

家兎의 肝臟 및 腎臟에서의 色素分泌 過程에 關하여

延世大學 醫科大學 生理學教室

<指導 李 炳 熙 教授>

南 淑 賢

=Abstract=

Studies on the Dye-Secretory Processes of the Liver and the Kidney in the Rabbit

Sook Hyun Nahm, M.D.

*Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea*

(Directed by Drs. P.H. Lee and S. K. Hong)

That different mechanisms are involved in the secretory processes by the liver and the kidney of various dyes has been indicated by Sperber (1959), Kim and Hong (1962). Andrews (1958) suggested that a striking difference in the dye-secretory mechanism existed even in the same organ from species to species. Hence, the attempt has been made to study in the rabbit the secretory processes by the liver and the kidney of either phenol red (PSP), bromsulfalein (BSP) or green in the presence of Na-acetate, Na-taurocholate, P-Aminohippurate (PAH) or Benemid.

In 37 rabbits, weighing about 2kg., anesthetized with ether, a dye was administered in such a manner that the plasma concentration was kept at a relatively constant level throughout the whole experimental period. Hepatic bile and urine samples were quantitatively collected through the canulae which were previously inserted into the common bile duct (with the cystic duct ligated) and the urinary bladder, respectively, while arterial samples were taken from a femoral artery. After 50 min from the onset of dye administration, these samples were obtained every 10 min for a period of 40 min. This was followed by the administration of either Na-acetate, Na-taurocholate, PAH or Benemid with a repetition of the same sample collecting procedures just stated.

The results may be summarized as follows:

- 1) Na-acetate augmented urinary clearance of PSP by nearly 200 per cent, but lowered urinary BSP clearance by about 50 per cent. It enhanced biliary BSP clearance by 40% and had no effect on biliary psp clearance.
- 2) Na-taurocholate lowered biliary and urinary clearance of PSP by 10 per cent and 30 per cent respectively, and had no effect on both biliary and urinary clearance of BSP.
- 3) PAH lowered both biliary and urinary excretion of BSP and PSP, while it lowered the biliary excretion of indocyanine green which was excreted only in the bile.
- 4) Benemid suppressed BSP excretion by the liver and the kidney.
- 5) Paper chromatographic analysis of PSP and of BSP in the bile and urine samples gave the following results:

a) PSP was excreted in the urine and bile only in free forms, and no modification in the excretory pattern was brought about by Na-taurocholate.

b) BSP was excreted in the urine in 4 different conjugated forms and in the bile in both 3 different conjugated forms and in a free form. Na-taurocholate modified the excretory pattern of the urinary BSP.

I. 緒 論

Rosenthal 및 White (1925) 등이 Brom-sulfa-lein 을 肝機能檢査에 Geraphty 및 Rountree (1911) 등이 Phenol red (PSP)를 腎機能檢査에 使用한 以來 이 兩臟器에 對한 臨床檢査에 色素가 널리 使用되어 왔음은 周知의 事實이다.

이와 같이 色素는 臨床檢査에 廣範하게 使用되고 있음에도 不拘하고 그 排泄機轉은 아직 未詳이며, 또 兩臟器에서의 分泌過程의 差異에 對한 報告도 매우 稀少하다. Rosenthal (1925) 등은 肝臟에서 主로 排泄된다고 알려져 있는 BSP가 腎臟에서도 排泄된다고 報告한 바 있으며, Monroe et al(1959), Rosenau et al.(1958) 및 Carbone (1959) 등은 尿中에 排泄되는 BSP는 遊離狀態이고 一部는 Conjugate 型이라고 하였다. 한편 腎臟에서 主로 排泄되는 것으로 알려진 PSP亦是 肝臟을 通하여 膽汁으로 排泄된다는 것이 Höber 및 Titajew (1929)에 依하여 일찌기 報告된 바 있다.

最近 Benedek (1961)은 正常에서는 Probenecid가 腎臟에서의 PSP 排泄를 抑制하나 肝疾患이 있는 者에서는 Probenecid의 抑制作用이 弱하다고 報告하였는데, 이는 腎臟과 肝臟間에 어떤 有機的關聯性이 있음을 暗示하고 있는 것 같다. 그런데 Sperber (1957)는 肝臟에서의 數種의 phenolred 誘導體가 排泄되는 樣相을 觀察하여 肝臟과 腎臟은 畢竟 同一한 分泌機轉으로 이와같은 色素를 排泄하는 것 같다고 報告하였다. 그러나 그後 Sperber (1959)는 肝臟과 腎臟에서 色素排泄機轉이 全的으로 同一한 機轉에 依한 것 같지는 않다고 指摘한 바 있다.

最近 本 教室의 Kim 및 Hong (1962)은 개에서 肝臟 및 腎臟에서 數種의 phenolred 系 色素의 排泄機轉에 關한 研究에서 이들 兩臟器에서 色素는 同一한 active transport System으로 排泄되기는 하나 定量的인 差異가 있는 것으로 보아 全的으로 同一하지는 않은 것 같다고 報告하였고, 또 BSP는 PSP 誘導體와 同一한 機轉에 依하여 肝臟에서 分泌되는 것 같다고 報告한 바 있다.

그後 Woo 및 Hong (1963)은 개에서 PSP 및 BSP

는 腎 및 肝에서 Common transport System에 依하여 排泄되며 이와 같은 排泄系의 metabolic dependence는 腎에서는 明白하나 肝에서는 이를 明白히 證明할 수는 없었다고 報告하였다.

또 Andrews (1958)는 同一한 臟器에 있어서도 動物의 種類에 따라 色素排泄機轉에 顯著한 差異가 있다고 暗示하였다.

그러므로 著者は Na-acetate Na-taurocholate P-Aminohippurate (PAH) 및 Benemid와 같은 新陳代謝 促進物質 또는 相競的 抑制物質 등 色素의 排泄機轉研究에 흔히 使用되는 數種藥物을 使用하여 家兎에서 PSP, BSP 및 indocyanine green의 肝臟 및 腎臟에서의 排泄過程을 究明함으로써 이와 같은 色素의 窮局的인 排泄機轉을 理解하는데 多少나마 도움이 되고자 本實驗에 着手하였다.

II. 實驗 方法

A. 實驗動物 및 動物操作

體重 2 kg 內외의 家兎 37 마리를 使用하였다. 實驗前 15乃至 16時間을 禁食시킨 후 Ether로 床醉하고 股靜脈은 藥物投與, 股動脈은 血液採取를 爲하여 各各 Cannulate 하였으며, 膀胱에는 Foley catheter을 挿入하였다. 그後 正中線에서 開腹하여 膽囊管을 結紮하고 總輸膽管에 Cannula를 挿入하여 肝臟에서 流出되는 膽汁을 直接 繼續的으로 採取하였다.

B. 實驗 操作

手術操作이 끝난 後 30乃至 40分間 安靜시킨 다음 色素를 投與하고 곧 이어 生理的 食鹽水를 0.5cc/kg/min의 速度로 靜脈內에 注入하였다.

色素投與는 PSP에서는 皮下注射로 8 mg/kg를 주었으며 BSP에 있어서는 皮下注射로 吸收가 不良하므로 靜脈으로 15 mg/kg를 注射하고 BSP의 血漿內濃度를 一定하게 維持하기 爲하여 0.05 mg/kg/min의 速度로 繼續注入하였다. Indo cyanine green에 있어서는 2 mg/kg를 靜脈內에 注射하였다. 이와 같이 各種色素를 投與한 後 50分間 血漿色素 濃도가 比較的 固定됨을 기다려 對照實驗은 10分間隔으로 繼續 4회에 걸쳐 膽汁과 尿를 採取하고 每採取時間의 中間에 血液 2.5 cc를

股動脈에서採取하여 血漿色素濃度を測定하게 하고 膽汁과 尿는 色素濃度 및 그 流出率을 測定하여 膽汁과 尿의 色素 Clearance 를 計算하였다.

上記 對照實驗 完了直時로 各種 藥物의 影響을 보기 爲한 本實驗에 着手하였다. 于先 對照實驗時와 血漿色素濃度を 近似하게 하기 爲하여 再次 色素를 追加投與하였는데 이때 PSP 는 2 mg/kg 를 皮下注射하였으며, BSP 는 3 mg/kg 를 靜脈注射하고 繼續하여 0.05 mg/kg/min 을 靜脈內에 實驗 終結時까지 注入하였으며, indocyanine green 은 0.5 mg/kg 를 靜脈에 注入하였다 色素投與와 同時에 Na-acetate, Na-taurocholate, Benemid 或은 PAH 를 投與한 後 上述한 對照實驗에서와 同一한 要領으로 血液, 膽汁 및 尿를 採取하였다.

各種 藥物의 投與量과 方法에 對한 說明은 實驗成績에서 論하기로 하겠다.

C. 色素濃度の 測定

血漿, 膽汁 및 尿의 色素濃度は Coleman Junior Spectrophotometer 를 使用하여 PSP 는 波長 555 m μ . BSP 은 580 m μ , indocyanine green 은 800 m μ 下에서 測定하였다. 但 血漿에 있어서는 Ochwaldt 및 Pitts (1956)의 acetone 抽出法을 用했다. 膽汁中の 色素濃度 測定時는 그중에 含有되어 있는 Bilirubin 으로 因하여 誤差를 招來할 수 있으므로 色素投與前에 採取한 膽汁을 blank 로 使用하여 이를 矯正하였다.

膽汁 및 尿中の 色素排泄率을 定量的으로 表示하기 爲하여 所謂 膽汁과 尿의 Clearance 를 計算하였다. 尿 Clearance 라 함은 實際로는 腎臟生理學에서 使用하는

"Plasma Clearance"에 該當하나 여기서는 混沌을 避하기 爲하여 前者를 使用하였고 膽汁 Clearance 라 함은 Cook (1952) 등이 採擇한 것으로 "Bv/P"로 規定된다. 여기서 B.V 및 P 는 各各 膽汁中(物質의) 濃度, 每分 膽汁流出量 및 血漿中 濃度を 表示한다.

D. 膽汁 및 尿中에 排泄된 色素의 paper Chromatography 法에 依한 分析

上記 Na-taurocholate 가 色素排出에 미치는 影響을 좀더 追窮하기 爲하여 藥物投與 前後에 얻은 膽汁 및 尿를 Paper Chromatography 法(紫田, 昭和 33 年)에 依하여 分析하였다. 이때 使用한 濾過紙는 Whatman No. 1 Paper 이며, Sampling 은 sample applicator (Research Specialties Co.)로 分析에 必要한 最少의 量을 直徑 5 mm 以內의 圓形으로 Spot 하였다. 溶媒로는 butanol Solvent (Burger, 1959) (n-butanol: acetic acid: Water=4:1:1)을 使用하여 ascending type (one dimension method)에 依하여 15 時間에 걸쳐 展開하였으며, 그 後 butanol-chromatogram 은 常溫에서 乾燥시켰다. 乾燥한 濾過紙는 20% Na₂ CO₃ 溶液을 噴霧器를 使用하여 뿌림으로서 發色시켰다. Rf 值는 出發點에서 溶媒前까지의 距離와 出發點에서 檢體 spot 까지 距離의 比로 計算하였다. 溶媒는 每 1 週마다 바꾸어 使用하였다.

III. 實驗 成績

A. Na-acetate 가 色素排泄에 미치는 影響

Na-acetate 가 개에서 PSP 의 尿 Clearance 를 增加

第 1 表 Na-acetate 가 PSP 排泄에 미치는 影響

	動物番號	體重 (kg)	血漿色素濃度 (mg. %)	膽汁			尿		
				膽汁流出量 (cc/min)	B/P	Clearance (cc/min)	尿量 (cc/min)	U/P	Clearance (cc/min)
對照群	1	2.0	0.9	0.099	10.65	1.03	0.095	202	19.4
	2	1.6	0.49	0.097	12.6	1.27	—	—	—
	3	1.8	1.2	0.027	7.1	0.19	—	—	—
	4	2.0	2.0	0.098	8.4	0.815	0.12	28.9	4.75
	平均		1.15	0.080	9.69	0.83	0.107	115.4	12.07
實驗群	1	2.0	0.65	0.082	14.3	1.18	0.23	243	60.63
	2	1.6	1.0	0.072	8.3	0.62			
	3	1.8	1.42	0.028	9.69	0.26			
	4	2.0	1.87	0.06	16.5	1.03	0.83	14.4	11.99
	平均		1.24	0.061	12.2	0.77	0.53	128.7	36.31

※ Na-acetate (100 μ M./kg./min 増流) 投與

第 2 表 Na-acetate가 BSP 排泄에 미치는 影響

	動物番號	體重 (kg)	血漿色素濃度 (mg %)	膽 汁			尿		
				膽汁流出量 (cc/min)	B/P	Clearance (cc/min)	尿量 (cc/min)	U/P	Clearance (cc/min)
對 照 群	5	1.6	0.15	0.035	794	27.4	0.97	8.8	7.15
	6	1.7	1.3	0.005	310	1.5	1.12	4.95	5.75
	7	1.8	1.0	0.065	42	2.73	0.26	8.9	2.09
	8	1.7	0.59	0.054	348	17.8	0.09	23.1	2.1
	9	2.0	1.02	0.08	72.2	5.65	0.17	16.26	1.08
	平 均		0.81	0.048	313.2	11.01	0.52	12.40	3.63
實 驗 群	5	1.6	0.1	0.051	848	43.5	1.27	2.7	3.45
	6	1.7	1.54	0.005	189	0.94	0.23	6.9	1.34
	7	1.8	0.8	0.015	73	1.1	0.51	6.0	3.07
	8	1.7	0.56	0.066	342	22.4	0.25	2.2	0.54
	9	2.0	1.21	0.064	136.7	8.8	0.33	1.29	0.47
	平 均		0.84	0.040	317.7	15.35	0.52	3.82	1.77

※ Na. acetate (100 μM./kg/min 灌流) 投與

시킴은 Shideman et al. (1952), Ochwadit 및 Pitts (1956) 등에 의하여 이미 報告되었으며, 또禹 및 洪 (1963)에 의하여서도 PSP 및 BSP의 尿 및 膽汁 Clearance가 增加됨이 報告된 바 있다. 本 實驗에서의 Na-acetate의 使用量과 方法은 尿 Clearance의 增加를 본 諸氏의 實驗에서와 같이 100 μM./kg/min 으로 生理的 食鹽水에 增加 投與하고 20分 經過後 本 實體에 着手하였다. PSP 排泄에 미치는 Na-acetate 영향은 第 1 表에서 보는 바와 같이 血漿色素 濃度, 膽汁, 流出量,

膽汁 Clearance, 尿量, 尿 Clearance의 平均値가 表示 되어 있으며 이는 大略 對照實驗 4回, 本 實驗 4回에 걸친 Clearance period를 基準으로 한 것이다.

血漿 色素濃度는 實驗群에서 1.24 mg%이고 對照群에서 1.15 mg%로서 매우 近似하였다. Na-acetate의 投與로 膽汁流出量은 若干 減少하였으나 尿量은 顯著히 增加하였다. 膽汁 Clearance는 對照群과 實驗群 사이에 別 差異가 없었으나 尿 Clearance는 對照群에서는 12.07 cc/min, 實驗群에서는 36.31 cc/min 로 Na-

第 3 表 Na-taurocholate가 PSP 排泄에 미치는 影響

	動物番號	體重 (kg)	血漿色素濃度 (mg %)	膽 汁			尿		
				膽汁流出量 (cc/min)	B/P	Clearance (cc/min)	尿量 (cc/min)	U/P	Clearance (cc/min)
對 照 群	10	2.0	1.43	0.056	15.21	0.87	0.075	220	16.50
	11	1.7	1.01	0.160	8.55	1.42	0.080	505	39.30
	12	1.7	1.03	0.085	13.80	1.18	0.034	344	11.60
	13	2.0	1.20	0.075	18.72	1.39	0.07	249	20.80
	平 均		1.16	0.094	14.07	1.21	0.065	329	22.05
實 驗 群	10	2.0	1.60	0.056	20.77	1.13	0.033	730	24.73
	11	1.7	1.23	0.120	12.65	1.52	0.475	35	16.50
	12	1.7	1.62	0.08	14.57	1.14	0.023	244	5.0
	13	2.0	1.55	0.031	17.57	0.55	0.472	40	18.40
	平 均		1.50	0.072	16.39	1.09	0.25	262	16.16

※ Na-taurocholate (10 mg./kg., i.v.) 投與

第 4 表 Na-taurocholate가 BSP排泄에 미치는 影響

	動物番號	體重 (kg)	血漿色素濃度 (mg %)	膽汁			尿		
				膽汁流出量 (cc/min)	B/P	Clearance (cc/min)	尿量 (cc/min)	U/P	Clearance (cc/min)
對照群	14	2.0	5.5	0.012	50.8	0.6	0.029	0.99	0.024
	15	2.0	1.36	0.0297	80.1	2.41	—	—	—
	16	1.7	0.85	0.086	109.0	9.4	0.045	13.06	0.58
	平均		2.51	0.0425	79.9	4.13	0.037	7.02	0.302
實驗群	14	2.0	5.6	0.011	28.6	0.29	0.028	1.72	0.046
	15	2.0	1.84	0.007	70.1	0.49	—	—	—
	16	1.7	0.72	0.084	140.0	11.90	0.069	7.7	0.55
	平均		2.71	0.034	79.6	4.23	0.048	4.71	0.298

※ Na-taurocholate (10mg./kg., i.v.) 投與

acetate 投與로 增加하였다.

BSP 排泄에 미치는 Na-acetate의 影響은 第 2 表에서 보는 바와 같이 血漿色素濃度の 平均値는 對照群에서 0.81 mg%, 實驗群에서 0.84 mg%로 매우 近似하였다. Na-acetate 投與로 膽汁流出量과 尿量은 對照群과 實驗群 사이에 別差異가 없었으나 BSP 排泄의 樣相은 Na-acetate 投與 後 膽汁 Clearance는 對照群 11.01 cc/min에서 實驗群 15.35 cc/min로 多少 增加를 보이고 있는 데도 不拘하고 尿 Clearance는 도리어 減少하여 그 影響이 一定치 않았다.

B. Na-taurocholate가 色素排泄에 미치는 影響

Na-taurocholate가 肝臟에서의 PSP 排泄에 相競的 抑制作用을 한다는 것은 Sperber (1959)에 依하여 이미 報告된 바 있으며 또 禹 및 洪(1963)에 依하여서도 兩臟器에서의 BSP 및 PSP 色素排泄이 개에서 共히 減少된다고 報告된 바 있으나 이것이 家兔에서의 色素排泄에 미치는 影響에 對하여는 未詳이다.

本 實驗에서의 Na-taurocholate는 10 mg/kg을 5 cc의 生理食鹽水에 溶解하여 本實驗 20 分前에 靜脈注射 하였으며 이 物質이 PSP 排泄에 미치는 影響에 關한 成績은 第 3 表에 綜合하였다. Na-taurocholate에 依하여 膽汁流出量은 0.094 cc/min에서 0.072 cc/min로

第 5 表 PAH가 PSP排泄에 미치는 影響

	動物番號	體重 (kg)	血漿色素濃度 (mg. %)	膽汁			尿		
				膽汁流出量 (cc/min)	B/P	Clearance (cc/min)	尿量 (cc/min)	U/P	Clearance (cc/min)
對照群	17	2.0	2.87	0.063	9.4	0.59	—	—	—
	18	1.8	1.42	0.053	21.0	1.08	—	—	—
	19	2.0	2.35	0.064	14.0	0.91	0.11	65	5.81
	20	1.5	2.05	0.064	13.0	0.84	0.058	135	7.83
	21	2.1	2.02	0.096	4.3	0.42	0.058	198	11.51
	平均		2.14	0.068	12.3	0.768	0.075	132	8.38
實驗群	17	2.0	3.37	0.039	13.2	0.514	—	—	—
	18	1.8	1.63	0.055	23.0	1.180	—	—	—
	19	2.0	2.66	0.036	12.0	1.430	0.045	70	2.78
	20	1.5	2.32	0.055	13.0	0.699	0.041	110	4.62
	21	2.1	2.74	0.077	4.2	0.34	0.112	66	6.37
	平均		2.54	0.0524	13.0	0.633	0.066	83	45.9

※ PAH (150mg/kg) 皮下注射

第 6 表 PAH가 BSP 排泄에 미치는 影響

	動物番號	體重 (kg)	血漿色素濃度 (mg. %)	膽 汁			尿		
				膽汁流出量 (cc/min)	B/P	Clearance (cc/min)	尿量 (cc/min)	U/P	Clearance (cc/min)
對 照 群	22	1.8	1.31	0.054	131	6.74	0.063	13.9	0.88
	23	1.8	0.28	0.084	581	49.60	0.084	62.0	5.25
	24	1.8	0.51	0.095	216	19.20	0.094	18.0	1.65
	平 均		0.70	0.078	309	23.20	0.080	31.3	2.59
實 驗 群	22	1.8	2.15	0.055	95	5.5	0.060	4.8	0.33
	23	1.8	0.37	0.068	300	19.0	0.071	52.0	4.03
	24	1.8	0.51	0.028	192	5.6	0.051	5.0	0.25
	平 均		1.01	0.050	196	10.0	0.061	20.6	1.54

※ PAH (150mg/kg) 皮下注射

減少하였으나 尿量은 0.065 cc/min에서 0.25 cc/min로 顯著한 增加를 보이고 있다. 尿 Clearance는 22.05 cc/min에서 16.16 cc/min로 減少되었으나 膽汁 Clearance에서는 對照群과 實驗群 사이에 別 差異가 없었다.

또 BSP 排泄에 미치는 Na-taurocholate의 影響은 第 4表에서 보는 바와 같이 膽汁 Clearance는 對照群 및 實驗群에서 各各 4.13 cc/min 및 4.23 cc/min, 尿 Clearance는 各各 0.32 cc/min 및 0.298 cc/min로서 何等의 差異를 보지 못하였다.

C. PAH가 色素排泄에 미치는 影響

相鏡的 抑制物質의 影響을 追究하기 爲하여 對照實驗 完了後 150 mg/kg의 PAH를 皮下注射하였으며, PAH 投與 後 30分에 本 實驗에 着手하였다.

PAH가 PSP 排泄에 미치는 影響을 觀察하여 얻은 成績은 第 5表에 記載한 바와 같다. 即 膽汁流出量 및 尿量은 PAH 投與後 全例에서 若干의 減少를 보이고 있으며 膽汁 Clearance는 對照群 0.768 cc/min에서 實驗群 0.633 cc/min로서 減少하는 傾向을 나타냈고 尿 clearance는 對照群 8.38 cc/min에서 實驗群 4.59 cc/min로 減少를 보이고 있다.

BSP 排泄에 미치는 PAH의 影響은 第 6表에 綜合하였는데 膽汁 clearance는 23.2 cc/min에서 10.0 cc/min로 顯著한 減少를 보이고 있으며, 尿 clearance亦是 2.59 cc/min에서 1.54 cc/min로 減少하여 PAH에 依한 色素排泄의 抑制程度는 膽汁 clearance에 있어서는 PSP보다 BSP에서 더욱 顯著하였고 尿 Clearance에 있어서는 BSP보다 PSP에서 多少 顯著함을 알 수 있다. 한편 BSP 및 PSP 以外에 最近에 肝機能檢査에 使用되기 始作하였으며 BSP보다 더 優秀하다고 報告

(Fox, 1957; Rapaport, 1959; Hunton, 1960) 된바 있는 indocyanine green을 使用하여 이 色素가 肝으로 排泄됨에 있어서의 PAH의 影響을 觀察하였다. 第 7表에서 보는 바와 같이 膽汁 clearance는 indocyanine green 投與後 8.7 cc/min에서 6.14 cc/min로 減少를 보이고 있다.

Indocyanine green은 腎臟으로는 全혀 排泄됨이 없이 肝臟으로만 排泄되었으며, PAH에 依하여 亦是 抑制된 것으로 미루어 보아 indocyanine green과 PAH는 肝臟으로 排泄됨에 있어 서로 相鏡的 作用을 함을 알 수 있다.

D. Benemid가 色素排泄에 미치는 影響

Andrews(1958)는 Benemid가 개, 고양이 및 guinea pig에서는 BSP의 膽汁排泄을 減少시키나 쥐에서는 何

第 7 表 PAH가 indocyanine green 排泄에 미치는 影響

	動物番號	體重 (kg)	血漿色素濃度 (mg. %)	膽 汁		
				膽汁流出量 (cc/min)	B/P	Clearance (cc/min)
對 照 群	25	1.8	0.63	0.061	107	6.507
	26	2.0	0.35	0.132	82	10.80
	27	1.5	0.61	0.067	131	8.75
	平 均		0.53	0.086	107	8.7
實 驗 群	25	1.8	0.81	0.050	103	5.1'
	26	2.0	0.43	0.116	62	7.11
	27	1.5	0.67	0.054	114	6.18
	平 均		0.637	0.073	93	6.14

※ PAH (150mg/kg) 皮下注射

第 8 表 Benemid가 BSP 배설에 미치는 影響

	動物番號	體重 (kg)	血漿色素濃度 (mg %)	膽汁			尿		
				膽汁流出量 (cc/min)	B/P	Clearance (cc/min)	尿量 (cc/min)	U/P	Clearance (cc/min)
對照群	28	2.0	1.12	0.132	47	6.25	0.17	2.52	0.425
	29	1.9	0.62	0.082	130.7	10.70	0.23	3.80	0.85
	30	2.1	0.61	0.19	71	13.5	0.37	1.89	0.573
	平均		0.78	0.138	82.9	10.15	0.26	2.73	0.616
實驗群	28	2.0	1.12	0.122	46.5	5.68	0.13	1.20	0.157
	29	1.9	0.675	0.105	104.0	10.8	0.30	0.97	0.284
	30	2.1	0.615	0.185	50	9.3	0.47	0.41	0.207
	平均		0.80	0.137	66.8	8.59	0.30	0.86	0.216

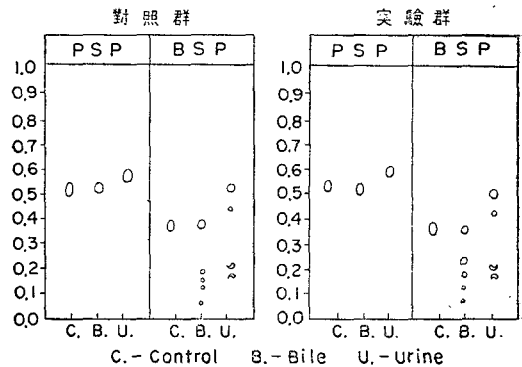
※ Benemid (75 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg) 皮下注射

등의 影響을 미치지 못한다고 報告한 바 있다. 그러나 같은 齧齒類인 家兔에 미치는 影響에 對하여는 아직 未詳이므로 著者는 家兔를 使用하여 Benemid가 肝臟 및 腎臟에서의 BSP 배설에 미치는 影響을 觀察하여 그 成績을 第 8 表에 記載하였다. 即 Benemid에 依하여 膽汁流出量과 尿量은 對照群, 實驗群 兩者間에 別差異가 없으나 膽汁 clearance는 對照群 및 實驗群에서 各各 10.15 cc/min 및 8.59 cc/min, 尿 clearance는 各各 0.616 cc/min 및 0.216 cc/min로서 Benemid 投與로 BSP의 膽汁 및 尿 clearance가 減少하는 傾向을 보이고 있다.

E. 尿 및 膽汁中으로 배설되는 BSP와 PSP의

Paper Chromatography 法에 依한 分析

BSP 및 PSP가 家兔의 肝臟 및 腎臟으로 배설됨에 있어 遊離色素로만 배설되는지 혹은 結合物質로도 배설되는지를 究明하는 同時에 Na-taurocholate 投與로 인한 배설樣相의 變化를 觀察하기 위하여 Na-taurocholate 投與 前後에 얻은 尿 및 膽汁을 Paper chromatography 法에 依하여 分析하였다. 上記 色素가 尿 및 膽汁中으로 배설되는 樣相은 第 1 圖 및 第 9 表에 表示



第 1 圖 各種 色素가 尿 및 膽汁中으로 배설되는 樣相 하였다.

PSP는 膽汁中으로 배설됨에 있어 Rf 值 0.52를 表示하는 遊離色素로만 배설되었으며 尿中으로 배설됨에 있어서 亦是 遊離色素로만 배설되어 結合物質(conjugate form)을 觀察할 수 없었다. 이는 朴等(1965年)이 載에서 PSP가 膽汁中으로 배설됨에 있어서 Rf 值 0.

第 9 表 尿 및 膽汁中에 배설된 色素의 Rf 值

Dye	Agents	Rf of Dye	Bile					Urine			
			1	2	3	4	5	1	2	3	4
PSP	Cont.	0.52	0.53					0.58			
	Na-taurocholate	0.52	0.50					0.59			
BSP	Cont.	0.38	0.38	0.19	0.15	0.14	0.05	0.51	0.43	0.22	0.18
	Na-taurocholate	0.38	0.35	0.22	0.17	0.12	0.08	0.50	0.42	0.19	0.18

16을 나타내는 黃色物質을 報告한바와 比較하면 肝臟에서의 色素排泄機轉이 動物의 種類에 따라 多少 相異함을 立證하는 結果로 생각된다.

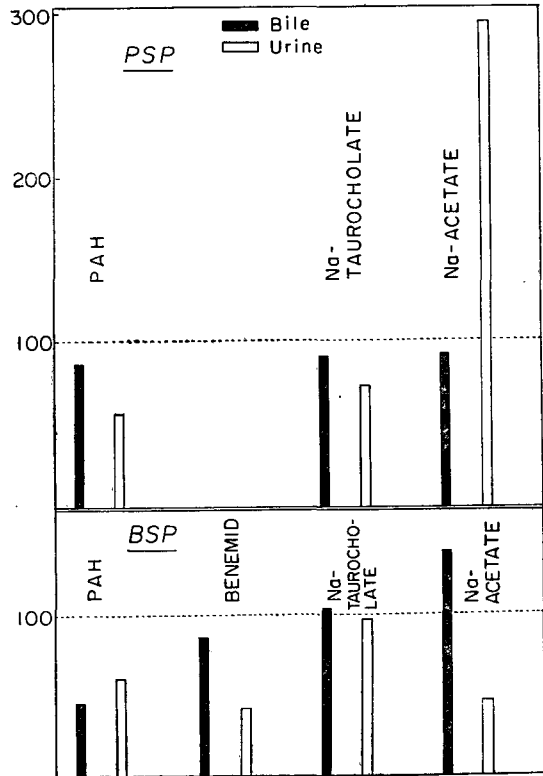
BSP는 膽汁으로 排泄됨에 있어서 Rf 值 0.38의 遊離色素과 0.19, 0.15, 0.14 및 0.05의 4個의 結合物質로만 排泄될 뿐 遊離色素은 存在하지 않았다. BSP가 膽汁中으로 排泄됨에 있어서 遊離色素과 結合物質의 形態로, 그리고 尿中으로는 結合物質의 型態로만 排泄된다고 報告한 朴 等의(1965年) 結果와 一致하는 것이다.

Na-taurocholate 投與後 PSP 排泄樣相에는 아무 變化가 없었으나 BSP에 있어서는 膽汁中 色素排泄 樣相에는 別變化를 觀察할 수 없었으나 尿中으로 排泄됨에 있어 Rf 值 0.51의 結合物質이 顯著히 減少하였는데 反하여 Rf 值 0.42에 該當하는 結合物質과 0.19 및 0.18의 結合物質이 相對的으로 增加함을 觀察하였다.

IV. 總括 및 考察

本 實驗은 排泄機轉 研究에 흔히 使用되는 新陳代謝 促進劑 및 相鏡的 抑制物質이 BSP, PSP 및 indocyanine green의 膽汁 Clearance와 尿 clearance에 미치는 影響을 觀察함으로써 肝臟 및 腎臟에서의 色素分泌過程을 究明하고자 한 것이며, 이와 같은 觀點에서 本 實驗의 結果를 綜合檢討하여 보기로 하겠다. 먼저 藥物 投與로 오는 膽汁 및 尿 Clearance의 增減하는 傾向만을 따지면 相鏡的 抑制物質인 PAH에 依하여서는 兩臟器에서 BSP, PSP 排泄이 抑制되었으며 Benemid에 依하여서는 兩臟器에서 BSP 排泄이 抑制되었다. 肝臟에서 만 排泄되는 indocyanine green 亦是 PAH에 依하여 그 排泄이 抑制되었다. 이것으로 미루어 보아 兩臟器에서 BSP 및 PSP가 Common transport system으로 排泄되는 것으로 思料된다. 그러나 다른 相鏡的 抑制物質인 Na-taurocholate에 依하여 兩臟器에서 PSP의 排泄이 抑制되었으나 腎臟에서의 BSP 排泄은 別變化가 없었고 肝臟에서의 BSP 排泄 傾向은 一定하지 않았다.

또한 新陳代謝 促進物質로 알려진 Na-acetate에 依하여서는 BSP의 膽汁 clearance는 增加하였으나 尿 clearance는 減少하였는데 反하여 PSP의 尿 clearance는 增加하였으나 膽汁 clearance에는 影響이 없었다. 이것으로 미루어 보아 臟器 및 色素의 種類에 따라 排泄過程에 差異가 있음을 알 수 있으며, 이러한 差異를 좀 더 詳細히 檢討하기 爲하여 以下에 BSP, PSP 및 indocyanine green의 膽汁 및 尿 clearance의 變化를 定量的으로 따져 보기로 하겠다.



第2圖 各種 藥物이 PSP 및 BSP의 膽汁 및 尿 clearance에 미치는 影響.

第2圖에서 各種 藥物이 兩臟器의 色素 clearance에 미치는 影響을 보면 이들 藥物이 兩臟器의 BSP, PSP 및 indocyanine green clearance에 미치는 影響을보면 相鏡的 抑制物質인 PAH의 影響은 豫想한 바와 같이 BSP의 膽汁 Clearance를 56%, 尿 clearance를 40% 減少시켰으며 PSP의 膽汁 clearance 및 尿 clearance를 各各 15% 및 45% 減少시켰으며 肝臟에서의 indocyanine green 排泄을 30% 減少시켰다. 한편 Benemid는 BSP의 膽汁 clearance를 15%, 尿 Clearance를 65% 減少시켰다.

Na-taurocholate는 BSP의 膽汁 clearance 및 尿 clearance에는 別 影響이 없었으며 PSP의 膽汁 Clearance는 10%, 尿 clearance는 27% 減少시켰다.

Na-acetate에 依하여서는 BSP의 膽汁 clearance가 40% 增加한 反面, 尿 clearance는 50%의 減少를 보였으며 PSP의 膽汁 clearance는 多少 減少되었으나,

尿 clearance는 약 200% 증가를 보여 兩臟器 뿐만 아니라 兩色素間에도 顯著한 差異가 있었다.

이와 같은 事實은 禹 및 洪(1963)이 개에서 얻은 成績과 比較할 때 多少 差異가 있다. 即 禹 및 洪(1963)은 Na-acetate 投與로 BSP의 尿 clearance는 200% 以上 增加하였으나 PSP의 尿 clearance는 10% 밖에 增加하지 않았음을 觀察하였음에 反하여 家兔를 使用한 本 實驗에서는 BSP의 尿 clearance는 오히려 50% 減少되었고 PSP의 尿 clearance는 약 200% 增加하였다

Paper chromatography 法에 依하여 分析한 各色素의 排泄樣相을 綜合하여 보면 PSP는 腎 및 肝으로 排泄됨에 있어 遊離色素로만 排泄되는데 反하여 BSP는 腎에서는 4個의 結合物質로만 排泄되고 肝에서는 遊離色素와 4個의 結合物質로 排泄되었는데 上記 結果로 미루어보아 各色素는 兩臟器에서의 排泄機轉이 서로 相異함을 알 수 있다.

또 krebs 및 Brauer (1958)에 依하면 BSP가 肝으로 排泄됨에 있어 羊에서는 4個, 개에서는 3個, 고양이, 쥐, 닭에서는 各各 2個의 結合物質과 遊離色素로 排泄됨을 報告하였는데 이와 같이 同一한 色素이면서 動物의 種類에 따라 肝에서 排泄되는 樣相이 相異함은 그 排泄機轉이 相異한 結果이며 動物의 進化와도 서로 相互關係가 있는 것으로 생각된다.

이와 같이 動物種類에 따라 色素排泄 過程에 顯著한 差異가 있음은 興味 있는 事實로서 앞으로 그 機轉을 究明 함은 意義있는 課題라고 思料된다.

V. 結 論

麻酔한 家兔 37 마리를 使用하여 數種의 藥物이 BSP, PSP 및 indocyanine green 등의 肝臟 및 腎臟으로 부터의 排泄에 미치는 影響을 研究하여 다음과같은 結論을 얻었다.

1) Na-acetate는 PSP의 尿 clearance를 약 200% 增加시켰으나 BSP의 尿 clearance는 약 50% 減少시켰으며 BSP의 膽汁 Clearance는 약 40% 增加시켰으나 PSP의 膽汁 clearance에는 別影響이 없었다.

2) Na-taurocholate는 PSP의 膽汁 및 尿 Clearance를 10%乃至 30% 減少시켰으나 BSP의 膽汁 및 尿 clearance에는 別 影響을 미치지 않았다.

3) BSP 및 PSP의 排泄은 PAH에 依하여 兩臟器에서 共히 減少되었다.

한편 indocyanine green은 膽汁中으로만 排泄되었으며 PAH에 依하여 그 排泄이 亦是 減少되었다.

4) Benemid에 依하여서도 兩臟器에서의 BSP 排泄이

抑制되었다.

5) PSP는 尿 및 膽汁中으로 遊離色素로만 排泄되었으며 Na-taurocholate에 依하여 그 排泄樣相에는 何等의 變化를 招來하지 않았다.

6) BSP는 尿中으로 排泄됨에 4個의 結合物質로만 排泄되었으나 膽汁中으로는 三個의 結合物質과 遊離色素로 排泄되었으며, Na-taurocholate에 依하여 尿中 BSP 排泄樣相에 多少 變化를 招來하였다.

REFERENCES

- Andrews, W.H.H.: *Liver Function*. Waverly Press Inc. Baltimore, 1st Ed. 128-134, 1958.
- Benedek, T.G.: *The effect of probenecid and of liver disease on the excretion of phenolsulfonphthalein*. *Amer. J. Med. Sci.* 240:448, 1961.
- Burger, J.W.: *Hepatic metabolism of some dyes by dog fish, Squalus Acanthias*. *The Bulletin Mount Desert Island Biological Laboratory*, 65, 1959.
- Carbone, J.V., Grodsky, G.M., and Hjelte. V.: *Effect of hepatic dysfunction of circulating levels of sulfobromophthalein and its metabolites*, *J. Clin. Invest.* 38:1989, 1959.
- Cook, D.L., Lawler, C.A., Calvin, L.D. and Green, D.W.: *Mechanisms of bile formation*. *Amer. J. Physiol.* 171:62, 1952.
- Donald, B.H., Bollman, J.L., Hoffman, H.N.: *Hepatic removal of indocyanine green*. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 35:752, 1960.
- Eox, I.J.: *A new dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variation in blood O, Saturation* (Read before the American Heart Association, Chicago, Oct. 25-28, 1957).
- Geraphy, J.T., and Rountree, E.G.: *J.A.M.A.* 57: 811, 1911, Quoted from Gradwohl, R.B.H., *Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, 3rd Ed., The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1943.
- Höber, R. and Titajew, A.: *Über die Sekretions Arbeit der Lever vom Frosch*. *Pflüg Arch. Ges. Physiol.* 223:180, 1929.

- Kim, J.H., and Hong, S.K.: *Urinary and biliary excretions of various phenol red derivatives in the anesthetized dog. Amer. J. Physiol.* 202:174, 1962.
- Krebs, J.S. and Brauer, R.W.: *Metabolism of BSP in the rat. Amer. J. Physiol.* 194:37, 1958.
- Monroe, L.S., and Kittinger, A.: *The mechanism of bromsulphalein excretion. Amer. J. Gastroenterol.* 31:634, 1959.
- Ochwadt, B.K., and Pitts, R.E.: *Disparity between phenol Red and Diodrast clearances in the dog. Amer. J. Physiol.* 187:318, 1956.
- 朴喆斌, 南淑賢, 洪礎基: 腎 및 肝의 色素分泌機能에 關한 實驗的 研究. 大韓內科學會雜誌, 第8卷 第3號.
- Rapaport, Elliot, Ketterer, S.G., and Wiegand, B.D.: *Hepatic clearance of indocyanine green. Clin. Research*, 7:289, 1959.
- Rosenau, W., Carbone, J.V., and Grodsky, G.M.: *Metabolism of sulfobromophthalein in hepatectomized and hepatectomized-nephrectomized dog. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 102:131, 1958.
- Rosenthal, S.M., and White, E.C.: *Clinical application of the bromsulphalein test for hepatic function. J.A.M.A.*, 84:1112, 1925.
- Shideman, E.E., Rathbun, R.C., and Stoneman, F.: *Inhibition of the renal tubular transport of p-Aminohippurate (PAH) and Phenolsulphophthalein(PSP) as affected by acetate. Amer. J. Physiol.* 170:31, 1952.
- 業田村治: ペーパークロマトグラフ法の實際, 共立出版株式會社, 東京, 昭和 33 年.
- Sperber, I.: *The biliary excretion and choleric effect of some phenolsulphonephthalein. Acta. Physiol. Scand.*, 42:Suppl. 145, 1957.
- Sperber, I.: *Secretion of organic anions in the formation of urine and bile. Pharmacol. Rev.* 11:109, 1959.
- Woo, T.H. and Hong, S.K.: *Renal and Hepatic excretions of phenol red bromsulphalein in the dog. Amer. J. Physiol.* 204:776, 1963.