

# 신장이식에 있어서 Tacrolimus 용량 감량의 효용성과 임상결과

한양대학교 의과대학 외과학교실

최승혁 · 권오정

## The Efficacy and Outcome of Reduced Dose of Tacrolimus in Renal Transplantation

Sceng Hyouk Choi, M.D. and Oh Jung Kwon, M.D.

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

**Background:** Immunosuppressive regimens with the fewest possible toxic effects are desirable for transplant recipients. This study evaluated the efficacy and relative toxic effects of four immunosuppressive regimens.

**Methods:** We assigned 299 renal-transplant recipients to receive group A (standard-dose cyclosporine, mycophenolate mofetil, and corticosteroids), group B (low-dose cyclosporine, basiliximab induction, mycophenolate mofetil, and corticosteroids), group C (standard-dose tacrolimus, mycophenolate mofetil, and corticosteroids), or group D (low-dose tacrolimus, basiliximab induction, mycophenolate mofetil, and corticosteroids) regimens. We compared the groups according to graft function through estimated glomerular filtration rate (GFR), acute rejection, and allograft survival.

**Results:** The mean calculated GFR in patients receiving low-dose tacrolimus (76.4 mL per minute) was higher than in the other three groups (range, 66.3 to 73.8 mL per minute). The rate of biopsy-proven acute rejection was lower in patients receiving low-dose tacrolimus (14.3%) than in those receiving standard-dose cyclosporine (29.6%), low-dose cyclosporine (19.8%), or standard-dose tacrolimus (23.8%). Allograft survival rates differed significantly among the four groups ( $P=0.006$ ) and were highest in the low-dose tacrolimus group (99.9%). Serious adverse events were more common in the standard-dose tacrolimus group than in the other groups (51.2% vs a range of 41.4 to 42.3%), although a similar proportion of patients in each group had at least one adverse event during treatment (81.1 to 90.5%).

**Conclusions:** A regimen of basiliximab, mycophenolate mofetil, and corticosteroids in combination with low-dose tacrolimus may be advantageous for renal function, allograft survival, and acute rejection rates, compared with regimens containing basiliximab induction plus either low-dose cyclosporine or standard-dose tacrolimus or with standard-dose cyclosporine without induction.

**Key Words:** Kidney transplantation, Calcineurin Immunosuppressive agents, Tacrolimus, Graft survival

**중심 단어:** 신장이식, 칼시뉴린, 면역억제제, Tacrolimus, 이식편생존

## 서론

신장이식 후 단기 생존율의 성장에도 불구하고, 장기적인 이식신장의 신독성과 수증자의 사망으로 매년 3~5% 가량의 이식신장이 소실되고 있다(1). 최근에는 급성 거부반응이 줄어들고 있으나 장기간의 면역억제요법과 연관된 부작용이 증가하고 있어, 면역억제제의 독성 반응을 줄이는 것이 이식 수증자의 치료의 주요 목적이 되고

있다.

수년 동안 사용한 calcineurin 억제제인, cyclosporine 은 그 임상적 효용성 때문에 여전히 많은 면역억제제 중 기본적으로 사용하나, 표준적으로 권장하는 용량을 장기간 사용하면 신독성과 연관이 있으며(2), 고혈압과 고지혈증도 연관이 있다(3-6). 한 연구에 따르면, 중앙값 6개월부터 시작하여, 이식 후 cyclosporine 기반 면역억제를 시행받은 신-췌장이식환자 99명은 이식 10년 후 모두 신장기능 이상을 보였다(7). 최근 개발된 calcineurin 억제제인 tacrolimus는 cyclosporine보다 이식신장의 생존율을 높였으며 1년 이내 급성 거부반응을 줄이는데 더욱 효과적이라고 발표되었다(8). 그러나, 최근의 권장 용량으로는 tacrolimus도 신독성, 신경독성, 감염증 및 지질대사 이상 등의 부작용을 cyclosporine과 공유한다(9,10).

책임저자 : 권오정, 서울시 성동구 행당동 17번지  
한양대학교병원 외과, 133-792  
Tel: 02-2290-8114, Fax: 02-2281-0224  
E-mail: ojkwon@hanyang.ac.kr

접수일 : 2010년 8월 30일, 심사일 : 2010년 9월 24일  
게재승인일 : 2010년 10월 8일

따라서, 이에 저자들은 이식 후 저 용량의 cyclosporine이나 tacrolimus를 사용하여 약물에 의한 부작용을 줄이고 이식신장 기능을 유지할 수 있음을 알아보기 위해서 후향적으로 의무기록을 분석하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 연구계획 및 환자분포

본 연구는 Helsinki 선언과 Good Clinical Practice guideline에 의거하여 동등한 조건을 갖춘 성인 신장이식환자를 대상으로 후향적 연구를 진행하였다.

1995년 1월부터 2009년 12월까지 한양대학교 병원에서 신장이식을 받고 외래 추적검사가 가능했던 16~66세의 299명의 환자를 대상으로 면역억제제의 사용 방법에 따라 네 그룹으로 나누어 각각의 그룹에 있어서의 이식신장 기능, 감염 발생, 급성 거부반응의 발생, 이식신장 생존율, 약제에 대한 부작용 등을 비교 분석하였다. 첫 번째 그룹은 표준 용량의 cyclosporine을 사용한 군으로 (n=95) 표준 용량의 cyclosporine (Sandimmune®, 한국노바티스 혹은 Cipol®, 종근당), mycophenolate mofetil (Cellcept®, 한국로슈 혹은 Myfortic®, 한국노바티스), corticosteroid를 사용하였고, 두 번째 그룹은 감량된 cyclosporine을 사용한 군으로 (n=132), 술 전 basiliximab (Simulect®, 한국노바티스)를 추가로 사용하였다. 세 번째 그룹은 표준 용량의 tacrolimus (Prograf®, 한국아스텔라제약 혹은 Tacrobell®, 종근당)를 사용한 군으로 (n=42), mycophenolate mofetil, corticosteroid를 같이 사용하였다. 네 번째 그룹은 감량된 tacrolimus를 사용한 군으로 (n=30), 술 전 basiliximab을 사용하였다.

Basiliximab은 술 전 2시간 이내에 20 mg을 15~20분에 걸쳐 정주하였으며, 술 후 4일에 동일 용량을 추가로 정주하였다. Cyclosporine과 tacrolimus는 술 전 2일부터 투여하기 시작하였으며, 네 그룹은 매일 1.5~2 g의 경구 mycophenolate mofetil을 복용하였다. 표준용량의 cyclosporine 그룹에서 혈중 농도 250~300 ng/mL를 달성하기 위하여 첫 경구 용량은 3~5 mg/kg을 하루 2번씩 복용하였다. 감량된 용량의 cyclosporine 그룹에서는 혈중 용량을 150~250 ng/mL에서 유지할 수 있도록 초기 경구 용량은 4 mg/kg으로 하루 2번씩 복용하였다. 표준용량의 tacrolimus 그룹은 하루 0.2 mg/kg의 용량을 2번에 나누어 투약하였고, 혈중 용량은 5~15 ng/mL가 되도록 하였으며, 감량된 tacrolimus를 사용한 그룹은 하루에 0.1 mg/kg을 2번에 나누어 복용하여 혈중 농도는 4~7 ng/mL가 되도록 하였다. Corticosteroid의 경우 prednisolone을 수술 직후 90 mg를 복용하였으며, 다음날부터 10 mg씩 감량하

여 5 mg의 유지 용량을 지속하였다. Cyclosporine과 tacrolimus의 혈중 농도는 원내의 농도 검사를 이용하였다.

### 2) 효용성

제1효용성 평가점에서 이식 1개월 후의 glomerular filtration rate (GFR)을 Cockcroft-Gault 공식을 사용하여 혈중 creatinine을 측정하여 추정하였다(11). 제2효용성 평가점에서는 이식 12개월 후에 측정된 GFR과 급성 거부반응, 이식 1개월과 12개월의 전체 생존율 및 이식신장 생존율, 급성 거부반응이 처음 일어난 시기, 첫 12개월 동안의 치료 실패의 빈도를 포함했다. 치료실패는 다음 중 한 가지 이상의 경우로 정의하였다. 즉, 면역억제제의 추가 약제 사용, 연속된 14일 이상의 면역억제제의 중단, 총 누적 30일 이상 면역억제제의 중단, 이식신장 소실, 사망으로 정의하였다.

### 3) 안전성

안전성은 생체징후와 부작용, 기회감염, 종양, 연구 기간 내의 사망의 발생을 결정하는 소견 및 신장이식 후 6개월 내 중재적 시술을 요하는 lymphocele의 형성으로 평가하였다.

### 4) 통계적 분석

네 그룹 간의 비교를 위한 1차적 방법은 치료와 제공자의 여러 요인을 포함한 변수들의 분석이었다. 변수변환 후에도 정규성에 대한 가정이 종종 벗어나는 경우가 있어, 연구 분석할 때 전체 그룹간 비교에는 Kruskal-Wallis 검정을 사용하였으며, 5%의 유의성으로 그룹 간 둘씩 짝지어 Wilcoxon rank-sum 검정을 시행하였다. 급성 거부반응 및 이식신장의 소실, 치료실패, 사망시기는 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 분석하였고, 그룹 간 차이는 log-rank 검정을 사용하였다.

그래서 이식 후 발생한 당뇨, 설사, cytomegalovirus 감염을 포함한 기회감염과 같은 면역억제제와 관련되어 알려진 몇 가지 선택된 부작용의 분석을 위해 추가적인 Kaplan-Meier 분석을 사용하였다(9).

## 결 과

### 1) 환자

1995년 1월부터 2009년 12월까지, 본원에서 시행한 299명의 신장이식환자를 대상으로 하였으며, 각 그룹은 인구학적, 임상적, 제공-수용자간의 특성에 차이는 없었다(Table 1). 모든 그룹에서 치료실패가 투약 중지의 주된 이유였으며, 면역억제제의 추가(그룹에 따라, 8.3~28.6%), 면역억

**Table 1.** Baseline characteristics of the patients

Variable	Group A <sup>a</sup> (n=95)	Group B <sup>b</sup> (n=132)	Group C <sup>c</sup> (n=42)	Group D <sup>d</sup> (n=30)
Age (yr)	40.1±10.8	40.2±11.3	39.8±10.0	44.9±9.3
Male sex (%)	74.7	56.8	64.3	47.6
Cause of ESRD (%)				
Glomerulonephritis	17.9	16.7	19.0	9.5
Diabetes mellitus	5.3	5.3	2.4	0
Pyelonephritis or interstitial nephritis	21.1	25.0	4.8	0
Polycystic kidney disease	0	2.3	9.5	0
Uncertain	57.9	50.8	30.9	85.7
Other	19.1	11.3	30.1	4.8
Missing data	30.6	11.3	2.4	0
Type of donor (%)				
Deceased	1.1	1.5	1.2	2.9
Living related	29.5	58.3	52.4	42.9
Living unrelated	69.5	40.2	35.7	28.6
Donor age (yr)	39.5±10.3	47.3±10.9	40.1±10.2	38.4±13.7
Matched HLA -A, -B and -DR (no.)	2.5±1.5	1.9±1.5	1.4±1.5	1.9±1.4
CMV - D (+), R (-) (%)	13.6	13.5	12.7	15.5

Abbreviations: yr, year; ESRD, end-stage renal disease; HLA, human leukocyte antigen; CMV, cytomegalovirus; D (+), donor positive; R (-), recipient negative.

<sup>a</sup>standard dose cyclosporine group; <sup>b</sup>reduced dose cyclosporine group; <sup>c</sup>standard dose tacrolimus group; <sup>d</sup>reduced dose tacrolimus group.

**Table 2.** Primary end points and selected secondary end points

	Group A <sup>a</sup> (n=95)	Group B <sup>b</sup> (n=132)	Group C <sup>c</sup> (n=42)	Group D <sup>d</sup> (n=30)	P
End Point					
At 1 mo (mL/min)	60.9±24.4	55.0±28.3	58.7±25.5	55.4±25.7	<0.001
At 12 mo (mL/min)	66.3±21.0	73.8±24.9	66.8±28.2	76.4±28.5	<0.001
Biopsy-proven AR					
At 1 mo (%)	29.6	19.8	23.8	14.3	<0.001
At 12 mo (%)	38.9	20.6	26.2	14.3	<0.001
Allograft survival (%)	90.5	97.0	92.9	99.9	0.53
Treatment failure (%)	34.7	20.5	45.2	14.3	<0.001

Abbreviations: AR, acute rejection; mo, month.

<sup>a</sup>standard dose cyclosporine group; <sup>b</sup>reduced dose cyclosporine group; <sup>c</sup>standard dose tacrolimus group; <sup>d</sup>reduced dose tacrolimus group.

제제의 중지(그룹에 따라서 14.3~22.0%)가 네 그룹에서 치료실패의 주 범주에 속했다. 급성 거부반응은 치료실패의 가능한 요인 중 하나로 추가하지 않았다.

## 2) 효용성 측정

**(1) GFR:** 신장이식 12개월 후, 신장기능은 네 그룹간의 차이를 보였다(그룹 전체 비교로써  $P<0.001$ ). 측정된 GFR은 감량된 tacrolimus 그룹이 다른 연구그룹보다 의미 있게 높았다(표준용량의 cyclosporine과 표준용량의 tacrolimus 그룹과 비교하여  $P<0.001$  및 감량된 cyclo-

sporine 그룹과 비교하여  $P<0.001$ ) (Table 2).

**(2) 급성 거부반응:** 1개월과 12개월에 감량된 tacrolimus 그룹이 14.3%로 표준용량의 cyclosporine 그룹(29.6%)에 비해 약 50%, 그리고 감량된 cyclosporine 그룹(19.8%) 및 표준용량의 tacrolimus 그룹(23.8%)과 비교하여 약 60% 가량에서 조직검사로 확진된 급성 거부반응이 적었다(감량된 tacrolimus 그룹과 둘씩 짝지어 비교하였을 때  $P<0.001$ ) (Table 2).

**(3) 전반적인 생존율 및 이식신장의 생존율:** 이식신장의 생존율은 감량된 tacrolimus 그룹이 감량된 tacrolimus

그룹과 들쭉 짝지어 비교하였을 때, 전반적인 생존율은 모든 그룹에서 90%를 상회하여 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 2).

**(4) 치료실패:** 면역억제제를 추가한 경우 표준용량의 cyclosporine을 사용한 그룹에서 mycophenolate mofetil을 추가한 경우가 7예가 있었으며 주된 원인으로는 고지혈증, 이식 후 발생한 당뇨 등이며, cyclosporine에서 tacrolimus로 변경한 경우가 8예가 있었다. 주 원인으로는 고혈압 및 고지혈증이였다. 감량된 용량의 cyclosporine을 사용한 그룹에서 간독성으로 인해 mycophenolate mofetil이 감량된 경우가 1예가 있었으며, 고혈압, 고지혈증으로 인한 cyclosporine에서 tacrolimus로 변경이 11예가 있었다. 표준용량의 tacrolimus 그룹에서 cytomegalovirus 감염에 의해 mycophenolate mofetil의 중지가 1예 있었으며, 이식 후 발생한 당뇨 및 cytomegalovirus 감염에 의해 tacrolimus에서 cyclosporine으로 변경된 경우가 10예가 있었다. 감량된 용량의 tacrolimus 그룹에서는 cytomegalovirus 감염과 간독성으로 인한 tacrolimus에서 cyclosporine으로의 변경이 각각 1예가 있었다.

치료실패는 감량된 tacrolimus 그룹에서 가장 낮았으며(14.3%), 표준용량의 tacrolimus 그룹에서 가장 높았다(45.2%,  $P<0.001$ ) (Table 2). 감량된 tacrolimus 그룹에서 복용 중지로 이어지는 14일 이상 연속된 기간의 면역억제제 투여 중단은 다른 그룹에서 5.0~

6.5%를 보인 반면, 1.5%만 나타났다. 또한 감량된 tacrolimus 그룹에서 면역억제제 추가는 1.5%가 나타났으며, 타 그룹에서는 6.0~13.5%로 나타났다. 전체적인 치료실패의 비율은 급성 거부반응을 거치지 않은 환자에서 11.3% 일어났으나 급성 거부반응이 있던 환자 그룹에서는 26.1%로 나타났다.

### 3) 안전성

약물에 의한 부작용은 표준용량의 tacrolimus 그룹에서 51.2%가 나타났으며, 타 그룹에서는 41.4~42.3%가 나타났다(표준용량의 tacrolimus 그룹과 비교하여  $P<0.05$ ). 비슷한 경우로 표준용량의 tacrolimus 그룹에서는 부작용이나 합병되어 있는 질환으로 인해 투약을 중단하는 경우가 5.8% 있었으며, 타 그룹에서는 1.8~3.3%가 있었다. 연구기간 동안 적어도 한 가지 이상의 부작용을 경험한 비율은 모든 그룹에서 유사하였다(81.1~90.5%).

네 그룹에서 가장 흔했던 부작용으로는 혈액 및 림프계통, 소화기 계통, 감염 및 대사 이상이였다(Table 3). 이식 후 12개월에 새로 생긴 당뇨는 표준용량의 tacrolimus 그룹에서 가장 높았으며 이는 Kaplan-Meier 측정에서 그룹 간 의미 있는 차이를 보였다 (Table 3,  $P=0.02$ ). 설사 또한 Kaplan-Meier 측정에서 그룹 간 의미 있는 차이 ( $P<0.001$ )를 보였으며, tacrolimus를 사용한 두 그룹에서 낮게 측정되었다(Table 3).

**Table 3.** Adverse events and serious adverse events

Event	Group A <sup>a</sup> (n=95)	Group B <sup>b</sup> (n=132)	Group C <sup>c</sup> (n=42)	Group D <sup>d</sup> (n=30)
Blood or lymphatic (%)	10.5	9.1	4.8	4.8
Anemia	4.2	4.5	2.4	0
Leukopenia	5.3	5.3	2.4	2.4
Gastrointestinal (%)	57.9	47.7	45.2	56.7
Erosive gastritis	30.5	28.8	31.0	21.4
Diarrhea	10.9	9.8	9.5	9.0
Opportunistic infection (%)	23.3	23.5	16.7	16.2
Candida	3.2	3.0	4.8	2.4
Cytomegalovirus	12.2	12.1	14.3	12.0
Herpes simplex virus	5.8	4.5	4.8	4.8
Other infection (%)	20.5	22.0	23.8	14.3
Nasopharyngitis	2.1	3.0	2.4	2.4
Pneumonia	7.4	3.0	9.5	4.2
Urinary tract infection	7.4	6.1	4.8	2.4
Lymphocele (%)	1.1	1.5	2.4	0
Diabetes mellitus (%)	12.7	10.8	13.3	10.1
Hyperuricemia (%)	5.7	5.6	4.5	1.6
Renal or urinary infection (%)	15.8	27.3	23.8	9.5

<sup>a</sup>standard dose cyclosporine group; <sup>b</sup>reduced dose cyclosporine group; <sup>c</sup>standard dose tacrolimus group; <sup>d</sup>reduced dose tacrolimus group.

기회감염( $P=0.03$ ) 및 가장 흔한 기회감염인 cytomegalovirus 감염( $P=0.003$ ) 또한 의미 있는 차이를 보였는데, 일반적으로 타 그룹에 비해 표준용량의 cyclosporine 그룹에서 더 흔하였다(Table 3). Cytomegalovirus에 대한 제공자-수용자 상태에 따른 계층화는 시행하지 않았지만, cytomegalovirus 양성인 제공자에 대한 cytomegalovirus 음성인 수용자의 비율은 그룹간 의미 있는 차이는 없었다(Table 1).

종양은 첫 12개월 동안 각 그룹에서 생기지 않았거나 2명이 생겼다. 이후 추적 관찰에서 표준용량의 cyclosporine 그룹에서 5명이 사망하였으며, 감량된 용량의 cyclosporine 그룹에서는 2명이 사망하였다. 표준용량의 cyclosporine 그룹에서는 1명이 치료실패가 선행된 후 사망하였으며, 감량된 용량의 cyclosporine 그룹에서는 2명이 사망하였다. 네 명의 환자는 부작용이나 동반질환으로 사망하였는데, 표준용량의 cyclosporine 그룹에서 2명, 감량된 용량의 cyclosporine 그룹에서 1명이 사망하였다.

## 고 찰

본 연구의 1차적 목표는 적은 용량의 calcineurin 억제제를 사용하여 신독성을 줄이기 위함이다. 따라서 1차 효용성 평가점은 신장기능이었다. 이차적 목표는 급성 거부반응, 환자의 전반적 생존율 및 이식신장 생존의 기간 내에 효용성을 유지하며 전반적인 독작용을 줄이는데 있었다.

본원의 여건으로 새로운 면역억제제가 수입되면 이를 중심으로 약제를 투여하게 되고, 매년 시행하는 이식 건수가 많지 않기 때문에 이들 약제의 병용 방법에 따른 전향적 연구를 시행하기는 힘들었다. 그러나 후향적 연구이지만 최근의 이식 예에서 거부반응의 발생빈도가 줄어드는 것은(29.6~14.3%) 최근 개발된 면역억제제와 이들의 병용요법의 효과라고 생각된다.

본 연구에서 감소된 용량의 cyclosporine의 경우 표준용량의 cyclosporine의 경우보다 급성 거부반응의 빈도가 줄었으며, 신장기능에 있어서도 1년 추적 관찰 결과 GFR의 상승 소견을 보여 Ekberg 등(12)의 연구에 비하여 cyclosporine의 감량은 충분한 면역억제의 효과를 보이며, 신장기능의 향상에도 충분한 도움을 줄 것으로 생각한다.

이런 조기에 calcineurin 억제제를 감량하는 효용성의 기전은 완전히 밝혀지지 않았지만, calcineurin 억제제를 감량하는 것이 이식신장 기능에 이로운 효과를 설명하는 이론적 배경으로 tacrolimus 기반의 면역억제제는 cyclosporine보다 GFR의 감소가 의미 있게 천천히 진행되는데,

표준용량의 두 면역억제제로 투약하게 되면 신혈관의 수축과 간질의 파괴가 더 진행된다(13). 게다가 표준용량의 cyclosporine은 신장이식 후 간질의 섬유화에 기여하는 신장의 tumor necrosis factor (TGF)- $\beta$ 의 mRNA의 발현을 증가시키는 것과 연관이 있다(14). 그러므로 두 calcineurin 억제제의 용량을 감량시켜 투여하는 것이 신장기능의 보존과 밀접히 관계있으며, 수입 동맥의 수축을 역전시키며, 안정화시키는 것이 조직 검사로 증명되었다(15).

급성 거부반응은 만성 거부반응의 주요 선행인자이며 이식신장 소실의 주요 위험인자로 알려져 있다(16-18). Ferguson(19)은 급성 거부반응을 경험한 경우 이식신장 생존 반감기가 3.9년인데 반해 급성 거부반응을 경험하지 않았던 경우 생존 반감기가 16.9년으로 이식신장의 장기 생존율을 예측하는 데 있어 가장 중요한 인자는 급성 거부반응의 발생 여부라고 하였다. 유럽의 tacrolimus 다기관 공동연구 그룹의 성적에서 cyclosporine 그룹에 비해 tacrolimus 그룹에서 급성 거부반응의 빈도가 유의하게 낮음이 보고되었으며(20), 또한 Gjertson 등(21)은 이식신장의 생존 반감기가 tacrolimus 그룹에서 14년으로 cyclosporine 그룹의 8~9년에 비해 보다 길다고 보고하였으며 이는 tacrolimus 그룹에서 급성 거부반응의 빈도가 낮았기 때문으로 설명하였다. 본 연구에서는 급성 거부반응의 빈도는 tacrolimus 그룹이 표준용량에서는 23.8%, 감량된 용량에서는 14.3%, cyclosporine 그룹이 표준용량에서 29.6%, 감량된 용량에서 19.8%로 그 빈도가 tacrolimus 그룹에서 유의하게 낮았다. 이는 평균 추적기간이 일단 1개월과 12개월로 한정되어 있어 보다 장기적인 추적관찰을 하게 된다면 이식신장 생존율에 유의한 차이가 나타날 것으로 사료된다.

본 연구는 부작용의 부담을 줄이는 전략의 개발도 고려하였는데, 감량된 용량의 cyclosporine 뿐 아니라 tacrolimus 또한 basiliximab과 mycophenolate mofetil 및 steroid를 추가하였다.

Margreiter(9)는 tacrolimus 그룹에서 혈당 수치가 유의하게 높고 당뇨병의 이환율도 높았다고 보고하였고, Pirsch 등(22)은 이식 후 첫 1년 안에 30일 이상 인슐린 치료가 필요했던 경우는 cyclosporine이 4.0%이었고, tacrolimus 그룹은 19.9%로 보고하였으며, Mayer 등(20)은 이식 후 발병한 당뇨병은 tacrolimus 그룹에서 cyclosporine 그룹의 2.2%보다 8.3%로 더 높다고 보고하였다. 또, Knoll과 Bell(23)은 tacrolimus 그룹에서 당뇨병의 이환율이 약 5배 정도 더 높다고 보고하였다. 이식 후 발병한 당뇨병은 중요한 문제로 tacrolimus와 steroid의 사용으로 당내성에 이상으로 면역억제제의 사용과 관련되어 있

는 것으로 사료된다. 저자들의 경우 이식 후 발병한 당뇨병의 이환율은 표준용량의 tacrolimus 그룹에서 13.3%로 감량된 용량의 10.1%에 비하여 높았으며, 이는 감량된 용량의 cyclosporine (10.8%)과 유사한 수준을 보였다.

또한, 538명을 이식 후 6개월간 관찰한 연구에 따르면 (24), tacrolimus, mycophenolate mofetil, corticosteroid를 사용한 그룹보다 tacrolimus, mycophenolate mofetil, daclizumab을 사용한 그룹이 이식 후 당뇨 발병률이 더 낮았다(0.4% vs 5.4%,  $P=0.003$ ). 이를 보아 저자들은 아마도 신장이식 후 발생하는 당뇨병의 경우 tacrolimus의 용량보다는 corticosteroid의 용량과 더 관련성이 높을 것으로 생각한다. 그러므로 steroid의 용량을 줄여 이식 후 발병한 당뇨의 위험을 줄일 수 있을 것으로 예상된다.

그러나 steroid를 중단한 처방의 경우 Hricik 등(25)의 연구에 의하면 681명을 대상으로 시행한 7개의 무작위 연구를 대상으로 한 meta-analysis에서 단기간의 추적결과 급성 거부반응이 의미 있게 증가하였다고 보고하였으며, 미국의 다기관에서 시행한 전향적인 연구에서는 급성 거부반응의 증가로 연구를 중단하였다고 보고하였다(26). 그러므로 steroid의 적절한 용량의 감소와 중단의 선택 및 시기에 대한 연구가 더 필요하며 신중한 임상적 선택이 더욱 필요하다고 하겠다.

또 다른 연구로 1,645명의 신장이식환자를 대상으로 1년간 시행한 표준용량의 cyclosporine 및 감량된 용량의 cyclosporine, 감량된 용량의 tacrolimus 와 sirolimus를 사용하여 무작위 전향적 연구에서 감량된 용량의 tacrolimus 그룹이 신장기능의 보존, 이식신장의 생존, 급성 거부반응에 있어서 유리하다는 결론을 얻었다(12). 본 연구도 이와 유사하게 감량된 용량의 tacrolimus를 사용할 경우 급성 거부반응의 감소 및 설사와 기회감염 면에서 의미 있게 감소되는 것으로 나타났다.

신장이식에서 tacrolimus와 cyclosporine의 부작용을 비교한 Pirsch 등(22)의 연구에 의하면 신독성, 위장관 장애, 신경 독성 등의 빈도는 양 그룹에서 비슷하였고, 고콜레스테롤혈증, 다모증, 치은염, 치은 증식 등은 cyclosporine 그룹에서, 수치 진전, 감각이상, 이식 후 당뇨병은 tacrolimus 그룹에서 빈도가 높다고 하였다. 유럽의 다기관 공동 연구 그룹의 성적도 Pirsch 등의 성적과 비슷하였으나 tacrolimus 그룹에서 고칼륨혈증의 빈도가 더 높았고, 고혈압은 cyclosporine 그룹에서 더 높다고 하였다(20) 본 연구에서는 설사의 경우 10.9%와 9.8%로 cyclosporine 그룹에서 tacrolimus 그룹의 9.5%와 9.0%보다 다소 높았으며, 이식 후 당뇨병의 경우 표준용량의 tacrolimus 그룹의 경우는 cyclosporine 그룹보다 높았으

나 감량된 tacrolimus 그룹의 경우 더 낮아 위의 연구와 약간 상반되는 결과를 도출하였으며, 감량된 용량의 tacrolimus를 투약한 경우 이식 후 당뇨병이 감소된 결과를 고찰하여 볼 때, tacrolimus 용량이 감소될수록 이식 후 당뇨병의 빈도 또한 줄어든 것으로 사료된다.

이식 후 기회감염 특히 바이러스 감염증의 발생빈도는 cyclosporine 그룹의 경우 23.3%와 23.5%로 tacrolimus 그룹의 16.7%와 16.2%에 비해 유의하게 높았다. 이는 유럽의 다기관 공동연구 그룹(20)의 성적 26.9% 및 26.7%, 그리고 Pirsch 등(22)의 19.3% 및 19.6%에 비하면 상반된 결과로, 용량 감량 특히 cytomegalovirus에 대한 기회감염에 대하여 tacrolimus의 용량 감량이 유리한 결과를 가져 오는 것으로 사료되며, 잘 계획된 전향적 연구가 더 필요하다고 사료된다.

유도 약제가 있는 경우, 급성 거부반응이 1년 이내에 의미 있게 증가하지 않으며(27), 이전 술 후 유도 약제가 사용되었던 경우 12개월 이후 및 지속적으로 mycophenolate 기반의 약제를 사용한 경우 steroid의 완전 중단을 하여도 급성 거부반응이 새로 생기지 않으며, 이식신장의 기능에 무해한 것으로 증명한 연구가 발표되고 있다(28, 29). 그러므로 calcineurin 억제제에 대한 감량 시도와 유도 약제 그리고 mycophenolate 기반의 면역억제가 성공적인 이식신장의 유지에 필수적이라 할 수 있다(30-32). 추가적으로 유도 약제 및 mycophenolate mofetil에 대한 steroid의 현재의 표준용량보다 추가 감량에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 생각한다.

결국, 신장이식환자를 대상으로 한 본 연구에서 basiliximab 유도과 감량된 용량의 cyclosporine 또는 basiliximab 유도 없이 표준용량의 cyclosporine을 사용한 것에 비해 감량된 용량의 tacrolimus, basiliximab 유도, mycophenolate mofetil, corticosteroid의 처방이 적절한 면역억제를 유지하며, 신장기능을 유지하고, 급성 거부반응을 덜 일으키는데 공헌한다 하겠다.

또한, 감량된 용량의 tacrolimus 처방은 표준용량의 cyclosporine보다 이식신장 생존에 더 유리하다고 생각한다.

## 결론

1995년 1월부터 2009년 12월까지 1차 면역억제제로 cyclosporine과 tacrolimus를 사용하여 신장이식을 받았던 299명을 대상으로 그 효과과 부작용을 후향적으로 서로 비교하였다. 1년 이식신장 생존율은 네 그룹간에 유의한 차이가 없었다. 급성 거부반응의 빈도는 cyclosporine의 경우 표준용량은 29.6%, 감량된 용량은 19.8%, tacrolimus의 경우

표준용량은 23.8%, 감량된 용량은 14.3%로 tacrolimus 그룹 특히 감량된 용량에서 의미 있게 낮았다. 부작용으로는 감량된 tacrolimus 그룹에서 이식 후 당뇨, 설사, 기회감염, 특히 cytomegalovirus 감염에서 의미 있게 낮았다.

이상의 성적으로 cyclosporine에 비하여 tacrolimus가 특히, 감량된 용량인 것이 이식신장의 생존율과 부작용에 더 나은 역할을 하였으며, basiliximab과 같은 유도 억제 및 mycophenolate mofetil을 같이 사용하였을 때 더 나은 역할을 수행한다 할 수 있다.

## REFERENCES

- 1) 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.
- 2) Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23:465-76.
- 3) Curtis JJ. Hypertensinogenic mechanism of the calcineurin inhibitors. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:377-80.
- 4) Curtis JJ. Hypertension following of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994;23:471-5.
- 5) Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid transplantation. *Transplantation* 1997;63:331-8.
- 6) Luke RG. Mechanism of cyclosporine-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1991;4:468-71.
- 7) Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78:557-65.
- 8) 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.
- 9) Margreiter R; European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359:741-6.
- 10) Sperschneider H; European Renal Transplantation Study Group. A large, multicentre trial to compare the efficacy and safety of tacrolimus with cyclosporine microemulsion following renal transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1279-81.
- 11) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- 12) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al.; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
- 13) Baboolal K, Jones GA, Janezic A, Griffiths DR, Jurewicz WA. Molecular and structural consequences of early renal allograft injury. *Kidney Int* 2002;61:686-96.
- 14) Mohamed MA, Robertson H, Booth TA, Balupuri S, Kirby JA, Talbot D. TGF-beta expression in renal transplant biopsies: a comparative study between cyclosporine A and tacrolimus. *Transplantation* 2000;69:1002-5.
- 15) Gotti E, Perico N, Perna A, Gaspari F, Cattaneo D, Caruso R, et al. Renal transplantation: can we reduce calcineurin inhibitor/stop steroids? Evidence based on protocol biopsy findings. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:755-66.
- 16) Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE, et al. Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 1993;55:993-5.
- 17) Matas A. Chronic rejection in renal transplant recipients: risk factors and correlates. *Clin Transplant* 1994;8:332-5.
- 18) Kim HC, Suk J, Park SB, Kim HT, Cho WH, Park CH, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *J Korean Soc Transplant* 1997;11:49-54. (김현철, 석 준, 박성배, 김형태, 조원현, 박철희, 등. 신장이식환자에서 만성거부반응의 위험인자. *대한이식학회지* 1997;11:49-54.)
- 19) Ferguson R. Acute rejection episodes: best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Clin Transplant* 1994;8:328-31.
- 20) Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997;64:436-43.
- 21) Gjertson DW, Cecka JM, Terasaki PI. The relative effects of FK506 and cyclosporine on short-and long-term kidney graft survival. *Transplantation* 1995;60:1384-8.
- 22) 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.
- 23) Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta analysis of randomized trials. *BMJ* 1999;318:1104-7.
- 24) Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, et al.; CARMEN Study Group. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:807-14.
- 25) Hricik DE, O'Toole MA, Schulak JA, Herson J. Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1300-5.
- 26) Ahsan N, Hricik D, Matas A, Rose S, Tomlanovich S, Wilkinson A, et al. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil - a prospective randomized study. Steroid Withdrawal Study Group. *Transplantation* 1999;68:1865-74.
- 27) Birkeland SA. Steroid-free immunosuppression in renal

- transplantation: a long-term follow-up of 100 consecutive patients. *Transplantation* 2001;71:1089-90.
- 28) Matas AJ, Ramcharan T, Paraskevas S, Gillingham KJ, Dunn DL, Gruessner RW, et al. Rapid discontinuation of steroids in living donor kidney transplantation: a pilot study. *Am J Transplant* 2001;1:278-83.
- 29) Kaufman DB, Leventhal JR, Koffron AJ, Gallon LG, Parker MA, Fryer JP, et al. A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas- kidney transplantation: comparison of two maintenance immunosuppression protocols: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/silormimus. *Transplantation* 2002;73:169-77.
- 30) Tran HT, Acharya MK, McKay DB, Sayegh MH, Carpenter CB, Auchincloss H JR, et al. Avoidance of cyclosporine in renal transplantation: effects of daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1903-9.
- 31) Vincenti F, Ramos E, Brattstorm C, Cho S, Ekberg H, Grinyo J, et al. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 2001;71:1282-7.
- 32) Donati D, Ambrosini A, Marconi A, Mazzola E. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppressive regimen for marginal donors/recipients of kidney transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:1678-80.
-