

담즙분비와 Cyclic nucleotides 간의 상호관계에 관한 연구

연세대학교 의과대학 약리학교실

李 香 雨 · 金 源 准 · 洪 思 爽

성균관대학교 약학대학

趙 錫 濬 · 洪 思 澳 · 林 中 基

= Abstract =

Study on the Relationship between Biliary Secretion and Cyclic Nucleotides

H.W. Lee, W.J. Kim and S.S. Hong

Department of pharmacology, Yonsei University College of Medicine

S.J. Cho, S.U. Hong and C.K. Lim

Sung Kyun Kwan University College of Pharmacy

Bile formation is a complex process comprised of three separate physiologic mechanism operating at two anatomical sites. At present time, it was known that at least two processes are responsible for total canalicular secretion at the bile canaliculus. One of the processes is bile salt-dependent secretion(BSDS) hypothesis that the active transport of bile salts from plasma to bile provided a primary stimulus for bile formation: the osmotic effect of actively transported bile acid was responsible for the movement of water and ions into bile. The other process is bile salt-independent secretion(ESIS), which is unrelated to bile salt secretion at the canaliculus and which may involve the active transport of sodium. The third process for bile formation involves the biliary ductal epithelium. Secretin-stimulated bile characteristically contained bicarbonate in high concentration. Therefore, it was suggested that secretin stimulated water and bicarbonate secretion from the biliary ductules.

One the other hand, it was found that a large amounts of cAMP was present in canine bile but no apparent relationship between bile salt secretion and cAMP content in dog bile. However, bile flow studies in human have demonstrated that secretin and glucagon increase bile cAMP secretion as does secretin in baboons. Secretin increases baboon bile duct mucosal cAMP levels in addition to bile cAMP levels suggesting that in that species secretin-stimulated bile flow may be cAMP mediated. It has been postulated that glucagon and theophylline which increase the bile salt-independent secretion in dogs might act through an increase in liver cAMP content. In a few studies, the possible role of cAMP on bile formation has been tested by administration of an exogenous derivative of cAMP, dibutyryl cAMP. In the rat, DB cAMP did not modify bile flow, but injection of DB cAMP in the dog promoted an increase in the bile salt-independent secretion. Because of these contradictory results, this study was carried out to examine the relationship between cyclic nucleotides and bile flow due to various bile salts as well as secretin or theophylline.

Experiments were performed in rabbits with anesthesia produced by the injection of secobarbital(30 mg/kg). Rabbits had the cystic duct ligated and the proximal end of the divided common duct cannulated with an appropriately sized polyethylene catheter. A similar catheter was placed into the inferior vena cava for administration of drugs. Bile was collected for determination of cyclic nucleotides and total cholate in 15 min. intervals for a few hours.

The results are summarized as followings.

- 1) Administrations of taurocholic acid or chenodeoxycholic acid increased significantly the concentrations of cAMP and cGMP in bile of rabbits.
- 2) Concentration of cAMP in bile during the continuous infusion of ursodeoxycholic acid was remarkably increased in accordance with the increase of bile flow, while on the contrary concentration of cGMP in bile was decreased significantly.
- 3) Dehydrocholic acid and deoxycholic acid significantly increased bile flow, total cholate output and cyclic nucleotides in bile.
- 4) Only cAMP concentration in bile was significantly increased from control value by secretin, while theophylline increased cAMP as well as cGMP in rabbit bile.
- 5) In addition, the administration of secretin to taurocholic acid-stimulated bile flow increased cAMP while theophylline produced the increases of cAMP and cGMP in bile.
- 6) The administration of insulin to taurocholic acid-stimulated bile flow decreased cAMP concentration, while on the contrary cGMP was remarkably increased in rabbit bile.

緒 論

膽汁의 分泌機轉은 매우 복잡하여 아직도 확실한 機轉은 알려져 있지 않으나 근자에 이르러 膽汁分泌가 일어나는 部位는 bile canalicular와 ductal system 이라고 報告되고 있다^{1,2)}.

Schiff³⁾는 처음으로 膽汁酸을 動物에 投與하여 膽汁의 分泌亢進現象을 관찰하고 bile canalicular system 에 의한 膽汁分泌는 膽汁酸의 能動的 移動에 基因하는 現象이라고 말하였다. 그後 많은 研究者들은 膽汁酸이 肝臟內에서 bile의 形成을 亢進시킨다고 報告하였다⁴⁾. Sperber^{5,6)}는 能動的으로 canalicular 膜을 通過한 膽汁酸이 滲透壓을 上昇시켜 水分과 電解質이 移動되므로서 膽汁이 形成되는 것이라고 報告하였다. 膽汁酸의 能動的 移動은 carrier-mediated transport system 에 基因하며 膽汁酸의 濃도가 血淸內에 比하여 膽汁內에서 約 100~1000倍 높다는 事實로도 說明이 可能하다고 報告하였다. 이와같은 膽汁酸에 의한 膽汁分泌亢進現象을 Bile Salt-Dependent Secretion(BSDS)이라고 하며 사람 및 개, 토끼, 쥐, 원숭이등 數種의 動物에서 관찰되었다^{7~15,44,45)}.

한편 膽汁酸에 의한 osmotic filtration hypothesis

에 대하여 異議를 提起하는 報告도 있으며 이 報告에 따르면 同一 膽汁酸이라도 動物種類에 따라 膽汁酸의 分泌 程度가 다르고^{7,11,16,17)} 合成體인 dehydrocholic acid는 膽汁酸類보다도 膽汁分泌亢進效果가 強하다는 사실을 들어 단순한 膽汁酸의 osmotic effect에 의한 機轉이 아니라고 반박하였다.

Wheeler, Ross 및 Bradley¹⁶⁾등은 靜脈에 注射한 mannitol이 용이하게 膽汁으로 分泌됨을 관찰하고 mannitol의 biliary clearance로 canalicular bile의 生成을 推算할 수 있다고 주장하였다. 이와 같은 方法을 이용하여 膽汁酸이 關係하지 않는 狀態에서도 상당량의 膽汁이 分泌됨을 發見하고 이를 Bile Salt-Independent Canalicular Secretion(BSICS)이라고 하였다. 그後 여러 研究者들은 사람 및 개, 쥐, 토끼 등 數種의 動物에서도 관찰하였으며^{16,19~25)} BSICS는 spontaneous basal bile secretion의 40~70%를 占有한다고 報告하였다²⁶⁾.

Secretin의 膽汁分泌亢進效果에 關하여서는 오래전부터 研究되어 왔으며 Preisig, Cooper 및 Wheeler²⁷⁾등은 taurocholate에 의하여 分泌된 膽汁成分과 secretin에 의하여 分泌된 膽汁成分 間에는 inorganic electrolyte의 量的 比率이 서로 不同을 발견하였다. 즉 secretin에 의하여 分泌된 膽汁에는 HCO₃⁻濃도가

높은 것을 보고 이는 作用部位가 다르기 때문이라고 주장하였다. 朴⁷⁰⁾등은 담즙과 체액의 유출량 및 HCO_3^- 농도는 혈장 HCO_3^- 농도에 정비례하며 이와 같은 현상은 담즙의 경우에 더욱 현저하다고 보고하였다. 그의에 많은 研究에서 secretin 에 의한 膽汁分泌는 biliary duct 에서 H_2O 및 HCO_3^- 의 分泌가 亢進됨에 基因한 것이 確認되었다. 또한 secretin 은 erythritol 의 biliary clearance 를 增加시키지 못하는 點으로 보아 ductal system 에 作用한다는 것이 確立되었다^{1,2,28)}. Secretin 에 의한 膽汁分泌 亢進効果는 사람 및 고양이, 물모트 등의 動物에서^{7,29-36)} 보고되었으나 토끼에서는 亢進效果가 미미하다고 報告되었다²⁹⁾.

Morris³⁷⁾는 처음으로 cAMP 가 개에서 膽汁分泌를 亢進시킨다고 보고하였으며 다른 研究者들은 theophylline 및 glucagon 에 의하여서도 同一한 效果가 있음을 관찰하였다. 특히 이 研究에서 BSICS 의 意義있는 增加를 觀察하고³⁸⁻⁴⁰⁾ 이와같은 效果는 아마도 細胞外로 Na^+ 의 移動을 亢進시키는 cAMP 의 效果일 것이라고 주장하였다. 즉 cAMP 가 Na^+ , K^+ -ATPase 를 刺戟하여 BSICS 를 증가시키는 것이라고 한다. 또한 Levine 및 Hall⁴¹⁾ 등은 secretin 을 사람과 baboon 의 靜脈에 注射하였을 때 膽汁分泌가 意義있게 增加하였으며 膽汁內의 cAMP 濃度도 사람에서는 68%가 增加하고 baboon 에서는 약 4배이상 증가하는 것을 觀察하였다. 이것은 膽汁內의 cAMP 와 secretin 이 膽汁分泌 亢進에 相互關聯性이 있기 때문일 것이라고 推理하고 있다. 한편 개에서는 secretin 에 의한 膽汁分泌 亢進效果 및 膽汁內의 cAMP 濃度 增加는 일어나지 않았으며, 특히 合成體인 dehydrocholate 에 의하여 膽汁分泌는 亢進되었으나 膽汁內의 cAMP 濃度 變化는 일어나지 않는 것으로 보아 cAMP 는 아마 bile ductal system 에서의 secretin 作用을 媒介하여 주는 것이라고 주장하고 있다. 또한 Baker⁴²⁾ 등은 dibutyryl cAMP 를 쥐에 投與하였을 때 膽汁分泌는 물론 膽汁酸의 分泌에도 何等의 影響을 주지 못하였다고 보고하고 있어 아직까지 그 機轉은 明確히 糾明되어 있지 못함을 示唆하여 주고 있다.

本 實驗에서는 數種의 膽汁酸鹽, secretin, theophylline 및 insulin 등을 토끼에 靜脈投與하여 膽汁分泌反應과 膽汁內의 cyclic nucleotides 의 變動을 觀察하고 膽汁의 分泌機轉을 糾明코자 시도하였다.

실험재료 및 방법

토끼는 urethane 1.4 g/kg 를 皮下注射하여 麻醉시

키고 腹部 中央을 開腹하여 Grindlay⁴³⁾ 등의 方法에 準하여 cystic duct 를 結紮하고 十二指腸 가까운 곳의 common bile duct 를 切開, 外徑 1.0~1.5 mm 의 polyethylene 管을 길이 2 cm 정도로 挿管한 後 流出되는 膽汁을 每 15分 간격으로 채취하여 流出量을 測定하고 流出된 膽汁에서는 cholate 및 cyclic nucleotides 의 量을 測定하였다

모든 藥物은 토끼의 股靜脈에 注射하였다.

1) 膽汁中の Cholate 測定

Cholate 測定은 Irvin⁴⁵⁾ 등의 方法에 의하여 furfural 로 發色시켜 630 nm 에서 吸光度를 測定하였다.

2) 膽汁內의 Cyclic nucleotides 의 抽出 및 測定

膽汁內 cyclic nucleotides 의 抽出은 15分 간격으로 채취한 膽汁 0.5 ml 에 10 N perchloric acid 를 넣어 0.3 N perchloric acid 의 濃도가 되도록 잘 혼든 다음 遠心分離하여 沈澱物을 제거하고 上澄液은 -20°C 以下에서 보관하였다. 이 上澄液 0.5 ml 에 Dowex I resin : H_2O (1 : 1) 의 suspension 2 ml 를 넣어 一分間 攪拌하고 Dowex I 이 가라앉은 後 上澄液을 버리고 미리 Dowex 50 : H_2O (1 : 1) 의 suspension 1 ml 를 채운 直徑 約 1 cm 의 column 에 옮겨 넣었다. 2 ml 의 二次 증류수로 시험관에 남은 Dowex I 을 깨끗이 씻어 다시 옮긴 後 cAMP 는 1N formic acid 15 ml 로 溶出하여 cGMP 는 4 N formic acid 15 ml 로 溶出하였다. 용출한 溶液을 60°C water bath 속에서 증발시켜 pH 7.5 의 Tris-EDTA buffer 에 녹여 -20°C 에 보관하여 cyclic nucleotides 測定에 사용하였다. Cyclic nucleotides 의 測定은 competitive protein binding 方法을 利用하여 The Radiochemical Centre Amersham Buckinghamshire, England 製 assay kit 로 測定하였다.

實驗結果

4) 膽汁酸 投與에 의한 膽汁分泌 效果

(1) Taurocholic acid: 家兔의 膽汁分泌量이 一定하게 된 1~2시간 後 taurocholic acid 를 $9 \mu\text{mole/kg}$ 로 靜脈에 단독 投與할 때와 $2 \mu\text{mole/kg/min}$ 로 계속 注入할 때 각각 母 15분마다 膽汁을 채취하여 膽汁量, 膽汁內의 total cholate 및 cyclic nucleotides 의 含量 變化를 검색한 결과 膽汁의 分泌 亢進은 볼 수 없었으

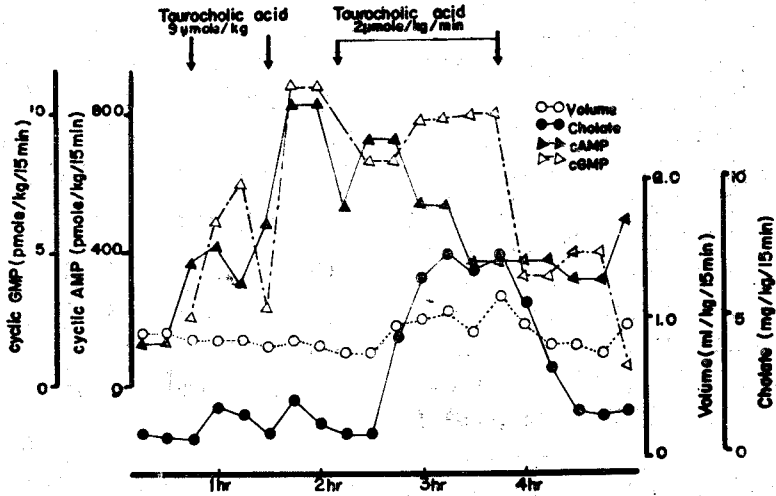


Fig. 1. Effect of taurocholic acid on cyclic nucleotides content, total cholate and bile volume.

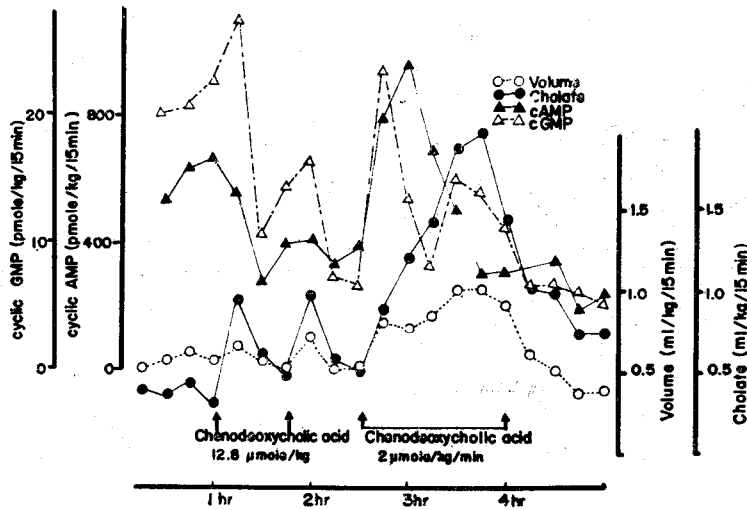


Fig. 2. Effect of chenodeoxycholic acid on cyclic nucleotides content, total cholate and bile volume.

나 膽汁內 total cholate 는 $2 \mu\text{mole/kg/min}$ 로 계속 注入할 때 약 2倍以上 增加하였다 (Fig. 1). 한편 膽汁內 cAMP 와 cGMP 含量 變化에 있어서 처음 $9 \mu\text{mole/kg}$ 를一回 단독 投與하였을 때 cAMP 는 경미한 증가가 일어난 후 일시적으로 감소되었다가 二回 同量 投與하였을 때는 약 2.5倍 以上으로 현저히 증가하였다. $2 \mu\text{mole/kg/min}$ 를 계속 注入할 때는 cAMP 가 일시

적으로 2倍정도 증가한 후 계속 감소하였다. cGMP 는 cAMP 에 比하여 현저히 증가하나 시간적으로 약간 늦게 유출되기 시작하였다. 즉 처음 一回 단독 投與하였을 때 cGMP 는 cAMP 보다 약 15分 늦게 流出되기 시작하였으나 量的으로는 3倍 정도 증가하였으며 二回 단독 投與하였을 때에도 一回와 같이 投與 前에 比하여 약 4倍以上 증가하였다. $2 \mu\text{mole/kg/min}$ 를 계속

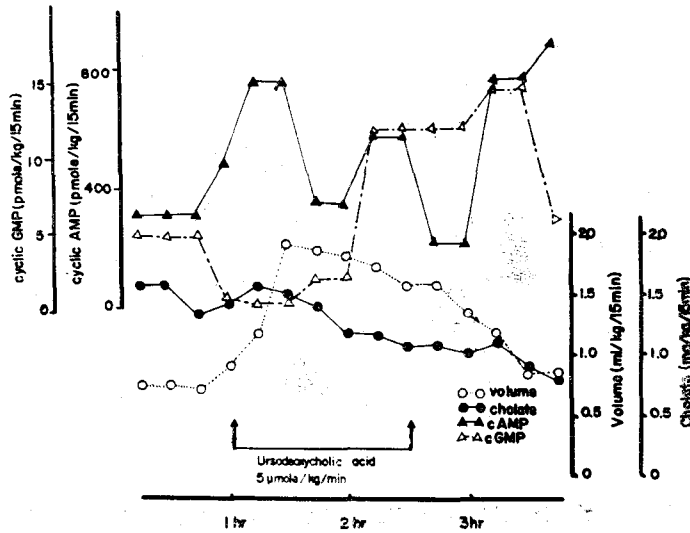


Fig. 3. Effect of ursodeoxycholic acid on cyclic nucleotides content, total cholate and bile volume.

注入할 때는 投與前에 比하여 3.5倍정도 증가하였으나 cAMP 보다 늦게 유출하기 시작하였다. 膽汁內 cholate 量은 cGMP의 含量變動과 類似한 傾向을 보이고 있다.

(2) **Chenodeoxycholic acid:** Chenodeoxycholic acid 12.8 $\mu\text{mole/kg}$ 을 단독 投與하였을 때 膽汁量에는 별다른 變化가 없었으나 2 $\mu\text{mole/kg/min}$ 을 계속 注入할 때에는 膽汁量이 意義있게 증가하였다. Total cholate의 含量은 단독 投與하였을 때는 물론이거나 계속 注入할 때에도 4倍以上의 현저한 증가를 보였다 (Fig. 2). cAMP는 단독 投與하였을 때 약간 증가하는 傾向을 보이나 계속 注入할 때는 현저히 증가하였다. cGMP는 cAMP보다 더 예민하게 증가하여一回 단독 投與하였을 때 2倍以上 증가하였고 계속 注入할 때에도 시간차는 있으나 同一하게 증가하는 傾向을 나타냈다. Chenodeoxycholic acid는 taurocholic acid와는 달리 계속 注入할 때 膽汁內 cAMP 및 cGMP는 膽汁內의 cholate量 증가에 比하여 약 1시간 정도 앞서서 증가하기 시작하였다.

(3) **Ursodeoxycholic acid:** 5 $\mu\text{mole/kg/min}$ 를 계속 注入할 때 膽汁量은 2倍以上 증가하였으나 total cholate는 경미하게 감소하였다 (Fig. 3). cAMP는 현저하게 증가하는 반면 cGMP는 감소하였다.

(4) **Dehydrocholic acid:** Dehydrocholic acid 9 $\mu\text{mole/kg}$ 를一回 단독 投與하였을 때 膽汁 및 total

cholate가 2倍정도 증가하였으나 45分後 二回 단독 投與하였을 때는 膽汁 및 total cholate量에 별다른 變動이 없었다 (Fig. 4). 그러나 4 $\mu\text{mole/kg/min}$ 를 계속 注入할 때는 膽汁, total cholate, cAMP 및 cGMP가 모두 거의 유사하게 증가하였다.

(5) **Deoxycholic acid:** 7 $\mu\text{mole/kg}$ 를 단독 投與하였을 때 膽汁 및 total cholate는 경미하게 증가하였으나 cAMP 및 cGMP는 2倍以上 현저히 증가하였다. 2 $\mu\text{mole/kg/min}$ 를 계속 注入할 때 cAMP 및 cGMP는 다 같이 cholate의 증가와 比例하여 膽汁內의 含量이 증가하였다 (Fig. 5).

2) Secretin에 의한 膽汁分泌 効果

家兎에 secretin 1 unit/kg, 2 unit/kg 및 3 unit/kg 을 단독 주사하였을 때 膽汁, total cholate, cAMP 및 cGMP의 變化는 Fig. 6.와 같다. 1 unit/kg, 2 unit/kg 및 3 unit/kg 을 投與하였을 때 膽汁 및 total cholate는 별 變化가 없었다. cAMP 含量은 secretin 1 unit/kg 을 投與하였을 때 상당히 증가하였으며 2 unit/kg 을 投與하였을 때는 더욱 더 증가하였고 3 unit/kg 을 投與하였을 때에는 약 4倍정도가 증가하였다. 즉 secretin의 投與量 증가에 比例하여 cAMP의 膽汁內 含量도 明確히 증가하였다. 그러나 cGMP는一回에는 약간 증가하였으나 二, 三回에는 거의 變化

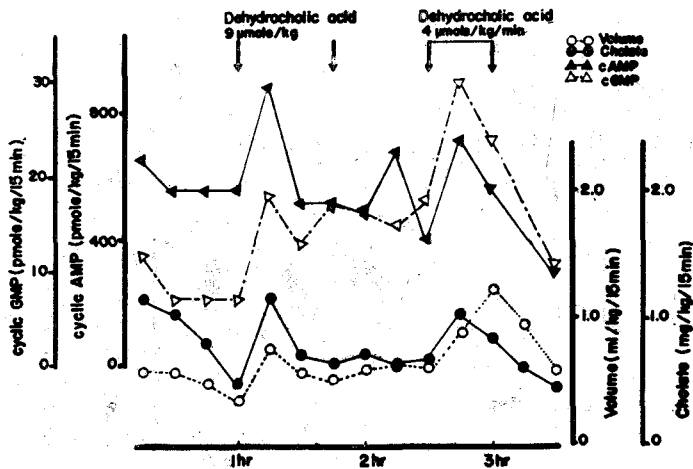


Fig. 4. Effect of dehydrocholic acid on cyclic nucleotides content, total cholate and bile volume.

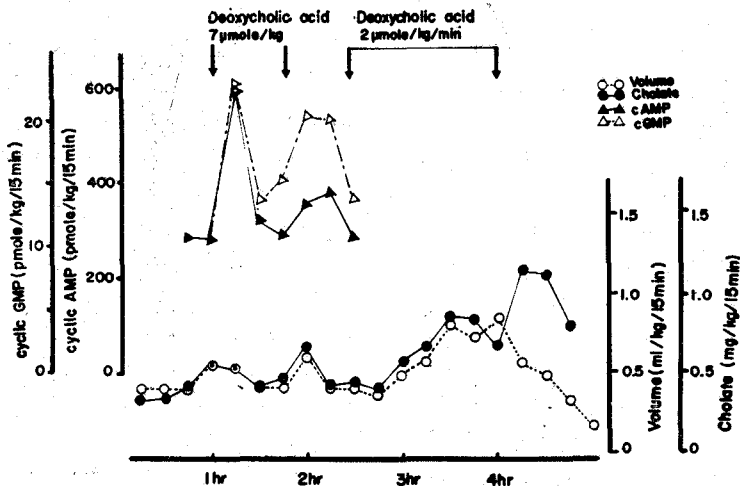


Fig. 5. Effect of deoxycholic acid on cyclic nucleotides content, total cholate and bile volume.

가 없었다.

3) Theophylline 에 의한 膽汁分泌 効果

Theophylline 을 20 mg/kg 로 단독 投與하였을 때 膽汁 및 total cholate 가 意義있게 증가하였고 cAMP 및 cGMP 도 예민하게 증가하는 현상을 보여 주었다. 4 mg/kg/min 로 계속 注入할 때 膽汁은 증가하지 않으나 cAMP 및 cGMP 는 현저하게 증가하였다(Fig. 7).

4) Taurocholic acid 를 계속 注入하며 Secretin 및 Theophylline 을 投與한 時의 影響

Cholate 의 enterohepatic circulation(EHC)에 해당되는 濃度인 taurocholic acid 0.5 μ mole/kg/min 를 계속 수시간동안 注入하면서 secretin 및 theophylline 을 投與하여 膽汁, total cholate, cAMP 및 cGMP 의 含量변화를 관찰하였다(Fig. 8).

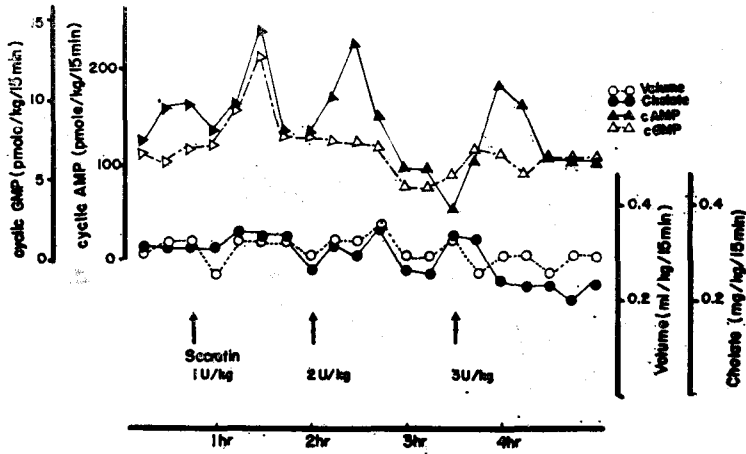


Fig. 6. Effect of secretin on cyclic nucleotides content, total cholate and bile volume.

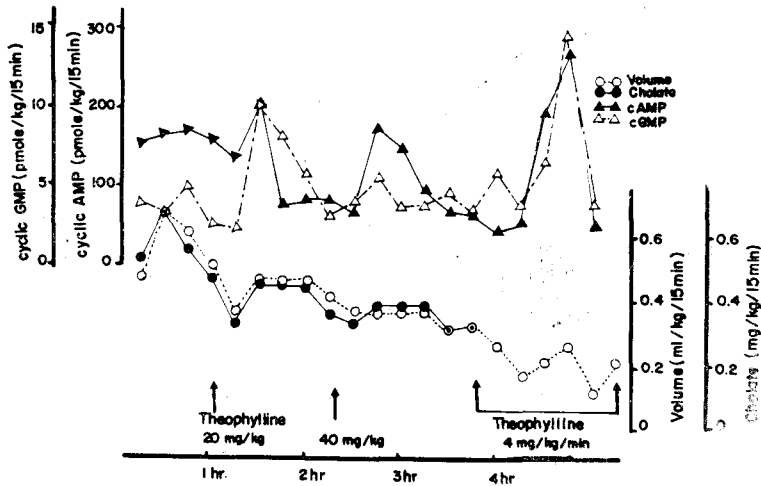


Fig. 7. Effect of theophylline on cyclic nucleotides content, total cholate and bile volume.

Secretin 및 theophylline 에 의하여 膽汁 및 total cholate 는 별 변화가 없었으나 膽汁內 cAMP 함량은 secretin 3 unit/kg 를 投與하였을 때 현저히 증가하였고 theophylline 40 mg/kg 를 投與하였을 때에도 역시 상당히 증가하였다. cGMP 는 secretin 에 의하여서는 하등의 변화를 가져오지 않았으나 theophylline 에 의하여서는 현저히 증가하였다.

5) Taurocholic acid 를 계속 注入하며 Insulin 및 CCK-OP 를 投與한 때의 影響

Taurocholic acid 를 0.5 μ mole/kg/min 의 膽濃度로 계속 注入하면서 insulin 0.5 unit/kg 를 投與한 결과 膽汁은 경미하게 서서히 증가하였으나 total cholate 는 별다른 변화가 없었다. 그러나 cAMP 는 현저히 감

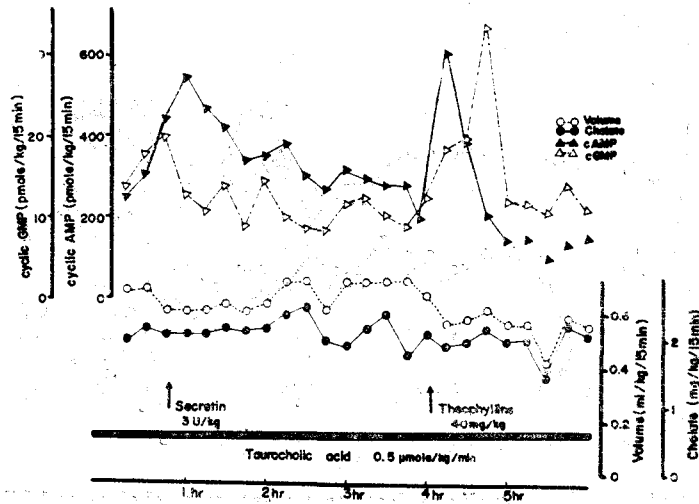


Fig. 8. Effect of secretin and theophylline on taurocholic acid stimulated rabbit bile flow.

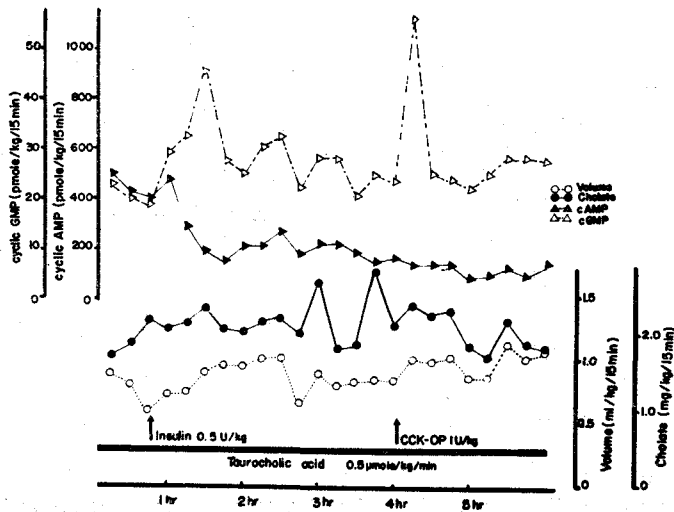


Fig. 9. Effect of insulin and CCK-OP on taurocholic acid stimulated rabbit bile flow.

소되는 반면 cGMP는 2倍以上 增加되어 서로 相反된 현상을 나타내었다. CCK-OP 20 ng/kg을 投與하였을 때는 insulin에서와 같이 膽汁이 輕미하게 增加하였으며 total cholate 및 cAMP는 별다른 변동이 없었으나 cGMP는 약 3倍以上 增加하였다(Fig. 9).

考 察

Taurocholic acid의 단독 혹은 계속 注入으로 膽汁分泌는 미미하게 亢進되었으나 total cholate는 계속 注入할 때 현저히 增加하였다. 膽汁內의 cAMP 및

cGMP 함량은 단독 投與 實驗 및 계속 注入 實驗에 있어서 다같이 현저하게 증가하였으나 cAMP 보다 cGMP 가 더 예민하게 反應하였다. 이것으로 보아 cAMP 및 cGMP 는 다 같이 膽汁의 電解質보다는 hepatocyte로부터의 膽汁酸 分泌에 관여하며 cGMP 가 더욱 密接히 관여하는 것으로 사료된다. 洪⁷¹⁾등은 chenodeoxycholic acid 및 cholic acid 投與로 家兎의 담즙 구성 성분이 특이하게 변화함을 관찰하였으며 특히 chenodeoxycholic acid 는 담즙산의 전구물질인 cholesterol의 현저한 증가를 가져왔다고 보고하였다. 본 실험에서는 chenodeoxycholic acid 로 의의있는 담즙산분비 항진을 가져왔으며, cyclic nucleotides 에 대한 효과는 chenodeoxycholic acid 도 taurocholic acid 와 유사한 효과를 나타냈으나 cGMP 가 더욱 예민하였다. 1977년 Ruwart 및 Kaminski⁴⁶⁾등이 개의 膽汁內에 多量の cAMP 가 存在하나 膽汁酸의 分泌와 cAMP 相互間에는 特異한 關聯性은 없었다고 보고하였다. 본 실험에서는 膽汁酸의 分泌에 cyclic nucleotides 가 관여되고 특히 cAMP 보다는 cGMP 에 關聯性이 있음을 시사한다. 또한 chenodeoxycholic acid 를 投與하였을 때 膽汁內 total cholate 의 증가보다도 cGMP 의 증가현상이 약 15% 정도 앞서서 일어나는 것으로 보아 cGMP 가 cholate 분비에 second messenger로서의 역할을 하고 있음을 示唆하는 것으로 사료된다.

Ursodeoxycholic acid 는 臨床的으로 膽石症患者에게 膽石의 溶解劑로 사용되고 있으며^{49~51)} 膽汁分泌를 현저히 亢進시켜 주는 物質로 報告되고 있다. Dumont 및 그 共同研究者들⁵²⁾은 쥐에 ursodeoxycholic acid 를 投與하였을 때 膽汁의 分泌亢進은 물론이거니와 膽汁內 HCO₃⁻의 濃度도 taurocholic acid 및 deoxycholic acid 등 다른 種類의 膽汁酸을 投與하였을 때에 비하여 2.4~3배정도 증가한다고 보고하였다. 따라서 ursodeoxycholic acid 에 의한 利膽效果는 canaliculi에서의 osmotic activity에 의한 효과와 아울러 HCO₃⁻와 같은 無機이온의 移送를 자극하여 膽汁分泌를 亢進시키는 것이라고 추측하였다.

本 實驗에서는 ursodeoxycholic acid 를 계속 注入할 때 膽汁分泌는 약 2倍以上 증가하였으나 total cholate 量은 별로 변동이 없었다. 또한 膽汁內 cAMP 는 膽汁의 증가와 더불어 현저히 증가한 반면에 cGMP 는 오히려 감소되었다. 이는 아마 膽汁의 水分 分泌는 cAMP 의 second messenger 역할로 因하여 이루어지며 膽汁酸의 分泌는 cGMP 가 媒介한다고 추측된다. 이 결과로 보아 cAMP 는 水性利膽效果에, cGMP 는

眞性利膽效果에 有關한 것으로 示唆된다. Dumont⁵²⁾등은 ursodeoxycholic acid 에 의한 利膽效果는 osmotic activity 외에 electrolyte 및 fluid의 transport system 을 자극하여 이루어지는 것이며 이와같은 system 은(Na⁺, K⁺ -ATPase)-mediated sodium transport 와 關聯이 있을 것이라고 추리하였다. 本 實驗에서 ursodeoxycholic acid 에 의하여 cAMP 가 현저히 증가한 것은 이러한(Na⁺, K⁺ -ATPase)-mediated sodium transport system 과 關聯性이 있다고 추측된다.

Levine 및 Hall⁴¹⁾등은 개 혹은 baboon에서 dehydrocholic acid 에 의한 利膽效果는 作用部位가 canaliculi 임으로 膽汁內 cAMP 와는 무관하다고 주장하였다. 또한 Dumont⁵²⁾등은 dehydrocholic acid 는 ursodeoxycholic acid 와는 달리 膽汁內 HCO₃⁻의 농도변화는 없이 膽汁分泌를 亢進하므로 作用機轉이 ursodeoxycholic acid 와는 상이할 것이라고 주장하였다. Dehydrocholic acid 는 生體內에서 生産되지 않는 合成膽汁酸이며 micelles 를 형성치 못하므로 보다 강한 osmotic activity 에 의하여 利膽效果가 일어난다고 주장하고 있다^{53,54)}.

本 實驗에서는 dehydrocholic acid 를 단독 投與 혹은 계속 注入할 때 膽汁 및 total cholate 가 다같이 증가하였으며 cAMP 및 cGMP 도 현저하게 증가하였다. 이와같은 현상은 deoxycholic acid 를 投與할 때에도 나타났다. 이는 cAMP 및 cGMP 가 膽汁分泌에 관여되고 있음을 示唆하여 주고 있다.

Secretin 에 의한 利膽效果는 오래전부터 알려져 왔으며 주로 膽汁의 H₂O, HCO₃⁻ 및 Cl⁻의 量을 증가시키나 이와 반대로 膽汁酸量은 감소시킨다고 보고되고 있다^{55~57)}. Wheelsr 및 그 共同研究者¹⁶⁾들은 secretin 은 膽汁酸과 달리 作用部位가 canaliculi 가 아니고 duct 나 ductule 이라고 주장하였다. 또한 Russell⁵⁸⁾등도 erythritol 혹은 mannitol clearance 실험결과로 보아 膽汁酸에 의한 利膽作用은 膽汁酸 分泌와 linear 을 나타내는 反面에 relation 은 이와같은 secretin 에 하등의 影響을 주지 못하므로 作用部位가 相異한 clearance ductal 이라고 보고하였다. 그러나 최근 system 도 secretin erythritol 에 실질적으로 影響을 끼친다는 보고²⁸⁾가 있어 아직 그 作用部位에 대하여서도 의문점이 많다. 또한 secretin 에 의한 利膽作用은 cAMP 와 密接한 關係가 있어서 개에 dibutyryl cAMP 를 靜脈 投與하면 BSICS 가 증가되나^{37~39)} 쥐에서는 膽汁 혹은 膽汁酸의 分泌亢進을 볼 수 없다고 보고하였다⁴²⁾.

그러나 Levine 및 Hall⁴³ 등은 사람이나 baboon 에 있어서 secretin 에 의한 利膽效果는 cAMP 와 關聯이 있으며 아마 bile ductal system 에서 cAMP 의 媒介로 인한 fluid 의 分泌 亢進에 起因된 效果일 것이라고 주장하였다. 家兎를 사용한 本實驗에서는 secretin 에 의하여 膽汁 및 膽汁酸에 별다른 變動을 볼 수 없으나 cAMP 의 含量은 每 投與時마다 현저히 증가하여 secretin 과의 密接한 關係를 示唆하여 주고 있다. 한편 cGMP 는 처음 단독 投與하였을 때 약간 증가한 후 별다른 變化를 나타내지 않아, secretin 의 경우에는 cGMP 보다는 cAMP 가 直接 關聯되고 있다는 암시를 주고 있다.

Phosphodiesterase 抑制劑인 theophylline 은 glucagon 과 유사하게 canalicular bile 의 分泌를 亢進하는 것으로 알려져 왔다^{59, 60}. 최근 Kaminski 및 그 共同研究者⁶¹ 들은 쥐나 개에서 theophylline 에 의하여 膽汁分泌는 亢進되나 glucagon 과는 달리 cAMP 分泌는 감소된다고 보고하였다. 이 결과로 보아 動物의 種差에 따르는 차이는 감안할 수 있으나 적어도 개나 쥐에서는 theophylline 과 cAMP 와의 關係는 미미하다고 주장하였다. 本實驗에서는 theophylline 에 의하여 膽汁 및 total cholate 의 증가보다는 cAMP 및 cGMP 의 증가가 뚜렷하였고 특히 cAMP 의 증가는 더욱 현저하였다. Taurocholate 를 계속 注入하여 EHC 를 유지시키면서 Theophylline 을 投與하여도 cAMP 및 cGMP 가 현저하게 증가하였다. 이는 적어도 家兎에서 theophylline 과 膽汁內 cAMP 및 cGMP 가 關聯성이 있음을 보여주는 것으로 생각된다. Taurocholate 를 계속 注入하면서 secretin 을 投與할 때에는 secretin 만을 단독 投與한 때와 같이 cGMP 는 감소하는 경향을 나타내나 cAMP 만은 현저히 증가하여, secretin 과 cAMP 와는 相互 關係성이 있음을 示唆하는 것으로 사료된다.

Insulin 에 의한 利膽效果는 水分, HCO₃⁻ 및 Cl⁻ 의 分泌는 亢進하나 膽汁酸의 分泌는 오히려 감소한다고 보고되었다^{60~62}. 또한 최근에 insulin 은 erythritol clearance 를 증가시키며 canalicular secretin 에 의한 BSICS 도 증가시킨다는 報告가 있다^{63, 64}. 本實驗에서는 taurocholate 를 계속 注入하면서 insulin 을 投與할 때 膽汁分泌가 증가하는 동시에 膽汁內의 cGMP 도 현저히 증가하였으나 cAMP 는 오히려 감소되어 secretin 과는 정반대되는 현상을 보여 주었다. Secretin 은 ductal system 에 作用하나 insulin 은 canalicular system 에 作用한다는 說을 감안할 때 이와같은

cAMP 와 cGMP 의 상이한 變動은 흥미롭게 생각된다.

CCK-OP 는 secretin 과 유사하여 膽汁酸에는 하등 變化를 주지 않고 水分과 HCO₃⁻ 를 증가시키나 erythritol clearance 는 증가시키지 못하는 것으로 보아 secretin 과 같이 ductal system 에 作用한다고 추측되고 있다^{65~69}. 本實驗에서 CCK-OP 에 의하여 cAMP 는 變化하지 않으나 cGMP 는 현저히 증가하여 secretin 에 의한 效果와 相反된 結果를 보여 주었다.

結 論

1) Tauracholic acid 및 chenodeoxycholic acid 를 家兎에 단독 또는 계속 注入한 결과 膽汁內에 cAMP 및 cGMP 증가에 이어 담즙산 및 담즙분비량 증가를 나타냈고一回 단독 投與한 때는 cGMP 가 cAMP 보다 더 증가하였다.

2) Ursodeoxycholic acid 를 계속 注入한 결과 膽汁 분비량이 홀로 현저히 증가하고 cAMP 는 膽汁量 증가에 先行하여 현저히 증가하나 cGMP 는 반대로 감소하였다.

3) Dehydrocholic acid 및 deoxycholic acid 를 投與한 결과 cAMP 및 cGMP 와 膽汁量 및 total cholate 의 증가가 동시에 促進되었다.

4) Secretin 은 膽汁內 cAMP 를 예민하게 증가시켰다.

5) Theophylline 投與로 膽汁內의 cAMP 및 cGMP 가 증가하였으며 계속 注入할 때는 더욱 현저히 증가하였다.

6) Taurocholate 계속 注入下에 secretin 添加投與로 cAMP 의 현저한 증가를 가져왔고 theophylline 添加投與로 cAMP 및 cGMP 를 모두 증가시켰으며 cAMP 의 증가는 cGMP 증가보다 先行하여 일어났다.

7) Taurocholic acid 계속 注入하면서 insulin 을 投與할 때 cAMP 는 감소되고 cGMP 는 현저히 증가하였다. 또한 CCK-OP 를 投與한 때는 cGMP 만이 현저히 증가하였다.

參 考 文 獻

- 1) Forker FL.: *J. Clin. Invest.* 46:1189-95, 1967.
- 2) Wheeler H.O., and Mancusi-Ungaro P.L.: *Am. J. Physiol.* 210:1153-59, 1966.
- 3) Schiff M.: *Pflugers Arch.* 3:598-613, 1870.

- 4) Foster M.G., Hooper C.W., and Whipple, G.H.: *J. Biol. Chem.* 38:379-392, 1919.
- 5) Sperber I.: In *The Biliary System*, ed. W. Taylor. Oxford: Blackwell, p.457, 1965.
- 6) Sperber I.: *Pharmacol. Rev.* 11:109-134, 1959.
- 7) Preisig R., Cooper H.L., and Wheeler H.O.: *J. Clin. Invest.* 41:1152-1162, 1962.
- 8) Erlinger S., Dhumeaux D., Benhamou J.P., et al.: *Rev. Fr. Etud. Clin. Biol.* 14:144-150, 1969.
- 9) Erlinger S., Dhumeaux D., Berthelot P., et al.: *Am. J. Physiol.* 219:416-422, 1970.
- 10) Boyer J.L.: *Am. J. Physiol.* 221:1156-1163, 1971.
- 11) Berthelot P., Erlinger S., Dhumeaux D., et al.: *Am. J. Physiol.* 219:809-813, 1970.
- 12) Boyer J.L., and Klatakin G.: *Gastroenterology* 59:853-859, 1970.
- 13) Doeling R.H., Mack E., Picott J., et al.: *J. Lab. Clin. Med.* 72:169-176, 1968.
- 14) Preisig R., Bucher H., Stirnemann H., et al.: *Rev. Fr. Etud. Clin. Biol.* 14:151-158, 1969.
- 15) Schersten T., Nilsson S., Cahlin E., et al.: *Eur. J. Clin. Invest.* 1:242-247, 1971.
- 16) Wheeler H.O., Ross E.D., and Pradley S.E.: *Am. J. Physiol.* 214:866-874, 1968.
- 17) Dowling R.H., Mack E., Picott J., et al.: *J. Lab. Clin. Med.* 72:169-176, 1968.
- 18) Irvin J.L., Johnson C.G. and Kopola L.: *J. Biol. Chem.* 153:439, 1944.
- 19) Berthelot P., et al.: *Am. J. Physiol.* 219:809-813, 1970.
- 20) Boyer J.L., and Bloomer J.R.: *J. Clin. Invest.* 54:773-782, 1974.
- 21) Erlinger S., et al.: *Am. J. Physiol.* 219:416-422, 1970.
- 22) Prandi D., et al.: *Eur. J. Clin. Invest.* 5:1-6, 1975.
- 23) Schersten T., et al.: *Eur. H. Clin. Invest.* 1:242-247, 1971.
- 24) Strasbeg S.M., et al.: *Am. J. Physiol.* 228:115-121, 1975.
- 25) Strasberg S.M., Siminovitch K.A., Ilson R.G.: *Ann. Surg.* 180:356-363, 1974.
- 26) Lindblad L., and Schersten T.: *Gastroenterology*, 70:1121-1124, 1976.
- 27) Preisig R., Cooper H.L., and Wheeler H.O.: *J. Clin. Invest.* 41:1152-1162, 1962.
- 28) Barnhart J.L., and Combes B.: *Am. J. Physiol.* 234:146-156, 1978.
- 29) Scratcherd T.: *The biliary system*. Edited by W. Taylor. Oxford. Blackwell. p.515-529, 1965.
- 30) Wheeler H.O., Ramos O.L.: and *J. Clin. Invest.* 39:161-170, 1960.
- 31) Jones R.S., and Grossman M.I.: *Am. J. Physiol.* 217:532-535, 1969.
- 32) Jones R.S. Geist R.E., and Hall A.D.: *Gastroenterology* 60:64-68, 1971.
- 33) Forker E.L.: *J. Clin. Invest.* 46:1189-1195, 1967.
- 34) Maffly R.H., and Leaf A.: *J. Gen. Physiol.* 42:1257-1275, 1959.
- 35) Grossman M.I., Janowitz H.D., Relaton H. et al.: *Gastroenterology* 12:133-138, 1949.
- 36) Razin E., Feldman M.G., and Dreiling D.A.: *J. Mt. Sinai. Hosp. NY.* 32:42-50, 1965.
- 37) Moris T.Q.: *Gastroenterology* 62:187, 1972.
- 38) Barnhart J.L., and Combes B.: *Am. J. Physiol.* 227:194-199, 1974.
- 39) Erlinger S., and Dumont M.: *Biomedicine* 15:2732, 1973.
- 40) Khedis A., et al.: *Biomedicine* 21:176-181, 1974.
- 41) Levine R.A., and Hall C.: *Gastroenterology*, 70:537-544, 1976.
- 42) Baker A.L., Tse-Tu D., and Kaplan M.M.: *Gastroenterology* 67:779, 1976.
- 43) Grindly J.H., Eberb J., and Walter W.: *AMA Arch. Surg.* 67:289, 1953.
- 44) Erlings S., and Dhumeaux D.: *Gastroenterology* 66:281, 1974.
- 45) Jones R.S., and Meyers W.C.: *Ann. Rev. Physiol.* 41:67, 1979.
- 46) Ruwart M.J., and Kamnski D.L.: *Anal. Biochem.* 81:130, 1977.
- 47) Kaminski D.L., and Ruwort M.J.: *Surg. For-*

- um* 28:409, 1977.
- 48) Kaminski D.L., Brown W.H., and Deshpande Y.G.: *Am. J. Physiol.* 238:G 119 1980.
- 49) Makino I., Shinozaki K., Yoshino K., et al.: *Jap. J. Gastroenterol.* 72:690, 1975.
- 50) Nakagawa S., Makino I., Ishizaki T., et al: *Lancet* 2:367, 1977.
- 51) Maton P.N., Murphy G.M., and Dowling P.H.: *Lancet* 2:1297, 1977.
- 52) Dumont M., Erlinger S., and Uchman S.: *Gastroenterol.* 79:82, 1980.
- 53) Paumgartner G.: Edited by L. Bianchi, W. Gerok, K. Sickinger, Lancaster. MTP Press 49, 1977.
- 54) O'Maille E.R.L., and Richards T.G.: *J. Physiol. (Lond)* 261:337, 1976.
- 55) Jones R.S., and Grossman M.I.: *Am. J. Physiol.* 217:532, 1970.
- 56) Soloway R.D., et al: *Am. J. Physiol.* 222: 681, 1972.
- 57) Wheeler H.O.: *In hand book of Physiology, Sect. 6, ed. C, Code, 5:2409, Baltimore: Am. Physiol. Soc. 1968.*
- 58) Russell T.R., Searle G.L., and Jones R.S.: *Surg.*, 77:498, 1975.
- 59) Earnhart J.L., and Combes B.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 150:591, 1975.
- 60) Barnhart J.L., and Combes B.: *Am. J. Physiol.* 227:194, 1975.
- 61) Baldwin J., et al: *Am. J. Physiol.* 111:66, 1969.
- 62) Geist R.E., and Jones R.S.: *Surgery* 69:563, 1971.
- 63) Kaminski D.L., and Rose R.C.: *Surgery* 742 758, 1973.
- 64) Jones R.S.: *Am. J. Physiol.* 281:40, 1976.
- 65) Snow J.R., and Jones R.S.: *Surgery* 83:458, 1978.
- 66) Shaw R.A., and Jones R.S.: *In. Press*, 1978.
- 67) Gardner B.N., and Small D.M.: *Gastroenterol.* 70:403-7, 1976.
- 68) Jones R.S., and Grossman M.I.: *Am. J. Physiol.* 216:335, 1969.
- 69) Thulin L.: *Acta Chir. Scand.* 139:635, 1973.
- 70) Pak B.H., Hong S.S., Pak H.K., and Hong S.K.: *Am. J. Physiol.* 210:624, 1966.
- 71) Hong S.S., Kim K.H., and Kim W.J.: *Yonsei Medical J.* 14:109, 1973.