

한국인 성인 천식 환자의 Theophylline 대사에 관한 약동학적 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실

조상현 · 조영주 · 민경업 · 김유영

서울대학교병원 약품정보실

김 호 순 · 신 현 택

서 론

Theophylline은 기관지 천식을 비롯한 여러 급·만성 폐질환에 널리 사용되는 기관지 확장제이다. 그러나 theophylline은 적정 혈중 농도가 10~20 ug/ml로 안전 범위가 매우 좁은 약물이며, 혈중농도가 20 ug/ml 이상인 경우 부작용의 빈도가 급증하는 것으로 알려져 있다¹⁻³⁾. 따라서 이 약물의 안전하고 효과적인 투여를 위해 여러 방법들이 제시되었는데⁴⁻⁶⁾, Piasfski 등⁷⁾의 주장대로 정맥용 aminophylline 투여시 첫 부하용량은 5.6 mg/kg로 투여하고 유지용량은 0.9 mg/kg/hour로 투여하는 방법이 가장 널리 사용되어 왔다. 그러나 이는 서양인을 기준으로 결정된 투여 용량으로 한국인에서도 적절한 기준으로 사용될 수 있는지는 뚜렷치 않다. 1983년 본 교실에서 최 등⁸⁾은 한국인 천식환자에서 aminophylline을 하루 1.6 gm 투여후 혈중 theophylline level을 측정하여 50세이하 천식환자에서의 혈중 theophylline 농도와 유지 용량간의 상관 관계식을 제시한 바 있으나 대상환자의 수가 적었고, 또한 한국인의 약동학적 지표에 관한 연구는 현재까지 없는 실정이다.

이에 저자들은 한국인 성인 천식 환자를 대상으로 theophylline 대사에 관한 약동학적 지표를 얻어 안전하고도 효과적인 theophylline 투여의 기준을 마련하고자 본 연구를 시행하였으며 아울러 흡연이 theophylline 대사에 미치는 영향을 함께 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

서울대학교병원 내과에 입원하여 continuous infusion pump를 통해 aminophylline 정맥 주입을 받았던 기관지 천식환자 82명을 대상으로 하였으며 남자가 42명, 여자가 40명이었다. 연령 분포로 보면 55세 이하가 남자 27명, 여자 23명으로 남자중 8명은 흡연자였으며 55세 이상은 남자 15명, 여자 17명이었다. 간기능검사, 소변검사 및 BUN/Cr 치는 모두 정상범위에 속하였으며, theophylline 대사에 영향을 미칠 수 있는 약물을 함께 복용한 환자는 제외하였다(Table 1).

2. 방 법

Continuous infusion pump를 통해 aminophylline을 등속도로 점적 투여하여 항정상상태(steady state)에 이룬후 정맥혈을 채취하여 혈청내 theophylline 농도를 fluorescence polarization immunoassay (TDX, Abbott)로 측정하였다. 항정상상태의 theophylline 농도와 투여 용량을 알면 항정상상태 theophylline 농도, $C_{ss} =$

Table 1. Patient Characteristics

Age	Sex		Female
	Nonsmoker	Smoker	
- 55	19	8	23
56 -	15	.	17
Total	34	8	40

接 受 : 91年 6月 27日

본 논문은 1991년도 서울대학교병원 특진연구비 보조로 이루어 졌음.

Table 2. Clearance and Half Life of Theophylline in Korean Adult Asthmatics

Sex Age	Male, nonsmokers		Male, smokers		Female, nonsmoker	
	Cl (ml/hr/kg)	t1/2 (hr)	Cl (ml/hr/kg)	t1/2 (hr)	Cl (ml/hr/kg)	t1/2 (hr)
— 55	44.2 ± 9.9 (n = 19)	8.2 ± 1.6	** 56.1 ± 16.4 (n = 8)	** 6.5 ± 1.4	44.1 ± 13.6 (n = 23)	8.3 ± 1.8
56 —	* 33.2 ± 8.2 (n = 15)	* 11.1 ± 2.9			* 34.1 ± 8.2 (n = 17)	* 10.7 ± 2.5

. Student T-test

* Significant difference compared to age group —55 (P < 0.05)

** Significant difference compared to nonsmokers of same age group (P < 0.05)

$\frac{K_0}{Cl \cdot Bwt}$ 식에서 체내 청소율 (Clearance)를 구할 수 있고 반감기는 $t1/2 = 0.693/K$ 로 구할 수 있다. 이때 K_0 는 투여 속도 (mg/hour), K 는 소실속도 (elimination rate, hour⁻¹)이며 분포용적 V_d 는 0.51 L/Kg·Bwt로 고정하였고, Bwt는 Carl Peck method에 따른 이상 체중을 이용하였다^{10,11}). 그리고 항정상태에서 체내 청소율을 알면 목표하는 혈중 theophylline 농도에 따라서 목표

$C_{ss} = \frac{K_0}{Cl \cdot Bwt}$ 식으로 부터 부하용량을 투여후 필요한 유지 용량인 K_0 를 얻을 수 있으며 이를 연령군에 따라 분류하여 제시하였다.

결 과

비흡연 한국인 성인 천식환자에서 연령 분포에 따른 약동학적 지표를 비교해 보면 남자에서 56세 이상군의 청소율은 33.2±8.2 ml/hour/kg로 55세 이하군의 44.2±9.9 ml/hour/kg보다 24.9% 감소 하였는데 이는 통계적으로 유의하였다(p<0.05). 반감기는 56세 이상군에서 11.1±2.9시간으로 55세 이하군에 비해 유의한 증가를 보였다. 여자에서는 56세 이상군의 청소율은 34.1±8.2 ml/hour/kg로 55세 이하군의 44.1±13.6 ml/hour/kg보다 22.7% 유의한 감소를 보였다(p<0.05). 또 반감기도 각각 10.7±2.5시간, 8.3±1.8 시간으로 유의한 차이를 보였다(Table 2, Fig. 1, 2). 각 연령군에서 성별에 따른 차이는 없었다(p>0.05)(Table 2). 한편 흡연자는 55세 이하군의 남자에서 8명 있었는데 이들의 청소율은 56.1±16.4 ml/hour/kg로 같은 연령군의 비흡연자에 비해 26.9% 증가하였다(p<

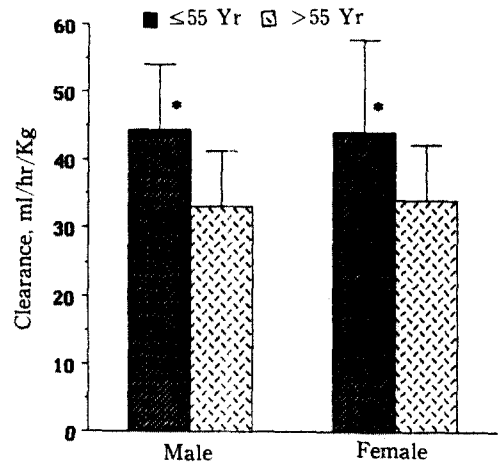


Fig. 1. Comparison of clearance according to the age group, ≤55 years old and >55 years old in Korean adult asthmatics.

*Significant difference compared to age group ≤55 years old (p<0.05)

0.05)(Table 2, Fig. 3). 각 연령에 따른 청소율의 상관관계식은 남자의 경우 청소율(clearance, ml/hour/kg) = -0.403×연령+59.688, 상관계수 -0.50였고, 여자의 경우는 청소율(clearance, ml/hour/kg) = -0.546×연령+67.462, 상관계수 -0.61로 연령이 증가함에 따라 유의하게 청소율이 감소하였다(p<0.05)(Fig. 4, 5). 연령군에 따라 지속용량을 산출해 보면 이상체중이 64 kg인 170 cm 남자 경우 목표 혈중 농도를 10~15 ug/ml로 유지하려면 55세 이하군에서는 theophylline 28.3~42.5 mg/hour (679.2~1019.6 mg/day)의 지속적인 투여가 필요하며, 56세 이상군에서는 21.2~31.8 mg/hour (508~763.2 mg/day)가 필요하다(Table

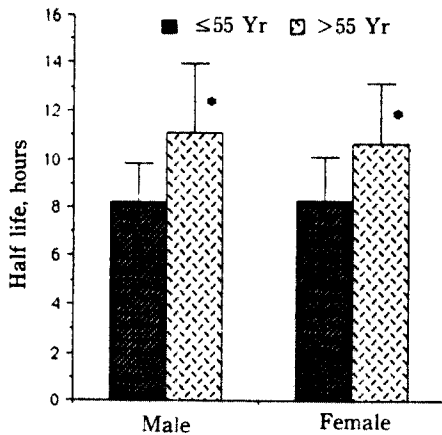


Fig. 2. Comparison of half life according to the age group, ≤ 55 years old and > 55 years old in Korean adult asthmatics.
*Significant difference compared to age group ≤ 55 years old ($p < 0.05$)

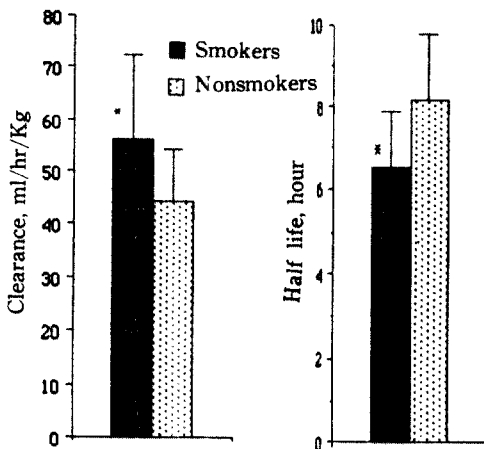


Fig. 3. Comparison of clearance and half life between smokers and nonsmokers of Korean adult asthmatics.
*Significant difference compared to nonsmokers of same age group. ($p < 0.05$)

3). 160 cm 여자 경우 이상체중은 53.8 kg이며 목표 혈중농도 10~15 ug/ml를 유지하려면 55세 이하군에서는 18.2~27.3 mg/hour(564~844.8 mg/day), 56세 이상군에서는 18.2~27.3 mg/hour(436.8~655.2 mg/day)의 투여가 필요하다(Table 3).

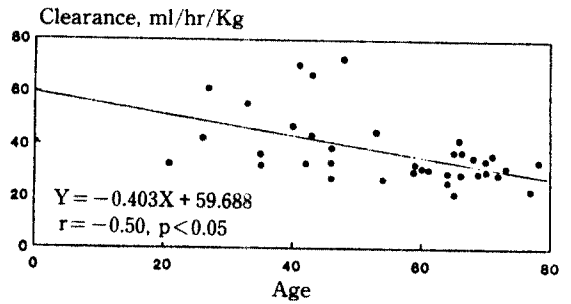


Fig. 4. Changes of clearance of theophylline according to ages in Korean adult male asthmatics, nonsmokers.

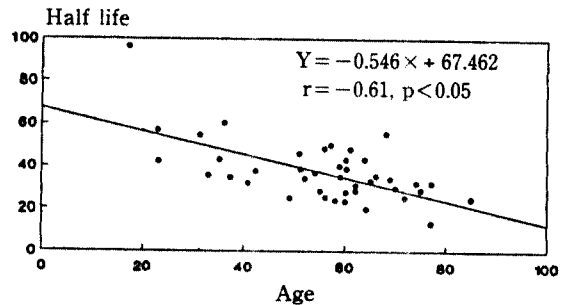


Fig. 5. Changes of clearance of theophylline according to ages in Korean adult female asthmatics, nonsmokers.

Table 3. Recommended Theophylline Amount to Maintain Therapeutic Theophylline Concentration, 10 - 15 ug/ml

Age Group	* Male (mg/hour)	** Female (mg/hour)
- 55	28.3 - 42.5	28.2 - 42.1
56 -	21.2 - 31.8	18.2 - 27.3

* Male : 170 cm, LBwt 64 kg
** Female : 160 cm, LBwt 53.3 kg
cf. if aminophylline, X 1.25

고 안

Theophylline은 methylxanthine계 약물로서 기관지 평활근을 이완시켜 기관지 확장을 일으키고 호흡 중추를 자극하며 심근육과 횡격막 근육의 수축력을 증가시키고, 이뇨효과등의 약리작용을 가지나 통상적인 치료 농도에서는 기관지 확장 이외의 작용은 미미하다^{12,13}.

Theophylline의 기관지 확장 효과는 혈청 theophyl-

line 농도와 밀접한 관계가 있는데, 혈청 농도 5 ug/ml 에서도 기관지 확장효과가 있다고 보고되고 있으며^{2,14,15)}, 10 ug/ml에 이르러 효과가 급증하여 20 ug/ml 까지는 혈청 theophylline 농도의 logarithm에 비례한다고 알려졌다¹⁶⁾. Theophylline의 부작용 역시 theophylline의 혈청농도와 투여용량에 관계가 있는데^{3,6,17)} 간혹 불내성이 있는 환자에서는 낮은 농도에서도 부작용이 올 수 있다³⁾. 그러나 대부분 15 ug/ml 이하에서는 부작용이 없으며, 20 ug/ml 이상에서 급격한 부작용의 증가를 볼 수 있다. 따라서 theophylline 투여시 독성 부작용이 나타나지 않으면서 효과적인 기관지 확장효과를 얻기 위해서는 적정 치료 농도인 10~20 ug/ml을 유지하는 것이 필요하며^{1,3)}, 이를 위해 여러 투약 방법들이 제시된 바 있다^{4~8)}. 이중 Piasfski 등이 제안한 방법이 가장 널리 사용되어 왔는데 이는 정맥용 aminophylline 5.6 mg/kg를 부하용량으로 투여한 후 지속용량을 0.9 mg/kg/hour로 투여하고 증세가 호전되지 않는 경우 1.35 mg/kg/hour로 지속용량을 증가시키는 방법이다. 그러나 이는 서양인들을 대상으로 산출된 투여방식으로 간에서 일어나는 theophylline의 대사능력이 한국인과 차이가 있을 가능성이 있어 이를 바로 한국인에서의 투여기준으로 삼기에는 어려운 점이 있다. 김등¹⁸⁾은 6명의 한국인 성인에서 구한 theophylline 청소율과 Jusko 등¹⁹⁾이 보고한 서양인의 기준치를 비교하여 서로 차이가 없다고 하였으나 대상 환자수가 적고 continuous infusion pump를 사용하지 않은 환자도 포함되었기 때문에 신뢰도가 떨어진다. 최등⁹⁾은 aminophylline 1.6 gm/day를 지속 용량으로 투여한 후 혈청 농도를 측정하여, 50세 이하 한국인 천식 환자에서 상관관계식 (혈청 theophylline 농도 = $-0.16 + 15.53 \times \text{aminophylline dose (mg/kg/day)}$)을 제시하였으나 50세 이상 환자들에서는 유의한 관계가 없다고 보고하였다. 그러나 대상환자의 평균 혈청농도가 $17.0 \pm 3.5 \text{ mg/ml}$ 로 비교적 높아 이보다 낮은 혈청농도에서도 유의한 상관관계가 있을지는 확실치 않으며, 성별에 따른 구별도 없었다. 또한 경구로 aminophylline 을 투여하였기 때문에 약제의 흡수 정도에 따른 오차가 예상된다.

따라서 본 연구에서는 aminophylline을 continuous infusion pump를 통해 투여한 후 항정상태에 이르게한 뒤 혈청 theophylline 농도를 측정하고 이로부터 각 환자의 theophylline 청소율을 구하였고 나아가 목표로 하

는 적정 혈청농도를 유지하기 위한 투여량을 구하였으며 성별과 연령에 따른 상관관계식을 구하였다. 남자에서는 지속용량 Ko는 $\langle \text{Css (ug/ml)} \times \text{LBwt (kg)} \times (-0.403 \times \text{Age} + 59.688) \rangle \times 10$ 으로 구할 수 있으며, 여자에서 Ko는 $\langle \text{Css (ug/ml)} \times \text{LBwt (kg)} \times (-0.546 \times \text{Age} + 67.462) \rangle \times 10$ 에서 구할 수 있어, 혈청 theophylline 농도를 10 ug/ml로 유지하려면 50세, 170 cm 남자 환자경우 theophylline 지속 용량은 26.4 mg/hour가 필요하며, 여자 50세 160 cm의 환자 경우 지속용량은 21.5 mg/hour가 필요하다.

한편 환자의 체중을 고려해 볼때, theophylline은 지방조직에도 물과 비슷한 정도로 분포하므로²⁰⁾ 비만한 환자경우 분포용적 (Volume of distribution)은 실제 체중에 따라 증가하나 체내 청소율은 이상체중으로 교정했을때 정상인과 비슷하다고 보고되었다²¹⁾. 따라서 theophylline의 부하용량은 실제 체중을 기준으로 투여하고, 유지용량은 키와 연령에 따른 이상체중을 기준으로 하는 것이 합당하겠다. 그리고 성별에 따른 청소율의 차이를 조사한 Leung 등²²⁾은 소아에서는 남자에서 청소율이 크다고 하였으나 Ellis 등²⁴⁾과 Longhan 등²⁵⁾은 차이가 없다고 하였다. 성인에서는 성별에 따른 청소율의 차이가 없는 것으로 알려졌으며^{3,26)} 본 연구에서도 이와 동일한 결과를 얻었다. 그리고 본 연구에서 흡연자는 모두 55세 이하의 남자환자로서 비흡연 천식환자에 비해 청소율이 26.9% 증가 하였는데 이는 Grygiel 등²⁶⁾이 보고한 60% 증가보다는 낮았다. 이런 차이를 보이는 이유는 흡연량의 차이 및 연령분포의 차이에 기인한 것일 가능성도 있지만, 입원후 혈청 theophylline 검사까지 대부분 2주정도 흡연을 중지했기 때문으로 생각된다. 한편 서양인의 체내 청소율과 비교하여 보았을때 Hendeles 등²⁷⁾이 22~57세의 비흡연 천식 환자에서 얻은 $39.0 \pm 11.4 \text{ ml/kg/hour}$ 와 비슷하며, 본 연구의 70세 이상의 평균 청소율 $30.6 \pm 5.3 \text{ ml/kg/hour}$ 는 Antral 등²⁸⁾이 비흡연 노인에서 측정된 평균 청소율 $24.6 \pm 6.0 \text{ ml/kg/hour}$ 와 차이가 없어 한국인과 서양인간의 유의한 청소율의 차이는 없다고 하겠다.

그러나 청소율에 관한 보고는 연구자에 따라 약간의 차이가 있고 동일 용량의 theophylline을 투여해도 개인에 따라 혈청농도의 차이가 크므로³⁾ 가능한한 반복적인 혈청 농도 검사를 통한 용량의 개인화가 필요하나, 추적 검사가 용이치 못한 경우 저자들이 제시한 투여용량과

혈청농도 상관 관계식을 지표로 이용할 수 있으며 임상적인 효과 및 부작용의 발현 가능성에 대해 면밀한 주의를 기울여야 할 것이다. 그리고 theophylline 대사에 영향을 미칠 수 있는 여러 질환 및 약물들의 영향에 관한 연구들이 향후 이루어져야 할 것이다.

결 론

저자들은 서울대학교 병원에 입원하여 continuous infusion pump를 통해 aminophylline 정맥 주입을 받았던 성인 기관지천식 환자 82명(남자 42명, 여자 40명)을 대상으로 한국인 성인에서의 theophylline 대사에 관한 약동학적 지표를 얻어 안전하고도 효과적인 theophylline 투여의 기준을 마련하고자 본 연구를 시행하여 다음의 결과를 얻었다.

1) 비흡연 남자 환자의 경우 체내 청소율은 56세 이상군에서 33.2 ± 8.2 ml/hour/kg로 55세 이하군의 44.2 ± 9.9 ml/hour/kg보다 24.9%의 유의한 감소를 보였으며 연령에 따른 체내 청소율의 상관 관계식은 "청소율 = $-0.403 \times \text{Age} + 59.688$ "이었다. 반감기는 56세 이상군에서 11.1 ± 2.9 시간으로 55세 이하군의 8.2 ± 1.6 시간에 비해 유의한 증가를 보였다($p < 0.05$).

2) 비흡연 여자 환자의 경우 56세 이상군의 체내 청소율은 34.1 ± 8.2 ml/hour/kg, 반감기는 10.7 ± 2.5 시간으로 55세 이하군의 44.1 ± 13.6 ml/hour/kg, 10.7 ± 2.5 시간에 비해 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$). 연령에 따른 체내 청소율의 상관관계식은 "청소율 = $-0.546 \times \text{Age} + 67.462$ "이었다.

3) 성별에 따른 theophylline의 체내 청소율 및 반감기의 차이는 없었다.

4) 한국인 성인의 theophylline 체내 청소율은 문헌에 보고된 동일 연령군의 서양인과 차이가 없었다.

5) 흡연으로 인해 theophylline 체내 청소율은 26.9% 증가하였다.

이상에서 얻어진 한국인의 theophylline 대사에 관한 지표를 이용하여 연령과 이상체중에 따른 theophylline의 지속 용량을 결정할 수 있다. 그러나 동일 용량의 theophylline을 투여해도 개인에 따른 혈청농도의 차이가 있을 수 있으므로 가능한 한 반복적인 혈청 theophylline 검사가 필요한 것으로 생각된다.

= Abstract =

Pharmacokinetic Study of Theophylline in Korean Adult Asthmatics

Sang Heon Cho, M.D., Young Joo Cho, M.D.
Kyung Up Min, M.D. and You Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National
University College of Medicine, Seoul, Korea

Ho Soon Kim, M.Ph. and Hyun Taek Shin, Pharm D.

Drug Information Center, Seoul National
University Hospital, Seoul, Korea

To evaluate pharmacokinetic parameters and maintenance dose of theophylline in Korean adult asthmatics, we estimated total body clearance by nonlinear computer analysis according to age and sex after continuous infusion of aminophylline in 82 adult asthmatics (age range 20~81 years old). Eight men were smokers. In nonsmoking male and female patients, the total body clearance of patients over 55 years old was significantly lower than that of patients under 55 years old ($p < 0.05$). In nonsmoking male patients, the total body clearance was 44.2 ± 9.9 ml/hour/kg in patients under 55 years old and 33.2 ± 8.2 ml/hour/kg in patients over 55 years old. In nonsmoking female patients, it was 44.1 ± 13.6 ml/hour/kg in patients under 55 years old and 34.1 ± 8.2 ml/hour/kg in patients over 55 years old. The regression equations between total body clearance and age were total body clearance (ml/hour/kg) = $-0.403 \times \text{Age} + 59.698$ in male ($r = -0.50$, $p < 0.05$) and $-0.546 \times \text{Age} + 67.462$ in female ($r = -0.61$, $p < 0.05$). The total body clearance of smoking male was increased by 27% compared to that of nonsmokers of same age group. There was no significant difference between clearance of Korean adult asthmatics and that of western people reported by Hendeles and Antal. And there was no difference according to gender in same age groups.

Even though we can calculate serum theophylline concentration from above equations, variability of total body clearance is so wide that regular estimation of serum theophylline concentration is recommended.

Key Words: Theophylline, Pharmacokinetics,
Korean adults

REFERENCES

- 1) Hendeles L, K Massanari M, Weinberger M: *Theophylline, Allergy principles and practice, 3rd, ed:673, 1988*
- 2) Mitenko PA, Ogilvie RI: *Rational intravenous doses of theophylline. N Eng J Med 289:600, 1973*
- 3) Jacobs MH, Robert M Senior, Kessler G: *Clinical experience with theophylline; Relationships between dosage, serum concentration and toxicity, JAMA 235:1983, 1976*
- 4) Nicholson DP, Chio TW: *A reevaluation of parenteral aminophylline. Am Rev Respir Dis 108:241, 1973*
- 5) Mitenko PA, Ogilvie RI: *Pharmacokinetics of intravenous aminophylline. Clin Pharmacol Ther 14:509, 1973*
- 6) Piafski KM, Ogilvie RI: *Drug therapy: dosage of theophylline in bronchial asthma. N Eng J Med 292:1218, 1975*
- 7) Kordash TR, Van Dellen RG, M Call JH: *Theophylline concentrations on asthmatic patients. JAMA 238:2, 1977*
- 8) Wolfe TD, Tashkin DP, Clavaress B, Simmons M: *Bronchodilator effect of terbutaline and aminophylline alone and in combinations in asthmatic patients. N Eng J Med 74:363, 1978*
- 9) 최병휘, 강석영 : 기관지 천식 환자에 있어서의 theophylline 혈청농도에 관한 연구, 알레르기 3:17, 1983
- 10) Jusko WJ, Koup JR: *Intravenous theophylline therapy; nomogram guideline. Ann Intern Med 86:400, 1977*
- 11) Tayler WJ, Robinson JD, Slarghter RL: *Establishing a pharmacy-based therapeutic drug monitoring service. Drug Intell Clin Pharm 19:818, 1985*
- 12) Weinberger M: *The pharmacology and therapeutic use of theophylline. J Allergy Clin Immunol 73:525, 1984*
- 13) Middleton EL: *A rational approach to asthma therapy. Postgraduate Medicine 67:107, 1980*
- 14) Jenne JW, Wyze E, Rood FS: *Pharmacokinetics of theophylline; Application to adjustment of the clinical dose of aminophylline. Clin Pharmacol Ther 13:349, 1972*
- 15) Weinberger MM, Bronsky FA: *Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. J Pediatr 84:421, 1974*
- 16) Levy G, Koysooko R: *Pharmacokinetic analysis of the effect of theophylline on pulmonary function in asthmatic children. J Pediatr 86:789, 1975*
- 17) 이종근, 강석영 : 기관지 천식과 theophylline, 최신의학, 18:1257, 1975
- 18) 김진경, 유동숙, 신현택, 김낙두, 김진규, 김유영, 김건열 : 한국인의 theophylline clearance, JKSHF 4: 36, 1987
- 19) Jusko WJ: *Factors affecting theophylline clearance. J Pharmaceu Sci 68, 1979*
- 20) Gal P, Jusko WJ, Anthony M, Yurchak, Franklin BA: *Theophylline deposition in obesity. Clin Pharmacol Ther 23:438, 1978*
- 21) Freston JW, Englert E: *The influence of age and excessive body weight on the distribution and metabolism of bromsulphalein. Clin Sci 33:301, 1967*
- 22) Leung P, Kalisker A, Bell TD, Bell J: *Variation in theophylline clearance rate with time in chronic childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 59:440, 1977*
- 23) Ellis EF, Koysooko R, Levy G: *Pharmacokinetics of theophylline in children with asthma. Pediatrics 58: 542, 1976*
- 24) Loughnan PM, Sitar DS, Ogilvie RI, Eisen A, Fox Z, Neims AH: *Pharmacokinetic analysis of the disposition of intravenous theophylline in young children. J Pediatr 88:1976*
- 25) Hendeles L, Vaughan L, Weinerger M: *Influence of gender on theophylline dosage requirements in children with chronic asthma. Drug Intell Clin 15:338, 1981*
- 26) Grygiel MB, Birkett DJ, Phill MB, D.: *Cigarette smoking and theophylline clearance and metabolism. Clin Pharmacol Ther 30:491, 1981*
- 27) Hendeles L, Weinberger M, Bighley L: *Disposition of theophylline after a single intravenous infusion of aminophylline. Am Rev Respir Dis 118:97, 1978*
- 28) Antal EJ, Kramer PA, Mercik SA: *Theophylline pharmacokinetics in advanced age. Br J Clin Pharmacol 12:637, 1981*