건강한 자원자에서 한약 반복투여 전후의 Cytochrome P450 대사능 변화 평가를 통한 한약과 양약의 상호작용 연구

서울대학교 의과대학 약리학 교실 및 서울대학교병원 임상약리실,
경희대학교 동서의학대학원 한약리학교실¹

오달석, 유경상, 조주연, 이소영, 임형석, 정재용, 김정렬, 정혜령, 김호철¹, 신상구, 장인진

=Abstract=

Evaluation of Herb-drug Interaction in Healthy Subjects by Comparing the Cytochrome P450 Activities before and after Multiple Administrations of Herbal Medicines

Dal-Seok Oh, O.M.D., M.S., Kyung-Sang Yu, M.D., Ph.D., Joo-Youn Cho, Ph.D.,
So-Young Yi, Ph.D., Hyeong-Seok Lim, M.D., Ph.D., Jae-Yong Chung, M.D.,
Jung-Ryul Kim, M.D., Hye-Ryung Chung, Hocheol Kim, O.M.D., Ph.D.¹,
Sang-Goo Shin, M.D., Ph.D., In-Jin Jang, M.D., Ph.D.

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Unit, College of Medicine,
Seoul National University and Hospital, Seoul, Korea,
Department of Herbal Pharmacology, Graduate School of East-West Medical Science,
Kyunghee University, Seoul, Korea¹

Objectives : The aims of this study were to investigate the effect of three herbal medicines (*Ephedra sinica*(ma-huang), *Scutellaria baicalensis*(baical skullcap), *Aconitum camichaeli* (aconite)) on cytochrome P450(CYP) activities. A cocktail approach was used to determine whether multiple administration of herbal medicines affects CYP1A2, CYP2C19, CYP2E1 and CYP3A4 activities.

Methods : The study was done as an open-label, randomized, positive-controlled, parallel group study. Twenty four healthy male subjects were randomly allocated to receive ma-huang, baical skullcap, aconite or St. John's wort for 12 days, respectively. They were prepared in extract formulations. Probe drugs for CYP1A2, CYP2C19, CYP2E1, and CYP3A4 were caffeine, omeprazole, chlorzoxazone and midazolam. All of them except chlorzoxazone were administrated by the validated forms of cocktail approach. The activities of CYP enzymes were analyzed by measuring probe drug and metabolite concentration in the blood; paraxanthine/caffeine plasma ratio(6 hour after administrated) for CYP1A2, 5-OH-omeprazole/omeprazole plasma ratio(2 hour) for CYP2C19, 6-OH-chlorzoxazone/chlorzoxazone plasma ratio(2 hour) for CYP2E1, and 1-OH-midazolam/midazolam plasma ratio(1, 2, 6 hour, respectively) for CYP3A4. The analytic procedure was done by HPLC assays.

Results : Comparisons of pre- and post-medication phenotyping results showed that aconite significantly inhibited CYP2E1 activity by 48±4%(P=0.0312). Baical skullcap showed the trends of inhibiting CYP1A2 activity(P=0.2188). CYP2C19 enzyme activity was induced by 140±130% in St. John's wort medication group(P=0.0769). Also in St. John's wort group, CYP3A4 enzyme activity was induced by 450±750% after 2 hour-administration of midazolam(P=0.0625), however, the last three results were not significant in a statistical analysis.

Conclusions : The CYP2E1 inhibition of *Aconitum camichaeli* could have hepatoprotective functions from xenobiotics.

Key Words : Herb-drug interactions · *Ephedra sinica* (ma-huang) · *Scutellaria baicalensis* (baical skullcap) · *Aconitum camichaeli* (aconite) · *Hypericum perforatum* (St. John's wort, SJW) · Herbal medicines · Cytochrome P450 (CYP) · Cocktail approach.

교신전자 : 장인진

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실, 서울대학교병원 임상약리실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28 (우편번호 110-799)

전 화 : 02) 740-8290 Fax : 02) 745-7996 E-mail : ijjang@plaza.snu.ac.kr

서 론

우리나라를 포함한 여러 나라에서 만성질환을 앓고 있는 많은 환자들은 처방약뿐만 아니라 한약, 건강보조식품 등을 병용한다. 2002년 미국의 한 조사에서 처방약을 투여받는 환자의 16%가 herbal dietary supplements를 사용하고 있으며 그 중 40% 정도만이 의사에게 자신의 병용사실을 알린다고 보고하였다¹⁾.

우리나라는 이원적(二原的) 의료환경으로 인해 중복되는 의료 서비스가 제공되는 나라이다. 김 등²⁾의 설문을 통한 의식 조사에서 의학적 치료와 한의학적 치료를 동시에 받는 환자 중 76%가 한약과 양약을 병용한 경험이 있으며, 이 중 50%는 일정 간격을 두고 병용하고 있으나, 26%는 동시에 복용하고 있다고 보고하였으며, 최등³⁾의 일부 한방병원을 통한 실태 조사 연구에서는 48시간 이내에 복합투여 경험률은 26.3%로 보고하였다.

또, 우리나라에서는 일찍이 약식동원(藥食同源)의 의미로 대변되는 약에 대한 개념이 전해 내려오고 있으며 이와는 달리 서양약은 용량에 따라서 독성을 나타낼 수 있으므로 한약과 양약의 병용투여에 따른 그 방향성조차 알 수 없는 상호작용의 가능성은 높다. 그러나 한약의 약리는 특정부위 수용체에 용량의존적으로 작용하는 양약의 기전과는 달리 약동학적, 약력학적인 평가가 분명하지 않을 수 있으나 병용투여되는 현실로 볼 때 상호작용은 고려해야 할 문제로 부각되고 있으며 특히 약물이 상반응(adverse drug reaction)과 관련된 안전성의 측면에서 매우 중요한 주제가 될 수 있다.

이러한 한약과 약물상호작용을 통해서 나타나는 약물이상반응의 보고 예는 Stedman 등이⁴⁾ 항응고제, 항혈전제 및 단삼(丹蔘, *Salvia miltiorrhiza*), 당귀(當歸, *Angelica sinensis*)의 상호작용으로 프로트롬빈 타임이 증가되어 임상적으로는 출혈소인이 높아진 다거나 자반(紫癍)이나 멍이 들 수 있다고 보고하였다.

약동학적으로는 스테로이드계 약물의 혈중농도에 영향을 줄 수도 있어 감초(甘草, *Glycyrrhiza uralensis*)는 프레드니솔론과 상호작용하여 약물청소율을 낮춤으로써 혈중 약물농도를 올린다고 보고되었으며, 소시호탕(小柴胡湯, Sho-saiko-to, Xiao-Cai-hu-tang)은 농도를 낮춘다고 보고되었다⁵⁾. 약력학적으로는 마황(麻黃, *Ephedra sinica*)을 카페인과 병용투여하였을 때 교감신경흥분성 작용(sym-pathomimetic effects)이 증가하여 이상반응의 위험이 높아지며, MAO 억제제(monoamine oxidase inhibitor)와는 상가적(additive) 작용이 일어나 혈중에서 지표성분인 에페드린 농도가 올라가며, 베타차단제, 스테로이드와 병용할 때는 오히려 혈중농도를 낮춘다고 한다⁶⁾.

간에서 특정 대사 효소를 거치는 기질 약물에 대한 연구동향 중 “cocktail approach”는 cytochrome P450(CYP) 대사효소 중 연구된 경로의 지표약물들(서로간의 상호작용이 없다고 검증된 조합)을 동시에 투여하여 지표약물의 대사를 분석을 통해 개인의 약물 대사능을 평가하고 약물대사에 영향을 미치는 인자(병용약물, 유전자형 등)의 효과를 알아보는 연구방법이다. 각각의 지표약물을 순차적으로 투여하여 다회 채혈하며 상대적으로 장기간이 요구되는 번잡한 과정 대신, 고효율(high-throughput)의 성격을 가지며 연구기간을 단축한 방법이며, 이를 통해 접근하기 어려웠던 다양한 물질[단미(單味)제제, 복방(復方)제제 등]의 인체내 CYP 대사에 대한 영향을 효과적으로 연구할 수 있는 장점을 가지고 있다.

마황의 대사에 관한 기존 연구는 에페드린이 시험관 및 동물실험에서 주로 축쇄의 *N*-demethylation에 의해 norephedrine (phenylpropanolamine)으로 대사되며 일부는 oxidative deamination된다고 보고되었다⁷⁾. 에페드린과 구조적으로 유사한 amphetamine은 CYP2D6의 기질약물이기도 하지만⁸⁾, 마황이 여러 성분(pseudoephedrine, norephedrine,

norpseudoephedrine, methylephedrine, methylpseudoephedrine)을 함유한 복합제임을 감안할 때 동일한 대사경로를 따른다고 단정할 수는 없다.

황금(黃芩, *Scutellaria baicalensis*)의 대사연구는 대사효소의 발현변화를 연구한 것이 대부분이며, 황금의 플라보노이드를 대상으로 세포 배양을 통해 연구하였다⁹⁾. Baicalein은 CYP3A4(6 β -hydroxylation), oroxylin A는 CYP2C9(diclofenac 4-hydroxylation) 대사효소를 억제시켰다. 황금의 모든 플라보노이드는 CYP1A2(caffeine *N*'-demethylation)에 대하여 억제작용을 나타내므로 이 대사효소를 통해 유도되어 활성화되는 발암물질에 대해 예방작용을 하여 간을 보호할 수 있을 것이라고 보고하였다⁹⁾.

부자(附子, *Aconitum carmichaeli*)의 대사연구에 대해서는 시험관 및 동물 실험 결과 및 competitive RT-PCR로 분석한 결과, 부자의 주요 성분인 aconitine은 CYP2E1의 mRNA 발현을 감소시켜 CYP 활성저해 작용을 나타내었다. 초오(草烏, *Aconitum carmichaeli*; 부자와 같은 식물이나 다른 부위)에 대한 동물실험에서는 0.4 g/kg/day로 2주 투여군에 대하여 CYP3A2에 대하여 활성이 2배 증가하였다¹⁰⁾.

그러나, 대다수 한약의 경우 CYP 대사연구를 포함한 타 약물과의 상호작용 여부에 대해 알려지지 않은 채 사용되고 있는 것이 현실이다. 이에 본 연구는 국내의 주요 한약처방 중에서 주된 작용을 한다고 문헌에 기록되어 있는 군약(君藥, ruler, active principles)이며 동시에 서구의 주요 herbal supplements이기도 한 단미약(單味藥, single supplements) 3종(마황(麻黃, *Ephedra sinica*, Ephedra, Ma-Huang), 황금(黃芩, *Scutellaria baicalensis*, Baical skullcap), 정제부자(精製附子, *Aconitum carmichaeli*, Aconite)제제) 및 요한초(St. John's草, *Hypericum perforatum*, St. John's wort)를 투여한 후에 cytochrome P450 주요 대사

효소(CYP1A2, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4)의 대사율 변화를 CYP 지표약물 농도비율(metabolite/parent drug)로 관찰하고, 이를 통해 건강한 한국인에서의 한약·양약 상호작용을 예측하고 평가하고자 하였다.

연구 방법

1. 연구설계

본 연구의 설계는 공개, 무작위배정, 평행설계 시험(an open-label, randomized, parallel group study)이었다. 네 군으로 무작위 배정된 건강한 남자 자원자 24명(마황 복용군 7명, 황금 복용군 6명, 부자 복용군 6명, 요한초 복용군 5명)에게 한약복용 전후에 4가지 CYP 지표약물을 투여하여 CYP 주요 대사효소의 대사능을 관찰하였다. 피험자를 Day 1에 입원시켜 한약 복용 전의 CYP 대사능을 2박 3일간 측정하고, 12일 간 (Day 3-Day 14) 배정된 군에 따라 해당 한약을 복용시킨 후, Day 15에 다시 입원시켜 한약 복용 후의 CYP 대사능을 측정하였다.

2. 지표약물 및 한약 용량 설정 근거

CYP 지표약물 및 한약제제 투여용량 설정에 대하여 CYP 지표약물은 기존의 각테일 표현형 연구에 대한 validation문헌^{11,12)}을 참조하여 caffeine 100 mg (CYP1A2 지표약물), omeprazole 40 mg (CYP2C19 지표약물), midazolam 7.5 mg (CYP3A4 지표약물) (이상 3종은 Day 1, Day 15에 경구투여), chlorzoxazone 400 mg (CYP2E1 지표약물) (Day 2, Day 16에 경구투여)을 투여하였다. Midazolam과 chlorzoxazone은 서로 간의 상호작용이 있다는 보고¹³⁾가 있었으므로 24시간 간격을 두고 투여하였다.

한약제제 중 마황은 2000년 내몽고산이며 건조

추출물 대 부형제 비율은 1:1.5, 건조추출 마황의 수율은 17%, 지표성분인 에페드린은 10.08 mg/g이었다. 마황의 경우 미국내 시판 중인 일반 의약품을 대상으로 판매순위가 높은 제품 Escalation®의 에페드린 함량(13.54 mg/250 mg per capsule, 1일 3회, 1회 1-2 capsule 용법; Escalation®의 총 에페드린 함량 40.62-81.24 mg)을 따라 본 임상시험용 제제의 함량(총 에페드린 함량 45.36 mg)을 결정하였고 경질캡슐에 충전하였다¹⁴⁾.

정제부자(精製附子, processed *Aconitum carmichaeli*)는 1997년 사천성(四川城)산으로서 건조추출물 대 부형제 비율은 1:0.8, 건조추출 부자의 수율은 90%, 지표성분인 benzoyl alkaloids는 553 mg/g이었다. 부자는 한풍제약의 아코니발정의 용법을 참조하여 1회 300 mg, 3정을 하루 3회 투약하였다. 아코니발정의 총 alkaloids 함량은 166 mg으로서 하루 섭취량 9개의 alkaloids 총량은 1494 mg이다. 이는 최근의 보고¹⁵⁾에서 제시된 총 alkaloids 권장 기준 함량 1.5-3 g과도 부합되는 용량이다.

황금(黃芩, *Scutellaria baicalensis*)은 2001년 하북성산이며 건조추출물 대 부형제 비율은 1:2.8, 건조추출 황금의 수율은 18.75%, 지표성분인 baicalin 78.6 mg/g이었다. 황금은 flavonoids 계 천연물로서 독성을 일으킬 가능성이 낮은(가령, 가토(家兔)의 LD₅₀은 2 g/kg) 한약재이다. 최근에 발표된 시험논문¹⁶⁾중 황금탕제와 건조 추출 황금과의 생체이용률을 비교한 임상시험에 사용한 용량(탕제 9g과 추출제 4.3 g)을 참조하였고, 상업적인 추출제제의 1회 용량(0.4 g-9 g) 범위를 감안하여 1회 4 g으로 정했다.

요한초(St. John's草, *Hypericum perforatum*)는 한독/아벤티스 파마 제품 야르신®정의 용법, 용량(1회 300 mg, 1일 3회)을 따랐다.

3. 피험자 및 CYP 대사를 측정

본 연구의 임상시험 계획서는 연구기관 내 임상

시험 심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 거쳐 승인 취득 후에 시험을 진행하였다. 임상시험 피험자는 선정기준에 해당되며 제외기준에 해당되지 않는 남성 24명을 모집하였으며 본인이 자발적으로 참여하였고 본 임상시험에 대한 충분한 설명을 들은 후에 서면 동의서(informed consent)를 작성하였다. 본 연구의 모든 과정은 Helsinki 선언과 ICH-GCP 규정¹⁷⁾에 따라 수행되었다.

한약제제 복용 전에는 Day 1에 지표약물 투여 전 4개 지표약물 모두에 대하여 총 30 ml를 채혈하였으며, 3개의 CYP 지표약물에 대하여 3차례에 걸쳐 각각 10 ml를 채혈하였다. Caffeine, midazolam, omeprazole의 대사를 평가를 위해 투약 후 1, 2시간 뒤에 10 ml씩(midazolam 평가 목적; midazolam의 대사와 상관성을 보이는 시간의 편차가 있다는 보고에 근거¹⁸⁾), 2시간 뒤에 10 ml(omeprazole 평가 목적), 6시간 뒤에 10 ml(caffeine 평가 목적)를 각각 채혈하였다. Day 2에는 chlorzoxazone을 투약 후 2시간 뒤에 10 ml를 채혈하였다. 한약제제 복용 후 Day 15, Day 16에도 Day 1과 Day 2와 동일하게 시행하였다.

4. CYP 대사를 분석

채혈액은 원심분리를 위해 대기 중인 혈액은 냉장보관하였다. 상기 일정에 따라 채취한 혈액은 채취 후 30분 이내에 약 4°C, 2500 rpm에서 10분간 원심분리하고, 상등액인 혈장을 취하여 라벨이 붙은 opaque polypropylene tube에 옮긴 후 약물농도 측정시까지 -20°C 이하에서 냉동 보관하였다.

모약(parent drug) 및 대사체(metabolite)의 농도 분석 검증으로 각 약물의 농도측정 전에 일간(日間) 및 일내(日內) 검증을 시행하여 약물농도 분석의 정밀도(precision) 및 정확도(accuracy)가 각각 $\pm 10\%$, $\pm 15\%$ 이내임을 확인하였다.

모약 및 그 대사체와 내부표준물질을 용매에 녹

Fig. 1. Paraxanthine/caffeine concentrations ratios (CYP1A2 activities) of herbal supplements at 6 hour after caffeine administration. A. *Ephedra sinica* (ma-huang) supplementation group B. *Scutellaria baicalensis* (baical skullcap) supplementation group C. *Aconitum carmichaeli* (aconite) supplementation group D. *Hypericum perforatum* (St. John's wort) supplementation group.

여 시료용액을 만들어 차광하여 4℃에 냉장 보관하였다. 각 표준 용액을 냉동보관하였던 blank matrix로 희석하여 모약 및 그 대사체가 일정 농도가 되도록 표준 시료를 제작하였다. 각각의 표준 시료 일정량에 내부표준물질 용액 일정량과 또 다른 용액 일정량을 가하였다. 일정시간 동안 진탕한 다음 원심분리시켰다. 상층액과 이동상을 혼합하여 이 중 일정량을 HPLC에 주입하였다. 크로마토그램에서 내부표준물질 피이크 면적에 대한 모약 및 그 대사체의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였다.

혈장에서 지표약물과 그 대사체의 농도를 측정하

기 위해 참고문헌의 조건(CYP1A2¹⁹⁾, CYP2C19²⁰⁾, CYP2E1²¹⁾, CYP3A4²²⁾)을 연구실의 조건에 맞게 변경하여 사용하였고, 분석방법 타당성 검증을 완료한 후 검체 분석에 응용하였다. 얻은 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 모약 및 그 대사체의 피이크 면적을 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 모약 및 그 대사체의 농도를 구하였다.

5. 통계 분석

각 개인별 한약제제 복용 전후의 분석으로는 비

Fig. 2. 6-hydroxy-chlorzoxazone/chlorzoxazone concentrations ratios (CYP2E1 activities) of herbal supplements at 2 hour after chlorzoxazone administration. **A.** *Ephedra sinica* (ma-huang) supplementation group **B.** *Scutellaria baicalensis* (baical skullcap) supplementation group **C.** *Aconitum carmichaeli* (aconite) supplementation group **D.** *Hypericum perforatum* (St. John's wort) supplementation group. : ★ indicates a significant inhibition by 48.2% (coefficient of variance 8.35%) (p=0.0312).

모수적 검정법으로 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였는데, 상기 피험자 수로는 집단의 정규성 검정력이 부족한 이유에 근거한다. 아울러 모수적 검정법으로 paired *t*-test도 실시하였다. P 값은 양측성 비교로 0.05 이하일 때 통계적 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

III. 연구 결과

연구에 자원한 24명 피험자의 인구학적 정보 중

각 복용 군간의 나이는 21 세부터 32 세까지 분포하였다(Mean±S.D, 24.2±3.1 세). 신장은 163 cm 부터 186 cm까지 분포하였다(Mean±S.D, 173.9±6.1 cm). 체중은 48.8 kg 부터 80.0 kg 까지 분포하였다(Mean±S.D, 66.9±9.2 kg). 요한초 복용군은 신장, 체중이 통계적으로 유의하게 큰 결과를 나타내었다.

Caffeine을 Day 1, Day 15에 각각 100 mg 투약 후 6시간에 채혈하여 CYP 대사율을 분석하였을 때, 황금복용군은 25±15% 정도 CYP1A2 대사효소

Fig. 3. 5-hydroxy-omeprazole/omeprazole concentrations ratios (CYP2C19 activities) of herbal supplements at 2 hour after omeprazole administration. **A.** *Ephedra sinica* (ma-huang) supplementation group **B.** *Scutellaria baicalensis* (baical skullcap) supplementation group **C.** *Aconitum carmichaeli* (aconite) supplementation group **D.** *Hypericum perforatum* (St. John's wort) supplementation group.

를 억제하는 경향성을 보였다. 그러나, 통계 검정에서 유의한 차이를 나타내지 않았다 (Wilcoxon signed rank test, $p=0.2188$) (Fig. 1의 b).

Chlorzoxazone을 Day 2, Day 16에 각각 400 mg 투약 후 2시간 뒤에 채혈하여 CYP 대사율을 분석하였을 때, 부자복용군은 $48 \pm 4\%$ 범위에서 대사효소를 억제하였으며 통계 검정에서도 유의한 결과를 나타내었다($p=0.0312$) (Fig. 2의 C). 요한초 복용군은 chlorzoxazone에 관하여 특별한 경향성을 나타내지 않았다(Fig. 2의 D).

Omeprazole을 Day 1, Day 15에 각각 40 mg 투약

후 2시간 뒤에 채혈하여 CYP 대사율을 분석하였을 때, 요한초복용군에서 CYP2C19 대사효소를 $140 \pm 130\%$ 가량 유도하는 경향성을 나타내었다. 그러나, 통계적으로는 유의하지 않았다($p=0.0769$) (Fig. 3의 D).

CYP3A4 대사효소 역시 midazolam을 지표약물로 Day 1, Day 15에 각각 7.5 mg 투약 후 1시간, 2시간 뒤에 각각 채혈하여 CYP 대사율을 분석하였을 때, CYP3A4 대사효소는 요한초복용군에서 2시간째 CYP3A4 대사율이 $450 \pm 750\%$ 가량 유도하는 경향성을 나타내었다(Fig. 4, Fig. 5). 그러나, 역시

Fig. 4. 1-hydroxy-midazolam/midazolam concentrations ratios (CYP3A4 activities) of herbal supplements at 1 hour after midazolam administration. A. *Ephedra sinica* (ma-huang) supplementation group B. *Scutellaria baicalensis* (baical skullcap) supplementation group C. *Aconitum carmichaeli* (aconite) supplementation group D. *Hypericum perforatum* (St. John's wort) supplementation group.

통계적으로는 유의하지 않았다 ($p=0.0625$)(Fig. 5의 D).

고찰

CYP2E1 대사효소의 경우 chlorzoxazone의 모약에 대한 chlorzoxazone의 대사체인 6-hydroxy-chlorzoxazone의 농도비율, 즉 CYP2E1의 대사율은 부자제제 복용군에서 12일 간의 복용 후에 유의하게 억제되는 결과를 나타내었다.

CYP2E1 대사효소의 역할은 각종 외인성 물질 및

알코올과 담배연기에 함유되어 있는 독소, 즉, tobacco smoke nitrosamines 등 암유발 물질의 대사에 관여한다²³⁾. 또한, CYP2E1 대사효소가 알코올로 유도되는 조건 하에서는 활성산소 내지는 기질에 따라 발생하는 자유기(substrate-derived radicals)를 만들며, 지질 과산화, 단백질 비활성화와 DNA 손상을 매개하는 역할을 한다²⁴⁾.

다른 알려진 CYP2E1 억제제 중 마늘(*Allium sativum*)의 성분인 diallyl sulfide는 암예방 효과에 대해 이미 연구²⁵⁾되었으며, 이는 약동학적으로 CYP2E1 대사 억제효과와도 관련이 있다. 다른 CYP2E1 억제제

Fig. 5. 1-hydroxy-midazolam/midazolam concentrations ratios (CYP3A4 activities) of herbal supplements at 2 hour after midazolam administration. **A.** *Ephedra sinica* (ma-huang) supplementation group **B.** *Scutellaria baicalensis* (baical skullcap) supplementation group **C.** *Aconitum carmichaeli* (aconite) supplementation group **D.** *Hypericum perforatum* (St. John's wort) supplementation group.

중 vitamin E와 diphenylphenylenediamine는 항산화 작용이 있는 물질로 알려져 있기도 하다. 따라서, 부자의 CYP2E1 대사효소 억제작용은 각종 외인성 물질(xenobiotics, alcohol, CCl₄, N-nitrosamine 등)로부터 활성산소 생성을 억제하거나 자체의 항산화 작용을 통하여 간장보호 작용을 할 수 있을 가능성이 있다.

한편 CYP2E1으로 주로 대사되는 약물들은 마취제(anesthetics; enflurane, halothane, isoflurane, methoxyflurane, sevoflurane)와 acetaminophen, chlorzoxazone, ethanol 등이 있으며, 억제제 역시 마취제

로 쓰이는 disulfiram과 그의 대사체인 diethyl-dithiocarbamate가 있다. 유도제로는 ethanol과 isoniazid가 있다²⁶⁾. 그러나, 마취제의 경우 임상적으로 한약, 양약 상호작용이 일어날 가능성이 적고 오히려 일상생활에서는 감기, 두통시에 acetaminophen을 복용하는 경우나 ethanol 즉, 음주(飲酒)후 숙취(宿醉)시에 부자제제를 병용하여 이 약물들의 혈중농도를 올릴 가능성이 있다.

부자의 성분을 하이게나민(hygenamine)으로 대표되는 아민(amine) 계통의 성분과 알칼로이드(aconitine, aconine, benzoylaconine) 성분으로 대

별할 때 기존의 시험관 실험에서 볼 수 있듯이 빠르게 체내에서 분해되는 아민계통보다는 알칼로이드 계통의 성분들이 CYP 대사과정에 영향을 주었을 것이라고 생각되나, 정제(精製)과정에서 아코니틴이 아코닌(aconine)으로 변한다는 사실을 감안할 때 아코니틴뿐만이 아니라 아코닌이나 다른 알칼로이드 유도체 등 단일성분을 가지고 CYP2E1 대사효소 억제 현상을 관찰해야 하며, 인체내 대사효소 환경을 구현할 수 있는 간세포, 간조직 절편 등을 이용한 후속 실험이 필요할 것이다.

요한초 복용군의 경우 건강한 사람에게서 4주 투여한 경우²⁷⁾와 마우스에게 3주 투여한 경우의 연구²⁸⁾에서 CYP2E1 대사효소가 유도되는 결과를 나타내었으나 건강한 사람에서 관찰한 경우 이와 동시에 다른 대사효소인 CYP1A2, CYP2D6도 20%정도 유도되는 결과를 나타냈으며, Gurley는 이에 대하여 어떤 물질을 장기간 인체에 투여하였을 경우 나타나는 효과라고 보고 하고 있다²⁷⁾. 오히려 30일 가량의 장기간보다 12일이라는 기간이 대사효소 유도를 나타내기에는 보다 적합한 기간이라고 부연할 수 있다. 일반적으로 약물은 최대 2주간 반복적으로 투여하면 간장에서 대사가 유도되는 효과를 볼 수 있으나²⁹⁾, 한약제제를 가지고 이를 관찰한 경우는 없으며 한약의 종류에 따라 그 기간 역시 달라질 것이다. 본 연구에서는 임상환경에서 20첩(貼) 한약을 복용하는 기간인 10-15일 사이를 한약 제제 복용기간의 근거로 정하였다.

CYP1A2 대사효소의 지표약물 카페인 분석 결과에 대하여 기존의 시험관내 결과로부터 유추해 볼 때 황금복용군은 피험자를 늘려서 즉, 통계적으로 검정력을 늘릴 경우 유의한 차이를 볼 가능성이 있다. 특히 플라보노이드 계통의 천연물이 CYP1A2 효소로 대사된다는 보고가 이미 존재하며, 황금은 지표성분인 baicalin을 비롯하여 여러 종류의 플라보노이드를 함유하고 있고 또한 본 연구의 대상으로 선택한 다른 알칼로이드계통의 천연물인, 마황이나 부자에서는 경향성 조차 관찰할

수 없었으므로 황금이 CYP1A2 억제 효과를 보일 가능성은 크다. CYP1A2 대사효소는 임상적으로 음식에서 유발될 수 있는 발암물질(불에 탄 고기, 훈제 음식 등)의 대사에 관여한다고 알려져 있으며³⁰⁾ 식물체에서 다량 분포하는 플라보노이드 계통의 화합물은 이들 발암물질을 포함하고 섭취하는 작용을 하는 동시에 간에서의 대사과정 단계에서는 CYP1A2 대사효소를 억제하여 발암물질로부터 간장을 보호하는 작용⁹⁾을 한다고 보고되었다. 본 연구에서 얻은 황금에 대한 결과 역시 향후 상 기 방면에 대한 연구 방향성을 제시하고 있다.

CYP2C19 대사효소에 대하여 지표약물인 오메프라졸의 경우 CYP2C19 대사경로로 수산화 과정뿐만 아니라 CYP3A4 대사경로로도 설존화 과정을 동시에 거쳐 대사되므로 오염의 가능성(CYP2C19 대사에 영향을 줄 것이라는 가능성)이 있다는 보고³¹⁾가 있었다.

CYP3A4 대사효소의 경우 요한초 제제의 반복 투여로 대사효소를 유도시킨다는 결과는 이미 여러 연구에서 보고되었으나, 본 연구에서는 통계적으로 유의하지 않은 결과를 나타내었다. 피험자 간의 변이 역시 큰 것으로 관찰되었다.

본 연구에서는 정상인 피험자를 대상으로 부자(附子)가 cytochrome P450 2E1 대사효소를 유의하게 억제하는 효과가 있음을 밝혔다. 향후 이러한 사실의 실질적인 임상적 의의에 대한 연구가 필요 하리라 생각된다. 특히 한약의 안전한 사용을 위해 그 자체의 독성에 대한 연구 보다는 오히려 임상에서 큰 비중을 가지고 고려할 사항은 바로 한약과 양약의 상호작용 분야이며, 상호작용이 빈번히 일어날 가능성이 높은 우리나라에서 이에 대한 체계적인 연구의 필요성은 매우 클 것이다.

참 고 문 헌

1. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. *Recent patterns of*

- medication use in the ambulatory adult population of the United States. *JAMA* 2002; 287:337-44.
2. 김남재. 한약과 양약의 병용투여에 의한 약물상호작용. *병원약사회지* 1998;15(2):247-57.
3. 고광욱, 최서영, 정애숙, 유준상, 김춘배, 홍주희, 박종구. 한국인의 한약과 양약의 복합투여의 실태조사 연구 - 일부 종합병원의 건강검진의 수검자를 중심으로 -. 복지부 위탁연구(한약과 양약의 복합투여시 안전성, 유효성에 대한 연구). 보건복지부. 12-24, 2004.
4. Stedman C. *Herbal hepatotoxicity*. *Semin Liver Dis* 2002;22(2):195-206.
5. Izzo AA, Ernst E. *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review*. *Drugs* 2001;61(15):2163-75.
6. Fugh-Berman A. *Herb-drug interactions*. *Lancet* 2000;355:134-8.
7. Feller DR, Malspeis L. *Biotransformation of D(-)-ephedrine and L(+)-ephedrine in the rabbit, in vivo and in vitro*. *Drug Metab Dispos* 1977;5(1):37-46.
8. Wooltorton E, Sibbald B. *Ephedra/ephedrine: cardiovascular and CNS effects*. *CMAJ* 2002; 166(5):633.
9. Kim JY, Lee S, Kim DH, Kim BR, Park R, Lee BM. *Effects of flavonoids isolated from Scutellariae radix on cytochrome P-450 activities in human liver microsomes*. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65(5-6):373-81.
10. 김윤경. 草烏 전탕액의 투여용량에 따른 간독성 연구. 경희대학교 한의학과 박사학위 논문. 17-25, 2003.
11. Sun H, Zuo Z, Yin O.Q, Tomlinson B, Chow M.S. A "high-throughput" cocktail method for screening the effect of herbal product on liver isoenzyme activities: Experience with *ginkgo biloba*. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71(2):100.
12. Daniel SS, Bleakley JF, Kim JS, Nafziger AN, Leeder JS, Gaedigk A, Gotschall R, Kearns GL, Bertino JS Jr. *Combined phenotypic assessment of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase with the "Cooperstown cocktail"*. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:375-83.
13. Palmer JL, Scott RJ, Gibson A, Dickins M, Pleasance S. *An interaction between the cytochrome P450 probe substrates chlorzoxazone(CYP 2E1) and midazolam(CYP 3A)*. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:555-61.
14. Gurley BJ, Wang P, Gardner SF. *Ephedrine-type alkaloid content of nutritional supplements containing Ephedra sinica (Ma-huang) as determined by high performance liquid chromatography*. *J Pharm Sci* 1998 Dec;87(12): 1547-53.
15. Chan TY. *Incidence of herb-induced aconitine poisoning in Hong Kong: impact of publicity measures to promote awareness among the herbalists and the public*. *Drug Saf* 2002; 25(11):823-8.
16. Lai MY, Hou YC, Chao PD. *Relative flavone bioavailability of Scutellariae Radix between traditional decoction and commercial powder preparation in humans*. *Journal of Food and Drug Analysis* 2002;10(2):75-80.
17. *ICH Guidelines for Good Clinical Practice* 1996.
18. Streetman DS, Bertino JS Jr, Na'fziger AN. *Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of in-vivo cytochrome P450 phenotyping probes*. *Pharmacogenetics* 2000 Apr;10(3):187-216.
19. Holland DT, Godfredsen KA, Page T, Connor JD. *Simple high-performance liquid chromatography method for the simultaneous determination of serum caffeine and paraxanthine following rapid sample preparation*. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998 10;707(1-2): 105-10.
20. Gonzalez HM, Romero EM, Chavez Tde J, Peregrina AA, Quezada V, Hoyo-Vadillo C. *Phenotype of CYP2C19 and CYP3A4 by determination of omeprazole and its two main metabolites in plasma using liquid chromatography*.

- graphy with liquid-liquid extraction. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;25:780(2):459-65.
21. Frye RF, Stiff DD. Determination of chlorzoxazone and 6-hydroxychlorzoxazone in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Life Sci Appl* 1996;15:686(2):291-6.
22. Carrillo JA, Ramos SI, Agundez JAG, Martinez C, Benitez J. Analysis of midazolam and metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography: probe of CYP3A. *Ther Drug Monit* 1998;20: 319-324.
23. Lieber CS. Cytochrome P-450E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1977;77:517-544.
24. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2002;65(2):166-76.
25. Jin L, Baillie TA. Metabolism of the chemoprotective agent diallyl sulfide to glutathione conjugates in rat. *Chem Res Toxicol* 1997;10(3):318-27.
26. Drug interactions, Cytochrome P450 System. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>
27. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(3):276-87.
28. Bray BJ, Perry NB, Menkes DB, Rosengren RJ. St. John's wort extract induces CYP3A and CYP2E1 in the Swiss Webster mouse. *Toxicol Sci* 2002;66(1):27-33.
29. Backman JT, Kivisto KT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. The area under the plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54(1):53-8.
30. Kassie F, Uhl M, Rabot S, Grasl-Kraupp B, Verkerk R, Kundi M, Chabicovsky M, Schulte-Hermann R, Knasmüller S. Chemoprevention of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline(IQ)-induced colonic and hepatic preneoplastic lesions in the F344 rat by cruciferous vegetables administered simultaneously with the carcinogen. *Carcinogenesis* 2003;24(2): 255-6.
31. Tucker GT, Houston JB, Huang SM. Optimizing drug development: strategies to assess drug metabolism/transporter interaction potential-toward a consensus. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(1):107-17.