일측 신절제술 후 Netilmicin의 약동학적 특성의 경시적 변화[†]

인제대학교 의과대학 약리학교실 및 인제대학교 부산백병원 임상약리센터, 비뇨기과학 교실¹

¹민권식, 윤영란, 손지홍, 차인준, ¹정재일, ¹최성협, 신재국

= Abstract =

Time Courses of Netilmicin Pharmacokinetics in Patients with Unilateral Nephrectomy

¹Kweon-Sik Min, Young-Ran Yoon, Ji-Hong Shon, In-June Cha,

¹Jae-Il Jung, ¹Sung-Hyup Choi, Jae-Gook Shin

Department of Pharmacology, College of Medicine Inje University

& Clinical Pharmacology Center and ¹Department of Urology JJUPH, Pusan, Korea

Background : After unilateral nephrectomy, one remained kidney adapts morphologically and functionally in order to compensate the loss of opposite kidney. In this study, pharmacokinetics of netilmicin were repeatedly estimated to evaluate the time course of the renal functional changes on drug excretion after unilateral nephrectomy.

Methods : After single or multiple doses of netilmicin(2.5 ± 0.3 mg/kg), two blood samples were drawn at 1 day before, 1, 3, 7 days and 3 months after operation in 42 subjects (27 patients with unilateral nephrectomy and 15 control patients with general urological operations). Pharmacokinetic parameters were estimated from nonlinear fittings of plasma netilmicin concentrations to one compartment model with using PCNONLIN.

Results : The serum creatinine and creatinine clearance were significantly changed compared to those values before operation and to those of control subjects. Without any significant changes of extrapolated peak netilmicin concentrations, trough concentrations increased up to 2.0 folds of baseline level(0.41 ± 0.11 mg/L) at 7days after unilateral nephrectomy. Total netilmicin clearance was gradually decreased and the plasma half-life was prolonged, and the maximum changes of them were observed at 7days after nephrectomy($27.4 \pm 5.8\%$

[†]이 논문은 1997학년도 한국학술진흥재단의 신진교수연구과제 연구비에 의하여 연구되었음

교신저자 : 윤영란

소 속 : 인제대학교 의과대학 약리학교실

주 소 : 부산시 부산진구 개금동 633-165 ☎614-735

전 화 : 051) 890-6720 FAX : 051) 893-7761 E-mail : phyoonyr@ijn.inje.ac.kr

and $48.7 \pm 9.5\%$ of baseline values 90.1 ± 5.4 ml/kg/hr and 2.6 ± 0.2 hr, respectively). All these pharmacokinetic changes of netilmicin were recovered to the baseline value at 3 months. The percent changes of netilmicin clearance showed good correlation with the serum creatinine concentration ($r=0.50$, $p<0.01$) and creatinine clearance ($r=0.47$, $p<0.01$).

Conclusions : These results suggest that the renal function on drug excretion seems to change till months later after unilateral nephrectomy of a functional kidney and the close monitoring of a drug and/or metabolite excreted largely by kidney should be considered in the subject with very recent unilateral nephrectomy.

KEY WORDS : Unilateral nephrectomy · Netilmicin · Pharmacokinetics · Renal function.

서 론

1869년 Simon¹⁾에 의해 사람에서 일측 신절제가 처음 행해진 이후 지난 100여 년 동안 악성 및 양성 신장 질환의 치료를 위해 혹은 신장이식을 위한 신장 공여를 목적으로 정상적인 신기능을 가진 신장의 일측 절제가 행해져 왔다. 이 경우 기능을 하고 있던 일측 신장을 제거함으로써 남은 한쪽 신장은 여러 가지 형태학적인 변화 및 기능적인 변화를 나타내게 된다²⁻⁴⁾. 일측 신절제술을 시술받은 47명의 환자를 12년 후에 조사한 연구에서 남은 일측 신장이 대조군 신장에 비해 $225.6 \pm 49.3\%$ 의 비대(hypertrophy)를 보였고⁵⁾, 55명의 신장 공여자에서 1주 및 1년 후의 추적관찰 연구에서 보상성 비대 변화가 수술 후 1주에 완료되었다⁶⁾. 일측 신절제술을 받은 환자 네 명의 남은 일측 신장을 생검한 한 연구에서는 네 명 모두에서 초점성 사구체 경화증(focal glomerulosclerosis) 소견을 나타내었다⁷⁾. 또한 일측 신장을 절제한 마우스의 신장 생검 결과 사구체 수의 변화 없이, 즉 네프론 수는 변하지 않으나 남은 한쪽 신장의 근위세뇨관의 숫자가 증가하는 것으로 알려져 있다⁸⁾.

일측 신절제술을 시술 받은 환자에서 수술 후 남은 한 쪽 신장의 초기 신기능을 5일에서 2개월까지 평가한 연구에서 수술 후 초기에 GFR이 증가하고, 절대 근위세뇨관 재흡수(APR ; absolute proximal fluid reabsorption)가 증가하며, 분획 근위세뇨관 재흡수(FPR ; fractional proximal reabsorption)는 감소

하는 소견을 보였다⁹⁾. 일측 신절제술을 시술 받은 환자에서 GFR 증가를 포함한 남은 한쪽 신장의 기능적 적응은 수술 후 첫 2일 제부터 시작되는 것으로 관찰되었으며¹⁰⁾, GFR은 수술 1주 후에 술전에 비하여 32%, 수술 후 3개월에 22% 증가한 것으로 나타났다¹¹⁾. 한편 신장 공여자환자에서 1주 후에 술전에 비하여 $134 \pm 6\%$ 의 과여과(hyperfiltration) 및 $138 \pm 6\%$ 의 과관류(hyperperfusion)가 나타났고, 1년 후에는 각각 $130 \pm 7\%$, $119 \pm 8\%$ 로 과관류는 점차 감소되는 양상을 보였다¹²⁾. 크레아티닌 청소율은 수술 후 수 주까지 술전의 70-75% 정도로 유지되었다¹³⁻¹⁴⁾. 또한, 일측 신절제술을 시행한 환자를 1년 이상 추적 관찰한 결과 전체 환자의 약 50%에서 미세 알부민뇨(microalbuminuria)가 나타났고^{15,16)}, 평균 12.2년이 경과하면 단백뇨(proteinuria)가 나타나기 시작하였다⁷⁾. 이러한 단백뇨 및 과관류 현상은 사구체, 근위 및 원위 세뇨관에 모두 영향을 미치는 것으로 나타났다¹⁷⁾.

이러한 일측 신절제로 인한 신기능의 변화는 신장을 통해 소실되는 많은 약물의 소실 및 독성유발에도 영향을 미칠 것으로 기대된다. 부작용으로 신독성을 보이는 ifosfamide를 대상으로 연구를 수행한 한 연구에서는 ifosfamide에 의한 신독성의 유발에 있어서 일측 신절제가 가장 중요한 위험인자로 작용함을 보고하였다¹⁸⁾. 그러므로 일측 신절제술 후 남은 한쪽 신장의 신기능이 변화하는 동안 신장을 통해 주로 소실되는 다른 많은 약물들의 소실 양상에도 변화가 올

것으로 기대되나, 일측 신절제술이 약물의 소실에 미치는 영향에 관한 연구는 거의 보고되지 않은 실정이다.

본 연구에서는 투여 용량의 85-95%가 신장을 통해 배설되며 약물 소실이 신기능의 지표인 크레아티닌 청소율과 직접적으로 비례하는 aminoglycoside¹⁹⁻²¹⁾를 이용하여 일측 신절제가 약물 소실에 미치는 영향을 평가하고자 하였다. 지금까지 수행된 몇몇 동물을 대상으로 신절제에 따른 aminoglycoside의 소실 및 조직에서의 축적에 대해 연구한 결과에 따르면 신장을 일부 제거할 경우 신피질에 aminoglycoside의 축적이 일어나며, 일측 신절제를 수행한 토끼에서는 수술 후 3개월에 gentamicin의 소실이 저하됨을 보고하였으나²²⁻²⁵⁾ 일측 신절제 후 시간경과에 따른 aminoglycoside의 약동학적 변화를 이해하기에는 충분하지 않은 결과였다.

그러므로, 본 연구에서는 대표적인 aminoglycoside 중의 하나인 netilmicin을 이용하여 일측 신절제술을 시술 받은 환자에서 수술 전후의 netilmicin의 경시적인 약동학적 변화와 변화정도를 평가하고자 하였다. 또한 이러한 약동학적 변화 정도를 예측할 수 있는 방법을 찾아 일측 신절제술을 시술받는 환자 개인에서 약동학적 원리를 적용한 적정 약물 요법을

위한 기본적인 자료를 얻고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

인제대학교 부산백병원 비뇨기과에서 일측 신절제술을 수행한 27명(남자: 16명, 여자: 11명)의 환자를 대상으로 연구를 수행하였으며 이들은 모두 술전에 정상 신기능을 유지하였던 환자들이었다. 대조군은 신절제 이외의 일반적인 비뇨기과적 수술을 수행한 15명의 환자들이었다.

신절제를 수행하게 된 원인으로는 비뇨기과적 중앙환자가 22명이었고, 신장이식을 위한 공여자가 5명이었다. 신절제술을 받은 환자군의 평균연령은 53.2 ± 12.1 세였으며, 술전 모든 피험자의 신기능 및 간기능 수치는 모두 정상적인 범위에 속하였다. 대조군 및 일측 신절제술 시행군의 연령, 체중, netilmicin 투여용량, 술전 serum creatinine치 및 산출된 creatinine 청소율 모두 두 군간에 차이가 없었다(Table 1). 본 연구를 위한 임상시험 계획서는 부산 백병원 임상시험심사위원회의 심의를 득하였고 서면 동의를 한 피험자를 대상으로 연구를 수행하였다.

Table 1. Demography for unilateral nephrectomy and control subjects

	Control subjects	Unilateral nephrectomized subjects
No. men/No. women	5/10	16/11
Mean age (yrs)	46.67 ± 13.17	53.19 ± 12.06
Weight (kg)	59.13 ± 7.83	62.32 ± 8.76
Height (cm)	158.40 ± 6.60	162.68 ± 8.25
netilmicin Dose (mg/kg)	2.58 ± 0.34	2.45 ± 0.31
Serum-creatinine* (mg/dl)	0.96 ± 0.16	1.03 ± 0.27
Creatinine clearance** (ml/min)	73.99 ± 17.15	71.33 ± 23.76

value : mean $\pm$ standard deviation

*S-cr : serum creatinine just before nephrectomy or other operation

**Clcr : estimated creatinine clearance by Cockcroft-Gault method²⁶⁾

2. 연구 방법

약물투여 및 시료채취 : 모든 피험자는 수술 하루 전부터 수술 후 7일까지 12시간 간격으로 일일 2회 $2.5 \pm 0.3 \text{ mg/kg}$ 의 netilmicin을 30분 동안 정맥투여하였고, 3개월 후 본 연구를 위해 동일 용량을 1회 투여하였다. 일측 신절제술 혹은 일반적인 비뇨기과적 수술을 수행하기 하루 전, 수술 후 1일, 3일, 7일 및 3개월 후에 30분간에 걸쳐 netilmicin 투여를 끝낸 후 30분 및 4시간에 각각 두 번의 채혈을 실시하였다. 신기능을 평가하기 위하여 매 번의 연구일에 Olympus-AU 5200(Olympus Optical com. 일본, 도쿄)을 이용하여 Jaffe 법으로 혈장 크레아티닌을 측정하였으며 이를 이용하여 크레아티닌 청소율을 Cockcroft-Gault 근사식으로 산출하였다²⁶⁾.

혈장 netilmicin 농도의 측정 : 혈장 netilmicin의 농도는 Fluorescence Polarising Immunoassay (FPI)법을 이용하여 Abbott사의 TDx[®]로 측정하였다. 이 방법을 이용하였을 때 측정 가능한 netilmicin의 최소 농도는 $0.01 \mu\text{g/ml}$ 이며, 일일 변이계수는 $1 \mu\text{g/ml}$ 에서 5.93%이며 $8 \mu\text{g/ml}$ 에서 4.72%이었다.

약동학적 분석 및 통계적 검정 : 측정된 netilmicin 농도를 PCNONLIN을 이용하여 1-compartment 모델에 적용하여 비선형 회귀분석을 실시하여 netilmicin의 약동학적 경수들을 산출하였다. Netilmicin의 소실 반감기는 compartment 분석법으로 구해진 모델 파라메터인 소실속도계수(elimination rate constant, k_e)로부터 구하였고($t_{1/2} = 0.693/k_e$), netilmicin의 청소율은 $Cl = k_e \times V_d$ 의 관계로부터 산출하였다. 한편, netilmicin 투여 후 최고 혈장농도(C_{max}) 및 최저 혈장농도(C_{min})은 산출된 약동학적 파라메터를 이용하여 외삽(extrapolation)하여 산출하였다. $C_{max} = C_1 / \text{Exp}(-k_e \times T_1)$, $C_{min} = C_2 \times \text{Exp}(-k_e \times (\tau - T_2))$; 여기서 τ 는 투여 간격, T_1 및 T_2 는 netilmicin 투여 종료 후 첫 번째 및 두 번째 채혈 시간, 그리고 C_1 및 C_2 는 각각 첫 번째 및 두 번째 혈장 netilmicin 농도를 나타낸다.

일측 신절제술 전 및 술 후의 netilmicin의 최고농도와 최저농도의 차이 및 약동학적 차이는 paired t -test를 이용하여 검정하였다. 또한 대조군과 일측 신절제술을 수행한 피험자군 간의 약동학적 경수들의 차이, 혈장 크레아티닌과 크레아티닌 청소율의 차이는 student t -test로써 검정하였으며, $p < 0.05$ 일 때 유의성을 인정하였다. 크레아티닌 청소율과 netilmicin의 약동학적 경수들의 퍼센트 변화량 사이의 상관성에 대한 통계적 유의성은 Spearman Rank 상관성 분석으로 검정하였다. 모든 통계적 분석은 통계 프로그램인 SAS[®]를 이용하여 수행하였다.

결 과

일측 신절제술 후 혈장 크레아티닌은 술 후 1일 제부터 술전에 비하여 유의한 수준으로 증가하였으며 술 후 7일 제에는 $1.5 \pm 0.1 \text{ mg \%}$ 로 술전의 $1.1 \pm 0.1 \text{ mg \%}$ 에 비하여 $47.6 \pm 7.5\%$ 까지 증가하였고, 3개월 후에는 다시 감소하였으나 $1.2 \pm 0.1 \text{ mg \%}$ 로 여전히 술전에 비하여 $21.6 \pm 7.8\%$ 까지 증가된 상태였다. 한편, 크레아티닌 청소율은 술 후 1일 제부터 술전에 비하여 유의한 수준으로 감소하였고, 술 후 7일 제에는 술전의 수치에 비하여 $28.1 \pm 3.4\%$ 까지 감소한 것으로 나타났으며, 술 후 3개월 제에는 크레아티닌 청소율의 감소가 어느정도 회복이 되었으나 여전히 술 전에 비하여 $16.12 \pm 5.49\%$ 감소한 것으로 나타났다(Table 2).

일측 신절제술 후 산출된 netilmicin의 혈장 최고농도는 전 연구기간에 걸쳐 술전의 농도에 비하여 유의한 변화를 나타내지 않았다(Fig. 1). 그러나 netilmicin의 혈장 최저농도는 수술 후 1일 제부터 유의하게 증가하였고, 술 후 7일 제에는 $0.8 \pm 0.1 \text{ mg/L}$ 로 술전의 $0.4 \pm 0.1 \text{ mg/L}$ 보다 약 2배 정도 증가한 것으로 나타났고($p < 0.05$), 술 후 3개월 제에는 다시 술전의 수치로 감소하였다(Fig. 1).

Netilmicin 청소율은 점차적으로 감소하여 술 후 3일 제부터 술전의 수치에 비하여 유의하게 감소하였고

Table 2. Percent changes of netilmicin pharmacokinetic parameters after operation

Parameter	Baseline value	1 Day(%)	3 Day(%)	7 Day(%)	3 Month(%)
(15 control patients who were done general urological operations)					
Vd	0.35±0.02 (L/kg)	-5.45±6.56	1.28±8.84	-14.12±6.85	-13.52±3.48
Cl	100.50±5.99 (ml/h/kg)	-0.451±6.52	-2.89±6.81	-15.76±5.09	-2.81±3.45
t½	2.59±0.15 (hr)	-8.05±5.26	-5.24±6.07	2.07±6.05	-1083±2.61
Scr	0.96±0.04 (mg/dl)	0.22±2.92	-4.39±4.54	4.42±6.67	-7.58±3.33
Clcr	73.99±4.58 (ml/min)	4.74±4.23	11.83±6.92	2.53±6.60	9.07±4.06
(27 unilateral nephrectomized patients)					
Vd	0.32±0.02 (L/kg)	11.17±8.43	2.09±7.29	8.49±7.95	7.78±8.21
Cl	90.12±5.40 (ml/h/kg)	-9.96±6.19 ^B	-26.65±5.99 ^{A,B}	-28.09±6.02 ^{A,B}	7.68±11.84
t½	2.62±0.20 (hr)	31.79±10.11 ^{A,B}	42.45±9.43 ^{A,B}	48.71±9.53 ^{A,B}	5.55±8.30
Scr	1.03±0.05 (mg/dl)	35.76±7.24 ^{A,B}	38.86±7.56 ^{A,B}	47.58±7.53 ^{A,B}	21.64±7.82 ^{A,B}
Clcr	71.33±4.66 (ml/min)	-21.81±4.15 ^{A,B}	-21.68±4.22 ^{A,B}	-28.08±3.35 ^{A,B}	-16.12±5.49 ^{A,B}

Each values indicate mean±S.E.M.

A : statistically different with mean value of baseline values, B : statistically different with mean value of control patients (p<0.05)

술 후 7일에는 62.8±4.7 ml/hr/kg로 술전의 수치 (90.1±5.4ml/hr/kg)에 비하여 27.4±5.8%까지 증가하였다. 한편 반감기는 술 후 1일 제부터 술전에 비하여 유의하게 증가하여 술 후 7일에는 3.5±0.2 시간으로 술 전의 수치(2.6±0.2시간)에 비하여 48.7±9.5%까지 연장되었다. 변화한 netilmicin 청소율과 반감기는 술 후 3개월에는 모두 술전의 수치로 회복이 되었다. 한편, netilmicin 분포용적은 대조군 및 단측 신절제 환자 모두에서 전 연구기간에 걸쳐 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 2, Fig. 2). 신절제술 이외의 비뇨기과적 수술을 받은 대조군 피험자들에서는 수술 후 전 연구 기간에 걸쳐 netilmicin의 약동학적 경수들의 유의한 변화를 보이지 않았으며, 신절제술을 시행한 환자에서의 netilmicin의 약동학적 변화 정도는 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 큰 것으로 나타났다(p<0.05, Table 2, Fig. 2).

Netilmicin의 청소율은 혈장 크레아티닌치 및 이의

청소율과 유의한 상관관계를 보였으며, 단측 신절제술을 시행한 시간 경과에 따른 netilmicin의 청소율의 변화 정도는 각각 Scr 및 Clcr 변화량과 상관관계를 보였으나, 상관계수는 각각 r=0.50 및 0.47로(Fig. 3) netilmicin의 청소율과 Scr 및 Clcr의 직접적인 상관계수 r=0.48, r=0.34 보다 높은 것으로 나타났다. Netilmicin 청소율의 퍼센트 변화량은 혈장 크레아티닌 및 크레아티닌 청소율과 유의한 상관성을 보였고 다음과 같은 관계식을 보였다. : %change of netilmicin clearance=-0.46×(%change of S_{cr})-0.45 (r=0.50, p<0.01), %change of netilmicin clearance=0.70×(%change of CLcr)-4.32 (r=0.47, p<0.01)(Fig. 3)

고 안

본 연구에서, 수술전 정상 범위의 신기능을 보이던

Fig. 1. Changes of extrapolated netilmicin peak(A) and trough(B) concentrations in 27 unilateral nephrectomized patients. Filled circles are mean values of concentration, * : statistically significant compared to base line levels, $p < 0.01$.

—□— Half life ($t_{1/2}$) —○— Clearance (Cl) —●— Volume of distribution (Vd)

Fig. 2. Changes of pharmacokinetic parameters of netilmicin after general urological operations in 15 patients (A) and 27 uninephrectomized patients (B). Vertical bars indicate S.E.M., * : Statistically significant compared to baseline level $p < 0.05$.

Fig. 3. Correlation between % change of serum creatinine and % change of netilmicin clearance (A), % change of creatinine clearance and % change of netilmicin clearance (B) in 27 nephrectomized patients.

환자에서 일측 신장을 절제 후 혈장 크레아티닌 치의 변화는 매우 현저하여, 수술 하루 후부터 유의한 증가를 보이기 시작하여 수술 후 7일째에는 수술 전에 비하여 평균 47.6%까지 증가하였다. 이러한 결과는 혈장 크레아티닌 치가 술전에 비하여 술 후 10일에 2배 정도 증가한 Wiedemann 등²⁷⁾의 연구 결과와 유사한 소견이었다. 그러나 술후 3개월째에도 여전히 1.2 ± 0.1 mg%로 술전의 수치로 완전히 회복되지는 않은 것으로 나타났다. 이는 더 장기간 추적조사한 연구에서도 마찬가지로 결과를 보여 Buccianti 등이 313명을 1년 이상 추적한 연구에서도 혈장 크레아티닌치가 1.28 ± 0.53 mg%, 이중 13.41%가 1.5 mg% 이상의 수치를 나타내었으며¹⁵⁾ 144명 신장 이식 공여자에서 10-20년 후 추적 관찰한 연구에서는 크레아티닌 치가 1.2 mg% 이었다²⁸⁾.

한편 크레아티닌 청소율은 술 후 1일째부터 술전에 비하여 감소하여 3개월까지 여전히 술전에 비해 83.88%로 유의하게 감소하였다. 일측 신절제 7년 후에 크레아티닌 청소율을 평가한 한 연구에서는 술 후

7년 후에도 크레아티닌 청소율이 저하된 (90.39 ± 11.22 ml/min, 대조군 : 110.82 ± 7.76 ml/min) 것으로 관찰되었고¹⁷⁾, 12년 후에도 저하된 채로 유지되었다⁵⁾. 또한 평균 23.3년의 추적 관찰에서 크레아티닌 청소율이 감소하여 정상인의 74% 정도였는데, 이는 술 후 3-6개월에 검사한 수치와 유사했으며, 이는 환자의 연령, 추적관찰 시기, 성별과는 무관하였다¹⁴⁾. 이상의 결과는 일측 신절제술 후 신기능을 반영하는 지표인 혈장 크레아티닌 및 크레아티닌 청소율이 3개월경에 이미 최대한 회복됨을 나타내는 것으로 사료된다.

많은 연구자들이 일측 신절제 후의 신기능의 회복에 대한 연구를 수행해왔으며, 일측 신절제술을 시행한 환자들에서 신세뇨관의 보상작용은 6주 정도에 완료되는 것으로 추정된다²⁹⁾. 인체에서 신장 무게가 50% 감소하면 수시간 내에 GFR의 증가가 유발되고 보상적인 신혈류량의 증가와 GFR의 증가는 7일까지 매우 현저하게 나타나며, 술 후 30일에는 술 전의 GFR 수치에 비하여 69%까지 증가하였다^{30, 31)}. 남은 신장의 보상적 비대에서 retinol 대사 변화로 인한

여러 생체 물질들이 증가하여 신장 성장인자의 하나로 작용할 것으로 추정되고 있으나¹⁰⁾, 아직까지 GFR의 신속한 변화를 유발하는 자극에 대해서는 분명하게 밝혀져 있지 않고 신장 비대와의 상관성에 대해서도 아직까지 명확하지 않은 실정이다³²⁾.

본 연구에서 netilmicin의 약동학적 경수들의 변화는 일측 신절제술 후 매우 현저하여 최저 혈장농도가 수술 직후부터 증가하기 시작하여 수술 후 7일에는 술전에 비하여 2배까지 변화하였는데 (Table 2), 이러한 결과는 이 시기를 통해 체내 netilmicin의 축적이 상대적으로 증가할 것을 제시하는 결과였다. 실제 사람에서 일측 신절제술 후 남은 한 쪽 신장에서의 aminoglycoside의 조직 내 농도가 증가하였고³³⁾, 또한 일측 신절제를 한 동물을 대상으로 한 연구에서도 남은 한쪽 신장 조직 내 gentamicin의 농도가 대조군에 비하여 유의하게 높은 것으로 나타났으며²⁵⁾, 신절제술을 수행한 rat에서는 수술 후 10일째까지 gentamicin의 신장내 축적이 일어났다³⁴⁾. 이는 일측 신절제술 후 aminoglycoside에 대한 약물 소실능이 저해되기 때문으로 추정되며, 일측 신절제술을 시행한 rat에서 gentamicin의 소실이 심각하게 저해됨이 보고된 바 있고²²⁾, 본 연구에서도 netilmicin의 청소율이 수술 3일째부터 유의하게 감소하기 시작하여 수술 후 7일째에는 술전에 비하여 평균 28.1%까지 감소한 것으로 나타났다. 이와같이 일측 신절제 후 변화된 netilmicin 청소율과 반감기 등의 약동학적 경수들은 수술 후 3개월에 대부분 술전의 수치 (청소율 : 술전 수치의 $7.68 \pm 11.84\%$, 반감기 : 술전 수치의 $5.55 \pm 8.30\%$)로 회복되었다 (Table 2).

한편, 신절제 후 기능적인 반응의 정도가 대상환자의 연령과 관계가 있다는 보고가 있으나 이는 아직 논란이 많이 실정이다. Odgen은 신장이식을 위한 일측 신장 공여자에서 남은 한쪽 신장의 기능적인 반응은 연령에 따라 저하되는 것으로 보고하였으나⁴⁾, Flanigan 등은 환자의 연령과는 무관한 것으로 보고하였다³⁵⁾. Slack과 Wilson은 남은 한 쪽 신장의 기능은 술전 전체 신기능의 70% 정도인 것으로 보고하

였고 이는 연령과는 무관하다고 하였다³⁶⁾. 본 연구대상 신절제 환자들의 평균연령이 53.2세로 Odgen⁴⁾의 보고에 의하면 본 연구대상에 비해 젊은 층에서는 일측 신절제 후 상대적으로 약물 배설능의 변화가 더 클 수 있을것으로 기대되나 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

현재까지 일측 신절제술 후의 약동학적 변화를 예측할 수 있는 방법에 대한 요구가 증대되어 왔으며, 따라서 신절제술 후 신기능의 변화를 예측할 수 있는 평가척도를 찾고자 하는 많은 연구들이 있었다³⁷⁾. 술전의 신조영술과 GFR로써 일측 신절제술 후의 신기능을 예측하거나³⁸⁾, 혈장 크레아티닌치의 상승을 술전의 혈장 크레아티닌 치료로써 예측 하고자 하는 연구보고²⁷⁾도 있었다. 그러나 일측 신절제술 후 약물소실능의 변화를 예측하고자 한 연구는 미흡한 상황이다. 그러므로 본 연구에서 일측 신절제 후 netilmicin의 청소율 변화가 혈장 크레아티닌치의 변화 ($r=0.50$, $p<0.01$) 및 크레아티닌 청소율의 변화 ($r=0.47$, $p<0.01$)와 유의한 상관성을 보이는 결과는 일측 신절제술 후에도 크레아티닌치 및 크레아티닌 청소율 변화가 netilmicin의 약동학적 변화를 비교적 잘 반영할 수 있음을 제시하였다.

이상의 연구결과는 일측 신절제술 후 초기에 신기능의 변화가 많고, 특히 수술 직후에는 신장을 통한 약물소실능의 변화가 매우 클 가능성을 제시하는 것으로 기대된다. 따라서 일측 신절제술 후 초기에는 신장을 통해 주로 소실되는 약물 및 활성 대사물질, 특히 aminoglycoside와 같이 농도 의존적인 신독성 및 이독성을 보이는 약물요법시에는 이에 대한 주의깊은 모니터링이 필요한 것으로 사료된다.

요 약

연구 배경 :

일측 신절제술 후 이를 보상하기 위하여 남은 일측 신장은 형태학적, 기능적인 변화를 나타낸다. 본 연구에서는 일측 신절제에 따른 신기능 변화에 따른 약물

소실의 변화를 평가하기 위하여 일측 신절제술을 시행한 환자에서 netilmicin의 약동학적 변화를 수술 후 3개월까지 경시적으로 분석하였다.

방 법 :

수술 후 netilmicin을 투여 받는 42명(27명 : 일측 신절제술, 15명 : 대조군, 신절제술이 아닌 비뇨기과적 수술)의 환자를 대상으로, 2.5 ± 0.3 mg/kg의 netilmicin을 일일 2회 반복투여 후 수술 1일 전, 술 후 1일, 3일, 7일 그리고 술 후 3개월에는 1회 투여수 각각 2회의 채혈을 실시하였다. 이로부터 측정된 혈장 netilmicin 농도를 PCNONLIN을 이용하여 1-compartment 모델에 적용하여 약동학적 파라미터들을 산출하였다.

결 과 :

일측 신절제술 후 혈장 크레아티닌치의 증가가 전 연구 기간에 걸쳐 나타났으며, 크레아티닌 청소율은 전 연구 기간 동안에 술전에 비하여 감소된 것으로 나타났다.

한편, 일측 신절제 후 산출된 netilmicin의 최고농도는 술전에 비하여 유의한 변화가 없었으나, 술 후 7일째의 netilmicin 최저 농도는 술전의 값(0.41 ± 0.11 mg/L)에 비하여 2배 정도 증가하였고 이는 술 후 3개월에는 술전의 수치로 회복되었다. Netilmicin의 혈장 청소율은 수술 후 점차로 감소하여 술 후 7일째에 술전에 비하여 $27.4 \pm 5.8\%$ 감소하여 가장 큰 변화를 보였다. Netilmicin의 반감기는 연장되었으며 신절제 후 7일에 술전에 비하여 $48.7 \pm 9.5\%$ 연장되어 가장 큰 변화를 보였다. 변화한 혈장 청소율과 반감기는 술 후 3개월째에는 술전의 수치로 회복되었다.

일측 신절제 후 감소한 netilmicin의 청소율의 피센트 변화량은 혈장 creatinine 값과 유의한 상관관계를 나타내었으며($r=0.50$, $p<0.01$), 크레아티닌 청소율과도 유의한 상관관계를 보였다($r=0.47$, $p<0.01$).

결 론 :

이상의 결과들은 정상적인 기능을 하고 있는 일측 신장을 절제할 경우 변화된 신기능으로 인해 약물소실

이 수개월간 영향을 받을 수 있으므로 일측 신절제술 직후 주로 신장을 통해 배설되는 약물 혹은 활성 대사물에 대해서는 주의깊게 관찰해야하며, 약동학적 지식을 이용한 개별화된 적정요법을 적용하는 것이 필수적인 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Simon G. Chirurgie der Nieren. Th. 1. Erlangen, West Germany, 1871.
2. Anderson S, Meyer TW, Brenner BM. The role of hemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease. *J Urol* 1985;133:363-368.
3. Fine L. The biology of renal hypertrophy. *Kidney Int* 1986;29:619-634.
4. Ogden DA. Consequences of renal donation in man. *Amer J Kidney Dis* 1983;2:501-511.
5. Schmidt A, Dietz HG, Schneider K. Long-term results after partial and unilateral nephrectomy in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1992;2:5:269-273.
6. Anderson RG, Bueschen AJ, Lloyd LK, Dubovsky EV, Burns JR. Short-term and long-term changes in renal function after donor nephrectomy. *J Urol* 1991;145:1:11-13.
7. Zucchelli P, Cagnoli L, Casanova S, Donini U, Pasquali S. Focal glomerulosclerosis in patients with unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 1983;24:5:649-655.
8. Liao ZX, Travis EL. Unilateral nephrectomy 24 hours after bilateral kidney irradiation reduces the function and structure of the remaining kidney. *Radiat Res* 1994;139:3:290-299.
9. Strandgaard S, Kamper A, Skaarup P, Holstein-Rathlou NH, Leyssac PP, Munck O. Changes in

- glomerular filtration rate, lithium clearance and plasma pretein clearances in the early phae after unilateral nephrectomy in living healthy renal transplant donors. Clin Sci 1988;75:6:655-659.*
10. Argiles A, Mourad G, Basset N, Axelrud-Cavadore C, Haiech J, Mion C, Cavadore JC, Demaille JG. *Acute adaptive changes to unilateral nephrectomy in humans. Kidney Int 1987;32:5:714-720.*
11. Mogensen P, Munck O, Tonnesen KH, Wolf H. *Compensatory renal hypertrophy in patients undergoing nephrectomy. Scand J Urol Nephrol 1977;11:2:155-157.*
12. Bock HA, Gregor M, Huser B, Rist M, Landmann J, Thiel G. *Glomerular hyperfiltration following unilateral nephrectomy in healthy subjects. Schweiz Med Wochenschr 1991;121:149:1833-1835.*
13. Vincenti F, Amend WJC Jr, Kaysen G, Feduska N, Birnbaum J, Duca R, Salvatierra O. *Long-term renal function in kidney donors. Sustained compensatory hyperfiltration with no adverse effects. Transplantation 1983Dec;36(6):626-629.*
14. Rabitaille P, Mongeau JG, Lortie L, Sinnasamy P. *Long-term follow-up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. Lancet 1985;1:8441:1297-1299.*
15. Bucciatti G, Lorenz M, Cresseri D, Bianchi ML, Valenti G, Cicchetti F, Francucci BM. *Unilateral nephrectomy and pregression of renal failure. Ren Fail 1993;15:3:415-420.*
16. Wikstad I, Celsi G, Larsson L, Herin P, Aperia A. *Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. Pediatr Nephrol 1988;2:2:177-182.*
17. Tekin N, Kural N, Uslu S. *N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretion in patients with unilateral renal agenesis or nephrectomy in childhood. Turk J Pediatr 1996;38:4:485-490.*
18. Rossi R, Gude A, Kleinebrand A, Riepenhausen M, Boos J, Ritter J, Jugens H. *Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide-induced nephrotoxicity: anylisis of 120 patients. J Clin Oncol 1994;12:1:159-165.*
19. Smith CR, Moore RD, Lerner SA. *Aminoglycoside ototoxicity-interaction between duration of therapy and plasma trough levels. Clinical Pharmacol Ther 1986;39: 229-235.*
20. Jackson GG, Arcieri G. *Ototoxicity of gentamicin in man: A survery and controlled analysis of clinical experience in the United States. J Infect Dis 1971;124,Suppl:S130-137.*
21. Waitz JA, Moss EL, Weinstein MJ. *Aspect of the chronic toxicity of gentamicin splphate in cats. J Infect Dis 1971;124, Suppl:S125-129.*
22. Drozdik M. *Effect of unilateral nephrectomy on elimination of gentamicin in rabbits Annale Academiae Med Stetinensis 1994;40: 53-64.*
23. Drozdik M, Kardel MT, Gawronska SB, Wojcicki J, Krasowska B, Rozewicka L. *Pharmacokinetics of multiple dose administered gentamicin to unilateral nephrectomized rabbits. Kitasato Archives Exp Med 1993;65(Suppl): 83-89.*
24. Riviere JE, Bowman KF, Rogers RAD. *Decreased fractional renal excretion of gentamicin in subtotal nephrectomized dogs. J Pharmacol. Exp Ther 1985;234: 90-93.*
25. Pahl MV, Vaziri ND, Leitman PS, Nguyen T. *Effect of renal mass reduciton on kidney tissue concentration of gentamycin following a*

- single dose. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1988;60:405-408.
26. Cockcroft DW, Gault MM. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron*, 1976, 16:31-41
 27. Wiedemann, Holtmann G. *Which studies are needed for the prediction of postoperative serum creatinine in unilateral nephrectomy? A retrospective analysis of 136 nephrectomies. Z Urol Nephrol* 1990;83:9:489-493.
 28. Anderson CF, Velosa JA, Frohnert PP, Torres VE, Offord KP, Vogel JP, Donadio JV Jr, Wilson DM. *The risks of unilateral nephrectomy: status of kidney donors 10 to 20 years postoperatively. Mayo Clin Proc* 1985;60:6:367-374.
 29. Magoula I, Tsapas G, Mavromatidis K, Katinios A. *Single kidney function: early and late changes in urate transport after nephrectomy. Kidney Int* 1992;41:5:1349-1355.
 30. Holdaas H, Hartmann A, Talseth T, Merg KJ, Fauchald P, Stenstrom J, Dj seland O, Nordal KP, Brodwal E. *Short-term changes in renal function of the remaining kidney after donor nephrectomy. Transplan Proc* 1988;20:3:434-435.
 31. Sugino N, Duffy G, Gulyassay PF. *Renal function after unilateral nephrectomy in normal man. Clin Res* 1967;15: 143 abstract.
 32. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET Jr, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA. *Prognosis of children with solitary kidney after unilateral nephrectomy. J Urol* 1992;148:747-751.
 33. Liu PL, Gallery E, Grigg R. *Renal function in unilateral nephrectomy subjects. The journal of Urology* 1992Feb;147:337-339.
 34. Thibault N, Grenier L, Simard M, Bergeron MG, Beuchamp D. *Protection against gentamicin nephrotoxicity by daptomycin in nephrectomized rats. Life Sci* 1995;53:1877-1887.
 35. Flanagan WJ, Burns RO, Takacs FJ, Merrill JP. *Serial studies of glomerular filtration rate and renal plasma flow in kidney transplant donors, identical twins, and allograft recipients. Amer J Surg* 1968;116:788-794.
 36. Slack TK and Wilsoln DM. *Normal renal function: C_{in} and C_{PAH} in healthy donors before and after nephrectomy. Mayo Clin Proc* 1976;51:296-300.
 37. Takeda M, Komeyama T, Tsutsui T, Mizusawa T, Katayama Y, Go H, Tamaki M, Hatano A. *Changes in urinary excretion of endothelin-1-like immunoreactivity before and after unilateral nephrectomy in humans. Comparison with other urinary parameters and unilateral adrenalectomy. Nephron* 1994;67:2:180-184.
 38. Tonnensen KH, Mogensen P, Wolf H, Hald T, Munck O. *Residual kidney function after unilateral nephrectomy. Pre- and postoperative estimation by renography and clearance measurements. Scand J Urol Nephrol* 1976; 10:2:130-133.