

Mycophenolate Mofetil 부작용 발생에 미치는 요인 분석

김금희 · 이주연* · 박경호 · 손인자 · 이혜숙

서울대학교 병원 약제부

(2010년 5월 22일 접수 · 2010년 8월 20일 수정 · 2010년 9월 9일 승인)

Factors Affecting the Adverse Drug Reactions of Mycophenolate Mofetil

Keumhi Kim, Juyeun Lee*, Kyungho Park, Inja Son, and Hyesuk Lee

Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital

(Received May 22, 2010 · Revised August 20, 2010 · Accepted September 9, 2010)

Therapeutic drug monitoring of Mycophenolate mofetil(MMF) has been suggested in some clinical trials, but has not been widely adopted in Korea. The purpose of this study was to analyze the withdrawal rates of MMF and determine the characteristics of the patients who experienced adverse reactions with MMF therapy and to suggest the criteria for selecting patients who need monitoring of MMF levels. We retrospectively collected data of patients who started MMF between July 2007 and June 2008. A total of 154 adult patients were included in our study. Among them, ninety seven patients discontinued MMF with 59 cases being due to adverse drug reactions. Thirty one patients required dosage reduction of MMF with twenty three cases being due to adverse reactions. Twenty six patients continued the MMF without or with mild adverse reactions. Of the 82 adverse reaction cases, hematologic adverse reactions accounted for 38 cases (46%) and gastrointestinal (GI) adverse reactions accounted for 28 cases (34%). Older age and lower serum albumin levels were significantly different characteristics between the patients who withdraw MMF due to hematological adverse reactions and those who were able to continue therapy. The group who experienced GI adverse reactions had higher MMF dosages based on body weight and lower serum albumin levels. In conclusion, the factors affecting the adverse reactions of MMF were age, serum albumin level and higher dosage, therefore therapeutic drug monitoring of MMF should be considered in these patients.

□ Key words - Mycophenolate mofetil(MMF), adverse drug reactions, monitoring, factors

Mycophenolate mofetil (MMF)은 mycophenolic acid (MPA)의 ester prodrug으로 장기이식 후 거부반응 예방에 널리 사용되며, 이 외 다양한 면역 질환에 azathioprine을 대체하는 약물로 사용되고 있다. MPA는 inosine monophosphate dehydrogenase를 억제하여 DNA의 de novo 합성 경로를 차단함으로써 T-림프구와 B-림프구의 증식을 억제하여 면역 억제 효과를 나타낸다.

허가 사항의 MMF 권장 투여량은 고정 용량이었으나 약동학적 파라미터에 있어서 개체간의 다양성이 제기되었으며, 면역억제 효과를 최적화시키면서 부작용을 감소시키는 방안으로 약물의 혈중농도 모니터링(therapeutic drug monitoring)

의 필요성이 강조되고 있으나 아직 MPA의 모니터링 방법이 나 최적의 치료 범위에 대해서는 논란의 여지가 있다.

현재 국내 임상에서는 MMF의 투여 용량은 허가 기준 또는 임상의의 경험에 의해 고정 용량으로 시작하여, 효과 및 부작용 발현에 따라 임상의가 용량을 조절하고 있으며, 혈중 농도 모니터링은 널리 시행되고 있지 않다. 또한 한국인에서는 MMF의 부작용 빈도가 높으며, 따라서 추천 용량인 1000 mg bid 보다 적은 용량으로 투여해야 하는 경우가 많다고 보고된 바 있다.¹⁾

MPA의 부작용은 주로 혈액학적 부작용 및 위장관계 부작용이다. 초기에 시행된 약동학/약력학적 연구에서는 약물에 대한 노출 즉 혈중농도곡선하면적(Area Under the curve, AUC)을 높게 하는 것을 목표로 용량 조절을 한 경우 부작용 발생이 증가되었음을 보여준 바 있다.²⁾ 그러나 효과에 있어서 MPA 혈중 농도 모니터링의 유익성과 달리 부작용 예측에 있어서는 혈중 농도 모니터링의 유익성이 입증되지는 않았다. 최근에 신장이식 환자를 대상으로 12개월간 시행된

Correspondence to : 이주연

서울대학교병원 약제부

110-744 서울특별시 종로구 대학로 101

(연건동 28번지)

Tel: +82-2-2072-3181, Fax: +82-2-2072-7936

E-mail: aasha@hanmail.net

무작위배정, 다기관, 임상 시험인 APOMYGRE 임상 시험(N=137)과 FDCC (the Fixed Dose Versus Concentration Controlled) 임상 시험(N=901) 둘 다 고정 용량 투여와 농도에 따른 용량 조절 투여 사이에 MMF 관련 부작용 발현율의 차이를 입증하지 못했다.^{3,4)} 최근 발표된 Opticept 임상 시험 결과에서도 MPA 농도에 따른 용량 조절과 고정 용량 투여 사이 부작용 발생률 및 감염 발생률에 있어서 통계적으로 유의한 차이를 확인하지 못했다.⁵⁾

이후 발표된 신장 이식 환자에서 5년간 공개 라벨 전향적인 임상 추적 관찰 연구에서는 MPA AUC 모니터링으로 백혈구감소증 또는 빈혈을 예방하는 데에는 일부 유효성이 있으나 설사 또는 감염의 발현 감소에 있어서 MPA AUC 모니터링의 유용성을 확인하지 못했다.⁶⁾

본 연구에서는 일상적인 MPA 혈중농도 모니터링 도입에 앞서 MMF 투여 후 감량 또는 중단 현황, 부작용 발생률을 조사하고 부작용 발생에 미치는 요인을 분석하여 MMF 투여 시 우선적으로 MPA 혈중농도 모니터링이 필요한 환자군 선택에 대한 근거를 마련하고자 하였다.

연구방법

연구 기간 및 대상 환자

2007년 7월에서 2008년 6월까지 서울대학교병원에서 MMF를 처음 투약 받은 18세 이상 환자를 대상 환자로 선정하였다. MMF 관련 임상 시험에 참여했거나 사망 및 기타 사유로 추적 관찰이 불가능 했던 환자, ganciclovir 및 치료 용량의 sulfamethoxazole/trimethoprim을 투여 받은 제외하였다. 대상 환자는 2009년 6월까지 최소 1년 이상 추적 관찰 하였다.

조사 내용

대상 환자 개인의 의무기록을 후향적으로 검토하여 다음의 내용을 조사하였다.

- 인구정보적 특징: 나이, 성별, 신장 및 체중, 주진단명
- MMF의 사용기간 및 용량, 중단 및 감량 사유
- 실험실적 검사 수치(약물 투여 전 및 투여 후 1개월 간격으로 조사): 혈청 알부민 농도(Alb), 백혈구수(WBC), 헤모글로빈(Hgb), 절대호중구수(ANC), 총빌리루빈(TB), 신기능 수치(BUN, Scr)
- 병용약물: 병용 면역억제제, 스테로이드를 포함한 환자의 병용 약물

연구 방법 또는 분석방법

MMF 시작 후 추적 관찰 기간 중 부작용이 발생하지 않아 시작 용량을 유지 및 증량한 환자(A 그룹), 부작용 발생으로 인한 투여 중지 환자(B 그룹), 부작용 발생으로 인한 용량 감량 환자(C 그룹)로 그룹을 나누어 분석하였다. 투약

을 중지한 이유와 감량한 이유를 의무기록을 통해서 조사하였다. 또한 부작용 미발생 그룹(A 그룹)과 부작용 발생 그룹(B 그룹+C 그룹)으로 나누어 비교하였다.

투여 중지 또는 감량과 상관없이 혈액학적 부작용 발생 환자(D 그룹), 위장관계 부작용 발생 환자(E 그룹)로 그룹으로 나누었다. 각 그룹에 있어서 인구정보학적 인자, 실험실적 검사수치, 병용약물의 차이를 비교하였다. 혈액학적 부작용은 전자의무기록 상 임상외가 약물에 의한 부작용으로 혈액학적으로 문제가 발생했다고 판단한 경우 중 WBC가 $4 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이하인 경우 백혈구감소증으로, 헤모글로빈 수치가 12 g/dL이하인 경우에 빈혈로 혈소판 수치가 $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 미만인 경우에 혈소판감소증으로, 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증이 동시에 나타난 경우를 범혈구감소증으로 정의하였다. 위장관계 부작용은 전자의무기록 상 환자가 설사 및 복통, 오심 구토를 호소하였다고 기록되어 있으며, 이로 인해 용량을 감량 또는 중단한 경우로 정의하였다.

하위그룹분석으로는 투여 용량 별로 나누어 부작용 발생 양상을 비교하였다. 이 분석에서는 증량한 경우에는 부작용을 유발한 용량과 부작용이 나타나지 않은 용량을 각각 다른 건으로 하여 분석하였다. 또한 면역억제제 병용에 따른 차이를 확인하였다.

통계 처리

A군과 각각의 군 사이에 유의하게 차이가 있는 연속변수를 알아보기 위해서는 Mann-Whitney를 이용하였다. 또한, 불연속 변수간의 비교를 위해서는 Fisher's exact test를 이용하였으며 모두 $P < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 다변량 분석은 단변량 분석으로 유의확률이 0.25 이하인 변수를 일차 선정하였다. 이들 변수를 모두 포함하여 로지스틱 회귀 분석(Logistic Regression Analysis)의 backward Wald test를 시행하여 모든 변수의 유의확률이 0.20 이하가 되는 단계의 통계값을 채택하였다. 통계 프로그램은 SPSS (version 17.0 K; SPSS, Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였다.

Table 1. Demographic characteristics of patients

환자 특성		
연령 (세)		44.4(±13.9)
성별 (남성 : 여성)		82:72
평균 체중 (kg)		58.2(±11.5)
초기 투여 용량 (mg/day)		1136(±416)
투여 적응증	신이식	69(45%)
	간이식	24(16%)
	기타장기이식 (폐, 췌장)	3 (2%)
	SLE (전신성 홍반성루프스)	15(9.7%)
	기타	43(28%)

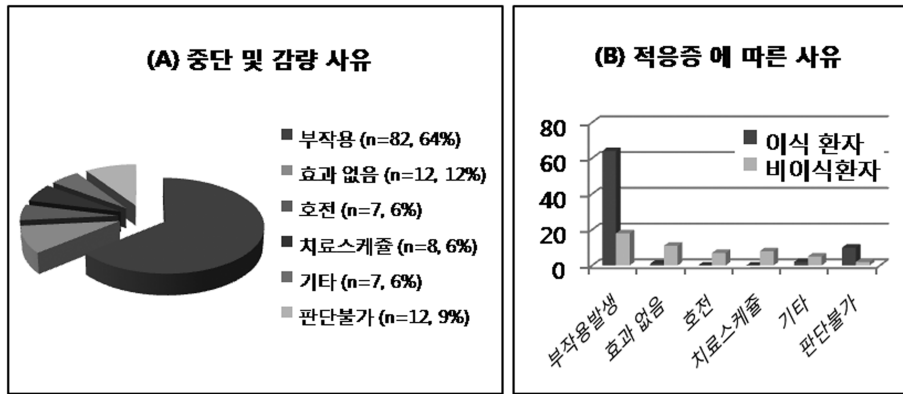


Fig. 1. Reasons of MMF withdrawal and dosage reduction in overall patients groups (A) and by indications (B).

연구결과

대상 환자의 기본적인 특성

연구 기간 중 MMF를 처음 투약 받은 환자는 164명이었으며, 이 중 제외 기준에 해당하는 10명을 제외한 154명을 분석하였다. 대상 환자는 평균 44.4세(±13.9)이었으며, 신장 이식 환자가 대다수를 차지하였다(Table 1).

MMF의 투약 현황

154명 중 투여 중지 환자가 97명으로 63%를 차지했으며, 감량한 환자가 31명(20%), 용량을 증량하거나 유지한 환자가 26명(17%)이었다. 투여 중단 및 감량의 사유는 부작용 발생이 64%로 가장 많은 비중을 차지 하였으며, 기타 효과 없음이나 호전, 스케줄로 인한 중단 및 변경의 원인이 있었다(Fig. 1). 적응증 별로 이식 환자와 비이식 환자를 비교해 볼 때 두 환자군 모두에서 부작용 발생의 비중이 가장 높았으며, 비이식 환자의 경우에는 이식 환자와 달리 효과없음,

호전이나 치료 스케줄 상의 변경 등으로 중단한 경우가 있음을 확인할 수 있었다.

MMF 투여 후 발생한 부작용 유형 분석

전체 MMF 투여 환자 중 부작용 발생 환자는 82명으로 53%를 차지하였으며 그 중에서 혈액학적 이상이 발생한 환자는 38명으로 전체 MMF 투여 환자 중 25%, 위장관계 부작용 발생 환자는 28명으로 18%이었다. 이런 부작용 발생은 투약 후 평균 139일 후 나타났다. 부작용 별로 나누어 보면 혈액학적 이상의 부작용이 평균 143일, 위장관계 부작용이 평균 161일, 기타 부작용이 평균 92일만에 나타났지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 적응증별로 보면 이식의 경우 부작용 발현율이 평균 127일, 기타 질환의 경우 183일로 이식의 경우 부작용 발현이 더 이른 시기에 나타나는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다.

혈액학적 부작용이 발생한 환자 38명 중 25명(66%)이 투약을 중단하였다. 혈액학적 부작용 38건 중 백혈구감소증이

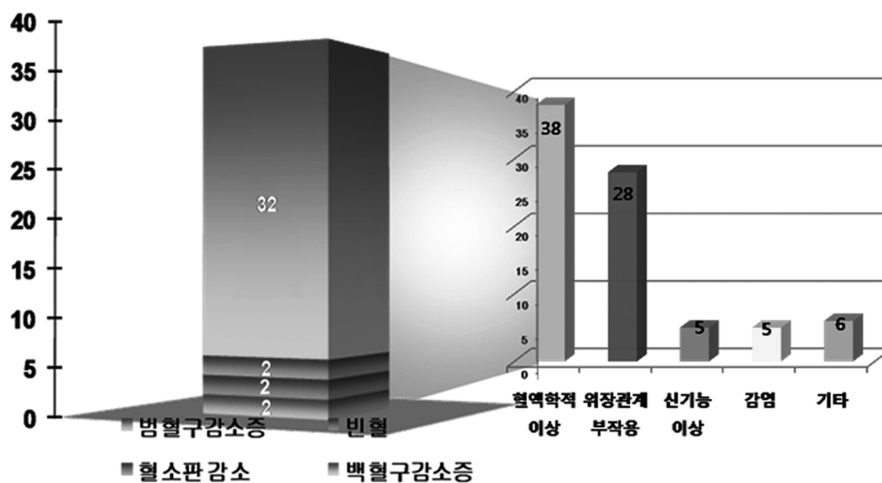


Fig. 2. Adverse drug reactions of MMF.

32건(84%), 범혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증이 각각 2건씩 있었다(figure 2 참조). 반면 위장관계 부작용 발생 환자 28명 중 23명(82%)이 투약을 중단하였으며, 그 중 15명(54%)이 설사를 경험하였다.

결론적으로 대상기간 중 MMF를 투약 받은 환자 154명

중 부작용 발생으로 인해 MMF 투약을 중지한 사례는 모두 59명으로 38%를 차지하였다.

MMF와 관련된 부작용 발생에 미치는 요인 분석

MMF와 관련된 부작용 발생에 미치는 요인 분석에는 기

Table 2. Association between patients' variables and MMF related adverse reaction

		A (n=26)	B (n=59)	C (n=23)	D (n=38)	E (n=28)
Gender(M:F)		15:11	25:34	13:10	17:21	14:14
Age (yrs) [†]		37 (18-61)	51 (18-68)*	44 (19-68)	52 (20-68)*	48 (19-59)
Indication	KTPL	18	30	14	16	20
	LTPL	4	11	5	12	2
	SLE	1	7	3	5	3
	Others	3	11	1	5	3
Dosage (mg/d)	Initial	1000 (250-1500)	1000 (500-2000)	1000 (500-1500)	1000 (500-2000)	1000 (500-2000)
	Median (range)	1010±240	1131±372	978±237	987±296	1179±390
Mean±SD	Final	1000 (1000-2000)	1000 (250-3000)	1500 (1000-2000)	1000* (250-2000)	1250 (500-2000)
		1260±328	1085±577	1337±325	967±436*	1259±469
Dosage (mg/kg/d)	Initial	17.1(6.3-22.6) 16.7±3.9	18.6(6.2-43.2) 20.7±8.0	16.6(7.2-37.6) 18.0±7.3	17.6(6.2-37.6) 18.0±7.0	21.5(7.4-38.3)* 21.7±7.4*
	Median (range)	20.1 (14.1-49.5)	21.0 (3.2-61.3)	26.3 (14.3-42.4)	16.5 (3.2-37.6)	24.6 (8.2-36.6)
Mean±SD	Final	21.5±7.16	21.5±7.2	24.8±7.8	17.8±9.0	24.1±7.6
Dosage (mg/m ² /d)	Initial	602 (181-811)	661 (251-1290)	599 (273-1171)	619 (251-1290)	752* (279-1128)
	Median (range)	615.6±121.2	731.7±236.9	630.9±214.7	639.1±223.5	755.9±222.1*
Mean±SD	Final	725 (534-1439)	692 (169-2111)	815 (543-1399)	612 (169-1290)	847 (309-1316)
		763.0±206.0	730.1±357.8	855.4±259.5	621.4±279.7	844.2±267.3
WBC (×10 ³ /μl) [†]	Initial	6.0(3.7-16.2)	7.6(1.7-26.8)*	6.6(3.5-18.8)	6.5(1.7-26.8)	8.5(3.8-7.4)*
	Final	6.3(4.4-13.0)	5.2(1.4-13.9)	4.4(2.7-3.3)*	3.1(1.4-4.8)**	6.5(3.3-13.9)
ANC(μl) [†]	Initial	3216 (840-13292)	5400* (1574-22512)	4931* (1888-17281)	5400* (1574-22512)	5600 (1957-16165)
	Final	3451 (1892-9738)	3043 (586-11139)	2331 (937-11066)	1753* (586-3760)	4780 (1593-10464)
BUN(mg/dL) [†]	Initial	30(10-80)	31(8-88)	49 (9-132)	35 (8-132)	29(8-88)
	Final	17(7-35)	21(7-105)	17 (9-34)	17 (9-105)	21(7-59)
Scr(mg/dL) [†]	Initial	5.3(0.8-20.2)	1.5(0.7-15.5)*	5.0(0.6-10.4)	1.5(0.6-11.8)*	2.0(0.7-15.5)
	Final	1.2(0.7-2.3)	1.2(0.7-13.2)	1.2(0.5-2.0)	1.2(0.7-9.8)	1.3(0.5-13.2)
TB(mg/dL) [†]	Initial	0.5(0.2-1.7)	0.7(0.3-33.7)*	0.6(0.2-7.3)	0.7(0.3-33.7)	0.7(0.3-2.9)
	Final	0.7(0.2-2.4)	0.6(0.3-15.9)	0.7(0.4-4.3)	0.7(0.3-15.9)	0.6(0.4-4.3)
Alb(g/dL) [†]	Initial	4.1(2.9-4.7)	3.6(2.4-4.6)*	3.6(2.0-5.1)*	3.5(2.4-4.6)*	3.7(2.0-5.1)
	Final	4.5(3.7-4.8)	3.9(2.5-4.8)*	4.2(3-4.6)*	4.0(2.6-4.8)*	4.3(3.0-4.5)*

[†]Data are expressed as median (range).

*: p<0.05, **: excludes WBC data in patients with anemia or thrombocytopenia

타 요인으로 인한 투여 중단과 감량의 환자를 제외하여 총 108명의 환자가 포함되었다.

부작용 발생으로 인한 투여 중지 그룹과 용량 감량 그룹 분석

부작용이 발생하지 않은 환자 그룹(A 그룹)을 대조군으로 하여 부작용으로 인한 투여 중지 그룹(B 그룹)을 비교한 결과 B 그룹의 연령이 A 그룹의 연령 보다 통계학적으로 유의하게 높았다(51세 vs. 37세, $p < 0.05$). 또한 B 그룹의 투여 시작 시점과 투여 중단 시점의 Alb 농도는 A 그룹 보다 유의하게 낮았다(시작 시점: 3.6 mg/dL vs 4.1 mg/dL, 중단 시점: 3.9 mg/dL vs 4.5 mg/dL, $p < 0.05$). 이 외에 투여 시작 시점의 WBC, Scr, TB도 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 부작용으로 인한 용량 감량 그룹(C 그룹) 역시 대조군에 비해서 투여 시작 및 종료 시점의 혈청 알부민 농도가 유의하게 낮았다(Table 2).

MMF 부작용으로 인한 투여 중지에 영향을 미치는 요인에 대한 단변량 분석에서는 연령(Odd ratios (OR), 1.06), 시작 시점의 단위 체표면적 당 투여 용량(OR, 1.00), 투여 시작 시점의 Scr (OR, 0.89), 시작 시점의 Alb (OR, 0.35)과 중단 시점의 Alb (OR, 0.04) 이었다. 다변량 분석에서는 시작 시점의 단위 체표면적 당 투여 용량과 시작 시점과 중단 시점의 Alb이 MMF 부작용으로 인한 투여 중지를 예측할 수 있는 인자로 확인되었다(Table 3).

부작용으로 인해 용량이 감량 또는 중지시키는 것에 기여하는 인자로는 단변량 분석에서는 연령(OR, 1.05), 투여 시작 시점의 Alb (OR, 0.36), 감량 또는 중단 시점의 Alb (OR, 0.04)으로 확인되었으며, 다변량 분석에서는 감량 또는 중단 시점의 Alb (OR, 0.04)만이 부작용 발생으로 인한 용량 감량 및 중단을 예측하는 것으로 나타났다.

혈액학적 부작용 발생에 영향을 미치는 요인 분석

A 그룹과 혈액학적 부작용 발생 환자 그룹(D 그룹)을 비교한 결과 연령이 A 그룹에 비해서 유의하게 높았으며(52세 vs 37세), 시작 시점과 혈액학적 부작용 발생 시점의 혈청 알부

민 농도 모두 유의하게 낮았다(Table 2). 그 외 통계학적으로 유의하게 차이를 나타낸 인자로는 투약 시작 시점의 ANC, Scr, 부작용 발생 시점의 투약용량(mg/day), WBC, ANC 등이 있었다. MMF 혈액학적 부작용 발생을 예측하는 요인을 확인하고자 시행한 단변량 분석에서는 연령(OR, 1.08), 투여 시작 시점의 Alb (OR, 0.23)과 부작용 발생 시점의 Alb (OR, 0.08)이 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 다변량 분석에서는 부작용 발생 시점의 Alb (OR, 0.14)과 환자 연령(OR 1.07)이 유의한 변수로 확인되었다(Table 3).

위장관계 부작용 발생에 영향을 미치는 요인 분석

위장관계 부작용 발생 환자 그룹(E 그룹)은 대조 그룹에 비해서 초기 용량(체중당 용량, 체표면적당 용량)이 유의하게 높았으며, 부작용 발생 시점의 혈청 알부민 농도도 유의하게 낮았다(Table 2). MMF의 위장관계 부작용 발생에 미치는 요인의 단변량 분석에서는 초기 체중 당 용량(OR, 1.17), 체표면적당 용량(OR, 1.01), 투여 시작 시점의 WBC (OR, 1.24), 부작용 발생 시점의 Alb (OR, 0.05)가 유의한 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 다변량 분석에서는 시작 시점의 단위 체중 당 용량(OR, 1.31)과 부작용 발생 시점의 Alb (OR, 0.01)이 유의한 영향을 미치는 것으로 확인되었다(Table 3).

하위 그룹 분석: 투여 용량의 영향

투여 용량 1 g/day 미만에서는 75%에서 부작용이 나타나지 않았고, 혈액학적 부작용이 12.5%, 위장관계 부작용이 6.3%에서 나타난 반면, 1.5 g/day 초과한 용량에서는 22.2%에서 부작용이 나타나지 않았고, 혈액학적 부작용이 11.1%, 위장관계 부작용이 44.4%에서 나타났다. 위장관계 부작용 발생은 고용량 투여 그룹에서 통계학적으로 유의하게 높게 나타났으나 혈액학적 부작용은 통계학적으로 유의성을 확인할 수 없었다. 단위 체중별 용량 군에서도 동일하게 나타났다(Fig. 3).

하위 그룹 분석: 병용 약물의 영향

대상환자 중 steroid를 병용하지 않은 환자는 단 6명이었

Table 3. Multivariate analysis of risk factors for the occurrence of MMF adverse events

Variables	Overall AE (n=108)		Hematological AE (n=64)		Gastrointestinal AE (n=54)	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age			1.07 (1.01-1.13)	0.02		
Final Alb level	0.04 (0.01-0.27)	<0.01	0.14 (0.20-0.88)*	0.04	0.01 (0.00-0.02)	<0.01
Initial Dosage (mg/kg/d)					1.31 (1.03-1.62)	0.03

AE: Adverse Events, OR: Odd Ratios, CI: confidence interval

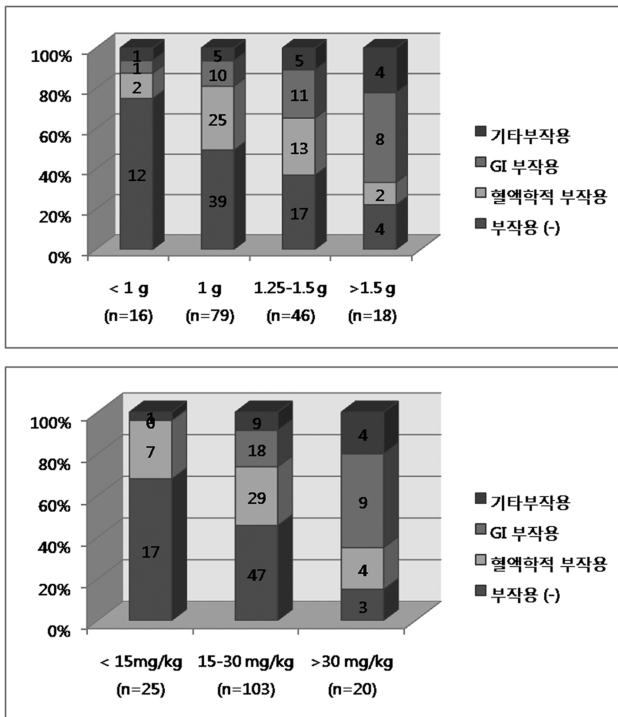


Fig. 3. Subgroup analysis: Effect of dosage on adverse drug reaction of MMF.

다. 이 6명중 부작용 발생으로 인해 4명이 투약을 중지하였으며, 2명은 투약을 지속하였다.

또한 대상환자 중 MMF와 tacrolimus를 병용투약 중인 환자는 73명(66%)으로 cyclosporine을 병용투약 중인 환자 14명(13%)보다 많았다. Cyclosporine을 병용 투약 중인 환자 14명 중 MMF 투약을 지속하고 있는 환자는 1명, 용량을 감량한 환자는 5명, 투약을 중단한 환자는 8명이었다. 부작용 발생 총 13건 중 혈액학적 부작용이 6건, 위장관계 부작용이 4건이었다. Tacrolimus를 병용 투약한 환자에서는 MMF 투약을 지속하고 있는 환자는 20명, 용량을 감량한 환자는 16명, 투약을 중단한 환자는 37명이었다. 부작용 발생 총 53건 중 혈액학적 부작용이 25건, 위장관계 부작용이 22건, 그 외가 6건이었다.

Steroid 병용 여부나 병용 면역억제제의 종류의 그룹 간 차이는 통계적인 유의성이 없었다

고찰 및 결론

MMF는 장기 이식 후 거부 반응 예방을 위한 면역억제 요법의 한 부분으로서 위약 또는 azathiopurine에 비교한 여러 다기관 연구에서 유효성이 잘 입증되어 있다.^{7), 8), 9)} 이들 임상 시험에서는 MMF 1일 2g의 용량에서의 우월성을 입증했으며, 이 최적의 용량인 2g/day 사용에서도 혈액학적 부작용, 위장관계 부작용이 관찰이 되었으며, 이로 인해서 감량

이 필요하거나 일시적인 투여 중단이 필요한 경우가 있어 MMF의 부작용은 MMF의 효과적인 사용을 저해할 수 있다. 두 무작위 배정 임상 시험에서는 MPA의 다음 약물 투여 전 농도(Cmin) 또는 AUC와 부작용 발생의 상관성을 확인하지 못했으며,^{4), 10)} 신이식 환자에서 MPA 약동학적 파라미터와 부작용의 상관성을 조사한 연구에서는 부작용 발생 환자군의 MPA Cmin과 MPA AUC가 모두 높았지만 MPA AUC와만 통계적인 유의성을 확인할 수 있었으며, 투여 후 30분째의 MPA 농도가 높은 것이 높은 부작용 발생률과 상관성이 있음을 확인한 바 있어 아직도 MMF의 부작용의 예측 인자는 명확히 밝혀져 있지 않다.¹¹⁾

본 연구에서는 임상 시험이 아닌 실제 진료 환경에서의 MMF의 부작용 발현 양상을 확인할 수 있었다. 전체 MMF 투여 환자 중 부작용을 경험한 환자는 53%였으며, 부작용 발생으로 인해서 MMF 투여를 중단한 환자는 38%로 비교적 많은 환자가 부작용으로 인해 투여를 중단하였다. 이는 van Gelder 등의 다기관 이중맹검 무작위 배정 연구에서 보고된 하나 이상의 부작용 경험한 환자가 75%이고, 부작용으로 인해 중단한 환자가 25.3%로 보고한 것과 유사한 결과이다. 본 연구에서 투여를 중단하거나 감량한 사유를 보면 이식 환자의 경우에는 거부 반응의 예방 차원에서 사용하기 때문에 부작용이 발생하지 않으면 용량을 변경하거나 중단하는 경우가 많지 않아 부작용 발생 이외의 원인은 거의 없었으며, SLE 환자를 포함한 비이식 환자는 질병의 치료 목적에서 사용하였기 때문에 호전이나 효과 없음 또는 치료 스케줄에 따라서 증량 또는 감량하는 경우가 있음을 확인할 수 있었다.

혈액학적 부작용과 위장관계 부작용 발생 환자 그룹 모두 부작용이 발생하지 않은 환자 보다 투여 중단 시점의 혈청 알부민 농도가 더 낮은 것으로 확인되었는데 이는 이전의 연구 결과에서 제시한 바와 같이 혈청 알부민 농도가 낮을 경우 MMF의 단백 결합이 감소하여 free fraction이 증가하여 부작용 발현 증가에 기여한 것으로 생각된다.¹²⁾

본 연구의 전체 대상 환자가 평균 44세로 비교적 젊은 층에 속하였지만 혈액학적 부작용 발생 환자나 부작용으로 인해 투여를 중단한 환자의 경우 대조 그룹에 비해서 평균 연령이 유의하게 높았으며, 따라서 대상 환자가 연령이 높을수록 혈액학적 부작용이 발생할 가능성이 높고, 그리고 전체적으로 부작용 발생으로 인해 투여 중단될 가능성이 더 높음을 확인할 수 있었다.

위장관계 부작용의 경우에는 혈청 알부민 농도 이외에 투여 용량이 유의한 영향을 미치는 인자로 나왔으며, 이는 단위 체중당 투여량, 체표면적당 투여량 모두 유의한 차이를 나타냈다. 또한 투여 용량 그룹별 분석에서도 고용량 투여 그룹에서 위장관계 부작용의 발생률이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

초기 연구에서는 3g/day 이상에서 유의하게 위장관계 부

작용이 증가된다고 보고된 바 있으며, van Gelder 등의 연구에서도 MMF의 용량과 위장관계 부작용 발생률 증가가 상관성이 있다고 보고된 바 있다.⁴⁾ 또 다른 연구에서는 높은 AUC를 목표로 용량 조절한 그룹에서 위장관계 부작용의 발생률이 높다고 보고되었으며, 일본인을 대상으로 한 연구에서는 위장관계 부작용이 30 mg/kg 이상인 경우에 발생률이 더 높다고 보고된 바 있다.^{13), 14)} 실제 MMF의 추천 용량이 2 g/day 임에도 불구하고 본 연구 대상 환자의 평균 투여량은 1136 mg/day으로 대다수의 환자가 추천 용량 미만을 사용하고 있음을 알 수 있었고, 외국 논문 보다 비교적 적은 용량에서도 용량과 위장관계 부작용의 상관성이 있음을 확인할 수 있었다.

Tacrolimus 병용 투여 환자의 경우 cyclosporine 병용 투여 환자 보다 MMF의 노출이 증가된다는 보고가 있고 steroid도 MPA의 약동학적 파라미터에 영향을 미친다는 보고가 있었지만 본 연구에서는 대다수의 환자가 tacrolimus와 steroid를 병용하고 있어서 병용 약물 투여에 따른 부작용 발현 차이를 확인할 수 없었다.¹²⁾

본 연구에서 병용 약물 중 위장관계 부작용의 발현에 영향을 줄 수 있는 인자로 위장관 보호제의 투여를 고려할 수 있으나 다양한 종류의 위장관 보호제가 투여되고 있으며, 일반적으로 주 치료제에 비해서 환자의 복약순응도가 낮아 비해서 이에 대한 확인을 할 수 없는 상태이어서 이의 영향에 대한 분석을 시행하지 못한 것이 본 연구에서의 한계점 중 하나라고 판단된다.

본 연구는 후향적인 의무기록 검토로 용량을 유지하거나 증량한 군을 부작용이 발생하지 않았다는 것을 가정하여 대조 그룹으로 분석하였으나 실제 기록되지 않거나 의사가 파악하지 못한 부작용 발생 환자가 전혀 없었다는 것을 배제할 수 없는 한계점이 있으며, 본 연구에서 밝혀진 요인으로 MMF와 관련된 부작용 발생의 위험 인자를 설명하는 데에는 한계가 있었다. 향후 보다 정확한 MMF 부작용 발생에 영향을 미치는 요인을 규명하기 위해서는 MPA의 대사에 관여하여 부작용 발현에 영향을 미칠 수 있는 UDP-glucuronosyl transferase (UDPGT) 효소의 유전적 polymorphism, 약동학적 연구가 동시에 이루어져야 할 것으로 사료된다.

본 연구를 통해서 실제 임상 진료 환경에서의 MMF 사용으로 인한 부작용 발생률 및 이로 인한 투약 감량 및 중단 발생률을 확인할 수 있었으며, 혈액학적 부작용의 발생에는 환자의 연령과 혈청 알부민 농도가 영향을 주며, 위장관계 부작용 발생에는 투여 시작 시점의 용량, 혈청 알부민 농도가 영향을 주는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 환자의 연령이 높거나, 체중이나 혈청 알부민 농도가 낮은 환자의 경우 부작용 발현에 더욱 유의해야 하며, 일상적인 MPA 혈중 농도 모니터링이 도입될 경우 이들 환자에서의 혈중 농도 모니터링을 우선적으로 고려할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Cho E, Han D, Kim S, *et al.*, Pharmacokinetic study of mycophenolic acid in Korean kidney transplant patients. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44: 743-750.
2. Knight SR, Morris PJ. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. *Transplantation.* 2008; 85: 1675-1685.
3. Le Meur Y, Buchler M, Thierry A *et al.*, Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7: 2496-2503.
4. Van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, *et al.*, Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. *Transplantation.* 2008 Oct 27; 86(8): 1043-51.
5. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, *et al.*, Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Optcept trial. *Am J Transplant.* 2009 Jul; 9(7): 1607-19.
6. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, *et al.*, Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: A 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clin Ther.* 2008 Apr; 30(4): 673-683.
7. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet.* 1995;345: 1321-1325.
8. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation.* 1996;61:1029-1037.
9. The US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Sollinger HW. : Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation.* 1995;60:225-232.
10. Hale MD, Nicholls AJ, Bullingham RE, *et al.*, The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 672-83.
11. Mourad M, Malaise J, Chaib Eddour D, *et al.*, Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with

- side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Clin Chem* 2001; 47: 1 88-94.
12. Shaw LM, Figurski M, Milone MC, *et al.*, Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep; 2(5): 1062-1072.
 13. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil: aetiology, incidence and management. *Drug Saf*. 2001; 24(9): 645-663.
 14. Toda T, Motoki T, Kurosawa N, *et al.*, The Relationship between dose of mycophenolate mofetil and the occurrence of cytomegalovirus infection and diarrhea in renal transplant recipients. *Yakugaku Zasshi*. 2005 Feb;125(2): 177-185.