

건강 자원자에서 위 배출에 미치는 tadalafil의 효과

연세대학교 의과대학 내과학교실, 영상의학과교실*

김민수·장진혁·김익성·황성준·장재훈·김승민*·유영훈*·박효진

The Effect of Tadalafil on Gastric Emptying of Healthy Adults

Min Su Kim, M.D., Jin Hyuck Chang, M.D., Ek Seong Kim, M.D., Seung Joon Hwang, M.D.,
Jae Hoon Jahng, M.D., Seung Min Kim, M.A.*, Young Hoon Ryu, M.D.* and Hyo Jin Park, M.D.

Department of Internal Medicine and Radiology*, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: In a previous study we demonstrated an influence of sildenafil, a phosphodiesterase (PDE) type 5 inhibitor, on intragastric food maldistribution without affecting total gastric emptying. In this we wanted to determine the effect of tadalafil (cialis[®]), which has longer duration of action than sildenafil, on gastric emptying. **Methods:** Eight male (mean age, 26.4 yrs) healthy volunteers were selected. Total T_{1/2} (min) was measured to assess total gastric emptying before, 30 minutes and 24 hours after tadalafil intake. Proximal T_{1/2} (min), initial proximal activity (%)-radioactivity measured in the proximal body of the stomach immediately after food ingestion-, and the maximal distal content (%)-the highest radioactivity measured in the distal body of the stomach was measured as indicators of intragastric food distribution. **Results:** There were no significant differences in total T_{1/2} (min), proximal T_{1/2} (min), initial proximal activity (%) and maximal distal content (%) before and 30 minutes and 24 hrs after intake of tadalafil. **Conclusions:** The recently launched PDE5 inhibitor, tadalafil, has no significant influence on total gastric emptying or intragastric food distribution. (Kor J Neurogastroenterol Motil 2006;12:31-34)

Key words: Phosphodiesterase type 5 inhibitor, Gastric emptying, Intragastric food distribution, Tadalafil

서 론

1998년 phosphodiesterase (PDE) 5형 억제제인 sildenafil (viagra[®])이 발기부전 치료제로 처음 소개되어 뛰어난 발기부전 개선 효과를 보인 이후로 vardenafil (levitra[®]), tadalafil (cialis[®]) 등의 새로운 PDE 5형 억제제들이 개발되었으며 PDE 5형 억제제가 경구용 발기부전 치료제로서 확실히 자리 잡게 되었다.^{1,2}

그러나, PDE 5형 억제제를 복용한 환자들 중 일부에서 두통, 소화불량, 안면홍조 등의 부작용을 호소하였고,³ 이 부작용들은 타장기에 분포하는 PDE 동종효소와 관련되어

설명된다. PDE는 개체와 장기에 서로 다르게 존재하여 다양한 생리적 현상을 조절하고 효소의 결합부위, 친화도, 조절 성상 등에 따라, 현재까지 11종의 PDE 동종효소가 발견되었는데, 이중 PDE 1형부터 PDE 6형까지는 지난 수 년 동안 많은 연구가 이루어졌지만 PDE 7형부터 PDE 11형까지는 최근에 발견되어 조직의 분포도와 기능적 역할에 대해서 아직까지 충분히 규명되지 않은 상태이다.⁴

Sildenafil은 PDE 5형 억제제로서 조직내 cGMP (cyclic guanosine monophosphate)의 대사를 억제하여 음경내 혈관 평활근을 이완시키고 혈류량을 늘려서 발기를 지속시키는 것으로 알려져있다.

2003년 새로운 PDE 5형 억제제인 tadalafil이 개발되었고, 이 약제는 경구 투여 후 신속히 흡수되어 2시간에 최대 혈장 농도에 이르고 반감기가 17.5시간으로 사용 중인 PDE 5형 억제제중 가장 오랫동안 혈중 농도가 유지된다는 특징이 있다.⁹

접수: 2005년 10월 31일, 승인: 2006년 5월 24일
책임저자: 박효진, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92 (135-270)
영동세브란스병원 내과
Tel: (02) 3497-3318, Fax: (02) 3463-3882
E-mail: HJPARK21@yumc.yonsei.ac.kr

이에 저자들은 위 배출 주사를 실시하여 sildenafil보다 작용시간이 긴 것으로 알려진 tadalafil이 위 운동에 어떠한 영향을 미치는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

위장관 질환과 복부 수술의 기왕력이 없고 심전도상 이상이 없으며 양성자 펌프 억제제, H₂ 수용체 길항제, 장 운동 촉진제, 제산제, 질산염(nitrates), 칼슘 통로 차단제, 항콜린제, 진정제 등 위 운동에 영향을 줄 수 있는 약물을 최근 1달 이내에 복용한 기왕력이 없는 건강한 남자 자원자 8명(평균 나이, 26.4세)을 대상으로 하였고 모두 비흡연자였다.

2. 방법

1) 검사식

5 mCi의 Tc-99m pertechnetate를 계란 1개(110 gm, 173.8 Cal)에 섞어서 scrambled egg로 조리하여 식빵 두 쪽 사이에 넣어서 오렌지주스, 야채와 섞어서 먹도록 했으며,¹⁰ 총 열량은 458.1 Cal이며 당질 38%, 단백질 20%, 지질 42%이었다.

2) 검사 방법

환자는 검사 전날 자정부터 금식하도록 하였으며, 앓은 상태에서 검사식을 섭취한 후 tadalafil 투약 전, 투약 30분 후, 투약 24시간 후에 각각 검사식 섭취 직후부터 tadalafil의 최대 작용 시간으로 알려진 120분까지 30분 간격으로 dual-head gamma camera (VERTEX, ADAC, Millpitas, CA, USA)를 이용하여 양위위로 1분씩 전후 동시 촬영하여 위 배출 주사를 시행하였고 측정하지 않는 시간에는 앉아서

휴식을 취하게 하였다. 1일째 검사 후 체내 잔존한 동위원소로 인한 위양성을 배제하기 위해 tadalafil 투약 후의 검사는 1일 지연하여 3일째부터 시행하였다(Fig. 1).

3) 분석 방법

전체 위 부위를 근위부와 원위부로 나누었고, 11 각 부위마다 시간별 방사선량의 그래프를 구하였으며 각 부위에서의 방사선량은 최초 전체 방사선량을 100%로 하여 그후 위 내에 체류된 방사성 동위원소의 양을 최초 수치의 백분율로 표시하였다.

전체 위 배출능을 알아보기 위한 지표로서 최초 방사선량의 50%가 감소되는 시간인 total T_{1/2} (min)을 구하였고, 위내 분포를 알아보기 위한 지표 중 위 근위부에 대해서는 위 근위부에서 최초 방사선량의 50%가 감소되는 시간인 proximal T_{1/2} (min)과 검사식 섭취 직후 위 근위부의 방사선량인 initial proximal activity (IPA) (%)를 구하였으며, 위 원위부에 대해서는 위 원위부에서 가장 높이 기록된 방사선량인 maximal distal content (MDC) (%)을 구한 후 12 tadalafil 효과 및 24시간 후까지의 작용 지속 여부를 확인하였다.

4) 통계학적 분석

통계학적 분석은 repeated measures of ANOVA를 사용하였으며 모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였고, p값이 0.05미만일 경우를 통계학적으로 유의한 결과로 간주하였다.

결 과

투약 전의 위 배출 주사 결과는 total T_{1/2}이 74.0±17.4 min, proximal T_{1/2}이 69.9±13.9 min, IPA가 82.2±10.1%,

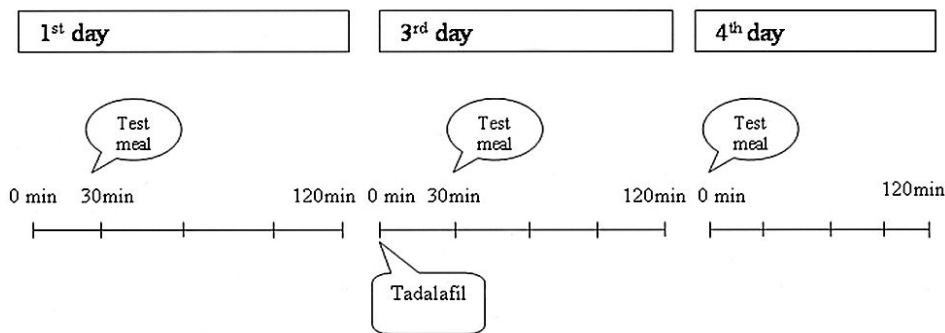


Fig. 1. Study protocol was shown. Test meal containing Tc-99m pertechnetate was given, before, 30 minutes, 24 hours after taking tadalafil. Gastic emptying time scan was performed for 120 minutes every 30 minutes after taking test meal.

MDC가 18.3±11.0% 였으며, 투약 후 30분, 24시간 후의 total T_{1/2}, proximal T_{1/2}, IPA, MDC와 비교했을 때 각각의 p 값이 0.05이상으로 전체 위 배출능 및 위내 분포의 지표에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

고 찰

PDE 5형은 평활근 이완에 중요한 매개 역할을 하는 cGMP의 가수분해 효소로 세포 내의 cGMP 양과 세포내 신호 전달 체계에 관여하는 protein kinase의 작용에 의한 조절을 받는다. PDE 5형 억제제는 cGMP의 PDE 활성 부위에 PDE 5형과 경쟁적으로 결합하여 PDE 5형의 활동을 억제하고 PDE 5형 억제제와 결합한 cGMP는 PDE 5형에 의해 불활성화되지 않고 세포 내에 축적된다. 즉, sildenafil 등과 같은 PDE 5형 억제제는 PDE 5형의 활동을 차단하여 음경 해면체 조직 내 cGMP의 파괴를 억제하고 이에 따라 cGMP가 축적되어 평활근 이완에 필수적인 NO/cGMP 경로를 증폭시켜 음경 발기를 유발시키게 된다.^{4,13}

근래 sildenafil을 복용하는 환자가 늘어남에 따라 비록 증상은 아니더라도 일부의 환자에서 두통, 소화불량, 안면홍조 등의 부작용이 발견되었고,³ 이러한 부작용 중 사람의 위장관계에 미치는 영향이나 그 기전에 관한 연구가 많이 진행되고 있으며, 본원에서도 건강한 성인 및 호두까기 식도 환자를 대상으로 이 약제가 식도와 위 운동에 미치는 효과에 대해서 보고한 바 있다.⁵⁻⁸

조 등⁶은 건강한 성인을 대상으로 한 sildenafil의 위 배출에 대한 연구에서 전체 위 배출능에는 영향이 없었으나, 위 근위부 배출은 빨라지고 위 원위부 배출은 지연되는 위내 분포의 변화가 있음을 보고하였다. 이에 저자들은 sildenafil보다 작용시간이 긴 것으로 알려진 tadalafil이 위 운동에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 위 배출 주사 검사를 시행하였으나, tadalafil은 위 배출 및 위내 분포에

유의한 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있었다.

어떤 PDE 5형 억제제든지 그 효과는 PDE 동종효소에 대한 선택성과 PDE 5형 활성을 차단하는 강도에 의해 결정되며, 일반적으로 타장기에 분포하는 PDE 동종효소와 관련하여 PDE 5형 억제제의 여러 부작용도 함께 설명하고 있다. PDE는 효소의 결합부위, 친화도, 조절 정상 등에 따라 현재까지 11종의 동종효소가 발견되었으며 개체와 장기에 따라 다른 분포를 보여 다양한 생리적 현상을 조절하게 되고 음경 해면체에는 다른 PDE 동종효소도 존재하지만, 특히 PDE 5형이 높게 존재하여 발기와 관련된 cGMP를 조절하는 것이다.^{4,14}

외국 임상 보고에 따르면 sildenafil의 부작용은 두통 7~25%, 안면홍조 7~34%, 코막힘 4~19%, 소화불량 1~11%, 현기증 2~9%, 그리고 시력 변화가 1~6%에서 발생하였고^{2,3} 국내에서는 안면홍조가 31.8%로 가장 많았으며 두통 25.8%, 소화불량 4.5%, 색조이상 6.1%, 시야흐림 4.5%, 코막힘 4.5%가 나타나 역시 두통과 안면홍조가 비교적 많이 나타났으며 소수에서 소화불량도 호소하였다.⁴ 반면 tadalafil은 외국 임상 보고에서 두통과 소화불량을 가장 흔하게 발생하는 부작용으로 보고하였는데^{15,16} tadalafil 20 mg의 유효성 및 안전성 평가를 위한 국내 임상시험에서는 치료 관련 이상 반응으로 두통 15%, 안면홍조 5%, 시각장애 3.8%, 심계항진 3.8%, 안구통 2.5%, 근육통 2.5%, 사지통 2.5%, 졸림 2.5% 등이 나타났고 외국인에 흔한 소화불량 증세는 보고되지 않았다.¹⁴ 이러한 소화불량 발생 빈도의 차이에 대해서는 아직 정확한 이유가 알려져 있지 않은 실정이다.

위에만 특이하게 분포하는 PDE 동종효소는 아직까지 정확하게 알려져 있지 않으며 다만 내장 평활근에는 PDE 1형, PDE 2형, PDE 3형, PDE 4형, PDE 5형이 고루 분포되어 있는 것으로 알려져 있어 이들에 대한 상대적 선택성의 차이로 인해 위 운동에 대한 영향 차이를 유추할 수 있을 것이다. 즉 tadalafil은 sildenafil에 비해 PDE5에 더욱 선택적

Table 1. The Percent Changes of Total Gastric Emptying and Intra-gastric Distribution Parameters at 30 Minutes and 24 Hours after Tadalafil. This table shows the percent change of each time point value over baseline value before tadalafil

% change of baseline data	Before tadalafil	30 minutes after tadalafil (n=8)	24 hours after tadalafil (n=8)	p value
Total T _{1/2}	74.0±17.4 (min)	102 (%)	93 (%)	0.276
Proximal T _{1/2}	69.9±13.9 (min)	101 (%)	89 (%)	0.163
IPA (%)	82.2±10.1	104 (%)	97 (%)	0.632
MDC (%)	18.3±11.0	116 (%)	88 (%)	0.127

IPA, initial proximal activity; MDC, maximal distal content

으로 작용하기 때문에¹⁴ 위 배출 주사 결과에 나타난 것처럼 소화불량의 부작용 빈도가 더 낮았다고 생각해 볼 수 있다.

두 약제의 위 배출 주사 결과에 대한 차이를 설명할 수 있는 두번째 이유로서 약리역동학적 차이점을 들 수 있다.^{13,14} Sildenafil은 혈중 최고농도에 도달하는 시간(t_{max})이 평균 1.2시간이며 tadalafil은 흡수 후 2시간에 최대 농도에 이르게 된다. 본 연구에서 나타난 투약전 전체 위 배출 반감기와 근위부 위 배출 반감기가 각각 74.0 ± 17.4 분, 69.9 ± 13.9 분으로서 sildenafil의 t_{max} 와 비슷하지만 tadalafil의 t_{max} 보다는 훨씬 빠르다. 또한 tadalafil의 혈중 최고 농도 도달 시간과 관련하여 투약 90분 후의 위배출 주사 결과도 4명의 환자에서 추가로 검사 하였는데 투약 전과 차이가 없었다. 즉, tadalafil이 최고 작용을 나타낼 시간에는 위 내 음식물이 대부분 배출되고 난 다음 일 수 있다는 점과 위 배출에 관한 tadalafil의 작용이 미약할 수 있다는 점이다. 결론적으로, tadalafil은 위 배출 및 위내 분포에 유의한 영향을 미치지 않았다.

요 약

목적: 본 교실에서는 건강 자원자에서 phosphodiesterase (PDE) 5형 억제제인 sildenafil이 전체 위 배출능에는 영향이 없었으나 음식물의 위내 분포에는 영향이 있음을 보고한 적이 있다. 이에 sildenafil 보다 작용시간이 긴 것으로 알려진 tadalafil (cialis[®])은 위 배출에 어떠한 영향을 미치는지 알아보려고 하였다. **대상 및 방법:** 건강한 남자 자원자 8명(평균 나이 26.4세)을 대상으로 투약 전, tadalafil 투약 30분 후, 투약 24시간 후에 위 배출 주사를 시행하여 전체 위 배출능을 알아보기 위한 지표로서 total $T_{1/2}$ (min)을 구하였고, 위내 분포를 알아보기 위한 지표 중 위 근위부에 대해서는 proximal $T_{1/2}$ (min)과 검사식 섭취 직후 위 근위부의 방사선량인 initial proximal activity (%)를, 위 원위부에 대해서는 위 원위부에서 가장 높이 기록된 방사선량인 maximal distal content (%)을 구한 다음 tadalafil 효과 및 24시간 후까지 작용 지속 여부를 확인하였다. **결과:** 위 배출 주사 결과 투약 전, tadalafil 투약 30분 후, 투약 24시간 후의 total $T_{1/2}$ (min), proximal $T_{1/2}$ (min), initial proximal

activity (%), maximal distal content (%)가 모두 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. **결론:** 최근 시판된 PDE 5형 억제제, tadalafil은 위 배출 및 위내 분포에 유의한 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있었다.

색인단어: PDE 5형, 위 배출, 위내 분포, tadalafil

참고문헌

1. Corbin JD, Francis SH. Molecular biology and pharmacology of PDE-5 Inhibitor therapy for erectile dysfunction. *J Androl* 2003;6(suppl):38S-41S.
2. Louis K, George S. How to choose among the PDE5 inhibitors for erectile dysfunction. *Patient Care* 2003;37:52-61.
3. Von Keitz A, Rajfer J, Segal S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil. *Eur Urol* 2004;4:499-507.
4. Choi HK. New PDEs inhibitors for erectile dysfunction. *Journal of the Korean Medical Association* 2003;46:1050-1056.
5. Seo WT, Park HJ, Kim JH, Ji SW, Lee SI, Park IS. Effect of sildenafil on esophageal motor function in healthy volunteers. *Korean Journal of Gastrointestinal Motility* 2002;8:14-20.
6. Cho SH, Park HJ, Kim JH, Ryu YH, Lee SI, Conklin JL. Effect of sildenafil on gastric emptying in healthy adults. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006;21:222-226.
7. Lee JI, Park HJ, Kim JH, Lee SI, Conklin JL. The effect of sildenafil on oesophageal motor function in healthy subjects and patients with nutcracker oesophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15:617-623.
8. Park HJ, Clark E, Conklin JL. Effect of phosphodiesterase inhibitors on oesophageal neuromuscular functions. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15:625-633.
9. Curran MP, Keating GM. Tadalafil. *Drugs* 2003;63:2203-2212.
10. Kang YW, Sohn SH, Hur JS, Park KY, Ahn SH, Jeon SG. Gastric emptying study using a dual-head gamma camera in normal subjects. *Korean J Gastroenterol* 1994;26:224-229.
11. Collins PJ, Houghton LA, Read NW, et al. Role of the proximal and distal stomach in mixed solid and liquid meal emptying. *Gut* 1991;32:615-619.
12. Troncon LEA, Bennett RJM, Ahluwalia NK, Thompson DG. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. *Gut* 1994;35:327-332.
13. Kim NN. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: a biochemical and clinical correlation survey. *Int J Impot Res* 2003;15(suppl):13S-19S.
14. Kim SH. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of selective inhibitors of phosphodiesterase type 5 and sublingual apomorphine for the treatment of erectile dysfunction. *Korean J Androl* 2002;20:113-125.
15. Porst H. IC351(tadalafil, cialis): update on clinical experience. *Int J Impot Res* 2002;14(suppl):57S-64S.
16. Carson CC, Rajfer J, Eardley I, et al. The efficacy and safety of tadalafil: an update. *BJU International* 2004;93:1276-1281.