

— 총 설 —

영양과 약물의 상호작용

나안희 · 홍윤호[†]

전남대학교 식품영양학과

Nutrition and Drug Interaction

Ahn-Hee Nah and Youn-Ho Hong[†]

Dept. of Food Science and Nutrition, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

Abstract

Nutrients and drugs are similar to biological fate, such as absorption, metabolism and excretion. Such procedure may interact with nutrients and drugs. Drugs can influence nutrient absorption, metabolism or excretion ; the effects may impair the nutritional status of a patient. Specific nutrient, nutritional status, or dietary factors alter drug utilization. Therefore, medicated patients need to be aware of good nutrition practices and to understand the importance of dietary modifications associated with certain diseases. A nutritious and well balanced diet not only makes an important contribution to the health of those patients, but also reduces the risk of nutrition disorders or altered the pharmacological action of drugs.

Key words : nutrient-drug interaction, medicated patients, nutritious and well balanced diet

서 론

식생활의 역사와 함께 약의 역사는 시작된다. 원시인은 숲속에서 먹을수 있는것은 무엇이든지 먹으면서 맛이 좋은 것과 맛이 없는 것을 구별하였으며 때로는 복통, 설사, 무감각, 환각등의 작용을 일으키는 식물을 발견하였고, 이와같은 경험이 축적됨에 따라 먹을수 없는 것과 신체에 이상한 생리작용을 일으키는것들에 대한 구분이 가능하고 후자의 것을 약으로서 의료에 쓰게 되었다¹⁾.

개인은 음식을 통해 일상생활에 필요한 에너지 공급과 성장발육에 필요한 조직의 구성성분을 공급받는다²⁾. 그러나 생활환(life cycle)의 어느단계에서 질병치료를 위해 약물의 이용이 요구된다³⁾. 이들 약물과 식이 성분은 생물학적 운명 즉, 흡수, 대사 및 배설과정이 유

사하여 이 과정을 통하여 상호작용한다(Fig. 1)⁴⁻⁸⁾. 이들의 상호작용으로 약물이 영양상태 및 영양소의 이용에 영향을 미치어 부작용을 초래할 수 있는 한편, 특정식품과 영양소 및 식사간격에 의해 약의 치료기전이 변경될 수 있다⁹⁻¹⁸⁾. 약물과 식이중의 여러 성분과의 상호작용은 만성적인 약물복용환자에게서 흔히 관찰될 수 있는 현상으로^{19,20)} 특히 노인, 만성질환자, 영양불량경험이 있는 자 및 여러가지 약물을 복합하여 복용한 자에게서 더욱 민감히 나타나고 있는 것으로 알려져 있다²¹⁾.

모든 의약품은 각종 질병예방 및 치료에 꼭 필요한 것이나 의약품에는 항상 부작용이 수반되고 이를 오·남용할 경우 뜻하지 않는 약화를 초래하는 경우가 있을수 있다. 우리나라는 의약품의 제조 품목 허가는 완전 개방하고 있으며 다만 유효성 및 안전성의 문제가 제기된 성분과 오·남용이 우려되는 제제인 각성제, 흥분제 등에 대하여 허가를 제한하고 있다. 또 국제무역환경의 변화에 따른 정부의 수입자유화 정책에 따라

[†]To whom all correspondence should be addressed

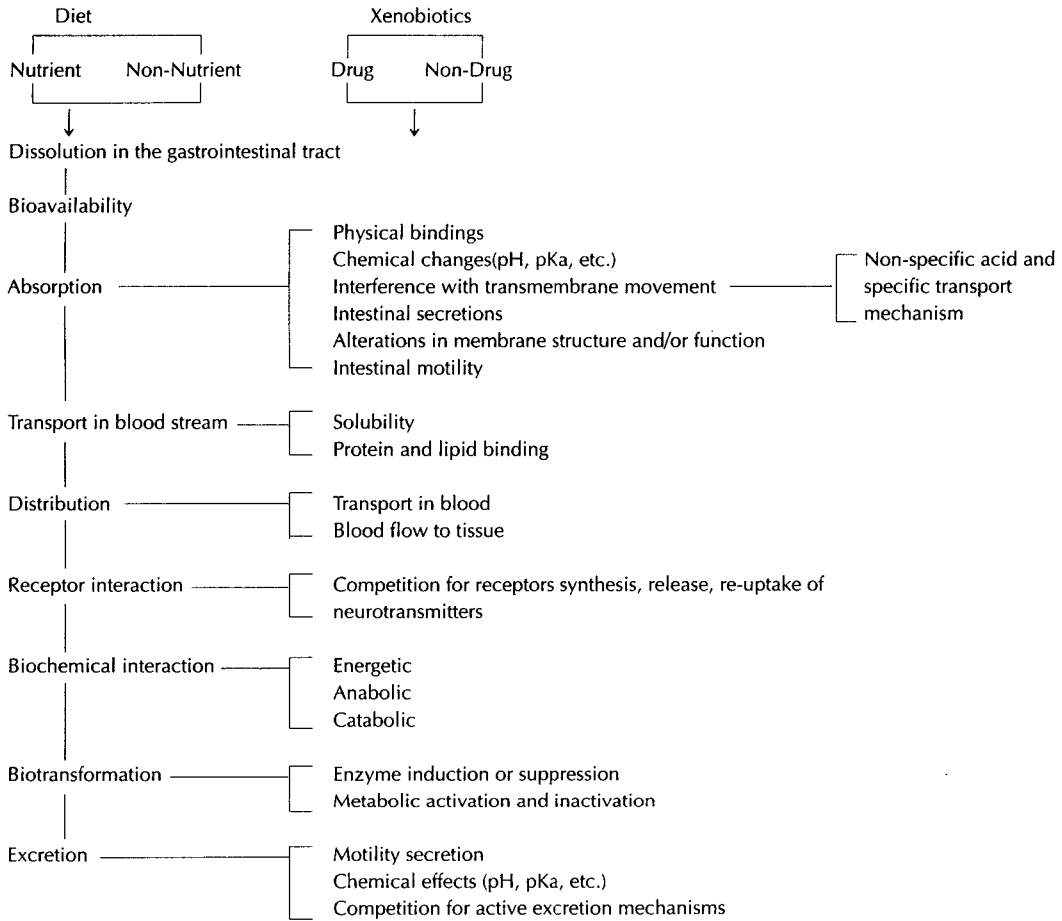


Fig. 1. Diagram illustrating possible sites of interactions between diet and drug⁶⁾.

연차적으로 수입을 개방한 결과 '91년 6월 현재 원료 의약품은 100%, 완제의약품은 99.4%가 개방되어 총 개방율은 99.7%에 이르고 있다²²⁾. 더우기 요즘에는 개인의 식품소비형태가 다양화되어 가고 있으며, 약물의 사용범위가 넓고, 신문, 잡지, TV, 라디오 등 매스미디어를 통한 과다광고나, 과거의 사용경험에 의한 막연한 상식으로 전문가의 도움없이 소비자가 직접 약을 선택, 구입, 사용하는 자기처방의 기회가 많아져 약물의 오·남용의 우려가 높아지고, 복잡한 부작용이 일어날 수 있기 때문에 약물을 복용하는 개인에게 이들의 상호작용에 대한 지식이 절실히 요구되고 있어 지금까지 보고된 문헌을 토대로 정리하여 구체적으로 알아보고자 한다.

약물이 영양생리작용에 미치는 영향

식품섭취량 변화

약물은 식이와 관련된 여러가지 부작용을 나타내므로써 영양상태에 불균형을 초래할 수 있다(Table 1). 어떤 약물은 복용중에 식욕부진, 식품에 대한 혐오반응을 유발하여 식품섭취량을 감소시킨다⁷⁾. 비만인이 비만치료를 위해 각성제(amphetamines)를 복용하면 카테콜아민 또는 세로토닌 의존성 기전(catecholamine or serotonin dependent mechanism)에 의한 식욕감퇴 효과가 있으며 만성적으로 복용하면 심박동의 불규칙, 고혈압, 중추신경계자극 등의 부작용을 수반할수 있기 때문에 고혈압, 심장혈관이상, 당뇨병 또는 갑상선 기능 항진증 환자는 복용을 금해야 한다²³⁾. 또한 항정신성 약물인 methylphenidate HCl(Ritalin) 치료를 오랜기간 받은 기능항진증 어린이의 경우 약물복용기간 중에 성장저해를 나타낸 사실이 보고된 바 있다²⁴⁾. Pratt와

Table 1. Drug induced unpleasant side effects in relation to dietary³⁾

Drug-induced side effects	Drugs	Drug-induced side effects	Drugs
Loss of appetite	Amphetamines Fenfluramine HCl(Pondimin) Dextroamphetamine, Methylphenidate Antineoplastic, Antipsoriatic Methotrexate Antiarthritic, Antigout Indomethacin Oral antidiabetic agent Biguanides Anti-inflammatory Sulfasalazine Hormones : Glucagon	Altered taste perception, bitter taste or after taste	Chelating agent, Antiarthritic Penicillamine Antihyperlipemic agent Clofibrate(Atromide-S) Antifungal agent : Gliseofulvin Electrolyte : Potassium chloride
Appetite stimulation or weight gain	Psychotropic agents Antipsychotics : Chlorpromazine, Fluphenazine, Haloperidol, Loxapine, Molindone, Thioridazine, Thiothixene, Thiofluperazine Heterocyclic antidepressants : Amitriptyline, Desipramine, Doxepin, Fluxetine, Imipramine, Nortriptyline Trazodone Monoamine oxidase inhibitors Phenelzine, Tranylcypromine Lithium : Lithium carbonate Antianxiety agents : Iprazolam, Cholrdiazepoxide, Diazepam, Lorazepam Hormones Insulin-induced hypoglycemia, Androgen, Anabolic steroids, Glucocorticoids, Thyroid hormone Oral antidiabetic agents Sulfonylureas : Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolazamide Antihypertensive agent : Reserpine Antiinflammatory agent Phenylbutazone(Butazolidin) Antihistamic agent Cyproheptadine HCl(Periactin) Chemotherapeutic agent, Antineopla stic : 5- fluorouracil	Dry or sore mouth(weight gain, denture retention results from an increased intake of calorie containing fluids)	Psychotropic agent Antihypertensive agent : Clonidine Atropin-like antispasmodics Propantheline Antihistamic agent Diphenhydramine Antiparkinsonism drug : L-dopa Antibiotics : Neomycin, Tetracy- cline, para-Aminosalicylic acid Antituberculars : Isoniazid Chemotherapeutic agent
		Nausea	Cardiovascular agent : Digitalis Antivitamins, Antineoplastics Pyrimethamine Uricosuric agents : Colchicine, Ferrous sulfate, Potassium chloride Anticonvulsant : Phenitoin Antipyretic : Aspirin Hypocholesterolemic Cholestyramine, Clofibrate Chemotherapeutic agent Lithium : Lithium carbonate
		Constipation	Psychotropic agents
		Diarrhea	Antitubercular : Isoniazid(INH) Cardiac drugs : Propranolol, Digitalis and applied cardiac glucosides Uricosuric agent : Colchicine Hypocholesteremic Cholestyramine, Clofibrate Chemotherapeutic agents

Ruddon²⁵⁾은 암화학치료제는 보통 효과적인 치료용량에서 위장내 독성으로 식이를 섭취하면 두통, 설사의 원인이 되어 식품섭취를 감소시킬수 있다고 보고하였다.

반면에 다른 약물은 식욕을 촉진시키거나, 나트륨 또는 수분저류(sodium, water retention)로 체중증가를 유도한다. 항히스타민제인 cyproheptadine HCl(Periactin)은 최약한 어린이나 성인이 복용했을때 식욕을

촉진할 수 있다. 또한 정신질환치료제(Lithium carbonate, Chlorpromazine)나 우울증치료제(Amitriptyline, Imipramine)도 식욕을 촉진할 수 있다. 스테로이드제(Glucocorticoids), 항고혈압제(Clonidine, Guanethidine, Hydralazine), 소염제(Phenylbutazone) 등은 나트륨 또는 수분저류에 의해 체중증가를 유도한다. 이밖에 약물이 타액의 유출을 감소시켜 입이 마르지 않도록 열량함유 음료를 섭취하게 되어 체중이 증가되는데

Table 2. Effects of drugs on nutrient absorption^{*)}

Mechanism	Drug	Nutrients
Altering the morphology of mucosa	Antigout Colchicine	Na, K, Carotene, vit. B ₁₂ Lactose
Altering the environment of the intestinal lumen	Laxative Mineral oil Antihyperlipemic Cholestyramine Antacid Aluminum hydroxide gel Sodium bicarbonate Antibiotic; Tetracyclines	Fat soluble nutrient Thiamin, Fe Phosphate Folate Ca, Fe, Mg
Hyperperistalsis	Laxative Phenolphthalein Bisacodyl	Fluid and electrolyte loss, glucose
Inhibiting the digestive enzymes bile acid activity	Anti-inflammatory Sulfasalazine Antihyperlipemic Cholestyramine Clofibrate Antibiotic Neomycin	Folate Fat, Fat soluble vitamin Carotene, Cholesterol
Interfere with the metabolism of one nutrient which in turn leads to malabsorption of another nutrition	Anticonvulsant Phenytoin Phenobarbital Corticosteroid Prednisone Antipsoriatic, Antineoplastic Methotrexate Antigout : Colchicine	Vitamin D - Ca Folate - Ca

여기에 관련된 약물로 우울증 치료제인 amitriptyline, 항전간제인 propantheline, 항히스타민제인 diphenhydramine, 파킨슨질환 치료제인 levodopa 등이 있다^{10,19,20)}. 약물치료는 맛감각을 변경하여 식품섭취량에 영향을 미칠수 있는데 이런 약물로는 항진균제(Griseofulvin), 중금속길항제(D-penicillamine), 고지혈증치료제(Clofibrate), 항암제(5-fluorouracil) 및 몇가지 안정제(Amobarbital, Chloral hydrate 등)가 포함된다. 방사선 요법은 혀, 편도선, 비 및 인두암치료에 사용될때 타액선과 미각기관을 손상시켜 맛의 감도를 떨어뜨린다. 기타 약물은 뇌의 구토중추에 있는 화학수용기 작용부위, 위장점막등의 자극에 의해 구토를 유발할 수 있고 약물은 장을 직접 자극하거나 장 미생물을 변질시켜 설사의 원인이 되기도 한다. 구토 및 변에 의한 수분 및 영양소의 손실은 탈수, 식욕감퇴, 영양소이용 저하, 체

중손실, 그리고 다른 합병증을 가져올 수도 있다. 다시 말하면 약물이 유도하는 식이와 관련된 부작용으로 Smith와 Bidlack²⁾은 체중증가 또는 감소, 구역질, 구토, 설사, 변비, 맛 감지력 변화, 위장관 이상, 식욕변화, 입 건조증, 입안상처 등이 야기될 수 있다고 주장하였다.

영양소 흡수에 대한 영향

약물의 1차적인 흡수불량은 장관강이나 장점막에 대한 약물의 직접적인 작용에 의해 기인되고, 2차적인 흡수불량은 약물이 한 영양소의 흡수, 소인(素因), 대사를 방해할때 다른 영양소의 결핍과 흡수불량을 유발시키는데²⁰⁾, 그 대표적인 예는 Table 2와 같다. 영양소 흡수불량의 원인이 되는 약물은 주로 제산제, 설사제, 항생제 등으로 알려져 있다^{7,8)}. Murray와 Healy²⁶⁾에 따르

면 제산제는 위의 pH에 영향하거나 무기질과 킬레이트를 형성하여 그들의 흡수를 방해한다고 알려져 있다. 만성적인 제산제 사용으로 체내 pH가 증가되어 염산염의 흡수를 감소시키고 칼슘, 철, 마그네슘, 아연의 흡수가 감소될 수 있다. Aluminum hydroxide gel(Amphogel)의 과량복용은 식이 인산염과 결합하여 불용성 복합체를 형성하여 인산염 결핍을 유도하여 심한 경우 골연화증을 유발한다²⁰. 모든 제산제는 위의 pH를 높여 식이 티아민을 파괴하고 $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$ 로 유도하여 Fe의 흡수를 저해한다²⁶. 설사제의 과량복용은 위장관의 연동운동을 증가시켜 영양손실을 초래할 수 있는데 mineral oil 과량복용시에는 지용성비타민이 oil에 확산되어 흡수되지 않아 과잉복용시 비타민 결핍증을 야기시킬 수 있다⁶. 케양성 대장염 치료에 사용되는 sulfasalazine (Azulfidine)과 같은 화학요법제는 장의 disaccharidase나 folate conjugase의 활성을 억제하여 설사로 인한 영양소의 손실을 유도한다²⁷. 콜레스테롤흡수를 감소시키는 목적으로 사용되는 cholestyramine과 clofibrate, 그리고 소화관 미생물 감소를 위해 사용되는 항생물질인 neomycin 등은 담즙산 활성화에 영향을 주어 지방, 지용성비타민, 콜레스테롤과 같은성분의 흡수를 저해한다⁴. Gawkrödger 등²⁸은 헤르페스형 피부염 환자에 있어서의 영양상태에 관한 연구에서 약물 치료 (Dapsone 또는 Sulfapyridine)로 인한 혈구성 또는 거대 적혈구성 빈혈이 나타났는데 이는 이들 약물이 유도하는 철 또는 염산염흡수 저해 때문이라고 보고하였다. Zimmerman 등²⁹은 항균 및 항원충제인 trimethoprim, pyrimethamine, dihydrofolate reductase 저해제들은 장내 염산염 운반의 약한 경쟁적 억제제이며 염산염 흡수억제가 막전달계(membrane transport system)에서 일어나기 때문에 이들 약물치료를 받는 환자는 염산염결핍증의 위험이 있음을 고려해야 한다고 암시하였다. 통풍치료제와 암의 화학치료제는 장점막 손상에 의해 영양소 손실을 초래할 수도 있다²⁰.

영양소 대사에 대한 영향

비타민 및 그 대사물질과 비슷한 구조를 가진 항비타민제들은 실제 비타민 및 그 대사물질 대신에 효소와 작용함으로써 효소 또는 비타민의 작용을 방해한다⁷. 결핵환자 치료에 사용되는 isoniazid(INH)는 약물-비타민 복합체 형성과 pyridoxal kinase효소억제에 의해 비타민 B₆의 정상적인 대사를 억제한다. 이런 작용으

로 INH의 과량 복용에 의해 일어날 수 있는 경련현상은 비타민 B₆에 의해 예방되는 이점도 있다²⁹. 비타민 B₆ 길항제(vit. B₆ antagonist)로 작용하는 다른 약물로는 hydralazine, D-penicillamine, levodopa, cycloserine 등이 있다³⁰. 백혈병치료제인 methotrexate와 말라리아 또는 주혈 원충병치료제인 pyrimetamine은 염산염 길항제로서 염산 대신에 dihydrofolate reductase와 결합하여 염산은 대사계를 거쳐 배설되고 염산결핍증의 원인이 된다³¹. 항전간제(Phenytoin, Phenobarbital, Primidone)치료를 받는 환자는 염산염결핍 또는 비타민D 결핍상태에 이를 수 있다³². 이들 약물은 염산이 염산 활성형태인 5-methyltetrahydrofolate형태로 전환되는 것을 방해하거나 식품중에 있는 염산의 polyglutamates를 흡수될 수 있는 monoglutamate형태로 분해하는데 필요한 효소(intestinal conjugase)를 억제하므로서 식품으로부터 염산염흡수를 감소시킨다. 오랜기간의 항전간제 치료로 인한 구루병 또는 골연화증은 이들 약물이 비타민D₃의 대사를 방해하는 간장효소의 유입을 증가시켜 활성 비타민D의 양을 줄인데서 기인한다. 따라서 보통 항전간제치료를 받는 환자는 비타민D 강화제(8000~10000IU/주)와 염산염강화제를 권장한다²⁰. Kozlonwski 등³³은 항전간제치료를 받는 어린이의 지능발달지연과 관련한 T₄, 비타민A, 레티놀 결합 단백질의 순환계 수준변화에 관한 연구에서 항전간제 치료를 받지 않은 경우에 비해 항전간제치료를 받은 어린이의 순환계 thyroxine(T₄)수준이 낮고 비타민A와 레티놀 결합 단백질 수준이 높았음을 보고하였다. Amess 등³⁴은 과거부터 가스마취제로 사용되었고 오늘날 심장수술 후 폐호흡에 사용되는 nitrous oxide는 비타민B₁₂를 산화하므로써 비타민 B₁₂의 기능을 방해하여 가역적인 거대 혈구성 빈혈의 원인이 될 수 있다고 하였다. 이밖에 임상적으로 영양에 중요한 영향을 미치는 약물로 경구피임약을 들 수 있다. 경구피임약은 혈장 triglyceride수준, 혈당, 질소보유를 증가시키거나 비타민A와 E의 혈장수준은 증가시키고 마그네슘, 아연, 리보플라빈, 비타민C, 엽산, 비타민B₁₂, 비타민B₆의 수준은 감소시킬 수 있다. 이런 변화는 몇몇 부인에게서 더 민감하게 나타나는데 식이섭취에 의해 영향을 받는다고 할 수 있다^{7,35}. 정맥혈전증이나 폐색전증 치료에 쓰이는 혈액응고방지제인 coumarin제 (Warfarin, Dicoumarol, Phenprocoumon)는 coumarin유도체가 비타민 K epoxide reductase를 억제하여 비타민K가 들어 있는 음식물과 함께 먹으면 생명의 위협까지도 야기시

키는데 이는 채소나 달걀노른자에 많이 들어 있는 비타민K가 혈액응고를 돕기 때문으로 알려져 있다.^{7,10,36)}

영양소 배설에 대한 영향

약물은 혈장단백질에 있는 결합부위에서 비타민을 치환하므로써 단백질에 결합되지 않은 비타민은 신장을 통해 여과되어 배설된다. 아스피린은 염산염을 운반하는 혈청단백질의 결합부위와 경쟁하여 염산염의 배설을 유도하고 아스코르브산 과잉 배설의 원인이 된다.¹⁰⁾ 어떤 약물은 중금속과 킬레이트를 형성하여 무기질 손실의 원인이 된다. 중금속중독, Wilson's disease (간렌즈 핵변성), 시스틴뇨증, 류머티스성 관절염 치료에 사용되는 D-penicillamine은 납, 구리, 아연, 코발트 또는 마그네슘 등과 킬레이트를 형성하여 이들의 배설을 증가시킨다.³⁷⁾ 이뇨제인 furosemide, ethacrynic acid, triamterene은 신장에서 칼슘의 재흡수를 감소시키므로써 과칼슘뇨증을 유발할 수 있다. 칼슘흡수불량은 neomycin, colchicine, methotrexate와 같은 약물에 의한 장질환으로 일어날 수 있다. 약물이 유도하는 골다공증은 항전간제(Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepine 등), 결핵치료제(Isoniazid), 위산분비억제제(Cimetidine)등의 복용으로 나타날 수 있다. 납중독의 치료를 위해 장관내로 투여하는 EDTA(ethylene diaminetetraacetate)가 아연의 뇨중 과잉배설의 원인이 된다. Corticosteroid와 이뇨제(Loop diuretics과 thiazides)는 칼륨의 배설을 촉진하고 완하제의 장기간 사용은 과량의 칼륨이 위장관으로 손실되거나 대장에서 재흡수가 저해 되므로써 전해질 불균형을 초래할 수 있다. 저칼륨혈증은 신세포에 독성이 있는 항생제인 centamicin과 amphotericin B 를 과량 복용하면 일어날 수도 있다.¹⁰⁾

음식물이 약의 효능에 미치는 영향

약물의 치료기전은 앞에서 언급한 바와 같이 특정식품과 영양소, 식사간격에 의해 변경될 수 있다.^{8,9,38)} 구강으로 복용되는 대부분 약물의 흡수경로는 능동적 운반, 수동적 확산, 세포흡수, 세포여과, 임파관 흡수가 가능하나 대부분은 수동적 확산에 의해 흡수된다. 흡수가 일어나기 전 약물은 고체상태에서 분해되어 위에서 위액에 의해 용해되고 이 약용액은 위공복시간에 의존된 속도로 흡수된다. 약물은 위장관을 통해 흡수

되나 주된 흡수부위는 소장인데 이때 식품이 여러가지 기전에 의해 장으로의 약물흡수를 저해할 수 있다.⁷⁾ penicillin, ampicillin, erythromycin methicillin, oxacillin, rifampin 등의 항생물질을 고당질식, 고지방식, 고단백식이의 섭취후에 복용하면 위액분비촉진, 위내 체류시간 연장등으로 인해 산분해가 촉진되어 공복시에 비교하여 흡수량이 저하한다.³⁶⁾ Haper와 Higgins³⁷⁾도 경구투여용 항생제와 식사와의 관계에 대한 연구에서 거의 모든 경구항생제는 최적 흡수 및 치료효과를 위해 위공복시에 복용해야 한다는 것을 강조했다. 이 밖에 결핵치료제인 isoniazid, 협심증 치료제(Isordil, Nitrobid 등), 해열 진통제인 tylenol, 완하제인 dulcolax, 정신자극제인 ritalin 등의 약물도 위 공복시에 복용하는 것이 좋다.^{8,9)} 설파제, 뇨관감염치료제, 칼륨보충제, 통풍치료제인 sulpinpyrazone과 probenecid 등은 식수와 함께 복용하는 것이 좋는데 이는 약물이 희석용액 상태에서 더 효과적으로 흡수되기 때문인 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 식품은 여러가지 진통제(Aspirin, Ponstel, Salicylate 등) 고혈압치료제(Hydralazine, Hydrochlorothiazide), 정신질환 치료제(바륨, 리튬, Thiorazine, Mellaril, Haldol 등), 진경제류(Phenytoin, Carbamazepine 등), 항진균제(Griseofulvin 등)과 같은 약물의 흡수를 증가시킨다.^{8,9,17)} 지용성 약물인 Griseofulvin, 설파제 등은 지방을 함유한 음식물과 함께 복용하면 담즙분비가 촉진되어 흡수가 잘된다. 뇨로 감염치료에 사용되는 nitrofurantoin은 식품과 함께 복용하면 위장이상이 거의 일어나지 않을 뿐만아니라 약물의 생체내 이용성을 증가시킬 수 있다.³⁶⁾ 위산분비억제제인 cimetidine을 복용하는 궤양환자의 경우에는 음식물과 함께 복용하는 것이 좋다고 알려져 있다.³⁾

약물 대사계인 간의 과립세포 효소의 활성화는 식이중의 영양성분-단백질, 탄수화물, 지방, 리보플라빈, 아스코르브산, 마그네슘 그리고 아연에 의해 영향을 받는다. 식품중의 비 영양성분 및 영양성분은 약물의 대사경로와 속도에도 영향을 미칠 수 있다. 약물산화 또는 축합반응에 영향을 미치는 요인으로는 단백질의 질, 평지과 채소(양배추류)의 성분인 indolic compounds, methylxanthine 함유음료(커피, 차, 코코아, 초코레이트), 식이 섬유소, 조리방법등이 있다.⁷⁾

약물의 효능에 영향을 미치는 여러가지 식이요인에 대해 살펴보면 Table 3과 같다.

고단백 식이

Table 3. Effect of various food and beverage on drug¹⁹⁾

Food	Drug	Effect
High protein diet Protein or charcoal broiled meats	Antiparkinsonism : Levodopa Antihypertensive : Methyldopa Bronchodilator : Theophylline	Amino acids from dietary protein inhibit absorption of drug May decrease plasma half-life of drug
Milk and milk products	Antibiotic : Tetracycline	Calcium inhibits drug absorption
Milky meal	Antineoplastic, Antipsoriatic : Methotrexate	May inhibit drug absorption
High fat meal	Antifungal : Griseofulvin : Nitrofurantoin	Increases drug absorption
Vegetables		
Broiled or fried onions	Anticoagulant : Warfarin	May increase fibrinolytic activity of drug
Broccoli, Cabbage, Turnip greens, Lettuce		Rich in vit.K may inhibit hypoprothrombinemic response to oral anticoagulants
Fiber-bran and -pectin or high carbohydrate meal	Antiarrhythmic : Digoxin Analgesic : Acetaminophen	May reduce drug absorption May depress rate of drug absorption
Beverages		
Green tea	Anticoagulants	Large intake may inhibit hypoprothrombinemic response of drug
Coffee, Tea, Cola(Caffeine)	Bronchodilator : Theophylline Neuroleptic agents : Fluphenazine : Haloperidol	Increased intake may enhance drug side effects (Nervousness, Insomnia) Increased intake may result in a large variation in plasma concentration of drug
Citrus juices	Antiarrhythmic : Quinidine	Excessive intake may increase blood levels of drug (Alkalinization of urine)
Salty food, salt	Antimanic : Lithium	Increased intake of sodium may reduce therapeutic response to drug Low salt diets may enhance lithium toxicity
Licorice	Antihypertensive agents, Diuretics : Metolazone, Thiazides, Chlorthalidone Antiarrhythmic : Digoxin	Glycyrrhizic acid in licorice tends to induce hypokalemia and sodium retention : Ingestion may complicate antihypertensive drug therapy Licorice-induced hypokalemia may cause digitalis toxicity
Food (in general)	Antidepressive, Antihypertensive, Diuretic : Chlorothiazide B-adrenoreceptor blocking drug : Propranolol and Metoprolol Antifungal : Nitrofurantoin Antisecretory, Antiulcer : Cimetidine Antipyretic, Analgesic, Anti-inflammatory : Aspirin Antimicrobial agents : Cephalexin, Penicillin G, Erythromycin stearate, Penicillin V, Tetracycline Antitubercular agent : Isoniazid	May increase drug absorption " Increase bioavailability of the drug Delayed absorption may benefit patient by maintaining blood concentration of drug between meals May decrease drug absorption and absorptive rate May reduce drug absorption Decrease bioavailability of the drug

Table 4. Drug and food incompatibilities ²⁰⁾

Reaction	Drug	Related Food	Sign
Tyramine ¹⁻³ reaction	Monoamine oxidase inhibitors(MAOIs) Phenelzine sulfate (Nardil) Isocarboxazide (Marplan) Tranylcypromine sulfate(Parnate)	Food with contained tyramine and dopamine aged cheese (except cottage, ricotta and cream cheese), Yeast extract(Barmene, Befit Bovril, Marmite, Yeastral), Alcoholic beverage, Beer and wine, Martini, Banana skin, Yogurt, Salted dried fish such as herring, cod or camlin Pickled herring, Sausage, Meat extract, Millet-hulls, Pods of broad beans(Faba beans), Egg-plant, Soy sauce, Chocolate	Hypertension Headaches, Palpitations, Nausea, Vomitting
Disulfiram reaction	Aldehyde dehydrogenase inhibitors Disulfiram, Calcium carbamide, Metronidazole, Chloropamide, Furazolidone, Quinacrine, Griseofulvin, Tolazoline, Procarbazine	Alcoholic beverage and food Headache, Nausea, Vomitting, Chest and/or abdominal pain	Flushing
Hypoglycemic reaction	Drugs and/or Foods having the inducing rapid release of insulin	Alcoholic beverage	Hypoglycemia
Flush reaction	Contained several drugs Chloramphenicol Isoniazid(histamine inhibitor)	Alcoholic beverage Tuna and skipjack	Flushing dyspnea, Headache, Redness of the face itching of the eyes, face and palms

¹Tyramine-containing foods may to be avoided 24 hours prior to use of monoamine oxidase inhibitors and up 2 weeks after the end of drug therapy to avoid a hypertensive crisis

²The proteolytic action by various aerobic bacteria during fermentation or spoilage of high quality proteins(animal) release tyramine

³Some vegetables contain tyramine, however, their contribution is small and has little risk of precipitating a hypertensive crisis

식이중 단백질 수준의 약물대사 속도에 대한 영향은 개인 및 약물에 따라 다양하다²⁰⁾. 파킨슨 질환치료제인 L-dopa의 흡수는 고단백 식이 또는 아미노산 혼합물과 함께 복용할때 감소된다. 이는 흡수를 위해 식이 아미노산과 약물이 경쟁하기 때문으로 설명되는데 이와 비슷한 기전에 의해 위장관에서의 methyl dopa 흡수도 단백질 함유 식품과 함께 섭취했을 때 감소되는 것으로 알려져 있다. 그리고 L-dopa의 흡수는 위장관 통과시간에 의해 영향을 받는데 위장관 통과시간은 저섬유식이 섭취로 인해 느려지거나 식이섬유, 설사제 등에 의해 빨라질 수 있다²¹⁾. Anderson 등²²⁾은 산화적 약물대사에 대한 식이지방, 당질, 단백질의 영향에 관한 연구에서 고단백식이의 cytochrome P-450 dependent oxidations의 활성 증가로 antipyrine, theophylline의 대사속도를 증가시키고 저단백, 고당질 식이는 이들의 대사속도를 감소시키는데 식이지방은 약물산화 속도에 별 영향이 없다고 보고한 반면, 식이지방의 양과 질이 간의 약물대사 효소인 MFO system의 최대활성과 관련이

있으며, benzopyrine의 대사가 포화지방산(돼지 기름)에 비해 불포화지방산(옥수수 기름)에 의해 증가되고 phenobarbital의 MFO system 유인속도도 불포화지방산에 의해 증가되었다는 보고도 있다²⁰⁾. Rosen과 Marcherac³⁰⁾는 phenytoin 흡수에 대한 단백질의 영향에 관한 연구에서 단백질과의 결합으로 체내에서 약물의 전달속도를 감소시킨다고 보고했다. 또한 고단백식은 간의 혈류를 증가시키므로서 propranolol의 생체내 이용성을 증가시킨다³⁰⁾.

우유 및 유제품

우유 및 유제품은 몇몇 약물의 흡수를 감소시킨다. 우유 및 유제품 중에 함유된 칼슘은 발진티프스, 발진열 등의 치료제인 tetracycline과 복합체를 형성하여 무기질과 약물 모두의 흡수를 억제한다. 칼슘과 마그네슘을 함유하는 우유 및 유제품은 tetracycline과 같은 시간 또는 3시간 이내에 섭취했을 때 치료효능이 없을 정도로 약물의 혈중 농도가 뚜렷하게 감소하였음이 보

고되어 있다²⁰⁾. 또한 우유 함유 식품은 항암제인 methotrexate의 흡수를 억제할 수 있다고 보고되어 있고²¹⁾ 이외에 제산제인 aluminum hydroxide, 완하제인 duloxolax, 파킨슨 질환 치료제인 L-dopa 등은 효과적인 치료능을 위해 우유 함유 식품과 같이 복용하지 않는 것이 좋다^{6,9)}. 유제품으로 유장(whey)은 질병치료제로의 이용가능성이 있으며 황달, 위장질환 치료에 쓰이기도 한다. 또 방향족 아미노산(phenylalanine, tyrosine)의 함량이 상당히 낮기 때문에 whey protein은 이들 아미노산에 대사장애(tyrosinemia, hyperphenylalaninemia)가 있는 환자의 단백질원으로 쓰일 수 있다⁴⁰⁾.

식이섬유소

장내에서의 약물대사는 소장 brush border(쇄자연)에 있는 점막효소 및 장내세균에 의해 영향을 받는다. 결장박테리아에 의한 약물대사는 특히 독특한데 이들은 대사물질을 활성화시켜 치료효과를 증진시킨다. 동물성 단백질의 형태 및 수준의 변화와 식이중 섬유질 변화로 장내미생물이 변화한다. 식이섬유소는 강심제 및 부정맥치료제인 digoxin의 흡수량을 감소시킨다. 펙틴은 해열·진통제인 tyrenol(Acetaminophen)과 같이 섭취했을 때 약의 흡수를 지연시킨다²⁰⁾.

감초

감초는 나트륨보유 기능으로 인해 부종과 고혈압을 유발할 수 있기 때문에 고혈압치료를 받는 환자가 천연감초 또는 glycyrrhizic acid를 다량 함유하고 있는 감초추출분을 다량으로 섭취하면 부작용이 나타날 수 있고, 강심제나 이뇨제로 치료를 받는 환자에게 약물의 독성을 증가시킬 수 있다(예, Aldomet(Methyldopa))²⁰⁾.

염분이 많이 함유된 식품

염분이 다량 함유된 식품에는 주로 감자튀김, 사우어크라우트, 채소통조림, 스프, 편의식품, 즉석푸딩 등이 해당된다. 조울증 치료를 위해 리튬을 복용하는 환자는 식품중의 염분함량에 주의해야 하는데 이는 나트륨 섭취변화에 의해 리튬수준을 변화시킬 수 있기 때문이다. 저염식은 보통 리튬복용 환자에게 금기로 되어 있는데 이런 형태의 식이가 리튬독성을 증가시키는 경향이 있기 때문이다. 그러나 리튬에 대해 안정된 환자의 경우에는 염분이 많은 식품의 섭취로 혈중 리튬 농도가 감소하여 치료효과가 적어질 수도 있다⁴¹⁾.

차와 커피

Kulhanek 등⁴²⁾은 차 또는 커피가 신경이완제(Fluphenazine, Haloperidol)와 작용하여 형성된 침전물이 이 약물의 흡수 및 치료효능을 저해한다고 보고한 바 있고 Gray 등⁴³⁾은 정신질환자는 차나 커피를 과량 음용했을 때 중추신경계를 자극하여 신경이완제의 임상적인 효능에 영향을 줄 수 있다고 하였다. 최근에는 카페인이 신장에 영향을 주어 리튬배설을 촉진하는데도 리튬 복용환자에게 카페인을 금하여 리튬배설을 감소시킬 경우 리튬독성을 증가시켜 기이하게도 진전(震顫)을 증가시킨다는 보고가 있다⁴⁴⁾. 또 theophylline치료 중에 다량의 커피나 xanthine함유 음료를 마신 환자는 이들 화합물의 비슷한 대사작용 때문에 약의 부작용을 증가시킬 위험이 있다⁴⁵⁾.

알칼리성 무기질 음료(밀감주스)를 과량 음용했을 때는 항부정맥제인 quinidine배설에 대해 영향을 줄 수 있다. 이는 뇨중 pH를 증가시켜 비이온화된 quinidine의 비율을 증가시키므로서 약물의 신장 재흡수를 증가시킬 수 있기 때문이라고 알려졌다⁴⁶⁾.

이밖에 Douglas 등⁴⁷⁾은 기호음료로 알려진 커피가 soybean trypsin저해제로서 췌장암을 유발시키는 cholecystokinin방출을 증가시키고 담낭수축을 자극하는데, 특히 커피로 인해 분비되는 cholecystokinin이 암발병에 더 민감하게 작용한다고 보고 했다.

영양불량

개발도상국 또는 빈민지역에서 약물은 주로 영양불량상태에서 복용된다²⁰⁾. 이런 지역에서 널리 알려진 주된 영양결핍으로는 protein-energy malnutrition(PEM), 비타민A 결핍증, 철 결핍증, 빈혈, 비타민B 복합체 결핍증, 요오드 결핍증 등이 있다. 영양결핍은 위장의 구조와 기능을 바꾸므로서 약의 흡수를 저해할 수 있고 지방, 펩타이드, 비타민A, 철 그리고 비타민B₁₂와 같은 영양소의 흡수 효율을 감소시킨다¹⁷⁾. 심한 단백질-열량 결핍인 어린이가 세균성이질, 위장염, 기관지폐염, 농피증으로 항생제 및 기타 항세균성 약물을 복용하거나 아메바성 이질과 구충감염치료를 위해 구충제를 복용하게 되고 산업화된 나라에서는 식품을 섭취할 수 없거나 보유할 수 없는 복부급통 환자에게 마취제를 사용하는 일이 있다. 항생제인 chloramphenicol은 장티프스, 파라티프스, 이질치료를 위해 열대지역에서 널리 사용되는데 영양불량시에는 거의 배설된다. Kwashi-

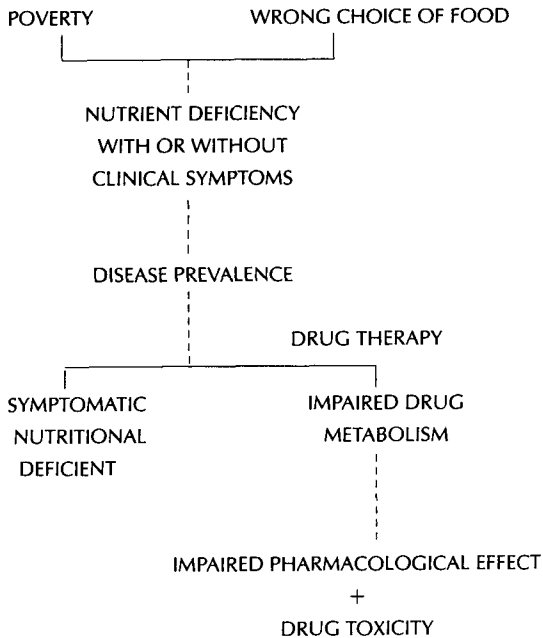


Fig. 2. Consequences of drug-induced nutritional deficiency¹⁸⁾.

이러한 어린이가 영양불량에서 회복될 때 약물동력학적 체계가 변경되는데 이는 신장전형질 유동(renal plasma flow)과 신사구체 여과 효율이 증가되기 때문으로 설명된다¹⁷⁾. Penicillin과 같은 약물은 Kwashiorkor 회복기에 더 빠르게 배설되기 때문에 투약량을 치료수준이 유지될 만큼 증가시켜야 한다⁴⁶⁾. 반면에 저알부민혈증이 심할때 약물의 반감기는 짧아져 회복기중 약물치료 과잉으로 인한 독성증가를 막기 위해서는 투약량을 줄여야 한다. 총열량 섭취는 적절할지라도 단백질이 결핍되면 약물대사는 감소한다. 저단백 식이는 항생제(Gentamycin), 부정맥치료제(Procainamide)와 같은 약물의 배설속도를 감소시킨다. 이는 약물의 염기화 효과(alkalinization effect)에 의해 설명된다³⁹⁾. 철, 아스코르브산, 아연, 그리고 염산염결핍인 성인도 약물대사에 영향을 받는다. Phenazone정화는 철결핍증으로 헤모글로빈 농도가 낮은 개인에게서 더 빠르다. 아연 결핍증인 경우에는 이 약의 정화는 감소된다. 비슷하게 아스코르브산 강화시는 이 약의 정화는 증가되고 ascorbate결핍시에는 약의 대사는 감소된다. 기타 암화학요법이나 식사내용이 부실한 노인의 울혈성 심장마비, 고혈압, 만성기관지염, 폐염, 뇨감염, 뇌질환치료 등을 위해 여러가지 약물들이 복용된다. 이와같이 영

양이 부적절한 상태에서 약물이 투여될 때 약물의 흡수, 단백질결합력, 약물대사 및 약물정화가 변경된다(Fig. 2)¹⁸⁾. 또한 약물을 복용할 경우 영양소의 체내 이용이 감소되는 경우가 많으므로 각 영양소를 충분히 섭취하여 약으로 인한 영양소결핍을 방지할 수 있어야 한다²⁰⁾.

식품-약물 그리고 알코올의 불화합 반응

Tyramine반응

Tyramine반응은 1961년이후 알려졌는데 monoamine oxidase 저해제들(MAOIs)복용환자가 cheese섭취 후 급성고혈압을 일으키는데서 맨처음 관찰되었다²⁰⁾. MAOIs는 우울증과 공포증치료를 위해 사용되는 것으로 MAOIs약물을 복용하는 환자에게 고혈압성 발작의 원인이 되는 식품은 tyramine 또는 dopamine함량이 높은 식품이다. 이들 식품으로 숙성된 치즈, 절인 청어, 닭고기 간, 초콜릿, 건포도, 맥주 등이 있다. MAOIs는 중추신경계에서 norepinephrine과 serotonin의 수준을 증가시키고, tyramine, phenylethylamines은 발작성 고혈압을 유도하는 norepinephrine방출의 원인이 된다. 결핵치료제인 isoniazid, 암의 화학치료제인 Procarbazine도 약한 MAOIs로 tyramine함량유 식품과 함께 복용할 때 고혈압성 발작의 원인이 될 수 있다⁴⁹⁾. 이런 tyramine반응의 특징은 일시적인 혈압상승, 두통, 심계항진, 오심, 구토 등이다.

Disulfiram반응

Disulfiram반응은 aldehyde dehydrogenase 저해제 치료를 받는 사람이 알코올 함유 음료 또는 음식, 알코올 함유 로션 등을 이용했을때 나타나는 급성 반응으로 복통, 구역질, 구토를 수반하는 조홍, 두통 등의 증상이 나타난다. Aldehyde dehydrogenase저해제들로는 disulfiram이외에 metronidazole, furazolidone, griseofulvin, quinacrine, tolazoline 그리고 procarbazine이 있다²⁰⁾.

Hypoglycemic반응

인슐린의 빠른 방출을 유도하는 성질을 지닌 식품 또는 약물과 알코올성 음료를 함께 섭취하면 hypoglycemia의 원인이 된다. 예를들어 경구혈당제를 복용

한 당뇨병환자가 알콜을 마셨을때 hypoglycemia가 된다. 증상으로는 허약, 혼돈, 의식불명이 보고 되고 있다²⁰⁾.

Flush반응

Chlorpropamide-alcohol반응으로 Type I,II 당뇨병의 일부에서 나타나고, 이 type의 flushing은 aspirin, indomethacin과 같은 prostaglandin저해 약물의 복용으로 차단될 수 있다. 주 증상은 섭취후 곧 홍조가 나타나고 호흡곤란, 두통을 수반한다²⁰⁾. Leslie 등⁵⁰⁾은 chlorpropamide alcohol flushing (CPAF)과 당뇨병 망막증과의 관계에 관한 연구로 망막증은 당뇨에 의한 영향이며 CPAF가 망막증의 직접적인 영향이 될 수는 없다고 보고하였다. Histamine 증독증은 결핵치료제인 isoniazid와 다량어, 날치류와 같은 어류의 불화합증상으로 얼굴이 붉어지고, 눈, 얼굴, 뺨의 가려움, 심한두통이 나타난다.

요 약

영양소와 약물은 생물학적 운명-즉, 흡수·대사·배설 과정이 유사하여 이 과정에서 상호작용한다. 약물은 영양소의 흡수·대사·배설에 영향을 미치고 이로 인해 영양상태를 변화시킬 수 있다. 또한 영양상태 및 식이요인은 약물의 이용상태를 변경시킬 수 있다. 따라서 약물치료를 받는 개개인은 좋은 영양상태 유지를 위한 지식을 필요로 하고, 그 질병과 연계한 식이 변형의 중요성을 인식하여야 한다. 영양가 높고 균형 잡힌 식사가 개인의 건강을 유지하는데는 물론이고 영양 불량이나 약물의 약리작용 변경으로 인한 위험을 감소시킬 수 있다.

문 헌

1. 김신근 : 약-약효와 안전성. 현대과학 신서, 서울, p. 15(1982)
2. 이승교 : 음식물의 소화흡수. 식품과 영양지, 5(3), 10 (1984)
3. Smith, C. H. and Bidlack, W. R. : Food and drug interactions. *Food Technol.*, **36**(10), 99(1982)
4. Pemberton, C. M., Moxness, K. E., German, M. J., Nelson, J. K. and Gastineau, C. F. : *Mayo Clinic Diet Manual- A handbook of dietary practices*. 6th ed., B. C. Decker Inc., Toronto, Philadelphia, p.525(1988)
5. Melander, A. : Food intake and drug bioavailability. In "*Nutrition in health and disease and international*

- development*". Symposia from the XII international congress of nutrition, Alan R. Liss, Inc., New York, p. 747(1981)
6. Hayes, J. R. and Borzelleca, J. F. : Nutrient interaction with drugs and other xenobiotics. *J. Am. Diet. Asso.*, **85**(3), 335(1985)
7. Roe, D. A. : Diet, nutrition and drug reactions. In "*Modern nutrition in health and disease*". 7th ed., Shils, M. E. and Young, V. R.(eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, p.630(1988)
8. Dorothy, E. and Moore, A. O. : *Food and medication interactions*. 4th ed., F-MI publishing, Tempe, Arizona(U.S.A.), p.18(1984)
9. Grills, N. J. and Bosscher, M. V. : Food-drug interactions. In "*Manual of nutrition and diet therapy*", Macmillan publishing Co. Inc., p.452(1981)
10. Krause, M. V. and Mahan, L. K. : The interactions between drugs, nutrients and nutritional status. In "*Food, nutrition and diet therapy*". 7th ed., Saunders Co., Philadelphia, p.407(1984)
11. Bidlack, W. R. and Smith, C. H. : The effect of nutritional factors on hepatic drug and toxicant metabolism. *J. Am. Diet. Asso.*, **84**(8), 892(1984)
12. Anderson, K. E., Conney, A. H. and Kappas, A. : Nutrition and oxidative drug metabolism in man; Relative influence of dietary lipids, carbohydrate, and protein. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**(4), 493(1979)
13. Bareggi, S. R., Pirola, R., Truci, G., Leva, S. and Smirne, S. : Effect of food on absorption of chlor-dimethyldiazepam. *Drug Res.*, **38**(1), 561(1988)
14. Neuvonen, P. J., Gothoni, G., Hackman, R. and Bjrksten, A. K. : Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *British Medical J.*, **4**, 532 (1970)
15. Goth, A. : Drug interactions. In "*Medical pharmacology*". 12th ed., The C. V. Mosby Co., St. Louis, Toronto, London, p.737(1981)
16. Knapp, H. R. : Nutrient- drug interactions, In "*Present knowledge in nutrition*". 6th ed., Brown, M. L. (ed.), ISSI Nutrition foundation Inc., Washington, D. C., p.451(1990)
17. Krishnaswamy, K. : Effects of malnutrition on drug metabolism and toxicity in Humans. In "*Nutritional toxicology*". Vol(II), Hathcock, J. N. (ed.), Academic press, Inc., p.105(1987)
18. Basu, T. K. : *Drug-nutrient interactions*. Croom Helm, U.S.A., p.130(1988)
19. Smith, C. H. and Bidlack, W. R. : Dietary concerns associated with the use of medications. *J. Am. Diet. Asso.*, **84**(8), 901(1984)
20. Roe, D. A. : Nutrient and drug interactions. *Nutrition Reviews*, **42**(4), 141(1984)
21. Roe, D. A. : Therapeutic significance of drug-nutrient interactions in the elderly, pharmacological reviews. **36**(2), 109(1984)
22. 보건사회부 : 1991 보건사회 백서, 보건사회부, 경기, p.199(1991)

23. Winick, M. : *Current concepts in nutrition*, Vol. 12. Nutrition and Drugs, John Wiley & Sons, Inc., New York, p.139(1983)
24. Lucas, B. and Sells, C. J. : Nutrient intake and stimulant drugs in hyperactive children. *J. Am. Diet. Asso.*, **70**, 373(1977)
25. Pratt, W. B. and Ruddon, R. W. : *The Anticancer drugs*, New York, Oxford University press, p.19(1979)
26. Murray, J. J. and Healy, M. D. : Drug- mineral interactions ; A new responsibility for the hospital dietitian. *J. Am. Diet. Asso.*, **9**(1), 66(1991)
27. Franklin, J. L. and Rosenberg, I. H. : Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease ; Effects of salicylates of salicylazosulfapyridine (Azofidin). *Gastroenterology*, **64**, 517(1973)
28. Gawkrödger, D. J., Ferguson, A. and Barnetson, R. : Nutritional status in patients with dermatitis herpetiformis. *Am. J. Clin. Nutr.*, **48**, 355(1988)
29. Roe, D. A. : A comparison of drug-nutrient and nutrient-nutrient interactions. In "*Nutrient interactions*", Bodwell, C. E. and Erdman, J. W. (eds.), Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, p.365(1988)
30. Bhagavan, H. N. and Brin, M. : Drug-vitamin B₆ interaction. In "*Current concepts in nutrition*," vol.12. Nutrition and Drugs, Winick, M. (ed.), John Wiley & Sons Inc., U.S.A., p.1(1983)
31. Zimmerman, J., Selhub, J. and Rosenberg, I. H. : Competitive inhibition of folate absorption by dihydro-folate reductase inhibitors. trimethoprim and pyrimethamine. *Am. J. Clin. Nutr.*, **46**, 518(1987)
32. Baylis, E. M., Crowley, J. M., Preece, J. M., Syvester, P. E. and Marks, V. : Influence of folic acid on blood-phenytoin levels. *Lancet*, **1**, 62(1971)
33. Kozlowski, B. W., Taylor, M. L., Baer, M. T., Blyler, E. M. and Trahms, C. : Anticonvulsant medication use and circulating levels of total tyroxine, retinol binding protein, and vitamin A in children with delayed cognitive development. *Am. J. Clin. Nutr.*, **46**, 360(1987)
34. Amess, J. A. L., Burman, J. F., Rees, G. M., Nancekievill, D. G. and Mollin, D. L. : Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide, *Lancet*, **1**, 339(1978)
35. Erdman, J. W., Christopher, L. and Dietz, J. M. : Factors affecting the bioavailability of vitamin A, carotenoids, and vitamin E. *Food Technol.*, **42**(10), 214 (1988)
36. 한국약제학회 : 약리학. 문성사, 서울, p.425(1985)
37. Harper, S. and Higgins, W. : Oral antibiotics and interference with meals in Kentucky hospitals. *J. Am. Diet. Asso.*, **83**(3), 330(1983)
38. Rosen, A. and Macheras, P. : Effect of protein on the absorption of phenytoin through everted gut preparation. *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 154(1985)
39. Walle, T., Fagan, T. C., Walle, V. K., Oexmann, M. J., Conradi, E. C. and Gaffney, T. E. : Food-induced increase in propranolol bioavailability relationship to protein and effects on metabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **30**(6), 790(1981)
40. Hong, Y. H. : Nutritional properties and utilization of bovine whey. *Korean J. Nutr.*, **16**(3), 137(1983)
41. Bailey, L. B. : Factors affecting folate bioavailability-drugs and alcohol. *Food Technol.*, **42**(10), 206(1988)
42. Kulhanek, F., Linde, O. K. and Meinsenber, G. : Precipitation of antipsychotic drugs in interaction with coffee and tea. *Lancet*, **2**, 1130(1979)
43. Gray, G. E. and Gray, L. K. : Nutritional aspects of psychiatric disorders. *J. Am. Diet. Asso.*, **89**, 1492 (1989)
44. Jefferson, J. W. : Lithium tremor and caffeine intake; two cases of drinking less and shaking more. *J. Clin. Psychiatry*, **49**, 72(1988)
45. Riooere, V. : Coffee and tea in psychiatric hospitals. *Lancet*, **2**, 48(1981)
46. Embil, K., Litwiller, D. C., Lepore, R. A., Field, F. P. and Torosian, G. : Effect of orange juice consumption on urinary pH. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **33**, 1294(1976)
47. Douglas, B. R., Jansen, J. B. M. J., Tham, A. R. T. T. and Lamers, C. B. H. W. : Coffee stimulation of cholecystokinin release and gallbladder contraction in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, **52**, 553(1990)
48. Buchanan, N., Robinson, R., Koorhof, H. J. and Eyberg, C. : Penicillin pharmacokinetics in kwashiorkor. *Am. J. Clin. Nutr.*, **32**, 2233(1979)
49. Roe, D. A. : *Diet and drug interactions*. Avi, New York, p.61(1989)
50. Leslie, R. D. G., Barnett, A. H. and Pyke, D. A. : Chlorpropamide alcohol flushing and diabetic retinopathy. *Lancet*, **2**, 997(1979)

(1992년 3월 28일 접수)