Carbamazepine 자가대사유도의 약동학적 분석*

윤영란 · 신재국 · 차인준 · 김경아 · 심주철¹ · 김영훈¹ · 신종범²

= Abstract =

Pharmacokinetic Analysis on Autoinduction of Carbamazepine Metabolism

Young-Ran Yoon, Jae-Gook Shin, In-June Cha, Kyung-Ah Kim,
Joo-Chul Shim¹, Young-Hoon Kim¹, Jong-Beom Shin²

Department of Pharmacology, ¹Psychiatry, and ²Pediatrics, Inje University College of
Medicine and Clinical Pharmacology Center, Pusan Paik Hospital, Pusan, Korea

Background : The time course and the extent of the autoinduction of carbamazepine (CBZ) were evaluated in Korean, using various methods to measure CBZ autoinduction.

Method : Two phases of pharmacokinetic studies were performed in 12 normal healthy volunteers, one after single 400mg dose of CBZ and other after multiple 200mg/day dose for 2 weeks, with 2 week washout period between two phases. Serial blood samples were drawn upto 96 hours and urine samples were collected in each phase, and daily trough CBZ levels were measured during multiple doses of CBZ. CBZ and its metabolites, CBZ-10,11-epoxide(CBZ-E) and *trans*-CBZ-10,11-diol(*trans*-CBZ-diol) concentrations were determined with HPLC and their ratios were used to evaluate CBZ autoinduction.

Results : During multiple administration of CBZ 200mg, daily trough CBZ concentration was decreased till 2 weeks after dose, and actual CBZ concentration($2.8 \mu\text{g/ml}$) was 53.9% of predicted level simulated under the assumption without the autoinduction. Total CBZ clearance measured after multiple dose(35.1ml/h/kg) was significantly greater than that of single dose study(21.1ml/h/kg), and half-life of CBZ was shortened from 48.3 hours in initial dose to 27.0 hours in consecutive multiple doses($p<0.01$). AUC ratios of CBZ-E/CBZ and *trans*-CBZ-diol/CBZ were significantly increased during

* 이 논문은 1996학년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

인제대학교 의과대학 약리학교실

교신저자 : 신재국

부산시 부산진구 개금동 633-165 우) 614-735

TEL : (051) 890-6709

multiple does administration from 0.09 and 0.07 to 0.15 and 0.13, respectively. The percent increase of 24 hour percent urinary excretion of CBZ-E(260.7%) and *trans*-CBZ-diol(804.3%) showed significant differences compared to that of CBZ(48.3%) between single and multiple dose studies($p<0.01$).

Conclusion : From these results, multiple administration of CBZ seems to develop the autoinduction of CBZ significantly in Korean, and the time course and the extent of the CBZ autoinduction should be considered for determining optimum CBZ dosage, especially when CBZ is administered initially or the dosage is changed.

KEY WORDS : Carbamazepine · Autoinduction · Pharmacokinetics · Korean.

서 론

Carbamazepine(CBZ)은 간질 및 삼차신경통 치료에 널리 이용되어 왔으며, 1970년대 이후부터는 양극성 우울증과 같은 정신질환 및 내이질환에 까지 그 이용범위가 확대되고 있는 물질이다^{1,2)}. 이는 경구 투여 후 비교적 빠르고 거의 완전하게 흡수되며, 반복투여시 자신의 대사가 촉진되는 자가대사유도(autoinduction)의 특성이 있다³⁾. CBZ의 주된 대사경로는 hepatic monooxygenase에 의해 carbamazepine-10,11-epoxide (CBZ-E)로 산화대사 후 다시 마이크로소움 epoxide hydrolase에 의해 빠르게 최종대사산물인 *trans*-CBZ-10,11-diol(*trans*-CBZ-diol)로 변환되어 뇨로 배설되는 과정이다⁴⁾. 이 과정에서 생성되는 CBZ-E는 활성대사물로 항간질효과 및 삼차신경통 치료효과와 함께 부작용을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있는데^{5,6)}, CBZ 반복투여 후 CBZ-E의 혈중농도는 모약물의 10-50%로 개인간에 큰 차이를 보이고 있다. 이러한 차이가 각 개인에서 CBZ의 자가대사유도의 정도와 관련이 있다는 보고⁷⁾는 자가대사유도가 각 개체간에 모약물 및 활성대사물의 혈중농도, 나아가서는 임

상효과에도 영향을 미칠 수 있음을 제시하는 결과들이다.

한편, 현재까지 CBZ의 자가대사유도를 평가한 거의 대부분의 연구에서는 단순히 CBZ 농도를 측정하거나^{8,11)} 혹은 CBZ-E 농도측정을 통하여^{7,12)} 이들의 농도비 혹은 농도변화를 측정함으로써 평가하여 왔다. 그러나 최근 Tomson 등³⁾ 및 Kudriakova 등¹³⁾은 CBZ 농도, CBZ-E 농도 및 CBZ-E/CBZ 농도비 등에 비해 CBZ 대사의 최종 대사산물로 직접 뇨로 배설되는 *trans*-CBZ-diol¹⁴⁾과 CBZ의 농도비가 특히 CBZ 단독 투여 후 이의 자가대사유도를 평가하는 연구에서는 CBZ의 자가대사유도의 정도를 보다 잘 반영하는 지표임을 제시하였다.

CBZ의 자가대사유도에 관한 연구가 구미인에서는 물론 최근 중국인에서도 CBZ 자가대사유도의 발생 및 그 정도를 평가한 연구결과¹⁵⁾가 보고되고 있으나 현재까지 한국인에서 CBZ 자가대사유도 여부는 물론 이에 대한 경시적 및 정량적 평가가 이루어지지 않은 실정이다. 따라서 본 연구에서는 동일한 피험자에서 CBZ를 일회 및 반복투여 후의 약동학적 연구를 통하여 CBZ의 자가대사유도를 보다 정확하게 평가할 수 있는 지표로 최근 소개되고 있는 *trans*-CBZ-

diol/CBZ 농도비^{3,13)}를 포함한 약동학적 평가지표들을 비교 분석하므로써 한국인에서 CBZ의 자가대사유도 여부 및 그 정도를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구의 피험자는 한국인 정상성인 남자 12명(평균 연령 : 22.6 ± 1.3 세, 체중 : 67.5 ± 5.7 kg)을 대상으로 하였으며, 이들은 모두 혈액화학적 소견 및 뇨검사상 정상 신 및 간 기능의 범주에 속하였다. 피험자들은 모두 연구 시작전 연구내용 및 연구에 따른 부작용의 가능성 등에 대해 충분히 설명을 듣고 서면동의 후 본 연구에 참여하였으며, 이들은 모두 시험시작 1주일 전부터 시험종료시까지 음주 및 타 약물의 복용을 금하도록 하였다. CBZ의 심각한 부작용으로 백혈구감소증 및 재생불량성 빈혈등이 이의 투약 초기에 발생할 수 있으므로 이를 감시하기 위하여 3일 간격으로 complete blood count를 실시하였으나 백혈구 수의 현저한 감소로 본 연구에서 탈락한 피험자는 한 예도 발생하지 않았다.

2. 연구방법

약물투여 및 시료채취 : 본 연구는 동일한 피험자에서 400mg의 CBZ를 1회 경구투여후 약동학적 연구를 시행하고 2주간의 휴약기간을 거친 후 다시 일일 200mg의 CBZ를 2주간 반복투여하면서 CBZ의 일일 최저농도의 변화를 관찰하고 최종투약 후 다시 약동학적 연구를 시행하는 방법으로 진행하였다.

먼저 일회 투여시 약동학적 연구를 위해 피험자들이 최소 10시간 이상 금식한 상태에서 시험 당일 오전 8시에 CBZ 400mg을 1회 경구 투여

후, 상완정맥내에 거치된 angiocatheter를 통해 약물투여 직전(0 시간), 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, 96시간에 각각 경시적으로 10ml씩 혈액을 취하였으며 투약후 24시간까지 뇨시료를 수집하였다. 이후 피험자들은 2주간의 휴약기를 거친 후 CBZ의 자가대사유도를 평가하기 위해 CBZ의 반복투여 시험에 참여하였다. 이를 위해 피험자들은 일일 1회 200mg의 CBZ를 2주간 반복 투약하였으며 이 기간중에 반복투여 시작 후 3일, 5일, 7일, 10일에 각각 다음 투약 직전의 일일 최저 약물농도 시간대에 각각 혈액을 취하였다. 반복투여 후 14일째 마지막 투약 후 1회 투여시와 마찬가지로 다시 96시간까지 16회에 걸쳐 경시적으로 혈액을 취하였으며 24시간 까지 뇨시료를 수집하였다.

채취한 혈액은 heparin이 함유된 유리시험관에 넣어서 원심분리 후 혈장을 취하여 -70°C 에 냉동보관 하였다. 뇨시료는 용적을 측정 후 일부를 시험관에 넣어 마찬가지로 농도 분석시까지 냉동 보관하였다.

혈장 및 뇨 CBZ, CBZ-E, 및 *trans*-CBZ-diol 농도의 측정 : 혈장내 CBZ 및 이의 대사산물인 CBZ-E 및 *trans*-CBZ-diol의 농도는 Elyas 등¹⁶⁾ 및 Kudriakova 등¹³⁾의 방법을 변형하여 HPLC (high performance liquid chromatography)법으로 측정하였다. 먼저 전처리를 위해 0.1ml의 혈장에 내부표준물질(methoxy-carbamazepine) 10 μl 를 넣고, 포화 ammonium sulphate 용액 0.1 ml 및 diethylether와 dichlormethane 혼합용액 (2:1, v/v) 2ml를 각각 넣은 후 10분간 진탕후 원심분리하여 유기용매층을 취하였다. 이를 다른 시험관에 이동시킨 후 음압 질소가스에서 건조시키고 20 μl 의 acetonitrile로 녹여서 HPLC system(Gilson 303 pump, Gilson 116 UV detector, Rheodyne 7125 injector, Varian integra-

tor로 구성)에 주입하였다.

이동상은 acetonitrile: water(35:65)의 혼합액을 사용하였으며 이를 1.0 ml/min의 유속으로 역상 Lichrosorb RP-8(4.9×250mm, 10 μ m particle size) 칼럼을 이용하여 CBZ과 이의 대사산물들 및 내부표준물질들을 분리 후 이들의 농도는 자외선 검출기로 210nm 파장(민감도 0.01 AUFS)에서 검출하였다. 이러한 조건에서 *trans*-CBZ-diol, CBZ-E, CBZ 및 내부표준물질인 methoxy-CBZ의 머무름시간은 각각 4.1, 7.8, 13.7 및 18.3분으로 각각 나타났으며, 이 방법으로 측정가능한 최저농도는 0.05 μ g/ml 이었다.

노속의 CBZ 및 이의 대사산물들의 농도를 측정하기 위해서는 Kerr¹⁷⁾ 등의 방법을 이용하여 전처리 과정만 혈장의 약물농도 측정방법과 차이를 두었으며 그외의 검출방법은 동일한 조건으로 하였다. Glucuronide 추출제로 배설되는 CBZ 및 이의 대사산물들을 분리하기 위해 먼저 0.1ml의 노시료에 내부표준물질과 함께 25 μ l의 β -glucuronidase(250 unit) 및 0.4ml의 phosphate 완충용액(0.1 M, pH 6.8)을 첨가하여 37°C에서 16시간 반응시키는 과정을 거쳤으며 2ml의 sodium carbonate(0.2M, pH 10.0)을 넣어 반응을 중단시켰다. 이후 CBZ 및 대사산물들의 추출을 위해 5ml의 ethylacetate을 넣고 10분간 진탕하였으며, 이후 HPLC system을 이용한 농도의 분석은 혈장에서의 연구방법과 동일 하였다.

약동학적 분석 및 통계적 검정 : CBZ을 1회 및 반복투여 후에 실시한 약동학적 연구에서 각 약동학적 경수들은 PCNONLIN 프로그램(SCI software사)을 이용하여 one-compartment model에 농도데이터들을 nonlinear fitting하므로써 구하였다. 혈장농도 곡선하 면적(AUC)은 trapezoidal rule에 의해 산출하였으며 24시간까지의 AUC(AUC₀₋₂₄)와 이 시간까지 노중으로 배설된

약물 및 대사산물의 양(Ar₀²⁴)의 관계식으로부터 이들의 신장청소율(Cl_R)을 각각 산출하였다. CBZ 자가대사유도의 정도는 CBZ과 대사산물들의 AUC 비로서 평가하였으며 또한 CBZ을 1회 투여시에 비해 반복투여 후에 24시간 노중으로 배설되는 CBZ-E 및 *trans*-CBZ-diol의 양의 증가 정도를 CBZ의 증가정도에 대한 상대적 차이를 산출하므로써 평가하였다.

각 약동학적 경수 및 자료는 평균±표준편차로 표시하였으며, 1회 투여시의 약동학적 특성 및 반복투여시의 약동학적 특성의 차이는 paired *t*-test로 통계적 유의성을 검정하였으며 *p*<0.05일 때 유의성을 인정하였다.

결 과

CBZ 400mg을 1회 경구투여 후 CBZ 농도는 비교적 완만하게 증가하여 10.2±4.6시간에 최고 농도(3.8±0.9 μ g/ml)에 도달하였으며, 이후 48.3±7.3시간의 소실반감기(*t*_{1/2})를 보이면서 감소하였다. CBZ-E 및 *trans*-CBZ-diol은 CBZ 투여 2-3시간 이후부터 측정되었으며 40.8±7.9 및 39.6±9.3시간에 각각 최고농도를 보였는데 이때의 최고농도는 각각 0.34±0.15 및 0.17±0.6 μ g/ml로, 이후 CBZ과 각각 평형되게 감소하였다.

CBZ을 1회 및 반복투여 후 얻어진 혈장 약물 농도 데이터로부터 산출된 CBZ의 약동학적 경수값들은 Table 1과 같다. 흡수속도상수(*k*_a) 및 체내분포용적(V_d/F)은 일회투여 후 및 반복투여 후에 차이가 없었으나, 소실속도상수(*k*)는 0.016±0.003에서 0.027±0.004로, 청소율(Cl/F)은 21.1±4.2에서 35.1±5.3 ml/h/kg로 각각 현저히 증가하였다(*p*<0.01). 또한 일회 및 반복투여 후 CBZ-E/CBZ 및 *trans*-CBZ-diol/CBZ의 AUC 비(ratio)도 각각 1회 투여시에 0.09±0.05 및 0.07

Table 1. Pharmacokinetic parameters of carbamazepine after single and multiple oral doses.

Parameter	Single	Multiple	
ka(/h)	0.35 ± 0.13	0.44 ± 0.22	N.S.
k(/h)	0.016 ± 0.003	0.027 ± 0.004	p<0.01
Vd/F(L/kg)	1.42 ± 0.36	1.36 ± 0.29	N.S.
CL/F(ml/h/kg)	21.14 ± 4.16	35.08 ± 5.32	p<0.01
t _{1/2} (h)	48.29 ± 7.32	26.97 ± 4.87	p<0.01
AUC ratio			
CBZ-E/CBZ	0.09 ± 0.05	0.15 ± 0.04	p<0.01
trans-CBZ-diol/CBZ	0.07 ± 0.06	0.13 ± 0.03	p<0.01

Each values indicate mean ± S.D.

Abbreviations are : C_{max}, peak plasma concentration; T_{max}, time to reach peak concentration; ka, absorption rate constant; k, elimination rate constant; Vd/F, volume of distribution; CL/F, total clearance; t_{1/2}, half-life; AUC, area under the concentration-time curve

±0.06에서 반복투여 후에는 0.15±0.04 및 0.13 ±0.03으로 현저한 증가를 보였다(Table 1).

CBZ 투약 후 24시간 동안 수집된 뇨로 배설된 CBZ, CBZ-E 및 trans-CBZ-diol의 양은 1회 투여 후 각각 평균 1.22, 1.28, 및 3.93mg 이었으나 반복투여 후에는 1회 투여시에 비해 각각 물(molar) 용량 기준으로 각각 48.3%, 260.7%, 및 804.3%씩 현저한 증가를 보였다(Table 2). 그러나 두 시기에 있어서 CBZ 및 이의 대사산물들의 신장청소율은 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 안

CBZ의 자가대사율도 평가는 다양한 방법으로 접근할 수 있다. 기존의 방법으로 단순히 혈장 CBZ의 농도변화만을 관찰하는 방법⁸⁻¹¹⁾에서부터 이의 활성 대사산물인 CBZ-E를 동시에 측정하여 이의 농도 혹은 이들의 농도비를 이용하는 방법^{7,12)}, 그리고 뇨로 배설되는 CBZ 및 이의 대

사산물의 양을 비교하는 방법¹⁸⁾, 그리고 최근에는 이 대사과정의 최종산물인 trans-CBZ-diol과 CBZ의 농도비를 측정하는 방법^{3,13)} 등이 소개되고 있다. 본 연구에서는 앞서 소개된 다양한 방법들을 이용하여 한국인에서 CBZ의 자가대사율도 및 그 정도를 각각 평가하였다.

한국인 정상 피험자에서 CBZ 200mg을 경구로 반복투여시에 CBZ의 일일 최저혈장농도는 만일 자가대사율도가 발생하지 않는다면 반복투여시 CBZ이 체내에 축적되어 항정상태에 도달하기 까지 CBZ농도가 점차 증가할 것으로 예측된다. 그러나 Fig. 2에서와 같이 실제 측정된 CBZ 농도는 반복투여 5일 이후부터 오히려 감소하기 시작하였으며 이는 투약 후 14일까지 지속되었다. 이는 CBZ의 반복투여시 자가대사율도가 발생함을 간접적으로 보여주고 있으며 2주 정도에 자가대사율도로 인한 혈장 CBZ농도 감소가 최저에 이르게 됨을 제시하고 있는 결과이다. 이러한 결과는 연구자 및 연구방법에 따라 다소 차이를 보이지만 서양인에서 일일 최저혈

Fig. 1. Mean plasma CBZ(□), CBZ-E(△) and trans-CBZ-diol(▽) concentration-time curves after single oral dose of CBZ 400mg(A) and multiple doses of CBZ 200mg(B) in 12 normal healthy volunteers. Vertical bars indicate standard deviations.

장농도 변화를 기준으로 평가하였을 때 CBZ의 자가대사유도가 1-3주경에 완료된다는 기존의 보고들^{8,9,10)}의 범위내에 속하는 결과였다. 최근 Scheyer 등¹⁹⁾은 기존의 방법들과 달리 약력학적 접근법으로 CBZ의 자가대사유도를 경시적으로 평가하였는데, CBZ의 농도에 따른 효소활성도의 증가를 Emax model로 설정하여 분석한 이

연구에서 CBZ 자가대사유도가 1주일까지는 완전히 이루어지지 않는 것으로 보고한 바 있다.

CBZ의 자가대사유도가 거의 이루어지지 않았을 것으로 기대되는 1회 투여 후의 약동학적 연구 결과로부터 CBZ 200mg을 반복투여시의 혈장 약물농도 변화를 simulation 하였을 때(Fig. 2) 항정상태에서 예측되는 CBZ 농도는 $5.1 \mu\text{g/ml}$ 로 실제 측정된 CBZ 농도 $2.8 \mu\text{g/ml}$ 와 현저한 차이를 보였는데 이는 CBZ 자가대사유도로 인해 약물농도가 46.1% 감소되었음을 보여주는 결과였다. 마찬가지로 본 연구에서 1회 및 반복투여 후 CBZ의 약동학적 특성을 분석시 흡수속도상수, 분포용적 및 신장청소율은 두 시기간에 차이를 보이지 않았으나 자가대사유도와 관련이 있는 약동학적 경수인 대사청소율 및 소실속도상수 등은 반복투여 후에 약 2배 정도 증가하는 것으로 나타났는데(Table 1), 이러한 약동학적 특성의 변화가 혈장 CBZ농도 감소를 초래하는 것으로 기대된다. 이와 같이 자가대사유도로 인한 혈장 CBZ 농도의 감소는 결과적으로 임상에서 CBZ 단일요법 환자에서 자가대사유도를 고려한 용법의 재조정이 없을 경우, 간질치

Fig. 2. Changes of mean daily trough CBZ concentrations(dashed line) and simulated concentration-time curve(solid line) of CBZ after multiple oral doses of CBZ (200mg daily). Mean pharmacokinetic parameters obtained from single dose study were used for estimation; $k_a=0.35/\text{h}$, $V_d/F=1.42\text{L/kg}$, $Cl/F=21.4\text{ml/h/kg}$. Vertical bars indicate standard deviations.

료에 실패하거나 혹은 혈장 CBZ 농도의 개체내 파동(fluctuation) 증가로 인해 부작용을 초래하게 되는 한 원인이 되는 것으로 보고되고 있다²⁰⁾.

본 연구에서 CBZ 200mg을 반복투여 후 CBZ의 총청소율이 1회 투여시에 비해 66% 정도 증가하였는데(Table 1) 이는 Eichelbaum 등¹⁸⁾이 서구인에서 175.8%, Lin 등¹⁵⁾이 중국인에서 176.2% 증가하였다는 보고들과는 상당한 차이를 보이는 결과였다. 이러한 차이는, 이들의 연구에서는 환자를 대상으로 600mg 이상의 CBZ를 투여하였음에 비해 본 연구에서는 정상인 피험자에서 제한된 용량(200mg/day)을 투여하였는데, CBZ의 투여 용량 차이에 일부 기인하는 것으로 사료된다. 실제 CBZ의 자가대사율도의 정도는 CBZ 투여용량에 의해 매우 크게 영향을 받는 것으로 알려져 있다^{3,13)}.

CBZ의 자가대사율도를 비교적 잘 반영하는 지표로 알려져 있는 *trans*-CBZ-diol/CBZ 및 CBZ-E/CBZ의 농도비^{7,13)}를 대신하여 본 연구에서는 AUC의 비를 측정하였는데, 이들도 모두 1회 투여시에 비해 반복투여 후에 약 2배 정도 증가하였다(Table 1). 또한 투여된 CBZ 용량 중에서 실제 뇨로 배설되는 CBZ 및 이의 대사산물들의 양을 각각 비교 평가하였을 때, 반복투

여후에 CBZ의 24시간 뇨배설량은 1회 투여시에 비해 48.3% 증가하였으나 CBZ-E 및 *trans*-CBZ-diol은 각각 260.7% 및 804.3%씩 현저히 증가하여 증가폭의 유의한 차이를 보였는데(Table 2), 이는 반복투여로 인한 CBZ 및 대사산물들의 체내 축적의 차이를 감안하더라도 자가대사율도로 인해 이들 대사산물의 생성이 현저히 증가하였음을 보여주는 결과였다.

이상의 결과들은 모두 한국인에서 CBZ를 반복투여시 CBZ-E, *trans*-CBZ-diol로의 대사과정에서 자가대사율도로 인해 혈장 CBZ 농도가 현저히 감소될 수 있음을 제시하였다. 따라서 국내에서 CBZ 요법의 초기 투약시 및 용량의 변경시에는 자가대사율도의 시기 및 그 정도를 고려한 용법의 재조정이 이루어져야 할 것으로 기대된다. 본 연구는 건강한 피험자에서 적은 용량(200mg)을 반복 투여 후 자가대사율도의 정도를 평가한 것으로 실제 임상에서 이보다 훨씬 고용량을 투여할 경우에는 용량증가에 따른 자가대사율도의 증가로 청소율의 증가 및 혈장 농도의 감소폭은 더 클 것으로 기대되며, 향후 환자군을 대상으로 이에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Table 2. 24hr urinary excretions and renal clearances of CBZ, CBZ-E, *trans*-CBZ-diol after single and multiple oral doses of CBZ

	24hr urinary excretion			Renal clearance		
	Single (mg)	Multiple (mg)	% change	Single (ml/hr/kg)	Multiple (ml/hr/kg)	
CBZ	1.22 ± 0.57	1.59 ± 0.45	48.28 ± 53.99	0.25 ± 0.11	0.28 ± 0.10	NS
CBZ-E	1.28 ± 0.52	4.10 ± 1.52	260.65 ± 159.90*	5.66 ± 3.87	4.81 ± 1.34	NS
<i>trans</i> -CBZ-diol	3.93 ± 1.28	31.58 ± 8.13	804.28 ± 442.74*	43.88 ± 23.36	52.56 ± 20.82	NS

Values are Mean±S.D.

* : statistically significant(p<0.01) compared to the % change of CBZ urinary excretion.

요 약

연구배경 :

CBZ의 자가대사유도를 평가하는 다양한 방법들을 이용하여 한국인에서 CBZ의 자가대사유도 및 그 정도를 평가하였다.

방 법 :

동일한 피험자에 400mg의 CBZ를 경구로 1회 투여 후 약동학적 연구를 시행하고 2주간의 휴약기간을 거친후 다시 일일 200mg의 CBZ를 2주간 반복 투여하면서 CBZ의 일일 최저농도의 변화를 관찰하고 최종투약 후 다시 약동학적 연구를 시행하는 방법으로 진행하였으며, 이 과정에서 혈액 및 뇨의 CBZ 및 대사산물들을 측정하여 각각 약동학적 분석을 시행하고 이로부터 1회 투여시와 반복투여시의 결과를 비교 분석하였다.

결 과 :

CBZ 200mg을 반복투여시 자가대사유도로 인한 일일 최저 혈장 CBZ의 농도감소는 2주 후까지 지속되었으며 이때 측정된 CBZ 농도는 대사유도가 없다는 가정하에 예측되는 농도의 53.9%에 불과하였다. 반복투여 후 CBZ의 청소율은 1회 투여후의 평균 21.1 ml/h/kg에서 35.1ml/h/kg로 증가하였으며 소실반감기는 평균 48.3 시간에서 27.0시간으로 현저히 감소하였다($p<0.01$). CBZ-E/CBZ 및 *trans*-CBZ-diol/CBZ의 AUC 비는 각각 평균 0.09 및 0.07에서 0.15 및 0.13으로 현저히 증가하였으며, 24시간 뇨로 배설된 투여용량 기준 CBZ-E 및 *trans*-CBZ-diol의 양은 1회 투여시에 비해 반복투여시 각각 260.7 및 804.3%씩 증가하여 CBZ의 증가율 48.3%와는 현저한 차이를 보였다($p<0.01$).

결 론 :

이상의 연구결과는 한국인에서 CBZ의 자가대사유도가 현저하게 발생함을 제시하고 있으며, 따라서 CBZ 투약 초기 및 용법의 변경시에는 자가대사유도의 시기 및 그 정도를 고려한 적정 약물용법의 조정이 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글 :

약물농도 측정과정에서 필요한 CBZ-E 및 *trans*-CBZ-diol의 표준물질을 제공해주신 한국 셀 시바-가이기에 감사드립니다.

Reference

- 1) Bertilsson L, Tomson T : *Clinical Pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide*. Clin Pharmacokinet 1986;11:177-198
- 2) Israel M, Beaudry P : *Carbamazepine in psychiatry; A review*. Canadian J Psychiat 1988; 33; 577-584
- 3) Tomson T, Svensson JO, Brown PH : *Relationship of intraindividual dose to plasma concentration of carbamazepine; Indication of dose-dependent induction of metabolism*. Ther Drug Monit 1989;11:533-539
- 4) Tomson T, Tybring G, Bertilsson L : *Single-dose kinetics and metabolism of carbamazepine-10,11-epoxide*. Clin Pharmacol Ther 1983;33:58-65
- 5) Tomson T : *Interdosage fluctuation in plasma carbamazepine concentration determine intermittent side effects*. Arch Neurol, 1984; 41:830-834
- 6) Rambaeck B, Salke-Treumann A, May TH, Boenigk HE : *Valproic acid induced carbamazepine-10,11-epoxide toxicity in children and adolescence*. Eur Neurol 1990;30: 79-83

- 7) Macphee GJA, Butler E, Brodie MJ. Intra-dose and circadian variation in circulating carbamazepine and its epoxide in epileptic patients: A consequence of autoinduction of metabolism. *Epilepsia* 1987;28:286-294
- 8) Bertilsson L, Tomson T, Tybring G : Pharmacokinetics; Time-dependent changes-Autoinduction of carbamazepine epoxidation. *J Clin Pharmacol* 1986;26:459-462
- 9) Mikati MA, Browne TR, Collins JE : Time course of carbamazepine autoinduction. *Neurol* 1989;39:592-594
- 10) McNamara PJ, Colburn WA, Gibaldi M : Time course of carbamazepine self-induction. *J Pharmacokinet Biopharm* 1979;7:63-68
- 11) Schaffler L, Bourgeois BFD, Luders HO : Rapid reversibility of autoinduction of carbamazepine metabolism after temporary discontinuation. *Epilepsia* 1994;35:195-198
- 12) Eichelbaum M, Bertilsson L, Lund L, et al. : Plasma levels of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide during treatment of epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol* 1976;9:417-721
- 13) Kudriakova TB, Sirota LA, Rozova GI, et al. : Autoinduction and steady-state pharmacokinetics of carbamazepine and its major metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:611-615
- 14) Bougeois FDB, Wad N : Carbamazepine-10, 11-diol steady-state serum levels and excretion during carbamazepine therapy in adult and children. *Ther Drug Monit* 1984;6:259-265
- 15) Lin TS, Lai ML, Huang JD : Metabolism of carbamazepine; evidence of autoinduction in Chinese. *Chung-Hua-I-Hsueh-Tsa- Chih-Taipei* 1991;47:336-341
- 16) Elyas AA, Ratnaraj N, Goldberg VD, et al. : Routine monitoring of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in plasma by high-performance liquid chromatography using 10-methoxycarbamazepine as internal standard. *J Chromatogr* 1982;231:93-101
- 17) Kerr BM, Thummel KE, Wurden CJ, et al. : Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol* 1994;47:1969-1979
- 18) Eichelbaum M, Ekblom K, Bertilsson L, et al. : Plasma kinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite in man after single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8: 337-341
- 19) Scheyer RD, Cramer JA, Hattson RH : A pharmacodynamic approach to the estimate of carbamazepine autoinduction. *J Pharm Sci* 1994;83:491-494
- 20) Macphee GJA, Brodie MJ : Carbamazepine substitution in severe partial epilepsy : implication of autoinduction of metabolism. *Postgr Med J* 1985;61:779-783