적정약물요법을 위한 약동학/약력학적 개념

인제대학교 의과대학 약리학교실 및 부산백병원 임상약리센터

손지홍, 신재국

Abstract

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Principles for Individualized Optimum Pharmacotherapy

Ji-Hong Shon, Jae-Gook Shin

*Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine and
Clinical Pharmacology Center, Pusan Paik Hospital, Pusan, Korea*

The dose-response relationships of a drug are quite different among subjects due to pharmacokinetic and/or pharmacodynamic variations. The quantitative estimation of pharmacokinetic and/or pharmacodynamic characteristics of an individual subject is required for designing the optimum individualized dosage regimen for the subject. Concentration controlled pharmacotherapy can be one approach to minimize the inappropriate dosing caused by the pharmacokinetic variation. This article introduces some basic pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts to understand the dose-response relationship of a given drug and to design optimum pharmacotherapy in a given patient with the data derived from therapeutic drug monitoring and/or literatures.

KEY WORDS : Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Optimum pharmacotherapy, Therapeutic drug monitoring.

서론 : 각 개인에서 약리 효과의 다양성

주어진 약물요법에 대한 약리효과 혹은 임상적 치료 효과의 정도는 개개 환자에서 각 약물의 약동학 및 약력학적 개인 차이에 의해 매우 달라질 수 있다. 예를 들면, warfarin의 경우, 일정한 prothrombin time을 유지하기 위해 필요한 일일 용량은 개인에 따라 2mg 이하에서부터 일부 환자에서는 10mg 이상까지 다양하며, 또한 비교적 작은 용량을 투여 받은 일부 환자군에서 오히려 출혈의 부작용이 더 많이 발생하는 등 개인에 따라 동일한 warfarin 용법에 대해 나타나

는 반응은 매우 다양하다. 또한 삼환계 항우울제의 경우 동일한 용량을 투여 후 개개인 환자에서 측정된 항정상태 혈장 약물농도는 36배까지 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. 이와 같이 개인에 따른 적정 약물 용법의 다양성 및 부작용 발생에 대한 감수성의 차이는 다양한 유전적 및 환경적 요인들과 관계가 있다. Warfarin의 경우, 이의 흡수 장애, 대사에 관여하는 cytochrome P450 (CYP) 2C9 유전자 결합에 의한 이의 대사능의 감소, 그리고 유전적으로 변형된 warfarin 수용체의 감수성 변화, 과도한 비타민 K의 섭취, 병용 투여 약물에 의한 약물상호작용 등 특정한

교신저자 : 신재국

소 속 : 인제대학교 의과대학 약리학교실 및 부산백병원 임상약리센터

주 소 : 부산시 부산진구 개금동 633-165 ☎ 614-735

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

한 개인에서 warfarin의 항응고효과가 나타나기까지 수많은 인자들이 관여하고 있다. 주어진 약물용법에서 나타나는 임상효과의 정도가 개인마다 차이를 유발하게 되는 주요한 요인들을 그림 1에 도시하였다.

이와같이 여러 가지 요인들에 의해 개개 환자에서 관찰되는 약리효과가 다양하게 나타남으로써 동일한 약물용법으로 일부 환자에서는 원하는 치료효과를 얻을 수 있지만, 일부 환자에서는 부작용이 발생하거나 혹은 용량 부족으로 치료에 실패하는 경우가 발생하게 된다. 따라서 이러한 문제를 해결하기 위해 개별 환자에서 최대한의 치료효과를 얻으면서, 부작용을 최소화하는 적정 약물용법을 시행하기 위한 여러 가지 방법들이 고안되고 있으며, 이러한 방법중의 하나로 약동학적 변이에 따른 약물농도의 개인차를 극복하기 위한 치료약물농도 모니터링(therapeutic drug monitoring ; TDM)이 있다.

치료약물농도 모니터링(Therapeutic Drug Monitoring)과 약물농도를 기준으로 하는 약물요법(Concentration Controlled Pharmacotherapy)

앞서 언급한 대로 유전적 및 환경적 요인에 의한 개개의 약물반응의 다양성 중 약동학적 요인에 의한 약물농도의 개인차를 극복하기 위한 한 방법으로 TDM을 통해 일정한 치료농도범위(therapeutic range)내에 약물농도가 유지되도록 개개 환자별로 용법을 조정해 나가는 것이 concentration controlled pharmacotherapy 이다. 이를 실행하기 위해서는 우선 주어진 대상 질환에 대해 해당 약물의 치료농도 범위가 명확히 밝혀져 있어야 하는데, 여기서 치료농도 범위란 그림 2(a)에서와 같이 허용 가능한 최저 수준 이상의 치료 효과를 얻을 수 있으며 동시에 허용 가능한 최대한의 범위 이내의 부작용을 유발할 수 있는 확률이 가장 높은 혈중 약물농도 범위를 말하는 것으로 이는 지극히 확률적인 용어라 할 수 있다. 즉, 그림 2(b)에서와 같이 cyclosporine의 경우 장기 이식후 약

Fig. 1. 개개 환자에서 약물 용량 · 반응 관계를 결정하는 요인들

물농도가 증가할수록 이의 치료효과의 기준이 되는 이식 거부 현상이 발생하지 않을 확률은 증가하지만, 반면 이 경우 cyclosporine에 의한 신독성의 발생 가능성이 함께 증가하며 약물농도가 낮을수록 신독성 발생 확률은 낮아지지만 이식거부현상의 발생가능성이 커진다. 이에 따라 다양한 혈중 cyclosporine 농도 범위에서 장기 이식후 이식장기의 거부 반응이 발생하지 않으면서 신독성과 같은 부작용을 방지할 수 있는, 즉 치료 및 약물 부작용의 발생 측면에서 두 가지 다 만족할 수 있는 경우를 확률 분포로 나타내었을 때(그림 2c) 최대한의 확률을 기대할 수 있는 농도 범위를 구할 수 있게 되는 것이다. 하지만, 상기 그림에서 보는 바와 같이 cyclosporine의 경우 앞선 두 가지 조건을 다 만족할 수 있는 경우는 어떠한 농도 범위에서도 100% 확률을 보장받을 수 없는, 즉 치료농도 범위에 측정된 혈중 약물농도가 속한다고 해서 반드시 치료에 성공하고 또한 부작용이 전혀 발생하지 않는다는 것을 의미하는 것이 아니라는 점에 유의하여야 한다.

일단, 목표로 하는 치료농도 범위가 정해지면, 이를 얻기 위해 필요한 약물용법을 설정하게 되는데 이때 이를 조정해 가는 방법은 a) 경험에 의해 초기 투여

Fig. 2. 치료농도 범위(a), cyclosporine 혈장 약물농도와 치료효과 및 부작용 발생과의 상관관계(b, c)

용량을 결정하고 이후 치료반응 혹은 약물농도 측정을 통해 용량을 증감하므로써 조정해나가는 방법(trial and error method), b) aminoglycoside 용법을 위한 Sarubbi-Hull nomogram 혹은 Hurst algo-

rithm과 같이 환자의 병태생리적 특성에 따라 집단 약동학적 자료를 근거로 노모그램(nomogram) 혹은 알고리즘(algorithm)을 이용하는 방법, 및 c) 측정된 혈장 약물농도를 기준으로 개개 환자의 약동학적 특성을 규명하고 이로부터 환자의 약물농도가 치료농도 범위에 속하도록 용법을 재조정하는 방법(feed-back dose readjustment)이 있다. 이중 측정된 약물농도로부터 용법을 재조정해 나가는 방법이 보다 빠르고 정확하게 개별화된 적정약물용법을 설정하는 예측력이 뛰어난 것으로 알려져 있는데, 이러한 용법 조정을 위해서는 측정된 혈장 약물농도 자료로부터 우선 개개 환자의 약동학적 특성을 분석하여야 하며, 이로부터 약동학적 원리를 이용하여 목표로 하는 약물농도를 얻기 위해 필요한 용량을 산출하는 단계가 필요하다. 아울러, 주어진 경시적인 약물농도 자료로부터 약리효과를 정량적으로 또한 경시적으로 예측하기 위해서는 혈장 혹은 약물의 작용부위에서의 약물농도와 약리효과와의 관계를 설정하는 약력학적 분석에 대한 개념이 필요하게 된다. 따라서 여기서는, 개개 환자에서 적절한 치료 약물농도에 도달할 수 있도록 개별화된 약물용법을 설정하고 또한 주어진 농도에서 약리효과 정도를 이해하기 위한 약동학 및 약력학적 분석의 기본적인 개념을 소개하고자 한다.

적정약물요법을 위한 임상약동학(clinical pharmacokinetics) 개념

주어진 약물의 약동학적 특성을 평가하기 위한 약동학적 분석은 크게 compartment 모델을 이용하여 분석하는 방법과 약물의 compartment 분포 가정없이 측정된 혈장 농도 데이터로부터 moment 이론에 따라 AUC 및 AUMC 등을 구함으로써 직접 약동학적 경수들을 산출하는 non-compartment 분석법으로 대별할 수 있는데, 실제 임상 적용에 있어서는 투약 후 특정시간의 약물농도 예측 용이성 뿐만 아니라 TDM을 통해 얻어지는 1-2회의 최소 농도 자료로도 분석이 가능하다는 점에서 compartment 모델을 이

용한 분석이 선호된다. Non-compartment 분석법은 약동학적 모델 설정에 따르는 가정이 필요없다는 장점이 있지만, 한 개인에서 약동학적 특성의 분석을 위해서는 경시적인 반복 채혈을 통한 다수의 약물농도 자료가 필요하므로, 임상에서 용법 재조정에 적용하기는 용이하지 않고 연구목적으로 하는 전체 약동학 연구(full pharmacokinetic study)에서의 약동학적 분석에 주로 이용된다. 따라서 여기에서는 compartment 모델에 따른 임상 약동학적 개념에 국한하여 소개하고자 한다.

1. 일회 정맥 투여(single IV bolus dose)시의 임상 약동학

정맥을 통해 약물을 심혈관내에 급속히 주입한 직후에는 혈장 약물농도가 빠르게 감소하는 양상을 보이며 이후 혈장 약물농도는 서서히 감소하는 양상을 보이게 된다(그림 3). 이러한 현상은 정맥내로 약물을 급속히 투여한 초기 약물이 주로 혈액관류량(perfusion rate)이 비교적 많은 심장, 폐, 뇌, 간, 및 신장 등과 같은 장기에 빠르게 분포한 이후 혈액관류량이 비교적 적은 장기(근육, 지방 등)에 서서히 분포하여 일단 겉보기 평형을 이루고, 이후 신장 및 간에서의 약물 제거과정에 의해 혈장 약물농도가 서서히 감소하는 기전에 의해 발생한다. 따라서 혈장 약물농도의 변화 양상의 기전에 따라, 초기 신속히 혈장 약물농도가 감소하는 시기를 약물의 분포기(distribution phase, α -phase)라 하고 이후 서서히 감소하는 말단 부위를 말단 소실기(terminal elimination phase, β -phase)라 한다. 이와 같이 두 개의 지수함수에 따라 혈장 약물농도가 감소(two exponential decay)하는 양상을 보이는 혈장약물농도 데이터는 그림 3에서와 같이 두 개의 compartment, 즉 혈액을 포함하여 약물의 분포가 빠르게 이루어지는 체내 공간으로 추정되는 central compartment와 천천히 분포가 이루어지지만 주로 그 공간이 central compartment에 비해 매우 큰 peripheral compartment를 포함하는 two com-

Fig. 3. 급속하게 1회 정맥투여 후 경시적 혈장약물농도변화와 two compartment 약동학 모델

partment 모델에 의해 잘 설명되어지며, 이러한 모델로부터 경시적인 혈장 약물농도 변화는 $C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$ 관계식으로 설명 되어진다. 모델에 제시된 각 약동학적 파라미터와 혈장농도 변화를 설명하는 상기 관계식의 각종 상수들은 다음과 같은 식으로 정리될 수 있다.

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B}$$

$$k_{12} = \frac{AB}{(A + B)^2} \frac{(\beta - \alpha)^2}{k_{21}}$$

$$V_c = \frac{Dose}{A + B}$$

$$k_{12} \cdot V_c = k_{21} \cdot V_p$$

$$V_{dss} = V_c + V_p$$

$$Cl = k_{10} \cdot V_c$$

$$t_{1/2\beta} = \frac{0.693}{\beta}$$

Lidocaine, procainamide, thiopental 등과 같은 일부 약물의 경우에는 약물의 작용부위로의 약물의 분

Fig. 4. Digoxin 정주 후 조직 및 혈장에서 경시적 농도변화

포가 매우 빨라서 약물의 분포기에 이미 약리 효과가 혈중 약물농도 변화에 따라 민감하게 반응을 하게 된다. 따라서 이러한 약물은 분포기를 포함하는 상기의 two compartment 모델을 이용한 약동학적 분석이 필요하며, 마찬가지로 TDM을 위한 혈장 약물농도 측정시에도 분포기의 혈장 약물농도의 측정이 고려되어야 한다. 하지만, digoxin을 포함한 대부분의 약물들은 정맥내로 급속하게 투여되더라도 혈장 약물농도 변화와는 다르게 작용부위에서 약물의 농도는 매우 서서히 변하므로 약물의 분포기에는 혈장 약물농도가 작용부위의 약물농도를 잘 반영하지 못한다(그림 4). 따라서 이런 약물의 경우 분포기 혈장 약물농도 데이터가 약물의 치료효과를 반영하지 못하며, 이 시기의 혈장 약물농도 데이터는 임상적으로 의미를 가지지 못한다. 하지만, 말단 소실부에서는 작용부위의 약물농도가 혈장 약물농도와 평형되게 변하므로, 분포기의 고려 없이 소실기만을 포함하는 약동학적 모델인 one compartment 모델을 이용한 약동학적 분석으로도 약리효과를 잘 반영할 수 있으며, 따라서 약동학적

분석을 위한 TDM의 혈장 약물농도 측정도 이 시기 이후에 하는 것이 바람직하다.

One compartment 모델은 정맥을 통해 약물을 빠르게 주입했을 때 투약직후 약물이 하나의 compartment에 동시에 고르게 분포하며, 체내에 존재하는 약물은 일차지수 함수에 따라 단위시간에 일정한 분획이 제거된다는 가정을 전제로 하는 모델이다. 이러한 모델로부터 얻어지는 혈장 약물농도의 경시적인 변화는 다음과 같은 관계식으로 표현될 수 있다: $C = (Dose/Vd) \cdot e^{-kt}$. 이로부터 혈장 농도를 log 변환할 경우 하나의 기울기를 가진 직선으로 나타나며($\log C = \log(Dose/Vd) - 2.303 \cdot k \cdot t$), 이의 기울기 ($-2.303 \cdot k$)로 부터 혈장 반감기($t_{1/2}$)를 산출할 수 있다: $t_{1/2} = 0.693/k$. 마찬가지로, y축의 절점(C_0)은 $Dose/Vd$ 의 관계를 보이므로 이로부터 약물의 체내분포용적(Vd)을 산출할 수 있다(그림 5 참조). 여기서, 산출되는 Vd 는 원하는 초기 혈장 약물농도를 얻기 위해 필요한 투여약물의 부하용량을 결정하는데 이용된다. 또한 약물의 혈장 반감기는 약물을 반복투

Fig. 5. 급속하게 1회 정맥투여 후 경시적 혈장약물농도 변화와 one compartment 약동학 모델

여후 항정상상태에 도달하기 까지 소요되는 시간을 결정하며, 약물의 청소율($Cl = k \cdot Vd$)은 항정상상태에서 평균 혈장약물농도를 각각 결정하게 된다.

2. 정맥내 지속 투여(IV continuous infusion)시의 임상약동학

약물을 일정한 속도(R_0)로 지속 주입하는 경우는 투여되는 속도와 소실속도가 동일해지는 시점까지 약물농도가 증가하고 이후 항정상상태(steady-state)에 도달하면서 일정농도(C_{ss})를 유지하는 양상, 즉 앞서 소개된 급속하게 정맥으로 투여시의 경시적인 지수함수적 혈장 농도 감소양상과 대칭적인 형태를 보이게 된다(그림 6). 급속 정맥 투여후 혈장 약물농도는 일차지수함수에 따라 감소하며 그 정도는 약물의 혈장 반감기에 의해 결정되는데, 해당 약물의 반감기에 해당하는 시간이 경과 후에는 초기 혈장 약물농도(C_0)의 50%에 도달하고, 2번의 반감기에 해당하는 시간이 경과하였을 때는 나머지의 50%, 즉 C_0 의 25%에 도달하게 된다. 이와는 반대로, 지속적으로 정맥주입 후 1회의 반감기에 해당하는 시간이 경과후에는 혈장

Fig. 6. 급속정맥투여(A) 및 지속정맥투여 후(B) 경시적 약물 농도변화. 점선은 지속정맥주입 시 항정상상태 농도의 90%에 도달하는 시간을 나타내는 것으로 3.3 반감기에 해당한다.

약물농도가 항정상상태 농도의 50%에 도달하며, 2번의 반감기가 경과시에는 75%, 3번 째는 87.5%, 4번째는 93.75%, 그리고 5번째는 96.88%에 각각 도달하게 되므로, 일반적으로 반감기의 4배 혹은 5배에 해당되는 시간이 경과후에는 약물농도가 항정상상태에 도달 한 것으로 간주한다(그림 6). 이와 같이 혈장 약물농도가 항정상상태(C_{ss})에 도달하게 되었을 때 혈

Fig. 7. 경구 투여시 경시적 약물농도 변화와 one compartment 약동학 모델

장약물농도는 분포용적에 관계없이 혈장청소율(plasma clearance)에 의해서만 결정되어진다: $C_{ss} = R_0 / Cl$ (R_0 : 주입속도). 따라서 항정상태에서 동일한 혈장 약물농도를 얻기 위해서는 체내분포용적에 관계없이 청소율을 기준으로 용량을 설정하여야 한다.

3. 일회 경구 및 기타 혈관의 투여(single oral and extravascular administration) 시의 임상약동학

경구, 근육, 혹은 피하 투여 등과 같은 혈관의 투여의 경우에는 그림 7에서 보는 것처럼, 투약 후 초기 약물의 흡수가 약물이 체내에서 소실되는 정도 보다 많은 시점에서는 혈장 약물농도가 증가하고, 흡수되는 양과 소실되는 양이 같은 시점에 최고 농도(C_{max})에 도달하며, 이후 소실되는 양이 흡수되는 양보다 많아지면서 혈장 약물농도는 점차 감소하게 된다. 이와 같은 혈장농도 변화는 약물의 소실과정 뿐만 아니라 약물의 흡수과정도 대부분 일차 지수 함수적으로 이루어지기 때문이다(그림 7. 약동학 모델). 이 모델로부터 혈장 약물농도의 경시적 변화는 두가지 파라미터, 즉 약물의 흡수속도계수(absorption rate constant; k_a) 및 소실속도계수(k)의 두 지수함수에 의해 결정되며 다음의 관계식으로 나타낼수 있다:

$$C = \frac{(F)(Dose)k_a}{V_d \cdot (k_a - k)} \cdot (e^{-k \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$
 여기서, F는 생체유용율(bioavailability)을 나타낸다. 이로부터 혈장 약물농도는 투약후 $t_{max} = \frac{\ln(k_a/k)}{k_a - k}$ 시간에 최

Fig. 8. 경구 및 정맥내 반복 투여시 경시적 약물농도 변화

고 혈장 약물농도 $C_{max} = \frac{(F)(Dose)}{V_d} \cdot e^{-k \cdot t_{max}}$ 에 도달하게 된다. 이상의 관계식에서 보는 것처럼, 혈관의 투여후 혈장 약물농도의 경시적인 변화 및 최고농도에 도달하는 시간(T_{max})은 흡수속도 계수 및 소실속도 계수에 의해 결정되는데, 흡수속도가 비교적 빠른 통상의 경구용 제제에서는 $k_a \gg k$ 의 관계를 보이는 것이 일반적이다. 하지만, 서방형 제제(slow release formulation)의 경우에는 오히려 k 값이 k_a 값보다 훨씬 커서($k \gg k_a$), 통상의 경구제제와는 달리 C_{max} 에 도달하기까지 초기 약물농도의 증가는 주로 k 값에 의해, 최고 농도에 도달한 이후 혈장 약물농도 감소는 k_a 값에 의해서 주로 결정된다. 한편, 일부 약물의 경우에는 혈관의 투여후 혈장 약물농도가 측정되어지기까지 상당한 시간이 소요되는 lag time이 존재하며 이는 상기 약동학 모델에 이를 삽입함으로써 분석이 가능하다.

4. 반복 투여(multiple dose)시의 임상약동학

임상에서 질병치료를 위한 약물투여는 1회로 끝나기보다 많은 경우에서 반복 투여형태로 이루어지게 된다. 이 경우에는 상기의 일회 투여 시에 비해 투여된 약물의 체내 축적으로 인한 혈장 약물농도의 증가 및 항정상태에 도달하기까지의 경시적 변화등에 대한 추가적인 고려가 필요하다. 반복 투여 후 약물의 축적

Fig. 9. Phenytoin의 유지용량과 항정상상태 혈장농도의 관계

은 일반적으로 일차 투여된 약물이 체내로부터 완전히 제거되기 전에 다시 투약을 하게 될 경우 발생하는데, 이때 혈장 최고 및 최저 농도는 항정상상태에 도달하기 까지 점차 증가하게 된다(그림 8). 매 투약시 관찰되는 평균 혈장 약물농도는 그림 8에서 보는 것처럼, 마치 약물을 지속적으로 정맥 투여시의 농도변화(그림 6)와 같은 양상으로 증가하며, 따라서 이 경우도 마찬가지로 혈장 약물농도가 항정상상태에 도달하는 시기는 약물의 반감기에 의해 결정되며, 항정상상태 평균 혈장 약물농도($C_{ss, ave} = AUC_{ss, (0-\tau)}/\tau$)는 주어진 개인에서 해당 약물의 청소율에 의해서 결정되게 된다: $C_{ss, ave} = (F)(Dose/\tau)/Cl$, 여기서 τ 는 투약간격을 말한다. 약물을 반복 투여하므로써 초기 1회 투여시에 비해 약물이 체내에 축적되는 정도를 축적지수(accumulation index, $AI = 1/(1-e^{-k\tau})$)로 표시하는데 이 관계식에서와 같이 축적 정도는 약물의 반감기와 투여간격에 의해 결정된다. 예를 들면, 매 반감기에 해당하는 시간에 약물을 반복 투여할 경우 항정상상태에서 약물은 초기 1회 투여시에 비해 2배 축적되게 된다. 한편, 긴 반감기를 갖는 약물의 경우에는 항정상상태에 도달되기까지 오랜 시간이 필요하게 되는데, 이때 신속한 약효가 요구될 경우에는 부하용량(load-ing dose)을 투여하게 된다. 이 경우 1회 투여로 바

로 항정상상태 약물농도에 도달하도록 하기 위한 부하용량 산출에 축적지수를 이용할 수도 있다: 부하용량 = $AI \times$ 유지용량(maintenance dose).

5. 비선형 약동학(nonlinear pharmacokinetics) 적 특성을 가지는 약물

Phenytoin, salicylate 및 ethanol 등은 대부분의 약물들에서와 같이 용량 증가에 따라 항정상상태 혈장 약물농도 증가가 일정하게 비례하는 것이 아니라 치료 혈장농도 범위에서 용량 증가시 항정상상태 약물농도가 기하급수적으로 증가하는 비선형약동학(nonlinear pharmacokinetics) 특성을 나타낸다. 이런 약물들의 경우는 실제 혈장농도 범주에서 인체내 약물제거능(V)이 $V = \frac{V_{max} \cdot C_{ss, ave}}{Km + C_{ss, ave}}$ 의 Michaelis-Menten-kinetics를 따르며, 항정상상태에서는 약물의 소실 속도가 약물의 투여 속도와 같은 상태, 즉 $F \cdot (Dose/\tau) = \frac{V_{max} \cdot C_{ss, ave}}{Km + C_{ss, ave}}$ 의 관계식을 따르게 된다. 이와 같은 특성으로 인해, 이들 약물들의 경우에는 그림 9에서 보는 바와 같이 치료농도 범위에서 약간의 용량증가에도 혈장 약물농도가 현저히 증가할 수 있으므로 용량 조절에 유의하여야 한다. 개개인의 약물대사능을 고려한 개별화된 약물용법을 설정하기 위해서는 두 가지 서로 다른 용량에서 얻어진 항정상상태 혈장 약물농도 데이터로부터 산출된 V_{max} 및 Km 의 정확한 산출이 우선 되어져야 한다. 한편, 비선형적 약동학적 특성을 갖는 약물은 약물의 반감기가 혈장 약물농도 증가에 따라 길어지며($t_{1/2} = \frac{0.693 Vd}{V_{max} + C_{ss, ave}}$), 따라서 항정상상태에 도달하는 시간도 유지용량에 따라 달라지므로, 특히 항정상상태의 phenytoin 농도가 고농도 일때는 치료농도범위에서 기대되는 2주보다 항정상상태 도달시간이 더욱 더 길어 질 수 있으므로 TDM을 통한 결과 해석에 유의하여야 한다(그림 10).

적정 약물요법을 위한 임상 약리학 (clinical pharmacodynamic) 개념

동일한 혈중 약물농도에서도 실제 나타나는 치료효과는 개개인에서 동일하게 나타나는 것은 아니다. 예를 들면, 동일한 혈장 theophylline 농도에서 나타나는 기관지 확장효과는 개개인마다 그 정도가 차이를 보이며, β_2 -효능제인 albuterol을 경구투여 후 이 약물이 작용하는 수용체에 유전적 결함이 있는 환자에서는 정상인에 비해 기관지 확장 효과가 현저히 감소하고, 또한 신증후군 환자에서는 furosemide의 이뇨효과가 현저히 감소하는 경우들을 들 수 있다. 이러한 약리효과의 개인간 차이는 혈중 약물이 실제 작용부위의 분포과정에 있어서의 차이, 약물수용체의 결함 혹은 그 수용체 결함 이후 신호전달 기전 등을 포함한 여러 가지 약력학적 반응단계에서 개인간 차이에 기인하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 개인에서 주어진 약물 투여용량에 대한 약리효과를 평가하기 위해서는 상기의 약동학적 분석뿐만 아니라 주어진 농도에 대해 나타나는 효과의 경시적인 변화의 정도를 예측하기 위한 약력학적 분석도 함께 필요하게 된다.

1. 약물농도와 반응(concentration-response)

약물 농도-반응의 관계는 작용부위에서의 약물농도를 기준으로 평가하여야 하겠지만 실제 인체에서 약물 작용부위에서 약물농도를 직접 측정하기는 용이하지 않다. 따라서, 작용부위에서의 약물농도를 대신하여 혈중약물농도를 기준으로 농도-반응 관계를 평가하는 것이 고려되나 이는 작용부위와 혈액내 약물농도가 평형상태에 있다는 가정이 전제되어야 한다. 일반적으로 항정상태에 도달한 후에는 혈장과 약물작용부위간에 평형이 이루어졌다고 생각할 수 있으며, 비항정상태에서도 조직으로의 약물이동이 매우 빠른 경우(예, lidocaine, procainamide 등)에는 평형상태를 가정할 수 있다. 하지만, 비항정상태에서 조직으로의 약물 이동이 매우 느린 약물(예, digoxin, alfentanil 등)의

Fig. 10. Phenytoin의 유지용량 증가에 따른 항정상태 도달 시간의 연장

경우에는 초기 혈장 약물농도가 실제 작용부위의 약물농도와 평형상태에 도달하지 않은 상태로 혈장 약물농도는 작용부위의 약물농도를 제대로 반영하지 못한다. 이와 같이, 평형상태에 도달하지 않은 상태에서 작용부위에서의 혈장 약물농도를 기준으로 약리효과를 평가하기 위해서는 간접적으로 약물작용부위에서의 경시적인 혈장농도 변화를 추정하여 이를 약리효과와 관계지어 평가하는 동시 약동/약력학 모델(simultaneous pharmacokinetic/pharmacodynamic model)을 이용한 분석법이 이용될 수 있다. 여기에서는 동시 약동/약력학 모델을 이용한 분석법에 관해서는 언급하지 않고 혈장 약물농도를 기준으로 약리효과를 평가하는 혈장 약물농도-반응 관계를 설명하는 약력학적 모델을 소개하고자 한다.

1) 비연속적 농도-반응 관계 : Fixed Effect 모델

특정한 약물농도에서 약물반응을 유발할 수 있는가 혹은 없는가를 평가(예, 백혈병의 재발 유무, 간질 발작의 발생 유무, 정신병의 임상평가 지표인 PANSS score가 30% 이상 감소하였는가 혹은 아닌가 등)하는 방법으로, 이는 아래에 언급할 약물농도-반응의 관계가 어떤 모양의 형태로 이루어지는가 하는 것에 대한 특별한 가정이 필요없다. 단지, 여기서는 어떤 농도 이하에서는 약리 반응이 없고 어떤 농도 이상에

Fig. 11. Sigmoid Emax 약력학 모델

서는 약리 반응이 있다는 가정이 전제되며, 이와같이 약리반응 여부를 결정하는 문턱농도(threshold concentration)는 개인간에 다양한 차이를 보인다. 따라서 주어진 인구 집단에서 각기 다양한 문턱농도 농도에 대한 축적 분포 곡선(cumulative response rate curve)은 S자 형태의 곡선으로 나타나며 이로부터 50%의 인구집단에서 약리반응을 유발하는 농도(EC_{50} for therapeutic effect, TC_{50} for toxic effect)를 결정할 수 있다.

2) 연속적 농도-반응 관계

약물농도 변화정도에 따라 정량적으로 약물반응이 변화하는 연속적인 관계는 대부분 Sigmoid Emax 모델(Hill's model)에 의해 잘 설명되어 진다: $E = (E_{max})(C)/(EC_{50} + C)$. 이는 그림 11에서와 같이 약물농도-반응의 관계를 나타내는 곡선이 Hill's coefficient(γ)에 의해 형태가 다르게 나타나는데, γ 값이 증가할수록 더 S자형에 가까워 지며, 가운데 부위 기울기의 경사가 급하게 된다. 대부분의 약물에서 γ 값은 1에서 3이하 이며, 만일 3 이상인 경우에는 약물

농도-반응 관계가 앞서 언급된 비연속적 농도-반응 관계의 반응, 즉 'all or none' 형태의 약물반응을 보이는 경우가 된다. 또한 그림 11의 약물 농도-반응 곡선중 γ 값이 1일 경우에는 약물농도에 따른 효과가 쌍곡선 형태로 증가하는 단순 Emax 모델($E = (E_{max})(C)/(EC_{50} + C)$)이 된다. 이상의 농도-반응 곡선으로부터 각각 약물의 최대효과(E_{max}), 최대 효과의 50%효과를 유발할수 있는 약물농도(EC_{50}), 및 Hill's 모델의 경우에는 γ 값을 함께 구할 수 있다. 한편, 단순 Emax 혹은 Sigmoid Emax의 농도-반응 곡선에서 특히 저농도에서의 작은 변화에도 약리효과가 변화가 매우 큰 경우에는 약물농도를 log 값으로 변환한 log Emax 혹은 log Sigmoid Emax 모델을 이용하면 이 부분을 보다 정확하게 평가할 수 있게된다.

선형모델(linear model)은 Emax 모델이나 Sigmoidal Emax 형태를 보이는 농도-반응 곡선에서 EC_{50} 보다 혈중 약물농도가 낮을 때 약물농도 증가에 비례하여 약물의 효과가 나타나는 경우에 활용될 수 있다: $E = \alpha \cdot \text{Concentration}$.

Fig. 12. 약물농도의 경시적 변화에 따른 약리효과의 경시적인 변화

2. 약물 반응의 개시, 기간, 및 강도(onset, duration, and intensity)

1) 약물반응의 개시 및 기간

투약 후 약리효과를 관찰하기까지는 수초에서 수 시간까지 시간지연이 나타나며, 이러한 시간 지연의 정도는 투여된 약물의 용해속도, 투여경로, 작용부위의 약물 분포, 투여용량, 및 해당 환자의 EC_{50} 등 여러가지 약동학적 및 약력학적 요인들에 의해 결정되어진다. 즉, 시간의 지연현상은 약물반응이 유발되기 위한 작용부위의 최소유효농도(minimum effective concentration; MEC)에 약물농도가 도달하기까지에 필요한 시간 때문에 발생하며, 이때 MEC의 도달은 투여 약물의 혈중 농도가 얼마나 빨리 작용부위 약물농도와 평형을 이루는가에 달려있다. 조직으로의 약물 분포가 빠르거나 적어도 작용부위가 혈장 약물농도와 빠르게 평형을 유지하는 central compartment에 존재하는 약물의 경우에는 정맥투여 후 즉시 최고 효과(E_{max})가 관찰되지만, 반면 작용부위로 약물의 분포가 천천히 이루어지는 약물의 경우에는 정맥 투여 후 일정시간이 경과한 이후에 최고반응을 나타내며 작

용의 소실도 시간 경과를 두고 진행될 것이다. 약물의 작용기간은 작용부위에서 MEC를 유지하는 기간에 의해 결정되며, 이는 약물의 용량 및 작용부위에서 약물의 제거 속도에 의해서 결정된다. 일반적으로 작용기간은 약물의 투여용량을 증가시킬수록 길어진다.

2) 약물반응 강도의 경시적인 변화

작용부위로의 분포가 빠른 약물 : 작용부위로 약물의 분포가 매우 빠르게 이루어지는 약물을 급속히 정맥투여 한 후 혈장 약물농도와 약리효과의 경시적인 변화는 그림 12 A와 같이 나타나게 된다. 이는 투여 초기 혈장 약물 최고농도가 약물의 EC_{50} 를 기준으로 얼마나 높은 농도인가에 따라 그림에서와 같이 두가지 형태의 관계로 나타나게 된다. 즉, 정맥 투여후 혈장 약물농도가 EC_{50} 보다 현저히 높은 경우(예, 초기 최고 농도 $\approx 10 \times EC_{50}$)에는 그림 12 A에서와 같이 약물농도가 E_{max} 의 효과를 유발하는 농도(그림 B의 region 3)이상에서 유지되는 기간동안 혈장농도의 현저한 감소에도 불구하고 약리효과의 강도는 거의 변화없이 E_{max} 의 효과를 유지하게 된다. 하지만, 약물 농도가 그림 B에서 region 2, 즉 혈장 약물농도와 효

Fig. 13. Alfentanil을 5분간 정주 후 동맥내 혈장농도-반응(EEG상 spectral edge 감소) 관계의 경시적인 변화

과의 정도가 직선적인 상관관계를 나타내는 농도 범위에서는 혈장농도 감소에 따라 약리효과도 감소하는 것을 볼 수 있다. 그리고 마지막으로 region 1에 해당하는 저농도에서는 작은 혈장농도 변화에도 약리효과 변화는 상대적으로 더 크게 나타날 수 있게 된다. 이와같이 투여된 약물용량이 해당 약물의 EC_{50} 에 비해 초기 혈장 약물농도가 매우 큰 경우 (초기 농도 $\gg EC_{50}$)에는 경시적인 농도변화에 따라 약물농도-효과 관계는 각각 다른 양상으로 나타난다. 반면, 초기 약물 최고농도가 EC_{50} 에 가까운 경우에는 (초기 최고 농도 $\approx EC_{50}$) 앞의 경우와 달리 region 2와 1의 경우만 관찰이 되므로 혈장 농도감소에 따라 평형 되게 약리효과의 강도도 감소하게 될 것이다(그림 12. C).

이상의 경우는 약물을 정맥으로 급속 주입시의 경우를 설명한 것으로, 다른 형태의 투여경로를 이용한 약물 투여후의 약물농도와 약리효과 변화에 대한 관계는 매우 복잡하여 일반화하여 설명하기가 용이하지 않다.

작용부위로 분포가 느린 약물: 이런 약물의 경우에는 혈장 약물농도가 직접적으로 작용부위의 약물농도를 반영하지 못하며, 그림 13의 예와 같이 혈장과 작용부위 약물농도가 평형을 이루기 전의 투여 후 초기 약물(alfentanil)농도 변화와 약리효과(QEEG에서 spectral edge의 감소) 사이에는 시간적인 지연

Fig. 14. 혈중약물농도와 반응의 시간에 따른 상호연관성. 그림 A는 counterclockwise hysteresis, 그림 B는 clockwise hysteresis를 나타낸다.

(time lag)이 발생한다. 이와 같은 농도-작용시간의 지연은 그림 13에서와 같이 혈장 약물 변화에 따른 약리효과의 강도의 변화를 경시적으로 표시하였을 때, 측정된 혈장농도-효과 관계가 처음에는 농도증가에 따른 효과 변화가 미미하지만, 시간이 경과하면서 농도증가에 따라 효과 증가가 비례하여 나타나고, 이후에는 농도 감소에도 불구하고 효과가 지속적으로 유지되다가 어느 시점이 지난 이후에는 농도감소에 따라 효과의 정도가 감소하기 때문이다. 이런 농도-효과관계의 변화를 도식화하여 표현할 경우 시간 경과에 따라 반시계 방향으로 나타나는 counterclockwise hysteresis curve(그림 14 A)로 관찰되는데, 이런

counterclockwise hysteresis를 보이는 기전은 i) 혈장으로부터 작용부위로의 약물분포의 지연이 가장 흔한 원인으로 관찰되며, ii) 활성대사물의 생성되는 경우, iii) 약물에 대한 감수성의 증가(수용체의 up-regulation), iv) 측정된 약리반응이 실제 체내에서 이루어지는 약리효과를 간접적으로 평가하여 얻어진 경우, v) 체내에 존재하는 내인성 물질이 특정한 수치 이하로 떨어졌을 때만 약리반응이 관찰되는 경우에서 각각 관찰될 수 있다. 이와는 반대로, 혈장 약물농도-반응 곡선상에서 경시적 관계의 변화가 시계방향으로 나타나는 관계는 clockwise hysteresis curve(그림 14 B)로 표시된다. 이는 주로 약물의 빠른 내성의 발생, 억제성 대사물의 생성, 및 작용부위의 약물농도가 실제 체혈이 이루어진 정맥혈 보다 동맥혈 약물농도와 더 빨리 평형을 이루게 되는 경우에 발생 할 수 있다.

이상과 같은 경우에는 모두 작용부위의 약물농도를 대신하여 혈중 약물농도를 가지고 전반적인 약리효과를 평가할 수 없으므로, 보다 정확한 약물농도-반응 관계를 평가하기 위해서는 측정된 약리효과 및 혈중 약물농도 데이터로부터 약동학적 모델을 이용한 시뮬레이션을 통해 산출되는 작용부위에서의 약물농도 값으

로부터 농도-반응의 관계를 평가하는 약동학/약력학 동시 모델을 이용한 분석법이 활용될 수 있을 것이다.

References

1. 신상구 등. 임상약리학; 서울대학교 의과대학 편. 서울대학교 출판부 1995.
2. Rowland M and Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. 3rd ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.
3. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 3rd ed., Applied Therapeutics, Inc. Vancouver, 1992.
4. Leon Shargel, Andrew B.C. YU. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics fourth edition*. Appleton Lange, 1999.
5. William J. Taylor, Mary H. Diers. *A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring*. Abbott laboratories, 1986.