

신이식 초기 Microemulsion Cyclosporine 혈중농도 C₂ 감시의 유용성

연세대학교 의과대학 ¹장기이식 연구소, ²외과학교실, ³연세대학교 원주의과대학 외과학교실, ⁴성애병원 외과
이종훈^{1,4} · 김명수^{1,3} · 권기환² · 김봉수² · 허규하² · 김수현² · 김혜진² · 전경옥² · 김현정² · 김순일^{1,2} ·
김유선^{1,2} · 박기일^{1,2}

Validity of C₂ Monitoring of Microemulsion Cyclosporine in Early Renal Transplant Period

Jong Hoon Lee, M.D.^{1,4}, Myoung Soo Kim, M.D.^{1,3}, Ki Hwan Kwon, M.D.², Bong Soo Kim, M.D.², Kyu Ha Huh, M.D.², Soo Hyon Kim, R.N.², Hae Jin Kim, B.S.², Kyung-ock Jeon, R.N.², Hyun Jung Kim, R.N.², Soon Il Kim, M.D.^{1,2}, Yu Seun Kim, M.D.^{1,2} and Kill Park, M.D.^{1,2}

¹Research Institute for Transplantation and ²Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ³Department of Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, ⁴Department of Surgery, Sung-Ae Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Four-hour area under the concentration-time curve (AUC₀₋₄) was considered to be superior rather than C₀ in predicting the development of acute rejection, and was reported most well correlated with C₂ in post-transplant period. The purpose of this study was to demonstrate the correlation between AUC₀₋₄ and each C_{0,1,2,3,4}, and to compare C₂ with C₀ in predicting acute rejection in de-novo kidney recipients.

Methods: Fifty-six adult living donor kidney transplants were followed up 3 months after transplantation. Cyclosporine A (CsA) dose was adjusted with C₀. AUC₀₋₄ was measured on 5th and 19th post-operative day, and C₂ as well as C₀ was measured on post-operative 5, 12, 19, 30, 60, 90 days.

Results: Fifteen patients (26.8%) experienced acute rejection 12.0 ± 10.9 (5~48) days after transplantation. CsA absorption pharmacokinetics was different with data based on Caucasian recipients. In more than 60% of patients, peak concentration (C_{max}) was reached 2 hours after oral intake

of CsA regardless the occurrence of acute rejection and postoperative days. AUC₀₋₄ was most critically correlated with C₂ on 5th and 19th post-operative days ($R^2 > 0.800$, respectively). Recipients having acute rejection between 5th and 7th post-operative day, had statistically lowered AUC₀₋₄, C₂, C₃ ($P < 0.05$) compared with patients without acute rejection. **Conclusion:** In early post-transplant days, AUC₀₋₄ was powerfully correlated with C₂. Monitoring of C₂ rather than C₀ could predict the occurrence of acute rejection in this period. Value of C₂ monitoring in Koreans beyond 7th day awaits further study by adjusting CsA dose with C₂ rather than C₀. (J Korean Soc Transplant 2002;16:198-204)

Key Words: Kidney transplantation, Cyclosporine A, C₂ monitoring, Acute rejection

중심 단어: 신장이식, 사이클로스포린, C₂ 감시, 급성 거부반응

서 론

사이클로스포린(cyclosporine A; 이하 CsA)은 각종 이식 후 급성거부반응의 예방으로 장기이식을 한단계 발전시킨 면역억제제로 현재까지 전 세계적으로 가장 많이 사용되고 있다.(1) 그러나 많은 이식 기관에서 경구 복용 시, 흡수의 개인적 차이, 좁은 치료 용량 범위와 신독성, 간독성 등의 심각한 부작용들이 밝혀져 적절한 약제의 혈중농도 감시가 필요하게 되었다.(2) 그동안 혈중 농도의 감시에는 복용 후 12시간 농도(trough level: 이하 C₀)로 목표 혈중 농도를 정하고 약제의 용량을 결정해 왔으나, 이는 급성거부반응이나 CsA 독성의 발생과의 연관 관계가 비교적 적은 것으로 보고되고 있다.(1-4)

CsA의 12시간 혈중 농도-시간 곡선의 면적(area under the CsA concentration-time curve; 이하 AUC₀₋₁₂)은 전신적 약제 노출도 측정에 있어서 C₀보다 효과적이며, 급성거부반응의 발생과 더 밀접한 연관 관계가 있다고 알려져 왔다.(5-8) 하지만 복용 후 12시간 동안의 약리 역동학적 감시는 채혈의

책임저자 : 김유선, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-361-5563, Fax: 02-313-8289
E-mail: yukim@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 2001년 연세대학교 의과대학 위탁 연구비 지원과 연세대학교 장기이식연구소 연구보조금 지원으로 이루어졌다.
본 논문의 요지는 2002년 11월 제54차 대한외과학회 추계학술대회에서 구연되었음.

불편함과 비용 문제로, 임상에서 실제 환자 진료 시 사실상 채택하기 어려운 설정이다. CsA 경구복용 후 초기 4시간 동안의 농도-시간 곡선의 면적(이하 AUC₀₋₄)이 AUC₀₋₁₂과 가장 긴밀한 연관 관계를 가진다고 하나,(9) AUC₀₋₄ 역시 임상에서 실제 사용되기에 부적합하다. 최근에는 혈중농도 감시지표로써 C₀보다는 CsA 복용 2시간 후에 측정한 농도인 C₂가 AUC₀₋₄와 더 긴밀한 연관 관계를 가지면서 이식초기의 급성거부반응 발생의 예측에 더욱 효과적이라는 연구 결과가 종종 보고되고 있다.(10-12)

본 연구의 목적은 새로 신장이식을 받고 microemulsion CsA를 경구로 투여받는 환자에서 AUC₀₋₄를 측정하여 AUC₀₋₄가 CsA 복용 후 매 시간별 약물 혈중 농도(C_{0,1,2,3,4})와 연관이 있는지를 알아보고, AUC₀₋₄와 C₂가 급성거부반응의 발생을 예측할 수 있는지를 확인하여 이식 후 초기 C₂ 감시가 기존의 C₀ 감시보다 유용한지를 확인하고자 하였다.

방 법

2001년 5월부터 2002년 2월까지 세브란스병원 이식외과에서 새로이 생체 신이식 수술을 받은 15세 이상의 성인 환자 56명을 대상으로 전향적 연구를 하였다. AUC₀₋₄는 수술 후 5일째와 19일째 측정하였으며, C₂는 수술 후 5일, 12일, 19일, 30일, 60일, 90일에, C₀와 함께 측정하였고, AUC₀₋₄ 면적의 계산은 정확성을 기하기 위해 다섯 시점의 측정값을 모두 이용하여 다음과 같이 계산하였다(Fig. 1).

$$\begin{aligned} \text{AUC}_{0-4} (\text{ng.h/ml}) &= \int \text{AUC}_{0-4} \text{ curve} \\ &= 1/2 \sum_0^3 C_n + C_{n+1} \end{aligned}$$

CsA 혈중 농도는 전혈(whole blood)을 이용한 방사선 면역 측정법으로 검사하였다.

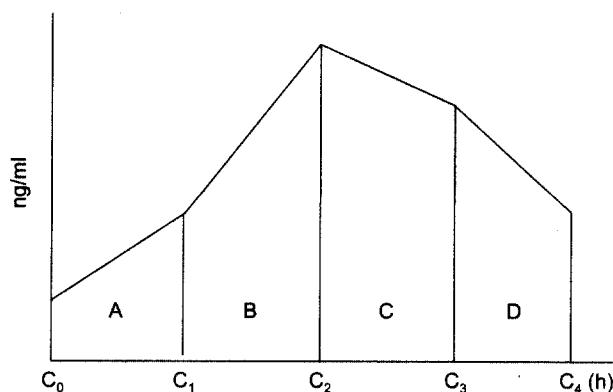


Fig. 1. Calculation of AUC₀₋₄.

면역억제제의 사용은 기존원칙대로 CsA은 수술 전 이틀째부터 초기용량 10 mg/kg/day 경구투여로 시작하였고, 약제용량은 기존의 C₀에 따라 조절하였다. 수술 후 4주까지는 200~250 ng/ml, 5주에서 12주까지는 150~200 ng/ml를 적정 혈중 C₀ 농도로 하여 약제용량을 조절하였다. 스테로이드는 prednisolone을 수술 2일 전부터 1.0 mg/kg로 경구투여 하였으며, 수술 당일에는 methylprednisolone 1,000 mg (20 mg/kg)을 정맥 주사하였고 점차 감량하여 수술 후 5일부터 prednisolone 30 mg/day 경구복용으로 전환 후 점차 감량하여 수술 후 3주경에는 10 mg/day를 유지용량으로 하였다. Mycophenolate mofetil (MMF)은 완전히 일치된 조직 적합 항원(HLA-identical)의 공여자로부터의 신이식을 제외한 모든 환자에서 수술 후 2일째부터 1.0 g/day 사용하였고, anti-CD25 antibody (Simulect[®])는 재이식수술, 불량한 조직 적합 항원 적합도를 보이는 비혈연간 신장 이식 등의 환자에서만 선택적으로 투여하였다.

급성거부반응은 소변량 감소, 이식편 부종과 압통을 보이면서 혈청 크레아티닌치가 기저치의 20% 이상 상승하면서 초음파 소견이 합당한 경우 임상적으로 진단하였고, 임상적 진단이 확실하지 않은 경우 이식신 생검을 시행하여 진단하였다.

급성거부반응 발생 환자는 시기별로 나누어 각각 AUC₀₋₄ 및 C_{0,1,2,3,4}를 비교하였다.

모든 통계 분석은 컴퓨터 통계 프로그램인 SPSS 10.0을 사용하였다. 두 군 간의 평균치와 빈도의 차이는 Student-t test 와 Chi-square를 사용하였고, 각 시간별 CsA 혈중 농도와 AUC₀₋₄와의 상관 관계는 simple linear regression을 이용하여 구하였다.

결 과

1) 대상 환자들의 신이식 관련 정보

연구 대상 환자 56명 중 26.8%인 15명에서 급성거부반응이 발생하였다. 발생 시기는 수술 후 평균 12.0±10.9 (5~48)일로 13명의 환자에서 수술 후 18일 이내에 급성거부반응이 발생하였다. 나머지 2명의 환자는 각각 수술 후 22병일과 48병일에 발생하였다. 이 중 6명의 환자는 부신피질 호르몬 충격요법에 반응하지 않는 심한 거부반응으로 면역억제제를 tacrolimus로 전환하였다. 급성거부반응의 발생군과 비발생군 간에는 연령, 성별, 신이식 횟수, ABO 혈액형 일치율, 조직 적합 항원 일치율, anti-CD25를 포함한 면역억제제 사용 방법 등의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

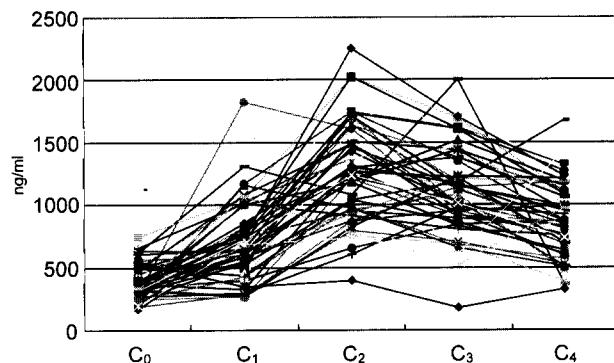
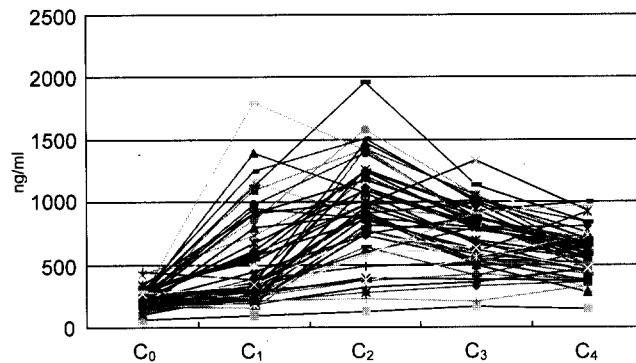
2) 4시간 농도-시간 곡선과 그 면적(AUC₀₋₄)

AUC₀₋₄ 곡선의 형태는 개인적으로 많은 차이를 보여 흡수와 대사에 일정한 형태를 관찰할 수는 없었으나, 급성거부반응 발생 여부와 관계없이 약 60% 이상의 환자들에서

Table 1. Demographics of non-rejection versus rejection group

	Non-rejection (n=41)	Rejection (n=15)	P-value
Age	40.7 ± 11.1	36.4 ± 9.1	0.188
Sex (M : F)	23 : 14	11 : 4	0.242
Primary : Re-transplant	36 : 5	14 : 1	0.554
ABO Matching (Identical : Compatible)	37 : 4	10 : 5	0.343
Degree of HLA Matching (Identical : Haplo-identical : LURD*)	9 : 22 : 10	1 : 12 : 2	0.077
Induction [†] IS with anti-CD25	13	2	0.169
Maintenance [†] IS (CsA + steroids : CsA + steroids + MMF)	8 : 33	1 : 14	0.154

*LURD = living unrelated donor, [†]IS = immunosuppression.

A. 5th post-operative day**B. 19th post-operative day****Fig. 2.** AUC₀₋₄ curve at 5th post-operative day (A) and 19th post-operative day (B).**Table 2.** Incidence of acute rejection by the timing to C_{max}

Time to C _{max}	Rejection rate (%)
1 hr.	2/6 (33.3)
2 hr.	8/35 (22.8)
3 hr.	3/12 (25.0)
4 hr.	0/3 (0)
Total	13/56

혈중 최고치(이하 C_{max})가 복용 후 2시간에 나타나며 그 후 완만한 기울기로 감소하는 형태를 취하였다(Fig. 2).

흡수 형태를 시간별로 분석한 결과 수술 후 5일째 C_{max}가 복용 후 1시간째(C₁) 나타나는 환자는 전체 환자 중 6명(10.7%)이었고, 2시간째(C₂)에 35명(62.5%), 3시간째(C₃) 12명(21.4%), 4시간째(C₄) 3명(5.3%)으로 대부분 C₂에 최고 농도 C_{max}를 나타냈다. 수술 19일째의 AUC₀₋₄에서도 비슷한 분포를 나타냈다[C_{max} = C₁: 3명(5.7%), C₂: 34명(65.3%), C₃: 6명(11.5%), C₄: 9명(17.3%)]. 그러나 흡수시간의 개인차와 급성거부반응의 발생률 사이에 통계적 연관성은 없었다

Table 3. Relationship between poor absorber and development of acute rejection at postoperative 5th day

	AUC ₀₋₄ ≥ 3000	AUC ₀₋₄ < 3000	P-value
Non-Rejection (POD #5~18) (n=43)	36 (83.7)	7 (53.8)	
Rejection (POD #5~18) (n=13)	7 (16.3)	6 (46.2)	0.025
Total	43 (100.0)	13 (100.0)	56

(P=0.693)(Table 2).

수술 후 5일째 AUC₀₋₄의 평균값은 3671.4 ± 895.9 (1370.5 ~ 5693.5) ng.h/ml, 19일째는 2534.1 ± 953.3 (495.5 ~ 4769.5) ng.h/ml로 개인에 따른 편차가 많았고, 수술 5일째에 비하여 19일째가 많이 감소하는 추이를 보였다. 수술 후 5일째 AUC₀₋₄에서 3,000 ng.h/ml 이하의 수치를 나타낸 흡수 불량자군(poor absorber)에서 급성거부반응의 발생이 통계적으로 유의하게 많았으나(P=0.025)(Table 3), 수술 19일 이후에는 급성거부반응이 2명에서만 발생하여 흡수 불량자와 급

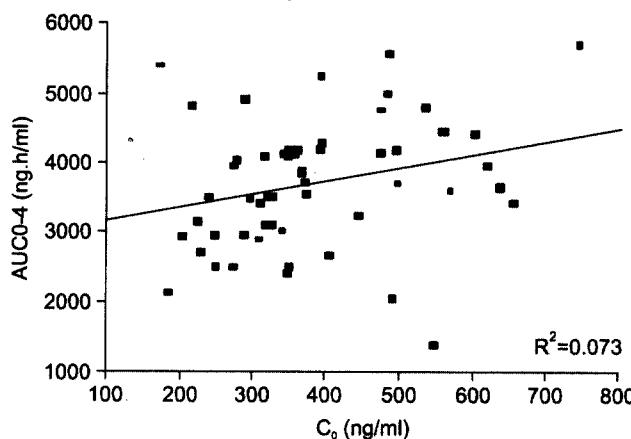
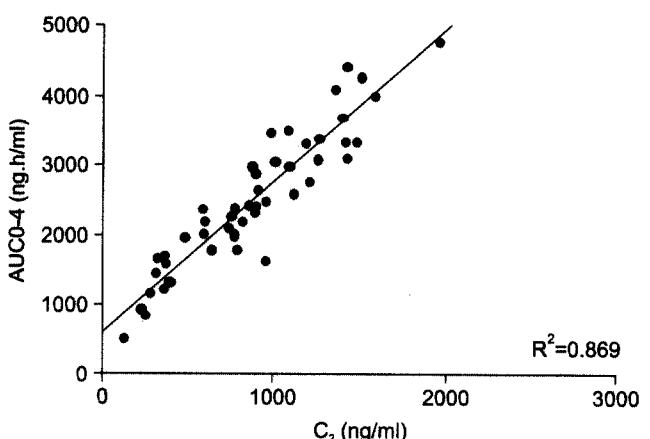
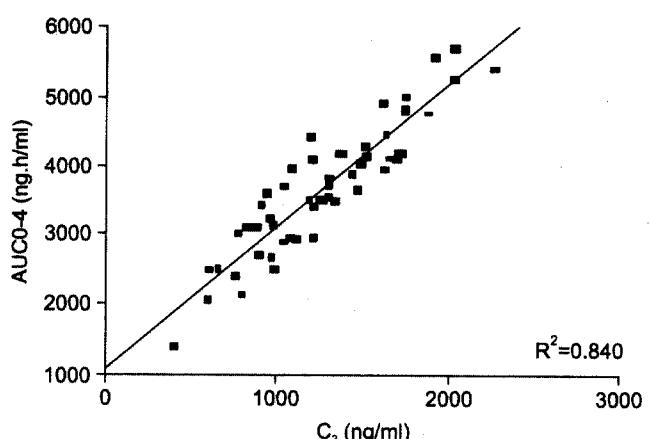
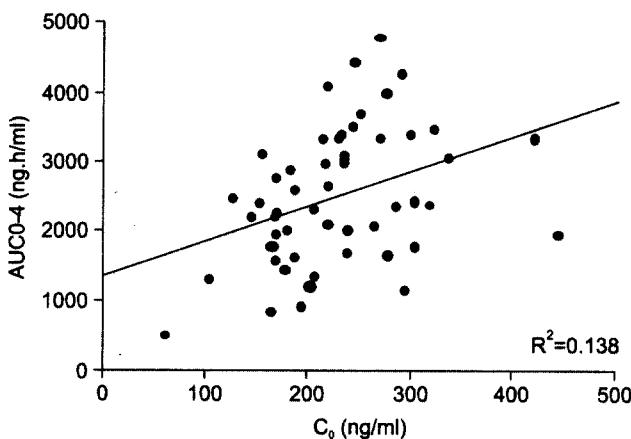
A. 5th post-operative dayB. 19th post-operative day

Fig. 3. Correlation between AUC₀₋₄ and C_{0/C2} at 5th post-operative day (A) and 19th post-operative day (B).

Table 4A. Postoperative 5th day AUC₀₋₄ and C_{0,1,2,3,4} in patients with or without acute rejection during POD #5 and 18

	Non-rejection (n=43)	Rejection (n=13)	P-value
C ₀	386.5 ± 139.2	365.1 ± 96.0	0.608
C ₁	684.2 ± 317.5	614.4 ± 258.4	0.473
C ₂	1,315.8 ± 389.6	1,143.7 ± 459.7	0.186
C ₃	1,208.1 ± 399.4	919.7 ± 385.6	0.025
C ₄	915.7 ± 285.6	782.3 ± 236.7	0.132
AUC ₀₋₄	3,816.0 ± 856.6	3,262.1 ± 1,018.3	0.056

Table 4B. Postoperative 5th day AUC₀₋₄ and C_{0,1,2,3,4} in patients with or without acute rejection during POD #5 and 7

	Non-rejection (n=50)	Rejection (n=6)	P-value
C ₀	390.5 ± 137.1	378.0 ± 123.4	0.832
C ₁	689.1 ± 312.7	492.7 ± 131.5	0.136
C ₂	1,317.8 ± 387.2	926.3 ± 456.6	0.025
C ₃	1,186.6 ± 398.6	762.3 ± 335.6	0.016
C ₄	905.4 ± 271.6	712.0 ± 303.9	0.109
AUC ₀₋₄	3,802.1 ± 851.5	2,732.3 ± 966.3	0.006

성거부반응 발생 사이의 통계적 연관성을 찾기는 어려웠다.

3) AUC₀₋₄와 혈중 농도 C_{0,1,2,3,4}와의 연관 관계

AUC₀₋₄와 C_{0,1,2,3,4}는 수술 후 5일, 19일에서 모두 양의 상관 관계를 보였으나 특히 C₂는 C₀에 비하여 높은 상관 관계를 나타냈다(Fig. 3).

4) 급성 거부반응 발생 및 비발생 환자군 간 AUC₀₋₄ 및 C_{0,1,2,3,4} 비교

수술 후 18일까지 급성 거부반응이 발생한 13명과 비발생 환자 43명의 AUC₀₋₄, 및 C_{0,1,2,3,4}를 비교해 본 결과 급성 거부반응 발생 환자의 AUC₀₋₄ 및 C₂가 비발생 환자에 비하여 낮

은 수치를 나타냈으나 이는 통계적으로 유의하지는 않았으며, 오히려 C₃에서 통계적으로 유의하게 낮았다(Table 4A). 그러나 수술 후 5일에서 7일 사이에 급성거부반응이 발생했던 6명의 환자를 비발생 환자 50명과 세분하여 비교분석 하면 AUC₀₋₄ 및 C₂, C₃가 급성거부반응 발생군에서 통계적으로 유의하게 낮았다(Table 4B). 그러나 수술 후 18일 이후에 급성거부반응의 발생을 보인 2명의 환자에서 AUC₀₋₄ 및 C_{0,1,2,3,4}에서 의미있는 차이를 발견하지 못하였다.

고 찰

CsA 흡수는 간과 장관의 점막에 분포한 cytochrome P-450 (CYP)3A에 의한 생화학적 변성에 의해 시작되므로 경구 복용한 CsA의 흡수에는 장관 점막과 간문맥을 통한 약제의 흡수와 간에서의 대사가 가장 중요한 역할을 하며, 장관 점막에 존재하는 결합 단백의 일종인 P-glycoprotein이 혈중 농도를 결정하는 중요한 요소로 작용한다.(13-17) Humbert (18)와 Yee(19) 등은 소아는 성인에 비해 체중당 많은 양의 CsA가 필요하며 이는 대사율의 차이라고 하기보다는 약제 흡수에 필요한 장관길이의 차이라고 하였다. 김 등(20)은 심장 이식 환자들을 대상으로 한 C₂ 감시의 유용성에 관한 연구에서 공복 시 약제의 복용이 식후 복용 시보다 흡수량이 많다는 결과를 보고하면서 C₂ 감시 결과 CsA의 복용량을 감소시킬 수 있다고 하였다. 본 연구에서는 이 같은 오차를 줄이고자 15세 미만의 소아 환자는 제외하였고, 연구 대상 기간 동안 모두 경구 약제를 사용하였으며, 모든 환자들이 식사 후 2시간에 CsA를 복용하였다.

Lown 등(21)은 CsA 흡수의 개인적 차이는 P-glycoprotein의 농도 때문이며 이는 CsA의 C_{max} 차이로 나타난다고 하였다. 본 연구 대상 환자 중 대부분에서 C_{max}가 Johnston 등(22)의 발표와 같이 복용 후 1시간에 나타나지 않고 복용 후 2시간(C₂)에 나타나는 현상을 보였다. C_{max}는 복용 후 1시간부터 4시간까지 다양하게 나타났으며 흡수 속도의 시간적 차이와 급성 거부 반응과 연관성을 발견할 수 없었다.

복용 후 4시간 동안의 전체 흡수량은 AUC₀₋₄로 도출해 낼 수 있으며, Mahalati 등(23)은 이 면적을 구하는 공식을 아래와 같이 발표하였고,

$$AUC_{0-4} (\text{ng.h/ml}) = 256 + C_1 + 0.9x C_2 + 1.4x C_3$$

Gaspari 등(24)은

$$AUC_{0-4} (\text{ng.h/ml}) = 5.189xC_0 + 1.267xC_1 + 4.150xC_3 + 135.079 \text{ or}$$

$$AUC_{0-4} (\text{ng.h/ml}) = 1.542xC_1 - 0.686xC_2 + 5.384xC_3 + 76.923$$

로 발표하였으나, 모두 3개 시점의 혈중 농도 값으로 상관 상수를 적용하여 추정치를 구하는 방식이었다. 본 연구의 실측값을 각각의 공식에 대입해본 결과 공식마다 많은 차이가 나타났으므로 연구 결과의 정확성을 기하기 위해 본 연구에서는 5개의 실측값을 이용하여 AUC₀₋₄를 구하였다.

AUC₀₋₄는 복용 후 4시간 동안 흡수량을 반영하는 값으로

이는 급성거부반응의 발생과 밀접한 관계를 보인다고 한다.(9-11) 대상 환자들의 수술 후 5일째와 19일째 AUC₀₋₄ 값은 개인적으로 차이가 많았으며, 수술 후 5일째 AUC₀₋₄가 3,000 ng.h/ml 이하의 흡수 불량환자군에서 통계학적으로 유의하게 많은 급성거부 반응의 발생이 관찰되었듯이 전체 흡수량의 저하가 급성거부반응의 원인으로 생각된다.

1999년 Mahalati 등(4)은 급성거부반응의 발생이 가장 적고 약제에 대한 독성이 가장 낮은 AUC₀₋₄ 목표치를 4,400~5,500 ng.h/ml로 발표하였다. 하지만 본 연구에서 이 범위에 속하는 환자는 수술 후 5일째에 측정한 AUC₀₋₄에서 9명(16.0%)에 불과하였고 나머지 47명(83.9%)에서는 4,400 ng.h/ml 미만의 값을 보였으며, 수술 후 19일에는 2명만이 4,400 ng.h/ml 이상의 값을 보였다.

김 등(25)의 생체 신이식 환자에서의 C₂와 C₀ monitoring의 비교 연구에서도 본 연구 결과와 같은 형태의 다양한 C_{max} 분포를 나타냈으며, 외국의 목표 C₂ 농도를 기준으로 약제 용량을 조절한 결과 높은 간독성과 신독성 발생률을 보고하면서 목표 기준치를 낮출 것을 주장하였다. 이 같은 결과들로 한국인 신장 이식 환자의 CsA 흡수 형태와 정도는 외국의 다른 인종에서와 다르다는 결론을 내릴 수 있으며, Lindholm(26)과 Schroeder 등(27)의 연구결과, 즉 인종 간에 CsA의 흡수 정도에는 차이가 있으며 흑인종의 AUC₀₋₄는 백인종에 비해 3분의 1 수준이라고 한 보고는 이를 뒷받침 해주고 있다.

Levy 등(28)은 신이식 수술 후 기간별로 목표 C₂ 농도를 발표하여 1년 경과 후에는 800 ng/ml이 권장된다고 하였으나(Table 5), 본 연구 결과 급성거부반응이 없었던 환자들의 평균 C₂ 농도가 수술 후 1개월에 이미 이 목표에 도달해 있었으며 3개월 후에는 목표 값의 절반에 해당하는 수치를 기록한 사실을 발견할 수 있었다. 전술한 바와 같이 CsA의 흡수에 인종적 차이가 있으므로, 이러한 International Consensus 권장농도는 한국인 신이식 환자에게는 너무 높다고 할 수 있다.

김 등(29)은 신이식 수술 후 1년 이상 경과한 환자 73명을

Table 5. Target C₂ levels for renal transplant patients: current study versus international consensus (28)

Time post-transplant (months)	Current study (ng/ml)	International consensus (ng/ml)
1	833.7 ± 388.9	1,500 ~ 2,000
2	681.8 ± 283.5	1,500
3	662.5 ± 280.2	1,300
4 ~ 6		1,100
7 ~ 12		900
> 12		800

대상으로 한 C₂ 연구에서 적정 용량을 724.7 ± 210.1 ng/ml로 제시하였으나, AUC₀₋₄와의 관계에 대한 언급이 없었으며 안정된 이식신 기능을 가진 환자들에 대한 연구로서 급성 거부반응과의 관계를 규명하지는 못했다. 본 연구에서 수술 3개월 후 안정된 이식 신 기능을 보인 환자들의 C₂의 평균값은 662.5 ± 280.2 ng/ml로 김 등(29)이 제시한 수치보다 낮았다.

AUC₀₋₄는 C_{0,1,2,3,4}와의 상관 관계에서 C₂와 가장 긴밀한 상관 관계를 나타냈다. 신이식 수술 후 초기인 5일과 18일 사이 급성거부반응이 발생한 환자에서는 발생하지 않은 환자에 비해서 C₀보다는 AUC₀₋₄와 C₂에서 많은 차이(감소)를 보였으나 통계적 유의성을 발견할 수는 없었다. 하지만 C₃에서는 통계적 유의성이 판찰될 정도로 유의하게 낮은 수치를 나타냈다. 수술 후 첫번째 AUC₀₋₄ 측정일인 5일과 48시간 후인 7일 사이에 급성거부반응의 발생을 보인 6명의 환자에서는 AUC₀₋₄와 C₂, C₃가 통계적으로 유의하게 낮았다. 수술 후 18일 이후에 급성 거부반응이 발생한 환자는 모두 2명뿐이었으며, 이들만으로 급성거부반응의 발생률과 C₀와 AUC₀₋₄ 및 C₂ 사이의 통계적 유의성을 논하기는 어려웠다.

CsA 복용 후 1시간 지나서 C_{max}에 도달하는 서양인에서 C₂ 측정의 유효성이 외국에서 강조되지만 본 연구결과와 국내 타 기관 연구결과를 살펴보면 우리나라 환자에서는 CsA 복용 후 2시간 지나서 C_{max}에 도달함으로 오히려 C₃를 표적으로 하는 다기관 전향적인 연구가 필요하다고 여겨진다. 약제 흡수의 개인적 시간차를 나타내는 C_{max}가 복용 후 3시간, 4시간 혹은 그 이후에 나타나는 자연성 흡수군 환자에서도 급성거부반응의 발생 빈도가 더 높지는 않았으며, AUC₀₋₄가 낮은 흡수 불량 환자에서 급성거부반응의 발생이 유의하게 많이 발생하였다. 이를 결과로 흡수 시간의 차이는 급성거부반응의 발생과 연관이 없으며, 흡수 시간의 개인차보다는 유지되는 CsA 전체 노출용량이 훨씬 더 급성거부반응의 발생과 연관성이 있다는 결론을 내릴 수 있다. 본 연구 결과 C₂는 AUC₀₋₄ 곡선의 면적과 긴밀한 연관 관계를 가지며 신이식 초기 급성거부반응의 예측에 유효하게 사용될 수 있다고 생각한다.

결 론

한국인 신장 이식 환자에서 CsA의 흡수와 대사는 외국의 다른 인종을 대상으로 한 연구 결과와 상이한 점을 발견한 바 CsA의 흡수속도가 백인에 비해 대부분 1시간 자연됨을 알 수 있었다. AUC₀₋₄는 C₀ 보다는 C₂와 통계적으로 유의한 높은 상관 관계를 보여주었다. 수술 후 5일에서 7일 사이에 발생한 급성거부반응의 경우에는 C₂가 C₀에 비해 CsA 약제 농도와 거부반응발생과의 연관성을 의미있게 보여주고 있다. 본 연구에서는 C₀에 따라 CsA의 용량을 조절하였기 때문에 이식 후 초기단계를 경과한 장기 추적판찰에서 C₂가

기존의 C₀보다 급성거부반응의 발생에 대한 예측에서 통계적으로 보다 유용하다는 결과는 도출할 수 없었다. 향후 C₂로 CsA의 용량을 조절한 다기관 공동연구와 한국인 환자에 맞는 시기별 적정 AUC₀₋₄ 수치 도출 및 C₃ 사용의 가능성 등에 대한 전향적인 연구가 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

- 1) Morris PJ. Cyclosporine A. *Transplantation* 1981;32:349-54.
- 2) Kahan BD, Grevel J. Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. *Transplantation* 1988;46:631-44.
- 3) Schroeder TJ, Hariharan S, First MR. Relationship between cyclosporine bioavailability and clinical outcome in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1994;26:2787-90.
- 4) Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporin nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999;68:55-62.
- 5) Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:205-18.
- 6) Grevel J, Welsh MS, Kahan BD. Cyclosporine monitoring in renal transplantation: area under the curve monitoring is superior to trough-level monitoring. *Ther Drug Monit* 1989;11: 246-8.
- 7) Meyer MM, Munar M, Udeaja J, Bennett W. Efficacy of area under the curve cyclosporine monitoring in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1306-15.
- 8) Kasiske BL, Heim-Duthoy K, Rao KV, Awani WM. The relationship between cyclosporine pharmacokinetic parameters and subsequent acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1988;46:716-22.
- 9) Keown P, Landsberg D, Halloran P, Shoker A, Rush D, Jeffery J, et al. A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. Report of the Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 1996;62:1744-52.
- 10) Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical validation studies of Neoral C₂ monitoring: a review. *Transplantation* 2002;73(suppl to 9):S3-11.
- 11) 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 two-hour post dose levels (C₂). *Transplantation* 2002;73:953-9.
- 12) Belitsky P, Levey GA, Johnston A. Neoral absorption profiling: An evolution in effectiveness. *Transplant Proc* 2000; 32(Suppl 3A):45S-52S.

- 13) Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:472-95.
- 14) Kaminsky LS, Fasco MJ. Small intestinal cytochrome P-450. *Crit Rev Toxicol* 1991;21:407-22.
- 15) Wu CY, Benet LZ, Hebert MF, Gupta SK, Rowland M, Gomez DY, et al. Differentiation of absorption and first-pass gut and hepatic metabolism in humans: studies with cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:492-7.
- 16) Kolars JC, Awani WM, Merion RM, Watkins PB. First-pass metabolism of cyclosporin by gut. *Lancet* 1991;338:1488-90.
- 17) Webber IR, Peters WH, Back DJ. Cyclosporin metabolism by human gastrointestinal mucosal microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:661-4.
- 18) Humbert H, Guest G, Said MB, Cabiac MD, Gagnadoux MF, Niaudet P, et al. Steady-state pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients: does an influence of age or body weight exist? *Transplant Proc* 1994;26:2791-7.
- 19) Yee GC, McGuire TR, Gmur DJ, Lennon TP, Deeg HJ. Blood cyclosporine pharmacokinetics in patients undergoing marrow transplantation, influence of age, obesity and hematocrit. *Transplantation* 1988;46:399-402.
- 20) 김재중, 윤태진, 주석중, 하희선, 송명근. 심장 이식 환자에서의 C₂ Monitoring의 유효성. 제 32차 대한이식학회 학술대회 초록집 2002;일반연제 4, 15 page
- 21) Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, Hsiao HL, Turgeon DK, Schmiedlin-Ren P, et al. Role of intestinal P-glycoprotein (mdr 1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:248-60.
- 22) Johnston A, David OJ, Cooney GF. Pharmacokinetic validation of Neoral absorption profiling. *Transplant Proc* 2000;32(Suppl 3A):53S-56S.
- 23) Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketeris I, et al. Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation; a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:828-33.
- 24) Gaspari F, Anedda MF, Signorini O, Remuzzi G, Perico N. Prediction of cyclosporine area under the curve using a three-point sampling strategy after Neoral administration. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:647-52.
- 25) 김형욱, 최범순, 박주현, 양철우, 김용수, 김석영, 최의진, 장윤식, 방병기. 생체 신이식 환자에서의 Cyclosporine의 C₂와 C₀ monitoring의 비교 연구. 대한신장학회지 2002;21(Suppl 1): s84(B9).
- 26) Lindholm A, Welsh M, Alton C, Kahan BD. Demographic factors influence cyclosporine pharmacokinetic parameters in patients with uremia; racial difference in bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:359-71.
- 27) Schroeder TJ, Shah M, Hariharan S, First MR. Increased resources are required in patients with low cyclosporine bioavailability. *Transplant Proc* 1996;28:2151-5.
- 28) Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K. Patients management by Neoral C₂ monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 2002;73(suppl to 9):S12-8.
- 29) 김정미, 김동한, 김태우, 조규향, 최준혁, 박종원, 도준영, 윤경우. 이식 후 12개월이 지난 신 이식 환자에서 cyclosporine trough levels과 2-hour postdose blood levels 사이의 상관 관계 및 적정 C₂ levels. 대한신장학회지 2002;21:435-42.