

신이식환자에서 산디문 뉴오랄로 전환후 효과 및 안정성에 관한 20주간의 추적보고

연세대학교 의과대학 장기이식 연구소¹ 및 외과학교실²

김유선^{1,2} · 김명수^{1,2} · 변창규² · 김승기²
김 순 일^{1,2} · 김 수 현² · 박 기 일^{1,2}

=Abstract=

Conversion from Sandimmun[®] to Sandimmun Neoral[®] in Patients with Stable Renal Allografts: 20 Weeks Follow-up Study

Yu Seun Kim^{1,2}, Myoung Soo Kim^{1,2}, Chang Gyo Byun²
Seung Ki Kim², Soon Il Kim^{1,2}, Soo Hyon Kim² and Kiil Park^{1,2}

Institute for Transplantation Research¹ & Department of Surgery²,
Yonsei University College of Medicine

Recently a new formulation of CsA(Sandimmun Neoral), based on microemulsion technology, has been developed and became available. This improved galenic technology allows more predictable and consistent absorption, thus minimizing inter-patient and intra-patient variability and permitting a more predictable whole blood CsA concentration.

The objectives of this study are 1) to assess that safety and tolerability are comparable in stable renal transplant patients when switched from Sandimmun to Sandimmun Neoral and 2) to assess the ability of Sandimmun Neoral to maintain CsA blood trough levels in the predefined therapeutic window.

A total of 48 stable renal transplant patients from our hospital were entered. These patients had to have stable graft function under CsA based immunosuppression and at least 6 months have passed since their first graft. After a two week run-in phase, patients were randomized in a 4 : 1 ratio to switch to Sandimmun Neoral on a 1 : 1 dose level basis or continue Sandimmun for a 20 week period respectively.

The results of our research are as following:

1) There was no differences between the groups in terms of sex, age and time interval between transplantation and entry of the study.

2) Mean CsA blood level in Sandimmun control group was fluctuated with about 22.9% width of increment or decrement during study period. However, in Sandimmun Neoral group, mean blood level was steady increased to 17.5% comparing that of time of study entry, which made the required dose 13.3% lower at 20th week.

3) Serum creatinine did not change significantly through the entire study period in both groups.

4) Episodes of infection and occurrence of liver dysfunction in both groups were comparable. There was no episodes of acute rejection requiring treatment in both groups.

The tolerability and safety of Sandimmun Neoral is equivalent to that of Sandimmun. And lower doses of Sandimmun Neoral than of conventional Sandimmun were required because of a better absorption of Sandimmun Neoral to achieve a predefined therapeutic CsA concentration.

Key Words: Renal transplant, Neoral, CsA blood level

* 본 논문은 연세대학교 의과대학 세브란스병원 임상연구과제(1994023)의 지원으로 이루어졌음.

사이크로스포린을 이식후 주면역억제제로 사용한 후 이식장기의 생존률은 크게 향상되었으며, 본원에서도 1984년 이후 신장이식 후 사이크로스포린을 주면역억제제로 사용하여 이식신 5년 생존률이 임류란을 주면역억제제로 처치한 경우에 비해 18.6%나 향상되었음을 보고한 바 있었다¹⁾.

그러나 사이크로스포린의 경구투여에는 몇가지의 제약이 있는데 이는 약을 복용하는 개인간이나 개인내에서 흡수율(bioavailability, 투여양중 혈액내로 도달하는 용량의 백분율)의 차이가 심하다는 점이다. 이러한 흡수율(bioavailability)의 개인간 및 개인내 차이로 말미암아 적정 혈중농도 유지에 많은 어려움이 있으며 이로 인한 투약과정중의 과용량에 의한 부작용이나 저용량에 의한 거부반응의 가능성이 항상 존재하였다. 기존의 경구 산디문의 이러한 결점을 보완하기 위해 사이크로스포린의 주성분은 변경없이 부형제의 화학조성만을 변화시킨 산디문 뉴오랄이 1994년 개발되어 기존의 산디문을 대체하는 임상시험이 유럽을 중심으로 활발히 전개되어 그 우수한 효과가 입증 되었었다^{5,6)}.

이에 저자들은 신기능이 정상적으로 유지되고 있는 기존의 산디문 복용자에서 안정적으로 산디문 뉴오랄로 전환할 수 있는지 여부와 그 효과를 확인하고자 본원의 신이식 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

세브란스병원에서 신장이식술을 시행 후 신기능이 안정된 환자중 48예의 대상자를 무작위로 추출하였다. 대상자들은 최소한 6개월전에 신장이식술을 시행 받았으며 술후 산디문[®]을 주면역억제제로 투여하였던 환자로 신기능이 안정적으로 유지된 경우만으로 제한하였다.

2주간의 투여전 경과기간을 관찰 후 대상자를 일일용량 기준으로 1:1로 산디문에서 산디문 뉴오랄로 전환하는 환자와 산디문으로 그대로 이어가는 환자로 4:1의 비율로 나누어 20주간동안 혈중 크리아티닌 농도, 간효소수치, 혈중 빌리루빈 수치, 사이크로스포린 혈중농도, 감염 여부 및 급성거부반응 여부를 계속적으로 측정하여 두 군을 전향적으로

비교하였다.

두 군간의 차이는 chi-square test로 유의수준 0.05 이하로 검증하였다.

결 과

1) 산디문에서 산디문 뉴오랄로의 전환군과 비 전환군의 대상자 비교

총 48예의 대상자중 전환군은 39예, 비전환군은 9 예이었다. 전환군의 평균 나이는 41.7세로 비전환군의 39.0세와 차이가 없었으며 성별빈도에서도 큰 차이를 보이지 않았다(Table 1, 2).

이식술후 연구시작까지의 기간을 살펴보면 전환군은 평균 23.3 개월이었으며 비전환군은 29.1개월로 두 군간의 차이는 없었다(Fig. 1).

2) 전환군과 비전환군의 연구기간중 산디문/산디문 뉴오랄 용량의 변화

산디문과 산디문 뉴오랄의 체중대비 일일용량의 변화 추세를 보면 전환군은 연구시작전 4.17

Table 1. Age distribution of Neoral group and control group

Age	Neoral	Control	Total
~29	6	4	10
30~39	12	1	13
40~49	11	1	12
50~59	7	3	10
60~	3	0	3
Total	39	9	48

Table 2. Sex distribution of neoral group and control group

	Neoral	Control	Total
Male	23	6	29
Female	16	3	19
Total	39	9	48

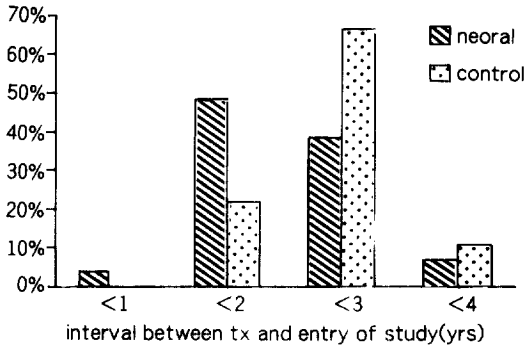


Fig. 1. Time interval between transplantation and entry of study.

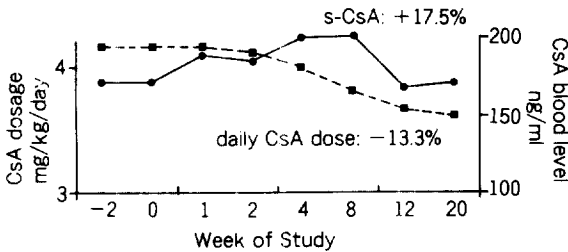


Fig. 2. CsA blood level and daily dosage of CsA of neoral group.

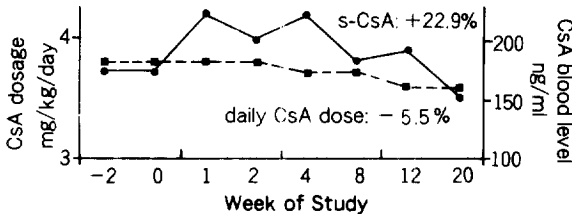


Fig. 3. CsA blood level and daily dosage of CsA of control group.

mg/kg/day에서 20주 경과 시점에서는 3.62 mg/kg/day로 13.3%의 용량감소를 보인 반면 비전환군에서는 연구시작시점에서의 용량이 3.79 mg/kg/day이며 20주 경과후에는 3.58 mg/kg/day로 큰 차이를 보이지 않았다(Fig. 2, 3). 연구기간중의 용량변화의 추이를 살펴 보면 산디문 뉴오랄로의 전환군에서는 전환한 지 8주후에 전체 대상자의 41%에 해당하는 환자에

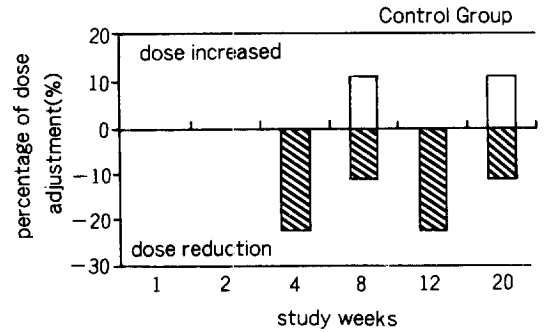
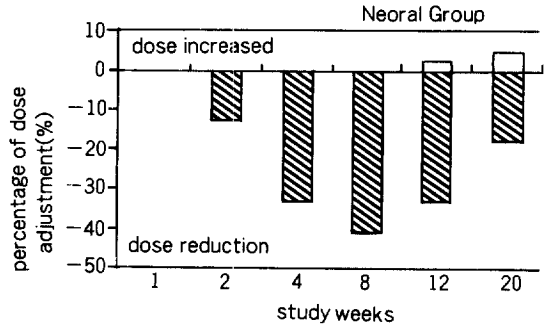


Fig. 4. Percentage of subjects requiring dose adjustments since previous visits.

서 산디문의 용량 감소가 필요하였으며 연구 기간이 종료되는 시점까지 1 mg/kg/day 이상의 일일용량 감소가 필요했던 환자가 전체의 41%(16예/39예)를 차지하였다. 반면 비전환군에서는 일부만이 일일용량 감소가 있었으며 1 mg/kg/day 이상의 일일용량 감소의 예는 전체 9예중 1예에 불과하였다(Fig. 4).

3) 연구기간중의 사이크로스포린 혈중 농도의 변화

산디문 뉴오랄로의 전환군에서는 연구시작시점부터 점진적으로 사이크로스포린 혈중농도가 증가하여 전환후 8주째에 최고치에 달하였으며 그후 용량의 조절로 혈중농도의 하락이 있었으며 그 후 연구 종료시점까지 일정수준으로 유지 되었다. 연구 시작 시점과 비교하여 최고로 혈중농도가 증가한 시점(연구시작 8주째)까지는 17.5%의 혈중농도 상승이 있었다. 반면 비전환군에서는 이미 밝혔듯이 하루용량의 변화가 적은 상태에서도 사이크로스포린의 혈중농

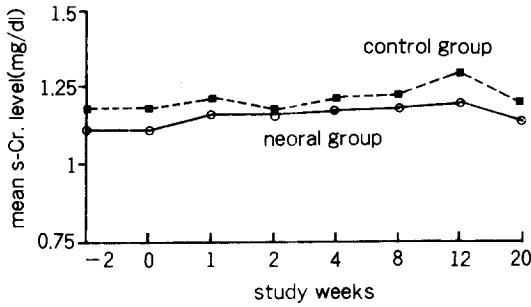


Fig. 5. Mean serum creatinine level during the study.

Table 3. Episodes of infection during the study

	Neoral group	Control group
Respiratory infection	4	1
Urinary tract infection	1	0
Total	5	1
Incidence of infection	12.8%	11.1%

p>0.05

도의 변동이 심하여 최고 혈중농도가 연구시작시점을 기준으로 22.9%까지 변동되기도 하였다(Fig 2, 3).

4) 연구기간중의 혈중 크리아티닌 농도의 변화

전환군의 평균 혈중 크리아티닌 농도는 연구기간 전 기간을 거쳐 큰 변동을 보이지 않았으며 비전환군의 혈중 크리아티닌 농도 역시 큰 변화가 없었다 (Fig. 5).

5) 연구기간중 발생한 감염, 간기능 장애 및 급성거부반응의 빈도

연구기간중 비전환군에서는 한예(11.1%)의 상기도 감염만이 관찰되었으며 전환군에서는 총 5예(12.8%)의 감염이 있었는데 이 중 4예는 상기도 감염이었으며 1예는 하부요로감염이었다. 두 군간의 감염의 빈도에서는 의미있는 차이를 발견할 수 없었다 (Table 3).

뉴오랄 전환에 따른 간효소수치 및 혈중 빌리루빈농도의 상승은 발견할 수가 없었으며 전환군과 비전환군 모두에서 급성거부반응은 발생되지는 않았다.

고 찰

사이크로스포린의 경구투여의 가장 큰 단점은 경구투여에 의한 혈중 사이크로스포린의 농도를 일정하게 유지할 수 없다는 점, 즉 개인간 및 개인내에서의 흡수율(bioavailability)의 차이가 크다는 점이다. 일반적으로 사이크로스포린의 흡수율(bioavailability)은 30%라 알려졌으나, 평균 혈중농도의 개인간의 차이가 2.7배에 이르면 같은 개인내에서도 27%의 편차를 보인다고 보고되고 있다²⁾. 이러한 사이크로스포린의 경구투여가 많은 변화를 보이는 이유는 사이크로스포린 자체의 지용성(lipophilic)에 기인한다. 지속적이고 예측이 가능한 사이크로스포린의 흡수를 위해서는 경구 투여된 지용성의 사이크로스포린이 빠른 시간내에 용제화(emulsified)되어야 하며 이러한 필요에 의해 산디문 뉴오랄이 만들어지게 되었다³⁾. 산디문 뉴오랄의 타당성은 산디문에 비해 흡수되는 영역이 넓고(widening absorption window) 정상적인 장내 용액에서도 용제화가 가능하며 (formulation by aqueous gastrointestinal fluids) 음식이나 담즙의 배설에 관계없이 흡수된다(no bile or pancreatic dependence, no food effects)는 사실에 근거하였다⁴⁾.

본원에서는 총 48예의 이식신이 안정된 환자를 대상으로 39예에서는 산디문 뉴오랄로의 전환을 시행하였으며 9예에서는 그대로 산디문을 유지하여 두 군간의 차이를 비교하였다. 전환군에서는 산디문 뉴오랄로 교체한 이래 지속적으로 혈중농도의 증가가 관찰되었으며 전환후 8주에서 최고치의 혈중농도를 보였다. 8주 전후로 전체 예의 41%(16예/39예)에서 일일용량을 줄였으며 12주이후에서는 혈중농도가 일정하게 유지되었다. 전체적으로 전환군의 41%(16예/39예)가 연구기간중에 몸무게당 1 mg 이상의 용량감소가 필요하였으며 평균 13.3%의 일일용량 감량효과를 얻을 수 있었다. 이러한 감량효과는 최초의 임상시험의 결과가 보고한 16%⁶⁾와 다른

기관에서 보고한 13.4%³⁾와 같은 연구결과로 이는 산디문 뉴오랄의 흡수율이 산디문에 비해 높음을 의미하였다. 아울러 혈중농도의 변동도 전체적으로 산디문에 비해 적었으며 용량감량에 대해 예측가능한 혈중농도의 변화가 관찰 되었다(Fig. 2).

산디문 뉴오랄로의 전환군에서의 연구기간중의 혈중 크리아티닌 농도의 변화는 산디문 지속군과 비교해서 큰 차이를 보이지 않았으며 간기능 장애의 빈도에서도 큰 차이를 보이지 않았다. 아울러 연구기간중 발생한 감염 및 급성거부반응의 빈도를 살펴보면 두 군간의 차이는 없었다. 따라서 산디문 뉴오랄은 산디문에 비교해서 신장기능 및 간기능에 미치는 영향, 감염의 빈도와 거부반응의 억제능력에서 별 차이가 없이 우수함을 알 수 있었다.

산디문을 주면역억제제로 복용한 이식환자에서 산디문 뉴오랄로의 1:1 전환은 13.3%의 용량감량의 효과를 얻을 수 있으며, 이식신에 대한 급성거부반응의 억제능력 및 감염의 빈도등 약의 안정성에서도 산디문과 비교해서 큰 차이가 없었다.

결 론

1994년 12월부터 1995년 2월까지 세브란스병원에서 이식후 추적관찰중인 이식환자중 이식후 이식신의 기능이 안정된 48예를 대상으로 산디문에서 산디문 뉴오랄로의 전환을 20주간 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 48예의 대상자중 39예는 2주간의 경과관찰후 산디문 뉴오랄로의 전환을 시행하였으며 9예는 그대로 산디문으로 유지하였다. 두 군간의 성별, 연령 및 이식후 경과기간에는 차이가 없었다.

2) 20주간의 연구기간중 비전환군에서는 일일필요량의 변화가 5.5%에 불과한데도 혈중농도의 변동이 22.9%로 심했던 반면, 전환군에서는 17.5%의 지속적

인 혈중농도 증가를 관찰되었으며 13.3%의 일일 필요용량의 감량이 필요하였다($p < 0.05$).

3) 연구기간중 전환군의 혈중 크리아티닌 농도 및 간기능 수치의 변화는 관찰할 수 없었다.

4) 연구기간중 전환군의 감염의 발생빈도는 비전환군에 비해 큰 차이가 없었으며 두 군 모두에서 급성거부반응의 발생은 발견할 수 없었다.

결론적으로 신이식후 산디문을 주면역억제제로 사용한 환자에서의 산디문 뉴오랄로의 전환은 이에 동반되는 부작용이나 거부반응의 억제능력의 손실 없이 이루어질 수 있으며 전체적으로 13.3%의 일일 용량 감소의 효과를 얻을 수 있었다.

REFERENCES

- 1) 권성원, 오창권, 김유선 등: 생체 신이식 700예의 이식생존률에 영향을 주는 인자에 대한 답변수 및 다변수 분석. 대한외과학회지 44: 728, 1993
- 2) Landholm A, Kahan BD: Influence of cyclosporine pharmacokinetics, through concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. Clin Pharmacol Ther 54: 205, 1993
- 3) Clinical Data Summary: Sandimmun Neoral[®]. November 22, 1993. Sandoz Pharma Ltd, Basle, Switzerland.
- 4) Vonderscher J, Meinzer A: Rationale for the development of Sandimmun Neoral. Transplant Proc 26: 2925, 1994
- 5) Neumayer H-H, Farber L, Haller P, et al: Conversion from Sandimmun to Sandimmun Neoral in patients with stable renal allografts: results after 1 month. Transplant Proc 26: 2944, 1994
- 6) Taesch S, Niese D: Safety and tolerability of a new oral formulation of cyclosporin A, Sandimmun Neoral, in renal transplant patients. Transp Int. 7(Suppl 1): S263, 1994

