

소아 신장이식 환자에서의 면역억제요법

서울대학교 의과대학 외과학교실¹, 소아청소년과학교실²민상일¹ · 한아람¹ · 최찬중¹ · 김송이¹ · 강희경² · 하일수² · 하종원¹

Immunosuppression in Pediatric Kidney Transplant Patients

Sang-il Min, M.D.¹, Ahram Han, M.D.¹, Chanjoong Choi, M.D.¹, Song Yi Kim, M.D.¹,
Hee Gyung Kang, M.D.², Il Soo Ha, M.D.² and Jongwon Ha, M.D.¹Departments of Surgery¹ and Pediatrics², Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Over the last two decades, newer immunosuppressive agents have been introduced in the field of solid organ transplantation, and provided better graft and patient outcome. A wider range of immunosuppressants available to transplant physicians have resulted in improved therapeutic strategies to offer the combinations of medications with non-overlapping toxicities and more suitable immunosuppression. However, only a few clinical trials of new immunosuppressants have been conducted in pediatric patients. This review will discuss the cutting-edge strategy of immunosuppression in children and the current status of new immunosuppressive agents in pre- and post-transplant management to prevent kidney allograft rejection.

Key Words: Kidney transplantation, Immunosuppression, Child**중심 단어:** 신장이식, 면역억제, 소아

서론

1954년 성공적인 신장이식 이후, 말기신부전이 있는 환자에서 신장이식은 환자의 생존율을 유지하고 삶의 질을 향상시키는 최적의 치료로 인식되고 있다(1). 소아 환자에서는 과거에 수술 술기, 면역학적 문제 등으로 인해 성인과 같은 좋은 이식편 및 환자 생존율을 기대할 수 없었으나 최근 이십여 년 동안 다양한 면역억제제의 개발과 사용 방법의 향상으로 인해 소아 신장이식 환자에서도 이식편 및

환자 생존율을 향상시켜왔다(2). 많은 종류의 면역억제제의 개발은 다양한 조합의 면역억제 치료를 가능하게 하였고 이는 각각 약물의 용량을 낮춤으로써 독성의 발생을 줄이면서도 환자 및 이식편의 생존율을 향상시키는 결과를 가져왔다(3). 그러나 소아에서는 면역억제제의 사용에 있어 성인과 달리 고려할만한 몇 가지 쟁점이 있다. 첫째, 새로운 면역억제제를 사용하기 전에 성인에서는 필수적으로 시행하는 무작위배정임상시험이 소아 환자에서 시행되는 경우는 흔하지 않아 안전성 및 유효성에 대한 근거가 다양하지 않으며 일부 시행된 임상 시험도 주로 서양의 소아 환자를 대상으로 한 연구로서 우리나라 환자들에 그대로 적용하기가 어려운 점이 있다. 둘째, 소아 연령에서는 각 면역억제제의 약동학 및 약역학 연구가 흔하지 않으며 나이에 따라 약동학이 다양하다. 셋째, 소아는 면역체계 역시 발달하고 있는 상태이므로 성인과 다른 감염의 위험성이 존재한다. 넷째, 장기적인 면역억제치료가 필수적이므로 이에 따르는 다양한 문제들을 내포하게 된다(4). 따라서

Received March 4, 2015

Revised March 31, 2015

Accepted March 31, 2015

Corresponding author: Jongwon Ha

Department of Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 82-2-2072-2991, Fax: 82-2-766-3975

E-mail: jwhamd@snu.ac.kr

저자들은 소아 신장이식 환자에서의 면역억제 치료의 현황과 중요 면역억제제의 고려 사항 등을 다루고자 한다.

본 론

1. 한국의 소아 신장이식 현황

우리나라의 소아 신장이식 대기자는 2008년에 22명에 불과하였으나 매년 큰 폭으로 증가하여 2013년에는 106명에 이르렀으며, 매년 40여 건의 소아 신장이식이 시행되고 있는데, 생체 기증이 25건 내외, 뇌사 기증이 15건 내외이다(5). OPTN/SRTR (Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients)의 연보 자료를 보면 미국의 소아 신장이식 대기자는 매년 500명 정도의 활성 대기자, 400여 명의 비활성 대기자가 발생하고 800여 건의 소아 신장이식이 시행된다(6).

북미소아신장이식연구회의 2010년 연보자료에 의하면

소아 신장이식 환자의 유지면역억제제는 다양한 조합으로 사용되어지고 있는데, 2000년대 들어 cyclosporine의 사용이 현저히 감소하고 80% 이상의 환자에서 tacrolimus를 사용하고 있는 점과 20% 이상의 환자에서 steroid-free 면역억제치료를 한다는 점이 특징적이다(7). 우리나라 소아 신장이식 환자에서 면역억제치료 현황에 대한 보고된 논문은 아직까지 없으나, Kang 등이 1979년부터 2010년 사이에 서울대학교병원, 아산병원, 삼성병원, 세브란스병원, 경북대학교병원 등 국내 주요 5개 병원에서 시행된 소아 신장이식 498건에 대해 분석하여 2012년 아시아이식학회에서 발표한 자료를 참고할 만하다(8). 이 연구에 따르면 우리나라에서도 2000년대 들어 소아 신장이식 환자의 면역억제 치료에 큰 변화가 나타났는데, 유도면역억제제인 IL-2 수용체길항제의 사용이 2000년대 후반에 80%의 환자에서 사용될 정도로 큰 폭으로 증가하였다는 점, 유지면역억제제 중 cyclosporine의 사용이 큰 폭으로 감소한 반면

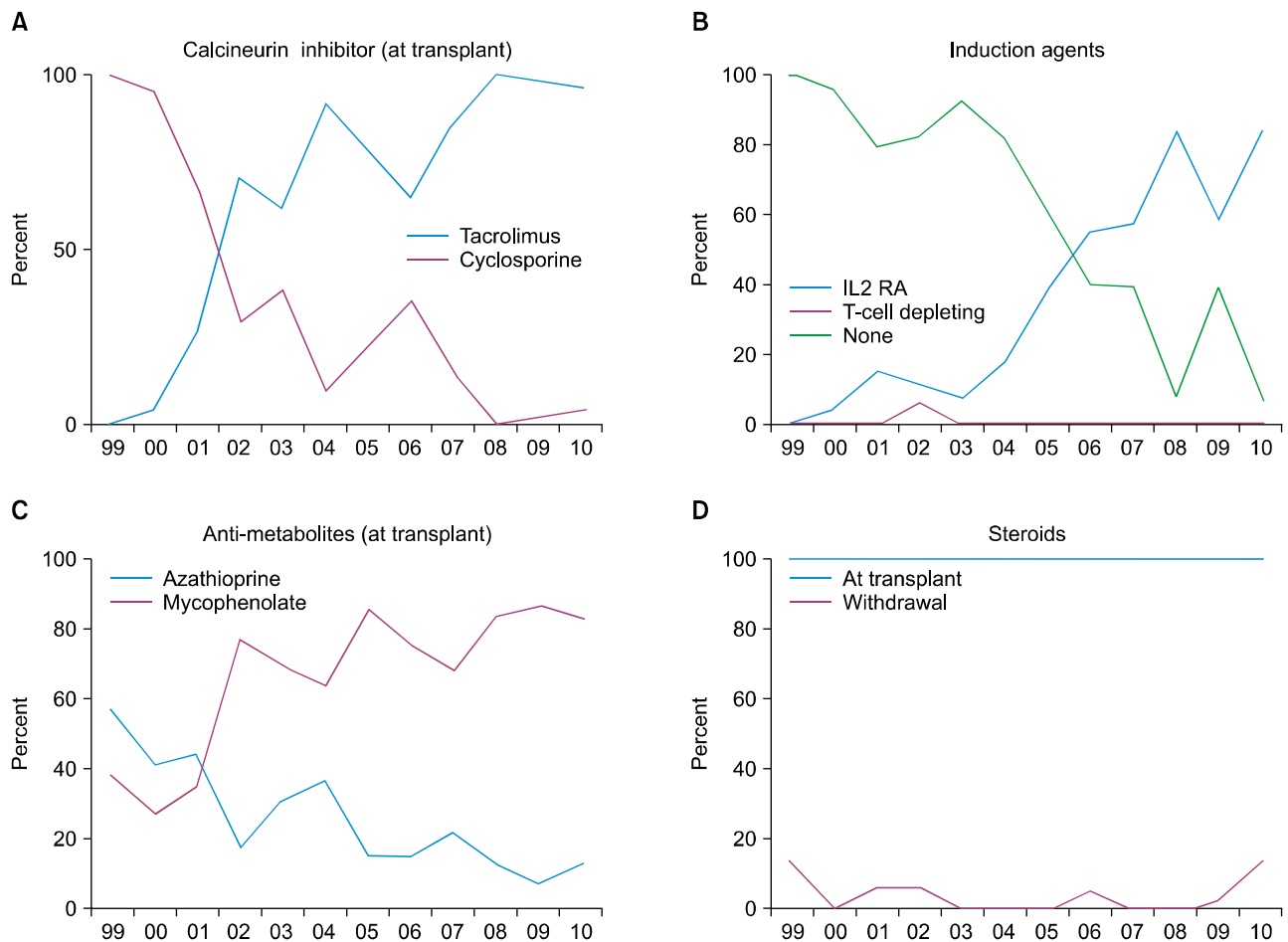


Fig. 1. Immunosuppression use in pediatric kidney transplantation in Korea. National Survey data (1999~2000). Adapted from reference [8]. (A) Calcineurin inhibitor (at transplant), (B) Induction agents, (C) Anti-metabolites (at transplant) and (D) Steroids.

거의 모든 환자에서 tacrolimus가 사용된다는 점, 그리고 항대사제제인 azathioprine은 10% 내외로 감소한 반면 mycophenolate가 80% 이상의 환자에서 사용된다는 점 등이다(Fig. 1).

2. 유도면역억제제

1) 비고갈성 항체(non-depleting antibody): IL-2 수용체 길항제

IL-2 수용체는 α , β , γ 세 개 체인의 비공유 결합으로 이루어져 있는데, 이 중 알파체인(CD25)은 활성화된 T 세포에서 상향조절(upregulation) 됨으로써 T 세포의 수용체 내재화를 일으킨다. IL-2 수용체 길항제가 비고갈성(non-depleting) 항체로서 어떻게 작용하는가에 관해 다양한 가설이 있지만, 단일클론 항체가 알파체인에 높은 친화력으로 결합함으로써 IL-2의 수용체 결합을 효과적으로 낮추게 되고 IL-2 자극에 의한 T 세포 증식이 억제되는 것으로 생각된다(9). IL-2 수용체 길항제 중 마우스의 골수종 세포주로부터 재조합 DNA 기술을 이용하여 생산된 daclizumab (Zenapax; Roche Laboratories, Basel, Switzerland)은 더 이상 이식 분야에서 사용되지 않지만, 키메릭 단일클론 항체인 basiliximab (Simulect; Novartis, Basel, Switzerland)은 현재 임상에서 광범위하게 사용되고 있다.

성인에서 Basiliximab의 반감기는 7.2일이고 수용체 억제 효과는 3~4주 유지된다. 일본에서 시행된 연구에 의하면 35 kg 미만인 동양인 어린이에서의 반감기는 7.06일이었고 T 세포 억제 효과는 평균 45.8 ± 4.9 일 동안 유지되었다(10). 간이식 소아 환자에서 시행된 다기관 임상연구에서는 효과적인 결과를 얻기 위해 35kg 미만의 소아 환자에게는 10 mg, 35 kg 이상의 환자에서는 20 mg을 2회에 걸쳐 주어야 함이 증명되었다. 첫 번째 주사는 장기의 재관류 6시간 내에 주어야 하고 두 번째는 이식 후 4일째 주어야 한다(11).

소아 신장이식 환자에서 시행된 비무작위배정 연구 중 일부에서 IL-2 수용체 길항제를 유도면역억제제로 이용함으로써 급성거부반응의 발생률을 낮출 수 있음을 보고하였다(12-14). 성인에서와 달리 소아 환자에서는 적절하게 설계되고 검정력이 있는 무작위 임상 시험이 시행되지 않아 정확한 효과를 가늠하고 명확한 권고안을 설정하기는 어려우나 2006년 발표된 영국의 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 권고안(NICE technology appraisal guidance [TA99])에서는 cyclosporine 중심의 면역억제치료를 받는 소아 신장이식 환자에서 급성 거부반응의 발생을 예방하기 위해 유도요법으로서 Basiliximab

의 사용을 권장하고 있다(15).

2) 고갈성 단일클론 항체(depleting monoclonal antibody): Campath-1H

Campath-1H는 사람 B 세포, T 세포, 단핵구의 표면에 존재하는 CD52에 대한 인간화 단일클론 항체이다. Campath-1H는 alemtuzumab (Campath; Genzyme, Cambridge, USA)으로서 2001년 B-세포 만성림프성백혈병에 사용 승인되었지만 장기이식 분야에서도 오프 라벨 처방에 의한 사용 경험이 증가하고 있다(16). Campath-1H는 국내에서 장기이식에 승인 되어 있지는 않지만 한국희귀의약품센터를 통해 구할 수는 있다. CD52는 림프구의 세포 표면에 가장 많이 존재하는 항원이므로 Campath-1H는 반감기가 약 12일에 불과하지만 매우 심하고 오래 지속되는 T 세포 고갈을 일으킨다. B 세포, NK 세포 및 단핵구도 역시 고갈된다. 말초 혈액의 림프구는 혈액으로 주입한 지 1시간 내에 고갈되기 시작하지만 임파선의 림프구는 3~5일의 시간이 필요하다. 면역세포의 회복에는 단핵구 3개월, B 세포 12개월이 필요하지만 T 세포의 경우 36개월 후에도 기준 수치의 50% 정도의 회복만 보인다. 또한 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포 모두에서 naïve T 세포에 비해 memory T 세포의 회복이 더 심하게 일어나지 않으며 $CD4+CD25+FoxP3+$ 조절 T 세포가 상대적으로 보존된다(17). 따라서 소아 신장이식 환자에서는 칼시뉴린억제제 철회(Calcineurin inhibitor withdrawal) 또는 스테로이드 회피(steroid avoidance) 등의 저용량 유지 면역억제치료를 위한 유도 요법으로서 가능성을 보여주는 연구들이 보고되었다. Sharpiro 등은 26명의 소아 신장이식 환자에서 alemtuzumab 치료와 함께 Tacrolimus 단독 요법을 사용한 경험에서 11%의 급성 거부반응 발생률을 보고하였다(18). 제한적인 연구만 존재하지만, Campath-1H는 수술 중에 0.3~0.6 mg/kg (최고 용량 20~30 mg)의 단독 요법으로 사용되며 과거 연구들에서 감염, 이식후림프세포증식병 및 다른 부작용이 명백히 증가하는 것으로 관찰되지는 않아 소아 환자에서도 안전하고 무리 없이 사용될 수 있을 것으로 생각되나 아직까지는 장기이식에 승인이 되어 있지는 않다(19,20).

3) 고갈성 다클론 항체(depleting polyclonal antibody): ATG

토끼에 사람 가슴샘세포(thymocyte)를 면역 접종한 후 정제한 감마 면역글로불린인 ATG (Thymoglobulin; Sanofi-Aventis, Paris, France)는 성인 신장이식의 유도 면역억제제 및 급성 거부반응 치료제로 승인되어 있다. Thymoglo-

bulin은 약 3일의 반감기를 가지며 1~1.5 mg/kg의 용량으로 2~9일간 사용한다. 이식 분야에서 ATG의 유효성은 주로 T 세포의 고갈 효과에 의해 이루어진다. 그러나 최근에는 thymoglobulin이 B 세포, 수지상세포, NK 세포 및 조절 T 세포 등의 다양한 작동세포에도 영향을 미치는 것으로 보고되고 있으며 급성 거부반응뿐만 아니라 허혈 재관류 손상, 지연성 이식편 기능(delayed graft function) 등의 예방에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.

Li 등의 연구에서 유도 면역억제제로 thymoglobulin을 사용하고 유지면역억제제로 타크로리무스와 마이코페놀레이트만을 사용하는 스테로이드 회피 프로토콜을 시행받은 13명의 고위험도 소아 신장이식 환자에서 거부반응은 발생하지 않았다(21). 또한 Chavers 등이 발표한 연구(22)에서도 비슷한 결과를 보여 Thymoglobulin 역시 칼시뉴린 억제제나 스테로이드의 최소화를 위한 면역억제 프로토콜에서 유도면역억제제로 사용될 수 있을 것으로 보인다.

Thymoglobulin의 가장 흔한 유해 효과는 cytokine release syndrome, 혈소판감소증 및 림프구감소증 등이다. 초기의 thymoglobulin 사용 연구에서는 거대세포바이러스 질환이 유의하게 증가함을 보였으나 최근 시행되는 항바이러스 예방치료로 바이러스의 위험도는 IL-2 수용체 길항제와 비슷할 정도로 낮출 수 있게 되었다(21-23).

3. 유지면역억제제

1) 타크로리무스(Tacrolimus)

타크로리무스는 macrolide 계열의 면역억제제로서 1985년에 *Streptomyces tsukubaensis*에서 처음 분리되었다. 타크로리무스는 FK-binding 단백질과 결합하여 복합체를 형성

하여 칼슘 의존적인 인산분해효소인 칼시뉴린을 억제함으로써 전사인자인 NFAT를 비활성화시킨다. NFAT는 IL-2, IFN- γ 등의 림포카인의 유전자 전사를 시작하는 것으로 여겨지는데 이를 통해 타크로리무스는 주로 T 세포의 활성화를 억제하고 면역억제 효과를 나타낸다(24).

타크로리무스는 흡수 속도와 양에 따라 다르지만 경구 생체이용률이 5~67%를 보이며 금식 시에 가장 높다. 경구 섭취 후 1~2시간째에 최고 혈중농도를 보이며 반감기는 8~24시간이다. 1일 2회 복용 타크로리무스(Prograf; Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan)는 오후에 비해 오전에 최고 혈중 농도가 더 높다(Fig. 2A). 타크로리무스는 알부민과 alpha-1 acid glycoprotein에 매우 잘 결합하고 적혈구와 림프구에도 결합하며 cytochrome P450 3A 동종효소에 의해 주로 대사된다. 타크로리무스는 개체 내 및 개체간 약동학 변이가 크고, 적정 약물농도 범위가 매우 좁은 약제(narrow therapeutic index drug)로서 치료적 약물 농도 모니터링이 필수적인데, 최저 혈중농도가 혈중약물농도곡선하면적(area under concentration-time curve)을 잘 반영하여 모니터링의 표지자로 이용된다(Fig. 2B)(25).

소아 신장이식 환자에서 유지면역억제제로서 cyclosporine과의 효과를 비교한 초기 무작위배정 임상 시험에서 거부반응 발생률, 스테로이드 저항성 거부반응 발생률, 이식편 생존율 측면에서 타크로리무스의 안전성과 유효성이 입증되어(26) 한국의 소아 신장이식 현황 부분에서 언급한 바와 같이 타크로리무스는 소아 신장이식 후 80% 이상의 환자에서 사용되고 있다. 타크로리무스의 첫 용량은 0.05~0.1 mg/kg bid 범위에서 각 기관의 프로토콜에 따라 사용되며 서울대학교병원에서는 0.08 mg/kg bid로 사용하

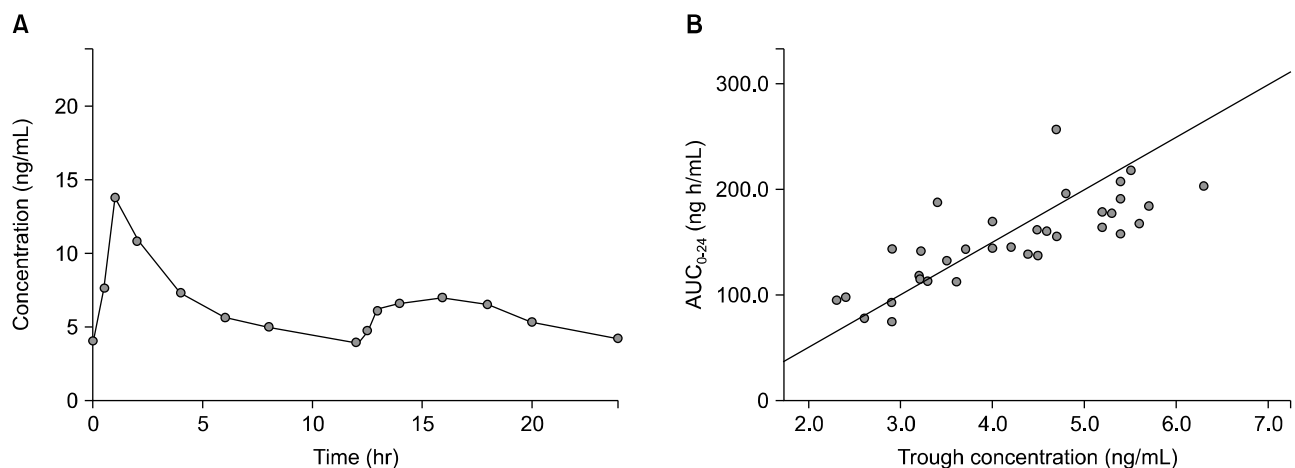


Fig. 2. (A) A typical concentration-time curve and (B) Correlation of AUC₀₋₂₄ and C_{min} of twice-daily tacrolimus formulation (Prograf). Adapted from Fig. 2 of reference [31].

고 다음날부터 농도 모니터링을 통해 목표 최저 혈중농도를 맞출 수 있도록 용량을 조절한다. 타크로리무스의 용량과 목표 최저 혈중농도는 이식 후 시기에 따라 감소하게 되며 NAPROTCS 보고에 따르면 이식 후 1년째 미국 소아 환자의 평균 최저혈중농도는 흑인이 6.2 ± 0.4 ng/mL, 비흑인은 7.9 ± 0.8 ng/mL였다(7).

신장독성과 신경독성은 타크로리무스의 잘 알려진 유효효과이다. 신장이식 환자의 약 50% 정도에서 신장독성이 나타난다는 보고가 있으며 급성 신장독성은 혈중 크레아티닌 상승 소견으로 발현되며 약물의 용량 조절이 필요하다. 림프종 및 EBV (Epstein-Barr Virus)와 연관된 림프 증식성 질환의 위험 역시 증가하는 것으로 알려져 있으며 성인에 비해 소아에서 위험도가 더 높아지는 것으로 생각된다. Cyclosporine에 비해 고콜레스테롤혈증 및 고혈압은 덜 발생하며, 잇몸 증식증 및 다모증은 발생하지 않아 외모에 민감할 수 있는 소아 및 청소년 환자들에게 유리하다.

2) 1일 1회 복용 타크로리무스(once-daily tacrolimus formulation)

Prograf가 장기 이식 영역에서 매우 활발하게 사용되고 있고 성적의 향상에 기여했음에도 불구하고 복용 시 공복을 유지해야 하고 1일 2회 복용해야 하는 문제로 인해 복용 순응에 문제가 있었다. 최근 1일 1회 복용하는 타크로리무스(Advagraf; Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan)가 개발되어 순응도 향상에 기여할 것으로 생각된다. Advagraf은 성인에서 이루어진 Prograf과의 무작위배정 초기 임상 시험에서 유효성과 안전성을 입증하였다. 또한 최저 혈중농도와 혈중약물농도곡선하면적 역시 Prograf와 비슷

하였다(27,28). 다만 *de novo* 신장이식 환자에서 초기 1~4일간 최저 혈중 농도가 Prograf에 비해 낮게 유지되는 점과 mg:mg 단위로 시행된 약물 전환 환자에서 아침 최저 혈중 농도가 낮아질 수 있다는 점을 고려해야 한다(27,29,30).

성인과 달리 소아 환자에서는 매우 적은 연구가 시행되었는데, Min 등이 시행한 약물 전환 연구에 따르면 소아 신장이식 환자에서도 Advagraf는 안전하게 사용될 수 있고 mg:mg 단위로 전환 시에 약 50%의 환자가 최저 혈중농도를 유지하기 위해 용량의 변경이 필요하였다(Fig. 3). 특히 Min 등의 연구에서 소아 환자에서도 1일 1회 복용 타크로리무스는 약물 순응도를 향상시킬 수 있음을 보여주었다(31). 다만 소아 신장이식 환자에서 Advagraf의 장기적 유효성과 안전성은 추가적인 연구가 필요하다.

3) 시롤리무스

시롤리무스는 macrolide 계열의 약물로서 *Actinomyces hygroscopicus*에서 분리되었다. 초기에 항진균제로 고려되었으나 동반되는 면역억제 효과로 인해 개발되지 않았다가 타크로리무스와의 구조적 유사성이 확인된 후 추가 연구를 통해 장기이식에서 면역억제제로 사용될 수 있는 시롤리무스(Rapamune, Pfizer, New York, USA)가 시판되었다. 국내에서는 13세 이하의 소아 환자에서는 승인되지 않은 상태이다. 시롤리무스는 타크로리무스와 같은 FKBP와 결합하나 칼시뉴린 대신 mTOR를 억제하고 이는 사이토카인에 의한 T 세포 증식을 방해한다. 따라서 시롤리무스는 T 세포의 활성화는 방해하지 않으나 IL-2에 의한 림프구, 조혈세포 및 중간엽기원 비조혈세포들의 세포 증식을 억제한다. 시롤리무스는 또한 B 세포의 면역글로불린 생

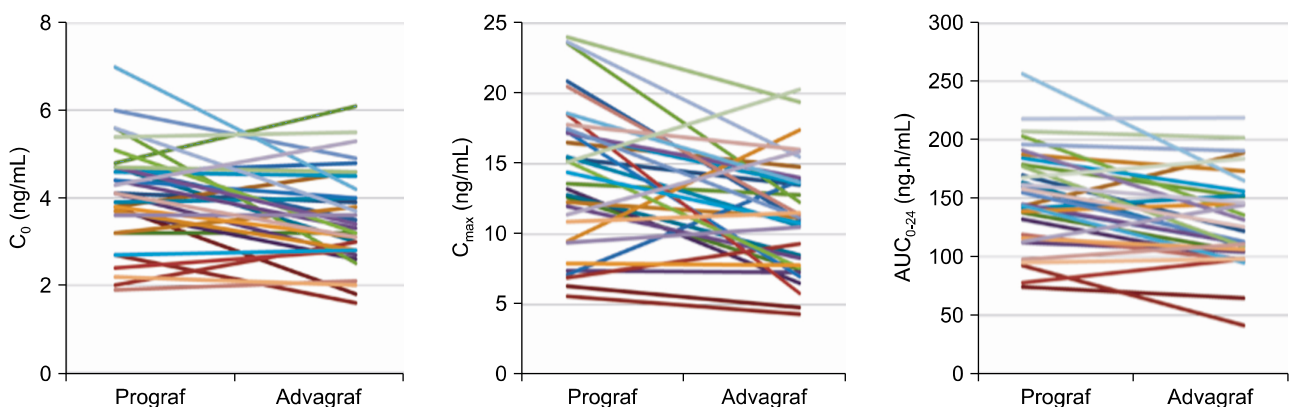


Fig. 3. Individual variation of tacrolimus trough concentration after mg:mg conversion from twice-daily tacrolimus formulation (Prograf) to once-daily tacrolimus formulation (Advagraf). Adapted from Fig. S1 of reference [31].

성, 항체의존 세포성세포독성 및 BK 세포를 억제한다(32).

시롤리무스의 경구 생체이용률은 14%~18%이고 혈중 시롤리무스의 92%는 혈장 단백질, 특히 알부민에 결합한다. 시롤리무스도 cytochrome P450 3A 동종효소에 의해 대사되며 대부분 대변으로 배출된다. 성인에서 평균 반감기는 62 ± 16 시간으로 1일 1회 투약하나 13세 미만의 소아에서는 약물 대사가 더 빨라 1일 2회 투약이 흔히 고려되며 적정 약물농도 범위가 매우 좁은 약물로서 약물농도 모니터링이 필요하다(33). 시롤리무스와 cyclosporine은 cytochrome P450 3A4 동종효소로 인한 대사 경로가 같아 두 약물 사이의 상호작용이 나타나나 타크로리무스와는 심하지 않은 것으로 알려져 있다(34).

소아 환자에서 시롤리무스는 주로 칼시뉴린 억제제로부터 시롤리무스로의 전환 또는 칼시뉴린 억제제의 최소화화를 위한 목적으로 연구되어 왔다. 전향적 또는 후향적 단일그룹 연구에서 마이코페놀레이트/스테로이드와 함께 사용하는 면역억제 프로토콜에 포함된 시롤리무스는 거부반응을 예방하고 좋은 신기능을 유지하는 경향을 보였다. 또한 타크로리무스를 사용하는 이식 후 림프구증식성질환 환자에서 EBV viral load의 지속적인 감소를 가져왔다(35-37).

시롤리무스의 가장 흔한 부작용은 용량에 비례하는 고지혈증과 혈소판감소증, 빈혈 및 백혈구감소증과 같은 혈구감소증이다. 드물기는 하지만 생명을 위협할 수도 있는 간질성 폐렴도 발생할 수 있다. 또한 단백뇨, 구강 궤양 등도 약물을 중단하게 하는 중요한 합병증 중 하나이다(38,39). 마지막으로 소아 이식 환자에 국한된 시롤리무스의 중요한 이슈 중 하나는 성장과 발달에 미치는 영향으로 향후 연구에서 다루어져야 할 것이다.

4. 새로운 면역억제제

1) Rituximab

Rituximab은 B 세포의 표면항원인 CD20에 대한 키메라 단일클론 항체로서 B 세포 림프종 치료를 위해 개발되었다. 소아 환자에서 면역억제제로서 Rituximab은 탈감작치료, 항체매개성 거부반응 치료, 이식 후 림프구증식성질환의 치료, 재발된 국소성 분절성 사구체경화증의 치료 등에 사용될 수 있으나 연구 보고가 드물고 주로 케이스 보고 정도이다. 다만 소아 환자에서도 보편적 용량인 375 mg/m^2 를 비교적 안전하게 사용할 수 있는 것으로 보고되고 있다(40,41).

2) Bortezomib

성숙된 형질세포에 대한 효과가 있는 proteasome 억제제인 bortezomib은 2003년에 다발골수종에 대한 치료제로 허가되었다. 성숙된 형질세포가 기증자 특이 항체를 분비하는 주요 세포이므로 급성 및 만성 항체매개성 거부반응에서 Bortezomib을 치료제로 사용하는 다양한 시도가 있었고 소아 환자에서도 1.3 mg/m^2 를 1, 4, 8, 11일째에 사용하는 프로토콜이 시도된 보고가 있으나 소아 환자에서의 사용례가 매우 드물어 장기적인 효과와 안전성에 대한 확인이 필요하다(42,43).

3) Belatacept

Belatacept는 CD80/CD86을 억제하여 T 세포의 완전한 자극을 예방하는 costimulatory blockade로서 2011년에 FDA의 승인을 획득하여 Nulojix (Bristol-Myers Squibb Company, New Jersey, USA)로 출시되었다. Belatacept의 안전성과 유효성은 BENEFIT 및 BENEFIT-EXT 연구를 통해 확인되었고 중저 용량의 belatacept 그룹이 cyclosporine 주도의 면역억제프로토콜 그룹에 비해 12개월째 이식편 생존율은 비슷하였으나 사구체여과율은 우수하였다(44,45). 그러나 고용량의 belatacept는 EBV에 대한 면역이 없는 환자에서 주로 중추신경계를 침범하는 이식후 림프구증식성질환의 위험을 높여 EBV 음성인 환자에서는 금기로 되어 있다. 소아 환자에서 Belatacept의 사용은 경험에 매우 부족하여 증례보고만 되어 있다(46). 현재 미국에서 안정된 소아 신장이식 환자에서 안전성과 유효성을 평가하는 2상 임상시험이 진행 중이므로 그 결과가 기대된다(NCT01791491).

결론

과거 수년에 걸쳐 면역억제 치료는 집중적인 연구의 영역이 되었고 서로 다른 부분을 목표로 하는 새로운 면역억제제의 등장으로 이어졌다. 칼시뉴린 억제제의 신독성을 낮추고 기회감염을 줄이며 림프구증식성질환 및 다른 악성질환의 발생 등 면역억제제의 부작용을 낮추는 것을 목적으로 하는 다양한 새로운 약물이 개발되고 있고 소아 신장이식 환자들에게 다양한 면역억제제 조합으로 시도되고 있다. 향후 이러한 노력이 장기적인 이식 신장의 생존율을 향상시키는데 집중되어야 할 것이다. 마지막으로 소아 신장이식 환자들이 성장함에 따라 성인 클리닉으로 변화되는 시기가 매우 민감하고 취약한 시기이므로 이식 환자를 담당하는 의료진들은 환자들의 약물 순응도를 유지하기

위해 노력해야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Murray JE. The first successful organ transplants in man. *J Am Coll Surg* 2005;200:5-9.
- 2) Horslen S, Barr ML, Christensen LL, Ettenger R, Magee JC. Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7(5 Pt 2):1339-58.
- 3) Coelho T, Tredger M, Dhawan A. Current status of immunosuppressive agents for solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2012;16:106-22.
- 4) Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med* 2014;371:549-58.
- 5) Korean Network for Organ Sharing (KONOS). 2013 Annual Data Report [Internet]. Seoul: KONOS; 2014 [cited 2015 Feb 24]. Available from: <http://konos.go.kr>.
- 6) Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2015;15 Suppl 2:1-34.
- 7) North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPROTCS). 2010 Annual Transplant Report [Internet]. [cited 2015 Feb 24]. Available from: https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf.
- 8) Kang HG, Kim MS, Park JB, Cho MH, Kim SJ, Ha J, et al. Pediatric kidney transplantation in Korea; experiences over the last thirty years. Seoul: Medrang.
- 9) Church AC. Clinical advances in therapies targeting the interleukin-2 receptor. *QJM* 2003;96:91-102.
- 10) Nagai T, Gotoh Y, Watarai Y, Tajima T, Arai K, Uchida K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of basiliximab in Japanese pediatric renal transplant patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:214-23.
- 11) Kovarik JM, Gridelli BG, Martin S, Rodeck B, Melter M, Dunn SP, et al. Basiliximab in pediatric liver transplantation: a pharmacokinetic-derived dosing algorithm. *Pediatr Transplant* 2002;6:224-30.
- 12) Pape L, Strehlau J, Henne T, Latta K, Nashan B, Ehrich JH, et al. Single centre experience with basiliximab in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:276-80.
- 13) Duzova A, Buyan N, Bakkaloglu M, Dalgic A, Soylemezoglu O, Besbas N, et al. Triple immunosuppression with or without basiliximab in pediatric renal transplantation: acute rejection rates at one year. *Transplant Proc* 2003;35:2878-80.
- 14) Swiatecka-Urban A, Garcia C, Feuerstein D, Suzuki S, Devarajan P, Schechner R, et al. Basiliximab induction improves the outcome of renal transplants in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2001;16:693-6.
- 15) National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology appraisal guidance [TA99]: Immunosuppressive therapy for renal transplantation in children and adolescents [Internet]. London: NICE; 2006 [cited 2015 Feb 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta99>.
- 16) Bartosh SM, Knechtle SJ, Sollinger HW. Campath-1H use in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1569-73.
- 17) De Serres SA, Mfarrej BG, Magee CN, Benitez F, Ashoor I, Sayegh MH, et al. Immune profile of pediatric renal transplant recipients following alemtuzumab induction. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:174-82.
- 18) Shapiro R, Ellis D, Tan HP, Moritz ML, Basu A, Vats AN, et al. Alemtuzumab pre-conditioning with tacrolimus monotherapy in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2736-8.
- 19) Tan HP, Donaldson J, Ellis D, Moritz ML, Basu A, Morgan C, et al. Pediatric living donor kidney transplantation under alemtuzumab pretreatment and tacrolimus monotherapy: 4-year experience. *Transplantation* 2008;86:1725-31.
- 20) Supe-Markovina K, Melquist JJ, Connolly D, DiCarlo HN, Waltzer WC, Fine RN, et al. Alemtuzumab with corticosteroid minimization for pediatric deceased donor renal transplantation: a seven-yr experience. *Pediatr Transplant* 2014;18:363-8.
- 21) Li L, Chaudhuri A, Chen A, Zhao X, Bezchinsky M, Concepcion W, et al. Efficacy and safety of thymoglobulin induction as an alternative approach for steroid-free maintenance immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2010;90:1516-20.
- 22) Chavers BM, Chang YC, Gillingham KJ, Matas A. Pediatric kidney transplantation using a novel protocol of rapid (6-day) discontinuation of prednisone: 2-year results. *Transplantation* 2009;88:237-41.
- 23) Moicean AD, Popp AM, Sinescu I. Thymoglobulin--new approaches to optimal outcomes. *J Med Life* 2009;2:319-24.
- 24) Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1366-80.
- 25) Min SI, Ha J, Kim YS, Ahn SH, Park T, Park DD, et al. Therapeutic equivalence and pharmacokinetics of generic tacrolimus formulation in de novo kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:3110-9.
- 26) Trompeter R, Filler G, Webb NJ, Watson AR, Milford DV, Tyden G, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002;17:141-9.

- 27) Krämer BK, Charpentier B, Bäckman L, Silva HT Jr, Mondragon-Ramirez G, Cassuto-Viguier E, et al. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. *Am J Transplant* 2010;10:2632-43.
- 28) Trunečka P, Boillot O, Seehofer D, Pinna AD, Fischer L, Ericzon BG, et al. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2313-23.
- 29) Alloway R, Steinberg S, Khalil K, Gourishankar S, Miller J, Norman D, et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 2005;37:867-70.
- 30) Włodarczyk Z, Squifflet JP, Ostrowski M, Rigotti P, Stefoni S, Citterio F, et al. Pharmacokinetics for once- versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: a randomized, open-label trial. *Am J Transplant* 2009;9:2505-13.
- 31) Min SI, Ha J, Kang HG, Ahn S, Park T, Park DD, et al. Conversion of twice-daily tacrolimus to once-daily tacrolimus formulation in stable pediatric kidney transplant recipients: pharmacokinetics and efficacy. *Am J Transplant* 2013;13:2191-7.
- 32) Cao W, Mohacs P, Shorthouse R, Pratt R, Morris RE. Effects of rapamycin on growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell DNA synthesis. Inhibition of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor action and antagonism of rapamycin by FK506. *Transplantation* 1995;59:390-5.
- 33) Ganschow R, Pape L, Sturm E, Bauer J, Melter M, Gerner P, et al. Growing experience with mTOR inhibitors in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2013;17:694-706.
- 34) Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) and sirolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year. *Transplantation* 2004;77:244-51.
- 35) Basso MS, Subramaniam P, Tredger M, Verma A, Heaton N, Rela M, et al. Sirolimus as renal and immunological rescue agent in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2011;15:722-7.
- 36) Casas-Melley AT, Falkenstein KP, Flynn LM, Ziegler VL, Dunn SP. Improvement in renal function and rejection control in pediatric liver transplant recipients with the introduction of sirolimus. *Pediatr Transplant* 2004;8:362-6.
- 37) Jiménez-Rivera C, Avitzur Y, Fecteau AH, Jones N, Grant D, Ng VL. Sirolimus for pediatric liver transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disease and hepatoblastoma. *Pediatr Transplant* 2004;8:243-8.
- 38) Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004;77:1555-61.
- 39) Fricain JC, Cellerie K, Sibaud V, Catros S, Taieb A, Merville P. Oral ulcers in kidney allograft recipients treated with sirolimus. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:737-41.
- 40) Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:2607-17.
- 41) Billing H, Rieger S, Süsal C, Waldherr R, Opelz G, Wühl E, et al. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transpl Int* 2012;25:1165-73.
- 42) Twombly K, Thach L, Ribeiro A, Joseph C, Seikaly M. Acute antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplants: a single center experience. *Pediatr Transplant* 2013;17:E149-55.
- 43) Nguyen S, Gallay B, Butani L. Efficacy of bortezomib for reducing donor-specific antibodies in children and adolescents on a steroid minimization regimen. *Pediatr Transplant* 2014;18:463-8.
- 44) Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blanche G, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770-81.
- 45) Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant* 2012;12:630-9.
- 46) Reynolds BC, Talbot D, Baines L, Brown A. Use of belatacept to maintain adequate early immunosuppression in calcineurin-mediated microangiopathic hemolysis post-renal transplant. *Pediatr Transplant* 2014;18:E140-5.