Prednisolone의 뇌척수액내로의 침투에 대한 약동학적 연구[†]

인하대학교 의과대학 약리학교실¹, 신경과학교실², 서남대학교 의과대학 약리학교실³,
가천의과대학교 약리학과⁴, 서울대학교 의과대학 약리학교실/서울대병원 임상시험센터

이경훈¹, 이일근², 정원석³, 장인진, 임동석⁴, 신상구*

= Abstract =

Prednisolone Transfer into Cerebrospinal Fluid in Neurological Patients with Continuous Extraventricular Drainage

Kyung-Hoon Lee, M.D.¹, Il-Keun Lee, M.D.², Won Seog Chong, M.D.³,
In-Jin Jang, M.D., Dong-Seok Yim, M.D.⁴, Sang-Goo Shin, M.D.

Department of Pharmacology¹ and Neurology², Inha University College of Medicine,
Department of Pharmacology³, Gachon Medical School, Incheon, Korea
Department of Pharmacology, Seonam University College of Medicine, Namwon, Korea³
Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology Unit/SNUH,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Corticosteroids have been used to control seizures due to brain tumors, to decrease cerebral edema from a variety of causes, and to prevent inflammatory complications of meningitis. Despite this broad spectrum of use in neurological and neurosurgical disorders, little is known about the correlation between dose and drug concentrations of plasma and CSF in patients with CNS disorder. Thus we examined the prednisolone penetration into CSF in patients with CNS disorder, who were under continuous extraventricular drainage (EVD) to reduce increased intracranial pressure (ICP).

Methods : The penetration of systemically administered prednisolone into CSF were evaluated in five neurosurgical patients undergoing EVD. Blood and CSF samples were serially collected up to 12 hours after i.v. administration of prednisolone disodium phosphate (1 mg/kg) over 5 min.

Results : Plasma concentrations of prednisolone showed multiphasic decay after i.v. administration of prednisolone. CSF concentration slowly increased to reach peak at 1 to 2 hours after administration. The terminal decay of prednisolone level in CSF was parallel to that in plasma. The mean free fraction of CSF prednisolone was about 0.5 and did not show concentration-dependence as that shown in plasma. In four neurosurgical patients who did not show any evidence of intracranial hemorrhage, the AUC ratio (CSF/plasma) of total prednisolone was 0.15 ± 0.09 , which indicates that CSF prednisolone concentrations are much lower than unbound plasma concentrations even under the pathologic conditions of brain. However, the AUC ratio of unbound prednisolone (0.35 ± 0.19) was greater than that of total prednisolone due to the lower CSF protein binding.

Conclusion : This low permeability of prednisolone into CSF might support the high dose prednisolone therapy for various pathologic conditions of CNS. For further mechanistic understanding of prednisolone therapy, simultaneous measurement of pharmacodynamic parameters like ICP or CSF production rate together with CSF prednisolone levels seems to be future task.

KEY WORDS : Prednisolone · Cerebrospinal fluid · Pharmacokinetics.

[†]이 연구는 1992년도 교육부 학술연구조성비 (기초의학) 지원에 의하여 연구되었음.

교신저자 : 신상구

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28번지 ☎ 110-799

전 화 : (02) 740-8007 FAX : (02) 745-7996 E-mail : capmed01@snu.ac.kr

서 론

Corticosteroid는 신경계 질환 중 뇌혈관 질환, 뇌종양, 감염성 질환 등에서 뇌압이 항진되는 경우와 중증 근무력증, 다발성경화증, 일부 말초신경질환에서와 같이 발병기전에 면역기능이 관여하는 경우에 치료 또는 증상의 완화 목적으로 널리 이용되고 있다. 중추신경계 작용 약물은 약효를 나타내기 위해 필연적으로 혈뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과해야 한다. Prednisolone 제제의 효과도 혈장 약물 농도 보다 중추신경계의 농도가 효과나 부작용과 더 밀접한 관련을 보일 것으로 추정할 수 있다. 이를 위해서는 경구나 정맥 등으로 투여된 약물이 혈관-뇌 장벽을 통과하는 것이 필수적이지만 사람에서 이에 대한 연구는 거의 이뤄져 있지 않다. 정상 원숭이를 대상으로 시행한 연구(Balis 등, 1987)와 중추신경계 질환을 동반하지 않는 환자에서 뇌척수액을 채취하여 보고한 연구(Buhler 등, 1991)가 알려져 있으나 실제 중추신경계 질환으로 인해 부신피질호르몬제를 투여 받아야 하는 환자에서는 보고되어 있지 않다. 동물 실험에 의한 약동학적 연구는 종간의 차이로 인해 환자에서의 치료 용량 등의 예측에 이용할 수는 없다. 또한 뇌질환을 동반하지 않은 환자를 대상으로 한 연구는 중추신경계의 질환으로 인해 생길 수 있는 혈관-뇌 장벽의 기능 저하의 영향을 관찰할 수 없다. 척수천자에 의한 시료 채취는 방법상 비교적 간단하지만 뇌의 실질과 밀접히 접촉하는 부위에서의 약물농도를 정확히 평가하기에는 어렵다는 단점이 있다.

이러한 연구 방법상의 문제점들을 개선하고자 본 연구는 각종 뇌질환으로 인해 실제로 부신피질 호르몬제를 투여받고 있으며 뇌압상승을 치료하기 위해 extra-ventricular drainage를 시행하고 있는 환자들을 대상으로 prednisolone 제제의 뇌척수액으로의 약동학을 관찰하였다. 타 연구에서 뇌척수액의 채취는 일반적으로 척수천자로 시행되었으나 뇌실내에서 채취한 뇌척수액의 약물 농도가 뇌실질의 농도를 좀더 잘 반영할 것으로 가정하고 본 연구를 시행 하였다. 또한

기존의 연구에서는 뇌척수액에서의 prednisolone의 단백질 결합을 고려하지 않고 결과를 분석하였으나 실제 결합률은 보고된 바 없어서 약물의 타 장기나 조직으로의 이행에 많은 영향을 미칠 수 있는 단백질결합률을 혈장과 뇌척수액에서 동시에 측정하여 결과를 고찰하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 피험자 및 시험방법

1991년 3월부터 8월 사이에 서울대학교 병원 신경과 및 신경외과에 입원하였던 환자중에서 EVD를 시행하였던 5명의 환자를 대상으로 하였다. 피험자는 혈액화학 검사, 뇨검사 및 심전도 검사를 통해 간, 심 및 신기능이 정상인 자를 대상으로 하였으며 prednisolone의 약동학에 영향을 줄 수 있는 다른 약제를 복용하고 있는 사람은 본 연구대상에서 제외하였다. 모든 피험자는 시험 개시전 본 연구의 내용 및 투약 후 나타날 수 있는 부작용의 가능성에 대해 충분히 설명을 듣고 구두 또는 서면 동의 후 본 시험에 참여하였다.

5명의 환자 중 2명은 뇌종양, 1명은 뇌농양, 1명은 뇌막염, 1명은 뇌내 출혈 및 뇌실내 출혈 환자로서, 모두 뇌척수액 경로의 폐색에 의한 뇌수종 또는 뇌압 상승을 완화하기 위해 EVD를 시행하였다. 3명은 남자, 2명은 여자였고 평균 연령은 36세(범위: 17세-55세)였다.

연구대상 5명에 대해 1mg/kg의 prednisolone disodium phosphate(MERCK & SHARP & DOHME CO., Inc., West Point, PA 19486, USA)를 5분에 걸쳐 지속정주(infusion)하였으며, 약물투여직전, 약물투여 시작 후 3, 6, 10, 15, 30분과 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12시간에 혈액과 뇌척수액을 채취하였다. 혈액은 prednisolone 주사부위의 반대측 상지에 heparin-locked(50 unit/mL) indwelling catheter를 장치하여 각각 5ml 내외 채취하였고 뇌척수액

은 EVD를 통해 자발적으로 배출되는 뇌척수액을 3ml 모았다. 뇌척수액 채취시각은 채취량이 약 3mL 이 되는 채취 기간의 중앙 시각으로 하였다.

2. 혈장 및 뇌척수액중의 prednisolone 농도 측정

Prednisolone 투여후 채취한 혈액은 곧 원심분리를 시행하여 혈장을 취하고 취한 혈장과 뇌척수액은 농도측정전까지 -20℃에 냉동 보관하였다. 혈장 및 뇌척수액의 prednisolone 농도는 Rose와 Jusko (1979) 및 Alvenerie와 Toutain(1982)의 방법을 변형하여 측정하였다. 30mL 용적의 유리 추출관에 1mL의 혈장 또는 뇌척수액과 250ng의 내부표준물질(interanal standard; corticosterone)을 넣고 15mL의 methylene chloride를 추가하여 20분간 격렬하게 진탕한 후 원심분리하여 유기용매층을 취하였다. 유기용매층에 다시 1mL의 0.1M NaOH와 증류수 1mL를 넣고 원심분리하여 수용액층을 제거한 후 유기용매층에 1g의 무수 sodium sulfate를 첨가하여 유기용매층내에 녹아있는 수분을 제거하였다. SpeedVac concentrator를 이용하여 유기용매를 증발시킨 후 이동상(methylene chloride: methanol: acetic acid=969:30:1 % v/v) 200μL를 넣어서 다시 녹인 후 50μL를 HPLC system(Gilson 303 pump, Gilson 116 UV detector, Rheodyne 7161 injector, Shimadzu CR 601 integrator)에 주입하였다.

Prednisolone의 분리는 순상 Zorbax silica column(30cm×2.9mm ID, 5 μm particle size, Gilson, France)을 이용하였으며 이동상의 유속은 1.5mL/min로 하였다. 분리된 prednisolone 및 내부표준물질의 농도는 254nm 파장에서 자외선 검출기로 측정하였다. 이런 조건에서 내부표준물질 및 prednisolone의 머무름 시간(retention time)은 각각 6.5분과 10.2분이었고, 농도측정의 일일 변이계수(daily coefficient of variation)는 prednisolone의 농도에 따라 25ng/mL에서는 3.4%였으며 1,000ng/mL의 고농도에서는 2.3%이었다. 이상의 방법으로 측정할

수 있는 prednisolone의 측정한계는 5ng/mL이었다. Chromatogram에서 얻은 prednisolone peak의 높이와 내부표준물질인 corticosterone peak의 높이 비를 이용하여 표준 농도 직선으로부터 각각의 표본 농도를 결정하였다.

3. 혈장 및 뇌척수액중의 prednisolone 단백질 결합을 측정

혈장 및 뇌척수액내 prednisolone의 단백질 결합은 농도 의존성을 보임이 보고되고 있어(Rose등, 1981) 경시적으로 채취한 모든 시료에서 평형투석법(equilibrium dialysis)에 의해 단백질결합율을 측정하였다. ³H-prednisolone(500 μCi/500 μL)을 0.067M phosphate 완충액(pH7.4) 0.4mL로 희석하여 체액 0.4mL와 투석 chamber(MW cut off 6000-8000 투석막)의 양측에 각각 넣은 후 37℃에서 32시간 항온배양(incubation)하였다. 이후 양 시료를 각각 0.3mL씩 scintillation analyzer vial에 넣고 0.95mL의 증류수를 첨가 한 다음, cocktail(In-stagel X, Packard) 10mL를 넣고 liquid scintillation analyzer(Packard, model 1600CA, Tri-Carb)로 5분간 counting하였다. 해당 약물 농도에서의 바결합형 약물분획(unbound fraction)은 혈장과 완충액의 counting 합계에 대한 완충액 counting의 비율로 나타낼 수 있어 아래 식에 의해 산출하였다.

유리 약물분획

$$= \frac{\text{완충액의 } dpm}{\text{완충액의 } dpm + \text{체액의 } dpm}$$

4. 약동학적 분석 및 통계적 검정

Prednisolone 정주후 혈장 및 뇌척수액내 경시적인 약물 총농도 및 유리 농도의 변화 데이터로부터, 약물의 체내동태 및 뇌척수액 침투는 Holford 등(1981)의 pharmacokinetic/dynamic model을 prednisolone의 뇌척수액내로 침투된 양이 전신에 잔존하는 양

Fig. 1. Modified Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model for the analysis of CSF penetration of prednisolone

(Parameter)

Vd : Central, Fast peripheral, Slow peripheral

k_i : CSF/Plasma Equilibration Ratio

k_{eo} : Disposition rate constant of prednisolone from CSF

k₁₀ : Elimination rate constant of prednisolone from plasma

k₁₂, k₂₁, k₁₃, k₃₁ : Rate constants between plasma and peripheral compartments.

에 비해 무시할만하다는 가정 하에 수정한 Fig. 1의 모델을 이용하였으며, Holford 등(1981)에서의 effect compartment를 뇌척수액 compartment로 설정하여 뇌척수액내로의 침투 속도 등을 검토하였다. 즉 뇌척수액을 effect compartment로 가정하고 혈장과 뇌척수액의 partition coefficient를 K_i로, 뇌척수액에서 혈액으로의 prednisolone의 소실속도상수를 k_{eo}로 가정하여

$$C_{CSF} = \frac{K_i \cdot R_0 \cdot k_{eo}}{V_d} \times \left[\frac{(k_{21} - \lambda_1) \cdot (k_{31} - \lambda_1) \cdot (e^{\lambda_1 T} - 1) \cdot e^{-\lambda_1 t}}{\lambda_1 \cdot (\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (\lambda_3 - \lambda_1) \cdot (k_{eo} - \lambda_1)} + \frac{(k_{21} - \lambda_2) \cdot (k_{31} - \lambda_2) \cdot (e^{\lambda_2 T} - 1) \cdot e^{-\lambda_2 t}}{\lambda_2 \cdot (\lambda_1 - \lambda_2) \cdot (\lambda_3 - \lambda_2) \cdot (k_{eo} - \lambda_2)} + \frac{(k_{21} - \lambda_3) \cdot (k_{31} - \lambda_3) \cdot (e^{\lambda_3 T} - 1) \cdot e^{-\lambda_3 t}}{\lambda_3 \cdot (\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (k_{eo} - \lambda_3)} \right]$$

$$\frac{(k_{21} - k_{eo}) \cdot (k_{31} - k_{eo}) \cdot (e^{k_{eo} T} - 1) \cdot e^{-k_{eo} t}}{k_{eo} \cdot (\lambda_1 - k_{eo}) \cdot (\lambda_2 - k_{eo}) \cdot (\lambda_3 - k_{eo})}]$$

C_{CSF} : 뇌척수액내 prednisolone 농도

K_i : 평형상태의 뇌척수액/혈장 농도비

R₀ : Prednisolone 정주속도

k_{eo} : Prednisolone의 뇌척수액내 소실속도 상수

k₂₁ : Fast peripheral compartment에서 central compartment로의 소실속도 상수

k₃₁ : Slow peripheral compartment에서 central compartment로의 소실속도 상수

λ₁, λ₂ : 초기 분포기의 혈장농도 소실속도 상수

λ₃ : 소실기의 혈장농도 소실속도 상수

λ₁ + λ₂ + λ₃ = k₁₀ + k₁₂ + k₁₃ + k₂₁ + k₃₁

λ₁λ₂ + λ₁λ₃ + λ₂λ₃ = k₁₀k₂₁ + k₁₃k₂₁ + k₃₁k₁₀ + k₂₁k₃₁ + k₁₂k₃₁

λ₁λ₂λ₃ = k₁₀k₂₁k₃₁

T : Prednisolone 정주시간

t : Prednisolone 정주 시작후 시간

의 관계를 WinNonlin™(Ver. 2.1) program내에 modelling하여 총약물농도 및 유리 약물농도의 관점에서 Fig. 1의 각 parameter(K_i 및 k_{eo} 등)를 산출하였다. 또한 non-compartmental model 분석개념을 이용하여 혈장 및 뇌척수액내 약물농도 시간곡선의 면적(AUC)을 trapezoidal/log-trapezoidal rule에 의해 산출하고 이들의 비로부터 prednisolone의 뇌척수액내 이행 정도를 분석하였다.

결 과

EVD를 시행하였던 5명의 환자에게 prednisolone phosphate를 1 mg/kg로 정맥투여후 경시적인 혈장 및 뇌척수액의 prednisolone 농도변화는 Fig. 2와 같다. Prednisolone의 혈장농도는 급격히 감소하는 분포기를 보인 후 2.37 ± 0.63 시간의 소실반감기를 나타내며 triphasic decay 또는 biphasic decay를 보였다.

Fig. 2. Mean ($\pm$ S.E.) concentrations of total plasma prednisolone (closed circles) and unbound plasma prednisolone (closed triangles), total CSF prednisolone (open circles) and unbound CSF prednisolone (open triangles) after intravenous doses of prednisolone 0.74mg/kg (four patients, excluding Patient No. 5).

5명의 환자에서 V_d 는 34.55 ± 9.66 L였고 각 환자에서의 약물 총량에 대한 혈장 청소율은 234 ± 53 mL/min이었다. 혈장과 뇌척수액의 prednisolone AUC 평균값은 각각 220.2 ± 92.4 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$ 과 31.9 ± 20.7 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$ 이었고, 혈장 prednisolone의 AUC에 대한 뇌척수액내 prednisolone의 AUC의 비율은 0.151 ± 0.091 이었다. 각 환자의 개별적 수치와 비결합형 prednisolone에 대한 약동학적 parameter들도 표로 제시하였다(Table 1).

Moyamoya 병으로 인한 뇌실내 출혈로 그 뇌척수액의 약동학적 양상을 정확히 모델링하기 힘들었던 1례를 제외한 4명의 환자에서 prednisolone phosphate 투여후 prednisolone의 총 약물 최고혈장농도와 유리 약물 최고혈장농도는 각각 $6,042 \pm 3496$ ng/mL과 $1,843 \pm 703$ ng/mL이었다. 5명의 환자 모두에서의 총 약물 및 유리 약물의 혈장 prednisolone AUC 평균은 각각 220.2 ± 92.4 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$ 및 45.6 ± 18.7 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$ 이었다. 뇌척수액내 총 prednisolone 농도와 비결합형 prednisolone의 농도는 서서히 증가하여 정맥투여후 1~2시간에 최고농도에 도달하였으며 측정된 최고 약물농도는 각각 63~261 ng/mL 및 32~130 ng/mL이었다. 총 약물 및

비결합형 약물의 뇌척수액내 AUC 평균값은 각각 31.9 ± 20.7 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$ 및 15.8 ± 10.4 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$ 이었다. 총 prednisolone 농도에 대한 뇌척수액대 혈장의 AUC비 평균은 0.15 ± 0.09 이었으며 비결합형 prednisolone 농도에 대한 뇌척수액대 혈장의 AUC비 평균은 0.35 ± 0.19 이었다. Compartmental model에 의해 산출된 K_1 는 전체 약물(total drug)과 유리 약물에 대해 각각 0.19 ± 0.08 및 0.43 ± 0.19 이었고 k_{10} 는 각각 0.59 ± 0.44 및 0.43 ± 0.23 hr^{-1} 이었다(Table 2).

고 찰

본 연구에서 사용된 약동학적 모델의 특성은 일반적인 multi-compartmental 모델과는 달리 PK/PD 연구에 이용되는 effect compartment 모델을 이용하였다. 즉, 뇌척수액 혹은 중추신경계를 효과 분획으로 가정하고 효과로 측정되는 수치 대신 뇌척수액에서 측정된 약물의 농도를 대입한 것이다. 이와 같은 모델의 특징은 효과분획에서 약물의 제거가 일어난다고 가정하는 것인데 실제로 본 연구에서 중추신경계로 전달된 prednisolone이 모두 중추신경계 내에서 대사되어 없어지기 때문은 아니다. 이는 PK/PD 모델을 풀기 위한 설정이며 실제 중추신경계에서 다시 혈장으로 약물이 되돌아 나오게 되지만 그 양 자체가 매우 적어서 수리적 착오를 일으키지는 않는다고 가정하였기 때문이다. 또 한가지 본 모델의 특징은 central compartment에서 약물이 중추신경계로 전달되는 양 자체가 미미하여 전체 central compartment의 약물의 양에 영향을 미치지 않는다고 가정하는 것이다. 이러한 두 가정은 본 PK/PD 모델을 산술적으로 계산하기 위하여 반드시 필요한 가정이기도 하다. Fig. 1에서 볼 때 혈장에서 뇌척수액 부위로 약물이 이행되는 것을 PK/PD 모델에서는 효과분획으로 이동하는 속도상수인 k_{1e} 로 표시되하며 여기에 partition coefficient인 K_1 를 병기하였다. 이 연구에서 원용한 PK/PD 모델은 본래 효과부위의 약물농도나 분포용적은 측정이 불가

Table 1. Pharmacokinetic parameters of prednisolone in 5 patients(total and free prednisolone)

Patient ID	Clearance (ml/min)	Half-Life (min)	AUC($\mu\text{g/mL} \cdot \text{min}$)		AUC ratio
			Plasma	CSF	
Total Prednisolone					
1	184	180	389.2	35.8	0.092
2	313	125	131.2	11.7	0.089
3	201	122	221.2	18.4	0.083
4	282	100	141.6	23.4	0.166
5	189	184	217.6	70.3	0.323
Mean	234	142	220.2	31.9	0.151
S.D.	53.2	33.9	92.4	20.7	0.091
Free Prednisolone					
1	810	118	80.6	16.8	0.208
2	1422	99	30.1	5.8	0.194
3	1057	106	42.6	9.1	0.215
4	1355	70	32.2	11.7	0.363
5	871	160	49.2	35.3	0.718
Mean	1103	110	45.6	15.8	0.348
S.D.	248	29	18.7	10.4	0.194

Table 2. Penetration characteristics of prednisolone estimated for total and free drug concentration.

Patient ID	Total		Free (Unbound)	
	K_i	$k_{eo}(\text{hr}^{-1})$	K_i	$k_{eo}(\text{hr}^{-1})$
1	0.169	1.31	0.309	0.71
2	0.152	0.55	0.354	0.46
3	0.105	0.33	0.283	0.25
4	0.167	0.60	0.385	0.59
5	0.344	0.16	0.793	0.15
Mean	0.187	0.59	0.425	0.43
S.D.	0.082	0.44	0.187	0.23

능하다는 현실에서 출발하여 혈장부위와 효과부위의 약물농도가 항정상태에서는 같다고 가정하여($C_p = C_e$), 항정상태 혈장농도와 효과와의 관계를 논하고자 만들어진 것이다. 그러므로 효과분획의 농도가 변하는

속도는 $dC_e/dt = k_{ie}C_p - k_{eo}C_e$ 의 식으로 표현됨을 고려할 때 항정상태에서 이 수식의 값이 0이 되기 위해서는 $k_{ie} = k_{eo}$ 라야 함을 알 수 있다. 이런 방식으로 효과분획에서의 약물 농도가 혈장농도에 비해 얼마나 되

는지를 추산하고 이렇게 추산된 C_e 값의 함수(E_{max} 모델, linear 모델 등)로써 효과와의 관계를 추정하게 된다. 본 논문에서는 정작 효과분획으로 가정한 뇌척수액의 농도를 실제로 EVD 에서의 샘플링으로 측정했으므로 위 모델의 기본 가정에 위배되는 것으로 볼 수 있으나 측정된 C_{CSF} 를 PK/PD 모델에서 기본적인 데이터로 측정된 약효 (혈압강하, 심박수, 각종 검사치 등)라고 가정하고 이것이 $C_e \times K_i$ 라는 linear model로 예측된다고 이해하면 될 것이다. K_i 는 CSF 농도와 가상적인 효과분획 농도 (항정상태에서는 혈장농도와 같아지는)의 비율이므로 그 단위는 없다.

일반적으로 부신피질호르몬제 중 dexamethasone은 넓은 농도 범위에 걸쳐 70%의 단백결합률을 나타냈고 prednisolone은 농도 의존적인 단백결합을 보여 10nmol/mL에서는 60% 이었고 0.5nmol/mL이하에서는 95%의 단백결합률을 나타내어, 단백결합이 적은 dexamethasone이 더 많은 비율로 투과되는 것으로 보고되었다(Balis et al, 1987). 임상적으로는 경구로 사용할 수 있는 prednisolone이 신경계 질환에 더욱 빈번하게 사용되고 있어서 체내에서 활성을 나타내는 형태인 prednisolone에 대한 약동학적 연구의 필요성이 있으나 그 연구 업적이 미미한 정도에 그치고 있다. Buhrer 등(1991)은 rheumatoid arthritis 및 asthma 등의 자가면역성 질환으로 장기간 steroid 치료를 받던 환자들 중에서 신경계 질환이 없는 환자들을 대상으로 한 연구를 보고한 바 있으며 이들에 의하면 prednisolone의 정맥 bolus 주사후 농도-시간 곡선의 AUC가 혈장에서 뇌척수액보다 3배이상 높으며, prednisolone phthalate 투여시보다 prednisolone phosphate 투여시에 혈장내 비결합형(unbound) prednisolone의 AUC가 더 크고 CSF내 prednisolone의 총약물농도의 AUC도 더 컸다. 한편 prednisolone(경구), prednisolone phthalate(정맥주사), prednisolone phosphate(정맥주사) 등의 투약 방법 중에서 최고 혈장농도 및 AUC가 prednisolone phosphate에서 가장 높게 나타난 것으로 보고된 바 있어(Frey et al, 1984) 본 연구에서도 prednisolone phosphate를 이용하였다.

Balis 등(1987)은 rhesus monkey에서 prednisolone phosphate 정맥내 bolus 주사후 혈장 및 뇌척수액에서 농도-시간 변화에 대한 연구를 보고하였으며 이 때 뇌척수액은 제4 뇌실 또는 척수강 내에 장치된 Pudenz catheter와 이에 연결된 피하 Ommaya reservoir를 통해 얻었고(Wood et al, 1977) 제4 뇌실과 척수강 중 어느 부위에 Pudenz catheter를 장치했는지는 정확하게 기술되지 않았다. 뇌척수액은 맥락총(choroid plexus)에서 생성된 후 측내실, 제3 뇌실, 제4 뇌실을 통과해서 foramen Luschka와 foramen Magendie를 거쳐 대조(cisterna magna)에 도달한 후 주로 뇌기저부(base), 그리고 일부는 뇌의 궁융부(brain convexity)를 따라 흐르면서 거미막과립(arachnoid granulation)을 통해 흡수되기 때문에(Ingraham et al, 1948) 척수강내에서 얻은 뇌척수액보다는 뇌실계에서 얻어진 뇌척수액이 역동적 성분 변화를 더욱 잘 반영할 것으로 추정되며, 실제로 뇌압과 단백질 등의 일부 뇌척수액 조성이 두 부위에서 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. 1991년 Buhrer와 Frey에 의해 보고된 연구에서도 수술 시간 중 계속적인 척추 마취를 시행하는 환자에서 indwelling catheter를 통해 뇌척수액을 얻어 분석하였다. 본 연구에서는 신경계 질환이 있고 실제로 약물의 신경계 침투를 목적으로 한 정맥내 dexamethasone 투여 적응증이 있는 환자들을 대상으로 EVD 부위를 통해서 시료를 채취하였다. EVD는 catheter tip이 뇌척수액 흐름의 주된 경로인 측뇌실에 위치하고 있어 실제로 뇌실질과 접촉하고 있는 뇌척수액의 변화를 잘 반영할 것으로 사료된다. 이전에 보고된 뇌척수액내 prednisolone 반감기(2.92 ± 0.23 시간, Balis et al, 1987)에 비해 본 연구 결과에서 나타난 뇌척수액내 prednisolone 반감기($121 \pm 72, 86 \pm 2$ min)가 비교적 짧게 나타난 소견도 뇌척수액 채취 부위의 차이와 관련이 있을 것으로 추정된다.

Buhrer 등(1991)은 prednisolone의 total 뇌척수액/혈장 AUC 분율을 0.065 ± 0.026 로 보고하였

으나 본 연구에서는 0.151 ± 0.091 로 보다 높게 나타났다 free prednisolone의 경우에는 0.348 ± 0.194 로 더 높게 나타났다. 뇌실내 출혈이 있던 5번 환자의 경우를 제외해도 본 연구에서 AUC 분율은 Buhler 등의 보고보다 약간 상회하는 경향을 보였으며 중례가 충분하지 않아 단정적으로 결론을 내릴 수는 없으나 두개강 내 종양이나 부종 등의 병변이 있을 때는 그렇지 않은 경우보다 혈액-뇌 장벽의 약화로 prednisolone의 침투가 좀더 용이하게 일어났을 것이라고 추정할 수 있다. 또한 뇌막염이 있었던 4번 환자의 경우가 다른 환자에 비해 높은 AUC 분율을 보이는 것이 이러한 사실을 지지한다. Total과 free의 AUC 비율을 비교해보면 혈장에서 뇌척수액으로 비결합형만이 침투된다는 점을 감안할 때 prednisolone과 결합하는 단백질이 혈장에 비해 뇌척수액내에서 상대적으로 적지만 50% 가량의 prednisolone이 결합형으로 존재할 정도로 있음을 시사하고 있다. 따라서 뇌척수액에서의 단백질 결합을 무시할 수준이라고 가정하고 뇌척수액에서의 total prednisolone 농도만으로 중추신경계에 대한 효과와 관련지어 설명하는 것 보다는 free drug의 농도값을 측정한 후 검토하는 것이 더욱 정확한 약동/약력학적 설명을 가능케 할 것이다. Prednisolone 총농도에 대한 환자들의 평균 K_1 값은 0.187 ± 0.082 로서 비결합형의 K_1 값인 0.425 ± 0.187 보다 낮게 나타나 전체 약물 중 혈장에서 뇌척수액으로 침투되는 prednisolone 분율보다 비결합형 prednisolone중에서 뇌척수액으로 침투되는 분율이 2~3배 크다는 것을 알 수 있고 이는 AUC 분율을 관찰한 소견과 일치한다. 혈장의 말기 반감기가 142분으로 뇌척수액의 말기 반감기 121분보다 큰 것은 뇌척수액의 소실 속도상수(k_{eo})가 혈장의 소실 속도상수(k_{el})보다 큰 것을 의미하며, 따라서 뇌척수액 prednisolone의 소실기(elimination phase)는 혈장의 소실 속도상수에 의해 결정되어 시간-농도 곡선에서 말기의 기울기가 혈장과 뇌척수액에서 평행으로 나타난다(Fig. 2). 5번 환자에서 prednisolone의 혈장내 청소율(189mL/min), 혈장내 반감기(3.0 시간)는 타 환

자에서 얻어진 평균치를 크게 벗어나지 않으나 extraventricular drainage를 통해 배출된 뇌척수액량이 적었고 뇌척수액내 반감기(4.33 시간)가 길어 k_{eo} 가 낮게 나타난 것은 이 환자의 뇌척수액이 정상 흡수 경로로 잘 통과되지 않았거나 뇌실내 정체가 심했던 때문이라고 해석할 수 있다.

혈장내 prednisolone의 단백질 결합은 전체 prednisolone 농도가 증가함에 따라 점차로 결합 비율이 증가하면서 hyperbolic curve를 보이고 결합비는 0.3을 넘지 못하는 것으로 나타났으나 뇌척수액에서의 결합비는 농도 변화에 무관하게 0.495에서 0.508 사이의 좁은 범위에서 거의 일정하게 관찰되었다. 이러한 소견의 원인을 적시할 수는 없었으나 아마도 prednisolone의 결합 단백질인 transcortin과 기타 albumin등의 혈장 및 뇌척수액내의 농도 및 분포와 관계 있을 것으로 생각되며 계속적인 연구가 필요할 것이다. 또한 prednisolone 투여에 의한 뇌압 강하 효과는 여러 가지 기전이 있으나 가장 직접적인 것은 뇌척수액 생성 속도의 저하라 볼 수 있는데 본 연구에서와 같이 뇌척수액에서의 약물농도를 측정하여 이 값과 어떤 약력학적 효과 지표(예를 들어 뇌실내압, 뇌척수액 생성 속도의 측정 등)의 연관관계를 살피는 연구를 수행한다면 이들 제제의 작용기전을 더욱 잘 이해할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Alvenerie M, Toutain PL. *Simultaneous determination of corticosterone, hydrocortisone and dexamethasone in dog plasma using high performance liquid chromatography.* J Pharm Sci 1982;71:816-818
2. Balis FM, Cynthia ML, Chrousos GP, Heideman RL, Poplack GP. *Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: Possible relationship to the prevention of meningeal leukemia.* J Clin Oncol. 1987;5:202-207

3. Behm HL, Wagner JG. *Errors in interpretation of data from equilibrium dialysis protein binding experiments. Res Comm Chem Path Pharmac* 1979;26:145-160
4. Buhrer M, Frey FJ, Frey BM. *Prednisolone concentrations in cerebrospinal fluid after different prednisolone prodrugs. Br J Clin Pharmacol* 1991;31:111-113
5. Eadie MJ, Brophy TRO, Ohlrich G et al. *Dexamethasone: pharmacokinetics in neurological patients. Clin Exp Neurol.* 1984;20:107-118
6. Frey FJ, Frey BM, Benet LZ. *Liquid chromatographic measurements of endogenous and exogenous glucocorticoids in plasma. Clin Chem.* 1979;25:1944-1947
7. Frey FJ, Frey BM, Greither A, Benet LZ. *Prednisolone clearance at steady-state in dogs. J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:287-291
8. Holford NHG, Sheiner LB. *Understanding the dose-effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. Clin Pharmacokinetics* 1981;6:429-453
9. Ingraham FD, Matson DD, Alexander E, Woods PP. *Studies in the treatment of experimental hydrocephalus. J Neuropath.* 1948;7:123-143
10. Koretzky SJ, Fishberg EH. *Changes in distribution ratio of constituents of blood and spinal fluid in meningitis. J Lab Clin Med.* 1932; 18:796-800
11. Kunst BJ, Mattie H. *Cefradin and cephradine: Relationship between serum concentrations and tissue contents in mice. Infection* 1978;6:166-170
12. Mattie H, Hoogeterp JJ, Hermans J. *The relation between plasma and tissue concentrations of antibiotics. Description of a method. J Pharmacokin Biopharm* 1987;15:191-202
13. Poplack DG, Bleyer WA, Wood JH, Kostolich M, Savitch JL, Ommaya AK. *A primate model for study of methotrexate pharmacokinetics in the central nervous system. Cancer Res* 1977; 37:1982-1985
14. Rose JQ, Jusko WJ. *Corticosteroid analysis in biological fluids by high performance liquid chromatography. J Chromatogr* 1979;162:273-280