

mTOR inhibitor가 calcineurin inhibitor를 대체할 수 있는가?

Transplantation Center, Seoul St. Mary's Hospital The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Chul Woo Yang

배경 : Calcineurin inhibitor (CNI)가 신장이식을 포함한 장기이식에 도입되어 이식신의 생존율이 향상되었으나 장기간 투여로 인한 임상적인 문제점이 대두되게 되었다. 이 중 CNI에 의한 종양, 신독성 및 심혈관계 합병증이 대표적으로 이러한 부작용은 이식신 및 이식환자의 생존율에 직접적인 영향을 미치는 중요한 원인이 되었다. 이러한 CNI의 부작용을 최소화하면서 이식신장의 생존율을 향상시킬 수 있는 약제로 mTOR inhibitor가 국내에 도입되었으며 현재 Everolimus와 Sirolimus 두 약제가 임상실험중이다. 본 발표에서는 mTOR inhibitor를 CNI에 대체하는 경우 장점과 문제점에 대하여 언급하고자 한다.

내용 : 첫째, mTOR inhibitor의 신이식후 종양발생에 미치는 영향에 대하여 언급하고자 한다. mTOR inhibitor의 이식 후 종양발생감소에 관한 것은 여러 문헌을 통하여 잘 알려져 있다. 그 기전은 VEGF억제를 통한 antiangiogenesis에 의하며 skin 과 nonskin cancer의 발생률을 현저히 감소시키는 것으로 알려져 있다. 본 발표에서는 본원에서의 이식 후 종양발생율에 대하여 언급하고 CNI에 의한 종양발생기전에 대하여 간단히 설명하고자 한다. 둘째, mTOR inhibitor의 신독성에 대하여 언급하고자 한다. mTOR inhibitor자체는 CNI에 비하여 신독성은 거의 없는 것으로 알려져 있으나 CNI와 병합투여하는 경우 CNI의 신독성을 악화시키는 것으로 알려져 있다. 본 발표에서는 만성사이클로스포린 동물모델을 이용하여 CNI와 mTOR의 병합투여하는 경우 또는 만성 CNI신독성 유도 후 mTOR inhibitor로 대체 시 신장기능 및 신조직에 미치는 영향을 보고하고자 한다. 셋째, mTOR inhibitor가 췌장에 미치는 영향을 확인하고자 한다. 이를 위하여 CNI와 mTOR을 병합투여하는 경우 췌장손상에 미치는 영향을 확인하고 이미 발생한 당뇨에 있어 CNI에서 mTOR로 대체하는 경우 췌장손상의 호전 유무를 동물실험을 통하여 확인하고자 한다.

결과 : mTOR inhibitor를 단독 투여하는 경우 신장기능과 신조직에는 큰 손상이 없었다. 그러나 CNI와 병합투여하는 경우 신독성이 더욱 악화되며 이미 발생한 만성 CNI독성이 있는 상태에서 mTOR로 대체 투여하더라도 신기능을 회복시키지 못하였다. 당뇨발생의 경우 CNI와 mTOR inhibitor를 병합 투여하면 당뇨가 악화되며 CNI로 인하여 당뇨가 유도된 상태에서 mTOR inhibitor로 대체 투여하더라도 당뇨를 호전시키지 못하였다.

결론 : mTOR inhibitor는 CNI를 대체할 수 있는 유용한 면역억제제이다. 그러나 CNI 대체투여 시 그 장점과 한계에 대하여 충분히 고려하여야 한다.