

과일이 약물의 생체이용률에 미치는 새로운 영향

A New Action of Fruit on Drug Bioavailability

최상윤 | 지역특화산업연구단

Sang Yoon Choi | Regional Food Industry Research Group

기술소개

식이요법의 일환으로 음식과 약물은 일상생활에서 자주 같이 섭취되곤 한다. 그러나 몇몇 음식과 약물은 여러 가지 메커니즘으로 상호작용을 일으켜 체내의 약물농도에 영향을 미쳐 약물의 임상적 활용 향상을 가져오는 방향 이외에 뜻하지 않은 부작용을 일으키기도 한다. 따라서 약물과 상호작용이 있는 음식에 대한 특성을 파악하여 주의할 점을 파악한다면 효과적으로 건강을 지킬 수 있다. 이의 대표적인 예로 과일 주스, 특히 자몽 주스는 많은 약물의 작용에 영향을 미친다고 보고되고 있다. 장세포 내의 CYP3A4에 대하여 비가역적 억제제가 발생하는 소장이 약물상호작용이 주로 발생하는 부위로 알려져 있다. 자몽 주스는 임상적으로 고혈압, 후두염, 심실부정맥 등에 사용되어지는 verapamil의 bioavailability를 증가시키며 이러한 작용은 장 속에 있는 CYP3A4에 의한 verapamil의 N-demethylation을 막는데 있다. 또한 경구용 펠로디핀의 평균 생체이용률을 3배까지 상승시키며 다수의 연구 논문

과 총설들이 이와 관련된 내용으로 발표되고 있다. 한차례 일정량의 자몽을 섭취한 것으로, 특히 약을 복용하기 수시간 전에 섭취한 경우에도 60개 이상의 의약품 흡수에 영향을 미칠 가능성이 있다는 것이 밝혀진 상태이다. 그 뿐만 아니라, 이상반응 보고 자료에 따르면 자몽과 의약품 간의 상호작용은 현저한 임상적 결과와 광범위하게 작용한다는 것을 증명하고 있다. 다수의 의약품 허가사항 및 표시사항에는 상호작용의 영향을 받는 의약품들에 적용되는 주의사항이 기재되어 있다. 본고에서는 자몽 주스를 비롯한 과일 주스의 OATP1A2 수송체를 매개로한 새로운 형태의 약물과의 상호작용에 대해 간략히 소개하고자 한다.

내용요약

약물 수송에 관여하는 수송체는 ABC(ATP-binding cassette)가 가장 잘 알려져 있다. ABC 수송체군은 배출 이송체로 작용하며, ATP에서 유래한 에너지

를 이용하여 다양한 범위의 체외물질을 세포 내에서 세포 밖으로 배출할 수 있는 기능을 가지고 있다. ABCB계의 일종인 P-glycoprotein계가 이에 해당하는 주요 수송체들로 MDR1(multidrug resistance protein 1), BSEP(bile salt export pump), MRP(multidrug resistance-associated protein), BCRP(breast cancer resistance protein)로 구성되어 있다. 장세포의 관강 내 표면에 위치하는 MDR1은 세포 내로 흡수된 약물을 역수송할 수 있도록 하며, 간세포에 위치하는 경우에는 세포질로부터 담즙으로 약물 방출을 촉진한다. 그 결과로 MDR1은 경구로 투여된 약물의 전신 이용을 초기에 방해할 수 있게 되는 것이다.

흡수 수송체들은 약물들이 세포 내로 이동하는 것을 촉진한다. Sodium-independent transport proteins의 일종인 OATPs(organic anion transporting polypeptides) 중 OATP1A2는 이에 속하는 수송체들 중 인체에서 처음 확인된 것으로 최초에는 펙소페나딘의 흡수 수송체로서 발견되었다. 최근 다양한 인간 흡수 수송체들에 대한 *in vitro* 상의 연구가 이루어져 OATP2B1과 OATP1B3도 펙소페나딘 수송에 관여한다는 것이 확인되기는 하였으나 OSTP1A2가 훨씬 더 큰 비중을 차지하는 주요한 수송체인 것으로 밝혀졌다. 또한 건강한 인간을 대상으로 한 연구에서도 OATP1A2와 MDR1이 십이지장의 장세포에 있는 luminal membrane에서 함께 발견되는 것이 확인됨으로써 흡수와 방출이라는 상반된 매개체들의 상호작용 가능성도 제기되고 있다. 결과적으로 OATP1A2 또는 MDR1의 선택적 저해는 장내 흡수를 감소, 또는 증가시킴으로써 펙소페나딘의 전신이용률에 영향을 미치게 되는 것으로 예상되고 있다.

과일 주스와 펙소페나딘 간의 상호작용 연구의 일환으로 자몽, 오렌지 또는 사과 주스와 동일 용량의 물과의 비교평가 결과 세 종류 주스 모두 펙소페나딘의 AUC, C_{max} , urinary drug excretion(Ae)을 물을 섭취한 경우에 비해 30~40% 가량 감소시켰으며 최대 혈중농도 도달시간(t_{max}), 약물 반감기($t_{1/2}$), 신장청소율(CL_R)과 뇨량(V)에는 변화가 없었다. 따라서 자몽, 오렌지, 사과 주스는 펙소페나딘의 경구 생체이용률의 감소를 가져오는 것이다.

이와 같이 과일 주스가 OATP 수송체에 속하는 수송체들과의 상호작용을 통해 특정 약물의 생체이용률을 감소시킬 수 있다는 사실이 밝혀지게 되었고 이 결과는 임상적 중요성을 가지는 새로운 형태의 식이-약물 상호작용의 근거를 제시하였다. OATP1A2 기질인 celioprolol에 대하여 자몽 주스와 오렌지 주스의 영향을 연구한 결과 역시 celioprolol은 펙소페나딘과 마찬가지로 동일한 주스 섭취량에서 약물을 경구복용하였을 때 유사한 수준의 생체이용률 감소가 초래되었다. 자몽 및 오렌지 주스가 유사한 효과를 보이는 것은 공통된 기전이 작용하였음을 암시한다. 또한 특정 약물과 한 종류의 주스 간의 상호작용 정도를 알고 있을 경우 다른 종류의 주스와 나타낼 상호작용을 예측할 수도 있다. OATP1A2 기질들 간에도 주스 섭취에 따른 경구복용시 생체이용률의 저하 정도는 다르게 나타나며 상호작용의 정도는 일차적으로 약물에 따라 결정된다. 약물의 극성이 크고 비대사체 형태로 배설되는 경우 장내 흡수에 있어서 수동 확산보다는 흡수 수송의 영향을 더 일관되게 받게 되어 소수성이고 대사되는 약물에 비해 더 크게 영향을 받는다.

혈압, 허혈성 심장질환, 심부정맥, 이차성 심근경색 예방, 심부전 등 다양한 심혈관계 질환의 조절

에 사용되고 있는 베타 아드레날린 수용체 차단제 들인 atenolol, celiprolol, talinolol과 뛰어난 살균력으로 다양한 감염증 치료에 이용되고 있는 fluoroquinolone 계열 항생제인 ciprofloxacin의 생체이용률이 과일 주스에 의해 감소한다는 결과가 보고됨에 따라 이들 약물의 효력이 약화될 수 있는 가능성이 제기되었다. 이와 같은 일련의 결과는 환자의 치료 실패, 병원균의 내성 획득과 같은 위험성이 수반될 수 있음을 의미한다. 갑상선 호르몬인 L-티록신(thyroxine)은 농도에 따른 약효의 관계가 급경사를 이루고 있어 신중한 용량조절이 요구되는 약물이다. 이 호르몬의 위내장관 흡수에 작은 변화만 가해져도 임상적 상관성 있는 결과가 충분히 발생할 소지가 있기 때문에 특정한 용량으로 환자가 일단 안정화된 상태에서는 제조사도 변경하지 않도록 권고될 정도이다. 이 약은 긴 반감기(7일)를 가지고 있는데, 이는 한 달간 반복해서 투여할 경우 항정상태에서 확연한 약물 축적이 발생할 수 있음을 의미한다. L-티록신은 OATP1A2를 비롯하여 다양한 수송체들에 의해 흡수가 이루어지며, 단회 투여 연구에서 자몽 주스로 인하여 작지만 임상적 상관성이 있을 가능성이 충분한 경구 생체이용률의 감소가 야기되었다.

이와는 반대로 CYP3A4에 의해 주로 대사되는 OATP1A2 기질 중 하나인 만성골수성백혈병 치료제 imatinib는 자몽 주스와 함께 복용시 경구 복용 생체이용률에 감소보다는 증가를 가져오는 경향을 나타낸다. 또한 2009년 미국 존스홉킨대 연구팀은 자몽 주스에 들어있는 푸라노쿠마린(furano-coumarins) 성분으로 인하여 자몽 주스와 혈압 약을 함께 먹으면 체내 약물 농도가 세 배가량 높아져 지나친 저혈압으로 환자가 위험해질 수 있다고 미

국임상영양학저널에 보고한 바 있으며 미국 시카고 대학 메디컬 센터에서는 자몽에 함유된 푸라노쿠마린 성분이 rapamycin이라는 항암제의 분해와 배설에 관여하는 효소를 저해하여 이의 혈중농도를 2~4배 증가시켜 약물의 항암효능을 증가시킨다고 보고한 바 있다.

이용분야

자몽 주스와 의약품 간 상호작용은 광범위한 의약품들의 임상적 활용에 향상을 가져오는 방향으로 활용될 수 있는 과학적 정보로 활용되어왔다. 최근에 들어서는 자몽과 오렌지 주스가 서로 다른 약물 군에서 경구 흡수에 반대되는 효과를 나타낼 수 있다는 것도 발표되었다. 이 경우 임상적으로 치료적 용량 범위가 다른 경우 또는 농도대비 약물 반응의 상관성이 매우 급격한 차이를 보이는 경우와 특별히 관련되어 있어 식이요법에 대한 중요한 정보로써 활용될 수 있다.

신기술동향분석

세계적인 인구 고령화로 인한 만성질환 인구의 급격한 증가로 약물의 복용량이 매우 빠르게 늘어나고 있다. 국내의 경우 한국보건사회연구원 자료에 의하면 노인인구(65세 이상)는 2009년부터 5백만 명, 2026년부터 1천만 명, 2045년부터 1천 5백만 명을 초과할 전망으로 보이며 노인인구비율은 2050년 37.3%, 2055년 40%, 2070년 42.9%로 계속 높아질 것으로 예측되고 있다. 따라서 잘못된 식이

로 인한 약물장기복용에 따른 부작용 사례 및 이로 인한 사회적 비용이 늘어날 것으로 예측되고 있어 평소에 섭취하는 음식과 약의 상호작용에 의한 부작용 방지 및 이를 이용한 병행요법 등에 대한 꾸준한 연구의 필요성이 대두되고 있다.

● 참고문헌 ●

1. Bailey DG, Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction, Br J Clin Pharmacol, **70**(5), 645-655, 2010
2. Farkas D, Greenblatt DJ, Influence of fruit juices on drug disposition: discrepancies between *in vitro* and clinical studies, Expert Opin Drug Metab Toxicol, **4**, 381-393, 2008
3. Ho PC, Ghose K, Saville D, Wanwimolruk S,

Effect of grapefruit juice on pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil enantiomers in healthy volunteers, Eur J Clin Pharmacol, **56**(9-10), 693-698, 2000

4. Mason P, Important drug-nutrient interactions, Proc Nutr Soc, **69**(4), 551-557, 2010
5. Seden K, Dickinson L, Khoo S, Back D, Grapefruit-drug interactions, Drugs, **70**(18), 2373-2407, 2010

최 상 윤 한의학박사

소 속 : 한국식품연구원 지역특화산업연구단
전문분야 : 활성물질, 식품기능성, 피부색소 등
E-mail : sychoi@kfri.re.kr
T E L : 031-780-9307

본 내용은 Bailey DG의 Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction (Br J Clin Pharmacol, **70**(5), 645-655, 2010)의 논문 내용을 주된 토대로 요약 정리한 것입니다.