

Mepirizole 유도 십이지장궤양의 병인에 관한 실험적 연구

전북대학교 의과대학 병리학교실

강명재 · 정재룡 · 이혜수 · 김상호

서 론

소화성궤양은 소화기계 장기가 과다한 acid-pepsin에 노출되었을 때 초래되는 질환으로 십이지장에서 가장 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 따라서 십이지장궤양의 원인규명 및 치료약제의 개발을 위하여는 적절한 실험적 모델이 있어야 함이 필수적이며, 실제로 이에 대한 많은 연구가 보고되었거나 진행중에 있다.

그러나 백서를 이용한 1970년 이전의 소화성궤양에 대한 실험은 대부분 위에 한정되어 있었고 십이지장궤양에 대한 것으로는 백서에 pantothenic acid를 결핍시킨 사료를 공급하여 십이지장에 궤양을 초래시킨 것 뿐이었다^{1,2)}. 그러나 그 후 1970년에, Robert 등³⁾은 histamine, carbacol, pentagastrin을 단독 또는 병행 투여하여 십이지장궤양을 유도시킨 바 있으며, 1971년에는 Okabe 등⁴⁾이 초산액을 십이지장장막에 국소적으로 도포하여 침투성 궤양을 만들었고, 1972년에 Szabe와 Selye⁵⁾는 백서에 propionitril을 투여하여 십이지장궤양을 만드는데 성공하였다. 또한 1973년에 이들은 다시 cysteamine을 경구 혹은 비경구로 투여하여 천공성 십이지장궤양이 발생됨을 보고하였으며⁶⁾, 1974년 Robert 등^{7,8)}은 cysteamine 유도 십이지장궤양이 항궤양제나 궤양의 회복을 연구하는데 좋은 실험적 모델이 됨을 입증하였고, 그 후 계속 이 방법에 의한 궤양의 연구가 진행되어 왔다⁹⁻¹¹⁾.

그러나 1980년 Tanaka 등¹²⁾은 비 steroid계 항염제로 알려진 mepirizole^{13,14)}이 아주 간편한 방법으로 급성 십이지장궤양을 발생시킨다고 보고하였으며, Okabe 등¹⁵⁾과 윤¹⁶⁾은 mepirizole에 의한 십이지장궤양이 이 질환

의 성인이나 항궤양약물의 효과관정등을 연구하는데 유용한 실험적 모델이 될 것이라고 주장하였다.

저자는 여러가지 항궤양제의 투여 및 간 미주신경의 절단등이 mepirizole에 의한 궤양발생에 어떤 영향을 주는지를 관찰하고 또는 mepirizole투여 후 위액의 산도 및 분비량의 변화를 정상군과 비교하여 mepirizole에 의하여 생성되는 십이지장궤양의 병인을 규명하고자 본 실험을 시도하였다.

실험재료 및 방법

실험동물은 일정기간 동일조건하에서 사육한 체중 약 200 g 내외의 Sprague-Dawley계 백서를 암수 구별없이 사용하였다.

1. 항궤양제에 관한 실험

- 1) 정상군(10마리) : 아무런 처치도 가하지 않은 군
- 2) 대조군(20마리) : mepirizole(200 mg/kg of body weight)만을 투여한 군
- 3) 실험군(120마리) : mepirizole(200 mg/kg of body weight) 및 각종 항궤양제 투여군

대조군 및 실험군에 이용한 백서는 약물을 투여하기 전 약 18시간 동안 물을 제외한 모든 사료공급을 중지시켰다. 대조군에 사용한 mepirizole(1-(4-methoxy-6-methyl-2-pyrimidinyl)-3-methyl-5-methoxy pyrazole, Sigma製)(Fig. 1)은 백서체중 100 g당 0.5 ml씩 투여하여 체중 kg당 200 mg이 되도록 증류수에 희석하여 위삽관(gastric tube)을 통해 경구투여하였다. 약물 투여가 끝난 백서는 2~3마리씩 격리시켜 24시간 동안 절식시킨 후 ether 마취하에 도살하여 위 및 십이지장을 적출하였다.

한편 실험군에 이용한 항궤양제는 제산제로서 hydrocalcite ($Mg_6Al(OH)_{18}CO_3 \cdot 4H_2O$)와 aluminum

*본 논문의 요지는 1988년 10월 22일 대한병리학회 제40차 추계학술대회에서 발표되었음

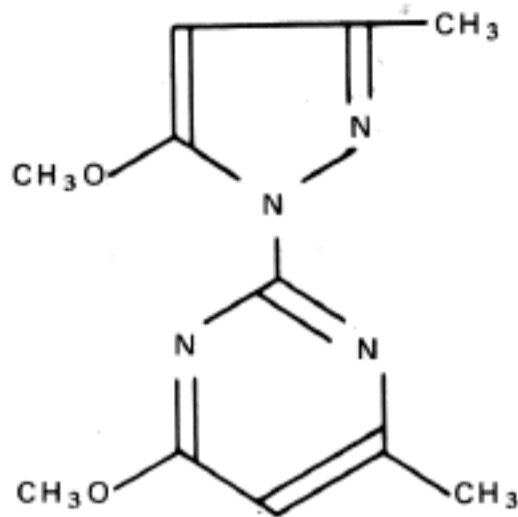


Fig. 1. Structure of mepirizole.

hydroxide (Al(OH)₃)를, anticholinergic agent로서는 atropine sulfate를, 그리고 histamine H-2 receptor antagonist인 cimetidine을 이용하였으며 이 약물들은 투여량을 다르게 하여 mepirizole (200 mg/kg) 투여전 1시간 및 mepirizole 투여 후 3시간, 7시간에 경구로 투여하였고(Table 1) 역시 대조군과 마찬가지로 mepirizole투여 후에는 실험약물을 제외한 사료 및 물을 24시간 동안 중단하고 ether 마취하에 도살하여 위 및 십이지장을 적출해냈다. 적출한 위 및 십이지장은 2% formalin용액에 약 10시간 고정시킨 후 위대만을 따라 위 및 십이지장을 절개하여 육안적 관찰을 시행하였다. 이때 관찰된 위 및 십이지장의 미란이나 궤양은 해부현미경(×10)하에서 그 면적을 계측하여 ulcer index (mm²) 및 erosion index (mm²)로 하였다. 육안적 관찰 후, 조직은 다시 10% 중성완충 formalin용액에 하루동안 고정하였고 paraffin 포매를 거쳐 hematoxylin-eosin (H-E), periodic acid-Schiff (PAS) 염색 및 Masson's trichrome 염색(MTS)을 시행하여 광학현미경하에서 병리조직학적 변화를 관찰하였다.

2. 미주신경절단에 관한 실험

미주신경절단술은 ether 마취하에 개복하고 전간 및 후간 미주신경을 모두 절단하는 방법을 사용하였으며, 절취한 신경조직은 조직학적으로 확인하였다. mepirizole은 미주신경절단 후 1주일에 18시간 이상 금식시키고 200 mg/kg을 투여하였고 역시 투여 후 24시간 절식시킨 후 mepirizole의 효과를 육안 및 조직학적으로 관찰하였다.

Table 1. Summary of amount of antiulcer drugs

Drug	Dosage (mg/kg)
Antacid	
Aluminum hydroxide	1000, 300, 100
Hydrotalcite	1000, 500, 100
Anticholinergic agent	
Atropine sulfate	100, 30, 10
Histamine H-2 receptor antagonist	
Cimetidine	40, 20, 5

3. 산도 및 위액분비량 측정

산도 및 위액분비량의 측정 역시 18시간 이상 금식시킨 백서에 동일한 방법으로 mepirizole을 투여하였으며 투여 1시간 후에 개복하여 위를 노출시키고 위 유문부를 절찰한 후 봉합하였다.

봉합 후에 각 백서는 자유로운 상태로서 금식시켰으며, 약물투여 후 3시간, 6시간 그리고 9시간에 pH(pH meter, Orion Research Micro-Processor Ion analyzer/901, U.S.A.) 및 위액의 양을 측정하였다.

실 험 성 적

1. mepirizole유도 십이지장궤양 및 위미란에 대한 항궤양제의 효과 (Table 2, 3, 4)

1) 대조군

육안적 소견 (Fig. 2) : 20예 모두 십이지장에 국한하여 주로 위 유문부와 가까운 곳에 궤양이 발생하였으며 ulcer index는 21.5±5.8(mean±SE)mm²로, 이 중 3예는 천공을 보이고 있었으나 사망한 예는 없었다. 또한 위점막에서 뚜렷한 궤양은 관찰되지 않았으나 대부분에서 미란(erosion) 및 출혈상의 병변을 보이고 있었으며, erosion index는 3.8±1.6(mean±SE)mm²이었고 이들 위점막의 병변이 어떤 특정부위에 국한되어 있지는 않았다.

조직학적 소견 (Fig. 3) : 관찰된 조직학적 소견을 분류해 보면 정상소견(grade 0), 점막세포표면의 괴사 및 탈락 혹은 염증세포의 침윤(grade I), 점막층 전체의 괴사 및 염증성세포의 침윤, 울혈 및 출혈(grade II), 점막층의 괴사와 점막하층의 부종, 염증세포 침윤 및 울혈(grade III), 근층 및 장막의 괴사(grade IV), 그리고

Table 2. Effects of various antiulcer drugs on mepirizole-induced duodenal ulcer

Treatment	Dosage (mg/kg)	No. of rats	Ulcer index* (mm ²)	Inhibition** rate (%)	Incidence rate (%)	Perforation rate (%)
Control***		20	21.5 ± 5.8		100	15
Aluminum hydroxide	1000	10	1.2 ± 0.6	94.4	30	0
	300	10	3.5 ± 1.4	83.7	40	0
	100	10	2.8 ± 1.0	87.0	40	10
Hydrotalcite	1000	10	0	100	0	0
	500	10	1.2 ± 0.5	94.4	30	0
	100	10	7.1 ± 2.4	67.0	50	0
Atropine sulfate	100	10	0	100	0	0
	30	10	0	100	0	0
	10	10	2.0 ± 1.1	90.7	20	0
Cimetidine	40	10	0.7	96.7	10	0
	20	10	4.6 ± 2.2	78.6	10	0
	5	10	6.3 ± 2.6	70.7	20	0

* mean ± SE

** $\frac{\text{Ulcer index of control} - \text{Ulcer index of antiulcer drug treated group}}{\text{Ulcer index of control group}} \times 100$

*** Mepirizole-induced duodenal ulcer following administration of 200mg/kg of mepirizole only

Table 3. Effects of various antiulcer drugs on mepirizole-induced gastric erosion

Treatment	Dosage (mg/kg)	No. of rats	Erosion index* (mm ²)	Inhibition** rate(%)	Incidence rate (%)	Perforation rate (%)
Control***		20	3.8 ± 1.6		80	0
Aluminum hydroxide	1000	10	0	100	0	0
	300	10	1.2 ± 0.6	68.4	50	0
	100	10	1.1 ± 0.7	71.1	20	0
Hydrotalcite	1000	10	1.0 ± 0.7	73.7	30	0
	500	10	0.5 ± 0.2	86.8	20	0
	100	10	0.4 ± 0.2	89.5	20	0
Atropine sulfate	100	10	0	100	0	0
	30	10	0	100	0	0
	10	10	0	100	0	0
Cimetidine	40	10	0	100	0	0
	20	10	0.7 ± 0.3	81.6	0	0
	10	10	1.0 ± 0.5	73.7	20	0

* mean ± SE

** $\frac{\text{Erosion index of control} - \text{Erosion index of antiulcer drug treated group}}{\text{Erosion index of control group}} \times 100$

*** Mepirizole-induced gastric erosion following administration of 200mg/kg of mepirizole only.

십이지장벽 전층의 괴사 및 천공(grade V)으로 요약할 수 있다. 이 중 십이지장의 병변은 grade II, III, IV의 소견이 대부분이었고 드물게는 grade V의 경우도 있었

다. 한편 위조직의 병변은 대부분이 grade I 및 II의 소견이었고 grade III이상의 소견은 거의 관찰되지 않았다.

Table 4. Histological findings* of the duodenum and stomach after administration of various antiulcer drugs with mepirizole-induced gastroduodenal lesions in rats

Treatment	Duodenum	Stomach
Control**	Grade I-V	Grade I-III
Aluminum hydroxide	Grade 0-IV	Grade 0-II
Hydrotalcite	Grade 0-V	Grade 0-II
Atropine sulfate	Grade 0-IV	Grade 0-I
Cimetidine	Grade 0-IV	Grade 0-II

* Grade 0 ; Normal
 Grade I ; Surface mucosal necrosis
 Grade II ; Lesion involving the whole thickness of the mucosa
 Grade III ; Penetration of the muscularis mucosa with submucosal edema, congestion, and inflammatory cell infiltration
 Grade IV ; Necrosis involving to the seromuscular layer
 Grade V ; Necrosis of entire wall with perforation

** Mepirizole-induced gastroduodenal lesions following administration of 200mg/kg of mepirizole only.

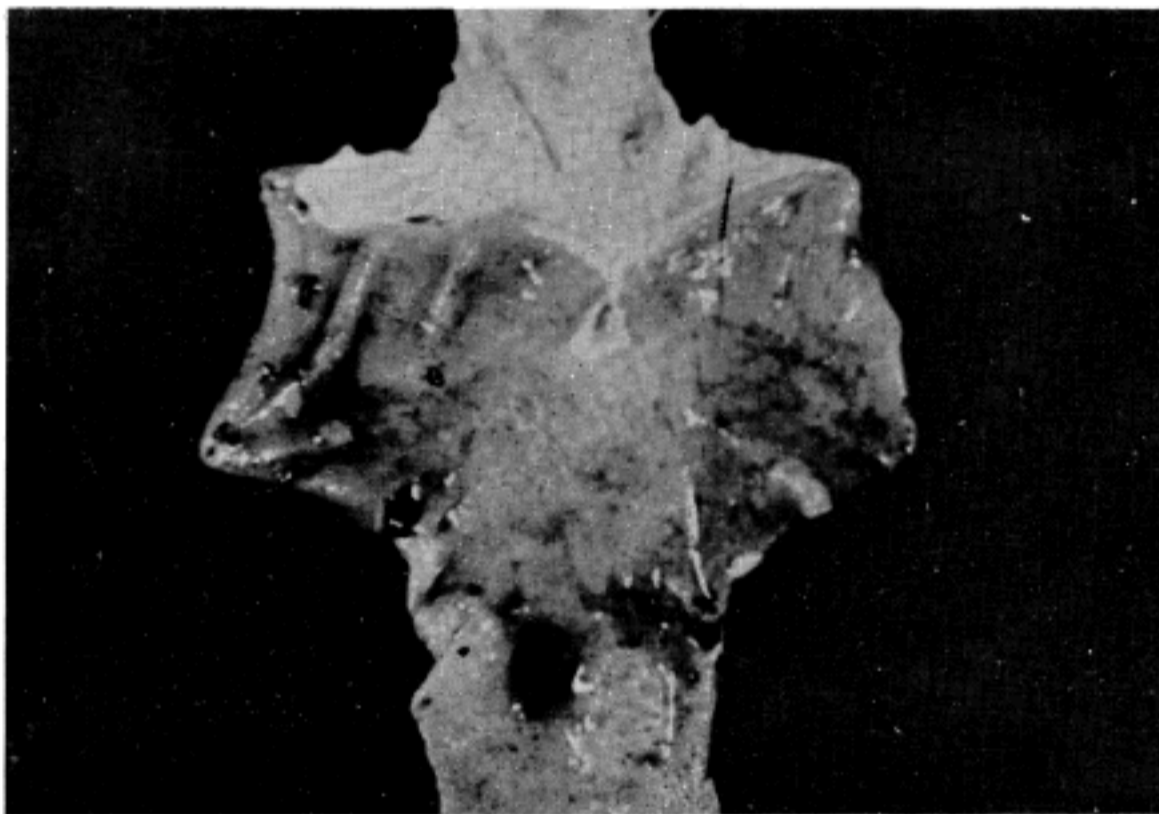


Fig. 2. Gross findings of duodenum and stomach of mepirizole (200mg/kg) administered rat. Relatively deep and large duodenal ulcer near the pylorus and erosive gastric mucosa.

2) 실험군

육안적 소견 : 십이지장궤양 및 위 미란에 대한 항궤양제의 효과는 약제에 따라 약간의 차이는 있으나 전반적으로 궤양 및 미란의 발생을 현저히 억제하고 있었다 (Table 2, 3).

1) Aluminum hydroxide는 제산제로서 mepirizole에 의한 십이지장궤양의 발생을 1000 mg/kg 투여군에서는 94.4%, 300 mg/kg 투여군에서는 83.7%, 그리고 100 mg/kg 투여군에서는 86.9%의 높은 억제율은 보였으며, 위의 미란도 현저히 억제함을 알 수 있었다.

2) Hydrotalcite도 역시 제산제로서 1000 mg/kg 투여군에서 100%의 완전억제를 보여줬고 500 mg/kg 투여군 및 100 mg/kg 투여군에서는 각각 95.3%, 67.4%의 억제율을 나타내어 약량의 증가에 따라 십이지장궤양이 억제됨을 알 수 있었다. 또한 위미란도 이 약제에 의하여 크기 및 발생율이 억제되었으나 약량과의 관계는 일정치 않았다.

3) 항 cholinergic 제제인 atropine sulfate의 십이지장궤양에 대한 효과는 본 실험약제중 가장 강력하여 100 mg/kg 및 30 mg/kg 투여군에서 완전억제를 보여 주었

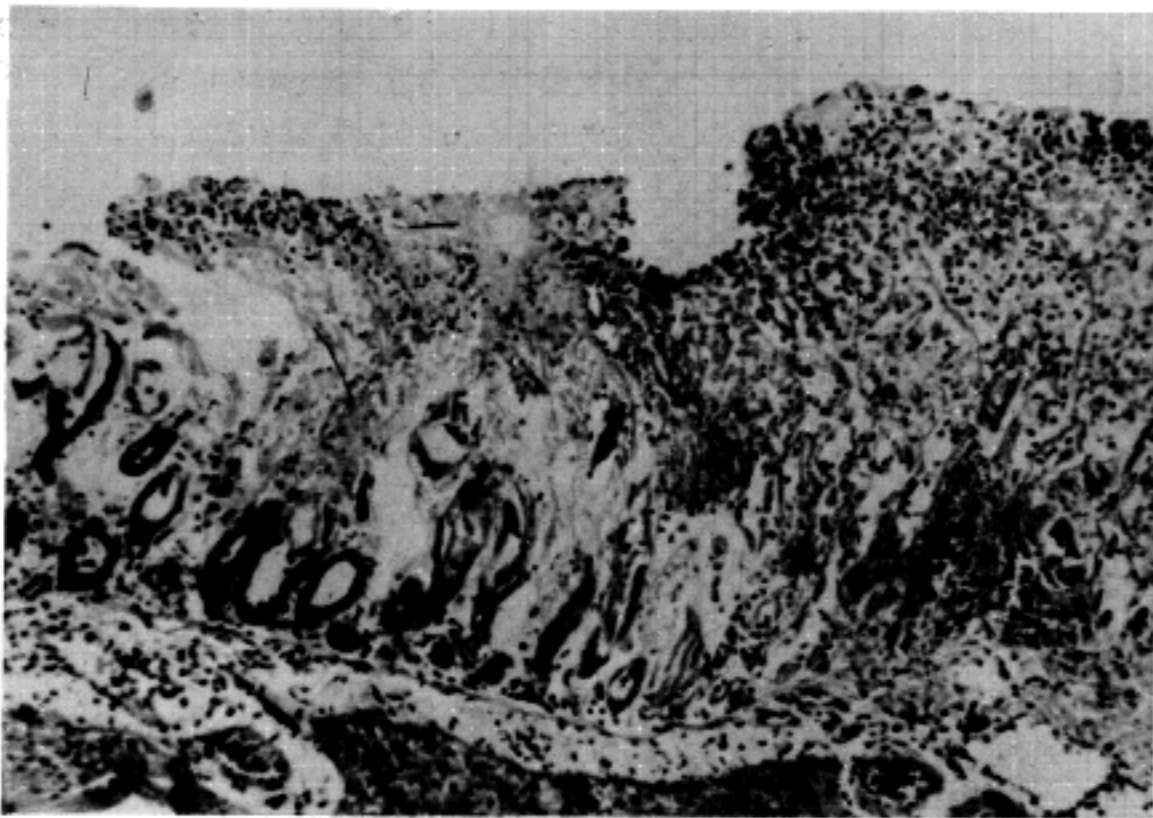


Fig. 3. The microscopic finding of duodenum of rat after mepirizole (200mg/kg) administration shows ulceration of the whole thickness of the duodenal mucosa with necrotic debris and inflammatory reaction. H & E stain, x 100.

Table 5. Gross and histological findings of the duodenum and stomach of the rats treated with mepirizole after truncal vagotomy

	No. of rats	Ulcer or erosion index (mm ²)	Inhibition rate (%)	Incidence rate (%)	Perforation rate (%)	Histological grading*
Control**	20					
Duodenum		21.5 ± 5.8	0	100	15	I - V
Stomach		3.8 ± 1.6	0	80	0	I - III
Vagotomy	10					
Duodenum		2.7 ± 1.2	87.4	30	0	0 - III
Stomach		0	100	0	0	0 - I

* Histological grading is same as Table 4.

** Mepirizole-induced gastroduodenal lesions following administration of 200mg/kg of mepirizole only.

Table 6. Changes of pH, amount of gastric fluid, and amount of H⁺ after administration of distilled water and mepirizole

Hr	Control (no treatment)			Mepirizole (200mg/kg)		
	pH	Volume	Amount of H ⁺	pH	Volume	Amount of H ⁺
3 Hr	1.50	3.7ml	117.0μEq/L	1.60	3.6ml	90.4μEq/L
6 Hr	1.67	10.4ml	222.4μEq/L	1.52	3.8ml	114.8μEq/L
9 Hr	1.97	11.2ml	120.0μEq/L	1.45	4.7ml	166.7μEq/L

* Calculated by pH and volume.

고, 10 mg/kg을 투여한 군에서도 90.7%의 억제율을 보였으며, 위미란에 대한 경우에도 전 실험군에서 공히 100%의 억제율을 보였다.

4) Cimetidine은 histamine H receptor 길항제로서

다른 약제에서와 같이 궤양의 발생을 억제시켰으며 투여량의 증가에 따라 궤양의 감소효과가 증가하는 경향이었고 위미란 역시 40 mg/kg을 투여했을 경우엔 완전억제를 그리고 나머지 군에서도 70% 이상의 억제율을 보여

주었다.

조직학적 소견 : 대부분의 항궤양제에서 거의 일정한 소견을 보여주었는데 aluminum hydroxide를 100 mg/kg 투여한 군에서 천공을 초래한 1예를 제외하고는 grade IV까지의 소견이 십이지장에서 관찰되었으며 위미란의 경우엔 grade II까지의 소견이 대부분이었다 (Table 4).

한편 육안적으로 정상의 소견을 보였던 경우에도 조직학적으로는 가벼운 점막표면의 괴사와 탈락을 관찰할 수 있었다. 이러한 조직학적 소견을 더욱 확실히 하기 위해 시행한 Masson's trichrome 염색에서는 섬유화등의 이상소견은 관찰할 수 없었으나 괴사조직의 경우 모두 푸른 빛으로 염색되어 쉽게 정상조직과 감별할 수 있었다.

한편, PAS 염색상 위체부에서는 위 점막표면에 위치하는 선 상피세포의 세포질내에서만 양성반응을 보였으며, 위 유문동 점막의 상피에서는 점액이 고유점막층의 심층부까지 강하게 양성반응을 보였고 십이지장의 경우엔 goblet 세포에서만 양성반응을 보였다. 대조군과 실험군 공히 세포의 괴사로 인하여 손상된 부위에서 그 염색성을 상실한 것을 제외하고는 위 및 십이지장에서의 상피내 점액세포의 분포는 유의한 차이가 없었다.

2. 미주신경절단과 mepirizole 유도 십이지장 궤양과의 관계 (Table 5)

미주신경절단 후 1주일에 mepirizole 200 mg/kg을 투여했을 때는 30%의 예에서 십이지장궤양이 발생하였으며, ulcer index는 2.7 ± 1.2 (mean \pm SE) mm²로서 대조군에 비하여 그 크기 및 발생빈도가 현저히 감소되었고, 위에서는 약간의 출혈상을 보일 뿐 미란등의 소견은 보이지 않았다. 조직학적 소견에서는 정상소견을 보이거나 grade II에서 III의 소견이 대부분이었고, 위에서는 경도의 울혈 및 출혈, 그리고 점막세포의 괴사 및 탈락만을 인정할 수 있었다.

3. 산도 및 위액분비량 측정 (Table 6)

증류수만을 투여한 정상군의 경우 투여 후 3시간에 pH 1.50 ± 0.81 , 6시간에 1.67 ± 0.52 , 9시간에 1.97 ± 1.02 로 증가하는 경향이었고 mepirizole을 투여한 경우는 3시간에 1.60 ± 0.45 , 6시간에 1.52 ± 0.56 , 9시간에 1.45 ± 0.37 로 약간의 감소를 보이거나 유의한 차이는 아니었다. 위액분비량에 있어서 대조군은 3시간에 3.7 ± 1.3

ml, 6시간에 10.4 ± 4.1 ml, 9시간에 11.2 ± 3.9 ml로 시간이 지남에 따라 증가하였으나, mepirizole 투여군의 경우 3시간에 3.6 ± 1.6 ml, 6시간에 3.8 ± 2.0 ml, 그리고 9시간에 4.7 ± 1.8 ml로서 위액의 분비가 거의 되지 않고 있음을 알 수 있었다. 그러나 분비된 위액 및 산도를 토대로 수소이온의 양을 계산해 보면, 정상군의 경우엔 3시간에 $117.0 \mu\text{Eq/L}$, 6시간에 $222.4 \mu\text{Eq/L}$, 9시간에 $120 \mu\text{Eq/L}$ 로 총 $459.4 \mu\text{Eq/L}$ 였으며, mepirizole 투여군의 경우엔 3시간에 $90.4 \mu\text{Eq/L}$, 6시간에 $166.7 \mu\text{Eq/L}$ 그리고 9시간에 $1148.8 \mu\text{Eq/L}$ 로 총 $371.9 \mu\text{Eq/L}$ 로서 mepirizole 투여군에서 대조군에서보다 분비된 수소이온의 양이 감소된 것을 알 수 있었다.

고 안

소화성궤양은 소화기계장기의 어느 부위에서나 발생할 수 있으나 십이지장에 제일 많고 다음이 위에서 발생하며 이들의 발생률도 비교적 높은 질환으로(남자: 6~14%, 여자: 2~6%), 소화성궤양의 발생기전 또는 치료에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다¹⁷⁾. 지금까지 밝혀진 바에 의하면 위·십이지장궤양은 육안 및 현미경적 소견이 서로 유사하나 병인에 관해서는 약간의 차이가 있는 바, 즉 십이지장궤양은 과다한 acid-pepsin이 십이지장 점막을 자극하여, 그리고 위궤양은 손상된 위 점막에 acid-pepsin이 작용하여 발생된다는 것이다¹⁸⁾.

소화성궤양에 관한 실험적 연구는 1970년 이전에는 위궤양에 대한 것이 대부분으로 십이지장궤양에 대한 보고는 찾아보기 어렵다^{1,2)}. 1970년 Robert 등³⁾에 의하여 최초로 고안된 급성십이지장궤양의 생성은 histamine, carbachol, pentagastrin 등 위산분비촉진제의 48시간 연속 피하주입에 의한 것이었는데, 이는 궤양의 발생률도 높고 발생양상도 다양하여 우수한 방법이지만 하나 장시간의 연속피하주입을 해야하는 까다로운 방법이다. 또한 Selye와 Szabo⁶⁾에 의해 고안된 cysteamine 유도궤양은 단회의 경구 및 비경구투여로 비교적 간편하게 높은 십이지장궤양의 발생률을 얻을 수 있으나 십이지장의 천공이 수반되고 실험동물의 사망률이 높은 단점이 있다. 그리고 Okabe 등⁴⁾은 초산액을 직접 위·십이지장의 장막에 도포하여 침투성 궤양을 유도시켰는데 이 역시 궤양의 발생률도 높고 발생부위도 마음대로 선택할 수 있어서 좋기는 하나 인체에서의 발생기전과는 거리가 멀어

궤양의 성인을 연구하기에는 적합한 방법이라 인정할 수 없다.

본 실험에서 사용한 mepirizole은 비 steroid계 항염제의 일종의 Tanaka¹²⁾, Okabe등¹⁵⁾에 의하여 십이지장에 선택적으로 궤양을 발생시킬 수 있음이 보고된 바 있다. 이들에 의하면 mepirizole을 단회의 경구 및 비경구 투여에 의하여 단시간내에 급성 십이지장궤양을 초래시킬 수 있으나 천공을 및 사망율도 낮다고 하였으며, 이는 윤¹⁶⁾의 실험에 의해서도 증명된 바 있다. 본 실험은 이와같은 mepirizole에 의한 십이지장궤양의 발생 및 병인을 규명해보고자 한 것으로 mepirizole 200 mg/kg을 단회 경구투여한 결과 100%의 궤양 발생율을 얻을 수 있었으며, 여러가지 항궤양제 즉 제산제 (aluminum hydroxide, hydrotalcite), 항 cholinergic 제제 (atropine sulfate) histamine H₂ receptor 길항제 (cimetidine)등 위산에 대한 완충제 혹은 위액분비의 억제제를 투여 함으로써 정도의 차이는 있으나 mepirizole에 의한 궤양의 발생을 현저히 억제시킬 수 있음을 알 수 있었다. 또한 위 미란의 경우도 mepirizole만을 투여했을 경우엔 80%의 미란발생율을 보인데 반해 이들 약제의 투여로 인하여 미란의 크기 및 발생율이 현저히 감소되어지는 것을 알 수 있었다.

이같은 결과는 Okabe등¹⁵⁾의 결과와 동일한 것으로 mepirizole에 의한 십이지장궤양의 발생은 위산에 기인한 것으로 생각할 수 있으며 위미란의 발생도 이 경우에는 위산에 의해서 발생되었다고 보아도 과언은 아니라고 사료된다.

위산분비에 관여하는 세포는 주로 위 체부에 존재하는 벽세포로서 이 세포는 위산분비의 표적세포라고 하며, 여기에는 분비관막이 있어서 표적부위로 작용하여 위산분비를 조정하는 여러가지 체액성 인자들에 의해 위산분비에 영향을 미친다고 한다¹⁹⁾. 따라서 과다한 위산분비^{20,21)}는 벽세포의 증가에 기인되며²²⁾, 그 외에도 pentagastrin과 같은 분비촉진제 등에 대해 필요이상으로 민감하게 분비를 촉진시키는 경우, gastrin과 같은 hormone이나 미주신경에 대한 자극, 그리고 십이지장에서 위산에 대한 되먹이기 억제작용 (feedback inhibition)의 결여로 인하여 초래되기도 한다. 또한 기타 십이지장궤양을 일으키는 인자로서는 위내의 음식물이 빨리 내려감으로써 음식물에 의한 위산의 완충작용이 되지 않거나 십이지장으로 내려간 위산을 정상적으로 중화시

켜주지 못할 때, 즉 위산의 흡수나 체장액에 의한 중화작용이 결핍되었을 때를 들 수 있다.

한편 표적세포에 자극이 전달되는 경로로는 중추성경로와 신경성경로가 있으며 중추성경로에 대해서는 Tache등²⁴⁾이 peptide를 중추신경에 주사하고 중추신경핵에 전기적 자극을 가함으로써 그에 해당하는 선택적인 병변을 나타냄을 증명함으로써, 신경성경로는 Wang등²⁵⁾이 위점막을 현미경적으로 검색하여서 신경전달물질의 존재부위를 증명함으로써 인정되었다. Gastrin 및 미주신경은 위산분비를 촉진시키는 중요한 조절기²⁶⁾로서 이들의 제거는 기초(basal) 또는 자극성(stimulated) 위산분비를 현저히 억제하는 것으로 알려져 있다. 이들의 관계를 살펴보면 gastrin은 강력한 위산분비촉진제로서 위 유문동에 존재하는 G세포에 의해서 분비되며 G세포는 미주신경의 자극, 또는 소화된 단백질 등에 의해서 gastrin을 분비하며, 유문동의 산성화에 의하여 그 분비를 억제한다고 한다²⁷⁾. 또한 본 실험에서는 간 미주신경절단을 시행한 백서에서 mepirizole에 의한 궤양의 형성이 현저히 억제되었음을 관찰하였는데 이는 미주신경에 의한 자극의 결여로 gastrin 분비가 억제되어 이로 인한 위산분비의 감소때문으로 생각할 수가 있다. 이를 뒷받침해주는 소견으로서 김²⁸⁾은 미주신경절단 후 위액의 pH측정을 하여본 결과 pH가 시간이 지남에 따라 현저히 증가됨을 관찰하였는데 이는 미주신경절단이 위산 분비를 감소시키는 효과가 있으며 그 기전은 미주신경절단으로 인한 벽세포의 자극경로인 신경성경로의 차단에 의한 것이라고 추정하였다. 그러나 Nomiyama등²⁹⁾은 간 미주신경절단 후 위 유문동의 면적확대로 인하여 그 부위의 gastrin 분비세포가 증가되고 혈청내 gastrin치 역시 상승된다고 하였는데, gastrin 분비세포는 곧 위산분비에 관여하는 세포인 만큼 미주신경절단 후 위산분비가 일시적으로 상승할 수 있으리라 하였다.

한편 김³⁰⁾도 간 미주신경절단 후 위 내분비세포의 동태를 관찰한 실험에서 위 유문동의 점막 및 위 체부의 면적의 확대와 위 유문동의 G세포의 현저한 증가를 보고하였으나 이러한 반응이 유의성을 나타내기까지는 3주 이상이 소요된다고 하였다. 본 실험의 경우엔 mepirizole 투여와 미주신경절단과의 기간이 불과 1주일이기 때문에 위 유문동이 확대될 정도는 아니라고 보며 실제로 현미경적 관찰을 통해서도 이러한 변화는 인정할 수

없었다. 한편 위액의 산도 및 분비량의 측정 결과 종류 수만을 처리한 대조군의 경우엔 시간이 지남에 따라 pH는 높아지고 위액분비량은 현저한 증가를 보였다. 그러나 mepirizole을 투여한 경우엔 그 유의성을 인정할 수는 없으나 위액의 분비량은 시간이 지나도 아주 소량의 증가만을 보여주었다. 이는 대조군의 경우에는 음식물의 공급중단으로 말미암아 위산분비의 자극은 억제되고 위액은 계속 분비됨으로서 pH의 증가를 보인 것으로 생각되며, mepirizole 투여군의 경우엔 위액분비의 감소로 말미암아 완충효과가 결여되어 감소된 것으로 추정되어진다. 그러나 9시간동안 분비된 총수소이온의 양이 대조군에 비하여 mepirizole 투여군에서 오히려 억제된 것은 지금까지의 실험결과와는 상반된 소견으로 매우 의외이나, 이는 Okabe등¹⁵⁾의 실험에서도 이미 밝혀진 바 있으며, 본 결과의 기전에 대해서는 추후에 더 연구되어야 할 과제라 생각된다.

따라서 이와같이 상반된 실험결과에 의해서 mepirizole유도 십이지장궤양의 병인을 논하기는 매우 어려우나, 이미 언급한 바와 같이 제산제를 비롯한 항궤양 및 미주신경절단에 의하여 궤양발생이 억제된 바, 위산의 작용을 부인 할 수는 없으며, 또한 mepirizole 투여군에서 총수소이온양이 감소된 점으로 이루어서는 과도한 위산의 직접작용보다는 다른 원인, 즉, mepirizole에 의한 십이지장의 직접적 자극이라든지, 또는 십이지장점막의 방어기전의 이상등도 배제할 수는 없다. 이에 대해 Okabe등¹⁵⁾은 mepirizole을 여러가지 경로, 즉 경구, 피하, 및 복강내로 투여한 결과, 거의 같은 정도의 궤양이 발생함을 관찰하고 경구투여시의 mepirizole이 십이지장점막에 직접자극하여 궤양의 발생을 유발시킬 가능성을 배제하는 한편, mepirizole이 십이지장점막의 방어기전을 파괴시킴으로서 궤양을 유발시킬 수 있으리라 추정하였는데, 그 근거로서 mepirizole이 선택적으로 십이지장의 prostaglandin biosynthesis를 억제한다고 하였다.

이상의 실험성적 및 문헌고찰을 토대로 할 때 백서의 mepirizole유도 십이지장궤양은 십이지장점막의 방어기전의 파괴 및 위산의 작용이 복합되어 유발되어진다고 사료되며, 또한 본 실험 model은 궤양의 유발방법이 매우 간단하고 유발율은 높은 장점이 있어 항궤양제의 효과판정등 소화성궤양의 연구에 매우 유용하리라 생각된다.

결 론

Mepirizole유도 십이지장궤양의 병인을 규명할 목적으로 백서에 여러농도의 각종 항궤양제의 투여 및 미주신경 절단술을 시행하여 이들이 mepirizole 유도 십이지장궤양의 발생에 미치는 영향을 형태학적으로 비교 관찰하고, mepirizole 투여 후 위액의 pH 및 분비량의 시간별 변화를 측정하여 본 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) Mepirizole(200 mg/kg) 투여 후 24시간 절식시킨 대조군에서는 십이지장에 국한하여 100%의 궤양발생율을 보였으며 ulcer index는 $21.5 \pm 5.8 \text{ mm}^2$ 이었다. 또한 천공율은 15%로 낮으며 사망한 예는 없었다. 그러나 위의 경우는 출혈성병변 및 미란의 소견만을 볼 수 있을 뿐 궤양은 관찰되지 않았고 erosion index는 $3.8 \pm 1.6 \text{ mm}^2$ 이었다. 조직학적 소견에서 십이지장의 병변은 점막표면에서부터 근·장막에 이르는 괴사까지 다양하였으며 심지어는 천공에 이르는 것도 있었다. 그러나 위의 경우엔 대부분의 병변이 점막층에 한정되어 있었다.

2) 항궤양제는 투여약물의 종류와 투여량에 따라 십이지장궤양이 발생빈도 및 정도에 다소의 차이를 보였으나 mepirizole에 의한 궤양의 발생을 현저히 억제시켰으며, 위미란도 역시 억제되었다.

3) 간 미주신경 절단술의 시행후 mepirizole 투여에 의한 십이지장궤양 및 위 미란의 발생 역시 현저히 억제되었다.

4) 위액의 분석결과 대조군인 mepirizole 투여군에서는 정상군에 비하여 시간이 지남에 따라 위액의 분비량은 감소하고 위액의 산도는 증가하였으나 총수소이온양은 감소되었다.

이상의 성적으로 미루어 백서의 mepirizole 유도 십이지장궤양의 병인은 십이지장점막의 방어기전의 파괴 및 이에 대한 위산의 작용에 기인한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Berg BN, Zucker TF, Zucker LM: Duodenal ulcers produced on a diet deficient in pantothenic acid. *Proc Soc Exp Biol Med* 71:374-376, 1946
- 2) Seronodo J: The Pathogenesis of duodenal ulcer disease in the pantothenate-deficient rat. *Yale J Biol*

- Med* 36:141-156, 1963
- 3) Robert A, Stout TJ, Dale JE: Production by secretagogues of duodenal ulcers in the rat. *Gastroenterology* 59:95-102, 1970
 - 4) Okabe S, Roth JLA, Pfeiffer CJ: A method for experimental penetrating gastric duodenal ulcers in rats. Observation on normal healing. *Digestive Disease* 16:277-284, 1971
 - 5) Szabo S, Selye H: Duodenal ulcers produced by propionitril in rats. *Arch Path* 93:390-391, 1972
 - 6) Selye H, Szabo S: Experimental model for production of perforating duodenal ulcers by cysteamine in the rat. *Nature* 244:458-459, 1973
 - 7) Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Badalamenti JN: Cysteamine-induced duodenal ulcers: A new model to test antiulcer agent. *Digestion* 11:199-214, 1974
 - 8) Groves WG, Schlosser JH, Mead FD: Acid hypersecretion and duodenal ulcers produced by cysteamine in rats. *Res Commun Chem Path Pharmacol* 9:523-534, 1974
 - 9) Fujii Y, Ishii Y: Influence of various factors and drugs on cysteamine-induced duodenal ulcers in the rats. *Japan J Pharmacol* 25:663-670, 1975
 - 10) Ishii Y, Fujii Y, Homma A: Gastric acid stimulating action of cysteamine in the rat. *Europ J Pharmacol* 36:331-336, 1976
 - 11) Szabo S, Haith LR, Reynolds ES: Pathogenesis of duodenal ulceration produced by cysteamine or propionitril. Influence of vagotomy, sympathectomy, histamine depletion, H-2 receptor antagonists and hormones. *Digestive disease and Sciences* 24:471-477, 1979
 - 12) Tanaka H, Shuto K, Marumo H: Effect of N-acetyl-L-glutamine aluminum complex (KW-100) on experimental duodenal ulcers in rats. *Pharmacometrics* 20:185-193, 1980
 - 13) Akimoto T, Tsukada K, Yamasaki T, Kojima H, Kasahara A, Akashi A, Yamaguchi K, Ohoshima Y: Pharmacological studies of an antiinflammatory agent 1-(4-methoxy-6-methyl-2-pyrimidinyl)-3-methyl-5-methoxypyrazole (DA-398). *Folia Pharmacol Jpn* 65:378-409, 1969
 - 14) Tsurumi K, Nosaki M, Hiramatsu Y, Hayashi M, Fujimura H: Pharmacological studies of 1-(4-methyl-6-methoxy-2-pyrimidinyl)-3-methyl-5-methoxypyrazole. *Folia Pharmacol Jpn* 65:620-642, 1969
 - 15) Okabe S, Ishihara Y, Inoo H, Tanaka H: Mepirizole induced duodenal ulcers in rats and their pathogenesis. *Digestive diseases and Sciences* 27:242-249, 1982
 - 16) 윤재승, 심재환, 박상수, 이혜수, 최호열 : Mepirizole 유도 십이지장궤양에 관한 실험적 연구. 전북의대는 문집 12:195-205, 1986
 - 17) Isenberg JI: Peptic ulcer disease. *Postgrad. Med.*, 57:163-169, 1975
 - 18) Robbins SL, Cotran RS, Kumar V (eds): Pathologic basis of disease. 3rd ed, Saunders, Philadelphia, p. 814-815, 1984
 - 19) Malinowska DH, Sachs G: Cellular mechanisms of acid secretion. *Clin Gastroenterol* 13:309, 1984
 - 20) Chapman ML: Peptic ulcer; A medical perspective. *Med Clin North Am* 62:39-51, 1978
 - 21) Grossman MI: A new look at peptic ulcer. *Ann Intern Med* 84:57-67, 1976
 - 22) Cox AJ: Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. *Arch Pathol* 54:407-422, 1952
 - 23) Isenberg JI, Grossman MI, Maxwell V: Increased sensitivity to stimulation of acid secretion by pentagastrin in duodenal ulcer. *J Clin Invest* 55:330-337, 1975
 - 24) Tache Y, Vale W, Rivier J, Brown M: Brain regulation of gastric secretion by neurogastrointestinal peptides. *Peptide* 2:51, 1981
 - 25) Wang YN, Brecha N, Rodin B: Localization pancreatic polypeptide-like immunoreactivity in the mammalian stomach and duodenum. *Gastroenterology* 84:1345, 1983
 - 26) Walsh JH: A control of gastric secretion in gastrointestinal disease. edited by Sleisinger MH and Fordtran JS, Philadelphia, Saunders, p. 144-162, 1973
 - 27) Walsh JH, Grossman MI: Gastrin. *N Engl J Med* 292:1324-1334, 1377-1384, 1975
 - 28) 김운일, 김복이, 최삼일, 이혜수, 김상호 : 간미주신경절단이 위산분비에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 전북의대는문집 11:305-309, 1985
 - 29) Nomiya S, Nishioka B, Ishii T, Nakamura K, Fujita Y, Majima S: Effects of vagotomy on gastric G and D cell population in rats. 일본 소화기계 학회지 79:1073, 1982
 - 30) 김상호, 최삼일 : 미주신경절단이 백서 소화기관에 미치는 영향 —간미주신경절단후 위내분비세포(G 및 D 세포)의 동태와 위점막의 조직학적 및 조직화학적 변화에 관하여— 전북대학교논문집. 자연과학편, 28: 271-282, 1986

— Abstract —

An Experimental Study of Pathogenesis of Duodenal Ulceration Produced by Mepirizole

Myung-Jae Kang, M.D., Jae Ryong Jung, M.D.
Hye Soo Lee, M.D. and Sang Ho Kim, M.D.

*Department of Pathology,
Chunbuk National University Medical School*

To investigate the pathogenesis of the duodenal ulceration produced by mepirizole (1-(4-methoxy-6-methyl-2-pyrimidinyl)-3-methyl-5-methoxypyrazole) in rat, the effects of various concentration and sorts of antiulcer drugs and truncal vagotomy on the mepirizole (200 mg/kg of body weight) induced duodenal ulcers were observed morphologically, and after mepirizole administration (200 mg/kg), amount and acidity of gastric juice were measured sequentially.

The results were as follows:

1) In the control group of fasting for 24 hours after

mepirizole administration only, duodenal ulcers were developed in all animals with $21.5 \pm 5.8 \text{ mm}^2$ of ulcer index, perforation rate was 15%, and mortality rate was 0%. But lesions of the stomach were hemorrhagic and erosive with erosion index of $3.8 \pm 1.6 \text{ mm}^2$.

2) The antiulcer drugs were significantly inhibited duodenal ulceration and gastric erosion produced by mepirizole although the inhibition effects were different.

3) After truncal vagotomy, duodenal ulcer and gastric erosion induced by mepirizole were also significantly inhibited.

4) On the gastric analysis, decrease of amount, increase of acidity, and decrease of concentration of gastric juice were observed after administration of mepirizole compared with nontreated normal group.

Above findings suggest that the pathogenesis of the duodenal ulceration by mepirizole is the action of gastric acid on the duodenal mucosa with breakdown of defense mechanisms of the duodenum.

Key Words: Experimental study, Pathogenesis, Duodenal ulceration, Mepirizole