

신이식 후 초기의 적절한 Tacrolimus 치료 농도

서울대학교 의과대학 외과학교실

민상일 · 김성엽 · 안상현 · 정진구 · 민승기 · 하종원 · 김상준

Optimized Tacrolimus Therapy in the Early Stage after Renal Transplantation

Sang-Il Min, M.D., Seong Yup Kim, M.D., Sang Hyun Ahn, M.D., Chin Koo Chung, M.D.,
Seung-Kee Min, M.D., Jongwon Ha, M.D., Sang Joon Kim, M.D.

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Immunosuppressive regimen based on reduced-dose Tacrolimus (TAC) is widely accepted in the field of renal transplantation. However, optimal targets for TAC whole blood trough concentrations during the early period after kidney transplantation remain uncertain.

Methods: A total of 184 consecutive adult renal transplant recipients with triple immunosuppression (TAC/Mycophenolate/corticosteroid) were included in this study. According to the trough level of TAC at day 7 after transplantation, patients were classified as low TAC concentration (LT, <10 ng/ml, n=85), intermediate TAC concentration (IT, 10~15 ng/ml, n=75), and high TAC concentration (HT, >15 ng/ml, n=24) groups. Rate of acute rejection, graft function and side effects of TAC within 1 yr after transplantation were evaluated.

Results: There was no difference in trough concentrations of TAC at 2 weeks, 1 month, 3 months, 6 months and 12 months after transplantation among the three groups. Significantly higher incidence of acute rejection within 2 weeks after transplantation was observed in LT group compared with IT and HT groups (17.4%, 5.6% and 4.8%, respectively, P=0.037). HT patients showed significantly better estimated glomerular filtration rates until 6 months after transplantation than IT and LT patients (75.5±24.8 vs. 63.8±12.8 and 64.3±15.2 ml/min at 6 months, P=0.03). There was no significant difference in TAC toxicity in terms of post-transplant diabetes and renal toxicity.

Conclusion: Short-term high TAC exposure immediately after kidney transplantation may provide lower incidence of acute rejection and better restoration of graft function compared with low or intermediate TAC exposure.

(J Korean Surg Soc 2010;79:428-435)

Key Words: Kidney transplantation, Tacrolimus, Trough concentration, Acute rejection, Graft function
중심 단어: 신장이식, Tacrolimus, 최저혈중농도, 급성거부반응, 이식신 기능

서 론

지난 20여 년 간 장기이식 후의 면역억제요법에 많은 변화가 있었다. Tacrolimus (TAC)는 cyclosporine에 비해 단위 mg당 100배에 이르는 더욱 강력한 면역억제효과를 보이며 신장이식 후 급성 거부반응의 발생률을 유의하게 감소시키고 이식신의 기능 역시 더 좋은 것으로 알려져 현재 장기이

책임저자: 김상준, 서울시 종로구 대학로 103
☎ 110-744, 서울대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-2072-3308, Fax: 02-745-2883
E-mail: sjkimgs@plaza.snu.ac.kr

접수일 : 2010년 8월 12일, 게재승인일 : 2010년 10월 19일
본 과제는 한국노바티스(주)의 지원으로 이루어졌음(#0620051860).

식 후의 면역억제요법에서 가장 흔하게 사용되고 있다.(1-3) 실제 2006년의 보고에서 미국에서는 장기이식 후 유지 면역억제치료 중인 신장이식 환자 중 67%가 TAC를 쓰고 있다.(4)

신장, 간 및 골수이식 환자에서 시행된 약물역동학 연구들은 TAC의 혈중 최저농도(trough level)가 혈중 약물농도곡선하면적(area under the concentration-time curve)과 밀접한 상관관계가 있음을 보여주었고,(5,6) 따라서 TAC의 혈중 최저농도를 측정함으로써 적절한 약물 노출(drug exposure) 여부를 평가할 수 있다. 최근 TAC의 혈중 최저치 농도가 이식 후 급성거부반응의 발생과 유의한 관계가 있다는 보고가 있으나,(7,8) 아직까지 어느 수준으로 농도를 유지하는 것이 급성 거부반응과 약물 부작용의 발생을 예방하는 데 가장 적절한 것인가에 관한 명확한 연구보고는 없는 실정이다. 또한 급성 거부반응은 신장 이식편 손실의 가장 중요한 원인인 만성 거부반응(chronic rejection)의 발생에 주요한 위험인자로 알려져 있으므로,(9,10) 이러한 연구는 더욱 중요하다 할 수 있다.

따라서 본 연구에서는 신장이식 환자에서 일차 면역억제제로 TAC를 사용했던 환자에서 이식 후 초기의 TAC 혈중 최저농도와 급성 거부반응 발생의 관련성 및 이식신의 기능에 대한 효과를 살펴보고 이식 후 초기의 적절한 TAC 혈중 최저농도를 확인하고자 하였다.

방 법

2001년 2월부터 2008년 12월까지 서울대학교병원에서 신장 이식 수술을 받은 18세 이상의 성인 환자 중 tacrolimus (Prograf®, Astellas Pharma Korea, Seoul, Korea)를 일차 기본 면역억제제로 사용한 환자에서 타 장기와 동시에 신장이식을 시행 받은 환자를 제외한 184명을 대상으로 하였다. 연구 대상 환자의 나이는 39.7 ± 12.7 세, 성별은 남자 103명, 여자 81명이었으며 생체기증에 의한 신장이식이 125예, 뇌사기증이 59예였다. 연구에 사용된 모든 자료는 임상자료와 추적관찰 자료를 전향적으로 입력한 'SNUH transplant database'에서 추출하였다. 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회에 의해 승인되었다(IRB No. H-1007-213-325).

면역억제제로는 모든 환자에서 TAC, mycophenolate mofetil (MMF), 스테로이드의 삼제요법을 실시하였다. TAC는 수술 1일 전부터 0.16 mg/kg의 용량을 아침, 저녁 2회로 나누어 경구 투여하였다. 수술 당일부터 TAC의 혈중 최저치

농도를 측정하여 이식 후 첫 1주일 동안은 12~20 ng/ml, 3개월까지는 8~12 ng/ml, 6개월까지는 6~8 ng/ml, 그리고 그 이후는 4~6 ng/ml가 되도록 용량을 가감 조정하였다. 본 연구의 대상 환자는 이식 후 7일째의 TAC 혈중 최저농도를 기준으로 하여 15 ng/ml 이상인 환자(HT 환자군), 10~15 ng/ml인 환자(IT 환자군) 및 10 ng/ml 미만인 환자(LT 환자군)로 분류하였다. TAC의 혈중 최저농도는 2007년까지는 전혈을 사용하여 미세입자 효소 면역분석법(IMX Tacrolimus II assay, Abbott Lab, IL, USA)으로 측정하였고 이후에는 Waters 2795 Alliance® HT 시스템(Waters Ltd, Milford, MA, USA)과 Quattro micro™ API tandem mass spectrometer (Micromass, Manchester, UK)를 이용하여 액체크로마토그래피-직열 질량 분석법(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)으로 이식 후 2주일 동안은 매일, 6주까지는 매주, 3개월까지는 2주에 한번씩, 그리고 1년째까지는 1개월에 한번씩 측정하였다. MMF는 수술 전날부터 1일 1~1.5 g을 2회 나누어 경구 투여하였다. 스테로이드는 수술 당일 500 mg의 methylprednisolone을 정맥 주사한 후 수술 후 2주째에 10 mg까지 감량하였고 1개월째에 5 mg까지 감량한 후 유지하였다. 뇌사기증자이거나 인체조직적합항원에 3개 이상의 불일치가 있는 경우 Basiliximab (Simulect®, Novartis Korea, Seoul, Korea) 20 mg을 수술 시작 1시간 이내와 수술 후 4일째에 각각 정맥 주사하였다.

급성거부반응의 진단을 위해 혈청 creatinine 수치가 기준치의 25% 이상 상승한 경우 초음파를 이용한 이식신 생검을 하였고(11) Banff 97 classification에 따라 급성거부반응을 진단하였다.(12) 급성거부반응이 진단된 환자에서는 일차적으로 스테로이드 충격요법을 시행하였고, 스테로이드 충격요법에 반응하지 않는 경우 항림프구항체(ATG)나 OKT3 등의 T 세포에 대한 단일클론항체를 사용하였다. 병리소견에서 신세관의 상피세포에 등척성의 공포변성(vacuolization)이 있거나 세동맥 유리질증(arteriolar hyalinosis)을 보이는 경우 급성 Calcineurin 억제제 신독성(TAC 신독성)을 시사하는 소견으로 정의하였다.(13) 이식신의 소실은 투석이 필요한 경우 또는 환자가 사망한 경우로 정의하였으며 이식신 생존기간은 신장이식 후 이식신 소실까지의 기간으로 하였다. 이식신 기능의 평가를 위하여 이식 후 1, 3, 6, 12개월의 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 방법(14)에 의해 계산된 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)을 분석하였다. 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.

모든 연속형 자료는 평균±표준 편차로 표시하였고 Student *t*-test나 ANOVA 방법에 의해 평균치 비교를 하였다. 범주형 자료는 퍼센트로 표시하였고 chi-square test와 Fisher's exact test로 비교 분석하였다. 각 군 간의 이식신 생존율과 급성거부반응 발생율의 차이는 Kaplan-Meier 분석법과 Log rank 방법을 이용하여 분석하였다. 급성거부반응의 발생에 대한 위험인자 분석을 위해 이분형 로지스틱 회귀분석을 이용하였고 단변수 분석에서 $P < 0.10$ 이거나 신장 이식 후 급성 거부반응과 관련성이 문헌에 다수 보고된 변수를 다변수 분석 모델에 포함시켰다.

통계적 유의수준인 *P* 값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였으며 모든 통계 분석은 SPSS 소프트웨어(version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다.

결 과

1) 대상 환자의 특성

대상 환자의 평균 TAC 혈중 최저 농도는 면역억제 프로토콜과 같이 이식 후 7일째 10.9±4.0 ng/ml, 3개월째 9.0±3.0 ng/ml, 6개월째 8.0±2.5 ng/ml 그리고 12개월째 6.8±2.6 ng/ml로 감소하는 양상이었다(Fig. 1A). 총 184명의 환자를

이식 후 7일째 TAC 혈중 최저 농도를 기준으로 10 ng/ml 미만인 환자를 저농도 그룹(LT, n=85), 10~15 ng/ml인 환자를 중간농도 그룹(IT, n=75) 그리고 15 ng/ml 이상인 환자를 고농도 그룹(HT, n=24)으로 분류하였다. 각 그룹 환자들의 평균 TAC 농도는 수술 후 2일까지는 차이가 없었으나 수술 후 3일부터 7일까지 유의미한 차이를 보였으며($P < 0.001$) 이식 후 7일째 각 그룹의 평균 TAC 혈중 최저농도는 각각 8.0±1.6 ng/ml (LT 그룹), 11.9±1.4 (IT 그룹), 그리고 19.2±3.5 ng/ml였다($P < 0.001$). 각 그룹 환자들의 평균 TAC 혈중 최저농도는 Fig. 1B와 같이 2주일째부터 1년째까지 차이가 없었다.

각 환자군 사이에는 성별, 나이, 체질량지수, 말기신부전의 원인, 투석기간, HLA 항원 불일치 수, 재이식여부 등에 있어 차이를 보이지 않았다. LT 환자군의 기증자 나이가 41.8±12.9세로 IT 환자군(37.0±11.2세)이나 HT 환자군(37.4±13.5세)에 비해 많았다($P = 0.04$). 각 환자군의 평균 추적관찰 기간은 LT 환자군이 39.2±24.2개월, IT 환자군이 56.9±28.1개월 및 HT 환자군이 80.4±27.0개월이어서($P < 0.001$) TAC 혈중 최저 농도가 최근에 더욱 낮아진 것을 알 수 있다. 각 환자군 사이에 1년 환자 및 이식신 생존율은 차이가 없었지만, 추적관찰 기간 동안 사망률은 LT 환자군에서만 3예가 발생하였고 IT 및 HT 환자군에서는 없었다. 이식신의 손실은 LT 환자군에서 4예, HT 환자군에서 1예가 발생하였다. 또한 LT 환자군은 뇌사기증 신장이식이 42.4%로 다른 환자군에 비해 높았으며($P = 0.02$) 따라서 Basiliximab으로 면역억

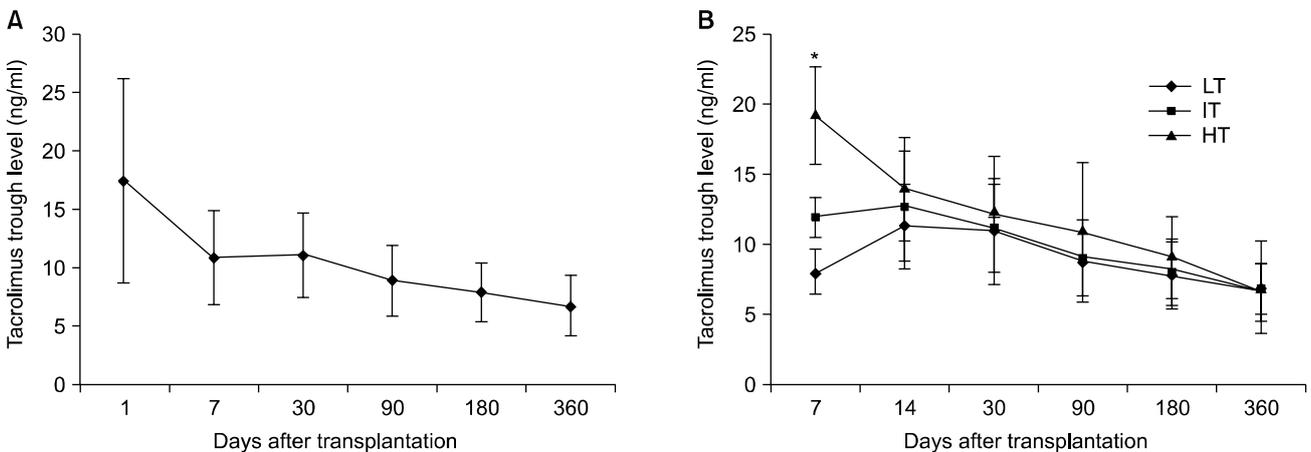


Fig. 1. Changes in tacrolimus trough level. (A) Tacrolimus trough levels were gradually tapered to 6~8 ng/ml at 1 year after transplantation. (B) Patients were classified according to tacrolimus trough level at 7 days after transplantation. LT = low tacrolimus group (FK < 10 ng/ml, n=85); IT = intermediate tacrolimus group (FK 10~15 ng/ml, n=75); HT = high tacrolimus group (FK > 15 ng/ml, n=24). * $P < 0.001$.

제 유도를 한 경우가 71.8%로 다른 환자군에 비해 많았다 (P=0.02). 대상 환자들의 이식과 관련된 특성은 Table 1과 같다.

2) TAC 농도와 급성 거부반응의 관계

각 환자군의 이식 후 1년까지 급성 거부반응의 누적 발생률은 LT 환자군 18.5%, IT 환자군 9.7% 및 HT 환자군 4.8%로 이식 후 7일째 FK 혈중 최저 농도가 낮을수록 급성 거부

반응이 많이 발생하는 양상을 보였다(Fig. 2A, P=0.10). 한편 급성 거부반응은 누적 발생률을 보여주는 Fig. 2A와 같이 이식 후 초기에 주로 발생하였고 이식 후 2주 이내의 초기에 발생하는 급성 거부반응의 발생률은 LT 환자군 17.4%, IT 환자군 5.6%, HT 환자군 4.8%로 LT 환자군에서 높은 발생률을 보였다(Fig. 2B, P=0.037). 2주 이내의 초기 급성 거부반응이 발생했던 환자 중 OKT3나 ATG 치료가 필요했던 환자는 4예(19.1%)였으며 모두 LT 환자군으로 이 중 1예는

Table 1. Demographic and baseline characteristics of study population

	FK < 10 (n=85)	FK 10~15 (n=75)	FK > 15 (n=24)	P-value
Sex (male : female)	44 : 41	48 : 27	11 : 13	0.17
Age (yr)	40.7±12.6	38.4±12.9	39.5±12.7	0.52
FK trough level at POD*7	8.0±1.6	11.9±1.4	19.2±3.5	<0.001
BMI [†] (kg/m ²)	19.1±7.8	19.9±6.6	20.6±5.3	0.63
Causes of ESRD [‡]				
IgA nephropathy	13 (15.3)	20 (26.7)	4 (16.7)	
Diabetic	7 (8.2)	3 (4.0)	1 (4.2)	
Hypertensive	16 (18.8)	9 (12.0)	3 (12.5)	0.13
CGN [§]	7 (8.2)	8 (10.7)	4 (16.7)	
Others	15 (17.6)	9 (12.0)	3 (12.5)	
Unknown	26 (30.6)	22 (29.3)	5 (20.8)	
Donor age (yr)	41.8±12.9	37.0±11.2	37.4±13.5	0.04
Dialysis duration (mo)	43.7±44.8	27.3±41.5	27.1±37.0	0.10
HLA mismatch	3.29±1.57	3.20±1.53	2.71±1.52	0.26
HLA DR mismatch	1.05±0.67	1.04±0.65	0.83±0.64	0.34
Re-transplantation (%)	7.1	18.7	8.3	0.073
Donor type (LDKT [¶] : DDKT ^{**})	49 : 36 (42.4)	59 : 16 (21.3)	17 : 7 (29.2)	0.017
Simulect induction (%)	71.8	54.7	45.8	0.02

*POD = postoperative day; [†]BMI = Body mass index; [‡]ESRD = end-stage renal disease; [§]CGN = chronic glomerulonephritis; ^{||}HLA = human leukocyte antigen; [¶]LDKT = live donor kidney transplantation; ^{**}DDKT = deceased donor kidney transplantation.

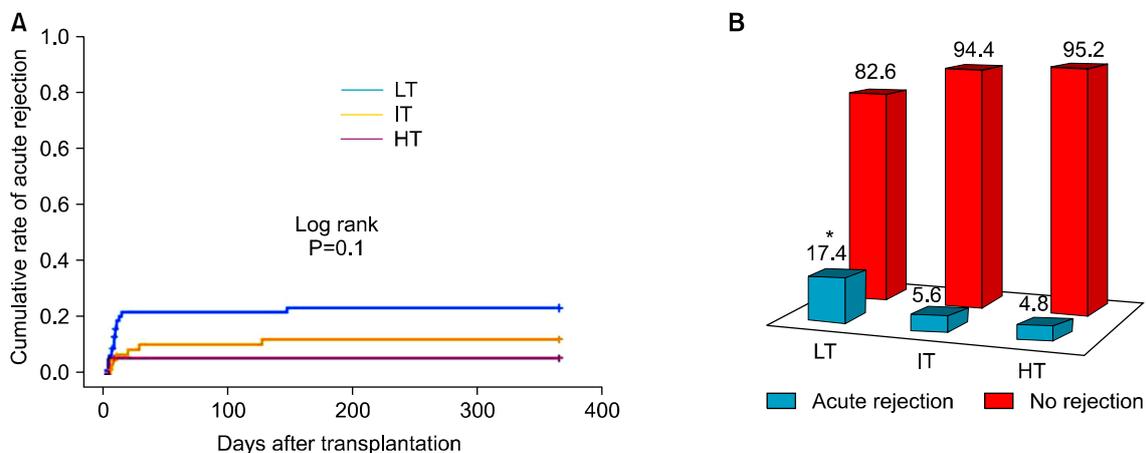


Fig. 2. Incidences of acute rejection. (A) Cumulative probability of acute rejection and (B) frequencies (%) of acute rejection within 2 weeks after transplantation. *P<0.05.

Table 2. Univariate and multivariate analysis findings for risk factors of early acute rejection within 2 weeks after kidney transplantation

Covariate	Univariate*			Multivariate		
	OR [†]	95% CI [†]	P-value	OR	95% CI	P-value
Donor age	1.04	1.001~1.080	0.046	1.02	0.981~1.062	0.308
DDKT [§]	2.07	0.827~5.194	0.120	1.38	0.516~3.688	0.521
No. of HLA mismatch	1.24	0.908~1.699	0.176	1.098	0.788~1.531	0.581
Recipient age	1.037	1.000~1.075	0.052	1.022	0.981~1.065	0.303
HT [¶]	0.279	0.089~0.877	0.029	0.348	0.107~1.135	0.080

*The other variables that did not meet criteria ($P < 0.10$) for inclusion into the multivariate analysis were recipient body mass index ($P = 0.792$), retransplantation ($P = 0.785$) and duration of dialysis ($P = 0.302$). [†]OR = odds ratio; [†]CI = confidence interval; [§]DDKT = deceased donor kidney transplantation; ^{||}HLA = human leukocyte antigen; [¶]HT = high tacrolimus.

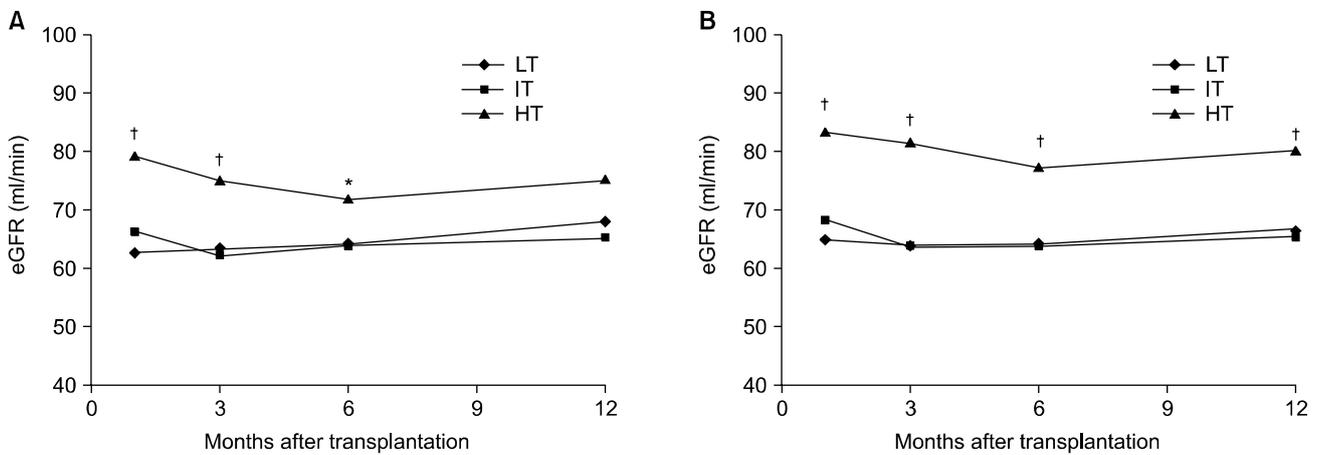


Fig. 3. Changes in eGFR. (A) HT group showed significantly improved graft function until 6 months after transplantation compared to LT and IT patients and (B) until 12 months after transplantation in analysis of LDKT recipients. * $P < 0.05$; [†] $P < 0.01$.

치료에 반응이 없어 이식신을 상실하였다. 기증자 변수의 교란을 차단하기 위해 생체기증 환자만을 대상으로 하면, LT (n=52), IT (n=58) 및 HT (n=25) 환자군 사이에 성별, 수혜자 나이, 기증자 나이, 체질량지수, 투석기간, HLA 항원 부적합 수, 재이식 여부 등 이식과 관련된 특성은 차이가 없었으나(data not showing) 이식 후 2주 이내에 발생한 초기 급성 거부반응은 LT 환자군 15.4%, IT 환자군 6.7% 및 HT 환자군 3.4%로 LT 환자군에서 더 높은 경향을 보였다($P = 0.08$). 초기 급성 거부반응의 위험성을 평가하기 위한 단변수 분석에서 기증자 연령(odds ratio (OR), 1.04; 95% confidence interval (CI), 1.001~1.080; $P = 0.046$), 수혜자 연령 (OR, 1.04; 95% CI, 1.000~1.075; $P = 0.052$)이 2주 이내 초기 급성거부반응 발생의 위험인자였으며 HT 환자군(OR, 0.279; 95% CI, 0.089~0.877; $P = 0.029$)은 LT 환자군에 비해 초기 급성거부반응의 위험이 낮았다. 뇌사기증자 신장이식, HLA 항원 부적합 수를 포함하여 시행한 다변수 분석에서

는 HT 환자군(OR, 0.348; 95% CI, 0.107~1.35; $P = 0.080$)이 초기 급성거부반응의 위험이 낮은 경향을 보였고 그 외에 통계적으로 유의한 위험인자는 없었다(Table 2). 따라서 신 이식 후 1주 이내에 TAC 혈중 최저 농도를 고농도로 유지 하면 초기 거부반응 발생이 의미 있게 줄어들고 스테로이드 충격요법에 반응하지 않고 ATG나 OKT3의 치료가 필요한 스테로이드 불응성 급성거부반응이 줄어들 수 있음을 알 수 있었다.

3) TAC 농도에 따른 이식신의 기능

신이식 후 1년까지의 신기능은 Fig. 3A와 같다. HT 환자군은 이식 후 1개월, 3개월, 6개월 및 12개월째의 eGFR이 각각 79.4 ± 16.4 ml/min, 75.1 ± 21.2 ml/min, 72.0 ± 16.0 ml/min, 75.5 ± 24.8 ml/min이었다. 이를 같은 시점에서 66.5 ± 15.2 ml/min, 62.7 ± 12.1 ml/min, 63.8 ± 12.8 ml/min, 65.5 ± 15.0 ml/min 인 IT 환자군, 62.6 ± 16.9 ml/min, 63.7 ± 15.8 ml/min, 64.3 ± 15.2

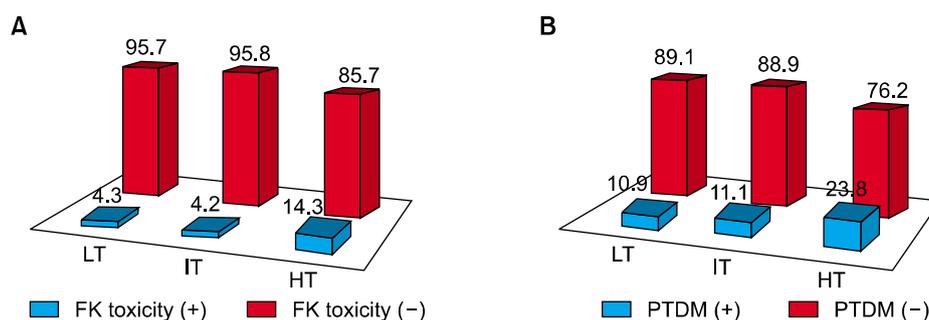


Fig. 4. Tacrolimus toxicity within 1 year after transplantation according to tacrolimus trough levels at 7 days after transplantation. (A) The frequency (%) of tacrolimus renal toxicity identified and (B) Post-transplant diabetes mellitus developed. There were no significant differences among study groups.

ml/min, 68.0 ± 18.5 ml/min인 LT 환자군과 비교하여 보면, 1개월($P < 0.001$), 3개월($P = 0.005$), 6개월($P = 0.031$)째까지 HT 환자군이 IT 및 LT 환자군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 eGFR을 보였다. 12개월째에는 통계적으로 유의하지는 않았지만 HT 환자군이 다른 두 군에 비해 높은 eGFR의 경향을 보였다($P = 0.087$). 세 환자군 사이에 가장 큰 차이를 보이는 기증자 변수를 보정하기 위해 생체기증에 대해서만 다시 분석하여 보면(Fig. 3B), HT 환자군의 eGFR이 이식 후 1, 3, 6, 12개월째에 각각 83.3 ± 17 , 81.7 ± 21.7 , 77.3 ± 13.4 , 80.6 ± 23.2 ml/min로 이식 후 1년째까지 의미 있게 IT 및 LT 환자군에 비해 이식신 기능이 높았다($P < 0.005$).

4) TAC 농도에 따른 합병증 발생률

Tacrolimus의 대표적 합병증이라 할 수 있는 CNI 독성 및 이식 후 당뇨병의 발생률은 Fig. 4와 같다. 이식신 병리조건에서 신세관의 상피세포에 등척성의 공포변성이 있거나 세동맥 유리질층이 있는 경우로 정의한 TAC 신독성의 발생률은 HT 환자군 14.3%, IT 환자군 4.2%, LT 환자군 4.3%로 HT 환자군에서 발생률이 높은 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었다(Fig. 4A, $P = 0.18$). 신이식 후 1년 이내의 당뇨병 발생빈도는 LT 환자군 10.9%, IT 환자군 11.1%였고 HT 환자군은 23.8%로 HT 환자군에서 더 높은 발생률을 보였으나 역시 통계적 의미는 없었다(Fig. 4B, $P = 0.26$).

고 찰

신이식 후 발생하는 급성거부반응은 대부분 이식 후 1년 이내에 발생하고 그중에서도 1개월 이내의 초기에 주로 발생한다.(15) 본 연구의 대상 환자들의 경우에는 이식 후 1년

이내에 발생했던 총 25예의 급성 거부반응 중 92%가 1개월 이내에 발생하였고 특히 21예, 즉 84%가 이식 후 2주 이내에 발생하였다. 이식 후 발생하는 급성 거부반응이 만성이식편신병증(chronic allograft nephropathy)에 의한 이식신 손실의 주요한 원인이라는 점(10)을 감안하면, 이식 후 초기에 급성 거부반응의 발생을 억제하는 것이 이식 신의 생존을 향상을 위해 중요하다.

현재 신장이식 후 가장 흔하게 사용하는 면역억제제인 TAC는 cyclosporine에 비해 급성 거부반응의 발생을 줄이고 이식신 기능을 향상키는 효과를 보인다.(1,16,17) 신이식 후 TAC의 적절한 혈중 최저 농도에 대한 대표적 연구인 ELITE-Symphony 연구에서는 적은 용량의 TAC를 사용한 환자군이 표준 용량 또는 낮은 용량의 cyclosporine을 사용한 환자들에 비해 1년째 이식신 기능이 더 좋고 1년까지 조직 검사로 확인된 거부반응의 발생이 더 적은 결과를 보였다.(17) 그러나 ELITE-Symphony 연구에서는 초기용량으로 0.1 mg/kg의 TAC를 2회 분할하여 복용시켰고 이식 직후부터 경과관찰 기간 동안 TAC의 혈중 최저 농도를 3~7 ng/ml로 유지한 한 군만이 설정되고 다른 농도의 TAC 치료군이 없었기 때문에 이식 후 초기에 TAC의 혈중 최저 농도를 어느 정도로 하는 것이 급성 거부반응의 발생을 가장 낮게 하면서 이식신의 기능을 좋게 유지할 수 있을지에 대한 답을 구하기는 어렵다.

최근 이식 후 초기의 TAC 노출(exposure) 정도와 급성 거부반응의 발생 빈도를 분석한 세련의 연구가 보고되었다. Undre 등(18)과 Kuypers 등(19)은 이식 후 1주일 내의 TAC AUC₀₋₁₂가 급성 거부반응의 발생에 중요함을 보고하였다. 그러나 이 연구들은 이식 후 7일 이내에 TAC의 약동학적 분석을 시행했던 환자만을 대상으로 해서 TAC의 혈중 최

저농도로 면역억제 정도를 평가하는 일반적 신이식 환자에 적용하기가 어렵다는 단점이 있다. Borobia 등(8)은 이식 후 5일째 TAC 최저 혈중농도가 9.3 ng/ml 미만인 환자군에서 급성 거부반응의 위험성이 높아 초기 TAC 혈중 최저 농도가 급성 거부반응 발생의 예측인자라고 주장하였고 이식 후 1주일째의 TAC 혈중 최저 농도가 12 ng/ml 이상으로 유지하기를 권장하였다. 그러나 위에서 언급한 세 연구(8,18,19)는 이식신의 기능에 대한 분석이 없어 이식 후 초기에 TAC의 혈중 농도를 적절히 유지함으로써 급성 거부반응의 발생뿐만 아니라 일정 시간이 경과한 후의 이식신의 기능에도 영향을 미치는 것에 대한 결론을 내리기 힘들다.

본 연구에서는 수술 후 7일째 TAC 혈중 최저농도를 기준으로 10 ng/ml 이하를 LT 환자군, 10~15 ng/ml를 IT 환자군, 15 ng/ml 이상을 HT 환자군으로 분류한 후 분석하였다. 각 환자군의 평균 TAC 혈중 최저농도는 이식 후 3일부터 7일까지 유의한 차이가 있었지만 2주 이후에는 차이가 없었다. HT 환자군이 다른 환자군에 비해 이식 후 초기의 급성 거부반응의 발생률이 의미있게 낮았고 스테로이드 불응성 거부반응의 발생도 줄일 수 있었다. 이러한 경향은 기증자 변수의 교란을 차단한 생체기증 신장이식 환자만을 대상으로 한 분석에서도 확인되었다. 이식 후 6개월까지의 이식신 기능은 HT 환자군이 다른 환자군에 비해 유의하게 향상되었으며 생체기증 환자만을 대상으로 다시 분석하여 보면 12개월까지 HT 환자군에서 유의하게 이식신 기능이 높았다. 이는 이식 후 초기의 낮은 급성 거부반응 및 스테로이드 불응성 거부반응의 발생률이 기인한다고 생각된다. 다만 TAC 신독성과 이식후 당뇨병의 발생 등 TAC의 부작용 발생률은 HT 환자군에서 타 환자군에 비해 높은 경향을 보여 이에 대한 주의와 적절한 환자 관리가 필요하다. 따라서 신 이식 후 초기에는 TAC를 고농도로 유지한 후 감량하여 낮은 농도로 유지하는 것이 이식 후 초기의 급성 거부반응의 발생을 낮춰 이식신의 예후에 도움이 될 것으로 생각된다. 다만 이식 후 초기의 급성 거부반응의 위험인자를 평가한 다변수 분석에서 HT 환자군의 OR이 0.348이었으나 통계적 유의성을 확보하지는 못하였다($P=0.080$). 이는 적은 모집단수에 기인하였을 가능성이 많으며 따라서 향후 이러한 면역억제 프로토콜에 대한 대규모 전향적 비교연구를 통해 이식신의 예후를 향상시키기 위해 가장 적절한 TAC 치료 방침을 결정하는 것이 중요하다.

본 연구에는 몇 가지의 한계가 내재되어 있다. 다른 후향적 연구와 마찬가지로 본 연구 역시 시기별로 TAC 혈중 최

저 농도 목표치가 달라 시기에 따른 치우침(temporal bias)이 있을 수 있고 LT, IT 및 HT 세 그룹이 무작위 배정되지 않았다는 한계가 가장 크다. 또한 적은 환자 수로 인한 제한된 통계적 검정력의 한계가 있다. 특히 ELITE-Symphony 연구의 결과가 발표된 이후 이식 후 초기부터 TAC의 혈중 최저 농도를 10 ng/ml 이하로 유지하여 고농도 환자군의 수가 적었다. 이로 인해 TAC 혈중 최저농도를 15 ng/ml 이상으로 한 HT 환자군 내에서 CNI 독성의 차이를 확인하기 어려웠으며 따라서 TAC 혈중 최저농도를 어느 농도 이하로 유지하는 것이 이식신의 기능에 유리할 것인지에 대한 연구를 하기가 어려웠다. 마지막으로 본 연구는 이식 후 1년까지만의 경과 관찰 자료를 연구에 이용하여 장기간 동안의 이식신 기능의 변화를 확인하기 어려웠다. 따라서 더욱 많은 수의 환자를 대상으로 하여 장기간 경과 관찰하여 이식신 기능의 차이를 확인할 수 있도록 대규모 전향적 연구가 시행되어야 할 것이다.

결론

신이식 후 초기에 TAC의 혈중 최저농도를 고농도로 유지하는 것이 급성 거부반응의 발생을 줄이고 이식신 기능의 호전을 가져올 것으로 생각된다. 향후 대규모 전향적 연구를 통해 장기적인 효과 차이를 평가하고 TAC의 부작용 발생을 최소화할 수 있는 TAC 혈중 최저농도의 상한선을 확인할 필요가 있다.

REFERENCES

- 1) Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006;6:1111-31.
- 2) Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;331:810.
- 3) Opelz G, Döhler B. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2009;87:795-802.
- 4) Samaniego M, Becker BN, Djmalali A. Drug insight: maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:688-99.
- 5) Ihara H, Shinkuma D, Ichikawa Y, Nojima M, Nagano S, Ikoma F. Intra- and interindividual variation in the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant recipi-

- ents--importance of trough level as a practical indicator. *Int J Urol* 1995;2:151-5.
- 6) Jusko WJ. Analysis of tacrolimus (FK 506) in relation to therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 1995;17:596-601.
 - 7) Staatz C, Taylor P, Tett S. Low tacrolimus concentrations and increased risk of early acute rejection in adult renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1905-9.
 - 8) Borobia AM, Romero I, Jimenez C, Gil F, Ramirez E, De Gracia R, et al. Trough tacrolimus concentrations in the first week after kidney transplantation are related to acute rejection. *Ther Drug Monit* 2009;31:436-42.
 - 9) Kaplan B, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Factors associated with long-term renal allograft survival. *Ther Drug Monit* 2002;24:36-9.
 - 10) Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-90.
 - 11) Min SI, Yun JJ, Kang JM, Park YJ, Min SK, Ahn C, et al. Moderate-to-severe early-onset hyperuricaemia: a prognostic marker of long-term kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2584-90.
 - 12) Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713-23.
 - 13) Randhawa PS, Shapiro R, Jordan ML, Starzl TE, Demetris AJ. The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK506. Clinical significance and comparison with cyclosporine. *Am J Surg Pathol* 1993;17:60-8.
 - 14) Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Centemeri E, Carrara F, Pellegrino M, et al. Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1826-35.
 - 15) 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;56:307-15.
 - 16) Chang SH, Russ GR, Chadban SJ, Campbell SB, McDonald SP. Trends in kidney transplantation in Australia and New Zealand, 1993-2004. *Transplantation* 2007;84:611-8.
 - 17) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
 - 18) Undre NA, van Hooff J, Christiaans M, Vanrenterghem Y, Donck J, Heeman U, et al. Low systemic exposure to tacrolimus correlates with acute rejection. *Transplant Proc* 1999;31:296-8.
 - 19) Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. Clinical efficacy and toxicity profile of tacrolimus and mycophenolic acid in relation to combined long-term pharmacokinetics in de novo renal allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:434-47.