

다제내성결핵 환자에서 ofloxacin의 약동학적 분석

국립마산결핵병원 흉부외과,
인제대학교 의과대학 약리학교실 및 인제대학교 부산백병원 임상약리센터¹

박승규, 윤영란¹, 이우철, 전형민¹, 손지홍¹, 김경아¹, 박지영¹, 신재국¹

= Abstract =

Pharmacokinetics of Ofloxacin in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis

Seung-Kyu Park, Young-Ran Yoon¹, Woo-Chul Lee, Hyung-Min Jun¹,
Ji-Hong Shon¹, Kyoung-Ah Kim¹, Ji-Young Park¹, Jae-Gook Shin¹

¹Department of Chest Surgery, National Masan Tuberculosis Hospital,

²Department of Pharmacology, Inje university College of Medicine & Clinical Pharmacology Center,
Pusan Paik Hospital, Masan, Pusan, Korea

Background : There are few studies that have reported on the pharmacokinetic(PK) disposition of fluoroquinolones in patients with multi-drug resistant tuberculosis(MDR-Tb), even though fluoroquinolones are frequently co-prescribed to those patients. In this study, the PK disposition of ofloxacin, a fluoroquinolone, was evaluated in patients with MDR-Tb.

Methods : Twenty patients with MDR-Tb were given 2nd line Tb drugs including ofloxacin (300mg twice a day), prothionamide, cycloserine, para-aminosalicylic acid, kanamycin, and streptomycin. The patients were grouped according to their body mass index(BMI) as an index of emaciation (group A : $18.5 \leq \text{BMI} < 23$, group B : $\text{BMI} < 18.5$). Blood samples were serially drawn and urine samples were collected upto 24 hours after the last dose of those drugs at steady state (over 1 month). The ofloxacin concentrations were determined using HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

* 본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (HMP-00-CH-03-0001)

Address for correspondence :

Young-Ran Yoon, M.D., Ph.D.

Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine,

#633-165, Gaegum-dong Pusanjin-gu, Pusan 614-735, Korea

Phone : (82) 51-890-6746 Fax : (82) 51-893-7761 E-mail : phyoonr@ijnc.inje.ac.kr

Results : The AUC of ofloxacin in group B was greater than that in group A ($31.4 \pm 8.9 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ vs. $24.1 \pm 6.2 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$) (Check the symbols), ($p < 0.05$). The total clearance (Cl/F) of ofloxacin was $0.16 \pm 0.03 \text{ L/h/kg}$ in group A, and $0.14 \pm 0.03 \text{ L/h/kg}$ in group B. The half-lives of ofloxacin in two groups were similar (group A : 5.3 ± 0.8 hours, group B : 5.7 ± 0.9 hours). In addition, the other PK parameters in two groups were also similar.

Conclusions : The pharmacokinetics of ofloxacin in patients with MDR-Tb appears to be comparable with those of normal subjects, and the extent of emaciation appears to have an influence on the pharmacokinetics of ofloxacin in chronic debilitated MDR-Tb patients. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 128-136)

Key words : MDR-Tb, Ofloxacin, Pharmacokinetics, BMI

서 론

최근 10 여년간 다제내성 결핵은 많은 나라에서 임상적으로 심각한 문제가 되고 있으며, 이들 다제내성결핵 환자는 치료에 대한 예후가 불량하고, 사망률이 높은 것으로 알려져 있다¹. 국내에서도 1975 년부터 결핵환자를 대상으로 rifampin에 대한 내성검사를 시행하여 왔으며 1980년대부터 다제내성률이 증가하여 isoniazid, rifampin 및 기타 1차 결핵치료약물에 대한 다제 내성률이 전체 결핵환자 중에서는 5.3%에 이르렀으며, 특히 신환이 아닌 결핵치료 중인 환자 중 치료실패에 의한 획득 다제내성 환자가 17.9%에 이른다². 이 경우 이들 환자에서는 과거에 한번도 투여되지 않았던 새로운 약제로 가능하면 5가지 이상을 병용투여 요법을 시행하게 되며, 이들 2차적으로 선택되는 약제들로는 ofloxacin을 비롯하여, streptomycin, kanamycin, amikacin, capreomycin, ethionamide, prothionamide, cycloserine, PAS 등이 있다.

한편, 성공적인 결핵치료는 항결핵제의 혈중농도를 치료농도에 이르도록 하는 것이 매우 중요하므로, TDM (therapeutic drug monitoring)이 결핵환자의 치료에 있어 요구되어지는데, 특히 다제내성 환자에서의 항결핵 요법에 있어서는 많은 2차 항결핵제들이 좁은 치료영역을 가지므로 TDM의 필요성이 더욱 증대된다³. 하지만, 현재까지 이들 항결핵제들에 대한

연구들의 대부분이 건강한 피험자를 대상으로 한 연구들이거나, 혹은 항결핵 약물에 잘 적응하는 환자들을 대상으로 한 연구들이 일부 있을 뿐이다. 특히, 2차 항결핵제를 대상으로 결핵환자에서 이들 약물의 약동학에 대해 기술한 연구는 Yew 등이 13명의 중국인 다제내성 환자를 대상으로 항정상태에서 몇몇 항결핵제들의 약동학적 특성을 기술한 한 예만이 있을 뿐이다⁴. 그러나, 위장관의 흡수능이 저하된 많은 결핵환자에서는 항결핵제가 치료농도 이하의 혈장 최고농도 (C_{\max})를 나타내는 등⁵ 결핵환자에서의 항결핵 약물들의 약동학은 건강한 피험자와는 동일하지 않을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 결핵환자들 중 전신쇠약 상태의 환자가 많은 것을 고려할 때, 환자의 쇠약상태 혹은 lean body mass (LBM)를 고려한 약동학적 연구가 필요한 실정이나, 결핵환자에서 항결핵제와 체중, 및 영양상태와의 상관성을 규명한 연구는 거의 이루어지지 않은 실정이다.

한편, 2차 항결핵제 중 ofloxacin 은 조직 침투력이 우수한 약물로⁶, 국내에서도 2차 항결핵제로 널리 사용되고 있는 약물인데, 한국인에서 이의 체내동태에 대한 연구, 특히 결핵환자에서의 연구는 전무한 실정이다. 그러므로 본 연구에서는 ofloxacin을 복용하는 한국인 다제내성 결핵환자에서 이의 약동학적 특성을 분석하고, 아울러 결핵환자에서 흔히 문제가 되는 전신쇠약 상태가 ofloxacin의 약동학적 특성에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

Table 1. Demographic characteristics of 20 patients with tuberculosis.

| | Group A (n=12) | Group B (n=8) |
|-----------------|-------------------------|--------------------------|
| Age (years) | 35.5±5.4 (27~44) | 36.8±9.6 (24~49) |
| BMI | 20.9±1.4 (18.7~22.4) | *17.3±0.7 (16.1~18.4) |
| Sex (M/F) | 10/2 | 6/2 |
| Weight (kg) | 60.5±6.7 (51~74) | 51.2±4.3 (45~59) |
| Protein (mg/dl) | 7.0±0.3 | 7.1±0.5 |
| AST (u/ml) | 29.2±6.8 | 27.4±10.0 |
| ALT (u/ml) | 21.8±5.3 | 22.4±8.8 |
| BUN (mg/dl) | 12.0±3.0 | 11.5±1.9 |
| Scr (mg/dl) | 0.8±0.1 | 0.8±0.1 |

Group A : 18.5≤BMI<23, Group B : BMI<18.5

BMI : body mass index

There were no statistical differences between two groups except BMI(*:p<0.05)

대상 및 방법

1. 연구대상

국립마산 결핵병원에 입원하여 항결핵약물을 투여받는 환자 중 isoniazid, rifampin 등의 1차 항결핵제에 다제내성이 발생하여 ofloxacin을 포함하는 2차 항결핵 요법제(prothionamide, cyclocerine, PAS (para-aminosalicylic acid) 및 streptomycin 혹은 kanamycin)를 투여받고 있는 18세 이상 60세 미만의 환자 20명(남자 16명, 여자 4명)을 대상으로 연구를 수행하였고, 이들은 결핵 이외에는 기본적 혈액 화학적 검사 및 뇨 검사 등에서 모두 정상적인 소견을 보였다(Table 1).

연구시작 1주 전부터 연구종료 시까지 ofloxacin의 약동학에 영향을 줄 수 있는 타 약물의 병용을 금했으며, 약물 전 시험기간 중에 투여된 모든 약물의

투여 용법을 일정하게 유지하였다. 위장관 장애를 호소한 1명의 환자에서는 제산제의 병용을 허용하였고 이때 ofloxacin 복용과 제산제 투여 사이에는 적어도 2시간 이상의 간격을 두었다.

연구에 참여한 피험자의 체중과 신장을 이용하여 BMI (body mass index)를 산출하고 한국인의 체중 분류 지침⁷을 일부 참고하여 2군으로 분류하였다. 즉, 정상체중군으로 분류된 18.5≤BMI<23 군을 A군으로 하고, BMI 18.5 이하의 저체중군을 B군으로 구분하였다. 이 때 BMI 산출을 위한 공식은 다음과 같았다. : BMI=체중 kg/(신장 m)²

본 연구는 국립마산 결핵병원 임상시험심사위원회(IRB)의 임상시험 계획서 심의 및 승인을 득한 후 시행하였으며, 피험자는 모두 연구내용 및 연구에 따른 부작용의 가능성 등에 대해 충분히 설명을 듣고 동의한 후, 본 연구에 참여하였다.

2. 연구방법

약물투여 및 시료채취 : Ofloxacin이 포함된 5 가지 약물의 병합요법 (prothionamide, cycloserine, ofloxacin, PAS, streptomycin 혹은 kanamycin)을 1 개월 이상 고정하여 투약하여 항정상태에 이른 상태에서 연구를 실시하였다. 이 때 ofloxacin의 용량은 경구로 300mg b.i.d. (600mg/day)로 투여하였고, B 군의 1명에서 환자의 체중 및 영양 상태를 고려한 주치의의 결정에 따라 ofloxacin 200mg b.i.d. (400mg/day)로 투여하였다. Prothionamide의 용량은 환자의 체중에 따라 500mg 혹은 750mg, cycloserine은 500mg, PAS는 6.6g 혹은 10.0g, streptomycin 및 kanamycin은 0.75g 혹은 1.0g을 투여하였다. 그 외의 모든 병용투여 약물의 용법도 고정하였다. 단, 연구 기간 중 진통해열제의 투여가 필요했던 1명에서는 acetaminophen 제제를 취침 전에 투여하였다.

약동학 연구 전 7일 부터 술, 커피 및 카페인 이 든 음식들을 제한하였고, 항정상태에서 약동학 연구 당일, 혈액시료의 채취는 heparin (100 units/ml)이 채워진 angiocatheter를 상완정맥 내에 거치 후 경시적으로 항결핵제 투여 직전 (0시간) 및 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 및 24시간에 각각 8 ml씩 채혈하였다. 12시간, 24시간까지 뇨를 모으고, 용적을 측정하여 기록한 후 20 ml을 취하였다. 이때 약동학 연구 당일의 12시간 쯤의 항결핵제는 투여하지 않았다.

채취한 혈액은 heparin이 함유된 시험관 (Becton Dickinson Co., NJ, USA)에 넣어 2500 rpm에서 15분간 원심분리한 후 혈장을 취하였고, 혈장과 뇨 시료를 ofloxacin 농도 분석 시까지 -70°C 에서 보관하였다.

혈장 및 뇨내의 ofloxacin의 농도측정 : 혈장 및 뇨내의 ofloxacin의 농도는 Israel 등의 방법⁸을 일부 변형한 high performance liquid chromatography (HPLC) 방법을 이용하여 측정하였다. 혈장 및 뇨내

ofloxacin 추출은 0.1 ml의 혈장 혹은 뇨 시료에 3 ml dichloromethane 및 1.5 μg 의 내부 표준물질 (norfloxacin)을 첨가한 후 1분간 세계 진탕하고 원심분리하여 수용액층을 버리고, 유기용매층을 질소가스하에서 말렸다. 여기에 methanol 120 μl 를 가하여 녹인 후 이 중 10 μl 를 HPLC 시스템에 주입하였다. HPLC 시스템은 Gilson사의 자동시료주입기 (moel 234, Gilson, Co. France), Gilson사의 307 펌프 (Gilson Co, France), 형광 검출기 (Gilson 122, Gilson, Co, France)로 구성되었다. 내부 표준물질과 ofloxacin 분리를 위한 이동상 (mobile phase)의 조성을 0.2 M acetic acid (pH 3.0) : methanol : acetonitrile (800 : 50 : 150 v/v/v)로 하여 역상 μ -Bondapak phenyl column (10 μm particle size, 300 \times 3.9 mm ID, Waters, Darmstadt, Germany)을 이용하여 분리하였다. 이때 형광검출기의 excitation 파장은 292 nm, emission 파장은 480 nm에서 이동상의 유속은 0.6 ml/min이었다. 이러한 조건에서 내부표준물질 norfloxacin과 ofloxacin의 검출시각은 각각 14.5분 및 16.5분이었다. Chromatogram에서 내부 표준 물질과 ofloxacin의 peak 높이의 비로부터 정량하는 이 방법에서 측정가능한 ofloxacin의 최저농도는 50 ng/ml이었으며 일일 변이 계수는 ofloxacin 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 각각 3.4% 및 4.5% 이었으며 추출을 통한 회수율은 ofloxacin 및 내부 표준물질 모두 90% 이상이였다.

약동학적 분석 : Ofloxacin 경구투여 후 약동학적 경수들은 각 개개 피험자에서 측정된 경시적인 혈장 ofloxacin 농도 데이터로부터 non-compartment 분석법으로 WinNONLIN[®] (SCI Software, Lexington, Ky, U.S.A.)을 이용하여 산출하였다. 소실속도 상수 (terminal elimination rate constant, β)는 혈장 농도의 log-linear 감소에 대한 least-square regression으로 부터 측정하였고, 반감기 (terminal half-life, $t_{1/2}$)는 $0.693/\beta$ 로부터 산출하였다. Ofloxacin 투여 후 최고 혈장농도 (C_{max}) 및 최고 혈장농도에 도달하는 시간 (T_{max})을 관찰된 값으로부터 직접

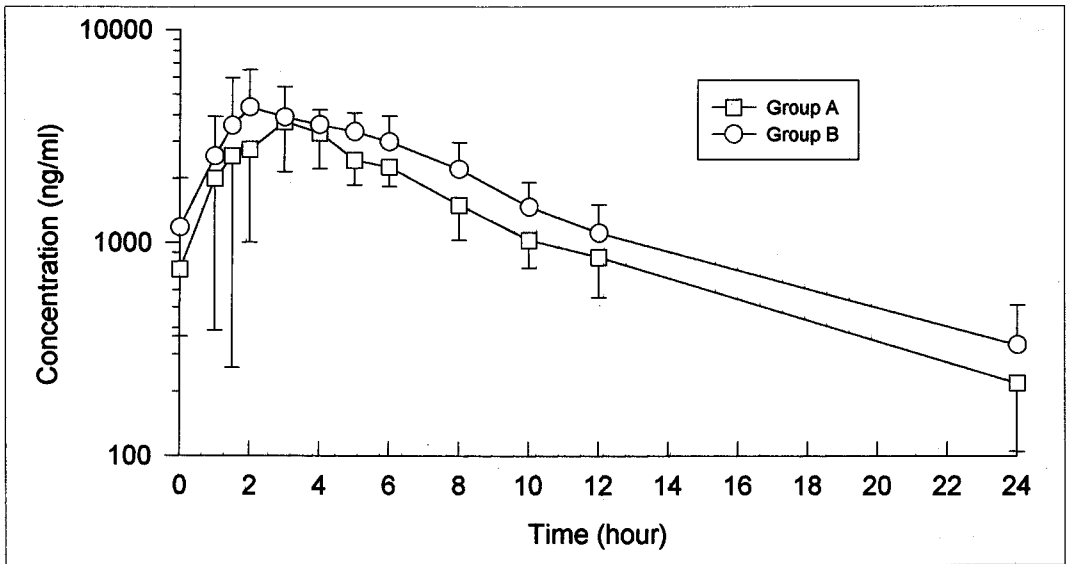


Fig. 1. Mean steady-state plasma ofloxacin concentration-time curves after multiple oral administration of ofloxacin 300 mg b.i.d.. Vertical bars indicate standard deviations. (Group A : $18.5 \leq \text{BMI} < 23$, group B : $\text{BMI} < 18.5$)

구하였으며, 혈장농도 곡선하 면적(AUC)은 항정상 상태에서 반복 투여기간(12 시간) 동안의 혈장농도 값으로부터 trapezoidal rule에 따라 산출하였다 :

$AUC = \int_0^{\tau} C_{ss} * dt$, 여기서 τ 는 투여간격을 말하며 본연구에서는 12시간에 해당한다. 청소율(Cl/F)은 ofloxacin의 용량을 AUC로 나눔으로써 산출하였고, 신장을 통한 ofloxacin의 청소율(Cl_R)은 12시간 및 24시간까지 수집한 요에서 얻은 ofloxacin의 총량을 동일한 시간대의 혈장 AUC 비로 산출하였다. ; $Cl_R = Ar_{0-t} / AUC_{0-t}$ (Ar_{0-t} : 연구기간 동안 배설된 ofloxacin의 양) 또한, 비신장 청소율(Cl_{NR})은 산출된 혈장 청소율에서 신장청소율(Cl_R)을 뺀 값으로 하였다.

자료처리 및 통계적 검정 : 모든 데이터는 평균 표준편차로 나타내었으며, 약동학적 경수들의 두 군 간의 차이는 t-test 및 비모수 검정인 Kruskal-Wallis test

를 이용하여 검정하였다.

결 과

Ofloxacin 300mg을 한달 이상 투여한 환자들에서 본 연구기간 동안 특이한 부작용은 관찰되지 않았다. 약물 투여후 측정된 A, B 두 군에서의 평균 혈장약물농도-시간 곡선에서 B군에서 A군에 비하여 상대적으로 혈장 농도가 더 높게 나타났다(Fig. 1). 즉, 혈장 ofloxacin의 농도는 비교적 완만하게 증가하여 2.9 ± 1.2 시간(A군) 및 2.6 ± 1.2 시간(B군)에 최고농도(C_{max})에 도달하였다. 이때 A군의 최고농도는 $4.4 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ 로 B군의 $5.2 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ 보다 다소 낮았으나 통계적인 유의성은 보이지 않았다. 이후 5.3 ± 0.8 시간(A군) 및 5.7 ± 0.9 시간의 소실반감기($t_{1/2}$)를 보이면서 혈장농도가 완만하게 감소하였다(Fig. 1 및 Table 2).

한편, 항정상상태에서 측정된 ofloxacin의 혈장 약물농도 데이터로부터 산출된 ofloxacin의 약동학적 경

Table 2. Comparison of pharmacokinetic parameters of ofloxacin after single oral administration of 300mg ofloxacin among subjects with different BMI

| | Group A (n=12) | Group B (n=8) |
|----------------------------|-------------------|------------------|
| T _{max} (h) | 2.88 ± 1.19 | 2.56 ± 1.24 |
| C _{max} (μg/ml) | 4.37 ± 1.73 | 5.21 ± 1.64 |
| AUC (μg/ml*h) | 24.05 ± 6.21 | *31.43 ± 8.93 |
| AUC (μg/ml/kg*h) | 0.41 ± 0.14 | *0.62 ± 0.19 |
| t _{1/2} (h) | 5.26 ± 0.81 | 5.67 ± 0.87 |
| Vd _{ss} /F (L/kg) | 1.20 ± 0.27 | 1.10 ± 0.23 |
| Cl/F (L/h/kg) | 0.16 ± 0.03 | 0.14 ± 0.03 |
| MRT _{last} (h) | 6.99 ± 0.92 | 7.17 ± 0.76 |
| Cl _R (L/h) | 7.95 ± 1.70 | 7.88 ± 2.49 |

Group A : 18.5 ≤ BMI < 23, Group B : BMI < 18.5

C_{max}, maximum plasma concentration; t_{1/2}, elimination half life; Cl/F, apparent oral clearance; Vd_{ss}/F, apparent volume of distribution at steady state

BMI : body mass index

Each value indicates mean ± S.D., *: p < 0.05

수값들은 Table 2와 같았다. 즉, 체내분포용적(Vd/F)은 A군에서 1.2 ± 0.3 L/kg, B군에서 1.1 ± 0.2 L/kg로 산출되어 두 군간의 유의한 차이를 보이지 않았으며, 청소율(Cl/F)은 A군에서 0.16 ± 0.03 L/hr/kg, B군에서 0.14 ± 0.03 L/hr/kg로 역시 두 군간의 차이는 보이지 않았다. 또한, 체내 평균잔존시간(MRT)은 7.0 ± 0.9 시간, 7.2 ± 0.8 시간으로 두 군에서 비슷한 것으로 나타났다. 그러나, AUC는 두 군에서 동일하지 않은 것으로 나타났고, B군의 AUC가 31.4 ± 8.9 μg/ml · h로 A군의 24.1 ± 6.2 μg/ml · h보다 1.3배 정도 큰 것으로 나타났고, 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p < 0.05, Table 2).

AUC를 체중으로 보정한 경우에도 B군의 AUC가 0.62 ± 0.19 μg/ml/kg · h로 A군의 0.41 ± 0.14 μg/ml/kg · h보다 1.5배 큰 것으로 나타났다(p < 0.05). 한편, 신장청소율(Cl_R)은 A군, B군 간에 차이를 보이지 않았다(A군 : 8.0 ± 1.7 L/hr, B군 : 7.9 ± 2.5 L/hr).

고 찰

Ofloxacin은 ciprofloxacin에 비해 *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* 등의 균주에 광범위하고 강력한 항균력을 보이는 약물로 국내에서도 2차 항결핵제로서 빈번하게 처방이 되고 있는 약물이다. 결핵환자의 경우 많은 약물이 동시에 투여되고, 기타 전신쇠약 상태 등이 정상 피험자와는 전혀 다른 약물동태를 보일 것으로 기대하고, 본 연구에서는 다제 내성 결핵환자를 대상으로 이 ofloxacin의 약동학적 특성을 처음으로 규명하였다. 또한 질병과 관련된 전신쇠약 상태가 약물대사에 미치는 영향에 대한 연구는 항암제를 대상으로 일부 연구가 되어있으나, 다른 질환, 특히 다제내성 결핵 환자 등에서의 연구자료는 매우 부족한 실정이므로, 본 연구에서 장기간에 걸쳐 결핵을 앓고 있는 환자에서 발견할 수 있는 심한 전신쇠약 상태가 ofloxacin의 약

물 동태에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

본 연구의 환자들의 peak 농도가 평균 $4.4 \mu\text{g/ml}$ (A 군) 혹은 $5.2 \mu\text{g/ml}$ (B 군) 이었고, trough 농도가 A 군에서 $0.8 \mu\text{g/ml}$, B 군에서 $1.2 \mu\text{g/ml}$ 농도로 나타나, ofloxacin은 혈중농도 약 $0.5-1 \mu\text{g/ml}$ 에서 감수성 균주의 95% 이상을 억제하고¹⁰, 항정상태 최고 혈장농도를 $5 \mu\text{g/ml}$ 이상, 최저농도 $1 \mu\text{g/ml}$ 정도로 유지하는 경우 우수한 치료효과를 나타낼 수 있다는 것을⁶ 고려할 때, 본 연구에서 A, B 군 모두 적절한 약물농도를 나타내고 있었다 (Fig. 1). 이는 일반적으로 $7.5-15 \text{ mg/kg/day}$ 용량으로 투여할 때 상기의 목표농도를 보이는 것으로 보고되어 있으므로, 본 연구 피험자들은 A 군에서 약 체중당 일일 약 10mg, B 군에서는 약 11 mg으로 적절한 용량으로 투여되고 있었다. 하지만, 국내에서는 ofloxacin의 유지용량이 600 mg 이지만, 서양인에서는 800 mg 임을 감안하고, A 군에서 최고 농도가 $4.4 \mu\text{g/ml}$ 로 다소 낮은 것을 고려할 때, 국내 환자에서도 ofloxacin의 유지용량을 800 mg 으로 증량하는 것도 무방할 것으로 기대된다.

한편, 정상인 피험자를 대상으로 하여 ofloxacin의 약동학을 평가한 기존의 연구들에서 체내 분포용적은 일반적으로 $1.0-3.5 \text{ L/kg}$ 의 범위에 속하고 있었고¹¹.¹² 본 연구의 결핵환자에서는 평균 $1.1-1.2 \text{ L/kg}$ 로 정상피험자의 체내 분포용적과 다르지 않은 것으로 나타났다. 건강한 피험자에서 ofloxacin의 혈장 반감기가 5-7.5 시간으로 나타났고^{11,12}, 본 연구에서는 A, B 군에서 각각 5.3 및 5.7 시간으로 나타나 건강한 피험자와 유사한 혈장반감기를 나타내었다^{11,12}. 또한 혈장 청소율이 본 연구의 정상체중군(A 군)에서 0.16 L/hr/kg , 저체중군(B 군)에서 0.14 L/hr/kg 로 건강한 피험자의 0.20 L/hr/kg 에 비하여 다소 낮은 것으로 추정되며, 본 연구에서 저체중군(B 군)에서 AUC가 정상체중군(B 군)보다 1.3배 정도 높은 것을 고려하면 건강한 피험자들의 청소율보다 유의하게 낮은 것으로 기대된다. 그러나, 연구대상군의 경우 ofloxacin 단독의 약물만을 투여한 후 연구를 수행한

것이고, 본 연구의 피험자들은 다른 약물들과 병합요법을 투여받고 있으므로, 본 연구결과와 산술적인 비교를 할 수는 없었고, 단독투여 시와는 약동학적 특성이 매우 다를 것으로 기대된다.

한편, 전신쇠약군에서 ofloxacin의 AUC가 더 높게 나타나는 기전을 추정할 때, 여러 가지 요인을 고려할 수 있고, 이 중 약동학적으로 흡수단계에서의 흡수 불량, 약물대사 단계의 차이 혹은 배설 단계에서의 두 군의 차이 등을 고려할 수 있다. 그러나, ofloxacin의 경구투여 시 흡수가 잘 되며 음식물에 의한 영향은 미미한 것으로 알려져 있으므로 두 군간에 있을 수 있는 음식물에 의한 차이에 대해서는 제외해도 될 것으로 사료된다.

또한, Al, Mg, Ca 함유 제산제에 의해 약물효과/농도 감소가 올 수 있고, 약물의 흡수를 감소시킬 수 있으며, 특히 동시에 투여시 98%까지 감소되므로, 제산제 대한 영향을 검토한 결과 본 연구에서는 한 피험자에서만 제산제가 투여되었고, 그 시간도 흡수시간을 피하였으므로 제산제와의 약물상호작용에 대한 결과도 아닌 것으로 생각된다.

그 외, azlocillin, cimetidine, probenecid에 의해 ofloxacin의 농도가 증가하는데, 본 연구에 참여한 피험자들의 커피섭취 및 상기 약물들의 투여를 제한하였으므로 이들 약물과의 약물상호작용에 대해서도 배제해도 될 것으로 사료된다. 하지만, 병용투여되는 항결핵약물들과 매우 복잡한 약물상호작용이 유발될 것으로 기대되나, 이에 대한 명확한 자료는 제시되지 않은 실정이다.

또한, 약물대사 및 소실 단계에서의 차이를 생각할 수 있는데, 영양섭취의 정도가 약물 대사에 영향을 미치는 것은 이미 많이 보고되어 있고^{13,14}, 특히, 장기간의 영양결핍에서는 단백질 결핍이 가장 문제가 된다. 즉, 혈관을 통한 영양공급을 받는 환자에서 단백질 결핍이 약물 대사 및 청소율의 변화를 가져오는 것이 알려져 있다¹⁵. 일반적으로 단백질이 결핍된 환자에서 혈장 청소율이 평균 20-40% 정도까지 감소하므로 산화대사되는 약물의 용량을 감량하는 것이 권고되고 있

다¹⁵. 본 연구의 전신쇠약군의 경우에도 이러한 단백질 결합이 ofloxacin의 청소율의 저하를 유발하여 혈중 농도의 상승을 유발하는 한 요인으로 작용했을 수도 있을 것으로 사료된다.

한편, ofloxacin의 경우 대사를 거의 거치지 않고 대부분이 미변화체 형태로 신장을 통해 배설되는 것을 감안할 때, 전신쇠약군에서 AUC가 정상체중 군보다 더 높게 나타난 기전으로 약물 대사의 변화와 동시에 신장 배설의 변화를 고려해야한다. 이 때 생각할 수 있는 기전으로 P-glycoprotein (Pgp)의 관련여부이다. 최근, fluoroquinolone계 약물인 sparfloxacin이 Pgp의 기질약물임이 밝혀져 있고^{16,17}, 같은 fluoroquinolone계 약물인 ofloxacin도 Pgp 기질 약물일 것이라는 in vitro 연구 결과가 보고되어있다. Pgp가 정상 위장관 조직 및 신장조직에도 존재하므로 저체중군에서 신장 Pgp 기능의 저하로 인한 위장관에서의 흡수의 증대 및 신장청소율의 감소 등의 결과를 초래할 수 있을 것으로 사료된다.

특히 Pgp를 encoding하는 MDR1 유전자의 종족간의 유전적 다형성이 알려져 있으므로, ofloxacin의 경우에도 약동학적 특성에 있어 종족간의 차이를 배제할 수 없는 상황이므로, 향후 MDR1 유전형과 ofloxacin 약동학적 특성과의 관계에 대한 명확한 규명도 요구된다.

결론적으로, 대부분의 결핵환자에서 ofloxacin의 약동학적 특성은 정상인 피험자와 다르지 않지만, 심한 전신쇠약 상태의 피험자의 경우에는 ofloxacin의 혈중 약물 농도의 상승을 유발할 수 있으므로, 향후 ofloxacin을 사용하는 환자들의 영양상태를 고려하여 약물을 사용해야 할 것이다.

요 약

연구배경 :

다제내성 결핵 환자에서 fluoroquinolone계 약물이 빈번하게 처방되고 있음에도 불구하고, 이의 약동학적 특성에 대한 연구가 부족한 실정이다. 그러므로, 본

연구에서는 fluoroquinolone계 약물의 하나인 ofloxacin을 복용하고 있는 다제내성 결핵 환자에서의 ofloxacin의 약동학적 특성을 분석하였고, 아울러 ofloxacin의 약동학적 특성을 전신쇠약 상태와 연관 지어 분석하였다.

방 법 :

300 mg b.i.d.의 ofloxacin 용법을 포함하여 prothionamide, cycloserine, para-aminosalicylic acid, kanamycin 및 streptomycin 등의 2차 항결핵제제를 복용 중인 20명의 다제내성 결핵 환자를 대상으로 하였다. 전신쇠약 상태가 ofloxacin의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위하여 body mass index (BMI)에 따라 환자를 두 군(A군 ; $18.5 \leq \text{BMI} < 23$, B군 : < 18.5)으로 나누어 두 군간의 ofloxacin의 항정상태 약동학적 특성을 비교분석하였다. 한 달 이상의 고정용법으로 항정상태에 이른 피험자에서 약동학 연구를 위하여 혈액을 정기적으로 13회 취하였고, 뇨 시료도 24시간까지 취하였다. 혈장 및 뇨의 ofloxacin 농도를 HPLC를 이용하여 측정 후 각각의 약동학적 분석을 시행하였다.

결 과 :

Ofloxacin의 AUC는 B 군에서 $31.4 \pm 8.9 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 로 A군의 $24.1 \pm 6.2 \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ 보다 유의하게 큰 것으로 나타났다($p < 0.05$). 항정상태에서 A군의 ofloxacin의 청소율(CI/F)은 $0.16 \pm 0.03 \text{ L/h/kg}$ 로 산출되었고, B 군에서는 $0.14 \pm 0.03 \text{ L/h/kg}$ 로 나타났다. Ofloxacin의 반감기($t_{1/2}$)는 두 군간에 차이를 보이지 않았다(A군 : 5.3 ± 0.8 시간, B군 : 5.7 ± 0.9 시간)으며 다른 약동학적 경수들도 두 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다.

결 론 :

이상의 연구결과는 정상 피험자에 비하여 다제내성 결핵 환자에서 ofloxacin의 약동학적 특성이 유의하게 다르지 않음을 나타내고 있다. 한편, 만성 다제내성 결핵 환자의 전신쇠약 정도는 혈장 ofloxacin의 농도에 변화를 유발하는 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburg CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527
2. Kim SJ, Bai KH, Hong YP. Drug-resistant tuberculosis in Korea, 1994. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(4):302-8
3. Peloquin CA. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. *Clinics in Chest Medicine* 1997;18:179-87
4. Yew WW, Cheung SW, CHau CH, Chan CY, Leung CK, CHeng AFB, Wong CF. Serum pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with multidrug-resistant tuberculosis during therapy. *Int J Clin Pharm Res* 1999 XIX (3):65-71
5. Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med*. 1993;329:1122-3
6. Flor S. Pharmacokinetics of ofloxacin. *The American J of Medicine* 1989;87(suppl 6C) 24S-30S
7. 대한비만학회, 비만치료지침제정위원회. 비만치료지침: 비만의 진단과 평가 2000, p1-19
8. Israel D, Gillum JG, Turik M, Harvey K, Ford J, Dalton H, Towle M, Echols R, Heller AH, Polk R. Pharmacokinetics and serum bacterial titers of ciprofloxacin and ofloxacin following multiple oral doses in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993;37(10):2193-9
9. Garattini S, Ghezzi P, D'Incalci M. Effects of cancer disease on the metabolism of anticancer agents. *Pharmac Ther* 1988;37:57-65
10. Monk JP, Campoli-Richards. Ofloxacin, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1987;33:346-91
11. Yuk JH, Nightingale CH, Quintiliani R, Sweeney KR. Bioavailability and pharmacokinetics of ofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1991;35:2:384-6
12. Stein GE, LeBel M, Flor SC, Zinny M. Bioavailability and pharmacokinetics of oral ofloxacin formulations in normal subjects. *Current Medical Research and Opinion* 1991;12:8:479-84
13. Roberts J, Tumer N. Age and diet effects on drug action. *Pharmacol Ther* 1988;37:111-49
14. Anderson KE. Influence of diet and nutrition on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:325-46
15. Walter-Sack I & Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokiet* 1996;31(1):47-64
16. Cornet-Boyaka E, Huneua JF, Mordrelle A, Boyaka PN, Carbon C, Rubinstein E, Tome, T. Secretion of sparfloxacin from the human intestinal Caco-2 cell line is altered by P-glycoprotein inhibitors. *Antimicrobial Agents Chemother* 1998;42:2607-11
17. de Lange ECM, Marchand S, van den Berg DJ, van der Sandt ICJ, de Boer AG, Delon A, Bouquet S, Couet W. In vitro and in vivo investigations on fluoroquinolones ; effects of the P-glycoprotein efflux transporter on brain distribution of sparfloxacin. *European J Pharmaceutical Sciences* 2000;12:85-93