

Methylene bis (3, 4, 6-trichlorophenoxy acetic acid)의 排泄에 미치는 deoxycholic acid의 影響

慶北大學校 醫科大學 藥理學教室

劉 煥 茂 · 金 鍾 石

=Abstract=

The Effect of Deoxycholic acid on the Excretion of Methylene bis (3, 4, 6-Trichlorophenoxy acetic acid)

Hwan Moo Yu, M.D. and Chong Suk Kim, M.D.

*Department of Pharmacology, Kyungpook National University
Taegu, Korea*

Methylene bis (3, 4, 6-trichlorophenoxy acetic acid) "MTPA" has been developed for the purpose of treatment of clonorchiasis.

It has been reported that, in patients treated with MTPA, the flukes in the liver were killed, elevated serum bilirubin returned to normal and the patients' general condition was improved. However it took 1~4 weeks to obtain sufficient therapeutic effects. In rabbits, excretion of bilirubin in the bile was increased by the MTPA, and this action was enhanced by a combination of deoxycholic acid with MTPA.

This study was designed as a part of a series to increase the therapeutic effect of MTPA, by observing the relation of the blood level of MTPA with the excretion of MTPA in the bile, and the excretion of MTPA with bilirubin excretion in the bile caused by the injection of MTPA alone or in combination with deoxycholic acid.

¹⁴C-labeled MTPA alone or with deoxycholic acid were injected into the ear veins of rabbits. The amount of bile, MTPA and bilirubin in the bile and the blood level of MTPA were measured.

The results obtained were as follows:

1. The amount of excreted bile was decreased gradually as the time elapsed in both groups, that is groups injected with MTPA alone and with deoxycholic acid, without any significant difference between either group.
2. The largest amount of MTPA excretion in the early stage of the MTPA excretion in both groups, but deoxycholic acid caused an increase in blood level of MTPA whereas biliary excretion of MTPA decreased, especially in the early stage after drug injection.
3. The significant increment of bilirubin excretion began within an hour and it reached peak level in $2\sim 2\frac{1}{2}$ hours after drug injection in both groups, but the amount of excreted bilirubin was larger in the combined group.

The above results suggest that deoxycholic acid interferes with the biliary excretion of MTPA, and that there is no close relation between the increased excretion of MTPA and bilirubin excretion. But there is a close relation between blood level or tissue concentration

of MTPA and bilirubin excretion. Concerning the influence of deoxycholic acid on the therapeutic effect of MTPA, deoxycholic acid would enhance the effect of MTPA, if the parasites take the drug from the blood, but diminish its effectiveness if they take the drug from the bile.

緒 論

藥物을 併用하면 그들의 效果는 拮抗 또는 協同의 으로 나타나는 境遇가 많다. 拮抗 또는 協同作用의 機轉은 藥의 性質에 따라 다르며 또 複雜하나 一般의 으로 併用藥들에 대한 生理的 및 生化學的 反應 또는 作用 receptor의 反應들에서 서로가 影響을 미치는 結果이거나 또는 藥의 吸收, 體內代謝 및 排泄等에서 서로 抑制 또는 促進시키므로써 나타나는 것들로 알려져 있다.

Methylene bis (3, 4, 6-trichlorophenoxy acetic acid)(MTPA)를 人工感染 肝디스토마症 家兎에 投與하여 肝臟內에 寄生한 虫體는 消滅되었고 肝의 組織學的 및 生化學的 機能이 好轉되었으며¹⁻⁴⁾, 血中 bilirubin 值가 上昇되었던 患者에서는 MTPA를 投與하여 一般 症狀의 好轉과 더불어 血中 bilirubin은 正常值로 恢復되었고⁵⁾ 家兎에서 MTPA는 bilirubin의 排泄을 促進시켰다고 한다⁶⁾. 이와같이 MTPA는 肝디스토마症에 有效하며 肝機能도 好轉시키는 것을 볼 수 있었으나 MTPA의 效果를 얻기 爲해서는 數週間의 投藥이 必要하다. 그러므로 MTPA의 治療期間을 短縮시키고 보다 效果的인 投藥方法의 研究가 必要하다고 생각되었다.

朴等은⁶⁾ MTPA와 deoxycholic acid는 膽汁內 bilirubin의 排泄을 促進시키고 이들을 併用하면 膽汁內 bilirubin의 排泄은 協同의 으로 增加되었으며 MTPA의 血中濃度도 MTPA 單獨 投與했을 때 보다 높았다고 報告한 바 있다.

本研究은 MTPA와 deoxycholic acid를 併用하고 MTPA의 血中濃度와 膽汁으로서의 MTPA의 排泄樣相과 膽汁內의 bilirubin의 增加等의 相互關係를 經時的 으로 觀察하므로써 deoxycholic acid가 MTPA의 藥效에 미칠 可能性과 두 藥의 排泄機轉의 類似性 등을 推測하고자 한 것이다.

實驗材料 및 實驗方法

1. 實驗動物

本 實驗에 使用된 動物은 體重 2~2.5 kg의 白色家

兎를 雌雄의 區別없이 背位로 固定하고 腹部에서 右肋骨緣下 0.5 cm 部位에서 肋骨緣에 平行하게 約 10 cm 切開하고 膽囊을 結찰한 後 總輸膽管에 polyethylene 管을 挿入하여 流出되는 膽汁을 採取하였으며 血液은 頸動脈에 polyethylene 管을 挿入하여 採取하였다.

토끼는 15마리를 다음과 같이 MTPA 만을 投與한 群과 MTPA와 deoxycholic acid를 併用한 群으로 區分하였는데

第 1 群(M₅群)은 MTPA를 體重 kg 當 5mg 를

第 2 群(M₅D₂群)은 MTPA를 體重 kg 當 5 mg 과 deoxycholic acid 2 mg 을

群 3 群(M₅D₅群)은 MTPA를 體重 kg 當 5 mg 과 deoxycholic acid 5 mg 을 各各 投與하였다.

2. 供試藥品

血中 및 膽汁의 MTPA를 定量하기 爲하여 ¹⁴C-MTPA를 使用하였는데 ¹⁴C-MTPA는 Holland-Philip 會社製인 bis (2-hydroxy 3, 5, 6-trichlorophenoxy) methane ¹⁴C를 材料로 하여 MTPA의 合成法에 準하여 製造한 specific activity 3.25 mC/mM의 것을 適當量의 Carrier MTPA를 混合하여 使用하였고 deoxycholic acid는 和光試藥 一級品을 使用하였다.

이들 藥物은 5 ml의 生理食鹽水에 溶解하여 infusion pump를 使用하여 1分間 1 ml의 速度로 5分間에 耳靜에 注入하였다.

3. 試料의 採取

膽汁은 手術이 끝난 20分後부터 30分間 採取한 것을 對照試料로 하였고, 投藥後는 처음 30分間은 投藥開始로부터 每 10分間에 流出된 것을 그 後는 每 30分間에 流出된 것을 各各 使用하였다.

血液은 手術이 끝난 直後의 것을 對照로 하였고, 投藥後의 試料는 처음 30分間은 每 10分마다, 그 후 2時間까지는 每 30分, 2時間 以後는 每時間마다 1 ml씩을 採取하여 使用하였다.

4. MTPA 및 Bilirubin의 定量

MTPA의 測定에서 血液은 0.5 ml를 取하여 0.5 N ethanolic KOH 3 ml를 注射하여 60°C 水槽內에서 晝

배로 흔들면서 24時間 消化시킨 後 室溫에서 冷却시켜서 30% H₂O₂로써 脫色한 것을, 膽汁은 0.5 ml를 各各 Bray's solution을 加하여 20 ml가 되게 한 後, Packard社의 Tri-cap Liquid Scintillation Spectrometer로 放射能을 測定하고 比較放射能으로 血中 및 膽汁의 MTPA의 濃度를 換算하였고, bilirubin의 測定은 膽汁內의 總 bilirubin量(total bilirubin)을 Meite 및 Hogg's⁷⁾의 方法에 依하여 測定하였다.

實驗成績

Deoxycholic acid가 MTPA의 排泄에 미치는 影響을 보기 爲하여 ¹⁴C-MTPA 單獨投與群과 deoxycholic acid와의 併用群에서 1. 膽汁의 排泄量 2. 膽汁內의 MTPA의 排泄量 3. MTPA의 血中濃度와 MTPA의 排泄과의 關係 4. MTPA의 排泄과 bilirubin의 排泄과의 關係등을 檢討하였다.

1. 膽汁의 排泄量

實驗各群에서 投藥 前後의 每 30分間에 膽汁의 排泄量은 Table 1.과 같다. 즉 投藥前 30分間은 M₅群에서는 4.9 ml, M₅D₅群에서는 5.0 ml, M₅D₂群에서는 4.3 ml 이었고 投藥後 처음 30分의 量은 M₅群에서 4.3 ml, M₅D₅群에서 4.9 ml, M₅D₂群에서 4.4 ml, 이었으나 120分에서 150分の 30分間에는 M₅群이 2.9 ml, M₅D₅群에서 3.1 ml, M₅D₂群에서 2.4 ml 이며 270分에서 300分까지의 30分間에는 M₅群에서 2.3 ml, M₅D₅群에서 1.9 ml, M₅D₂群에서 1.9 ml 로써 時間의 經過에 따라 三群에서 모두 膽汁量은 漸次的으로 減少되었고 이들 3群間에는 顯著한 差異는 없었다.

2. 膽汁內의 MTPA의 排泄量

家兎 耳靜脈內에 MTPA 單獨 또는 deoxycholic acid와 同時에 注射한 後 膽汁의 比較放射能을 測定하여 이로써 膽汁內에 排泄된 MTPA의 量을 換算하면 Table 2 및 Fig. 1.에서와 같이 藥物投與 開始後 처음 30分間에는 每 10分間의 排泄量은 MTPA 單獨群에서 258 μg, 395 μg, 및 442 μg 으으로써 30分間의 全量은 Table 3에서와 같이 1095 μg 이었고 deoxycholic acid 併用群은 M₅D₅群에서 처음 30分間의 每 10分의 量은 55 μg, 150 μg 및 305 μg 이며 30分間 全量은 510 μg 이며 M₅D₂群에서는 60 μg, 221 μg 및 364 μg 으으로써 30分間의 全量은 645 μg 이었다.

이것을 5시간 동안의 總排泄量에 比較하면 처음 30分間에 排泄된 量은 各群 모두 5시간 동안의 總排泄量

Table 1. Volume change of excreted bile of rabbits injected with MTPA and MTPA with dexychoic acid

Time (min.)	M ₅	M ₅ D ₅	M ₅ D ₂
	ml	ml	ml
30	4.90±0.37	5.02±0.52	4.30±0.20
I.V. Injection			
0~30	4.29±0.19	4.90±0.47	4.35±0.44
30~60	3.74±0.32	3.82±0.87	3.41±0.17
60~90	3.32±0.85	3.78±0.56	3.13±0.45
90~120	3.12±0.25	3.12±0.46	2.91±0.34
120~150	2.94±0.25	3.08±0.30	2.43±0.14
150~180	2.60±0.19	2.56±0.31	2.55±0.17
180~210	2.44±0.12	2.30±0.13	2.21±0.17
210~240	2.54±0.13	2.06±0.15	2.14±0.14
240~270	2.42±0.10	2.22±0.20	1.93±0.10
270~300	2.32±0.15	1.86±0.10	1.92±0.14

Each value represents the mean±S.E. of five experiments. M₅: ¹⁴C-MTPA 5mg/kg. iv.

D₅: deoxycholic acid 5mg/kg. iv.

D₂: deoxycholic acid 2mg/kg. iv.

의 1/3 이상을 차지하였다. 各群間의 排泄量을 서로 比較하면 MTPA 單獨群에서 排泄量이 가장 많았고 다음이 M₅D₂群이고 M₅D₅群이 가장 적었다. 各群의 MTPA 排泄은 처음은 每 10分마다 漸次 增加되어 30分에는 最高值를 보였으나 다음은 漸次로 減少되어 投藥後 30分에서 60分까지는 M₅群이 396 μg, M₅D₅群이 242. μg, M₅D₂群은 314 μg 였고 60分에서 90分 사이에는 M₅群이 195 μg, M₅D₅群은 125 μg, M₅D₂群은 184 μg 으으로써 MTPA 單獨投與群에서 排泄量이 많았으나 各群間의 差異는 漸次的으로 적어져서 나중에는 큰 差異를 認定할 수 없게 되었다.

各群間의 MTPA의 5시간 동안의 總排泄量은 Table 3에서와 같이 M₅群에서는 2226 μg, M₅D₂群은 1662 μg, M₅D₅群은 1304 μg 으으로써 MTPA 單獨群에서 가장 많았으며 deoxycholic acid의 併用群에서는 deoxycholic acid의 量이 많은 M₅D₅群이 가장 적었다. 이 結果로 미루어 볼 때 deoxycholic acid는 MTPA의 膽汁內의 排泄을 妨害하는 것으로 생각되며 이 作用은 처음 60分間에 주로 일어났다.

各群의 MTPA의 總排泄量은 MTPA 投與量에 比較하면 M₅群은 投與量의 약 22%, M₅D₂群은 약 13%, M₅D₅群은 약 17%가 排泄되었다.

Table 2. Amount of MTPA excreted in bile after intravenous injection of MTPA and MTPA with deoxycholic acid

Time (min.)	M ₅	M ₅ D ₅	M ₅ D ₂
	μg	μg	μg
0~ 10	258.0±35.6	55.0± 9.3	60.0±15.6
10~ 20	395.0±43.4	150.0±20.2	221.2±47.8
20~ 30	442.0±47.2	305.2±20.7	364.4±81.6
30~ 60	396.6±37.7	242.0±16.5	314.0±25.1
60~ 90	195.4±20.7	125.0± 6.4	184.4± 8.3
90~120	115.8±17.1	83.0±10.7	111.2±10.3
120~150	88.0±13.7	68.8± 8.4	89.4±10.7
150~180	76.2±10.1	63.0± 8.1	75.2±10.9
180~210	69.6±10.0	57.8± 6.8	65.4±10.8
210~240	67.0±10.6	53.8± 6.5	61.0±11.1
240~270	61.0±10.4	51.8± 7.5	59.8±10.6
270~300	61.4±10.7	49.0± 5.2	56.8±28.5

Each value represents the mean±S.E. of five experiments. M₅: ¹⁴C-MTPA 5 mg/kg. iv.

D₅: deoxycholic acid 5 mg/kg. iv.

D₂: deoxycholic acid 2 mg/kg. iv.

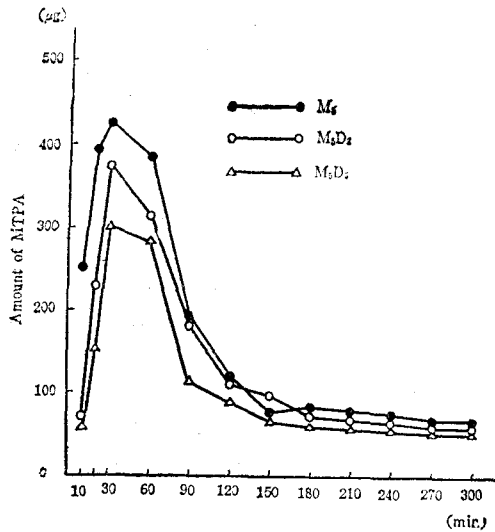


Fig. 1. Biliary excretion of MTPA after I.V. injection of MTPA and MTPA with deoxycholic acid.

3. MTPA의 血中濃度와 排泄과의 關係

MTPA의 血中濃度는 MTPA單獨 및 MTPA와 deoxycholic acid를 併用한 各群에서 藥物投與 直後の

Table 3. Cumulative amount of MTPA excreted in bile after intravenous injection of MTPA and MTPA with deoxycholic acid

Time (min.)	M ₅	M ₅ D ₅	M ₅ D ₂
	μg	μg	μg
10	258	55	60
20	653	205	281
30	1095	510	645
60	1491	752	959
90	1687	877	1143
120	1802	960	1255
150	1890	1029	1344
180	1967	1092	1419
210	2036	1149	1485
240	2103	1203	1546
270	2164	1255	1605
300	2226	1304	1662

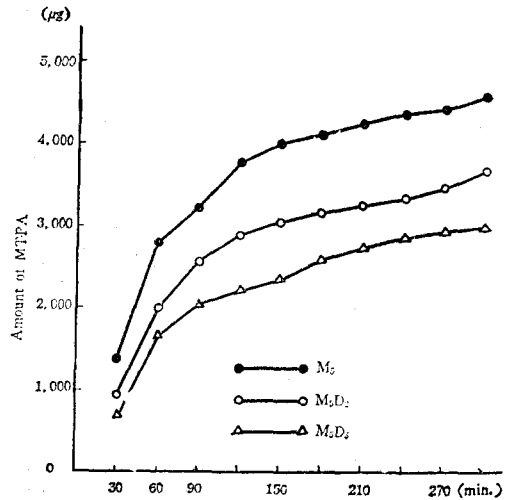


Fig. 2. Cumulative amount of MTPA excreted in bile after intravenous injection of MTPA and MTPA with deoxycholic acid.

血中濃度는 Table 4 및 Fig. 3에서와 같이 MTPA單獨群에서 14.2 μg/ml로서 가장 낮았으며 併用群인 M₅D₅群이 17.8 μg/ml로서 가장 높았고 M₅D₂群이 16.2 μg/ml로서 양자의 中間이었다. 藥物投與後 30분까지의 各群의 血中濃度를 每 10분마다 觀察하면 M₅群에서 12.3 μg/ml, 9.76 μg/ml, 8.37 μg/ml이었으며

Table 4. Blood level of MTPA after intravenous injection of MTPA and MTPA with deoxycholic acid

Time (min.)	M ₅	M ₅ D ₅	M ₅ D ₂
	μg/ml	μg/ml	μg/ml
0	14.15±0.98	17.82±1.32	16.15±0.85
10	12.34±0.53	17.13±1.21	15.08±0.92
20	9.76±0.56	15.50±1.35	13.18±1.05
30	8.37±0.50	13.97±2.18	11.42±1.96
60	5.79±0.43	10.76±2.65	8.75±1.56
90	4.98±0.52	9.13±2.15	7.91±1.75
120	4.33±0.65	8.44±1.45	7.12±1.64
180	3.93±0.42	7.26±1.02	5.93±1.29
240	3.59±0.31	6.31±1.00	5.49±1.46
300	3.30±0.42	6.55±1.01	5.02±1.25

Each value represents the mean±S.E. of five experiments. M₅:¹⁴C-MTPA 5mg/kg. iv.

D₅: deoxycholic acid 5 mg/kg. iv.

D₂: deoxycholic acid 2 mg/kg. iv.

M₅D₅群은 17.1 μg/ml, 15.5 μg/ml, 14.0 μg/ml 이며 M₅D₂群은 15.1 μg/ml, 13.2 μg/ml 및 11.4 μg/ml 이었다.

投藥後 60分 및 90分의 血中濃度는 M₅群에서 5.8 μg/ml, 및 5.0 μg/ml, M₅D₅群에서 10.8 μg/ml 및 9.1 μg/ml 이며 M₅D₂群에서 8.8 μg/ml 및 7.9 μg/ml 이었다.

Table 5. Effect of MTPA alone or combined with deoxycholic acid on bilirubin excreted in bile

Time(min)	M ₅	M ₅ D ₅	M ₅ D ₂
	μg	μg	μg
30	53.17±12.90	73.67±19.37	54.20±12.09
I.V. injection			
0~ 30	57.17±11.45	86.71±14.29	82.00±11.36
30~ 60	131.38±12.24	212.13±38.48	141.85±20.41
60~ 90	216.4 ±18.19	330.76±41.80	244.24±13.20
90~120	280.37±26.97	360.20±53.75	288.05±40.53
120~150	292.17±19.19	405.64±50.17	326.12±52.01
150~180	259.59±17.73	340.84±40.99	329.84±52.55
180~210	206.52±16.41	307.87±37.93	273.13±44.37
210~240	186.47±11.16	258.67±40.08	243.00±36.71
240~270	148.17±12.20	249.68±26.28	213.40±33.48
270~300	179.59±10.53	215.48±22.60	208.55±32.33

Each value represents the mean±S.E. of five experiments. M₅:¹⁴C-MTPA 5mg/kg. iv.

D₅: deoxycholic acid 5mg/kg. iv. D₂: deoxycholic acid 2mg/kg. iv.

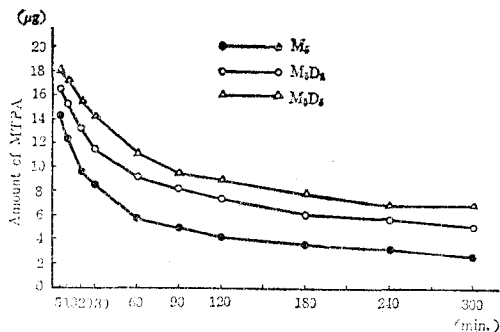


Fig. 3. Blood level of MTPA after I.V. injection of MTPA and MTPA with deoxycholic acid.

즉 MTPA의 各群의 血中濃度는 投藥 直後부터 時間經過에 따라 漸次的으로 減少되었으나 처음 30分間에 顯著하였고 다음이 60分 및 90分이며 90分 以後는 血中濃度の 減少가 늦었으나 各群 모두 比較的 높은 値를 維持하였다. 그리고 이들 各群에서 血中濃度の 減少가 가장 많았던 群은 MTPA 單獨群이며 投藥後 30分間에 가장 急한 減少를 보였고 다음이 M₅D₂ 및 M₅D₅의 順이었다. 이렇게 MTPA의 血中濃度は MTPA의 膽汁으로의 排泄量이 가장 많았던 MTPA 單獨群에서 가장 낮았으므로 各群間의 血中濃度の 差異는 MTPA의 排泄과 密接한 關係가 있음을 알 수 있고 deoxycholic acid 併用群에서 MTPA의 血中濃도가 높은 것은 deoxycholic acid가 MTPA의 膽汁으로서의

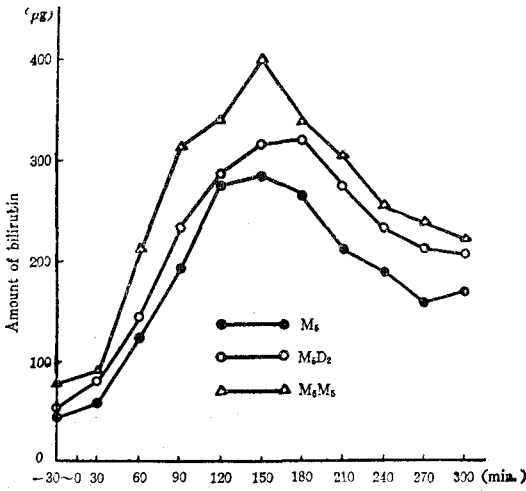


Fig. 4. Effect of MTPA alone or combined with deoxycholic acid on bilirubin excreted in bile.

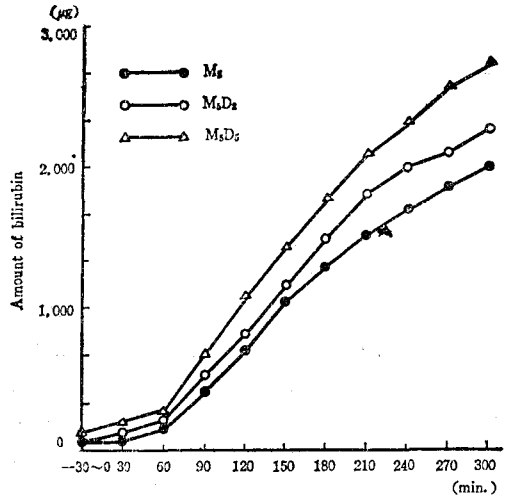


Fig. 5. Cumulative amount of bilirubin in bile after intravenous injection of MTPA alone or combined with deoxycholic acid.

Table 6. Cumulative amount of bilirubin in bile after injection of MTPA alone or combined with deoxycholic acid

Time (min.)	M ₅	M ₅ D ₅	M ₅ D ₂
	µg	µg	µg
30	57.17	86.71	82.00
60	189.00	298.84	223.85
90	405.40	629.60	468.09
120	685.77	989.80	756.14
150	977.94	1395.44	1082.26
180	1237.53	1736.28	1412.10
210	1444.05	2044.15	1685.23
240	1630.52	2302.82	1928.23
270	1778.69	2552.50	2141.63
300	1958.28	2767.98	2350.18

排泄을 妨害한 結果로 推測된다. 또 各群間의 血中濃度の 差異는 時間的으로 多少의 變動이 있으나 5시간까지 維持되었다.

4. MTPA의 排泄과 Bilirubin 排泄과의 關係

MTPA 單獨投與와 deoxycholic acid를 併用한 各群에서 30분마다의 胆汁內의 bilirubin의 排泄量을 보면 Table 5 및 6, Fig. 4 및 5에서와 같다.

各群에서 모두 藥物投與 後 30분까지는 bilirubin 排

泄의 漸次增加를 볼 수 없으나 時間經過에 따라 漸次 bilirubin의 排泄量은 增加되어 2시간 및 2시간 半에는 最高值에 達하였고 다시 時間經過에 따라 감소되었다. 即 投藥後 30, 60 및 90分까지의 各 30分間 bilirubin 排泄量은 MTPA 單獨群이 57.2 µg, 131.4 µg, 216.4 µg 이며 併用群에서 M₅D₅群은 86.7 µg, 212.1 µg 및 330.8 µg 이며 M₅D₂群에서는 82.0 µg, 141.9 µg 및 244.2 µg 이었으며 120分, 150分 및 180分の 各 30分間에는 M₅群이 280.4 µg, 292.2 µg 및 259.6 µg 이며 M₅D₅群이 360.2 µg, 405.6 µg 및 340.8 µg 이고 M₅D₂群을 288.1 µg, 326.1 µg 및 329.8 µg 이었다. 各 群間의 bilirubin의 總 排泄量은 Table 6 및 Fig. 5에서와 같이 MTPA 單獨群은 1958 µg 로서 가장 적었고 M₅D₅群은 2768 µg 으로서 가장 많았다.

膽汁內의 bilirubin의 排泄과 MTPA의 排泄과의 關係를 보면 Table 3 및 Table 6에서와 같이 MTPA의 排泄量이 가장 많았던 MTPA 單獨 投與群에서 bilirubin의 排泄은 가장 적었고 反對로 MTPA의 排泄量이 가장 적었던 M₅D₅群에서 bilirubin의 排泄量이 가장 많았다. 이로부터 MTPA의 排泄과 bilirubin의 排泄과는 相關關係가 있는 것으로 推測된다. 그러나 이들 排泄의 時間關係를 보면 MTPA의 排泄은 MTPA 投與後 60分까지 投與量의 50%以上이 排泄되는데 反對로 bilirubin은 MTPA 투여 후 2시간 및 2시간 半에

排泄의 最高値를 이루고 있다.

한편 MTPA의 血中濃度와 bilirubin의 關係를 보면 MTPA의 血中濃度가 가장 높았던 M₅D₅群에서 bilirubin의 排泄量이 많았다. 이로보아 MTPA의 排泄 自體가 直接으로 bilirubin의 배설에 영향을 주었다는 解釋보다는 血中濃度の 變化에 의한 間接作用이 아닌가 생각된다.

考 察

藥物を 併用할 때는 一般的으로 藥物 相互間의 作用에 影響을 미치게 되어 서로 拮抗 또는 協同作用을 일으켜 治療效果를 變更케 하며 副作用을 惹起하는 重要な 因子가 되기도 한다.

臨床적으로 藥物을 併用하는 意義는 이들 藥物의 協同作用에 依하여 治療效果를 높이거나 拮抗作用에 依하여 副作用을 적게 하는데 있을 것이다.

MTPA는 肝디스토마症에 효과가 있으며 肝디스토마 感染家兔나 患者에 投與하면 膽管內의 虫體는 死滅되고 血中 bilirubin, SGOT, SGPT 등이 上昇되었던 肝디스토마症 患者에서는 이들이 正常値로 恢復되고 肝臟이 肥大되었던 患者에서는 그 大部分이 治療와 더불어 肝肥大는 漸次 消失되며, 一般症狀도 好轉되나 副作用이 輕하다는 것은 金等¹⁾이 數次 報告한 바 있다. 그러나 MTPA가 充分한 治療效果를 얻기 爲해서는 1~4週日間의 比較的 長期間의 治療를 要한다.

本 研究는 MTPA의 肝機能에 對한 作用과 MTPA의 效果를 增加시키는 方法을 모색하는 등의 研究의 一環으로서, 特히 MTPA와 dexychoic acid를 併用했을 때, MTPA의 血中濃度가 MTPA 單獨 投與時보다 높은 値를 나타내는 機轉이 deoxycholic acid가 MTPA의 主排泄路가 되는 膽管으로의 排泄를 妨害함으로써 일어나는 것인지를 究明하고, MTPA 排泄 및 血中濃度와 bilirubin 排泄과의 關係를 아울러 觀察하고, 이로써 deoxycholic acid가 MTPA의 效果에 미칠 影響을 推測코자 한 것이다.

本 研究의 結果에 依하면 MTPA 單獨投與群에서는 deoxycholic acid를 併用한 群에 比하여 MTPA의 膽汁으로의 排泄量이 많으며 血中濃度は MTPA 單獨 投與群이 높은 値를 보이고 있다. 여기서 注目되는 것은 MTPA의 排泄에 있어서 MTPA 注射가 完了된 直後 即 MTPA를 注入하기 始作한 5分 後부터 30分까지 사이에서 MTPA의 排泄量이 各群間에 顯著한 差異를 보였으며 60分부터는 그 差異가 減少되고 120分부터는 各群에서 別差異를 보지 못하는데 比하여, 血

中濃度は MTPA 單獨投與群에서 繼續 낮은 値를 보이고 있으며 bilirubin의 排泄量은 MTPA의 排泄가 가장 顯著했던 投藥後 30分까지는 別變化를 보지 못하는데 比해서 投藥後 60分부터 顯著한 差異를 보이고 있어 血中濃度에서 보이는 差와 類似한 傾向을 보이며 MTPA의 血中濃度の 差異는 bilirubin 排泄量의 差異보다 앞서서 나타난다는 것 등이라 하겠다.

Deoxycholic acid의 併用群에서 膽汁內에 排泄되는 MTPA의 量이 減少된 것은 deoxycholic acid가 MTPA의 排泄를 妨害한 것으로 생각되며 特히 投藥後 10分 以內부터 減少가 나타나고 漸次 그 差異가 적은 것은 deoxycholic acid의 排泄이 MTPA의 排泄보다 빠르기 爲해서라 생각된다.

Deoxycholic acid가 MTPA의 排泄를 抑制는 機轉은 本 研究結果만으로는 明確히 말할 수 없으나 MTPA가 主로 膽汁으로 排泄되고 化學構造中에서 有機酸基를 가지며, bilirubin의 排泄를 促進하는 등의 作用은 deoxycholic acid와 그 性質이 大端히 類似한 點을 勘案할 때, 그 抑制機轉은 probenecid가 penicillin을 腎細尿管上皮細胞에서 腎細尿管內로의 排泄를 妨害함으로써 penicillin의 血中濃度の 低下를 抑制하는 것 및 probenecid가 p-aminohippuric acid 排泄를 抑制하고 BSP의 膽汁으로의 排泄이 bilirubin의 併用으로 抑制되는 것, diodrast가 phenol red 誘導體 및 BSP의 膽汁으로의 排泄를 抑制하는 것 등에 類似한 排泄의 拮抗에 依할 것으로 推測된다⁸⁻¹¹⁾.

實驗各群에서 MTPA의 投與量과 投與後 5時間까지의 MTPA의 總排泄量을 比較하면, MTPA 單獨投與群은 投與量의 22%, deoxycholic acid 併用群에서는 投與量의 13% 및 17%에 該當되어 MTPA는 比較的 排泄이 낮은 藥인 것을 意味하며 殘餘의 MTPA는 體內에 主로 分布되어 있음을 알 수 있다.

MTPA의 血中濃度の 變化를 보면 實驗 全群에서 MTPA의 血中濃度가 比較的 持續적으로 높은 値를 보이고 있으며, 特히 MTPA의 排泄이 적었던 deoxycholic acid 併用群에서 더 높다. 이로 보아 MTPA는 血中蛋白質과의 結合率이 相當히 높은 것으로 推測된다.

MTPA의 排泄과 bilirubin의 排泄關係를 觀察하면 實驗全群에서 MTPA가 가장 많이 排泄되는 時間인 排泄初期에는 bilirubin의 排泄이 顯著하지 않았고, MTPA의 排泄이 減少되는 90分부터 顯著하여 MTPA 注射後 2時間 및 2時間 30分에 그 最高値에 이르고 있으며 實驗群中에 血中濃度가 가장 높은 併用群에서 bilirubin 排泄이 가장 많은 것을 볼 때 MTPA의 排

泄自體가 bilirubin의 排泄을 促進시키는 것이 아니고 血液 및 組織內에 蓄積된 MTPA가 bilirubin의 排泄에 影響을 줄 것으로 생각되며 deoxycholic acid에 依한 MTPA의 bilirubin 排泄增加는 MTPA의 血中 또는 體內分布量을 增加시킨 結果로 일어나는 間接作用에 影響이 클 것으로 생각된다.

MTPA의 bilirubin 排泄의 機轉은 알 수 없으나 上述한 바와 같이 bilirubin의 排泄이 늦게 始作된다는 點과 肝細胞는 直接 bilirubin을 生産하는 것이 아니고 網狀組織에서 生産되며 MTPA의 化學構造內에 $\begin{matrix} \text{O}-\text{CH}_2\text{COOH} & \text{O}-\text{CH}_2\text{COOH} \\ | & | \\ \text{---CH}_2\text{---} & \text{---CH}_2\text{---} \end{matrix}$ 와 bilirubin의 構造內의 $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} & \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \\ | & | \\ \text{---CH}_2\text{---} & \text{---CH}_2\text{---} \end{matrix}$ 와의 類似性 등을 考慮할 때는 網狀組織에서 MTPA가 bilirubin과 置換함으로써 일어날 可能性과 phenobarbital, DDT 및 그 外의 여러 inducer들과 같이 MTPA도 肝細胞 microsome의 glucuronyl transferase의 生産을 增加시켜 bilirubin의 排泄을 促進시킬 可能性 등을 推測할 수 있다¹²⁻²⁰⁾.

MTPA의 deoxycholic acid의 併用이 MTPA의 肝디스토마症 治療效果에 미칠 影響을 考察하면 大體로 두가지의 相反된 結果를 推測케 한다. 一般적으로 化學療法劑에서 藥物의 效果를 높이기 爲해서 藥物의 併용으로 寄生生物에 對한 侵襲點이 多樣하던지 寄生生物에 藥의 接觸濃度を 높이는 데 있을 것이다²¹⁻²³⁾.

MTPA가 肝디스토마虫을 死滅시키기는 하나 虫에 對한 浸透經路는 아직 밝혀진 바 없다. 萬一 虫이 MTPA를 血中에서 攝取한다면 MTPA의 血中濃度を 높이는 것이 더 效果의 일 것이고 反對로 膽汁에서 MTPA를 攝取할 境遇는 MTPA의 膽汁으로의 排泄을 促進하는 것이 더 效果의 일 것이다. 이點은 앞으로의 研究가 必要할 것이다.

結 論

Methylene bis(3, 4, 6-trichlorophenoxy acetic acid) (MTPA)는 肝디스토마症에 有效하며 血中 bilirubin值가 上昇된 肝디스토마症 患者에 投與하면 血中 bilirubin值가 上昇된 肝디스토마症 患者에 投與하면 血中 bilirubin值의 減少를 볼 수 있었고 토끼에 投與하여 膽汁의 bilirubin의 排泄을 增加시켰으며 이 作用은 deoxycholic acid를 併用하면 더욱 顯著하다.

本 研究는 MTPA의 效果를 增加시키는 方法을 研

究하기 爲한 研究의 一部로서 토끼에 ¹⁴C-MTPA 單獨 및 ¹⁴C-MTPA와 deoxycholic acid를 併용으로 靜注했을 때 膽汁 및 血中의 MTPA의 量과 膽汁內에 排泄되는 bilirubin을 經時的으로 測定하고 MTPA의 血中濃度の 變化와 MTPA의 排泄樣相과 膽汁의 bilirubin의 增加 등의 相互關係를 比較 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 膽汁의 量은 MTPA 單獨 및 deoxycholic acid 併用群 모두 時間經過에 따라 減少되었고 各群間의 差異를 認定할 수 없었다.

2. 膽汁內의 MTPA의 排泄量은 MTPA 排泄初期에 顯著히 많았으며 MTPA 單獨群에서 더욱 많았다.

3. 血中 MTPA濃度는 deoxycholic acid의 併用群에서 높았고 deoxycholic acid 投與量이 많은 群에서 더 높았다.

4. 膽汁內의 bilirubin의 排泄量은 deoxycholic acid의 併用群에서 많았으며 藥物注射後 1時間까지는 적었으나 2~2時間 30분에 그 最高值에 達했다.

5. 以上 結果로 미루어 deoxycholic acid는 MTPA의 膽道로의 排泄을 妨害한 것으로 믿어지며 bilirubin의 排泄增加는 MTPA 排泄과는 直接的인 關係가 없으며 MTPA의 血中濃度 및 體內分布와 더 關聯성이 있을 것으로 생각되며 deoxycholic acid 併用に 依한 bilirubin 排泄增加는 MTPA의 血中濃度 또는 體內分布量을 增加시켜 그 結果로 일어나는 MTPA의 間接作用이 많이 關係할 것으로 생각된다.

6. Deoxycholic acid의 併用に 依한 MTPA의 膽汁으로의 排泄量의 減少와 血中濃度の 增加는 MTPA의 肝디스토마症의 治療效果에는 協同 또는 拮抗의 相反되는 影響을 推測케 한다.

參 考 文 獻

- 1) 金鍾石, 金兌洙, 安志烈, 許瑾: 2,2'-Methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid)의 肝디스토마 治療效果에 關한 實驗의 研究, 慶北醫大雜誌 7(2):109, 1966.
- 2) 安志烈, 金鍾石: 2,2'-Methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid) [MTPA]의 藥理作用에 關한 研究. 第二編 一般藥理作用, 抗菌作用 및 殺虫作用에 關한 研究. 慶北醫大雜誌 7(2):181, 1966.
- 3) 姜信完, 金鍾石: 肝디스토마症 治療藥投與後 肝臟變化에 關한 實驗의 研究. 대한약리학회지, 2:3,

- 1966.
- 4) 鄭東奎: 肝吸虫症에 關한 實驗的 研究. 慶北醫大雜誌 10:247, 1966.
 - 5) 金鍾石, 金和雄, 金重映: 2,2' methylene-bis-(3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid)(MTPA)의 肝디스토마症의 治療效果(第一報) 慶北醫大雜誌 13:387, 1972.
 - 6) 朴震洪, 金鍾石: Bilirubin 排泄에 미치는 Methylene bis (3,4,6-trichlorophenoxy acetic acid)와 Deoxycholic acid와의 併用效果. 慶北醫大雜誌(15: 인쇄중, 1974).
 - 7) Meites, S. and Hogg, C.K.: Studies on the use of the Vanden Bergh reagent for determination of serum bilirubin. *Clin. Chem.* 5:470, 1959.
 - 8) Henderson, W.R., Carleton, J., and Hamburger, M.: The effect of probenecid upon serum levels of methicillin. *Am. J. M. Sc.*, 243: 489, 1962.
 - 9) Nichols, R.L., Richards, W.A. and Finland, M.: Penicillin and probenecid: A Controlled study of penicillin levels in plasma of patients with bacterial endocarditis. *Am. J. M. Sc.*, 233:245, 1957.
 - 10) Simon, H.J. and Rants, L.A.: The newer penicillins. 1: Bacteriological and clinical pharmacological investigation with methicillin and oxacillin. *Ann. Int. Med.*, 57:335, 1962.
 - 11) Kim, J.H. and Hong, S.K.: Urinary excretion of various phenol red derivatives in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.*, 201:173, 1962.
 - 12) Conney, A.H.: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol. Rev.*, 19:317, 1967.
 - 13) Kappas, A. and Song, S.S.: Enzyme induction in the liver. *Gastroenterology*, 55:731, 1968.
 - 14) Yaffee, S.J., Levy, G., Matsuzawa, T., and Bollah, T.: Enhancement of glucuronide conjugating capacity in a hyperbilirubinemic infant due to apparent enzyme induction by phenobaribital. *New Engl. J. Med.*, 275: 1461, 1966.
 - 15) Blank, H.: The actions and interactions of drugs. The therapeutic significance of enzyme induction. *Trans. St John's Hosp. Dermatol. Soc.*, 53:1, 1967.
 - 16) Alvares, A.P., Bickers, D.R. and Kappas, A.: Polychlorinated biphenyls: A new type of cytochrome P-448 in the liver. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 70:1321, 1973.
 - 17) Bickers, D.R., Kahpas, A. and Alvares, A.P.: Differences in inducibility of cutaneous and hepatic drug metabolizing enzymes and cytochrome P-450 by polychlorinated biphenyls and 1,1,1-trichloro-2, 2-bis (p-chlorophenyl) ethane (DDT). *J. of Pharmacol and Exp. Therap.*, 188:300, 1974.
 - 18) Thompson, R.P.H. and Williams, R.: Treatment of chronic intrahepatic cholestasis with phenobarbitone. *Lancet*, 2:646, 1967.
 - 19) Crigler, J.F., Jr., Gold, N.I. and Janeway, C. A.: Effect of sodium phenobarbital on metabolism of bilirubin ³H and ¹⁴C in an infant with congenital nonehemolytic jaundice and kernicterus. *J. Clin. Invest.*, 46:1047, 1967.
 - 20) Maurer, H.M., Wolff, J.A., Poppers, P.J., Finster, M., Conney, A.H., Pantuck, E. and Knutzman, R.: Reduction in concentration of total serum bilirubin in offspring of women treated with phenobarbitone during pregnancy. *Lancet.*, 2:122, 1968.
 - 21) Dowling, H.F.: Theory and use of antibiotic combinations. *Postgrad. Med.*, 22:428, 1957.
 - 22) Jawetz, E. and Gunnison, J.B.: Studies on antibiotic synergism and antagonism: the scheme of coheme of combined antimicrobial activity. *Antibiotics chemother.*, 2:243, 1952.
 - 23) Jones, W.F., Jr. and Finland, M.: Antibiotic combination; tetracycline, erythromycin, oleandonycin and spiramycin, and combination of tetracycline with each of the other three agents comparisons of activity in vitro and antibacterial action of blood after oral administration. *New Engl. J. Med.*, 257:481, 1957.