약제학회지 (1986), 제16권 제3호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol. 16, No. 3, 110~117 (1986)

음이온 모델 화합물 아마란스의 담즙배설에 미치는 타우로데옥시콜레이트의 영향

심창구 · 정석재
서울대학교 약학대학
(1986년 8 월 22일 접수)

Effect of Sodium Taurodeoxycholate on Biliary Excretion of Amaranth as an Anionic Model Drug in Rats

Chang-Koo Shim and Suk-Jae Chung
College of Pharmacy, Seoul National University
(Received August 22, 1986)

Plasma disappearance of amaranth (AM), a model compound of organic anionic drugs, was retarded by intravenous infusion of taurodeoxycholate (TDC), a representative bile acid, in the rat. Biliary excretion accounted for 30-60% of the systemic excretion of AM. AM seemed to be metabolised in the hepatocyte to form a compound that is excreted more rapidly into the bile than AM itself, considering apparent biliary clearance, CL_{bil}, is much larger than systemic clearance, CL_s. Decrease in CL_{bil} by TDC infusion might be due to elevated plasma level rather than decreased biliary excretion of AM. Decreased distribution or urinary excretion of AM by TDC was supposed to be one of the probable reasons of elevated plasma level. Competitive inhibition between AM and TDC on tissue distribution and urinary excretion might explain the mechanism. The effect of TDC on the CL_{bil} of methylene blue, a cationic dye, was quite different from that of AM, as reported previously by us. More intensive study would be necessary to elucidate the difference of biliary excretion between organic anions and cations.

체내에 흡수된 약물이 배설되는 경로에는 뇨를 통한 배설, 담즙을 통한 배설, 호흡을 통한 배설, 피부등을 통한 배설등의 여러가지 경로가 있다. 이중 담즙을 통한 배설경로는 이 경로로 배설된 약물이 장-간순환을 받는다든가 소장에서 대사되거나 변으로 배설됨으로 해서 매우 복잡하다.

담즙으로 배설되는 화합물은 배설시의 담즙중 농도(B)와 그때의 혈장중 농도(P)에 따라 다음과 같이 3가지로 분류된다. 즉 B/P가 1보다 작은 화합물(예; 알부민, 인지질등), B/P가 1인 화합물(예; Na, K 이온등), B/P가 1보다 큰 화합물의 3가지이다[1].

이중 B/P가 1보다 큰 화합물은 그 주된 배설경로가 담즙을 통한 배설이라는 점에서 이들의 담즙배설은 관심의 대상이 되고 있다. 이런 성질을 갖고 있는 화합물들이란 대부분 유기 음이온, 유기 양이온 또는 강심배당체와 같은 유기 중성화합물이다. 이들 화합물들은 대부분 극성이 비교적 커서 pH 7-8에서 유-수분배계수가 낮다. 이 부류에 속하는 유기 음이온으로는 *p*-aminohippuric acid, probenecid, sulfobromophthalein, bromphenol blue, bromthymol blue와 amaranth등이 있고, 유기 염기로서는 procaine amide ethobromide, tubocuraine과 neostig-

mine 등이 있다[2].

약물이 담즙으로 배설되기 위하여서는 2 종류의 세포막을 통과해야 한다. 즉 혈액으로부터 sinusoidal membrane을 통과하여 간세포내로 uptake된 다음, 다시 canalicular membrane을 통과해야만 담즙으로 배설될 수 있다.

생리적인 pH인 pH 7-8에서 해리하는 유기 이온류들이 이와 같은 이중의 세포막을 통과하여 담즙으로 배설되는 기구에 대하여 어떤 학자들은 간세포 막에서의 능동수송이나, 내인성 물질에 의한 촉진수송등을 가상하기도 하였다.

유기염기의 담즙배설에 관한 Shanker 등의 연구에 따르면 유기염기들의 담즙배설경로는 음이온의 경우와는 다르다고 한다. 또한 유기염기의 투여용량을 높여갈 때에 어느 한도 이상에서는 담즙배설이 증가되지 않는 점을 들어 염기성 물질의 담즙배설은 고농도에서 포화가 일어나며 내인성 물질에 의해 촉진수송되거나 능동수송된다고 하였다.

염기성물질이 체내에 존재하는 내인성 물질에 의해 촉진수송되는지 여부를 규명하기 위하여 Shanker 등[3]은 담즙산염의 하나인 dehydrocholate를 i.v. 투여하여 유기염기의 담즙배설의 변화를 관찰하였으나 아무런 변화가 없었다. 그러나 이 실험에서 그는 1) 혈중에서 담즙산의 대부분의 혈장단백과 결합한다는 사실을 고려하지 않고 dehydrocholate를 투여하였으므로 투여된 담즙산중 어느 정도가 과연 간세포내로 uptake 되었는지 알 수 없고, 2) dehydrocholate는 다른 담즙산과는 달리 담즙내에서 mixed micelle을 형성하는 성질을 갖고 있지 않다는 사실을 간과하고 있으므로, 그의 연구결과만 가지고 담즙산은 유기염기의 담즙배설에 관여하지 않는 것 같다고 추론하는 경향은 타당하지 않은 것 같다.

유기염기의 담즙배설에 관한 연구를 종합해 보면 담즙배설과 배설되는 화합물간에는 어떤 연관성이 있음을 발견할 수 있다. 이중 가장 잘 알려져 있는 한 예로 Hughes 등[4]에 의하면 10% 이상 담즙으로 배설되는 유기염기의 분자량은 250±50 이상인 것으로 판명되었다. 유기염기의 담즙배설은 전술한대로 그 기구를 확실히 밝혀주는 보고는 없고 다만 여러가지 수송계가 각각의 약물에 대해 다소간 영향을 미치고 있다는 견해가 일반적인 것 같다.

유기산의 담즙배설에 관한 연구는 유기염기의 경우보다 훨씬 더 활발하다. 특히 Gregus 등[5]은 장관내에서 담즙산을 흡착·고갈시키는 물질로 알려진 cholestyramine 수지를 경구투여한 후 여러가지 유기산을 투여하여 이들의 담즙배설을 대조군과 비교하였다. 그 결과 이들은 담즙산염의 output에 의해 담즙배설이 크게 영향받는 cholestatic 유기 음이온과, 담즙산염의 output에 별로 영향받지 않는 choleretic 유기 음이온의 2 종이 있음을 확인하였다. 그러나 이들은 이처럼 음이온 수송계가 2 가지로 갈라지는 것이 각각의 수송계가 정말로 다름을 의미하는 것인지, 아니면 약물자체의 독성에 의해 Na-K ATPase나 mitochondrial respiration이 억제되는데서 기인한 것인지에 대해서는 논의의 여지가 있다고 하였다.

Rollins 등[6]은 유기산들은 능동수송 과정을 통해서 간세포에 수송되는 것이 아니라 촉진수송에 의해 이행되는 것 같다고 하였다. 그는 이 실험에서 생리식염수를 등속주입한 군과 sodium deoxycholate를 0.3 μmole/min로 등속주입하여 담즙유량을 증가시킨 군에 대해 유기 음이온인 BSP와 PAAH(*p*-aminohippuric acid)를 투여하고 그때의 간세포의 막전하를 측정하여 능동수송인지 아니면 다른 수송계를 통한 과정인지를 조사하였다. 그 결과 BSP는 담즙으로의 배설이 늘었지만 PAAH의 경우에는 그렇지 않았다. 그 이유는 PAAH의 경우 간세포에서 담즙으로 배설되는 과정이 "sink" 조건이며, 또 PAAH는 mixed micelle과 잘 회합하지 않아서 taurocholate에 의해 담즙유량이 증가하여도 담즙배설은 증가되지 않은 것으로 설명하였다.

염기의 담즙배설에 깊은 연관이 있다고 믿어지는 mixed micelle[7,8]은 주로 지방산의 흡수나 배설에 관련이 있고 4 가지 type이 있다고 알려져 있다. 그중에 type C가 가장 관심을 끈다. 이것은 담즙산염과 레시틴에 의한 mixed micelle이다. 이 type은 cholesterol 등과 같은 불용성 지질을 가장 효과적으로 녹인다. Apstein 등에 의하면 유기산들이 인지질과 콜레스테롤의 배설을 크게 억제하였다고 하는데 이 사실은 유기산이나 염기의 담즙배설에 관여하는 mixed micelle이 type C임을 시사하는 것이라 하겠다. Apstein 등[9]은 18시간동안 담즙산염을 고갈시킨 군에 sodium taurocholate를 등속주입하고 여기에 다시 빌리루빈과 iodipamide를 각각 등속주입하였

다. 그 결과 빌리루빈과 iodipamide는 콜레스테롤과 인지질의 담즙배설을 크게 억제하였다 한다. 그 이유로 그들은 빌리루빈과 iodipamide를 등속주입할 경우, 이러한 유기 음이온들이 mixed micelle을 형성하여 담즙산염의 배설을 억제하지 않은채 지질의 담즙배설을 억제한 때문이라고 설명하였다.

Scharschmidt등 [10]은 sodium taurocholate의 등속주입에 의해 BSP와 빌리루빈, indocyanine green의 최대배설속도가 증가했다고 보고하고 이것은 mixed micelle내로의 incorporation이 증가한 때문이라고 설명하였다. 아뭏든 담즙산염은 유기 음이온의 담즙배설에 모종의 영향을 미치는 것이 사실이며 그것이 mixed micelle 내로 incorporation됨에 의해 어떤 약물의 담즙배설이 영향을 받는 것 같다.

이러한 연구배경에서 저자등은 choleretic 유기 음이온으로 알려진 아마란스의 담즙배설에 미치는 담즙산염의 영향을 sodium taurodeoxycholate(이하 TDC로 생략)를 모델 담즙산으로 써서 약물체내속도론적으로 연구한 다음, 그 결과를 유기 양이온인 methylene blue에 대한 담즙산염의 영향과 비교함으로써 약물의 담즙배설기구를 해명하고자 하였다.

실험방법

시약

아마란스(Bolak Perfumery Co., Ltd.), 생리식염수(대한약품공업사, K.P. IV), mannitol (Shinyo Pure Chemical), sodium taturodeoxycholate (Sigma) 및 heparin(중외제약, K.P. IV, 25,000 unit)등을 사용하였다.

기기

spectrophotometer (LKB 2), infusion 펌프 (12 H type, Natume) 및 microcentrifuge (Beckman F4)등을 사용하였다.

실험동물

서울대학교 실험동물 사육장에서 분양받은 150-300g의 Wistar계 웅성 rat를 사용하였다. 실험동물은 아마란스만을 정맥투여한 대조군(C), 아마란스 정맥투여 후 3% mannitol-saline 주입군(S), 아마란스 정맥투여 후 11.6mM TDC와 3% mannitol-saline을 infusion한 군(B)의 3군으로 나누었고 각군은 3-4마리씩으로 하였다. 모든 실험 기간중 실험동물은 일정한 사료(삼양사)를 주고 음료수는 수도물을 자유롭게 마실 수 있도록 하였다.

수술, 약물투여, 정맥내 주입 및 혈액, 담즙의 채취

실험동물을 에텔로 가볍게 마취한 후 수술대에 고정시키고, 3군 공히 좌측 대퇴부 정맥에는 생리식염수를 채운 폴리에틸렌 튜브(PE-50 intramedic®, Clay Adams, U.S.A)로 카테터를 삽입하고, 좌측 대퇴부 동맥에는 20 unit로 희석한 헤파린을 채운 동 규격의 튜브로 카테터를 삽입, 잘 고정하고 수술부위를 봉합사(Natsume, No.3)로 봉합한 후, 개복하여 담관을 노출시키고 여기에 폴리에틸렌 튜브(PE-10, intramedic®, Clay Adams, U.S.A.) 카테터를 삽입, 잘 고정하고 수술부위를 동 규격의 봉합사로 잘 봉합한 후 에텔 마취가 깰 때까지 기다렸다. 수술시와 sampling시 백열등을 이용하여 체온을 일정히 해주었다.

아마란스를 정맥투여할 C군에는 에텔 마취가 깬뒤 20분 후에 아마란스를 rat 체중 kg당 50 μmole씩 20초에 걸쳐 카테터를 이용해 서서히 투여하고 튜브안에 남아있는 아마란스는 생리식염수를 이용하여 체순환 혈까지 밀어 넣었다.

3% mannitol-saline을 주입할 S군과 11.6 mMTDC와 mannitol-saline을 주입할 B군에는 에텔 마취가 깬후, 1.55 ml/hr의 속도로 등속주입을 시작하고 20분이 지난 후 C군과 동일한 방법으로 아마란스를 투여하고 난 다음 신속히 카테터를 주입할 액이 들어있는 infusion pump에 연결 하였다.

3군 공히 i.v. 투여, ml 수는 0.5ml를 넘지 않게 하였으며, 혈액은 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90분마다, 담즙은 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90분마다 채취하였다.

혈장중의 아마란스 정량

Takahashi등 [11]의 방법을 준용하였다. 즉 검량선 작성용 혈장을 준비하여 시험관에 각각 100 μl씩을 넣고 고농도의 아마란스액을 마이크로시

린지로 취해 시험관에 각각 0.6, 0.28, 0.08, 0.04, 0 μmole씩 가하였다. 이때 취한 아마란스액의 부피는 전체 부피에 대해 무시할 수 있는 10 μl 이하가 되게 하였다. 이렇게 만들어진 혈장—아마란스액을 다시 생리식염수로 10배 희석하여 520 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 작성하였다.

혈장시료중의 아마란스 정량은 정해진 시간마다 채혈·원심분리하여 얻은 100 μl의 혈장에 생리식염수를 가해 10배로 희석하여 위와 같은 방법으로 흡광도를 측정한 후 검량선을 써서 정량하였다.

담즙중의 아마란스 정량

검량선 작성용 담즙을 준비하여 시험관에 각각 10 μl씩을 취한 후 아마란스액을 마이크로시린지로 취해 각 시험관에 각각 12, 5.6, 1.6, 0.8, 0 μmole씩 가하였다. 이를 다시 생리식염수로 200배 희석하여 520nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 작성하였다. 담즙 시료중의 아마란스 정량은 정해진 시간마다 채취한 시료의 부피를 측정한 다음 그중 10 μl을 취하여 위와 같은 방법으로 흡광도를 측정하여 정량하였다. 채취한 담즙의 부피는 그 비중을 1.0으로 간주하여 담즙의 무게로부터 환산하였다.

통계처리

모든 측정치와 계산치는 mean ±S.E.로 표시하였다. unpaired student's t-test에서 $p<0.05$인 경우만을 유의성이 있다고 판정하였다.

속도론적 분석

혈장중의 아마란스의 농도 추이를 다음과 같은 통상의 2-콤파트멘트 모델에 맞추어 해석하였다.

$$C_{plasma}=A\times e^{-\alpha\cdot t}+B\times e^{-\beta\cdot t}$$

A, B, α, β의 값은 마이크로컴퓨터를 써서 잔차법으로 초기치를 구한후, 非線型 회귀 프로그램인 MULTI[12]에 혈장 데이타와 A, B, α, β의 초기치를 입력하고 sum of square(SS)를 최소화하는 값을 최적의 A, B, α, β의 값이라 보고 출력시켰다.

$$SS=\sum_{i=1}^{n}(C_{plasma_i}-C_{cal_i})^2/weight_i$$

수렴 여부의 판정은 $(SS_{n-1}-SS_n)/SS_n<10^{-4}$으로 하고 이 조건을 만족하는 n번째 loop에서 계산종료가 되도록 하였다. 여기서 구한 A, B, α, β의 값을 써서 다음의 식[13]으로 속도론적 파라메타를 구하였다.

$$K_{21}=(A\cdot\beta+B\cdot\alpha)/(A+B)$$
$$K_{10}=\alpha\beta/K_{21}$$
$$K_{12}=\alpha+\beta-K_{21}-K_{10}$$
$$V_C=Dose/(A+B)$$
$$V_P=K_{12}\times V/K_{21}$$
$$Vd_\beta=V_C\times K_{10}/\beta$$
$$Vd_{ss}=(K_{12}+K_{21})/K_{21}$$
$$AUC=A/\alpha+B/\beta$$
$$CL_s=Dose/AUC$$
$$t_{1/2\alpha}=0.693/\alpha$$
$$t_{1/2\beta}=0.693/\beta$$
$$Cl_{bil}=(\Delta Xb/\Delta t)/C^*$$

단 여기서 $\Delta Xb/\Delta t$는 겉보기 담즙배설속도, C^*는 시료채취기간중의 평균 혈장중 농도를 의미한다. 기타 파라메타의 의미는 일반적으로 통용되는 바[13]와 같다.

실험결과

검량선

전술한 방법에 따라 조제한 검량선 작성용 혈장 및 담즙중 아마란스의 흡광도를 측정하였더니 520

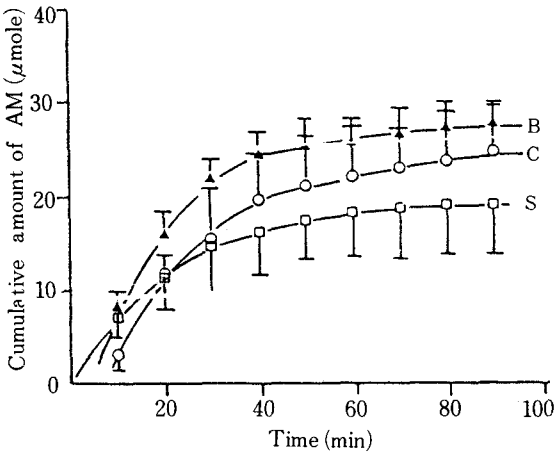

Figure 1—Cumulative amount of amaranth excreted into bile in the rats of three experimental groups (n=3~4).
Key:C, control group; B, bile salt infused group; S, saline infused group

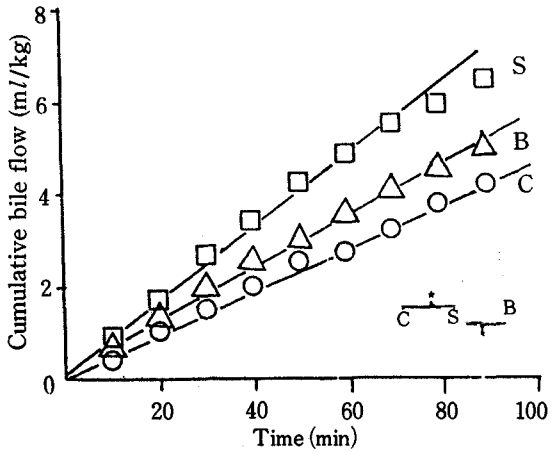

Figure 2—Cumulative bile flow in the rats of three experimental groups (n=3~4).
* $p<0.05$. For other abbreviations, see Fig.1.

nm에서의 흡광도가 약 0-1.2(혈장), 0-0.8(담즙) 사이에 들었으며 두 경우 모두 매우 양호한 직선성(r=0.99)을 나타냈다.

담즙 누적 배설량

아마란스의 담즙중 누적 배설량은 Fig.1에 보인 바와 같다. 투여량에 대해 담즙 배설이 차지하는 퍼센트는 30-60%로 이 경로가 아마란스의 주된 배설경로임을 알 수 있었다.

담즙 누적 유량

각 군의 담즙 누적 용량은 Fig.2 와 같다. TDC를 주입한 군(B)의 담즙유량이 생리식염수 주입군(S)에 비해 유의성 ($p<0.05$)있게 감소함을 보였다.

아마란스의 혈장중 농도추이

아마란스의 혈장중 농도추이는 Fig.3과 같다. TDC를 주입한 B군의 혈장중 농도 감소는 대조군(C)이나 생리식염수 주입군(S)에 비해 현저히 지연되었다.

약물체내속도론적 파라메타

전술한 식들을 써서 계산한 결과는 Table I과 같다. 여기에서 β, V_c, AUC, CL_s, CL_{bil}은 S군과 B군간에 유의성 있는 차이를 보였다.

고 찰

Taurodeoxycholate (TDC) 등속주입시 담즙

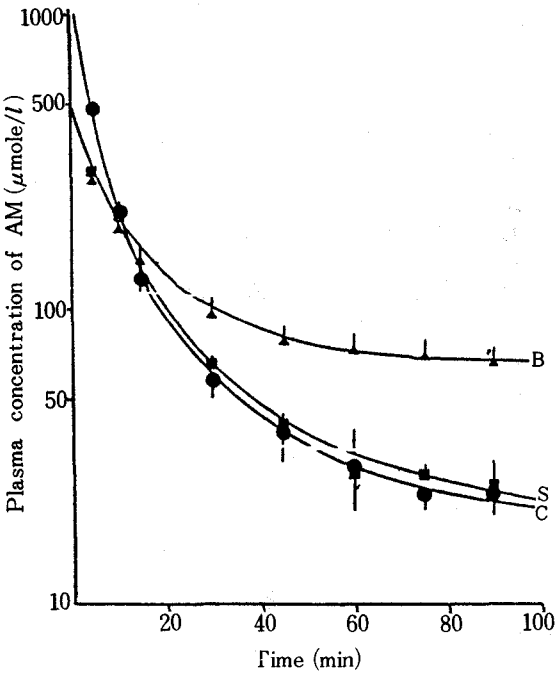

Figure 3—Plasma disappearance curve of amaranth in the rats of three experimental groups (n=3~4). For abbreviations, see Fig.1.

유량 감소

담즙유량은 담즙산 결핍시와 주입시에 영향을 받는다고 보고[5] 되었다. 그러나 본 연구결과에서는 다른 연구자들의 결과와는 상반되게 담즙산주입에 의해 담즙누적 유량이 감소하였다(Fig.4). 이는 타 연구자들이 사용한 sodium taurocholate와 본 연구에 사용한 TDC가 생리학적 작용면에서 서로 다른 성질[14]에 기인할지도 모른다. Ammon[14]에 의하면 conjugated dihydroxy형의 담즙산염은 담낭에서 물과 전해질의 수송에 영향을 주지만 dihydroxy형이 아닌 경우에는 dihydroxy형의 4배 농도 영역에서야 영향을 미친다고 한다. 비록 rat는 담낭이 없는 설치류이고 본 실험에서 등속주입한 용액중의 담즙산 농도는 Ammon이 사용한 농도(16.7mM)보다 낮은 11.6mM 이었지만, 담낭의 mucosa에 손상을 주는 TDC가 담관벽이나 간세포의 세포막에도 영향을 미칠수 있을 것으로 추론된다. 그러므로 저자등이 실험한 rat에서 TDC 주입에 의해 누적 담즙유량이 감소된 것은 담즙산 염이 간세포의 세포막에 영

Table I - *Pharmacokinetic Parameters of Amaranth in the Rats.*

Parameters	Groups		
	Control (C)	Saline (S) [a]	TDC (B) [b]
A (μM)	1,393.6±438.5	403.2±268.5	385.3±89.0
B (μM)	83.9±27.1	75.9±22.1	102.2±12.8
α (1/min)	0.2248±0.051	0.124±0.023	0.156±0.037
β (1/min)	0.016±0.004	0.044±0.038	0.018±0.017
K_{21} (1/min)	0.028±0.006	0.039±0.012	0.039±0.012
K_{10} (1/min)	0.128±0.028	0.041±0.013	0.018±0.003
K_{12} (1/min)	0.085±0.023	0.056±0.021	0.103±0.029
V_C (ml/kg)	41.55±11.72	169.9±45.8	112.5±21.2
V_P (ml/kg)	14.82±4.68	141.1±62.8	51.3±20.3*
Vd_{ss} (ml/kg)	56.37±16.18	311.1±93.8	163.8±43.8
AUC (μM·min)	11,487.9±2267.0	10,246.6±2576.2	29,027.7±7491.6*
CL_s (ml/min/kg)	4.71±0.91	5.63±1.42	1.98±0.46*
CL_{bil} (ml/min/kg)	14.81±7.66	13.07±1.48	6.86±0.42*

* $p > 0.05$. [a] 3% mannitol-saline was infused at 1.55 ml/hr. [b] 11.6 mM sodium taurodeoxycholate in 3% mannitol-saline was infused at 1.55 ml/hr.

향을 미쳐 물 또는 전해질 수송계에 변화를 가져온 때문이 아닌가 생각된다.

TDC 등속주입에 의해 담즙배설이 감소한 원인

유기 음이온의 담즙배설은 같은 음이온인 담즙산염 주입에 의해 증가되는 경향을 보였다고 보고되었다. 그런데 저자등이 실험한 아마란스는 PAAH 등과 같이 담즙산염의 output에 비교적 둔감한 choleretic 유기음이온이다. 또 Rollins 등[6]에 의하면 PAAH는 sodium taurocholate의 주입에 의해 담즙배설은 늘지 않은 반면 PAAH의 B/P 비를 감소시켰다고 보고하였는데 이 결과는 저자등이 실험한 아마란스의 결과와 잘 일치하였다. 즉 아마란스의 담즙중 누적 배설량은 유의성있게 늘지 않은 반면 (Fig.1) 혈장내의 아마란스 농도를 써서 계산한 겉보기 담즙배설 클리어란스(CL_{bil})는 3% mannitol-saline액을 등속주입한 경우보다 유의성있게 감소하였다(Table I). 그렇다면 TDC에 의한 CL_{bil}의 감소는 1) 같은 음이온성 물질인 TDC와 아마란스의 간세포 또는 담즙배설 경로에서 세포막 투과의 상경적 저해, 2) 담즙중에서 아마란스 또는 그 대사체의 mixed micelle 내로의 incorporation 저하, 3) TDC 주입시의 담즙유량 감소, 4) TDC와 아마란스의 상경작용에 의한 분포용적의 감소 또는 신배설 감소 등에 따른 혈장중 아마란스 농도의 상승 등의 이유에 기인할 것이다.

4 가지중 어느 것도 이번 실험의 결과만을 가지고 결론내리기는 어렵다. 첫째와 둘째 경우는 Fig. 1에서 담즙산 주입군의 담즙배설량이 생리식염수 주입군에서 보다 증가하는 경향을 보였으나 그 가능성은 여전히 있다고 생각된다. 셋째 경우는 다른 담즙산염 주입시의 유량변화와 아마란스의 담즙배설 클리어란스와의 상관등을 더욱 조사해 보아야 할 것이다. Fig.2에서 담즙유량의 C, B, S군의 순으로 커졌으나 Table I에서 CL_{bil}은 B, S, C군의 순으로 커지는등 유량과 CL_{bil}이 비례하지 않는 점으로부터 그 가능성 역시 비교적 희박하다고 생각된다. 넷째 경우는 腎 클리어란스를 측정해 볼 필요가 있다고 생각된다. 아뭏든 이들을 규명하기 위해서는 혈장 및 담즙중의 아마란스와 그 대사물을 분리정량하는등 추후 보다 깊은 연구가 필요하다고 생각된다.

한편 CL_{bil}의 값이 CL_s의 값보다 크게 구하여

진 것은 혈장 및 담즙중에서 아마란스만을 선택적으로 정량하지 않고 그 대사물까지도 함께 정량하였기 때문에 특히 대사물(아마도 포합체)이 많이 공존하는 담즙중 아마란스 농도를 크게 overestimate한 탓으로 생각된다. 이로부터 아마란스의 담즙배설의 정체는 단순배설이 아닌 대사물로서의 배설이 대부분임을 알 수 있었다.

양이온의 담즙배설에 미치는 TDC의 영향과의 비교

Shim 등[15,16] 이 양(陽)이온인 methylene blue의 담즙배설에 미치는 TDC의 영향에 관해 연구한 결과와 본 연구의 결과를 비교해 보면 양이온의 경우에는 담즙산염과 ion-pair를 형성하여 지용성이 증가되고 담즙배설이 늘어 혈장중 양이온의 농도가 대조군보다 빠른 감소를 보인 반면, 아마란스는 TDC와 막투과 단계에서의 경쟁 또는 micellar incorporation의 변화등의 원인에 의해 담즙산염 등속주입시 혈장중 아마란스 농도의 지연되는 차이를 보였다.

그러나 양이온성 또는 음이온성 화합물의 담즙배설 기구의 차이를 밝히기 위해서는 전기한 여러가지 검토사항들 외에도 담즙으로의 지질 배설을 정량적으로 설명, 예측할 수 있는 식의 확장에 의한 방법[17] 이나, hepatic uptake 과정을 설명하는데 자주 이용되는 multiple dilution 기법[18~22]에 의한 실험등을 병행함이 필요하다고 사료되었다. 이에 관해서 본 연구팀은 계속적인 연구를 수행하고 있다.

결 론

1. 대표적인 담즙산염의 하나인 TDC를 rat에 등속주입하면서 음이온성 색소물질인 아마란스를 주사한 군의 혈장중 아마란스 농도는, 생리식염수를 등속주입하면서 아마란스를 주사한 경우의 혈장중 농도보다 그 소실이 현저히 지연되었다.

2. 담즙산 주입군에서의 아마란스의 담즙중 누적배설량은 생리식염수 주입군에 비해 증가하였으나 유의성 있는 차이는 아니었다.

3. 담즙산 주입군의 담즙유량은 생리식염수 주입군에 비해 유의성($p<0.05$)있게 감소하였다.

4. 각 군에서 담즙으로 배설되는 아마란스의 누적량은 총 투여량의 30-60%에 달하여 담즙배설이 이 물질의 중요한 소실경로임을 알았다.

5. 각 군에서 겉보기 담즙배설 클리어란스(CL_{bil})가 전신 클리어란스(CL_s) 보다 큰 것은 아마란스가 간세포내에서 대사되어 보다 담즙으로 배설되기 쉬운 화합물로 변화하는 때문으로 생각된다.

6. 담즙산 주입에 의해 CL_{bil}이 감소하는 현상을 보였는 바, 이는 아마란스의 분포나 뇨중배설 등이 같은 음이온인 TDC에 의해 상경적으로 저해되어 혈장중 아마란스 농도가 상승되는 때문으로 추정되었다.

7. 아마란스의 담즙배설에 미치는 담즙산의 영향은 유기 양이온인 methylene blue의 경우와는 상반되었다. 두 색소물질의 담즙배설 기구를 명확히 구분하기 위해서는 보다 광범위한 연구가 필요하다고 생각되었다.

감사의 말씀

본 연구에는 한국과학재단(1984)의 연구비 지원이 있었다. 이에 감사드린다.

문 헌

1) D.E. Rollins and C.D. Klaassen, *Clin. Pharmacokin.*, **4**, 368 (1979).
2) 村田敏郎, 有田有一, 生物薬剤学, 南江堂(東京) p.205-207 (1975)
3) L.S. Schanker and H.M. Solomon, *Am. J. Physiol.*, **204**, 829 (1963)
4) R.D. Hughes, P. Millburn and R.T. Williams, *Biochem. J.*, **136**, 967 (1973)
5) Z. Gregus, E. Fischer and F. Varga, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **245**, 311 (1980)
6) D.E. Rollins, J.W. Freston and D.M. Woodbury, *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 1023 (1979)
7) M.C. Carey and M. Small, *Arch. Int. Med.*, **130**, 506 (1972)
8) R.O. Zimmerer Jr. and S. Lindenbaum, *J.*

Pharm. Sci., **68**, 5 (1982)
9) M.D. Apstein and S.J. Robins, *Gastroenterol.*, **82**, 1120 (1982)
10) B.F. Scharschmidt and R. Schmid, *J. Clin. Invest.*, **62**, 1122 (1978)
11) K. Takahashi, T. Wada, Y. Higashi and N. Yata, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4973 (1985)
12) 심창구, 정석재, 서울대학교 약학 논문집, **8**, 32 (1983)
13) M. Gibaldi and D. Perrier, "Pharmacokinetics", Macel Dekker, (1983)
14) H.V. Ammon, *Gastroenterol.*, **76**, 778 (1979)
15) C.K. Shim, *Arch. Pharm. Res.*, **9**, 49 (1986)
16) 권오승, 심창구, 이민화, 김신근, 약학회지, **30**, 68 (1986)
17) N.A. Mazor and M. Carey, *J. Lipid Research*, **25**, 932 (1984)
18) C.A. Goresky, *Am. J. Physiol.*, **204**, 626 (1963)
19) J. Reichen and G. Paumgartner, *Am. J. Physiol.*, **231**, 734 (1976)
20) E.L. Forker and B.A. Luxon, *J. Clin. Invest.*, **67**, 1517 (1981)
21) U. Gartner, R.J. Stockert, W.C. Levine and A.W. Workoff, *Gastroenterol.*, **83**, 1163 (1982)
22) Y.R. Stollman, U. Gartner, L. Theilmann, N. Ohmi and A.W. Wolkoff, *J. Clin. Invest.*, **72**, 718 (1983)