

## 소아 신장이식 환자에서 칼시뉴린억제제의 약력학적 모니터링

서울대학교 어린이병원 소아청소년과<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 외과학교실<sup>2</sup>안요한<sup>1</sup> · 민상일<sup>2</sup> · 하종원<sup>2</sup> · 하일수<sup>1</sup> · 정해일<sup>1</sup> · 강희경<sup>1</sup>

## Pharmacodynamic Monitoring of Calcineurin Inhibitor in Pediatric Kidney Transplantation

Yo Han Ahn, M.D.<sup>1</sup>, Sang Il Min, M.D.<sup>2</sup>, Jongwon Ha, M.D.<sup>2</sup>, Il-Soo Ha, M.D.<sup>1</sup>,  
Hae Il Cheong, M.D.<sup>1</sup> and Hee Gyung Kang, M.D.<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital<sup>1</sup>,  
Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Background:** Introduction of calcineurin inhibitor (CNI) has markedly improved the outcome of kidney transplantation. While therapeutic drug monitoring is used to adjust the dosage of CNI, some patients, particularly children, still suffer from rejection, infection, and CNI toxicity. This study was conducted in order to assess the adequacy of immunosuppression using pharmacodynamic monitoring.

**Methods:** Pharmacodynamic monitoring was performed for 64 pediatric kidney allograft recipients. Expression of nuclear factor of activated T lymphocytes (NFAT)-regulated genes in patients' mononuclear cells was measured by quantitative polymerase chain reaction of interleukin-2, interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), and granulocyte-macrophage colony stimulating-factor before (trough) and 1.5 hour (peak) after ingestion of tacrolimus and the residual gene expression (RGE) was calculated. Global immune response was assessed by Cylex-ImmuKnow assay. Trough and peak levels of tacrolimus were measured and clinical findings of rejection episodes and infectious complications were reviewed retrospectively.

**Results:** Global immune response measured by ImmuKnow did not show correlation with trough and peak levels of tacrolimus. Adenosine triphosphate level of ImmuKnow was higher in patients with Epstein-Barr virus (EBV) infection than in those without infectious complications ( $515.4 \pm 149.0$  ng/mL vs.  $342.7 \pm 155.3$  ng/mL,  $P=0.006$ ). Mean RGE of the three NFAT-regulated genes showed negative correlation with tacrolimus peak levels. RGE of IFN- $\gamma$  was lower in patients with other infections except EBV than in those without infectious complications ( $34.0\% \pm 7.5\%$  vs.  $56.0\% \pm 30.2\%$ ,  $P<0.001$ ).

**Conclusions:** RGE of NFAT-regulated genes and ImmuKnow did not show significant correlation with clinical manifestation of under- or over-suppression of immune function in pediatric kidney allograft recipients. Further studies are required for development of optimal pharmacodynamic monitoring for pediatric kidney transplantation recipients.

**Key Words:** Kidney transplantation, Calcineurin inhibitor, Pharmacodynamic monitoring

**중심 단어:** 신장이식, 칼시뉴린억제제, 약력학적 모니터링

Received February 25, 2015, Revised February 26, 2015, Accepted February 26, 2015

Corresponding author: Hee Gyung Kang

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: 82-2-2072-0658, Fax: 82-2-2072-0274, E-mail: kanghg@snu.ac.kr

## 서 론

소아 신장이식 환자에서 이식신장의 생존율이 증가하면서 면역억제제의 사용 기간이 길어지고 있다. 이에 따라 감염, 이식 후 종양 발생, 면역억제제의 약물 독성의 부작용의 유병률이 증가하게 되고 이식 환자의 삶의 질에 악영향을 미치게 된다(1-5). 특히 소아 이식환자의 경우, 이식장기의 유지와 함께 성장과 발달을 지속해야 하며 이식전 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV), 엡스타인바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV), BK 바이러스 등 상재 바이러스의 감염력이 없는 경우가 많으므로 과도한 면역억제제를 회피하여 정상적인 성장 발달을 도모하고 기회감염을 피해야 한다(6,7). 한편, 소아 이식환자는 면역체계가 성인에 비해 공격적이라고 여겨져 좀 더 적극적인 면역억제가 요구되므로, 개개의 환자에서 적절한 면역억제가 필요하다.

Cyclosporine, tacrolimus 등의 칼시뉴린억제제는 중요한 이식 면역억제제로 대부분의 이식 환자에서 사용되고 있다. 칼시뉴린억제제는 T 림프구 내 칼시뉴린의 활성을 억제함으로써 면역억제작용을 나타낸다. 칼시뉴린억제제의 적정 치료 농도 범위가 좁고 약물 복용량에 대한 혈중 농도의 상관 관계가 나빠며, cytochrome P450을 통해 대사되는 다른 약물과의 상호작용이 나타나기 때문에, 혈중 약물 농도 측정을 통한 치료적 약물 농도 모니터링이 필수적이다(8). 하지만 칼시뉴린억제제의 치료 효과의 근거로 사용하고 있는 혈중 농도 측정 방법은 성인의 약동학적 특성에 따른 적정 농도를 기준으로 한 것이므로, 성인과 약물 대사 반응이 다른 소아 환자에서 이를 그대로 이용하는 것은 적절하지 않다(9). 또한 칼시뉴린억제제의 대사와 흡수에 중요한 효소인 CYP3A와 P-glycoprotein gene의 polymorphism의 차이로 약물의 대사에 개인 간의 차이가 있을 뿐 아니라 인종 간의 차이가 있다고 알려져 있으므로(10), 대상 환자군에서의 검증이 필요하다 하겠다.

한편, 칼시뉴린억제제의 혈중 농도는 면역억제 정도와 비례하지 않아(11) 약동학적 모니터링을 통해서 적절한 농도를 유지하는 중에도 이식 거부반응이나 합병증을 막을 수 없는 경우가 있다. 이에 칼시뉴린억제제의 약력학적 모니터링을 시도하는 연구들이 있었으며 미국 Food and Drug Administration에서는 면역억제환자에서 세포면역기능을 평가할 수 있는 Cylex-ImmuKnow (Cylex Inc., Columbia, MD, USA)를 2002년 허가한 바 있다(12-14). 또한 유럽에서는 고형장기 이식 환자에서 칼시뉴린억제제의 표적이 되는 nuclear factor of activated T cells (NFAT)-regu-

lated gene의 발현 정도를 평가하는 연구들이 있다(15-19).

하지만 소아 신장이식환자에서의 칼시뉴린억제제 의약동학, 약력학적 모니터링 연구는 미미한 실정이다. 이 연구에서는 소아 신장이식환자에서 약력학적 모니터링을 시행하고, 이를 약동학 및 임상양상과 비교하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2010년 6월부터 2012년 2월까지 서울대학교병원에서 신장이식을 받은 소아환자 중 칼시뉴린억제제를 투여받은 경우를 대상으로 하였다. 칼시뉴린억제제를 투여받으면서 최소한 1차례 이상 칼시뉴린억제제의 약력학적 모니터링을 시행하였던 환자를 포함하였다. 본 연구는 서울대학교 병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았으며 모든 환자에게 동의서를 받았다.

### 2. 임상분석

칼시뉴린억제제의 약력학적 모니터링을 했던 시점에서의 대상 환자의 병력, 투약력, 인구학적 정보, 혈액검사 등에 관한 정보를 전자의무기록 조회를 통해 수집하였다.

면역억제에 따른 임상양상 변화의 추적은 (1) 환자의 혈액 혹은 소변의 CMV, EBV, BK 바이러스 titer의 변화를 측정하였고, (2) 감염은 임상적 평가와 생화학적 검사(C-reactive protein, 세균 배양 등)을 통해 평가하였으며, (3) 신이식의 경우 조직검사나 신장 초음파검사, 혈중 creatinine 등으로 이식신의 상태를 평가하였다.

거부반응은 요량 감소, 발열, 이식신의 압통, 혈압상승, 혈청 blood urea nitrogen과 creatinine 상승과 함께 신초음파 및 신생검을 통하여 진단하였다. 감염은 CMV, EBV, BK 바이러스 titer의 증가 또는 입원을 요하는 감염으로 정의하였다.

바이러스 감염은 각각 EBV polymerase chain reaction (PCR) viral load 10,000 copies/mL 이상인 경우, BK 바이러스 viral load 10 copies/mL 이상인 경우, CMV 항원검사(antigenemia assay)상 신장이식 전 CMV immunoglobulin G (IgG) 양성인 환자에서  $400/2 \times 10^5$  white blood cell (WBC) 이상 또는 신장이식 전 CMV IgG 음성인 환자에서  $2/2 \times 10^5$  WBC 이상인 경우로 정의하였다.

### 3. 칼시뉴린억제제의 약동학적 모니터링

칼시뉴린억제제의 혈중 농도 분석은 칼시뉴린억제제 복용 직전과 복용 1시간 30분 후 시행하였으며 서울대학

교병원 소아진단검사의학과에서 chemiluminescent micro-particle immunoassay법을 이용하여 측정하였다.

#### 4. 칼시뉴린억제제의 약력학적 모니터링

##### 1) T-세포 면역능 검사

상용화되어 있는 Cylex-Immuknow를 이용하여 말초혈액 단핵구 내의 CD4 T 림프구(CD4 cell)에서 adenosine triphosphate (ATP)의 합성능을 평가하였다(12).

##### 2) NFAT-regulated gene monitoring

환자의 말초혈액 단핵구를 phorbolmyristate acetate로 자극시킨 후 칼시뉴린억제제의 표적이 되는 NFAT에 의해 조절되는 유전자, 즉 interleukin-2 (IL-2), granulocyte-macrophage colony stimulating-factor (GM-CSF), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ )의 발현 정도를 real-time PCR로 측정하였다(19). NFAT-regulated gene 발현 정도는 칼시뉴린억제제 직전(C0)과 투여 1.5시간 후(C1.5) 측정되었으며 면역억제의 정도는 residual gene expression (RGE, C1.5/C0 $\times$ 100)로 평가하였다(18). 3가지 유전자의 발현 정도를 평균하여 mean RGE로 표현하였다.

#### 5. 통계분석

SPSS ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 패키지를 이용하여 통계분석을 시행하였다. 나이와 기간은 중앙값과 범위, 그 외의 연속 변수는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다. 임상조건 비교는 Student t-test (연속 변수) 또는 카이제곱 검정(비연속적 변수)을 이용하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 정의하였다.

## 결 과

### 1. 연구대상 환자의 특성

총 62의 소아 신장이식 환자들이 연구에 참여하였다. 남녀 비율은 35:27였으며 연구 당시 중위연령은 12.9세(4.1~19.2세)였으며 신장이식기간은 중앙값은 2.9년(0.2~10.9년)이었다. 말기신부전의 원인으로는 콩팥황폐증 23.4%, 국소성결절성 사구체경화증 17.7%, 역류성 신장병증 17.7%였으며 신장이식 후 면역억제제는 칼시뉴린억제제 및 mycophenolate mofetil (MMF) 사용이 60.9%로 가장 흔하였다. 총 128회 칼시뉴린억제제의 혈중 농도를 분석하였으며 122회는 칼시뉴린억제제 복용 전후 혈중 농도이며 6회는 복용 전 혈중 농도만 측정되었다. Immuknow 측정은 99회, NFAT-regulated gene 모니터링은 95회 시행되었다. 검

사 당시 대상 환자가 안정적인 상태를 유지한 경우는 104회, 이식거부반응을 보인 경우는 8회, 감염의 증거가 있는 경우는 16회였다(Table 1). 이식거부반응을 보인 환자들의 나이는 안정된 환자들의 나이보다 의미 있게 많았으며 (15.4 $\pm$ 3.4세 vs. 12.4 $\pm$ 3.0세, *P*=0.037) 감염이 있는 환자들의 나이와 안정된 환자들의 나이는 보다 적었으나 의미 있는 차이는 없었다(10.8 $\pm$ 4.0세 vs. 12.4 $\pm$ 2.9세, *P*=0.051).

### 2. 혈중 약물농도와 약력학적 모니터링 비교

칼시뉴린억제제 복용 직전/1.5시간 후 혈중 약물농도와 ATP 합성능(ng/mL)을 비교시 상관관계가 없는 것으로 나타났다( $r^2=0.001$ , *P*=0.757;  $r^2=0.021$ , *P*=0.167). 칼시뉴린억제제 복용 직전/1.5시간 후 혈중 약물농도와 NFAT-regulated gene의 RGE (%)에서는 GM-CSF RGE가 복용 직전/1.5시간 후 혈중 약물농도와 의미 있는 상관관계가 있

**Table 1.** Characteristics of patients (n=62)

Characteristic	Value
Gender (male:female)	35:27
Age (yr)	12.9 (4.1~19.2)
Time after kidney transplantation (yr)	2.9 (0.2~10.9)
Cause of ESRD	
NPHP/MCKD	15 (24.2)
Focal segmental glomerular sclerosis	11 (17.7)
Reflux nephropathy	11 (17.7)
Renal hypoplasia/dysplasia	7 (11.3)
Unknown	5 (8.1)
Others	13 (21.0)
No. of drug monitoring	128
Age at drug monitoring (yr)	12.9 (4.1~19.2)
Immunosuppressant regimen	
CNI+MMF	78 (60.9)
CNI+MMF+steroid	31 (24.2)
CNI+steroid	11 (8.6)
CNI only	6 (4.7)
CNI+azathioprine	2 (1.6)
Infectious complications at drug monitoring	
EBV infection	8 (6.1)
CMV infection	2 (1.5)
Viral gastroenteritis	3 (2.3)
Upper respiratory infection	3 (2.3)
Rejections at drug monitoring	
Acute T cell-mediated type	4 (3.1)
Acute antibody-mediated type or mixed	4 (3.1)

Data are presented as median (range) or number (%).

Abbreviations: ESRD, end stage renal disease; NPHP, nephronophthisis; MCKD, medullary cystic kidney disease; CNI, calcineurin inhibitor; MMF, mycophenolate mofetil; EBV, Epstein-Barr virus; CMV, cytomegalovirus.

**Table 2.** Correlation between pharmacokinetic and pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibitor

	Tacrolimus through level		Tacrolimus 1.5 hr level	
	r <sup>2</sup>	P-value	r <sup>2</sup>	P-value
ImmuKnow	0.001	0.757	0.021	0.167
IL-2 RGE	0.001	0.764	0.021	0.174
IFN- $\gamma$ RGE	0.003	0.620	0.041	0.055
GM-CSF RGE	0.046	0.037	0.066	0.015
Mean RGE	0.011	0.312	0.060	0.019

Abbreviations: IL-2, interleukin-2; RGE, residual gene expression; IFN- $\gamma$ , interferon-gamma; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating-factor.

**Table 3.** Results of pharmacokinetic and pharmacodynamic monitoring according to the clinical status

Variable	Stable (n=104)	Infection (n=16)	Rejection (n=8)
Age (yr)	12.4 $\pm$ 2.9	10.8 $\pm$ 4.0	14.5 $\pm$ 2.3 <sup>a</sup>
Duration after TPL (yr)	3.6 $\pm$ 2.4	3.0 $\pm$ 2.3	3.8 $\pm$ 2.3
Gender (male:female)	56:48	11:5	6:2
ImmuKnow (ng/mL)	344.5 $\pm$ 152.9	412.1 $\pm$ 168.0	320.2 $\pm$ 211.0
IL-2 RGE (%)	50.9 $\pm$ 62.1	23.8 $\pm$ 28.0	46.4 $\pm$ 22.5
IFN- $\gamma$ RGE (%)	56.5 $\pm$ 29.4	50.9 $\pm$ 29.7	52.9 $\pm$ 45.1
GM-CSF RGE (%)	54.7 $\pm$ 64.4	41.5 $\pm$ 37.8	32.2 $\pm$ 27.1
Mean RGE (%)	54.0 $\pm$ 42.2	38.7 $\pm$ 27.0	43.8 $\pm$ 28.7
Tac trough level (ng/mL)	4.27 $\pm$ 1.60	4.29 $\pm$ 1.62	4.34 $\pm$ 1.60
Tac 1.5 hr level (ng/mL)	12.35 $\pm$ 4.3	14.08 $\pm$ 6.69	10.99 $\pm$ 6.66
Tac dose (mg/BSA)	3.12 $\pm$ 1.42	2.84 $\pm$ 1.50	2.90 $\pm$ 0.94
Tac 1.5 hr level/dose	4.62 $\pm$ 2.52	5.86 $\pm$ 3.18	3.93 $\pm$ 2.11

Data are presented as mean $\pm$ SD.

Abbreviations: TPL, transplantation; IL-2, interleukin-2; RGE, residual gene expression; IFN- $\gamma$ , interferon-gamma; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating-factor; Tac, Tacrolimus; BSA, body surface area.

<sup>a</sup>P<0.05 compared with stable group.

였으며( $r^2=0.046$ ,  $P=0.037$ ;  $r^2=0.066$ ,  $P=0.015$ ) 평균 RGE는 1.5시간 후 혈중 약물농도와 상관관계가 있었다( $r^2=0.060$ ,  $P=0.019$ ) (Table 2). ATP 합성능과 NFAT-regulated gene의 mean RGE 사이에는 의미 있는 상관관계가 없었다( $r^2=0.020$ ,  $P=0.237$ ).

### 3. 약력학적 모니터링과 임상지표의 관계

총 99회의 ATP 합성능 측정 중 감염의 증거가 있는 경우는 13회, 이식거부반응을 보이는 경우는 6회였다. 총 95회의 NFAT-regulated gene 모니터링 중 감염의 증거가 있는 경우는 11회, 이식거부반응을 보이는 경우는 6회였다.

감염 여부에 따라 ATP 합성능의 차이를 비교해 본 결과, 감염 시 412.1 $\pm$ 168.0 ng/mL, 안정 시 344.5 $\pm$ 152.9 ng/mL로 의미 있는 차이가 없었다( $P=0.148$ ). 감염 여부에

따라 NFAT-regulated gene의 RGE를 비교했을 때도 의미 있는 차이를 없었다(Table 3).

감염의 종류를 EBV 감염과 EBV 이외 다른 감염으로 구분하여 결과를 분석해 보았을 때는, EBV 감염 시 환자의 나이가 감염이 없는 환자의 나이보다 의미 있게 적었으며(8.2 $\pm$ 2.6세 vs. 12.6 $\pm$ 2.9세,  $P<0.001$ ) ATP 합성능은 EBV 감염이 있는 환자가 감염이 없는 환자보다 높았다(515.4 $\pm$ 149.0 ng/mL vs. 342.7 $\pm$ 155.3 ng/mL,  $P=0.006$ ). EBV 이외 다른 감염이 있는 환자는 IFN- $\gamma$  RGE가 감염이 없는 환자보다 낮았다(34.0% $\pm$ 7.5% vs. 56.0% $\pm$ 30.2%,  $P<0.001$ ) (Table 4).

이식거부반응에 따라 ATP 합성능을 비교해 본 결과, 거부반응 시 320.2 $\pm$ 211.0 ng/mL, 안정 시 344.5 $\pm$ 152.9 ng/mL로 의미 있는 차이는 없었다. 이식거부반응에 따른

**Table 4.** Results of pharmacokinetic and pharmacodynamic monitoring according to the causes of infection

Variable	Other infection (n=7)	No infection (n=113)	EBV infection (n=8)
Age (yr)	13.3±3.9	12.6±2.9	8.2±2.6 <sup>b</sup>
Duration after TPL (yr)	2.3±1.7	3.7±2.5	2.7±1.2
Gender (male:female)	5:2	63:50	5:3
ImmuKnow (ng/mL)	283.0±101.7	342.7±155.3	515.4±149.0 <sup>a</sup>
IL-2 RGE (%)	13.1±18.0	50.2±59.7	34.4±36.7
IFN-γ RGE (%)	34.0±7.5 <sup>b</sup>	56.0±30.2	69.3±36.7
GM-CSF RGE (%)	33.7±33.0	52.5±62.5	57.3±41.1
Mean RGE (%)	26.9±16.6	52.9±41.2	53.7±32.0
Tac trough level (ng/mL)	4.73±2.35	4.27±1.59	3.94±0.76
Tac 1.5 hr level (ng/mL)	15.23±7.05	12.20±4.51	13.93±6.75
Tac dose (mg/BSA)	3.41±1.73	3.09±1.40	2.55±1.20
Tac 1.5 hr level/dose	4.92±1.87	4.58±2.48	6.67±4.13 <sup>a</sup>

Data are presented as mean±SD.

Abbreviations: EBV, Epstein-Barr virus; TPL, transplantation; IL-2, interleukin-2; RGE, residual gene expression; IFN-γ, interferon-gamma; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating-factor; Tac, tacrolimus; BSA, body surface area.

<sup>a</sup>*P*<0.05 compared with no infection group; <sup>b</sup>*P*<0.001 compared with no infection group.

NFAT-regulated gene의 RGE 비교 시는 IL-2, IFN-γ, GM-CSF, mean RGE 모두 의미 있는 차이는 없었다(Table 3).

#### 4. 혈중 약물농도와 임상지표의 관계

감염 여부, 이식거부반응 여부에 따라 칼시뉴린억제제의 혈중 약물농도는 약물복용 직전, 1.5시간 후 혈중 약물농도가 모두 차이가 없었다. 1.5시간 후 혈중 약물농도/약물 용량 비는 감염 시 5.86±3.18로 안정 시 4.62±2.52 보다 높았으나 의미 있는 차이는 없었다(*P*=0.082) (Table 3).

감염의 종류에 따라 분석해 보았을 때, EBV 감염 시 1.5 시간 후 혈중 약물농도/약물 용량 비가 6.67±4.13으로 감염이 없는 경우의 4.58±2.48 보다 의미 있게 높았다 (*P*=0.031)(Table 4).

### 고 찰

이 연구는 소아신장이식 환자를 대상으로 하여 칼시뉴린억제제의 약동학, 약력학적 모니터링의 임상적 효용성을 알아본 연구로, 칼시뉴린억제제의 약력학적 모니터링 결과는 감염 또는 이식거부반응 여부에 따라 뚜렷한 차이를 보이지 않았다.

2002년 미국 Food and Drug Administration의 공인을 받은 Cylex-ImmuKnow는 mitogenc simulation에 반응하는 CD4+ T cell이 생산하는 ATP 양을 측정하여 T-helper 림프구의 능력을 평가할 수 있는 도구이다(13,14,20). ATP (ng/mL)의 양에 따라 강한 면역 반응(≥525), 중등도의 면

역 반응(226~524), 약한 면역 반응(≤225)으로 나누어 보고하고 있다. 504명의 고형장기이식 환자를 대상으로 한 다기관 연구에서는 이식신 거부반응이 있는 경우 ATP 수치가 높았으며 감염이 있는 환자에서는 ATP 수치가 낮고 보고하였다(12). 하지만 메타분석에서는 감염 예측에 대한 ATP의 민감도와 특이도가 낮고 거부반응에 대한 특이도는 높으나 민감도가 낮으며 각각의 연구마다 결과의 차이가 많이 나서 고형장기이식 환자에서 감염 또는 거부반응의 위험성을 평가하는데 충분한 증거가 없다고 하였다(21). ATP를 반복적으로 측정한 연구에서는 개개인의 차이가 심하여 각 개인의 반복적인 ATP 측정이 감염 또는 이식거부반응의 위험성을 예측하는데 도움이 될 수 있다고 주장하였다(20).

본 연구에서는 감염의 종류를 나누어 보았을 때 EBV 감염이 있는 환자에서 ATP 수치가 높은 것을 확인하였다. 이전 한 연구에서 12세 이하 소아환자에서 EBV 감염 시 ImmuKnow검사의 ATP 수치가 상대적으로 높았으며 소아신장이식 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서도 비슷한 양상을 보였다(22,23). 이전 연구의 저자들은 EBV-transformed B 세포가 CD4 T 세포를 자극하여 EBV 감염 시 ATP 수치가 높아졌을 것이라고 설명하였다(23).

칼시뉴린억제제 복용 이후 NFAT-regulated gene의 발현 감소 정도는 면역억제의 정도를 반영할 수 있다(19,24). 이전 연구들을 통해 신장이식 환자에서 NFAT-regulated gene의 발현 감소가 감염의 위험요인이 된다고 알려져 있다(16,18). 칼시뉴린억제제의 용량과 혈중 농도가 다르지

않은 경우에도 감염 여부에 따른 NFAT-regulated gene의 발현 정도의 차이가 있었다(18). 한 연구에서는 신장이식 후 피부암이 생긴 환자에서 NFAT-regulated gene 발현 정도가 낮았다고 보고하였다(17,25). 신장이식 환자뿐만 아니라 간이식 환자에서도 NFAT-regulated gene 발현 정도를 이용한 칼시뉴린억제제의 약력학적 모니터링이 유효한 것으로 보고하였다(26).

본 연구에서는 감염 또는 거부반응과 NFAT-regulated gene의 발현 정도가 연관성이 없는 것으로 나타났다. 하지만 감염의 종류를 나누어 보았을 때 IFN- $\gamma$  RGE가 EBV 이외 다른 감염 시 낮은 것을 확인하였다. 이는 이전 연구들에서는 반복적인 감염이 있는 환자와 없는 환자를 구별하였고 감염의 종류가 주로 바이러스 감염, 폐렴, 인후염, 신우신염 등이었는데 비해(16) 본 연구에서는 연구 당시의 감염 상태를 평가하였고 감염의 종류가 주로 EBV, CMV 감염이었다. 연구 방법과 환자군의 차이가 다른 결과를 유발하였을 것이다.

혈중 약물농도와 약력학적 모니터링 비교하였을 때 칼시뉴린억제제의 혈중 농도와 ATP 합성능 사이에 상관관계가 없는 것으로 나타났으며 이는 이전 연구들과 같은 결과이다(13,22). 이전 연구들을 통해 NFAT-regulated gene의 발현 감소 정도와 칼시뉴린억제제의 혈중 농도는 상관관계가 있는 것으로 알려져 있으며 본 연구에서도 평균 RGE가 1.5시간 후 혈중 약물농도와 상관관계가 있었다(15,16). ATP 합성능과 NFAT-regulated gene의 발현 감소 정도를 같이 평가한 연구는 없었으며 본 연구에서는 두 가지 약력학적 모니터링이 상관관계가 없었다.

일반적으로 성인과 비교하여 소아이식 환자는 체중당 면역억제제의 용량이 많다고 알려져 있다. 이는 성인에 비해 소아환자의 면역체계 반응이 강하다는 추정 때문이다. ImmuKnow에 관한 한 연구에서는 12세 미만 소아에서 성인보다 ATP 합성능이 의미 있게 낮다고 보고하였고 다른 연구에서는 연령별 차이가 없다고 보고하였다(22,27). 결과에 언급하지 않았지만 본 연구에서는 ATP 합성능과 NFAT-regulated gene의 발현 감소 정도가 환자의 나이에 따른 차이는 보이지 않았다.

## 결 론

이 연구는 소아를 대상으로 한 후향적 연구이며 칼시뉴린억제제의 약력학적 모니터링이 감염 또는 이식장기 거부반응의 위험성을 평가하는데 제한이 있었다. 칼시뉴린억제제의 약력학적 모니터링의 유효성을 확인하기 위해서

는 대규모의 환자를 대상으로 하여 반복적인 측정을 통해 평가하는 전향적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

## 감사의 글

본 연구는 2009년 대한이식학회 젊은연구자 연구비와 보건복지부 보건의료연구개발사업(HI12C0014)의 지원에 의하여 이루어진 것이다.

## REFERENCES

- 1) Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
- 2) Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:222-30.
- 3) Farrugia D, Cheshire J, Mahboob S, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Mortality after pediatric kidney transplantation in England: a population-based cohort study. *Pediatr Transplant* 2014;18:16-22.
- 4) Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987-2010: a report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. *Pediatr Transplant* 2013;17:149-57.
- 5) Harambat J, Ranchin B, Bertholet-Thomas A, Mestrallet G, Bacchetta J, Badet L, et al. Long-term critical issues in pediatric renal transplant recipients: a single-center experience. *Transpl Int* 2013;26:154-61.
- 6) Comoli P, Ginevri F. Monitoring and managing viral infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2012;27:705-17.
- 7) Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2058-70.
- 8) Press RR, de Fijter JW, Guchelaar HJ. Individualizing calcineurin inhibitor therapy in renal transplantation: current limitations and perspectives. *Curr Pharm Des* 2010;16:176-86.
- 9) Wallemacq PE, Verbeeck RK. Comparative clinical pharmacokinetics of tacrolimus in paediatric and adult patients. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:283-95.
- 10) Mancinelli LM, Frassetto L, Floren LC, Dressler D, Carrier S, Bekersky I, et al. The pharmacokinetics and metabolic disposition of tacrolimus: a comparison across ethnic groups. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:24-31.
- 11) Koefoed-Nielsen PB, Gesualdo MB, Poulsen JH, Jorgensen KA. Blood tacrolimus levels and calcineurin phosphatase activity early after renal transplantation. *Am J Transplant*

- 2002;2:173-8.
- 12) Kowalski RJ, Post DR, Mannon RB, Sebastian A, Wright HI, Sigle G, et al. Assessing relative risks of infection and rejection: a meta-analysis using an immune function assay. *Transplantation* 2006;82:663-8.
  - 13) Israeli M, Klein T, Sredni B, Avitzur Y, Mor E, Bar-Nathen N, et al. ImmuKnow: a new parameter in immune monitoring of pediatric liver transplantation recipients. *Liver Transpl* 2008;14:893-8.
  - 14) Huskey J, Gralla J, Wiseman AC. Single time point immune function assay (ImmuKnow) testing does not aid in the prediction of future opportunistic infections or acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:423-9.
  - 15) Billing H, Breil T, Schmidt J, Tonshoff B, Schmitt CP, Giese T, et al. Pharmacodynamic monitoring by residual NFAT-regulated gene expression in stable pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2012;16:187-94.
  - 16) Billing H, Giese T, Sommerer C, Zeier M, Feneberg R, Meuer S, et al. Pharmacodynamic monitoring of cyclosporine A by NFAT-regulated gene expression and the relationship with infectious complications in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2010;14:844-51.
  - 17) Giese T, Sommerer C, Zeier M, Meuer S. Monitoring immunosuppression with measures of NFAT decreases cancer incidence. *Clin Immunol* 2009;132:305-11.
  - 18) Sommerer C, Konstandin M, Dengler T, Schmidt J, Meuer S, Zeier M, et al. Pharmacodynamic monitoring of cyclosporine a in renal allograft recipients shows a quantitative relationship between immunosuppression and the occurrence of recurrent infections and malignancies. *Transplantation* 2006;82:1280-5.
  - 19) Giese T, Zeier M, Meuer S. Analysis of NFAT-regulated gene expression in vivo: a novel perspective for optimal individualized doses of calcineurin inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 4:iv55-60.
  - 20) Schulz-Juergensen S, Burdelski MM, Oellerich M, Brandhorst G. Intracellular ATP production in CD4+ T cells as a predictor for infection and allograft rejection in trough-level guided pediatric liver transplant recipients under calcineurin-inhibitor therapy. *Ther Drug Monit* 2012; 34:4-10.
  - 21) Ling X, Xiong J, Liang W, Schroder PM, Wu L, Ju W, et al. Can immune cell function assay identify patients at risk of infection or rejection? A meta-analysis. *Transplantation* 2012;93:737-43.
  - 22) Vyas S, Roberti I. Lymphocyte ATP immune cell function assay in pediatric renal transplants: is it useful? *Transplant Proc* 2011;43:3675-8.
  - 23) Ben-Youssef R, Baron PW, Sahney S, Weissman J, Baqai W, Franco E, et al. The impact of intercurrent EBV infection on ATP levels in CD4+ T cells of pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2009;13:851-5.
  - 24) Sommerer C, Giese T, Schmidt J, Meuer S, Zeier M. Cyclosporin A tapering monitored by NFAT-regulated gene expression: a new concept of individual immunosuppression. *Transplantation* 2008;85:15-21.
  - 25) Sommerer C, Hartschuh W, Enk A, Meuer S, Zeier M, Giese T. Pharmacodynamic immune monitoring of NFAT-regulated genes predicts skin cancer in elderly long-term renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2008;22:549-54.
  - 26) Zahn A, Schott N, Hinz U, Stremmel W, Schmidt J, Ganten T, et al. Immunomonitoring of nuclear factor of activated T cells-regulated gene expression: the first clinical trial in liver allograft recipients. *Liver Transpl* 2011;17:466-73.
  - 27) Hooper E, Hawkins DM, Kowalski RJ, Post DR, Britz JA, Brooks KC, et al. Establishing pediatric immune response zones using the Cylex ImmuKnow assay. *Clin Transplant* 2005;19:834-9.