자몽 쥬스와 약물의 상호작용

Grapefruit juice-drug interaction

김 화, 이무열

Hwa Kim, Moo Yeol Lee

전남대학교 약학대학

College of Pharmacy, Chonnam National University

서 론

일반적으로 식품과 의약품은 함께 투여, 섭취되는데, 식품의 구성 성분은 의약품과 직접적으로 상호작용을 하거나 의약품의 체내 동태를 결정하는 인체의 생리 작용에 영향을 미침으로써 의약품의 효능을 변화시킬 수 있다. 약물의 효과는 주로 약물 작용 부위에서의 농도에 의해 결정되기 때문에, 식품이 약물의 체내 동태에 변화를 유발할 경우에는 약물의 효능에 큰 영향을 미칠 수 있다. 즉, 식품과 의약품의 상호작용에 의해 약물의 생체이용률 (bioavailability)이 변화한다면, 약물의 효능에 큰 변화가 초래된다. 이는 약효의 증가 혹은 감소, 또는 독성 및 부작용의 증가 혹은 감소를 가져오며, 특히 약물 독성이 인체에 결정적인 영향을 미칠 수 있다면 그 중요성은 매우 크다.

의약품과 식품이 함께 투여될 경우, 무수히 많은 화학적, 물리적, 생리적 상호작용이 있을 수 있지만, 많은 경우에 식품 및 영양 성분이 의약품의 효과에 미치는 영향은 미미하기 때문에 우리가 인지하지 못하거나 무시될 수 있다. 그러나 극히 일부분일지라도 특수한 경우의 식품–의약품 상호작용은 약물의 안전성에 문제를 야기할 만큼 중요한 사안이 된다. 1989년에 자몽 쥬스 (grapefruit juice)가 felodipine의 생체이용률을 크게 증가시킨다는 사실이 보고된 이후, 많은 연구를 통해 자몽 쥬스와 의약품들 간의 상호작용이 알려졌다. 이러한 상호작용은 오렌지 쥬스와 같은 다른 감귤류 음료에서는 나타나지 않는, 자몽 쥬스만의 특징이다. 본 논문에서는 자몽 쥬스 섭취에 의한 의약품의 체내 동태 변화와 그 기전 및 중요성에 관해 기술하고자 한다.

본 론

1. 자몽 쥬스

자몽 쥬스 (grapefruit juice)는 운향과 (Rutaceae) 상록 교목인 그레이프프루트 (grapefruit, Citrus

Corresponding author : Moo Yeol Lee
College of Pharmacy, Chonnam National University, 300 Yongbong-dong, Buk-gu, Gwangju, 500-757, Republic of Korea
Tel : +82-62-530-2941
Fax : +82-62-530-2949
E-mail : mylee@chonnam.ac.kr

paradisi)의 열매를 원료로 제조된 음료이다. 그레이프프루트는 18세기에 서인도 제도에서 포멜로 *(Citrus maxima)*와 오렌지 *(Citrus sinensis)*의 교배에 의해 개발된 것으로 추정되며, 20세기 초반부터 농작물로 재배, 이용되었다. 그레이프프루트는 과육의 색에 따라 품종이 나뉘어 지는데, 널리 재배되는 것은 주로 흰색 (white), 분홍 (pink), 적색 (red)의 것이다. 적색과육의 그레이프프루트는 1929년, 미국에서 Ruby Red라는 이름으로 특허가 출원되었으며, 이후 개발된 pink 품종과 함께 Rio Star, Ruby-Sweet, Reddest, Texas Choice 등의 상품명으로 생산, 유통되고 있다. 우리나라에서도 1985년에 수입이 시작된 이래 지속적으로 소비량이 증가하고 있다. 자몽 쥬스는 쓴맛, 신맛, 떫은맛, 단맛 등을 다양한 정도로 나타내는데, 특히 grapefruit mercaptan이라 불리는 (R)-2-(4-methylcyclohex-3-enyl)propane-2-thiol의 함량이 풍미에 큰 영향을 미친다 (Buettner와 Schieberle, 1999). 자몽 쥬스는 예로부터 antiseptic, antinitrosaminic, cardiotonic, detoxicant, hypocholesterolemic, aperitive, sedative, stomachic activity를 갖는 것으로 알려져 왔으며, vitamin C를 다량 함유하고 있어 항산화 효과가 크고 potassium 함량이 높다 (Cerda 등, 1994). 특히 실험적으로 죽상경화판 (atherosclerotic plaque) 형성을 감소시키고, 유방암 발생 및 암세포 증식 억제 효과를 가지는 것으로 밝혀졌다 (Guthrie와 Carroll, 1998).

2. 자몽 쥬스에 의한 felodipine의 생체이용률 증가

자몽 쥬스와 약물의 상호작용은 dihydropyridine계 칼슘통로 길항제 (calcium channel antagonist)인 felodipine과 에탄올의 상호작용에 관한 실험에서 우연히 발견되었다. 자몽 쥬스는 동물실험에서 에탄올의 냄새와 맛을 차폐하기 위해 사용되었는데, 자몽 쥬스를 함께 투여한 경우에 felodipine의 생체이용률을 크게 증가했다 (Bailey 등, 1989). 이후의 연구들을 통해 자몽 쥬스는 felodipine의 약물동태학적 지표 중, 혈장 peak drug concentration

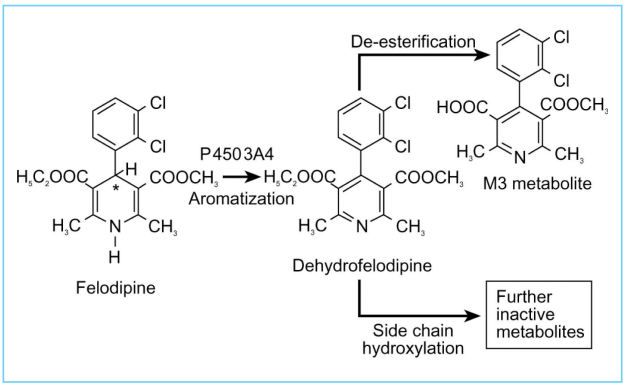

그림 1. Pathways of felodipine metabolism. (Bailey et al., 1996)

(C_{Max}), time to C_{Max}, 그리고 area under the drug concentration-time curve (AUC)를 크게 증가시킬 수 있음이 밝혀졌다 (Bailey 등, 1991; Edgar 등, 1992).

Felodipine은 경구 투여시에 위장관 (gastrointestinal tract)을 통해 완전히 흡수된다. 그러나 생체이용률은 개인에 따라 4-36%, 평균 약 15% 정도로 매우 낮다. Felodipine의 낮은 생체이용률은 전신 순환계에 도입되기 전의 초회-통과 대사 (first-pass metabolism 혹은 presystemic metabolism)에 기인한다. Felodipine의 대사는 cytochrome P450 (CYP) 효소계에 의해 매개되는데, 그중 CYP3A4가 주요하게 관여한다. CYP3A4에 의한 aromatization에 의해 비활성형의 dehydrofelodipine으로 대사되고 이는 다시 산화반응을 통해 더 대사될 수 있다 (그림 1; Guengerich 등, 1991). CYP는 간 이외에도 소화관 내벽의 장관세포 (enterocyte)에 다량 분포하고 있다. CYP는 현재까지 50가지 이상이 알려져 있으나, 장관세포에서는 CYP3A가 전체 CYP의 약 70%를 차지하여 양적으로 가장 중요하다 (Zhang 등, 1999). 따라서 CYP3A4에 의해 대사되는 felodipine은 약물의 흡수 시에 장관세포에서 대부분 불활성화 되므로 생체이용률이 낮다 (그림. 2). 자몽 쥬스는 한 잔 (약 200 ml)의 섭취만으로도 장관세포의 CYP3A4를 억제할 수 있으며, felodipine의 생체이용률을 크게 증가시킬 수 있다 (Kane과 Lipsky, 2000). 간세포의 CYP3A4를 억제하기

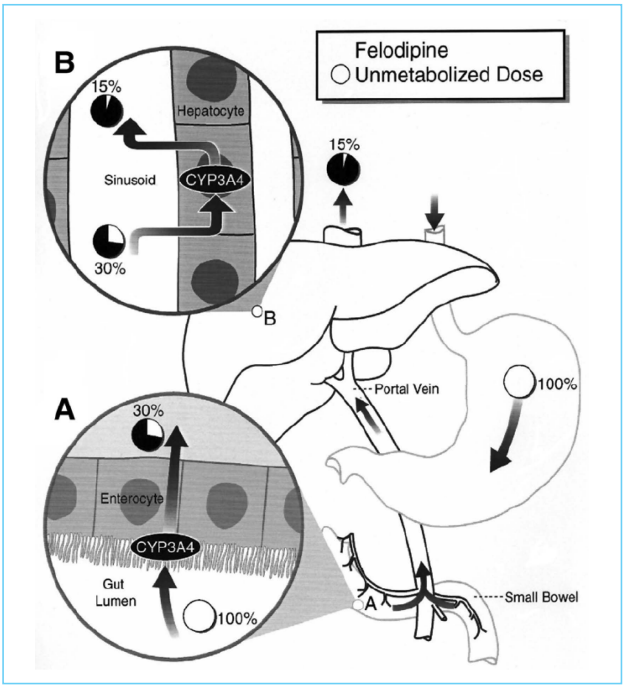

Fig. 2. Sequential presystemic felodipine metabolism by CYP3A4 in apical enterocytes of the small bowel (A) and then the hepatocytes of the liver (B). The percent of unmetabolized felodipine is presented before and after passage through the gut wall and the liver. (Bailey et al., 1998)

위해서는 일반적으로 장관세포 CYP3A4를 억제하기 위한 자몽 쥬스 양의 약 5-10배 정도가 필요하기 때문에, 실제로 자몽 쥬스에 의한 felodipine의 생체이용률 증가는 대부분 장관세포의 CYP3A4 억제에 기인한 것이며 간세포의 CYP3A4 억제에 의한 효과는 크지 않을 것으로 사료된다.

3. 자몽 쥬스-약물 상호작용의 기전

자몽 쥬스는 CYP3A4의 단백량과 활성을 모두 감소시킨다. 자몽 쥬스는 가역적으로 혹은 비가역적으로 CYP3A4를 억제할 수 있으며, 경쟁적인 억제와 비경쟁적인 억제를 모두 나타낸다. 다양한 양상의 활성 억제로부터, CYP3A4 억제가 단일 물질이 아닌, 다양한 성분에 의한 매개되는 복합적인 효과라 추정할 수 있다 (Kiani와 Imam, 2007). 자몽 쥬스는 CYP3A4의 분해를 촉진하고, mRNA로부터 translation을 억제함으로써 단백량을 감소시킬 수 있다. 자몽 쥬스를 섭취하면 불과 4시간 만에 CYP3A4 단백량의 약 47%가 감소하며, 자몽 쥬스 섭취 후 약 24시간까지 CYP3A4 활성 감소가 지속된다. 실험적으로 자몽 쥬스에 의한 CYP3A4의 단백량 감소는 CYP3A4 mRNA의 생성을 증가시키지 않으므로 단백의 항량 유지를 위한 feedback mechanism은 존재하지 않을 것이라 추정된다. 따라서 정상적인 과정의 de novo synthesis나 장관세포 재생이 일어나야 회복될 수 있다 (Bailey와 Dresser, 2004). CYP3A4 억제 정도는 반복 섭취에 의해 더 커지지는 않으며, 억제효과의 완전한 회복에는 약 72시간이 걸린다 (Schmiedlin-Ren 등, 1997; Lundahl 등, 1995). 자몽 쥬스에 의한 CYP3A4 억제 정도는 일정하지 않다. 이는 자몽 쥬스의 섭취량 및 섭취 양식의 다양성, 원료 및 제조 과정의 차이 등에 의한 자몽 쥬스 성분의 불균일성에도 기인하지만, 특히 개인에 따른 CYP3A4의 발현량 차이가 가장 큰 원인일 것으로 추정 된다 (Kiani와 Imam, 2007).

자몽 쥬스에 의한 약물 동태 변화의 다른 기전으로 약물 수송체에 미치는 영향이 제시된 바 있다. 자몽 쥬스에 의해 활성이 변화하는 약물 수송체로는 P-glycoprotein (P-gp)과 organic anion transporting polypeptides (OATPs)가 알려져 있다. P-gp (ABCB1 혹은 MDR1)는 암세포의 약물 다중내성에 관여하는 ATP-binding cassette (ABC) 단백의 일종으로서, 지용성이 높은 약물들을 세포 내부로부터 세포 외부로 수송한다. P-gp는 장관세포의 apical brush border에 분포하여 장관세포로 흡수된 약물을 장관 강 쪽으로 분비함으로써 장관세포를 통한 약물의 흡수를 제한한다. 자몽 쥬스는 P-gp의 발현량을 감소시키고 활성을 억제함으로써 P-gp에 의해 흡수가 제한되는 약물의 생체이용률을 증가시킬 수 있다 (Spahn-Langguth와 Langguth, 2001; Honda 등, 2004). OATPs는 장관세포의 세포막에 분포하는 또 다른 약물 수송체로서 장관으로부터의 약물 흡수와 문맥계로의 이행을 매개한다. 자몽 쥬스는 항히스타민제인 fexofenadine (Dresser 등, 2002), 항암제인 etoposide (Rief 등, 2002), 고혈압 치료제인 celiprolol (Lilja 등, 2003) 등의 체내 흡수를 오

히려 감소시킬 수 있는데, 그 기전으로 OATPs의 활성 억제가 제시된 바 있다. 그러나 연구에 따라 자몽 쥬스가 P-gp 활성을 증가시킨다는 반대의 보고도 있으며 (Soldner 등, 1999), 자몽 쥬스에 의한 OATPs의 억제효과가 확인되지 않는 연구 결과도 있어 자몽 쥬스에 의한 약물의 생체이용률 변화에서 P-gp나 OATPs의 관여 여부는 앞으로의 연구들에서 명확히 규명되어야 할 필요가 있다. 연구에 따라 CYP3A4나 P-gp, OATPs 이외에 또 다른 기전의 관여 가능성이 제시된 바 있으며, 향후의 연구를 통해 입증되어야 할 것이다 (Edwards 등, 1999).

4. 약물의 생체이용률 변화를 유발하는 자몽 쥬스의 유효 성분

자몽 쥬스와 다양한 약물간의 상호작용이 알려짐에 따라 자몽 쥬스의 활성 성분을 동정해내기 위한 연구가 이루어지고 있다. 자몽 쥬스의 성분은 원료 과실의 성숙정도, 껍질의 포함 여부, 제조 공정의 다양성, 보관 방법 등에 따라 다양한 차이를 나타내기 때문에 유효 성분 연구와 타당성 검증에 어려움이 있다. 현재까지 자몽 쥬스의 활성 물질로 narirutin, naringin, naringinen, quercetin, kaemferol, hesperidin, neohesperidin, didymin, poncirin 등의 flavonoid glycosides와 6′,7′-dihydroxybergamottin, bergamottin 등의 furanocoumarins, sesquiterpen계의 nootkatone 등이 제시된 바 있다 (Kiani와 Imam, 2007).

Flavonoid는 자몽 쥬스에 풍부하게 존재하는 성분이며, 그 중 naringin은 450 μg/ml 정도로 함유되어 있어 양적으로 가장 중요하다. 페놀기가 많고 전자공여성이 강하여 다양한 CYP를 억제할 수 있으며, 실제로 in vitro 실험에서 CYP3A4를 억제할 수 있음이 입증되었다. 양적인 중요성 이외에도 naringin을 포함한 특정 flavonoid 성분들은 다른 감귤류에 존재하지 않는 자몽 쥬스의 특이적인 성분이므로 이 물질들이 자몽 쥬스의 유효 성분일 가능성이 높다. 그러나 아직까지 flavonoid 성분들의 in vivo 효과가 입증된 바가 없기 때문에 약물 동태에 영향을 미치는 유효성분이라는 근거는 충분하지 않다 (Edwards와 Bernier, 1996).

현재까지 가장 잘 알려진 자몽 쥬스의 유효성분은 furanocoumarin계 물질이다. 식물에 존재하는 furanocoumarin의 역할에 대해서는 명확히 알려지지 않았으나 대체로 곤충이나 미생물로부터 방어 역할을 하는 독소 (toxin)일 것이라 추정된다. Furanocoumarin은 그레이프프루트 품종이나 기원, 쥬스의 포장제 (유리, 종이, 플라스틱 혹은 금속 용기), 가공방법 (reconstituted, straight, 10% pulp 함유) 등과 무관하게 자몽 쥬스에서의 함량이 거의 일정하다 (Guo와 Yamazoe, 2004). Furanocoumarin계 물질 중, 6′,7′-dihydroxybergamottin (DHB)와 bergamottin 등은 CYP3A4를 억제할 수 있음이 잘 알려져 있으며 이외에도 paradisin A와 B 등이 CYP3A4의 억제 성분으로 밝혀졌다 (Kakar 등, 2004; Guo 등, 2000). 자몽 쥬스에 함유된 정도의 용량을 동시에 사용할 경우, 자몽 쥬스와 유사한 정도로 CYP3A4를 억제할 수 있음이 증명되기도 하였다 (Guo와 Yamazoe, 2004). 장관의 CYP3A4 억제 효과는 대체로 furanocoumarin에 의해 매개되는 듯 하나, CYP3A4의 억제가 자몽 쥬스의 모든 효과를 매개하는 것은 아니기 때문에, 또 다른 유효 성분이 존재할 가능성이 높다. 실제로 라임 쥬스도 bergamottin 등과 같은 furanocoumarin계 물질을 다량 함유하고 있으나 자몽 쥬스만큼 강한 CYP3A4 억제 효과를 나타내지 않는다 (Bailey 등, 2003).

5. 자몽 쥬스-약물 상호작용의 중요성

자몽 쥬스에 의해 felodipin의 생체이용률이 크게 변화한다는 보고에 따라 많은 연구들을 통해 자몽 쥬스와 상호작용을 하는 약물들이 알려지게 되었다. 이 약물들을 표 1에 정리하였다. 대체로 위장관의 CYP3A4에 의해 대사되는 약물들이 이에 해당된다. 경구 투여 생체이용률이 높은 약물의 경우 생체이용률의 증가 정도는 미약할 수밖에 없기 때문에, 일반적으로 경구 흡수율이 낮을수록 자몽 쥬스의 효과는 커진다. 대부분의 식품-약물 상호작용과 마찬가지로, 자몽 쥬

<표 1> Drugs with increased oral bioavailability with grapefruit juice (Bailey, 2004)

Anti-InfectiveAgents	Central Nervous System Agents
Albendazole	Buspirone
Artemether	Carbamazepine
Erythromycin	Diazepam
Halofantrine	Midazolam
Praziquantil	Scopolamine
Saquinavir	Sertraline
	Triazolam
Anti-Inflammatory Agents	**Estrogens**
Methyprednisolone	Ethinylestradiol
AntilipemicAgents	**Gastrointestinal Agents**
Atorvastatin	Cisapride
Lovastatin	
Simvastatin	
Cardiovascular Agents	**Histamine H1 Antagonists**
Amiodarone	Astemizole
Carvedilol	Terfenadine
Felodipine	**Immunosuppressive Agents**
Nifedipine	Cyclosporine
Nimodipine	Tacrolimus
Nicardipine	
Nisoldipine	
Nitrendipine	
Sildenafil	
Verapamil	

스에 의한 약물의 체내 동태 변화는 임상적으로 중요하지 않아 간과될 수 있다. 그러나 치료 안전 계수 (therapeutic index)가 낮거나 부작용이 심각한 약물의 경우에는 자몽 쥬스와의 상호작용이 결정적인 위해성을 초래할 수 있다.

자몽 쥬스와 약물과의 상호작용은 felodipine을 대상으로 한 연구에서 처음으로 알려졌기 때문에 felodipine과 같은 dihydropyridine 계열의 칼슘채널 다단제에 관해 가장 잘 알려져 있다. Felodipine을 자몽 쥬스와 함께 투약할 경우, 물과 함께 투약했을 경우에 비하여 AUC가 약 2.8배 증가하며 혈압 강하 효과도 약 2배가 된다 (Bailey 등, 1991). 다른 dihydropyridine 약물들도 유사한데, nifedipine (Sigusch 등, 1994), nicardipine (Uno 등, 2000), nimodipine (Fuhr 등, 1998), nisoldipine (Takanaga 등, 2000), nitrendipine (Soons 등, 1991) 등의 C_{Max}와 AUC가 약 1.5-4.0배 정도 증가할 수 있다. Benzothiazepine 계열의 칼슘 채널 차단제인 diltiazem과 phenylalkylamine 계열의 verapamil 등도 CYP3A4에 의해 대사되므로 자몽 쥬스에 의해 생체이용률이 증가될 수 있으나 그 정도는 dihydropyridine 계열의 약물보다 작다 (Sica, 2006). 부정맥 치료제인 amiodarone도 CYP3A4에 의해 대사되나, 대사체인 N-desethylamiodarone (N-DEA)의 약효가 amiodarone 보다 더 크기 때문에 자몽 쥬스에 의한 CYP3A4 억제가 약효의 큰 상승을 유발하지는 않는다 (Libersa 등, 2000). 이외에도 Viagra라는 상품명으로 유명한 sildenafil이 자몽 쥬스에 의해 생체이용률이 증가될 수 있다 (Jetter 등, 2002). 자몽 쥬스는 dihydropyridine계 약물의 혈압 저하를 강화하여 전신성 저혈압 (systemic hypotension)을 유발 할 수 있다. 특히 압수용체 반사 (baroreceptor reflex responsiveness)가 감소해있는 노인들에게서 저혈압의 유발이 빈번히 나타난다. 자몽 쥬스와 verapamil의 동시 투여는 electrocardiogram 상의 P-R interval을 증가시킴으로써, 부정맥 유발 가능성을 높인다 (Fuhr 등, 2002).

Statin 계열의 약물은 콜레스테롤 합성의 주요 효소인 HMG-CoA reductase를 억제함으로써 고지혈증에 널리 사용된다. Simvastatin (Lilja 등, 2000)과 lovastatin (Rogers 등, 1999)은 자몽 쥬스의 섭취에 의해 AUC가 15배 이상 증가한다. 특히 simvastatin은 자몽 쥬스의 주요 유효 성분이라 제시된 bergamottin과 naringenin에 의해 생체이용률이 크게 증가될 수 있음이 입증된 바 있다. 자몽 쥬스가 atorvastatin의 체내 동태에 미치는 영향은 simvastatin이나 lovastatin에 비해 작으며, AUC를 약 2.5배 높인다 (Lilja 등, 1999). 그러나 다른 stain계 약물인 pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin 등의 체내 동태는 자몽 쥬스에 의해 큰 영향을 받지 않는다.

Statin계 약물들의 대표적인 부작용으로 횡문근융해증(rhabdomyolysis)이 잘 알려져 있다. 자몽 쥬스는 statin계 약물에 의한 횡문근융해증의 위험도를 높일 수 있기 때문에 (Kantola 등, 1998; Lilja 등, 1998), statin계 약물의 투약에서 자몽 쥬스의 음용은 금기시된다. Statin계 이외의 고지혈증 약물인 nicotinic acid나 fibric acid 유도체들, 담즙 제거제 (bile acid sequestrant) 등은 자몽 쥬스에 의해 체내 동태가 크게 영향 받지 않는다 (Bailey와 Dresser, 2004).

신경계 작용 약물 중 benzodiazepine계 항경련제 및 수면제인 midazolam은 자몽 쥬스에 의해 생체 이용률이 크게 증가한다 (Kupferschmidt 등, 1995; Andersen 등, 2002). 특히 경구투여 시 쓴맛 때문에 쥬스와 함께 복용하는 경우가 빈번한데, 이때 자몽 쥬스의 음용을 삼가해야한다. 항경련제인 carbamazepin과 신경안정제인 buspiron, serotonin 억제 효과로 우울증 치료에 쓰이는 sertraline 등은 모두 자몽 쥬스에 의해 부작용이 증가할 수 있으므로 동시 복용이 금기시 된다 (Kiani와 Imam, 2007). CYP 활성이 감소해 있는 노인이나 간경화 환자에게 투약할 때나, 다른 CYP 억제효과가 있는 약물과 병행투여할 때에는 특별한 주의가 필요하다.

항바이러스제로 HIV 감염에 사용될 수 있는 saquinavir는 자몽 쥬스에 의해 생체이용률이 크게 증가되며 (Kupferschmidt 등, 1998), 항말라리아제인 artemether (van Agtmael등 , 1999)와 praziquantel (Castro 등, 2002), 그리고 항기생충약인 albendazole (Nagy 등, 2002) 등도 또한 자몽 쥬스에 의해 약효가 커질 수 있다. 이외에도 면역억제제로 널리 사용되는 cyclosporine (Hermann 등 , 2002)과 tacrolimus (Peynaud 등, 2007) 등이 자몽 쥬스와 함께 복용이 금기시 되는 대표적인 약물이다.

자몽 쥬스-약물 상호작용에 의한 가장 심각한 부작용의 예로는 생명에 위협을 줄 수 있는 빈맥 (torsade de pointes)이 있다. 자몽 쥬스가 위식도 역류질환 (gastroesophageal reflux disease)에 쓰이는 위장운동촉진제인 cisapride, 항히스타민제인 astemizole, terfenadine, 항부정맥 약물인 amiodarone와 quinidine, 항말라리아 약물인 halofantrine 등과 함께 사용될 때에는 Q-T interval을 증가시켜 이들 약물에 의한 빈맥의 위험성을 크게 증가 시킨다 (Offman 등, 2001; Rau 등, 1997). 따라서 심부정맥 위험성이 있는 환자들에 이상과 같은 약물들을 투약할 때에는 특별한 주의가 필요하며, Q-T interval 이상 소견을 가진 환자들에게는 자몽 쥬스의 섭취를 제한해야 한다. Cisapride과 terfenadine 등의 약물은 이러한 부작용으로 인해 세계적으로 사용이 감소하고 있다.

6. 자몽 쥬스-약물 상호작용의 활용 가능성

면역 억제제인 cyclosporin은 장기 이식 등에서 장기거부반응을 방지하는데 유용하다. 그러나 유효 약물 농도의 범위 (therapeutic range)가 좁기 때문에 혈중 농도를 일정하게 유지하기 위하여 지속적으로 투여될 필요가 있다. 따라서 매일 투여되는 것이 바람직하며, 수년간 투약이 필요할 경우도 빈번하다. Cyclosporin은 CYP3A4에 의한 대사율이 높기 때문에 경구 투여 생체이용률이 30-40%에 불과한데, 고가의 약물이기 때문에 약물 투여에 많은 비용이 소요된다. 따라서 cyclosporin의 생체이용률을 높이기 위해 자몽 쥬스를 이용한 투약을 고려할 수 있다. 이는 약물의 사용량을 줄일 수 있고, 비용을 절감할 수 있는 좋은 방법이 될 것이다.

항말라리아제인 artemether는 신속히 약효 발현, 낮은 부작용 등, 많은 장점을 갖고 있는 약물이다. 그러나 단독 투여 시 질병의 재발률이 높다는 결정적인 단점이 있는데, 이는 반복 투여시 자신의 대사 효소를 유도하여 (autoinduction) 점차적으로 체내 유효 약물 농도가 감소하기 때문이다. 자몽 쥬스는 CYP3A4에 의해 대사되는 artemether의 생체내 이용률을 높일 수 있을 뿐만 아니라, 알려지지 않은 기전으로 반복투여에 의한 약물 농도의 감소를 줄일 수 있다. 비록 자몽 쥬스가 대사계의 자가 유도를 완벽히 억제할 수는 없으나 약효의 지속 시간을 증가시킬 수 있다. 즉 artemether의 약효를 개선하기 위하여 자몽 쥬스를 이용한 투약을 고려할 수 있다. 이외에도, 1-2% 정도로 생체이용률이 극히 낮은

saquinavir와 같은 약물들의 약효를 개선하기 위하여 자몽 쥬스를 이용한 투약이 고려될 수 있다.

결 론

지속적인 연구 결과들에 의해 자몽 쥬스와 약물의 상호 작용에 관한 정보들이 증가하고 있으며 그 약물의 범위도 꾸준히 확대되고 있다. 그러나 자몽 쥬스와 약물간 상호작용의 정성적인 측면은 잘 알려지고 있지만, 정량적인 관계에 대한 사실은 여러 가지 요인들로 인해 부정확한 면이 많다. 한 잔의 자몽 쥬스도 약물의 이용률에 큰 영향을 미칠 수 있지만, 섭취하는 사람의 대사 효소, 특히 위장관의 CYP3A4 발현 정도에 따라 그 정도의 편차는 크다. 이외에도 자몽 쥬스의 음용 습관, 음용량 등이 사람에 따라 다를 수 있으며, 자몽 쥬스 또한 제조 회사, 원료의 품종, 제조 방식, 심지어 동일 상품이라도 배치 (batch)에 따라 유효 성분의 조성은 다를 수 있다. 자몽 쥬스가 약물의 체내 동태에 미치는 효과를 정량적으로 일반화하기 어렵기 때문에 현재로서는 자몽 쥬스의 효과를 이용하기 보다는 특정 약물의 투약 시에 자몽 쥬스의 섭취를 제한하도록 권유되고 있다.

실제로 여러 국가에서 자몽 쥬스와 약물 상호 작용의 임상적 중요성을 인지하여, 정부 기관에서 이를 널리 소개하기 위한 노력을 경주하고 있다. 캐나다 보건부 (Health Canada)는 2002년 6월에 처음으로 약물 복용에서 자몽 쥬스의 섭취 금기에 대한 권고안을 마련한 바 있으며, 미국립보건원 임상센터 (National Institute of Health Clinical Center)의 약물-식품 상호작용 특별위원회는 자몽 쥬스와 약물 상호작용에 관한 정보를 담은 문서를 제작, 배포하여 환자들에게 정보를 제공하고 있다 (그림. 3). 미국을 포함한 여러 나라에서 약품의 사용 설명서에 복용시 주의 사항으로 자몽 쥬스와의 혼용을 피하라는 경고 문구를 넣고 있다.

학문적인 측면에서는 우선적으로 자몽 쥬스의 유효 성분을 동정하는 것이 중요하다. 유효 성분에 대한 명확한 이해를 통하여 자몽 쥬스에 의한 약물 동태 변화를 정량적으로

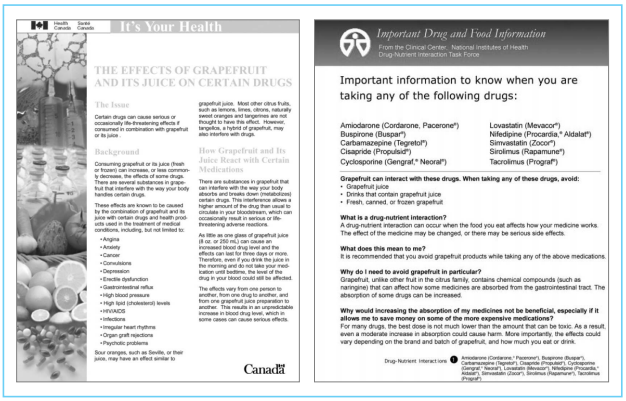

그림. 3. Examples of brochure introducing grapefruit-drug interactions to public prepared by Health Canada (left) and U.S. National Institute of Health. (Currently available at http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/food-aliment/grapefruit-pamplemousse-eng.php and http://www.cc.nih.gov/ ccc/patient_education/drug_nutrient/grapefruit1.pdf, respectively)

예측할 수 있다. 또한 자몽 쥬스의 활성 성분을 함유한 다른 식품들을 확인하고 이들과 약물들 간의 상호작용을 예측함으로써 약물의 부작용을 예방할 수 있다. 나아가서 위장관 대사효소를 제어함으로써 특정 약물의 흡수 정도를 조절하고자 하는 시도가 가능할 것이다. 유사한 예로, 위장관 P-gp의 작용을 차단함으로써 P-gp에 의해 흡수가 제한되는 약물들의 생체이용률을 개선하려는 시도가 있다. 장관세포 대사효소는 일시적인 활성 감소에 의해 생체에 큰 부작용을 유발하지 않기 때문에 자몽의 유효 성분을 동정하여 이를 CYP3A4에 의해 이용률이 제한되는 약물들과 함께 사용한다면 약물 동태학적 단점을 개선할 수 있을 것이다.

미국의 경우, 약 1-2 % 정도의 인구가 하루에 한 잔 이상의 자몽 쥬스를 마시는 것으로 조사된 바 있다 (Curhan 등, 1994). 우리나라에서도 점차적으로 자몽 쥬스의 수입과 소비가 증가하고 있기 때문에, 국내에서도 자몽 쥬스 섭취의 실태에 대한 조사통계가 필요하다. 우선적으로 의료계 종사자들에게 자몽 쥬스와 주요 약물들 간의 상호작용에 관한 정보가 제공되어야 할 것이며, 공공기관이나 단체가 정보를 수집하고 우리 실정에 맞게 정리하여 투약자에게 제공할 필요가 있다. 이를 통하여 자몽 쥬스의 섭취에 의해 유발될 수 있는

의약품의 오용을 줄이고 의료와 투약의 질을 높일 수 있을 것이다.

감사의 글

본 연구는 한국과학재단의 특정기초연구지원사업 (R01-2007-000-20093-0)의 지원에 의해 수행되었습니다.

참고 문헌

1. Andersen V, Pedersen N, Larsen NE, Sonne J and Larsen S. (2002) Intestinal first pass metabolism of midazolam in liver cirrhosis - effect of grapefruit juice. Br *J Clin Pharmacol*, 54:120-124.
2. Bailey DG. (2004) Grapefruit juice-drug interaction issues. In *Handbook of Drug-Nutrient Interactions* (Boullata JI and Armenti VT, Ed.), pp. 175-194, Humana Press, Totowa.
3. Bailey DG and Dresser GK. (2004) Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs,* 4:281-297.
4. Bailey DG, Dresser GK and Bend JR. (2003) Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther,* 73:529-537.
5. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O and Spence JD. (1998) Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol,* 46:101-110.
6. Bailey DG, Spence JD, Edgar B, Bayliff CD and Arnold JM. (1989) Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med,* 12:357-362.
7. Bailey DG, Spence JD, Munoz C and Arnold JM. (1991) Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet,* 337:268-269.
8. Boullata JI and Armenti VT (2004). Handbook of drug-nutrient interactions. Totowa, N.J., Humana Press.
9. Buettner A and Schieberle P. (1999) Characterization of the most odor-active volatiles in fresh, hand-squeezed juice of grapefruit (Citrus paradisi Macfayden). *J Agric Food Chem,* 47:5189-5193.
10. Castro N, Jung H, Medina R, Gonzalez-Esquivel D, Lopez M and Sotelo J. (2002) Interaction between grapefruit juice and praziquantel in humans. *Antimicrob Agents Chemother,* 46:1614-1616.
11. Cerda JJ, Normann SJ, Sullivan MP, Burgin CW, Robbins FL, Vathada S and Leelachaikul P. (1994) Inhibition of atherosclerosis by dietary pectin in microswine with sustained hypercholesterolemia. *Circulation,* 89:1247-1253.
12. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D and Stampfer MJ. (1996) Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiol,* 143:240-247.
13. Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, Schwarz UI, Dawson PA, Freeman DJ and Kim RB. (2002) Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther,* 71:11-20.
14. Edgar B, Bailey D, Bergstrand R, Johnsson G and Regardh CG. (1992) Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics of felodipine--and its potential clinical relevance. *Eur J Clin Pharmacol,* 42:313-317.
15. Edwards DJ and Bernier SM. (1996) Naringin and naringenin are not the primary CYP3A inhibitors in grapefruit juice. *Life Sci,* 59:1025-1030.
16. Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG, Yasuda K, Ducharme MP, Warbasse LH, Woster PM, Schuetz JD and Watkins P. (1999) 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther,* 65:237-244.
17. Fuhr U, Maier-Bruggemann A, Blume H, Muck W, Unger S, Kuhlmann J, Huschka C, Zaigler M, Rietbrock S and Staib AH. (1998) Grapefruit juice increases oral nimodipine bioavailability. *Int J Clin Pharmacol Ther,* 36:126-132.
18. Fuhr U, Muller-Peltzer H, Kern R, Lopez-Rojas P, Junemann M, Harder S and Staib AH. (2002) Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *Eur J Clin Pharmacol,* 58:45-53.
19. Guengerich FP, Brian WR, Iwasaki M, Sari MA, Baarnhielm C and Berntsson P. (1991) Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogues by human liver cytochrome P-450 IIIA4. *J Med Chem,* 34:1838-1844.
20. Guo LQ, Fukuda K, Ohta T and Yamazoe Y. (2000) Role of furanocoumarin derivatives on grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity. *Drug Metab Dispos,* 28:766-771.
21. Guo LQ and Yamazoe Y. (2004) Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacol Sin,* 25:129-136.
22. Guthrie N and Carroll KK. (1998) Inhibition of mammary cancer by citrus flavonoids. *Adv Exp Med Biol,* 439:227-236.
23. Hermann M, Asberg A, Reubsaet JL, Sather S, Berg KJ and Christensen H. (2002) Intake of grapefruit juice alters the metabolic pattern of cyclosporin A in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther,* 40:451-456.
24. Honda Y, Ushigome F, Koyabu N, Morimoto S, Shoyama Y, Uchiumi T, Kuwano M, Ohtani H and Sawada Y. (2004) Effects of grapefruit juice and orange juice components on P-glycoprotein- and MRP2-mediated drug efflux. *Br J Pharmacol,* 143:856-864.
25. Jetter A, Kinzig-Schippers M, Walchner-Bonjean M, Hering U, Bulitta J, Schreiner P, Sorgel F and Fuhr U. (2002) Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. *Clin Pharmacol Ther,* 71:21-29.

26. Kakar SM, Paine MF, Stewart PW and Watkins PB. (2004) 6'7'-Dihydroxybergamottin contributes to the grapefruit juice effect. *Clin Pharmacol Ther,* 75:569-579.
27. Kane GC and Lipsky JJ. (2000) Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc,* 75:933-942.
28. Kantola T, Kivisto KT and Neuvonen PJ. (1998) Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther,* 63:397-402.
29. Kiani J and Imam SZ. (2007) Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutr J,* 6:33.
30. Kupferschmidt HH, Fattinger KE, Ha HR, Follath F and Krahenbuhl S. (1998) Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. *Br J Clin Pharmacol,* 45:355-359.
31. Kupferschmidt HH, Ha HR, Ziegler WH, Meier PJ and Krahenbuhl S. (1995) Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clin Pharmacol Ther,* 58:20-28.
32. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, Caron JF, Guedon-Moreau LM, Humbert L, Vincent A, Devos P and Lhermitte MA. (2000) Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol,* 49:373-378.
33. Lilja JJ, Backman JT, Laitila J, Luurila H and Neuvonen PJ. (2003) Itraconazole increases but grapefruit juice greatly decreases plasma concentrations of celiprolol. *Clin Pharmacol Ther,* 73:192-198.
34. Lilja JJ, Kivisto KT and Neuvonen PJ. (1998) Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther,* 64:477-483.
35. Lilja JJ, Kivisto KT and Neuvonen PJ. (1999) Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther,* 66:118-127.
36. Lilja JJ, Kivisto KT and Neuvonen PJ. (2000) Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther,* 68:384-390.
37. Lundahl J, Regardh CG, Edgar B and Johnsson G. (1995) Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol,* 49:61-67.
38. Nagy J, Schipper HG, Koopmans RP, Butter JJ, Van Boxtel CJ and Kager PA. (2002) Effect of grapefruit juice or cimetidine coadministration on albendazole bioavailability. *Am J Trop Med Hyg,* 66:260-263.
39. Offman EM, Freeman DJ, Dresser GK, Munoz C, Bend JR and Bailey DG. (2001) Red wine-cisapride interaction: comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther,* 70:17-23.
40. Peynaud D, Charpiat B, Vial T, Gallavardin M and Ducerf C. (2007) Tacrolimus severe overdosage after intake of masked grapefruit in orange marmalade. *Eur J Clin Pharmacol,* 63:721-722.
41. Rau SE, Bend JR, Arnold MO, Tran LT, Spence JD and Bailey DG. (1997) Grapefruit juice-terfenadine single-dose interaction: magnitude, mechanism, and relevance. *Clin Pharmacol Ther,* 61:401-409.
42. Reif S, Nicolson MC, Bisset D, Reid M, Kloft C, Jaehde U and McLeod HL. (2002) Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol,* 58:491-494.
43. Rogers JD, Zhao J, Liu L, Amin RD, Gagliano KD, Porras AG, Blum RA, Wilson MF, Stepanavage M and Vega JM. (1999) Grapefruit juice has minimal effects on plasma concentrations of lovastatin-derived 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther,* 66:358-366.
44. Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM, Rahman A, Thummel KE, Fisher JM, Hollenberg PF and Watkins PB. (1997) Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab Dispos,* 25:1228-1233.
45. Sica DA. (2006) Interaction of grapefruit juice and calcium channel blockers. *Am J Hypertens,* 19:768-773.
46. Sigusch H, Hippius M, Henschel L, Kaufmann K and Hoffmann A. (1994) Influence of grapefruit juice on the pharmacokinetics of a slow release nifedipine formulation. *Pharmazie,* 49:522-524.
47. Soldner A, Christians U, Susanto M, Wacher VJ, Silverman JA and Benet LZ. (1999) Grapefruit juice activates P-glycoprotein-mediated drug transport. *Pharm Res,* 16:478-485.
48. Soons PA, Vogels BA, Roosemalen MC, Schoemaker HC, Uchida E, Edgar B, Lundahl J, Cohen AF and Breimer DD. (1991) Grapefruit juice and cimetidine inhibit stereoselective metabolism of nitrendipine in humans. *Clin Pharmacol Ther,* 50:394-403.
49. Spahn-Langguth H and Langguth P. (2001) Grapefruit juice enhances intestinal absorption of the P-glycoprotein substrate talinolol. *Eur J Pharm Sci,* 12:361-367.
50. Takanaga H, Ohnishi A, Murakami H, Matsuo H, Higuchi S, Urae A, Irie S, Furuie H, Matsukuma K, Kimura M, Kawano K, Orii Y, Tanaka T and Sawada Y. (2000) Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther,* 67:201-214.
51. Uno T, Ohkubo T, Sugawara K, Higashiyama A, Motomura S and Ishizaki T. (2000) Effects of grapefruit juice on the stereoselective disposition of nicardipine in humans: evidence for dominant presystemic elimination at the gut site. *Eur J Clin Pharmacol,* 56:643-649.
52. van Agtmael MA, Gupta V, van der Wosten TH, Rutten JP and van Boxtel CJ. (1999) Grapefruit juice increases the bioavailability of artemether. *Eur J Clin Pharmacol,* 55:405-410.
53. Zhang QY, Dunbar D, Ostrowska A, Zeisloft S, Yang J and Kaminsky LS. (1999) Characterization of human small intestinal cytochromes P-450. *Drug Metab Dispos,* 27:804-809.