

담즙산의 생체 활성 물질로서의 역할

방준석¹ · 이유정^{2,3} · 정지훈³ · 손의동^{4#}

¹가톨릭대학교 서울성모병원, ²숙명여자대학교 임상약학대학원, ³중앙대학교 의과대학, ⁴중앙대학교 약학대학
(2011년 3월 8일 접수 · 2011년 6월 14일 수정 · 2011년 6월 15일 승인)

Roles of Bile Acid as an Active Biological Substance

Joon Seok Bang¹, Yu Jeung Lee^{2,3}, Ji Hoon Jeong³, and Uy Dong Sohn^{4#}

¹Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Republic of Korea

²Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Republic of Korea

³College of Medicine and ⁴College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Republic of Korea

(Received March 8, 2011 · Revised June 14, 2011 · Accepted June 15, 2011)

The family of bile acids belongs to a group of molecular species of acidic steroids with very peculiar biological characteristics. They are synthesized by the liver from cholesterol through several complementary pathways and secreted into small intestine for the participation in the digestion and absorption of fat. The bile acids are mostly confined to the territories of the so-called enterohepatic circulation, which includes the liver, the biliary tree, the intestine and the portal blood with which bile acids are returned to the liver. In patients with bile acid malabsorption, the amount of primary bile acids in the colon is increased compared to healthy controls. Although the increase in the secondary bile acids including deoxycholic acid, is reported to have the potency to affect tumorigenesis in gastrointestinal tracts, there is no firm evidence that clinically relevant concentrations of the bile acids induce cancer. The list of their physiological roles, as well as that of the pathological processes is long and still not complete. There is no doubt that many new concepts, pharmaceutical tools and pharmacological uses of bile acids and their derivatives will emerge in the near future.

□ Key words - bile acids, cholic acid, chenodeoxycholic acid, deoxycholic acid, malabsorption, cancer

지난 수 십 년 동안 많은 학자들에 의하여 담즙산(bile acid)의 생리적, 약리적 효과가 입증되었고, 최근에는 그 화학구조와 병리적 현상의 연관성을 규명하는 연구가 진척되어 담즙산이 가진 역할을 재조명하려는 관심과 노력이 증가하고 있다. 이제까지 알려진 담즙산의 기본적 역할은 지방의 소화를 돕는 계면활성제로서의 기능이지만, 근래 이루어진 다양한 연구결과는 담즙산이 가진 복합적인 생물학적 효능, 효과를 부각시키고 있다.

담즙산은 담즙(bile juice)을 구성하는 주요 유기물질로서 소화기계 중에서 특히 간과 장관에서 중요한 생리적 기능을 담당하고 있다. 하지만, 일부 불용성 담즙산은 간과 장에서 세포의 세포사멸(apoptosis) 및 괴사(necrosis)를 유발하는 병리적 현상에도 중요한 역할을 담당하는 것으로 여겨지고 있다.¹⁾ 담즙산은 크게 1차성과 2차성으로 구분되는데, 1차성 담즙산은

간 세포(hepatic cell)에서 지용성 물질인 콜레스테롤을 원료로 모핵에 수용성기를 첨가함으로써 생성되며, 최종적으로 지용성이자 수용성을 띠는 양성물질로 합성된다. 인체 내에서 생성되는 1차성 담즙산으로는 cholic acid (CA)와 chenodeoxycholic acid (CDCA)가 있으며, 2차성 담즙산은 CA와 CDCA가 위장관 내부에서 장내세균에 의해 변화된 형태이며 장관으로부터 재흡수 되어 간으로 이동하는, 이른바 장관순환(enterohepatic circulation)을 한다. 2차성 담즙산도 다양한 생리활성을 지니는데, 매우 소량만이 존재하는 ursodeoxycholic acid (UDCA)는 간 기능 개선이라는 약리적 효과가 입증되어 간 질환 치료제로써 응용되고 있다.²⁾

담즙산의 비수용성이 증가하는 것은 담즙산의 유효성과 독성에 크게 영향을 미치는 요소이다. 담즙산은 화학적으로 산성을 띠는 steroid 구조인데 모핵에 결합하는 치환기에 따라 상이한 구조의 담즙산류로 변하고 고유한 생리적, 병리적, 약리적 활성을 나타낸다. 즉, 모핵의 어떤 부분이 어느 정도, 어떤 방향으로 수산화되는지에 따라 수용성이 정해지고 그 안전성과 유효성까지 결정된다.³⁾ 최근 연구에 따르면, 일부의 담즙산은 자유라디칼(free-radical)을 억제하는 효과 때문

Correspondence to : 손의동

중앙대학교 약학대학 약물학교실
서울특별시 동작구 흑석동 221
Tel: +82-2-820-5614, Fax: +82-2-826-8752
E-mail: udsohn@cau.ac.kr

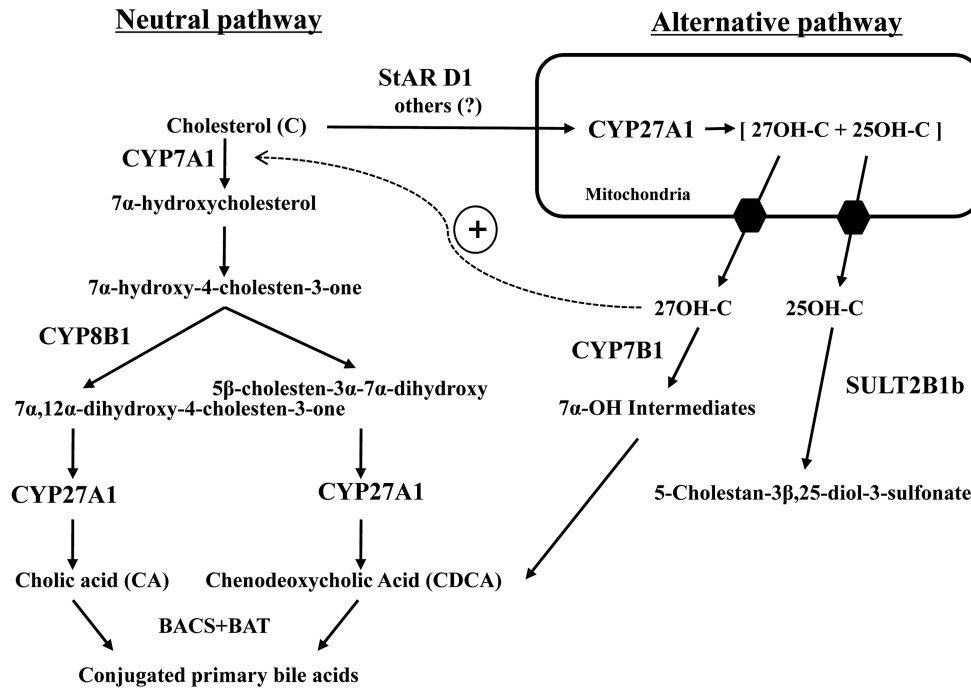


Fig. 1. Pathways of bile acid biosynthesis in the human liver.

The neutral and alternative pathways of bile salt biosynthesis are initiated by cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) and mitochondrial sterol 27-hydroxylase (CYP27A1), respectively. Sterol 12 α -hydroxylase (CYP8B1) determines the ratio of CA to CDCA synthesized. In humans, the neutral pathway is the major procedure under normal physiological conditions. StAR D1 (steroidogenic acute regulatory protein D1); 27OH-C (27-hydroxycholesterol); 25OH-C (25-hydroxycholesterol); SULT2B1b (hydroxycholesterol sulfotransferase 2B1b); CYP7B1 (oxysterol 7 α -hydroxylase); BAL (bile acid CoA ligase); BAT (bile acid CoA: amino acid N-acyltransferase).

에 약리적 또는 임상치료적으로 의의가 있으나, 다른 담즙산은 오히려 세포에 산화적 스트레스(oxidative stress)를 유발하여 염증 및 발암 가능성을 나타낸다고 보고하였다. 따라서, 본 글에서는 담즙산의 기능과 관련된 최근의 상반된 연구결과를 발췌, 정리함으로써 담즙산이 가진 생리활성 물질로서의 다양한 역할을 고찰하였다.

담즙산

담즙산은 간에서 cholesterol을 원료로 다양한 효소가 관여하는 세가지 경로를 통하여 주로 CA와 CDCA 같은 1차 담즙산으로 합성된다(Fig. 1).⁴⁾ 합성된 담즙산은 간에서 분비되기 이전에 glycine이나 taurine과 포함하여 수용성이 증가된 C-24 amide 형태로 배출되는데,⁵⁾ 포함 담즙산은 약 100 mM의 농도로 담낭에 저장되며 섭취된 지방이 소장 근위부에 도달하면 소화를 돕기 위하여 위장관 내부로 분비되지만,^{6,7)} 그 양이 매우 적어 생리적, 병리적 효과 측면에서는 큰 영향을 미치지 못한다.⁸⁾ 장관내부로 분비된 담즙산은 소장 중에서도 특히 회장(ileum)에서 지방의 체내흡수에 중요한 역할을 한다.⁹⁾

담즙산은 매우 안정한 고리모양의 steroid 핵과 잔기로 이루어지며 모핵의 다양한 위치가 수산화되면 화합물의 용해도와 생화학적 특성도 변한다. 특히, 수산화기의 개수에 따라

mono-, di-, tri-hydroxyl 담즙산이 존재하며, 이 수산화 잔기에 다시 아미노산이 결합하면 ‘포합 담즙산’을 형성하는데, 인체에서는 대부분 glycine이나 소량의 taurine이 결합한다.¹⁰⁾ 간은 소수성을 가진 cholesterol이나 불용성 화합물을 수산화 및 포합 과정을 통해 친수성을 가진 담즙산으로 전환시키고, 일부의 담즙산을 황산화물로 변환시켜 신장을 통한 배설이 가능하도록 돕는다(Fig. 2).

1차 담즙산의 농도를 결정하는 것은 cholesterol이 담즙산으로 전환되는 과정에 작용하는 cholesterol-7 α -hydroxylase라는 효소이다.¹⁰⁾ 설치류를 사용한 실험에 따르면, CA가 주로 내인성(endogenous) cholesterol로부터 생성되는 반면, CDCA는 식이로 섭취된 cholesterol로부터 합성된다고 알려졌다.^{11,12)} 간은 담즙산을 주로 친수성 물질로 변환시키는데 반하여 장내에 서식하는 박테리아는 담즙산의 수용성을 증가시킨 잔기들을 탈포합하여 모핵의 탈수산화를 촉진함으로써 deoxycholic acid (DCA), lithocholic acid (LCA), ursodeoxycholic acid (UDCA) 등과 같은 2차성 담즙산을 생성한다(Table 1).

담즙산의 장간순환

포합된 담즙산은 간 세포(hepatic cell) 사이에 분포한 미세관으로 유입되어 담낭에 일시 저장되었다가 담관을 통해 소장 내부로 분비된다. 인체가 취침 등 음식물의 위장관 유입이

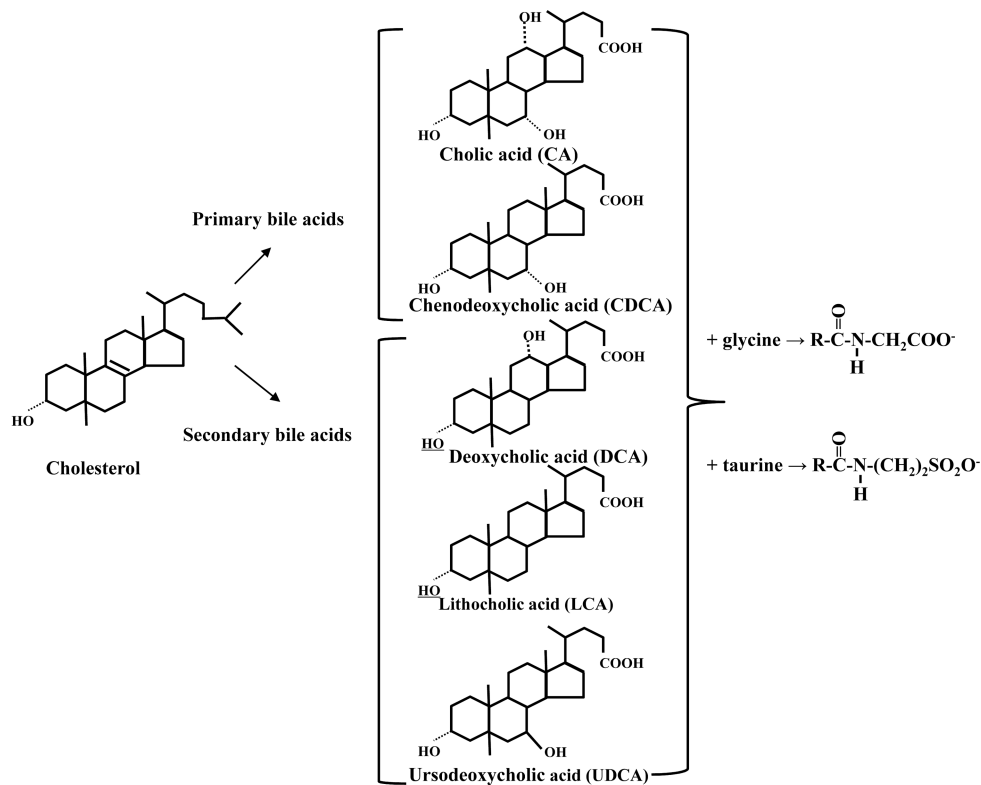


Fig. 2. Pathways for production of bile acids from cholesterol: chemical structure of the major bile acids present in bile juice and feces.

Table 1. Names and kinetics of individual bile acids in humans

Common name	Type	Synthesis	Pool size (mg)	Daily synthesis (mg)
Cholic acid (CA)	Primary	Synthesized from cholesterol by liver	500 ~ 1,500	180 ~ 360
Chenodeoxycholic acid (CDCA)	Primary	Synthesized from cholesterol by liver	500 ~ 1,400	100 ~ 250
Deoxycholic acid (DCA)	Secondary	Produced in intestine from action of microorganisms on primary bile acids	200 ~ 1,000	
Lithocholic acid (LCA)	Secondary	Produced in intestine from action of microorganisms on primary bile acids	50 ~ 100	
Total			1,250 ~ 4,000	280 ~ 610

중단된 동안에는 간에서 생성된 담즙산의 약 절반은 담낭에 저장되고 나머지 절반은 소장으로 분비된다. 이때 소장으로 분비된 담즙산은 능동 또는 수동 수송시스템에 의하여 간으로 회수되었다가 소장으로 재분비되는 과정을 반복하다가 대부분이 담낭에 저장된다. 위장관으로 지방질이 유입되면, 저장된 담즙산이 소장 내부로 분비되고 소화효소로서 기능을 마친 직후 장에 남아있던 95%의 담즙산은 주로 회장에서 능동수송에 의하여 재흡수되어 장간순환을 반복한다.^{13,14)}

담즙산의 장간순환 과정이 원활해지려면 관련된 세포들이 효율적으로 담즙산을 수송해야 한다. 장의 상피세포막에는 소장내부에 남아있는 담즙산을 세포내부로 능동적으로 흡수하는 ‘ASBT 수송체(apical bile salt transporter)’가 존재한다. 이 수송체는 두 개의 나트륨 이온과 한 개의 담즙산 분자를

동시에 운반한다.¹⁵⁾ ASBT 수송체에 의해 장 상피세포 내부로 흡수된 담즙산은 이종단백의 이중체로 구성된 ‘OSTa/OSTb 수송체’에 의해 세포의 기저부를 경유하여 간문맥으로 이동한다. 이 수송체는 음이온을 교환하는 수송체로 알려져 있으나, 명확한 음이온의 형태는 아직 알려지지 않았으며,¹⁶⁾ 향후 지속적인 연구가 필요한 분야이다(Fig. 3).

대부분의 담즙산이 지방질의 소화에 관여한 후, 회장 원위부에서 재흡수되는 장간순환을 하는데 성인 남자의 경우 1일 4~10회 정도 반복된다. 한편, 소장으로 분비된 CA와 CDCA의 소량은 대장까지 도달하는데, 그 곳에 서식하는 미생물에 의해 탈수산화되고 더욱 소수성을 지닌 2차 담즙산(deoxycholic acid, DCA와 lithocholic acid, LCA)류로 각각 변환된다(Fig. 4). 이러한 2차 담즙산도 대장에서 재흡수되어

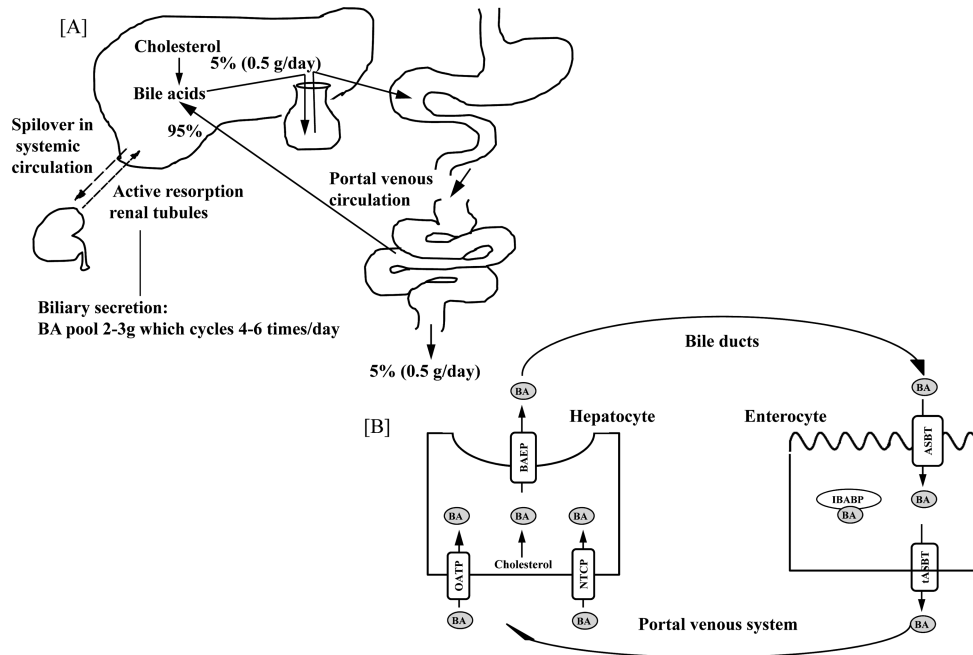


Fig. 3. Schematic representation of the entero-hepatic circulation of bile acids

The organs [A] and cell types and transporters [B] that are involved in the entero-hepatic circulation of bile acids are presented. ASBT (apical sodium-dependent bile acid transporter); BA (bile acid); BAEP (bile acid export pump); IBABP (ileal bile acid binding protein); NTCP (sodium-dependent taurocholate protein); OATP (organic anion transporter); tASBT (truncated form of ASBT)

간문맥을 통해 간으로 회귀하는 장간순환을 한다.¹⁷⁾

담즙산의 흡수장애

약 반세기 전에 시작된 연구들로부터 담즙산의 흡수는 공장(jejunum) 보다는 회장(ileum)에서 농도 구배(concentration gradient)에 역행하는 능동수송에 따른다는 가설이 세워졌고 이후 동물실험을 통하여 회장의 능동수송 기전이 담즙산의 재흡수에 중요함이 규명되었다.¹⁸⁾ 이후 많은 연구로부터 다수의 질병이 담즙의 정상적인 재흡수과정에 문제가 발생한 것과 관련 있음이 밝혀졌다. 질병기전과 관련된 담즙산의 흡수장애는 원인에 따라 크게 세가지로 구분된다.

첫 번째 유형은, 담즙의 장-간 이동에 있어 장관 내부에 문제가 발생한 경우이다. 한 임상연구에서는 회장 원위부 절제술(distal ileal resection) 후에 발생하는 설사의 원인이 담즙산의 흡수장애였다는 결과가 보고되었고,¹⁹⁾ 또 다른 연구에서는 회장절제술 후 설사로 고통받는 환자에게 담즙산을 흡착하는 cholestyramine을 처방하면 설사의 횟수가 감소한다는 효과를 보여줌으로써 담즙산의 흡수에 작용하는 회장의 역할이 입증되었다. 담즙산의 흡수장애를 진단하는 방법으로 sodium-taurocholate ¹⁴C를 정맥주사한 뒤 대변에서 방출되는 방사선의 양을 측정하는 방법이 사용되는데, 정상인의 경우 20% 이하가 배출되지만 흡수장애가 있는 환자의 경우는 50% 이상이 24시간 내에 배출되는 것으로 알려졌다.²⁰⁾ 특히, 회장 상피부분에 문제가 발생한 크론씨병(Crohn's disease)을

가진 환자나, 여성 암(gynecological cancer)에 대한 방사선치료의 부작용으로 회장이 손상된 경우²¹⁾에도 담즙산의 흡수장애가 자주 관찰되었는데, 이것은 정상인에 비하여 담즙산의 turnover 비율이 증가했기 때문이라고 밝혀졌다.²²⁾

두 번째 유형은, 임상형태학적으로 정상의 소화기관을 보유했지만 담즙산의 흡수장애가 발생한 경우인데, 이를 '특발성 담즙산 흡수장애(idiopathic bile acid malabsorption, IBAM)'라 부른다. 이 질병이 처음 알려졌을 때는 흔치 않은 경우라 여겨졌으나, 연구 결과 담즙산 흡수장애의 30% 이상이 그 원인을 알 수 없는 특발성인 것으로 나타났다.²³⁾ 또한, 과민성대장증후군(irritable bowel syndrome, IBS)으로 잦은 설사로 인한 고통을 호소하는 환자를 대상으로 진행한 메타분석에서도 IBAM이 IBS의 주요 원인이라고 밝혀졌다.²⁴⁾

마지막으로, 담즙산의 흡수장애가 장 질환 이외의 질환과 연관된 경우를 세 번째 유형으로 분류한다. 담즙산의 흡수장애를 초래하는 질환으로는 담낭절제술 후 가족성 amyloid증, 다발성신경병증,²⁵⁾ 낭성섬유증, 췌장기능부족,²⁶⁾ 근긴장성 이영양증 등을 예로 들 수 있다.²⁷⁾ 담즙산의 흡수장애는 과량의 담즙산이 소장을 거쳐 대장까지 이동하는 것과 상통하므로 이 경우 대장이 과도한 담즙산에 노출됨으로써 임상적으로 병리적 현상을 유발할 가능성이 높아진 것이라고 여겨진다.

담즙산의 체외 배출

건강한 정상인의 생리적 대변에서 검출되는 총담즙산은

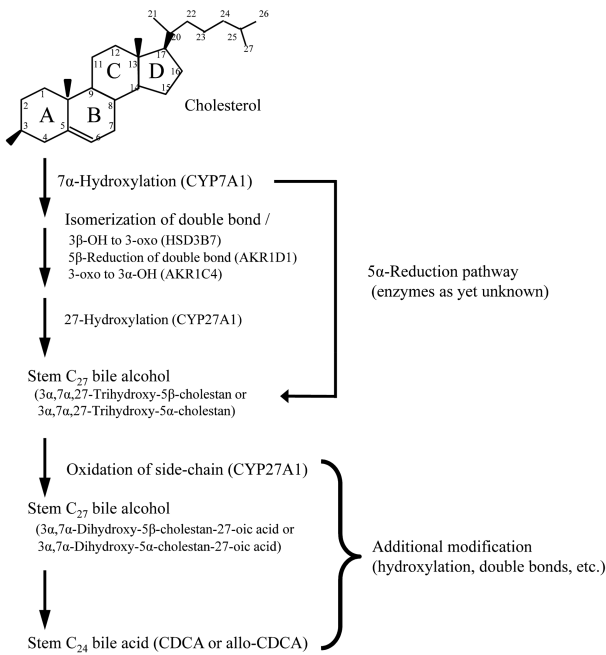


Fig. 4. Pathway for production of bile acids from cholesterol.

3 mg/g 정도로 매우 고농도이며, 대변과 함께 배설되는 체액으로부터 검출된 담즙산의 농도는 최소 98에서 393 μM 까지 다양하다.^{28,29)} 대변을 원심분리한 후 대변액으로부터 채취한 총담즙산의 농도는 대략 350 μM 이 검출되는데,³⁰⁾ 대장 폴립(polyp)증을 가진 환자의 경우는 대변액 중의 총담즙산 농도가 184~1579 μM 로 다소 높게 나타난다.²⁹⁾

대장에서는 소량의 담즙산이 물에 용해된 상태로 존재한다. 대부분의 담즙산은 pH 7.0 이하에서 불용성인 DCA 혹은 지방산과 인지질 같은 극성지방과 결합한 형태로 존재하거나, 미생물과 음식물 찌꺼기에 흡수된 형태로 존재한다.³¹⁻³⁴⁾ 설사 등 음식물의 장내 체류시간이 짧아진 경우는 2차성 담즙산의 비율이 CA, CDCA와 거의 동일해지고 수용성 담즙산이 녹아 있는 대변 수층의 담즙산 농도가 mili-molar 범위 이상으로 증가한다. 대체로 대변내 담즙산 농도는 식이습관에 따라서 대변양의 변화와는 무관한 것으로 알려지며, 대장에 머무는 시간이 길수록 불용성 2차 담즙산의 농도는 증가한다.³⁵⁾

담즙산과 암

대변 속 담즙산의 농도와 암 발생간의 연관성 연구는 주로 결장선종으로부터 시작되었다. 고지방 식이섭취에 대응하여 담즙산의 분비량이 증가하면 위장관 암종의 발생률이 증가한다는 역학적 보고가 있으며,³⁶⁾ 동물을 이용한 실험에서 회장과 우측결장을 우회하도록 수술하여 담즙산의 부하를 좌측결장에 집중시켰을 경우 종양 발생률이 정상적으로 담즙산에 노출된 대조군에 비해 현저히 높았다는 보고가 있다.³⁷⁾ 암 발생과 연관된 주요한 원인물질로는 DCA 같은 2차성 담

즙산이 지목되는데,³⁸⁾ 혈장 DCA 농도가 증가하면, 토끼, 햄스터, Guinea pig, rat의 장관세포가 2차성 담즙산에 더 많이 노출된다는 것이 밝혀졌다.³⁹⁾ 임상적으로도 종양발생을 촉진할 잠재성은 2차 담즙산이 1차 담즙산보다 높을 것으로 예상된다. 일부 연구자는 요로 결석증과 혈청 및 배설물의 DCA 농도 사이에 병리적 연관성을 발견하였으며,⁴⁰⁾ 위장관 선종이 있는 환자의 혈액이나 대변에서 정상인 대비 고농도의 2차 담즙산이 검출되었다는 보고가 있으나 피험자의 수가 적어서 담즙산과 암 발생간의 관련성을 확정하려면 추가 연구가 필요하다.⁴¹⁾

담즙산이 암을 유발하는 병리적 기전으로는, 고지방성 음식을 소화시키기 위해 과량 분비된 담즙산에 위장관이 노출됨으로써 어떠한 발암기전이 작동하였을 것으로 예상된다. 몇몇 실험결과, DCA 및 LCA와 같은 2차 담즙산이 위장관 상피세포의 증식과 사멸, 그리고 유전변이를 일으켜 암을 유발한다고 제시되어있다. 이와는 상반되게, 일부 세포주를 이용한 실험에서는 2차 담즙산 중에서 DCA가 세포사멸 촉진 효과를 나타낸 것은 여러 경로의 세포사멸기전에 DCA가 어떠한 기능을 담당하기 때문이라고 주장한다.⁴²⁾ 세포사멸에 관련된 담즙산의 역할은 소수성 정도와 연관성이 높는데, 담즙산의 소수성이 증가할수록 세포사멸작용도 증가한다고 여겨진다. 따라서 비포함된, 즉 소수성이 큰 DCA 등이 암 발생과 연관성이 높을 것으로 예상되는데, 이는 소수성이 큰 담즙산이 수동확산기전을 통해 장관상피세포 안으로 잘 흡수되기 때문이다. 한편, 담즙산의 세포사멸기능과 관련된 기전으로는, 미토콘드리아에서 cytochrome C의 방출을 촉진하여 미토콘드리아 세포막의 투과성이 증가된 결과로 세포사멸이 유도되었기 때문이라고 생각한다.⁴³⁾ DCA에 의해 세포사멸이 증가되면 조직내 상피세포가 DCA에 의한 세포사멸에 대하여 저항성을 증가시켜 변형된 세포가 선택적으로 살아남는 결과를 초래한다. 상피세포의 저항성이 증가하는 과정에는 산화질소(nitric oxide)가 부분적으로 연관되어 있으며 glutathione-S-transferase도 DCA에 대한 저항성을 증가시키는 것으로 여겨진다.^{44,45)} 이렇게 담즙산의 작용이 반복적으로 지속되면 담즙산에 노출된 조직에 선종이 발생한다고 판단된다.

담즙산과 암의 임상적 연관성

다수의 *in vitro* 및 *in vivo* 실험으로부터 담즙산과 암 발생과의 인과성이 제기되었음에도 불구하고 이에 대한 근거자료로서 활용될 만한 명확한 임상연구의 결과는 의외로 희소하다. 일부 대규모 역학연구로부터 담즙산의 발암성이 제시되었고, 총 1,226명의 환자를 대상으로 한 20여 개의 임상연구 결과를 종합한 최근의 메타분석에 따르면, DCA와 LCA 같은 2차성 담즙산의 장내 분비량과 대장암의 발생률 사이에는 아무런 통계학적 유의성이 없었고, 암 발생 가능성이 낮다고 여기는 1차 담즙산 CDCA가 오히려 대장암의 병인으로서 더 중요하다고 결론짓고 있다.⁴⁶⁾

고농도 담즙산에 노출된 인체 세포에서 암 발생이 촉진되는지를 가장 명확히 규명할 수 있는 방법은 일부 시험대상자를 담즙산에 과다 노출시킨 후, 대장암의 유병률을 직접 측정하는 전향적 임상연구가 효과적이겠지만 이는 연구윤리적 측면에서 실효성이 없는 방안이다. 대신 장내 분비된 담즙산의 흡수 불량증이란 질병을 보유함으로써 결장점막이 고농도의 담즙산에 자주 노출되는 환자들을 간접적으로(후향적으로) 평가하면 담즙산과 암과의 연관성에 대한 임상적 판단이 용이해진다. 그러나, 이렇게 ‘특별성 담즙산 흡수 불량증’을 가진 환자의 대장암 유병률을 평가했을 때, 담즙산과 암과의 임상적 연관성에 통계적 유의성이 없었다는 보고가 있다. 이 연구는 1975년~1983년 기간에 총 838명의 환자를 대상으로 417명은 정상 대조군으로, 421명은 부분적 회장 우회술에 의해 고농도의 담즙산에 노출된 실험군으로 배정하여 두 군간 암 발생률을 후향적으로 평가한 것이다. 평균 14.7년이라는 환자추적기간(범위: 12.2~20년) 동안에 대조군에서는 총 58건(13.9%)의 암이 발생하였고, 시험군에서는 총 61건(14.5%)의 암이 발생한 것으로 집계되었다($p=0.99$). 암 환자 중 대조군에서 총 8건(1.9%)의 결장직장암이 발생하였고 시험군에서는 10건(2.4%)이 발생함으로써, 두 집단간 암 발생에서도 유의한 차이가 발견되지 않았다($p=0.69$).⁴⁷⁾ 그리고, 비록 대장이 고농도의 담즙산에 노출되더라도 연구대상이었던 421명 피험자의 경우에 보유한 질병의 치료 후 15년까지 결장직장암 발생률의 증가가 없었다고 결론지었다.⁴⁸⁾

Crohn's disease는 장내 상피세포에 문제가 발생하여 담즙의 흡수가 불가능해진 경우로써 환자의 대장은 고농도의 담즙산에 쉽게 노출된다. 따라서 이 병을 가진 환자에서의 대장암 발병률을 조사하면 담즙산 노출과 암 발생과의 연관성을 간접적으로 판단할 수 있다. Crohn's disease에 이환된 374명을 17년 동안 총 누적인원 6,569명을 대상으로 진행한 대규모 역학연구로부터 연구기간 동안 8명에서 총 9개의 위장관계 암종(결장직장암 4건, 소장암 4건, 위암 1건)이 발견되었다. 그러나, 결장직장암(colorectal cancer)의 발병 위험성이 대조군 보다 높지 않았고, 대부분의 위장관계 암종이 염증에 영향을 받은 점막부위에서 발생하여 고농도의 담즙산 노출에 의해 암 발생이 촉진되었다는 결론을 제시하지 못하였다.⁴⁹⁾

결 론

수 십 년간 많은 연구를 통해 담즙산은 단순히 소화작용에만 필요한 계면활성제뿐만 아니라 체내에서 다양한 생리적, 병리적 현상에 중요 역할을 담당하는 물질로서 밝혀졌다. 근래에는 많은 학자들이 담즙산의 화학적 구조에 따라 병리적 발병원인 물질 혹은 약리적 활성을 지닌 물질로서의 가능성을 제시하고 있다. 담즙산의 생체활성 작용을 돕는 생리현상은 장간순환이며, 이 것이 불완전 할 때 초래되는 담즙산의

흡수장애로부터 조직세포가 담즙산에 과도하게 노출되면 일부 질병의 원인이 된다. 특히 담즙산의 과다노출에 의한 암 발생 가능성에 대한 가설은 *in vitro* 및 *in vivo* 실험들을 통해 규명하려는 시도가 계속되고 있으며, 한편으로 대규모 임상 역학조사 혹은 메타분석을 시행한 결과 등에서도 그 통계적 연관성에 대하여 신뢰할 만한 데이터는 아직 없다. 담즙산 특유의 물리-화학적 그리고 생물학적 특징들을 면밀히 연구하면 신규약물의 개발에 유용할 것이며, 천연약제 또는 반합성 약물개발의 기초가 될 수 있으므로 향후 약리학 및 임상약학 분야에서 담즙산과 담즙산 유도체의 역할규명 연구가 부각되리라 예견한다.

참고문헌

1. Attili AF, Angelico M, Cantafora A, *et al.*, Bile acid-induced liver toxicity: relation to the hydrophobic-hydrophilic balance of bile acids. *Med Hypotheses*. 1986; 19(1): 57-69.
2. Paumgartner G, Beuers U: Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; 36(3): 525-31.
3. Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, *et al.*, Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7(8): 678-93.
4. Huang L, Sun Y, Zhu H, *et al.*, Synthesis and antimicrobial evaluation of bile acid tridentate conjugates. *Steroids*. 2009; 74(8): 701-6.
5. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 2004; 126(1): 322-42.
6. Perwaiz S, Tuchweber B, Mignault D, *et al.*, Determination of bile acids in biological fluids by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J Lipid Res* 2001; 42(1): 114-9.
7. Krishnamurthy GT, Brown PH. Comparison of fatty meal and intravenous cholecystokinin infusion for gallbladder ejection fraction. *J Nucl Med* 2002; 43(12): 1603-10.
8. Javitt NB. Cholesterol, hydroxycholesterols, and bile acids. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 292(5): 1147-53.
9. Redinger RN. The coming of age of our understanding of the enterohepatic circulation of bile salts. *Am J Surg* 2003; 185(2): 168-72.
10. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(22): 2647-58.
11. Ayaki Y, Tsuma-Date T, Endo S, *et al.*, Role of endogenous and exogenous cholesterol in liver as the precursor for bile acids in rats. *Steroids* 1981; 38(5): 495-509.

12. Gustafsson BE, Angelin B, Einarsson K, *et al.*, Effects of cholesterol feeding on synthesis and metabolism of cholesterol and bile acids in germfree rats. *J Lipid Res* 1977; 18(6): 717-21.
13. Martinez-Augustin O, Sanchez de Medina F. Intestinal bile acid physiology and pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2008; 14(37): 5630-40.
14. Shneider BL. Intestinal bile acid transport: biology, physiology, and pathophysiology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(4): 407-17.
15. Craddock AL, Love MW, Daniel RW, *et al.*, Expression and transport properties of the human ileal and renal sodium-dependent bile acid transporter. *Am J Physiol* 1998; 274(1 Pt 1): G157-69.
16. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003; 83(2): 633-71.
17. Hylemon PB, Harder J. Biotransformation of monoterpenes, bile acids, and other isoprenoids in anaerobic ecosystems. *FEMS Microbiol Rev* 1998; 22(5): 475-88.
18. Playoust MR, Isselbacher KJ. Studies on the Transport and Metabolism of Conjugated Bile Salts by Intestinal Mucosa. *J Clin Invest* 1964; 43(4): 67-76.
19. Hardison W, Rosenberg IH. Bile-salt deficiency in the steatorrhea following resection of the ileum and proximal colon. *N Engl J Med* 1967; 277(7): 337-42.
20. Hofmann AF, Poley JR. Cholestyramine treatment of diarrhea associated with ileal resection. *N Engl J Med* 1969; 281(8): 397-402.
21. Danielsson A, Nyhlin H, Persson H, *et al.*, Chronic diarrhoea after radiotherapy for gynaecological cancer: occurrence and aetiology. *Gut* 1991; 32(10): 1180-7.
22. Rutgeerts P, Ghoois Y, Vantrappen G. Kinetics of primary bile acids in patients with non-operated Crohn's disease. *Eur J Clin Invest* 1982; 12(2): 135-43.
23. Fernandez-Banares F, Esteve M, Salas A, *et al.*, Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(11): 2520-8.
24. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, *et al.*, Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(7): 707-17.
25. Suhr O, Danielsson A, Nyhlin H, *et al.*, Bile acid malabsorption demonstrated by SeHCAT in chronic diarrhoea, with special reference to the impact of cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23(10): 1187-94.
26. Walters MP, Littlewood JM. Faecal bile acid and dietary residue excretion in cystic fibrosis: age group variations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27(3): 296-300.
27. Ronnblom A, Andersson S, Danielsson A. Mechanisms of diarrhoea in myotonic dystrophy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(7): 607-10.
28. van Faassen A, Hazen MJ, van den Brandt PA, *et al.*, Bile acids and pH values in total feces and in fecal water from habitually omnivorous and vegetarian subjects. *Am J Clin Nutr* 1993; 58(6): 917-22.
29. de Kok TM, van Faassen A, Glinghammar B, *et al.*, Bile acid concentrations, cytotoxicity, and pH of fecal water from patients with colorectal adenomas. *Dig Dis Sci* 1999; 44(11): 2218-25.
30. Stadler J, Yeung KS, Furrer R, *et al.*, Proliferative activity of rectal mucosa and soluble fecal bile acids in patients with normal colons and in patients with colonic polyps or cancer. *Cancer Lett* 1988; 38(3): 315-20.
31. Norman A. Faecal Excretion Products of Cholic Acid in Man. *Br J Nutr* 1964; 18(1): 73-86.
32. Hofmann AF. Bile acids, diarrhea, and antibiotics: data, speculation, and a unifying hypothesis. *J Infect Dis* 1977; 135(S1): 26-32.
33. Eastwood MA, Hamilton D. Studies on the adsorption of bile salts to non-absorbed components of diet. *Biochim Biophys Acta* 1968; 152(1): 165-73.
34. Duane WC. The intermicellar bile salt concentration in equilibrium with the mixed-micelles of human bile. *Biochim Biophys Acta* 1975; 398(2): 275-86.
35. Thomas LA, Veysey MJ, French G, *et al.*, Bile acid metabolism by fresh human colonic contents: a comparison of caecal versus faecal samples. *Gut* 2001; 49(6): 835-42.
36. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, *et al.*, Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589(1): 47-65.
37. Morvay K, Szentleleki K, Torok G, *et al.*, Effect of change of fecal bile acid excretion achieved by operative procedures on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats. *Dis Colon Rectum* 1989; 32(10): 860-3.
38. Ochsenkuhn T, Bayerdorffer E, Meining A, *et al.*, Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic acid levels. *Cancer* 1999; 85(8): 1664-9.
39. Kasbo J, Saleem M, Perwaiz S, *et al.*, Biliary, fecal and plasma deoxycholic acid in rabbit, hamster, guinea pig, and rat: comparative study and implication in colon cancer. *Biol Pharm Bull* 2002; 25(10): 1381-4.

40. van Faassen A, Ochsenkuhn T, Houterman S, *et al.*, Plasma deoxycholic acid is related to deoxycholic acid in faecal water. *Cancer Lett* 1997; 114(1-2): 293-4.
41. Bayerdorffer E, Mannes GA, Richter WO, *et al.*, Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1993; 104(1): 145-51.
42. Martinez JD, Stratagoules ED, LaRue JM, *et al.*, Different bile acids exhibit distinct biological effects: the tumor promoter deoxycholic acid induces apoptosis and the chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits cell proliferation. *Nutr Cancer* 1998; 31(2): 111-8.
43. Wachs FP, Krieg RC, Rodrigues CM, *et al.*, Bile salt-induced apoptosis in human colon cancer cell lines involves the mitochondrial transmembrane potential but not the CD95 (Fas/Apo-1) receptor. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20(2): 103-13.
44. Payne CM, Waltmire CN, Crowley C, *et al.*, Caspase-6 mediated cleavage of guanylate cyclase alpha 1 during deoxycholate-induced apoptosis: protective role of the nitric oxide signaling module. *Cell Biol Toxicol* 2003; 19(6): 373-92.
45. Nobuoka A, Takayama T, Miyanishi K, *et al.*, Glutathione-S-transferase P1-1 protects aberrant crypt foci from apoptosis induced by deoxycholic acid. *Gastroenterology* 2004; 127(2): 428-43.
46. Tong JL, Ran ZH, Shen J, *et al.*, Association between fecal bile acids and colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Yonsei Med J* 2008; 49(5): 792-803.
47. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, *et al.*, Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *Arch Intern Med* 1998; 158(11): 1253-61.
48. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, *et al.*, Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990; 323(14): 946-55.
49. Jess T, Winther KV, Munkholm P, *et al.*, Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(3): 287-93.