

New Trends in Immunosuppression Regimens

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 신장내과

양 철 우

서 론

1960년대에 steroid와 azathioprine (AZA)으로 시작된 장기이식에서의 면역억제요법은 1980년대 cyclosporine (CsA)의 도입으로 새로운 도약을 하게 되었으며 최근에는 이식면역학과 유전공학의 발전에 힘입어 새로운 면역억제제가 임상에 도입됨에 따라 급성거부반응은 20% 미만으로 감소하였다. 그러나 스테로이드와 calcineurin inhibitor (CNI)의 장기투여로 인한 부작용은 아직까지 해결되어야 할 숙제로 남아 있으며 신이식시 위험군 (high-risk patient)에서 급성거부반응예방을 위한 면역요법도 해결해야할 숙제이다.

저자는 이미 보고되었던 내용과 2003년 워싱턴에서 열렸던 미국이식학회에서 발표된 초록을 중심으로 면역억제요법의 최신경향을 정리하여 보고하고자 한다. 그 주된 내용은 스테로이드와 CNI-sparing regimen과 high-risk patient에서 면역억제요법이다.

- 1) Steroid-sparing regimens
- 2) Calcineurin-inhibitor sparing regimens
- 3) Immunosuppressive regimens for high-risk patients
- 4) Guidelines for preventing chronic allograft nephropathy

Steroid-sparing regimens

이전의 보고에 의하며 CsA을 일차면역억제제로 투여하는 경우 스테로이드를 withdrawal 하려는 시도가 있었으나 스테로이드의 투여중지로 인한 급성거부반응의 증가를 경험하였으며, AZA와 CsA를 병합 투여하는 경우에도 스테로이드 투여중지로 인한 급성거부반응의 위험이 높았다¹⁻³⁾. 따라서 CsA하의 면역억제요법하에서 steroid withdrawal은 급성거부반응의 증

가로 인하여 적극적으로 추천되지 못하였다.

그러나 최근 들어 강력한 항대사면역억제제인 mycophenolate mofetil (MMF) 또는 rapamycin (SRL)과 IL-2 수용체에 대한 humanized antibody가 임상에 도입됨에 따라 steroid withdrawal이 다시 시도되어 다양한 형태 steroid withdrawal에 대한 임상연구가 행하여 졌다. 이를 요약하면 첫째, 유도면역억제요법시 다클론 항림파구항체 (polyclonal anti-lymphocyte antibody)와 CsA하에서 MMF를 투여하면 스테로이드를 투여하지 않더라도 급성거부반응빈도가 37.5%에서 17%로 감소하였으며⁴⁾ 둘째, anti-IL2R 항체, CsA, MMF하에서 steroid를 이식 후 4병일 째에 끊은 결과 이식 후 1년까지 급성거부반응의 빈도는 steroid를 투여 중지한 경우 20%, 스테로이드를 끊은 경우가 16%로 두 군에 유의한 차이가 없었다. 이식 후 1년째 이식신의 기능 또한 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다⁵⁾. 셋째, 신이식 후 3개월째 스테로이드를 끊는 전향적, 다기관, 양맹검연구 결과를 보면, 500명의 환자에서 CsA와 MMF를 투여하면서 3개월째 steroid를 절반으로 줄이거나 끊은 경우는 급성거부반응이 25%이었으며 스테로이드를 그대로 유지하는 경우는 15%이었다⁶⁾.

이번 2003년 미국이식학회에서 가장 많은 관심과 가장 많은 초록내용은 rapid steroid withdrawal이었다. Minnesota대학의 보고 (초록번호 182)는 CsA와 MMF vs. Tacrolimus와 SRL의 병합투여시 steroid를 신이식 수술 후 5일째 투여 중지하는 비교연구였다. 대상환자는 150명이었으며 모든 환자에서 Thyroglobulin을 induction therapy하여 18개월까지 추적한 결과 두 군의 95% 이상에서 거부반응이 없었으며 거부반응에 차이가 없었다. Northwestern 대학 (초록번호 184)에서는 IL-2RA induction therapy, tacrolimus (6-9 ng/mL), MMF (2-3 g/day), solumedrol (3 doses; 500, 250, 125 mg, 이후에는 스테로이드

끊음)를 시행한 군과 스테로이드를 계속 투여한 대조군과 비교하여 3년간 추적한 결과 두 군사이의 환자 생존율과 이식신의 생존율의 차이가 없었다. Cincinnati 대학의 보고에서는 (초록번호 187) 신장이식 후 7일 이내에 steroid를 끈은 164명을 분석한 결과 polyclonal antibody preparation으로 induction하는 경우 급성거부반응이 감소하였음을 보고하였다. 이외에 초록번호 626, 627, 1123, 1124, 1126, 1128, 1178 등 여러 임상연구를 통하여 steroid-free immunosuppression이 소개되었다. 이들 연구를 요약하면 induction therapy (e.g. IL-2RA)와 강력한 유지요법 (MMF, FK506, SRL)을 통하여 steroid를 withdrawal 할 수 있었고 특징적으로 신이식 후 일주일 이내에 steroid withdrawal이 가능하다고 보고하고 있다.

Calcineurin inhibitor-sparing regimens

CsA와 FK506이 급성거부반응을 감소시키고 이식신과 이식환자의 생존율을 향상시켰지만 이물배반적으로 이들 약제의 신장에 대한 독성으로 인하여 이식신에 손상을 줄 수 있다는 점이 문제점으로 대두되고 있다. CsA와 FK506의 신독성을 예방하기 위하여 약물의 혈중농도를 측정하지만 혈중농도의 측정이 이들 약물에 의한 신독성을 진단하거나 치료하는데 크게 도움이 되지 못하는 것이 임상적인 문제이다. 이들 약제의 의한 신독성의 기전이 아직까지 잘 알려져 있지 않으나 몇 가지 기전이 관여한다고 알려져 있다. CsA는 신장과 전신의 혈관을 수축시키고, endothelin-1을 증가시키고 nitric oxide 생산을 억제하며 transforming growth factor (TGF)- β 1의 생산을 증가시킴으로서 이식신의 기능을 저하시키는 것으로 이해되고 있다⁷⁾. 따라서 calcineurin inhibitor의 투여량을 줄이거나 투여 중지하는 프로토콜을 통하여 이들 약제에 의한 위험을 감소시키고 궁극적으로 이식신과 이식환자의 생존율을 향상시킬 수 있을 것으로 기대하고 있다. 이러한 시도의 배경에는 신장에 독성이 없는 MMF 또는 SRL이 임상에 도입됨에 따라 가능하게 되었으며 이들 약제를 통하여 calcineurin inhibitor를 조기에 투여 중지하려는 시도가 보고되고 있다.

이전의 보고를 정리하면 MMF하에서 다양한 형태의 CsA 투여용량 감소로 인한 효과가 보고되고 있다. MMF 투여하에서 CsA 용량을 50% 감소시키는 경우

⁸⁾ 또는 trough level을 40-60 ng/mL로 감소시키는 경우⁹⁾에 따라 CsA를 완전히 끊는 경우¹⁰⁾에 만성이식신 기능저하증을 감소시킬 수 있다는 보고가 있다. 저자들도 CsA trough level을 50-100 ng/mL로 감소시키는 경우 신기능의 회복과 혈압의 저하를 보고한 바 있으며¹¹⁾ 동물실험을 통하여 CsA를 withdrawal하면 만성 CsA 신독성이 가역적으로 회복되고 이때 MMF를 투여하면 MMF에 의한 항염증작용의 부수적인 효과도 기대할 수 있다고 보고한 바 있다. 그러나 CsA를 완전히 끊는 경우 이로 인한 급성거부반응의 증가도 보고되고 있다¹²⁾. 네덜란드의 다기관 연구 결과를 보면 CsA, steroid, MMF 3제요법을 시행하다가 6개월째 CsA를 끊은 군, steroid를 끊은 군, 3제요법을 지속적으로 시행한 군을 비교한 결과 CsA를 투여 중지한 군에서 22%의 거부반응이 발생한 반면, 스테로이드 투여 중지 군에서 4%, 대조군에서 1.4%로 스테로이드 투여 중지군에서 현저히 급성거부반응이 증가하는 것을 보고하였다¹³⁾. 따라서 CsA를 완전히 끊는 것은 아직까지는 신증을 기해야 할 것으로 판단된다.

이번 2003년 미국신장학회에서의 보고는 다음과 같다. Warsaw 대학 (초록번호 180)과 독일과 스페인의 공동연구 (초록번호 181) 보고 SRL-based immunosuppression을 하는 경우 CsA withdrawal 후 이식신의 기능이 회복됨을 보고하였고 특히 CsA와 SRL를 병합투여하는 것보다 이식 후 3개월째 CsA를 끊고 SRL+steroid를 투여하는 것이 이식신의 생존율에 도움이 된다고 보고하였다 (초록번호 1203). 이외에 몇 가지 초록을 종합하면 SRL 투여시 CsA를 조기에 투여 중지할 수 있으며 이는 이식신의 생존율 증가에 도움이 될 것이라는 것이다.

Immunosuppressive regimens for high-risk patients

신이식 전에 이미 감작된 (sensitized) 환자의 경우 이식의 기회가 박탈되는 경우가 많고 실제로 이식 후 생존율이 나쁘기 때문에 임상적으로 중요한 쟁점이 되고 있다. 이들 환자들의 특징을 요약하면 이식할 수 있는 기회가 적기 때문에 적어도 몇 년 이상 기다려야 하며 대기 기간 중 사망에 이르게 된다는 것이다. 또한 이식 후 성적도 좋지 않아 초급성거부반응과 심

한 거부반응이 일어날 위험이 높아서 쉽게 이식을 권할 수 있는 여건이 되지 않는다. 따라서 이러한 환자들의 성공적인 이식은 넘어야 할 큰 숙제이다. 최근에는 이러한 감각된 환자에서 이식에 대한 사고의 전환이 이루어지게 되어 교차검사 음성인 공여자를 기다리는 소극적인 자세에서 교차검사양성을 극복하여 이식을 성공적으로 이끌어 보자는 적극적인 치료법이 소개되고 있다. 일반적으로 감각된 환자에서의 면역억제요법은 다음의 4가지로 요약된다.

첫째, 혈장반출,

둘째, Immunoabsorption,

셋째, 유도요법 (Induction therapy)

넷째, intravenous immunoglobulin (IVIg)이다.

이러한 방법들을 단독 또는 병합 시도하여 성공적인 이식성적의 보고가 많이 되고 있다. Glotz 등¹⁴⁾은 15명의 감각된 환자를 대상으로 IVIg (2 g/kg)를 3개월간 동안 2-4 번 투여 13명에서 deimmunized (87%) 시켰으며 이식 후 2명의 이식신 기능소실 [1명 (혈전증) 1명 (AR)] 11명에서 급성거부반응이 이식 후 1년 동안 없었다고 보고하였다. 국내에서도 이러한 임상성적이 보고되었는데 권 등¹⁵⁾은 교차반응 양성인 7명의 환자대상으로 혈장반출 (2-6번), IVIg를 이용하여 음성으로 전환 후 이식 Induction therapy : ATG or OKT3, 면역억제제 : FK506, steroid, MMF, 6/7에서 교차반응 음성으로 전환, 초급성거부반응 (-) 스테로이드 충격요법에 반응하는 AR (3/6-50%) 추적 기간 : 3-6 months, 이식신 기능 : 1.0-1.9 mg/dL를 유지하였다고 보고하였다.

이번 2003년 미국이식학회에서도 교차반응양성환자에서 신이식 성적이 다수 보고되었다. 이를 요약하면 Johns Hopkins 대학의 보고는 33명의 교차반응양성환자에서 생체신이식시 pre-emptive plasmapheresis와 CMV hyperimmune globulin (PP/CMV Ig)를 시행한 결과 33명 중 21명 (64%)에서 급성거부반응이 발생하였으며 이중 12명 중 antibody-mediated rejection이었는데 PP/CMV Ig를 추가로 치료하는 경우 반응하였으며 이중 3예에서 이식신을 소실하였다고 보고하였다. 발표자들은 교차반응양성인 환자가 신이식 후 antibody-mediated rejection이 발생하는 경우 혈장반출과 면역글로블린의 추가투여가 치료에 도움이 될 것으로 보고하였다. 연세대학교에서는 교차반응양성환자에서 신이식 전 Plasmapheresis와 induc-

tion therapy로 ATG를 투여하여 성공적인 신이식을 보고하였다. Mayo clinic에서의 보고는 교차반응양성환자에서 이식전후로 혈장반출, 비장절제 및 rituximab를 투여하여 사체신이식과 비슷한 성적을 올릴 수 있다고 보고하였다. 이상을 요약하면 면역학적으로 위험군의 경우 교차반응 양성에서 음성으로의 전환을 위하여 혈장 반출 또는 IVIg의 단독 또는 병합치료가 필요하다. 이식시에는 ATG 또는 기타 monoclonal antibody로 induction therapy가 필요할 것으로 판단되며 이식이후 유지요법으로 FK506과 MMF 또는 SRL의 투여가 필요할 것으로 판단된다.

Guidelines for preventing chronic allograft nephropathy

새로운 면역억제제의 개발은 신장이식에 있어 "low toxicity regimens"를 가능케 하고 있다. 이를 임상에 적용하는 단계를 요약하면 첫째, induction therapy과정에서 anti-IL2R 항체와 MMF 또는 SRL을 CsA와 병합투여하는 경우 steroid를 이식 후 1개월내 끊을 수 있을 것으로 판단되며 안정단계에 접어들면 CsA 또는 FK506의 투여용량을 더욱 감소시키고 유지요법으로 MMF와 SRL을 추천하며 유지요법으로 저용량의 CNI와 MMF 또는 SRL의 병합투여 또는 MMF 또는 SRL과 저용량의 steroid 투여가 추천될 것으로 판단된다.

일부환자에서 이식신의 기능이 안정되어 있고 면역학적으로 관용이 유도된다면 SRL 또는 MMF의 단독 투여도 고려해 볼만한 일이다. 그러나 이러한 임상적 접근은 well controlled randomized study하에서 조심스럽게 결정해야 할 일일 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) 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
- 2) Hilbrands LB, Hoitsma AJ, Koene KA : Randomized, prospective trial of cyclosporine monotherapy versus azathioprine-prednisone from three months after renal transplantation. *Transplantation* 61:1038-1046, 1996

- 3) Hollander AA, Hene RJ, Hermans J, van Es LA, van der Woude FJ: Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2:294-301, 1997
- 4) Birkeland SA: Steroid-free immunosuppression after kidney transplantation with antithymocyte globulin induction and cyclosporine and mycophenolate mofetil maintenance therapy. *Transplantation* 66:1207-1210, 1998
- 5) Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Roza A: Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 3:306-311, 2003
- 6) Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hene R, Oppenheimer F, Ekberg H: Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 70:1352-1359, 2000
- 7) Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 7:384-389, 2001
- 8) Weir MR, Anderson L, Fink JC, Gabregiorgish K, Schweitzer EJ, Hoehn-Saric E, Klassen DK, Cangro CB, Johnson LB, Kuo PC, Lim JY, Bartlett ST: A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 64:1706-1710, 1997
- 9) Hueso M, Bover J, Seron D, Gil-Vernet S, Sabate I, Fulladosa X, Ramos R, Coll O, Alsina J, Grinyo JM: Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation* 166:1727-1731, 1998
- 10) Weir MR, Ward MT, Blahut SA, Klassen DK, Cangro CB, Bartlett ST, Fink JC: Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 59:1567-1573, 2001
- 11) Park JH, Park JH, Yang CW, Kim YS, Kim SY, Moon IS, Koh YB, Bang BK: Mycophenolate mofetil prevents the progression of chronic kidney allograft nephropathy. *Transplant Proc* 32:1747, 2000
- 12) Yang CW, Ahn HJ, Kim WY, Li C, Kim HW, Choi BS, Cha JH, Kim YS, Kim J, Bang BK: Cyclosporine withdrawal and mycophenolate mofetil treatment effects on the progression of chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 62:20-30, 2002
- 13) Smak Gregoor PJ, de Sevaux RG, Ligtenberg G, Hoitsma AJ, Hene RJ, Weimar W, Hilbrands LB, van Gelder T: Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 13:1365-1373, 2002
- 14) Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R, Hacen C, Duboust A, Bariety J: Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am J Transplant* 2:758-760, 2002
- 15) 권기환, 문장일, 잔형정, 김봉수, 최규현, 강신욱, 한대석, 홍성준, 양승철, 이용희, 김현욱, 김순일, 김유선, 박기일: LCM positive 환자에서 plasmapheresis, IVγ-globulin 및 면역억제제를 병용하여 LCM 음성전환 후 시행한 신장이식의 결과. *대한이식학회지* 16:172-177, 2002