복강내 전이를 동반한 위암 환자에서 Doxorubicin의 복수 이행에 관한 약동학적 연구*

방영주¹ · 이상재⁴ · 장인진^{2,3} · 이경훈^{2,3} · 김형기^{2,3} · 허대석¹ · 신상구^{2,3} · 김노경¹

= Abstract =

Pharmacokinetic Quantification of the Exchange of Doxorubicin Between Blood and Ascitic Fluid in Gastric Cancer Patients

Yung-Jue Bang,¹ Sang-Jae Lee,⁴ In-Jin Jang,^{2,3} Kyung-Hun Lee,^{2,3}
Hyung-Kyee Kim,^{2,3} Dae-Seog Heo,¹ Sang-Goo Shin,^{2,3} Noe-Kyeong Kim¹

Department of Internal Medicine¹ and Pharmacology,² Seoul National University College of Medicine,
Clinical Pharmacology Unit³/SNUH, Department of Internal Medicine,⁴
Chungang University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : To obtain the useful parameters in quantification of doxorubicin and its active metabolite transit from blood into ascites and vice versa, we analysed drug concentration data of plasma and ascitic fluid in gastric cancer patients after intravenous administration of doxorubicin.

Method : Plasma and ascitic fluids were serially collected upto 48 hours in 4 gastric cancer patients having peritoneal seeding after intravenous administration of 30mg/m² dose of doxorubicin over 30 minutes. Doxorubicin and doxorubicinol concentration in biological fluid were measured by high performance liquid chromatography. Various pharmacokinetic parameters (AUC ratio, CL_{in}/Vasc, CL_{out}/Vasc etc.), which explain the kinetic behaviour and the equilibrium of the drug between blood and ascites, were estimated by non-compartmental analysis.

Results : Plasma doxorubicin and doxorubicinol concentration time courses showed distinct distribution phase followed by slow elimination phase. The terminal plasma half-lives of doxorubicin and doxorubicinol were 29.7±6.2 and 63.9±6.9 hours, respectively. The AUC ratios (AUC_{asc}/AUC_p) of doxorubicin and doxorubicinol were 0.66 and 0.7, respectively. Exit-rate constants of both substances from ascites into blood were greater than those from blood into ascites (doxorubicin ; CL_{in}/Vasc=0.047±0.016, CL_{out}/Vasc=2.89 ± 1.72, doxorubicinol ; CL_{in}/Vasc=0.083±0.034, CL_{out}/Vasc=4.16±2.18 hr⁻¹).

Conclusion : After systemic administration of doxorubicin, doxorubicin and doxorubicinol

*본 논문의 일부는 1993년도 서울대학교 병원 임상연구비(210) 보조로 이루어졌음.

서울대학교 의과대학 내과학교실,¹ 약리학교실² 및 서울대병원 임상약리 Unit,³ 중앙대학교 의과대학 내과학교실⁴

교신저자 : 방영주, 서울특별시 종로구 연건동 28, 110-744

equilibrate rapidly between blood and ascites due to high exit rate from ascites into blood. Terminal slope of level of the both substances in ascitic fluid are dependent on the plasma elimination half-lives. Equilibrium ratio of doxorubicin between ascitic fluid and plasma seems to be mainly determined by plasma protein binding.

KEY WORDS : Doxorubicin · Doxorubicinol · Ascitic Fluid · Distribution kinetics · Gastric cancer.

서 론

Doxorubicin은 1969년 항암제로써 임상에 사용된 이후, 현재까지 기존의 항암제중 매우 유용한 약제의 하나이며 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 호지킨씨병, 악성림프종, 연조직육종, 신경아세포종, 윌름씨종양, 유방암, 위암, 방광암, 전립선암, 난소암 등 많은 암종에 유용한 약제로 사용되고 있다¹⁻³⁾.

Doxorubicin의 이러한 광범위한 사용에도 불구하고 약물의 적절한 이용에 필요한 약동학적 연구 자료들이 많지 않으며 약력학적 성상에 대한 연구결과는 극히 미비한 상태이다. Doxorubicin의 약동학적 특성은 투여후 혈중에서 약 50%가 혈장단백과 결합하고⁴⁾ 체내에 광범위하게 분포하고 세포내 결합 분획이 높아 분포용적은 20~25L/kg^{5,6)}로 보고되고 있으며, 투여용량의 약 10~15%가 신장배설되고 그외의 분획은 대사과정을 거쳐 소실되는 것으로 알려져 있다^{7,8)}. 체내 대사과정중 주대사과정은 C-9 carbonyl의 세포질내 aldoketoreductase에 의한 doxorubicinol 생성 과정이며, doxorubicinol은 항암활성을 지닌 활성형 대사물로 알려져 있다. 이외 NADPH cytochrome P-450 reductase 등에 의한 aglycones의 형성, 축합반응 등이 doxorubicin의 체내대사에 관여하는 것으로 알려져 있다⁹⁾.

Doxorubicin의 체내 분포는 전신투여후 간조직에서의 농도가 가장 높으며 폐, 신장, 비장, 소장, 림프절 등에도 혈장농도와 유사한 농도로 이행되고, 피부, 지방, 근육등에는 낮은 농도로 분포됨이 보고되고 있다^{9,10)}. 그러나 doxorubicin과 그 활성형대사물인 doxorubicinol의 각종 체액 특히 3rd space 으로의 이행에 대해서는 연구가 매우 적으며 뇌척수액 내로의 doxorubicin의 이행율이 매우 낮음만이 보고되고 있다⁹⁾.

위장관계 종양 및 난소암 환자에서는 흔히 종양이 복강내로 전이가 나타나 복수가 동반되며, 이들 환자에서 성공적인 항암요법을 위해서는 항암제 투여후 충분한 양의 항암제가 복강내로 침투되어야 한다. 그러나 현재까지 이들 환자에서 흔히 투여되는 doxorubicin의 복수액내로의 이행에 관한 약동학적 연구는 보고되어 있지 않으며, 단지 doxorubicin 투여후 약 30분에 doxorubicin이 복수액에서 검출된다는 증례보고가 있을 뿐이다¹¹⁾.

따라서, 본 연구에서는 악성위암 환자 중 복강내 전이가 있는 환자를 대상으로 doxorubicin과 doxorubicinol의 복수내로의 이행특성을 면밀히 검토코자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상 및 투약방법

피험환자는 1993년 5월부터 10월까지 서울대학교 병원 및 중앙대학교 용산병원에서 위암으로 진단받아 항암요법을 필요로 하는 4명의 환자(남성 2명, 여성 2명)를 대상으로 하였으며 환자의 연령은 평균 50.3±3.3(S.E.)세 였고 평균 체표면적은 1.58±0.11m²이었다. 대상환자들은 조직학적으로 악성위암으로 확진된 환자로서 복강내 전이가 복수의 세포병리학적 검사로 확인되었다. 환자들은 모두 5-fluorouracil, doxorubicin 및 mitomycin-C의 FAM 복합화학요법으로 치료 받았는데, doxorubicin의 투여는 30mg/m²을 30분간 정맥내로 점적주사 하였으며 doxorubicin의 약동학적 성상을 검토키위해 투약전 상박부에 heparin-locked I.V 카테타를 거치하고 투약전과 투약개시 후 15분, 30분, 투약 종료후 30분, 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 48시간에 각각 5ml의 혈액을 채취하였다. 복수의 채취는 I.V 카테터를

이용하여 채혈시각과 동일시각에 각 2ml의 복수를 채취하였다. 채혈액과 복수액은 즉시 4°C에서 1000g로 원심분리후 상층액을 doxorubicin 및 doxorubicinol 농도 측정시까지 -70°C에서 보관하였다.

2. 체액내 doxorubicin과 doxorubicinol 농도의 측정
체액내 doxorubicin과 활성 대사물인 doxorubicinol의 농도는 기존 보고된 HPLC 방법을¹²⁾ 수정하여 측정하였다. Gilson사의 302 pump, Rheodyne사의 loop injector를 이용하였고 검출기는 Kontron사의 SMF 25 spectrofluorometer를 이용하였다. HPLC용 컬럼으로는 LiChrosorb Si 60(5μm) 실리카겔 컬럼을 사용하였으며 이동상은 chloroform : methanol : glacial acetic acid : water : desipramine을 740ml : 200ml : 40ml : 20ml : 10ml의 비로 혼합하였고 유속을 0.8ml/min로 하였다. 혈장으로 부터 doxorubicin과 doxorubicinol의 추출은 아래와 같은 방법으로 하였다. 체액 0.5ml에 내부표준물질(internal standard)인 daunorubicin 용액(800ng/ml in tris buffer 1M, pH 8.8)을 0.5ml 가하였다. 이후 5ml의 chloroform : methanol(9 : 1)을 가하고 3분간 진탕한 뒤 유기용매층을 원심분리후(1000g, 10분) 취하여 다른 유리관으로 옮겼다. 유기용매는 Speed Vac® (Savant사)으로 원심감압하에서 건조시켰고 건조 잔유물을 0.3ml의 chloroform : methanol(9 : 1) 혼합용액에 녹여 100μl를 HPLC에 주입하였다. Doxorubicin과 doxorubicinol의 검출은 spectrofluorometer(excitation 488nm, emission 550nm)를 이용하였고 기록은 Shimadzu integrator에서 internal standard인 daunorubicin과의 peak height 비에 의해 산출하였다. 본 측정법의 검출한계는 doxorubicin과 doxorubicinol 모두 2ng/ml 이었고 검체간 변이(coefficient of variation)는 10ng/ml 농도에서 각각 5%와 7%이었다.

3. 약동학적 분석

Doxorubicin투여후 혈장 및 복수액내 doxorubicin과 doxorubicinol 농도의 변화로부터 이들의 동태 및 복수내 이행등에 대한 양적 분석은 compartment를 가정치 않는 분석 개념을 이용하였다. 최고 혈중 및 복수액 약물 농도자료로부터 농도 곡선하 면적(AUC : area under the concentration-time curve)을 log-trapezoidal rule을 이용하여 계산하였으며, 최종 소실속도상수

(ke)는 분포기 이후의 농도를 log-linear regression 분석으로 추정하고 최종 측정치 이후의 농도곡선하 면적을 Cp/ke에 의해 산출하였다.

Doxorubicin 및 활성형 대사물 doxorubicinol의 복수내로의 분포 또는 복수로부터 혈액내로의 이행을 분석키 위해 다음과 같은 파라메타를 검토하였다.

(1) AUCasc/AUCp; 복수내 약물농도 곡선의 면적의 혈장 약물농도 곡선 면적에 대한 비

(2) Casc/Cp; 복수약물농도/혈장약물농도 비의 경시적인 검토(time-plot)

(3) Casc · max/Cp · max; 최고복수농도/최고혈장농도의 비.

Doxorubicin과 doxorubicinol의 혈액-복수의 양측 분포(influx, efflux)는 1st order kinetics를 따른다는 가정에서 다음과 같은 파라메타를 추가로 분석하였다.

(4) 혈장에서 복수내로의 약물 이동속도상수(CL_{in}/V_{asc} : influx rate constant); 복수내로의 약물의 분포 속도상수는 non-compartment 분석이론에 의해 다음과 같은 상관관계 (1) 및 (2)로 부터 산출하였다^{13,14)}.

$$CL_{in} = \frac{B}{AUC_p \cdot t_n \rightarrow t_{n+1}} \dots \dots \dots (1)$$

상기 공식중 B는 시간 t_n에서 부터 t_{n+1}시간까지 혈장에서 복수내로 이행된 약물의 양이며, 혈장과 복수간의 intercompartmental clearance인 CL_{in}은 B값을 AUC_pt_n→t_{n+1}(시간 t_n에서 t_{n+1}까지 혈장농도곡선 면적)로 나눈값에 해당한다. 본연구에서는 경시적으로 복수내로 이행되는 약물의 양을 산출해 낼수 없으나 (1)식을 V_{asc}(복수의 용적)으로 양측을 나눈 경우엔

$$\frac{CL_{in}}{V_{asc}} = \frac{C_{asci}}{AUC_{p}t_n \rightarrow t_i} \dots \dots \dots (2)$$

과 같은 형태로 변형될수 있기 때문에 약물의 복수내로 침투되는 속도상수(CL_{in}/V_{asc})를 산출해 낼수 있다. 상기 식에서 C_{asci}는 전 시각에 비해 복수내 약물농도의 상승치를 의미한다. 그러나 이 경우에 CL_{in}/V_{asc}의 정확한 산출을 위해서는 산출 시점에서 약물의 복수에서 혈액내로 이행 efflux이 influx에 비해 무시할 정도로 작아야 된다는 점을 만족해야 한다. 따라서,

각환자에서 CLin/Vasc의 값은 초기 복수내에 약물의 출현시점(i)에서 검토하였다.

(5) 복수에서 혈장으로의 약물 이동속도 상수 (CLin/Vasc : exit-rate constant) : 전신 약물투여후 복수내로 이행된 약물은 궁극적으로 혈장으로 다시 이행된후 체내에서 소실된다고 본다면 다음과 같은 (3) 식이 성립된다.

$$\frac{AUC_{ASC}}{AUC_P} = \frac{CLin}{CLout} \dots\dots\dots [3]$$

따라서 양측을 Vasc로 나누면

$$\frac{CLout}{Vasc} = \frac{CLin}{Vasc} \cdot AUC_P/AUC_{ASC} \dots\dots\dots [4]$$

와 같은 관계식 (4)로 정리되며 복수에서 혈장으로의 약물의 이행속도상수(CLout/Vasc)는 influx rate constant와 약물의 혈장 및 복수내 농도곡선하면적으로부터 산출해 낼 수 있다. 통상의 뇌척수액, 등으로의 체내 약물 분포에 대한 분석 연구에서와 같이 AUC ratio만을 분석하는 것보다, 본 논문에서와 같이 약물의 혈액과 3rd space간의 이동속도 상수(influx rate 및 exit-rate constants)를 검토하는 것은 해당 compartment내 약물농도의 time-course(최고농도 도달시간, 혈장농도와 time-delay, equilibrium 도달시간 등)를 예측할 수 있다.

결 과

Doxorubicin 30mg/m²를 30분간 정맥주사에 따른 평균 혈장 doxorubicin과 doxorubicinol의 농도변화는 Fig. 1과 같다. 정맥주사 종료시 doxorubicin의 최고 혈장농도는 750.5±297.0ng/ml(Mean±S.E)에 도달후 급격한 농도 감소를 보이는 분포기와 4시간 이후 느린 농도감소를 보이는 소실기의 명백한 2 phase의 변화를 보였다. Doxorubicin으로부터 생성된 13-hydroxylation 대사물인 doxorubicinol은 투약 종료시 100.9±32.9ng/ml로 측정시간대에서 가장 높은 농도를 보였으며, doxorubicin과 마찬가지로 명백한 분포기 이후 느린 소실기를 보였다(Fig. 1). 혈장 doxorubicinol 농도는 24 시간까지는 doxorubicin에 비해 낮은 농도를 보였으나

48시간에는 7.6±1.6ng/ml로써 doxorubicin의 6.6±1.6 ng/ml 보다 높은 값을 보였으며 이는 doxorubicinol의 반감기가 doxorubicin보다 긴 때문이다.

복수내 doxorubicin의 농도는 투약개시 15분부터

Fig. 1. Plasma concentration time-curve of doxorubicin and doxorubicinol after intravenous infusion of the 30mg/m² dose over 30 minutes. Data points represents average concentration with standard error.

Fig. 2. Averaged doxorubicin concentrations in plasma and ascites(Mean±S.E.). After intravenous administration of 30mg/m² dose of doxorubicin over 30 minutes.

농도측정이 가능하였으며 30분 정주직후에는 4.3 ± 1.0 ng/ml이었고 이후 점차 증가하여 투약종료 2시간 후 10.9 ± 5.3 ng/ml로 최고 농도를 보였으며 이후 점차 감소하여 투약종료 4시간이후에는 pseudoequilibrium 상태를 보였다(Fig. 2). 4명의 환자에서 doxorubicin의 복수/혈장농도 비(ratio)는 Fig. 3과 같이 투약 종료 약 4시간 이후 거의 일정비를 보였다. 복수/혈장 doxorubicin 농도비는 No. 4례에서는 타 3명의 환자와는 달리 낮은(24시간 후 Case/Cp 비 : 0.06) 복수이행율을 보였으나, 나머지 3명에서는 투약종료 24시간후 0.43~0.79 비율의 이행을 보였다.

복수내 doxorubicinol 농도는 혈장 doxorubicinol 농도가 가장 낮게 관찰된 No. 2 환자에서는 측정 가능한 한계내의 농도가 인지되지 않았으며, 투약개시 15분 후에는 단지 1례에서 2.4ng/ml로 측정되었고 투약개시 30분 이후 No. 2환자를 제외한 3례에서 모두 측정 가능한 농도였다. 30분 정주 직후의 복수내 doxorubicinol의 농도는 3.1 ± 1.7 ng/ml이었으며 이후 점차 증가하는 양상을 보였고 8시간(4.9 ± 1.6 ng/ml) 이후 48시간(5.1 ± 1.3 ng/ml)후까지 거의 일정한 농도를 보였다(Fig. 4).

3명의 환자에서 doxorubicinol의 복수/혈장 농도비(ratio)는 농도 측정 가능한 3명의 환자에서는 Fig. 5와

Fig. 3. Time courses of C_{asc}/C_p ratio of doxorubicin after intravenous administration of $30\text{mg}/\text{m}^2$ dose of doxorubicin over 30 minutes.

Fig. 4. Averaged doxorubicinol concentrations in plasma and ascites after intravenous administration $30\text{mg}/\text{m}^2$ dose of doxorubicin over 30 minutes. Data points for ascites are the average concentration of 3 subjects with standard error.

Fig. 5. Time courses of C_{asc}/C_p ratio of doxorubicinol after intravenous administration of $30\text{mg}/\text{m}^2$ dose of doxorubicin over 30 minutes.

같이 투약 종료 약 8시간 이후 거의 일정한 비를 보였으며 투약 종료 24시간후 0.15~0.83의 큰 개인차를 보였다.

Doxorubicin $30\text{mg}/\text{m}^2$ 을 30분간 정주후 doxorubicin

Table 1. Characteristics of the exchange of doxorubicin and doxorubicinol between blood and ascitis (Mean±S.E)

Substance	Casc.max/ Cp.max	AUC _p (ng/ml · hr)	AUC _{casc} (ng/ml · hr)	AUC _{casc} / AUC _p	CL _{in} /Vasc (hr ⁻¹)	CL _{out} /Vasc (hr ⁻¹)
Doxorubicin(4)*	0.026±0.011	1489.4±292.5	699.3±217.1	0.66±0.32	0.047±0.016	2.89±1.72
Doxorubicinol(3)*	0.056±0.014	1517.9±129.3	887.7**	0.70**	0.083±0.034	4.16±2.18

*Number of patients analysed

**The AUC_{casc} value of doxorubicinol can be estimated only in No. 1 patient because of insufficient sampling period.

및 doxorubicinol의 최고 체액 농도비(Casc.max/Cp.max)는 doxorubicin은 0.026±0.011이었으며 doxorubicinol은 0.056±0.014이었다. 조직 또는 체액내 약물의 개괄적인 분포특성을 검정하는 파라메타인 약물농도 면적비(AUC_{casc}/AUC_p)는 doxorubicin의 경우 0.66±0.32이었고 doxorubicinol의 경우에는 3명의 환자에서는 48시간까지 복수내 doxorubicinol 농도의 최종 소실곡선을 인지할 수 없어 No. 1 환자에서만 검토 되었으며 약물농도 면적비는 0.70이었다.

Doxorubicin과 doxorubicinol의 복수내로의 동적인 분포특성을 검토한 결과 doxorubicin은 복수내로 0.047 hr⁻¹의 유입 속도를 보였으며 복수로부터 소실속도상수는 2.89hr⁻¹로 복수에서 혈행으로의 이행속도가 큰 특성을 보였다. Doxorubicinol의 경우에도 혈액-복수의 분포속도는 doxorubicin과 유사한 특성을 보였으나 복수로의 유입과 복수에서의 유출속도가 doxorubicin의 약 2배의 값을 보였다(Table 1).

고 찰

현재까지 doxorubicin의 복수내로의 이행에 관한 연구는 단지 Lazo 등¹¹⁾의 매우 단편적인 연구만 보고되고 있을 뿐 이에 대한 연구가 되어있지 않은 상황이다. Lazo 등은 복수를 동반한 난소암 환자 2명에서 doxorubicin 정맥주사후 30분후 복수에서 doxorubicin 혈장농도의 약 50% 정도가 관찰됨을 보고하였다. 따라서, 본연구에서는 doxorubicin 전신 투여후 doxorubicin 및 그 활성형 대사물인 doxorubicinol의 복수내로의 이행에 관한 상세한 약동학적 정보를 얻고자 하였다.

약물투여후 뇌척수액 등 체내 3rd space 내로의 약물의 이행에 대한 연구는 일반적으로 두가지 형태로

진행되고 있다. 가장 흔한 방법은 단편적인 연구로 약물투여후 일정시간 경과후 혈액과 조직액등의 채취로 이들의 농도비를 검토하는 방법이다. 그러나, 이러한 일정시각에서의 체액/혈장 농도비와 같은 단편적인 파라메타는 약물의 투여경로, 투약방법(투약시간 등)에 따라 달라지고 또한 체내 분포양상에 따라 경시적으로 변화하며 1회 투약에 따른 연구에서는 체액 또는 조직농도와 혈장농도가 항상 pseudoequilibrium 상태에 있기때문에 이 파라메타의 해석에 어려움이 많고 그 의미 또한 중요성이 희박하다. 본 연구 결과에서도 Fig. 3 및 5에서와 같이 doxorubicin 및 doxorubicinol의 복수/혈장 농도비는 시간 의존적이며, 각 시간대의 ratio치는 투여방법에 따라 달라질 수 있다. 좀 더 침습적인 연구방법으로는 본 연구와 같이 약물을 투여후 혈액과 검토하고자하는 체액을 경시적으로 계속 채취하여 이들의 약물 농도를 측정하여 약물의 분포특성을 검토하는 방법이다. 그러나, 지금까지의 많은 연구는 후자와 같은 시험 디자인을 사용했음에도 약물의 체내 분포특성 검토에서 단지 측정 조직 또는 체액등과 혈장농도의 최고농도 비, 약물농도 면적의 비(AUC ratio)만을 검토하고 있다. 최고농도의 비는 전술한 바와같이 투여 경로 또는 투여방법에 따라 그 값이 변화하는 특성을 갖는 확고한 파라메타가 아니다. 물론 AUC ratio는 혈장과 조직 또는 타 체액의 equilibrium 상태의 분포특성을 잘 대변해주는 파라메타이며, 투여 경로나 투여방법에 따라 그 값이 변하지 않는 파라메타이다^{15,16)}.

그러나, 단일 투약 방법의 연구로 AUC ratio만의 산출은 그 약물을 투여경로나 투여방법을 변화시켰을 경우 해당 조직 또는 3rd space 등의 체액내 약물농도의 경시적 변화를 예측할 수 없는 문제점을 지닌다. 따라서 약리효과가 단지 AUC에만 상관성을 보이지 않는

약물(예 : aminoglycoside계 항균제 등)의 경우에는 단순한 AUC ratio의 검정만은 자료의 효율성에 문제가 될수 있다. 또한 혈장과 복수사이의 약물의 이동은 혈장단백질 결합, 약물의 분자량, 수용성 및 지질 친화성과 같은 약물의 물리적 성상과 복막의 생리적 특성, 즉 복막표면적, 혈관분포 정도 및 막의 ultrafiltrability, 혈류 속도등의 여러인자의 영향으로 독립된 별개의 양측성 이동의 개념이 적용된다¹⁷⁾. 따라서, 본 연구에서는 후자의 형태로 진행된 연구자료를 AUC ratio 이외에 동적인 파라메타이며 투여경로나 방법에 의존성을 보이지 않는 지표로서 혈장에서 복수로의 약물 유입속도(CLin/Vasc) 및 복수에서 혈장으로의 유출속도 상수(CLout/Vasc)를 Nau등의 CSF 약물이행에 적용한 방법을¹⁴⁾ 이용하여 산출하였다.

Nau등¹⁴⁾의 non-compartment 분석개념은 복수를 동반한 환자에서 복수 용적을 측정치 않는 경우 혈장-복수간의 intercompartment clearance를 복수 용적(Vasc)으로 나눈 복합적인 파라메타로 산출 가능하며 이들 복합 파라메타는 약물의 유입-유출의 속도상수에 해당하므로 이들 파라메타와 해당 약물의 일반적 동태 파라메타로부터 투약방법의 변화의 경우에도 해당 조직 또는 체액내 약물농도의 경시적 변화를 예측할 수 있도록 한다. 이와 같이 복강내 전이를 동반한 위암환자를 대상으로 doxorubicin 및 doxorubicinol의 복수내로의 이행 특성을 검토한 바 AUC ratio는 doxorubicin의 경우 평균 0.66 ± 0.32 , doxorubicinol은 0.7의 값을 보였다. Equilibrium시 조직 또는 체액/혈장의 약물 농도비는 혈장 약물단백 결합, 조직내 약물의 결합분획 및 혈장과 체액의 pH 차이등의 요소에 따라 결정된다. Doxorubicin의 경우 혈장단백 결합율은 약 50%⁴⁾ 또는 약 43%¹⁸⁾라고 보고되어 혈장단백 결합율을 감안할 때 equilibrium시 doxorubicin의 복수/혈장 농도비를 결정하는 주요소는 혈장단백 결합인 것으로 사료된다. 또한 분포 특성에서 doxorubicin 및 doxorubicinol의 복수 유입-유출속도 상수를 검토시 복수내로의 doxorubicin의 분포 반감기는 $\ln(2)/0.47$ 에서 14.7시간, 복수에서 혈액으로의 이행 반감기는 $\ln(2)/2.89$ 에서 0.24시간으로 복수에서 혈액으로의 이행속도가 현저히 빠름을 알 수 있었고 이러한 양상은 doxorubicinol의 경우에도 유사하였다. 또한 doxoru-

bin의 최종 혈장반감기($t_{1/2\beta}$; 29.7 ± 6.2 시간)와 이들 속도상수를 비교시 doxorubicin 투여후 복수내 doxorubicin 농도 감소의 최종경사(slope)는 혈장반감기에 의해 결정됨을 알 수 있고, 이는 Fig. 2와 같이 충분시간 경과 후 복수내 doxorubicin 농도경사와 혈장 농도경사가 평행함과 일치하는 결과였다. Doxorubicinol의 경우 혈액에서 복수로 분포하는 반감기가 8.35시간으로 복수에서 혈액으로의 이행 반감기에 비해 길며, 이들 분포 반감기 값을 혈장 doxorubicinol 반감기($t_{1/2\beta}$; 63.9 ± 6.9 시간)와 비교시 복수내 doxorubicinol 농도의 최종 경사 역시 혈장 doxorubicinol의 최종 반감기에 의해 결정됨을 알 수 있었다.

결론적으로 본 연구결과 doxorubicin을 전신투여시 약물자체와 활성대사물인 doxorubicinol의 복수로의 이행이 비교적 빠르며 equilibrium시 혈장단백 유리분획에 해당하는 농도 이상으로 유지되고 최종 반감기가 혈장 약물 반감기와 평행하게 감소되어, 통상의 복강내 암전이 환자에서도 doxorubicin 전신투여로 충분한 항암효과가 기대되며 복강내 약물 주입의 필요성은 특수한 경우를 제외하고는 고려치 않아도 될 것으로 사료되었다.

요 약

배 경 :

복강내 암 전이가 있는 환자의 적정항암요법을 위한 기초자료를 제공하고자, doxorubicin 전신투여시 doxorubicin과 그 활성형 대사물인 doxorubicinol의 복수 이행에 관련한 분포 특성을 검토하고자 하였다.

방 법 :

복강내 암전이가 있는 4명의 위암환자를 대상으로 doxorubicin(30mg/m^2)을 30분간 지속 정주한 후 48시간 후까지 혈장과 복수를 경시적으로 채취하였고 체액내 doxorubicin 및 doxorubicinol의 농도를 고성능 액체 크로마토 그래피법으로 측정하였다. 혈장, 복수내 약물 및 대사물의 경시적인 농도 데이터를 non-compartment 분석 이론에 기초하여 AUC ratio, 약물의 복수로의 분포 속도 및 복수에서 혈액으로의 이행속도 상수등을 산출하였다.

결 과 :

Doxorubicin, doxorubicinol의 혈장농도는 투약 종료후 명백한 분포기와 소실기를 보였으며 최종 혈장 반감기는 각각 29.7 ± 6.2 , 63.9 ± 6.9 시간이었다. 복수, 혈장 약물농도 곡선 면적의 비(AUCasc/AUCp ratio)는 doxorubicin 0.66, doxorubicinol의 경우 0.7이었다. Doxorubicin과 doxorubicinol 모두 복수에서 혈행으로의 이행속도(C_{Lout}/V_{asc})가 혈행에서 복수로 분포되는 속도(C_{Lin}/V_{asc})보다 큰 값을 보였다(Doxorubicin ; C_{Lin}/V_{asc}= 0.047 ± 0.016 , C_{Lout}/V_{asc}= 2.89 ± 1.72 , Doxorubicinol ; C_{Lin}/V_{asc}= 0.083 ± 0.034 , C_{Lout}/V_{asc}= $4.16 \pm 2.18 \text{ hr}^{-1}$)

결론 :

이상의 연구결과, equilibrium시 doxorubicin 및 doxorubicinol은 비교적 복수 이행율이 높으며 equilibrium ratio를 결정하는 주요 인자는 혈장단백 결합율로 생각되었다. 또한 doxorubicin과 doxorubicinol 모두 혈액-복수 이행 속도상수와 이들 약물의 혈장반감기를 검토시 복수내 최종 약물소실 경사는 혈장반감기에 의해 결정됨을 알 수 있었다.

References

- 1) Blum RH, Carter SK : *Adriamycin : a new anticancer drug with significant clinical activity.* Ann Intern Med 1947 ; 80 : 249-259
- 2) Carter SK : *Adriamycin-a review.* J Natl Cancer Inst 1975 ; 55 : 1265-1269
- 3) Myers CE : *Anthracyclines.* In : Chabner BA, editor. Pharmacologic Principles of Cancer Treatment. WB Saunders, Philadelphia PA, 418-434, 1982
- 4) Chan KK, Cohen JL, Gross JF, et al : *Prediction of adriamycin disposition in cancer patients using a physiologic, pharmacokinetic model.* Cancer Treat Rep 1978 ; 62 : 1161-1171
- 5) Oostubaan MJM, Dirks MJM, Vree TB, et al : *Klinische farmacokinetic van adriamycine.* J Drug Res 1982 ; 7 : 1372-1378
- 6) Greene RF, Collins JM, Jenkins JR, et al : *Plasma pharmacokinetics of adriamycin and adriamycinol : Implications for the design of in vitro experiments and*

- treatment protocols.* Cancer Res. 1983 ; 43 : 3417-3421
- 7) Riggs CE, Benjamin RS, Serpick AA, et al : *Biliary disposition of adriamycin.* Clin Pharmacol Ther 1977 ; 22 : 234-241
- 8) Takanashi S, Bachur NR : *Adriamycin metabolism in man ; evidence from urinary metabolites.* Drug Metab Dispos 1976 ; 4 : 79-87
- 9) Bachur NR : *Anthracycline antibiotic pharmacology and metabolism.* Cancer Treat Rep 1979 ; 63 : 817-820
- 10) Harris PA, Gross JF : *Preliminary pharmacokinetic model for adriamycin(NSC-123127).* Cancer Chemother Rep, Part I 1975 ; 59 : 819-825
- 11) Lazo JS, Schwartz PE : *Rapid distribution of adriamycin in the the ascitic and pleural fluid of women with ovarian carcinomas.* Gyn Oncol 21 : 1985 : 65-72
- 12) Speth PAJ, Linssen PCM, Boezeman JBM, Wessel JMC, Haanen C : *Rapid quantitative determination of four anthracyclines and their main metabolites in human unnuclated hematopoietic cells.* J Chromatogr 1986 ; 377 : 415-422
- 13) Fenstermacher JD, Blasberg RG, Patlak CS : *Methods for quantifying the transport of drugs across brain barrier systems.* Pharmacol Ther 1981 ; 14 : 217-248
- 14) Nau R, Zysk G, Thiel A, Prange HW : *Pharmacokinetic quantification of the exchange of drugs between blood and cerebrospinal fluid in man.* Eur J Clin Pharmacol 1993 ; 45 : 469-475
- 15) Bergan T, Engeset A, Olszewski W, Oestby N, Solberg R : *Pharmacokinetics of ciprofloxacin in peripheral lymph and skin blister.* Eur J Clin Microbiol 1986 ; 4 : 458-461
- 16) LaBel M, Vallee F, Bergeron MG : *Tissue penetration of ciprofloxacin after single and multiple doses.* Antimicrob Agents Chemother. 1986 ; 29 : 501-505
- 17) 신재국 · 장인진 · 신상구 · 김경수 · 박민선 · 황승덕 · 이선희 : 복막투석 환자에서 netilmicin의 양측성 복막이동에 관한 약동학적 연구. 대한신장학회지 1990 ; 9 : 485-495
- 18) Atkinson HC, Bass NM, Begg EG, et al : *Clinical Pharmacokinetics.* Drug data Handbook 1989. p31. ADIS Press, 1989