대한방사선의학회지 2001;44:461 - 465

아드리아마이신 - 리피오돌 유상액을 이용한 간동맥 화학색전시 아드리아마이신의 체내 동태에 관한 연구[1]

정 명 진 · 박 재 형 · 정 진 욱

목적: 체내에서의 아드리아마이신의 흡수, 분포 및 배설에 따른 약동학적인 특성을 분석하여 간동맥화학색전술을 실시하였을 때 종양 및 간실질내에 아드리아마이신의 잔류를 증명하고 몇 가지 약동학적 지표를 제시하고자 한다.

대상과 방법: 간세포암으로 진단되었고 간동맥화학색전술을 받고자 내원한 5인의 환자를 대상으로 하였다. 아드리아마이신 50 mg을 수용성 조영제 2.5 mL 에 용해시킨 후 리피오돌 12 - 15 mL 와 혼합한 유상액을, 3F 카테타를 이용하여 간동맥 중에서 종양을 공급하는 분지를 선택하여 선택적 화학색전술을 시행하였다. 각 환자에 대하여 간동맥 화학색전술 후 1분에서 72시간까지 총 15회에 걸쳐 말초정맥에서 혈액을 채취하였으며 채취된 시료로부터 아드리아마이신의 농도를 측정하였다. 측정된 자료를 two - compatment model 에 적용시켰다. 모델로부터 몇 가지 약동학적 지표들이 추정되어졌으며 이로부터 각 환자의 약동학적인 약물 분포의 특징을 알아보았다.

결과: 약동학적인 분석을 시행하였을 때, two - compartment model상에서 중앙 구획 용적은 평균 45 L 이었으며 변연구획 용적은 평균 4090.6 L 로 아드리아마이신의 총분포용적은 평균 4135.6 L이었다. 평균 75.14%의 약제가 종양을 포함하는 간 실질에 일차적으로 도달하였다. 간에 도달한 약제가 다시 전신순환계로 이전되는 흡수속도 상수는 평균 2.448/hr 이었다. 중앙구획과 변연구획간의 분포 청소율은 평균 969.3L/hr이었으며 청소율은 평균 136.4 L/hr이었다.

결론: Two - compartment model을 이용하여 아드리아마이신 - 리피오돌 유상액을 이용한 간동맥 화학 색전술후 아드리아마이신의 체내 동태를 분석할 수 있었으며 이로부터 몇가지 약동학적 지표들을 얻을 수 있었다. 이러한 지표를 통해 아드리아마이신이 간내에 상당기간 잔류한 채 서서히 유리되는 것을 확인할 수 있었다

간동맥화학색전술은 수술대상이 되지 않는 간세포암환자를 치료하는데 있어 보편적으로 시행되며 효과적인 시술로 알려져있다 (1 - 3). 화학색전물질로는 항암제를 리피오돌(Lipiodol® Guerbet, France)과 혼합 주입하며, 항암제 중에서는 독소루비신(Doxorubicin HCI, Adriamycin®, 일동제약, 이하 아드리아마이신으로 칭함)을 주로 이용하고 있다. 아드리아마이신은 간세포암의 치료제로 효과적으로 적용되고 있으며 특히 아드리아마이신의 투여 방법으로서 경정맥 투여보다 간세포암을 공급하는 간동맥에 선택적으로 투여하는 것이 종양에 대한 최대 약물농도를 극대화하는 동시에 전신 부작용을 최소화할 수 있다고 알려져 있다. 최대한의 선택적인 간내 항암효과와 최소한의 전신 부작용을 기대하기 위하여서는 아드리아마이신이 종양 및 종양 주변의 간실질내에 많이 잔류하고 체순환 및 배설의 과정으로 전이되는 양을 최소화하는 것이 바람직하며 이를 위하여 리피오돌을 운반체로 하여 간동맥색전술을 시행하게 된다. 아드리아마이신은 수용성 분말로 혈관조영용 요오드제에 용해되며 리피오돌과 물리적으로 섞어 유상액(乳狀液, emulsion)으로 만들어 주입한다. 유상액 형태로 리피오돌에 물리적으로 결합된 아드리아마이신용액은 간내에서 서서히 유리되어 아드리아마이신의 항암효과를 지속시킨다. 이러한 화학색전술 시행후 아드리아마이신이 간내에 다량 잔류한다는 점은 방사선 또는 핵의학 영상으로 추적한 바 (4) 가 있으나 약동학적인 흡수, 분포, 배설 등을 수치적으로 분석한 바는 아직 알려져 있지 않다. 이에 본 연구자는 체내에서의 아드라아마이신의 흡수, 분포 및 배설에 따른 약동학적인 특성을 분석하여 간동맥화학색전술을 실시하였을 때 종양 및 간실질내에 아드리아마이신의 잔류를 증명하고 몇 가지 약동학적 지표를 제시하고

[1]서울대학교 의과대학 방사선과학교실, 서울대학교 의학연구원 방사선의학연구소

이 논문은 2001년 1월 8일 접수하여 2001년 2월 23일에 채택되었음.

자 한다.

대상과 방법

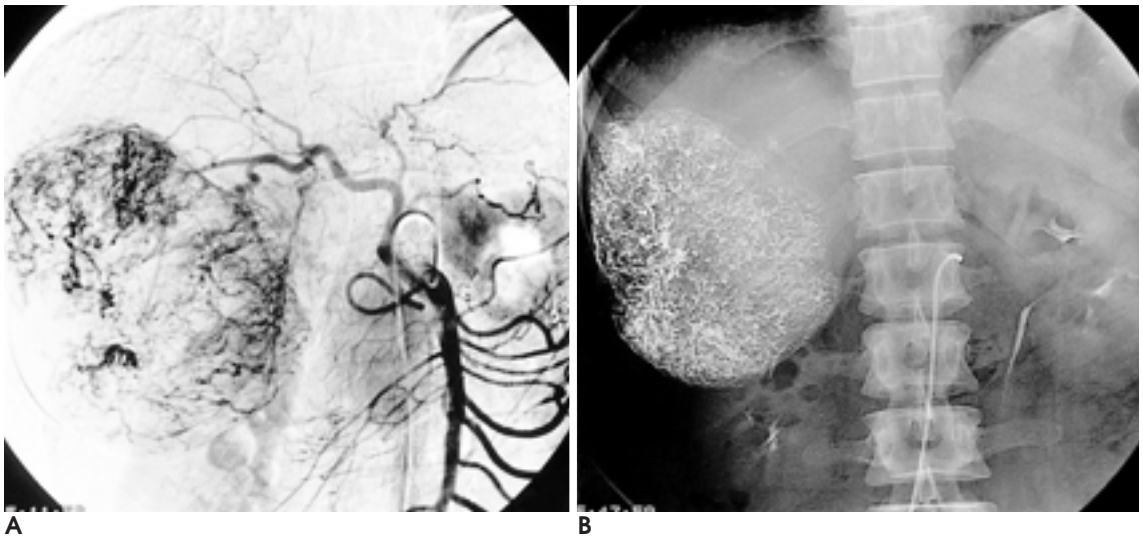
간세포암으로 진단되었고 간동맥화학색전술을 받고자 내원한 5인의 환자를 대상으로 하였다. 환자는 모두 남성이었으며 환자의 평균 연령은 52세, 평균 체중은 58.6 kg이었다. 전 례에서 간암종은 단일 종괴형이었으며 CT 영상 및 혈관조영술로 과혈관성의 종괴를 확인 할 수 있었다.

아드리아마이신 50 mg을 수용성 조영제 2.5 mL 에 용해시킨 후 리피오돌 12-15 mL 와 혼합하여 3-way stopcock을 이용한 50여 차례의 펌핑으로 균질한 유상액으로 만들었다. 혼합된 유상액은 상온에서 30분 이상 분리되지 않은 채로 안정화될 수 있다.

환자의 우측 대퇴동맥을 천자하여 5F RH 카테타로 복강동맥을 선택하여 디지털 조영 장치(Angiostar®, Siemens, Erlangen, Germany)를 이용, 디지털 감산 방식 혈관 조영술을 실시한 후 3F 카테타를 이용하여 간동맥 중에서 종양을 공급하는 분지를 선택하여 선택적 화학색전술을 시행하였다 (Fig. 1). 각 환자에게서 간동맥 화학색전술 후 1분, 2분, 5분, 10분, 20분, 40분, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간의 총 15회에 걸쳐 말초정맥에서 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액은 차광조건하에서 헤파린처리된 진공튜브에 담아 4。C 이하에서 냉장보관하였으며 1000G×15분의 원심분리로 혈장만을 분리하여 약물농도 측정시까지 -20。C에서 냉동보관하였다.

혈장 아드리아마이신 농도는 기존의 HPLC 방법을 수정하여 측정하였다 (5). HPLC용 컬럼으로는 LiChrosorb Si 60 (5 μm) 실리카겔 컬럼을 사용하였으며 이동상은 choloroform: methanol: glacial acetic acid: water: desipramine을 740 mL: 200 mL: 40 mL: 20 mL: 10 mg 의 비로 혼합하였으며 유속을 0.8 mL/min으로 하였다. 혈장으로부터 아드리아마이신의 추출은 다음과 같이 시행하였다. 먼저 환자의 혈장 0.5 mL에 내부 표준물질(internal standard)인 daunorubicin용액(800 mg/mL in tris buffer 1 M, ph 8.8)을 0.5 mL 가하였다. 표준시료의 경우 아드리아마이신이 0, 50, 100, 200, 400, 1000 ng/mL 의 농도가 되도록 50 μL stock 용액을 희석하여 400 μL의 blank 혈장에 첨가하였다. 여기에 5mL 의 chloroform: methanol (9:1)을 가하고 3분간 진탕한 후 유기용매층을 원심분리후(1000G, 1분) 취하여 다른 유리관으로 옮겼다. 옮겨진 용매는 Speed Vac(Savant Instruments Inc., NY, U.S.A.)에서 감압하에 건조시켰다. 건조된 잔유물을 0.3 mL의 chloroform: methanol (9:1) 혼합용액에 녹여서 injector를 통해 0.1mL를 HPLC 컬럼에 주입하였다. 아드리아마이신의 peak는 spectro-fluorometer (exitation 488 nm, emission 550 nm)를 이용하여 검출하였다. 혈장 시료내 아드리아마이신의 농도 계산은 내부표준물질인 daunorubicn의 peak height 에 대한 비를 계산하여 표준농도-peak height ratio 직선으로부터 구하였으며 10-1000 ng/mL 농도사이에서 표준농도 직선은 선형적인 농도-peak height ratio를 보였다.

측정된 자료를 PCNONLIN nonlinear estimation program V04.2 (Scientific Computing International, Ca., U.S.A.)를 이용하여 two-compatment model 에 적용시켰다(Fig. 2). 모델로부터 중앙 구획(central compartment) 용적(V_C), 변연구획(peripheral compartment) 용적(V_P), 중앙구획과 변연구획의 총분포용적(V_D), 약제가 간 실질 또는 종양에 일차적으로 도달하는 양을 추정하는 투여량1(Dose1), 약제가 일차적으로 전신순환으로 누실되는 양을 추정하는 투여량2(Dose2), 간에 도달한 약제가 다신 전신순환계로 이전되는 흡수속도 상수(k_a), 중앙구획과 변연구획간의 분포청소율(Cl_D), 간대사 및 신장 배



A B

Fig. 1. Hepatocellular carcinoma in 43-year-old male patient.
A. Hepatic arteriogram shows marked tumor vascularities.
B. Plain image after chemo-embolization shows lipiodol stagnation in the tumor.

설을 통한 청소율(Cl_{Tot}) 등의 약동학적 지표들이 추정되어졌으며 이로부터 각 환자의 약동학적인 약물 분포의 특징을 알아보았다.

결 과

간동맥 화학색전술 직후 혈장내 아드리아마이신 농도가 최고치에 이르렀으며 이는 평균 260 ng/mL이었다. 이후 혈장내 아드리아마이신 농도는 초기의 급격한 감소기와 이후의 완만한 감소기의 형태를 보였다 (Fig. 3).

Two - compartment model을 적용하여 약동학적 지표들을 계산하면 중앙 구획 용적(V_C)은 평균 45 L이었으며 변연구획 용적(V_P)은 평균 4090.6 L로 아드리아마이신의 총분포용적(V_D)은 평균 4135.6 L이었다. 본 연구에서 계산된 결과를 보면 각 환자에서 50 mg씩의 아드리아마이신을 주사하였을 때 평균 37.57 mg의 약제가 간 실질 또는 종양에 일차적으로 도달하였으며(Dose 1) 나머지 12.43 mg의 약제는 일차적으로 전신순환으로 투실되었다(Dose 2). 간에 도달한 약제가 다시 전신순환계로 이전되는 흡수속도 상수(k_a)는 0.7171/hr 로부터 4.075/hr 까지로 평균 2.448/hr 이었다. 중앙구획과 변연구획간의 분포청소율(Cl_D)은 평균 969.3L/hr 이었으며 청소율(Cl_{Tot})은 평균 136.4L/hr이었다 (Table 1).

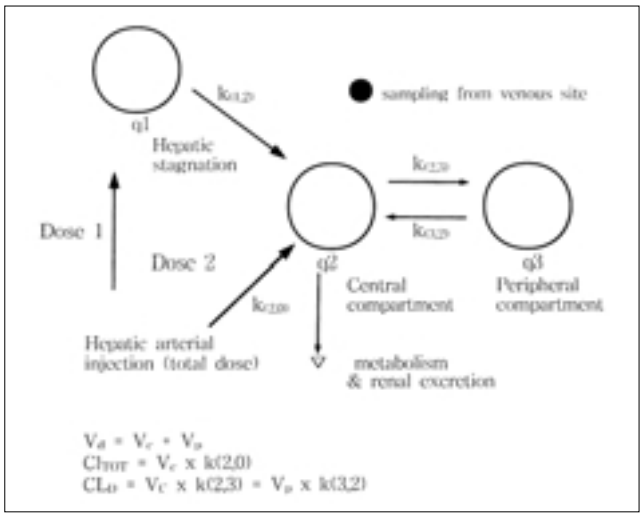
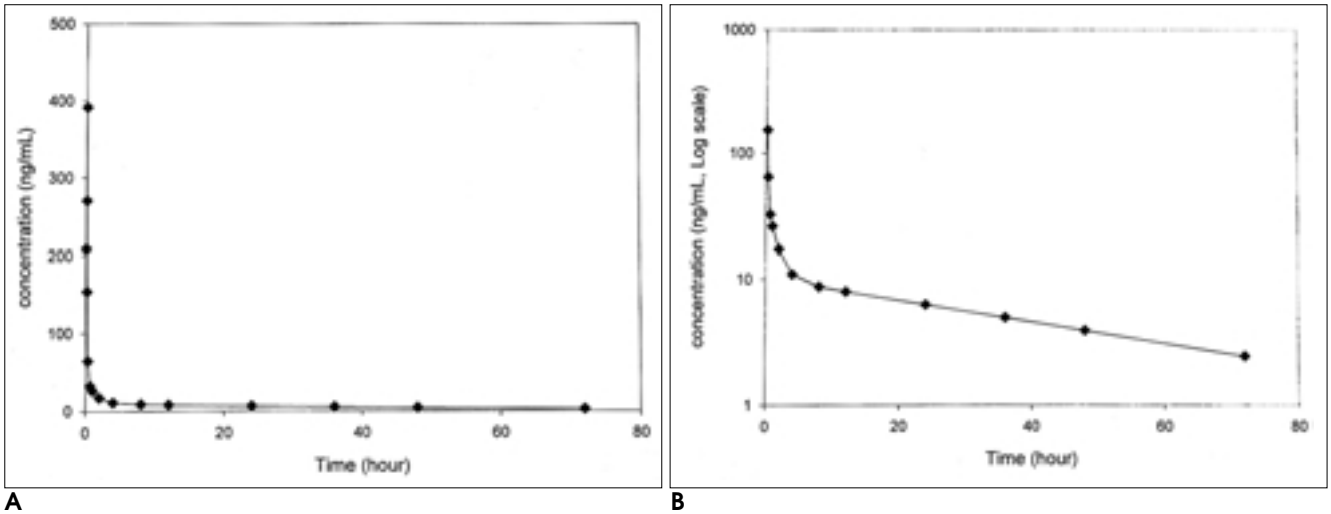


Fig. 2. Two-compartment model applied to hepatic arterial chemo-embolization.
q1: hepatic compartment, q2: central compartment, q3: periphreal compartment, Vd: volume of distribution, Vc: volume of central compartment, Vp: volume of peipheral compartment, ClTOT: total clearance, ClD: distribution clearance, k(1,2): distribution coefficient from q1 to q2, k(2, 3): distribution coefficient from q2 to q3, k(3, 2): distribution coefficient from q3 to q2.

고 찰

간세포암을 간동맥색전술로서 치료할 수 있다는 원리는 간세포암이 동맥혈의 공급을 받는다는데에 근거한다 (6, 7). 특히 피막이 잘 형성되어 있는 종양은 완전히 간동맥의 동맥혈만을 공급받으므로, 이러한 종양은 동맥색전술에 매우 반응이 좋을 것이다 (8). 그러나 피막외 침범이 진행된 병변의 경우 종양 세포들이 간세포를 치환하여 있어 혈류 공간이 곧바로 종양 주변 정상 조직의 동양구조(洞樣構造, sinusoid)와 교통하므로 성공적인 동맥색전 후에도 종양세포는 동양구조를 통해 흘러드는 문맥혈에 의해 생존할 수 있다 (9). 리피오돌은 간동맥을 지나 동양구조내까지 도달하며 그 내에 잔류한다. 도달된 리피오돌의 농도가 어느 한계를 지나면 주위의 문맥 내에까지 역류하게 된다 (10). 젤라틴 스폰지를 이용한 단순 간동맥 색전술의 경우보다 아드리아마이신 - 리피오돌 유상액을 이용한 화학색전술이 환자의 생존기간을 연장시킬 수 있는 것은 동양



A B

Fig. 3. 52-year-old male patient. (body weight: 63 kg, adminstered dose: 50 mg)
A. Time-concentration curve of plasma adriamycin after hepatic arterial chemo-embolization.
B. Semilogarithmic drug plasma time-concentration curve.

Table 1. Pharmacokinetic Parameters of Adriamycin.

Patient No.	V_C (L)	V_P (L)	V_D (L)	Dose1 (mg)	Cl_{TOT} (L/hr)	Cl_D (L/hr)	k_a (1/hr)	k (2,3)	k (3,2)	k (2,0)
1	20.6	2930.9	2951.5	44.44	254.9	668.0	2.752	32.43	0.228	12.37
2	56.3	9942.2	9998.5	45.33	245.7	1132.8	0.717	20.12	0.114	4.364
3	65.8	2651.3	2717.1	33.42	65.9	1938.9	3.903	29.47	0.731	1.002
4	59.9	3387.4	3447.3	23.76	82.9	416.4	0.772	6.95	0.123	1.384
5	22.4	1541.0	1563.4	40.89	32.7	690.6	4.075	30.83	0.448	1.460
Average	45.0	4090.6	4135.6	37.57	136.4	969.3	2.448	23.96	0.329	4.117
St. Dev.	21.7	3341.1	3349.5	9.033	105.6	600.2	1.633	10.64	0.262	4.808

V_c: volume of central compartment, V_p: volume of peripheral compartment, V_d: volume of distribution, Cl_{TOT}: total clearance, Cl_D: distribution clearance, k_a: absorption coefficient, k(2,3): distribution coefficient from q2 to q3, k(3,2): distribution coefficient from q3 to q2, k(2,0): distribution coefficient from injection to central compartment.

구조 및 주변 문맥에 도달한 유상액의 항암효과가 피막외침범이나 daughter nodule 등에 까지 미치기 때문인 것으로 설명된다 (11).

간동맥화학색전술은 아드리아마이신-리피오돌 유상액과 아드리아마이신만을 단독으로 간내에 주사한 후 비교한 결과 유상액의 경우에서 정맥혈내의 아드리아마이신 양이 낮게 측정되어 유상액이 아드리아마이신을 간외로 천천히 유리함을 증명하였다 (11). 간내에 주입된 리피오돌은 간세포암 내의 동양구조내와 신생혈관내에 지속적으로 잔류하여 색전효과를 보인다 (12).

체내에서의 약물의 약동학적인 동태를 유추하기 위하여 약동학 모델을 제시하게 된다. 본 연구에서는 two-compartment model을 적용하였으며 이러한 모델에서는 신체를 혈액과 고관류조직을 표현하는 중앙구획과 저관류조직을 표현하는 변연구획으로 나눈다. 정맥내로 급속주입되어 two-compartment model에 들어온 약물은 일단 중앙구획내로 빠르게 분포하여 혈장내 약물농도가 최고치에 이르게 되며 동시에 약물은 중앙구획으로부터 변연구획으로 서서히 확산된다. 이 시기에 혈장내 약물농도는 semilogarithmic curve상에서 급격하게 감소하게 된다. 셋째로 일어나는 과정은 간 또는 신장을 통한 배설과정이며 이에 의한 약물농도의 감소는 log scale 상에서 직선적으로 이루어진다 (Fig. 3).

본 연구에서는 일반적인 two-compartment model을 변형시켜 약물을 주입경로에 따라 dose 1과 dose 2로 분리시켜 보았다. 아드리아마이신은 대부분의 혈액종양과 충실성 종양에 적용될 수 있는 항암제이다. 정맥을 통한 급속주입시 빠른 속도로 조직으로 분포하게 되며 이후 서서히 배설의 과정을 거치게 된다. 간동맥내에 직접 아드리아마이신을 주사할 경우 일부는 간실질을 거쳐서 전신순환으로 들어가며, 다른 일부는 간내 동정맥 단락을 통해 곧바로 전신순환으로 들어간다. 일단 전신순환에 진입한 약제는 정맥주사시와 동일하게 혈장으로부터 조직으로 확산되며 이후 혈장과 조직간에 평형을 이루면서 간 또는 신장을 통해 배설되게 된다. 본 연구에서 계산된 결과를 보면 각 환자에게 50 mg의 아드리아마이신을 주사하였을 때 평균 37.57 mg 즉 75.14%의 약제가 간 실질 또는 종양에 일차적으로 도달하였으며 나머지 24.86%의 약제는 일차적으로 전신순환으로 누실되었다. 이와 같은 누실의 원인은 정상적으로 존재하는 간내 동정맥 단락을 통한 정맥으로의 전달과 함께 종양의 발달에 따른 비정상적인 종양내 동정맥 단락, 화학색전술시 종양내 아드리아마이신-리피오돌 유상액의 과포화에 따른 동양구조를 통한 문맥 및 간정맥으로의 범람 등을 생각할 수 있다 (13). 그러므로 약제의 일차적인 간 도달율이 일관성 있는 약동학적 지표이기보다는 간암의 진행정도, 화학색전술의 시술방법 등에 따라 다양한 결과로 나타날 것이다. 그러나 약동학적인 분석에 의해 이러한 약제 투여 경로가 분석될 수 있다는 점이 유의할 만하다. 또한 간내에 저류된 아드리아마이신-리피오돌 유상액으로부터 아드리아마이신 수용액이 서서히 분리되어 혈액내로 유리되며 그 흡수속도 상수(ka)가 평균 2.448/hr로 계산되어졌다.

중앙구획으로부터 변연구획으로의 흡수속도 상수가 평균 23.96/hr 이었고 아드리아마이신의 제거속도 상수가 4.117/hr인 것과 비교하면 아드리아마이신이 간내에 상당시간 잔류한 채 서서히 유리되는 것을 확인 할 수 있었고, 정맥으로의 투여나 색전물질을 제외한 채 간동맥으로 지속주입 하는 방법들보다 효과적으로 간내에 장시간 잔류할 수 있을 것으로 추정된다.

Two-compartment model을 이용하여 아드리아마이신-리피오돌 유상액을 이용한 간동맥 화학색전술후 아드리아마이신의 체내 동태를 분석할 수 있으며 이로부터 몇 가지 약동학적 지표들을 얻을 수 있었으며 이로부터 아드리아마이신이 간내에 상당기간 잔류한 채 서서히 유리되는 것을 확인할 수 있었다. 정맥으로의 투여나 색전물질을 제외한 채 간동맥으로 지속주입하는 방법들보다 아드리아마이신-리피오돌 유상액의 간동맥화학색전술이 효과적으로 간에 아드리아마이신을 전달하는 방법으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Yumoto Y, Jinno K, Tokuyama K, et al. Hepatocellular carcionoma detected by iodized oil. *Radiology* 1985;154:19-24
2. Nakamura K, Tashiro S, Hiraoka T, et al. Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the ligated feeding hepatic artery for liver cancer. *Cancer* 1983;52:2193-2200

3. Takayasu K, Moriyama N, Muramatus Y, et al. Hepatic arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1984;150:661-665
4. Raoul JL, Heresbach D, Bretagne JF, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. *Cancer* 1992;70:585-590
5. Speth PAJ, Linssen PCM, Boezeman JBM, et al. Rapid quantitative determination of four anthracyclines and their main metabolites in human nucleated hematopoietic cells. *J Chromatogr* 1986;377:415-422
6. Yamaka R, Sato M, Kawabata M, et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with non-resectable hepatoma. *Radiology* 1983;148:397-401
7. Charnsangavej C, Chuang VP, Wallace, et al. Transcatheter management of primary carcinoma of the liver. *Radiology* 1983;147:51-55
8. Nakamura H, Tanaka T, Hori S, et al. Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: assessment of efficacy in cases of resection following embolization. *Radiology* 1983;147:401-405
9. Sugihara S, Kijiro M, Nakamura T. Ultrastructural study of hepatocellular carcinoma with replacing growth pattern. *Acta Pathol Jpn* 1985;35:549-559
10. Miller DL, O 'Leary TJ, Girto M. Distribution of iodized oil within the liver after hepatic artery injection. *Radiology* 1987;162:849-852
11. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1989;170:783-786
12. Kan Z, Ivancev K, Hagerstran I, Lunderquist A. In vivo microscopy of the liver after injection of lipiodol into the hepatic artery and portal vein in the rat. *Acta Radiol* 1989;30:419-425
13. Okuda K, Musha H, Yamasaki T, et al. Angiographic demonstration of intrahepatic arterio-portal anastomosis in hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1977;122:53-58

J Korean Radiol Soc 2001;44:461 - 465

In vivo Pharmacokinetics of Adriamycin after Hepatic Arterial Chemo-Embolization with Adriamycin-Lipiodol Emulsion[1]

Myung Jin Chung, M.D., Jae Hyung Park, M.D., Jin Wook Chung, M.D.

[1]*Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine*

Purpose: To analyse the parameters of *in vivo* pharmacokinetics such as absorption, distributionin , and excretion of adriamycin patients with hepatocellular carcinoma, and investigate the stagnation of adriamycin, in the liver.

Materials and Methods: Five patients in whom hepatocellular carcinoma was diagnosed and who were admitted for transhepatic chemoembolization were involved in this study. Fifty mg of adriamycin was mixed with 2.5 mL of water-soluble contrast material and 12 - 15 mL of lipiodol, and the emulsion was injected into a selected tumor-supplying artery using a 3-F catheter. Between 1 minute and 72 hours after chemoembolization, peripheral blood samples were then obtained, and from these the blood concentration curve of adriamycin was calculated and applied to a two-compartment model. Using the model, several pharmacokinetic parameters were estimated.

Results: The volume of the central and the peripheral compartment was 45 L and 4090.6 L, respectively. 75.14% of adriamycin was delivered to the liver directly, and the absorption rate constant was 2.448/hr. Distribution clearance was 969.3 L/hr, and excretion and metabolic clearance was 136.4 L/hr.

Conclusion: Using a two-compartment model, the *in vivo* pharmacokinetics of adriamycin after hepatic arterial chemoembolization were successfully analyzed. On the basis of the parameters determined, it may be concluded that in these five patients, adriamycin remained in the liver in much greater quantities and for longer.

Index words : Liver neoplasms
Liver neoplasms, chemotherapeutic embolization
Chemotherapy, regional

Address reprint requests to : Jae Hyung Park, M.D., Department of Radiology Seoul National University College of Medicine and the Institute of Radiation Medicine, SNUMRC, 28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea.
Tel. 82-2-760-2584 Fax. 82-2-743-6385