



### 저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 



약학석사 학위논문

생체 간이식 공여자 및 수혜자의  
*CYP3A5* 유전형에 따른  
장기 생존 분석연구

A Study of Long-term Survival in  
Liver Transplant Donors and Recipients  
Associated with *CYP3A5* Genotype

2018 년 8 월

서울대학교 대학원  
약학과 예방임상사회약학 전공  
김 용 환

생체 간이식 공여자 및 수혜자의  
*CYP3A5* 유전형에 따른  
장기 생존 분석연구

지도 교수 오 정 미

이 논문을 약학석사 학위논문으로 제출함  
2018 년 8 월

서울대학교 대학원  
약학과 예방임상사회약학 전공  
김 용 환

김용환의 약학석사 학위논문을 인준함  
2018 년 8 월

위 원 장           김 은 경           (인)

부위원장           이 장 익           (인)

위 원           오 정 미           (인)

## 초 록

간이식(liver transplantation)은 말기간부전 환자에게 마지막으로 사용할 수 있는 궁극적인 치료법으로, 그 수가 매년 증가하고 있다. 이식 후 환자 생존율은 공여자 또는 수혜자의 연령과 간이식 적응질환, 이식 시 간질환의 중증도 등에 따라 다르며, 간이식 후 거부반응을 예방하기 위해 사용하는 면역억제요법 또한 영향을 미칠 수 있다. 면역억제제 중 가장 기본적으로 사용하는 tacrolimus는 환자의 생존율을 급격하게 향상시켰지만 치료역이 좁아 개인간 약물반응의 차이가 크며, 이에 따라 치료성과가 다르게 나타날 수 있다. 이러한 tacrolimus의 약물반응에 영향을 미치는 요인으로 가장 중요한 것은 약물의 대사와 수송에 영향을 미치는 유전형이며, 기존 연구들에서 *CYP3A4*, *CYP3A5* 그리고 *ABCB1* 등의 유전자가 tacrolimus의 개인간 치료효과에 영향을 미침이 밝혀져 있다. 특히 간이식의 경우, 약물의 대사를 주도적으로 담당하는 간을 공여자에게서 이식 받기 때문에 수혜자의 유전형뿐만 아니라 공여자의 효소 및 수송체 유전형도 약물 동태에 중요하게 영향을 미칠 수 있다. 그러나 아직까지 간이식 환자에서 약물유전형에 따른 장기적 생존율을 분석한 미미하다. 따라서 본 연구는 간이식을 받은 공여자 및 수혜자의 *CYP3A5* 유전형에 따른 환자의 장기적 생존율을 분석하고, 생존율에 영향을 미치는 기타 위험요인들을 발굴하고자 하였다.

본 연구는 서울대학교병원에서 2004년 7월부터 2006년 8월까지 간이식을 받은 수혜자 중 공여자 및 수혜자의 유전정보가 있는 환자들을

대상으로 하였다. 전자의무기록을 통하여 환자의 인구학적 특성, 이식 수술 정보, 질병 정보, 유전자 정보, 약물 정보 그리고 검사 정보 등을 수집 하였다. 평가 변수로는 유전형에 따라 나누어진 세 군( $R_E D_E$ : Recipient expresser and Donor expresser,  $R_E D_N$ : Recipient expresser and Donor non-expresser /  $R_N D_E$ : Recipient non-expresser and Donor expresser,  $R_N D_N$ : Recipient non-expresser and Donor non-expresser)의 10년 생존율을 확인하였다. 또한 공여자와 수혜자의 유전형에 따른 tacrolimus 농도를 분석하였다. 통계 분석은 Kaplan-Meier 분석과 Cox 비례위험 모형을 이용하여, 유전형에 따른 군 간의 발생률을 분석하였다. 양측 검정으로  $P$ -value  $<0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였고, SPSS software (ver 23)을 사용하였다.

추적 관찰한 유전자 정보가 있는 간이식을 받은 환자는 총 57명이었고, 유전형에 따라서  $R_E D_E$ 군 10명,  $R_E D_N/R_N D_E$ 군 22명 그리고  $R_N D_N$ 군 25명이었다. 수혜자의 나이는 세 군에서 통계적으로 유의하게 달랐고( $p=0.005$ ), 나머지 환자의 특성은 세 군간 유의한 차이가 없었다.

각 군에서 10년 누적 사망률을  $R_E D_E$ 군에서 50%,  $R_E D_N/R_N D_E$ 군에서 4.5% 그리고  $R_N D_N$ 군에서 8%로  $R_E D_E$ 군에서 더 큰 경향을 보였으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ( $P=0.001$ ). 시간에 따른 사망률을 비교하기 위해서, 사건 발생속도를 비교해 보았을 때,  $R_E D_E$ 군의 발생률이 더 높은 것을 확인 할 수 있었다. 사망에 대한 위험분석을 시행하였을 때,  $R_E D_E$ 군에서  $R_E D_N/R_N D_E$ 군과  $R_N D_N$ 군에 비해서 비례 위험도가 유의하게 낮았다 (adjusted HR = 0.09,  $P=0.043$ ; adjusted HR = 0.11,  $p=0.036$ ). 보정인자로는 수혜자 나이, 고혈압

동반질환, 그리고 수혜자의 *ABCB1* C1236T 유전형이었다.

유전형에 따른 tacrolimus의 용량·보정된 최저혈중농도를 비교해 보았을 때,  $R_E D_E$ 군과  $R_E D_N/R_N D_E$ 군 그리고  $R_N D_N$ 군과 10년간 추적 관찰기간동안에 통계적으로 유의하게 달랐다. 이 밖에, 공여자의 유전형에 따른 두 군 (expresser군 (AA, AG, GA)과 non-expresser군 (GG))의 최저 혈중 농도는 이식 후 14일부터 6년까지 유의하게 달랐다. 마지막으로, 수혜자의 유전형에 따른 두 군 expresser군과 non-expresser군에 따른 최저혈중농도 또한 이식 후 10년 동안 다르게 나타났다.

본 연구는 간이식 후 tacrolimus를 기반으로 한 면역억제제를 사용한 환자군에서, 10년 장기 생존율과 tacrolimus의 용량·보정된 최저혈중농도를 처음 분석하였다. 간이식 후 유전형에 따른 생존율을 확인해 보았을 때,  $R_E D_E$  군이 다른 두 군( $R_E D_N/R_N D_E$  or  $R_N D_N$ )의 생존율이 통계적으로 유의하게 낮았으며, tacrolimus의 용량·보정된 최저혈중농도를 확인해 보았을 때, 10년 추적관찰기간동안에 유의하게 다른 것을 확인 하였다. 본 연구 결과에 따라, *CYP3A5* expresser군에서 tacrolimus의 노출이 크고, 생존율이 낮으므로, 이러한 환자군에서는 좀 더 면밀한 관리가 필요하며, 추가적으로 유전형에 따라 이식성과를 향상시키기 위한 최적의 tacrolimus 노출을 설정하는 연구가 필요할 것이다.

**주요어** : 간이식, 유전형, 장기 생존율, 용량보정 최저혈중농도, 위험요인  
**학 번** : 2016-25458

# 목 차

제 1 장 서 론 .....	1
제 1 절 연구의 배경.....	1
제 2 절 연구의 필요성 .....	17
제 3 절 연구의 목적.....	18
제 2 장 연구 방법.....	19
제 1 절 연구 설계 .....	19
제 2 절 연구 기간 .....	19
제 3 절 연구 대상 .....	20
제 4 절 연구 방법 .....	21
제 5 절 통계분석.....	31
제 3 장 연구 결과.....	33
제 1 절 간이식 환자의 인구학적 특성 .....	33
제 2 절 간이식 후 장기 생존율 분석 .....	37
제 3 절 유전형에 따른 Tacrolimus의 용량보정 농도 분석 .....	43
제 4 장 논의 및 고찰.....	48
제 5 장 결 론.....	56
제 6 장 참고 문헌.....	57

## 표 목차

[표 1-1] 국내 장기별 이식 현황 (KONOS, 2017).....	4
[표 1-2] 국내외 간이식의 주요 적응증 비교 .....	6
[표 1-3] 간이식 후 사용하는 면역억제제 종류 .....	8
[표 1-4] 한국 및 미국 간이식 환자의 장기적 생존율.....	12
[표 1-5] 국내 간이식 환자의 생존율 분석 선행연구 결과 .....	14
[표 1-6] 국외 간이식 환자의 생존율 분석 선행연구 결과 .....	16
[표 2-1] 추적관찰 기간의 정의.....	19
[표 2-2] 원내 및 원외 처방가능한 면역억제제 약물 및 용량.....	23
[표 2-3] 연구기관의 tacrolimus의 최저 농도의 목표 범위 .....	24
[표 2-4] 공여자 및 수혜자 <i>CYP3A5</i> 유전형에 따른 군 분류 .....	27
[표 2-5] 생존율에 영향을 미칠 수 있는 교란요인.....	29
[표 3-1] 공여자/수혜자의 <i>CYP3A5</i> 유전형별 환자 수 .....	33
[표 3-2] 유전형에 따른 그룹의 인구학적 정보.....	34
[표 3-3] 수혜자의 연령 차이 사후분석.....	36
[표 3-4] 유전형에 따른 누적 발생률 .....	38
[표 3-5] 시간에 따른 유전형 간 누적 발생률.....	39

[표 3-6] 간이식 후 사망환자의 구체적인 사망원인 분석.....	39
[표 3-7] 생존율에 영향을 미치는 후보 요인의 단변량 분석 결과 ...	41
[표 3-8] 교란요인을 보정한 단변량/다변량 분석을 통한 위험도 .....	42
[표 3-9] <i>CYP3A5</i> 에 따른 tacrolimus의 용량보정 농도 사후분석 ...	45
[표 3-10] 공여자의 <i>CYP3A5</i> 표현형에 따른 용량보정 농도.....	46
[표 3-11] 수혜자의 <i>CYP3A5</i> 유전형에 따른 용량보정 농도.....	47

## 그림 목차

[그림 1-1] 생체부분간이식에서 간 우엽 절제 (국립암센터).....	2
[그림 1-2] 세계 간이식 현황 (WHO, 2017).....	3
[그림 1-3] 국내 연도별 간이식 현황 .....	4
[그림 1-4] 한국과 미국의 간이식 적응 질환 비교.....	5
[그림 2-1] 범주형/연속형 변수에 따른 통계분석 방법.....	31
[그림 3-1] 공여자/수혜자의 유전형에 따른 생존율 분석 .....	37
[그림 3-2] 그룹에 따른 tacrolimus의 용량보정 최저혈중농도 비교	44

# 제 1 장 서 론

## 제 1 절 연구의 배경

### 1. 국내외 간이식 현황

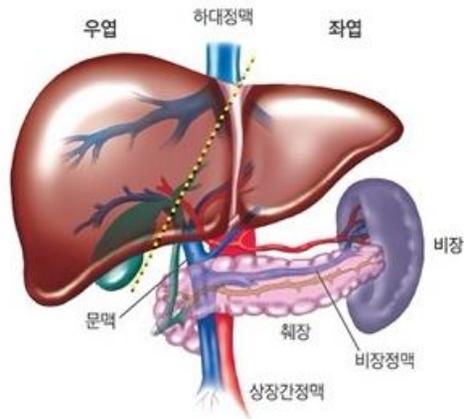
#### 1.1. 간이식의 역사

간이식(liver transplantation)은 말기간부전(end stage liver disease, ESLD) 환자에서 가장 마지막으로 사용될 수 있는 궁극적인 치료법이다. 세계 최초 간이식은 1963년 미국 덴버의 소아 담도폐쇄증(biliary atresia) 환자에게 시도된 수술로,<sup>1</sup> 이 소아는 응고장애(coagulation disorder)로 인한 조절되지 않는 출혈로 수술 중에 사망하였다.<sup>1</sup> 이후 5명의 환자가 추가로 간이식을 받았지만, 한 달을 채 넘기지 못하고 모두 사망하였다.<sup>1</sup>

한편 국내에서는 1988년 윌슨병(Wilson's disease)으로 만성 간부전(chronic hepatic failure)에 이른 13세 여성 환아에서 시도된 것을 시작으로, 1994년 성인에서 생체 간이식 수술이 성공적으로 수행되었다.<sup>2</sup> 이후 1999년에 뇌사에 관한 법이 제정되어 뇌사자의 간이식이 활성화되었고, 2000년에는 국립장기이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing, KONOS)가 설립되어 간이식의 등록, 뇌사판정, 뇌사판정대상자 관리, 기증자와 이식대상자의 연결 등 기증자와 이식대상자의 연결 등 이식에 관한 모든 것을 체계적으로 관리하고 있다.

## 1.2. 간이식 종류 및 유형

간이식 수술은 원래의 간을 모두 제거하고 기증자의 건강한 간을 이식하는 것으로, 뇌사자로부터 전체 또는 부분이식을 시행하거나 가족 또는 친척으로부터 부분이식을 시행할 수 있다. 뇌사 기증자(brain death donor)로부터 이식받는 경우를 뇌사 간이식이라고 하고, 간 전체를 이식하므로 뇌사자 전간이식이라고도 한다. 생체 기증자(living donor)로부터 이식받는 경우를 생체 간이식이라고 하며, 생체 간이식은 건강한 기증자의 간 일부(주로 간 우엽)를 이식하기 때문에 생체부분 간이식이라고도 한다.

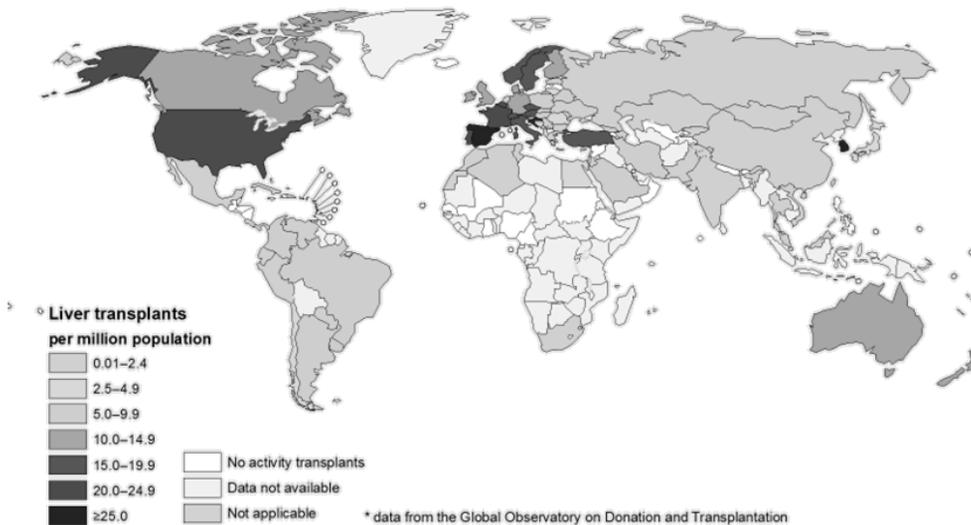


[그림 1-1] 생체부분간이식에서 간 우엽 절제 (국립암센터)

생체 간이식의 경우 과거에는 ABO 혈액형이 일치하는 기증자 중 16세 이상 60세 이하의 건강한 자가 공여 대상이 되었으나, 최근 다양한 탈감작(desensitization) 치료법의 개발로 ABO 혈액형 부적합(ABO incompatible) 간이식도 가능해졌다.

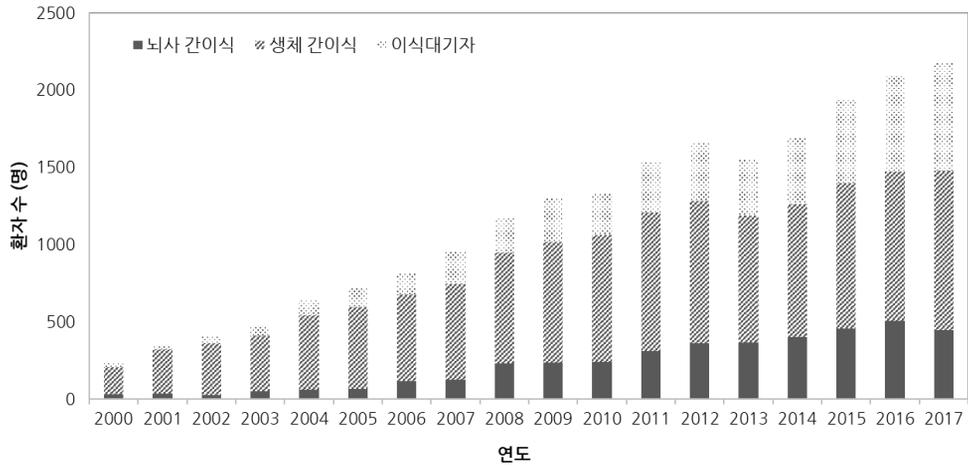
### 1.3. 간이식의 현황

전 세계적으로 간이식 건수는 매년 증가하는 추세이며, 세계적으로 간이식은 미국과 유럽, 호주, 그리고 한국에서 많이 수행되고 있다. 특히 크로아티아와 한국에서 인구 백만명당 25명 이상의 건수를 보여 미국(백만명당 21명)에 비해 활발히 이루어지고 있다 [그림 1-2].



[그림 1-2] 세계 간이식 현황 (WHO, 2017)

우리나라에서도 2000년대 초기 새로운 면역억제제의 개발로 다음 [그림 1-3]과 같이 2000년부터 2017년까지 매년 증가하는 추세이며, 뇌사 간이식의 비율이 급격히 증가하여 2017년 한 해동안 총 4,191건의 장기이식이 시행되었다.<sup>3</sup> KONOS의 통계에 따르면 2017년에 시행된 장기이식 중 간이식은 1,482건으로 전체의 35.4%를 차지하여 신장이식에 이어 두 번째로 많은 이식건수를 보였다.



[그림 1-3] 국내 연도별 간이식 현황  
 이식대기자란 총 이식대상자 중 뇌사 간이식과 생체 간이식,  
 그리고 대기 중 사망을 제외한 환자 수를 의미함

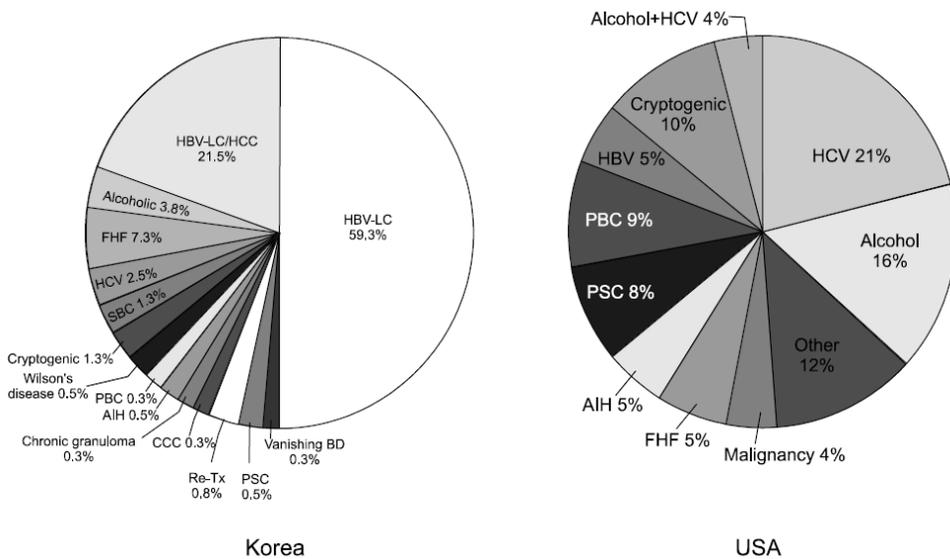
2017년도에 시행된 간이식을 기증자의 유형에 따라 나누었을 때 뇌사 간이식은 전체의 30.4%, 생체 간이식이 69.6%였고, 신장이식보다 생체 기증자에 의한 이식 비율이 높았다(간이식 69.6% vs 신장이식 58.3%) [표 1-1].

[표 1-1] 국내 장기별 이식 현황 (KONOS, 2017)

	간	신장	심장	폐	췌장	췌도	안구	합계
뇌사	450	902	184	93	62	1	156	1,848
생존	1,032	1,260			1			2,293
사후							50	50
합계	1,482	2,162	184	93	63	1	206	4,191

#### 1.4. 간이식 주요 적응증

우리나라의 간이식 적응질환은 크게 4가지로, 만성 말기간질환, 전격성 간부전 (fulminant hepatic failure), 절제 불가능한 간종양(unresectable hepatic tumor) 그리고 선천성 대사장애 질환(congenital metabolic disease)이 있다.<sup>4 5</sup> 그 중 B형 바이러스 감염에 의한 간경화(liver cirrhosis) 및 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC)이 가장 많았다. 이는 미국의 주요 적응질환과 차이가 있었는데, 미국의 간이식의 적응질환은 주로 급성간부전, 만성간질환으로 인한 간경화, 간대사 장애, 악성 종양이며, 그 중 C형 바이러스 감염, 담즙정체증 그리고 알코올성 간경변이 50% 이상을 차지하고 있다 [그림 1-4].<sup>6</sup> 국내외 간이식의 세부 적응질환은 [표 1-2]에 자세히 기술하였다.



[그림 1-4] 한국과 미국의 간이식 적응 질환 비교

[표 1-2] 국내외 간이식의 주요 적응증 비교

국내 간이식의 주요 적응증	국외 간이식 주요 적응증
<p><b>전격성 간부전</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A, B형 바이러스간염</li> <li>• 약인성 간염: 아세트아메노펜, 할로탄 등</li> <li>• 음식 및 보약: 독버섯, 증명이 안된 보약 및 건강식품</li> <li>• 윌슨병</li> <li>• 라이 증후군</li> <li>• 술후 간부전</li> </ul> <p><b>만성간질환</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 간질환:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- B, C형 간염 및 간경변증</li> <li>- 알코올성 간경변증 등</li> </ul> </li> <li>• 담즙 정체성 질환:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 담도폐쇄증</li> <li>- 원발성담관병증 등</li> </ul> </li> <li>• 혈관 질환: 버드 키아리 증후군</li> </ul> <p><b>선천성 대사장애 질환</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 윌슨병</li> <li>• I 과 IV형 글리코겐 저장 질병</li> <li>• 알파 1 안티트립신 부족</li> <li>• 혈색소침착증</li> <li>• 적혈구형성프로토포르피린증</li> <li>• 1형 크리글리 나자르 증후군</li> <li>• 동형 접합적 2형 고지단백혈증</li> <li>• 타이로신 혈증</li> <li>• 응고 결핍 질환(factor viii, ix, protein C deficiency)</li> </ul> <p><b>절제 불가능한 간종양</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 일차성간종양: 간세포암, 간모세포종, 혈관내피세포종</li> <li>• 전이성간종양: 카르시노이드, 췌도세포암</li> </ul>	<p><b>급성간부전</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 급성 바이러스간염</li> <li>• 약물 또는 독소에 의한 간독성</li> <li>• 아세트아미노펜 과다복용</li> <li>• 자가 면역성 간염</li> <li>• 윌슨병</li> </ul> <p><b>만성간질환으로 인한 간경화</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 만성 바이러스성 간염</li> <li>• 알코올성 간경변증</li> <li>• 자가 면역성 간염</li> <li>• 담즙 정체성 간질환</li> <li>• 윌슨병</li> <li>• 유전성 및 신생아 혈색소침착증</li> <li>• 알파 1 안티트립신 부족</li> <li>• 비 알코올성 지방간염</li> <li>• 원인불명의 간질환</li> <li>• 버드 키아리 증후군</li> <li>• 타이로신 혈증</li> <li>• 글리코겐 저장 질병</li> </ul> <p><b>간대사 장애</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 고산소뇨증</li> <li>• 아밀로이드증</li> <li>• 요로회소 장애</li> <li>• 측쇄 아미노산 장애</li> <li>• 가족성콜레스테롤과잉혈증</li> </ul> <p><b>악성 종양</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 간세포 암</li> <li>• 담관암</li> <li>• 간모세포종</li> <li>• 섬유종판 간세포 암종</li> <li>• 전이성 신경 내분비계 종양</li> <li>• 혈관내피종</li> </ul> <p><b>기타 질환</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 다낭성 간질환</li> <li>• 유전성 출혈 모세혈관 확장증</li> <li>• 적혈구형성프로토포르피린증</li> </ul>

## 2. 간이식 후 면역억제요법

간이식 후 치료목표는 급성 및 만성거부반응의 발생을 예방하여 이식 장기의 비가역적인 손상을 최소화하고, 면역억제 치료로 인한 부작용 및 합병증을 최소화 함으로써 환자의 생존율 및 삶의 질을 향상시키는 것이다. 이식 전 유도요법으로 인터루킨(interleukin, IL)-2 수용체 길항제나 항림프구항체 등을 사용하며 이식 후에는 급성거부반응 예방을 위해 강력한 면역억제제를 기본으로 사용한다. 유지요법은 일반적으로 칼시뉴린 저해제를 기본으로 하는 복합 면역억제 요법을 사용하며, 이는 효과를 최대화하고 약물이상반응을 최소화하기 위해 서로 다른 기전의 면역억제제들을 이중- 또는 삼중요법으로 사용하는 것이다.

초기 간이식 환자에서 사용한 면역억제제는 신장이식 환자에서 사용되던 azathioprine과 corticosteroid류(스테로이드)였다.<sup>1</sup> 그러나 1900년대 후반부터 새로운 면역억제제인 cyclosporine과 tacrolimus가 개발되어 사용됨에 따라, 간이식을 받은 환자의 생존율은 비약적으로 증가하였다.<sup>7</sup> 이에 따라 현재는 cyclosporine 또는 tacrolimus를 스테로이드와 병용하는 이중요법이나 여기에 항대사제(anti-metabolites)를 함께 사용하는 삼중요법을 사용한다.<sup>8</sup> 유지요법 중 이식 후 거부반응이 발생하면 고용량의 스테로이드나 B 림프구 또는 형질세포 억제제로 치료한다. 현재 간이식에서 사용되는 면역억제제의 종류를 [표 1-3]에 제시하였다.

[표 1-3] 간이식 후 사용하는 면역억제제 종류

분류	면역억제제(성분명)	대표적인 상품명
칼시뉴린 저해제	Cyclosporine	Sandimmun Neoral® Cipol-N®
	Tacrolimus	Prograf® Tacrobell® Advagraf®
항대사제	Azathioprine	Imuran® Azathioprine®
	Mycophenolic acid Mycophenolate mofetil	Cellcept®, Myrept®
	Mycophenolate sodium	Myfortic®
	Mizoribin	Bredinin®
스테로이드	Methylprednisolone	Solumedrol®
	Prednisolone	Solondo® Nisolon®
	Deflazacort	Calcort®
mTOR 억제제	Sirolimus	Rapamun®
	Everolimus	Certican®
항림프구항체	Anti-thymocyte globulin	Thymoglobulin®
IL-2 수용체 길항제	Basiliximab	Simulect®
	Daclizumab	Zenapax®
B 림프구/ 형질세포 억제제	Rituximab	Mabthera®
	Bortezomib	Velcade®

## 2.1. 칼시뉴린 저해제(Calcineurin Inhibitors)

### 2.1.1. 칼시뉴린 저해제의 종류

현재 사용하는 칼시뉴린 저해제에는 tacrolimus와 cyclosporine이 있다. 간이식에서는 tacrolimus가 cyclosporine에 비해서 더 많이 사용되는데, 이는 tacrolimus의 경우 이식 후 당뇨와 같은 부작용이 cyclosporine보다 더 많이 발생함에도 불구하고 기존 연구들에서 tacrolimus가 급성거부반응이나 스테로이드 내성 거부반응에 효과가 좋고, 환자 생존율 향상 측면에서도 cyclosporine보다 효과가 있다고 밝혀졌기 때문이다.<sup>9 10</sup>

### 2.1.2. 칼시뉴린 저해제의 특성

칼시뉴린 저해제들은 다른 약제에 비해 상대적으로 좁은 유효 치료역(therapeutic range)을 가지기 때문에 환자간(inter-individual) 그리고 환자내(intra-individual) 약동학적(pharmacokinetic) 및 약력학적(pharmacodynamics) 차이가 크다.<sup>11 12</sup> 따라서 임상에서는 체중에 따라 초기 용량을 결정한 후 혈중 치료약물농도 모니터링(therapeutic drug monitoring)을 통해 개인별 용량을 조절한다. 만약 농도가 적절하게 유지되지 못해 치료역보다 낮은 농도가 되면 면역억제 효과가 낮아져 거부반응(rejection)이 발생할 수 있고, 농도가 높게 유지되면, 사구체 손상 등의 신장독성(nephrotoxicity)이나 진정, 두통, 불면 등의 신경독성(neurotoxicity)이 발생할 위험이 높다.<sup>13 14</sup>

따라서 tacrolimus의 적정 혈중농도를 유지하는 것은 부작용을 최소화하고 치료 유효성을 최대화하는 것이므로,<sup>15</sup> 혈중농도를 통해 거부반응이나 독성 반응을 파악 할 수 있다.<sup>16</sup> 또한 약물 혈중농도는 환자의 순응도(compliance)와도 연관이 있으므로 장기적인 이식성과를 예측할 수 있는 지표가 된다.<sup>17</sup>

### 2.1.3. 칼시뉴린 저해제의 약물반응에 영향을 미치는 요인

기존 연구들에서 나이, 성별, 인종, 적혈구용적(hematocrit), 혈청 albumin 농도, 간 기능, 혈청 creatinine 농도, 이식 후 기간 그리고 병용약물 등이 tacrolimus의 혈중농도에 영향을 주는 인자로 밝힌 바 있다.<sup>12</sup> 또한 tacrolimus의 흡수, 분포, 대사, 배설에 영향을 미치는 요인으로 cytochrome P450 3A4 및 3A5 효소와 P-glycoprotein (P-gp) 수송체의 활성이 개인간 약물반응 차이의 중요한 요인으로 알려져 있다.<sup>18</sup>

CYP3A 효소는 간에 존재하는 가장 많은 효소이며 전체 CYP의 30~40%를 차지한다.<sup>19</sup> 또한 CYP3A는 소장 상피세포에도 분포하여 경구투여 후 전신흡수 전 약물의 소실에 영향을 미치며,<sup>19</sup> 특히 *CYP3A5* 효소는 신장에 많이 분포하는 것으로 알려져 있어 *CYP3A5* 효소 활성에 따라 약물의 대사 및 소실이 다르게 나타난다.<sup>19 20</sup> 따라서 이러한 효소를 코드화(encoding)하는 *CYP3A4* 및 *CYP3A5* 유전형에 따라 간 및 소장, 신장 내 약물대사 차이가 나타날 수 있다. *CYP3A5*의 대표적인 변이형은 6986 염기(chromosome 7의 99672916 염기)가 A에서 G로 변이되는 것으로, 이러한 변이로 인해 RNA splicing

과정에서 stop codon이 되어 *CYP3A5* 효소 발현이 억제된다. 따라서 \*3 (6986G) 유전형을 가진 환자는 *CYP3A5* 대사기능이 억제되므로 tacrolimus의 혈중농도가 상승할 수 있어 표준형(wild-type)인 \*1 (6986A) 유전형을 가진 환자보다 적은 용량을 투여해야 한다.<sup>21-23</sup>

P-gp는 세포막(membrane)에 위치하고 있으며, 이물질(foreign substance)를 배출함으로써 외부 물질로부터 신체를 보호하는 작용을 한다.<sup>24</sup> 많은 약물들이 P-gp의 기질이 되기 때문에 약물의 초회통과대사(first pass metabolism)와 관련이 있다. 특히 소장 상피세포에 발현된 P-gp는 경구로 투여된 약물의 소장 내로의 흡수를 저해하여 약물의 흡수 전 소실을 촉진시키며, 간 세포의 P-gp 또한 약물이 흡수되지 않도록 함으로써, 약물의 생체이용률(bioavailability)을 감소시키는 데 큰 역할을 한다.<sup>24</sup> 이러한 P-gp의 활성화는 개인별 *ABCB1* 유전자의 다형성(polymorphism)과 연관되어 있으며,<sup>25</sup> *ABCB1* 유전자 다형성은 인종마다 다르게 나타나 인종간 약물반응의 차이와도 관련이 있다.<sup>26</sup> 현재까지 27개의 위치에서 28개의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism)이 밝혀졌고, 이중 11개의 단일염기다형성은 아미노산 순서를 바꾸어 P-gp의 활성을 변화시킨다.<sup>27</sup> 많은 연구에서 *ABCB1* C1236T (rs1128503)와 G2677A/T (rs2032582), 그리고 C3435T (rs1045642)가 tacrolimus의 약물 분포 및 소실과 관련있다고 밝혀졌으며,<sup>24</sup> 유전자 변이는 약물의 체외수송(efflux)를 감소시켜 tacrolimus의 농도 차이를 유발한다.<sup>28</sup> 따라서 *ABCB1* 변이 환자의 경우 동일한 효과를 위해 더 많은 용량의 tacrolimus가 필요하다.<sup>29</sup>

### 3. 간이식의 예후

#### 3.1. 간이식 생존율

KONOS에서 수행한 국내 간이식 환자의 생존율 조사 결과에 따르면 아래의 [표 1-4]와 같이 1년 생존율은 뇌사 간이식에서 78.35%, 생체 간이식에서 89.20%로 평균 86% 이상이며, 시간이 지남에 따라 점차 감소하여 11년 생존율은 약 70% 정도였다.<sup>3</sup> 미국장기이식관리센터(United Network for Organ Sharing, UNOS)의 통계자료와 비교했을 때, 생존율은 우리나라가 더 낮았는데,<sup>3 30</sup> 이는 의료환경과 수술요법의 차이 등의 원인으로 생각되며 그 격차가 점차 줄어들고 있는 추세이다.

[표 1-4] 한국 및 미국 간이식 환자의 장기적 생존율

		단위 (%)						
장기	유형	3개월	1년	3년	5년	7년	9년	11년
한국	뇌사	82.99	78.35	73.20	70.68	69.76	69.80	64.65
	생체	93.70	89.20	82.82	80.10	77.79	75.56	73.75
	전체	91.17	86.65	80.54	77.88	75.82	73.65	71.70
미국	뇌사	-	91.2	82.7	75.0	-	-	-
	생체	-	92.3	88.4	83.8	-	-	-

우리나라의 단일기관에서 수행한 연구들을 살펴본 결과, 대부분 3~5년 이내 이식장기의 생존율이나 환자 생존율을 관찰하였으며, 일부 연구에서 최대 10년까지 추적관찰한 바 있었다.<sup>31 32</sup> 1년 생존율은 90% 이상이었으나, 10년 생존율이 80% 정도였다 [표 1-5].

## 3.2. 간이식 환자의 생존율에 영향을 미치는 요인

### 3.2.1. 국내 간이식 생존율 분석 선행연구

연령에 따라 간이식 생존율을 비교해보았을 때 일반적으로 성인보다 소아 환자에서 생존율이 높았으며,<sup>33 34</sup> 10년 환자 생존율도 대부분 90%에 가깝게 나타났다. 12개월 이하 간이식 환자의 10년 생존율이 93%로 가장 높았으며, 12개월 이상의 환자 생존율은 그보다 낮은 88%로 나타났다.<sup>34</sup> 평균 연령 11세인 환자군에서 10년 생존율은 86%였고,<sup>32</sup> 16세 미만의 간이식 환자의 경우 10년 생존율이 84.8%로 보고되었다.<sup>31</sup> 공여자의 나이 또한 중요한 요인이 되는데, 한 연구에서 공여자의 연령이 높을수록 생존율이 감소하는 결과를 보였다[hazard ratio (HR): 2.3, 95% confidence interval (CI): 1.1-5.6].<sup>35</sup>

간이식의 원인질환에 따라서도 생존율에 차이가 나는데, 알코올성 간질환으로 이식받은 환자에서 장기 생존율이 가장 높았으며(10년 생존율 83.7%),<sup>33</sup> 급성간부전으로 인하여 간이식을 받은 환자의 3년 생존율은 74.6%였다.<sup>36</sup> B형 간염으로 이식받은 40세 이하의 환자에서 5년 생존율은 83%로 높았으나, 40세 이상 환자의 5년 생존율은 46%로 급격하게 낮았다.<sup>35</sup> 간세포암과 담관세포암으로 이식받은 경우가 생존율이 가장 낮았는데, 3년 생존율이 60% 정도였다.<sup>37</sup>

또다른 연구에서 간이식 술기법에 따라 생존율을 평가한 결과, 자가 문맥 Y 간치혈관술을 받은 환자에서 3년 생존율은 80% 정도였고, 술기에 따라 생존율에 차이가 있지는 않았다.<sup>38</sup>

[표 1-5] 국내 간이식 환자의 생존율 분석 선행연구 결과

문헌	대상환자군	평가지표/분류	생존율
Ahn C, et al. (2014) <sup>33</sup>	알코올성 간질환으로 인한 간이식 (n=126)	생존율	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1년: 92.1%</li> <li>• 3년: 88%</li> <li>• 5년: 85.8%</li> <li>• 10년: 83.7%</li> </ul>
Byun J, et al. (2014) <sup>34</sup>	간이식 환자(<12개월 43명, ≥12개월 109명) (n=152)	12개월 미만 환자 12개월 이상 환자	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1, 5, 10년: 각 93%</li> <li>• 1년: 92%</li> <li>• 5년: 90%</li> <li>• 10년: 88%</li> </ul>
Park YH, et al. (2013) <sup>37</sup>	간세포암(HCC)과 담관세포암(CCC)으로 인한 간이식 (n=15)	전체 생존율(OS)  무질병생존율(DFS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1년: 66.7%</li> <li>• 3년: 60%</li> <li>• 5년: 60%</li> <li>• 1년: 60%</li> <li>• 3년: 53.3%</li> <li>• 5년: 53.3%</li> </ul>
Jin YJ, et al. (2012) <sup>36</sup>	급성간부전으로 인한 간이식 (n=160)	전체 생존율(OS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1년: 78.8%</li> <li>• 3년: 74.6%</li> </ul>
Oh SH, et al. (2010) <sup>31</sup>	16세 미만 간이식 환자 (n=113)	장기(graft) 생존율  환자 생존율	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1년: 89.6%</li> <li>• 5년: 83%</li> <li>• 10년: 81.5%</li> <li>• 1년: 92.9%</li> <li>• 5년: 86.3%</li> <li>• 10년: 84.8%</li> </ul>
Moon Ji, et al. (2010) <sup>32</sup>	간이식 환자 (연령 중간값 11세) (n=96)	무질병생존율(DFS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1년: 94.7%</li> <li>• 5년: 88.7%</li> <li>• 10년: 86%</li> </ul>
Hwang S, et al. (2009) <sup>38</sup>	자가 문맥 Y 간치혈관술 받은 간이식 (n=841)	전체 생존율(OS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1년: 87.5%</li> <li>• 3년: 80.6%</li> </ul>
Kim DY, et al. (2007) <sup>35</sup>	HBV 간질환으로 인한 간이식 (n=136)	40세 이상 성인  40세 미만 성인	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1년: 84%</li> <li>• 3년: 75%</li> <li>• 5년: 46%</li> <li>• 1년: 92%</li> <li>• 3년: 86%</li> <li>• 5년: 83%</li> </ul>

CCC, cholangiocellular carcinoma; DFS, disease free survival; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; OS, overall survival

### 3.2.2. 국외 간이식 생존율 분석 선행연구

국외의 경우 대체로 1년 생존율은 85% 이상이었으며,<sup>39 40</sup> 장기 생존율을 평가한 연구는 비교적 많지 않았다 [표 1-6]. 우리나라와 유사하게 소아일수록 생존율이 높은 경향을 보였는데, 평균 연령이 12세인 환아의 경우, 5년 생존율은 100% 그리고 10년 생존율이 90%로 매우 높았다.<sup>41</sup>

간이식의 적응질환에 따른 생존율 분석에서 HBsAg 양성 사체 공여자로부터 받은 간이식의 5년 생존율이 78.4%로 가장 높았으며,<sup>40</sup> 이어서 간세포암과 담관세포암의 복합 또는 간세포암으로 간이식을 받은 사람의 3년 생존율이 61.7%로 뒤따랐다.<sup>42</sup> 기저질환으로 당뇨가 있는 B형 간염으로 인하여 간이식을 받은 환자의 5년 생존율은 비당뇨 환자에 비해서 다소 높은 것으로 보고가 되었다 [당뇨 (71%) vs. 비당뇨 (76%)].<sup>43</sup> 미국에서 가장 많이 간이식을 받게 되는 원인 질환인 C형간염으로 인한 간이식의 경우 5년 생존율이 67%로 상대적으로 가장 낮은 값을 보였다.<sup>44</sup> 또한 간이식 시 MELD 수치에 따라서도 생존율에 차이가 있었는데, 35점 이상인 환자에서는 생체 간이식이 사체 간이식보다 5년 생존율이 다소 높았고 [사체 간이식 (81.8%) vs. 생체 간이식 (83.3%)],<sup>39</sup> MELD 수치가 30점 정도인 환자의 90일 생존율은 84.6%, 그리고 3년 생존율은 약 75%였다.<sup>45</sup>

유전형에 따른 생존율을 고찰한 연구도 있었는데, 수혜자의 *CYP3A5* 유전형이 \*1/\*1 환자에서 5년 생존율은 28.6%, \*1/\*3 환자는 78.8%, 그리고 \*3/\*3 환자는 84.8%로, 변이형이 있는 환자군에서 생존율이 유의하게 높았다.<sup>46</sup>

[표 1-6] 국외 간이식 환자의 생존율 분석 선행연구 결과

참고문헌	대상환자군	평가지표	생존율 또는 사망률
Chang CC, et al. (2017) <sup>42</sup>	간세포암(HCC) 과 담관세포암(CCC)의 복합 또는 간세포암(HCC)으로 간이식을 받은 자 (n=710)	HCC/CCC	• 1년: 90%
		전체 생존율(OS)	• 3년: 61.7%
		HCC	• 1년: 97.2%
		전체 생존율(OS)	• 3년: 95.1%
		HCC/CCC	• 1년: 80%
		무질병생존율(DFS)	• 3년: 46.7%
		HCC	• 1년: 97.2%
Chok KS, et al. (2017) <sup>39</sup>	MELD 점수 ≥35인 사체 및 생체 간이식 (n=672)	사체 간이식	• 1년: 88.9%
		장기(graft) 생존율	• 3년: 87%
			• 5년: 84.8%
		생체 간이식	• 1년: 92.5%
		장기(graft) 생존율	• 3년: 86.9%
			• 5년: 84.8%
		사체 간이식 환자 생존율	• 1년: 92.5%
			• 3년: 86.9%
			• 5년: 81.8%
			• 1년: 94.7%
	• 3년: 88.8%		
	• 5년: 83.3%		
Ballarin R, et al. (2017) <sup>40</sup>	HBsAg 양성 사체 공여자로부터 간이식 받은 자 (n=1,408)	장기(graft) 및 환자 생존율	• 1년: 85.7%
			• 3년: 82.1%
			• 5년: 78.4%
Bakula A, et al. (2016) <sup>41</sup>	간이식 환아 (연령 중간값 12세) (n=20)	생존율	• 5년: 100%
			• 10년: 90%
Zhang Q, et al. (2016) <sup>43</sup>	HBV로 인한 HCC로 항바이러스 예방요법을 받은 간이식 (n=1,631)	당뇨 환자 생존율	• 1년: 79%
			• 3년: 73%
			• 5년: 71%
		비당뇨 환자 생존율	• 1년: 84%
			• 3년: 78%
Stepanova M, et al. (2016) <sup>44</sup>	HCV로 인한 간이식 (n=33,668)	사망률	• 5년: 76%
			• 1년: 12.5%
			• 3년: 24.2%
			• 5년: 33%
		장기 소실률	• 1년: 2.2%
	• 3년: 4.8%		
	• 5년: 7.5%		
Kaltenborn A, et al. (2015) <sup>45</sup>	MELD 중간값 30점 간이식 (n=454)	사망률	• 90일: 15.4%
			• 1.5±1.2년: 25%
Kato K, et al. (2016) <sup>46</sup>	수혜자 CYP3A5 유전형 정보가 있는 간이식 (n=67)	CYP3A5 *1/*1	• 5년: 28.6%
		CYP3A5 *1/*3	• 5년: 78.8%
		CYP3A5 *3/*3	• 5년: 84.3%

CCC, cholangiocellular carcinoma; DFS, disease free survival; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; MELD, model for end-stage liver disease; OS, overall survival

## 제 2 절 연구의 필요성

국내외 연구를 종합적으로 고찰한 결과, 간이식 환자의 생존율에 영향을 미치는 요인으로 공여자나 수혜자의 연령, 간이식의 원인질환, 기증자 유형(뇌사 또는 생체, 생체 중에서도 혈연 또는 비혈연) 등이 도출되었다. 그러나 간이식의 원인질환은 우리나라에서 B형 간염과 간세포암의 비율이 높아 외국이 차이가 있으며, 공여자의 유형도 외국과 달리 우리나라에서는 뇌사 기증자가 적어 생체 간이식이 활발하게 이루어짐에 따라 생존율이 다르게 나타난다. 뿐만 아니라 간이식 후 장기적으로 사용하는 면역억제제 측면에서도 이를 대사하고 수송하는 단백을 암호화하는 유전형이 개인간 및 인종간 차이가 있어, 이에 따라 약물반응이 다를 수 있다. 특히 간이식의 경우, 약물의 대사를 주도적으로 담당하는 간을 공여자에게서 이식 받기 때문에 수혜자의 유전형뿐만 아니라 공여자의 효소 및 수송체 유전형도 약물 동태에 중요하게 영향을 미칠 수 있다.<sup>46 47</sup> 이러한 약물 동태 및 반응의 차이는 결과적으로 이식 성과에 영향을 미치며 장기(graft) 및 환자의 생존율을 좌우할 수 있는 요인이 된다.

그러나 현재까지 약물 대사 및 수송체 관련 유전형과 생존율과의 관계를 분석한 연구는 미미하였으며, 유전형에 따른 생존율을 비교한 일부 연구에서도 공여자와 수혜자의 유전형 모두를 고려하여 평가하지 못하였고, 외국의 연구 대상과 우리나라 환자들은 유전적 다형성의 빈도가 차이가 있어 그 결과를 그대로 받아들이기에도 한계가 있다. 앞으로 간이식 수는 더욱 증가할 것이며, 이식 성과는 환자의

의료비용과 삶의 질과도 관련되어 있으므로, 장기적인 이식 성과 향상을 위해 공여자와 수혜자의 유전적 다형성과 같은 환자 생존에 영향을 미치는 요인을 파악하는 연구가 필요하다.

### 제 3 절 연구의 목적

본 연구는 간이식을 받은 환자에서 공여자와 수혜자의 CYP3A5 유전형이 이식 후 장기 생존에 미치는 영향을 분석하고, 또한 장기 생존율과 연관된 임상적 위험 요인들을 발굴하고자 하였다.

## 제 2 장 연구 방법

### 제 1 절 연구 설계

본 연구는 단일기관에서 수행한 전자의무기록 기반의 후향적 관찰연구(retrospective observation study)이다. 본 연구의 프로토콜은 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았다 (IRB No. H-1801-039-913).

### 제 2 절 연구 기간

간이식의 10년 이상의 장기 생존율을 평가하기 위해 2004년부터 2006년까지 서울대학교병원에서 간이식을 받은 수혜자를 대상으로 10년간 추적관찰을 시행하였다. 추적관찰 종료일은 추적관찰 개시일로부터 10년(3,650일) 또는 연구 중단일 중 먼저 발생한 날까지로 정의하였다 [표 2-1].

[표 2-1] 추적관찰 기간의 정의

기준	정의
추적관찰 개시일	선정 기간 중 간이식 수술을 받은 날
추적관찰 종료일	개시일로부터 최대 10년 (3650 일)
연구 중단일	간부전으로 인한 확인된 사망일, 조작적 정의에 의한 절단된 증례(censored case)의 마지막 진료일 · 절단된 증례: 확인되지 않은 사망 또는 전원

## 제 3 절 연구 대상

### 1 선정기준

본 연구는 2004년 7월부터 2006년 8월까지 서울대학교병원에서 간이식을 받은 수혜자를 대상으로 하였다. 대상 환자 중 공여자와 수혜자의 유전형 분석이 가능한 자를 선정하였으며, 수혜자 중에서도 수술 후 면역억제요법으로 tacrolimus를 포함한 이중 또는 삼중 유지요법을 시행하는 자로 선정하였다.

### 2 제외기준

제외기준으로 간이식 수술 전 다른 장기이식으로 면역억제제를 복용한 이력이 있거나 간이식 외 타 장기를 동시에 이식한 환자는 제외하였다. 또한 공여자와 수혜자 둘 중 하나라도 유전형 정보가 없는 자는 제외하였다. 또한 간이식 수술 후 합병증으로 한 달 이내에 사망한 환자도 제외하였다.

### 3 연구 대상자 수

본 연구는 전자의무기록 기반의 후향적 관찰연구이므로 연구기간 내 간이식을 받은 수혜자를 후보로 하여 자료를 수집하였으며, 선정 및 제외기준에 따라 총 57명을 모집하였다. 기존 연구를 토대로 검정력을 평가하였을 때 5%의 유의수준에서 90% 이상의 검정력을 가지는 것으로 나타났다.

## 제 4 절 연구 방법

### 1 연구 자료 수집

서울대학교병원 전자의무기록을 이용하여 선정기준에 합당한 환자를 대상으로 추적관찰기간 동안 데이터베이스를 구축하며, 이 때 개인식별정보(연구대상자명, 주민등록번호 및 병력번호 등)는 개인식별이 불가능한 연구식별코드로 전환하여 기록하였다.

### 2 연구 자료의 구성 및 범주

#### 2.1 인구학적 정보

수혜자의 인구학적 정보는 추적관찰 개시일을 기준으로 수집하였다. 수집대상 정보는 연구식별코드, 나이, 성별, 키, 몸무게, 체질량지수(body mass index, BMI) 등을 포함하였다. 공여자의 인구학적 정보로는 나이, 성별 등을 수집하였다.

#### 2.2 질병 정보

모든 수혜자에서 간이식 적응질환 또는 간부전의 원인질환을 조사하였다. 또한 간이식 수술전과 후 고혈압, 당뇨 등의 동반질환 정보를 수집하였다. 진단명을 기준으로 정보를 수집하였으며, 진단명이 없어도 해당하는 약물을 사용하는 경우도 동반질환으로 포함하였다.

## 2.3 이식 정보

추적관찰 개시일을 기준으로 첫번째 이식 여부, 공여자 유형[혈연(living-related) 또는 비혈연(living-unrelated)], 공여자의 이식에 사용된 간 부위(우엽 혹은 좌엽) 및 이식편 크기, 이식 시점의 MELD score와 Child-Pugh class 정보를 수집하였다.

또한 이식 성과와 관련된 지표로 이식 후 추적관찰 기간동안 거부반응 발생 여부와 치료 정보도 수집하였다. 거부반응 발생은 전자의무기록에 기재된 임상적 진단과 조직생검(biopsy)을 통한 진단 정보를 수집하였다.

## 2.4 유전형 정보

간이식을 받은 공여자 및 수혜자의 말초혈액을 채취하여 Qiagen DNA extraction kit(Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 genomic DNA를 추출하였다. 이로부터 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RELP) 분석을 통해 *CYP3A5* A6986G (rs776746), *ABCB1* C1236T (rs1128503), G2677T/A (rs2032582), 그리고 C3435T (rs1045642) SNP을 확인하였다. PCR 분석은 Bioneer Co Ltd.(Daejeon, Korea)에서 oligonucleotide를 이용한 PCR을 합성한 후 PCR을 GeneAMP PCR System 2400(Perkin Elmer, Boston, MA)에서 사용하였다. 침지된(digested) PCR을 가지고 브롬화 에티듐(ethidium bromide)이 포함된 아가로스 겔(agarose gel) 전기 영동의 분리기에 넣어서 분석하였다.

## 2.5 약물사용 정보

추적관찰기간 동안 사용한 면역억제제 사용정보를 수집하였다. 본 연구기관에서 사용하는 면역억제제의 약물 및 용량은 아래 [표 2-2]와 같다. 약물정보는 상품명 및 성분명, 1일 총 용량, 처방일수 및 처방횟수 등을 수집하였다.

[표 2-2] 원내 및 원외 처방가능한 면역억제제 약물 및 용량

분류	ATC code	주성분명	용량
칼시뉴린 저해제	L04AD01	Cyclosporine	25, 100mg
	L04AD02	Tacrolimus	0.25, 0.5, 1, 2, 5mg
항대사제	L04AA06	Mycophenolate mofetil	250, 500 mg
		Mycophenolate sodium	180, 360 mg
	L04AX01	Azathioprine	50 mg
	L04AX	Mizoribin	25 mg
스테로이드	H02AB06	Prednisolone	5mg
	H02AB04	Methylprednisolone	4mg
	H02AB13	Deflazacort	6mg
mTOR 억제제	L01XE10	Everolimus	0.25, 0.5, 0.75, 1mg
	L04AA10	Sirolimus	1, 2mg

### 2.5.1 면역억제요법 프로토콜

간이식 수혜자의 대부분은 tacrolimus와 스테로이드를 포함한 이중- 또는 mycophenolic acid까지 포함한 삼중요법을 받았다. 이식 후 초기 tacrolimus의 용량은 삼중요법의 경우 0.06 mg/kg/day, 이중요법의 경우 0.1 mg/kg/day로 시작하였으며, 이식 후 첫째 날부터 하루에 2번 12시간 간격으로 오전 10시와 오후 10시 공복에

투여하였다. Tacrolimus의 용량은 혈액에서 채취된 최저혈중농도를 기반으로 조절하였으며, 이식 후 기간에 따른 tacrolimus의 목표 최저혈중농도는 아래 [표 2-3]과 같다.

[표 2-3] 연구기관의 tacrolimus의 최저 농도의 목표 범위

기간	Tacrolimus 최저 농도	
	이중요법	삼중요법
이식 후 2주	13~17 ng/mL	8~13 ng/mL
이식 후 2주 ~ 3개월	8~13 ng/mL	7~10 ng/mL
이식 후 3개월 ~ 6개월	5~10 ng/mL	5~7 ng/mL
이식 후 6개월 이후	5 ng/mL	5 ng/mL

Methylprednisolone은 수술 시 재관류(reperfusion) 전후에 500 mg을 정맥 투여하였고, 점차 감량하여 이식 후 7일 뒤에 경구 prednisolone로 변경하였다. 이후에도 점차적으로 감량하여 이식 후 6개월째에는 투약을 중단하였다. Mycophenolic acid는 백혈구(white blood cell, WBC)가  $> 3,500 /\text{mm}^3$  또는  $2,500\sim 3,500 /\text{mm}^3$ 일 경우에 각각 mycophenolate mofetil로서 250 mg 또는 500 mg을 1일 2회 투여하였으며, mycophenolate sodium으로는 180 mg 또는 360 mg을 1일 2회 투여하였다.

기타 tacrolimus와 상당한 상호작용이 있다고 알려져 있는 약제는 투약이 되지 않았지만, 감염예방 목적으로 일부 환자에서 fluconazole을 사용하기도 하였다.

## 2.5.2 Tacrolimus 혈중농도 측정

Tacrolimus의 혈중농도는 혈중농도-시간 곡선(area under the blood concentration-time curve)과 연관성이 있다고 알려진 최저혈중농도(trough concentration,  $C_0$ )를 수집하였다. 혈중농도 측정을 위한 샘플은 처음 tacrolimus를 투약한 날부터 퇴원하기 전까지 매일 아침 9시, 즉 투약 1시간 전에 채취하였으며, 퇴원 후에는 외래 방문 시마다 아침약 투여 전 혈액을 채취하였다. Tacrolimus 농도는 미세입자 효소면역분석법(micro particle enzyme immunoassay)과 액체크로마토그래프 / 질량분석법(liquid chromatograph / mass spectrometry)을 이용하여 분석하였으며, 이때 IMx analyzer와 tacrolimus II agent (Abbott Laboratories Diagnostic Division, Abbott Park, IL) 장비를 사용하였다.

Tacrolimus 혈중농도 자료는 정상상태(steady state)일 경우만 포함하였고, 아래와 같은 기준에 따라 제외되었다. 정상상태는 tacrolimus의 5배의 반감기로 정의하였다.

- (1) 1.5 ng/mL 보다 작거나, 30 ng/mL보다 큰 경우
- (2) 심한 간기능저하(hepatic impairment) 또는 손상이나 담즙울혈(cholestasis)이 의심되는 경우
- (3) 거부반응 치료를 위해서 고용량의 스테로이드 치료가 시행 중인 경우
- (4) 하루 용량을 모두 복용하지 못한 경우(skip dose)
- (5) 약물 복용 10~14시간 후 혈액 샘플을 채취하지 못한 경우

## 2.6 검사 정보

검사결과 정보를 추적관찰 개시일 및 추적관찰기간 동안 수집하였다. 수집 대상은 ABO 혈액형과 전혈구(complete blood count)로서 WBC와 헤모글로빈(hemoglobin, Hb), hematocrit(HCT), 혈소판(platelet, PLT), 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC)와 전해질로서 sodium(Na), potassium(K), calcium(Ca), phosphorus(P)를 수집하였다. 간기능에 대한 검사로서 alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), alkaline phosphatase(ALP) 및 total bilirubin(T.bil) 자료를 수집하였고, 신기능에 대한 검사로서 혈중요소질소(blood urea nitrogen, BUN), 혈청 크레아티닌(serum creatinine, Scr), 추정 사구체여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR) 정보를 수집하였다. 전혈구 검사와 전해질, 간기능 및 신기능 지표들은 추적관찰기간 중 이식 후 1년 이내에는 7일, 14일, 1개월, 3개월, 6개월, 12개월 시점에 수집하였고, 이후에는 매년 자료를 수집하였다. 또한 이식 전과 후 모든 시점에서 바이러스 혈청검사로부터 B형 간염과 C형 간염의 항원 및 항체, HIV, CMV, EBV 등의 면역글로블린 농도 자료와 응고검사(coagulation test) 결과를 수집하였다. 간이식 적응질환에 대한 진단검사, 이식 후 기저질환의 재발 또는 새로운 간질환의 발생 등을 평가하기 위해 추적관찰기간 내 시행된 영상검사(MRI 또는 CT) 결과 자료도 수집하였으며, 새로운 동반질환의 발생을 평가하기 위해 심전도 검사 결과 자료도 수집하였다.

### 3 평가변수 및 평가방법

#### 3.1 평가변수 1: 장기(10년) 생존율

##### 3.1.1 간이식 환자의 장기 생존율 분석 군 분류

공여자와 수혜자의 *CYP3A5* 유전형에 따른 표현형으로 군집화하여 다음 [표 2-4]와 같이 세 군으로 분류하였다.

[표 2-4] 간이식 공여자 및 수혜자 *CYP3A5* 유전형에 따른 군 분류

Group	Recipient	Donor
Expresser (homozygous)	<i>CYP3A5</i> *1 allele	<i>CYP3A5</i> *1 allele
Mixed (heterozygous)	<i>CYP3A5</i> *1 allele	<i>CYP3A5</i> *3/*3
	<i>CYP3A5</i> *3/*3	<i>CYP3A5</i> *1 allele
Non-expresser (homozygous)	<i>CYP3A5</i> *3/*3	<i>CYP3A5</i> *3/*3

##### 3.1.2 유전형에 따른 생존율 비교

사망이 확인된 경우 연령, 성별, 진단명, 동반질환, 병용 약물 수 등을 고려한 발생 위험도 차이를 분석하여서 각 유전형에 따른 발생위험도를 산출하였다.

##### [발생 위험도(Hazard ratio, HR) 산출 방법]

면역억제제 처방 기간 및 용량이 시간에 따라 반영된 콕스 비례위험 모형(Cox regression analysis with time-varying statin therapy)을 시행하여 발생 위험도 및 95% 신뢰구간 산출

[누적 발생률 산출식]

$$\text{CI (\%)} = \frac{\text{Number of new cases for a 10-year}}{\text{Number of total population at risk}}$$
$$\text{ID = (events/1000 person-year)} = \frac{\text{Number of new cases for a 10-year}}{\text{Person-time when at risk for incidence}}$$

### 3.1.3 교란요인을 보정한 유전형에 따른 생존율 분석

생존율에 영향을 미칠 가능성이 있는 교란요인을 보정하기 위해 공여자와 수혜자의 요인을 조사하였다 [표 2-5]. 후보요인으로는 크게 공여자 요인 그리고 수혜자 요인으로 나눌 수 있다. 공여자 요인은 연령, 성별, 이식편 크기, 유전형(*CYP3A5*, *ABCB1*) 등이 있고, 수혜자 요인으로는 MELD score, Child-Pugh class, prothrombin time, INR level, neutrophil/lymphocyte ratio(NLR), 유전형(*CYP3A5*, *ABCB1*), tacrolimus 약물농도 등을 포함하였다.<sup>48</sup>

콕스 비례위험모델(Cox's proportional hazard model)을 이용하여 공여자와 수혜자의 *CYP3A5* 유전형과 이식 후 사망 위험도를 분석(hazard ratio와 95% 신뢰구간 산출)하였다. 먼저 노출변수와 결과변수만으로 구성된 모형으로 공변량 보정 전의 사망 위험도(crude hazard ratio)를 산출하고, 성별, 연령, 약물 사용력, 질환력 및 유전형을 보정한 후 다변수 보정 모형을 통하여 최종 이식 후 사망 위험(adjusted hazard ratio)을 분석 하였다.

[표 2-5] 생존율에 영향을 미칠 수 있는 교란요인

Recipient	Donor
Age	Age
Gender	Gender
ABO blood type	ABO blood type
Genotypes	Genotypes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>CYP3A5</i> A6986G</li> <li>• <i>ABCB1</i> C1236T</li> <li>• <i>ABCB1</i> G2677A/T</li> <li>• <i>ABCB1</i> C3435T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>CYP3A5</i> A6986G</li> <li>• <i>ABCB1</i> C1236T</li> <li>• <i>ABCB1</i> G2677A/T</li> <li>• <i>ABCB1</i> C3435T</li> </ul>
Graft/body weight ratio	Graft weight
Primary disease	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis B</li> <li>• Hepatitis C</li> <li>• Alcoholic liver disease</li> <li>• Autoimmune hepatitis</li> <li>• Others</li> </ul>	
MELD score	
Child-Pugh scale	
Prothrombin time	
INR level	
Acute cellular rejection	
Dose normalized ratio ( $C_{\text{trough}}/\text{Dose}$ )	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• At post-operative days (POD) 7</li> <li>• At POD 14</li> <li>• At POD 30 (1 month)</li> <li>• At POD 60 (2 months)</li> <li>• At POD 90 (3 months)</li> <li>• At POD 180 (6 months)</li> <li>• At POD 365 (1 year)</li> </ul>	

INR, international normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease; POD, post-operative days

## 3.2 평가변수 2: 공여자 및 수혜자의 *CYP3A5* 유전형에 따른 Tacrolimus 용량보정 농도 분석

### 3.2.1 공여자 및 수혜자의 유전형에 따른 Tacrolimus 농도 분석

공여자/수혜자의 유전형에 따라 나누어진 세 구간 10년 추적관찰 기간 동안의 tacrolimus의 농도의 차이를 분석하였다. 분석 후 통계적으로 유의한 차이가 나는 시기에 대해 사후검정을 통하여 유의하게 차이가 나는 군을 찾아내었다.

### 3.2.2 공여자의 유전형에 따른 tacrolimus 농도의 차이 분석

공여자의 *CYP3A5* 유전형에 따라 두 군(*CYP3A5* \*1 allele과 *CYP3A5* \*3/\*3)으로 나누어 추적관찰기간 동안 평균 tacrolimus 용량보정 농도를 비교·분석하였다.

### 3.2.3 수혜자의 유전형에 따른 tacrolimus 농도의 차이 분석

수혜자의 *CYP3A5* 유전형에 따라서도 두 군으로 나누어 추적관찰기간 동안 평균 tacrolimus의 용량보정 농도를 분석하였다.

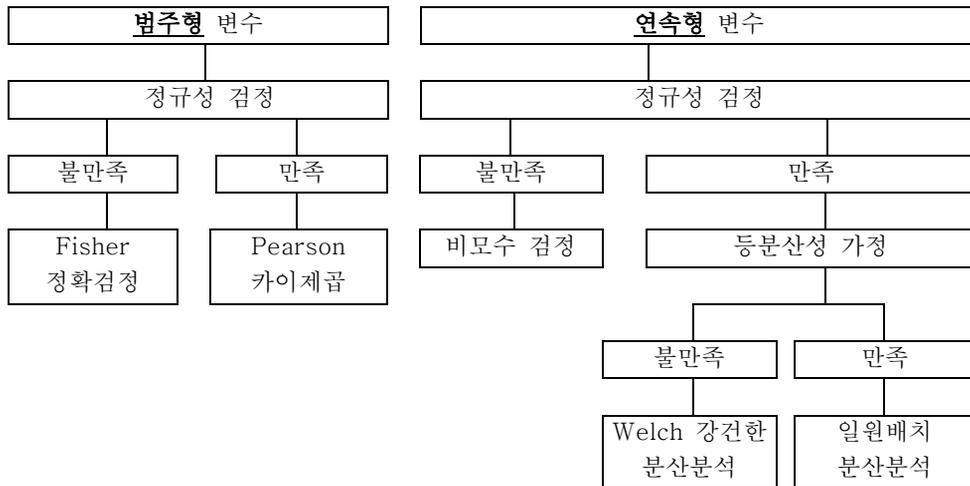
[표 2-7] 간이식 공여자 혹은 수혜자의 *CYP3A5* genotype에 따른 군

	Subtype	Genotype
Recipient <i>CYP3A5</i>	Expresser	AA, AG, GA
	Non-expresser	GG
Donor <i>CYP3A5</i>	Expresser	AA, AG, GA
	Non-expresser	GG

## 제 5 절 통계분석

### 1 인구학적 자료의 분석

자료의 특성에 따라 정규성 검정을 시행하고, 그 결과에 따라 Fisher's exact test, Mann-Whitney 또는 t-test를 시행하였다. 변수의 특성에 따라서 범주형 변수의 경우 Chi-square test, 연속형 변수의 경우 모수는 student t-test, 비모수는 Mann-Whitney 분석법을 사용하였다. 모든 통계분석에서 양측검정으로  $P$ -value < 0.05를 유의한 것으로 하였다. 통계분석 프로그램은 SPSS ver 23을 사용하였다.



[그림 2-1] 범주형/연속형 변수에 따른 통계분석 방법

## 2 생존율 분석

장기 생존율은 Kaplan-Meier analysis를 사용하였다. 사망에 대해 위의 [표 2-5]에 제시된 교란 요인들 중 위에서 통계적으로 유의한 영향을 미치는 요인을 찾기 위해서, Log-rank test를 시행하고,  $P$ -value 0.05 미만인 변수를 선정하였다. 생존율에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 변수를 보정하여 공여자/수혜자 유전형 군에 따른 전체 생존율 차이를 Cox-비례 위험 모형으로 분석하였다.

## 3 유전자 형에 따른 사망률에 영향을 끼치는 요인 발굴

단변량분석으로 잠재적인 교란 변수를 확인하고 단계적 선택(stepwise selection)에 따라  $P$ -value 0.05를 기준으로 유의성이 확인된 변수들을 포함한 multiple Cox regression model을 구축한다. 양측검정으로  $P$ -value <0.05를 통계적으로 유의한 변수로 선정하였다.

## 4 공여자/수혜자 CYP3A5 유전형에 따른 tacrolimus 농도 분석

추적관찰기간 동안 공여자와 수혜자의 *CYP3A5* 유전형에 따른 세 군간 tacrolimus의 용량보정 농도의 차이는 Kruskal-Wallis 검정을 통해 분석하였으며, 사후분석은 Mann-Whitney  $U$  test로 시행하였다.

또한 공여자의 *CYP3A5* 유전형과 수혜자의 *CYP3A5* 유전형 각각에 따라 tacrolimus 용량보정 농도의 차이는 Mann-Whitney  $U$  test를 사용하여서 분석하였다.

## 제 3 장 연구 결과

### 제 1 절 간이식 환자의 인구학적 특성

2004년 7월부터 2006년 8월까지 서울대학교병원에서 생체 간이식을 받은 환자 중, 선정 및 제외기준에 따라 총 57명의 환자에 대하여 추적관찰을 시행하였다. 공여자와 수혜자의 *CYP3A5* 유전형에 따른 군 분류 결과, expresser인 공여자에게서 기증받은 expresser 수혜자는 10명, non-expresser인 공여자에게서 기증받은 non-expresser 수혜자는 26명, 그리고 expresser 공여자에게서 기증받은 non-expresser 수혜자와 non-expresser 공여자에게서 기증받은 expresser 수혜자는 각각 8명과 13명이었다 [표 3-1].

[표 3-1] 공여자/수혜자의 *CYP3A5* 유전형별 환자 수

		Donor			Total (%)
		*1/*1	*1/*3	*3/*3	
Recipient	*1/*1	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (7.2)
	*1/*3	1 (1.8)	7 (12.3)	11 (19.2)	19 (33.3)
	*3/*3	0	9 (15.6)	25 (43.9)	34 (59.5)
	Total (%)	2 (3.6)	17 (29.7)	38 (66.7)	57 (100)

최종 선정된 57쌍의 공여자와 수혜자의 인구학적 특성 및 *ABCB1* 유전형을 분석한 결과는 다음 [표 3-2]와 같다.

[표 3-2] 유전형에 따른 그룹의 인구학적 정보

Characteristics	R <sub>E</sub> D <sub>E</sub>	R <sub>E</sub> D <sub>N</sub> / R <sub>N</sub> D <sub>E</sub>	R <sub>N</sub> D <sub>N</sub>	P-value
Number of patients	10	22	25	
<b>Donor</b>				
Male, n (%) <sup>#</sup>	8 (80)	15 (68.2)	17 (68)	0.860
Age (yr) <sup>*</sup>	28.8 ± 8.6 (17 - 44)	32.6 ± 9.7 (17 - 52)	28.6 ± 8.8 (18 - 50)	0.307
Body weight (kg) <sup>*</sup>	60.3 ± 12.6 (46.1 - 89.9)	65.3 ± 10.7 (50.9 - 87.1)	69.0 ± 13.7 (50.5 - 97.8)	0.176
<i>ABCB1</i> genotype				
1236 CC	1 (10)	3 (13.6)	4 (16)	0.450
1236 CT	7 (70)	8 (36.4)	13 (52)	
1236 TT	2 (20)	11 (50)	8 (32)	
2677 GG	0	6 (27.3)	5 (20)	0.104
2677 GT/GA/AT	8 (80)	8 (36.4)	16 (64)	
2677 TT/AA	2 (20)	8 (36.4)	4 (16)	
3435 CC	3 (30)	8 (36.4)	8 (32)	0.185
3435 CT	6 (60)	7 (31.8)	15 (60)	
3435 TT	1 (10)	7 (31.8)	2 (8)	
<b>Recipient</b>				
Male, n (%) <sup>#</sup>	8 (80)	18 (81.8)	19 (76)	0.911
Age (yr) <sup>*</sup>	49.4 ± 6.7 (38 - 57)	44.6 ± 9.7 (19 - 62)	52.6 ± 7.2 (35 - 65)	0.005
Body weight (kg) <sup>*</sup>	63.4 ± 10.1 (50.2 - 80.3)	67.7 ± 10.2 (46.7 - 86.3)	67.5 ± 9.5 (49.3 - 86)	0.471
BMI <sup>*</sup>	22.5 ± 2.1 (19.4 - 25.8)	21.5 ± 2.6 (17.5 - 27.7)	21.6 ± 2.0 (18.1 - 25.6)	0.456
Primary disease <sup>#</sup>				
HCC	8 (80)	10 (45.5)	14 (56)	0.189
Hepatitis B	8 (80)	14 (63.6)	20 (80)	0.393
Hepatitis B + HCC	8 (80)	9 (40.9)	10 (40)	
Hepatitis C	0	1 (4.5)	3 (12)	0.511
Alcohol liver disease	1 (10)	2 (9.1)	2 (8)	1.000
Autoimmune hepatitis	1 (10)	3 (13.6)	0	0.165
Others	0	2 (9.1)	0	0.311
Comorbid diseases <sup>#</sup>				
Hypertension	2 (20)	2 (9.1)	3 (12)	0.756
Diabetes mellitus	1 (10)	4 (18.2)	5 (20)	0.904
MELD score <sup>*</sup>	27.7 ± 7.5 (19 - 40)	26.8 ± 6.7 (15 - 40)	27.6 ± 6 (18 - 40)	0.890

Characteristics	R <sub>E</sub> D <sub>E</sub>	R <sub>E</sub> D <sub>N</sub> / R <sub>N</sub> D <sub>E</sub>	R <sub>N</sub> D <sub>N</sub>	<i>P</i> -value
<b>Recipient</b>				
Child-Pugh <sup>#</sup>				
A (5–6 points) (%)	1 (10)	4 (18.2)	2 (8)	0.665
B (7–9 points) (%)	4 (40)	3 (13.6)	6 (24)	0.253
C (10–15 points) (%)	5 (50)	15 (68.2)	17 (68)	0.553
Donor type <sup>#</sup>				
Living-related	9 (90)	13 (59.1)	18 (72)	0.204
Living-unrelated	1 (10)	9 (40.9)	7 (28)	
GRWR (%) <sup>*</sup>	1.13 ± 0.04 (0.8 – 1.4)	1.1 ± 0.06 (0.59 – 1.5)	1.0 ± 0.06 (0.6 – 1.6)	0.268
Laboratory <sup>*</sup>				
Hematocrit (%)	30.1 ± 4.6 (25.4 – 40.9)	30.0 ± 5.2 (22.6 – 44.4)	32.3 ± 4.5 (25.1 – 41.2)	0.204
Albumin (mg/dL)	3.4 ± 0.5 (2.8 – 4.6)	3.2 ± 0.4 (1.7 – 4.1)	3.3 ± 0.2 (2.5 – 4.2)	0.801
T.Bil (mg/dL)	12.0 ± 12.9 (1.8 – 36.7)	7.7 ± 5.6 (2.6 – 23.6)	8.5 – 7.2 (31.7 – 29.1)	0.608
AST (IU/L)	125.5 ± 97.3 (58 – 320)	175.8 ± 240.1 (39 – 1023)	97.3 ± 92.2 (28 – 527)	0.331
ALT (IU/L)	137.5 ± 228.66 (36 – 786)	253.4 ± 521.66 (9 – 2451)	127.2 ± 198.4 (7 – 991)	0.464
Scr (mg/dL)	1.4 ± 0.7 (0.6 – 3.4)	1.4 ± 1.0 (0.7 – 5.5)	1.2 ± 0.9 (0.5 – 5.5)	0.822
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	70.1 ± 33.9 (20.3 – 118.9)	74.1 – 26.4 (11.9 – 115.5)	80.3 – 31.4 (11.9 – 146.1)	0.616
<i>ABCB1</i> genotype				
1236 CC	4 (40)	2 (9.1)	3 (12)	0.202
1236 CT	5 (50)	11 (50)	14 (56)	
1236 TT	1 (10)	9 (40.9)	8 (32)	
2677 GG	1 (10)	1 (4.5)	5 (20)	0.561
2677 GT/GA/AT	7 (70)	14 (63.6)	15 (60)	
2677 TT/AA	2 (20)	7 (31.8)	5 (20)	
3435 CC	7 (70)	4 (18.2)	10 (40)	0.078
3435 CT	2 (20)	14 (63.6)	12 (48)	
3435 TT	1 (10)	4 (18.2)	3 (12)	

BMI, body mass index; GRWR, graft weight to weight ratio; HCC, hepatocellular carcinoma

이중 42명(73.7%)이 B형 간염으로 인하여 간이식을 받았고, R<sub>E</sub>D<sub>E</sub>, R<sub>E</sub>D<sub>N</sub>/R<sub>N</sub>D<sub>E</sub> 그리고 R<sub>N</sub>D<sub>N</sub>군의 인구학적 및 임상적 특성은 [표 3-2]과 같았다. 기증자의 70% 이상이 남성이었으며, 평균 연령은 30세였고, 성별, 나이 및 체중은 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 수혜자 또한 남성이 훨씬 많았고(45명, 78.9%), 이식 시 평균 연령은 49.2세(표준편차 8.7세)였다. 세 군은 수혜자의 나이를 제외한 나머지 항목에 대하여 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 연구 게시일을 기점으로 볼 때, Mann-Whitney 사후 검정을 통하여 확인한 결과, 세 군간의 나이가 통계적으로 유의하게 다른 것을 확인하였다 [표 3-3]

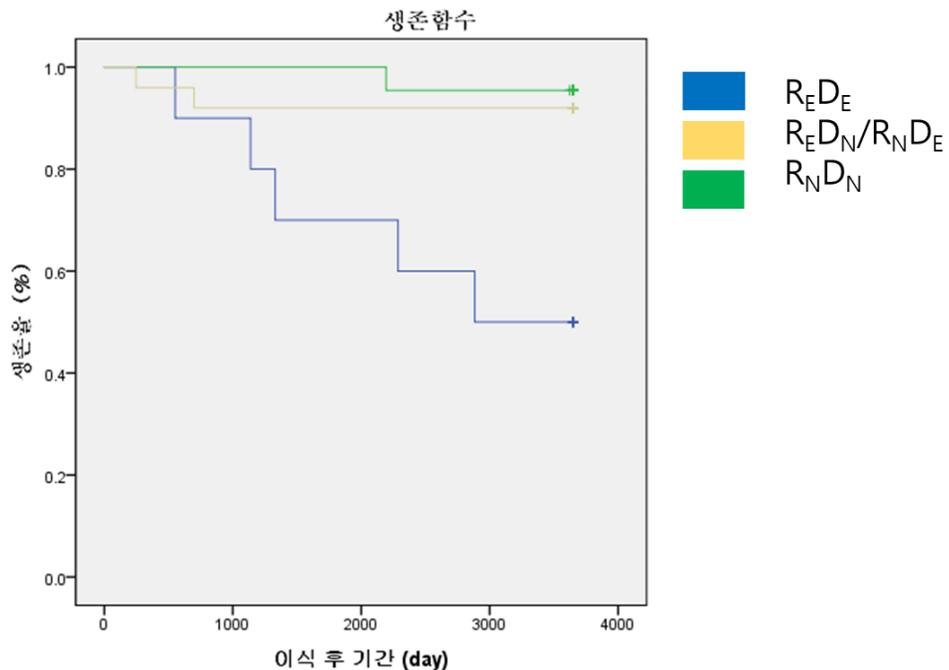
[표 3-3] Mann-Whitney 분석을 통한 수혜자의 연령 차이 사후분석

Group	P-value
R <sub>E</sub> D <sub>E</sub> vs R <sub>E</sub> D <sub>N</sub> /R <sub>N</sub> D <sub>E</sub>	0.003
R <sub>E</sub> D <sub>E</sub> vs R <sub>N</sub> D <sub>N</sub>	0.004
R <sub>E</sub> D <sub>N</sub> /R <sub>N</sub> D <sub>E</sub> vs R <sub>N</sub> D <sub>N</sub>	<0.001

## 제 2 절 간이식 후 장기 생존율 분석

### 1. 전체 생존율 비교

총 10년 추적관찰 기간 동안에 사망한 환자의 수는 총 8명(14%) 이었고, *CYP3A5* 유전형에 따라  $R_E D_E$ 군에서 5명,  $R_E D_N/R_N D_E$ 군에서 1명 그리고  $R_N D_N$ 군에서 2명이었다. Kaplan-Meier 생존곡선을 비교한 결과  $R_E D_E$ 군 환자에서 더 빠르고 더 많이 사망함을 알 수 있었고,  $R_E D_N/R_N D_E$ 군과  $R_N D_N$ 군의 유사한 경향을 보였다 [그림 3-1].



[그림 3-1] 공여자/수혜자의 유전형에 따른 생존율 분석

평균 생존기간은  $R_{ED_E}$ ,  $R_{ED_N}/R_{ND_E}$ ,  $R_{ND_N}$ 군에서 각각 2,644일, 3,584일 그리고 3,395일로  $R_{ED_E}$ 군에서 가장 짧고 다른 두 군의 생존기간은 유사하였다.

각 군에서의 10년 누적 사망률은  $R_{ED_E}$ 군에서 50%,  $R_{ED_N}/R_{ND_E}$ 군에서 4.5%, 그리고  $R_{ND_N}$  군에서 8%로  $R_{ED_E}$ 군에서 더 큰 경향을 보였으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 또한 공여자와 수혜자의 유전형에 따라서 생존율을 확인해 보았을 때, expresser군에서의 생존율이 non-expresser군보다 생존율이 더 낮았다 [표 3-5]. 시간에 따른 사망률을 비교하기 위해서, 사건 발생속도(incidence rate)를 비교해 보았을 경우에도,  $R_{ED_E}$ 군과  $R_{ED_N}$ ,  $R_{ND_E}$ ,  $R_{ND_N}$ 군에서 71.4/1,000 person-year, 4.6/1,000 person-year 그리고 8.7/1,000 person-year로 산출되어  $R_{ED_E}$ 군의 발생률이 더 높은 것을 확인 할 수 있었다 [표 3-4].

[표 3-4] 유전형에 따른 누적 발생률

	$R_{ED_E}$	$R_{ED_N} / R_{ND_E}$	$R_{ND_N}$	<i>P</i> -value
Cumulative incidence for 10 years (n, (%))	5 (50.0)	1 (4.5)	2 (8)	0.001
Incidence rate (/1,000 person year)	71.4	4.6	8.7	

유전형에 따른 생존율을 확인해 보았을 때, 시간이 흐를수록 생존율은 점차 감소하였고, expresser군에서의 생존율이 non-expresser군에서의 생존율보다 낮은 것을 확인할 수 있었다 [표 3-5].

[표 3-5] 시간에 따른 유전형 간 누적 발생률

		1 year	3 year	5 year	10 year
Group	R <sub>E</sub> D <sub>E</sub>	0	1 (10)	3 (30)	5 (50)
	R <sub>E</sub> D <sub>N</sub> /R <sub>N</sub> D <sub>E</sub>	0	0	0	1 (4.5)
	R <sub>N</sub> D <sub>N</sub>	1 (4)	2 (8)	2 (8)	2 (8)
Recipient	Expresser	0	1 (4.3)	3 (13)	6 (26)
	Non-expresser	1 (2.9)	2 (5.8)	2 (5.8)	2 (5.8)
Donor	Expresser	0	1 (5.3)	3 (15.8)	5 (26.3)
	Non-expresser	1 (2.6)	2 (5.2)	2 (5.2)	3 (7.8)

## 2. 사망원인 분석

추적관찰 기간동안 사망한 환자의 원인을 살펴보면 8명 중 간경화의 재발, 그리고 교통사고로 사망한 2명을 제외하고 나머지 6명이 간암으로 사망하였다. 간암으로 사망한 환자 중 5명은 기저 간세포암의 재발이었고, 나머지 1명은 새로 발생한 간암이었다 [표 3-6].

[표 3-6] 간이식 후 사망환자의 구체적인 사망원인 분석

Group	Sex	Age	Primary disease	MELD	Cause of death
R <sub>E</sub> D <sub>E</sub>	M	52	HBV-LC/HCC	40	HCC recurrence
	F	57	Chronic HBV	40	Liver cancer
	M	54	HBV-LC/HCC	25	HCC recurrence
	M	56	HBV/HCC	27	HCC recurrence
	M	54	HBV-LC/HCC	25	Traffic accident
R <sub>E</sub> D <sub>N</sub>	M	46	ALD-LC	28	Liver cirrhosis
R <sub>N</sub> D <sub>N</sub>	F	60	HBV-LC/HCC	20	HCC recurrence
	M	46	HBV-LC/HCC	23	HCC recurrence

ALD: Alcoholic liver disease, ARD: Acute respiratory disease

### 3. 사망의 비례위험 분석

#### 3.1. 단변량 분석

사망 발생에 영향을 미칠 수 있는 교란요인에 대해 단변량 분석을 Log-rank와 Cox-regression 분석으로 시행하였다. 후보 교란요인은 간이식 환자의 기저 특성에서 유의한 차이가 있었던 변수와 기 연구에서 사망에 영향을 미칠 수 있는 위험요인으로 명시된 요인들을 대상으로 미리 명시하였다.

결과적으로 *CYP3A5* 유전형군 외에도 동반질환으로 고혈압을 가진 경우, 급성거부반응의 발생 여부 그리고 수혜자의 *ABCB1* C1236T 유전형이 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다 [표 3-7]. *CYP3A5* 유전형에 따른 군을 분류하는 기준에 맞추어 expresser 공여자와 non-expresser 공여자, 그리고 expresser 수혜자와 non-expresser 수혜자간의 사망에 대한 위험분석을 시행하였을 때 공여자와 수혜자 모두 유의한 영향을 미치지 못하였다(공여자 HR: 0.29, 95% CI: 0.07-1.19; 수혜자 HR: 0.21, 95% CI: 0.04-1.06). 교란변수에 대한 비례 위험도를 보정하지 않은 유전형의 비례 위험도(crude HR)는 R<sub>E</sub>D<sub>E</sub>군에 비해서 R<sub>E</sub>D<sub>N</sub>/R<sub>N</sub>D<sub>E</sub>군 및 R<sub>N</sub>D<sub>N</sub>군에서 각각 0.08(95% CI: 0.01-0.64)과 0.14(95% CI: 0.03-0.71)이었으며, 통계적으로도 유의하였다(각각  $P=0.018$ ). 인구학적 특성에서 군간 차이가 있었던 수혜자의 나이와 이식 성과에 영향을 미치는 인자로 알려진 *ABCB1* C1236T 유전형, 고혈압 동반질환은 그 영향이 통계적으로 유의하지 않았다.

[표 3-7] 생존율에 영향을 미치는 후보 요인의 단변량 분석 결과

Variables	<i>Log-rank</i> <i>P-value</i>	Variables	<i>Log-rank</i> <i>P-value</i>
Donor gender (Female)	0.741	MELD score	0.661
Donor age (yr)	0.550	10.0–19.9	
<30		20.0–29.9	
30–39		≥30.0	
40–49		Donor type	0.731
≥50		Group by CYP3A5	0.001
Recipient gender (Female)	0.728	R <sub>E</sub> D <sub>E</sub>	
Recipient age (yr)	0.377	R <sub>E</sub> D <sub>N</sub> /R <sub>N</sub> D <sub>E</sub>	
<30		R <sub>N</sub> D <sub>N</sub>	
30–39		Donor CYP3A5	0.066
40–49		6986 AA/AF	
≥50		6986 GG	
<b>Primary disease</b>	0.203	Recipient CYP3A5	0.038
Hepatitis B + HCC		6986 AA/AG	
Hepatitis B		6986 GG	
Hepatitis C		Donor ABCB1	
Alcoholic liver disease		C1236T	0.465
Autoimmune disease		G2677A/T	0.305
Others		C3435T	0.685
<b>Acute cellular rejection</b>		Recipient ABCB1	
<1 year	0.850	C1236T	0.012
<5 year	0.529	G2677A/T	0.167
<10 year	0.629	C3435T	0.239
<b>Past-medical history</b>			
HTN	0.014		
DM	0.174		
Child-Pugh class	0.970		
A (5–6 points)			
B (7–9 points)			
C (10–15 points)			

### 3.2. 다변량 분석 및 Cox regression model 도출

유의한 단변량 변수를 대상으로 전진(forward) 분석법으로 다변량 분석을 시행하여 최종 모형을 도출하였으며, 이는 사후 후진(backward) 분석을 통한 결과와도 동일한 모형으로 판별되었다 [표 3-8]. 다변량 분석 결과 수혜자의 *ABCB1* C1236T 유전형이나 연령, 동반질환으로 고혈압을 가진 경우 간이식 후 사망에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으나 교란요인을 보정하여도 *CYP3A5* 유전형에 따라서는 구간 유의한 차이가 있었다.

[표 3-8] 교란요인을 보정한 단변량/다변량 분석을 통한 위험도

Group		Univariate		Multivariate	
		HR	95% CI	HR	95% CI
Group	R <sub>E</sub> D <sub>E</sub>	(reference)		(reference)	
	R <sub>E</sub> D <sub>N</sub> / R <sub>N</sub> D <sub>E</sub>	0.08	0.01 - 0.64	0.09	0.01 - 0.93
	R <sub>N</sub> D <sub>N</sub>	0.14	0.03 - 0.71	0.11	0.01 - 0.87
Recipient <i>ABCB1</i>	1236 CC	(reference)		(reference)	
	1236 CT	0.17	0.02 - 0.69	0.33	0.05 - 2.44
	1236 TT	0.22	0.04 - 1.20	1.34	0.15 - 11.94
Recipient	Age	1.07	0.98 - 1.18	1.08	0.95 - 1.23
Recipient	PMH HTN	5.07	1.20 - 21.37	4.38	0.82 - 23.32

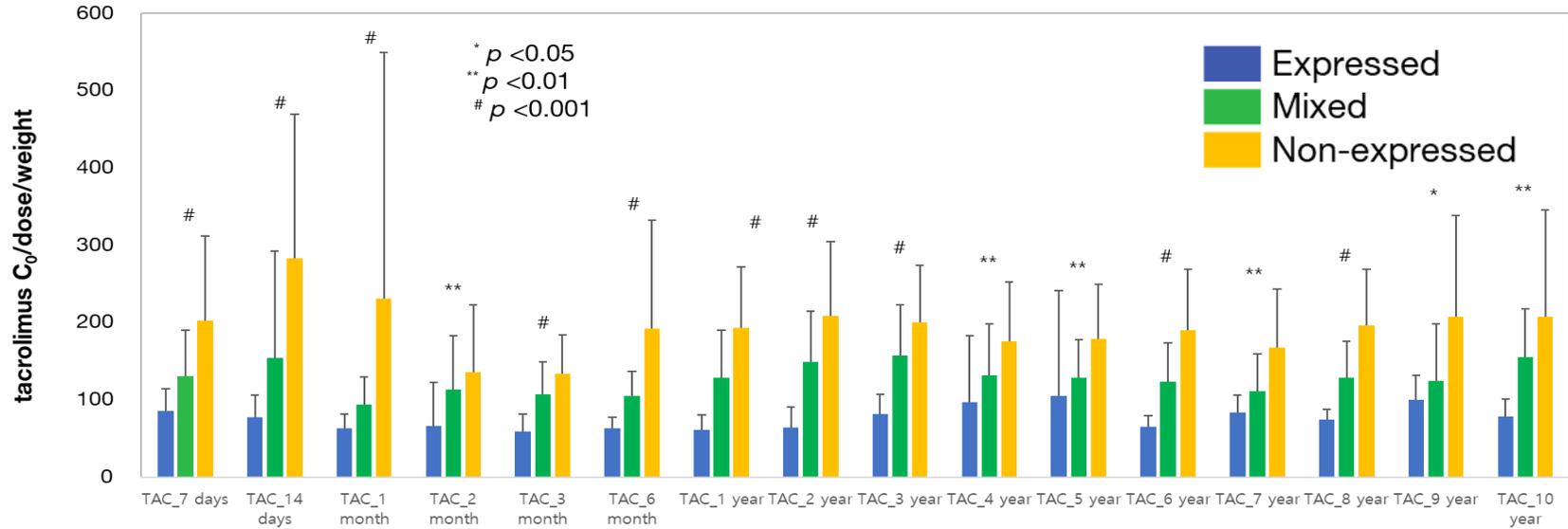
최종적으로 도출된 모델에 따르면 R<sub>E</sub>D<sub>E</sub>군에 비해 R<sub>E</sub>D<sub>N</sub>/R<sub>N</sub>D<sub>E</sub>군과 R<sub>N</sub>D<sub>N</sub>군의 보정된 사망 위험도는 각각 91%와 89%로 감소하였으며, 모두 통계적으로도 유의하였다( $P=0.043$  및  $0.036$ ).

### 제 3 절 유전형에 따른 Tacrolimus의 용량보정 농도 분석

#### 1. 공여자/수혜자의 유전형에 따른 용량보정 최저혈중농도 비교

추적관찰 기간 10년 동안 전체 환자 57명 전원이 tacrolimus를 사용하였다. 그 중 2명의 환자는 일부 기간동안 cyclosporine을 사용하였는데, 한명은 이식 후 초기에 cyclosporine를 사용하다가 tacrolimus로 변경하였고, 다른 한명은 tacrolimus를 사용하다가 이식 후 1,500일 시점에 cyclosporine으로 변경하였다. 또한 3명의 환자는 속효성 tacrolimus인 Prograf®이나 Tacrobell®을 사용하다가 순응도 향상을 목적으로 서방형 제제인 Advagraf®으로 변경하여 사용하였다.

Tacrolimus의 최저혈중농도는 이식 후 기간에 따라 연구기관에서 미리 설정한 목표 범위에 도달하도록 조절하였기 때문에, 최저혈중농도는 군간 차이가 없었다. 그러나 공여자/수혜자의 *CYP3A5* 유전형 조합에 따른 tacrolimus 농도의 차이 분석 결과, 10년 추적관찰 기간 동안에 세 군에서 tacrolimus의 용량 보정된 최저혈중농도( $C_0/dose/weight$ )는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 추적관찰 모든 기간동안  $R_N D_N$ 군에서 가장 높은 용량보정 최저혈중농도를 보였으며,  $R_E D_E$ 군의 용량보정 최저혈중농도에 비해 2~3배 정도,  $R_E D_N/R_N D_E$ 군의 용량보정 최저혈중농도에 비해 1~2배 정도 높았다 [그림 3-2].



POD	7 days	14 days	1 month	2 months	3 months	6 months	1 year	2 year	3 year	4 year	5 year	6 year	7 year	8 year	9 year	10 year
<b>R<sub>E</sub>D<sub>E</sub></b>	85.78± 29.16	78.08± 28.37	63.31± 18.57	66.74± 56.00	59.38± 22.50	63.58± 14.81	61.49± 19.49	64.51± 26.77	82.20± 25.37	97.56± 85.71	106.21± 135.60	66.25± 13.82	83.84± 23.09	75.36± 12.59	100.27± 32.42	78.85± 22.26
<b>R<sub>E</sub>D<sub>N</sub>/ R<sub>N</sub>D<sub>E</sub></b>	130.94± 59.49	154.31± 138.36	94.90± 35.52	113.48± 69.98	107.44± 42.41	105.87± 31.75	128.90± 62.09	149.72± 65.96	157.54± 65.71	132.62± 66.68	129.50± 48.37	123.81± 50.21	111.87± 48.05	128.90± 47.53	125.03± 73.42	156.28± 61.65
<b>R<sub>N</sub>D<sub>N</sub></b>	196.29± 106.14	285.39± 189.61	218.12± 316.75	135.90± 87.28	134.53± 50.19	192.24± 140.66	193.89± 78.31	209.22± 95.95	200.69± 73.46	176.35± 77.06	179.36± 70.34	191.10± 77.85	167.92± 76.17	196.63± 72.77	207.52± 131.32	208.19± 138.42
<b>P</b>	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	0.002	<0.001	0.003	<0.001	0.015	0.005

[그림 3-2] 그룹에 따른 tacrolimus의 용량보정 최저혈중농도 비교

사후분석을 통해 각 군간 차이를 살펴 보았을 때, R<sub>ED<sub>E</sub></sub>군과 R<sub>ED<sub>N</sub></sub>/R<sub>ND<sub>E</sub></sub>군의 경우 이식 후 9년째 농도( $P = 0.336$ )를 제외한 나머지 추적 관찰기간동안 통계적으로 유의한 차이가 있었고, R<sub>ED<sub>N</sub></sub>/R<sub>ND<sub>E</sub></sub>군과 R<sub>ND<sub>N</sub></sub>군의 경우 이식 후 2개월 후와 10년 후 농도( $P = 0.153$  and  $0.118$ )를 제외한 나머지 기간에 유의한 차이가 있었다. 마지막으로, R<sub>ED<sub>E</sub></sub>군과 R<sub>ND<sub>N</sub></sub>군을 비교해 보았을 때, 전체 10년 추적 관찰기간동안 유의한 차이가 있었다 [표 3-9].

[표 3-9] CYP3A5에 따른 tacrolimus의 용량보정 농도 사후분석

	R <sub>ED<sub>E</sub></sub> vs R <sub>ED<sub>N</sub></sub> /R <sub>ND<sub>E</sub></sub>	R <sub>ED<sub>E</sub></sub> vs R <sub>ND<sub>N</sub></sub>	R <sub>ED<sub>N</sub></sub> /R <sub>ND<sub>E</sub></sub> vs R <sub>ND<sub>N</sub></sub>
TAC_7 days	0.035	<0.001	0.016
TAC_14 days	0.002	<0.001	0.001
TAC_1 month	0.003	<0.001	0.004
TAC_2 month	0.003	0.001	0.153
TAC_3 month	<0.001	<0.001	0.103
TAC_6 month	<0.001	<0.001	<0.001
TAC_1 year	<0.001	<0.001	0.004
TAC_2 year	<0.001	<0.001	0.064
TAC_3 year	<0.001	<0.001	0.032
TAC_4 year	0.023	0.006	0.013
TAC_5 year	0.023	0.008	0.007
TAC_6 year	<0.001	<0.001	<0.001
TAC_7 year	0.042	0.002	0.018
TAC_8 year	0.002	<0.001	0.002
TAC_9 year	0.336	0.024	0.016
TAC_10 year	0.009	0.002	0.118

## 2. 공여자/수혜자의 표현형에 따른 용량보정 최저혈중농도 비교

### 2.1. 공여자의 유전형에 따른 용량보정 최저혈중농도 비교

공여자의 *CYP3A5* 유전형을 고려한 표현형에 따른 tacrolimus 농도의 차이 분석 결과, 이식 후 초기부터 10년 추적관찰 전 기간 동안 expresser군(\*1/\*1과 \*1/\*3)보다 non-expresser군(\*3/\*3)에서 더 높은 용량보정 최저혈중농도( $C_0$ /dose/weight)를 보였으며, 이식 후 14일부터 6년까지는 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였다 [표 3-10].

[표 3-10] 공여자의 *CYP3A5* 표현형에 따른 용량보정 농도

POD	*1/*1 and *1/*3	*3/*3	P-value
7 days	126.29 ± 66.84	167.19 ± 98.45	0.126
14 days	149.65 ± 164.66	229.55 ± 173.43	0.002
1 month	107.15 ± 106.93	182.86 ± 267.57	0.018
2 months	88.16 ± 54.58	127.92 ± 85.95	0.024
3 months	92.91 ± 60.94	124.48 ± 49.61	0.006
6 months	81.66 ± 32.28	163.03 ± 121.81	<0.001
1 year	91.40 ± 53.68	171.86 ± 78.46	<0.001
2 year	114.57 ± 69.81	184.42 ± 92.25	0.019
3 year	125.26 ± 54.60	185.15 ± 77.11	0.007
4 year	118.47 ± 75.07	159.67 ± 76.70	0.017
5 year	117.78 ± 91.61	160.67 ± 69.52	0.022
6 year	96.77 ± 33.88	165.94 ± 79.13	0.001
7 year	111.22 ± 37.73	141.97 ± 75.03	0.130
8 year	128.33 ± 55.41	162.01 ± 75.17	0.167
9 year	130.78 ± 43.43	167.90 ± 124.17	0.232
10 year	143.60 ± 68.52	180.84 ± 119.33	0.305

## 2.2. 수혜자의 유전형에 따른 용량보정 최저혈중농도 비교

수혜자의 *CYP3A5* 유전형을 고려한 표현형에 따른 tacrolimus 용량보정 최저혈중농도( $C_0$ /dose/weight) 분석 결과, 공여자의 결과와 마찬가지로 전체 추적관찰 기간 10년 동안에 expresser군(\*1/\*1 및 \*1/\*3)보다 non-expresser군(\*3/\*3)에서 더 높은 용량보정 최저혈중농도를 보였다. 또한 두 군간 tacrolimus의 용량보정 최저혈중농도 10년 전기간동안 통계적으로 유의하였다 [표 3-11].

[표 3-11] 수혜자의 *CYP3A5* 유전형에 따른 용량보정 농도

POD	AA, AG, GA	GG	P-value
7 days	100.17 ± 41.40	191.59 ± 97.47	<0.001
14 days	102.99 ± 42.82	274.17 ± 194.79	<0.001
1 month	75.73 ± 25.01	201.64 ± 280.46	<0.001
2 months	92.66 ± 75.65	130.81 ± 78.59	0.002
3 months	85.25 ± 42.45	133.38 ± 54.81	<0.001
6 months	88.04 ± 33.24	170.92 ± 128.71	<0.001
1 year	100.89 ± 59.65	175.00 ± 79.45	<0.001
2 year	111.58 ± 67.00	203.25 ± 93.80	<0.001
3 year	126.09 ± 71.62	190.24 ± 67.88	<0.001
4 year	116.60 ± 74.10	164.65 ± 75.53	0.006
5 year	121.98 ± 90.13	165.17 ± 65.38	0.004
6 year	102.74 ± 58.27	171.78 ± 73.02	<0.001
7 year	95.87 ± 46.48	156.19 ± 68.53	0.001
8 year	97.84 ± 35.01	186.20 ± 66.71	<0.001
9 year	106.06 ± 74.07	189.77 ± 113.57	0.005
10 year	118.19 ± 58.13	200.77 ± 118.20	0.001

## 제 4 장 논의 및 고찰

본 연구는 국내 최초로 간이식 공여자 및 수혜자의 유전형에 따라 장기(10년) 생존율을 분석한 연구로서, 기존에 *CYP3A5* 유전형에 따른 이식 후 생존율이 단기뿐만 아니라 장기적으로도 다르다는 것을 평가하였다. 이러한 생존율이 다른 이유 중의 하나로 공여자와 수혜자의 유전형에 따라 tacrolimus의 대사가 달라 개인간 약물 노출의 차이가 발생한 것을 확인할 수 있었다.

본 연구기관의 생체 간이식 환자의 10년 생존율은 84.2%로, KONOS의 통계자료에서 발표한 국내 간이식 환자 중 생체 간이식 환자의 장기(11년) 생존율인 73%<sup>3</sup>보다는 높았으며, 국내 타 기관에서 보고한 10년 생존율(83.7%)<sup>33</sup>과 유사한 성적이었다. *CYP3A5* 유전형에 따라 그룹을 나누어 생존율을 분석하였을 때, expresser 공여자에게 기증받은 expresser 수혜자들의 생존율(50%)이 다른 군과 비교하여 가장 낮은 것으로 나타났다. 그러나 공여자와 수혜자의 유전형에 따른 추가 분석에서 expresser 공여자와 non-expresser 공여자간, 또는 expresser 수혜자와 non-expresser 수혜자간 생존에 유의한 차이가 없었던 결과로 미루어볼 때, 공여자와 수혜자의 개별적 유전형보다는 공여자-수혜자 유전형 쌍이 더 중요한 것을 알 수 있었다. 기존에 수행된 대부분의 연구에서는 수혜자의 *CYP3A5* 유전형에 따른 생존율 분석이었다. Kato H 등에 의한 연구에서 일본의 간이식을 받은 67명의 환자에서 수혜자의 *CYP3A5* 유전형에 따라 5년 장기 생존율을 분석한 결과, \*1/\*1의 생존율은 28.6%, \*1/\*3의 경우는 78.8%, 그리고 \*3/\*3는

84.3%로 \*1/\*1 유전형을 가진 환자는 유의하게 낮은 생존율을 보였다.<sup>46</sup>

유전형에 따른 사망률 차이에 대한 원인을 분석하였을 때 10년 동안 57명의 환자 중 사망한 8명 중 5명이 간암의 재발이었다. 기존에 국내에서 수행된 간이식 후 사망원인을 분석한 연구가 전무하여 국외의 연구결과를 비교하였을 때에도 유사한 빈도를 보였다 (국외 연구 6.4년 재발을 17% vs 본 연구 16%).<sup>49</sup> Pruthi J 등의 연구에 따르면 395명의 간이식 환자를 대상으로 3년 이상 생존한 사람들의 사망원인을 분석하였을 때 기저 간질환의 재발(24%), 악성종양(24%), 및 심혈관 질환(21%)이 높은 빈도를 보였다.<sup>50</sup> 특히 기저 간질환으로 간세포암이 있었던 환자에서는 이식 후 간세포암의 재발률이 이식 후 1년째에 5%, 3년째에 11%로 나타나 이식 후 사망의 직접적인 원인이 될 수 있다.<sup>51</sup> 이러한 간암의 재발에 가장 유력한 원인은 이식 후 사용하는 면역억제요법이다. Vivarelli M 등에 의한 연구에서 70명의 간이식 환자를 대상으로 cyclosporine과 azathioprine 및 steroid를 투여하면서 간암의 재발을 평가한 결과, 7명(10%)에서 간암이 재발하였다. 간암의 재발 위험요인을 분석하였을 때, azathioprine이나 steroid의 노출은 재발에 유의한 영향을 미치지 못하였지만 cyclosporine 노출은 다변량 분석에서도 유일하게 독립적인 간암 재발 예후인자로 도출되었다.<sup>52</sup> 즉 cyclosporine의 노출이 높은 환자들에서 간암 재발 위험이 높았는데, 이는 cyclosporine에 의한 악성종양 발생 위험이 용량-의존적이라는 기존 연구의 결과<sup>53</sup>와 일치하였다. Cyclosporine과 같은 칼시뉴린 저해제는 유전자 변이나 손상된 DNA의

회복을 방해하고, 세포사멸(apoptosis)을 차단하거나 원격 전이를 용이하게 하는 등의 기전을 유발하여 악성종양의 발생 및 진행을 조장한다고 알려져 있으며,<sup>54</sup> 고용량에 오랜기간 노출된 환자들에서 더 많이 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>53</sup>

본 연구에서도 간암이 재발하여 사망한 6명 중 4명이 R<sub>E</sub>D<sub>E</sub>군으로, 간암 재발로 인한 사망률이 R<sub>E</sub>D<sub>E</sub>군에서 유의하게 높았는데, 이러한 환자들에서 tacrolimus의 최저혈중농도를 비교한 결과에서는 유의한 차이가 없었는데 이는 혈중농도 모니터링을 통해 이식 후 기간에 따라 목표한 최저혈중농도에 도달하도록 용량을 조절했기 때문으로 보인다. 그러나 최저혈중농도가 유사하다고 하더라도 목표한 최저혈중농도에 도달하기 위한 용량은 군간 유의한 차이가 있었다. 즉, *CYP3A5* expresser 공여자와 expresser 수혜자군에서는 tacrolimus의 대사가 빠르기 때문에 12시간 째에 목표한 농도에 도달하기 위해서 많은 용량이 요구된 반면 non-expresser 공여자 및 non-expresser 수혜자에서는 훨씬 적은 용량으로도 목표 최저혈중농도에 도달하였다. 이러한 tacrolimus의 노출을 평가할 수 있는 지표가 용량보정 최저혈중농도이며, 용량보정 최저혈중농도가 낮을수록 약물의 노출이 높음을 의미한다.<sup>55 56</sup> 즉, 흡수가 낮거나 대사가 빠름으로 인해 체외 소실이 증가하게 되면 상대적으로 많은 용량의 tacrolimus가 필요하게 되고 그로 인하여 많은 양의 tacrolimus에 노출이 되는 것이다.<sup>12 57 58</sup>. 본 연구에서도 이식 후 7일째부터 10년째까지 R<sub>E</sub>D<sub>E</sub>군은 R<sub>N</sub>D<sub>E</sub>/R<sub>E</sub>D<sub>N</sub> 및 R<sub>N</sub>D<sub>N</sub>군에 비해 유의하게 낮은 용량보정 최저혈중농도를 보여, *CYP3A5* 유전형이 tacrolimus의 노출에 영향을 미치고, tacrolimus의 요구량이

더 큰 R<sub>ED</sub>E군에서 tacrolimus의 노출이 결과적으로 사망에까지 영향을 준 것으로 추정할 수 있다.

Tacrolimus는 주로 간의 *CYP3A4*와 *CYP3A5*로 대사되며,<sup>59 60</sup> *CYP3A* 동위효소는 간 CYP 효소의 30% 이상을 차지하므로, 절대적인 효소의 양으로 비교하였을 때 체내 *CYP3A* 효소는 간에서 가장 많다. 따라서 간 공여자의 *CYP3A5* 유전형에 따라 대사가 다를 것으로 예상할 수 있으며, 이는 tacrolimus의 노출 차이를 유발하게 된다. 본 연구에서도 공여자의 tacrolimus의 노출을 비교한 결과, 이식 후 초기뿐만 아니라 장기적으로도 공여자의 *CYP3A5* 유전형에 따라 용량보정 최저혈중농도가 유의한 차이를 보였다. 일본에서 수행된 Kato H 등의 연구에서도 expresser군(공여자나 수혜자 둘 중 하나 이상 \*1 대립 형질을 가지는 군)의 이식 후 3년간 tacrolimus의 용량보정 최저혈중농도는 non-expresser군(공여자와 수혜자 모두 \*3/\*3 유전형을 가지는 군)에 비해 통계적으로 낮았는데, 이는 공여자의 유전형이 \*1/\*1 및 \*1/\*3인 환자들에서 용량보정 최저혈중농도가 유의하게 낮은 것과 관련이 있었다.<sup>46</sup>

그러나, 이식 직후에는 간의 기능이 완전하게 회복되지 못할 수 있고, 간에서 대사되는 약물의 양이 이미 소장의 상피세포를 거쳐 간문맥으로 들어온 약물의 양에 좌우되므로, 간의 *CYP3A5* 효소 활성화만으로는 tacrolimus의 노출을 모두 설명할 수는 없다. 특히 tacrolimus는 지질친화성(lipophilicity)이 높아 비교적 소장의 상피세포(intestinal enterocyte)에 오래 분포하며, *CYP3A* 동위효소 중 *CYP3A5* 효소는 간보다 소장의 상피세포에 더 많이 분포하는 것으로

알려져 있어 tacrolimus의 일차 대사는 수혜자의 *CYP3A5* 효소 활성에 따라 다를 수 있다. 본 연구에서도 공여자뿐만 아니라 수혜자의 *CYP3A5* 유전형에 따라 용량보정 최저혈중농도가 이식 후 전 기간에서 유의한 차이가 있었다. 이는 기존에 국내에서 수행된 Ji E 등의 연구와 일치하는 결과로, 추적관찰기간 동안  $R_{E}D_{E}$ 군에서 tacrolimus의 용량보정 최저혈중농도가 다른 유전형 군에 비해 가장 낮았으며  $R_{E}D_{N}/R_{N}D_{E}$ 군에서는  $R_{E}D_{E}$ 군에 비해 약간 높았고,  $R_{N}D_{N}$ 군에서는 가장 높았다.<sup>47</sup> 이러한 연구결과들로 미루어볼 때, 간이식에서는 공여자의 간의 *CYP3A5* 활성과 수혜자의 소장 및 신장의 *CYP3A5* 효소 활성이 모두 tacrolimus의 노출에 관여하는 것으로 생각할 수 있다.<sup>61</sup>

한편, tacrolimus의 노출과 관계되는 또 다른 지표는 약물의 소실이다. Tacrolimus는 경구로 투여된 후 일차적으로 소장의 상피세포를 거쳐 간문맥으로 들어가게 되는데, 이때 소장의 상피세포에 발현된 p-gp가 tacrolimus를 세포 밖으로 배출(efflux)시켜 세포 내 tacrolimus의 농도를 감소시킨다. P-gp가 과발현된 환자에서는 약물의 전신흡수 전 소실이 증가하므로 혈중 농도가 낮아지고 따라서 용량보정 최저혈중농도가 감소하게 된다. *ABCB1*은 p-gp를 코딩화하는 유전자로서, *ABCB1* SNP에 변이가 발생하면 세포 밖 배출 활성이 감소하여 혈중 농도가 증가하므로 P-gp의 활성은 흡수 속도 결정단계에서 중요한 요인이 된다.<sup>60 62</sup> 본 연구에서도 단변량 분석에서 수혜자의 *ABCB1* C1236T 유전형이 유의한 요인으로 선정되었다. *ABCB1* 1236 CC 유전형을 가진 환자들은 CT 또는 TT 유전형을 가진 환자들에 비해 유의하게 생존이 낮았으나, 다변량 분석에서는 유의한

영향이 없었다. 또한 *ABCB1* C1236T 유전형에 따라 tacrolimus의 노출을 비교한 결과, 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 추가로, 기존 연구들에서 수혜자의 신장기능<sup>63 64</sup>이나 공여자의 나이<sup>65</sup> 등이 영향을 미친다고 보고하였으나, 본 연구에서는 공여자와 수혜자의 *CYP3A5* 및 *ABCB1* 유전형과 동반질환으로 고혈압을 가진 경우 외 어떤 요인도 유의한 영향이 없었다. 이는 타 연구에 비해서 수혜자의 신장기능이 비교적 안정적이고, 공여자의 연령 또한 16~52세로 젊었고, MELD 점수의 경우에도 평균 27점으로 낮았다. 기존의 연구에서 당뇨를 동반질환으로 가진 환자의 경우, 비당뇨 환자에 비해서 생존율이 높았으나, 본 연구에서는 당뇨환자에서 사망이 발생하지 않았다. 하지만 B형 간염으로 간이식을 받은, 비당뇨환자에서 5년 생존율의 경우 기존의 연구 (76%)보다 조금 높았다(84%)<sup>43</sup>. 이는 본 연구에서 당뇨로 진단받은 환자의 수가 10명으로 타 연구(295)명에 비해서 낮았고, 타 연구의 경우 간세포암종으로 진단을 받은 당뇨환자를 대상으로 하였지만, 본 연구에서는 간세포암종으로 진단 받은 사람이 32명이었으므로, 이 또한 영향을 미쳤을 것으로 본다. 또한 기존의 알코올성 간질환의 10년 생존율(83%)과 B형간염으로 인한 5년 생존율(83%) 그리고 간세포암으로 인하여 간이식을 받은 환자의 3년 생존율(95%)의 경우 기존의 연구와 본 연구 (80%, 84% 그리고 90%)에서는 큰 차이를 보이지 않았다<sup>33 35 42</sup>.

본 연구는 생체 간이식을 받은 수혜자를 대상으로 공여자와 수혜자의 유전형에 따른 생존율을 분석한 연구 결과이므로, 본 연구의 결과를 뇌사 간이식 환자에게 적용하는 데에 한계가 있다. 일반적으로

뇌사 간이식은 생체 간이식보다 생존율이 낮는데, 이는 뇌사 간이식 시 뇌사자 발생으로부터 조직 분배까지의 대기시간, 냉허혈시간(cold ischemic time), 그리고 조직적합항원(human antigen)의 불일치 정도가 영향을 미치기 때문이다. 따라서 공여자와 수혜자의 *CYP3A5* 유전형이 non-expresser라고 하더라도 생존율이 높지 않을 수 있어, 뇌사 간이식 환자들을 대상으로 유전형이 생존율에 미치는 영향을 새로이 분석할 필요가 있다. 또한 본 연구에서 *CYP3A5* 유전형에 따른 생존율 차이의 원인으로 tacrolimus의 노출을 평가하였는데, 연구의 디자인이 후향적 관찰연구이고 전자의무기록을 바탕으로 자료를 수집하였기 때문에 tacrolimus의 혈중농도가 모든 환자에서 동일한 시점에 측정되지 못하였고 측정 시간 또한 정확하지 않았다. 이에 따라 시간이 지날수록 추적관찰 시점(추적관찰 개시 후 매년)의 tacrolimus 농도 결측값이 발생하였으며, 이를 보정하기 위해 해당 시점 전후의 농도를 가지고 평균값으로 추정하였으며, 결측값을 고려하여 유전형 군에 따른 tacrolimus의 노출 차이를 분석하기 위해 선형혼합모형을 이용하여 분석하였다. 마지막으로 본 연구에서 공여자와 수혜자의 유전형에 따른 tacrolimus의 노출을 비교함에 있어 타 병원 혹은 약국에서 처방된 tacrolimus의 농도에 영향을 미칠 수 있는 약물을 고려하지 못하였다. 항고혈압제 중 nifedipine이나 azole계 항진균제, 항결핵제 등은 tacrolimus의 농도를 상승 또는 저하시킬 수 있으나, 본 연구에서는 단일기관의 자료를 기반으로 분석을 시행하였으므로 잠재된 교란요인을 분석하지 못하였다. 환자의 전체 약물사용력을 고려하기 위해서는 보험청구자료 등의 빅데이터와 연계하는 방법을 고려해 볼 수 있으나,

개인정보 등의 문제로 본 연구에서는 분석하지 못하였다.

## 제 5 장 결 론

간이식 후 tacrolimus를 기반으로 한 면역억제제를 사용한 환자에서 *CYP3A5* expresser 공여자에게서 이식 받은 *CYP3A5* expresser 수혜자는 다른 두 군( $R_{EDN}/R_{NDE}$  or  $R_{NDN}$ )에 비해 생존율이 낮았으며, 교란요인을 보정하였음에도 통계적으로 유의하게 낮았다. 또한 공여자 혹은 수혜자의 *CYP3A5* 유전형에 따라서 tacrolimus의 용량·보정된 농도가 총 추적관찰 기간 10년동안 통계적으로 유의미하게 차이가 있음도 밝혀 냈다. 마지막으로, 수혜자의 *ABCB1* C1236T의 유전형과 동반질환으로 고혈압을 가진 경우 생존율에 영향을 미치는 요인임을 밝혀냈다.

본 연구결과는 한국인 약물유전형으로 알려진 *CYP3A5*에 따라 장기적 이식성과를 예측할 수 있는 연구였으며, 이를 토대로 *CYP3A5* expresser군에서 tacrolimus의 노출에 따른 급성거부반응과 사망률을 감소시키기 위한 최적의 tacrolimus 노출 목표를 설정하는 후속 연구가 필요함을 제안하였다. 이를 통해 앞으로 더욱 증가할 간이식에서 환자의 생존율을 포함한 이식성과의 향상을 기대해 볼 수 있을 것이다.

## 제 6 장 참고 문헌

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, et al. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1963;117:659-76. [published Online First: 1963/12/01]
2. Lee SG, Moon DB, Hwang S, et al. Liver transplantation in Korea: past, present, and future. *Transplantation proceedings* 2015;47(3):705-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.02.015 [published Online First: 2015/04/22]
3. Korean Network for Organ Sharing (KONOS). 2015 Annual report 2016 [Available from: <http://konos.go.kr> accessed 23 Mar 2018].
4. 대한외과학회. 외과학2017.
5. O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134(6):1764-76. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.028 [published Online First: 2008/05/13]
6. Santos. Ó, Marín. J, Muñoz. O, et al. State of the art liver transplantation in adults. *Revista Colombiana de Gastroenterologia* 2011;27:20-30.
7. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World journal of hepatology*

- 2015;7(10):1355–68. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1355 [published Online First: 2015/06/09]
8. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000;59(2):323–89. [published Online First: 2000/03/24]
  9. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, et al. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2006;6(7):1578–85. doi: 10.1111/j.1600–6143.2006.01360.x [published Online First: 2006/07/11]
  10. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006(4):Cd005161. doi: 10.1002/14651858.CD005161.pub2 [published Online First: 2006/10/21]
  11. Kershner RP, Fitzsimmons WE. Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996;62(7):920–6. [published Online First: 1996/10/15]
  12. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and

- pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical pharmacokinetics* 2004;43(10):623–53. [published Online First: 2004/07/13]
13. Backman L, Nicar M, Levy M, et al. FK506 trough levels in whole blood and plasma in liver transplant recipients. Correlation with clinical events and side effects. *Transplantation* 1994;57(4):519–25. [published Online First: 1994/02/27]
  14. Kidokoro K, Satoh M, Nagasu H, et al. Tacrolimus induces glomerular injury via endothelial dysfunction caused by reactive oxygen species and inflammatory change. *Kidney & blood pressure research* 2012;35(6):549–57. doi: 10.1159/000339494 [published Online First: 2012/08/15]
  15. Masuda S, Inui K. An up–date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacology & therapeutics* 2006;112(1):184–98. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.04.006 [published Online First: 2006/06/09]
  16. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clinical pharmacokinetics* 1995;29(6):404–30. doi: 10.2165/00003088–199529060–00003 [published Online First: 1995/12/01]
  17. Alexandra Hoi–Yan Ng CCM. Therapeutic Drug Monitoring in Rheumatic Diseases. *Hong Kong Bulletin on Rheumatic Diseases*

2016;16(2):33–37. doi: DOI 10.1515/hkbrd–2016–0009

18. Iwasaki K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug metabolism and pharmacokinetics* 2007;22(5):328–35. [published Online First: 2007/10/30]
19. Fanni D, Ambu R, Gerosa C, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphism in neonatal drug metabolism: role and practical consequences towards a new drug culture in neonatology. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2014;27(1):5–13. doi: 10.1177/039463201402700102 [published Online First: 2014/03/29]
20. Koch I, Weil R, Wolbold R, et al. Interindividual variability and tissue-specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2002;30(10):1108–14. [published Online First: 2002/09/14]
21. Pharmacogenomics. Knowledge. Implementation (PharmGKB) 2018 [Available from: <https://www.pharmgkb.org/index.jsp>].
22. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature genetics* 2001;27(4):383–91. doi: 10.1038/86882 [published Online First: 2001/03/30]

23. Rojas L, Neumann I, Herrero MJ, et al. Effect of CYP3A5\*3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The pharmacogenomics journal* 2015;15(1):38–48. doi: 10.1038/tpj.2014.38 [published Online First: 2014/09/10]
24. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenetics and genomics* 2011;21(3):152–61. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283385a1c [published Online First: 2010/03/11]
25. Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, et al. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clinical pharmacokinetics* 2015;54(7):709–35. doi: 10.1007/s40262-015-0267-1 [published Online First: 2015/04/11]
26. Ozawa S, Soyama A, Saeki M, et al. Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP2C19, CYP3As and MDR1/ABCB1. *Drug metabolism and pharmacokinetics* 2004;19(2):83–95. [published Online First: 2004/10/23]
27. Doherty MM, Charman WN. The mucosa of the small intestine: how clinically relevant as an organ of drug metabolism? *Clinical pharmacokinetics* 2002;41(4):235–53. doi:

- 10.2165/00003088-200241040-00001 [published Online First: 2002/04/30]
28. Yamauchi A, Ieiri I, Kataoka Y, et al. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relation to genetic polymorphisms of the ABCB1 (MDR1) gene. *Transplantation* 2002;74(4):571-2. [published Online First: 2002/09/28]
29. Hashida T, Masuda S, Uemoto S, et al. Pharmacokinetic and prognostic significance of intestinal MDR1 expression in recipients of living-donor liver transplantation. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2001;69(5):308-16. [published Online First: 2001/05/24]
30. United Network for Organ Sharing (UNOS), Organ Procurement and Transplantation Network 2016 [Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/>].
31. Oh SH, Kim KM, Kim DY, et al. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation at a single institution. *Pediatric transplantation* 2010;14(7):870-8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01357.x [published Online First: 2010/07/09]
32. Moon JI, Jung GO, Choi GS, et al. Risk factors for portal vein complications after pediatric living donor liver transplantation with left-sided grafts. *Transplantation proceedings* 2010;42(3):871-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.02.059 [published Online First: 2010/05/01]

33. Ahn CS, Hwang S, Kim KH, et al. Long-term outcome of living donor liver transplantation for patients with alcoholic liver disease. *Transplantation proceedings* 2014;46(3):761–6. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.12.032 [published Online First: 2014/04/29]
34. Byun J, Yi NJ, Lee JM, et al. Long term outcomes of pediatric liver transplantation according to age. *Journal of Korean medical science* 2014;29(3):320–7. doi: 10.3346/jkms.2014.29.3.320 [published Online First: 2014/03/13]
35. Kim DY, Choi MS, Lee JH, et al. Older donor allografts are associated with poor patient survival after living donor liver transplantation for hepatitis B virus-related liver diseases. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2007;27(2):260–7. doi: 10.1111/j.1478–3231.2006.01403.x [published Online First: 2007/02/22]
36. Jin YJ, Lim YS, Han S, et al. Predicting survival after living and deceased donor liver transplantation in adult patients with acute liver failure. *Journal of gastroenterology* 2012;47(10):1115–24. doi: 10.1007/s00535-012-0570-7 [published Online First: 2012/04/25]
37. Park KT, Bensen R, Lu B, et al. Geographical rural status and health outcomes in pediatric liver transplantation: an analysis of 6 years of national United Network of Organ Sharing Data. *The*

- Journal of pediatrics 2013;162(2):313–8.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.07.015 [published Online First: 2012/08/24]
38. Hwang S, Lee SG, Ahn CS, et al. Technique and outcome of autologous portal Y–graft interposition for anomalous right portal veins in living donor liver transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2009;15(4):427–34. doi: 10.1002/lt.21697 [published Online First: 2009/03/28]
39. Chok KS, Fung JY, Chan AC, et al. Comparable Short– and Long–term Outcomes in Living Donor and Deceased Donor Liver Transplantations for Patients With Model for End–stage Liver Disease Scores  $\geq 35$  in a Hepatitis–B Endemic Area. Annals of surgery 2017;265(1):173–77. doi: 10.1097/sla.0000000000001671 [published Online First: 2016/12/24]
40. Ballarin R, Cucchetti A, Russo FP, et al. Long term follow–up and outcome of liver transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors. World journal of gastroenterology 2017;23(12):2095–105. doi: 10.3748/wjg.v23.i12.2095 [published Online First: 2017/04/14]
41. Bakula A, Pawlowska J, Niewiadomska O, et al. Liver

- Transplantation in Polish Children With alpha1-Antitrypsin Deficiency: A Single-Center Experience. *Transplantation proceedings* 2016;48(10):3323-27. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.08.047 [published Online First: 2016/12/10]
42. Chang CC, Chen YJ, Huang TH, et al. Living Donor Liver Transplantation for Combined Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma: Experience of a Single Center. *Annals of transplantation* 2017;22:115-20. [published Online First: 2017/03/01]
43. Zhang Q, Deng YL, Liu C, et al. Diabetes mellitus may affect the long-term survival of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation. *World journal of gastroenterology* 2016;22(43):9571-85. doi: 10.3748/wjg.v22.i43.9571 [published Online First: 2016/12/07]
44. Stepanova M, Sayiner M, de Avila L, et al. Long-term outcomes of liver transplantation in patients with hepatitis C infection are not affected by HCV positivity of a donor. *BMC gastroenterology* 2016;16(1):137. doi: 10.1186/s12876-016-0551-z [published Online First: 2016/11/17]
45. Kaltenborn A, Salinas R, Jager MD, et al. Model of End-Stage Liver Disease Score and Derived Variants Lack Prognostic Ability after Liver Transplantation. *Annals of transplantation*

- 2015;20:441–8. doi: 10.12659/aot.893967 [published Online First: 2015/08/06]
46. Kato H, Usui M, Muraki Y, et al. Long–Term Influence of CYP3A5 Gene Polymorphism on Pharmacokinetics of Tacrolimus and Patient Outcome After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation proceedings* 2016;48(4):1087–94. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.012 [published Online First: 2016/06/21]
47. Ji E, Choi L, Suh KS, et al. Combinational effect of intestinal and hepatic CYP3A5 genotypes on tacrolimus pharmacokinetics in recipients of living donor liver transplantation. *Transplantation* 2012;94(8):866–72. doi: 10.1097/TP.0b013e318263700a [published Online First: 2012/09/21]
48. Pischke S, Lege MC, von Wulffen M, et al. Factors associated with long–term survival after liver transplantation: A retrospective cohort study. *World journal of hepatology* 2017;9(8):427–35. doi: 10.4254/wjh.v9.i8.427 [published Online First: 2017/03/31]
49. Zhang JA, Kwee SA, Wong LL. Late recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Hepatoma research* 2017;3:58–66. doi: 10.20517/2394–5079.2017.05 [published Online First: 2017/10/03]
50. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3

- years. *Liver transplantation* : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2001;7(9):811–5. doi: 10.1053/jlts.2001.27084
51. Nissen NN, Menon V, Bresee C, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplant: identifying the high–risk patient. *HPB (Oxford)* 2011;13(9):626–32. doi: 10.1111/j.1477–2574.2011.00342.x
52. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver transplantation* : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2005;11(5):497–503. doi: 10.1002/lt.20391
53. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al. Effect of long–term immunosuppression in kidney–graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet (London, England)* 1998;351(9103):623–8. doi: 10.1016/S0140–6736(97)08496–1
54. Jensen P, Hansen S, Moller B, et al. Are renal transplant recipients on CsA–based immunosuppressive regimens more likely to develop skin cancer than those on azathioprine and prednisolone? *Transplantation proceedings* 1999;31(1–2):1120.

55. Stratta P, Quaglia M, Cena T, et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. *European journal of clinical pharmacology* 2012;68(5):671–80. doi: 10.1007/s00228-011-1150-0 [published Online First: 2011/11/22]
56. Rancic N, Dragojevic-Simic V, Vavic N, et al. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication. *Vojnosanitetski pregled* 2015;72(9):813–22. [published Online First: 2015/11/12]
57. Barraclough KA, Isbel NM, Kirkpatrick CM, et al. Evaluation of limited sampling methods for estimation of tacrolimus exposure in adult kidney transplant recipients. *British journal of clinical pharmacology* 2011;71(2):207–23. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03815.x [published Online First: 2011/01/12]
58. Kuypers DR. Immunosuppressive drug monitoring – what to use in clinical practice today to improve renal graft outcome. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2005;18(2):140–50. doi: 10.1111/j.1432-2277.2004.00041.x [published Online First: 2005/02/05]
59. Moller A, Iwasaki K, Kawamura A, et al. The disposition of 14C-

- labeled tacrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 1999;27(6):633–6. [published Online First: 1999/05/29]
60. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, et al. Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1997;62(3):248–60. doi: 10.1016/s0009–9236(97)90027–8 [published Online First: 1997/10/23]
61. Muraki Y, Usui M, Isaji S, et al. Impact of CYP3A5 genotype of recipients as well as donors on the tacrolimus pharmacokinetics and infectious complications after living–donor liver transplantation for Japanese adult recipients. *Annals of transplantation* 2011;16(4):55–62.
62. Wada M. Single nucleotide polymorphisms in ABCC2 and ABCB1 genes and their clinical impact in physiology and drug response. *Cancer letters* 2006;234(1):40–50. doi: 10.1016/j.canlet.2005.06.050 [published Online First: 2005/12/27]
63. Chen HP, Tsai YF, Lin JR, et al. Recipient Age and Mortality Risk after Liver Transplantation: A Population–Based Cohort Study. *PloS one* 2016;11(3):e0152324. doi: 10.1371/journal.pone.0152324 [published Online First:

2016/03/29]

64. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, et al. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney international* 2005;68(1):362–70. doi: 10.1111/j.1523–1755.2005.00408.x [published Online First: 2005/06/16]
65. Naoko Kamo TK, Shintaro Yagi, Hideaki Okajima and Shinji Uemoto Impact of younger donors on outcomes after living donor liver transplantation. *Trends in Transplant* 2017;10(4):1–5.

## Abstract

# A Study of Long-term Survival in Liver Transplant Donors and Recipients Associated with *CYP3A5* Genotype

YongHwan Kim

College of Pharmacy, Clinical Pharmacy

The Graduate School

Seoul National University

Liver transplantation (LT) is the ultimate option for the patients suffering from end-stage hepatic failure. LT is divided into two types, which are cadaveric and living donor transplantation and the number of LT has been increased every year. The immunosuppressants were initiated to prevent a rejection. Among them, tacrolimus was used more often than cyclosporine. Tacrolimus was metabolized by several genotypes such as *CYP3A4*, *CYP3A5* and *ABCB1*. The 10 year overall survival of LT patients were more than 80% in Korea and the overall survival was different by *CYP3A5* genotype according to the study conducted by Kato H *et al.*

There were several studies to investigate the survival according to *CYP3A5* but there was no study to examine the long-term survival as well as to identify the risk factors, which could influence the long-term survival in LT patients. Therefore, this study was aimed to investigate the long-term survival in LT patients based on the *CYP3A5* and to identify the factors, which could be associated with long-term survival.

This study was a retrospective study of donor and recipient who performed LTs based on electronic medical records at Seoul National University Hospital from July 2004 to August 2006. Demographic characteristics, transplantation, disease, genetic, drug and lab test information were collected through electronic medical records. The primary outcome is to examine the overall survival based on the 3 groups based on the *CYP3A5* genotypes ( $R_E D_E$ : Recipient expresser and Donor expresser,  $R_E D_N$ : Recipient expresser and Donor non-expresser /  $R_N D_E$ : Recipient non-expresser and Donor expresser,  $R_N D_N$ : Recipient non-expresser and Donor non-expresser). In addition, the difference in the dose-normalized concentration of tacrolimus according to donor/recipient *CYP3A5* genotypes were analyzed. The Kaplan-Meier analysis and cox proportional hazard function were used to analyse the incidence rates among the groups mentioned above. *P*-value <0.05 was considered statistically

significant and SPSS software (ver 23) was used.

A total of 57 LT patients were collected for the analysis. There were 10 patients in the R<sub>E</sub>D<sub>E</sub> group, 22 patients in the R<sub>E</sub>D<sub>N</sub> /R<sub>N</sub>D<sub>E</sub> group, and 25 patients in the R<sub>N</sub>D<sub>N</sub> group according to genotypes. The recipients' age was significantly different between 3 groups ( $P=0.005$ ), the rest of the baseline characteristics were not different statistically. In terms of the overall survival according to genotypes, the R<sub>E</sub>D<sub>E</sub> group (50%) had a higher cumulative incidence than other groups (R<sub>E</sub>D<sub>N</sub> /R<sub>N</sub>D<sub>E</sub> (4.5%) and R<sub>N</sub>D<sub>N</sub> (8%)) and it was statistically significant ( $P=0.001$ ). Moreover, the incidence rate was higher in R<sub>E</sub>D<sub>E</sub> group than other groups. The adjusted hazard ratio after adjusted for recipients' age, comorbidity (hypertension) and recipient *ABCB1* C1236T in the R<sub>E</sub>D<sub>E</sub> group was lower than R<sub>E</sub>D<sub>N</sub>/R<sub>N</sub>D<sub>E</sub> group or R<sub>N</sub>D<sub>N</sub> group (adjusted HR=0.09,  $P=0.043$  and adjusted HR=0.11,  $P=0.036$ ).

When the tacrolimus dose-normalized trough concentration was compared between groups according to genotypes, the R<sub>E</sub>D<sub>E</sub>, R<sub>E</sub>D<sub>N</sub>/R<sub>N</sub>D<sub>E</sub> and R<sub>N</sub>D<sub>N</sub> groups were statistically significantly different during a 10-year follow-up period. In addition, the dose-normalized trough concentration of the two groups (expresser (AA, AG, GA) and non-expresser (GG)) according to the donor genotype were

significant different from 14 days after operation until 6 year after transplantation. Similarity, the dose-normalized trough concentration according to recipient's genotype were also different between them for 10-year follow-up period.

This study was the first to analyze the 10-year long-term survival rate and the tacrolimus dose-normalized trough concentration in patients using immunosuppressants based on the genotypes after LT. The survival rates of the two groups  $R_E D_E$  group compared to  $R_E D_N / R_N D_E$  or  $R_N D_N$  group were statistically significantly different and the tacrolimus dose-normalized trough concentration was also different through the 10-year follow-up period. Based on the results of this study, further study is required to establish optimal tacrolimus exposure targets to reduce the incidence rate of acute rejection and mortality according *CYP3A5* genotype, as the tacrolimus exposure was high and the survival rate was lower in expresser group.

**Keywords :** Liver transplantation, Genotypes, Long-term survival, Risk factor

**Student Number :** 2016-25458