만성 간질환 환자에서 Metoprolol의 약동학에 관한 연구

충북대학교 의과대학 내과학교실, 인하대학교 의과대학 약리학교실¹,
울산대학교 의과대학 내과학교실², 인제대학교 의과대학 약리학교실³,
가천의과대학교 약리학교실⁴,
서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실⁵

채희복, 이정훈¹, 차영남¹, 이영상², 서동진²,
윤영란³, 신재국³, 임동석⁴, 장인진⁵, 신상구⁵

= Abstract =

Pharmacokinetics of Metoprolol in Chronic Liver Disease

Hee-Bok Chae, M.D., Kyung-Hoon Lee, M.D.¹, Young-Nam Cha, Ph.D.¹, Dong Jin Suh, M.D.²,
Young Sang Lee, M.D.², Young-Ran Yoon, M.D.³, Jae-Gook Shin, M.D.³,
Dong-Seok Yim, M.D.⁴, In-Jin Jang, M.D.⁵, Sang-Goo Shin, M.D.⁵

Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine,

Department of Pharmacology, Inha University College of Medicine¹,

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine²,

Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine³,

Department of Pharmacology, Gachon Medical School⁴,

Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine⁵ and

Clinical Pharmacology Unit, Seoul National University Hospital⁵, Seoul, Korea

Background : Metoprolol, the selective β_1 -adrenoceptor antagonist, is eliminated primarily by hepatic metabolism. Usually less than 5% of an oral dose is excreted unchanged in the urine. Metoprolol is a highly extracted drug and its α -hydroxylation pathway is mediated by CYP2D6. Therefore, it is often used as a probe drug to measure the metabolic capacity of liver.

Method : The effects of impaired liver function on the pharmacokinetics of metoprolol were studied in 16 pa-

교신저자 : 장인진

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28 ☎ 110-799

전 화 : (02) 740-8286 FAX : (02) 745-7996

tients with hepatic cirrhosis (modified Child-Pugh class B and C group : 9 and 7 persons, respectively) together with 8 healthy volunteers. Pharmacokinetic parameters in these patients were compared to those in normal subjects. All subjects were given single oral doses of 50mg in the morning fasting state. Blood and urine samples were collected serially. The concentrations of metoprolol and α -OH metoprolol in the biological fluids were measured by high-performance liquid chromatography using fluorescence detector.

Results : There were statistically significant differences in C_{max} , T_{max} , $t_{1/2\beta}$, and AUC_{0-12hr} of metoprolol between the patients and the normal subjects ($p < 0.05$). α -OH metoprolol produced by CYP2D6 was also measured and significant differences in both C_{max} and T_{max} were observed. There was no statistically significant difference in pharmacokinetic parameters between modified Child-pugh class B and C groups.

Conclusion : For the sake of safety, the reasonable initial dose of metoprolol for the patients with portocaval shunts or advanced liver disease would be about one third of the usual dose, although the potential for adverse reactions is tempered by the flat dose response curve and the wide therapeutic index of this drug.

KEY WORDS : Metoprolol · Pharmacokinetics · Liver cirrhosis.

서 론

간경변증 환자에서 많은 약물의 제거능이 저하되어 있음은 잘 알려져 있다^{1,2)}. 약물의 간장 대사에 영향을 미치는 약동학적 요소로는 간혈류, 간고유청소율, 단백 결합정도 등이 있으며, 위 세 약동학적 요소 중 간혈류는 고추출율 약물에, 그리고 뒤의 두가지 요소는 저추출율 약물의 제거에 중요하게 작용한다. 간경변증에서 각 간세포의 기능은 정상이지만 그 절대숫자가 감소되기 때문에 내인성 청소율이 감소되며, 또한 간내 및 간의 문맥-전신 단락으로 인해 혈액학적 변화가 초래된다.

선택적 β 차단제인 metoprolol은 투여용량의 95% 이상이 간에 의해 대사되고, 전체 투여량의 5% 미만이 소변으로 배설된다. Metoprolol은 간장의 cytochrome P450 (CYP) 효소계 중 CYP2D6에 의한 수산화(hydroxylation) 대사에 의해 α -OH metoprolol로 대사된다. CYP2D6 활성도를 평가할 수 있는 대표적인 약물로 debrisoquine과 sparteine이 알려져 있지만 현재 임상적으로 이용되고 있지 않으며, metoprolol의 α -수산화 대사가 CYP2D6의 활성도와 좋은 상관관계가 있음이 알려져 있다³⁾. 일반적으로

metoprolol은 혈압강하제로 사용되고 있지만, 간경변증환자에서는 propranolol 및 nadolol 등과 함께 식도정맥류 출혈의 예방목적으로도 쓰이고 있다⁴⁾. 그러나 간경변증환자에서 식도정맥류 출혈 예방목적으로 metoprolol을 이용시 투여용량의 조절에 대한 연구는 보고된 바 없다. 따라서 본 연구진은 간경변증 환자와 정상인을 대상으로 metoprolol의 약동학적 특성을 비교함으로써 간경변증 환자에서 metoprolol의 약동학적 변화 양상을 관찰하고 간경변증의 중등도가 metoprolol의 대사에 미치는 영향에 대해 검토하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구에 참여한 정상대조군 피험자 및 환자들은 본 연구의 목적, 내용, 위험성, 약제의 성상 등에 대해 충분한 설명을 들은 후 자의의사에 따라 서면으로 동의하였다.

피험자수는 총 24명으로 정상대조군 피험자 8명과 간기능장애환자군 16명이었다.

정상대조군 피험자들은 병력, 이학적소견 및 소화기

능이나 간기능검사에 이상이 없는 정상인을 대상으로 하였으며, 성별은 남자 4명과 여자 4명이었고 연령은 22.6 ± 0.9 세(21세에서 24세)이었으며 체중은 58.4 ± 12.6 kg이었다.

환자군은 1996년 5월 서울중앙병원에 입원치료를 받았던 남자 12명과 여자 4명으로, 혈청 크레아티닌이 1.2 mg/dL이하(0.83 ± 0.17 mg/dL)로 신기능의 이상이 없고, 복막염과 패혈증 등 급성염증의 병색이 없는 비교적 안정된 만성 간질환 환자였으며, modified Child-Pugh 분류법으로는 B군이 9명이고 C군이 7명이었다. 간기능장애환자의 임상적인 특징들과 연구당시 환자들에게 병용투여된 약물들을 Table 1에 제시하였다.

Table 1의 4번 환자만 간생검에 의한 조직검사로 간경화가 확인되었으며, 나머지 환자들은 간경화 또는 간암을 초음파, CT, 혈관촬영 등 임상 및 방사선학적으로 진단하였다. Table 1의 16번 환자는 임상적으로 기저질환인 간경변증외에 독성간염이 합병된 것으로 판단되는데, 총빌리루빈이 30.2 mg/dL였으며 간의 염증상태가 진행중인 것으로 추정되었다. Table 1의 4, 7, 11번 환자를 제외하고는, HBV와 연관된 간경화(11명) 또는 HCV와 연관된 간경화(2명) 환자들이었다. 4번 환자는 조직검사로 알코올성 간경화로 판정받았던 환자이고, 7번 환자는 간경화에 간암이 합병된 환자로서 간염 바이러스와의 연관성은 규명되지 않았지만 기저 질환으로 인한 비장종대 증상이 심해서 Warren씨 수술(말단부 비-신정맥 우회술)을 받았던 상태였다. 11번 환자는 간경변증은 없었으나 간암이 발생하여 우엽 절제술을 시행받았고 잔여 간기능(hepatic reserve)이 적어서 간성혼수가 자주 발생하는 환자로 modified Child-Pugh class로는 “B”에 해당하였다. 따라서 11번 환자를 제외하고는 모든 환자에서 간경화의 임상적인 증거가 뚜렷하였다.

약물상호작용을 배제하기 위해, 환자들이 입원당시 약물을 복용하고 있던 경우에도 연구 당일에는 metoprolol 투여후 적어도 3시간이 지난 후에 타약물을 복용하도록 하였다. Table 1의 1번 환자는 HBV와 연

관된 간경변증이 확실하지만 타병원에서 윌슨씨병을 의심하여 D-penicillamine과 colchicine을 투여중이었다. 9번 환자는 속발성 복막염의 증거는 없지만 미열이 있어 예방적인 항균제를 투여하고 있었다. 6, 11, 15, 16번 환자에서는 metoprolol 이외의 약물 투여가 없는 상태에서 연구를 시행하였으며, 나머지 환자에서는 이노제와 famotidine 이외에는 투여되고 있는 약물이 없었다. 환자들은 알코올성 급만 증상으로 재입원한 4번 환자를 제외하고는 최근 1달간 음주력이 없었으며, 4번 환자에서도 입원 치료 7일째 안정된 상태에서 연구를 시행하였다.

2. 약물투여 및 검체채취

모든 피험자는 투약전날 10시 이후 음식을 시행하고, 연구 당일 아침 공복시에 대조혈액 및 뇨 채취 후, metoprolol 50 mg을 물 200 mL과 함께 1회 경구투여하였고, 이후 2시간 동안은 공복상태를 유지하였다. 대조군 및 환자군의 모든 피험자에 투약직전 생리식염수로 채워진 정맥내카테타를 상박주전주에 거치한 후 투약직전, 투약 후 0.5, 1, 2, 3, 5, 8, 12시간에 각각 8mL의 혈액을 heparinized Vacutainer tube에 채혈하였다. 채혈한 혈액은 30분 이내에 냉장상태로 1500g에서 15분간 원심분리하여 혈장을 분리한 후, 분리 혈장을 metoprolol과 α -OH metoprolol 측정시까지 -70°C 에 냉동보관하였다. 소변은 투약후 12시간까지 수집하여 부피 측정 후 10 mL을 채취하여 냉동 보관했다.

3. 혈장 및 요증의 metoprolol과 α -OH metoprolol의 측정

Metoprolol과 그 산화대사물인 α -OH metoprolol은 형광검출기(fluorescence detector : Shimadzu RF-535)와 고압 액체크로마토그래피(HPLC : high performance liquid chromatography)로 측정하였다⁵⁾. 보관된 혈장 0.1~0.2 mL을 10 mL 용적의

Table 1. Clinical characteristics of the patient group.

Patient ID	Sex	Age (yrs)	Wt (kg)	Dx ¹	Alb (mg/dL)	Bil (mg/dL)	PT (%)	Asc ²	Child score	Clx ³	Concurrent medication ⁴
					>3.0 ^a	<1.4 ^a	>70 ^a				
1	M	38	63.5	LC	3.1	2.0	34	3	9	B	A, L, Colchicine, D-PC
2	F	56	42.5	LC	2.5	3.9	31	2	10	C	A, L
3	F	60	44.0	LC	3.0	10.4	25	3	11	C	A
4	M	43	49.5	Alc LC	2.9	2.1	59	1	9	B	G
5	M	56	60.0	LC, HCC	2.2	3.1	53	3	13	C	L
6	M	46	56.0	LC	3.7	2.1	67	2	9	B	none
7 ^b	M	51	54.0	LC, HCC	2.9	5.3	28	3	10	C	A, G
8	F	59	48.5	LC, HCC	3.8	7.0	58	3	9	B	A, L, Ondansetrone
9	F	55	52.0	LC	3.3	4.8	46	1	7	B	G, Cefotaxime
10	M	47	64.0	LC	3.5	6.0	72	2	8	B	A, L
11 ^c	M	44	52.0	HCC	3.4	3.1	64	1	9	B	none
12	M	73	47.5	LC	2.4	2.2	71	3	12	C	A, L
13	M	37	81.6	LC	2.2	4.9	33	3	11	C	A, L
14	M	51	56.0	LC	2.8	3.0	40	1	9	B	G
15	M	61	58.0	LC, HCC	2.8	1.9	48	3	9	B	none
16	M	44	68.5	LC	2.7	30.2	30	3	10	C	none

1 : Dx=diagnosis ; LC=liver cirrhosis, HCC=hepatocellular carcinoma, Alc LC=alcoholic cirrhosis; Alb=albumin; Bil=bilirubin; PT=prothrombin time; Asc=ascites

2 : number in ascites

1=no, 2=minimal, 3=moderate amount

3 : Clx=modified Child-Pugh classification

4 : Concurrent administration

A=Aldactone, L=Lasix, G=Famotidine, D-PC=D-Penicillamine

a : Normal values

b : Distal splenorenal shunt

c : Right lobectomy due to localized tumor

polytetrafluoroethylene tube에 90 μ g의 internal standard(150 μ L, 600 μ g/mL pindolol in methanol)와 섞은 후 1 M의 수산화나트륨 용액 0.5 mL과 혼합하고 3 mL의 dichloromethane을 첨가하였다. 이 시험관을 1분간 vortex로 섞고 1500g에서 10분간 원심분리하여 상층액인 수용액층을 Pasteur 피펫으로 조심스럽게 제거하고 dichloromethane층을 작은 유리시험관에 옮겼다. 이 시험관을 35°C 감압상태

에서 air stream을 이용하여 dichloromethane을 증발시켰다. 건조시켜 남은 잔유물을 인산염을 이용하여 pH 4로 맞춘 이동상(mobile phase, acetonitrile : water : triethylamine=25:75:1, volume: volume : volume)에 녹여 20~30 μ L를 HPLC에 주입하였다. Gilson사의 303 pump 및 Zorbax ODS(250 $\times$ 4.6 mm, 충전물 크기 5 μ m, Dupon사) reverse phase column을 이용하였고, 이동상의 유속

은 0.8 mL/min로 하였고 형광검출기의 excitation 과 emission 파장은 각각 230nm와 300nm로 하였다. Metoprolol과 α -OH metoprolol의 농도는 internal standard인 pindolol에 대한 peak area ratio를 이용하여 표준검량곡선으로부터 구하였다.

4. 약동학적 분석

Metoprolol 경구투여후 metoprolol 및 α -OH metoprolol의 약동학적 특성은 metoprolol 및 α -OH metoprolol의 혈장농도-시간 곡선과 요중 배설량을 이용하여 분석하였다. 혈장농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고혈장농도(C_{max}), 최고혈장농도 도달시간(T_{max}), 평균 체내 잔존시간(MRT), 소실기 반감기(terminal half-life) 등의 약동학적 파라미터를 noncompartmental 분석법으로 산출하였다. 청소율은 생체이용율(F)을 고려하여 CL/F 를 한 변수로 생각하고

$$CL/F = \frac{DOSE}{AUC_{\infty}} \quad \text{식 1}$$

로 산출하였으며, 분포용적(Vd/F)은

$$Vd/F = CL/F \cdot MRT \quad \text{식 2}$$

로부터 산출하였다. 모든 약동학적 분석은 Win-Nonlin Standard Ver 2.1을 이용하였다.

또한 각 피험자에서 8시간 요중에 배설된 metoprolol과 α -OH metoprolol 양의 비율 (metoprolol/ α -OH metoprolol)인 metoprolol 산화대사능 비(metabolic ratio : MR)를 구해 산화대사능의 지표로 삼았다.

5. 결과 분석

모든 자료는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였으며 모든 통계처리는 SAS for Windows Ver 6.12를 이용하

Fig. 1. Pharmacokinetic profile of metoprolol after 50 mg oral administration (Mean $\pm$ S.E.). Significant concentration differences in two groups were observed at all time points after 1 hour.

Filled circle : patient group (n=16)
Open circle : control group (n=8)

였다. 환자군과 대조군의 약동학적 파라미터들과 각 채혈 시간대별 혈장 약물 농도의 비교는 Student's *t*-test를 사용하였다. 통계적인 유의수준은 *p* 값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

1. Metoprolol의 혈장농도 변화

만성 간질환 환자에서 시간에 따른 혈장 metoprolol 농도의 평균값은 대조군에 비해 훨씬 높아서 (Fig. 1), 최고 혈장농도값은 환자군에서는 118.7~388.9 ng/mL이었고, 대조군에서는 84.8~224.4 ng/mL로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다 (*p*=0.01, Table 2). 또한 경구청소율은 환자군 (29.1 ± 12.4 L/hr)이 대조군 (82.1 ± 32.4 L/hr)에 비해 현저하게 작았으며, 반감기 및 혈장농도곡선하 면적은 대조군에 비해 환자군에서 유의하게 큰 값을 나타내었다 (Table 2).

Table 2. Comparison of pharmacokinetic parameters of metoprolol and α -OH metoprolol in patients and healthy volunteers (Mean $\pm$ S.D.).

Drug	Parameters	Patients (n=16)	Controls (n=8)	p-value*
Metoprolol	T_{max} (hr)	1.5 $\pm$ 0.7	1.7 $\pm$ 0.8	0.54
	C_{max} (ng/mL)	213.2 $\pm$ 66.0	128.9 $\pm$ 58.0	0.01
	AUC_{0-12hr} (ng/mL $\cdot$ hr)	1375.5 $\pm$ 433.2	650.4 $\pm$ 281.8	<0.001
	Half-life(hr)	6.4 $\pm$ 1.9	3.3 $\pm$ 0.7	<0.001
	CL/F(L/hr)	29.1 $\pm$ 12.4	82.1 $\pm$ 32.4	0.002
	MRT	9.7 $\pm$ 2.7	5.4 $\pm$ 0.9	0.001
α -OH-Metoprolol	T_{max} (hr)	5.8 $\pm$ 3.5	2.6 $\pm$ 1.6	0.01
	C_{max} (ng/mL)	28.2 $\pm$ 15.4	47.7 $\pm$ 19.3	0.01
	AUC_{0-12hr} (ng/mL $\cdot$ hr)	229.2 $\pm$ 140.5	344.1 $\pm$ 128.5	0.06

*p-Value smaller than 0.05 was regarded as statistically significant.

Fig. 2. Pharmacokinetic profile of α -OH-metoprolol after single oral administration of 50 mg metoprolol (Mean $\pm$ S.E.).

Filled circle : patient group (n=16)

Open circle : control group (n=8)

2. α -OH metoprolol의 혈장농도 변화

환자 개개인에서 α -OH metoprolol의 약동학적 파라미터를 Table 2에 함께 제시하였다.

환자군과 대조군에 있어서 시간경과에 따른 α -OH metoprolol 농도 평균값의 변화는 Fig. 2와 같다. 대

조군에서는 투약후 2.6시간에 최고혈장농도인 47.7 $\pm$ 19.3 ng/mL에 도달하였으나, 환자군에서는 훨씬 늦게 최고혈장농도에 도달하여 투약후 5.8시간에 28.2 $\pm$ 15.4 ng/mL의 최고혈장농도를 나타냈다(Fig. 2). α -OH metoprolol의 C_{max} 와 T_{max} 는 두 군간에 유의한 차이가 있었지만 혈장농도곡선하 면적은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2). 대조군과 환자군 공히 12시간 정도의 채혈로는 parent drug인 metoprolol이 혈중에서 계속 검출되고 있어 α -OH metoprolol의 반감기는 신뢰할 수 있는 약동학적 파라미터가 되지 못하며, 환자군의 경우 α -OH metoprolol의 농도가 마지막 채혈 시점까지도 계속 상승하고 있는 예도 있었다.

3. Modified Child-Pugh class B군과 C군간에 metoprolol 및 α -OH metoprolol의 약동학적 차이

환자군내에서도 잔여 간기능 정도에 따른 약동학적 차이를 알아보기 위하여, metoprolol 투여후 시간대별로 metoprolol 혈장 농도변화를 modified Child-Pugh class B군, C군 그리고 대조군으로 나누어 비교하였으나 통계적으로 의미있는 차이를 보이는 약동

학적 파라미터는 없었으며, α -OH metoprolol의 약동학적 파라미터 중 반감기만이 유일하게 modified Child-Pugh class B군과 C군간에 유의한 차이를 보여 주었으나 이 역시 위에서 언급한 바와 같이 신뢰할 수 있는 파라미터가 되지 못하므로 의미를 부여할 수는 없었다.

간기능이 감소할수록 신장으로 배설되는 대사되지 않은 형태(unchanged form)의 metoprolol 배출이 증가한다는 보고가 있어⁶⁾, 본 연구에서도 환자군과 대조군간의 신장청소율을 검토하고자 하였으나 환자군에서 12시간 소변 수집이 제대로 이루어지지 않아 그 결과를 Appendix에 제시하였다.

4. Metoprolol α -수산화의 산화대사는 비

환자군 16명의 MR 평균값은 4.74 ± 3.00 (범위: 0.2~11.4)로 extensive metabolizer(EM)와 poor metabolizer(PM)를 구분하는 antimode MR값 12.6을 적용하였을 때⁷⁾ 환자군 전원이 EM에 해당하였다.

고 찰

간경변증에서 약물의 제거능이 저하되어 있다는 사실은 잘 알려져 있다. 여기에는 두가지 원인이 관여하는 것으로 알려져 있는데, 간경변증에서 각 간세포의 기능은 정상이나 그 절대숫자의 감소로 인해 내인성 청소율이 감소되어 있는 것이 첫번째 원인이며, 간내 및 간의 문맥-전신 단락으로 인해 혈액학적 변화가 초래되어 있는 것이 두번째 원인이다. 간경변증 환자에서 약동학적인 변화가 어느 정도인가를 살펴보기 위해서는 먼저 대상약물의 추출율(E)을 아는 것이 중요하다. 고추출율($E > 0.7$) 약물의 경우, 간경변증에 의한 간혈류의 변화로 인해 약물제거에 현저한 장애가 초래되고 복용직후 약물의 혈중농도가 비정상적으로 상승하며 반감기도 길어진다. 한편 저추출율($E < 0.2$) 약물의 경우, 간경변증에 의한 간의 내인성 청소

율 저하로 인해 반감기가 길어지며 반복해서 투여했을 때는 축적효과에 의해 혈중 약물농도가 상승된다. 약물의 제거능을 이용하여 만성 간질환 환자에서 간의 잔여기능을 예측해 보려는 시도가 있어 왔으나, 위에서 살펴본 여러 인자가 동시에 관여하고 있으므로 두 기능간의 상관성을 알아내는 일은 단순하지 않다. 간질환에 의해서 야기된 내인성 청소율의 변화와 시간에 따른 약물의 혈중농도 변화는 전적으로 약물의 추출율에 의해서 결정된다. 즉 저추출율 약물의 경우 생체이용율이 거의 1에 가까우므로 내인성 청소율이 감소하여도 생체이용율의 변화는 경미하다. 고추출율 약물의 경우에는 생체이용율이 낮으며, 간질환에 의한 내인성 청소율의 감소는 추출율의 감소를 초래하고, 이는 전신순환내 약물농도 상승과 생체이용율의 증가로 나타난다⁸⁾. 만성 간질환 환자에서 약물의 생체이용율이 정상인에 비해 60~70% 가량 증가되는 원인중의 하나로 간경화에 의해 간문맥을 우회하는 혈류가 증가하는 것도 관여할 것으로 사료된다. 이에 대해서는 metoprolol에서보다 propranolol에서 비교적 더 잘 연구되어 있어, ³H-labelled propranolol을 이용한 보고는 propranolol 생체이용율의 증가와 항정상태 propranolol 청소율 감소간에 좋은 상관관계가 있음을 보여 주었다⁹⁾. 따라서 고추출율 약물이 간질환의 중증도에 따른 내인성 청소율의 변화를 보다 잘 반영할 수 있을 것이다.

본 연구는 만성 간질환 환자에서 간기능의 장애 정도와 *in vivo* 약물대사능 저하간의 연관성을 규명하기 위해, 간장내 CYP2D6 활성도의 지표로 잘 알려져 있는 metoprolol 수산화 대사능과 metoprolol 및 그 대사산물인 α -OH metoprolol의 약동학을 정상 대조군과 비교하였다. 연구 결과 metoprolol의 약동학적 변수 중 AUC, 청소율, 반감기, C_{max} 가 환자군과 대조군간에 통계적으로 유의한 차이가 있었으며, α -OH metoprolol의 경우에는 C_{max} 와 T_{max} 에서만 유의한 차이가 있었다. 환자군을 modified Child-Pugh class B군과 C군으로 분류하여 metoprolol과 α -OH metoprolol의 약동학 및 metoprolol 수산화능을 두

군간에 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보이는 약동학적 파라미터는 발견되지 않았으며, 그 이유는 modified Child-Pugh 분류법이 임상적인 분류법 이어서 간의 정확한 기능을 대변하지 못하는 것과 간은 예비능이 풍부한 기관이어서 잔여기능을 수량화하기 어려운 장기 고유의 특성 때문으로 사료된다.

Regardh 등은¹⁰⁾ 간경화 환자에서 metoprolol의 전신청소율과 반감기가 정상인과 통계적으로 차이가 없는 것으로 보고하였으나, 본 연구에서는 유의한 차이를 보인 것은 간경변증 환자 중에서도 간기능이 비교적 나쁜 modified Child-Pugh class B군 및 C군의 환자들을 환자군으로 선택한 것이 주요 이유로 사료된다.

환자군에서 투약후 12시간 동안의 채뇨가 제대로 이루어지지 않아 단정적인 결론을 얻을 수는 없었으나 신장청소율값은 환자군(n=11)과 대조군(n=8)간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않아(Appendix 1, Appendix 2), metoprolol의 전신청소율(CL/F)이 두 군간에 차이를 보인 것은 신장의 다른 기관들 특히 간장의 청소율 변화에 기인할 것으로 사료된다. 또한 간기능이 나쁜 환자일수록 전신청소율중에서 대사되지 않은 형태의 metoprolol로 소변으로 배설되는 분획이 더 컸는데, 이는 간기능이 감소할수록 환자의 체내에서 약물을 제거하는 데 있어서 신장의 역할이 증대되기 때문으로 사료되며 pindolol의 경우에서도 관찰된 현상이다⁶⁾. 이런 환자들에서 신장기능이 정상적으로 유지되고 있다면, 주로 간에서 대사를 받는 약물들의 경우에 있어서 약물대사를 거치지 않고 신장으로 배설되는 약물의 분획(fraction of renal excretion in unchanged form: fu)은 간청소율(CL_H)과 반비례관계에 있어, 간기능이 감소할수록 신장으로의 약물 배출은 증가할 것으로 예상된다.

$$f_u = \frac{CL_{renal}}{CL_{renal} + CL_H}$$

식 3

본 연구의 환자군에서도 CL_{renal}이 간질환의 중증도

에 따라 차이가 있는지를 modified Child-Pugh class B군과 C군간에 비교해 보았으나 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 이런 결과는 비교집단의 숫자가 너무 작기 때문으로 생각되어, 앞으로 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

성별과 흡연의 유무가 metoprolol 대사에 미치는 영향에 대한 연구에서 18명의 지원자를 대상으로 위들의 영향에 대해 각각 따로 비교한 결과 흡연자군에서 비흡연자군에 비해 Vd/F 값은 더 컸으나 반감기, 생체이용율, 청소율 등에는 차이가 없었으며 성별에 따라서는 모든 약동학적 파라미터에서 차이가 없었는 기존의 보고가 있어¹¹⁾, 본 연구에서 성별과 흡연유무에 대해서는 고려하지 않았다.

Metoprolol의 대사에 대한 연령의 효과에 대해서는, 중년층에서 얻은 metoprolol의 혈중농도와 반감기가 청년층에서 얻은 값과 거의 같다는 연구 보고들이 있으며^{12,13)}, 그 후 14명의 환자를 대상으로 시행한 연구에서도¹⁴⁾ metoprolol의 반감기와 연령간에는 아무런 연관성이 없음을 보고하였다.

Metoprolol이 α-OH metoprolol로 대사되기 위해서는 CYP2D6 효소의 작용이 필요한데 이 효소의 활성은 개인마다 차이가 있다. Sohn 등은¹⁵⁾ 한국인 정상 성인 218명을 대상으로 metoprolol의 α-수산화대사능을 검색한 연구에서 평균 MR 값이 0.84 ± 1.14(평균 ± 표준편차)임을 보고하고, MR값 12.6을 antimode로 하여 EM과 PM으로 나누었을 때 오직 1명(0.7%)만이 PM이어서 대부분의 한국인은 CYP2D6 EM임을 보고하였다. 본 연구의 환자군 16명은 metoprolol α-수산화 대사능 MR 평균값이 4.74 ± 3.00(범위: 0.2-11.4)으로 모두 EM에 해당하였다. 그러나 Sohn 등¹⁵⁾이 연구한 정상인과 본 연구의 환자들간에 MR의 평균값을 비교하면 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 관찰된다(p < 0.05). 즉 본 연구의 만성 간질환 환자들이 EM으로 분류되었다 하더라도 정상인의 metoprolol α-수산화 대사능보다는 작았다. 본 연구의 환자군 중 15번과 16번 환자는 각

각 간암과 약제 유발성 간염이 합병된 간경변증 환자로서 이 두 명의 환자는 환자군의 MR 평균값 4.74에 비해 상대적으로 높은 10.7 및 11.3의 MR 값을 나타내었다. 16번 환자에서 α -OH metoprolol의 혈장농도는 투약후 12시간까지도 계속 상승하는 추세였다. 이 환자에서 이렇게 metoprolol의 대사가 저하되고 α -OH metoprolol의 생성속도가 지연된 원인은 총빌리루빈 값이 30.2 mg/dL로 간기능저하가 심하기 때문인 것으로 사료된다. 미만성 간암 침윤이 합병되었던 15번 환자에서도 정상 간질질의 감소로 인한 간기능 저하가 metoprolol의 α -수산화 대사능을 저하시켰을 것으로 사료된다.

식도정맥류 치료에 metoprolol을 사용시, 지금까지는 임상적인 관측치인 맥박수를 기준으로 적정용량을 결정하였는데, 초기용량에 대한 지침은 정확히 알려져 있지 않고 유지용량은 안정시의 맥박수를 기준으로 그 수치의 75%에 해당하는 맥박수에 도달할 때까지 용량을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 본 연구결과 만성 간질환 환자군과 대조군간에 metoprolol의 약동학에 있어서 뚜렷한 차이가 관찰되었다. 즉 정상대조군 혈장 metoprolol의 AUC 평균값은 환자군의 약 35%에 해당하므로, 초기용량은 정상인의 약 3분의 1 용량으로 시작하고 유지용량은 임상적인 반응에 따라 결정해야 할 것으로 사료된다. Metoprolol처럼 치료역이 비교적 넓은 약물은 부작용이 발생할 위험이 적지만, 같은 CYP2D6에 의해 대사를 받는 flecainide 및 encainide 등과 같은 항부정맥 약물, 그리고 clomipramine 및 imipramine 등과 같은 항우울제 약물은 치료역이 좁기 때문에 만성 간질환 환자에서 부작용의 발생위험이 훨씬 더 증가할 것이므로 적절한 용량 조절이 필요하다.

요 약

연구배경 :

간기능은 심하게 진행되기 전까지는 단백합성기능, 배설기능, 약물대사기능 등이 잘 보존되며, 고추출을

약물은 저추출을 약물에 비해 약물 대사능과 간기능의 장애 정도간에 더 밀접한 상관관계가 있음이 알려져 있다. 선택적 β -adrenoceptor 길항제인 metoprolol은 주로 간에서 대사되며 경구투여시 1차통과 효과(first pass effect)가 큰 고추출을 약물로, metoprolol의 α -수산화 대사는 간장의 CYP2D6 활성도를 측정하는데 이용되고 있다. 따라서 본 연구에서는 비교적 진행된 간기능 장애를 지닌 modified Child-Pugh class B군과 C군에 해당하는 만성 간질환 환자에서 metoprolol 및 α -OH metoprolol의 약동학적 성상을 대조군과 비교함으로써, 간기능 장애 정도에 따른 약물대사능의 변화(특히 CYP2D6 활성도의 변화)를 규명하고자 하였다.

대상 및 방법 :

정상대조군 피험자 8명과 modified Child-Pugh class B군 9명 및 C군 7명을 대상으로, metoprolol 50 mg을 경구로 일회투여후 경시적으로 혈장과 요중 metoprolol 및 그 대사체인 α -OH metoprolol의 농도를 관찰하였다. Metoprolol 및 α -OH metoprolol의 혈장과 요중 농도는 형광검출기를 이용하여 HPLC로 측정하였으며, 약동학적 파라미터는 non-compartmental 분석법으로 산출하였다.

결 과 :

Metoprolol의 약동학적 변수중 C_{max} , T_{max} , $t_{1/2\beta}$, AUC_{0-12hr} 가 환자군과 대조군간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내었으며, α -OH metoprolol에 대해서는 C_{max} 와 T_{max} 가 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 환자들을 modified Child-Pugh class B군과 C군으로 나누어 비교시에는 약동학적 파라미터들에 차이가 없었다.

결 론 :

본 연구결과 정상대조군의 metoprolol 혈장농도곡선하면적은 만성 간질환 환자군의 약 35%였으므로, 만성 간질환 환자에서 metoprolol의 초기용량은 정상인의 약 3분의 1 용량으로 시작하고 유지용량은 각 환자의 임상반응에 따라 조정하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Klotz U. *Influence of liver disease on the elimination of drugs. Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1976;1:129-40
2. Wilkinson GR, Schenker S. *Drug disposition and liver disease. Drug Metab Rev* 1975;4:139-75
3. Horai Y, Taga J, Ishizaki T, Ishikawa K. *Correlations among the metabolic ratios of three test probes (metoprolol, debrisoquine and sparteine) for genetically determined oxidation polymorphism in a Japanese population. Br J Clin Pharmacol* 1990;29:111-5
4. Westaby D, Bihari DJ, Gimson AE, Crossley IR, Williams R. *Selective and non-selective beta receptor blockade in the reduction of portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. Gut* 1984;25:121-4
5. Horai Y, Ishizaki T, Kusaka M, Tsujimoto G, Hashimoto K. *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. Ther Drug Monit* 1988;10:428-33
6. Ohnhaus EE, Münch U, Meier J. *Comparative study on the elimination of pindolol (visken) and antipyrine in patients with liver disease. Schweiz Med Wochenschr* 1976;106:1748-50
7. McGourty JC, Silas JH, Lennard MS, Tucker GT, Woods HF. *Metoprolol metabolism and debrisoquine oxidation polymorphism - population and family studies. Br J Clin Pharmacol* 1985;20:555-66
8. Adedoyin A, Branch RA. *Pharmacokinetics. In : Zakim D, Boyer TD. ed. Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Volume 1. 3rd ed. W.B. Saunders Company, PA, 307-22, 1996*
9. Wood AJ, Kornhauser DM, Wilkinson GR, Shand DG, Branch RA. *The influence of cirrhosis on steady-state blood concentrations of unbound propranolol after oral administration. Clin Pharmacokinet* 1978;3:478-87
10. Regardh CG, Jordö L, Ervik M, Lundborg P, Olsson R, Rönn O. *Pharmacokinetics of metoprolol in patients with hepatic cirrhosis. Clin Pharmacokinet* 1981;6:375-88
11. Schaaf LJ, Campbell SC, Mayersohn MB, Vagedes T, Perrier DG. *Influence of smoking and gender on the disposition kinetics of metoprolol. Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:355-6
12. Bengtsson C, Johnsson G, Regardh CG. *Plasma levels and effects of metoprolol on blood pressure and heart rate in hypertensive patients after an acute dose and between two doses during long term treatment. Clin Pharmacol Ther* 1975;17:400-8
13. Kendall MJ, Brown D, Yates RA. *Plasma metoprolol concentrations in young, old and hypertensive subjects. Br J Clin Pharmacol* 1977;4:497-9
14. Myers MG, Thiessen JJ. *Metoprolol kinetics and dose response in hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther* 1980;27:756-62
15. Sohn DR, Shin SG, Park CW, Kusaka M, Chiba K, Ishizaki T. *Metoprolol oxidation polymorphism in a Korean population: comparison with native Japanese and Chinese populations. Br J Clin Pharmacol* 1991;32:504-7

Appendix 1. Individual pharmacokinetic parameters of metoprolol in chronic liver disease patients.

Patient ID	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0–12hr} (ng/mL·hr)	t _{1/2β} (hr)	Vd/F (L)	CL/F (L/hr)	CL _{renal} [*] (L/hr)	MRT (hr)
1	1.0	118.7	685.8	4.7	402.6	59.5	–	6.9
2	2.0	262.8	2335.1	10.9	174.2	11.1	3.9	16.2
3	1.0	325.3	1915.4	5.6	162.5	20.0	3.3	8.4
4	2.0	165.2	955.8	6.1	335.8	38.2	17.2	9.0
5	2.0	179.3	970.3	4.4	264.3	41.5	15.7	7.4
6	1.0	225.1	1460.2	6.5	217.1	23.3	22.7	10.0
7	1.0	225.1	1460.2	6.4	215.5	23.4	–	9.9
8	1.0	338.9	1807.1	6.3	177.7	19.6	–	9.4
9	1.0	280.0	1796.5	8.4	211.3	17.5	12.3	12.2
10	2.0	199.0	1315.6	5.6	225.5	28.1	10.3	8.5
11	0.5	258.0	1258.3	3.8	192.8	35.0	10.4	5.6
12	2.0	131.0	843.1	5.0	331.2	46.3	1.8	8.1
13	3.0	131.0	1156.5	9.7	337.9	24.2	–	14.3
14	2.0	179.0	1163.3	6.3	283.7	31.0	–	9.1
15	2.0	193.0	1387.5	6.1	232.3	26.3	20.6	9.1
16	0.5	200.0	1498.0	6.6	198.8	20.9	14.2	11.2
Mean	1.5	213.2	1375.5	6.4	247.7	29.1	12.0	9.7
S.D.	0.7	66.0	433.2	1.9	70.9	12.4	7.0	2.7

*CL_{renal} was obtained by the excreted amount in 8 hour urine divided by AUC_{0–8hr}.

Appendix 2. Individual pharmacokinetic parameters of metoprolol in healthy volunteers.

Control ID	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0–12hr} (ng/mL·hr)	t _{1/2β} (hr)	Vd/F (L)	CL/F (L/hr)	CL _{renal} [*] (L/hr)	MRT (hr)
1	2.0	86.6	394.8	2.9	494.8	116.9	18.8	5.5
2	3.0	84.8	424.8	3.0	470.2	107.0	10.0	6.0
3	2.0	89.5	515.1	3.0	395.4	90.0	3.9	5.1
4	1.0	109.9	376.3	3.2	567.0	123.3	7.6	4.2
5	2.0	218.5	1155.5	4.9	250.1	35.3	1.7	7.4
6	0.5	224.4	924.0	3.4	248.3	50.0	12.2	5.2
7	1.0	168.5	776.1	3.1	268.7	60.1	11.8	5.1
8	2.1	128.7	636.4	2.7	286.9	74.3	1.0	4.9
Mean	1.7	138.9	650.4	3.3	372.7	82.1	8.4	5.4
S.D.	0.8	58.0	281.8	0.7	126.1	32.4	6.1	0.9

*CL_{renal} was obtained by the excreted amount in 12 hour urine divided by AUC_{0–12hr}.

Appendix 3. Individual pharmacokinetic parameters of α -OH-metoprolol in chronic liver disease patients.

Patient ID	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (ng/mL · hr)	CL _{renal} [*] (L/hr)
1	1.0	31.4	275.9	—
2	2.0	11.2	114.1	19.4
3	12.0	43.9	359.5	11.9
4	5.0	14.2	126.1	76.0
5	5.0	24.2	200.6	30.2
6	3.0	26.9	187.6	20.8
7	3.0	26.9	187.6	—
8	5.0	45.0	363.8	—
9	5.0	21.9	192.6	25.3
10	3.0	8.1	69.8	55.1
11	8.0	36.4	356.0	36.2
12	5.0	68.1	620.8	13.5
13	5.0	17.3	160.9	—
14	2.0	23.0	175.9	—
15	12.0	32.9	173.4	33.9
16	12.0	23.7	149.0	31.6
Mean	5.8	28.2	229.2	32.2
S.D.	3.5	15.4	140.5	18.9

*CL_{renal} was obtained by the excreted amount in 8 hour urine divided by AUC_{0-8hr}.

Appendix 4. Individual pharmacokinetic parameters of α -OH-metoprolol in healthy volunteers.

Control ID	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng/mL · hr)	CL _{renal} [*] (L/hr)
1	2.0	61.2	324.3	92.1
2	3.0	45.0	385.7	56.0
3	2.0	48.0	362.7	19.5
4	1.0	75.3	388.1	22.3
5	5.0	40.4	326.4	25.4
6	1.0	20.7	172.1	62.3
7	2.0	24.7	202.1	65.1
8	5.1	66.1	591.1	20.1
Mean	2.6	47.7	344.1	45.3
S.D.	1.6	19.3	128.5	27.3

*CL_{renal} was obtained by the excreted amount in 12 hour urine divided by AUC_{0-12hr}.