

신장이식에서 유지 면역억제제로서 Tacrolimus/MMF와 Cyclosporin/MMF의 장기 성적 비교

계명대학교 의과대학 내과학교실¹, 계명대학교 신장연구소², 계명대학교 외과학교실³

김예림¹ · 박성배^{1,2} · 김형태^{2,3} · 한승엽^{1,2}

Actual 10-year Outcomes of Tacrolimus/MMF Compared with Cyclosporin/MMF in Kidney Transplantation

Yaerim Kim, M.D.¹, Sungbae Park, M.D.^{1,2}, Hyoungtae Kim, M.D.^{2,3} and Seungyeup Han, M.D.^{1,2}

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine¹, Keimyung University Kidney Institute², Department of General Surgery, Keimyung University School of Medicine³, Daegu, Korea

Background: Kidney transplantation is the most effective treatment in patients with chronic kidney disease. Recently, the survival rate of kidney allografts has been markedly increased by the development of immunosuppressants. According to research reports published in *Symphony* in 2007 and 2009, low dose tacrolimus/mycophenolate mofetil (MMF) showed better results than cyclosporin/MMF in renal function and rejection.

Methods: We compared patient survival rate, graft survival rate, incidence of rejection, and metabolic complications in two groups of patients who received immunosuppressants with either tacrolimus/MMF/steroid or cyclosporin/MMF/steroid. All patients underwent kidney transplants at Keimyung University Dongsan Medical Center between January 1997 and December 2003 with follow-up over 10 years.

Results: A total of 180 patients were included in the research (117 patients were treated with tacrolimus/MMF/steroid and 63 patients with cyclosporin/MMF/steroid). The incidence rate of acute rejection was higher in the cyclosporin/MMF/steroid group; however, the difference was not statistically significant. In the case of metabolic complications, new onset diabetes after transplantation was more frequent in the tacrolimus/MMF/steroid group. The cyclosporin/MMF/steroid group appeared to have a higher rate of hypertension and hyperlipidemia.

Conclusions: Overall, no significant differences in patient and graft survival rate were observed between the two groups.

Key Words: Kidney transplantation, Cyclosporin, Tacrolimus
중심 단어: 신장이식, 사이클로스포린, 타크로니무스

서 론

신장이식은 말기 신부전 환자의 가장 효과적인 치료법으로 이식 술기의 발달 및 면역억제제의 발달에 따라 이식신장의 생존율은 현저히 향상되었다(1,2). Landsberg와 Shapiro(3)는 1968년에서 2007년까지 시기에 따른 신장이식 성적 비교를 통해 시대에 따라 이식신 향상에 대해

보고하였고, 1982년에서 2012년까지 계명대학교 동산병원에서 시행한 신장이식 성적 또한 1980년대에 비해 2000년대 현저히 향상되었다(4). 신장이식 성적 향상에 있어 가장 중요한 요인 중 하나는 면역억제제로 1983년 cyclosporin, 1993년 tacrolimus, 1997년 mycophenolate mofetil (MMF)의 도입에 따라 신이식 성적은 크게 향상되었다. 2007년 *New England Journal of Medicine*에서 발표된 *symphony* 연구에 따르면 저용량 tacrolimus/MMF가 cyclosporin/MMF보다 1년 이식신 생존율이 높고, 거부반응 발생은 적었다(5). 2009년 *symphony* 3년 추적 연구 또한 유사한 연구 결과를 보였으나 그 차이가 줄어들어 나타났다고(6). 신장이식 후 면역억제제는 1990년대 전후로 cyclosporin에서 tacrolimus로 azathio-

책임저자 : 한승엽, 대구시 중구 달성로 56
계명대학교 의과대학 내과학교실, 700-712
Tel: 053-250-7399, Fax: 053-253-7976
E-mail: hansy@dsmc.or.kr

접수일 : 2014년 4월 13일, 심사일 : 2014년 5월 29일
게재승인일 : 2014년 5월 30일

prine에서 MMF로 주요 면역억제제가 변화되었고 여러 논문에서 cyclosporine 투약군에 비해 tacrolimus 투약군에서 급성 거부반응의 빈도가 적고, 이식신 생존율이 우월하다고 보고하였으나 10년 이상의 장기 성적 비교에 대한 논문은 드물다(7-10).

계명대학교 동산병원에서는 1982년 신장이식을 시작으로 현재까지 1,000예 이상의 신장이식을 시행하였다. 1980년대 초반에는 면역억제제로 azathioprine을 투약하였고, 이후 cyclosporine/azathioprine 투약을 거쳐 1997년 cyclosporin/MMF를 유지 면역억제제로 사용하기 시작하였다. 이후 1998년 tacrolimus/MMF를 투약하기 시작하여 현재까지 주 유지 면역억제제로 사용되고 있다. 본 연구는 1997년부터 2003년까지 주 면역억제제가 cyclosporin에서 tacrolimus로 변하는 시기를 중심으로 10년간의 장기적인 추적 관찰을 통해 면역억제제 투약에 따른 신이식 성적을 비교하였다.

대상 및 방법

1) 대상

대상 환자군은 1997년 1월부터 2003년 12월까지 계명대학교 동산병원에서 신장이식을 시행받은 전체 환자 284

명 중 유지 면역억제제로 tacrolimus 또는 cyclosporin을 투약한 환자를 대상으로 하였다. 단일 혹은 2제 면역억제제를 투약한 경우, 18세 미만의 환자, 재이식을 받았거나 1년 이내에 추적 소실된 경우, 또는 추적 관찰 기간 중 면역억제제의 교체가 있었던 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 연구 기간 중 tacrolimus 투여는 174예, cyclosporin 투여는 110예 있었다. 이들 중 단일 혹은 2제 면역억제제 투약자는 각각 14예, 15예 이었고, 18세 미만의 환자는 8예, 3예로 이들은 연구에서 제외하였다. 또한 재이식을 받은 환자 29예, 5예 및 이식 1년 이내에 추적 소실되었던 3예, 6예를 제외하였고, tacrolimus에서 cyclosporin으로, 혹은 cyclosporin에서 tacrolimus로 약제를 변경한 3예, 18예도 제외하였다. 최종적으로 tacrolimus/MMF/steroid 군 117예, cyclosporin/MMF/steroid 군 63예를 대상으로 연구를 시행하였다(Fig. 1). 본 연구는 계명대학교 동산병원 윤리심의위원회 승인 하에 진행되었다(승인번호: 2013-08-019).

2) 정의

급성 거부반응은 이식신장의 생검을 통해 진단하고 스테로이드 충격 요법을 시행받은 경우로 정의하였다. 이식신 소실은 이식신 기능 부전으로 인해 투석을 다시 시

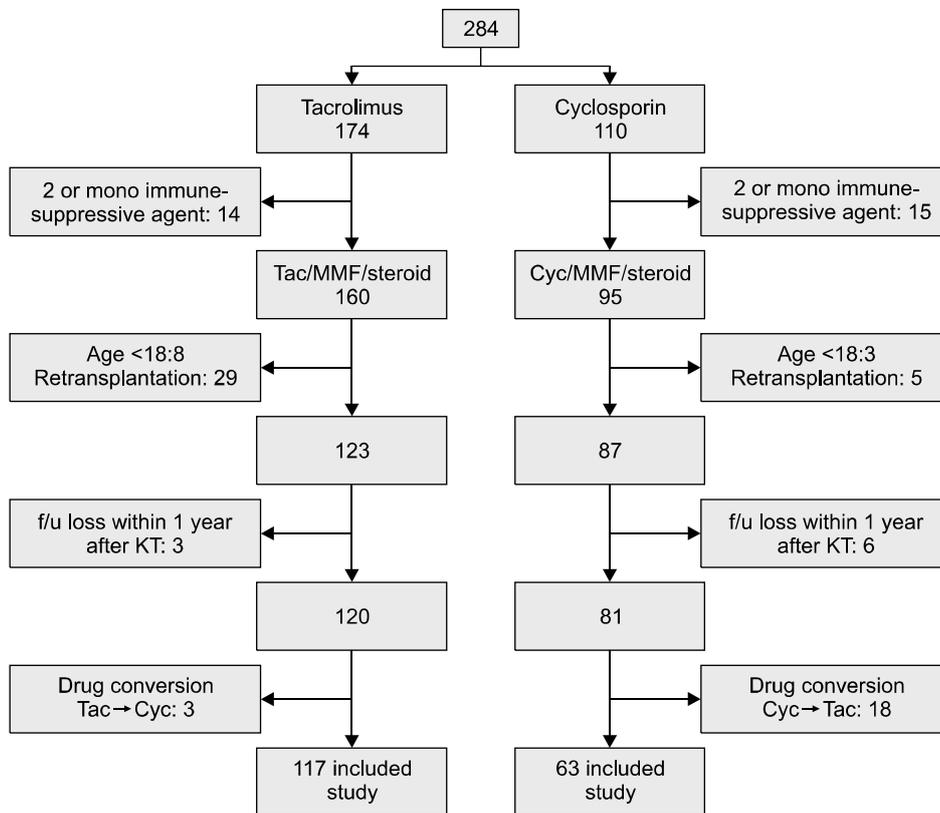


Fig. 1. The flow diagram shows patient selection process, with inclusion and exclusion criteria. Abbreviations: Tac, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; Cyc, cyclosporine; f/u, follow-up; KT, kidney transplantation.

작해야 하는 경우, 재이식을 시행한 경우, 사망한 경우로 정의하였다. 이식 후 고혈압 발생은 이식 1년째 항고혈압제를 복용하는 경우로 정의하였고, 고콜레스테롤혈증은 이식 후 혈중 총 콜레스테롤이 240 mg/dL 이상으로 측정되었거나 항고지혈제제를 복용하는 경우로 정의하였다. 이식 후 당뇨 발생은 이식 후 공복 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우 혹은 1개월 이상의 경구용 혈당 강하제나 인슐린 주사가 필요한 경우로 정의하였다.

3) 면역억제제의 사용

면역억제제로는 tacrolimus 혹은 cyclosporin과 MMF, steroid (prednisolone)를 사용하였다. Tacrolimus 투약 시 약물 농도는 이식 6개월까지 5~10 ng/mL, 이후 3~8 ng/mL를 유지하였고, cyclosporine의 경우 100~200 ng/mL를 유지하였다.

4) 통계처리

자료의 처리 및 통계는 SPSS ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 기술 분석하였다. 연속 변수는 평균±표준편차로 표시하였고, 명목변수는 숫자와 백분율로 표시하였다. 투약한 면역억제제 종류에 따른 두 군의 평균값 비교를 위해 Student t-test를 이용하였고, 범주형 변수 비교를 위해 카이제곱 검정을 시행하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 생존 곡선을 이용하였고, log-rank test로 여러 인자에 따른 이식신 및 환자 생존율을 유의수준 0.05로 검정하였다. 신생존율에 영향을 미치는 인자를 확인하기 위해 통계적으로 유의성이 있는 변수를 독립변수, 신생존 여부를 종속변수로 하여 교차분

석 및 Cox 회귀분석을 시행하였다. 모든 분석에서 P값이 0.05 미만일 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1) 대상 환자군의 일반적 특징

총 180명의 환자 중 tacrolimus/MMF/steroid 군이 117명, cyclosporin/MMF/steroid 군이 63명이었다. 각 군의 수여자 평균 나이는 40세, 39세, 공여자의 평균 나이는 38세, 36세이었다. 각 군에서 뇌사이식이 차지하는 비율은 28%, 41%이었고, 1997년부터 2003년까지 뇌사이식의 수는 큰 변화가 없었으나 2001년 이후 생체이식의 비율이 높아졌다(Fig. 2). 1999년 tacrolimus/MMF/steroid가 처음 투약되기 시작하면서 이후 cyclosporin/MMF/steroid 투약군의 수가 감소하기 시작하였고, 2002년 이후 그 수는 급격히 감소하였다(Fig. 2). 두 군간 human leucocyte antigen (HLA) 불일치 수의 유의한 차이는 없었고, 투석없이 신장이식을 받은 환자는 각각 19예(16.2%), 8예(12.9%)이었다. 원인 신질환은 만성 신장염이 가장 많았고, 다음으로 고혈압, 당뇨 순이었다. 그 외 다낭성 신질환 및 결핵성 신장염 등이 있었다. 두 군의 평균 추적 기간은 115.0개월, 133.7개월로 cyclosporin/MMF/steroid 투약군에서 유의하게 길었다(Table 1).

2) 급성 거부반응 및 이식신 소실

급성 거부반응의 빈도는 tacrolimus/MMF/steroid 군에서 27예(23.1%), cyclosporin/MMF/steroid 군에서 18예(29.0%)이었고(P =not significant [NS]), 이식신 소실은 각각 28예(23.9%), 23예(35.5%)로 양 군간 유의한 차이는

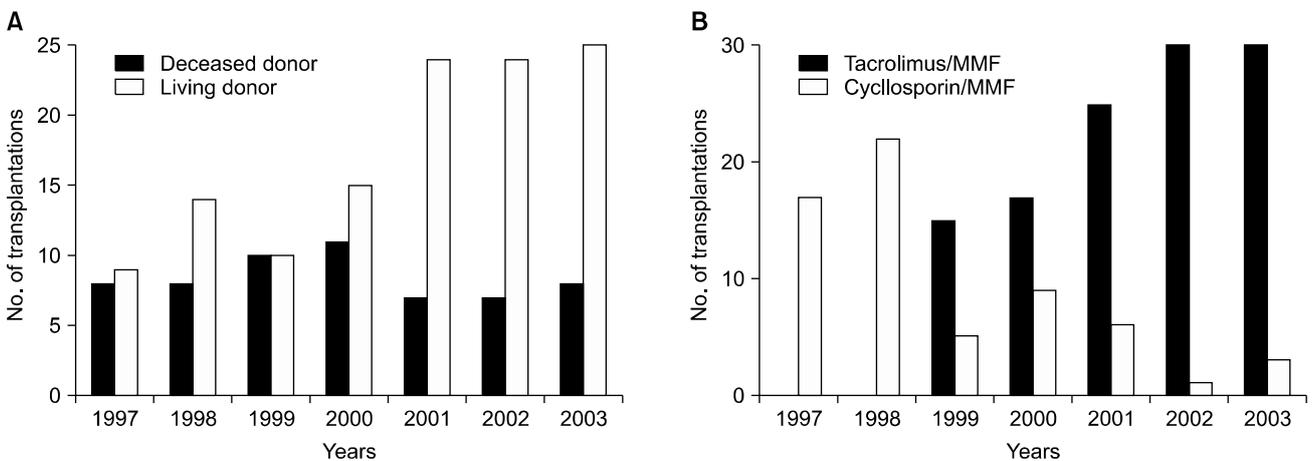


Fig. 2. The annual changes of donor type (A) and immunosuppressive agent (B) in kidney transplantation from 1997 to 2003. Abbreviation: MMF, mycophenolate mofetil.

Table 1. The baseline characteristics of the study population

Characteristic	Tacrolimus/ MMF/Steroid	Cyclosporin/ MMF/Steroid	P-value
No. of patient	117	63	
Male:Female	66:51	31:32	NS
Recipient age	40.2±9.9 (19~61)	39.3±11.4 (20~63)	NS
Donor age	38.2±10.8 (7~59)	36.1±14.8 (12~67)	NS
Deceased donor	33 (28.4)	25 (40.9)	NS
HLA mismatch			NS
AB 0	16 (13.7)	9 (14.3)	
1~4	101 (86.3)	54 (85.7)	
DR 0	23 (19.7)	14 (22.2)	
1~2	94 (80.3)	49 (77.8)	
Total 0	13 (11.1)	9 (14.3)	
1~6	104 (88.9)	54 (85.7)	
RRT before KT			NS
HD	75 (63.6)	44 (69.8)	
PD	23 (19.7)	11 (17.5)	
None	19 (16.2)	8 (12.7)	
Etiology (%)			NS
CGN	98 (83.8)	55 (87.3)	
Hypertension	7 (6.0)	5 (7.9)	
DM	8 (6.8)	2 (3.2)	
Others	4 (3.4)	1 (1.6)	
Follow-up (mo)	115.0±40.3 (0.3~169.6)	133.7±53.0 (3.4~195.2)	<0.05

Data are presented as mean±SD (range) or number (%). Abbreviations: MMF, mycophenolate mofetil; NS, not significant; HLA, human leucocyte antigen; RRT, renal replacement therapy; KT, kidney transplantation; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; CGN, chronic glomerular nephritis; DM, diabetes mellitus.

Table 2. The incidence of acute rejection and graft loss

Variable	Tacrolimus/ MMF/Steroid (n=117)	Cyclosporin/ MMF/Steroid (n=63)	P-value
Acute rejection	27 (23.1)	18 (29.0)	NS
Graft loss	28 (23.9)	23 (35.5)	NS
Death with functioning graft	9 (32.2)	5 (21.7)	
Return to RRT	17 (60.7)	12 (52.2)	
Retransplantation	2 (7.1)	6 (26.1)	
Death cause			
Infection	4 (44.5)	0	
Cerebrovascular	2 (22.2)	0	
Cardiovascular	1 (11.1)	0	
Malignancy	1 (11.1)	1 (20)	
Others	1 (11.1)	4 (80)	

Data are presented as number (%). Abbreviations: MMF, mycophenolate mofetil; NS, not significant; RRT, renal replacement therapy.

없었다($P=NS$). 이식신 소실의 가장 많은 원인으로는 두 군 모두 만성 거부반응으로 혈액투석 혹은 복막투석을 다시 시작한 경우가 각각 17예, 12예 있었고, 투석으로 전환하기 전 급성 거부반응을 경험한 경우는 각각 14예, 6예, 이식 1년 내에 급성 거부반응이 있었던 경우가 각각 6예, 3예 있었다. 이식신 기능 보존 상태에서 사망한 경우는 각각 9예, 5예 있었는데, 원인으로는 감염 4예, 뇌혈관 합병증 2예, 심혈관 합병증 1예, 악성종양 2예, 만성 B형 간염 보균자의 간기능 부전으로 인한 사망 2예, 자살 2예, 위장관 출혈이 1예 있었다(Table 2).

3) 대사합병증 및 그 외 합병증의 발생

대사합병증의 경우 고혈압 및 고지혈증은 cyclosporin/MMF/steroid 군에서 유의하게 많았고($P<0.05$), 이식 후 당뇨병의 경우 tacrolimus/MMF/steroid 군에서 많은 경향을 보였다. 악성종양의 발생 빈도 및 감염증의 발생빈도는 양 군간 차이가 없었으며, 감염의 경우 바이러스 감염이 tacrolimus/MMF/steroid 군에서 53예, cyclosporin/MMF/steroid 군에서 21예로 가장 많은 비율을 차지하였다(Tables 3, 4).

4) 이식신 생존율 및 환자 생존율

평균 122개월의 추적 기간 중 실제 환자 생존율은 tacrolimus/MMF/steroid 투약군과 cyclosporin/MMF/steroid 투약군에서 각각 1년 99.1%, 96.8%, 5년 93.9%, 95.2%, 10년 90.0%, 90.9%이었다($P=NS$). 두 군간 실제 이식신 생존율은 1년 99.1%, 96.8%, 5년 88.7%, 90.3%, 10년 78.9%, 71.4%이었다($P=NS$) (Fig. 3).

Table 3. The incidence of complications

Variable	Tacrolimus/ MMF/Steroid (n=117)	Cyclosporin/ MMF/Steroid (n=63)	P-value
HTN	93 (79.5)	58 (92.1)	<0.05
NODAT	26 (22.2)	8 (12.7)	NS
Hypercholesterolemia	19 (16.2)	39 (61.9)	<0.05
Malignancy	9 (7.7)	5 (7.9)	NS
Infection	74 (63.2)	34 (54.0)	NS
Viral infection	53 (45.3)	21 (33.3)	NS
Bacterial infection	23 (19.7)	17 (27.0)	NS
Tb infection	8 (6.8)	4 (6.3)	NS
Fungal infection	1 (0.9)	0 (0)	NS

Data are presented as number (%). Abbreviations: MMF, mycophenolate mofetil; HTN, hypertension; NODAT, new onset diabetes after transplantation; NS, not significant; Tb, tuberculosis.

5) 이식신 생존에 미치는 독립적 위험인자

이식신 소실군과 생존군을 비교하였을 때 수혜자의 나이 및 성별, 공여자의 나이, HLA 불일치, 이식 전 투석 여부는 두 군간 차이가 없었고, 급성 거부반응의 경우 이식신 소실군에서 26예(51.0%)로 생존군 19예(14.7%)보다 유의하게 높았다. 면역억제제에 따른 이식신 생존율을 비교하였을 때 tacrolimus/MMF/steroid 군에서 이식신 생존율이 높은 경향을 보였으나 cyclosporin/MMF/steroid 군과의 통계적 유의성은 없었다(Table 5). 단변량, 다변량 분석을 통해 급성 거부반응이 이식신 소실의 위험인자로 나타났으나 면역억제제 종류는 의미있는 위험인자로 나타나지 않았다(Table 6).

고찰

계명대학교 동산병원에서는 1982년부터 2013년 현재

Table 4. The incidence of infection events

Variable	Tacrolimus/ MMF/Steroid (n=117)	Cyclosporin/ MMF/Steroid (n=63)	P-value
Total (graft loss)	74 (18)	34 (14)	NS
Viral	28 (15)	20 (11)	NS
Bacterial	23 (4)	16 (3)	NS
Tb	8 (1)	4 (2)	NS
Fungal	1	0	NS

Data are presented as number (%).
Abbreviations: MMF, mycophenolate mofetil; NS, not significant; Tb, tuberculosis.

까지 30년간 1,000예 이상의 신이식을 시행하였다. 미국을 비롯한 국내에서는 1990년대 중반을 기점으로 cyclosporin에서 tacrolimus로 주 면역억제제의 변화가 있었

Table 5. The comparison of characteristics between graft loss and survival group

Characteristic	Graft loss (n=51)	Graft survival (n=129)	P-value
Recipient age			NS
< 30	10 (19.6)	22 (17.1)	
30 ~ 49	31 (60.8)	79 (61.2)	
≥ 50	10 (19.6)	28 (21.7)	
Male : Female	25 : 26	72 : 57	NS
Donor age			NS
< 50	40 (78.4)	105 (81.4)	
≥ 50	11 (21.6)	24 (18.6)	
HLA mismatch			NS
AB 0	4 (7.8)	21 (16.3)	
1 ~ 4	47 (92.2)	108 (83.7)	
DR 0	7 (13.7)	30 (23.3)	
1 ~ 2	44 (86.3)	99 (76.7)	
Total 0	4 (7.8)	18 (14.0)	
1 ~ 6	47 (92.2)	111 (86.0)	
RRT before KT			NS
None	6 (11.8)	21 (16.3)	
HD	34 (66.6)	85 (65.9)	
PD	11 (21.6)	23 (17.8)	
Acute rejection	26 (51.0)	19 (14.7)	< 0.05
Immunosuppressant			NS
Tacrolimus	28 (54.9)	89 (69.0)	
Cyclosporin	23 (45.1)	40 (31.0)	

Data are presented as number (%).
Abbreviations: NS, not significant; HLA, human leucocyte antigen; RRT, renal replacement therapy; KT, kidney transplantation; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis.

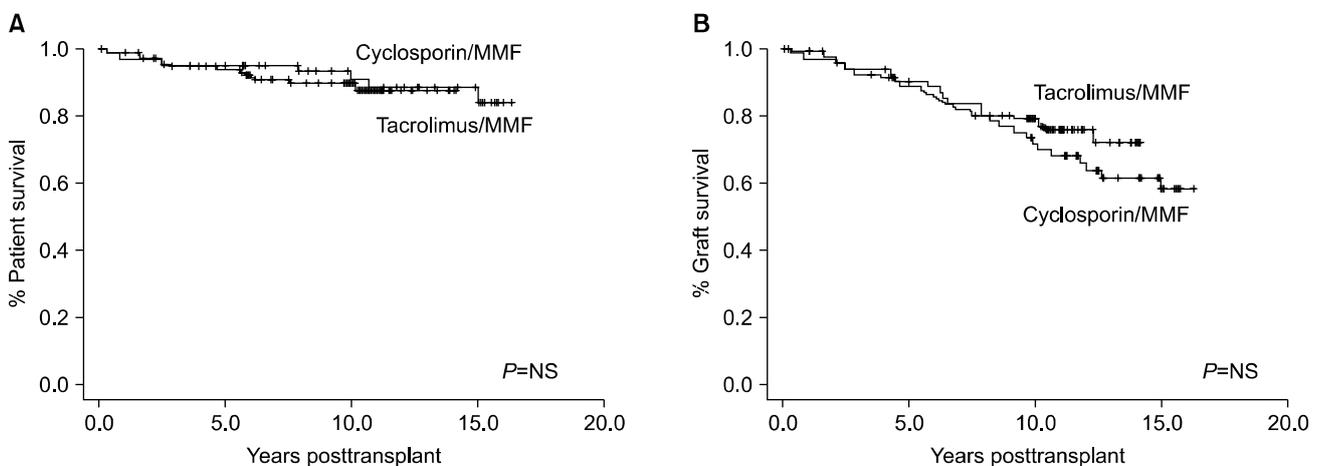


Fig. 3. Patient (A) and graft (B) survival of kidney transplantation according to maintenance immunosuppressant. Abbreviations: MMF, mycophenolate mofetil; NS, not significant.

Table 6. Univariate and multivariate analysis for risk factors of graft loss

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Unadjusted OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Male	0.761 (0.397 ~ 1.458)	0.507	—	—
Recipient (age ≥ 50)	0.880 (0.392 ~ 1.974)	0.841	—	—
Donor (age ≥ 50)	1.203 (0.540 ~ 2.681)	0.678	—	—
HLA AB mismatch	2.285 (0.743 ~ 7.022)	0.160	2.500 (0.498 ~ 12.557)	0.266
HLA DR mismatch	1.905 (0.777 ~ 4.667)	0.219	1.107 (0.310 ~ 3.953)	0.876
Acute rejection	6.021 (2.890 ~ 12.542)	0.000	6.016 (2.815 ~ 12.859)	0.000
Immunosuppressant (tacrolimus)	0.547 (0.281 ~ 1.065)	0.084	0.871 (0.493 ~ 1.541)	0.109

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; HLA, human leucocyte antigen.

고, Kidney Disease Improving Global Outcomes의 신이식 환자에서 임상진료지침(7)에서는 tacrolimus와 항대사제를 포함한 면역억제요법을 일차적으로 권고하였다. 1990년대 tacrolimus가 국내 도입되면서 계명대학교 동산병원에서도 주 면역억제제로 cyclosporin에서 tacrolimus로의 변화가 시작되었다. 본 연구에서는 1998년 면역억제제가 변화된 시기를 중심으로 10년간의 추적 관찰이 가능한 환자군을 대상으로 면역억제제 종류에 따른 장기적인 이식신 성적과 환자 생존율을 비교해 보았다.

면역억제제 종류에 따른 이식신 생존율에 대한 몇몇 보고에 따르면 tacrolimus 투약군과 cyclosporin 투약군 간에 이식신장의 생존율은 차이가 없었다. 그러나 급성 거부반응의 경우 tacrolimus 투약군에서 cyclosporin 투약군에 비해 더 나은 결과를 보인다고 보고되고 있다(8-11). 본 연구에서도 tacrolimus/MMF/steroid 투약군에서 cyclosporin/MMF/steroid 투약군에 비해 급성 거부반응 빈도 및 이식신 소실의 빈도가 다소 적었으나 통계적 유의성은 없었다. 이는 이전의 연구에 비해 전체적인 급성 거부반응의 빈도가 적었기 때문일 가능성이 있다. 본 연구에서 이식신 소실은 tacrolimus/MMF/steroid 군에서 28예(23.9%), cyclosporin/MMF/steroid 군에서 23예(35.5%) 있었는데 원인으로서는 만성 거부반응이 가장 많은 비율을 차지하였다. 이는 만성 이식병증이 이식 후 10년 이상 경과한 환자의 60% 이상에서 동반되는 것으로 알려져 있고, 이식신 소실의 가장 많은 부분을 차지하고 있다고 알려져 있는 바와 같다(12). 본 연구에서 신기능 소실로 인해 투석을 다시 시작한 경우가 각각 17예, 12예 있었고, 재이식을 시행한 경우가 2예, 6예 있었다. 신기능 소실과 관계없는 사망이 각각 9예(32.1%), 5예(21.7%)이었다.

신이식 환자의 경우 이식 전 가지고 있던 질환과 관련된 합병증 및 이식 후 면역억제제 등의 약제 복용, 이식 전 투석의 병력 등에 따른 심혈관계 질환 위험인자 증가

등의 이유로 일반 인구에 비해 사망률이 높다고 알려져 있다(13). 과거 감염성 질환이 이식신 소실의 많은 원인을 차지하였던 반면, 최근에는 심혈관계 질환이 주요 원인으로 많은 부분을 차지하고 있다고 알려져 있다(14-16). 본 연구의 환자 사망 원인 또한 감염과 심혈관 및 뇌혈관계 합병증이 각각 4예, 3예로 많은 빈도를 차지하고 있었고, 암으로 인한 사망 2예, 자살 및 간기능 부전으로 인한 사망이 각각 2예 있었고, 위장관 출혈 1예 있었다. 대사합병증의 발생은 이식신부전의 위험성을 높이는 요인으로, tacrolimus 및 cyclosporin과 같은 칼시뉴린 억제제와 당뇨 및 고혈압, 고지혈증의 발생과의 연관성에 대해서는 이미 여러 연구에서 알려진 바 있다. 본 연구에서는 면역억제제 투약에 따라 대사합병증의 발생 빈도 차이가 있는지에 대해 분석해 보았다. tacrolimus는 체중의 인슐린 분비를 감소시키는 작용이 있어 이식 초기에 당뇨병을 유발할 수 있다고 알려져 있는데(17,18), 최근 tacrolimus의 약물농도를 낮게 유지하면서 그 유병률은 차츰 낮아지고 있다(19). 본 연구에서는 이식 후 당뇨병의 발생률이 tacrolimus/MMF/steroid 투약군에서 cyclosporin/MMF/steroid 투약군에 비해 다소 높았으나 통계적 유의성은 얻기에 부족했을 가능성이 있으며, 추적 관찰 기간에 약물농도를 5~10 ng/mL로 유지했던 것과 관련 있을 것으로 판단된다. 신이식 후 고혈압 발생에 영향을 미치는 인자에는 공여자와 수혜자의 특성, 이식 수술 당시의 허혈 시간, 면역억제제 및 이식신부전, 이식신 동맥의 협착 등이 있다(20). 칼시뉴린 억제제는 산화질소 생성을 억제시키고 혈관내피세포의 상향조절을 일으켜 혈관 수축을 유발함으로써 고혈압을 유발한다. 일반적으로 cyclosporin이 tacrolimus에 비해 고혈압 유발률이 높다고 알려져 있는 것과 같이 본 연구에서도 cyclosporin/MMF/steroid 투약군에서 유의하게 고혈압 및 고지혈증의

발생률이 높았다(20-22). 감염의 발생은 tacrolimus/MMF/steroid 투약군에서 63.2%, cyclosporin/MMF/steroid 투약군에서 54.0%이었다. 양 군 모두 바이러스 감염이 가장 많은 빈도를 보였고, 특히 거대세포바이러스 감염이 각각 14예(12.0%), 8예(12.7%)로 가장 많았다. 세균감염으로는 요로감염이 가장 많았다. 거대세포바이러스의 감염은 Pirsch (23)의 성적에서 tacrolimus (9.3%), cyclosporine (6.8%)에 비해 높은 경향을 보였는데, 계명대학교 동산병원에서는 이식 후 1개월, 6개월, 매년 모든 이식환자를 대상으로 위내시경을 이용한 조직검사를 통해 거대세포바이러스 감염 여부를 확인하기 때문인 것으로 판단된다.

Tacrolimus/MMF/steroid 투약군과 cyclosporin/MMF/steroid 투약군 간 1년, 5년, 10년 이식신 생존율 및 환자 생존율은 유의한 차이가 없었다. 이식신 생존율에 미치는 위험인자로는 HLA 불일치, 급성 거부반응의 여부, 공여자의 나이 등이 있다(24-28). 여러 연구에서 수술 전 HLA 항원 적합성 및 HLA DR 항원 적합성, panel reactive antibody 검사 결과가 중요한 인자로 작용한다고 보고하였고, 공여자의 나이, HLA 항원의 부적합 정도 및 3개월 이내의 급성 거부반응이 생존율에 영향을 미치는 독립적 인자로 작용한다고 보고하였다(29-31). Kim 등(8)이 보고했던 바와 같이 급성 거부반응의 여부 및 횟수는 초기 이식군이나 최근 이식군 모두에서 이식신 생존율에 영향을 미치는 유의한 인자로 작용하며, 급성 거부반응은 이식신 생존율에 영향을 미치는 강력한 위험인자이다(32). 2009년 Jung 등(33)은 1,000예의 신이식 성적 연구에서 공여자의 종류 및 신이식 후 거부반응의 여부만이 다면적 분석에서 유의한 인자라고 보고했다. 본 연구에서 10년간의 추적 관찰을 통해 이식신 생존에 영향을 미치는 인자에 대해 다면적 분석한 결과 급성 거부반응의 여부가 유일한 위험인자로 나타났다. Margreiter와 European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group(21)은 tacrolimus와 cyclosporin 투약군의 단기간 추적 관찰을 통한 비교 분석 결과 tacrolimus 투약군에서 급성 거부반응이 유의하게 적었다고 보고하였으나 본 연구에서 10년간 추적한 결과에서는 양 군간 유의한 차이가 없었다. Kim 등(8)은 cyclosporin 사용군에서 tacrolimus 사용군에 비해 이식신 소실 상대 위험도가 1.631 ($P < 0.05$)로 면역억제제의 종류가 이식신 생존율에 영향을 미치는 독립적인 위험인자라고 보고하였으나, 본 연구에서는 면역억제제의 종류가 이식신 성적에 영향을 미치는 독립적인 인자로 나타나지 않았다. Tacrolimus와 cyclosporin은 칼시뉴린 억제제의

대표 약제로 많은 연구에서 두 약제의 장단점에 대해 보고하였다. 그러나 tacrolimus가 cyclosporin에 비해 이식 초기 거부반응의 발생률이 낮음에 대해 여러 연구에서 보고했던 것에 반해 장기간의 추적 관찰 결과에 대한 보고는 적었다. 본 연구의 10년간 추적 관찰 결과 두 군간의 급성 거부반응 및 이식신 생존율, 환자 생존율에 있어서 유의한 차이가 없었다. 이는 칼시뉴린 억제제의 장기간 투약에 따른 신독성으로 인한 이식신부전, 다양한 면역억제제 투약에도 불구하고 발생하는 항체매개성 급성 거부반응 등 여러 요인들의 복합적인 영향 때문일 가능성이 있다(34,35). 또한 tacrolimus 투약군이 cyclosporine 투약군에 비해 추적 관찰 기간이 평균 18.7개월 짧았던 점을 고려하였을 때 추적 기간을 더 길게 한다면 두 군간의 신생존율 차이가 명확해질 수 있을 것으로 예상되며, 본 연구의 대상 환자수가 적었던 한계가 있어 추후 더 많은 환자를 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구는 단일기관의 단면적 후향적 연구이며, 장기간 추적 관찰에 따른 이식신 소실 요인에 대한 세부적인 분석이 없었다는 제한점이 있다. 따라서 향후 급성 거부반응의 빈도는 줄이고, 약제의 신독성에 따른 만성 이식신 기능 소실의 빈도 또한 줄일 수 있는 면역억제제 투여 방법에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

결론

신장이식을 시행받은 환자 중 최소 10년 이상 추적 관찰이 가능한 환자를 대상으로 유지 면역억제제로 tacrolimus/MMF/steroid 군과 cyclosporin/MMF/steroid 군을 비교한 결과 급성 거부반응의 빈도는 cyclosporin/MMF/steroid 군이 높은 경향을 보였으나, 환자 생존율과 이식신 생존율은 두 군간에 차이가 없었다. 대사합병증의 경우 tacrolimus/MMF/steroid 군에서 이식 후 당뇨병의 발생률이 높은 경향을 보였고, cyclosporin/MMF/steroid 군에서 고혈압 및 고지혈증의 발생률이 높았다.

REFERENCES

- 1) Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. *Drugs* 2008;68 Suppl 1:3-10.
- 2) Djamali A, Premasathian N, Pirsch JD. Outcomes in kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2003;23:306-16.
- 3) Landsberg DN, Shapiro J. Kidney, pancreas, and pancreatic islet transplantation. *BC Med J* 2010;52:189-96.
- 4) Han SY, Kim YR, Jang MH, Hwang EA, Park SB, Park

- UJ. Long-term clinical outcomes of kidney transplantation from 1982 to 2013 at Keimyung University Dongsan Medical Center of Korea [abstract]. The 13th Congress of the Asian Society of Transplantation; 2013 Sep 2-6; Kyoto, Japan. [place unknown]: Asian Society of Transplantation; 2013.
- 5) 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.
- 6) Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1876-85.
- 7) Chapter 2: initial maintenance immunosuppressive medications. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S10-3.
- 8) Kim YS, Kim SI, Kim MS, Huh KH, Ju MK, Joo DJ, et al. Evaluation of independent risk factors affecting renal allograft survival by transplant era. *J Korean Soc Transplant* 2012;26:178-87.
- 9) Fukuhara N, Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, Nishiyama N, Yamada S, et al. Long-term outcome of tacrolimus in cadaveric kidney transplantation from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 2002;34:1577-9.
- 10) Sandrini S, Aslam N, Tardanico R, Setti G, Bossini N, Valerio F, et al. Tacrolimus versus cyclosporine for early steroid withdrawal after renal transplantation. *J Nephrol* 2012;25:43-9.
- 11) Kim HC, Hwang EA, Han SY, Park SB, Kim HT, Cho WH. Primary immunosuppression with tacrolimus in kidney transplantation: three-year follow-up in a single center. *Transplant Proc* 2004;36:2082-3.
- 12) Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
- 13) Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Death with functioning graft: a preventable cause of graft loss. *Ann Transplant* 2001;6:17-20.
- 14) Sato K, Tadokoro F, Ishida K, Matsuzawa K, Nakayama Y, Yokota K, et al. Causes of death after renal transplantation: a long-term follow-up study. *Transplant Proc* 1994;26:2017-8.
- 15) Hiesse C, Rieu P, Larue JR, Kriaa F, Goupy C, Benoit G, et al. Late graft failure and death in renal transplant recipients: analysis in a single-center population of 1500 patients. *Transplant Proc* 1997;29:240-2.
- 16) Hwang E, Jang M, Kwak C, Han S, Park S, Kim H, et al. The changes of graft survival and causes of graft failure after kidney transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2011;25:22-30.
- 17) Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:221-7.
- 18) Hecking M, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A, et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care* 2013;36:2763-71.
- 19) van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM, Nieman FH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:213-20.
- 20) Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2011;57:331-41.
- 21) Margreiter R; European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002;359:741-6.
- 22) Luft FC. How calcineurin inhibitors cause hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:473-5.
- 23) Pirsch JD. Cytomegalovirus infection and posttransplant lymphoproliferative disease in renal transplant recipients: results of the U.S. multicenter FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1999;68:1203-5.
- 24) 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.
- 25) Almond PS, Gillingham KJ, Sibley R, Moss A, Melin M, Leventhal J, et al. Renal transplant function after ten years of cyclosporine. *Transplantation* 1992;53:316-23.
- 26) Opelz G, Mytilineos J, Scherer S, Schwarz V. Clinical implications of DNA typing in organ transplantation. The Collaborative Transplant Study. *Transplant Proc* 1997;29:1524-7.
- 27) Gulanikar AC, MacDonald AS, Sungurtekin U, Belitsky P. The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1992;53:323-8.
- 28) Tanabe K, Ishikawa N, Tokumoto T, Takahashi K, Oshima T, Fuchinoue S, et al. Factors affecting long-term renal allograft survival in cyclosporine-treated kidney transplants. *Transplant Proc* 1998;30:1805-9.
- 29) Meng HL, Jin XB, Li XT, Wang HW, Lü JJ. Impact of human leukocyte antigen matching and recipients' panel reactive antibodies on two-year outcome in presensitized renal allograft recipients. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:420-6.
- 30) Susal C, Opelz G. Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens. *Transplantation* 2002;73:1269-73.
- 31) Kim JY, Kim SH, Kim YS, Choi BS, Kim JC, Park SC, et al. Report of 1,500 kidney transplants at the Catholic University of Korea. *J Korean Soc Transplant* 2006;20:172-80.
- 32) Moon JI, Lee CM, Kim SI, Kim MS, Kim YS, Park K. The impact of acute rejection on long-term graft outcome in renal allograft recipient. *J Korean Soc Transplant*

- 1998;12:67-74.
- 33) Jung HT, Jung GO, Choi GS, Kwon CH, Kim SJ, Joh JW, et al. Report of 1,000 kidney transplants at the Sungkyunkwan University of Korea. *J Korean Soc Transplant* 2009;23:141-8.
- 34) Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012;12:388-99.
- 35) Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol* 2013;37:602-12.