향정신성약물의 치료적 약물농도 검사*

양 병 환**†

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Psychotropic Drugs*

Byung-Hwan Yang, M.D., Ph.D.†**

ABSTRACT

Clinicians can use therapeutic drug monitoring(TDM) to optimise dosage decisions with psychotropic drugs, in order to maximize efficacy and prevent toxicity, especially when individuals are nonresponsive to treatment or vulnerable to adverse reactions with standard doses because age, disease states or drug interactions.

Currently, therapeutic drug concentrations have been established for the TCA and lithium. There is also evidence for the usefulness of TDM with carbamazepine, valproic acid and some antipsychotic drugs. However for most psychotropic drugs this approach remains experimental. TDM-assisted psychiatric treatment is potentially useful and cost effective, particularly when applied by psychiatrists who are knowledgeable of pharmacokinetics and pharmacodynamics.

KEY WORDS : Therapeutic drug monitoring(TDM) · Psychotropic drug · Drug concentration.

이론적 근거

약물치료의 목표는 효과를 최대로 하고 부작용은 최소화하는 것이다. 이러한 목표를 성취하기 위한 방법의 하나가 치료적 약물농도 검사(TDM, Therapeutic Drug Monitoring)이다.

TDM의 기본원리는 효과부위(effector site)에서 약동학적 반응(pharmacodynamic response)를 나타내기 위해서는 역치(threshold) 이상의 혈중농도가 필요하다는 것이다. 향정신성 약물의 경우에는 약리효과를 중개하는 부위(site)가 뇌의 신경회로(neuronal network)이다. 임계점(Critical point)은 이러한 약물의 혈중농도는 대부분의 경우에 조직농도와 잘 관련(correlate)한다는 것이다(Glotzbach와 Preskorn 1982). 그러므로 TDM은 관심있는 효과부위(effector site)의 약물 농도 측정의 간접적인 측정을 제공한다는 것이다.

물론 TDM이 모든 경우에 적절한 결과(outcome)을 위한 만능약은 아니다. 약물농도가 임상반응의 기본적인 결정요인이긴 하지만 단 하나의 결정요인은 아니다. 혈중농도 이외에도 조직 반응의 개인차를 포함한 여러 변인들이 요인으로 작용하기도 한다. 혈중농도와 임상반응과의 관계는 그림 1과 같다. 낮은 농도, 즉 subthreshold 농도에서는 약리작용이 나타나지 않고, 혈중농도가 적절한 농도 즉 역치(threshold level)에 도달하게 되면 반응은 즉시 나타난다.

그림 2에서 보는 바와 같이 높은 농도에서는 종종 더 큰 부작용을 동반하기도 한다. 약물농도가 therapeutic window의 상한선(upper end)을 넘으면 부작용을 동반하는 반면, 어떤 약물에서는 약동학(pharmacodynamic)에 변화를 일으켜서 치료효과를 감소시키기도 한다. 약에 따라서는 고농도의 고평부(plateau)에서도 심한 부작용 없이 효과가 유지되는 약물들도 있다.

*본 논문의 요지는 1997년도 대한신경정신의학회 제40차 추계학술대회에서 발표되었음.
**한양대학교 정신건강연구소 및 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, College of Medicine & The Mental Health Research Institute, Hanyang University, Seoul, Korea
†교신저자 : 양병환, 133 - 792 서울 성동구 행당동 17
전화) (02) 290 - 8422, 전송) (02) 298 - 2055

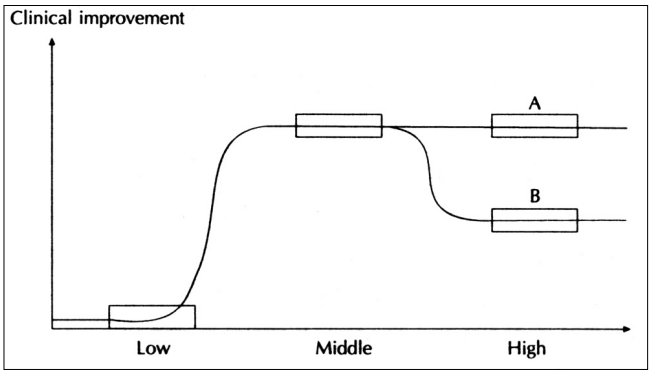

Fig. 1. Hypothetical antipsychotic plasma level-clinical response relationship.

TDM이 필요한 이유

1. 약리작용의 다양성(multitude)이다.

약물은 작용하는 부위에 따라 광범위한 작용이 있고 같은 약물이라도 작용하는 부위가 다르면 다른 농도를 요구한다. 예를 들어 TCA의 경우 항콜린성(anticholinergic)효과나 항히스타민(antihistamin)효과 또는 serotonin작용이나 norepinephrine작용은 작용부위도 다르고, 이러한 효과가 나타나는 약물농도도 부위에 따라 다르다. 그러므로 임상의사는 약물농도를 조절함에 의하여 원하는 약물반응을 얻을 수 있다.

2. 약물대사(metabolism)에서 개인차가 아주 크다는 것이다.

많은 약물들이 대사율(metabolic rate)과 배설에서 심한 개인차가 있고, 이러한 차이의 가장 중요한 결정요소는 유전이다. 임상의사는 약물농도를 측정하거나 효소기능을 측정하지 않으면 개개 환자의 약물대사 정도를 알 수 없다. 개인차의 다른 원인은 같이 투여된 약물 상호간의 상호작용(interaction)이고, 또 다른 원인은 간기능이나 신장기능 등에 영향을 주는 질환에 의한 경우이다. 이러한 개인차는 약물반응에서 무시할 수 없는 결과를 일으킨다. 개인에 따라서 투여된 약물이 너무 다르므로 혈중농도를 예측할 수 없다(Preskorn등 1993). 더욱이 대사물(metabolite)들이 복잡한 약물의 경우에는 상황이 더 복잡해진다(Greenblatt 1993).

3. 치료 계수(therapeutic index)가 좁다는 것이다.

치료농도와 독성농도의 차이가 적은 약물의 경우에는 통상의 용량을 사용해도 대사나 배설과정의 상황에 따라 독성 농도(toxic concentration)가 될 수도 있으므로 TDM은 꼭 필요하다.

4. 약물작용의 발현이 늦다는 것이다.

적절한 반응을 유지하면서 부작용을 피하기 위하여서는 feedback이 빠를수록 약물조정이 쉽다. 그러나 약물의 반응이 대부분의 향정신성 약물들과 같이 몇 주 이상 기다려야 하는 경우에는 반응에 맞추어 약용량을 조절하기가 어렵다. 이러한 경우 TDM은 적절한 약용량 조절의 방편이 될 수 있다.

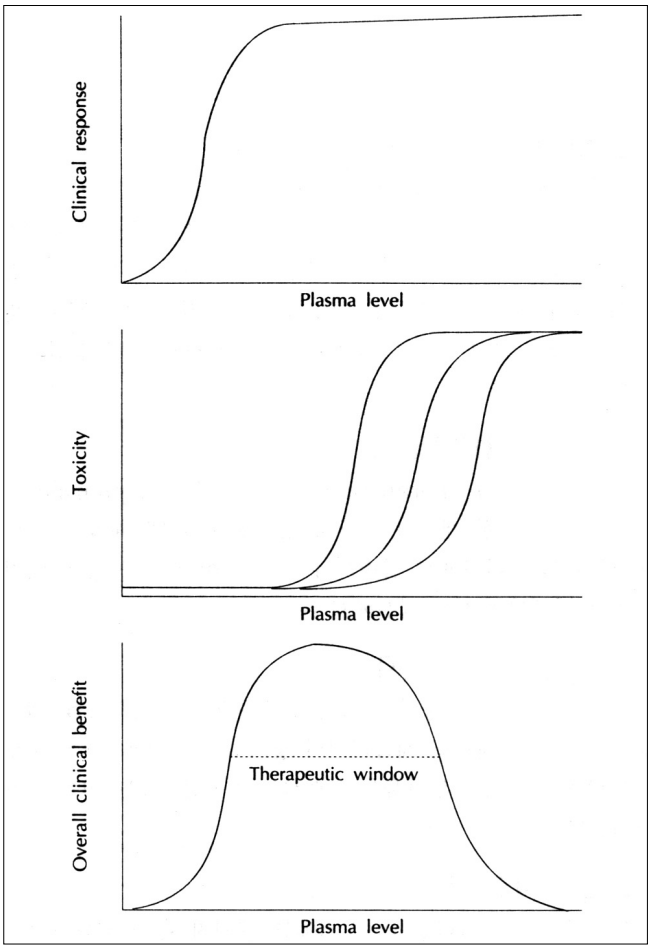

Fig. 2. Theoretical concepts of therapeutic window in drug plasma-level/clinical-response relationship.

5. 초기에 독성(부작용)발견이 어렵다는 것이다.

몇 가지 향정신성 약물은 초기에 또는 경미한 부작용이 있을 경우 발견하기 어렵고, 때로는 부작용을 기존의 증상이 악화된 것으로 판단하기 쉽다. 초기의 부작용을 적절히 처리하지 못하고, 약용량을 증가하면 당연히 부작용은 심해진다.

TDM은 이러한 경우 필요한 정보를 제공한다.

TDM의 목표

1. 약물순응(compliance)을 알아본다.

항정신성 약물을 복용하는 환자들의 약 40%는 비순응(non-compliance)에 속한다(Levy 1981). 엉뚱한 약물 순응(erratic compliance)은 치료역 이하의 혈중농도로 복용하게 되어 병을

지연시키고, 때로는 과다한 약물을 복용하여 심한 부작용을 일으킨다.

약물 순응(compliance)을 측정하는 것은 정신질환자의 유지요법에서 매우 중요한 과제이다.

2. 치료반응을 강화시킨다.

항우울제나 lithium같이 혈중농도와 임상반응의 관계가 잘 정립된 경우에는 혈중농도를 아는 것은 임상효과를 강화시키고, 약물용량을 더 합리적으로 조절할 수 있다. 항경련제의 양극성 장애 치료시의 적절한 혈중농도는 알려져 있지 않고, 항정신병 약물 역시 혈중농도와 임상반응의 관계가 덜 정립되어 있다.

3. 독성(부작용)을 피한다.

좁은 치료 계수(therapeutic index)와 약력학(pharmacokinetics)의 심한 개인차 때문에, 통상용량에서도 때로는 독성이 나타난다. 여기에는 질병이나 동시 투여한 약물 등의 여러 가지 요인들이 대사와 배설에서 큰 개인차를 만든다.

4. 의료경비를 절감시킨다.

적절하지 못한 용량의 약물은 지속적으로 약물복용을 해도 효과없이, 통원치료만 계속되거나 장기입원을 하게 된다. 또한 과도한 약물투여는 부작용을 일으키고 필요없는 의료비의 증가를 요구한다.

5. 법의학적 문제를 피하게 한다.

의료분쟁이 증가하는 이 시기에는 예기치 않은 의료사고의 경우, TDM은 객관적인 증거를 제시할 수 있다.

TDM의 방법에 관련된 문제점

1. 투여(dosing)방법

대부분의 향정신성 약물의 반응이 지연(delay)되기 때문에 기대하는 효과가 쉽게 나타나지 않으며, 그러므로 너무 급하게 약물을 투여하게 된다. 이와 같은 경우에는 급격한 약물증가는 치료역의 하한선(lower end)를 불분명하게 만든다. 더욱이 약물치료 시작과 반응 사이에는 상당한 시간의 지체(lag time)가 있어서 실제로 반응이 있는 경우에도 낮은 용량에서 반응이 나타난 것인지가 명확하지 않다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 임상연구에서는 고정용량(fixed-dose)을 사용하는 전략을 시도한다.

환자들을 여러 용량의 고정용량군(fixed-dose group)으로 나누어서 전향적(prospective)으로 환자의 반응을 추적한다.

2. 혈장추출(plasma extraction)

TDM은 microgram(ppm), nanogram(ppb), picogram(ppt) 농도를 정량한다.

이와 같이 미량의 약물들이 복잡한 생물학적인 matrix(혈액,

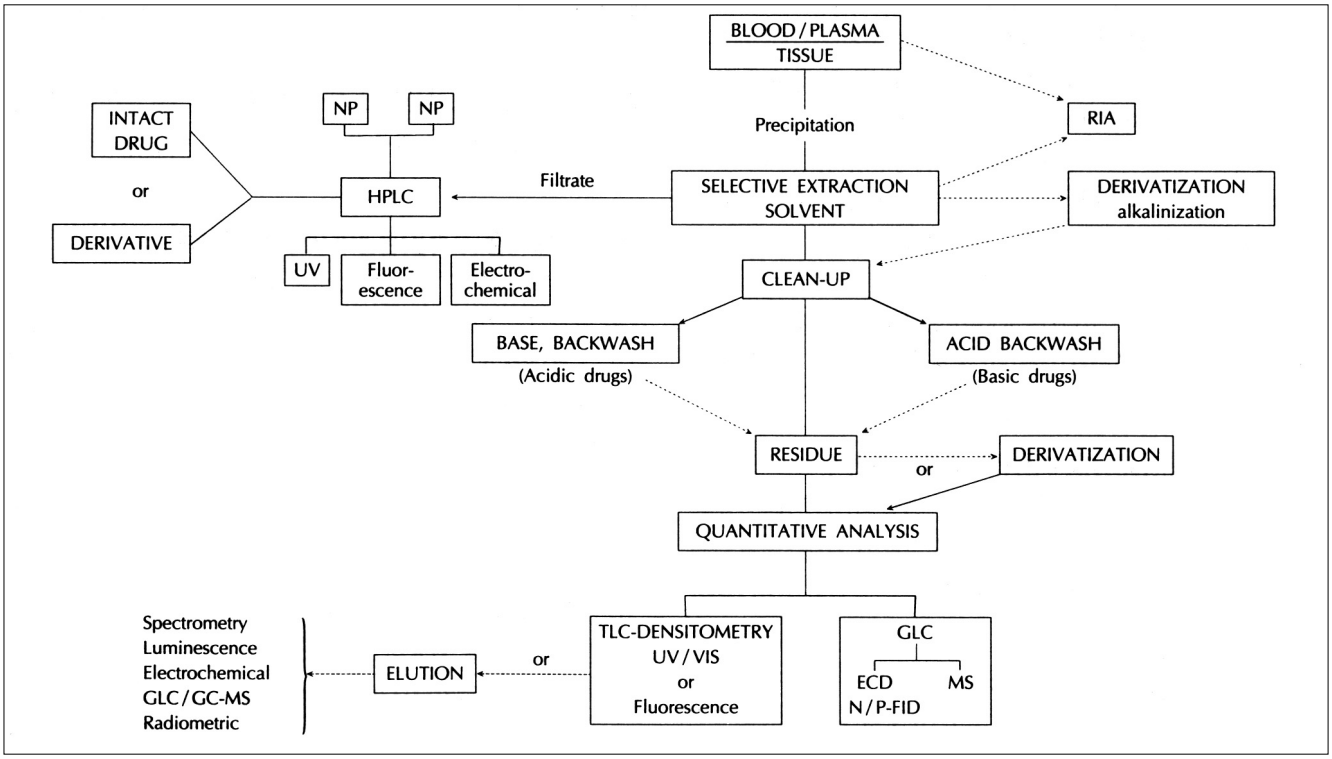

Fig. 3. Flow diagram of the analytical options available for sample processing.

소변, 조직)내에 존재하고 있으므로, 선택적으로 추출한 후 정돈(clear up)하여 정량 분석하게 된다(그림 3).

Gas chromatography(GC)나 high performance liquid chromatography(HPLC)같은 화학적 분석을 실시하기 위하여서는 전처치로 혈장으로부터 모약물과 대사물을 추출하는 것이 필요하다. 그러나 radioimmunoassay(RIA)와 같은 생물학적 측정방법을 사용하는 경우에는 일반적으로 추출되지 않는 혈장을 이용한다.

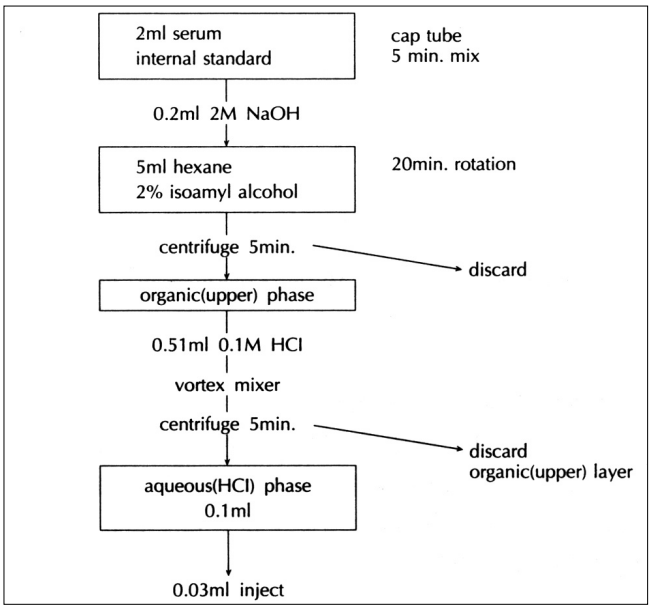

Fig. 4. Hexane extraction for serum haloperidol.

추출과정은 알칼리화(alkalinization), hexane이나 diethyl-ether에 의한 유기추출(organic extraction) 과정을 거친다. 농도가 낮은 경우에는 3단계 추출인 산역추출(acid back-extraction)과정이 필요하고(양병환과 오동열 1991), 농축과정을 거치어 회복율(recovery rate)을 극대화시키는 것이 필수적이다(그림 4).

최근에는 추출과정으로 상업적 kit를 이용하여 용이하게 처리한다.

3. 분석(측정) 방법

혈중농도의 측정은 화학적 측정방법과 생물학적(biological) 측정 방법으로 크게 나눌 수 있다(표 1).

화학적 방법은 약물의 물리화학적 특성을 이용하여, 정밀한 측정기구를 사용하여 약물의 혈중농도를 분석 정량한다. 반면에 생물학적 방법들은 약물의 생물학적 성질에 기초를 두고 있다. 현재 분석에 이용되고 있는 방법들은 표 2와 같이 다양하며, 광범위한 농도를 측정할 수 있으며 그림 5와 같다.

생물학적 방법으로는 radioimmunoassay(RIA)와 radioreceptorassay(RRA)가 대표적이다.

RIA는 생물학적 추출물(biological extract)의 잔여물을 이용할 수 있는데, 사용되는 혈액의 양이 적고, 추출과정이 없으며 다량의 시료를 단시간에 분석할 수 있고, 민감도가 탁월한 등 장점들이 있지만, 관련된 시약들을 구하기 어렵고, 사용후의 폐기물 처리에 문제가 있고, 민감도에 비하여 특이성 및 정밀도가 결여되어 있다.

Table 1. Various techniques used for therapeutic drug monitoring[a]

Method	Principle	Comments
CHEMICAL ASSYS		
Spectrometric	Drug is extracted into organic solvent and subsequently measured by colorimetric reaction or fluorescence.	At therapeutic concentrations, sensitivity fair to poor for potent antipsychotics ; specificity-poor to fair ; rarely used at present.
GLC	Compounds are separated between moving gas phase and stationary liquid phase and detected by different detectors ; the method is individualized for each compound or a group of similar compounds after extraction.	The use of specific detectors, such as electroncapture (ECD) and nitrogen/phosphorous(NPD), gives good-to-excellent sensitivity and specificity ; commonly used in many labs for routine measurements.
HPLC	Compounds are separated between moving liquid phase and a stationary phase and detected by different detectors ; the method is individualized for each compound or a group of similar compounds after extraction.	The use of special detectors, such as fluorescence or electrochemical detectors, results in good-to-excellent sensitivity and specificity ; commonly used in many labs for routine measurements.
GC-MS	After extraction, the compounds are separated by GC and fragmented by MS ; each compound gives specific mass fragments.	Very specific, with good-to-excellent sensitivity ; not economical for routine analysis ; generally used to establish specificities for other techniques.
BIOLOGICAL ASSAYS		
RRA	Radiolabelled droug bound to receptors can be displaced by unlabelled compounds with simillar binding characteristics ; the plasma can be used without extraction.	This method measures the inhibitory activity of the sample ; although simple, with fair sensitivity, the method has poor specificity ; some labs use in clinical studies.
RLA	Antibodies are prepared against the drug linked to a protein ; the displacement by the sample of radiolabelled drug from antibody-antigen complex is determined ; the sample can be used without extraction.	The method is sensitive and simple ; however, the specificity is poor to fair and depends on the cross reactivity of structurally related compounds ; generally restricted to the labs that have specific antibodies because currently they are not commercially available.

Table 2. Comparison of analytical methods[1]

	Specificity	Detection limitb	Speed	Low cost
Rodioimmunoassay	++	++++	++++	++++
Radioreceptorassay	+	+++	+++	++++
Gas chromatography				
FID	+++	+++	++	++
EC	++++	++++	+	++
NPD	++++	++++	++	++
MS(CI/EI)	+++++	++++	++	+
High pressure liquid chromatography				
Absorbance	++	+++	++	++
Fluorescence	++++	++++	++	++
EC	++++	++++	++	++

[1]Abbrevlations : FID, flame ionization detector : EC, electron capture : NPD, nitrogen phosphorus detector : MS, mass spectrometry : CI, chemical ionization : EI, electron impact
[1]Detection limnit : - +++ 0.5 - 10ng, +++ 10 - 50ng

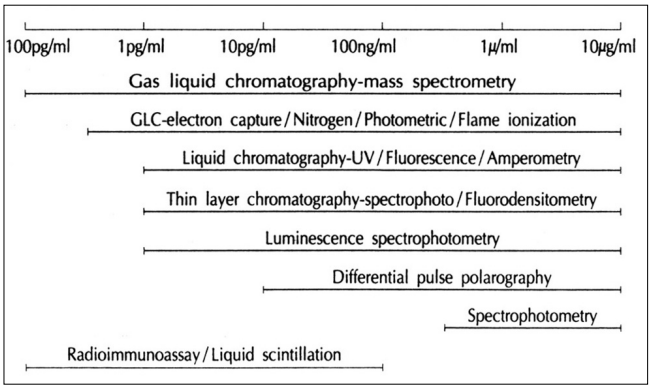

Fig. 5. Practical range of usefulness of analytical techniques.

최근에는 효소(enzyme)을 이용한 immunoassay로 대치되는 경향이 있다.

RRA는 Creese와 Snyder(1977)에 의하여 항정신병 약물의 측정방법으로 도입되었다. 이 방법은 수용체에 작용하는 활성화된 모든 대사물을 측정할 수 있는 장점이 있으나, 약물자체에 대한 비특이성으로 인하여 실제 임상연구나 정밀한 분석에는 부적합하다.

최근에 TDM의 대표적인 방법으로는 화학적 측정방법에 속하는 gas liquid chromatography(GC)와 high performance liquid chromatography(HPLC)이며, 표준화된 정밀한 정량과 분석에는 mass spectrometry(MS)를 이용한 GC-MS나 HPLC-MS가 사용된다.

GC는 민감도, 특이성 및 정밀도 모두에서 탁월하지만 유도체를 만들어야 하고, 시간이 많이 소요되는 단점이 있다.

HPLC는 의학분야에서 새로운 정밀 분석 기술의 하나로 각광을 받고 있는데, 적절한 비용과 빠르고 간편하고 탁월한 분리(separation) 성능에 의하여 약물의 농도 측정에서 대표적인 분석기술이 되고 있다.

4. 분석재료의 검출 및 저장

혈액은 대개 항응고제로서 heparin이나 EDTA가 포함된 유리나 polystylene tube에 채혈하며, 이때 마개(rubber stopper)에 닿는 경우 혈장농도를 낮추는 경향이 있으므로 주의를 요한다(양병환과 오동열 1991). 얼린 혈장농도는 장기간 안전하다고 알려져 있으며, 장기간 보존하는 경우 sodium metabisulfite나 ascorbic acid를 첨가하기도 한다.

5. 분석 재료

약물농도를 혈장(plasma), 혈청(serum), 적혈구(red cell), 전혈(whole blood) 가운데 어디서 측정하는 것이 바람직한지에 관한 논쟁이 지속되었다. 그 가운데 적혈구가 혈장이나 혈청보다 뇌농도를 더 잘 나타내고 있는 것으로 알려졌다. 그러나 적혈구가 reactive oxidation-reduction system을 가지고 있어 분석에 장애를 야기시킬 수 있다.

여러 가지 제한점에도 불구하고 peripheral marker를 찾으려는 노력이 계속되고 있는데, 이는 보다 간편하고 적은 비용으로 중추신경계를 연구하려는 시도라고 볼 수 있으며(이태경 등 1995), 혈소판을 이용한 수용체 연구도 이러한 노력의 일부라고 할 수 있다. 한편 대부분의 분석에서 측정되고 있는 혈장농도는 혈장단백질에 대한 결합농도와 비결합 농도의 합계이다(그림 6).

안정시의 비결합 약물의 농도에 의해 작용 부위에서 반응을 일으키므로 비결합 약물의 농도를 측정하는 것이 더 적합하다. 그러나 비결합 농도를 측정하는 것은 복잡한 과정과 시간이 소요되고, 또한 안정시에는 비결합 약물의 비율이 비교적 일정하므로 큰 문제가 되지 않는다. 그러나 다른 질환이 동반되어 단백질 비율에 변화가 있을 경우에는 문제를 야기시킨다. 혈중농도의 측정을 위해서는 반복적인 채혈을 해야 하므로 환자에게 고통을

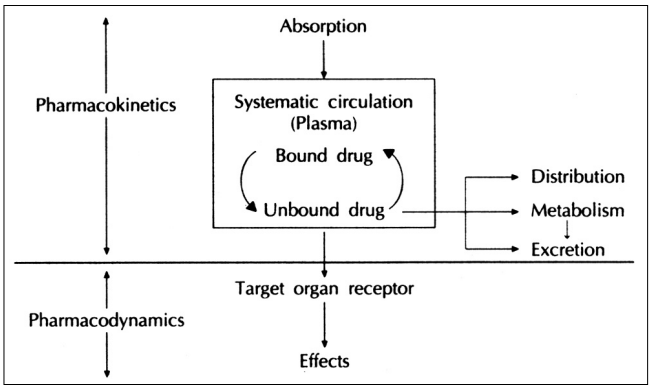

Fig. 6. Schematic presentation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a drug.

준다. 이러한 점에서 혈청대신 타액이나 체액 또는 모발 등을 이용하려는 연구가 있으나(정은기 등 1987 ; 양병환 등 1987), 정성적(qualitative)으로는 사용되고 있으나 아직 정량 분석 방법으로는 미흡하다.

6. 연구조건

가장 좋은 치료 효과를 가져올 수 있는 약물농도의 범위를 연구하기 위하여 다음과 같은 조건이 필요하다.

민감한 분석 방법을 사용할 것과 적절한 수의 환자를 연구에 포함시켜야 하고, 진단적으로 동일하고 치료에 반응할 수 있는 환자를 정해야 하며, 고정용량을 사용하여 무작위의 이중맹검상태에서 연구가 실시되어야 하며 치료기간도 적절해야 하고, 다른 치료에 의하거나 혹은 나이, 성별에 의한 오염(contamination)은 피해야 하고, 특히 이전에 사용했을지도 모르는 약물의 영향을 배제하기 위하여 충분한 배설 기간(washout period)을 두어야 하며, 적절한 통계방법을 사용해야 한다.

임 상 응 용

정신과 영역에서 사용되는 약물들 중에서 TDM의 대상이 되는 것은 여러 가지가 있다. 이중 통상적으로 측정대상이 되는 약물은 lithium, TCA(tricyclic antidepressants), 항경련제들이며, 항정신병 약물도 드물게 이용된다(표 3).

1. 우울증

TCA는 1960년대 이후 임상에 사용되어 왔으나, 아직도 혈중농도와 임상반응의 관계가 확립되어 있지는 않다.

가장 믿을 만한 혈중농도와 임상반응은 nortriptyline으로서 curvilinear관계, 즉 therapeutic window가 알려져 있으며, 적절한 혈중농도는 50 170ng/mL 이다.

Amitriptyline도 therapeutic window(80 150ng/mL)가 있다고 알려져 있으나 확실하지 않다(Janicak 등 1993).

Table 3. Half-lives and therapeutic plasma drug concentrations of psychotropic drugs

Drug	Approximate equilibration half-life, t1/2eq(h)	Plasma concentration (μg/L)
Tricyclic antidepressants		
Nortriptyline	24	50 - 150
Imipramine	16	200 - 300
Desipramine	22	100 - 250
Amitriptyline		75 - 175
Lithium	22	0.6 - 1.2mEq/L
Carbamazepine	22	4 - 10mg/L
Valproic acid	11	50 - 120mg/L
Antipsychotics		
Haloperidol	20	5 - 12
Clozapine	13	>350

Desipramine과 imipramine은 therapeutic window가 없고 linear한 관계라고 알려져 있으며, imipramine의 적정 농도는 265 ng/mL 이상이라고 한다.

Trazodone이나 SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor)의 경우에는 TDM사용의 rationale가 아직 없다(Van Harten 1993). 그 이유는 이들 약물이 비교적 안정성이 높아서 혈중농도를 꼭 측정할 필요가 없기 때문이다.

SSRI의 치료비용이 TCA보다 훨씬 비싸도 TCA와 SSRI의 치료 효과에는 차이가 없다. 그러므로 TDM의 도움을 받아서 TCA로 치료하는 방법이 더 경제적일 수 있다.

2. 양극성 장애

Lithium은 향정신성 약물 중에서 가장 치료계수(therapeutic index)가 낮으므로 꼭 TDM이 필요하다.

Lithium의 혈중농도는 잘 확립되어서 급성조증의 치료에는 0.8 1.2mEq/L가 적당하고, 유지요법에는 0.6 0.8mEq/L가 요구된다. 항경련제인 valproic acid와 carbamazepine는 조증에서 효과가 알려져 있으나, 혈중농도와 조증에서의 반응과의 관계는 알려져 있지 않다(American Psychiatric Association 1994).

Carbamazepine은 복용시 스스로 대사를 유도하여 치료 몇 주 후에는 혈중농도가 감소될 수 있고, 또한 부작용인 골수독성(bone marrow toxicity)과 간독성(liver toxicity)에 관련하여 주의 깊은 TDM이 필요하리라고 생각된다.

또한 carbamazepine과 valproic acid는 다른 약물들과 유의한 상호작용이 있어서 혈중농도의 변화를 일으킨다.

3. 정신병

항정신병 약물은 치료계수(therapeutic index)가 다른 향정신성 약물에 비하여 낮고 또한 약력학적 가변성(pharmacokinetic variability)이 넓다. 이러한 이유로 TDM은 치료에 반응이

없는 환자들에게 효과적인 치료 방법이 될 수 있다. 또한 항정신병 약물의 가장 낮은 효과적인 용량의 유지로 지연성 운동 장애(tardive dyskinesia)같은 장기적인 부작용의 발생을 예방할 수 있다. 연구방법의 문제 때문에 아직도 대부분의 항정신병 약물의 농도와 임상효과사이의 관련이 확립되어 있지 않다.

그러나 thiothixene, chlorpromazine, perphenazine, fluphenthixol, clozapine, fluphenazine과 haloperidol 등 다양한 약물에 대한 연구가 진행되어 왔다.

현재 이러한 연구에서 haloperidol이 연구하기에 가장 적절한 약물로 알려져 있으며(양병환 등 1997)(그림 7), haloperidol은 therapeutic window가 있으며, 농도는 5 18ng/mL이라고 알려져 있다.

새로운 약물 중 clozapine은 높은 비용과 고용량에서 경련이 증가하는 부작용 때문에 TDM이 유용하리라 알려져 있고, 혈중 농도는 350ng/mL 이상이라고 보고되고 있으나 다른 의견도 있다(Meltzer 1992). 다른 항정신병 약물에서와 같이 clozapine도 성별과 담배 사용 여부에 따라 혈중농도가 영향을 받는다.

Risperidone을 포함한 새로운 비정형 약물 들의 혈중농도에 대해서는 아직 알려져 있지 않다.

4. 기타 정신과 장애

항불안 약물로 사용하는 benzodiazepine이나 buspirone에 TDM은 사용되지 않는다. 이들 약물은 치료계수(therapeutic index)가 아주 높고, 치료의 종점(end-point)의 결정이 어렵기 때문이다.

그러므로 이들은 임상에서 통상적으로 혈중농도의 측정이 필요하지 않으며, 약물남용이나 과다 복용(overdose)에 의한 경우를 제외하고는 TDM은 시도되지 않는다.

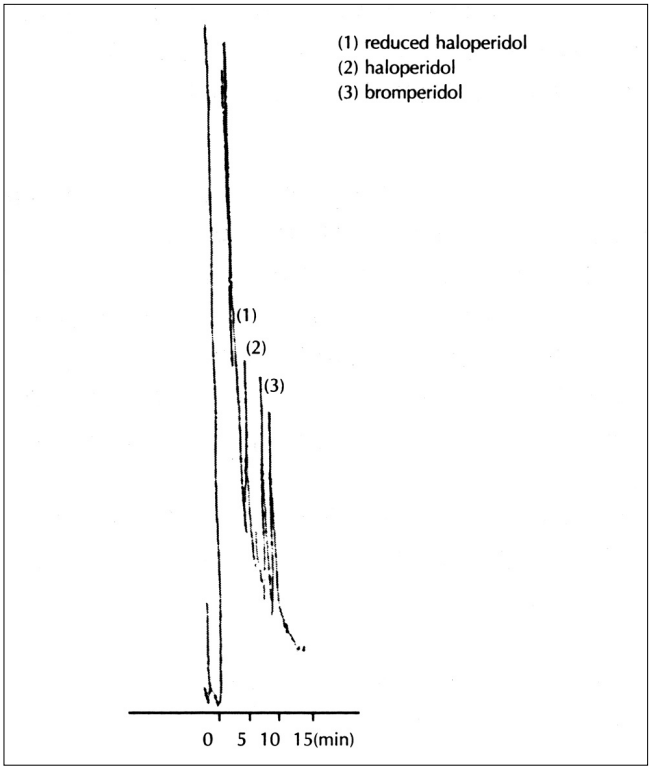

Fig. 7. Chromatogram of the extracts from 2ml of serum obtained from a woman taking 20mg per day of haloperidol orally-column : Nova pak C 18 steel, flow rate : 0.6mg/min UV : 214 nm, chart speed : 0.2cm/min. HPLC system : Waters 204.

최근의 동향

1. 뇌영상 기술의 발달

최근에는 과학기술의 발달로 PET가 등장하여 살아 있는 인간의 뇌에서 수용체의 기능을 연구할 수 있게 되었고, 향정신성 약물을 복용하고 있는 환자의 중추신경계내의 신경전달물질 결합부위에서 약물의 용량과 혈중농도에 관련된 연구가 가능해졌다. PET를 이용하여 인간의 뇌에서 dopamine 수용체를 영상화하는데 성공한 이후(Wagner 등 1983 ; Wong 등 1984), PET는 방법론과 기술의 발전이 지속되고 있다.

PET를 이용하여 항정신병 약물에 의한 D_2 receptor occupancy와 혈중 약물 농도의 역상관관계가(그림 8) Smith 등(1988)과 Wolkin 등(1989)에 의하여 증명되었고, 추체외로증상과 D_2 occupancy의 관련성이 Farde 등(1992)에 의하여 알려졌다. 초기의 뇌영상화의 연구는 D_1 수용체와 D_2 수용체에 주목하였으나, 최근에는 D_3, D_4에도 관심을 가지게 되었고, 새로운 선택적인 radioligand의 발견과 해상력의 진보로 더 발전된 연구를 기약하고 있다.

PET는 뇌 내에서의 dopamine 수용체의 연구뿐 아니라 se-

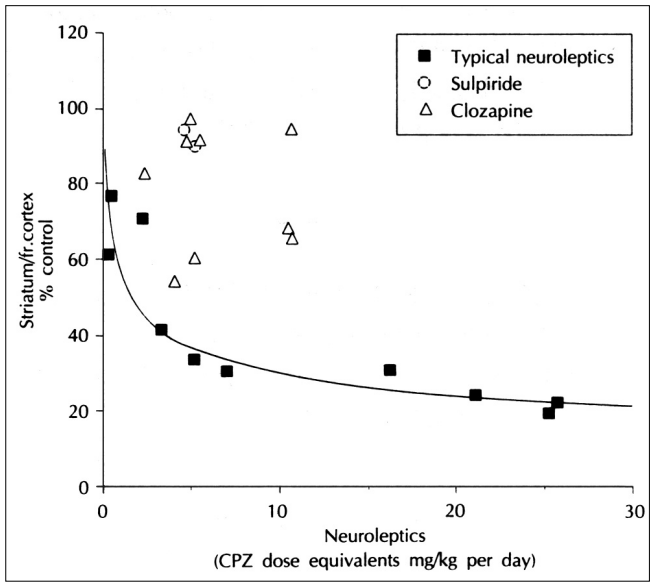

Fig. 8. Relation between daily dose of neuroleptics in chlorpromazine equivalents(cpz)/kg bodyweight and D2-receptor blockade in striatum(reduction of striatum/frontal cortex binding ratio as percentage of age-matched controls).

rotonin 수용체와 norepinephrine 수용체 등에 관하여서도 연구되고 있고, enzyme inhibition quantification에도 이용되고 있다.

PET 뿐만 아니라 MRS와 SPECT를 이용한 연구(그림 9)도 발전하고 있다.

Renshaw와 Wicklud(1988)는 MRS를 이용하여 뇌내의 lithium 농도를 측정하였다. Seeman과 Niznik(1990)은 SPECT를 이용하여 dopamine 수용체를 연구하였고, Innis 등(1991)은 benzodiazepine 수용체를 연구하였다.

2. 분자 생물학의 발전

최근 분자 생물학(molecular biology) 분야가 급속히 발전하고 있는데, 생물학적인 macromolecule부터 작은 molecule들이 약물, 신경전달물질, 호르몬 등으로 작용하므로 분자수준에서의 이 방면의 연구는 macromolecule-ligand interaction에 대한 이해를 새롭게 하고 있다(Edvardsen 등 1992).

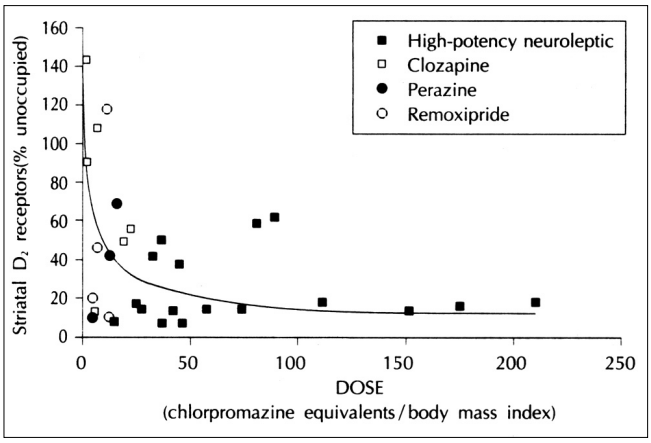

Fig. 9. Doses of neuroleptics and blockade of striatal D_2 receptors in schizophrenic patients studied with [^{123}I] IBZM SPECT[a].

또한 분자 생물학의 발전으로 수용체의 cloning이 가능하게 됨에 따라서 receptor modeling에 의한 3차원 구조 연구에 관심을 가지게 되면서 molecular mechanics와 computer graphics에 의한 분자수준에서 약물의 분자 구조, 약물-수용체 상호작용에 대한 연구(Erickson과 Fesik 1992)가 이루어지고 있다.

약물-수용체 상호작용에 의한 연구에서 3차원 구조를 밝히는 분자 약력학(molecular pharmacokinetics) 분야의 연구(Maloney와 Lybrand 1992)가 가능해졌고, Dahl 등(1991)은 psychoactive phenothiazine이 비활성의 대사산물과는 다른 분자 입체 구조(molecular conformation)을 가지고 있다고 하였다.

3. 인 종(Ethnicity)

약물의 반응에서 인종(ethnicity)이 중요하다는 인식은 보편화되어 있다(Karlow 1993). 향정신성 약물의 반응에서도 민족에 따른 약물 유전학(pharmacogenetics)이 다르다는 것은 이미 알려져 있고, 특히 cytochrome p-450 enzyme system을 포함하는 효소(enzyme)의 기능 차이에 관하여 많이 연구되고 있다(Taylor 1977 ; Greenblatt 1993 ; Gonzalez 1989).

민족에 따른 유전적인 차이뿐만 아니라, 문화에 따른 식생활, 습관 등의 환경적 요인도 약력학적 요인(pharmacokinetic factor)에 영향을 준다는 것이 알려져 있다(Zito 등 1987).

한국인의 약력학(pharmacokinetics)과 약동학(pharmacodynamics)은 당연히 유전적 영향이나 환경적 요인이 외국인, 특히 서구인과 다르기 때문에 한국인에 적절한 TDM연구가 요구된다(양병환 등 1994).

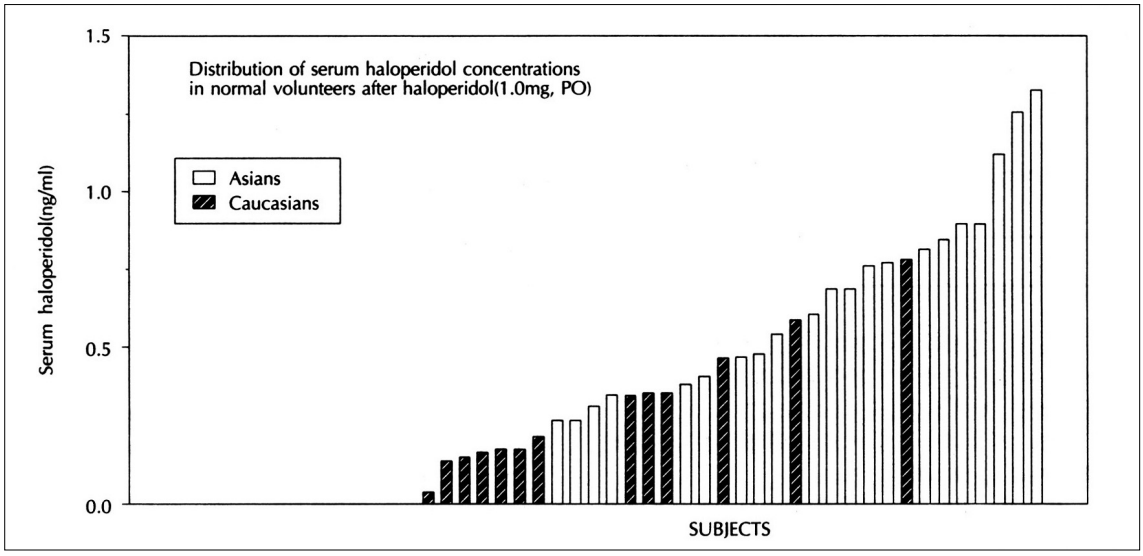

Fig. 10. Distribution of serum haloperidol concentrations in normal volunteers after the administration of a single oral dose of haloperidol (1.0mg) in 26 Asian and 14 Caucasian normal volunteers.

결 어

치료적 약물농도 검사(TDM : therapeutic drug monitoring)는 약물의 특성과 약력학(pharmacokinetics)에 따른 차이를 극복하여 적절한 약물치료가 유지되도록 하는 지침을 세우는데 목적이 있다.

TDM은 약물 순응도(drug compliance)를 높이고, 적절한 치료반응을 유도하고, 약물의 부작용을 피하면서, 법의학적(medicolegal) 문제에 대처해 주며, 또한 의료비용도 절감시킬 수 있다.

이러한 목적으로 인체내에서 약물농도를 측정하기 위하여 여러 가지 분석 방법이 이용되고 있으며, 각 방법은 예민도와 정확성이나 경제성에서 각각 장단점이 있으나 가장 많이 사용되는 방법은 GC와 HPLC이다.

측정대상이 되는 약물은 약물의 특성과 임상에서의 유용성에 따라 달라질 수 있으며, 가장 흔히 측정되는 향정신성 약물은 항조증 약물과 항경련제이며, 이외에도 항정신병 약물과 항우울제 등이 있다.

TDM은 임상영역에서 응용하는데 유용하지만 여러 가지 장단점이 있고, 아직도 해결하지 못한 여러 가지 문제점이 남아있다. 그러나, 최근에는 뇌영상기술의 발전으로 살아있는 인간의 뇌에서 향정신성 약물과 수용체의 관련성이 연구되고 있고, 또한 분자생물학의 발전으로 분자약력학(molecular pharmacokinetics)의 연구도 가능해지고 있어서 TDM 연구는 새로운 계기를 맞고 있다.

또한 향정신성 약물은 다른 약물들과 상호작용(interaction)이 있고, 민족(ethnicity)에 따른 약력학(pharmacokinetics)의 문제가 대두되고 있어서 우리나라에서도 TDM연구의 필요성이 강조되고 있다.

중심 단어 : 치료적 약물농도 검사 · 향정신성 약물 · 약물농도.

참고문헌

양병환 · 고용철 · 김광일 · 강보경 · 이경옥 · 신호상(1997) : *Haloperidol decanoate* 치료중인 정신분열증 환자의 혈청 할로페리돌 농도에 관한 연구. 정신건강연구 *16 : 263-271*

양병환 · 오동열(1991) : 할로페리돌의 치료적 약물 농도 검사. 대한정신약물학회지 *2-1 : 88-102*

양병환 · 오동열 · 정은기 · 김이영 · 김민정(1994) : 정신분열증 환자에서 *Haloperidol Reduced Haloperidol* 사이의 상호변화에 있어 *Haloperidol Reductase*에 관한 연구. 신경정신의학 *33-5 : 1134-1144*

양병환 · 오동열 · 정은기 · 정하승(1987) : 타액 할리페리돌 측정. 정신건강연구 *6 : 154-159*

이태경 · 최우식 · 양병환(1995) : 한국인 정신과 환자의 적혈구 및 혈장내 할로페리돌 농도에 관한 연구. 신경정신의학 *34-3 : 830-837*

정은기 · 양병환 · 김광일(1987) : *Amitriptyline*의 혈청농도와 타액농도에 관한 비교연구. 정신건강연구 *6 : 139-153*

American Psychiatric Association(1994) : *Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 151 (4 Suppl.) : 1-36*

Creese I, Snyder SH(1977) : *A simple and sensitive radioreceptor assay for antischizophrenic drugs in blood. Nature 270 : 180-182*

Dahl SG, Edvardsen O, Style I(1991) : *Molecular dynamics of dopamine at the D_2 receptor. Proc Natl Acad Sci USA 88 : 8111-8115*

Edvardsen O, Style I, Dahl SG(1992) : *Molecular dynamics of serotonin and ritanserin interacting with the 5-HT_2 receptor. Mol Brain Res 14 : 166-178*

Erickson JW, Fesik SW(1992) : *Macromolecular X-ray crystallography and NMR as tools for structure-based drugs design. Annu Rep Med Chem 27 : 271-287*

Farder L, Nordstrm AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G (1992) : *Positron emission tomographic analysis of central D_1 and D_2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Arch Gen Psychiatry 49 : 538-544*

Glotzbach PK, Preskorn SH(1982) : *Brain concentrations of tricyclic antidepressants. Psychopharmacology 78 : 25-27*

Gonzalez FJ(1989) : *The molecular biology of cytochrome P 450s. Pharmacol Rev 40 : 243-288*

Greenblatt DJ(1993) : *Basic pharmacokinetic principles and their application to psychotropic drugs. J Clin Psychiatry (54 Suppl.) 9 : 8-13*

Innis RB, Al-Tikritis MS, Zoghbi SS(1991) : *SPECT imaging of the benzodiazepine receptor. J Nucl Med 32 : 1754-1761*

Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Frank JA(1993) : *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. Baltimore Williams & Wilkins, pp14-21*

Karlow W(1993) : *Pharmacogenetics Clin Pharmacol Ther 54 : 235-241*

Levy P(1981) : *Satisfaction, compliance and communication. Br J Clin Psychol 21 : 241-244*

Maloney HK, Lybrand TP(1992) : *Three-dimensional structure for the β_2 adrenergic receptor protein based on computer modeling studies. J Mol Biol 225 : 859-871*

Meltzer HY(1992) : *Treatment of the neuroleptic-nonreponsive schizophrenic patient. Schizophr Bul 18 : 515-542*

Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA(1993) : *Therapeutic drug monitoring. Psychiatric Clin North Am 16 : 611-641*

Renshaw PF, Wicklunds(1988) : *In vivo measurement of lithium in human by nuclear magnetic resonance spectroscopy. Biol Psychiatry 23 : 465-475*

Seeman P, Niznik(1990) : *Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. FASEB J 4 : 2737-2744*

Smith M, Wolf AP, Brodi JD, Arnett CD, Barouche F, Shive CY, FowleyJS, Russell JAG, Mac Gregor RR, Wolkin A, Angrist β, Rotrosen J, Peselow E(1988) : *Serial [18F]-N-methylspiroperidol PET studies to measure change in antipsychotic drug D_2 receptor occupancy in schizophrenic patients. Biol Psychiatry 23 : 653-663*

Taylor D（1997）： *Pharmacokinetic interaction involving clozapine. British J of Psychiatry 171：109-112*

Van Harten J（1993）： *Clinical pharmacokinetics of selctive serotonin reuptake inhibitors. Clin Pharmacokin 24：203-220*

Wagner HH J, Burns HD, Dannals RF, Wong DF, Langstorm B, Duelfer T, Frost JJ, Ravert HT, Links TM, Rosenbloom SB, Lukas SE, Kramer AV, Kuhar MJ（1983）： *Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. Science 221：1264-1266*

Wolkin A, Brodie JD, Barouche F, Rotrosen J, Wolf AP, Smith M, Fowler JS, Cooper TB（1989）： *Dopamine receptor occupancy and plasma haloperidol levels. Arch Gen Psychiatry 46：482-484*

Wong DF, Wagner HN, Dannals RF, Links JM, FrostJ, Ravert HT, Wilson A, Rosenbaum AE, Gjedde A, Douglass KH, Petronis JD, Folstein MF, Toung TR, Burns D, Kuhar M（1984）： *Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by position emission tomography in the living human brain. Science 226：1393-1396*

Zito JM, Craig TJ, Wanderling J, Seigl C（1987）： *Pharmaco-epidemiology in 136 hospitalized schizophrenic patients. Am J Psychiatry 144：778-782*