

Nalidixic Acid와 血漿蛋白과 結合에 關한 研究

動物의 種屬差에 對하여

金 信 根

서울大學校 藥學大學

Binding of Nalidixic Acid with Plasma Protein

On the Species Difference in Binding

Shin Keun Kim*

(Received Feb. 9, 1976)

Binding of nalidixic acid with plasma of male and female rats, dogs, and rabbits was studied *in vitro* using the method of equilibrium dialysis in 1/15 mole phosphate buffer (pH 7.4).

Rat plasma had the most extensive binding capacity followed by dog and rabbit plasma, and the plasma of female had more extensive capability than male in rat and rabbit but it was reversed in dog.

緒 論

醫藥品の 藥効, 毒性이 動物의 種屬差에 따라 變化함은 이미 많은 研究者에 의하여 報告 되어있고 또 性差에 따라 달라짐도 알려져 있다¹⁻⁴⁾.

H. Kitagawa 등⁵⁾은 pentobarbital의 血漿蛋白의 結合에 있어서의 種屬差 및 性差에 對하여 또 C. F. Chignell 등⁶⁾은 phenylbutazone과 plasma albumin의 結合에 對한 種屬差를 報告한 바 있다.

한편 化學療法劑로 gram 陽性菌에 對한 抗菌作用은 弱하고 gram 陰性菌에 特異의으로 有 効하다고 알려진 naphthylridine 誘導體인 nalidixic acid (1-Ethyl-4-oxo-7-methyl-1, 4-

* College of Pharmacy, Seoul National University

dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid)의 人血漿蛋白과의 結合에 對하여 Kim⁷⁾이 報告한 바 있으나 nalidixic acid의 種屬差 및 性差에 따른 血漿蛋白結合에 對하여서는 報告된 바 없다.

著者は rat, rabbit 및 dog의 血漿蛋白과 nalidixic acid의 結合에 對하여 實驗한 結果 知見을 얻었기에 報告한다.

實驗 및 結果

實驗動物—Rat는 體重 200 g 前後, 家兎는 體重 1~1.5 kg, 犬은 生後 6 個月間 飼育한 雜犬을 使用하였다. 이들 動物은 一定한 飼料로서 飼育하고 體重增加率 및 一般狀態에서 健康上 異常이 없다고 생각되는 것을 確認한 다음 使用하였다.

實驗試料—① Nalidixic acid 溶液의 調製—Nalidixic acid (USP, m. p. 226°)을 1/15mole 磷酸緩衝液(pH 7.4, ion 強度 0.2)에 溶解하여 $1.0 \times 10^{-7} \sim 10.0 \times 10^{-7}$ mole/ml 溶液으로 調製하였다.

② 血漿의 作製—미리 0.25ml/血液 5 ml의 二重磷酸鹽을 試驗管에 取하여 이것을 乾燥시켜 採血用試驗管으로 하였다. 動物을 固定하여 無麻醉下에서 頸動脈 또는 股動物에서 採血試驗管에 採血하고 4,000 rpm에서 15分間 遠心分離하여 血漿을 分離하였다. 이 血漿을 1/15M 磷酸緩衝液으로 正確하게 4倍로 希釋하여 希釋血漿液으로 하였다.

實驗方法—充分히 洗淨한 Visking cellulose tube (24/32)에 희석혈장액 10 ml를 넣고 이것을 各種농도 即 $1.0 \times 10^{-7} \sim 10.0 \times 10^{-7}$ mole/ml nalidixic acid 緩衝液 10 ml에 浸漬하고 冷藏庫(4~5°C)에서 4日間 透折하여 平衡에 到達시킨 다음 透折膜內外의 各各의 nalidixic acid의 濃도를 Takasugi⁸⁾ 등의 方法으로 測定하며 그 濃度差에서 結合量을 求하였다.

實驗結果—Nalidixic acid의 血漿과의 結合量을 希釋血漿液 1 ml와의 結合值를 나타내고 이 結合nalidixic acid의 nalidixic acid 緩衝液濃度 (mole/ml)에 對한 比率을 結合率로 求하여 種屬差 및 性差에 對하여 比較檢討하였다.

Figure 1 및 2에서와 같이 female rat의 경우 nalidixic acid 緩衝液濃도가 2.0×10^{-7} mole/ml에서 8.0×10^{-7} mole/ml로 濃도가 增加함에 따라 結合量이 0.42에서 1.13까지 上昇하였고 male rat에서는 0.35에서 0.95까지 上昇하였다. 이 結果로 보아 male rat보다 female rat가 結合能力이 높고 性差가 있었다.

Figure 3 및 4에서와 같이 家兎에서는 低濃度에서는 性에 따른 差가 크지 않으나 濃도가 높아짐에 따라 male보다 female가 結合量이 많아지는 傾向이 있다. 그러나 dog에서는 rat, 家兎에서와 같이 性差는 있으나 rat, 家兎와는 달리 male가 female보다 結合量이 많아진다.

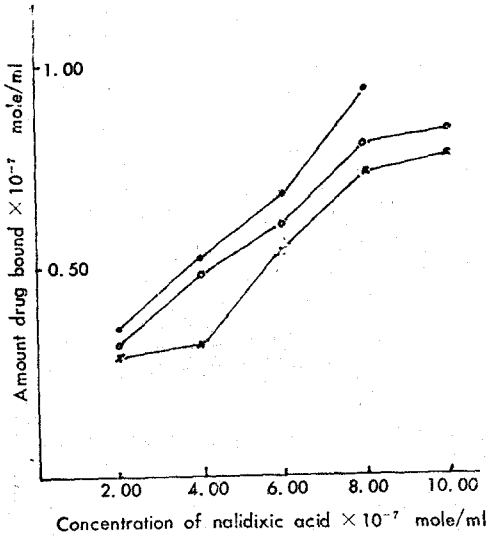


Figure 1—Binding of nalidixic acid by male rat, dog and rabbit plasma in 1/15M phosphate buffer at pH 7.4.
Kye: ●—●, rat; ○—○, dog; x—x, rabbit.

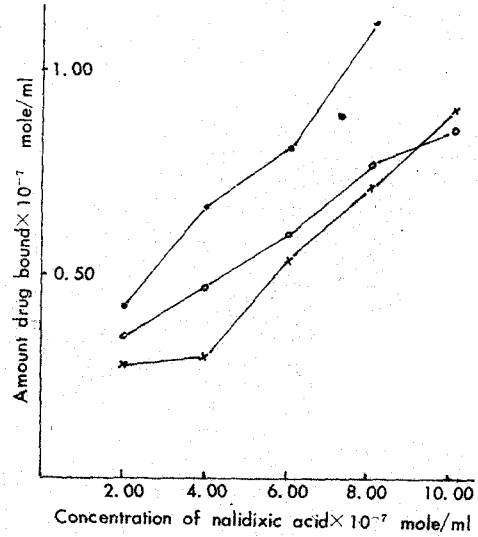


Figure 2—Binding of nalidixic acid by female rat, dog and rabbit plasma in 1/15M phosphate buffer at pH 7.4.
Kye: ●—●, rat; ○—○, dog; x—x, rabbit.

또 male에 對하여 rat, 家兎 및 犬을 比較하면 結合能力은 rat가 가장 強하고 dog, rabbit의 順이고 female에서의 結合能力의 順은 male와 같으나 male에 比하여 매우 크고 種屬差의 差異가 있음을 알 수 있다.

考 察

藥物과 血漿蛋白質의 結合에 對하여서는 오래 前부터 化學療法劑의 領域에서 研究되고 藥效의 減弱의 하나의 要因으로서 많이 報告되고 있으나 Brodie⁹⁾ 등은 藥物과 血漿蛋白質과의 結合을 藥物이 血漿蛋白質中에 貯藏됨에 不過하다고 報告하고 있다. 또 藥物과 血漿蛋白質과의 結合能力의 種屬差의 原因으로 各種動物의 血漿蛋白質量의 相異, 그 血漿蛋白質中の albumin含量의 相異, albumin構成 amino acid의 相異, albumin以外的 蛋白質의 影響, 血漿中の 結合阻害物質의 有無등을 생각할 수 있고, Ganazzani 등¹⁰⁾ 은, 血漿中の 蛋白質含量 및 albumin含量의 相異만이 結合能力의 種屬差의 原因으로 되지 않고 다른 어떤 要因의 存在도 생각된다고 報告하고 있다. 따라서 nalidixic acid의 血漿結合의 種屬差 및 性差의 原因을 liver microsomal drug metabolizing enzyme의 活性을 比較하여야 할 것이라 思料된다.

結 論

Nalidixic acid와 血漿蛋白質과의 結合을 雌雄 rat, 家兎 및 犬의 血漿을 써서 平衡透折法

으로 測定하여 種屬差 및 性差에 對하여 比較 다음 結論을 얻었다.

1. Female rat의 結合量은 male rat의 그것보다 많고 性差가 있었다.
2. 家兎에서의 結合量은 低濃度에서는 性差는 比較的 적으나 濃度가 높아짐에 따라 female가 male보다 커진다.
3. Dog에서는 結合量에 性差가 있고 rat, 家兎의 경우와 달리 male가 female보다 結合量이 많았다.
4. 種屬差는 male, female 다같이 rat의 結合量이 가장 크고 犬, 家兎의 順으로 그 차는 그리 크지 않았다.

이 研究는 1975年度 文敎部研究助成費로 이루어 졌으며 關係官에게 감사의 뜻을 表한다.

文 獻

- 1) G.P. Quinin, J. Axelord, *Biochem. Pharmacol.*, **1**, 153(1958)
- 2) J.Boot, J.R. Gillette, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **137**, 374 (1962)
- 3) B.B. Brodie, *Clin. Pharmacol. Therap.*, **3**, 374 (1962)
- 4) B.B. Brodoe, R.P. Maickel, *Proceeding of 1st International Meeting*, **6**, 297 (1972)
- 5) H. Kitagawa et. al., *Yakugaku Zasshi*, **88**, 1512 (1968)
- 6) C.F. Chignell, D.K. Starkewaether, *Pharmacology* **5**, 235 (1971)
- 7) S.K. Kim, *J. Korean Pharm. Sci.*, **4**, 26 (1974)
- 8) B.B. Brodie, C.A.M. Hogben, *J. Phaomcol. Exptl. Thearp.*, **129**, 282 (1960)
- 9) E. Ganazzani, G. Pagmi, *Am. J. Vet. Res.*, **24**, 1212 (1963)