

흰쥐의 Thioacetamide 에 의한 간장해에 미치는 Silymarin 과 염산 Promethazine 의 약물 상호작용에 관한 연구

趙 允 熙

國立警察病院 藥劑科

(Received January 20, 1979)

Youn Hee Cho

Department of Pharmacy, National Police Hospital, Seoul 133, Korea

Studies on the Drug Interaction of Silymarin with Promethazine
Hydrochloride in Thioacetamide Hepatotoxicity of Rats

Abstract—By intraperitoneal administration of thioacetamide to rats, acute liver injury was produced. In these rats, the level of serum GOT and GPT activities showed a remarkable increase and the principal histopathologic change was centrilobular hepatic necrosis. In this study, combined administration of silymarin with promethazine hydrochloride to the rats with acute liver injury which was produced by thioacetamide inhibited the increase of serum transaminase activities and protected the histopathologic change, showing comparatively more improved results than simple administration of silymarin alone. On the basis of these results, it is suggested that promethazine hydrochloride potentiates the effectiveness of silymarin in acute thioacetamide hepatotoxicity of rats.

간장의 질병 내지는 변화를 일으키는 원인은 바이러스, 중독성 약물 및 기타 많은 인자가 있으며 그 병변성도 다양하다.

급성 간염은 간염 바이러스에 의하여 간세포의 변성 및 괴사를 일으키고 황달이 일어난다.

급성간염은 간세포 괴사가 심해져서 2주 이내에 사망하고, 급성 간염이 만성화되면 만성 간염이 된다.

만성 간염은 급성 간염의 임상상이 반복되어 결국은 간세포 괴사와 섬유화가 진행되며 중국에는 간경변으로 이행된다. 간경변은 지방간 또는 에탄올에 의하여도 발생되며 간세포의 손실이 상당히 진행되면 망상구조가 붕괴되며 섬유화가 발생되어 결절을 형성한다. 중독성 간장해는 많은 간장해독(hepatotoxin)에 의하여 일어나며 역시 세포의 괴사를 유발한다^{1,2)}.

이러한 간질환은 상술한 바와같은 조직학적 병변과 더불어 혈청중에 있는 여러가지 효소, 즉

glutamic oxalacetic transaminase(GOT), glutamic pyruvic transaminase(GPT), alkali phosphatase, leucine aminopeptidase 등의 활성이 증가하고 cholinesterase의 활성이 감소하는 등, 효소활성의 변화를 일으키므로 이 활성의 측정은 진단에 직접 이용되고 있다³⁾.

Bangham⁴⁾은 사염화탄소로 흰쥐의 간세포 괴사를 유발시킨 후 염산 promethazine을 투여하여 유의성 있는 치료효과를 거두었다고 보고하였다. 또한 silymarin은 사염화탄소로 유발된 간 실질장애에서 상승된 혈청 transaminase의 활성을 현저히 감소시켰으며⁵⁾ 그로 인한 간세포 괴사현상도 현저히 억제되었음이 보고되었다⁶⁾.

한편 간질환을 실험적으로 동물에 유발시켜 그 치료약물의 연구에 이용되고 있으며 일반적으로 간 장애독을 투여하여 장애를 일으킨다. 즉 사염화탄소⁷⁾, galactosamine⁸⁾, ethionine⁹⁾, thioacetamide¹⁰⁾ 등 다수의 약물이 알려져 있으며 이 중에서 간세포의 실질변화를 일으키어 일반적인 간질환의 병상과 매우 유사한 간세포괴사 및 수적변성 등을 일으킨다는 점을 고려하여 저자는 thioacetamide(TAA)를 택하여 동물의 간 장애를 야기시키고 silymarin을 투여하여 그 유효성을 재검토하였고 염산 promethazine을 택하여 silymarin의 효과와 상호작용에 관하여 혈청 효소학적 및 병리조직학적 연구를 시도하였다.

실험 재료 및 방법

시약 및 기기—silymarin($C_{25}H_{22}O_{10}$)은 Dr. Madaus & Co. 제품, thioacetamide(C_2H_5NS)는 E. Merck 제품, 염산 promethazine($C_{17}H_{21}ClN_2S$)은 藤沢제품을 사용하였다. GOT 완충기질액은 α -ketoglutaric acid 29.2mg과 dl-aspartic acid 2.66g을 N-NaOH로 녹여 pH 7.4가 되도록 조정한 후 pH 7.4 인산완충액(0.1M Na_2HPO_4 420ml, 0.1M NaH_2PO_4 80ml)을 가하여 100ml로 하여 조제하였고 GPT 완충기질액은 α -ketoglutaric acid 29.2mg와 dl-alanine 1.78g을 사용하여 GOT 완충기질용액과 같은 방법으로 조제하였다. 2,4-dinitrophenyl hydrazine 용액(DNPH액)은 2,4-dinitrophenyl hydrazine 19.8mg에 N-HCl을 넣어 전체량을 100ml로 하여 조제하고 GOT 및 GPT 표준액은 Na-pyruvate 22.0mg을 pH 7.4 인산완충액에 녹여 전량을 100ml로 하여 사용하였다.

spectrophotometer는 Spectronic 70(Bausch & Lomb) Cell I. D. 19mm를 이용하였다.

실험 동물—실험동물은 약 200g 체중의 흰쥐(Sprague-Dawley) 숫놈을 사용하였으며 같은 조건하에서 일주일이상 사육한 후 시료로 사용하였다.

약물투여시에는 상기 실험동물을 24시간 결식시킨 후 실시하였으며, thioacetamide(TAA)는 2% saline 용액, 염산 promethazine은 0.25% saline 용액, silymarin은 4% CMC saline 현탁액으로 하여 복강내에 주사하여 투여하였다.

약물투여군은 다음과 같이 8군을 설정하여 TAA를 처치하였고 silymarin과 promethazine을 단독 혹은 복합 투여하였다.

1군 : TAA 100mg/kg을 투여함. 2군 : TAA 200mg/kg을 투여함. 3군 : TAA 100mg/kg을 투여한 10분후에 silymarin 200mg/kg을 투여함. 4군 : TAA 100mg/kg 투여한 10분후에 염산 promethazine 12.5mg/kg을 투여함. 5군 : TAA 100mg/kg을 투여한 10분후에 염산 promethazine 12.5mg/kg과 silymarin 200mg/kg을 투여함. 6군 : TAA 100mg/kg을 투여한 10분 후에 염산 promethazine 25mg/kg과 silymarin 200mg/kg을 투여함. 7군 : TAA 200mg/kg

을 투여한 10분 후에 silymarin 400mg/kg 을 투여함. 8군 : TAA 200mg/kg 을 투여한 10분 후에 염산 promethazine 25mg/kg 과 silymarin 400mg/kg 을 투여함.

혈청중 GOT 및 GPT 활성 측정—흰쥐의 심장을 주사침으로 穿刺하여 약 1ml 의 혈액을 채취한 후 상온에 방치하여, 혈액이 응고하면 그 상층의 혈청을 취하여 2시간 이내에 Reitman 및 Frankel 법¹¹⁾에 의하여 측정하였다.

GOT 및 GPT 완충기질액 1ml 를 취하여 37°의 수욕에서 5분간 방치하고 혈청 0.2ml 을 진탕하면서 가한 후 GOT 측정시는 60분, GPT 측정시는 30분간 37° 수욕에서 항온화시킨 후 DNPH 액 1ml 를 가하고 상온에서 20분간 방치한 후 0.4N NaOH 용액 10ml 를 가하여 30분간 혼합한 다음 Spectrophotometer 로 505nm 에서 흡광도를 측정하였다. GOT 및 GPT 활성은 혈청 1ml 당 단위로 표시하였으며 1 단위는 25°, 34nm 에서의 흡광도를 1 분간에 0.001을 감소시키는 효소의 양으로 하였다.

표준검량곡선은 일정량의 표준액을 사용하여 상기와 같은 방법에 따라 GOT, GPT 의 흡광도를 측정한 후 작성하여 사용하였다.

병리조직학적 검사 결과—실험동물에 약물을 주사 투여한 후 24시간만에 도살하여 간장을 적출하고 10% formalin 액으로 고정하였다.

간조직의 대표적인 부위를 절취하여 탈수과정을 거쳐서 paraffin 에 포매한 후 5~7 μ 두께로 조직편을 작성하고 hematoxylin-eosin 복염색을 실시하였으며 망상직염색 및 지방염색 등의 특수염색을 실행하여 검경하였다.

결과 및 고찰

TAA 투여가 혈청 GOT 및 GPT 의 활성에 미치는 영향—TAA 를 흰쥐의 복강에 투여하고 혈청중 GOT 및 GPT 활성의 변화를 측정하여 Table I 과 같은 결과를 얻었다.

Table I—Changes of Serum GOT and GPT Activities in Rat Intoxicated with TAA

TAA mg/kg, ip	No. of Animals	GOT(unit/ml)		GPT(unit/ml)	
		24hr	48hr	24hr	48hr
Control	18	82±7.0		47±5.2	
100	6	743±136*	636±31*	260±67*	209±42*
200	6	1440±256*	939±213*	362±87*	269±48*

* mean±standard error

* Significant at P<0.01 vs. control group.

즉 TAA 투여 후 24시간만에 GOT 및 GPT 의 활성이 최고치를 나타내었다.

흰쥐에 TAA 를 투여함으로써 나타나는 급성 간 장애에서 혈청 GOT 및 GPT 활성의 변화에 관한 보고는 많지 않으나 다만 Schriever 등이 TAA 30mg/kg 을 복강내 투여로 나타내는 GOT 및 GPT 활성의 변화에 대하여 보고한 바 있다^{12,13)}.

그는 TAA 투여후 24시간에 최고의 활성을 나타내나 48시간 경과시 급격히 낮아지고 72시간에는 거의 정상으로 복귀된다고 하였으며 본 실험결과와 일치한다.

제 3군 및 제 4군—TAA 100mg/kg 투여후 silymarin 200mg/kg 을 투여한 제 3군은 GOT 및

GPT가 제 1군에 비하여 상당히 저하하였으며 TAA 100mg/kg 투여 후 염산 promethazine 12.5 mg/kg 투여한 제 4군은 GOT 및 GPT의 활성이 약간 저하하였으나 제 4군에 비하여 제 3군의 활성 저하율이 더욱 심했다(Table II). silymarin은 사염화탄소로 유발된 간 장애에서 상승된 혈청 transaminase의 활성을 현저히 감소시켰으며 그로 인한 괴사현상도 현저히 억제되었음이 보고되었다⁵⁾. 또한 Schriewer 등은 흰쥐에 TAA로 급성 간 장애를 유발시킨 후 silymarin을 투여하였을 때, GOT 및 GPT의 활성이 상당히 저하된다고 보고하였다¹²⁾.

Table II—Effects of Silymarin and the Interaction of Promethazine Hydrochloride on the Serum GOT and GPT Activities of Rats after 24hrs Intoxicated with TAA.

Group No.	Treatment (mg/kg, ip)	No. of Animals	GOT (Unit/ml)	GPT (Unit/ml)
Control	Saline	18	82±7.0	47±5.2
1	TAA 100	6	743±136 ^{a)}	260±67 ^{a)}
2	TAA 200	6	1440±256.3	362.1±87
3	TAA 100 Silymarin 200	6	209±24 ^{b)}	128±58 ^{b)}
4	TAA 100 Promethazine 12.5	6	686±160	225±80
5	TAA 100 Promethazine 12.5 Silymarin 200	6	145±23 ^{c)}	88±9.0 ^{c)}
6	TAA 100 Promethazine 25 Silymarin 200	6	114±10 ^{d)}	68±6.9 ^{d)}
7	TAA 200 Silymarin 400	6	534±64	163±19
8	TAA 200 Promethazine 25 Silymarin 400	6	232±81 ^{e)}	88±13 ^{e)}

a) Significant at $P < 0.01$ vs. Control

b) Significant at $P < 0.01$ vs. Group 1

c) Significant at $P < 0.01$ vs. Group 3

d) Significant at $P < 0.01$ vs. Group 3

e) Significant at $P < 0.01$ vs. Group 7

본 실험에서도 TAA 투여로 인한 간 장애에 대해서 silymarin은 유사한 결과를 시현하여 혈청 transaminase 활성의 감소와 간세포의 괴사를 현저히 경감시켰으며, Schriewer¹³⁾ 등과 동일한 결과를 얻었다.

Bangham 등은 흰쥐에 사염화탄소를 투여하여 간장애를 야기시키고 염산 promethazine을 투여하였을 때, 간세포의 괴사를 억제시킬 수 있다고 보고하고 있으나⁴⁾, 본 실험에서는 TAA로 인한 간 장애시 염산 promethazine이 GOT 및 GPT의 활성저하에는 크게 기여하지 못하였다.

TAA와 사염화탄소는 다같이 간세포의 괴사를 일으키나 전자는 간지방의 축적이 없고⁷⁾, 후자는 간지방의 축적현상이 현저하다는 보고^{14, 15)}를 참작할 때, 간장애 양상의 차이는 혈청 GOT 및 GPT의 활성에도 영향을 미치고 있다고 생각된다.

제 5군 및 제 6군—TAA 투여후 염산 promethazine 12.5mg/kg와 silymarin 200mg/kg을 복

합 투여한 제 5 군은 silymarin 200mg/kg 을 단독투여한 제 3 군에 비해서 혈청 GOT 및 GPT의 활성이 저하되었으며 염산 promethazine 25mg/kg 와 silymarin 200mg/kg 을 복합투여 한 제 6 군은 제 5 군에 비하여 좀더 GOT 및 GPT의 활성이 저하되었다(Table II).

이상 결과로 보아 TAA 로 인한 간 장해에 silymarin 을 단독투여하는 것보다는 염산 promethazine 과 silymarin 을 복합투여 하는 것이 간 장해의 회복에 효과적이라는 것을 알 수 있다. 이것은 염산 promethazine 이 silymarin 과 간치료 효과에 상가 작용이 있는 것으로 생각된다.

제 7 군과 제 8 군—TAA 200mg/kg 투여후 silymarin 400mg/kg 을 투여한 제 7 군과 TAA 200mg/kg 을 투여한 후 염산 promethazine 25mg/kg 와 silymarin 400mg/kg 을 복합투여한 제 8 군에 있어서는 제 7 군에 비하여 혈청 GOT 및 GPT의 활성이 모두 유의성 있는 저하를 나타내고 있다. 이것은 제 5 군 및 6 군의 복합투여군에서의 효과와 유사한 경향을 나타내고 있다(Table II).

병리조직학적 검사 소견—본 실험동물에 있어서의 의의있는 병리학적 소견은 간장에서 정시되었으며 간장에서 관찰된 주요 병리조직학적 변화는 소엽중심성 간 괴사(centrilobular hepatic necrosis)이며, 그의 여러 정도의 간소엽 및 문맥간격내 출혈, 간소엽내 산재성괴사 및 염성세포침윤 등이다(Table III 및 Figs. 1~6).

대조군 : 간소엽구조상은 정상이며 간소엽중심정맥, 유통 및 문맥간격내에 경도의 출혈이 정시되는 의 간실질세포에는 특기할 소견이 관찰되지 않았다(Figs. 1 and 2).

제 1 군 : 일반적으로 간소엽구조상에는 큰 변동이 없으나 대다수의 간소엽에 있어서 그 중심층(central zone)에서 중층(midzone)에 이르는 고도의 간실질세포에 수적변성 및 괴사가 관찰되었다. 그리고 또한 어떤 간소엽은 그 주변층까지 파급된 미만성의 광범위하고 격심한 괴사상을 나타내고 있다. 이 괴사는 형태학적으로 일종의 응고성 괴사(coagulative necrosis)인 듯하며 비교적 급성이어서 중등도의 출혈 및 경도의 중심구, 임파구 및 조조직구 등의 염성세포의 침윤이 수반되어 있었다. 이들 간세포의 괴사는 핵농축(pyknosis) 또는 핵용해(karyolysis)의 양상을 정시하며 상당수의 파괴된 간세포는 소실하여 병변부위의 간실질은 구조가 붕괴되어 비교적 조송(粗鬆)하였다. 기타 간소엽내에는 부위에 따라 산재성으로 염성세포침윤이 수반되는 간실질의 국소성 괴사성 병변이 관찰되었다. 일반적으로 간소엽 중심정맥은 현저한 확장과 출혈을 정시하고 있으며 유통 및 문맥간격내 정맥도 중등도의 확장과 출혈을 정시하고 있었다. 단 대다수의 문맥주변부위 간세포(periportal hepatic cells)에 그 간세포 색(hepatic cell cord)의 구조는 보존되어 있으나 개개의 간세포 질내의 glycogen의 함량은 현저히 감소되어 있었다. 그리고 문맥간격내 염성세포 침윤은 경미한 편이었다. (Figs. 3 and 4)

제 3 군 : 상당수의 간소엽에 있어서 중등도의 중심성 간세포에 수적변성 및 괴사상이 관찰되었다. 이 수적변성 및 괴사상은 그 정도는 TAA 단독투여군보다 훨씬 약한편이나 그 양상은 같은 종류의 것이었다. 그리고 미만성으로 간세포내 glycogen 함량은 경도로 감소되어 있었다. 기타 간소엽 중심정맥, 유통 및 문맥간격내 출혈은 경도내지 중등도이었으며 문맥내 염성세포침윤도 경미하였다.

제 4 군 : 대다수의 간소엽에서 고도의 중심성 간세포에 수적변성 및 괴사상이 관찰되었으며 경도내지 중등도의 출혈 및 임파구 침윤이 수반되어 있었다. 본 괴사성 병변은 TAA 단독투여군에 비하면 그 정도가 약간 경미한듯하나 큰 차이가 없었으며 그 병리조직학적 양상은 대체로 동일하였다. 특히 본 군에서 대다수의 중심소엽성 간 괴사를 수반하는 간소엽에서는 괴사주변부

의 간세포내 glycogen 이 상실되어 있는 층과 최외층인 대체적으로 정상범위내인 주변(문맥주변)층의 삼층이 비교적 명백하게 구별되었다. 기타 간실질 및 문맥간격내의 총혈성도 대체로 대동소이하였다.

제 5 군 : 상당수의 간소엽에서 경도내지 중등도의 중심성 간세포에 수적변성 및 괴사상이 관찰되었으며 그 부위에 중등도의 주로 임파구 및 소수의 호산구 침윤이 관찰되었다. 본 실험에서의 간소엽 중심성 괴사상은 그 정도가 TAA 단독투여군이나 TAA 및 염산 promethazine 투여군에 비하면 현저히 경하였으며 또한 TAA 및 silymarin 200mg/kg 투여군보다도 경하였다. 괴사 주변부위 간세포내에는 역시 상당한 glycogen 상실을 나타내고 있었다. 이 병변부위내 중심정맥은 현저한 확장과 총혈을 나타내고 있었다. 그리고 본실험에서 특기할 것은 상당한 부위의 간소엽에 있어서 중심부위를 제외한 주변층에서 중층에 걸친 비교적 미만성인 간세포에 수적변성이 관찰되었다.

Table III—Histopathologic Changes of the Liver.

Pathologic changes	Group No.							
	Control	1	3	4	5	6	7	8
Congestion								
Central vein	+	+++	++	++	+	++	++	++
Sinusoidal	+	+	±	+	±	±	+	±
Portal	+	+	+	+	++	++	+	+
Hemorrhage								
Centrilobular	-	++	+	++	+	±	+	±
Intralobular	-	±	-	±	-	-	+	±
Hepatocellular degeneration								
Hdyopic, centrilobular	-	+++	+	++	+	+	++	+
Midzonal and periportal	-	-	-	-	++	+	-	-
Fatty	-	±	±	±	±	±	±	±
Lipofuscin	-	+	±	+	-	-	±	+
Loss of glycogen	-	+++*	+*	++	++	+	++	+
Hepatocellular necrosis								
Contrilobular	-	++++	++	+++	+	+	++	+~+++
Centrilobular & midzonal	-	++	-	+	-	-	-	-
Focal	-	+	±	+	-	-	+	±
Kupfer-cell mobilization								
	-	+	+	+	+	+	+	+
Cholestasis								
	-	-	-	-	-	-	-	-
Cellular infiltration								
Centrilobular	-	+	+	++	++	++	++	++
Intralobular, scattered		±	±	±	-	-	+	±
Portal	-	+	±	±	±	±	±	±

-: Absent +: Slight in degree ±: Minimal in degree ++: Moderate in degree
 +++: Marked in degree ++++: Extensive in degree. ※: Diffuse in change.

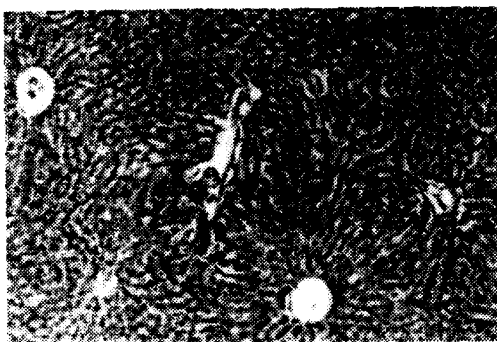


Fig. 1—The liver of control rat shows no significant pathologic changes. H-E stain. $\times 20$.

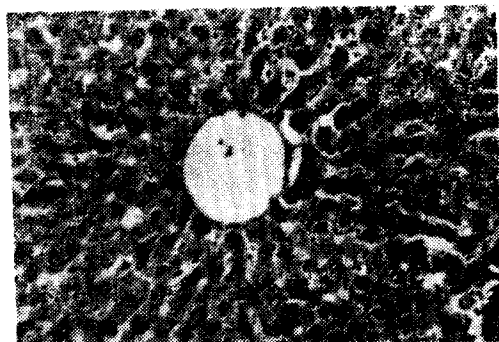


Fig. 2—The high magnification of fig. 2 $\times 50$.

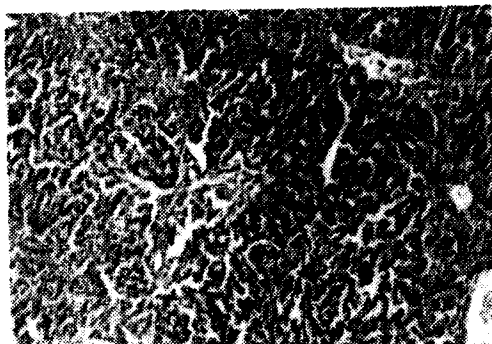


Fig. 3—The liver of group-1 rat shows marked degree of centrilobular hepatocellular necrosis associated with hydropic degeneration of hepatic cells, hemorrhage and infiltration of lymphocytes and some polymorphonuclear leukocytes. H-E stain, $\times 20$.

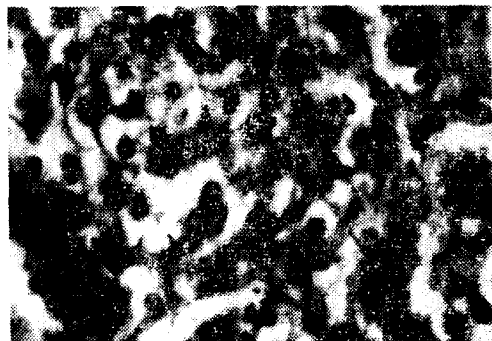


Fig. 4—The high magnification of fig. 4 $\times 20$.

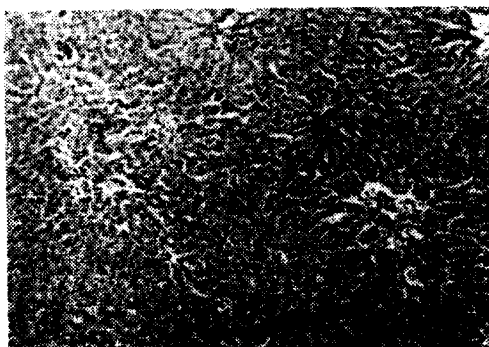


Fig. 5—The liver of group-6 rat shows patchy, rather mild degree of centrilobular hepatocellular necrosis. H-E stain, $\times 50$.

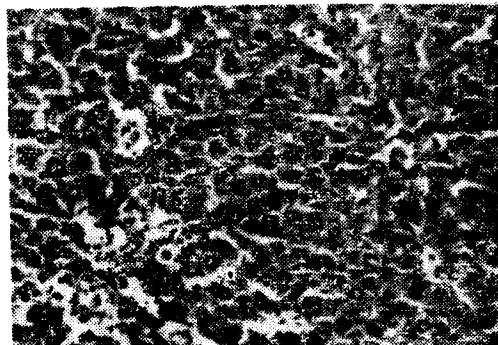


Fig. 6—The high magnification of fig. 6 $\times 50$

제 6 군 : 상당수의 간소엽에서 대체적으로 경도(부위에 따라서는 중등도)의 간세포에 수적변성 및 괴사상이 관찰되었다. 그 병변의 양상은 대체로 제 5 군과 같으나 그 정도는 5 군보다 약하며 전체 실험군 중에서 가장 경하였다. 그리고 괴사주변부위의 간세포에 glycogen 상실은 경미한 편이었다. (Figs. 5 and 6)

제 7 군 : 대다수의 간소엽에서 중등도의 중심성 괴사상이 관찰되었다. 본 병변에는 중등도의 간세포에 수적변성, 염성세포침윤 및 경도의 출혈이 수반되고 있었다. 본 괴사성 병변은 그 병리학적 양상이 제 1 군 및 제 4 군과 동일하나 그 정도는 중등도이어서 이들 실험군보다 경하였으나 제 5, 제 6 및 제 8 군보다는 심하였다.

본 실험군에서는 염성세포침윤을 수반한 국소성 간 괴사병변이 간소엽 각 층에 간혹 산재해 있음을 볼 수 있었으며 본 실험군에서의 중심괴사 주변성 간세포에 glycogen 상실은 중등도 이었다.

제 8 군 : 상당수의 간소엽에서 경도내지 부위에 따라서는 중등도의 간세포에 수적변성 및 염성세포 침윤을 수반하는 간질질의 괴사성이 관찰되었다. 병변의 양상은 제 6 군과 대체로 동일하나 그 정도가 약간 심한듯 하였다.

병리조직학적 고찰—이상 전실험군에서 간장의 병리조직학적 소견을 종합 요약하면 전 실험군중 가장 현저한 병변을 일으킨 군은 제 1 군 즉 TAA 100mg/kg 단독투여군으로써 간소엽 중층내지 주변층에 이르는 격심한 간소엽 중심성 응고성 괴사를 나타내고 있었다. 그리고 이 괴사 부위를 둘러싼 문맥주변 부위의 간세포에는 고도로 glycogen 이 상실되어 있었다. 그러나 전반적으로 의의가 있을 정도의 간세포 지방변성은 관찰되지 않았다. 이러한 변화는 Gupta¹⁰⁾의 보고와 대체로 동일한 소견이다. TAA 100mg/kg 투여후 염산 promethazine 12.5mg/kg 단독투여군(제 4 군)은 상기군(제 1 군)과 본질적으로 같은 양상의 간소엽 중심성괴사상을 나타내고 있으나 그 정도가 약한(중등도) 편이며 간소엽은 병리조직학적으로 양상이 상이한 3 층으로 되어 있었다. 즉 간소엽 중심성 괴사부위 및 glycogen 을 상실하여 그 세포질이 조밀하게 보이는 중층과 거의 정상범위내의 문맥주변층이다. 그러므로 염산 promethazine 12.5mg/kg 의 단독투여도 격심한 간손상을 다소 방지할 수 있는 것으로 보인다.

TAA 100mg/kg 투여후 silymarin 200mg/kg 단독투여군(제 3 군)은 간소엽 중심성 괴사의 정도가 현저하게 경하며 중심정맥주변의 소수의 간세포 괴사 및 소실이 수반되며 경도 내지 중등도의 중성백혈구 및 임파구의 침윤이 있을 정도였다. 단, 대다수의 간세포는 경도 내지 중등도의 미만성 glycogen 상실을 나타내고 있었다.

상기 제 3 군에 비해서 TAA 100mg/kg 투여 후 염산 promethazine 12.5mg/kg 및 silymarin 200mg/kg 투여군(제 5 군) 및 TAA 100mg/kg 투여후 염산 promethazine 25mg/kg 및 silymarin 200mg/kg 투여군(제 6 군)은 간소엽 중심성 괴사상은 그 정도가 거의 같으나 간세포의 glycogen 상실은 상기 괴사인접 주변부위에 간소엽층은 약간의 수적변성을 수반하는 듯하나 대체로 크게 이상이 없는 간세포로 구성되어 있다. 특히 제 6 군은 전 실험군 중에서 가장 병변이 경미하여 TAA 100mg/kg 투여에 의한 간손상을 현저하게 방지할 수 있는 것으로 보인다. TAA 200mg/kg 투여후 silymarin 400mg/kg 투여군(제 7 군)은 간병변의 양상 및 정도가 제 4 군과 대체로 흡사하여 중등도로 심한 편이나 TAA 200mg/kg 투여 후 염산 promethazine 25mg/kg 및 silymarin 400mg/kg 투여군(제 8 군)에서는 제 3 군의 간 병변상과 그 양상 및 정도가 대체로 같으나 간세포에 glycogen 의 상실은 괴사주변부위성이어서 제 3 군보다는 그 정도가 낮은 편이었다. 따라

서 silymarin 과 염산 promethazine 의 복합투여는 TAA 투여에 의한 간손상에서 silymarin 이나 염산 promethazine 단독투여의 경우보다 현저히 강력하게 간세포 손상을 방지할 수 있는 영향을 미치는 것으로 이해되었다.

결 론

1. TAA 를 원취에 단독투여하여 급성 간장애를 일으켰을 때의 혈청내 GOT 및 GPT 활성은 24시간만에 극도로 높아지고 48시간 후에는 낮아진다.
2. silymarin 은 TAA 투여로 인하여 상승되는 혈청 GOT 및 GPT 활성을 현저히 감소시킨다.
3. 상기한 silymarin 을 염산 promethazine 과 복합투여시에는 silymarin 또는 염산 promethazine 의 단독투여시에 비하여 TAA 투여로 인한 혈청 GOT 및 GPT 의 활성증가를 더욱 현저히 저하시킬 수 있다.
4. TAA 투여후 간장의 병리조직학적 변화는 소엽증심성 간 괴사를 나타냈으나 silymarin 투여로 그 정도가 경미해졌으며 염산 promethazine 과 복합투여시에는 silymarin 또는 염산 promethazine 단독투여군에 비하여 더욱 현저히 경감되었다.
5. 이상의 결과는 염산 promethazine 이 silymarin 의 항간장애 작용에 대하여 상가적으로 작용하는 것으로 고려된다.

본 연구를 수행함에 있어서 끝까지 지도하여 주신 성균관대 약대 李腕夏 교수님 및 李明然 교수님께 심심한 사의를 드리며, 특히 서울대 의대 李尙國 교수님의 격려와 지도에 대하여 깊은 감사를 드리는 바이다.

문 헌

1. 織田敏次, 肝障害의 病態 model, 日本藥學會, 東京, 1973.
2. 大韓藥師會編, 藥物療法과 處方, 1978.
3. 太田康幸, 田中 昭, 診斷과 治療, 65, 991(1977).
4. A. D. Bangham, K. R. Rees and V. Shotlander, *Nature*, 193, 754(1962).
5. H. M. Rauen and H. Schriewer, *Arzneim.-Forsch.*, 21, 1194(1971).
6. F. Kemper, *Personl. Mitt.*, 22, 1(1969).
7. K. R. Rees and V. L. Shotlander, *Proc. Roy. Soc.*, 157, 517(1963).
8. A. Koj and A. Dubin, *Br. J. Exp. Pathol.*, 57, 733(1976).
9. A. H. Dutton and D. F. Heath, *Nature*, 178, 644(1956).
10. D. N. Gupta, *J. Pathol. Bact.*, 72, 183(1956).
11. S. Reitman and S. Frankel, *Am. J. Clin. Pathol.*, 28, 56(1957).
12. H. Schriewer, R. Badde, G. Roth and H. M. Rauen, *Arzneim.-Forsch.*, 23, 160(1973).
13. H. Schriewer, R. Badde, G. Roth and H. M. Rauen, *ibid.*, 23, 157(1973).
14. D. N. Calvert and T. M. Brody, *Amer. J. Physiol.*, 198, 669(1960).
15. E. K. Shim, K. S. Lee, S. M. Jun, J. S. Woo, K. C. Lee and K. J. Rhee, *Report NIH (Korea)*, 8, 209(1971).