

면역억제제 Basiliximab이 신장이식 1년 이내 급성 거부반응의 빈도에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 ¹외과학교실, ²비뇨기과학교실, ³신장내과학교실

홍우성¹ · 이병모¹ · 오창권¹ · 김세중² · 김흥수³ · 신규태³

The Effect of Basiliximab on the Incidence of Acute Renal Allograft Rejection within 1 Year Post-Transplantation

Woo Sung Hong, M.D.¹, Byung Mo Lee, M.D.¹, Chang-Kwon Oh, M.D.¹, Se Joong Kim, M.D.², Heungsoo Kim, M.D.³ and Gyu Tae Shin, M.D.³

Purpose: Basiliximab has become widely used in clinical practice for initial immunosuppression in renal transplantation cases, to reduce the incidence of acute rejection without adverse events. Herein, we report the early outcomes of renal transplantation using basiliximab at a single center.

Methods: This retrospective study included 148 renal allograft recipients at a single center. All patients were followed for longer than 1 year after transplantation, and treated with a calcineurin inhibitor and steroids for maintenance immunosuppression. The use of basiliximab and mycophenolate mofetil (MMF) was optional. We compared the incidence of episodes of acute graft rejection in kidney recipients who were treated with basiliximab as an initial immunosuppressive therapy with those who were treated without basiliximab.

Results: Basiliximab was used for initial immunosuppression in 58 patients. Patients maintained immunosuppression with triple (n=69) or double (n=79) regimens including a calcineurin inhibitor (cyclosporine A (n=111) or tacrolimus (n=37)) and methylprednisolone with or without MMF. Thirty-six (24.3%) patients had a rejection episode within 1 year after transplantation and twenty-six (17.6%) patients had an episode of infection. The patients who were treated with basiliximab had fewer rejection episodes (n=11, 18.9%) within the first year after transplantation than the patients who did not take basiliximab (n=25, 27.7%); this difference was not statistically significant. (P=0.245). However, basiliximab significantly affected the number of rejection episodes in the double regi-

men group (P=0.006), but not the number of rejections in the triple regimen group (P=0.432) and did not affect the number of infection episodes in both groups (P value of double, triple=0.291, 0.772) within one year after transplantation.

Conclusion: The results of this study suggest that basiliximab might be more useful for graft recipients who are treated with double immunosuppression with a calcineurin inhibitor and steroid than for the recipients with triple immunosuppression including MMF. (*J Korean Surg Soc* 2007; 73:454-458)

Key Words: Immunosuppression, Renal transplantation, Rejection

중심 단어: 면역억제, 신장이식, 거부반응

Departments of ¹Surgery, ²Urology, ³Nephrology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

서론

1980년대 초반에 cyclosporine 등의 calcineurin 억제제를 기반으로 한 면역억제 요법이 사용된 이후 기존의 azathioprine을 사용한 면역억제제보다 급성 거부반응의 빈도가 현저히 낮아지게 되면서 장기이식의 성공률은 급격히 향상되었다.(1) 그리고 급성 거부반응이 발생하여도 항림프구항체(anti-thymocyte globulins, ATG)나 항 CD3 단일클론항체(anti-CD3 monoclonal antibody, OKT3), 고용량의 면역글로불린(immunoglobulin)과 같은 강력한 치료 효과를 보이는 면역억제제 때문에 이식 후 급성 거부반응으로 인한 이식편의 손실은 드물어졌다. 하지만 급성 거부반응의 발생은 이식편의 성적에 중요한 영향을 미치는 만성 이식편 신병증(chronic allograft nephropathy, CAN) 발생의 위험 인자로 여전히 이식편의 장기 생존에 가장 중요한 영향을 주고 있다.(2) 이와 더불어 대부분의 면역억제에 사용되는 cyclosporine이나 tacrolimus 같은 calcineurin 억제제의 신독성도 만성 이식편 신병증의 중요한 원인으로 생각되고 있다.(3) 면역억제제를 위한 steroid의 사용으로 이식 후 당뇨병이나 고

책임저자 : 오창권, 아주대학교 의과대학 외과학교실
☎ 443-721, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5
Tel: 031-219-5199, Fax: 031-219-5755
E-mail: ohck@ajou.ac.kr

접수일 : 2007년 3월 9일, 게재승인일 : 2007년 9월 5일

지혈증, 고혈압 등이 가중되어 동맥경화의 진행을 유발하여 심장 및 뇌 혈관질환 발생의 위험도가 증가 되며, 이는 이식신의 기능이 원활한 수혜자의 사망률을 증가시킬 수 있다. 이러한 이유 때문에 현재 여러 기관에서는 steroid와 calcineurin 억제제를 사용하지 않거나 사용량을 줄이기 위하여 basiliximab 혹은 daclizumab을 사용한 유도 면역억제 요법과 MMF나 sirolimus를 병합하여 사용하는 유지 면역억제 요법을 시도하였고 긍정적인 결과를 보고하기도 하였다.(4-6)

이러한 여러 면역억제제 중에서 basiliximab은 Interleukin-2 수용체의 분자 구조 중 활성화 된 T세포에서 발현되는 α subunit에 대한 단일클론항체로 임상에서 급성 거부반응의 발생 빈도를 줄이기 위하여 사용되고 있다.(7) 이에 본 저자들은 basiliximab을 사용한 면역억제 요법이 신장이식 후 급성 거부반응의 빈도에 미치는 영향에 대하여 조사하였다.

방 법

기준에 신장 및 타 장기의 이식 경험이 없는 말기 신부전 환자 중 1994년 6월 1일부터 2005년 12월 31일까지 아주대학교 병원에서 생체 공여자 혹은 뇌사자로부터 신장이식을 받고 1년 이상 추적관찰을 한 148명을 대상으로 하였다. 모든 환자들은 이식 전 calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus)와 steroid (methylprednisolone)로 면역억제제를 시작하였고 이식 후 이들 면역억제제를 유지하면서 mycophenolate mofetil을 추가하거나 이들 두 가지 약제만으로 면역억제 유지 요법을 시행하였다. Basiliximab은 모든 환자에게 권유하였고 투약을 동의한 환자에 한하여 사용하였다. 모든 환자는 Cyclosporine (or tacrolimus)을 경구 10 mg/kg/day (or 0.2 mg/kg/day)의 용량으로 이식 수술 2일 전부터 복용하였다. 이식 후 한달 안에 모든 환자에서 혈중 cyclosporine 기저농도(trough level)는 200 ng/ml에서 250 ng/ml 사이로, tacrolimus 기저농도는 10 ng/ml에서 15 ng/ml 사이로 유지가 되도록 약물의 투여량을 조절하였다. 모든 환자에서 methylprednisolone을 수술 중에 500 mg 정주하였으며 별다른 문제가 없다면 경구제제로 교체하여 수술 후 2달 내에 1일 10 mg까지 용량을 줄여 투여하였다. Mycophenolate mofetil (MMF)을 사용할 때는 1일 1,200 mg/m²의 용량으로 경구 투여 하였고 최고 1일 2 g까지 사용하였다. Basiliximab을 사용한 환자에게는 수술 직전에 basiliximab (Simulect®) 20 mg을 두 시간 동안 정주 하였고 술 후 4일째 다시 20 mg을 정주 하였다. Basiliximab을 투여하지 않은 환자에게 다른 위약은 투여하지 않았다.

모든 환자는 이식 후 1년간 혈청 creatinine 농도 및 체중 변화를 추적 검사하여 creatinine clearance를 구하였고, 혈청 creatinine이 이식 후 3일에 걸쳐 기저치의 20% 이상 상승

했을 경우 초음파 도플러 검사, 신장 스캔 및 이식신장에서 조직 생검을 시행하여 이식신장 기능의 장애 원인을 찾았다. 거부반응이 진단되었을 경우의 치료는 스테로이드 충격요법을 일차적으로 시행하였고, 스테로이드 충격요법에 반응하지 않는 거부반응은 OKT3 등의 T세포에 대한 단일클론항체나 항림프구항체 등을 사용하였다. 이식 후의 감염은 증상이 있어서 항생제나 항바이러스제, 항진균제 등의 약물 치료가 필요하거나 면역억제제의 조절이 필요한 경우로 정의 하였다. Basiliximab을 사용한 환자군과 사용하지 않은 환자군의 인구학적 특성과 거부반응 및 감염의 발생, 그 밖의 여러 임상적인 요인을 비교하였으며, 환자군을 다시 이제 면역억제 요법(calcineurin inhibitor+steroid)을 시행한 군과 삼제 면역억제 요법(calcineurin inhibitor+steroid+MMF)을 시행한 군으로 나누어 각 군에서 basiliximab의 사용여부에 따른 거부반응 및 감염의 발생을 비교하였다. 모든 연속 변수의 수치는 평균(mean) ± 표준 편차(standard deviation, SD)로 표기하였다. 각군의 변수들은 T 검정 및 χ^2 검정을 시행하였으며, 신뢰구간 95%에서 P<0.05일 때 통계학적으로 유의하게 보았다. 모든 통계 분석은 SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, release 11.0 Inc., Chicago, IL)를 사용하였다.

결 과

1) 대상 환자의 이식에 관련된 기본적 특성

연구에 포함된 148명의 수혜자는 모두 이식 후 1년 이상 추적관찰이 되었다. 이 중에서 이식 후 1년 내에 36명(24.3%)의 환자에서 급성 거부반응이 발생하였고 26명(17.6%)의 환자는 감염증이 진단되었다. 이식 후 1년 내에 사망한 환자는 모두 2명으로 이식 수술 1주 후 경막하 출혈로, 수술 8주 후 자택에서 알려지지 않은 이유로 사망한 환자가 있었으며 수혜자의 1년 생존율은 98%였다. 수술 직후 신장동맥 박리로 인한 1예와 초급성 거부반응 1예를 제외하고 이식 후 1년 내의 이식 신장의 기능 소실은 없었다. 그 밖의 대상

Table 1. Characteristics of the patient population (n=148)

Variable	n (%) or mean value
Donor age (years)	34.8±11.7
Recipient age (years)	37.9±11.3
Number of HLA mismatches (A, B, DR)	2.91±1.64
Deceased donor	28 (18.9)
Recipient gender (male)	88 (59.5)
Donor gender (male)	93 (62.8)
Identical ABO blood type	111 (75.5)
Acute rejection episode within 1 year	36 (24.3)
Diagnosed infection first within 1 year	26 (17.6)

Table 2. Immunosuppressive regimens (FK506, tacrolimus; CsA, cyclosporine; Pd, methylprednisolone; MMF, mycophenolate mofetil)

	Immunosuppressive regimen	n (%)
Double regimen n=79 (53.4)	FK506 or CsA+Pd	46 (31.1)
	FK506 or CsA+Pd+Basiliximab	33 (22.3)
Triple regimen n=69 (46.6)	FK506 or CsA+Pd+MMF	44 (29.7)
	FK506 or CsA+Pd+MMF+Basiliximab	25 (16.9)

Table 3. Demographic and immunologic characteristics of patients in basiliximab and non-basiliximab groups

	Basiliximab n (%)	None n (%)	P value
	58 (100)	90 (100)	
Age of donor (years)	36.1±12.0	34.0±11.4	0.245
Age of recipient (years)	35.4±12.2	38.6±11.0	0.145
HLA matching number	2.28±1.47	2.82±1.52	0.032
HLA miss-matching number	3.28±1.59	2.67±1.64	0.027
CCr at 1 year after transplantation	76.6±25.7	80.8±20.6	0.28
Sex of donor (Male)	37 (63.7)	56 (62.2)	0.985
Sex of recipient (Male)	32 (55.1)	56 (62.2)	0.496
Identical blood type	46 (79.3)	65 (72.2)	0.437
Deceased donor	11 (18.9)	17 (18.8)	1.000
Rejection episode	11 (18.9)	25 (27.7)	0.245
Infection episode	9 (15.5)	17 (18.8)	0.663

환자의 이식과 관련된 특성은 Table 1과 같았다.

2) 면역억제 요법

모든 환자에서 면역억제 유지 요법으로 calcineurin 억제제와 steroid를 사용하였으며, 여기에 MMF를 추가한 삼제 요법으로 면역억제 유지를 한 환자는 69명(46.6%)이었다. 이식 초기에 basiliximab을 사용한 환자는 모두 58명으로 전체 환자의 39.1%였다(Table 2).

3) Basiliximab 투여 환자와 비투여 환자의 이식, 면역학적 특성

Basiliximab 투여한 환자군과 투여하지 않은 환자군 사이의 연령과 성별의 분포, 혈액형의 적합성 및 뇌사 공여자 신장이식에서 유의한 차이를 보이지 않았으나 HLA 적합도는 두 군간에 차이를 보였다(Table 3). 이식 후 일 년간 거부 반응의 발생은 basiliximab 투여 환자군에서 18.9% (n=11)로 투여하지 않은 환자군의 27.7% (n=25)보다 적었으나 통계학적으로 유의하지는 않았으며(P=0.245), 감염의 발생도 투여군에서 15.5% (n=9), 비투여군에서 18.8% (n=17)로 basi-

Table 4. Demographic and immunologic characteristics of patients treated with and without basiliximab in double immunosuppressive regimen groups

n(%)	Double immunosuppressive regimen (n=79)		P value
	Basiliximab 33 (100)	None 46 (100)	
Age of donor (years)	36.4±12.6	31.2±9.3	0.040
Age of recipient (years)	35.7±11.0	37.5±10.9	0.469
HLA matching number	2.27±1.48	3.07±1.54	0.025
HLA miss-matching number	3.33±1.67	2.35±1.55	0.009
CCr at 1 year after transplantation	85.8±22.7	82.9±19.7	0.551
Sex of donor (male)	20 (60.6)	28 (60.9)	1.000
Sex of recipient (male)	19 (57.6)	26 (56.5)	1.000
Identical blood type	27 (81.8)	32 (71.1)	0.302
Deceased donor	4 (12.1)	8 (17.4)	0.549
Rejection	1 (3.0)	12 (26.1)	0.006
Infection	2 (6.1)	7 (15.2)	0.291

liximab 사용군에서 발생 빈도가 낮았으나 역시 통계학적으로 유의는 없었다(P=0.663).

4) 이제 면역억제 요법과 삼제 면역억제 요법에서 basiliximab 투여 환자와 비투여 환자의 이식, 면역학적 특성

면역억제의 유지를 위해서 이제 요법과 삼제 요법을 사용한 각각의 환자군에서 basiliximab 사용 여부에 따른 이식 및 면역학적 특성과 급성 거부 반응 및 감염증의 발생에 대하여 비교하였다. 이제 요법으로 면역억제를 유지하던 군에서 basiliximab을 투여한 환자들이 투여하지 않은 환자들보다 거부반응의 발생이 유의하게 적었다(P=0.006). 이제 요법에서 basiliximab을 사용한 33명의 환자 중 단 1명(3%)만이 급성 거부반응을 경험한 반면에 basiliximab을 사용하지 않은 46명의 환자 중에서는 12명(26.1%)의 환자가 급성 거부반응이 발생하였다(Table 4). 그러나, 삼제 요법을 사용한 환자에서는 basiliximab의 사용여부에 따른 이식 초기 급성 거부반응 발생 빈도에 유의한 차이를 발견하지 못했다. (P=0.432, Table 5) Basiliximab의 사용여부에 따른 감염증의 발생 빈도는 이제 면역억제 요법(P=0.291), 이나 삼제 면역억제 요법(P=0.772)을 사용한 환자군 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4, 5).

고 찰

Basiliximab은 calcineurin 억제제를 면역억제 요법에 사용하는 신장이식 수혜자에서 급성 거부반응의 발생 빈도를

Table 5. Demographic and Immunologic Characteristics of Patients treated with and without Basiliximab in Triple immunosuppressive regimen groups

n (%)	Triple immunosuppressive regimen (n=69)		p value
	Basiliximab 25(100)	None 44(100)	
Age of donor (years)	35.7±11.4	36.8±12.6	0.716
Age of recipient (years)	38.9±13.2	39.4±10.6	0.849
HLA matching number	2.28±1.49	2.57±1.47	0.438
HLA miss-matching number	3.20±1.50	3.00±1.67	0.622
CCr at 1 year after transplantation	64.3±24.7	78.5±21.6	0.190
Sex of donor (male)	17(68)	28(63.6)	0.796
Sex of recipient (male)	13(52)	30(68.1)	0.206
Identical blood type	19(76)	33(75)	1.000
Deceased donor	7(28)	9(20.4)	0.557
Rejection	10(40)	13(29.5)	0.432
Infection	7(28)	10(22.7)	0.772

낮추면서 안전하게 사용할 수 있는 면역억제제로 보고되었으며,(8) 면역학적 고위험군에서 사용할 경우 급성 거부반응 발생 빈도, 급성 거부반응의 조직학적 등급, 이식 신장 생존율 및 환자 생존율이 저위험군과 유사하게 보고 되었다.(9) 본 연구에서도 basiliximab을 사용한 환자군에서 사용하지 않은 환자군에 비하여 HLA 조직 적합성을 비교할 때 면역학적인 위험도가 유의하게 높았지만 급성 거부반응의 발생빈도는 오히려 basiliximab을 사용한 환자군에서 더 낮은 경향을 보여(18.9% versus 27.7%, P=0.245, Table 3), 기존의 보고들을 뒷받침한다. 또한, calcineurin 억제제와 steroid, MMF를 사용하는 환자에서 basiliximab의 사용 여부에 따른 급성 거부 반응의 발생에 유의한 차이를 보이지 않는 경우도 보고 되었는데(10,11) 본 연구에서도 MMF를 포함한 삼제 요법을 사용한 환자군에서는 basiliximab을 사용한 군과 사용하지 않은 군 사이에 급성 거부반응 발생 빈도에는 차이가 없었고(Table 5) calcineurin 억제제의 차이 역시 basiliximab을 사용한 이식 환자의 초기 거부 반응 발생에 영향을 주지 않았다.(12)

한편, 급성 거부 반응의 빈도에 영향을 미치는 요소로 공여자 나이, 뇌사 공여자 신장이식, 조직 적합 항원 불일치(HLA mismatching) 그리고 이식신 기능 지연(delayed graft function) 등이 있는데(13,14) 본 연구에서는 각각의 실험군과 대조군 사이에 다른 위험요소의 차이는 관찰되지 않았다. 다만 본 연구에서 통계적 유의성을 발견하지는 못했으나 뇌사 공여자 신장이식에서 급성 거부반응의 비율이 생체 공여자에서의 비율보다 높게 나타났으며(46% versus 19%), 뇌사 공여자 신장 이식 등 고위험군에서 삼제요법을 선호

하는 점을 감안할 때, 삼제요법을 사용한 군에서 급성 거부 반응의 빈도가 높게 나타나는 경향을 보였다.

이러한 결과로 미루어 볼 때, MMF를 포함한 삼제 면역억제 요법을 사용한 환자에 비해 calcineurin 억제제와 steroid를 사용한 이제 면역억제 요법을 사용한 환자에서 basiliximab이 보다 유용하다고 하겠다. Calcineurin 억제제의 농도를 안전하면서도 효과적으로 낮추고 steroid를 조기에 중단할 수 있는 basiliximab 유도와 MMF로 구성된 새로운 regimen을 실용화 하기 위해 더 많은 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

- 1) Ponticelli C, Tarantino A, Campise M, Montagnino G, Aroldi A, Passerini P. From cyclosporine to the future. *Transplant Proc* 2004;36:S557-60.
- 2) Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993;55:752-7.
- 3) Bone JM, Amara AB, Shenkin A, Hammad A, Sells RA, Alexander JL, et al. Calcineurin inhibitors and proximal renal tubular injury in renal transplant patients with proteinuria and chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2005;79:119-22.
- 4) Vanrenterghem Y. Strategies to reduce or replace steroid dosing. *Transplant Proc* 1999;31:S7-10.
- 5) Chang GJ, Mahanty HD, Vincenti F, Freise CE, Roberts JP, Ascher NL, et al. A calcineurin inhibitor-sparing regimen with sirolimus, mycophenolate mofetil, and anti-CD25 mAb provides effective immunosuppression in kidney transplant recipients with delayed or impaired graft function. *Clin Transplant* 2000;14:550-4.
- 6) Kuypers DR, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem Y. The use of an anti-CD25 monoclonal antibody and mycophenolate mofetil enables the use of a low-dose tacrolimus and early withdrawal of steroids in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2003;17:234-41.
- 7) Shah MH, Bokhari MZ, Bokhari MT, Farooq A, Yousaf SM. Safety and efficacy of basiliximab for the prevention of acute rejection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35:2737-8.
- 8) Rengel M, Fernandez Rodriguez A, Gomez HE, Plaza JJ, Ruiz San Millan JC, Oppenheimer F, et al. Immunoprophylaxis with Simulect (basiliximab) in kidney transplantation: results from routine clinical practice at 18 kidney transplant units. *Transplant Proc* 2003;35:1691-3.
- 9) Jirasiritham S, Sumethkul V, Mavichak V, Lertsithichai P, Jirasiritham S. The role of anti-IL-2 receptor in high-risk kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2004;36:2110-2.
- 10) Baron PW, Weissman J, Ojogho ON, Sahney S, Cutler D, James S, et al. Use of basiliximab with mycophenolate mofetil in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:2881-4.

- 11) Rahamimov R, Yussim A, After T, Lustig S, Bar-Nathan N, Shaharabani E, et al. Rejection rate in living donor kidney transplantation with and without basiliximab in tacrolimus/mycophenolate mofetil-based protocol. *Transplant Proc* 2003;35: 653-4.
 - 12) Martin GD, Martin GJ, Mendiluce A, Gordillo R, Bustamente J. Tacrolimus-Basiliximab versus Cyclosporine-Basiliximab in renal transplantation "de novo": acute rejection and complications. *Transplant Proc* 2003;35:1694-6.
 - 13) Nair MP, Nampoory MR, Said T, Halim MA, Mansour M, Johnny KV, et al. Early acute rejection episodes in renal transplantation in relation to immunosuppression protocols: an audit of 100 cases. *Transplant Proc* 2005; 37:3029-30.
 - 14) Luis M. Pallardo M, Asuncion SC, Lluís CP, Antonio FE. Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;19: iii38-42.
-