

아연의 투여용량설정

정소영^a · 신완균^{a,b} · 김호순^b · 조남춘^b

^a서울대학교 약학대학, ^b서울대학교병원

Dosage Adjustment of Zinc

So Young Jung^a, Wan Gyoon Shin^{a,b}, Ho Soon Kim^b, and Nam Choon Cho^b

^aCollege of Pharmacy, Seoul National University, Kwanak-Gu,

Seoul 151-742, Korea

^bPharmacy Department, Seoul National University Hospital, Jongno-Gu,

Seoul 110-460, Korea

Zinc is employed in body cell growth and immune function. Zinc deficiency causes growth retardation, night blindness, delay of wound healing, skin disorders, alopecia, et al. Pharmacokinetic study of zinc in Korean has not yet been proceeded to apply to patient. In this study, we investigated to adjust zinc dosage for maintaining constant zinc optimum serum level. Five NPO inpatients (3 males, 2 females) in Seoul National University of Hospital were evaluated, retrospectively. Zinc was mixed with parenteral nutrition solution and administrated intravenously in 24 hour-continuous infusion, and zinc dosage range was 0.17-0.45 mg/kg/day. AUC to zinc dose (AUC/Dose) was $2.421 \pm 1.007 \text{ kg} \cdot \text{min/ml}$. 0.5 mg/kg/day zinc administration may achieve the plasma zinc concentration of 120 $\mu\text{g/dl}$. (Kor. J. Clin. Pharm. 1997; 7: 64-66)

□ Keywords – Concentration, Zinc, Zinc deficiency, Zinc dosage.

아연은 체내 약 120여개 효소활동에 관여하는 생체 내 미량원소로서 체내의 세포성장 및 면역기능 등에 관여하여 부족시에는 성장지연, 야맹증, 상처회복의 지연, 피부병, 탈모증 등이 나타날 수 있다.¹⁾ 이 중 특히 수술 후 아연의 역할이 강조되고 있는 바, 특히 상처시에는 아연의 혈청농도가 50% 이상 감소되므로 수술이나 외상 또는 스트레스를 받는 환자들에서 아연의 결핍이 두드러지게 나타난다. 혈중 아연의 정상 농도는 80-150 $\mu\text{g/dl}$ 로 보고되고 있으며 100 $\mu\text{g/dl}$ 이상일 때 수술 후 상처회복기능이 정상적으로 이루어진다는 보고가 있다.²⁾ 이 외에도 아연 결핍시의 혈중 농도와 결핍증상, 아연 투여량에 관한 여러 연구가 되고 있다.³⁾⁶⁾ 그러나 아직 아연의 약동학적 연구가 미비하여 아연 투여량의 설정시 주로 임상적인 경험에 의존하고 있는 상황이다.

본 연구에서는 아연을 지속적인 정맥투여시 시간의 변화에 따른 아연의 혈중농도 변화곡선으로부터 인체 내에서의 아연의 약동학을 살펴보고 이 결과를 이용하여 적정 아연농도를 유지하기 위한 아연의 투여량

을 설정하고자 하였다.

실험방법

연구대상

서울대학교병원에 입원한 환자 중 경구로 5일 이상 음식물 섭취가 없고 아연을 투여받지 않은 5명의 환자(남자: 3명, 여자: 2명)로 신장 및 간 기능이 정상범위에 있었다. 기존질환으로는 췌장염, 흡수불량증후, 재생불량성 빈혈, 염증성 장질환 및 식도암을 가지고 있었으며 장누공은 없었다(Table 1).

아연투여

비경구영양수액에 아연을 혼합하여 1일 24시간 계속 점적주입하였으며 그 때의 아연 투여량은 0.17-0.45 mg/kg/day의 범위였다.

혈액채취 및 아연농도의 측정⁷⁻⁸⁾

혈중 아연 농도의 측정은 채취한 혈액을 원심분리

Table 1. Patients Profile

	Sex	Age (yrs)	Height (cm)	Weight (kg)	Diagnosis	Zinc dose (mg/kg/day)
patient 1	M	60	168	75	Acute Necrotizing Pancreatitis	0.330
patient 2	M	62	165	48	Malabsorption Syndrome	0.292
patient 3	M	22	173	48	Crohn's Disease	0.450
patient 4	F	35	158	47	Ulcerative Colitis	0.283
patient 5	F	23	162	50	Aplastic Anemia	0.170

Table 2. Changes of serum zinc concentration (µg/dl)

	0 day	7-13 days	14-21 days	21-days
patient 1	39.2	76.0	93.5	94.4
patient 2	69.0	67.6	101.5	
patient 3	32.0	67.0	61.0	
patient 4	59.6	76.3	99.7	109.0
patient 5	72.0	70.0	77.0	

하여 혈청을 취하고 분석시까지 냉동보관한 후 서울 대학병원 임상병리과에서 원자흡광도 측정기(Atomic Absorption Spectroscopy)를 이용하여 측정하였다.

데이터 분석

아연혈중농도를 시간에 따라 나타낸 곡선에서 아연의 초기 혈중농도를 0으로 교정하였을 때 아연의 총 투여량에 대한 AUC (AUC/Dose)를 구하고 용량과 시간에 따른 아연의 혈중농도의 변화를 살폈다. 구하는 식은 다음과 같다.

$$AUC/Dose = \frac{1}{Dose} \sum_{i=0}^{\infty} \frac{t_{i+1} - t_i}{2} (C_i + C_{i+1})$$

실험결과 및 고찰

5명의 환자에 대한 위의 실험에서 아연 투여용량에 대한 AUC (AUC/Dose)는 2.421±1.007 kg · min/ml이었다. 아연 투여와 혈중농도의 변화를 보면 아연 투여를 시작한지 7-13일 후 농도가 상승된 환자는 3명으로 초기 농도치에 비하여 평균 166.3±30.9% 증가하였으며 14-21일 후에는 5명 모두에서 상승하였다. 이때 한 명의 환자에서는 다른 환자들과는 매우 다른 상승률을 보였으며 그때의 상승률은 106.9%였고 이를 제외한 환자에서는 185.9±34.1% (C.V. 18.33 %)의 상승을 보였다. 21일 이상 아연을 투여받은 환자는 모두 2명이었는데 이중 두명의 농도는 14-21일후의 농도와 거의 비슷한 정상상태를 보였다.

모든 환자들은 설사 및 스트레스 상태로 아연의 소

Table 3. Zinc concentration changes on zinc 0.5mg/kg/day administration (µg/dl)

	7-13 days	14-21 days	21-days
patient 1	55.7	82.2	83.5
patient 2	-	57.6	
patient 3	42.5	35.2	
patient 4	17.7	42.6	52.4
patient 5	-	7.2	
mean±S.D.	38.6±15.8	45.0±24.8	68.0±15.6

실이 현저히 나타나는 환자로 아연의 투여량에 따른 혈중농도의 상승이 일반 환자에 비하여 적었다 (Fig. 1). 5명의 환자에 대한 결과로 아연 투여에 대한 혈중농도의 변화가 환자마다 다양하다는 것을 알 수 있다. 다른 환자에 비해 혈중농도 상승의 폭이 크지 않았던 두 환자는 초기 혈중농도가 비교적 경미하게 결핍되었던 상태였다. 이들이 모두 아연의 소실이 예상되는 환자들이었다는 것은 고려할 만한 점이다.

아연의 투여량에 대한 혈중농도의 개체차가 매우 크고 아연의 긴 반감기⁹⁾(약 7일)를 고려할 때 개개인에게서의 혈중농도 확인을 통한 용량조절이 필요할 것으로 보이지만 처음 투여시의 용량 결정에는 위의 연구결과를 이용할 수 있을 것으로 여겨진다. 그러나 위의 결과에서 보인 바와 같이 정상상태에 도달할 때

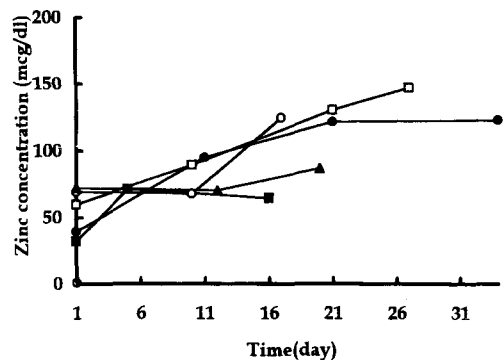


Fig. 1. Zinc concentration changes for zinc 0.5 mg/kg/day administration.

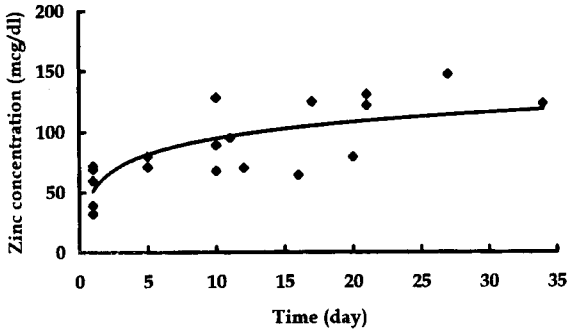


Fig. 2. Zinc Concentration Change on Zinc Infusion (0.5 mg/kg/day)

까지의 시간이 지연되는 것을 피하기 위해 초기 용량을 높여 투여하고자 한다면 아연의 급속한 투여로 나타날 수 있는 독성증상 발현의 위험성을 고려하여야 한다. 초기 농도가 15 µg/dl로 결핍증세를 나타내던 한 환자에게 아연 10 mg을 1시간 동안 점적 주입하였을 때 투여 4일째에 일시적인 발진, 시각장애, 발한이 발생하였으며 그때의 혈중농도는 240 µg/dl로 예상할 수 있는 농도보다 훨씬 높은 농도를 보였다. 이는 아연의 주사 후 아연이 필요한 세포내로 취합되지 않은 상태에서 계속적으로 많은 양의 아연이 체내로 들어와 이를 받아들이지 못한 것으로 예상된다고 보고되고 있다.¹⁰⁾

환자의 혈중농도가 모두 존재하며 정상상태에 가깝다고 할 수 있는 투여 14-21일 후의 혈중농도는 아연 0.5 mg/kg/day당 평균 $170.1 \pm 43.9\%$ (C.V. 25.8 %)의 상승을 보였으며 이를 추이곡선으로 나타내어 보면 아연의 소실이 큰 환자에서 정상상태에서 약 120 µg/dl로의 증가가 예상된다(Fig. 2). 이를 토대로 아연 손실이 큰 아연결핍상태의 환자에게 적절한 아연을 투여할 수 있으며 투여에 따른 아연의 결핍증상의 완화를 기대할 수 있을 것이다.

결 론

본 연구에서는 서울대학교병원에 입원한 환자 중 경구로 5일 이상 음식물 섭취를 하지 않은 7명의 환자를 대상으로 아연을 1일 24시간 점적투여하였을 때 시간에 따른 아연의 혈중농도 변화로부터 인체 내에서의 아연의 약동학을 살펴보고 이를 이용하여 적정 아연농도를 유지하기 위한 아연의 투여량을 설정하고자 하였다. 실험결과 아연 총 투여량에 대한 AUC

(AUC/Dose)는 $2.421 \pm 1.007 \text{ kg} \cdot \text{min/ml}$ 이었다. 환자의 혈중농도가 모두 존재하며 정상상태에 가깝다고 할 수 있는 투여 14-21일 후의 혈중농도는 아연 0.5 mg/kg/day당 평균 $170.1 \pm 43.9\%$ (C.V. 25.8 %)의 상승을 보였으며 이를 추이곡선으로 나타내어 보면 아연의 소실이 큰 환자에서 정상상태에서 약 120 µg/dl로의 증가를 추정할 수 있다. 개체차가 질환에 따라 크므로 개별화된 모니터와 아연 투여량의 설정이 요구된다.

감사의 말씀

본 연구는 1996년도 신의약품개발 연구센터의 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- Shils ME, Young VR. Modern Nutrition in Health and Disease. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988; 238-249.
- Triplet SC. Clinical Aspects of Zinc, Copper, Manganese, Chromium and Selenium Metabolism. Nutr. Int. 1985; 1: 60-67.
- Cousins RJ. Regulatory Aspect of Zinc Metabolism in Liver and Intestine. Nutr. Reviews 1979; 37: 97-103.
- Prasad AJ. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. Am. J. Clin. Nutr. 1991; 53: 403-412.
- Takagi Y, Okada A, Itakura T, Kawashima Y. Clinical Studies on Zinc Metabolism during Total Parenteral Nutrition as Related to Zinc Deficiency. J. Parenteral and Enteral Nutr. 1986; 10: 195-202.
- Wolman SL, Anderson GH, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Zinc in Total Parenteral Nutrition: Requirement and Metabolic effects, Gastroenterol. 1979; 76: 458-467.
- Schechter PJ, Giroux EL, Schlienger JL, Hcenug V, Sjoerdsma A. Distribution of Serum Zinc Between Albumin and 2-Macroglobulin in Patients with Decompensated Hepatic Cirrhosis, Europ. J. Clin. Invest. 1976; 6: 147-150.
- Smith JC, Butrimobitz GP, Purdy WC. Direct Measurement of Zinc in plasma by Atomic Absorption Spectroscopy. Clin. Chem. 1979; 25: 1487-1491.
- Rubini ME, Montalvo G, Lockhart CP, Johnson CR. Metabolism of zinc-65. Am. J. Physiol. 1961; 200: 1345-1348.
- Bos LP, Volten WA, Smith AF. Zinc deficiency with skin lesions as seen in acrodermatitis enteropathica, and intoxication with zinc during parenteral nutrition. Neth. J. Med. 1977; 20: 263-266.