

2014년 2월  
석사학위 논문

2014년 2월

석사학위논문

신이식 환자의 면역억제제  
다제요법에 따른 모니터링과  
부작용 분석

신이식 환자의 면역억제제 다제요법에 따른 모니터링과 부작용 분석

조선대학교 임상약학대학원

임 상 약 학 과

김 해 정

김해정

신이식 환자의 면역억제제  
다제요법에 따른 모니터링과  
부작용 분석

Analysis of Monitoring and Adverse Effects  
on Immunosuppressive Multidrug Regimen  
in Renal Transplant Patients

2014年 2月 25日

조선대학교 임상약학대학원

임 상 약 학 과

김 해 정

신이식 환자의 면역억제제  
다제요법에 따른 모니터링과  
부작용 분석

지도교수 최 은 주

이 논문을 약학 석사학위신청 논문으로 제출함.

2013年 10月

조선대학교 임상약학대학원

임 상 약 학 과

김 해 정

# 김해정의 석사학위논문을 인준함

위원장    조선대학교 교 수    홍    준    희 (인)

위    원    조선대학교 교 수    지    준    필 (인)

위    원    조선대학교 교 수    최    은    주 (인)

2013年 11月

조선대학교 임상약학대학원

## 목 차

ABSTRACT	iii
I. 서론	1
1. 연구배경 및 연구목적	1
2. 이론적 배경	5
II. 연구대상 및 분석방법	12
1. 연구 대상	12
2. 연구 방법	12
3. 이식 후 모니터링 지표들	12
4. 통계 방법	13
III. 연구결과	14
IV. 고찰 및 결론	37
V. 참고문헌	41

## 표목차

Table 1. 면역억제제 다제요법	1
Table 2. 사이클로스포린과 타크로리무스의 약동학 및 대사	3
Table 3. 면역억제제 부작용	4
Table 4. 구조 요법(Rescue therapy)	6
Table 5. 만성거부반응 예방 및 치료에 대한 일반적인 원칙	6
Table 6. 연구 대상군의 이식전 임상적 특성	15
Table 7. 연구 대상군의 기저 질환과 신이식 형태 비교	16
Table 8. 신이식 환자에서 혈압 비교 분석	19
Table 9. 신이식 환자에서 백혈구, 혈색소, 혈당 비교 분석	22
Table 10. 신이식 환자에서 신기능에 대한 비교 분석	25
Table 11. 신이식 환자에서 간기능에 대한 비교 분석	28
Table 12. 신이식 환자에서 지질이상에 대한 비교 분석	31
Table 13. 신이식 환자에서 면역억제제 약물 농도 비교 분석	32
Table 14. 면역억제제 다제요법에 따른 부작용 빈도 분석	35
Table 15. 제외된 연구 대상자들 분석	36

## 도목차

Figure 1. 마이코페놀산의 흡수, 분포, 대사, 장간순환과 배설	3
Figure 2. 연구대상 환자 분류	14
Figure 3. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 수축기혈압 비교	17
Figure 4. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 이완기혈압 비교	18
Figure 5. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 백혈구 수 비교	20
Figure 6. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 혈색소 비교	21
Figure 7. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 혈당 비교	21
Figure 8. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 혈중요소질소 비교	23
Figure 9. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 크레아티닌 비교	24
Figure 10. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 AST 비교	26
Figure 11. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 ALT 비교	27
Figure 12. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 총콜레스테롤 비교	29
Figure 13. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 중성지방 비교	30
Figure 14. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 혈당 부작용 빈도 비교	33
Figure 15. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 지질이상 부작용 빈도 비교	34

## ABSTRACT

### Analysis of Monitoring and Adverse Effects on Immunosuppressive Multidrug Regimen in Renal Transplant Patients

Hae Jeong Kim

Advisor: Eun Joo Choi, Pharm.D., MSPharm.

Department of Clinical Pharmacy,

The Graduate School of

Clinical Pharmacy, Chosun University

Multidrug combination of immunosuppressive agents have been used to achieve an optimal immunosuppression and prevent adverse effects of immunosuppressant in kidney transplant patients. Cyclosporine and tacrolimus are mostly used immunosuppressive drugs out of preferred immunosuppressive regimens for the prevention of rejection after kidney transplantation. Due to variable pharmacokinetic profiles and frequent adverse reactions with immunosuppressants such as cyclosporin, tacrolimus, and mycophenolate mofetil, the studies related to therapeutic drug monitoring (TDM) of immunosuppressive regimen have continuously been researched. The aims of this study were to analyze monitoring and adverse effects on immunosuppressive multidrug regimens in renal transplant patients. Medical records of 58 patients who were performed renal transplantation and selected based on inclusion criteria between January 2002 and July 2013 were reviewed retrospectively. Data of 20 patients were excluded from analysis for various reasons: changed immunosuppressive drugs (n=11) and withdrawn medical records (n=9). The included patients were divided into two group: cyclosporine (CsA) + mycophenolate mofetil (MMF) + steroid group (CsA group, n=28) and tacrolimus (TAC) + MMF + steroid (TAC group, n=10) group at 12 months post-transplant. As a result, the triglyceride level of the CsA group was significantly increased compared with that of the TAC group at 3, 9 and 12 months ( $p=0.008$ ,  $p=0.007$ ,  $p=0.033$ , respectively). The dyslipidemia complications of CsA group were higher than that of TAC group at 3, 6, and 12 month after transplantation ( $p=0.044$ ,  $p=0.043$ ,  $p=0.048$ , respectively).



The AST level of CsA group was significantly increased compared with that of the TAC group at 3 month ( $p=0.002$ ). This study also showed that TAC regimen tends to increase a glucose level during 12 months. Therefore, this study reassures that patients treated with CsA regimen needs to be closely monitored regarding lipid profiles and liver function test, and patients treated with TAC regimen needs to be cautiously monitored about blood glucose levels to prevent complications by adverse effects during immunosuppressive therapy. Further prospective studies with larger number of patients in multi-centers and longer follow-ups are needed to confirm this study in a single tertiary hospital and to optimize the therapeutic effects of immunosuppressive multidrug regimens with safety and efficacy to prevent transplant rejection.

**keywords : immunosuppressive agents, monitoring factors, adverse effects, kidney transplantation**

# 1. 서론

## 1. 연구 배경 및 연구 목적

신이식은 말기신부전 환자의 신대체요법 중에서 가장 효과적인 치료법으로 투석에 비해 육체적, 정신적인 행복감을 찾게 하고 일상생활로의 복귀를 가능하게 하여 삶의 질 면에서 월등하다고 보고되었다.<sup>1)</sup> 최근 국내에서 447명의 말기신부전환자의 신대체요법에 따른 생존율을 비교한 연구 결과에 의하면 혈액투석과 복막투석에 비하여 신이식 환자가 우수한 생존율을 보였는데 면역억제제의 사용이 이신신의 거부반응을 줄이는데 주된 역할을 했다.<sup>2)</sup>

신이식 후 면역억제제의 선택과 병합요법은 용량이 적으면 거부반응이 나타나고 과도하면 각종 부작용을 초래하므로 적절한 면역억제제 요법은 신이식 환자의 관리에 매우 중요하다고 할 수 있다.<sup>3)</sup> 1984년 면역억제제로 사이클로스포린(cyclosporine)이 임상에 도입된 이후 마이코페놀레이트(mycophenolate)와 타크로리무스(tacrolimus), 시롤리무스(sirolimus)등의 사용으로 면역억제제의 병합 요법은 다양해졌는데, The kidney disease improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients에서는 신이식 후에 칼시뉴린 억제제, 항대사 억제제와 스테로이드를 포함한 다제요법을 권장하고 있으며, 칼시뉴린 억제제 중에서는 사이클로스포린이나 타크로리무스를 사용하고 항대사 억제제로는 마이코페놀레이트를 일차 면역억제제로, mTOR 억제제인 시롤리무스는 수술 상처가 호전되고 신기능이 안정된 후에 사용할 것을 권장하였다(Table 1).<sup>4)</sup>

**Table 1. 면역억제제 다제요법**

2제요법 (Dual therapy)
Cyclosporine + Steroid
Tacrolimus + Steroid
3제요법(Triple therapy)
Cyclosporine + MMF (or Azathioprine) + Steroid
Tacrolimus + MMF (or Azathioprine) + Steroid
4제요법(Quadruple therapy)
Simulet + Cyclosporine + MMF (or Azathioprine) + Steroid
Simulet + Tacrolimus + MMF (or Azathioprine) + Steroid

This table was modified from reference 5.

이와 같은 면역억제제의 다제요법은 한 가지 약물을 고용량으로 복용하는 것보다 부작용을 낮추면서 거부 반응을 더욱 효과적으로 예방할 수 있는 장점이 있으며, 일차적으로 칼시뉴린 억제제를 단독으로 대량 사용할 경우 발생하는 신독성과 이식 후 종양 발생, 당뇨 등의 부작용 억제와 스테로이드를 포함한 각 면역억제제의 사용량을 대폭 줄일 수 있게 되었다.<sup>6-8)</sup> 생체 신장이식 후 사용한 칼시뉴린 억제제의 종류에 따른 이식 성적을 비교한 황 등과 조 등의 연구에 의하면 사이클로스포린 또는 타크로리무스를 마이코페놀레이트와 병용한 군 사이에서 거부 반응의 발생빈도와 스테로이드 유지용량이 타크로리무스 군에서 의미 있게 낮았다.<sup>9)</sup> 그러나 최근에 Lee 등의 연구에서는 사이클로스포린과 마이폴릭(mycophenolic acid) 병합 군이 타크로리무스와 셀셉트(mycophenolate mofetil)군에 비하여 5년과 10년 이식신 생존율이 우수하고 마이코페놀산 혈중 농도가 더 높게 유지되었다.<sup>10)</sup>

면역억제제 사용 시에는 약물 농도에 따라 거부 반응과 독성이 나타나는 빈도가 다르기 때문에 부작용 관리를 위해 적절한 혈중농도 관리는 중요하다.<sup>11)</sup> 신장 이식 환자에서 시행된 약물약동학(pharmacokinetic) 연구들은 타크로리무스의 혈중 최저농도(trough level)가 혈중 약물농도시간곡선하면적(area under the concentration-time curve, AUC)과 밀접한 상관관계가 있음을 보여주었고 이러한 혈중 최저농도를 측정함으로써 적절한 약물노출 여부를 평가할 수 있었다.<sup>12)</sup> 반면 사이클로스포린은 환자간의 다양성뿐만 아니라 환자 내부적 다양성도 있어 한 번의 검사만으로 환자 상태를 예측하기 어렵고 약물 투여 두 시간 후의 농도가 가장 AUC와 근사한 값을 갖는다고 보고되었으나 임상에서는 환자에게 불편을 초래하므로 여전히 혈중 최저치 농도를 많이 이용한다.<sup>13,14)</sup> 또한, 혈중 최저치 농도가 이식 후 급성 거부반응의 발생과 유의한 관계가 있다는 보고가 있고 급성 거부반응은 신장 이식편 소실의 가장 중요한 원인인 만성 거부반응의 발생에 주요한 위험 인자로 알려져 있으므로 다제요법시 면역억제제의 혈중 농도를 모니터링을 하는 것은 매우 중요하다.<sup>15,16)</sup>

사이클로스포린의 추천되는 혈중 농도는 3개월까지는 150~300 ng/mL, 3개월 이후에는 100~200 ng/mL로 유지하고 400 ng/mL 이상이면 신독성의 위험이 높다.<sup>17)</sup> 타크로리무스의 혈중 농도는 3개월까지는 8~10 ng/mL, 3개월 이후에는 3~8 ng/mL를 유지하는 것을 권하며 20 ng/mL 이상이면 신독성의 위험이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>18)</sup> 칼시뉴린 억제제인 사이클로스포린은 장관과 간에 있는 cytochrome P450에 의해 대사가 이루어지므로 이 효소를 활성화 시키거나 억제하는 약제를 동시에 투여하는 경우 약물의 농도를 감소시키거나 증가시켜 거부반응 또는 신독성이 유발될 수 있으므로 철저한 치료약물농도검사(Therapeutic drug monitoring, TDM)를 통해 혈중농도에 따라 용량을

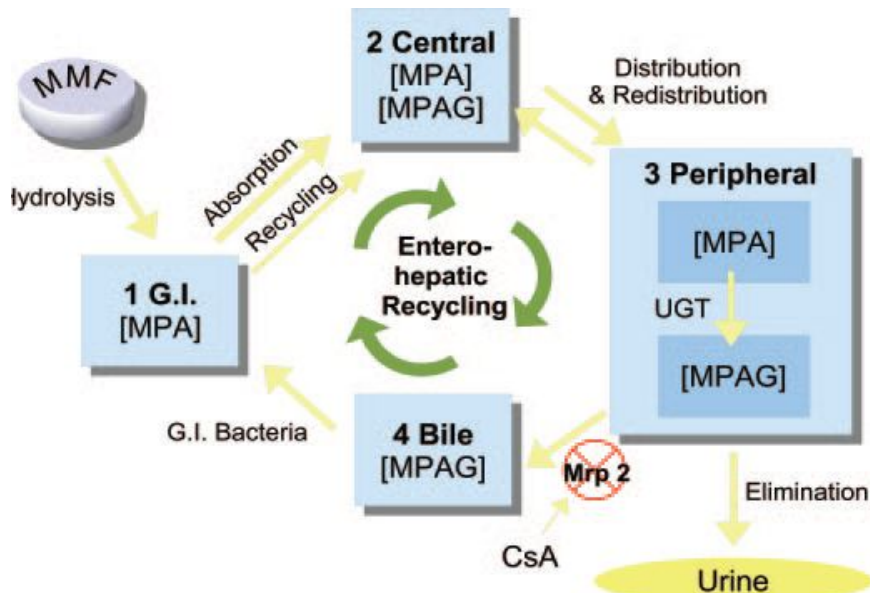
조절해야 한다(Table 2).<sup>18,19)</sup>

**Table 2. 사이클로스포린과 타크로리무스의 약동학 및 대사**

	Cyclosporine	Tacrolimus
Tmax (hr)	3.5hr	1~3hr
생체이용률	10~89%	27%
반감기 (hr)	19hr	11.3hr
분포	Vd: 4~6 L/kg	Vd 5~65 L/kg
대사	간대사: CYP450	간: CYP3A 경로로 대부분 대사
배설	주로 분변으로 배설	신장: 비변화체로 1% 미만 담즙: 광범위하게 배설

This table was modified from reference 20

일반적으로 마이코페놀레이트의 혈중농도 측정이 권장되지 않으나 약물 사용 빈도가 높아지고 있어 최근 약물 농도 측정에 대한 관심이 증가하고 있다.<sup>21)</sup> 마이코페놀레이트 혈중 농도는 사이클로스포린의 장간재순환 억제작용으로 타크로리무스와 함께 복용할 경우보다 복용 후 3시간에서 12시간까지는 더 낮게 유지된다(그림 1).<sup>21)</sup>



**Figure 1. 마이코페놀산의 흡수, 분포, 대사, 장간순환과 배설**

This figure was adapted by reference 21

치료적 약물 농도는 곡선하면적(area under the curve, AUC)과 최저 농도를 사용하는 데 사이클로스포린과 함께 사용할 때는 각각 1~3.5 mg/L와 30~60 mg/hr/L를 권유하고 타크로리무스와 함께 사용할 때는 각각 1.9~4.0 mg/L와 30~60 mg/hr/L를 권장하고 있다.<sup>21)</sup>

면역억제제 병합요법은 거부 반응의 감소에는 효과적이지만 약제의 작용을 상승시켜 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 신장 및 간독성 발생 등의 부작용을 유발할 수 있다.<sup>22-24)</sup> 신이식에서 타크로리무스와 사이클로스포린의 부작용을 비교한 Pirsch 등의 연구에서 사이클로스포린 군에서 고지혈증, 다모증, 치은 증식 등이 많았고, 타크로리무스 군에서 수지진전, 감각이상, 이식후 당뇨병의 빈도가 높았으며 신독성, 위장관 장애, 신경독성 등의 빈도는 양 군에서 비슷하였다.<sup>25)</sup> 유럽의 다기관 공동 연구 그룹에서는 타크로리무스 군에서 고칼륨혈증의 빈도가 높았고 사이클로스포린 군에서 고혈압이 더 높다고 보고 하였다.<sup>26)</sup> 최 등의 연구에서는 3제 면역억제제 병합요법에서 사이클로스포린 군에서 이식 후 3개월, 6개월에 항고지혈증제 복용률이 높았으며 타크로리무스 군에서 이식 후 6개월간 혈압이 높았다(Table 3).<sup>27)</sup>

**Table 3. 면역억제제 부작용**

부작용	약물별 발현 빈도
고혈압	Cyclosporine: 8~53% Tacrolimus: 13~62% Sirolimus: 5~49% MMF: 28~78%
고지혈증	Cyclosporine: 중성지방 증가 (15%) Sirolimus: 고콜레스테롤혈증 (43~46%) 고중성지방혈증 (45~57%)
혈당상승	Tacrolimus: 21~70% Cyclosporine: 2%

This table was modified from reference 20

면역억제제의 다제요법으로 급성거부반응이 감소하여 단기 생존율은 향상되었지만 칼시뉴린 억제제의 신독성과 장기적인 스테로이드 복용으로 인하여 이식 환자에게 발생하는 고혈압, 당뇨, 골다공증 등의 합병증이 장기적인 이식신 생존율에는 부정적 영

향을 미치고 있다.<sup>28)</sup> 최근의 면역억제제 요법의 경향은 칼시뉴린 억제제의 감량 또는 투여 중지와 스테로이드 조기 중단을 하는 방향으로 발전하고 있다.<sup>29)</sup> 이식 초기에 칼시뉴린 억제제를 복용하지 않는 경우 급성거부반응이 증가하기 때문에 이식 초기에는 칼시뉴린 억제제와 mTOR 억제제를 병합 투여 하고 칼시뉴린 억제제를 서서히 감량하거나 투여중지하는 방법이 시도되고 있다.<sup>30)</sup>

현재까지 한국인을 대상으로 칼시뉴린 억제제 또는 마이코페놀레이트 단독요법에 따른 효과와 부작용에 대한 비교 연구들은 있었으나, 면역억제제 다제요법의 모니터링과 부작용에 대한 연구는 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 삼차병원에서 신이식을 받은 환자를 대상으로 신이식 후 가장 빈도 높게 사용하는 사이클로스포린+마이코페놀레이트+스테로이드 군과 타크로리무스+마이코페놀레이트+스테로이드 군에 따라 약물의 혈중농도와 혈액 검사결과를 모니터링하여 면역억제제의 종류에 따른 부작용의 차이를 후향적으로 비교 평가하여 부작용을 최소화 할 수 있는 면역억제제 선택과 모니터링의 중요성에 대하여 알아보하고자 한다.

## 2. 이론적 배경

### 1) 신이식후 거부반응

거부반응의 종류는 일반적으로 발생 시기에 따라 초급성, 가속성 급성, 급성 및 만성 거부반응으로 분류된다.<sup>31)</sup> 초급성거부반응은 이식 후 수분 또는 수 시간 내, 가속성 급성거부반응은 이식 후 5~7일 이내, 초기 급성거부반응은 이식 후 1~12주, 후기 급성 거부반응은 이식 후 12주~1년, 만성거부반응은 1년 이후로 구분된다.<sup>31)</sup> 최근에는 거부 반응의 발생기전과 조직검사 소견에 따라 구분한 Banff classification을 널리 사용한다.<sup>31)</sup>

급성거부반응의 임상적 증상은 발열, 오한, 발한, 이식신의 팽창 및 압통, 소변량의 감소, 몸무게의 증가 등이 있고 혈청 크레아티닌의 상승을 동반하나 임상증상이 뚜렷하지 않고 단지 혈청 크레아티닌만이 증가하는 경우도 있다.<sup>31)</sup> 거부반응이 임상적으로 의심되면 스테로이드 충격요법을 시행하고 신장조직검사를 시행하게 된다.<sup>31)</sup>

스테로이드의 치료에 저항하는 급성 거부반응의 구조 요법으로 현재 사용되고 있는

약제는 마이코페놀레이트와 타크로리무스가 대표적이며 1차 면역억제제로 타크로리무스를 사용한 경우는 사이클로스포린으로 약제를 대체하는 방법도 보고되고 있다(Table 4).<sup>32,33)</sup>

**Table 4. 구조 요법(Rescue therapy)**

---

사이클로스포린에서 타크로리무스로 또는 타크로리무스에서 사이클로스포린으로 전환
타크로리무스 용량 증가
마이코페놀레이트와 고용량 스테로이드
마이코페놀레이트 추가해서 삼제요법으로 전환
스테로이드/항림프구 항체 재투여 후 마이코페놀레이트 추가
난치성 거부 반응에 시롤리무스

---

This table was modified from reference 5

만성거부반응은 이식 1년 후 이식신기능 소실의 가장 흔한 원인으로 증상은 단백뇨, 고혈압, 점진적인 이식신의 기능 저하이다.<sup>34)</sup> 만성거부반응의 예방 및 치료는 혈압을 조절하고, 고지질혈증 치료를 철저히 하며 대사성 증후군 예방 (흡연, 당뇨, 비만)을 위한 생활습관 교육을 실시하고 신독성이 있는 면역억제제를 가능한 최소량으로 유지하여야 한다(Table 5).<sup>34)</sup>

**Table 5. 만성거부반응 예방 및 치료에 대한 일반적인 원칙**

---

Non-compliance에 의한 거부반응 방지
급성거부반응시 철저히 치료하여 이식신의 기능을 정상으로 유지
이식신의 기능이 지속적으로 저하될수록 외래 방문 간격 단축
하루에 1g 이상의 단백뇨가 나오는 경우 ACEI 또는 ARB 를 투여
혈압 조절을 철저히 한다.
고지혈증 치료를 철저히 한다.
대사성 증후군 예방(흡연, 당뇨, 비만)을 위한 생활습관 교육 실시
신독성이 있는 면역억제제(사이클로스포린, 타크로리무스)를 가능한 최소량으로 유지

---

This table was modified from reference 5

## 2) 신이식후 면역억제요법

면역억제제의 투여 형태는 2제요법, 3제요법 또는 4제요법을 주로 사용하며 2제요법은 스테로이드와 사이클로스포린 또는 스테로이드와 타크로리무스를 함께 사용하는 요법으로 주로 혈연간 이식에서 흔히 사용하며, HLA matching이 좋은 경우에 사용한다.<sup>20)</sup> 3제요법은 대부분의 이식 센터에서 선호하며 스테로이드, 사이클로스포린 또는 타크로리무스, 아자치오프린(azathioprine) 또는 마이코페놀레이트를 이식과 함께 투여한다.<sup>20)</sup> 3제요법은 2제요법에 비하여 급성거부반응을 감소시킬 수 있는 장점이 있고 4제요법은 급성거부반응을 감소시키기 위하여 IL-2 receptor 억제제인 Basiliximab을 수술 당일과 수술 후 4일째 정맥 주사하는 방법으로 급성거부반응을 줄일 수 있고 부작용이 적다고 알려져 있다.<sup>20)</sup>

## 3) 신이식후 부작용

### ① 신이식후 고혈압

신이식 후 고혈압은 동맥경화성 심혈관 질환을 일으키는 가장 중요한 위험인자로서 면역억제제, 사구체여과율의 감소, 신동맥협착증 등이 원인으로 알려져 있다.<sup>35)</sup> 신이식 후 고혈압의 정의는 수축기 혈압 140 mmHg, 확장기 혈압 90 mmHg 이상으로 일반인과 같으며 KDIGO Guideline에서는 130/80 mmHg 이하로 조절할 것을 권유하고 있다.<sup>35)</sup> 신이식 후 고혈압은 수혜자의 일반적인 고혈압의 발생 위험 요소 이외에도 공여자 인자, 수술 관련 인자, 면역억제제 사용 등의 추가적인 요소들이 병합하여 작용하며 수혜자의 위험인자로는 이식 전 고혈압, 좌심실 비대, 과체중 및 기전 콩팥질환이 있으며 공여자의 위험인자는 공여자의 나이와 성별, 공여자 고혈압 등이 있다.<sup>35)</sup> 또한 이식 수술과 관련된 인자로는 허혈시간, 이식신기능 회복 지연 등이 있으며 스테로이드와 칼시뉴린 억제제등의 면역억제제도 원인이 될 수 있고 그 외에도 급성거부반응, 항체매개성 거부반응, 만성 동종이식 콩팥병, 혈전성 미세혈관병증, 원발성 콩팥질환 재발 또는 신생 사구체신염, 이식신 동맥 협착 그리고 이식신 요로 폐쇄등도 원인이 된다.<sup>35)</sup> 면역억제제 중에서는 사이클로스포린과 타크로리무스 모두 이식 환자에서 혈압을 상승시키며 특히, 사이클로스포린의 혈압 상승 원인은 카테콜라민 또는 엔도텔린(endothelin) 유도해서 혈관을 수축시키고 NO 매개 혈관 확장을 저해해서 신혈류량을 감소시키고 전신고혈압을 유발한다.<sup>36)</sup> 타크로리무스는 시롤리무스와 같이 사용 시 혈압이 더 상승할 수 있으며 스테로이드는 염분 저류, 혈관에 대한 직접적인 효과 등을



통해 혈압이 오를 수 있다.<sup>36)</sup> 항고혈압제 중에서 칼슘통로차단제가 대부분의 신이식 환자의 혈압을 감소시키고 사이클로스포린 등의 약제에 의한 혈관수축 작용을 억제하며 면역억제제에 의한 자연 이식신 기능이상 및 사이클로스포린에 의한 신독성을 예방한다.<sup>36)</sup> Verapamil, Diltiazem, Nifedipine은 사이클로스포린의 간 대사에 영향을 미쳐 40-50% 정도 혈액 내 약물농도를 증가시키고 Nifedipine은 사이클로스포린과 타크로리무스 혈액 내 농도에 거의 영향이 없고, Amlodipine은 중간 정도이며 부작용은 부종과 사이클로스포린에 의한 잇몸 증식을 악화시킬 수 있다.<sup>36)</sup> 안지오텐신 전환효소 억제제와 안지오텐신 수용체 차단제는 혈압을 감소시키고 신혈역동학적으로 유익한 작용을 하는 것으로 알려지고 있으며 사이클로스포린 사용 환자에서 급성 신부전, 고칼륨혈증 및 빈혈이 보고되고 있고 이식신 동맥협착이 있는 경우 사용에 주의가 필요하며 신기능이 30% 이상 감소 시 사용을 중지해야 한다.<sup>36)</sup> 이뇨제는 체액 증가 및 염분 감수성을 보이는 환자에게 사용할 수 있으며 다른 혈압약제를 사용해도 혈압이 조절되지 않는 경우 추가할 수 있으며 치아지드 사용 시 고요산혈증과 고칼슘혈증의 위험이 있어 추적검사가 필요하다.<sup>37)</sup>

## ② 신이식후 당뇨병

신이식 후 당뇨병의 정의는 공복시 126 mg/dL 이상이거나 2시간 후 경구 포도당 부하 검사에서 200 mg/dL 이상으로 일반인의 당뇨병 정의와 같다.<sup>38)</sup> 이식 후 체중 증가, 스테로이드, 칼시뉴린 억제제, 시롤리무스 등의 면역억제제는 당뇨병을 일으키거나 악화시키기 때문에 가능하면 용량을 최소화하거나 투여를 중지하거나 당뇨병에 영향을 덜 미치는 약제로 대체해야 한다.<sup>38)</sup> 사이클로스포린과 타크로리무스는 말초 인슐린 감수성을 감소시키고 췌장섬 베타세포(pancreatic islet beta cell)의 기능을 악화시켜서 당뇨병을 유발하는 것으로 알려져 있다.<sup>38)</sup>

치료는 생활양식 개선 요법, 인슐린 및 경구혈당강하제가 있다.<sup>39)</sup> 생활양식 개선 요법은 당화혈색소를 1~2% 감소시킬 수 있으므로 영양사 면담을 통한 식이조절, 과체중과 비만인 경우 체중 조절을 위한 전문가의 면담이 필요하며 식이당에 대한 부담을 줄이기 위해 전체 탄수화물 섭취를 하루 130~180g 으로 줄이고, 낮은 당지수의 탄수화물을 섭취해야 한다.<sup>39)</sup> 과체중과 비만인 경우 인슐린 감수성을 증가시키기 위해 체중 감소를 해야 하며, 하루 30분의 걷기 등의 저강도 운동을 주 4회 이상 해야 한다.<sup>39)</sup>

인슐린은 작용 시간이 긴 Glargine이나 Detemir를 사용하여 기저 혈당을 조절하고 작용 시간이 짧은 인슐린 유도체를 추가로 사용하고 기저 인슐린 요구량은 공복 혈당을 기준으로 식후 혈당은 식후 90~120분을 기준으로 한다.<sup>40)</sup> 인슐린은 다른 면역억제제와

상호 작용이 없는 것으로 알려져 있고 이식신의 기능 장애는 인슐린 용량을 변화시키고 설폰닐우레아(sulfonylureas)는 직접적으로 인슐린 분비를 촉진해서 공복 및 식후 혈당을 감소시키며 2세대 설폰닐우레아인 glipizide, glyburide, glimepiride 등이 많이 사용되며 특히, glipizide는 간으로 대사가 되기 때문에 신기능 저하 환자에서 사용되고 당뇨병이 심하지 않은 경우 우선적으로 사용되나 저혈당을 일으키므로 주의가 필요하다.<sup>40)</sup> Meglitinides는 작용 시간이 빠르고 짧은 인슐린 분비 촉진제로 repaglinide와 nateglinide가 있고 식전에 바로 복용하며 저혈당을 일으키는 빈도가 낮아 신이식 환자에서 공복 및 식후 혈당 감소에 효과적이고 주로 간에서 대사되므로 신기능이 감소할 때도 안전하게 사용할 수 있다.<sup>40)</sup> Thiazolidinediones은 인슐린 감수성을 증대시키는 약제로 pioglitazone과 rosiglitazone이 있으며 간 손상 및 칼시뉴린 억제제와 약물 대사에 영향을 주지 않아 안전하게 사용할 수 있으나, 수분 저류가 생길 수 있어 심부전 및 불응성 부종 환자에서는 사용할 수 없다.<sup>40)</sup> Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체 촉진제인 exenatide는 저혈당의 위험이 없고 체중감소 효과가 있으나 신기능이 <30 ml/min 인 경우에는 사용하지 않으며, 위장 배설을 억제하고 식욕을 떨어뜨릴 수 있고 dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) 억제제인 sitagliptin, vildagliptin, gemigliptin, linagliptin 등은 GLP-1을 활성화시키는 약제로 단독 사용 시 당화혈색소를 0.6~0.8% 정도 감소시킨다.<sup>40)</sup> Metformin은 간에서 당 생성을 억제하며 체중 감소 효과가 있으나 신세뇨관 분비에 의해 대사되므로 신기능이 감소하며 유산산증을 일으킬 수 있어 중등도 이상으로 신기능이 감소할 경우 사용해서는 안된다.<sup>40)</sup>

### ③ 신이식후 이상지질혈증

이상지질혈증에 대해 약물 치료를 시작하기 전에 생활양식 개선 요법을 실시하는데 식이요법, 체중감량, 운동량의 증가, 금주, 고혈당 조절이 포함되며 생활양식 개선요법을 3개월 실시해도 총 콜레스테롤이 200 mg/dL 이상이거나 LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상일 경우에는 약물치료를 시작하며 초기 약물은 스타틴(statin)으로 한다.<sup>41)</sup> 스타틴 제제를 사용할 때 주의할 점은 cytochrome P450 CYP3A4 또는 CYP2C9을 억제하는 약물과 병용시 스타틴의 혈중 농도가 높아져서 근육병증(myopathy)의 발생 위험이 있으므로 주의해야 하며 CYP3A4를 억제하는 약물로는 amiodarone, azole계열의 항진균제, cimetidine, cyclosporine, gemfibrozil, macrolide, nefazodone, diltiazem, verapamil, protease inhibitor와 음식으로는 자몽이 있고, CYP2C9을 억제하는 약물은 amiodarone, fluoxetine, fluvoxamine, azole계열 항진균제, metronidazole,

trimethoprim-sulfamethoxazole, omeprazole, zafirlukast 등이 있다.<sup>42)</sup> 스타틴 중에서 simvastatin, atorvastatin, lovastatin은 CYP3A4에 의해 대사되며, pravastatin, pitavastatin, fluvastatin, rosuvastatin은 다른 효소에 의해 대사되어 simvastatin은 하루 20mg 이하로 사용하는 것이 좋으며 rosuvastatin은 하루 5mg의 저용량을 사용하도록 권하고 있다.<sup>42)</sup> 사이클로스포린은 타크로리무스 보다 스타틴 계열의 혈중농도를 높이므로 스타틴의 사용량을 줄이는 것이 좋으며 스타틴과 fenofibrate 계열 약물은 함께 사용하지 않는 것이 좋고 심한 이상지질혈증이 문제가 될 경우 스테로이드 사용을 줄이거나 중지하고 사이클로스포린을 타크로리무스로 대체하거나 사이클로스포린의 용량을 줄이는 것을 권하고 있다.<sup>43)</sup>

중성지방은 500 mg/dL 이상 증가하면 급성 췌장염의 발생 위험이 증가하므로 생활양식 중개요법과 함께 약물치료를 권하고 있고 fenofibrate는 혈중 크레아티닌을 상승시킬 수 있고 신기능에 따라 용량 조절이 필요하며 스타틴과 같이 사용할 경우 근육염의 발생위험이 높아 사용할 경우 gemfibrozil을 추천한다.<sup>43)</sup> gemfibrozile은 사구체여과율이 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 경우 50% 감량해야하고 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> 인 경우는 사용해서는 안되며 최근에는 omega-3 fatty acid가 중성지방을 감소시킨다는 보고가 있어 환자에 따라 사용하기도 한다.<sup>43)</sup> ezetimibe은 장에서 콜레스테롤의 흡수를 선택적으로 억제하는 약물로서 신이식 환자에서 스타틴을 사용해도 LDL 콜레스테롤이 계속 높을 경우 사용할 수 있으며 총 콜레스테롤과 중성지방을 모두 낮추는 효과가 있고 근육염 등의 발생 위험이 비교적 낮은 것으로 보고되고 있다.<sup>44,45)</sup>

#### ④ 신이식후 신독성

신이식 후 신독성은 사이클로스포린 투여 환자의 25~38%, 타크로리무스 투여 환자의 36~56%에서 발생하고 부종, 뇨량 감소, 체중 증가 등의 신기능 감소 증상이 나타난다.<sup>46)</sup>

사이클로스포린 신독성은 기능성 독성, 이식 후 지속성 핏뇨와 관련된 미만성 간질 섬유화, 급성 및 만성 독성으로 나뉘며 대표적인 소견은 급성 세뇨관 독성과 만성 혈관 독성이다.<sup>46)</sup> 급성 세뇨관 독성의 특징적인 병변은 근위세뇨관에 일정한 크기의 공포가 생기며 이는 활면소포체(smooth endoplasmic reticulum)가 확장된 것이고 거대미토콘드리아와 파고리소좀(phagolysosome)이 관찰되고 세뇨관내에 석화화도 증가한다.<sup>46)</sup> 급성 혈전성 미세혈관증의 한 형태로 용혈성 요독 증후군이 발생할 수 있고 사구체, 세동맥, 소엽간 동맥 등에서 미세 혈전이 관찰되며 사구체는 메산지움 용해와

내피세포 부종 및 괴사를 보인다. 만성 사이클로스포린 신독성은 혈관 병변, 간질 섬유화, 신세뇨관 위축, 사구체 경화를 동반하며 특징적으로 결정성 유리질화나 혈관 근세포의 부종, 공포화, 괴사 등도 관찰된다. 사이클로스포린 투여량을 줄이거나 끊으면 혈관의 유리질 물질은 재 흡수되어 병변이 호전되나 간질 섬유화는 비교적 비가역적이라고 보고되었다.<sup>47)</sup>

타크로리무스 신독성은 사이클로스포린과 유사한 급성 및 만성 병변을 나타내며 사이클로스포린 신독성에서 관찰되는 급성 세뇨관 병변 및 만성 혈관 병변이 모두 관찰되었다.<sup>48)</sup>

## II. 연구 대상 및 분석방법

### 1. 연구 대상

2002년부터 2013년 6월까지 국내 3차 병원 단일기관에서 신이식을 받은 환자 중 면역억제제 다제요법을 사용 중인 환자를 대상으로 선정하였다. 이식 받은 날로부터 12개월간의 자료를 EMR 기록을 통해 후향적으로 검토하였다. 총 환자 수는 58명으로 제외 기준은 다음과 같다. 18세 미만인자, 이식한지 12개월이 경과하지 않은 환자, 도중에 면역억제제를 변경한 환자, 모니터링 지표 자료가 없는 환자이다.

### 2. 연구 방법

이식 받은 환자의 의무기록지를 이용한 후향적 연구로서 원내에서 가장 빈도 높게 사용하는 면역억제제 다제요법에 따라 사이클로스포린+마이코페놀레이트+스테로이드 군과 타크로리무스+마이코페놀레이트+스테로이드 군으로 분류하였다.

신이식후 부작용 여부를 파악하기 위해 고지혈증 치료제(statin, fenofibrate, omega-3 fatty acid), 경구혈당강하제나 인슐린, 항고혈압약제 등에 대한 약물 복용 여부를 조사하였고 기타 항생제, 골다공증 치료제, 위장약 등의 약물 복용력도 조사 기록하였으나 면역억제제와 부작용 분석 약물과 연관이 없는 약제는 고려하지 않았다. 신이식후 고혈당은 당뇨병의 병력이 없는 사람에서 이식 후 2주 이후 또는 외래 진료에서 인슐린 또는 경구용 혈당강하제를 사용한 경우이며 고지혈증의 정의는 총 콜레스테롤이 200 mg/dL 이상이거나 고지혈증 치료제를 사용한 경우이고 혈압상승의 정의는 안정시 수축기 혈압이 140 mmHg 이거나 이완기 혈압이 90 mmHg 이상이거나, 또는 항고혈압제 복용한 경우이다.<sup>13)</sup> 신손상은 이식 후 크레아티닌이 2.0 mg/dL 이상인 경우로 정의하였고 간손상은 AST나 ALT가 40 IU/L 이상으로 정의하였다.<sup>15)</sup>

### 3. 이식 후 모니터링 지표

대상 환자들의 나이, 성별, 키, 몸무게, 체질량지수 등 기본적인 자료를 조사하였다.

혈압상승의 부작용을 보기 위해 병원 방문시의수축기 혈압과 이완기 혈압을 조사하고, 신손상 여부를 보기 위해 신기능의 지표인 혈중요소질소와 혈청 크레아티닌 농도, 고지혈증 여부를 보기 위해 고지혈증 지표인 총콜레스테롤과 중성지방 농도, 혈당, 백혈구, 혈색소, 간손상을 보기 위해 간기능 지표인 AST와 ALT 등을 조사하였다.

#### 4. 통계 방법

통계적 처리를 위해 자료는 평균±표준편차 혹은 빈도로 표시하였으며, 통계프로그램 (PASW statistics SPSS 21.0)을 활용하여 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 이식 전 임상적 특성에 대한 동일성 검정은 독립 t-test와 fisher's exact test을 통하여 분석하였다. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군 사이의 부작용 빈도 비교는 fisher's exact test를 통하여 분석하였고 그룹(사이클로스포린 군과 타크로리무스 군)과 시간에 따른 모니터링 지표들의 비교는 반복측정 분산분석(repeated measures ANOVA)을 통하여 분석하였다. p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있는 것으로 하였다.

### III. 연구 결과

#### 1. 연구대상군의 다제요법에 따른 환자 분류

전체 대상 환자 58명 중에서 12개월 동안 지속적으로 면역억제제를 복용한 사이클로스포린+마이코페놀레이트+스테로이드 군은 34명이었고 타크로리무스+마이코페놀레이트+스테로이드 군은 24명이었다. 사이클로스포린 다제요법 군에 포함된 34명 중 6명이 분석 대상에서 제외되었는데, 사이클로스포린에서 타크로리무스로 면역억제제를 바꾼 환자 3명, 마이코페놀레이트가 브레디닌으로 바꾼 환자 1명, 추적 관찰 탈락 2명으로 연구대상 환자는 총 28명이었다. 타크로리무스 다제요법 군은 포함된 24명 중 14명이 분석 대상에서 제외가 되었는데, 마이코페놀레이트에서 라파뮌으로 면역억제제를 바꾼 환자 4명, 마이코페놀레이트를 중단한 환자 3명, 추적 관찰 탈락이 7명으로 연구대상 환자는 총 10명이었다.

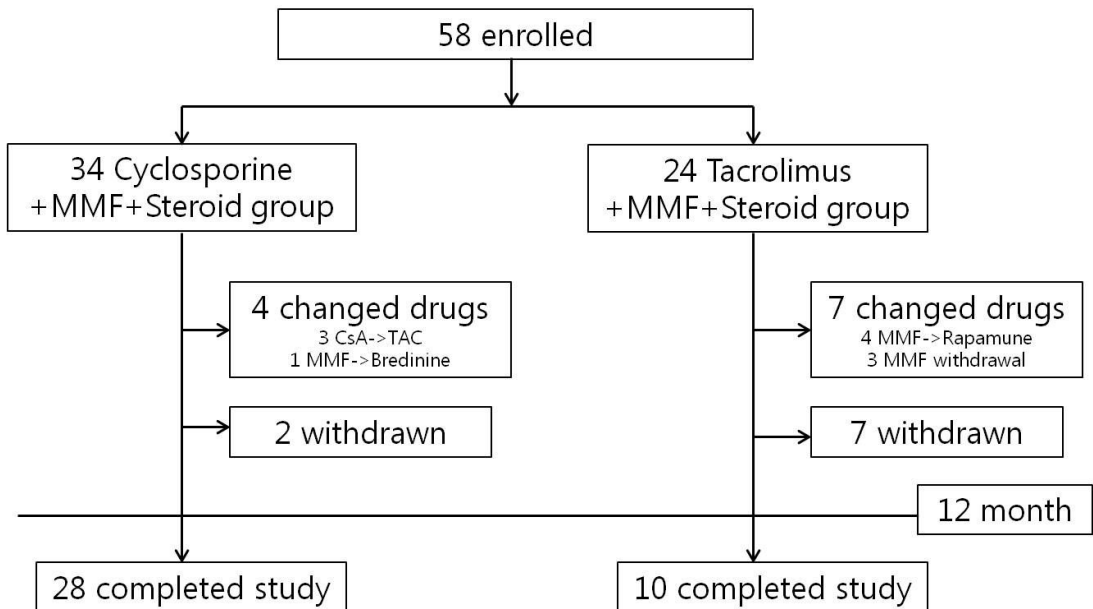


Figure 2. 연구대상 환자 분류

## 2. 연구대상군의 이식전 임상적인 특성

연구대상자 38명 중 CsA군이 28명이었고, TAC군이 10명이었다. 평균연령은 CsA군은  $39.50 \pm 10.29$ 세였고 TAC군은  $45.10 \pm 7.49$ 세였다. 성별 중 남성은 CsA군이 15명이었고 TAC군은 9명으로 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 수축기혈압과 이완기혈압은 두 군 간의 차이가 없었고 WBC와 Glucose 수치는 두 군 간의 차이가 없었으며 Hemoglobin 수치는 두 군 간의 차이가 있었다( $p < 0.038$ ). BUN, Creatinine, AST, ALT, Cholesterol, Triglyceride 수치는 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 6).

Table 6. 연구대상군의 이식적 임상적 특성

	CsA+MMF+Steroid	TAC+MMF+steroid	p-value <sup>†</sup>
나이	39.50 ± 10.29	45.10 ± 7.49	0.124
성별 남(명, %) <sup>‡</sup>	15(53.6)	9(90.0)	0.059
수축기혈압(mmHg)	128.64 ± 17.21	137.00 ± 21.11	0.222
이완기혈압(mmHg)	80.00 ± 10.54	85.00 ± 14.34	0.250
WBC (10 <sup>3</sup> /uL)	7.91 ± 4.69	7.23 ± 2.66	0.667
Hemoglobin(g/dL)	10.68 ± 1.79	12.04 ± 1.47	<b>0.038</b>
Glucose(g/dL)	108.86 ± 57.27	95.34 ± 18.47	0.472
BUN(mg/dL)	45.14 ± 16.63	41.86 ± 17.68	0.601
Creatinine(mg/dL)	8.53 ± 4.58	10.20 ± 3.06	0.296
AST(U/L)	19.65 ± 10.18	17.52 ± 7.42	0.550
ALT(U/L)	24.17 ± 36.66	16.49 ± 4.35	0.517
Cholesterol(mg/dL)	158.60 ± 46.22	162.50 ± 39.86	0.830
Triglyceride(mg/dL)	138.00 ± 120.20	143.25 ± 125.91	0.915

† : 독립 t-test, ‡ : fisher's exact test



### 3. 연구대상군의 기저 질환과 신이식 형태

만성신부전의 원인 질환은 사이클로스포린 군은 고혈압성 신증 13명(46.4%)과 만성 사구체신염 13명(46.4%)으로 가장 많았고 타크로리무스 군은 고혈압성 신증 7명(70.0%)으로 가장 많았다. 이식형태는 사이클로스포린 군은 생체이식이 25명(89.2%)으로 많았고 타크로리무스 군은 뇌사자 이식 많았다(Table 7).

**Table 7. 연구 대상군의 기저 질환과 신이식 형태 비교**

	CsA+MMF+Steroid (28명)	TAC+MMF+Steroid (10명)
원인 질환 (명, %)		
당뇨병성 신증	1 (3.6)	1 (10.0)
고혈압성 신증	13 (46.4)	7 (70.0)
만성사구체신염	13 (46.4)	2 (20.0)
폐쇄성 신질환	0	0
원인불명	1 (3.6)	0
신이식 형태 (명, %)		
생체	25 (89.2)	0
뇌사자	3 (10.8)	10 (100.0)

#### 4. 면역억제제 다제요법에 따른 모니터링 분석

##### 1) 수축기 혈압과 이완기 혈압 비교 분석

CsA군과 TAC군 간의 시간(7일, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월)의 흐름에 따른 수축기혈압의 변화는 유의하게 차이가 있었다( $p=0.031$ ). CsA군에서는 시간에 따른 수축기혈압과 이완기혈압의 변화는 유의한 차이가 없었고 TAC군에서는 시간에 따른 수축기혈압( $p=0.008$ )과 이완기혈압( $p=0.038$ )의 변화는 12개월 동안 수축기혈압과 이완기혈압이 통계적으로 유의하게 감소하였다. 신이식 후 CsA군의 수축기혈압은 7일( $132.5 \pm 12.9$  vs.  $127.6 \pm 11.6$  mmHg)과 3개월( $129.5 \pm 11.2$  vs.  $121.9 \pm 9.4$  mmHg)에 TAC군에 비하여 상승하였고 TAC군의 수축기혈압은 baseline( $141.1 \pm 17.6$  vs.  $128.6 \pm 17.2$  mmHg)에 CsA군에 비하여 상승하였다(Table 8, Fig. 3). 신이식 후 12개월 동안 CsA군의 이완기혈압은 7일( $83.5 \pm 9.7$  vs.  $80.1 \pm 5.3$  mmHg)과 3개월( $81.6 \pm 9.0$  vs.  $79.7 \pm 6.6$  mmHg)에 TAC군에 비하여 상승하였다(Table 8, Fig. 4).

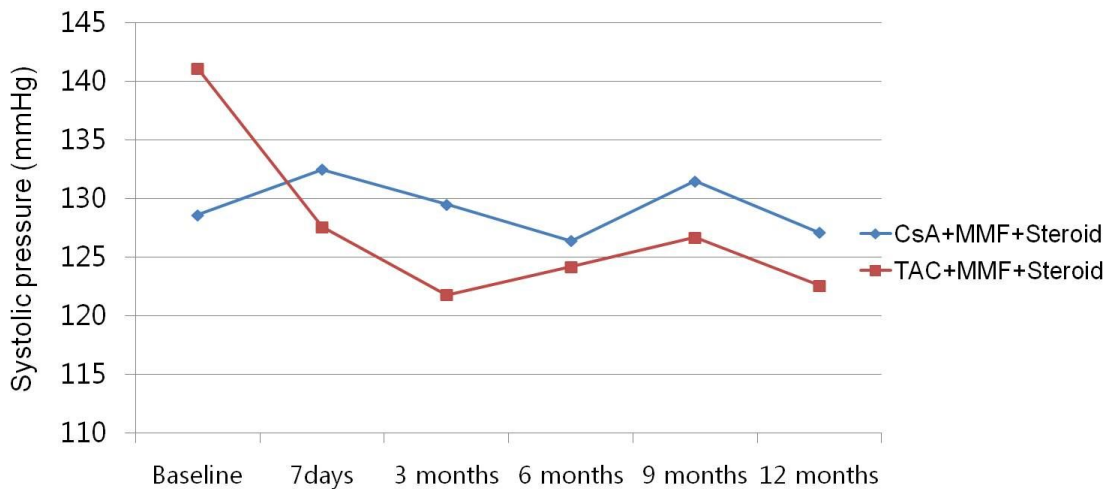


Figure 3. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 수축기혈압 비교.

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil.

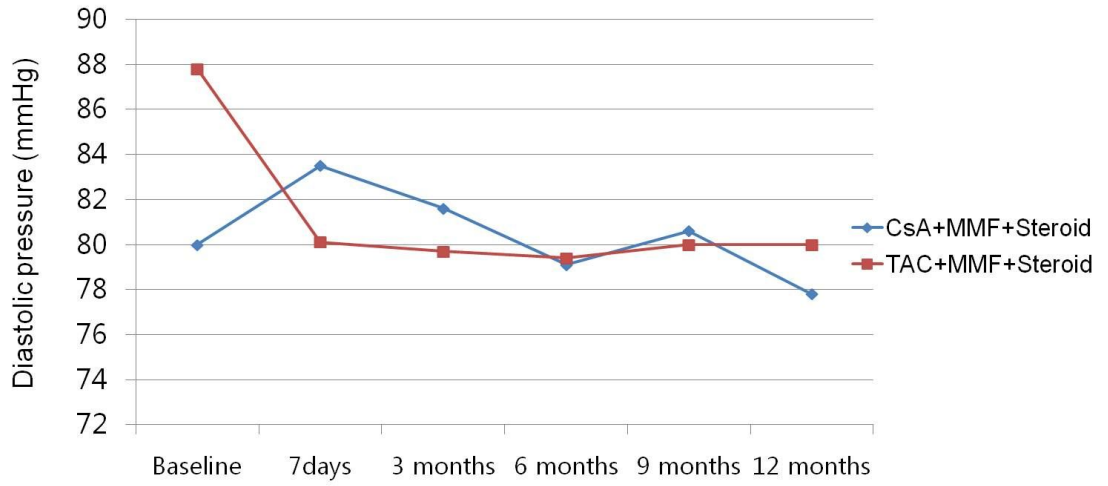


Figure 4. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 이완기혈압 비교.

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil.

**Table 8. 신이식 환자에서 혈압 비교 분석**

모니터링 자료	Group	baseline	7일	3개월	6개월	9개월	12개월	p-value <sup>†</sup>
수축기 혈압 (mmHg)	CsA	128.6 ± 17.2	132.5 ± 12.9	129.5 ± 11.2	126.4 ± 11.3	131.6 ± 12.4	127.1 ± 10.3	0.280
	TAC	141.1 ± 17.6	127.6 ± 11.6	121.9 ± 9.4	124.2 ± 10.2	126.7 ± 7.5	122.6 ± 9.4	0.008
이완기 혈압 (mmHg)	CsA	80.0 ± 10.5	83.5 ± 9.7	81.6 ± 9.0	79.1 ± 7.8	80.6 ± 8.9	77.8 ± 8.2	0.125
	TAC	87.8 ± 12.0	80.1 ± 5.3	79.7 ± 6.6	79.4 ± 6.4	80.0 ± 4.6	80.0 ± 5.8	0.038

CsA = CsA+MMF+Steroid, TAC = TAC+MMF+steroid

† : repeated measures ANOVA

## 2) 백혈구, 혈색소, 혈당 비교 분석

신이식후 12개월간 시간(7일, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월)의 흐름에 따른 혈색소와 혈당의 변화는 유의한 차이가 있었다. CsA군에서는 시간에 따른 백혈구 수의 변화는 유의한 차이가 없었고 시간에 따른 혈색소와 혈당의 변화는 유의한 차이가 있었다. TAC군에서는 시간에 따른 백혈구 수의 변화는 유의한 차이가 없었고 시간에 따른 혈색소와 혈당의 변화는 유의한 차이가 있었다. 신이식 후 CsA군의 백혈구 수는 6개월( $7.46 \pm 2.01$  vs.  $6.50 \pm 1.82 \times 10^3/\mu\text{L}$ )과 9개월( $7.91 \pm 1.50$  vs.  $6.75 \pm 2.70 \times 10^3/\mu\text{L}$ )에 TAC군에 비하여 상승하였다(Table 9, Fig. 5). 신이식 후 CsA군의 혈색소는 이식 전(baseline  $10.69 \pm 1.71$  vs.  $11.95 \pm 1.62$  g/dL)에 TAC군에 비하여 유의하게 감소하였고 6개월( $13.01 \pm 2.18$  vs.  $12.20 \pm 3.48$  g/dL)에 TAC군에 비하여 증가하였으나 12개월( $13.04 \pm 1.90$  vs.  $13.68 \pm 1.50$  g/dL)에 TAC군에 비하여 오히려 감소하였다(Table 9, Fig. 6). 신이식 후 12개월 동안 TAC군의 혈당은 7일( $149.3 \pm 24.6$  vs.  $135.4 \pm 69.1$  g/dL), 6개월( $109.7 \pm 18.6$  vs.  $99.3 \pm 35.0$  g/dL)과 12개월( $105.8 \pm 14.1$  vs.  $99.4 \pm 16.8$  g/dL)에 CsA군에 비하여 상승하였다(Table 9, Fig. 7).

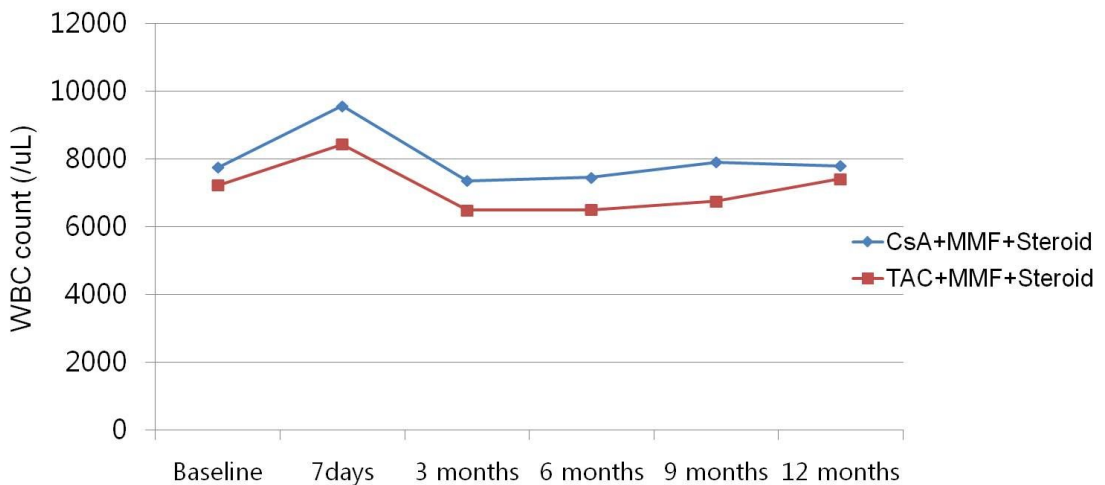


Figure 5. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 백혈구 수 비교.

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil, WBC; white blood cell.

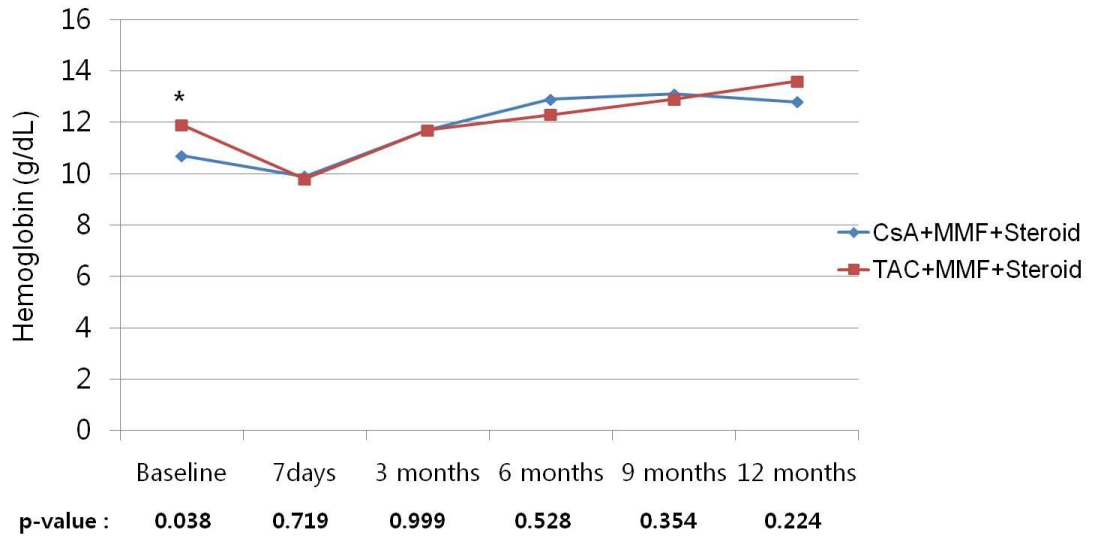


Figure 6. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 혈색소 비교.

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil.

\*  $p < 0.05$  compared with CsA+MMF+Steroid group.

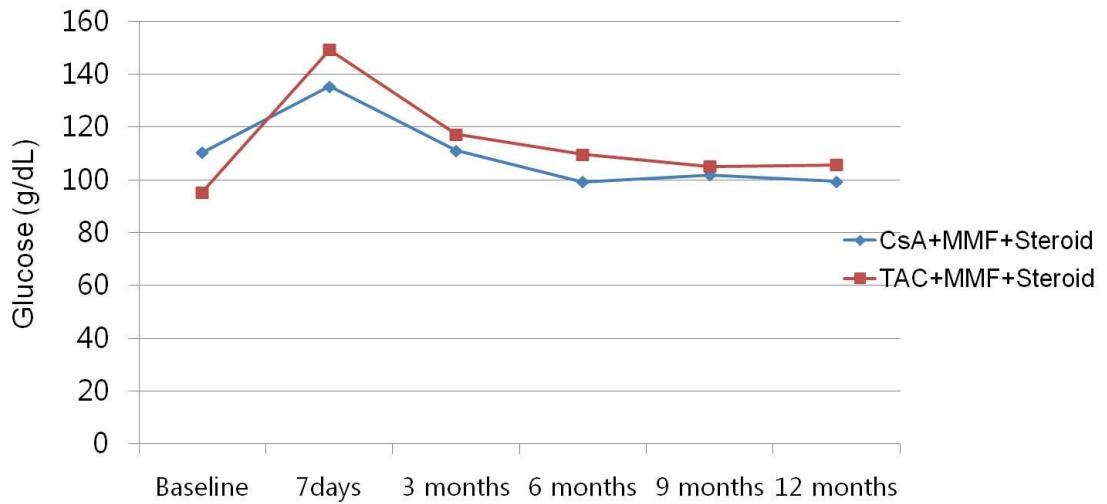


Figure 7. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 혈당 비교.

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil.

**Table 9. 신이식 환자에서 백혈구, 혈색소, 혈당 비교 분석**

모니터링 자료	Group	baseline	7일	3개월	6개월	9개월	12개월	p-value <sup>†</sup>
WBC (10 <sup>3</sup> /uL)	CsA	7.75 ± 5.54	9.57 ± 3.80	7.36 ± 2.74	7.46 ± 2.01	7.91 ± 1.50	7.80 ± 2.32	0.305
	TAC	7.23 ± 2.66	8.43 ± 2.71	6.49 ± 1.88	6.50 ± 1.82	6.75 ± 2.70	7.41 ± 2.65	0.109
Hb (g/dL)	CsA	10.69 ± 1.71	9.93 ± 0.97	11.89 ± 1.40	13.01 ± 2.18	12.57 ± 2.71	13.04 ± 1.90	0.000
	TAC	11.95 ± 1.62	9.75 ± 0.62	11.40 ± 1.42	12.20 ± 3.48	13.44 ± 1.62	13.68 ± 1.50	0.036
Glucose (g/dL)	CsA	110.4 ± 59.2	135.4 ± 69.1	111.1 ± 28.2	99.3 ± 35.0	101.9 ± 20.5	99.4 ± 16.8	0.036
	TAC	95.3 ± 18.5	149.3 ± 24.6	117.3 ± 22.1	109.7 ± 18.6	105.1 ± 24.8	105.8 ± 14.1	0.000

CsA = CsA+MMF+Steroid, TAC = TAC+MMF+steroid, Hb = hemoglobin

† : repeated measures ANOVA

### 3) 신기능 지표 비교 분석

신이식후 12개월간 CsA군과 TAC군의 시간(7일, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월)의 흐름에 따른 BUN과 creatinine 수치 변화는 유의하게 차이가 있었다. 신이식 후 CsA군의 BUN은 7일( $26.5 \pm 15.9$  vs.  $37.0 \pm 24.1$  mg/dL)에 TAC군에 비하여 감소하였으나 9개월( $20.8 \pm 6.8$  vs.  $17.9 \pm 3.4$  mg/dL)에 TAC군에 비하여 증가하였고 12개월( $20.2 \pm 6.6$  vs.  $20.2 \pm 6.4$  mg/dL)에 TAC군과 유사하였다(Table 10, Fig. 8). 신이식 후 12개월 동안 CsA군의 creatinine은 7일( $1.58 \pm 1.20$  vs.  $2.15 \pm 1.26$  mg/dL)에 TAC군에 비하여 감소하였으나 12개월( $1.37 \pm 0.31$  vs.  $1.32 \pm 0.28$  mg/dL)에 TAC군과 유사하였다(Table 10, Fig. 9).

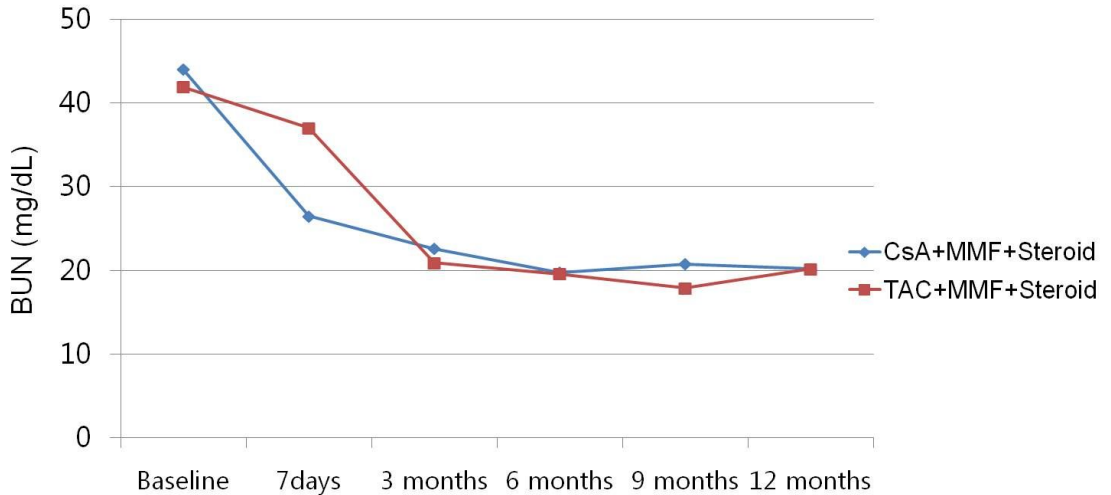


Figure 8. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 혈중요소질소 비교.

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil, BUN; blood urea nitrogen.



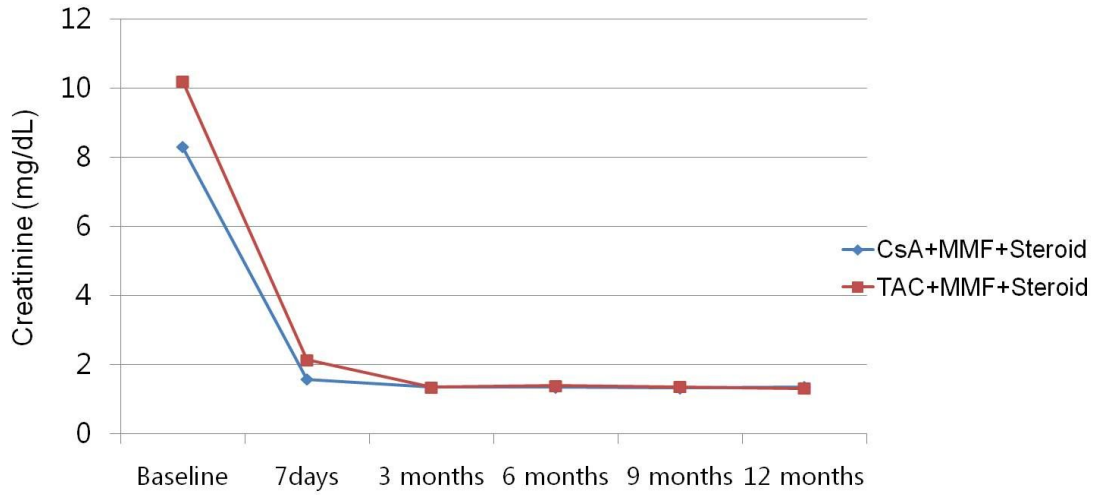


Figure 9. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 크레아티닌 비교.

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil.

**Table 10. 신이식 환자에서 신기능에 대한 비교 분석**

모니터링 자료	Group	baseline	7일	3개월	6개월	9개월	12개월	p-value <sup>†</sup>
BUN (mg/dL)	CsA	44.0 ± 15.8	26.5 ± 15.9	22.6 ± 8.9	19.8 ± 5.9	20.8 ± 6.8	20.2 ± 6.6	<0.001
	TAC	41.9 ± 17.0	37.0 ± 24.1	20.9 ± 8.3	19.6 ± 5.9	17.9 ± 3.4	20.2 ± 6.4	0.005
Cr (mg/dL)	CsA	8.33 ± 4.54	1.58 ± 1.20	1.36 ± 0.31	1.36 ± 0.41	1.33 ± 0.30	1.37 ± 0.31	<0.001
	TAC	10.20 ± 3.06	2.15 ± 1.26	1.35 ± 0.32	1.40 ± 0.28	1.37 ± 0.26	1.32 ± 0.28	<0.001

CsA = CsA+MMF+Steroid, TAC = TAC+MMF+steroid, BUN = Blood urea nitrogen, Cr = creatinine

† : repeated measures ANOVA

#### 4) 간기능 지표 비교 분석

CsA군과 TAC군에서 시간에 따른 AST와 ALT 수치의 변화는 유의한 차이가 없었다. 신이식후 3개월의 AST 수치는 CsA군( $20.9 \pm 5.9$  U/L)이 TAC군( $13.1 \pm 2.76$  U/L)보다 유의하게 높았다( $p=0.002$ , Table 11). 신이식 후 12개월 동안 CsA군의 AST 수치는 9개월( $19.9 \pm 6.7$  vs.  $16.3 \pm 3.9$  U/L)과 12개월( $23.6 \pm 20.9$  vs.  $17.9 \pm 6.8$  U/L)에 TAC군에 비하여 높았으며 정상범위 안에서 점차 증가하였다(Table 11, Fig. 10). 신이식 후 12개월 동안 CsA군의 ALT 수치는 3개월( $25.6 \pm 18.7$  vs.  $13.0 \pm 5.9$  U/L)과 12개월( $28.3 \pm 35.1$  vs.  $16.9 \pm 5.2$  U/L)에 TAC군에 비하여 높았으며 정상범위 안에서 점차 증가하였다(Table 11, Fig. 11).

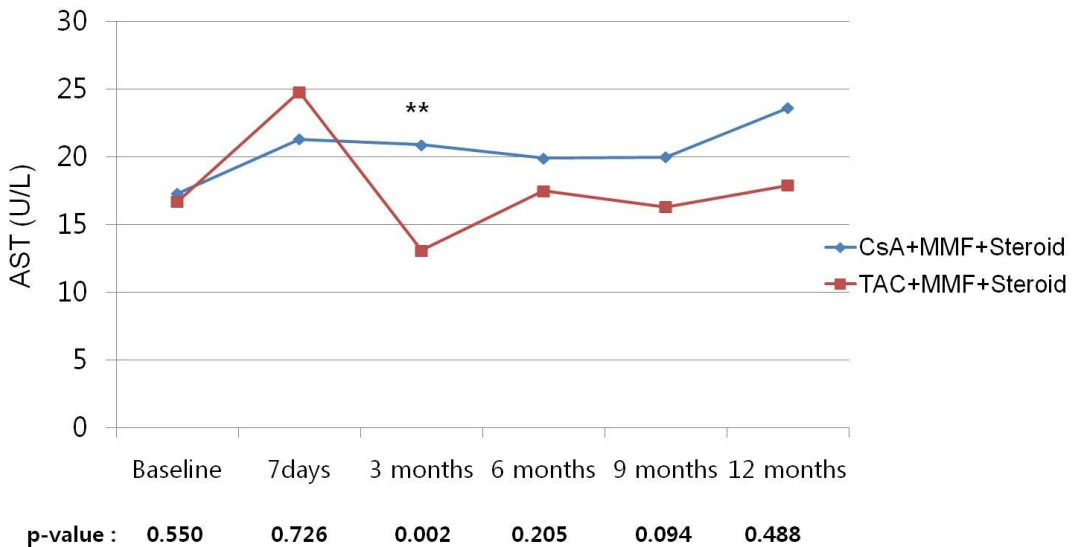
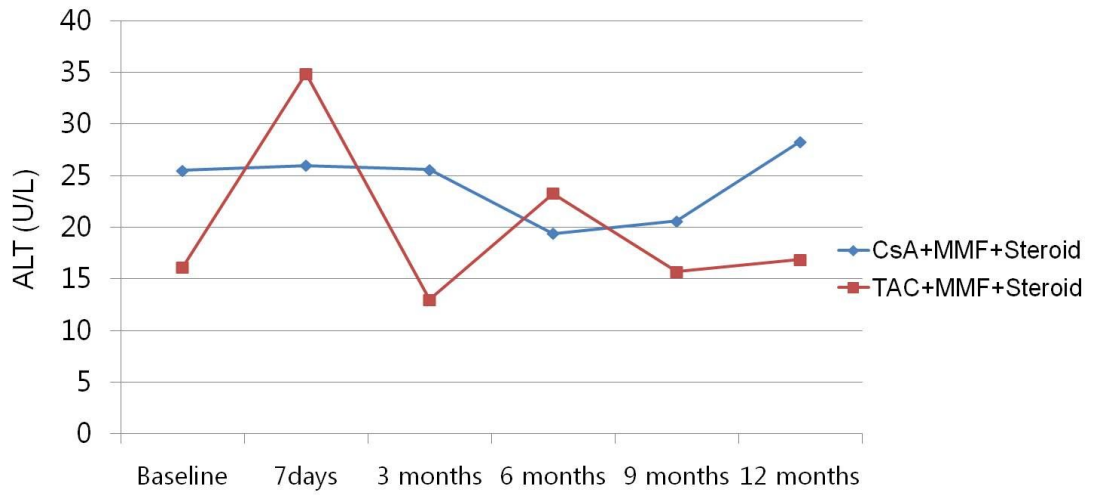


Figure 10. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 AST 비교.

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil.

\*\*  $p < 0.01$  compared with TAC+MMF+Steroid group.



p-value: 0.517 0.815 0.098 0.281 0.328 0.414  
**Figure 11. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 ALT 비교.**

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil.

Table 11. 신이식 환자에서 간기능에 대한 비교 분석

모니터링 자료	Group	baseline	7일	3개월	6개월	9개월	12개월	p-value <sup>†</sup>
AST (U/L)	CsA	17.3 ± 7.4	21.3 ± 7.2	20.9 ± 5.9	19.9 ± 4.3	19.9 ± 6.7	23.6 ± 20.9	0.297
	TAC	16.7 ± 7.4	24.8 ± 15.4	13.1 ± 2.7	17.5 ± 6.1	16.3 ± 3.9	17.9 ± 6.8	0.204
	p-value*	0.550	0.726	0.002	0.205	0.094	0.488	0.150
ALT (U/L)	CsA	25.5 ± 40.4	26.0 ± 17.9	25.6 ± 18.7	19.4 ± 7.8	20.6 ± 14.0	28.3 ± 35.1	0.678
	TAC	16.1 ± 4.4	34.9 ± 33.2	13.0 ± 5.9	23.3 ± 17.2	15.7 ± 5.3	16.9 ± 5.2	0.158
	p-value*	0.517	0.815	0.098	0.281	0.328	0.414	0.400

CsA = CsA+MMF+Steroid, TAC = TAC+MMF+steroid

† : repeated measures ANOVA, \* : student t-test

## 5) 지질이상 비교 분석

신이식후 12개월간 시간에 따른 cholesterol과 triglyceride 수치는 CsA군과 TAC군 간의 유의한 차이가 없었고 시간(7일, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월)의 흐름에 따른 cholesterol과 triglyceride 수치 변화는 유의하게 차이가 있었다( $p=0.001$ ). CsA군에서는 시간에 따른 cholesterol과 triglyceride 수치의 변화는 유의한 차이가 있었고 ( $p<0.001$ ) TAC군에서는 시간에 따른 cholesterol과 triglyceride 수치의 변화는 유의한 차이가 없었다. 신이식후 3개월( $p=0.008$ ), 9개월( $p=0.007$ ), 12개월( $p=0.033$ )의 triglyceride 수치는 CsA군이 TAC군보다 유의하게 높았다(Table 12). 신이식 후 12개월 동안 CsA군의 cholesterol 수치는 7일( $173.7 \pm 41.1$  vs.  $184.6 \pm 34.6$  mg/dL)에 TAC군에 비하여 낮았으나 12개월( $195.9 \pm 42.1$  vs.  $178.9 \pm 35.1$  mg/dL)에 TAC군에 비하여 높았으며 정상범위 안에서 점차 증가하였다(Table 12, Fig. 12). 신이식 후 12개월 동안 CsA군의 triglyceride 수치는 3개월( $201.7 \pm 86.5$  vs.  $138.2 \pm 35.9$  mg/dL)에 TAC군에 비하여 정상범위 이상으로 의의 있게 높았고 9개월( $165.2 \pm 94.4$  vs.  $116.8 \pm 29.9$  mg/dL)와 12개월( $186.6 \pm 128.6$  vs.  $120.7 \pm 36.1$  mg/dL)에 TAC군에 비하여 높았으며 점차 증가하였다(Table 12, Fig. 13).

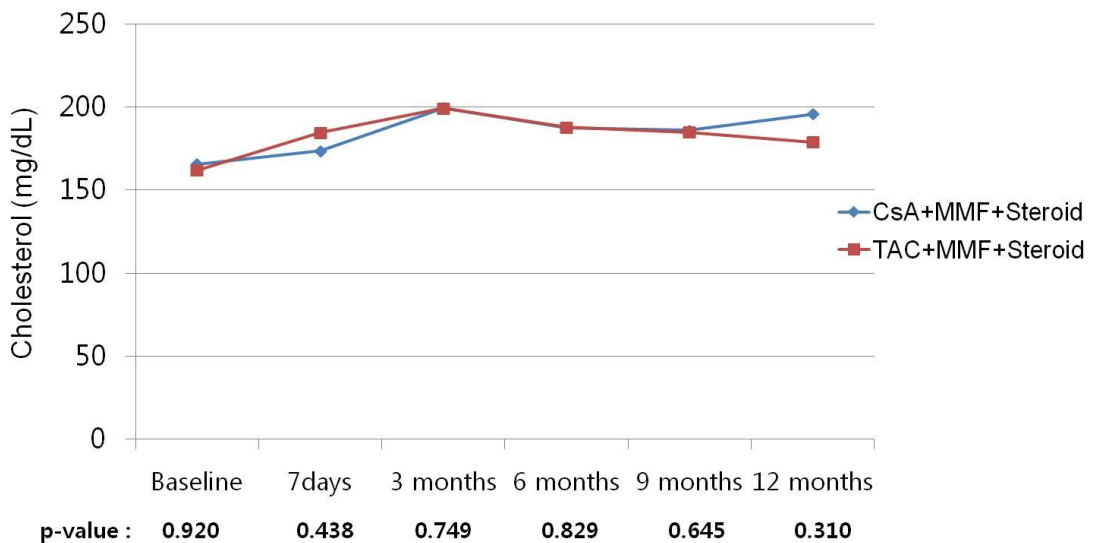


Figure 12. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 총콜레스테롤 비교

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil.

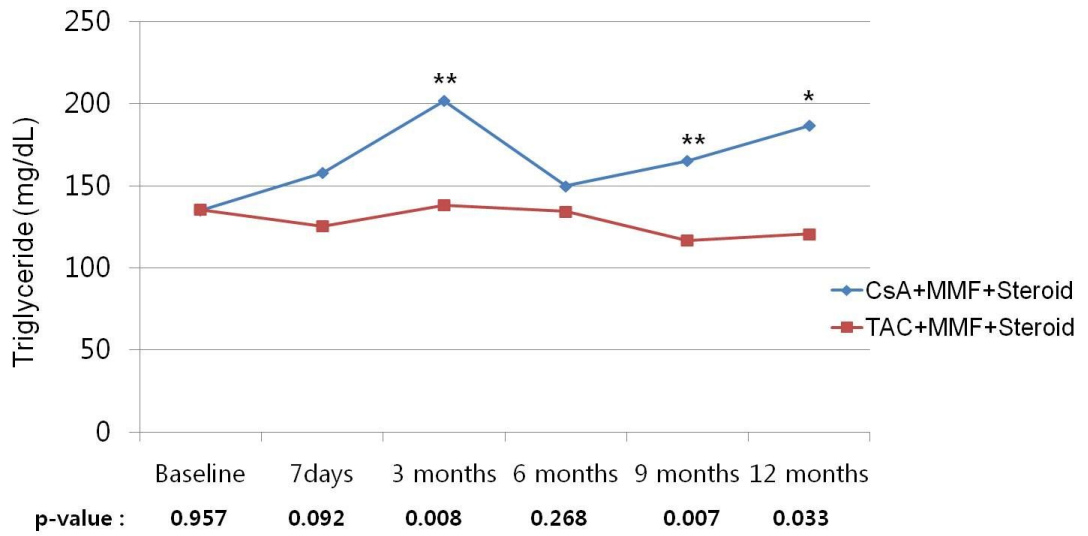


Figure 13. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 중성지방 비교.

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil.

\* p<0.05 compared with TAC+MMF+Steroid group.

\*\* p<0.01 compared with TAC+MMF+Steroid group.

Table 12 신이식 환자에서 지질이상에 대한 비교 분석

모니터링 자료	Group	baseline	7일	3개월	6개월	9개월	12개월	p-value <sup>†</sup>
Cholesterol (mg/dL)	CsA	165.6 ± 36.9	173.7 ± 41.1	199.4 ± 41.3	187.7 ± 33.2	187.7 ± 33.2	195.9 ± 42.1	0.000
	TAC	162.0 ± 35.5	184.6 ± 34.6	199.3 ± 53.7	187.8 ± 34.9	184.8 ± 32.1	178.9 ± 35.1	0.119
	p-value*	0.920	0.438	0.749	0.829	0.645	0.310	0.001
Triglyceride (mg/dL)	CsA	135.1 ± 120.3	157.8 ± 100.1	201.7 ± 86.5	149.9 ± 89.5	165.2 ± 94.4	186.6 ± 128.6	0.055
	TAC	135.6 ± 112.2	125.3 ± 35.9	138.2 ± 39.7	134.4 ± 55.3	116.8 ± 29.9	120.7 ± 36.1	0.592
	p-value*	0.957	0.092	0.008	0.268	0.007	0.033	0.403

CsA = CsA+MMF+Steroid, TAC = TAC+MMF+steroid

† : repeated measures ANOVA, \* : student t-test



## 6) 면역 억제제 약물 농도 비교 분석

12개월 동안 CsA군의 사이클로스포린 혈중 농도는 3개월( $255.9 \pm 113.5$  ug/dL, 참고치; 150–300 ug/dL)과 12개월( $194.6 \pm 103.2$ , 참고치: 100–200 ug/dL)에 점차 감소하였다. TAC군의 타크로리무스 혈중 농도는 3개월( $8.11 \pm 4.5$  ug/dL, 참고치; 8–10 ug/dL)과 12개월( $5.45 \pm 3.36$ , 참고치: 3–8 ug/dL)에 점차 감소하였다(Table 13).

**Table 13 신이식 환자에서 면역억제제 약물 농도 비교 분석**

모니터링 자료	Group	7일	3개월	6개월	9개월	12개월
약물농도 (ug/dL)	CsA	$379.6 \pm 170.3$	$255.9 \pm 113.5$	$169.8 \pm 82.9$	$164.6 \pm 97.4$	$194.6 \pm 103.2$
	TAC	$15.60 \pm 3.64$	$8.11 \pm 4.57$	$5.76 \pm 2.35$	$4.94 \pm 2.60$	$5.45 \pm 3.36$

CsA = CsA+MMF+Steroid, TAC = TAC+MMF+steroid

## 5. 면역억제제 다제요법에 따른 부작용 빈도 분석

CsA군과 TAC군 사이에 혈압상승, 고혈당, 지질이상, 신손상, 간손상 부작용 빈도를 신이식후 7일, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월별로 비교하였다. 신이식후 3개월 ( $p=0.044$ ), 6개월( $p=0.043$ ), 12개월( $p=0.048$ )에서 CsA군이 TAC군보다 지질이상 부작용 빈도 비율이 유의하게 높았고 신이식후 7일, 9개월에서 CsA군과 TAC군 간의 지질이상 부작용 빈도 비율은 차이가 없었다. CsA군에서는 시간(7일, 3개월, 6개월, 9개월, 12개월)의 흐름에 따른 지질이상 부작용 빈도의 변화는 유의한 차이가 있었고( $p<0.001$ ) TAC군에서는 시간에 따른 혈압상승, 고혈당, 지질이상, 신손상, 간손상 부작용 빈도의 변화는 유의한 차이가 없었다(Table 14).

신이식 후 12개월 동안 혈압 상승 빈도는 CsA군에서 3개월(14.3% vs. 10%)과 12개월(17.9% vs. 0%)에 TAC군에 비하여 높았으며 점차 증가하였다. 고혈당의 빈도는 TAC군에서 7일(50% vs. 28.6%), 3개월(30% vs. 17.9%)과 12개월(20% vs. 7%)에 CsA군에 비하여 높았고 시간의 흐름에 따라 점차 감소하였다(Fig 14).

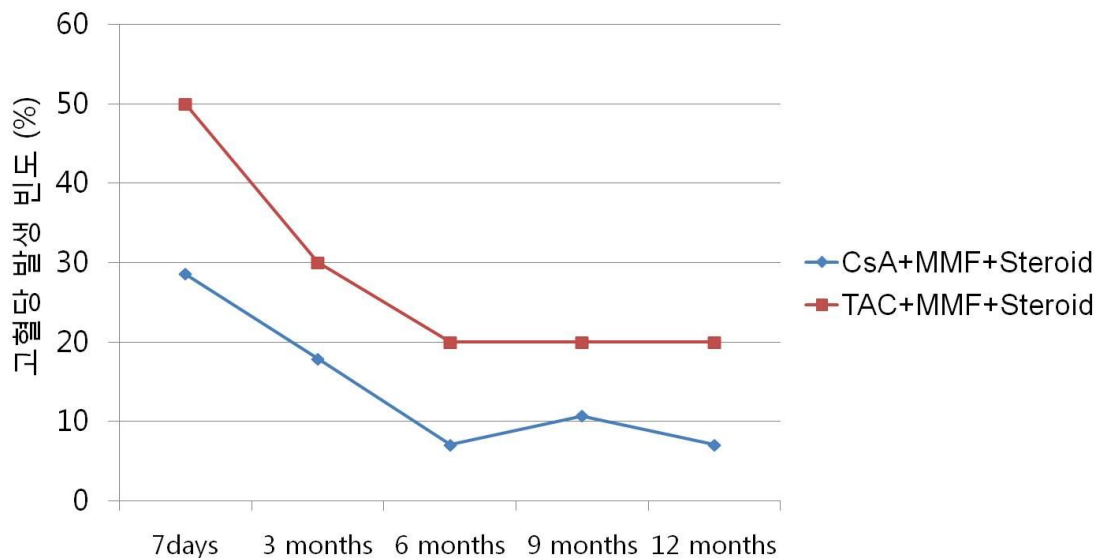


Figure 14. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 혈당 부작용 빈도 비교.

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil.

신이식 후 12개월 동안 지질이상 부작용 빈도는 CsA군에서 3개월(67.9% vs. 30%), 6개월(46.4% vs. 10%)과 12개월(60.7% vs. 30%)에 TAC군에 비하여 유의하게 높았다(Fig 15). 신손상의 빈도는 CsA군과 TAC군 사이에 차이가 없었으며 간손상의 빈도는 CsA군에서 9개월(10.7% vs. 0%)과 12개월(14.3% vs. 0%)에 TAC군에 비하여 높았다(Table 14).

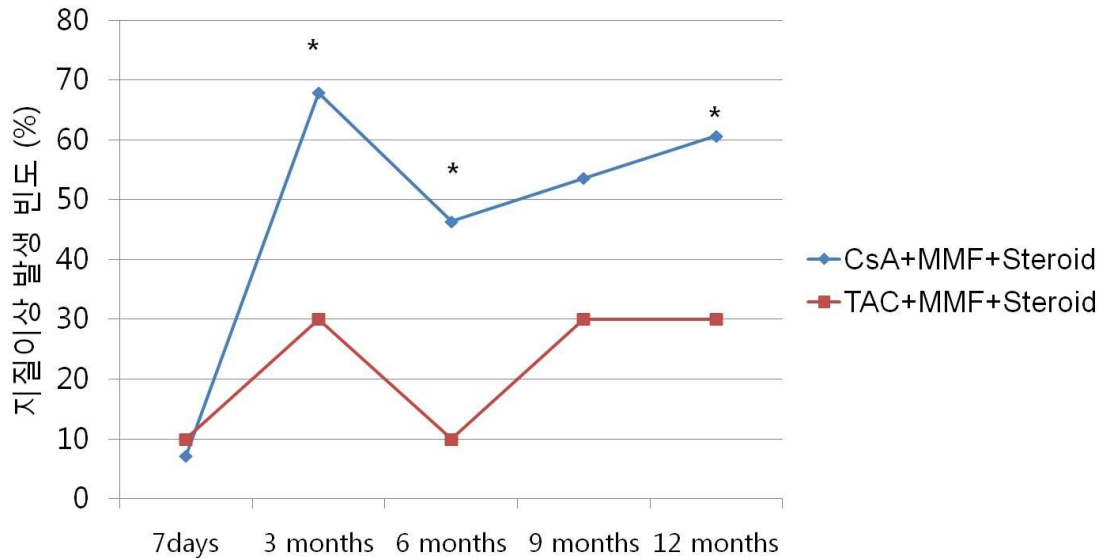


Figure 15. 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군의 지질이상 부작용 빈도 비교.

Abbreviations: CsA, cyclosporine; MMF, mycophenolate mofetil.

\* p<0.05 compared with TAC+MMF+Steroid group.

Table 14. 면역억제제 다제요법에 따른 부작용 빈도 분석

	Group	다제요법에 따른 부작용 명(%)					p-value <sup>‡</sup>
		7일	3개월	6개월	9개월	12개월	
혈압상승	CsA	4(14.3)	4(14.3)	1(3.6)	2(7.1)	5(17.9)	0.150
	TAC	0(0)	1(10.0)	0(0)	1(10.0)	0(0)	0.558
고혈당	CsA	8(28.6)	5(17.9)	2(7.1)	3(10.7)	2(7.1)	0.062
	TAC	5(50.0)	3(30.0)	2(20.0)	2(20.0)	2(20.0)	0.051
지질이상	CsA	2(7.1)	19(67.9)	13(46.4)	15(53.6)	17(60.7)	<b>0.000</b>
	TAC	1(10.0)	3(30.0)	1(10.0)	3(30.0)	3(30.0)	0.545
	p-value <sup>†</sup>	0.999	<b>0.044</b>	<b>0.043</b>	0.278	<b>0.048</b>	
간손상	CsA	1(3.6)	4(14.3)	0(0)	3(10.7)	4(14.3)	0.224
	TAC	0(0)	0(0)	1(10.0)	0(0)	0(0)	0.255

CsA = CsA+MMF+Steroid, TAC = TAC+MMF+steroid, † : Fisher's exact test, ‡ : Cochran's Q test

혈압상승의 정의: 안정시 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90 mmHg이상, 고혈당의 정의: 당뇨병의 병력이 없는 사람에서 인슐린 또는 경구용 혈당강하제 사용, 지질이상의 정의: 총콜레스테롤이 200mg/dl 이상이거나 고지혈증 치료제 사용, 간손상의 정의: AST나 ALT가 40IU/L이상

## 6. 제외된 연구 대상자들 분석

총 58명의 환자 중에서 사이클로스포린+마이코페놀레이트+스테로이드 군은 34명이었고 타크로리무스+마이코페놀레이트+스테로이드 군은 24명이었다. 사이클로스포린 군에 포함된 34명 중에서 3명(8.8%)은 다모증이 발생하여 사이클로스포린을 타크로리무스로 변경하였으며 1명(2.9%)은 골수억제 부작용으로 마이코페놀레이트를 브레디닌(mizoribine)으로 변경하였고 2명은 급성 거부 반응으로 대상에서 제외되었다. 타크로리무스 군에 포함된 24명 중에서 4명(16.7%)은 골수억제 부작용으로 마이코페놀레이트를 라파뮌(sirolimus)으로 변경하였으며 3명(12.5%)은 소화기계 부작용으로 마이코페놀레이트를 중단하였고 7명은 추적 관찰 도중 탈락되어 대상에서 제외하였다(Table 15).

Table 15. 제외된 연구 대상자들 분석

대상자	초기 면역억제제	변경된 면역억제제	변경 사유
A	CsA+MMF+Steroid	TAC+MMF+Steroid	다모증
B	CsA+MMF+Steroid	TAC+MMF+Steroid	다모증
C	CsA+MMF+Steroid	TAC+MMF+Steroid	다모증
D	CsA+MMF+Steroid	CsA+Bredinine+Steroid	골수억제
E	TAC+MMF+Steroid	TAC+Rapamune+Steroid	골수억제
F	TAC+MMF+Steroid	TAC+Rapamune+Steroid	골수억제
G	TAC+MMF+Steroid	TAC+Rapamune+Steroid	골수억제
H	TAC+MMF+Steroid	TAC+Rapamune+Steroid	골수억제
I	TAC+MMF+Steroid	TAC+Steroid	소화기계 부작용
J	TAC+MMF+Steroid	TAC+Steroid	소화기계 부작용
K	TAC+MMF+Steroid	TAC+Steroid	소화기계 부작용

## IV. 고찰 및 결론

신이식 환자에서 적절한 면역억제제의 복용은 거부반응의 감소와 환자의 생존률을 향상시키는데 있어 중요한 역할을 한다. 면역억제제의 다제요법은 최적의 면역억제효과 및 함께 사용되는 각각의 면역억제제들의 부작용을 최소화하면서 사용하며, 약물 농도에 따라 거부반응과 독성이 나타나는 정도와 빈도가 다양하기 때문에 다제요법시 각 면역억제제의 혈중농도 관리는 매우 중요하다고 연구 보고되고 있다.<sup>11)</sup> 현재 신이식후 가장 많이 사용하는 사이클로스포린이나 타크로리무스는 고혈압, 고지혈증, 당뇨 등 심혈관계 질환의 위험성을 증가시킨다고 보고되었다.<sup>25)</sup> 따라서 각각의 환자 특성에 맞는 개별화된 면역억제 요법이 필요하다고 할 수 있다.

이번 연구에서는 신이식 후 면역억제제 다제요법 환자들을 사이클로스포린 군과 타크로리무스 군으로 분류하여 12개월 동안 모니터링 자료와 부작용 발현에 대하여 비교 분석하였다. 대상 환자 38명 중 사이클로스포린 군의 평균 연령은 39.5세이고 타크로리무스 군의 평균 연령은 45.1세로 통계적 유의성은 없었지만 타크로리무스 군에서 높았다. 이는 과거에는 50세 이상은 신이식의 상대적 금기였으나, 요즘은 동반 질환이 없는 경우 절대적인 연령 제한은 두지 않아 이식 연령이 높아졌고, 최근 타크로리무스를 이식 초기 면역억제제로 많이 사용하면서 본 연구에서도 타크로리무스 군의 평균 연령이 높아진 것으로 사료된다.

KDIGO guideline에서는 신이식후에 혈압은 130/80 mmHg 이하로 유지하고 LDL콜레스테롤 100 mg/dL, non-HDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이하로 유지하며 공복시 혈당은 126 mg/dL 이하, 식후혈당은 140 mg/dL를 권장하고 있다.<sup>4)</sup> 또한 신기능 평가시 혈청 크레아티닌을 이용하며 노화에 따른 신기능 저하를 반영하기 위해 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)과 크레아티닌 청소율(creatinine clearance, CrCl)을 측정할 것을 권장하고 있다.<sup>4)</sup>

신이식 후 고혈압은 심혈관계 사망 및 이식신 기능에 중요한 위험인자로 알려져 있다.<sup>49)</sup> 본 연구에서는 3개월째 사이클로스포린 군에서 수축기혈압은  $129.5 \pm 11.2$  mmHg이고 타크로리무스 군에서는  $121.9 \pm 9.4$  mmHg로 사이클로스포린 군에서 타크로리무스 군에 비하여 정상 혈압 범위 안에서 높았으며, 이완기 혈압도 각각  $81.6 \pm 9.0$  mmHg와  $79.7 \pm 6.6$  mmHg로 통계적 의의는 없었지만, 사이클로스포린 군에서 더 높았다( $p=0.070$ ). 또한 혈압상승 부작용 빈도도 사이클로스포린 군에서 타크로리무스 군에 비하여 3.6% ~ 17.9%만큼 임상적으로 더 많았다. Jarrownke, *et al.* 등은 신이식 환자들에서 고혈압 비율이 사이클로스포린과 스테로이드 치료군은 63%, 아자치오프

린과 스테로이드 군은 42%로 사이클로스포린 군에서 유의하게 높았다고 보고하였다.<sup>50)</sup> 또한 Chapman 등은 신이식 환자에서 사이클로스포린을 아자치오프린으로 전환하였을 때 혈압의 유의한 감소를 보였다고 보고하였다.<sup>51)</sup> Kremer 등의 보고에 따르면 타크로리무스와 사이클로스포린은 모두 혈압을 상승시키고 항고혈압 약제를 복용하는 비율이 사이클로스포린 군은 81.1%이고 타크로리무스 군은 73.6%이며 두 가지 이상의 약제를 복용하는 비율도 각각 42.9%와 49.3%로 두 군 사이에 유사하다고 하였다.<sup>52)</sup> 따라서, 사이클로스포린을 복용하는 다제요법 군에서 신이식 후 초기에 철저한 혈압 관리와 치료가 필요할 것으로 사료된다.

신이식 후 당뇨병은 신이식 환자에서 이식신의 기능 소실, 심혈관 질환, 미세혈관 합병증 및 감염증의 원인이 된다.<sup>53)</sup> 본 연구에서 혈당상승은 이식 후 7일째 사이클로스포린 군은 28.6%이고, 타크로리무스 군은 50.0%로 가장 높았고 6개월째는 사이클로스포린 군은 7.1%이고, 타크로리무스 군은 20.0% 였다. 신이식 후 당뇨병의 빈도는 사이클로스포린을 주로 사용할 경우 2.5~10%, 타크로리무스를 사용한 경우 15% 정도 발생하며 신이식 후 첫 6개월 유병률은 14~19% 이고 1년 이후 유병률은 9~39%로 보고되었다.<sup>54)</sup> Van Duijnhoven 등은 사이클로스포린과 타크로리무스의 혈중 최저치를 표준 혈중 최저치대의 하한선으로 유지할 경우 이식후 당뇨병의 유발에 차이가 없다고 보고하였다.<sup>55)</sup> 본 연구에서는 타크로리무스 군에서 사이클로스포린 군에 비하여 높은 유병율을 보이기는 했지만 통계적으로 의의는 없었고, 상대적으로 타크로리무스 군의 환자수가 적어서 향후 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 사료되며, 특히 타크로리무스를 복용하는 신이식 환자에서는 혈당에 대한 세심한 모니터링이 필요할 것으로 사료된다.

신이식 환자에서 이상지질혈증은 일반적으로 동맥경화증의 합병증을 발생시킬 위험도가 높아서 신이식 자체의 최고 위험군에 속하며 임상적으로 발생하는 대표적인 형태는 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤의 증가이고, 신이식 1년 후의 발생률은 총 콜레스테롤을 기준으로 80~90%, LDL 콜레스테롤을 기준으로 90~95% 까지 보고하고 있다.<sup>42)</sup> 본 연구에서는 총콜레스테롤이 200mg/dL 이거나 고지혈증 치료제를 사용한 지질이상 빈도가 6개월에 38명중에 22명으로 41.3%이고 12개월째는 38명 중에서 20명으로 47.8%를 보여 기존의 보고보다는 적었다. 또한, Venkiteswaren 등의 연구에서 사이클로스포린 치료 군에서 타크로리무스 치료 군에 비하여 고지혈증의 발생이 높다고 보고를 하였고 이는 저밀도 지단백 콜레스테롤의 산화 지연시간이 증가하기 때문이라고 보고하였다.<sup>43)</sup> 본 연구에서도 사이클로스포린 군에서 타크로리무스 군에 비하여 12개월 동안 총 콜레스테롤은 계속 높았으며, 특히 중성지방은 3개월, 6개월, 12개월째 통계적으로 유의하게 높은 것을 관찰할 수 있었다. 이 결과로 신이식 환자는 타크로리무스 군보다

는 사이클로스포린을 복용하는 다제요법 환자 군에서 지질에 대한 모니터링을 철저히 하고 고지혈증 부작용에 대한 적극적인 치료가 필요할 것으로 사료된다.

신이식 후 간독성의 발생은 담즙 울혈(cholestasis)과 연관이 있으며 용량을 줄이면 간기능은 정상화되는 것으로 보고되었다.<sup>56)</sup> 본 연구에서 3개월째 AST농도가 사이클로스포린 군에서 타크로리무스 군에 비하여 통계적으로 유의하게 상승하였고, 정상 범위 내에서 시간의 흐름에 따라 증가하는 경향을 보였으며, 간손상의 부작용도 사이클로스포린 군에서 타크로리무스 군에 비하여 임상적으로 높게 관찰되었다. Klintmalm 등은 사이클로스포린과 스테로이드를 복용하고 있는 66명의 신이식 환자에서 2개월 이내 13명(16.7%)에서 간독성이 발생하였다고 보고하였고, Lorber 등은 사이클로스포린과 스테로이드를 복용하고 있는 466명의 신이식 환자에서 228명(49%)이 간독성을 경험하였으며 AST는 47%, ALT는 73%에서 상승하였다고 보고하였다.<sup>56-57)</sup> 이에 사이클로스포린을 복용하는 환자군에서 간기능 지표에 대한 모니터링이 필요할 것으로 사료된다.

신이식 후 12개월까지 환자들을 대상으로 후향적으로 조사한 결과 사이클로스포린을 포함한 다제요법 군은 이상지질혈증의 부작용 발생 빈도가 높으며 타크로리무스를 포함한 다제요법 군은 혈당상승의 빈도가 더 높았다. 이 결과로 사이클로스포린을 복용 중인 다제요법 환자들에서는 간기능 관리와 지질 인자들에 대한 철저한 모니터링 관리 및 향후 심혈관계 부작용에 대한 관리가 필요하고, 타크로리무스를 복용 중인 다제요법 환자들에서는 혈당 검사에 대한 모니터링이 필요하다고 사료된다. 따라서, 신이식 환자에서 면역억제제를 선택할 경우 개인별 위험 인자를 고려하고 정기검사를 필수적으로 하며, 다른 약제와의 상호 작용 등을 잘 파악하여 약물 투여가 이루어져야 할 것이다. 또한 부작용 발생에 대한 감시와 적극적인 치료로 환자와 이식 신장의 생존율을 높일 수 있을 것으로 사료된다.

이번 연구의 한계로는 타크로리무스 면역억제제 투여군의 대상 환자 수가 적어 전체 이식 환자를 대변할 수 없었고, 이는 타크로리무스를 복용하는 환자들이 연구 기간 중 마이코페놀레이트에서 라파운으로 면역억제제를 변경하고 일부는 추적 관찰에서 탈락하여 연구대상 수가 줄었기 때문이다. 또한, 후향적인 연구로 면역억제제의 혈중 농도에 따른 부작용 빈도를 통계적으로 분석할 수 없었다는 점을 한계로 지적할 수 있다.

후속 연구로 여러 의료기관들에서 많은 신이식 환자들을 대상으로 면역억제제의 단기, 중장기 모니터링 및 부작용을 분석하는 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 최근에 칼시뉴린 억제제의 신독성 때문에 대체적으로 시롤리무스를 포함한 다제요법이 많이 사용되는데, 이들 환자에서의 모니터링과 부작용에 대한 비교 분석을 통해 안전성과 유효성이 확보된 이식약물요법의 최적화로 신이식 거부 반응을 막기위한



관련 추가 연구가 필요하다고 사료된다.

## VI. 참고문헌

1. Jin DC, Ha IS, Kim NH, Lee SW, Lee JS, Yoon SR, Kim BS. Brief Report: Renal replacement therapy in Korea, 2010. *Kidney Res Clin Pract* 31: 62-71 (2012)
2. Song YS, Jung H, Shim GT, Kim H. :Survival analysis of Korean end-stage renal disease patients according to renal replacement therapy in a single center. *J Korean Med Sci* 22: 81-88 (2007)
3. Bestard O, Campistol JM, Morales JM, Sanchez-Fructuoso A, Cabello M, Cabello V, Pallardo LM, Grinyo JM. :Advances in immunosuppression for kidney transplantation: new strategies for preserving kidney function and reducing cardiovascular risk. *Nefrologia* 32: 374-384 (2012)
4. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transpl* 9(Suppl 3): S1-S155 (2009)
5. Shaw LM, Figurski M, Milone MC, Trofe J, Bloom RD. :Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 1062-1072 (2007)
6. Hueso M, Bover J, Seron D. :Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation* 66: 1727-1731 (1998)
7. Islam MS, Francos GC, Dunn SR, Burker JF. :Mycophenolate mofetil and reduction in cyclosporine dosage for chronic renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 30: 2230-2231 (1998)
8. Ratcliffe PJ, Dudley CR, Higgins RM, Firth JD, Smith B, Morris PJ. :Randomised controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression. *Lancet* 348: 643-648 (1996)
9. 황은하, 성정훈, 강민경, 한승엽, 박성배, 김현철 :신장 이식에서 일차 면역억제제로서 Tacrolimus와 Cyclosporine의 비교. *대한이식학회지* 16: 84-89 (2002)
10. 조원현, 김형태, 구자현, 장혁수, 박철희, 박성배, 김현철 :생체 신장이식 후 사용한 Calcineurin Inhibitor의 종류에 따른 이식성적 비교. *대한이식학회지*. 18: 23-30 (2004)

11. Ihara H, Shinkuma D, Ichikawa Y, Nojima M, Nagano S, Ikoma F. :Intra- and interindividual variation in the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant recipients—importance of trough level as a practical indicator. *Int J Urol* 2: 151–5 (1995)
12. Jusko WJ. :Analysis of tacrolimus (FK 506) in relation to therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 17: 596–601 (1995)
13. Belitsky P, Levy GA, Johnston A, Levy G. :Impact of absorption profiling on efficacy and safety of cyclosporine therapy in transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 39: 117–125 (2000)
14. Barama A, Sepandj F, Gough J, Mckenna R. :Correlation between neoral 2 hours post-dose levels and histologic findings on surveillance biopsies. *Transplant Proc* 36(2 suppl): 465S–467S (2004)
15. Borobia AM, Romero I, Jimenez C, Gil F, Ramirez E, De Gracia R, Escuin F, Gonzalez E, Sansuan AJ. :Trough tacrolimus concentrations in the first week after kidney transplantation are related to acute rejection. *Ther Drug Monit* 31: 436–442 (2009)
16. Kaplan B, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. :Factors associated with long-term renal allograft survival. *Ther Drug Monit* 24: 36–39 (2002)
17. Spencer CM, Goa KL and Gills JC. :Tacrolimus :An update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. *Drugs* 54: 925–975 (1997)
18. Jeong H, Kaplan B. :Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 184–191 (2007)
19. Haller M, Oberbauer R. :Calcineurin inhibitor minimization, withdrawal and avoidance protocols after kidney transplantation. *Transpl Int* 22: 69–77 (2009)
20. MICROMEDEX, 2.0
21. Danovitch GM. :Handbook of kidney transplantation 5th edition, pp 77–126, Lippincott Williams & Wilkins (2009)
22. Lee PC, Chang SS, Shie h SC, W u ZC, Wang WM, Wang JD, Hung CJ, Lin YJ, Chou

- TC, Chan RH. :Cyclosporine or tacrolimus :which is the better partner for myfortic or cellcept? *Transplant Proc* 44: 137-139 (2012)
23. Gaston RS. :Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity :reflections on an evolving paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 2029-2034 (2009)
24. Steiner RW, Awdishu L. :Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol* 33: 137-167 (2011)
25. Grinyo JM, Cruzado JM. :Mycophenolate mofetil and calcineurin-inhibitor reduction :recent progress. *Am J Transplant* 9: 2447-2452 (2009)
26. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. :A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 63: 977-983 (1997)
27. Ferguson R. :Acute rejection episodes :best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Clin Transplant* 8: 328-331 (1994)
28. 최지영, 진미경, 전주현, 현승혜, 허인경, 이은영, 조지형, 박선희, 김용림, 김찬덕 :신이식 환자에서 Cyclosporine (CsA)+Mycophenolate mofetil (MMF)+steroid와 Tacrolimus (TAC)+MMF+steroid 병합요법의 심혈관계 위험성과 이식신 기능저하를 반영하는 표지자들에 대한 비교 연구. *대한신장학회지* 26: 610-618 (2007)
29. Haller M, Oberbauer R. :Calcineurin inhibitor minimization, withdrawal and avoidance protocols after kidney transplantation. *Transpl Int* 22: 69-77 (2009)
30. Schold JD, Santos R, Rehman S, Magliocca J, Meier-Kriesche HU. :The success of continued steroid avoidance after kidney transplantation in the US. *Am J Transplant* 9: 2768-2776 (2009)
31. Racusen LC, et al. :The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55:713-723 (1999)
32. Akalin E, Watschinger B. :Antibody-mediated rejection. *Semin nephrol* 27: 393-407 (2007)
33. Mesar I, Kes P, Hudolin T, Basic-Jukic N. :Rescue therapy with sirolimus in a renal transplant recipient with tacrolimus-induced hepatotoxicity. *Ren Fail*

- 35: 1434–1435 (2013)
34. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF. :ELITE-Symphony Study. :Reduced exposure to calcineurin inhibitor in renal transplantation. *N Engl J Med* 357: 2562–2575 (2007)
35. Kasisker BL. :KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 77: 299–311 (2010)
36. Zhang R, Leslie B, Boudreau JP, Frey D, Reisin E. :Hypertension after kidney transplantation: Impact, pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 325: 202–208 (2003)
37. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoo GA. :Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation. A systemic review of the evidence. *Am J Transplant* 7: 2350–2360 (2007)
38. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker mO, Hiesse C, Lang P. :Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristic, outcome, and risk factors. *Transplantation* 61: 1475–1478 (1996)
39. Bloom RD, Crutchlow MF. :New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies *Clin J Am Soc Nephrol* 3: S38–S48 (2008)
40. Sharif A. :Preventing and managing hyperglycemia in kidney transplant patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21: 571–557 (2012)
41. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood cholesterol in Adults :Executive Summary of the Third Report of the National cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults (ATP III). *JAMA* 285: 2486–2497 (2001)
42. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guideline for managing dyslipidemia in kidney transplant patients: a report from the managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 4: 13–51

(2004)

43. Venkiteswaran K, Sgoutas DS, Santanam N, Neylan JF. :Tacrolimus, cyclosporine and plasma lipoproteins in renal transplant recipients. *Transpl Int* 14: 405–410 (2001)
44. Kohnle M, Pietruck F, Kribben A, Philipp T, Heemann U, Witzke O. :Ezetimibe for the treatment of uncontrolled hypercholesterolemia in patients with high-dose statin therapy after renal transplantation. *Am J Transplant* 6: 205–208 (2006)
45. Yoon HE, Song JC, Hyoung BJ, Hwang HS, Lee SY, Jeon YJ, Choi BS, Kim YS, Yang CW. :The efficacy and safety of ezetimibe and low-dose simvastatin as a primary treatment for dyslipidemia in renal transplant recipients. *Korean J Intern Med* 24: 233–237 (2009)
46. Mihatch MJ, Antonovych T, Bohman SO, Habib R, Helmchen U, Noel LN, Olsen S, Sibley RK, Kemeny E, Feutren G. :Cyclosporin A nephropathy standardization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin Nephrol* 41: 23–32 (1994)
47. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. :Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 481–508 (2009)
48. Gaston RS. :Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity :Reflections on an evolving paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 2029–2034 (2009)
49. Held PJ, Port FK, Blagg CR, Agodoa LY. :Survival and mortality. Experts from United States Renal Data System 1990 Annual Report. *Am J Kidney Dis* 16: S44–S52 (1990)
50. Jarowenko MV, Flechner SM, Van Buren CT, Lorber MI, Kahan BD. :Influence of cyclosporine on posttransplant blood pressure response. *Am J Kidney Dis* 10: 98–103 (1987)
51. Chapman JR, Marcen R, Arias M, Raine AE, Dunnill MS, Morris PJ. :Hypertension after renal transplantation. A comparison of cyclosporine and conventional immunosuppression. *Transplantation* 43: 860–864 (1987)
52. Krämer BK, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ,

Ortuño J, Sester U, Kunzendorf U, Dietl KH, Bonomini V, Rigotti P, Ronco C, Tabernero JM, Rivero M, Banas B, Mühlbacher F, Arias M, Montagnino G. :European Tacrolimus versus Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin A in renal transplantation: three-year observational results. *Nephrol Dial Transplant* 23: 2386-2392 (2008)

53. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, Distant DA, Hong JH, Sommer BG, Friedman EA. :Diabetes mellitus after renal transplantation :As deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 65: 380-384 (1998)

54. 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* 13: 221-227 (2002)

55. 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* 13: 213-220 (2002)

56. Klintmalm GB, Iwatsuki S, Starzl TE. :Cyclosporine A hepatotoxicity in 66 renal allograft recipients. *Transplantation* 32: 488-489 (1981)

57. Lorber MI, Van Buren CT, Flechner SM, Williams C, Kahan BD. :Hepatobiliary and pancreatic complications of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients. *Transplantation* 43: 35-40 (1987)