신질환 환아에서 Cyclosporine A의 약역학적 특성 및 치료효과

연세대학교 대학원

의 학 과

전 우 성

신질환 환아에서 Cyclosporine A의 약역학적 특성 및 치료효과

지도교수 이 재 승

이 논문을 박사학위 논문으로 제출함

2002년 12월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
전 우 성

전우성의 박사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2002년 12월 일

감사의 글

과학도로서 부족함이 많은 저에게 학문적 깊이를 더하고자 체계적인 지도를 해주시고 넓은 안목으로 부족한 저의 식견을 다듬고 이끌어주신 이재승 교수님께 마음속 깊은 감사드립니다. 또한 본 논문을 완성하기까지 벼랑을 걷는 듯한 저에게 세밀한 지도로써 한발 한발 안전지대로 이끌어주신 김병길 교수님, 이호영 교수님, 최재원 교수님, 배기수 교수님, 박문성 교수님께 고마움을 전합니다.

이 논문이 완성되기까지 함께 애쓰고 수고했던 아주대학병원 김병주 선생님, 연세대학병원 박지민 선생님, 자료의 정리 및 통계 처리를 자문해주신 아주대학교 조남한 교수님, 정우진 선생님, 약역학 분석을 도와주신 노은경 약사께 다시 한 번 감사 드립니다. 또한 약역학 프로그램을 제공해주신 한국애보트(주)에 감사드립니다. 특히 소아를 대상으로 한 까다로운 채혈 작업에 적극 참여하여 연구를 성공으로 이끈 근간을 마련해주신 아주대학병원 소아과 의국원들께 심심한 감사를 드립니다.

마지막으로 뒤늦은 공부를 마칠 수 있도록 오늘에 이르기까지 격려와 용기를 주시고 물심양면으로 도와주신 부모님의 사랑에 심심한 감사를 드리며, 곁에서 늘 따듯하게 지켜 보아준 아내와 밝고 자랑스럽게 자라나는 소연, 상연, 성원에게 이 작은 결실과 기쁨을 전합니다.

2002년 12월

저자 씀

국문요약 · 1

I. 서론 · 3

II. 대상 및 방법 · 5
1. 연구 대상 · 5
2. 신조직검사의 시행 · · · · · · · · · · · · · · · · · · 5
3. Cyclosporine A의 투여 방법 · · · · · · · · · · · · · 6
4. 임상경과의 측정 · · · · · · · · · · · · · · · · · · · 6
5. Cyclosporine A의 약역학 조사 · · · · · · · · · · · 7
가. 약역학 검사 시기 · · · · · · · · · · · · · · · 7
나. 약역학 검사 방법 · · · · · · · · · · · · · · · 7
6. Cyclosporine A 농도 측정 · · · · · · · · · · · · · 8
7. 자료 분석 · 9

III. 결과 · 10

IV.고찰 · 29

V. 결론 · 34

참고문헌 · 36

영문요약 · 42

그림 차례

Figure 1. Inter-personal variations of cyclosporine A pharmacokinetics · · · · · · · · · · · · · · · · · 4

Figure 2. Time-cyclosporine A concentration curve of 34 patients · · · · · · · · · · · · · · · · · 16

Figure 3. Comparison between early and late phase time-concentration curves of cyclosporine A in 11 patients · · · · · · · · · · · · · · · · · 17

Figure 4. Correlations of various dose methods of cyclosporine A to AUC · · · · · · · · · · 21

Figure 5. Response to cyclosporine A in 34 children according to duration of therapy · · · · · · 27

표 차례

Table 1. Initial clinical features of 34 patients with renal diseases · · · · · · · · · · · · · · · · · 11

Table 2. Cyclosporine A dose and its serial blood levels during one dosing interval at steady state · · 12

Table 3. Steady state cyclosporine A pharmacokinetic parameters · · · · · · · · · · · · · · · · · · · 13

Table 4. Steady state cyclosporine A pharmacokinetic parameters and its dose corrected values at early phase of therapy · · · · · · · · · · · · · 15

Table 5. Comparison of pharmacokinetic parameters between early and late phase of cyclosporine A therapy in 11 patients who completed 12 months course therapy · · · · · · · · · · · · · 18

Table 6. Correlation of AUC and blood levels of cyclosporine A at serial time point during one dosing interval (n=34) · · · · · · · · · · · · · 20

Table 7. Comparison of clinical status before and after cyclosporine A therapy (n=34) · · · · · 22

Table 8. Effect of cyclosporine A therapy in patients with primary nephrotic syndrome (n=18) · · 24

Table 9. Effect of cyclosporine A therapy in patients with glomerular diseases having proteinuria (n=16) · 25

Table 10. Side effects encountered during cyclosporine A therapy (n=34) · · · · · · · · 28

국문요약

신질환 환아에서 cyclosporine A의 약역학적 특성 및 치료효과

소아에서 스테로이드 저항성 및 스테로이드 의존성 신증의 경우 잘 치료되지 않을 뿐만이 아니라 스테로이드 부작용 또한 매우 심각할 수 밖에 없는데, 이런 경우 단백뇨의 정도나 스테로이드 부작용을 줄이는데 cyclosporine A(CsA)가 큰 도움이 되는 것으로 알려지고 있다. 또한 일부 스테로이드에 반응이 좋지 않은 사구체신염에서도 효과가 있다는 연구보고가 계속되고 있어 앞으로 CsA의 사용은 꾸준히 증가될 전망이나, 아직 소아 환자에서 그 용법이 정립된 바가 없다. 그 이유는 소아에서 CsA의 약역학적 특성에 대한 연구가 부족하기 때문으로 어느 정도의 용량을 주었을 때 어느 정도의 약이 체내에 흡수되고 분포, 대사, 배설 되는지를 모르기 때문이다. 이러한 상태에서 단지 경험적으로 투약하고 그 결과를 분석하는 것은 효과적인 치료법을 도출해내기에는 제한이 따른다. 이에 본 연구에서는 34명의 소아 신질환 환자를 대상으로 CsA의 약역학적 조사와 치료효과 분석을 통하여 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

CsA를 5 mg/kg/day의 용량으로 2회 나누어 12시간 간격으로 복용하여 항정상태에서 시행한 약역학 지표는, T_{max}: 1.64±0.84 hr, C_{max}: 788±354 ng/dL, C_{12}: 58.7±33.2 ng/mL, C_{avg}: 246±96 ng/mL, AUC: 2949±1156 ng・hr/mL, Vd: 4.03±0.45 L/kg, CL: 9.69±2.27 L/hr, $T_{1/2}$: 5.31±2.37 hr 이었다. 하루 총투여량(mg/d), 체표면적용량(mg/m^2/d), 체중용량(mg/kg/d) 중에서 체표면적용량이 AUC와 가장 높은 상관도를

보였다. 연속 채혈한 10회의 투약구간내 시점 농도 중에서 AUC와 가장 상관도가 높은 것은 C_2(복용 후 2시간 째)이었다. 장기간 투여에 따른 CsA의 개체내 약역학적 변화는 관찰되지 않았다.

CsA 치료 효과는 3개월 이상 투여하였을 때, 일차성 신증후군의 88.9%에서 단백뇨의 완전관해 및 부분관해를 얻을 수 있었으며, 사구체 질환의 62.5%에서 단백뇨 감소효과를 볼 수 있었다. 치료반응 유무에 따른 약역학적 지표의 차이는 없었으나, CsA 치료기간이 6개월 이상인 경우가 6개월 미만에 비하여 치료효과가 높았다. CsA의 투여와 관련하여 다모증이 가장 흔한 소견이었으며 혈압 상승, 사구체 여과율 감소, 심한 감염증 등의 심각한 부작용 발현은 없었다.

본 연구 결과 단백뇨를 보이는 소아 신질환에서 CsA 치료는 효과적이고 안전한 치료법임을 알 수 있었다. 또한 소아에서 효과적인 CsA 치료를 위해서 체표면적용량($mg/m^2/d$)의 적용과 C_2 모니터링의 실시가 바람직한 것으로 평가되었다.

핵심되는 말 : cyclosporine A, 약역학 검사, 신증후군, 사구체질환, AUC(area under the time-concentration curve), 체표면적용량($mg/m^2/d$), C_2 모니터링

신질환 환아에서 Cyclosporine A의 약역학적 특성 및 치료효과

<지도교수 이재승>

연세대학교 대학원 의학과

전 우 성

I. 서 론

Cyclosporine A(CsA)는 11개의 아미노산으로 구성된 펩타이드로서 helper T cell과 cytotoxic T cell의 성장인자 유도를 억제함으로써 면역억제 효과를 발휘하는 약물이다.[1] 최근에는 CsA가 장기이식 분야 이외에도 여러 가지 자가면역성 질환이나 여러 가지 신질환에서도 효과가 있다고 알려지고 있어 그 사용은 계속 증가될 것으로 보인다[2-5].

CsA 사용상 가장 큰 문제점은 신독성이다. CsA 신독성은 적절한 혈중농도를 지속적으로 유지하기 어려운 CsA의 약역학 특성에서 주로 기인한다. 일반적인 약물의 투여방법은 최저 혈중농도(trough blood level)를 원하는 목적농도(target level) 범위 내에 들도록 용량을 조절해 나가는 것이다. 그러나 경구 투여한 CsA의 흡수는 매우 불안정해서 최저혈중농도의 측정만으로는 그 체내 노출량(drug exposure)을 정확하게 예측할 수가 없어, 이에 근거한 약물용량 조절도 성공적이기 어렵다. 최저 혈중농도를 일정하게 유지한다 하더라도 사람에 따라서 투약구간 내 약역학적 반응은 각기 다를 수가 있어 어떤 경우는 과소 노출로 약효를 보지 못하며, 어떤 경우는 과다 노출로 독작용을 경험하게 되기 때문이다(Figure 1). 이와 같이 개체간에 서로 다를 수 있는 CsA의 약역학적 특성으로 인하여 현재 임상에서 적용되고 있는 CsA '최저 혈중농도 모니터링(trough level monitoring)'은 효과적인 TDM(therapeutic drug monitoring) 방법이 되지 못하고 있다.

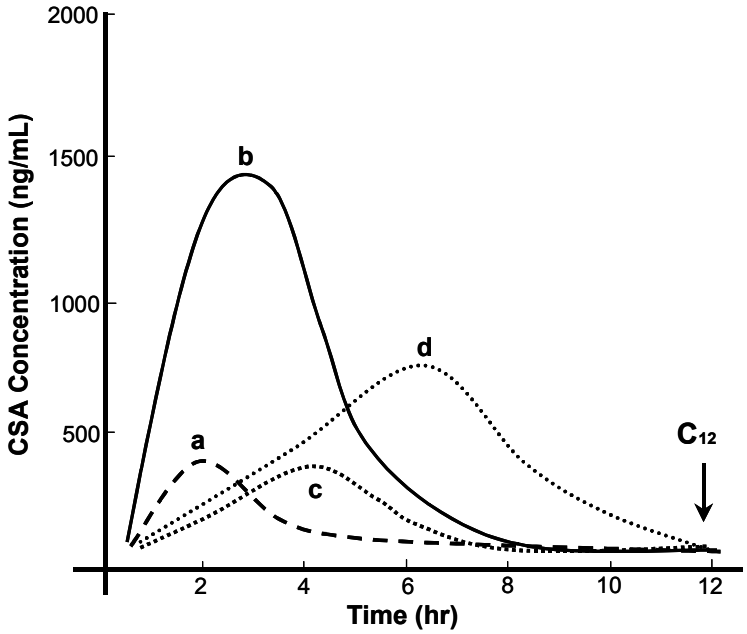

Figure 1. Inter-personal variations of cyclosporine A pharmacokinetics. Curve a, b, c, d are depicting various phamacokinetic patterns of cyclosporine A (CsA) in different individuals. All curves are same in trough blood levels (C_{12}), but different to each other in maximum concentration, time to reach to the maximum concentration, half life, and the amount of drug exposure. So, therapeutic drug monitoring with trough blood levels may be erratic and ineffective in CsA therapy.

이에 본 연구에서는 소아 신증후군 및 중등도 단백뇨(〉100 mg/dL 또는 〉1 g/m^2/day)를 동반하는 사구체질환을 대상으로 CsA의 약역학적 특성을 조사한 후 CsA의 치료효과, 부작용 발현 등을 측정하였다. 또한 투여구간 중 최저혈중농도(C_0, C_{12}) 이외에도 어떤 시점 농도가 약물의 체내노출량(AUC, area under the time-concentration curve)과 상관도가 높은지를 살펴보았으며, CsA 치료 성적과 관련한 약역학적 분석을 시도하였다.

본 연구의 결과를 통하여 소아 환자에서 CsA 투여에 대한 이해가 깊어지고 신질환 뿐만 아니라 다양한 종류의 질환에도 CsA를 효과적으로 투여하는 유용한 지침이 마련되기를 기대하는 바이다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

연구대상으로 포함된 기준은 일차성 신증후군이나 사구체 질환으로 인하여 중등도 (>1 g/m^2/day)이상의 단백뇨를 보이는 환아 총 34명이었다. 이중 일차성 신증은 18명으로 신조직 검사상 미세변화형 신증(MCD) 16례, 국소성 분절성 사구체 경화증(FSGS) 2례였다. 또한 스테로이드의 반응에 따른 분류로는 스테로이드 의존형 신증은 13명, 스테로이드 저항성 신증은 5명이었다. 사구체질환의 경우 총 16명으로 신조직 검사상 자반병 신염(Henoch Schonlein purpura nephritis, HSPN) 11례, IgA 신병증(IgA N) 5례가 있었으며, 100 mg/dL 이상 또는 1 g/m^2/day 이상의 중등도 단백뇨가 2개월 이상 지속되는 경우를 CsA 치료 연구 대상으로 선정하였다. 스테로이드 의존형 신증이란 프레드니손 2 mg/kg/day (maximum 60 mg/day)을 4-6주간 투여한 후 약을 줄이는 도중이나 중단 직후 재발하는 경우로 정의하였으며, 스테로이드 저항형은 8주간의 프레드니손 2 mg/kg/day (maximum 60 mg/day) 투여에도 단백뇨가 조절되지 않는 경우로 정의하였다.

2. 신조직 검사의 시행

CsA 치료 개시 전에 병리학적인 진단을 위하여 신조직 생검을 실시하였다. 12개월 동안 CsA를 투여 완료한 후에도 요검사 및 혈액화학 검사상 이상 소견이 지속되는 등 치료 성적이 좋지 않은 증례에서는 추적 신생검을 하여 조직의 변화 소견을 관찰하였다. 단, CsA 치료 후 질병의 완전한 호전을 보이는 증례에서는 신생검을 반복하지 않았으나, 환자 또는 환자의 부모가 신독성 발생여부를 알기 위한 신생검

에 대하여 이해 및 동의할 경우 추적 신생검을 실시하였다.

3. Cyclosporine A의 투여 방법

약물은 Cipol-N(종근당㈜, 서울, 대한민국; 25, 100 mg/capsule)을 사용하여 5 mg/kg/day의 용량으로 2회로 나누어 12시간 간격으로 경구 투여하였다. 환아가 캡슐 제형을 복용할 수 없을 경우 Sandimmune Neoral 용액(Norvatis Phamaceutical Company, Basel, Swiss; 100 mg/mL)을 투여하였다. 약물의 투여기간은 총 12개월을 기본으로 하였으며, 심각한 부작용이 발생할 경우 중단하였다. 부신 피질 호르몬으로는 Calcort(deflazacort, 한독약품㈜, 서울, 대한민국; 6 mg/tablet)를 사용하였다. 신증기에는 2.4 mg/kg/day(maximum 72 mg/day)를 3회로 나누어 CsA와 병용하였으며, 단백뇨가 소실되면 즉시 1.5 mg/kg 격일로 1회씩 복용 시작하여 20-30%씩 1개월 간격으로 점차 감량 중단하였다. 부신피질호르몬제의 치료 효과가 입증되지 않은 사구체신염 환아의 경우에는 Calcort를 투여하지 않는 것을 원칙으로 하였다. CsA의 투여량은 한달 간격으로 시행한 최저 혈중농도 검사에서 50-100 ng/ml이 되도록 용량을 조절하였다. 단백뇨가 관해 되었을 경우에는 CsA용량이 낮게 측정되어도 투여량을 증가시키지 않고 그대로 유지하였다.

4. 임상경과의 측정

CsA 치료 직전 시점 및 3개월 이상 치료 도중 최종 내원 시점의 두 시기로 나누어 임상상을 기록하였다. 최소 3개월 이상 CsA 치료를 받은 환아를 평가 대상으로 하였다. 신증의 재발 횟수, 단백뇨의 정도, 혈액 화학검사 결과, CsA 최저 혈중농도 등을 초기에는 1개월 후반기에는 2개월 간격으로 평가하였다. 치료 효과 판정은 단백뇨의 정도 및

혈청 알부민 농도를 기준으로 하였다. 치료효과 분석의 편의를 위하여 사구체질환의 경우 혈뇨의 정도는 치료효과 판정 기준에서 제외하였으며, 단백뇨와 혈청 알부민 농도만을 평가 기준으로 하였다.

일차성 신증후군의 경우 완전관해(complete remission, CR), 부분관해(partial remission, PR), 불응(no response, NR) 등의 세 가지로 분류 평가하였다. 완전 관해는 단백뇨가 ≤ 0.5 g/24 hr이며 혈청 알부민이 ≥ 3.5 g/dL 상태로 3주 이상 지속되는 경우로, 부분 관해는 단백뇨가 0.51-3.49 g/24 hr 이면서 혈청 알부민 농도 ≥ 3.5 g/dL인 경우로 정의하였다. 이차성 사구체질환의 경우 반응(response, R)과 불응(no response, NR)의 두 가지로 나누어, 반응은 단백뇨가 ≤ 0.5 g/24 hr 이면서 혈청 알부민이 ≥ 3.5 g/dL 상태로 3주 이상 지속되는 경우로, 불응은 반응 이외의 경우로 정의하였다.

5. Cyclosporine A의 약역학 조사

가. 약역학 검사 시기

첫 CsA의 약역학 검사는 약물이 체내에서 항정상태(steady state)에 이르도록 반감기의 3배수 이상의 시간을 충분히 두어, CsA를 처음 투여한 날로부터 3일 이후 7일 이내에 시행하였다. 또한 CsA를 장기간 투여시 동일한 환자에서 약역학적 변화의 발생 여부를 보기 위하여 12개월간 CsA 투여를 완료하는 환아를 대상으로 CsA투여 종료 직전 제 2차 약역학 검사를 실시하여 제 1차 검사 결과와 비교 분석하였다.

나. 약역학 검사 방법

환아를 검사예정 전일에 입원을 시킨 후, 다음날 아침부터 채혈

을 시작하였다. 채혈을 용이하게 하기 위하여 22 Gage 플라스틱 바늘을 굵은 정맥 내에 유치하였으며, 10 kg 미만의 아동에서는 동맥 내에 채혈관을 유치하도록 하였다. 단, 부종이나 단백뇨가 심할 경우에는 항진된 혈관내 응고증으로 인한 합병증에 대처하기 위하여 동맥을 통한 채혈은 절대 금지하였다.

오전 8시에 CsA 복약 직전 채혈을 개시하여(0분 또는 0시간) 이후 약을 즉시 복용하였으며, 복용 후 15분(0.25시간), 30분(0.5시간), 1시간, 1.5시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간 경과 시에 채혈하여 12시간의 투약구간(dosing interval) 동안 총 10개의 시점 농도 샘플을 구하였다. 각 회 채혈 량은 4 ml로 하였으며, 직전 시점 채혈시 도관 내에 남아 있을 수 있는 혈액의 잔류영향을 없애기 위하여 채혈 후에는 5 ml의 식염수를 이용하여 충분히 세척하였다. 매 시각 채혈을 할 때마다 샘플의 정리 및 실제 채혈 시각 기입을 용이하게 하기 위하여 별도의 서식을 마련하였으며, 채혈 시마다 해당 칸에 기입하고 채혈 튜브에도 같은 방식으로 표기하였다.

6. Cyclosporine A 농도 측정

전혈 4 ml를 EDTA가 함유된 유리튜브(purple top tube) 두 개에 각 2 ml씩 나누어 넣고 부드럽게 흔든 후 실온에 보관하였다. 이중 1개는 분석에 사용하였으며, 남은 1개(2 ml)는 재측정이 필요하거나 대사물 측정, HPLC 측정 등이 필요한 경우를 위하여 -20°C 이하로 냉동 보관하였다.

농도측정을 위하여 단클론 동위원소 면역분석(RIA, radioimmuno-assay) 방법을 이용하는 상용 키트(CYCLO-Trac SP-Whole Blood Radioimmuno- assay for Cyclosporine; DiaSorin, Stillwater, MN

55082-0285, USA)를 사용하여 측정하였다. 본 검사법의 측정의 한계는 20 ng/ml이었다.

7. 자료 분석

시간에 따른 약물농도 변화의 계산은 약역학 통계 프로그램인 ABBOTTBASE Pharmacokinetic systems software, version 1.10/1995 (Abbott Laboratories, Irving, Texas, 75015-2020, U.S.A.)를 이용하여 recursive least squares analysis 방법으로 AUC (area under the time-concentration curve) 및 각종 약역학적 수치를 산출하였다. CsA 약물노출량을 말하는 AUC를 예측하는데 가장 좋은 시점 농도(point sample concentration)를 알아보기 위하여 SPSS/PC 10.0 Package를 사용하여 각 시점 농도와 AUC 사이의 피어슨 상관계수를 구하였다. Cyclosporine A를 장기간 치료시 동일 개체에서 생길 수 있는 치료 초기 및 후기의 약역학적 특성의 차이를 비교하기 위해서는 변수반복 측정법(repeated measures analysis of variance)으로 검토하였으며, 치료 전후 검사실 검사치와 임상상태의 비교에는 t-test 및 paired t-test를 사용하였고 p값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

III. 결 과

Cyclosporine A 치료 개시 직전에 평가한 대상 환자 34명의 인구학적 특성 및 임상상을 보면, 성비는 2.2:1로 남자가 많았으며, 평균나이는 8.7±4.0 세(범위; 2.3-17.0 세)였고, 평균 질병 이환 기간은 12.9±20.9 개월(범위; 2-96 개월)이었다. 34명의 병리학적 진단은 미세변화신증(MCD) 16명, 국소성 분절성 사구체경화증(FSGS) 2명 등의 일차성 신증후군 18명, HSP 신염(HSPN) 11명, IgA 신병증(IgAN) 5명 등의 이차성 사구체 질환 16명이었다. 일차성 신증후군 18명중 스테로이드 의존성 신증(SD)은 13명, 스테로이드 저항성 신증(SR)은 5명이었다. 신증후군 환자 18명의 치료전 신증재발 빈도는 연간 6.64±4.45회였다 (Table 1).

표 2는 34명의 환아에서 CsA를 투여한 후 항정상태에서 12시간의 투약구간 동안 연속 10회의 채혈을 하였을 때 각각의 채혈 시점별 CsA 농도를 표시한 것이다. 최고 혈중농도가 250에서 1700 ng/ml 까지 분포하고, 최고혈중농도에 도달하는 시간이 수십 분에서 4-5시간까지 다양하며, 체중 당 유사한 용량을 복용함에도 불구하고 AUC가 개인에 따라 현저한 차이가 있음을 볼 수 있다(Table 2). 여기에 약역학적 분석을 하였을 때 각 개인별로 최저혈중농도, 최고혈중농도, 최고혈중농도 도달시간, 약물노출량, 평균 혈중농도, 체내 약물분포용적, 제거율, 반감기 등등의 역학적 지표가 어떠한지를 확인할 수 있으며(Table 3), 이 지표들을 평균하였을 때 T_{max}는 1.64±0.84 hr, C_{max}는 788±354 ng/mL였으며, C_0는 80.5±56.5 ng/mL, C_{12}는 58.7±33.2 ng/mL, C_{avg}는 246±96 ng/mL, AUC는 2949±1156 ng·hr/mL, Vd는 4.03±0.45 L/kg, CL는

Table 1. Initial clinical features of 34 patients with renal diseases

	Description
M : F	23 : 11
Age in years	8.7 ± 4.0 (2.3-17.0) [a]
Disease duration pre-CsA	12.9 ±20.9 (2-96) [a] months
Pathologic diagnosis	MCD (n=16)
	FSGS (n= 2)
	HSPN (n=11)
	IgA N (n= 5)
Degree of proteinuria	Nephrotic (n=21): MCD 16, FSGS 2, HSPN 2, IgA N 1
	Non-nephrotic (n=13): HSPN 9, IgA N 4
Previous steroid response [b]	SD 13, SR 5
Relapse rate of nephrotic syndrome (/ year) [b]	6.64 ±4.45

[a] Mean ± SD (range); [b] Only primary nephrotic syndrome(MCD, FSGS) patients were included in this description.; MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; HSPN, Henoch Schonein purpura nephritis; IgA N, IgA nephropathy; SD, steroid dependent; SR, steroid resistant

Table 2. Cyclosporine A dose and its serial blood levels during one dosing interval at steady state

Patient	Dose1	Dose2	Cyclosporine A concentrations of each time point									
	(mg/kg/d)	(mg/m2/d)	C_0	$C_{0.25}$	$C_{0.5}$	C_1	$C_{1.5}$	C_2	C_4	C_6	C_8	C_{12}
1 공O욱	3.2	126.6	90	99	145	512	830	720	366	217	128	59
2 김O수	5.1	144.8	30	30	36	1443	1384	565	142	73	41	27
3 김O은	8.9	231.3	231	268	465	960	1420	1330	690	516	263	167
4 김O지	4.4	117.8	76	73	425	590	408	277	121	87	65	38
5 김O백	4.1	109.8	74	47	357	625	513	476	143	102	37	28
6 류O현	4.5	134.5	47	44	46	144	286	388	213	107	68	40
7 박O원	4.7	128.1	48	34	263	764	780	625	139	42	37	26
8 박O조	11.3	263.8	91	89	464	1517	1025	778	303	175	127	81
9 소O원	4.4	115.5	26	55	812	978	766	484	94	55	26	24
10 이O한	4.5	119.8	36	40	35	76	111	135	252	57	36	19
11 이O호	5.8	215.8	26	37	29	161	653	599	291	109	40	30
12 정O기	3.9	136.7	72	77	61	329	540	619	339	219	73	28
13 최O준	4.1	114.9	46	311	1400	1003	730	536	149	82	51	25
14 신O주	7.2	206.1	93	124	290	1400	1700	1300	358	189	137	101
15 이O민	11.0	269.7	55	59	179	451	535	544	282	119	80	36
16 황O하	5.5	130.7	69	310	819	1714	1434	1032	403	166	102	70
17 박O혁	5.8	132.7	49	96	125	495	797	603	168	111	76	55
18 오O영	5.7	167.4	68	65	62	73	653	607	446	176	109	55
19 정O원	4.3	166.2	80	83	79	457	1045	989	546	426	215	100
20 김O영	6.3	164.6	26	32	636	998	863	604	130	54	30	26
21 김O미	5.7	196.3	108	106	237	962	986	684	429	213	154	100
22 김O혜	3.8	132.0	34	31	290	789	742	601	212	92	55	27
23 박O헌	3.5	100.3	39	45	153	559	714	497	182	91	63	49
24 배O우	5.0	119.5	113	214	426	427	332	293	247	169	166	77
25 이O규	5.3	162.8	145	116	123	397	513	570	614	360	169	94
26 조O인	5.0	162.9	76	75	404	995	1005	843	317	132	120	71
27 최O우	5.1	176.0	58	68	215	761	804	588	273	176	83	67
28 표O현	4.9	186.3	216	219	256	311	397	462	399	266	164	99
29 황O현	4.9	111.1	73	108	97	497	1130	1024	218	126	98	68
30 김O수	5.0	152.5	256	99	232	565	603	558	1400	528	200	82
31 장O군	3.4	137.9	47	37	34	176	454	470	188	100	53	25
32 김O란	5.1	173.8	51	57	45	826	996	826	382	129	76	43
33 김O연	4.8	152.2	69	73	219	977	1006	697	317	204	108	66
34 엄O필	5.0	166.5	120	82	110	399	647	723	465	287	188	93

CsA, cyclosporine A; Dose1, daily CsA dose per body weight; Dose2, daily CsA dose per body surface area; C_0 to C_{12} denote cyclosporine A concentration of each time point from 0 to 12 hours after CsA ingestion in one dosing interval at steady state.

Table 3. Steady state cyclosporine A pharmacokinetic parameters

Patient	C_0	C_{12}	C_{max}	AUC	AUC/d	C_{avg}	C_{avg}/ d	Vd	CL	$T_{1/2}$
1 공O욱	90	59	830	3085	15.4	257.1	1.3	4.2	9.2	5.2
2 김O수	30	27	1443	2740	18.3	228.3	1.5	3.4	12.9	3.0
3 김O은	231	167	1420	6110	30.6	509.2	2.5	4.8	6.0	9.1
4 김O지	76	38	590	1516	15.2	126.3	1.3	4.4	8.0	6.4
5 김O백	74	28	625	1764	17.6	147.0	1.5	4.4	7.9	6.5
6 류O현	47	40	388	1561	10.4	130.1	0.9	3.9	10.4	4.3
7 박O원	48	26	780	2098	21.0	174.8	1.7	3.8	11.0	3.9
8 박O조	91	81	1517	3891	24.3	324.3	2.0	3.7	11.3	3.8
9 소O원	26	24	978	2216	22.2	184.7	1.8	3.5	12.0	3.4
10 이O한	36	19	252	867	8.7	72.3	0.7	3.7	11.2	3.9
11 이O호	26	30	653	2190	5.5	182.5	0.5	3.3	13.1	2.9
12 정O기	72	28	619	2338	11.7	194.8	1.0	4.3	8.7	5.7
13 최O준	46	25	1400	2750	27.5	229.2	2.3	3.9	10.3	4.4
14 신O주	93	101	1700	5080	25.4	423.3	2.1	4.0	10.0	4.6
15 이O민	55	36	544	2260	11.3	188.3	0.9	3.4	12.9	3.0
16 황O하	69	70	1714	4850	60.6	404.2	5.1	4.3	8.6	5.7
17 박O혁	49	55	797	2410	30.1	200.8	2.5	3.8	10.9	4.0
18 오O영	68	55	653	2610	13.1	217.5	1.1	4.1	9.3	5.1
19 정O원	80	100	1045	5220	17.4	435.0	1.5	4.3	8.3	6.1
20 김O영	26	26	998	2445	16.3	203.8	1.4	3.3	13.4	2.8
21 김O미	108	100	986	3837	12.8	319.8	1.1	3.8	10.8	4.1
22 김O혜	34	27	789	2431	12.2	202.6	1.0	3.6	11.6	3.6
23 박O현	39	49	714	2230	4.1	185.8	1.9	3.9	10.3	4.4
24 배O우	113	77	427	2165	28.9	180.4	2.4	4.0	9.9	4.7
25 이O규	145	94	614	3088	15.4	257.3	1.3	4.7	6.3	8.7
26 조O인	76	71	1005	3603	18.0	300.3	1.5	4.1	9.5	5.0
27 최O우	58	67	804	2970	11.9	247.5	1.0	3.8	10.8	4.1
28 표O현	216	99	462	1820	6.1	151.7	0.5	4.9	5.4	10.5
29 황O현	73	68	1130	3250	54.2	270.8	4.5	4.1	9.3	5.1
30 장O군	47	25	470	2284	24.1	182.2	1.9	4.0	10.8	4.1
31 김O수	256	82	1440	3920	15.7	326.7	1.3	5.0	4.3	13.5
32 김O란	51	43	996	3260	13.0	271.7	1.1	3.8	11.0	3.9
33 김O연	69	66	1006	3449	17.2	287.4	1.4	4.2	8.8	5.6
34 엄O필	120	93	723	3300	13.2	275.0	1.1	4.7	6.4	8.5

C0 and C12, blood concentration of CsA at 0 and 12 hours after drug ingestion, respectively; Cmax, maximum drug concentration during dosing interval; AUC, area under the time-concentration curve calculated by traphezoidal rule; AUC/d, AUC corrected per dose of CsA; Cavg, average concentration or AUC/dosing interval(12 hrs); Cavg/d, Cavg devided by the dose of CsA(mg) administered; Vd, volume of distribution; CL, clearance; T1/2, Half life

9.69±2.27 L/hr 였으며, $T_{1/2}$는 5.31 ± 2.37 hr 였다(Table 4). 또한 34명의 환아에서 얻었던 각 시점별 CsA 농도의 평균값으로 그린 시간-농도 곡선은 소아 신체가 CsA를 투여하였을 때 체내에서 어떻게 처리하는지를 보여준다(Figure 2).

또한 각 약역학적 지표를 투여된 CsA 단위용량 (mg)으로 나누어 계산하였을 때 T_{max}, Vd, CL, $T_{1/2}$ 등은 불변 수치이지만, C_{max}는 5.40±4.12 ng/mL, C_0는 0.50±0.33 ng/mL, C_{12}는 0.38±0.26 ng/mL, AUC는 19.5±11.8 ng·hr/mL, C_{avg}는 1.62±0.98 246±96 ng/mL이 등으로 1 mg의 CsA를 투여할 경우 소아에서 예측되는 각 약역학 지표의 크기를 구할 수 있었다(Table 4).

장기간 투여시 가능한 동일 개체내(intra-personal) 약역학적 특성의 변화 발생여부를 보기 위해 11명에서 12개월간 치료 전후로 약역학 검사를 실시 비교하여 보았을 때, Tmax는 1.73±1.85 hr에서 1.25±1.60 hr, C_{max}/dose는 6.39±6.50 ng/mL에서 4.18±3.26 ng/mL, C_{12}/dose는 0.38±0.26 ng/mL에서 0.43±0.33 ng/mL, C_{avg}/dose는 1.81±1.57 ng/mL에서 1.21±0.63 ng/mL, AUC/dose는 21.7±18.8 ng·hr/mL에서 14.6±7.5 ng·hr/mL, Vd는 3.98±0.44 L/kg에서 4.02±0.65 L/kg, CL는 9.96±2.12 mL/min/kg에서 10.0±2.70 mL/min/kg, $T_{1/2}$는 4.95±1.70 hr에서 5.22±2.49 hr 등으로 변화를 보여 일견 CsA투여 초기 곡선에 비해 후기 곡선의 규모가 작은 것으로 보이나(Figure 3), 개별 약역학적 지표를 상호 비교 해보았을 때, 양자간에 유의한 차이는 발견할 수 없었다 (Table 5, $p>0.05$). 즉, 소아에서 12개월 간 CsA를 투여하여도 CsA에

Table 4. Steady state cyclosporine A pharmacokinetic parameters and its dose corrected values at early phase of therapy

Parameter	Values	Corrected values[a]
CsA dose (mg/d)	179.6 ±79.6	5.3 ±1.8 [b]
T_{max} (hr)	1.64 ± 0.84	1.64 ± 0.84
C_{max} (ng/mL)	788 ± 354	5.40 ± 4.12
C_0 (ng/mL)	80.5 ± 56.5	0.50 ± 0.33
C_{12} (ng/mL)	58.7 ± 33.2	0.38 ± 0.26
C_{avg} (ng/mL)	246 ± 96	1.62 ± 0.98
AUC (ng•hr/mL)	2949 ± 1156	19.5 ± 11.8
Vd (L/kg)	4.03 ± 0.45	4.03 ± 0.45
CL (L/hr)	9.69 ± 2.27	9.69 ± 2.27
$T_{1/2}$ (hr)	5.31 ± 2.37	5.31 ± 2.37

CsA, cyclosporine A; [a] Values are corrected per mg of CsA administered; [b] Daily dosage of CsA per body weight (mg/kg/d)

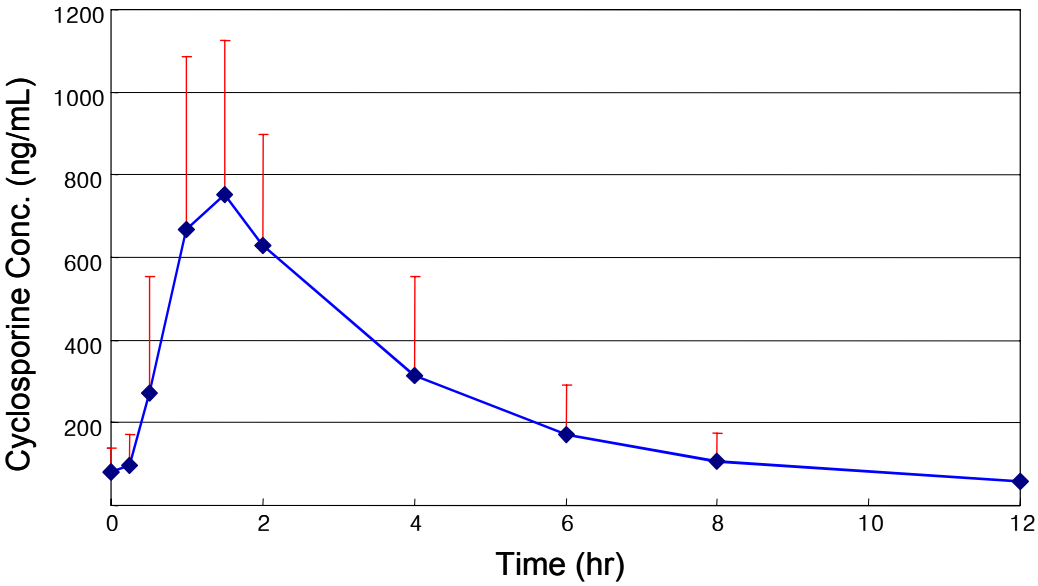

Figure 2. Time-cyclosporine A concentration curve of 34 patients

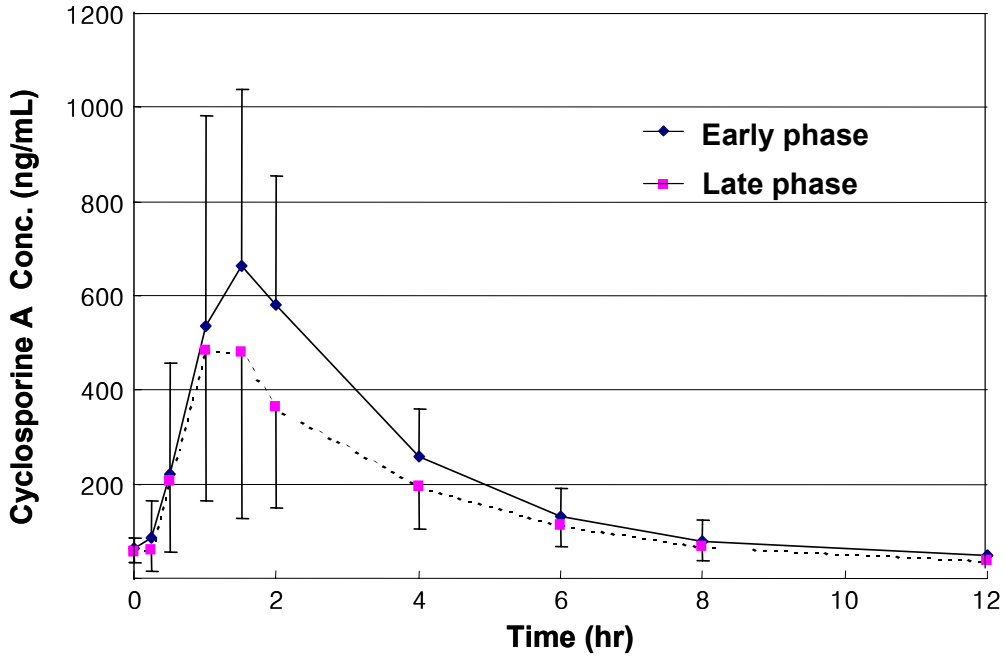

Figure 3. Comparison between early and late phase time-concentration curves of cyclosporine A in 11 patients. Pharmacokinetic study was done twice at beginning and at finishing 12 months course of CsA therapy.

Table 5. Comparison of pharmacokinetic parameters between early and late phase of cyclosporine A therapy in 11 patients who completed 12 months course therapy

Variable	Early phase	Late phase	p value
T_{max} (hr)	1.73 ± 1.85	1.25 ± 1.60	0.085
C_{max} /dose (ng/mL)[a]	6.39 ± 6.50	4.18 ± 3.26	0.711
C_{12} /dose (ng/mL)	0.38 ± 0.26	0.43 ± 0.33	0.635
C_{avg} /dose (ng/mL)	1.81 ± 1.57	1.21 ± 0.63	0.028
AUC/dose (ng•hr/mL)	21.7 ± 18.8	14.6± 7.5	0.660
Vd (L/kg)	3.98 ± 0.44	4.02 ± 0.65	0.485
CL (mL/min/kg)	9.96 ± 2.12	10.0 ± 2.70	0.777
$T_{1/2}$ (hr)	4.95 ± 1.70	5.22 ± 2.49	0.446

[a] Values are corrected per mg dose of cyclosporine A administered.

대한 약역학적인 반응에는 유의한 변화가 없었음을 의미한다.

AUC를 예측하는데 가장 상관도가 높은 시점 농도를 알아보기 위하여 투약구간 중 C_0부터 C_{12} 까지 10개의 시점 농도를 회귀분석 하였을 때, C_2의 상관계수가 0.896으로 가장 상관성이 높았으며, 그 다음으로 $C_{1.5}$, C_{12}, C_8, C_6 등의 순이었다. $C_{0.5}$의 경우는 상관계수 0.148, p=0.405로 AUC의 크기를 예측하는데 상관이 없었다(Table 6).

투여된 CsA의 용량계산법과 AUC 사이의 상관도를 살펴보면 총용량(mg/day)은 R=0.266, p=0.128로 상관성이 없었으며, 체중용량(mg/kg/day)은 R=0.362, p=0.035, 체표면적용량(mg/m^2/day)은 R=0.424, p=0.012 등으로 체표면적당 계산한 용량 값이 가장 상관성이 높았다. 즉 소아에서는 체표면적 당 계산한 CsA 용량 결정이 더욱 정밀한 것으로 사료된다(Figure 4).

대상 환아 34명에서 CsA 투여기간은 9.3 ± 4.6 (범위 3-13)개월이었으며, CsA 치료이후 총 추적기간은 12.5 ± 6.6 (범위 3-31)개월이었다. 치료 초기와 마지막 방문시점의 임상 지표를 비교해보면, 체중은 35.8 kg에서 37.3 kg, 신장은 130.9 cm에서 134.4 cm로 증가하였다. 일차성 신증의 경우 신증의 연간 재발 회수는 6.6±4.45회에서 0.72±1.45회로 유의한 감소를 보였다. 또한 혈청 알부민, 콜레스테롤의 수치는 각각 2.7±1.0 g/dL, 202±23 mg/dL에서 4.0±0.6 g/dL, 183±13 mg/dL로 유의한 변화를 보였다($p<0.01$). 그 이외 수축기 혈압, 사구체여과율(혈청 크레아티닌 청소율), 혈중 요소질소, 혈청 크레아티닌, 간 효소치, 총 황달색소 등에는 유의한 변화가 없었다(Table 7).

Table 6. Correlations of AUC and blood levels of cyclosporine A at serial time point during one dosing interval(n=34)

Timed CsA sample	R [a]	p value
C_0	0.439	0.035
$C_{.25}$	0.443	0.009
$C_{.5}$	0.148	0.405
C_1	0.540	0.001
$C_{1.5}$	0.803	0.000
C_2	0.896	0.000
C_4	0.523	0.001
C_6	0.661	0.000
C_8	0.702	0.000
C_{12}	0.764	0.000

AUC, area under the time-concentration curve; [a]Pearson's correlation coefficient; C_0 – C_{12}, cyclosporine A blood concentration at each time point from 0 to 12 hour after the drug ingestion in the same dosing interval

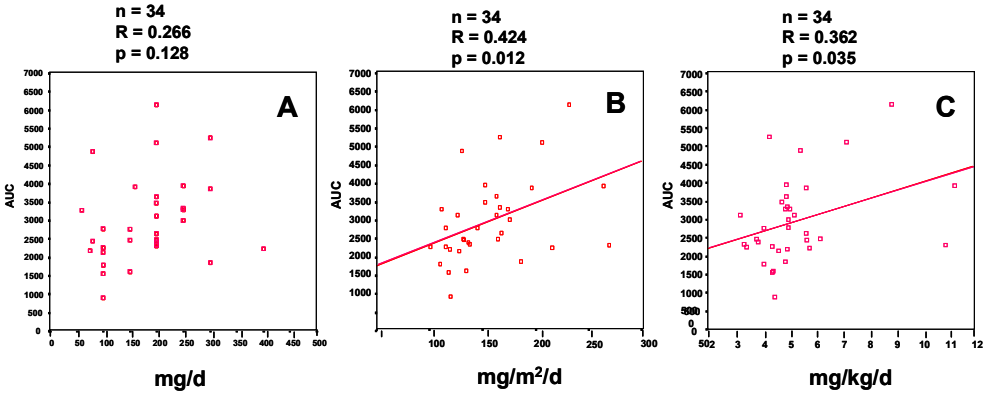

Figure 4. Correlations of various dose methods of cyclosporine A to AUC.
Daily total dose (mg/d, **A**) shows no correlation to CsA AUC(area under the time-concentration curve), while daily dose per body surface area (mg/m^2/d, **B**) shows stronger correlations than daily dose per body weight (mg/kg/d, **C**).

Table 7. Comparison of clinical status before and after cyclosporine A therapy (n=34)

Variable	Before CsA	After CsA
Systolic BP (mmHg)	123 ± 16.2	121 ± 18.4
Relapse rate of nephrotic syndrome (/yr)	6.64 ± 4.45	0.72 ± 1.45*
Ccr (ml/min/1.73m^2)	97.5 ± 22.3	99.3 ± 18.4
BUN (mg/dL)	28 ± 7	29 ± 8
Scr (mg/dL)	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2
Albumin (g/dL)	2.7 ± 1.0	4.0 ± 0.6*
Chol (mg/dL)	202 ± 23	183 ± 13*

The mean duration of treatment and follow up is 9.3± 4.6 (range 3-13) and 12.5± 6.6 (range 3-31) months, respectively. Ccr: creatinine clearance; BUN, blood urea nitrogen; Scr, serum creatinine; Chol, total cholesterol; *P <0.01 by t-test.

CsA의 치료효과를 살펴보면, 미세변화형 신증후군의 경우 16례 중 전례에서 반응을 보였으며 이중 14례(87.5%)가 완전관해, 2례(12.5%)가 부분관해를 보였다. 국소성 분절성 사구체경화증의 경우 총 2례 모두 반응을 보이지 않았다(Table 8). 일차성 신증 이외의 단백뇨를 동반하는 사구체 질환의 경우 CsA의 치료효과를 보면, HSP 신염은 11례 중 6례(54.5%)가 반응을 보였으며 나머지 5례(45.5%)는 반응을 보이지 않았다. IgA 신병증은 총 5례 중 4례(80%)에서 반응을 보였으나 다른 1례는 불응성이었다(Table 9).

치료반응 유무에 따른 약역학 지표를 분석비교하기 위하여 총 34명의 환아를 반응군(부분관해 이상의 호전)과 불응군으로 나누어 각종 약역학적 지표를 비교하였다. 전체 34명을 대상으로 반응군과 불응군 사이를 비교하였을 때 유의한 약역학적 지표의 차이는 발견되지 않았다. 또한 일차성 신증후군(18명)만을 대상으로 반응군과 불응군을 비교하였을 때에도 유의한 차이는 없었다. 단, 단백뇨를 보이는 사구체질환군(16명)에서는 반응군(11명)에서 CsA 투여량이 5.2±0.43 (mg/kg/day), 164.1±22.0 (mg/m^2/day)으로 불응군(5명)의 4.0±0.67 (mg/kg/day), 131.2±24.3 (mg/m^2/day)에 비하여 유의하게 높았다($p<0.05$).

CsA 투여기간에 따른 치료효과를 살펴보기 위하여 6개월 미만 및 6개월 이상 치료군으로 나누어 평가하였다. 6개월 미만 치료군은 총 11명으로 이중 미세변화형 신증후군 4명, 국소성 분절성 사구체경화증 1명, HSP 신염 5명, IgA 신병증 1명이었으며, 6개월 이상 치료군은 총 23명으로 이중 미세변화형 신증후군 12명, 국소성 분절성 사구체경화증 1명, HSP 신염 6명, IgA 신병증 4명이었다. 6개월 미만 치료군 11명 중

Table 8. Effect of cyclosporine A therapy in patients with primary nephrotic syndrome (n=18)

Pathology	n	F/U (mo)	CR (%)	PR (%)	NR (%)
MCD	16	13.4 ± 7.8	14 (87.5)	2 (12.5)	0 (0)
FSGS	2	20.0 ±15.6	0 (0)	0 (0)	2 (100)

n, number of patients; F/U, follow-up period after initiation of CsA therapy; CR, complete remission, proteinuria ≤ 0.5 g/24 hr and serum albumin levels ≥ 3.5 g/dL for more than 3 weeks; PR, partial remission, proteinuria 0.51-3.49 g/24 hr and/or serum albumin levels ≥ 3.5 g/dL; NR, no response; MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis

Table 9. Effect of cyclosporine A therapy in patients with glomerular diseases having proteinuria (n=16)

Pathology	n	F/U (mo)	Reponsive [a] (%)	Non responsive [b] (%)
HSPN	11	10.2 ± 4.3	6 (54.5)	5 (45.5)
IgA N	5	14.0 ± 6.3	4 (80.0)	1 (20.0)

n, number of patients; F/U, follow-up period; [a] Proteinuria diminished to ≤ 500 mg/24 hr and serum albumin sustatined ≥ 3.5 g/dL for more than 3 weeks were considered as responsive to therapy.; [b] All other conditions than responsive; HSPN, Henoch Schönlein purpura nephritis; IgA N, IgA nephropahty

6명이 반응자였으며, 5명은 불응자였다. 이에 비하여 6개월 이상 치료군의 경우 총 23명중 21명이 반응자, 2명이 불응자로 6개월 미만 치료군에 비하여 유의하게 반응자가 많았다(Figure 5, $p<0.05$). 질환 종류별 치료기간은 일차성 신증후군(MCD 및 FSGS, 18명)의 경우 9.3±4.5개월로 사구체질환(HSPN 및 IgA N, 16명)의 9.5±4.8개월에 비하여 차이가 없었다.

CsA의 투여에 따른 부작용을 살펴보면 총 34명중 33명에서 다모증을 보였으나 대부분 심하지 않은 다모증 이었으며, 3명에서 혈중 크레아티닌치 상승을 보였으나 모두 일과성이었다. 1명에서는 복용시마다 심한 구토가 지속되어 치료 3개월 째 투약을 중단하였다. 또 다른 1명은 안면부 다모증을 이유로 환자 자신이 복약을 거부하여 중단하였다(Table 10).

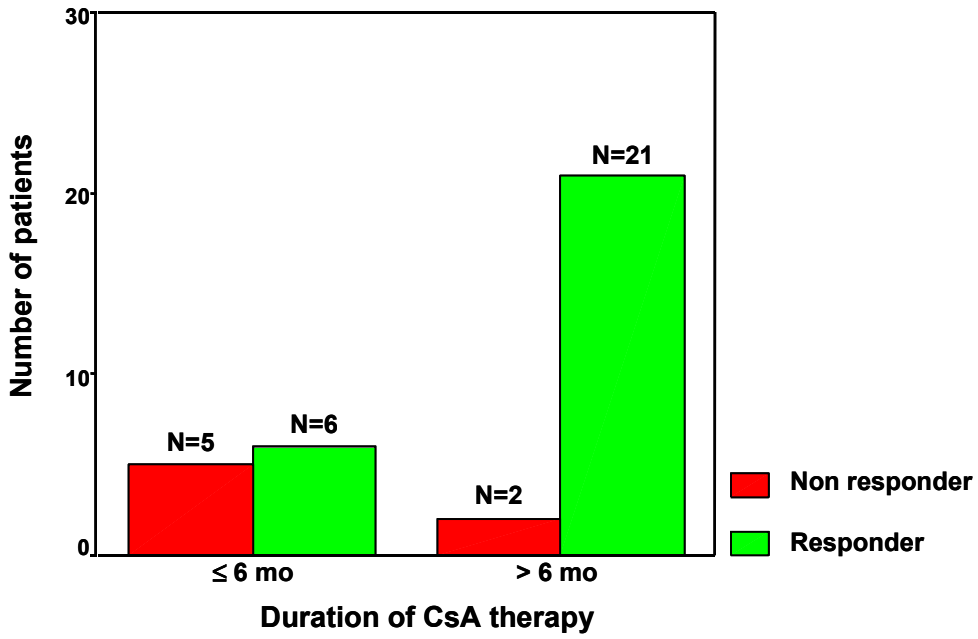

Figure 5. Response to cyclosporine A in 34 children according to duration of therapy. There is significant difference in the ratio of responders between two groups with duration of cyclosporine A(CsA) therapy, ≤ 6 months and > 6 months (p=0.013, by x^2 test).

Table 10. Side effects encountered during cyclosporine A therapy (n=34)

Side effect		Number
Hirsutism	**Abundant** [a]	8
	Minimal [b]	25
Scr elevation	**Transient**	3
	Fixed	0
Intractable vomiting		1

Scr, serum creatinine; [a] Abundant indicates generalized increase in body hairs with fusion of eye brows, development of mustache, darkened face, trunk and extremities due to the increased hair.; [b] **Minimal** includes any noticeable increase in body hairs other than those findings in 'Abundunt'.

Ⅳ. 고 찰

소아에서 cyclosporine A(CsA)의 약역학적 연구는 매우 부족하기 때문에 소아 신질환에서의 CsA의 용법은 정립되어 있지 못하다. 그 이유로는 소아의 신체 규모가 작아 채혈을 여러 번 다량 하기 어려운 기술상의 난점이 있고, 소아 자신이 임상시험에 참여할 의사를 성립시키기가 어렵기 때문이다. 또한 CsA는 개체간 또는 개체내의 약역학적 다양성을 보이며 다른 약물이나 음식과도 상호작용을 일으키기 때문에 그 파악은 더욱 어렵다[6]. 현재까지 소수의 소아 환자군을 대상으로 한 CsA 약역학 연구는 주로 간 및 신 이식, 스테로이드 저항성 신증, 루프스, 건선 등에서 이루어진 바 있다.[7-11]

소아 신증후군이나 사구체신염 환자에서 CsA 치료요법(투여용량, 목적혈중농도, 투여기간)에 대하여 약역학적인 근거와 관련하여 정립된 바는 아직 없다. 단지 CsA에 의한 신증의 관해는 용량 의존적이며, 1년 이내에 치료를 중단하거나 5 mg/kg/day 용량 밑으로 감량할 경우 신증의 재발로 이어지고 치료를 다시 개시하면 관해가 또 유도된다는 정도의 치침이 있을 뿐이다.[12] Brodehl은 자주 재발하거나 스테로이드에 의존적인 미세변화 신증 환아에서 6~12개월의 CsA 치료(100~150 mg/m^2/day)를 제안하였다.[13] 그러나 5~6 mg/kg/day의 저용량 CsA 단독 치료로도 신증후군의 70~80% 관해와 프레드니손 용량 감소를 경험하였다는 보고가 있어 신독성의 발현을 고려할 때, 저용량요법이 바람직하다 하겠다.[14,15]

소아 신질환의 경우 통상적으로 CsA를 10 mg/kg/day의 용량으로 투여 개시한 후 용량가감을 통해 최저혈중농도를 100-150 ng/mL 범위

내에 들도록 유지하는 투여법을 적용하고 있다.[4,7,16-18] 본 연구에서 5 mg/kg/day의 용량으로 3개월 이상 치료하였을 때 일차성 신증후군 및 사구체질환에서 단백뇨를 줄이는 효과가 있었다. 이 때 최저혈중농도는 34명중 15명(44.1%)에서 50-100 ng/mL로 유지되었으며, 12명(35.3%)에서는 50 ng/mL 이하의 낮은 농도에서도 단백뇨의 완전관해나 부분관해를 유도 및 유지시키는 효과가 있었다.

CsA의 치료약물 모니터링은 주로 최저혈중농도를 지침으로 하는 것이 보편인데, 이는 최저혈중농도(C_0, C_{12})가 약물노출량(AUC)에 큰 상관 관계를 보이기 때문이다. 본 연구 결과에 의하면 C_2가 AUC에 가장 상관도가 높았다. 최근 수년간 미세유화제형 CsA를 투여시에는 C_2를 지표로하는 것이 바람직하다는 연구보고들이 계속되고 있다.[19-23]

대부분의 스테로이드 의존성 신증 환아는 CsA 치료로 관해가 되는데, 투여중지 후에는 대개 재발이 된다. 이 경우를 'CsA의존형'이라고 부르는데, 이런 환아에서는 CsA를 보다 장기적으로 투여하거나 보다 점진적인 감량으로 끊는다면 신증의 재발은 더욱 줄어들 것이라는 견해가 있다.[24,25] 이전의 연구들은 CsA는 주로 스테로이드 반응성(steroid sensitive) 신증후군 환아에서 단백뇨 관해를 도출하며 스테로이드 저항성 환아에서는 효과가 떨어지는 것으로 보고하고 있다.[26-30] 본 연구에서는 일차성 신증후군 환아 18명 중 완전 또는 부분 관해의 획득이 스테로이드 의존성의 경우 12례(92%), 스테로이드 불응성의 경우 4례(80%)였다. Kim 등은 한국아동을 대상으로 CsA 치료를 통하여 평균 36개월간의 추적기간 동안, 스테로이드 의존성 환아 11명중 5명(45.5%), 스테로이드 저항성 환아 7명중 2명(28.6%)에서 완전 관해를 획득하였다. 또한 완전 관해를 보이지 않은 경우라도 스테로이드 의존성 신증의

대다수와, 스테로이드 저항성 7명중 1명을 제외하고는 단백뇨 정도가 유의하게 감소함을 보고하였다.[17]

본 연구에서 5 mg/kg/d 정도의 저용량 요법을 시행했음에도 불구하고 치료 성과가 다른 연구보고에 비하여 낮지 않았다. 여기에는 각 연구들 간의 다른 조건 이외에 CsA 제형의 차이가 큰 영향을 주었을 것으로 보인다. 과거 연구에서는 대개 거대유화(macroemulsion) 제형 CsA를 투여하여 도출한 결과들이었다. 본 연구에는 미세유화(microemulsion) 제형 CsA를 사용하였는데, 장내 흡수 단계에서 과거제형에 비하여 월등히 높게 흡수된다. 즉 생체이용률(bioavailability)이 커서 체중(kg)당 동량을 투여하였더라도 체내에 노출된 실제 CsA 양(AUC)은 미세유화제형에서 더욱 커진다.[31-33] Vernillet 등이 8명의 소아 신증 환자를 대상으로 12.5 mg/kg/day의 거대유화제형 CsA를 투여하였던 연구에서 Cmax는 1,091±509 ng/mL, Tmax는 2.23±0.72 hr, $T_{1/2}$은 16.8±9.0 hr이었으며[18], 신장 이식 후 안정 상태에 있는 소아 환자 6명을 대상으로 미세유화제형 CsA를 150-225 mg/day의 용량으로 투여한 보고에서는 FPIA(fluorescence polarization immunoassay) 방법으로 측정시 C_{max}는 972±126 ng/mL, T_{max}는 1.84±0.11 hr, AUC는 4523 ±757 ng·hr/mL 이었다[6].

CsA 농도 측정치는 측정방법에 따라서 차이를 보일 수 있는데, 본 연구에서 CsA 혈중농도 측정에 사용한 단클론 특이항체 RIA (radioimmunoassay) 방법은 FPIA 방법과 그 측정결과가 유사하지만, HPLC(high performance liqiud chromatography) 방법에 비해서는 높은 측정치를 보인다. 이는 본 방법이 교차반응에 의해 CsA 대사물 일부를 측정하기 때문이다. HPLC 방법만이 주작용을 가진 CsA 모체만을 정확

하게 측정해내지만, 가격이 많이 들고 시간이 오래 걸려 임상 실제에서는 적용할 수 없다.[34]

Cyclosporine A 치료시 발생되는 신독성은 투여 용량, 투여기간에 비례하는 것으로 알려져 있다.[35,36] Kim 등은 미세변화 신증 환아 18명을 대상으로 CsA 치료 전후에 따른 신조직 검사 비교연구에서 3명이 부분적 세뇨관 위축 및 간질 섬유화를 보였으나 신기능은 CsA 치료전후로 변화가 없었다고 하였다.[17] 신조직 검사상의 변화와 신기능 변화 사이에 정밀한 연관성은 없기 때문에 현재까지는 신조직 검사만이 임상 전단계(subclinical)의 CsA 신독성 발생을 알려주는 유일한 방법이다. Niaudet 등은 CsA로 치료하는 신증후군 환아의 조직검사를 반복적으로 시행하여, 시간 경과에 따른 신기능의 안정화와 간질섬유화의 점진적 증가 정도 사이의 모순을 관찰하였다. 비록 신기능이 현재 안정하고 간질 섬유화가 발생되지 않았어도 치료 1년 이후에라도 다양한 정도로 나타날 수 있기 때문에 반복적 신조직 검사는 필요하다는 의견이 있다. 본 연구에서는 신독성 발생을 보기위한 신조직 추적 검사는 하지 않았다. 신독성 이외에도 CsA는 감염, 다모증, 진전, 간기능장애, 위장관 증상 등의 다양한 부작용을 초래할 수 있다. 본 연구에서 시도한 저용량 CsA 치료법은 환자에게 매우 잘 적응되었으며, 다모증 이외에 특이한 부작용은 관찰되지 않았다. 단, 심한 구토가 지속되어 약을 중단한 증례가 1례 있었으며, 얼굴에 다모증이 생겨 약 먹기를 거부한 12세의 여아가 1례 있었다. 치료기간 종료 후에 추적 신생검은 하지 못하였다.

CsA 신독성은 투여량 및 투여기간에 비례하는 경향을 보이므로, 본 연구에서 볼 수 있었듯이 가장 낮은 유효 농도를 유지해나간다면 CsA 부작용을 최소화할 수 있는 효과적인 치료법이 될 것으로 사료된다.[35,36]

본 연구의 의의는 34명이라는 비교적 큰 규모의 소아 환자를 대상으로 CsA 약역학적 조사를 실시하여 신질환을 앓는 소아에서의 CsA 약역학적 성상을 도출한 것이며, CsA를 장기간 투여시 신체의 CsA 취급반응에 유의한 변화가 있었는지를 관찰한 것이다. 또한 CsA의 단백뇨 치료효과가 알려진 것보다는 낮은 농도나 용량에서도 우수함을 보여준 것이다.

Ⅴ. 결 론

본 연구에서는 34명의 소아 신질환 환자를 대상으로 CsA의 약역학적 조사와 치료효과 분석을 통하여 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

CsA를 5 mg/kg/day의 용량으로 2회 나누어 12시간 간격으로 복용하여 약물의 항정상태에서 시행한 약역학 지표는, T_{max}: 1.64±0.84 hr, C_{max}: 788±354 mg/dL, C_{12}: 58.7±33.2 ng/mL, C_{avg}: 246±96 ng/mL, AUC: 2949±1156 ng・hr/mL, Vd: 4.03±0.45 L/kg, CL: 9.69±2.27 L/hr, $T_{1/2}$: 5.31±2.37 hr 이었다. 용량계산은 하루 총투여량(mg/d)이나 체중용량(mg/kg/d) 보다는 체표면적용량(mg/m^2/d)이 AUC와 가장 높은 상관계를 보였으며, 투약구간내 연속 10회 채혈한 시점 농도 중에서 AUC와 가장 상관도가 높은 것은 C_2(복용 후 2시간 째)이었다. 또한 장기간 투여에 따른 CsA의 개체내 약역학적 변화는 관찰되지 않았다. 이로써 CsA 용량계산시 체표면적량의 사용과 CsA 치료약물 모니터링 시 최저혈중농도보다는 C_2를 지표로 하는 것이 권장되며, 장기간 투여에 따른 용량 조정은 필요하지 않은 것으로 사료된다..

3개월 이상 CsA를 투여 받은 환아를 대상으로 치료효과를 분석하였을 때, 일차성 신증의 88.9%에서 단백뇨의 완전관해 및 부분관해를 얻을 수 있었으며, 사구체 질환의 62.5%에서 단백뇨 감소효과를 볼 수 있었다. 치료반응 유무에 따른 약역학적 지표의 차이는 없었으나, CsA 치료기간이 6개월 이상일 경우 6개월 미만에 비하여 치료효과가 높았다. CsA의 부작용으로 다모증이 가장 흔한 소견이었으며 혈압 상승, 사구체 여과율 감소, 심한 감염증 등의 심각한 부작용 발현은 없었다.

본 연구 결과 단백뇨를 보이는 소아 신질환에서 CsA 치료는 단백뇨의 감소를 위하여 효과적이며 동시에 안전한 치료법임을 알 수 있었다. 또한 소아에서 효과적인 CsA 치료를 위해서는 체표면적용량(mg/m^2/d)의 적용과 C_2 모니터링 실시가 권장되며, 최소 6개월 이상 치료하는 것이 필요하다는 결론을 얻었다.

참고문헌

1. Pozzetto U, Facchiano A, Serino F. Rational design of biologically active peptides: inhibition of T cell activation through interference with CD4 function. Transpl Int 2000;13:456-61.

2. Kahan BD, Koch SM. Current immunosuppressant regimens: considerations for critical care. Curr Opin Crit Care 2001;7:242-50.

3. Lo Monte AI, Ciancio G, Burke G, Roth D, Miller J. The new immunosuppressive era. Ann Ital Chir 1999;70:1-19.

4. Seikaly MG, Prashner H, Nolde-Hurlbert B, Browne R.: Long-term clinical and pathological effects of cyclosporin in children with nephrosis. Pediatr Nephrol 2000;14:214-7.

5. Harper JI, Berth-Jones J, Camp RD, Dillon MJ, Finlay AY, Holden CA, et al. Cyclosporin for atopic dermatitis in children. Dermatology 2001;203:3-6.

6. Brunner LJ, Pai KS, Munar MY, Lande MB, Olyaei AJ, Mowry JA. Effect of grapefruit juice on cyclosporin A pharmacokinetics in pediatric renal transplant patients. Pediatr Transplant. 2000;4:313-21.

7. Niaudet P, Reigneau O, Humbert H. A pharmacokinetic study of Neoral in childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2001; 16:154-5.

8. Fu LW, Yang LY, Chen WP, Lin CY. Cyclosporin pharmacokinetics following administration of capsules and Neoral in paediatric patients with lupus nephritis. Br J Clin Pharmacol 1997;44:125-7.

9. D'Agostino D, Gimenez M, Yamaguchi B, Glancszpigel R, Vinuesa F, Gamba M, et al. Conversion and pharmacokinetic studies of a microemulsion formulation of cyclosporine in pediatric liver transplant patients. Transplantation 1996;62:1068-71.

10. Takada K, Yoshikawa H, Muranishi S, Nagano S, Fukunishi T. A preliminary pharmacokinetic study of cyclosporine A in 10 Japanese renal transplant patients. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1987;25:438-42.

11. Mahrle G, Schulze HJ, Farber L, Weidinger G, Steigleder GK. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. J Am Acad Dermatol. 1995;32:78-88.

12. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. Kidney Int 1994;45:1446-56.

13. Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. Eur J Pediatr 1991;150:380-7.

14. Woo KT, Chew ST, Vathsala A, Chiang GS. Case reports of low dose cyclosporine. A therapy in adult minimal change nephrotic syndrome. Ann Acad Med Singapore 2001;30:430-5.

15. Kano K, Kyo K, Yamada Y, Ito S, Ando T, Arisaka O. Comparison between pre- and posttreatment clinical and renal biopsies in children receiving low dose ciclosporine-A for 2 years for steroid-dependent nephrotic syndrome. Clin Nephrol 1999;52:19-24.

16. Singh A, Tejani C, Tejani A. One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol 1999;13:26-32.

17. Kim PK, Kim KS, Pai KS, Kim JH, Choi IJ. Long-term results of cyclosporine-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. Yonsei Med J 1997;38:307-18.

18. Vernillet L, Moulin B, Dadoun C, Le Bigot JF, Fillastre JP. Pharmacokinetics of cyclosporine A in patients with nephrotic syndrome. Transplant Proc. 1988;20(Suppl):529-35.

19. Barakat O, Peaston R, Rai R, Talbot D, Manas D. Clinical benefit of monitoring cyclosporine C2 and C4 in long-term liver transplant recipients. Transplant Proc. 2002;34:1535-7.

20. Morris RG, Russ GR, Cervelli MJ, Juneja R, McDonald SP, Mathew TH. Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporin (Neoral) at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. Ther Drug Monit. 2002;24:479-86.

21. Levy G, Burra P, Cavallari A, Duvoux C, Lake J, Mayer AD, et al.
Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine monitoring based on 2-hr post-dose levels (C2). Transplantation. 2002;73:953-9.

22. Holt DW. Cyclosporin monitoring based on C2 sampling. Transplantation. 2002;73:840-1.

23. Levy GA. C2 monitoring strategy for optimising cyclosporin immunosuppression from the Neoral formulation. BioDrugs. 2001;15:279-90.

24. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. J Am Soc Nephrol 1994;5:1049-56.

25. Capodicasa G, De Santo NG, Nuzzi F, Giordano C. Cyclosporin A in nephrotic syndrome of childhood--a 14 month experience. Int J Pediatr Nephrol 1986;7:69-72.

26. Brodehl J, Hoyer PF, Oemar BS, Helmchen U, Wonigeit K. Cyclosporine treatment of nephrotic syndrome in children. Transplant Proc. 1988;20:269-74.

27. Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H. Ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1990;4:474-7.

28. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. Clin Nephrol 1991;35(Suppl 1):S31-6.

29. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H. Long-term ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1993;7:249-52.

30. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. Am J Dis Child 1988;142:985-8.

31. Keown P, Niese D. Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. International Sandimmun Neoral Study Group. Kidney Int 1998;54:938-44.

32. Koehler J, Kuehnel T, Kees F, Hoecherl K, Grobecker HF. Comparison of bioavailability and metabolism with two commercial formulations of cyclosporine a in rats. Drug Metab Dispos. 2002;30:658-62.

33. Takahara S, Ohta K, Ohashi Y, Namii Y, Uchida K, Okuyama A, Kainuma H, Takagi H, Takahashi K, Morikawa H. Comparative pharmacokinetic study of neoral versus Sandimmun in Japanese stable renal allograft recipients. Transplant Proc 2001;33:2541-4.

34. Hesse CJ, Baan CC, Daane R, Stolk BJ, Jutte NH, Hendriks GF, Weimar W. Comparison of four different cyclosporine immunoassays in heart and kidney transplant recipients. Ther Drug Monit. 1990;12:547-53.

35. Clasen W, Kindler J, Mihatsch MJ, Sieberth HG. Long-term treatment of minimal-change nephrotic syndrome with cyclosporin: a control biopsy study. Nephrol Dial Transplant 1988;3:733-7.

36. Isnard Bagnis C, Tezenas Du Montcel S, Beaufils H, Jouanneau C, Jaudon MC, Maksud P, Mallet A, LeHoang P, Deray G. Long-term renal effects of low-dose cyclosporine in uveitis-treated patients: follow-up study. J Am Soc Nephrol 2002;13:2962-8.

Abstract

Pharmacokinetics and therapeutic effect of cyclosporine A
in children with renal diseases

Woo Sung Chun

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Jae Seung Lee)

Thirty four pediatric patients with renal diseases having proteinuria were treated with cyclosporine A(CsA) and pharmacokinetic assessment was done. There were 18 primary nephrotic syndrome; 13 steroid dependent nephrotic syndrome(SDNS), 5 steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS) and 16 secondary glomerular diseases having non-proteinuric proteinuria; 11 Henoch-Schonlein purpura nephritis(HSP-N), and 5 IgA nephropathy (IgA-N).

Microemulsion formula of CsA, 5 mg/kg/day was administered orally in two divided doses for 9.3±4.6 months. Pharmacokinetic studies of CsA were done twice at early and late phase during 12 months's CsA tharapy. The results were compared each other in 11 patients wether there is any intra-individual change of CsA pharmacokinetics.

The steady state CsA pharmacokinetic parameters of 34 patients were as follows; T_{max}: 1.64±0.84 hr, C_{max}: 788±354 ng/dL, C_{12}:

58.7±33.2 ng/mL, C_{avg}: 246±96 ng/mL, AUC: 2949±1156 ng hr/mL, Vd: 4.03±0.45 L/kg, CL: 9.69±2.27 L/hr, $T_{1/2}$: 5.31±2.37 hr.

C_2 was the best to predict the CsA AUC ($R=0.896$, $p<0.001$). Body surface area based dosage (mg/m^2/d) correlates with AUC better than body weight based dosage (mg/kg/d) and total daily dose(mg/d) has no correlation with AUC. Intra-individual CsA pharmacokinetic changes were not found between initial and after 12 months of CsA therapy in 11 patients who completed the treatment course.

Anti-proteinuric effect of CsA was considerable in patients receiving CsA under the dosage of 5 mg/kg/day (157±42 mg/m^2/d) for more than 3 months; 88.9% of primary nephrotic syndrome was responsive and 62.5% of secondary glomerular diseases was responsive. CsA therapy was well tolerated by pediatric patients and there was no serious complication.

CsA therapy for steroid dependent or resistant renal diseases having proteinuria in children is considered as one of the effective and safe treatment alternatives. For effective CsA therapy, body surface area based dosage(mg/m^2/d) should be applied and C_2 monitoring is recommended for the better AUC prediction in children with renal diseases.

Key Words : cyclosporine A, pharmacokinetics, nephrotic syndrome, glomerular diseases, AUC(area under the time-concentration curve), body surface area based dosage (mg/m^2/d), C_2 monitoring