

## 신장이식 후 Cyclosporine 혈중농도와 거부반응 및 신독성과의 관계

최수안<sup>a</sup> · 서옥경<sup>b</sup> · 이병구<sup>a</sup> · 손인자<sup>a</sup> · 신원균<sup>b</sup>  
<sup>a</sup>서울대학교병원 약제부, <sup>b</sup>서울대학교 약학대학

## The Relationship between Cyclosporine Trough Concentrations and Allograft Rejection and Renal Toxicity after Renal Transplantation

Soo An Choi<sup>a</sup>, Ok Kyung Suh<sup>b</sup>, Byung Ku Lee<sup>a</sup>, In Ja Son<sup>a</sup>, Wan Gyoon Shin<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

<sup>b</sup>College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea

Cyclosporine (CsA) has become well established as a potent immunosuppressive agent in the renal transplantation. However, therapy is complicated by large intraindividual and interindividual variability in pharmacokinetics of CsA and frequent undesirable clinical outcomes such as graft rejection and nephrotoxicity. The objective of this study was to determine the CsA trough blood concentrations that were associated with acute graft rejection and renal toxicity in renal transplant patients. Also, the ability of the current recommendation of therapeutic range for CsA to prevent graft rejections and CsA-associated renal toxicity was assessed. The clinical courses of the patients on CsA as an immunosuppressive agent for preventing the graft rejection with renal transplantation performed at Seoul National University Hospital from January 1995 to September 1998 were retrospectively reviewed. Total of 78 patients were included and three of them were retransplantation cases. Twenty-two acute episodes of rejection were identified, but only 16 episodes were clinically significant. Of these all the episodes occurred during the first month after transplantation except one. Mean daily doses of CsA were 427.2±72.1, 352.6±56.8, 308.62±48.3 and 268.47.1 mg at posttransplant 1, 3, 6, and 12 months, respectively. Mean CsA whole blood trough levels were 259.8±36.2, 238.5±39, 200.8±45.8 and 161.9±25.8 ng/ml at posttransplant 1, 3, 6 and 12 months, respectively. Mean daily doses/weight were 7.9±1, 6.4±1, 5.3±0.7 and 4.6±0.7 mg/kg at posttransplant 1, 3, 6 and 12 months, respectively. CsA doses decreased significantly as months progressed ( $p<0.001$ ). During the first month after transplantation, only 12.5% of the patients in rejection group had CsA concentration in therapeutic range, and 87.5, 93.8, and 100% were within the therapeutic range at posttransplant 3, 6, and 12 months, respectively. These results suggested that CsA concentrations of 250~300 ng/ml might be appropriate for preventing the acute rejection during the first posttransplant month.

□ Key words – Cyclosporine, Renal transplantation, Allograft rejection, Trough concentration, Nephrotoxicity

1976년 Borel 등이 cyclosporine A(CsA)의 세포성 및 체액성 면역 억제 효과를 발표하고<sup>1)</sup>, 1978년 Caline 등이 CsA를 실제로 신장 이식 환자에서 최초로 사용하여 우수한 성적을 발표한<sup>2)</sup> 이후 CsA는 이식 장기의

생존율을 크게 향상시켰다. 최근 CsA이외에 tacrolimus를 포함하는 많은 면역억제제가 개발되어 활발히 사용되고 있으나 아직까지 CsA는 신장이식 후에 가장 빈번히 사용되는 면역억제제로 각광을 받고 있다. 뛰어난 효과에도 불구하고 각 환자간에 혹은 한 환자에서도 흡수 및 대사에<sup>3)</sup> 큰 차이가 날 수 있으며 음식물 및 병용약물과의 상호작용이 많아서 적절한 면역억제효과를 획득할 수 있는 용량과 거부반응이나 신독성을 초래할 수 있는 과다 용량간의 균형을 유지하

교신저자: 서옥경, Pharm. D.  
서울대학교 약학대학  
서울특별시 관악구 신림동 산 56-1  
Tel: 02-880-7997, Fax: 02-747-2592  
E-mail: osuh@snu.ac.kr

는 것이 문제가 되어 왔다. 따라서 최적용량과 CsA의 혈중농도 모니터링은 신장이식에서 중요한 부분으로 받아들여지고 있으며 수많은 임상시험들이 CsA의 최적농도<sup>4)</sup> 및 거부반응이나 신독성을 나타내는 농도를 밝히기 위해 시도되어 왔다.

신장이식수술을 받은 환자들은 거부반응을 예방하기 위해 평생 면역억제제를 복용하게 되며 이러한 거부반응의 위험은 수술 후 처음 1년간이 가장 높다. 특히 CsA의 경우에는 개인간에 다양한 약물동력학적인 특성을 나타내므로 치료효과를 높이고 부작용을 최소화하기 위해 적절한 용량 및 농도를 유지하는 것이 중요하게 된다. 현재 서울대학교병원에서는 1995년 4월부터 이식환자를 대상으로 입원기간중 면역억제제에 대한 복약지도를 실시하고 있으며 이를 통해 복약이행율의 향상과 치료효과를 높이고자 하고 있다. 따라서 본 연구에서는 신장이식 후 초기 12개월까지 거부반응이나 신독성을 최소화하기 위한 혈중농도를 예측하고 현재 추천되고 있는 CsA 치료농도의 적절성을 평가하여 입원환자를 대상으로 한 현 업무의 효과를 높이고 향후 퇴원환자를 대상으로 한 복약지도의 확대 실시에 대한 필요성을 검토하고자 하였다.

## 연구방법

본 연구는 1995년 1월부터 1998년 9월까지 서울대학교병원 일반외과에서 신장이식수술을 받고 산더문네오랄(Sandimmune Neoral<sup>®</sup>; Novartis Pharmaceutical Co.)을 복용중인 환자를 대상으로 의무기록지를 후향적으로 검토하였다. 이중 extrarenal organ transplantation을 받은 환자, 18세미만의 환자, 거부반응 후 프로그래프(Prograf<sup>®</sup>, Tacrolimus)으로 변경 또는 셀셉트(Cellcept<sup>®</sup>, Mycophenolate mofetil)가 추가된 환자, 이식 후 1개월 이내에 신절제(nephrectomy)를 실시하였거나 1년 이내에 혈액투석을 시작한 환자는 제외하였다. 위의 환자들을 대상으로 이식 후 12개월까지의 CsA 용량, trough 농도, 평균용량/체중을 조사하였고 거부반응군과 신독성군의 평균용량 및 혈중농도에 유의한 차이가 있는지 검토하였다. 이외에도 공여자 유형과 거부반응과의 관계를 살펴보았다.

본 연구에서 baseline 신기능은 거부반응이나 신독성이 발생되기 2주전의 가장 낮은 creatinine clearance (24시간 urine collection), 신기능의 저하는 Cockcroft & Gault method에 의해 계산하여 baseline 신기능으로부터 25%이상 감소된 경우, 거부반응은 생검으로 거부반응 여부를 확인 후 steroid high-dose pulse therapy, OKT3(antithymocyte globulin)의 구조요법을 실시한 경우, 그리고 신독성은 생검으로 신독성 여부를

확인하였거나 산더문의 용량 감량 시 위에 정의된 신기능 저하로부터 신기능이 회복된 경우로 정의하였다.

연구결과와 통계처리는 분산분석(ONE-way ANOVA, Two-way ANOVA)과 paired t-test를 사용하였다.

## 결 과

### 환자군의 특성

대상환자는 총 78명으로 남자는 각각 53명과 25명이었다. 수여자 평균연령은 36.9±9.1세였으며, 연령의 범위는 18세부터 59세까지였다. 이중 3명의 환자는 재이식을 받은 경우였다. 공여자의 유형을 살펴보면 사체 신이식은 21명, 생체 신이식은 57명으로 이중 45명은 부모형제로부터 받은 living-related 공여자였다. 많은 환자들이 신부전의 원인질환이 명확하지 않았으나 이중에는 고혈압이나 임신의 기왕력이 있는 경우가 약 30%에 달하였고 원인질환이 밝혀진 경우에는 사구체신염, 기타(신중후군, 사구체경화증, 역류성 및 약인성신염), 고혈압, 당뇨, 다낭성신염의 순서로 나타났다. 면역억제제의 regimen은 58명에서 CsA, azathioprine, prednisolone의 triple 요법을, 20명에서 CsA와 prednisolone의 double 요법을 받고 있었으며 이중 9명은 triple 요법으로 시작 후 나중에 간독성이나 호중구 감소증 등의 이유로 azathioprine을 중단한 경우였다. 거부반응군은 모두 triple요법을 받고 있었으므로 면역억제제의 선택이 거부반응에 영향을 미쳤는지의 여부

**Table 1. 거부반응군과 비거부반응군의 분석 및 수술 후 각 기간별 치료범위에 도달한 비율 (%)**

	거부반응군(n=16)		비거부반응군(n=62)	
수여자 연령 (yr)	34.6±7.7		37.6±9	
공여자 연령 (yr)	41.9±10.9		37.9±12.4	
치료범위에 도달한 비율 (%)	1개월	12.5	1개월	64.5
	3개월	87.5	3개월	79
	6개월	93.8	6개월	100
	12개월	100	12개월	100
면역억제제 regimen(명)				
Triple	16		48	
Double	0		8	
Triple-ATP	0		6	

\*(평균 표준오차)

※수술 후 각 기간의 cyclosporine 목표 혈중농도: 1개월 (250~300 ng/ml), 3개월 (200~250 ng/ml), 6개월 (>100 ng/ml), 12개월 (>50 ng/ml)

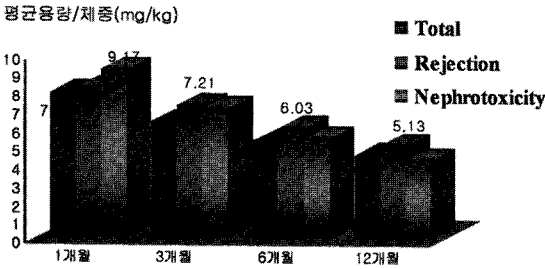


Fig 1. 수술 후 각 기간별 Cyclosporine의 평균용량 / 체중 (mg/kg)의 변화 (각 기간별 평균 용량 / 체중사이에는 유의한 차이가 있음.  $p < 0.05$ )

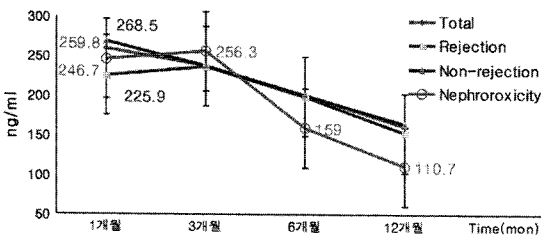


Fig 2. 전체환자, 거부반응군, 비거부반응군, 신독성군의 수술 후 각 기간 (1, 3, 6, 12개월) 동안의 cyclosporine 혈중농도 변화

는 따로 분석하지 않았다. 전체기간동안 거부반응 및 신독성을 보인군은 각각 16명과 3명이었고 비거부반응 및 비신독성군은 각각 62명과 75명이었다. 신독성군의 경우 3례로 매우 작아 비신독성군과의 비교 및 통계처리는 실시하지 않았다.

**Cyclosporine 용량 변화**

전체 환자에서 CsA의 평균 용량은 이식 1개월 후 427.2±72 mg에서 3개월 후 352.6±56.8 mg, 6개월 후 308.6±48.3 mg, 12개월 후 268.7±47.1 mg으로 감소하였으며 각 평균용량들간에는 유의한 차이가 있었다 ( $p < 0.001$ ). 각 기간동안의 평균 체중은 54±6.2 kg, 55.9±6.1 kg, 58.3±6.5 kg, 59.4 kg±7.0 kg으로 유의하게 증가하였으나( $p < 0.05$ ), HSD검정 시 1~3, 3~6, 6~12개월간의 체중증가는 유의하지 않은 것으로 밝혀졌다. 또한 이식 후 각 기간동안의 평균 용량/체중 역시 유의하게 감소하는것으로 나타났다.(Fig 1,  $p < 0.001$ )

전체환자와 신독성군에서 각 기간별로 평균용량의 차이가 있었으며 신독성군에서 유의하게 크게 나타났다( $\alpha = 0.05$ ). 또한 거부반응군과 비거부반응군을 비교 시 각 시기별의 평균용량은 유의한 차이를 보였다 ( $\alpha = 0.05$ ). 특히 이식후 1개월까지는 평균 용량/체중이 신독성군과 거부반응군에서 각각 유의하게 높거나 낮게 나타났다.

Table 2. 전체환자에 대한 신독성군의 수술 후 각 기간별 평균용량 및 혈중농도 차이 비교

	1개월	3개월	6개월	12개월
평균 용량 차이 (%)	39.4↑	30.6↑	17↑	9.1↑
평균 혈중농도 차이 (%)	5↓	7.5↑	20.8↓	31.6↓

\*↑: 증가, ↓: 감소

**Cyclosporine 혈중농도 변화**

이식 후 CsA의 평균 혈중농도는 전체 환자에서 수술 후 1개월에 259.8±36.2 ng/ml, 3개월에 238.5±39 ng/ml, 6개월에 200.8±45.8 ng/ml, 12개월에 161.9±25.8 ng/ml로 각각 유의하게 감소하였다(Fig 2,  $p < 0.05$ ). 거부반응군은 초기 1개월에 225.9 ng/ml로 전체환자에 비하여 현저히 낮은 농도를 나타냈고 비거부반응군과는 초기 1개월에만 평균 혈중농도 변화에 유의한 차이를 보였으며( $p < 0.001$ ) 이후 기간에는 거의 유사한 변화를 나타내었다.

**거부반응군과 신독성군의 분석**

전체환자중 총 22건의 거부반응 episodes가 있었으며 이중 생검으로 확인되고 임상적으로 유효한 증상 및 신기능의 저하를 보인 환자는 총 16명으로 1명을 제외하고는 모두 이식 후 1개월이내에 거부반응을 나타내었다. 이러한 거부반응은 공여자 유형과는 유의한 관계가 없는 것으로 나타났다( $p > 0.01$ ). 또한 거부반응군과 비거부반응군의 공여자 와 수여자의 평균연령 사이에는 유의한 차이가 없는 것으로 밝혀졌으며( $p > 0.01$ ) 평균용량은 각 시기별로 차이를 보였으나 혈중농도는 1개월이후에는 차이를 나타내지 않았다.

전체환자중 총 3명만이 산디문에 의한 신독성을 나타내었으며 이중 1명은 3개월이내에 2명은 6개월이내에 일어났다. 전체환자와 신독성 환자군의 각 기간별 평균 용량 및 혈중농도사이에는 유의한 차이가 있었으며( $p < 0.05$ ) 특히 초기 1개월에 평균 용량이 39.4%가 많은데 반해 혈중농도는 오히려 5% 정도가 더 낮아 신독성 발현의 위험이 높았음을 보여주었다.

**고 찰**

이식 후 초기에는 이식신의 상태가 불안정하여 CsA의 신독성에 쉽게 노출되며, 또한 급성 거부반응에 대한 위험도가 가장 크기 때문에 특히 충분한 면역억제가 필요한 때이다. 이런 문제 때문에 다른 보충적인 면역억제제를 사용하여 CsA의 용량을 낮추려는 시도가 계속되어왔으며 극히 적은양의 CsA 용량에서도 신독성을 관찰할 수 있었다는 보고도 있어 CsA를 사용

하는 신이식환자에서 이식 후 정기적인 혈중 농도의 측정은 반드시 필요하다.<sup>9)</sup> 이식 후 시간이 흐름에 따라 이식신의 면역반응은 감소하므로, 이식 후 초기에는 보다 다량의 CsA를 사용하여 충분한 면역억제를 획득하며 이후 점차적으로 용량을 줄여 가는 것이 일반적이다<sup>6)</sup>.

Kahan 등은 1982년 200 ng/ml의 혈장농도에서 발생한 CsA 신독성을 보고하면서 CsA의 부작용을 방지하기 위해서는 이 농도이하를 유지하여야 한다고 하였다. 최근의 보고로는 Holt 등이 영국에서 시행된 설문 조사에서 CsA의 적정 농도를 이식 후 초기에는 100~250 ng/ml, 이식 후 3~6개월간은 100~200 ng/ml로 보고하였다. 현재 서울대학교병원에서는 이식 후 1개월까지는 250~300 ng/ml, 3개월, 6개월, 12개월에는 각각 200~250 ng/ml, >100 ng/ml, >50 ng/ml의 혈중농도를 유지하는 것을 목표로 하고 있으며<sup>7)</sup> 이는 Keown 등이 보고한 이식 후 초기의 CsA 혈청 농도의 범위와 비슷하며, 그 후에 Keown 등과 Kahan 등이 CsA의 신독성의 가능성을 줄이기 위해 제시한 농도의 상한선인 400 ng/ml 보다는 낮은 수치이다<sup>8)</sup>. 또한 다른 보고에서와 마찬가지로 이식 후 시간이 경과할수록 적절한 면역억제 효과를 위한 CsA의 농도는 줄어드는 것으로 관찰되었다.

이런 결과로 볼 때 이식 후 초기의 혈중 CsA 농도에 기초하여 충분한 면역억제요법을 시행하는 것이 중요하며, 본 연구결과에서도 비거부반응군에서는 초기 1개월간 64.5%가 치료농도를 유지한데 반해 거부반응군의 경우에는 12.5%만이 원하는 치료농도를 유지하고 있어 이식신의 상태가 불안정하고 면역반응이 활발한 초기에는 치료농도인 250~300 ng/ml를 유지하는 것이 거부반응을 줄일 수 있는 것으로 나타났다.

본 연구에서는 최근에 활발한 연구가 이루어지고 있는 이식 후 초기 CsA 용량 및 혈중농도와 만성거부반응과의 관계를 조사하지 않았으며, 또한 급성 거부반응, 당뇨 등의 신부전의 원인질환들 등의 위험인자들에 의한 영향을 포함하는 다변량 분석은 시행하지 못했다. 신독성군의 경우에는 단지 3명만의 특성을 분석한 것이므로 그 대표성에 한계를 갖는다고 할 수 있겠다. 앞으로 CsA의 최적농도에 대한 잘 계획된 전향적 연구가 필요할 것으로 생각되며 초기의 거부반응 뿐 아니라 장기적인 이식신의 생존율을 높이기 위해 이식환자를 대상으로한 현재의 복약지도 업무가 입원 환자 대상에서 외래에서도 지속적으로 확대되어야 할

것으로 사료된다.

## 결 론

신이식 후 CsA에 기초한 면역억제요법 중 CsA의 신독성을 우려하여 초기에 CsA의 용량을 줄이는 것은 급성 거부반응의 발현을 높이는 요인이 될 수 있으므로 신이식후 CsA의 혈중농도에 기초하여 충분한 면역억제요법을 시행해야 할 것으로 생각되며, 특히 초기 1개월간은 250~300 ng/ml의 혈중농도를 유지하는 것이 급성 거부반응의 발현을 줄이는데 도움이 될 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Borel JF, Feuer C, Gubler HV, et al. Biological effects of cyclosporine A: A new anti-lymphocyte agents. *Agents Actions* 1976; 6(4): 468-75
2. Caline RT, White DJG, Thiru S. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2(3104-5): 23-30
3. Fahr A. Cyclosporine clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*. 1993; 24(6): 472-95
4. Lindholm A, Dahlqvist R, Groth GG, et al. A prospective study of cyclosporine concentration in relation to its therapeutic effect and toxicity after renal transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. 1990; 30: 443-52
5. Feutren G. The optimal use of cyclosporine A in autoimmune disease. *J Autoimmune* 1992; 5(Suppl A): 183-95
6. Holt DW, Johnston A, Roberts NB, et al. Methodological and clinical aspects of cyclosporine monitoring: report of the Association of Clinical Biochemists task force. *Ann Clin Biochemistry* 1994; 31: 420-46
7. 안문상, 하중원, 안규리, 등. 생체 신이식후 Cyclosporin A의 용량과 혈중농도가 이식신의 예후에 미치는 영향. *대한이식학회* 1995; 9(1): 83-90
8. Keown PA, Stiller CR, Laupacis AL, et al. The effect and side effect of cyclosporine: Relationship to drug pharmacokinetics. *Transplantation Proceedings* 1982; 14(4): 659-61
9. Kunz R, Neumayer HH. Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation: a meta-analysis. *Transplantation* 1997; 15;63(3): 386-92
10. Amenabar JJ, Gomez-Ullate P, Garcia-Lopez FJ et al. A randomized trial comparing cyclosporine and steroids with cyclosporine, azathioprine, and steroids in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1998; 15;65(5): 653-61