신장이식 환자에서 Rifampin과 Cyclosporine의 약동학적 상호작용

인제대학교 의과대학 약리학교실 및 부산백병원 임상약리센터, 내과학교실¹

손지홍, 윤영란, 김경아, 박지영, 차인준, 김양욱¹, 김영훈¹, 신재국

Abstract

Effects of Rifampin on Cyclosporine Disposition in Kidney Recipients with Tuberculosis

Ji-Hong Shon, Young-Ran Yoon, Kyoung-Ah Kim, Ji-Young Park, In-June Cha,
Yang-Wook Kim¹, Young-Hoon Kim¹, Jae-Gook Shin

*Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine, Clinical Pharmacology Center,
Department of Internal medicine¹ IJUPH, Pusan, Korea*

Background : We present a case whose plasma cyclosporine concentrations were markedly decreased after adding antituberculosis medications. To assess the effect of rifampin on this pharmacokinetic interaction, we evaluated the pharmacokinetic changes of cyclosporine in kidney-transplanted patients with tuberculosis before and after withdrawing rifampin.

Methods : Two separate full pharmacokinetic studies of cyclosporine were performed in four kidney recipients with tuberculosis before and one month after withdrawing rifampin from antituberculosis medications. Multiple blood samples were repeatedly drawn after morning oral dose of cyclosporine, and cyclosporine concentrations were determined by HPLC method. Pharmacokinetic parameters were estimated from noncompartmental method using WinNonlin®.

Results : After withdrawing rifampin, changing patterns of all pharmacokinetic parameters were consistent in all 4 subjects. Corrected C_{max} and AUC estimated on the same 100mg dose basis were significantly increased from 291.1 ± 54.1 ng/ml to 950.7 ± 174.7 ng/ml and from 1483.1 ± 92.0 ng/ml · h to 6047.2 ± 666.6 ng/ml · hr, respectively ($p < 0.01$). Total oral clearance (Cl/F) estimated during administration of rifampin (19.8 ± 3.5 L/kg) was decreased to 6.0 ± 0.9 L/kg after withdrawing rifampin. However, the prolongation of half-life was not statistically significant (6.1 ± 1.7 hour vs 10.6 ± 1.1 hour).

Conclusions : These results strongly suggest that rifampin markedly decrease the plasma concentration of cyclosporine coadministered through pharmacokinetic interaction, and careful dose readjustment should be considered from frequent monitoring of plasma cyclosporine concentrations in patients taking both cyclosporine and antituberculosis medications including rifampin.

KEY WORDS : Rifampin, Cyclosporine, Drug interaction, Pharmacokinetics, Therapeutic Drug Monitoring.

교신저자 : 신재국

소 속 : 인제대학교 의과대학 약리학교실

주 소 : 부산시 부산진구 개금동 633-165 ☎ 614-735

전 화 : 051) 890-6709 FAX : 051) 893-7761 E-mail : phshinjg@ijnc.inje.ac.kr

서 론

Cyclosporine은 신장을 비롯한 간, 심장, 골수 이식 환자에서 이식거부반응을 예방하기 위해 널리 사용되는 면역억제제이다. 이는 치료용량 및 농도 의존적으로 독작용을 유발할 뿐만 아니라, 치료농도 범위가 좁고, 동일한 용법으로 투여한 후에도 개체간 및 개체 내에서 매우 다양한 약동학적 차이를 나타냄으로써 임상에서 이의 이용시에는 상용적으로 치료약물농도 모니터링(routine therapeutic drug monitoring)을 시행하는 것이 일반적이다¹⁻⁴⁾. 특히 신장 이식환자에서 cyclosporine은 농도 증가에 따라 이식 거부 반응이 나타날 확률은 줄어 들지만, 반대로 신독성과 같은 부작용이 나타날 가능성이 증가하므로, 신장 이식후 이를 투여하면서 신 기능의 감소가 발생하였을 때 이식 거부에 의한 것인지 혹은 약물 부작용에 기인하는지를 감별진단하여야 할 때가 많으며 이때 혈장 cyclosporine농도의 모니터링은 이를 판별하는데 도움이 된다⁵⁾.

장기이식환자에서 cyclosporine을 비롯한 면역억제제의 장기적인 사용은 기회감염에 노출될 가능성을 증대시키는데, 특히 결핵의 유행지역인 국내에서는 면역력의 저하로 인해 결핵에 이환될 확률이 높다⁶⁾. 항결핵 요법의 일차 투여약물인 isoniazid, rifampin, 및 pyrazinamide의 병합요법 시는 동시에 사용되는 많은 약물들과 상호작용을 유발할 가능성이 매우 큰 것으로 알려져 있다. 실제로 cyclosporine을 투여받는 심장이식 환자에서 항결핵요법을 실시 중 혈장 cyclosporine 농도의 현저한 감소로 인한 심장이식 거부 반응으로 사망한 증례⁷⁾는 이들 상호작용의 임상적 의의를 잘 나타내는 경우이다. 이러한 약물상호작용을 유발하는 주요 항결핵제는 rifampin으로, 이는 cyclosporine의 간내 및 위장관 상피세포에서 약물대사에 관여하는 cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)의 생성을 유도함으로써 혈장 cyclosporine 농도를 현저하게 감소시키는 것으로 알려져 있다⁸⁻¹²⁾. 이러한 기전으로 인해 신장이식환자에서 항결핵요법 시 cyclosporine의 약동학적 변화를 관찰한 많은 연구에

서 혈장 cyclosporine 농도 및 AUC의 현저한 감소(63~76%)를 초래함을 확인하였고⁹⁻¹⁰⁾, 이러한 결과는 이들 약물을 병용투여하는 이식 환자에서의 cyclosporine 용법 제조정의 필요성을 잘 반영하는 결과이다¹⁵⁻¹⁸⁾.

본 연구자들은 지난 5년간 부산백병원 임상약리센터에서 상용적 치료약물농도 모니터링을 시행하는 중 cyclosporine을 투여받는 신장이식 환자에서 isoniazid, rifampin, pyrazinamide, 및 ethambutol을 포함하는 항결핵제를 추가 병용 투여후 cyclosporine 용량을 증가하였음에도 불구하고 지속적으로 혈중 cyclosporine 농도가 감소하는 증례를 발견하였다. 이로부터 이러한 결과가 rifampin과 cyclosporine의 약물상호작용에 기인하는지와 더불어 rifampin에 의한 cyclosporine의 약동학적 변화의 정도를 평가하기 위해 이 환자를 포함하여 cyclosporine과 rifampin을 포함한 항결핵제를 병용 투여받은 총 4명의 신장이식환자에서 rifampin에 의한 cyclosporine의 약동학적 변화의 정도를 전향적으로 평가하여 그 결과를 증례와 함께 보고 하고자 한다.

연구대상 및 방법

신장이식후 5년간 cyclosporine을 포함한 면역억제제를 투여받고 있는 40세 남자환자가 결핵에 이환되어 isoniazid 300mg, rifampin 600mg 및 pyrazinamide 1250mg을 포함하는 항결핵제를 병용 투여 받던 중 반복적인 상용적 약물농도 모니터링을 통해 항결핵제 투여전에 비해 혈중 cyclosporine 농도가 급격히 감소하고 있음이 발견 되었다. 이때 환자는 면역억제제로 cyclosporine 175mg, azathioprine 50mg, prednisolone 2.5mg 을 투여하고 있었다. 환자의 신기능 및 간기능은 혈청 creatinine치가 1.4mg/dl, BUN이 11mg/ml, 혈청 albumin치는 3.5mg/ml 등으로 모두 정상적인 신기능 및 간기능의 범위에 속하였다. 항결핵제 병용투여 2개월째에는 high performance liquid chromatography법으로 측정된 혈중 cyclosporine 농도가 병용투여 이전의

항정상태 최저농도 179.6 ng/ml에서 27.1 ng/ml으로 감소하였으며, 이후 cyclosporine 용량을 200mg으로 증량했음에도 14.3 ng/ml으로 지속적인 감소를 보였으며, 계속적으로 cyclosporine 용량을 300mg으로 증량했음에도 불구하고 혈중 cyclosporine 농도는 3.5 ng/ml에 불과 하였다. 그러나 결핵이 완치 되었음을 확인하고 항결핵요법중 rifampin 투여를 중단한 후에는 혈중 약물농도가 지속적으로 증가하여 투여 중단후 10일째에는 134.40 ng/ml, 17일째에는 하루 용량을 300mg에서 225mg으로 감량하였음에도 불구하고 지속적으로 농도가 증가하여 256.2 ng/ml에 까지 도달 하였다.

약동학 연구대상

상기의 환자를 포함하여 cyclosporine을 투여 받던 중 결핵에 이환 되어 추가로 항결핵요법을 실시한 4명의 환자(연령 범위 : 35~51세, 체중 범위 : 49~81kg)를 대상으로 하였다. 이들은 신장이식을 받은 뒤 1년~6년간 지속적으로 cyclosporine, azathioprine, 및 prednisolone 병용요법으로 면역억제치료를 받던 중 결핵에 이환된 것으로 판명되어(폐결핵 2명, 결핵성늑막염 1명, 신장결핵 1명), 최소 6개월 이상 isoniazid 300mg, rifampin 600mg, 및 pyrazinamide 1250mg의 병용요법을 실시하게된 환자들이었다. 이들은 모두 시험 시작 및 종료 시에 평가된 신장 및 간 기능은 정상범위에 속하였다. 시험에 참여 당시 피험자들은 평균 212.5 ± 21.6 mg의 cyclosporine을 1일 2회 분복하여(오전 및 오후 8시) 복용하고 있었으며, 이 용법에서 측정된 일일 최저 혈중 약물농도는 81.66 ± 51.93 ng/ml 이었다. 피험자들은 모두 본 연구에 참여하기 전 연구내용 및 위험에 관해 설명을 듣고 서면 동의후 참여하였다.

약동학 연구방법

피험자들은 모두 결핵이 완치 된 것으로 판명되어 항결핵요법을 중단 하기로 예정된 시점에 isoniazid

및 pyrazinamide와 함께 rifampin 600mg을 병용 투여하는 상태에서 cyclosporine에 1차 약동학 연구를 시행하였으며, 이후 이들 병용 약물중 rifampin을 제외한 나머지 약물만을 1개월간 추가로 투여 후 동일한 방법으로 cyclosporine에 대한 2차 약동학 연구를 시행하였다. Rifampin 병용 투여중에 실시한 1차 약동학 연구에서 투여된 cyclosporine 용량은 237.50 ± 94.65 mg 이었다. 이후 rifampin 투여를 중단하고 혈중 cyclosporine 농도를 반복적으로 측정하여 혈중 cyclosporine 농도 증가에 따라 필요한 대로 cyclosporine 용량을 감소시켰으며 rifampin 투여중단 1개월 이후 2차 약동학 연구시 투여된 cyclosporine 용량은 112.50 ± 14.43 mg 이었다. 단, 항정상태에서 cyclosporine의 경시적 농도데이터를 얻기 위해 각각의 약동학 연구 시행 전 적어도 7일 이상은 동일한 일일 약물 용법을 유지하도록 하였다. 이때 피험자들은 rifampin을 포함하거나 혹은 하지않은 항결핵제제를 매일 저녁 시간에 투약하도록 하였다.

연구 당일 피험자는 오전 7시에 전완부 정맥에 catheter를 거치하고 heparin을 채운뒤, 오전 8시에 개개 환자에서 일정한 용량의 cyclosporine을 투여하기 직전 및 투여후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24시간째에 각 7 ml씩 혈액을 채취하였으며, 연구당 일에는 말단소실기의 cyclosporine 농도 데이터를 얻기 위해 오후 8시의 cyclosporine 투여를 1회 중단 하였다.

혈액내 cyclosporine 농도 측정

전혈 cyclosporine 농도는 Kahn(1986)의 방법을 변형하여 UV검출기를 이용한 HPLC로 분석하였다^{13,14}. 방법을 간단히 요약하면 1ml의 혈액시료를 실온에서 20분간 격렬하게 진탕시킨 뒤 내부표준물질로 cyclosporine D(10mg/L) 75 μ l 및 HCl (180mM) 1ml을 추가하여 10초간 다시 진탕시키고, 이후 diethylether 10ml와 섞고 20분간 다시 진탕시킨 뒤 원심분리하여 상부유기층을 취하고 여기에 NaOH 1ml을 첨가하여 다시 원심분리한 뒤 유기용매

Fig. 1. Time course of daily trough concentrations of cyclosporine during coadministration of antituberculosis medications including rifampin 600mg and after withdrawing rifampin in the case No. 1 (A) and blood concentration-time profiles of cyclosporine at steady-state before(●) and after(○) withdrawing rifampin from antituberculosis medications (B). Doses of cyclosporine administered for full pharmacokinetic studies were 100 mg (●) and 125 mg(○), respectively.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of cyclosporine before and after withdrawing rifampin from antituberculosis medication

Parameters	with RFP	without RFP
Dose (mg/day)	237.5 ± 94.7	112.5 ± 14.4
Cl/F (ml/min·kg)	19.8 ± 3.5	6.0 ± 0.9**
Vd/F (L/kg)	9.23 ± 2.03	3.86 ± 0.37*
t _{1/2β} (h)	6.06 ± 1.74	10.6 ± 1.1
Tmax (h)	1.50 ± 0.07	1.38 ± 0.24
Cmax (ng/ml)	636.2 ± 136.4 (291.1 ± 54.1)	1054.0 ± 63.4 (950.7 ± 174.7)**
AUC (ng/ml·hr)	3542.5 ± 762.3 (1483.1 ± 92.0)	6716.2 ± 647.6 (6047.2 ± 666.6)**

상층액만을 취하여 질소가스 감압하에서 건조시켰다. 이렇게 얻어진 잔유물을 이동상 250μl 로 녹여서 이중 50μl 를 HPLC(Gison 307 pump, Gilson 118 UV detector, Rheodyne 7161 loop injector,

Varian 4290 integrator)에 주입하였다. 분석시 컬럼은 Lichrosorb RP-8 (particle size : 5μm, 15×0.39cm, Merck)을 사용하였으며 이동상은 acetonitrile : water : methanol (v/v, 480 : 340 : 180)

Fig. 2. Changes of pharmacokinetic parameters of cyclosporine before and after withdrawing rifampin from antituberculosis medications. Each data of AUC and Cmax indicates the corrected value on the basis of the reference 100mg dose of cyclosporine, according to the superposition principle. Abbreviations are; AUC, area under the blood concentration-time curve; Cmax, maximum blood concentration; Cl/F, total oral clearance.

에 1.3ml의 ammonium sulfate을 추가하여 1.5ml/min의 속도로 흘려주었으며 UV검출기를 이용하여 210 nM 파장에서 크로마토그램을 얻었다. 상기 분석법의 검출한계농도는 1 ng/ml 였다.

자료분석

Cyclosporine의 약동학적 특성은 WinNonlin®을 이용하여 non-compartment 분석법으로 구하였다.

Cyclosporine의 소실속도상수(k)는 최소자승법에 의한 선형회귀분석으로부터 구했으며, 반감기는 $0.693/k$ 의 수식을 이용하였다. 농도곡선하면적(AUC)는 linear/log-linear trapezoidal법으로부터 산출하였으며, 총혈장청소율은 dose/AUC , 체내분포용적(V_d/F)은 $\frac{\text{Dose}}{k \times \text{AUC}}$ 수식으로부터 산출하였다. 최고혈장농도(Cmax)와 최고혈장농도에 이르는 시간(Tmax)은 시간농도곡선에서 관찰된 값을 채택하였다. 동일한

피험자 또는 두 번의 연구시기마다 cyclosporine 투여량이 달랐던 것을 고려하여 superposition principle에 따라 100mg 용량을 기준으로 표준화하여 결과를 표시하였다.

모든 결과들은 평균 $\pm$ 표준편차로 표기하였으며, 대상 환자에서 RFP 투여 때와 중단 후 cyclosporine의 약동학적 파라미터들의 차이를 Wilcoxon signed-rank test를 이용하여 검정하였으며, $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의한 것으로 인정하였다.

결 과

Rifampin을 포함한 항결핵제를 병용투여 후 및 rifampin 투여를 중단후 cyclosporine의 농도변화에서(Fig. 1A) 기대 되는 바와 같이, 동일한 환자에서 실제 이들 두 시기에 각각 시행된 cyclosporine의 약동학 연구에서 측정된 경시적인 혈장 농도는 두 시기의 cyclosporine 용량이 똑같이 투여되지 않았음을 고려하여 100mg 기준으로 환산하여 표시하였을 때 rifampin 병용 투여시가 이를 중단한 시기에 비해 혈중 cyclosporine 최고농도가 3배 낮았을 뿐만 아니라 혈장 약물농도 소실기의 기울기도 현저히 증가하였다(Fig. 1B). 이러한 양상은 본 연구에 참여한 4명의 피험자들에서 공통적으로 발견이 되었으며, 그 정도는 개인에 따라 다소 차이를 보였다. 두 시기에서 각각 얻어진 경시적인 혈중 cyclosporine 농도 데이터로부터 약동학적 경수를 구하였을 때, 경구 혈중 청소율(Cl/F)은 rifampin 병용투여시기에 19.81 ± 6.96 ml/min/kg에서 투여 중단후 5.98 ± 1.80 ml/min/kg로 평균 3.3배 정도 감소하였으며, 경구 투여후의 체내분포용적(Vd/F)도 9.23 ± 4.07 L/kg에서 3.86 ± 0.74 L/kg로 현저히 감소하였다($p < 0.05$)(Table 1). 마찬가지로 최고 혈중농도(Cmax) 및 AUC도 각각 rifampin 투여 및 중단후에 636.2 ± 272.8 ng/ml와 1053.9 ± 126.7 ng/ml 및 3542.5 ± 1524.7 ng/ml $\cdot$ hr과 6716.2 ± 1295.1 ng/ml $\cdot$ hr의 차이를 보였으며, 이를 동일한 용량 기준으로 직접 비교하기 위

해 100mg 용량을 기준으로 두 파라미터 값을 변환하였을 때 산출된 Cmax는 각각 291.0 ± 108.2 ng/ml에서 950.7 ± 174.7 ng/ml로 평균값을 기준으로 3.3배 증가하였으며($p < 0.01$), 마찬가지로 AUC도 1483.1 ± 184.1 ng/ml $\cdot$ hr에서 6047.2 ± 1333.2 ng/ml $\cdot$ hr로 평균값 기준 4배 증가하였다($p < 0.01$). 혈중 cyclosporine의 반감기도 6.06 ± 3.47 시간에서 10.55 ± 2.12 시간으로 증가하였으나, 변화의 정도가 통계적으로 유의하지는 않았다. 이상 rifampin 투여 중과 투여중단 후 관찰된 cyclosporine 각 약동학적 경수의 변화는 그 정도가 개개 피험자간에 다소 차이를 보였으나, 4명의 모든 피험자에서 일관 되게 관찰되었다(Fig. 2).

한편, rifampin을 포함한 항결핵제의 투여시작에서부터 이의 투여를 중단하기까지 이들 환자들에서 혈장 크레아티닌 치의 유의한 변화 및 이의 특별히 이식된 신장의 거부반응을 의심할만한 임상적 소견은 4명의 환자 모두에서 발견되지 않았다.

고 찰

4명의 신장이식 환자들에서 rifampin은 병용 투여하는 cyclosporine과 약동학적 상호작용을 유발하며, 특히 경구 투여후 혈장 청소율, 최고혈장농도, 및 AUC 등은 모두 이를 병용 투여하지 않을 때에 비해 3~4배 이상 증감을 보여 약동학적 변화의 정도가 매우 큰 것으로 나타났다. 이러한 결과는 rifampin과 cyclosporine 병용투여후, 6시간 및 8시간 기준으로 측정된 AUC가 75% 및 63% 감소하였다는 기존의 약동학적 상호작용 연구 결과와 유사하였다¹¹⁾. 이는 본 연구에 참여한 4명의 환자들을 대상으로 한 치료 약물농도 모니터링을 통한 약물용법의 재조정 과정에서 rifampin 병용투여 이전과 동일한 cyclosporine 농도를 유지하기 위해 cyclosporine 용량을 최소 2.5~3배 이상 증량 하도록 요구되었던 이유를 잘 나타내는 결과로, 실제 두 약물의 상호작용에 관한 대부분의 연구결과들은 이들 두 약물을 병용 투여할 경우 최소

2-3배의 cyclosporine 용량의 증가가 필요한 것으로 보고하고 있다^{9,15-18}). 두 약물의 상호작용의 임상적 의의는 이들의 동시 사용 시 발생하는 상호작용으로 인한 심각한 부작용의 발생 예⁷⁻¹⁰)들이 적지 않다는 점에서 잘 알 수 있다. 본 연구에 참여한 4명의 환자에서는 심각한 부작용을 초래하지는 않았으며, 이는 지속적인 증량에도 불구하고 현저한 혈장 cyclosporine 농도의 감소를 보였던 첫 번째 환자의 경우 신장 이식 후 5년이 경과한 비교적 안정된 환자였다는 점이, 또한 나머지 환자에서는 집중적인 치료약물농도 모니터링을 통한 적정 약물용법의 재조정을 통해 일정한 cyclosporine 농도를 유지할 수 있었던 것으로 일 부 설명할 수 있을 것으로 사료된다.

두 약물간의 상호작용의 기전은 크게 두가지로 나누어서 설명할 수 있을 것으로 사료 된다. 우선, rifampin에 의해 cyclosporine을 대사하는 CYP3A4의 유도를 생각할 수 있다. Rifampin은 알려져 있는 대표적인 강력한 CYP3A4 유도제로, 이는 cyclosporine 뿐만 아니라 이 CYP 동효소의 기질 약물인 많은 약물들의 대사를 촉진시켜 이들의 혈장 약물농도를 현저히 감소시키는 상호작용을 유발하는 것으로 보고 되고 있다^{9-11,19-21}). 이와 같은 CYP3A4 동효소의 유도는 주 대사기관인 간에서 뿐만 아니라 장관내 상피세포에 다량 존재하는 CYP3A4 동효소의 유도에도 크게 기인하는 것으로 기대된다^{22,23}). 실제, 몇몇 연구결과들은 인체에서 연구를 통해 rifampin 투여후 CYP3A의 기질 약물인 cyclosporine 및 verapamil의 농도감소가 간 대사능의 증가에 의해 예측되는 정도보다 훨씬 더 커다는 점을 고려할 때 간 이외의 조직, 즉 장 상피세포에서 이 동효소의 유도가 함께 관여할 가능성을 제시하였으며^{23,24}), 실제 Kolars 등¹²)은 rifampin 투여후 장상피세포내 CYP3A4/5 동효소의 mRNA치가 현저히 증가하는 것을 직접 확인한 바 있다. 이와 같이 간 대사능의 증가뿐만 아니라 약물의 흡수정도를 결정하는 장상피세포에서 cyclosporine의 대사유도는 이 약물의 생체이용율을 감소시키는 것으로 알려져 있다²⁵). 본 연구에서도 약물의

흡수정도 및 제거능 두가지에 의해 결정되는 약동학적 파라메터인 최고혈장 농도(Cmax), 경구투여시의 혈장 청소율(Cl/F)과 체내분포용적(Vd/F), 및 AUC의 변화정도(3-4배)에 비해 약물의 제거능에 의해 주로 결정되는 말단 소실기의 혈장반감기 변화는 상대적으로 작은 것으로(1.7배) 나타나, rifampin에 의한 cyclosporine 농도의 감소가 간에서의 약물대사능의 증가 이외 다른 기전이 있을 가능성을 암시하였다 (Table 1).

Cyclosporine의 생체이용율 감소를 초래하는 또 다른 기전으로는 rifampin에 의한 p-glycoprotein (Pgp) 유도를 생각할 수 있다. Pgp는 항암제에 다제성내성(multidrug resistance)을 가진 암세포 뿐만 아니라 인체내 여러장기(간, 신장, 뇌, 장, 전립선 등)에서 정상적으로 발현되며, 이들은 Pgp 기질 약물들의 인체내 분포에 다양하게 영향을 미칠 수 있다²⁶⁻²⁸). 특히 장상피세포에 존재하는 Pgp는 경구 투여 후 이의 기질약물들의 흡수에 영향을 미칠 수 있으며, cyclosporine은 이의 대표적인 기질 약물들 중의 하나이다²⁹⁻³²). 따라서, rifampin은 CYP3A 동효소 이외에 Pgp유도를 통해 이의 기질 약물들의 체내 동태에 영향을 미치며^{33,34}), 그 정도는 매우 커서 대부분 대사되지 않은 형태로 신장을 통해 배설되는 digoxin의 경우 rifampin과 병용투여 후 이의 현저한 생체이용율 및 혈장농도 감소가 Pgp 유도에 주로 기인하는 것으로 알려져 있다³⁴). 또한, 최근 백서에서 Pgp는 cyclosporine의 담관배설에도 관여하는 것으로 보고 되고 있어³⁵), 아직 인체에서의 연구가 추가로 필요하지만, rifampin에 의한 Pgp의 유도는 이 약물의 담관내 배설에도 영향을 미칠 수 있을 것으로 기대된다.

CYP3A4 동효소의 많은 기질 약물들과 Pgp 기질 약물들이 서로 일치하고³⁶), 또한 다소 논란이 있지만 일부 보고들에서는 CYP3A4 동효소와 Pgp의 유전자 조절이 같이 이루어진다는 보고 등³³)은 rifampin에 의한 약동학적 약물상호작용의 정도가 이 두 가지 단백질의 유도의 정도에 의해 결정될 것을 제시하고 있다. 따라서, rifampin의 약물상호작용의 정도 및

이로 인한 기질 약물의 혈장농도 변화의 정도는 이 두 가지 단백질의 유도 정도에 의해서 결정될 수 있을 것이다.

한편, CYP3A4 동효소의 유전적 다형성은 아직 보고 된바가 없지만 실제 이 동효소의 장상피세포 내 발현의 정도가 개인간에 다양한 차이를 보이는 것으로 알려져 있다^{32, 37)}. 마찬가지로 Pgp 발현의 정도도 개인간에 현저한 차이를 보여³²⁾, rifampin에 의한 이들 두 단백질의 유도 이전에도 이들의 공통적인 기질약물들의 약동학적 변이를 유발하는 주요 원인이 되며, rifampin 병용투여시에는 약물대사능 및 Pgp의 발현의 정도도 개체간에 다양한 차이를 보일수 있으므로 rifampin과의 상호작용으로 인한 cyclosporine 농도 변화를 정확하게 예측하는 것이 용이하지 않다. 따라서 이 두 가지 약물의 병용 투여를 시작하거나 병용투여후 rifampin의 투여를 중단하는 경우에는 약물상호작용으로 인한 부작용의 발생가능성에 유의하여야 하며, 이를 피하기 위해서 집중적으로 반복적인 혈장 cyclosporine 농도 모니터링을 통한 적정 cyclosporine 용법의 재조정이 반드시 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Rodighiero V. *Therapeutic drug monitoring of cyclosporin: practical applications and limitations. Clinical Pharmacokinetics* 1989;16: 27-37.
2. Lindholm A, Henriksen S, Lind M, Dahlqvist R. *Intraindividual variability in the relative systemic availability of cyclosporin after oral dosing. Eur J Clin Pharmacol.* 1988;34(5):461-464.
3. Kahan BD. *Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. Transplantation.* 1985;40(5):457-476.
4. Lemaire M, Fahr A, Maurer G. *Pharmacokinetics of cyclosporine: inter- and intraindividual variations and metabolic pathways. Transplant Proc* 1990;22:1110-1112.
5. Awani WM, Kasiske BL, Heim-Duthoy K, Rao KV. *Long-term cyclosporine pharmacokinetic changes in renal transplant recipients: effects of binding and metabolism. Clin Pharmacol Ther.* 1989;45(1):41-48.
6. Cuss FMC, Carmichael DJS, Linington A, Hulme B. *Tuberculosis in renal failure: high incidence in patients born in the third world. Clin Nephrol* 1986;25:129-133.
7. Modry DL, Stinson EB, Oyer PE, Jamieson SW, Baldwin JC, Shumway NE. *Acute rejection and massive cyclosporine requirements in heart transplant recipients treated with rifampin. Transplantation* 1985;39(3):313-314.
8. Offermann G, Keller F, Molzahn M. *Low cyclosporin A blood levels and acute graft rejection in a renal transplant recipient during rifampin treatment. Am J Nephrol.* 1985;5(5):385-387.
9. Cassidy MJ, Van Zyl-Smit R, Pascoe MD, Swanepoel CR, Jacobson JE. *Effect of rifampicin on cyclosporin A blood levels in a renal transplant recipient. Nephron.* 1985;41(2):207-208.
10. Langhoff E, Madsen S. *Rapid metabolism of cyclosporin and prednisone in kidney transplant patients on tuberculosis treatment. Lancet.* 1983;2(8362):1303.
11. Van Buren D, Wideman CA, Ried M, Gibbons S, Van Buren CT, Jarowenko M, Flechner SM, Frazier OH, Cooley DA, Kahan BD. *The antagonistic effect of rifampin upon cyclosporine bioavailability. Transplant Proc.* 1984;16(6):

- 1642-1645.
12. Kolars JC, Schmiedlin-Ren P, Schuetz JD, Fang C, Watkins PB. *Identification of rifampin-inducible P450III A4 (CYP3A4) in human small bowel enterocytes. J Clin Invest.* 1992; 90(5):1871-1878.
13. Niederberger W, Schaub P, Beveridge T. *High-performance liquid chromatographic determination of cyclosporin A in human plasma and urine. J Chromatogr.* 1980;182(3-4):454-458.
14. Kahn GC, Shaw LM, Kane MD. *Routine monitoring of cyclosporine in whole blood and in kidney tissue using high performance liquid chromatography. J Anal Toxicol.* 1986;10(1): 28-34.
15. Allen RDM, Hunniset AG, Morris PJ. *Cyclosporin and rifampicin in renal transplantation. Lancet* 1985;1:980.
16. Coward RA, Raftay AT, Brown CB. *Cyclosporin and antituberculous therapy. Lancet* 1985;1:1342-1343.
17. Driels NJ, Dover JS, Schachter RK. *Interaction between cyclosporin and rifampicin. Lancet* 1984;1:639.
18. Howard p, Bixier TJ, Gill B. *Cyclosporine-rifampin drug interactions Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1985;19:763-764.
19. Venkatesan K. *Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin. Clin Pharmacokinet.* 1992;22(1):47-65.
20. Gharaibeh MN, Gillen LP, Osborne B, Schwartz JJ, Waldman SA. *Effect of multiple doses of rifampin on the [¹⁴C N-methyl] erythromycin breath test in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol.* 1998;38(6):492-495.
21. Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. *Rifampin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. Clin Pharmacol Ther.* 1996;59(1):7-13.
22. Kolar JC, Awari WM, Merion RM, Watkins PB. *Firstpass metabolism of cyclosporine by the gut. Lancet* 1991;338:1488-1490.
23. Mar F, Hebert, John P. Roberts, Thomayant P., Leslie Z. Benet. *Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction Clin Pharmacol Ther* 1992; 52:453-457.
24. Promm, M.F., Busse, D., Kroemer, H.K., and Eichelbaum, M. *Differential induction of prehepatic and hepatic metabolism of verapamil by rifampin Hepatology* 1996;24:796-801.
25. Hebert MF, Roberts JP, Prueksaritanont T, Benet LZ. *Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. Clin Pharmacol Ther* 1992; 52(5):453-457.
26. Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD. *Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasm. J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:1011-1008.
27. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. *Immunohistochemical localization in normal tissues of different epitopes in the multidrug transport protein P170: Evidence for localization in brain capillaries and crossreactivity of one antibody with a muscle protein. J Histochem Cytochem* 1989;37:159-164.
28. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman

- MM, Pastan I, Willingham MC. *Cellular localization of the multidrug resistance gene product in normal human tissue. Proc Natl Acad Sci* 1987;84:7735-7738.
29. Foxwell BM, Mackie A, Ling V, Ryffel B. *Identification of the multidrug resistance-related P-glycoprotein as a cyclosporine binding protein. Mol Pharmacol.* 1989;36(4):543-546.
30. Demeule M, Laplante A, Murphy GF, Wenger RM, Beliveau R. *Identification of the cyclosporin-binding site in P-glycoprotein. Biochemistry.* 1998;37(51):18110-18118.
31. Fricker G, Drewe J, Huwyler J, Gutmann H, Beglinger C. *Relevance of p-glycoprotein for the enteral absorption of cyclosporin A: in vitro-in vivo correlation. Br J Pharmacol.* 1996;118(7):1841-1847.
32. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, Hsiao HL, Turgeon DK, Schmiedlin-Ren P, Brown MB, Guo W, Rossi SJ, Benet LZ, Watkins PB. *Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. Clin Pharmacol Ther* 1997;62(3):248-260.
33. Schuetz E.G., Beck, W.T., Schuetz J.D. *Modulator and substrates of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A coordinately upregulate these proteins in human colon carcinoma cells. Mol Pharmacol* 1996;49:311-318.
34. Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer HP, Von Richter O, Zundler J, Kroemer HK. *The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin J Clin Invest.* 1999;104(2):147-153.
35. Delle Monache MD, Gigliozi A, Benedetti A, Marucci L, Bini A, Francia C, Papa E, Di Cosimo E, Fraioli F, Jezequel AM, Alvaro D. *Effect of pharmacological modulation of liver P-glycoproteins on cyclosporin A biliary excretion and cholestasis: a study in isolated perfused rat liver. Dig Dis Sci.* 1999;44(11):2196-204.
36. Wachter VJ, Wu CY, Benet LZ. *Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy. Mol Carcinog.* 1995;13(3):129-134.
37. Lown KS, Kolars JC, Thummel KE, Barnett JL, Kunze KL, Wrighton SA, et al. *Interpatient heterogeneity in expression of CYP3A4 and CYP3A5 in small bowel: lack of prediction by the erythromycin breath test Drug Meta Dispos* 1994;22:947-955.