

J. Biomed. Eng. Res.
Vol. 23, No. 5, 341-349, 2002

혈중 목표 농도 자동 조절기(TCI) 개발 PART1: 약동학적 모델의 수립과 검증

안재목 · 길호영*

한림대학교 정보통신공학부 생체전자공학연구소, 한림대학교 강동성심병원 마취과*

(2002년 5월 24일 접수, 2002년 10월 17일 채택)

Development of Target-Controlled Infusion System in Plasma Concentration. PART1: Establishment of Pharmacokinetic Model and Verification

Jae Mok Ahn · Ho Yeong Kil*

Bioelectronics Lab., Division of Information and Telecommunication Engineering, Hallym University,

*Department of Anesthesiology, Kang-dong Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University.

(Received May 24, 2002. Accepted October 17, 2002)

요약: 본 논문에서는 혈중 목표 농도 자동 조절기(Target-controlled infusion system, TCI)를 개발하는 것으로써, 마취의가 혈중 목표 농도를 설정하면 사용약제의 약동학적 모델링에 의해서 주입속도를 자동적으로 계산하여 마취의 깊이를 예측하는 약동학적 모델의 수립과 검증 방법을 설명한다. 정확한 약동학적 모델의 구축은 시스템의 성능에 큰 영향을 미치므로 먼저 PART 1에서는 약동학적 모델을 구축하되 3-컴파트먼트 모델과 4-컴파트먼트 모델로 해석하였다. 기존의 TCI에서 사용하고 있는 3-컴파트먼트 모델에 가상의 효과처 구획(Effect Site Compartment)을 만들고 이를 네 번째 구획으로 가정한 4-컴파트먼트 모델(Four-Compartment Model)을 수립하였고, matlab 5.0을 이용하여 비교 분석하였다. 모델은 혈중 목표 농도 주입(Plasma Targeting)과 효과처 목표 농도 주입(Effect Site Targeting), 혈중 농도 유지를 위한 주입을 계산과 기타 마취 상태를 추정하는 정보를 포함한다. 시뮬레이션의 결과를 바탕으로 4-컴파트먼트 모델을 디지털 z-변환을 거쳐 디지털시그널프로세서에 프로그램하고 TCI시스템의 적용가능성을 평가하였다. 정맥 마취용 TCI는 오동작에 대한 검증이 반드시 요구되므로 구축한 모델링에 대한 시뮬레이션의 평가 방법을 설정하였다. 기존의 TCI시스템과는 달리 약동학적 약물 전달 속도 상수(k-파라미터)를 독립적으로 조절할 수 있는 기능이 추가되어 다양한 약제의 사용이 가능할 뿐만 아니라 새로운 약동학적 모델의 개발과 평가에 기여하게 되고, 환자의 체형과 병명에 따른 약동학적 모델의 변화에 대응할 수 있게 하였다.

Abstract: The target controlled infusion(TCI) pump system is a logical approach to the development of improved administration techniques of an intravenous anaesthetic agent. The principle of TCI system is based on an understanding of the pharmacokinetic properties, three or four compartment model. The TCI system is optimal and flexible control of the plasma drug concentration. But the clinical goal is always to achieve a therapeutic drug effect, not a therapeutic concentration. So we developed the algorithm to target the concentration at the site of drug effect rather than the concentration in the plasma. If impulse drug is inputted into body, the decline of plasma concentration with time is shown, resulting in the expression of the differential equation. Therefore, we must reformulate our three-compartment model as four-compartment model with the effect compartment. And we tested plasma targeting and effect targeting algorithm by computer simulation using four-compartment model. So we developed the TCI capable of applying all intravenous drugs by adjusting individual pharmacokinetic parameters independently.

Key words: Target controlled infusion, Pharmacokinetic model, Plasma targeting, Effect site targeting.

본 연구는 과학기술부, 한국과학재단 지정 생체계측신기술연구센터의 지원에 의한 것입니다.

통신저자: 안재목, (200-702) 강원도 춘천시 옥천동1번지

한림대학교 정보통신공학부

Tel. (033)240 1519, Fax. (033)241-1373

E-mail. aim@hallym.ac.kr

서론

80년대 초 컴퓨터에 의한 약물 조절 주입기(Computer-controlled infusion pump, CCIP)가 처음으로 등장하여 본격

적인 정맥 마취를 가능하게 하였다[1]. CCIP는 복잡한 약물 주입 계산을 컴퓨터 내부의 연산기에 의해서 연산하여 그 결과 값을 컴퓨터에 연결된 작동기의 모터 회전수로 변환하여 약물을 주입하는 방식이다. 컴퓨터를 이용한 마취용 CCIP는 수술실에 이동하여 활용하기에는 대단히 불편하였고, 이를 해결하고자 약동학적 모델의 연산을 담당하는 컴퓨터의 기능을 소형 마이크로프로세서로 대체하여 CCIP의 전용 기능을 갖춘 시스템이 가능하였다. CCIP의 기초로 하여 오늘날의 혈중 목표 농도 자동 조절 주입기(Target controlled infusion, TCI)가 개발되었다.

TCI시스템은 약동학적 모델을 기초로 하여 작동하게 되나 기존 TCI시스템에 적용한 약동학적 모델은 다음의 2가지 문제점을 개선해야 한다. 첫째는 3-컴파트먼트 약동학적 모델을 기초로 하여 약물의 혈중 농도에 초점을 맞추었으나 혈장은 약물이 작용하는 곳이 아니므로 혈장의 농도를 목표로 설정한다는 것은 임상적인 문제를 가지고 있다. 약물의 효과를 나타내는 뇌의 농도(효과처 농도)는 혈중 농도의 분포와 시간적인 지연현상이 나타나 혈중 농도가 목표치에 도달하였다 고해서 마취의 효과가 일어나는 것이 아니기 때문이다. 둘째는 약동학적 모델의 변수(microconstant, 혹은 k-파라미터)를 조절할 수 없어서 propofol 단일 약제에서만 작동할 수 있도록 되어 있고, 기존의 시스템으로는 인종과 개인의 특성에 맞는 약동학적 파라미터를 선택적으로 변경할 수 없는 등 선택의 폭이 매우 한정되어 있다[2,3].

따라서 이러한 문제점들을 해결하기 위해 본 논문에서는 약동학적 모델의 약물 전달 속도 상수(k-파라미터)를 독립적으로 변경할 수 있도록 하여 종래 TCI시스템의 단점을 개선하였으며, 혈중의 농도보다 뇌의 농도를 설정할 수 있도록 3-컴파트먼트 모델에서 4-컴파트먼트 모델을 구축하여 마취 약제가 작용하는 뇌의 농도를 예측하는 가상의 효과처 구획(Effect site compartment)을 설정하였다.

최근 약동학적 모델의 개발은 효과처 농도를 예측하는데 모델링을 활용하고 있으며, 개루프 방식의 시스템을 폐루프 방식으로 전환하고 있다[4,5]. 이를 구현하기 위한 시스템의 성능은 약동학적 모델과 약제를 체내로 공급하는 작동기 등에 따라 좌우되나, 무엇보다 약동학적 모델을 기반으로 약물 주입 속도와 주입량을 결정 짓는 것이므로 정확한 약동학적 모델의 수립과 이에 따른 검증이 매우 중요하다[2].

약동학적 모델 구축

TCI 개념

마취용 TCI시스템은 약제의 혈중 농도(Cp_d)를 마취의가 설정하고 약동학적 모델에 따라 자동적으로 약물을 체내에 주입하는 장치이다. 약물 주입속도와 주입량은 약동학적 모델링(Pharmacokinetic modeling)으로 매 주기마다(Δt , 15초-45초) 마이크로프로세서에 의해서 계산하고 그 결과 값을 작동기의 모터 회전수로 변화시켜 펌프를 작동시킨다[6]. 그림1은

TCI의 기본 개념을 이해하는데 도움이 되도록 제시하였다.

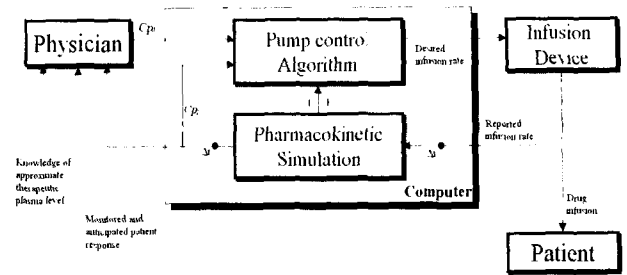


그림 1. 약동학적 모델링과 TCI 시스템의 블럭도
Fig. 1. Generalized block diagram of TCI system using computerized pharmacokinetic model

약동학적 모델 (Pharmacokinetic Model)

약동학적 모델은 생체시스템의 복잡한 약리 반응을 체계적으로 설명하기 위한 것으로서 시간 t=0에서 약제를 임펄스 함수로 정맥 주입하였을 경우 시간에 따른 혈중 농도의 데이터 값으로부터 수확함수를 유도한 것이다. 약제를 임펄스 입력으로 주입하였을 경우 혈중 농도는 시간에 따라 지수 함수적으로 감소한다. 감소의 기울기는 혈액 관류가 빠른 조직에서는 가파르고 느린 조직에서는 완만하다. 컴파트먼트의 구분은 시간에 따른 혈중 농도 변화에서 시간 구획에 따라서 서로 다른 기울기를 지수함수로 표현한 것을 각각의 컴파트먼트로 한 것이다. 그림2는 효과처 구획을 포함한 4-컴파트먼트 모델을 나타낸 것이다. 중심 구획과 두 개 구획의 농도는 중심 구획의 용적(Volume)과 클리어런스(clearance, 제거율)에 기초를 두고 있으나 하나의 구획 모델의 용적과 클리어런스는 다른 구획의 용적과 클리어런스에 영향을 주게 된다.

중심 구획(제1구획)은 분포용적을 나타내고, 약제의 정맥 주입 시 혈액과 빠르게 섞여져 일차 폐 흡수(First-Pass Pulmonary Uptake)가 일어나는 곳이다. 나머지 두 개의 구획은 제1구획에서의 약제 분포 시간보다 시간적 지연이 일어나는 조직과 기관으로 구성된다. 상세하게는 제2구획의 용적은 혈관의 분포가 풍부한 부위이며, 제3구획을 이루는 용적은 지방조직과 혈관의 분포가 적은 부위가 된다. 제4구획은 약물의 효과

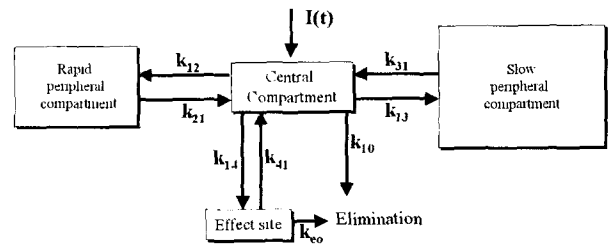


그림 2. 효과처 구획을 포함한 4-컴파트먼트 모델의 블럭도
Fig. 2. Four-compartment model including the effect site

가 가장 느리게 나타나는 뇌(effect site)이라고 생각 할 수 있다. 이러한 선형 약동학적 모델(Linear pharmacokinetic model)은 하나의 구획에서 또 다른 구획으로 이동하는 약물 전달 속도상수 (k_{ij} , k 파라미터)가 각 구획 내의 약물 양에 비례한다.

3 콤팩트먼트의 모델은 시간에 따른 혈중 농도의 관계를 근거로 체내에서 약물의 분포 곡선을 나타내는 것이라면 4 콤팩트먼트는 뇌의 농도(효과치)와 혈장 농도 사이의 관계를 기술하는 약력학적 모델(Pharmacodynamic model)과 같다. 효과치는 중심구획에 영향을 미치지 않을 정도로 작은 용적을 가지고 있다고 가정하여 본 논문에서는 효과치 용적을 중심구획 용적의 1/10,000로 설정하였다.

4-콤팩트먼트 모델은 4차 미분 방정식으로 표현할 수 있으며 이를 다시 4개의 일차 미분 상태 방정식을 만들면 식(1), (2), (3), (4)와 같다.

$$dA_1(t)/dt = k_{21}A_2(t) + k_{31}A_3(t) + k_{41}A_4(t) - (k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{14})A_1(t) + I(t) \quad (1)$$

$$dA_2(t)/dt = k_{12}A_1(t) - k_{21}A_2(t) \quad (2)$$

$$dA_3(t)/dt = k_{13}A_1(t) - k_{31}A_3(t) \quad (3)$$

$$dA_4(t)/dt = k_{14}A_1(t) - k_{41}A_4(t) \quad (4)$$

여기서 $A_i(t)[ug]$ 는 i -구획 내의 약물량, $dA_i(t)/dt$ 는 시간 t 일 때 i -구획내의 약물 변화율, $I(t)[ug/min]$ 는 중심구획으로 주입되는 약물의 주입속도, $k_{ij}[min]$ 는 각 콤팩트먼트 사이를 이동하는 약물 전달 속도상수, $k_{10}[min]$ 는 중심구획에서의 약물 제거 속도상수를 나타낸다.

약동학적 모델의 수학적 알고리즘

혈중 약물량 계산 알고리즘(A1)

혈중 약물량은 환자의 마취 수준을 평가하는 중요한 정보이다. 혈중 약물량의 모니터링은 마취도가 환자의 마취 상태를 점검하고 다음 약물 주입에 참고자료로 활용 할 수 있다. 혈중 약물량을 계산할 경우 약물 주입 시 인체는 항정상태에 있다고 가정한다. 주입 계획에 따라 약물을 정맥 주입하였을 때 중심 구획의 약물량의 변화는 다음의 관계식으로부터 시작한다.

$$y = A_1(t) = [1 \ 0 \ 0 \ 0] \begin{bmatrix} A_1(t) \\ A_2(t) \\ A_3(t) \\ A_4(t) \end{bmatrix} \quad (5)$$

식(5)와 식(1), (2), (3), (4)을 행렬로 표현하면 다음과 같다.

$$\begin{bmatrix} dA_1(t)/dt \\ dA_2(t)/dt \\ dA_3(t)/dt \\ dA_4(t)/dt \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -K_1 & k_{21} & k_{31} & k_{41} \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{14} & 0 & 0 & -k_{41} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A_1(t) \\ A_2(t) \\ A_3(t) \\ A_4(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} I(t) \quad (6)$$

$$K_1 = k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{14} \quad (7)$$

식(6)을 행렬식으로 간단히 표현하면 식(8)과 같다.

$$[A]A_1(t) + [B]I(t) = dA_1(t)/dt \quad (8)$$

식(5)와 식(6)은 상태 방정식을 이용하여 약물 주입속도 ($I(t)$)와 중심구획의 약물량 (A_1) 사이의 관계를 전달함수 (Transfer function)로 정리하면 다음과 같다.

$$\frac{A_1(s)}{I(s)} = C(sI - A)^{-1}B = \frac{P(s)}{D(s)} \quad (9)$$

I =단위 행렬

여기에서 $P(s)$ 와 $D(s)$ 는 다음과 같다.

$$P(s) = (s + k_{21})(s + k_{31})(s + k_{41}) \quad (10)$$

$$D(s) = s^4 + (K_1 + k_{21} + k_{31} + k_{41}) + [k_{10}(k_{21} + k_{31} + k_{41}) + k_{12}(k_{31} + k_{41} + k_{13}(k_{21} + k_{41}) + k_{14}(k_{21} + k_{31}) + k_{21}k_{31} + k_{21}k_{41} + k_{31}k_{41})s^2 + [k_{10}(k_{21}k_{31} + k_{21}k_{41} + k_{31}k_{41}) + k_{12}k_{31}k_{41} + k_{21}k_{13}k_{41} + k_{21}k_{31}k_{14} + k_{21}k_{31}k_{41}]s + k_{10}k_{21}k_{31}k_{41} \quad (11)$$

식(11)의 근을 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ 라고 정의하고 $D(s)$ 를 계산하면 다음과 같다.

$$D(s) = (s + \lambda_1)(s + \lambda_2)(s + \lambda_3)(s + \lambda_4) \quad (12)$$

식(10)과 식(12)를 이용하여 식(9)를 다시 정리하면 식(13)과 같게 되고, 이를 역라플라스 변환하면(Inverse Laplace Transform) 식(14)와 같이 약물 주입과 중심구획의 약물 농도의 관계를 나타내는 전달 함수를 얻을 수 있다.

$$\frac{A_1(s)}{I(s)} = \frac{(s + k_{21})(s + k_{31})(s + k_{41})}{(s + \lambda_1)(s + \lambda_2)(s + \lambda_3)(s + \lambda_4)} \quad (13)$$

$$\frac{A_1(t)}{I(t)} = ae^{-\lambda_1 t} + be^{-\lambda_2 t} + ce^{-\lambda_3 t} + de^{-\lambda_4 t} \quad (14)$$

여기서 a, b, c, d 는 약물 감소 정도를 나타내는 상수 값이고, 약물 주입 $I(t)$ 에 따른 중심구획의 약물량은 식(14)와 같이

표현된다.

효과처 약물량 계산 알고리즘(A4)

기존의 3-컴파트먼트 모델은 혈장의 약물량과 다른 2개 구획의 약물량은 알 수 있었으나 효과처의 약물량은 미분 방정식에 의해서 계산할 수 없었다. 그러나 본 논문에서는 효과처 구획을 포함한 4-컴파트먼트 모델의 구축으로 중심구획의 약물량뿐만 아니라 효과처 구획의 약물량을 미분방정식으로 계산하였다. 효과처 구획의 약물량(A_1)은 식(5)와 같은 방식으로 표현하면 다음과 같다.

$$y = A_1(t) = [0 \ 0 \ 0 \ 1] \begin{bmatrix} A_1(t) \\ A_2(t) \\ A_3(t) \\ A_4(t) \end{bmatrix} \quad (15)$$

이후의 과정은 혈장 약물량(A_1)을 구하는 방법과 동일하게 적용하면 식(16)을 결과식으로 얻게 된다.

$$\frac{A_1(t)}{I(t)} = a'e^{-\lambda_1 t} + b'e^{-\lambda_2 t} + c'e^{-\lambda_3 t} + d'e^{-\lambda_4 t} \quad (16)$$

여기에서 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ 와 a', b', c', d' 은 효과처에서의 약물 감소 정도를 나타내는 약물 감소 상수 값들이다.

약물 농도 계산 알고리즘

식(14)와 식(16)을 이용하여 중심 구획과 효과처의 약물량은 계산하였으나 이는 마취의가 필요로 하는 약물 농도는 아니다. 따라서 상기 식으로부터 계산된 각 구획의 약물량을 식(17)을 이용하여 구획의 농도로 변환해야 한다..

$$C_i = \frac{A_i}{V_i \cdot M_w} \quad (17)$$

여기서, A_i 는 i -구획내의 약물량 [μg], C_i 는 i -구획내의 약물 농도 [$\mu g/ml$], V_i 는 i -구획의 체적 [ml/kg], M_w 는 환자의 몸무게 [kg]를 나타낸다.

약물 주입속도 알고리즘

약동학적 모델은 시간에 따른 혈중 약물 농도의 함수관계로 체내에서 약물이 분포하고 제거되는 현상을 말한다. 말초 조직으로 이동되는 약물의 양은 시간이 갈수록 감소하고, 원하는 농도를 유지하기 위한 약물 투여율도 시간에 따라 감소한다. 따라서 일정한 목표 농도를 유지하기 위해서 중심 구획으로 약물을 주입할 때의 주입 속도는 다음과 같이 계산된다. 식(2), (3), (4)을 라플라스 변환한 후, A_2, A_3, A_4 에 대해서 역라플라스 변환(Inverse Laplace Transform)하여 정리하면 식(18), (19), (20)과 같은 결과를 얻을 수 있다.

$$A_2(t) = -(k_{12}/k_{21})A_1 e^{k_{12}t} + (k_{12}/k_{21})A_1 \quad (18)$$

$$A_3(t) = -(k_{12}/k_{21})A_1 e^{k_{12}t} + (k_{12}/k_{21})A_1 \quad (19)$$

$$A_4(t) = -(k_{12}/k_{21})A_1 e^{k_{12}t} + (k_{12}/k_{21})A_1 \quad (20)$$

각 구획의 약물량 정보를 나타내는 식(18),(19),(20)을 식(1)에 대입하면 식(21)과 같이 약물 주입속도를 얻게 된다.

$$I(t) = A_1(k_{10} + k_{12}e^{-k_{12}t} + k_{13}e^{-k_{12}t} + k_{14}e^{-k_{12}t}) \quad (21)$$

여기서 중심구획의 약물량(A_1)을 부하용량(Loading Dose, LD)이라 하며[7], LD는 한번의 약물 주입으로 신속히 목표농도에 도달하기 위해 사용하는 초회 주입량이 된다.

$$A_1 = LD = V_{vol}C_p M_w \quad (22)$$

V_{vol} 는 중심 구획의 용적, C_p 는 중심 구획 (혈장)의 약물 농도, M_w 는 환자의 몸무게이다.

부하용량을 이용하여 약물 주입속도($I(t)$)을 다시 표현하면 식(23)과 같다.

$$I(t) = LD(k_{10} + k_{12}e^{-k_{12}t} + k_{13}e^{-k_{12}t} + k_{14}e^{-k_{12}t}) \quad (23)$$

약동학적 모델의 디지털 Z변환

혈중 농도 미분 방정식의 디지털 Z-변환

4-컴파트먼트 모델에서 혈장의 약물량을 디지털 신호 처리기(Digital Signal Processor, DSP)로 연산하기 위해서는 Z-변환(Z-transform)으로 표현해야 한다. 중심 구획의 약물량을 DSP프로그램에 적용하기 위해서 먼저 식(1), (2), (3), (4)을 라플라스 변환하여 A_1 대입하여 정리하면 다음과 같다.

$$A_1(s) = \frac{(s+k_{21})(s+k_{31})}{(s+K_1)(s+k_{21})(s+k_{31})} I(s) - k_{12}k_{21}(s+k_{31}) - k_{13}k_{31}(s+k_{21}) \quad (24)$$

식(24)는 다시 식(25)으로 간단히 표현된다.

$$A_1(s) = \frac{(s^2 + X_4s + X_5)}{(s^3 + X_1s^2 + X_2s + X_3)} I(s) \quad (25)$$

$$X_1 = k_{12} + k_{31} + K_1$$

$$X_2 = k_{21}K_1 + k_{31}K_1k_{21}k_{31} - k_{12}k_{21} - k_{13}k_{31}$$

$$X_3 = k_{21}k_{31}K_1 - k_{12}k_{21}k_{31} - k_{12}k_{21}k_{31} = k_{21}k_{31}k_{10}$$

$$X_4 = k_{21} + k_{31}$$

$$X_5 = k_{21}k_{31}$$

식(25)은 입력($I(s)$)에 대한 출력($A_1(s)$)의 관계를 나타내는 전달 함수의 형태가 되었다. 이를 식(26)의 쌍선형 변환(Trapezoidal or Tustin의 변환)을 이용하여 Z-변환하면 식(27)과 같다.

$$s = \frac{2}{DT} \frac{1-z^{-1}}{1+z^{-1}} \tag{26}$$

$$A_1(z) = \frac{A+Bz^{-1}+Cz^{-2}+Dz^{-3}}{E+Fz^{-1}+Gz^{-2}+Hz^{-3}} I(z) \tag{27}$$

$$A = 4DT + 2X_4DT^2 + X_5DT^3$$

$$B = -4DT + 2X_4DT^2 + 3X_5DT^3$$

$$C = -4DT - 2X_4DT^2 + 3X_5DT^3$$

$$D = 4DT - 2X_4DT^2 + X_5DT^3$$

$$E = 8 + 4X_1DT + 2X_2DT^2 + X_3DT^3$$

$$F = -24 - 4X_1DT + 2X_2DT^2 + 3X_3DT^3$$

$$G = 24 - 4X_1DT - 2X_2DT^2 + 3X_3DT^3$$

$$H = -8 + 4X_1DT - 2X_2DT^2 + X_3DT^3$$

결과식 (27)을 시간에 대한 관점으로 DSP 프로그램에 적용할 수 있도록 정리하면 다음과 같다.

$$A_1(z) = (1/E) (-FA_1(z-1) - GA_1(z-2) - HA_1(z-3) + AI(z) + BI(z-1) + CI(z-2) + DI(z-3)) \tag{28}$$

- $A_1(z)$ = 현재 중심 구획내의 약물량 [μg]
- $A_1(z-1)$ = 1 주기 전의 중심 구획내의 약물량 [μg]
- $A_1(z-2)$ = 2 주기 전의 중심 구획내의 약물량 [μg]
- $A_1(z-3)$ = 3 주기 전의 중심 구획내의 약물량 [μg]
- $I(z)$ = 현재의 약물 주입속도 [$\mu\text{g}/\text{min}$]
- $I(z-1)$ = 1 주기 전의 약물 주입속도 [$\mu\text{g}/\text{min}$]
- $I(z-2)$ = 2 주기 전의 약물 주입속도 [$\mu\text{g}/\text{min}$]
- $I(z-3)$ = 3 주기 전의 약물 주입속도 [$\mu\text{g}/\text{min}$]

효과처 농도 미분 방정식의 디지털 Z-변환

효과처 약물 농도를 계산은 두 가지의 가정이 필요하였다. 첫째는 중심 구획과 효과처 구획사이의 약물 전달 속도의 시간적인 지연관계를 명확히 알 수 없기 때문에 시간 지연이 없는 것으로 가정하였고, 둘째는 효과처의 용적이 매우 작아 약

물량 또한 매우 작은 것으로 가정하였다. 이러한 가정을 바탕으로 그림3과 같이 중심 구획과 효과처 구획이 1-컴파트먼트 모델로 따로 분리하는 것이 가능하여 진다[8].

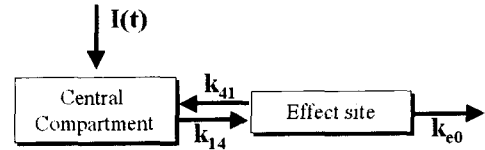


그림 3. 효과처 구획을 중심으로 한 1-컴파트먼트 모델
Fig. 3. Central Compartment vs. Effect site Compartment

앞선 가정에서의 혈중 약물 농도와 효과처 약물 농도 사이의 시간적 관계와 약리효과 사이의 관계를 결정하는 효과처 약물 제거 속도상수(k_{e0})는 임상인들의 경험에 의해 결정되는 경험치이다. 효과처 구획의 용적이 매우 작아서 효과처에서 중심구획 내로의 확산은 없을 것으로 가정하면 $k_{14} = k_{e0}$, $k_{41} = k_{14}10000 \approx 0$ 로 나타낼 수 있다.

효과처와 중심구획의 관계를 표현한 식(4)에 앞서 가정한 $k_{41} = 0$, $k_{14} = k_{e0}$ 을 적용하면 식(29)와 같다.

$$\frac{dA_4(t)}{dt} = k_{14}A_1(t) - k_{41}A_4(t) \tag{29}$$

식(29)을 라플라스 변환하여 A_4 에 대해서 정리하고 쌍선형 변환(Trapezoidal or Tustin의 변환)을 이용하면 다음과 같다.

$$A_4(z) = A_4(z-1) + DT \cdot k_{41}[A_1(z) - A_4(z-1)] \tag{30}$$

여기서, $A_4(z)$ 는 현재 시간에서의 효과처의 약물량, $A_4(z-1)$ 는 1 주기 이전의 효과처의 약물량, DT 는 약물 주입 간격 즉 샘플링 시간(Sampling Time)을 말한다.

약물 주입 계획(Drug Administration)

혈중 목표 농도 주입 프로파일

마취의 약물 주입계획(administration)을 맨 처음 발표한 Thiemer는 약물 주입 시 필수 요인으로서 (1)약물 주입간격, (2)주입량비(초회 주입량/유지 주입량), (3)유지 주입량의 세 종류를 제시하였다[9]. 이들 세 가지 요소를 만족하도록 최적의 약물 주입을 설정하였다.

초기의 약물 주입은 환자의 몸무게와 k-파라미터 혹은 약제의 모델, 목표 약물 농도를 마취의로부터 입력을 받아, 초기 주입에서는 부하 용량(LD)으로 약물을 주입하여 빠르게 목표 농도에 도달하게 하고, 다음 순간부터 인체 내에서 약물이 제거되는 비율만큼의 일정한 양의 약물을 주입하여 목표 약물

농도를 유지하게 된다.

약제의 혈중 농도는 목표 농도의 증가와 감소에 따라 설정된 목표치에 빨리 도달하나 약제가 작용하는 효과치 농도는 혈중 농도와는 시간적인 지연을 가지고 천천히 변화한다(그림 4). 그림 4의 하단은 약제가 주입될 모터의 속도와 회전수의 프로파일을 나타낸 것이다. 목표 농도(Target concentration)를 4ug/ml에서 6ug/ml로 상향 조절하면(마크4) 앞서 설명한대로 현재 농도와 목표농도의 차이만큼 부하용량을 주입하여야 하므로 주입량을 늘이기 위해서 모터의 속도를 높여주게 된다. 혈중 농도(Plasma concentration)는 목표 농도까지 빠르게 도달되지만 효과치 농도(Effect site concentration)는 일정한 시간 지연 후 목표 농도에 도달하게 된다. 마크3에서는 목표 농도를 조절하여 현재의 농도보다 낮게 설정하면 약제의 주입을 멈추고 목표 농도에 도달할 때까지 모터를 정지된 상태로 유지하는 것을 보여준다.

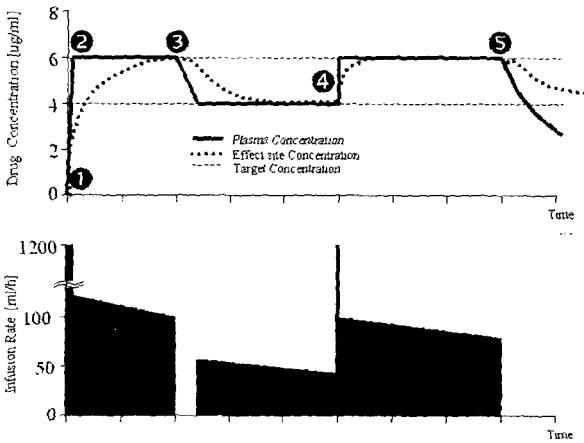


그림 4. 혈중 목표 농도 주입방법. (1) 초기 상태에서 목표 농도에 도달하기 위한 부하용량 주입, (2) 농도 유지를 위한 약물 주입속도, (3) 목표 농도를 6ug/ml에서 4ug/ml로 낮게 설정, (4) 목표 농도를 4ug/ml에서 6ug/ml로 높게 설정, (5) 주입 정지 시 약물 농도 감소

Fig. 4. Infusion profile for plasma target. (1) Load dose of initial target concentration, (2) Maintenance infusion, (3) Decrease from 6ug/ml to 4ug/ml in target concentration, (4) Increase from 4ug/ml to 6ug/ml in target concentration, (5) Infusion stop causes a decrease in both plasma and effect site concentration

효과치 목표 농도 주입 프로파일

효과치 농도의 조절은 효과치에 약물을 직접 투여하여 조절하는 것은 불가능하기 때문에 혈중의 농도로부터 간접적인 방법으로 이루어진다.

본 논문에서 제시한 효과치 목표 농도 주입 프로파일은 k_{em} 수치를 바탕으로 약물을 주입하되 혈중 농도로부터 원하는 시간에 효과치 농도에 도달하도록 알고리즘을 구축하였다. 효과치의 목표 농도에 도달한 후에는 혈중 목표 농도 주입 알고

리즘으로 전환하여 목표 농도를 유지시켰다. 혈중에서 최대 약물 농도에 도달하는 시간과 효과치 약물 농도의 예측은 k_{em} 를 바탕으로 하였다. 그러나 k_{em} 는 마취의 주판에 따라 결정하게 되는 것이므로 일정한 k_{em} 를 바탕으로 정의된 약물 주입 시 필요 이상의 약물이 주입되거나, 필요 이하의 약물이 주입하게 될 가능성이 존재하게 된다. 효과치 목표 농도 조절은 초기에 대량의 약제가 혈중으로 주입되는 것이 불가피하므로 부작용의 농도는 모델로 구현할 수 없기 때문에 본 논문에서는 혈중의 최대 농도를 제한하는 프로그램으로 이를 해결하고자 하였다.

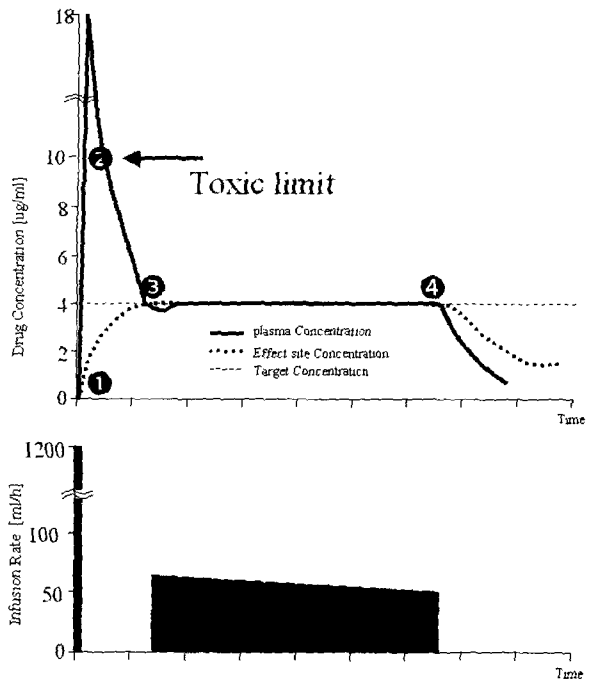


그림 5. 약제의 효과치 목표 농도 주입 프로파일. (1) 초기 약제의 주입, (2) 과다 혈중 농도에 의한 부작용(독성)으로서의 10ug/ml 이상 설정하였을 경우, (3) 효과치 농도유지를 위한 혈중 농도 주입, (4) 주입 정지 시 약물 농도 감소

Fig. 5. Infusion profile for effect site target. (1) Load dose of initial target concentration, (2) Overdose concentration in plasma causing toxic effect, (3) Maintenance infusion, (4) Infusion stop causes a decrease in both plasma and effect site concentration

식(31)과 식(32)는 효과치 약물 농도(CE)와 혈중의 목표 약물 농도(CT)가 같아질 때까지 약물을 주입하는 계산 공식이다. 효과치 약물 농도가 목표 농도에 도달하면 앞서 설명한 혈중 농도 주입 프로파일을 이용하여 약물 농도를 일정하게 유지하고, 효과치 농도가 목표 농도보다 높으면 목표 농도와 현재 농도가 같아질 때까지 약물 주입을 중단한다. 혈중의 독성 농도와 약제 주입량과의 비교는 주입 전 과정에 적용하여 약물 농도가 독성 농도이상으로 상승하는 일이 없도록 하였다.

$$LD = V_{vol} M_w C_T K \quad (31)$$

$$LD = V_{vol} M_w (C_T - C_E) K \quad (32)$$

약물 주입은 효과처 농도를 목표치에 도달하기 위해 식(31)을 이용하였으며, 이때 K 는 효과처 목표 농도에 빠르게 도달하기 위한 약물 주입상수가 된다.

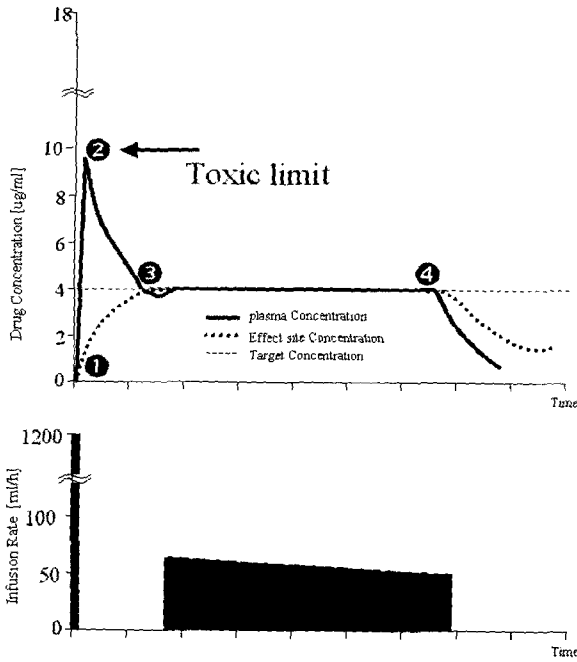


그림 6. 독성 농도를 고려한 효과처 목표 농도 주입 프로파일. (1) 초기 약물 주입에서 설정된 독성(부작용) 농도, (2) 독성농도로 설정한 10ug/ml까지 혈중 약물 농도 도달, (3) 효과처 약물 농도와 혈중 약물 농도가 같아짐, (4) 효과처 약물 농도유지, (5) 주입 정지 시 약물 농도 감소

Fig. 6. Infusion profile for effect site target concerning toxic concentration. (1) Predetermined toxic concentration in initial infusion, (2) Maximum 10ug/ml in plasma concentration, (3) Effect site concentration equals to plasma one, (4) Infusion stop causes a decrease in both plasma and effect site concentration

시뮬레이션 결과

3-컴파트먼트 모델과 4-컴파트먼트 모델의 비교

본 논문에서 구축한 약동학적 모델을 3-컴파트먼트와 4-컴파트먼트로 각각 따로 시뮬레이션 하여 비교해 보았다. 결과의 검증을 위해서는 기존의 TCI 시스템이 사용하던 마취 약제로서 프로포폴(propofol)의 약동학적 파라미터를 사용하여(표1) 실제 동작되는 모습과 시뮬레이션의 결과를 비교하였다.

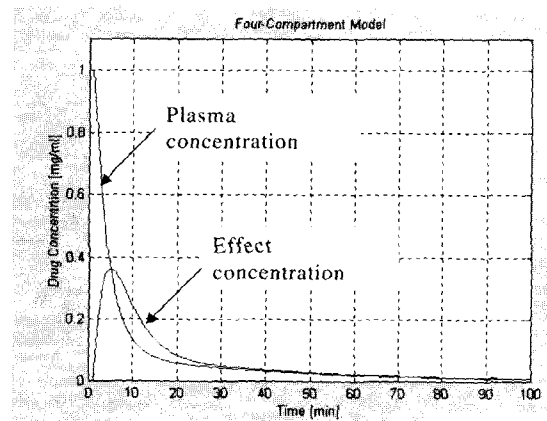
표1에서 제시한 k-파라미터를 이용하여 알고리즘을 구축하

여 입력을 임펄스의 함수로 초회 주입한 후 Matlab 5.0 시뮬레이터를 이용하여 약물 농도 감소를 확인하였다.

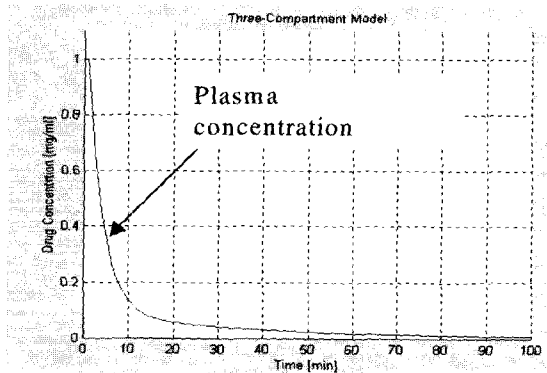
표 1. 프로포폴(Propofol)의 약동학적 모델(Marsh 모델)

Table 1. Pharmacokinetic parameters for Propofol(Marsh model)

V1	Volume of central compartment	228 ml/kg
k10	Elimination rate constant form the central compartment	0.119/min
keo	Elimination rate constant form the effect compartment	0.26/min
Intercompartmental distribution rate constants		
k12		0.114/min
k21		0.055/min
k13		0.0419/min
k31		0.0033/min



(1)



(2)

그림 7. 초회 주입 후 4-컴파트먼트 모델(1)과 3-컴파트먼트 모델(2)의 시뮬레이션 결과

Fig. 7. Comparison of three-compartment model and four-compartment model following impulse infusion into plasma

그림 7은 3-컴파트먼트와 4-컴파트먼트에서의 혈중 농도를 비교한 시뮬레이션 결과이다. 3-컴파트먼트 모델은 혈중 농도

만을 표현하는데(그림7-(1)) 반해 4-컴파트먼트 모델은 혈중 농도와 추가로 효과치의 농도를(그림7-(2)) 확인할 수 있었다. 중심 구획의 용적은 식(13)으로부터 계산하며 그 결과 값을 식(17)에 대입하면 혈중 농도를 시간함수로 확인 가능하고, 효과치의 용적과 농도는 각각 식(16)과 식(17)을 통해 계산이 가능하다. 그림7-(1)는 혈중 농도와 효과치 농도에 있어서 두 구획 간의 시간지연이 있음을 보여주고 있다. 3-컴파트먼트 모델과 4-컴파트먼트 모델의 혈중 농도 비교에서는 두 구획의 용적차이로 인해 콤팩트먼트의 차수와 상관없이 시뮬레이션의 결과는 차이가 없음을 확인하였다.

혈중 농도 시뮬레이션

시뮬레이션의 초기 입력 값은 70kg의 환자와 혈중 목표 농도를 5.0 µg/ml로 설정하였으며 Marsh model을 이용하였다. 표1의 약물 전달 속도 상수를 4-컴파트먼트 모델에 적용하여 시뮬레이션 결과는 그림8과 같다.

제안한 알고리즘의 검증 방법은 실제 시스템에서 발생할 수 있는 몇 가지 경우를 가정하여 그림9와 같이 4가지 시뮬레이션 검증 방법을 설정하였다. 첫 번째는 목표 농도를 0 µg/ml에서 5.0 µg/ml로 상승하는 모드와 두 번째는 10.0 µg/ml에서 1.0 µg/ml로 다시 10.0 µg/ml로 목표농도를 설정하여 급격한 농도 변화의 기능을 평가하였다. 후자 모드는 TCI 시스템이 갑자기 멈추어 오동작이 일어났다고 가정할 경우를 대비해서 평가한 모드이며 5분 정도 시스템이 다운되었어도 그 후 다시 원래의 설정된 농도를 유지하였음을 보여주었다. 세 번째는 10.0 µg/ml에서 5.0 µg/ml로 감소한 상태에서도

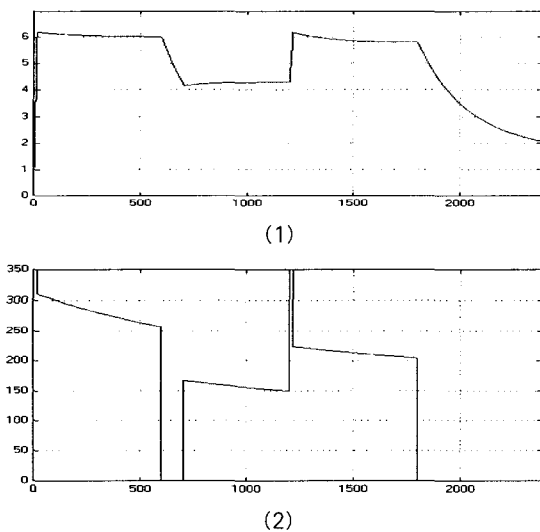


그림 8. 혈중 목표 농도 설정과 DSP시뮬레이션 결과. (1) 혈중 목표 농도(y축 목표 농도 µg/ml, x축 시간(sec)), (2) 약물 주입 속도(y축 ml/hr, x축 시간(sec))

Fig. 8. DSP-based simulation for a various target concentration in plasma. (1) Plasma target concentration (2) Infusion rate

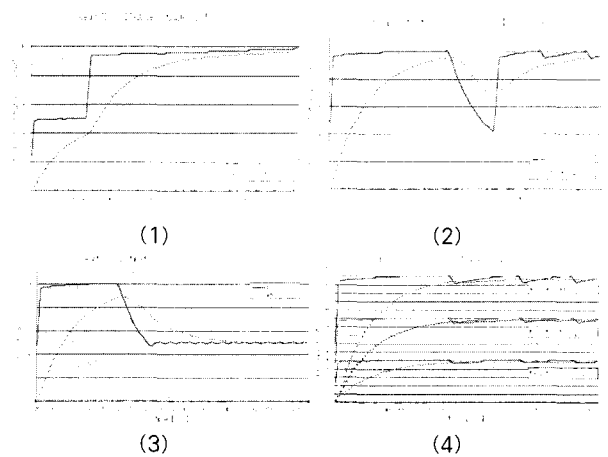


그림 9. 혈중 목표 농도 주입 알고리즘 평가. (1) 0.0→5.0→10.0 µg/ml, (2) 10.0→1.0→10.0 µg/ml, (3) 10.0→5.0 µg/ml, (4) 5.0, 10.0, 15.0 µg/ml의 초기 설정 목표 농도

Fig. 9. Algorithm evaluation of plasma target concentration. (1) 0.0→5.0→10.0 µg/ml, (2) 10.0→1.0→10.0 µg/ml, (3) 10.0→5.0 µg/ml, (4) 5.0, 10.0, 15.0 µg/ml in initial target setup

새로 설정된 목표 농도로 유지하였다. 마지막 그림은 목표 농도를 "0"에서 5.0 µg/ml, 10.0 µg/ml, 15.0 µg/ml 등을 설정하여 초기 상태에서의 과도응답 특성을 평가하였다. 15.0 µg/ml에서는 5%미만의 과도응답을 얻었고, 일반적으로 많이 사용하는 5.0 µg/ml의 목표 농도에서는 과도응답 없이 목표 농도에 잘 추적하였다.

효과치 농도 시뮬레이션

그림 10-(1)는 독성 농도를 고려하지 않은 약물 주입방법으로 혈장의 약물 농도가 초기에서는 매우 높게 나타났다. 그림

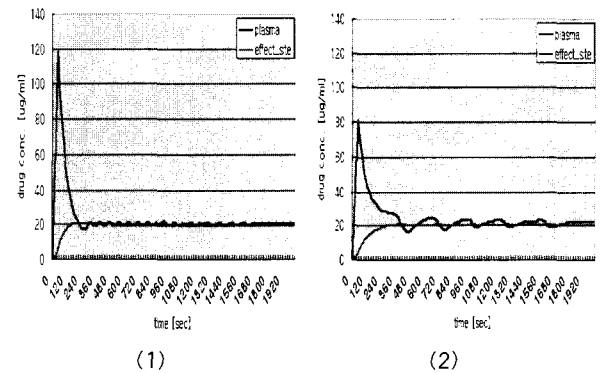


그림 10. DSP시뮬레이션에 의한 효과치 목표 농도 주입 알고리즘 평가 (y축 스케일 1/10). (1) 독성농도를 고려하지 않은 약물 주입 방법 (2) 독성농도를 고려한 효과치 약물 주입 방법

Fig. 10. DSP-based simulation for evaluation of plasma target concentration (y axis value scaled by 1/10). (1) Infusion algorithm without the toxic effect, (2) Infusion algorithm with the toxic effect

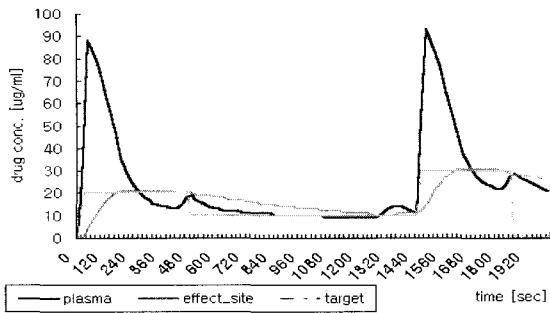


그림 11. 효과처 약물 목표 농도 설정에 따른 주입 시뮬레이션 결과 (2.0→1.0→2.0 $\mu\text{g/ml}$)

Fig. 11. Infusion simulation for various target concentration in effect site (2.0→1.0→2.0 $\mu\text{g/ml}$)

10-(2)는 혈장의 독성 농도를 10 $\mu\text{g/ml}$ 으로 설정한 후 초기 주입에서 독성 농도 이상으로 주입되는 것을 방지하는 것을 보여주었다. 그 후 목표 농도에 도달하기 위해서 과도 응답이 발생되나 대부분 5% 범위내로 만족이 되었다.

그림 11은 효과처 목표 농도 주입 알고리즘에서 목표 농도를 변화시키면서 기능을 평가하였다. 목표 농도를 낮추었다가 다시 높이는 과정을 반복하였으나 혈장과 효과처 농도의 변화를 잘 반응하였다.

결 론

본 논문에서는 4-컴파르트먼트의 약동학적 모델을 구축하여 약물전달 속도 상수를 독립적으로 변경할 수 있도록 하였다. 이를 위해 4차 미분 방정식을 1차 상태 미분방정식으로 유도하고 디지털 Z변환을 거쳐 DSP 프로그램을 수행하였다. 또한 혈중 농도와 효과처 농도를 목표 농도로 설정할 수 있도록 함으로서 종래의 TCI시스템을 개선하였다.

3-컴파르트먼트 모델을 사용한 기존의 TCI시스템에서는 중심 구획의 혈중 약물 농도는 알 수 있으나 뇌의 효과처 약물 농도를 확인하는 것은 매우 어려웠다. 이러한 문제점을 보완하기 위해서 가상의 효과처 구획을 만들어 4-컴파르트먼트 약동학적 모델을 수립하였다. 구축된 약동학적 모델을 통해 약물 주입계획에 필요한 수식들을 유도하였고 시뮬레이션으로 검증하였다. 정확한 약동학적 모델은 시스템의 성능에 크게 영향을 미치므로 모델의 검증 방법을 4개의 모드로 제안하여 시뮬레이션을 하였고 만족한 결과를 얻을 수 있었다.

향후 개선 과제로서는 대부분의 약제가 과다 주입하면 부작용이 발생하는 바, 약제에 따라 약물 효과의 평가가 마취의 주관적인 경험과 수련 정도에 의존하고 있어, 초보자도 안심하게 사용하도록 하기 위해서는 약물 부작용에 대한 정확한 모델이 제시되어야 한다. 향후 본 연구팀에서는 약동학적 모델을

부작용 농도와 관련하여 지속적인 연구를 수행할 것이며, 약제의 부작용 구획을 설정하여 5-컴파르트먼트 모델을 구축하도록 노력할 것이다. 현재의 효과처 목표 농도 주입방법은 여러 가지 보완해야 할 문제가 있으나 혈중 목표 농도 주입법에 비하여 한층 더 발전된 개념이며, 앞으로 사용의 확대가 예상된다.

참 고 문 헌

1. R.M. Tackley, G.T. R. Lewis, C. Prys-Roberts, R.W. Boaden, J. Dixon, J.T. Harvey, Computer Controlled Infusion of Propofol. British Journal of Anaesthesia, Vol. 62, pp46-53, 1989
2. Audrey Shafer, Van A. Doze, Steven L. Shafer, Paul F. White, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol Infusion during General Anesthesia. Anesthesiology, Vol .69, pp.348-356, 1988
3. Jae Mok Ahn, Ho young Kil, Jong Hee Lee, Kook Young Choi, Jeom Kueu Kim, Young Kyu Lee, TCI Development: From the Viewpoint of Biomedical Engineering, The 3rd Congress of the Asian Oceanic Society for Intravenous Anesthesia, pp.107-119, 2001
4. Fombeur, Patricia O, Tilleul, Patrick R., Cost-effectiveness of propofol anesthesia using target-controlled infusion compared with a standard regimen using desflurane, American Journal of Health-System Pharmacy, Vol. 59, pp. 1344-1351, 2002
5. Levack, L., Crofts, S., Tait, I., Target-controlled infusions of propofol and remifentanyl with closed-loop anesthesia for hepatic resection, Anesthesia, Vol. 57 Issue 5, pp. 501-522, 2002
6. PS Class, DK Goodman, B Ginsberg, JG Rees, JR Jacobs, Accuracy of Pharmacokinetic Model-Driven Infusion on Propofol, Anesthesiology, Vol. 71, No. 3A, ppA277, 1989
7. J. Schutter, H. Schwilden and H. Stoekel, Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia, Anaesthesia, Vol 38, pp.53-56, 1983
8. J. Schuttler, S. Kloos, H. Schwilden, H. Stoekel., Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. Anaesthesia, Vol. 43, pp.2-7, 1988
9. Ekkehar Kruger-Thiemer, Continuous Intravenous Infusion and Multicompartment Accumulation, European Journal of Pharmacology, Vol. 4, pp.317-324, 1968