혈청 phenytoin의 유리형 분율에 영향을 미치는 인자들의 상관관계 연구

삼성서울병원 약제부

이지영, 김정미, 서옥경, 손기호*, 최경업

Abstract

The Correlation Study of the Factors Affecting the Phenytoin Free Fraction in Serum

Ji Y. Lee, Jung M. Kim, MS, Yok K. Soe, PharmD, Kie H. Sohn, PhD, Kyung E. Choi, PharmD

Department of Pharmacy, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Objective : To assess the factors affecting the free fraction of phenytoin in serum and the performance of currently available equations used to predict normalized total phenytoin concentrations in Korean patients and to identify the most appropriate equation for Korean patients.

Design : Patients with both total and free phenytoin concentrations measured were enrolled by a retrospective chart review.

Setting : Samsung Medical Center in Seoul, Korea ; a 1400-bed university teaching hospital.

Participants : Total of 227 inpatients or outpatients were enrolled: 196 patients with normoalbuminemia and 31 with hypoalbuminemia. Patients receiving drugs known to displace phenytoin or those with renal failure or abnormal liver enzymes were excluded in evaluating the performance of the equations ($n=115$).

Main outcome measures : Correlation between free fraction of phenytoin and factors such as age, sex, serum albumin, BUN, Scr, AST, ALT and concurrent medications was assessed by multiple regression analysis. Predictive performance of the equations was evaluated using bias (MPE ; mean prediction error) and precision (RMSE ; root mean squared error), the methods proposed by Sheiner and Beal.

Results : Free fraction of phenytoin correlated well with all factors ($r^2=0.51$). However, only albumin and concurrent medication showed statistically significant correlation ($p<0.05$). Normoalbuminemia patients exhibited a weak correlation ($r^2=0.16$) and hypoalbuminemia patients exhibited a strong correlation ($r^2=0.69$) between free fraction of phenytoin and the factors. Albumin and concurrent medication were shown to be the significant factors in these subgroups as well. The age especially had shown a significant correlation with free fraction of phenytoin in hypoalbuminemia patients. Bias (MPE) and precision (RMSE) of the equations of predicting normalized total phenytoin concentrations were as follows: the Sheiner-Tozer equation (MPE=2.1, RMSE=5.82), the revised Winter-Tozer equation (MPE=-0.74, RMSE=5.09), the new equation using the affinity constant of 0.24 (MPE=-0.26, RMSE=5.07).

Conclusions : There was a high correlation between free fraction of phenytoin and the factors affecting protein binding such as albumin and concurrent medication. In addition, the age was found to have a significant impact on free fraction of phenytoin in hypoalbuminemia patients. The affinity constant of 0.24 had smaller bias than 0.20 or 0.25 in Korean patients. However, it needs to be reassessed in a larger study with Korean patients.

KEY WORDS : Phenytoin · Free fraction · Albumin · Protein binding · Affinity constant.

교신저자 : 손기호

소 속 : 삼성서울병원 약제부

주 소 : 서울시 강남구 일원동 50 ☎ 135-710

전 화 : 3410-3370 FAX : 3410-3369 E-mail : khosohn@samsung.co.kr

서 론

항경련제인 phenytoin은 혈청 치료 농도범위가 10-20 mg/L로 좁고 대표적인 비선형 약물 속도론을 따르고 있을 뿐 아니라 혈청농도가 의학적인 판단기준으로 중요하기 때문에 TDM(Therapeutic Drug Monitoring)의 적용 대상 약물로 분류되고 있다^{1,2)}. 또한 phenytoin은 산성약물로 주로 albumin과 결합하며 단백질 결합율이 90% 정도로 비교적 높아 혈청 단백질과의 결합 변화에 따라 혈청 약물농도가 달라지므로³⁻⁵⁾ 치료학적인 효과와 독성을 모니터링하는 데 있어서 많은 어려움이 있다⁶⁻⁸⁾. 이러한 단백질 결합의 변화는 주로 단백질 농도와 단백질 친화력의 변화에 기인한다. 단백질 농도의 변화를 가져오는 요인으로는 간질환, 신질환, 암, 염증질환, 화상 등에 의한 합성 감소와 출혈로 인한 단백질 소실을 들 수 있으며, 단백질 친화력은 단백질 구조나 결합부위의 구조 변화에 의해 감소될 수 있는데, 대표적으로 신질환에 의해 야기될 수 있다. 또한 약물이나 체내 노폐물과 같이 외부물질이나 내인성 물질의 치환에 의해서도 단백질 친화력이 감소할 수 있다^{2,8)}. 표적장기에서의 약리학적인 효과를 더 잘 반영하는 것은 혈청 총 약물농도가 아니라 유리형 약물농도인데^{1-4,9)}, 유리형 농도는 환자간은 물론 동일 환자 내에서도 변화가 심하며 총농도와 유리형 농도 사이의 비율도 일정하지 않기 때문에 예측하기가 쉽지 않다. 정상 알부민 농도를 가진 환자에서 phenytoin의 단백질 결합율은 보통 87-93% 범위내에 있으므로 유리형 분율(free fraction, α)을 0.1로 간주하고^{1,2,9,11,12)} 총 약물농도를 해석하게 되는데 환자의 여러 생리적인 상태에 따라 이 분율은 0.05-0.3 범위내에서까지 달라지게 된다. 실제 유리형 농도를 측정하는 것이 가장 바람직하지만, 기기설비 및 시간, 비용 문제 등으로 인해 직접 유리형 농도 측정이 가능한 병원은 많지 않은 실정이다. 따라서, 총 혈청농도로부터 유리형 농도를 추정해서 TDM을 하는 경우가 많으므로 유리형 농도를 정확하게 예측하는 것이 무엇보다 중요하다.

이에 본 연구자는 한국인 환자를 대상으로 하여 혈

청 phenytoin 유리형 분율에 영향을 미치는 인자들을 확인하고, 나아가 실제 유리형 농도를 예측하는 데 현재 널리 사용되고 있는 보정식들을 한국인 환자들에게 적용시 그 정확도와 정밀도를 검토해 봄으로써 혈청 phenytoin 총 농도로부터 유리형 농도를 예측하는 데 적정을 기하고자 본 연구를 실시하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

1998년 7월 1일부터 12월 31일까지 6개월 동안 삼성서울병원에 입원 또는 외래 환자가운데 phenytoin 총 혈청농도와 유리형 농도가 동시에 측정된 248명의 환자들을 1차 대상으로 하였다. 이 중 농도측정 결과가 의심스러운 환자(18명)는 제외시켜 총 230명의 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 혈청 농도는 fluorescence polarization immunoassay 법(TDxFLx, Abbott Laboratories, USA)을 이용하여 실온(25℃)에서^{9,10)} 본원 임상병리과에서 측정하였다.

2. 혈청 phenytoin 유리형 분율에 영향을 미치는 인자들의 규명

이미 상관관계가 있다고 보고된^{2,4,5)} 인자들을 한국인 환자의 경우에도 적용되는지의 여부를 규명하기 위하여 230명 환자들의 나이, 성별, 혈청 알부민 농도, blood urea nitrogen 및 serum creatinine(신기능), aspartate aminotransferase 및 alanine aminotransferase(간기능), 병용약물(valproic acid, carbamazepine)과 phenytoin의 유리형 분율의 상관관계를 Microsoft(R) Excel 97 SR-2를 이용하여 다중회귀 분석하였다. 이때, 나이는 연속변수로, 남자와 여자, 병용약물의 유무 및 기타 변수들에 대해서는 비정상과 정상으로 양분해 그 상관관계를 분석하였다. 임상치의 정상, 비정상의 구분은 삼성서울병원에서 현

제 사용중인 기준치에 준하였다.

분석 대상인 230명 중 표준잔차가 3이상인 환자 3명을 제외시킨 후 상관관계를 분석한 결과 혈청 알부민 농도가 가장 영향력있는 변수임을 확인했고(1단계), 그 결과를 바탕으로 다시 알부민 농도에 따라 두 그룹으로 계층화(2단계)시킨 후, 즉 알부민 수치가 3.3 g/dL 이상인 정상 알부민 농도 환자군(그룹 I)과 3.3 g/dL 미만인 저알부민혈증 환자군(그룹 II)에서 위의 인자들에 대한 상관관계를 살펴보았다. 계층화한 그룹내에서는 임상치의 변수들에 대해서도 모두 연속 변수로 수치를 입력해 유리형 분율에 영향을 미치는 정도를 살펴보았다. 그룹 I, II의 환자 특성의 유의한 차이 여부는 *t*-test를 통해 검정하였으며, 기타 모든 통계학적 분석은 신뢰수준 95%에서 실시하였다.

3. 현재 보편적으로 사용되고 있는 혈청농도 보정식들의 정확도 및 정밀도의 검정

현재 사용되고 있는 혈청농도 보정식은 phenytoin에 대한 알부민의 친화도를 일정하다고 보고 혈청 알부민 농도의 변화에 따라 phenytoin 총 혈청농도가 달라진다고 가정하고 있다. 따라서, 단백 결합의 변화에 있어서 단백 친화력에 영향을 줄 수 있는 인자들인 신질환, 단백 치환 약물들의 영향을 제외시키고 검정하였다. 즉, 혈청 phenytoin의 유리형 분율에 영향을 미치는 인자들의 규명의 대상이 된 227명의 환자들 중에서 BUN >26 mg/dL, Scr >1.4 mg/dL, AST 및 ALT >40 U/L, 기타 phenytoin의 단백 결합에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물인 valproic acid, carbamazepine을 병용한 환자들(총 112명)을 제외한 총 115명을 본 대상환자^{9,11)}로 하여 phenytoin 혈청농도 보정식들의 정확도 및 정밀도를 검정하고자 하였으며, 이 때 사용된 보정식들은 측정된 혈청 phenytoin 농도를 알부민 농도에 따라 보정하는 데 널리 사용되고 있는 Sheiner-Tozer equation^{2,9)}이며, Anderson 등⁹⁾에 의해 고안된 revised Winter-Tozer equation도 최근 많이 사용되고 있다.

본 연구에서는 phenytoin 혈청농도를 보정하기 위해 현재 사용되고 있는 공식이 실제 측정된 유리형 농도와 비교시 overestimation¹⁰⁾ 또는 underestimation^{11,15,16)}하고 있기 때문에 phenytoin에 대한 알부민 친화력을 나타내는 알부민 상수를 0.2에서 0.3 범위내에서 변화시키면서⁹⁾ 사용중인 보정식의 정확도와 정밀도를 검토하고 나아가 한국인에서 가장 적합한 보정식을 도출해 내고자 하였다.

다음의 공식들은 정상 알부민 농도(4.4 g/dL)에서 유리형 분율이 10%라는 가정하에서 phenytoin 혈청농도를 예측하고 있다. 따라서 공식으로부터 계산된 phenytoin 혈청농도가 실제 혈청농도를 얼마나 정확하게 예측하는가를 살펴보기 위해서 실제 측정된 유리 phenytoin 농도에 10을 곱하여 산출된 phenytoin 혈청농도(C_{normal})와 공식으로부터 계산된 phenytoin 혈장농도(C_{calc})를 비교하였다^{9,11,12)}.

1) Sheiner-Tozer Equation^{2,9)} :

$$C_{calc} = \frac{C_{obs}}{0.2 ALB + 0.1}$$

C_{obs} : measured total phenytoin conc. ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

ALB : patient's albumin conc. (g/dL)

C_{calc} : total phenytoin conc. if the patient's albumin is 4.4 g/dL ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Constant 0.2 : affinity of albumin for phenytoin at an albumin conc. of 4.4 g/dL

2) Revised Winter-Tozer Equation⁹⁾ :

$$C_{calc} = \frac{C_{obs}}{0.25 ALB + 0.1}$$

또한 Sheiner & Beal의 방법¹³⁾을 사용하여 현재 사용되고 있는 두가지 보정식의 정확도(bias)와 정밀도(precision)를 비교하고, 나아가 좀 더 우수한 보정식을 도출하였다. 정확도는 mean prediction error (MPE), 정밀도는 root mean squared error (RMSE)로 다음 식을 이용하여 구하였으며, 신뢰구간은 95%로 설정하였다.

Table 1. The age distribution of the patients

Age	All Patients	Group I	Group II
<10 yrs	7 (3.1%)	6 (3.0%)	1 (3.2%)
10-29 yrs	50 (22.0%)	45 (23.0%)	5 (16.1%)
30-49 yrs	64 (28.2%)	58 (29.6%)	6 (19.4%)
50-69 yrs	90 (39.6%)	80 (40.8%)	10 (32.3%)
>70 yrs	16 (7.1%)	7 (3.6%)	9 (29.0%)
Total(N)	227	196	31

Group I =patients with normoalbuminemia (serum albumin conc. ≥ 3.3 g/dL)

Group II =patients with hypoalbuminemia(serum albumin conc. < 3.3 g/dL)

Table 2. The variable distribution

Variable	All Patients (n=227)	Group I (n=196)	Group II (n=31)
Sex (M : F)	101 : 126	84 : 112	17 : 14
BUN (>26 mg/dL)	8 (3.5%)	1 (0.5%)	7 (22.6%)
Scr (>1.4 mg/dL)	10 (4.4%)	3 (1.5%)	7 (22.6%)
AST (>40 U/L)	31 (13.7%)	24 (12.2%)	7 (22.6%)
ALT (>40 U/L)	47 (20.7%)	41 (20.9%)	6 (19.4%)
Concurrent VPA	24 (10.6%)	19 (9.7%)	5 (16.1%)
Drugs CBZ	40 (17.6%)	40 (20.4%)	0

VPA : valproic acid, CBZ : carbamazepine

MPE (mean prediction error) = $1/N \times \sum PE$

RMSE (root mean squared error)

$$= \sqrt{1/N \times \sum (PE)^2}$$

PE (prediction error)

= the prediction value - the true value

결 과

1. 연구 대상

Phenytoin 총 혈청농도와 유리형 농도가 동시에 측정된 환자중 농도 측정 결과가 의심스러운 환자를 제외한 230명 환자를 연구대상으로 하였으나 그 중 2명은 phenytoin 중독으로 입원하였으며, 1명은 입원중 신뢰할 수 없을 정도의 높은 유리형 농도를 나타

낸 환자로 상관관계 분석시 표준잔차 3이상을 나타내 outlier로 간주하고 분석 대상에서 제외하였다. 따라서 총 227명의 환자를 모집단으로 하였으며, 이 중 알부민 농도가 3.3 g/dL 이상으로 정상인 환자들(그룹 I)은 196명이었으며, 3.3 g/dL 미만인 저알부민혈증 환자들(그룹 II)은 31명이었다. 각 집단의 환자들의 연령분포는 Table 1과 같다. 그룹 I의 평균 연령은 42.6세이고, 그룹 II의 평균 연령은 56.6세로 표준편차가 각각 18.83, 23.06으로 연령 분포에 대한 *t*-test 결과 두 그룹간에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($p=0.0003$).

다른 변수들에 대한 환자그룹간의 특성은 Table 2에 나타내었다. 삼성서울병원 임상치를 기준으로 한 BUN, Scr, AST, ALT의 비정상치를 가진 환자들끼리 그룹별로 존재했으며, 병용약물의 경우 carbama-

Table 3. Correlation between phenytoin free fraction (α) and variables in all patients (n=227)

Variables	Correlation coefficients	p-value
Age	0.0002	0.0953
Sex	0.0012	0.7347
Albumin	0.0472	1.09E-13
BUN	0.0412	0.1687
Scr	0.0061	0.8283
AST	0.0046	0.4518
ALT	-0.0082	0.1125
Valproic acid	0.0409	6.41E-11
Carbamazepine	-0.0124	0.0156

r^2 (adjusted coefficient of determination) = 0.51, F = 6.7E-31

Table 4. Correlation between phenytoin free fraction (α) and variables in group I (n=196)

Variables	Correlation coefficients	p-value
Age	-5E-06	0.9665
Sex	-0.0008	0.8240
Albumin	-0.0113	0.0090
BUN	0.0006	0.2120
Scr	0.0047	0.6286
AST	7.87E-05	0.2695
ALT	-0.0001	0.2678
Valproic acid	0.0295	3.3E-06
Carbamazepine	-0.0107	0.0262

r^2 (adjusted coefficient of determination) = 0.16, F = 4.31E-06

zepine을 병용한 환자가 그룹 II에서는 한명도 없었다.

2. 혈청 phenytoin 유리형 분율과 각 변수들의 상관관계

모집단에서의 결과

Table 3에서 나타내는 바와 같이 227명을 대상으로

로 측정된 phenytoin 유리형 분율과 각 변수들의 다중회귀분석 결과 조정된 상관 계수(r^2)가 0.51로 유의성 있는 상관 관계를 보였으며, 여러 변수들 중에서도 알부민, valproic acid, carbamazepine만이 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다($p < 0.05$).

정상 알부민 농도 환자군(Group I)

알부민 3.3 g/dL 이상인 환자군(n=196)에서는 조정된 상관계수가 0.16으로 낮아 유리형 분율에 대해서 모든 변수들과 상관관계가 매우 낮게 나타났다. 하지만, 그 중에서도 알부민, valproic acid, carbamazepine은 유의성 있게 phenytoin 유리형 분율에 영향을 미치는 것으로 나타나 모집단의 결과와 유사하였다(Table 4).

저알부민혈증 환자군(Group II)

알부민 3.3 g/dL 미만, 즉 저알부민혈증을 가진 환자군(n=31)에서는 조정된 결정계수가 0.69로 유리 분율과 변수들간에 높은 상관관계를 가지는 것으로 나타났다. 이 그룹에서도 역시 알부민, 병용약물(valproic acid)이 유의성 있게 영향을 미쳤으며, 나이에 대한 영향도 유의성 있는 상관관계를 가지는 것으로 나타났다(Table 5).

Table 5. Correlation between phenytoin free fraction (α) and variables in group II (n=31)

Variables	Correlation coefficients	p-value
Age	0.0007	0.0418
Sex	0.0091	0.4837
Albumin	-0.0742	0.0002
BUN	0.0002	0.7009
Scr	-0.0002	0.9704
AST	-4E-06	0.9911
ALT	-0.0004	0.1617
Valproic acid	-0.0004	3.6E-05

r^2 (adjusted coefficient of determination)=0.69,
F=1.53E-05

Table 6. Patient demographics and laboratory data

Sample size (명)	115
Age (yr)	47.05 ± 18.31
Sex (M : F)	45 : 70
Albumin (g/dL)	3.75 ± 0.57
Phenytoin (mcg/mL)	
total (C_{obs})	13.26 ± 8.26
unbound	1.37 ± 0.94
C_{normal}	13.69 ± 9.42
C_{calc} (0.2)	15.80 ± 10.00
C_{calc} (0.25)	12.95 ± 8.21
C_{calc} (0.24)	13.44 ± 8.51

C_{obs} =measured total phenytoin conc. ; C_{normal} =normalized phenytoin conc. based on measured unbound conc.(×10) ; C_{calc} =total phenytoin conc. if albumin conc. is 4.4 g/dL

3. 혈청농도 보정식의 정확도 및 정밀도

연구대상

모집단 227명 중 BUN >26 mg/dL and/or Scr >1.4 mg/dL인 환자 10명, AST and/or ALT >

Table 7. Effect of the affinity constant

constant	r^2	slope	MPE	RMSE
0.20	0.71	0.80	2.10	5.82
0.21	0.71	0.83	1.44	5.48
0.22	0.71	0.86	0.83	5.25
0.23	0.71	0.90	0.27	5.12
0.24	0.71	0.93	-0.26	5.07
0.25	0.71	0.97	-0.74	5.09
0.26	0.71	1.00	-1.19	5.17
0.27	0.71	1.04	-1.61	5.29
0.28	0.71	1.07	-2.00	5.44
0.29	0.71	1.11	-2.37	5.62
0.30	0.71	1.14	-2.71	5.80

r^2 =adjusted coefficient of determination ;

MPE=mean prediction error ;

RMSE=root mean squared error

40 U/L인 환자 56명, 병용약물을 복용한 환자 46명을 제외시킨 총 115명을 대상으로 보정식을 검정하였다(Table 6).

Predictive Performance

실제 측정된 유리형 농도로부터 역으로 계산된 총 phenytoin 혈청농도(C_{normal})와 알부민 친화도 계수의 변화에 따른 혈청농도 보정식으로부터 계산된 총 혈청 농도(C_{calc}) 사이의 상관관계 및 정확도(MPE), 정밀도(RMSE)를 Table 7에 나타냈다. 현재 사용되는 계수인 0.2 (Sheiner-Tozer Equation)와 0.25 (Revised Winter-Tozer Equation)보다 한국인 환자에 대한 본 연구에서는 0.24를 사용한 식으로부터 계산된 혈청농도가 가장 작은 MPE와 RMSE 값을 나타냈을 뿐 아니라(Table 7) 예측치도 실측치에 가장 유사하였다(Table 6).

Predictive performance 비교를 위해 MPE와 RMSE의 신뢰구간을 Table 8에 나타냈다. 알부민 친화도 상수 0.2를 사용한 Sheiner-Tozer식이 정확도와 정밀도가 가장 낮았고, 0.25와 0.24를 사용한

Table 8. Predictive performance of the three equations

	Constant 0.20 ^a	Constant 0.25 ^b	Constant 0.24
MPE	2.10 (1.11 to 3.10)*	-0.74 (-1.67 to 0.19)	-0.26 (-1.19 to 0.67)
RMSE	5.82 (1.84 to 8.03)	5.09 (2.53 to 6.74)	5.07 (2.30 to 6.79)

MPE=mean prediction error ; RMSE=root mean squared error ;

^aSheiner-Tozer Equation ; ^bRevised Winter-Tozer Equation ; *95% CI

Table 9. Confidence interval of relative differences of the MPE

Equations	CI for performance of 2 predictions
$C_{calc} (0.2) - C_{calc} (0.25)$	2.51 to 3.17
$C_{calc} (0.2) - C_{calc} (0.24)$	2.09 to 2.63
$C_{calc} (0.24) - C_{calc} (0.25)$	0.42 to 0.54

CI=95% confidence interval; MPE=mean prediction error

공식을 비교시 정확도에서는 두 공식의 신뢰구간 범위가 같으므로 MPE가 더 작은 0.24를 사용한 공식이 더 우수하였으며, 정밀도에서는 RMSE값이 0.25, 0.24를 이용한 공식에서 각각 5.09, 5.07로 거의 비슷하지만, 0.25를 사용한 공식이 신뢰구간이 더 좁기 때문에 정밀도면에서는 좀 더 우수하다고 할 수 있다.

이 공식들이 통계학적으로 유의한 차이가 있는지의 여부를 검정한 결과 Table 9에서 보는 바와 같이 공식 사이의 평균오차의 신뢰구간이 0을 포함하지 않아 각각의 공식들이 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다.

고 찰

Phenytoin과 같이 단백 결합율이 높은 약물은 치료학적 약물농도 모니터링(TDM)시 총 약물농도보다 표적장기에서의 약물농도를 더 잘 반영하고 있는 유리형 약물농도가 더 중요한 의미를 갖게 된다^{1-3,9)}. 그러나, 유리형 약물농도의 측정은 추가비용 문제뿐만 아니라 측정 가능한 장비를 갖춘 의료기관도 많지 않은 실정이어서 총 약물농도로부터 유리형 농도를 추정해

서 TDM을 하고 있는 경우가 대부분이다. Phenytoin의 단백 결합율은 90% 정도로 유리형 분율을 평균 0.1로 간주하고^{1,2,9,11-12)} 총 약물농도를 해석하게 되는데 환자의 여러 생리적인 상태에 따라 유리형 분율은 달라지게 된다. 이러한 단백 결합율에 영향을 주는 인자들로 알려진 것은 나이, 성별, 혈청 알부민, 간질환, 신질환, 병용약물 등이다.

한국인 환자를 대상으로 한 본 연구에서도 phenytoin의 유리형 분율에 영향을 미치는 인자로는 단백결합의 변화를 일으키는 알부민, 병용약물인 것으로 확인되었으며 여러 인자 중에서도 알부민에 대한 상관관계가 가장 높은 것으로 나타났다. 알부민 이외의 다른 인자를 찾고 나아가 알부민의 영향을 계수화하기 위해 정상 알부민 환자군과 저알부민혈증 환자군으로 계층화해 분석해 본 결과 역시 알부민, 병용약물만 유의성 있게 영향을 미치는 것으로 나타났다. 다만 저알부민혈증(albumin < 3.3 g/dL) 환자군의 경우 나이에 의한 영향도 있는 것으로 나타났는데 이는 이 환자군에 고령 환자가 정상 알부민 환자군에 비해 많았기 때문인 것으로 생각되며 나이와 알부민의 직접적인 상관관계는 없었다.

결국 혈청 phenytoin 총 농도로부터 유리형 농도를 예측하는 데 있어서 결합 친화력에 미치는 요인이 없을 경우에는 현재 알부민 농도만을 고려한 보정식을 사용하게 되는데 그 공식의 performance를 평가하고자 하는 연구는 이미 많이 시행되어져 왔다^{9,11,14-16}. 과거부터 가장 널리 사용되어 온 공식은 Sheiner-Tozer equation이었고, 이후 Anderson 등⁹이 그 공식의 predictive performance를 검정해 Revised Winter-Tozer equation을 발표했다. 하지만, 두 보정식 모두 제한된 수의 특정 환자군에서 검정한 결과이므로 모든 환자군에 적용하기에는 어려움이 있다. 이에 본 연구자는 한국인 환자를 대상으로 그 두 보정식의 performance를 검정하고 Anderson 등이 시행한 방법⁹을 통해 한국인 환자에게 가장 적절한 보정식을 도출해 내고자 하였다.

Sheiner-Tozer에 의해 고안된 공식에서 알부민 상수 0.2는 정상 알부민 농도(4.4 g/dL)에서 phenytoin에 대한 알부민의 친화도를 나타내는 상수이다. 따라서 이 상수를 변화시킨 공식으로부터 계산된 혈청농도가 실제 유리형 농도 측정치로부터 계산된 혈청농도와 가장 가까운 식을 bias (MPE)와 precision (RMSE)을 비교해 알아보았다. 결과적으로 상수 0.2를 사용한 Sheiner-Tozer equation보다는 상수 0.25를 사용한 Revised Winter-Tozer equation이, Revised Winter-Tozer equation보다는 새로운 상수 0.24를 사용하는 공식이 더 작은 MPE와 RMSE를 나타냈다. 신뢰구간(CI) 비교시 Revised Winter-Tozer equation과 0.24를 사용한 공식의 MPE의 CI가 같아서 더 작은 MPE를 갖는 0.24를 사용한 공식이 정확도는 더 우수하다고 할 수 있고, RMSE는 두 식이 거의 유사하지만, 0.24를 사용한 새로운 공식의 CI가 더 넓기 때문에 정밀도는 Revised Winter-Tozer equation이 좀 더 우수하다고 할 수 있다.

그러나 본 연구에서는 후향적인 방법으로 분석했기 때문에 항정 상태 도달 여부, 병용약물과의 상호작용의 시간적 연관성 및 기타 복합 인자에 대한 영향을 조정할 도구가 미비하여 향후 다양한 환자집단에 대한

대규모 대조연구를 통하여 재확인 절차가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Herfindal ET, Gourley DR, Lloyd Hart L. *Clinical pharmacy and therapeutics*. 5th ed. Williams & Wilkins, 857-859, 1992
2. Winter ME. *Basic clinical pharmacokinetics*. 3rd ed. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, 312-348, 1994
3. Gugler R, Azarnoff DL, Shoeman DW. *Diphenylhydantoin: correlation between protein binding and albumin concentration*. *Klin Wochenschr* 1975; 53: 495-96
4. Dasgupta A, Dennen DA, Dean R, McIlwhon RW. *Prediction of free phenytoin levels based on total phenytoin/albumin ratios*. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 253-56
5. Siegfried Zielmann, Frank Mielck, Regine Kahl, Stephan Kazmaier, Michael Sydow, Jochen Kolk, Hilmar Burchardi. *A rational basis for the measurement of free phenytoin concentration in critically ill trauma patients*. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 139-44
6. Barre J, Didey F, Delion F, Tillemont JP. *Problems in therapeutic drug monitoring: free drug level monitoring*. *Ther Drug Monit* 1988; 10: 133-43
7. Rowland M. *Plasma protein binding and therapeutic drug monitoring*. *Ther Drug Monit* 1980; 2: 29-37
8. Sheiner LB, Tozer TN. *Clinical pharmacokinetics: the use of plasma concentrations of drugs*. In: Melmon KL, Morrelli HF, eds. *Clinical pharmacology: basic principles in therapeutics*. New York: Macmillan, 71-109,

1978

9. Anderson GD, Christopher Pak, Doane KW, Griffy KG, Temkin NR, Wilensky AJ, Winn HR. *Revised Winter-Tozer equation for normalized phenytoin concentrations in trauma and elderly patients with hypoalbuminemia. Ann Pharmacother* 1997;31:279-84
10. Allison TB, Comstock TJ. *Temperature dependence of phenytoin-protein binding in plasma: effects of uremia and hypoalbuminemia. Ther Drug Monit* 1988;10:376-81
11. Dager WE, Inciardi JF, Howe TL. *Estimating phenytoin concentrations by Sheiner-Tozer method in adults with pronounced hypoalbuminemia. Ann Pharmacother* 1995;29:667-70
12. Perucca E. *Plasma protein binding of phenytoin in health and disease: relevance to therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monit* 1980;2:331-44
13. Sheiner LB, Beal SL. *Some suggestions for measuring predictive performance. J Pharmacokinetics Biopharm* 1981;9:503-12
14. Beck DE, Farringer JA, Ravis WR, Robinson CA. *Accuracy of three methods for predicting concentrations of free phenytoin. Clin Pharm* 1987;6:888-94
15. Mauro LS, Mauro VF, Bachmann KA, Higgins JT. *Accuracy of two equations in determining normalized phenytoin concentrations. DICP Ann Pharmacother* 1989;23:64-8
16. Mlynarek ME, Peterson EL, Zarowitz BJ. *Predicting unbound phenytoin concentrations in the critically ill neurosurgical patient. Ann Pharmacother* 1996;30:219-23