

Tannic acid의 血壓降下作用

漢陽大學校 醫科大學 生理學教室

文 忠 培 · 辛 弘 基 · 金 基 淳

= Abstract =

Depressor Responses to Intravenously Administered Tannic Acid in Rabbits

Choong Bai Moon, Hong Kee Shin and Kee Soon Kim

*Department of Physiology, School of Medicine, Hanyang University
Seoul, Korea*

The present study was undertaken to investigate depressor action of tannic acid and the mechanism underlies it in the rabbit. The changes in arterial blood pressure were studied after intravenous administration of tannic acid in normal rabbits and the animals pretreated with atropine, propranolol, dibenamine, and hexamethonium. The results obtained were as follows;

1) Following administration of 1.5 mg/kg, 3.0 mg/kg, and 5.0 mg/kg of tannic acid into rabbits the maximum depressor responses observed were 12.0 ± 0.9 mmHg, 23.4 ± 1.0 mmHg, and 34.0 ± 1.8 mmHg respectively and generally depressor responses increased in proportion to dosage of tannic acid.

2) Since there were no changes in depressor responses to tannic acid in animals pretreated separately with atropine, propranolol, dibenamine, and hexamethonium, the depressor responses appeared to be resulting from direct vasodilator action of tannic acid on the vascular smooth muscle.

Comparing tannic acid and acorn extract in their mechanisms of depressor responses, it is strongly indicated that in acorn there might exist another depressor substance.

3) After administration of large doses of tannic acid, in addition to respiratory changes, the mean arterial blood pressure decreased markedly and was never recovered throughout the experiment. Therefore it is also suggested that the lethal action of tannic acid resides in a drastic decline of arterial blood pressure and in respiratory changes as well.

I. 서 론

식물계에 널리 분포하고 있는 tannic acid (tannin)는 1925년 Davidson¹⁾에 의하여 수렴작용과 지혈작용이 있다는 사실이 밝혀짐으로서 화상치료제로서 각광을 받기 시작하였으나 1940년대에 이르러 피부의 상처를 통하여 체내로 대량 흡수되면 간장의 손상을 일으킨다는 연구결과^{2, 3, 9, 14, 30)}가 보고됨에 따라 이의 약제로서의 사용이 전면적으로 중단되었다.

그 후에도 체내로 흡수된 tannic acid가 동물에서 지방간을 유발하거나 간경화증을 초래한다는 사실은 여러 연구자^{10, 23, 24, 27, 29)}에 의하여 거듭 확인되었다.

1943년 Robinson과 Graessle³⁷⁾은 대량의 tannic acid를 경구투여하면 동물이 치사됨을 관찰하였으나 이듬해 Handler와 Baker¹⁹⁾는 경구투여된 tannic acid의 생체에 대한 독성을 추구한 실험으로부터 tannic acid는 동물의 위 및 장관벽을 통한 투과성이 전연 없다고 주장하였다. 따라서 tannic acid는 소화에 의하여 체내로 흡수되지 않는 물질로 알려어져 1940년대

후반부터는 방사선진단에 이용되는 Barium 관장제의 첨가가 허용되었던 것이다⁸⁾.

그러나 그후에 tannic acid가 포함된 사료나^{1,7,10,12,13,15,26,31)} tannic acid를 실험적으로 첨가한 사료^{2,8,19,25,32)}로 사육된 동물에서 성장이 억제되며 또한 경구투여한 tannic acid의 혈중농도가 약 3시간후에 최고치에 달한다는 사실²⁵⁾이 확인되므로써 tannic acid는 소장에서 쉽게 흡수될 수 있다는 사실이 밝혀어졌다. 그뿐만 아니라 1960년대에 와서 Barium 관장제를 쓴 환자에서 볼 수 있는 간장의 손상은 tannic acid의 독성에 기인한다는 결론^{8,29,30)}이 내려짐으로서 tannic acid는 대장에서도 흡수될 수 있음이 입증되었다.

1966년 Vohra 등³⁸⁾은 tannic acid가 함유된 사료로 동물을 사육하면 대변중 질소배설량이 증가한다고 보고하였는데 Glick와 Joslyn¹⁷⁾은 이러한 질소배설량의 증가는 소화관내에서의 단백질의 흡수가 tannic acid에 의하여 방해되기 때문이 아니고 체내 기존단백질의 배설증가에 의한다고 주장하였다.

Lease와 Mitchell²⁸⁾ 및 Booth와 Bell⁶⁾등은 혈중 철색소함량은 tannic acid에 의하여 변동된다고 하였으나 Glick와 Joslyn¹⁶⁾ 및 Mueller³²⁾ 등은 아무런 변동을 인정할 수 없었다고 하였다.

이상에서 지적한 작용외에 지금까지 알려진 tannic acid의 생체에 미치는 영향으로서는 적혈구막의 변성 작용²⁰⁾, 지사작용¹⁸⁾, 해독작용^{18,33)} 및 발암작용^{22,35,36)} 등을 들 수 있으나 tannic acid가 동물의 순환계기능, 특히 혈압에 미치는 작용에 관하여서는 거의 보고된바가 없다.

한편 도토리(*Quercus acutissima carruthers*)의 ethanol추출액이 동물에서 혈압강하작용이 있다는 사실²¹⁾은 이미 본 연구실에서 발표한 바가 있으나 이러한 혈압강하작용을 일으키는 도토리의 성분에 관하여서는 아직도 명확히 밝혀어져 있지 아니하다. 도토리의 전체성분에 관하여서는 불명하나 당질, 수분 및 상당량의 tannic acid가 함유되어 있는 것으로 알려져 있다.

그러므로 본 실험은 도토리성분의 하나인 tannic acid가 동물의 혈압에 미치는 영향을 추구하고저 시행되었다.

II. 실험재료 및 방법

Tannic acid의 강압작용을 관찰하기 위한 실험에서는 체중 1.8~2.2 kg의 가토 20마리를 암수의 구별없

이 사용하였으며 실험동물의 마취를 위하여서는 체중 kg 당 175 mg의 barbital sodium을 정맥내로 주사하였다.

Tannic acid의 혈압강하작용을 관찰하기 위하여서는 일본 Junsei화학회사제 tannic acid를 생리적 식염수로 희석하여 동물체중 kg 당 1.5 mg, 3.0 mg 및 5.0 mg씩을 정맥내로 각각 투여한후 혈압의 변동을 기록 측정하여 대조치와 비교하였다.

Tannic acid에 의한 혈압강하의 기전을 규명하기 위한 실험에서는 체중 2.0~2.5 kg의 가토 22마리를 역시 성의 구별없이 사용하였으며 동물의 마취는 위 실험에서와 같은 방법으로 하였다.

Tannic acid에 의한 혈압강하작용의 기전을 규명하기 위하여서는 실험동물에 atropine (2.5 mg/kg), propranolol (2.0 mg/kg), dibenamine (7.5 mg/kg) 및 hexamethonium (1.5 mg/kg)을 이정맥내로 각각 주사한후 다시 동물의 체중 kg 당 3.0 mg의 tannic acid를 투여하여 이때 일어난 혈압변동을 관찰하여 투여전 혈압치와 비교하였다.

모든 실험에 있어 혈압의 측정은 경동맥에 삽입된 cannula를 생리적 식염수로 채워진 P23AC Statham: pressure transducer에 연결하여 Grass 회사제 polygraph (Model 7)상에 연속적으로 기록하였다.

III. 실험 결과

Tannic acid의 혈압강하작용 :

가토의 체중 kg 당 1.5 mg, 3.0 mg 및 5.0 mg의 tannic acid를 투여하였을때 유발된 강압반응의 평균치는 각각 12.0 ± 0.9 mmHg, 23.4 ± 1.0 mmHg 및 34.0 ± 1.8 mmHg로서 일반적으로 투여한 tannic acid의 용량에 비례하여 강압반응이 크을 볼 수 있었다(표 1 참조).

또한 각 농도의 tannic acid를 투여한 후 유발된 혈압의 변동상의 한예를 보면 그림 1에서 보는바와 같다.

한편 tannic acid로 동물이 치사될때 동맥압의 변동상을 관찰하고자 몇예의 동물에서 체중 kg 당 20 mg의 tannic acid를 정맥내로 투여하였던바 약간의 호흡변동과 아울러 동맥압이 서서히 강하하여 끝내 회복되지 아니하였다.

Tannic acid에 의한 혈압강하의 기전 :

Tannic acid에 의한 혈압강하작용의 기전을 규명하고자 실험동물을 부교감신경차단제인 atropine (2.5 mg/kg), 교감신경차단제인 dibenamine (7.5mg/kg)·

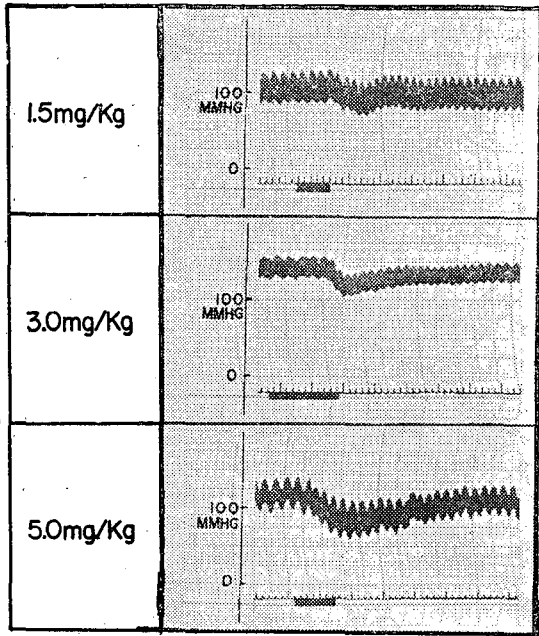


Fig. 1. Depressor responses elicited by administration of three different doses of tannin in rabbits.

Table 1. Changes in mean arterial blood pressure after administration of tannic acid in the rabbit

	Changes of Blood pressure (mmHg)		
	Tannic acid		
Dosage	1.5mg/kg	3.0mg/kg	5.0mg/kg
No. of animal	11	10	10
Change of BP	12.0±0.9	23.4±1.0	34.0±1.8

과 propranolol (2.0 mg/kg) 및 자율신경절차단제인 hexamethonium (1.5 mg/kg) 등으로 전처치한후 3.0 mg/kg 용량의 tannic acid 를 투여한후 혈압변동을 관찰하였던바 다음과 같은 결과를 얻었다(표2, 그림2, 그림3 참조).

Atropine 으로 전처치한 동물에서 tannic acid 투여 후의 혈압강하치는 23.6±2.4 mmHg로서 atropine 처치전 실험대조치 23.4±1.0 mmHg와 비교할때 유의한 차이는 없었다.

또한 교감신경계 α 및 β-receptor 의 봉쇄제인 dibenamine 과 propranolol 로 각각 전처치한 후 tannic acid 에 의하여 유발된 혈압강하치는 각각 24.0±1.1 mmHg 및 22.9±1.3 mmHg 로서 약물처리전 실험대

조치와 비교하였을때 역시 유의한 차이는 볼 수 없었다.

한편 hexamethonium 으로 전처치하고 이어 tannic acid 를 투여한 경우에는 혈압강하치가 25.7±1.3 mm Hg 로서 실험대조치에 비교하면 오히려 다소 큰 반응을 보이고 있으나 이것 역시 유의한 차이라고 볼수는 없었다.

Table 2. Effects of atropine, propranolol, dibenamine & hexamethonium on the depressor responses elicited by tannin in the rabbit

	No. of animal	Changes of Blood Pressure (mmHg)*
		Tannin (3.0mg/kg)
Control	22	23.4±1.0
Atropine (2.5 mg/kg)	10	23.6±2.4
Propranolol (2.0 mg/kg)	11	22.9±1.3
Dibenamine (7.5 mg/kg)	10	24.0±1.1
Hexamethonium (1.5 mg/kg)	10	25.7±1.3

* Mean±S.E.

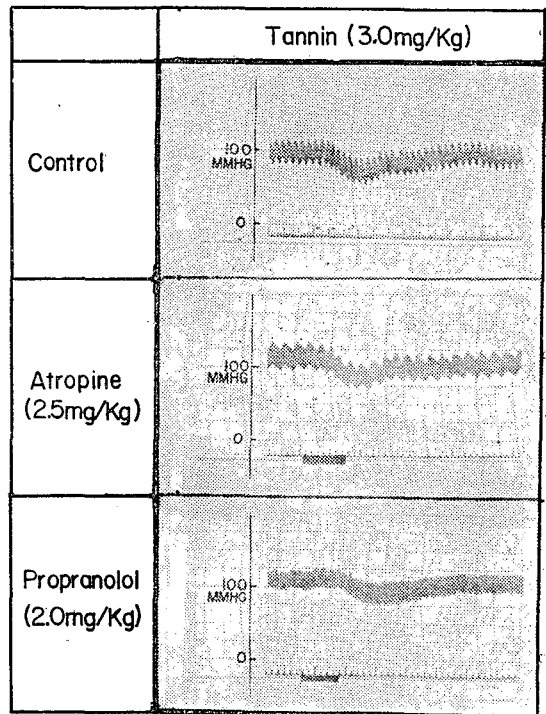


Fig. 2. Depressor responses elicited by tannin in atropine and propranolol treated rabbits.

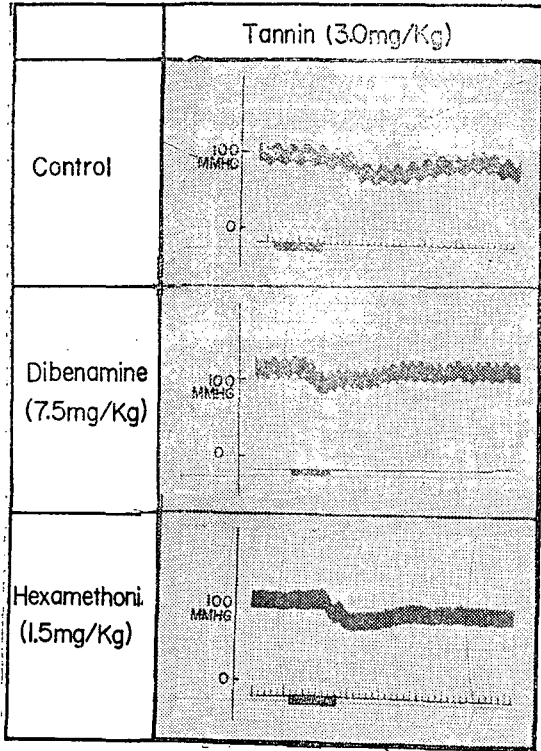


Fig. 3. Depressor responses elicited by tannin in dibenamine and hexamethonium treated rabbits,

IV. 고 찰

Tannic acid는 목본식물의 목질부를 위시하여 오베자, 코코아, 도토리, 홍차 및 수수에 이르기까지 식물체에 널리 분포하고 있는 물질이다.

Tannic acid의 화학적 구조를 보면 phenol계에 속하는 몰식자산(gallic acid)의 축합체이며 본 실험에 쓴 tannic acid는 두 분자의 gallic acid의 ester이었다.

1940년대까지 tannic acid는 경구섭취시 소화장관에서 거의 흡수되지 않는 물질로 알려져 왔으나^{2, 3, 19, 39)} 그후의 많은 연구에^{8, 10, 12, 25, 26, 29, 30)} 의하여 대, 소장에서 쉽게 흡수된다는 사실이 밝혀졌을 뿐만 아니라 대체적인 체내 대사과정도 밝혀졌다^{5, 27, 34)}.

즉 tannic acid는 체내에서 일단 몰식자산으로 가수분해되어지며 분해된 몰식자산의 대부분은 O-methyl화되거나 decarboxylation되어 각각 4-O-methyl gallic acid나 pyrogallol의 형태로, 그리고 소량의 몰식자산은 그대로 뇨중으로 배출된다는 것이다.

이외에 pyrogallol의 유도체인 pyrocatechol도 뇨중에서 검출된다고 한다.

오래전부터 tannic acid가 함유되어 있는 Carob^{17, 26)}, grain sorgham^{15, 30)} 및 Shin oak (*Quercus harvadi*)^{12, 13)}를 사료로 가축을 사육하던 성장이 억제된다는 사실이 알려져 왔으나 이러한 성장의 억제는 tannic acid가 가축의 식욕을 억제하는 효과 때문이라는 주장¹¹⁾과 식욕억제작용외에 다른 독작용에 기인된다는 서로 상반된 주장^{38, 32)}이 대두되었다.

성장억제의 정확한 기전은 불명하나 이상의 사실은 tannic acid가 소장에서 쉽게 흡수된다는 사실을 입증하고있다.

일찌기 Bichel과 Bach⁴⁾는 백쥐에서 0.75 mg/kg의 tannic acid를 18개월간 정맥내로 투여하였던바 이러한 소용량에서는 장관의 손상이나 암의 유발을 관찰할 수 없었다고 하였다.

그러나 1965년 Boyd⁸⁾등은 Barium 관장제에 첨가되는 tannic acid의 허용량을 규명하기 위한 실험에서 경구투여된 tannic acid의 LD₅₀은 2.26±0.083mg/kg이며 평균치사시간은 약물투여후 38시간이라고 밝히었다.

또한 이들의 연구에 따르면 tannic acid 중독시는 주로 안면창백증, 체중감소, 이뇨작용, 설사, 식욕감퇴, 기민증, 단백뇨 및 알칼리성뇨 등이 관찰되며, 그리고 동물의 치사되는 원인은 간염, 신장염 및 급성위장염 등에 기인된 기초대사의 장애 또는 전신경련에 수반되는 호흡곤란이라고 한다.

본 실험에서는 1.5 mg, 3.0 mg 및 5.0 mg/kg의 tannic acid를 정맥내로 투여하였을때 예외없이 동맥압이 강하하였음을 볼 수 있었으며 혈압강하의 정도는 투여 tannic acid 용량에 정비례함을 알 수 있었다.

대량의 tannic acid 투여시 동물이 치사되는 과정에서 혈압의 변동을 관찰하였던 바 호흡변동과 아울러 혈압이 현저히 강하하여 끝내 회복되지 아니하였으며 이러한 혈압의 강하는 호흡변동의 결과라고는 볼 수 없었으므로 tannic acid 중독시의 혈압의 현저한 강하가 주요한 치사요인의 하나로 사료된다.

Tannic acid에 의한 혈압의 강하는 atropine 처리에 의하여 영향을 받지 아니하였으므로 vagal effect에 의하여 일어난다고는 볼 수 없으며 또한 α 및 β-receptor의 차단제인 dibenamine 및 propranolol이나 자율신경절 차단제인 hexamethonium의 영향도 받지 않는 것으로 보아 역시 교감신경계의 억제기전에 의한다고도 볼 수가 없다.

이상의 결과로 미루어 볼때 tannic acid에 의한 혈압의 강하는 주로 tannic acid의 혈관벽에 대한 직접적인 확장작용에 의한다는 결론을 내릴 수 있다.

개에서 도토리 추출액 투여시의 혈압강하는 atropine에 의하여 상당히 억제된다는 보고²¹⁾가 있으며 이로 미루어 보아 도토리 추출액의 혈압강하작용은 온전히 tannic acid에 의한 것만은 아니라고 사료된다.

V. 결 론

Tannic acid가 동물의 혈압에 미치는 영향과 그 작용기전을 규명하고자 정상가토와 atropine, propranolol, dibenamine 및 hexamethonium으로 전처치된 가토에 각종 농도의 tannic acid를 정맥내로 투여하여 혈압변동을 관찰하였던바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 가토에 체중 kg당 1.5 mg, 3.0 mg 및 5.0 mg의 tannic acid를 정맥내로 투여하였을때 평균동맥압은 각각 12.0 ± 0.9 mmHg, 23.4 ± 1.0 mmHg 및 34.0 ± 1.8 mmHg 강하하였으며 강압반응은 대체로 tannic acid의 투여용량에 비례하였다.

2. Atropine, propranolol, dibenamine 및 hexamethonium의 전처치에 의하여 tannic acid에 의한 강압반응이 별 영향을 받지 않는 것으로 볼 때 tannic acid는 직접 혈관벽에 작용하여 혈관확장을 일으키는 것으로 사료된다.

도토리 추출액과는 달리 tannic acid에 의한 혈압강하작용은 atropine의 영향을 받지 않는다는 사실은 도토리 추출액에 의한 강압반응은 tannic acid만에 의한 것은 아니라고 추측된다.

3. 대량의 tannic acid 투여시에는 호흡변동과 함께 혈압이 계속 강하하여 끝내 회복되지 않는것은 tannic acid에 의한 치사작용이 호흡변동과 아울러 심한 혈압의 강하에 기인하는 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Alumote, E., E. Nachtom and S. Bernstein: *J. Sci. Food Agr.*, 15:259-265, 1964.
- 2) Baker, R.D. and P. Handler: *Ann. Sur.*, 118: 417-426, 1943.
- 3) Barnes, J.M. and G.J. Rossiter: *Lancet*, 2:218 -222, 1943.
- 4) Bichel, J. and A. Bach: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 26:4-45, 1968.

- 5) Booth, A.N., M.S. Masri, D.J. Robbins, O.H. Emerson, F.T. Jones and F. DeEds: *J. Biol. Chem.*, 234:3014, 1959.
- 6) Booth, A.N. and T.A. Bell: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 128:800-803, 1968.
- 7) Bernstein, S., E. Alumote, S. Mokadi, E. Nachtom and U. Nahari: *Israel J. Agr. Res.*, 13 :25, 1963.
- 8) Boyd, E.M.: *Canad. Med. Assoc. J.*, 92:1292, 1965.
- 9) Cameron, G.R., R.F. Milton and J.W. Allen: *Lancet*, 2:179-186, 1943.
- 10) Chang, S.I. and H.L. Fuller: *Poultry Sci.*, 43 :30, 1964.
- 11) Davidson, E.C.: *Surg. Gynec. Obstet.*, 41:202-221, 1925.
- 12) Dollahite, J.W.: *Southeastern Vet. J.*, 14:198, 1961.
- 13) Dollahite, J.W., R.F. Pigeon and B.J. Carp: *Amer. J. Vet. Res.*, 23:1264, 1962.
- 14) Erb, I.H., E.M. Morgam and A.W. Farmer: *Ann. Surg.*, 117:234-255, 1943.
- 15) Fuller, H.L.: *Proc. Georgia Nutrition conference for Food Manufacturers*, pp. 48-54, 1964.
- 16) Glick, Z. and M.A. Joslyn: *J. Nutr.*, 100:509 -515, 1969.
- 17) Glick, Z. and M.A. Joslyn: *J. Nutr.*, 100:516 -520, 1969.
- 18) Goodman, L.S. and A. Gliman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 4th ed., The Macmillan Co., London, p. 992, 1970.
- 19) Handler, P. and R.D. Baker: *Science*, 99:393, 1944.
- 20) Herz, F.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 127:1240 -1245, 1968.
- 21) Kim, K.S., H.K. Shin and J.S. Kim: *Korean J. Physiol.*, 12:1-7, 1978.
- 22) Kirby, K.S.: *Brit. J. Cancer*, 14:147-150, 1960.
- 23) Korpassy, B. and K. Kovass: *Brit. J. Exp. Path.*, 30:266-272, 1949.
- 24) Korpassy, B. and M. Mosonyi: *Brit. J. Cancer* 4:411-420, 1950.
- 25) Korpassy, B., R. Horvai and M. Koltay: *Arch.*

- Int. Pharmacodyn Ther.* 85:368, 1951.
- 26) Kratjer, F.H. and D.E. Williams: *Poultry Sci.*, 30:148, 1951.
- 27) Krezanoski, J.Z.: *Chemistry, Analysis, Toxicology and Radiology*, 87:655-657, 1966.
- 28) Lease, E.J. and J.H. Mitchel: *S. Calorina Agr. Exp. Sta. Annual Report*, 53:710, 1940.
- 29) Lucke, H.H., K.E. Hodge, and N.L. Patt: *Canad. M.A.J.*, 89:1111-1114, 1963.
- 30) McAlister, W.H., et al: *Radiology*, 80:765, 1963.
- 31) McGlymont, G.L.: *Aust. Vet. J.*, 28:229, 1952.
- 32) Mueller, W.S.: *J. Dairy Sci.*, 25:221, 1942.
- 33) Picchion, A.L., L. Chin, H.L. Verhulst., and B. Diesterle: *Toxic. Appl. Pharmacol.*, 8:447-454, 1966.
- 34) Potter, K.K. and H.L. Fuller: *J. Nutr.* 96:187, 1968.
- 35) Racela, A., H. Grady, and D. Svoboda: *Cancer Res.*, 27:1658-1671, 1967
- 36) Reddy, J.K., C. Mashahiro, C.C. Harris, and D.J. Svoboda: *Cancer Res.*, 30:58-65, 1970.
- 37) Robinson, H.J. and D.E. Grassele: *J. Pharmacol.*, 77:63, 1943.
- 38) Vohra, P., F.H. Kratzer, and M.A. Joslyn: *Poultry Sci.*, 45:135, 1966.
- 39) Wells, D.B., H.D. Humphrey, and J.J. Coll: *New Eng. J. Med.*, 226:629-635, 1942.