

기니 pigs의 수술 후 장 폐색 모델에서 위장관 운동에 대한 Itopride Hydrochloride의 효과

연세대학교 의과대학 내과학교실, 생리학교실*, 약리학교실*

임현철 · 전누리 · 최은주 · 이영호* · 이민구* · 박효진

The Effect of Itopride Hydrochloride on the Gastrointestinal Motility in Postoperative Ileus of Guinea Pigs

Hyun Chul Lim, M.D., Nu Ri Chon, M.D., Eun Ju Choi, B.S., Young Ho Lee, Ph.D.*,
Min Goo Lee, Ph.D.* and Hyojin Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Physiology*, and Pharmacology*,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Backgrounds/Aim: Postoperative ileus (POI) is characterized by a transiently impaired propulsive function of the entire gastrointestinal tract which results from activated inhibitory sympathetic neural reflexes in the gut after abdominal surgery. Itopride hydrochloride (itopride) has been known as a gastroprokinetic agent which inhibits acetylcholinesterase and as antagonizes dopamine D₂ receptor. The aim of this experiment is to clarify gastrointestinal motility effect of itopride in POI in guinea pigs. **Methods:** Open laparotomy was performed on guinea pig to induce POI. Charcoal was administered through orogastric tubes. The distance of charcoal migration from pylorus to the distal intestine was measured after administration of itopride 1, 3, 10, and 30 mg/kg. Additional experiments with infusion of dopamine and atropine was done to investigate its mechanism. **Results:** The gastrointestinal transit was significantly decreased in POI group compared with sham operation group. Itopride showed significant increase in the charcoal movement through the intestine compared with the POI group. A combination of dopamine or atropine with itopride displayed considerable decrease in the migration distance compared with that of itopride alone. **Conclusions:** POI group exhibited decrease in gastrointestinal motility, and conversely, administration of itopride promoted it through anti-dopaminergic and cholinergic mechanism. (Kor J Neurogastroenterol Motil 2008;14:18-23)

Key words: Postoperative ileus, Itopride hydrochloride, Gastrointestinal transit

서 론

수술 후 장 폐색(postoperative ileus)은 복부 수술 후 일시적으로 위장관 운동의 정상적인 협력 체계가 방해되어 장내 내용물의 이동 장애가 일어나는 것으로 정의할 수 있으며,¹ 수술 후 환자의 이환율을 증가시키고 입원 기간을 연장시켜 의료 비용의 증가를 초래한다.^{1,2} 위장관 폐색은 장관의 조작에 따른 기계적 수용체와 통증 수용체의 자극에 의하여 척수 반사(spinal reflex)와 극상 반사(supraspinal reflex)가 발생하여 억제성 교감 신경이 활성화되고, 장관 조작에

따라 염증성 매개체들이 분비되어 장의 수축력과 장내 내용물의 운반력이 떨어져 발생하는 것으로 알려져 있다.³

수술 후 장 폐색이 발생하였을 때 비위관을 삽입하여 위를 감압시키고 보존적 수액 요법을 하는 것이 가장 효과적으로 인정되는 치료법이다.⁴ 이 외에도 수술 후 조기에 식사를 시작하는 방법, NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)를 사용하여 위장관 운동의 장애를 발생시키는 opioid 사용을 줄이는 방법, 장관 운동을 향상시키는 약제의 사용 등이 치료로 시도되고 있다.⁵ 장관 운동의 향상에 사용되는 약제로는 대변 완화제, prostaglandin 제제, 콜린성 제제, 도파민 차단제, 5-HT₄제제, octreotide, erythromycin 등이 사용되고 있다.^{4,5}

Itopride는 benzamide 유도체로 각종 동물 모델에서 도파민(D₂) 수용체에 대한 길항 작용과 아세틸콜린 분해효소 억제 작용으로 소화관 운동 기능을 향진시켜 구역 및 조기

접수: 2008년 3월 3일, 승인: 2008년 6월 16일

책임저자: 박효진, 서울시 강남구 도곡동 146-92번지 (135-270)
연세대학교 영동세브란스병원 내과
Tel: (02) 2019-3310, Fax: (02) 3463-3882
E-mail: HJPARK21@yumc.yonsei.ac.kr

포만감 등의 기능성 소화 불량증 환자 치료에 적용되고 있다.^{6,7}

본 연구는 기니 픽의 수술 후 장 폐색 모델에서 itopride를 투여하였을 때 소화관 운동에 어떤 효과가 나타나는지를 확인하고자 하였으며, 작용 기전을 확인하기 위하여 길항제인 dopamine과 atropine을 병행하여 투여하였을 때 소화관 운동에 나타나는 변화를 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 실험 재료

1) 실험동물

Hartley 종인 체중 250-350 g의 기니 픽(Charles River laboratories, Inc., Wilmington, MA, USA) 수컷을 사용하였다.

2) 실험약물

실험에 사용된 약물은 itopride hydrochloride (Abbott, Katsuyama, Japan), dopamine (Sigma, St. Louis, MK, USA), atropine (Sigma, St. Louis, MK, USA), charcoal (Sigma, St. Louis, MK, USA) 등이다. Itopride hydrochloride는 생리 식염수에 녹여 사용하였으며 charcoal은 barium, charcoal, 생리 식염수를 2:1:6의 비율로 녹여 사용하였다.

2. 실험 방법

1) 수술 후 장 폐색 유발

수술 전 24시간 전부터 물을 제외하고 금식 상태를 유지 후 pentobarbital sodium (40 mg/kg)을 복강 내에 주사하였다. 마취가 될 때까지 상태를 관찰하며 기다린 후, 마취가 되면 배의 털을 면도기를 사용하여 제거하였고 털을 제거한 부위를 알콜 솜으로 소독하였다. 배 부분의 피부, 근

육 층을 절개한 후 복막 절개를 시행하였으며 절개 부위를 최소화하였다. 복부 절개 후 장관 조작 없이 봉합한 군(sham operation)과 맹장 부위를 추출한 후 1분간 젖은 거즈로 부드럽게 손가락으로 문질러 준 후 봉합하여 수술 후 장 폐색 모델군을 만들었다.² 수술을 한 기니 픽은 각각 개별 사육 조건에서 회복시켰다(Fig. 1).

2) 측정 방법

복부 봉합 후 경구 위도관을 삽입하였고 charcoal 및 itopride를 각각 1, 3, 10, 그리고 30 mg/kg을 주입한 군을 마련하였으며, 3시간의 회복 시간을 가진 뒤 후두부를 강타하여 기절시킨 후 경동맥을 절단하여 실험시켜 희생시켰다(Fig. 1). 위의 유문부에서 charcoal이 이동한 거리를 측정하여 약제 비투약군과 비교 관찰하였다. 연구 방법은 Yonsei University Animal Care and Use Committee의 Guideline에 따라서 시행하였다.

3) 길항제 주입

Itopride 3 mg를 투여한 군에서 추가로 복강내로 dopamine (0.4 mg/kg)과 atropine (0.3 mg/kg)을 투여하고 3시간의 회복 시간을 가진 뒤 위의 유문부에서 charcoal의 이동 거리를 측정하였다(Fig. 1).

3. 통계 분석

위장관 운동은 위의 유문부에서 charcoal의 이동 거리를 cm로 표현하였으며, 통계량은 평균±표준 편차로 표시하였다. sham 수술군과 수술 후 장 폐색군, 수술 후 장 폐색 군에 itopride를 각각 농도별 (1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg)로 주입한 군을 student's *t*-test를 사용하여 비교 분석하였으며, 유의성 검정은 *p*값이 0.05미만인 경우로 하였다. Itopride의 농도에 따른 표지자 이동거리의 상관관계를 확인하기 위하여 일변수 선형회귀분석을 시행하였고, 유의성 검정은 *p*값이 0.05미만인 경우로 하였다.

결 과

1. 수술 후 장 폐색을 유발하였을 때 표지자 이동거리의 변화

수술 후 장 폐색을 유발한 군(n=6)에서 charcoal의 이동 거리가 sham 수술군(n=3)과 비하여, 유의하게 감소하였다 (121.7±22.6 cm vs 16.7±26.6 cm, *p*<0.05)(Fig. 2).

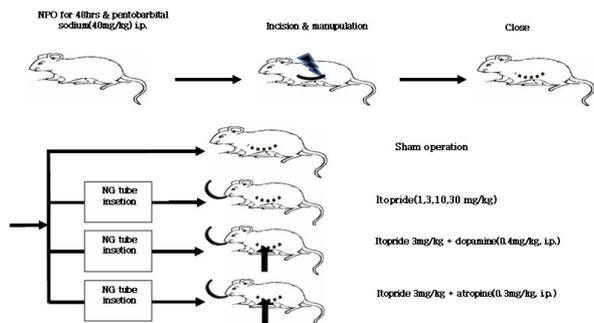


Fig. 1. The protocols of gastrointestinal transit study after surgery

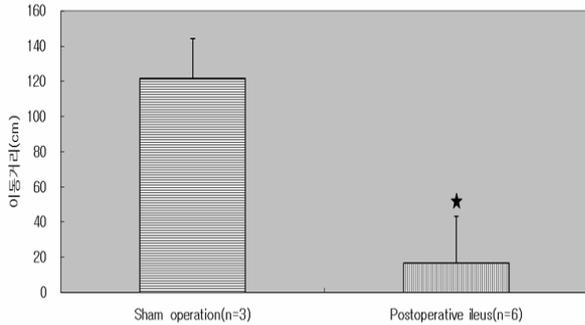


Fig. 2. The gastrointestinal transit assessed by migration distance was significantly decreased in postoperative ileus group compared with sham operation group (121.7±22.5 cm vs 13.3±23.0 cm, $p<0.05$).

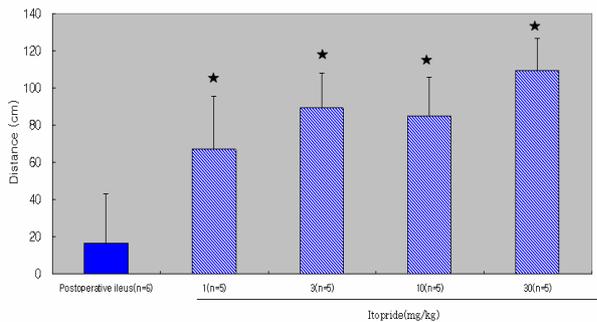


Fig. 3. Itopride showed significant increase in the charcoal movement through the intestine compared with the postoperative ileus group with dose dependently (13.3±23.0 cm, 67.0±28.6 cm, 89.0±18.8 cm, 85.0±20.6 cm and 109.0±17.46 cm)

2. 수술 후 장 폐색군에서 itopride를 투여하였을 때 표지자 이동거리의 변화

Itopride를 1, 3, 10 및 30 mg/kg을 처치하였을 때 charcoal의 이동거리가 67.0±28.6, 89.0±18.8, 85.0±20.6 및 109.0±17.46 cm로 나타나 장 폐색으로 인해 감소된 이동거리가 농도의존적으로 회복됨을 관찰하였다(Fig. 3).

3. 수술 후 장 폐색군에서 itopride 및 dopamine 병용 투여시 표지자 이동거리의 변화

Itopride 3 mg/kg를 단독 투여한 군(n=5)과 itopride 3 mg/kg + dopamine 0.4 mg/kg를 투여한 군 (n=6)간의 charcoal 이동거리를 비교하였을 때 병용 투여한 군에서 itopride 단독 투여군에 비하여 이동거리가 유의하게 감소하였으며(45.0±35.6 cm vs 89.0±18.8 cm, $p<0.05$), 약제 비투여군에 비하여 이동거리가 증가된 경향을 보이거나 통계학적으로 유의하지 않았다(45.0±35.6 cm vs 16.7±26.6 cm, $p=NS$)(Fig. 4).

4. 수술 후 장 폐색군에서 itopride 및 atropine 병용 투여시 표지자 이동거리의 변화

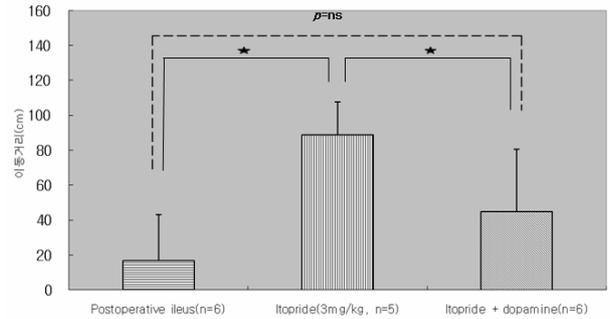


Fig. 4. Combination of dopamine and itopride displayed considerable decrease in the migration distance compared with that of itopride alone (89.0±18.8 cm vs 45.0±35.6 cm, $p<0.05$)

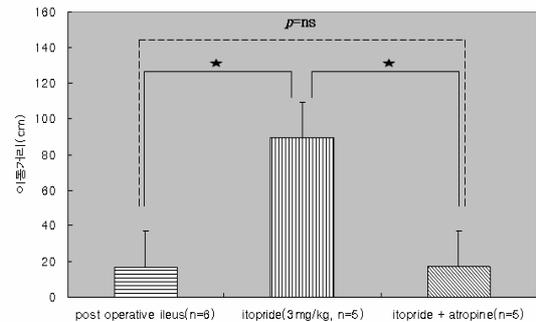


Fig. 5. Combination of atropine and itopride displayed considerable decrease in the migration distance compared with that of itopride alone (89.0±18.8 cm vs 17.0±26.6 cm, $p<0.05$).

Itopride 3 mg/kg를 단독 투여한 군(n=5)과 itopride 3 mg/kg + atropine 0.3 mg/kg를 투여한 군(n=5)간의 charcoal 이동거리를 비교하였을 때 병용 투여한 군에서 itopride 단독 투여군에 비하여 이동거리가 유의하게 감소하였다(17.0±26.6 cm vs 89.0±18.8 cm, $p<0.05$)(Fig. 5).

고찰

수술 후 장 폐색은 복부 수술 후에 일시적으로 위장관 운동의 정상적인 협력 체계에 장애가 발생하여 장내 내용물의 이동 장애가 나타나는 것으로, 수술 후 환자의 이환율을 증가시키고 입원 기간을 연장시켜 의료 비용을 증가를 유발한다. 수술 후 장 폐색은 대부분의 복부 수술 환자에서 나타날 수 있으며, 보통 3-5일 정도 지속되나, 수술 후 아편유사제제(opioid) 사용 및 장관의 조작 정도에 따라 더 장기적으로 지속될 수 있다.¹ 수술 후 장 폐색이 있는 환자들은 구역, 구토, 복부 팽만감, 장음 감소, 배변 지연, 산통성 복통 등을 호소한다.¹

수술 후 장 폐색의 발병 기전은 아직까지도 명확하지

않으며, 현재까지 수술의 통증에 따른 억제성 교감 신경 반사와 염증성 변화 등 다양한 요인에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.^{1,8,9} 수술 후 장 폐색은 초기 요인과 후기 요인으로 나타나는 것으로 알려져 있다. 초기 요인은 개복술 및 장관의 조작에 따른 기계적 수용체와 통증 수용체의 자극이 구심성 신경을 따라 척수 반사(spinal reflex)와 극상 반사(supraspinal reflex)를 유발하고 코르티코트로핀 분비인자(corticotrophin releasing factor)를 분비하게 하고, 이러한 교감성 스트레스 반응이 위장관 운동을 억제하여 초기 3시간 내의 급성 위장관 폐색을 유발하게 된다.^{9,10} 후기 요인은 장관 조작에 의한 고유근의 염증성 변화에 의한 것으로 고유근에 존재하는 대식세포와 장관 조작 후 나타나는 고유근으로의 백혈구 침윤에 의하여 평활근의 기능 장애를 가져와 장관의 수축성의 감소와 운동 능력을 감소시켜, 수술 후 24시간 이후의 장 폐색 발생 요인으로 알려져 있다.^{11,12}

수술 후 장 폐색 발생시 치료 방법으로 비위관을 삽입하여 위를 압박시키면서 보존적 수액요법을 시행하는 것이 가장 효과적으로 인정되고 있다.⁴ 이 외에도 수술 후 조기 식사를 시작하는 방법이나 장관 폐색을 유발하는 opioid 계열의 약물 사용을 줄이는 방법 등이 추가적으로 시도되고 있다.^{4,5}

수술 후 장 폐색을 조절하기 위하여 시도되고 있는 약물로 교감성 억제가 수술 후 장 폐색의 중요한 병인으로 작용하므로, α -adrenergic 차단제 또는 6-hydroxydopamine을 통한 화학적 교감신경절제술이 시도되고 있으며,¹⁸ 장관 운동을 억제하는 것으로 알려진 CGRP (calcitonin gene-related peptide)에 대한 길항제,¹³ nitregic 수용체에 대한 길항제 등이 시도되고 있다.^{8,14} 또 수술 후 통증 조절을 위하여 사용되는 morphine 등 opioid 유도체들에 의한 장관 마비를 줄이기 위하여 NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs), μ -opioid 수용체 차단제 등이 사용되고 있다.¹⁴⁻¹⁶

수술 후 장 폐색을 호전시키기 위하여 다양한 위장관 운동약제들이 개발되어 왔는데, 5-HT₄ 수용체에 작동하는 cisapride, mosapride 및 도파민 수용체에 대한 차단제인 metoclopramide 등이 연구되어 왔으며, 현재까지의 연구에서 5-HT₄ 수용체인 cisapride 및 mosapride가 실험적으로 장 폐색을 호전시키는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁻¹⁹

Itopride는 benzamide 유도체로 도파민(D₂) 수용체에 대한 길항 작용과 아세틸콜린 분해효소 억제작용으로 소화관 운동기능을 향진시켜 구역 및 조기 포만감 등의 기능성 소화

불량증 환자 치료에 적용되고 있다.^{6,7} 동물의 생체 내 실험 결과에 의하면 itopride는 하부 위장관 운동에도 효과가 있는 것으로 알려져 있으며,²⁰⁻²² 본 연구는 itopride가 수술 후 장 폐색군에서 위장관 운동에 어떠한 영향을 미치는지, 또한 작용 기전에 대하여 알아보려고 하였다.

본 연구에서는 수술 후 장 폐색을 유발한 군에서 피부 절개 및 sham 수술군에 비하여 표지자(charcoal)의 이동 거리가 유의하게 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 수술 후 장 폐색군에서 itopride를 투여하였을 때 약제 비투약군에 비하여 표지자의 이동거리가 유의하게 증가하는 것을 확인할 수 있었으며, 효과는 농도 의존적으로 증가하는 것을 확인할 수 있었다.

Itopride의 위장관 운동성 향상 기전인 도파민(D₂) 수용체에 대한 길항 작용에 대한 효과를 확인하기 위하여 itopride 단독 투여군과 dopamine을 병용 투여한 군을 비교하였을 때 병용 투여한 군에서 표지자의 이동거리가 유의하게 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 이는 이전 연구들에서 도파민 차단제인 metoclopramide가 수술 후 장 폐색에 대하여 효과가 없다는 내용과 차이를 보이고 있다.¹⁸ 수술 후 장 폐색에서 metoclopramide가 위장관 운동 향상에 효과가 없다는 실험들의 경우, metoclopramide의 효과가 비추진성(non-propulsive) 연동 운동을 보이고, 중추신경계의 도파민 차단제로 주로 작용하기 때문일 것으로 설명할 수 있다.²³ 반면 itopride는 장관 근육의 신경근 접합부에 분포하는 도파민 수용체에 직접 작용하여 장관 운동의 증가가 나타나는 것으로 생각할 수 있다.

아세틸콜린은 부교감신경의 말단에서 분비되어 위장관 운동을 향상시키는 역할을 하는 신경전달 물질로 아세틸콜린 분해효소 억제제인 neostigmine을 이용한 연구에서 초기 장관 폐색에서 대장 운동성의 향상시켰다는 보고가 있다.²⁴ Itopride는 아세틸콜린 분해효소 억제제의 효과도 가지기 때문에,^{7,22} 효과를 확인하기 위하여 itopride 단독 투여군과 atropine을 병용 투여한 군을 비교하였을 때 병용 투여한 군에서 표지자의 이동거리가 유의하게 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

표지자의 이동거리의 감소가 dopamine을 병용 투여한 군에 비하여 크게 나타나는 것은 itopride의 도파민(D₂) 수용체에 대한 길항 작용과 아세틸콜린 분해효소 억제 작용이 결과적으로 콜린성 작용을 증가시키는 데 atropine에 의하여 콜린성 작용이 억제되기 때문일 것으로 생각된다.⁷

본 연구에서는 itopride의 소화관 운동 효과를 수술 후 3

시간 후에 확인하였는데, 이는 수술 후 장폐색의 초기에 Itopride의 도파민 길항제와 콜린성 작용을 통하여 소화관 운동 회복에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 수술 후 장폐색 환자들의 이환율과 입원 기간은 위장관 운동 능력이 3-5일 이상 회복되지 않기 때문에 발생하므로 itopride의 임상적 적용을 위해서는 수술 후 장 폐색이 지속될 때 투여시 소화관 운동 회복을 확인하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 itopride 투여시 수술 후 장 폐색 모델에서 위장관 운동이 증가하는 것을 확인할 수 있었으며, 도파민 수용체에 대한 길항제와 아세틸콜린 분해효소 억제제를 통하여 작용하는 것으로 생각할 수 있었다. 본 연구 결과를 통하여 수술 후 초기 장 폐색의 치료 목적으로 itopride의 임상적 적용에 대한 실험적 근거를 마련하였다고 생각된다.

요 약

목적 : 수술 후 장 폐색(postoperative ileus)은 복부 수술 후에 발생하는 일시적인 위장관 운동의 장애로 인한 장내 내용물의 이동 장애로 정의할 수 있다. 장 폐색은 수술 후 장관의 억제성 교감 신경의 반사가 활성화되고, 카테콜아민과 염증성 매개체가 분비되어 장 운동이 억제되어 나타나는 것으로 알려져 있다. Itopride는 도파민(D₂) 수용체에 대한 길항 작용과 아세틸콜린 분해효소 억제 작용으로 소화관 운동을 항진시켜 기능성 소화 불량증 환자 치료에 적용되고 있다. 본 연구는 기니 픽에서 수술 후 장 폐색을 유발한 후 itopride를 투여하였을 때 위장관 운동에 미치는 영향을 알아보고자 한다. **대상 및 방법 :** 기니 픽의 복부 절개를 시행하고 장 폐색을 유발한 후 경구 위도관을 삽입 후 charcoal을 투여하고, itopride 1, 3, 10, 그리고 30 mg/kg을 주입하고, 3시간 후 위의 유문부에서 charcoal의 이동 거리를 측정하였다. Itopride의 위장관 운동 효과의 기전을 확인하기 위하여 dopamine과 atropine을 병행하여 투약한 군에서 charcoal 이동 거리를 측정하였다. **결과 :** 장 폐색을 유발한 군에서 sham operation 군에 비하여 charcoal의 이동 거리가 유의하게 감소하였다. Itopride를 투여한 군에서 약제 비투약군에 비하여 charcoal 이동 거리가 유의하게 증가하였으며, 농도 증가에 따라서 charcoal 이동 거리가 증가하였다. Dopamine 또는 atropine을 itopride와 병행하여 투여하였을 때, itopride 단독 투여군에 비하여 charcoal의 이동 거

리가 유의하게 감소하였다. **결론 :** 수술 후 장 폐색 모델에서 위장관 운동이 감소하고, itopride를 투여하였을 때 위장관 운동이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 본 연구 결과를 통하여 수술 후 초기 장 폐색의 해소 목적으로 itopride의 임상적 적용에 대한 실험적 근거를 마련하였다고 생각된다.

색인 단어 : 수술 후 장 폐색, itopride hydrochloride, 위장관 이동

참고문헌

- Livingstone E, Passaro E. Postoperative ileus. *Dig Dis Sci* 1990;35:121-132.
- De Jonge WJ, Van den Wijgaard RM, The FO, et al. Postoperative ileus is maintained by intestinal immune infiltrates that activate inhibitory neural pathways in mice. *Gastroenterology* 2003;125:1137-1147.
- Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus : a preventable event. *Br J Surg* 2000;87:1480-1493.
- Mattei P, Rombeau JL. Review of the pathophysiology and management of postoperative ileus. *World J Surg* 2006;30:1382-1391.
- Luchey A, Livingstone E, Tache Y. Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg* 2003;138:206-214.
- Sakaguchi J, Nishino H, Ogawa N, et al. Synthesis, gastrointestinal prokinetic activity structure activity relationships of novel N-[(2-(dealkylamino) ethoxy) benzamide derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1992;40:202-211.
- Iwanaga Y, Miyahita N, Morikawa K, Mizumoto A, Dondo Y, Itoh Z. A novel water soluble dopamine 2 antagonist with anticholinesterase activity in gastrointestinal motor activity. *Gastroenterology* 1990;99:401-418.
- De Winter BY, Boeckxstaens GE, De Man JH, Moreels TG, Herman AG, Pelckmans PA. Effect of adrenergic and nitrenergic blockade on experimental ileus in rats. *Br J pharmacol* 1997;120:464-468.
- Fukuda H, Tsuchida D, Koda K, Miyazaki M, Pappa TN, Takahshi T. Inhibition of sympathetic pathways restores postoperative ileus in the upper and lower gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1293-1299.
- The FO, Bockxstaens GE, Snoek SA, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates postoperative ileus in mice. *Gastroenterology* 2007;133:1219-1228.
- Kalff JC, Carlos TM, Schraut WH, Bililar TR, Simmons RL, Bauer AJ. Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediated postoperative ileus. *Gastroenterology* 1999;117:378-387.
- Wehner S, Behrendt FF, Lyutenski BN, et al. Inhibition of macrophage function prevents intestinal inflammation and postoperative ileus in rodents. *Gut* 2007;56:176-185.
- Plourde V, Wong HC, Walsh JH, Raybould HE, Tache Y. CGRP antagonists and capsaicin on celiac ganglia partly prevent postoperative gastric ileus. *Peptides* 1993;14:1225-1229.
- De Winter BY, Boeckxstaens GE, De Man JG, Moreels TG, Herman AG, Pelckmans PA. Differential effect of indomethacin and ketorolac on postoperative ileus in rats. *Eup J Pharmacol* 1998;26:71-76.
- Fukuda H, Suenaga K, Tsuchida D, Mantyh CR, Pappas TN, Hicks GA.

- The selective mu opioid receptor antagonist, alvimopan, improves delayed GI transit of postoperative ileus in rats. *Brain Res* 2006;1102:63-70.
16. Leslie JB. Alvimopan for the management of postoperative ileus. *Ann Pharmacother* 2005;39:502-510.
 17. Tokita Y, Yuzurihara M, Sakaguchi M, Satoh K, Kase Y. The pharmacological effects of Daikenchuto, a traditional herbal medicine, on delayed gastrointestinal transit in rat postoperative ileus. *J Pharmacol Sci* 2007;104:303-310.
 18. De Winter BY, Boeckxstaens GE, De Man JG, et al. Effect of different prokinetic agents and a novel enterokinetic agent on postoperative ileus in rats. *Gut* 1999;45:713-718.
 19. 이활연, 박효진. 수술 후 구역과 구토의 예방 및 치료. *대한의사협회지* 2007;50:65-70.
 20. Tsubochi T, Saito T, Mizutni F, Yamauchi T, Iwanaga Y. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity *in vitro* and *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:787-793.
 21. Iwagana Y, Suzuki N, Kato K, et al. Stimulatory effects of HSR 803 on ileal motor activity. *Japan J Pharmacol* 1993;62:395-401.
 22. Lim HC, Kim YG, Lim JH, Kim HS, Park HJ. Effect of itopride hydrochloride on the ileal and colonic motility in guinea pig *in vitro*. *Yonsei Med J* 2008 in press.
 23. Jepsen S, Klaerke A, Nielsen PH, Simonsen O. Negative effect of metoclopramide in postoperative adynamic ileus. A prospective, randomized, double blind study. *Br J Surg* 1986;73:290-291.
 24. Kreis ME, Kasperek M, Zittel TT, Becker HD, Jehle EC. Neostigmine increases postoperative colonic motility in patients undergoing colorectal surgery. *Surgery* 2001;130:449-456.