

Calcineurin 억제제를 사용하지 않는 면역억제 치료; mTOR 억제제 사용을 중심으로

서울대학교 의과대학 내과학교실

김 연 수

1980년대 중반 이후 calcineurin 억제제 (calcineurin inhibitor; CNI)가 장기이식 후 기본적인 면역억제제로 사용되었으며 이 약제의 사용은 이식된 장기의 단기 생존율을 획기적으로 향상시켰다. 신장이식의 경우 뇌사자 장기이식에서도 1년 이식신 생존율은 95% 이상이다. 그러나 이러한 단기 생존의 향상에도 불구하고 대부분의 이식신장은 만성 이식신병증으로 인해 95% 이상의 경우 장기적으로 기능을 소실하게 되며 이는 신장이식을 위한 장기의 부족 현상을 심화시키고 있다. 만성 이식신병증 혹은 만성 거부반응은 장기이식 후 수개월 이후 발생하는 반응으로 면역학적 기전 (alloantigen dependent)과 비면역학적 (alloantigen independent) 기전이 관여하여 이식장기의 비가역적인 기능 소실을 가져온다. 급성 거부반응의 치유결과, delayed type hypersensitivity response, chronic ischemia, 항체 형성, CNI toxicity, TGF-beta의 생성 증가 등이 만성 거부반응의 공통기전인 기질의 섬유화에 관여하며 각종 이식장기의 장기생존율에 가장 큰 영향을 미친다. 여러 원인 중 CNI toxicity는 정도의 차이는 있지만 대부분의 환자에서 발생하며 만성 이식신병증의 가장 중요한 원인으로 작용하고 있다. 이에 CNI를 감량하거나 사용하지 않는 치료방법들이 고안, 시도되고 있으며 CNI를 감량하거나 사용하지 않을 경우 mTOR 억제제를 대체 면역억제제로 사용하고 자 하는 임상연구들이 시도되었으며 일정이상의 효과를 보이고 있다.

본 연재에서는 mTOR 억제제의 작용기전, 사용 적응증, 나타날 수 있는 합병증, 실제 사용 방법 등에 대해 기술하고자 한다.

1. mTOR 억제제의 작용기전

mTOR (mammalian target of rapamycin)은 세포 분열 싸이클의 중요 kinase로 mTOR 억제제는 여러 싸이토카인에 의한 세포의 분열 증식에서 G1-S 시기로의 전환을 억제한다. mTOR 억제제는 calcineurin binding protein에 결합하지만 calcineurin의 작용을 억제하지는 않는다. Sirolimus와 everolimus의 두 가지 제제가 있으며 everolimus의 경우 상대적으로 짧은 반감기를 가진다.

2. mTOR 억제제 사용 적응증

1) 안정적 신기능을 가진 환자에서의 사용

신기능이 안정적으로 유지되고 있으며 면역학적으로 거부반응의 위험성이 적은 환자에서 mTOR 억제제를 사용할 수 있다. 이러한 환자에서 신기능의 호전을 기대할 수 있으며 상대적으로 급성 거부반응의 위험성을 증가시키지 않는다. 임상적으로 확실하지 않은 거부반응이 의심되거나 CNI 독성, 만성 이식신병증, 기저 사구체신염의 재발 등이 있는 경우에 우선적으로 신장조직 검사를 시행하고 선별적으로 mTOR 억제제를 사용할 수 있다. CNI 독성이나 만성 이식신병증의 경우 우선적인 적응증이 될 수 있다. 그러나 심한 만성 이식신병증 (단백뇨 >0.8 g/일, GFR <40 ml/min/1.73m², serum Cr >2.5 mg/dL, 이식 사구체신염, high PRA)으로 판단되는 경우에 mTOR 억제제의 사용은 유용하지 않으며 폐렴, 급성 거부반응의 증가, 이식신 소실 등의 발생이 증가할 수 있다.

2) 혈전성 미세혈관 병증 (thrombotic microangiopathy)에서의 사용

혈전성 미세혈관 병증은 거부반응이나 CNI 독성의 결과로 발생할 수 있다. CNI 사용으로 인한 혈전성 미세혈관 병증 환자에

서는 우선적으로 CNI의 사용을 제한하여야 하며 이러한 환자에서 mTOR 억제제를 면역억제제로 선택할 수 있다. 그러나 미세혈관 병증이 심하거나 거부반응 (일반적으로 혈관성 거부반응)의 결과로 발생한 경우에는 mTOR 억제제의 사용과 병행하여 혈장교환술이나 세포독성 항제 사용 등의 치료가 병행되어야 한다.

3) 악성종양이 발생한 환자에서의 사용

mTOR 억제제를 사용하는 환자에서 CNI 제제를 사용하는 환자에 비하여 피부 및 타 기관에서 악성종양 발생이 감소하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이식 후 악성종양의 발생 위험이 높은 환자에서 우선적으로 mTOR 억제제를 근간으로 하는 면역억제요법을 시행해 볼 수 있다. 또한 이식 후 Kaposi 육종이 발생한 환자에서 mTOR 억제제를 사용하는 것은 부분적으로 효과적이다.

4) CNI 부작용이 발생한 환자

CNI의 사용으로 많은 부작용이 나타나며 특히 신경독성과 미용상의 부작용이 나타날 경우 CNI를 줄이거나 끊으면서 mTOR 억제제를 사용하는 것은 급성거부반응의 위험성을 증가시키지 않으며 효과적이다.

5) mTOR 억제제의 사용이 부적절하거나 긍정적인 결과가 확실하지 않은 경우

이식 후 발생하는 당뇨병의 예방에 mTOR 억제제가 효과적인지에 대한 자료는 부족한 상황이다. 그러므로 CNI의 사용으로 발생하는 당뇨병의 경우 mTOR의 사용은 현재는 확립되어 있지 않다. 이식 후 신기능의 정상화가 늦게 이루어지는 경우나 급성 세뇨관 괴사가 발생한 경우 mTOR 억제제의 사용은 적절하지 않다. mTOR 억제제의 작용기전이 기본적으로 세포 증식을 억제하는 것에서 출발하므로 급성 세뇨관 괴사가 있는 경우 사용을 제한하여야 한다. 약제의 이러한 특징은 수술 부위 상처의 회복에도 영향을 줄 수 있어 수술 부위 상처 회복에 문제가 있는 환자나 다른 수술이 예정되어 있는 환자에서의 사용은 제한하여야 한다. 현재까지 임산부에서 mTOR 억제제 사용의 안전성은 확보되어 있지 않다.

3. mTOR 억제제의 사용으로 발생할 수 있는 합병증

세포 증식 신호를 억제하는 것이 기본적인 약리작용이므로 정상적인 세포증식의 억제로 인한 합병증이나 다른 원인에 대한 신체의 대응기전으로 세포 증식이 필요한 경우 적절한 반응이 나타나지 않아 합병증이 발생할 수 있다. 흔한 합병증으로는 급성 세뇨관 괴사, 구강내 궤양, 골수억제, 상처 회복의 지연, 설사 등이 있으며 일부환자에서 관절통, 부종 등이 나타나기도 한다. 특히 골수억제로 인한 빈혈, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증이 나타나며 이는 용량의존적이다. 특히 mycophenolic acid나 ACE억제제를 사용하는 경우 흔히 나타날 수 있다. 이 경우 용량을 감소시켜야 하며 erythropoietin이나 G-CSF 등을 이용하여 합병증이 회복될 수 있도록 조치할 수 있다. mTOR 억제제를 사용하는 경우 CNI제제 사용 환자에 비해 고지혈증과 폐렴의 발생빈도가 증가됨이 보고되었다.

4. mTOR 억제제의 기본 사용량

면역억제제를 바꿀 경우 점진적으로 약제의 용량을 올리는 것 보다는 단기간내에 약제를 변경하는 것이 과도한 면역억제 현상과 신독성을 피할 수 있다. 현재 상용화되어 있는 mTOR 억제제는 Rapamune (Sirolimus)과 Certican (Everolimus)이 있다.

Table 1. Sirolimus의 부하 용량과 유지 용량

Time posttransplant (mo)	Loading dose day1	Initial maintenance dose day 2-7	Target trough level measure day 5-7	
			HPLC	Immunoassay
<6	8-10 mg	5-8 mg	10-15 ng/mL	12-18 ng/mL
6-12	8-10 mg	4-6 mg	8-12 ng/mL	10-15 ng/mL
>12	8-10 mg	2-5 mg	4-8 ng/mL	5-10 ng/mL
>12 high immunological risk	8-10 mg	5-8 mg	8-15 ng/mL	10-18 ng/mL

일반적으로 CNI는 day 0까지만 사용하고 day 1부터는 사용하지 않는다. Mycophenolate를 같이 사용하는 경우 mycophenolate를 25-50% 감량하여 사용한다. 골수 기능이 억제되는지를 확인하여야 하며 mycophenolate의 사용량을 더욱 감소시킬 경우도 있다. 일반적으로 스테로이드의 용량은 변경하지 않는다.

2. Everolimus의 사용 방법

Immunosuppressive regimen everolimus 0.75 mg bid reduced dose Cyclosporin steroid

Everolimus의 혈중 농도는 3-8 ng/mL을 유지한다. 약제를 사용하고 4-5일이 경과한 후 농도를 측정하여 유지 용량을 결정한다. 병용하여 사용하는 cyclosporin의 이식 후 기간 별 혈중목표 농도는 다음 표와 같다.

Target CsA levels	C2 (ng/mL)	C0 (ng/mL)
Month 1	1,000-1,200	200-300
Month 3	550-650	50-150
Month 6	350-450	50-100
Month 12	250-350	30-80

mTOR 억제제 사용시 단백뇨가 나타날 수 있으며 이때 ACE억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 이용하여 단백뇨를 줄여주는 치료가 효과적일 수 있다. 각 약제의 혈중 농도가 적정하게 유지되는지 확인하며 CNI의 용량을 감소시키는 것도 도움이 될 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Robert B. Colvin. Chronic Allograft Nephropathy. *N Engl J Med* 349:2288, 2003
- 2) Sennesael J, et al.: Conversion from Cyclosporine to Sirolimus in Stable Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 80:1578, 2005
- 3) Bosmans JL, et al.: Predictors of Success in Conversion from Calcineurin Inhibitor to Sirolimus in Chronic Allograft Dysfunction. *Am J Trans* 4:1869, 2004
- 4) Stallone G, et al.: Rapamycin for treatment of chronic allograft nephropathy in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 16:3755, 2005
- 5) Eisen H, et al.: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 349:847, 2003
- 6) Vitko S, et al.: Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 78:1532, 2004
- 7) Lorber MI, et al.: Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation* 80(2):244, 2005