

**폐이식 환자에서 tacrolimus와 itraconazole 혹은 voriconazole 병용 시 tacrolimus의 혈중 농도 변화에 미치는 영향**

Effect of Voriconazole or Itraconazole on the Plasma Concentrations of Tacrolimus in Lung Transplant Recipients

저자	정유진 ; 이영숙 ; 안지현 ; 손은선 ; 박민수 ; 이장익 ; 장민정
저널명	한국임상약학회지 = Korean journal of clinical pharmacy
발행기관	한국임상약학회
NDSL URL	<a href="http://www.ndsl.kr/ndsl/search/detail/article/articleSearchResultDetail.do?cn=JAKO201610235350838">http://www.ndsl.kr/ndsl/search/detail/article/articleSearchResultDetail.do?cn=JAKO201610235350838</a>
IP/ID	128.134.207.84
이용시간	2017/08/21 11:52:12

**저작권 안내**

- ① NDSL에서 제공하는 모든 저작물의 저작권은 원저작자에게 있으며, KISTI는 복제/배포/전송권을 확보하고 있습니다.
- ② NDSL에서 제공하는 콘텐츠를 상업적 및 기타 영리목적으로 복제/배포/전송할 경우 사전에 KISTI의 허락을 받아야 합니다.
- ③ NDSL에서 제공하는 콘텐츠를 보도, 비평, 교육, 연구 등을 위하여 정당한 범위 안에서 공정한 관행에 합치되게 인용할 수 있습니다.
- ④ NDSL에서 제공하는 콘텐츠를 무단 복제, 전송, 배포 기타 저작권법에 위반되는 방법으로 이용할 경우 저작권법 제136조에 따라 5년 이하의 징역 또는 5천만 원 이하의 벌금에 처해질 수 있습니다.



## 폐이식 환자에서 tacrolimus와 itraconazole 혹은 voriconazole 병용 시 tacrolimus의 혈중 농도 변화에 미치는 영향

정유진<sup>1</sup> · 이영숙<sup>1,2</sup> · 안지현<sup>1</sup> · 손은선<sup>1</sup> · 박민수<sup>2,3</sup> · 이장익<sup>4</sup> · 장민정<sup>2,5\*</sup>

<sup>1</sup>연세대학교 세브란스병원, <sup>2</sup>연세대학교 제약의료·규제과학과 의대·약대 협동과정, <sup>3</sup>연세대학교 의과대학 소아과학교실·세브란스병원 임상약리학과  
<sup>4</sup>서울대학교 약학대학, <sup>5</sup>연세대학교 약학대학·종합약학연구소  
(2016년 8월 24일 접수 · 2016년 12월 5일 수정 · 2016년 12월 7일 승인)

### Effect of Voriconazole or Itraconazole on the Plasma Concentrations of Tacrolimus in Lung Transplant Recipients

Yoo Jin Jung<sup>1</sup>, Young Suk Yi<sup>1,2</sup>, Ji Hyune Ahn<sup>1</sup>, Eun Sun Son<sup>1</sup>, Min Soo Park<sup>2,3</sup>, Jangik I. Lee<sup>4</sup>, and Min Jung Chang<sup>2,5\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Severance Hospital, Yonsei University Health System, Seoul 03722, Republic of Korea

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Medicines and Regulatory Science, Colleges of Medicine and Pharmacy, Yonsei University, Incheon 21983, Republic of Korea

<sup>3</sup>Department of Pediatrics & Clinical Pharmacology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul 03722, Republic of Korea

<sup>4</sup>Seoul National University College of Pharmacy, Seoul 08826, Republic of Korea

<sup>5</sup>Departments of Pharmacy and Yonsei Institute of Pharmaceutical Sciences, Yonsei University, Incheon 21983, Republic of Korea

(Received August 24, 2016 · Revised December 5, 2016 · Accepted December 7, 2016)

#### ABSTRACT

**Objective:** This study was performed to compare the changes in the blood concentrations of tacrolimus when either itraconazole or voriconazole is together with tacrolimus to prevent or treat invasive aspergillus pneumonia (IAP) in patients with lung transplants. Therefore we can compare the degree of drug–drug interactions between tacrolimus and itraconazole against tacrolimus and voriconazole. **Methods:** Patients who were admitted and had lung transplants in a territory referral hospital from September 2012 to May 2015 were analyzed retrospectively. The effects of itraconazole and voriconazole on the plasma concentrations of tacrolimus were analyzed. **Results:** Mean tacrolimus concentrations was 10.49±2.35 ng/mL vs. 10.95±2.98 ng/mL ( $p=0.722$ ), and mean concentration of tacrolimus over the dose of tacrolimus per day was 8,510±5,890 (ng/mL)/(mg/d) vs. 15,45±28,47 (ng/mL)/(mg/d) ( $p=0.947$ ) in itraconazole vs. voriconazole group each. The ratio of the number of the results out of target tacrolimus concentrations to the total number of tacrolimus concentration results was 18.0±13.3% vs. 24.4±18.5% ( $p=0.185$ ). **Conclusion:** There were no significant differences between itraconazole and voriconazole to have influences on mean concentrations of tacrolimus over tacrolimus dose per weight per day. However voriconazole tended to raise tacrolimus plasma concentrations more than itraconazole. Safer and more effective drug management to prevent and treat fungal infections should be done by therapeutic drug monitoring not only of tacrolimus but of itraconazole and voriconazole in lung transplant patients.

**KEY WORDS:** Lung transplant, tacrolimus, itraconazole, voriconazole, drug interactions

국내에서 처음으로 폐이식이 행해진 것은 1996년 7월로<sup>1)</sup> 해마다 환자리 수의 이식 건수를 보이다 2010년 이후로는 지속적으로 증가하여 2014년 55건의 수술을 포함하여 2000년부터 2014년 까지 총 233건의 수술이 진행되었다. 폐이식 환자의 5년 생존율은 41.57%로 90%가 넘는 신장 이식에 비해 매우 낮

은 편이다.<sup>2)</sup> 폐는 지속적으로 외부 환경에 노출되어 있고, 숙주의 면역을 강하게 자극시킬 수 있는 심한 동종이형의 기도 편평상피가 있으므로 고형 장기 이식 환자 중 폐이식 환자는 감염에 가장 취약하다고 알려져 있다.<sup>3)</sup> 특히 고형 장기 이식 환자 중 폐이식 환자가 침습성 아스페르길루스 폐렴(invasive

\*Correspondence to: Min Jung Chang, College of Pharmacy, Yonsei University, 85 Songdogwahak-ro, Yeonsu-gu, Incheon 21983, Republic of Korea

Tel: +82-32-749-4517, Fax: +82-32-749-4105

E-mail: [mjchang@yonsei.ac.kr](mailto:mjchang@yonsei.ac.kr)

Aspergillus pneumonia, IAP)의 발병률이 가장 높는데,<sup>4)</sup> 침습성 아스페르길루스 폐렴은 평균 치사율이 높아 폐이식 환자에서 침습성 아스페르길루스 폐렴의 예방은 필수이다.<sup>5)</sup> 침습성 아스페르길루스 폐렴의 조기 진단은 galactomannan 검사를 통해 이루어지는데 폐이식 환자에서 특이도는 95%, 민감도는 30%에 불과해 진단이 정확하지 못하므로<sup>6)</sup> 이를 예방하기 위해 모든 폐이식 환자에게 이식 후 초반에 일정 기간 동안 진단 없이 6개월동안 항진균제 복용이 권장되며 itraconazole 복용이 일반적이다.<sup>7)</sup> 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA)의 침습성 아스페르길루스 폐렴 치료에 허가를 받은 약제는 deoxycholate amphotericin B, itraconazole, voriconazole, posaconazole, caspofungin등이나, 침습성 아스페르길루스 폐렴의 1차 치료제는 deoxycholate amphotericin B와 voriconazole이고,<sup>8)</sup> 이 중 voriconazole은 amphotericin B보다 생존율을 향상시키고(71% vs. 58%), 치료 성적도 우수하였음이(53% vs. 32%) 밝혀진 바 있다.<sup>9)</sup> 그러므로 실제 임상에서 침습성 아스페르길루스 폐렴이 의심 또는 진단 시에는 voriconazole을 처방할 것이 권장되며<sup>8,10)</sup> 실제로 미국의 폐이식 센터에서 침습성 아스페르길루스 폐렴 진단 시에는 92.6%가 경구 voriconazole을 처방하고 있다.<sup>11)</sup> Itraconazole과 voriconazole은 모두 azole계 항진균제로 진균의 세포벽 합성에 필수적인 14 alpha-lanosterol demethylation에 관여하는 cytochrome P450 (CYP)를 억제하여 독성 methyl sterols을 축적시킴으로써 약리 작용을 나타낸다.<sup>12)</sup>

폐이식 환자에게 거부반응을 예방하기 위한 면역억제제는 필수적이며 tacrolimus가 주로 처방되는데 치료영역이 좁고, 체내 약물농도가 낮을 시 적절한 면역억제효과를 기대하기 어렵고 체내 약물농도가 높은 경우 독성발현 가능성이 높으므로 therapeutic drug monitoring (TDM)을 시행한다. Tacrolimus의 급격한 혈중 농도 변화는 이식 후 시기와 상관 없이 거부 반응과 밀접한 연관이 있다는 것은 여러 연구들로 증명되고 있다.<sup>13-15)</sup> Tacrolimus의 주된 대사 경로는 CYP 3A4 이므로 이에 영향을 주는 약제들과 동시 복용 시 tacrolimus의 대사에 영향을 줄 수 있으므로, 이들의 상호작용을 주의 깊게 관찰할 필요가 있다.<sup>16)</sup> Azole계 항진균제는 CYP450의 대표적인 억제제이므로 이를 시작하거나 중단할 때에는 tacrolimus의 TDM을 주의해서 시행해야 하며 필요 시 항진균제의 TDM도 수행해야 한다고 보고되었다.<sup>17)</sup> 침습성 아스페르길루스 폐렴을 예방하는 목적으로 초반에는 itraconazole을 6개월간 처방하고 있으며 침습성 아스페르길루스 폐렴이 진단 또는 의심될 때는 voriconazole로 교체하여 투여되고 있다. Itraconazole은 침습성 아스페르길루스 폐렴을 예방하기 위해 통상 1회 200 mg를 12시간 간격으로 투여할 것을 권장하며, 침습성 아스페르길루스 폐렴을 의심 또는 진단된 환자에게 투여되는 voriconazole은 정맥 주사로는 부하 용량으로 6 mg/kg를 12시간 간격으로

투여 받은 후 유지 용량으로 4 mg/kg를 12시간 간격으로 투여 받거나 경구 약제로 40 kg 이상인 환자에게 1회 200 mg를 12시간 간격으로 투여하거나 40 kg 미만인 환자에게 1회 100 mg를 12시간 간격으로 투여할 것을 권장하고 있다.<sup>18)</sup>

그러나 폐이식 환자에서 항진균제를 사용하여 tacrolimus와 azole계 항진균제와의 상호작용에 따른 tacrolimus의 농도 변화를 국내에서 연구한 적이 없으므로, 본 연구는 tacrolimus를 투여 받고 있는 국내 폐이식 환자에게 항진균제가 투여 될 때의 tacrolimus 혈중 농도 변화의 정도를 분석하여 항진균제와 동시 복용 시 필요한 tacrolimus의 용량 예측의 근거를 마련하고자 한다.

## 연구 방법

2012년 9월 1일 ~ 2015년 5월 31일, 33개월 동안 연세대학교 세브란스병원에 입원한 전체 환자 중 electronic medical record (EMR)에 폐이식 진단명(Z94.2)이 입력된 환자를 대상으로 후향적 관찰 연구를 진행하였다.

Tacrolimus를 복용하는 폐이식 환자 중 입원 기간 동안 7일 이상 연속적으로 itraconazole 또는 voriconazole이 처방된 환자들을 연구에 포함하였다. 항진균제 투여 기간 동안 환자의 체중과 하루 tacrolimus의 용량 대비 tacrolimus의 평균 혈중 농도를 1차 결과로 정하고, 총 tacrolimus의 혈중농도 검사 횟수 대비 목표 농도(5~15 ng/mL)를 벗어나는 tacrolimus의 혈중농도 결과 횟수 비율을 2차 결과로 분석하였다.

본원에서 tacrolimus의 혈중농도는 입원 중에는 주 3회 이상, 외래 관찰기간에는 방문일 마다 1주일 ~ 1달 간격으로 검사하게 된다. 이에 입원 기간이 7일 미만인 환자의 처방은 비교할 수 있는 검사 횟수가 적으므로 제외하였다. 또한 항진균제 처방 일수가 입원 중 7일 미만인 환자인 경우에도 3회 미만의 tacrolimus의 혈중농도로 상호작용을 분석하기에는 제한점이 있어 제외하였다. 외래 진료 시에 측정된 tacrolimus의 혈중농도 또한 환자의 복약순응도를 정확히 확인할 수 없으므로 분석에서 제외하였다.

Itraconazole은 침습성 아스페르길루스 폐렴을 예방 시에는 1회 200 mg를 12시간 간격으로 투여하며, 침습성 아스페르길루스 폐렴을 의심 또는 진단된 환자에게 투여되는 voriconazole은 정맥 주사로는 부하 용량으로 6 mg/kg를 12시간 간격으로 정맥 투여 후 유지 용량으로 4 mg/kg를 12시간 간격으로 투여하거나 경구 약제로 40 kg 이상인 환자에게 1회 200 mg를 12시간 간격으로 투여하거나 40 kg 미만인 환자에게 1회 100 mg를 12시간 간격으로 투여하였다.<sup>18)</sup> 이식 후 tacrolimus의 목표 농도는 거부 반응의 위험도가 높은 이식 초반보다 감소되거나 지속적으로 변화하고, 환자 별로 상이할 수 있어 본 연구에서는 일반적인 농도 범위인 5~15 ng/mL를 기준으로 하였다.<sup>19)</sup>

Itraconazole과 voriconazole을 사용한 두 그룹간의 tacrolimus의 일 평균 용량, 체중 대비 tacrolimus의 일 평균 용량, 평균 tacrolimus농도, 체중과 일 평균 용량 대비 tacrolimus의 농도, 목표 농도 범위(5~15 ng/mL)를 벗어난 TDM 횟수의 백분율 비교는 SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. p 값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의한 것으로 정하고 정규분포를 따른다고 가정할 수 없는 경우 Wilcoxon rank sum test를 시행하였다.

본 연구는 피험자의 정보보호에 관한 대책 등을 포함한 연구 계획을 연세대학교 세브란스병원 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 승인(IRB No.4-2015-0631)받았으며, 후향적 관찰연구로서 피험자 동의는 생략하였다.

### 연구결과

#### 환자의 기본적인 특징

관찰 기간 동안 폐이식 진단명이 입력된 총 82명의 환자 중 입원 기간 7일 미만인 20명과 항진균제 사용 기간이 7일 미만인 5명의 환자를 제외한 57명을 분석하였다. 폐이식을 받은 환자들은 tacrolimus를 기반으로 mycophenolate mofetil, prednisolone 또는 deflazacort로 면역억제를 억제하여 거부반응을 예방하고 있었다. 평균 나이는 51.2세였으며 17세부터 71세까지 다양했으며, 평균 체중은 54.1±8.8 kg, 평균 신장은 163.8±7.6 cm, 평균 체질량지수(body mass index, BMI)는 20.2±3.5 kg/m<sup>2</sup>였다. 남성이 34명(59.6%), 여성이 23명(40.4%)이었으며 대부분 양쪽 폐 이식을 시행 받았다(52명, 91.2%). 이식 전 단일 진단명으로는 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)가 28명(49.1%)로 가장 많았으며 폐쇄기관지염(bronchiolitis obliterans, BO)가 8명(14.0%), 간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD)가 7명(12.3%), 림프관평활근중증(lymphangioleiomyomatosis, LAM)이 3명(5.3%), 폐동맥고혈압(pulmonary arterial hypertension, PAH)가 1명(5.3%), 기타 3명(4.7%)순이었다. 진단명이 2개가 중복된 환자는 7명으로 IPF와 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)가 중복 진단인 경우가 2명이었으며 IPF와 PAH, IPF와 LAM, COPD와 BO, COPD와 PAH, BO와 ILD를 동시에 진단받은 환자는 각각 1명씩 있었다. 2015년 5월까지 생존한 환자는 42명(73.7%)였고, 주요 사망 원인은 패혈증으로 인한 다발성 장기 부전이었다. 평균 입원 기간은 55.4±47.7일 이었으며, 입원 기간 동안 항진균제의 평균 사용 일수 29.0±24.7일로 itraconazole은 31.1±26.7일, voriconazole은 23.4±17.3일이었다. Itraconazole만 사용한 환자는 37명(64.9%), voriconazole만 사용한 환자는 3명(5.3%), itraconazole로 투여 받다가 침습성 아스페르길루스 폐렴이 의심 또는 진단되어 voriconazole로 교체하여 사용한 환자는 17명(29.8%)였다 (Table 1).

#### Itraconazole를 사용한 군과 voriconazole을 사용한 군 간의 혈중 tacrolimus 농도 비교

입원 기간과 항진균제 사용 기간이 모두 7일 이상인 57명의 환자 중 itraconazole, voriconazole이 처방된 환자를 각각 중복 계수했을 때 itraconazole을 사용한 환자는 63명, voriconazole을 사용한 환자는 24명이었다.

Itraconazole 사용 환자 군과 voriconazole 사용 환자 군에서 tacrolimus의 일 평균 용량은 1.77±1.04 mg/d vs. 2.39±2.76 mg/d로 voriconazole 사용 환자 군이 좀 더 많은 용량의 tacrolimus를 복용하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며(p=0.864), 환자의 체중 대비 tacrolimus 일 평균 용량 차이도 유의한 차이는 없었다(0.034±0.021 mg/kg/d vs. 0.048±0.060 mg/kg/d, p=0.924).

Tacrolimus의 평균 혈중 농도는 itraconazole를 사용한 군은 10.49±2.35 ng/mL과 voriconazole을 사용한 군은 10.95±2.98 ng/

**Table 1.** Characteristics of lung transplant patients.

Variables (number, N = 57)	Mean±SD (range)	
Age (year)	51.2±14.0 (17~71)	
Weight (kg)	54.1±8.8 (33~75)	
Height (cm)	163.8±7.6 (141~180)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.2±3.5 (12.9~27.3)	
Gender(N)	Male (N, %)	34 (59.6)
	Female (N, %)	23 (40.4)
Type of lung transplantation	Double (N, %)	52 (91.2)
	Single (N, %)	5 (8.8)
Indications for transplantation (N, %)	IPF*	28 (49.1)
	BO#	8 (14.0)
	ILD <sup>†</sup>	7 (12.3)
	LAM§	3 (5.3)
	PAH	1 (1.8)
	Others	3 (5.3)
	double indications‡	7 (12.3)
2015.05 Current survival status (N, %)	42 (73.7)	
Durations of hospitalization (days)	55.4±47.7 (7~233)	
Durations of antifungal during hospitalization (days)	29.0±24.7 (7~150)	
Durations of itraconazole during hospitalization (days)	31.1±26.7	
Durations of voriconazole during hospitalization (days)	23.4±17.3	
Antifungal use during hospitalization	Only itraconazole (N, %)	37 (64.9)
	Only voriconazole (N, %)	3 (5.3)
	Itraconazole & Voriconazole (N, %)	17 (29.8)

\* Idiopathic pulmonary fibrosis, # Bronchiolitis obliterans, †† Interstitial lung disease, ‡ Lymphangioleiomyomatosis, Pulmonary hypertension, § IPF + COPD: 2; IPF + PAH: 1; IPF + LAM: 1; COPD + BO: 1; COPD + PAH: 1; BO + ILD: 1

**Table 2.** Comparisons between itraconazole group and voriconazole group.

Variable	Itraconazole mean±SD (N=63)	Voriconazole mean±SD (N=24)	Mean difference (95% CI)		p-value
			Itraconazole - Voriconazole		
Mean tacrolimus dose (mg/d)	1.77±1.04	2.39±2.76	-0.62 (-1.18, 0.57 )		0.864
Mean tacrolimus dose (mg/kg/d)	0.034±0.021	0.048±0.060	-0.014 (-0.039, 0.012 )		0.924
Mean tacrolimus conc. (ng/mL)	10.49±2.35	10.95±2.98	-0.46 (-1.66, 0.75 )		0.722
Mean tacrolimus conc. ((ng/mL)/(mg/ d))	8.51±5.89	15.45±28.47	-6.94 (-19.03, 5.16)		0.947
Percentage of out range of tacrolimus (5~15 ng/mL) (%)	18.0±13.3	24.4±18.5	-		0.185

mL이나 통계적으로 유의하지 않았으며(p=0.722), 일 평균 용량 대비 tacrolimus 평균 혈중 농도에도 유의한 차이는 없었다(8.51±5.89 vs. 15.45±28.47 (ng/mL)/(mg/d), p=0.947). Tacrolimus의 목표농도(5~15 ng/mL)를 벗어나는 비율 간에도 유의한 차이는 없었다(18.0±13.3% vs. 24.4±18.5%, p= 0.185) (Table 2).

침습성 아스페르길루스 폐렴을 예방하기 위해 폐이식 초반에 itraconazole을 처방하다가 침습성 아스페르길루스 폐렴이 의심 또는 진단되어 voriconazole로 전환한 17 명의 환자 중 두 항진균제 모두 7일 이상 투여한 환자는 14명으로 tacrolimus TDM 결과가 목표 혈중농도를 벗어난 환자의 비율이 itraconazole이 voriconazole 보다 높은 환자는 5명, voriconazole이 itraconazole 보다 높은 환자는 9명이었다(Supplement 1-14)<sup>#</sup>.

## 고 찰

본 연구에서는 통계적으로 유의하지는 않았지만 itraconazole을 투여 받은 군에 비해 voriconazole을 투여 받은 군의 tacrolimus의 일 평균 용량, 체중 대비 tacrolimus의 일 평균 용량, 평균 tacrolimus농도, 체중과 일 평균 용량 대비 tacrolimus의 농도, 목표 농도 범위(5~15 ng/mL)를 벗어난 비율이 더 높은 것을 알 수 있었다. 이는 환자의 개별 상황을 고려하여 tacrolimus의 농도를 설정하고 이에 따른 용량 조절을 함에도 voriconazole을 투여 받은 군에서 itraconazole을 투여 받은 군보다 임상적으로 tacrolimus의 용량 조절과 목표 농도 안에 도달하기가 더 어렵다고 해석할 수 있었다. 이러한 결과는 침습성 아스페르길루스 폐렴이 진단 될 때 voriconazole을 투여 받기 때문에 예방적으로 itraconazole을 투여 받을 때와 달리 환자의 상태가 더 악화되어 있는 것도 한 이유일 수 있다.

대부분의 환자들에게 두 항진균제 사용 기간 모두에서 tacrolimus 농도의 급격한 변화들이 관찰되었으나 환자 별로

각기 다른 양상을 보였다. 9명 환자의 경우, voriconazole이 itraconazole보다 농도변화폭이 더 커서 목표 농도범위를 벗어난 비율이 더 컸다. 특징적인 환자로 폐이식 직후부터 itraconazole을 투여 받다가 galactomannan 검사 양성으로 voriconazole을 투여 받던 45세 여환(Patient 9)의 경우 관찰 기간 동안 총 voriconazole 투여 중에는 지속적으로 높아지던 tacrolimus의 혈중 농도가 voriconazole을 중단한 이후에는 급격히 감소되었으며 두 번째 voriconazole을 중단 후에는 tacrolimus를 증량하고 tacrolimus의 농도에 영향을 줄 수 있는 다른 원인들이 없음에도 tacrolimus의 농도가 지속적으로 감소하여 면역억제효과를 볼 수가 없었다. Voriconazole 중단 후에 tacrolimus 용량을 증가시켰음에도 불구하고 tacrolimus의 혈중 농도가 급격히 감소하여 결국 basiliximab을 투여하게 된 사례였다. Voriconazole과 tacrolimus 병용 시 tacrolimus는 기존 용량의 3배를 감량하라는 권고<sup>20,21)</sup>가 있지만 오랜 기간 동안 voriconazole을 투여했을 때는 voriconazole을 중단 후 tacrolimus의 증량이 권고 사항인 3배로는 부족할 수 있다고 보고한 연구도 있었으므로<sup>22)</sup> 본 사례는 voriconazole 중단 후 tacrolimus의 증량이 더 필요한 상태였을 수 있다. 다른 연구에서도 tacrolimus의 농도가 안정적이었던 간이식 환자에게 voriconazole과 tacrolimus의 병용 시 tacrolimus의 농도가 10배까지 상승한 환자를 보고한 바가 있었다.<sup>23)</sup> 또한 Mori 등에 의하면 25명의 조혈모세포이식 환자에게 tacrolimus와 voriconazole을 병용했을 때 체중과 일 평균 용량 대비 tacrolimus의 농도가 172.8 (range 28.6-1110.7) (ng/mL)/(mg/kg)에서 537.5 (range 127.8-1933.3) (ng/mL)/(mg/kg)로 유의하게 (p < 0.01) 상승하였으나 농도 범위의 변화가 매우 크므로 개별 상황을 고려한 처방이 필요하다고 주장하였다.<sup>24)</sup> 반면, 환자 1, 5, 10, 13의 경우, itraconazole 병용 시 voriconazole 병용 시 보다 목표혈중농도를 벗어난 비율이 더 컸다. 이는 itraconazole의 투여기간이 voriconazole의 투여기

<sup>#</sup> : Supplement 자료제공 요청 시 교신저자에게 문의요망.



간에 비해 긴 것에 기인한 것으로 itraconazole의 반감기가 평균 65시간으로 다른 azole계 항진균제에 비해 길어 투약 기간이 길수록 tacrolimus의 대사 억제를 연장시킨다는 Dodds-Ashley와 Saad의 연구결과를 뒷받침하였다.<sup>21,25)</sup>

Voriconazole에 의한 tacrolimus 혈중 농도 조절의 어려움은 itraconazole과 voriconazole의 용량용법 차이에 의한 것일 가능성도 배제할 수 없다. 본 연구에서 itraconazole을 투여 받은 환자들은 부작용에 의한 용량 조절을 하였으나(100~400 mg/day) voriconazole은 모든 환자에게 동일한 400 mg/day가 처방되어 voriconazole의 약리학적 특성에 따른 용량용법의 조절이 필요하다. Voriconazole은 주로 CYP 2C19으로 대사되는 약물로 한국인을 포함한 아시아인 CYP 2C19의 대사 저하자가 많다고 알려져 있다.<sup>26)</sup> 실제로 건강한 한국인 497명의 약물유전형과 약물대사효소 활성과의 상관성을 CYP 2C19으로 대사되는 대표적인 약제인 voriconazole과 lansoprazole을 통해 규명한 식품의약품안전평가원의 임상 연구에서 한국인 중 CYP2C19의 정상대사유전형을 지닌 사람은 전체 36%에 불과하였으며, 중간대사유전형은 47%, 대사저하유전형은 15%으로 voriconazole의 용량 조절이 필요한 것으로 나타났다고 설명하였다.<sup>27)</sup> 본 연구에서 voriconazole을 투여 받은 환자 군에서 tacrolimus의 혈중농도의 변화의 폭이 눈에 띄게 큰 환자군이 있는 것은 한국인의 CYP 2C19 유전자 다형을 고려하지 못하고 모든 환자에게 동일한 voriconazole 400 mg/day를 투여한 데 있을 수 있다. 즉, 한국인의 유전자 다형을 감안할 때 체중 40 kg 이상에서 권고되는 400 mg/day는 실제 한국인에게는 고용량일 수 있고, CYP 3A4를 억제하여 tacrolimus의 농도를 급격히 증가시켜 부작용을 발현하게 하므로<sup>28)</sup> 개별 상황을 고려한 용량 조절이 반드시 필요하다.

본 연구는 후향적 연구로 voriconazole, itraconazole의 직접적인 농도나 환자의 유전자형 등을 관찰하지 못했으며 항진균제의 투여 기간을 동일하게 통제하지 못했으나 폐이식 환자들의 항진균제 사용에 따른 tacrolimus의 농도 변화를 비교한 국내 첫 논문으로 의미가 있으며 향후 이 연구를 바탕으로 한국인들의 유전자형을 기반으로 한 폐이식 환자의 상호작용 연구에 응용될 수 있을 것이다.

## 결 론

폐이식 환자들은 감염에 취약하며 치사율이 높은 침습성 아스페르길루스 폐렴을 예방 또는 치료하기 위해 면역억제제와 상호작용이 큰 azole계 항진균제를 사용함에 따른 면역억제제의 용량 조절이 어렵다. Tacrolimus를 투여 받는 폐이식 환자에게 itraconazole과 voriconazole의 투여 기간 동안 환자의 체중과 하루 tacrolimus의 용량 대비 tacrolimus의 혈중 농도와 총 tacrolimus의 혈중농도 검사 횟수 대비 목표 농도(5~15 ng/

mL)를 벗어나는 tacrolimus의 혈중농도 결과 횟수 비율은 통계적인 차이가 없었다. 하지만 voriconazole을 투여 받던 몇몇 환자들에게 특이점들이 발견되어 추후 대규모, 다 기관의 전향적인 연구가 필요하며 tacrolimus 농도뿐만 아니라 voriconazole의 농도를 관찰함으로써 안전하고 효과적인 진균감염의 예방과 치료 약물요법이 이루어져야 한다.

## 참고문헌

1. Haam SJ, Lee DY, Paik HC. An overview of lung transplantation in Korea. *Transplant Proc* 2008;40(8):2620-2.
2. Ministry of Health & Welfare, KONOS. 2014 KONOS Annual Report 2014.
3. Synder LD and Palmer SM. Immune mechanisms of lung allograft rejection. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27(5):534-43.
4. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, *et al.* Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol* 2005;43 (Suppl1): S49-58.
5. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32(3):358-66.
6. Husain S, Kwak EJ, Obman A, *et al.* Prospective assessment of Platelia Aspergillus galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4(5): 796-802.
7. Shitrit D, Ollech JE, Ollech A, *et al.* Itraconazole prophylaxis in lung transplant recipients receiving tacrolimus (FK 506): efficacy and drug interaction. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(12):2148-52.
8. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, *et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46(3):327-60.
9. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;360(18):1870-84.
10. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408-15.
11. He SY, Makhzoumi ZH, Singer JP, *et al.* Practice variation in Aspergillus prophylaxis and treatment among lung transplant centers: a national survey. *Transpl Infect Dis* 2015;17(1):14-20.
12. Zonios DI and Bennett JE. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29(2):198-210.
13. Snell GI, Westall GP, Paraskeva MA. Immunosuppression and allograft rejection following lung transplantation: evidence to date. *Drugs* 2013;73(16):1793-813.
14. Chiang CY, Schneider HG, Levvey B, *et al.* Tacrolimus Level Variability Is a Novel Measure Associated with Increased Acute Rejection in Lung Transplant (LTx) Recipients. *J Heart Lung Transplant*; 32(4): S170.
15. Pollock-Barziv SM, Finkelstein Y, Manlhiot C, *et al.* Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant* 2010;14(8):968-75.
16. van Gelder T. Drug interactions with tacrolimus. *Drug Saf* 2002; 25(10):707-12.
17. Billaud EM, Guillemain R, Berge M, *et al.* Pharmacological considerations for azole antifungal drug management in cystic fibrosis lung transplant patients. *Med Mycol* 2010;48 (Suppl1): S52-9.

18. Singh N, Husain S, the ASTIDCoP. Invasive Aspergillosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S180-91.
19. J.M. Morton, L.M. Kear, S. Williamson, *et al.* Trough levels are inadequate for monitoring tacrolimus pharmacokinetics in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(1):144.
20. Pfizer Roerig. Prescribing information. Vfend (voriconazole). Available from <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=618#section-7>. Accessed November 7, 2015.
21. Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2010;30(8):842-54.
22. Capone D, Tarantino G, Gentile A, *et al.* Effects of voriconazole on tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(1):121-4.
23. Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, *et al.* Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(9):3091-3.
24. Mori T, Kato J, Yamane A, *et al.* Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2012;95(5):564-9.
25. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy* 2006;26(12):1730-44.
26. Antiviral drugs advisory committee, F D A. Briefing Document for Voriconazole(Oral and Intravenous Formulations). Silver Spring MD: US Food and Drug Administration; 2001.
27. Ministry of Food and Drug Safety. Association Study Between Drug-metabolizing Enzyme Genotype and Pharmacokinetics. 2010.
28. Astellas Pharma US I. Prescribing information of Prograf (tacrolimus). Available from <http://www.astellas.us/docs/prograf.pdf>. Accessed November 21, 2015.