

신장이식 환자를 대상으로 시도한 스테로이드 중단 면역억제요법의 장기적인 효과

연세대학교 의과대학 ¹외과학교실 및 ²장기이식연구소

주만기^{1,2} · 안형준^{1,2} · 장혜경¹ · 김명수^{1,2} · 김현정² · 전경옥² · 김유선^{1,2} · 김순일^{1,2}

Long-term Effect of Steroid-free Immunosuppressive Protocol in Kidney Transplantation

Man Ki Ju, M.D.^{1,2}, Hyung Jun Ahn, M.D.^{1,2}, Hye Kyung Chang, M.D.¹, Myoung Soo Kim, M.D.^{1,2}, Hyun Jung Kim, R.N.², Kyung Ock Jeon, R.N.², Yu Seun Kim, M.D.^{1,2} and Soon Il Kim, M.D.^{1,2}

¹Department of Surgery, ²The Research Institute for Transplantation, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Early experience of steroid-free immunosuppressive protocol for kidney transplant recipient was unsatisfactory due to a remarkable incidence of acute rejection. We also attempted steroid-free protocol in 1990, and experienced painful early result. Therefore, steroid-free protocol have not been tried since 1990. Now, we retrospectively reviewed our experience of steroid-free protocol which was performed in 1990, and verified the long-term effect of steroid-free protocol.

Methods: Among 149 recipients who underwent living donor kidney transplantation in 1990, 48 recipients with stable graft function were enrolled in this study. Cyclosporine and steroid were administrated as a maintenance immunosuppressive regimen without induction immunosuppression such as anti-lymphocyte antibodies. Steroid was gradually reduced for 6~8 weeks at 2~3 month after transplantation. If acute rejection or graft dysfunction was developed during tapering period or after cessation, steroid was restarted. And such tapering failure and restart group were defined as steroid-free failure group. We compared the clinical outcomes of steroid-free

trial group compared with non-trial (control) group. **Results:** 17 (35.4%) of 48 recipients failed in steroid-free protocol finally. Acute rejection was the most common cause of steroid-free failure by 11 (64.7%) recipients, and most failure (12 recipients, 70.6%) occurred within 1 year after transplantation. Therefore failure group showed significant inferior graft survival rate than steroid-free group (35.3% versus 80.7%, P=0.001). The overall steroid-free trial group showed similar graft survival rate compared with control group. But the steroid-free group showed superior graft survival rate than control without statistical significance (80.7% versus 60.4%, P=0.383). And also showed lower incidence of post-transplant diabetes, hypertension, hyperlipidemia and bone disease without or with significance. **Conclusion:** The steroid-free protocol without addition of other immunosuppressive agent causes high incidence of acute rejection and poor graft survival. However, success group to steroid-free protocol shows beneficial effect in graft survival rate and post-transplant complications. (**J Korean Soc Transplant 2006; 20:213-218**)

Key Words: Steroid, Immunosuppression, Kidney transplantation

중심 단어: 스테로이드, 면역억제, 신장이식

서 론

스테로이드는 40여 년간 신이식 후 투여되는 주된 면역억제제 중의 하나로 사용되어 왔다. 그러나 장기적인 스테로이드제 사용은 이식환자에게 심혈관계 합병증, 이식 후 당뇨병, 무혈성 괴사증, 백내장 등의 발생률을 증가시키며 (1) 이러한 합병증은 스테로이드가 가지고 있는 강력한 면역억제기능에도 불구하고 장기적인 이식신 생존율에 부정적인 영향을 미치고 있다.(2) 따라서 스테로이드를 이식 후 조기에 중단하는 면역억제 요법이 시도되기도 하였다. 1980~1990년대에 시행된 연구에 의하면 스테로이드 중단 시도는 급성 및 만성 거부반응의 발생 빈도를 증가시켜 이식장기 손실의 위험을 높이거나, 일부에서는 연구 진행 중

책임저자 : 김명수, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2123, Fax: 02-313-8289
E-mail: ysms91@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문은 2006년도 연세대학교 의과대학 장기이식연구소 연구비 지원으로 이루어졌음.

본 논문은 제36차 대한이식학회 학술대회(9월29~30일, 서울조선호텔)에서 구연되었음.

급성거부반응의 증가로 연구가 중단되기도 하였다.(3,4) 이러한 이유로 스테로이드 감량 혹은 중단하는 시도는 광범위하게 시도되지는 않았었다. 저자들도 1990년에 연세대학교 세브란스병원 장기이식센터에서 신이식을 받은 환자 중 이식신 기능이 안정적인 신이식 환자를 대상으로 이식 후 조기에 스테로이드 사용을 중단하는 면역억제요법을 시도하였으나 초기 성적이 불량하여 더 이상 시도하지 않았었다. 본 연구에서는 1990년에 시도하였던 스테로이드 중단 면역억제 요법에 대한 장기적인 효과를 확인하고자 한다.

방 법

1) 대상환자

1990년에 연세대학교 세브란스병원 장기이식센터에서 시행된 신이식 149예 중 스테로이드 중단을 시도하였던 48예를 대상으로 하였다. 이식 후 2~3개월이 경과된 시점에서 이식신 기능이 안정적인 환자로, 스테로이드 중지요법에 대하여 설명하고, 이를 승낙한 환자를 대상군으로 선정하였다.

2) 스테로이드 중지요법의 시도

신장이식 후 면역억제 요법은 cyclosporine과 스테로이드의 2제요법을 원칙으로 하였다. Cyclosporine은 이식 직후 10~12 mg/kg으로 시작하여 혈중농도를 150 ng/mL 내외가 되도록 용량을 조절하였으며, 스테로이드는 이식 당일 1,000 mg을 시작으로 점차 감량하여 이식 후 1달 이내에 10 mg/day로 감량 후 이를 유지용량으로 지속하였다.

스테로이드 중지 시도군에 대하여서는 스테로이드를 서서히 감량하면서 1~2개월 내에 완전 중지하였다. 감량 과정 중 일주일 간격으로 혈중 크레아티닌 농도를 측정하였으며, 혈중 크레아티닌 농도가 기저치의 20% 이상 증가하는 경우 감량을 중단하고 항급성거부반응 치료를 시행 후 스테로이드를 원래 용량으로 환원하였다(전환실패군). 스테로이드 중지 이후에 조직 생검이나 임상적으로 급성 혹은 만성거부반응이 의심되는 경우에도 스테로이드를 재투여하였다(재투여군).

급성거부반응의 치료는 고용량 스테로이드요법(steroid pulse therapy)을 우선적으로 시행하였으며 이에 반응이 없는 경우에는 OKT3, ATG, ALG 같은 항림프구항체를 2차 급성거부반응 치료로 사용하였다. 급성거부반응의 치료 후에는 azathioprine을 추가하는 3제요법으로 전환하였다.

3) 임상 자료의 수집

이식 후 6개월이 경과한 모든 환자들을 대상으로 1개월 단위로 외래에서 추적 조사하였다. 매 외래 방문 때마다 이식신 기능검사 및 cyclosporine 혈중농도를 측정하였으며 고

혈압, 당뇨, 고지혈증 및 감염증의 발생 여부를 확인하였다. 또한 매년 골밀도 검사를 시행하여 골밀도의 변화양상을 측정하였다.

거부반응은 조직검사를 시행하여 확진된 경우와 임상적으로 급성거부반응에 합당한 소견 즉, 혈중 크레아티닌 농도가 기저치의 20% 이상으로 증가하거나 도플러 초음파 검사 소견이 합당한 경우로 정의하였다. 이식신 소실은 투석으로 전환하였거나 환자가 사망한 경우로 정의하였으며, 이식신 기능은 이식 후 1개월, 1년, 5년에 측정된 혈중 크레아티닌 농도로 평가하였다.

4) 통계분석

각 연구군 간의 임상 자료는 자료의 성격에 따라 Student's t-test, ANOVA 혹은 chi-square test방법을 이용하여 비교하였으며, 각 연구군 간의 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 실제 생존율을 구하고 각 군간의 생존율 차이는 Log-Rank test를 통하여 비교하였다. 모든 통계학적인 자료 분석은 SPSS® 13.0 for windows (SPSS Co. Chicago, USA)를 이용하였고 유의수준이 0.05 이하인 경우 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) 임상적 경과

전체 대상환자 149예 중 스테로이드 중단을 시도한 환자는 48예였으며 이중 8예가 감량 도중 다시 스테로이드를 사용하였다(감량 실패군). 스테로이드 중단에 성공한 40예의 환자 중 9예에서 스테로이드를 재사용하게 되어(재투여군) 최종 스테로이드 중단 성공군은 31예였다. 감량 중 혹은 중단 후에 다시 스테로이드를 사용한 환자 17예를 중단 실패군으로 명하였다. 스테로이드 중단을 시도하지 않은 대조군은 101예였다(Fig. 1).

스테로이드 중단 실패의 원인으로는 조직검사상 확인된

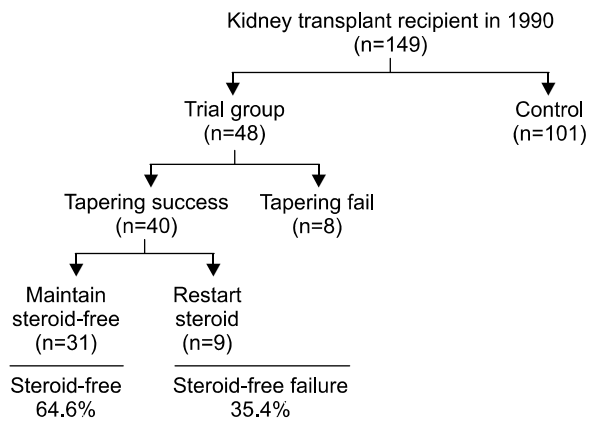


Fig. 1. Study population of steroid-free immunosuppression trial.

Table 1. Causes and timing of steroid-free failure

	Tapering failure	Steroid restart	Total	%
Causes				
Acute rejection, biopsy-proven	5	6	11	64.7
Acute rejection, clinical	2	1	3	17.6
Chronic rejection, biopsy-proven		1	1	5.9
Recurred glomerulonephritis		1	1	5.9
Non-specific complication	1		1	5.9
Timing				
Within post-transplant 1 year	8	4	12	70.6
Post-transplant 1~2 years		2	2	11.8
After post-transplant 2 years		3	3	11.8
Total	8	9	17	100

Table 2. Transplantation related clinical characteristics of steroid-free trial and control group

Clinical parameters	Steroid-free	Steroid-free failure	Control	P-value
N	31	17	101	
Recipient sex, M : F	17 : 14	12 : 5	64 : 37	0.527
Recipient age	38.3±9.7	34.3±12.8	37.4±10.4	0.441
Donor sex, M : F	26 : 5	11 : 6	71 : 30	0.250
Donor age	30.6±6.6	33.5±10.0	33.4±9.9	0.329
Donor type, LRD : LURD	5 : 26	4 : 13	22 : 79	0.761
ABO match, identical : compatible	26 : 5	13 : 4	79 : 22	0.761
HLA mismatch	3.39±1.02	3.65±0.93	3.48±0.77	0.596
Retransplantation (%)	0	0	3 (3%)	-

LRD = Living related donor; LURD = Living unrelated donor.

급성 거부반응이 11예로 가장 많았으며, 임상적으로 급성 거부반응의 소견을 보인 경우도 3예가 있었다. 이외에도 만성 거부반응, 사구체 신염의 재발 및 비특이적인 합병증에 의한 잦은 입원 등이 원인이 되어 스테로이드를 다시 사용하게 되었다. 중단 실패군에서 스테로이드를 재사용하게 되는 시기는 이식 후 1년 이내가 12예로 가장 많은 수를 보였다(Table 1).

2) 각 연구군 간의 비교

(1) 이식 전 임상적 특징: 각 군간에 공여자 및 수여자의 나이, 성별, 공여자-수여자 관계, 주조직 적합항원의 부적합 정도 등에는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

(2) 급성거부반응: 스테로이드 중단 실패군의 이식 후 1년 내 급성거부반응의 빈도는 52.9%로, 이는 스테로이드 중단을 시도 하지 않은 대조군은 물론 중단 성공군보다 유의하게 높았다($P=0.003$, Fig. 2). 아울러 스테로이드 중단 시도 후의 급성거부반응의 중례당 평균 발생 수를 비교하면, 스

테로이드 중단 실패군은 중례당 1.24 ± 1.20 회의 급성거부반응이 발생한 반면, 스테로이드 중단 성공군은 0.41 ± 0.62 회의 급성거부반응이 발생하여 두 군 간에 유의한 차이가 있었다($P=0.016$).

(3) 이식신의 기능: 스테로이드 중단 시도를 시행치 않은 이식 후 1개월 시점의 혈중 크레아티닌 농도는 각 군 간에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 3A). 반면에 스테로이드 중단 시도의 초기 효과가 반영된 이식 후 1년 시점의 혈중 크레아티닌 농도에서는 스테로이드 중단 실패군의 혈중 크레아티닌 농도가 다른 군에 비해 유의하게 높았다($P=0.003$, Fig. 3B). 그러나 장기적인 이식신 생존에 들어간 이식 후 5년 시점에서는 각 군 간의 생존하는 이식신의 기능간에는 유의한 차이가 없었다($P=0.237$, Fig. 3C).

(4) 10년 이상의 장기 생존율: 스테로이드 중단 시도군($n=48$)의 10년 및 15년 생존율은 66.7%와 58.3%로, 대조군($n=101$)의 61.4%와 46.5%와 비교하여 유의한 차이를 보이지는 않았다($P=0.608$) (Fig. 4A). 스테로이드 중단 시도군 중

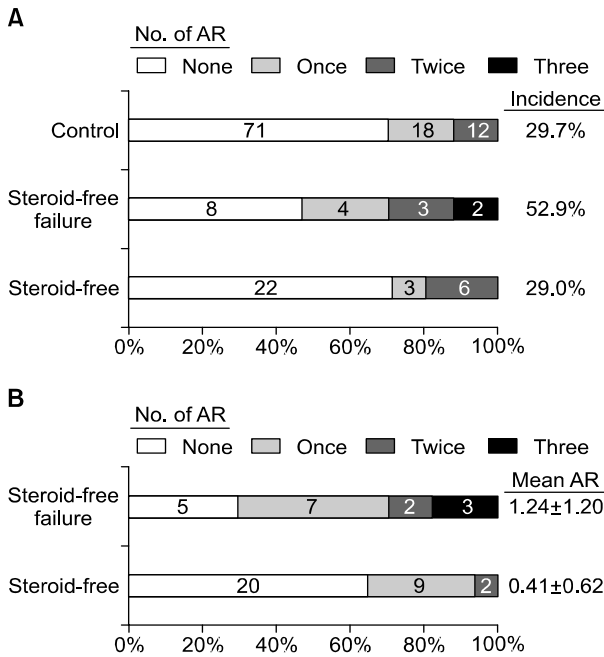


Fig. 2. Incidence of acute rejection within post-transplant 1 year (A) and after steroid-free trial (B) by study groups. * means $P < 0.05$ versus steroid-free failure group; Mean AR = Mean counts of acute rejection.

중단 실패군의 이식신의 10년 생존율은 35.3%로 중단 성공군의 80.7%에 비해 유의하게 낮았으며($P=0.001$), 통계학적으로 유의하지는 않았으나 대조군보다도 낮은 생존율을 보였다. 반면에 스테로이드 중단 성공군은 대조군에 비하여 높은 이식신 생존율(80.7% versus 60.4%)을 보였으나, 통계학적으로 유의한 수준은 아니었다($P=0.383$)(Fig. 4B).

(5) 합병증: 스테로이드 중단 성공군의 이식 후 결핵을 포함한 감염, 악성종양의 발생에서 중단실패군이나 대조군과의 차이는 없었다. 만성신질환(chronic kidney disease)의 합병증인 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 및 골감소/골다공증 등의 발생률은 스테로이드 중단 성공군에서 다른 군에 비하여 낮았으나, 오직 골질환 발생률에서만 통계학적으로 유의한 수준이었다(Table 3).

고찰

장기간 스테로이드 사용으로 인해 유발되는 부작용 때문에 면역억제유지요법에서 스테로이드를 중단하려는 시도는 계속되어 왔다.(5-7) 본 센터에서 실시하였던 스테로이드 중단 시도에서는 중단실패율이 35.4%로 높게 나타났다. 이는 본 센터에서 시행한 스테로이드 중단 시도에서는 각종 항체를 이용한 면역억제 유도요법을 사용하지 않았고

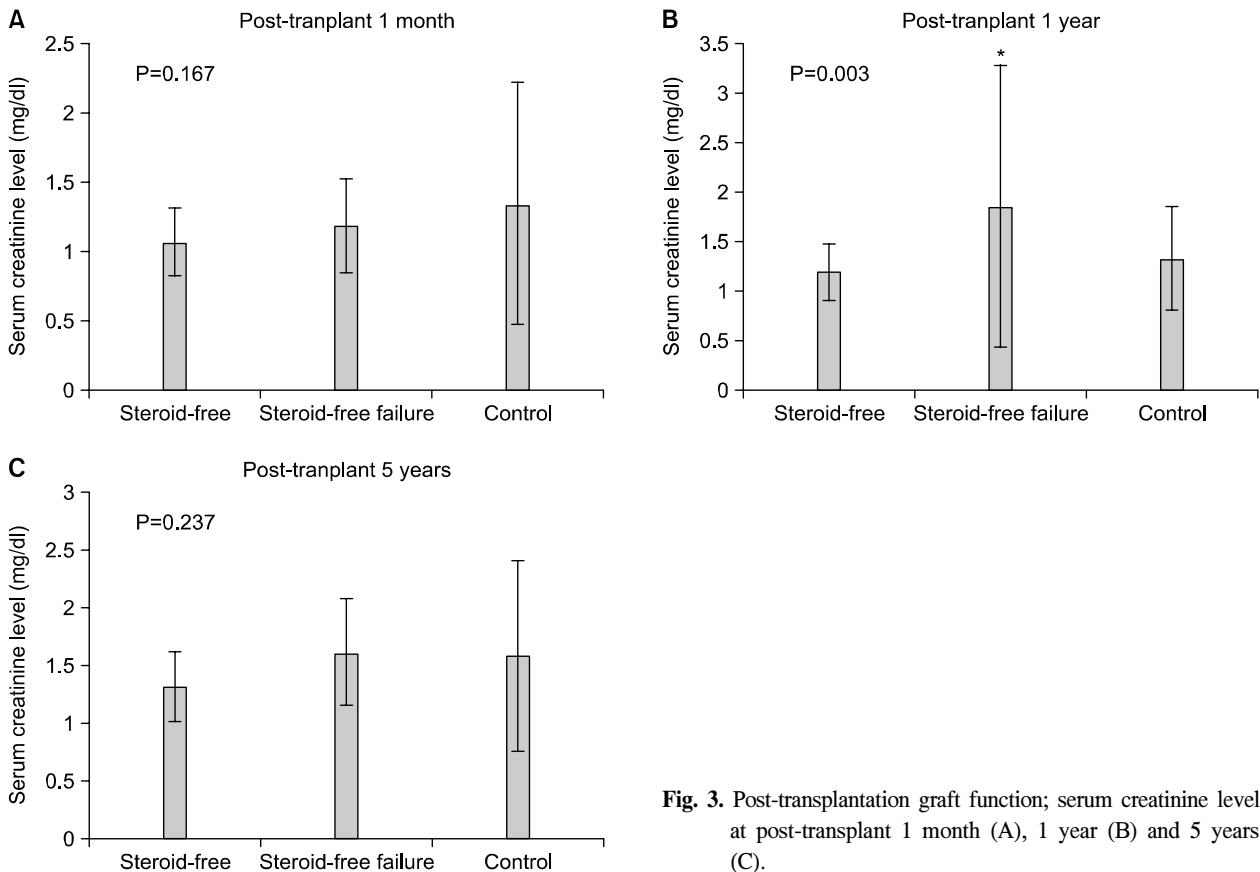


Fig. 3. Post-transplantation graft function; serum creatinine level at post-transplant 1 month (A), 1 year (B) and 5 years (C).

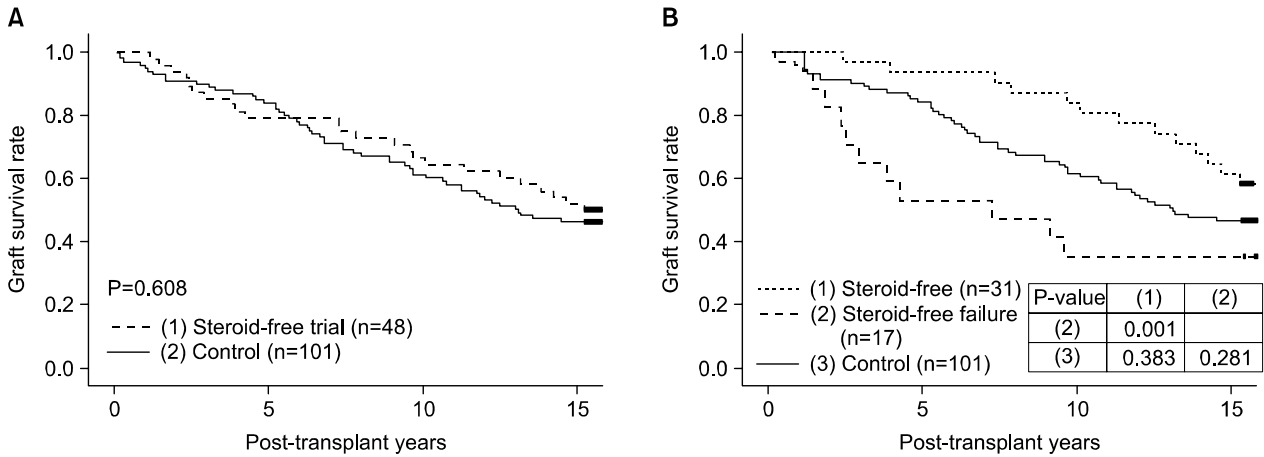


Fig. 4. Graft survival rate according to steroid-free trial (A) and study group (B).

Table 3. Long-term post-transplant complications of steroid-free trial and control group

Complications	Steroid-free	Steroid-free failure	Control	P-value
N	31	17	101	
Infection (%)	22.6 (7/31)	17.8 (3/17)	18.8 (19/101)	0.880
Tuberculosis (%)	6.5 (2/31)	11.8 (2/17)	10.9 (11/101)	0.749
Malignancy (%)	9.7 (3/31)	5.9 (1/17)	7.9 (8/101)	0.895
Hypertension (%)	64.5 (20/31)	76.5 (13/17)	73.3 (74/101)	0.967
Hyperlipidemia (%)	50 (14/28)	85.7 (6/7)	53.6 (52/97)	0.125
Bone disease (%) (Osteoporosis/osteo-deficiency)	54.1 (13/24)	66.7 (4/6)	74.7 (62/83)	0.03
Post-transplant diabetes (%)	12.9 (4/31)	31.3 (5/16)	23 (77/100)	0.307

면역억제 유지요법도 cyclosporine의 단독 사용을 원칙으로 하였던 것에 원인이 있을 것으로 생각된다. 최근에는 각종 항체를 이용한 면역억제 유도요법과 calcineurin inhibitor와 MMF 병용요법을 통한 스테로이드 중단이 시도되고 있다.(7-9) 김 등(10)은 면역억제 유도 없이 cyclosporine과 MMF를 병용한 연구에서 13.5% (5/37)의 중단 실패율을 보고하였으며 항립프구항체로 면역억제 유도요법 시행 후 MMF를 병용한 Mohamad 등(9)의 연구에서는 19% (63/328)의 실패율을 보고하는 등 비교적 낮은 거부반응 발생을 보고하였다. 이와 같이 면역유도 요법 및 새로운 면역억제제를 병용 하는 시도가 보다 안정적으로 스테로이드 중단 상태를 이루는 것으로 볼 때 스테로이드 중단을 위해서는 calcineurin inhibitor 단독 사용보다는 다른 약제 및 면역억제 유도를 같이 시행해야 할 것으로 생각된다.

이식 신 기능의 지표로 사용된 혈중 크레아티닌 값은 이식 후 1개월에서는 유의한 차이는 아니지만 스테로이드 중단 시도군에서 대조군보다 낮은 값을 보였다. 이는 이식 신 기능이 보다 안정적인 환자를 대상으로 이식 후 2~3개월

째부터 감량을 시도하였기 때문에 이 시기에 있어서는 스테로이드 중단 시도군이 대조군보다 낮은 혈중 크레아티닌 값을 보였을 것으로 생각된다. 그러나 이식 후 1년을 비교하여 보면 중단 실패군은 신이식 후 1년 안에 대부분 급성 거부 반응 등의 합병증을 경험하였기 때문에 스테로이드 중단 성공군 및 대조군과 비교하여 볼 때 혈중 크레아티닌 농도가 유의하게 높았다. 스테로이드 중단 성공군과 실패군의 생존율이 유의한 차이(P=0.017)를 보이는 것 역시 중단실패군에서 이식 초기에 급성 거부 반응이 많이 나타난 것과 연관 지어 생각할 수 있다. 이식 후 1년 이내에 발생하는 급성 거부 반응은 이식 신의 장기 생존율에 중요한 결정 인자이다.(11-13) 따라서 이식 후 1년 이내에 급성 거부 반응이 많이 발생한 스테로이드 중단 실패군에서 다른 군에 비해 낮은 생존율을 보이는 것으로 생각된다.

Sinclair 등(14)이 시행한 위약 대조 이중맹검 다기관 연구에서는 위약 투여군과 스테로이드 투여군의 5년 생존율이 각각 73%와 85%로 스테로이드 비투여군에서 생존율이 의미있게 낮은 것을 보고하였고 Davis 등(15)은 cyclosporine의

단독 사용이 신 독성을 유발하여 이식 신 기능 및 생존율에 악영향을 미친다고 보고하였으나 이번 연구에서는 스테로이드 중단 성공, 실패, 대조군에 있어 5년 생존율이 각각 92%, 49%, 84%로 이식신 기능 및 생존율 모두에서 cyclosporine을 단독으로 사용한 스테로이드 중단 성공군에서 대조군 보다 좋은 성적을 보였다. 이는 보다 적은 합병증의 빈도와 주기적인 약물 농도 측정으로 cyclosporine의 적정 농도를 유지한 점이 주요 원인으로 생각된다.(16) 또한 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않지만 스테로이드 중단 성공군이 대조군에 비해 높은 생존율을 보이는 것은 스테로이드 사용에 따른 합병증 및 인체에 미치는 불리한 영향에서 벗어날 수 있었기 때문이라고 생각된다.(9,17) 많은 연구에서 스테로이드 중단이 장기간 추적 관찰에서 합병증 발생을 의미 있게 감소 시킨다고 보고되었다.(18-20) 본 연구에서도 통계학적으로 유의하지는 않으나 고혈압이나 당뇨병의 발생빈도가 낮았으며 골감소/골다공증은 유의하게 낮았다.

면역억제요법이나 다양한 약제의 병용 요법을 적용치 않은 스테로이드 중단은 높은 치료 실패율을 보여 적절치 않다. 하지만 스테로이드 중단 성공군은 스테로이드 투여군(대조군 혹은 중단 실패군)에 비하여 장기적으로는 높은 생존율과 낮은 합병증을 보여 스테로이드 중단에 따른 분명한 이득을 보여 주고 있다.

REFERENCES

- 1) Fryer JP, Granger DK, Lvethal JR, Gillingham K, Najarian JS, Matas AJ. Steroid related complication in the cyclosporine era. *Clin Transplant* 1996;8:224-9.
- 2) Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant* 2002;2:807-18.
- 3) AhsanN, Hricik D, Matas A, Rose S, Tomlanovich S, Wilkinson A, Ewell M, McIntosh M, Stablein D, Hodge E. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil: a prospective randomized study. Steroid Withdrawal Study Group. *Transplantation* 1999; 68:1865-74.
- 4) Kasiske BL, Chakkeri HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1910-20.
- 5) Vincenti F. The role of newer monoclonal antibodies in renal transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1000-1.
- 6) Sven AB. Steroid-free immunosuppression in renal transplantation. *Transplantation* 2001;71:1089-90.
- 7) Birkeland SA. Steroid-free immunosuppression in renal transplantation. *Lancet* 1996;348:1105.
- 8) Cornelis GM, Iza R, Ronald JH, Maarten HLC, George FB, TeunG, Luuk BH, Willem W, Andries JH. Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor α therapy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2004;4:803-10.
- 9) Mohamad EF, Nils R, Bente J. Steroid-free immunosuppression after renal transplantation: long-term experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant* 2006;10:1-8.
- 10) 김 범, 허우성, 김민옥, 여호명, 김현진, 김정아, 김윤구, 김대중, 오하영, 이광용, 김성주, 조재원, 강우현, 박제훈. 생체신이식 환자에서 cyclosporine+mycophenolate mofetil과 tacrolimus+mycophenolate mofetil 병합요법의 스테로이드 중단 성공률의 비교. *대한신장학회지* 2004;23:785-92.
- 11) Matas AJ. Risk factors for chronic rejection - a clinical perspective. *Transpl immunol* 1998;1-11.
- 12) Matas AJ, Humar A, Payne WD, Gillingham KJ, Dunn DI, Sutherland DE, Najarian JS. Decreased acute rejection kidney-transplant recipients is associated with decreased chronic rejection. *Ann Surg* 1999;230:493-8.
- 13) Matas AJ, Humar A, Gillingham KJ, Payne WD, Gruessner RW, Kandaswamy R, Dunn DL, Najarian JS, Sutherland DE. Five preventable cause of kidney graft loss in the 1990s: a single center analysis. *Kidney Int* 2002;62:704-14.
- 14) Sinclair NR. Low-dose steroid therapy in cyclosporine-treated renal transplant recipients with well-functioning grafts. The Canadian Multicentre Transplant Society Group. *CMAJ* 1992; 147:645-57.
- 15) Davies DR, Bittmann I, Pardo J. Histopathology of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *Transplantation* 2000;69:11-3.
- 16) Sarwal MM, Yorgin PD, Alexander S, Millan MT, Belson A, Belanger N, Granucci L, Major C, Costaglio C, Sanchez J, Orlandi P, Oscar S Jr. Promising early outcomes with a novel, complete steroid avoidance immunosuppression protocol in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2001;72:12-21.
- 17) Kasiske BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplantation* 2001;72:5-8.
- 18) 최기철. 신이식환자와 고혈압. *대한신장학회지* 1999;18:63-83.
- 19) 윤선애, 김희제, 김현웅, 김용수, 윤영석, 방영기. 신이식 후 당뇨병의 특성 및 유발인자에 대한 임상적 분석. *대한내과학회지* 1991;40:53-9.
- 20) Matas AJ, Kandaswamy Raja, Gillingham KJ, McHugh L, Ibrahim H, Kasiske B, Humar A. Prednisone-free maintenance immunosuppression - a 5-year experience. *Am J Transplant* 2005;5:2473-8.