

혈중 Theophylline 농도 및 청소율에 대한 Erythromycin과 New Macrolides 항생제의 영향

전북대학교 의과대학 내과학교실

이흥범, 이용철, 이양근

= Abstract =

Effects of Erythromycin and New Macrolides on the Serum Theophylline Level and Clearance

Heung Bum Lee, M.D., Yong Chul Lee, M.D., Yang Keun Rhee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chunbuk National University Medical School, Chonju, Korea

Background : Up to 90% of a theophylline dose is biotransformed, by interaction with one or more the variants of the cytochrome P-450 drug metabolism system. Macrolides affect the elimination of theophylline by influencing on the microsomal enzyme systems. We evaluate the effect of erythromycin and new macrolides on the serum theophylline level and clearance.

Method : Subjects consisted of moderate asthmatic patients with normal renal and hepatic functions. All subjects were non-smokers and treated with oral theophylline 400 mg per day. We randomly assigned 53 patients into four groups. Each group was treated with one macrolides, the first group erythromycin(n:19, 500 mg bid), second roxithromycin (n:14, 150 mg bid), third clarithromycin (n:10, 250 mg bid) and fourth azithromycin(n:10, 250 mg bid). We measured the serum theophylline level and clearance at three intervals, at pretreatment, after the first and fourth week after receiving the following macrolides, erythromycin, roxithromycin and clarithromycin. When azithromycin was administered, the serum theophylline level was measured at pretreatment and after one week of treatment. They were measured by a computerized program of Bayesian method.

Results : When compared with control, erythromycin and roxithromycin-treated groups had a significantly elevated serum theophylline level and decreased clearance. However, there were no significant changes of the serum theophylline level and clearance in clarithromycin and azithromycin-treated groups.

Conclusion : These results suggest that theophylline dose may need to be readjusted and have periodic drug monitoring when erythromycin or roxithromycin is administered concurrently. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 46 : 546-552)

Key words : Theophylline concentration, Theophylline clearance, Erythromycin, New Macrolides

서 론

Macrolide란 구조식에 14-number macrocyclic lactone ring을 갖는 항생제를 총칭한다. 최근 개발된 clarithromycin, azithromycin, roxithromycin 등은 기존의 erythromycin에 비하여 소화관 흡수가 용이하고, 반감기가 길며, 위장관 부작용은 덜하면서 몇몇 세균속에 대해서는 더욱 강력한 항균 효과가 있다고 알려져 있다. Erythromycin은 간장의 cytochrome P-450 효소계에 의해 불활성화 되기 때문에, 특히 호흡기 질환 환자에서 사용되는 theophylline의 혈중농도를 증가시켜 theophylline toxicity를 초래할 수 있다고 알려져 있다¹⁻³⁾. 그러나 현재까지 new macrolide에 있어서는 이러한 효과에 대해서 임상연구가 미미한 실정이다. 때문에 저자들은 기관지 천식 환자에서 erythromycin(1000mg/day), clarithromycin(500 mg/day), azithromycin(500mg/day), roxithromycin(300mg/day) 등을 theophylline(400mg/day)과 경구 복합 투여하여, 투여전, 투여 후 1주 및 4주(azithromycin은 1주)에 각각 theophylline 혈중 농도와 청소율을 측정하여 혈중 theophylline 농도에 대한 erythromycin과 new macrolide 항생제의 영향을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

환자군은 전북대학교병원 내과에서 기관지 천식으로 진단되어 관리중인 환자중 간기능이나 신기능 등의 장애가 없는 53명을 대상으로 하였으며 흡연자는 제외하였다. 기관지 천식의 진단은 병력상 간헐적인 발작적 호흡곤란, 기침을 호소하는 환자에 대해, 청진상 천명음을 청진할 수 있으며 β_2 -agonist 흡입 후 시행한 FEV₁이 20% 이상 상승하거나 methacholine bronchial provocation test상 FEV₁이 20% 이상 감소한 PC₂₀ 값이 8mg/ml 이하인 경우를 기관지 천

식으로 진단하였다. Theophylline은 400mg을 하루 2회 분복하도록 하였으며 기타 theophylline 대사에 영향을 미칠 수 있다고 판정되는 steroid⁴⁾와 같은 약물들은 투여하지 않았으며 증상이 악화되는 경우에는 속효성 β_2 -agonist 만을 필요에 따라 흡입하도록 하였다. Theophylline 혈중 농도와 청소율은 최소 5일간 지속적인 투여가 되었던 환자에서 시행되었고 정기적인 혈청 생화학검사와 폐기능검사 및 심전도 등을 실시하였다. 대상환자들은 4개군으로 분류하여 제1군은 19명을 대상으로 erythromycin 1000mg/day을 투여하였다.

제2군은 10명을 대상으로 roxithromycin 300mg/day을, 제3군은 14명을 대상으로 clarithromycin 500mg/day을, 제4군은 10명을 대상으로 azithromycin 500mg/day을 각각 theophylline 400mg/day과 4주간 경구 복합 투여하였으며, azithromycin군은 1주일간 병합 투여하였다. 투여전, 투여 후 1주 및 4주(azithromycin은 1주)에 각각 theophylline 혈중 농도와 청소율을 측정하였다.

Theophylline 혈중 농도는 채취된 혈액을 3000rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후, 2000 μ l를 Fluorescence polarization immunoassay를 이용하는 Stratus II immunoassay system(Baxter, USA)을 사용하여 측정하였다. 상기 방법으로 측정된 theophylline 농도에 따라 theophylline clearance 및 소실 반감기는 Bayesian method를 이용하여 약동학적 변수를 산출하는 Abbott PKS system⁵⁾을 이용하여 4개의 약물이 theophylline에 미치는 약동학적 변화를 검토하였다. 본연구에서 모든자료는 평균과 standard error로 표기하였으며 각군간의 시간경과에 따른 혈중농도와 청소율은 ANOVA test를 이용하여 비교하였다. P 값이 0.05미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 정의하였다.

Table 1. Characteristics of subjects

	Erythromycin	Roxithromycin	Clarithromycin	Azithromycin
Number	19	14	10	10
Sex (M/F)	14/5	11/3	7/3	7/3
Age (year)	58.5±10.9	61.4±9.4	59.3±12.8	59.7±11.9
Height (cm)	164.5±10.2	166.6±8.4	163.5±7.3	164.3±9.4
Weight (kg)	55.7±9.7	57.2±10.7	55.2±5.9	55.1±8.7
Heart Rate (bpm)	80.8±18.7	76.1±10.8	79.0±12.8	77.4±12.8
FEV ₁ (% predicted)	64.4±34.1	65.5±25.8	73.8±23.9	53.2±26.2
FVC (% predicted)	67.0±26.3	62.8±19.3	74.7±11.1	55.5±18.3
Dosage (mg/day)	1000	300	500	500
Theophylline dose	400 mg/day			

(Mean±standard error)

Table 2. Serum theophylline level

	Erythromycin	Roxithromycin	Clarithromycin	Azithromycin
Baseline	10.97±3.35	11.82±2.98	10.97±3.88	15.30±3.69
1 week	13.78±5.00**	13.19±2.95*	11.65±3.33	16.28±3.23
4 week	16.46±4.49**	14.24±2.71*	10.83±3.97	

*P : Baseline vs 1 week (<0.05), **P : Baseline vs 1 week (<0.01) (Mean±SE)

*P : 1 week vs 4 week (<0.05), **P : 1 week vs 4 week (<0.01)

결 과

1. 대상환자의 특성

전체 53명의 대상 환자는 4개군으로 분류하였으며 남녀 각각 39명과 14명이었다. 4개군의 평균연령은 58-61세 범위였으며, 신장, 체중 및 theophylline과 4개의 약물을 병합 투여하기 전의 spirometry를 이용한 폐기능 소견과 심전도상의 심박수 등에는 유의한 차이가 없었다(Table 1). 약물 투여 1주 후 시행한 심전도 소견상 erythromycin을 투여한 군에서 혈중 theophylline 농도가 23 µg/ml 이상을 보인 2예에서 심실상성빈맥 소견을 보여 투여를 중단하였으며 지속적으로 투여한 17예중 5예에서는 약물복용 후 오심을 호소하였다. 기타 clarithromycin, roxithromycin 및 azithromycin 투여군에서는 심전도상 특이소견을

보이지 않았으며 위장관등의 부작용도 호소하지 않았다.

2. Theophylline 혈중 농도 및 청소율

Theophylline의 혈중 농도는 erythromycin과 roxithromycin 투여군에서 투여전 각각 10.97 µg/ml, 11.82 µg/ml였으나, 1주 후 13.97 µg/ml, 13.19 µg/ml로 유의한 상승을 보였으며 4주에는 16.46 µg/ml, 14.24 µg/ml로 지속적인 상승소견을 보였다. 그러나 clarithromycin 및 azithromycin 투여군에서는 투여전 각각 10.97 µg/ml, 15.30 µg/ml이었으며 1주 및 4주 후 시행한 검사 결과에서도 (azithromycin 투여군은 1주) 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). Theophylline 청소율은 상기 결과를 초래하였던 원인으로 생각되는 반응을 보

Table 3. Theophylline clearance

	Erythromycin	Roxithromycin	Clarithromycin	Azithromycin
Baseline	31.67 ± 15.17	28.02 ± 8.80	35.87 ± 18.66	23.35 ± 11.68
1 week	24.64 ± 8.80*	24.65 ± 4.39*	32.70 ± 12.99	22.82 ± 6.64
4 week	23.98 ± 9.68 [#]	22.77 ± 4.68 [#]	34.83 ± 13.48	

*P : Baseline vs 1 week (<0.05), [#]P : 1 week vs 4 week (<0.05) (Mean ± SE)

였다. 즉 erythromycin과 roxithromycin 투여군에서 투여전 각각 31.67 ml/hr/kg, 28.02 ml/hr/kg 였으나, 1주 후 24.64 ml/hr/kg, 24.65 ml/hr/kg 로 유의한 감소를 보였으며, 4주에는 23.98 ml/hr/kg, 22.77 ml/hr/kg로 저하된 소견을 보였다. 4주 후 erythromycin과 roxithromycin 투여군의 청소율이 유사한 이유로는 erythromycin 투여군에서 급작한 상승을 보인 2예가 제외되었던 것이 원인으로 생각되었고, 또한 1주, 4주 후의 청소율간에 유의한 차이가 없는 것은 지속적인 병합 투여 시 약물의 청소율에 대한 개체의 적응 능력이 있는 것인지는 알 수 없었다. Clarithromycin 및 azithromycin 투여군에서는 혈중 농도의 유의한 변화가 없는 것 처럼 청소율에서도 유의한 차이가 없었다(Table 3).

고 찰

Xanthine 유도체인 theophylline의 작용기전에 대해서는 현재에도 논란의 대상이 되고 있으나 기관지확장^{6,7)}, 호흡근육의 강화, 호흡중추에 대한 자극^{8,9)} 등을 일으킨다고 되어 있으며 또한 최근에는 면역작용 및 항염증작용¹⁰⁻¹²⁾도 보고 되고 있어 만성폐쇄성 폐질환 및 기관지 천식 환자 등의 호흡곤란을 개선하기 위하여 국내에서는 흔히 사용되고 있는 약물이다. 그러나 theophylline은 치료영역이 극히 좁은 것으로 되어 있어 일반적으로는 10-20 µg/ml 정도의 혈중 농도를 유지하는 것이 바람직하다고 알려져 있다¹³⁻¹⁵⁾. 20 µg/ml 이상의 농도에서는 오심, 구토와 같은 미약한 소화기 부작용 외에도 저혈압, 심실부정맥, 발작 등의 중독한 부작용을 초래할 수도 있다^{16,17)}. 그러나

이러한 혈중농도가 추천되고 있음에도 실제로는 개개인의 theophylline 대사속도는 각기 다르고 용량-반응곡선의 위치와 경사도가 다르기 때문에 개개인에 대한 투여량의 조절과 정기적인 혈중농도의 측정이 요구된다.

Theophylline은 주로 간세포내 cytochrome P-450 system의 효소에 의하여 85-90% 정도가 대사되어 요로계를 통하여 배설되며 나머지 10-15% 정도는 미변화체로 뇨중 배설된다¹⁸⁾. 때문에 cytochrome P-450 system의 효소 활성화와 관련이 있는 약물은 theophylline의 농도를, 활성화 정도에 따라 증가시키거나 혹은 저하시킬 수 있으며 이는 theophylline의 치료효과는 물론이거니와 심각한 부작용을 초래할 수도 있는 상태를 가져올 수 있다^{16,17)}. 이렇듯 theophylline의 혈중 농도를 상승시킬 수 있는 약물로는 cimetidine과 같은 H2-blocker, propranolol, allopurinol 등이 알려져 있으며 또한 macrolide계 항생제인 erythromycin도 잘 알려진 약물중의 하나이다¹⁻³⁾.

그러나 최근 개발된 clarithromycin, azithromycin, roxithromycin과 같은 new macrolides 등은 erythromycin에 비하여 소화관 흡수가 용이하고, 반감기가 길며, 위장관 부작용은 덜하면서 몇몇 세균속에 대해서는 더욱 강력한 항균 효과가 있다고 알려져 있지만 theophylline과의 상호작용에 대한 연구는 현재까지 극히 미미한 실정이었다.

Erythromycin은 macrolide 중 가장 먼저 개발된 약물로서 cytochrome P-450 효소계를 억제하므로서 이와 관련된 약물과의 상호작용이 사용상 약점으로 대두되면서 이에 대한 보완으로 새로이 macrolide계

항생제가 개발되었으며 국내에서는 clarithromycin, roxithromycin, azithromycin 등이 이용되고 있다. 몇몇 보고에서 erythromycin과 clarithromycin은 cytochrome P-450 효소계를 억제한다고 보고되고 있으며, azithromycin과 dirithromycin은 cytochrome P-450 효소계를 억제하지 않으며 약물 상호작용도 없는 것으로 보고되고 있다¹⁹⁻²¹⁾. 이러한 erythromycin 및 new macrolides와 cytochrome P-450 효소계 간의 상호작용은, 간장내의 cytochrome P-450 III A4 (CYP3A4)와의 복합체 형성과 관련이 있는 것으로 알려졌으며 이러한 상호작용에는 CYP3A4에 대한 친화도 차이에 의한 것으로 이해되고 있다. 때문에 이러한 친화도의 차이에 의하여 macrolide계 항생제는 친화도가 강한 제1군의 약물로 troleandomycin, erythromycin을, 친화도가 적은 약물인 clarithromycin, flurithromycin, midecamycin, midecamycin acetate (miocamycin; ponsinomycin), 및 roxithromycin 등을 제2군으로 분류하였고, CYP3A4와의 상호작용이 없는 azithromycin, dirithromycin, rikamycin 및 spiramycin을 제3군으로 분류하기도 하였다²²⁾.

그러나 *vivo* test인 본연구에서 erythromycin과 roxithromycin은 1주 후 부터 유의한 theophylline 청소율의 감소와 혈중 농도 상승을 보였고 이러한 소견은 4주 뒤에도 지속되었으며, clarithromycin과 azithromycin은 유의한 변화를 보이지 않았다. 이러한 roxithromycin과 clarithromycin에서 보이는 결과의 차이는 *vitro* test와 *vivo* test의 차이점이나, 약물의 생체 bioavailability의 차이점 등이 주요한 원인으로 사료되며, 또한 clarithromycin의 경우에는 본 연구에서는 상대적으로 투여량이 적었던 것도 그 원인으로 생각되었다. 그러나 roxithromycin의 경우 erythromycin에서와 같은 심각한 정도의 theophylline 농도의 상승은 보이지 않았으며 이로 인한 약물 중단은 없었다. 그렇지만 이상의 결과로 볼 때 erythromycin 혹은 roxithromycin을 theophylline 과 동시에 복합 투여하는 경우, 혈중 theophylline 농

도가 예상보다 증가될 수 있으므로 적절한 주기적 관리가 요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

Macrolide란 구조식에 14-number macrocyclic lactone ring을 갖는 항생제를 총칭한다. 최근 개발된 clarythromycin, azythromycin, roxithromycin 등은 기존의 erythromycin에 비하여 소화관 흡수가 용이하고, 반감기가 길며, 위장관 부작용은 덜하면서 몇몇 세균속에 대해서는 더욱 강력한 항균 효과가 있다고 알려져 있다. Erythromycin은 간장의 cytochrome P-450 효소계에 의해 불활성화 되기 때문에, 특히 호흡기 질환 환자에서 사용되는 theophylline의 혈중농도를 증가시켜 theophylline toxicity를 초래할 수 있다고 알려져 있다. 그러나 현재까지 new macrolide에 있어서는 이러한 효과에 대해서는 임상 연구가 미미한 실정이다.

방 법 :

기관지 천식환자에서 erythromycin(1000mg/day), clarithromycin(500mg / day), azithromycin (500mg/day), roxithromycin(300mg/day) 등을 theophylline(400mg/day)과 경구 복합 투여하여, 투여전, 투여 후 1주 및 4주(azythyromycin은 1주)에 각각 theophylline 혈중 농도와 청소율을 측정하여 혈중 theophylline 농도 및 청소율에 대한 erythromycin과 new macrolides 항생제의 영향을 평가하고자 하였다.

결 과 :

Erythromycin과 roxithromycin 투여군에서는 투여 1주 후 부터 유의한 theophylline 혈중농도의 상승을 보였으며 특히, erythromycin 투여군에서는 2예에서 병합 투여를 중지하였다. 이러한 소견은 theophylline 청소율에서도 유사하였으나 1주 및 4주간에는 유의한 상승소견을 보이지 않았다. Clarithromycin, azithromycin 투여군에서는 병합 투여중 유의한 혈중

농도의 상승이나 청소율의 감소 소견은 관찰되지 않았다.

결 론 :

이상의 결과로 erythromycin 혹은 roxithromycin 투여 환자에 대하여 theophylline을 동시에 복합 투여하는 경우 혈중 theophylline 농도가 예상보다 증가될 수 있으므로 적절한 주기적 관리가 요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Ludden TM. : Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 10 : 63, 1985
2. Periti P, Mazzei T, Mini E. : Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 23 : 106, 1992
3. Reisz G, Pingleton SK, Melethil S. : The effect of erythromycin on theophylline pharmacokinetics in chronic bronchitis. *Ann Rev Respir Dis* 127 : 581, 1983
4. LaForce CF, Szeffler SJ, Miller ME. : Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of erythromycin therapy. *J Allergy Clin Immunol* 72 : 34, 1983
5. B. Lacarelle, P. Pisano, T. Gauthier. : Abbott PKS system, a new version for applied pharmacokinetics including Bayesian estimation. *International Journal of Bio-Medical Computing* 36 : 127, 1994
6. Weinberger M.M., Bronsky E.A. : Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. *J Pediatr* 84 : 421, 1974
7. Idem : Interaction of ephedrine and theophylline. *Clin. Pharmacol Ther.* 17 : 585, 1975
8. Aubier M. : Effect of theophylline on diaphragmatic and other skeletal muscles. *J Allergy Clin Immunol* 78 : 787, 1986
9. Murciano D., Audier M., Lecocguic Y., Pariente R. : Effects of thophylline of diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 311 : 349, 1984
10. Kidney J., Dominguez M., Taylor P.M., Rose M., Chung K.F., Barnes P.J. : Immunomodulation by theophylline in asthma, demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 1907, 1995
11. Hendeles L., Harman E., Huang D., O'Brien R., Blake K., Delafuente J. : Theophylline attenuation of airway responses to allergen, comparison with cromolyn metered dose inhaler. *J Allergy Clin Immunol* 95 : 505, 1995
12. Sullivan P., Bekir S., Jaffar Z., Page C., Jeffery P., Costello J. : Antiinflammatory effects of low dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 343 : 1006, 1994
13. Mitenko P.A., Ogivie R.I. : Rational intravenous doses of theophylline. *N Engl J Med* 289 : 600, 1973
14. Hendeles L., K Massanari M., Weinberger M. : Theophylline, *Allergy principles and practice*. 3rd ed., p 673, 1988
15. Jenne J.W. : Pharmacokinetics of theophylline, application to adjustment of the clinical dose of aminophylline. *Clin Pharmacol Ther* 13 : 349, 1972
16. Paloucek F.P., Rodvold K.A. : Evaluation of theophylline overdoses and toxicities. *Ann Emerg Med* 17 : 135, 1988
17. Jacobs J.W. : Clinical experiance with theophylline, relationships between dosage, serum concentration and toxicity. *JAMA* 13 : 349, 1972
18. William E. Evans, Jerome J. Schentag and William J. Jusko. : *Applied pharmacokinetics Principles*

- ple of Therapeutic Drug Monitoring, Theophylline. 3rd ed., p11 Vancouver, Applied Therapeutics Inc., 1992
19. Watkins V.S., Polk R.E., Stotka J.L. : Drug interactions of macrolides : emphasis on dirithromycin. *Annals of Pharmacotherapy* 31(3) : 349, 1997
20. Honma M. : The effect of new quinolone antimicrobial agents and macrolide antibiotics on the clearance of theophylline. *Nippon Rinsho-Japanese Journal of Clinical Medicine* 54(11) : 3125, 1996
21. Rodvold KA, Piscitelli S.C. : New oral macrolide and fluoroquinolone antibiotics: an overview of pharmacokinetics, interactions, and safety. *Clinical Infectious Diseases*. 17 Suppl 1 : S192, 1993
22. von Rosensteil N.A., Adam D. : Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 13(2) : 105, 1995