J Korean Soc Transplant | 2010;24:93-100 | DOI: 10.4285/jkstn.2010.24.2.93

Original Article

# Calcineurin Inhibitor와 Mycophenolate Mofetil의 병용요법이 간이식 이후 후기거부반응을 줄일 수 있는가?

울산대학교 의과대학 서울아산병원 간담도 및 간이식외과[1], 인제대학교 의과대학 해운대백병원 외과[2]

**김관우[2] · 이승규[1] · 황 신[1] · 김기훈[1] · 안철수[1] · 문덕복[1] · 하태용[1] · 송기원[1]**
**정동환[1] · 최남규[1] · 박정익[2] · 박길춘[1] · 유영동[1] · 박평재[1] · 최영일[1]**

# Does Calcineurin Inhibitor Plus Mycophenolate Mofetil Combination Therapy Decrease the Risk of Late Acute Rejection after Liver Transplantation?

**Kwan-Woo Kim, M.D.[2], Sung-Gyu Lee, M.D.[1], Shin Hwang, M.D.[1], Ki-Hun Kim, M.D.[1], Chul-Soo Ahn, M.D.[1], Deok-Bog Moon, M.D.[1], Tae-Yong Ha, M.D.[1], Gi-Won Song, M.D.[1], Dong-Hwan Jung, M.D.[1], Nam-Kyu Choi, M.D.[1], Jeong-Ik Park, M.D.[2], Gil-Chun Park, M.D.[1], Young-Dong Yu, M.D.[1], Pyung-Jae Park, M.D.[1] and Young-Il Choi, M.D.[1]**

Division of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation , Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine[1], Seoul, Department of Surgery, Haeundae Paik Hospital, Inje University of College of Medicine[2], Busan, Korea

**Background:** With advances in immunosuppression, graft and patient survival rates have increased significantly, but acute cellular rejection remains an important problem following liver transplantation (LT), and late acute rejection (LAR) occurs in a small percentage of recipients. Some risk factors for LAR have been identified, yet the cause of LAR has not been completely investigated. The efficacy of mycophenolate mofetil (MMF) administered in combination with calcineurin inhibitor (CNI) for reduction of LAR has been demonstrated.

**Methods:** Between January 2006 and August 2007, adult LT recipients (n=309) were enrolled in this study. Biopsy-proven acute rejection that occurred >6 months after LT was defined as LAR. The immunosuppression regimens, CNI or CNI plus MMF, were used continuously for at least 6 months after LT. The mean follow-up period was 34.8 months (range, 25~46 months).

**Results:** LAR occurred in 17 cases (5.5%). The incidence of LAR in the CNI (n=138) or CNI plus MMF groups (n=171) was 8.6% (n=12) and 2.9% (n=5), respectively ($P$=0.015). Multivariate Cox regression confirmed that CNI plus MMF versus CNI therapy is associated with a decreased risk of LAR (relative risk, 0.33; $P$=0.04).

**Conclusions:** The incidence of LAR in the CNI plus MMF group was significantly lower than the CNI group. Thus, continuous use of CNI plus MMF may represent a better immunosuppression regimen to decrease the rate of LAR in LT recipients.

**Key Words:** Calcineurin inhibitor, Mycophenolate mofetil, Late acute rejection, Liver transplantation
**중심 단어:** 칼시뉴린 억제제, Mycophenolate mofetil, 후기 급성거부반응, 간이식

## 서 론

면역억제제의 발달로 이식편 및 환자의 생존율이 과거에 비해 많이 향상되었지만, 거부반응이 이식편과 수혜자의 생존율을 감소시키는 밀접한 연관이 있어 여전히 간이식 이후 중요한 문제로 남아 있다.

대부분의 초기 급성거부반응(early acute rejection)은 이식 이후 수개월 내에 발생하고, 거부반응 치료에 반응을 잘하며, 임상적으로 중요한 합병증의 발생 빈도 역시 낮다(1). 하지만 급성거부반응에 비해 후기 급성거부반응(late acute rejection)은 중요한 합병증의 발생빈도가 상대적으로 높으며, 환자의 장기 예후에도 나쁜 영향을 미친다(2,3).

후기 급성거부반응의 몇 가지 위험 요소(간의 원인 질

책임저자 : 이승규, 서울시 송파구 풍납2동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 간담도 및 간이식외과, 138-736
Tel: 02-3010-3485, Fax: 02-474-9027
E-mail: sglee2@amc.seoul.kr

접수일 : 2010년 1월 20일, 심사일 : 2010년 2월 29일
게재승인일 : 2010년 4월 8일

환, 환자의 불 순응도, 부적절한 치료용량)가 알려져 있으나, 그것의 원인과 위험요소가 완전히 알려지지 않았다. 특히 면역억제제의 선택 및 사용방법에 따른 후기 급성거부반응의 영향에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

Calcineurin inhibitor (CNI)와 mycophenolate mofetil (MMF) 병용요법이 초기 급성거부반응을 줄이는데 도움이 되고, 뿐만 아니라 CNI＋MMF＋스테로이드의 병합요법이 CNI＋스테로이드의 병합용법보다 초기 급성거부반응의 발생률이 낮다는 보고가 있다(4-6).

또한, CNI＋MMF＋스테로이드의 병합요법이 후기 급성거부반응을 줄일 뿐만 아니라 환자의 장기 생존에도 효과가 있음을 보고 했다(7,8).

이러한 후기 급성거부반응에 대한 몇몇 연구들이 있었지만, 대부분의 연구에서 관찰기간이 너무 길어 그 기간 동안 면역억제제 사용의 변천에 대한 고려가 없었고, 또한 다기관 연구를 통한 결과 도출로 각 기관별 면역억제제 사용 원칙이 고려되지 않았다는 점과, 관찰기관 동안의 면역억제제 농도에 대한 고려가 없었고, 대부분이 뇌사자 간이식에 대한 결과였다.

따라서 본 센터에서는 2006년 1월부터 2007년 8월까지 간이식 환자를 대상으로 면역억제제의 사용 원칙 및 목표 용량의 변화가 적은 기간 동안 면역억제제 사용군별(CNI군, CNI＋MMF군) 후기 급성거부반응에 미치는 요인에 대해 분석하였다.

## 대상 및 방법

서울아산병원에서 2006년 1월부터 2007년 8월까지 총 402명의 환자에서 간이식을 시행하였다. 이 중 술 후 6개월 이내에 사망한 환자, 소아 환자, 두 개의 이식편을 이용한 환자, 재이식 환자(거부반응에 의한 이식편 소실로 재이식을 받은 환자는 포함) 및 CNI 또는 CNI＋MMF군으로 분류하기 어려운 93명의 환자는 제외하였다.

총309명의 환자를 대상으로 후향적 조사를 시행하였다.

환자의 분류는 CNI 및 CNI＋MMF군으로 분류를 하였고, 분류 방식은 퇴원 당시의 면역억제제가 CNI이면서 6개월 이후까지 지속적으로 같은 면역억제제를 사용한 환자를 CNI군으로, 퇴원 당시 면역억제제가 CNI＋MMF이면서 6개월 이후까지 지속적으로 사용하였거나, 퇴원 후 6개월 이전에 MMF가 추가되어 6개월 이상 지속적으로 MMF를 사용한 군을 CNI＋MMF군으로 분류하였다.

상기 기준에 해당하지 않는 환자는 본 연구에서 제외하였다.

후기 급성거부반응은 이식 후 6개월 이후에 발생한 급성거부반응으로 정의를 하였고, 조직학적으로 증명된 환자만을 포함시키고, 임상적으로 진단된 환자는 제외하였다.

**Table 1.** Target trough levels of calcineurin inhibitors of our center

| Postoperative time (months) | Tacrolimus (ng/mL) | Cyclosporine (ug/mL) |
|---|---|---|
| 1 | 15～16 | 150～180 |
| 6 | 9～11 | 100～120 |
| 12 | 6～8 | 80～100 |

임상지표로 수혜자 및 기증자의 성별 및 나이, 간질환의 원인, 생체 및 뇌사자 이식의 여부, 수혜자의 model for end stage liver disease (MELD), United Network for Organ Sharing (UNOS) status, 술 후 graft-recipient weight ratio (GRWR), 및 후기 급성거부반응이 있었던 환자의 합병증을 조사하였다.

면역억제제의 농도를 각 1, 6, 12개월로 분류하여 조사하였으며, 본 기관의 시기별 목표 농도는 Table 1과 같다.

면역억제제는 tacrolimus (FK) 또는 cyclosporine (CSA)을 사용하였고, 술 전 신장상태 및 술 후 크레아티닌(creatinine)의 상승 및 신장 기능에 장애소견이 보이거나 혈당조절이 잘되지 않는 환자 및 CNI 농도가 충분하지 않는 경우에 있어 MMF를 추가하였다.

MMF는 환자의 체중 고려하여 250～750 mg을 하루에 2번 추가하였으며, 임상양상 및 면역억제제 농도, 신장의 기능, 백혈구 수치, MMF의 부작용 등을 고려하여 용량을 증감하였다.

스테로이드는 퇴원 후 3개월 이내에 끊는 것을 원칙으로 하고 있으며, 일부 환자에서 적은 용량의 스테로이드가 경구 복용으로 유지되었지만, 대부분 술 후 6개월 이내에 사용을 종료하였다.

통계학적 분석은 SPSS ver.12.0 for windows (SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하여 처리하였다.

Late acute rejection (LAR)-free survival rate는 Kaplan-Meier 방법을 이용하였고, 차이는 log rank test로 비교하였다. 임상특성에 대한 비교분석은 chi-square test 또는 Fisher's exact test, t-test를 사용하였고, 후기 급성거부반응에 대한 단변량 분석은 Cox's proportional hazard model을 이용하였다. 유의수준은 $P<0.05$인 경우를 의미 있는 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1) 환자군의 분석

수혜자 중 남자는 214명, 여자는 95명, 평균나이는 48.7

세(범위, 18～69), 기증자 평균나이는 28세(범위, 9～59)이었다. 평균관찰기간은 34.86개월(범위, 25～46)이었다. 성인 생체 간이식은 288예(93.2%), 뇌사자 간이식은 21예(6.8%)이었다.

평균 MELD 점수는 18.4 (범위, 6～40), 평균 GRWR은 1.1 (범위, 0.5～2.1)이었다.

CNI군이 138명(44.7%)이었고 그 중 FK 사용자는 109명, CSA 사용자는 26명이었다. CNI＋MMF군은 171명(55.3%)이었고, 그 중 FK＋MMF 사용자는 141명, CSA＋MMF 사용자는 30명이었다.

두 군 간에 입원을 요하는 기회감염의 발생률은 각 5.7%, 4.0%로 의미있는 차이는 없었다($P$≒0.59) (Table 2).

원인질환으로 B형 간염환자가 253명(81.7%)으로 가장 많았고, 후기 급성거부반응 환자 중에서 B형 간염환자가 13명(76.4%)으로 가장 많았다(Fig. 1).

### 2) 후기 급성거부반응에 영향을 미치는 요인의 분석

초기 급성거부반응은 8명(2.58%)으로 FK 사용자 4명, CSA 사용자 1명, FK＋MMF 사용자 3명이었다. 초기 급성거부반응의 발생에 따른 면역억제제 사용군 간의 의미있는 차이는 없었다. 1명의 환자가 6개월 이전에 2번의 초기 급성거부반응을 보였으나 이후 더 이상의 거부반응은 나타나지 않았고, 초기 급성거부반응 환자 중 후기 급성거부반응이 관찰된 환자는 없었다.

후기 급성거부반응은 17명(5.5%)에서 관찰되었으며, 평균 발생시간은 14.35개월(범위, 6～32), 그 중 11명(64.7%)의 환자가 1년 이후에 발생하였다.

후기 급성거부반응군과 그렇지 않은 군 사이에 1, 6, 12개월 평균 CNI 농도는 본 기간의 시기별 목표 농도와 비슷한 수치를 보였지만, 두 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다(Table 3).

거부반응이 일어나지 않은 환자 군에서 FK 사용군과 FK＋MMF 사용군 사이에 1, 6, 12개월 FK 평균농도는 1, 6개월 에서 FK＋MMF 사용군에서 FK 농도가 낮게 나왔고, 1개월($P$≒0.04), 6개월($P$≒0.02)로 두 군 사이에 의미있는 차이를 보였다(Table 4).

하지만 CSA 및 CSA＋MMF 사용군에서는 의미 있는 차이를 볼 수 없었다.

**Table 2.** Baseline clinical characteristics

| Variable | | CNI (n) | CNI＋MMF (n) | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| Recipient age | ＜50 | 71 | 95 | 0.493 |
| | ≥50 | 67 | 76 | |
| Cause of liver disease | viral | 122 | 139 | 0.114 |
| | non-viral | 16 | 32 | |
| Donor age | ＜30 | 89 | 114 | 0.714 |
| | ≥30 | 47 | 54 | |
| Recipient sex | F | 44 | 51 | 0.711 |
| | M | 94 | 120 | |
| Donor sex | F | 43 | 57 | 0.715 |
| | M | 95 | 114 | |
| Donor type | deceased | 8 | 13 | 0.651 |
| | living | 130 | 158 | |
| MELD | ＜10 | 31 | 28 | 0.21 |
| | 11～20 | 81 | 68 | |
| | ≥21 | 32 | 69 | |
| UNOS | 1 | 3 | 13 | 0.17 |
| | 2a | 13 | 32 | |
| | 2b | 15 | 27 | |
| | 3 | 105 | 101 | |
| GRWR | ＜0.8 | 51 | 20 | 0.15 |
| | 0.8～0.99 | 34 | 38 | |
| | ≥1.0 | 65 | 101 | |
| Infection | No | 130 | 164 | 0.59 |
| | Yes | 8 | 7 | |

Abbreviations: CNI, calcineurin inhibitor; MMF, mycophenolate mofetil; MELD, model for end stage liver disease; UNOS, United Network for Organ Sharing; GRWR, graft-recipient weight ratio.

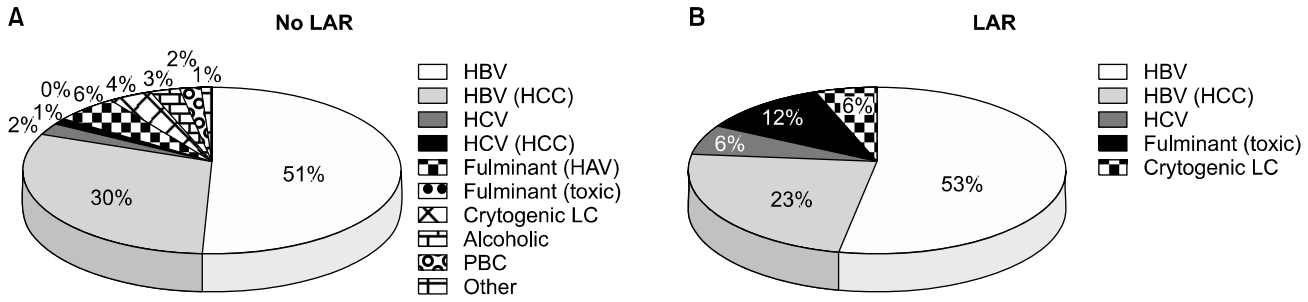


**Fig. 1.** Etiology of liver disease. (A) Patients without late acute rejection (LAR). (B) Patients with LAR.
Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; LC, liver cirrhosis; PBC, primary biliary cirrhosis.

**Table 3.** Immunosuppression levels at the time of 1, 6, 12 months follow-ups after liver transplantation

| IS group | | Months | No LAR | LAR | *P* |
|---|---|---|---|---|---|
| CNI | FK (ng/mL) | 1 | 18.2 | 18 | 0.91 |
| | (mean) | 6 | 9.3 | 11.8 | 0.02 |
| | | 12 | 7.6 | 11.4 | 0.01 |
| | CSA (ug/mL) | 1 | 143 | 186 | 0.4 |
| | (mean) | 6 | 97 | 165 | 0.89 |
| | | 12 | 91 | 125 | 0.2 |
| CNI＋MMF | FK/MMF (ug/mL) | 1 | 14.9/0.8 | 15.2/0.9 | 0.74 |
| | (mean) | 6 | 7.9/1.4 | 4.3/1.7 | 0.41 |
| | | 12 | 7.1/1.2 | 4.4/0.4 | 0.41 |
| | CSA/MMF (ug/mL) | 1 | 186/1 | 189/0.8 | 0.98 |
| | (mean) | 6 | 105/0.8 | 88/2.8 | 0.57 |
| | | 12 | 94/1 | 65/2.7 | 0.45 |

Abbreviations: IS, Immunosuppression; LAR, late acute rejection; CNI, calcineurin inhibitor; FK, Tacrolimus; CSA, Cyclosporin; MMF, mycophenolate mofetil.

**Table 4.** Comparison of CNI trough level in No late acute rejection group

| | Months | No LAR | | *P* |
|---|---|---|---|---|
| | | CNI | CNI＋MMF | |
| FK (ng/mL) | 1 | 18.2 | 14.9 | 0.04 |
| (mean) | 6 | 9.3 | 7.9 | 0.02 |
| | 12 | 7.6 | 7.1 | 0.65 |
| CSA (ug/mL) | 1 | 143 | 186 | 0.36 |
| (mean) | 6 | 97 | 105 | 0.69 |
| | 12 | 91 | 94 | 0.88 |

Abbreviations: LAR, late acute rejection; CNI, calcineurin inhibitor; MMF, mycophenolate mofetil; FK, Tacrolimus; CSA, Cyclosporin.

후기 급성거부반응에 영향을 미치는 요인들에 대한 단변량 분석에서 유일하게 의미 있는 요소는 CNI＋MMF 군이었다 (Hazard ratio, 0.33; range, 0.11～0.96; *P*=0.04) (Table 5).

LAR-free survival(CNI군과 CNI＋MMF군)은 Fig. 2의 (A)에 표시하였다(log-rank test; *P*=0.042). 가장 많은 B형 감염 환자군으로 재분류 후 면역억제제 두 군 간에 LAR-free survival 역시 같은 결과를 볼 수 있었고(*P*=0.04), CSA를 제외한 FK 단독 사용군 및 FK＋MMF 사용군으로 분류 후 결과도 마찬가지였다(*P*=0.04).

### 3) 후기 급성거부반응의 합병증 및 예후에 대한 분석

초기 급성거부반응 환자 중 1명에서 75일째 거부반응이 일어났고 술 후 7개월에 재이식을 받았다.

후기 급성거부반응 환자 중 1명에서 12개월에 후기 급성거부반응을 보였고, 13개월째 조직학적 만성거부반응을 진단받았으며, 이후 치료과정에서 치명적인 폐렴이 발생하여 술 후 15개월째 사망하였다.

후기 급성거부반응 환자 중 2명에서 관찰기간 동안 2번의 후기 급성거부반응이 진단되었으며, 이 중 1명은 관찰기간 동안 더 이상의 거부반응은 나타나지 않았지만, 1명은 2번의 후기 급성거부반응 진단 후, 치료과정에서 원인 미상의 폐혈증으로 사망하였다.

후기 급성거부반응 환자 중 담도 협착으로 치료 중, 거부반응이 발생한 환자가 17명 중 3명(17.6%)이었다.

1명에서 B형 간염의 재발, 다른 1명에서 간암의 재발로 치료 중 후기 급성거부반응이 발생했으며, 2명의 환자는 폐렴의 치료 후, 후기 급성거부반응이 발생하였다.

후기 급성거부반응 환자 중 1명에서 거부반응 치료 중 폐결핵이 발생했으나 성공적으로 치료되었다.

후기 급성거부반응 환자 중 3명의 환자가 사망했으며, 이 중 2명은 거부반응 치료 중 치명적 폐혈증에 의해 사망했으며, 1명은 간암의 재발로 사망하였다(Table 6).

CNI 사용군과 CNI＋MMF 사용군의 사망환자는 각 138명 중 5명, 171명 중 7명으로 Kaplan-Meier (log-rank test; *P*=0.79) 통계 분석에서 의미 있는 차이는 없었다. 하지만 후기 급성거부반응이 없었던 군과 있었던 군의 사망환자는 각 292명 중 9명, 17명 중 3명으로 Kaplan-Meier (log-rank test; *P*=0.0023) 통계 분석에서 의미 있는 차이를 보였다(Fig. 2).

사망환자를 제외한 나머지 후기 급성거부반응 환자는

**Table 5.** Relative risk of LAR-free survival with Cox proportional hazard model (Univariate analyses of demographic characteristics)

| Variable | | No LAR (n) | LAR (n) | HR | HR95%CI | *P* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| IS group | CNI | 126 | 12 | 0.33 | 0.11～0.96 | 0.04 |
| | CNI＋MMF | 166 | 5 | | | |
| Recipient age | ＜50 | 156 | 10 | 0.81 | 0.30～2.13 | 0.67 |
| | ≥50 | 136 | 7 | | | |
| Cause of disease | Viral | 247 | 14 | 1.19 | 0.34～4.14 | 0.78 |
| | Non-viral | 45 | 3 | | | |
| Donor age | ＜30 | 192 | 11 | 1.07 | 0.39～2.91 | 0.88 |
| | ≥30 | 95 | 6 | | | |
| Recipient sex | F | 87 | 8 | 2.04 | 0.79～5.31 | 0.13 |
| | M | 205 | 9 | | | |
| Donor sex | F | 95 | 5 | 0.87 | 0.30～2.48 | 0.81 |
| | M | 197 | 12 | | | |
| Donor | Deceased | 19 | 2 | 0.5 | 0.11～2.21 | 0.36 |
| | Living | 273 | 15 | | | |
| MELD | ＜10 | 61 | 3 | 1.74 | 0.76～3.99 | 0.18 |
| | 11～20 | 152 | 8 | | | |
| | ≥21 | 79 | 6 | | | |
| UNOS | 1 | 20 | 1 | 0.83 | 0.51～1.35 | 0.45 |
| | 2a | 60 | 2 | | | |
| | 2b | 50 | 5 | | | |
| | 3 | 162 | 8 | | | |
| GRWR | ＜0.8 | 61 | 5 | 1.19 | 0.34～4.14 | 0.78 |
| | 0.8～0.99 | 64 | 3 | | | |
| | ≥1.0 | 165 | 7 | | | |
| Infection | No | 281 | 15 | 3.21 | 0.73～14.1 | 0.12 |
| | Yes | 11 | 2 | | | |

Abbreviations: LAR, late acute rejection; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; IS, Immunosuppression; CNI, calcineurin inhibitor; MMF, mycophenolate mofetil; MELD, model for end stage liver disease; UNOS, United Network for Organ Sharing; GRWR, graft-recipient weight ratio.

**Table 6.** Complication before and after late acute rejection

| Complication (n) before LAR | Complication (n) after LAR |
|---|---|
| Bile duct problem (3) | Bile duct problem (3) |
| HCC recurrence (1) | Chronic rejection (1) → death (1) |
| HBV recurrence (1) | Sepsis (2) → death (2) |
| Pneumonia (2) | |

Abbreviations: LAR, late acute rejection; HCC, hepatocellular carcinoma; HBV, hepatitis B virus.

모두 스테로이드 사용(recycling or pulse therapy)에 의해 성공적으로 치료되었다.

## 고 찰

후기 급성거부반응을 줄이는 것은 환자의 정신적 스트레스 및 조직검사의 필요성, 잠재적 입원의 가능성, 지속적 간기능의 감시, 고용량의 면역억제제에 노출, 이식편 및 생존율에 나쁜 영향 등의 이유로 매우 중요하다(8).

하지만 지금까지 후기 급성거부반응의 발생에 영향을 미치는 요인 및 장기 예후에 대해 언급된 연구는 많지 않고 실제 그 원인에 대해 잘 알려져 있지 않다.

보고된 후기 급성거부반응의 발생률은 7～10%이다(2, 8-10).

본 연구에서는 5.5%에서 후기 급성거부반응이 관찰되었다. 이는 대부분의 연구가 장기간의 관찰기간을 가졌으나, 본 연구의 관찰기간은 최장 46개월이기 때문에 낮은 발생률을 보이고, 관찰기간이 더 길어진다면 발생률은 증가할 것으로 생각된다.

### 1) 후기 급성거부반응 발생에 영향을 미치는 요인

Florman 등(11)은 원인 질환별 후기 급성거부반응 발생

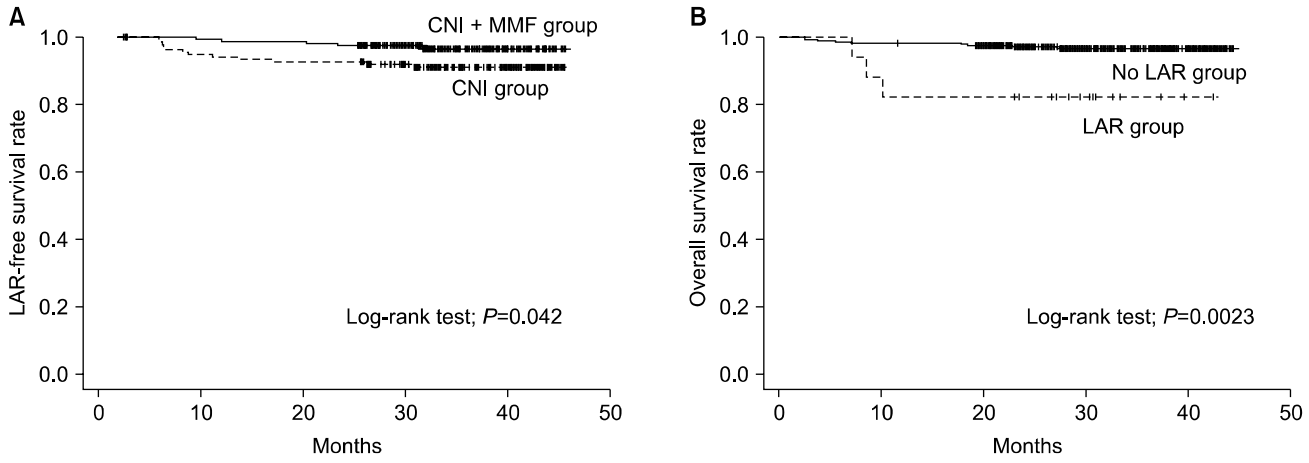


**Fig. 2.** Kaplan-Meier analysis. (A) LAR-free survival rate between CNI and CNI+MMF group (log-rank test; *P*=0.042). (B) Overall survival rate between LAR and No LAR group (log-rank test; *P*=0.0023).
Abbreviations: LAR, late acute rejection; CNI, calcineurin inhibitor; MMF, mycophenolate mofetil.

의 차이를 보고했으며, 원발성 담도경화증(primary biliary cirrhosis)환자에서 의미 있게 발생률이 높다고 하였다(12, 13).

하지만, 본 기간에서 원발성 담도경화증으로 간이식을 받은 환자 자체가 적었기 때문에 같은 결과를 볼 수 없었고, 또한 후기 급성거부반응이 발생한 군과 그렇지 않은 군 사이에 원인 질환별 발생의 차이는 볼 수 없었다(Fig. 1).

초기 급성거부반응이 후기 급성거부반응의 발생과 연관이 있다는 보고가 있는 반면, 없다는 보고도 있다(2,3, 8,14). 본 연구에서는 초기 급성거부반응 환자 중 후기 급성거부반응을 보인 환자는 없었으며, 이는 후자의 보고와 일치한다.

또 다른 요인으로 소아환자와 같이 성인환자에서 면역억제제 복용의 불 순응도 및 충분한 유지 용량에 미치지 못하는 면역억제제 농도가 연관이 있다고 보고하였다(9,15).

하지만 본 연구에서는 이것을 뒷받침하지 않았다. 물론 후기 급성거부반응을 진단하기 직전의 면역억제제 농도의 비교는 아니지만, 후기 급성거부반응군과 그렇지 않은 군 사이의 1, 6, 12개월 평균 면역억제제 농도는 의미 있는 차이가 없었으며, 오히려 후기 급성거부반응군에서 조금 높게 유지됨을 볼 수 있었다(Table 3). 이는 아마도 후기 급성거부반응을 치료하기 위해 목표 농도보다 높게 면역억제제를 유지했기 때문으로 설명할 수 있다.

한편으로, 후기 급성거부반응 발생 전 감염이나 바이러스 질환의 재발 및 담도합병증으로 이를 치료하기 위해 충분한 면역억제제 농도를 유지할 수 없는 경우, 후기 급성거부반응의 발생률은 높아질 수 있다(16).

본 연구에서도 통계학적 의미가 있는 결과는 아니지만, 3명의 환자가 담도 합병증으로 적절한 면역억제제 농도를 유지하지 못했고, 2명의 환자가 폐렴으로 면역억제제를 중단하는 기간이 발생했으며 그 이후 후기 급성거부반응이 발생했다.

Wiesner 등(8)은 대규모 후향적 연구를 통해 FK+스테로이드에 최소 6개월 이상 MMF의 병용요법이 의미 있게 후기 급성거부반응을 줄일 수 있다고 보고하였다.

이는 바이러스 질환, 뿐만 아니라 비 바이러스성 질환 모두에서 같은 결과를 볼 수 있었다. 상기 연구에서는 유지요법으로 스테로이드가 적은 용량으로 계속 사용되었다.

하지만 상기 연구에서는 몇 가지 제한점이 있었다.

장기간의 후향적 관찰로 인해 시기별 면역억제제 조합 및 유지 농도의 차이를 고려할 수 없었고, 또한 경험이 다른 다기관이 연구에 포함됨으로써 각 기관의 간이식 경험 및 면역억제제 사용의 원칙, 이식 후 거부반응의 관리 등이 단일하게 고려될 수 없었다.

본 연구에서도 FK와 최소 6개월 이상의 MMF 병용치료가 의미 있게 후기 급성거부반응을 줄일 수 있는 유일한 요소였다.

하지만 상기 연구와의 차이점은 본 기관에서는 스테로이드를 이식 후 3개월 이내에 끊는 것을 원칙으로 하고 있으며, 실제 연구에서도 일부를 제외한 대부분의 환자가 3개월 이내에 스테로이드를 중단하였다.

또한 다기관 연구가 아니며, 면역억제제의 사용 원칙 및 목표 농도가 일정한 시기를 관찰기간으로 정하였기 때문에 상기 연구의 잠재적 제한점을 극복할 수 있었다.

본 기관의 FK 목표 농도는 타기관에 비해 다소 높게

유지되는 편이고, FK+MMF군에서 FK 평균농도는 FK 단독 사용에 비해 약 2/3～1/2 정도 감량을 목표로 유지한다. 본 연구에서 FK 단독 사용군에서 FK 농도가 높음에도 불구하고 9명의 후기 급성거부반응 환자가 발생하였다. FK+MMF군에서 FK 농도가 높기는 하지만, FK 단독군에 비해 낮은 FK 농도를 유지하였고, 3명만이 후기 급성거부반응이 발생하였으며. 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.04$).

따라서 FK+MMF 사용군에서 FK 단독군에 비해 FK 농도가 낮으면서, 낮은 후기 급성거부반응을 보이는 것은 FK+MMF 병용요법의 이점으로 해석할 수 있을 것이다.

두 연구를 조합하면 FK와 MMF의 병용요법이 의미 있게 후기 급성거부반응을 줄일 수 있는 요법이라 할 수 있다.

더불어 본 기간에서는 면역억제제 유지요법으로 스테로이드를 이식 후 3개월 이내에 중단하기 때문에 스테로이드 장기 사용에 따른 당뇨, 고지혈증, 기회감염을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 그리고 여러 연구에서, CNI 사용에 따른 신 독성 및 당뇨 합병증을 MMF를 사용하여 CNI 농도를 줄이거나 대체함으로써 줄일 수 있음을 보고하였다(4,5,17-19).

본 기간에서도 MMF의 추가 원칙이 신 독성 및 혈당조절이 잘 되지 않는 경우, CNI 농도가 충분치 못한 경우 등에 사용하고 있으며, 실제 MMF를 FK와 병용한 군에서 의미 있게 이식 후 1, 6개월 FK 농도를 낮게 유지할 수 있어, MMF를 추가함으로써 FK 농도를 줄이고, 또한 FK가 가지는 부작용을 최소화할 수 있었다.

따라서 본 연구에서 CNI 사용군과 CNI+MMF 사용군 사이에 입원을 요하는 기회감염 및 생존율에 차이가 없어, CNI+MMF의 유지요법은 기회감염의 위험 및 생존율에 나쁜 영향을 미치지 않으면서 의미 있게 후기 급성거부반응을 줄일 수 있는 면역억제제 유지요법으로 제안할 수 있다. 후기 급성거부반응은 환자의 나쁜 생존율과 연관이 있다(7). 우리는 후기 급성거부반응이 발생한 군과 그렇지 않은 군 사이에 의미 있는 생존율 차이를 볼 수 있었다(Fig. 2).

본 연구에서 후기 급성거부반응 발생 이후 담도합병증의 지속 및 폐렴, 만성거부반응이 발생했으며, 이러한 합병증은 그것 자체로 나쁜 예후를 가지고 있어 후기 급성거부반응 환자들의 나쁜 예후는 이러한 합병증과의 조합에 의한 결과로 생각된다.

## 결 론

CNI+MMF 사용군에서 의미 있게 후기 급성거부반응이 적었다.

따라서 CNI+MMF의 지속적 사용이 CNI 단독 사용에 비해 기회감염의 빈도 및 생존율에 차이를 보이지 않으면서, 후기 거부반응을 줄일 수 있는 더 나은 요법으로 제안할 수 있으며, 또한 FK 단독요법에 비해 FK 농도를 의미 있게 줄일 수 있어 FK가 가지는 부작용을 최소화할 수 있을 것이다.

## REFERENCES


1) Demetris AJ, Ruppert K, Dvorchik I, Jain A, Minervini M, Nalesnik MA, et al. Real-time monitoring of acute liver-allograft rejection using the Banff schema. Transplantation 2002;74:1290-96.
2) Mor E, Gonwa TA, Husberg BS, Goldstein RM, Klintmalm GB. Late-onset acute rejection in orthotopic liver transplantation-associated risk factors and outcome. Transplantation 1992;54:821-4.
3) Ramji A, Yoshida EM, Bain VG, Kneteman NM, Scudamore CH, Ma MM, et al. Late acute rejection after liver transplantation: the Western Canada experience. Liver Transpl 2002;8:945-51.
4) Gavlik A, Demirbas A, Tsaroucha A, Webb MG, Nery JR, Khan MF, et al. Mycophenolate mofetil rescue therapy in liver transplant recipients: an extended follow-up. Transplant Proc 1997;29:2971-2.
5) Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation 1995;60:225-32.
6) Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. Liver Transpl 2001;7:442-50.
7) Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Lake JR. Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. Liver Transpl 2005;11:750-9.
8) Wiesner RH, Steffen BJ, David KM, Chu AH, Gordon RD, Lake JR. Mycophenolate mofetil use is associated with decreased risk of late acute rejection in adult liver transplant recipients. Am J Transplant 2006;6:1609-16.
9) Anand AC, Hubscher SG, Gunson BK, McMaster P, Neuberger JM. Timing, significance, and prognosis of late acute liver allograft rejection. Transplantation 1995;60:1098-103.
10) Cakaloglu Y, Devlin J, O'Grady J, Sutherland S, Portmann BC, Heaton N, et al. Importance of concomitant viral infection during late acute liver allograft rejection. Transplantation 1995;59:40-5.
11) Florman S, Schiano T, Kim L, Maman D, Levay A,

Gondolesi G, et al. The incidence and significance of late acute cellular rejection (>1,000 days) after liver transplantation. Clin Transplant 2004;18:152-5.
12) Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1999;30:1121-7.
13) Narumi S, Roberts JP, Emond JC, Lake J, Ascher NL. Liver transplantation for sclerosing cholangitis. Hepatology 1995;22:451-7.
14) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Keneko J, Matsui Y, Hasegawa K, et al. Late-onset acute rejection after living donor liver transplantation. World J Gastroenterol 2006;12:6674-7.
15) Soin AS, Rasmussen A, Jamieson NV, Watson CJ, Friend PJ, Wight DG, et al. CsA levels in the early posttransplant period-predictive of chronic rejection in liver transplantation? Transplantation 1995;59:1119-23.
16) Uemura T, Ikegami T, Sanchez EQ, Jennings LW, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Late acute rejection after liver transplantation impacts patient survival. Clin Transplant 2008;22:316-23.
17) Barkmann A, Nashan B, Schmidt HH, Böker KH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil. Transplantation 2000;69:1886-90.
18) Neau-Cransac M, Morel D, Bernard PH, Merville P, Revel P, Potaux L, et al. Renal failure after liver transplantation: outcome after calcineurin inhibitor withdrawal. Clin Transplant 2002;16:368-73.
19) Schlitt HJ, Barkmann A, Böker KH, Schmidt HH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. Lancet 2001;357:587-91.