

신이식 환자에서 Voriconazole과 낮은 농도의 Cyclosporine을 사용한 피부 아스페르길루스의 성공적 치료 경험 1예

인제대학교 의과대학 부산백병원 장기이식센터

박석주

A Case of Successful Treatment of Cutaneous Aspergillosis with Voriconazole at the Low Cyclosporine Trough Level in a Renal Transplant

Seok-Ju Park, M.D.

Organ Transplantation Center, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Aspergillosis is a serious infectious complication with high mortality in transplant recipients. Voriconazole is a broad spectrum triazole antifungal agent, but it has a drug-drug interaction with immunosuppressants. Herein we report a case of the use of a small dose of cyclosporine (CsA) with coadministration of voriconazole. A 23 year old woman received a kidney transplant from a deceased donor. The initial immunosuppressant was tacrolimus, mycophenolate mofetil, steroids, and basiliximab. Thirty-two days after kidney transplantation, because of hemolytic uremic syndrome, she received Rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin and plasmapheresis. Cyclosporine was used instead of tacrolimus. Three months after transplantation, she was admitted to the hospital because of an erythematous nodule on her trunk and a dry cough. Skin biopsy revealed an *Aspergillus* species and tissue culture showed that it was *A. fumigatus*. We treated her with itraconazole and subsequently with amphotericin B. Afterwards, her condition got worse. So we changed amphotericin B to voriconazole and a minimum dose of CsA (25 mg bid) at the peril of graft failure. Eventually, she recovered and maintained good graft function. The trough level of CsA ranged from 3.2 to 27.9 ng/mL.

Key Words: Aspergillus, Cyclosporine, P-glycoprotein

중심 단어: 아스페르길루스, 시클로스포린, P-glycoprotein

서 론

Cyclosporine A (CsA)가 개발됨으로써 신장 이식은 양적 질적으로 괄목할 만한 향상을 가져왔다. 그러나 calcineurin 저해제 투여로 인한 신독성, 당뇨병의 발생, 지질 이상증, 감염 또는 암의 발생 등은 아직 풀지 못한 숙제로 남아있다. 또한 CsA는 좁은 적정약물 농도 범위를 가지고 있고 CsA의 농도가 낮을 때는 급성 거부반응을 일으키고 높을 때는 신독성을 유발하기 때문에 혈중 약물농도의 모

니터링이 중요하다. 또한 이 약의 혈중 약물농도는 약물 상호작용에 영향을 받으므로 타 약제와 병용될 때에는 더욱 신중해야 한다. 본 증례는 *Aspergillus* 감염증 치료를 위해 voriconazole을 병용해서 사용하면서 상대적으로 매우 낮은 농도의 CsA 적용으로도 이식신 거부반응이 없이 진균 치료를 완료한 사례를 보고하는 바이다.

증 례

23세 여자 환자가 흉부 및 하지 결절을 주소로 내원하였다. 환자는 사구체신염으로 인한 만성신부전으로 혈액 투석 치료를 받아 오다가 3개월 전 뇌사자로부터 신장이식을 받았다. 공여자와 환자 사이의 human leukocyte antigen (HLA) 불일치 개수는 5개였고 환자와 공여자 모두 cytomegalovirus (CMV) IgG는 양성이었다. 초기 유도요법으로는 tacrolimus, mycophenolate mophetil, ste-

책임저자 : 박석주, 부산시 부산진구 개금동 633-165
부산백병원 장기이식센터, 614-735
Tel: 051-890-6048, Fax: 051-891-1837
E-mail: medipark@inje.ac.kr

본 논문은 2009년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

접수일 : 2010년 2월 8일, 심사일 : 2010년 3월 5일
게재승인일 : 2010년 3월 8일

roid와 basiliximab을 사용하였다. 환자는 수술 5일 후 혈장 크레아티닌이 1.2 mg/dL까지 떨어지는 양호한 경과를 보였다. 이식 수술 7일째 설사와 함께 혈장 크레아티닌이 3.2 mg/dL로 상승하였고 이식신 도플러검사에서 저항 계수(resistive index)는 0.75이었고 이식신 조직검사에서는 특별한 소견을 보이지 않았다. 이후 mycophenolate mophetil을 azathioprine으로 바꾸어 치료하던 중 수술 후 34일째 환자는 지속적인 크레아티닌의 상승과 함께 혈액도말검사에서 혈관 내 용혈 소견과 함께 lactate dehydrogenase (LDH) 상승과 haptoglobin의 감소가 관찰되었고 약제에 의한 용혈성 빈혈로 진단하고 혈장교환술과 함께 tacrolimus 대신 rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin을 투여하였다. 그 후 CsA과 azathioprine 및 prednisolone을 포함한 용법으로 면역억제 유지치료를 하였고 *Pneumocystis jiroveci* 예방을 위하여 trimethoprim-sulfamethoxazole 80 mg/400 mg을 처방하였다. 환자는 크레아티닌 농도가 1.4 mg/dL로 퇴원하였다.

이식한 지 3개월 후 환자는 체간과 다리에 발적을 동반한 결절과 함께 마른 기침을 호소하며 내원하였다(Fig. 1). 체온은 36.7°C였고 혈압은 135/70 mmHg이었다. 환자의 흉부 청진에서는 특이 소견은 없었고 헤모글로빈은 8.2 g/dL, 백혈구는 $3,790 \times 10^9/L$ (다형핵 백혈구 85.4%, 림프구 3%), 혈소판은 $189 \times 10^9/L$ 이었다. 간기능 검사는 정상 이었고 혈중 크레아티닌 농도는 1.2 mg/dL이었다. CMV pp 65 antigen test에서는 $52\text{개}/2 \times 10^5$ 의 세포에서 양성을 보였고 흉부 단순촬영 및 흉부 컴퓨터 단층촬영(CT)에서

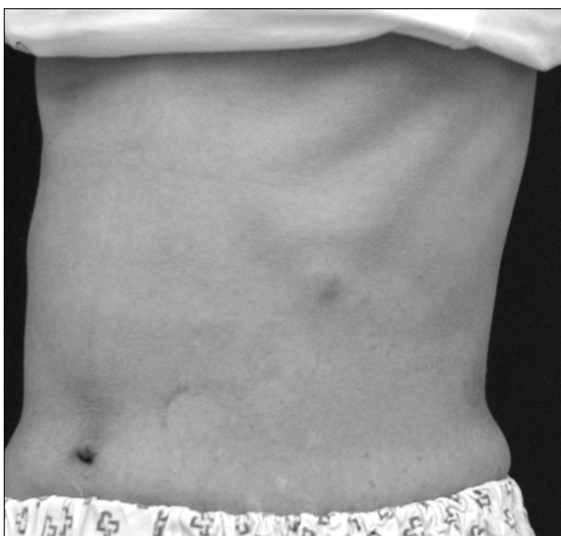


Fig. 1. Erythematous subcutaneous nodules located on the trunk.

는 폐 실질에 결절이 보였다(Fig. 2). 환자로부터 객담 채취에 실패하여 객담검사는 시행되지 못했고, CT를 이용한 폐 조직검사를 시행하였으나 검체 부적합으로 감별진단을 최종 확정하지 못하였다. 그러나 피부 병리 조직검사 및 조직 배양검사에서는 예각의 균사를 가진 *Aspergillus fumigatus*가 확인되었다(Fig. 3). 환자의 피부 결절은 수술적으로 제거하였고 gancyclovir와 itraconazole을 정맥 주사를 시작하여 1주일 후 CMV pp 65 antigen test에서 양성을 보인 세포는 $2\text{개}/2 \times 10^5$ 로 줄었으나 환자는 호흡곤란을 호소하기 시작했다. 그리하여 itraconazole을 amphotericin

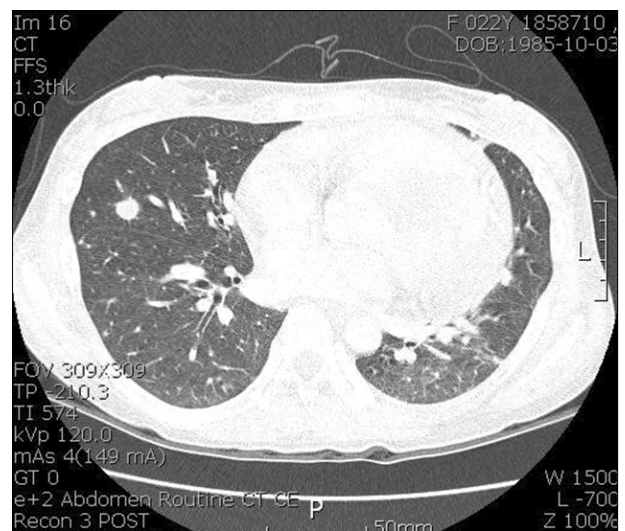


Fig. 2. Thoracic computed tomography showing nodular lesions in the right lung parenchyma which was suggestive of fungal infection.

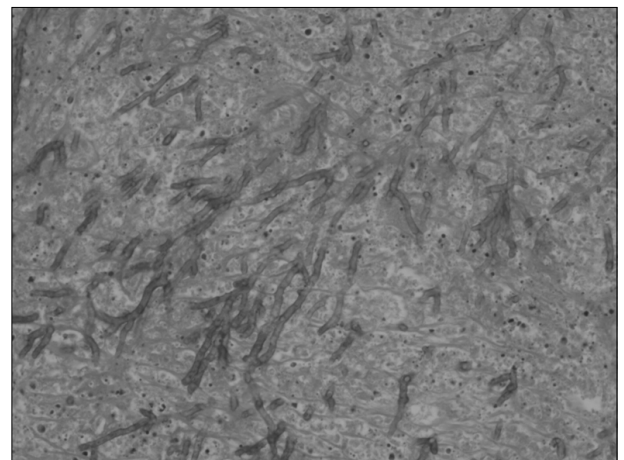


Fig. 3. Skin biopsy demonstrating fungal hyphae with acute angle branching consistent with *Aspergillus* (hematoxylin-eosin staining; $\times 400$).

B로 변경하여 정맥주사하였다. amphotericin B를 투여한 지 7일째 환자는 38.9°C의 고열이 발생했으며 혈중 크레아티닌이 지속적으로 상승하고 그와 함께 흉부 고해상도 CT 검사에서 결절의 크기 및 수의 증가를 보이면서 호흡곤란 증상도 더욱 심해졌다. 그리하여 amphotericin B를 voriconazole로 변경하여 투여하였으며 환자 감염상태의 중증도를 고려하여 면역억제제 최소량 투여적용을 결정하여 면역억제제는 단지 CsA 25 mg 1일 2회 투여와 prednisolone 5 mg 1일 1회로 감량 투약하였다. 그 후 환자의 체온은 정상으로 회복되었으며 호흡곤란 증상도 완화되었다. 신기능 평가에서 혈중 크레아티닌치는 1.4 mg/dL로 입원 전 상태로 회복되는 추세를 보였고 동시에 평가된 CsA의 혈중 기저농도(C_0)는 10.8 ng/mL로 적정치료 농도 범위에 미달되는 것으로 확인되었다(Fig. 4).

퇴원 후 외래에서 voriconazole 200 mg 1일 2회와 함께 CsA 25 mg 1일 2회 및 prednisolone 5 mg 투여 용법을 약 12주 동안 유지하였으며 그 동안 CsA의 C_0 는 3.2~27.9 ng/mL로 측정되었고 혈중 크레아티닌은 1.1~1.4 mg/dL로 양호한 신기능을 보였다. 흉부 방사선학적 호전 후 환자는 voriconazole 투여를 중지하면서 면역억제제를 CsA 175 mg, mycophenolate sodium 720 mg, prednisolone 5mg을 1일 2회 용법으로 증량 투여하였으며 환자의 CsA의 C_0 는 80~120 ng/mL로 유지되었다.

이후 환자의 동의를 구하고, 투여 약물의 혈중 및 조직

중 농도에 영향을 준다고 알려진 약물대사효소 및 약물수송체의 유전형질을 확인하였다. 검사결과, MDR1과 CYP3A4, CYP3A5, 및 CYP2C19 효소에서 기능적 결함을 가진 변이유전자는 검출되지 않았으며, wild type 유전형을 나타내었다.

고 찰

본 환자의 경우 이식 후 *Aspergillus*에 감염되었던 환자이다. *Aspergillus*의 이식 환자에서의 평균 사망률은 폐 이식에서 68%, 심장 이식에서 78%, 그리고 신장 이식에서 77%로 보고되었다(1). 혈청 galctomannan assay는 폐 이식 환자에서 민감도가 30%, 특이도는 약 95% 정도로 알려져 있고 가장 정확한 진단법은 경피 또는 개흉 생검이다(2-3). 치료에 대한 반응은 itraconazole이 약 40%, amphotericin B가 약 40%, 그리고 voriconazole이 약 60% 정도로 보고되었다(4-6).

본 환자의 경우 itraconazole, amphotericin B를 썼음에도 불구하고 임상적으로 나빠지는 경과를 보였다. 그래서 항진균제를 voriconazole로 바꾼 후 최소한의 면역억제제를 투여하였다. 이후 환자 상태 및 이식신의 기능이 회복되는 경과를 보였다. CsA 50 mg/day (25 mg 1일 2회)와 스테로이드 5 mg/day 그리고 voriconazole 400 mg (200 mg 1일 2회)를 12주간 투여하였으며 그 기간 동안 환자의 혈중 C_0 는 3.2~27.9 ng/mL로 측정되었고 이식신의 기능이 양호하였다. 이러한 결과로부터 CsA와 voriconazole의 약물 상호작용 관계를 이용한 해석을 시도하였다.

CsA는 calcineurin 억제제로 cyclophilin에 부착하여 림프구의 증식을 억제하여 면역억제효과를 유도하는 약물이다. 약물 투여 후 2시간 혈중 약물농도(C_2)가 혈중농도곡선하면적(area under the time-concentration curve, AUC)에 더 연관성을 가진다고 하여 C_2 측정을 권장하는 약물이지만 C_2 측정이 C_0 보다 임상적 결과를 향상시킨다는 근거는 부족하다(7-8). 또한 CsA는 적정약물 농도 범위가 좁고 개인간 차이가 다양하여 신독성을 예측하기도 어려울 뿐만 아니라 다양한 약물들과 약물 상호작용을 나타내므로 여러 약물을 병합 치료할 때는 반드시 약물 농도 모니터링이 수반되어야 하는 어려운 점이 있다.

CsA의 혈중 및 조직 중 약물농도에는 위장관 및 간 내 시토크롬 P450 (CYP450) 효소군 중 CYP3A4 및 CYP3A5와 P-glycoprotein이 관여한다. 이 대사체들과 수송단백질은 유전적 또는 비유전적 영향을 받으며 이로 인하여 개인간 또는 개인 내의 약동력학적 차이와 이로 인해 임

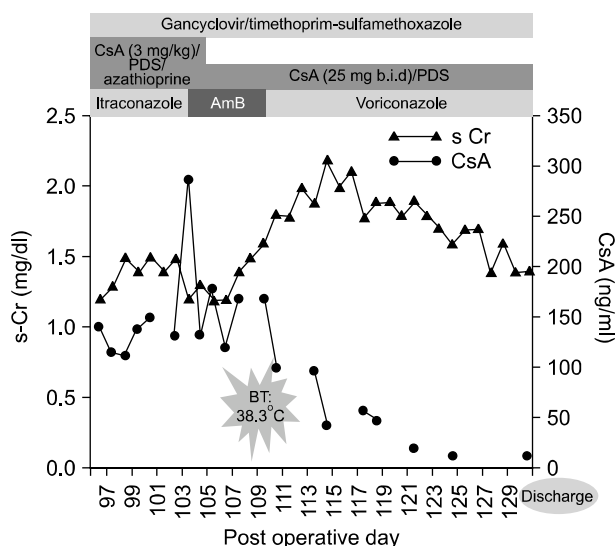


Fig. 4. The clinical course of patient demonstrates the good allograft function with low blood concentration of CsA. Abbreviations: CsA, cyclosporine A; b.i.d, bis in die; PDS, prednisolone AmB, amphotericin B; s-Cr, serum-creatinin BT, body temperature.

상적으로 영향을 미칠 수가 있다. Rifampin, phenitoin, phenobarbital, carbamazepin은 CYP3A4를 유발하여 CsA의 혈중 농도를 낮추며 ketokonazole, fluconazole, diltiazem, verapamil, voriconazole은 CYP3A4를 억제하여 혈중 CsA의 농도를 올리는 약물이다. 또한 약물 유전학적으로 CYP3A5*1 allele을 가지면 CsA의 혈중 농도가 낮아 지며 CYP3A5*5 allele을 가지면 혈중 CsA의 농도가 높아진다고 알려져 있다(9).

P-glycoprotein은 ATP binding cassette superfamily의 일종으로 여러 약제들을 세포 밖으로 배출하는 역할을 하며 위장관, 간담도계, 신세뇨관 등에 발현되어 약제의 체내 동태에 중요하게 관여하며, 유전적 소인에 따라 개체간의 발현 또는 기능의 다양성으로 기질약제에 대한 체내동태의 다양성을 유발하며, 더불어 타 약제와 병용 투여 시 p-glycoprotein을 매개로 한 상호작용이 흔하게 나타남으로써 임상적으로 유의한 약물-약물상호작용의 기전적 원인이 되고 있다. 또한 말초혈액 단핵구(peripheral blood mononuclear cell)에도 분포되어 이들 세포 내의 농도에도 관여한다고 알려져 있다(10-11). 이 단백질 역시 ABCB1 유전자에 의해 발현되므로 ABCB1 유전자 다형성이 이식 환자에서 세포 내 농도에 영향을 주며, ABCB1 유전형에 따라서 이식의 결과 및 부작용이 관련이 있다는 보고가 있다(12-13). Barbari 등은 이식 초기 급성 거부반응이 있는 환자에서 세포 내 CsA의 농도가 떨어져 있으며 CsA의 세포 내 최대 농도가 전혈 내의 CsA의 최대농도보다 더 믿을 만하다고 주장하였다(14). 또한 Falck 등도 신장 이식 환자에서 거부반응 전 T-림프구 내 CsA의 농도가 떨어짐을 보고하였다(15). 이러한 사항들을 근거로 calcineurin 억제제의 면역억제 효과는 림프구 내의 calcineurin의 억제를 통해서 이루어지므로 전혈 내의 CsA의 농도보다 세포 내의 농도가 임상에 더 반영 되어져야 한다는 주장이 있다(16). 본 환자에서 사용된 voriconazole은 azole계 항진균제로 주로 CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4에 의해 대사가 되며 P-glycoprotein을 억제하는 것으로 알려져 있다(17-18). 그래서 voriconazole이 CsA과 동시에 사용되면 AUC를 1.7배 올리고 최소 혈장 농도를 2.5배 올리는 것으로 보고되었다(19). 또한 voriconazole도 P-glycoprotein의 강력한 저해 기능이 있는 verapamil의 경우와 마찬가지로 CsA와 동시에 사용되면 CsA 단독 사용과 비교할 때 세포 외의 CsA 농도가 같아도 말초혈액 단핵구 내의 CsA 농도는 더 높게 유지할 것으로 생각되며 이러한 효과로 혈중 농도가 낮아도 보다 과장된 면역억제효과를 가져올 수 있을 것으로 생각된다(20).

본 환자의 경우 rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin을 3개월 전에 사용하였고 하루 prednisolone 5 mg을 같이 사용하였으나 매우 적은 혈중 농도에서도 12주 가량을 유지할 수 있었던 것은 약물 상호작용 등의 추가적인 영향이 있었을 것으로 사료된다. 결론적으로 약물대사체 유전자 결함이 없는 신장 이식 환자에서 CsA과 voriconazole을 병용 투여할 때 CsA C₀ 농도는 voriconazole을 병용 투여하지 않을 때 보다 더 낮은 CsA C₀ 농도를 유지하여도 환자에 따라서는 충분한 면역억제가 될 수 있을 것으로 사료되며 또한 약물 상호작용을 가지는 약물을 면역억제제와 동시에 사용할 때 약물의 혈중 농도뿐만 아니라 세포 내 농도의 변화 및 면역억제 정도에 대한 추가적인 검사와 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev 2005;18:44-69.
- 2) Hoffer FA, Gow K, Flynn PM, Davidoff A. Accuracy of percutaneous lung biopsy for invasive pulmonary aspergillosis. Pediatr Radiol 2001;31:144-52.
- 3) Husain S, Kwak EJ, Obman A, Wagener MM, Kusne S, Stout JE, et al. Prospective assessment of Platelia Aspergillus galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. Am J Transplant 2004;4:796-802.
- 4) Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. Clin Infect Dis 2001;32:358-66.
- 5) Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:707-17.
- 6) Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2002;34:563-71.
- 7) Cantarovich M, Besner JG, Barkun JS, Elstein E, Loertscher R. Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. Clin Transplant 1998;12:243-9.
- 8) Knight SR, Morris PJ. The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. Transplantation 2007;83:1525-35.
- 9) Coto E, Tavora B. Pharmacogenetics of calcineurin inhibitors in renal transplantation. Transplantation 2009; 88(3S):62-7.
- 10) Ford J, Hoggard PG, Owen A, Khoo SH, Back DJ. A simplified approach to determining P-glycoprotein expression in peripheral blood mononuclear cell subsets. J Immunol Methods 2003;274:129-37.

- 11) Goto M, Masuda S, Kiuchi T, Ogura Y, Oike F, Tanaka K, et al. Relation between mRNA expression level of multidrug resistance 1/ABCB1 in blood cells and required level of tacrolimus in pediatric living-donor liver transplantation. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:610-6.
- 12) Crettol S, Venetz JP, Fontana M, Aubert JD, Ansermot N, Fathi M, et al. Influence of ABCB1 genetic polymorphisms on cyclosporine intracellular concentration in transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:307-15.
- 13) Cattaneo D, Ruggenti P, Baldelli S, Motterlini N, Gotti E, Sandrini S, et al. ABCB1 genotypes predict cyclosporine-related adverse events and kidney allograft outcome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1404-15.
- 14) Barbari AG, Masri MA, Stephan AG, El Ghoul B, Rizk S, Mourad N, et al. Cyclosporine lymphocyte maximum level monitoring in de novo kidney transplant patients: a prospective study. *Exp Clin Transplant* 2006;4:400-5.
- 15) Falck P, Asberg A, Guldseth H, Bremer S, Akhlaghi F, Reubsæet JL, et al. Declining intracellular T-lymphocyte concentration of cyclosporine precedes acute rejection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008;85:179-84.
- 16) de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2009;31:416-35.
- 17) Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy* 2006;26:1730-44.
- 18) Levêque D, Nivoix Y, Jehl F, Herbrecht R. Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:274-84.
- 19) Romero AJ, Le Pogamp P, Nilsson LG, Wood N. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:226-34.
- 20) Anglicheau D, Pallet N, Rabant M, Marquet P, Cassinat B, Méria P, et al. Role of P-glycoprotein in cyclosporine cytotoxicity in the cyclosporine-sirolimus interaction. *Kidney Int* 2006;70:1019-25.