(약 제 학 회 지
J. Korean Pharm. Sci.
7 (1~4) 38~40 (1977))

개에 있어서 Chloramphenicol의 尿 및 膽汁中 排泄機轉에 關한 硏究

金 成 源

朝鮮大學校 藥學大學

A Study on the Mechanism of Urinary and Biliary Excretion of Chloramphenicol in the Dog

Sung Won Kim*

(Received Sept. 14, 1977)

A study on the mechanism of biliary and urinary excretion of chloramphenicol has been performed in the dog.

1) Chloramphenicol administered intravenously to dogs with ligated renal pedicle, readily appeared in bile greater than in plasma. 6.9% of a 50mg /kg i.v. dose of chloramphenicol were excreted into bile within 100 minutes. During the same periods of above experiment, the bile/plasma concentration ratios(B/P ratios) were 46 to 87.
2) Chloramphenicol injected into the vein of dog was rapidly excreted into urine. 18% of the administered dose were excreted into urine within 70 minutes. In the same periods of this experiment, Ccm/Ccr ratios were greater than 1.0 in most cases.
3) In experiment of simultaneous measurement of biliary and urinary excretion of chloramphenicol, Ccm/Ccr ratios were less than 1.0 and B/P ratios were 50 to 52.
4) In experiment measured simultaneously biliary and urinary excretion both Ccm/Ccr and C^{H}cm(hepatic clearance) were significantly declined by probenecid, but not affected by 2,4-DNP and aminophylline although 2,4-DNP increased only bile flow and aminophylline both bile and urine volume.

* College of Pharmacy, Chosun University

5) Ccm/Ccr and C^{H}cm were increased in proportion to increment of plasma concentration ranging from 3.3 to 30 mg% of chloramphenicol. But when plasma concentration were increased to 70mg%, Ccm/Ccr were not increased and C_{H}cm were reduced about 30% in comparison with values obtained at 30mg% of chloramphenicol.

6) Free/Bound(free to bouid from) ratios ranging from 1.0 to 90.0mg% of chloramphenicol were 76.2+3.72%(mean±S.E.)

Above results suggest that chloramphenicol is excreted into bile by a process of active trasport, that excretion of chloramphenicol into urine was made up with dual process, reabsorption and secretion, and that renal secretion was attained by active trasport process although renal reabsorption process could not understand.

緖 論

Chloramphenicol은 *Streptomyces Venezuelae*에서 만들어지는 抗生物質로 1947年 Burkholder에 의하여 Venezuela에서 수집한 토양으로부터 처음 分離하였으며 1948년에는 여러가지 Gram negative bacteria에 뚜렷한 藥効와 rickettsia에 對한 억제작용이 있을 뿐 아니라 typhus에 對하여 탁월한 効果가 있고 여러가지 감염증에 대해서도 치료가치가 있음이 발견되었다[1,2].

이 chloramphenicol은 胃腸管에서 잘 吸收되며 半減期는 $1\frac{1}{2}$~$3\frac{1}{2}$時間이며[3] 約 60%정도가 plasma中의 albulin과 結合한다. Chloramphenicol은 體液中에 잘 分布되며 腦脊隨液에도 쉽게 有効濃度에 이른다[4]. Chloramphenicol을 服用한 後 膽汁이나 乳汁中에도 나타나며 肝硬變症患者는 正常人에 比하여 보다 서서히 排泄되며 이 藥物의 半減期는 血漿中 bilirubin의 濃度와 直接的으로 相關性이 있음을 示唆하여[5] 膽汁을 通한 chloramphenicol의 排泄이 重要함을 나타냈다. 또한 尿中에 많은 量이 排泄됨도 알려져 있으나[1] 이들 양기관(膽汁 및 尿中)을 通한 排泄機轉에 關해서는 알려진 바 적으므로 개를 利用하여 그 機轉을 究明하고저 本 實驗을 施行하였다.

實驗 方法

實驗에는 體重 12.0~18.0kg의 雌雄雜犬을 使用하였으며 實驗前日 絕食시켰다. 麻醉는 pentobarbital sod. 30mg/kg i.v. injection으로 行하였으며 麻醉한 動物을 固定臺上 背位로 固定한 뒤 호흡을 용이하게 하기 위하여 氣道에 endotracheal tube를 넣었다.

膽汁中 排泄에 關한 實驗時는 正中線에 따라 開腹하여 양측 renal pedicle을 結紮하고 腹壁을 縫合한 다음 側臥位로 하여 上右側腹切開로 cystic duct를 膽囊部位에서 結紮하고 common bile duct에 21 gauge의 polyethylene관을 삽입 고정하여 流出되는 膽汁을 一定

時間 간격으로 採集하였다. 腎內排泄實驗時에는 上股靜脈에 Fisher의 volustate를 利用하여 0.9% saline을 注入한 뒤 尿量이 一定하여 졌을때, 미리 開腹하여 양측 輸尿管에 삽입 고정한 polyethylene관을 통하여 集尿하였다.

膽汁 및 尿中 排泄實驗을 同時에 시행하는 경우에는 앞에서와 같은 조작을 동시에 시행한 후 膽汁과 尿를 같은 clearance期에 各各 모았다.

切開수술을 완료한 後에는 實驗進行中 動物體溫을 一定하게 유지(37°±1°C)하기 위하여 保溫燈을 계속 照射하였고 體溫의 變化는 直腸에 삽입한 體溫計를 통하여 관찰하였다.

採血은 어느 경우에서나 每 clearance 中間에 股動脈에 넣어둔 cannule을 通하여 시행하였으며, 곧 혈장을 원심분리하여 尿 및 膽汁과 함께 clearance 物質分析에 使用하였다.

Creatinine 測定은 philips 方法에[6] 의하였고 chloramphenicol은 Levine등의 方法에[7] 의하되 除蛋白은 Smith法[8]에 準하였으며 ultrafiltration은 Toribara方法[9]을 修正하여 實施하였다. Chloramphenicol의 renal clearance, hepatic clearance는 各各 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{renal clearance; } C=\frac{U.V.}{P}$$

$$\text{hepatic clearance; } C_H=\frac{B.V.}{P}$$

U; 尿中의 chloramphenicol의 농도(mg/ml)
V; 單位시간內에 배출되는 尿 및 膽汁量(ml/min)
P; 血漿中의 chloramphenicol의 농도(mg/ml)
B; 膽汁中의 chloramphenicol의 농도(mg/ml)

여기에서 使用한 chloramphenicol은 palmitate 鹽으로서 0.9% saline에 용해하여 사용하였다.

結 果

Chloramphenicol의 膽汁中 排泄——Renal pedicle의 結紮한 개에서 膽汁流出量이 어느 정도 一定하여졌을때 chloramphenicol 50mg/kg i.v. injection로 투여하면 膽汁의 流出量이 약간 증가하였으며 膽汁中에도 20分 이내에 많은 양이 배출됨을 관찰하였다.

Chloramphenicol(이하 CM) 50mg/kg을 투여하였을 때 20分동안 혈장중 CM은 12.0mg% 인데 比하여 膽汁中에 553.0mg%로서 bile/plasma의 比는 46.0이며 이 기간동안 膽汁中 배출된 CM의 전량은 투여량의 2.16%에 해당하는 量이었다.

계속적으로 관찰한 결과 혈장중의 CM 농도는 점차 감소하여 CM 투여 80~100分 사이에서는 6.88mg%로 감소되었다.

膽汁中에서도 487mg%였으며 이때의 bile/plasma의 比는 오히려 70.8이었다.

膽汁中 배설량은 투여량의 6.35%가 100分간에 걸쳐 膽汁中에 배설되었음을 관찰하였다.

이때 특기할 것은 bile/plasma이다. 어느 periods에서가 1.0보다 훨씬 커서 혈액으로부

Table Ⅰ—Pattern of Biliary Excretion of Chloramphenicol in the Dog.

Time (min)	Volume of Bile (ml/20min)	Chloramphenicol B (mg%)	Chloramphenicol P (mg%)	C^Hcm (ml/20min)	Bile/Plasma Concn.	Percent of Dose Excreted	Cumulative% of Dose Excreted
0– 20	1.30	0	0	0	0	0	0
	Chloramphenicol, 50mg/kg, i.v.						
20– 40	2.15	553.0	12.00	99.0	46.0	2.16	2.16
40– 60	1.15	725.0	8.35	100.0	87.0	1.67	3.65
60– 80	0.94	584.0	7.75	70.8	75.3	1.09	5.46
80–100	0.89	552.0	7.24	68.0	76.3	0.98	5.58
100–120	0.87	487.0	6.88	61.5	70.8	0.85	6·35

Dog with ligated renal pedicles and a cannulated bile duct received an intravenous injection of chloramphenicol. Bile was collected in consecutive 20–min. periods, and plasma was obtained at the mid-point of the bile collection periods. Plasma concentrations of chloramphenicol were calculated with ultrafitration values(free form of chloramphenicol) C^Hcm; hepatic clearances. B and P; concentrations of chloramphencol in bile and plasma(male dog, 10.5kg).

더 濃度匈配에 역행하여 膽汁中으로 排泄되어짐을 볼 수 있었다.

Chloramphenicol의 尿中排泄——尿量이 어느정도 일정하여 졌을 때 C.M.을 투여하고 尿中에 배설되는 CM의 양상을 관찰하였다.

Table Ⅱ—Pattern of Urinary Excretion of Chloramphenicol in the Dog.

Time (min)	Volume of Urine (ml/min)	Ccr (ml/min)	Chloramphenicol U (mg%)	Chloramphenicol P (mg%)	Ccm (ml/min)	Ccm/Ccr	Percent of Dose Excreted	Cumulative % of Dose Excreted
0– 10	1.30	55.3	0	0	0	0	0	0
	Chloramphenicol, 50.0mg/kg, i.v.							
10– 20	2.30	56.2	229.0	8.35	63.3	1.12	7.03	7.03
20— 30	1.75	54.8	160.0	4.93	56.7	1.03	3.73	10.76
30– 40	1.75	53.6	99.0	3.94	44.0	0.82	2.31	13.07
40– 60	1.85	54.2	56.0	1.97	52.6	0.97	2.76	15.83
60– 80	2.25	54.4	39.6	0.98	90.9	1.67	2.38	18.21
	Chloramphenicol, 200.0mg/kg, i.v.							
80– 90	2.75	44.7	810.0	44.17	50.43	1.29	6.33	6.33
90–100	1.35	46.0	940.0	23.58	53.82	1.17	3.61	9.94
100–110	0.85	43.8	965.0	22.05	37.20	0.85	2.34	12.28
110–130	0.73	49.7	1,140.0	15.90	52.34	1.05	4.71	16.98
130–150	0.55	43.0	805.0	11.10	39.89	0.93	2.52	19.50

Urine was collected from ureter with indwelling catheter. Ccr and Ccm are clearances of creatinine and chloramphenicol. U and P are concentations of chloramphenicol in urine and plasma. Plasma concentrations of chloramphenicol were calculated with ultrafiltration values(free from of chloramphenicol). (male dog, 15.0kg)

Table Ⅱ는 CM의 尿中排泄의 한 실험예를 나타내고 있다.

C.M.을 50mg/kg i.v.로 투여하였을 때 CM의 clearance는 63.3, 56.7ml/min정도이며, 同時에 측정된 Ccr은 56.2, 54.8ml/min로서 이때의 Ccm/Ccr의 比는 1.12, 1.03등으로 1보다 큰 것을 보여주어 腎內의 분비과정이 存在함을 나타냈으나 제 3 기에서의 Ccm/Ccr 比는 0.82, 0.97로서 1보다 적어 오히려 재흡수 양상을 나타냈다.

이때 처음 10分 동안에 투여량의 7.03%가 排泄되었으며 CM투여 후 50~60分 동안에는 18.21%가 排泄되어 bile中의 排泄量에 比하여 월등하게 많았음을 알 수 있었다.

CM 200mg/kg i.v. injection후에 처음 10分동안 9.33%이며 50~60分간에는 19.5%로서 CM 50mg/kg i.v.時와 유사함을 관찰하였다.

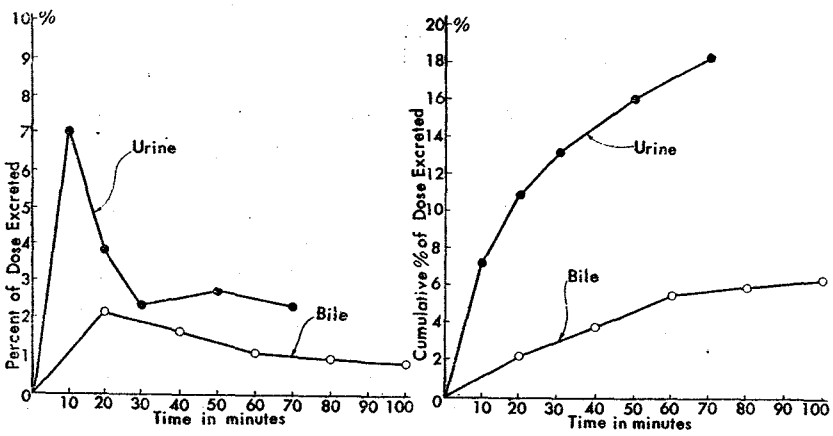

Figure 1—Time course of recovery of chloramphenicol(50mg/kg) in urine and bile in the dog.
Left; percent of dose exrceted. Right; coumulative% of dose excreted.
●—●; urinary recovery. ○—○; biliary recovery.

Fig. 1은 膽汁 및 尿中 排泄量과(left) 누적 배설량 %(right)를 도시한 것이다. 먼저 원편의 排泄量 %에서는 약물투여 10分(urine)과 20分(bile)동안에 가장 많은 양이 배설되어짐을 보여주고 있다.

다시 말하면 CM 50mg/kg 투여時 처음 10分동안에 尿中排泄量은 7.03%인데 점차 줄어들어 50mg/kg 투여 후 20分 동안에는 2.38%를 보여주었다.

Bile中 배설양상도 尿中排泄양상과 비슷하여 처음 20分동안에 2.16%인데 80~100分 사이에는 0.85% 이었음을 보여주었다.

CM의 尿中 및 膽汁中의 排泄——尿中 및 膽汁中의 배설양상은 同時에 측정 관찰하였다.

Table Ⅳ—Pattern of Urinary and Biliary Excretion of Chloramphenicol in the Dog

Time (min)	Volume of Urine (ml/min)	Ccr (ml/min)	U (mg%)	P (mg%)	Ccm (ml/min)	Ccm/Ccr	Volume of Bile (ml/20min)	B (mg%)	$C^{H}cm$ (ml/20min)	B/P
0−20	1.53	69.4	303.5	7.7	60.0	0.87	1.10	384.0	53.4	50.0
20−40	1.14	64.6	378.0	7.1	60.7	0.94	0.90	374.0	52.6	52.7
40−60	1.20	65.3	360.0	7.2	60.0	0.92	1.00	380.0	52.8	52.7

Ccr=glomerular filtration rate.
Ccm and $C^{H}cm$=renal and hepitic clearances of chloramphenicol.
P, U and B=concentrations of chloramphenicol in plasma, urine, and bile.
B/P=bile/plasma concentration ratio. (female dog, 12kg.)
9 : 25 AM; Set up & infusion in to proleg's vein of 0.9% saline with a speed 10ml/min.
11 : 15; Prime injection of 600mg creatinine and 80mg/kg chloramphenicol, and infusion solution changed with solution containing 2.4g creatinine, 2.0g chloramphenicol, and 9g NaCl in a liter with a speed 5ml/min.
11 : 30; Cystic duct was ligated and common bile duct cannulated with polyethylen tubing.
12 : 00; Collection of urine and bile began.

Table Ⅳ는 이러한 실험의 한 예이다. 一定한 血中濃度를 유지하기 위하여 初回量을 투여한 後 注入용액중에 일정량의 CM을 용해시켜 注入하였을 때의 血中濃度는 7.7, 7.1, 7.2mg%로서 일정하였음을 관찰하였다.

이 때의 Ccm은 60, 60.7, 60ml/min로서 같은 期의 Ccr 69.4, 64.6, 65.3ml/min에 비하여 적었음을 관찰하였다.

즉 Ccm/Ccr의 比는 0.87, 0.94, 0.92로서 어느 경우에서나 1.0이하임이 확인되어 外形的으로 腎細尿管에서의 재흡수기전만이 나타나고 分泌機轉은 나타나지 않았다.

$C^{H}cm$에는 53.4, 52.6, 52.8ml/min로 一定하였으며 이때의 bile/plasma比도 50, 52.7, 52.7로서 어느 경우나 1.0보다 훨씬 큰 것을 볼 수 있으며 尿中排泄과 同時實驗에서도 bile中 排泄은 血漿濃度勾配에 역행함이 확실하였다.

CM의 尿中 및 膽汁中의 排泄에 對한 몇 가지 藥物의 영향——CM의 尿中 및 膽汁中 排泄에 對하여 主로 腎細尿管에서 anionic organic compound 特히 penicillin類와 排泄機轉에 뚜렷하게 相競的으로 억제작용을 하는 probenecid[10,11]와 oxidative phosphorylation uncoupling agent인 2,4-dinitro phenol(2.4-DNP)[11,12] 및 尿量 및 膽汁의 排泄을 증가시키는 aminophilline[12,13]과의 관계를 검토하였다.

Table Ⅴ는 probenecid, 2,4 DNP, aminophylline과의 관계실험 各 5例를 종합한 것이다 여기에서 before는 약물투여전의 대조치이고 after는 약물투여후의 실험치이다.

먼저 尿量 및 담즙 배설량은 probenecid에 의하여 의의있게 증가하였으나 이때의 Ccm이나 $C^{H}cm$은 다같이 有意性있게 감소현상을 나타냈다. 이어 비례하여 Ccm/Ccr比와 bile/plasma도 의의있는 감소를 나타냈다. 따라서 CM의 尿 및 膽汁中 排泄이 probenecid에 의하여 의의있게 억제되어짐을 알 수 있었다.

2,4-DNP에 의해서도 bile flow가 아주 현저하게 증가하였다.

Table V—Effect of Some Drugs on Urinary and Biliary Excretion of Chloramphenicol in the Dog

Drugs (mg/kg)		Volume of Urine (ml/min)	Ccm (ml/min)	Ccm/Ccr	Volume of Bile (ml/20min)	C^Hcm	Bile/Plasma Concn.
Probenecid	before	0.83 ±0.11	60.78 ±3.32	0.96 ±0.06	2.55 ±0.55	87.21 ±33.10	32.91 ±7.25
(25mg)	after	1.00 ±0.08*	55.11 ±4.00**	0.84 ±0.07***	3.16 ±0.80*	71.26 ±24.70*	24.34 ±4.90***
2,4-DNP	before	1.74 ±0.16	31.22 ±2.43	0.88 ±0.06	1.27 ±0.25	89.17 ±21.80	65.95 ±6.30
(5-10mg)	after	1.21 ±0.29	19.90 ±3.46**	0.79 ±0.03	4.59 ±0.33***	87.78 ±9.10	19.83 ±1.57***
Aminophi-lline	before	1.30 ±0.18	40.90 ±2.76	0.66 ±0.10	1.85 ±0.63	125.65 ±9.98	76.95 ±13.10
(20mg)	after	2.33 ±0.28*	36.95 ±1.85	0.61 ±0.13	2.40 ±0.16**	119.00 ±13.40	55.25 ±8.45*

Mean values from clearance periods before("before") and after("after") the administration of drugs and their standard errors were given.
* <0.05, ** <0.02, *** <0.01. Abbreviations as in table Ⅳ.

즉 2,4-DNP 투여전 bile flaw는 1.27±0.25ml/20min인데 比하여 2,4-DNP 투여후는 4.59±0.33ml/20min으로서 무려 약 350%나 증가하였는데 尿量은 의의 있는 것은 아니지만 감소하였다.

이 때의 Ccm은 뚜렷한 감소현상을 나타냈는데 Ccm/Ccr은 약간 감소경향이 있었을 뿐이다. 이는 Ccr도 2,4-DNP에 의하여 감소하였음을 뜻한다.

Bile/plasma는 뚜렷하게 감소하였으나 C^Hcm은 감소하지 않았다. 따라서 2,4-DNP에 의하여 커다란 영향이 없음을 뜻하고 또한 膽汁量의 증가에도 Ccm가 영향을 받지않고 있음을 뜻한다.

다음은 aminophylline에 의한 영향이다.

aminophylline에 의하여 尿量 및 膽汁量은 다같이 증가하였다. Ccm이나 Ccm/Ccr은 변화가 없어 CM의 尿中排泄이 尿量의 변화에 따라 영향을 받고 있지 않음을 뜻하고 있으며 나아가 CM의 膽汁中 排泄은 膽汁 流出量의 증가에 따라 C^Hcm에는 영향이 없으나 bile/plasma比는 감소하였다.

따라서 CM의 膽汁中 排泄은 膽汁의 流出量에 따라 hepatic clearance에는 영향을 뜻한다.

이때 bile/plasma比가 bile volume이 증가하였는데도 발대로 감소하였음은 plasma로부터 Bile로 이동되는 CM량은 단위시간내에는 一定하다는 것 즉 bile中의 濃度에 영향을 받지않음을 뜻한다.

이와같은 현상은 2,4-DNP 실험에서 bile volume의 증가현상이 뚜렷하였는데도 bile/plasma가 현저하게 감소되었다는 데서 더욱 뚜렷하였다.

CM의 clearance와 血中濃度前의 관계——CM의 尿中 및 膽汁中 排泄이 포화에 의한 배설과정(saturable process)의 存在여부를 확인하기 위하여 CM을 광범위하게 相異한 濃度를 투여하여 그때의 排泄양상을 관찰하였다.

Table Ⅵ—Effect of Dose on Urinary and Biliary Excretion of Chloramphenicol in the Dog

Time (min)	Volume of Urine (ml/min)	Ccr (ml/min)	Plasma (mg%)	Ccm (ml/min)	Ccm/Ccr	Volume of Bile (ml/10min)	C^Hcm	Bile/ Plasma Concn.
	Chloramphenicol, 0.2mg/kg/min.							
0— 10	3.45	75.6	3.3	43.8	0.58	0.40	24.4	61.0
10— 20	2.95	70.2	3.2	41.6	0.59	0.45	25.1	56.7
20	Chloramphenicol, 2.0mg/kg/min.							
30— 40	3.05	68.0	8.1	45.5	0.66	0.40	26.6	46.6
40— 50	3.05	75.6	10.0	52.5	0.70	0.60	28.9	41.5
50	Chloramphenicol, 100.0mg/kg added to 2.0mg/kg/min.							
60— 70	3.65	69.2	31.4	65.0	0.99	1.20	36.3	30.2
70— 80	3.30	72.0	27.5	59.8	0.83	0.90	31.2	34.7
80	Chloramphenicol, 300.0mg/kg added to 2.0mg/kg/min.							
90—100	3.55	70.8	73.8	61.0	0.86	1.30	22.6	17.4
100—110	2.20	56.0	61.4	51.7	0.93	1.10	21.7	19.7
110—120	2.00	55.0	54.5	46.8	0.85	1.00	20.5	20.5

Diuresis was induced by infusing 0.9% saline with a speed 5ml/min. Bile was collected from common bile duct cannulated with polyethyene tubing. Abbreviations as in table Ⅳ. (female dog, 12kg).

Table Ⅵ은 포화時의 排泄과정을 實驗한 例이다.

이때 血漿濃度가 3.3, 3.2mg%에서 8.1~10.0mg%로 또는 31.27mg%로 증가할 때, 이에 비례해서 Ccm/Ccr도 증가하였다.

그러자 血漿濃度가 현저하게 73.8, 61.4mg%등으로 증가하였을 때의 Ccm/Ccr은 더이상 증가하지 않았으며 bileplasma比는 뚜렷한 감소현상을 나타내었다. 이것은 尿中이나 膽汁中 排泄이 다같이 포화과정의 存在함을 뜻하고 있다.

CM의 尿中排泄과 尿量과의 관계——CM의 尿中排泄이 몇 가지 利尿劑로서 尿量을 증가시켰을때의 어떤 영향을 받는가를 검토하였다.

먼저 0.9% saline을 注入하여 尿量이 일정하여졌을 때, 즉 尿量 2.16, 2.28ml/min에서 Ccm은 89.0,71.7ml/min이고 Ccm/Ccr은 1.10, 1.05로서 分泌機轉이 있음을 뚜렷이 하였다.

다음 滲透利尿劑인 mannitol을 10%로 하여 5ml/min로 注入하였을 때 尿量이 6.10, 6.30ml/min등으로 2.5倍 정도 증가하였을때의 Ccm은 오히려 감소하였으며 Ccm/Ccr은 커다란 영향이 없었다.

다음은 강력한 이뇨제인 furosemide로서 尿量이 20.40, 18.20ml/min등 무려 10倍에 가까운 量만큼 증가하였는데도 Ccm은 약간 감소하였으며 Ccm/Ccr은 변화가 없음을 나타내어 尿中의 CM배설과 尿量의 변동에는 영향을 받고 있지 않음을 뜻한다.

Table Ⅶ은 위와 같은 이뇨제의 영향을 관찰한 실험예이다.

Table Ⅶ—Effect of Urine Volume on Urinary Excretion of Chloramphenicol in the Dog

Time (min)	Volume of Urine (ml/min)	Ccr (ml/min)	Chloramphenicol U (mg%)	Chloramphenicol P (mg%)	Chloramphenicol Ccm (ml/min)	Ccm/Ccr
0— 10	2.16	81.0	121.0	2.93	89.0	1.10
10— 20	2.28	68.2	92.2	2.93	71.7	1.05
20	10% mannitol infused(5ml/min)					
30— 40	4.30	75.5	51.7	3.00	74.1	0.98
40— 50	6.10	72.5	35.0	2.83	75.4	1.04
50— 60	6.30	68.0	28.0	2.79	63.7	0.94
60— 70	6.15	65.4	31.2	2.70	71.0	1.09
70	Furosemide, 20mg/kg, i.v. to mannitol infusion.					
80— 90	20.40	56.0	9.0	2.70	67.8	1.21
90—100	80.20	57.0	9.2	2.71	61.4	1.08
100—110	14.05	51.1	12.2	2.90	59.1	1.16
110—120	10.00	42.0	8.8	2.88	30.6	0.73

The expermental method was same as in table Ⅳ, except that bile experiment(male dog, 12kg).

Chloramphenicol의 단백 結合量과 遊離量과의 比——Table Ⅷ은 개 19마리에서 측정한 CM의 free/bound ratio를 검토한 것을 종합한 것이다.

이때 측정온도는 실온에서 시행하였다.

Table Ⅷ—Free/Bound Ratio at Various Plasma Concentrations of Chloramphenicol in the Dog

	Plasma concentration (mg%)	Free/Bound (ratio, %)
	1— 5	78.7±7.74
	6—10	77.3±2.12
	11—30	73.7±3.03
	31—50	74.4±4.06
	51—90	77.1±1.64
Total	1—90	76.2±3.72

This experiment were performed in 19 dogs, which were received an intravenous infusion of 0.9% saline 1 liter. Free/Bound ratio% means mean+S.E.

이때 현장농도는 90mg% 까지를 검토한 것이다.

이때 各 濃度에 따라 약간씩의 차이는 있었으나 의의 있는 것으로 간주 하기는 어려웠으며 평균적으로 free/bound ratio는 76.2±3.72%였음을 알 수 있었다.

考 察

Chloramphenicol은 개의 정맥내에 투여時 膽汁中이나 尿中에 아주 신속하게 나타났으며 단시간내에 상당량이 膽汁中이나 尿中으로 排泄되어 짐을 알 수 있었다. 먼저 renal pedicle을 結紮한 개의 膽汁中의 배설양상을 보면 50mg/kg i.v. 注射時 bile/plasma ratio가 46.0~87.0으로서 血中으로부터 膽汁中의 排泄은 濃度包配에 역행한여 排泄되었고 (Table Ⅰ) 尿中排泄과 同時測定하 實驗(Table Ⅳ)에서도 bile/plasma ratio는 50~52.7로서 어느경우에서다 1.0보다 현저하게 코다는 것을 알 수 있었다.

다음 probenecid에 의해 膽汁流出量(bile flow)은 증가하였으나 C^{H}cm과 bile/plasma는 감소하였다.

2,4-DNP에 의하여서는 膽汁流出量은 현저하게 증가하였으나[14] C^{H}cm은 변화가 없고 bile/plasma를 뚜렷하게 감소하였으며 aminophylline에 의해서는 2,4-DNP와 같은 양상을 나타나게 했다(Table Ⅴ).

또한 C^{H}cm은 CM의 血中濃度가 31.4mg%까지는 증가의 경향이었으나, 그 이상의 血中농도에서는 오히려 감소의 경향이었고 bile/plasma는 현저하게 감소하였다.

이와같은 實驗結果는 CM 膽汁中 排泄은 능동적 과정에 의함을 알 수 있었다.

능동적 과정임을 뒷바침 할 수 있는 것은 먼저 bile/plasma ratio가 어느 경우에서 즉 血中濃度 高下나 尿中排泄을 同時에 測定하는 경우를 막론하고 1.0을 훨씬 넘는 큰 농도차이를 나타냈다.

다시 말하면 CM이 수동적이동이라면 어느 경우에 있어서나 bile/plasma가 1.0까지는 될 수가 있으나 대부분 1.0이하가 된 것이 분명하다.

bile/plasma가 1.0이상이라고 하는 것은 血中에서 膽汁中의 CM이동의 濃度包配에 역행한다는 것이고 이리기 위해서는 많은 에너지가 필요할 것이다. 에너지가 필요하다는 것은 곧 능동적임을 뜻하는 것이다[13, 15, 16].

둘째는 CM의 膽汁中 이동에는 포화과정(saturable process)의 存在한다는 것이다. 즉 에너지를 필요로 하는 이동이다 mediator를 필요로 하는 이동에는 한계성이 存在한다는 것이 대부분이다[15, 16, 17].

이러한 포화과정을 일으키는 능동적 이동은 rate-limiting step이라 하는데[15] 이와 같은 과정이 CM에 있어서 存在한다는 것이다.

세째 probenecid에 對한 영향이다. probenecid는 많은 carfoxylic acid나 sulfanilamides의 신장에서 뿐 아니라 膽汁中 排泄도 억제하는 것으로 알려졌다[18-20].

probenecid에 의하여는 bile flow가 증가하였는데도 $C_H$cm이 감소하였고 bile/plasma도 감소하였는데 bile/plasma의 감소는 bile flow의 증가가 그 원인이 될 수도 있으나 $C_H$cm의 감소는 확실히 CM의 膽汁排泄이 probenecid에 의하여 감소되어짐을 뜻한다. 2,4-DNP는 oxidative phosphorylation을 uncoupling(ATP생성억제)하는 약물이다[12].

이 2,4-DNP에 의하여 $C_H$cm이 변화하지 아니함은 CM의 膽汁排泄이 能動的이 아니거나 能動的이라 해도 ATP를 에너지로 이용하는 과정이 아닌 다른 기전 즉 carrier type active process[17]일 수도 있다.

그러나 그 연구결과에서 능동적이 아니라고 하기에는 어렵다. 왜냐하면 2,4-DNP에 의하여[14] 발표한 바와 같이 bile flow의 뚜렷한 증가를 가져왔다.

따라서 능동이 아닌 수동이라면 $C_H$cm은 증가했어야 할 것이고 bile/plasma도 1.0 이하로 될 것이다.

그러나 本 研究에서는 그렇지 않았다. 따라서 CM의 排泄機轉은 carrier type active process로 보는 것이 좋을 것이다.

이 點은 probenecid에 의하여 $C_H$cm이 감소한 點과 포화과정이 存在함과 결부시켜 생각한다면 더욱 이해하기 쉬울 것이다.

여기에서 bile/plasma감소는 probenecid와 같이 bile flow증가에 그 원인이 있다고 보는 것이 타당하다. 다음 aminophylline은 bile flow의 증가[13]함이 알려져있다. aminophylline 투여로 bile flow가 증가하였다. 이때에 $C_H$cm가 의의있는 것은 아니지만 감소한 것은 bile flow와 $C_H$cm사이에 연관성이 없음을 즉 수동적이 아님을 뜻한다.

다음 CM의 尿中排泄양상을 검토하면 腎內排泄을 검토한 實驗에서는 Ccm/Ccr가 1.0이상으로서 腎細尿管에서의 분비과정이 存在함을 나타내었고 단시간내에 상당량이 尿中에 排泄되었다.

肝腸순환과정을 차단한 實驗(bile excretion)과 同時에 실험과정에서는 Ccm/Ccr가 1.0보다 적어서 腎細尿管에서의 재흡수과정 存在함을 뜻하고 있었다.

다음 probenecid에 의하여 尿量이 증가함에도 Ccm 및 Ccm/Ccr가 감소하였고 2,4-DNP에서는 Ccr가 감소하였으나 Ccm/Ccr에서 감소경향일 뿐 有意性이 없었다.

amonophylline(Table V) mannitol, furosemide등에 의해서는 尿量이 현저히 증가해도 Ccm의 증가경향은 나타나지 않았고 오히려 감소의 경향이 뚜렷하였다. 이때의 Ccm/Ccr은 有意性이 없으나 감소의 경향이었다.

CM의 血中濃度와의 관계도 혈중농도 31.4mg%까지 혈중농도에 따른 Ccm의 증가의 경향이었으나 73.8mg%에서는 더이상 증가경향을 나타내지 않았다. 즉 Tm(transfer maximum)値가 存在함을 나타냈다. 이와같은 결과로 보아 腎細尿管에 있어서의 CM의 이동은 분비과정이 主된 경우에 따라서는 재흡수과정이 존재하며 다시말하면 dual mechanism이 존재한다.

여기에서 재흡수과정은 알 수 없으나 분비과정은 능동적임은 알 수 있었다. 本 實驗方法

즉 clearance方法으는 腎細尿管의 일부에서 분비과정이 존재하고 다른 일부에서 재흡수과정이 존재하는 경우 이를 구분하기는 대단히 어렵다. 그러나 本實驗에서는 재흡수과정의 존재가 확실하다. 즉 肝腸管순환을 차단하는 경우에 언제나 Ccm/Ccr가 1.0 이하였다는 點에서 재흡수과정이 존재함을 확실히 알 수 있다.

그러나 다른 實驗의 대부분은 Ccm/Ccr가 1.0이상으로 분비과정이 존재한다.

여기에서 분비과정이 能動的이라고 보는 근거로는 먼저 probenecid와의 관계이다. probenecid와의 관계실험에서는 肝腸管순환 과정을 차단하였기 때문에 Ccm/Ccr가 대조치부터 1.0과하였다.

그런데도 Ccm과 더불어 Ccm/Ccr가 감소하였음은 두 가지로 생각할 수 있다.

즉 probenecid가 CM의 腎臟內 再吸收를 촉진하는 경우와 잠재되어 있는 분비과정을 차단하는 경우를 들 수 있다.

그러나 前者의 경우에 가능성은 희박하다. 왜냐하면 probenecid는 pencillin, uric acid, P.A.S. 등의 분비과정을 차단함이 알려졌으나[10.11] 재흡수과정을 촉진한다는 보고는 현재까지 없기 때문이다. 따라서 후자의 경우라고 보는 것이 타당하다.

2,4-DNP에 의해서 Ccm은 감소하나 Ccm/Ccr가 감소하지 아니함은 Ccr도 2,4-DNP 의하여 감소하였기 때문이며 血中濃度가 一定量에까지 증가할 때까지는 Ccm이 증가하나, 일정량이상(73.8mg%)에서는 더이상 증가하지 않는 것은 Tm value의 존재에 결부시켜 생각할 때 CM의 신세뇨관에서 분비과정은 carrier type active process로 간주된다. mannitol, furosemide 및 aminophylline에 의하여 尿量의 현저한 증가에도 Ccm이 오히려 감소되고 이때 1.0이상인 Ccm/Ccr가 영향을 받지 아니함은 분비과정이 능동적임이 확실하다. 물론 재흡수과정으로 어떤 여향을 받는 것에 對해서는 本實驗에서 파악될 수 없다

結 論

개에 있어서 chloramphenicol의 尿 및 膽汁中 排泄에 關한 實驗을 施行하였다.

1. Renal pedicle을 結紮한 개의 정맥내에 투여한 chloramphenicol은 신속히 膽汁中에 냐타났으며 100分동안에 투여량의 約 6.0%정도가 排泄되었다. 이때의 혈장능도에 對한 膽汁中 濃度와의 比(B/P ratio)는 46~87이었다.

2. Chloramphenicol을 정맥투여時 尿 에도 신속히 냐타났으며 70分동안에 투여량의 約 18%정도가 尿中으로 排泄되었고 이때의 chloramphenicol의 腎臟排泄率(Ccm)과 사구체여과율(Ccr)과의 比(Ccm/Ccr ratio)는 大部分 1.0 이상이었다.

3. 尿 및 膽汁中의 排泄을 同時에 測定한 實驗에서의 Ccm/Ccr은 1.0 이하였고 bile/plasma는 50~52였다.

4. 尿 및 膽汁中 排泄을 同時에 施行한 實驗에서 probenecid에 의하여 Ccm/Ccr와 chloramphenicol의 hepatic clearance($C^{H}cm$)는 다같이 감소하였고 2,4-DNP에 의하여서

는 Ccm/Ccr와 C^{H}cm은 영향이 없었으나 膽汁量은 현저히 증가하였다. 또한 aminophylline에 의하여서는 尿量과 膽汁量은 증가하였으나, Ccm/Ccr과 C^{H}cm에는 영향이 없었다.

5. 血中濃度를 30mg%(free from)까지 증가시켰을 때에 Ccm/Ccr와 C^{H}cm가 혈중농도에 비례하여 증가의 경향이 있었으나 그 이상의 혈중농도에서는 양자 다같이 증가하지 않았다.

6. Chloramphenicol의 血中濃度 1~90mg%에서의 free form과 bound form과의 比(free /bound ratio)는 76.2±3..72(mean±S.E.)였다.

이상의 結果로 보아 chloramphenicol의 膽汁中 排泄과 腎細尿管에서 분비과정은 能動的임을 알 수 있었다.

本 研究에 指導하여 주신 高錫太 博士님과 實驗에 協助하여 준 林東潤 先生에게 감사드립니다.

文 獻

1) L.S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*(5th ed.), Macmillan Publishing Co., Inc., New York, **1975**, p.1194.
2) J. Ehrlich, D. Gottlieb, P.R. Burkholder, L.E. Anderson, and T.G. Prindham, *J. Bact.*, **56**, 467 (1968)
3) C.M. Kunin, A.J. Glazko, M. Finland, *J. Clin. Invest.*, **38**, 1498 (1959)
4) T.D. Brock, *Bact. Rev.*, **25**, 32 (1961)
5) F. Azzollini, A. Gazzaniga, E. Lodola, and R. Natangelo, *Int. J. Clin. Pharmac.*, **6**, 130 (1972)
6) R.a. Phillips, *Quantitatiwe Clinical Chemistry by Peters Van Slyke*, Willsams & Winnkins Baltimore, *vol.* 2, *method*, **1943**.
7) J.I. Bodin *et al*; *Pharmaceutical Analysis*, Interscience Publishers, New York, London, **1961**. P. 576.
8) H.W. Smith, N. Finkelstein, L. Aliminosa, B. Crawford and M. Graber, *J. Clin. Invest.*, **24**, 288 (1945)
9) T.Y. Toribara, A.R. Terepka and P.A. Lewey, *J. Clin. Invest.*, **36**, 738 (1957)
10) R.H. Kessler, K. Hierholzer and R.S. Gurd, *Am. J. Physiol.*, **197**, 601 (1959)
11) T.F. Yn, L. Berger, S. Kupfer and A.B. Gutman, *Am. J. Physiol.*, **199**, (1960)
12) A.L. Lehninger and C.L. Watkins, *Ann. Rev. Biochem.*, **31**, 47 (1962)
13) J.L. Barnhart and B. Combes, *Am. J. Physiol.*, **227**, 194 (1974)
14) P.M. Pugh and S.L. Stone, *J. Physiol.*, **198**, 39 (1968)
15) U. Takashi, I. Mariko and K. Yoshiaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 433 (1974)
16) A.L. Hunter, C.D. Klaassen, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **192**, 605 (1975)
17) R.C. Lanman, M. Shozo, L.S. Schanker, *Am. J. Physiol.*, **225**, 1240 (1973)
18) S.L. Stone, *The effect of Benemid on the hepatic extraction and biliary excretion of bromsulphaliein.* In Liver Function, ed. by R.w. Brauer, p.**298**, American Institute of Bilological Sciences, Washington, D.C., **1958**.
19) H.J. Kupferberg, H.M. Solomon and L.S. Schanker, *Pharmacologist*, **6**, 177 (1964)
20) L.G. Hart and L.S. Scharker, *Am. J. Physiol.*, **211**, 643 (1966)