

노화된 간의 약물 대사에 미치는 영향

인제대학교 의과대학 내과학교실

이 준 성

서 론

2004년 현재 우리나라도 노인 인구 비율이 전체 인구의 8.7%(417만 명)에 달하여 본격적인 고령화 사회에 접어들었다¹⁾. 노인 인구가 많아진다는 것은 만성 퇴행성 질환의 유병률이 높아진다는 의미를 지니는데, 실제 우리나라 전체 노인의 86.7%가 각종 만성 질환에 시달리고 있고²⁾ 이는 당연히 노인 환자에 대한 약물 처방 비율이 높아지는 결과를 초래한다. 이처럼 노인 인구의 증가와 노인 환자의 급증, 그에 따른 노인 환자에 대한 약물 처방이 늘어나면서 노인에 대한 약물 치료의 위험성, 효과와 이득, 그 경과 등에 대한 올바른 이해가 점차 중요해지고 있다.

노화가 되더라도 건강한 간을 지닌 경우라면 간기능은 잘 유지가 되는 것으로 알려져 있다. 실제로 고령의 환자에서도 혈청 AST, ALT치, alkaline phosphatase, bilirubin등의 간기능 검사는 대부분 정상 범위에 있다.

그러나 노화가 되면 간의 크기가 감소하고 특히 간으로의 혈액 유입량이 30-40%이상 감소하는 것으로 되어있다. 또한 노화된 간은 식이, 술, 담배, 나쁜 영양상태 등에 의한 손상을 더욱 쉽게 받는 것으로 알려져 있다³⁾. 본문에서는 노화에 따른 간의 형태학적, 기능적인 변화에 대해서 알아보고 이에 따른 약물 대사의 변화 및 이를 근거로 실제 임상에서 약물 처방 시에 알아야 할 실제적인 면을 중심으로 기술하고자 한다.

노화가 간에 어떤 영향을 미치는가?

1. 간 용량(Liver volume)

간은 노화가 되면 갈색의 색조를 띠면서 위축되어 크기가 20-40%까지 감소한다. (그림 1) 간 용량 감소는 노화에 따른 간으로의 혈류량 감소에 의한 것으로 알려져 있는데, 65세 이상인 경우 40세 이하보다 혈류량이 약 35%이상 감소한다⁴⁾. 이러한 혈액학적 변화는 간 내에서 sinusoidal endothelium의 변화를 일으켜 노화가 되면 sinusoidal endothelial lining이 60%정도 두꺼워지고 fenestration의 숫자가 80%로 감소하게 된다⁵⁾. 이는 간 내 미세 순환의 sinusoidal blood flow 및 전신 순환에서 macromolecules (예: lipoprotein)들의 간으로의 섭취에 장애를 일으키게 한다.

2. 간세포 구조

노화에 따른 간 용량 및 간으로의 혈류량 감소에 대해선 이론의 여지가 없으나 노화에 따른 간세포 구조의 변화에 대해선 아직 정립된 이론이 없는 실정이다. 일반적으로 나이가 들면서 간세포 내의 secondary lysosomes, residual bodies, lipofuscin들에 의한 dense bodies의 축적이 증가되어 간세포에서 차지하는 상대적 부피가 증가한다⁶⁾. 이처럼 dense bodies 축적이 증가하는 것은 세포 내 소체들 혹은 세포 구성 성분 (예, cholesterol)의 대사가 제대로 이루어 지지 못하는 것을 의미하고 이들

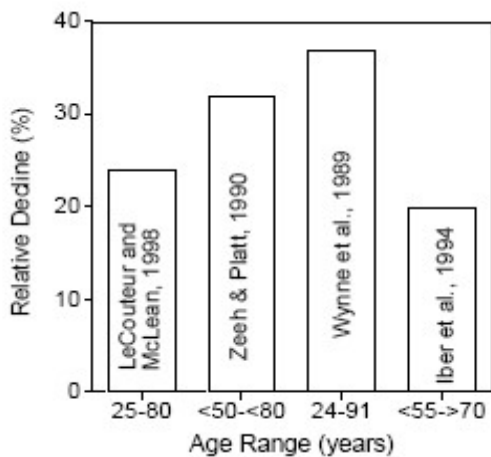


Figure 1. Age-related decline in liver volume in humans (percentage of original volume) measured by ultrasound. (Data obtained from LeCouteur and McLean. 1998)

Table 1. Age related changes and the potential resulting problems in the pharmacotherapy of elderly persons and their estimated relative importance

Confounding factors	Remarks and examples	Relative importance
Compliance problems in old patients taking many drugs	Errors sharply increase when more than four drugs are being prescribed at a time	Very important
Altered drug absorption from the aging gastrointestinal tract		Less important
Altered protein binding due to altered plasma protein pattern	Increases glomerular excretion and tissue drug concentration	Possibly important
Altered volume of distribution due to changing body composition and body mass	Diazepam has a markedly prolonged half-life in the elderly due to a increased volume of distribution	Important
Impaired liver function		Important
Impaired renal excretion	Glomerular filtration decreases with age	Very important
Altered end organ susceptibility to drug effects	The risk of falls is increased in subjects taking sedative drugs	Very important
Failure of compensatory mechanisms	Arthritis and impaired postural control may aggravate the risk of falls after a variety of psychotropic drugs	Very important

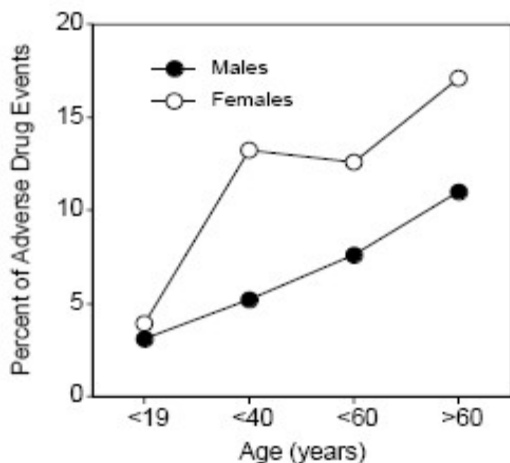


Figure 2. Correlation of age and the percentages of male and female patients experiencing post-marketing adverse drug reactions. (Data from the FDA Annual Postmarket Adverse Drug Experience Report).

로 인해 간세포 내에서 이루어지는 여러 가지 대사들이 장애가 발생한다⁷⁾.

간세포 내의 rough endoplasmic reticulum (RER)은 나이가 들면서 감소하는데, 그 결과로 glucose-6-phosphatase 생성이 감소하고 gamma-glutamyltransferase 생성은 증가한다. 노화에 따른 RER의 감소는 간

세포의 단백질 생성 능력의 저하를 의미한다. Smooth endoplasmic reticulum (SER)도 나이가 들면서 감소하는데 이는 간의 microsomal protein 및 몇몇의 SER 효소 활성도의 감소를 동반한다⁸⁾.

3. 간기능(Liver function)

노화가 되더라도 현재 임상적으로 많이 사용하고 있는 간기능 검사의 변화는 생기지 않는다. 따라서 실제 임상에서 간기능 검사의 변화가 있다면 단지 노화에 따른 변화만으로 생각해선 안되고 동반된 다른 기저 질환 유무를 반드시 찾아보아야 할 것이다.

1) 알부민 합성

알부민은 간에서 생성되는 중요한 단백질로서 노화에 따라 간에서의 알부민 생성 변화에 대해선 상반된 결과가 보고 되었다. 즉, 노화된 쥐에서 알부민 유전자 표현의 감소로 알부민 생성이 10-20% 정도 감소되었다는 연구 결과가 있는 반면, 반대로 노화가 되더라도 간 내의 알부민 mRNA 양은 증가하여 오히려 알부민 생성은 증가되었다는 연구 결과도 있다⁹⁾. 사람에서는 정상적인 노화에 따른 혈청 알부민의 농도 변화는 거의 없는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾.

Table 2. Effect of age on the metabolic clearance of various drugs. Indicated are also the major enzymes or reactions responsible for a drug's metabolism

Metabolizing enzyme or reaction	Metabolic clearance in old age	
	Decreased	Not changed
CYP 1A2	Theophylline, ropinirole	
CYP 3A4, 3A5	Amiodarone, amitriptylin, carbamazepin, triazolam, cyclosporine, diltiazem, fentanyl, lidocaine, nifedipin, felodipin, zolpidem	Alfentanil, diazepam, sertraline, paracetamol
CYP 2C9	Naproxen, warfarin	Celecoxib, diclofenac, citalopram, irbesartan, phenytoin
CYP 2C19	Imipramin	
CYP2D6		Fluxetin, nortriptylin, propranolol, risperidone, venlafaxin
Various CYP	Antipyrine, clomethiazole, imipramine, pethidine, verapamil	Caffeine, ibuprofen, mexiletin
Glucuronidation	Morphine	Salicylic acid
Acetylation		Isoniazid
Glutathion conjugation		Paracetamol

2) 지질 (Lipid)

노화에 따라 간 내 중성 지방과 콜레스테롤은 증가하고 인지질은 변화가 없다¹¹⁾. 노인에서 LDL 콜레스테롤 수용체의 감소에 따라 LDL 콜레스테롤 대사가 감소하는데 그 결과로 혈청 내 콜레스테롤이 증가하고 이는 심혈관 질환의 유병률을 올리게 된다¹²⁾. 한편 역학 연구에 의하면, 낮은 혈청 내 콜레스테롤 농도를 지닌 노인은 그렇지 않은 경우보다 높은 사망률을 보이는데, 혈청 콜레스테롤이 156 mg/dl 이하인 경우 이상인 경우에 비해서 약 42배의 높은 사망률을 보인다고 한다¹³⁾.

3) 효소 (enzymes)

고령 특히 90세 이상인 경우 alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase 활성도는 높아지는 반면, 혈청 aminotransferase 와 빌리루빈 수치는 정상 범위를 유지한다. 나이가 들면, mitochondria 효소들의 억제에 의한 유도 (induction)가 감소하고 특히 mitochondrial respiratory chain 효소들의 활성도가 떨어진다고 한다¹⁴⁾.

4. oxidative stress에 의한 간 손상

Reactive oxygen species (ROS)는 노화 과정에서 생

기는 여러 가지 기능적 장애에 중요한 역할을 한다는 것은 잘 알려져 있다. 노화된 간은 ROS에 의한 손상이 젊은 간에 비해서 잘 생기는데, 이는 간세포 내 DNA base excision repair 체계 감소¹⁵⁾ 및 oxidative stress에 대한 세포의 감수성 변화에 기인하는 것으로 생각된다¹⁶⁾. 세포의 ROS에 대한 감수성 변화 기전에 대해선 현재 많은 연구가 진행 중이지만 그 중에서 현재까지 가장 잘 알려진 것은 NF-kappa B의 증가와 이로 인한 hepatic anti-oxidant enzyme인 heme oxygenase 발현 증가이다. 한편, 나이가 들면서 간 내 inducible hepatic heme oxygenase mRNA와 NF-kappa B의 활성도 증가는 고령에서 증가된 oxidative stress에 적응하기 위한 기전으로도 설명 된다¹⁷⁾.

노화에 따른 간에서의 약물 대사 변화

노인에서 약동학 (pharmacokinetics: 시간에 따른 체내에서의 약물 작용)은 젊은이와 다르게 나타나는 경우가 많다. 노화에 의한 생리적 변화들이 약물의 흡수, 분포, 대사와 제거에 영향을 준다(표 1). 나이에 따른 이런 변화로 생기는 영향은 매우 다양하여 예측하기가 쉽지 않다. 나이가 들면서 질병과 무관하게 여러 장기들의 생

Table 3. Effect of age on ‘blood flow limited’ or ‘capacity-limited’ hepatic drug metabolism (data from Le Couteur and McLean, 1998)

	Metabolism in old age	
	Reduced	Unchanged
Blood flow limited metabolism	Amitriptylin, imipramine, lidocaine, morphine, pethidine, propranolol, verapamil	
Capacity limited metabolism	Antipyrine, theophylline	Diazepam, digitoxin, phenytoin, salicylic acid, valproic acid, warfarin

리적 능력이 떨어지는 것이 사실이지만 이러한 변화는 일정한 것이 아니고 개인차가 심해서 같은 나이라고 하더라도 어떤 노인은 다른 사람들보다 더 취약해 지기 쉽습니다. 그러나 사람마다 개인차가 있기는 하지만 연령의 증가에 따라 약물에 대한 신체 내 반응의 변화가 있는 것은 사실이므로 노인들이 약에 더 민감하게 영향을 받을 수 있다는 사실을 항상 고려하여야 한다(그림 2).

1. 간에서의 약물 대사

간에서의 약물 대사는 크게 2단계로 나누어 지는데, 산화, 환원, hydrolysis등의 과정을 거치는 phase I 대사에 이어서 glucuronidation, methylation, sulfation등을 일으키는 phase II 대사가 있다. phase II 대사는 연령에 따라 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있다. 중요한 것은 cytochrome P450 (CYP)의 작용에 의한 phase I 대사인데 나이에 따른 CYP의 농도, 활성도는 감소하는 것으로 알려져 있다. 실제로 임상에서 많이 사용하는 약제들의 간에서의 제거율을 보면, 같은 CYP 계통 효소에 의해서 대사되는 약제라도 나이에 따라서 제거율이 20-40%까지 감소하는 약제가 있는 반면, 아무런 변화가 없는 약제도 있다(표 2)¹⁸. 이처럼 약 제거율의 차이를 보이는 가장 큰 원인은 간에서 약제의 추출 (extraction) 정도 차이 때문이다.

간에서의 약제 제거율 (Hepatic Clearance, Cl_{hep})은 $Cl_{hep} = Q \times E$ 로 표시될 수 있는데, 이때 Q는 간으로의 혈류량이고, E는 약제가 고유적으로 가지고 있는 간에서의 추출 정도 (Hepatic extraction fraction)이다. Hepatic extraction fraction이 높은 약제는 노화에 따른 간으로의 혈류량 감소로 인해 약제 제거율이 감소하게 된다 (blood flow-limited 약제 대사). 반면에, extraction fraction이 낮은 약제는 간 내 대사 효소의 양, 특히 간의

용량에 의해서 제거율이 결정된다 (capacity-limited 약제)¹⁹. Extraction fraction에 따른 약제들을 표3에 표시하였다. 약제의 생체 내에서의 제거는 간에서의 대사뿐만 아니라 약제의 흡수, 각 조직간의 분포 차, 단백질 결합 정도, 신장 배설 정도 등 여러 가지 요인에 의해서 결정된다. 또한 간 내 대사에도 흡연, 음주, 식이, 카페인 등 간 효소 작용에 영향을 미치는 각종 다양한 요소에 의해서 영향을 받는다. 또한 CYP의 활성도 자체도 개인마다 모두 차이가 있다. 따라서 이러한 모든 요인들이 약물 역동학 결과에 혼돈을 줄 수 있기 때문에 노화에 따른 간에서의 약물 대사 결과가 연구자 마다 다르게 나오고 일관된 결과를 보이지 못하고 있다.

2. Individual classes of drugs

1) Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs)²⁰⁾

모든 NSAIDs는 간 내 대사를 통해 비활동성 대사물로 전환된다. 예외적으로 aspirin은 간 내 대사를 통해 활동성 대사물인 salicylate로 전환된다. Oxidation과정을 거쳐 대사되는 piroxicam과 ibuprofen은 노인에게서 긴 반감기를 보이며, 일반적으로 노인에선 phase II 대사가 일어나는 약제들은 생체에서 제거가 천천히 되는 것으로 알려져 있다. NSAIDs에 의해서 간독성이 일어날 수 있는데 특히 신기능 장애가 동반된 노인에게서 발생 비율이 높은 것으로 알려져 있다.

2) 고혈압 약제

주로 간에서 대사되는 calcium channel 길항제는 노인에게서 약제의 용량을 줄여서 처방을 시작해 적정 용량을 결정해야 할 것이다. Thiazide, ACE 억제제, beta-blocker는 나이보다는 신 기능에 맞추어 용량을 결정해야 할 것이다²¹⁾.

3) 항경련성 약제 (Anticonvulsant therapy)

간의 phase I 대사 중 감소된 산화 과정은 carbamazepine, phenytoin, Phenobarbital 약제 대사에 영향을 주나 노인에게서 권장되는 적절한 투약 지침은 없는 실정이다. Diazepam, chlordiazepoxide, flumazepine 등도 간에서 산화 대사를 거쳐 활동성 약물로 대사되며, 노인에게서 긴 반감기를 지니게 된다. 따라서 노인에게는 약제의 반감기가 짧고, 노화에 따라 큰 영향을 받지 않는 간의 포합 (conjugation)과정으로 대사되는 lorazepam, oxazepam의 투여가 다른 약제보다 안전하다²²⁾.

4) 항정신성 약물 (Psychiatric medication)

노인에선 젊은이에 비해서 desipramine, imipramine 같은 항정신성 약물의 제거 반감기가 약 2-3배 정도 길다. 노인, 젊은이, 간경변증 환자, 그리고 신기능 장애 환자에서 항정신성 약물인 risperidone의 약물 역동학 연구 결과를 보면 노인, 젊은이, 간경변증 환자에서 비슷한 약물 역동학을 보이나 약제 대사물인 9-hydroxy-risperidone의 제거율이 노인에서 30%정도 감소되었는데, 이는 나이에 따른 신기능의 장애 때문이다²³⁾. Floxetine, sertraline, paroxetine같은 selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) 약제는 CYP 효소의 활동을 변화시켜 동시에 투여된 다른 약제들과의 약물 작용을 일으킨다. 따라서 이들 약제와 다른 약제를 함께 투여 할 경우에는 약제 간 약물 작용으로 부작용이 쉽게 발생할 수 있으므로 주의해야 한다. Citalopram은 CYP의 활성도에 큰 영향을 주진 않는다. 예측 가능하게 선택형의 약물 역동학을 보이는 citalopram, sertraline이 노인에게서 안심하고 처방할 수 있는 SSRIs 계통의 약물이다²⁴⁾.

5) 소화기 약물

Cimetidine은 CYP 효소들의 활동을 억제하는 약물로 잘 알려져 있으나 노인에게서 따로 권장되는 약물 용량은 없는 실정이다. 노화된 간에서 proton-pump inhibitor (PPI)의 약물 역동학의 차이는 없으며, 젊은이에 비해서 H-2 길항제와 PPI의 항 궤양 약제 효과에도 차이가 없다. H-2 길항제 및 PPI에 의한 간손상이 간헐적으로 보고되고는 있지만, 노인에서 약제의 용량 조절에 대해선 정립되어 있지 못한 실정이다²⁵⁾.

6) 항결핵제

Isoniazid는 간에서 acetylation에 의해서 대사되는데 그 정도는 유전적으로 결정된다. Rifampicin은 담즙으로 배설되고 pyrazinamide는 간에서 hydrolysis되어 5-hydroxypyrazinoic acid형태로 배설된다. 항결핵제에 의한 간독성 발생 위험 인자 중 한가지가 고령으로 50세 이상의 환자에서 약제 투여 환자의 2.3%에서 임상적으로 중요한 간독성이 발생한다고 한다. 그러나 아직까지 노인에게 적용되는 약제의 용량이나 투여 간격에 대해선 정립되지 못하였고 단지 정기적인 간기능 검사의 시행만이 추천되고 있는 실정이다²⁶⁾.

결 론

노인들은 노화에 따른 생리적 기능의 감퇴와 복합적 만성 질환에 의한 다약제 복용으로 약물 부작용 발생 위험이 높다. 더욱이 노화에 따른 간의 구조적, 기능적 변화는 이런 약제들의 대사에 영향을 주어 약물 부작용 발생 위험을 더욱 높일 수 있다. 따라서 임상 의사들은 이러한 노인 환자 치료에 따른 약물 치료의 문제점들을 충분히 숙지하고 있어야 하며 이를 해결하기 위한 노력들을 일상의 노인 진료에서 소홀히 하면 안될 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) 통계청. 우리나라 인구추이. 2004
- 2) 한국보건사회연구원. 전국 노인 생활 실태 및 복지 욕구 조사. 1998
- 3) Hall KE, Proctor DD, Fisher L, Rose S. *American Gastroenterological Association Future Trends Committee Report: Effects of Aging of the Population on Gastroenterology Practice, Education, and Research. Gastroenterology* 129:1305-1388, 2005
- 4) Wynne HA, Cope E, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. *The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. Hepatology* 9:297-301, 1989
- 5) Cogger, VC, Warren A, Fraser R, NgU M, McLean AJ, Le Couteur DG. *Hepatic sinusoidal pseudocapsularization with aging in the non-human primate. Exp. Gerontol.* 38:1101-1107, 2003
- 6) Schmucker DL, Sachs H. *Quantifying dense bodies and lipofuscin as a function of aging: a morphologist's perspective. Arch Gerontol Geriatr.* 34:249-261, 2002
- 7) Schmucker DL. *Age-related changes in liver*

- structure and function: Implications for disease? *Experimental Gerontology* 40:650-659, 2005
- 8) Anantharaju A, Feller A, Chedid A. Aging liver. *Gerontology* 48:343-353, 2002
- 9) Shah GN, Mooradian AD. Age-related shortening of poly (A) tail of albumin mRNA. *Arch Biochem Biophys* 324:105-110, 1995
- 10) Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR. Laboratory values in fit aging individuals sexagenarians through centenarians. *Clin Chem* 38:1167-1185, 1992
- 11) Schneeman BO, Richter D. Changes in plasma and hepatic lipids, small intestinal histology and pancreatic enzyme activity due to aging and dietary fiber in rats. *J Nutr* 123:1328-1337, 1993
- 12) Miller NE. Why does plasma low density lipoprotein concentration in adults increase with age? *Lancet* i:263-267, 1984
- 13) Rudman D, Mattson DE, Nagraj HS, Feller AG, Jackson DL, Caindec N, Rudman W. Prognostic significance of serum cholesterol in nursing home men. *J Parent Enter Nutr* 12:155-158, 1988
- 14) Muller-Hocker J, Aust D, Rohrbach H, Napiwotzky J, Reith A, Link TA, Seibel P, Holzel D, Kadenbach B. Defects of the respiratory chain in the normal human liver and in cirrhosis during aging. *Hepatology* 26:709-719, 1997
- 15) Intano GW, Cho EJ, McMahan CA, Walter CA. Age-related base excision repair activity in mouse brain and liver nuclear extracts. *J Gerontol A Biol Med Sci* 58:205-211, 2003
- 16) Hamilton ML, Van Remmen H, Drake JA, Yang H, Guo ZM, Kewitt K, Walter CA, Richardson A. Does oxidative damage to DNA increase with age? *PNAS* 98:10469-10474, 2001
- 17) Lavrovsky Y, Song CS, Chatterjee B, Roy AK. Age-dependent increase of heme oxygenase-1 gene expression in the liver mediated by NF-kappa-B. *Mech Aging Dev* 114:49-60, 2000
- 18) Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology* 38:843-853, 2003
- 19) Le Couteur DG, McLean AJ. The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clin Pharmacokinet* 34:359-373, 1998
- 20) Girgis L, Brooks P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Aging* 4:101-112, 1994
- 21) Peipho RW, Fendler KJ. Antihypertensive therapy in the aged patients. Clinical pharmacokinetic considerations. *Drugs Aging* 1:194-211, 1991
- 22) Bernus I, Dickinson RG, Hooper WD, Eadie MJ. Anticonvulsant therapy in aged patients. Clinical pharmacokinetic considerations. *Drugs Aging* 10:278-289, 1997
- 23) Naranjo CA, Herrmann N, Mittman N, Bremner KE. Recent advances in geriatric psychopharmacology. *Drugs Aging* 7:184-202, 1995
- 24) Hemeryk A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P450-mediated drug-drug interaction. An update. *Curr Drug Metab* 3:13-37, 2002
- 25) Porro GB, Lazzaroni M. Prescribing policy for antiulcer treatment in the elderly. *Drugs Aging* 3:308-319, 1993
- 26) Brande PVD, Steenberg W, Vervoort G, Demedts M. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1705-1708, 1995