

藥物相互作用

가톨릭醫大 藥理學教室

書 圭 結

머 리 말

臨床的으로 한 患者에게 한가지 藥物만 投與하는 일은 極히 稀少하다. 外國에서도 入院患者가 退院할 때까지 平均 7가지 乃至 10가지 程度의 藥物投與를 받고 있다고 하며 우리나라도 別 差異가 없는 것 같다. 大部分의 境遇 投與하는 各 藥物의 藥理作用을 잘 理解하고 있음으로써 治療結果를 豫測하는데 充分하다고 할 수 있다. 또한 두가지 以上の 藥物을 한 患者에게 投與하는 데는 患者의 症狀에 따라서 投與藥物의 藥理作用이 類似한 것일 수도 있고 全然 다른 것을 各其 相異한 治療目的으로 投藥할 수도 있다. 그러나 最近에 이 같은 併用 投藥을 할 境遇 豫期치 않은 副作用이나 毒作用이 나타나 醫師를 當惑케 하는 例가 적지 않게 惹起되고 있다.

大部分의 境遇, 두가지 以上の 藥物의 生體內에서의 相互作用은 患者에게는 有害作用으로 나타나며, 그 程度도 輕微한 것부터 危險한 것까지 各樣 各色으로 나타난다. 그런 故로 醫師의 立場에서 重要視해야 할 問題는 몇가지 藥物이 어떤 藥物과 相互作用을 惹起시키는가 하는 數的 或은 量的 概念 把握보다도 惹起되는 有害作用이 어떻게, 그리고 어느 程度로 나타나는가를 理解하는 데 있다고 본다.

著者は 몇가지 臨床的으로 重要的 藥物의 例를 들어 現在까지 알려진 事實을 소개하고, 可能的 여러 問題點을 考察하여 患者 治療에 도움이 되기를 바라는 바이다.

A. 機能的 考察

一般的으로 生體內에서 惹起되는 藥物 相互作用은 그 들 藥物의 作用效果를 亢進시키거나 減退시키는 方向으로 나타난다. 이같은 藥物 相互作用이 惹起되는 것은 한 藥物이 다른 藥物에 對하여 다음과 같은 面에서 影響을 미치기 때문이라고 생각된다.

1. 藥物의 吸收過程 2. 血清蛋白과의 結合 3. 作用

部位에의 藥物의 移動 4. 藥物 代謝過程 5. 排泄過程
6. 受容體에 對한 作用 7. Homeostasis 8. 電解質의 平衡 9. 酸-鹽基 平衡

1. 藥物의 吸收過程

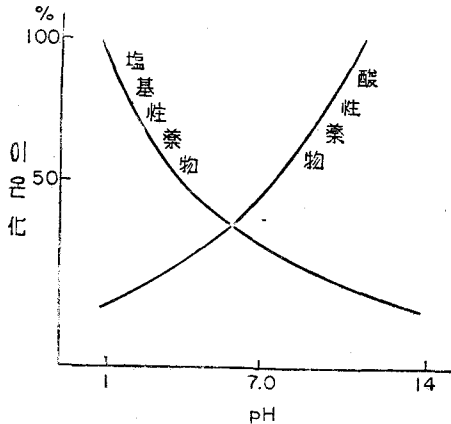
藥物의 投與方法에 따라서 吸收過程에 差異가 나타나는 데, 代表的으로 經口投與와 皮下注射의 두가지 方法에 따르는 問題를 생각해 보기로 한다.

a. 經口投與 藥物의 吸收: 周知하는 바와 같이 藥物의 吸收란 藥物이 分布液(보통 循環液)中에 들어가는 過程을 말한다. 經口投與한 藥物의 吸收는 胃腸系에서 이루어 지는데, 이 吸收過程에서 重要的 事項은 藥物의 溶解度(solubility), 이온化(ionization), 胃腸內容物의 存在 有無 및 水素이온濃度(或은 pH)等이다. 以上 列擧한 事項은 影響을 미치는 藥物이나, 어떤 要素는 直接 或은 間接的으로 다른 藥物의 吸收에 影響을 준다고 볼 수 있다. 이러한 問題들에 關聯되는 藥物들에 對하여는 後述하겠으나 한 例를 說明하면 다음과 같다.

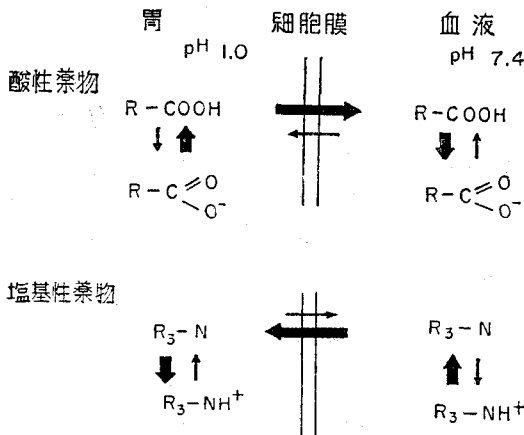
制酸劑(antacids) 가운데 calcium, magnesium 및 aluminum 鹽類들은 여러가지 다른 藥物의 吸收를 防碍하는 데 그 代表的인 藥物로 抗生物質인 tetracycline 을 들 수 있다(Boger 와 Gabin, 1959). Calcium 等은 tetracycline 과 不溶性인 complex 를 形成하여 胃腸內에서 吸收를 어렵게 하고 그대로 通過된다. 이와는 反對로 이들 制酸劑는 amphetamine, quinidine, ephedrine 或은 quinine 같은 鹽基性藥物의 胃腸內에서의 吸收를 促進시킨다. 이같은 現象은 胃腸壁의 膜을 사이에 두고 血液과 胃腸內容物의 水素이온濃度の 差異를 考慮할 때에 容易하게 짐작할 수 있다. 即 細胞膜의 一般的 性質은 그 膜 組成의 特殊性에 依하여 ionization 이 잘 안 되고 이온化 되지 않은 形態의 藥物의 脂肪/水分의 partition coefficient 가 높고, 分子의 크기가 작고, 그리고 水分溶解度가 良好한 藥物의 通過를 容易하게 하고 있기 때문이다.

酸性 或은 鹽基性藥物들의 ionization 程度와 pH 와의

相關關係는 다음과 같은 그래프로 說明이 可能하다(第 1圖). 勿論 이 曲線의 기울기는 各 藥物의 pKa에 따라 다르다. 이와 關聯해서 胃細胞膜을 사이에 둔 藥物의 分布狀을 다음 그림으로 表示하였다(第 2圖).



第 1圖 藥物의 이온化에 미치는 pH의 影響.



第 2圖 酸性 및 鹽基性 藥物의 分布狀態.

위의 그림에서 이온化 되지 않은 部分의 藥物만이 細胞膜 通過가 可能하며, 箭은 확산의 方向의 移動이 壓度的인을 明白히 알 수 있다. 또한 胃壁을 사이에 둔 酸性 또는 알카리性 藥物의 分布率은 Henderson-Hasselbalch 公式에 依하여 다음과 같이 算出할 수 있다.

$$pH = pKa + \log \frac{(\text{base})}{(\text{acid})}$$

$$\text{酸性藥物 } R = \frac{1 + \text{antilog}(pH_{II} - pKa)}{1 + \text{antilog}(pH_{II} - pKa)}$$

$$\text{鹽基性藥物 } R = \frac{1 + \text{antilog}(pKa - pH_{II})}{1 + \text{antilog}(pKa - pH_{II})}$$

上記 式에서 pH_I, pH_{II}는 胃細胞를 사이에 두고 양편의 pH를 表示하고, R는 胃壁 사이를 두고 양편에 分布된 藥物의 濃度를 比로 表示한 것이다.

以上の 諸式으로 明白한 바와 같이 溶液에서 이온化 될 수 있는 藥物의 經口投與時 그 吸收가 다른 藥物의 影響을 어떻게 받을 것인가를 짐작할 수 있다.

그러나 注意할 點은 모든 藥物이 반드시 이 原則에 따르는 것은 아니라는 點이다. 그러한 例로 barbiturate系 睡眠劑를 들 수 있다. 即, 第 1表에서 보는 바와 같이 thiopental, barbital 및 secobarbital는 pKa가 거의 비슷한데 比하여 胃에서의 吸收되는 率은 相當한 差異가 있다. 그것은 이온化 되지 않은 形態의 藥物의 脂肪/水分의 partition coefficient가 다르기 때문이다.

第 1表 Barbiturate 睡眠劑의 胃에서의 吸收率

藥 物	pKa	1時間에 吸收된 %	
		0.1 M HCl	P. C. *
Thiopental	7.6	46	580
Barbital	7.8	4	1
Secobarbital	7.9	30	52

* P. C. : Partition coefficient

이 외에 腸에서 bile acid와 結合하여 吸收를 抑制시킴으로써 血清 cholesterol을 減少시키는 cholestyramine은 phenylbutazone이나 warfarin 등의 腸에서의 吸收도 防碍한다는 報告도 있다(Morelli & Melmon, 1968).

以上 記述한 經口投藥時의 藥物吸收에 對한 다른 藥物의 影響은 大部分의 境遇에 있어서 吸收障礙 또는 促進의 두가지로 나타나 있다. 이러한 事實이 臨床의으로 어떤 意義를 가지고 있는가를 簡單히 살펴 본다. Tetracycline의 例를 들면, 250 mg의 經口投與時 約 2時間內에 血中濃度가 約 0.7 μg/ml가 되며 12時間 後에는 半으로 준다. 그러나 다른 藥物의 併用投與로 吸收가 半程度로 抑制되면 自然히 血中濃度도 줄게 되므로 適切한 治療目的을 達成할 수 없게 된다. 그러나 이런 境遇에 用量을 倍加하다가 다른 藥物을 呑으면 血中濃度는 急速히 上昇해서 여러가지 有害作用이 나타나게 될 것을 알 수 있다.

b. 皮下注射한 藥物의 吸收: 皮下注射나 筋肉注射에 依한 藥物投與時 藥物의 吸收速度는 經口投與의 境遇와 共通된 여러가지 要素의 影響을 받기도 하나 가장 重要한 것은 注射部位의 血流速度이다. 흔히 筋肉의 血流速度가 皮膚에 對한 血流速度보다 빠르다고 하나 거의 비슷하다고 보는 學者도 많다. 組織 1gm當 每分 血流

速度는 約 0.02~0.07 ml이며 注射藥物의 生物學的 半減期($t_{1/2}$)는 筋肉注射의 境遇 12分, 皮下注射의 境遇 約 16分으로 보고 있다. 그렇기 때문에 注射部位의 血流速도에 影響을 주는 藥物이나 要素(運動 或은 tourniquet)에 依하여 藥物吸收는 빨라질 수도 있고 늦어질 수도 있다. 吸收를 促進시키는 藥物로는 投與藥液中에 擴散因子劑인 hyaluronidase 등을 混合시키든지 血管擴張劑 등을 投與時 야기될 수 있다. 反對로 局所麻醉劑를 投與時 吸收抑制 目的으로 epinephrine 같은 血管收縮劑를 混合하여 投與하는 것은 周知의 事實이다. 藥物의 併用作用은 아니나 一般으로 靜脈注射時 留意할 事項 한가지만 이 機會에 附言하고자 한다. 靜脈內注射는 아무리 急해도 1分 以上 걸려서 注入해야 한다는 點이다. 그 理由는 다음과 같다. 體重이 70 kg의 患者에게 藥物 A를 靜脈內注射時 排泄이나 代謝를 考慮하지 않고 治療上 必要한 有效 血中濃도에 到達시키기 爲하여 x gm을 注射하였다고 假定한다. 이 患者의 體液을 約 40 l로 보면($x \times 1,000$)mg/40,000 ml, 即 ($x/40$)mg/ml가 完全 分布後의 藥物濃도가 된다고 볼 수 있다. 만일에 靜脈內注射를 1秒內에 끝냈다고 하자. 每分 心搏出量을 6 l로 보면 每秒 心臟에 오는 血量은 6/60 l; 即 100 ml가 된다. 注射한 藥物의 總量이 心臟과 肺動脈에 到達하기 때문에 처음 1秒에 이들 臟器에 達하는 藥物의 濃도는 百分之 x gm/ml, 即 $10 \cdot x$ gm/ml가 된다. 이 濃도는 이 患者의 治療 目的으로 計算한 ($x/40$)mg/ml의 約 400배에 該當한다.

이러한 濃도의 藥物이 一過性일지라도 心筋이나 chemoreceptor에 甚한 影響을 미치리라는 것은 容易하게 짐작할 수 있다.

2. 血漿蛋白과의 結合

體液內에 吸收된 藥物中에 相當數의 藥들은 血漿蛋白과 結合을 하게 된다. 이와 같이 血漿蛋白과 結合된 藥 (protein bound drug)들은 어떤 藥理作用을 나타낼 수가 없고, 蛋白과 結合되지 않은 藥 (free drug)들이 藥理作用을 나타내게 된다. 그러므로 蛋白質을 含有하지 않은 培地(culture medium)에서 어떤 病菌에 대하여 같은 potency를 나타내는 두가지 抗生物質이 生體에 投與되었을 때에 그 potency에는 현저한 差異를 나타낼 수 있다. 그것은 이들 抗生物質들의 血漿蛋白과의 結合率이 差異를 나타내는 原因이 되는 경우가 많다 (Anton, 1960).

藥物의 血漿蛋白과의 結合은 우선 藥物의 生體內 分布量(volume of distribution) 測定에 差異를 나타내게

된다. 보통 藥物이 吸收된 다음에 理想的 分布를 이루고 代謝나 排泄, 또는 蛋白質結合이 없다는 條件아래 分布量(Vd)은 다음과 같은 式으로 表示된다.

$$Vd = \frac{x}{c}$$

x ; 藥物投與量

c ; 藥物濃度

分布量의 測定은 體液의 各 compartment의 量을 測定할 目的으로 利用되는 方法이기도 하지만, 血漿蛋白과의 結合率이 높은 藥物의 경우에는 分布量 測定에 있어서 큰 錯誤를 惹起시킬 수가 있으며, 이것은 藥物의 體液分布에 對한 그릇된 判斷을 일으킬 염려가 있는 것이다.

예를 들면 어떤 藥物 100 mg을 投與後 平衡狀態를 이룬 血漿內 藥物濃도가 $8 \mu\text{g/ml}$ 일 때 分布量은 12 l로 算出된다. 그러나 이 藥物의 約 70%가 蛋白質結合을 이룬다면 血漿水의 藥物濃도는 $2.4 \mu\text{g/ml}$ 로서 實際 分布量은 42 l가 되는 것이다.

이와 같이 單純한 藥物 分布量의 測定에도 현저한 影響을 미치는 藥物의 蛋白結合은 臨床적으로 重要한 몇 가지 意義를 가지고 있으며, 특히 두가지 以上の 藥物의 併用投與時 考慮하여야 할 問題中의 한가지이다.

a. 血漿蛋白과 結合되는 藥物例: 血漿蛋白가운데 金屬과 親和性이 강한 transferrin이나 ceruloplasmin 같은 globulin은 鐵 또는 銅과 各各 結合하여 이들 金屬이온의 生體內 運搬에 重要한 役割을 하고 있다. 또한 α , β -lipoprotein은 各種 脂肪溶解性物質, 예를 들면 vitamin A, D, cholesterol, steroid hormone 등과 結合된다. Gamma globulin이 各 antigen과 特殊한 親和性을 나타냄은 周知의 事實이다. 그러나 藥物과 가장 密接한 聯關性을 갖고 있는 血漿蛋白은 約 50%를 차지하는 albumin이다. Albumin의 分子量은 約 69,000이며, pH 5의 isoelectric point를 나타내며, pH 5에서 各各 100個 程度의 陽과 陰의 charge를 가지게 된다. 그러나 血漿의 보통 pH 7.4에서는 陰의 charge가 우세한 것은 사실이나 陽 또는 陰의 各 이온과 結合할 能力은 그대로 지니고 있다. 모든 이온이 이온 結合을 惹起시킬 수 있으나 albumin分子中 몇군데는 특히 親和性이 強하며, 이러한 部位에 對한 藥物의 結合하는 程度는 藥의 分子構造가 決定的 要素가 된다.

Albumin과 結合되는 代表的 藥物로는 tetracycline chloramphenicol, streptomycin 및 penicillin 같은 antibiotics를 비롯하여 各種 barbiturate 睡眠劑, PAS, sulfonamide, thyroxine, 各種 酸性染料, vitamin C, 尿酸,

bilirubin, 脂肪酸, Ca^{++} , Zn^{++} , 銅 ion 等 그 範圍가 매우 넓다. 그러나 그 結合의 種類와 程度는 一定한 것이 아니기 때문에 이에 關聯되는 몇가지 事實을 考察하여 본다.

b. 血漿蛋白結合分率：血漿蛋白과 藥物의 結合에 있어서 興味있는 것은 다음 式으로 明白한 바와 같이 藥物의 濃度가 높아지면 血漿蛋白結合分率이 떨어진다는 事實이다.

$$\beta = \frac{(Px)}{(Px)+(x)} = \frac{1}{1 + \frac{(x)}{(Px)}} \dots\dots\dots ①$$

β ；結合分率(bound fraction)
 (Px) ；Drug-protein complex 의 濃度
 (x) ；Free drug 의 濃度

위의 式에서 (Px) 가 飽和되면 藥物의 濃度의 增加는 free drug 의 濃度增加로 나타나게 되므로 結果의 으로 β 는 점차 減少하게 된다. 더 理解하기 쉽게 풀이하면 다음과 같다. 血漿蛋白의 總結合部位의 數를 nP 라고 하고(P 는 總蛋白濃度), 結合된 藥物의 解離定數를 K 라고 하면 Michaelis-Menten 의 公式을 利用해서 다음 式을 얻을 수 있다.

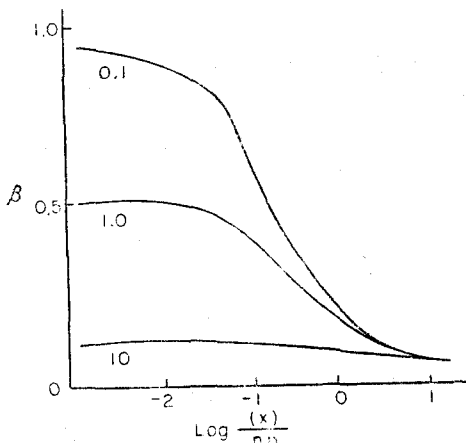
$$\frac{(Px)}{nP} = \frac{(x)}{K+(x)}$$

$$\therefore \frac{(x)}{(Px)} = \frac{K+(x)}{nP} \dots\dots\dots ②$$

이 ②式을 ①式에 代入하면,

$$\beta = \frac{1}{1 + \frac{K}{nP} + \frac{(x)}{nP}} \dots\dots\dots ③$$

이 된다. 여기에서 P 는 一定하고, K 와 n 은 藥物 自體에 依하여 決定되는 恒數이기 때문에 (x) 가 增加하면



第3圖 藥物濃度와 血漿蛋白結合分率과의 相關關係.

自然히 β 는 감소된다. 이러한 相關關係를 第3圖에 圖示하였다. 이 圖에서 各 曲線의 數를 $\frac{K}{nP}$ 表示한다. 即, 어떤 限界까지는 結合分率의 減少는 현저하지 않지만 그 以上の 濃度에서 結合分率은 急速히 減少된다.

이와 같은 事實이 生理學的으로 或은 臨床的으로 어떤 影響을 미치는 가를 簡述한다. 平衡狀態에서 循環外液中的 藥物濃度는 血漿水內의 蛋白과 結合되지 않은 藥物의 濃度와 같다고 볼 수 있다. 그러므로 血漿水內의 藥物濃度는 總血漿內 藥物濃度보다 낮은 값을 나타낸다. Sulfonamide 의 경우 腦脊髓液內의 濃度는 인제나 總血漿內濃度보다 낮지만(約 1/4) 血漿水內의 濃도와는 거의 一致된다. 또한 이 濃度에서 細菌性 腦膜炎에 有效하다. 이 事實은 sulfonamide 의 血漿蛋白과의 結合이 可逆性임을 示唆하며, 血漿蛋白結合이 分布量에 미치는 影響을 例示하고 있다.

血漿蛋白과 結合된 藥物은 原則的으로 絲球體에서의 여과가 不可能하다. 그러므로 結合되지 않은 藥物의 여과가 進行되고 代謝가 進行되면 自然히 血漿內 藥物濃度의 低下를 가져오지만 앞의 式에서 明示한 바와 같이 結合分率은 增加되기 때문에 소위 self-limiting rate 에 到達하게 된다. 그러나 腎臟細尿管에서 能動的으로 分泌되는 penicillin 같은 有機酸이나 有機鹽基物質은 血漿蛋白과의 結合에 크게 左右되지 않으나 소위 carrier 라고 推定하는 蛋白과의 親和性的의 差異에 따라서 다른 藥物의 影響을 받게 된다.

血漿蛋白과 강한 結合을 維持하는 藥物은 血中에서 組織液으로의 移動에 制限을 받기 때문에 長期間 體內에 머무르게 된다.

그 例로는 trypanosomiasis 의 豫防目的으로 使用되는 suramin 을 들 수 있고, Evan's blue trypanblue 같은 染料도 이에 屬한다.

이러한 物質은 1回 注射로 約 1週 以上 體內에 머물게 된다. 물론 이들 物質의 體內代謝速度가 完만한 것도 理由中的의 하나이기도 하다. 한가지 더 여기에 附言할 것은 血漿蛋白의 藥物에 對한 結合能力에는 動物의 種類에 따라 差異가 있다는 것과 個人에 따라서도 差異가 있다는 事實이다. 이러한 例로는 digitoxin 을 投與할 때 個人에 따른 個別的 容量決定이 必要하다는 事實이 뒷받침하고 있다.

c. 血漿蛋白結合과의 併用投藥： 많은 藥들이 吸收後에 血漿蛋白과 結合되며, 특히 血漿蛋白에 對한 親和性이 藥에 따라 다르다는 事實은 藥物併用投與時 重大한 影響을 미치게 된다. 특히 血漿蛋白의 같은 結合

部位에 두가지 藥이 相競的으로 結合할 때 이 두가지 藥을 同時에 投與時 豫期치 않은 結果가 惹起될 수 있다. 이런 事實은 前述한 여러가지 事實을 考慮할 때 用易하게 짐작할 수 있겠으나 한가지 例를 들어 說明한다. 早産兒에 있어서 bilirubin의 glucuronic acid와의 抱合反應에 必要한 酵素가 결핍되어 있다. 보통 bilirubin 自體는 서서히 排泄되나 bilirubin glucuronide는 急速히 排泄된다. 그런데 glucuronic acid 抱合酵素의 缺乏으로 長時間 血中 bilirubin 量이 高濃度로 持續하게 되는데 여기에 더욱 胎兒時 過量으로 存在하던 赤血球의 破壞增加로 bilirubin 形成速度가 빨라진다. 그러나 生體內의 bilirubin의 大部分이 血漿蛋白과 結合되고 있기 때문에 組織液內에 스며드는 量은 많지는 않다. 그러나 어떤 治療 目的으로 sulfonamide나 vitamin K 같은 藥을 投與하면 아주 위험한 狀態가 유발된다.

Sulfonamide나 vitamin K는 bilirubin이 結合하는 血漿蛋白의 같은 部位에 相競的으로 作用하여 bilirubin 量에 交替하여 結合하게 되므로 free bilirubin 量이 急速히 增加하게 되어 Kernicterus를 일으켜 死亡하게 된다(Silverman, et al., 1956). 이같은 다른 例로 sulfonuryluria 系의 血糖下降劑인 tolbutamide와 血液凝固抑制劑인 bishydroxy-coumarin의 相互作用을 들 수 있다.

이들 두 藥物은 모두 血漿蛋白과 親和性을 가지고 있어 tolbutamide를 前處置한 後 coumarin을 投與하면 豫期한 것보다 더 甚한 低血糖이 誘發되며, 反對로 coumarin 投與患者에게 tolbutamide를 使用하면 血液凝固抑制作用이 현저히 증가된다. 이것은 모두 血漿蛋白 結合部位에 對한 두 藥物의 相競的 作用에 依하여 前處置한 藥物을 結合部位에서 밀어내어 free drug 濃度を 증가시키기 때문이다(Kristensen & Hansen, 1967; Ch-aplin & Cassell, 1958).

3. 作用部位에로의 藥物 移動

作用部位로 藥物이 移動하거나 投與部位에서 藥物이 吸收되는 데는 둘 다 藥物이 細胞膜을 通過하여야 한 다는 共通點이 있다. 藥物의 併用投與時 한 藥物이 다른 藥物의 移動現象에 影響을 미친다는 事實이 最近까지는 別로 큰 問題가 안 되었었고, 腎臟에서의 有機酸이나 有機鹽類의 分泌機轉이 所謂 媒介體를 通하여 移動한다는 點에서 이 媒介體에 對한 相競的 作用이 研究 對象으로 되어 왔다. 이 問題에 對하여서는 後述하기로 하고, 本欄에서는 近來 治療上 問題가 惹起된 catecholamine의 uptake에 影響을 미치는 藥物들에 對하여 論하기로 하며, 우선 몇가지의 膜 通過에 關하여 理論

的 考察을 하기로 한다.

a. 細胞膜과 物質移動: 細胞膜은 物理化學的 實驗 및 電子顯微鏡에 依한 研究結果 二重의 脂肪層이 있고, 그 外部에는 蛋白層으로 둘러 쌓여 있으며, 脂肪層의 各分子의 長軸은 細胞表面에 垂直으로 排列되어 있으며, 各分子의 疎水性終端(hydrophobic end)은 脂肪分子끼리 가깝게 存在하고 親水性終端(hydrophilic end)은 蛋白分子와 가깝게 排列되어 있다고 본다. 普通 細胞膜의 두께는 100 Å 정도이지만 細胞의 機能에 따라 多少間의 差異가 있다.

細胞膜은 半透膜으로서의 性質, 蛋白質 및 電解質의 分布差에 따른 電位差를 維持하고 있으며, 이로 因하여 細胞膜을 사이에 두고 energy level의 差異가 생기게 된다. 또한 各種 홀몬에 對한 細胞膜의 反應에도 差異가 많다. 即, 같은 腎臟細尿管細胞에서도 vasopressin에 依하여 遠位細尿管이나 集合管의 細胞는 물(H₂O)에 對한 透過性이 亢進되지만 近位細尿管의 細胞는 別로 影響을 받지 않는 것으로 알려져 있다. 電子顯微鏡의 觀察所見上으로는 細胞膜에서 細孔의 存在가 認定되기 어렵다고 하지만, 物理學的 또는 熱力學的 實驗結果로서는 reflection coefficient, permeability coefficient 및 其他 各種 係數上의 差異에 따른 物質移動差異 등으로 이 問題의 結論을 얻기에는 時間이 좀 더 所要된다고 보나, 아직도 細孔을 통한 一部 水溶性物質移動이 大體로 認定되고 있다.

藥物移動, 特히 細胞膜通過過程에 있어서 單純한 擴散作用에 依한 移動인 경우 生體內에서 일어나는 現象이 반드시 物理化學的 法則만으로 解釋되는 것은 아니라고 하겠으나 大體의 擴散法則에 따르게 된다.

藥物移動이 單純擴散인 경우, 다른 藥物의 影響은 그렇게 重要한 것은 못되지만, 疎通擴散(facilitated diffusion), 媒介體에 依한 移動(carrier-mediated transport), 또는 能動的 移動(active transport)等인 경우에는 다른 藥物의 存在가 큰 影響을 미치게 된다.

Stein(1967)은 細胞膜을 通過하는 物質(i)이 細胞膜內의 어떤 化學的인 反應(r)과 關聯되어 있고, 다른 化學的 物質(j)의 影響을 받는 경우를 모두 考慮하여 다음과 같은 式을 紹介하고 있다.

$$J_{i(1 \rightarrow 2)} = R_{ii}A_i + R_{ij}J_{i(1 \rightarrow 2)} + R_{ij}J(r_i)$$

이 式에 紹介된 各 現象學的 係數(phenomenological coefficient)中에서 R_{ii}는 移動하는 物質(i)의 透過性을 決定하는 straight coefficient이며, R_{ij}는 cross coefficient로써 (j)의 移動과 다른 物質(i)의 移動, 즉

$J_{i(r \rightarrow i)}$ 와連結된係數이며, R_{ir} 은 (i)의移動과細胞內에서惹起된 어떤化學的反應(r)의速度(J_r)와의關係를決定하는係數이다.物質(i)의 i側에서의electrochemical potential은 A_{i_i} 으로表示되어있다.物質(i)의反對方向의flux는 $J_{i(r \rightarrow i)}$ 로表示될수있으므로만일係數 R_{ij} 와係數 R_{ir} 가零(zero)이라면flux ratio는electrochemical ratio, A_{i_i}/A_{i_r} 와一致하게된다.

이런 경우에서는物質(i)의移動은單純擴散으로볼수있다.그러나 만약의 경우,物質(i)의flux가(j)의flux나化學反應(r)과連關된 것이라면 i側에서 i側으로의物質(i)의能動的移動이생길수있다고하겠이다.그것은(j)의free energy를利用하거나energy生産을惹起시키는化學反應(r)의energy를利用하게된다고하였다.

能動的物質移動의特徵으로흔히다음과같은條件의滿足을要한다고보고있다.즉,

- ① 濃度 또는 電氣化學的 傾斜에 逆行하는 移動
- ② Flux ratio의 變動
- ③ 飽和現象
- ④ Energy의 利用
- ⑤ 類似物質 사이의 相鏡的 抑制作用
- ⑥ 代謝抑制物質에 依한 遮斷 等이다.

b. 藥物移動에 對한 藥物相互作用 : 交感神經系의 adrenergic neuron에서 이루어지는 sympathetic amine의 uptake는 norepinephrine의 不活性化에 重要한 役割을 하고 있다. 即, adrenergic neuron에서 action potential에 依하여 neuron外에 release된 sympathetic amine은 受容體와의 結合, catechol o-methyl transferase에 依한 破壞, 그리고 neuron에의 uptake 등의 3가지 經路를 밟게 된다. Carlsson(1963)들은 neuron에 依한 sympathetic amine의 uptake가 2가지 機轉으로 構成된다고 하였다. 그중 하나는 神經細胞膜에서의 能動的인 移動이며, 또 다른 하나는 amine의 貯藏顆粒體에의 incorporation이라고 하였다.

이 두번째의 step은 reserpine이나 prenylamine(segontin)等에 依하여 抑制되며, cocaine, chlorpromazine, imipramine 및 desmethyl imipramine(DMI)等은 첫번째 step을 遮斷한다고 報告되어 있다(Kirshner, 1962; Carlsson, et al., 1962). 그러나 adrenergic neuron의 所謂 amine pump는 그 specificity가 뚜렷하지 못하여 noncatecholamine系의 sympathetic amine인 metaraminol도 uptake하며 6-hydroxy-dopamine같은 物質도 uptake된다. 後者の uptake는 adrenergic nerve의 degeneration을惹起시킨다. 이들 物質의 uptake역시前

述한 各種 blocking agent에 依하여 遮斷됨으로써 amine pump의 機轉이 active한 것임을 뒷받침 하고 있다.

Carlsson과 Waldeck(1965)들은 3H -metaraminol을 使用한 實驗을 통하여 다음과 같은 事實을 알게 되었다. 即, metaraminol은 phenylephrine처럼 catecholamine이 아니기 때문에 neuron外에서 catechol o-methyl transferase에 依한 破壞를 받지 않는다. 그 뿐만 아니라 neuron內에서 monoamine oxidase에 依하여서도 破壞가 잘 되지 않는다. 그러나 neuron內의 amine貯藏顆粒體와 강한 親和性을 갖고 있다(Anden, 1964). 그러므로 adrenergic nerve 또는 norepinephrine 含量이 豊富하고 norepinephrine uptake capacity도 매우 높다. 그렇기 때문에 交感神經이 切斷되면 metaraminol uptake도 著顯하게 減退된다.

한편 metaraminol의 potency는 norepinephrine에 比하여 弱하기 때문에 長期間 投與時 약간 hypotensive reaction이 透發된다. Carlsson(1965)들의 說에 依하면 reserpine이나 prenylamine 같은 藥物들은 lipophilic compound로서 어떤 特殊한 能動的 移動機轉의 도움없이도 細胞膜을 透過할 수 있는 反面에, sympathetic amine 같은 hydrophilic compound들은 特殊한 能動的 移動機轉이 必要하다고 하였다.

Tricyclic compound인 imipramine(Tofranil)이나 N-desmethyl 誘導體인 desmethylimipramine(DMI)等은 腦나 其他組織에서 catecholamine의 uptake를 遮斷하는 作用이 있으므로 精神科에서 antidepressant로써 使用되고 있다. 한편 guanethidine이나 bethanidine 등은 antihypertensive agent로 널리 使用되는 藥이다. 精神科에서 精神疾患과 高血壓을 兼한 患者에게 藥物治療上上記 두가지 藥物을 同時에 併用投與가 不可避할 경우도 있을 수 있겠으므로 이들 藥物들의 相互作用은 매우 큰 問題를 낳게 되었다. Metaraminol이나 guanethidine 등의 adrenergic neuron uptake를 DMI가 遮斷하고 prenylamine이나 reserpine의 透過는 DMI가 防止하지 못하는 理由는(Stone, et al., 1964; Carlsson & Waldeck, 1965) reserpine이나 guanethidine이 adrenergic nerve ending에서 norepinephrine의 release를 促進시키는 作用이 相異하고, 특히 neuronal membrane의 透過性이 다르기 때문이라는 것을 알게 되었다. 即, reserpine은 catecholamine 貯藏顆粒體에 障礙를 일으켜 結果的으로는 monoamine oxidase(MAO)에 依한 破壞를 促進시키게 되는 데, DMI를 前處置하고 reserpine을 投與하면 catecholamine uptake가 遮斷되어 sympathomimetic action이惹起된다. 한편 DMI를 前處置한

後 guanethidine 을 投與하면 sympathomimetic action 이 나타나지 않는다. 이 事實은 guanethidine 自體가 amine pump 에 依하여 neuron 內에 들어가야 作用을 나타낸다고 結論지을 수가 있다. 그러므로 guanethidine 作用은 tyramine 과 類似한 作用을 나타내어 一過性 血壓上昇作用을 若起시키고, 다음 bretylium 같은 作用으로 神經의 刺戟傳導障導 또는 catecholamine release 의 障導를 일으키고, 다시 reserpine 같은 nerve fiber 의 catecholamine 含量의 減少를 일으키며 cocaine 처럼 catecholamine uptake 를 遮斷한다고 볼 수 있다.

이처럼 複雜한 作用機轉을 갖고 있기 때문에 Mitchell (1967) 들은 高血壓患者에서 이들 上記 藥物들의 相互作用을 實驗한 結果 guanethidine 의 血壓下降作用은 desipramine 에 依하여 完全 遮斷됨을 觀察하고, amphetamine, ephedrine, methylphenidate 등 間接적으로 作用하는 交感神經藥物도 역시 guanethidine 血壓下降作用을 防害한다고 報告하였다.

이 외에도 reserpine 投與後 phenylephrine 이나 metaraminol 같은 vasopressor agent 를 nasal decongestant 로 使用時 갑자기 血壓上昇作用을 일으킬 수 있는데, 이것 역시 reserpine 에 依한 amine pump 의 遮斷作用에 依한 것이다.

4. 藥物代謝過程에 對한 影響

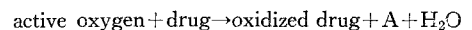
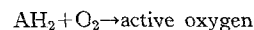
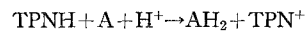
藥物의 生體內代謝(biotransformation of drug)에 미치는 藥物 相互間의 影響은 大體로 두가지로 區分된다. 하나는 어떤 藥物이 다른 藥物의 代謝를 遲延시키는 影響이며, 또 한가지는 다른 藥物의 代謝를 促進시키는 作用이다. 우선 藥物代謝에 關與되는 여러가지 要素를 考慮하면서 藥物 相互作用을 살펴 보기로 한다.

a. 藥物代謝의 遲延要素: 一般的으로 生體內에서 藥物의 代謝에 關與하는 酵素系를 治療 用量的 藥物濃度로서 完全 飽和시키는 일은 없기 때문에 藥物의 代謝速度는 血中 藥物濃度에 比例된다고 볼 수 있다. 그런 故로 代謝酵素에 到達하는 藥物의 濃도가 低下되든지 酵素의 量이나 活性이 低下되면 藥物의 生體內에서의 半減期는 延長이 된다. 이러한 例로는, ① 血漿蛋白質과 結合되는 藥物, ② 生體內의 어느 特殊한 組織과 親和性이 강한 藥物, ③ 肝臟疾患이 있는 患者나 新生兒, ④ 다른 藥物에 依한 相競的 代謝抑制等을 들 수 있다. 한 藥物이 다른 藥物의 代謝를 抑制시키는 경우 藥理作用時間이 延長되어 間接적으로 作用強度에도 影響을 미치게 된다. 이것을 治療 目的에 利用한 例도 相當히

많은데, 各種 anticholinesterase 劑에 依한 acetylcholine 作用의 增強이나 xanthine oxidase inhibitor 인 allopurinol 을 利用한 痛風治療를 들 수 있다. 한편 生體內 破壞를 抑制하여 여러가지 副作用을 惹起시킬 수도 있다. 이 외에 atropine 과 類似한 作用을 期待하여 合成된 藥物인 SKF 525A (β -diethylamino ethyl diphenyl propyl acetate)는 이 物質 自體로는 아무런 藥理作用이 惹起되지 않으나 다른 藥物과 併用投與時 肝臟의 microsome 酵素系에 相競的 抑制作用을 나타내어 다른 藥物의 代謝를 遲延시킨다. SKF 525A 에 依하여 遲延되는 藥物은 相當히 많은데 代表的인 藥物로 hexobarbital, ethylmorphine 및 meperidine 등을 들 수 있다. 以上 列擧한 몇가지 藥物은 그 化學的 構造가 類似하지 않음에도 不拘하고 한가지 藥物 또는 다른 藥物에 依하여 相競的 代謝 酵素抑制作用을 받게 된다는 것은 興味있는 事實이다. 그것은 各 藥物의 代謝過程에 있어서 적어도 한 段階에서 同一 經路가 있음을 示唆하기 때문이다. 이것은 많은 數의 藥物들의 個別的인 特殊 代謝酵素가 生體內에 存在하는가 라는 問題와도 關聯이 되는 것이다.

b. 藥物代謝와 肝 microsomal system: 여러 學者들의 研究結果로 알려진 肝臟의 microsomal system 에 依한 藥物들의 代謝過程을 列擧하면 다음과 같다.

即, barbiturates 의 side chain oxidation, 各種 amine 의 N-dealkylation, alkylamine 의 deamination, alkyl-ether 의 cleavage, N-oxidation, sulfoxidation, phosphorothionate oxidation, thiobarbiturate 로부터 oxybarbiturate 形成, aromatic hydroxylation 等이다. 그런데 이들 反應이 모두 microsomal fraction 過程을 通한다는 共通點이 있다는 것을 알게 되었다. 이들 反應의 進行에 있어서 microsomal fraction 뿐 아니라 soluble fraction 도 必要하며, glucose 6-phosphate 에 依하여 反應速度가 促進됨을 또 알게 되었다. Soluble fraction 이 必要한 것은 TPNH-generating system 때문이며, TPNH 代身 TPN 과 G-6-P dehydrogenase 를 使用하여도 反應이 促進됨을 알게 되었다. Staudinger 들(1965)은 TPNH 가 microsome 內의 어떤 component A 를 還元시키고, 이 還元된 component(AH₂)가 酸素分子와 反應해서 active oxygen 을 形成하여 이것이 藥物과 作用하여 藥物의 酸化反應이 進行된다고 하였다.



上記한 式에서 component A 가 一酸化炭素結合色素 (Co-binding pigment) 또는 cytochrome P₄₅₀(以後 Cyt.

P₄₅₀이라고 함)이라는 것이 明白하여졌다. 이 pigment에 對한 最初의 報告는 Klingenberg(1958)와 Garfinkel(1958)에 依하여 이루어 졌는데, 이들은 Cyt. P₄₅₀이 肝臟의 microsome 뿐만 아니라 mitochondria 나 副腎皮質의 microsome 內에도 存在한다고 主張하였다. 이것은 一種의 atypical cytochrome 으로서, 이것이 一酸化炭素와 結合되어야만 測定이 加能하며, 450 mμ에서 peak 를 나타내게 되어 cytochrome P₄₅₀이라고 불리우게 되었다.

Omura 와 Sato(1964)들은 snake venom 이나 deoxycholate 를 Cyt. P₄₅₀과 함께 anaerobic condition 에서 incubate 하면 可溶性인 cytochrome P₄₂₀으로 變質됨을 觀察하고 正常的으로는 이 Cyt. P₄₅₀이 microsomal phospholipid 內에 存在한다고 하였다. Cyt. P₄₅₀은 一種의 hemoprotein 이며, 이를 둘러 싸고 있는 phospholipid 도 機能上 重要한 役割을 하고 있음이 밝혀졌다. 이 Cyt. P₄₅₀과 藥物代謝와의 相關關係를 綜合하면 다음과 같다.

- i) cyanide 는 Cyt. P₄₅₀과 結合되지 않으며 同時에 藥物代謝 抑制作用도 없다.
- ii) 一酸化炭素는 Cyt. P₄₅₀과 結合되며 同時에 藥物代謝를 抑制하는 作用이 있다.
- iii) 肝臟의 microsome system 의 代謝能力을 破壞시키는 物質은 Cyt. P₄₅₀을 Cyt. P₄₂₀으로 變質시킨다. Cyt. P₄₂₀의 增加는 藥物代謝機能의 低下를 惹起시킨다.
- iv) 光線은 一酸化炭素의 藥物代謝 抑制作用을 reverse 시킨다.
- v) 藥物의 代謝速度의 促進 或은 抑制는 microsome 內의 Cyt. P₄₅₀의 level 과 平行한다.

以上과 같은 여러가지 事實은 肝臟內의 microsome 內에 存在하는 Cyt. P₄₅₀이 藥物代謝에 密接한 關係가 있음을 證明하고 있는 데, Cyt. P₄₅₀에 依하여 進行되는 electron transfer system 을 alkyl amine 系 藥物의 N-demethylation 의 例를 들어 보면 다음과 같다(第4圖 參照).

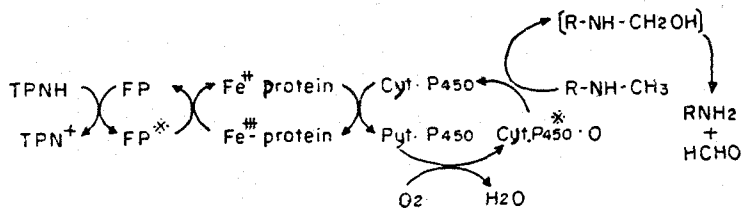
여기에서 明白한 것은 N-deamination 過程도 一段 hydroxylation 過程을 經過한다는 事實이다. 이와 같이

Cyt. P₄₅₀이 藥物代謝에 重要한 役割을 하고, 또한 여러가지 藥物代謝의 共通過程을 맡고 있는 것이 事實이라면, 어떤 方法으로든지 이 Cyt. P₄₅₀의 生成이 促進되면 藥物代謝速度도 빨라지리라는 것을 容易하게 생각할 수 있는데 이 現象을 induction(誘導作用)이라고 부르게 되었다. 反對로 두가지 藥物을 同時에 投與하였을 때 Cyt. P₄₅₀ level 에서 相競的 代謝抑制作用을 나타내리라는 것도 생각할 수 있는 바이다.

c. 藥物代謝의 促進：藥物의 併用投與時 相互間에 藥物의 代謝促進作用을 나타내는 實驗的 觀察은 Richardson 과 Cunningham(1951)들에 依하여 이루어 졌다. 即, 動物에 實驗的으로 皮膚腫瘍을 發生시키는 3-methyl cholanthrene 과 肝癌發生物質인 3-methyl-1-4-dimethyl amino azo benzene 을 同時에 鼠쥐에 投與하였는데, 皮膚腫瘍이나 肝癌의 發生이 極히 抑制됨을 觀察하였다. 이 問題에 對하여 Brown 과 Miller(1954)들은 3-methyl cholanthrene 이 amino azo dye 의 生體內 代謝를 促進시켜 發癌성이 弱한 物質로 만들기 때문이라고 하였다. 後 Remmer(1959)는 barbiturate 系 睡眠劑가 다른 藥物들의 代謝를 促進시키는 作用이 있다고 報告하였다.

Induction 現象을 惹起시키는 藥物은 어떤 特殊한 部類에 屬하는 藥物은 아니며, 睡眠劑, 鎮靜劑, 鎮痙劑, 鎮痛劑, 筋肉弛緩劑, 消炎劑, 血糖降下劑, antihistamine 劑, 麻醉劑, steroid 等 많은 藥物들이 程度의 差異는 있으나 藥物代謝 促進作用이 있음을 알게 되었다. 大體로 이러한 inductive property 가 있는 藥物은 生理的 pH에서 脂肪溶解性이 높은 物質로서, 이 두가지 性質 사이에는 比例關係가 成立됨을 Remmer(1959)는 實驗的으로 立證한 바 있다.

Inducer 가 되는 藥物은 大別해서 두 群으로 나누는 데 하나의 phenobarbital 系이며, 또 하나는 3-methyl cholanthrene 系 藥物群이다. 이같이 두 群으로 區別되는 理由는 다음과 같다. 即, 肝臟의 microsome 內에 있는 Cyt. P₄₅₀은 部分的으로 Cyt. P₄₂₀으로 變換되어 있



* Reduced form

第4圖.

으며, 相互 平衡狀態를 維持하고 있으나 이 balance는 pH의 變動에 매우 銳敏하다. 그런데 3-methyl cholanthrene 系에 屬하는 inducer는 이 平衡狀態에 變動을 惹起시키면서 量的增加를 나타내고, phenobarbital 系 inducer는 平衡狀態에 變動없이 量的增加를 惹起시키기 때문이다(Imai & Sato, 1966).

이러한 drug induction 現象을 臨床적으로 應用한 例를 몇가지 열거한다. Phenobarbital의 長期投與로 congenital nonhemolytic jaundice가 있는 幼兒의 血漿內 free bilirubin 量을 低下시켰다는 報告가 있으며(Yaffe, et al., 1966), Cushing's syndrome의 症狀이 diphenyl hydantoin의 長期投與로 好轉되었다는 報告(Werk, et al., 1966)등이 있다. 이것은 cortisol의 6β-hydroxylation이 促進되기 때문이다. 그러나 豫期치 않은 藥物의 副作用이나 毒作用이 나타날 수도 있다. 그 例로는 phenobarbital과 bishydroxycoumarin의 併用投與時 phenobarbital의 長期投與로 肝臟의 microsomal induction이 惹起된 後 갑자기 phenobarbital의 投與를 中止하면 bishydroxycoumarin을 過量投與한 結果와 마찬가지로 危險한 狀態까지 될 수 있다는 報告가 있다(Cucinell, et al., 1965).

5. 排泄過程에 있어서의 藥物 相互作用

a. 腎臟에서 排泄되는 藥物: 生體에 投與한 藥物의 排泄路로는 腎臟, 膽管, 胃腸 및 肺臟 등의 器管들을 들 수 있으나, 이 가운데서 腎臟이 가장 重要한 役割을 하고 있음은 周知의 事實이다. 成人에 있어서 腎臟絲球體는 每分 約 130 ml의 血漿을 濾過하고 있다. 이것은 1日 平均 約 190 l를 濾過하는 셈이 되는데, 이 중 尿로 排泄되는 量은 하루에 平均 1.5 l 정도 밖에 안되며 나머지는 腎臟細尿管에서 再吸收된다. 藥物의 分子量이 아주 크지 않은 限 大部分의 藥物은 絲球體의 毛細血管膜의 通過가 힘들지 않으며 다만 血漿蛋白質과 結合된 藥物의 濾過는 障礙를 받게 된다. 濾過된 藥物이 모두 그대로 尿에 排泄되는가 안되는가 하는 것은 그 藥物의 脂肪/水分의 partition coefficient에 달려있으며, 이 값이 크면 클수록 再吸收될 可能性은 많아지는 것이며, 이 값이 낮은 polar compound나 이온화된 藥物 등의 再吸收는 特殊한 媒介體에 의한 機轉에 依하지 않는 限 어렵게 된다. 이것은 前述한 바와 같은 一般細胞膜의 構造의 特殊性에 基因한다.

한편 腎臟은 心搏出量의 約 25%에 該當하는 莫大한 血流를 받게 되어 있으며, 이 중 約 1/4이 濾過되고 3/4은 遠心性小動脈을 통하여 細尿管을 따라 走行하는 血

管內를 通過한 다음 腎靜脈으로 流出된다. 腎臟細尿管 가운데 近位細尿管은 mitochondria가 豊富하고 管壁에 brush border를 가지고 있어 各種 電解質, 葡萄糖, amino acids 등의 能動的인 再吸收와 有機酸性 또는 有機鹽基性藥物의 分泌가 活潑하게 進行되는 場所이기도 하다. 遠位細尿管과 集合管은 尿의 酸性化와 水分의 再吸收에 依한 尿의 濃縮 또는 稀釋이 되는 것이라고 볼 수 있다.

腎臟의 排泄機轉의 三要素인 濾過, 分泌 및 再吸收의 各過程은 相互緊密한 聯關을 지니고 있어 排泄되는 藥物은 이들 過程의 net effect로 나타난다고 볼 수 있다. 그런 故로 單位時間에 尿에 排泄되는 藥物量은 $Ux - V(Ux)$; (尿中藥物濃度, V; 尿量)로 表示될 수도 있고, $clearance \times Cx$ (Cx; 藥物의 血中濃度)로도 計算할 수 있겠으나 腎臟排泄에 依한 血中 藥物濃度의 變動은 이 式으로는 잘 알 수가 없다. 이를 더 明白히 알기 위해서는 前述한 바 있는 藥物의 分布量을 알 必要가 있다. 即, 一定한 clearance 値를 나타내는 藥物일지라도 分布量이 크면 血中 藥物濃度의 下降速度는 더 느리게 된다는 것을 알 수가 있기 때문이다. 그것은 藥物의 排泄되는 速度定數를 K_e 라고 할 때,

$$K_e = \frac{clearance}{V_d} \quad (V_d; \text{藥의 分布量})$$

로 藥示될 수 있으며, 腎臟排泄로 인한 藥物의 半減期를 다음 式과 같이 얻을 수 있기 때문이다.

$$t_{y_2} = 0.693 \times \frac{V_d}{clearance}$$

이 式에서 明白한 것은 腎臟에서 藥物이 排泄되는 速度는 clearance 및 그 藥物의 分布量과 函數關係를 維持하고 있다는 事實이다. 即 一定한 clearance 値에 對하여 分布量이 클수록 排泄이 느리고 分布量이 작을수록 빨리 排泄된다. 또한 一定한 分布量을 생각할 때 clearance 値가 클수록 排泄速度는 빨라진다. 이 3가지 要素의 相互關係를 다음 表로 說明한다.

第 2 表

Clearance	排泄半減期(t_{y_2} , min)		
	血漿水分布 (3,000 ml)	細胞外液分布 (12,000 ml)	體液分布 (41,000 ml)
30 ml/min. (部分的再吸收)	69	277	947
130 ml/min. (濾過)	16	64	219
650 ml/min. (細尿管分泌)	3	13	44

上記한 表에서 部分的 再吸收가 되는 藥物中 體液 全般에 分布되는 경우 排泄半減期가 約 947分이나 되는 反面 血漿水內에만 分布되는 藥物은 69分 밖에 안되는 것을 알 수 있다. 또한 細尿管에서 再吸收나 分泌가 全然 안되는 藥物도 分布量에 따라 16分에서 219分の 排泄半減期에 差異를 나타낼 수 있다. 한편 細尿管에서 能動的으로 分泌되는 藥物로 排泄半減期가 體液 全般에 分布되는 藥物은 約 44分이 걸리며 血漿水內에만 分布되는 藥物은 不過 3分 밖에 안되는 것을 알 수 있다.

藥物的 分布가 어떻게 되어있는 간에, 藥物이 濾過되려면 血漿水內에 一층 들어와야 하며, 血漿水內에 들어온 藥物도 血漿蛋白質과의 結合分率에 따라 濾過되는 程度가 달라진다. 그러나 細尿管에서 能動的으로 分泌되는 藥物은 血漿蛋白質과의 結合 自體가 그리 큰 問題가 되지는 않는다. 그것은 蛋白質과의 結合은 大概의 경우 可逆性인 性質을 가지기 때문이며, free drug의 分泌는 곧 蛋白質과 結合된 藥物의 dissociation을 惹起시켜 平衡狀態를 維持시키기 때문이다.

腎臟에서의 排泄過程에 있어서 藥物의 併合投與時 가장 重要視되는 두가지 問題는 細尿管에서의 分泌過程에 있어서의 相競인 抑制作用과 再吸收過程에 있어서의 抑制作用이라고 볼 수 있다.

一般的으로 有機酸이나 有機鹽基性 藥物들은 腎臟細尿管에서 能動的 分泌機轉으로 排泄되는데, 이 두가지 系列의 藥物들의 分泌機轉은 서로 獨立的으로 進行된다고 알려져 있다. 그러나 같은 系列의 藥物을 併用投與時 分泌過程에서 相競인 抑制作用을 나타내게 되는데, 이같은 機轉을 利用한 例로서 penicillin이 發見된 早期에 있어서의 probenecid 併用投與를 들 수 있다. 즉 penicillin이나 probenecid는 모두 炭酸基를 가진 有機酸으로써 모두 細尿管에서 能動的으로 分泌되는데, 이 두 藥物을 併用投與時 probenecid에 依하여 penicillin의 細尿管分泌가 抑制되기 때문에 penicillin의 血中 有效濃度の 長時間 維持를 可能하게 한다.

한편 尿酸은 細尿管에서 分泌도 되고 再吸收도 되는데 probenecid를 投與하면 尿酸의 細尿管에서의 再吸收가 抑制되는 것을 利用하여 痛風治療에 probenecid를 使用하고 있다.

一般的으로 再吸收過程은 藥物의 PKa와 尿의 pH에 따라 많이 左右되는 데, 그것은 이온化되지 않은 形態에서 細尿管細胞膜에서의 擴散이 容易하기 때문이다. Salicylic acid를 例로 들어 說明하면 salicylic acid의 PKa는 3이기 때문에 pH 7.4에서 99.9%가 이온化되

며, pH 5에서도 約 99%가 이온化된다. 이 0.9%의 差異로 보아 尿의 pH를 7.4에서 5.0으로 酸性化시켜도 再吸收 自體에는 別 影響이 없을 것 같으나 事實은 이와 다르다. 尿의 pH가 7.4일 때 이온化된 것과 未이온化되지 않은 것과의 比는 約 25,000 : 1이 된다.

$$7.4 = 3.0 + \log \frac{(A^-)}{(HA)}$$

$$\frac{(A^-)}{(HA)} = \frac{25,000}{1}$$

그러나 尿의 pH 5.0에서 이 比는 不過 100 : 1 밖에 안된다. 그런 故로 遠位細尿管에서의 有機酸性 藥物의 再吸收는 尿의 pH가 낮아지면 增加되며, 尿의 pH가 높아지면 이와 反對로 再吸收는 抑制된다. 有機鹽基性 藥物들은 이와 反對現象을 나타내어 尿의 pH가 낮을수록 再吸收는 低下되는 것이다.

以上 記述한 바로 明白한 것은 尿의 酸度에 影響을 주는 藥物과 有機酸이나 鹽基性 藥物을 併用投與할 경우 藥物의 排泄에 重要한 影響을 나타내게 된다는 事實과 이로 因한 藥物의 有效 血中濃度の 維持에 重大한 影響을 미친다는 事實이다.

幼兒에 있어서 腎臟細尿管의 分泌機轉은 未熟하며 그 效率도 不完全하다. 成人에 比해서 濾過率은 約 3 ml/min 밖에 안되며, insulin의 排泄半減期(t_{1/2})가 630分으로 成人의 220分の 約 3배가 된다. 또한 para-aminohippivic acid(PAn)의 排泄半減期도 成人의 約 43分에 比하여 幼兒에서는 約 160分이나 된다. 이런 點은 幼兒에 있어서 藥物의 反復投與나 併用投與가 成人에 比해서 그 蓄積으로 因한 中毒作用이 나타날 可能性이 더 크다는 것을 示唆하는 것이다.

上記한 여러가지 事實들은 여러가지 治療上的 利點도 提供한다. 例를 들면 phenobarbital의 中毒時 sodium bicarbonate의 投與는 尿의 pH를 높혀 줌으로써 細尿管에서의 phenobarbital 再吸收를 抑制시켜 排泄를 促進시킬 수 있다는 것을 들 수 있다.

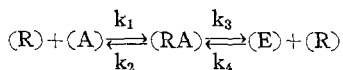
b. Bile에 排泄되는 藥物 : 一部 藥物이 肝臟에서 bile을 通하여 小腸에 排泄되는데, 이中 小腸에서 다시 再吸收되는 藥物들은 所謂 enterohepatic cycle을 形成하여 肝臟에서의 破壞와 腎臟에서의 排泄이 끝날 때까지 계속된다. 그러나 小腸에서 再吸收되지 않은 藥物들은 bile을 通한 排泄이 過小評價될 수 없는데 一部 有機酸이나 鹽基性 藥物들이 이에 屬한다. 이 가운데는 各種 色素, bile acid, penicillin 등의 有機酸性 物質과 procaine amide ethobromide나 其他 procaine amide의 四次誘導體 등의 有機鹽基性 藥物들이 있다. 特히 後者の bile의 分泌는 mepiperphenidol, benzomethamine, cxyphenon-

ium, N-nicotinamide 등에 의하여 相競적으로 抑制된다. 이 外에 tubocurarine 도 bile 에 分泌되는데 모든 quaternary ammonium 유도체가 bile 에 分泌되는 것은 아니며, tetraethylammonium, decamethonium 같은 藥物은 bile 에 分泌되지 않는다. 比較的 多量이 bile 에 分泌되는 藥物로 有機水銀劑, penicillin, streptomycin 및 tetracycline 등을 들 수 있다.

6. 受容體와 藥物의 結合에 關한 藥物 相互作用

a. 藥物의 受容體 結合에 對한 理論: 同一한 受容體 (receptor)에 作用하는 藥物間의 相互作用은 相加作用과 拮抗作用의 두가지로 區分할 수 있으나 各 藥物의 藥理作用을 充分히 理解하고 있으면 實際 治療上 큰 問題가 惹起되지는 않는다. 그러나 受容體와 藥物間의 相關關係에 關한 理論은 一般적으로 等視되고 있기 때문에 本欄에서는 이 問題를 簡略하게 說明하고자 한다. 그러나 모든 藥物이 受容體와 結合되어 作用이 나타나는 것은 아니며, 또한 受容體와 結合되어 作用을 나타내는 藥物이 모두 여기에 記述하는 理論에 一致되는 것은 아니라는 것을 미리 附言하고자 한다.

藥物의 效果가 受容體와의 結合率에 比例하고, 藥物 한 分子가 한 受容體와 結合하며, 結合된 藥物의 量이 全體 投與藥物의 量에 比하여 아주 微少하다고 우선 생각한다. 그리고 便宜上 藥物 (A)가 受容體 (R)과 結合해서 (RA)를 形成하고, 效果 (E)는 (RA)의 濃도에 比例한다고 假定한다. 또한 藥物의 最大 效果를 (E)_{max}라 하고 全 受容體를 (R)_T라고 한다. 이같은 關係를 式으로 表示하면 다음과 같다.



平衡狀態에서 이 式은 다음과 같이 된다.

$$k_3(RA) - k_4(E)(R) = k_1(R)(A) - k_2(RA)$$

結合初期에 (E)=0인 故로

$$\frac{(RA)}{R} = \frac{k_1(A)}{k_2 + k_3}$$

여기에서 $\frac{k_2 + k_3}{k_1} = K_A$ 라 하면,

$$\text{위 式은 } \frac{(R)}{(RA)} = \frac{K_A}{(A)} \text{가 된다.}$$

그런데 (R)=(R)_T-(RA)

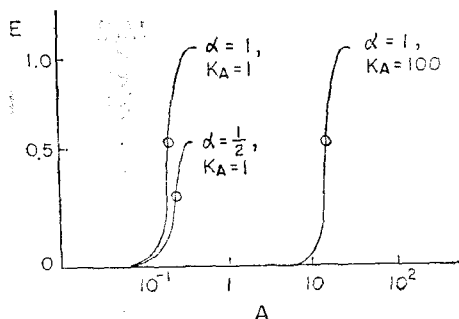
$$\begin{aligned} \text{故로 } \frac{(R)}{(RA)} &= \frac{(R)_T - (RA)}{(RA)} \\ &= \frac{(R)_T}{(RA)} - 1 \end{aligned}$$

그런데 (E)=k₃(RA)

$$\begin{aligned} (E)_{max} &= k_3(R)_T \\ \text{故로 } \frac{(E)_{max}}{(E)} &= \frac{(R)_T}{(RA)} = \frac{K_A}{(A)} + 1 \dots\dots\dots ① \end{aligned}$$

$$\text{故로 } (E) = \frac{k_3(R)_T}{\frac{K_A}{(A)} + 1} \dots\dots\dots ②$$

여기서 k₃는 藥物과 受容體가 結合後 藥理作用을 惹起시키는 程度를 나타내는 한 係數(α)로 생각할 수 있다. 이것은 또 한편으로 藥物의 效率性(efficacy) 또는 內因的 活性(intrinsic activity)이라고도 볼 수 있다. 또한 k_A는 藥物과 受容體와의 結合體의 解離定數(dissociation constant)이기 때문에 K_A의 逆數는 親和性定數(affinity constant)가 된다. 藥物의 用量 (A)와 效果 (E) 사이의 關係를 圖示하면 다음과 같다.



第 5 圖

위의 그림에서 明白한 것은 親和性(affinity, 1/K_A)이란 藥物과 受容體와의 親和性을 表示하는 同時에 用量과 密接한 關聯이 있으며 藥物의 potency를 나타내는 尺度가 된다는 것이다. 卽 K_A=1인 藥物은 K_A=10인 藥物보다 더 potent하다는 뜻이 된다. 한편 α는 efficacy를 나타내는 係數인 故로 α=1인 藥物은 α=1/2인 藥物에 比하여 같은 K_A일지라도 같은 用量에서 그 效果는 倍가 된다.

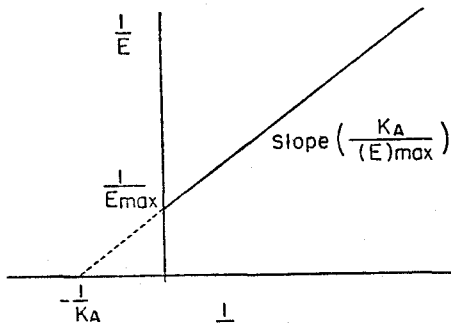
前述한 ①式을 다시 整理하여 그 逆을 取하면,

$$\frac{1}{(E)} = \frac{K_A}{(E)_{max}} \cdot \frac{1}{(A)} + \frac{1}{(E)_{max}} \dots\dots\dots ③$$

이 된다.

이 式은 Lineweaver Burk의 plot를 利用한 直線方程式으로 그것을 다음 그림에 圖示하였다.

卽, 藥物의 效果의 逆數(1/E)를 Y軸에 取하고 用量의 逆數(1/A)를 X軸에 取하면 ③式은 (K_A/E_{max})의 slope로 (1/E_{max})의 交叉點을 Y軸에 가진다. 또 이



第 6 圖

slope 를 延長하여 X 軸과 交叉하는 點이 $-\frac{1}{K_A}$ 이 된다. 그러므로 K_A 는 (E) 가 $(E)_{max}$ 의 1/2 일 때의 (A) 의 量과 같게 된다.

다음은 다른 藥物 (Z) 가 藥物 (A) 와 같은 受容體에 結合하는 경우를 생각하여 보기로 한다.

藥物과 受容體와의 結合에 對한 藥物 相互作用은 相加作用이 아니면 抑制作用의 두가지 型을 생각할 수 있다고 前述한 바 이다. 相加作用을 나타내는 藥物의 경우, 投與하는 各 藥物의 治療用量的 調節로 最大效果를 나타낼 수 있다. 그러나 抑制作用을 나타내는 경우는 다시 두가지로 區分하여 생각할 必要가 있다. 그 하나는 藥物 (Z) 이 非相競的 抑制作用(non-competitive inhibition)을 나타내는 것이고 다른 하나는 相競的 抑制作用(competitive inhibition)을 나타내는 경우이다.

非相競的 抑制作用을 나타내는 경우 前記한 바와 같은 Lineweaver Burk 의 double reciprocal plot 에 依한 公式는 다음과 같이 된다.

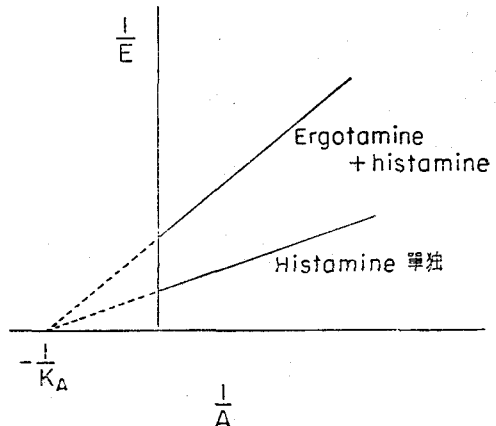
$$\frac{1}{(E)} = \left(1 + \frac{Z}{K_Z}\right) \left(\frac{K_A}{E_{max}}\right) \left(\frac{1}{A}\right) + \left(1 + \frac{Z}{K_Z}\right) \left(\frac{1}{E_{max}}\right) \dots\dots\dots ④$$

④式과 ③式의 差異點은 slope 와 Y 軸과 slope 의 交叉點이 모두 $\left(1 + \frac{Z}{K_Z}\right)$ factor 로 增加한다는 點이다. 이것은 藥物 (A) 의 作用은 藥物 (Z) 의 存在下에서는 아무리 用量을 增加하여도 藥物 (A) 의 最大效果를 期待할 수 없다는 뜻이 된다. 그러나 藥物 (Z) 가 藥物 (A) 와 受容體結合에 對한 相競的 抑制作用을 나타내는 경우는 (RA) 와 (RZ) 가 同時에 平衡狀態를 이룰 수 있기 때문에 藥物 (A) 의 用量의 增加는 抑制藥物 (Z) 의 存在를 overcome 할 수 있게 된다. 따라서 이런 경우의 公式는 다음과 같다.

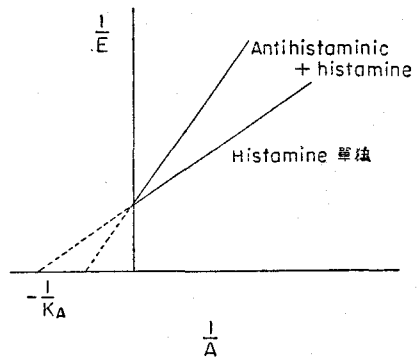
$$\frac{1}{E} = \left(1 + \frac{Z}{K_Z}\right) \left(\frac{K_A}{E_{max}}\right) \left(\frac{1}{A}\right) + \frac{1}{E_{max}} \dots\dots\dots ⑤$$

即 藥物 (A) 의 最大效果는 (A) 의 用量을 增加하므로써 (Z) 의 存在下에서도 (A) 自體만의 最大效果만큼 期待할 수 있으나 slope 는 $\left(1 + \frac{Z}{K_Z}\right)$ 만큼 增加된다. 따라서 이 slope 를 延長시켜서 얻은 X 軸과의 交叉點 $\left(-\frac{1}{K_A}\right)$ 은 $\left(\frac{K_Z}{K_Z + Z}\right)$ 의 factor 를 곱한 만큼이 된다.

實際的인 例를 들어 說明하면 histamine 의 血壓降下作用에 對한 두가지 種類의 藥物의 影響을 들 수 있다. 即 ergotamine 과 antihistamine 劑는 모두 histamine 의 作用을 抑制시키나 그 機轉에 있어서 前者는 非相競的 抑制作用을 나타내며 後者は 受容體에 對한 相競的 抑制作用을 나타낸다. 이같은 關係를 graph 로 圖示하면 다음과 같다.



第 7 圖 Non-competitive inhibition.



第 8 圖 Competitive inhibition.

b. 臨床應用：臨床的으로 藥物의 過量投與나 다른 어떤 原因으로 藥物을 過用했을 경우 中毒作用을 block 하는데 있어 受容體拮抗作用을 利用하는 경우가 많다. 그중 가장 좋은 例로 morphine 이나 morphine 과 類似

한 構造를 가진 narcotics의 中毒治療에 있어서의 nalorphine의 役割을 들 수 있다.

Morphine系 narcotics의 藥理作用을 나타내는데 必要한 基本構造는 γ -phenyl-N-methyl piperidine으로 알려져 있다. 그런데 morphine 構造의 N-methyl 대신 N-allyl를 代入한 nalorphine은 morphine이 作用하는 受容體에 相競적으로 作用하여 morphine의 거의 모든 藥理作用을 block한다. 이것은 morphine 受容體에 對한 affinity가 morphine에 比하여 nalorphine이 더 強하기 때문이다.

農藥으로 많이 使用되는 各種 有機磷酸製劑는 cholinesterase와 結合하여 副交感神經系의 作用이나 中樞神經系에 中毒作用을 나타내는데 atropine이나 pralidoxime (PAM)의 投與로 어느 程度 效果를 나타낸다. 그러나 parathion과 같은 有機磷酸劑가 acetylcholinesterase와 下可逆性인 結合을 하는 것은 事實이나 pyridine-2-aldoxime-methiodide (PAM)는 이 結合에서 acetylcholinesterase의 再生을 可能케 한다. 한편 atropine은 各種 副交感神經系의 末梢機管에 對한 作用을 차단한다.

이 외에도 많은 例를 들 수 있겠으나 省略하고 受容體와 別關係없이 어떤 藥理作用을 나타내는 類形을 다음과 같은 세가지로 나누어 簡述한다.

i) 藥物의 物理化學의 性質에 依한 生物學의 反應: 滲透壓을 利用한 下劑나 利尿劑로서 urea, mannitol, $MgSO_4$ 등을 들 수 있고 其外에도 消毒劑, 殺菌劑, 酸化劑, 一部 全身麻醉劑 등을 들 수 있다.

ii) 藥物과 이온간의 相互作用에 依한 生物學의 反應: Chelating agent로서 ethylene diamine tetra acetate (EDTA) 같은 藥物은 Ca^{++} , Pb^{++} 와 chelate하여 鉛中毒에 使用되며 penicillamine은 Cu^{++} 를 除去하는 作用이 있어 Wilson's 病의 治療에 愛用된다.

iii) 藥物이 生體內的 代謝過程에 關與하여 惹起되는 生物學의 反應: 代表的인 例로서 5-bromouracil을 들 수 있고 또 5-fluorouracil 등은 이 作用을 利用하여 抗癌治療劑로 愛用됨은 周知하는 바이다.

7. 電解質平衡 或은 homeostasis에 對한 作用

生體는 끊임없이 그 環境의 影響을 받아서 生活하기 때문에 各臟器의 活動은 恒常 個體全體와 關聯을 가지게 된다. 여기에는 여러가지 要素가 關與되겠으나 그 中에서도 體液의 恒常性의 維持가 가장 重要한 問題라고 볼 수 있다.

生體內的 體液이나 電解質의 平衡狀態는 自律神經系나 內分泌器管系와 같은 여러 調節系에 依하여 比較的

一定하게 維持되고 있으나 一部藥物은 이들 體液內 여러가지 構成 成分의 濃度에 變化를 惹起시키고 나아가서 다른 藥物의 作用에 影響을 미치게 되는 경우가 많다. 特히 電解質의 濃度의 變動은 細胞膜의 脫分極 (depolarization)과 再分極 (repolarization) 現象에 障礙를 주어 心臟機能이나 全身血流力學上 여러가지 問題를 惹起시키게 된다.

周知하는 바와 같이 蛋白質分子는 原則적으로 細胞膜을 透過하지 못하기 때문에 donnan 效果에 依하여 細胞膜을 사이에 둔 양쪽의 電解質은 相異한 分布狀態를 維持하고 있다. 一般으로 細胞內의 主陽이온은 K^+ (約 150 mEq/L)이고 陰이온은 蛋白質分子 (約 75 mEq/L)와 phosphate 이온 (約 110 mEq/L)이다. 이에 反하여 細胞外液에는 Na^+ (約 145 mEq/L)와 Cl^- (約 115 mEq/L)가 主이온이 되어 있다. 이들 이온全體의 分布는 平衡電壓 (equilibrium potential) 狀態에서 Nernst 公式에 一致되나 各個이온의 分布는 반드시 이 公式에 一致되지는 않는다. 그것은 Na^+ 와 K^+ 의 分布에 있어서 電氣의 平衡狀態를 維持하는데 一種의 能動的 pump機轉이 細胞膜에서 活動하고 있기 때문이라고 생각되고 있다.

神經細胞나 筋肉細胞의 刺戟傳導에 있어서 活動電壓 (action potential)의 傳導은 脫分極과 再分極現象의 連續反應으로 이루어 지는데 電解質濃度에 어떤 異常이 있을때 이러한 脫分極이나 再分極現象에 여러가지 障礙를 惹起시키고 血流力學에 障礙를 가져옴과 同時에 心電圖上에도 特異한 變化를 나타나게 된다. 몇가지 例를 들면 다음과 같다.

Na^+ 濃度의 異常: 血漿內 Na^+ 濃度가 非正常的으로 높아지면 浮腫이 생기고 腎臟에 障礙를 惹起시키는 것은 事實이나 心電圖上 큰 變化는 잘 나타나지 않는다.

그러나 血漿 Na^+ 濃度가 低下되면 心筋細胞의 depolarization이 어렵게 되어 心筋의 收縮力이 減退된다. 血壓은 下降되고 心搏出量이 減少되며 微弱한 頻脈現象이 나타나게 된다. 그러나 이같은 Na^+ 濃度의 異常에 依한 障礙는 다음에 記하는 K^+ 濃度의 異常에 依한 障礙에 比하면 輕微한 것이라고 볼 수 있다.

K^+ 濃度의 異常: 血漿內 K^+ 濃度는 正常值가 約 4.5 ~ 5.5 mEq/L 程度로 Na^+ 에 比하여 아주 낮다. 그러나 血漿 K^+ 濃度가 3.5 mEq/L 以下로 低下되면 筋肉의 特히 心筋의 resting potential이 더 差異가 나타나기 때문에 depolarization은 아주 힘들게 된다. 心電圖上에 나타나는 變化로는 T-波가 얇아지고 Q-T間隙이 길어지며 S-T의 低下가 惹起된다. 血漿 K^+ 濃度의 減少로 인한 其他 症狀으로는 筋肉의 衰弱乃至 痲痺現象이 惹起되며

神經系の 障碍과 腎臟에 對한 障碍로 pyelonephritis 등이 誘發될 수 있다.

이와는 反對로 血漿 K^+ 濃도가 6 mEq/L 以上이 되면 心筋細胞의 刺戟傳導에 있어서 再分極期の 障碍를 惹起시키게 된다. 心電圖上의 變化로는 T-波가 滿次 높아지고 P-波는 漸次 낮아지며 QRS 가 넓어진다. 이것은 各刺戟傳導系의 遮斷現象이 나타나기 때문이며 마지막에는 心臟運動의 停止를 招來하게 된다. 血漿 K^+ 量의 增加는 心臟障碍 以外에도 中樞神經系에 對한 抑制作用으로 精神機能障碍도 招來된다.

藥物相互作用：Cardiac glycoside 는 心臟疾患 特히 鬱血性心臟衰弱에 많이 使用되는 藥物이다. 그러나 이 藥物의 短點은 治療指數가 매우 낮다는 事實이다. 그런 故로 이 藥物의 投與方法에 매우 細心한 注意를 要함은 勿論이나 藥物治療途中 여러 가지 有害作用이 發生하게 되어 醫師를 當惑하게 하는 경우가 적지 않다.

Digitalis 系 藥物의 有害作用은 心臟에 對한 作用과 心臟外臟器에 對한 有害作用의 두가지로 大別된다. 心臟外의 臟器에 對한 有害作用으로는 胃腸系와 神經系에 對한 것으로 惡心·嘔吐·下痢等を 들 수 있으나 全體有害作用의 發生頻度の 約 10~20% 程度로서 크게 念慮될 問題는 아니다.

心臟에 對한 有害作用은 premature ventricular contraction, bigeminal rhythm, 그리고 여러 種類의 tachycardia 등을 들 수 있다. 이같은 心臟에 對한 有害作用은 細胞內 K^+ 濃度の 低下와 血漿 K^+ 濃度の 低下時 誘發되기 때문에 어떤 原因으로 血漿 K^+ 濃도가 低下되었을 때 digitalis 製劑를 投與하면 安全하다고 豫想했던 治療用量으로서도 甚한 有害作用이 나타날 수 있다. 더욱이 鬱血性心臟衰弱患者에 있어서 浮腫을 減退시킬 目的으로 各種利尿劑를 併用投藥하게 되기 때문에 血漿內 電解質濃度の 變動과 尿의 pH의 變化가 digitalis 劑의 作用에 미치는 影響을 小홀하게 생각할 수 없는 문제인 것이다.

臨床적으로 많이 使用되는 利尿劑 가운데 水銀利尿劑, aldosterone 拮抗劑와 triazine 및 pteridine 系에 屬하는 利尿劑를 除外하고는 大部分의 藥物이 K^+ 排泄量을 增加시키는 作用이 있다.

腎臟細尿管에서의 電解質吸收過程은 近位細尿管과 遠位細尿管 사이에 差異가 있다. 即 近位細尿管에서는 濾過된 電解質과 水分의 約 70%가 再吸收되는데 이 가운데 K^+ 은 거의 再吸收된다고 보고 있다. 그러나 遠位細尿管에서는 Na^+ 의 再吸收가 水素이온이나 K^+ 와 交換되어 이루어진다. 여기에서 再吸收되는 Na^+ 와 交換되

는 水素이온은 細尿管細胞內의 carbonic anhydrase 의 酵素作用으로 二酸化炭素과 물의 結合으로 形成된 炭酸에서 유래되기 때문에 carbonic anhydrase 의 活性을 抑制시키는 acetazolamide 와 같은 利尿劑는 水素이온 形成을 抑制시켜 Na^+ 再吸收를 抑制시킨다. 이로 因해서 尿의 酸性化가 抑制되며 代償性으로 K^+ 의 分泌가 增加하게 된다.

한편 thiazide 系 利尿劑인 chlorothiazide 나 hydrochlorothiazide 는 carbonic anhydrase 抑制作用은 顯著하지 않더라도 遠位細尿管에서의 Na^+-K^+ 交換機轉에 對한 抑制作用은 微弱한 故로 尿에 排泄되는 K^+ 量은 相當히 增加하게 되는 것이다. 이와 비슷한 機轉에 依하여 ethacrynic acid 나 furosemide 같은 efficacy 가 아주 높은 利尿劑도 Na^+-K^+ 交換機轉에 對한 抑制作用이 없기 때문에 尿에 排泄되는 K^+ 量은 hypokalemia 를 誘發하기에 充分한 量이 排泄하게 된다.

이와 같은 利尿劑使用에 따르는 K^+ 排泄增加로 因한 hypokalemia 는 그 自體도 深刻한 問題이지만 digitalis 같은 藥物의 併用投與는 二重의 有害作用을 招來한다고 볼 수 있다. Digitalis 에 依한 有害作用이 모두 hypokalemia 에만 依한 것은 아닐지라도 digitalis 의 作用自體가 hypokalemia 로 增強되는 反面 血漿內 K^+ 濃度を 增加시켜주면 digitalis 의 有害作用이 防止된다는 事實은 여러모로 臨床的意義가 크다고 할 수 있다.

電解質의 平衡狀態나 homeostasis 에 對한 藥物相互作用에 對하여 다른 例를 들어 보면 다음과 같다. 前述한 利尿劑 가운데에 水銀利尿劑는 尿의 pH가 7以下 即 酸性尿에서 그 効果는 顯著하며 尿가 alkali 性이 되면 利尿作用은 顯著히 減退된다. 이것은 水銀이온의 解離가 酸性環境에서 더 容易하기 때문에 尿가 酸性일수록 水素이온의 遊離가 活潑하여 受容體와의 結合率이 높아진다. 그런데 水銀劑의 長期投與는 Cl^- 의 排泄이 Na^+ 排泄에 比하여 若干 높은 結果 漸次 尿는 alkali 狀態로 되어 利尿作用이 減退된다. 이런 경우 從來에는 acidifying agent 로서 ammonium chloride 를 投與하여 尿를 酸性으로 만든 다음 水銀製劑를 使用하는 것이 通例이었다. 그러나 acetazolamide 같은 利尿劑는 長期投與時 bicarbonate 의 尿排泄增加로 因하여 漸次 acidosis 가 招來되어 利尿效果가 減退되는 短點이 있다. 이것은 달리 생각하면 水銀利尿劑의 作用效果를 最大로 나타낼 수 있는 與件을 造成한다고 볼 수 있다.

그렇기 때문에 ammonium chloride 같은 藥物投與 없이도 acetazolamide 를 먼저 使用하고 이 藥物의 作用이 refractoriness 를 나타낼 때 水銀利尿劑를 投與하면 理

想的이라고 믿 수 있다. 또한 thiazide 系藥物投與로 인한 K^+ 排泄增加는 aldosterone 拮抗劑나 chlcranzil 불 triamterene 의 投與로 어느 程度 防止할 수 있다고 본다.

B. 藥物相互作用의 實例

이제까지 論한 藥物 相互作用은 비록 그 機轉에 差異가 많다고 하지만 結果로 나타내는 데는 두가지 型態로 區分됨을 알 수 있다. 하나는 藥物作用의 增強乃至는 延長이고 다른 하나는 作用의 弱化乃至 作用時間의 短縮이다.

增強된 作用을 나타내는 경우 먼저 投與한 藥物의 影響을 考慮하지 않을 때 特異體質이나 過敏反應으로 간주되기 쉽다. 한편 藥物의 作用이 弱化된 경우나 作用時間이 短縮되는 경우 흔히 藥物에 對한 抵抗이나 耐藥性的 發生으로 誤認되기 쉽다. 그러나 藥物 相互作用에 依한 二次의 現象으로 나타나는 것을 모르고 單純한 耐藥性이나 抵抗力의 增加로만 생각하고 用量의 增加로 企圖하게 되면 重大한 過誤를 犯할 可能性은 얼마든지 있는 것이다. 여기에 各種 藥物의 相互作用을 綜合하여 보면 다음과 같다.

1. 抗生物質

抗生物質을 使用할 경우 一般으로 bacteriostatic antibiotics 와 bactericidal antibiotics 를 併用 投與하면 오히려 相互拮抗作用이 나타나는 때가 많다. Penicillin과 chloramphenicol 의 併用 또는 penicillin 과 sulfonamides, 또는 penicillin 과 tetracyclines 의 併用投與는 大體로 antibiotic antagonism 을 나타내게 된다.

Chloramphenicol 과 barbiturates 나 hydantoin 을 併用 投與하면 이들 藥物의 鎮靜作用이 增強되어 나타나며, chloramphenicol 과 血液凝固防止劑를 併用하면 血液凝固防止作用이 增強된다. 이 作用機轉은 主로 藥物 代謝過程의 遮斷效果에 依한다고 본다. Chloramphenicol 와 diphtheria 나 tetanus toxoid 를 併用하면 이들 toxoid 의 免疫效果가 減退되는 데 이것은 蛋白質合成抑制作用에 依한다.

Aminoglycosides 系 抗生劑인 neomycin, kanamycin, 또는 gentamicin 이나 polymyxin B 와 d-tubocurarine 이나 succinylcholine 을 併用投與時 甚한 筋肉弛緩作用을 나타내는 데 이것은 受容體에 對한 相互作用에 依한다고 본다.

Tetracycline 系 藥物投與時 制酸劑를 使用하면 胃腸內에서의 吸收을 妨害하여 作用이 弱化된다. Griseofulvin 과 phenobarbital 을 併用하면 phenobarbital 의 睡眠作用이 弱化되는 데 이것은 酸素誘導作用(enzyme in-

duction)에 依한다.

化學療法劑인 sulfonamides 와 解熱鎮痛劑인 aspirin 이나 phenylbutazone 을 併用하면 sulfonamides 의 有害作用을 誘發하는데, 이것은 血漿蛋白質과의 結合에 對한 拮抗作用에 起因한다. 이와 類似한 機轉으로 sulfonamides 와 anticoagulants 를 併用하면 血液凝固防止作用이 顯著히 增強되며, sulfonamides 와 sulfonylurea 系 血糖降下劑를 併用하면 甚한 低血糖을 誘發한다.

Furazolidone 系 藥物과 amphetamine, methylcpcpa 또는 tyramine 같은 sympathomimetic 를 併用하면 hypertension 과 excitement 을 惹起시키며, alcohol 를 併用하면 disulfiram 과 같은 作用을 나타내게 된다.

Cephalothin 은 barbiturates 나 erythromycin 또는 tetracycline 과 直接 作用을 일으키는 故로 같이 靜脈注射해서는 안된다.

2. 解熱鎮痛劑

Aspirin 은 病院에서 뿐만 아니라 家庭에서도 많이 使用되는 藥物이다. Aspirin 과 anticoagulants 를 併用하면 血液凝固防止作用이 增強되고, sulfonylurea 系 藥物과 併用하면 甚한 低血糖이 생긴다. 또한 PAS(p-aminosalicylate)와 併用하면 PAS의 毒作用을 誘發시켜 胃腸障礙, 皮膚發疹, 肝機能低下 등이 生길 수 있다. 以上の 여러 相互作用이 나타나는 機轉은 血漿蛋白質과의 結合에 對한 相競作用에 依한다.

Phenylbutazone 이나 類似 藥物과 血液凝固防止劑나 sulfonylurea 系 藥物을 併用投與時 이들 後者의 藥物들의 作用이 各各 增強되어 나타나는 데, 그 作用機轉은 前述한 aspirin 과 비슷하다. Phenylbutazone 과 estrogen 이나 androgen 같은 sexhormone 을 併用投與하면 後者의 biotransformation 을 促進시켜 hormone 效果가 顯著하게 減退된다.

Phenylramidol(analexin)은 筋肉弛緩劑로 使用되면 藥物인데 bishydroxycoumarin 과 같이 投與하면 coumarin 의 代謝를 抑制시켜 血液凝固防止作用이 增強된다.

鎮痛劑 가운데 morphine 은 phenothiazine 과 併用投與時 morphine 의 鎮痛效果가 增強되며, meperidine 과 atropine 을 同時에 投與하면 atropine 의 作用이 顯著하게 增強된다. 또한 propoxyphene 은 amphetamine 과 併用投與時 amphetamine 의 作用을 增強시킨다. 以上の 增強作用은 受容體에 對한 相互作用에 依한다.

3. 血液凝固防止劑

一般으로 血液凝固防止劑인 bishydroxycoumarin 은 많

은 種類의 藥物과 相互作用을 惹起시킨다. 이 가운데 血漿蛋白質과의 結合反應에 相競的으로 作用하여 血液凝固防止作用의 增強이나 作用時間의 延長을 惹起시키는 藥物들은 다음과 같다. Aspirin, acetaminophen, clofibrate, phenylbutazone, indomethacin, methyl dopa, methylphenidate 및 quinidine 等이다. 한편 血液凝固防止劑의 biotransformation 을 促進시켜 作用을 弱화시키는 藥物로는 barbiturates, glutethimide, griseofulvin 및 meprobamate 等を 들 수 있다. 血液凝固促進劑인 vitamin K 는 勿論 coumarin 의 作用을 弱화시킨다. Coumarin 系가 아닌 heparin 은 polymyxin B 와 같이 靜脈內注射가 禁忌로 되어 있다.

4. Hormone 劑

Insulin 은 經口的 投與用 血糖降下劑인 sulfonylurea 系 藥物과 併用投與하면 血糖降下作用이 增強되며, 交感神經系의 β -receptor blocking agent 인 propranolol 이나 各種 monoamine oxidase inhibitor 를 併用投與時에도 血糖降下作用이 增強된다.

副腎皮質 hormone 과 barbiturate, diphenyl hydantoin 或은 各種 antihistamine 系 藥物과 併用投與하면 corticosteroid 의 效果가 低下된다. 이것은 主로 酸素誘導作用에 依한다.

Estrogen 이나 progestogen 과 androgen 을 併用投與하면 androgen 의 效果가 弱化되고 estrogen 의 抗癌效果가 低下된다. 한편 clofibrate 를 併用하면 cholesterol 降下效果가 弱化된다.

5. 睡眠劑

睡眠劑 가운데 phenobarbitol 은 肝의 microsomal enzyme 系의 induction 效果가 가장 顯著한 藥物이다. 이

런 理由로 phenobarbitol 과 作用하는 藥物은 相當히 많다. 代表的 藥物로 bishydroxycoumarin 을 들 수 있는데, 이 두가지 藥物의 併用投與時 가장 accident 가 發生하기 쉽다. 그것은 예를 들어 thrombophlebitis 나 其他 血液凝固가 잘 되는 患者에게 血液凝固防止劑를 投與하면서 睡眠을 도움기 爲해 phenobarbital 같은 睡眠劑를 繼續 投與할 可能性이 많다. 이런 경우 phenobarbital 에 依한 enzyme induction 에 依해 처음 試圖된 coumarin 의 用量으로 所期의 治療效果를 얻기가 힘들어진다. 自然히 coumarin 의 用量은 增加되게 되는데, 患者의 狀態가 好轉됨에 따라 phenobarbital 의 投與가 不必要하게 되어 갑자기 phenobarbital 의 投與만 中止하고, coumarin 의 用量은 繼續 增加된 狀態로 投與하면 患者는 甚한 副作用을 나타내게 된다. 即, coumarin 의 中毒作用이 나타나게 되는 것이다. 이와 類似한 現象은 다른 藥物에 依해서도 나타날 수 있는데, 特히 diphenylhydantoin 과의 併用時 注意를 要한다. Phenobarbital 나 diphenylhydantoin 은 모두 potent inducer 이기 때문이다. 其他 藥物로는 griseofulvin, 各種 睡眠劑와 副腎皮質 hormone 等を 들 수 있다. 이들 藥物과 phenobarbital 을 併用時는 恒常 enzyme induction 을 念頭에 두어야 할 줄 생각한다.

한편 phenobarbital 과 alcohol 이나 phenothiazine 系 藥物 或은 各種 靜隱劑를 併用投與時는 오히려 鎮靜作用이 促進되어 나타나게 되는 것도 興味있는 事實이다.

Chloral hydrate 같은 藥物도 alcohol 와 併用하면 鎮靜作用이 促進되어 나타난다. 그러나 chloral hydrate 와 anticoagulant 를 併用時는 血液凝固作用이 促進될 수도 있고 低下될 수도 있다. 促進되는 것은 血漿蛋白質과의 結合에 對한 相競作用에 依한 것이고, 低下되는 것은 coumarin 의 biotransformation 을 促進시키기 때문이다.