



조혈모세포 이식을 받은 소아 환자에서 cyclosporine의 집단 약동학 분석

조소연^{1,2} · 강원구³ · 이 정¹ · 김재연² · 안숙희^{*4} · 광혜선^{*1}

¹이화여자대학교 약학대학, ²서울아산병원 약제팀, ³중앙대학교 약학대학, ⁴원광대학교 약학대학
(2017년 12월 16일 접수 · 2018년 1월 5일 수정 · 2018년 1월 8일 승인)

Population Pharmacokinetics of Cyclosporine after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients

So Yeon Cho^{1,2}, Jeong Yee¹, Wonku Kang³, Jae Youn Kim², Sook Hee An^{*4}, and Hye Sun Gwak^{*1}

¹College of pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Seoul 03760, Republic of Korea

²Department of pharmacy, Asan Medical Center, Seoul 05505, Republic of Korea

³College of pharmacy, Chungang University, Seoul 06974, Republic of Korea

⁴College of pharmacy, Wonkwang University, Iksan 54538, Republic of Korea

(Received December 16, 2017 · Revised January 5, 2018 · Accepted January 8, 2018)

ABSTRACT

Background: Cyclosporine is an immunosuppressive agent used to treat and prevent graft versus host reaction (GVHR)—a complication associated with stem cell transplantation. This study aimed to develop a population pharmacokinetic model of cyclosporine and investigate factors affecting cyclosporine clearance in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients.

Methods: A total of 650 cyclosporine concentrations recorded in 65 patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation were used. Data including age, sex, weight, height, body surface area (BSA), type of disease, chemotherapy before stem cell transplantation, type of donor, serum creatinine levels, total bilirubin concentration, hematocrit value, and type of concomitant anti-fungal agents and methylprednisolone used were retrospectively collected. Data related to cyclosporine dosage, administration time, and blood concentration were also collected. All data were analyzed using the non-linear mixed effect model; a two-compartment model with first-order elimination was used. **Results:** The population pharmacokinetic model of cyclosporine using the NONMEM program was as follows: $CL (L/h) = 5.9 \times (BSA / 1.2)^{0.9}$, $V_2 (L) = 54.5$, $Q (L/h) = 3.5$, $V_3 (L) = 1080.0$, $k_a (h^{-1}) = 0.000377$. BSA was selected as a covariate of cyclosporine clearance, which increased with an increase in BSA. **Conclusion:** A population pharmacokinetic model for Korean pediatric hematopoietic stem cell transplant patients was developed, and the important factor affecting cyclosporine clearance was found to be BSA. The model might contribute to the development of the most appropriate dosing regimen for cyclosporine. Further studies on population pharmacokinetics should be carried out, prospectively targeting pediatric patients.

KEY WORDS: Cyclosporine, stem cell transplantation, population pharmacokinetics, pediatrics

조혈모세포이식은 현재 흔히 알려져 있는 백혈병 또는 재생 불량성 빈혈과 같은 양성 또는 악성 혈액질환, 면역학적 질환을 앓고 있는 소아 환자의 치료법으로 사용된다.¹⁾ 조혈모세포 이식은 항암 화학 요법 또는 방사선 요법으로 암세포와 환자의 조혈모세포를 제거하고 타인의 조혈모세포를 이식해 주는

치료법으로, 질환을 앓고 있는 소아 환자의 생존율을 증가시키고 있다. 그러나 이식 시 발생하는 합병증 또한 적지 않으며, 생길 수 있는 합병증으로는 급성 혹은 만성 이식편대숙주반응, 간장맥폐쇄질환, 출혈성 방광염, 이차성 악성종양, 폐혈증 등이 있고 이중에서도 이식편대숙주반응의 경우는 발생 빈도가

*Correspondence to: Hye Sun Gwak, College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 05505, Republic of Korea

Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-2851

E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

Sook Hee An, College of Pharmacy, Wonkwang University, 460 Iksandae-ro, Iksan-si, Jeonbuk 54538, Republic of Korea

Tel: +82-63-850-6821, Fax: +82-63-850-7309

E-mail: shan7@wku.ac.kr

높다.²⁻⁴⁾ 이식편대숙주반응을 예방하거나 치료하기 위해서 cyclosporine, tacrolimus, methotrexate, methylprednisolone, mycophenolate mofetil, azathioprine, antithymocyte globulin, infliximab 등의 약물이 사용되고 있으며 그 중에서 cyclosporine은 가장 일반적으로 쓰이고 있는 약물이다.⁵⁾

Cyclosporine은 지용성이 큰 약물로 생체이용률은 음식, 담즙 및 기타 상호작용 요인에 의해 영향을 받는다. 소아는 성인보다 장의 길이가 짧고 장에서의 흡수가 제한되어 있어 경구 투여 시 더 많은 용량을 필요로 한다. 간이나 신장의 기능이 저하되어 있는 환자의 경우에는 신기능과 간기능을 모니터링하면서 용량을 조절해야 하는 것으로 알려져 있다.

Cyclosporine은 cytochrome P450에 의해서 간에서 대사되며 이로 인해서 각 개체마다 편차가 나타날 수 있다. Cyclosporine의 분포는 물리 화학적 특성 뿐만 아니라 지질단백이나 적혈구와 같은 생물학적 운반체의 영향을 받는다.⁶⁾ 위와 같은 이유로 cyclosporine은 개체간에서 뿐만 아니라 개체내에서도 편차가 나타나는 약동학적 특성이 있다. 이전의 연구에 따르면 대체적으로 소아에서 성인보다 cyclosporine의 청소율이 높게 나타나는 경향을 보인다.⁷⁾ 그리고 조혈모세포이식을 받은 환자는 조혈모세포 이식 전 받은 고용량 항암 요법이나 방사선 치료 또는 위장관 이식편대숙주반응 등에 의해서 위장관 감염이 일어나기 쉽고 이로 인한 위장관 변화로 인해서 cyclosporine의 흡수는 고평장기 이식을 받은 환자보다 낮은 것으로 알려져 있다.⁸⁾

Cyclosporine은 치료 영역이 좁을 뿐만 아니라 위에서처럼 약동학적 특성이 각 개체마다 다르게 나타나고 이식의 종류, 나이, 병용 약물에 따라서도 다르게 나타나므로 therapeutic drug monitoring (TDM)을 통해 약물의 용량을 조절하여 약물의 치료 효과를 유지하도록 하고 있다.^{9,10)} Cyclosporine의 약동학에 관한 연구는 주로 신장이나 간과 같은 고평장기 이식을 중심으로 이루어졌으며, 조혈모세포이식의 경우에는 성인을 대상으로 한 연구가 대부분으로 조혈모세포이식을 받은 소아 환자를 대상으로 한 집단 약동학 연구는 부족한 실정이다.¹¹⁻¹⁵⁾

따라서 본 연구에서는 조혈모세포이식을 받은 소아 환자에서 cyclosporine의 집단 약동학 분석을 통해서 소아의 cyclosporine의 약동학적 특성을 알아보고 이에 영향을 미치는 인자들을 알아보고자 하였다.

연구 방법

연구대상 및 연구기간

2008년 1월부터 2010년 9월까지 서울A병원에서 조혈모세포이식을 받고 이식편대숙주반응의 예방 및 치료요법으로 cyclosporine을 투여 받은 소아 병동 입원 환자를 대상으로 하였다. 환자는 동종 조혈모세포이식 또는 제대혈 조혈모세포이식을 받았다.

자료수집 및 연구방법

자료수집 항목

전자의무기록을 통해 후향적으로 환자에 대한 자료를 수집하고 분석하였다. 기초정보인 대상 환자의 나이, 성별, 몸무게, 키, 체표면적을 조사하였다. 그리고 질병의 종류, 이식 전 사용한 화학요법의 종류, 공여자와의 관계, 이식 후 일 수를 기록하였다. Cyclosporine이 투여되는 기간 동안 환자의 혈청 크레아티닌 (serum creatinine), 총 빌리루빈 (total bilirubin), 헤마토크리트 (hematocrit), 병용 투여된 항진균제의 종류, methylprednisolone의 병용 여부를 관찰, 기록하였다. 또한 투여된 cyclosporine의 용량과 투여 속도, 약물의 혈중 농도와 채혈시간, 투여 방법도 기록하였다.

Cyclosporine의 투여 및 혈중 농도 분석

Cyclosporine은 주사 또는 경구로 12시간 간격으로 투여되었다. 약물은 처음 1.5 mg/kg/dose 주사로 2시간 동안 주입되었으며 치료영역(100-300 ng/mL)을 유지하도록 의료진의 판단 하에 용량이 조절되었다. 환자의 상태가 경구 투여가 가능한 시점에서 주사에서 경구로 투여 방법이 전환되었다. 채혈은 다음 약물이 투여되기 30분 전에 이루어졌으며 cyclosporine의 혈중 농도는 immunoassay법으로 측정되었다. Cyclosporine의 반감기를 고려하여 같은 용량으로 투여된 60 시간 이후의 항정상태의 cyclosporine의 혈중농도만 수집하였다.

약동학 분석 방법

분석은 NONMEM (version 5.1.1; GloboMax LLC, Hanover, MD, USA) 프로그램을 사용하였다. First order method를 사용하였으며 two compartment model을 가정하여 ADVAN4, TRANS4를 이용하였다. 수집된 cyclosporine의 혈중 농도를 통해서 추정된 약동학적 파라미터는 clearance (CL), volume of the central compartment (V2), inter-compartmental clearance (Q), volume of the peripheral compartment (V3), absorption rate (K_a)이었다. 기초 모델(base model)은 다른 공변수 없이 낮은 objective function value (OBFV)를 찾는 과정을 통해 결정하였다. Inter-individual variability는 proportional model을 사용하여 구하였다. OBFV를 비교하여 기초 모델을 결정하고 공변수를 차례대로 적용하여 기초 모델에서부터 시작하여 forward selection을 통해서 가장 크게 OBFV의 차이를 나타내는 최종 모델(final model)을 구하였다. OBFV의 차이가 3.84 이상을 나타낼 때 유의성($P=0.05$, 자유도 1)이 있는 것으로 판단하였다. 적용된 공변수는 키, 몸무게, 체표면적, 성별, 나이, 공여자와의 관계, 혈청 크레아티닌, 총 빌리루빈, 헤마토크리트, 병용 투여된 항진균제의 종류, methylprednisolone의 투여 여부였다. 키, 몸무게, 체표면적, 나이, 혈청 크레아티닌, 총 빌

리루빈, 헤마토크리트는 연속 변수로 성별, 공여자와의 관계, 병용 투여된 항진균제의 종류, methylprednisolone의 투여 여부는 이산 변수로 분류되었다.

통계분석

수집된 자료를 토대로 SPSS version 12.0K for windows (SPSS Inc., 2006)를 이용하여 통계 분석하였고 p-value가 0.05 미만일 때를 통계적 유의성이 있다고 평가하였다.

연구 결과

2008년 1월부터 2010년 9월까지 서울A병원에서 조혈모세포

Table 1. Characteristics of study patients

Characteristics	Number (%) or Mean±S.D. (Range)
Gender	
Male	42 (64.6%)
Female	23 (35.4%)
Body weight (kg)	38.9±22.0 (8.5-108.0)
Height (cm)	136.6±32.5 (69.5-180.6)
BSA (m ²)	1.2±0.5 (0.4-2.3)
Age (years)	10.5±5.7 (1-22)
PSCT (days)	3.9±7.4 (-1-38)
SCr (mg/dL)	0.4±0.2 (0.1-0.9)
TBIL (mg/dL)	0.9±0.4 (0.0-4.0)
Hct (%)	28.5±4.2 (15.7-38.8)
Number of blood samples	650
CSA blood concentration (ng/mL)	186.0±69.4 (47-471)
Disease	
ALL	18 (27.7%)
AML	23 (35.4%)
SAA	12 (18.5%)
MDS	5 (7.7%)
JMML	1 (1.5%)
fanconi anemia	2 (3.1%)
PRCA	1 (1.5%)
HLH	2 (3.1%)
SCID	1 (1.5%)
Transplant type	
Related stem cell transplantation	28 (43.1%)
Unrelated stem cell transplantation	33 (50.8%)
Cord blood stem cell transplantation	4 (6.1%)
Conditioning regimens	
BuCy (busulfan+ cyclophosphamide)	15 (23.1%)
BuCyATG (busulfan+ cyclophosphamide+ antithymocyteglobulin)	3 (4.6%)

Characteristics	Number (%) or Mean ±S.D. (Range)
BuCyPML (busulfan+ cyclophosphamide+ melphalan)	1 (1.5%)
BuFluATG (busulfan+ fludarabine+ antithymocyteglobulin)	8 (12.3%)
BuFluCy (busulfan+ fludarabine+ cyclophosphamide)	8 (12.3%)
BuFluCyATG (busulfan+ fludarabine+ cyclophosphamide+ antithymocyteglobulin)	1 (1.5%)
BuVPCy (busulfan+ etoposide+ cyclophosphamide)	1 (1.5%)
FluCyATG (fludarabine+ cyclophosphamide+ antithymocyteglobulin)	12 (18.5%)
FluCyTBI (fludarabine+ cyclophosphamide+total body irradiation)	2 (3.1%)
FluCy (fludarabine+cyclophosphamide)	3 (4.6%)
CyTBI (cyclophosphamide+total body irradiation)	11 (17.0%)

BSA: body surface area, PSCT: post stem cell transplantation, SCr: serum creatinine, TBIL: total bilirubin, Hct: hematocrit, ALL: acute lymphoblastic leukemia, AML: acute myeloblastic leukemia, SAA: severe aplastic anemia, MDS: myelo dysplastic syndrome, JMML: juvenile myelomonocytic leukemia, PRCA: pure red cell anemia, HLH: haemophagocytic lymphohistiocytosis, SCID: severe combined immunodeficiency disorder

이식을 받고 이식편대숙주반응의 예방 및 치료 요법으로 cyclosporine을 투여 받은 소아 환자는 총 65명이며 남자는 42명, 여자는 23명이었다. 수집된 cyclosporine의 혈중 농도의 수는 650개였으며 혈중 농도의 평균은 186.0±69.4(47-471) ng/mL이었다. 질병의 종류는 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML)이 23명, 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)이 18명으로 대부분을 차지했으며 다음으로는 악성 재생불량성빈혈(severe aplastic anemia), 골수이형성증후군(myelodysplastic leukemia, MDS), 연소성 골수단구성백혈병(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML), 판코니 빈혈(fanconi anemia), 순수 적혈구 무형성증(pure red cell anemia, PRCA), 혈구탐식성 조직구 증식증(haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 중증복합면역결핍증(severe combined immunodeficiency disorder, SCID) 순이었다(Table 1).

이식을 받기 전 사용한 화학요법은 Table 1과 같으며 가장 많이 시행한 화학 요법은 BuCy(busulfan+cyclophosphamide)였다. 공여자와의 관계에서 형제간 동종 조혈모세포이식을 받은 환자는 28명이었고 타인 동종 조혈모세포이식을 받은 환자는 33명이었다. 그 외에 제대혈 이식을 받은 환자는 4명이었다. 몸무게와 키의 평균은 각각 38.9±22.0(8.5-108.0) kg, 136.6±32.5(69.5-180.6) cm이었으며 체표면적의 평균은 1.2±0.5(0.4-2.3) m²이고 나

Table 2. Significant covariates screening

	MODEL	OBFV	ΔOBFV
BASE	CL=TVCL*(1 + ETA(1))	6761.3	-
Covariate			
Height	TVCL=θ(1)*(height/136.6)**θ(6)	6311.9	-449.4
Body weight	TVCL=θ(1)*(body weight/38.9)**θ(6)	6293.7	-467.6
BSA	TVCL=θ(1)*(BSA/1.2)**θ(6)	6290.3	-471.0
Age	TVCL=θ(1)*(age/10.5)**θ(6)	6323.5	-437.8

BSA: body surface area

OBFV: objective function value

이는 평균 10.5±5.7(1-22)세였다. 혈청 크레아티닌과 총 빌리루빈의 평균은 0.4±2.0(0.1-0.9) mg/dL와 0.9±0.4(0-4) mg/dL로 나타났다. 헤마토크리트는 평균 28.5±4.2(15.7-38.8)%였다. 병용 투여된 항진균제의 종류는 micafungin, itraconazole, voriconazole, fluconazole, amphotericin B, caspofungin, liposomal amphotericin B, voriconazole+micafungin이었다. 이 중에서 cyclosporine의 혈중 농도에 영향을 주는 항진균제로 알려진 itraconazole 투여 환자는 12명, voriconazole은 4명, fluconazole은 18명, voriconazole+micafungin은 1명이었다. Methylprednisolone은 이식 후 이식편대숙주반응이 발생하였을 때 치료 용량으로 투여되었는데 이 때 투여 받은 환자는 31명이었다.

집단 약동학 분석 결과

NONMEM 프로그램을 사용하여 cyclosporine의 two compartment model을 구하였다. 기초 모델의 OBFV는 6761.3이며 기초 모델에서 구한 population mean과 SEM (standard error of the mean, %)의 θ값은 각각 CL (L/h)=7.9(30.7%), V2 (L)=42.9(63.4%), Q (L/h)=5.3 (58.1%), V3 (L)=1200.0(40.8%), K_a (h^{-1})=0.000347(47.6%)이었다(Table 2, 3). 그리고 inter-individual variance of CL의 mean과 SEM 값은 0.39(24.6%)이며 residual variance의 mean과 SEM는 0.16(17.5%)이었다.

기초 모델을 토대로 최종 모델을 구하기 위해서 조사한 키, 몸무게, 체표면적, 성별, 나이, 공여자와의 관계, 혈청 크레아티닌, 총 빌리루빈, 헤마토크리트, 병용 투여된 항진균제의 종류, methylprednisolone을 검토하였으며 그 중에서 의미 있는 공변수는 키, 몸무게, 체표면적, 나이였다(Table 2). 키를 적용한 모델의 OBFV와 기초 모델의 OBFV와의 차이는 6311.9, 449.4이며 몸무게는 6293.7, 467.6, 나이는 6323.5, 437.8이고 마지막으로 체표면적은 6290.3, 471.0로 가장 큰 OBFV의 차이를 나타내었다. 가장 큰 OBFV의 차이를 나타낸 체표면적을 넣은 모델에 나이에 관한 공변수를 추가하였으나 OBFV값은 6290.6로 6290.3인 체표면적만 넣은 모델보다 조금 더 커졌다. 그리하여 최종적으로 평균 1.2인 체표면적만이 식에 포함되었

Table 3. Pharmacokinetic parameter estimation with the basic and final models

Parameter	Model	Symbol	Mean	SEM (%)	Inter-individual variability (%)
CL (L/h)	basic	θ1	7.9	30.7	39
	final		5.9	14.4	6.2
		θ6	0.9	11.2	
V2 (L)	basic	θ2	42.9	63.4	
	final		54.5	31	
Q (L/h)	basic	θ3	5.3	58.1	
	final		3.5	31.2	
V3 (L)	basic	θ4	1200.0	40.8	
	final		1080.0	5.5	
K_a (h^{-1})	basic	θ5	0.000347	47.6	
	final		0.000377	27.9	
Inter-individual variance of CL	basic		0.39	24.6	
	final		0.06	30.7	
Residual variance	basic		0.16	17.5	
	final		0.11	12.2	

CL: clearance, V2: volume of the central compartment, Q: inter-compartmental clearance

V3: volume of the peripheral compartment, K_a : absorption rate constant

SEM: standard error of the mean

으며 식은 다음과 같았다.

$$CL=\theta(1)*(BSA/1.2)**\theta(6)$$

최종 모델에서 구한 population mean 값과 SEM (standard error of the mean, %)의 θ값은 각각 CL (L/h)=5.9(14.4%), V2 (L)=54.5(31.0%), Q (L/h)=3.5(31.2%), V3 (L)=1080.0(5.5%), K_a (h^{-1})=0.000377(27.9%)이었다(Table 3). 그리고 CL의 inter-individual variance mean과 SEM값은 0.06(30.7%)이며 residual variance는 0.11(12.2%)로 기초 모델의 값보다 감소하였다. θ(6)의 mean과 SEM는 0.9(11.2%)이다. CL의 inter-individual variability는 기초 모델 39.0%에서 6.2%로 감소하였다.

최종 모델에서 구한 observed concentrations (DV)(ng/mL)에 대한 population model-predicted concentration (PRED)(ng/mL)의 산포도, observed concentrations (DV)(ng/mL)에 대한 individual model-predicted concentrations (IPRED)(ng/mL)의 산포도는 Figure 1에 나타내었다.

고찰 및 결론

조혈모세포이식을 받은 한국 소아 환자를 대상으로 실시한 cyclosporine의 집단 약동학 연구에서 기본 모델 구축 단계에

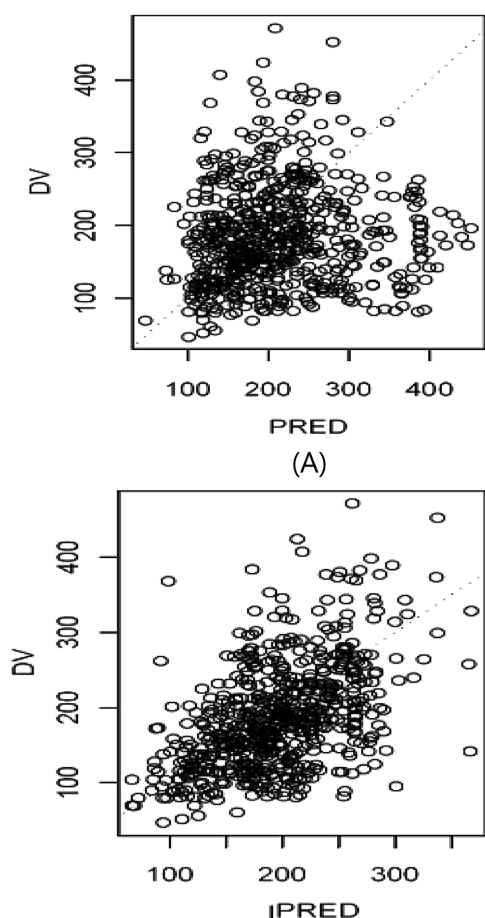


Fig. 1. (A) Scatter plots of population model-predicted concentrations (PRED) (ng/mL) versus observed concentrations (DV) (ng/mL), (B) Scatter plots of individual model-predicted concentrations (IPRED) (ng/mL) versus observed concentrations (DV) (ng/mL).

서 구한 K_a (h^{-1})는 0.000347로 문헌에 나와있는 흡수 속도 상수보다 작았다.¹⁶⁾ 이는 본 연구에서 얻어진 농도 값이 최저혈중농도(trough level)이므로 정확한 흡수속도상수를 도출하기 어렵기 때문에 해석되었다.

본 연구에서는 체표면적이 조혈모세포이식을 받은 소아 환자에서 cyclosporine의 clearance에 유의성 있게 영향을 주었다. 체표면적, 몸무게, 키 등의 공변수를 적용한 모델에서 가장 의미 있게 나온 것은 체표면적이었으며 환자의 체표면적이 커질수록 clearance가 증가하였다. OBFV값을 비교해 볼 때 몸무게, 키 또한 체표면적보다는 적지만 clearance에 영향을 주며 이는 몸무게, 키가 체표면적과 관련이 있다는 점을 고려해 볼 수 있다. 나이도 어느 정도 clearance에 영향을 주는 것으로 생각이 되며 이 또한 소아가 성장하면서 체표면적이 증가하므로 관련이 있는 것으로 생각되었다. 성인 조혈모세포이식 환자의 경우 체표면적이 나이는 cyclosporine의 clearance에 영향을

미치지 않는데 성인 환자에서는 환자마다 체표면적이 큰 차이가 나지 않기 때문으로 생각된다. 그리고 성장의 측면에서 볼 때 나이는 성인에서 큰 관련이 없는 것으로 사료된다.¹⁷⁾

본 연구에서 혈청 크레아티닌은 clearance에 큰 영향을 미치지 않은 것으로 보인다. 성인 신장 이식 환자에서는 이식 후 일수 및 신기능이 clearance 감소에 영향을 주는 것으로 보고되었으나 조혈모세포이식 환자의 경우 신기능이 이식 전후로 큰 차이가 나타나지 않기 때문에 clearance에 큰 영향을 주지 않은 것으로 추정해 볼 수 있다.¹⁷⁾ 총 빌리루빈 또한 소아 환자의 clearance에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 성인 조혈모세포이식 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서는 헤마토크리트가 감소할수록 그리고 성별이 남자일 때 clearance가 증가한다고 보고하였으나 이 연구에서는 헤마토크리트와 성별의 영향은 나타나지 않았다.¹⁸⁾

조사하였던 질병의 종류나 공여자와의 관계는 clearance에 영향을 주지 않은 것으로 생각된다. 급성 골수성 백혈병과 급성 림프구성 백혈병이 대부분을 차지했으나 그 외의 질병의 종류가 다양하였고 환자의 수가 작아서 공여자와의 관계가 영향을 주지 않은 것으로 생각할 수 있다. 병용 약물로 항진균제와 methylprednisolone을 조사하였으나 두 요인 모두 clearance에 유의한 영향을 주지 않았다. 성인 간 이식 환자를 대상으로 한 연구에서 prednisolone의 용량이 clearance를 증가시킨다는 보고가 있었는데 이는 prednisolone이 경쟁적으로 약물의 대사에 관련된 간 효소를 억제시키거나 유도시키기 때문으로 설명하였다.¹³⁾ 그러나 성인 간 이식 환자를 대상으로 했다는 점과 소아 조혈모세포이식 환자의 간 기능이 성인 간 이식 환자와 다르다는 점을 고려할 때 소아 조혈모세포이식 환자에서는 methylprednisolone이 clearance에 주는 영향이 적은 것으로 추측할 수 있다. 항진균제는 약물에 따라 차이는 있으나azole계 항진균제 같은 경우는 cyclosporine의 clearance를 감소시켜 cyclosporine의 농도를 증가시키는 것으로 보고되었다. 그러나 이 연구에서는 병용된 항진균제의 종류가 다양하고 각 항진균제를 대상으로 한 환자의 수가 부족하여 cyclosporine의 clearance에 통계적으로 유의성 있는 영향을 주지는 않는 것으로 나타났다.

본 연구는 후향적 연구이며, 소아를 대상으로 하였기 때문에 포함된 환자의 수가 적다는 한계점이 있지만, 조혈모세포이식을 받은 한국인 소아 환자를 대상으로 한 집단 약동학 연구라는 점에서 의미가 있다. 본 연구 결과를 바탕으로 앞으로 전향적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 또한 약물상호작용과 관련하여 항진균제나 methylprednisolone 뿐만 아니라 cyclosporine의 clearance에 영향을 주는 것으로 알려진 amlodipine, felodipine, phenytoin, carbamazepine, acyclovir 등의 약물과의 연구도 진행된다면 임상적으로 더 유용할 정보가 될 것으로 사료된다.

Cyclosporine은 조혈모세포이식을 받은 소아 환자에서 이식편대숙주반응을 예방 및 치료하는데 가장 보편적으로 쓰이는 약물이다. 그러므로 약 용량을 결정, 조절하고 그 효과를 예측하는 것은 조혈모세포이식의 성공률에 중요한 역할을 한다고 할 수 있다. 본 연구에서는 조혈모세포이식을 받은 소아 환자에서 체표면적이 커질수록 cyclosporine의 clearance가 증가하는 경향을 보였으며 약 용량을 결정할 때 고려해야 할 부분으로 생각된다.

참고문헌

- Horwitz ME. Stem-cell transplantation for inherited immunodeficiency disorders. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(6):171-87.
- Patzer L, Kentouche K, Ringelmann F, Misselwitz J. Renal function following hematological stem cell transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol* 2003;18(7):623-35.
- Baird K, Cooke K, Schultx KR. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. *Pediatr Clin North Am* 2010;57(1):297-322.
- Cheuk DK, Wang P, Lee TL, et al. Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(10):935-44.
- Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(2):215-21.
- Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993;24(6):472-95.
- Del Mar Fernandez De Gatta M. Immunosuppressive therapy for pediatric transplant patients: Pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(2):115-35.
- Dupuis LL, Taylor T, Saunders EF. Disposition of two oral formulation of cyclosporine in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplants. *Pharmacotherapy* 2006;26(1):15-22.
- Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, et al. Lake Louise consensus conference on cyclosporine monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel. *Ther Drug Monit* 1995;17(6):642-54.
- Belitsky P, Dunn S, Johnston A, Levy G. Impact of absorption profiling on efficacy and safety of cyclosporine therapy in transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(2):117-25.
- Pal Falck. A population pharmacokinetic model of cyclosporin applicable for assisting dose management of kidney transplant recipients. *Clin pharmacokinet* 2009;48(9):615-23.
- Rousseau A, Leger F, Le Meur Y, et al. Population pharmacokinetic modeling of oral cyclosporin using NONMEM. *Ther Drug Monit* 2004;26(1):23-30.
- Sun B, Li XY, Gao JW, et al. Population pharmacokinetic study of cyclosporine based on NONMEM in Chinese liver transplantation recipients. *Ther Drug Monit* 2010;32(6):715-22.
- Fanta S, Jonsson S, Backman JT, Karlsson M.O, Hoppu K. Developmental pharmacokinetics of cyclosporin-a population pharmacokinetic study in paediatric renal transplant candidates. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(6):772-84.
- Irtan S, Saint-Marcoux F, Rousseau A, et al. Population pharmacokinetics and bayesian estimator of cyclosporine in pediatric renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 2007;29:96-102.
- Willemze AJ, Cremers SC, Schoemaker RC, et al. Cyclosporin kinetics in children after stem cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(4):539-45.
- Jacobson PA, Ng J, Green KG, et al. Posttransplant day significantly influences pharmacokinetics of cyclosporine after hematopoietic stem cell transplantation. *Bio Blood Marrow Transplantation* 2003;9(5):304-11.
- Kim SH, Kim KI, Yun HY, et al. Population pharmacokinetics of cyclosporine after hematopoietic stem cell transplantation in leukemic patients. *Korean J Clin Pharm* 2010;20(1):9-16.