

# Para-aminosalicylate의 血壓 및 血清 Cholesterol 低下作用\*

서울大學校 醫科大學 內科學教室

<指導 金敬植 教授>

## 朴贊寧

=Abstract=

**Blood Pressure and Serum Cholesterol Reducing Activity of Para-aminosalicylate**

Chan Hyung Pak, M.D.

*Dept. of Int. Med., College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea*

(Director: Prof. Kyung Sik Kim, M.D.)

Para-aminosalicylate (PAS) was administered to 30 cases of essential hypertension and their blood pressures were checked serially to confirm its B.P. reducing activity which was discovered by clinical experience of its use.

In addition to B.P. serum cholesterol levels were evaluated concomitantly to clarify the interrelationship between the effects of PAS on B.P. and cholesterol.

Following were the results.

1) Systolic and diastolic blood pressures were reduced moderately in 1 week after administration of PAS and further continuous reductions took place thereafter until the end of 6 week's observation. Overall reduction rates of B.P. during this period were 22.1% in systolic and 20.1% in diastolic pressure.

These reductions of B.P. were statistically significant in view of the p values of less than 0.0025 in both systolic and diastolic pressure.

2) Serum cholesterol levels were also reduced in 1 week after administration of PAS (11%, total cholesterol; 16%, ester fraction), but no further reductions were noticed thereafter.

3) No definite relationship was found between the reductions of B.P. and serum cholesterol levels

## 緒論

Para-aminosalicylate(PAS)가 血清 cholesterol 値를  
低下시킨다는 事實은 이미 Macgregor<sup>1)</sup>에 依해 1954 年  
에 示唆되었으며 1959 年에는 Tygstrup, et al.<sup>2)</sup>, Samu-  
el<sup>3)</sup>, 等에 依해 각各 實驗의으로 確認되었다.

그러나 PAS의 血壓降低作用에 對한 研究는 아직 報告된 것이 없다.

PAS 投與의 臨床經驗에서 血清 cholesterol 低下現象  
뿐만 아니라 血壓降低現象이 發見되므로 人體에서 이  
두 現象을 確認하고 이 두 現象의 相互關係를 追求해  
보았다.

## 實驗材料

實驗對象은 1963 年 6 月 7 日부터 同年 9 月 14 日까지  
(100日間) 本病院外來를 訪問한 高血壓患者 201 名中 全

身狀態가 比較的 良好且 輕度乃至 中等度의 本態性高  
血壓患者(入院患者 2名包含)로 初診時 收縮期血壓 140  
以上, 擴張期血壓 90 以上되는 사람으로 하였다.

實驗에 使用된 藥劑는 Calcium Para-aminosalicylate  
(Calcium PAS) 錠劑(1錠은 0.5 gm)였다.

## 實驗方法

定期的으로 本院外來를 訪問할 수 있는 患者(第1群,  
23名, 入院患者 2名包含)에게는 Calcium PAS 1日 7.5  
gm(15錠)을 3分하여 每日服用케 하고 投藥前에 血壓  
은 2回 각各 다른날에 測定하여 그 平均値를 내고 血  
清 cholesterol 은 食前에 1回測定하였으며 PAS 投與  
後 每 1週間隔으로 血壓及 cholesterol 을 測定케 하  
였다.

血壓은 坐位에서 水銀血壓計를 使用하여 測定하였으  
며 血清 cholesterol 値는 Liebermann-Burchard法으로 測定하였다.

病歷 理學的所見 및 檢查所見(小便, 胸部X線撮影, 心

\* 本論文의 要旨는 1963年 11月 15日 大韓內科學會 學術大會에서 發表하였다.

電圖等을 必要에 따라 檢查하였음)에 依하여 本態性高血壓이 아닌 患者는 本實驗에서 除外하였으며, PAS를 이미 使用하였을 可能性이 있는 結核患者도 包含시키지 않았다.

他降壓劑는 勿論 食事調節도 患者에게 推薦하지 않았다.

定期的으로 訪問할 수 있는 患者(第2群, 7名)에게는

Calcium PAS 1日 5.0 gm(10錠)을 可能한限 長期間服用케 하고 그 前後에 血壓만 測定하였다. 다른 條件은 第1群과 같다.

### 實驗成績

第1群에 屬하는 患者는 23名으로(Table 1) 男子가 15名 女子가 8名이며 年齡은 18歲에서 81歲(平均 46.

Table 1. Weekly Changes of B.P. & Cholesterol (Group 1)

No. Sex Age	Week	Before PAS (Initial)		1	2	3	4
		B.P.(mmHg) Cholesterol (mg%)	Syst./Diast. Total/Ester				
1 M 51	B.P.	150/93	120/70	120/75			
	Ch.	143.7/110.4	100.0/92.5				
2 M 43	B.P.	180/128	170/110	150/100	160/100	150/100	
	Ch.	166.7/120.0		108.0/97.0			
3 M 34	B.P.	148/85	130/80	120/70	110/70		
	Ch.	134.6/121.3	101.3/69.3	70.6/50.6	100.0/73.2		
4 F 71	B.P.	163/93	110/70	130/80	100/70		
	Ch.	120.0/102.7	180.0/162.5	82.7/44.9			
5 M 18	B.P.	135/93	120/170				
	Ch.	113.3/83.0	116.8/86.6				
6 M 31	B.P.	143/90	140/80	150/100	130/85	120/180	
	Ch.	142.5/110.0	78.6/62.4		123.5/82.3		
7 F 57	B.P.	193/113	170/100				
	Ch.	112.2/82.4	125.7/68.6				
8 F 38	B.P.	165/103	130/75				
	Ch.	67.5/42.5	133.3/90.9				
9 M 55	B.P.	170/195	125/80				
	Ch.	222.7/140.9	108.1/49.2				
10 M 60	B.P.	195/113	150/100	150/95			
	Ch.	153.8/88.4	80/44.2	105.6/64.0			
11 F 54	B.P.	180/110	170/95	170/95	170/100		
	Ch.	108.6/74.3	139.3/101.2	173.5/126.5	157.9/110.6		
12 M 54	B.P.	150/105	130/95	125/85			
	Ch.	155.6/122.3	121.0/65.8	131.6/79.0			
13 M 62	B.P.	153/105	145/100				
	Ch.	127.7/83.4	205.8/141.1				
14 F 35	B.P.	138/93	120/80	110/80	110/60		
	Ch.	168.4/121.1	116.1/83.0	126.3/97.9			
15 F 43	B.P.	190/100	140/75	125/70			
	Ch.	155.2/98.2	132.4/64.8	172.5/106.5			
16 M 42	B.P.	165/105	160/100				
17 M 46	B.P.	150/100	145/95				
18 M 81	B.P.	208/103	170/95				
19 M 30	B.P.	145/95	140/85				
20 M 51	B.P.	203/107	185/100				
21 F 36	B.P.	150/90	115/75				
22 M 41	B.P.	175/95	130/80				
23 M 26	B.P.	153/105	140/100				
Mean		B.P.	165.2/100.8 ±20.9/±9.5	141.5/87.4 ±20.2/±12.1	135.0/85.0 ±18.2/±11.2	130.0/80.8 ±26.4/±15.4	135.0/90.0 ±15.0/±10.0
SD		Ch.	139.5/100.1 ±34.0/±22.7	124.2/84.4 ±31.4/±33.1	121.4/83.3 ±35.9/±25.9	121.3/88.7 ±23.8/±15.9	

0歲)이다. 이中 cholesterol이 测定된 者가 15名, 안된 者가 8名이다.

第2群에 屬하는 患者는 7名으로(Table 2) 男子가 2名 女子가 5名이며, 年齢은 47歲에서 60歲(平均 55.9歲)이다. 投藥期間은 5日에서 90日 사이이며 平均 42.9日(約 6週)이다.

Table 2. Changes of B.P. Before & After Administration of PAS (Group 2)

No, Sex Age	B.P. before PAS (Initial B.P.) mmHg Syst/Diast	B.P. after PAS (Terminal B.P.) mmHg Syst/Diast	Interval Days.
1 M 60	170/120	120/90	90
2 M 58	180/120	140/95	90
3 F 53	180/120	160/110	56
4 F 60	190/120	140/90	30
5 F 53	200/115	170/110	5
6 F 60	180/110	150/90	11
7 F 47	170/120	110/70	18
Mean	181.4/117.1	141.4/93.6	42.9
SD	±9.9/±3.7	±19.6/±12.7	(6 wk)

以上의 資料를 統計學的으로 分析하면 아래와 같다.

#### (1) 第1群患者에서 cholesterol值의 變化

第1群患者 23名中 血壓과 cholesterol을 같이 测定한 患者는 15名으로 男子가 9名, 女子가 6名이며 年齢은 18歲에서 71歲(平均 44.7歲)이다.

血清 cholesterol을 1週까지 밖에 测定치 못한 患者가 6名으로 2週까지 测定한 患者가 8名이고 3週까지 测定한 患者는 3Name이다.

그 平均值의 週別變化는 total cholesterol이 投藥前이 139.5±34.0(單位는 mg per 100 ml) 1週後가 124.2±31.4, 2週後가 121.4±35.3及 3週後가 121.3±23.8로 投藥 1週後에 平均 15.3減少하고 그 後에는 3週까지 비슷한 值를 나타냈다(Table 1).

ester form은 投藥前이 100.1±22.7, 1週後가 84.4±33.1, 2週後가 83.3±25.9, 3週後가 88.7±15.9로 역시 1週後에 平均 15.7減少하고 그 後에는 더減少하지 않음을 알 수 있다(Table 1).

#### (2) 第1群患者에서 血壓의 變化

第1群에 屬하는 23名 全患者의 血壓을 投藥 1週後에 测定하였으며, 2週까지 测定한 患者가 10名, 3週까지 测定한 患者가 6Name, 4週까지는 2Name이다.

그 平均值의 週別變化는 收縮期血壓이 投藥前이 165.2±20.9(單位는 mmHg), 1週後가 141.5±20.2, 2週後가 135.0±18.2, 3週後가 130.0±26.4, 4週後(2例 뿐임)가 135.0±15로 投藥後 第1週에 23.7, 第2週에 6.5, 第3

週에 5.0씩 各各 下降하였다 (Table 1). 擴張期血壓도 投藥前이 100.8±9.5였던 것이 1週後에 87.4±12.1, 2週後에 85.0±15.4, 3週後에 80.8±15.4, 4週後(2例 뿐임)이 90.0±10.0으로 되어 各各 1週當 13.4, 2.4, 4.2, 썩의 下降을 보였다 (Table 1).

#### (3) 第2群患者에서 血壓의 變化

第2群에 屬하는 7名의 患者는前述한 바와 같이 各各 相異한 期間동안(5日에서 90日, 平均 42.9日, 約 6週) PAS를 投與하였으며, 그 投藥前後에 测定한 血壓의 平均值는 收縮期血壓이 各各 181.4±9.9와 141.4±19.6이고 擴張期血壓은 各各 117.1±3.7과 93.6±12.7로 收縮期血壓이 40.0擴張期血壓이 23.5下降하였다 (Table 2).

#### (4) 全患者(第1群 및 第2群)에서 血壓의 變化

本實驗對象의 全患者(第1群 및 第2群) 30名의 PAS投與에 依한 血壓의 變化를 總括的으로 分析하여 보았다.

全患者의 性別은 男子가 17名, 女子가 13Name이고 年齢은 18歲에서 81歲(平均 48.3歲), 投藥期間은 5日에서 90日(平均 21.3日, 約 3週)이다.

收縮期血壓은 投藥前血壓 即 最初血壓(Initial B.P.)과 投藥後最終血壓(Terminal B.P.)의 平均值가 各各 16.9.1±16.6 및 138.2±21.2로 30.9±16.9의 下降을 보였으며 (5乃至 65의 差로 全例가 下降) 이것은 統計學的으로 高度로 有의한 差異 ( $P<0.0025$ )를 나타내고 있다 (Table 3).

擴張期血壓은 最初血壓과 最終血壓의 平均值가 各各 104.6±11.2 및 87.1±13.3으로 17.6±10.5의 下降을 보였으며 (5乃至 50의 差로 全例가下降) 이것도 統計學的으로 高度로 有의한 差異 ( $P<0.0025$ )를 나타내고 있다 (Table 3).

Table 3. Initial & Terminal B.P. During Administration of PAS (Group 1 & 2)

	Initial (Before PAS)	Termin- al(After PAS)	Depress- ion	t	p
B.P. (mmHg)	Syst./ Diast.	Syst./ Diast.	Syst./ Diast.	Syst./ Diast.	Syst. and Diast.
Mean	169.1/ 104.6 ±16.6/ ±11.2	138.2/ 87.1 ±21.2/ ±13.3	30.9/ 17.6 ±16.9/ ±10.5	10.1/9.2	<0.0025
SD					

#### (5) 第1群患者에서 血壓과 cholesterol值의 關係

第1群患者 23名中 血壓과 cholesterol을 같이 测定한 患者 15Name에서 血壓下降과 cholesterol值 低下사이에並行關係가 있는지 그與否를 分析하여 보았다.

15名患者의 投藥前血壓 即 最初血壓과 投藥後 最終血壓의 mean B.P. (diastolic pressure에 systolic pre-

ssure 와 diastolic pressure 의 差의 1/3 을 加함)를 각各 算出하고 이 mean B.P. 的 降下가 큰 (27~42 mm Hg) 7 名을 A 群 적은 (5~25 mmHg) 8 名을 B 群으로 하였다.

그리고 이 兩群 患者의 投藥前 即 最初 cholesterol 值와 投藥後 最終 cholesterol 值의 平均值를 以어본 結果 total cholesterol 이 A 群에서 19.0 mg per 100ml (13.5%) 下降한데 比해 B 群에서는 8.5 mg per 100ml (6.2%) 下降하였고, ester form은 A 群에서 31.0 mg per 100 ml (27.2%) 下降한데 比해 B 群에서는 12.7 mg per 100 ml (12.6%) 下降하였다 (Table 4).

Table 4. Relation Between Mean B.P. & Cholesterol (Group 1)

Gr ou p	No. of Pt.	Mean B.P.-Depres sion (mmHg)		Cholesterol-Depression	
		Range	Average	Total/Ester (mg %)	Total/Ester (%)
A	7	27~42	34.6	19.0/31.0	13.5/27.2
B	8	5~25	15.4	8.5/12.7	6.2/12.6

### 總括與考按

PAS 投與에 依한 血壓의 下降은, 收縮期血壓이, 1週에 23.7 mmHg, 3週에 35.2 mmHg, 6週에 40.0 mm Hg (22.1%)로 1週에 中等度의 降下가 있고 그後 每週 輕度의 降下가 繼續되어 6週에 와서는 顯著한 降下를 나타내었으며 擴張期血壓에서는 1週에 13.4 mmHg, 3週에 20.0 mmHg, 6週에 23.5 mmHg (20.1%)로 역시 1週에 中等度의 降下가 있고 그後 每週 輕度의 降下가 있는것이 收縮期血壓에서와 비슷하다.

또한 實驗全例 (30名)에서 收縮期血壓은 5乃至 65의 差로 擴張期血壓은 5乃至 50의 差로 下降하고 있으며 이것이 正常分布 曲線을 가진다고 假定하면 兩者 共히 高度로 有意한 統計學的數值 ( $P<0.0025$ )를 나타내고 있다.

PAS 投與에 依한 cholesterol 值의 減少는 1週後에 total cholesterol 이 15.3 mg per 100 ml (11%), ester form 이 15.7 mg per 100 ml (16%)로 그後에는 더 下降하지 않았다. 이것은 1週以後에도 繼續下降하는 血壓과는 符合하지 않는 現象이나 血壓이 많이 下降한 患者 (A群)의 cholesterol 值下降 (total, 19.0 mg per 100 ml 下降, ester, 31.0 mg per 100 ml 下降)이 血壓이 적게 下降한 患者 (B群)의 cholesterol 值下降 (total, 8.5 mg per 100 ml 下降, ester 12.7 mg per 100 ml 下降) 보다 많은 傾向은 있다.

또한 本實驗에 나타난 total cholesterol의 減少는

11%에 不過하나 Tygstrup, et al.<sup>2)</sup>은 27%, Samuel<sup>3)</sup>은 24 乃至 26%로, 이 差異는 韓國人の 平常時 cholesterol이 歐美人보다 낮은데 部分的原因이 있을지 모르나 主原因是 本實驗에 使用한 PAS의 量이 小量 (7.5 gm/d)인데 反하여 Tygstrup, et al. 및 Samuel은 大量 (12.0 gm/d)을 投與한데 있는것으로 생각되며, 아들은 1日 6 gm의 PAS 投與에 依하여 cholesterol 減少가 일어나지 않는다고 報告하였다. 이것은 또 少量 (5 gm/d)의 PAS는 血清脂質과 結合하여 抗結核作用도 없다는 事實과 符合한다.

cholesterol 減少의 機轉에 對해서는

- ① cholesterol biosynthesis의 抑制
- ② cholesterol absorption의 抑制
- ③ cholesterol degradation의 促進

④ removal by tissue의 促進 及 ⑤ 其他<sup>4,5,6)</sup> 等을 들 수 있는 바 PAS의 作用은 cholesterol absorption의 抑制가 아닌가 생각했으나<sup>3)</sup> 近來에 이르러서는 cholesterol biosynthesis의 抑制가 더 有力한 原因으로 생각되고 있는듯 하다<sup>7)</sup>.

PAS의 血壓下降作用의 機轉에 對하여는 아직 確實한 것은 全혀 알 수 없으나 從來의 降壓劑들 即 autonomic nervous system의 機能과 關聯이 있는 ganglionic blocking drugs, adrenergic blocking drugs (Ismelin, Darenthrin), methyl DOPA 및 Veratrum, central nervous system에 關係가 있는 hydralazine 및 mebutamate, saluretic action의 diuretics, 및 CNS와 或은 peripheral vessel과 關係가 있다고 생각되는 Rauwolfa<sup>8,9)</sup> 等과는 그 機轉이 다를것으로 생각되며 血壓上升, 血壓下降作用을 가진 humoral factors 即 polypeptide, protein<sup>10</sup> 等 (e.g. angiotensin, bradykinin, renin, VDM, VEM etc.<sup>10,11)</sup> 와 어떤 관계가 있지 않나 생각된다.

PAS 投與에 依해서 cholesterol과 血壓이 같이 低下되나 이 사이에 어떤 因果關係가 있을 것 같지는 않다.

### 結論

30名의 本態性高血壓患者에게 PAS를 投與하여 본結果

- (1) 人體血清 cholesterol이 減少함을 보았다.
- (2) 人體血壓이 降下함을 보았다.
- (3) PAS에 依한 血清 cholesterol 值 減少와 血壓下降 사이에는 認定할만한 相關關係를 볼 수 없었다.

### REFERENCES

- 1) Macgregor, A.G., Somnor, A. P.: *Lancet*, 2:931, 1954.

- 2) Tygstrup, N., Winkler, K., Warburg, E.: *Effect of p-aminosalicylic acid on serum cholesterol.* *Lancet*, 1: 503, 1959.
- 3) Samuel, P.: *Effect of Neomycin, Para-aminosalicylic acid and other antibacterial drugs on serum cholesterol level on man.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 102: 193, 1959.
- 4) Curran, G.L., Azarnoff, D.L.: *Inhibition of Cholesterol Biosynthesis in Man.* *Arch. of Int. Med.* 101: 685~689, 1958.
- 5) Bergen, S.S., Van Itallie, T.B.: *Approaches to the treatment of hypercholesterolemia.* *Annals of Int. Med.*, 58: 355, 1963.
- 6) Holmes, W.L., Ditullio, N.W.: *Inhibitors of cholesterol biosynthesis which act at or beyond the mevalonic acid stage.* *The Amer. J. of Cl. Nutrition*, 10: 310~322, 1962.
- 7) Krishnan, P.S., Mehrorta, M.L., Saxena, Y.R.: *Liver enzymes in Para-aminosalicylate induced injury and the Effect of thyroxin administration.* *The J. of Path. and Bact.*, 83: 21~30, 1962.
- 8) Freis, E.D.: *Antihypertensive agents II.* *New England J. of Med.*, 266: 507~509, 1962.
- 9) Hypotensive drugs. *Brit. Med. J.*, 5336: 1003~6, 1963.
- 10) Depasquale, N.P., Burch, G.E.: *Angiotensin II, Digital blood flow, and the precapillary and postcapillary blood vessels of man.* *Annals of Int. Med.*, 58: 278, 1963.
- 11) Page, I.H., Bumpus, F.M.: *Angiotensin. Physiological Reviews*, 41: 331, 1961.