

흡수경로에 따른 약물동태학적 고찰

박민철¹⁾ · 김환영¹⁾ · 조은희²⁾

¹⁾원광대학교 한의과대학 안이비인후피부과

²⁾원광대학교 한의과대학 침구과

The Study on Pharmacokinetics According to the Administration Route

Hwan-Yeong Kim · Eun-Hee Jo · Min-Cheol Park

Objective : The purpose of this study is to search for more effective administration route of herbal medicine.

Methods : Pharmacokinetic issues with the methods in experimental papers, which deal with finding the effectiveness of two or more administration routes of herbal medicine, searched from KERIS, KSI, KISTI and KTKP, have been analyzed by, first, categorizing the papers and comparing the validity of administration routes.

Results and Conclusions :

1. Upon comparing in total of 24 papers on the basis of each administration route, per oral(PO)-herbal acupuncture(HA) was most superior in terms of number in that there were 13 cases and PO-per rectal(PR) was next superior in that there were 5 cases. PO-per dermal(PD)-inhalation therapy(IT), PO-IT and PO-PR-HA had 3, 2 and 1 cases respectively.
2. Out of the total 24 papers which compares different administration routes, 16 of them were pharmacokinetically appropriate, whereas, the remaining 8 were pharmacokinetically inappropriate.
3. Comparisons were made between PO-HA, PO-PR, PO-IT, PO-PD-IT and PO-PR-HA routes. However, none of them was not particularly effective regardless of the administered medicine or target organ.
4. No route was particularly effective against a particular drug target as a result of comparing damaged liver, asthma, endometriosis and anti-inflammation.
5. In the case of Injinhotang in medicine comparison, HA tended to be more associated with hepatotoxicity over PO. However, Cordyceps Militaris Mycelia, Gagamsohaphyangwon and Hongdeungtang showed no prominent effective administration route.

Key words : Pharmacokinetics, Administration route

I. 緒 論

약물의 효과는 투여용량보다 혈장 중 약물농도와 더 좋은 상관관계를 보인다. 약물 투여 후 약물이 수용체 부위에 도달해 약효를 나타내는 데까지는 pharmacokinetic phase의 현저한 개인차로 용량-반응관계는 혈장농도-반응 상관관계보다 큰 개인차를 보이게 되기 때문이다¹⁾. 또한 약물의 효과는 혈장 중 약물농도와 일정한 관계가 성립될 수 있다. 많은 약물동태학적 모델은 시간경과에 따른 혈장 중 약물농도와 약물에 의해 질병이 완화되는 조직에서의 농도가 예측 가능한 관련성이 존재한다는 kinetic homogeneity에 의해서 일정한 상관관계가 있다고 보고 있으며, 조직에서의 농도와 약리효과는 약력학적으로 밀접한 관계가 있기 때문이다¹⁻³⁾.

따라서 현대약리학에서는 약물 투여시 유효 성분의 혈장농도를 이용하여 약리 효과를 측정하는 약물동태학적 모델을 이용하여 흡수경로의 장단점과 생체 내 약물현상을 파악하여 보다 유효하고 안전성이 높은 신약개발과 기존 의약품의 부작용을 최소화하고 효능 및 효과를 극대화시켜 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 설계한 제형을 연구하고 있으며, 첨단기술을 이용하여 약물을 어떻게 하면 생체이용률을 높일 수 있을지를 목표로 연구하고 있다^{4,5)}.

韓醫學에서도 경구 투여 이외에도 약침을 이용한 체내 투여, 保留灌腸法을 이용한 직장투여, 흡입요법, 외용제를 통한 경피 흡수를 하고 있지만, 흡수경로에 따른 한약의 흡수, 분포, 대사, 배설, 효능에 대한 연구가 미흡한 실정이고, 임상에서도 한약의 흡수경로의 변화를 가져오지 못하여 환자에게 대한 접근성, 효용성, 편의성, 경제성 등이

떨어지는 상황이며, 주로 제형의 변화에만 관심을 가지고 있을 뿐 경로에 따른 효용성에 대해서는 놓치고 있는 것이 많다⁶⁾. 효과적인 한약 흡수 방법을 발전시키기 위해서는 흡수경로에 따른 약물동태학적 고찰이 필요한 상황이다.

그러므로 본 연구에서는 두 가지 이상의 경로로 한약을 투여한 후에 그 효능을 비교하는 한의학 논문을 대상으로 경로별로 분류하고 경로에 따른 한약제 투여의 유효성 비교를 하고, 실험 연구에 사용된 방법을 약물동태학적으로 분석하여 문제점을 알아보고, 한약의 투여방법의 다양성을 모색하고자 한다.

II. 本 論

1. 연구 대상 및 방법

한국교육학술정보원, 한국학술정보, 과학기술학회마을, 한국전통지식포털에서 경구, 약침, 직장투여, 흡입, 경피의 흡수경로 중에 2가지 이상의 경로로 효능이 비교되어 있는 논문을 검색한 결과 1992년부터 2008년까지 총 24편을 대상으로 하였다.

경로에 따른 한약제 투여의 유효성 비교를 하고, 실험 연구에 사용된 방법을 약물동태학으로 분석하여 문제점을 알아보았다.

2. 논문의 흡수경로비교에 따른 분류

총 24편의 논문을 경구(per oral; PO), 약침(herbal acupuncture; HA), 직장(per rectal; PR), 흡입(inhalation therapy; IT), 경피(per dermal; PD)의 흡수경로별로 비교하였을 때 경구-약침, 경구-직장, 경구-흡입, 경구-경피-흡입, 경구-직장-약침의 흡수경로로 분류하면 아래와 같다. 총 24편

교신저자 : 조은희, 전북 전주시 덕진구 2가 142-1 원광대학교 부속 한방병원 침구과
(Tel : 063-270-1061, E-mail : freezo@wonkwang.ac.kr)
• 접수 2009/11/14 • 수정 2009/11/25 • 채택 2009/11/30

중 경구-약침의 흡수경로 비교가 13편⁷⁻¹⁹⁾으로 가장 많았고, 경구-직장이 5편²⁰⁻²⁴⁾으로 두 번째로 많았다. 그 외 경구-경피-흡입이 3편²⁵⁻²⁷⁾, 경구-흡입이 2편^{28,29)}, 경구-직장-약침이 1편³⁰⁾이었다.

3. 경로별 효능 비교

1) 경구, 약침

경구와 약침의 경로별 효능 비교에서는 총 13편

중 효능이 ‘경구>약침’인 경우 2편, ‘경구<약침’인 경우 2편, ‘경구=약침’인 경우 2편이었고, 경구와 약침 모두 유의한 경우는 7편이었다.

2) 경구, 직장

경구와 직장의 경로별 효능 비교에서는 총 5편 중 효능이 ‘경구>직장’인 경우는 1편이었고, 경구와 직장의 효능이 비슷한 경우는 4편이었다.

Table 1. Classification by Administration Routes

Routes	Paper(%)
PO, HA	13(54)
PO, PR	5(21)
PO, IT	2(8)
PO, PD, IT	3(13)
PO, PR, HA	1(4)
Total	24(100)

Table 3. Comparison of PO and PR Effects

Herb	Target	Effects
黃芪	Endometriosis	PO>PR
半夏	Endometriosis	PO=PR
黃芩	Endometriosis	PO=PR
康寧湯	Anti-inflammation	PO=PR
紅藤湯	Anti-inflammation	PO=PR

Table 2. Comparison of PO and HA Effects

Herb	Herbal Acupuncture Point	Target	Effects
冬蟲夏草	肺俞, 尺澤	Asthma(body weight, oxygen consumption, albumin, white blood corpuscle, erythrocyte, IgE)	PO>HA
四逆散合平胃散 加味方	-	Hepatotoxicity	PO>HA
茵陳蒿湯	肝俞	Hepatotoxicity(blood test)	PO<HA
茵陳蒿湯	肝俞	Hepatotoxicity(biopsy)	PO<HA
鹿茸	腎俞, 大杼, 懸鐘	Osteoporosis	PO=HA
冬蟲夏草	期門	Liver fibrosis	PO=HA
冬蟲夏草	腎俞, 太谿	Expression of aquaporin-2 protein water channels in the kidney, Renal function	Both significant
冬蟲夏草	肺俞, 尺澤	Asthma(airway smooth muscle, airway inflammation, IgE, IL-4)	Both significant
附子	足三里	body Weight, total cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride	Both significant
車前子	肝俞	Hepatotoxicity	Both significant
竹瀝	肝俞, 膽俞	Liver function	Both significant
鹿茸四斤丸藥鍼	陽陵泉, 懸鐘	Growth, Intellectual development	Both significant
五積散	中脘, 足三里	Pain	Both significant

3) 경구, 흡입

경구, 흡입의 경로별 효능 비교에서는 총 2편중 2편 모두 경구가 흡입보다 우수한 것으로 보고되고 있다. 하지만 경구-경피-흡입의 실험에서는 반대의 경우나 비슷한 경우도 있기 때문에 경구가 흡입보다 우수하다고 할 수 없다.

4) 경구, 직장, 약침

경구, 직장, 약침의 경로별 효능 비교에서는, 경구, 직장의 효능은 비슷하고 약침은 경구, 약침에 비해 약한 것으로 나타났다.

5) 경구, 경피, 흡입

경구-경피-흡입의 경로별 효능 비교에서는 총 3편 중 3편 모두 phenylquinone에 의한 Writhing Test에서 경피가 경구나 흡입보다 우수하다고 나왔으나, 그 외 부분은 어느 것이 더 우수한 경로라고 할 수 없다.

경구-약침, 경구-직장, 경구-흡입, 경구-경피-흡입, 경구-직장-약침으로 경로별 효과 비교를 하였으나 투여한약이나 target과 상관없이 어느 경로가 다른 경로보다 반드시 우수하다는 경향성은 없었다.

Table 4. Comparison of PO and IT Effects

Herb	Target	Effects
甘松香	Inhibitory effects on central nervous	PO>IT
加減蘇合香元	Antidepressant effects	PO>IT

4. Target별 효과비교

Pain을 Target으로 하는 실험 중에, 五積散의 경구-약침에 관한 실험은 phenylquinone에 의한 Writhing Test였고, 甘松香의 경구-흡입에 관한 실험은 Acetic acid에 의한 Writhing Test, Hot plate test에 대해 이루어져서, 加減蘇合香元, 白芷, 川芎의 경구-경피-흡입에 관한 실험과는 Pain을 측정하는 방법이 같지 않다. 또한 五積散, 甘松香, 加減蘇合香元, 白芷, 川芎의 경우 경로도 서로 다르기 때문에 Pain의 경우 target별 효과비교에서 제외하였다.

Table 5. Comparison of PO, PR and HA Effects

Herb	Herbal Acupuncture Point	Target	Effects
紅藤湯	子宮穴	Anti-inflammation	PO=PR>HA

Table 6. Comparison of PO, PD and IT Effects

Herb	Target	Effects
加減蘇合香元	Writhing test(phenylquinone)	PO>PD=IT
	Writhing test(acetic acid)	None significant
	Hot plate test	PO>IT
白芷	Writhing test(phenylquinone)	PD>IT>PO
	Writhing test(acetic acid)	None significant
	Hot plate test	IT>PO
川芎	Writhing test(phenylquinone)	PD>PO=IT
	Writhing test(acetic acid)	None significant
	Hot plate test	PO>IT

1) Hepatotoxicity, Liver function, Liver Fibrosis

肝毒性, 肝機能, 肝纖維화와 같이 肝을 target으로 한 실험에서는 약침을 肝俞, 期門, 膽俞와 같이 肝과 연관되는 經穴에 사용하였고, 四逆散合平胃散加味方, 茵陳蒿湯, 冬蟲夏草, 車前子, 竹瀝이 약침액으로 사용되었다. 총 6편 중 '경구'약침인 경우가 1편, '경구<약침'인 경우가 2편, '경구≒약침'경우가 1편이었고, 경구와 약침이 둘 다 유의성이 있었다는 논문이 2편이었다.

2) Asthma

천식에서는 肺俞, 尺澤을 경혈로 사용하여 冬蟲夏草 약침을 사용하였다. 총 2편 중 '경구'약침인 경우가 1편이었고, 경구, 약침 둘 다 유의한 경우가 1편이었다.

3) Endometriosis

자궁내막증에 경구와 직장의 경로비교는 黃芪, 半夏, 黃芩 煎湯液이 쓰였다. 총 3편중 '경구'직장'인 경우가 1편, '경구≒직장'인 경우가 2편이었다.

4) Anti-inflammation

항염증에 경구, 직장의 경로비교는 康寧湯과 紅藤湯이 쓰였다. 총 2편 모두 '경구≒직장'이었다.

肝損傷, 喘息, 子宮內膜症, 抗炎症의 target별 경로 비교를 한 결과 target별로 효능이 우수한 경로는 있다는 경향성은 없었다.

Table 9. Comparison of PO and PR Effects on Endometriosis

Herb	Target	Effects
黃芪	Endometriosis	PO>PR
半夏	Endometriosis	PO≒PR
黃芩	Endometriosis	PO≒PR

Table 10. Comparison of PO and PR Effects on Anti-Inflammation

Herb	Target	Effects
康寧湯	Anti-inflammation	PO≒PR
紅藤湯	Anti-inflammation	PO≒PR

Table 7. Comparison of PO and HA Effects on Damaged Liver

Herb	Herbal Acupuncture Point	Target	Effects
四逆散合平胃散加味方	-	Hepatotoxicity	PO>HA
茵陳蒿湯	肝俞	Hepatotoxicity(blood test)	PO<HA
茵陳蒿湯	肝俞	Hepatotoxicity(biopsy)	PO<HA
冬蟲夏草	期門	Liver fibrosis	PO≒HA
車前子	肝俞	Hepatotoxicity	Both significant
竹瀝	肝俞, 膽俞	Liver function	Both significant

Table 8. Comparison of PO and HA Effects on Asthma

Herb	Herbal Acupuncture Point	Target	Effects
冬蟲夏草	肺俞, 尺澤	Asthma(body weight, oxygen consumption, albumin, white blood corpuscle, erythrocyte, IgE)	PO>HA
冬蟲夏草	肺俞, 尺澤	Asthma(airway smooth muscle, airway inflammation, IgE, IL-4)	Both significant

5. 약제별 효과비교

冬蟲夏草에 관한 논문이 4편, 茵陳蒿湯, 加減蘇合香元, 紅藤湯이 각각 2편씩이었다.

1) 冬蟲夏草

冬蟲夏草의 경우 총 4편 모두 경구-약침 비교 논문이었고, 효능비교는 '경구'약침이 1편, '경구≠약침'이 1편, 경구, 약침 둘 다 유의한 경우가 2편이었다.

2) 茵陳蒿湯

茵陳蒿湯의 경우 총 2편 모두 경구-약침의 비교 논문이었고, 효능 비교는 두 편 모두 '경구<약침'이었다.

3) 加減蘇合香元

加減蘇合香元の 경우 총 2편의 논문이 있었고, 경구와 흡입만의 비교를 한다면 phenylquinone으로 인한 Writhing Test에서 '경구≠흡입'이었고,

Table 11. Comparison of Effects Conducted PO and PR with Cordyceps Militaris Mycelia

Herb	Herbal Acupuncture Point	Target	Effects
冬蟲夏草	肺俞, 尺澤	Asthma(body weight, oxygen consumption, albumin, white blood corpuscle, erythrocyte, IgE)	PO>HA
冬蟲夏草	期門	Liver fibrosis	PO=HA
冬蟲夏草	腎俞, 太谿	Expression of aquaporin-2 protein water channels in the kidney, Renal function	Both significant
冬蟲夏草	肺俞, 尺澤	Asthma(airway smooth muscle, airway inflammation, IgE, IL-4)	Both significant

Table 12. Comparison of Effects Conducted PO and PR with Injinhotang

Herb	Herbal Acupuncture Point	Target	Effects
茵陳蒿湯	肝俞	Hepatotoxicity(blood test)	PO<HA
茵陳蒿湯	肝俞	Hepatotoxicity(biopsy)	PO<HA

Table 13. Comparison of Effects Conducted PO, PD and IT with Gagamsohaphyangwon

Herb	Target	Effects
加減蘇合香元	Writhing test(phenylquinone)	PR)PO=IT
	Writhing test(acetic acid)	None significant
	Hot plate test	PO>IT
加減蘇合香元	Antidepressant effects	PO>IT

Table 14. Comparison of Effects Conducted PO, PR and HA with Hongdeungtang

Herb	Herbal Acupuncture Point	Target	Effects
紅藤湯	子宮穴	Anti-inflammation	PO=PR)HA
紅藤湯	-	Anti-inflammation	PO=PR

Hot plate test에서는 ‘경구>흡입’, 항우울 효과에서는 ‘경구>흡입’이었다.

4) 紅藤湯

紅藤湯의 경우 총 2편의 논문이 있었고, 2편 모두 항염증 효과에 ‘경구=직장’한 효능을 나타내었다.

茵陳蒿湯의 경우 Hepatotoxicity에 ‘경구(약침)’의 경향성은 있었으나, 冬蟲夏草, 加減蘇合香元, 紅藤湯의 경우 약제에 따른 효능이 우수한 경로가 있다는 경향성은 없었다.

Ⅲ. 考 察

약물동태학이란 생체에 투여된 약물이 생체 내에서의 과정 즉 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설 과정을 시간의 함수 및 정량적으로 해석하고자 하는 학문이다. 약물동태학의 목적은 비교적 간단한 모델의 가정 하에 약물 투여 후 혈중 농도, 소실 반감기, 대사 속도, 배설 속도 및 축적량 등을 정량적으로 예측함으로써 약물의 투여량, 투여간격 및 투여 제형을 적절히 결정하고 나아가서는 보다 유효하고 안전한 의약품 개발에 기여하는 것이다^{1,31)}.

약물은 투여부위 또는 흡수부위에서 혈액 또는 임파액 등의 순환 혈액 내를 거쳐서 작용부위인 조직에 운반되어 약효를 나타낸다. 투여부위로부터 순환혈액내로의 약물의 이행을 흡수라고 하는데, 흡수개념이 필요 없는 혈관 내 투여와 혈관 외 투여로 나눌 수 있다. 흡수과정이 필요한 혈관 외 투여법으로는 경구투여, 설하, 구강, 근육 내, 피하, 피부, 직장 등 여러 부위에서 이루어진다^{1,4)}.

종래의 의약품은 경구투여가 가장 많이 사용되고, 다음으로 주사제가 많이 사용되었는데³¹⁾, 경구

투여는 흡수가 일정치 않고 위산에 의해 약물이 파괴되며, 간초회통과를 통하여 대사되어 생체이용률을 낮아져 약효가 떨어지며, 생물학적 반감기가 짧아 치료상 빈번한 투여가 필요한 주사제에 있어서 이것을 대신할 투여방법이 추구하고 있다⁴⁾.

구강흡수는 구강점막으로부터 약물을 흡수시킴으로서 위장이나 간장을 거치지 않으므로 약물이 파괴되거나 약물의 작용이 약화되지도 않으며, 경정맥을 거쳐 심장으로 들어가기 때문에 약효발현이 신속하며, 개체차가 적고, 경피보다 고분자 약물을 흡수시키기 쉽고, 적용부위를 정확히 정할 수 있다. 구강점막으로부터 약물흡수를 목적으로 한 제제로는 신속한 전신흡수를 목적으로 설하에 투여하는 설하정(sublingual tablets), 서서히 약물을 방출하여 구강국소에 작용하게 하거나 전신작용을 나타내고자 뺨 안쪽에 적용하는 정제로 박갈정(buccal tablets), 인두나 구강에 대한 국소작용을 기대하며 구강에서 빨아먹는 트로키제(troches), 국소 또는 전신작용을 목적으로 구강점막에 부착하는 제제 등이 있다^{1,4,31)}.

직장 내 투여는 어린이나 혼수상태여서 내복할 수 없는 경우, 불쾌한 맛이 있거나 또는 자극성이 심하여 구토를 일으킬 수 있는 약물의 경우에 사용되어질 수 있다. 직장하부로부터 흡수된 약물은 간초회통과를 피할 수 있으며 소장보다 단백 분해 효소 활성이 낮기 때문에 펩티드 약물 등에 대하여 적용할 수 있다⁴⁾. 직장투여는 보통 좌제의 형태로 투여되며 기체의 약물 방출성, 기체와 지질 층간의 약물 분성, 직장 중에서의 체류시간 등에 의해 약물의 흡수에 영향을 미친다³¹⁾.

비점막으로부터의 약물 적용은 국소작용을 목적으로 한 경우도 많지만 전신작용을 기대하는 약물의 투여경로로서도 유효한 것으로 알려져 있다. 직접 전신순환혈로 들어가기 때문에 간장의 초회통과를 피할 수 있으며, Barrier능이 낮고도 맥관계가 잘 발달되어 있다는 점에서 난흡수성 약물의

투여부위로 이용될 가능성이 높다^{1,4)}.

연고제제 등을 통해 피부를 통하여 흡수되는 과정을 경피흡수라고 하는데 일반적으로 흡수가 용이하지 않은 단점이 있으나 간에서의 초회통과 회피, 장시간 투여 가능, 혈중 농도 조절의 용이라는 장점이 있다³¹⁾. 피부는 원래 피부의 국소작용을 기대한 제제의 적용부위로 이용되어져 왔으나 근육으로 약물을 전달하는 제제로서도 이용되다가 1980년대에 들어서는 전신작용을 기대한 약물의 투여부위로 주목을 받고 있다⁴⁾. 경피 흡수시 영향을 주는 인자로는 친유성 영역과 친수성 영역, 약물의 극성, 약물 분자의 크기, 피부내 대사효소에 의한 약물대사, 피부의 상태 등이 있으며, 경피흡수를 촉진시키는 방법으로는 흡수촉진제, 이온도입법(iontophoresis), phonophoresis, 레이저광이 있다^{1,31)}.

주사는 약물을 소화관 점막이나 피부를 거치지 않고 체내로 직접 투입하는 방법으로 통증이 있고 소독을 해야 하고 부작용이 있을 수 있으나, 경구 투여로는 흡수되지 않는 물질도 흡수 가능하고 흡수가 빨라 약효의 발현도 신속하며, 응급시도 사용 가능한 장점이 있다. 주사는 주입부위의 명칭에 따라 정맥내 주사, 동맥내 주사, 근육내 주사, 피하 주사, 피내주사, 척수강내 주사, 복강내 주사, 관절강내 주사 등으로 나뉜다^{1,4)}.

약물이 인체내에 잘 흡수되었는지 알아보기 위해서는 생체이용률을 조사하여야 하는데, 생체이용률은 화학적으로 변화되지 않은 형태로 전신순환에 들어가는 투여약물의 분획으로 나타낸다. 생체이용률의 측정은 정맥내 주입에 의한 혈장 약물 농도와 투여경로로 투여한 후의 혈장 약물농도를 비교함으로써 측정한다. 생체이용률에 영향을 주는 인자로는 간장의 초회통과대사 (first pass hepatic metabolism), 약물의 용해성, 화학적 불안정성, 약물 제형의 성질이 있다^{1,32)}.

생체이용률의 평가 및 비교에 필요한 파라미터

로는 Tmax(혈중최고농도시간), Cmax(혈중농도 최고점), AUC(혈중농도 총량), 최소유효농도, 최대독성농도가 있다. Tmax는 약물 투여 후 혈중농도가 최고치에 도달하는 시간으로서 약물 흡수가 최고에 도달한 시점으로 약물의 흡수속도와 배설속도가 같아지는 순간을 의미하며, 약물의 흡수를 비교할 때 흡수속도에 대한 지표가 된다. Cmax는 약물투여 후 최고 혈중농도로서 치료적 반응을 나타낼 정도로 전신순환에 충분히 흡수되었는지를 가리키는 지표이다. AUC는 혈중 약물농도-시간 곡선하 면적이라 볼 수 있고, 약물의 생체흡수율의 정도를 의미하며 전신순환에 도달한 활성약물의 총량을 반영한다³¹⁻³⁾.

혈장내 약물의 유효성분 농도는 조직의 유효성분 농도와 대부분 비례하며, 조직의 유효성분 농도는 약효와 관련이 깊기 때문에 생체이용률을 이용하여 인체내에서 약물의 효능을 알아낸다. 생체이용률을 이용한 실험은 간단하게 효능이 평가될 수 있기 때문에 약물의 생물학적 동등성 실험이나 흡수 경로에 따른 효능 실험에 많이 실시되고 있다³⁾. 하지만 몇몇 약물들의 경우는 혈장내 농도와 약리 반응 간에 일정한 상관관계를 나타내지 않는 경우도 있다. 예를 들면 고혈압약물의 경우 약물의 혈장농도와 약리 효과 간에 일정한 상관관계가 없으므로 이들 약물의 혈장농도를 측정할 필요는 없으며 약물 투여 후 혈압을 측정하는 것이 훨씬 쉬우며 합리적인 방법이다^{2,33)}.

韓醫學에서는 일반적으로 많이 사용되어지는 경로인 경구복용, 외용제를 이용한 경피투여 이외에도 체내에 바로 투여될 수 있는 藥鍼療法과 直腸에 투여되는 保留灌腸療法, 香氣를 이용하는 吸入療法이 사용되어져 왔다.

藥鍼療法이란 經絡學說의 원리에 의거하여 東西藥物을 선택해서 刺針과 藥物療法를 통하여 有關한 穴位, 壓通點, 혹은 體表의 觸診으로 얻어진 陽性 反應點에 주입하여 생체의 기능을 조절하고 병

리상태를 변화시켜 질병을 치료하는 新鍼療法을 말한다. 주사부위로는 인체의 經穴뿐만 아니라 皮下, 肌肉, 靜脈 등이 사용되며^{34,35}, 그 외 주사부위로는 結節, 阻塞 등의 형태 이상이 촉진되는 陽性反應點 및 일부 치료의의가 있는 穴位로서 肺結核點, 血壓點, 潰瘍點 등과 연부조직 손상시 最痛點과 筋肉의 起始 停止點, 脊椎腎經筋의 주위 등이라고 소개되고 있다³⁵. 약침은 시술이 간편하고 효과가 빠르며, 胃腸管에서 약물이 파괴되는 것을 방지할 수 있고, 內服하기 어려운 환자에게 사용할 수 있는 長點이 있으나, 局所刺戟, 滅菌의 必要性, 全身作用의 發現이 생길 수 있는 短點이 있다³⁴.

韓藥을 煎湯한 후 藥物灌腸液을 직장을 통해 투여하여 局部 또는 全身의 치료 작용을 일으키는 藥物保留灌腸은 張仲景의 蜜煎導法에 기초한 韓藥外治法의 일종으로서, 주로 장내용물의 배설을 목적으로 적용한 기존의 灌腸療法과는 응용 목적이 다른 방법이다³⁶⁻⁸. 保留灌腸療法은 韓藥液이 경구 투여와 달리 胃腸管에서 胃酸, 消化酵素 및 腸液에 의해 파괴되지 않고, 肝門脈을 거쳐서 간에 도달하여 대사 및 해독이 되는 것을 피할 수 있기 때문에 효과가 감소하지 않는다. 특히 禁食을 해야 하는 질환이나, 胃腸에 자극을 주어 구토를 유발할 수 있는 구토환자에게 적합하다. 또한 保留灌腸療法은 韓藥液이 직장을 통해 장점막에서 바로 흡수되므로 치료효과가 빠르며, 한약의 위장에 대한 자극을 피하고 간장의 부담을 감소시키므로, 독성이 있는 약물의 투여가 口腹보다 용이하다는 장점이 있다^{36,38,39}. 또한 下腹部 및 生殖器疾患에도 사용되어 질 수 있는데, 直腸과 骨盤은 子宮靜脈이 서로 연관되어 있으므로 직장약물이 직장점막을 흡수 통과하여 직접 병소에 도달하여 골반강의 혈액순환을 개선시키고, 비후된 결합조직을 연화시키며 조직의 재생을 촉진하여 卵巢囊腫, 痛經과 완고하고 根治가 어려운 骨盤炎을 가라앉힐 수 있는 장점이 있다³⁷.

吸入療法은 가장 오래된 치료법의 하나로 주로 식물의 향기를 이용하여 疾病을 豫防하고 心身을 回復시키는 치료방법이다. 서양에서는 기원전 4500년경 고대 이집트인들이 芳香物質을 의학적으로 사용하였으며 그리스와 페르시아를 거쳐 香을 종교적으로 이용하는 인도의 영향을 받아 정신과 마음 또는 영혼에까지 작용하는 치료법으로 여겨지면서 로마제국과 전 유럽으로 확산되었다. 이러한 吸入療法은 금세기초 프랑스의 가테호세에 의해 'Aromatherapie'라고 정의되었으며, 1970년대 自然醫學의 한 부분으로 등장하게 되었다⁴⁰. 한의학에서는 흡입요법의 원리에 대해 <素問·五臟別論>⁴¹에 "五氣入鼻 藏於心肺"라 하여 香氣가 鼻를 통하여 心肺로 들어간다고 하였고, <本草綱目>⁴²에서는 "脾胃喜芳香可以養脾是也", "脾胃喜芳香 肝宜辛散 脾氣舒則三焦通利而精氣和 肝鬱散則 營衛流行於病邪解"라 하여, 香氣가 脾胃에 영향을 주어 全身 臟腑 모두에 영향을 미친다고 하였다. <本草綱目>⁴²에 흡입요법을 응용한 처방과 처방들이 소개되어 있으며 쑥을 이용한 蒸法과 안식향을 이용한 치료법등에 관한 기록이 있다.

한의학에서도 흡수경로에 따른 효능을 알아보기 위해 여러 실험이 행해졌다. 하지만 약물동태학적인 이론으로 살펴보았을 때 부적절한 점들이 있고, 실험결과와 신뢰도를 떨어뜨릴 수 있다. 흡수경로를 비교한 총 24편의 논문 중 16편의 논문은 실험이 약물동태학적으로 적절하였으며, 8편의 논문은 실험에서 약물동태학적으로 적절하지 않은 점이 있었다.

Table 15. The Propriety of Pharmacokinetics

The Propriety of Pharmacokinetics	Paper(%)
Proper	16(67)
Improper	8(33)
Total	24(100)

경구투여의 경우 음식물에 의해 위 배출 지연, 담즙 배출 촉진, 위장관 pH 변경, 내장관내 혈류 증가, 주성분의 장관 대사 변경, 의약품 또는 주성분과의 물리화학적 상호작용이 생기기 때문에 약물의 유효성에 변화가 생기게 된다^{31,43)}. 그래서 보통 경구투여를 목적으로 실험을 할 때는 절식을 한 후에 약물 투여를 하게 되는데 한방논문에서는 절식을 시키지 않고, 음식을 자유롭게 먹게 한 후에 약물 투여를 하였다. 3편의 논문에서 경구투여 전에 절식의 필요성이 있었음에도 시행되지 않았다.

경로마다 약을 동량, 동일성분, 동일투여횟수를 하여 비교를 하여야 한다. 약침의 경우 경구보다 흡수가 잘 되기 때문에 일반적으로 경구투여의 농도보다 낮게 하고, 다른 투여방법과 달리 인체에 바로 투입되기 때문에 안전성 문제로 제조방법이 다른 것이므로 논의에서 제외하였다³⁴⁾. 약침을 제외하고도 2편의 논문에서 동량, 동일성분, 동일투여횟수를 하지 않은 문제점이 있었다. 경로에 따른 비교 실험을 위해서는 약침의 특수성을 고려한 경로 기준을 세우는 것이 필요하다.

경로마다 시간의 흐름에 따른 유효성분의 혈장 농도곡선이 다르기 때문에 약물주입 후 30분, 1시간이 경과한 후에 시행하는 획일적인 효능 측정은 정확한 결과를 알 수 없다. 단일 경로의 경우에는 효능을 확인하는 시간이 크게 중요하지 않지만, 경로에 따른 흡수를 비교하는 실험에서는 혈중 농도 곡선이 경로마다 다르기 때문에 효능 측정의 경과 시간을 어떻게 잡느냐에 따라 결과가 달라질 수 있다.

약물동태학에서는 시간의 흐름에 따른 Tmax, Cmax, AUC 등으로 효과를 비교하는데, 이러한 기준 없이 효능 비교를 하는 것은 정확한 비교가 될 수 없을 뿐더러, 약의 지속적인 효능을 위한 약량, 투약시기를 알기 어렵다^{1,3,32)}. 예를 들면 연구를 몇 시간에 한 번씩 발라줘야 하는지와 같은

기준을 찾아내기 어렵다. 4편의 논문에서 이와 같은 문제점이 있었다.

주사와 마찬가지로 약침도 복강내 약침과 근육내 약침은 구별되어야 한다. 약물동태학에서는 근육내 주사, 정맥내주사, 동맥내주사, 뇌척수강내 주사, 복강내주사, 정맥내 주사가 다른 경로로 보고 있다. 근육내 주사는 근육에는 혈관 분포가 피하조직보다 비교적 풍부하여 피하주사보다 흡수가 빠르고 작용이 빨리 일어난다.

정맥내 주사는 작용이 가장 빨리 일어나고 혈액 중의 유효 농도를 정확하게 조절할 수 있어서 응급시에 가장 좋은 방법이다. 동맥내 주사는 어떤 조직 장기에 국한하여 고농도의 약물을 작용시킬 필요가 있을 때 그 조직 장기로 분포되는 동맥에 약물을 투여하는 경우이며, 뇌척수강내 주사는 척수마취에서와 같이 약물을 직접 뇌 척수강 내에 투여하는 방법이다.

복강내 주사는 복강내로 직접 약물을 투여하는 방법으로 복막은 흡수 면적이 넓어 약물이 신속히 흡수된다^{1,4)}. 한방에서는 위의 모든 경로를 구분 없이 모두 약침으로 보고 있다. 예를 들면 '中脘'이라는 혈자리는 경혈의 의미도 있지만 복강내에 주입한다는 의미가 될 수도 있고, '足三里'라는 혈자리는 경혈의 의미 말고도 근육내 주사라는 의미가 될 수도 있다. 그러므로 '中脘'과 '足三里'를 동일한 조건의 약침비교로 볼 수 없다. 1편의 논문에서 복강내 약침과 근육내 약침이 구분되지 않고 쓰였다.

흡수경로 비교 논문들에서 보여진 한계는 한약의 유효성분이 무엇인지에 관한 연구가 부족하다는 것으로, 한약의 성분을 분석할 수는 있겠지만 어느 성분이 유효한지에 대한 연구가 있어야 혈액이나 장기속에서 어떤 성분을 추적해야 하는지 알 수 있다. 그리고 한약의 최소유효농도, 최대독성농도를 알아야 약효발현 부위의 적정 치료농도범위인 치료역(therapeutic index)의 범위에서 약물을

투입하여 치료효과를 볼 수 있으며 좁은 치료역을 가지는 약물들은 주의 깊게 약물농도를 모니터링 할 수 있다³⁾. 또한 약물과 인체 대사와의 관계의 학문인 생물약제학 분야의 연구가 한약쪽에서는 거의 이루어지지 않아 한약마다 인체내에서 어떤 특수성을 가지고 대사되는가에 대한 연구가 필요하고, 최소유효농도를 얻기 위한 약량이 많고 제형이 단조로워 인체내 흡수방법의 다양화에도 한계가 있었다.

한약투여의 다양성을 모색하기 위해서는 약물이 인체에 어떻게 흡수, 분포, 대사, 배설되는지 알아 볼 수 있는 약물동태학적인 고찰이 필요하다. 구체적으로 살펴보면 첫째, 흡수경로에 따른 약물동태학적인 과정을 알기 위해 한약의 유효성분, 최소유효농도, 최대독성농도에 대한 연구가 필요하다.

둘째, 한약의 최소유효농도를 얻기 위한 약량을 작게 하기 위해서는 고농도의 한약 유효성분을 추출해 내야 한다.

셋째, 다양한 제형의 한약 제조를 하여 흡수경로의 다양화를 가져와야 한다.

넷째, 실험내용에 따라 유효성 평가 방법을 다양화할 필요가 있다. 앞으로 한약의 효과적인 용량을 결정하고, 적절한 투여경로, 투여방법을 찾기 위해서는 보다 객관적인 연구를 할 수 있는 유효성 평가 방법이 필요하리라 사료된다.

다섯째, 한의학만의 흡수경로 기준이 필요하다. 예를 들면 약침의 경우 피하약침, 근육내 약침, 복강내 약침, 관절강내 약침 등은 흡수속도에 차이가 나기 때문에 그 점에 대해 기준을 만들어야 한다.

여섯째, 한의학 실험에 첨단 기술을 도입하여야 한다. 현대약리학에서는 신약개발의 리스크를 줄이기 위해 단시간 내에 많은 약물들의 체내동태를 효율적으로 검색할 수 있는 고속 in vivo/in vitro 체내동태 평가 기술이 연구되고 있다. 예를 들면 기관지 세포막, 소장 흡수 및 간배설을 예측할 수 있는 in vitro 실험들이 있다. 또한 방사선 동위 원

소로 표지약물을 실험약물과 같이 투입하여 약물의 인체내 흡수, 분포, 대사, 배설을 관찰하기도 한다⁴⁴⁾.

IV. 結 論

1. 총 24편의 논문을 흡수경로별로 비교하였을 때 경구-약침의 흡수경로 비교가 13편으로 가장 많았고, 경구-직장이 5편으로 두 번째로 많았다. 그 외 경구-경피-흡입이 3편, 경구-흡입이 2편, 경구-직장-약침이 1편이었다.
2. 흡수경로를 비교한 총 24편의 논문 중 16편의 논문은 실험이 약물동태학적으로 적절하였으며, 8편의 논문은 실험에서 약물동태학적으로 적절하지 않은 점이 있었다.
3. 경구-약침, 경구-직장, 경구-흡입, 경구-경피-흡입, 경구-직장-약침으로 경로별 효과 비교를 하였으나 투여한약이나 target과 상관없이 어느 경로가 다른 경로보다 반드시 우수하다는 경향성은 없었다.
4. 肝損傷, 喘息, 子宮內膜炎, 抗炎症의 target별 경로 비교를 한 결과 target별로 효능이 우수한 경로가 있다는 경향성은 없었다.
5. 약재별 효과비교에서 茵陳蒿湯의 경우 Hepatotoxicity에 '경구(약침)의 경향성은 있었으나, 冬蟲夏草, 加減蘇合香元, 紅藤湯의 경우 약재에 따른 효능이 우수한 경로가 있다는 경향성은 없었다.

감사의 글

이 논문은 2009년도 원광대학교의 교내 연구비 지원에 의해서 수행됨.

參考文獻

1. 최준식. 약물동태학 응용. 서울. 신일상사. 2000;3-19, 66-82, 179, 208-13, 363-6.
2. 이해경, 김영식. TDM과 약동학. 군자출판사. 2006;3-7.
3. 강주섭, 강주희, 이민호. 임상 약동학의 이해. 신일상사. 2001;1-7, 15-22.
4. 약제학분과회. 생물약제학과 약물속도론. 신일상사. 2005;1,2, 35-92, 197.
5. 박정수. 투여경로에 따른 약물 전달체 개발. 전북대학교 대학원 학위논문. 2008.
6. 보건복지부 한방정책관실 편집부. 한약제제의 연구개발 및 발전방안에 대한 연구. 한국한의학 연구원. 2002.
7. 이견목, 문성재, 황우준, 금기영. 肝纖維化(硬化)가 誘導된 白鼠에서 冬蟲夏草 期門藥鍼과 水浸液經口投與 方法의 抗纖維化 效果의 檢索 및 比較. 대한침구학회지. 1998;15(1):265-77.
8. 崔寬峻. 冬蟲夏草 經口投與와 藥鍼이 白鼠의 氣管支平滑筋 張力과 炎症 및 免疫 反應에 미치는 影響. 동신대학교 대학원 학위논문. 2003.
9. 金宰弘. 冬蟲夏草 藥鍼과 口腔投與가 Ovalbumin으로 유발된 Asthma에 미치는 영향. 동신대학교 대학원 학위논문. 2002.
10. 김재홍, 윤대환, 나창수, 조명래, 윤여충, 채우석. 腎俞, 太谿의 동충하초 약침과 경구 투여가 좌측 신장 제거 백서에 대한 신장 Aquaporin-2 단백질 발현과 신장기능에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2005;22(1):61-75.
11. 강기원, 고흥균, 이윤호. 鹿茸四斤丸藥鍼 및 經口投與가 흰쥐의 成長과 지능발달에 미치는 影響. 대한침구학회지. 2003;20(6):45-62.
12. 안현석, 강성길, 박영배, 고흥균, 금창환. 鹿茸藥鍼刺戟과 鹿茸經口投與가 흰쥐의 骨多孔症 誘發抑制에 미치는 影響. 경희한의대논문집. 1997;20(1):308-29.
13. 이견목, 김경식, 장종덕, 김기영. 附子 經口投與 및 足三里 藥鍼이 정상 白鼠의 體重, 血清變化에 관한 研究. 대한침구학회지. 1999;16(1):269-82.
14. 김형우, 정병한, 김계엽, 김영균, 백진웅, 조수인. 四逆散合平胃散加味方의 경구 투여와 약침이 사염화탄소에 의한 간 손상 모델 백서의 유전자 변화에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2007;22(2):163-8.
15. 박종기, 채우석. 五積散역기스顆粒의 經口投與와 水鍼이 疼痛에 미치는 影響. 대한침구학회지. 1992;9(1):273-91.
16. 이승우, 한상원, 박창국. 茵陳蒿湯의 藥鍼과 經口投與가 損傷肝에 미치는 影響의 比較研究. 대한침구학회지. 1999;16(1):351-63.
17. 韓相源, 朴淳達. 茵陳蒿湯의 藥鍼과 經口投與가 損傷肝에 미치는 組織學的 比較觀察. 대한침구학회지. 1997;14(2):267-76.
18. 朴師賢. 竹瀝(竹酢液) 經口投與와 肝俞 膽俞 藥鍼이 Alcohol 代謝 및 肝機能에 미치는 影響. 대한약침학회지. 2002;5(1):81-90.
19. 권선호, 김철홍, 윤현민, 장경진, 안창범, 김훈, 송준호. 車前子의 藥鍼 및 經口投與가 白鼠 肝 損傷에 미치는 影響. 대한경락경혈학회지. 2006;23(2):155-66.
20. 송미선, 임은미, 김운상, 윤정문, 이태희. 康寧湯의 經口와 直腸投與의 抗炎症效果 比較研究. 대한한방부인과학회지. 2003;16(3):147-161.
21. 송미선, 임은미. 半夏가 자궁내막증 유발 흰쥐에 미치는 영향. 대한한방부인과학회. 2007;20(2):107-23.
22. 장성환, 김운상, 임은미. 紅藤湯의 經口와 直腸投與의 抗炎症 效果 비교 연구. 대한한방부인과학회지. 2003;16(2):56-67.

23. 조현주, 김운상, 임은미. 향기가 자궁내막증 유발 흰쥐에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2007;20(2):43-59.
24. 李賢熙. 黃芩의 경구와 직장투여가 실험적으로 유발된 자궁내막증에 미치는 영향. 경원대학교 대학원 학위논문. 2007.
25. 김성수, 박광록, 이동웅, 구병수. 加減蘇合香元精油香氣의 吸入, 經口投與 및 皮膚塗擦에 따른 鎮痛效果 比較. 동의신경정신과 학회지. 2008;19(2):223-230.
26. 洪贊圭. 白芷香氣液의 投與方法의 變化에 따른 鎮痛效果에 關한 研究. 동국대학교 대학원 학위논문. 2002.
27. 具炳壽. 川芎香氣液의 鎮痛效果에 關한 研究. 동국대학교 대학원 학위논문. 2002.
28. 韓允昇. 加減蘇合香元 향기흡입 및 경구투여가 마우스의 우울증 억제효과에 미치는 연구. 동국대학교 대학원 학위논문. 2006.
29. 구병수, 김대근, 최정현, 이동웅. 감송향 정유 성분의 흡입 및 경구투여시의 중추신경 억제 효과. 생명과학회지. 2006;16(1):156-61.
30. 서지영, 김운상, 윤정문, 이태희, 임은미. 紅藤湯이 LPS 腔內 注入 생쥐에 미치는 枕炎症효과. 대한한방부인과학회지. 2005;18(1):81-93.
31. 권광일, 김옥희, 김종국, 김주일, 배균섭, 사홍기, 이용복, 이화정, 최선옥. 생물학적 동등성의 이해. 신일상사. 2006;2, 3, 22-5, 73-93.
32. 생물학적동등성시험기준. 식품의약품안전청고시. 제2005-31호 (2005. 6. 7).
33. 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인. 식품의약품안전청고시. (2009. 6).
34. 崔容泰 외. 鍼灸學(下). 집문당. 2005:1457.
35. 金賢濟 외. 最新鍼灸學. 서울. 成輔社. 1979:405.
36. 李泰均. 慢性骨盤痛에 關한 文獻的 考察. 대한한방부인과학회지. 1997;10(1):111-9.
37. 孫冠蘭. 中藥保留灌腸臨床應用近況. 中醫雜誌. 1991;31(2):50-2.
38. 裘沛然. 中國中醫獨特療法大全. 上海: 文匯出版社. 1991:515-8.
39. 조성희, 진천식. 골반염 치료를 위해 사용된 보류관장요법에 관한 문헌적 고찰. 대한한방부인과학회지. 2002;15(2):79-93.
40. Oh, H. J. 1996. Study on the literatures of aroma therapy. *Hyehwaewuihak* 5, 261-81.
41. 裴秉哲. 黃帝內經讀解. 서울. 성보사. 2000:70.
42. 李時珍. 本草綱目. 서울. 의성당. 1993:895, 900, 902.
43. 최선옥, 권광일, 정성희, 엄소영, 정서정, 김주일, 정수연, 김옥희. 생체이용률에 미치는 음식물의 영향 및 식후 생물학적동등성시험. 한국임상약학회. 2005;15(2):82-8.
44. 의약품의 체내동태 평가지침연구, 식품의약품안전청고시. 2006.