갑상선기능항진증 환자에서의 CYP2D6 동위효소와 N-Acetyltransferase 효소 활성도에 관한 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실

인하대학 의과대학 약리학교실**

서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상 약리실*

고재준, 조보연, 이경훈**, 장인진*, 신상구*

= Abstract =

Phenotypic Activities of CYP2D6 and N-Acetyltransferase in Hyperthyroidism

Jae Joon Koh M.D., Bo Yeon Cho M.D., Kyung-Hoon Lee M.D.,**

In-Jin Jang M.D.,* Sang-Goo Shin M.D.*

Department of Internal Medicine Seoul National University

*College of Medicine Clinical Pharmacology Unit/SNUH**

*Department of Pharmacology Inha University College of Medicine** Seoul, Korea*

Background : The oxidation of lipophilic drugs was happened by cytochrome P-450IID6 (CYP2D6) isoenzyme in vivo. Genetic polymorphism of separetine/debrisoquine existed and the transmission type of CYP2D6 isoenzyme was autosomal recessive type. But there was no confirmative result of pharmacokinetics of beta adrenergic blocker in hyperthyroidism patients. The purpose of this study, the effects of hyperthyroidism to the distribution of CYP2D6 isoenzyme activity using metoprolol metabolic ratio and also to compare the frequencies of the slow acetylators in hyperthyroidism patients using the INH metabolic ratio.

Methods : Metoprolol 100mg, isoniazid 400mg prescribed per oral for the 30 (male=4, female=26) newly diagnosed hyperthyroidism patients. Metoprolol and its metabolite were measured by HPLC and fluorescence detector and isoniazid and acetylisoniazid were measured by spectrophotometer.

Results : The metabolic ratios of the metoprolol/ α -(OH)-metoprolol in hyperthyroidism patients (2.32 ± 2.93 , $n=30$) were significantly increased when compared with age and sex matched normal subjects (1.93 ± 2.12 , $n=56$). The incidence of slow acetylator phenotype is 16.6% ($MR=3.50 \pm 1.91$) in 30 hyperthyroidism patients and 18.8% ($MR=4.53 \pm 3.11$) in 56 normal subjects (χ^2 -square, $p=0.83$).

교신저자 : 신상구

소속과 주소 : 서울대학교 의과대학 약리학교실 (605호)

서울특별시 종로구 연건동 28번지

TEL : (02)708-8286, FAX : (02)745-7996

Conclusion : Poor metabolizer whose metoprolol matabolic ratio was more than 12.6 was not observed. No significant difference was observed between the activities of N-acetyltransferase in normal and hyperthyroidism patients.

KEY WORDS : Metoprolol · Cytochrome P-450IID6 isoenzyme · CYP2D6 · Hyperthyroidism · N-acetyltransferase.

서 론

CYP2D6 동위효소는 약물산화대사계에서 중요한 효소들 중의 하나이며 임상적으로 중요한 debrisoquine, codeine, amitriptyline, bufuralol, imipramine, indoramine, 4-(OH)-amphetamine, metoprolol, propranolol, prophaphenone, timolol 등의 산화대사 과정에 관여하는 것으로 알려져있다.^{1,2)} 또한 결핵 치료제로 이용되는 isoniazid(INH)의 간 내의 포합대사반응을 일으키는 N-acetyltransferase에 의하여 처리된다. CYP2D6 동위효소 혹은 N-acetyltransferase에 의하여 약물이 대사될 때 유전적다형성 (genetic polymorphism)을 보일 수 있다. 유전적 다형성에 의해 결정되는 poor metabolizer와 extensive metabolizer 간에는 매우 큰 산화대사능의 차이를 보이며 poor metabolizer는 독성농도까지 상승하거나 extensive metabolizer는 치료농도에 도달하지 못하는 현상을 보일 수 있어^{3,4)} 그 중요성이 강조되어 왔다. 갑상선기능항진증은 간 실질 세포의 미크로솜의 효소활성도, 심박출량, 신장의 혈류 증가와 혈청 단백 결합능력의 감소를 일으키고 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 활성도와 베타아드레날린성 수용체의 수가 증가되어 여러가지 약물의 대사에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 갑상선기능항진증이 간에 대한 형태학적 및 기능적인 변화를 일으키고 이러한 변화는 CYP2D6 동위효소계와 N-acetyltransferase의 활성도 변화 가능성을 시사하고 있다. 갑상선기능항진증 환자의 치료에 사용 빈도가 증가되고 있는 약물중^{6,7)} 하나인 metoprolol은 cytochrome P-450 효소 중 CYP2D6 동위효소에 의해 산화대사된다. 그러나 갑상선기능항진증환자에서 CYP2D6 동위효소의 활성도

변화와 유전적다형성의 분포에 대한 연구는 없는 실정이다. 과거에 베타차단제의 약동학을 분석함으로써 간접적으로 CYP2D6 동위효소의 활성도를 갑상선기능항진증에서 관찰한 결과들도 일관성이 있는 결과를 보이지 않고있다^{8~10)}. 따라서 본 연구에서는 갑상선기능항진증 환자군에 있어서 CYP2D6 동위효소의 활성도를 metoprolol을 표지약물로 측정하여 그 활성도를 관찰함으로써 갑상선기능항진증이 cytochrome P-450 효소계에 미치는 효과 지표로 삼고자 하였다. 또한 isoniazid(INH)를 또다른 표지 약물로 하여 간 내의 포합대사반응의 변화를 검토 하고자 하였으며, 즉 N-acetyltransferase의 활성도 변화¹¹⁾ 가능성도 검토 하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

연구의 대상은 서울대학병원 외래를 방문하여 갑상선기능항진증을 처음 진단 받은 여자 26명과 남자 4명의 환자(평균연령 31.9 ± 10.0)를 대상으로 하였다. 갑상선기능항진증은 T_3 가 220ng/dl 이상, T_4 $13.8\mu\text{g/dl}$ 이상이고 TSH는 $0.05\mu\text{IU/ml}$ 이하인 환자를 대상으로 하였다. 혈청의 생화학적인 검사에서 sGOT, sGPT, alkaline phosphatase, protein, albumin, blood urea nitrogen, creatinine 등의 검사상에 간 질환과 신장질환의 증거가 없는 환자로써 B형 간염표면항원, C형 간염 바이러스 항체가 혈청학적으로 음성인 경우를 대상군으로 선택하였다. 전신적인 항암 화학요법및 방사성 동위원소 치료를 받은 적이 있거나 간 내의 순환부전에 의한 오류를 피하기 위하

Table 1. Thyroid function of hyperthyroidism patients(n=30).

Triiodothyronine(ng/dl)	570.0 ± 305.1*
Thyroxine(μg/dl)	22.0 ± 7.7
TSH(μIU/ml)	< 0.05
T3 bead uptake(%)	48.0 ± 7.8
Anti-microsomal antibody(U/ml)	17.1 ± 20.5
Anti-thyroglobulin antibody(U/ml)	8.9 ± 21.3
TSH receptor antibody(%)	30.9 ± 29.1
Free T4 index	1089.3 ± 522.8

The values represent mean ± SD

여 심근 경색이나 심부전이 없는 환자를 대상으로 하였다. 본 연구에서 사용되는 표지약물과 상호작용을 피하기 위하여 quinine, cimetidine, beta-blocker, prednisolone, rifampine, meperidine 와 aluminumhydroxide등을 복용하고 있는 환자는 제외하였다. 갑상선기능항진증 환자에 대한 대조군으로 서울대학교병원 근무자 55명을 본 연구에 포함시켰으며 대상과 대조군의 특성을 표 1에 요약 하였다(평균연령 32.2 ± 9.8, 남녀비 37 : 8).

2. 표지약물 투여 방법

간 내의 biotransformation 기능 중에 산화 CYP 2D6 동위효소 대사능은 metoprolol (Betaloc, Yuhan-Astra Pharmaceutical Co., Seoul, Korea) 표지약물로 100mg을 경구투여 함으로써, N-acetyltransferase의 in vivo 활성도를 검색하기 위하여 isoniazid (100mg × 4 tablets, Yuhan pharmaceutical Co., Anyang, Korea) 400mg을 경구투여하였다. 갑상선기능항진증 환자 및 대조 정상인들은 저녁식사 이후에 금식하고 취침전(22시)에 배뇨한 후 표지약물(metoprolol 100mg과 isoniazid 400mg)을 경구투여하고 투약 후부터 다음날 6시까지 8시간동안의 소변을 모아서 용적을 정확히 측정하고 이중의 일부를 (10cc × 2) 뇨중약물 농도의 측정

Fig. 1. An example of chromatogram obtained from extracted urine sample retention times of alpha-(OH)-metoprolol, pindolol and metoprolol were 3.36, 6.64, 15.08 respectively

시까지 -70°C 로 보관하였다.

3. 요중의 Metoprolol과, α-(OH)-Metoprolol의 측정

Metoprolol과 CYP2D6에 의한 그 산화대사물인 α-(OH)-Metoprolol 은 fluorescence detector와 고압 액체크로마토그래피(HPLC : high performance

liquid chromatography) 법으로 측정하였다¹²⁾. 보관된 뇨 0.1~0.2ml을 10ml 용적의 polytetrafluoroethylene tube에 90 μ g의 internal standard(150 μ l, 600 μ g/ml pindolol in methanol)과 섞은 후 1M의 수산화나트륨 0.5ml과 혼합하고 3ml의 dichloromethane을 첨가하였다. 이 시험관을 1분간 Vortex로 섞고 1500g에서 10분간 원심분리하였다. 상층액을 Pasteur pipette 으로 조심스럽게 제거하고 dichloromethane층을 다른 작은 유리시험관에 옮겼다. 이 시험관을 35°C 갑압상태에서 air stream을 통하여 dichloromethane을 증발시켰다. 남은 부분을 인산염을 이용하여 pH4.0으로 조절한 mobile phase (acetonitril : water : triethylamine 30 : 69 : 1, volume : volume : volume)로 다시 용액화 하여 20~30 μ l을 HPLC에 주입 하였다. HPLC는 Gilson사의 303 Pump Kontron 형광 검출기를 이용했다. 컬럼은 Gilson사의 ODS(300 $\times$ 3mm, 5 μ m, Dupon Ltd.Co.)의 reverse phase를 이용했으며 이동상의 유속은 0.8ml/분으로 했고 excitation과 emission의 파장 각각 230nm 와 300nm에서 측정 하였다. α -(OH)-metoprolol과 metoprolol의 농도결정은 internal standard pindolol에 대한 peak area ratio를 이용하여 표준검량곡선으로 부터 구하였다. 그 대표적인 크로마토그래피의 실예를 그림 1.에 제시하였다⁹⁾.

4. 요중의 isoniazid와 acetylisoniazid의 농도 측정

요중의 isoniazid와 acetylisoniazid의 측정은 spectrophotometry 법으로 측정하였다¹³⁾. 표준 isoniazid 용액은 200mg/L로 만들어 분주하여 보관하고 이를 희석하여 표준 용량곡선을 작성 하였다. Isoniazid의 측정은 요 0.4ml에 10% trichloroacetic acid(TCA) 1cc를 가하여 10초간 Vortex 하여 3000rpm에서 15분간 원심분리 하였다. 이상층액 0.

8cc에 증류수 0.8ml을 가한 후 salicylaldehyde sodium 용액 1ml을 섞고 pH를 4.0 $\pm$ 0.1로 조절하였다. 과잉의 aldehyde를 제거하기 위하여 bisulfide sodium 용액 2ml을 가한 후 환원제로 당일 제작한 0.2ml의 ascorbic acid 를 넣고 pH를 5.7 $\pm$ 0.05로 조절하였다. 상층액을 isobutanol 4ml와 잘 섞은 후에 4°C에서 3000rpm으로 20분간 원심분리를 통하여 excitation 386nm와 emission 462nm에서 흡광도를 측정한 후에 표준 곡선을 이용하여 isoniazid의 농도를 구하였다. Acetylisoniazid의 측정은 salicylaldehyde대신에 0.2ml의 ammonium sulfate solution을 사용하고 0.2ml의 NaNO₂ 용액을 가한 후 0.2ml의 6M HCl과 0.2ml의 6M NaOH를 첨가한 후에 이후에는 isoniazid와 같은 방법으로 측정을 하였다.

5. 갑상선호르몬 검사

혈청 T₃ 와 T₄ 는 RIA kit를 사용하여 측정하였고 TSH는 방사계수면역법으로 측정하였으며, 혈청의 TSH receptor antibody와 antithyroglobulin 항체와 antimicrosomal 항체는 상용화된 kit를 이용하여 측정하였으며 표준검량곡선을 이용하여 단위를 결정 하였다.

6. 자료분석

1) CYP2D6 및 N-acetyltransferase의 대사능

CYP2D6 및 N-acetyltransferase의 대사능의 지표로 metoprolol alc isoniazid 투약 후 8시간 뇨중 총 배설되는 metoprolol과 그 대사체 α -(OH)-metoprolol 및 isoniazid와 그 대사체 acetylisoniazid의 양의 비로, 즉 metabolic ratio를 산출하였다.

2) 갑상선기능항진증 환자와 대조군 간의 대사능 비교

갑상선기능항진증 환자와 대조군의 비교는 metabolic ratio가 정규분포를 보이는 점을 감안하여 대사능을 상용로그 값으로 환산하여 student T-test를 시행하였으며 metoprolol과 isoniazid의 대사능과 갑상선 기능지표와의 상관관계는 선형회기분석을 시행하였다. 본 논문의 내용, 그림과 표의 자료는 평균 ± 표준편차 (SD)로 표시하였으며 통계적인 유의수준은 p 값이 0.05미만인 경우로 하였다.

결 과

대상피험 환자군의 평균 나이는 31세 (31.9 ± 10.0). 정상 대조군의 나이는 32세 (32.2 ± 9.8)로 그 분포의 차이가 없었으며 성비와 체질량지수도 두 군간에 차이는 관찰되지 않았다. 갑상선 기능항진증 환자군은 전형적인 임상양상을 보였으며 환자군의 갑상선 기능은 표 1과 같다. TSH수용체항체는 평균 $21.2 \pm 10.2\%$ 이었으며 7명은 항체 음성으로 나타났다으며 나머지 23명은 항체 양성으로 나왔다. TSH 수용체항체, 마이크로솜항체, 티로글로블린항체를 각각 양성군과 음성군으로 비교하여도 각 군간에 활성도는 차이가 관찰되지 않았다. 30명의 갑상선기능 항진증 환자군에서 CYP2D6의 대사능을 대변하는 metoprolol/ α -(OH)-metoprolol의 대사비의 평균치는 2.32 ± 2.93 (최소치 0.12, 최대치 10.26)으로써 정상인 56명의 1.93 ± 2.12 (최소치 0.03, 최대치 4.01)에 비해 통계학적으로 유의하게 증가되어 있었다($p < 0.05$, 표 2). 이들 상용로그 대사비의 분포는 정상인에서 정규분포의 양상을 나타내었으나 갑상선기능항진증 환자군은 우측으로 치우친 양상을 나타내었다. Metoprolol/ α -(OH)-metoprolol 대사비 12.6이상을 보이는 경우 CYP2D6 poor metabolizer로 분류됨을 감안할 때 정상인과 갑상선기능항진증 환자군 모두에서 관찰할 수 없었다.

Table 2. Metabolic activity of CYP2D6 isoenzyme in normal and hyperthyroidism

	Normal(n=56) Patients(n=30)	
MR**	$1.93 \pm 2.12^{\#}$ (0.03, 3.01)	$2.32 \pm 2.93^*$ (0.12, 10.26) ⁺
Log MR	$-0.329 \pm 0.410^{\#}$ (-1.54, 0.60)	0.47 ± 0.430 (-0.19, 1.01)

* : The values represent mean $\pm$ SD.

** : metabolic ratio(8-hour urinary excreted metoprolol/ α -(OH)-metoprolol ratio)

+ : (minimum value, maximum value)

: marking denotes significant difference between normal and hyperthyroidism patients ($p < 0.05$)

한국인에서의 poor metabolizer의 빈도가 1% 미만으로 보고된 점을 고려하면 이는 대상의 수가 30명으로 작은 것 때문인 것으로 생각되며 갑상선기능항진증 환자군에서 특별히 많은 poor metabolizer이 존재하지 않음을 시사하고 있다. 갑상선기능항진증 환자를 나타내는 지표인 triiodo- thyronine, thyroxine, free T4 index나 TSH 수용체 항체와 metoprolol의 대사비는 연관성을 보이지 않으며 대사비의 상용로그 값과 free T4 index와의 상관관계를 그림 3에 도시하였다.

갑상선기능항진증 환자의 N-acetyltransferase의 활성도를 정상인군과 비교하였을 때 정상인의 rapid acetylator는 0.52 ± 0.23 의 대사비 (isoniazid/acetylisoniazid)를 보였으며 slow acetylator는 3.50 ± 1.91 의 대사비를 보인 반면, 갑상선기능항진증 환자군에서는 rapid acetylator는 0.48 ± 0.28 대사비 (isoniazid/acetylisoniazid)를 보였으며 Slow acetylator는 4.53 ± 3.11 의 대사비를 나타내어 각군간의 대사비는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 slow acetylator의 빈도는 정상인 군에서 18.8% 갑상선기능항진증 환자군에서 16.6%으로 나타났으며 이러한 slow acetylator의 빈도는 통계적으로 유의하지 않았다 (chi-square, $p = 0.83$ 표 3).

Fig. 2. Distribution of Log metabolic ratio(8 hours urinary) metoprolol/alpha-(OH)-metoprolol excretion ratio in normal and hyperthyroidism. The distributions of log metabolic ratio in normal and hyperthyroidism patients showed statistically significant difference($p < 0.05$)

고찰

CYP2D6 동위효소 활성도의 poor metabolizer의 빈도는 유럽에서 5%에서 10%까지 보고되고 있음에 비해¹⁴⁾, 한국 정상 성인을 대상으로한 결과는 신¹⁵⁾ 등이 1% 미만으로 (1명/218명) 보고하였다. 본 연구에서 대상환자군과 대조정상인군에서 poor metabolizer를 확인 할 수 없었다. 이는 연구 대상의 수가 적은 결과로 사료 된다. 본 연구에도 poor metabolizer와 extensive metabolizer를 구별하는 antimode 값을 Evans³⁾와 신등의 연구 결과를 토대로 12.6으로 연구 대상자의 CYP2D6 대사능의 유전적 다형성을 검토 하였다. 이 값은 Evans의 연구 결

과를 토대로 한 것이며 CYP2D6 유전적다형성을 보는데 연구자들의 일치된 지지를 받고 있어 본 연구에서도 이 값을 인용하여 사용하였다. Metoprolol은 말초조직에서 T_4 의 T_3 전환을 억제하는 효과도 있고¹⁶⁾ 베타 1 수용체에 대한 선택성이 propranolol보다 강함으로써 특히 수술 전처치나 Iodine 치료 시에 사용되었으며 최근에 사용이 증가되는 추세에 있다^{6, 17~18)}. 실제로 metoprolol의 인간에서의 체내 산화대사는 개인간의 차이가 커서 그 혈중농도는 정상인에서 동일 용량에서도 10배 까지 차이를 보이고 있다. 본 연구에서 관찰한 갑상선기능항진증 환자의 metoprolol/alpha-(OH)-metoprolol의 대사비는 0.12에서 10.26으로 최고 100배까지 차이를 보였고 정상인보다

Fig. 3. Relationship of free T4 index and Log (8 hours urinary metoprolol/alpha-(OH)-metoprolol) in hyperthyroidism patients(n=30)

감소된 CYP2D6 동위효소 대사능을 보였다. 정상인 보다 상승된 대사비를 보인 것은 간에 대한 여러 가지의 영향 중에서 체내 대사의 증가에 의한 심박출량의 증가로 간내 혈류의 증가가 본 연구의 대상군내에서 가장 영향력 있는 요소로 작용하였을 것으로 생각된다. 이러한 결과는 향후 정상인을 대조로 갑상선기능항진증 환자에서의 metoprolol 체내동태를 약동학적으로 비교 검토하는 연구로 입증 되어야 할 것으로 보이

며 그 임상적인 의의가 검토 되어야 할 것으로 생각된다. 본 연구 결과에서 보인 갑상선기능항진증 환자에서 정상인 보다 감소된 CYP2D6 대사능을 보이는 것은 다음과 같은 가능성을 생각 할 수 있다. 갑상선기능항진증 환자에서는 간의 울혈이 잘 동반되어 이론적으로 간 내의 순환 감소로 인해 대사 clearance가 간 혈류량에 영향을 받는 high extraction ratio 약물에 해당하는 베타아드레날린성 차단제의 약동학에 영향

Table 3. Metabolic ratio of N-acetyltransferase enzyme and frequencies of slow acetylators in normal and hyperthyroidism

	Normal (n=56)	Patients (n=30)
Metabolic ratio*		
rapid acetylator	0.52±0.23**	0.48±0.28
slow acetylator	3.50±1.19	4.53±3.11
Frequency of slow acetylator***	16.6% (5/30)	18.6% (8/43)

* : metabolic ratio(3 hour urinary excreted isoniazid/acetylisoniazid ratio)

** : The values represent mean±SD

*** : The Frequency of slow acetylator between normal and hyperthyroidism were not statistically different chi-square analysis : p=0.83(corrected), p=0.92(uncorrected)

을 주어 clearance의 감소를 예상 할 수 있다¹⁹⁾. 한편 Klion¹⁶⁾ 등은 7명의 갑상선중독증 환자의 간생검을 통하여 얻은 간조직을 전자현미경으로 관찰하여 mitochondria와 endoplasmic reticulum의 비후와 간세포내의 glycogen 함량이 감소되어져 있음을 보고하였다. 이들은 이러한 간 미세조직소견의 변화가 갑상선호르몬에 의한 것인지 대사변동에 따른 이차적인 현상인지는 구별하지 못하였으나 갑상선호르몬이 과잉인 환자의 간세포의 기능적인 변화와 더불어 형태적인 변화가 일어남을 보여 주었다. 갑상선기능항진증 자체가 간의 형태와 기능에 대한 영향이 CYP2D6 활성도를 감소시키는 쪽으로 작용하였을 가능성을 생각 해볼 수 있다. 갑상선기능항진증에 따른 이차적인 변화로 나타나는 호르몬의 영향을 받을 가능성이 있다. 성장호르몬의 혈액내 농도가 지속적으로 유지되거나 간헐적 분비가 있어야 CYP2D의 발현이 증가됨이 동물 실험의 결과로 보고되고 있다²⁰⁾. 또한 갑상선기능항진증 환자에서는 저혈당 자극에 대한 성장호르몬 분비가 감소되어 있음이 알려져 있다. 따라서 CYP2D의 발

현의 감소가 갑상선기능항진증 환자의 성장호르몬 분비감소에 의해 영향을 받았을 가능성을 제시한다. 본 연구에서 다루지 않은 갑상선기능항진증 환자의 호르몬의 변화-성장 호르몬의 분비감소, 스테로이드호르몬의 증가와 등에 의한 CYP2D6 동위효소의 활성도 변화에 관한 연구가 필요하다고 생각된다.

N-acetyltransferase의 활성도에 대한 정상인과 갑상선기능항진증 환자의 비교에서 slow acetylator의 빈도와 각각의 rapid acetylator사이에 대사비의 차이를 관찰하지 못하였으며 이 효소로 대사되는 약물 은 갑상선기능항진증 환자에서도 간내의 Nacetyltransferase의 활성도에는 차이가 없을 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

산화대사과정에 관여하는 CYP2D6 동위효소에 의하여 약물이 체내에서 대사될때 유전적다형성을 보일 수 있으며 그 산화대사 과정의 차이에 의하여 poor metabolizer와 extensive metabolizer사이에 매우 큰 차이를 보이며 poor metabolizer는 독성농도까지 상승하거나 extensive metabolizer는 치료농도에 도달하지 못하는 현상을 보일 수 있어 그 중요성이 강조되어 왔다. 갑상선기능항진증 환자의 치료에 사용되는 metoprolol은 cytochrome P-405 효소 중 CYP2D6 동위효소에 의해 산화대사된다. 따라서 본 연구에서는 갑상선기능항진증 환자군에 있어서 CYP2D6 동위효소의 활성도를 metoprolol을 표지약물로 측정하여 그 활성도를 관찰함으로써 갑상선기능항진증이 cytochrome P-450 효소계에 미치는 효과 지표로 삼고자 하였다. 또한 Isoniazid(INH)를 또다른 표지 약물로 하여 간내의 포합대사반응의 변화를 검토 하고자 하였으며, 즉 N-acetyltransferase의 활성도 변화 가능성도 검토 하고자 하였다.

방 법 :

갑상선기능항진증을 처음 진단 받은 여자 26명과

남자 4명의 환자(평균연령 31.9 ± 10.0)를 대상으로 하였다. 산화 CYP2D6 동위효소 대사는 metoprolol 표지약물로 100mg을 경구투여 함으로써, Nacetyltransferase의 in vivo 활성도를 검색하기 위하여 isoniazid 400mg을 경구투여하였다.

Metoprolol과 CYP2D6에 의한 그 산화대사물인 α -(OH)-Metoprolol은 fluorescence detector를 이용한 HPLC 법으로 측정하였다. 요중의 isoniazid와 acetylisoniazid의 측정은 spectrophotometry 법으로 측정하였다.

결 과 :

갑상선기능항진증 환자군에서 CYP2D6의 대사를 대변하는 metoprolol/ α -(OH)-metoprolol의 대사비의 평균치는 2.32 ± 2.93 으로써 정상인 56명의 1.93 ± 2.12 에 비해 통계학적으로 유의하게 증가 되어 있었다($p < 0.05$, 표 2.). 이들 상용로그 대사비의 분포는 정상인에서 정규분포의 양상을 나타내었으나 갑상선기능항진증 환자군은 우측으로 치우친 양상을 나타내었다. 갑상선기능항진증 환자의 N-acetyltransferase의 활성도를 정상인군과 비교하였을 때 정상인의 rapid acetylator는 0.52 ± 0.23 의 대사비를 보였으며 slow acetylator는 3.50 ± 1.91 의 대사비를 보인 반면, 갑상선기능항진증 환자군에서는 rapid acetylator는 0.48 ± 0.28 대사비를 보였으며 Slow acetylator는 4.53 ± 3.11 의 대사비를 나타내어 각군 간의 대사비는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 slow acetylator의 빈도는 정상인 군에서 18.8% 갑상선기능항진증 환자군에서 16.6%로 나타났으며 이러한 slow acetylator의 빈도는 통계적으로 유의하지 않았다(chi-square, $p=0.83$ 표 3.).

결 론 :

Metoprolol을 표지 약물로 측정한 CYP2D6 poor metabolizer는 정상인과 갑상선기능항진증 환자군 모두에서 관찰할 수 없었다. N-acetyltransferase의 활성도는 갑상선기능항진증 환자군과 정상 대조군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 slow acetylator의 빈도는 정상인 군과 갑상선기능항진증

환자군에서 차이를 보이지 않았다.

참 고 문 헌

1. Gillian MS : *Influence of thyroid function on drug pharmacokinetics. Clinical Pharmacokinetics* 6:275-297, 1981
2. Alvan G, Grind M, Graffner C, Sjoqvist F : *Relationship of N-demethylation of amiflamine and its metabolite to debrisoquine hydroxylation polymorphism. Clinical Pharmacology and Therapeutics* 36:515-519, 1984
3. Evans DVP, Mahgoub A, Sloan TP, Idle JR, Smith RL : *A Family and population study of genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. Journal of Medical Genetics* 17:102-105, 1980
4. Eugen S, Leif B, Juliette S, Ingegard B, Folke S : *Polymorphic debrisoquine hydroxylation in 757 Swedish subjects. Clin Pharmacol Ther* 44:431-435, 1988
5. Bredly SE, Stephanus FC, Coelho JB, Reville P : *The thyroid and kidney. Kidney International* 6:346-365, 1974
6. 조보연 : 갑상선기능항진증의 원인과 치료. 대한내과학회지 47(suppl. II), p107-122, 1995
7. 조보연 : 한국에서 그레이브스병의 진단과 치료 현황. -설문조사 분석 및 유럽, 미국, 일본과의 비교- 대한내분비학회지 7:216-227, 1992
8. ell JM, Russell CJ, Nelson JK, Kelly JG, McDevitt DG : *Studies of the effect of thyroid dysfunction on the elimination of beta-adrenoreceptor blocking drugs. Br J Clin Pharmacol Suppl* 1(4):9-82. 1977
9. Riddell JG, Neill JD, Kelly JG, McDevitt DG : *Propranolol kinetics in hyperthyroidism [pro*

- ceedings] *Br J Clin Pharmacol Suppl* 4(8): 386-386, 1979
10. Rubinfeld S, Silverman VE, Welch KM, Mallette LE, Kohler PO : *Variable plasma propranolol levels in thyrotoxicosis. N Engl J Med* 7(300): 534-535
11. Drayer DE, Reidenberg MM : *Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. Clinical Pharmacology Therapeutics* 22:251-258, 1977
12. Yukio H, Takashi I, Meizoh K, Gozoh T, Keitaro H : *Simultaneous determination of metoprolol and α -hydroxymetoprolol in human plasma and urine by liquid chromatography with a preliminary observation on metoprolol oxidation in Japanese subjects. Therapeutic Drug Monitoring* 10:428-433, 1988
13. Olson WA, Dayton PG, Israli ZH, Pruitt AW : *Spectrophotofluorometric assay for isoniazid and acetylisoniazid in plasma adapted to pediatric studies. Clinical Chemistry* 23:735-748, 1977
14. Steiner E, Bertisson L, Berthing I, Sjoqvist F : *Polymorphic debrisoquine hydroxylation in 757 Swedish subjects. Clinical Pharmacology Therapeutics* 44:431-435, 1988
15. Shin JG, Shin SG, Jang IJ, Kim YS, Lee KH, Han JS, Kim S, Lee JS : *Comparison of isoniazid phenotyping methods and acetylator distribution in 43 native Korean subjects. Asia Pacific Journal of Pharmacology* 7:1-8, 1992
16. Freely J, Stevenson IH, Crooks J : *Altered plasma protein binding of drugs in thyroid disease. Clinical Pharmacokinetics* 6:298-305, 1981
17. 정영화, 송영기 : Graves병 환자에서의 생화학적 간기능의 검사소견. *대한내분비 학회지* 6(1) : 462-465, 1991
18. Shand DG : *Pharmacokinetic properties of the beta-adrenergic receptor blocking drugs. Drugs* 7:39-47, 1974
19. Klion FM, Segal R, Schffner F : *The effect of altered thyroid function on the ultra structure of the human liver The American Journal of Medicine* 50:317-324, 1971
20. Waxman DJ : *Interactions of hepatic cytochromes P-450 with steroid hormones. Biochemical Pharmacology* 37 : 71-84, 1988