



건강한 성인에서의 알코올의 집단 약물동태/약물동력에 미치는 산소의 영향 연구

송병정¹ · 백현문² · 황시영² · 채정우² · 윤휘열² · 권광일^{2*}

¹JW중외제약 신약연구센터, ²충남대학교 약학대학 임상약학연구실
(2017년 9월 15일 접수 · 2017년 10월 12일 수정 · 2017년 10월 12일 승인)

Influence of Oxygen to Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Alcohol in Healthy Volunteers

Byungjeong Song¹, Hyun-moon Back², Si-young Hwang², Chae Jung-woo², Hwi-yeol Yun², and Kwang-il Kwon^{2*}

¹JW Pharmaceuticals, Drug development center

²Department of pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 34134, Republic of Korea
(Received September 15, 2017 · Revised October 12, 2017 · Accepted October 12, 2017)

ABSTRACT

Objective: To develop a population pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) model for alcohol in healthy volunteers and to elucidate individual characteristics that affects alcohol's PK or PD including dissolved oxygen. **Methods:** Following multiple intakes of total 540 mL alcohol (19.42 v/v%) to healthy volunteer, blood alcohol concentration was measured using a Breathe alcohol analyser (Lion SD-400 Alcolmeter[®]). A sequential population PK/PD modeling was performed using NONMEM (ver 7.3). **Results:** Eighteen healthy volunteer were included in the study. PK model of alcohol was well explained by one-compartment model with first-order absorption and Michaelis-Menten elimination kinetics. K_a , V/F , V_{max} , K_m is 8.1 hr⁻¹, 73.7 L, 9.65 g/hr, 0.041 g/L, respectively. Covariate analysis revealed that gender significantly influenced V_{max} (Male vs Female, 9.65 g/hr vs 7.38 g/hr). PD model of temporary systolic blood pressure decreasing effect of alcohol was explained by biophase model with inhibitory E_{max} model. K_{e0} , I_{max} , E_0 , IC_{50} were 0.23 hr⁻¹, 44.9 mmHg, 138 mmHg, 0.693 g/L, respectively. **Conclusion:** Model evaluation results suggested that this PK/PD model was robust and has good precision.

KEY WORDS: Alcohol, pharmacokinetics, pharmacodynamics, NONMEM

알코올은 전세계적으로 가장 애용되는 기호식품으로, 알코올의 동태, 대사 양상, 분포, 질병과의 관계에 대한 다양한 연구가 수행되어 왔다. 알코올의 투여에 따라 일시적으로 혈압이 감소한다는 연구 결과가 있으며,^{1,2)} 이외에도 교감신경 활성화 증가, 혈관 수축 인자 반응성 증가, 혈관 이완능 감소, 항산화제의 감소 등이 알려져 있다.³⁾

알코올은 ADH (alcohol dehydrogenase)에 의하여 아세트알데히드로 산화된 후 ALDH (Aldehyde dehydrogenase)에 의하여 아세트산으로 산화된 후 최종적으로 이산화탄소, 지방산, 케톤체, 콜레스테롤 등으로 변하게 된다.^{4,5)} 알코올은 체내 투여된 후 주로 다양한 경로에 의하여 대사되며 주된 대사 경로는 ADH, CytochromP450 (CYP2E1), Catalase에 의한 산화인 것으로 알려져 있다.⁶⁾

알코올의 주 대사 경로가 산화이기 때문에 산소가 알코올의 대사에 영향을 줄 수 있으며 자원을 모집하여 용존산소량이 다른 두 가지 알코올을 투여하여 실험한 결과 360 mL(약 소주 1병)을 투여한 후 혈중 알코올 농도가 0.05%에 도달하는 시간을 조사하였을 때 용존산소량이 높은 소주를 먹은 군에서 유의하게 31.1분 빠른 것으로 나타났다.⁷⁾ 또한 집단 약동학 연구를 통해서도 Michaelis-Menten elimination으로 알코올의 약물동태를 설명하여 소주 내 용존산소량이 알코올 대사능(Maximum velocity, V_{max})에 미치는 영향을 평가한 결과, 소주 내 용존 산소량이 25 ppm인 소주를 투여하였을 때의 V_{max} 값은 소주 내 용존 산소량이 8 ppm인 소주를 투여하였을 때의 V_{max} 보다 약 24% 증가하였다.⁸⁾

이 외에도 알코올의 약물동태에 영향을 주는 인자는 성별,

*Correspondence to: Kwang-il Kwon, Department of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 34134, Republic of Korea
Tel: +82-42-821-7310, Fax: +82-42-823-6781
E-mail: kwon@cnu.ac.kr

인종, 나이, 음식, 약물, alcoholism 등이 있으며 집단 약동학 연구를 통하여 성별에 의한 알코올 대사능(V_{max})의 차이⁸⁻⁹⁾, 유전적 다형성에 의한 알코올 대사능(V_{max})의 차이¹⁰⁾, 음식에 의한 흡수의 차이¹¹⁾ 등에 대한 보고가 있다. 그러나 아직까지 알코올 투여에 따른 집단 약동/약력 모델은 구축된 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 건강한 성인 자원자를 모집하여 소주내에 포함된 산소 및 산소수의 섭취에 따른 알코올의 대사 양상에 대하여 연구하였으며, 알코올 투여에 따라 일시적으로 혈압이 감소한다는 사실을 이용하여 알코올의 집단 약동/약력 모델을 구축하고 해당 모델을 이용하여 알코올의 약물동태 및 약물동력에 영향을 줄 수 있는 인자에 대하여 연구하고자 하였다.

연구 방법

피험자

시험지원자 공고문을 통하여 지원자를 모집하였다. 시험의 목적과 방법, 발생 가능한 부작용, 보상, 중도포기의 권리 등의 설명을 한 후 소주 1.5병(540 mL) 음용에 대한 질의응답 및 일반혈액검사와 뇨검사를 실시하였다. 지원자 중 다음 항목에 모두 해당하는 18명을 피험자로 선정하였다; 1. 질의응답에서 소주 1.5병 음용에 동의한 자, 2. 19~55세 이며 선천성 및 만성 질환이 없는 자, 3. 혈액검사 및 뇨검사에서 이상이 발견되지 않은 자, 4. 여성인 경우 비임신인 자. 모든 피험자에게 자신의 의사에 의해 시험에 참여한다는 참여 동의서를 받았다. 본 연구는 충남대학교 의약품개발연구소 심의위원회의 승인을 받아서 진행되었다.

실험 기기 및 시료

혈중 알코올 농도 측정을 위해 호흡을 통하여 혈중 알코올 농도를 측정하는 기기인 Lion SD-400 Alcolmeter[®] Breathalyser (Lion laboratories Ltd., Barry, UK)를 사용하였고, 혈압측정을 위해 Tensoval Duo Control (Paul Hartmann AG, Heidenheim, Germany)을 사용하였다. 실험에 사용된 알코올은 (주)선양으로부터 제공받았고, 함량이 19.42±0.01 v/v%, 용존산소량은 8.28±0.01

ppm 인 것(8 ppm 시료)과 함량이 19.42±0.01 v/v%, 용존산소량이 26.07±0.07 ppm인 것(25 ppm 시료), 그리고 용존산소량이 8.21±0.06 ppm인 물(8 ppm 물)과 51.96±0.12 ppm 인 물(50 ppm 물)을 제공받아서 사용하였다.

실험디자인

실험은 소주내 용존산소량의 차이에 의한 알코올 대사 속도의 차이와 일반적인 음용수를 마셨을경우와 용존산소량이 높은 음용수를 마셨을 경우의 알코올 대사 속도의 차이를 확인하기 위하여 설계되었으며, blind test, randomized design, 3×3 cross over design으로 진행하였다. 18명의 피험자를 8 ppm 시료와 8 ppm 물을 마신 군, 25 ppm 시료와 8 ppm 물을 마신 군, 25 ppm 시료와 50 ppm 물을 마신군으로 나누어 진행하였다 (Table 1). 각 실험 사이에 충분한 휴식기간(3일~14일)을 가졌다. 18명의 피험자를 A, B, C 세군으로 나누고 각 군별로 3명의 관리자를 두었다. 실험은 오후 5시부터 시작하였고, 피험자를 미리 오도록 하여 혈중 알코올 농도를 측정하여 0임을 확인하였으며, 혈압검사를 실시하여 baseline data를 얻었다.

알코올 투여

한번에 많은 양의 알코올을 투여함에 따른 부작용을 감소하기 위하여 알코올은 매 4분 간격으로 40 mL씩 정량하여 13회를 투여하였으며, 14회째는 20 mL를 투여하였다. 540 mL의 용량을 전부 투여하는데 소요된 시간은 약 58분 이었다. 실제 음주 상황을 모사하기 위하여 약 755 kcal의 음식 (김밥, 두부, 오징어 채 등)을 제공하여 알코올을 투여하는 시간 내에 다 섭취하도록 하였다. 또한 알코올을 전부 섭취한 후 군에 따라 8 ppm 물 혹은 50 ppm 물을 약 200 mL 마시도록 하였다.

혈중 알코올 농도 측정

알코올을 투여하기 전에 측정하여 0%임을 확인하였다. 알코올의 투여가 끝난 시점을 기점으로 하여 8 분 후, 28 분 후에 측정하였으며 이후로는 매 28분마다 혈중 알코올 농도값을 측정하였다. 혈중 알코올 농도가 0.03% 이하가 될 때까지 반복

Table 1. Experiment design

		Group A	Group B	Group C
Period 1	Alcohol concentration	19.42±0.01 v/v%	19.42±0.01 v/v%	19.42±0.01 v/v%
	O ₂ concentration in alcohol	8.25±0.02 ppm	26.14±0.10 ppm	26.14±0.10 ppm
	O ₂ concentration in water	8.14±0.02 ppm	8.14±0.02 ppm	51.92±0.14 ppm
Period 2	Alcohol concentration	19.43±0.01 v/v%	19.42±0.01 v/v%	19.43±0.01 v/v%
	O ₂ concentration in alcohol	26.01±0.12 ppm	8.29±0.02 ppm	26.01±0.12 ppm
	O ₂ concentration in water	52.09±0.12 ppm	8.23±0.05 ppm	8.23±0.05 ppm
Period 3	Alcohol concentration	19.42±0.01 v/v%	19.42±0.01 v/v%	19.42±0.01 v/v%
	O ₂ concentration in alcohol	26.06±0.11 ppm	26.06±0.11 ppm	8.30±0.03 ppm
	O ₂ concentration in water	8.25±0.05 ppm	51.87±0.29 ppm	8.25±0.05 ppm

측정하였으며 0.03% 이하가 나올 경우 5분 후 재측정 하여 유사한 값이 나오는 것을 확인하고 실험을 종료하였다.

혈압검사

혈압 측정에 방해가 되는 의류는 탈의하고, 가슴 높이의 책상위에 팔을 놓고 편안한 자세를 취하도록 하여 혈압을 측정하였다. 측정된 혈압 데이터는 수축기 혈압(SBP, systolic blood pressure), 이완기혈압(DBP, Diastolic blood pressure), 맥박(PUL, Pulse)이었다. 측정은 알코올 투여 전, 알코올 투여 시작 후 36분, 48분, 96분에 측정하였으며 이후 매 56분마다 한번씩 측정하였다. 혈중 알코올 농도값이 0.03% 이하가 나와 실험이 종료되면 측정을 종료하였다.

집단 약물동태/약물동력 분석

Base model

집단 약물동태/약물동력(Population pharmacokinetic/pharmacodynamics) 분석은 비선형혼합효과 모델을 통하여 분석하였으며 NONMEM® (Ver. 7.3, ICON development solutions, Ellicott city, MD, USA)을 이용하였다. 모델 평가(Model evaluation) 등을 위하여 PsN toolkit (ver 4.6.0) 및 Xpose (ver 4.2.3)과 R studio (Ver 1.0.136)를 사용하였다.¹²⁾

순차적인 약물동태/약물동력 모델링방법(sequential PK/PD modeling)을 이용하였다.¹³⁾ 먼저 혈중 알코올 농도 양상을 설명하기 위한 집단 약물동태 모델(population PK model)을 one-compartment model with Michaelis-Menten elimination kinetics를 이용하였으며 집단 약물동력 모델(population PD model)은 약효의 지연을 설명하는 모델인 biophase model with inhibitory E_{max} model을 사용하였다. 해당 모델의 미분식 및 혈압의 변화를 나타내는 수식은 아래에 Eq. 1 ~ Eq. 5로 나타내었다.

$$C_p = \frac{A(2)}{V/F} \tag{1}$$

$$\frac{dA(1)}{dt} = -K_a \times A(1) \tag{2}$$

$$\frac{dA(2)}{dt} = K_a \times A(1) - \frac{V_{max} \times C_p}{K_m + C_p} \tag{3}$$

$$\frac{dA(3)}{dt} = K_{E0} \times C_p - K_{E0} \times A(3) \tag{4}$$

$$\text{Blood pressure} = E_0 - \frac{I_{MAX} \times A(3)}{IC_{50} + A(3)} \tag{5}$$

A(1)은 위장관에 존재하는 알코올의 양, A(2)는 혈중에 존재하는 알코올의 양, A(3)는 혈중 알코올의 농도를 나타내는 가상의 효과구획이다. V/F는 겉보기 분포용적 (apparent volume of distribution), V_{max}는 효소의 최대 반응 속도 (maximum

velocity), K_m은 Michaelis 상수로 V_{max}의 절반의 반응 속도일 때의 농도를 의미한다. K_{e0}는 혈중 알코올과 효과 사이의 지연을 나타내는 지연 파라미터(delay parameter)¹⁴⁾, E₀는 수축기 혈압의 초기값, I_{max}는 알코올 투여에 의한 혈압 강하 최대치, IC₅₀은 최대 혈압 강하의 50% 효과가 나타나는 혈중 알코올 농도를 나타내는 값이다.

약물동태 및 약물동력 파라미터의 개인간차이(Inter-individual variability, IIV)는 exponential error를 사용하여 다음과 같이 나타내었으며 (Eq. 6) residual unexplained variability (RUV)는 약물동태 모델의 경우 additive model, proportional error model, combined model (Eq. 7~9)을 적용하여 적절한 모델을 선택하였고, 약물동력 모델의 경우 additive model을 사용하였다. 각각의 식은 아래에 나타내었다.

$$P_i = P_{pop} \times e^{\eta_i}, \eta_i \sim N(0, \omega^2) \tag{6}$$

$$Y_{ij} = F_{ij} + \epsilon_{add,ij}, \epsilon_{add,ij} \sim N(0, \sigma^2) \tag{7}$$

$$Y_{ij} = F_{ij} \times (1 + \epsilon_{prop,ij}), \epsilon_{prop,ij} \sim N(0, \sigma^2) \tag{8}$$

$$Y_{ij} = F_{ij} \times (1 + \epsilon_{prop,ij}) + \epsilon_{add,ij}, \epsilon_{add,ij} \sim N(0, \sigma_{add}^2), \epsilon_{prop,ij} \sim N(0, \sigma_{prop}^2) \tag{9}$$

P_i는 개인별 파라미터(individual Parameter), P_{pop}는 집단평균 파라미터(population mean parameter), η_i는 개인간차이를 나타내는 무작위효과(random effect)이다. Y_{ij}는 i 번째 피험자의 j 번째 관측값, F_{ij}는 i 번째 피험자의 j 번째 예측값, ε_{prop,ij}, ε_{add,ij}는 RUV를 나타내는 무작위 효과이다. 집단 약물동태 및 약물동력 모델은 상호작용을 고려한 일차조건부 추정법(First order conditional estimation with interaction, FOCEI) 방법을 통해 파라미터를 산출하였다.

공변량 분석

인구학적 정보인 체중(WT, weight), 키(HT, height), 나이(AGE), 성별(SEX) 및 환자 모집 과정에서 측정한 SCR (Serum creatinine), AST (Asparatate aminotransferase), ALT (Alanine aminotransferase) 값, 그리고 소주 내 용존산소량(OXY), 음용수 내 용존산소량(WATER)이 약물동태 파라미터 및 약물동력 파라미터에 미치는 영향정도를 평가하기 위하여 공변량분석(covariate analysis)를 수행하였다. 공변량분석은 SCM (stepwise covariate modeling) 방법을 이용하였다.¹⁵⁾ Base model 확립 후 개인차가 고려된 약물동태 및 약물동력 파라미터에 대하여 SCM을 수행하였으며, forward selection criteria는 유의수준 0.05, backward elimination criteria는 유의수준 0.01을 사용하였다. 약물동태 모델 및 약물동력 모델에서 고려한 파라미터와 공변량은 Table 2에 나타내었다. 공변량의 평균값과 중간값은 큰 차이가 없

Table 2. Information of stepwise covariate analysis

Pharmacokinetic model		
Parameter	Tested continuous covariate	Tested categorical covariate
V/F	AGE, HT, WT, SCR, AST, ALT	OXY, SEX, WATER
V _{max}	AGE, HT, WT, SCR, AST, ALT	OXY, SEX, WATER
Pharmacodynamic model		
Parameter	Tested continuous covariate	Tested categorical covariate
E ₀	AGE, HT, WT, SCR, AST, ALT	OXY, SEX, WATER

For continuous covariates, 5 relations are tested. 1: none, 2: linear, 3:hockey-stick, 4: exponential, 5: power
For categorical covariates, 2 relations are tested. 1: none, 2: linear

AGE: age, HT: height, WT: weight, SCR: serum creatinine, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, OXY: oxygen concentration in alcohol, SEX: sex, WATER: oxygen concentration in water.

었으며, 중간값을 이용하여 평준화 (normalization)한 값을 사용하였다.

모델 평가(Model evaluation)

순차적인 약물동태/약물동력 모델링방법을 통하여 구축한 모델의 평가를 위하여 최종 약물동태 모델 및 최종 약물동력 모델에 내부 검정 방법(internal validation method)인 bootstrap 및 visual predictive check (VPC)를 수행하였다. Bootstrap은 original dataset으로부터 무작위반복추출을 통하여 새로운 dataset을 생성한 후 최종 모델을 적합(fitting) 하여 파라미터를 구하는 과정을 반복하여 모델의 robustness를 확인하는 방법이다.¹⁶⁾ 최종 모델의 평가를 위하여 약물동태 모델 및 약물동력 모델 각각에 대하여 무작위반복추출을 통하여 1000개의 dataset을 생성하여 bootstrap을 수행하였다. VPC는 final model로부터 반복적으로 simulation을 수행한 후 예측값의 분포와 관측값의 분포를 비교하는 방법이며 수행하는 simulation 반복 횟수는 1000회로 하였다.¹⁷⁾

연구 결과

데이터 및 인구학적 특성

집단 약물동태 모델을 만들기 위한 dataset을 18명의 피험자로부터 얻은 혈중 알코올 농도의 개수는 823개, 수축기 혈압의 개수는 506개 이었다. 피험자의 인구학적 정보는 Table 3에 나타내었으며, 초기 혈압값은 Table 4에 나타내었다.

최종 약물동태/약물동력 모델

알코올의 약물동태는 first-order absorption and one-compartment with Michaelis-menten (MM) kinetics model로 가장 잘 설명할 수 있었다(Fig. 1).

SCM 방법을 통해 공변량 후보인 성별, 나이, 체중, 키, AST, ALT, SCR, 산소소주투여, 산소수투여와 약물동태 파라미터

Table 3. Demographic characteristics of 18 subjects

Subject Characteristics	Value±S.D. (Median)
SEX	Male 15 / Female 3
Age (yr)	25.83±4.19 (25.5)
Weight (kg)	66.94±8.55 (69)
Height (cm)	173.33±7.71 (176.5)
SCR (mg/dL)	0.85±0.13 (0.865)
AST (IU/L)	24.61±4.53 (24.5)
ALT (IU/L)	20.33±8.40 (17)

SCR: Serum creatinine, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

Table 4. Baseline blood pressure before alcohol administration

Blood pressure	Value±SD (Median)
Systolic blood pressure (mmHg)	135.13±16.0 (132.5)
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.4±12.3 (80)
Pulse (beats per minutes)	75.5±14.2 (73)

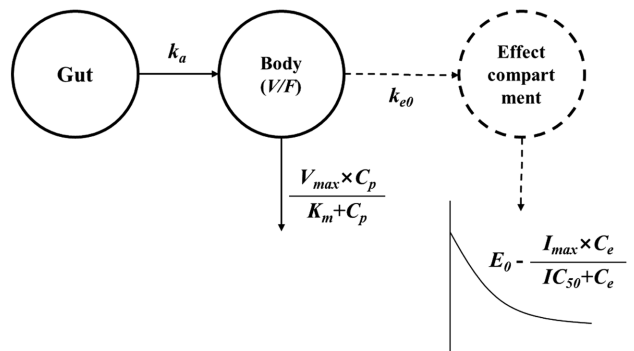


Fig. 1. Alcohol PK/PD model scheme. k_G : absorption rate constant, V/F: apparent volume of distribution, V_{max} : maximum velocity, K_m : Michaelis constant, C_p : plasma concentration, k_{e0} : delay parameter, E_0 : baseline value of systolic blood pressure, I_{max} : Maximum inhibitory blood pressure, IC_{50} : Concentration at 50% of maximum inhibitory effect, C_e : Concentration of effect compartment.

Table 5. Parameters and bootstrap results of final pharmacokinetic model

Model parameter	Base model (RSE%) [Shrinkage%]	Final model (RSE%) [Shrinkage%]	Bootstrap median (95% CI)
OFV	-2432.360	-2477.214	
Fixed effects			
K_a (hr ⁻¹)	8.17 (22.3%)	8.1 (23.1%)	7.79 (5.71, 12.12)
V/F (L)	70.9 (3.9%)	73.7 (3.6%)	73.66 (69.61, 78.01)
V_{max} (g/hr)	8.99 (6.2%)	9.65 (7.3%)	9.79 (8.96, 11.55)
K_m (g/L)	0.026 (125.8%)	0.0409 (104.4%)	0.047 (0.004, 0.156)4
Covariate influence			
V/F - WT	-	0.0167 (12.2%)	0.0168 (0.0132, 0.0201)
V_{max} - Female	-	-0.235 (12.2%)	-0.240 (-0.282, -0.186)
Random effects			
Interindividual variability			
ω^2 - V/F	28.63% (20.1%) [2.3%]	22.60% (20.9%) [2.9%]	22.41% (18.32%, 23.32%)
ω^2 - V_{max}	16.36% (30%) [4.1%]	10.80% (46.5%) [9.6%]	10.47% (6.89%, 15.42%)
Residual error			
σ^2 _proportional	0.177 (3.9%)	0.179 (4%)	0.179 (0.167, 0.191)

의 관계를 확인해본 결과 유의하다고 판별된 공변량과 파라미터의 관계는 체중 - V/F, 성별 - V_{max} 이었으며 파라미터의 관계식은 아래와 같았다. Base model 및 최종 모델의 파라미터 결과를 Table 5에 나타내었다.

$$V/F = 7.37 \times (1 + 0.0167 \times (WT - 69)) \quad (10)$$

$$V_{max} = 8.99 (\times 0.765, \text{if female}) \quad (11)$$

약물동태 모델의 goodness of fit plot은 Fig. 2에 나타내었다. Population predictions vs observations plot 보다 individual prediction vs observation의 plot이 unity line에 좀더 근접해 있는 것을 확인할 수 있으며, 이는 공변량 및 개인차를 고려함으로써 좀더 정밀한 예측이 가능해진 것을 의미한다. Diagnostic plots에 해당하는 |IWRES| vs individual predictions plot 결과 대부분의 값이 2 안쪽에 존재하며 conditional weighted residuals vs TIME plot의 값도 -2 ~ 2 사이에 분포하고 있으며, 0으로 수렴하는 양상을 보이고 있어 적절하다고 평가하였다.

모델 평가를 위한 bootstrap 결과는 Table 5에 나타내었으며, 성별에 따른 VPC 결과는 Fig. 3에 나타내었다.

알코올의 혈중 농도에 따른 혈압 강하 효과를 설명하기 위하여 biophase model with inhibitory E_{max} model을 적용하였다.¹⁸⁾ 산출한 파라미터는 지연 상수 k_{eo} , Maximum inhibition effect인 I_{max} , concentration at 50% inhibitory effect인 IC_{50} , 수축기혈압의 초기값인 E_0 이었으며 산출 결과는 Table 6에 나타내었다.

SCM 방법을 통해 약물동력 파라미터와 공변량 후보와의 관계를 확인해본 결과 초기 수축기 혈압을 의미 하는 E_0 파라미터에 체중과 serum creatinine이 유의한 영향을 주는 것을

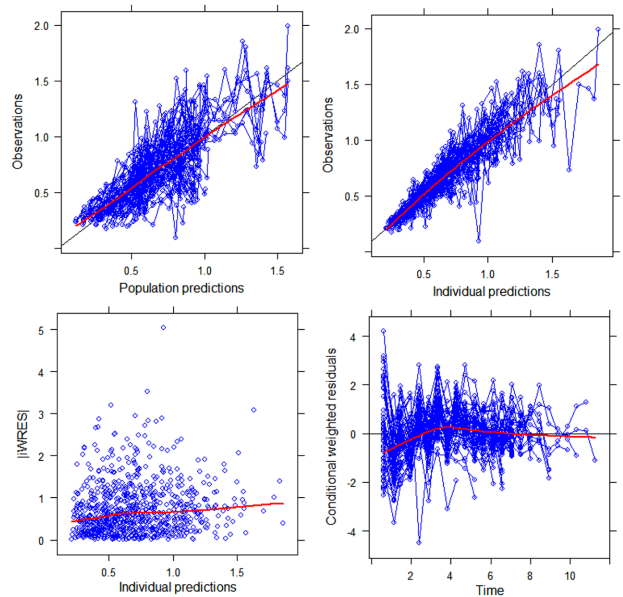


Fig. 2. Goodness-of-fit plot of Final PK model. Upper left panel: Population prediction vs observation, Upper right panel: individual prediction vs observation, Lower left panel: individual prediction vs absolute value of individual weighted residual, Lower right panel: Time vs Conditional weighted residuals.

확인하였으며 수식은 아래와 같았다.

$$E_0(\text{baseline SBP}) = 138 \times (1 - 0.336 \times (SCR - 0.87)) \times (1 + 0.0053 \times (WT - 69)) \quad (12)$$

약물동력 모델의 goodness-of-fit plot을 Fig. 4에 나타내었다. 최종 약물동태 모델의 goodness-of-fit과 마찬가지로 개인간

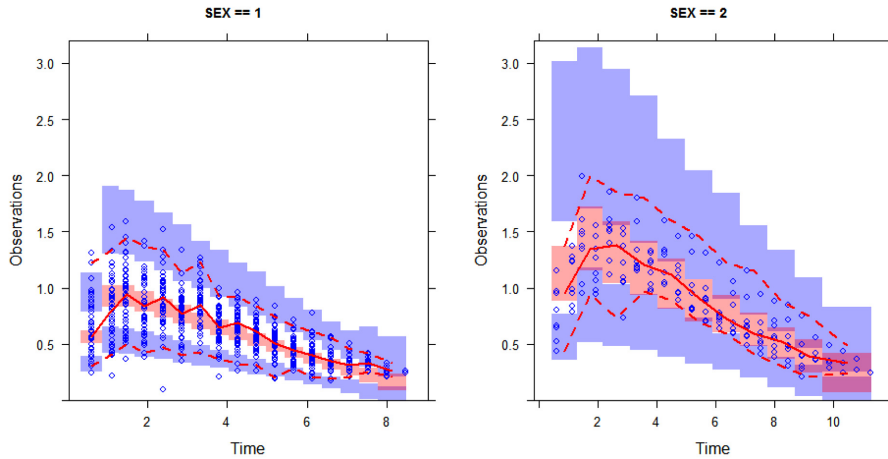


Fig. 3. Visual predictive check of Final pharmacokinetic model. SEX=1 means male results and SEX=2 means female results. 1000 simulation was performed. Red solid line, break line means median and 5% 95% percentile of observation data and Red and blue area means 90% confidence interval of median, 5% 95% percentile of prediction.

차이 및 공변량을 고려하였기 때문에 예측값이 관측값을 정밀하게 예측할 수 있는 모델이며, diagnostic plot 결과 적절하다고 평가하였다.

Model evaluation을 위한 bootstrap 수행 결과, 각 파라미터의 population estimates 값과 bootstrap median 값이 큰 차이를 보이지 않았으며, confidence interval 구간 내에 잘 포함됨을 확인하였다. 또한 VPC 수행 결과 모델에 의한 simulation의 양상이 관측값을 잘 반영하는 것을 확인할 수 있었다(Table 6, Fig. 5).

고찰 및 결론

본 연구는 산소가 알코올의 약물동태 및 약물동력에 미치는

영향에 대하여 연구하기 위하여 총 18명의 자원자를 모집하여 용존산소량이 8 ppm인 일반 소주와 용존산소량이 8 ppm인 물, 용존산소량이 25 ppm인 소주와 용존산소량이 8 ppm인 물, 그리고 용존산소량이 25 ppm인 소주와 용존산소량이 50 ppm인 물을 투여한 후 측정된 혈중 알코올 농도를 집단 약물동태/약물동력 모델링을 통하여 분석하였다.

약물동태 모델은 one-compartment model with first-order absorption and MM elimination kinetics을 사용하였다. 알코올의 약물동태를 설명하기 위한 모델로써 one-compartment with zero-order elimination kinetics, one-compartment with Michaelis-Menten elimination kinetics, two-compartment with Michaelis-Menten elimination kinetics 등이 보고된 바 있다.^{8),19-20)} 본 연구

Table 6. Parameters and bootstrap results of final pharmacodynamic model

Model parameter	Base model (RSE%) [shrinkage%]	Final model (RSE%)	Bootstrap median 95% CI)
OFV	3037.600	3023.132	
Fixed effects			
K_{e0} (hr^{-1})	0.23 (40.4%)	0.201 (55.7%)	0.22 (0.04, 0.37)
I_{max} (mmHg)	44.9 (32.1%)	39.2 (30.1%)	43.5 (29.1, 124.6)
IC_{50} (g/L)	0.693 (72.4%)	0.502 (86.5%)	0.630 (0.100, 3.230)
E_0 (mmHg)	138 (1.4%)	138 (1.4%)	138 (135, 142)
Covariate influence			
E_0 - WT	-	0.00535 (20.6%)	0.00519 (0.00341, 0.00716)
E_0 - SCR	-	-0.336 (25.7%)	-0.338 (-0.483, -0.188)
Random effects			
Interindividual variability			
$\omega^2 - E_0$	20.71% (23.2%) [5.5%]	5.57% (22.9%) [7.5%]	5.35% (4.23%, 6.34%)
Residual error			
$\sigma^2_{additional}$	10.3 (4.7%)	10.3 (4.7%)	10.3 (9.5, 11.1)

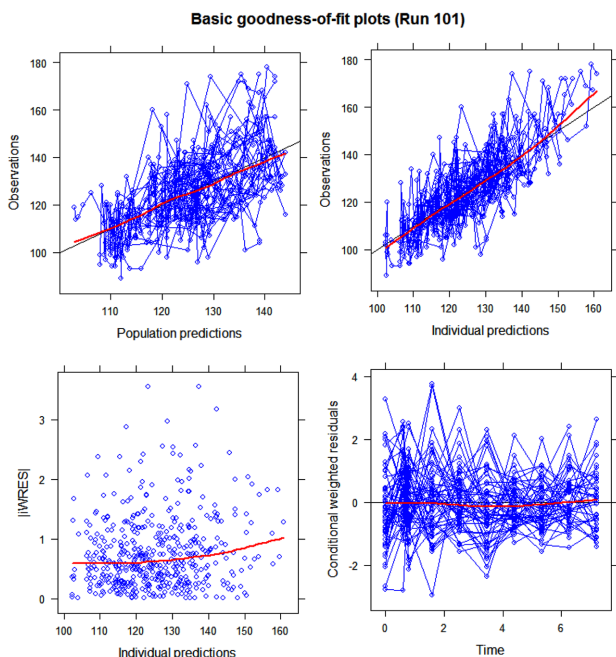


Fig. 4. Goodness-of-fit plot of Final pharmacodynamic model. Upper left panel: Population prediction vs observation, Upper right panel: individual prediction vs observation, Lower left panel: individual prediction vs absolute value of individual weighted residual, Lower right panel: Time vs Conditional weighted residuals.

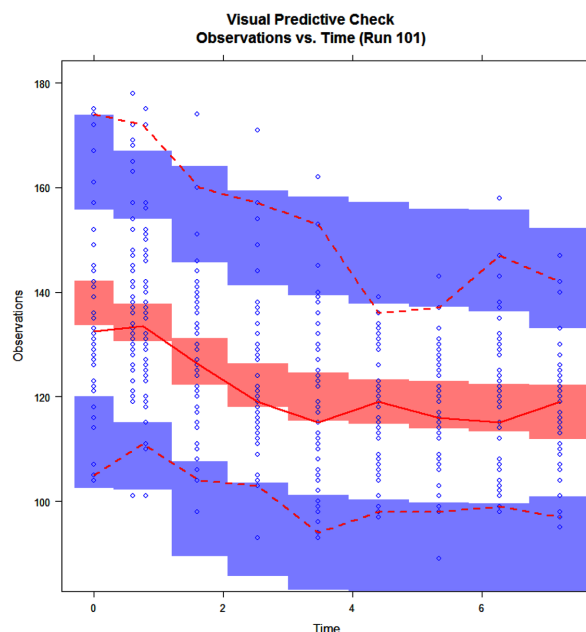


Fig. 5. Visual predictive check of final pharmacodynamics model. 1000 simulation was performed. Red solid line, break line means median and 5% 95% percentile of observation data and Red and blue area means 90% confidence interval of median, 5% 95% percentile of prediction.

에서는 가장 일반적이라고 알려져 있으며, 알코올의 대사 효소의 포화 양상을 적용한 모델인 one-compartment with Michaelis-Menten elimination kinetics를 사용하였다. 또한 zero-order elimination kinetics, first-order elimination kinetics, MM elimination kinetics를 적용하여 비교하여 본 결과 OFV (Objective function value)가 각각 -1390.867, -1445.529, -1445.607로 데이터에 적합한 모델 중 알코올 대사의 특성을 잘 설명하는 MM elimination kinetics를 적용하였다.

본 모델을 통하여 구한 V_{max} , K_m 값은 각각 8.99 g/hr, 0.026 g/L 이었다. Norberg 등의 연구에서 16명의 자원자에 0.4 g/kg ethanol을 IV로 투여한 후 분석한 결과 V_{max} 는 약 5.7 g/hr 이었으며 K_m 은 약 0.027 g/L 이었다.²¹⁾ Mumenthaler 등이 보고한 연구에 따르면 27 명의 백인 여성에게 0.67 g/kg 용량의 ethanol을 먹인 후 분석한 결과 V_{max} 는 약 4.35 g/hr, K_m 은 0.096 g/L 이었다.¹⁹⁾ 따라서 본 시험 결과 산출된 V_{max} 와 K_m 값은 수용 가능한 값이었다.

최종 약물동태 모델에서 확인된 파라미터 - 공변량의 관계는 V_{max} - Gender 및 V/F - WT 이었다. 여성의 경우 남성에 비하여 V_{max} 가 약 23.5% 감소한 것을 확인할 수 있었으며, 이에 따라 실험 결과에서 여성의 혈중알코올 농도가 0.03%이하로 떨어지는데 걸리는 시간이 더 길었다. (남성 평균 353 분 vs

여성 평균 516 분) 알코올 섭취에 따른 성별 차이에는 다양한 원인이 있으며²²⁾, 그 중 하나로 간의 무게와 관련이 있다는 보고가 있다.²³⁾ 여성에서 V_{max} 의 값이 작게 나타난 것은 간의 크기에 따라 효소가 존재하는 절대량이 다르기 때문인 것으로 추측할 수 있다. 단, 과량의 소주를 섭취하는 실험이기에 모집 가능한 여성의 수가 제한적이었기 때문에 여성의 결과가 일반화된 결과라고 보기는 어렵다는 한계점이 있다.

본 연구에 참여한 피험자의 체중의 범위는 47 kg~78 kg 이었다. 성별에 의한 차이를 제외하기 위하여 남성 피험자만 고려하면 체중의 범위는 65 kg~78 kg 이었으며, 체중이 65 kg 피험자와 체중이 78 kg인 피험자의 C_{max} 는 각각 0.124±0.028 w/v%, 0.086±0.018 w/v%로 체중이 큰 피험자의 C_{max} 가 약 0.038 w/v% 더 낮게 측정되었다. 혈중 알코올의 농도는 총체액량(total body water)과 관련이 있으며,²⁴⁾ 알코올의 V_{ss} (volume of distribution at steady state)는 총체액량과 비례 관계에 있다.²⁵⁾ 본 연구의 결과에서도 체중에 따른 총체액량이 증가함에 따라 V/F가 증가하여 C_{max} 가 낮아진 것으로 추측할 수 있다.

소주 내 용존산소에 대한 영향 및 산소수에 대한 영향을 SCM을 통한 covariate analysis를 통하여 분석해본 결과 산소수에 의하여 영향을 받는 약물동태 파라미터는 없었으며, 용존산소에 의하여 영향을 받는 약물동태 파라미터는 V/F가 forward selection에서 선택되었으나(Δ OFV = 4.02, $p < 0.05$), backward elimination

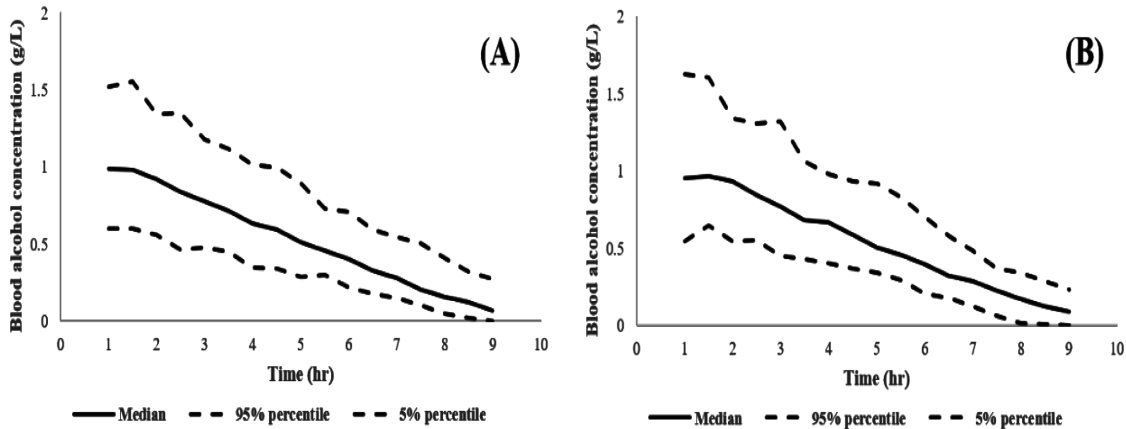


Fig. 6. Results of pharmacokinetic simulation after administration of 540 mL alcohol over 52 minutes (every 4 minute, 14 times) (A): Simulated 100 subjects (WT is 69 kg, male) assumed to take an oxygenated spirit (25 ppm), (B): Another simulated 100 subject (WT is 69 kg, male) assumed to take a normal spirit (8 ppm).

에서 유의하지 않다고 판명되었다. Forward selection 후 선택된 모델의 V/F 파라미터는 아래 수식과 같다.

$$V/F(L) = 77 \times (1 + 0.017 \times (WT - 69)) \times 0.874, \text{ if takes normal spirit} \quad (13)$$

소주 내 용존산소가 V/F에 미치는 영향을 확인하기 위하여 최종 약물동태 모델을 이용하여 남성 자원자 100명씩을 simulation 하여 양상을 비교하였다. 위 V/F 수식에서 체중에 의한 공변량의 효과를 없애기 위하여 체중이 69 kg인 남성 자원자를 가정하였으며, 시험디자인과 같은 용량을 같은 방법으로 투여한다고 가정하였다. 투여에 약 52분이 걸리며 약 한시간에서 C_{max} 가 나타나기 때문에 투여 후 1시간부터 9시간까지의 혈중 알코올 농도를 simulation 하였다(Fig. 6). Simulation 결과 소주내 용존산소량이 8 ppm인 소주를 마신 군과 소주내 용존산소량이 25 ppm을 마신 군에서 차이가 없음을 확인할 수 있었다. 따라서 V/F 파라미터와 소주내 용존산소량과의 관계는 공변량 분석 결과에서 제외하였으며, 임상적으로 소주내 용존산소량에 따른 영향이 없음을 확인하였다.

약물동력 모델은 biophase distribution model을 이용하여 혈중 알코올 농도와 혈압 강하간의 delay 현상을 설명하였으며, 혈중 알코올 농도에 따른 혈압 강하 효과는 Inhibitory E_{max} model을 이용하여 설명하였다. 알코올 섭취에 따른 혈압 강하 효과는 전신적인 혈관의 이완에 의한 것으로 알려져 있으며,²⁶⁾ 알코올에 의한 혈압 강하 효과에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않으나 혈중 농도에 따른 수축기 혈압 강하의 양상이 counterclock wise hysteresis가 나타나는 것을 확인하고 분포의 지연에 의하여 효과가 지연된다고 가정하고 biophase distribution model을 적용하였다.

최종 약물동력 모델 결과 알코올 섭취에 의한 혈압 강하 효과를 잘 설명한 것을 확인하였다. 수축기 혈압의 baseline값이 138 mmHg로 산출되었으며 이는 알코올 투여 전 초기 혈압값 138.2 mmHg를 잘 반영하고 있었다. 자원자 모집 당시 측정된 수축기 혈압의 평균값은 118.8 mmHg 이었으며 알코올 투여 직전 측정된 혈압의 증가 원인은 정확히 밝힐 수 없었으나, 모든 실험 기간 동안 140 mmHg 이상의 혈압을 나타내는 피험자를 관찰한 결과 알코올 섭취 및 고혈압에 의한 이상증세는 없었다.

약물동력 모델의 SCM에서 발견된 파라미터 - 공변량의 유의한 관계는 알코올 투여 전에 측정된 수축기 혈압의 baseline 값인 E_0 와 체중, serum creatinine의 관계이었다. 피험자의 체중의 범위는 47~78 kg 이었고, serum creatinine값의 범위는 0.56~1.03 이었다. 피험자의 체중값과 serum creatinine을 조합하여 나올 수 있는 초기 수축기 혈압값의 범위는 115.4 mmHg~159.64 mmHg 이었다. 그러나 위 결과는 건강한 성인을 대상으로 한 것이기에 비만 환자 혹은 신장 질환자 등에서 재평가해 볼 필요가 있다.

결론적으로 본 연구를 통하여 알코올 투여에 따른 혈압 강하 효과를 설명하는 집단 약물동태/약물동력 모델을 확립하였다. 그 결과 소주 내 용존산소 및 음용수 내 용존산소량에 의한 약물동태 및 약물동력의 영향은 확인할 수 없었다. 약물동태 모델을 통하여 기존의 연구와 유사한 체중, 성별을 공변량으로 확인하였으며 약물동력 모델을 통하여 알코올의 섭취에 의해 혈압이 일시적으로 감소하는 현상을 잘 설명하였다. 본 모델은 혈압 약을 복용하고 있는 고혈압 환자에게 적절한 알코올 섭취 권장량을 산출하는 등 각종 효과 연구 및 규제 등에 유용하게 쓰일 것으로 보인다.

감사의 말씀 (Acknowledgement)

이 연구는 충남대학교 학술연구비에 의해 지원되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Abe H, Kawano Y, Kojima S, *et al.* Biphasic effects of repeated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation* 1994;89(6):2626-33.
2. Kojima S, Kawano Y, Abe, H, *et al.* Acute effects of alcohol ingestion on blood pressure and erythrocyte sodium concentration. *J Hypertens* 1993;11(2):185-90.
3. Marchi KC, Muniz JJ, Tirapelli CR. Hypertension and chronic ethanol consumption: What do we know after a century of study? *World J Cardiol* 2014;6(5):283-94.
4. Peters TJ, Preedy VR. Metabolic consequences of alcohol ingestion. *Novartis Found Symp* 1998;216:19-24.
5. Arthur IC. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis* 2012; 16(4):667-85.
6. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health* 2006;29(4):245-54.
7. Baek IH, Lee BY, Kwon KI. Influence of dissolved oxygen concentration on the pharmacokinetics of alcohol. *Alcoholism Clin Exp Res* 2010;34(5):834-9.
8. Lee BY, Yoon HK, Baek IH, *et al.* Population pharmacokinetics of multiple alcohol intake in humans. *Alcohol* 2013;47(2):159-65.
9. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, *et al.* Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(4):502-7.
10. Seng KY, Limenta LM, Heng D, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of alcohol in Chinese and Indians in Singapore. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(2):141-9.
11. Yang CT, Fung WK, Tam TW. Population pharmacokinetic of alcohol on Chinese subjects using breath measures. *J Clin Pharm Ther*. 2011; 36(6):716-24.
12. Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson EN. PsN-Tollkit—a collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 2005; 79(3):241-57.
13. Zhang L, Beal SL, Sheiner LB. Simultaneous vs sequential analysis for population PK/PD data I: best-case performance. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2003;30:405-16.
14. Yun HW, Baek IH, Seo JW, *et al.* The role of PK/PD modeling and simulation in model-based new drug development. *Kor J Clin Pharm* 2008;18(2):84-96.
15. Jonsson EN, Karlsson MO. Automated covariate model building within NONMEM. *Pharm Res* 1998;15(9):1463-8.
16. Parke J, Holford NH, Charles BG. A procedure for generating bootstrap samples for the validation of nonlinear mixed-effects population models. *Computer Methods and programs in biomedicine* 1999;59(1):19-29.
17. Post TM, Freijer JI, Ploeger BA, *et al.* Extensions to the visual predictive check to facilitate model performance evaluation. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2008;35(2):185-202.
18. Song B, Lee BY, Chae JW, *et al.* Aspect of blood pressure after oral administration of alcohol: Effect of dissolved oxygen on blood pressure. *Kor J Clin Pharm* 2012;22(3):228-33.
19. Mumenthaler MS, Taylor JL, Yesavage JA. Ethanol pharmacokinetics in white women: nonlinear model fitting versus zero-order elimination analyses. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24(9):1353-62.
20. Susan ES. Pharmacokinetics of intravenous alcohol: two compartment, dual Michaelis-Menten elimination. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24(4):424-5
21. Norberg A, Gabrielsson J, Jones AW, *et al.* Within- and between-subject variation in pharmacokinetic parameters of ethanol by analysis of breath, venous blood and urine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(5):399-408.
22. Mumenthaler MS, Taylor JL, O'Hara R, *et al.* Gender differences in moderate drinking effects. *Alcohol Res Health* 1999;23(1):55-64.
23. Kwo PY, Ramchandani VA, O'Connor S, *et al.* Gender differences in alcohol metabolism: relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. *Gastroenterology* 1998;115(6):1552-57.
24. Marshall AW, Kingstone D, Boss M, *et al.* Ethanol elimination in males and females: relationship to menstrual cycle and body composition. *Hepatology* 1983;3(5):701-6.
25. Norberg A, Jones AW, Hahn RG, *et al.* Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics: research and forensic applications. *Clin Pharmacokinetic* 2003;42(1):1-31.
26. Kawano Y, Abe H, Kojima S, *et al.* Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1992;20(2):219-26.