

신장이식 1개월 이후 Everolimus (Certican[®]) 및 저용량 Cyclosporine 면역억제 요법의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 비교, 평행, 다기관 임상연구 : 중간 연구 보고

아주대학교 의과대학 외과학교실¹, 서울대학교 의과대학 외과학교실², 인제대학교 의과대학 부산백병원 신장내과³, 경북대학교병원 신장내과⁴, 연세대학교 의과대학 외과학교실⁵

오창권¹ · 하종원² · 김영훈³ · 김용림⁴ · 김유선⁵

Safety and Efficacy of the Early Introduction of Everolimus (Certican[®]) with Low Dose of Cyclosporine in de Novo Kidney Recipients after 1 Month of Transplantation (Preliminary Results)

Chang-Kwon Oh, M.D.¹, Jong Won Ha, M.D.², Yeong Hoon Kim, M.D.³, Yong-Lim Kim, M.D.⁴ and Yu Seun Kim, M.D.⁵

Department of Surgery, Ajou University School of Medicine¹, Suwon, Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine², Seoul, Department of Nephrology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine³, Busan, Department of Nephrology, Kyungpook National University Hospital⁴, Daegu, Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine⁵, Seoul, Korea

Background: Everolimus and cyclosporine (CsA) exhibit synergistic immunosuppressive activity when used in combination. We analyzed preliminary data about the use of everolimus with a CsA-sparing strategy in de novo renal transplant recipients.

Methods: A comparative, parallel, randomized, open-label, 1 year study has been performed in 117 patients from 5 transplant centers to compare the efficacy and tolerability of everolimus (EVE)+reduced-dose CsA or enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic)+standard-dose CsA in combination with basiliximab and steroids. It ended on August 24, 2011. Efficacy failure (biopsy-proven acute rejection, death, graft loss, or loss to follow-up), safety, and renal function were evaluated at 1, 3, 5, and 12 months post-transplantation.

Results: Efficacy failure was comparable between the two groups. Only one graft loss has been reported in the control group and no patient death reported in either group. There was no significant difference in the incidence of biopsy-proven acute rejection until 3 and 5 month post-transplantation ($P>0.05$). The mean e-GFR of the group of EVE+reduced-dose CsA was significantly higher than that of the control group at 3 (65.6 ± 16.9 mL/mim/1.73 m² vs. 56.7 ± 14.4 mL/mim/1.73 m²; $P=0.007$) and 5 (68.6 ± 18.8 mL/mim/1.73 m² vs. 58.1 ± 16.2 mL/mim/1.73 m²; $P=0.009$) months. There was no significant difference in the incidence of discontinuations and serious adverse events between the groups ($P>0.05$).

Conclusions: The regimen of EVE+reduced-dose CsA seems to be tolerated well, with comparable efficacy failure and better renal function than enteric-coated mycophenolate sodium+standard-dose CsA.

Key Words: Kidney transplantation, Immunosuppression, Everolimus, Graft rejection
중심 단어: 신장이식, 면역억제, Everolimus, 이식편부반응

책임저자 : 김유선, 서울시 서대문구 신촌동 134
 연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-749
 Tel: 02-2228-2115, Fax: 02-2313-8289
 E-mail: yukim@yuhs.ac

접수일 : 2011년 10월 16일, 심사일 : 2012년 3월 19일
 게재승인일 : 2012년 3월 19일

본 연구는 한국 노바티스의 연구비에 의하여 이루어졌으며, 2011년 9월 26일 제12차 아시아 이식학회에서 중간 연구 결과가 발표되었음.

서 론

신장이식 후 급성 세포성 거부반응을 예방하기 위하여 면역억제제가 필수적이며, 신장이식 환자는 이식신장이 기능하는 평생 동안 면역억제제를 유지하게 된다. 거부반응을 예방하는 면역억제제로 tacrolimus 또는 cyclosporine 등의 대표적인 calcineurin 억제제(calcineurin

inhibitors, CNI)는 helper T 세포의 항원인지 과정에서 interleukin-2 (IL-2)의 transcription을 억제한다. Helper T 세포의 신호전달과정을 차단하여 장기이식 후 급성 거부반응 면역 기전을 특이적으로 억제함으로써, 이식 후 거부반응의 빈도를 감소시켜 이식신장의 생존율을 향상 하였으며, 아울러 감염에 의한 환자의 사망률도 감소시켰다. 그러나 임상적으로 calcineurin 억제제는 이식장기의 장기적인 생존에는 그 효과에 한계가 있으며, 신독성, 고혈압, 고지혈증, 치은비대, 다모 혹은 탈모증, 진전, 당뇨 등의 부작용이 문제가 되고 있다.

신장이식 후 장기 생존 환자에서 이식신장 기능 소실의 주 요인이 되고 있는 만성 이식신병증(chronic allograft nephropathy, CAN)은 임상적으로 점진적인 이식신장의 기능 감소 및 조직학적으로 간질의 섬유화 및 세뇨관 위축의 소견을 보이게 된다. 만성 이식신병증은 비가역적인 병변으로 원상으로 회복이 어려워, 이식신장의 장기 생존율에 영향을 미치게 된다(1,2). 반복적이거나 발현되지 않은 거부반응(subclinical rejection), 거대세포 바이러스 감염증, 이식신장의 혈관 변형, 만성적인 고혈압, 단백뇨 등이 만성 이식신병증의 가능한 발생 원인이 될 수 있다. 그러나 가장 두드러진 발생 원인 중의 하나는 calcineurin 억제제의 급성 또는 만성 신독성에 의한 이식신장의 변화로 보고되었다(3,4). 또한 calcineurin 억제제로 인해 이식수술 후 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병 등의 심혈관계 위험 인자가 악화되거나 발생이 촉진 된다는 보고도 있다(5). 만성 이식신병증이 있거나 이식신장 기능 감소가 있는 경우 또는 calcineurin 억제제에 의한 부작용이 있는 신장이식 환자에서 calcineurin 억제제를 감량 또는 중단하여 개선된 임상 경과를 유지할 수 있다고 한다(6). 따라서, 신장이식 후 장기적인 임상 경과를 개선하기 위하여 calcineurin 억제제의 노출을 감소 또는 차단할 수 있는 병용 치료 탐색에 대한 관심이 증가하고 있다.

급성 세포성 거부반응의 기전에 특이적으로 작용하는 Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) 억제제 또는 Proliferation Signal Inhibitor (PSI) 계통의 약제인 everolimus 및 sirolimus는 helper T 세포의 항원인지 과정에서 interleukin-2 (IL-2)의 transcription을 억제하여 면역 억제 효과를 나타낸다. Everolimus는 장기이식에서 면역 억제제로서의 효과가 인정되어, 심장, 폐, 신장이식 후 면역억제제로 사용될 수 있다(7). 이 약제의 신장이식 후 면역억제제로 가장 유리한 장점은 신독성이 없으며 기존의 신독성이 있는 tacrolimus 또는 cyclosporine 등 calcineurin 억제제를 중단하거나 감량할 수 있도록 하여 이

식신장 기능을 호전시키거나, 이식신장 병변의 진행을 억제할 수 있는 점이다. 비가역역 병변인 만성 이식신병증이 있는 소아 신장이식 환자에서 everolimus 및 저용량 cyclosporine으로 이식신장 기능이 회복되었다는 보고가 있다(8).

현재까지 우리나라 신장이식 후 면역억제제로는 calcineurin 억제제 표준 용량과 스테로이드 및 mycophenolate 제제의 조합이 많이 사용되고 있으며, 이러한 면역 억제 조합은 급성 거부반응 예방에 효과적이나 calcineurin 억제제의 신독성 부작용으로 인하여 만성 이식신병증이 진행되기도 한다. 신독성이 적은 everolimus (Certican)을 병행 투여와 calcineurin 억제제의 최소 용량 투여는 급성 거부반응과 만성 이식신병증을 예방하거나 진행을 억제할 수 있다. 그러나, everolimus 사용은 감염, 열개 그리고 림프낭종 생성 등의 상처 치유 관련 합병증의 빈도를 증가시키므로, 이식 수술 후 창상이 치유되어 안정되는 시점인 이식 후 약 1개월 후를 투여 시점으로 하여 부작용 발생빈도를 최소화 할 수 있다.

본 연구의 이론적 가설은 다음과 같이 요약할 수 있다. 1) calcineurin 억제제 표준 용량과 스테로이드 및 mycophenolate 제제의 면역억제 조합은 보편적으로 사용되어오던 면역억제 요법으로, 급성 거부반응 예방에는 효과적이나 calcineurin 억제제의 신독성 부작용으로 인하여 만성 이식신병증이 진행되기도 한다. 2) 신독성이 적은 everolimus을 병행 투여하고 calcineurin 억제제의 투여 용량을 최소화하여 급성 거부반응과 만성 이식신병증을 예방하거나 진행을 억제할 수 있다. 3) everolimus 사용은 감염, 열개 그리고 림프낭종 생성 등의 상처 치유 관련 합병증의 발생 빈도와 관련이 있으며, 이식 수술 후 상처는 약 1개월 후 치유되어 안정되므로 투여 시점을 적절히 늦추어 부작용 발생빈도를 최소화 할 수 있다.

본 연구에서는 이러한 가설을 바탕으로 신장이식을 받은 후 1개월 이상 경과한 환자에서 everolimus 및 저용량 cyclosporine, steroid 조합의 면역억제 요법(시험군)과 기존의 cyclosporine 및 enteric-coated mycophenolate sodium, steroid 조합의 면역억제 요법(대조군)의 신장이식 후 합병증 및 이식신장 기능을 비교하여, 시험군에서 사용한 면역억제제 조합의 안전성 및 유효성을 평가함으로써, 추후 임상 적용의 계기를 마련하기 위함이다.

대상 및 방법

1) 연구대상 및 계획

본 임상연구는 다기관 공개, 라벨, 평행, 비교 설계 연

구로 5개의 기관에서 150명의 신장이식 수술 예정 환자가 본 임상연구에 참여하도록 계획되었다. 본 임상연구는 여러 면역억제제와 everolimus을 병용투여하는 시험군과 cyclosporine, enteric-coated mycophenolate sodium과 스테로이드를 투여하는 대조군을 비교하는 다기관, 무작위배정, 공개, 2개군, 평행군 임상연구이다. 유효성 및 안전성 변수는 마지막 피험자가 12개월째 방문 후 취합하여 분석하였다. 본 임상연구에 참여하는 5개의 연구기관 내 IRB (Institutional Review Board)의 승인 후 연구가 진행되었다.

말기 신부전 환자 중 18세 이상 65세 이하의 남성 또는 여성으로 신장이식 수술을 받은 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자들의 제공자의 조건으로는 10세 이상 65세 이하의 뇌사 사체(deceased/cadaveric donor) 및 비 혈연간 또는 혈연간 생체 기증자로부터 신장을 공여 받아 이식 받은 경우로 정하였다. 또한 임상연구 참여에 동의할 수 있는 능력과 의지가 있고 연구 동의서에 적절한 절차에 따라 서명하였으며, 연구 계획대로 방문하여 임상연구에 참여할 수 있는 환자를 대상으로 하였다. 신장 이외 복합 장기 또는 2개의 신장을 이식 받을 예정이거나, 또는 이전에 신장이식 또는 기타 장기이식을 받은 환자, 심장이 정지된 제공자(non-heart beating cadaveric donor/organ donor after cardiac death)로부터 신장을 이식 받을 수용자, ABO 혈액형 불일치 기증자의 신장이나 림프구 교차시험(lymphocyte cross-match, LCM) 양성 제공자의 신장을 이식 받을 환자, 신장 외 고형 장기(Extra-renal solid organ) 이식 또는 골수 줄기 세포(Bone marrow or stem cell)를 이식 받거나 받을 환자, 최근 5년 이내 암 진단을 받은 적이 있는 환자(치료 완료된 squamous cell 또는 basal cell carcinoma 피부암 제외)나, 후천성 면역결핍증, HBsAg 또는 항HCV 항체 검사 결과가 양성인 제공자로부터 신장을 이식 받거나 제공자가 양성인 경우, 임상연구에 사용되는 의약품이나 유사한 화학 구조(예를 들어 everolimus, macrolide 등)를 갖는 의약품에 대해 급성(최근 4주 이내의) 혹은 만성적인 치료를 요하는 심한 알러지나 과민성의 기왕력이 있는 경우, 연구등록 전 30일 이내에 다른 임상연구 약물을 투여 받은 환자, 임신을 계획 중인 임신 가능성이 있는 여성, 임신한 그리고/또는 수유 중인 여성, 효과적인 피임법을 사용할 의도가 없는 여성, 조절되지 않은 질환을 가지고 있거나 지속적인 치료가 필요한 의학적 상태, 최근 6개월 내에 알코올 또는 약제에 중독된 기왕력이 있는 환자 등은 연구 대상에서 제외 되었다. 또한 스크리닝 방문 시 간기능 이상(Apartate Aminotransferase, Alanine Aminotransferase, 알칼라인포스파타제, 총빌리루빈 수치 중 하나 이상 정상 범

주 보다 3배 이상 증가한 경우), 일반 혈액 검사상 절대 호중구 수치가 $<1,500/\text{mm}^3$ 이거나 백혈구 수치가 $<2,500/\text{mm}^3$, 또는 혈소판 수치가 $<100,000/\text{mm}^3$ 인 환자, 또는 공복 시 혈중 총 콜레스테롤 $>350 \text{ mg/dL}$; 9.0 mmol/L or 중성지방 $>500 \text{ mg/dL}$; 5.6 mmol/L 인 경우도 연구 대상에서 제외하였다.

본 임상시험에서 동의서 작성 후 연구에 등록된 모든 피험자는 스크리닝/베이스라인 방문 후 임상시험에 적합한 대상자로 등록되면 신장이식 전 무작위 배정코드를 사용하여 1:1의 할당 비로 각 군(시험군 또는 대조군)에 배정하였다. 무작위 배정 코드는 R 2.7.1 프로그램을 이용하여 블록의 크기 또한 무작위하게 부여한 블록 배정을 이용하여 구성하였다. 각 연구 기관에서는 연구 기관별 피험자의 번호를 이용하여 무작위 배정된 코드에 근거하여 시험군과 대조군을 배정하였다.

2) 임상 연구 기간의 정의 및 활동

스크리닝은 피험자가 임상연구에 동의한 시점부터 최종적으로 연구의 피험자 선정 제외 기준 확인이 완료되어 신장이식 수술 시행 직후까지로 정의하였다. 임상연구 계획서와 관련된 어떤 과정도 피험자가 동의서에서 명한 이후에만 진행하였으며, 스크리닝 시 필요한 검사는 신장이식 수술일 가장 최근 결과가 우선되나, 신장이식 수술일 3개월 이내의 검사 결과도 적용되었다. 스크리닝 시 수집할 환자의 정보 및 실험실 검사로는 피험자 동의서, 선정/제외 기준, 수용자 배경 정보, 제공자 배경 정보, 과거력 정보, 활력 징후, 이학적 검사, 병용 약물 투여 기록, 임신 검사, 혈액학 검사, 혈액화학 검사, 혈중지질 검사(Cholesterol, TG, HDL, LDL), 당화혈색소(HbA1C), 소변검사, 심전도, 단순 흉부 영상 등이었다.

방문 1, 2, 3, 4는 각각 피험자가 신장이식 수술을 시행 받고 $30\text{일}\pm 3\text{일}$, $90\text{일}\pm 7\text{일}$, $150\text{일}\pm 7\text{일}$, $360\text{일}\pm 14\text{일}$ 째 방문 일자로 정의하였다. 연구자는 스크리닝 방문 후 결정된 무작위 배정군에 따라 피험자의 면역억제 요법을 처방하고 복약 지도하였다. 각 방문 시마다 스크리닝 시와 마찬가지로 활력 징후, 이학적 검사, 병용 약물 투여 기록, 임신 검사, 혈액학 검사, 혈액화학 검사, 혈중지질 검사(Cholesterol, TG, HDL, LDL), 당화혈색소(HbA1C), 소변검사, 심전도, 단순 흉부 영상 등의 항목을 조사하였으며, 면역억제제들의 투여기록, cyclosporine 공복시 혈중 농도, everolimus 공복시 혈중 농도(시험군), 이식편거부반응, 신생검 기록, (중대한) 이상반응, 이식 후 투석, 이식편 소실 등의 사항을 조사하여 중례 기록서에 기록하였다. 방문 4에는 이에 추가로 피험

자로부터 24시간 소변을 채취하여 creatinine 배출량 및 creatinine clearance, protein 배출량을 측정하였다. 당시 24시간 단백뇨가 500 mg/day 이상이거나, 혈중 creatinine 2.0 mg/dL 이상, creatinine clearance 40 mL/min/1.75 BSA 이하인 경우에는 24시간 소변 채취 후 30일 이내에 이식신장 생검을 시행하도록 하였다. 연구의 종료는 방문 4로 하였다. 시험군의 경우, everolimus의 유효농도 도달을 확인하고 enteric-coated mycophenolate sodium 중단을 결정하기 위하여 everolimus 공복시 혈중 농도 검사를 방문 1과 방문 2사이에 시행하였다.

3) 면역억제 요법

이식 수술 전 1일에서 이식 수술 후 1개월(30일) 사이에는 시험군 및 대조군 환자 모두에서 Cyclosporine (Neoral)은 이식 수술 전 초기 경구 용량 10 mg/kg/day로 시작하여 혈중농도(C0: trough blood level) 도달 목표를 150~250 ng/mL로 하여 용량 조절하여, 혈중농도를 피험자의 방문 1 시점까지 유지하였다. Enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic)는 360~720 mg 하루 2회, 수술 후 2일째부터 복용하도록 하였다. Steroids는 수술 당일 methylprednisolone 500 mg, 수술 후 1일째 250 mg, 이후 연구기관의 표준 치료 방침에 따라 감량하며, prednisolone 당량으로 1일 최소 5 mg 이상 유지하였다(prednisone 5 mg을 기준으로 조절하며 methylprednisone 4 mg, prednisolone 5 mg, deflazacort 6 mg은 동일 용량으로 사용할 수 있도록 하였다).

Basiliximab (Simulect)는 이식 당일 수술 직전에 20 mg 정주 점적 투여하며, 이식 수술 4일째에 20 mg 재차 정주 점적 투여하였다.

시험군에서 Everolimus (Certican)는 초기 경구 용량 0.75 mg 하루 2회를 이식 수술 후 1개월(30일)에 시작하여 기저 혈중농도(C0: trough blood level) 도달 목표 3~8 ng/mL로 하여 연구 종료 시까지 유지하였다. Cyclosporine은 이식 수술 후 1개월(31일)에서 3개월(90일) 사이 기저 혈중농도(C0: trough blood level) 도달 목표 75~125 ng/mL로 혈중농도를 피험자의 방문 2 (Visit 2) 시점까지 유지하였으며, 이식 수술 후 3개월(91일)에서 5개월(150일) 사이에는 기저 혈중농도(C0: trough blood level) 도달 목표 50~100 ng/mL로 혈중농도를 피험자의 방문 3 (Visit 3) 시점까지 유지하였다. 이식 수술 후 5개월(151일)에서 연구 종료일(360일)까지는 Cyclosporine (Neoral) 기저 혈중농도(C0: trough blood level) 도달 목표 25~50 ng/mL, 혈중농도를 피험자의 방문 4 (Visit 4) 시점까지 유지하였다. Enteric-coated mycophenolate sodium

(Myfortic)은 everolimus (Certican) 기저 혈중농도(C0: trough blood level)가 3 ng/mL 이상에 도달할 때까지 360~720 mg 하루 2회 유지하며, 혈중농도(C0: trough blood level) >3 ng/mL 도달 후 투여 중단 하였다. Steroids는 prednisolone 당량으로 1일 5 mg 이상 유지하였다.

대조군에서는 연구기간 동안 Cyclosporine (Neoral)은 기저 혈중농도(C0: trough blood level) 도달 목표를 100~200 ng/mL로 유지하였다. Enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic)는 360~720 mg BID로 용량 변경 없이 유지하였다. Steroids는 prednisolone 당량으로 1일 5 mg 이상 유지하였다.

4) 통계분석

모든 통계분석은 Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL)를 이용하였다. 모든 통계수치는 평균값±표준편차 혹은 빈도수를 표기하였으며, 비교군간의 평균값 혹은 빈도비교는 Student t-test 혹은 chi-square test로 유의 수준 $P<0.05$ 로 검증하였다.

결 과

1) 연구 진행

본 연구는 2009년 4월 각 연구기관의 임상연구심사위원회(IRB; Institutional Review Board)에 연구 승인을 득한 후 시작되었으며, 2009년 7월에 첫 피험자가 등록한 후 2011년 8월 24일 현재 5개 연구기관에서 119명의 피험자가 연구 등록되었다. 연구 등록된 119명의 피험자 중 107명(시험군 50명, 대조군 57명)이 이식 수술 후 1개 월이 경과하였으며, 93명(시험군 44명, 대조군 49명)이 3 개월, 80명(시험군 36명, 대조군 44명)이 5개월, 52명(시험군 22명, 대조군 30명)이 12개월의 관찰기간이 경과하였다. 향후 2011년 12월까지 피험자 모집이 계속될 예정이며, 마지막 피험자의 연구 등록 후 12개월의 관찰 기간이 경과된 2012년 12월에 연구가 종결되어 연구 결과 분석될 예정이다.

본 연구의 중간 결과는 2011년 8월 24일 현재까지 연구등록이 완료된 119명 중 중도 탈락된 2명을 제외한 117명의 피험자를 대상으로 취합된 정보를 토대로 분석되었다.

2) 대상 피험자 특성

117명의 피험자 중 시험군 56명 대조군 61명의 수용자

성별, 기증자 성별, 수용자 나이, 기증자 나이, 및 기증자 종류, 수용자의 말기신부전의 원인은 각 군간의 분포 차이가 Table 1에 제시되었다. 수용자 연령에 있어 시험군의 평균 연령이 41.8 ± 11.0 세로 대조군의 수용자 평균 연령 46.1 ± 9.6 세에 비하여 유의하게 낮았으며($P=0.027$), 기타의 특성에 대하여 두 군간의 분포 차이는 유의하지 않았다($P>0.05$).

3) 환자 생존율 및 이식편 생존율

연구 등록이 완료된 119명 중 2011년 8월 24일까지 피험자는 모두 생존하였고(환자 생존율 100%), 대조군의 1명에서 이식편 소실이 보고되었다.

4) 거부반응 발생 빈도

신장이식 후 1개월 이내 cyclosporine, steroid, enteric-coated mycophenolate sodium, basilixumab으로 시험군과 비교군에 공통적인 면역억제제 투여 기간 동안 107명 중 5 (4.7%) 예의 조직학적으로 확인된 거부반응이 있었다. 신장이식 후 1개월에서 3개월까지 low dose cyclosporine, steroid, everolimus를 복용하는 시험군 44명과 standard dose cyclosporine, steroid, enteric-coated

mycophenolate sodium를 복용하는 대조군 49명 중 조직학적으로 확인된 거부반응의 발생은 통계적으로 차이가 없었다[1 (2.3%) case vs. 2 (4.1%) cases, $P>0.05$]. 신장이식 후 3개월에서 5개월까지 low dose cyclosporine, steroid, everolimus를 복용하는 시험군 36명에서 1 (2.8%) 예, standard dose cyclosporine, steroid, enteric-coated mycophenolate sodium를 복용하는 대조군 44명에서 1 (2.3%) 예의 조직학적으로 확인된 거부반응이 있었다($P>0.05$). 신장이식 후 5개월 이후에는 두 군의 피험자에게서 거부반응이 없었다(Fig. 1).

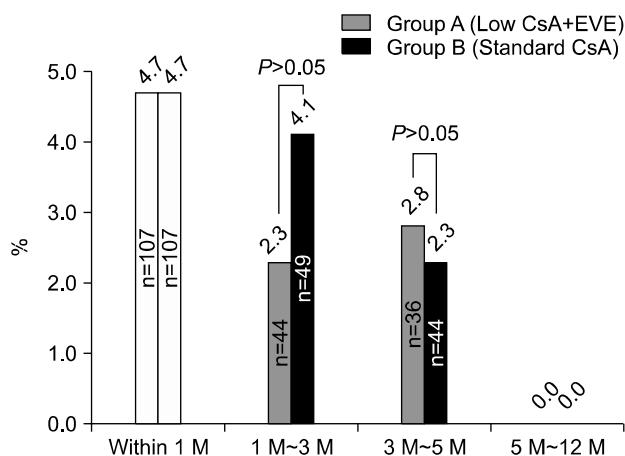
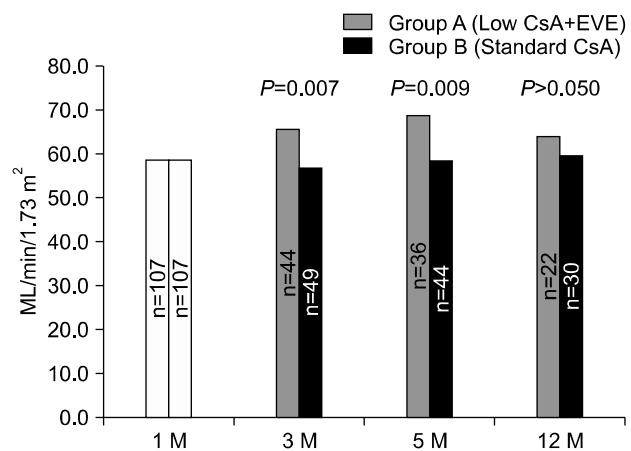
5) 이식신장 기능

신장이식 후 1개월 이내 cyclosporine, steroid, enteric-coated mycophenolate sodium, basilixumab으로 시험군과 비교군에 공통적으로 면역억제제를 투여하는 기간 중 107명의 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 법에 의한 예측 계산된 사구체 여과율(eGFR; Estimated Glomerular Filtration Rate)의 평균은 58.7 ± 15.0 mL/min/ 1.73 m^2 이었다. 신장이식 후 3개월에 low dose cyclosporine, steroid, everolimus를 복용하는 시험군 44명의 eGFR의 평균은 65.6 ± 16.9 mL/min/ 1.73 m^2 ,

Table 1. Demographic characteristic

	Low CsA+everolimus	Standard CsA+Myfortic	P value
Recipient gender			0.450
Male	36 (64.3%)	34 (55.7%)	
Female	20 (35.7%)	27 (44.3%)	
Donor gender			1.000
Male	32 (57.1%)	34 (55.7%)	
Female	24 (42.9%)	27 (44.3%)	
Recipient age			0.027
year	41.8 ± 11.56	$46.1 \pm 9.6 / 61$	
Donor age			0.929
year	$41.1 \pm 11.9 / 56$	$41.3 \pm 12.8 / 61$	
Donor characteristics			0.632
Living-related donor	26 (46.4%)	33 (54.1%)	
Living-unrelated donor	18 (32.1%)	15 (24.6%)	
Cadaver	12 (21.4%)	13 (21.3%)	
Cause of ESRD			0.991
Diabetes	11 (19.6%)	12 (19.7%)	
Hypertension	13 (23.2%)	13 (21.3%)	
Nephrosclerosis	1 (1.8%)	0 (0%)	
Glomerular disease	4 (7.1%)	6 (9.8%)	
Polycystic disease	2 (3.6%)	2 (3.3%)	
Ig A nephropathy/reflux	7 (12.5%)	7 (11.5%)	
Unknown	14 (25%)	18 (29.5%)	
Others	4 (7.1%)	3 (4.9%)	

Abbreviation: ESRD, end stage renal disease.

**Fig. 1.** The incidence of biopsy-proven acute rejection.**Fig. 2.** Mean e-GFR by MDRD. Abbreviation: MDRD, modification of diet in renal disease.**Table 2.** Overall tolerability (adverse events)

12-month analysis	Low CsA + everolimus (n=56)	Standard CsA + Myfortic (n=61)	Total (n=117)
General disorders	2	4	6
Skin and subcutaneous tissue disorders	37	29	66
Blood and lymphatic system disorders	25	29	54
Cardiovascular disorders	7	4	11
Respiratory and thoracic disorders	8	8	16
Gastrointestinal and hepatobiliary disorders	27	32	59
Nervous system disorders	2	6	8
Psychiatric disorders	1	2	3
Ear, labyrinth and eye disorders	8	5	13
Endocrine, metabolism and nutrition disorders	5	8	13
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16	12	28
Renal and urinary disorders	13	15	28
Reproductive system and breast disorders	1	-	1
Other	21	25	46
Total	113	121	234

standard dose cyclosporine, steroid, enteric-coated mycophenolate sodium를 복용하는 대조군 49명의 eGFR의 평균은 56.7 ± 14.4 mL/min/1.73 m²로 시험군의 평균 eGFR이 대조군에 비하여 유의하게($P=0.007$) 높았다. 신장이식 후 5개월에 low dose cyclosporine, steroid, everolimus를 복용하는 시험군 36명의 eGFR의 평균은 68.6 ± 18.8 mL/min/1.73 m², standard dose cyclosporine, steroid, enteric-coated mycophenolate sodium를 복용하는 대조군 44명의 예측 계산된 사구체 여과율의 평균은 58.1 ± 16.2 mL/min/1.73 m²로 시험군의 평균 예측 계산된 사구체 여과율이 대조군에 비하여 유의하게($P=0.009$) 높았다. 신장이식 후 12개월에 low dose cyclosporine, steroid, everolimus를 복용하는 시험군 22명의 예측 계

산된 사구체 여과율의 평균은 63.7 ± 14.7 mL/min/1.73 m², standard dose cyclosporine, steroid, enteric-coated mycophenolate sodium를 복용하는 대조군 30명의 예측 계산된 사구체 여과율의 평균은 59.4 ± 15.7 mL/min/1.73 m²로 시험군의 평균 예측 계산된 사구체 여과율이 대조군에 비하여 높았으나, 대상 피험자가 적어 유의성이 없었다($P>0.05$)(Fig. 2).

6) 부작용 발생 빈도

신장이식 후 1개월 이내 cyclosporine, steroid, enteric-coated mycophenolate sodium, basiliximab으로 시험군과 비교군에 공통적으로 면역억제제를 투여하는 기간을 포함하여 2011년 8월 24일까지 전 연구 기간을 대

Table 3. Comparative tolerability after 1 month post-transplantation

12-month analysis	Low CsA+ everolimus (n=50)	Standard CsA+ Myfortic (n=57)
Any adverse event	110	113
Adverse event leading to discontinuation	0	1
Serious adverse event	2	7
Hyperlipidaemia	10	8
Leukocytopenia	1	5

상으로 117명의 피험자 중 시험군 56명 대조군 61명의 부작용 보고는 시험군에서 113건, 대조군에서 121건이 보고되었으며, 부작용의 계통적 분류와 빈도는 Table 2에 제시하였다. 신장이식 후 1개월이 경과하여 low dose cyclosporine, steroid, everolimus를 복용하는 시험군 50명에서 전 연구 관찰 기간 동안 보고된 이상반응은 110건이며, 신장이식 후 1개월이 경과하여 standard dose cyclosporine, steroid, enteric-coated mycophenolate sodium를 복용하는 대조군 57명에서 전 연구 관찰 기간 보고된 이상반응은 113건이었다. 연구약제를 중단할 정도의 이상반응은 대조군에서 1건이 있었으며, 중대한 이상반응(Serious adverse events) 보고는 시험군 50명에서 2건, 대조군 57명에서 7건이 있었다. Low dose cyclosporine, steroid, everolimus를 복용하는 시험군 50명에게서 고지혈증 이상반응 보고가 10건이며, standard dose cyclosporine, steroid, enteric-coated mycophenolate sodium를 복용하는 대조군 57명에게서 8건이 있었다. Low dose cyclosporine, steroid, everolimus를 복용하는 시험군 50명에게서 백혈구 감소증의 이상반응 보고가 1건이며, standard dose cyclosporine, steroid, enteric-coated mycophenolate sodium를 복용하는 대조군 57명에게서 5건이 있었다(Table 3).

고 찰

신장이식 후 조기에 발생하는 급성 거부반응은 Calcineurin 억제제인 cyclosporine 또는 tacrolimus 도입 이후 빈도가 감소하였으며, 이식신장 생존율 및 환자 생존율이 의미 있게 향상되었다. 그러나 calcineurin 억제제에 따른 신독성 부작용으로 인하여 만성 이식신병증이 장기적으로 유지되는 이식 환자에게 이식신장 생존율을 저하시키는 요인이 되어 왔다. 이러한 이유로 최근 calcineurin 억제제의 노출을 제한하려는 면역억제제 조합에

대하여 많은 관심이 있었다. Calcineurin 억제제 사용 용량 및 혈중농도 목표치에 따라, 또는 calcineurin 억제제 감량 및 중단 시기에 따라 여러 가지 면역억제 조합 및 방법이 소개되었다(9). Calcineurin 억제제 용량을 최소화 하는 시기는 이식 후 만성 이식신병증이 확인된 이후(10,11), 이식신장 기능이 안정적일 때 예방적 조치로(12), 혹은 이식 수술 직후부터(13,14) 시도할 수 있다. 병용 면역억제제로 everolimus, sirolimus, mycophenolate mofetil, enteric-coated mycophenolate sodium 등이 calcineurin 억제제 용량을 최소화 하는 목적으로 사용될 수 있다.

현재까지 우리나라에서 사용되어온 병용 면역억제제는 스테로이드 및 항대사제, IL-2 수용체에 직접적으로 작용하는 단일 클론 항체(monoclonal antibodies, IL2-R) 등이 있다. T 세포의 증식 및 활성화에 중요한 IL-2 수용체에 직접적으로 작용하는 단일 클론 항체(monoclonal antibodies, IL2-R)로 basiliximab과 daclizumab이 사용되면서, 항체 제제로 급성 거부반응을 특이적으로 억제하는 요법이 보편화 되고 있다. 가장 보편적으로 사용되는 면역억제 요법으로는 calcineurin 억제제에 steroid 및 MYF/MMF 등 항대사제(anti-metabolite drugs)가 보조적으로 사용되며, 추가로 단일 크론 항체 제제가 포함된다.

Everolimus는 sirolimus와 유사한 분자 구조를 가지고 있으며, 간 세포의 CYP3A (cytochrome P450 3A) 및 2C8 효소에 의하여 대사되며, 약 20종류 이상의 대사 물질로 전환된다(15). 이 약제들의 혼한 부작용으로 단백뇨가 있으나, 전환요법 이후에도 단백뇨의 변화가 없었다는 보고도 있었다(16,17). 일반적으로 everolimus와 calcineurin 억제제 간에는 약물 상호 작용이 있어, everolimus를 투여하는 경우 calcineurin 억제제를 감량이 필요하며(18), 용량이나 목표 혈중 농도는 연구마다 약간의 차이가 있으나, 보편적으로 치료 혈중농도 everolimus를 유지하면서 calcineurin 억제제를 감량하는 면역억제 요법은 많은 보고에서 양호한 이식신장 기능 및 안전성을 확인하고 있다(19-23). 특히 장기적인 면에서 신장이식 환자의 이식신장 생존 및 기능이 everolimus 및 저용량 cyclosporine 면역억제 요법으로 유지하였을 때 유리하다는 보고가 많이 있다(6,24,25). 그러나 구체적인 면역억제제의 종류, 용법, 감량일정, 목표 혈중농도 등의 구체적인 방법에는 연구마다 차이가 있어, 보편적으로 적용하기에는 어려움이 있다.

일반적으로 everolimus는 cyclosporine과 병용하더라도 하루 5 mg 이상까지 투여할 수 있으며(26), 대사 작용이 환자 개별적으로 차이가 있으므로 정기적으로 혈중

농도를 측정하여(27), 적절한 혈중농도를 유지하여야 급성 거부반응을 예방하고 약제의 부작용을 최소화 할 수 있다.

이러한 병용 면역억제제는 신장이식 후 calcineurin 억제제를 회피하는(Calcineurin inhibitor avoidance) 방법으로 사용되기도 한다(28,29). 또한 이러한 병용 면역억제제를 활용하여 신장이식 후 사용하던 calcineurin 억제제를 중단하는 방법(Calcineurin inhibitor withdrawal)도 시도되었으며, 다양한 시기에 다양한 방법으로 진행되었다(30-33).

이러한 다양한 시도 중 본 연구는 calcineurin 억제제 용량을 최소화(Calcineurin inhibitor minimization)하려는 목적으로 진행되었으며, 이식 수술 후 1개월 이후에 everolimus를 이용하여 cyclosporine의 감량 효과를 비교하였다. 2011년 8월 24일까지의 수집된 자료를 분석한 결과 연구 등록된 피험자 중 사망은 없었으며, 대조군에서 1예의 이식편 소실이 있었다. 이식 수술 후 거부반응의 빈도에 있어서 시험군 및 대조군의 유의한 차이가 없었으며, 이상 반응의 빈도에 차이가 없어 안전성에 유의한 차이는 없었다. 반면에 이식신장 기능에 있어 eGFR은 이식 후 3개월 및 5개월에 시험군에서 유의하게 높았다. Calcineurin 억제제 표준 용량과 스테로이드 및 mycophenolate 제제의 면역억제 조합은 보편적으로 시행되어 온 면역억제 요법으로, 급성 거부반응 예방에 효과적이나 calcineurin 억제제의 신독성 부작용으로 인하여 만성 이식신병증이 진행되기도 한다. 신독성이 적은 everolimus을 병행 투여하고 calcineurin 억제제의 투여 용량을 최소화하여 급성 거부반응과 만성 이식신병증을 예방하거나 진행을 억제할 수 있다. 본 연구의 이상 반응 분포 및 빈도를 감안하면 everolimus 사용은 감염, 열개 그리고 림프낭종 생성 등의 상처관련 문제의 빈도 증가와 관련이 있으며, 이식 수술 후 상처는 약 1개월 후 치유되어 안정되므로 투여 시점을 최적화하여 부작용 발생빈도를 최소화 할 수 있다.

본 연구는 2011년 12월까지 피험자 모집이 진행되며, 현재에도 지속적으로 연구 자료가 수집되고 있다. 본 중간 연구 결과 보고는 2011년 8월 24일까지 진행된 상황에서 자료를 취합하여 분석한 결과이므로 향후 추가되는 연구자료에 따라 상이한 결과가 도출될 수 있다. 본 연구의 연구 기간은 2012년 12월까지이며, 2013년에 연구의 최종 결과가 보고될 예정이다.

REFERENCES

- Hariharan S. Long-term kidney transplant survival. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6 Suppl 6):S44-50.
- Meier-Kriesche KU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004;4:1289-95.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
- Nankivell BJ, Bowwors RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RDM. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78:557-65.
- Moien-Afshari F, McManus BM, Laher I. Immunosuppression and transplant vascular disease: benefits and adverse effects. *Pharmacol Ther* 2003;100:141-56.
- Weir MR, Ward MT, Blahut SA, Klassen DK, Cangro CB, Bartlett ST, et al. Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2001;59:1567-73.
- Neumayer HH. Introducing everolimus (Certican) in organ transplantation: an overview of preclinical and early clinical developments. *Transplantation* 2005;79(9 Suppl):S72-5.
- Pape L, Ahlenstiel T, Ehrich JH, Offner G. Reversal of loss of glomerular filtration rate in children with transplant nephropathy after switch to everolimus and low-dose cyclosporine A. *Pediatr Transplant* 2007;11:291-5.
- Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant* 2008;22:1-15.
- Hueso M, Bover J, Serón D, Gil-Vernet S, Sabaté I, Fulladosa X, et al. Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation* 1998;66:1727-31.
- Kerecuk L, Taylor J, Clark G. Chronic allograft nephropathy and mycophenolate mofetil introduction in paediatric renal recipients. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1630-5.
- Pascual M, Curtis J, Delmonico FL, Farrell ML, Williams WW Jr, Kalil R, et al. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:1501-5.
- Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Ruiz P, Roth D, Kupin W, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: three-year analysis. *Transplantation* 2006;81:845-52.
- Formica RN Jr, Lorber KM, Friedman AL, Bia MJ, Lakkis F, Smith JD, et al. Sirolimus-based immunosuppression with reduce dose cyclosporine or tacrolimus after renal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35(3)

- Suppl):95S-98S.
- 15) Strom T, Haschke M, Zhang YL, Bendrick-Peart J, Boyd J, Roberts M, et al. Identification of everolimus metabolite patterns in trough blood samples of kidney transplant patients. *Ther Drug Monit* 2007;29:592-9.
 - 16) Morales J, Fierro A, Benavente D, Zehnder C, Ferrario M, Contreras L, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor-based immunosuppressive regimen to everolimus in renal transplant recipients: effect on renal function and proteinuria. *Transplant Proc* 2007;39:591-3.
 - 17) Sánchez Fructuoso A, Ruiz San Millán JC, Calvo N, Rodrigo E, Moreno MA, Cotorruelo J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of the conversion from a calcineurin inhibitor to an everolimus-based therapy in maintenance renal transplant patients. *Transplant Proc* 2007; 39:2148-50.
 - 18) Pascual J. Concentration-controlled everolimus (Certican): combination with reduced dose calcineurin inhibitors. *Transplantation* 2005;79(9 Suppl):S76-9.
 - 19) Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, Elkhammas E, Mendez R, Rajagopalan PR, 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* 2005;80: 244-52.
 - 20) Vitko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y, et al. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004;78:1532-40.
 - 21) Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 2004;4:626-35.
 - 22) Kovarik JM, Tedesco H, Pascual J, Civati G, Bizot MN, Geissler J, et al. Everolimus therapeutic concentration range defined from a prospective trial with reduced-exposure cyclosporine in de novo kidney transplantation. *Ther Drug Monit* 2004; 26:499-505.
 - 23) Tedesco-Silva H Jr, Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J, et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int* 2007;20:27-36.
 - 24) Pietruck F, Budde K, Salvadori M, Sollinger H, Bourbigot B, Gentil MA, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients with diabetes mellitus: post hoc analyses from three clinical trials. *Clin Transplant* 2007;21:117-25.
 - 25) Carmellini M, Collini A, Ruggieri G, Garosi G, Bernini M. Excellent long-term results in de novo renal transplant recipients treated with proliferation signal inhibitors and reduced calcineurin inhibitors exposure. *Transplant Proc* 2008;40:1858-61.
 - 26) Budde K, Neumayer HH, Lehne G, Winkler M, Hauser IA, Lison A, et al. Tolerability and steady-state pharmacokinetics of everolimus in maintenance renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2606-14.
 - 27) Bouzas L, Tutor JC. Determination of everolimus in whole blood using the Abbott IMx sirolimus micro-particle enzyme immunoassay. *Clin Biochem* 2007;40: 132-6.
 - 28) Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. *Sirolimus European Renal Transplant Study Group*. *Transplantation* 1999;67: 1036-42.
 - 29) Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;69:1252-60.
 - 30) Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 2002;74: 1070-6.
 - 31) Lo A, Egidi MF, Gaber LW, Amiri HS, Vera S, Nezakatgoo N, et al. Comparison of sirolimus-based calcineurin inhibitor-sparing and calcineurin inhibitor-free regimens in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 2004;77: 1228-35.
 - 32) Stephany BR, Augustine JJ, Krishnamurthi V, Goldfarb DA, Flechner SM, Braun WE, et al. Differences in proteinuria and graft function in de novo sirolimus-based vs. calcineurin inhibitor-based immunosuppression in live donor kidney transplantation. *Transplantation* 2006;82: 368-74.
 - 33) Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant* 2006;6:514-22.