



## 폐 이식 후 신부전 발생 환자에서 유지 면역억제제로서 basiliximab의 사용 평가

서예진<sup>1#</sup> · 금민정<sup>1#</sup> · 이경아<sup>1</sup> · 김재송<sup>1</sup> · 손은선<sup>1\*</sup> · 유윤미<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 세브란스병원 약무국, <sup>2</sup>연세대학교 약학대학  
(2020년 4월 22일 접수 · 2020년 7월 31일 수정 · 2020년 8월 3일 승인)

### Medication Utilization Analysis of Basiliximab as a Maintenance Immunosuppressant in Renal Failure Patients Undergoing Lung Transplantation

Yejin Seo<sup>1#</sup>, Min Jung Geum<sup>1#</sup>, Kyung Ah Lee<sup>1</sup>, Jae Song Kim<sup>1</sup>, Eun Sun Son<sup>1\*</sup>, and Yun Mi Yu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Severance Hospital, College of Medicine, Yonsei University, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea  
<sup>2</sup>Department of Pharmacy and Yonsei Institute of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Yonsei University, 85 Songdogwahak-ro, Yeonsu-gu, Incheon 21983, Republic of Korea  
(Received April 22, 2020 · Revised July 31, 2020 · Accepted August 3, 2020)

#### ABSTRACT

**Background:** Basiliximab is used as an alternative to tacrolimus in patients with decreased renal function. However, studies on basiliximab as a maintenance immunosuppressant, particularly in patients with lung transplantation, are limited. Therefore, here, we investigated the efficacy and safety of basiliximab in patients with lung transplantation. **Methods:** Adult patients with acute kidney injury (AKI) who received lung transplantation at a single general hospital between July 1, 2014 and June 30, 2018, were selected and classified in tacrolimus and basiliximab groups. Both groups received a triple-drug regimen (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids). However, tacrolimus was discontinued in the basiliximab group when AKI occurred, and two or more repeat basiliximab doses were administered within 3 months after transplantation. The electronic medical records were analyzed retrospectively. **Results:** Of the 85 patients who met the selection criteria, 61 and 24 were assigned to the tacrolimus and basiliximab groups, respectively. Significant improvement in renal function was observed in the basiliximab group ( $p < 0.001$ ). However, there were no differences in acute and chronic rejection rates in both the groups. No difference was observed in the incidence rate of complications between the groups, except for chronic kidney disease, which showed higher incidence in the basiliximab group (25.0% vs. 4.9%;  $p = 0.013$ ). **Conclusions:** We suggest the use of basiliximab as an immunosuppressant alternative to tacrolimus in patients with acute renal failure after lung transplantation. Basiliximab demonstrated effectiveness as an immunosuppressant and improved renal function. Therefore, basiliximab can be used in patients with decreased renal function.

**KEYWORDS:** Lung transplantation, basiliximab, acute kidney injury, renal failure, tacrolimus

폐 이식은 치료법이 없는 말기 폐 질환 환자에게 적용되는 수술로서,<sup>1,2)</sup> 면역억제제의 개발과 수술 기법의 향상으로 폐 이식의 시행 건수와 이식 후 환자의 생존율이 증가하고 있다. 국제심폐이식학회(International Society for Heart and Lung

Transplant, ISHLT)의 보고에 의하면 폐 이식 시행 건수가 2000년 1,637건에서 2017년 4,452건으로 지속적인 증가 추세이며, 폐 이식을 시행한 성인 환자의 중앙생존기간(median survival time)은 1992년에서 2001년 사이에 4.7년에서 2010년

<sup>#</sup>These authors contributed equally to this work.

\*Correspondence to: Yun Mi Yu, College of Pharmacy, Yonsei University, 85 Songdogwahak-ro Yeonsu-gu, Incheon 21983, Republic of Korea  
Tel:+82-32-749-4505, Fax:+82-32-749-4105  
E-mail: [yunmiyu@yonsei.ac.kr](mailto:yunmiyu@yonsei.ac.kr)

Eun Sun Son, Department of Pharmacy, Severance Hospital, College of Medicine, Yonsei University, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea  
Tel:+82-2-2228-6888, Fax: +82-2-2227-7983  
E-mail: [sespharm@yuhs.ac](mailto:sespharm@yuhs.ac)

에서 2017년 6월까지의 기간 동안에는 6.7년으로 향상되었다.<sup>3)</sup> 이러한 추세에 따라, 이식 후 장기 생존율과 삶의 질에 영향을 줄 수 있는 거부반응과 합병증 관리의 중요성도 커지고 있다. 다른 장기 이식과 마찬가지로, 폐 이식 후 인체 내에서는 이식된 폐를 외부의 물질로 인식하여 공격하는 거부반응이 나타난다. 폐 이식 후 1년 내에 29%의 환자에서 한번 이상의 급성 거부반응이 나타나며, 8.8%에서 만성 거부반응이 발생한다고 보고되었다.<sup>4,5)</sup> 급성 거부반응은 만성 거부반응의 위험인자로 작용하며, 만성 거부반응은 이식의 실패와 사망의 주요 원인이 되므로,<sup>4,5)</sup> 폐 이식 후 거부반응을 예방하는 것이 중요하다.

폐 이식 후 거부반응의 예방을 위해 사용하는 약물요법은 다른 고형 장기이식의 면역억제요법과 같이 초급성 및 급성 거부반응을 예방하는 유도 요법과 약물 관련 독성을 최소화하면서 급성 및 만성 거부반응을 예방하는 유지 요법으로 나누어진다. 그 중 유지 면역억제요법은 ISHLT에서 제시하는 tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF)/mycophenolic acid (MPA), 그리고 prednisone이 가장 많이 사용되고 있다.<sup>5)</sup> 이에 따라 Scheffert JL 및 Knoop C 등의 다수 연구에서도 폐 이식 환자의 면역억제요법으로는 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor, CNI), 항증식제(antiproliferative agent), 그리고 steroids를 병용하는 3제 요법을 주로 권장한다.<sup>1,6-8)</sup> 그 중 tacrolimus는 신장 사구체 세동맥의 혈관수축 작용을 통해 신독성을 유발하고<sup>6)</sup> 폐 이식 후 만성 신부전(chronic kidney disease, CKD)을 야기하는 문제를 가지고 있다.<sup>6,9-13)</sup> ISHLT에 따르면 폐 이식 시행 1년 이내 5.6%, 5년 이내 16.0%의 환자에서 중증 신부전이 발생하며,<sup>3)</sup> 이는 입원기간의 연장과 생존율에도 영향을 미친다.<sup>3,6,13,14)</sup> 따라서, tacrolimus를 사용하는 환자에서 신부전 발생 시 신기능의 회복 뿐만 아니라 생존율 향상을 위해 tacrolimus의 사용을 제한하기도 한다.<sup>13,14)</sup>

Tacrolimus의 사용을 제한하면 거부반응 발생 가능성이 증가할 수 있으므로,<sup>15)</sup> 신부전 발생 시에는 신독성 발생 위험이 낮은 다른 기전의 면역억제제로의 대체가 필요하다. 인터루킨 2 수용체의 단일 클론 항체인 basiliximab이 신장 이식 시 급성 거부반응 예방 목적으로 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)과 국내 식품의약품안전처(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)의 승인을 받아 사용되고 있으나 아직 basiliximab의 적응증에 신장 이외의 다른 장기 이식은 포함되지 않는다. 신장 외의 장기 이식 환자에서 basiliximab의 사용에 대한 연구는 부족한 실정이며<sup>9,16)</sup> 폐 이식 환자에서도 아직까지 환자 사례 보고와 소규모 단일군에서의 연구 결과만 보고 되었다. Högerle 등은, 폐 이식 후 신부전이 발생한 9명의 환자에게 tacrolimus의 대체 약제로서 basiliximab을 사용한 후 신기능이 회복된 사례를 발표하였고<sup>9)</sup> Anselm 등은 심장 이식 6개월 후 신부전이 발생한 1명의 환자에서 tacrolimus

의 사용을 중단하고 18개월 동안 basiliximab 20 mg을 4-8주간격으로 투여한 경우, 거부반응이 발생하지 않았으며, 혈장 크레아티닌(serum creatinine, SCr) 수치가 감소하면서 신기능이 회복된 사례를 보고하였다.<sup>12)</sup> Cantarovich 등의 연구에서는 간이나 신장, 심장 이식 후 급성 신부전(acute kidney injury, AKI)이 발생한 9명의 환자에게 tacrolimus의 대체 약제로 basiliximab을 투여한 경우, 급성 거부반응 없이 신기능이 회복되었다고 발표했다.<sup>15)</sup>

상기 환자 사례 보고와 단일군 연구 결과를 바탕으로, 폐 이식 후 신부전이 발생한 환자에게 tacrolimus의 대체 약제로서 basiliximab의 유효성과 안전성을 비교한 연구가 필요한 상황이다. 따라서 본 연구는 폐 이식 시행 후 신부전이 발생한 환자에서 tacrolimus와 basiliximab의 유효성 및 안전성을 비교하여, tacrolimus 대체 약제로서 basiliximab 사용에 대한 근거를 제공하고자 한다.

## 연구 방법

### 연구 대상

2014년 7월 1일부터 2018년 6월 30일까지 기간 동안 단일 상급종합병원에서 폐 이식 시행 후 tacrolimus, MMF, steroids의 3제 요법을 사용한 성인 환자 중, 이식 후 3개월 이내에 AKI가 발생 환자를 대상으로 하였다. 폐 이식 시행 환자는 국제 통계 분류 10차 개정판(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10, ICD-10)을 기준으로 폐 이식(ICD-10 code Z94.2)에 해당하는 환자로 정의하였다.

폐를 제외한 기타 고형 장기를 추가로 이식받은 이력이 있는 환자(ICD-10 code Z94.0, Z94.1, Z94.3, Z94.4, Z94.5, Z94.6, Z94.7, Z94.8, 그리고 Z94.9), tacrolimus, MMF, steroids, basiliximab 이외의 다른 면역억제제를 투여한 환자, 이식 3개월 경과 후 첫 basiliximab 투여 환자, 그리고 이식 후 1년 동안 의무기록 확인이 불가능한 환자는 대상에서 제외하였다.

### 1) 대상 약물

- ① Tacrolimus: Prograf<sup>®</sup> 캡슐, Advagraf PR<sup>®</sup> 캡슐(한국아스텔라스제약, 대한민국), Tacrobell<sup>®</sup> 캡슐, Tacrobell SR<sup>®</sup> 캡슐(종근당, 대한민국)
- ② MMF: Myrept<sup>®</sup> 캡슐 및 Myrept<sup>®</sup> 정(종근당, 대한민국), Cellcept<sup>®</sup> 캡슐(한국로슈, 대한민국)
- ③ Steroids: Prandin<sup>®</sup> 정(건일제약, 대한민국), Calcort<sup>®</sup> 정(한독, 대한민국), Solondo<sup>®</sup> 정(유한양행, 대한민국)
- ④ Basiliximab: Simulect<sup>®</sup> 주(한국노바티스, 대한민국)

## 2) 연구 설계

본 연구에서는 폐 이식 후 tacrolimus, MMF, steroids의 3제 요법을 사용하다 AKI가 발생한 환자들 중, 기존의 3제 요법을 유지한 환자를 tacrolimus 군으로 하고, tacrolimus 사용을 중단하고 basiliximab을 1회 20 mg, 총 2회 이상 투여한 환자를 basiliximab 군으로 하였다. 대상 환자들의 전자의무기록 (electronic medical record, EMR)을 후향적으로 검토하여 자료를 수집하고, 평가 항목별로 환자군 간의 유의한 차이가 있는지 분석하였다.

## 자료 수집

### 1) 대상 환자의 기본 특성

환자 특성 평가를 위해 폐 이식 당시 연령, 성별, 신장, 체중, 체질량지수(body mass index, BMI) 등의 인구학적 정보와, 이식 종류, 이식 적응증, 기저 질환 여부(고혈압, 당뇨, CKD, 이상 지질혈증, 골다공증, 암)을 조사하였다.<sup>17)</sup> 또한, 폐 기능 검사를 통한 강제 폐활량(forced vital capacity, FVC), 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub>/FVC, 최대 중간 호기류 속도(forced expiratory flow between 25% and 75%, FEF<sub>25-75%</sub>)를 수집하였고, 혈액 요소 질소(blood urea nitrogen, BUN), 혈청 크레아티닌(serum creatinine, SCr), 이식 직후 중환자실(intensive care unit, ICU) 입원기간, 이식 직후 ventilator 사용기간을 수집하였다.

거부반응에 영향을 미칠 수 있는 요인으로 환자의 이식 전 패널 반응성 항체 (panel reactive antibody, PRA) 검사 결과를 조사하였다.<sup>5)</sup> PRA검사는 혈청 내에 조직적합성항원(human leukocyte antigen)에 대한 항체의 존재 비율을 확인하는 검사로서, 양성이고 비율이 높을수록 장기 이식 후 초급성 거부반응의 발생 위험성이 높다.<sup>18)</sup> 또한, 이식 후 1년 동안 tacrolimus의 혈중 약물 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM) 정보를 수집하여, 환자별로 총 TDM 측정 횟수 중 목표 혈중 농도(8~12 ng/mL)를 초과한 횟수의 백분율과 목표 혈중 농도 미만인 횟수의 백분율을 계산하였다.<sup>6,15)</sup>

그리고, 신기능 평가에 영향을 줄 수 있는 신독성 약제(acyclovir, amikacin, furosemide, ganciclovir, gentamicin, hydralazine, ibuprofen, interferon, iodixanol, iohexol, ketorolac, metformin, naproxen, piperacillin/tazobactam, tobramycin, topiramate, valganciclovir, vancomycin)의 사용 정보를 수집하였다.<sup>19,20)</sup>

### 2) 신기능 변화

Tacrolimus 군에서는 AKI 발생일과 14일 후의 SCr 값을 수집하였고,<sup>21)</sup> basiliximab 군에서는 basiliximab 첫 투여일과 14일 후의 SCr 값을 수집하였다. 또한, 이식 시점과 이식 후 3,

6, 12개월 시점의 BUN, SCr 값을 조사하였다.

### 3) 면역억제 효과

이식 후 1년 동안의 급성 및 만성 거부반응 발생 여부를 조사하였다. 또한, 이식 시점과 이식 후 3개월, 6개월, 12개월 시점의 폐 기능 검사(FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25-75%</sub>) 값을 조사하였다.

### 4) 안전성

이식 후 1년 동안 새롭게 발생한 합병증(고혈압, 당뇨, CKD, 이상지질혈증, 골다공증, 암) 발생 여부, 총 재원 일수, 사망 여부, 그리고 사망 원인을 조사하였다.<sup>15)</sup>

## 평가 방법

### 1) 신기능 변화

각 군별 신기능 회복 정도를 SCr의 변화값으로 평가하였다.<sup>12,15)</sup> Tacrolimus 군에서는 AKI 발생 당일과 14일째의 SCr의 변화값, basiliximab 군에서는 basiliximab 첫 투여일과 14일째의 SCr의 변화값으로 신기능 회복 정도를 평가하였다.<sup>21)</sup> AKI는 2012년 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 진단 기준에 따라, 48시간 이내 SCr 0.3 mg/dL 이상 또는 기저 SCr 대비 1.5배 이상 증가한 것으로 정의하였다.<sup>22)</sup> 그리고 SCr의 변화 양상에 따른 각 군별 환자 비율을 조사 후 비교하였다. 장기간의 신기능 변화 평가를 위해 이식 시점과 이식 후 3개월, 6개월, 12개월 시점의 BUN, SCr 측정값의 변화를 비교하였다.<sup>15,23)</sup>

### 2) 면역억제 효과

면역억제제로서의 유효성을 평가하기 위해 두 군간 급성 및 만성 거부반응 발생 여부를 비교하였다. 급성 거부반응은 EMR 기록, 경기관지폐생검(transbronchial lung biopsy, TBLB) 결과, steroid pulse therapy 시행 여부를 통하여 평가하였다. EMR 기록 상 의사의 급성 거부반응 진단 기록이 있는 경우와, TBLB 결과 Grade A2 이상인 경우 급성 거부반응으로 판단하였고,<sup>4,24)</sup> 급성 거부반응의 1차 치료 요법인 steroid pulse therapy로서 고용량(15 mg/kg 또는 0.5~1 g)의 methylprednisolone (Solu-medrol inj<sup>®</sup> (한국화이자, 대한민국))을 투여한 경우도 급성 거부반응으로 판단하였다.<sup>24,25)</sup> 만성 거부반응은 EMR 상 만성 거부반응(ICD-10 code T86.3)으로 진단된 경우와 이식 후 bronchiolitis obliterans syndrome 또는 bronchiolitis obliterans (ICD-10 code J44.8)로 진단된 경우로 하였다.<sup>26,27)</sup> 장기간의 폐 기능 변화 평가를 위해 이식 시점과 이식 후 3개월, 6개월, 12개월 시점의 폐 기능 검사(FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25-75%</sub>) 변화값을 비교하였다.

3) 안전성

이식 후 1년 동안의 합병증 발생 여부, 병원 재원 일수, 사망 여부, 그리고 사망 원인에 대하여 각 군별 환자 비율을 조사 후 비교하였다.

통계분석

연령과 SCr 등 연속형 변수의 경우 Student t-test 또는 Mann-Whitney U test를 사용하여 분석하고, 중위수 및 사분범위나 평균 및 표준편차로 표기하였다. 거부반응 발생 여부와 기저질환 등의 범주형 변수는 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하고, 빈도 및 백분율로 표기하였다. 환자의 기본특성들이 면역억제 효과와 안전성에 미친 영향을 보정하기 위해, 거부반응과 사망을 종속변수로 하여 이변량 분석을 시행한 후  $p < 0.05$ 의 유의성을 보인 인자들을 대상으로 다중 로지스틱 회귀분석(multivariate logistic regression)이나 콕스비례위험모형분석(Cox proportional hazards regression)을 시행하였다. 모든 자료는 Microsoft Office Excel 2010과 IBM SPSS statistics ver. 25.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였고,  $p$  값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

피험자 보호

본 연구는 피험자의 안전보호에 관한 대책 등을 포함한 연구계획을 세브란스병원 기관윤리심의위원회(institutional review board, IRB)로부터 승인(IRB number: 4-2019-0941)을 받았다

연구 결과

연구 대상 환자

연구 기간동안 폐 이식 후 3개월 이내에 AKI가 발생한 환자는 총 110명이었다. 연구에 포함된 환자는 85명으로, 제외된 25명 중에서 14명은 본 연구의 대상 약물 이외의 다른 면역억제제를 병용하였고, 이 중 1명은 다른 면역억제제를 병용하면서 폐가 아닌 다른 장기의 이식을 받은 이력이 있다. 또한, 폐 이식 3개월 이후에 처음 basiliximab을 투여한 환자 9명과 폐 이식 후 1년간 의무기록을 통한 정보 수집이 어려운 환자 2명이 제외되었다. 대상 환자 85명은 AKI 발생 후 사용한 면역억제제를 기준으로 tacrolimus 군( $n=61$ )과 basiliximab 군( $n=24$ )으로 분류되었다(Fig. 1).

대상 환자의 기본 특성

대상 환자의 연령 중위값 및 사분범위는 tacrolimus 군에서 55.0세(40.5-59.0), basiliximab 군 58.0세(50.3-63.8)로 basiliximab 군에서 더 높았다( $p=0.031$ ). 전체 대상 환자 85명의 성별 분포는 남성이 46명으로 54.1%를 차지하였고, 성별 및 신장, 체중, BMI와 같은 신체 계측 값에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 폐 이식의 종류는 양측 폐 이식이 83명으로 97.6%를 차지하였으며, 적응증은 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)이 49명(57.6%)으로 가장 많았고, 다음으로 간질성 폐질환(interstitial lung disease, ILD) 13명(15.3%), 기관지 확장증(bronchiectasis) 7명(8.2%) 순으로 나타났다. 기저 질환은 골다공증이 48명(56.5%)으로 가장 많았

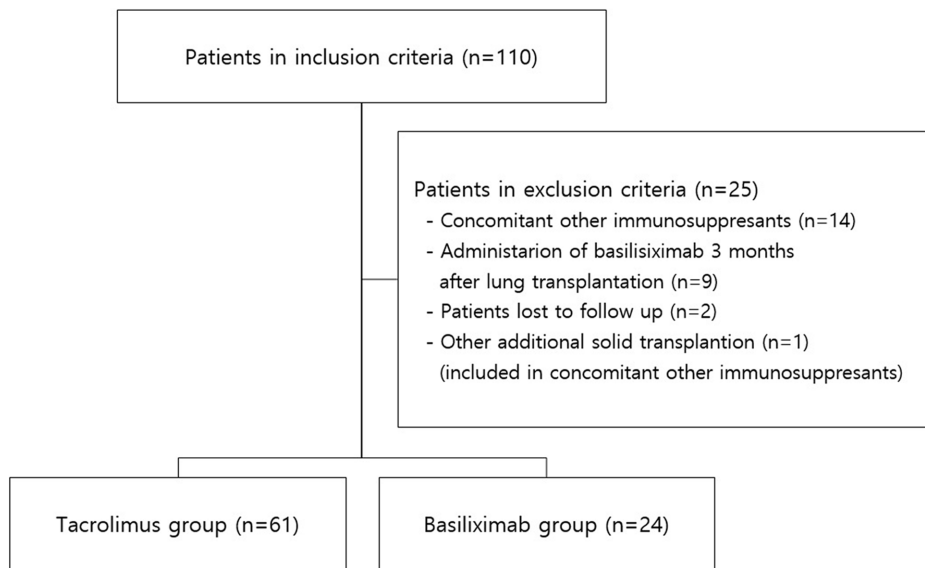


Fig. 1. Flow diagram of patient selection.

**Table 1.** Demographic and baseline characteristics of the study population (n=85)

Characteristics	Tacrolimus group (n=61)	Basiliximab group (n=24)	p value
Age, years, median (IQR)	55.0 (40.5-59.0)	58.0 (50.3-63.8)	0.031*
Male, n (%)	36 (59.0)	10 (41.7)	0.148 <sup>†</sup>
Height, cm, mean ± SD	164.6 ± 7.4	163.7 ± 8.4	0.634 <sup>§</sup>
Weight, kg, median (IQR)	59.0 (51.5-68.5)	54.0 (48.25-70.0)	0.262*
BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean ± SD	21.9 ± 4.0	21.8 ± 4.5	0.929 <sup>§</sup>
Types of LT, n (%)			0.489 <sup>†</sup>
Double	60 (98.4)	23 (95.8)	
Single	1 (1.6)	1 (4.2)	
Indications of LT, n (%)			0.166 <sup>†</sup>
Idiopathic pulmonary fibrosis	36 (59.0)	13 (54.2)	
Interstitial lung disease	9 (14.8)	4 (16.7)	
Bronchiectasis	6 (9.8)	1 (4.2)	
Bronchiolitis obliterans	3 (4.9)	2 (8.3)	
COPD	3 (4.9)	0 (0.0)	
Pulmonary hypertension	1 (1.6)	4 (16.7)	
Others	3 (4.9)	0 (0.0)	
Underlying disease, n (%)			
Osteoporosis	38 (62.3)	10 (41.7)	0.084 <sup>†</sup>
Hypertension	18 (29.5)	9 (37.5)	0.476 <sup>†</sup>
Diabetes mellitus without complication	12 (19.7)	4 (16.7)	1.000 <sup>†</sup>
Dyslipidemia	4 (6.6)	2 (8.3)	1.000 <sup>†</sup>
Cancer	0 (0.0)	1 (1.2)	0.282 <sup>†</sup>
Pulmonary function tests, median (IQR)			
FVC, L	1.4 (1.1-1.9)	1.4 (1.0-1.7)	0.308*
FEV <sub>1</sub> , L	1.1 (0.8-1.5)	1.2 (0.9-1.4)	0.350*
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	87.0 (75.0-92.0)	88.0 (81.0-95.0)	0.199*
FEF <sub>25-75%</sub> , L/sec	2.2 (0.8-3.1)	1.8 (1.2-3.0)	0.408*
Renal function tests, median (IQR)			
BUN, mg/dL	11.9 (9.8-15.6)	15.5 (11.6-21.0)	0.005*
SCr, mg/dL	0.6 (0.4-0.7)	0.5 (0.4-0.7)	0.368*
State immediately after LT, median (IQR)			
ICU hospitalization, days	7 (4-12)	17 (6.25-26.25)	0.001*
Mechanical ventilation, days	5 (3-13)	15.5 (4.2-36)	0.005*
PRA, %, median (IQR)			
Class 1	0.0 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-18.0)	0.076*
Class 2	0.0 (0.0-20.0)	0.0 (0.0-17.0)	0.388*
Tacrolimus TDM, %, median (IQR)			
Proportion of over-therapeutic level (>12 ng/mL)	6.4 (2.8-10.5)	5.0 (2.3-9.9)	0.327*
Proportion of under-therapeutic level (<8 ng/mL)	5.2 (2.1-9.1)	12.5 (3.8-36.3)	0.001*

<sup>§</sup>Student t-test

\*Mann-Whitney U test

<sup>†</sup>Pearson's chi-square test

<sup>‡</sup>Fisher's exact test

BMI; Body mass index, BUN; Blood urea nitrogen, COPD; Chronic obstructive pulmonary disease, FEF<sub>25-75%</sub>; Forced expiratory flow between 25% and 75%, FEV<sub>1</sub>; Forced expiratory volume in one second, FVC; Forced vital capacity, ICU; Intensive care unit, IQR; Interquartile range, LT; Lung transplantation, PRA; panel reactive antibody, SCr; Serum creatinine, SD; Standard deviation, TDM; Therapeutic drug monitoring



**Table 2.** Concomitant use of nephrotoxic drugs

Nephrotoxic drugs, n (%)	Tacrolimus group (n=61)	Basiliximab group (n=24)	p value
Acyclovir	3 (4.9)	0 (0.0)	0.555 <sup>†</sup>
Amikacin	7 (11.5)	12 (50.0)	<0.001 <sup>†</sup>
Liposomal amphotericin B	5 (8.2)	3 (12.5)	0.682 <sup>‡</sup>
Amphotericin B	4 (6.6)	2 (8.3)	1.000 <sup>‡</sup>
Ceftazidime	5 (8.2)	8 (33.3)	0.007 <sup>‡</sup>
Celecoxib	1 (1.6)	0 (0.0)	1.000 <sup>‡</sup>
Colistin	22 (36.1)	17 (70.8)	0.004 <sup>‡</sup>
Furosemide	50 (82.0)	22 (91.7)	0.334 <sup>‡</sup>
Ganciclovir	47 (77.0)	24 (100.0)	0.008 <sup>‡</sup>
Ibuprofen	15 (24.6)	3 (12.5)	0.219 <sup>‡</sup>
Iodixanol	9 (14.8)	5 (20.8)	0.525 <sup>‡</sup>
Iohexol	16 (26.2)	11 (45.8)	0.081 <sup>†</sup>
Ketorolac	1 (1.6)	0 (0.0)	1.000 <sup>‡</sup>
Metformin	18 (29.5)	2 (8.3)	0.038 <sup>‡</sup>
Naproxen	1 (1.6)	0 (0.0)	1.000 <sup>‡</sup>
Piperacillin/tazobactam	14 (23.0)	8 (33.3)	0.325 <sup>†</sup>
Tobramycin	0 (0.0)	1 (4.2)	0.282 <sup>‡</sup>
Topiramate	1 (1.6)	1 (4.2)	0.487 <sup>‡</sup>
Valganciclovir	57 (93.4)	16 (66.7)	0.003 <sup>‡</sup>
Vancomycin	12 (19.7)	14 (58.3)	<0.001 <sup>†</sup>

<sup>†</sup>Pearson's chi-square test

<sup>‡</sup>Fisher's exact test

고, 다음으로 고혈압(27명, 31.8%), 합병증을 동반하지 않은 당뇨(16명, 18.8%) 순으로 많았으며, 합병증을 동반한 당뇨와 CKD는 두 군 모두에서 없었다(Table 1). 폐 이식 및 기저 질환의 종류에서도 두 군간 유의한 차이가 없었다. 모든 폐 기능 검사 수치들과 신기능 검사 중 SCr 수치에서 두 군간 유의한 차이가 없었으나, BUN은 tacrolimus 군에서 11.9 mg/dL (9.8-15.6), basiliximab 군에서 15.5 mg/dL (11.6-21.0)로 basiliximab 군이 유의하게 더 높았다( $p=0.005$ )(Table 1).

이식 직후 ICU 입원기간과 ventilator 사용기간은 basiliximab 군에서 통계적으로 유의하게 더 길었다. 입원기간은 tacrolimus 군에서 7일(4-12), basiliximab 군에서 17일(6.25-26.25)로 나타났다( $p=0.001$ ), 이식 후 ventilator 사용기간은 tacrolimus 군에서 5일(3-13), basiliximab 군에서 15.5일(4.2-36)로 나타났다( $p=0.005$ ). 이식 전 전체 대상환자의 PRA 검사 결과는 PRA class I과 class II에서 두 군간 차이가 없었다. 이식 후 1년 동안의 tacrolimus TDM 측정 횟수 중 12 ng/mL를 초과한 횟수의 백분율은 두 군간 유의한 차이가 없었으나, tacrolimus TDM 측정 횟수 중 8 ng/mL 미만인 횟수의 백분율은 tacrolimus 군이 5.2% (2.1-9.1), basiliximab 군이 12.5% (3.8-36.3)로 basiliximab 군이 더 높았다( $p=0.001$ ).

신독성 약제 복용력의 경우, tacrolimus 군에서는 valganciclovir (57명(93.4%) vs. 16명(66.7%),  $p=0.003$ )와 metformin (18명

(29.5%) vs. 2명(8.3%),  $p=0.038$ )을 사용한 환자가 유의하게 더 많았으며, basiliximab 군에서는 amikacin (7명(11.5%) vs. 12명(50.0%),  $p<0.001$ ), ceftazidime (5명(8.2%) vs. 8명(33.3%),  $p=0.007$ ), colistin (22명(36.7%) vs. 17명(70.8%),  $p=0.004$ ), ganciclovir (47명(77.7%) vs. 24명(100%),  $p=0.008$ ), 그리고 vancomycin (12명(19.7%) vs. 14명(58.3%),  $p<0.001$ )으로 tacrolimus 군보다 유의하게 더 많았다(Table 2). 두 군 모두에서 hydralazine과 interferon을 투여 받은 환자는 없었다.

### 신기능 변화

신기능 호전 양상을 관찰한 결과, AKI 발생 또는 basiliximab 투여일로부터 이후 14일째까지의 SCr 감소 값은 basiliximab 군에서  $-0.39$  mg/dL ( $-0.93$ - $-0.02$ )로, tacrolimus 군의  $-0.02$  mg/dL ( $-0.13$ - $0.09$ ) 보다 유의하게 더 큰 폭으로 나타났다( $p<0.001$ ). AKI 발생 이후 신대체 요법은 통계적으로 유의하게 basiliximab 군에서 많이 시행되었다( $p<0.001$ )(Table 3).

각 군별 AKI 발생 또는 basiliximab 투여일로부터 이후 14일째까지의 SCr 변화한 환자의 비율을 분석한 결과, SCr이 감소한 환자는 basiliximab 군(16명, 66.7%)이 tacrolimus 군(32명, 52.5%) 보다 높았으나 통계적으로 유의하지 않았고( $p=0.234$ ), SCr이 증가한 환자는 tacrolimus 군(28명, 45.9%)이 basiliximab 군(4명, 16.7%) 보다 유의하게 높았다( $p=0.012$ ) (Fig. 2). 폐 이식

**Table 3.** Comparison of changes in renal function and renal replacement therapy between two groups

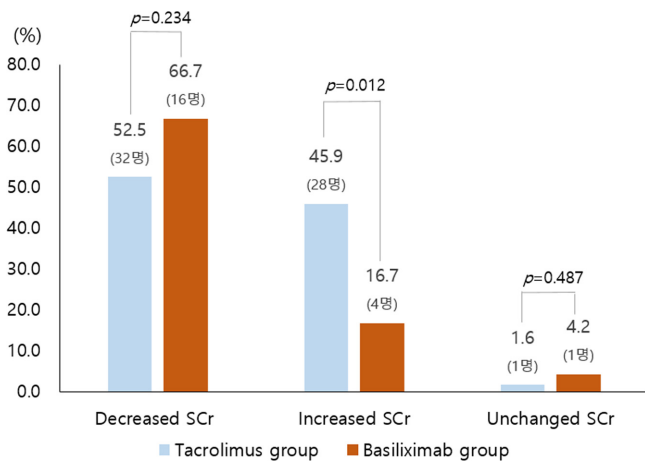
Classifications	Tacrolimus group (n=61)	Basiliximab group (n=24)	p value
SCr after AKI, mg/dL, median (IQR)			
SCr day 0 <sup>‡</sup>	0.58 (0.45-0.81)	1.36 (0.97-1.94)	<0.001*
SCr day 14 <sup>‡</sup>	0.55 (0.46-0.70)	0.73 (0.50-1.36)	0.008*
ΔSCr	-0.02 (-0.13-0.09)	-0.39 (-0.93-0.02)	<0.001*
RRT after AKI, n (%)			
CRRT	5 (8.2)	19 (79.2)	<0.001 <sup>†</sup>
HD	3 (4.9)	7 (29.2)	
HD	0 (0)	1 (4.2)	
CRRT and HD	2 (3.3)	11 (45.8)	
Renal function tests after LT, median (IQR)			
BUN, mg/dl			
Δ3 months	9.10 (3.59-15.58)	12.10 (1.07-25.32)	0.179*
Δ6 months	8.90 (4.80-14.77)	11.25 (5.03-19.65)	0.134*
Δ12 months	8.30 (3.26-12.53)	9.20 (4.41-15.62)	0.353*
SCr, mg/dl			
Δ3 months	0.17 (0.03-0.29)	0.19 (-0.09-1.05)	0.224*
Δ6 months	0.21 (0.01-0.32)	0.15 (-0.03-0.66)	0.490*
Δ12 months	0.28 (0.13-0.45)	0.29 (-0.03-0.94)	0.376*

\*Mann-Whitney U test

<sup>†</sup>Fisher's exact test

<sup>‡</sup>SCr day 0 and SCr day 14 included serum creatinine levels on day 0 and day 14 after AKI development, respectively.

AKI; Acute kidney injury, BUN; Blood urea nitrogen, CRRT; Continuous renal replacement therapy, HD; hemodialysis, IQR; Interquartile range, LT; Lung transplantation, RRT; Renal replacement therapy, SCr; Serum creatinine



**Fig. 2.** Changes in serum creatinine (SCr) after acute kidney injury.

시점부터 이식 후 3, 6, 그리고 12개월째까지의 장기간의 BUN 및 SCr의 변화는 두 군간의 유의한 차이가 없었다(Table 3).

### 면역억제 효과

거부반응 발생율을 분석한 결과, 두 군간의 유의한 차이가 없었다. 급성 거부반응은 tacrolimus 군 3명(4.9%)과 basiliximab 군 1명(4.2%)이었고( $p=1.000$ ), 만성 거부반응은 tacrolimus 군 5명(8.2%)과 basiliximab 군 2명(8.3%)이었다( $p=1.000$ ). 또한,

폐 이식 시점부터 이식 후 3, 6, 그리고 12개월째까지 장기간의 폐 기능 변화를 분석한 결과, FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC에서 두 군간 유의한 차이는 나타나지 않았고, 이식 시점부터 12개월까지 FEF<sub>25-75%</sub>의 변화값만 두 군간 차이가 있었다( $p=0.038$ ) (Table 4). 만성 거부반응 발생에 대한 이변량 분석결과 liposomal amphotericin B의 사용만이 유의한 차이를 보였다( $p=0.016$ ).

### 안전성

폐 이식 후 새롭게 발생한 합병증의 경우, 전체 대상 환자에서 고혈압이 37명(43.5%)으로 가장 많았고, 다음 순으로 당뇨가 26명(30.6%)으로 많았다. 그러나, CKD 발생 환자는 basiliximab 군에서 6명(25.0%)으로 tacrolimus 군의 3명(4.9%)보다 높아 통계적으로 유의한 차이를 보였으며( $p=0.013$ ), 그 외 합병증은 두 군간 유의한 차이가 없었다(Table 5).

이식 후 1년 동안의 총 재원 일수는 basiliximab 군이 122.5 (88.25-228.5)일로, tacrolimus 군의 54 (35.5-82.0)일 보다 길었으며( $p<0.001$ ), 이식 후 1년 이내 사망률도 basiliximab 군 (16명, 66.7%)이 tacrolimus 군(7명, 11.5%) 보다 높았다( $p<0.001$ ). 사망 원인 중에서는 두 군 모두에서 패혈증이 가장 높은 비율을 차지하였으며, tacrolimus 군에서 3명(42.9%)이었고 basiliximab 군에서는 14명(87.5%)이었다(Table 5). 사망 발생에 대한 이변량 분석에서 유의성을 보인 변수들(basiliximab,

**Table 4.** Comparison of immunosuppressive effects and changes in pulmonary function between two groups

Classifications	Tacrolimus group (n=61)	Basiliximab group (n=24)	P value
Rejection, n (%)			
Acute rejection	3 (4.9)	1 (4.2)	1.000 <sup>‡</sup>
Chronic rejection	5 (8.2)	2 (8.3)	1.000 <sup>‡</sup>
Pulmonary function tests after LT, median (IQR)			
FVC, L			
Δ3M	0.65 (0.28-1.22)	0.54 (-0.05-0.65)	0.135*
Δ6M	0.82 (0.30-1.36)	0.36 (-1.23-0.72)	0.080*
Δ12M	0.96 (0.51-1.50)	0.73 (-0.46-1.19)	0.177*
FEV <sub>1</sub> , L			
Δ3M	0.63 (0.37-0.96)	0.18 (-0.02-0.73)	0.098*
Δ6M	0.66 (0.27-1.00)	0.44 (-0.15-0.78)	0.100*
Δ12M	0.83 (0.49-1.11)	0.79 (-0.36-1.26)	0.373*
FEV <sub>1</sub> /FVC, %			
Δ3M	1.00 (-7.50-18.00)	3.00 (-13.50-11.00)	0.496*
Δ6M	1.00 (-12.00-16.00)	5.50 (-3.25-9.75)	0.262*
Δ12M	-2.00 (-12.00-9.25)	6.50 (5.25-10.00)	0.094*
FEF <sub>25-75%</sub> , L/sec			
Δ3M	0.84 (-0.72-2.89)	1.25 (-1.48-2.10)	0.403*
Δ6M	0.62 (-0.75-1.92)	1.56 (-2.51-2.68)	0.323*
Δ12M	0.43 (-0.92-1.86)	1.68 (1.25-3.86)	0.038*

\*Mann-Whitney U test

<sup>‡</sup>Fisher's exact testFEF<sub>25-75%</sub>; Forced expiratory flow between 25% and 75%, FEV<sub>1</sub>; Forced expiratory volume in one second, FVC; Forced vital capacity, IQR; Interquartile range, LT; Lung transplantation**Table 5.** Safety features after lung transplantation

Classifications	Tacrolimus group (n=61)	Basiliximab group (n=24)	P value
Complications after LT, n(%)			
Hypertension	27 (44.3)	10 (41.7)	0.828 <sup>†</sup>
Diabetes mellitus	17 (27.9)	9 (37.5)	0.386 <sup>†</sup>
Chronic kidney disease	3 (4.9)	6 (25.0)	0.013 <sup>‡</sup>
Dyslipidemia	12 (19.7)	3 (12.5)	0.540 <sup>†</sup>
Osteoporosis	12 (19.7)	6 (25.0)	0.588 <sup>†</sup>
Cancer	4 (6.6)	0 (0)	0.573 <sup>‡</sup>
Total hospitalization, days, median (IQR)	54 (35.5-82.0)	122.5 (88.25-228.5)	<0.001*
Mortality, n (%)	7 (11.5)	16 (66.7)	<0.001 <sup>†</sup>
Cause of death, n (%) <sup>‡</sup>			
Sepsis	3 (42.9)	14 (87.5)	
Heart failure, ventricular fibrillation	2 (28.6)	0 (0.0)	
Multi organ failure	2 (28.6)	0 (0.0)	
Ischemic brain injury	0 (0.0)	1 (6.3)	
Cancer	0 (0.0)	1 (6.3)	

\*Mann-Whitney U test

<sup>†</sup>Pearson's chi-square test<sup>‡</sup>Fisher's exact test<sup>‡</sup>Ratio of subtotals of mortality by each group  
IQR; Interquartile range, LT; Lung transplantation



amphotericin B, ceftazidime, colistin, ganciclovir, topiramate, valganciclovir 사용 여부, 연령, ICU 입원기간, ventilator 사용 기간)에 대해 콕스비례위험모형분석을 시행한 결과, basiliximab (OR: 6.524, 95% CI: [2.463-17.278],  $p < 0.001$ ), amphotericin B (OR: 5.775, 95% CI: [1.698-19.642],  $p = 0.005$ ), 그리고 colistin (OR: 3.622, 95% CI: [1.168-11.230],  $p = 0.026$ )의 사용이 유의한 값을 보였다.

## 고 찰

본 연구는 폐 이식 후 tacrolimus, MMF, steroids의 3제 요법을 사용하던 중 AKI가 발생한 환자들을 대상으로, tacrolimus를 유지한 군과 tacrolimus 중단 후 basiliximab으로 대체 투여한 군간의 유효성과 안전성을 비교한 국내 첫 연구이다. 본 연구를 진행한 단일 상급종합병원에서는 폐 이식 환자 중 AKI가 발생하여 tacrolimus를 사용하기 어려운 경우 그 대체 약제로 basiliximab을 사용하며, basiliximab을 투여한지 약 2주 후 AKI가 회복되는 양상에 따라 tacrolimus 투여를 재개하고 있다. 이러한 약물 사용의 근거는 basiliximab이 신기능 감소에도 용량 조절 없이 사용 가능한 면역억제제로, 기존 약제보다 더 안전하게 면역억제 효과를 낼 수 있다는 점이다.<sup>16)</sup> 영국 British Columbia 이식학회(BC Transplant)의 지침에서도 폐 이식 환자의 거부반응 예방을 위해 basiliximab을 사용할 수 있는 것으로 되어 있고,<sup>28)</sup> 국내에서도 폐 이식 환자에서 1회 20 mg의 basiliximab을 총 2회까지 투여하는 것은 요양 급여가 인정된다.<sup>29)</sup> 본 연구의 basiliximab 군 24명 중에서도 20 mg을 4일 간격으로 총 2회 투여한 환자가 14명으로 가장 많았으며, 그 외에는 basiliximab을 3~8회 투여했다. 그리고, basiliximab 군에서 사망한 사례를 제외하고는 모두 tacrolimus로 전환되어 면역억제요법을 지속하였다. 폐 이식 환자에서 신기능 향상을 위해 basiliximab을 사용하는 방법 외에도 tacrolimus를 감량하거나 중단하면서 mammalian target of rapamycin (mTOR) 억제제인 everolimus 또는 sirolimus를 병용하거나 대체하는 방법도 고려할 수 있지만, mTOR 억제제는 상처 치유력을 감소시켜 장기 이식 초기에 사용하기에는 한계가 있으므로,<sup>6,30)</sup> basiliximab이 상처 치유를 지연시키지 않는 점에서 mTOR 억제제에 비하여 유리할 수 있다.

고형 장기 이식 환자에서 AKI를 유발할 수 있는 요인으로는, 간, 심장, 폐 기능 부전과 같은 이식 전 환자의 기저 상태, 수술 중 혈액학적 불안정성, 신독성 약물 사용 또는 이식 후 칼시뉴린 억제제 사용 등이 알려져 있다.<sup>31)</sup> 본 연구에서 확인된 신독성 위험 요인에는 이식 전 폐 기능 부전, 이식 후 tacrolimus 및 신독성 약물 투여력이 있었다. 대상 환자 모두가 IPF, ILD 등 유효한 치료법이 없는 비가역적 말기 폐질환 환자였고, 폐 이식 후 칼시뉴린 억제제인 tacrolimus를 복용하였다. FEV<sub>1</sub>/

FVC 감소와 같은 폐 기능 부전은 CKD 발생 위험을 높이는 것으로 알려져 있으며,<sup>32)</sup> tacrolimus의 신독성 발생 빈도는 명확하게 알려져 있지 않으나 약 17~44%에서 나타나는 것으로 보고되어 있다.<sup>33)</sup> 또한, 이식 후 감염 예방이나 치료를 위해 valganciclovir나 ganciclovir와 같은 신독성 약물의 투여도 불가피하다. 따라서, 이러한 질병 상태와 신독성 약물 사용으로 인해서 AKI 발생 위험이 증가했을 가능성을 배제할 수 없다. 이에, 폐 이식 환자에게 사용되는 다양한 약물에 대한 적절성 검토를 통해 신독성 유발 약물에 대한 중재를 시행하고, 환자의 상태에 적합한 대체제를 추천하는 등의 전문성 있는 약사의 역할이 필요하다고 사료된다.

폐 이식 후 AKI 발생 당시 SCr 값과 AKI 발생 이후 신대체 요법 시행 비율은 basiliximab 군이 더 높았으므로, AKI 중증도는 basiliximab 군에서 더 높았던 것으로 사료된다. 그러나 SCr의 변화폭으로 신기능 회복 양상을 비교하였을 때, basiliximab 군에서 SCr 감소폭이 유의하게 더 컸다( $p < 0.001$ )(Table 3). SCr 값의 변화 양상을 살펴보았을 때, 두 군 모두 SCr 값에 변화가 있었으나, basiliximab 군에서 SCr 감소 환자 비율이 더 높은 경향성을 보였고 SCr 증가 환자 비율은 유의하게 더 낮아, 신기능 유효성 측면에서 tacrolimus 군보다 basiliximab 군이 더 효과적일 가능성이 있다(Fig. 2). 또한, SCr 값의 변화를 알 수 없었던 3명은 모두 basiliximab 군 환자였고 개별 환자를 살펴보면 basiliximab 투여 직후 사망한 환자 1명, 신대체 요법을 시행한 환자 2명이었다. 신대체 요법을 시행한 환자 2명 중 1명은 basiliximab 투여 당시 시행하던 신대체 요법을 14일째 종료하였으므로 신기능이 호전되었다고 추정할 수 있다. 이를 종합해보면, 본 연구에서 basiliximab을 투여한 24명의 환자 중 17명(70.8%)에서 신기능이 호전되었다고 볼 수 있다. Högerle 등의 연구에 따르면 폐 이식 후 신부전이 14일 이상 지속된 9명의 환자에서 tacrolimus 중단 또는 감량 후 basiliximab을 사용하여 6명(67%)의 환자에게서 신기능 회복이 보고된 바 있다.<sup>9)</sup> 이는 본 연구와 유사한 결과로, 폐 이식 후 신부전 발생 환자에서 tacrolimus 대체 약제로서 basiliximab의 사용 가능성을 지지해준다.

Tacrolimus의 대체 약제로서 basiliximab을 사용한 선행 연구들과 유사하게,<sup>9,12,15)</sup> 본 연구에서는 이식 후 1년간의 급성 거부반응과 만성 거부반응 발생률은 두 군 모두에서 통계적으로 유의한 차이가 없었기 때문에 면역억제제로서의 basiliximab의 유효성을 입증할 수 있었다. 게다가, 두 군간 TDM을 통해 조사한 tacrolimus의 목표 혈중 농도 범위(8~12 ng/mL) 미만인 비율이 basiliximab 군에서 더 높게 나타났음에도 불구하고 두 군간 거부반응 발생률의 차이가 없었던 점이 basiliximab의 면역억제 효과를 더욱 뒷받침해 준다. 만성 거부반응의 발생에 대해 liposomal amphotericin B의 사용이 유의한 차이를 보였는데, liposomal amphotericin B를 투여한 환자들은 대부

분 *Aspergillus* 폐렴을 치료하기 위해 투여되어, 만성 거부반응 발생에 실제적인 영향을 준 인자는 *Aspergillus* 폐렴일 것으로 사료되며, 이는 Sole 등의 연구에서도 밝혀진 바 있다.<sup>34)</sup>

이식 후 발생한 합병증은 CKD 외에는 유의한 차이가 없어, basiliximab 사용의 안전성을 추가적으로 설명해줄 수 있다. 그러나, 이식 후 CKD 발생률이 basiliximab 군에서 더 높았다는 점은( $p=0.013$ ), basiliximab 군에서 AKI 발생 시 신기능의 회복 폭이 더 좋았던 결과와 상반되는 결과이다. 이는, basiliximab의 사용이 가역적인 신장 기능의 회복에는 유효하지만, 만성적으로 진행된 신부전의 기능 회복에는 유효하지 않은 결과를 나타냈다고 추정할 수 있다. Cantarovich 등도 본 연구의 결과와 동일하게 basiliximab의 사용이 급성으로 발생한 신부전의 신기능 향상에는 유효하지만, CKD 등 장기적인 칼시뉴린 억제제의 사용으로 인한 신부전의 유효성에는 한계가 있음을 발표한 바 있다.<sup>15)</sup>

다만, 본 연구에서 CKD의 위험요인이 basiliximab 군에서 상대적으로 더 많았다는 점을 고려해야 한다. CKD의 위험요인으로 알려진 AKI에 대해서는, AKI 발생 및 basiliximab 투여 시작 시점에서 basiliximab 군의 SCr 값이 더 높았으므로( $p<0.001$ ), 상대적으로 tacrolimus 군보다 basiliximab 군에는 신기능이 더 좋지 않은 환자가 포함되었기에 CKD 발생률에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 또한, 이식 직후 ICU 입원기간과 ventilator의 사용은 AKI 발생에 영향을 주며, AKI는 CKD의 위험 요인으로 알려져 있는데,<sup>13)</sup> 본 연구의 basiliximab 군에서 ICU 입원기간과 ventilator의 사용 기간이 더 길었던 점도 CKD의 발생률에 영향을 줄 수도 있다. Basiliximab 군에서 유의하게 높았던 연령 또한 CKD의 위험요인 중 하나이며,<sup>35)</sup> 1년간의 관찰 기간 동안 신독성 약제가 basiliximab 군에서 더 많이 사용된 것도 간과할 수 없다. 따라서, AKI 발생 당시의 SCr, 이식 직후 ICU 입원기간, ventilator 사용기간, 연령, 신독성 약제의 사용과 같은 요인들이 basiliximab 군에서 많았던 점을 고려할 때, basiliximab가 tacrolimus에 비해 CKD 발생 위험이 더 높다고 결론 지을 수 없으며,<sup>13)</sup> 두 군간 CKD 위험요인이 동등하게 이루어진 대규모의 환자에서의 연구를 통한 추가적인 검증이 필요한 것으로 사료된다.

총 재원 일수, 사망률은 tacrolimus 군이 basiliximab 군에 비해 더 안전한 결과를 보여주었다. 콕스비례위험모형분석 시행 결과, basiliximab 이외에도 amphotericin B와 colistin의 사용이 사망 발생에 영향을 줄 수 있었던 것으로 나타났는데, amphotericin B는 모두 진균성 폐렴, colistin은 주로 다재내성 *Acinetobacter baumannii* 또는 *Klebsiella pneumoniae*에 의한 감염을 치료하기 위해 투여한 사례였으므로, 이러한 감염 자체가 사망률에 영향을 미쳤을 수 있다. 이식 직후 ICU 입원기간과 ventilator 사용기간은 이식 환자의 총 재원 일수와 사망

률에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.<sup>13)</sup> 두 군에서 관찰된 이식 직후 ICU 입원기간과( $p=0.001$ ), ventilator 사용기간은( $p=0.005$ ) tacrolimus 군에서 더 짧았기 때문에 tacrolimus 군이 환자의 기저 상태가 더 좋았다고 판단되며, 이는 총 재원 일수와 사망률에 영향을 줄 수 있으므로 기저 요인의 차이에 의한 영향을 배제할 수 없다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 단일 기관의 환자를 대상으로 한 연구로서 두 군간의 크기 차이와 기저 상태의 차이가 연구 결과에 미친 영향을 배제할 수 없고, 소규모 환자를 대상으로 하였기에 폐 이식 후 모든 신부전 환자에게 일반화할 수 없다는 한계점을 갖는다. 그리고 본 연구는 EMR 검토를 통해 후향적으로 수행한 연구로서 자료 수집에 어려움이 있었다. 그 예로 노 배설량에 대한 자료 수집이 불가능하여 AKI 진단을 SCr 값에 의존하였고, 이로써 SCr 값은 정상이지만 노 배설이 되지 않는 AKI 환자는 본 연구에서 제외되었다. 또한, 본 연구는 후향적 연구이므로 EMR 상 감염의 진단이나 항생제의 사용 목적이 구체적으로 명시되어 있지 않아 모든 환자의 감염 여부를 구체적으로 확인할 수 없었는데, 감염도 폐 이식 후 1년 이내 사망의 주요 요인으로 알려져 있으므로<sup>5,36)</sup> 두 군의 사망률에 미친 영향도 배제할 수 없다. 폐 이식 후 투여된 steroid는 methylprednisolone, prednisolone, deflazacort 등 여러 종류였으며, 한 환자에서도 steroids의 성분이나 용량이 변경되는 사례가 많아, 두 군간 steroids 투여량에 대한 정확한 비교는 이루어지지 못했다. 하지만 본 연구에서는 사망과 같은 치명적인 사건이 발생하기 전까지 모든 환자에서 폐 이식 후부터 steroids를 지속 투여하였으므로, steroids 사용 일수에 대한 두 군간 큰 차이는 없었다. 추가적으로, 본 연구에서는 basiliximab의 투여 횟수 및 사용기간에 따른 영향은 고려할 수 없었다는 한계점도 있다. 따라서, 앞으로 대규모 환자를 대상으로 본 연구의 한계점을 보완한 전향적 연구가 필요할 것이다.

## 결 론

폐 이식 후 AKI가 발생한 환자에서 basiliximab 군에서 tacrolimus 군 보다 SCr 값이 유의하게 감소함으로써 신기능이 향상되었고, 거부반응, 합병증을 포함한 다른 유효성과 안전성에는 차이가 없었다. 따라서, 신기능이 저하된 폐 이식 환자에서 tacrolimus의 대체 면역억제제로서 basiliximab의 사용을 고려할 수 있다. 그러나, 본 연구가 단일기관의 소규모 환자를 대상으로 한 후향적 연구임을 고려할 때, 추후 장기적인 효과와 안전성을 예측하기 위해 이 연구를 보완한 대규모 전향적 연구가 필요하다.

## 이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 어떠한 이해상충도 없다.

## 참고문헌

- Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis* 2014;6(8):1039.
- Paik HC, Hwang JJ, Kim DH, Joung EK, Kim HK, Lee DY. The 10 Years Experience of Lung Transplantation. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;39(11):822-7.
- The International Society for Heart and Lung Transplantation. International Thoracic Organ Transplant (ITX) Registry Data Slides. Available from <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>. Accessed October 26, 2019.
- Roden AC, Aisner DL, Allen TC, *et al.* Diagnosis of acute cellular rejection and antibody-mediated rejection on lung transplant biopsies: a perspective from members of the pulmonary pathology society. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(3):437-44.
- Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, *et al.* The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; focus theme: multiorgan transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018;37(10):1169-83.
- Ivulich S, Dooley M, Kirkpatrick C, Snell G. Clinical challenges of tacrolimus for maintenance immunosuppression post-lung transplantation. *Transplant Proc* 2017;49(9):2153-60.
- Knoop C, Haverich A, Fischer S. Immunosuppressive therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J* 2004;23(1):159-71.
- McDermott JK, Girgis RE. Individualizing immunosuppression in lung transplantation. *Glob Cardiol Sci Pract* 2018;2018(1):5.
- Högerle BA, Kohli N, Habibi-Parker K, *et al.* Challenging immunosuppression treatment in lung transplant recipients with kidney failure. *Transpl Immunol* 2016;35:18-22.
- Trunečka P, Klempnauer J, Bechstein WO, *et al.* Renal function in de novo liver transplant recipients receiving different prolonged-release tacrolimus regimens-The DIAMOND study. *Am J Transplant* 2015;15(7):1843-54.
- Sikma M, van Maarseveen EM, van de Graaf EA, *et al.* Pharmacokinetics and toxicity of tacrolimus early after heart and lung transplantation. *Am J Transplant* 2015;15(9):2301-13.
- Anselm A, Cantarovich M, Davies R, *et al.* Prolonged basiliximab use as an alternative to calcineurin inhibition to allow renal recovery late after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(9):1043-5.
- Puttarajappa CM, Bernardo JF, Kellum JA. Renal complications following lung transplantation and heart transplantation. *Crit Care Clin* 2019;35(1):61-73.
- Ziolkowski J, Paczek L, Senatorski G *et al.* Renal function after liver transplantation: calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2003;35(6):2307-9.
- Cantarovich M, Metrakos P, Giannetti N, Cecere R, Barkun J, Tchervenkov J. Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows for calcineurin inhibitor “holiday” in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction I. *Transplantation* 2002;73(7):1169-72.
- Chapman TM, Keating GM. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *Drugs* 2003;63(24):2803-35.
- Adegunsoye A, Streck ME, Garrity E, Guzy R, Bag R. Comprehensive care of the lung transplant patient. *Chest* 2017; 152(1):150-64.
- Park JE, Kim CY, Park MS, *et al.* Prevalence of pre-transplant anti-HLA antibodies and their impact on outcomes in lung transplant recipients. *BMC Pulm Med* 2018;18(1):45.
- Goldstein SL. Medication-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2016;22(6):542-5.
- Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(1):136-48.
- Liangos O. Duration of acute kidney injury. Available from [https://www.uptodate.com/contents/kidney-and-patient-outcomes-after-acute-kidney-injury-in-adults?search=kidney%20and%20patient%20outcomes%20after%20acute%20kidney%20injury%20in%20adults&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/kidney-and-patient-outcomes-after-acute-kidney-injury-in-adults?search=kidney%20and%20patient%20outcomes%20after%20acute%20kidney%20injury%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed January 31, 2020.
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179-84.
- Verna EC, Farrand ED, Elnaggar AS, *et al.* Basiliximab induction and delayed calcineurin inhibitor initiation in liver transplant recipients with renal insufficiency. *Transplantation* 2011;91(11):1254-60.
- Pilewski J. lung transplantation acute rejection. Available from [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-treatment-of-acute-lung-transplant-rejection?search=lung%20transplantation%20acute%20rejection&source=search\\_result&selectedTitle=1~34&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H9](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-treatment-of-acute-lung-transplant-rejection?search=lung%20transplantation%20acute%20rejection&source=search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=default&display_rank=1#H9). Accessed October 25, 2019.
- Kim DH, Paik HC, Lee DY. Analysis of complications of lung and heart-lung transplantations. *J Korean Soc Transplant* 2003;17(1):83-7.
- Pilewski J. Chronic lung transplant rejection: Bronchiolitis obliterans. Available from [https://www.uptodate.com/contents/chronic-lung-transplant-rejection-bronchiolitis-obliterans?search=bos&source=search\\_result&selectedTitle=1~21&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H13](https://www.uptodate.com/contents/chronic-lung-transplant-rejection-bronchiolitis-obliterans?search=bos&source=search_result&selectedTitle=1~21&usage_type=default&display_rank=1#H13). Accessed October 26, 2019.
- Haam SJ, Paik H-C, Lee D-Y, Lim B, Kim K-W, Yu W. A case report on redo lung transplantation for treating chronic pulmonary graft rejection. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;43(6):734-8.
- BC transplant. Clinical guidelines for transplant medications. Available from <http://www.transplant.bc.ca/Documents/Health%20Professionals/Clinical%20guidelines/Clinical%20Guidelines%20for%20TRANSPLANT%20MEDICATIONS.pdf>. Accessed July 25, 2020.
- Health Insurance Review & Assessment Service. Reimbursement Principles of Healthcare Notification 2020-17. Available from <http://www.hira.or.kr/rd/insuadctrtr/InsuAdtCrtrPopup.do?mtgHmeDd=20200201&sno=3&mtgMtrRegSno=0002>. Accessed February 22, 2020.
- Groetzner J, Wittwer T, Kaczmarek I, *et al.* Conversion to sirolimus and mycophenolate can attenuate the progression of bronchiolitis obliterans syndrome and improves renal function after lung transplantation. *Transplantation* 2006;81(3):355-60.
- Pham PT, Slavov C, Pham PC. Acute kidney injury after liver, heart, and lung transplants: dialysis modality, predictors of renal function recovery, and impact on survival. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16(4):256-67.
- Kim SK, Bae JC, Baek JH, Hur KY, Lee MK, Kim JH. Is decreased

- lung function associated with chronic kidney disease? A retrospective cohort study in Korea. *BMJ Open* 2018;8(4):e018928.
33. Randhawa PS, Starzl TE, Demetris AJ. Tacrolimus (FK506)-associated renal pathology. *Adv Anat Pathol* 1997;4(4):265-76.
  34. Solé A, Morant P, Salavert M, Pemán J, Morales P; Valencia Lung Transplant Group. Aspergillus infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(5):359-65.
  35. Ojo AO, Held PJ, Port FK, *et al.* Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349(10): 931-40.
  36. Speich R, van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 1:S58-S65.