□ 원 저 □

정상인에서의 경구용 Pyrazinamide의 약력학적 연구†

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 내과학교실*

박 찬 응 · 신 상 구 · 이 선 희
한용철* · 이정상* · 김성권* · 김대중*

=Abstract=

Pharmacokinetics of Oral Pyrazinamide in Normal Subjects

C.W. Park, M.D., S.G. Shin, M.D., S.H. Lee, M.S., Y.C. Han*, M.D.

J.S. Lee*, M.D., S.G. Kim*, M.D. and D.J. Kim*, M.D.

Department of Pharmacology and Internal Medicine*, College of Medicine,
Seoul National University

The pharmacokinetics of single oral dose (1 gm) of pyrazinamide was studied in 13 normal subjects. Three of them received the dose as the commercial tablet and again as the solution preparation with at least 7 days interval. Serum and urine samples were collected at frequent intervals for up to 12 and 24 hr, respectively. Peak serum concentrations ranged from 22.05 to 39.92 $\mu\text{g/ml}$. The mean serum half-life of pyrazinamide was 8.21 ± 1.38 hr. Unchanged drug excreted in urine up to 24 hr averaged $28.3 \pm 5.9\%$ of the dose administered. The mean value for the volume of distribution ($V_{d_{\text{area}}/F}$) and total clearance (Cl_t/F) using a non-compartmental method was 0.52 ± 0.09 L/kg and 46.02 ± 9.46 ml/hr/kg, respectively. Renal clearance ranged from 10.49 to 26.68 ml/hr/kg, indicating dominant tubular reabsorption. Excretion ratio of pyrazinamide in two subjects with relatively constant urine flow during experiment was gradually increased parallel to the reduction of serum concentration, meaning existence of active tubular secretion. The mean *in vivo* dissolution time of pyrazinamide tablet was 0.62 ± 0.88 hr and its relative bioavailability to a aqueous solution was 1.03 ± 0.07 .

서 론

결핵의 화학치료에는 내성균의 선택적 증식을 막기 위해 여러 항결핵제를 병합해 사용하고 있으며, Pyrazinamide는 흔히 이차 약제로 분류되나 우리나라와 같이 원차적 내성 결핵균에 의한 결핵 발병 빈도가 높은¹⁾ 나라에서는 산성조건하의 대사활동이 미약한 균을 효과적으로 제거해 주기 때문에 흔히 일차 선택약물로

사용되고 있다. 또한 최근의 결핵치료 요법으로 장기 치료에 의한 약물부작용과 치료환자의 탈락을 줄이기 위해 단기요법이 시도되고 있으며, 단기요법시 pyrazinamide의 일차적인 사용이 추천되고 있다^{2,3)}.

Pyrazinamide는 단지 산성 pH에서 결핵균에 대해 살균효과를 나타내며⁴⁾, 시험관내 배양조건에서 최저 증식억제농도(MIC)는 20 $\mu\text{g/ml}$ 로 알려져^{4,5)} pyrazinamide요법시 혈청농도를 20 $\mu\text{g/ml}$ 이상으로 유지하는 것이 타당하다고 알려져 있다⁶⁾. 그러나 pyrazinamide의 인체내 약력학적 성상에 대해서는 Caccia⁵⁾, Stottmeier 등⁶⁾ 및 Subbammal 등⁷⁾의 결핵환자에서 pyrazinamide 투여후 간헐적인 혈청농도 측정 보고들

† 본 연구는 1985년도 대한결핵협회 연구비 보조로 이루어 졌음.

이 있을 뿐, pyrazinamide의 약력학적 성상 및 체외 배설기전에 관한 양적 분석이 이루어져 있지 않은 상태이다. 따라서, 현재 항결핵요법시 추천되고 있는 다양한 pyrazinamide의 용량 및 용법에 대한 약력학적 평가를 행할 수 없는 실정이며, 더우기 신기능 장애 환자 등의 약물 배출에 지연이 예상되는 환자에 pyrazinamide 사용시 부작용을 최소화하기 위한 투여 용량 보정에 대한 근거가 없는 형편이다.

이에 저자 등은 현재 사용되고 있는 경구용 pyrazinamide 정제에 대한 약력학적 분석 및 체외 배설기전 등을 검토함으로써 pyrazinamide의 적정 항결핵 요법을 위한 자료를 얻고자 하였다.

실험 방법

1. 실험 대상

병력 및 이학적 소견상 이상이 없는 성인 남성 13명을 대상으로 하였으며, 이들의 평균 연령분포는 24~39세, 체중은 평균 65.0 ± 7.9 kg 이었다. 피험자는 실험 전 최소 일주일동안 항생물질 및 타약제를 투여받지 않은 자를 대상으로 하였다.

피험자는 오전 공복시 대조 혈액 및 뇨 채취 후 pyrazinamide 1 gm(250 mg 정제, 유한양행)을 경구 복용하였다. 약물 투여 후 4시간동안은 공복 상태를 유지시켰고, 혈청 약물농도 측정을 위해 투약후 상지 주전부에 거치한 heparin-locked I.V. catheter를 통하여 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12시간에 약 5 ml의 혈액을 채혈하였으며, 뇨는 약물 투여 후 12시간까지는 2시간 간격으로 채뇨하고, 12~24시간뇨는 임의 배뇨토록 하여 함께 모았다. Pyrazinamide 정제의 생체내 용해시간 및 상대 생체유효율(relative bioavailability) 측정을 위해서 피험자 중 3명에서 일주일 간격을 두고 1 gm의 용액제 및 정제를 cross-over design으로 투여하였으며 용액제형 투여시 채혈 및 채뇨는 정제 투여시와 동일하게 시행하였다.

채혈액은 3,000 rpm에서 원심분리하여 혈청을 얻고 혈청 및 뇨는 pyrazinamide 및 creatinine 농도 측정시까지 -20°C 에서 냉동보관하였다.

2. 혈청 및 뇨중 Pyrazinamide의 측정

체액내 pyrazinamide의 농도 측정은 Stottmeier 등의¹⁾ 방법을 사용하였으며, 혈청의 경우 혈청 1 ml에 10% sodium tungstate와 0.33 M sulfuric acid 동량 혼합 제단백 시약 1 ml을 첨가 후 3,000 rpm에

서 15분간 원심분리로 제단백 후 상층액 1 ml을 취하였다. 원심분리 상층액 1 ml에 4% sodium nitroprusside와 16% sodium hydroxide 동량 혼합액을 0.25 ml 섞어 상온에서 20분간 발색시킨 후 spectrophotometer로 500 nm의 파장에서 흡광도를 측정하여 이를 대조 혈청에서 구한 pyrazinamide의 표준농도 곡선에 비교하여 pyrazinamide의 농도를 산출하였다. 뇨중 pyrazinamide의 농도 측정은 혈청내 pyrazinamide 농도 측정방법에 준하여 측정하였다.

3. Pyrazinamide의 혈청 단백 결합율 측정

Pyrazinamide의 혈청 단백결합율은 분자량 10,000 이상의 물질은 투과치 않는 Amicon centricon[®]을 이용한 초여과법(ultrafiltration)²⁾으로 측정하였다. 혈청 단백 결합율 측정은 8명의 정상인 혈청을 사용하였으며, 혈청에 pyrazinamide의 농도가 각각 5~160 $\mu\text{g/ml}$ 되도록 첨가 후 37°C 에서 1시간동안 항온진탕 후 centricon에 2.5ml씩 넣고 10%이하의 용적이 여과되도록 5,000 rpm에서 30분간 원심분리하여 여과액을 얻고 이 여과액내 pyrazinamide의 농도를 측정함으로써 pyrazinamide의 단백 결합율을 산출하였다.

4. 혈청 및 뇨중 creatinine의 측정

피험자의 사구체 여과율(GFR) 산출을 위한 혈청 및 뇨중 creatinine 농도의 측정은 체액내 creatinine 측정시 non-creatinine chromogens에 의한 비특이성 반응을 제거키 위해 Yatzidis 등의³⁾ 방법을 이용하였으며, GFR 치는 평균 혈청 creatinine 농도와 24시간 creatinine 배설량으로부터 산출하였다.

5. 약력학적 분석

1) Pyrazinamide의 약력학적 parameter의 산출

Pyrazinamide 경구 투여 후 혈청 약물농도의 경시적 변화에 따른 약력학적 분석은 non-compartmental 분석방법으로 시행하였다.

β (최종 혈청 농도 감소 속도 상수)는 분포기 이후의 혈청농도 변화로부터 일차역학(1st order kinetics)에 의해 산출하였고 $t_{1/2\beta}$ 는 $0.693/\beta$ 로 계산하였다. Pyrazinamide의 약력학적 parameter 중 zero-moment인 AUC(area under the concentration-time curve)는 흡수 및 분포기까지는 linear trapezoidal rule에 의해 구하고, 4시간 이후에는 logarithmic trapezoidal rule에 의해 산출하였으며 최종 측정 혈청농도 이후는 β 치에 의해 추정하였다. 1st-moment인 AUMC

Table 1. Pyrazinamide Pharmacokinetic Parameters in 13 Normal Subjects(Mean±S.D.)

(A _e) ₀ ²⁴ (mg)	β(hr ⁻¹)	t _{1/2β} (hr)	AUC(μg/ml·hr)
283±59	0.086±0.014	8.21±1.38	349.7±70.4
MRT(hr)	^a Cl _t /F(ml/hr/kg)	^b Cl _r (ml/hr/kg)	^c Vd _{area} /F(L/kg)
12.34±1.88	46.02±9.46	15.37±4.44	0.52±0.09

^aCalculated by Cl_t=F·Dose/AUC^bCalculated by (A_e)₀²⁴/AUC₀²⁴^cEstimated from Vd_{area}=F·Dose/(β·AUC)

Fig. 1. Serum concentration of pyrazinamide after 1 gm oral dose in 13 normal subjects. Each point and bar represents Mean±S.D.

Fig. 2. Protein binding of pyrazinamide, and RBC partitioning. Each point and bar represents Mean±S.D. of 8 normal subjects.

(Area under the 1st moment curve) 또한 AUC 산출 기준에 준하였으며, pyrazinamide의 평균 체내 잔존시간(MRT; mean residence time), 총청소율(Cl_t; total body clearance), 분포용적(Vd_{area}) 및 신장소율(Cl_r; renal clearance)은,

$$MRT = AUMC/AUC$$

$$Cl_t = F \cdot \text{Dose}/AUC$$

$$Vd_{area} = F \cdot \text{Dose}/(\beta \cdot AUC)$$

$$Cl_r = \Delta A_{0-24}^{\beta} / AUC_{0-24}^{\beta}$$

$\left\{ \begin{array}{l} F : \text{생체유용율} \\ \Delta A_{0-24}^{\beta} : 24\text{시간 노} \\ \text{중 pyrazinamide} \\ \text{배설량} \end{array} \right.$

에 의해 산출하였다^{10,11)}.

Pyrazinamide 정제의 생체내 용해시간(MDT; *in vivo* dissolution time)은 동일 피험자에서의 정제 및 용액 제형 투여로 얻은 각 MRT 치로부터

$$MDT = MRT_{tab} - MRT_{sol}$$

에 의해 산출했으며¹²⁾, 정제의 용액 제형에 대한 상대적 생체유용율은 피험자에서 두 제형 비교실험시 청소율의 변화가 없다는 가정하에서

$$F_{tab}/F_{sol} = AUC_{tab}/AUC_{sol}$$

에 의해 결정하였다.

2) Pyrazinamide의 신배설 기전의 검토

신장을 통한 Pyrazinamide의 배설에 있어서 신사구체 여과는 혈중 유리 약물만이 여과되며 세뇨관 분비는 단백결합과 무관한 총혈청 농도에 좌우되고 세뇨관 분비속도는 Michaelis-Menten equation에 적용되며, 신세뇨관 재흡수는 사구체 여과 및 분비 후 일어나며 피동적 확산으로 일어남을 가정하였다. 이러한 가정하에서 pyrazinamide의 뇨중 배설량(UV)은

$$UV = (GFR \cdot C_{pf} + \frac{V_{max} \cdot C_p}{K_m + C_p}) \times (1 - R)$$

$\left[\begin{array}{l} C_{pf} : \text{유리 혈청 pyrazinamide 농도} \\ R : \text{재흡수율} \end{array} \right.$

로 표시할 수 있으며, 뇨중 분비율(ER), 즉 $\frac{UV}{GFR \cdot C_{pf}}$ 는

$$ER = \left(1 + \frac{V_{max}}{K_m + C_{pf}} \cdot \frac{C_{pf}}{C_p} \right) \times (1 - R)$$

로 산출된다^{13~14)}. 따라서 혈청 pyrazinamide 농도 및 추정 유리 혈청농도에 따른 뇨중 분비율을 산출하여 pyrazinamide의 신배설 기전을 검토하였다.

결 과

1. 혈청 Pyrazinamide 농도

13명의 정상인에 pyrazinamide 1gm 경구투여 후 시간경과에 따른 혈청 pyrazinamide의 농도 변화는 Fig. 1과 같으며, 4시간 이후에는 모든 피험자에서 1차 역학적인 혈청농도의 감소를 보였다. 그러나 pyrazinamide의 흡수속도는 개인차가 심하여 혈청농도 변화를 compartmental model 적용시 6명에서는 one compartmental model equation에 의해 잘 설명되는 양상을 보였으나, 7명에서는 빠른 최고 혈청농도 도달시간을 보인 후 투약후 3시간까지 명백한 분포기를 보이는, 즉 multicompartmental model에 의해 더 잘 설명되는 양상을 보였다. 최고 혈청농도 도달시간은 큰 개인차를 보여 0.5 내지 3시간 후에 최고 혈청농도를 나타내었으며, 최고 혈청농도는 22.05 µg/ml에서 39.92 µg/ml의 범위였다(Fig. 1 참조).

2. Pyrazinamide의 약력학적 parameters

전 피험자의 혈청 pyrazinamide 농도의 경시적인 변화는 흡수속도의 큰 개인차로 동일 compartmental model에 적용할 수 없기 때문에 model-independent

한 non-compartmental analysis를 시행하였다.

pyrazinamide의 인체내 약력학적 parameters는 Table 1과 같으며, 분포기 이후의 혈청농도로부터 산출한 pyrazinamide의 혈청반감기($t_{1/2\beta}$)는 8.21 ± 1.38 시간이었으며, 평균 체내 잔존시간(MRT)는 12.34 ± 1.88 시간이었다. 정제 pyrazinamide의 총청소율 및 분포용적은 실험제형의 생체유용율을 산출할 수 없기 때문에 이들 parameters에는 생체유용율(F)을 포함하는 값을 산출하였다.

신청소율은 15.37 ± 4.44 ml/hr/kg로 이들 피험자의 creatinine clearance가 117.37 ± 16.68 ml/hr/kg인 것을 고려할 때 pyrazinamide의 신배설 기전에 있어 재흡수가 신배설량 결정에 주 결정요인임을 시사하였다. 또한 24시간동안 경구 투여 pyrazinamide의 28.3%가 신장을 통해 배설된 점과 총청소율에 대한 신청소율이 경구투여량의 거의가 흡수될 경우 약 1/3에 해당하는 점 등을 감안할 때, pyrazinamide의 체외배출 기전은 신장을 통하지 않은, 즉 대사 또는 타장기를 통한 배설이 신장을 통한 배설기전에 비해 현저히 높을 것으로 추정되는 결과를 보였다.

3. Pyrazinamide의 혈청 단백 결합율

혈청농도 5 µg/ml에서 160 µg/ml까지 변화시켜가며 혈청 단백 결합율을 분석한 바 26.83 ± 4.55 에서 7.

Fig. 3. Renal clearance of pyrazinamide in two subjects with relatively constant urine flow during experimental period. Renal handling was analysed in case(a) according to the ER vs. C_{pf} equation.

Fig. 4. Serum concentration of pyrazinamide, cross-over study in 3 normal adults. Formulations: Solution(●), Tablet(○)

15±3.11%의 결합율을 보였으며 pyrazinamide의 유효 혈청농도로 알려진 20 µg/ml에서는 16.59±4.30%가 결합하였으며 이 이상의 농도에서는 점차 단백 결합율이 감소하였다(Fig. 2 참조).

4. Pyrazinamide의 신장 배설기전

Pyrazinamide의 신청소율이 creatinine clearance에 비해 현저히 낮은은 pyrazinamide의 신배설기전에 있어서 신세뇨관 재흡수가 많이 일어날 것을 시사한다.

따라서, 혈청 pyrazinamide의 농도변화에 따른 노중 pyrazinamide 배설 시간차가 거의 무시할만하다는 가정하에, 피험자의 혈청 pyrazinamide 농도와 평균 pyrazinamide 혈청 단백 결합 곡선(Fig. 2)으로부터 유리 혈청 약물농도를 추정하여 pyrazinamide의 노중 분비율(ER)과 유리 혈청 농도의 관계를 분석하였다. 신장 약물배설시 분비기전이 없는 약물은 ER vs C_{pf} 곡선이 평형을 이루며, 분비기전이 존재하는 약물의 재흡수율은 높은 혈청농도 또는 분비기전 완전저해시 ER 값으로부터 정확히 산출할 수 있다. 그러나 통상의 혈청 농도 변화에서도 노량이 일정한 조건에서, C_{pf} , C_p 및 ER 치를 iterative computer fitting 방법으로 ER vs C_{pf} 관계공식에 적용하여 신배설기전에 대한 양적 정보를 얻을 수 있다. 혈청 pyrazinamide 농도 변화에 따른 ER vs C_{pf} 곡선은 거의 전 피험자에서 경사가 큰 사행선을 보여 신배설 기전에 세뇨관 분비와 재흡수기전이 공존할 것이 시사되었다. 그러나, 이러한 분석은 재흡수가 일정한 조건에서 행해져야 하기 때문에 본 실험결과 분석에서는 비교적 전 실험기간 동안

시간당 노량이 비교적 일정한 (A)피험자에서만 시행해 보았으며, (A)피험자의 경우 pyrazinamide는 약 97.5%가 재흡수되며 세뇨관 능동적 분비기전이 존재하고 이의 K_m 및 V_{max} 치는 131 µM과 143 µmole/min인 결과를 얻었다(Fig. 3 참조).

5. Pyrazinamide 정제의 상대 생체유용율 및 생체내 용해시간

본 실험에 사용한 pyrazinamide 정제의 생체내 용해 시간 및 용액제형에 대한 상대 생체유용율을 점정코자 3명의 피험자에서 cross-over design으로 1 gm의 pyrazinamide 정제 및 용액을 투여한 결과 혈청 약물 농도의 변화는 Fig. 4와 같다. 용액제형 투여시 투여 15분에 최고 혈청농도를 보여 정제보다 현저히 흡수속도가 빠른 결과를 보였으나, 이들 피험자의 청소율이 두 제형 비교시 변화가 없다는 가정하에 AUC의 비로 정제의 용액제형에 대한 상대 생체유용율을 산출시 1.03±0.07로 이들 두 제형간에 생체유용율의 차이를 인지할 수 없었다. 이들 두 제형 투여후 pyrazinamide의 평균 체내 잔류시간을 분석하여, pyrazinamide의 생체내 용해시간을 추정 한 바, 평균 0.62±0.88 hr로 나타났으나 개인차가 심하였다.

고 찰

Pyrazinamide 250 mg 정제를 이용하여 평균 65 kg의 성인 남성 13명에 1 gm을 경구투여 후, 본 실험에서는 0.5시간 내지 3시간 후 최고 22.05~39.92 µg/ml (평균 25.81 µg/ml)의 혈청농도를 보였다. 이러한 최고 혈청농도치는 지금까지 보고된 pyrazinamide 투여 후 혈청농도 측정치와 비교해 볼 때, 1956년 Caccia³⁾의 1명의 피험자에서 시행한 투여 2시간 후 최고농도 45 µg/ml에 비해 낮은 혈청농도를 보였다. 그러나 Caccia의 보고는 단일 피험자에서 시행한 결과이며, 1968년 Stottmeier 등⁶⁾은 60명의 환자에서 20 mg/kg의 pyrazinamide 용량을 1일 2회 경구투여후 steady-state 도달 후 투약 1시간 후 혈청농도가 20~65 µg/ml의 범위임을 보고하고 있다. 따라서 본 실험결과를 이와 비교해 볼 때, multiple dose 투여시 pyrazinamide의 생체유용율의 변화가 초래되지 않는다는 가정하에 superposition 원리를 적용하여 체중 kg 당 20 mg의 용량을 12시간 간격으로 투여한다면 평균 52.71 µg/ml의 최고 혈청농도를 나타낼 것으로 예측되어 본 실험의 1회 투여에 의한 최고 혈청 pyrazinamide 농도는

stottmeier 등⁶⁾의 결과와 유사함을 알 수 있다. 노중 배설량에 대해 Caccia⁹⁾는 1gm 투여 후 4시간 동안 219 mg 이 배설됨을 보고하였고, stottmeier 등⁶⁾은 투약 12시간 후에도 노중 pyrazinamide 농도가 60~100 $\mu\text{g/ml}$ 또는 이 이상이라 보고하였으며, 이들의 노중 농도 및 pyrazinamide 배설량은 본 실험결과와 잘 부합하였다. 또한 본 실험의 pyrazinamide 정제의 혈청 반감기(8.21 ± 1.38 hr) 및 평균체내 잔존시간(12.34 ± 1.88 hr)은 상기 두 실험결과가 동일인에서 행한 혈청 농도의 결과는 아니나 전반적인 양상으로 볼 때 유사한 결과였다.

Pyrazinamide의 경구투여 후 체내 흡수에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나, pyrazinamide의 pKa 값은 0.5이며 물 및 chlorform 용해도가 15 mg/ml, 7.4 mg/ml 인 점¹⁵⁾을 미루어 추측할 때, pyrazinamide는 정상 위액 pH 조건하에서 50% 이상이 비이온화 형태로 존재하며 더우기 소장의 pH 하에서는 거의 대부분이 비이온화 형태로 존재할 것으로 볼 때 흡수속도가 클 것으로 추측된다. 따라서 경구용 정제 투여 후 전신순환에 약물 도달시간을 좌우하는 중요 인자로 정제 pyrazinamide의 용해시간의 영향이 클 것으로 생각된다. 본 실험결과, 생체내 pyrazinamide 정제의 용해시간이 평균 0.62 hr 이며, 각 피험자의 혈청 시간 곡선을 ESTRIP 프로그램¹⁶⁾을 이용하여 가장 잘 부합되는 compartmental model에 적용시 흡수속도(Ka)는 $4.84 \pm 2.95 \text{ hr}^{-1}$ 이었으며 10명에서 흡수시 lag-time을 나타내었고 lag-time이 0.154 ± 0.415 hr 임을 볼 때 이는 상기 pyrazinamide의 물리적 성상에 따른 예측과 잘 부합되는 결과였다. pyrazinamide 정제의 생체유용율은 용액제형에 대한 생체 유용율이 1.03 ± 0.07 로 많은 분획이 위장관내에서 거의 흡수될 것으로 추정되며 신장의 청소율 등을 감안시 위장관흡수시 1회 통과효과(1st pass effect)가 적을 것으로 추정되어 pyrazinamide의 배설은 경구 투여 pyrazinamide의 생체유용율이 1에 가까우리라는 가정시 약 1/3이 신장을 통한 배설로 일어나며 약 2/3는 간에서의 대사 또는 타경로를 통한 배설기전에 의한 것으로 추정된다. 신장을 통한 pyrazinamide의 배설은 본 실험 대상자들의 평균 creatinine clearance $117.37 \pm 16.68 \text{ ml/hr/kg}$ 에 비해 신장소율이 약 13%에 해당하여 pyrazinamide의 노배설시 상당한 재흡수가 일어날 것이 시사되며 이는 Weiner 등¹⁷⁾의 동물실험에서의 pyrazinamide의 배설기전과 같은 양상이었다. 또한 뇨량이 비교적 일정한 피험자의 배설기전을 볼 때 pyrazina-

amide의 신세뇨관 능동적 분비가 존재할 것이 시사되며, 이렇듯 pyrazinamide의 노중 배설에 있어 사구체 여과, 신세뇨관 분비 및 재흡수의 복합 과정에 의한 노중 배설기전은 최근 저자 등¹⁸⁾의 가토에서의 노중 배설기전 검토 실험에서 명백하였으며, 인체에서도 같은 기전으로 노중 배설이 일어날 것으로 추정된다. 따라서 pyrazinamide는 신배설시 재흡수율이 커, 노중 배설량을 좌우하는 인자는 creatinine clearance 뿐 아니라 뇨량(urine flow)에 의해서도 크게 좌우될 것으로 시사된다.

이상의 약력학적 성상을 지닌 pyrazinamide의 항결핵요법시 약력학적 전지에서 볼 때 적정요법을 위해서는 현재 흔히 사용되는 1일 3회 분할 투여 방법이 혈청 농도의 변동폭을 줄이는 데 적정하며, pyrazinamide의 최저 유효농도인 20 $\mu\text{g/ml}$ ⁶⁾이상의 혈청농도를 유지키 위해서는 superposition principle 적용시 평균 kg 당 28.98 mg의 1일 용량을 투여해야 적정농도를 유지할 수 있을 것으로 추정된다. 그러나 독작용을 최소화하기 위한 1일 최대 허용량의 추정을 위해서는 독작용 출현과 관련한 용량 및 혈청농도에 관한 많은 연구로 적정치로 혈중농도(therapeutic window)의 확립이 필요하다. 현재 pyrazinamide 독작용 출현 혈청농도에 관해서는 Krüger Thieme¹⁹⁾의 정상인의 약 4배의 혈청농도에서 간독성이 발생했다는 보고 이외에는 연구가 없는 실정이다. 그러나 Girling²⁰⁾의 간독성 출현빈도가 pyrazinamide의 과거 용량(50mg/kg)에서 35mg/kg로 줄일 경우 현저한 독작용 출현빈도의 감소를 보인다는 보고 등과 본 실험에서 동일 용량 투여시에도 최고 혈청농도가 약 2배의 변화폭을 보임을 감안하여 pyrazinamide의 항결핵요법시 투여 허용량은 과거의 높은 용량보다 낮게 설정하는 것이 바람직하다. 또한 신기능 장애 환자에서는 본 실험결과 심한 신부전 환자에서만 용량조절이 필요할 것으로 사료되나 현재로는 pyrazinamide 정제의 정확한 생체 유용율을 알 수 없으므로 이에 대해서는 신기능 장애 환자에서의 재검토가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

건강한 성인 남성 13명을 대상으로 경구용 pyrazinamide 정제의 약력학적 분석을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Pyrazinamide 1gm 경구 투여 후 최고 혈청농도는 0.5~3시간에 도달했으며 $22.05 \sim 39.92 \mu\text{g/ml}$ 이

었다. 24시간 노중 배설 pyrazinamide의 양은 평균 293 ± 59 mg 이었다.

2) 정상인에서 pyrazinamide의 혈청반감기($t_{1/2\beta}$) 및 평균 체내 잔존시간은 8.21 ± 1.38 hr 및 12.34 ± 1.88 hr 이었으며, 총청소율(Cl_t/F)과 신청소율(Cl_r)은 평균 46.02 ml/hr/kg 및 15.37 ml/hr/kg 이었다. pyrazinamide의 분포용적($V_{d,area}/F$)은 0.52 ± 0.09 L/kg 이었다.

3) Pyrazinamide는 $5 \mu\text{g/ml}$ 내지 $160 \mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 평균 $26.83 \sim 7.65\%$ 의 혈청 단백 결합율을 보였다.

4) Pyrazinamide 정제의 평균 생체내 용해시간은 0.62 ± 0.88 hr 이었으며, 용액제형에 대한 상대적 생체 유용율은 1.03 ± 0.07 이었다.

5) Pyrazinamide의 신배설은 사구체 여과와 더불어 신세뇨관 분비기전이 존재하며 높은 재흡수율에 의해 신배설량이 조절될 것으로 추정하였다.

REFERENCES

- 1) 김상재, 김성진, 배길한: 제 4차 결핵 실태조사에서 발견된 폐결핵 환자로부터 분리된 결핵균의 항결핵제 감수성에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 29: 1982
- 2) 한용철: 폐결핵의 단기요법. 대한의학협회지 28: 345, 1985
- 3) Van Scoy RE: Office management of lower respiratory infections in adults. Med Clin Nor Am 67:173, 1983
- 4) Stottmeier KD, Beam RE, Kubica GP: The determination of drug susceptibility of mycobacteria to pyrazinamide in 7H10 agar. Am Rev Resp Dis 96:1972, 1967
- 5) Caccia PA: Spectrophotometric determination of pyrazinamide blood concentration and excretion through the kidney. Am Rev Resp Dis 75:105, 1956
- 6) Stottmeier KD, Beam RE, Kubica GP: The absorption and excretion of pyrazinamide. Am Rev Resp Dis 98:70, 1967
- 7) Subbammal S: Concentrations of pyrazinamide attained in serum with different doses of the drug. Bulletin of WHO 39:771, 1968
- 8) Shah VP, Wallace SM, Riegelman S: Microultrafiltration technique for drug-protein binding determination in plasma. J Pharm Sci 63:1364, 1974
- 9) Yatzidis H: New method for direct determination of "True" creatinine. Clin Chem 20:1131, 1974
- 10) Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T: Statistical moments in Pharmacokinetics. J Pharmacokinetic Biopharm 6:547, 1978
- 11) Gibaldi M, Perrier D: Application of pharmacokinetic principles. In pharmacokinetics, 2nd ed., New York: Mancel Dekker, Inc 1982, p168
- 12) Riegelman S, Collier P: The application of statistical moment theory to the evaluation of in vivo dissolution and and absorption time. J Pharmacokinetic Biopharm 8:509, 1980
- 13) Hori R, Sunayashiki K, Kamiya A: Pharmacokinetic analysis of renal handling of sulfamethizole. J Pharm Sci 65:463, 1976
- 14) Hori R, Okumura K, Kamiya A, Nihira H, Nakano H: Ampicillin and cephalixin in renal insufficiency. J Clin Pharmacol Ther 34:792, 1983
- 15) The Merck Index: An encyclopedia of chemicals and drugs, 9th ed., Merck & Co., Inc 1976
- 16) Brown RD, Manno JE: ESTRIP, A basic computer program from obtaining initial polyexponential parameter estimates. J Pharm Sci 67:1687, 1976
- 17) Weiner IM, Tinker JD: Pharmacology of pyrazinamide, metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug induced urate retention. J Pharmacol Exp Ther 180:411, 1972
- 18) Shin SG, Park CW, Lee SH, Choi ES: Pharmacokinetic study of pyrazinamide related to the mechanism of the renal excretion and tissue distribution. (Unpublished data) 1986
- 19) Krüger-Thiemer E: Theorie der Wirkung bakteriostatischer Chemotherapeutika. Jahresbericht Borstel 5:316, 1961(Cited from Stottmeier et al. 1968)
- 20) Girling DJ: Adverse effects of antituberculosis drug. Bull Int Un Tuberc 59:152, 1984