

심장이식 후 Mycophenolate Mofetil과 Interleukin-2 단일항체를 이용한 면역억제제 병합요법의 효과와 안전성

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실,¹ 흉부외과학교실,² 장기이식센터³

안정민¹ · 김재중¹ · 송명근² · 김형용¹ · 이창훈¹ · 송재관¹ · 박성욱¹ · 박승정¹ · 김인옥³

The Efficacy and Safety of an Immunosuppressive Regimen Including the Use of Mycophenolate Mofetil and an Interleukin-2 Monoclonal Antibody in Heart Transplant Patients

Jung-Min Ahn, MD¹, Jae-Jung Kim, MD¹, Meong-Gun Song, MD²,
Hyoung Young Kim, MD¹, Chang Hoon Lee, MD¹, Jae-Kwan Song, MD¹,
Seong-Wook Park, MD¹, Seung-Jung Park, MD¹ and In Ok Kim, MD³

¹Department of Internal Medicine, ²Thoracic Cardiovascular Surgery and ³Organ Transplant Program,
University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : An immunosuppressive regimen including the use of mycophenolate mofetil (MMF) and an interleukin-2 monoclonal antibody (IL2mAb) has shown promise to prevent acute rejection after heart transplantation. There has been a lack of report on the evaluation of the efficacy and safety of this regimen in patients receiving heart transplants in Korea. **Subjects and Methods :** From November 1992 to December 2003, 111 consecutive patients who had received heart transplants in our institute were classified into two groups: patients who received the immunosuppressive regimen with MMF and an IL2mAb (group A, n=51) and patients who did not receive the regimen (group B, n=60). We compared the clinical outcomes of patients in each group including the survival rate and the occurrence of acute rejection and infection at 24 months post transplantation. **Results :** Both drugs were tolerated in all patients except in 5 patients who complained of gastrointestinal side effects due to MMF. Despite a longer ischemic time (137.4 ± 54.6 vs. 92.3 ± 25.8 hours, $p < 0.05$) and a lower serum level of cyclosporine (212.3 ± 66.8 vs. 259.1 ± 62.1 ng/mL, $p < 0.05$), the rate of treatment for acute rejection was lower in group A than in group B (16% vs. 53%, $p < 0.05$). In addition, the median time to the first treatment for acute rejection was almost twice as long for group A as for group B (91 vs. 43 days, $p < 0.05$). The 2-year survival rate and the incidence of major infection requiring hospitalization in both groups were 94% vs. 88% and 26% vs. 21%, respectively, which were not statistically different. **Conclusion :** An immunosuppressive regimen including the use of MMF and an IL2mAb is efficacious and safe as a prophylaxis against acute rejection without the increased risk of major infection in patients who have received heart transplants in Korea. (*Korean Circulation J* 2006;36:794-801)

KEY WORDS : Heart transplantation ; Mycophenolate mofetil ; Daclizumab ; Basiliximab.

서론

심장이식은 말기 심부전 환자의 궁극적 치료로서, 1967년

Christiaan Barnard¹⁾에 의해 처음으로 시행되었다. 하지만 초기의 시도들은 적절한 면역억제요법이 없는 상태에서 시행된 것으로 장기 생존을 기대할 수는 없었다. 1980년대

논문접수일 : 2006년 1월 5일

심사완료일 : 2006년 11월 23일

교신저자 : 김재중, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

전화 : (02) 3010-3150 · 전송 : (02) 486-5918 · E-mail : jjkim@amc.seoul.kr

초까지 심장이식 환자의 1년 생존율은 40%정도에 머물렀다. 1980년대 초반에 개발된 cyclosporine의 사용은 심장이식의 새로운 전환점이 되었고, cyclosporine, prednisolone 및 azathioprine의 병합 요법이 사용되면서 1년, 5년, 10년 생존율이 각각 78%, 64%, 47%까지 향상되었지만, 여전히 심장이식을 받은 환자의 사망률은 일반인에 비해 상당히 높다. 최근 mycophenolate mofetil(MMF)의 사용으로 1년 생존율이 86%까지 향상되었고, 심장이식 후 interleukin-2 단일항체(IL2mAb)를 이용한 유도 요법의 사용으로 초기 급성 거부반응을 더욱 효과적으로 억제할 수 있게 되었다.²⁻⁹⁾ 상기 두 약제의 사용으로 또 다른 면역억제제 병합요법의 시대가 되었지만, 아직 심장이식 환자를 대상으로 한 이들 약제의 국내 임상연구는 없는 실정이다.

따라서, 저자들은 본원에서 심장이식을 받은 환자를 대상으로 하여 MMF와 IL2mAb를 이용한 면역억제제 병합요법의 효과와 안정성을 기존의 병합요법과 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

1992년 11월부터 2003년 12월까지 본원에서 동소성 심장이식을 받은 환자(Fig. 1)를 대상으로, 사용된 면역억제제 병합요법에 따른 거부반응의 발생률, 주감염율, 그리고 사망률 등을 후향적으로 분석하였다. 1997년 6월까지 60명의 환자(Group B)에서 심장이식 후 cyclosporine, azathioprine, prednisolone의 병합요법 혹은 cyclosporine, cyclophosphamide, prednisolone의 병합요법이 사용되었으며, 그 이후 2003년 12월까지 51명의 환자(Group A)에는 IL2mAb (basiliximab 40명, daclizumab 11명), MMF, cyclosporine, prednisolone을 이용한 병합요법을 사용하였다. 연구기간 중 IL2mAb를 사용하지 않고 MMF, cyclosporine, prednisolone을 사용한 4명의 환자는 대상환자에서 제외하였다.

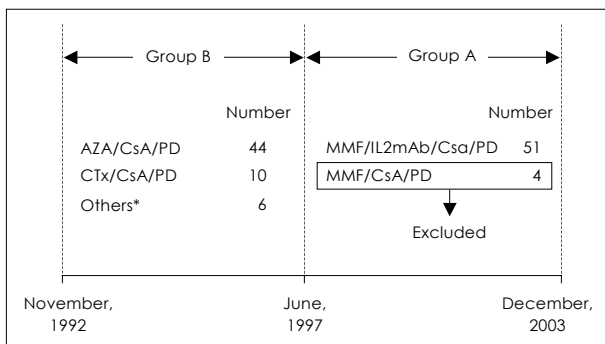


Fig. 1. Treated immunosuppressive agent regimens in study patients. Others* included CsA/azathioprine (n=2), CsA/PD (n=3), and CsA alone (n=1). AZA: azathioprine, CsA: cyclosporine, IL2mAb: interleukin-2 monoclonal antibody (basiliximab 40 patients, daclizumab 11 patients), MMF: mycophenolate mofetil, PD: prednisolone.

면역억제제의 사용

A군은 수술 전 MMF 1.5~2.0 gm, cyclosporine 3~4 mg/kg를 각각 경구 복용하였고, 수술 중 methylprednisolone 500 mg을 정주 하였으며, 수술 후 MMF는 백혈구 수를 4,000~6,000/mm³으로 유지하면서 하루 1.0~2.0 mg 복용하였고, cyclosporine은 수술 후 1년간은 최저 혈중약물농도를 300~400 ng/mL로 유지하였고, 이후에는 100~200 ng/mL로 유지하였다. Prednisolone은 methylprednisolone을 8시간 간격으로 125 mg 3회 정주 후, 하루 1 mg/kg로 시작하여 1개월째 하루 0.25 mg/kg, 6개월째 하루 0.1 mg/kg로 감량하였다. Basiliximab은 20 mg을 수술 당일과 4일째 투여하였고, daclizumab은 1회 투여용량을 1 mg/kg로 하여 수술 후 12시간 이내에 투여하였고, 이후 2주간격으로 총 3차례 투여하였다.

B군은 수술 전 cyclosporine 5 mg/kg, azathioprine 4 mg/kg를 경구로 복용하였고, 수술 중 methylprednisolone을 500 mg 정주하였고, 수술 후 경구복용이 가능해지면, cyclosporine은 수술 후 1년간은 최저 혈중약물농도를 400 µg/mL로 유지하였고, 이후에는 150~250 µg/mL로 유지하도록 하였으며, azathioprine은 백혈구 수 4,000/mm³이상을 유지하면서, 하루 유지용량을 1.0~2.0 mg/kg정도로 하였다. Prednisolone은 methylprednisolone을 8시간 간격으로 125 mg 3회 정주 후, 1 mg/kg로 시작하여 1개월째 하루 0.25 mg/kg, 6개월째 하루 0.1 mg/kg로 감량하였다.

감염의 예방

수술 전 모든 환자에서 폐렴구균 백신을 접종하였으며, B형 간염의 항원, 항체가 없는 경우, B형 간염 백신을 접종하였다. 수술 후 감염 방지를 위해 평균 7일간 중환자실 내의 격리 병실에서 격리되어 치료 받은 후 3주정도 일반 격리병실에서 치료받았다. 수술 직후 2세대 세팔로스포린을 정맥주사로 1주 이내 사용하였고, 진균감염을 예방하기 위해 구강을 nystatin용액으로 가글하였으며, *Pneumocystis carinii*에 의한 감염을 예방하기 위해 수술 후 1년간 경구용 Bactrim® 2정을 매일 복용하였다. 결핵에 대한 예방을 위해 흉부엑스선 검사에서 비활동성 결핵의 병변이 있는 환자에게는 하루 isoniazid 300 mg을 1년간 사용하였다. 거대세포바이러스(CMV) 예방을 위해 심장이식 수여자 CMV IgG 양성이라면, gancyclovir를 4주간 정주하였고, 심장이식 수여자가 CMV IgG 음성이나, 공여자가 IgG 양성이라면, gancyclovir 4주 정주 후 2~3개월간 경구 복용하도록 하였다. 독감 백신접종은 매년 시행하였다.

정 의

사망은 모든 종류의 사망으로 정의하였고, 거부반응 발생의 감시를 위해 주기적으로 심내막 조직검사를 시행하였

으며, 거부반응 등급의 분류는 International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)의 정의¹⁰⁾에 따라왔다. 거부반응 지수(rejection index)는 상기 criteria에 따라 각각의 조직검사의 결과를 0~6점(ISHLT 0=1, 1A=1, 1B=2, 2=3, 3A=4, 3B=5, and 4=6)까지 점수화 하여 총합을 구한 뒤, 총 조직검사 횟수로 나눈 것으로 정의하였다. 감염은 사망률과 이환율에 큰 영향을 줄 수 있어 입원 치료가 필요하였던 주감염(major infection)만을 고려하였으며, 폐혈증, 균혈증, 폐렴, 농양, 결핵, *P. carinii* 감염, 거대세포 바이러스 감염, 진균 감염, 요로감염 등이 포함되었다.

통계 및 분석

통계는 Window용 SPSS 11.0을 이용하여 처리하였으며, 연속형 변수는 평균±표준편차로, 범주형 변수는 빈도 및 백분율로 나타내었다. 연속형 변수는 Student t-test 혹은 Mann-Whitney U test를 이용하였고, 범주형 변수는 Chi-square 혹은 Fisher's exact test를 시행하였다. 급성거부반응의 발생에 영향을 주는 독립인자는 Cox 다변량분석을 이용하여 분석하였다. 두군 간의 생존율, 거부반응 발생률, 주감염 발생률의 비교는 Kaplan-Meier survival with log rank test를 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 미만일 경우 유의하다고 판정하였다.

결 과

MMF와 IL2mAb(basiliximab 40명, daclizumab 11명)을

Table 1. Clinical characteristics of the study patients

	Group A (n=51)	Group B (n=60)	P
Recipient data			
Age (yr)	41.1±13.2	36.8±13.9	0.100
Gender (male/female)	41/10	48/12	1.00
NYHA class	3.4±0.5	3.4±0.5	0.984
Pre-transplant diabetes (%)	4 (7.8)	1 (1.7)	0.544
Underlying disease (%)			0.489
DCMP	35 (68.6)	48 (80.0)	
CAD	6 (11.8)	2 (3.3)	
VHD	2 (3.9)	3 (5.0)	
HCMP	2 (3.9)	3 (5.0)	
ARVD	2 (3.9)	1 (1.7)	
Others	4 (7.8)	3 (5.0)	
Donor data			
Age (y)	30.1±9.8	25.7±8.3	0.014
Gender (male/female)	44/7	48/12	0.454
Ischemic time (hours)	137.4±54.6	92.3±25.8	<0.001
Mean HLA matching	1.3±1.0	1.1±0.8	0.180

ARVD: arrhythmogenic right ventricular dysplasia, CAD: coronary artery disease, DCMP: dilated cardiomyopathy, VHD: valvular heart disease, HCMP: hypertrophic cardiomyopathy, NYHA: New York heart association, HLA: human leukocyte antigen

이용한 면역억제제 병합요법은 연구기간 동안 51명(A군)에게 투여되었고, 기타의 면역억제제 병합요법은 60명(B군)에게 투여되었다. MMF의 평균 용량은 수술 후 1개월째 1.6 ± 0.5 g, 6개월에는 1.6 ± 0.6 g이었고, 24개월에는 1.3 ± 0.4 g이었다. 하루에 2.0 g 이상이 투여 되고 있는 환자는 1명이었다. 5명의 환자에서 MMF와 연관된 소화기계 부작용(복통, 설사)을 호소하였고, 1명의 환자가 약물을 유지할 수 없어 투약을 중단하였다. 하지만 IL2mAb와 연관된 사이토카인 유리 증후군, 알레르기 반응, 발열, 혈소판 감소 증 등은 관찰되지 않았다.

두 군의 수여자과 공여자 간의 기초 임상적 특성(Table 1)은 대부분 유사하였으나, A군의 허혈시간이 B군보다 유의하게 길었고(137.4 ± 54.6 vs. 92.3 ± 25.8 시간, $p < 0.001$), cyclosporine의 혈중 농도(2주: 301.7 ± 83.8 vs. 363.0 ± 76.3 , $p < 0.001$, 1개월: 357.6 ± 80.9 vs. 399.2 ± 88.0 ng/mL, $p = 0.038$, 12개월: 305.9 ± 55.2 vs. 368.4 ± 69.2 , $p < 0.001$, 24개월: 212.3 ± 66.8 vs. 259.1 ± 62.1 ng/mL, $p = 0.005$)가 연구기간 동안 A군에서 지속적으로 낮게 유지되었다(Fig. 2). 혈중 크레아티닌 농도는 A군이 B군보다 낮았고(Fig. 3), 24명의 환자에서 만성 신부전(혈청 크레아티닌 수치가 2.0 mg % 이상으로 지속)이 발생하였고, 그 중에서 4명의 환자

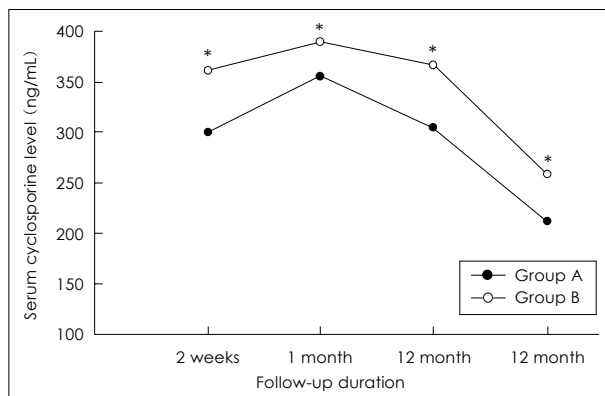


Fig. 2. Changes of serum cyclosporine level. Group A had lower serum cyclosporine level through study periods. *: $p < 0.05$ vs. Group A.

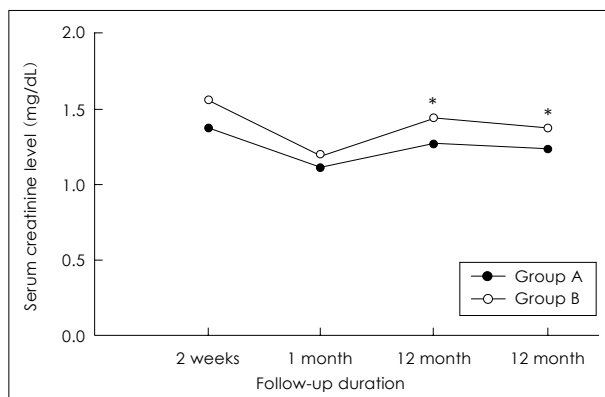


Fig. 3. Changes of serum creatinine level. Group A had lower serum creatinine level at 12 months post transplantation. *: $p < 0.05$ vs. Group B.

가 말기신부전으로 진행하였다. 그러나, 통계적으로 만성 신부전 발생률의 차이는 없었다($p=0.68$)(Fig. 4).

급성 거부반응의 발생

A군 1명, B군 3명을 제외한 107명의 환자(96%)에서 심내막 조직검사에서 1단계 이상의 급성 거부반응의 소견이 관찰되었다. 2단계 이상의 급성 거부반응(41% vs. 72%, $p<0.001$)과 3단계 이상의 급성 거부반응(22% vs. 37%, $p<0.001$)은 A군이 B군보다 현저히 적게 발생하였으며(Fig. 5), 거부반응지수도 24개월 동안 A군에서 낮게 유지되었다(Fig. 6). 치료를 요하는 급성 거부반응의 발생률은 심장이식 후 24개월 시점에서 A군 16%, B군 53%로($p<0.001$) 역시 A군에서 낮았으며(Fig. 7), 심장이식 후 거부반응 발생까지의 시간 역시 A군이 B군에 비해서 두배 이상 길었다(91 vs. 43일, $p<0.001$). 그러나, basiliximab과 daclizumab을 사용한 환자군 사이의 급성 거부반응 발생률은 차이가 없었다(Fig. 8). 급성 거부반응의 발생에 영향을 주는 독립적 인자를 찾기 위해 면역억제제 병합요법, 심장 공여자와 수여자의 나이, 성별, HLA 불일치, 기저질환 및 허혈시간을 변수로 하여 Cox 다변량 분석을 시행하였고, MMF와 IL2mAb

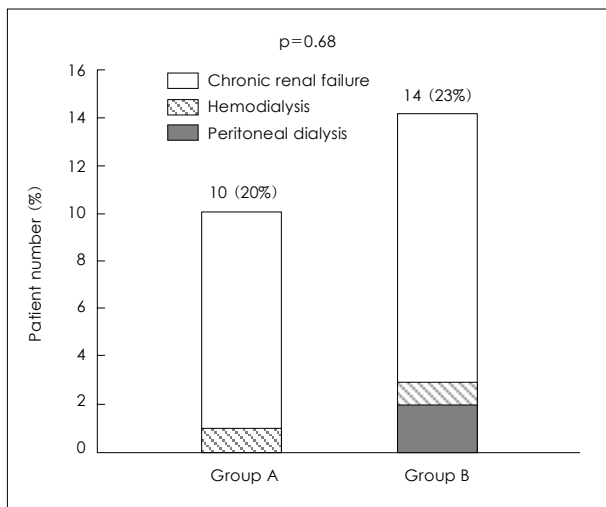


Fig. 4. Occurrence of renal dysfunction after heart transplantation.

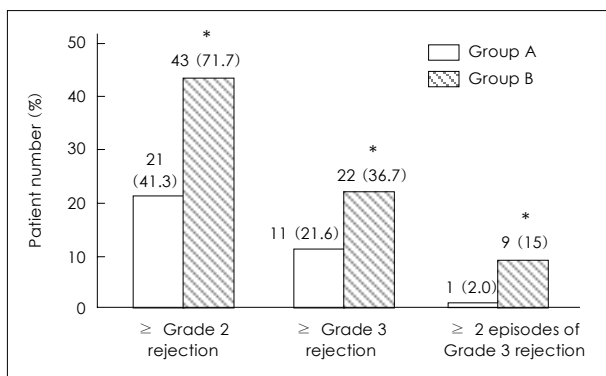


Fig. 5. Severity and frequency of rejection episodes at 24 months follow-up. *: $p<0.05$ vs. Group A.

를 사용한 면역억제제 병합요법만이 독립적 인자($p=0.016$, HR=0.299, 95%CI 0.112~0.797)로 분석되었다.

감염의 발생

A군과 B군의 주감염의 발생률은 각각 12개월 시점에서 22%, 15%이고, 24개월에는 26%, 21%이며, Kaplan-Meier curve를 통한 분석에서 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 9). A군에서 CMV 감염과 *Aspergillus*에 의한 폐렴의 빈도가 높은 경향이 있으나, 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

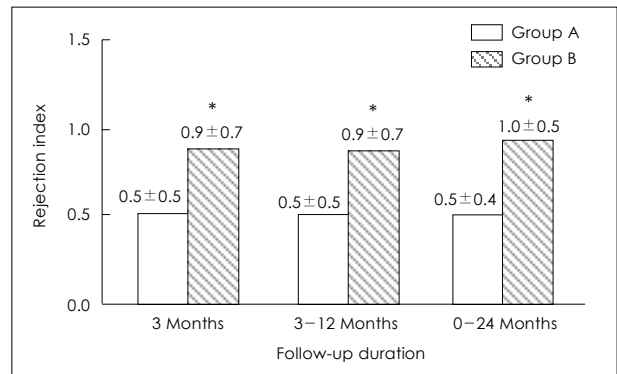


Fig. 6. Rejection index according to the immunosuppression regimens. *: $p<0.05$ vs. Group A.

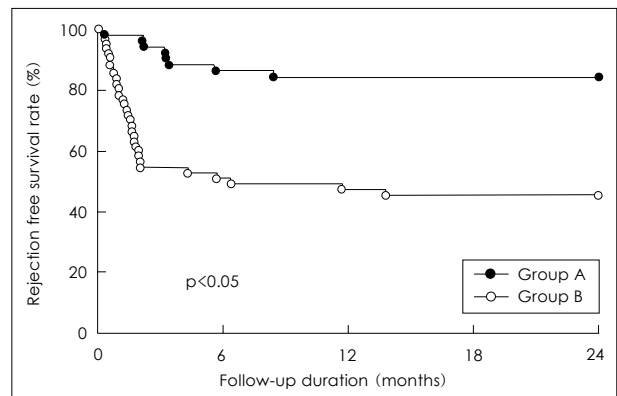


Fig. 7. Kaplan-Meier survival curves for rejection free survival at 24 months post-transplantation.

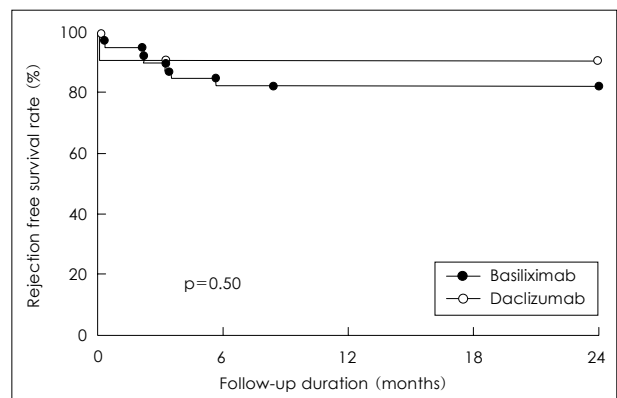


Fig. 8. Kaplan-Meier survival curves for rejection free survival at 24 months post-transplantation between basiliximab and daclizumab.

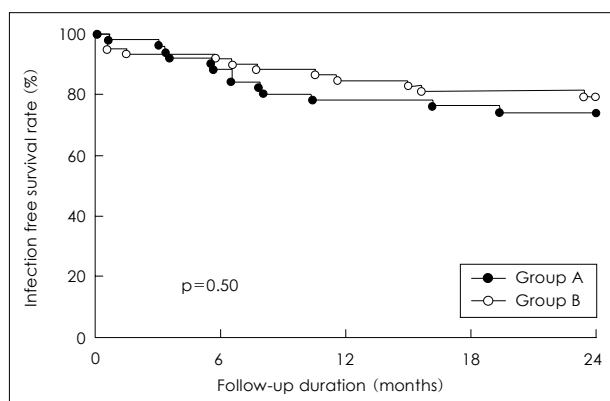


Fig. 9. Kaplan-Meier survival curves for infection free survival at 24 months post-transplantation.

Table 2. Incidence of infection episodes requiring hospitalization

	Group A (n=51)	Group B (n=60)	p
Total infection	13 (26%)	12 (21%)	0.490
CMV infection	3	1	0.332
Aspergillus pneumonia	4	0	0.042
Surgical wound infection	1	2	1.000
Empyema	1	1	1.000
Sepsis	0	1	1.000
Tuberculosis	0	2	0.499
PCP	0	1	1.000
Pneumonia	2	3	1.000
Fever	2	1	0.593

CMV: cytomegalovirus, PCP: pneumocystis carinii pneumonia

Table 3. Causes of deaths from base-line through months 24 in study patients

	Group A (n=51)	Group B (n=60)	p
Total deaths	2 (4%)	7 (12%)	0.175
Rejection	0	2 (3%)	0.499
Infection	1 (2%)	2 (3%)	1.000
Cardiovascular events			
TxCAD and AMI	0	1 (2%)	1.000
Sudden death	1 (2%)	0	0.459
Suicide	0	2 (3%)	0.499

AMI: acute myocardial infarction, TxCAD: transplant coronary arteriopathy

생존율

연구기간 동안 A군에서 2명, B군에서 7명의 환자가 사망하였고(Table 3), A군과 B군의 12개월 생존율은 98%, 90%, 24개월 생존율은 96%, 88%이며, Kaplan-Meier curve를 이용한 생존율 비교(Fig. 10)에서 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았고, 사망원인도 큰 차이를 보이지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 심장이식을 받은 한국인을 대상으로 하여,

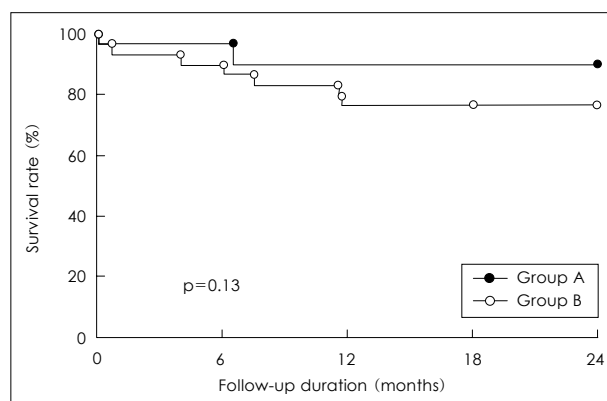


Fig. 10. Kaplan-Meier survival curves for survival at 24 months post-transplantation.

MMF와 IL2mAb을 포함한 면역억제제 병합요법의 효과와 안정성을 기존의 면역억제제 병합요법과 비교하여 알아보 고자 하였다. MMF와 IL2mAb의 병합요법을 사용한 군은 긴 허혈시간, 낮은 최저 혈중 cyclosporine 농도에도 불구하고, 이식 후 24개월 동안 사망률과 주감염 발생률의 증가 없이 거부반응 발생률과 거부반응 중증도를 감소시켰다. 혈중 creatinine 농도 또한 MMF와 IL2mAb을 사용한 군에서 연구기간 동안 더 낮게 유지되었다.

MMF는 위장관 내에서 흡수되어 mycophenolic acid(MPA)로 대사되며, MPA는 purine 생성의 de novo pathway의 중 요단계인 inosine monophosphate dehydrogenase를 선택 적으로 차단한다. 대부분 분열을 지속하는 세포(골수 세포, 위장관 상피세포 등)들은 de novo pathway 이외에 hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase를 이용하는 salvage pathway가 존재함으로 MMF의 사용에도 분열을 지속할 수 있지만, 이를 이용할 수 없는 임파구 계열의 세포 들은 분열이 억제되게 된다. 따라서, 임파구에 대한 선택적 억제 능력을 지닌 MMF는 부작용이 적으면서 효과적인 면역억제제로 사용될 수 있다.¹¹⁾

1990년대 이후 MMF는 신장이식에 사용하면서 좋은 임상성적을 보여 주었고, 심장이식에서는 소규모 연구만 있 다가, Kobashigawa 등⁶⁾이 650명의 심장이식환자를 대상으로 MMF와 azathioprine을 비교한 이중맹검연구를 시행 하였고, MMF가 azathioprine에 비하여 치료를 요구하는 거부 반응의 빈도(66% vs. 73%, $p<0.05$)를 감소시킬 뿐 아니라 1년 사망률(6% vs. 11%, $p<0.05$) 또한 감소시킬 수 있음을 발표하였다. 이들은 최근 상기 연구를 연장하여 3년 임상 연구 결과¹²⁾를 발표하였는데, 3년 사망률(11% vs. 18%, $p<0.05$) 또한 MMF군에서 유의하게 낮았다. 그러나, 기회감염(57% vs. 47%, $p=NS$)은 MMF군에서 조금 증가하였으며 특히 *Herpes simplex*(23% vs. 16%, $p<0.05$), CMV (13% vs. 9%, $p<0.05$)에 의한 감염의 발생이 MMF군에서 유의하게 증가되었다. 또한, 이들은 혈관내초음파를 이용한 연구¹³⁾를 통하여 MMF가 이식심관상동맥질환의 발생을

감소시킬 수 있음을 증명하였다. UNOS/ISHLT thoracic registry의 5,599명 환자의 데이터 분석⁷⁾에서도 MMF가 azathioprine을 사용한 환자보다 1년 및 3년 생존율이 높았다. 본 연구에서는 A군에서 2단계, 3A단계 이상의 거부반응의 발생률과 치료를 요하는 거부반응의 빈도가 의미 있게 낮았으나, 생존율의 향상은 보여 주지 못하였는데, 이는 적은 수의 환자를 대상으로 하였고 비교적 단기간의 연구이기 때문으로 생각되며, 장기간의 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서도 CMV에 의한 감염이나 *Aspergillus*에 의한 폐렴이 A군에서 더 빈번하게 발생하는 경향을 보였다.

신부전이 있는 환자에서 MMF의 사용은 거부반응을 예방하기 위한 cyclosporine 사용 용량을 감소시킬 수 있으므로, 신장 보호 기능이 있는 것으로 알려져 있다. Angermann 등¹⁴⁾은 161명의 신부전을 가진 심장 이식환자를 대상으로 하여 MMF와 함께 낮은 용량의 cyclosporine을 사용한 군과 기존 용량의 cyclosporine을 사용한 군을 비교하였을 때 8개월 후 신장기능의 호전이 낮은 용량을 사용한 군에서 관찰되었다. Arizon 등¹⁵⁾과 Groetzner 등¹⁶⁾도 역시 비슷한 연구를 진행하였고 MMF를 사용하면서 cyclosporine의 용량을 줄였을 경우 거부반응의 증가 없이 신장기능이 호전됨을 보고하였다. 본 연구에서도 저자들은 A군에서는 cyclosporine의 용량을 낮게 투여하여, 24개월 동안 B군보다 낮은 혈중 최저 cyclosporine 농도를 유지하였으나, 거부반응의 발생률은 오히려 A군에서 더 낮았고, 신장기능도 상기 보고들과 같이 A군에서 더 잘 유지됨을 알 수 있었다. 따라서, 신장기능이 정상인 환자들에서도 MMF와 함께 저용량의 cyclosporine 사용은 약제에 의한 신기능의 악화를 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

심장이식 후 발생하는 급성 거부반응은 환자의 생존율에 영향을 미치는 중요한 원인이다. 이들 거부반응은 이식 후 초기에 빈번히 발생하며 특히 초기 3개월 이내에 가장 흔히 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 따라서, 수술 후 초기 면역억제력을 더 강하게 유지하여 임상 성적을 향상 시키려는 노력으로 유도요법(induction therapy)이 도입되었다. 그러나, 초기 비선택적 monoclonal antibodies와 polyclonal antibodies를 이용한 유도요법은 거부반응의 발생 자체를 줄이지 못하였고, 기회감염과 종양의 발생을 증가시킨다는 보고가 있었다. 또한 싸이토카인 유리 증후군, 알레르기반응, 발열, 혈소판 감소증 등의 발생이 빈번한 문제가 되었다.¹⁸⁻²⁰⁾ 따라서, 최근 이런 문제를 보완한 interleukin-2 단일항체가 개발되어 임상에 사용되고 있다.

Daclizumab은 interleukin-2 수용체에 대한 humanized monoclonal antibody로서 T 세포의 증식을 선택적으로 억제함으로써 면역억제 효과를 나타낸다. 90%가 인간면역글로불린으로 이루어져 면역성이 매우 낮고, 반복 투여가 가능하며, 반감기가 21일이어서 초기 3개월간 5차례의 접종

으로 효과를 유지할 수 있는 장점이 있으므로 유도 요법에 적절한 약물로 고려 된다. Beniaminovitz 등⁸⁾은 55명의 심장이식환자를 대상으로 한 무작위 비교연구에서 daclizumab을 투여한 군에서 부작용의 발생 없이 거부반응의 발생의 빈도와 중증도를 감소시킬 수 있음을 보고 하였고, Hersherberger 등⁹⁾은 434명을 대상으로 한 대규모 연구에서 daclizumab을 포함한 면역억제제 병합요법을 사용한 군에서 위약을 사용한 군보다 사망률의 감소는 보여 주지 못하였으나 3A단계 이상의 거부반응, 혈액학적 불안정성, 강심제의 사용, 고용량 면역억제제 사용, 사망 등의 임상사건을 25% 감소시킴을 보고 하였다. 이런 효과는 약제를 사용하고 있는 초기에 뚜렷하였고, 시간이 지날수록 효과가 상쇄되는 경향을 보였다.

Basiliximab도 역시 interleukin-2 단일항체이며 신장이식 환자를 대상으로 한 연구에서 cyclosporine, steroid와의 병합요법에서 급성 거부반응의 발생을 효과적으로 감소 하였고, MMF, cyclosporine, steroid와의 병합요법에서도 치료와 연관된 부작용이나 감염 발생의 증가없이 위약군과 비교하여 급성 거부반응을 억제하는 것을 보여 주었다.²¹⁻²³⁾ 그러나, 심장이식 환자를 대상으로 한 연구는 제한적이다. OKT3와의 비교연구²⁰⁾에서는 basiliximab이 약물과 관련된 부작용이 드물었고, CMV와 관련된 감염의 발생도 낮았다. Mehra 등²⁴⁾은 56명을 대상으로 한 연구에서 basiliximab은 감염이나 기타 약물 부작용을 보이지는 않았으나, 효과적으로 거부반응을 억제하지 못하였다.

본 연구에서는 IL2mAb를 사용한 모든 환자에서 싸이토카인 유리증후군, 알레르기 반응, 혈소판 감소증 등의 부작용이 없었으며, IL2mAb를 사용한 군이 사용하지 않은 군보다 거부반응의 발생이 적었다. 또한, IL2mAb의 종류 별로 B군과 비교하였을 때도, basiliximab과 daclizumab의 사용이 심장이식 후 24개월 동안 2단계이상의 급성 거부반응과 치료를 요하는 거부반응의 빈도를 의미있게 감소시킬 수 있음을 알 수 있었다. 이런 결과는 기존의 IL2mAb를 이용한 면역억제제 병합요법에 대한 연구보다 좋은 것이다. 그러나 기존 연구에서의 대조군이 급성 거부반응을 더 효과적으로 억제할 수 있는 병합요법(MMF+cyclosporine+prednisolone)을 사용하였기 때문에 본 연구보다 결과가 좋지 않게 나왔을 가능성도 배제할 수는 없다.

본 연구의 제한점으로는, 첫째 비교적 적은 환자를 대상으로 한 후향적 연대적 비교연구이기 때문에 연구에서 나온 통계분석을 일반화 하기에는 무리가 있을 수 있겠다. 특히 면역억제제 병합요법의 차이 이외의 다른 원인에 의하여 급성 거부반응의 차이가 발생할 가능성이 있다. 따라서 본 연구에서는 다변량 분석을 이용하였고, 면역억제제 병합요법의 차이가 급성 거부반응 발생의 유일한 독립인자로 밝혔다. 둘째, MMF와 IL2mAb의 병합요법을 비교하였기 때문에 각 약제의 효과, 부작용 등을 개별적으로 분석할 수

없었다는 점이다. 하지만 이는 우리나라의 보험의 문제로 1997년 이전에는 두 가지 약제를 사용 못하였기 때문에 각각의 약제에 대한 연구를 분리하여 시행 할 수 없는 상황이었다. 셋째, Kobashigawa 등¹³⁾은 MMF의 이식심관상동맥질환의 예방효과를 혈관내초음파를 이용하여 밝혔으나 본원에서는 1997년 이전에는 심장이식술을 시행한 환자에 대해서 혈관내초음파를 시행하지 않아서 이들 약제와 이식심관상동맥질환의 관계를 알아 볼 수 없었다. 앞으로 이러한 제한점을 보완하여 심이식 환자에서 급성 거부반응을 획기적으로 감소시킬 수 있는 새로운 면역억제제 병합요법에 대한 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

Mycophenolate mofetil(MMF)와 Interleukin-2 단일항체(IL2mAb)를 이용한 면역억제제 병합요법은 심장이식환자에서 거부반응을 효과적으로 억제하는 것으로 알려져 있다. 하지만, 한국인을 대상으로 한 임상 연구는 없는 실정으로 저자들은 심장이식을 받은 한국인을 대상으로 하여 이들 약제를 이용한 면역억제제 병합요법의 효과와 안정성에 대해 알아보고자 하였다.

방 법 :

1992년 11월부터 2003년 12월까지 111명의 환자가 본원에서 심장이식을 받았고, 이들을 MMF와 IL2mAb를 포함한 면역억제제 병합요법을 시행한 군(A군, n=51)과 이들 약제가 포함되지 않은 면역억제제 병합요법을 시행한 군(B군, n=60)으로 나누어, 심장이식 후 2년 동안의 급성 거부반응의 발생, 주감염의 발생률, 그리고 생존율 등을 비교하고자 한다.

결 과 :

연구기간 중 MMF에 의하여 5명의 환자에서 위장관계 부작용이 발생하였고, 1명이 약물을 중단하였다. 그러나, IL2mAb에 의한 사이토카인 유리 증후군이나 알레르기 반응은 관찰되지 않았다. A군에서 cyclosporine 농도(212.3 ± 66.8 vs. 259.1 ± 62.1 ng/mL, $p < 0.05$)가 낮게 유지되었고, 허혈시간(137.4 ± 54.6 vs. 92.3 ± 25.8 시간, $p < 0.05$)이 길었음에도 불구하고, 2년 경과관찰기간 중, 치료를 요하는 거부반응의 발생 횟수(16% vs. 53%, $p < 0.05$)가 현저히 적었고, 심장이식 후 거부반응 발생까지의 시간 또한 A군이 B군에 비해 두배이상 길었다(91 vs. 43 days, $p < 0.05$). 그러나, 두 군간의 2년 생존율은 A군 94%, B군 88%였고, 항생제 치료가 필요했던 주감염의 발생률은 A군 26%, B군 20%로 모두 통계학적 유의성을 보이지 않았다.

결 론 :

MMF와 IL2mAb을 이용한 면역억제제 병합요법은 심장이식을 받은 한국인에서 효과적이고 안전하게 이식심장에

대한 급성 거부반응을 억제할 수 있을 것으로 사료된다.

중심 단어 : 심장이식 ; Mycophenolate mofetil ; Daclizumab ; Basiliximab.

REFERENCES

- 1) Barnard CN. *Human cardiac transplantation: an evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town. Am J Cardiol* 1968;22:584-96.
- 2) John R, Rajasinghe HA, Chen JM, et al. *Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy. Ann Thorac Surg* 2001;72:440-9.
- 3) Kim JJ, Song MG, Seo DM, et al. *Heart transplantation: early result and 2-year survival. Korean Circ J* 1995;25:545-53.
- 4) Park JH, Lee YJ, Kang SJ, et al. *Clinical analysis of infections following cardiac transplantation. Korean Circ J* 2001;31:815-23.
- 5) Kwon JI, Kim YJ, Choi KL, et al. *Meningitis due to listeria monocytogenes following orthotopic heart transplantation. Korean Circ J* 1998;28:1616-9.
- 6) Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. *A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Transplantation* 1998;66:507-15.
- 7) Hosenpud JD, Bennett LE. *Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. Transplantation* 2001;72:1662-5.
- 8) Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, et al. *Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. N Engl J Med* 2000;342:613-9.
- 9) Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, et al. *Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. N Engl J Med* 2005;352:2705-13.
- 10) Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. *A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection. J Heart Transplant* 1990;9:587-93.
- 11) Morris RE, Hoyt EG, Murphy MP, Euqui EM, Allison AC. *Mycophenolic acid morpholinoethyl ester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T- and B-cell purine synthesis. Transplant Proc* 1990;22:1659-62.
- 12) Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, et al. *Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant* 2005;24:517-25.
- 13) Kobashigawa J, Tobis J, Mentzer RM, et al. *Further analysis of the intravascular ultrasound data from the randomized mycophenolate mofetil (MMF) trial in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant* 2004;23 (Suppl):S42.
- 14) Angermann CE, Stork S, Costard-Jackle A, et al. *Reduction of cyclosporine after introduction of mycophenolate mofetil improves chronic renal dysfunction in heart transplant recipients: the IMPROVED multi-centre study. Eur Heart J* 2004;25:1626-34.
- 15) Arizon del Prado JM, Aumente MD, Lopez Granados A, et al. *Use of mycophenolate mofetil in patients with transplanted heart and renal insufficiency: the relevance of the pharmacokinetic study. Transplant Proc* 2002;34:144-5.
- 16) Groetzner J, Meiser B, Landwehr P, et al. *Mycophenolate mofetil and sirolimus as calcineurin inhibitor-free immunosuppression for late cardiac-transplant recipients with chronic renal failure. Transplantation* 2004;77:568-74.
- 17) Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, et al. *Pretransplan-*

- tation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:355-66.
- 18) Johnson MR, Mullen GM, O'Sullivan EJ, et al. Risk/benefit ratio of perioperative OKT3 in cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1994;74:261-6.
 - 19) Arnold B, Schonrich G, Hammerling GJ. Multiple levels of peripheral tolerance. *Immunol Today* 1993;14:12-4.
 - 20) Kabelitz D. Apoptosis, graft rejection, and transplantation tolerance. *Transplantation* 1998;65:869-75.
 - 21) Adu D, Cockwell P, Ives NJ, Shaw J, Wheatley K. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2003;326:789.
 - 22) Lawen JG, Davies EA, Mourad G, et al. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:37-43.
 - 23) Crespo-Leiro MG, Rodriguez-Lambert JL, Segovia JL. Study of the safety and tolerability of Simulect® (basiliximab) versus OKT3 in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:S141.
 - 24) Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1297-304.