

간이식 후 Tacrolimus 신독성을 최소화하기 위한 적정 농도에 관한 연구

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 외과학교실

서경지 · 나양원 · 남창우 · 박상준 · 조홍래

Optimal Level of Tacrolimus to Minimize Nephrotoxicity in Liver Transplantation

Kyoung Jee Seo, M.D., Yang Won Nah, M.D., Chang Woo Nam, M.D., Sang Jun Park, M.D. and Hong Rae Cho, M.D.

Department of Surgery, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Background: Calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity is the main cause of renal dysfunction after liver transplantation (LT). The aims of this study were to investigate the changes in kidney function after LT and to determine the optimal tacrolimus level in order to minimize nephrotoxicity at various time points after LT.

Methods: We enrolled 37 LT recipients with a preoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² and all received immunosuppression including tacrolimus. Renal function was assessed by eGFR. eGFR and tacrolimus level were estimated at 2 weeks, 1, 3, 6, and 12 months after LT. Multivariate regression analysis was applied for determination of mean tacrolimus level minimizing the decrease in eGFR at those time periods. Age, sex, presence of diabetes or hypertension, and use of Simulect were the covariates.

Results: Mean eGFR showed a decrease from 88 to 58 mL/min/1.73 m² by 3 months after LT. Thereafter, eGFR remained stationary until 1 year. By multivariate regression analysis, mean tacrolimus level minimizing the decrease in eGFR could be obtained. Decrease of eGFR was lower in 12 patients with a mean tacrolimus level below 7.96 ng/mL compared to 25 patients with a mean tacrolimus level above 7.96 ng/mL (0.29 mL/min/1.73 m² vs. 23.38 mL/min/1.73 m²; $P=0.008$).

Conclusions: Kidney function had declined by three months after LT. However, thereafter, it was stationary until 1 year. Renal dysfunction could be decelerated by optimizing tacrolimus level at various time points.

Key Words: Liver transplantation, Kidney function, Calcineurin inhibitors, Tacrolimus

중심 단어: 간이식, 면역억제제, 신기능 저하, 신독성, 타크로리무스

서 론

간이식 후 신손상 및 신기능 부전은 흔히 발생하는 합병증이며 이는 환자의 예후에 직접적인 영향을 미친다는 점에서 중요하다(1). 간이식 후 만성신부전의 발생 빈도는 문헌마다 보고의 차이는 있지만 상당히 높게 알려져 있으며 36,849명의 간이식 환자들을 대상으로 시행한 연구에서는 이식 후 1년 이내 8%, 5년에 18%, 이후 지속적으로 증가하여 술 후 10년째는 25%의 발생 빈도를 보고한 바 있다(2).

간이식 후 신기능 저하의 요인에 관한 많은 연구가 있고 이에 영향을 미치는 요인으로 술 전 신기능(간신중후군, 만성신기능부전)과 연령, 남성, 아시아 인종, C형 간염, 술 전 당뇨병의 유병, 고혈압, 수술 직후 급성신부전 등이 있으며(2) 특히 술 후 사용하는 면역억제제로 calcineurin inhibitor (CNI)가 중요한 요소 중 하나이다. 또 다른 연구에서는 간이식 후 말기신부전이 발생한 환자들의 신생검에서 CNI 신독성으로 인한 신병증이 가장 많은 비율을 차지하는 것으로 보고되었다(3,4). CNI를 사용하지 않은 면역억제요법은 좋은 이식 성적을 기대하기 힘들며 간이식 초기 급성 거부반응의 억제에 CNI의 사용은 필수적이라 할 수 있다(5,6).

면역억제제, CNI가 신기능 저하의 주요 원인이라면 CNI의 혈중농도를 가장 적정하게 유지하는 것이 중요하므로 이에 저자들은 이식편의 기능을 유지하면서 신기능 저하를 최소화 할 수 있는 CNI, tacrolimus의 혈중농도에

책임저자 : 나양원, 울산시 동구 전하동 290-3
울산대학교병원 외과, 682-714
Tel: 052-250-7109, Fax: 052-236-5417
E-mail: nahyw@naver.com

접수일 : 2013년 7월 31일, 심사일 : 2014년 2월 2일
게재승인일 : 2014년 2월 20일

관하여 알아보고자 한다.

대상 및 방법

2002년 3월부터 2012년 2월까지 울산대학교병원에서 뇌사자 간이식 10명, 생체 간이식 54명으로 총 간이식을 시행한 환자는 64명이었다. 이 중 cyclosporine을 사용한 환자 11명, 술 전 간신증후군에 이환된 환자 7명, 6개월 이내 사망한 환자 6명, 간장 신장 동시이식 3명을 제외하고 최소 1년 이상을 추적 관찰을 한 환자는 37명이었고 이들을 대상으로 후향적으로 연구하였다.

면역억제요법으로는 37명 모두 tacrolimus, mycophenolate mofetil, steroid의 3제 요법을 사용하였고 이 중 16명에서는 interleukin 2 receptor antibody (IL-2Rab; Simulect inj, Novartis AG, Seoul, Korea) 유도요법을 추가하였다. IL-2Rab는 제조사가 권유한 투여방법에 따라 이식편 재관류 직후와 이후 96시간째에 각각 1회씩 정주하였다. 스테로이드는 methylprednisolon을 사용하였는데 술 중에 10 mg/kg를 정맥 내 정주하고 급속히 감량하여 수술 6일째부터는 하루 10 mg을 경구 투여하였다. 모든 환자에서 스테로이드는 술 후 3~6개월 사이에 중단하였다. Mycophenolate mofetil는 환자의 체중에 따라 수술 직후부터 투여하기 시작하였는데 60 kg 미만이면 하루에 500 mg을 경구 투여하였고 60~80 kg이면 하루 1,000 mg, 80 kg을 넘으면 1,500 mg을 투여하였다. Mycophenolate mofetil는 혈중농도를 측정하지 않고 백혈구 감소증이나 위장장애와 같은 부작용의 발현 여부에 따라 용량을 조절하였는데 수술 3~4개월 이후부터는 체중에 관계없이 하루 500 mg을 투여하였다. Tacrolimus는 수술 종료 후 소변량이 1 mL/kg/hr정도가 유지된 이후부터 경구 투여를 시작하였는데 조사 환자 모두에서 수술 종료 12~24시간 경과시점부터 투여 가능하였다. 용량은 하루 0.03 mg/kg으로 시작하여 약물 투여 전 최저농도(trough level)을 기준으로 투여량을 조절하였다. 수술 1개월까지는 혈중농도 10 ng/mL을 기준으로 조절하였고 이후 6개월까지는 8 ng/mL, 이후 1년까지는 7 ng/mL을 기준으로 조절하였다.

신독성의 기준은 National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative guidelines을 참조하여 glomerular filtration rate (GFR)의 변화량으로 신장 기능의 감소를 추정하였으며(6) 각 환자에서 수술 직후, 술 후 1주, 2주, 1개월, 3개월, 6개월, 1년의 추정 사구체 여과율을 추적 관찰하여 신기능 변화의 정도를 조사하였다. 추정 사구체 여과율은 abbreviated mod-

ification of diet in renal disease (MDRD) equation을 사용하였다[estimated GFR=186×SCr^{-1.154}×age^{-0.203}(×0.742, if woman)]. Chronic kidney disease 다섯 단계 중 4단계인 severe한 GFR의 감소(GFR=15~29 mL/min/1.73 m²)와 5단계인 kidney failure (GFR<15 mL/min/1.73 m²)를 severe renal impairment (RI)로 보았고 이의 발생을 최소화하기 위한 약물농도를 구하고자 하였다(7,8).

간이식 후 해당 시점까지의 평균 tacrolimus 혈중농도를 구하여 사구체 여과율과의 상관관계를 조사하고 각 시점에서 신기능을 유지하기 위한 최적의 tacrolimus의 혈중농도를 구하기 위해 다변량분석을 시행하였다. 37명 환자 각각의 해당 시점까지 측정된 tacrolimus 평균값들의 중간값을 구하여 해당 값보다 높게 혈중농도를 유지할 경우의 사구체 여과율의 변화량과 낮게 혈중농도를 유지할 경우 사구체 여과율의 변화량을 구하고 비교하여 가장 사구체 여과율이 적게 감소하는 tacrolimus의 혈중농도를 찾아내었다.

다변량분석에서는 환자의 성별, 연령, 당뇨 및 고혈압 유무와 Simulect 사용 여부를 통제변수로 사용하였다. 각 시점에서 적정 tacrolimus 농도를 상회하는 군과 그렇지 않은 군에서의 거부반응의 빈도와 감염의 빈도를 조사하여 Fisher exact test로 검증하였다.

결 과

1) 대상 환자의 임상적 특징

대상 환자 37명의 평균 연령은 51.61±7.29세, 남자가 32명(86.4%)이었다. 간이식 전 당뇨의 유병률은 35.9%, 고혈압의 유병률은 16.2%였다. 수술 전 Child-Pugh class A에 속하는 환자는 4명, class B는 25명, class C는 8명이었다. 한 명의 환자에서 수술 후 발생한 급성 신손상으로 술 후 2일째 신 대체요법을 받았으며 입원기간 내에 신 대체요법을 종료하였다. 수술 후 급성 거부반응이 발생한 환자는 7명으로 18.4%였으며 모두 조직검사로 확진 후 steroid pulse therapy로 치료하였으며, 술 후 4명의 환자에서 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 감염이 발생하여 감염의 빈도는 10.8%였고 3명은 거대세포바이러스 혈증(CMV antigenemia), 1명은 거대세포바이러스 대장염(CMV colitis)이었고 모두 ganciclovir로 치료되었다. 그 외 임상적으로 유의한 균혈증이나 폐렴, 요로감염은 없었다.

2) 간이식 수술 후 신장기능의 변화

37명 대상 환자의 수술 전 평균 사구체 여과율은

88.72±27.80 (65~169) mL/min/1.73 m²이었고 수술 직후부터 점차 감소하여 수술 3개월째 사구체 여과율은 58.64±12.19 mL/min/1.73 m², 사구체 여과율의 변화량은 -30.08 mL/min/1.73 m²였다. 이후 1년째까지는 사구체 여과율은 더 이상 악화되지는 않지만 1년째 63.96 mL/min/1.73 m²로 사구체 여과율이 수술 전에 비해 24.76 mL/min/1.73 m² 감소하였다(Fig. 1).

3) 신독성을 최소화 하기 위한 적정 Tacrolimus의 농도

Tacrolimus의 신독성을 최소화하기 위한 tacrolimus의

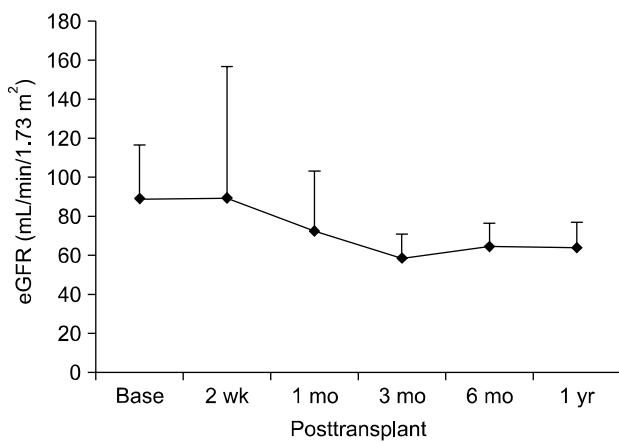
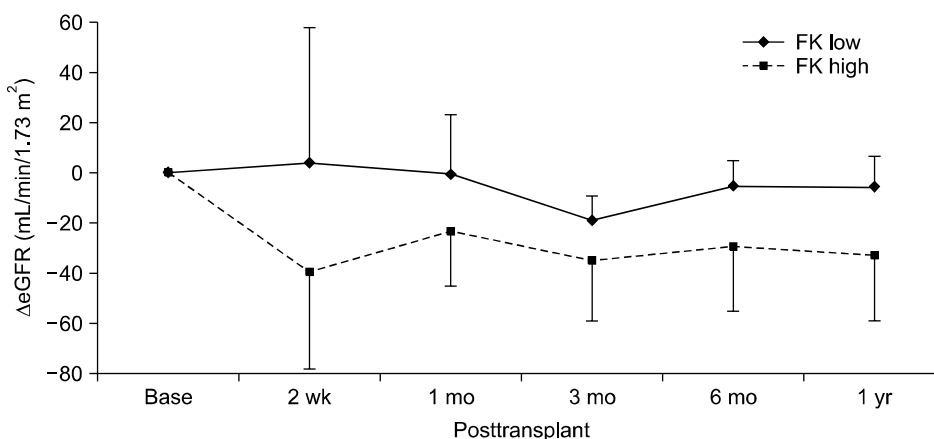


Fig. 1. Temporal changes of estimated glomerular filtration rate (eGFR) after liver transplantation.



	2 wk	1 mo	3 mo	6 mo	1 yr
FK cutoff level	11.36	7.96	8.17	7.75	7.44
Δ GFR					
FK low	4.02±53.95	-0.29±23.26	-18.94±9.78	-5.18±10.28	-5.36±12.25
FK high	-39.55±38.56	-23.38±21.82	-34.79±24.19	-29.18±25.53	-32.97±26.18
P-value	0.048	0.008	0.038	0.020	0.024

적정 혈중농도를 간이식 후 각 시점에서의 구간별 tacrolimus 혈중농도와 누적평균 tacrolimus 혈중농도를 구하여 다변량회귀분석을 통해 사구체 여과율과의 상관관계를 파악하였다(Fig. 2). 수술 1개월째에 tacrolimus농도가 7.96 ng/mL 이하로 유지된 12명의 환자에서는 사구체 여과율의 변화가 -0.29 mL/min/1.73 m²인 반면 7.96 ng/mL보다 높게 유지된 25명의 환자에서는 -23.38 mL/min/1.73 m²로 신기능이 급속히 악화된 결과를 보였다($P=0.008$). 이와 같은 방법으로 나온 결과는 1개월째 7.96 ng/mL, 3개월째 8.17 ng/mL, 6개월째 7.75 ng/mL, 1년째 7.44 ng/mL가 통계학적으로 가장 유의하였다($P=0.008$, $P=0.038$, $P=0.020$, $P=0.024$). 수술 후 3개월째 8.17 ng/mL, 6개월째 7.74 ng/mL, 1년째 7.44 ng/mL를 기준으로 하였을 때 이보다 낮은 값과 높은 값을 유지한 환자에서의 사구체 여과율의 변화치는 각각 3개월에 -18.94 mL/min/1.73 m² (11명) 대 -34.79 mL/min/1.73 m² (26명) ($P=0.038$), 6개월에 -5.18 mL/min/1.73 m² (7명) 대 -29.18 mL/min/1.73 m² (30명) ($P=0.020$), 1년 에 -5.36 mL/min/1.73 m² (8명) 대 -32.97 mL/min/1.73 m² (29명) ($P=0.024$)으로 나타났다.

이들 환자에서 급성 거부반응과 감염의 빈도를 살펴보면 각 구간에서 제시된 cutoff level 이하로 유지했을 때 급성 거부반응은 1개월째 1명에서 발생하였으며 3개월, 6개월, 1년에서는 발생하지 않았으나 통계학적 유의성은 없었다. 감염은 1개월, 3개월, 6개월, 1년에서 각각 제시된

Fig. 2. Cumulative tacrolimus level (mean) differentiation ΔeGFR most significantly P -value were calculated using multiple regression model controlling age and sex as covariates. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; FK, FK506 (Tacrolimus).

Table 1. Incidence of acute rejection and infection within post-transplant 1 month by blood trough level of tacrolimus

	Tacrolimus ^a		P-value
	Low level (n=12)	High level (n=25)	
Acute rejection	1 (2)	6 (16)	0.399
Infection	0	4 (10)	0.290

Data are presented as number (%).

^aTacrolimus level at 1 month (cutoff value=7.96).

cutoff level 이상 유지한 그룹에서 더 많이 발생하였으나 (각각 4, 3, 4, 4명) 통계학적 유의성은 없었다(Table 1).

고 찰

만성 신기능부전은 간이식 후 발생하는 가장 심각한 합병증 중의 하나로 적게는 2~3%, 많게는 10~30%까지 보고되고 있으며 이 중 투석이 필요한 환자는 약 10~18% 정도이며 이 군과 연관된 사망률은 약 39~90%로 매우 높은 것으로 알려져 있다(9-11). CNI의 신독성이 간이식 후 장기 생존자 군에서 발생하는 신기능 저하의 중요한 위험인자로 규명되어왔으며, 특히 간이식 후 첫 6개월 이내에 CNI에 노출되는 정도가 신부전의 중요한 위험인자라고 보고되고 있다(12,13).

1980년 초 calcineurine 억제제(CNI)가 개발되어 이식편의 생존율을 증가시키면서 현재까지 장기이식 분야에서 면역억제제의 근간을 이루고 있으며, 그 중 대표 약제인 cyclosporine 과 그 이후 개발된 tacrolimus는 1989년 처음으로 간이식에 사용된 이래 신장, 심장 등 장기이식에 널리 사용되고 있다(14,15).

Tacrolimus는 1984년 *Streptomyces tsukubaensis*의 대사에서 처음 분리된 macrolide계 항생물질로 그 작용기전은 세포내 단백 FKBP-12와 결합하여 calcineurin을 통한 IL-2 생성을 억제하고 T-림프구 활성화를 저해하는 것이다(16). Tacrolimus는 cyclosporine에 비해 단위 mg당 10~100배에 이르는 더욱 강력한 면역억제효과를 보이고 신장이식 후 급성 거부반응의 발생률을 유의하게 감소시키는 면역억제제로 현재 장기이식 후의 면역억제요법에서 가장 흔하게 사용되고 있다(17).

그러나 최근 tacrolimus도 상당한 신독성이 있음이 보고되고 있다. Tacrolimus의 신독성은 기능적인 독성과 형태학적인 세뇨관 손상으로 구분할 수 있는데 기능적인 독성은 endothelin, prostaglandin 대사의 이상에 따른 신혈류량 감소에 의한 신기능 저하로 가역적인 반면에,

세뇨관 손상은 주로 근위세뇨관 세포의 손상으로 세포질의 공포와 칼슘침착 등을 보이며 혈관의 손상과 함께 비가역적인 간질의 섬유화를 동반하며 이러한 신독성의 매개기전은 아직 명확히 규명되어 있지 않다(15).

Gonwa 등(18,19)은 간이식을 시행한 환자 중 말기 신부전으로 진행한 환자 45명을 대상으로 신생검을 시행한 결과를 바탕으로 임상적으로 말기 신부전의 원인을 추정하였고 그 중 33명(73.3%)의 환자가 CNI 신독성으로 인한 말기 신부전으로 진단되었다. 결국 신기능 저하의 주요 원인으로 CNI 신독성이 가장 중요한 요소 중 하나라고 할 수 있다. 따라서 CNI의 신독성을 최소화 하는 전략적 접근이 필요하겠다.

Tacrolimus의 신독성을 최소화하기 위한 전략으로 우선 CNI 를 사용하지 않는 면역억제요법이 제기되었으나 이 요법은 이식 초기의 급성 거부반응으로 인한 높은 빈도의 이식편 소실을 초래하여 대부분 연구가 중단될 정도로 매우 실망스러운 결과를 보였다. 따라서 간이식 후 면역억제제로 CNI의 사용은 필수적이라 하겠다. 다음으로 항체유도 면역억제요법이나 mycophenolate mofetil 병합을 통한 CNI 감량요법은 간이식 후 용인될 수준의 급성거부반응의 빈도를 보였으며 기존의 고용량 CNI를 사용할 때보다 신기능이 다소 호전된 양상을 보였으나 여전히 간이식 후 사구체 여과율의 뚜렷한 감소를 보여 만족스럽다고 할 수 는 없다(20).

따라서 저자들은 간이식 초기 급성 거부반응의 빈도를 낮추어 이식간의 기능을 잘 유지하면서 신기능의 저하는 최소화 할 수 있는 적정 CNI의 혈중농도가 존재할 것이라 가정하였고 이를 찾기 위해 다변량회귀분석을 사용하여 적정 tacrolimus의 혈중농도를 구하였다.

간이식 후 신기능 저하의 원인으로는 CNI 신독성도 중요하지만 다른 여러 위험인자들도 거론된다. 급성 신기능 장애를 유발하는 인자들로 이식 전 신기능, 수술 중 또는 수술 후 혈액학적 상태, 면역억제제 또는 신독성 약물의 사용, 이식편 기능장애, 패혈증과 같은 원인들이 알려져 있으며(21), 만성 신기능 저하에 가장 영향을 줄 수 있는 위험인자로 CNI 신독성 뿐만 아니라 이식 전 신기능, 환자의 연령, 성별, 고혈압 또는 당뇨의 유무, 수술 직후 급성 신손상 등을 꼽을 수 있다(2,3).

따라서 장기적인 신기능의 변화추이를 관찰한 본 연구에서는 술 전 사구체 여과율 >60 mL/min/1.73 m²의 균질한 환자집단을 선별하여 연령, 성별, 수술 전 고혈압과 당뇨의 유병 유무, 그리고 항체유도법(Simulect)의 사용 여부를 통제변수로 사용하여 통계를 적용하였다.

본 연구에서 몇 가지 제한점이 있다. 우선 신기능의

평가지표로 사구체 여과율(eGFR, mL/min/1.73 m²)을 사용 하였으나 이는 간경변 환자에 있어서는 좋지 않은 영양 상태와 감소된 근육량 때문에 혈중 요소와 혈중 크레아티닌 농도가 적합한 신기능의 지표라고 하기는 어렵다. 혈중 요소는 부족한 식이 섭취와 감소된 간의 합성기능 때문에 감소될 수 있고, 위장관 출혈이나 증가된 분해대사에 의해 상승될 수 있기 때문이다(18). 따라서 수술 전, 후 의 신기능을 평가하는 데에 있어 본 연구에서 사구체 여과율을 기준으로 한 것은 다소 논란의 여지가 있고, 이 점이 하나의 제한점으로 생각된다.

두 번째는 적은 수의 환자를 대상으로 한 후향적 연구이므로 이로 인한 한계점이 있다. 하지만 전향적, 무작위적 방법으로 더 많은 수의 환자를 대상으로 시행한다면 저자들의 결과를 검증할 수 있겠다.

결 론

간이식 후 신기능은 빠르게 악화되어 3개월에 가장 낮은 수치를 보이며 더 이상 악화되지는 않는다. 저자들은 다변량회귀분석을 통해 간이식 후 각 시점에서 사구체 여과율의 변화량을 최소화 할 수 있는 tacrolimus의 누적 평균농도를 구하였고, 1개월째 7.96 ng/mL, 3개월째 8.17 ng/mL, 6개월째 7.74 ng/mL, 1년째 7.43 ng/mL의 값을 도출할 수 있었다($P=0.008$, $P=0.038$, $P=0.020$, $P=0.024$).

그 결과 tacrolimus 신독성을 최소화하기 위하여 수술 후 1개월까지는 평균 tacrolimus 농도를 7.96 ng/mL 이하로 유지하는 전략이 좋으리라고 생각된다. 이 기준점 농도수준에서는 수술 후 1개월에서의 사구체 여과율의 변화량이 -0.29 mL/min/1.73 m²로 미미할 뿐만 아니라 1년째 tacrolimus 농도를 7.435 ng/mL 이하로 유지한다면 사구체 여과율 변화량도 -5.36 mL/min/1.73 m² 정도로 경미한 신기능 악화만을 초래하면서 거부반응의 발생률을 증가시키지는 않을 수 있으리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-85.
- 2) Ojo AO. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol* 2007;27:498-507.
- 3) Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
- 4) Cabezero JB, Ramírez P, Ríos A, Acosta F, Torres D, Sansano T, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int* 2006;69:1073-80.
- 5) Hodge EE, Reich DJ, Clavien PA, Kim-Schluger L. Use of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients experiencing renal dysfunction on cyclosporine or tacrolimus-randomized, prospective, multicenter study results. *Transplant Proc* 2002;34:1546-7.
- 6) Farkas SA, Schnitzbauer AA, Kirchner G, Obed A, Banas B, Schlitt HJ. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. *Transpl Int* 2009;22:49-60.
- 7) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
- 8) Ide K, Tanaka Y, Onoe T, Banshodani M, Tazawa H, Igarashi Y, et al. Evidence for the immunosuppressive potential of calcineurin inhibitor-sparing regimens in liver transplant recipients with impaired renal function. *J Transplant* 2011;2011:483728.
- 9) de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000;35:333-46.
- 10) McCauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 1990;55:121-8.
- 11) Fisher NC, Nightingale PG, Gunson BK, Lipkin GW, Neuberger JM. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation* 1998;66:59-66.
- 12) Xu X, Ling Q, Wei Q, Wu J, Gao F, He ZL, et al. An effective model for predicting acute kidney injury after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9:259-63.
- 13) Wilkinson A, Pham PT. Kidney dysfunction in the recipients of liver transplants. *Liver Transpl* 2005;(11 Suppl 2):S47-51.
- 14) Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23:465-76.
- 15) Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508.
- 16) Wiederrecht G, Lam E, Hung S, Martin M, Sigal N. The mechanism of action of FK-506 and cyclosporin A. *Ann N Y Acad Sci* 1993;696:9-19.
- 17) 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(5 Pt 2):1111-31.
- 18) Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. Renal replacement therapy and orthotopic liver transplantation: the role of continuous veno-venous hemodialysis. *Transplantation* 2001;71:1424-8.
- 19) Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calci-

- neurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. Transplantation 2001;72:1934-9.
- 20) Lake JR. Hot-topic debate on kidney function: renal-sparing approaches are ineffective. Liver Transpl 2011;17 Suppl 3:S50-3.
- 21) Kim HJ, Han SH, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Lee HY, et al. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. J Korean Soc Transplant 2005;19:192-7. (김홍정, 한승혁, 김범석, 강신욱, 최규현, 이호영, 등. 간 이식술 후 발생한 급성 신부전에 대한 위험인자 분석. 대한이식학회지 2005;19:192-7.)