약물대사효소 CYP2D6와 N-acetyltransferase 활성의 고령화에 따른 변화에 관한 연구

서울아산병원 임상연구지원센터¹, 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실²
성균관대학교 의과대학 약리학교실 및 삼성서울병원 임상시험센터³, 가톨릭대학교 의과대학 약리학교실⁴

배균섭¹, 장인진², 임형석², 이경훈³, 임동석⁴, 신상구²

=Abstract=

Study On The Age-Related Changes In The Activities Of Drug Metabolizing Enzymes: Cyp2D6 And N-Acetyltransferase

Kyun-Seop Bae¹, In-Jin Jang², Hyeong-Seok Lim²,
Kyung-Hoon Lee³, Dong-Seok Yim⁴, Sang-Goo Shin²

Asan Medical Center Clinical Research Support Center¹,

Seoul National University College of Medicine and Hospital²,

*Sungkyunkwan University School of Medicine and Samsung Medical Center Clinical Trial Center³,
College of Medicine, The Catholic University of Korea⁴*

Background : The effect of age on the activity of drug metabolizing enzymes has not been studied thoroughly. We examined the effect of age on the metabolic activity of CYP2D6 and N-acetyltransferase.

Methods : Metoprolol and isoniazid were used as probe drugs of CYP2D6 and N-acetyltransferase, respectively. We measured metabolic ratios of metoprolol and isoniazid in 80 subjects of 21~85 years old. Metabolic ratio(MR) of metoprolol was defined as the ratio of metoprolol/ α -hydroxymetoprolol in the urine collected for 8 hours after the administration. Isoniazid/acetylisoniazid was used for MR of isoniazid. Concentrations of parent drug and metabolite were assayed by HPLC simultaneously. General linear model in SAS 8.1[®] was used for the statistical analysis after visual exploration. Metabolic ratios were log-transformed to be normalized for analysis.

Results : Demographic characteristics were similar between groups of metabolic activities. MRs of both drugs were not significantly different between groups by age, sex and smoking. Mean MR of metoprolol for adult group(age<65) was 0.85(90% CI: 0.48~1.48) times that of elderly group(age≥65) and mean MR of isoniazid for adult group was 1.01(90% CI: 0.57~1.79) times that of elderly group. The proportions of poor metabolizer(adult: elderly=1.75%: 0 %) or slow acetylator(adult: elderly=17.54%: 17.39%) were not different between age groups. The effect of age on the metabolism was not significant even when it was adjusted with phenotype(p-value=0.58 and 0.54 for metoprolol and isoniazid, respectively).

Conclusion : The effect of age on the metabolic activities of CYP2D6 and N-acetyltransferase was not significant. Therefore, dosage adjustment according to age may not be necessary for the drugs that are eliminated through these enzymes and a confirmatory study is need.

KEY WORDS : CYP2D6, N-acetyltransferase, Aging, Metoprolol, Isoniazid.

본 연구는 서울대학교병원연구비 (01-1998-058-0) 지원에 의하여 이루어졌음

교신저자 : 신상구

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28, 110-799

전 화 : (02) 760-1910 Fax : (02) 742-9252 E-mail : capmed01@snu.ac.kr

서 론

전세계적으로 의학의 발전, 출산율의 감소, 사회경제적 여건의 향상으로 인하여 65세 이상의 고령 인구가 급속히 증가하고 있다. 통상 고령화 사회란 65세 이상의 인구가 전체인구의 7%를 넘는 경우를 말하는데, 지난 2000년 우리나라 통계청에서 실시한 '2000 인구주택총조사 전수집계 결과'에 따르면 이미 65세 이상의 인구가 전체인구의 7.3%를 차지하여 고령화 사회에 접어들었다. 2003년에는 65세 이상 인구가 전체인구의 8.3%에 달하며 2021년에는 전체인구의 15.9%인 800만 명을 넘게 된다¹⁾. 우리나라도 2026년이면 전체인구의 20% 이상이 65세 이상으로 초고령화 사회에 접어들 것으로 예상된다. 미국의 경우에도 1987년 인구의 12%인 고령층이 36%의 의료비용을 소모하였다²⁾. 이들 고령층은 상대적으로 많은 의료수요를 가지며 약물 관련 의료비용의 지출도 다른 연령층보다 높다.

이렇게 상대적으로 약물의 수요와 사용이 많음에도 불구하고 대부분의 과학적인 약물요법이나 임상약리학적 연구 및 약물동태의 연구는 청장년층을 대상으로 이루어져 고령자의 약물동태나 약물요법에 관한 정보는 미흡하다. 이러한 결과는 고령환자의 약물 이상반응(adverse drug reaction)이 다른 연령층에 비해 훨씬 높은 비율로 나타나고 있는 원인으로 생각되며 실제 6,063명의 입원 환자들 대상으로한 연구에서 약물 부작용을 보인 177명 중 41%가 고령환자였다고 보고하였다^{3,4)}. 또한, 고령층에서의 약물 이상반응은 더욱 심각한 경우가 많다고 보고되고 있다⁵⁾.

따라서 고령환자에서 나타나는 약물의 체내동태나 약물효과의 변화에 대한 연구는 고령환자에서의 적절한 약물요법을 위해서 매우 필요하다. 통상적인 약동학적 특성에 있어서 약물 배설 기능, 특히 신기능의 경우 고령화에 따른 차이가 현저하며 신사구체 투과율(Glomerular filtration rate: GFR)

의 경우 고령화에 따라 50%까지 감소하는 것으로 알려져 있다. 따라서 신사구체 여과에 의해 뇨로 배설되는 약물의 경우 측정이 간편한 혈장 creatinine 값으로부터 Cockcroft와 Gault(1976)의 nomogram을 이용해 creatinine 청소율을 산출하여 신사구체 투과율을 예측하고 이로부터 적정약물 투여량을 산출할 수 있다^{6,7)}. 하지만 간에서의 대사가 주된 배설 경로인 약물들은 노령 및 간 질환에서의 약동학적 변화를 예측하기가 매우 어렵다^{8,9)}. 간내 mixed function oxidase 활성의 고령화에 따른 감소는 *in vitro*와 *in vivo* 동물 실험에서 증명되었다^{10,11)}. 사람에서는 *in vitro* 연구의 어려움으로 Woodhouse 등(1984)이 소수의 간 생검조직에서 epoxidase, epoxide hydrolase 등의 활성을 연구하였던 바 나이에 따른 변화는 없음을 보고하고 있다¹²⁾. 그러나 이러한 결과는 소수의 예로부터 얻어진 것이며 실제 약물 대사에 중요한 효소들에 관한 것이 아니다. 실제 약동학적 연구를 통한 대사 청소율의 검토에서는 antipyrine, diazepam, chlor-diazepoxide, clobazam, quinidine, theophylline, propranolol, nortriptyline 등의 약물의 경우 그 청소율이 연령에 따라 감소함을 보고하고 있다¹³⁻²⁰⁾. 그러나 몇몇 다른 연구들에서는 유사한 약물들에서도 나이에 따른 청소율의 변화가 존재하지 않는다고 보고하고 있다^{8,21,22)}. 이러한 상반된 결과는 약동학적 연구의 특성상 소수의 피험자를 대상으로 하였기 때문이며 대사 청소율의 산출시 고령화에 따른 다른 생리적 변화의 요인들이 영향을 미치기 때문으로 생각된다. 또 다른 가능성은 많은 약물들이 한 가지 효소에 의해서만 대사되지 않고 연속적(sequential)으로 아니면 동시에 여러 효소에 의해 서로 다른 경로의 대사과정을 겪고 또 이런 여러 효소들이 고령화나, 흡연, 영양 등의 요인에 의해 일률적이지 않고 차별적인 영향을 받기 때문이다⁹⁾. 따라서 대사 청소율의 측정만으로는 어느 한 약물대사 효소 활성의 변화를 관찰할 수 없는

경우가 많다.

CYP2D6와 N-acetyltransferase(NAT) 두 효소의 경우 표지약물을 이용한 간편한 대사능의 결정법이 보고되었고 이러한 *in vivo* 대사능의 결정법은 인체 간 조직을 이용한 *in vitro* 연구와 잘 일치하는 결과를 보여준다²³⁻²⁵⁾. 그러나 이러한 연구 방법은 주로 이들 두 효소들의 유전적 다형성 연구를 위해 이용되었으며 고령화에 따른 이들 약물 대사효능의 변화에 대한 연구는 매우 제한적이다²⁶⁻²⁹⁾. CYP2D6의 경우 대상자 숫자가 적고 환경적 요인에 대한 분석이 없었다³⁰⁾. NAT의 경우는 대사능을 지표로 분석한 연구는 없고 retrospective 하게 3시간 혈장농도를 이용한 연구결과는 Farah 등(1977)이 노화에 따른 차이가 없다고 보고³¹⁾한 것에 비해 Paulsen 등(1985)은 고령자에서 효소능 결핍자인 slow acetylator가 빈발하다는 상반된 보고²⁸⁾를 하고 있다.

본 연구에서는 CYP2D6 효소의 기질 약물인 metoprolol과 NAT 기질 약물인 isoniazid를 probe drug으로 이용해 고령자와 청장년자에 투여후 8시간 소변으로 배설된 투약된 약물(parent drug)과 CYP2D6 효소에 의한 산화대사물인 α -hydroxy-metoprolol과 NAT 대사물인 acetylisoniazid의 농도를 측정하여 대사능을 산출하고 연령, 성별, 흡연의 인자와 이들 대사능의 상관관계를 분석하여 노화에 따른 두 효소 활성의 변화를 규명하고자 하였다.

연구대상 및 방법

연구대상

고령자(65세 이상) 23명과 청·장년자(19~64세) 57명의 자원자에 대하여 metoprolol 및 isoniazid의 대사능을 측정하였다. 피험자들의 인구학적 특성은 Table 1에 표시하였고, 연령군별 및 성별 연령분포

는 Table 2와 같다. 모든 피험자들은 연구전 검사상 간 및 신기능이 정상이면서, 약물 투여전 투약에 따른 가능한 약물유해반응을 포함한 연구에 대한 설명을 듣고 동의서에 서명한 경우만을 대상으로 하였다. Metoprolol 10 mg과 isoniazid 400 mg을 4시간 이상의 공복상태에서 동시에 투여하고 8시간 동안 집뇨를 실시하여 일부(10 ml)를 취해 -20℃에서 약물과 대사물 농도 측정시까지 냉동 보관하였다. 인체에서 metoprolol과 isoniazid를 동시에 투여하면 서로의 MR값에 영향이 '있다' 또는 '없다'는 기존의 보고는 없으나, Wen 등³⁸⁾은 *in vitro*에서 인체 간 microsomal CYP 1A2, 2A6, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4에 대하여 isoniazid의 CYP 효소 억제 효과를 시험하였으나, 1A2, 2A6, 2C19, 3A4 등 4종류에 대해서는 억제효과를 확인하였지만, 2C9, 2D6, 2E1에 대해서는 억제효과가 없음을 확인하였다. 따라서, 두 약물이 서로 다른 효소에 의해 대사되고, 상대 효소에 대한 유도 또는 억제 작용이 없을 것으로 보이므로 두 약제의 동시 투여로 인하여 MR값에는 영향을 미치지 않았을 것으로 판단된다.

Isoniazid 농도 측정

Isoniazid와 acetylisoniazid의 농도 측정은 Olson 등(1977)의 방법²⁵⁾을 일부 수정하여 Hitachi fluorescence spectrophotometer를 이용해 excitation 386 nm 와 emission 462 nm 파장에서 다음과 같이 측정하였다.

시료 0.4 ml에 1 ml의 trichloroacetic acid를 가하여 10초간 vortex로 혼합한 후 1,000 G로 원심 분리하고 상층액 0.8 ml을 취하여 증류수로 2배 희석하였다. Salicylaldehyde 용액(400 μ l Salicylaldehyde in 1,000 ml 증류수, 54.68 g acetate trihydrate, 8.4 ml 10 M NaOH) 1 ml를 가한 후 0.5 M HCl과 NaOH로 pH 4.0가 되도록 조절하였

다. 15분 후 bisulfite 용액(52.4 g acetate trihydrate, 1.52 g bisulfite, 16.6 ml 10 M NaOH in 1,000 ml D.W)을 2 ml 가한 후 0.2 ml ascorbic acid 용액(1 g/10 ml)을 첨가한 후 pH를 5.7로 조절하여 50 °C에서 10분간 반응시켰다. 상온으로 식힌 후 4 ml의 isobutanol을 가해 10초간 진탕하고 10분간 얼음에 잠겨두었다. 4 °C에서 1,000 G로 20분 원심분리 후 isobutanol 층의 형광도를 측정하였다. Acetylisoniazid의 농도 측정을 위해 단백질이 제거된 시료 0.8 ml에 0.2 NaNO₂ 용액(1g/200 ml 증류수)을 가하고 10분간 방치 후, 0.2 ml의 ammonium sulfamate 용액(5 g/100 ml)을 넣고 5분간 방치시켰다. 이후 0.2 ml의 6 M HCl을 가한 뒤 8 °C로 1시간 반응시키고 10분간 상온으로 식혀서 0.2 ml의 6 M NaOH 용액을 가하였다. 그 후의 조작은 isoniazid의 농도측정법과 동일하게 하였다.

Metoprolol과 α -Hydroxymetoprolol 농도 측정

Metoprolol과 α -hydroxymetoprolol 농도 측정을 위해 Horai 등(1988)의 HPLC 방법²³⁾을 일부 수정하여 이용하였다. HPLC는 Gilson사의 303 pump와 Hitachi사의 spectrofluorometer를 이용하여 excitation 230, emission 300 nm의 파장에서 검출하였다. HPLC용 컬럼은 Gilson사의 역상 C₁₈(29 cm×1.9 mm) 컬럼을 이용하였다. 이동상은 acetonitrile/증류수/triethylamine(30/69/1, v/v/v)으로 하고 phosphoric acid로 pH 4.0으로 조절하여 1.0 ml/min의 속도로 유입하였다. 시료 0.1 ml를 유리관에 넣고 내부 표준물질(internal standard: pindolol 4.0 ug/ml) 50 μ l를 가하였다. 진탕후 1 N NaOH 용액 150 μ l를 가한 다음 진탕하고 3 ml의 methylene chloride를 가하여 1분간 진탕한 후 1,000 G 에서 15분간 원심분리하여 상층액을 버린 후 아래층의 CH₂Cl₂를 Speed Vac[®](Savant,

New York, USA)에서 20-30 분간 건조시켰다. 건조된 시료에 300 μ l의 이동상을 가하여 녹인 후 20 μ l를 Rheodyne[®] injector에 주입하여 Shimadzu[®](R601) Chromatopac integrator로 peak 면적을 측정한 후 내부표준물질과의 비율을 계산하여 표준농도곡선으로부터 농도를 산출하였다.

자료 분석 및 통계적 분석

Metoprolol과 isoniazid의 대사능을 대변하는 metabolic ratio(MR)은 각각 8시간 소변내의 metoprolol/ α -OH metoprolol(Horai 1989)과²³⁾ isoniazid/acetylisoniazid(Varughese 등 1974)의²⁴⁾ 농도 비 산출법으로 하였다. EM과 PM을 구분하는 기준인 antimode값은 기존에 한국인을 대상으로 이루어진 연구들^{33,35)}과 동일한 값을 이용하였다. 따라서, metoprolol의 경우 MR값 12.6 이상인 경우 대사능이 결핍된 poor metabolizer(PM) isoniazid의 경우 MR 1.03 이상을 slow acetylator(SA)로 결정하였다. 연령군간의 비교성이 어느 정도 있는지 점검하기 위해 연령군에 따른 poor metabolizer와 slow acetylator의 빈도, 성별 비, 흡연자의 비율을 카이제곱 검정 또는 Fisher's exact 검정(어느 한 구역의 값이 5명 미만인 경우)으로 비교하였다. 대사능과 연령, 성별, 흡연 여부의 인자들을 일반 선형 모형(general linear model)을 이용해 각 인자들이 약물 효소능에 미치는 인자를 동시에 분석하였다. 이들 통계적 분석을 위해서는 SAS[®] 8.1 통계 소프트웨어를 이용하였다. 일반 선형 모형은 잔차의 정규분포 가정하에 독립변수를 연속형이든 범주형이든 서로의 영향을 고려하면서 분석할 수 있는 t-검정, 분산분석, 선형회귀분석, 카이제곱검정, 로짓분석, 공분산분석 등을 통합한 일반적인 선형모형이다. 일반 선형 모형 분석의 결과로 산출되는 잔차의 평균 제곱합(mean squared error, MSE)은 오차의 분산(σ^2)에 대한 추정치이며, 이와

Table 1. Demographic characteristics of study populations

Group			Adult Group (Age < 65 yr) n=57	Elderly Group (Age ≥ 65) n=23
Age (years)	Mean ± SD		46.2 ± 12.6	70.5 ± 4.9
	Range		21 ~ 64	65 ~ 85
	Median		49.0	70.0
Sex (n)	Male		46	20
	Female		11	3
Smoking (n)	Smoker		32	16
	Non-Smoker		25	7
Phenotype (n)	Metoprolol	EM	56	23
		PM	1	0
	Isoniazid	RA	47	19
		SA	10	4

*EM: Extensive Metabolizer, PM: Poor Metabolizer, RA: Rapid Acetylator, SA: Slow Acetylator

Table 2. Metabolic ratios(arithmetic mean ± SD) and their 90% confidence interval of geometric means according to covariates by general linear model

Covariates	Group Name	Drug	
		Metoprolol	Isoniazid
Age Group	Adult (n=57)	2.59 ± 3.50	0.80 ± 0.98
	Elderly (n=23)	2.22 ± 1.63	0.87 ± 1.26
	Ratio of Geometric Means (90% CI)	0.85 (0.48~1.48)	1.01 (0.57~1.79)
Sex*	Female (n=14)	3.64 ± 4.86	0.57 ± 0.60
	Male (n=66)	2.24 ± 2.53	0.87 ± 1.14
	Ratio of Geometric Means (90% CI)	1.64 (0.73~3.68)	0.85 (0.37~1.95)
Smoking*	Smoker (n=48)	2.50 ± 3.45	0.94 ± 1.20
	Non-smoker (n=32)	2.48 ± 2.83	0.73 ± 0.97
	Ratio of Geometric Means (90% CI)	0.89 (0.48~1.67)	1.09 (0.57~2.06)

*The effects of sex and smoking were estimated by a model which includes age as a continuous variable.

각 군의 최소제곱평균(least squared mean)을 이용하여 각 군간의 차이에 대한 점 추정 및 구간 추정을 구할 수 있다. 만약 종속변수를 로그 변환하여 분석하였다면 구한 점 추정치와 구간 추정치를 역로그 변환하여 두 집단의 기하평균의 비에 대한 점 추정치와 구간 추정치를 구할 수 있다. 여기에서는 역로그 변환한 90% 신뢰구간이 1을 포함하면 두 군간에

유의한 차이가 없다고 결론을 내렸다.

결 과

피험자들의 기본적인 특성은 Table 1에 표시하였고, 성별, 연령군별에 따른 연령분포는 Table 2에 표시하였다. 피험자들의 평균 연령은 53.2세이

Fig. 1. Histogram (A) and probit plot (B) of metoprolol metabolic ratios from 80 subjects. Metabolic ratios were calculated using concentrations of 0~8 hr urine after metoprolol 10 mg oral administration.(EM: extensive metabolizer, PM=poor metabolizer)

Fig. 2. Histogram (A) and probit plot (B) of isoniazid metabolic ratios from 80 subjects. Metabolic ratios were calculated using concentrations of 0~8 hr urine after isoniazid 400 mg oral administration. (EM: extensive metabolizer, PM=poor metabolizer)

었고, 65세를 기준으로 청장년(adult)과 고령(elderly)군으로 나눈 경우 청장년 57명과 고령군 23명으로 분류되었으며 평균 연령은 각각 46.2세와

70.5세이었다.

성별분포는 남자가 66명 여자가 14명으로 각각의 평균연령은 54.0세와 49.7세로 통계적으로 유의

Fig. 3. Scatter plot and box plot of metabolic ratios by covariates-age, sex, and smoking. No significant differences between age, gender, and smoking groups exist. (EM: extensive metabolizer, PM: poor metabolizer, RA: rapid acetylator, SA: slow acetylator)

한 차이를 나타내지 않았다. 흡연여부에 따른 분류 시 비흡연자가 48명, 흡연자가 32명이었으며, 평균 연령이 53.0세와 53.5세로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 연령군에 따라 PM 또는 SA의 빈도가 다른지 Fisher's exact 검정을 실시하였는데 통계적으로 유의한 차이가 없었다(각각 $p=0.71$, 0.62). 따라서, 피험자의 기본적인 특성은 군별 분류에서 별다른 차이를 보이지 않았다고 볼 수 있다.

대사능의 분포를 보기 위하여 metoprolol은 Figure 1에, isoniazid는 Figure 2에 히스토그램과 프로빗 그림 결과를 나타내었다. EM과 PM 또는 SA와 RA를 구분하기 위한 antimode는 기존의 한국인을 대상으로 한 연구결과³³⁻³⁵⁾나 외국의 결과^{24,28)}와 유사한 분포를 보였으므로 그대로 사용하였

다. 두 약물 모두 대사능의 분포가 정규분포가 아니었으므로(두 약물 모두 Shapiro-Wilk test상 $p<0.01$) 이후 분석에서는 모두 로그 변환한 값을 이용하였다. 로그 변환후의 각 연령별, 성별, 흡연 여부에 따른 군간의 탐색적 비교를 위하여 산점도로 나타낸 것은 Figure 3과 같다. Metoprolol의 대사능은 metoprolol/ α -hydroxymetoprolol로 표시하였고, isoniazid의 대사능은 isoniazid/acetylisoniazid로 표시하였다. Figure 3에 나타냈듯이 각 군별로 대사능의 차이를 뚜렷하게 볼 수 없었다. 연령의 경우는 범주형 변수라기보다는 연속형 변수로 처리하는 경우에 보고자 하는 것을 좀 더 민감하게 볼 수 있으므로 연령을 가로축으로 하여 대사능의 변화를 Figure 4에 표시하였다. Figure 4에

Fig. 4. Scatter plot and lowess plot of metoprolol (A) and isoniazid (B) metabolic ratios with the age. No significant trends of Log MR by age exist. (PM=poor metabolizer, EM: extensive metabolizer, RA: rapid acetylator, SA: slow acetylator, lowess: locally weighted least square regression)

서도 연령에 따라 대사는 별다른 경향을 보이지 않고 있다. 성별, 흡연여부에 따른 효과를 보정한 연령 또는 연령군에 따른 대사의 변화를 보기 위하여 SAS 8.1의 일반선형모형(General Linear Model)을 이용하여 분석한 결과는 Table 2에 표시하였다. 연령군에 따른 대사의 차이를 보고자 한 경우에는, 연령군, 흡연여부, 성별을 모두 범주형 변수로 하여 분석하였으며, 성별과 흡연여부에 따른 대사의 차이를 보고자 한 경우에는 연령에 대한 정보의 손실을 최소화하기 위하여 연령을 연속형 변수로 한 일반 선형 모형에 적합시켰다.

연령군별 대사능 결과는 청장년군의 대사능의 평균±표준편차가 2.59 ± 3.50 이었고, 고령군은 2.22 ± 1.63 이었다. 이를 일반선형모형에서 유의성을 검정하기 위하여 로그변환한 대사능을 성별과 흡연여부를 포함한 모형으로 함께 분석하여, 각 연령군의 대사능의 기하평균의 비와 그에 대한 90% 신뢰구간을 추정하였다. 그 결과 metoprolol의 경우에는 청장년군/고령군의 기하평균의 비율은 0.85

로서 청장년군이 약간 낮았지만(대사능이 더 좋았지만), 90% 신뢰구간은 0.48~1.48로서 유의한 차이가 없었다. Isoniazid의 경우에는 두 군의 기하평균비가 1.01(청장년군/고령군)이었으며 90% 신뢰구간은 0.57~1.79로 역시 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 두 경우 모두 신뢰구간이 1을 포함하였으므로 유의한 차이가 없었지만, 점 추정치가 모두 1 근처인 점을 고려하면 피험자 수를 늘여도 0.8~1.25사이에 포함되어 거의 동등한 결과를 보일 것이 기대된다.

연령을 연속형 변수로 취급하여 실시한 성별, 흡연여부에 따른 차이를 검증한 결과 역시 유의한 대사의 차이를 발견할 수 없었다. 성별에 따른 metoprolol 대사능의 평균 비(여자/남자)는 1.64이었지만, 90% 신뢰구간이 0.73~3.68로 유의하지 않았으며, isoniazid의 경우에는 0.85(90% 신뢰구간 0.37~1.95)로 역시 유의하지 않았다. 흡연여부에 따라서 비 흡연군/흡연군의 기하평균비는 metoprolol의 경우 0.89(90% 신뢰구간 0.48~1.67)이었고, isoniazid의

경우에는 1.09(90% 신뢰구간 0.57~2.06)이었다.

흡연, 성별, 표현형에 의한 효과를 동시에 감안하여 연령에 따른 대사능의 변화를 관찰하고자 실시한 일반 선형 모형에서도 두 약물 모두 유의한 결과를 보이지 않았다. 즉, 동일한 표현형 내에서 연령에 따른 대사능의 변화 경향을 볼 수 없었다 (metoprolol, isoniazid 각각 p-value=0.58, 0.54).

Figure 4에서 보듯이 동일 연령에서의 개체간 차이는 연령에 따른 차이에 비해 무시할 정도로 작다. 이는 Table 2, 3, 4에서도 보듯이 같은 연령 군내에서의 변이계수(coefficient of variation)이 100%가 넘었다.

고 찰

이번 연구에서는 metoprolol의 경우 80명 중에 1명만이 poor metabolizer(1.25%)이었으며, isoniazid의 경우에는 80명중 14명(17.5%)이 slow acetylator이었다. 이러한 두 약물의 대사능 분포는 기존의 한국인을 대상으로 한 연구와 유사하며, 기존 연구들과 동일한 antimode를 이용하여 표현형을 구분할 수 있었다^{33, 35)}. Roh 등은 152명의 한국인을 대상으로 debrisoquine 을 이용하여 CYP2D6에 대한 표현형을 조사한 결과 1명의 poor metabolizer도 없었으며³³⁾, Sohn 등은 218명의 건강한 한국인 자원자를 대상으로 metoprolol의 대사능을 조사한 결과 1명(0.5%)의 poor metabolizer가 있었다³⁴⁾. Shin 등은 isoniazid를 이용하여 43명의 한국인에 대해 대사능의 표현형을 여러 가지 기준에 따라 분류한 결과 slow acetylator는 11.6~27.9%의 비율로 나타남을 보고하였다³⁵⁾.

고령 환자들은 신체기능의 노화에 따른 변화와 다약제 병용(polypharmacy) 등으로 청장년층과 다른 약물요법이 필요한 경우가 많다. 최근 이러한 노인에서의 임상약리학적 연구가 활기를 띄우고 있으며 많은 연구발표가 보고되고 있다. 그러나 고

령자에서의 약동학적 변화에 관한 연구결과를 요약한 종설(Montamat 등, 1989⁵⁾; Durnas 등, 1990³²⁾)에서도 간 약물 대사의 고령화에 따른 변화에 관해서는 일관된 결론을 내리지 못하고 있다. 최근까지 인체 *in vivo*에서 나이에 따른 약물대사의 변화 연구는 주로 약동학 연구에 의한 대사청소율의 산출로부터 고령군과 청장년군을 비교하는 것이었다. 그러나 그 결과가 서로 상충되는 경우가 많았다. 그 이유는 약동학적 연구의 특성상 많은 피험자를 대상으로 할 수 없었기 때문이었다고 생각하였다.

최근 약물유전학이 관심을 끌면서 간단히 많은 사람을 대상으로 약물의 대사능을 측정하는 방법이 개발되어 기질 약물을 투여한 후 소변으로 배설되는 대사물과 약물을 동시에 측정하여 그 metabolic ratio를 대사능의 지표로 삼는 방법이 개발 되었고 *in vitro* 연구 결과와도 잘 일치하였다. 이러한 방법의 특징은 신기능의 변화에 영향을 많이 받지 않고 *in vivo* 약물 대사능을 정확히 예측하는 장점이 있다는 것이다.

대사능(metabolic ratio)을 이용한 고령환자에서 약물 대사능 연구는 그리 흔치 않은데, Siegmund 등(1990)이 동북 독일지역의 31~80세의 백인 건강 자원자 145명(남 64명, 여 81명)을 대상으로 CYP2D6와 NAT 활성의 유전적 다형성 연구결과를 보고하였다²⁹⁾. 이들은 debrisoquine과 sulfamethazine을 지표 약물(probe drug)로 사용하였는데, CYP2D6에 대해서는 11.7%의 poor metabolizer와 debrisoquine에 대해서는 55.9%의 slow acetylator의 빈도를 보고하였다.

이번 연구 결과로 연령에 따른 metoprolol과 isoniazid의 대사능 변화는 발견 할 수 없었으며, 이는 동일 연령에서의 개체간 차이에 비하면 상당히 작은 것으로 여겨진다. 또한 성별, 흡연여부에 따른 차이도 개체간 차이에 비하면 무시할 정도로 작았다. 따라서, metoprolol 또는 isoniazid와 유사

하게 CYP2D6와 N-acetyltransferase를 통하여 주로 대사되는 약물들의 경우에는 연령에 따른 용량 보정이 필요 없을 가능성이 있으며, 확실적인 것은 좀 더 대규모 연구에 의해서 확인될 수 있을 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. 대한민국 통계청. <http://www.nso.go.kr>
2. Waldo DR, Sonnefeld ST, McKusick DR, Arnett RH III. *Health expenditures by age group, 1977 and 1987. Health Care Financ Rev* 1989;10:111-20.
3. Caranasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. *Drug-induced illness leading to hospitalization. JAMA* 1974;288:713-717.
4. Castleden CM, Pickles H. *Suspected adverse drug reactions in elderly patients reported to the Committee on Safety of Medicines. Br J Clin Pharmacol.* 1988 Oct;26(4):347-53.
5. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. *Management of drug therapy in the elderly. NEJM* 1989;321:303-309.
6. Cockcroft DW, Gault MH. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron* 1976;16:31-41.
7. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. *Age-adjusted standards for creatinine clearance. Ann Intern Med.* 1976; 84:567-569.
8. Durnas C, Loi CM, Cusack BJ. *Hepatic drug metabolism and aging. Clin Pharmacokinet.* 1990;19:359-389.
9. Vestal RE, Dawson GW. *Pharmacology and aging. In Finch CE, Schneider EL, eds. Handbook of the biology of aging. 2nd ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1985: 744-819.*
10. Kato R, Vassaneli P, Frontino G, Chiesara E. *Variation in the activity of liver microsomal drug-metabolizing enzymes in rats in relation to age. Biochem Pharmacol.* 1964;13:1037-1051.
11. Wynne HA, Mutch E, James OFW, Rawlins MD, Woodhouse KW. *The effect of age on mono-oxygenase enzyme kinetics in rat liver microsomes. Age and Aging* 1987;16:153-158.
12. Woodhouse KW, Mutch E, Williams FM, Rawlins MD, James OFW. *The effect of age on pathways of drug metabolism in human liver. Age and Aging* 1984;13:328-334.
13. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Harmatz JS, Shader RI. *Antipyrine kinetics in elderly: prediction of age-related changes in benzodiazepine oxidizing capacity. J Pharmacol Exp Ther.* 1982;220:120-126.
14. Ochs HR, Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Feyerabend H, Dengler HJ. *Diazepam kinetics in relation to age and sex. Pharmacology* 1981;23:24-30.
15. Shader RI, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Franke K, Koch-Weser J. *Absorption and disposition of chlordiazepoxide in young and elderly male volunteers. J Clin Pharmacol* 1977;17:708-718.
16. Greenblatt DJ, Divoll M, Puri SK, Ho I, Zinny MA, Shader RI. *Clobazam kinetics in the elderly. Br J Clin Pharmacol.* 1981;12: 631-636.
17. Drayer DE, Hughes M, Lorenzo B, Reidenberg MM. *Prevalence of high (3S)-3-hydroxyquinidine/quinidine ratios in serum*

- and clearance of quinidine in cardiac patients with age. Clin Pharmacol Ther.* 1980;27:72-75.
18. Antal EJ, Kramer PA, Mercik SA, Chapron DJ, Lawson IR. *Theophylline pharmacokinetics in advanced age. Br J Clin Pharmacol.* 1981;12:637-645.
19. Feely J, Crooks J, Stevenson IH. *The influence of age, smoking, and hyperthyroidism on plasma propranolol steady state concentration. Br J Clin Pharmacol.* 1981;12:73-78.
20. Dawling S, Crome P, Braithwaite R. *Pharmacokinetics of single oral doses of nortriptyline in depressed elderly hospital patients and young healthy volunteers. Clin Pharmacokinet.* 1980;5:394-401.
21. Rubin PC, Scott PJW, Reid JL. *Prazocin disposition in young and elderly subjects. Br J Clin Pharmacol.* 1981;12:401-404.
22. Nation RL, Triggs EJ, Selig M. *Lidocaine kinetics in cardiac patients and aged subjects. Br J Clin Pharmacol.* 1977;4:439-448.
23. Horai Y, Ishizaki T, Kusaka M, Tsujimoto G, Hashimoto K. *Simultaneous determination of metoprolol and alpha-hydroxymetoprolol in human plasma and urine by liquid chromatography with preliminary observation on metoprolol oxidation in Japanese subjects. Ther Drug Monit.* 1988;10:428-433.
24. Varughese P, Hamilton EJ, Edius L. *Mass phenotyping of isoniazid inactivators by automated determination of acetylisoniazid in urine. Clin Chem* 1974;20:639-641.
25. Olson WA, Dayton PD, Isrili ZH, Pruitt AW. *Spectrofluometric assay for isoniazid and acetylisoniazid in plasma adapted to pediatric studies. Clin Chem.* 1977;23:735-748.
26. Athanassiadis D, Cranston WI, Juel-Jensen BE, Oliver DO. *Clinical observations on the effects of debrisoquine sulfate in patients with high blood-pressure. Br Med J* 1966;2:732.
27. Hughes HB, Biel JP, Jones AP, Schmidt LH. *Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis. Am Rev Respir Dis* 1954;70:266-273.
28. Paulsen O, Nilsson LG. *Distribution of acetylator phenotype in relation to age and sex in Swedish patients. Eur J Clin Pharmacol.* 1985;28:311-315.
29. Siegmund W, Hanke W, Zschesche M, Franke G, Biebler KE, Wilke A. *N-acetylation and debrisoquine type oxidation polymorphism in Caucasians—with reference to age and sex. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1990;28:504-509.
30. Quarterman CP, Kendall MJ, Jack DB. *The effect of age on the pharmacokinetics of metoprolol and its metabolites. Br J Clin Pharmacol.* 1981;11:287-294.
31. Farah F, Taylor W, Rawlins MD, James O. *Hepatic drug acetylation and oxidation: effects of aging in man. Br Med J.* 1977;2:155-156.
32. Durnas C, Loi CM, Cusack BJ. *Hepatic drug metabolism and aging. Clin Pharmacokinet.* 1990 Nov;19(5):359-89.
33. Roh HK, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Cha YN, Bertilsson L. *Related Articles, Links Debrisoquine and*

- S-mephenytoin hydroxylation phenotypes and genotypes in a Korean population. Pharmacogenetics. 1996 Oct;6(5):441-7.*
34. Sohn DR, Shin SG, Park CW, Kusaka M, Chiba K, Ishizaki T. *Related Articles, Links Metoprolol oxidation polymorphism in a Korean population: comparison with native Japanese and Chinese populations. Br J Clin Pharmacol. 1991 Oct;32(4):504-7.*
 35. Shin JG, Shin SG, IJ Jang, Kim YS, Lee KH, Han JS et al. *Comparison of Isoniazid phenotyping methods and acetylator distribution in 43 native Korean subjects. Asia Pacific J Pharmacol 1992;7:1-8*
 36. Advenier C, Saint-Aubin A, Gobert C, Houin G, Albengres E, Tillement JP. *Pharmacokinetics of isoniazid in the elderly. Br J Clin Pharmacol. 1980 Aug;10(2):167-9.*
 37. Kergueris MF, Bourin M, Larousse C. *Pharmacokinetics of isoniazid: influence of age. Eur J Clin Pharmacol. 1986;30(3):335-40*
 38. Wen X, Wang JS, Neuvonen PJ, Backman JT. *Isoniazid is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P450 1A2, 2A6, 2C19 and 3A4 isoforms in human liver microsomes. Eur J Clin Pharmacol. 2002 Jan;57(11):799-804*
 39. Larsson M, Landahl S, Lundborg P, Regardh CG. *Pharmacokinetics of metoprolol in healthy, elderly, non-smoking individuals after a single dose and two weeks of treatment. Eur J Clin Pharmacol. 1984;27(2):217-22.*