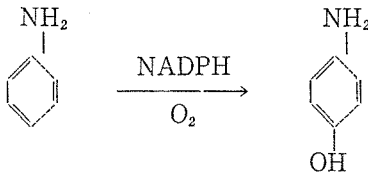
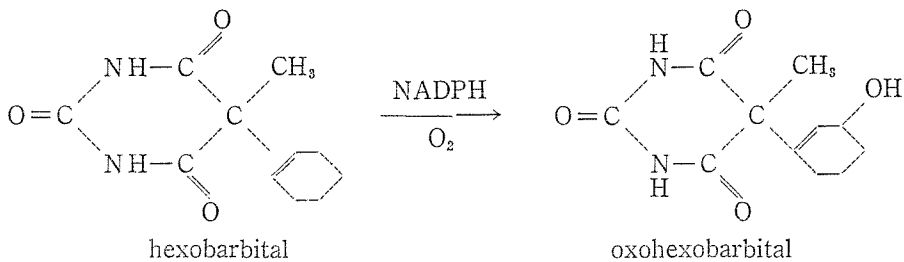




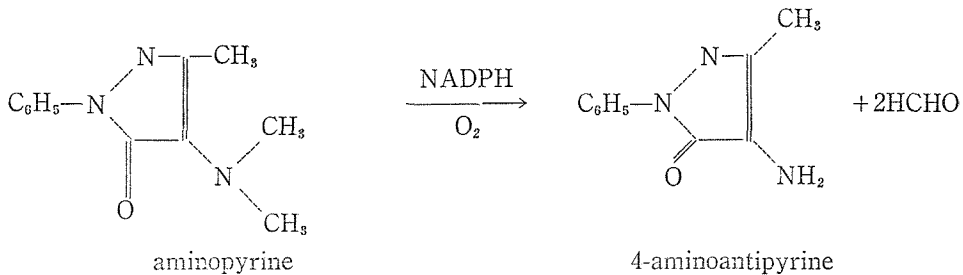
b) Aromatic Hydroxylation



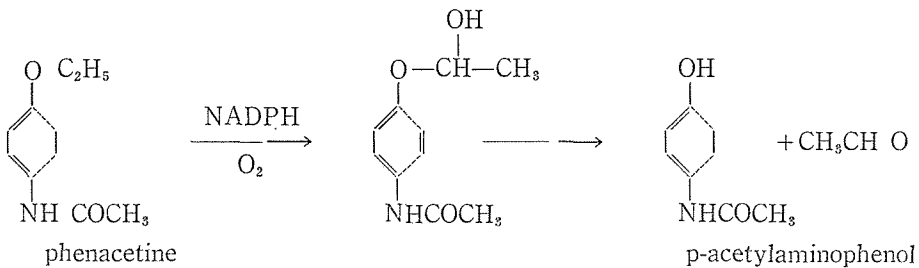
c) Aliphatic Hydroxylation



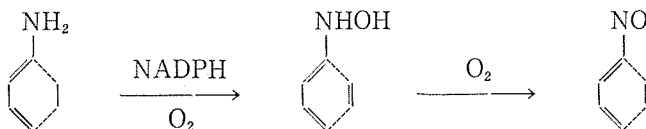
d) N-Alkyl demethylation

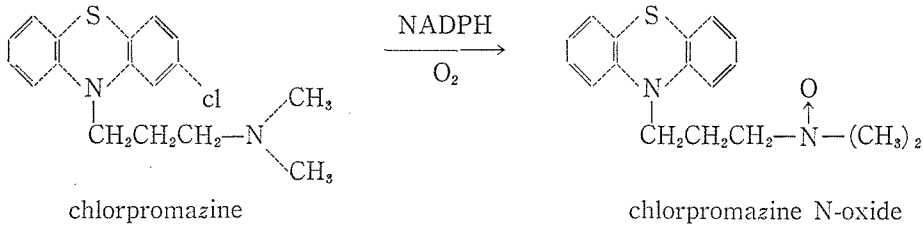


e) O-alkyl demethylation

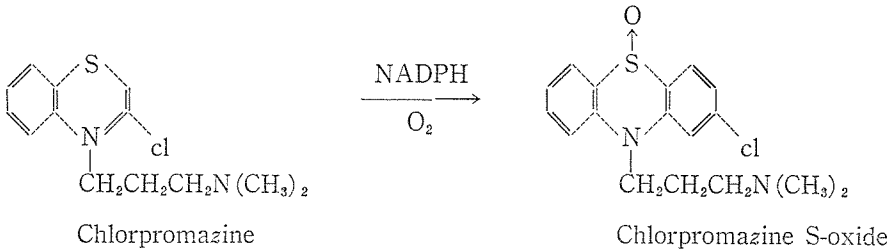


f) N-Oxydation



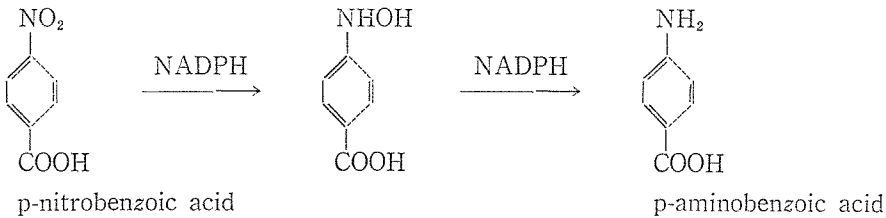


g) Sulfoxidation

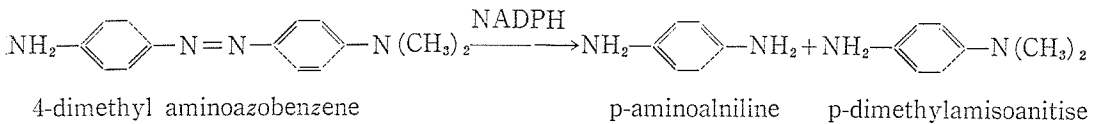


B. Reductive Reactions

a) nitro-reduction



b) azo-reduction



이상은 一部에 不過하며 더 仔細한 內容은 Conney의 總說을 參考하시기 바란다 {A.H. Conney, pharmacological implications of microsomal enzyme induction, pharmacology, 19, 317-366 (1967)}

藥物代謝酵素反應의 大部分은 酸化反應이며 이 反應에는 分子狀酸素 gas가 必要하다. 酸素原子 하나가 基質에 들어가며 또한 이 反應에서 NADPH(nicotinamideadenine dinucleotide phosphate)의 還元型이 酸化하여 NADP로 된다. 따라서 다음과같은 反應에 依하여 基質에 酸化가 일어난다고 볼수있다  $\text{AH} + \text{NADPH} + \text{H}^+$

$+ \text{O}_2 \rightarrow \text{AOH} + \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}$ (여기서 AH는 基質 AOH는 生成物, NADP는 酸化型助酵素, NADPH는 還元型助酵素)이상과 같이 酵素反應에 있어서 酵素分子가 分解되어 酵素 1原子가 基質로 또한 分子는  $\text{H}_2\text{O}$ 에 들어가는 反應을 觸媒하는 酵素名을 mixed function oxidase (mason, 1957) 또는 mono-oxygenase (Hayaishi, 1964)라고 부른다 또한 現在까지의 研究結果에 依하면 肝 microsome에 있는 藥物代謝酵素反應에는 cytochrome p-450이 관련 하고 있음이 明白히 되어있다 이 物質은 hemoprotein의 一種이며 Co와 結合하면  $450\text{m}\mu$ 에서 吸收를 나타내므로 이

와같이命名되었다. 따라서

肝 microsome 에 있어서의 NADPH 依存電子傳達系와 藥物代謝酵素系와의 關聯性을 綜合的으로 圖示하면 圖1과 같다. 이를 說明하면 非特異的인 NADPH 脫水素酵素에 의해 fp (flavoprotein)이 還元되어  $f_p H_2$  이 되며 이것에 의해 X 因子(未知의 因子로서 鐵蛋白?)가 還元되어  $XH_2$  로 變한다. 酸化型的 cytochrome p-450 은  $XH_2$  에 의해 還元되어 還元型 p-450 로 되고  $H_2O$  를 生成한다 還元型 cytochrome p-450 은 空氣中の 酸素( $O_2$ )와 反應하여 酸素化 cytochrome p-450 이 된다.

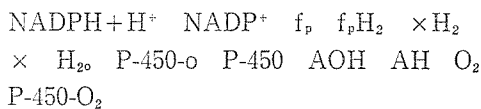


Fig. 1. 肝 microsome에서의 NADPH 依存電子傳達系와 藥物代謝

cytochrome p-450 中の 末端的 酸素原子는 떨어져나가기 쉽고 藥物 즉 基質과 反應하여 酸化型的 cytochrome p-450 이 된다.

一般的으로 酵素는 特異성이 있어서 一定한 基質以外에는 作用하지 않는다 그러나 現在까지는 藥物代謝酵素를 結晶으로 얻지 못하고 있으므로 (可溶性 狀態로도 얻지 못하였고 microsome 自體를 酵素製品으로 使用하고있다.) 一種의 酵素인지 또는 數種의 酵素로 되어 있는지 알수없으나 여러가지 藥物에 作用하여 代謝시킨다. 藥物의 藥物代謝酵素에 對한 作用에는 크게나누어 2種으로 分類할 수 있는데 그 하나는 酵素活性的의 阻害이며 다른 하나는 酵素活性的의 增加 즉 酵素誘發이다. 특히 興味있는 點은 藥物이 어떤 酵素에 作用할과 同時에 藥物自體가 逆으로 酵素의 作用을 받기도하는 複雜한 關係가 있다는 것이다.

藥物代謝酵素의 阻害物質

1953年 Cook 等은 SKF 525 A ( $\beta$ -diethylaminoethyl-diphenyl propylacetate Hcl)를 動物에 投與한것더니 그보다 30分~1時間後에 投與한 hexobarbital 의 痲醉作用뿐만아니라 여러가지의 中樞神經抑制劑와 興奮劑의 効力이 顯著히 지속되

거나 增強되는것을 發見하였다. 이것은 SKF-525 A 가 肝 microsome 中の 藥物代謝酵素의 活性的을 阻害한데 原因이 있다. 表1은 SKF-525A 에 의한 meprobamate 의 生體內代謝阻害와 痲痺作用의 增強 및 strychnine 및 picrotoxin 의 毒性 等の 增強되는 모양을 나타낸것이다. 表 1에 의하면 藥物들의 痲痺作用이나 死亡率이 對照群에 比하여 顯著히 增加된것을 볼수있다.

이와비슷한 藥物代謝酵素억제 效果를 갖는 合成物質로서는 SKF-525A와 構造가 類似한 CFT-

Table I Pentobarbital 의 痲醉作用, carisoprodol meprobamate 의 痲痺作用, strychnine 및 picrotoxin 의 毒性에 미치는 SKF 525 A 의 影響

		對 照	SKF 525-A
Pentobarbital	痲 醉(分)	46 ± 3.1	253 ± 18.3
Carisoprodol	痲 痺(分)	58. ± 5.1	445 ± 31.2
mprobamate	" (分)	184 ± 3.9	656 ± 29.5
strychnine	死亡率(%)	13	100
Picrotoxin	" (%)	15	75

\* SKF 525-A (50mg/kg i.p.)를 30分前에 投與

Table II 常用藥에 의한 pentobarbital 및 mprobamate 의 代謝阻害

常 用 藥	50% 阻害濃度(M)	
	pentobarbital	meprobamate
chlorcyclizine	$3.1 \times 10^{-5}$	$2.2 \times 10^{-5}$
cyclizine	$2.4 \times 10^{-5}$	$2.9 \times 10^{-5}$
benadryl	$7.3 \times 10^{-5}$	$6.7 \times 10^{-5}$
chlorpromazine	$1.6 \times 10^{-4}$	$2.3 \times 10^{-4}$
trifluopromazine	$2.8 \times 10^{-4}$	$3.0 \times 10^{-4}$
carisoprodol	$1.2 \times 10^{-3}$	$1.1 \times 10^{-3}$
thiopenthal	—	$5.1 \times 10^{-4}$
pentobarbital	—	$1.8 \times 10^{-4}$
glutethimide	$8.8 \times 10^{-5}$	$6.5 \times 10^{-5}$
phenaglycodol	$1.3 \times 10^{-4}$	$9.8 \times 10^{-4}$
imipramine	$5.8 \times 10^{-5}$	$1.9 \times 10^{-3}$
phenylbutazone	—	$2.8 \times 10^{-4}$
aminopyrine	$1.0 \times 10^{-3}$	$8.9 \times 10^{-4}$
nikethamide	$5.2 \times 10^{-4}$	$7.8 \times 10^{-4}$

\* Pentobarbital 및 meprobamate 의 濃度  $3 \times 10^{-4} M$ .

1201) ( $\beta$ -diethylaminoethyl-diallyl phenylacetate) CFT 1215 (phenyl diallyl acetamide) 등이 있으며 Lilly-18947 (2, 4-dichloro-6-phenylphenoxyethyl-diethylamine-hydrobromide 및 hydr-

azine 誘導體로서 methylhydrazine, phenylhydrazine, phenethylhydrazine, phenylisopropylhydrazine, p-chlor-phenethylhydrazine, o-chlorphenylisopropylhydrazine, iproniazide, isoniazide 등이 있다.

表 II 에 表示한바와같이 여러가지의 常用藥들도 SKF-525-A 등과같이 다른藥物들의 肝 microsome 에 있어서의 代謝를 阻害한다. 즉 抗 histamine 劑인 chlorcyclizine, cyclizine 과 benadryl, 中樞神經抑制劑인 chlorpromazine trifluorpromazine, carisoprodol, thiopental, pentobarbital, glutethimide

Table III. Pentobarbital의 麻酔作用, meprobamate 및 carisoprodol의 麻痺作用에 미치는 imipramine 및 isoniazide의 影響

	pentobarbital 麻酔作用(分)	meprobamate 麻痺作用(分)	carisoprodol 麻痺作用(分)
control	45 ± 3.8	45 ± 8.8	44 ± 4.1
imipramine	205 ± 12.7	109 ± 15.1	124 ± 10.4
isoniazide	108 ± 9.1	—	173 ± 15.0

와 phenaglycodol, 抗우울劑인 imipramine, 抗류마치스劑인 phenylbutazone, 解熱劑인 aminopyrine 등에 依해서 pentobarbital 이나 meprobamate 의 酸化가 阻害된다 또한 imipramine 과 isoniazide 를 미리 投與하면 20分後에 投與한 pentobarbitalmeprobamate 나 carisoprodol 의 生體內代謝가 阻害되어 이들 藥物의 作用지속時間이 顯著히 延長된다(表 III 參照) 이와같이 많은 藥物들이 여러가지 藥物들의 代謝를 阻害한다는것이 明白해졌으므로 배합된 藥物들의 藥効나 毒性의 評價에 있어서 藥物들이 서로 다른藥의 代謝를 阻害함에 依해서 그作用이 增強되거나 弱화될 수도 있다는것을 생각하지 않으면 안될 것이다.

#### 藥物代謝酵素阻害劑의 mechanism

藥物代謝阻害劑의 藥物酸化機構는 아직도 不明이다. 現在까지의 研究結果에 依하면 SKF-525A 는 肝 microsome 의 NADPH 酸化酵素와 NADPH-cytoc 環元酵素의 活性를 阻害하지 않으며 NADPH 에 依해 cyto. P-450 에의 電子의 移動 및 cyt. P-450 과 O<sub>2</sub> 의 반응 및 酸素化 cyt. P-450

에 의한 過酸化水素의 生成反應은 阻害하지 않는다. 즉 SKF 525-A 는 末端의 藥物酸化酵素活性를 阻害한다고 생각하고 있다.

#### 藥物代謝酵素의 誘發物質

藥物代謝酵素는 여러가지 藥物을 여러가지 反應에 依하여 代謝시키지만 또한 酵素는 여러가지 藥物에 依하여 그活性가 增加될수있음을 이미 言及한바있다 表 IV 는 現在까지 알려진 重要한 몇개의 酵素誘發物質을 列舉한것이다.

以上과 같이 藥理作用으로나 化學構造는 전혀 關聯이 없는 여러가지 物質들이 藥物代謝酵素를 誘發함을 알수있다(엄밀히 定義하여 誘發(indu-

Table IV. Compounds Studied as Potential Inducers of Drug metabolism

Pharmacological action	Drug
Hypnotics	Barbiturates Glutethimide Nikethamide
CNS Stimulators	Amphetamine
Anticonvulsants	Diphenylhydantoin Paramethadione meprobamate
Tranquilizers	Chlordiazepoxide
Antipsychotics	Chlorpromazine Trifluorpromazine
Hypoglycemic Agents	Tolubutamide Carbutamide
Antiinflammatory Agents	Phenylbutazone
Muscle relaxants	Orphenadrine Carisoprodol
Analgesics	Aminopyrine Morphine
Antihistamines	Chlor Cyclizine Diphenhydramine
Alkaloids	Nikotine Cotinine
Insecticides	DDT, BHC Dieldrin

Table V. The effects of inducers on Hexobarbital-induced Sleep in rats

	Sleep time
Control (♀)	108분
Phenobarbital (♀)	13분
Control (♂)	75분
DDT (♂)	8분

ction)이라하면 生成된 酸素量의 增加를 뜻한다. 여기서는 酵素活性增加도 同一意味로 使用하겠다) 이와같은 酵素誘發物質을 投與하므로써 藥物의 代謝가 빨라져서 目的하는 藥効를 期待할수

없게 되는것이다. 表V는 그 한례를 表示한것인데 rat 에 phenobarbital (30mg/kg) 또는 DDT (200mg/kg)을 3日間 投與한後 4日째에 hexobarbital 을 (125mg/kg) 投與하여 睡眠時間을 測定한 結果 Phenobarbital 또는 DDT 로 처리한 rat 는 hexobarbital 에 의한 睡眠作用이 대단히 短縮된것을 알수있다. 動物의 肝에서 microsome 을 分離하고 hexobarbital 의 酸化能을 調査한 結果 inducer 로 前處理한 動物의 肝 microsome 은 對照群에 比하여 월등히 hexobarbital 의 酸化가 速히 일어났다. 이러한 事實은 inducer 를 投與하므로써 肝의 藥物代謝酵素量이 增加하여 hexobarbital 의 分解가 速히 일어나서 睡眠時間이 대단히 짧아졌다는것을 意味하는것이다. 이 實驗으로 또하나의 注目點은 藥物代謝에 있어서 性差가 있다는것이다. 表V에서도 볼수있는바와 같이 雄性은 雌性보다 hexobarbital 의 分解能이 強하다 이는 藥物을 長期間 投與時 그 生理活性이 低下되는 例도 흔히있다. 이러한 現象을 耐性이라고한다. 이 耐性에 關한 知識은 아직 잘 모르고 있으나 적어도 어느 藥物(phenylbutazone, pentobarbital, meprobamate, glutethimide)에 對하여는 그 藥物自體의 代謝를 促進하는데 原

인이 있다고 밝혀져있다.

藥物代謝酵素誘發의 mechanism

pheno barbital 이나 기타 藥物에 依하여 藥物代謝가 行진되는 것은 in vivo 이든 in vitro 이든 間에 肝 slice 나 microsome 에 對한 實驗에서 恒常 誘發物質投與後 約 12時間 前後해서 일어나기 始作 하여 約 48時間 後에 最高에 到達한다 그러다가 차차 減少하여 96—120時間쯤에 正常值로 回復된다. (圖2. 參照) 그러나 phenobarbital 의 in vitro 添加에 依하여는 酵素活性에 變動이 없다. 이 實驗結果로서는 酵素活性이 增加되었다는 事實에 依해 단순히 酵素가 活性化되었다고는 볼수 없다. 腦下垂體摘出動物이나 副腎摘出動物에 있어서도 正常動物과 똑같은 酵素誘發이 일어나는것으로보아 hormone 과 같은것이 中媒體로 되지 않는다는것이 確實하다. phenaglycodol 및 phenobarbital 과 같은 酵素誘發物質에

Table VI. Ethionine 投與에 依한 phenobarbital 및 phenaglycodol 의 meprobamate 의 生體內 代謝速度의 亢進의 抑制

	Meprobamate濃度 血漿 (Mg/ml)	腦 (Mg/g)
Control	68±3.4	61±3.6
Phenaglycodol	24±2.9	19±4.2
Phenobarbital	11±2.8	11±2.6
Ethionine	66±4.6	53±2.6
Ethionine+phenaglycodol	57±5.3	46±3.3
Ethionine+phenobarbital	46±4.1	44±2.9

Phenobarbital (90mg/kg,i.p), phenaglycodol (130mg/kg i. p)을 meprobamate (150mg/kg i.p) 投與 48 hr. 前에 雌 rat 에 投與

Ethionine (250mg/kg i.p)은 phenobarbital phenaglycodol 投與 30分前에 投與

의하여 일어나는 pentobarbital, meprobamate 및 strychnine 의 代謝活性의 增加가 ethionine 을 이들 藥物의 投與 30分前에 投與하면 完全히 抑制되는것으로보아 이들 藥物(inducer)가 肝microsome에 存在하는 藥物代謝酵素 生合性을 增加시킨다는 것은 明白하다(表VI. 및 圖3. 參照)

phenobarbital 을 投與하면 microsome 內에 含有된 NADPH 依存性電子傳達系의 活性이 모두 增加한다 뿐만아니라 phenofarbital 投與로 肝重

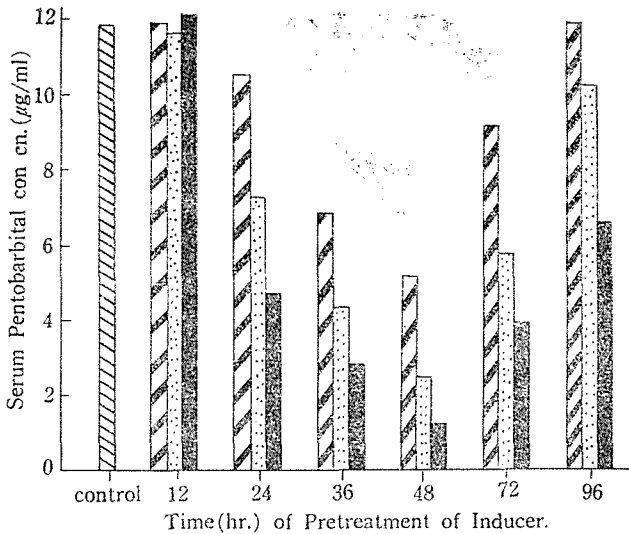


Fig. 2. Plasma pentobarbital levels after its injection (25 mg/kg i.p.)  
 nikethamide (200 mg/kg i.p.)  
 glutethimide (80 mg/kg i.p.)  
 phenaglycodol (130 mg/kg i.p.)

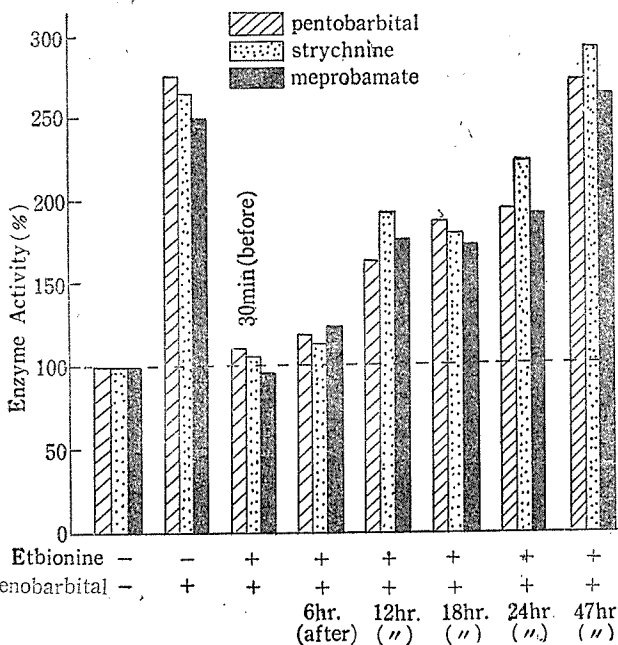


Fig. 3. Ethionine 投與에 의한 phenobarbital 의 肝 microsome 藥物代謝酵素活性增加의 抑制 Ethionine (200mg/kg i.p.), Phenobarbital (60mg/kg. i.p.) Female rats (60-70g)

量도 增加한다. microsome 內의 amino 酸의 uptake 도 增加한다.

microsome 內에있는 藥物代謝酵素는 여러가지

Table VII. the Effects of Various Polycyclic Hydrocarbons on the Induction of Liver Tumors By 3-methyl-4-Dimethylaminoazobenzene (0.05% indiet)

Compounds added to the diet	Wt.in-Cremant at 1 month (g)	No. rats at start	No. of rats with liver tumors		Gross Cirrhosis
			3 months	5 months	
None	-9	16	12	15	moderate-severe
methylcholanthrene	24	16	0	1	none
Benzpyrene	24	16	0	1	none
1, 2, 5, 6-Dibenzanthracene	35	16	0	0	none
None	1	16	8	16	moderate-severe
Methylcholanthrene	25	13	0	1	none
1, 2-Benzanthracene	30	18	0	7	none-mild
Pyrene	-16	16	6	16	moderate-severe
None	-10	14	9	14	Severe
Methylcholanthrene	30	17	0	0	none
9. 10-Dimethyl-1. 2-benzanthracene	20	17	5	15	mild-moderate
9. 10-Dimethyl-1. 2-benzanthrac photoxide	25	17	3	16	mild-moderate

있다고 思料되나 肝 microsome 蛋白의 一部分에 不過할것이다. phenofarbital 投與로 因하여 amino 酸의 uptake 가 增加하였다 하더라도 藥物代謝酵素 또는 NADPH依存性酵素의 生合性 增加에만 原因이 있는것이 아니라 非酵素部分의 蛋白 즉 小胞體의 肥大 및 增殖에도 關係가 있다. 事實上 Bemmer 에 依해 磷脂質의 含量의 增加, Orrenius 等에 依해 磷脂質에의 磷의 uptake 의 增加와 電子顯微鏡上에서 小胞體 特히 滑面小胞體가 肥大 및 增殖됨을 確認할수있다.

### 發癌物質과 酵素誘發

1957年 Conney 等은 3.4-benzpyrene 이나 또 는 다른 polycyclic aromatic hydrocarbone 을 動物에 注射하면 3.4-benzpyrene 을 分解하는 酵素가 增加된다는 事實을 發表하였다. benzpyrene hydroxylase 의 增加는 肝뿐만아니라 胃腸, 肺, 腎, 皮膚, 胎盤 等에서도 일어난다. 發癌物質인 N-methylated aminoazo 色素, 2-acetyl-amino-fluorene, 4-dimethylaminostilbene 等 發癌物質을 動物에 投與할때 適當한 酵素誘發物質을 投與하여 주면 이런 發癌物質의 作用이 阻止된다. 一例로서 rat 에 對한 實驗에서 (miller, 1958) 食이 中에 發癌物質인 3-methyl-4-dimethylamino

azobenzene 을 섞어서 먹었을 때 發生하는 肝癌이 methylcholanthrene 이라는 酵素誘發物質을 同時에 投與하였더니 현저히 減少한다는 것을 發見하였다. (表VII 參照)

또한 表VII 에서 보면 benzpyrene 이나 1, 2, 5, 6-difenzanthracene 도 aminoazo 色素에 依한 肝癌의 發生을 顯著히 抑制한다는 事實을 알수있다. 이는 polycyclichydrocarbone 이 酵素誘發을 일으켜 肝 microsome 의 酵素系의 活性(또는 酵素量)을 增加시켜주므로써 이 酵素發癌物質들을 代謝시켜 不活性化 내지는 活性的 減少를 일으켜준데 原因이 있는 것이다. 그러므로 酵素誘發을 시켜주므로써 發癌을 豫防시켜줄수 있다는 可能性도 생각할수 있는 것이다.

우리를 주위에는 헤아릴수없이 많은 發癌物質들이 있다. 수많은 서로 相異한 物質들이나 狀態들이 癌發生의 原因이 될수있다. 어떤 種類의 바이러스, 紫外線 X-光線, 化學的物質을 비롯하여 金屬조각 plastic, glass, 혹증의 hormone 자극 등등…… Columbia 大學의 Popper 博士 및 Finster 博士는 담배연기에 들어있는 發癌物質이 人體內 酵素에 어떻게 作用하는가를 研究하였다. 人體組織인 胎盤은 容易하게 얻을수 있다는 利點

Table. VIII. Effect of cigarette smoking on benzpyrene hydroxylase activity in the human placenta

Patient	Cigarette smoked daily	Enzyme activity *
S.1.	0	0
S.K.	0	0
D.L.	0	0
F.L.	0	0
M.C.	0	0
H.D.	0	0
C.G.	20	643
R.S.	20-30	826
A.T.	20	1269
G.K.	20	1317
C.G.	20	4289
D.A.	20	15181
M.N.	15~20	17100
H.B.	40	23205

\* Amount ( $\mu\text{g/g/hr}$ ) of hydroxybenzpyrene formed by placenta.

을 利用하여 胎盤內 酵素誘發을 對象으로 研究한 結果 담배를 피우지 않는 女性에서 얻은 胎盤에는 benzpyrene hydroxylase 가 거의 없었으나 하루에 10~40 개피의 담배를 피우는 女性에서 얻은 胎盤內에서는 相當한 量의 酵素를 檢出하였다 表VIII에서 보는바와 같이 하루에 20 개피를 피우는 女性들이라 할지라도 胎盤內의 酵素量의 比가 大端히 크며 約 25 倍의 範圍에 있다. 이와 같이 個人差가 심하다는點은 大端히 注目할만한 興味있는 結果이다. 같은 量의 담배연기속의 發癌物質로 因하여 酵素誘發이 적은 個體는 酵素誘發이 強하게 일어난 個體보다 암에 걸리는 機會가 많을것이라는 추측을 할수있다는點에서 이와같은 事實은 더 一層 깊이 研究調查가 이루어져야 하겠다. steroid hormone 代謝도 藥物分解 酵素에 依하여 觸媒받는다는 事實로 미루어보아 담배를 피우므로써 內分泌機能에 어떠한 影響이 있다는 것을 豫測할수 있는 것이며 또한 藥物의 作用에도 影響을 끼칠것이다. 이와같은 影響에 對하여는 아직 實驗根據가 없어서 무엇이라 言及할수 없으나 담배를 피우므로써 人體內의 nicotine 代謝가 促進된다는 事實이 밝혀졌다 이것도 담배피우는 사람에 對한 nicotine 의 耐性을 說明하여 주는 것이다.

### Steroid 의 代謝와 酵素誘發

steroid 는 肝 microsome 에 依하여 代謝되며 藥物의 代謝와 같은點이 많다. 現在로서는 藥物의 代謝酵素가 steroid 도 代謝한다고 보고있다. phenobarbitrl 을 動物에 投與하면 androgen, estrogen, progestational steroid, adrenocortical steroid 등 steroid hormone 의 水酸化反應이 促進된다. 그러나  $\Delta^4$ -ketosteroid의 A 環還元反應에는 影響이 없다. 이와같은 影響을 끼치는 物質로서는 phenobarbital 以外에 diphenylhydantoin, chlorcyclizine, orphenadrine, phenylbutazone, chlordane, DDT 등이 있으며 化學構造의 으로나 作用的으로 아무 關聯性이 없다. 이러한 藥物은 天然의 steroid hormone 뿐만 아니라 合成品의 代謝에도 影響을 준다. 徑口피임藥으로 흔히 使用하고 있는 ethynylestradiol, mestranol, norethindrone, norethindrone, norethynodrel等



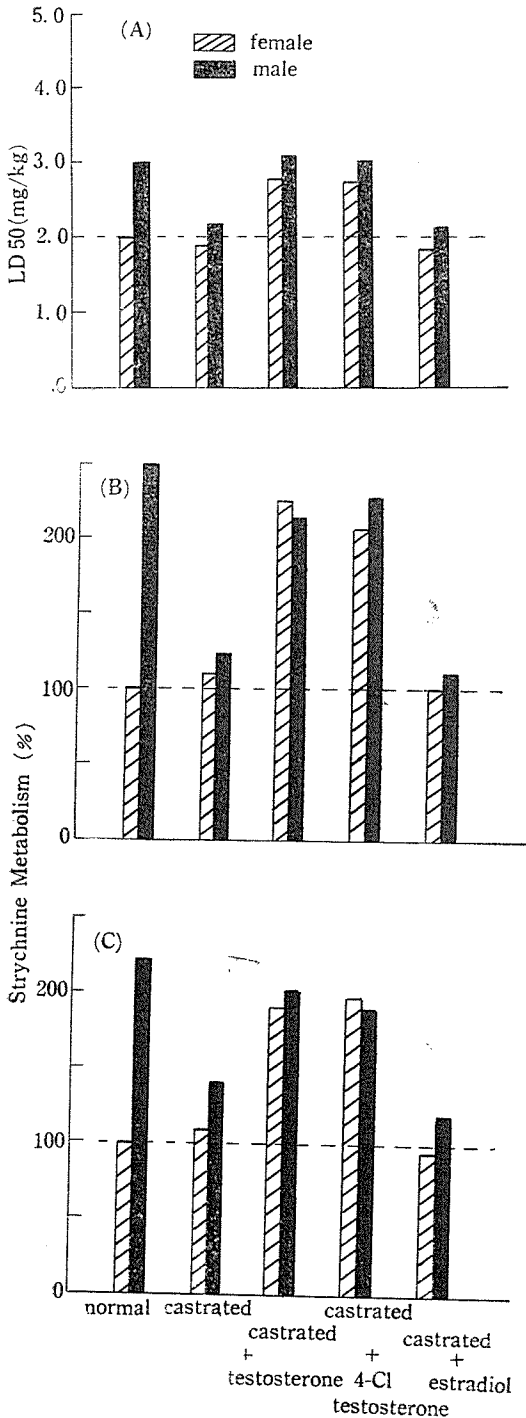


Fig. 4 (A) Strychnine의 LD 50  
 (B) 肝 microsomes에서의 Strychnine의代謝  
 (C) 肝 slice에서의 strychnine代謝

合成 steroid hormone도 phenobarbital 投與로 分解가 促進됨을 動物實驗으로 立證하였다.

### 蛋白同化 hormone 과 酵素誘發

Axelrod (1956)는 雄 rat 에 對한 實驗에서 morphine, methadone, meperidine 의 N-demethylation 酵素活性이 雌보다도 2~3 倍쯤 높아지며 또한 Quine (1958)는 hexobarbital 의 代謝가 雄쪽이 雌에 比하여 3 倍쯤 빠르나 雄을 去勢하면 代謝가 늘어져서 雌性에 가까워진다는 事實을 報告했다. 이때 testosterone 을 投與하면 去勢動物의 代謝가 正常動物의 level 까지 回復되었다. carisoprodol 의 痲痺作用이나 strychnine 의 毒性이 雌性動物에서 雄性動物에 比해서 현저히 強하고 肝 microsomes에서의 이 藥物들의 酸化가 雄이 雌에 比하여 2~3 倍가량 速히 일어났는데 이와같은 反應들은 男性 hormone 의 蛋白同化作用에 依存하고 있다는것을 나타낸다 (圖 4 參照) 즉 雄性을 去勢하면 酵素活性이 雌와 同一하게 低下 하는데 난소를 摘出하여도 酵素活性의 變動이 없고 이 動物에 testosterone 또는 合成蛋白同化 hormone 인 4-chlortestosterone 을 投與하면 活性은 正常雄의 level 까지 止昇하는 것을 볼수있다. 그러나 蛋白同化 hormone 에 依한 藥物代謝酵素活性의 增加는 phenobarbital 에 依한 活性增加와는 적어도 다음 두가지 點에서 差異가 있다. 즉 첫째 phenobarbital 에 依한 活性의 增加는 藥物投與 12 時間後면 나타나는데 反해서 蛋白同化 hormone 의 경우는 3~4 日을 要한다는것, 둘째는 phenobarbital 에 依한 酵素活性의 增加에는 rat 以外の 많은 動物에서도 일어나지만 蛋白同化 hormone 에 依한 酵素活性의 增加는 rat 에서만 確認되었다는 點이다.

現在の 技術로서는 microsomes 의 分割이 이루어지지 않아서 酵素誘發이나 酵素活性阻害機構에 對하여서는 分明히 論及을 할수없으며 가까운 장래에 適當한 說明材料가 될 훌륭한 研究結果를 期待할 뿐이다.

### 治療面으로본 酵素誘發

藥物에 依하여 酵素가 誘發되므로써 藥物 또는 體內性分의 代謝速度에 影響을 준다는것은 上記한바와같이 確實한 事實이나 그로 因하여 生

理的으로 어떠한 影響을 받느냐에 對하여서는 아직 論斷할만한 단계에 이르고있지 못하다. 그러나 酵素誘發을 일부러 일으키므로써 體內에 있는 不必要한 物質을 속히 代謝排泄하여 正常化시켜 보자는 努力도 한쪽에서 進行되고있다.

Steroid hormone의 과잉생성—O,P'-DDD는 Cushing's syndrome 治療에 使用하여 좋은 效果를 보고있다. 이 증상은 어느 原因에 依하여 adrenal에서의 cortisol 분비가 過多하게 되어서 생긴것이다. 이 患者에 O,P'-DDD를 投與하여서 steroid hormone의 代謝에 關與하는 酵素를 誘發시켜 steroid hormone의 代謝를 促進시키므로써 Cushing's Syndrome을 治療하자는 것이다. Hyperbilirubinemia—新生兒는 간혹「황달」에 걸릴때가 많다. 그 原因은 bilirubin과 glucuronic acid의 結合에 關與하는 酵素가 不充分한데 있다. bilirubin은 glucuronide 狀態로 되어야 담즙을 통하여 排泄되므로 glucuronic acid 形成 不充分에 의

하여 bilirubin이 體內에 축적되는것이다. 新生兒時 體內에 bilirubin 量이 너무 많으면 (20mg%) 腦에 장애가온다. 이러한 新生兒에 phenobarbital을 投與하므로써 hyperbilirubinemia의 治療를 成功的으로 하고있다 이것도 phenobarbital에 依한 酵素誘發이 治療의 根源이다. 뿐만아니라 분만전에 임부에 phenobarbital을 投與하므로써 新生兒에「황달」의 발생을 막고있다.

殺蟲劑의 排泄—人體나 動物의 脂肪에 有毒한 殺蟲劑가 축적된다는 것은 바람직하지 않다 이러한 殺蟲劑를 使用하지 않아야 되겠지만— 우리들은 殺蟲劑에 그리 接觸하지 않더라도 有毒한 殺蟲劑가 많이 들어있는 魚肉을 먹으면 또한 우리人體內에 有毒物이 浸透된다. Utah의 Street 등은 動物에 酵素誘發物質을 投與하므로써 動物體內에 축적된 有毒殺蟲劑의 分解排泄을 速히 하고있다.

