

## 카페인 약리작용에 민감한 지원자와 둔감한 지원자 및 뚱뚱한 쥐와 마른 쥐에 대한 카페인 약물동태 비교

윤정옥 · 권광일\*

충남대학교 약학대학

(Received February 15, 1993)

### Pharmacokinetics of Caffeine in Caffeine Sensitive and Non-Sensitive Volunteers, and in the Obese Rat and the Lean Rat

Jeong-Ok Yun and Kwang-Il Kwon\*

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejeon 305-764, Korea

**Abstract**—To determine the reason of individual variation of the effect of caffeine, the absorption and the disposition of caffeine were studied in caffeine sensitive and caffeine nonsensitive volunteers. And also to study the effect of obesity on caffeine pharmacokinetics, the caffeine disposition in the obese rat and in the lean rat were investigated respectively. In result the caffeine sensitive group showed a longer terminal half-life of caffeine( $7.35 \pm 0.71$  hr :  $5.49 \pm 0.73$  hr) and a larger AUC ( $55.42 \pm 9.09 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hr}$  :  $44.0 \pm 7.81 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hr}$ ) than that of caffeine non-sensitive group without statistical significance. The obese rat showed a longer terminal half-life (3.47 hr : 2.31 hr) and a larger AUC( $35.3 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hr}$  :  $26.97 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{hr}$ ) than that of the lean rat. But there was no correlation in the amount of daily caffeine consumption and obesity. In conclusion, we suggest that the individual variation of the effect of caffeine are being caused from the individual differences of caffeine susceptibility or tolerance rather than the differences of the genetic metabolic capacity or metabolic tolerance.

**Keywords** □ Caffeine, coffee, pharmacokinetics, sensitive volunteer, obese rat, lean rat.

카페인(caffeine)은 1,3,7-dimethylxanthine으로서 phosphodiesterase를 억제하고 adenosine 수용체에 길항하는 약리기전에 의해<sup>1-5)</sup> 85~250 mg(커피 1~3 cups) 정도의 용량에서 중추신경을 흥분시켜서 경각심(alertness)을 증가시키고 졸음(drowsiness)을 감소시키며 피로를 경감시키질 뿐 아니라,<sup>6-8)</sup> 심장근을 수축하여서 심박동수(heart rate)와 혈압을 상승시켜 고혈압을 유발하기도 한다.<sup>9-15)</sup> 또 sarcoplasmic reticulum으로부터  $\text{Ca}^{2+}$ 을 방출함으로써 골격근을 수축시키고,<sup>16)</sup> 소장관(small intestine)의 분비를 촉진시키며<sup>17)</sup> 기관지 평활근을 이완시키고<sup>18)</sup> 혈장 유리지방산을 증가시킬 뿐 아니라<sup>19)</sup> 기초대사율을 증가시키는 등<sup>20)</sup> 여

러가지 약리작용을 나타내는 것으로 잘 알려져 있다.

또한 카페인(caffeine)은 의약품 뿐 아니라 커피, 콜라, 홍차 등의 기호식품을 통해 세계적으로 가장 많이 소비되고 있는 약물중의 하나이므로<sup>9,19,21-25)</sup> “카페인 및 커피 소비와 심장질환, benign breast dease 등의 급·만성 질환과의 관계”에 관한 연구가 계속되고 있어서<sup>26,27)</sup> 카페인 소비자들에게 경각심을 주고 있다.

그런데 동일 용량의 카페인에 대하여 카페인(caffeine)을 많이 섭취하는 사람의 경우는 카페인 약리작용이 덜 나타나는 반면 카페인(caffeine)을 가끔 섭취하는 사람의 경우는 카페인 약리작용이 민감하게 나타나는 등, 카페인(caffeine)의 소비정도에 따라 약리작용의 민감도(sensitivity)가 개인마다 현저하게 다르기 때문에<sup>20,28-31)</sup> 대상자들의

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

카페인 소비정도 즉 민감도를 고려하지 않은 많은 카페인 약리 및 임상실험 결과들이 서로 모순된 결과를 나타내는 경우가 많다.<sup>24,32,33)</sup>

약물이 약리작용을 나타내는데 있어서 개인차가 나타나는 원인을 두 가지 측면 즉, 약물의 metabolic capacity나 metabolic tolerance의 차이에 의해 pharmacokinetics가 개인마다 다르다는 측면과 약물의 수용체에서의 susceptibility나 tolerance 차이에 의해 pharmacodynamics가 다르다는 측면에서 설명할 수 있다.<sup>4,34)</sup>

본 연구는 카페인의 소비와 약리작용에 있어서 개인차가 현저하게 나타나는 원인을 카페인의 약물동태학적 측면에서 해석해 보고자 카페인의 약리작용에 민감한 지원자 및 둔감한 지원자에게 커피(카페인)를 복용시킨 후 두 그룹간의 카페인 pharmacokinetic parameter를 혈중농도로부터 산출하여 비교하였다. 또한 카페인의 약물동태 성질에 영향을 미치는 여러 가지 요인중 비만도(obesity)에 의해 카페인이 지방으로 분포되어 유발되는 변화를 살펴보기 위하여 뚱뚱한 쥐와 마른 쥐에게 커피를 경구투여한 후 두 그룹간의 카페인의 약물동태학적인 성질을 비교 연구하고자 하였다.

### 실험방법

#### 시약

카페인(Sigma Chemical Co., U.S.A.), Acetyl salicylic acid(K.P.) 및 Heparin(5000 I.U./ml, 녹십자(주))를 사용하였으며 그외 모든 시약은 특급시약을 사용하

였으며, HPLC에 사용된 용매는 모두 HPLC 등급을 사용하였다.

#### 카페인의 지원자에 대한 약물동태 실험

**지원자 구성 및 특성**— 지원자들의 구성 및 특성을 Table 1에 나타내었다. 지원자는 남자 4명과 여자 4명으로 구성되었고 이들은 19세에서 25세의 연령분포를 보였으며 Broca법<sup>35)</sup>에 의해 비만도(obesity)를 계산했을 때 모두 10% 내외를 넘지않는 정상 체중을 나타내었다.

이들은 카페인 소비량과 카페인에 대한 부작용이 나타나는 정도에 따라 민감한 그룹(sensitive group)과 둔감한 그룹(non-sensitive group)으로 나뉘어졌다. 민감한 그룹은 평소 카페인을 30~60 mg(커피 1 cup 이하) 정도를 섭취했을 때에도 진전(tremor), 심계항진(palpitation), 수면장애, 소화기 장애 등의 부작용이 나타나는 남자 2명과 여자 2명으로 구성되었다.

둔감한 그룹은 평소 카페인에 의해 전혀 부작용을 경험하지 않은 남자 2명 여자 2명으로 구성되었다. 민감한 그룹은 평소 하루에 카페인을 0~37.5 mg으로 거의 섭취하지 않고 있었으며, 둔감한 그룹은 하루에 210~375 mg의 카페인을 습관적으로 섭취하고 있었으며 둔감한 그룹의 남자 2명을 제외하고는 모두 담배를 피우지 않았다.

**지원자들의 혈액검사**— 지원자들이 건강한가를 확인하기 위하여 혈액의 일반 생화학검사를 실시하였다. 검사종목은 total protein, albumin, G.O.T., G.P.T., alkaline phosphatase, r-G.T.P., total bilirubin, triglyceride, total cholesterol, L.D.H., B.U.N., creatinine,

**Table I**—Details of the caffeine sensitive or non-sensitive volunteers

Group	Subjects	Age	Sex	Hight(cm)	Weight(kg)	Caffeine mg*
Non-Sensitive	A	21	M	175	63	240-400
	B	25	M	179	67	300-500
	C	22	F	161	55	150-300
	D	19	F	163	57	150-300
	mean	21.8		169.5	60.5	210-375
Sensitive	E	19	M	168	60	0-30
	F	20	M	172	60	0-30
	G	21	F	160	47	0-60
	H	21	F	160	45	0-30
	mean	20		165	53	0-37.5

\*usual amount of caffeine consumed daily.

uric acid, glucose로 하였는데 지원자 모두 정상을 나타내어 건강한 지원자임을 확인하였다. 특히 G.O.T., G.P.T., total bilirubin, B.U.N., creatinine 등이 정상 수치를 보여 약물동태 실험에 영향을 줄 수 있는 간 질환, 신질환 등이 없음을 확인하였다.

**커피 투여 및 혈액시료 채취**—지원자는 실험 48시간 전부터 카페인 함유 의약품은 물론 커피, 콜라, 홍차, 녹차, 코코아, 초코렛 등 카페인 함유식품과 카페인과 상호작용을 일으킬 수 있는 다른 어떠한 약물도 섭취하지 않았으며, 실험 당일은 아침식사를 하지않고 실험에 임하였다. 지원자는 오전 10시경 실험자가 제공하는 커피를 마시도록 하였는데 커피는 카페인 34.26 mg/g을 함유하는 인스턴트 커피를 사용하였으며 Kg당 3 mg이 섭취되도록 환산하여 적당량(약 120 ml)의 뜨거운 물에 녹여 마시도록 하였다.

혈장분리를 위한 채혈은 지원자의 상박 정맥으로부터 실시하였다. 지원자의 상박 정맥에 정맥 삽입용 무균 카테타(sterilized i.v. catheter)를 삽입하고 sterilized three-way cock를 연결한 후 혈액응고 방지를 위하여 20 I.U./ml의 heparin을 소량씩 주입해 주면서 채혈하였다. 채혈시간은 커피 투여전과 투여후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24시간으로 하였으며 채혈량은 매회 약 7 ml씩으로 하였다.

채취된 혈액은 즉시 20 I.U./ml 농도의 heparin 소량으로 기벽이 코팅된 시험관(heparinized tube)에 넣어 약하게 흔들어서 혈액응고를 방지한 다음 2,500 g에서 15분간 원심분리하여 혈장을 얻었다. 이 혈장은 분석시험 때까지  $-20^{\circ}\text{C}$  에서 냉동보관하였다.

**임상증상 관찰**—커피 투여후 채혈시마다 지원자들에게서 나타나는 임상증상을 관찰하거나 또는 지원자들이 표현하는 자각증상을 기록하였다.

### Obese rat과 lean rat에서의 카페인 약물동태 비교실험

**실험동물 및 환경조건**—실험동물은 동일 조건하에서 자란 4주령의 female Sprague-Dawley rat를 두 그룹으로 나누어서 한 그룹은 제한 급식하고 한 그룹은 무제한 급식하였다. 사료는 소동물용 고품 펠렛 사료(제일사료)를 급여하였는데 급여량은 제한 급여 그룹에게는 마리당 4 g/day를 공급하였고 무제한 급여 그룹에게는 사료가 항상 충분하도록 공급하였다. 이렇게 약 2개월 동안 사육한 후 체중을 측정하였을

때 제한 급여 그룹은  $100.1 \pm 13.43\text{g}(\text{mean} \pm \text{S.D.})$ 이었고 무제한 급여 그룹중 전체 평균체중을 넘는 흰쥐의 평균체중은  $261.8 \pm 21.28\text{g}(\text{mean} \pm \text{S.D.})$ 으로 나타나서 두 그룹간의 체중 차이는 현저해서( $p < 0.01$ ) 제한 급여 그룹을 lean group으로 하고 무제한 급여 그룹을 obese group으로 하여 실험에 사용하였다.

**커피 투여 및 혈액시료 채취**—약 2개월 동안 사육한 뚱뚱한 쥐와 마른쥐에게 커피용액을 경구투여하였다. 커피는 카페인 34.26 mg/g을 함유하고 있는 인스턴트 커피를 사용하였는데 카페인 이 1 mg/ml 함유하도록 뜨거운 물에 완전히 녹인 후 rat의 Kg당 10 mg의 카페인 이 투여되도록 환산하여 lean group은 커피 용액을 2 ml/head, obese group은 3 ml/head씩 경구 투여용 주사기를 이용하여 강제 경구투여하였다.

흰쥐의 혈장채취를 위한 채혈은 흰쥐를 밀폐된 용기에서 diethyl ether로 1~2분간 흡입마취시킨 후 회복하여 1회용 주사기를 이용하여 심장채혈로 채혈하였으며 채혈시간은 커피 투여전과 투여후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 6, 12시간으로 하였다. 채취된 혈액은 즉시 heparinized tube(heparin 20 I.U./ml 사용)에 넣어 약하게 흔들어준 다음 2,500g에서 15분간 원심분리하여 혈장을 얻었다. 혈장은 분석시험 때까지  $-20^{\circ}\text{C}$  에서 냉동보관하였다.

### 카페인 혈중농도의 분석(HPLC)

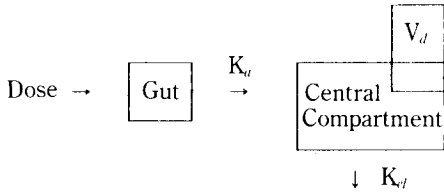
**시료의 전처리**—HPLC 분석을 위하여 유기용매 침전법에 의하여 혈장내의 단백질을 제거하여 시료를 전처리하였다. 커피투여 후 채취된 인체혈장과 흰쥐 혈장 0.5 ml에 내부표준물질인 ASA 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 함유하고 있는 acetonitrile 용액을 동량 가하여 혼합한 다음 2,500g에서 15분간 원심분리하여 상층액을 HPLC에 주입하였다.

**HPLC 측정조건**—분석기기(HPLC)는 Waters associates, U.S.A.(model 441 pump, model 510 UV/VIS detector, loop 없는 U6K injector)를 사용하였고 Column은  $\mu$ -bondapak  $\text{C}_{18}$ (300 $\times$ 3.9 mm i.d.; 10  $\mu\text{m}$ )를 사용하였다. 분석조건은 아래와 같았다.

Mobile phase : 0.05 M sodium acetate buffer(pH 3.7) : MeOH=(70 : 30, v/v)  
Flow rate : 1.0 ml/min  
Detector : U.V. 254 nm  
Injection volume : 10  $\mu\text{l}$

**Pharmacokinetic parameter의 분석**

인체혈장과 흰쥐혈장 중의 caffeine 농도는 다음 모델(first order one-compartment open model)을 이용하여 damping gauss-newton법으로 fitting하였다. 컴퓨터 program은 "Multi-free"를 이용하여 IBM PC로 운영하였으며 배설상수( $K_e$ ), 흡수상수( $K_a$ ) 및 분포용적( $V_d$ )을 least square법으로 각각 산출하였다.



$$C_p = \frac{K_a \cdot \text{Dose}}{(V/F) \cdot (K_e - K_a)} (e^{-K_e \cdot t} - e^{-K_a \cdot t})$$

- $C_p$  : plasma concentration of drug at time  $t$
- $K_a$  : absorption rate constant
- $V$  : volume of distribution
- $K_e$  : elimination rate constant
- $F$  : fraction absorbed

그 외의 parameter로 배설 반감기( $t_{1/2}$ ), 청소율(Cl), 최고혈중농도 도달시간( $T_{max}$ ), 최고혈중농도( $C_{max}$ )을 다음 식에 의하여 계산하였다.

- Terminal half-life :  $t_{1/2} = 0.693/K_e$
- Total clearance :  $Cl = \text{Dose}/\text{AUC}$
- Time of maximum concentration

$$T_{max} = \frac{2.303 \cdot \log(K_a/K_e)}{(K_e - K_a)}$$

Maximum concentration

$$C_{max} = \frac{K_a \cdot \text{Dose} \cdot F}{V(K_e - K_a)} \times (e^{-K_e \cdot T_{max}} - e^{-K_a \cdot T_{max}})$$

**통계처리**

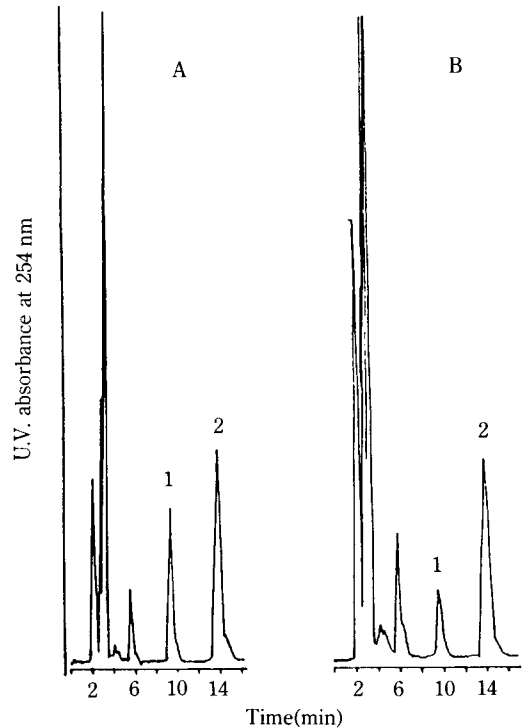
카페인에 민감한 그룹과 둔감한 그룹에서의 각각의 caffeine pharmacokinetic parameter 및 똥똥한 쥐와 마른 쥐에서의 각각의 caffeine pharmacokinetic parameter는 unpaired student's t-test로 통계처리한 후 차이에 대한 유의성을 검정하였다.

**실험결과**

**혈장 카페인의 HPLC 분석**—Fig. 1은 카페인 함유 인체혈장 시료를 HPLC로 분석하였을 때 얻은 chromatogram으로 본 실험방법의 분석조건으로 인체혈장 및 흰쥐혈장 모두에서 카페인과 내부 표준물질이 잘 분리되었고 방해되는 피크는 없었다.

검량선은 내부 표준물질에 대한 카페인의 피크 높이비율과 농도와의 관계로 작성하였다. 흰쥐혈장의 카페인 분석시와 인체혈장의 카페인 분석시의 검량선 회귀방정식은 각각  $Y = 15.25X - 0.04 (r = 1)$ ,  $Y = 15.59X - 0.05 (r = 1)$ 로써 카페인 1.0~10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  농도에서 각각 상관계수 1의 상관성을 나타내었다. 검출한도는 10  $\mu\text{l}$  혈장 주입시 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.

**지원자에 대한 카페인 약물동태**—카페인에 민감한 지원자와 둔감한 지원자에게 커피를 투여(카페인 3



**Fig. 1**—Chromatogram of (A) human blank plasma spiked with caffeine(10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) and (B) plasma of human 1 hr after 3 mg/Kg oral dose of caffeine. AUFS was 0.01. Peaks 1: caffeine, peaks 2: ASA (internal standard) 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$

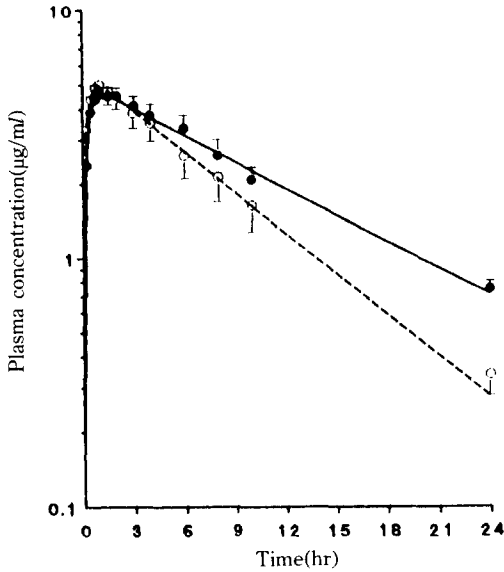


Fig. 2—Semi-log plot of plasma concentration-time curve following an oral administration of caffeine (3 mg/Kg) in caffeine non-sensitive (○---○) and sensitive (●—●) volunteers. Dotted line and solid line represent the fitted results by the oral one-compartment open model (n=4).

mg/kg)한 후 시간경과에 따른 카페인 혈장농도의 변화를 Fig. 2에 나타내었다. 두 그룹의 시간경과에 따른 평균 카페인 혈장농도 변화를 oral one-compartment open model로 fitting한 결과와 함께 나타내었

으며, fitting한 결과는 실선과 점선으로 각각 표시하였다. 또 카페인의 시간에 따른 혈장농도 변화로부터 산출한 pharmacokinetic parameter를 Table 2에 표시하였다.

카페인에 둔감한 그룹에서 배설반감기(terminal half-life ;  $t_{1/2}$ )는  $5.49 \pm 0.73$  hr 카페인에 민감한 그룹에서의  $t_{1/2}$ 은  $7.35 \pm 0.71$  hr로 나타나서 민감한 그룹에서 길게 나타났으며, 흡수속도상수(absorption rate constant ;  $K_a$ )는 각각  $4.13 \pm 0.85$  h<sup>-1</sup> 및  $3.07 \pm 0.53$  h<sup>-1</sup>로서 민감한 그룹에서 작게 나타났다. 전신 청소율(total clearance ; Cl)은 카페인에 둔감한 그룹에서  $4.90 \pm 1.45$  l/hr 카페인에 민감한 그룹에서  $3.27 \pm 0.87$  l/hr로 나타나서 둔감한 그룹에서 크게 나타났다.

**임상증상 변화**—카페인에 민감한 지원자와 둔감한 지원자에 대한 카페인 약물동태 비교 실험시 커피투여(카페인 3 mg/kg) 후 지원자들의 임상증상 변화를 관찰하였다. 카페인에 둔감한 지원자들은 커피투여 후에 모두 아무런 증상을 나타내지 않았는데 카페인에 민감한 지원자들은 커피 투여후 약 40분 후부터 지원자들간에 다소 차이는 있었지만 공통적으로 가슴이 답답하고 두근거리며 메스꺼운 증상이나 빈맥 등의 증상이 나타났으며 이러한 증상들은 2시간 후까지 계속되었으며 4시간 후에는 증상이 모두 소멸되었다.

**Obese rat과 lean rat에서의 카페인 약물동태**

뚱뚱한 쥐와 마른 쥐에게 각각 커피를 경구투여(카페인 10 mg/kg)한 다음 측정된 시간 경과에 따른

Table II—Pharmacokinetic parameters of caffeine in caffeine sensitive and non-sensitive volunteers

Group	Volunteers	$K_{el}$ (h <sup>-1</sup> )	$T_{1/2}$ (hr)	$K_a$ (h <sup>-1</sup> )	$V_d$ (l)	AUC (µg·ml <sup>-1</sup> ·hr)	Cl (l·h <sup>-1</sup> )	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (µg/ml)
Non-Sensitive	A	0.10	6.93	2.86	39.77	43.99	4.30	1.22	4.21
	B	0.20	3.47	3.00	50.00	21.94	9.16	0.97	3.32
	C	0.12	5.78	4.14	24.34	53.25	3.10	0.88	6.10
	D	0.12	5.78	6.51	27.66	56.65	3.02	0.63	5.73
	mean ± S.E.	0.14 0.02	5.49 0.73	4.13 0.85	35.44 5.88	43.96 7.81	4.90 1.45	0.93 0.12	4.84 0.64
sensitive	E	0.13	5.33	2.11	44.47	30.81	5.84	1.41	3.37
	F	0.08	8.66	3.29	33.47	68.39	2.63	1.16	4.88
	G	0.09	7.70	2.41	24.82	52.57	2.68	1.42	5.00
	H	0.09	7.70	4.47	22.76	69.90	1.93	0.96	5.47
	mean ± S.E.	0.10 0.01	7.35 0.71	3.07 0.53	31.38 4.94	55.42 9.09	3.27 0.87	1.24 0.11	4.69 0.46

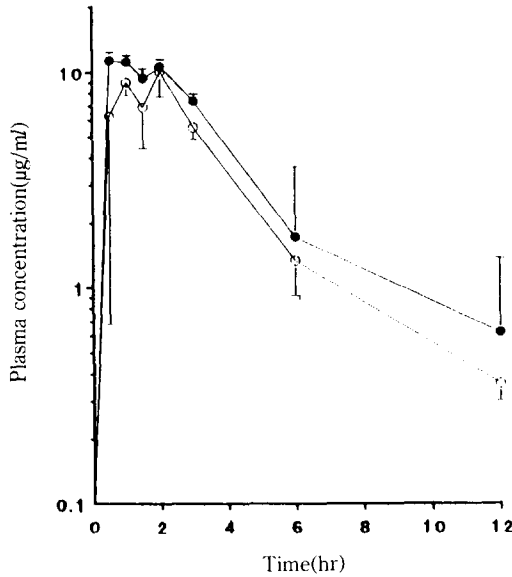


Fig. 3—Semi-log plot of plasma concentration-time curve following an oral administration of caffeine (10 mg/Kg) in the obese rat (●) and in the lean rat (○) (n=4-5).

Table III—Pharmacokinetic parameters of caffeine in the obese rat and the lean rat

Parameter	Unit	Value	
		Obese rat	Lean rat
$K_{el}$	$h^{-1}$	0.20	0.30
$T_{1/2}$	hr	3.47	2.31
$K_{tr}$	$h^{-1}$	8.90	14.57
$V_d$	ml	200.2	102.8
AUC	$\mu g \cdot ml^{-1} \cdot hr$	35.29	26.97
Cl	$ml \cdot h^{-1}$	74.2	37.1
$T_{max}$	hr	0.5	1.0
$C_{max}$	g/ml	11.29	8.96

혈장농도 변화는 Fig. 3에 나타내었다. 카페인 혈장농도를 oral one-compartment open model을 이용하여 Demping Gauss-Newton 법으로 fitting한 후 pharmacokinetic parameter를 산출하였으며 그 결과를 Table 3에 표시하였다.

뚱뚱한 쥐에서의 배설속도상수( $K_{el}$ ) 및 배설 반감기( $t_{1/2}$ )가 각각  $0.2 h^{-1}$  및 3.47 hr이었으며, 마른 쥐에서는 각각  $0.3 h^{-1}$ , 2.31 hr로서 차이를 보였으며, 전신 청소율은 뚱뚱한 쥐에서  $74.2 ml/hr$ 로서 마른 쥐의 37.

$1 ml/hr$  보다 높게 나타났다.

## 고 찰

일반적으로 약물이 일정한 용량에서 약효를 나타내는데 있어서 여러가지 요인에 의해서 개인차를 나타내는데 그 원인이 크게 pharmacokinetic적 면과 pharmacodynamic적 면에서 해석되어진다. 즉, 생리학적, 병태학적, 유전학적 요인이 개인마다 다르므로 또는 다른 약물과의 상호작용이나 내성의 발달로 인하여 그 약물의 pharmacokinetic적 성질에 영향을 주어서 흡수, 분포, 대사 및 배설 등을 변화시킬 수 있으며, 또는 그 약물의 수용체 자체에서의 susceptibility나 tolerance의 발달로 인하여 약물의 효과가 개인적으로 다르게 나타날 수 있다.<sup>4)</sup>

카페인인 대부분 간에서 microsomal cytochrome P-450 mono oxidase에 의해 demethylation, C-8 oxidation되어 여러가지 대사물로 되어 활성이 없어지고 약 1.13%만이 대사되지 않은 채로 뇨로 배설되는 것으로 알려져 있다.<sup>36,37)</sup> 그런데 대사과정에서의 개인차가 커서 개인의 metabolic capacity를 결정하기 위한 genetic acetylator phenotype을 측정하는데 사용되기도 한다.<sup>38,39)</sup> 따라서 개인의 카페인에 대한 선천적 또는 내성의 발달로 인한 metabolic capacity의 차이에 의해 카페인의 약물동태가 달라지고 이에 따라 약리작용의 강도도 다르게 나타날 것으로 예측할 수 있다.

본 연구에서 카페인 약리작용에 민감한 지원자와 둔감한 지원자에게 커피를 투여 후 카페인의 약물동태를 살펴본 결과 각 개인의 배설 반감기는 3.47 hr에서 8.66 hr로 범위가 넓게 나타났고, 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC)도  $21.94 \mu g \cdot ml^{-1} \cdot hr$ 에서  $69.90 \mu g \cdot ml^{-1} \cdot hr$ 로 각 개인별로 현저하게 차이를 보였으나 두 그룹간의 차이는 현저하지 않았고 유의성도 없었다. 최고 혈중농도( $C_{max}$ )에서도 두 그룹 사이에 차이가 없었다. 카페인에 민감한 그룹에서의 배설 반감기( $t_{1/2}$ )는 7.35 hr로 카페인에 둔감한 그룹의 5.49 hr에 비해 길게 나타났으며 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC)도  $55.42 \mu g \cdot ml^{-1} \cdot hr$ 로 카페인에 둔감한 그룹의  $43.96 \mu g \cdot ml^{-1} \cdot hr$ 에 비해 크게 나타났으며 또 전신 청소율(Cl)도 카페인에 민감한 그룹에서  $3.27 l \cdot hr^{-1}$ 로 카페인에 둔감한 그룹의  $4.90 l \cdot hr^{-1}$ 에 비해 작게 나타나는

경향을 보였지만 이들 각 parameter간의 차이는 통계적인 유의성은 없었다.

다만 카페인에 민감한 그룹에서 배설 반감기가 둔감한 그룹보다 길어져서 마지막 혈중농도는 약간 높게 나타났으나 이 때의 카페인 혈중농도는 카페인의 약리작용을 나타내기에는 충분치 않은 낮은 농도였다. 약리적으로 유효한 농도가 기대되는 초기 시간대인 투여후 40분부터 약리작용이 완전히 소멸된 4시간까지의 혈중농도를 비교해볼 때는 두 그룹이 거의 비슷한 혈중농도를 보이거나 오히려 민감한 그룹에서 약간 낮게 나타났다. 따라서 카페인 약리작용에 대한 개인차가 metabolic capacity의 차이에는 영향을 받지 않는 것으로 간주된다.

Abernethy 등<sup>25)</sup>과 Kamimori 등<sup>40)</sup>은 비만이 카페인의 half-life를 연장시킨다고 하였는데, 그것은 카페인이 높은 lipophilicity를 가지기 때문에 지방이 많을수록 adipocytes로 더 쉽게 분포된 후 일정기간 동안 서서히 혈장으로 유리되어 혈장농도를 유지하고, 다시 간으로 들어가서 대사되므로 뚱뚱한 사람에게서 분포용적 및 배설 반감기가 증가되며 배설속도상수가 감소하는 것으로 보고하였다.<sup>40)</sup>

본 실험에서도 caffeine에 노출되지 않은 뚱뚱한 쥐와 마른 쥐에게 커피를 경구투여한 후 카페인의 pharmacokinetic parameter를 비교한 결과 뚱뚱한 쥐에서 배설속도상수( $K_d$ )가 0.2 h<sup>-1</sup>로 lean rat의 0.3 h<sup>-1</sup>보다 작았고 배설 반감기( $t_{1/2}$ )도 3.74 hr로 마른 쥐의 2.31 hr보다 길었으며 분포용적( $V_d$ )도 200.2 ml로 마른 쥐의 102.8 ml보다 크게 나타났다. 또한 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC)에 있어서도 뚱뚱한 쥐는 35.29  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{hr}$ 로 마른쥐의 26.97  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{hr}$ 에 비해 높게 나타나서 obesity가 카페인의 약물동태를 변화시키는 것을 볼 수 있었다. 그러나 비만도(obesity)와 카페인 약리작용에 대한 민감도(sensitivity) 사이의 상관성에는 유의성이 없었다.<sup>41)</sup>

Kalow 등<sup>39)</sup>은 흡연과 aryl hydrocarbon hydroxylase inducer는 카페인의 대사를 유도하여 반감기를 감소시키고 임신, 경구용 피임제, 간질환 등은 반감기를 연장시키지만 습관적인 카페인 섭취는 카페인의 metabolism pattern을 변화시키지 못한다고 보고하고 있는 한편 Chou 등<sup>5)</sup>은 만성적으로 카페인에 노출된 흰쥐의 경우 수용체의 친화력의 변화없이 binding

site의 수가 증가하는 adenosine receptor의 up-regulation으로 인해 카페인의 중추작용에 대한 내성을 유발한다고 보고하고 있다.

따라서 결론적으로 본 실험결과와 인용 문헌에서의 결과를 종합하면 카페인 약리작용의 sensitivity에 대한 개인차는 선천적 metabolic capacity의 차이나 metabolic tolerance의 발달에 의한 것 보다는 카페인 수용체에서의 내성 발달이나 susceptibility에 의한 것이 더 클 것으로 추정된다.

## 결론

카페인 약리작용에 민감한 지원자와 둔감한 지원자에게 카페인 3 mg/kg에 해당하는 커피를 복용시킨 후 각각의 카페인 약물동태를 비교한 결과와, 뚱뚱한 쥐와 마른 쥐에게 카페인 10 mg/kg에 해당하는 커피를 경구투여한 후 각각의 카페인 약물동태를 비교한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 카페인 약리작용에 민감한 지원자 그룹에서 카페인의 배설반감기( $t_{1/2}$ )는 평균 7.35 hr로 둔감한 지원자에서의 5.49 hr 보다 길게 나타났으며, 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC)도 민감한 지원자에서 평균 55.42  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{hr}$ 로 둔감한 그룹에서의 43.96  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{hr}$  보다 증가하는 양상을 보였으나 개인별 차이(variation)이 커서 통계적으로 유의성 있는 차이는 보이지 않았다.
2. 카페인 경구투여시 뚱뚱한 쥐에서의 카페인 배설반감기가 3.74 hr로 마른 쥐에서의 2.31 hr 보다 길었고, 분포용적( $V_d$ )도 각각 200 ml 및 103 ml로 뚱뚱한 쥐에서 크게 나타났으며, 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC)도 각각 35.29  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{hr}$  및 26.97  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{hr}$ 로 뚱뚱한 쥐에서 크게 나타나서 비만도(obesity)가 카페인의 약물동태를 변화시키는 것을 알 수 있었다.
3. 그러나 비만도(obesity)와 카페인의 약리작용의 민감도(sensitivity) 사이의 상관성에 유의성이 없었고 약물동태학적인 차이도 그 정도가 약리작용에 직접적인 영향을 미칠 만큼 크지 않았으며 통계적인 유의성도 없어서 caffeine 약리작용의 민감도에 대한 개인차는 선천적 metabolic capacity의 차이나 metabolic tolerance의 발달에 의한 것 보다는 카페인 수용체에서의 tolerance 발달이나 susceptibility에 의한 것이 더 클 것으로 추정되었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 1991년도 한국과학재단 연구비(과제번호 911-0412-1)에 의해 수행 되었으며 이에 감사 드립니다.

### 참고문헌

- 1) Bruns, R. F., Daly, J. W. and Snyder, S. H., Adenosine receptors in brain membranes: Binding of N<sup>6</sup>-Cyclohexyl [3H]adenosine and 1,3-diethyl-8-[3H]phenylxanthine. *Proc. Natl. Acad. Sci.(USA)*, **77**, 5547-5551 (1980).
- 2) Green, R. M. and Steiles, G. L., Chronic caffeine ingestion sensitizes the A<sub>1</sub> adenosine receptor-adenylate cyclase system in rat cerebral cortex. *J. Clin. Invest.*, **77**, 222-227 (1986).
- 3) Somani, S. M., Gupta, P., Caffeine: a new look at an age -old drug. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **26**(11), 521-533 (1988).
- 4) Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., 62-83, 618-625.
- 5) Chou, D. T., Khan, S., Forde, T. and Hirsh, K. R., Caffeine tolerance: Behavioral, electrophysiological and neurochemical evidence. *Life Sci.*, **36**, 2347-2358 (1985).
- 6) Berkowitz, B. A., Tarver, J. H. and Spector, S., Release of norepinephrine in the central nervous system by theophylline and caffeine. *Eur. J. Pharmacol.*, **10**, 64-71 (1970).
- 7) Battig, K., Buzzi, R., Martin, J. R. and Feierabend, J. M., The effects of caffeine on physiological functions and mental performance. *Experientia*, **40**, 1218-1223 (1984).
- 8) Stephenson, P. E., Physiologic and psychotropic effect of caffeine on man. *J. Am. Dietetic Assoc.*, **71**, 240-247 (1977).
- 9) Sutherland, D. J., Mcpherson, D. D., Renton, K. W., Spencer, C. A. and Montaque, T. J., The effect of caffeine on cardiac rate, rhythm and ventricular repolarization. *Chest.*, **87**, 319-324 (1985).
- 10) Smit, P., Hoffman, H., Thien, T., Houben, H. and Laar, A., Hemodynamic and humoral effects of coffee after  $\beta^1$ -selective and nonselective  $\beta$ -blockade. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **34**(2), 153-158 (1983).
- 11) Lovallo, W. R., Correction: Cardiovascular effect of coffee and caffeine. *Am. J. Cardiol.*, **54**, 941 (1984).
- 12) Freestone, S., Ramsay, L. E., Effect of coffee and cigarette smoking on the blood pressure of untreated and diuretic-treated hypertensive patients. *Am. J. Med.*, **73**, 348-353 (1982).
- 13) Pincomb, G. A., Lovallo, W. R., Passey, R. B., Whitsett, T. L., Silverstein, S. M. and Wilson, M. F., Effect of caffeine on vascular resistance, cardiac output and myocardial contractility in young men. *Am. J. Cardiol.*, **56**, 119-122 (1985).
- 14) Eisner, D. A. and Valdeolmillos, M., The mechanism of the increase of tonic tension produced by caffeine in sheep cardiac purkinje fibers. *J. Physiol.*, **364**, 313-326 (1985).
- 15) Ammon, H. P. T., Bieck, P. R., Mandalaz, D. and Verspohl, E. J., Adaptation of blood pressure to continuous heavy coffee drinking in young volunteers. A double-blind crossover study. *J. Clin. Pharmac.*, **15**, 701-706 (1983).
- 16) Konishi, M., Kurihara, S. and Sakaki, T., Change in intracellular calcium ion concentration induced by caffeine and rapid in frog skeletal muscle fibers. *J. Physiol.*, **365**, 131-146 (1985).
- 17) Wagner, S. M., Mekhjian, H. S., Caldwell, J. H., Thomas, F. B., Effect of caffeine and coffee on fluid transport in the small intestine. *Gastroenterology*, **75**, 379-381 (1978).
- 18) Mazzarelli, M., Jaspas, N., Zin, W. A., Aranda, J. V. and Milic-Emili, J., Dose effect of caffeine on control of breathing and respiratory response to CO<sub>2</sub> in cats. *The American Physiological Society*, 52-59 (1986).
- 19) Bellet, S., Kershbaum, A. and Fincl, E. M., Response of free fatty acids to coffee and caffeine. *Metabolism*, **17**, 702-707 (1968).
- 20) Jung, R. T., Shetty, P. S., James, W. P. T., Barrand, M. A. and Callingham, B. A., Caffeine: its effect on catecholamines and metabolism in lean and obese humans. *Clin. Sci.*, **60**, 527-535 (1981).



- 21) Acheson, K. J., Zahorska-Markiewicz, B., Anantharaman, K. and Jequier, E., Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *Am. J. Clin. Nutri.*, **33**, 989-997 (1980).
- 22) Myers, M. G., Caffeine and cardiac arrhythmias. *Ann. Intern. Med.*, **114**(2), 148-150 (1991).
- 23) Lelo, A., Miner, J. O., Robson, R. and Birkett, D. J., Assessment of caffeine exposure: caffeine content of beverages, caffeine intake, and plasma concentrations of methylxanthines. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **39**(1), 54-59 (1986).
- 24) Stavric, B., Klassen, R., Watkinson, B., Karpinski, K., Stapley, R. and Fried, P., Variability in caffeine consumption from caffeine and tea: possible significance for epidemiological studies. *Food Cham. Toxicol.*, **26**(2), 111-118 (1988).
- 25) Abernethy, D. R., Todd, E. L. and Schwartz, J. B., Caffeine disposition in obesity. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **20**, 61-66 (1985).
- 26) Minton, J. P., Foehning, M. K., Webster, D. J. T. and Matthews, R. H., Caffeine, cyclic nucleotide and breast deases, *Surgery*. 105-109 (1979).
- 27) Shirlow, M. J. and Mathers, C. D., Caffeine consumption and serum cholesterol levels. *Intern. J. Epidemiol.*, **13**, 422-427 (1984).
- 28) Rapoport, J. L., Jensvold, M., Elkins, R., Buchsbaum, M. S., Weingartner, H., Ludlow, C., Zahn, T. P., Berg, C. J. and Neims, A. H., Behavioral and cognitive effects of caffeine in boys and adult males. *J. Nerv. Ment. Prs.*, **169**(11), 726-732 (1981).
- 29) Victor, B. S., Lubetsky, M. and Greden, J. F., Somatic menifestations of caffeinism. *J. Clin. Psychiatry*. **42**, 185-188 (1981).
- 30) Roller, L., Caffeine hebituation-withdrawal syndrome: a quantitative case study. *Aust. J. Hosp. Pharm.*, **11**(2), 22-25 (1981).
- 31) Wharrad, H. J., Birmingham. A. T., Macdonald, I. A., Inch, P. J. and Mead, J. L., The influence of fasting and of caffeine intake on finger tremor. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **29**, 37-43 (1985).
- 32) Raebel, M. A. and Black, J., The caffeine controversy: What are the facts? *Hosp. Pharm.*, **19**, 257-267 (1984).
- 33) Robertson, D., Frolish, J. C., Carr, R. K., Watson, J. T., Hollifield, J. W., Shand, D. G. and Oates, J. A., Effect of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *N. Engl. J. Med.*, **298**(4), 181-186 (1978).
- 34) Levy, M. and Zylber-Katz, E., Caffeine metabolism and coffee-attributed sleep disturbance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **33**(6), 770-774 (1983).
- 35) 鄭昭英, 閔春基, 朴 燾基, 運動保健學, 忠南大學校出版部, p.121.
- 36) Bonati, M., Latini, R., Galletti, F., Young, J. F., Tognoni, G. and Garattini, S., Caffeine disposition after oral doses. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **32**(1), 98-105 (1982).
- 37) Blanchard, J., Sawers, S. J. A., Jonkman, J. H. G. and Tang-Liu, D. D., Comparison of the urinary metabolite profile of caffeine in young and elderly males. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 223-232 (1985).
- 38) Grant, D. M., Tang, B. K. and Kalow, W., Valiability in caffeine metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **33** (5), 591-602 (1983).
- 39) Kalow, W., Valiability of caffeine metabolism in humans. *Drug res.*, **35**(1), 319-324 (1985).
- 40) Kamimori, G. H., Somani, S. M., Knowlton, R. G. and Perkins, R. M., The effects of obesity and exercise on the pharmacokinetics of caffeine in lean and obese volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **31**, 595-600 (1987).
- 41) Kwon, K. I. and Yoon, J. O., Amount of caffeine in caffeine containing beverages, and the pattern of caffeine consumption. *J. Clin. Pharmacy*, Submitted for publication (1993).