

Special Issue

장기이식 환자의 퇴원 후 약물요법

저자 김영애

서울대학교병원 약제부
약학정보원 학술자문위원

개요

장기이식은 기존의 치료법으로 회복이 어려운 말기 질환자의 장기를 다른 사람의 장기로 대체, 이식하여 기능을 회복시키는 의료 행위이다. 수술방법과 약물요법의 발달, 이식 수술의 적용 범위 확대 등으로 점차 증가하고 있으며, 가장 많이 시행되는 장기이식은 신장이식과 간이식이다. 장기이식 후 환자는 생존은 물론 더 이상 투석이나 식이 제한이 없는 정상 생활이 가능해질 수 있지만, 이식된 장기가 손실되는 거부반응은 이식 후 발생할 수 있는 가장 큰 문제가 된다. 따라서 이식 후 약물요법은 급성, 만성 거부반응을 예방하며, 면역억제제 사용 및 기저 질환 등 여러 원인에 의한 감염 및 합병증을 최소화하여 환자의 생존율과 삶의 질을 향상시킬 수 있어야 한다. 이번 팜리뷰에서는 장기이식과 거부반응에 대해 간략히 살펴보고, 이식 후 퇴원한 환자의 면역억제제 사용에 초점을 맞추어 면역억제요법 전반에 대해 소개하고자 한다.

키워드

장기이식, 신장이식, 간이식, 면역억제제, 면역억제요법, Calcineurin inhibitors, CNI, Mycophenolate, MMF, MPA, Prednisolone, PD, Sirolimus, Everolimus, m-TOR inhibitors

서론

국립장기조직혈액관리원(Korean network for organ sharing, KONOS)에 따르면 장기이식이란 "기존의 치료법으로 회복이 어려워 생명을 잃을 수 있는 상황의 각종 말기 질환자의 장기를 건강한 다른 사람의 장기로 대체, 이식하여 그 기능을 회복시키는 의료행위로서 새 생명을 얻게 하는 치료법"이다.

우리나라에서 많이 시행되는 장기이식은 신장이식, 간이식 순으로 장기이식은 수술방법 및 약물요법의 발달, 간암, 신장암 등에서 이식 수술의 기준이 확대되는 등에 따라 점차 증가하는 추세이며, 뇌사기증에 비해 생체기증이 많이 시행된다.

장기이식 후 환자는 기대 여명의 증가는 물론 더 이상 투석이나 식이 제한이 없는 정상 생활이 가능해져 삶의 질이 개선된다. 그러나 이식된 장기의 손실로 이어질 수 있는 거부반응은 이식 후 발생할 수 있는 가장 큰 문제가 되며, 이를 예방하기 위한 면역억제제의 사용과 관련한 합병증 또한 장기적인 모니터링이 필요하다.

거부반응이란 동종이식(allograft) 시 나타날 수 있는 이식된 장기에 대한 수혜자의 세포매개 및 항체매개 면역반응을 의미한다. 즉 수혜자의 면역체계가 이식편(graft)을 일종의 이물질로 인식하여 공격하는 것으로 이식된 장기를 가지고 있는 어느 시점에서든 발생할 수 있다. 거부반응은 나타나는 시기, 기전, 증상, 병리학적 소견에 따라 초급성, 급성, 만성거부반응으로 나눌 수 있다.

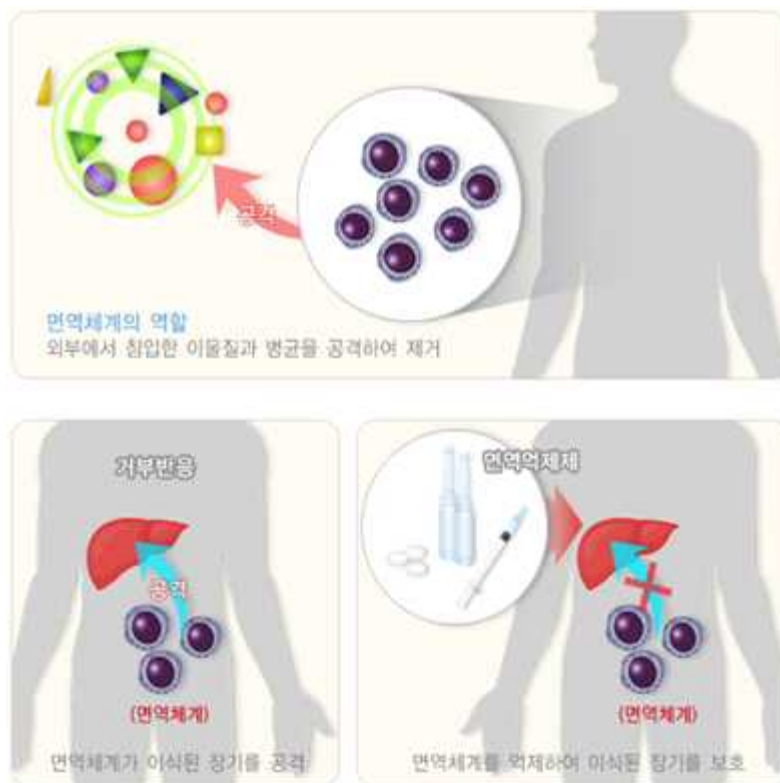


그림 1. 거부반응과 면역억제제 (출처: 국가건강정보포털)

이식 후 거부반응이 발생한 경우, 회복 가능한 정도부터 비가역적인 장기 손실까지 나타날 수 있어, 장기이식 수술 후 환자는 거부반응 예방을 위해 지속적으로 면역억제제를 사용하게 된다. 복약순응도의 향상은 좋은 예후로 이어지게 되므로, 약사는 장기이식 환자 개인의 상황에 부합하는 적절한 면역억제요법에 대해 이해하고, 정확한 정보제공과 맞춤형 복약상담을 통해 환자가 올바르게 면역억제제를 복용할 수 있도록 해야 한다.

면역억제요법

장기이식의 발달은 면역억제제의 개발과 함께 이루어졌으며, 1961년 azathioprine부터 2010년 everolimus 이후에도 다양한 약물들이 연구되고 있다. 면역억제제를 적게 사용하는 경우 거부반응의 위험성이 증가되며, 많이 투여하는 경우에는 감염 및 부작용의 위험이 증가한다. 따라서 환자별로 적절한 면역억제제의 종류와 용량을 선택하여 거부반응과 감염 및 부작용의 균형을 맞추는 것이 중요하다.

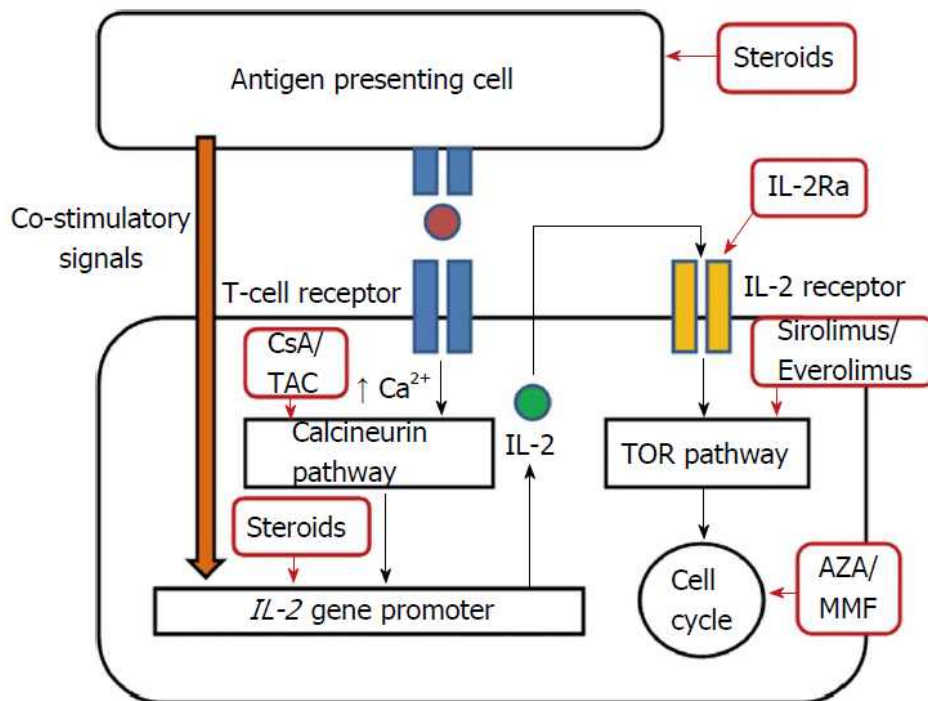


그림 2. 고형 장기이식 시 일반적으로 사용되는 면역억제제의 세포 작용 부위
(출처: World J Hepatol 2015 June 8;7(10):1355-1368.)

AZA: Azathioprine; CsA: Cyclosporine; IL-2: Interleukin-2; IL-2Ra: Interleukin-2 receptor antagonist; MMF: Mycophenolate mofetil; TAC: Tacrolimus; TOR: Target of rapamycin.

1. 유도요법(induction therapy)

유도요법은 이식 초기 충분한 면역억제 효과를 얻기 위해 사용한다. 주로 Interleukin-2 receptor antagonist인 basiliximab (Simulect®)과 depleting agent인 anti-thymocyte globulin (Thymoglobulin®)을 사용하며, 거부반응의 위험이 큰 경우가 아니라면 감염 위험을 포함한 부작용을 고려하여 basiliximab을 우선적으로 고려한다. 우리나라는 대부분의 장기이식 수술 시 유도요법을 시행하고 있으나, 면역체계가 미성숙한 소아나 혈액형부적합 이식이나 탈감작으로 위해 rituximab 등을 사용한 전 처치를 받은 경우에는 시행하지 않을 수 있다.

약물	Basiliximab 20 mg vial	Anti-thymocyte globulin 25 mg vial
기전	Interleukin receptor antagonist	Polyclonal antibody
용량/용법	20 mg (35 kg 미만 10 mg) 이식 당일 및 4일째 2회 투여	1~1.5 mg/kg 이식 당일부터 4~7일간 투여* * 환자 상태나 센터에 따라 상이할 수 있음

2. 유지요법(maintenance therapy)

Calcineurin inhibitor를 기본으로 하여 antimetabolite와 steroid를 추가하는 삼중요법, 혹은 mammalian target of rapamycin을 포함한 사중요법을 시행하며, 소아의 경우에는 antimetabolite를 제외한 이중요법을 사용하기도 한다. 여러 계열의 약물을 조합해서 사용하는 것은 거부반응 예방효과를 최적화하면서 단독 약제의 고용량 사용을 지양하여 개별 약물의 부작용을 최소화하기 위함이다. 유지요법의 약물 선택은 환자 개개인의 임상과 면역억제제가 갖는 각각의 특성과 부작용을 고려하여 결정해야 한다. 이식 초기에는 고용량의 면역억제제를 사용하지만 시간이 지나 안정화됨에 따라 점차 저용량으로 변경할 수 있으며, 이식을 받게 된 원인과 수술 후 경과에 따라 steroid는 중단을 고려할 수 있다.

1) Calcineurin inhibitor (CNI): Tacrolimus (TAC, FK), Cyclosporine (CsA)

면역억제요법의 근간이 되는 약물로, tacrolimus는 FK binding protein 12(FKBP12), cyclosporine은 cyclophilin이라는 특징적인 immunophilin과 결합하여 calcineurin의 작용을 차단하게 된다.

Tacrolimus와 cyclosporine은 혈중 최저농도를 확인하여 용량을 결정하게 되며, 유도요법과 함께 가장 작은 용량으로 시작하여 점차 증량하기도 하고, 처음부터 체중과 비례한 용량을 투여하여 조절하기도 한다. 퇴원 전까지 매일 혈중 농도를 확인하여 목표에 맞는 용량을 결정하게 되지만, 퇴원 이후 외래에서 이식 시기와 환자의 상태에 따라 매번 목표 혈중 농도와 약물의 용량이 변경될 수 있으므로 정확한 처방

량을 복용할 수 있도록 설명하는 것이 중요하다.

Tacrolimus는 반드시 공복에 복용하고 cyclosporine은 식사와 일정한 간격으로 복용할 수 있으며 두 약물 모두 12시간 간격으로 투약하지만, tacrolimus 서방캡슐은 경우 1일 1회 투약임을 주의해야 한다. 12시간 간격으로 투약하는 속효성 캡슐에서 서방 캡슐로 전환하는 경우, 1일 용량을 기준으로 1:1로 전환한다. 일반적으로 특정 시간(오전 8시/오후 8시 또는 오전 10시/오후 10시)을 지정하여 투약하며, 필요한 경우 공복 시간을 함께 안내한다. 예를 들어, 오전 10시/오후 10시 tacrolimus를 복용하는 환자는 8~11시 사이에는 물을 제외하고 공복 상태를 유지하도록 한다.

약물	Cyclosporine 25 mg, 100 mg capsule 100 mg/mL oral solution 250 mg/5mL ampule	Tacrolimus 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg capsule SR 0.5 mg, 1 mg, 5 mg capsule 5 mg/1 mL ampule
용량/용법*	PO: 4~12 mg/kg/day 12시간 간격으로 나누어 복용 IV: 1/3 dose of PO form	PO: 0.075~0.2 mg/kg/day 12시간 간격으로 나누어 복용 IV: 1/3 dose of PO form
혈중 농도*	5~20 ng/mL	100~300 ng/mL
복약 시간	식사 및 일정한 간격으로 복용	공복 복용(식전 1시간 또는 식후 2시간)
대사	CYP3A4, P-glycoprotein의 substrate	
반감기	8.4시간(5~18시간)	8.7시간(4~41시간)

* 적정 용량 및 목표 혈중 농도는 이식 장기의 종류, 이식 시기 및 환자 상태에 따라 달라질 수 있음

주로 나타나는 공통된 부작용은 감염, 두통이나 손떨림, 손이나 발의 감각이상, 혈당, 혈압 상승, 신장에 등이 있으며 공통적으로 발생하는 부작용이더라도 빈도나 정도가 다르므로 환자에 맞는 복약상담을 위해 두 약물의 차이를 아는 것이 중요하다(표 1). 또다른 부작용으로는 이식 후 림프증식질환(posttransplant lymphoproliferative disorder, PTL)나 피부암 발생을 증가시키며, 고칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 고요산 혈증을 일으킬 수 있다. 반대되는 부작용으로 tacrolimus는 탈모를, cyclosporine은 다모를 야기할 수 있다. 장기이식에서는 tacrolimus를 기본으로 사용하나 조절되지 않는 당뇨나 신경관련 질환 등이 있는 경우 cyclosporine으로 변경을 고려할 수 있다.

표 1. Calcineurin inhibitor의 부작용 비교 (출처: J Immunol 2013; 191:5785-5791)

Side effects	Cyclosporin	Tacrolimus
Vasoconstriction(혈관수축)	++	+
Fibrogenesis(섬유화)	++	+
Lower serum creatinine(낮은 혈청크레아티닌)	-	+
Better graft survival(이식편 생존 개선)	-	+
Diabetes(당뇨병)	+	++
Tremor(진전)	+	++
Hirsutism(다모증)	++	-
Gingival hyperplasia(치은비대)	++	+
Dyslipidemia(이상지질혈증)	++	+

++, More pronounced side effects(더 뚜렷한 부작용); +, less pronounced side effects(덜 뚜렷한 부작용); -, no side effects(부작용 없음)

2) Corticosteroid: Prednisolone (PD), Methylprednisolone (mPD), Deflazacort (DFZ)

Corticosteroid는 interleukin-1,2,3,6, γ -interferone, TNF- α synthesis 등과 결합하여 cytokine의 활성을 차단하며, 면역억제 효과와 함께 항염증 효과를 나타내어 유도요법과 유지요법, 거부반응 발생 시 1차 치료에도 사용된다. 이식 초기 methylprednisolone를 고용량 주사하다가 점차 감량하여 경구 prednisolone으로 변경, 추후 경과에 따라 지속적으로 감량하여 저용량을 유지하거나 중단한다.

부신억제와 위장관 부작용을 줄이기 위해 아침 식사 직후 복용하도록 하며, 위장장애를 줄이기 위해 proton pump inhibitor나 H₂ blocker가 병용된다. 또한, 감염, 부종, 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 식욕증가, 골다공증 등 다양한 부작용을 나타내며, 소아에서는 성장 지연을 야기할 수 있어 가능한 빠르게 감량, 중단을 시도한다. 부작용을 줄이기 위해 염분 섭취 조절, 정기적인 혈당 및 혈압 체크, 적절한 운동과 균형 잡힌 식이가 권장되며, 피부가 약해질 수 있어 외출 시 자외선 차단제를 사용하도록 한다.

Prednisolone의 oxazoline 유도체인 deflazacort는 prednisolone과 비슷한 효과를 나타내나 성장, 골손실, 지방 축적 등의 부작용 측면에서 유리하며, 필요 시 prednisolone 5 mg는 deflazacort 6 mg로 전환할 수 있다.

표 2. 면역억제제의 독성 프로파일 (출처: American Journal of Transplantation 2009; 9(Suppl 3))

Adverse effect	Steroids	CsA	Tac	mTORi	MMF	AZA
New-onset DM(당뇨병 발생)	↑	↑	↑↑	↑		
Dyslipidemia(이상지질혈증)	↑	↑		↑↑		
Hypertension(고혈압)	↑↑	↑↑	↑			
Osteopenia(골연화증)	↑↑	↑	(↑)			
Anemia(빈혈) 및 leucopenia(백혈구감소증)				↑	↑	↑
Delayed wound healing(상처 치유 지연)				↑		
Diarrhea(설사), nausea/vomiting(오심/구토)			↑		↑↑	
Proteinuria(단백뇨)				↑↑		
Decreased GFR (GFR 감소)		↑	↑			

DM, diabetes mellitus; CsA, cyclosporine A; Tac, tacrolimus; mTORi, mTOR inhibitor; MMF, Mycophenolate mofetil; AZA, Azathioprine

3) Antimetabolite: Mycophenolate (MPA), Azathioprine (AZA)

Azathioprine은 purine antimetabolite로 오랜 기간 면역억제제로 사용되었으나, 현재는 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) 억제를 통해 T-cell과 B-cell에 더 특이적으로 작용하는 mycophenolate를 주로 사용한다. Mycophenolate는 염에 따라 mycophenolate mofetil (MMF)과 mycophenolate sodium (MMS 또는 MPS)이 있다. 염에 따라 역가가 달라지므로 mycophenolate mofetil 250 mg는 mycophenolate sodium 180 mg으로 전환한다.

약물	Mycophenolate mofetil/sodium 250 mg, 500 mg capsule 1 g/5 mL oral solution	Azathioprine 25 mg, 50 mg tablet
용량/용법*	mofetil 기준 0.5~1.5 g q12h	초기 3~5 mg/kg/day, 유지 0.5~2 mg/kg/day
복약 시간	Calcineurin inhibitor와 함께 복용	1일 1~2회 복용
대사	위, 소장, 간 등에서 esterase에 의해 MPA로 대사	간에서 xanthine oxidase에 의해 6-MP로 대사
반감기	mofetil: 16~18시간, sodium: 8~16시간	~2시간

* 적정 용량 및 목표 혈중 농도는 이식 장기의 종류, 이식 시기 및 환자 상태에 따라 달라질 수 있음

Calcineurin inhibitor와 함께 투약하며, 경우에 따라 혈중 농도를 확인하여 용량을 결정할 수 있지만

일반적으로 mycophenolate mofetil 기준 0.5~1.5 g q12h의 고정 용량을 사용한다. 캡슐 복용이 어렵다면 1 g/5 mL oral solution으로 투약할 수 있으나, 이 경우 최기형성이 있어 현탁액 조제 시 주의가 필요하다. 또한, 조제 후에는 2개월간 사용이 가능하므로 일수가 중복해서 처방되지 않았는지 확인하고, 한 번에 여러 병을 조제하지 않는다.

주된 부작용은 감염, 설사, 복통, 골수억제와 관련한 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증 등이 있으며, 부작용 발생 시 감량 또는 중단을 고려할 수 있다.

4) Mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi): Everolimus (EVL), Sirolimus (SRL)

Everolimus와 sirolimus는 FKBP12와 복합체를 형성하여 mTORC1에 결합하고, 세포주기 중 G1기-S기를 방해하여 cytokine의 반응을 억제하고 T-cell의 증식을 감소시킨다. 항암효과가 알려져 있어 암 발생 위험이 높거나, 이식 후 암 발생 환자에서 선호된다. 또한, calcineurin inhibitor로 인한 신독성과 관련하여 환자의 상태에 따라 calcineurin inhibitor를 감량 혹은 대체하기 위해 사용한다.

고정 용량 0.75 mg q12h로 시작하는 everolimus와 달리 sirolimus는 부하용량 투약 후 유지용량으로 전환하며, 두 약물 모두 calcineurin inhibitor와 마찬가지로 혈중 농도를 확인하여 용량을 조정한다.

Everolimus는 calcineurin inhibitor와 함께 12시간 간격으로 1일 2회 복용한다. Sirolimus는 1일 1회 복용하며, cyclosporine과 병용 시에는 4시간의 간격을 두고 복용하며, tacrolimus와는 동시에 복용할 수 있다.

약물	Everolimus 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 1.0 mg tablet c.f.) 2.5 mg, 5 mg, 10 mg tablet은 항암제이며, 면역억제 목적으로 사용하지 않음	Sirolimus 0.5 mg, 1 mg, 2 mg tablet
용량/용법*	0.75 mg 12시간 간격으로 시작	부하 5~6 mg/day, 유지 2 mg/day
혈중 농도*	Tacrolimus 병용, 3~8 ng/mL	장기 종류 및 센터별 상이, 4~15 ng/mL
복약 시간	1일 2회 calcineurin inhibitor와 함께 복용 또는 식사와 일정 간격으로 복용 (공복 복용 또는 식후 복용)	1일 1회 식사와 일정 간격으로 복용 (공복 복용 또는 식후 복용) Cyclosporine 투약 4시간 이후 복용
대사	CYP3A4, P-glycoprotein의 substrate	
반감기	~30시간	성인: 62시간(46~78시간) 소아: 13.7시간

* 적정 용량 및 목표 혈중 농도는 이식 장기의 종류, 이식 시기 및 환자 상태에 따라 달라질 수 있음

특징적인 부작용으로 상처 회복 지연이나 피부 궤양이 발생할 수 있으며, 구내염이 생긴 환자에서는 가글을 통해 구강 위생에 신경 쓰도록 한다. 상처 회복 지연과 관련하여, 이식 수술 직후부터 시작하는 경우는 드물고, 경과 관찰 중 탈장 등의 수술이 필요한 경우에는 다른 면역억제제의 용량을 늘리고 everolimus나 sirolimus는 일정 기간 중단한다. 다른 면역억제제에 비해 이상지질혈증 발생 가능성이 높으며, 단백뇨가 나타날 수 있다. 그 외에 감염, 고혈압, 당뇨 등의 문제를 일으킬 수 있다.

약물/음식 상호작용

Calcineurin inhibitor와 mammalian target of rapamycin inhibitor는 CYP3A4를 통해 대사되며, P-glycoprotein의 기질로 다양한 약물 및 음식과의 상호작용이 발생한다. 이러한 상호작용은 면역억제제의 혈중 농도를 올리거나 낮출 수 있어 안정적인 면역억제제 농도 유지를 어렵게 하며, 면역억제제의 적정량 처방 오류를 야기하게 된다.

CYP3A4의 억제제나 유도제 병용 시 면역억제제의 용량 조절 및 면밀한 관찰이 필요할 수 있다. 지역 약국에서 많이 접할 수 있는 사례로는, macrolide 계열의 항생제 필요 시 clarithromycin보다 상호작용이 적은 azithromycin으로 변경하는 것이 안전하다. CYP3A4 이외에도 P-glycoprotein의 억제제와 유도제에도 영향을 받으며, cyclosporine은 OATP1B1, OATP1B3와도 영향이 있는 등 각각의 면역억제제들은 다양한 기전으로 상호작용이 발생할 수 있다. 그러므로 새로운 약물이 추가될 때 약물 상호작용 여부를 확인하고, 환자에게 면역억제제를 처방받는 병원 진료 시 함께 복용했던 약물에 대해 알리도록 해야 한다. 또한, 환자가 임의로 일반의약품을 구입하거나, 기전이나 상호작용이 명확하지 않은 약물은 복용하지 않도록 한다.

약물뿐만 아니라 CYP3A4와 관계된 음식과의 상호작용도 주의가 필요하다. CYP3A4 억제제로 작용할 수 있는 자몽, 오미자 추출물, 석류는 면역억제제의 농도를 높일 수 있어 섭취하지 않도록 한다.

또한, 신독성을 유발할 수 있는 calcineurin inhibitor를 복용하는 환자에서 가급적 NSAID 등의 신독성 약제 복용을 지양하는 등 부작용 발생과 관련된 상호작용도 고려해야 한다.

약사 Point

- 장기이식은 기존의 치료법으로 회복이 어려운 말기 장기 부전에 대한 치료법으로 점차 시행이 증가되고 있다.
- 거부반응은 이식 후 발생할 수 있는 가장 큰 문제이며, 초급성, 급성, 만성으로 나눌 수 있다.
- 면역억제요법은 부작용은 줄이고 거부반응 예방 효과의 최적화를 위해 이식 초기에는 삼제 또는 사제요법 등의 면역억제제의 병용 투여가 일반적이다.
- 복약순응도 향상은 이식편 생존에 중요한 영향을 주게 되므로, 장기이식 환자에서 약물 사용에 대해 이해하고 적절하게 복약상담을 시행하는 것이 중요하다.

참고문헌

1. 국립장기조직혈액관리원(<http://www.konos.go.kr>)
2. 국가건강정보포털(<http://health.kdca.go.kr>)
3. Am J Kidney Dis. 2010 Aug;56(2):189-218.
4. Am J Transplant. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
5. Liver transplantation. J Hepatol. 2016 Feb;64(2):433-485.
6. World J Hepatol 2015 June 8;7(10):1355-1368.
7. AST Infectious Diseases Guidelines 4th Edition. Clinical transplantation 2019;33(9)
8. Lexicomp drug information
9. 식품의약품안전처 허가사항