건선에 대한 Microemulsion Cyclosporine (사이폴-엔®)의 치료 효과

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 피부과학교실¹, 한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 피부과학교실²,
경희대학교 의과대학 피부과학교실³, 가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 피부과학교실⁴,
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 피부과학교실⁵, 서울대학교 의과대학 피부과학교실⁶

최지호¹, 김광중², 김낙인³, 김태윤⁴, 박기범⁵, 윤재일⁶

= Abstract =

Multicenter Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Microemulsion Cyclosporine(Cipol-N®) in the Treatment of Psoriasis

Jee-Ho Choi¹, M.D., Kwang-Joong Kim², M.D., Nack-In Kim³, M.D.,
Tae-Yoon Kim⁴, M.D., Ki-Beom Park⁵, M.D., Jai-Il Youn⁶, M.D.

*Department of Dermatology, Asan Medical Center, College of Medicine,
University of Ulsan¹, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University²,
Kyung Hee University³, Kangnam St. Mary's Hospital, the Catholic University of Korea⁴,
Samsung Medical Center, SungKyunKwan University⁵, Seoul National University⁶, Seoul, Korea*

Background : Cyclosporine is very effective in the treatment of severe, recalcitrant psoriasis. The absorption of previous formulation of cyclosporine is affected by food intake and fat content, by the dispersion of the agent in the gastrointestinal tract and by the secretion of bile. As a result, the use of cyclosporine is limited by a degree of variability in cyclosporine bioavailability, both between patients and within an individual patient over time. Microemulsion formulation of cyclosporine has an improved bioavailability and linear dose response over a wide dosage range and more constant serum concentration. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of a low-dose microemulsion cyclosporine therapy for psoriasis.

Methods : Open uncontrolled multicenter study was performed in 6 university hospitals in Korea. There were 74 total trial cases and among them 10 patients dropped out from the study. 64 patients with moderate to severe psoriasis were treated with an initial dose of 2.5 mg/kg per day of microemulsion cyclosporine for 18 weeks. The initial dose was maintained or increased to 4 mg/kg/day or 5 mg/kg/day according to the PASI score reduction rate at the 6th and 12th week. The PASI score was measured, and laboratory tests and observation of adverse effects were done at the 6th, 12th and 18th week.

Results : The mean PASI scores reduced statistically significantly from 24.4 to 4.3 after the cyclosporine treatment for 18 weeks. The reduction rate of PASI score of more than 67% was achieved in 89.7% of patients at the 18th week. Changes in systolic and diastolic blood pressure were not statistically significant. Pruritus was significantly reduced but the nail involvement was not significantly improved by the cyclosporine treatment. The mean concentrations of serum creatinine and BUN were not significantly increased and only 3 patients showed increased serum creatinine level transiently. The increase of serum AST, ALT and total bilirubin was observed in 4 patients (6.3%), 13 patients (20.3%) and 10 patients (15.6%), respectively. These abnormalities were transient and none of these patients stopped the cyclosporine treatment. The clinical adverse effects reported during the study were gastrointestinal discomfort (10 cases, 15.6%), arthralgia (2 cases, 3.1%), hypertrichosis (2 cases, 3.1%), palpitation (1 case, 1.6%) and flu-like symptom (1 case, 1.6%). The overall assessment of efficacy and tolerability of microemulsion cyclosporine treatment by investigators and patients were mostly very good or good.

Conclusion : Generally, microemulsion cyclosporine treatment was well accepted and tolerated by the patients. The low-dose microemulsion cyclosporine treatment is an effective and safe therapeutic modality for the treatment of psoriasis.

KEY WORDS : Microemulsion cyclosporine (Cipol-N®), Psoriasis.

[†]이 연구는 1999-2000년도 대한건선학회 주관으로 수행된 공개 다기관 연구의 결과임.

교신저자 : 윤재일

소 속 : 서울대학교 의과대학 피부과학교실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28, 서울대학교병원 피부과 ☎ 110-744

전 화 : 02-760-3274 FAX : 02-742-7344 E-mail : jaiil@snu.ac.kr

서 론

Cyclosporine은 강력한 면역억제제로 T 림프구가 발생기전에 관여하는 것으로 알려져 있는 건선의 치료에 좋은 효과가 있다¹⁻³⁾. 이전에 사용되던 cyclosporine의 문제점으로는 환자마다 또는 같은 환자라도 상황에 따라 cyclosporine의 흡수율이 일정하지 않았으며 이와같은 불규칙한 흡수패턴을 해결하기 위해 microemulsion 제제의 cyclosporine이 개발되었다^{4,5)}. Microemulsion cyclosporine은 종래의 cyclosporine에 비해서 더 빠르게 흡수되고 일정한 혈중농도를 유지한다⁶⁾.

저자들은 microemulsion cyclosporine 제제 (사이폴-엔®)를 사용하여 PASI(Psoriasis area and severity index) 점수가 10 이상인 중등도 이상의 건선 환자 64명을 대상으로 하여 하루 2.5 mg/kg로 시작하여 효과가 없을 경우 최대 하루 5 mg/kg까지 증량시키는 처방량 cyclosporine 치료를 18주간 시행하고 그 효과 및 부작용 여부를 관찰하여 보고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

1999년 6월부터 12월까지 환자 모집 기간중에 국내 6개 의과대학병원의 피부과에 내원하여 PASI 점수가 10 이상인 중등도 이상의 건선으로 진단받은 74명의 환자를 대상으로 microemulsion cyclosporine(사이폴-엔®, 종근당) 치료를 18주간 시행하였다. 본 임상시험은 각 병원의 임상연구위원회의 허가를 받은 후 시행하였으며 모든 대상 환자들에게는 본 연구의 목적, 방법, 부작용 등에 대하여 자세하게 설명한 후 동의서를 받았다. 가능한 대상환자 79명중에서 93.7%인 74명이 연구대상으로 선정되었으며 선정된 74명의 대상 환자중에서 치료를 완료한 환자는 64명이었고 10명이 치료중 중도탈락하였다. 치료를 완료

Table 1. Baseline characteristics of patients

Age (year)	37.8 ± 10.6*
<30	19 (29.7)**
31-40	18 (28.1)
41-50	16 (25.0)
>50	11 (17.2)
Sex	
Male	43 (67.2)
Female	21 (32.8)
Body Weight (kg)	65.3 ± 10.2
Blood pressure (mmHg)	
systolic	117.9 ± 13.5
diastolic	76.4 ± 9.0
Pulse rate (/min)	76.9 ± 8.8
Initial PASI score	24.4 ± 10.9
Duration of psoriasis (year)	8.3 ± 1.2

*mean ± standard deviation

**%

한 64명 중에서 25명은 치료 12주째에 PASI 점수의 감소율이 80% 이상이었어서 임상시험을 조기 완료하였으며 39명은 18주간 치료를 계속하였다. 본 연구의 대상 환자들은 임상시험 시작전 4주 이내에 retinoids, methotrexate, PUVA, 부신피질호르몬제 등을 투여받았거나 2주 이내에 국소 건선치료제를 사용한 경우는 제외하였으며 그외에도 임신부, 감염증이나 신경질환이 있는 경우, 고혈압, cyclosporine과 반응하는 약물복용, 악성종양 병력, 신장이나 간기능 이상이 있는 경우 등을 제외하였다.

치료를 완료한 64명은 18세에서 70세 사이였으며 평균 연령은 37.8세이었고, 남자는 43명, 여자는 21명이었다. 치료전 기초 PASI 점수의 평균은 24.4이었으며 건선의 유병기간은 평균 8.3년이였다(Table 1). 중도에 탈락한 10명의 탈락 원인으로는 환자의 비협조가 6예, 부작용이 나타난 경우가 3예, 추적 관찰에 실패한 경우가 1예 였다. 탈락 환자의 부작용으로는 요통, 두통, 복시(diplopia)가 각각 1예였다.

Cyclosporine의 치료효과를 비교하기 위한 과거 대조 집단(historical control)으로는 윤 등⁸⁾이 52명의 건선환자를 대상으로하여 cyclosporine을 18주간 치료한 임상시험 결과를 사용하였다.

2. 연구 방법

1) 약제의 투여

Microemulsion cyclosporine(사이폴-엔[®])을 하루 2.5 mg/kg로 시작하여 건선병변의 호전 유무에 따라 최대 5 mg/kg까지 증량시키는 저용량 경구투여 cyclosporine 치료를 시행하였다. 치료방법을 요약하면 다음과 같다. 처음 6주간은 cyclosporine을 하루 2.5 mg/kg의 용량으로 투여하고, 6주째 방문시 치료 전 PASI 점수에 대비한 PASI 점수 감소율이 33% 이상이면 초기 용량을 그대로 유지하였으며, 33% 미만이면 하루 4 mg/kg으로 증량시켰다. 12주째 방문시 PASI 점수 감소율이 66% 이상이면 12주째의 용량을 유지하였고, 66% 미만인 경우에는 12주째의 용량이 2.5 mg/kg이면 4 mg/kg로 증량하고 4 mg/kg이면 5 mg/kg로 증량하였다. 12주째의 PASI 점수 감소율이 80% 이상인 경우는 치료가 완료된 것으로 간주하여 cyclosporine의 투약을 중지하고 임상시험을 조기완료하였다. 약제는 아침과 저녁으로 나누어 하루 2회 식후 경구투여하였다.

Cyclosporine 경구투여 후 10-12시간 사이에 전혈중 cyclosporine 농도를 측정하여 연속 2회에 걸쳐서 200 ng/ml 이상일 경우에는 용량을 25% 감량하고 다음에 측정하여 수치가 교정되지 않을 경우에는 다시 25%를 감량하고 그래도 수치가 교정되지 않으면 투약을 중지하였다. 혈청 크레아티닌치가 치료전 기준치의 130% 이상이거나 130 μ mol/L 이상인 경우, 혈청 칼륨치가 정상범위의 상한선(5.5 mM/L) 이상인 경우, 혈청 빌리루빈이나 간효소인 AST(SGOT), ALT(SGPT)의 수치가 치료전 기준치의 2배 이상이거나, 정상범위 상한선의 3배 이상인 경우 등에서도 용량을 25% 감량하고 다음에 측정시 교정

이 되지 않을 경우 다시 25% 감량한다. 그다음 방문에서도 수치가 교정되지 않으면 투약을 중지하였다. 이완기 혈압이 95 mmHg 이상인 고혈압의 경우 고혈압 치료를 4주간 병행하여 140/95 mmHg 이하로 조절되지 않을 경우 cyclosporine의 용량을 50% 감량하고 이후에도 혈압이 조절되지 않으면 투약을 중지하였으며, 이완기 혈압이 110 mmHg 이상인 경우에는 즉시 투약을 중지하였다.

2) PASI(Psoriasis Area and Severity Index) 점수⁷⁾

PASI 점수는 치료전, 6주째, 12주째, 18주째에 다음과 같은 방법으로 측정하였다. 즉 신체를 두경부(h), 구간부(t), 상지부(u), 하지부(l)의 4곳으로 나누어 건선병소 침범면적의 넓이(A)에 따라 점수(0=no involvement, 1=<10%, 2=<30%, 3=<50%, 4=<70%, 5=<90%, 6=90-100%)를 주고, 건선병소의 경중도를 홍반(E), 침윤(I), 인설(D)의 항목에 따라 점수(0=none, 1=slight, 2=moderate, 3=severe, 4=very severe)를 주어 아래와 같은 공식으로 구하였다.

$$PASI = 0.1(E_h + I_h + D_h)A_h + 0.2(E_u + I_u + D_u)A_u + 0.3(E_t + I_t + D_t)A_t + 0.4(E_l + I_l + D_l)A_l$$

3) 치료 효과의 평가

치료효과에 평가는 PASI 점수의 변화로 하였으며 유효성 평가는 PASI 점수의 감소율로 판정하였다. 소양증과 조갑침범도는 0=none, 1=slight, 2=moderate, 3=severe, 4=very severe의 단계로 점수화하여 치료전, 치료시작 6주째, 12주째, 18주째에 측정하였다.

4) 이상 반응의 관찰

임상 및 검사실 검사의 이상 반응을 임상시험 기간 중 관찰하여 안정성을 평가하였다. 치료전과 치료 시작 6주째, 12주째, 18주째에 혈압, 체중, 맥박 등을

측정하였고 검사실 검사로는 일반혈액검사, 간기능검사, 혈중지질검사, 전해질 검사(Na, K, Mg), 혈청 크레아티닌, BUN(Blood Urea Nitrogen), 요산, 혈당, 소변검사 등을 시행하였다.

5) 전반적 평가(global assessement)

치료가 종료되는 18주째에 연구자와 환자들에게서 cyclosporine 치료에 대한 전반적인 효과와 내약성에 대한 평가를 매우 좋음(very good), 좋음(good), 보통(moderate), 나쁨(poor), 매우 나쁨(very poor)의 5개 항목으로 나누어 받았다.

6) 통계처리

PASI 점수의 변화는 반복측정 분산분석(ANOVA with repeated measurements)으로 통계학적 검정을 하였으며 소양증과 조갑침범도에 대한 임상평가 결과는 Fisher's Exact test로 검정하였다. 혈압, 맥박, 체중, 혈청 크레아티닌, BUN, 간기능검사 등도 통계학적인 검정을 시행하였다. 치료 18주째의 자료에는 12주로 치료가 조기완료된 25명의 자료는 제외하였다.

결 과

1. 유효성 평가

1) PASI 점수의 변화

18주간의 치료를 완료한 64명(이중 25명은 치료 12주째에 PASI 감소율이 80% 이상이어서 cyclosporine 치료를 12주간만 시행하고 조기완료하였음)의 PASI 점수 변화는 치료전 24.4 ± 10.9 에서 6주째 13.3 ± 8.0 , 12주째 5.3 ± 3.7 , 18주째 4.3 ± 2.1 로 통계학적으로 유의한 감소를 보였다(반복측정 분산분석 p 값=0.0001, Fig. 1). 윤 등⁸⁾이 이전에 52명의 건선 환자를 대상으로 하여 cyclosporine으로 치료한 임상시험 결과에서도 PASI 점수가 치료전 20.0에서 6주째 11.1, 12주째 6.7, 18주째 5.4로 통계학적으로 유의한 감소를 보였었다. 치료전의 PASI

Fig. 1. PASI score change during treatment.
*statistically significant (paired t-test, $p < 0.005$). mean $\pm$ standard deviation.

Fig. 2. Reduction rate of PASI score in relation to duation of treatment.

점수에 대한 각 시점별 PASI 점수 감소율을 33% 미만, 33%-67%, 67% 이상의 세군으로 나누었을 때의 결과는 다음과 같았다. 치료 6주째 33% 미만의 감소율을 보인 환자가 39.1%, 33-67%의 감소율을 보인 경우가 43.7%, 67% 이상의 감소율을 보인 경우가 17.2%이었으며, 치료 12주째는 각각 1.6%, 25.0%, 73.4%이었고, 치료 18주째는 각각 0%, 10.3%, 89.7%이었다(Fig. 2). 윤 등⁸⁾의 결과는 치료 6주째에 각각 21.2%, 59.6%, 19.2%이었고 12주째는 각각 7.8%, 25.5%, 66.7%이었고 18주째는 각각 7.7%, 15.4%, 76.9%이었다.

2) 소양증과 조갑침범도의 변화

소양증과 조갑침범도의 변화는 0-4(none-very se-

Table 2. Changes of severity of pruritus and nail involvement

	0 wk (n=64)	6th wk (n=64)	12th wk (n=64)	18th wk (n=39)	p-value
Pruritus*	1.0±0.8 ^a	0.5±0.6	0.2±0.5	0.2±0.4	
None (0) ^b	21(32.8)	37(57.8)	52(81.3)	31(79.5)	
Slight (1)	24(37.5)	24(37.5)	10(15.6)	8(20.5)	
Moderate (2)	18(28.1)	3(4.7)	2(3.1)	0(0.0)	0.00
Severe (3)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Very Severe (4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Nail involvement**	0.6±0.8	0.5±0.7	0.4±0.6	0.4±0.5	
None (0)	36(56.3)	40(62.5)	45(70.3)	26(66.7)	
Slight (1)	19(29.7)	18(28.1)	15(23.4)	12(30.8)	
Moderate (2)	8(12.5)	6(9.4)	4(6.3)	1(2.6)	0.58
Severe (3)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Very Severe (4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

a=mean±standard deviation

b=number of patients (%)

*statistically significant (Fisher's Exact test, $p<0.05$)

**statistically not significant(Fisher's Exact test, $p>0.05$)

grade of severity : 0=none, 1=slight, 2=moderate, 3=severe, 4=very severe

vere)의 단계별로 점수화했을 때 각 시점별 점수의 평균은 다음과 같았다. 소양증은 치료전 1.0±0.8에서 치료 6주째 0.5±0.6, 12주째 0.2±0.5, 18주째 0.2±0.4로 치료전에 비해서 치료 6주째부터 감소함을 알 수 있었고, 2차원 분할표를 이용한 검정결과 시점별 점수의 변화양상은 통계적으로 유의한 차이가 있음을 알 수 있었다(Fisher's Exact test, $p<0.05$, Table 2). 윤 등⁸⁾의 연구결과에서도 치료전 1.34에서 치료 6주째 0.66, 12주째 0.25, 18주째 0.36으로 통계학적으로 유의하게 소양증이 감소하였다. 조갑변화는 치료전 0.6±0.8에서 치료 6주째 0.5±0.7, 12주째 0.4±0.6, 18주째 0.4±0.5이었으며 2차원 분할표를 이용한 검정결과 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Fisher's Exact test, $p>0.05$, Table 2). 윤 등⁸⁾의 결과에서는 치료전 0.75에서 치료 6주째 0.66, 12주째 0.57, 18주째 0.52로 통계학적으로 유의

하게 조갑변화가 호전되었다.

2. 안전성 평가

1) 혈압, 맥박, 체중의 변화

혈압의 변화는 이완기 혈압의 평균치가 치료전 76.4±9.0 mmHg에서 치료 6주째 75.5±9.4 mmHg, 12주째 76.2±7.9 mmHg, 18주째 76.9±9.5 mmHg를 보였고 수축기 혈압의 평균치는 117.9±13.5 mmHg에서 6주째 118.9±13.7 mmHg, 12주째 118±10.4 mmHg, 18주째 118.9±13.0 mmHg를 보여 모두에서 통계학적으로 유의한 변화는 없었다(반복측정 분산분석, $p>0.05$). 맥박과 체중도 치료전 평균치에 비하여 치료 6주째, 12주째, 18주째 모두 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(반복측정 분산분석, $p>0.05$). 이상의 결과를 Table 3에 요약하

Fig. 3. Changes of serum creatinine and BUN concentration during treatment.

*statistically not significant (ANOVA with repeated measurements, $p > 0.05$)

**statistically not significant (ANOVA with repeated measurements, $p > 0.05$)

mean ± standard deviation

였다.

2) 혈청 크레아티닌과 BUN의 변화

혈청 크레아티닌의 평균치는 치료전 0.9 ± 0.2 mg/dL에서 치료 6주째 0.9 ± 0.2 mg/dL, 12주째 0.9 ± 0.2 mg/dL, 18주째 0.8 ± 0.2 mg/dL이고, 치료전 대비 치료후 18주 검사치의 차이(치료후 18주-치료전)가 -0.0 ± 0.1 로 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며(paired t-test, $p > 0.05$), BUN의 평균치는 치료전 12.9 ± 3.6 mg/dL에서 치료 후 6주, 12주, 18주째에서 각각 13.4 ± 3.2 , 14.4 ± 3.7 , 13.6 ± 2.8 mg/dL이고, 치료전 대비 치료후 18주 검사치의 차이는 1.02 ± 3.6 으로 역시 유의한 증가가 없었다(paired t-test, $p > 0.05$, Fig. 3). 치료기간 중 치료 12주째에 혈청 크레아티닌치가 정상 범위보다 높게 나온 경우가 3명(4.7%) 있었으나 18주째에 검사시 정상으로 회복되었다.

3) 기타 검사실 검사

일반혈액검사, 혈중지질검사(total cholesterol, tri-glyceride), 혈당검사, 요산, 전해질 검사(Na, K,

Mg), 소변검사 등은 모두 음성이거나 정상 범위였으며 치료기간 중 유의한 차이는 없었다(반복측정 분산 분석, $p > 0.05$). 간기능검사상 AST(SGOT)와 ALT(SGPT)는 치료전 평균치가 각각 21.8 ± 7.2 IU/L와 25.6 ± 15.2 IU/L에서 치료후 6주째의 22.2 ± 13.6 과 23.6 ± 25.0 IU/L, 12주째의 22.6 ± 11.1 과 24.8 ± 19.7 IU/L, 18주째의 20.3 ± 5.3 과 21.0 ± 11.5 IU/L로 유의한 차이가 없었다(반복측정 분산 분석, $p > 0.05$). 혈청 빌리루빈치는 치료전 0.7 ± 0.2 mg/dL에서 치료 6주째 0.9 ± 0.4 , 12주째 0.9 ± 0.4 , 18주째 0.9 ± 0.2 로 역시 유의한 차이가 없었다(반복측정 분산분석, $p > 0.05$). 치료기간중 AST가 일시적으로 정상 범위보다 높게 나타난 경우가 4명(6.3%), ALT는 13명(20.3%)에서 있었으며 혈청 빌리루빈치가 일시적으로 증가된 경우는 10명(15.6%)에서 있었다.

Cyclosporine의 전혈중 농도의 평균치는 치료 6주째 134.4 ± 142.9 ng/ml, 12주째 155.1 ± 168.3 , 18주째 121.3 ± 98.7 로 200 ng/ml 이상을 넘지 않았다(Table 3).

4) 임상적 이상 반응

임상적으로 나타난 이상 반응으로는 임상시험을 완료한 64명중에서 소화불량, 오심, 속쓰림, 변비와 같은 소화기계장애가 10예 (15.6%), 관절통이 2예 (3.1%), 다모증이 2예 (3.1%), 심계항진이 1예 (1.6%), 감기증상이 1예(1.6%)에서 나타났다(Table 4).

3. 효과와 내약성에 대한 전반적 평가

Cyclosporine 치료의 효과와 내약성에 대한 환자들의 전반적 평가는 매우 좋음(very good)이 42.6%, 좋음(good)이 50.8%, 보통(moderate)이 6.6%로 대답하였으며 연구자들은 매우 좋음이 47.5%, 좋음이 44.3%, 보통이 8.2%로 대답하여 전체적으로 효과와 내약성이 우수한 것으로 평가하였다(Fig. 4).

Table 3. Changes of blood pressure, pulse rate, body weight and cyclosporine concentration during treatment

	0 wk (n=64)	6th wk (n=64)	12th wk (n=64)	18th wk (n=39)	p-value
Blood pressure (mmHg)					
systolic*	117.9±13.5 ^a	118.9±13.7	118.1±10.4	118.9±13.0	0.61
diastolic*	76.4±9.0	75.5±9.4	76.2±7.9	76.9±9.5	0.47
Pulse rate (/min)*	76.9±8.8	76.0±9.0	77.2±9.1	78.2±8.0	0.74
Body weight (kg)*	65.3±10.2	65.5±10.2	65.6±10.0	65.6±9.2	0.28
Concentration of cyclosporine* (ng/ml)	ND	134.4±142.9	155.1±168.3	121.3±98.7	0.38

a = mean ± standard deviation

ND = not done

*statistically not significant (repeated measurements of ANOVA, $p > 0.05$)

Table 4. Adverse effects observed during the study

Patients completing the study (n=64)

Clinical

Gastrointestinal discomfort	10 (15.6)*
Arthralgia	2 (3.1)
Hypertrichosis	2 (3.1)
Palpitation	1 (1.6)
Flu-like symptom	1 (1.6)

Laboratory

Increased serum creatinine	3 (4.7)
Increased AST (SGOT)	4 (6.3)
Increased ALT (SGPT)	13 (20.3)
Hyperbilirubinemia	10 (15.6)

Patients not completing the study (n=10)

Back pain	1 (10)
Headache	1 (10)
Diplopia	1 (10)

* %

고 찰

Cyclosporine은 전신에 퍼진 농포성과 홍피성 건선, 건선 관절염 등 중증의 건선에 빠르고 좋은 치료

효과를 나타낸다⁹⁾. Cyclosporine의 생체내 이용효율은 약 30% 정도이며 친지방성이기 때문에 지방성분이 많은 장기에 많이 분포하게 된다⁹⁾. 혈중 최고농도는 복용 후 2-4시간에 나타나고 반감기는 평균 19시간 정도이다. Cyclosporine의 흡수는 사람에 따라, 또 같은 사람에서도 시간에 따라 다르며 이는 presystemic first-pass metabolism과 위장관 점막에 대한 cyclosporine의 투과성이 약하기 때문이다⁴⁾. 흡수된 cyclosporine은 주로 간효소인 cytochrome p450 III A isoform에 의해서 대사되고 대부분은 담즙으로 배설되며 약 6%만이 신장을 통해 소변으로 배출된다^{5,6)}. 종래에 사용되던 cyclosporine의 단점인 불규칙한 위장관 흡수의 단점을 개선하기 위해 microemulsion 기술을 이용한 새로운 제제의 cyclosporine이 개발되었다. Microemulsion cyclosporine은 친수성 용매, 친지방성 용매, 계면활성제, cyclosporine 등을 혼합한 microemulsion preconcentrate 제제로서 cyclosporine의 흡수가 이전의 cyclosporine 보다 더 완전하고, 빠르며, 일정한 혈중농도를 유지한다¹⁰⁾.

다른 연구 보고⁸⁾에 의하면 cyclosporine 치료시 치료 6주째에는 PASI 점수의 감소효과가 낮으나 치료 12주째에는 치료효과가 급속히 증대되며 이후 치료 18주째까지 치료효과가 증가되어 나타나므로 대부분

Fig. 4. Overall assessment of efficacy and tolerability of microemulsion cyclosporine treatment.

의 임상연구는 12주와 18주를 치료기간으로 설정하고 있다. 본 연구에서는 치료기간을 18주로 설정하였으며 치료 12주째라도 PASI 점수 감소율이 80% 이상인 경우는 치료 완료로 인정하고 cyclosporine 투여를 중지하였다. 본 연구에서 저자들은 하루 2.5 mg/kg-5 mg/kg의 microemulsion cyclosporine을 PASI 점수가 10 이상되는 중등도 이상의 건선 환자에게 18주간 경구투여하여 우수한 치료 효과를 얻었다. 임상시험을 완료한 64명의 PASI 점수 변화는 치료전의 24.4에서 6주째 13.3, 12주째 5.3, 18주째 4.3으로 통계학적으로 유의한 감소를 보여 주었다. 이와같은 결과는 윤 등⁸⁾이 cyclosporine을 사용하여 건선환자를 치료한 연구보고에서 치료전 PASI 점수가 20.0에서 치료 6주째 11.1, 12주째 6.7, 18주째 5.4로 감소한 것과 비슷한 치료 효과였다.

PASI 점수의 감소율은 33% 미만, 33-67%, 67% 이상의 세군으로 나누었을 때 치료 6주째 17.2%의 환자가 67% 이상의 감소율을 보였고 12주째 73.4%, 18주째 89.7%이어서 치료 6주째에는 좋은 반응을 보인 환자수가 적었으나 치료 12주째부터 치료 효과가 급속히 증대되었으며 18주째는 약간 더 증대되는 것을 관찰하였다. 이와같은 결과는 윤 등⁸⁾이 보고한 치료 6주째 PASI 점수 감소율이 67% 이상인 경

우가 19.2%, 12주째가 66.7%, 18주째가 76.9%였다는 결과와 비교해 볼 때 microemulsion cyclosporine 치료가 이전에 사용되던 cyclosporine 제제보다 치료 18주째 이후부터는 PASI 점수 감소율이 67% 이상인 환자수가 상대적으로 더 많았다는 것을 의미하며 이는 microemulsion cyclosporine이 종래의 cyclosporine 제제보다 치료 효과가 높았다는 Koo 등¹¹⁾의 연구 결과를 뒷받침하여 주는 소견으로 생각한다.

소양증에 대한 microemulsion cyclosporine의 영향은 치료전 1.0에서 치료 6주째 0.5, 12주째 0.2, 18주째 0.2로 치료 6주째부터 유의하게 감소하여 비교적 초기부터 소양증 억제 효과가 있는 것을 관찰하였으나 조갑침범도에 대한 영향은 치료전 0.6에서 치료 6주째 0.5, 12주째 0.4, 18주째 0.4로 유의한 변화가 없었다. 이와같은 결과는 윤 등⁸⁾이 보고한 소양증과 조갑병변이 모두 유의하게 호전된다는 결과와 비교해 볼 때 소양증에 있어서는 비슷한 효과가 있었으나 조갑병변에 대한 영향에는 차이가 있었다.

본 연구에서 처음 임상시험을 시작한 환자는 모두 74명이었으나 10명의 환자가 중도에 탈락하고 18주간의 치료를 완료한 사람은 64명이었다. 임상시험을 완료한 64명의 환자중에서 PASI 점수의 감소율이

80% 이상이었어서 치료가 조기 완료된 사람은 25명이었다. 중도탈락한 10명의 환자중에서 환자의 비협조로 인한 경우가 6명, 부작용이 나타난 경우가 3명, 추적 관찰에 실패한 경우가 1명이었으며 탈락환자의 부작용은 요통, 두통, 복시가 각각 1명이었다. 이와 같은 결과는 윤 등⁸⁾이 보고한 결과와 비교해 볼 때 대체로 비슷하였으나 복시로 인한 치료 중단은 본 연구에서만 관찰되었다.

Cyclosporine 치료에서 가장 문제가 되는 것은 고혈압과 신장독성이며 용량의존성으로 나타난다¹²⁾. 고혈압은 cyclosporine의 신장세동맥을 포함한 혈관의 수축효과와 신장기능장애에 의해 발생되며 사용량을 줄이거나 칼슘통로차단제와 같은 혈압강하제의 사용이 필요한 경우도 있다¹³⁾. Cyclosporine 치료중에는 혈중 크레아티닌 농도와 혈압을 첫 3개월간에는 매 2주마다 그후는 매 1-2개월 마다 측정하는 것이 추천되며 치료전 혈중 크레아티닌 농도보다 30% 이상 증가시에는 사용량을 0.5-1 mg/kg/day 정도 줄이고 1개월 후 재검사시에도 치료전 수치보다 10% 이상 증가되어 있으면 치료를 중지해야 한다⁹⁾.

본 연구에서 이완기와 수축기 혈압의 평균치는 18주간의 치료기간중에 유의하게 증가되지 않았으며 고혈압으로 치료를 중단한 경우도 없었다. 이와같은 결과는 윤 등⁸⁾이 보고한 것과 비슷한 결과이며 10-15%¹⁴⁾ 또는 10.6%¹⁵⁾에서 고혈압이 발생했다는 Feutren 등의 보고보다는 훨씬 좋은 결과이다. 혈중 크레아티닌과 BUN 값도 임상시험기간중 유의하게 증가하지 않았으며 치료 12주째에 혈청 크레아티닌치가 정상 범위보다 높게 나온 경우가 3명 있었으나 일시적이었고 치료를 중단할만한 환자는 없었다. 이와같은 결과는 윤 등⁸⁾ 보고에서 혈청 크레아티닌치가 치료전과 비교해서 30% 이상 상승한 경우가 치료 6주째 6명(11.5%), 12주째 3명(5.8%), 18주째에 5명(9.6%)에서 나타난 것과 비교해 볼 때 본 연구 결과는 혈청 크레아티닌치가 상승한 경우가 상대적으로 적었으며 Feutren 등¹⁵⁾이 3 mg/kg를 투여하여 16%에서 혈청 크레아티닌치가 30% 이상 증가했다는 보고

보다 훨씬 낮은 빈도였다. 이상의 결과에서 연구자들은 microemulsion cyclosporine의 저용량 경구 투여가 건선환자의 혈압과 혈청 크레아티닌 및 BUN에 미치는 영향이 적다는 것을 확인할 수 있었다.

그밖에 다른 cyclosporine의 부작용으로는 과빌리루빈혈증, 간효소 수치의 증가, 고칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 고노산혈증, 혈중 지질의 상승 등이 나타날 수 있으며, 감각이상, 진전, 두통과 같은 신경증상, 오심, 구토, 설사, 소화불량, 복부불쾌감과 같은 소화기계장애, 다모증, 치은증식증, 피로와 전신무력감 등의 부작용이 나타날 수 있다¹²⁾.

본 연구에서 간기능검사상 AST와 ALT의 평균치가 임상시험 기간중에 유의하게 증가하지 않았으며 혈청 빌리루빈의 평균치도 유의한 증가가 없었다. 다만 치료기간중 일시적으로 AST가 정상범위보다 높게 나타난 경우가 4명(6.3%), ALT는 13명(20.3%)에서 있었으며 혈청 빌리루빈치가 일시적으로 증가된 경우는 10명(15.6%)에서 관찰되어서 혈청 빌리루빈의 증가가 6명(11.5%)에서 있었고 AST의 증가가 1명에서 나타났다는 윤 등⁸⁾의 보고에 비해서는 상대적으로 ALT 상승을 보인 환자가 많았지만 지속적인 간기능검사의 이상으로 인해서 치료를 중단했던 경우는 없었다.

Cyclosporine의 전혈중 농도는 모든 환자에서 치료기간중 200 ng/ml 이상을 넘지 않았고 121.3-155.1 ng/ml의 농도를 유지해서 microemulsion cyclosporine이 종래의 cyclosporine 제제에 비해서 고른 흡수율과 일정한 혈중농도를 유지하였다는 Choc⁹⁾의 연구결과를 본 연구에서도 확인할 수 있었다.

임상시험을 완료한 64명의 환자중에서 나타난 이상 반응으로는 소화불량, 오심, 속쓰림, 변비와 같은 소화기계장애가 10예(15.6%)로 가장 많았고 관절통과 다모증이 각각 2예(3.1%), 심계항진과 감기증상이 각각 1예(1.6%)로 윤 등⁸⁾의 연구결과나 외국의 연구결과들^{9,12,16)}과 비슷한 소견을 보여 주었다.

본 연구에서 전체적인 microemulsion cyclosporine의 건선 치료효과와 내약성에 대하여 연구자와 환

자에게 평가하도록한 결과 환자의 93.4%와 연구자의 91.8%에서 매우 좋거나 좋다고 답하여서 환자나 치료의사 모두에서 만족할만한 평가를 받았다.

결 론

PASI 점수가 10이상 되는 중등도 이상의 건선 환자 74명을 대상으로 하여 하루 2.5 mg/kg으로 시작하여 건선병변의 호전 유무에 따라 최대 하루 5 mg/kg까지 증량시키는 저용량 microemulsion cyclosporine 치료를 18주간 시행하였으며 이중 10명의 환자가 중도탈락하였으며 64명의 환자가 임상시험을 완료하였다. 임상시험을 완료한 64명의 환자를 대상으로 임상효과 및 부작용 여부를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 치료기간에 따른 PASI 점수 평균치의 변화는 치료전 24.4에서 6주째 13.3, 12주째 5.3, 18주째 4.3으로 통계학적으로 유의한 감소를 보였다($p < 0.005$). PASI 점수의 감소율은 67% 이상의 감소율을 보인 경우가 치료 6주째의 17.2%에서 12주째 73.4%, 18주째 89.7%로 치료 12주째부터 치료효과가 급속히 증대되었다.

2. 소양증은 치료시점에 따라 유의한 변화를 보였으나($p < 0.05$), 조갑침범도는 치료기간에 따라 유의한 변화가 없었다($p > 0.05$).

3. 혈압의 변화는 이완기와 수축기 혈압의 평균치가 치료기간중 통계학적으로 유의한 변화가 없었다($p > 0.05$).

4. 혈청 크레아티닌과 BUN의 변화는 통계학적으로 유의한 변화가 없었으며($p > 0.01$) 치료 12주째에 혈청 크레아티닌치가 정상 범위보다 높게 나온 경우가 3명(4.7%)에서 있었으나 일시적이 었다. 전혈중 cyclosporine 농도는 치료기간중 통계학적으로 유의한 변화가 없었다($p > 0.05$).

5. 이상 반응으로는 임상적으로 소화기계장애가 10예(15.6%), 관절통과 다모증이 각각 2예(3.1%),

심계항진과 감기증상이 각각 1예(1.6%)에서 관찰되었으며 검사실 검사소견에서는 간효소인 AST와 ALT의 일시적 상승이 각각 4명(6.3%)와 13명(20.3%)에서, 혈청 빌리루빈치의 일시적 상승이 10예(15.6%)에서 나타났다.

6. 치료종결시 microemulsion cyclosporine의 효과와 내약성에 대한 전반적 평가에서 매우 좋음과 좋음으로 답한 환자와 연구자는 각각 93.4%와 91.8%로 환자와 치료의사 모두에서 만족할만한 평가를 받았다.

이상의 연구결과들을 요약하면 하루 2.5 mg/kg로 시작하여 건선병변의 호전 여부에 따라 최대 5 mg/kg까지 증량시키는 저용량 microemulsion cyclosporine 치료는 중등도 이상의 건선 치료에 효과적이며 부작용도 비교적 적다는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 일시적으로 AST, ALT, 혈청 빌리루빈, 혈청 크레아티닌 등이 상승하는 환자가 있었으므로 간기능 검사와 신장기능검사와 같은 검사실 검사를 혈압 측정을 포함한 임상적 검사와 함께 치료기간중 정기적으로 시행하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. de Rie MA, Bos JD. Cyclosporine immunotherapy. *Clin Dermatol* 1997;15:811-821
2. Prens E, Debets R, Hegmans J. T lymphocytes in psoriasis. *Clin Dermatol* 1995;13:115-129
3. Bos JD. The pathomechanisms of psoriasis; the skin immune system and cyclosporine. *Br J Dermatol* 1988;118:141-155
4. Choc MG. Bioavailability and pharmacokinetics of cyclosporine formulation: Neoral vs Sandimmune®. *Int J Dermatol* 1997;36 (Suppl. 1):1-6
5. Elder CA, Moore M, Chang CT, et al. Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of

- cyclosporine A in patients with psoriasis. J Clin Pharmacol* 1995;35:865-875
6. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, et al. *Improved dose linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. Pharmacol Res* 1994;II:301-304
 7. Fredrikson T, Pettersson U. *Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. Dermatologica* 1978;157:238-244
 8. 윤재일, 문상은, 김도원 등. 건선에 대한 Cyclosporine의 치료 효과. *대한피부과학회지* 1993; 31:320-328
 9. Koo J, Lee J. *Cyclosporine. What clinicians need to know. Dermatol Clin* 1995;13:897-907
 10. Berth-Jones J, Voorhees JJ. *Consensus conference on cyclosporin A microemulsion for psoriasis, June 1996. Br J Dermatol* 1996;135: 775-777
 11. Koo J. *A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporine, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. Br J Dermatol* 1998;139:88-95
 12. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, et al. *Cyclosporine consensus conference:with emphasis on the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol* 1998;39:464-475
 13. Luke RG. *Mechanism of cyclosporine-induced hypertension. Am J Hypertension* 1991;4:468-471
 14. Feutren G, Abeywickrama K, Friend D, et al. *Renal function and blood pressure in psoriatic patients treated with cyclosporin A. Br J Dermatol* 1990;122(Suppl. 36):57-69
 15. Feutren G, Laburte C, Krupp P. *Safety and tolerability of cyclosporin A in psoriasis. In Cyclosporin and the skin, Wolff K, Royal Society of Medicine. London 1992, pp3-12*
 16. Ellis CN. *Safety issues with cyclosporine. Int J Dermatol* 1997;36(Suppl. 1):7-10