

## 마취 영역에서 약동, 약력 모형화

연세대 학교 강남세브란스병원 마취통증의학과

한동우

### Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in anesthetic field

Dong-Woo Han

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea

Models are simplified descriptions of true biological processes. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modeling is a mathematical description on the relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics. The PK/PD modeling allows estimation of PK/PD parameters and it can establish dose-concentration-response relationships which describe and predict the effect-time courses of a drug. PK/PD modeling has recently emerged as a major tool in clinical pharmacology in order to optimize drug uses by designing rational dosage forms. Population analysis is used to estimate the variability in the population and also to establish guidelines for the individualization of drug dosage regimen. Non-linear mixed effect model is the basis of population approach. This approach permits the simultaneous analysis for all the data of the studied population, by using either PK or PD models to describe the typical trends (population means) and individual profiles. The target controlled infusion system is based on the population PK models which describe the inter-individual PK variability by individualizing the PK parameters according to the patient's covariate. The PK/PD modeling is highly useful for the development of drugs as well as for pharmacotherapy. (*Anesth Pain Med* 2014; 9: 77-86)

**Key Words:** Non-linear mixed effect model, Pharmacokinetic/pharmacodynamic model, Population analysis, Target controlled infusion.

### 서 론

마취 이외의 임상 영역에서 사용되는 많은 약물들의 효

Received: January 8, 2014.

Accepted: January 14, 2014.

Corresponding author: Dong-Woo Han, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gangnam Severance Hospital, 146-92, Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea. Tel: 82-2-2019-3520, Fax: 82-2-3463-0940, E-mail: hanesth@yuhs.ac

과는 몇 시간 혹은 몇 일에 걸쳐 서서히 나타나고 또한 서서히 소실되지만, 마취에 사용되는 대부분 약물들의 효과는 발현 및 소실이 빠르다. 또한 수술 강도 변화에 따라 신속하고 정밀하게 마취약제가 투여되고 적정(titration)되기 위해서는 시간에 따른 약물의 농도 예측이 필요하다. 이러한 농도 변화를 설명하기 위해서는 수식화되고 다소 복잡한 약동학적 분석법(구획분석, compartment analysis)이 필요하다 [1]. 한편 임상에서는 같은 양의 약물을 투여하여도 효과가 개인마다 다르게 나타나는데 이러한 현상은 개인간 약동, 약력학적 변이(pharmacokinetic/pharmacodynamic variability)에 기인한 것이다. 비선형 혼합효과 모형(non-linear mixed effect model)을 이용한 집단 약동, 약력분석법은 각 모형의 모수(parameter)에 환자 특이적인 공변량(covariate)을 탐색하여 첨가함으로써 이러한 개인 차이를 설명하게 된다[2,3]. 목표농도조절 주입(target controlled infusion, TCI) 방법은 집단 약동, 약력모형에 기반을 두고 있으며, 집단 분석을 통해서 구한 약동, 약력 모수를 이용하여 투여량을 계산함으로써 원하는 목표혈장농도 혹은 목표효과치농도를 유지하게 된다[4].

### 시간-농도 곡선의 수학적 해석

약물의 흡수(absorption)와 배치(disposition)는 농도 증가 및 감소와 관련되어 있으며, 이러한 과정들을 정량화함으로써 약물 투여 후의 농도를 정확하게 예측할 수 있다. 흡수를 정량화하는 약동학적 모수는 생체이용률(bioavailability)과 흡수속도상수(absorption rate constant)이고, 분포와 제거를 정량화하는 약동학적 모수는 분포용적(volume of distribution)과 청소율(clearance)이다. 생체이용률, 흡수속도상수, 분포용적, 청소율의 4가지 약동학적 모수를 일차 약동학 모수(primary pharmacokinetic parameter)라고 하며, 이는 서로간에 독립적이다. 반면에 제거속도상수(elimination rate constant) 및 반감기(half-life,  $t_{1/2}$ )는 이차 약동학 모수(secondary pharmacokinetic parameter)라고 하며, 이는 일차 약동학 모수로부터 계산되어진다. 약동학 분석법은 크게 비구획분석(non-compartmental analysis)과 구획분석(compartment analysis)으로 나누어진다.

**비구획분석**

비구획분석은 시간, 농도 곡선에서 아무런 가정 없이 AUC (area under the time-concentration curve), 최대농도( $C_{max}$ ) 및 최대농도에 도달하는 시간( $t_{max}$ ) 등의 약동학 모수를 추정한다(Fig. 1). AUC는 약물에 대한 전신 노출(systemic exposure) 정도를 표현하는 모수로서 항암제 등의 약물은 AUC를 이용하여 용량 결정을 한다.

**구획분석**

구획분석은 우리 몸이 몇 개의 구획으로 나뉜다고 가정한다. 약물은 중심구획(central compartment)으로 들어와서 중심구획에서 제거(elimination)되며, 중심구획과 말초구획(peripheral compartment)은 일차역학으로 연결되어 있고, 말초구획끼리는 서로 연결되지 않는 것으로 가정한다. 구획의 수는 시간, 농도 곡선에서 관찰 가능한 기울기의 수에 따라서 정해지는데, 삼구획 모형을 따르는 약물의 농도 감소 곡선의 기울기는 3개이고, 이구획 모형을 따르는 약물의 농도 감소 곡선의 기울기는 2개이다. 대부분의 진정제 및 마약류 계통의 약물들은 이구획 혹은 삼구획 모형으로 설명된다. 약물을 일회 정주 시 약물의 혈장 농도는 정주 직후 최고치에 이른 후 분포(distribution) 및 제거에 의해 감소하게 되는데, 이 두 과정을 합쳐서 배치라고 한다. 제거에는 두 가지 과정이 있는데 약물이 다른 성질의 분자로 바뀌는 생체 변환(biotransformation) 과정과 변하지 않은 채 몸 밖으로 나가는 배설(excretion) 과정이 있다.

Fig. 2는 삼구획 모형을 따르는 약물을 일회 정주한 경우 시간 경과에 따른 약물의 농도 감소 모형을 나타낸다. Rapid distribution phase는 혈장(중심구획)에서 rapidly equilibrating tissue (rapid peripheral compartment)로 약물이 빠른 속도로 이동하며 약물의 농도가 급격히 감소하는 시기이다.

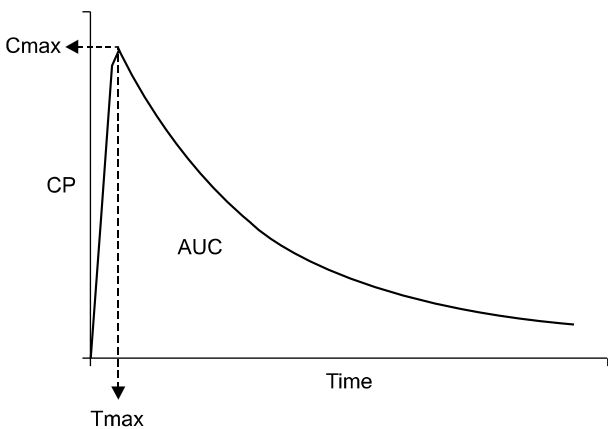


Fig. 1. Non-compartmental analysis.  $C_{max}$ : peak concentration of a drug,  $t_{max}$ : time to  $C_{max}$ , AUC: area under the time-concentration curve.

Slow distribution phase는 약물이 혈장에서부터 slowly equilibrating tissue (slow peripheral compartment)로 이동함과 동시에 rapidly distributing tissue (rapid peripheral compartment)로부터 혈장으로 약물이 되돌아 오는 시기이고, terminal phase는 주로 제거에 의하여 농도가 서서히 감소되는 시기이다 [5,6]. 이와 같이 구획 모형에서 약물의 농도 감소는 분포 및 제거의 복합적인 과정에 의해 결정된다. 마취 영역에서 사용되는 대부분 약물들의 효과 소실은 빠르게 나타나는데, 이는 주로 초기 단계에서의 분포 과정에 의해 발생한다. 그러므로 흔히 임상에서 언급되는 제거반감기(terminal half-life)만으로는 이러한 약물들의 농도 및 효과의 소실을 예측하기 어렵다. 약물을 지속 정주하는 경우에는 중심구획 약물이 분포에 의해 서서히 말초구획을 채워가게 되고 정주를 중단 시 약물의 농도 감소 시간은 정주 지속 시간에 비례하여 길어진다(context-sensitive half time)[7]. 오랜 기간 동안의 지속 정주로 구획간 약물의 분포가 평형에 도달하면 약물 농도의 감소는 대사 청소율(metabolic clearance)에 의해 결정된다.

**구획 모형에서 약동학 모수의 추정**

삼구획 모형에서 단위용량 투여 후 시간에 대한 약물의 혈장 농도는 다음의 식으로 나타낼 수 있다(식 1).

$$C_p(t) = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} + C \cdot e^{-\lambda t} \tag{식 1}$$

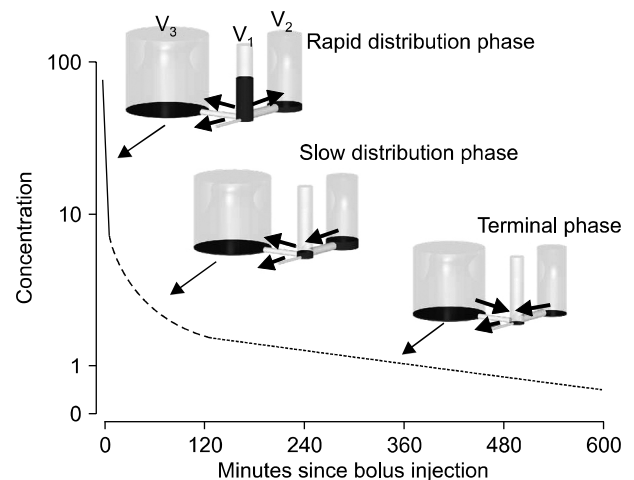


Fig. 2. The graph represents the plasma concentration in a three-compartment model after a bolus. During the rapid distribution phase (solid line), drug is transferred from  $V_1$  into  $V_2$  and  $V_3$  and out of the body. During the slow distribution phase (dashed line), drug is transferred from  $V_2$  into  $V_1$ , and from  $V_1$  into  $V_3$  and out of the body. During the terminal phase (dotted line), drug is transferred from  $V_3$  and  $V_2$  into  $V_1$ , and from  $V_1$  out of the body.

이 때 A, B, C,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 를 약동학 모수라고 하는데, A, B, C를 계수(coefficient)라고 하고,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 를 지수(exponent)라고 한다.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 는 각각 rapid distribution phase, slow distribution phase 및 terminal phase의 기울기이며( $\alpha > \beta > \gamma$ ) (Fig. 3), 각 phase별 반감기는  $0.693/\alpha$ ,  $0.693/\beta$ ,  $0.693/\gamma$ 이다.

또한 약동학 모수를  $V_1, k_{10}, k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}$ 과 같이 중심구획용적 및 micro-rate constant로써 표현할 수도 있고,  $V_1, V_2, V_3, C_1, Q_1, Q_2$ 처럼 용적(volume) 및 청소율(clearance)로써 표현할 수도 있다. 여기서  $Cl$ 은 대사청소율을 나타내며,  $Q_1$ 은 중심구획과 rapid peripheral compartment 사이,  $Q_2$ 는 중심구획과 slow peripheral compartment 사이의 구획간 청소율(inter-compartmental clearance)을 의미하며 distributional clearance라고도 한다. 이러한 약동학 모수들은 상호 변환이 가능하여 한 가지 domain만 알면 나머지는 계산에 의해 구할 수 있다.

구획간 속도 상수(inter-compartment rate constant;  $k_{12}, k_{21}$  등)는 중심구획과 말초구획간 약물의 이동 속도를 나타내며, 제거속도 상수( $k_{10}$ )는 중심구획으로부터 약물의 생체변환 및 배설이 일어나는 과정을 나타낸다(Fig. 4). A는 약물량이며 숫자는 1, 2, 3 구획을 나타낸다. 구획간의 약물이동은 미분방정식(differential equation)을 이용하여 시간에 따른 약물량의 변화량을 아래 식과 같이 표현한다(식 2). 어떤 구획으로 약물이 들어오면 '+', 나가면 '-' 로써 표기하며, 이러한 미분방정식은 약동학 구획 모형 제작에 유용하게 사용된다.

$$\begin{aligned} \frac{dA_1}{dt} &= A_2k_{21} + A_3k_{31} - A_1(k_{10} + k_{12} + k_{13}) + I \\ \frac{dA_2}{dt} &= A_1k_{12} - A_2k_{21} \\ \frac{dA_3}{dt} &= A_1k_{13} - A_3k_{31} \end{aligned} \quad (\text{식 2})$$

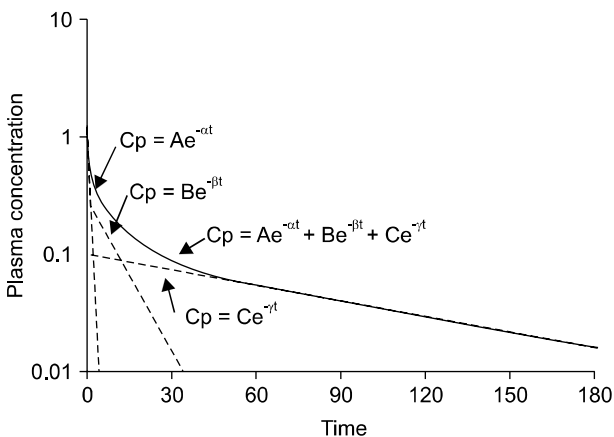


Fig. 3. The solid line represents the plasma concentration in a three-compartment model after a bolus. The concentration is the sum of three monoexponential functions (dotted lines;  $Ae^{-\alpha t}$ ,  $Be^{-\beta t}$ ,  $Ce^{-\gamma t}$ ) A, B, C: coefficients.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ : exponents.

평형 상태에서는 중심구획과 말초구획간 청소율이 동일하므로 다음과 같은 관계가 있다(식 3).

$$\begin{aligned} Q_1 &= V_1 \times k_{12} = V_2 \times k_{21} \\ Q_2 &= V_1 \times k_{13} = V_3 \times k_{31} \end{aligned} \quad (\text{식 3})$$

### 이력(Hysteresis) 현상

마취 유도 시 진정제나 근이완제를 정주하면 혈중 농도는 단 시간 내에 최대치에 도달하지만 이 시점에서 기도삽관을 시도하지는 않는다. 그 이유는 약물의 혈중 농도는 최대치에 도달하지만 약물 작용 부위(효과처, effect-site)에 약물의 농도가 최대치에 도달하기 위해서는 더 많은 시간이 필요하기 때문이다[2,8]. 혈액은 약물의 작용 부위가 아니며 약물을 작용 부위로 운반하는 역할을 하는 매개체일 따름이다. 혈중 약물 농도가 최대에 도달하는 시간보다 약물 효과가 최대에 도달하는 시간은 더 늦으며 이를 농도와 효과의 관계로 표시하면 시계 방향의 곡선(이력고리, hysteresis loop)을 나타내게 되는데 이러한 현상을 '이력현상'이라 한다[8,9]. 이력고리는 자극형 반응일 때는 반시계 방향으로, 억제형 반응일 때는 시계방향으로 나타난다. 이러한 농도, 효과간 시간 지연 현상은 수용체 up-regulation 및 활성대사체의 생성 때도 볼 수 있다[10,11].

약물의 농도는 효과의 대리표지자(surrogate)로 사용될 수 있다. 그러나 이력고리가 나타나는 경우에는 혈중 농도는 효과를 대변하기 어렵다. 하나의 농도에 하나의 효과가 대응되어야만 하는데, 이력현상으로 인해 하나의 혈중 농도에 2개의 효과가 대응되기 때문이다(Fig. 5A). 따라서 효과를 대변할 수 있는 다른 개념의 농도(효과처 농도)가 필요하며, 효과처 농도를 추정함으로써 이러한 이력고리를 허탈(collapse)시킬 수 있다. 효과처 농도에 대한 약물의 반응 곡선을 그리면 이력고리가 허탈됨으로써 하나의 효과처 농도에 하나의 효과가 대응되어 나타나며, Fig. 5B와 같은 하나의 sigmoid 곡선이 나타나게 된다[12].

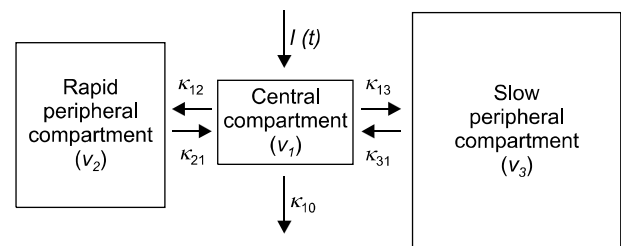
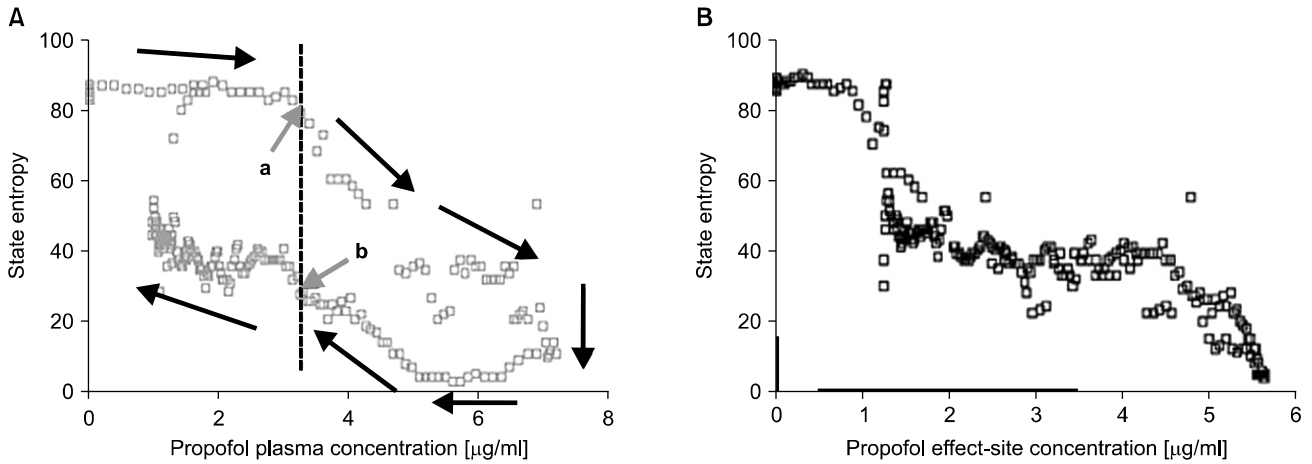


Fig. 4. The boxes represent the three-compartment model in the rate-constant/scaling-factor parameterization. The arrows represent the rate constants for flow of drug.  $I(t)$ : drug input,  $V_i$ : volume of distribution of compartment  $i$ ,  $k_{ij}$ : micro-rate constant from compartment  $i$  to compartment  $j$ .



**Fig. 5.** Correlation between state entropy and propofol plasma concentration (A) and propofol effect-site concentration (B). Two different values (arrows of a, b) of state entropy are shown in spite of the same propofol plasma concentration in (A). Plotting propofol plasma concentration versus state entropy reveals clockwise hysteresis (A), which is collapsed by introduction of propofol effect-site concentration (B).

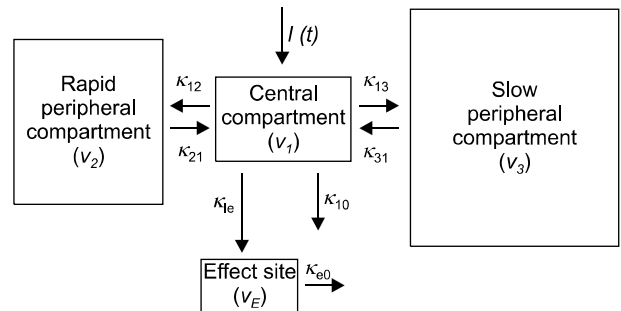
**효과처 구획**

약물의 효과처 농도를 임상적으로 직접 측정하는 일은 쉽지 않다. 주로 사용하는 이구획 혹은 삼구획 약동학 모형에 효과처 구획을 연결하여 약물의 시간 경과에 따른 혈중 농도와 효과간의 관계를 이용함으로써 효과처 농도를 추정할 수 있다[13].

Fig. 6은 효과처 구획을 중심구획에 일차역학으로 연결시킨 모형이다. 구획수로 보면 사구획이 되는 셈이며, 이 모형에서 구획간 약물이동을 미분방정식으로 표현하면 다음과 같다(식 4).

$$\begin{aligned}
 \frac{dA_1}{dt} &= A_2 \cdot k_{21} + A_3 \cdot k_{31} + A_e \cdot k_{e1} \\
 &\quad - A_1 (k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{1e}) + I \\
 \frac{dA_2}{dt} &= A_1 \cdot k_{12} - A_2 \cdot k_{21} \\
 \frac{dA_3}{dt} &= A_1 \cdot k_{13} - A_3 \cdot k_{31} \\
 \frac{dA_e}{dt} &= A_1 \cdot k_{1e} - A_e \cdot k_{e1}
 \end{aligned}
 \tag{식 4}$$

$e$ 는 효과처 구획을 의미하며, 삼구획 모형에 결합된 효과처 구획은  $e$  혹은 4로 표시한다. 따라서  $A_e$ ,  $V_e$ 는  $A_4$ ,  $V_4$ 와 같은 의미이며, 또한  $k_{1e}$ ,  $k_{e1}$ 은  $k_{14}$ ,  $k_{41}$ 과 같다[14]. Fig. 6의  $k_{e0}$ 는 위 식의  $k_{e1}$ 과 동일한 것이다. 이는 효과처 구획의 용적이 중심구획의 용적에 비해 아주 작다는 가정과 효과처 구획에서 중심구획으로 유입되는 약물의 양은 매우 적기 때문에 혈중농도에는 영향을 미치지 않는다는 가정에 기인

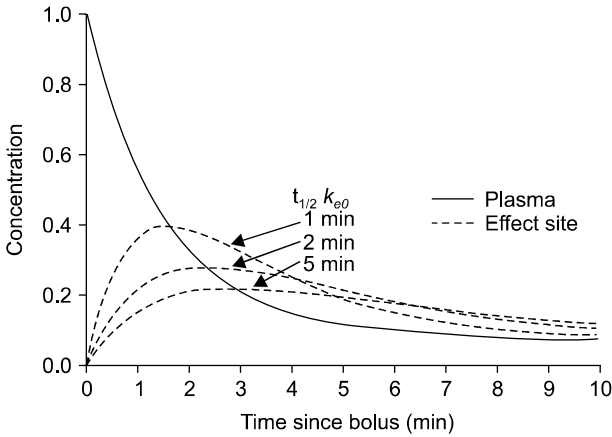


**Fig. 6.** The boxes represent the three-compartment model with an effect site.  $k_{ij}$ : micro-rate constant from compartment  $i$  to compartment  $j$ .  $V_i$ : volume of distribution of compartment  $i$ .  $k_{e0}$  is the rate constant describing drug elimination from the effect site.

한다. 그러므로  $k_{e0}$ 는 방향성을 잃어버리고 체외로 소실되는 것으로 생각하여도 무방하다[10]. 일반적으로 4-5  $t_{1/2k_{e0}}$ 가 지나면 pseudo-steady state에 도달하는 것으로 보며, pseudo-steady state란 혈중 농도와 효과처 농도가 평형을 이루는 상태를 말한다.

**$k_{e0}$  및 효과처 최대 농도**

약물을 일회 정주하게 되면 혈중 농도는 순식간에 최대치에 도달하게 되고, 이후 서서히 감소하게 되는 반면 효과처 농도는 0에서 시작하여 서서히 증가하게 되며 감소하는 혈중 농도와 같아지는 시점(time to peak effect,  $t_{peak}$ )에서 최대치를 나타낸 후 서서히 감소한다. 약물을 일회 정주 후 최대 효과가 발현되는 시간( $t_{peak}$ )은 약동학 모수 및  $k_{e0}$ 에 의해 결정된다.  $k_{e0}$ 를 혈액-뇌 평형속도 상수 (blood-brain equi-



**Fig. 7.** The solid line represents the plasma concentration after a bolus of a hypothetical drug. The dotted lines represent the effect-site concentration of the drug, assuming different  $k_{e0}$ . As  $t_{1/2}k_{e0}$  increases, the time to reach the peak biophase concentration increases.

libration rate constant)라고 하며,  $t_{1/2}k_{e0}$  ( $=0.693/k_{e0}$ )를 혈액-뇌 평형시간 상수(blood-brain equilibration time constant)라고 한다. 임상에서  $k_{e0}$ 는 효과처 목표농도조절 주입에 이용되며, 동일한 약동학 분포를 가지는 약물에서  $k_{e0}$ 가 클수록 ( $t_{1/2}k_{e0}$ 가 작을수록) 효과처 최대 농도에 도달하는 시간이 빨라진다(Fig. 7) [15,16].

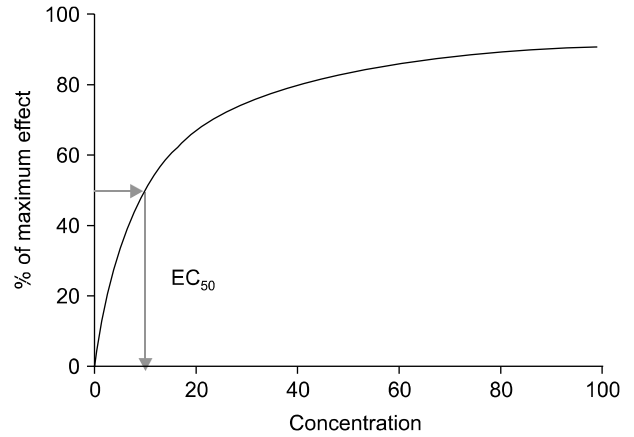
예를 들어 동일한 약동학 모수를 가지며 서로 다른  $k_{e0}$ 값을 가진 두 약물이 있다고 가정을 할 때  $k_{e0}$ 값이 작은 약물의 경우 정주 후 최대 효과처 농도에 도달하는 시간이 느리므로 효과처 농도가 낮게 나타난다.  $k_{e0}$ 값이 작은 약물은 낮은 효과처 농도로 인해 동일한 역가를 가지고 있음에도 불구하고 약물의 역가(potency)가 낮은 것으로 오해할 수도 있다[17].

**약리학 모형의 종류**

약물의 효과는 연속적인 반응과 비연속적인 반응으로 표현될 수 있다. 연속적인 반응의 예로는 혈압이나 bispectral index 등이 있고, 비연속적인 반응의 예로는 환자가 움직이느냐 움직이지 않느냐 혹은 자는가 깨는가 등이다. 연속적인 반응은 직접효과모형(direct effect model)이나 간접효과모형(indirect effect model)을 통해 나타낼 수 있다. 직접효과모형은 약물의 농도가 효과에 직접적인 영향을 미칠 때 사용되며, 농도와 효과 사이에 시간 지연이 없는 경우에 주로 사용된다. 직접효과모형의 종류로는 linear 모형, log-linear 모형, Emax 모형과 sigmoid Emax 모형 등이 있다[1].

**Emax 모형**

Emax 모형은 수용체 점유이론(Receptor occupancy theory)



**Fig. 8.** The line represents concentration-effect relationship resulting from a Emax model.  $EC_{50}$  is the concentration at which 50% of the maximum effect (Emax) is achieved.

에 배경을 두고 있으며[18], 넓은 영역에서의 농도 변화에 대한 약물의 효과를 나타내는 경우에 사용된다.

$$E = \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50} + C} \tag{식 5}$$

여기에서 Emax는 최대 반응이고, C는 투여된 약물의 농도,  $EC_{50}$ 은 최대 효과의 50%를 나타내는 약물의 농도를 뜻한다(식 5). 최대 효과를 나타내는 농도가  $EC_{50}$ 보다는 훨씬 큰 경우에 사용되며, 농도가 증가함에 따라 그래프는 hyperbolic한 양상을 나타낸다(Fig. 8). Lalonde 등은 propranolol의 혈장농도와 운동에 의한 빈맥을 감소시키는 효과와의 관계를 Emax 모형으로 설명하였다[19].

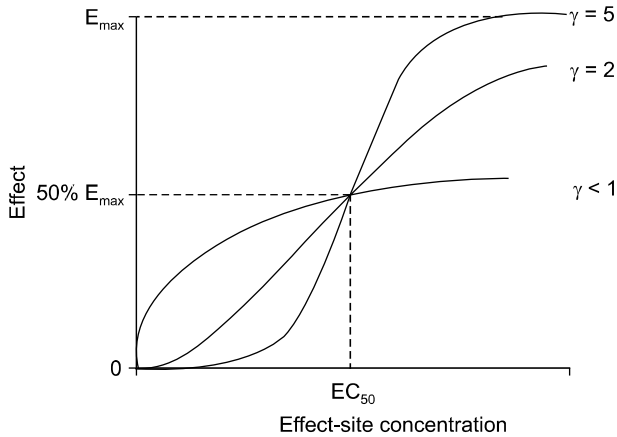
**Sigmoid Emax 모형**

Sigmoid Emax 모형은 Hill이 hemoglobin의 산소해리 곡선을 설명하기 위해 사용한 Hill 공식에서 유래되었다[20].

$$E = \frac{E_{max} \cdot C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma} \tag{식 6}$$

Emax 모형의 변형된 형태로  $\gamma$ 값이 추가되어 있는데,  $\gamma$ 는 곡선의 기울기에 영향을 미치는 값으로 곡선의 sigmoidicity를 나타내며, Hill 계수(coefficiency)라고도 한다(식 6).  $\gamma$ 가 크면 곡선은 가파르며 효과는 없다가 갑자기 최대 효과가 나타나는 양상을 보이므로 약물 농도 조절이 어렵다. 이와 반대로  $\gamma$ 가 작으면 약물의 농도 변화에 대해 효과가 서서히 변화하는 양상을 나타낸다(Fig. 9).

Sigmoid Emax 모형은 유연성(flexibility)이 뛰어나 실험 자료를 손쉽게 모형화할 수 있는 장점이 있다. 하지만 실험



**Fig. 9.** Concentration-effect relationship resulting from a sigmoid Emax model for drugs that have the same  $EC_{50}$  value, but different values of the steepness factor,  $\gamma$ .

자료의 농도 데이터가 모형의  $EC_{95}$ 에 미치지 못하는 경우 추정되는 모수(parameter)들의 신뢰도가 떨어진다. 즉, 고평부(plateau) 효과가 나올 정도의 충분한 약물의 농도를 주어야 믿을 만한 모수를 얻을 수 있다.

실제 임상에서는 약물이 투여되지 않은 상태에서도 효과의 기저값이 0이 아닌 경우가 많은데 이러한 경우를 baseline effect ( $E_0$ )라고 하며, 아래의 식으로 나타낼 수 있다(식 7).

$$E = E_0 + E_{max} \frac{C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma}$$

$$E = E_0 + (E_{max} - E_0) \frac{C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma} \tag{식 7}$$

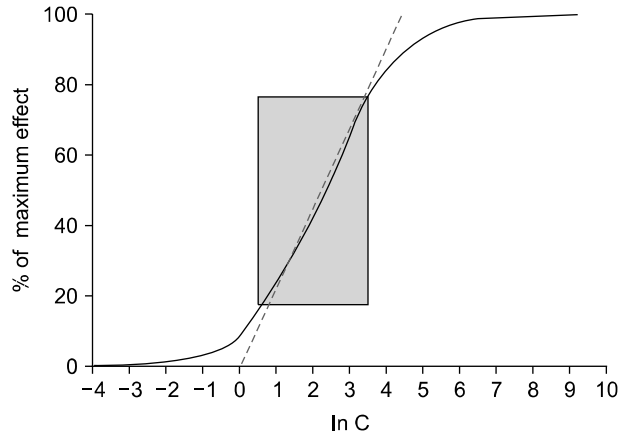
마취 중 약물의 용량이 증가함에 따라 대리표지자의 수치가 감소하는 경우에는 다음과 같은 inhibitory sigmoid Emax 모형을 사용할 수 있다(식 8).

$$E = E_{max} - (E_{max} - E_0) \frac{C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma} \tag{식 8}$$

실제 임상데이터를 수집하는 과정에서 고용량의 약물을 사용하여 고평부 효과를 얻으려면 약물 부작용이 발생하여 고용량의 약물을 사용하는데 제한이 생길 수 있다. 이러한 경우 sigmoid Emax 모형의 일부분을 이용하는 linear 모형이나 변형된 형태인 log-linear 모형을 사용하게 된다.

**Linear 모형**

Linear 모형은 최대반응의 약 20%에 해당하는 부분을 설명할 때 사용되는 모형으로서 약물 농도(C)가  $EC_{50}$ 보다 매우 낮을 때( $C \ll EC_{50}$ ) 적용할 수 있다[21].



**Fig. 10.** The solid curve represents concentration-effect relationship resulting from a Emax model where the effect is plotted against the logarithm of the concentration. The log-linear model (dotted line) is applicable in the range of 20% to 80% of Emax model (within the area of the box), where the effect and logarithm of the concentration follow a linear relationship.

$$E = S \cdot C + E_0 \tag{식 9}$$

S는 기울기이고,  $E_0$ 는 y절편에 해당하며(식 9), 선형회귀 방법을 이용하여 이러한 모수들을 추정할 수 있다. Linear 모형을 임상에 적용한 예로는 quinidine과 QT 간격[22], verapamil과 PR간격[23], pilocarpine과 타액분비유량 관계[21] 등이 있다.

**Log-linear 모형**

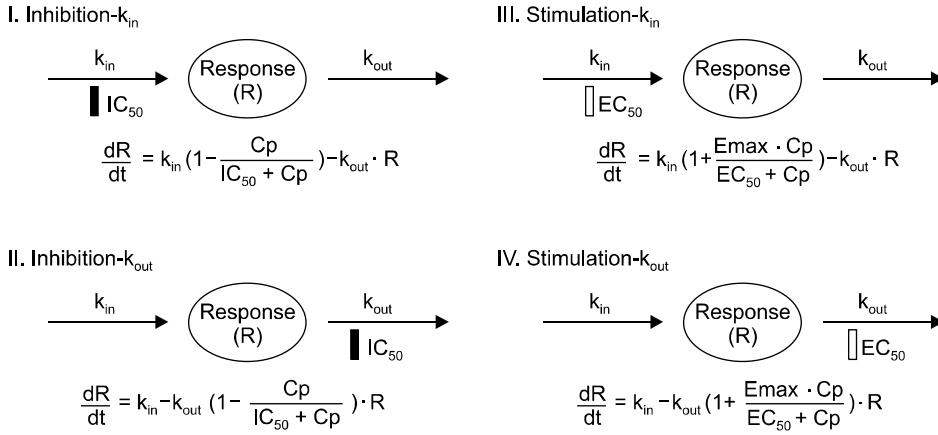
Log-linear 모형은 농도에 log 값을 취하여 농도의 로그값과 효과와의 관계를 나타낸 모형이다. Emax 모형에서 농도에 log값을 취하면 sigmoid형태로 바뀌는데 가운데 구간을 linear한 관계로 보고 log-linear 모형으로 나타내게 된다(Fig. 10).

$$E = S \cdot \log C + b \tag{식 10}$$

b가 y절편이지만(식 10) baseline effect와 같은 생리학적 의미를 가지지는 않으며, Emax 모형의 20-80%에 해당하는 범위를 설명하는 경우에 유용하다. Angiotensin receptor antagonist인 eprosartan의 혈중 농도와 수축기 혈압 감소와의 관계가 log-linear 모형의 좋은 예이다[24].

**간접효과모형**

간접효과모형은 약물이 효과에 직접적인 영향을 미치지 보다는 효과에 영향을 미치는 요소를 자극하거나 억제함으로써 효과에 영향을 미치는 경우에 적용할 수 있다. 약물



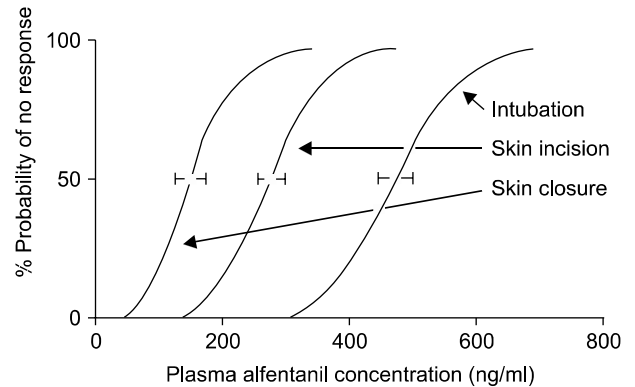
**Fig. 11.** Four basic physiologic indirect response models and differential equation describing input ( $k_{in}$ ) and output ( $k_{out}$ ) of factors controlling the response variable (R). Inhibition ( $IC_{50}$ ) or stimulation ( $EC_{50}$  and  $E_{max}$ ) of these processes occur in relation to plasma drug concentration ( $C_p$ ).

**Table 1.** Drugs which produces indirect pharmacodynamic responses

Drug	Measured PD response	Indirect model
Warfarin	↓ Prothrombin complex activity	I
Prednisolone	↓ Serum osteocalcin concentration	I
Ibuprofen	↓ Fever	I
Pyridostigmine	↑ Muscle response	II
Furosemide	↑ Urinary excretion of $Na^+$ , $Cl^-$	II
Cimetidine	↑ Prolactin release	III
Terbutaline	↑ Pulmonary air flow	III
Terbutaline	Hypokalemia	IV

농도와 효과간의 시간 지연이 나타나는 경우에도 사용할 수 있는데, 이러한 효과의 지연은 약물의 분포 과정에 의한 것이 아니고 약물 반응이 나타나기까지 내인성 물질을 합성하거나 분해하는 과정에 의한 것이다. 약물이 존재하지 않을 때 시간에 따른 반응의 변화율은 반응의 유입(혹은 생성)을 나타내는 zero-order rate constant인  $k_{in}$ 과 반응의 소실을 나타내는 first-order rate constant인  $k_{out}$ 에 의해 결정된다. 효과에 영향을 미치는 요소에 대한 농도, 반응 관계를  $E_{max}$  모형으로 연결함으로써  $k_{in}$ 을 자극 또는 억제하거나 혹은  $k_{out}$ 를 자극 또는 억제하는 4가지 형태의 간접효과모형을 생각할 수 있다(Fig. 11).

모형 I과 II는 반응의 유입과 소실을 각각 억제함으로써 반응이 감소 혹은 증가하며, 모형 III과 IV는 반응의 유입과 소실을 각각 자극함으로써 반응이 증가 혹은 감소하는 경우이다[25]. Bouillon 등은[26] propofol의 환기 억제 효과를 이산화탄소 변화율을 이용한 간접효과모형으로서 설명하였다. 또한 Abou Hammoud 등은[27] morphine의 술 후 통증 억제 효과를 간접효과모형으로써 설명하였고, 그 외에도 많은 임상 영역에서 다양하게 적용되고 있다(Table 1).



**Fig. 12.** The curves represent the concentration-effect relationship for alfentanil. In this case, effect is the probability of no response to each of three stimuli (skin closure, skin incision, intubation). (From Ausesms ME, Hug CC, Stanski DR, Burm AGL. Plasma concentrations for alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. Anesthesiology 1986;65:362-73).

**All or none response 모형(threshold 모형)**

All or none response 모형은 ‘약물의 효과가 있다 혹은 없다’ 와 같은 비연속적인 반응을 약물의 농도에 대해 효과가 나타날 확률(probability)로서 표현하는 모형이다[28].

각 개인에서의 농도, 효과 관계는 이분형 반응(binary data)으로 나타나겠지만 다수의 인구집단에서 이러한 데이터를 누적하면 sigmoid  $E_{max}$  모형과 유사한 곡선으로 나타나며(Fig. 12), 농도에 대해 반응이 일어날 확률은 아래의 공식을 이용하게 된다[29].

$$P = \frac{C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma} \tag{식 11}$$

여기에서 P는 반응의 확률(probability of a response)이고,  $EC_{50}$ 은 반응이 일어날 확률이 50%인 농도이고,  $\gamma$ 는 농도, 반응 확률 관계의 경사도(steeptness)이다(식 11).

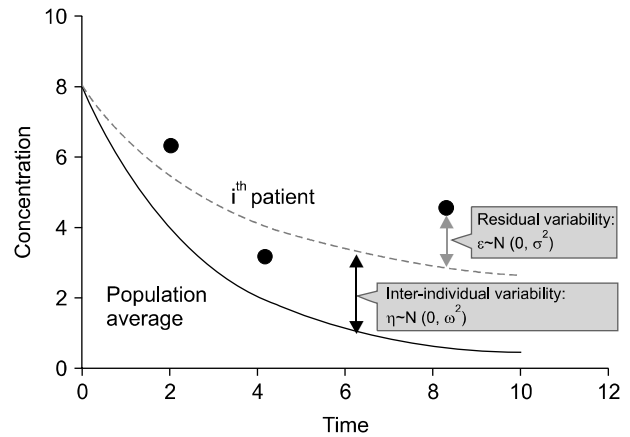
**모형(model) 및 모형화(modeling)**

약동학은 용량과 농도 사이의 관계를 규명하는 학문이고, 약력학은 농도와 반응 사이의 관계를 규명하는 학문이다[8]. 모형은 이러한 관계를 단순한 수식으로 표현한 것이며, 모형화는 적합한 모형 수식을 찾는 과정이다. 모형은 이러한 관계를 특징짓는 모수들로 이루어지며, 현상을 쉽게 기술(description)하거나 미래 현상을 예측(prediction)하기 위해 제작된다. 모형을 이용함으로써 무작위적으로 발생하는 것처럼 보이는 현상을 이해할 수 있으며, 그 의미를 다른 사람과 공유할 수 있다. 약동, 약력 모형화 과정이 데이터로부터 용량, 농도 및 반응 사이의 관계를 찾아가는 과정이라면, 시뮬레이션(simulation)은 제작된 모형을 이용하여 다양한 상황에서의 농도 및 반응을 예측하는 것이다. 좋은 모형을 제작함으로써 시뮬레이션을 통해 약물의 치료 효과 및 부작용의 발현 정도를 예측할 수 있다[1].

모형화를 위해 최적의 모수값을 찾아가는 과정(fitting)에서 목적함수(objective function)를 이용하게 되는데, 목적함수는 실제 관측값과 모형에 의한 예측값들과의 유사성을 나타내는 척도이다. 예측값과 관측값이 유사해질 수 있도록 일정한 알고리즘을 따라 반복적으로 변화시킴으로써 목적함수 값이 최소가 되는 모수값을 추정하게 된다.

**비선형 혼합효과모형(Non-linear mixed effect model, NONMEM)**

같은 양의 약물을 투여하여도 효과가 사람마다 다르게 나타나는 원인은 약동학적 변이와 약력학적 변이로 나누어 생각할 수 있다. 약동학적 변이는 시간 경과에 따른 농도 곡선이 개인마다 다른 것을 말하며, 약력학적 변이란 같은 농도에서도 반응이 개인마다 다른 것을 말한다. 혼합효과모형이란 약동, 약력 모수를 특정 집단 내에서의 변하지 않는 고정값(fixed effect parameter)과 개인간 변이(inter-individual variability)로 나누어 추정하는 것을 말한다. 개인간 변이는 엄연히 존재하는 생물학적 현상으로서 설명 가능한 부분과 설명할 수 없는 부분으로 구분된다. 이 중 설명 가능한 변이 부분을 공변량이라 하며, 성별, 체중, 인종, 연령, 유전자 변이, 질환의 정도 등으로 환자 개인이 가진 특이적 속성이 이에 해당한다. 설명 가능한 변이 부분을 고정값쪽으로 가지고 옴으로써 전체적인 개인간 변이는 줄어든다. 설명 가능한 변이는 개인별 맞춤 치료의 근거가 되며, 설명 불가능한 변이는 약물 투여 반응의 불확실성의 크기를 반영하는 정보에 해당한다[30]. 즉, 약동, 약력 모형에서 얻고자 하는 주요 정보는 용량, 농도 및 반응 관계의 ‘평균값’, ‘설명 가능한 개인간 변이’, 그리고 ‘설명 불가능한 개인간 변이’이다. 고정값과 개인간 변이로 구성된 모형으로써 현상을 설



**Fig. 13.** The solid line represents the predicted time-concentration curve for population data and dotted line represents the predicted time-concentration curve for an individual patient data. The  $\eta$  is a random inter-individual variable with a mean of 0 and a variance of  $\omega^2$ . The solid circles represent the observed data for the individual patient. The  $\epsilon$  is a random intra-individual variable with a mean of 0 and a variance of  $\sigma^2$ .

명하고자 하여도 모형이 예측하는 값과 실제 관측값은 100% 정확하게 일치하지는 않는다. 이렇게 모형으로 설명되지 않는 부분을 잔차(residual)라고 하며, 개인내 변이(intra-individual variability)와 assay error 등이 이에 포함된다(Fig. 13) [31].

NONMEM은 non-linear mixed effect model에서 유래된 말인 동시에 집단분석용 표준 소프트웨어의 이름이기도 하다 [32]. 약동, 약력 모형에 사용되는 대부분의 수식은 선형이 아닌 비선형 수식이다. 시간 경과에 따른 약물의 농도 소실 곡선이 일차 역학(first-order kinetics)을 따르는 지수함수 곡선이고, 농도, 반응 관계를 나타내는 sigmoid Emax 모형도 비선형 곡선임을 생각하면 쉽게 이해할 수 있다[33].

비선형 혼합효과모형은 디자인이 잘 된 질 높은 자료가 아니거나 임상 현장에서 부수적으로 생산된 비실험적 관찰 자료일지라도 이를 분석할 수 있는 해결책을 제시함으로써 약물의 특성을 파악하는데 유용하다. 임상적으로 혈액 채취가 힘들어 데이터 숫자가 충분치 않은 소아 환자의 경우나 윤리적 문제로 인해 연구의 어려움이 많은 노인, 중환자의 연구에도 분석이 가능한 장점이 있다.

**목표농도조절주입(target controlled infusion, TCI)의 개요**

모형화가 관찰값을 통해 약동, 약력 모수를 찾아가는 과정이라면, 목표농도조절주입에서 이용되는 inverse modeling은 집단 분석을 통해 구해진 약동, 약력 모수를 사용하여 원하는 농도를 유지하기 위해 필요한 약물의 주입량을 계



산하는 과정이다[4]. 이 때 목표농도조절주입법을 통해 계산되는 약물은 선형 약동학의 성질을 가져야만 농도 예측이 가능하다. 선형 약동학의 의미는 약물의 투여 용량을 증가하면 이에 비례하여 AUC가 증가한다는 의미이다. 선형 약동학을 보이는 약물의 경우 중첩의 원리(principle of superposition)를 사용할 수 있으며, 중첩의 원리란 어느 한 시점에서 약물의 농도를 산술적으로 더할 수 있다는 의미이다[34].

목표농도조절주입에서는 지속적으로 약물을 투여하게 되므로 혈장 농도는 투여량에 의한 농도 증가분과 체내에 이미 있는 약물의 농도 감소분을 동시에 고려하여야 한다. 투여량 함수(I(t))와 약물단위배치함수( $\sum_{i=1}^n A_i e^{-\lambda_i t}$ )는 모두

시간에 대한 함수이고, 이러한 두 함수들의 곱은 convolution을 통해 표현된다. 약물단위배치함수는 단위용량의 약물을 단위 정주하였을 때 약물이 배치에 의해 감소되는 혈장농도를 나타내는 식(식 12)이다.

$$Cp(t) = I(t) * \sum_{i=1}^n A_i e^{-\lambda_i t} \tag{식 12}$$

목표농도조절주입에서는 약물의 농도를 지속적으로 재계산해 주는 최소 시간 간격이 10초(이것을  $\Delta t$ 로 둠)인데, 이 10초 동안에는 약물의 주입량이 변하지 않는다. 단위 주입 속도당 혈장농도 증가가  $Cp(\Delta t)_{I=1}$ 이고, 시간 t에서부터  $\Delta t$  동안 주입되지 않는다고 가정할 때 감소하는 약물 농도 ( $Cp(t+\Delta t)_{I=0}$ )를 고려할 때 t에서 t+ $\Delta t$ 까지 혈장농도( $Cp$ )가 원하는 목표농도( $C_T$ )가 되는데 필요한 주입속도(I)는 다음과 같다(식 13).

$$I = \frac{C_T - C_p(t+\Delta t)_{I=0}}{C_p(\Delta t)_{I=1}} \tag{식 13}$$

목표혈장농도조절 주입 시에는 정주 직후 시점이 최대 혈장농도가 되지만, 목표효과치농도조절 주입 시에는 최대 효과치 농도는 정주 직후 시점이 아니라 정주가 끝나고 나서 어느정도 시간이 지연된 후에 도달한다. 목표효과치농도조절 주입 시에는 t+ $\Delta t$  시점이 아닌 최대 효과치 농도 도달 시점(t+ $t_{peak}$ )을 찾아야 한다. 목표효과치농도조절 주입 시에는 목표혈장농도조절 주입 시와는 달리 주입속도(I)와  $t_{peak}$ 를 동시에 찾아야 하므로 그 과정이 다소 복잡하다. t에서 t+ $t_{peak\_inf}$ 까지 효과치 농도( $C_e$ )가 원하는 목표농도( $C_T$ )가 되는데 필요한 주입속도(I)는 목표혈장농도조절 주입속도 식과 유사하다(식 14). 효과치 농도와 혈장 농도가 같아지고 난 뒤 효과치 농도를 일정하게 유지하는 경우 목표혈장농도조절 주입모드로 작동된다[35].

$$I = \frac{C_T - C_e(t+t_{peak\_inf})_{I=0}}{C_e(t_{peak\_inf})_{I=1}} \tag{식 14}$$

### 결 론

비선형 혼합효과모형을 이용한 약동, 약력 집단분석법은 마취통증의학 영역에서 사용되는 약제들의 투약 전략을 세우는데 중요한 역할을 하며, 정확한 개인별 용량 적정을 가능토록 해 주는 학문적 배경이 된다[1]. 또한 임상자료의 분석 시 발생하는 많은 한계점들을 극복하는데 유용하게 사용되며, 신약 개발의 여러 단계에서도 응용 가능함으로써 다양한 영역에서 활용될 것으로 생각된다[36].

### 참 고 문 헌

1. Meibohm B, Derendorf H. Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 401-13.
2. Levy G. Mechanism-based pharmacodynamic modeling. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 356-8.
3. Levy G. Predicting effective drug concentrations for individual patients. Determinants of pharmacodynamic variability. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 323-33.
4. Maitre PO, Shafer SL. A simple pocket calculator approach to predict anesthetic drug concentrations from pharmacokinetic data. *Anesthesiology* 1990; 73: 332-6.
5. Kay NH, Sear JW, Uppington J, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1075-9.
6. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 1256-63.
7. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-41.
8. Holford NH, Sheiner LB. Kinetics of pharmacologic response. *Pharmacol Ther* 1982; 16: 143-66.
9. Holford NH, Sheiner LB. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in vivo. *Crit Rev Bioeng* 1981; 5: 273-322.
10. Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, Breimer DD, Cohen AF, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite alpha-hydroxymidazolam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 715-28.
11. Lee DY, Lee KU, Kwon JS, Jang II, Cho MJ, Shin SG, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of risperidone effects on electroencephalography in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 144: 272-8.
12. Ellerkmann RK, Soehle M, Alves TM, Liermann VM, Wennigmann I, Roepcke H, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol.

- Anesth Analg 2006; 102: 1456-62.
13. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 358-71.
  14. Colburn WA. Simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9: 367-88.
  15. Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL. Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2003; 99: 324-33.
  16. Gentry WB, Krejcie TC, Henthorn TK, Shanks CA, Howard KA, Gupta DK, et al. Effect of infusion rate on thiopental dose-response relationships. Assessment of a pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Anesthesiology* 1994; 81: 316-24; discussion 25A.
  17. Kern SE, Stanski DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenously administered anesthetic drugs: concepts and lessons for drug development. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 153-7.
  18. Ariuens EJ, Simonis AM. A molecular basis for drug action. *J Pharm Pharmacol* 1964; 16: 137-57.
  19. Lalonde RL, Straka RJ, Pieper JA, Bottorff MB, Mirvis DM. Propranolol pharmacodynamic modeling using unbound and total concentrations in healthy volunteers. *J Pharmacokinet Biopharm* 1987; 15: 569-82.
  20. Hill AV. The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. *J Physiol* 1910; 40: 4-7.
  21. Weaver ML, Tanzer JM, Kramer PA. Pilocarpine disposition and salivary flow responses following intravenous administration to dogs. *Pharm Res* 1992; 9: 1064-9.
  22. Gillis AM, Mitchell LB, Wyse DG, McDonald M, Duff HJ. Quinidine pharmacodynamics in patients with arrhythmia: effects of left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 989-94.
  23. Eichelbaum M, Birkel P, Grube E, Gutgemann U, Somogyi A. Effects of verapamil on P-R-intervals in relation to verapamil plasma levels following single I.V. and oral administration and during chronic treatment. *Klin Wochenschr* 1980; 58: 919-25.
  24. van Rijn-Bikker PC, Ackaert O, Snelder N, van Hest RM, Ploeger BA, Koopmans RP, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antihypertensive effect of eprosartan in Black and White hypertensive patients. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 793-803.
  25. Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinet Biopharm* 1993; 21: 457-78.
  26. Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Andresen C, Cohane C, Shafer SL. Mixed-effects modeling of the intrinsic ventilatory depressant potency of propofol in the non-steady state. *Anesthesiology* 2004; 100: 240-50.
  27. Abou Hammoud H, Simon N, Urien S, Riou B, Lechat P, Aubrun F. Intravenous morphine titration in immediate postoperative pain management: population kinetic-pharmacodynamic and logistic regression analysis. *Pain* 2009; 144: 139-46.
  28. Hung OR, Varvel JR, Shafer SL, Stanski DR. Thiopental pharmacodynamics. II. Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77: 237-44.
  29. Holford NH, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet* 1981; 6: 429-53.
  30. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 511-28.
  31. Bellissant E, Sebillé V, Paintaud G. Methodological issues in pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 151-66.
  32. Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 255-64.
  33. Jonsson EN, Wade JR, Karlsson MO. Nonlinearity detection: advantages of nonlinear mixed-effects modeling. *AAPS PharmSci* 2000; 2: E32.
  34. Love BL, Tsuei SE, Thomas J, Nation RL. The single-point method of dosage prediction: pharmacokinetic basis and method optimization. *Biopharm Drug Dispos* 1982; 3: 191-201.
  35. Shafer SL, Gregg KM. Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 147-69.
  36. Chaikin P, Rhodes GR, Bruno R, Rohatagi S, Natarajan C. Pharmacokinetics/pharmacodynamics in drug development: an industrial perspective. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1428-38.