

## 흰쥐에서의 Fluoroquinolone계 항균제 농도와 광독성의 상관관계

최경업\* · 정지은 · 김명민<sup>1</sup>  
삼성서울병원 약제부, <sup>1</sup>삼성생명공학연구소

### Relationship between Concentrations and Phototoxicity of Fluoroquinolones in Mice

Kyung Eob CHOI\*, Jee Eun CHUNG, and Myoung Min KIM<sup>1</sup>

Division of Pharmaceutical Services, Samsung Medical Center, Seoul, Korea,  
and <sup>1</sup>Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

(Received November 20, 2002 ; accepted December 9, 2002)

**Abstract** – The fluoroquinolones have been reported to cause, although at low frequency, severe phototoxicity which is due to singlet oxygen produced by ultraviolet-A (UVA; 320-400 nm) exposure. The objective of this study was to evaluate the phototoxicity based on plasma and tissue concentrations of commonly prescribed fluoroquinolones; lomefloxacin (LFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), and ciprofloxacin (CPFX). The phototoxic potentials were investigated by measuring increments in ear thickness, 24 hrs after these fluoroquinolones were orally administered to Balb/c mice, which they were exposed to UVA 17.5 J/cm<sup>2</sup> for 2 hrs following drug administration. The fifty percent ear thickness increment-inducing doses (ETID<sub>50</sub>), determined by single ascending dosing of each fluoroquinolone to mice, were calculated to be 50(LMFX), 250(ENX), 770(OFLX), 1100(CPFX) mg/kg. Post the administration of ETID<sub>50</sub>, drug concentrations in plasma and ear tissue were measured at specified times and phototoxicities were quantified. Both peak plasma (μg/ml) and ear tissue (μg/g) concentrations were summarized as follows; 7.3/1.4 for LMFX, 15.0/1.6 for ENX, 90.1/18.4 for OFLX and 87.2/3.7 for CPFX. The degree of phototoxicity was more relevant to plasma concentrations than tissue concentrations. In order to assess the effect of irradiation time after drug administration on phototoxicity, the 2 hr UVA irradiation was given at 0, 1, 2, 3, and 5 hr after administering ETID<sub>50</sub>, respectively and phototoxicities were evaluated. The shorter interval between dosing and UVA exposure was, the higher risk of phototoxicity was produced.

**Key words** □ fluoroquinolones, phototoxicity, ultraviolet-A(UVA), ear thickness

#### 1. 서 론

Quinolone계 항균제는 다른 항생제와 달리 자연에서의 추출물이 아니라 화학적으로 합성된 제제로 1960년대초 말라리아 치료제인 chloroquine을 정제하는 과정에서 발견된 1,8-naphthyridine 구조의 nalidixic acid로부터 시작되었다. 초기에 개발된 oxolinic acid, cinoxacin 등은 항균효과가 일부 그람음성균에 국한되고 경구투여 후 혈중농도가 높지 않기 때문에 요로감염증 치료에만 제한적으로 사용되었다. 그러나, 1980년대 들어서 quinolone 골격구조의 6번 위치의 fluorine기 치환과 7번 위치의 piperazinyl moiety 도입으로 항균제의 활성 및 약동학적 profile이 개선된 fluoroquinolone이 소개되어 현재는 비노기계 감

염을 비롯하여 위장관감염증, 성매개성 감염, 피부 및 연조직 감염, 호흡기 감염 등에 널리 사용되고 있다. 이들의 장점은 그람음성균, 그람양성균, 혐기성균, 뿐만 아니라 마이코박테리아에 까지 효과적인 광범위한 항균효과를 갖고 있고 경구, 정맥주사가 모두 가능하고 혈중과 조직에 고농도로 분포하는 등 약동학적으로 우수하며 심각한 부작용의 발현이 드물다는 것이다. Quinolone계 약물의 부작용으로는 오심, 복부불쾌감, 두통, 어지러움 등이 주로 관찰되며 그 외에 간효소치 상승, 피부발진, 광독성 등이 보고되었다(Norby와 Lietman, 1993; Takayama 등, 1995; Wolfson and Hooper, 1991; Appelbaum과 Hunter, 2000; Rubinstein, 2001). 이중 광독성은 드물지만 심각한 부작용으로 nalidixic acid를 사용하면서 처음 알려졌는데 이후 등장한 약물들 역시 기본 모핵이 동일한 구조유도체로 광독성의 가능성을 내포하고 있으며 실제

\*To whom correspondence should be addressed.

로 임상에서도 보고되었다(Norrby와 Lietman, 1993; Dolagama, 1994; Rubinstein, 2001). 약물에 의한 광독성은 자외선이나 가시광선 등의 물리적인 요인과 약물이나 화학물질 등의 화학적 요인이 복합적으로 작용하여 나타나는 피부반응으로 quinolone계 약물의 경우 투여된 약물이나 자외선(UVA; 320-400 nm) 어느 한쪽의 단일조건으로는 부종을 일으키지 않으나 두 조건이 공존할 때 홍반과 부종이 유발된다(Jill, 1993). 광독성 정도를 알아보는 방법으로 생체의(*in vitro*)검사로는 광용혈검사, *Candida albicans* 검사, 지질산화에 의한 방법 등이 있고 생체내(*in vivo*)검사로는 홍반반응, 귀부종 측정법 등이 있다(Cho 등, 1995; Fugita와 Matsuo, 1994; Lee 등, 1994; Yeo 등, 1989; Ikai 등, 1986; Nilsson 등, 1993). 이중 생체내 검사로 흔히 사용하는 것이 기니픽을 이용한 홍반반응 검사이다. 홍반반응을 관찰하는 것은 측정방법이 편리하다는 장점이 있으나 이를 수량화하여 객관적으로 분석하는 데는 한계가 있다. 그래서 본 실험에서는 자외선 노출시 홍반반응과 유사하게 나타나는 부종을 측정하는 방법인 흰쥐의 귀두께(Ear thickness, ET)를 측정하는 방법을 선택하였다(Wagai 등, 1990a; Wagai 등, 1991; Kiyoshi 등, 1993). Cole 등에 따르면 쥐에 있어서

자외선에 의한 급성피부손상의 지표로 귀부종반응이 가장 우수하다고 하였으며 쥐의 귀부종반응의 양상은 광선량, 자외선파장 등에 있어서 인간의 홍반반응과도 연관성이 높다고 하였다(Cole 등, 1983; Cole 등, 1984; Yeo 등, 1989). 흰쥐의 귀부종 측정법의 장점은 홍반반응 측정정보다 객관적인 분석이 가능하며 비침습적인 반복측정이 가능하다는 점, 약물의 약동학적 분석에 있어서 기니픽보다 많은 기실험자료들이 있어 혈중 및 조직농도와 광독성의 상관성을 연구하는데 용이하다는 점, 또한 2개 이상 약물의 광독성 비교실험시 많은 수의 실험동물이 필요함을 감안할 때 경제적이라는 점 등을 들 수 있다. 그동안 quinolone계 항균제에 대한 광독성연구는 주로 약물투여직후 일정량의 자외선을 조사하여 유발되는 부작용에 관한 것이었다. 그러나 실제 임상적인 측면에서 볼 때 fluoroquinolone계 항균제는 다른 항생제보다 반감기가 길며 조직에 높게 분포하므로 본 연구에서는 약물종류, 약물농도와 독성의 연관성 뿐 아니라 약물투여후 빛의 노출시기와 광독성의 상관관계까지 규명하고자 하였다.

**Table I.** Chemical structures of nalidixic acid and various fluoroquinolone derivatives

Name/Identification	R1	R2	R3	X
<b>Ciprofloxacin</b>		H-		CH
<b>Enoxacin</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H-		N
<b>Fleroxacin</b>	FCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H-		CF
<b>Lomefloxacin</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H-		CF
<b>Moxifloxacin</b>		H		COCH <sub>3</sub>
<b>Norfloxacin</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H		CH
<b>Sparfloxacin</b>		NH <sub>2</sub> -		CF
<b>Ofloxacin</b>				
<b>Nalidixic acid</b>				

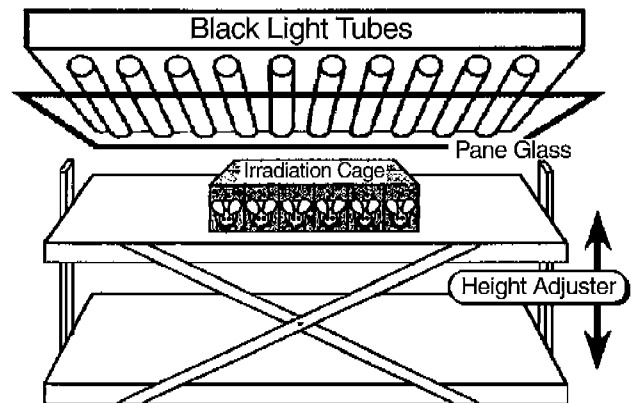
**2. 실험재료**

**실험물질**

Lomefloxacin (LMFX, 한국셀시바가이기), Enoxacin (ENX, 삼아약품), Ciprofloxacin (CPFX, 제일제당), Ofloxacin (OFLX, 제일약품)의 원료분말을 공급 받아 사용하였다. 각각의 약물을 흰쥐의 체중 10 g당 0.1 ml의 volume을 투여할 수 있도록 1% methylcellulose용액에 용해하였다. 예를 들면, 200 mg/kg를 투여할 경우 흰쥐 체중 10 g당 0.1 ml에 2 mg의 약물이 함유되어야 하므로 2 mg/0.1ml 즉, 20 mg/ml이 되도록 제조하였다.

**실험동물**

6-8주령으로 몸무게가 16.0-19.0 g인 female Balb/c



**Fig. 1.** UVA irradiation system. Twelve mice at once are irradiated in a partitioned cage by black light tubes.

mice (대한실험동물연구소)를 사용하였다. 흰쥐를 5마리씩 사육상자에 배분한 후 항온항습실(온도  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , 습도  $55 \pm 15\%$ , lighting cycle 12 hr/day)에서 6-7일간 순응기간을 갖도록 하였다. 사료와 물은 일괄적으로 공급하고 실험 전 하룻밤(최소 18시간)동안 절식시킨 후 Jonde needle을 사용하여 약물을 경구투여하고 약물 투여 4시간 후에 다시 사료를 공급하였다.

### 실험광선

Ultraviolet-A(UVA) 광원으로 조사과장이 300-400 nm범위에 해당하는 10개의 Toshiba FL20SBLB Black Light tubes (D 32.5 mm L 58cm, Toshiba, Japan)을 6.5 cm의 간격으로 배치하여 사용하였다(Fig. 1).

### 3. 실험방법

#### UVA 조사법

흰쥐를 칸막이가 되어있는 cage (1개의 chamber size:  $4 \times 8 \times 4$  cm)에 고정시킨 후 3 mm 두께의 평면유리로 덮어서 320 nm 이하의 파장은 투과하지 못하도록 하였다. 일회에 최대 12마리까지 조사하였고 조사거리는 흰쥐후면에서 광원까지 15 cm로 하였다(Fig. 1). 조사량은 365 nm에서 반응하는 UVX-36 sensor가 부착된 UVX Digital Radiometer (UVP Inc., San Gabriel, CA, USA)로 측정하여  $17.5 \text{ J/cm}^2$  이 되도록 하였다. 이는 Wagai 등의 방법을 참조하여 설정하였으며 이 조사량은 1% methylcellulose만 투여한 10마리의 control군에서 전혀 귀부종을 일으키지 않았다(Wagai 등, 1990a; Wagai 등, 1990b; Kiyoshi 등, 1993).

#### 귀부종 측정법

귀두께(Ear thickness, ET)는 약물투여직전과 UVA 노출 후 24시간째에 0.01 mm에서 10 mm까지 측정 가능한 caliper (Mitutoyo 500-135, Japan)를 사용하여 컷바퀴의 끝을 3회 측정 후 평균값을 구하였다. 개인차를 없애기 위하여 동일인이 측정하였다. 귀부종은 귀두께의 percent 변화(% Ear Thickness Increment, %ETI)로 나타냈다.

#### ETID<sub>50</sub> 및 Phototoxic Ratio (PR) 산출법

총 100마리의 흰쥐를 무작위로 4군으로 나눈 후 각각의 그룹을 LMX, ENX, OFLX, CPFLEX로 명명하였다. 각 군을 다시 5개의 소그룹(가-마)으로 나누어 1회 약물용량을 경구로 투여하였다(Table II). 각 약물의 용량은 ETI 30-100%에 해당하는 범위 내에서 설정하였으며 투여 직후 2시간 동안 UVA를 조사하고 24시간째에 귀두께를 측정하였다. 귀부종두께의 평균값을 이용

**Table II.** Ascending doses (mg/kg) of the fluoroquinolones to determine ETID<sub>50</sub>

Group	가	나	다	라	마
LMFX	30	50	70	90	110
ENX	200	250	300	350	400
OFLX	500	600	700	1000	1500
CPFLEX	300	700	1000	1500	2000

하여 용량별 귀두께변화(%ETI) 도표를 구하고 Litchfield and Wilcoxon's method를 적용하여 50% Ear thickness increment inducing dose (ETID<sub>50</sub>)을 산출하였다. 단위상용량에 대한 광독성정도를 파악하고자 아래의 식을 Phototoxic ratio (PR)로 정의하고 계산하였다. 상용량은 실제 임상에서 처방·투약하는 용량으로 성인의 1일투여량을 기준으로 하였다.

$$\text{PR} = \text{상용량}/\text{ETID}_{50}$$

#### 약물농도와 광독성의 상관관계 분석

각 약물마다 42마리씩의 흰쥐를 채혈시간에 따라 7개의 소그룹으로 구분하였다. 각 군별로 위에서 산출된 ETID<sub>50</sub>용량의 약물을 투여하였다. 심장천자로 전혈 0.8 ml을 약물 투여전, 투여후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6시간째에 채취하였다. 채혈 후 즉시 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 얻어진 혈장을  $-80^\circ\text{C}$ 에서 보관하였다. 흰쥐의 귀에 제모제(Evaclin<sup>R</sup>: Calcium thioglycolate)를 1-2 mm의 두께로 바르고 10분후 물로 씻어 털을 제거한 후 약 500 mg의 조직을 잘라내어 정확한 무게를 재고 분쇄기로 잘게 다졌다. 조직무게의 4배(약 2 ml)의 phosphate buffer (pH 7.2)를 첨가하여 3,000 rpm에서 10분간 원심분리 한 후 200  $\mu\text{l}$ 의 상청액을 얻었다. 혈장과 조직에서의 약물농도는 HPLC로 측정하였고 실험실 조건에 맞추어 변형한 HPLC측정조건은 Table III에 요약하였다(Mizuno 등, 1994; Grasela 등, 1989; Mignot 등, 1988). 혈중 및 조직중 최대 약물농도( $C_{p\text{max}}$  및  $C_{t\text{max}}$ )와 최소 약물농도( $C_{p\text{min}}$  및  $C_{t\text{min}}$ )는 측정결과로부터 얻었고 투여 후 6시간까지의 AUC ( $\text{AUC}_{0 \rightarrow 6 \text{ hr}}$ )는 log-trapezoidal method로 산출하였다.

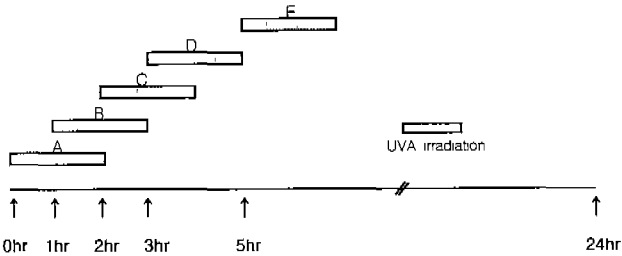
#### UVA 노출시기에 따른 광독성 평가

각 약물마다 35마리씩의 흰쥐를 UVA조사 시작시기에 따라 5개의 소그룹(A-E)로 분류하였다. ETID<sub>50</sub>용량을 투여하고 조사 시작시기는 약물투여 후 즉시, 1, 2, 3, 5 시간째로 구분하였으며 귀두께는 약물투여 시작시점을 기준으로 24시간째에 3번 측정하였다(Fig. 2). 모든 흰쥐에게 UVA 조사량( $17.5 \text{ J/cm}^2$ ) 및 조사시간(2시간)은 동일하게 적용하였다.

**Table III.** Modified HPLC conditions for quantification of the fluoroquinolones

	LMFX	ENX	OFLX	CPFX
Sample Vol.	100 µl	100 µl	100 µl	100 µl
Sample preparation	Added with 200 µl of ACN*, centrifuged, separated, evaporated, and reconstituted with 100 µl of mobile phase	Added with 200 µl of ACN*:perchloric acid mixture (4:1), and centrifuged	Deproteinized directly with 250 µl of ACN* and centrifuged	Added with 200 µl of ACN*, centrifuged, separated, evaporated, and reconstituted with 100 µl of mobile phase
Inj. Vol.	20 µl	10 µl	10 µl	20 µl
Column	µBondapak C <sub>18</sub> 3.9×300 mm (Waters, MA, USA)	Cappcell C <sub>18</sub> 4.2×250 mm (Shiseido, Japan)	TSK C <sub>18</sub> 4.6×150 mm (Tosoh, Japan)	µBondapak C <sub>18</sub> 3.9×300 mm (Waters, MA, USA)
Mobile phase	0.01 M Phosphate (pH 3.0)	0.1M Citrate (pH 3.0)	0.01M Phosphate (pH 2.9)	0.025 M Phosphate (pH 3.0)
Organic	11% ACN	15% ACN	20% ACN	11% ACN
Flow rate	2.0 ml/min	1.0 ml/min	0.7 ml/min	2.0 ml/min
Detection	Fluorescence λ <sub>ex</sub> /em (288/475 nm)	UV Absorbance (340 nm)	Fluorescence λ <sub>ex</sub> /em (290/500 nm)	Fluorescence λ <sub>ex</sub> /em (278/456 nm)

\*ACN; Acetonitrile



**Fig. 2.** Phototoxic effect of various exposure time intervals after administration.

**4. 실험결과**

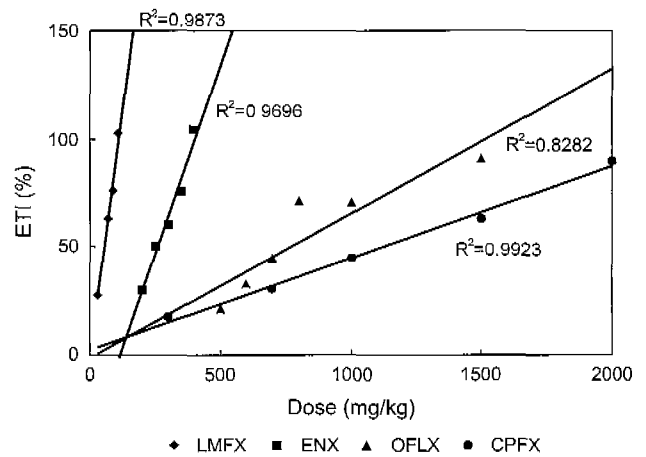
**ETID<sub>50</sub> 및 PR (Phototoxic ratio) 산출**

투여한 약물용량과 귀두께변화(%ETI)가 직선형의 상관관계를 보였다(Fig. 3). Litchfield and Wilcoxon's method를 적용하여 산출된 각 약물의 ETID<sub>50</sub> (mg/kg)은 50(LMFX), 250(ENX), 770(OFLX), 1100(CPFX) 였다. 임상에서 예상되는 광독성 정도를 알아보고자 PR을 산출한 결과 LMFX > ENX > OFLX = CPFX 순으로 나타났다 (Table IV). 그러므로 OFLX, CPFX의 경우 중증감염 치료시 고용량요법을 사용하여도 다른 약물에 비하여 광독성의 위험도는 낮다고 할 수 있다. 특히, OFLX의 경우는 ETID<sub>50</sub> 산출결과로는 CPFX보다 광독성의 위험이 높은 것으로 나타나나 실제 임상에서 적용되는 용량으로 전환하였을 때는 CPFX와 유사한 결과를 나타내었다.

**Table IV.** Relative phototoxicity activities of the fluoroquinolones

	LMFX	ENX	OFLX	CPFX
ETID <sub>50</sub> (mg/kg)	50	250	770	1100
Daily dose (mg/60 kg)	400	400-800	400-800	500-1500
PR (Phototoxic ratio)*	8.00	1.60-3.20	0.5-1.04	0.45-1.36

\*PR was defined as daily dose divided by ETID<sub>50</sub>.

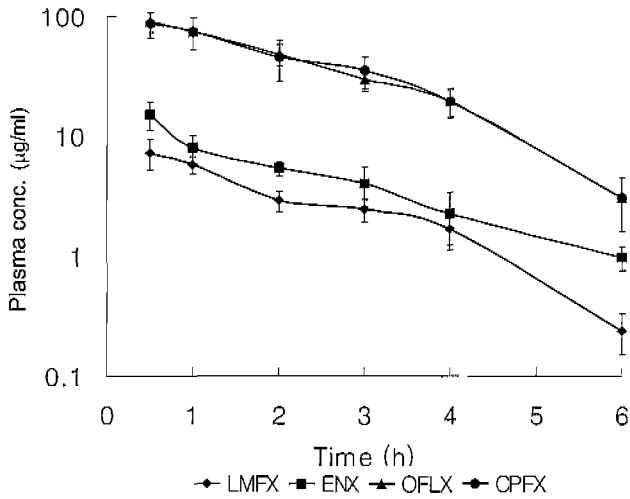


**Fig. 3.** Dose vs. %ETI curve of the fluoroquinolones. Balb/c mice were orally administered the fluoroquinolones and exposed to UVA for 2 hrs. Measurement of ear thickness was carried out 24 hrs after the administration. Percent change was plotted against the dose.

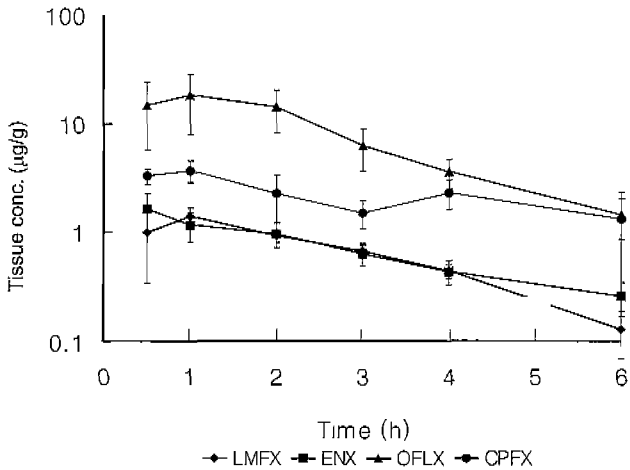
**약물농도와 광독성의 상관관계 분석**

경구투여 후 혈중과 조직에서의 약물농도를 분석한 결과 최고혈중농도는 연구대상 약물 모두 투여후 0.5 hr, 최고조직농도는 ENX는 0.5 hr, 나머지 약물들은 모두 1.0 hr시점에서 관찰되었다(Fig. 4, 5). 최고혈중농도에 대한 조직내 약물최고농도 비는 0.19(LMFX), 0.11(ENX), 0.20(OFLX), 0.038(CPFX)이었으며 혈중 AUC에 대한 조직내 AUC의 비율은 약물별로 0.29(LMFX), 0.19(ENX), 0.26(OFLX), 0.076(CPFX)의 결과를 나타냈다. 혈중 대비 조직중 농도를 살펴본 결과 CPFX의 경우는 다른 약물에 비하여 조직내 약물이행률이 특히 낮았다(Table V).

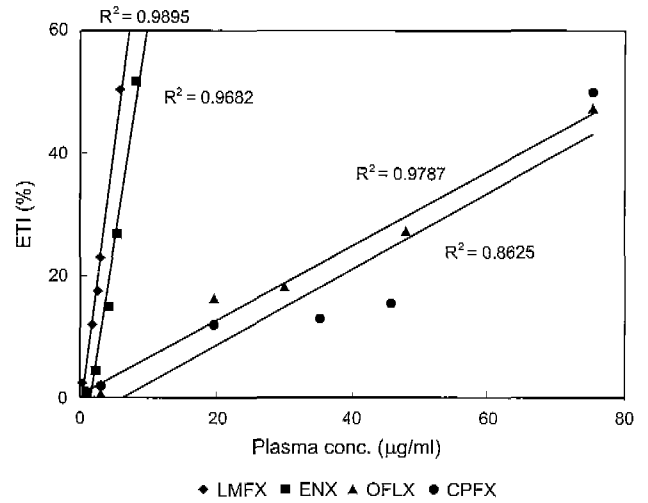
약동학적 변수와 광독성과의 연관성을 살펴본 결과 혈중약물농도, 조직약물농도, 혈중약물농도하의 면적(AUCp), 조직내 약물농도하의 면적(AUCt)와 광독성은



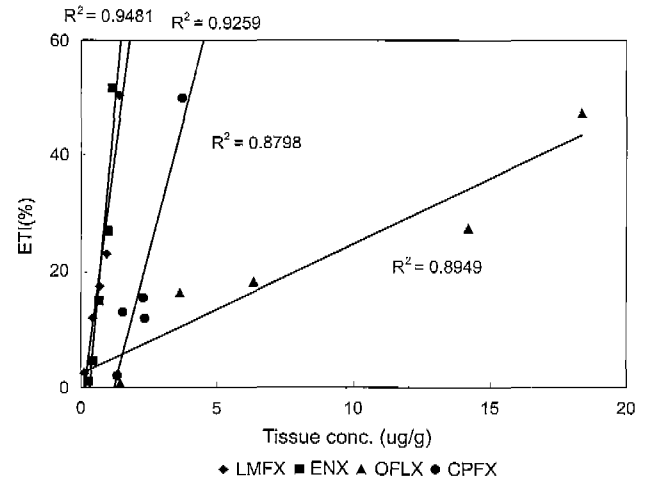
**Fig. 4.** Plasma concentration-time profiles of the fluoroquinolones. Balb/c mice were orally administered each fluoroquinolones at ETID<sub>50</sub>, plasma concentrations were measured at specified times.



**Fig. 5.** Tissue concentration-time profiles of the fluoroquinolones. After administering ETID<sub>50</sub> of the fluoroquinolones, ear tissue samples were obtained at specified times and tissue concentrations were measured.



**Fig. 6.** Relationship between plasma concentration and phototoxicity. Plasma concentration was well correlated with the ear swelling reaction caused by the fluoroquinolones.



**Fig. 7.** Relationship between tissue concentration and phototoxicity. Tissue concentration was correlated with phototoxic reaction caused by the fluoroquinolones.

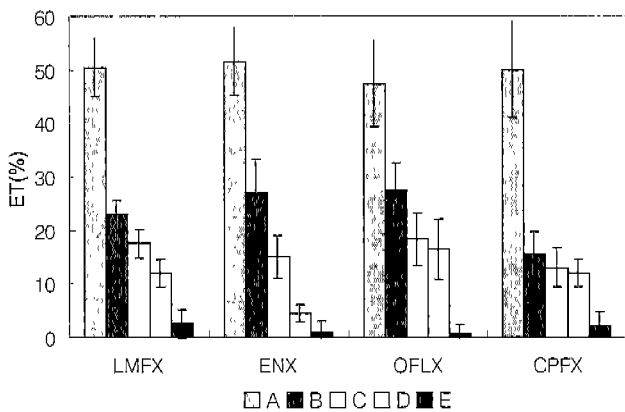
모두 직선형의 상관관계를 나타내었다. 혈중약물농도와 광독성의 상관관계수(R<sup>2</sup>)는 CPMX를 제외하고 모두 0.9이상이었다(Fig. 6). 조직약물농도와 광독성은 혈중약물농도

에 비하여 연관성이 낮았으며 LMFX, ENX에서만 상관관계수(R<sup>2</sup>)가 0.9이상이었다. CPMX의 경우는 조직으로의 약물이행률이 낮아 혈중농도와 광독성의 상관관계와 조

**Table V.** Mean pharmacokinetic parameters in plasma and ear tissue following oral administration

Drug	Dose (mg/kg)	Plasma			Tissue			Tissue/Plasma Ratio	
		T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>p0→6hr</sub> (µg·h/ml)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/g)	AUC <sub>t0→6hr</sub> (µg·h/g)	C <sub>max</sub>	AUC
LMFX	50	0.5	7.26	14.36	1.0	1.4	4.14	0.19	0.29
ENX	250	0.5	15.04	23.62	0.5	1.6	4.48	0.11	0.19
OFLX	770	0.5	90.13	189.22	1.0	18.38	49	0.20	0.26
CPMX	1100	0.5	87.18	191.43	1.0	3.71	14.61	0.038	0.076

A total of 42 mice were given each fluoroquinolone at ETID<sub>50</sub>, plasma and tissue samples were separately obtained at specified times.



**Fig. 8.** Phototoxic effect of exposure time intervals after oral administration of ETID<sub>50</sub>. A total of 35 mice were equally divided into 5 groups which were designated as follows: Group A-E were irradiated with UVA for 2 hrs at 0, 1, 2, 3, and 5 hr after the administration.

적약물농도와 광독성 상관관계 선형의 기울기의 차이가 크게 관찰되었다(Fig. 7).

**UVA 노출시기에 따른 광독성 평가**

흰쥐를 5개의 소그룹(A-E)으로 분류하여 약물 투여 후 UVA를 각각 다른 시점에서 조사한 결과 약물투여 직후 UVA를 조사하였을 때 귀부종이 가장 높게 유발되었으며 약물 투여 후 시간이 지날수록 귀부종 발생 정도는 감소하였다(Fig. 8). 이는 전단계의 실험에서 관찰되었던 것과 같이 생체내 약물농도가 높을수록 광독성의 위험이 증가한다는 결론과 일치하였다.

**5. 고 찰**

약물에 의한 광독성은 약물을 투여 후 빛에 노출되었을 때 나타나는 급성 피부반응으로 홍반, 부종, 동통 등으로 나타나는 염증소견에서 시작하여 표피각질의 비후, 멜라닌 색소침착의 증가, 심지어 피부암까지 유발할 수 있다. 이러한 광과민반응을 일으키는 약물이나 화학물질을 광감작제(photosensitizer)라하며 대표적인 것으로 psoralen, anthracene, protoporphyrin, chlorpromazine, amiodarone, amiloride, spironolactone, quinolone계 약물들 등이 있다(Jill, 1993; Cho 등, 1995).

Quinolone계 약물은 합성 항균제로 초기에는 비뇨기계 감염에만 제한적으로 사용되었으나 구조유도체, 특히 fluoroquinolones의 개발로 항균범위가 확대되어 현재는 여러가지 감염증에 폭넓게 사용되고 있다. 이들은 내성균 발현 등으로 인하여 새로운 항생제 개발의 필요성이

절실히 요구되는 시점에서 천연추출물이 아닌 합성제제로 구조유도체 개발이 용이하다는 장점이 있어 전세계적으로 신약개발이 활발히 진행되고 있다. 이러한 연구개발 및 다양한 전임상, 임상시험을 통하여 fluoroquinolones의 구조를 이루는 각 부분과 이 약물들의 부작용 및 항균효과와의 연관성이 밝혀지고 있다. 1번과 7번에 결합하는 moiety는 주로 theophylline과 약물상호작용을 나타내며 7번 위치는 theophylline 및 NSAID, GABA와의 상호작용에 관련이 있고 유전자 독성은 1, 5, 7, 8번이 관여한다고 알려졌다. 이 중 광독성과 관련이 있는 것은 5번과 8번 위치이다. 광독성의 빈도는 약물별로 차이가 있지만 대체로 fluoroquinolone계 약물에서 0.5-7.9%의 범위에서 발생한다고 보고되고 있다(Dolagama, 1994; Appelbaum과 Hunter, 2000; Ball, 2000). 광독성은 quinolone이 빛을 받아 분해되는 과정에서 free radical이 유도되어 피부조직에 손상을 입히기 시작하면서 염증이 진행되는 것으로 추정되고 있다(Shosuke와 Yusuke, 2001; Shimoda 등, 1993). 특히 5, 8번 위치에 할로겐원소의 도입이 광독성의 정도 및 빈도와 밀접한 관련이 있다고 보여진다. 본 실험에서도 발표된 문헌과 유사하게 광독성 발현율은 fluoroquinolones구조에서 공통적으로 포함되어 있는 6번 위치의 할로겐 원소 뿐 아니라 8번 위치에도 플루오르가 도입된 lomefloxacin이 ETID<sub>50</sub>이 낮아 광독성이 유발될 수 있는 위험이 가장 높게 나타났다. 동물실험의 ETID<sub>50</sub>을 임상에 적용하고자 정의한 PR (phototoxic ratio)을 각 약물마다 산출한 결과 역시 lomefloxacin이 가장 높게 나타났다. 또한 광독성은 약물용량과 비례하여 증가하였다. 약물 투여 후 자외선 노출시간에 따른 귀부종의 정도는 투여 후 자외선 노출시간이 짧수록 큰 값을 보였다. 즉 체내 약물농도가 높은 시점에서 자외선에 노출되었을 때 광과민반응이 나타날 위험이 높았으며 약물투여후 혈중 약물농도가 떨어진 후에는 자외선에 노출되어도 귀부종이 나타나는 비율이 현저히 감소하였다. 이는 혈중 및 조직중의 시간에 따른 약물농도 변화와 귀부종이 직선형의 상관관계를 보임을 의미하며 혈중과 조직중의 약물농도가 평행하게 변화함으로써 조직에 약물이 축적되어 광독성이 지연형 부작용으로 나타날 우려는 적은 것으로 보인다. 그러므로 광과민반응의 위험이 높은 약물의 경우 약물투여 초기 자외선 노출을 삼가해야 할 것으로 생각된다. lomefloxacin 1일 1회 투여요법의 경우는 아침보다는 저녁에 투여하는 방법으로 투약시간을 조절해 주는 방법이 필요하다고 할 수 있으며 1일 2-3회 투여해야 하는 enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin의 경우는 약물투여 후 적어도 2시간정도 자외선에 노출되지 않도록 환자들에게 복약지도 해야할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- Appelbaum, P.C. and Hunter, P.A. (2000) The fluoroquinolone antibacterials: past, present, and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 16, 5-15.
- Ball, P. (2000) Quinolone generations: natural history or natural selection? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46, 17-24.
- Cho, Y.H., Kim, T.H., Park, H.B. et al. (1995) Evaluation of the phototoxic potential of some quinolone antibiotics. *Korean Journal of Dermatology*, 33, 1021-1028.
- Cole, C., Sambuco, C., Forbes, P. et al. (1984) Response to ultraviolet radiation: Ear swelling in hairless mice. *Photodermatology*, 1, 114.
- Cole, C., Davies, R., Forbes, P. et al. (1983) Comparison of action spectrum for acute cutaneous response to ultraviolet radiation: Man and albino hairless mouse. *Photochem Photobiol.*, 37, 623.
- Domagala, J.M. (1994) Structure activity and structure side effect relationships for the quinolone antibacterials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 33, 685-706.
- Fugita, H. and Matsuo, I. (1994) *In vitro* phototoxic activities of new quinolone antibacterial agents: lipid peroxidative potentials. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 10, 202-205.
- Grasela, T.H., Schentag, J.J., and Sedman, A.J. et al. (1989) Inhibition of enoxacin absorption by antacids or ranitidine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33, 615-617.
- Ikai, K., Danno, K., and Horia, T. et al. (1986) Ear swelling in response to UVB irradiation. *Arch. Dermatol. Res.*, 278, 445.
- Jill, E.A. (1993) Drug induced photosensitivity. *Clinical Pharmacy*, 12, 580-587.
- Kiyoshi, M. and Masahiko, M. et al. (1993) Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long wavelength UV light. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37, 2217-2223.
- Lee, H.S., Kim, T.H., and Park, K.B. et al. (1994) Evaluation of the phototoxic potential of the diuretic agents by the photohemolysis test and the *Candida albicans* test. *Korean Journal of Dermatology*, 32, 640-648.
- Mizuno, A., Uematsu, T., and Nakashima, M. (1994) Simultaneous determination of ofloxacin, norfloxacin and ciprofloxacin in human hair by high performance liquid chromatography and fluorescence detection. *Journal of Chromatography*, B653, 187-193.
- Mignot, A. and Lefebvre, M.A. et al. (1988) High performance liquid chromatographic determination of ofloxacin in plasma and urine. *Journal of Chromatography*, 430, 192-197.
- Nilsson, R., Maurer, T., and Redmond, N. (1993) A standard protocol for phototoxicity testing: Results from an interlaboratory study. *Contact Dermatitis*, 28, 283-290.
- Norrby, S.R. and Lietman, P.S. (1993) Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Drugs* 45(suppl. 3), 59-64.
- Rubinstein, E. (2001) History of quinolones and their side effects. *Chemotherapy*, 47(suppl. 3), 3-8.
- Shimoda, K., Yoshida, M., Wagai, N., Takayama S., and Kato, M. (1993) Phototoxic lesions induced by quinolone antibacterial agents in auricular skin and retina of albino mice. *Toxicol. Pathol.*, 21, 554-561.
- Shosuke, K. and Yusuke, H. (2001) Sequence-specific DNA damage induced by UVA radiation in the presence of endogenous and exogenous photosensitizers. *Curr Probl Dermatol.*, 29, 74-82.
- Skerrow, C.J. and Skerrow, D. (1985) A survey of methods for the isolation and fractionation of epidermal tissue and cells. *Methods in Skin Research*, 609-643.
- Takayama, S., Hirohashi, M., Kato, M., and Shimada, H., (1995) Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 45, 1-45.
- Wagai, N. and Tawara, K. (1991). Quinolone antibacterial agent induced cutaneous phototoxicity: ear swelling reaction in Balb/c mice. *Toxicol. Letters*, 58, 215-223.
- Wagai, N., Yamaguchi, F., Sekiguchi, M., and Tawara, K. (1990b) Phototoxic potential of quinolone antibacterial agents in Balb/c mice. *Toxicol. Letters*, 54, 299-308.
- Wagai, N., Yamaguchi, F., Tawara, K., and Onodera, T. (1990a) Studies on experimental conditions for detection phototoxic potentials of drugs in Balb/c mice. *J. Toxicol. Sci.*, 14, 197-204.
- Wagai, N. and Tawara, K. (1992) Possible direct role of reactive oxygens in the cause of cutaneous phototoxicity induced by five quinolones in mice. *Arch Toxicol.*, 66, 392-397.
- Wolfson, J.S. and Hooper, D.C. (1991) Overview of fluoroquinolone safety. *The American Journal of Medicine*, 91 (suppl. 6A), 153S-158S.
- Yeo, U.C. and Kim, K.H. et al. (1989) Inflammatory skin response to ultraviolet radiation: ear swelling response in C57BL mouse. *Korean Journal of Dermatology*, 27, 650-654.