

소장 폐쇄 흰쥐 모델에서 Octreotide의 효과

연세대학교 의과대학 응급의학교실, 건국대학교 의과대학 응급의학교실*, 포천종문 의과대학 병리학교실†

조준호 · 강형구 · 김승호 · 이한식 · 이경룡* · 강혜윤†

Effects of Octreotide on Small Bowel Obstructions in Rats

Joon Ho Cho, M.D., Hyung Goo Kang, M.D., Seung Ho Kim, M.D., Hahn Shick Lee, M.D.,
Kyeong Ryong Lee, M.D.* , and Hae Youn Kang, M.D.†

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul;

Department of Emergency Medicine, Konkuk University College of Medicine*, Seoul;

Department of Pathology, Pochon CHA University[†] College of Medicine, Pochon, Korea

Backgrounds/Aims: Gastrointestinal decompression by nasogastric or intestinal tubes developed in 1930s has been the only treatment modality for inoperable intestinal obstruction. We hypothesized that the octreotide, a potent inhibitor of intestinal secretion, has a therapeutic potential in intestinal obstruction. **Methods:** Forty Sprague-Dawley rats were randomly assigned to four groups. The rats were subjected to complete or partial ileal obstruction. The treated rats received octreotide (100 µg/kg) while the controls received the same quantity of saline every 12 hours for 24 or 48 hours. After 24 or 48 hours, the volumes of the small bowel contents were measured. The volumes of supernatant and the concentrations of electrolytes in the small bowel contents after centrifugation were also analyzed. The ileal segments proximal to obstruction were harvested, fixed, and stained, and the pathological changes were evaluated with mucosal damage scores. **Results:** There were no statistical differences in the volume and the electrolyte composition of intestinal fluid among the 4 groups. In the 48 hour complete obstruction group, the octreotide-treated rats showed statistically lower mucosal damage scores than the control rats ($p<0.05$). **Conclusions:** Octreotide exerts mucosal protecting effect on the complete intestinal obstruction rat model. (Korean J Gastroenterol 2003;42:283-288)

Key Words: Octreotide; Intestinal obstruction

서 론

장폐쇄는 소화기 영역에서 아직도 높은 유병률 및 사망률을 차지하는 질병으로 미국에서는 해마다 약 300,000명 이상이 이 질환으로 수술을 받고 있다.¹ 유럽에서도 입원 환자의 0.9%를 차지하며, 주요 개복술의 3.3%를 차지할 정도

접수: 2003년 6월 2일, 승인: 2003년 8월 20일

연락처: 이한식, 135-720, 서울시 강남구 도곡동 146-92

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 응급의학과

Tel: (02) 3497-3030, Fax: (02) 3462-0713

E-mail: emer6657@yumc.yonsei.ac.kr

도로 유병률이 높게 보고되고 있다.² 그러나 말기 암 환자 등에서 볼 수 있는 다발성, 부분 장폐쇄에서는 수술이 불가능하기에 비위관 감압술과 여러 가지 분비 억제 약물의 투여가 시도되고 있다.

분비 억제 약물인 octreotide는 somatostatin 유사체로서 somatostatin에 비해 여러 가지 장점이 있어 임상적으로 많

Correspondence to: Hahn Shick Lee, M.D.

Department of Emergency Medicine, Yongdong Severance Hospital,

Yonsei University College of Medicine

146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-3497-3030, Fax: +82-2-3462-0713

E-mail: emer6657@yumc.yonsei.ac.kr

이 사용되고 있는데, 반감기가 1.5시간으로 길어 장시간 작용하며,³ 위장관과 담도계의 분비와 장 운동을 억제하고, 장관 내의 수분과 나트륨이온의 흡수와 항진 효과가 있다.⁴

현재 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에 승인된 octreotide의 적응 질환은 vasoactive intestinal peptide secreting tumor (VIPoma), carcinoid 증후군이며, 이 외에 효과가 있을 것으로 여겨지는 여러 가지 질병에서 연구가 계속되고 있다.⁴⁻⁸ 최근 수술이 불가능한 말기 암 환자의 장폐쇄의 대증 치료에서 octreotide의 효과가 보고됨으로써 비위관을 대신할 가능성을 제시하였다.⁹ 장폐쇄에서 octreotide가 소장에 미치는 영향은 명확히 밝혀져 있지 않으며, 투여 용량이나 투여 기간에 따른 효과의 차이에 대한 연구도 아직까지 부족하다. 이에 저자는 소장폐쇄 흰쥐에서 octreotide의 투여 기간에 따른 효과의 차이를 알아보고자 본 연구를 계획하였다.

대상 및 방법

1. 실험 동물

근교계인 40마리의 Sprague-Dawley계 흰쥐(200~500 g)를 실험에 사용하였다. 실험군은 20마리의 완전 폐쇄군과 20마리의 부분 폐쇄군으로 나누었으며, 다시 각 군을 24시간 투여군과 48시간 투여군으로 10마리씩 나누었다. 이렇게 나뉜 네 군을 octreotide 투여군과 비투여군 5마리씩으로 나누어 실험하였다. 쥐들은 청정 무균 구역에서 사육되었으며 물과 먹이에 자유롭게 접근하게 하였다.

2. 실험 방법

흰쥐의 복강 내로 thiopental sodium (50 mg/kg)을 주입

하여 마취시켰다. 복부에 정중절개를 가하여 개복한 후, 돌막창자 판막(ileocecal valve) 5 cm 근위부를 실로 묶어 소장폐쇄를 만들었다. 완전 폐쇄군은 소장을 실로 완전히 묶었고, 부분 폐쇄군은 소장을 외경 0.15 cm의 금속 튜브와 함께 실로 묶은 후 금속 튜브를 제거하여 튜브 외경만큼의 여유를 만들었다. 복벽을 봉합 후 마취에서 깨어난 흰쥐를 25~30°C 사육 온도에서 24, 48시간 동안 관찰하였다. Octreotide 투여군은 Sandostatin® (Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, 100 µg/mL) 100 µg/kg을, 비투여군은 생리식염수 1 mL/kg를 12시간마다 피하 투여하였다. 수분 공급을 위해 모든 흰쥐에게 50 mL/kg/day의 생리식염수를 피하 투여하였다. 실험군별로 각각 24, 48시간 후 마취 하에 개복하여 근위부 공장부터 장폐쇄 부위까지의 소장 내용물을 모으고, 폐쇄 부위로부터 5 cm 근위부 소장 1 cm을 채취해 광학현미경검사를 위한 조직 슬라이드를 제작하여 hematoxylin-eosin (H&E) 염색하였다. 소장 내용물을 채취 즉시 부피를 측정하였고, 원심분리 후 상층액만 모아 다시 부피를 측정하였다. 내용물 중 전해질, 즉 나트륨이온, 칼륨이온, 염소이온, 총 이산화탄소는 상층액 5 mL를 사용하여 측정하였다. 점막 손상도(mucosal damage score)는 병리 의사에 의해 맹검법으로 평가되었다. 점막 손상도는 세포 부종, 염증 정도, 점막 파괴의 세 범주를 0~3점까지로 평가하여 정상 응모를 0점, 가장 손상이 심한 응모를 9점으로 하였다.

3. 통계 방법

자료는 평균±표준편차로 나타냈으며 SPSS 11.0 프로그램에서 Mann-Whitney test를 사용하여 비투여군과 octreotide 투여군을 비교하였다. p값이 0.05 미만인 경우 통계학적으

Table 1. The Volume and Composition of Electrolyte of the Intestinal Fluid in Complete Obstruction Group

	24 hours		48 hours	
	Control (n=5)	Octreotide (n=5)	Control (n=5)	Octreotide 6(n=5)
Body weight (g)	306±117	366±108	368±49	396±42
Volume				
Before centrifuge (mL/BW 100 g)	3.84±1.32	2.45±0.93	4.08±0.56	3.52±0.94
After centrifuge (mL/BW 100 g)	2.31±0.72	1.44±0.49	3.03±0.61	2.38±0.80
Electrolyte				
Na ⁺ (mmol/L)	143.44±5.47	138.14±4.57	136.46±3.26	134.78±4.92
K ⁺ (mmol/L)	10.50±2.27	9.02±0.80	11.18±1.59	10.76±1.66
Cl ⁻ (mmol/L)	94.88±16.88	86.64±14.14	127.62±8.52	119.68±12.45
tCO ₂ (mmol/L)	24.44±2.69	28.58±9.08	17.22±5.72	27.96±7.30*

BW, body weight.

Data are expressed as mean±SD.

* p<0.005.

로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 소장 내용물의 부피와 전해질 농도

완전 폐쇄시 소장 내용물의 부피와 나트륨이온, 칼륨이온, 염소이온 농도가 24, 48시간 투여군 모두에서 감소하였으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 총 이산화탄소 농도는 48시간 투여군에서 통계학적으로 유의하게 증가하였다($p=0.028$)(Table 1). 부분 폐쇄 시에도 소장 내용물의 부피와 나트륨이온, 칼륨이온, 염소이온 농도의 유의한 감소 효과가 관찰되지 않았다. 통계적으로 유의한 차이는 24시간 투여군에서 칼륨이온의 농도 감소($p=0.009$)와 염

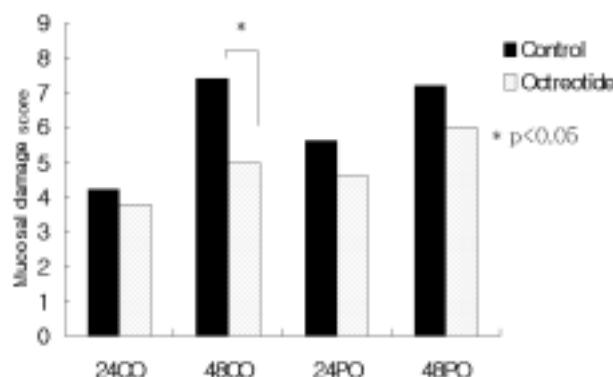


Fig. 1. Decrease of mucosal damage score in octreotide treated group. 24CO, complete obstruction for 24 hours; 48CO, complete obstruction for 48 hours; 24PO, partial obstruction for 24 hours; 48PO, partial obstruction for 48 hours.

소이온의 농도 증가였다($p=0.032$)(Table 2). 총 이산화탄소 농도는 48시간 투여군에서 증가하였으나 유의하지 않았다.

2. 병리 조직의 점막 손상도

점막 손상도는 octreotide 투여군이 비투여군에 비해 낮았으나, 완전 폐쇄 48시간 투여군에서만 통계적으로 유의하였다($p=0.010$)(Fig. 1, 2, 3).

고 칠

장내 흡수와 분비에 대한 octreotide의 효과는 여러 연구를 통해 기전이 설명되고 있다. 생리적 환경에서 octreotide는 장상피세포의 흡수 수용체를 활성화시키거나, cAMP와 칼슘이온-protein kinase C 신호 체계에 의해 조절되는 부위 혹은 신경장세포 연결 부위(neuroenterocytic junction)에서의 염소이온의 분비를 억제시키는 작용을 한다. 그리고 장폐쇄, 장간막 허혈 같은 병적 환경에서는 혈관에 직접 작용해 장혈류를 감소시켜 장내액과 장 표면적을 줄이는 역할을 한다.^{5,10} 또 장폐쇄에서 병적 기전의 중요 매개물인 vasoactive intestinal peptide와 췌장 효소의 분비를 억제해 췌장 단백효소에 의한 점막 손상을 줄인다고 알려져 있다.⁵ 또한 octreotide는 장 운동을 억제하는 효과가 있어 장내액과 장점막의 접촉 시간을 늘린다.¹¹

본 연구에서는 소장 내용물의 나트륨이온, 칼륨이온, 염소이온 농도가 투여군에서 비투여군보다 전반적으로 감소하였으며 장내 총 이산화탄소 농도는 증가하였지만 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 부분 폐쇄 24시간 투여군에서는 octreotide의 투여에도 불구하고 오히려 염소이온의 농도가 증가하였다. 이는 octreotide의 투여 효

Table 2. The Volume and Composition of Electrolyte of the Intestinal Fluid in Partial Obstruction Group

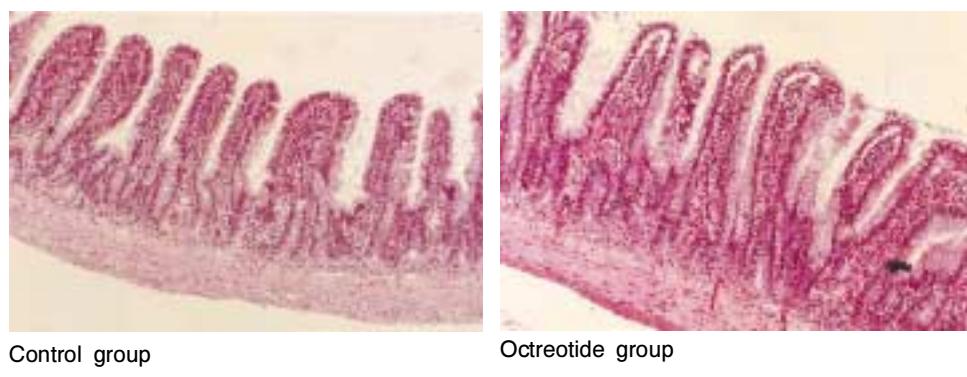
	24 hours		48 hours	
	Control (n=5)	Octreotide (n=5)	Control (n=5)	Octreotide (n=5)
Body weight (g)	412±31	404±42	448±20	423±44
Volume				
Before centrifuge (mL/BW 100 g)	2.36±0.39	2.52±0.45	3.58±0.88	3.90±0.70
After centrifuge (mL/BW 100 g)	1.34±0.26	1.50±0.32	2.59±0.79	2.56±0.42
Electrolyte				
Na ⁺ (mmol/L)	146.34±7.92	145.46±14.09	144.10±3.71	139.90±5.45
K ⁺ (mmol/L)	12.21±1.47	8.42±0.79 [*]	12.17±1.32	11.60±1.54
Cl ⁻ (mmol/L)	75.06±7.60	103.92±19.87 [*]	135.50±5.22	128.90±15.97
tCO ₂ (mmol/L)	29.20±4.85	22.08±9.93	13.74±2.35	14.58±3.82

BW, body weight.⁶

Data are expressed as mean±SD.

* $p<0.05$

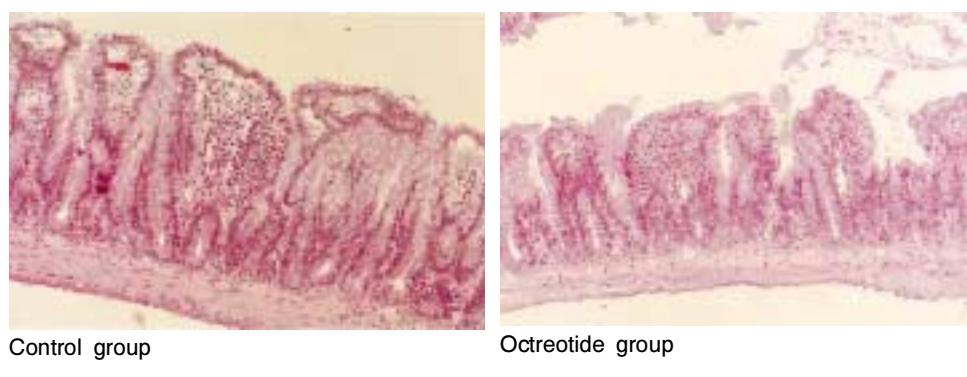
A



Control group

Octreotide group

B

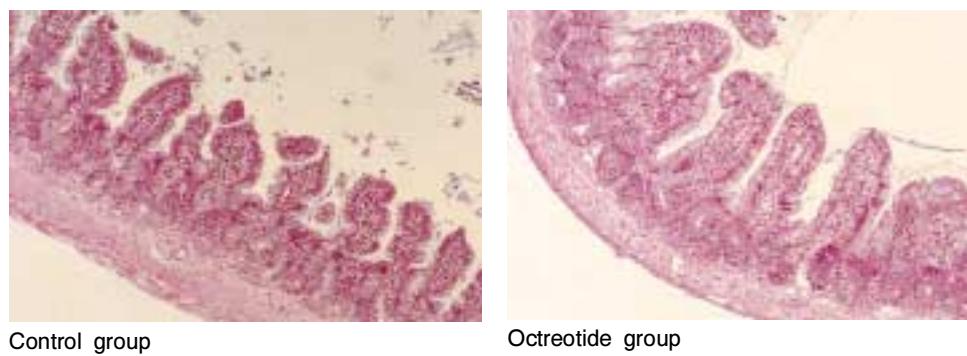


Control group

Octreotide group

Fig. 2. Microscopic findings of the ileum of the complete obstruction group. (A) The ileum is obstructed for 24 hours (H&E stain, $\times 100$). (B) The ileum is obstructed for 48 hours (H&E stain, $\times 100$). The octreotide groups show less cell edema, inflammation, and mucosal necrosis in both (A) and (B).

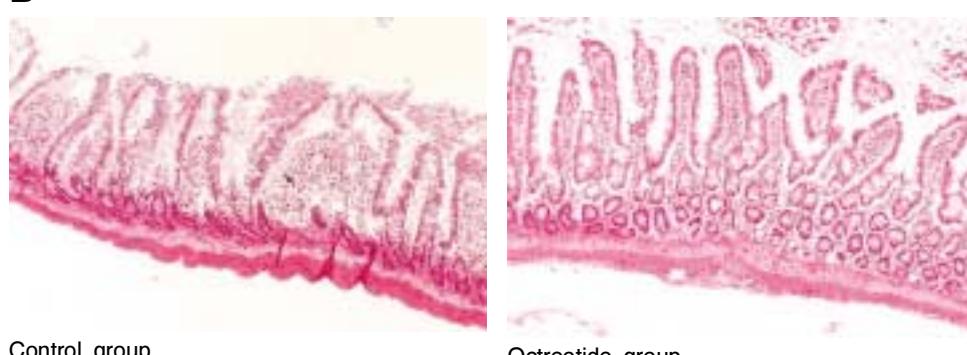
A



Control group

Octreotide group

B



Control group

Octreotide group

Fig. 3. Microscopic findings of the ileum of the partial obstruction group. (A) The ileum is obstructed for 24 hours (H&E stain, $\times 100$). (B) The ileum is obstructed for 48 hours (H&E stain, $\times 100$). The octreotide groups show less cell edema, inflammation, and mucosal necrosis in both (A) and (B).

과로 점막 손상이 상대적으로 적어 생리적 환경에서 일어나는 장점막의 염소이온과 중탄산염의 교환이 원활히 이루어져 장내강으로 염소이온 분비가 증가되었을 가능성 또는 부분 폐쇄의 정도가 일정치 않아서 발생한 오류로도 생각할 수 있다.

이전 연구에서는 48시간 동안 octreotide를 투여하였지만 점막 보호 효과가 없었다고 하였으나,¹² 본 연구에서는 완전 폐쇄 48시간 투여군의 점막 보호 효과를 관찰할 수 있었다. 부분 폐쇄 모델보다 완전 폐쇄 모델에서 octreotide의 효과가 의미 있게 나타난 것은 장폐쇄가 심할수록 octreotide의 효과가 뚜렷이 나타날 가능성을 보여준다 하겠다. Octreotide의 장점막 보호 효과는 여러 가지 가설로 설명되어진다. 장점막은 장내압의 증가, 장세포의 저산소증으로 손상을 받거나, 장내 산, 염기 환경의 변화로 세균 전이(bacterial translocation)나 염증 반응이 진행되어 손상된다. Octreotide는 장의 분비 흡수 기전에 작용하여 장내압의 증가를 줄이고, 염소이온의 분비 억제를 통해 장내 중탄산염의 농도를 증가시켜 장내 산, 염기 조절을 용이하게 하여 장점막 보호 효과를 기대할 수 있다. 또한 장폐쇄로 인해 손상받기 쉬운 점막(fragile mucosa)이 되었을 때 직접적인 영향을 미치는 것이 체장 효소로 알려져 있는데, octreotide의 vasoactive intestinal peptide와 체장 효소 분비 억제가 점막 보호와 연관이 있을 것으로 설명되고 있다.¹³

Octreotide가 작용하는 somatostatin 수용체는 전신적으로 분포하여 내분비계를 조절하고, 소화기관의 운동, 분비 조절 등 다양한 역할을 담당한다. 지금까지 알려진 somatostatin의 수용체는 5개이며 제2아형이 장에서 분비 억제를 매개하는 수용체라고 보고되었다.¹⁴ 앞으로 장에서의 분비 억제를 매개하는 제2아형 somatostatin 수용체에 대한 선택적 약물의 개발은 다른 전신적 영향이 없이 장에만 선택적인 치료 효과를 보이게 할 수 있을 것이다.

장폐쇄에서 octreotide의 투여 용량은 아직까지 결정되어 있지 않으며, 혈중 치료 농도도 보고된 바가 없다. 하지만 여러 연구에서는 투여 용량의 차이가 효과의 차이로 나타날 가능성을 보여 주고 있다.^{3,12,15,16} 본 연구에서는 100 µg/kg씩 1일 2회 투여하였으나, 차후에는 다른 용량을 사용한 연구가 필요할 것이다.

본 연구의 제한점으로는 실험 동물의 개체 수가 충분하지 않아 결과의 차이가 오차범위 내에 있을 가능성, 부분 장폐쇄 모델 제작의 오차 가능성, 부분 장폐쇄 모델의 내경을 측정하지 못했던 점들을 들 수 있다. 또한 장내 체장 효소 및 다양한 장관 호르몬을 측정하지 않아 점막 보호 효과의 명확한 기전을 밝히지 못한 점 등도 들 수 있겠다.

목적: 장폐쇄의 내과적 치료 방법 중 octreotide의 효과에 대한 여러 동물실험이 있지만 투여 기간에 대한 것은 부족하여, 소장폐쇄 흰쥐에서 octreotide를 24시간, 48시간 동안 투여하여 투여 기간에 따른 효과의 차이를 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 근교계인 40마리의 Sprague-Dawley 계 흰쥐를 완전 폐쇄군 20마리와 부분 폐쇄군 20마리로 나누어 각각 octreotide를 24시간, 48시간 투여한 후 소장 내용물의 부피와 전해질, 조직 손상도를 비교하였다. **결과:** 완전 폐쇄 24시간, 48시간 투여군 모두 소장 내용물의 부피와 나트륨이온, 칼륨이온, 염소이온 농도가 비투여군에 비해 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 부분 폐쇄군에서는 완전 폐쇄군에서 보였던 소장 내용물의 부피 감소 효과가 관찰되지 않았다. 병리 조직의 점막 손상도는 투여군에서 낮았으나 완전 폐쇄 48시간 투여군에서만 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다. **결론:** 흰쥐의 완전 장폐쇄 모델에서 48시간 octreotide 투여 시 점막 보호 효과를 관찰할 수 있었다.

색인단어: Octreotide, 장폐쇄

참 고 문 헌

- Gittes GK, Nelson MT, Debas HT, Mulvihill SJ. Improvement in survival of mice with proximal small bowel obstruction treated with octreotide. Am J Surg 1992;163:231-233.
- Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Natural history of patients with adhesive small bowel obstruction. Br J Surg 2000;87:1240-1247.
- Ascoli M, Segaloff DL. Adenohypophyseal hormones and their hypothalamic releasing factors. In: Hardman JG, ed. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:1363-1382.
- Hirst RD, Modlin IM. The therapeutic role of octreotide in the management of surgical disorders. Am J Surg 1991;162: 499-507.
- Pollak MN, Schally AV. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogue (44216). Proc Soc Exp Biol Med 1998;217:143-152.
- Greenberg R, Haddad R, Kashan H, Kaplan O. The effects of somatostatin and octreotide on experimental and acute pancreatitis. J Lab Clin Med 2000;135:112-121.
- Cullen JJ, Eagon JC, Dozois EJ, Kelly KA. Scientific papers: treatment of acute postoperative ileus with octreotide. Am J Surg 1993;165:113-120.
- Baykal A, Ozdemir A, Renda N, Korkmaz A, Sayek I. The effect of octreotide on postoperative adhesion formation. Can J Surg 2000;43:43-47.

9. Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, Zecca E, De Conno F, Casuccio A. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:23-34.
10. Guiro FF, Bertolini G, Salvias JV. Improvement in the intestinal processes of hydroelectrolytic absorption and secretion in abdominal pathologies of surgical interest treated with SMS 201-995: experimental protocol. *Surg Today* 1999;29:419-430.
11. Dueno MI, Bai JC, Santangelo WC, Krejs GJ. Effect of somatostatin analog on water and electrolyte transport and transit time in human small bowel. *Dig Dis Sci* 1987;32: 1092-1096.
12. Reis E, Kama NA, Coskun T, et al. Effects of octreotide and α -tocopherol on bacterial translocation in experimental intestinal obstruction: a microbiological, light and electron microscopical study. *Hepatogastroenterology* 1997;44:656-663.
13. Lembcke B, Creuzfeldt W, Schleser S, Ebert R, Shaw C, Koop I. Effect of somatostatin analogue sandostatin (SMS 201-995) on gastrointestinal, pancreatic and biliary function and hormone release in normal men. *Digestion* 1987;36:108-124.
14. Warhurst G, Higgs NB, Fakhoury H, Warhurst AC, Garde J, Coy DH. Somatostatin receptor subtype-2 mediates somatostatin inhibition of ion secretion in rat distal colon. *Gastroenterology* 1996;111:325-333.
15. Yildirgan I, Ertas E, Atamanalp SS, et al. The effects of octreotide on experimental intestinal obstruction. *Turk J Med Sci* 1994;22:163-166.
16. Bass BL, Fisher BA, Richardson C, Harmon JW. Somatostatin analogue treatment inhibits post-resectional adaptation of the small bowel in rats. *Am J Surg* 1991;161:107-112.