

膽汁酸類가 膽汁排泄에 미치는 影響

洪思澳* · 朴大成** · 韓德龍*** · 李宗哲** · 洪思奭****

(Received May 27, 1972)

Sa Uk Hong, Dae Sung Park, Duk Yong Han, Jong Chul Lee, and Sa Suk Hong: The Effect of Several Cholanic Acid Derivatives on Bile Secretion.

Abstract—The bile secretion was accelerated generally by the administration of all derivatives tested: chemodeoxycholate, deoxycholate, cholate, dehydrocholate, 7-ketochenodeoxycholate, and 3,7-diketochenodeoxycholate in decreasing order. Bile acids content in bile from animals administered with cholate was increased, however, other derivatives did not alter the contents of bile acids and bilirubin. In view of pharmacological point, all derivatives have hydrocholeretic action, however, only cholate exhibits typical choleric action.

膽汁 또는 膽汁酸類의 投與로 膽汁의 排泄이 亢進된다는 事實이 Pfoff & Balch 等¹⁾에 依하여 發表된 以來 Doubler 等²⁾은 抱合膽汁酸이 cholic acid 에 比하여 効果의이며 dehydrocholic acid 等도 優秀하다고 報告하였다. 또한 Best 等³⁾은 水性利膽效果가 있는 物質은 膽汁의 排泄뿐만이 아니라 膽石까지도 溶解消失한다고 主張하였다. 1958年 江田等⁴⁾은 cholic acid 와 dehydrocholic acid 의 膽汁排泄作用을 比較하여 cholic acid 가 強하다고 하였다. 그 後 利膽有效性物質의 追求가 活潑히 進行되어 Guntner 等⁵⁾, Magee 等⁶⁾이 化學構造上 cholate 系 物質과 判異한 各種 合成物의 利膽效果를 檢索한 바 있으며 特히 後者等은 ketochol(dehydrocholic acid 가 主成分임)의 效果와 比較하여 β -(2,4-dimethoxy-5-cyclopentylmethyl benzoyl) propionic acid, β -(2,4-dimethoxy-5-cyclohexyl benzoyl) propionic acid 및 β -(1-methoxy-4-naphthoyl) propionic acid 等 3個 物質이 利膽效果가 強하였다고 報告하고 있으나 膽汁 分泌量增加率은 7~22%에 不遇하다.

Jorpes & Mutt 等⁷⁾ Thompson 等⁸⁾은 secretin 및 gastrin 이 利膽效果가 있음이 證明되고 있으나 이와 같은 物質은 診斷目的에 限定되어 應用될 뿐이다. Schwarz⁹⁾은 camphoric acid-p2-dimethyl benzyl ester diethanol amine salt (Tocamphy)를 推薦하고 있으며

* College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University.

** College of Pharmacy, Seoul National University.

*** College of Pharmacy, Chung Ang University.

**** College of Medicine, Yon Sei University.

McGowan¹⁰⁾은 florantyrone (Zanchol)이 水性利膽 효과가 있어 應用할만하다고 하지만 副作用이 甚하며 效果도 充分치 못하다는 것이 一般의인 意見이다. 現今에 이르기까지 多數의 物質이 利膽效果를 나타낸다고 主張하고 있으나 아직까지도 膽汁酸 혹은 膽汁酸鹽에 匹敵할만한 物質이 없다는 것이 大勢의 意見이다. (Schmidt, Ivy)^{11,12)} 따라서 著者等은 膽汁酸系의 誘導體에 關한 利膽作用을 究明하고자 數種의 cholanolic acid 誘導體의 利膽效果를 比較觀察하였다.

實驗方法

材料—牛膽汁에서 佐藤等의 方法¹³⁾에 準하여 cholic acid 및 dehydrocholic acid를 分離하였으며 chenodeoxycholic acid, 7-ketochenodeoxycholic acid 및 3,7-diketochenodeoxycholic acid는 星野의 方法¹⁴⁾에 依하여 deoxycholic acid는 Hammarsten 法¹⁵⁾에 依하여 合成하였다. 實驗動物은 2kg 內外의 家兎 30 마리를 使用하였다.

膽汁排泄量測定—約15時間 絶食시킨 家兎를 seconal sodium 25mg/kg 靜脈注射로 麻醉시켜 背位로 固定하고 開腹하여 總輸膽管에 polyethylene 소관(Adams 製 PE 100)을 挿管하여 腹腔外에서 膽汁을 採取할 수 있도록 固定하였다. 膽囊으로 가는 cystic duct는 周圍血管을 다치지 않게 分離 觀察하였다.

以上 手術操作이 끝나면 約 30分~1時間 基礎流出 膽汁을 每 10分 間隙으로 採取하고 其後 各試料를 靜脈內에 注入하였다. 各 試料는 alkali를 加하여 Na鹽으로 만들어 水溶性으로 하고 다시 酸을 加하여 pH 7.5~7.6으로 調節한 것을 使用하였다. 容量은 10mg/kg을 基準量으로 하여 檢索하여 總累積投與量 30~50mg/kg 靜脈注入으로 致死하게 되고 特히 耳鼓靜脈으로 注入時에는 血管損傷이 甚하여 注射部位近處에 再次 靜脈注射하기가 困難하였다.

膽汁酸 및 Bilirubin의 測定—膽汁中の 膽汁酸은 Irvin等¹²⁾의 方法을 利用하였고 bilirubin은 Shinowara¹⁶⁾ 및 White等¹⁷⁾의 記載에 依據하였다.

實驗結果

膽汁 分泌量에 미치는 影響—麻醉下에서 토끼의 休息期 肝膽汁流出量은 比較的 良好하여 平均 0.56ml/kg/10min를 나타내고 있다. 基本 實驗에 使用한 6種의 試料에 있어서 10mg/kg 靜脈注射로 招來되는 膽汁分泌量 反應을 보면 모든 試料에서 增加를 나타냈으나 3,7-diketochenodeoxycholate에서는 效果가 微微하였다. 그러나 chenodeoxycholate 및 deoxycholate에서는 分泌量 亢進이 顯著하여 100% 以上の 增加率을 나타내었으며 나머지 3 物質에 있어서도 休息期 基礎分泌量의 53~87%의 增加를 나타내고 있으며 特히 cholate 및 dehydrocholate의 增加率이 높았다.

以上 6種의 試料의 分泌量 增加率의 順으로 볼 때 chenodeoxycholate>deoxycholate>cholate>dehydrocholate>7-ketochenodesoxycholate>3,7-diketochenodeoxycholate의 順을 나타내고 있다.

Bilirubin 分泌에 미치는 影響—各 試料 注射로 인한 膽汁分泌促進作用이 膽汁의 bilirubin 濃度에는 如何한 影響을 줄 것인지 bilirubin 含量을 測定한 바 動物에 따라 bilirubin 含量의 個體差는 있으나 試料 注入으로 인한 膽汁分泌亢進反應前後를 通하여 bilirubin 濃도에 큰

차는 없었으며 다만 膽汁分泌亢進 효과가 컸던 chenodeoxycholate 및 deoxycholate 群에서 bilirubin 濃度の 低下 傾向은 甚하였고 分泌促進反應이 微弱한 3,7-diketochenodeoxycholate 群에서는 輕微하나 bilirubin 濃度增加傾向을 볼 수 있었다.

膽汁酸分泌에 미치는 影響—膽汁의 分泌量多寡에 不拘하고 bilirubin 濃도에 있어서는 큰 차를 볼 수 없었으나 膽汁酸 濃도에 있어서는 隔차를 나타내고 있다. 特히 試料 注射群에 있어서는 膽汁酸 濃도가 甚大히 增加되어 무려 380% 以上の 增加를 나타내고 있다. 더욱이 膽汁分泌量에 있어서도 87%의 增加率을 나타내어 眞性利膽效果는 cholate에 對應할 만한 物質이 없음을 알 수 있다. 이에 比하여 分泌量反應에서 100% 以上の 增加를 나타낸 chenodeoxycholate 및 deoxycholate 에서는 膽汁의 膽汁酸含量이 別로 增加하지 못하고 特히 後者에 있어서는 膽汁酸濃度 및 bilirubin 濃도가 같이 相當한 低下를 나타내어 典型의 水性利膽效果를 出顯하고 있다. cholate>chenodeoxycholate>3,7-diketochenodeoxycholate>7-ketochenodeoxycholate>dehydrocholate>deoxycholate 를 나타내고 있다.

Table I—Effect of cholanic acid derivatives on the bile secretion in the rabbits.*

Cholates	Rabbits No.	Body weight	Volume, ml/min			Bilirubin, mg/100ml			Cholate, mg/100ml		
			Before	After	Increase %	Before	After	Increase %	Before	After	Increase %
Cholic acid	4	2.2	1.20	2.25	87.5	2.41	2.34	-2.8	31.95	105.93	333.7
Dehydrocholic acid	6	1.9	1.20	2.07	72.5	3.19	3.19	0	39.00	31.42	-19.4
Chenodeoxycholic acid	4	2.1	1.00	2.35	135.0	3.44	2.83	-17.7	38.06	46.12	21.1
7-Ketochenodeoxycholic acid	6	1.9	1.85	2.07	53.3	2.05	2.05	0	28.12	26.68	-5.1
3,7-Diketochenodeoxycholic acid	6	2.0	0.95	1.12	17.8	2.41	2.95	22.4	35.59	35.87	0.7
Deoxycholic acid	4	2.1	1.00	2.35	135.0	3.44	2.83	-17.7	30.06	46.12	21.1

* Data show the amount of bile juice excreted after intravenous injection of each derivatives (10mg/kg)

考 察

肝臟에서의 膽汁生成分泌는 生理的으로 膽汁內의 膽汁酸自體가 再吸收되어 分泌亢進을 招來하고 其他 胃腸 hormone, 特히 secretin 자극으로 亢進됨은 잘 알려져 있는 事實이다. 그의 飲食物 및 그 分解產物이 cholegogus로 作用한다는 것도 立證되고 있다. 特히 그 중에서도 膽汁酸의 腸肝循環이 가장 重要役割을 함은 是認되고 있으며 臨床的으로 이와 같은 膽汁酸不足을 招來할 경우 그 補充은 切實히 要望되고 있는 바이다. 그뿐아니라 疾病에 따라서는 膽汁分泌를 亢進시켜 담 관계의 유출부전을 調節하여야 될 경우도 적지 않다. 一般으로 前者의 경우에는 眞性利膽劑를 後者에 있어서는 水性利膽劑를 適用하는 것이 通常이다. 眞性利膽劑로서는 cholate 自體가 가장 有効的인은 本實驗에 있어서는 確認하는 바이다.

水性利膽劑로서는 大體로 dehydrocholate가 適用되고 其他 合成利膽劑로 florantyrone (Zanchol) 또는 tocamphyl (syncuma) 등이 代置되기도 하나 dehydrocholate 自體에 比하여 効력이 弱하고 또한 副作用이 있음은 否認 못하는 바이다.

本實驗에 있어서는 dehydrocholate는 優秀한 水性利膽劑效果를 나타내고 있으나 特히 chenodeoxy cholate 및 deoxycholate에서 一層 強한 水性利膽劑效果를 나타냈으며 그중에서

도 前者의 効力は 括弧할만하여 dehydrocholate 効果의 2倍 가까운 利膽効果를 나타내고 있다.

이와 같은 事實은 水性利膽劑로서의 chenodeoxy cholate의 應用이 앞으로 試圖될 수 있는 充分한 證據라고 생각되며 期待되는 바이다.

結 論

純粹分離한 膽汁酸系 物質 數種의 利膽効果를 麻醉下의 토끼에서 檢討比較한 바 膽汁分泌量은 모두 亢進되었으나 特히 chenodeoxycholate 및 deoxycholate 에서는 倍以上의 增加를 나타냈다.

膽汁量排出効果는 chenodeoxycholate > deoxycholate > cholate > Dehydrocholate > 7-Ketochenodeoxycholate > 3,7-diketochenodeoxycholate 의 順이다.

膽汁酸排出効果는 cholate > chenodeoxycholate > 3,7-diketochenodeoxycholate > 7-ketochenodeoxycholate > dehydrocholate > deoxycholate 의 順으로 나타났으나 bilirubin 排出効果는 큰 差가 없었다.

文 獻

1. Pfaff & Balch, Sollman, *A Manu. of Pharmacol.*, 182
2. Doublet, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 36, 50, 687 (1937)
3. R.R., Best, F.N. Hickn, & A.I. Finlayson, *Amm. Surg.* 110, 67 (1939)
4. 江田昭英等, *Acta Scholae Medicinalis in Gifu.* 6, 662 (1958)
5. M.G. Guntner, K.S. Kim, D.F. Magee, *J. Pharmacol. & Expt. Therap.*, 90, 465 (1950)
6. D.F. Magee, et al., *Am. J. Physiol.*, 1969, 337 (1952)
7. J.E. Jorpes, & V. Mutt, *Ann. intern. Med.* 55, 395 (1961)
8. J.C. Thompson, *Annual Rev. Med.* 20, 291 (1969)
9. I.R. Schwarz, *Am. J. Gastroent.* 37, 442 (1962)
10. J.M. McGowan, *Surg. Gynec. & Obstet.* 103, 163 (1956)
11. C.R. Schmidt, et al., *Am. J. Digest. Dis.* 5, 613 (1938)
12. A.C. Ivy, et al., *Gastroenterology.* 5, 27 (1945)
13. 佐藤金湧, 日化誌, 73, 348 (1952)
14. 星野佐鶴, 日化誌, 76, 297 (1955)
15. O. Hammarsten, *Ber.*, 14, 71 (1881)
16. G.Y. Shinowara, *Am. J. Clin. Path.* 24, 696 (1954)
17. D. White, et al., *Clin. Chem.*, 4, 211 (1958)