiovascular disorders		
Hypertension	7	14
Endocrine disorders		
PTDM	8	14
Hypercholesterolemia*	5	10
Others		
Hyperkalemia†	11	22
Alopecia	13	26
Hirsutism	1	2
Gum hypertrophy	3	6
Gingivitis	1	2

*serum cholesterol > 240; † serum potassium > 5.5; PTDM = post transplant diabetes mellitus.

6) 부작용

Tacrolimus와 스테로이드 2제 요법과 tacrolimus, 스테로이드, MMF 3제 요법 사이의 부작용을 비교하면 Table 4와 같다. 고지혈증은 2제 요법에서 많았고 바이러스 감염,

Table 4. Difference between dual and triple therapy group

	Tacrolimus/ PN(%)	Tacrolimus/ PN/MMF (%)
No. of patients	14	36
Acute rejection	1 (7.1)	4 (11.1)
Serum creatinine (mg/dL)	1.36±0.42	1.53±1.02
Hypercholesterolemia (mg/dL)	3 (21.3)	2 (5.6)
Viral infection	1 (7.1)	9 (25.0)
Delayed graft function	1 (7.1)	3 (8.3)
PTDM		
Initial	1 (7.1)	7 (19.4)
Final	1 (7.1)	6 (16.6)
Diarrhea	4 (28.4)	13 (36.1)
Follow-up (months)	29.5±4.5 (15~33)	19.1±5.6 (12~32)

PTDM = post transplant diabetes mellitus; PN = prednisolone; MMF = mycophenolate mofetil.

Table 5. Incidence of opportunistic infections*

Infection	No. of infections	Percentage
Virus	10	66.7
Herpes simplex	5	
BK-JC	2	
Herpes zoster	1	
Chicken pox	1	
Cytomegalovirus	1	
Bacteria	4	26.6
Mycobacterium	2	
Acinetobacter baumanii	1	
PMC [†]	1	
Candida	1	6.7
Total	15	100.0

*incidence of infection is 28.0% (14 patients), 1 patients experienced CMV and HSV infections; [†]PMC = pseudomembranous colitis.

설사는 3제 요법에서 다소 높았으나 통계학적으로 유의한 정도는 아니었다.

전체적인 부작용으로는 수지 진전이 56%로 가장 빈도가 높았고 그 다음이 설사 34%, 탈모증 26%, 고칼륨혈증 22%, 신기능 장애 18%, 이식 후 당뇨 14%, 고혈압 14%, 고콜레스테롤혈증 10% 순이었다. 그 외 치은 증식은 6%, 다모증은 2%로 매우 드물었다(Table 3).

(1) 기회 감염: 기회 감염은 14예에서 발생되어 28%의 빈도를 나타내었다. 이 가운데 바이러스가 10예로 전체의

Table 6. Incidence of posttransplant diabetes mellitus

	3 months (n=49)	6 months (n=49)	12 months (n=49)
No. hyperglycemia	38	37	39
	77.6%	75.5%	79.6%
PTDM	7	8	7
	14.3%	16.4%	14.3%
Insulin-required PTDM	4	4	3
	8.1%	8.1%	6.1%

Reversibility of PTDM at 12 months: 12.5% (1 of 8 patients); PTDM = post transplant diabetes mellitus.

2/3를 차지하였고 세균이 4예(26.6%), 진균이 1예였다. 바이러스 가운데는 herpes simplex 5예(50%), BK 바이러스 2 예, H.zoster, varicella, cytomegalovirus가 각각 1예씩 있었다(Table 5).

(2) 이식 후 당뇨병: 신장 이식 후 당뇨병의 발생 빈도는 3개월 시점에 7예(14.3%), 6개월 시점에 8예(16.4%), 12 개월 시점에 7예(14.3%)에서 관찰되었다. 이 가운데 1년이 지난 시점에서는 면역억제제의 용량 감소와 함께 12.5% 환자에서 당뇨병이 소실되었다(Table 6).

(3) 고콜레스테롤혈증: 혈중 콜레스테롤은 전체적으로 이식 후 3개월이 180.2±33.2 mg/dL, 이식 후 6개월 172.6 ±30.5 mg/dL, 이식 후 1년 166.4±34.9 mg/dL로 이식 후 시간이 경과함에 따라 점진적으로 감소하는 경향을 보였다.

고콜레스테롤혈증의 빈도 역시 이식 후 3개월에 22%, 6 개월에 19.5%, 그리고 이식 후 12개월에 17.1%로 이식 후 시간이 경과함에 따라 점차 감소되었다. 혈중 콜레스테롤 치가 240 mg/dL 이상인 고콜레스테롤혈증의 발생빈도는 이식 후 3개월이 9.8%였고 그 이후는 한 예(2.5%)에서만 관찰되었다(Table 7).

고

장기이식에 사용되는 면역억제제의 효능을 평가함에 있어 가장 중요한 사항은 이식 후 급성 거부반응을 얼마나 효과적으로 억제할 수 있나 하는 것이다. 이것은 급성 거부반응이 환자의 이병과 사망에 영향을 미칠 뿐만 아니라 급성 거부반응은 만성 거부반응과 그로 인한 이식신 소실의 가장 확실한 위험인자이기 때문이다.(10-16) 유럽의 tacrolimus 타센터 신장연구 그룹의 성적(17)에서 cyclosporine 투여군에 비해 tacrolimus 투여군에서 급성 거부반응의 빈도가 유의하게 낮음을 보고하였고, 미국의 UNOS 성적(18)에서도 cyclosporine을 사용한 이식신의 생존 반감기가 평균 8~9년임에 비해 tacrolimus의 경우 14년으로 높게 보고하고 있다. 국내에서는 신장 이식환자에서 tacro-

Table 7. Cholesterol levels and incidence of borderline and definitive hypercholesterolemia

	Baseline* (n=41)	3 months	6 months	12 months
Mean cholesterol level	146.8 ± 30.14	180.2 ± 33.21	172.6 ± 30.53	166.35 ± 34.91
No hypercholesterolemia (cholesterol < 200 mg/dl)	41 100.0%	32 78.0%	33 80.5%	34 82.9%
Borderline hypercholesterolemia (cholesterol 201 ~ 239 mg/dl)	5 12.2%	86 19.5%	6 14.6%	
Definitive hypercholesterolemia (cholesterol > 240 mg/dl)	4 9.8%	0 0.0%	1 2.5%	

*based on a 48 patients who had cholesterol level less than 200 mg/dl at time of transplants.

tacrolimus를 일차 면역억제제로 사용한 다기관의 6개월 간의 전향적 연구가 있지만 단일 기관으로서 1년 이상 추적 관찰한 연구는 본 성적이 처음이다. 본 연구는 이식 후 적어도 1년 이상을 추적 관찰한 50예 환자(평균 추적기간 22개월)를 대상으로 하였으며 급성 거부반응의 빈도는 10%로 매우 낮았다. 이 성적은 tacrolimus와 스테로이드 2제 면역 억제요법으로 6개월 이상 추적 관찰한 국내에서 행해진 다기관의 성적 28.1%보다 거부반응의 빈도가 월등히 낮았다(9). 본 예에서는 tacrolimus, 스테로이드, MMF의 3제 요법을 받은 환자가 전체의 환자의 72%를 차지했다는 점을 감안하더라도 거부반응의 빈도가 낮았다. 또한 5예의 거부반응 중 조기 사망으로 치료를 하지 못했던 1예를 제외한 4예 모두 스테로이드 치료에 반응하였고 급성 거부반응으로 인한 이식신 소실은 한 예도 없었다. 급성 거부반응의 빈도가 tacrolimus, 스테로이드, MMF 3제 요법을 사용한 경우 8.2%로서 tacrolimus와 스테로이드 2제 요법의 21%보다 유의하게 낮았다는 Roth 등(19)의 성적과 비슷하였다. 본 성적에서 1년 환자 및 이식신 생존율이 98%로 높았으며 이와 같은 성적 역시 1년 환자 및 이식신 생존율이 98% 및 97%였다는 Roth 등(19)의 성적과 동일하였다. 이와 같이 거부반응의 빈도가 현저히 낮은 것은 아마도 tacrolimus 및 MMF와 같은 강력한 면역억제제를 병용했기 때문으로 생각된다. 더욱이 tacrolimus와 MMF의 병용에 의한 면역억제능은 두 약제 사이의 상호작용에 의해 상승된다고 하며 Zucker 등(20)은 cyclosporine보다 tacrolimus를 복용하는 신장이식환자에서 mycophenolic acid의 해리상수가 더 증가됨을 보고하였다. Tacrolimus와 MMF의 병용으로 급성거부반응의 빈도를 10%로 낮출 수 있다는 사실은 이식신의 장기 생존율에 미치는 영향이 지대하다. 따라서 1년 이내에서 거부 반응의 빈도가 낮다는 사실은 장기 이식신 생존율을 예측할 수 있는 중요한 지표가 되므로 그 의의는 매우 크다고 할 수 있다. 연구기간 중 환자 사망 1예, 만성 거부반응에 의한 이식신 소실 1예,

투약 중단 1예 등 치료 실패율은 6%에 불과하였다.

신장이식에서 Tacrolimus와 cyclosporine을 서로 비교한 유럽의 다기관 공동 연구 그룹의 성적(17)에 의하면 위장관 장애, 신독성 등은 두 약제가 서로 비슷하나 tacrolimus 투여군에서 이식 후 당뇨병, 신경 독성, 설사, 탈모증, 고칼륨혈증의 빈도는 더 높은 반면 고혈압, 고콜레스테롤혈증의 빈도는 cyclosporine 보다 낮으며, 치은 비대 및 다모증은 매우 드물게 보고되고 있다. 본 성적에서 수지 진전 56%, 설사 34%, 탈모증 26%, 고칼륨혈증 22%로 높게 관찰되었으나 고혈압 14%, 치은 증식 6%, 다모증 2%로 매우 드물었다. 본 성적은 tacrolimus의 부작용을 cyclosporine과 비교 분석한 성적이 아니므로 정확한 비교 분석은 불가능하지만 tacrolimus와 cyclosporine을 비교한 유럽의 tacrolimus 다기관 연구 그룹의 수지 진전, 설사, 당뇨병 등이 tacrolimus 군에서 유의하게 높았다는 사실과 유사한 결과로 해석할 수 있을 것 같다.

이식 후 기회 감염 특히 바이러스 감염 발생 빈도는 20%로 유럽의 다기관 공동 연구 그룹(17)의 26.7%와 6개월간의 국내의 다기관 공개임상시험(9)의 20.3%와 비슷하였다. 그러나 저자들의 경우 10예의 바이러스 감염 중 polyomavirus 감염이 2예가 발생되어 tacrolimus나 MMF처럼 면역억제능이 강력한 2가지 면역 억제제를 병용함으로 인하여 과도한 면역억제가 초래된 결과로 생각된다. 특히 최근 이식환자에서 문제시되고 있는 polyomavirus 감염은 무증상에서부터 간질성 신염으로 인한 이식신 부전을 초래하여 급성 거부반응으로 오인할 수 있기 때문에 이에 대한 정확한 진단과 치료가 필요하다.(21-23) 국내의 다기관 성적에서도 13예의 감염 중 1예의 polyomavirus 감염이 보고되어 있어 본 예에서 발생된 polyomavirus 2예 모두 급성 거부반응으로 오인 스테로이드 충격요법을 시행하였다. 따라서 tacrolimus, MMF, 스테로이드 3제 요법을 받는 환자에서는 polyomavirus 감염에 대한 감시와 관심을 기울여야 할 것으로 생각된다.

이식 후 당뇨병의 발생 빈도는 면역억제 방법에 따라 다른 것으로 보고되어 있다. Tacrolimus는 종래의 cyclosporine에 비해 당뇨병의 발생 빈도가 4~5배 더 높은 것으로 알려져 있다.(17) 외국의 보고에 의하면 이식 후 당뇨병의 빈도는 tacrolimus의 경우 8.3~23.8%에서 발생되며,(17-24) 백인에 비해 혼인에서 tacrolimus의 혈중 농도가 높을수록 그 발생빈도가 높은 것으로 보고되어 있다. Tacrolimus에 의한 당뇨병은 대부분 이식 후 6개월 이내에 발생하며 이식 후 1년이 지난 시점에서 이들 환자의 1/3에서 혈당 조절기능이 회복되는 것으로 보고되어 있다.(17) 일부 환자에서는 가역적인 현상으로 시간이 경과함에 따라 인슐린이나 혈당 강하제를 투여를 중단하여도 혈당 유지가 가능한 경우가 생긴다는 것이다. 저자들의 경우 이식 후 당뇨병의 발생 빈도는 16.4%였으며 8예 중 1예에서 회복되어 회복률은 12.5%였다. 이와 같은 본 성적은 외국의 Shapiro 등(6)의 16%, Roth 등(19)의 18%와 비슷하였으며 국내 다기관의 성적 28.1%보다 발생 빈도가 낮았다.

결 론

본 연구는 신장이식에서 tacrolimus를 일차 면역억제제로 사용하여 적어도 1년 이상 추적 관찰한 50예를 대상으로 한 단일기관 성적으로 1년 및 2년 환자 생존율은 각각 98%였다. 이식신 생존율은 1년이 98%, 2년이 96%였다. 급성 거부반응의 빈도는 10%로 낮았으며 모두 스테로이드 충격요법으로 신기능이 회복되었고 이로 인한 이식신 소실은 1예도 없었다. 연구기간 중 치료 실패율은 6%에 불과하였다.

부작용으로는 수지 진전이 56%로 가장 빈도가 높았고 그 다음이 설사 34%, 탈모증 26%, 고칼륨혈증 22%, 신기능 장애 18%, 이식 후 당뇨 14%, 고혈압 14%, 고콜레스테롤혈증 10% 순이었다. 그러나 치은 증식 6%, 다모증 2%로 매우 낮았다. 이식 후 tacrolimus의 투여량이 점차적으로 감소되었으며 혈중 최저농도도 이식 후 시간이 경과함에 따라 점차적으로 낮아졌다. 이상의 결과로 신이식 환자에서 일차 면역억제제로 tacrolimus는 사용이 용이하면 서도 안정된 약제로 단기 효능이 매우 우수하였다.

REFERENCES

- Japanese FK506 Study Group. Japanese study of FK506 on kidney transplantation: results of late phase II study. *Transplant Proc* 1993;25:649.
- Japanese FK506 Study Group. FK506: long-term study in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:818.
- Japanese FK506 Study Group. Phase III study of FK506 in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:829.
- Schleibner S, Krauss M, Wagner K, et al. FK506 versus cyclosporin in the prevention of renal allograft rejection: European pilot study—six-week results. *Transpl Int* 1995;8:86.
- 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.
- Shapiro R, Jordan M, Scantlebury V, et al. FK 506 in clinical kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:3065.
- Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP, et al. A prospective randomized trial of FK506-based immunosuppression after renal transplantation. *Transplantation* 1995;59:485.
- Jordan ML, Narachi R, Shapiro R, et al. Tacrolimus rescue therapy for renal allograft rejection-five year experience. *Transplantation* 1997;63:228.
- 박기일, 강종명, 고용복 등. 일차 신이식 환자에서 Tacrolimus의 유효성에 대한 전향적 평가: 다기관, 공개임상 시험. 대한 이식학회 1999;13:195-201.
- Almond PS, Matas A, Gillingham K, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993;55:752.
- Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, et al. Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993;55:993.
- Matas A. Chronic rejection in renal transplant recipients: risk factors and correlates. *Clin Transplant* 1994;8:332.
- Vanrenterghem YFC. Acute rejection and renal allograft outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(suppl 1):29.
- Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D, Tufveson G, Persson H, Persson NH. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 1993;56:307.
- Gulanikar AC, MacDonald AS, Sungurtekin U, Belitsky P. The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1992;53:323.
- Ferguson R. Acute rejection episodes: best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Clin Transplant* 1994;8:328.
- Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet 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;65:436-43.
- Gjertson DW, Cecka JM, Terasski PI. The relative effects of FK506 and cyclosporine on short-and long-term kidney graft survival. *Transplantation* 1995;60:1384.
- Roth D, Coloma J, Burke GW, et al. Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil for renal allograft recipients. *Transplantation* 1998;65:248-52.
- Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A, et al. Augmentation of mycophenolate mofetil pharmacokinetics in renal transplant

- patients receiving Prograf and Cellcept in combination therapy. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):654.
- 21) Howell DN, Smith SR, Butterly DW, et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;68:1279-88.
- 22) Nickeleit V, Hirsch HH, Binet IF, et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: From latent infection to manifest disease. *Am Soc Nephrol* 1990;10:1080-9.
- 23) Ahuja M, Cohen EP, Dayer AM, et al. Polyomavirus infection after renal transplantation. *Transplantation* 2001;71:896-9.
- 24) Jensik SC and FK506 Kidney Transplant Study Group. Tacrolimus (FK506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multi-center, randomized, comparative trial. *Transplant Proc* 1998;30:1216-8.