

# 신이식 환자에서 Microemulsion과 Non-microemulsion형의 Cyclosporine 흡수양상 및 시간별 농도비교

판동대학교 의과대학 내과학교실, 아주대학교 의과대학 신장내과학교실\*,  
임상병리학교실†, 일반외과학교실†

조현경 · 최영일\* · 신규태\* · 김홍수\* · 조성란† · 오창권†

## 〈요 약〉

**배 경 :** 이식신의 예후에 있어서 사이클로스포린의 혈중농도를 적절히 유지시켜주는 것은 매우 중요하다. 사이클로스포린은 microemulsion형과 non-microemulsion형으로 대별되며 일반적으로 이식초기에는 microemulsion형이 non-microemulsion형보다 흡수정도가 향상된 것으로 알려져 있으나 이식 후 안정적인 신기능을 유지하는 환자들을 대상으로 한 비교연구는 드물다. 이에 연구자들은 신이식 후 안정적인 신기능을 유지하는 환자들을 대상으로 microemulsion형의 사이클로스포린과 non-microemulsion 형의 사이클로스포린의 흡수양상을 비교하고 이와 함께 AUC<sub>0-4</sub>와 C<sub>0</sub>, C<sub>2</sub>와의 상관관계를 보고자 하였다.

**방 법 :** 아주대학교병원에서 신이식을 받고 최근 6개월 이상 안정적인 신기능을 보인 환자들 중 microemulsion형의 사이클로스포린 (Sandimmun-Neoral®, Novartis)을 경구 투여하는 환자 15명 (이하 microemulsion군)과 non-microemulsion형의 사이클로스포린 (Implanta®, Hanmi)를 경구 투여하는 환자 15명 (이하 non-microemulsion군)을 선정하여 C<sub>0</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>를 측정하였고, AUC<sub>0-4</sub>와 다른 흡수율지표를 계산하였다. 또한 microemulsion군과 non-microemulsion군에서 계산한 AUC<sub>0-4</sub>와 각 농도 (C<sub>0</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>)와의 상관관계를 구하여 AUC<sub>0-4</sub>를 가장 잘 반영하는 측정시간을 구하고자 하였다.

**결 과 :** Microemulsion군과 non-microemulsion군의 평균 연령, 체중, 이식 후 추적관찰기간, 평균 사용량은 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다. Microemulsion군과 non-microemulsion군의 AUC<sub>0-4</sub> (ng.h/mL)는 2,816±721, 2,055±658 (p<0.05), AUC<sub>0-4</sub>/dose (ng.h/mL/mg)는 14.7±4.9, 10.5±4 (p<0.05), C<sub>max</sub> (ng/mL)는 1073±363, 656±248 (p<0.05), C<sub>max</sub>/dose(ng/ml/mg)는 5.6±2.1, 3.4±1.4 (p<0.05)로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. Microemulsion군에서 C<sub>0</sub>, C<sub>2</sub>와 AUC<sub>0-4</sub>와의 상관계수는 각각 0.493, 0.906 (NS, p<0.05)이었고, non-microemulsion군에서는 각각 0.064, 0.980 (NS, p<0.05)이었다.

**결 론 :** 신이식 후 안정적인 신기능을 유지하는 환자들에게서 microemulsion 형의 사이클로스포린이 non-microemulsion 형에 비해 동량을 복용할 때 AUC<sub>0-4</sub>가 높게 나타나며 AUC<sub>0-4</sub>를 감소시키는 방법으로 C<sub>0</sub>보다 C<sub>2</sub>가 더 적절한 것으로 보인다.

접수: 2004년 2월 17일, 승인: 2004년 6월 9일  
책임저자: 김홍수 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지  
아주대학교 의과대학 신장내과학교실  
Tel: 031)219-5132, Fax: 031)219-5109  
E-mail: nephrohs@ajou.ac.kr

## 서 론

사이클로스포린 (cyclosporin A, CsA)은 1980년대 처음 소개되면서 장기이식, 특히 신장이식의 1년 생존

을 획기적으로 올린 약제로 스테로이드와 함께 현재까지 가장 많이 사용되고 있는 면역억제제이다<sup>1)</sup>. CsA는 현재 두 가지 형태의 약제가 사용되고 있는데 non-microemulsion형의 CsA와 최근 개발된 microemulsion형의 CsA가 그것이다. Microemulsion형의 CsA는 계면활성제와 친지질, 친수성의 용매 그리고 에탄올을 포함한 것으로 균일하고 온도의 변화에도 안정적이다. 이로 인해 흡수율이 개인간의 차이가 문헌에 따라서는 20%에서 50%까지 차이가 나는 non-microemulsion형의 CsA보다 흡수율이 뛰어난 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. Microemulsion형의 CsA가 국내에 들어온 후 많은 병원에서 새로이 신장이식을 받은 환자들에게서 처방되고 있으나 microemulsion형의 CsA가 개발되어 국내에 들어오기 이전에 신장이식을 받은 환자들은 아직도 non-microemulsion형의 CsA를 투약받고 있으며 약제 교체를 하지 않고 있는 환자들도 많으므로 저자들은 신이식 후 안정된 신기능을 보이는 환자를 대상으로 microemulsion형의 CsA와 기존에 사용되어오던 non-microemulsion형의 CsA의 흡수율에 대한 지표를 비교하여 어느 정도의 차이가 있는지 살펴보고 이를 통해 고려해야할 부분은 무엇인지 살펴보고자 한다. 이러한 비교는 아직도 많은 수를 차지하고 있는 non-microemulsion형의 CsA를 투약하는 환자들을 진료할 때 많은 도움이 되리라 생각된다.

이에 저자들은 본 연구에서 신이식 후 안정된 신기능을 가지고 있는 환자들을 대상으로 non-microemulsion형의 CsA와 최근 개발된 microemulsion형의

CsA의 흡수율에 대한 비교와 더불어 CsA의 농도감시에서 어느 것이 더 유용한 감시지표인지 알아보고자 한다.

### 대상 및 방법

본 연구는 2001년 12월부터 2002년 1월까지 아주대학교병원 신장내과 이식외래에서 이식 후 6개월이 지나고 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이하로 신기능이 안정적인 환자들을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다.

대상 환자는 microemulsion형과 non-microemulsion형의 CsA의 흡수율에 대한 지표를 알아보기 위해 신이식 후 안정적인 신기능을 보이는 환자 중 microemulsion형의 CsA (Sandimmun - Neoral<sup>®</sup>, Novartis)을 경구 투여하는 환자 15명 (이하 microemulsion군)과 non-microemulsion형의 CsA (Implantra<sup>®</sup>, Hanmi)를 경구 투여하는 환자 15명 (이하 non-microemulsion군)을 무작위로 선정하였다. 양군의 모든 환자들은 CsA와 더불어 steroid를 복용하고 있었고 3제 요법을 시행하는 환자들 중 microemulsion군에서 8명, non-microemulsion군에서 4명이 면역억제요법으로 CsA와 steroid, mycophenolate mofetil을 처방받고 있었으며 양군에서 각 1명은 CsA, steroid, azathioprine을 투여받고 있었다. 이들 양군에서 환자들의 신이식 후 평균기간은 microemulsion군에서 3.0±1.9년, non-microemulsion군에서 4.7±0.8년이었다 (Table 1).

Table 1. Demographic Data of Microemulsion Group and Non-microemulsion Group

	Microemulsion group (N=15)	Non-microemulsion group (N=15)
Age (yr)	41±13	40±7
Sex		
Male	7	7
Female	8	8
BWt (kg)	64±10	63±10
Duration (yr, after transplantation)*	3.0±1.9	4.7±0.8
Other immunosuppressant		
Steroid	15명 (100%)	15명 (100%)
Mycophenolate mofetil	8명 (53%)	4명 (26%)
Azathioprine	1명 (6%)	1명 (6%)
CsA dose (mg/day)	200±46	202±45
Serum Cr (mg/dL)	1.2±0.2	1.2±0.3

대상 환자들의 특성을 살펴보면 microemulsion군의 평균연령은 41±3세였고 non-microemulsion군의 평균연령은 40±7세로 양군간의 통계적인 차이는 없었으며 체중 또한 통계적인 차이는 없었다. 각 군의 성비는 동일하게 남자 7명, 여자 8명이었다. Microemulsion군에서 약제의 용량은 200±46 mg이었고 non-microemulsion군에서의 용량은 202±45 mg으로 양 군간의 통계적인 차이는 없었고 혈청 크레아티닌도 통계적인 차이는 없었다. 그러나 신장이식 후 CsA의 복용기간은 microemulsion 군에서 3.0±1.9년, non-microemulsion 군에서 4.7±0.8년으로 non-microemulsion 군에서 의미 있게 길었다.

각 환자들을 대상으로 조사 시점에서 각각 CsA 투약전 혈중농도 (trough level, 이하 C<sub>0</sub>), CsA 투약후 1시간 혈중농도 (이하 C<sub>1</sub>), CsA 투약 후 2시간 혈중농도 (이하 C<sub>2</sub>), CsA 투약 후 3시간 혈중농도 (이하 C<sub>3</sub>)를 측정하였으며 이를 통해 혈중 최고치 (이하 C<sub>max</sub>), 혈중 최소치 (이하 C<sub>min</sub>), 혈중 최고치에 도달하는 시간 (이하 T<sub>max</sub>), 용량 비 혈중 최고치 (이하 C<sub>max</sub>/Dose), 용량 비 혈중 최소치 (이하 C<sub>min</sub>/Dose), AUC<sub>0-4</sub>, 용량 비 AUC<sub>0-4</sub> (이하 AUC<sub>0-4</sub>/Dose)를 구하였다. 또한 조사 시점에서의 각 환자들의 혈청 크레아티닌, 투약받은 CsA의 용량을 기록하였다. CsA의 농도 측정은 Abbott TDxFLx를 이용하여 전혈을 이용한 단클론성 형광 편광 면역 측정법 (monoclonal fluorescence polarization immunoassay, mFPIA)를 통해 측정하였다. AUC<sub>0-4</sub>의 계산은 다음과 같은 공식을 사용하였다.

$$AUC_{0-4} \text{ (ng.h/mL)} = 256 + C_1 + 0.9 \times C_2 + 1.4 \times C_3^{39}$$

또한 두 번째로 양군의 환자들을 대상으로 상기 공식을 이용하여, 각각 C<sub>0</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>를 통해 AUC<sub>0-4</sub>를 구하여 각 시점에서의 CsA 농도와의 상관관계를 통해 어떤 시점에서 농도가 AUC<sub>0-4</sub>를 가장 잘 반영하는지 평가하였다.

모든 통계분석은 컴퓨터 통계 프로그램인 SPSS 11.0을 사용하였으며 p값 0.05 이하를 통계학적 유의 수준으로 하였으며 각 시간별 CsA 혈중 농도와 AUC<sub>0-4</sub>의 상관관계는 Pearson correlation을 사용하였고 각 군간의 비교는 Mann-Whitney U test를 사용하였다.

## 결 과

### 1. Microemulsion군과 non-microemulsion군 사이의 약동학적 비교

CsA의 kg당 약제용량은 microemulsion군에서 3.2±0.9 mg/kg/day, non-microemulsion 군에서 3.3±0.9 mg/kg/day로 양군간의 통계학적인 차이는 없었으며 C<sub>min</sub>과 C<sub>min</sub>/Dose 또한 175.6±43.9 ng/mL와 184.4±50.1 ng/mL 그리고 0.9±0.4와 0.9±0.3으로 양군간의 차이는 없었다 (Table 2). T<sub>max</sub>는 microemulsion군에서 1.3±0.6시간, non-microemulsion군에서 1.7±0.8시간으로 non-microemulsion군에서 약간 늦게 최고치에 도달했으나 통계학적인 의미는 없었다 (Fig. 1, 2). 그러나 AUC<sub>0-4</sub>, AUC<sub>0-4</sub>/Dose는 각각 2,816±720 ng.h/mL와 2,055±658 ng.h/mL, 그리고 14.7±4.9, 10.5±3.9로 microemulsion군에서 non-microemulsion군보다 의미있게 높게 나타났으며 C<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>/Dose 또한 각각 1,073±363 ng/mL, 656±248 ng/mL, 그리고 5.6±2.1, 3.4±1.4로 microemulsion군에서 non-microemulsion군보다 높게 나타났다. 그리고 AUC를 투약 시간으로 나눈 average steady state concentration (이하 C<sub>av</sub>)과 CsA의 C<sub>max</sub>와 C<sub>min</sub>의 합을 C<sub>av</sub>로 나눈 비율인 %PTF

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Cyclosporine in Both Group

Parameters	Microemulsion (mean ± SD)	Non-microemulsion (mean ± SD)
Dose/Kg (mg/kg/day)	3.2±0.9	3.3±0.9
AUC <sub>0-4</sub> (ng.h/mL)*	2,816±721	2,055±658
C <sub>max</sub> (ng/mL)*	1,073±363	656±248
C <sub>min</sub> (ng/mL)	175.6±43.9	184.4±50.1
T <sub>max</sub> (hr)	1.3±0.6	1.7±0.8
AUC <sub>0-4</sub> /Dose*	14.7±4.9	10.5±3.9
C <sub>max</sub> /Dose*	5.6±2.1	3.4±1.4
C <sub>min</sub> /Dose	0.9±0.4	0.9±0.3
%PTF (%)* †	93±19	64±20
C <sub>av</sub> (ng/mL)* †	939±240	685±219

\* p-value <0.05

† % PTF (percent peak-trough fluctuation) = [(C<sub>max</sub> - C<sub>min</sub>) / C<sub>av</sub>] × 100

‡ C<sub>av</sub> (average steady-state concentration) = AUC / the dosing interval

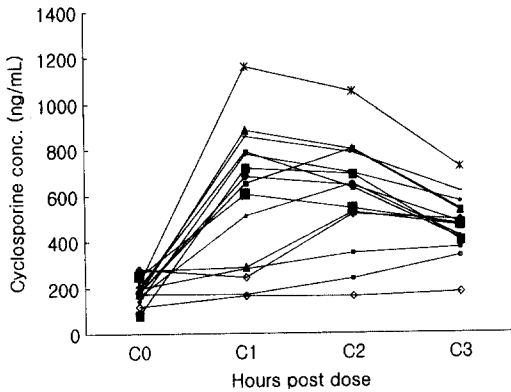


Fig. 1. Non-microemulsion cyclosporine concentration at different time.

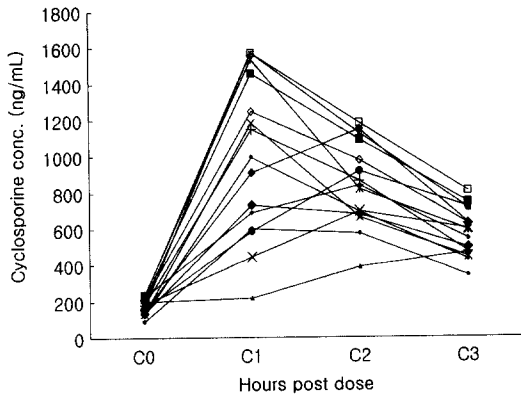


Fig. 2. Microemulsion cyclosporine concentration at different time.

(percent peak trough fluctuation)은 microemulsion 군에서 non-microemulsion군보다 높게 측정되었다.

## 2. 성별에 따른 microemulsion군과 non-microemulsion군 사이의 비교

다음으로 양군의 차이를 성별로 구분하여 비교하였는데 남자의 경우 환자군의 특성을 살펴보면 나이, 체중, 신장 이식 후 CsA의 투약기간, 혈청 creatinine의 농도 등 모든 지표가 통계학적으로 차이가 없었으며 CsA의 약물역동학 지표들 또한 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다 (Table 3, 4). 그러나 여자 환자 군을 비교해 보았을 때 microemulsion군에서 신장이식 후 CsA의 투약기간이  $2.7 \pm 2.0$ 년으로 non-microemulsion 의  $4.9 \pm 1.0$ 년보다 의미있게 짧았으며 흡수율의 지표들 비교하였을 때 Cmin, Cmin/Dose를

Table 3. Patients Characteristics in Male Group

	Micro-emulsion (N=7)	Non-microemulsion (N=7)
Age (yr)	41 ± 16	40 ± 8
BWt (kg)	64 ± 10	63 ± 10
Duration (yr, after transplantation)	3.2 ± 1.9	4.5 ± 0.6
Dose/Kg (mg/kg/day)	2.7 ± 0.6	3.2 ± 0.6
Serum Cr (mg/dL)	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.3

Table 4. Pharmacokinetic Parameters of Cyclosporine in Male Group

Parameters	Micro-emulsion (mean ± SD)	Non-microemulsion (mean ± SD)
AUC <sub>0-4</sub> (ng.h/mL)	2,400 ± 663	2,227 ± 313
AUC <sub>0-4</sub> /Dose	13.9 ± 6.5	10.7 ± 2.9
Cmax (ng/mL)	858 ± 366	728 ± 124
Cmax/Dose	4.9 ± 2.5	3.5 ± 1.1
Cmin (ng/mL)	173 ± 53	185 ± 65
Cmin/Dose	1.0 ± 0.6	0.8 ± 0.2
%PTF (%)	82 ± 20	72 ± 16
Cav (ng/mL)	800 ± 221	742 ± 104
Tmax (hr)	1.6 ± 0.8	1.3 ± 0.5

Table 5. Patients Characteristics in Female Group

	Micro-emulsion (N=8)	Non-microemulsion (N=8)
Age (yr)	40.9 ± 9.7	39.0 ± 6.9
BWt (kg)	58.3 ± 8.2	57.3 ± 9.5
Duration (yr, after transplantation)*	2.7 ± 2.0	4.9 ± 1.0
Dose/Kg (mg/kg/day)	3.6 ± 0.8	3.4 ± 1.2
Serum Cr (mg/dL)	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.2

\*p-value < 0.05

제외한 나머지 지표들이 microemulsion군에서 non-microemulsion군보다 의미있는 차이를 보이면서 높게 나타나 여자환자군의 경우 microemulsion형의 CsA와 non-microemulsion형의 CsA간의 뚜렷한 차이가 있음을 알 수 있었다 (Table 5, 6).

**Table 6. Pharmacokinetic Parameters of Cyclosporine in Female Group**

Parameters	Micro-emulsion (mean ± SD)	Non-microemulsion (mean ± SD)
AUC <sub>0-4</sub> (ng.h/mL)*	3,179 ± 583	1,905 ± 852
AUC <sub>0-4</sub> /Dose*	15.5 ± 3.4	10.4 ± 3.9
C <sub>max</sub> (ng/mL)*	1,261 ± 251	593 ± 316
C <sub>max</sub> /Dose*	6.2 ± 1.6	3.3 ± 1.7
C <sub>min</sub> (ng/mL)	178 ± 39	184 ± 38
C <sub>min</sub> /Dose	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.4
%PTF (%)*, †	102 ± 11	57 ± 21
C <sub>av</sub> (ng/mL)*, †	1,060 ± 195	635 ± 284
T <sub>max</sub> (hr)*	1.1 ± 0.4	2.1 ± 0.8

\*% PTF (percent peak-trough fluctuation) = [(C<sub>max</sub> - C<sub>min</sub>)/C<sub>av</sub>] × 100

†C<sub>av</sub> (average steady-state concentration) = AUC / the dosing interval

\*p-value < 0.05

**Table 7. Correlation between Different Single Time Point Cyclosporine Concentration and AUC<sub>0-4</sub>**

	Microemulsion group	Non-microemulsion group
C0	0.493	0.064
C1	0.911*	0.958*
C2	0.906*	0.980*
C3	0.781*	0.912*

\*p-value < 0.05

### 3. Microemulsion군과 non-microemulsion군 사이의 AUC 및 시간별 농도비교

이들 양군간의 CsA의 농도를 C<sub>0</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>를 측정하여 AUC<sub>0-4</sub>와의 연관성을 알아본 결과 microemulsion군에서는 C<sub>1</sub>이 상관계수 0.911로 가장 높게 나타났고 C<sub>2</sub> 또한 0.906으로 높은 상관관계를 보였으며 non-microemulsion군에서는 C<sub>2</sub>가 상관계수 0.980으로 가장 높게 나타났으며 C<sub>0</sub>는 양군에서 동일하게 상관계수가 가장 낮게 나타났다 (Table 7).

## 고 찰

CsA의 종류로는 non-microemulsion형의 CsA와 최근 개발된 microemulsion형의 CsA가 있는데

microemulsion형의 CsA는 non-microemulsion형의 CsA보다 흡수율이 뛰어난 것으로 알려져 있다. 그러나 non-microemulsion형의 CsA보다 microemulsion형의 CsA가 급성거부반응이나 기타 부작용 면에서 더 나은지에 대해서는 아직까지도 논란이 있으며 Goel 등<sup>4)</sup>은 신장이식환자들을 대상으로 5년간 추적 관찰한 결과 이식신의 생존율이나 만성거부반응으로의 이행에 있어 두 약제간의 차이가 없는 것으로 보고했다. 이에 반해 Keown 등<sup>2)</sup>은 이식 후 첫 달에는 microemulsion형의 CsA가 더 나은 약물역동학적 특징을 보임으로써 효율적인 면역억제 기능을 나타낸다는 보고를 하였고 Pollard 등<sup>5)</sup>은 신장이식 후 1년간 추적관찰했을 때 microemulsion형의 CsA가 non-microemulsion형의 CsA보다 급성거부반응의 빈도를 낮추고 이식신의 생존을 또한 향상시킨다고 보고했다.

한국인의 신이식 환자에서의 CsA의 약물역동학적인 연구는 1987년 권오선 등<sup>6)</sup>이 처음 보고한 바 있으며 이후 microemulsion형의 CsA가 소개된 이후의 비교자료는 없다. 국내에서는 microemulsion형의 CsA가 개발되기 이전에 신이식을 받은 많은 환자들이 아직도 non-microemulsion형의 CsA를 투약 받고 있어 안정적인 신기능을 유지하고 있는 환자들을 대상으로 두 가지 CsA에 대한 흡수율 지표를 알아보는 것은 의미 있는 연구라고 생각된다.

본 연구에서는 신장이식 직후의 환자들을 대상으로 하지 않고 어느 정도의 기간이 경과한 이후 신기능이 안정적으로 유지되고 있는 환자들을 대상으로 하였으며 국내에 도입된 시기로 인해 microemulsion군에서 신이식 후 평균기간이 의미 있게 길었다. 약물역동학적 변수에서 살펴보면 CsA의 kg당 약제용량, C<sub>min</sub>, T<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>/Dose는 microemulsion군과 non-microemulsion군에서 통계학적인 차이가 없었으나 AUC<sub>0-4</sub>, AUC<sub>0-4</sub>/Dose는 microemulsion군에서 non-microemulsion군보다 의미 있게 높게 나타났으며 C<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>/Dose, C<sub>av</sub>, %PTF 또한 microemulsion군에서 non-microemulsion 군보다 높게 나타나 microemulsion형의 CsA가 non-microemulsion형의 CsA보다 흡수율이 뛰어나다는 여러 문헌의 결과에 부합하였다. Microemulsion형의 CsA를 사용했을 때 급성거부반응의 빈도가 감소하고 흡수율이 뛰어나 약제의 용량을 감량할 수 있었다는 보고들과 투약간 변이가

적다는 장점이 있어 향후 면역억제제의 선택에 있어 고려할만 하다<sup>7-9)</sup>.

양군간의 차이를 성별로 구분하여 비교했을 때 남자의 경우 약물역동학의 모든 지표가 microemulsion 군에서 non-microemulsion 군과 비교하였을 때 통계학적으로 차이가 없었으나 이에 반해 여자 환자군을 비교해보면 흡수율의 지표를 비교하였을 때 Cmin, Cmin/Dose를 제외한 나머지 지표들이 microemulsion 군에서 non-microemulsion 군보다 의미 있는 차이를 보이면서 높게 나타났다. 여자 환자군의 임상지표들 중 남자 환자군의 경우와는 신이식 후 기간만 통계학적인 차이가 있었을 뿐 혈청 크레아티닌이나 다른 지표들은 차이가 없었다. 신이식 후 CsA의 복용기간을 동일하게 하여 남녀간의 차이를 비교하는 것이 더 정확한 결과를 나타낼 것으로 보이며 마찬가지로 각 군간의 흡수율을 비교함에 있어 개별 환자의 체표면적과 CsA의 흡수율에 영향을 미치는 약제를 고려하여 보정 후 비교하는 것이 보다 정확한 분석에 도움이 될 것이다. 본 연구에서는 편의성을 고려하여 체중을 기준으로 CsA의 용량을 비교하여 분석하여 이에 대한 정확한 해석이 어려웠다.

한편, CsA의 혈중농도와 거부반응, 부작용과는 상관관계가 있는 것으로 알려져 있기 때문에 CsA의 농도감시는 신장이식 환자들에게 있어 신기능을 유지하기 위해 매우 중요하다. 지금까지 CsA의 농도감시를 위해서 가장 정확한 방법으로 알려져 있는 AUC<sub>0-12</sub>는 환자의 병원대기와 잦은 채혈로 임상적으로 적용하기에 무리가 있다. 그러므로 채혈빈도와 환자의 대기시간, 비용 등을 고려하여 약물역동학적인 변화가 가장 적고 일정하게 유지되는 것으로 알려져 있는 C<sub>0</sub>를 농도감시의 지표로 삼아왔다. 역사적으로 C<sub>0</sub>는 약물의 안정성을 평가하기 위해 적용되었다<sup>10)</sup>. 그러나 CsA의 도입초기 대규모 임상연구에서 trough level이 낮을수록 급성거부반응의 빈도가 높고 반대로 농도가 높을수록 신독성이나 기타 합병증이 증가하여 trough level의 약물감시에 대한 개념을 도입하였다<sup>11, 12)</sup>. 그러나 이후 C<sub>0</sub>의 임상적 유용성에 대해서 논란이 있으면서 C<sub>2</sub>가 AUC<sub>0-12</sub>와 밀접한 연관관계를 가지는 AUC<sub>0-4</sub>를 잘 반영한다는 문헌들이 발표되었다. 국내에서도 최근 신이식 직후와 12개월이 지난 환자들을 대상으로 조사하였을 때 C<sub>2</sub>를 농도감시의 지표로 사용하는 것이 유의미하다는 보고가 있었다<sup>13-15)</sup>. 특히 김정미 등에

의한 연구는 신이식 후 12개월이 지난 신이식 환자들에게 C<sub>0</sub> 농도가 정상범위인 경우 적정 C<sub>2</sub> 농도를 제시하기도 하였다.

본 연구에서도 양군간의 CsA의 농도를 C<sub>0</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>를 측정하여 AUC<sub>0-4</sub>와의 연관성을 알아본 결과 microemulsion 군에서는 C<sub>1</sub>이 상관계수 0.911로 가장 높게 나타났으며 C<sub>2</sub> 또한 0.906의 높은 상관계수를 보였다. Non-microemulsion 군에서는 C<sub>2</sub>가 상관계수 0.980으로 가장 높게 나타났다. AUC<sub>0-4</sub>를 구할 때 여러 문헌의 다른 방식을 적용해 보았을 때 상관계수가 가장 높은 것이 C<sub>1</sub>가 되기도 하고 C<sub>2</sub>가 되기도 하였는데 3 시점의 CsA의 혈중농도 값으로 추정치를 구하는 방식과 2 시점에서의 혈중농도값으로 추정치를 구하는 방식이나에 따라서도 달랐으며 C<sub>0</sub>가 상관계수가 가장 낮은 것은 모두 같았다<sup>16)</sup>.

C<sub>2</sub>는 신이식 환자의 예후와 관련하여 급성거부반응의 발생을 줄일 수 있는 약물감시의 유효한 농도라고 볼 수 있으나 복용 후 약물농도의 변화가 심한 구간이므로 CsA의 복용시간을 감시하여 채혈시간을 정확하게 하여야 하고 환자의 대기시간이 늘어난다는 단점이 있다.

CsA의 농도감시의 궁극적인 목적은 급성거부반응을 감소시키는 것도 중요하나 궁극적으로 graft survival을 연장시키는 것이며 무엇을 기준으로 삼았을 때 급성거부반응이 감소하고 graft survival을 의미있게 연장시키는가가 중요하다고 생각된다. 그러나 아직 C<sub>2</sub>를 기준으로 농도감시를 했을 때 graft survival이 의미있게 감소한다는 문헌은 없으며 향후 농도감시의 지표에 대한 논란은 계속될 전망이다. 또한 C<sub>2</sub>를 농도감시의 지표로 삼는다고 하더라도 적정농도를 제시할 때 성별, 나이, 인종간의 CsA의 흡수율의 차이가 존재하므로 가장 정확한 농도감시를 하려면 모든 변수들이 고려된 상태에서 개별적인 적정농도가 고려되어야 엄밀한 의미에서의 농도감시라고 할 수 있으나 임상적으로 적용하기에는 많은 한계가 존재하는 것도 사실이며 이는 향후의 과제가 될 것이라 보여진다.

= Abstract =

**Comparison of Absorption Profile  
between Microemulsion and  
Non-microemulsion Cyclosporine in  
Stable Renal Transplant Recipients and  
Therapeutic Drug Monitoring**

Hyeon Kyeong Cho, M.D., Yongil Choi, M.D.\*  
Gyu Tae Shin, M.D.\*, Heungsoo Kim, M.D.\*  
Sungran Cho, M.D.† and Changkwon Oh, M.D.†

Department of Internal Medicine,  
College of Medicine, Kwandong University,  
Department of Nephrology\*, Clinical Pathology †,  
Surgery †, Ajou University, School of Medicine,  
Suwon, Korea

**Background :** Cyclosporine has a narrow therapeutic window and many serious side effects. The new oral microemulsion cyclosporine is known to have better absorption profile than non-microemulsion cyclosporine. The purpose of this study was to confirm above finding in stable renal transplant patients and also to compare correlation between  $AUC_{0-4}$  and  $C_0, C_2$ .

**Methods :** We checked the absorption profile of microemulsion cyclosporine group (N=15, ME group) and non-microemulsion cyclosporine group (N=15, NE group). All Patients had received renal transplantation at least 12 months before. Blood sampling for cyclosporine level was drawn before and at 1, 2, 3 hour after the cyclosporine morning dose (respectively  $C_0, C_1, C_2$  and  $C_3$ ).  $AUC_{0-4}$  was calculated with the formula :  $256 + C_1 + 0.9 \times C_2 + 1.4 \times C_3$ . Age, sex, body weight, serum creatinine and cyclosporine dose were not different between ME group and NE group, but duration after transplantation was significantly higher in NE group ( $4.7 \pm 0.8$  versus  $3.0 \pm 1.9$  year,  $p < 0.05$ ).

**Results :**  $AUC_{0-4}$  in ME group was significantly higher than NE group ( $2,816 \pm 721$  versus  $2,055 \pm 658$  ng.h/mL,  $p < 0.05$ ).  $AUC_{0-4}/\text{dose}$ ,  $C_{\text{max}}$  and  $C_{\text{max}}/\text{dose}$  were significantly higher in ME group. But these statistical differences were not consistent in both sexes. The difference of absorption profile between ME and NE group existed only in the female sex. In ME group,  $C_1$  correlated best with  $AUC_{0-4}$  ( $C_0 : r = 0.493, C_1 : r = 0.911, C_2 : r = 0.906, C_3 : r = 0.789$ ) and in NE group,  $C_2$  was the best ( $C_0 : r = 0.064, C_1 : r = 0.958, C_2 : r = 0.980, C_3 : r = 0.912$ ).

**Conclusion :** Microemulsion cyclosporine is more

bioavailable than non-microemulsion cyclosporine in stable renal transplant patients.  $C_2$  is better single time point marker for therapeutic drug monitoring in stable renal transplant patients than  $C_0$ . (Korean J Nephrol 2004;23(4):611-618)

**Key Words :** Cyclosporine, Kidney transplantation, AUC

**참 고 문 헌**

- 1) Morris PJ : Cyclosporine A. *Transplantation* 32: 349-354, 1981
- 2) 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* 54(3):938-944, 1998
- 3) Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I, Macdonald AS, McAlister V, Lawen J : Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation : a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 12(4):828-833, 2001
- 4) Goel M, Flechner SM, Ischikawa A, Induhara R, Mastroianni B, Savas K, Modlin C, Goldfarb D, Feng J, Cook DJ, Novick AC : The effect of two different cyclosporine formulations on the long-term progression to chronic rejection in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 16(6):442-449, 2002
- 5) Pollard SG, Lear PA, Ready AR, Moore RH, Johnson RW : Comparison of microemulsion and conventional formulations of cyclosporine A in preventing acute rejection in de novo kidney transplant patients. The U.K. Neoral Renal Study Group. *Transplantation* 68(9):1325-1331, 1999
- 6) 권오선, 최철준, 김홍기, 임천규, 김명재 : 한국인 신이식환자에서 cyclosporin A의 약리역동학적 연구. *대한내과학회지* 32:143-157, 1987
- 7) Medina-Pestana JO, Felipe CR, Park SI, Machado PG, Garcia R, Spinelli G, Silva LA, Santos CF, Tedesco-Silva H : Long-term kidney transplant outcomes in patients receiving oil-based or microemulsion formulations of cyclosporine. *Transplant Proc* 36(Suppl 2):S74-S79, 2004
- 8) Thervet E, Pfeffer P, Scolari MP, Toselli L, Pallardo LM, Chadban S, Pilmore H, Connolly J, Buchler M, Schena FP, Carreno CA, Dandavino R, Cole E : Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft re-

- ipients managed by C2 monitoring of cyclosporine microemulsion. *Transplantation* **76**(6):903-908, 2003
- 9) Kahan BD, Dunn J, Fitts C, Van Buren D, Wombolt D, Pollak R, Carson R, Alexander JW, Choc M, Wong R, Hwang DS: Reduced inter- and intrasubject variability in cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, low-fat meals, or high-fat meals. *Transplantation* **59**(4):505-511, 1995
- 10) Pollard SG: Pharmacologic monitoring and outcomes of cyclosporine. *Transplant Proc* **36**(Suppl 2):S404-S407, 2004
- 11) Kahan BD, van Buren CT, Flechner SM, Jarowenko M, Yasumura T, Rogers AJ, Yoshimura N, LeGrue S, Drath D, Kerman RH: Clinical and experimental studies with cyclosporine in renal transplantation. *Surgery* **97**(2):125-140, 1985
- 12) Rogerson ME, Marsden JT, Reid KE, Bewick M, Holt DW: Cyclosporine blood concentrations in the management of renal transplant recipients. *Transplantation* **41**(2):276-278, 1986
- 13) 이종훈, 김명수, 권기환, 김봉수, 허규하, 김수현, 김혜진, 전경옥, 김현정, 김순일, 김유선, 박기일: 신이식 초기 Microemulsion cyclosporine 혈중농도 C2 감시의 유용성. *대한이식학회지* **16**:198-204, 2002
- 14) 김정미, 김동환, 김태우, 조규향, 최준혁, 박종원, 도준영, 윤경우: 이식 후 12개월이 지난 신이식 환자에서 cyclosporine trough level과 2-hour postdose blood level 사이의 상관관계 및 적정 C2 level. *대한신장학회지* **21**:435-442, 2002
- 15) 이정훈, 하종원, 김계양, 김상준: 신이식 환자에서 cyclosporine 혈중농도 C2 감시의 효과. *대한이식학회지* **2**:137-143, 2003
- 16) 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.* **8**(4):647-652, 1997