



실제 임상현장에서의 간이식 환자 대상 Everolimus와 저용량 Tacrolimus 병용요법의 유효성 및 안전성 평가

장서윤¹ · 김보람¹ · 전수정¹ · 최경숙¹ · 이은숙¹ · 이주연² · 김은경² · 한호성³ · 조재영^{3*}

¹분당서울대학교병원 약제부, ²서울대학교 약학대학, ³분당서울대학교병원 외과
(2020년 11월 23일 접수 · 2021년 2월 23일 수정 · 2021년 2월 23일 승인)

Real-World Efficacy and Safety of Everolimus with Low Dose Tacrolimus in Liver Transplantation Recipients

Seoyoun Jang¹, Boram Kim¹, Sujeong Jeon¹, Kyung Suk Choi¹, Eunsook Lee¹, Ju-Yeun Lee², Euni Lee², Ho-Seong Han³, and Jai Young Cho^{3*}

¹Department of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital, Gyeonggi-do 13620, Republic of Korea

²College of pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, Seoul 08826, Republic of Korea

³Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Gyeonggi-do 13620, Republic of Korea

(Received November 23, 2020 · Revised February 23, 2021 · Accepted February 23, 2021)

ABSTRACT

Background: Post-transplant immunosuppression with calcineurin inhibitors (CNIs) is associated with kidney function impairment while mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors, such as everolimus, can be used for its renal-sparing effects. In this study, we compared the efficacy and safety of everolimus with low dose tacrolimus (EVR+Low TAC) and conventional dose tacrolimus (TAC) in liver transplantation recipients. **Methods:** Medical records of recipients who received liver transplantation at Seoul National University Bundang Hospital from January 1st 2009 to December 31st 2018 were retrospectively reviewed. Cohort entry date was defined as the day everolimus was initiated and tacrolimus dosage was reduced. All patients were followed up for 1 year. Indicator of efficacy was the incidence of rejection and safety was evaluated by incidence of drug adverse events including renal function. **Results:** Among 118 patients, there were 40 patients (33.9%) in EVR+Low TAC group. Incidence of rejection, including both biopsy proven acute rejection and clinical rejection, was similar in two groups [7.5% (n=3) vs. 6.4% (n=5), $p=1.000$]. Renal dysfunction was less frequent in EVR+Low TAC [17.5% (n=7) vs. 35.9% (n=28), $p=0.038$]. However, incidence rates of dyslipidemia, oral ulcer were more frequent in EVR+Low TAC [45.0% (n=18) vs. 21.8% (n=17), $p=0.009$; 15.0% (n=6) vs. 1.3% (n=1), $p=0.006$]. **Conclusions:** In terms of prevention of rejection, EVR+Low TAC was as effective as TAC and had renal-sparing effect but was associated with increased risk of dyslipidemia and oral ulcer. This study demonstrates that EVR+Low TAC could be an alternative to liver transplant recipients with nephrotoxicity after administration of conventional dose tacrolimus.

KEYWORDS: Everolimus, tacrolimus, liver transplantation, efficacy, safety

간이식 후 거부 반응 예방을 위해 면역억제제의 복용은 평생 동안 필수적으로 이루어지게 된다.¹⁾ 가장 보편적으로 사용되는 면역억제요법은 calcineurin 억제제이며 보조적으로 mycophenolate mofetil과 steroid, 그리고 추가적으로 단일 클론 항체 제제가 이용된다.²⁾ Calcineurin 억제제인 cyclosporine

과 tacrolimus는 helper T 세포의 항원인지 과정에서 interleukin-2 (IL-2)의 전사를 억제하여 장기이식 후 급성 거부반응 면역 기전을 특이적으로 억제한다.^{1,3,4)} 그러나 이러한 면역억제제는 신독성,^{5,6)} 당뇨병, 고혈압, 다모 혹은 탈모증 등의 이상반응이 생길 위험이 높다.^{3,7)} 이와 같은 calcineurin 억제제의 안전

*Correspondence to: Jai Young Cho, MD, PhD Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 13620, Republic of Korea
Tel: +82-31-787-7089, Fax: +82-31-787-4078
E-mail: jychogs@gmail.com

성과 관련된 이유로 면역효과를 유지하며 부작용을 최소화하는 면역억제요법에 대한 관심과 함께 여러 가지 면역억제요법이 제시되었다.^{1,8)}

Mammalian target of rapamycin (mTOR) 억제제인 sirolimus와 everolimus는 면역억제 효과와 신기능 보호 효과를 함께 갖는다고 알려져 있다.⁵⁾ Everolimus가 세포질 내로 유입되면 FK506 binding protein-12와 복합체를 형성하고, mTOR의 serine-threonine kinase의 활성화를 선택적으로 억제하여 G1에서 S기로 이행하는 T 림프구의 세포 주기를 차단하여 증식을 억제, 면역억제 작용을 나타내게 된다.⁹⁾

그러나 mTOR 억제제의 면역억제 효과는 단일요법으로 사용시 calcineurin 억제제와 비교하여 거부반응 예방에 있어 열등하다고 보고되었고,¹⁰⁾ 이에 mTOR 억제제인 everolimus의 치료 혈중 농도를 유지하며 calcineurin 억제제를 감량하는 방법의 면역억제요법이 대안으로 제기되었다.¹¹⁻¹⁵⁾

국내에서는 간이식을 받은 환자에서 everolimus (씨티칸[®])를 tacrolimus 및 corticosteroid와 병용하는 경우에 한해 2015년 6월 1일부터 요양급여 인정되었다. 다만, everolimus의 투여로 감염, 상처 치유 지연, 절개 탈장 등 상처 치유 관련 합병증의 빈도가 증가하므로 간이식 4주째부터 투여하는 것이 권장된다.¹⁶⁾

Everolimus 투여로 인해 발생 가능한 이상반응으로는 이상지질혈증, 고혈압, 감염 등이 보고된 바 있으며,¹⁶⁾ everolimus 투여 후 나타나는 이상반응과 약물의 인과 관계를 파악하여 약물에 의한 이상반응을 최소화하기 위한 방법을 찾을 필요가 있다.

해외에서는 다기관, 무작위배정, 전향적 또는 후향적 연구 등 다양한 연구를 통해 간이식 후 면역억제요법으로 everolimus와 감량한 tacrolimus 병용요법과 tacrolimus 기반 면역억제요법을 비교했다.^{2,17)} 그러나 국내의 연구는 간이식 환자를 대상으로 하여 everolimus의 사용 현황을 분석하고 대표적인 약물 이상 반응인 이상지질혈증의 발생에 대한 보고로 제한적이다.¹⁸⁾ 본 연구에서는 분당서울대학교병원에서 간이식을 받은 성인 환자 중 면역억제 유지요법으로 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용 환자군(이하 EVR+Low TAC군)과 tacrolimus 단독 유지 환자군(이하 TAC군)을 비교하여 실제 임상현장에서 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용요법의 유효성 및 안전성을 평가함으로써, 추후 환자별 면역억제요법 선택의 근거를 제시하고자 하였다.

연구 방법

연구 대상

본 연구는 단일 기관 후향적 전자의무기록 검토를 통한 코호트 연구로, 분당서울대학교병원에서 간이식을 받은 만 19세

이상의 환자 중 everolimus 혹은 tacrolimus를 투여 받은 환자를 대상으로 코호트 시작일로부터 1년간 추적관찰 하였다. 재이식 환자, 이식 수술 1개월 이내 사망한 환자는 제외하였다.

자료 수집

대상 환자의 기본 정보(성별, 생년월일, 신장, 몸무게, model for end-stage liver disease (MELD) 점수, 주 상병명, 기타 상병명, 간이식 수술일, 이식의 종류, 수술 시 연령, 수술 후 경과일, 유도 요법의 종류, 사망 여부), everolimus 및 tacrolimus 투여 정보(투여 시작일, 투여량, 혈중 최저 농도, 처방 일자), 병용 면역억제제 투여 정보(처방 일자, 투여량) 및 everolimus로 약제 전환한 이유를 확인하기 위해 전환이 이루어진 당시의 진료기록을 전자의무기록을 통해 수집하였다.

유효성의 지표로 이식 후 거부반응 발생 여부를 확인하였으며, 거부반응의 발생은 조직 생검으로 확진된 거부반응(biopsy proven acute rejection, BPAR) 또는 임상적 거부반응이 발생한 경우로 하였다. 이 때, 조직 생검으로 확진된 거부반응은 거부반응 활성도(rejection activity index, RAI¹⁹⁾) 점수에 따라서 정의하였으며, 임상적 거부반응 발생 유무는 steroid pulse therapy가 시행된 경우로 정의하였다.

안전성은 everolimus 및 tacrolimus 투여 시 빈번하게 발생한다고 알려져 있는 이상반응의 발생 유무로 비교하였다. 이 때, 빈번한 발생은 everolimus 투여 시 10% 이상, tacrolimus 투여 시 15% 이상 발생한다고 보고된 부작용으로 정의하였다. 이를 위하여 혈압, 혈액 화학 검사 결과, 신기능 검사 결과, 미생물 배양검사 결과, 병용 처방 약물 내역, 외과병리학적검사 결과, 구강 궤양 발생에 대한 정보를 전자의무기록 검토를 통해 수집하였다.^{16,20)}

안전성 평가의 지표로 삼은 이상반응 중 새로 발생한 고혈압은 2018년 대한고혈압학회 진료지침에 따라 수축기혈압 ≥ 140 mmHg 또는 이완기혈압 ≥ 90 mmHg을 고혈압으로 정의하였으며 새로 발생한 당뇨병은 대한 당뇨병학회의 당뇨병 진단기준 권고안에 따라 임의 혈장 혈당 ≥ 200 mg/dL 인 경우로 정의하였다. 이상지질혈증은 한국 지질 동맥경화 학회의 이상지질혈증 진단 기준에 따라, 총콜레스테롤 ≥ 240 이거나, LDL 콜레스테롤 ≥ 160 , 중성지방 ≥ 200 또는 HDL < 40 인 경우로 정의하였다. 전자의무기록 검토를 통해 환자의 검사 결과가 위의 정의에 해당하는 경우 해당 이상반응이 발생한 것으로 정의하였다.

고혈압, 당뇨, 이상지질혈증의 악화는 기존 치료 약제의 증량이 있었거나 새로운 치료 약제가 추가 된 경우로 보았으며, 신기능 저하는 대한내과학회의 만성콩팥병의 단계별 분류에 따라 분류한 만성콩팥병 단계 저하가 발생한 경우로 정의하였다. 또한 두 군의 코호트 시작일과 추적 관찰 종료일에서 혈청 크레아티닌(serum creatinine)과 eGFR-MDRD (estimated

glomerular filtration rate-modification of diet in renal disease)의 변화를 비교하였다.

통계 분석

연구 대상자의 기본 특성은 기술적 통계를 이용하여 제시하였으며, 이식일을 기준으로 EVR+Low TAC군의 everolimus 추가 및 tacrolimus 감량 시점을 코호트 시작일(cohort entry date)로 선정하였다. 이 때, tacrolimus의 감량이란 everolimus 병용 전보다 적은 용량의 tacrolimus가 처방되었거나 일 복용량이 0.5 mg 이하로 유지한 경우로 정의하였다. 대조군인 TAC군은 tacrolimus를 단독으로 유지한 환자 중에서 연령, 성별, 이식일로부터의 추적관찰기간을 변수로 하여 성향점수매칭(propensity score matching)을 통해서 선정하였다. 그리디 알고리즘(greedy algorithm)을 사용하였으며, 캘리퍼(caliper) 허용오차는 성향점수 표준편차의 1/5 (0.2)로 하였다. TAC군의 코호트 시작일은 매칭된 EVR+Low TAC군과 동일한 이식 후 경과일로 정하였으며, 두 군은 코호트 시작일로부터 1년간 추적 관찰하였다. 두 군 간의 비교는 연속형 항목은 독립표본 t-test 또는 대응표본 t-test로, 범주형 항목은 Chi-square test 또

는 Fisher’s exact test를 이용하여 비교하였다. 통계분석은 IBM SPSS statistics ver. 25 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였으며, *p* value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 평가하였다. 본 연구의 경우 환자별 이식 후 경과기간이 매우 다양하여 동일한 방식의 선행연구가 없었기에 연구 종료 후 대상자 수와 결과의 eGFR 변화의 평균으로 사후 검정력(post-hoc power analysis)을 산출하였고, G-Power 3.1.9.4 프로그램으로 계산했을 때 양측검정 유의수준 0.05 (two-sided significance level $\alpha=0.05$)에서 검정력 0.8이었다.

피험자 보호

본 연구는 분당서울대학교병원의 기관윤리심의위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 진행하였다 (IRB no. B-1908-561-105).

연구 결과

대상 환자의 기본 특성

2009년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 분당서울대학교

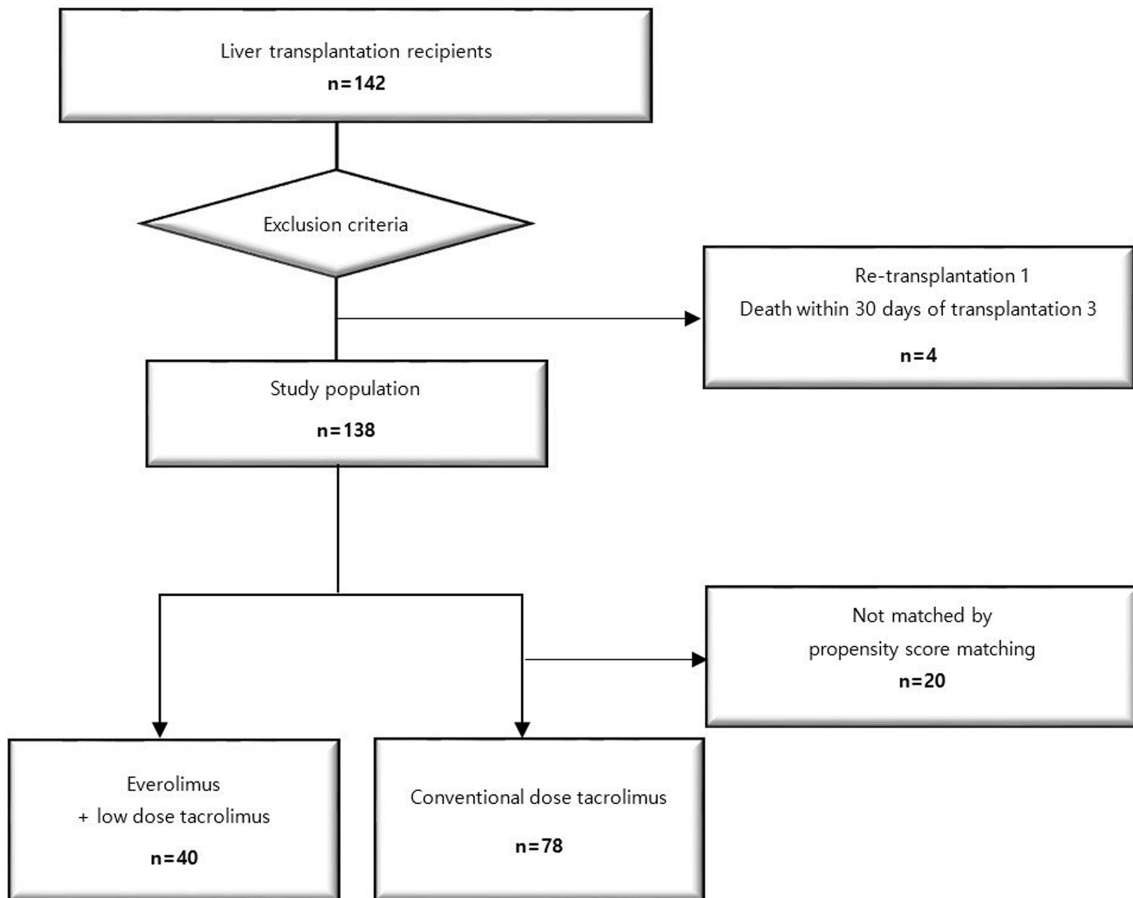


Fig. 1. Flow chart of study population selection

병원에서 간이식을 받은 환자는 142명이었다. 이 중, 재이식 환자 1명, 이식 수술 1개월 이내 사망한 환자 3명을 제외한 연구 대상자는 138명이었으며, EVR+Low TAC군 40명, TAC군 98명이 포함되었다. EVR+Low TAC군은 간이식 후 23-2,688 일(평균 550일, 중앙값 272일) 경과 후 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용요법을 사용하였다. EVR+Low TAC군의 everolimus 전환 이유는 신기능 보호 효과 기대 37.5% (n=15), 항종양 효과 기대 42.5% (n=17), 기타(tacrolimus의 부작용 발생, 거부반응 발생) 20% (n=8)였다. 성향점수매칭 후 최종 EVR+Low TAC군 40명, TAC군 78명이 분석에 포함되었다 (Fig. 1).

대상 환자의 기본 특성은 Table 1에 제시되어 있다. 이식 당시의 성별, 나이, 키, 체중, 체질량지수(body mass index, BMI), MELD 점수, 이식 종류, 이식 적응증, 기저 질환(고혈압, 당뇨, 이상지질혈증), 이식 수술 시 사용한 유도 요법의 종류 및 mycophenolate mofetil 병용 사용 여부는 두 군 간의 유의한 차이가 없었다(Table 2). 반면 신기능은 차이를 보였는데, 코호트 시작일의 혈중 크레아티닌 수치가 EVR+Low TAC군에서 유의하게 높았다(p=0.013).

유효성 평가

거부반응의 발생률은 EVR+Low TAC군과 TAC군에서 유

Table 1. Baseline characteristics of the study population: everolimus with low dose tacrolimus group and conventional dose tacrolimus group

Characteristics	EVR+Low TAC (N=40)	TAC (N=78)	p-value
Sex, male, n (%)	34 (85.0)	54 (69.2)	0.063
Age, mean±SD	51.7±9.4	53.7±8.4	0.245
Height, cm, mean±SD	167.5±8.3	165.1±8.7	0.152
Weight, kg, mean±SD	67.9±11.8	65.8±10.5	0.329
BMI, kg/m ² , mean±SD	24.1±3.5	24.1±3.4	0.994
Type of LT, n (%)			0.864
LDLT	25 (62.5)	50 (64.1)	
DDLTL	15 (37.5)	28 (35.9)	
Indication for LT, n (%)			0.768
Hepatitis B	20 (50.0)	42 (53.8)	
Hepatocellular carcinoma	21 (52.5)	37 (47.4)	
Alcoholic liver cirrhosis	10 (25.0)	18 (23.1)	
Wilson's disease	1 (2.5)	3 (3.8)	
Hepatitis C	1 (2.5)	4 (5.1)	
Others**	8 (20.0)	6 (7.7)	
MELD score, mean±SD	18.7±14.0	18.6±10.3	0.970
Comorbidities, n (%)			
Hypertension	10 (25.0)	19 (24.4)	0.939
Diabetes mellitus	14 (35.0)	21 (26.9)	0.363
Dyslipidemia	2 (5.0)	1 (1.3)	0.265
Renal function, mean±SD			
Creatinine, mg/dL	1.4±0.8	1.1±0.5	0.013*
eGFR [†] , mL/min/1.73 m ²	69.4±34.9	77.6±31.3	0.199

EVR+Low TAC: everolimus+low dose tacrolimus cohort

TAC: conventional dose tacrolimus cohort

SD: standard deviation

LT: liver transplantation

LDLT: living donor liver transplantation

DDLTL: deceased donor liver transplantation

MELD: model for end-stage liver disease

*p<0.05

**Others: autoimmune hepatitis, fulminant hepatitis, primary biliary cirrhosis, toxic liver disease, hepatitis E

[†]eGFR by MDRD: estimated glomerular filtrated-modification of diet in renal disease

Table 2. Usage of immunosuppressants: everolimus with low dose tacrolimus group and conventional dose tacrolimus group

	EVR+Low TAC (N=40)	TAC (N=78)	p-value
Time between cohort entry and transplant date, n (%)			0.693
23-28 days	2 (5.0)	3 (3.8)	
29-180 days	12 (30.0)	30 (38.5)	
181-365 days	12 (30.0)	23 (29.5)	
>366 days	14 (35.0)	20 (25.6)	
Induction, n (%)			0.848
Basiliximab	34 (85.0)	66 (84.6)	
Rituximab	8 (20.0)	13 (16.7)	
Neither	1 (2.5)	1 (1.3)	
Concurrent usage of MMF, n (%)			
Cohort entry date	28 (70.0)	62 (79.5)	0.251
1 year after cohort entry date	18 (45.0)	44 (56.4)	0.240
Tacrolimus level, ng/mL, mean±SD			
Cohort entry date	7.3±3.7	8.0±3.3	0.287
1 year after cohort entry date	3.3±2.1	6.7±3.6	0.000*

EVR+Low TAC: everolimus+low dose tacrolimus cohort

TAC: conventional dose tacrolimus cohort

MMF: mycophenolate mofetil

SD: standard deviation

* $p < 0.05$

의한 차이가 없었다(7.5% (n=3) vs. 6.4% (n=5), $p=1.000$). 이 중 BPAR은 EVR+Low TAC군과 TAC군에서 2.5% (n=1) vs. 2.6% (n=2), $p=1.000$ 이었으며, 각 군에서 발생한 거부반응을 RAI 점수에 따라 분류하였을 때 EVR+Low TAC군에서 발생한 환자 1명은 중등도 BPAR (RAI=4)으로 확인되었으며, TAC군에서의 2명은 경증 BPAR (RAI=2)을 보인 1명과 중증 BPAR (RAI=7)으로 확인된 1명이었다. 임상적 거부반응 발생률도 유의한 차이가 없었다(5.0% (n=2) vs. 3.8% (n=3), $p=1.000$).

안전성 평가

전체 118명 중 101명(85.6%)이 1건 이상의 약물이상반응을 경험하였다. 그 중, 구강궤양과 이상지질혈증, 호중구감소증은 EVR+Low TAC군에서 유의하게 많이 발생하였다(15.0% (n=6) vs. 1.3% (n=1), $p=0.006$; 45.0% (n=18) vs. 21.8% (n=17), $p=0.009$; 65.0% (n=26) vs. 35.9% (n=28), $p=0.002$). 그러나 호중구감소증이 발생한 EVR+Low TAC군 26명 중 30.8% (n=8)와 TAC군 28명 중 10.7% (n=3)는 gemcitabine, cisplatin, fluorouracil, ganciclovir 등 호중구감소증을 유발할 수 있는 타약제를 병용 중이었다. 호중구감소증 발생 위험이 있는 타약제를 병용한 경우를 제외한 호중구감소증의 발생은 EVR+Low TAC군과 TAC군에서 유의한 차이를 보이지 않았다(45.0% (n=18) vs. 32.1% (n=25), $p=0.167$). 또한 절대호중구수 1,000/ μ L 이하의 중등도 이상의 호중구감소증[Common

terminology criteria for adverse events (CTCAE) 3등급] 발생 역시 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다(10.0% (n=4) vs. 16.7% (n=13), $p=0.329$).

신기능 저하는 TAC군에서 유의하게 많이 발생하였다(17.5% (n=7) vs. 35.9% (n=28), $p=0.038$). 혈청 크레아티닌(mg/dL)은 코호트 시작일 당시 EVR+Low TAC군에서 1.38±0.80, TAC군에서 1.08±0.49로 두 군에서 유의한 차이를 보였지만($p=0.012$), 추적 관찰 종료일에는 EVR+Low TAC군 1.37±1.01, TAC군 1.13±0.55로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.103$) (Table 4). 반면 eGFR (mL/min/1.73 m²)의 경우 두 군에서 코호트 시작일과 종료일에 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(69.2±34.9 vs. 77.9±30.6, $p=0.184$; 72.0±36.5 vs. 69.8±24.6, $p=0.701$). 한편, 각 군에서 코호트 시작일과 추적 관찰 종료일 사이의 신기능 변화를 보면, EVR+Low TAC군의 혈청 크레아티닌(mg/dL)은 코호트 시작일 대비 추적 관찰 종료일에 0.42±0.63 감소하였고($p=0.917$), TAC군에서는 0.02±0.44 증가하였다($p=0.202$). eGFR (mL/min/1.73 m²)은 EVR+Low TAC군에서 7.85±25.5 증가하였으며($p=0.538$), TAC군에서 6.87±26.0 감소하였다($p=0.004$).

고 찰

본 연구는 임상데이터를 이용하여 everolimus와 저용량

Table 3. Incidence of adverse events: everolimus with low dose tacrolimus group and conventional dose tacrolimus group

	EVR+Low TAC (n=40)	TAC (n=78)	p-value
Incidence of adverse events			
Infection, n (%)	7 (17.5)	14 (17.9)	0.952
Oral ulcer, n (%)	6 (15.0)	1 (1.3)	0.006*
Gastrointestinal disorder, n (%)			
Diarrhea	10 (25.0)	12 (15.4)	0.204
Nausea	8 (20.0)	13 (16.7)	0.654
Neutropenia, n (%)	18 (45.0)	25 (32.1)	0.167
Grade III neutropenia, n (%)	4 (10.0)	13 (16.7)	0.329
New onset or progression of disease			
Hypertension, n (%)	11 (27.5)	14 (17.9)	0.229
Diabetes mellitus, n (%)	9 (22.5)	19 (24.4)	0.822
Decrease of renal function, n (%)	7 (17.5)	28 (35.9)	0.038*
Recurrence of HCC, n (%)	2 (5.0)	1 (1.3)	0.265
Dyslipidemia, n (%)	18 (45.0)	17 (21.8)	0.009*

EVR+Low TAC: everolimus+low dose tacrolimus cohort

TAC: conventional dose tacrolimus cohort

HCC: hepatocellular cancer

*p<0.05

Table 4. Comparison of renal function: everolimus with low dose tacrolimus group and conventional dose tacrolimus group

Renal function	EVR+Low TAC (n=40)	TAC (n=78)	p-value
Creatinine mg/dL, mean±SD			
Cohort entry date	1.38±0.80	1.08±0.49	0.012*
1 year after cohort entry date	1.37±1.01	1.13±0.55	0.103
eGFR**, mean±SD			
Cohort entry date	69.2±34.9	77.9±30.6	0.184
1 year after cohort entry date	72.0±36.5	69.8±24.6	0.701
Δ Renal function***, mean±SD			
Creatinine mg/dL	-0.42±0.63	0.02±0.44	0.557
eGFR**	7.85±25.5	-6.87±26.0	0.009*

EVR+Low TAC: everolimus+low dose tacrolimus cohort

TAC: conventional dose tacrolimus cohort

SD: standard deviation

*p<0.05

**eGFR by MDRD: estimated glomerular filtrated-modification of diet in renal disease, mL/min/1.73 m²

***Δ Renal function: renal function of cohort entry date-renal function of 1 year after cohort entry date

tacrolimus 병용요법의 유효성 및 안정성을 tacrolimus 단독 유지요법과 비교하여 분석하였다. Everolimus와 저용량 tacrolimus 병용은 간이식 후 23-2,688일에 이루어졌고, 이러한 전환 시점의 다양성은 everolimus가 2015년 6월 1일부터 간이식 후 면역억제제로 요양 급여를 인정받았기 때문에 급여 인정시기 이전에 이식을 받은 환자의 경우 전환 시기가 늦어진 것으로 사료

된다. 실제 임상현장 데이터를 사용한 연구로서 본 연구는 간이식 초기 everolimus의 유효성 및 안전성을 보고한 타 연구와 의료정책의 변화가 반영된 약물요법 현황을 제시한다는 점에서 차이가 있다.

다기관에서 전향적으로 진행된 Fischer 등²¹⁾의 연구와 Simone 등¹⁷⁾의 연구는 각각 간이식 후 30일, 30±5일 후

everolimus 투여가 이루어졌다. Herden 등⁷⁾의 연구는 단일기관에서 간이식을 받은 성인 환자를 대상으로 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용요법을 간이식 직후(1-5일 이내, 평균 2일, 중앙값 2일) 투여한 군과 5일 이후 투여한 군(6-93일, 평균 34일, 중앙값 30일)으로 나누어 안전성과 유효성을 비교하였다. 그러나 이 연구에서 간이식 5일 이내에 everolimus를 투여한 군에서 절개 헤르니아가 22.0% vs. 9.4%로 더 많이 발생했다. 절개 헤르니아 등의 상처치료 합병증(상처 감염, 상처 파열, 등)은 이식 초기 mTOR 억제제의 사용과 상관성이 알려져 있고²²⁾ 이러한 이유로 everolimus는 이식 후 약 4주째 투여를 권고하게 되었으며,^{16,23,24)} 본 연구의 대상 환자 40명은 모두 이식 후 4주째(22일 이후)부터 everolimus 투여가 시작되었다.

본 연구 결과 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용요법은 기존의 tacrolimus 기반 면역억제요법과 비교하여 거부반응 발생 예방 효과 면에서 유사한 결과를 보였으며, 이는 이전의 연구 결과와 일치한다. Simone 등¹⁷⁾의 연구에서 간이식 후 12개월 동안 everolimus 단독군, everolimus와 저용량 tacrolimus 병용군, tacrolimus 단독 유지군으로 나누어 유효성 및 안전성을 비교하였고, 그 결과 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용군은 tacrolimus 단독 유지군과 비교하여 거부반응 발생 예방에 유사한 효과를 보였다. 또한 국내에서 이루어진 비슷한 연구로, 신장 이식 후 calcineurin 억제제의 회피 방법으로 everolimus와 감소된 용량의 calcineurin 억제제 병용요법을 사용하였고, 그 결과 거부반응 발생 빈도에 있어서 everolimus와 감량한 cyclosporine 병용요법은 cyclosporine 단독요법군과 비교하여 유의한 차이가 없었다.¹⁾

본 연구에서 혈청 크레아티닌은 코호트 시작일 당시 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용군에서 유의하게 높았지만 추적관찰 종료일에는 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 tacrolimus의 신독성과 everolimus의 신기능 보호 효과를 고려한 약제 변경이 이루어진 것에 의한 것으로 생각되며, 실제로 추적 관찰 기간 내에 신기능 저하 발생은 tacrolimus 군에서 더 빈번하게 발생하여 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용투여군에서 신기능 보호효과를 보였다. Everolimus의 신기능 보호 효과는 간이식 환자에서 everolimus와 함께 tacrolimus를 최소화 또는 중단하여 사용한 면역억제요법의 신기능 보호효과를 비교한 4가지 무작위대조군연구의 체계적 문헌고찰 연구 결과와도 일치한다.³⁾ 본 연구와 다른 연구의 결과를 종합해 보았을 때, everolimus와 저용량 tacrolimus 병용요법은 calcineurin 억제제 계열 면역억제제에 의한 신독성이 나타났을 경우 대안이 될 수 있을 것으로 생각된다.

추적관찰 기간 내 발생 또는 악화된 고혈압은 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용요법군과 tacrolimus 단독 유지군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이식 후 고혈압은 면역억제요법, 신기능 감소 등 다양한 원인과 관련 있다. 특히

calcineurin 억제제 계열 면역억제제는 신독성과 산화적 스트레스 증가 그리고 수입세동맥의 수축을 일으키는 교감신경 활성화로 인해 고혈압을 유발한다고 알려져 있다.²⁵⁾ 반면 mTOR 억제제와 고혈압의 상관성은 잘 알려져 있지 않으며, 본 연구와 같이 Simone 등의 연구¹⁷⁾에서도 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용군, everolimus 단독군, tacrolimus 단독군에서 고혈압 발생에 큰 차이가 없었다(17.1% vs. 13.9% vs. 15.8%). 추후 mTOR 억제제의 사용이 고혈압 발생의 주요한 위험인자인지에 대한 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

또한 본 연구 결과 새로운 당뇨병 발생 및 악화 역시 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용군과 tacrolimus 단독 유지군에서 각각 9명(22.5%) vs. 19명(24.4%)으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.822$). 이식 후 발생하는 고혈당증 및 새로운 당뇨병의 발생(new onset diabetes mellitus, NODM)은 이식 후 발생하는 흔한 부작용이며 심혈관계 질환 및 사망률을 높인다. 특히 calcineurin 억제제 계열 약제인 tacrolimus를 포함하는 면역억제요법은 NODM과 관계가 깊다.²⁶⁾ 그에 비해 mTOR 억제제와 NODM의 상관성은 상대적으로 덜 알려져 있지만 동물 실험 결과 mTOR 억제제의 사용은 인슐린 저항성, 내당능 장애(glucose intolerance), 당신생을 증가시키며 베타 세포의 기능을 감소시켰다.^{27,28)} 실제로 간이식 환자를 대상으로 진행된 3상 임상시험(H2304 시험) 결과 새로운 당뇨병의 발생은 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용군 245명 중 28명(11.4%)에서 발생하였으며, tacrolimus 단독 투여군 241명 중 29명(12.0%)에서 발생하여 두 군 사이에 큰 차이가 없었다.¹⁶⁾ 이미 잘 알려진 calcineurin 억제제 계열뿐 아니라 mTOR 억제제 역시 새로운 당뇨병의 발생과 관계가 있는 것으로 생각된다. 추후 연구를 통해 mTOR억제제의 사용과 혈당의 관계에 대한 근거를 마련할 필요가 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용군과 tacrolimus 단독 유지군에서 간암의 재발 빈도는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 보통 고형 장기 이식 이후 악성종양 발생은 일반인보다 흔하며²⁹⁾ 이는 이식 후 사망의 주요 원인이다.³⁰⁾ 악성종양 발생은 면역억제제의 강도 뿐만 아니라 면역억제제의 계열 특이적인 효과 또한 주요하며, 특히 calcineurin 억제제 계열 약제와 이식 후 악성종양 발생 위험의 상관성은 잘 알려져 있다.³¹⁾ 반면 mTOR 억제제는 암 발생 시 나타나는 mTOR 경로 조절 유전자의 변이 또는 제거로 인해 증가한 mTOR 활성을 억제하여 세포의 세포자멸(apoptosis)에 대한 저항력을 감소시켜^{26,31)} 항종양 효과를 나타낸다고 알려져 있다. 단일기관에서 간이식 환자 1,182명을 후향적으로 비교한 Holdaas 등³¹⁾의 연구에서 평균 1,740일의 추적 관찰 결과, 새로운 악성종양은 everolimus 투여군에서 0.2%, mTOR 억제제를 투여 받지 않은 군에서 3.4% 발생했다. 또 다른 연구로 다기관, 공개 연구로 진행된 Jeng 등³²⁾의 연구 결과 everolimus와 저용량

tacrolimus 병용투여군 56명 중 0명(0%), tacrolimus 단독 유지군 62명 중 5명(8.1%)로 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용투여군에서 간암의 재발이 억제되었다. 이와 달리 본 연구에서 간암 재발에 있어서 두 군 간의 차이를 보이지 않은 것은 실제 임상현장에서 간암 재발의 위험이 높은 환자를 대상으로 everolimus의 항종양 효과를 기대한 처방이 이루어진 것이 기여했을 것으로 판단된다.

추적관찰 기간 동안 이상지질혈증의 발생은 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용투여군에서 더 빈번하게 나타났다. 이러한 결과는 everolimus와 관련하여 잘 알려진 사실과 일치한다.¹⁶⁾ 간이식 환자에서 혈청지질수치의 증가가 보고되었으며, 이러한 부작용은 특히 mTOR 억제제 사용 후 빈번하게 나타났는데,³³⁾ 이는 mTOR 신호전달 경로가 지질의 지방조직으로의 흡수 및 lipoprotein lipase (LPL)에 의한 분해를 조절하는 과정에 관여하기 때문이다. mTOR 경로의 억제는 지방조직의 지질 흡수를 저해하여 지질의 저장을 20-30% 정도 감소시키며, 분해를 20% 정도 촉진할 뿐만 아니라, 지방 조직의 지방 형성 유전자(lipogenic gene)의 발현을 촉진한다.³⁴⁾ 이는 용량의 존적으로 발생하며 중등도 이상으로 심각한 경우는 드물다고 알려져 있다.²⁶⁾ 본 연구에서도 이상지질혈증의 발생으로 인해 everolimus 투약을 중지한 경우는 없었다. 따라서, 이식 전 또는 후에 심각한 이상지질혈증을 가지고 있는 경우 mTOR 억제제의 사용을 피하는 것이 추천되지만 보통의 경우 이상지질혈증은 면역억제요법 선택의 장애가 되지 않으며, 지질 수치를 모니터링 하며 면역억제제를 사용하는 것이 추천된다.³³⁾

Everolimus와 저용량 tacrolimus 병용투여군에서 tacrolimus 단독 유지군보다 구강궤양이 더 빈번하게 발생하였으며, 이러한 부작용으로 2명의 환자가 everolimus 사용을 중단하였다. 호중구감소증의 경우 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았지만, 추적관찰 기간 동안 1명의 환자가 호중구감소증 발생으로 인해 everolimus 사용을 중단하였다. 그러나 당시 valganciclovir를 병용투여 중이었으며, 호중구감소증이 valganciclovir 병용 이후 발생하였기 때문에 everolimus로 인한 부작용이라 단정할 수 없다. 뿐만 아니라, 절대호중구수 1000/ μ L 이하의 중등도 이상의 호중구감소증의 발생은 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다는 점을 고려했을 때, everolimus로 인한 호중구감소증의 발생이 약물 선택의 장애가 되지 않을 것으로 사료된다.

본 연구는 단일 기관에서 진행된 연구로 결과를 일반화 하기에는 한계가 있으며, 추적 관찰 기간이 1년으로 짧았기 때문에 약물 요법의 장기적인 유효성 및 안전성은 비교 할 수 없었다. 또한, 후향적 의무기록 검토를 통해 데이터 수집이 이루어졌기 때문에 데이터 누락의 가능성이 존재하며, 복약순응도나 생활 습관 등 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 인자에 대한 통제가 불가능하였다. 마지막으로 환자의 다양한 기저 질환과 병

용 약제, 간 이식 후 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용요법으로의 전환 시점의 다양성으로 인한 오차를 배제할 수 없었다는 한계가 있다.

그러나 본 연구는 간이식 환자를 대상으로 실제 임상현장에서 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용요법을 tacrolimus 단독 유지요법과 비교하여 유효성과 안정성을 비교한 연구라는데 의의가 있다.

결론

본 연구 결과 임상 현장에서 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용요법은 tacrolimus 단독 유지요법과 비교하였을 때 거부반응 예방 효과 면에서 유의한 차이가 없으며, 신기능 보호 효과를 보였지만, 구강궤양, 이상지질혈증과 같은 이상반응의 발생 빈도가 유의하게 높았음을 보여주었다. 이러한 결과는 everolimus와 저용량 tacrolimus 병용요법이 tacrolimus 투여 후 신기능 저하의 위험이 높은 간이식 환자에서 대안으로 고려될 수 있을 것으로 기대된다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

참고문헌

1. Oh CK, Huh KH, Ha J, Kim YH, Kim YL, Kim YS. Safety and efficacy of the early introduction of everolimus with reduced-exposure cyclosporine in de novo kidney recipients. *Transplantation* 2015;99(1):180-6.
2. Jeng LB, Lee SG, Soan AS, *et al.* Efficacy and safety of everolimus with reduced tacrolimus in living-donor liver transplant recipients: 12-month results of a randomized multicenter study. *Am J Transplant* 2018;18(6):1435-46.
3. Lin M, Mittal S, Sahebjam F, Rana A, Sood GK. Everolimus with early withdrawal or reduced-dose calcineurin inhibitors improves renal function in liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 2017;31(2).
4. Saliba F, Duvoux C, Gugenheim J, *et al.* Efficacy and safety of everolimus and mycophenolic acid with early tacrolimus withdrawal after liver transplantation: A multicenter randomized trial. *Am J Transplant* 2017;17(7):1843-52.
5. Cholongitas E, Goulis I, Theocharidou E, *et al.* Everolimus with or without mycophenolate mofetil in a liver transplantation setting: A single-center experience. *Ann Gastroenterol* 2018;31(5):613-20.
6. Morard I, Mentha G, Spahr L, *et al.* Long-term renal function after liver transplantation is related to calcineurin inhibitors blood levels. *Clin Transplant* 2006;20(1):96-101.
7. Herden U, Galante A, Fischer L, *et al.* Early initiation of everolimus after liver transplantation: A single-center experience. *Ann Transplant* 2016;21:77-85.

8. 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):1-15.
9. Kim MS, Kim SI, Kim YS. Clinical application of mammalian target of rapamycin inhibitor in kidney transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2008;22(2):169-76.
10. Saliba F, De Simone P, Nevens F, *et al.* Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: Results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013;13(7):1734-45.
11. Kovarik JM, Tedesco H, Pascual 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(5):499-505.
12. Lorber MI, Mulgaonkar S, Butt KM, *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(2):244-52.
13. Tedesco-Silva H, Jr., Vitko S, Pascual J, *et al.* 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int* 2007;20(1):27-36.
14. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, *et al.* Everolimus (certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004;78(10):1532-40.
15. Vitko S, Tedesco H, Eris J, *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(4):626-35.
16. Ministry of Food and Drug Safety. Certican 0.5mg(everolimus). Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetail?itemSeq=200603863>. Accessed February 10, 2021
17. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, *et al.* Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: A randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2012;12(11):3008-20.
18. Lee SY, Kim S, Min MS, Kim JM, Lee YM. Everolimus-based therapy in liver transplant recipients: Its efficacy and safety in a real practice. *J. Kor. Soc. of Health-syst. Pharm* 2018;35(2):135-42.
19. Ormonde DG, de Boer WB, Kierath A, *et al.* Banff schema for grading liver allograft rejection: Utility in clinical practice. *Liver Transpl Surg* 1999;5(4):261-8.
20. Astellas. Prograf® 2021. Available from <https://www.astellas.com/kr/ko/product/prograf>. Accessed February 10, 2021.
21. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, *et al.* A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation--PROTECT. *Am J Transplant* 2012;12(7):1855-65.
22. Montalti R, Mimmo A, Rompianesi G, *et al.* Early use of mammalian target of rapamycin inhibitors is an independent risk factor for incisional hernia development after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18(2):188-94.
23. Jeng LB, Thorat A, Hsieh YW, *et al.* Experience of using everolimus in the early stage of living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2014;46(3):744-8.
24. Fung J, Marcos A. Rapamycin: Friend, foe, or misunderstood? *Liver Transpl* 2003;9(5):469-72.
25. Porta C, Osanto S, Ravaud A, *et al.* Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47(9):1287-98.
26. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mtor inhibitors. *Transplant Rev (Orlando)* 2014;28(3):126-33.
27. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, *et al.* Mtor inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57(4):945-57.
28. Houde VP, Brule S, Festuccia WT, *et al.* Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes* 2010;59(6):1338-48.
29. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Jr., *et al.* Spectrum of cancer risk among us solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306(17):1891-901.
30. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, *et al.* Cancer mortality among recipients of solid-organ transplantation in ontario, canada. *JAMA Oncol* 2016;2(4):463-9.
31. Holdaas H, De Simone P, Zuckermann A. Everolimus and malignancy after solid organ transplantation: A clinical update. *J Transplant* 2016;2016:4369574.
32. Guan TW, Lin YJ, Ou MY, Chen KB. Efficacy and safety of everolimus treatment on liver transplant recipients: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2019;49(12):e13179.
33. Holdaas H, Potena L, Saliba F. mTor inhibitors and dyslipidemia in transplant recipients: A cause for concern? *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29(2):93-102.
34. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, *et al.* The immunosuppressive agents rapamycin, cyclosporin a and tacrolimus increase lipolysis, inhibit lipid storage and alter expression of genes involved in lipid metabolism in human adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2013;365(2):260-9.