

소화관에서의 약물 흡수에 대한 음식물의 영향

윤휘열^a · 백민선^b · 권광일^a

^a충남대학교 약학대학 임상약학 연구실

^b식품의약품 안전청 의약품 동등성 평가과

The Effect of Food on Absorption of Drug in the Gastrointestinal Tract

Hwi-yeol Yun^a, Min-sun Baek^b, Kwang-il Kwon^a

^aCollege of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon, Korea

^bKorea Food and Drug Administration, Seoul, Korea

Drugs are often taken together with meals and there are numerous opportunity for food-drug interaction to occur. Food-drug interactions and their clinical consequences are very complex indeed. The composition of the meal, and the volume of fluid that is ingested often are decisive factors in food-drug interactions. Various formulations of a specific drug may behave differently. Solutions and suspensions seem to be less susceptible and enteric-coated preparations are more susceptible, to food interactions than are other dosage forms but exceptions to this rule do exist. Furthermore, generic and environmental factors, disease and other drugs cause considerable inter- and intraindividual variation in food-drug interactions. Also, eating habits are dissimilar in different parts of the world, and diets often vary greatly from day to day. The taking of drugs together with meals offers some obvious benefits. It may help to reduce gastrointestinal irritation and compliance is improved. On the other hand, in some cases food interferes seriously with drug absorption. The purpose of this review is to clarify the complexity of food-drug interactions, and to discuss interactions that may be of clinical importance.

□ Key words - food-drug interaction, drug absorption, Food-effect

다양한 경로를 통해 투여된 약물은 제형과 약물의 특성에 따라 특정 흡수 부위를 통해 흡수되어 전신 순환혈을 통해 순환됨으로써 약물의 효과가 나타나게 된다.¹⁾ 일반적으로 경구로 투여된 약물의 흡수는 대부분 소화관 흡수를 통해 치료 영역의 혈중 농도에 다다르게 된다.²⁾ 이러한 소화관을 통한 약물의 흡수에 영향을 주는 인자로는 크게 두 가지로 나눌 수 있는데 첫 번째로 약물 자체의 물리·화학적 특성에 의한 영향과 두 번째로는 약물의 흡수되는 경로인 생체 측 인자이다.³⁾ 약물 흡수의 물리·화학적 특성에 의한 영향은 일반적으로 약물 자체의 pKa, 용해도 및 투과도 등 이미 고정되어진 약물의 특성에 의해 큰 영향을 받는다. 하지만 생체 측 인자는 약물의 물리·화학적 인자에 의한 영향과는 다르게 약물을 투약 받는 환자 또는 실험군의 개별적인 신체 상태 또는 투여 부위의 생체 측 인자에 의해 가장 큰 영향

을 받는다.⁴⁾ 여러 가지 약물 흡수에 영향을 주는 생체 측 인자 중에서 약물의 직접적인 흡수 부위인 소화관에 가장 큰 영향을 주는 인자는 음식물의 섭취이다.⁵⁾ 음식물의 섭취로 인해 소화관에서의 생체 측 인자는 여러 가지 변화를 가지게 된다. 이렇게 변화된 생체 측 인자의 경우 약물의 흡수에 다양한 영향을 주게 되고, 그 영향의 결과로 흡수가 촉진, 지연, 감소 등이 일어날 수 있다. 하지만 음식에 의해 생체 측 인자가 매우 다양하게 변화하기 때문에 식후 약물의 혈중 농도를 예측하는 것은 매우 힘들다.

흡수의 영향에 의한 혈중 농도의 변화는 약물의 치료효과에 있어서 임상적으로 중요한 의미를 가진다. 치료 영역(therapeutic range)이 넓은 약물의 경우 크게 영향을 미치지 않을 수 있지만 좁은 치료 영역을 가지는 약물은 음식물에 의한 영향으로 과량 흡수에 의한 독성을 나타내거나 치료 효과가 나타나지 않을 수도 있다.⁶⁾

이 논문에서는 음식물에 의해 나타날 수 있는 소화관에서 의 변화들에 대해 논의 하고 음식물에 의해 변화된 인자에 대한 약물 흡수 영향에 대한 정보를 제공하고자 한다.

Correspondence to : 권광일
충남대학교 약학대학 임상약학연구실
대전광역시 유성구 궁동 220 충남대학교 약학대학
405호
Tel: 042-821-5937, Fax: 042-823-6781
E-mail: kwon@cnu.ac.kr

위장관(enteral)을 통한 흡수에 영향을 주는 인자

약물의 위장관을 통한 흡수에 영향 인자를 나누어 보면 소화기관의 상태에 기인하는 생체측 인자 (Physiological factor)와 약물의 특성에 의존하는 약물의 물리 화학적 인자 (Physicochemical factors of drugs) 이 두 가지로 나눌 수 있다.³⁾

위의 두 가지 인자 중 약물의 물리·화학적 인자는 특정약물 복용시 사실상 정해져 있는 고정 인자이므로 약물의 흡수에 있어서도 개인에 따른 영향이 크지 않으며, 일반적인 임상적인 상황에서 이 두 가지 인자에 모두 영향을 줄 수 있는 것은 주로 음식물이다. 따라서 생체 측 인자 설명에 이어 음식물에 의한 생체 인자 변화에 대해 자세히 설명하기로 한다.

1) 소화관내 통과시간

약물의 주된 흡수 부위는 소장에서 이루어진다. 그러므로 위를 통과하는 시간은 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있다. 약물의 위내 체류시간(gastric emptying time)과 위내 통과 속도(rate)를 결정 짓는 가장 중요한 인자는 위의 운동성이다.

위의 운동의 공복시에는 서파(slow wave)가 하부로 진행되는 연동운동이 일어난다. 이 때 가스트린(gastrin)과 아세틸콜린(acetylcholine)은 서파의 진폭과 파수를 조절하는 호르몬으로 작용한다. 음식물을 섭취하면 가스트린(gastrin)과 아세틸콜린(acetylcholine)의 분비가 증가 하게 된다. 증폭된 연동운동에 의해 유문부(pylosus)에 음식이 다다르면 강력한 수축에 의해 위 내 물질이 다시 위쪽으로 밀려 올라가게 된다. 이러한 과정에서 약물의 위 내 체류 시간이 결정되게 된다.

MMC(Migrating Motor Complex)는 상부 위장관에서 소장에 걸쳐 이동되는 주기적인 전기활동 양상으로서 식도에서 장 전체까지의 큰 연동운동을 조절한다. MMC의 조절에 의해 음식물의 소화 과정 중 위 내 음식물의 배출이 조절되게 된다.

위와 같은 방식의 위 운동은 위 내용물의 부피, 온도, 점도, 삼투압, 지방 함유 비율 등에 의해 영향을 받아 변화한다. 표 1 는 위 내용 배출시간에 영향을 주는 인자들과 인자에 의한 변화를 나타내었다.

2) 소화관내 pH

위내 pH는 수분이나 음식물의 존재로 크게 변하는데 일반적으로 공복시에는 pH 1-2사이이고, 식후에는 3.5-5.0까지 상승한다. 이러한 pH의 변화는 위에서의 약물의 흡수에 큰 영향을 준다. 그 이유는 위에서의 대부분의 흡수가 pH-분배가설(pH-partition theory)에 따르기 때문이다.

대부분의 약물은 용액안에서 비해리형과 해리형으로 존재하게 되고, 이 해리된 약물만이 위 점액을 통하여 흡수된다. 약물이 해리되는 정도 즉 이온화 정도는 그 약물의 pKa와 그 약물을 용해하고 있는 용액(용액 또는 혈장)의 pH에 따른다.⁷⁾

$$\text{약산} : pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

$$\text{약염기} : pK_a = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

[HA], [B] : 비이온화형 약물의 농도
[A⁻], [BH⁺] : 이온화형 약물의 농도

즉 약산의 경우 위액의 pH(약 1-3) 가 약물의 pKa보다 낮은 산성 상태에서 약물의 해리가 감소되어 위 점막을 통과하여 흡수된다. 또한 흡수된 약산성 약물은 혈장내에서는 높은 pH(약 7.4)로 인해 대부분 해리되어 세포막을 통과하지 못하므로 혈장내에 높은 농도로 존재하게 된다.

Brodie등의 보고에 의하면 실제로 pKa가 4이상의 강염기를 제외한 대부분의 약물에서는 실측치와 이론치가 잘 일치하였다.⁸⁾

그러나 위를 통과한 후 소장에서의 약물 흡수는 항상 pH-분배가설에 맞는 것은 아니다. pH-분배가설에 의하면 약산성 약물은 장보다 위로부터 신속히 흡수되는 것이지만 장의 흡수면적이 위보다 매우 크기 때문에 실제로는 양쪽의 흡수 차이가 크게 나타나지 않는다는 것을 유의하여야 한다. 소장에서의 흡수 기전은 위와 마찬가지로 pH-분배가설에 의해 흡수된다. 하지만 위와는 다르게 실측치와 이론치가 일치하지 않는 경우가 더욱 많다. 이는 막표면 pH와 수성 세공경로의 존재등으로 설명한다.

막표면 pH는 소장의 관강내 pH가 7.2로 알려져 있는 것

Table 1. Factors of gastric emptying time

Factors	Change of gastric emptying time
Volume	Volume increase : faster
Temperature	Temperature increase : delay
Viscosity and Osmotic pressure	Viscosity and Osmotic pressure increase : delay
Administration of lipid or fatty acid	delay
Drug administration	Metoclopramide, Cisapride : faster Ethanol, Acetaminophen, diphenhydramine : delay
Body position	Lie in right side : faster

에 반하여 소장의 막표면 실제 pH는 6.1-6.8로 측정되는 현상으로 이를 막표면 pH(virtual pH)라고 한다. 막표면 pH의 기전은 확실하게 밝혀져 있지 않지만 Na^+/H^+ 수송계에 의해 막표면에 분비된 H^+ 이온과 미세융모 표면의 글리코칼릭스(glycocalyx)라는 점액성분에 의하여 유지되는 것으로 생각된다. 점액성분인 글리코칼릭스가 수소이온의 확산 장벽으로 작용함으로써 막표면의 pH를 관강내보다 약간 산성으로 유지하도록 할 뿐만 아니라, 글리코칼릭스는 비교반수층(unstirred water layer, 정체층(stagnant layer), 확산층(aqueous diffusion layer)으로 작용하여 약물의 확산에 의한 흡수시 장벽으로도 작용한다. 따라서 이는 pH-분배이론과 맞지 않는 부분에 대한 것을 어느 정도 설명하고 있다.

위에서 보는 바와 같이 소화관내의 pH뿐만 아니라 약물 흡수 부위에서의 막표면 pH(Virtual pH) 역시 약물의 흡수에 영향을 줄 수 있다.

3) 소화관내의 혈류 속도

혈류 속도와 약물의 투과속도는 약물이 세포막을 통과하는 단계에서 중요한 인자로 작용한다.

흡수부위에서의 혈류 속도는 세포막 안과 밖의 약물 농도의 평형 상태 유지에 걸리는 시간을 조절하게 된다. 약물의 투과속도가 큰 약물인 경우 세포막 투과에 걸리는 시간이 짧는데 이런 경우 혈류의 흐름이 약물 농도의 평형 상태에 결정적인 영향을 미치는 인자가 된다.(perfusion rate limited) 예를 들어 지용성 약물의 경우 세포막 투과가 빠르게 이루어지는데 세포막을 투과한 약물은 혈류에 의해 흡수 부위로부터 제거됨으로써 생긴 농도 경사에 의해 다시 세포막 안쪽으로 약물이 흡수되게 된다. 이 경우 혈류의 흐름이 느린 부위인 경우 혈류의 흐름이 빠른 부위 보다 약물의 흡수 속도가 느려지게 된다.

하지만 약물의 투과도가 낮은 약물은 혈류의 흐름에 의한 영향보다 투과속도가 약물 흡수에 결정적인 인자로 작용한다.(diffusion rate limited) 수용성 약물과 같이 투과속도가 느린 약물은 세포막을 통과하는 속도가 너무 늦어 약물의 흡수에 있어 속도 조절 단계로 작용한다.¹⁰⁾

그림 1 혈류 속도와 약물의 흡수 속도를 나타낸 것인데 tritiated-water의 경우 pH-분배설에 따르지 않고 세포막에 존재하는 수성 세공경로(aqueous pore)를 통과하는 물질로서 세포막 투과 속도가 매우 빠른 약물이다. 이런 경우 혈류 속도에 비례하여 약물의 흡수 속도도 증가하는 양상을 보이지만 ribitol과 같은 투과속도가 늦은 물질은 혈류 속도에 관계 없이 흡수 속도가 일정한 것을 알 수 있다.¹¹⁾

4) 소화관내 대사효소 및 미생물에 의한 대사

일반적인 경구 투여 약물은 소화관 점막을 통과하여 간에 있는 효소에 의해 대사 된다. 하지만 이러한 대사 효소들은 위에서 밝힌 바와 같이 소화관 점막에도 분포하게 되고 소

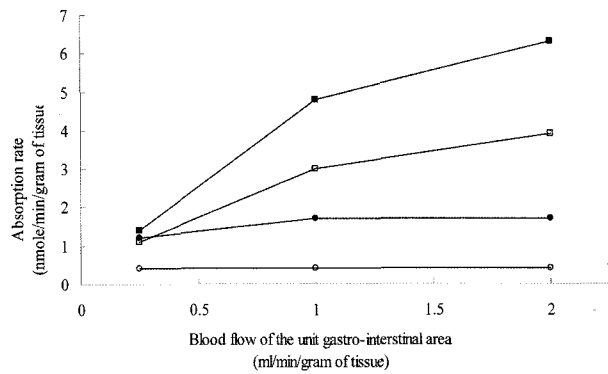


Fig. 1. Change of drug absorption rate for blood flow in GI tract (■: Tritiated water, □: Ethanol, ●: Urea, ○: Ribitol).

화관 점막 투과시 초회 통과 효과(first-pass effect)를 가지게 된다.

예를 들어 소장상피세포의 대표적인 대사 효소인 cytochrome P450 3A4(CYP3A4)은 간에서의 효소와 구조적, 기능적으로 동일하게 작용한다. 그러므로 간에서 CYP3A4에 의해 대사 되는 약물은 소장관 점막 통과시에도 대사를 받게 된다.

그리고 일반적으로 MDR protein의 substrate로 작용하는 약물의 경우 CYP 3A4의 기질로서도 작용한다. 예를 들어 cyclosporin A의 경우 MDR protein에 의해 efflux되어 흡수 저해가 일어나고, 세포막 바깥쪽으로 efflux된 약물은 CYP 3A4와의 접촉 시간이 길어지게 되므로 대사가 촉진된다. 그리고 CYP3A4 대사체 역시 MDR protein에 의해 efflux되므로 cyclosporin A의 대사를 촉진하게 된다. 이러한 MDR protein과 CYP3A4의 상호작용에 의한 약물 흡수에 저해로 인해 경구 투여시 cyclosporin A의 생체이용률이 낮아진다고 보고되었다.(그림 2)

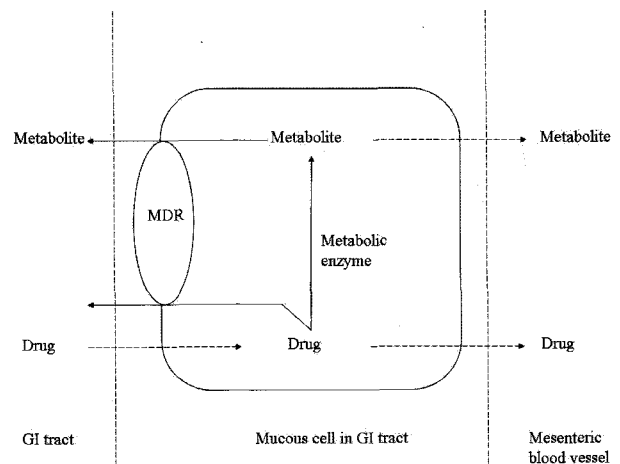


Fig. 2. Effect of drug absorption and metabolism for MDR protein in GI mucous cell

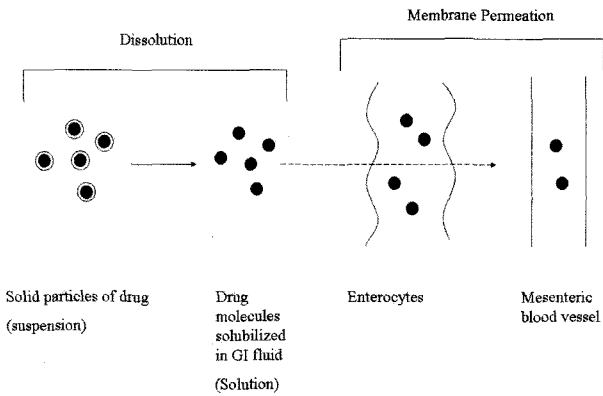


Fig. 3. Potential rate-limiting steps in drug absorption processes after oral administration of solid dosage forms such as tablets or capsules

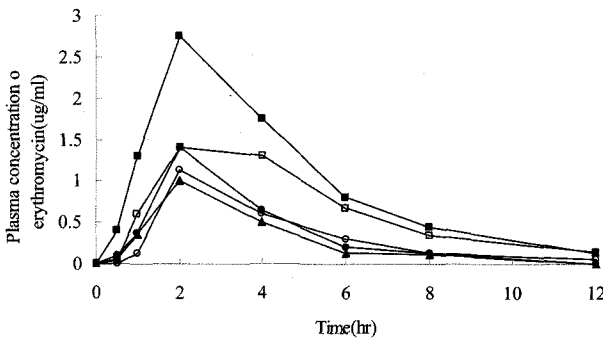


Fig. 4. Plasma concentration after 500mg erythromycin single oral administration (■: Fasted state with water 250ml, □: Fasted state with water 20ml, ●: Fed-state only lipid, ○: Fed-state only carbohydrate, ▲: Fed-state only protein)

또한 위장관에는 서로 다른 400여종의 장내미생물이 존재한다. 장내 미생물들은 Ester와 amides의 가수 분해, 이중결합, nitro, diazo 그룹의 환원, dehydroxylation, dealkylation, deamination, acetylation, esterification과 같은 대사 과정에 관여한다.

장내 미생물에 의한 대사 과정은 실제로 경구로 투여된 약물의 흡수에 최소한의 효과만을 보인다. 그 이유는 장의 상부에 여러 가지 대사효소들이 존재하고 이 효소에 의해 대사가 먼저 일어나기 때문에 장의 말단에 서식하는 장내

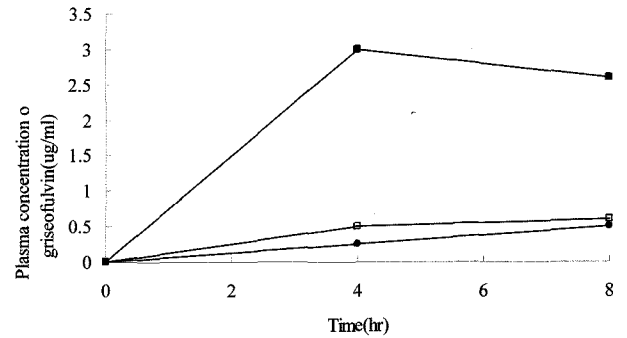


Fig. 5. Plasma concentration after 1g griseofulvin single oral administration (■: High-fat meal, □: High-protein meal, ●: Fasted state)

미생물이 약물의 대사과정에 참여하는 것은 극히 일부분이다. 하지만 약물의 흡수가 천천히 이루어지거나 대장으로 흡수되는 좌제의 경우에는 여러 가지 미생물에 의한 대사 과정이 약물의 흡수에 영향을 주게 된다.^{12,13)}

5) MDR protein 수송체

MDR protein(Multidrug resistance protein)은 p-glycoprotein으로서 소장 상피세포에 존재하는 efflux 펌프 수송체이다. MDR protein은 세포막으로 투과된 약물을 능동 수송에 의해 밖으로 내보내는 역할을 한다.

이 단백질은 초기에 암세포에서 발견되었고, 이 단백질의 작용으로 인해 암세포막을 투과한 약물이 다시 efflux되면서 암세포가 항암제에 대하여 다제내성을 나타내는 원인으로 밝혀졌다. 이러한 단백질이 사람의 소장 상피에서 발견되므로 써 유수분배계수(log D)에 의해 예측된 약물의 흡수보다 흡수가 덜 되는 약물의 흡수 기전을 밝혀 내었다.

이러한 MDR protein의 기질로 작용하는 대표적인 약물로는 cyclosporin A가 있는데 이는 경구 투여시 소장에서의 흡수가 MDR protein에 의해 저해되어 예상되는 흡수 농도보다 적은 경우가 많다.

6) 약물의 용해 속도

그림 3은 일반적인 경구용 고형제제의 약물의 흡수 과정을 나타낸 그림이다. 고형 제제는 경구 투여 후 용해 단계(dissolution)와 투과 단계(permeation)를 거쳐 흡수가 되는데

Table 2. Factors of dissolution rate

Factors	Changes of the dissolution rate	Example
Particle size	Small particle size: dissolution rate increase	Griseofulvin, Spironolactone
Polymorphism	Meta-stable form: dissolution rate increase	Chloramphenicol, Barbiturate derivatives
Amorphous	Dissolution rate increase	Novobiocin, Insulin-Zn
Solvation	Anhydrate: dissolution rate increase	Ampicilin, Caffeine, Theophylline
Salt	Dissolution rate increase	Tolbutamide, Phenobarbital

Table 3. Effect of food on drug absorptions

Decrease	Delay	Increase
Ampicillin	Acetaminophen	Acitretin
Aspirin	Aspirin	Cholorothiazide
Atenolol	Cephalosporin	Diazepam
Captopril	Diclofenac	Dicoumarol
Ethanol	Digoxin	Diftalone
Hydrochlorothiazide	Furosemide	Griseofulvin
Iron	Indoprofen	Labetalol
Levodopa	Nitrofurantin	Metoprolol
Penicillins	Sulfadiazine	Nitrofurantoin
Sotalol	Sulfaisoxazole	propranolol
Tetracyclin	Valproate	Riboflavin

이 과정에서 용해 속도가 투과속도보다 작은 경우에는 약물의 흡수 속도를 조절하는 속도조절 단계(rate-limiting)는 용해 속도가 좌우하게 된다. 대부분의 난용성 약물은 용해속도가 약물의 흡수 속도조절단계로 작용한다.

용해 속도 상수에 영향을 주는 인자는 표 2에 정리하였다.

7) 약물의 투과 속도(Permeation rate)

약물의 용해 속도가 매우 빠르게 진행될 경우 약물의 흡수 속도를 결정하는 단계는 약물의 세포막 투과 속도에 의해 결정된다.

약물의 투과 속도는 다음 식에 의해 표현 될 수 있다.

$$Permiation\ rate = P_i \cdot S_i \cdot C_i$$

Pi : 위점막 투과능(Permiability), Si : 약물이 투과하는 막의 표면적, Ci : 관강내액에서의 약물농도

위 식에서 알 수 있듯이 약물의 투과 속도는 약물의 투과능, 투과하는 막의 표면적, 약물 농도에 비례하여 증가한다.

이 중에서 약물의 투과능(permeability)을 결정하는 인자로는 다음과 같은 세가지로 요약할 수 있다.

- 약물의 지용도(Lipophilicity)
- 약물 분자의 크기(Molecular size)
- 약물의 전하(Charge)

일반적으로 약물은 지용도가 크고, 세포막 투과를 위한 적당한 분자의 크기를 가지는 비이온형의 약물이 세포막 투과능이 높은 것으로 알려져 있다.

음식물에 의한 흡수 영향

앞에서 언급한 바와 같이 음식물의 약물 흡수에 대한 영향은 음식물에 의한 소화관내 생체적 인자의 변화와 약물의 물리·화학적 특성 등을 다양하게 고려하여야 하므로 예측하는 것은 매우 어렵다.

음식물의 영향으로 인해 약물의 생체이용율은 감소, 증가 또는 지연등의 효과를 보이고, 표 3 은 음식에 의해 생체이용율이 변화하는 대표적인 약물들이다.¹²⁻¹⁶⁾

1) 위장관 체류시간의 연장

음식물은 약물의 위내 체류 시간을 연장시킨다. 위내 체류 시간의 연장은 약물 흡수의 촉진 또는 저하 등으로 나타나는데 산에 불안정한 약물의 경우(penicillin, erythromycin등) 위내 체류 시간 연장으로 인해 산에 의해 분해되어 약물의 흡수가 저하되게 된다. 하지만 소장 상부에서만 흡수되는 리보플라빈의 경우 약물이 흡수 부위에 도달되는 시간이 지연되어 약물 흡수 속도에 포화 시간이 존재하지 않게 되어 약물의 흡수가 증가된다. 그리고 위 내 체류시간의 연장으로 인해 흡수 지연 시간이 생기고 이는 최고혈중농도 도달시간의 지연을 의미한다.

그리고 음식물의 소화과정을 위해 사용되는 소화액과 연화과정으로 인해 소화관내의 점도가 증가 하게 되어 확산 속도와 흡수 속도가 지연될수 있다.

2) 위장관의 pH 변화

pH-분배이론에 따르는 약물의 위장관 흡수에서 음식물에 의한 위장관의 pH 변화는 약물 흡수에 큰 영향을 미친다. 하지만 위장관에서의 pH-분배이론에 의한 흡수 영향 뿐 아니라 pH에 따른 약물의 물리·화학적 특성을 고려한 약물의 안정화 또는 불안정화를 통해 생체이용율을 변화 시킬수 있다.

위장관내의 pH 변화는 주로 음식물의 양 또는 종류, 섭취하는 물의 양에 의해 변화하게 된다.

이러한 변화로 인해 약물의 흡수는 음식물의 영양소 함량과 섭취하는 물의 양에 따라서 흡수가 달라질 수 있다.

그럼 4는 erythromycin stearate 를 단백질 또는 지방, 탄수화물 섭취 후, 공복시 물 240 ml, 공복시 물 20 ml를 섭취한 후 투여 하였을 경우의 혈중농도 곡선이다.¹⁷⁾

Erythromycin의 경우 산성에 불안정한 약물로서 음식물 투여시 위장관체류시간의 연장으로 인해 생체이용율이 낮아지는 것을 확인할 수 있다. 하지만 공복시 물의 20ml와 함께 투여한 경우에는 최고 혈중 농도는 음식물 섭취한 경우와 비슷하지만 위내체류시간은 공복시와 비슷하므로 흡수되는 phase가 식후 투여한 경우 보다 증가하는 것을 볼 수 있다.

Erythromycin을 물 240ml와 함께 섭취할 경우 위에서의 산도가 물에 의해 중화되게 되어 산에 의한 분해를 방지하여주고 위내 체류시간은 식후 보다 짧아지므로 생체이용율이 가장 높게 된다.

3) 담즙 배출 촉진

담즙은 주로 지방의 흡수를 돕는 작용을 한다. 높은 지용성을 가지는 약물은 담즙에 의해 가용화되는 경우가 많다. 그 이유는 담즙산의 경우 내인성 계면활성제로 작용하여 난용성 약물과 섭취된 지방의 용해성을 개선하여 흡수를 증가시켜준다. 담즙의 분비는 고지방식을 섭취하였을 경우 더욱 증가하게된다.¹⁸⁾

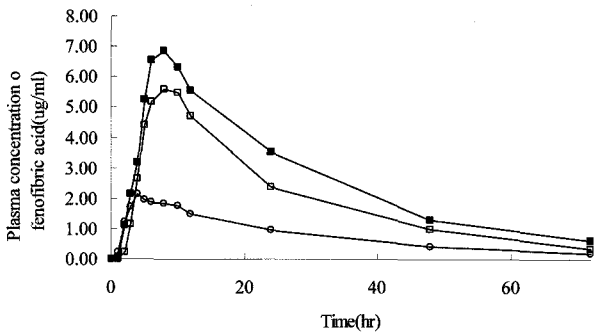


Fig. 6. Plasma concentration after 250 mg fenofibrate SR capsule single oral administration (■: 900Kcal, 30% fat contained high caloric, fat meal. □: 700Kcal, 20% fat contained standard caloric, fat, ●: Fasted state)

그림 7 는 고지방식, 고단백식을 섭취한 후 griseofulvin을 투여 하였을 경우 혈중농도의 변화 곡선이다. 고지방식의 섭취는 소화를 위해 담즙산의 분비를 촉진시키게 되고 분비된 담즙산은 griseofulvin을 가용화시켜 생체이용율을 증가시킨다. 하지만 고단백식에서는 공복시 투여한 경우와 큰 차이가 없는 것을 볼 수 있다.¹⁹⁾

그림 6 은 지방과 총 칼로리 함량이 다른 식단을 투여 한 후 fenofibrate 서방성 캡슐을 투여한 후의 혈중농도 곡선이다.^{20,21)} 900Kcal, 30%지방을 함유한 식단과 700Kcal, 20% 지방 함량을 함유한 식단을 섭취 후 약물을 투여한 경우 생체이용율이 칼로리와 지방 함량에 의해 비례하여 변하는 것을 확인할 수 있다.

대부분의 지용성 약물들은 고지방식과 함께 복용할 경우 생체이용율이 증가하게 되는데 이는 위장관내 환경이 고지방식 섭취로 인해 공복시 환경보다 지용화가 되어 약물의 확산이 용이하게 이루어지고 분비된 담즙에 의해 용해도가 증가하게 되어 흡수가 촉진되는 것에 기인하는 것으로 생각된다.

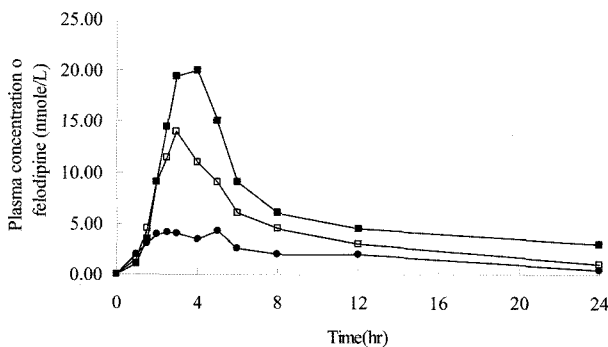


Fig. 7. Plasma concentration after 10mg felodipine single oral administration with grape fruit juice (■: Pretreated with grape fruit juice on 3 times a day for 5 days, □: administered with grape fruit juice on 8 ounce, ● : administered with water)

하지만 기름과 같은 친유성 기재에 용해하여 투약하는 경우에는 지용성이 너무 강하여 약물이 위장관액과 혼합되지 않아 오히려 생체이용율이 나빠질 수 있다.

4) 내장 혈류 증가

음식물의 섭취는 대부분 내장 혈류량의 증가를 유발한다. 증가된 혈류량은 약물의 세포막 안과 밖에서의 농도 기울기를 더욱 크게 일어나게 하고 이는 약물의 흡수를 촉진하는 인자로서 작용한다. 예를 들어 술의 성분인 ethanol은 위장관에서의 혈류속도를 증가시키므로 약물의 흡수를 증가시킬 수 있다.

5) 주성분의 장관 대사 변경

경구 투여된 대부분의 약물은 장관 간에서의 대사효소에 의해 대사되게 된다. 이러한 대사 과정은 효소를 매개로 하게 되는데 음식물의 성분중 효소를 저해 또는 촉진하는 성분이 있을 경우 대사과정에 변화가 일어나게 된다. 그리고 집단에서의 약물 대사 효소 발현에 영향을 주는 인자로 음식문화도 큰 부분을 차지하고 있다.

최근의 연구에 의하면 자몽 주스에 함유된 naringin과 같은 flavonoid들이 약물 대사 효소의 저해제로 작용하여 대사에 관여하는 것으로 보고되고 있다. 대표적으로 CYP3A4에 의해 대사되는 dihydropyridine계열의 Ca channel blocker들은 자몽 주스와 함께 복용하면 대사효소가 저해되어 생체이용율이 높아진다고 보고되어있다.(그림 7)²²⁾

6) 주성분과의 물리·화학적 인자

음식물은 약물의 물리·화학적 특성에 따라 결합을 형성하여 약물 흡수가 저해되기도 한다. 그 대표적인 예로 우유의 경우 우유 성분중 2가와 3가의 cation은 약물과 킬레이트 결합을 하여 약물 흡수를 저하시킨다.^{23,24)}

음식물 구성 성분에 따른 약물의 흡수 및 대사 영향

1) 단백질(Protein)

고단백, 저탄수화물 식단의 경우 간에서의 대사를 촉진한다. 하지만 이러한 고단백, 저탄수화물 식이에 따른 간에서의 대사 촉진 효과는 약물(interdrug)마다, 개체군(intersubject)마다 그 차이가 크다. 고단백 식이는 mixed-function oxidase system(MFOS)의 활성을 높이므로서 약물의 대사를 촉진하는 것으로 생각된다.²⁵⁾

Berlinger등의 알로푸리놀(allopurinol)이 옥시푸리놀(oxypurinol)로 되는 주 대사과정의 연구보고를 통해 단백질 섭취의 제한은 크레아티닌의 청소율(creatinine clearance)의 변화를 주는 것으로 보고되었다. 크레아티닌의 청소율(creatinine clearance)의 변화는 단백질 섭취의 제한으로 인해 신혈류속도의 변화와 신수송체를 통한 재흡수에 대한 상경적 작용을 통해 변화되는 것으로 생각되어진다.²⁶⁾

2) 탄수화물(Carbohydrate)

탄수화물이 약물의 흡수와 대사에 미치는 영향은 다른 영양소에 비하여 미약하다.²⁷⁾ 하지만 Kappas 등의 보고에 따르면 고탄수화물의 식사를 하는 군에게서 안티피린(antipyrine)과 테오피린(theopylline)의 대사 활성이 단백질과는 반대로 저해되는 것으로 보고되었다.²⁵⁾ 이는 단백질과 탄수화물은 산화 반응(oxidation)을 통한 대사에 있어서 서로 다른 작용을 나타내는 것을 의미하며, MFOS의 활성에 대한 작용이 서로 다를 것으로 예상된다.

3) 지방(Lipid)

지방은 세포막을 구성하는 성분중의 하나이다. 그러므로 지방은 일반적으로 세포막에 대한 활성을 나타낸다. 지방 또는 지방산이 적은 식단에서는 간에서의 MFOS의 활성이 낮아진다.²⁸⁾ 그리고 고지방 식단을 복용한 경우 혈중의 지방과 지방산의 농도가 올라가게 되는데 혈중의 지방과 지방산은 혈중에서 약물의 단백 결합을 담당하고 있는 알부민과의 결합을 상경적으로 저해한다. 이는 단백 결합율이 높은 약물의 경우 혈중 농도에 증가를 나타낼 수 있다. 하지만 이러한 반응은 약물마다 다양하게 일어나므로 임상적인 유의성을 따지는 것은 어렵다. 하나의 예로 공복시에는 중성지방산(triglyceride)의 분해가 증가하게 되어 혈중 지방산의 농도가 증가하게 되어 위와 같은 방식으로 약물의 단백 결합을 저해할 수 있다.²⁹⁾

4) 비타민(Vitamins)

니아신(niacin)과 리보플라빈(riboflavin)과 같은 비타민 B군은 직접적으로 MFOS을 자극함으로써 약물의 산화를 촉진한다. 비타민 A, E, C는 세포막의 구성하는 필수 물질 들로서 이러한 비타민의 부족은 간에서의 cytochrome P450의 합성을 저해하게 되고 결과적으로 MFOS의 활성을 저해하여 대사활성을 낮추게 된다.³⁰⁻³²⁾

다른 군의 비타민을 과량 섭취한 것 역시 약물에 의한 부작용을 나타낼 수 있다. 알츠하이머 병을 치료하기 위해 레보도파(levodopa)를 투약하고 있는 환자에게 피리독신(pyridoxine)의 섭취는 약물 대사를 활성화하게 되어 약물 효과가 나타나지 않을 수 있다.³³⁾ 그리고 엽산(folic acid)의 과량 섭취는 메토크세이트(methotrexate)의 효과를 감소시킬 수 있다. 그리고 비타민 K가 다량을 들어 있는 브로콜리와 같은 식품의 섭취는 와파린(warfarine)의 항응고효과를 감소시킬 수 있다.³⁴⁾

결 론

약물과 음식물의 상호 작용은 임상적으로 약물의 치료효과를 감소시키거나 약물 흡수를 촉진하여 독성을 나타낼 수 있다. 하지만 음식물의 복용은 경구 투여 약물의 주된 흡수

경로인 소화관에서의 다양한 변화를 초래하게 된다. 이러한 변화를 통해 약물의 흡수가 촉진 또는 저해되게 되어 생체 이용율에 영향을 준다. 그리고 음식물의 구성 성분은 약물의 대사에 영향을 주게 되고, 음식물의 섭취 시간 역시 약물의 흡수와 대사에 다양한 영향을 주게 된다. 나라마다 다른 식습관이나 음식문화의 다양성 역시 약물 흡수에 영향을 줄 수 있다.

하지만 대부분의 경우 약물-음식의 상호 작용에 대한 연구는 미미하다. 연구가 진행되더라도 대부분의 경우가 단회 투여를 통한 약물-음식의 상호작용이 대부분을 차지하고 있으며 반복 적용시에 대한 연구는 극히 일부이다.

하지만 임상적인 대부분의 경우는 음식물과 함께 약물을 복용하게 되고 음식에 의한 약물의 흡수의 변화는 약물의 독성 유발이나 효과의 감소 등을 나타낼 수 있다.³⁵⁾ 하지만 음식물에 의한 다양한 소화관내의 변화는 예상하기 힘들기 때문에 일반적인 원리를 통한 적용이 힘들다. 그러므로 이러한 일반적인 원리를 통해 각 임상적인 상황에 적용할 수 있는 연구들이 더욱 많이 이루어져야 할 것이다.

참고문헌

1. M. Gibladi, Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics 3rd edition, Lea & Febiger, Malvern, Pa, 1989. p. 102-3
2. Remington's Pharmaceutical Science 17th edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa, 1985. p. 723-30
3. Y. Kwon, Handbook of essential pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug metabolism for industrial scientists, Plenum Publishers, New York, 2001. p. 38-41
4. H.C. Ansel, N.G. Popovich, Dosage form design: Biopharmaceutic consideration, Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems, 5th edition. Lea & Febiger, Malvern, Pa, pp. 51-91, (1990)
5. R.D. Toothaker, P.G. Welling. The effect of food on drug bioavailability. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1980; 20: 173-99
6. M. Gibaldi D. Perrier, Pharmacokinetics 2nd edition, Marcel Dekker, New York, N.Y, 1982. p 145-146
7. 약품정량분석, 동명사, 서울, 2001. p. 75-76.
8. B.B. Brodie, C.A. Hogben, Some physio-chemical factors in drug action, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1957; 9(6):345-380
9. 생물약제학과 약물속도론, 신일상사, 서울, 2005. p. 56-58
10. M. Rowland, T.N.Tozer, Clinical pharmacokinetics Concept and Application, Lea & Febiger, Melvern, Pa., 1980. p. 16-33,
11. D.Winne, J.Remischovsky, Intestinal blood flow and absorption of non dissociable substance, *J.Pharm.Pharma-*

- col.*, 1970; 22: 640-641
12. I.R. Rowland. *Drug Metabolism Reviews*, Marcel Dekker, New York N.Y., 1988. p. 243-261,
 13. R.S. Goldstein, J.P. Chism, J.M. Sherril *et al.* Influence of dietary pectin on intestinal microfloral metabolism and toxicity of nitrobenzene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1984;75: 547-553
 14. P.G. Welling. *Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment*, Raven Press, New York, N.Y., 1984. p. 29-48,
 15. D.B. Williams, W.J. O'Reilly, G. Boehm *et al.* Absorption of doxycycline from a controlled release pellet formulation: The influence of food on bioavailability. *Biopharm. Drug Dispos.*, 1990;11: 93-105
 16. M.A. Osman, R.B. Patel, A. Schuna *et al.* Reduction in oral penicillamine absorption by food, antacid, and ferrous sulfate. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983; 33: 465-70
 17. P.G. Welling, H. Huang, P.F. Hewitt *et al.* Bioavailability of erythromycin stearate: Influence of food and fluid volume. *J. Pharm. Sci.*, 1978; 67: 764-66
 18. G. Dongowski, B. Fritzsh, J. Giessler *et al.* The influence of bile salts and mixed micelles on the pharmacokinetics of quinine in rabbits. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2005; 60: 147-51
 19. R.G. Crounse, Human pharmacology of griseofulvin: the effect of fat intake on gastrointestinal absorption, *J. Invest. Dermatol.*, 1961; 37: 529-33
 20. H.Y. Yun, J.H. Kim, E.J. Lee, S.Y. *et al.* Effect of food on pharmacokinetics and pharmacodynamics of fenofibric acid after a single oral dose of fenofibrate sustained-release capsule, *Kor. J. Clin. Pharm.*, 2005; 15: 34-40
 21. H.Y. Yun, E.J. Lee, S.Y. Chung, S.O. Choi, H.K. Kim, J.T. Kwon, W.K. Kang, and K.I. Kwon, The effects of food on the bioavailability of fenofibrate administered orally via sustained-release capsules in humans, *Clin. Pharmacokinet.*, 2006;45(4): 425-432.
 22. K.S. Lown, D.G. Bailey, R.J. Fontana, S.K. Janardan, C.H. Adair, L.A. Frontlage, M.B. Brown, W. Guo, and P.B. Watkins, Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression, *J. Clin. Invest.*, 1997; 99(10): 2545-2553
 23. J.A. Cambria-Kiely. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann Pharmacother.*, 2002;36:1893-6
 24. T.O. Dheng. Potential interaction between soy milk and warfarin. *Am Fam Phys.*, 2004;70:1231
 25. K.E. Anderson, A.H. Conney, A. Kappas. Nutrition and oxidative drug metabolism in man: Relative influence of dietary lipids, carbohydrate, and protein. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;26:493-501
 26. A. Kappas, K.E. Anderson, A.H. Conney. Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism in man, *Clin Pharmacol Ther.* 1976;20:643-53
 27. W.G. Berlinger, G.D. Park, R. Spector. The effect of dietary protein on the clearance of allopurinol and oxypurinol. *N Engl J Med.* 1985; 313: 771-6
 28. K.E. Anderson, E.J. Pantuck, A.H. Conney. Nutrient regulation of chemical metabolism in humans. *Federation Proc.* 1985; 44: 130-3
 29. P. Welling. Nutrient effects on drug metabolism and action in the elderly. *Drug Nutrient Interactions.* 1985; 4: 173-207
 30. F.P. Guengerich. Effects of nutritive factors on metabolic processes involving bioactivation and detoxification of chemicals. *Ann Rev Nutr.* 1984; 4: 207-31
 31. J.N. Hathcock. Metabolic mechanisms of drug-nutrient interactions. *Federation Proc.* 1985; 44(I): 124-9
 32. R.G. Thurman, F.C. Kauffman. Factors relating drug metabolism in intact hepatocytes. *Pharmacol Rev.* 1980; 31: 229-251
 33. G.C. Cotzias. Metabolic modification of some neurologic disorders. *JAMA.* 1969; 210:1255-62
 34. K.E. Anderson. Influences of diet and nutrition on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1982; 32: 520-572.
 35. F.M. Shannon, S. Micheal. Drug interaction-a review. *Clin Pediatr.*, 2005; 6(2): 93-102.