

한국 신이식 환자에서 ABCB1과 CYP3A5의 유전형을 포함한 Cyclosporine의 집단약동학 분석

서울대학교 약학대학¹, 서울대학교병원 신장내과², 서울대학교병원 약제부³

한나영¹ · 송주한¹ · 지은희¹ · 정소현¹ · 전다혜¹ · 곽채희¹ · 하수정¹
홍수현¹ · 김연수² · 주권욱² · 오국환² · 김동기² · 이혜숙³ · 오정미¹

Population Pharmacokinetic Analysis of the ABCB1 and CYP3A5 Genetic Effects on Cyclosporine in Korean Renal Transplant Recipients

Nayoung Han¹, Joohan Song¹, Eunhee Ji¹, Sohyun Jeong¹, Da-Hae Jun¹, Chae Hee Kwak¹, Soojung Ha¹,
Su Hyun Hong¹, Yon Su Kim², Kwon Wook Joo², Kook-Hwan Oh², Dong Ki Kim², Hye Suk Lee³, Jung Mi Oh¹

Seoul National University College of Pharmacy¹, Seoul National University Hospital
Department of Internal Medicine Division of Nephrology²
Seoul National University Hospital Department of Pharmacy³

Background: Cyclosporine (CsA)은 장기이식 후 거부반응을 예방하기 위해 사용되는 면역억제제 중 하나로 치료역이 좁고 용량에 따른 혈중농도의 상관관계가 명확하지 않아 신장이식 환자에서 개체 내 또는 개체간의 차이가 크게 나타난다. 한국에서도 CsA의 용량을 설정하기 위하여 약물농도에 영향을 미치는 인자들에 대한 연구들이 많이 진행되었지만, 유전형을 포함한 다양한 인자를 고려한 집단약동학적 분석이 없어 임상에서 적용하는 데 한계가 있었다. 따라서 본 연구에서는 ABCB1과 CYP3A5의 유전형을 포함하여 CsA의 약동학적 파라미터에 영향을 주는 인자들을 찾아내고 정량적인 관계를 확인하고자 하였다.

Methods: 1999년 11월부터 2007년 11월까지 서울대학교병원에서 신장이식을 받고 CsA를 투여받은 환자를 대상으로 이식 후 400일간의 혈중농도 자료를 후향적으로 수집하여 NONMEM을 이용하여 집단약동학 분석을 하였다. 공변량의 영향을 평가하기 위한 변수선택법과 변수제거법에서는 POSTHOC option을 이용한 FO 방식을 사용하였고, 최종 모델의 확인에서는 FOCE 방식을 사용하였다. 개발된 모델은 bootstrap을 통해 검증하였으며, goodness of fit을 확인하기 위해 visual predictive check 방법을 이용하였다.

Results: 본 연구는 69명의 신이식 환자에서 총 2082개의 C2와 C0 농도 데이터를 가지고 분석하였으며, CsA의 약동학은 1차속도 흡수와 소실을 보이는 1-구획 개방 모델로 가장 잘 설명이 되었다. 겉보기 청소율(CL/F)과 분포용적(V/F)의 모수는 각각 41.4 L/hr와 239 L였고, 개체간 편차는 각각 19.65%와 35.36%였다. CL/F는 이식 후 21일 이후 서서히 증가하였고, 총 빌리루빈 농도가 높을수록 감소하였으며 CYP3A5*3/*3 유전형과 남성 환자에서 낮아, 최종 모델은 다음과 같았다:

$$CL/F = 41.4 * e^{(0.000939*POD)} * (1-0.0428*BILI) * CYP * SEXF$$

V/F는 이식 후 기간과 statin의 병용 시 감소하였으며, 최종 모델은 다음과 같았다:

$$V/F = 239 * POD^{(0.539)} * STAT$$

그러나 병용하는 corticosteroid의 용량, 나이, 몸무게, 공여자, 공여신의 무게, 혈청 creatinine, hemoglobin, hematocrit, AST, ALT 및 ABCB1의 C1236T, G2677T/A, C3435T 유전형은 유의한 영향을 미치지 못했다.

Conclusion: 본 연구의 결과로 집단약동학적 모델을 통하여 한국 성인 신이식 환자에서 CYP3A5 유전형, 성별, 이식 후 기간 및 총 빌리루빈 농도가 CsA의 약동학적 파라미터에 영향을 주는 중요한 인자임을 규명하였다. 이러한 인자들을 고려하여 환자 개인의 약동학적 파라미터를 예측함으로써 기존의 TDM에 따른 용량조절 방법보다 발전된 개인별 맞춤형약물요법을 제시할 수 있을 것이다.

Key Words: 사이클로스포린, 집단약동학, 유전적 다형성

Cyclosporine, Population pharmacokinetics, Genetic polymorphis