



적정약물요법을 위한 TDM의 응용

윤영란

인제대학교 의과대학 약리학 교실 / 부산백병원 임상약리 센터

약물 투여 후 약효의 출현은 흡수, 분포 등의 약동학적 단계(pharmacokinetic phase)를 거쳐 수용체 부위에서 약물과 수용체 사이의 약력학적(pharmacodynamic) 상호작용에 의해 나타난다. 따라서 약물요법 시 약효나 독성 발현의 큰 개인차는 약동학적 또는 약력학적 개인차에 의해 나타나며, 많은 약물에서 약효의 개인차는 흔히 약동학적 차이가 주역할을 함이 알려져 있고, 약물의 특성에 따라 약물의 대사 및 배설과 관련 있는 신장, 간장 및 심장 질환자에서는 현저한 약동학적 변화로 용법 조정이 필수적으로 요구되는 경우가 많다. 약동학적 개인차는 안전역이 좁은 약물에서 더욱 문제가 되며 이러한 약물의 적정 요법을 위해서는 수용체 부위와 평형을 이루고 있는 혈장약물농도를 적정 유지하는 것이 약동학적 개체차를 배제할 수 있는 한 방안이다.

근자에 이르러 체액내 약물 및 이의 대사물을 측정하는 분석 화학의 발전과, 임상 약물 동태학(clinical pharmacokinetics)의 도입 등으로 개개 환자에서의 적정 약물요법을 위한 TDM (Therapeutic Drug Monitoring)이 구미에서는 이미 보편화되어 있다. 또한 국내에서도 이러한 새로운 의료분야의 연구 및 임상응용의 필요성이 점차 증가하고 있으므로, 이러한 시대적 요구에 발맞추어 본 지면을 통하여 임상약리학적 지식을 이용한 혈장 농도 데이터의 분석을 통하여 개개인에서의 적정 약물요법을 제시하는 TDM에 관하여 소개하고자 한다.

TDM의 의의 및 임상적 이용

치료목적으로 투여되는 약물은 원하는 약물의 치료효과를 최대한으로 얻되, 부작용은 최소화할 수 있도록 사용되어야 한다. 일반적으로 각 약물의 적정치료를 위해 임상상황에서 측정가능한 여러가지 개별화된 척도들로써 적정약물요법에 대한 평가와 수정이 이루어진다.

그러나, 모든 약물에서 원하는 치료효과를 직접 측정가능한 것은 아니다. 때로는, 독성을 나타내는 징후(sign)가 용법조정의 가이드로 이용될 수도 있다. 예를 들면, 살리실산염의 경우, 류마티스병을 치료할 경우, 이명(tinnitus), 오심(nausea) 및 구토가 나타날 때까지 용량을 증가시키기도 하며, 중증의 천식 환자에서 종종 테오필린(theophylline)을 독성을 보이기 직전의 농도까지 투여하기도 한다. 또한, 아트로핀을 진경제(spasmolytic agent)로 사용할 경우, 환자가 심한 구갈을 나타낼 때까지 용량을 증가하기도 하는 것이다. 치료효과가 주관적이고, 분명하지는 않지만, 이들 살리실산염, 테오필린 및 아트로핀 등의 치료효과는 평가가 가능하고, 이는 성공적인 치료에 대한 척도로써 이용될 수 있다.

그러나, 항간질제의 경우에는 이러한 치료효과에 대한 평가가 용이하지 않다. 간질발작이 일어나지 않는 것을 치료효과가 있다고 단정할 수는 없는 것으로, 이것이 간질 발작이 빈번하지 않기 때문에 발작이 발현되지 않은 것인지, 혹은 약물의 치료결과 때문인지 평가하기가 용이하지 않은 것이다. 안구진탕, 운동실조 등의 독성효과는 쉽게 측정할 수 있으므로, 간질환자에서 필요한 용량의 최고한계까지 약물을 사용하게 되는 경우가

빈번한 것이 이 때문이다. 혈전색전증을 예방하기 위하여 경구로 항응고제를 사용하는 경우에도 비슷한 상황이 예상된다. 이 경우에도 치료효과를 평가하기가 용이하지 않으므로, 비교적 간단하고, 빠른 프로트롬빈 시간 (prothrombin time)으로 혈액이 응고되는 경향을 측정하여, 치료효과로 평가하는 것이다. 그외에도 고콜레스테롤혈증, 저혈당증 및 요산노증을 위한 치료약물들은 임상상황에서, 생화학적 검사결과로써 치료효과를 대체하는 경우들이다.

일반적으로 발견되는 첫 번째 독성효과가 임상적으로 심각한 정도가 아니면, 최종 도달해야할 치료 정도의 기준이 되는 경우가 많다. 류마티스 관절염의 건강한 성인에서 이명(tinnitus)이 나타날 정도의 살리실산염의 치료는 비교적 안전한 것으로 여겨지며, 이때 이명은 경도의 독성에 해당하지만 쉽게 측정가능한 척도이다. 그러나, 이명이 항상 더 심각한 다른 독작용에 앞서서 나타나는 것은 아니고, 특히, 소아 및 청각장애가 있는 환자에서는 오히려 이명을 감지하기가 쉽지 않다. 반면에, digoxin 등의 강심제들의 용량을 심독성을 보일 때까지 조정한다는 것은 매우 위험한 것이다.

치료효과와 독성을 측정하고 평가하기 위해서는 약동학적 개념을 도입이 필요하다. 즉, 반감기에 의해 약물의 축적 및 약물반응의 발현이 결정되며, 또한, 독작용이 있을 경우, 그것이 해소되는 시간도 결정되는 것이다. 반감기는 또한 약물반응의 발현을 결정할 뿐만 아니라, 언제 항정상태에 도달하는가를 예측가능하게 한다. 개개인에서의 임상상황에 맞는 개별화된 약물용법을 위해서는 약동학적 원리의 응용이 요구되는 것이다. 약동학적 원리를 보다 더 정확히 적용할 수 있는 것이 혈장약물농도로써, 약동학적, 약력학적 영역을 구별하기 위한 매개체 역할을 하며, 약물치료의 가이드 및 평가를 위한 정보를 제공한다.

혈장약물농도를 해석하기 위해서는 그림 1 과 같은 과정들을 고려해야만 한다.

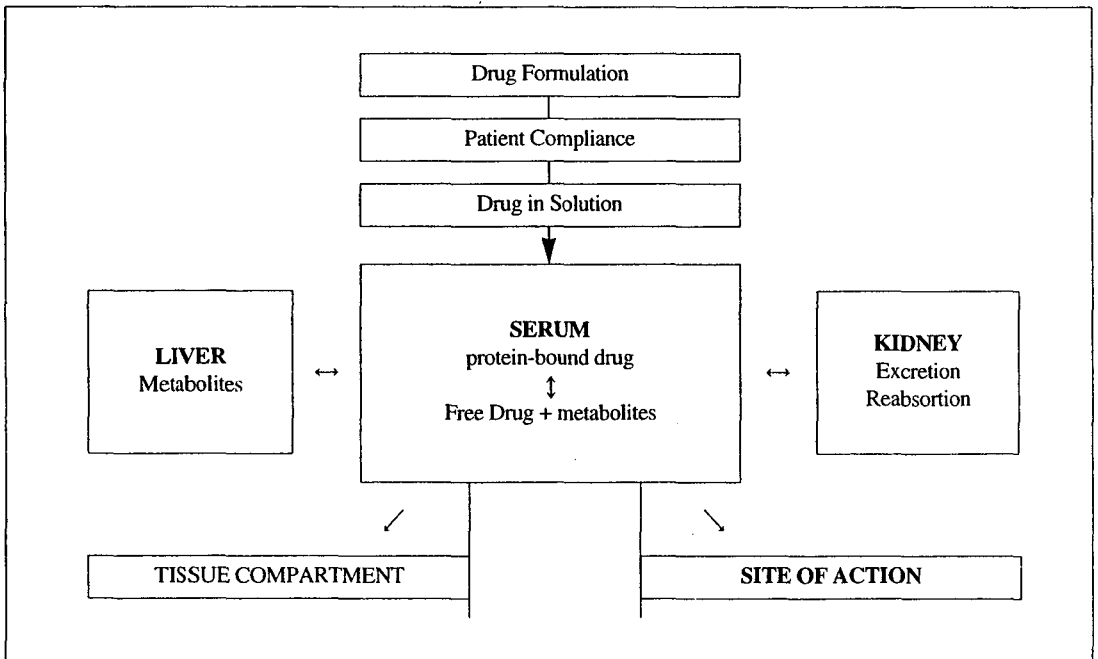


그림 1. Summary of relevant parameters in TDM

즉, 약물의 흡수단계에서 보이는 변이는 중요한 변이중의 하나이며, 이는 약물의 용량, 제형으로부터의 방출 및 환자의 순응도와 약물의 용해도등에 의해 결정될 수 있다. 약물이 흡수되어 혈장에 분포한 후, 많은 경우에 단백질과 결합하여 이동하게 된다. 비결합 형태의 활성약물만이 조직에 분포하고, 약물작용부위인 수용체(receptor)에 이르게 된다. 혈장약물농도는 간대사에 의해 크게 영향을 받고, 이로 인해 활성 혹은 비활성의 대사물로 대사되어 신장을 통해 소실되는 것이다. 이러한 약동학적인 과정에서 보이는 개인차는 약물에 따라 부러 40배나 되는 약물도 있다. TDM은 치료 혈장농도 범위(therapeutic range of plasma concentration)가 잘 알려져 있는 약물의 투여 시 측정된 약물농도 데이터를 근거로 약물 용법을 조정함으로써 이러한 약동학적 개인차를 최소화 시킬 수 있으며, 개개 환자에서 약물요법의 적정성을 평가하는 간접적 도구로 유용하게 이용될 수 있다(그림 2).

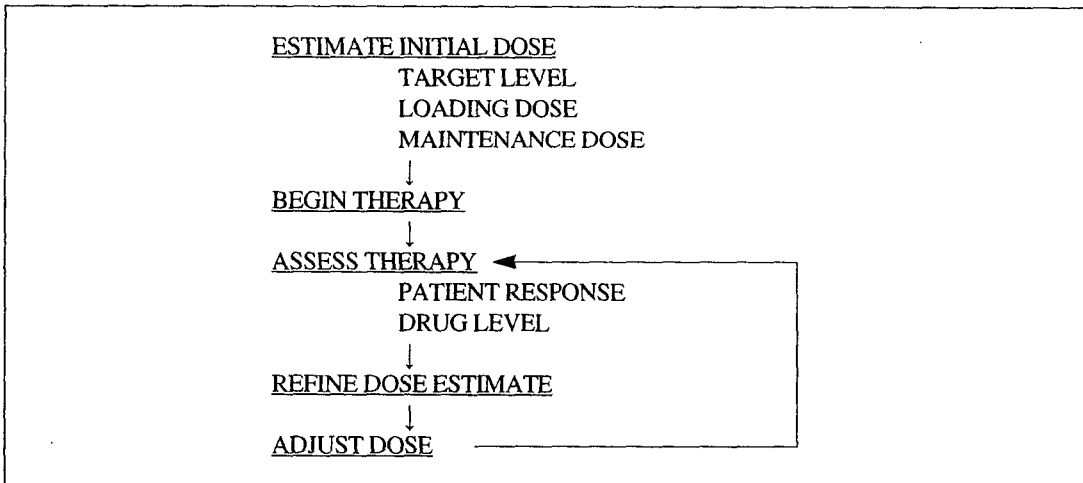


그림 2. TDM을 이용한 적정 약물요법

TDM을 통하여 적정 혈장 약물농도를 유지할 경우 gentamicin을 투여 받는 화상 환자의 사망률이 기존의 약물요법에 비해 76%에서 36%로 감소하였고, phenytoin의 경우 치료농도범위에 속하는 비율이 TDM 실행전의 38%에서 TDM 실행 후 64%까지 증가하는 등 여러 약물에서 TDM을 통하여 치료 효과의 증대와 함께 약물의 독작용을 감소시킴을 보고하고 있다. 그 외에도 TDM을 통하여 얻을 수 있는 유익한 효과들은 표 1과 같다.

표 1. TDM의 유익한 효과

직접적 효과
· 생존 및 치료 회복의 개선
· 치료 기간의 단축
· 약물의 부작용으로 발생하는 치료비용의 절감
· 환자의 증상 개선
간접적 효과
· 의사의 교육
· 약물 복용의 순응도 평가 및 개선
· 약동학 자료의 축적

그러나, 임상에서 사용되는 모든 약물들을 대상으로 TDM을 시행할 필요는 없으며, TDM을 적정 약물요법에 효율적으로 이용하기 위해서는 이의 대상이 되는 약물들은 표 2에 기술된 분석학적, 약동학적, 약력학적 및 임상적 기준을 만족하는 약물들이어야 한다.

표 2. TDM 대상 약물의 일반적인 특성

분석학적
· 간편하고 신빙성 있는 약물농도 분석법이 개발되어 있다.
약동학적
· 약동학적 반응에 있어 개인간 차이가 크다.
· TDM에 필요한 약동학적 데이터가 이미 잘 알려져 있다.
· 비선형 약동학적 양상(non-linear pharmacokinetics)를 보인다.
약력학적
· 약리효과가 혈장 약물농도와 비례 관계에 있다.
· 약물 치료의 안전역(safety margin)이 좁은 약물이다.
· 가파른(steep) 용량-반응 곡선을 보인다.
· Onset of action이 delay되어 나타난다.
임상적
· 임상적으로 치료 농도 범위(therapeutic range)와 독작용 유발 농도 범위(toxic range)가 잘 알려져 있다.
· 임상적으로는 치료효과를 명확하게 판정하기 용이하지 않을 뿐 만 아니라 심한 독작용을 유발가능하다.
· 초기독성을 감지하기가 어렵다.
· 장기간 투약하는 약물이다.
· 생명을 위협하는 질병에 사용되는 약물이다.

TDM을 이용하기 위해서는 이러한 조건들을 만족하는 약물들의 유효 혈장농도 범위에 대한 정보가 반드시 필요하다. 표 3에는 몇몇 약물들의 유효혈장농도 범위가 제시되어 있다.

이들 유효혈장농도는 확률적인 것이다. 즉, 농도가 증가할수록 치료효과를 보이는 개체가 많아지지만 독성을 보이는 확률도 어느 농도 이상에서 증가하게 되는 것이다. 그러므로, 가장 치료성공율이 높은 농도를 중심으로 유효혈장 농도범위를 정하는 것이다.



표 3. 주요 TDM 대상약물 및 유효 혈장농도 범위

약 물	치료 혈장농도 범위 (Therapeutic Range)
Bronchodilator	
Theophylline	8~20 $\mu\text{g/ml}$ (기관지 확장), 8~11 $\mu\text{g/ml}$ (신생아 무호흡증)
Antiinflammatory Drug	
Salicylate	20~30 mg/dl (소염작용), 10~20 mg/dl (진통작용)
Antibiotics*	
Aminoglycoside	
Gentamicin	4~10 $\mu\text{g/ml}$ (최고혈장농도), 0.5~2.0 $\mu\text{g/ml}$ (최저혈장농도)
Tobramycin	4~10 $\mu\text{g/ml}$ (최고혈장농도), 0.5~2.0 $\mu\text{g/ml}$ (최저혈장농도)
Netilmicin	6~16 $\mu\text{g/ml}$ (최고혈장농도), <4.0 $\mu\text{g/ml}$ (최저혈장농도)
Amikacin	20~35 $\mu\text{g/ml}$ (최고혈장농도), 1~<8.0 $\mu\text{g/ml}$ (최저혈장농도)
Kanamycin	20~35 $\mu\text{g/ml}$ (최고혈장농도), 1~<8.0 $\mu\text{g/ml}$ (최저혈장농도)
Immunosuppressive Agents	
Cyclosporine	100~450 ng/ml
Other antibiotics	
Vancomycin	20~40 $\mu\text{g/ml}$ (최고혈장농도), <13 $\mu\text{g/ml}$ (최저혈장농도)
Antiepileptics	
Carbamazepine	4~10 $\mu\text{g/ml}$
Phenytoin	10~20 $\mu\text{g/ml}$ (성인), 6~14 $\mu\text{g/ml}$ (3개월 이하 유아), 5~10 $\mu\text{g/ml}$ (요중독증등 유리농도 분획 상승시)
Valproic acid	50~100 $\mu\text{g/ml}$
Primidone	5~15 $\mu\text{g/ml}$ (대사산물인 Phenobarbital 농도는 별도)
Phenobarbital	15~40 $\mu\text{g/ml}$
Ethosuximide	40~100 $\mu\text{g/ml}$
Antineoplastic Agent	
Methotrexate**	
Cardiac agents	
Antiarrhythmics	
Quinidine	2~5 $\mu\text{g/ml}$
Lidocaine	1.5~5 $\mu\text{g/ml}$
Procainamide	4~10 $\mu\text{g/ml}$ (대사산물인 N-acetylprocainamide는 별도)
Amiodarone	1~2.5 $\mu\text{g/ml}$
Cardiac glycosides	
Digoxin	0.8~2.0 ng/ml
Psychoactive Agents	
Tricyclic Antidepressants	
Amitriptyline	150~250 ng/ml (대사산물인 nortriptyline 농도 포함)
Imipramine	200~300 ng/ml (대사산물인 desipramine 농도 포함)
Doxepin	110~250 ng/ml (대사산물인 desmethyldoxepin 농도 포함)
Nortriptyline	50~150 ng/ml
Desipramine	150~300 ng/ml
Others	
Lithium	0.8~1.3 mEq/ml (급성조증), 0.6~1.0 mEq/ml (조증예방)

*치료혈장농도의 선택은 감염상태, 감염부위, MIC, MBC 등을 고려하여 결정된다.

**대상 암의 종류 및 leucovorin 투여 등에 따라 다르다.

연령, 대상 질환 및 신체적 상태 등에 따라 유효혈장농도범위가 달라질 수 있다. 대표적인 예로 gentamicin의 경우 요로 감염에서는 최고 혈장농도를 4 µg/ml로, 연조직(soft tissue)의 감염 시는 5 µg/ml를, 폐렴에는 7 µg/ml, 그리고 생명을 위협하는 폐혈증에서는 8 µg/ml를 대개 목표 농도로 선택한다. 이들은 또 분리균주의 MIC 및 MBC 등에 따라 달라질 수도 있다.

임상에서 TDM의 이용은 현재 투여하고 있는 약물 용법의 적절한가를 평가하기 위한 경우 환자에게 투여되는 약물의 약동학에 변화를 줄 수 있는 요인 또는 병변이 발생 시에 이의 조정을 위한 경우, 그리고 약물 자체의 체내 동태의 개인차가 큰 약물에서 적정 약물용법의 산출을 위한 경우 등으로 크게 대별할 수 있으며 TDM의 주요 사용례를 표 4에 나열하였다.

표 4. TDM의 임상사용 예

용도	예	참고사항
<i>Optimizing Efficacy while Minimizing Toxicity</i>		
독성을 최소화하고 유효 농도 얻기	Theophylline	5µg/ml에서 최소 기과치 확장 효과 20µg/ml에서 최대효과
약효의 객관적 모니터가 어려운 경우	항경련제	발작감소의 뚜렷한 치료목표가 없음
Routine, chronic or prophylactic peak SDCs	Aminoglycosides peak SDCs	Peak 농도(>4µg/ml)가 감염치료에 적절한지 확인
Compliance 확인	Quinidine 사용에도 계속 되는 부적맥	낮은농도(<2µg/ml)시 순응도 의심 혹은 용량 증가 치료농도시(2~5µg/ml) 다른 부정맥제로 교환 고려
독성 의심	Gentamicin 사용으로 serum creatinine의 상승	약물의 축적을 뜻하는 trough 농도 증가여부의 확인
<i>Complicating Factors</i>		
환자 특성	흡연자와 theophylline	청소율 증가로 비흡연자보다 혈장농도 낮음
질환상태에 따른 변화	신질환과 aminoglycoside	청소율의 증가로 독성농도로 축적가능
약물 상호작용	Quinidine과 digoxin	청소율 감소로 digoxin level의 증가
<i>Complicating factor of</i>	Lidocaine 사용 후 심부전	심기능 호전으로 lidocaine의 청소율 증가
갑작스러운 변화	증상의 호전	
<i>Dosage Regimen Design</i>		
용량 개별화	Single theophylline	SDCs Utilize one SDC to adjust dosing
약동학 특성 파악	Aminoglycoside 농도 수회 측정	약동학 파라미터 산출로 용법 개별화
Follow-up 농도 측정	Single steady-state lidocaine 혈장농도	항정상태에 이르면 초기용법을 검토, 확인
치료의 검증	Single lithium 혈장 농도	Document appropriate therapy for medicolegal

*SDC : serum drug concentration

예를들면, 간질 환자에 항간전제를 투여할 경우 현재 투여 용법의 발작의 발생을 예방할 수 있는 적절한 용법인지 임상적으로 평가하기 위하여, 항정상태(steady-state) 혈장 약물농도를 측정하여 유효 혈장농도 범

위에 속하는가를 판단하게 된다.

또한 이때 측정된 혈장 약물농도는 이 환자의 약물 복용 순응도(compliance)를 평가하는 정보로도 제공될 수 있다. 중환자실에서 심실성 기외수축을 예방하기 위해 lidocaine을 투여 받는 환자에서 정신상태 변화가 올 경우 이것이 lidocaine의 독작용인지 환자 자신이 중환자실에서 느끼는 불안감 때문인지 구별이 잘 안될 경우가 있다. 이때 혈장 약물 농도 측정은 정신상태 변화의 원인을 규명하는데 도움이 될 수 있다.

한편, 환자의 연령, 체중, 유전적 특성, 습관 및 음식섭취 등에 따라 동일 용량으로 투여된 약물의 혈장농도가 달라질 수 있으므로 혈장 약물농도의 측정을 통하여 개개인에 적합한 약물용법을 산출하여야 할 필요가 있다.

질병 및 신체상태는 혈장 약물 농도에 가장 크게 영향을 미칠 수 있는 인자이다.

aminoglycoside, dogoxin, 및 lithium과 같이 신장을 통해 주로 배설되는 약물들은 신질환시에 청소율이 현저히 감소된다. 간질환은 theophylline의 청소율을, 울혈성심부전은 lidocaine의 청소율을 감소시킨다. 혈청 albumin 농도의 감소시 phenytoin의 혈장단백결합이 감소하게 되고 이로 인해 이의 청소율 및 치료농도범위(therapeutic range)가 바뀔수도 있다(표 4). 또한 갑상선 질환시에는 digoxin의 체내분포용적이, 심한 화상환자에서는 aminoglycoside의 반감기가 영향을 받게된다.

또한 TDM은 약물투여 후 측정된 혈장 약물 농도 데이터로부터 직접 혹은 약동학적 파라미터(pharmacokinetic parameter) 값을 산출하여 이로부터 향후의 적정약물용법을 계획하는데 이용될 수 있다. 이때 필요시는 혈장농도의 추적조사(follow-up)를 통하여 재조정된 약물용법의 타당성을 재평가함이 바람직하다. 이와같이 TDM을 통한 약물용법의 재조정에 있어서 단순히 혈장 약물 농도에만 의존한 산술적인 용량의 결정은 약물의 약력학적 개인차를 무시하는 우를 범할 수 있으므로 최종 적정요법은 가능한 경우 환자에서의 임상효과를 고려하여 결정해야한다는 점을 유념해야한다. 한편 혈장 약물 농도의 측정은 법의학적 문제시에 적정치료여부를 판정하는 증거자료로 사용될 수도 있다(표 4). 이상과 같이 TDM은 임상에서 적정약물치료를 시행하기 위한 중요한 도구로 다양하게 이용될 수 있다.

TDM의 구성

TDM은 그림 3에서처럼 초기용량 결정 및 약물투여, 채혈 및 혈장 약물 농도 측정, 약물농도의 해석과 이에 따른 적정용법의 예측 및 용법 재조정의 단계로 크게 나뉘어진다.

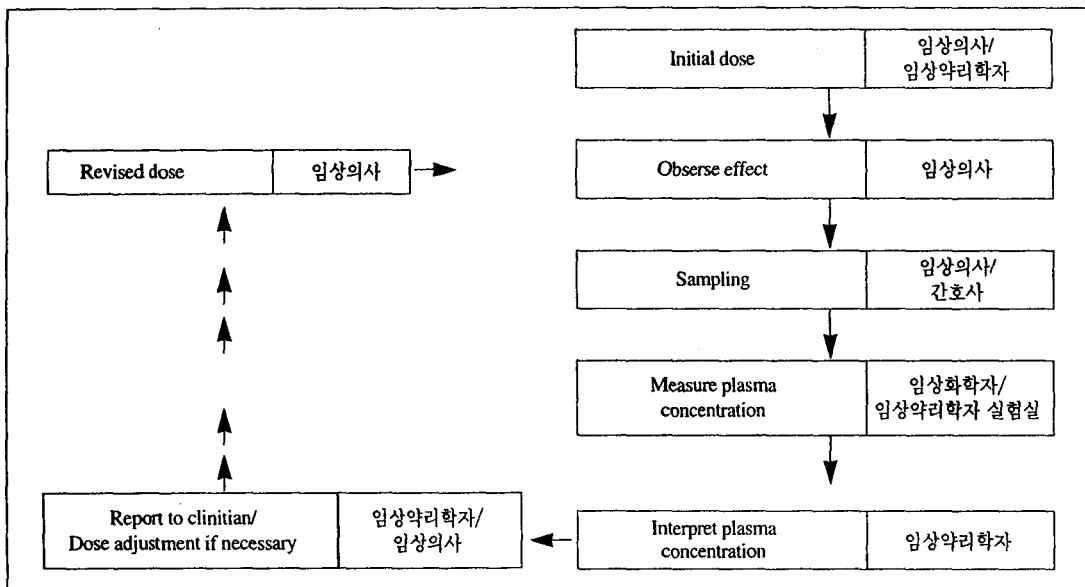


그림 3. TDM 서비스의 일반적인 순서도

1. 초기약물 투여 및 채혈

먼저 초기용량투여 및 용법은 임상이가 경험적으로 결정하게 되며 경우에 따라서는 임상약리학자와 상의하여 초기용량을 결정할 수도 있다. 약물투여 후 임상효과의 평가시 상용량으로 임상효과가 없거나 혹은 독작용이 발생하는 경우 및 표 4의 여러 상황에서 임상이는 TDM 서비스를 의뢰하며 향후 적정용량을 임상약리학자와 상의하는 것이 좋다. 이때 투약 후 적정 채혈시각은 일반적으로 반복투여시 최저혈장농도, 즉 대개 아침 투약직전인 경우가 많으나 약물의 특성 또는 필요에 따라 임상약리학자에 문의 후 결정해야 할 필요가 있으며, 적정 채혈시각에 대한 일반적인 지침은 표 5와 같다. 실제 채혈시각은 TDM 대상약물, 약동학적 파라미터를 산출하기 위해 사용되는 방법, 용법 재조정 시기(약물투여 초기 혹은 항정상태), TDM 시행목적 등에 따라 달라질 수 있다. 혈액 채취시 가능한 적정채혈시각을 지키되 만일의 경우 다소 채혈시각이 차이가 있는 경우에는 실제 채혈시간을 정확하게 기록해 두는 것이 농도의 해석 및 용법 재조정에 매우 중요하다.

2. 약물농도의 측정

채취된 시료(주로 혈액)는 주로 임상병리 또는 임상약리 실험실에서 약물농도를 측정하게 되는데 약물농도 측정방법은 크게 면역측정법(immunoassay)과 크로마토그래피법(chromatographic technique)으로 나눌 수 있는데 면역측정법에는 EMIT (Enzyme multiplied immunotechnique), FPIA(Fluorescence polarization immunoassay), RIA(Radioimmunoassay), ELISA(Enzyme linked immunosorbent assay) 및 NII(Nephelometric inhibition immunoassay)가 있으며 크로마토그래피법에는 가스크로마토그래피(Gas chromatography; GC) 및 고압 액체 크로마토그래피(High pressure liquid chromatography; HPLC)법이 이용되고 있다.

이들 중 EMIT[®] 및 FPIA 방법은 자동화되어 있고 짧은 시간에 약물농도 측정이 가능하기 때문에 임상에서 상용모니터링시 흔히 사용되고 있으나, 현재 많은 약물에 대한 kit가 개발되어있지 못하다는 단점이 있다. RIA 방법은 digoxin의 측정에 많이 이용되었으나 방사성물질의 노출 등 측정과정에서의 번거로움 때문에 앞서의

표 5. TDM을 위한 적정 채혈시각의 일반적인 지침

- 항정상태 혈장농도 검사 - 고정요법하에서 예측 4 half-life 이상의 시간에 시행한다.
- 개별 약물의 흡수 및 분포기 이후의 시간에 채혈한다.
- Follow-up TDM은 채혈시각을 항상 일정하게 한다.
- TDM 시행 목적에 따라
 - 1) Aminoglycoside 이외의 약물
 - 독작용 의심 - 부작용 증후 보이는 즉시 또는 예측 최고혈장농도 시각
 - 치료실패 의심 - 최저혈장농도(다음 용량 투여 직전)
 - 비순응도 의심 - 최저혈장농도
 - 약동학적 경수 산출 및 용법 재조정시*
 - 청소율 산출 : 항정상태 평균혈장농도(지속적 정맥 주입시는 항정상태의 어느 시각도 가능함, 일반적인 약물
은 투여간격의 가운데 시간, 서방형 제제는 다음용량 투여 직전)
 - 분포용적 및 반감기 산출 : 최고 및 최저 혈장농도
 - 2) Aminoglycoside
 - 독작용 의심 - 최고 및 최저 혈장농도
 - 치료실패 의심 - 최고 혈장농도(MIC의 4배 이상 요구됨)
 - 비순응도 의심 - 최저혈장농도
 - 약동학적 경수 산출 및 용법 재조정시*
 - 정맥주입 30분 후 및 4~5×Scr(mg/dl) 시간 경과 후(초기용량 적정화) 혹은 다음 용량 투여 직전
(항정상태)

*약동학적 경수의 산출방법 및 대상약물에 따라 적정 채혈시각이 다소 차이가 있다.

두 방법으로 대치되고 있는 실정이다. 크로마토그래피법 중에서는 현재 고압 액체 크로마토그래피법이 주로 사용되는데 앞서의 면역법이 개발되어있지 않은 약물이거나, 민감도(sensitivity)를 요구하는 경우, 혹은 carbamazepine 처럼 모약물(parent drug) 뿐만 아니라 활성대사산물의 동시 측정이 필요한 경우 TDM에 이용되고 있다. 그 외 lithium의 측정에 사용되는 원자 흡광광도계(atomic absorption spectrophotometry) 혹은 화염광도계(flame photometry)등이 있다.

일반적으로 유리약물 농도가 용량-의존적 치료효과와 더 밀접한 상관관계를 보이므로 phenytoin의 경우처럼 혈장 단백결합이 큰 약물(약 90%)의 경우에는 유리분획의 변화를 보이는 만성 신부전, 저알부민혈증 및 valproic acid 같은 약물 병용시 전체 혈장 약물농도만 측정하는 것은 바람직하지 못하다. 유리약물의 분리를 위한 단백결합 측정법으로는 투석법과 비교적 간단한 ultrafiltration 방법이 가장 흔히 이용된다.

3. 약물농도의 해석 및 약물용법의 재조정

약물 농도는 모든 임상 정보들을 종합하여 해석해야만 한다. '치료농도범위(therapeutic range)'라는 것은 단지 측정된 혈장 약물 농도의 해석을 돕기위해 여러 연구결과들을 토대로 설정해 놓은 것으로 보고자들에 따라 매우 다르게 보고되기도 하므로 치료농도범위는 일반적인 가이드로만 사용되어야 한다.

측정된 혈장 약물 농도 데이터는 약물 반복투여 후 항정상태(steady-state)에 도달되기에 충분한 기간(대개 반감기의 4배 이상) 후 측정된 경우에는 단순히 치료농도범위의 여부를 검정후 용량을 증감하면 되나, 비정상적인, 즉 예외적인 농도를 보일 경우 원인을 고려해야 하고 필요에 따라 임상약리학자의 자문을 구할 필요가 있다. 환자들에서 비정상적인 혈장 약물 농도를 야기하는 몇가지 원인들을 표 5에 나열하였다.

표 6. 비정상적인 혈장 약물 농도를 야기하는 몇가지 원인

- 환자의 비순응(non-compliance)
- 부적절한 요량
- 약물의 흡수장애
- 투여된 제제의 낮은 생체유용율(bioavailability)
- 약물 상호 작용
- 신장질환 및 간질환
- 단백질결합의 변화
- 발열(fever)
- 유전적으로 결정되는 fast 혹은 slow metabolizer

이들 요인들을 배제할 수 없을 경우에는 용량 재조정을 해주거나 용법을 변경시켜 주어야만 한다. 예를 들면 theophylline 투여를 받고 있는 환자에서 추가로 cimetidine 병용투여 7일 후에 부작용이 발생하여 TDM을 통하여 측정된 theophylline의 혈장농도가 30 $\mu\text{g/ml}$ 이라면 이는 cimetidine의 대사억제 작용에 의한 혈장 theophylline 농도의 증가에 따른 것으로 해석하고 theophylline 투여용량의 감소 혹은 cimetidine 대신에 대사억제작용이 없는 다른 케양치로제로 전환할 수 있을 것이다.

Linear-kinetics를 보이는 약물의 경우에는 용량 재조정시에 다음의 식을 사용할 수 있다.

$$\text{New Dose} = \text{Old Dose} \times \frac{\text{Desired Drug Concentration}}{\text{Old Drug Concentration}}$$

그러나, 최저혈장 농도 및 최고혈장 농도는 용량변화에 대해 영향을 받는 정도가 서로 차이가 있을 수 있으므로 극단적인 약동학적 파라미터를 보이는 환자들에서 이 용량식을 이용할 경우 부적절한 용량이 선택될 수 있다. 그리고 복잡한 임상상황이나 약물의 특성상 약물농도 측정 시각의 설정이 까다롭고 혹은 이들 약물농도로부터 환자 개개인의 약동학적 특성 분석에 의해 적정용량 예측이 필요한 경우에는 임상약리학적 자문을 통하여 TDM을 계획하는 것이 바람직하다.

4. 개별화된 약물용법(individualized dose regimen)의 산출

약물요법시 개개인에 적합한 약물용법의 산출이 단순치 않은 경우의 TDM을 이용한 용법 재조정 과정 중 에서 흔히 초기약물요법시 약물의 안전역이 좁아 환자의 특성에 따라서 초기용량을 반드시 산정해 주어야 하는 경우가 있다. 이와같은 대표적인 예는 aminoglycoside 항균제나 digoxin 같은 약물요법이 있다. 이 경우 각 개개인 환자에게 적합한 초기약물 용법의 산출은 집단 약동학 데이터(population pharmacokinetic data)에 근거하여 초기약물용법(initial dose regimen)을 산출하는 nomogram 혹은 predictive algorithm법을 이용하고,

이후 TDM을 통하여 환자 개개인에 적합한 용량 및 용법을 재설정하는 것이 중요하다.

1) Nomogram 혹은 predictive algorithm법

Nomogram 혹은 predictive algorithm법은 환자의 나이, 마른 체중(lean body weight), 신장, 성별, 병용투여 약물 및 질병의 상태와 같은 환자 개인의 신체적 특성에 관한 지식을 이용하여 각 개인에 적합한 초기약물용

표 7. Aminoglycoside의 초기 약동학 파라미터 예측

	Sarubbi-Hull' s 방법	Hurst' s 방법
분포용적(Vd)	0.25 l /kg(LBW)	1. 일반병동 성인환자 : 0.25 l /kg 2. 중환자실 환자 : 0.386 l /kg 3. 15~25세의 건강했던 환자: 0.22 l /kg
소실속도상수(ke)	0.01 + 0.024 × Clcr (Clcr; ml/min)	1. 일반병동 성인환자 : 0.00693 + 0.00318 × Clcr(ml/min) 2. 중환자실 환자 : 0.00693 + 0.00253 × Clcr(ml/min) 3. 15~25세의 건강했던 환자 : 0.01 + 0.0056 × Clcr(ml/min)

법을 산출하는 방법이다. 예를 들면 Sarubbi-Hull 및 Hurst algorithm은 아래와 같이 그동안 많은 연구에서 쌓아진 aminoglycoside의 체내동태 파라미터와 환자의 특성의 관계에서부터 적정 추천용량을 결정하게 된다.

즉, 이들 algorithm에 각 개인 환자의 마른 체중 및 creatinine 청소율 값을 대입하면 각 환자에서 예측되는 aminoglycoside의 체내 분포용적(Vd) 및 소실속도 상수(ke)가 산출되며 이 두가지 약동학적 파라미터로부터 목표하는 혈장 약물 농도를 얻기 위한 약물투여용량 및 투여간격을 산출할 수 있으며 임상 의미가 쉽게 찾아볼 수 있도록 표로 작성되어 있다.

Digoxin의 경우도 이와 유사한 알고리즘으로 신기능에 따라 적정용량을 선정하는 Jelliffe nomogram이 잘 알려져 있다. 그러나, 이들 nomogram 및 predictive algorithm은 단지 확률적으로 가장 적절한 초기용량이라는 점에 유념해야 한다.

2) Feedback법

환자의 상태 등을 고려한 초기 적정용량 예측에 의해 처음 약물요법을 시행하고 TDM을 통해서 적정용량을 개별화하는 작업을 여기에서는 feedback법이라 한다. 이 방법은 적정용량을 예측하기 위해서 측정 혈장농도로부터 개별환자에서의 해당약물의 약동학적 특성을 여러 약동학적 모델(compartment model 혹은 포화약동학 모델)을 이용하여 분석하게 된다. 대부분의 경우 1차역학(1st order)적 소실에 따른 compartment model을 이용하고 phenytoin과 같이 용량 증가에 따라 혈장농도가 비선형적으로 급격하게 증가하는 용량 의존적인 약동학(dose dependent pharmacokinetics)적 특성을 갖는 약물은 포화 약동학 모델을 이용하게 된다.

(1) Compartment model을 이용하는 경우

우선 단순히 항정상태에서 1회 최저혈장농도를 측정하는 약물의 경우에 대해서 잠깐 언급하면, 일반적으로 혈장반감기(half life)가 긴 약물, 서방형 제제 혹은 지속적 정맥주입하는 약물의 경우에는 항정상태의 혈장농도를 1회 측정하는 방법이 흔히 이용되며, 이로부터 개개 환자에서의 청소율(clearance; Cl)을 산출할 수 있다.

$$: Cl = Dose / C_{pss} \quad (C_{pss}: \text{항정상태의 혈장농도})$$

즉, 이 관계식에서와 같이 항정상태에서 약물투여용량 또는 투여속도와 항정상태 혈장농도는 비례관계에 있으므로 일단 일회의 항정상태 혈장농도가 얻어진다면 원하는 농도 유지를 위한 유지용량을 쉽게 구할 수 있

다. 그러나 이 방법은 체내분포용적 및 반감기는 산출할 수 없으므로 적정 투여간격, 항정상태에 도달하는 시간의 예측 등과 같은 다른 정보를 제공할 수는 없다. 또한 항정상태에서 약물용법의 재조정은 비교적 적은 숫자의 농도 데이터만으로 용법 재조정이 가능하다는 장점이 있으나 특히 반감기가 긴 약물의 경우 항정상태에 도달하기까지 오랜 시간 기다려야 한다는(phenobarbital의 경우 3~4주 소요) 단점이 있다.

약물투여 초기에, 즉 항정상태에 도달전에 개별화된 적정약물용법을 알아내기 위해서는 단순한 1회 혈장농도로는 정확한 적정용량 예측이 어려우며, 이때는 통상 2회 이상 혈장농도를 측정하고 컴퓨터를 이용하여 약동학적 모델에 적용하여 산출되는 혈장농도와 실제 측정된 값의 차이를 최소화하는 방법(비선형 회귀분석법; nonlinear regression)으로 환자 개인의 약동학적 특성을 분석하고 이로부터 적정용량을 예측한다.

(2) Michaelis-Menten model을 이용하는 경우

Michaelis-Menten model 혹은 포화약동학 모델은 phenytoin, salicylate와 같이 용량증가에 따라 항정상태 혈장 약물 농도가 비선형적으로 급격하게 증가하는 약물에서 사용된다.

이들 약물의 용법 재조정을 위해서는 항정상태에 도달한 후에 얻어지는 혈장농도 데이터가 필요하다. 계산기를 이용하여 1개 혹은 2개의 혈장농도 데이터로부터 간단히 계산하는 방법이 제시되고 있으나(Richens 및 Dunlop 방법과 Ludden의 방법등) 개별화된 약물용법을 정확하게 산출하는 능력이 떨어진다. 그러나 하기의 Bayesian feedback법을 사용하면 1회의 혈장농도 데이터만으로도 2회의 혈장농도 데이터를 이용하는 Ludden 방법보다 개별화된 약물용법을 훨씬 정확하게 산출할 수 있다.

(3) Bayesian feedback법

최근에는 Bayesian feedback법이 널리 사용되고 있는데 이는 Bayes의 조건부 확률 이론과 비선형 회귀분석의 원리를 도입하여 해당 약물의 약동학 파라미터의 모집단 환자에서의 분포와 혈장농도 측정치로부터 확률이 가장 큰 약동학적 경수를 찾아내는 방법으로, 모델 선정의 오차 및 약물농도 분석에서 생기는 오차를 다 고려하므로 현재 알려져 있는 약물용법의 재조정 방법 중 가장 정확한 방법이다. 뿐만 아니라 기존의 방법들에 비해 보다 적은 수의 혈장농도 데이터만으로도 보다 신빙성 있는 약물용법의 재조정이 가능하다는 장점이 있다. 그러나 이 방법을 적용하기 위해서는 사용자가 컴퓨터를 이용한 약동학 및 비선형 회귀분석 프로그램에 익숙하여야 하며 TDM 대상 약물의 집단약동학 데이터가 이미 잘 알려져 있는 약물에만 적용할 수 있다는 한계가 있다. University of Southern California 및 Abbott사 등에서 개발된 프로그램들을 포함하여 현재 소개되고 있는 대부분의 TDM 프로그램들은 대부분 Bayesian feedback법을 이용하고 있다. 이러한 상용 프로그램들은 사용자가 내장되어 있는 집단약동학 데이터를 그대로 이용하거나, 아니면 사용자가 임의로 집단 약동학 데이터를 입력하여 쓸 수 있도록 되어 있는데 집단약동학 데이터를 이용하여 초기약물용량을 산출하는 것도 가능하다.

참고문헌

1. 신재국, 적정약물요법과 TDM, 대한의학협회지, 37(2):170-180, 1994
2. 신재국, 신완균, 장인진 등 : 혈액중양 환자에서 tobramycin의 임상약동학. 대한화학요법학회지 8:35-42, 1990
3. 장인진, 약물반응의 다양성, 임상약리학회지, 3(1):91-103, 1995



4. 서울대학교의과대학편, 임상약리학. 서울대학교출판부, 1995
5. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics, 3th ed. Applied therapeutics. Vancouver, WA, 1992
6. Robinson JD, Taylor WJ: Interpretation of serum drug concentration. In: Taylor WJ, Caviness MHD, eds. A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Abbott Laboratories, 31-45, 1986
7. Rowland M, Tozer TN, Clinical pharmacokinetics: Concepts and applications. 3th ed, Williams & Wilkins, Media, PA, 1995
8. Spector R, Park GD, Johnson GF, Vessel ES: Therapeutic drug monitoring. Clin Pharmacol Ther 43:345-353, 1988
9. Wolf BA. Overview of therapeutic drug monitoring and biotechnologic drugs. Therapeu Drug Monit 18:402-404j, 1996