

신장이식 후 Mycophenolic Acid의 투여량을 결정하는 인자들

List of Myfortic[®] Surveillance Study Group, 서울성모병원³, 강동성심병원⁴, 건국대병원⁵, 경희의료원⁶, 고신대병원⁷, 경희대동서신의학병원⁸, 서울아산병원², 세브란스병원¹, 아주대병원¹⁰, 영남대병원¹¹, 일산백병원¹², 순천향병원⁹, 전남대병원¹³, 충남대병원¹⁴

김수진¹ · 김명수¹ · 한덕종² · 양철우³ · 이삼열⁴ · 윤익진⁵ · 조병수⁶ · 이태원⁶ · 임 학⁷
김명재⁸ · 한동철⁹ · 신규태¹⁰ · 오창권¹⁰ · 도준영¹¹ · 한상엽¹² · 최수진나¹³ · 나기량¹⁴

Decision Factors on Mycophenolic Acid Dose after Renal Transplantation

Soo Jin Kim, M.D.¹, Myoung Soo Kim, M.D.¹, Duck Jong Han, M.D.², Chul Woo Yang, M.D.³, Samuel Lee, M.D.⁴, Ik-Jin Yun, M.D.⁵, Byoung-Soo Cho, M.D.⁶, Tae Won Lee, M.D.⁶, Hark Rim, M.D.⁷, Myung-Jae Kim, M.D.⁸, Dong-Cheol Han, M.D.⁹, Gyu Tae Shin, M.D.¹⁰, Chang-Kwon Oh, M.D.¹⁰, Jun-Young Do, M.D.¹¹, Sang Youb Han, M.D.¹², Soo Jin Na Choi, M.D.¹³ and Ki Ryang Na, M.D.¹⁴

Seoul St. Mary's Hospital³, Kang Dong Sacred Heart Hospital⁴, Kunkook University Hospital⁵, Kyung Hee University Medical Center⁶, Kosin University Gospel Hospital⁷, Kyung Hee University East-West Neo Medical Center⁸, Asan Medical Center², Yonsei University Health System¹, Ajou University Hospital¹⁰, Yeungnam University Medical Center¹¹, Inje University Ilsan-Paik Hospital¹², Soon Chun Hyang University Hospital⁹, Chonnam National University Hospital¹³, Chungnam National University Hospital¹⁴, Korea

Background: Triple immunosuppressant therapy including anti-metabolites is the representative immunosuppressive therapy after renal transplantation. This study is to evaluate the factors that influence Mycophenolate sodium (MPS, Myfortic, Novartis, Basel, Switzerland) dosage patterns in renal transplantation patients who take MPS as an inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) among antimetabolites.

Methods: From May 2007 to April 2008, 16 clinical departments of 14 transplantation centers in Korea retrospectively performed a survey on 650 renal transplantation recipients taking MPS. This survey collected personal information, clinical factors related to transplantation and immunosuppressive therapy.

Results: The mean age of the patients was 43.0 ± 12.0 (7~75) and the study included 364 males (56.0%) and 286 females (44.0%). The average follow up period after renal transplantation was 49.5 ± 53.4 (1~307) months. There were 366 (56.3%) living related cases, 145 (22.3%) living non-related cases and 139 (21.4%) deceased donor cases. Cyclosporine was the most common calcineurin inhibitor (CNI) used in combination therapy with MPS (476 cases, 73.2%) followed by tacrolimus (169 cases, 26.0%). The mean daily dose of MPS was 909.7 ± 336.3 (180~1,620)mg and the mean daily dose per kg was 15.3 ± 5.9 (2.65~32.73)mg/kg. The daily dose showed significant positive correlation with patient body weight but the daily dose per kg showed negative correlation. The daily dose of MPS was significantly higher in the combination therapy with cyclosporine than that with tacrolimus. The daily dose and the dose per kg decreased with increment of recipient age and post-transplant period.

Conclusions: Our study concluded that MPS dosages correlated with the combined type of CNI, post-transplant period and age.

Key Words: Mycophenolate sodium, Kidney transplantation, Dose

중심 단어: 미코페놀레이트나트륨, 신장이식, 투여량

책임저자 : 김명수, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2123, Fax: 02-313-8289
E-mail: ysms91@yuhs.ac

접수일 : 2009년 5월 26일, 심사일 : 2009년 7월 28일
게재승인일 : 2009년 7월 30일

서론

신장이식 이후에 항대사약(anti-metabolite)을 포함한 삼중면역억제요법이 대표적인 면역억제요법이다. 항대사약 중 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) 억제제로 Mycophenolic acid (MPA)로 대사되는 Mycophenolate mofetil (MMF, Cellcept, Roche, Netley, United

state)가 흔히 사용되고 있다. MMF를 포함한 삼중면역억제요법은 급성 거부반응을 줄인다는 보고가 있으며(1) 최근 만성 동종 이식신증(Chronic allograft nephropathy, CAN)의 예방과(2) 관련되어 관심이 집중되고 있다. 하지만 MMF는 설사, 오심, 구토, 복통과 같은 소화기계 합병증이 흔히 발생하는 것으로 알려졌다. 이러한 소화기계 합병증들로 인하여 MMF을 중지하거나 용량을 줄이게 되면 급성 거부 반응이나 이식신 소실의 위험이 커진다.(3)

MPA 장용정인 Mycophenolate sodium (MPS, Myfortic, Novartis, Basel, Switzerland)은 소장에서 흡수가 되어 MMF에서 보이는 소화기계 합병증을 줄이기 위해 개발되었다. MPS는 임상시험에서 MMF와 동등한 효능이 입증되었으며(4,5) MMF와 마찬가지로 혈중농도측정이 일반적으로 임상에서 이용되고 있지 않다. 본 연구에서는 MPS를 복용 중인 신이식 수여자들 대상으로 면역억제요법을 조사하여, MPS의 투여형태에 미치는 영향 인자를 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

2007년 5월부터 2008년 4월까지 14개 이식센터(서울성모병원, 강동성심병원, 건국대병원, 경희대의료원, 고신대병원, 경희대동서신의학병원, 서울아산병원, 세브란스병원, 아주대병원, 영남대병원, 일산백병원, 순천향병원, 전남대병원, 충남대병원)내의 16개 임상과에서 신장이식 후 MPS를 면역억제제로 복용 중인 650예의 신장이식 수여자들 대상으로 하였다. 각 대상자에 대하여 인적 사항, 이식관련 임상상 및 면역억제요법을 조사하였으며 인적 사항은 성별, 나이, 체중을 조사하였으며 이식 사항으로 이식일, 원인 질환, 공여자의 종류, 조직적합항원의 일치 정도를 조사하였다. MPS와 관련된 면역억제요법 사항으로 MPS 투여 이전의 투여 약제 및 변경 이유, MPS의 투여량, 병행 투여되는 면역억제제의 종류 및 용량을 조사하였다.

통계처리는 SPSS 14.0 (SPSS Korea Co.)를 이용하였으며 비교군 간의 빈도 및 평균값은 chi-square test 혹은 Student t-test로 검증하였다. 단인자 검증에서 유의한 인자를 이용한 다인자 검증은 multiple linear regression으로 검증하였으며, P -value < 0.05 인 경우 유의한 것으로 판정하여 odd ratio와 같이 기술하였다.

결 과

1) 대상군의 임상적 특징

대상자의 연구 참여 당시의 평균 연령은 43.0 ± 12.0

(7~75)세였으며, 남자가 364예(56.0%), 여자가 286예(44.0%)이었다. 대상군은 이식 후 평균 49.5 ± 53.4 (1~307)개월이 경과된 시점이었으며, 이식 후 1~3년 경과 시점의 대상군이 302예(47.7%)로 가장 많았다. 혈연간 생체 신이식이 366예(56.3%), 비혈연간 생체 신이식이 145예(22.3%)이었으며, 사체 신이식은 139예(21.4%)이었다 (Table 1).

2) 면역억제요법

면역억제요법은 MPS와 함께 투여된 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor, CNI)는 사이크로스포린이 476예(73.2%)이고 타크로리무스가 169예(26.0%)이었으며 CNI를 제외한 다른 면역억제제와 투여된 경우가 5예(0.8%)이었다. MPS를 투여하기 전에 면역억제요법을 분석한 결과 항대사약을 사용하지 않은 경우가 409예(62.9%)로 가장 많았으며 다음으로 MMF가 205예(31.5%), 아자시오프린(Azathioprine, AZA)이 25예(3.8%) 그리고 미조리빈(Mizoribine)이 11예(1.7%) 순으로 사용하였다. MPS로 변경된 이유로 소화기계 증상이 114예(47.3%)로 가장 많았으며 그 외 환자 순응도, 효능 등의 이유로 전환되었다.

3. MPS 투여량에 영향을 미치는 인자들(Table 2)

MPS의 평균 일일 투여량은 909.7 ± 336.3 (180~1,620)

Table 1. Clinical characteristics of study group

Clinical characteristics	Mean \pm SD/n (%)
Age (years)	42.97 \pm 11.95
Male	364 (56.0%)
Timing of study enroll (post-transplant months)	49.47 \pm 53.39
Body mass index (kg/m ²)	22.17 \pm 3.02
Height (cm)	164.54 \pm 8.22
Weight (kg)	60.29 \pm 10.56
Original kidney disease	
Glomerulonephritis	183 (28.2%)
Hypertensive nephropathy	171 (26.3%)
Unknown	132 (20.3%)
Diabetic nephropathy	80 (12.3%)
Others	84 (12.9%)
Donor Type	
Living	511 (78.6%)
Related	366 (56.3%)
Unrelated	145 (22.3%)
Deceased	139 (21.4%)
No. HLA mismatched	2.85 \pm 1.37
Combined immunosuppression	
Cyclosporine	476 (73.2%)
Tacrolimus	169 (26.0%)
Non-calcineurin inhibitor	5 (0.8%)

mg/day으로 체중당 일일 투여량은 15.3 ± 5.9 ($2.65 \sim 32.73$) mg/kg이었다. 수여자의 체중이 증가함에 따라서 일일 투여량은 통계학적으로 유의하게 증가하였으나($Y=468.1+7.304 \times X$, $P<0.0001$, $R^2=0.053$), 체중당 일일 투여량은 오히려 유의하게 감소하였다($Y=23.653-0.138 \times X$, $P<0.0001$, $R^2=0.061$)(Fig. 1).

면역억제요법에 따라 MPS의 투여량이 차이를 보였다. 사이크로스포린과 병용 시 MPS의 평균 일일 투여량은

958.6 ± 331.4 mg/day (체중당 일일 투여량: 16.04 ± 5.85 mg/kg/day)으로, 타크로리무스와 병용 시 일일 투여량인 771.1 ± 312.5 mg/day (체중당 일일 투여량: 13.21 ± 5.47 mg/kg/day)과 비교하여 유의하게 많았다. 또한 사이크로스포린 투여량이 증가 할수록 MPS의 투여량이 유의하게 증가하는 양의 상관관계를 보인 반면($P<0.001$, $R^2=0.131$)(Fig. 2A), 타크로리무스 투여량에 따른 MPS 투여량간에는 유의한 상관 관계가 보이지 않았다($P=0.668$,

Table 2. Variables affecting mycophenolate sodium dosage, uni-variate analysis

Variables		Mycophenolate sodium dose (mg)			Mycophenolate sodium dose per weight (mg/kg)		
		Mean	S.D.	P-value	Mean	S.D.	P-value
Combined immuno-suppressant	Non-CNI	936.0	321.9	<0.0001	17.92	8.96	<0.0001
	Cyclosporine	958.6	331.4		16.04	5.85	
	Tacrolimus	771.1	312.5		13.21	5.47	
Sex	Male	966.3	336.0	<0.0001	15.10	5.53	0.286
	Female	837.7	323.7		15.60	6.36	
Age (years)	≤ 17	732.9	268.5	0.0001	13.64	4.64	<0.0001
	18~34	953.5	366.3		16.51	6.54	
	35~49	944.4	329.2		15.92	5.85	
	50~64	844.2	319.2		13.84	5.33	
	≥ 65	819.0	270.6		12.91	4.21	
Donor type	Living related	940.8	330.5	0.012	15.80	5.74	0.055
	Living unrelated	895.0	361.2		14.94	6.17	
	Deceased	843.0	315.5		14.47	5.99	
Post-transplant years	< 1	1,047.8	35.8	<0.0001	18.10	6.67	<0.0001
	1~3	967.9	20.7		16.26	6.21	
	3~5	778.3	30.8		13.60	4.59	
	5~10	796.9	26.5		12.34	3.93	
	≥ 10	746.1	28.6		12.82	4.48	

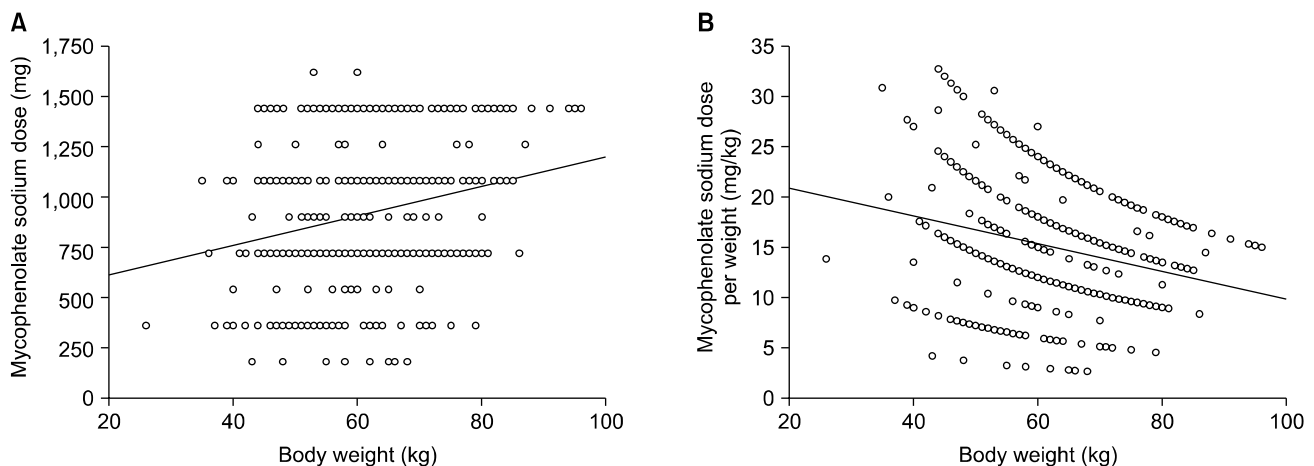


Fig. 1. Correlation of mycophenolate sodium (MPS) dose and recipient body weight. The daily dose of MPS positively correlated with weight ($Y=468.1+7.304 \times X$, $P<0.0001$, $R^2=0.053$) (A), but the daily dose per weight negatively correlated with weight ($Y=23.653-0.138 \times X$, $P<0.0001$, $R^2=0.061$) (B).

$R^2=0.001$) (Fig. 2B).

성별에 따라 MPS 일일 투여량(남자: 966.3 ± 336 , 여자: 837 ± 323.7 mg/day)은 유의한 차이가 있었으나 체중당 일일 투여량(남자: 15.10 ± 5.53 , 여자: 15.60 ± 6.36 mg/kg/day)은 차이가 없었다($P=0.286$). 나이에 따라 MPS 일일 투여량과 체중당 일일 투여량은 연령이 높을수록 용량이 유의하게 감소하였다(Fig. 3).

이식 후 기간에 따라 MPS 일일 투여량과 체중당 일일 투여량도 차이를 보였는데, 이식 후 초기보다 이식 후 기간이 길어질수록 MPS의 투여량이 유의하게 감소하였다(Fig. 4). 공여자의 종류 및 조직적합항원의 일치 정도에 따른 MPS의 일일 투여량과 체중당 일일 투여량에는 유의한 차이가 없었다.

MPS의 투여량에 영향을 미치는 인자에 관한 다인자

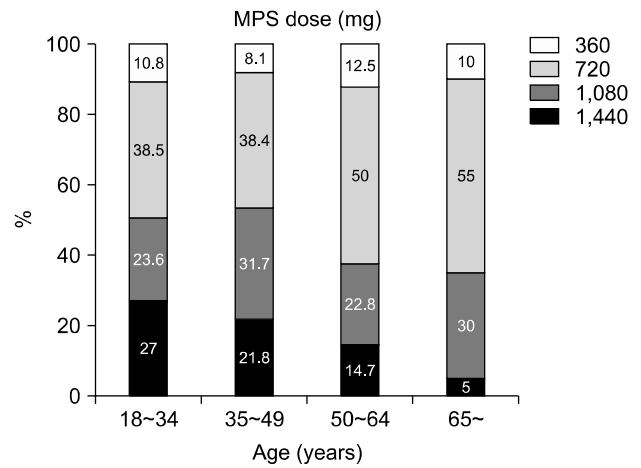


Fig. 3. Distribution of mycophenolate sodium (MPS) dose by recipient age ($P<0.0001$ by ANOVA test).

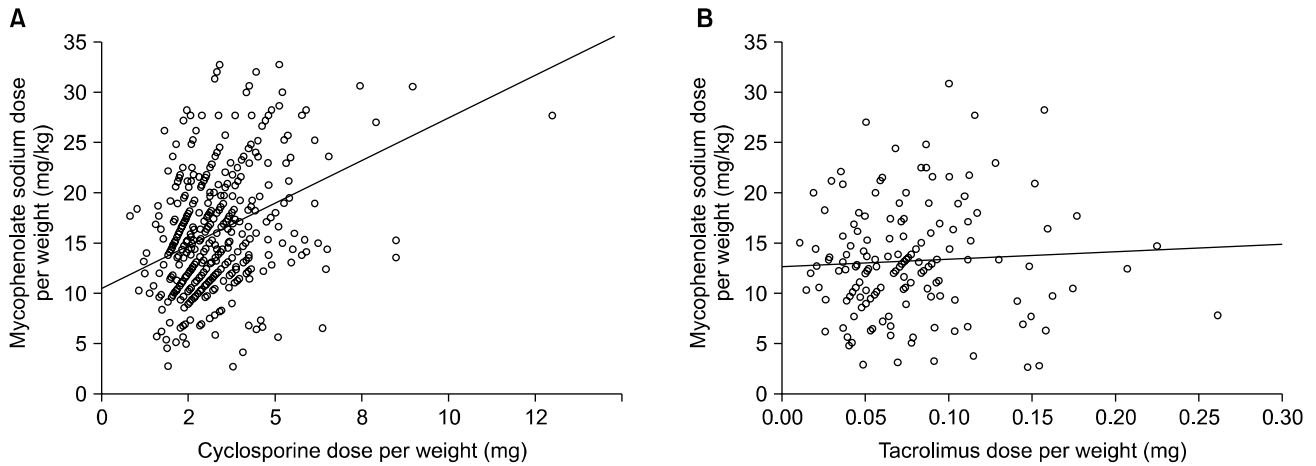


Fig. 2. Correlation of mycophenolate sodium (MPS) dose with combined immunosuppressants. MPS dose positively correlated with cyclosporine dose ($P<0.0001$) (A), but MPS dose showed no correlation with tacrolimus dose ($P=0.668$, $P=0.481$) (B).

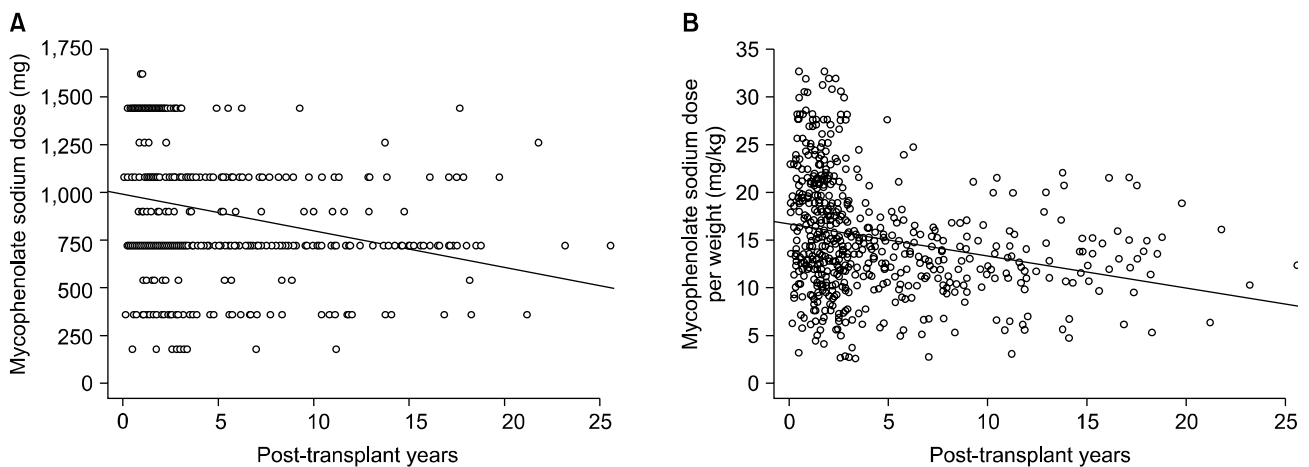


Fig. 4. Correlation of mycophenolate sodium (MPS) dose and post-transplant period. Dose of MPS negatively correlated with post-transplant period ($Y=986.291-1.583 \times X$, $P<0.0001$, $R^2=0.063$).

Table 3. Variables affecting mycophenolate sodium dosage, multivariate analysis

Variables	MPS dose per day			MPS dose per weight		
	B	SE	P-value	B	SE	P-value
Constant	1060.891	132.784	< 0.0001	21.394	1.424	< 0.0001
Sex	-64.247	35.512	0.072	0.432	0.465	0.353
Body weight	6.273	2.922	0.032			
BMI	-4.232	9.072	0.641			
Post-transplant period	-1.581	0.257	< 0.0001	-0.023	0.005	< 0.0001
Donor type	-32.220	18.134	0.076	-0.557	0.316	0.078
HLA mismatch	15.356	10.321	0.137	0.247	0.182	0.176
CNI type	-117.255	31.076	< 0.0001	-2.319	0.536	< 0.0001
Age	-33.811	16.381	0.039	-0.774	0.283	0.006

Abbreviations: BMI, body mass index; CNI, calcineurin inhibitor.

분석 결과에 의하면 CNI의 종류, 이식 후 기간 및 수여자 연령 등은 MPS의 용량에 영향을 미치는 독립적인 결정인자이었다(Table 3).

고 찰

1990년대 후반에 시행된 MMF을 포함한 면역억제요법 군은 다른 군에 비하여 급성 거부반응의 발생률이나 이식신 생존율에서 유의하게 우수한 성적을 보고하였다.(1,6) 최근에는 MMF을 포함한 저용량 CNI 면역억제요법(Symphony Study)(2)이 CNI에 의한 신독성을 줄이면서 가장 우수한 이식신의 생존율을 보고하였다. MMF와 비교한 MPS의 연구에서, MPS는 MMF와 비교하여 약물동력학적 및 약력학적으로 동등하며 임상적으로도 동등한 효능을 가지는 것으로 보고되고 있다.(4,5,7) 따라서 MMF에서 MPS로 변경하여도 안전하며, 그 효능이 떨어지지 않는다고 보고하고 있다.(8,9,10) 특히 MMF에 비해 MPS는 소화기계 합병증이 적다고 보고하였으며, 그에 따른 환자 순응도 증가와 면역억제제 용량 조절 횟수 감소가 주요 장점으로 보고되고 있다.(11) 본 연구에서는 47.3%의 대상자에서 소화기계 합병증 때문에 MPS로 변경을 하여, 환자의 순응도를 높이기 위한 MPS의 추가 또는 변경하는 근거를 제시하였다.

본 연구는 다기관 감시연구(multicenter surveillance study)로, 이식신 기능을유지하고 있는 신장이식 환자를 대상으로 MPS의 투여 형태에 관한 자료를 실시간으로 수집하여 MPS의 일일 투여량에 영향을 미치는 인자들을 검증하고자 하였다.

MPS의 평균 일일 투여량이 909.7 ± 336.6 mg으로, 권장 용량 1,440 mg의 절반(일일 720 mg) 이하로 투여하

는 군이 52.8%이었던 반면에 권장 용량 1,440 mg 이상을 투여하는 군은 전체 투여군의 18.5%에 불과하였다. 서양에서 보고된 MPS의 평균 일일 투여량인 1,279 ~ 1,381 mg/day과 비교하여,(8,11) 국내에서 투여중인 MPS의 일일 투여량은 현저히 낮다. 이는 MMF와 마찬가지로 국내에서는 서양에 비해 MPS의 용량을 적게 투여하는 경향을 보여 주고 있다.

사이크로스포린은 MPA의 대사물인 MPA glucuronide (MPAG)의 장-간 순환(entero-hepatic circulation)을 억제하며, 그 결과로 MPA의 재순환을 막아 MPAG의 혈중 농도가 낮추는 것으로 보고되고 있다.(12,13) 반면에 타크로리무스에서는 이러한 MPA과의 약물동력학(pharmacokinetics)적인 상호작용이 없다. 따라서 MMF 혹은 MPS와 병용시에는, 사이크로스포린보다는 타크로리무스의 용량이 적게 필요한 것으로 알려져 있다.(14,15) 본 연구에서도 병행 투여된 CNI의 종류에 따라 MPS의 투여량이 큰 차이를 보여, 병행 투여되는 CNI가 사이크로스포린인 군에서 보다 많은 양의 MPS가 투여되고 있음을 알 수 있었다.

본 연구에 의하면, 이식 후 경과 기간이 길어질수록 MPS의 용량이 유의하게 감소하였다. 이식 후 1년 이내에서는 권장용량 1,440 mg에 근접한 수준인 $1,047 \pm 35.8$ mg의 MPS이 투여된 반면 이식 후 3년 이내에서는 967.9 ± 20.7 mg의 MPS이, 이식 후 3년 이후에는 권장용량의 절반에 불과한 700 mg 정도의 MPS이 투여되었다(Table 2). 본 연구에서는 용량조절의 원인을 수집하지 않은 관계로 이식 후 기간이 경과함에 따라 MPS의 용량이 감소한 원인을 제시할 수는 없었다. 그러나 MMF의 투여 성향에 관한 기존의 보고에 의하면, 이식 후 기간에 따라서 MMF의 일일 용량이 감소하며, 이러한 용량 감소의 원인

으로는 백혈구 및 혈소판 감소와 소화기계 증상 등의 합병증을 제시하였다.(6) 본 연구에서 나타난 용량의 변화 추이도 기존의 MMF의 변화 추이와 동일한 것으로 판단된다.

현재 투여중인 MPS의 투여형태를 살펴보면, 신장이식 후 MPS의 투여량은 병행 투여되는 CNI의 종류, 수여자의 연령 및 이식 후 경과시점을 고려하여 투여되고 있음을 알 수 있다.

REFERENCES

- 1) Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995;60:225-32.
- 2) Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
- 3) Pelletier RP, Akin B, Henry ML, Bumgardner GL, Elkhannas EA, Rajab A, et al. The impact of mycophenolate mofetil dosing patterns on clinical outcome after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17:200-5.
- 4) Arns W, Breuer S, Choudhury S, Taccard G, Lee J, Binder V, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant* 2005;19:199-206.
- 5) Sollinger H. Enteric-coated mycophenolate sodium: therapeutic equivalence to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Transplant Proc* 2004;36 (Suppl 2S):517S-20S.
- 6) Offermann G. Five-year results of renal transplantation on immunosuppressive triple therapy with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant* 2003;17:43-6.
- 7) Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:31-6.
- 8) Nashan B, Suwelack B, Ivens K, Arns W, Lhotta K, Bourbigot B, et al. Conversion to enteric-coated mycophenolate sodium from various doses of mycophenolate mofetil: results of a prospective international multicenter trial in maintenance renal transplant patients receiving cyclosporine. *Transplant Proc* 2006;38:2856-9.
- 9) Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant* 2004; 4(2):237-43.
- 10) Budde K, Glander P, Krämer BK, Fischer W, Hoffmann U, Bauer S, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in maintenance renal transplant recipients receiving tacrolimus: clinical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic outcomes. *Transplantation* 2007;83:417-24.
- 11) Shehata M, Bhandari S, Venkat-Raman G, Moore R, D'Souza R, Riad H, et al. Effect of conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium on maximum tolerated dose and gastrointestinal symptoms following kidney transplantation. *Transpl Int* 2009;22:821-30.
- 12) Naito T, Shinno K, Maeda T, Kagawa Y, Hashimoto H, Otsuka A, et al. Effects of calcineurin inhibitors on pharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite during the maintenance period following renal transplantation. *Biol Pharm Bull* 2006;29:275-80.
- 13) van Gelder T, Klupp J, Barten MJ, Christians U, Morris RE. Comparison of the effects of tacrolimus and cyclosporine on the pharmacokinetics of mycophenolic acid. *Ther Drug Monit* 2001;23:119-28.
- 14) Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A, de Faria L, Roth D, Clancio G, et al. Unexpected augmentation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant patients receiving tacrolimus and mycophenolate mofetil in combination therapy, and analogous in vitro findings. *Transpl Immunol* 1997;5:225-32.
- 15) Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Minnick P, Bastien MC, Sechaud R, Yeh CM, et al. Randomized calcineurin inhibitor cross over study to measure the pharmacokinetics of co-administered enteric-coated mycophenolate sodium. *Clin Transplant* 2005;19:551-8.