대한소화기학회지 1999;34:517 - 527

개의 실험적 췌외분비부전에서 세균성 Lipase의 용량 및 제형이 위배출에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실, Gastroenterology Research Unit, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA*

정준표 · 정재복 · 이세준 · 박효진 · 송시영 · 이관식
이상인 · 문영명 · 강진경 · Eugene P. DiMagno*

Effect of Doses and Formulations of Bacterial Lipase on Gastric Emptying in Canine Exocrine Pancreatic Insufficiency

Jun Pyo Chung, M.D., **Jae Bock Chung,** M.D., **Se Joon Lee,** M.D.,
Hyo Jin Park, M.D., **Si Young Song,** M.D., **Kwan Sik Lee,** M.D.,
Sang In Lee, M.D., **Young Myoung Moon,** M.D.,
Jin Kyung Kang, M.D. and **Eugene P. DiMagno,** M.D.*

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea;
*Gastroenterology Research Unit, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA.**

Background/Aims: There are few reports about the changes of gastric emptying (GE) in canine exocrine pancreatic insufficiency (EPI). In this study, we would like to determine whether bacteria lipase (BL) containing lipolytic activity alters GE in a dose-dependent way, different formulations o BL have different dose responses, and GE is affected by fat absorption. **Methods:** Five dogs underwent ligation of pancreatic ducts and insertion of duodenal cannulas. Perfusion and 72-hr feca balance studies were performed while a high fat meal (fat 43%) was given. Powder or microtable shaped BL were given at doses ranging from 0 to 400×103 IU. GE of liquid and solid meal marker was evaluated by total delivery (% total amounts delivered to duodenum), AUC (area under curve) T10 and T50 (minutes for 10% or 50% of ingested markers to arrive in duodenum). **Results:** GE o liquid meal marker was delayed in a dose-dependent way, but showed no formulation dependency GE of solid meal marker was also delayed in dose-dependent way. Fat absorption was associated with delay of GE of liquid meal marker but it is not associated with GE of solid meal marker (p=0.0013) **Conclusions:** In dogs with EPI which took a high fat diet, GE of liquid and solid meal is delayed in a dose-dependent way, but not in formulation-dependent way. In addition, delay of GE of liquid meal correlates with fat absorption. **(Kor J Gastroenterol 1999;34:517 - 527)**

Key Words: Exocrine pancreatic insufficiency, Bacterial lipase, Gastric emptying, Fat absorption

접수: 1999**년** 3**월** 6**일**, **승인**: 1999**년** 5**월** 3**일**
연락처: **정준표**, 135-270, **서울특별시 강남구 도곡동** 146-92, **영동세브란스병원 내과**
Tel: (02) 3497-3310, Fax: (02) 3463-3882

서 론

췌외분비부전에서의 위배출은 실험대상, 실험의 모델과 방법, 실험식이 고형식인지 유동식인지 또는 혼합식인지, 실험식의 영양분 구성(예, 고지방식과 저지방식), 및 실험식의 열량 등의 차이에 따라 다양하게 보고되고 있다. 췌외분비부전 환자에서 유동 지방식의 위배출이 항진된다는 보고[1]가 있는 반면, 실제 식사와 비슷한 유동식과 고형식의 혼합식을 투여할 경우 유동식 식이표지자의 분획 위배출(fractional rate of gastric emptying)은 췌외분비부전 환자와 건강인에서 차이가 없다고 보고[2]되어 실험식의 물리적 상태에 따라 위배출이 상이할 수 있음이 시사되었으며, 또한 췌외분비부전 환자에서 유동 고지방식의 위배출이 건강인에 비해 식후 후기에 항진된다는 보고[3]도 있어 실험식의 영양분 구성이 위배출에 영향을 미칠 수 있음이 시사된 바 있다.

한편, 췌효소는 상부위장관의 기능을 조절하는 데 중요한 역할을 할 것으로 알려져 왔으며, 실제 단백분해효소는 상부위장관의 기능을 억제하는 것으로 보고되었으나,[4] 현재까지 lipase의 조절기능에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 췌효소가 췌외분비부전에서의 위배출에 미치는 영향에 대한 연구 결과들을 살펴 보면, Herrera 췌장루를 형성한 개에서 십이지장 내에 췌효소를 다시 공급하면 유상유(emulsified oil)의 위배출은 영향을 받지 않으나 비유상유(unemulsified oil)와 고형유는 췌효소의 십이지장 내 투여에 의해 위배출이 지연되며, 비유상유는 정상 췌효소 용량의 40%부터 위배출이 최대로 억제되고 고형유는 정상 췌효소 용량의 10%부터 위배출이 최대로 억제된다는 보고[5]가 있고, 췌외분비부전 환자에서 저에너지 유동식의 위배출은 항진되어 있으며 이는 췌효소제 투여로 정상화된다는 보고[6]도 있다. 한편, 개나 정상 사람에게 lipase 저해제인 orlistat을 투여하면 위배출이 빨라진다고 보고된 바 있는데,[5,7] 이 결과들을 종합해 보면 췌외분비부전에서 췌효소를 투여하면 항진된 위배출이 지연되고 여기에는 lipase의 영향이 중요하게 작용하는 것으로 보인다. 그러나 단백분해효소나 amylase가 배제된 순수한 지방분해 활성도(lipolytic activity)가 췌외분비부전에서 위배출에 미치는 영향에 대해서는 아직 적절한 실험모델이나 약제가 없었기 때문에 연구된 바 없다.

1992년 *Burkholderia plantarii*라는 박테리아가 발효중 colipase 없이도 활성을 유지하는 산-저항성 lipase를 분비하는 것이 발견되었고,[8] 생체외 연구에서 이 세균성 lipase는 역가가 매우 높고(돼지 췌효소의 150배 이상), 위산에 대해 저항성이 있을 뿐만 아니라 역시 산-저항성인 gastric lipase나 fungal lipase와는 달리 담즙산 존재하에서도 활성을 유지하는 것이 증명되었다.[9] 생체외 실험상산-저항성 이상적인 췌장성 지방변 치료제의 조건에 부합하는 세균성 lipase는 개를 이용한 일련의 생체 실험 결과, 식후 정상 췌장 lipase 분비량(300,000 IU)을 고지방식과 함께 투여시 지방변을 거의 조절하며,[10] 음식과 위내에서 잘 섞이는 제형일수록 지방변을 더 호전시키는 것으로 관찰되었다.[11] 분말과 미세정(microtablets) 제형을 가지고 시행한 용량-반응 실험에서는 세균성 lipase가 용량 의존적으로 지방 흡수를 증가시키며, 같은 용량이라도 분말제형이 미세정보다 더 효과적으로 지방변을 호전시키는 것으로 관찰되었다.[12] 따라서 세균성 lipase는 역가가 높은 순수 지방분해 활성도를 함유하여 앞으로 췌장성 지방변의 치료제로 사용될 것이 기대되고 있다.

본 연구에서는 개의 실험적 췌외분비부전에서 첫째, 세균성 lipase의 지방분해 활성도가 용량 의존적으로 유동식 및 고형식 식이표지자의 위배출을 변화시키는지, 둘째, 세균성 lipase의 제형이 다르면 용량반응도 다른지, 셋째, 유동식 및 고형식 식이표지자의 위배출 변화가 지방 흡수와 연관되는지 등을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 췌외분비부전 개의 제작 및 유지

본 실험은 Institutional Animal Care and Use Committee of the Mayo Foundation의 허락을 득하였으며, National Institute of Health and the Public Health Policy on the Humane Use and Care of Laboratory Animals의 지침을 따라 수행되었다.

실험동물은 체중 20 kg 내외(19.2-21 kg)의 건강한 암컷 mongrel 개 5마리를 사용하였다. 췌외분비부전 개를 제작하기 위하여 수술을 시행하였는데, thiopental sodium (12.5 mg/kg) 정주 후, 기관삽관을 시행하고 halothane으로 마취 유지하면서 정중 개복을 시행하였다. 개복 후 주췌관과 부췌관을 동정하여 결찰 후 절개하였으며, 아울러 십이지장과 췌두부 사이의 모든 연결조직을 결찰 후 절개하였다. 그러나 상·하 췌십이지장 혈관을 비롯한 혈관계들은 최대한 보존하였다. 동시에 위, 십이지장 및 회장에 영구 도관을 설치하였는데, 위 도관은 소량의 위내용물을 흡인하기 위하여 위체부 전벽에 설치하였으며, 십이지장 도관은 췌관 개구부의 반대편 십이지장벽에, 회장 도관은 회맹판으로부터 40 cm 근위부에 설치하였다. 십이지장 및 회장 도관은 각각 2개의 도관으로 구성되어 있는데, 근위부 도관은 비흡수성 방사능 표지자{십이지장에 ^{14}C-polyehylene-glycol (PEG) 및 회장에 ^{3}H-PEG}를 관류하는 데 사용되었으며, 근위부 도관의 개구부에서 20 cm 떨어져 위치한 원위부 도관은 검체를 흡인하는 데 사용되었다. 실험개들은 동물실 내의 분리된 장에 각각 수용되었으며, 실험이 없을 때는 캔에 들어 있는 개식이(Hill's prescription diet, canine i/d, Hill's Pet Products, Topeka, KS)가 투여되었다. 개식이는 580 Kcal로서 탄수화물 48%, 지방 27% 및 단백질 25%로 구성되었으며, 아침에 2캔을 돼지 췌효소 분말(Viokase, AH Robins Company, Richmond, VA) 10 gm과, 오후에 1캔을 돼지 췌효소 분말 5 gm과 함께 투여되었다.

2. 실험 방법

모든 실험은 최소한 수술 3주일 후에 시작되었으며, 실험식은 850 Kcal로서 지방 43%, 단백질 36% 및 탄수화물 21%인 고지방식이를 사용하였다. 이 식이는 Suzuki 등[10]이 사용한 5개의 실험식 중 하나로서 세균성 lipase와 함께 투여시 지방 흡수를 극대화하면서도 3대 영양소의 열량 분포가 비교적 균형을 이루기 때문에 본 연구의 실험식으로 사용하였다.

세균성 lipase (AG Knoll, Ludswigsschaffen, Germany)의 제형은 분말과 미세정 두 가지를 사용하였으며, 용량은 분말이 15,000, 30,000, 60,000, 135,000, 300,000 IU를, 미세정이 18,000, 37,000, 75,000, 170,000, 400,000 IU로서 각각 5용량씩, 총 10개의 치료를 무순서로 시행하였고, 아울러 무투약 대조실험도 시행하였다. 따라서 개 한 마리당 총 11개의 처치가 실험되었으며, 1개의 처치당 fecal balance study와 postprandial perfusion study가 각각 시행되었다. 여기서 분말과 미세정의 용량이 다른 이유는 미세정 1알에 약 6,400 IU의 지방분해 활성도가 함유되어 있으나 직경이 1.4 mm 밖에 되지 않아 더 이상 등분할 수가 없었기 때문이었다.

Fecal balance study 시에는 실험 시작시 실험식과 함께 carmine 표지자(carmine red marker, Chemical Mfg. Corp., Gardena, CA)를 복용시키고, carmine이 대변에 나타난 후부터 실험식을 오전 및 오후 하루에 두 번 주면서 72시간 동안 대변을 수집하였다. 대변 내 지방은 van de Kamer 방법에[13] 의해 측정하였고 gm/24 hours로 나타내었으며, 지방흡수계수{coefficient of fat absorption, CFA, (gm fat ingested gm fat in stool)/gm fat ingested×100}를 계산하였다. Fecal balance tudy는 각 개에서 1주일에 1번만 시행되었으며, balance study를 하지 않는 동안은 위에서 언급한 바와 같이 유지식이(Canine i/d+Viokase)를 투여하였다.

Postprandial perfusion study는 다음과 같이 시행하였다. 개를 18시간 금식시킨 후 아침에 Pavlov sling이 설치되어 있는 탁상에 올려 놓았다. ^{14}C-PEG (10 Ci/L)와 ^{3}H-PEG (15 Ci/L)를 3 mL/min의 속도로 각각 십이지장과 회장에 관류하고 15분이 지난 후 기저 검체를 각각 위, 십이지장 및 회장에서 채취하였다. 다시 15분이 지나 뒤, 실험식을 PEG 3350 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 15 gm을 100 mL 생리식염수에 용해시킨 유동식 식이표지자와 ^{99m}Tc (Technitium)을 표지시킨 50 gm의 scrambled Eggbeater (Nabisco Brands Inc., East Hanover, NJ)를 고형식 식이표지자로서 함께 섭취시켰다. 식후 검체들은 매 15분마다 6시간 동안 위, 십이지장 및 회장에서 각각 3 gm, 3 mL, 3 mL씩 채취하였고, 채취된 검체는 얼음통에 담아 두었다.

3. 검체 분석

유동식 식이표지자인 PEG는 turbidimetric method에 의해 측정하였으며,14 고형식 식이표지자인 99mTc은 gamma counting (Micromedic 4/600 Automatic Gamma Counter, Micromedic Systems ICN Biochemicals, Huntsville, AL)으로 측정하였다. 14C-PEG와 3H-PEG는 검체를 완전연소 시킨 후(Packard Oxidizer D0306, Packard Instrument Co. Inc., Downers Grove, IL) liquid scintillation (LS6000SC, Beckman Instruments Inc., Fullerton, CA)으로 측정하였다.

4. 자료 및 통계 분석

1) 유동식 및 고형식의 위배출은 아래 공식에 의하여 산출하였다.15

유동식 표지자의 위배출은 GEL=DV15×(PEGo)/(PEGm)×100의 공식으로 산출하였으며, 여기서 GEL은 15분 동안 유동식 표지자(PEG)의 % 위배출, DV15는 15분 동안의 십이지장 내 유량, PEGo는 십이지장 검체의 PEG 농도 및 PEGm은 실험식 내의 PEG 농도이다.

고형식 표지자의 위배출은 GES=DV15×(99mTco)/(99mTcm)×100의 공식으로 산출하였으며, 여기서 GES는 15분 동안 고형식 표지자(99mTc)의 % 위배출, DV15는 15분 동안의 십이지장 내 유량, 99mTco는 십이지장 검체의 99mTc 농도 및 99mTc m은 실험식 내의 99mTc 농도이다.

한편, 15분 동안의 십이지장내 유량인 DV15은 DV15=Vd×(14Cin/14Co)의 공식에 의하여 산출하였으며, 여기서 Vd는 15분 동안 투여한 십이지장 관류액의 양, 14Cin은 십이지장 관류액의 14C 농도 및 14Co은 십이지장 검체의 14C 농도이다.

2) 유동식 및 고형식 표지자의 위배출의 평가

유동식 표지자의 위배출은 식후 6시간 동안 유동식 표지자(PEG)가 십이지장에 도달한 총량인 total delivery, 유동식 표지자의 시간에 따른 누적 % 위배출 곡선에서 곡선 아래 부분의 면적인 AUC (area under the curve) 및 유동식 표지자의 50%가 십이지장에 도달하기까지의 시간 T50로 평가하였고, 고형식 표지자의 위배출은 식후 6시간 동안 고형식 표지자(99mTc)가 십이지장에 도달한 총량인 total delivery, 고형식 표지자의 시간에 따른 누적 % 위배출 곡선에서 곡선 아래 부분의 면적인 AUC 및 고형식 표지자의 10%가 십이지장에 도달하기까지의 시간인 T10으로 평가하였다.

3) 통계 분석

자료를 정규분포화하기 위하여 CFA는 ascsine으로,10 AUC는 제곱근으로,5 세균성 lipase의 용량은 logarithm으로 각각 변환하였고, 다변량 회귀분석을 이용하여 통계 처리하였으며, $p<0.05$일 때 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 세균성 lipase의 용량 및 제형이 유동식 식이표지자의 위배출에 미치는 영향

Fig. 1은 유동식 식이표지자의 시간에 따른 누적 % 위배출을 나타내고 있다. 이를 total delivery, AUC 및 T50 등의 척도로 평가해 보았을 때, r2의 값은 크지 않았지만(0.266-0.444) 세균성 lipase의 용량이 증가할수록 total delivery 및 AUC는 통계적으로 유의하게 감소하였고(각각 $p=0.0074$ 및 $p<0.0001$), T50는 유의하게 증가하였다($p=0.0002$)(Fig. 2). 그러나 세균성 lipase의 제형(분말 및 미세정)은 total delivery, AUC 및 T50에 영향을 미치지 않았다. 즉 유동식 식이표지자의 위배출은 제형에는 관계없이 세균성 lipase의 용량이 증가할수록 지연되는 것을 알 수 있었다.

2. 세균성 lipase의 용량 및 제형이 고형식 식이표지자의 위배출에 미치는 영향

Fig. 3은 고형식 식이표지자의 시간에 따른 누적 % 위배출을 나타내고 있다. 이를 total delivery, AUC 및 T10 등의 척도로 평가해 보았을 때, total delivery는 세균성 lipase의 용량 및 제형에 따른 차이가 없었다(각각 $p=0.2221$ 및 $p=0.0895$). 그러나 AUC 및 T10은 r2의 값이 유동식 식이표지자에 비하여 더 작았지만(각각 0.363 및 0.246) 세균성 lipase

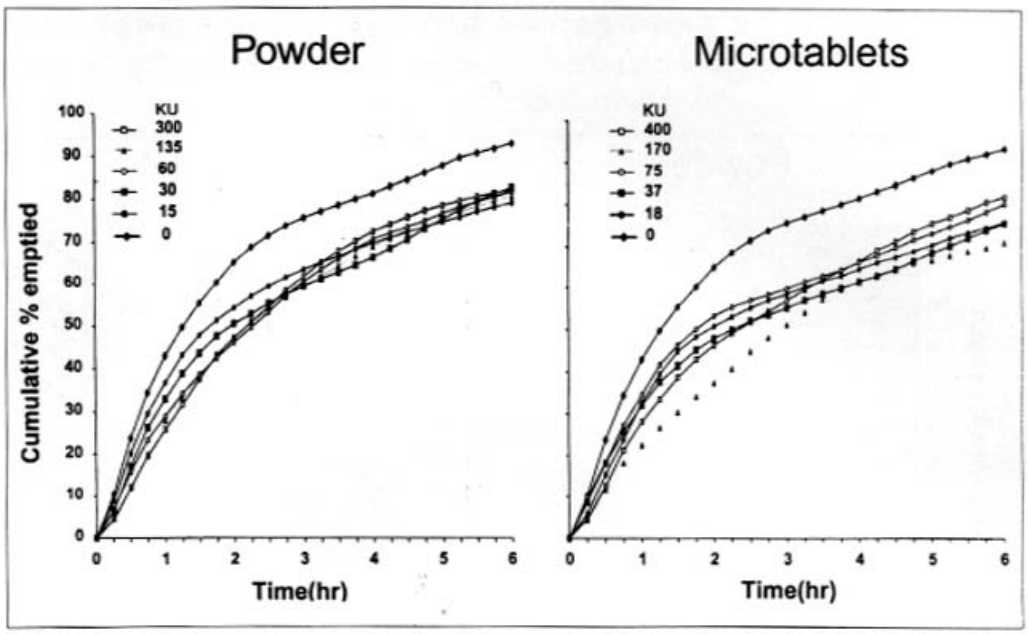

Fig. 1. Gastric emptying curve of a liquid meal marker (polyethyleneglycol). Curves for cumulative % of PEG emptied into the duodenum in response to varying doses of powder (left panel) or microtablet (right panel) bacterial lipase are plotted over time.

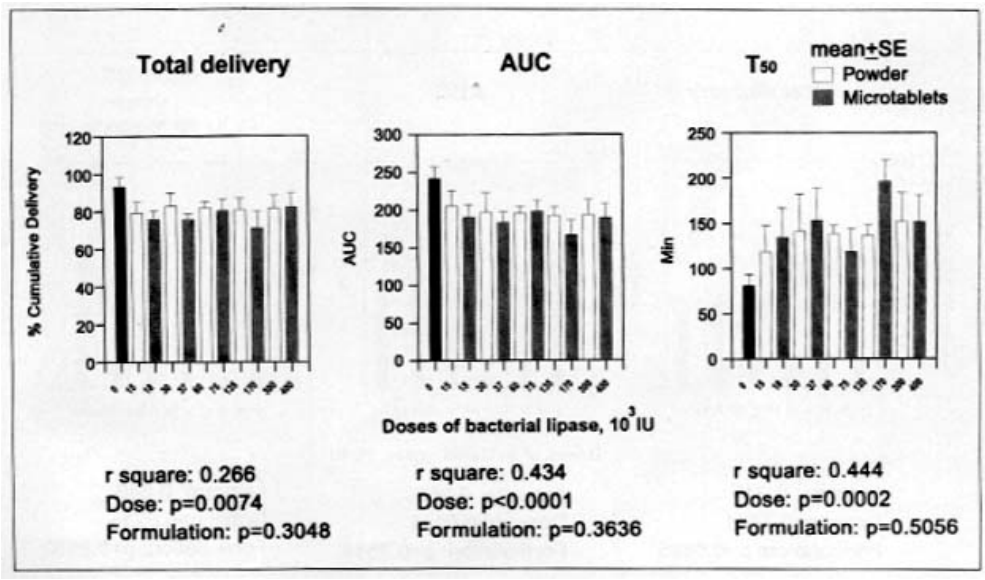

Fig. 2. Effect of doses and formulations of bacterial lipase on gastric emptying of a liquid meal marker (polyethyleneglycol). Gastric emptying of the liquid meal marker was evaluated by total delivery (% total amounts of the liquid meal marker delivered to the duodenum for postprandial 6 hours, left panel), AUC area under the emptying curve, center panel), and T50 (minutes for 50% of the ingested liquid meal marker to arrive in the duodenum, right panel). Multiple regression analysis was performed to determine whether gastric emptying of the liquid meal marker was related to doses and/or formulations of bacterial lipase.

의 용량이 증가할수록 통계적으로 유의하게 감소하거나 증가하였다(각각 p=0.0141 및 p=0.0215)(Fig. 4). 즉 고형식 식이표지자의 위배출은 제형에는 관계없이 세균성 lipase의 용량이 증가할수록 지연되

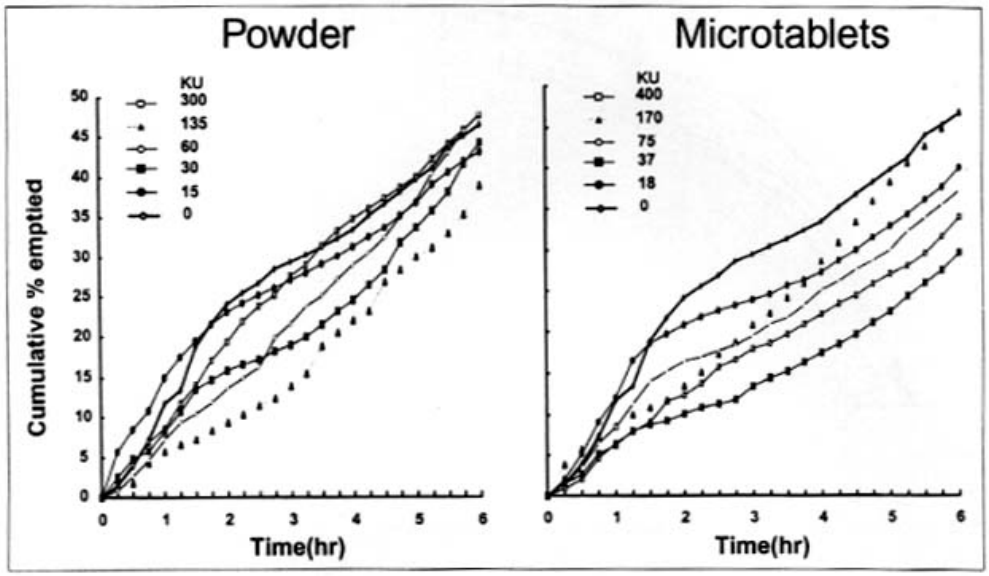

Fig. 3. Gastric emptying curve of a solid meal marker (99mTc-Eggbeater). Curves for cumulative % of 99mTc-Eggbeater emptied into the duodenum in response to varying doses of powder (left panel) or microtablet (right panel) bacterial lipase are plotted over time.

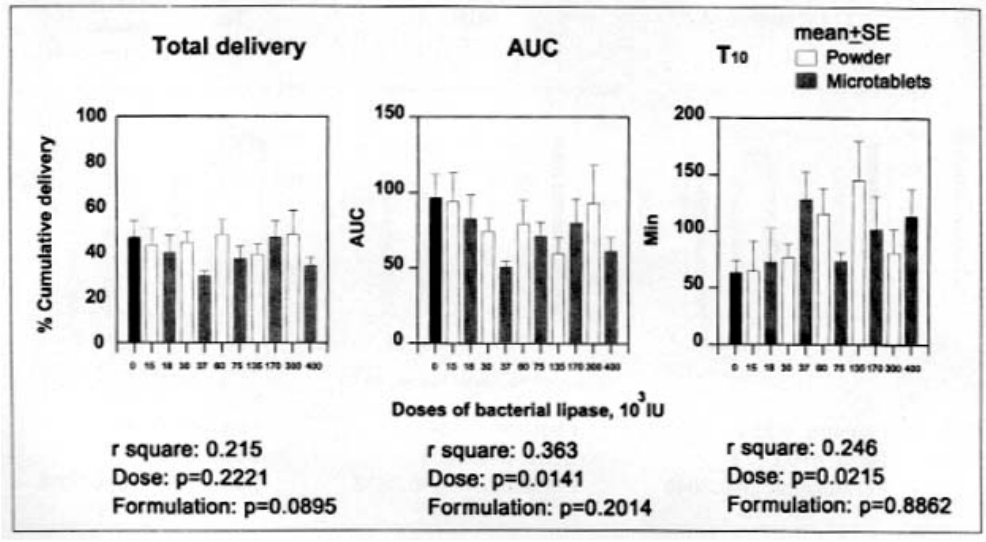

Fig. 4. Effect of doses and formulations of bacterial lipase on gastric emptying of a solid meal marker (99mTc-Eggbeater). Gastric emptying of the solid meal marker was evaluated by total delivery (% total amounts of the soldi meal marker delivered to the duodenum for postprandial 6 hours, left panel), AUC, area under the emptying curve, center panel), and T10 (minutes for 10% of the ingested solid meal marker to arrive in the duodenum, right panel). Multiple regression analysis was performed to determine whether gastric emptying of the solid meal marker was related to doses and/or formulations of bacterial lipase.

나, 그 상관관계는 유동식 식이표지자에 비해 미약한 것을 알 수 있었다.

3. 유동식 및 고형식 식이표지자의 위배출 변화와 지방흡수의 관계

유동식 식이표지자 위배출의 AUC가 커질 수록 CFA는 감소하였다(r2=0.373, p=0.0013)(Fig. 5). 즉 유동식 표지자 위배출이 지연될수록 CFA는 증가하였으며, 이때 세균성 lipase의 제형은 CFA에 영향을 미치지 않았다(p=0.0713). 그러나 고형식 식이표지자의 위배출과 CFA는 상관관계가 없었다(r2=0.262, p=0.1440)(Fig. 6).

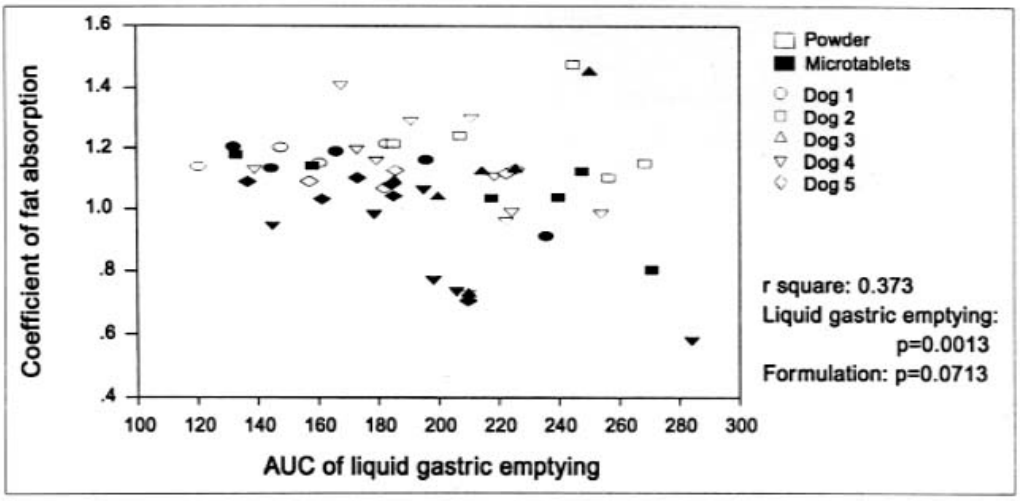

Fig. 5. Relationship between fat absorption and gastric emptying of a liquid meal marker (polyethyleneglycol). Fat absorption is expressed as arcsine transformed coefficient of fat absorption {(gm ingested fat-gm fecal fat)/gm ingested ×100} and gastric emptying of the liquid meal marker is expressed as AUC (area under the curve). Statistical analysis was performed by using multiple regression analysis.

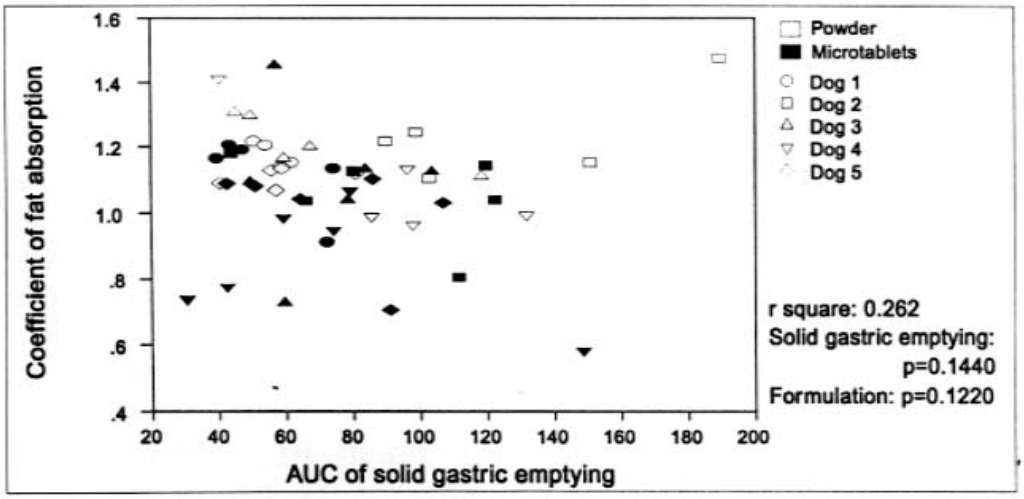

Fig. 6. Relationship between fat absorption and gastric emptying of a solid meal marker (^{99m}Tc-Eggbeater). Fat absorption is expressed as arcsine transformed coefficient of fat absorption {(gm ingested fat - gm fecal fat)/gm ingested ×100} and gastric emptying of the solid meal marker is expressed as AUC (area under the curve). Statistical analysis was performed by using multiple regression analysis.

고 찰

본 연구에서는 주췌관과 부췌관을 결찰한 실험적 췌외분비부전 개에서 순수한 지방분해 활성도를 함유한 세균성 lipase의 용량이 증가함에 따라 유동식 및 고형식 식이표지자의 위배출이 지연되고, 유동식 식이표지자의 위배출이 지방 흡수의 증가와 관련이 있는 것을 관찰하였다.

일반적으로 정상인에서 십이지장 또는 소장 내에 영양분이 존재하면 위배출이 지연되는 것으로 알려져 있으며, 영양분 중에서는 특히 지방분해산물이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.[5,16-19] 진행된 만성 췌장염에서와 같이 췌효소의 분비가 저하되어 있는 췌외분비부전에서는 영양분의 소화 및 흡수가 저하되기 때문에 식후 소화관운동, 특히 위배출에 변화가 있을 것으로 예상되나,[6,20] 이에 대한 연구결과들은 다양하게 보고되고 있다. 즉 췌외분비부전 환자의 위배출이 항진되고, 췌효소를 투여하면 정상화된다는 보고[1]가 있는 반면, 위배출률을 위배출 용적으로 보정할 경우 정상인과 환자군 사이에 차이가 없으며, 췌효소를 투여하여도 별 변화가 없었다고 반박한 보고[2]도 있었다. 뒤이어 나온 연구 보고들을 보면 췌외분비부전에서의 위배출은 항진되어 있으며,[3,5,6,21] 췌효소를 투여하면 정상화되는 것으로 요약된다.[5,6] 그러나 과거의 보고들은 실험모델이나 방법이 실제 췌외분비부전 환자의 병태생리와는 거리가 있어 그 해석에 문제가 있는 것으로 생각된다. 즉 실험식이는 유동식과 고형식의 혼합식을 사용하는 것이 가장 이상적이지만, 많은 연구들이 유동식만을 사용하였으며,[1,3,6] 1994년의 연구[5]는 유동식과 고형식을 각각 사용하였다. 췌외분비부전 환자에서 혼합식을 사용한 연구[2]에서는 위 보고자들의 결과와는 상반된 결과가 관찰되었다.

본 연구에서는 실험적 췌외분비부전 개에서 850 kcal의 고지방, 고단백, 저탄수화물 고형식을 생리식염수 100 mL와 섞은 혼합식을 사용하였는데, 세균성 lipase에 의한 지방분해 활성도는 용량 의존적으로 유동식과 고형식 식이표지자의 위배출을 모두 지연시킴을 관찰하였다. 본 연구에서 고지방, 고단백, 저탄수화물 식이를 사용한 이유는 이 식이가 세균성 lipase 뿐만 아니라 기존의 돼지 췌효소제로 개의 췌외분비부전을 치료할 때, 영양소간 균형이 가장 잘 잡혀 있으면서도 지방 흡수를 극대화할 수 있음을 관찰하여[10,22] 향후 췌장성 지방변의 치료 성적을 향상 시킬 수 있는 중요한 요인이 될 것으로 생각되었기 때문이다.

실험대상이나 모델도 결과 해석에 영향을 미칠 수 있다. 가장 이상적인 실험대상은 비슷한 정도의 췌외분비부전을 나타내는 환자들이겠지만, 아직 세균성 lipase가 FDA의 공인을 받지 못하였기 때문에 사람에서는 시행하지 못하였다. Herrera fistula를 유치한 개를 대상으로 지방분해산물에 의한 지방의 위배출 조절에 관해 상세한 연구를 시행한 결과[5]를 요약하면 다음과 같다. 첫째, 췌효소가 없을 때는 유상유와 비유상유의 위배출은 항진된다. 둘째, 췌효소를 다시 십이지장 내로 투여하면 유상유의 위배출은 변화가 없으나 비유상유의 위배출은 용량 의존적으로 지연되며, 정상 췌효소 분비량의 40% 이상이 투여되면 위배출은 최대한 지연되고, lipase 저해제인 orlistat을 이용한 연구에서는 이러한 용량 의존적 반응이 lipase에 기인함이 확인되었다. 셋째, 고형유의 위배출은 췌효소 투여에 더욱 민감하여 정상 췌효소 분비량의 약 10%만 공급되어도 최대한 지연되었다. 이 연구 결과를 임상적으로 해석하는 데 있어서의 한계점은 실험모델이 만성 췌장염에 의한 췌외분비부전과는 많이 상이하다는 데 있다고 할 것이다. 즉 이 모델은 평상시에는 췌액이 정상적으로 십이지장 내로 분비되고 실험시에만 체외로 전환되는 급성 췌외분비부전이며, 췌효소를 다시 공급할 때도 바로 십이지장 내로 투여하기 때문에 경구로 췌효소제를 투여하는 췌외분비부전 치료의 병태생리를 밝히는 데는 적합하지 않다. 본 연구에서는 개의 주·부췌관을 결찰 분리하여 영구적인 췌외분비부전 상태를 만들었기 때문에 만성적인 췌외분비부전 상태에서 일어날 수 있는 위장관 조절기능의 적응 상태를 반영하고 있고, 췌효소의 공급도 경구로 하였으며 또한 세균성 lipase로서 단백분해효소나 amylase 등이 포함되지 않은 순수한 지방분해 활성도를 투여하였기 때문에 만성 췌외분비부전에서 순수 지방분해 활

성도의 효과를 관찰할 수 있다는 장점이 있다. 이러한 이유 외에 1994년의 연구[5]에서는 유상유, 비유상유 및 고형유를 직접적인 방법으로 각각의 위배출을 측정하였으나, 본 연구에서는 유동식 및 고형식 식이표지자로써 간접적인 위배출을 측정하였기 때문에 두 연구 결과를 직접적으로 비교하기는 어렵다. 유상유의 지방은 물처럼 빨리 위에서 배출되고,[2,3] 비유상유는 고형식만큼 천천히 위에서 배출된다는 보고들[16,24,25]을 고려하여, 본 연구의 유동식 식이표지자는 유상유의 위배출을 반영하고 고형식 식이표지자는 비유상유 및 고형유의 위배출을 반영한다고 볼 때, 본 연구의 결과는 앞의 연구[5]결과와는 달리 유상유를 반영하는 유동식 식이표지자가 고형식 식이표지자에 비해 더 용량 의존적으로 위배출이 지연되었다. 그럼에도 불구하고 고형식 식이표지자도 세균성 lipase의 용량 의존적으로 위배출을 지연시켰다는 관찰은 정도의 차이는 있지만 앞의 결과[5]와 부합하는 것으로 생각된다. 이러한 두 연구 결과의 차이는 실험모델과 방법의 차이에 기인하는 것으로 생각되며, 향후 지방 동위원소 표지법[5]을 본 실험모델에 도입하면 췌외분비부전에서 순수 지방분해 활성도가 다양한 물리적 형태의 지방이 위배출에 어떻게 영향을 미치는지를 좀 더 명확히 할 수 있을 것으로 생각된다.

한편, 위배출은 섭취된 지방의 소화 및 흡수에 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나, 췌외분비부전에서 위배출과 지방 흡수와의 관계는 별로 연구된 바 없다.[1,5,16,25,26] 본 연구 결과에 의하면 상관계수는 높지 않지만 지방분해 활성도에 의해 유동식 및 고형식 식이표지자의 위배출은 모두 지연되나, 유동식 식이표지자의 위배출만이 지방 흡수와 관련이 있었다. 즉 유동식 식이표지자의 위배출이 지연되면 될수록 지방 흡수가 증가하는 것으로 관찰되었는데, 그렇다면 식이의 영양 성분 중 지방을 유동식 위주로 투여하면 지방 흡수가 증가할 것인지, 위장관 운동 저해제를 이용하여 위배출을 지연시키면 지방흡수가 증가할 것인지와 같은 의문이 생기게 되며, 이는 앞으로 연구해 볼 만한 과제라고 생각된다.

결론적으로 개의 실험적 췌외분비부전에서 세균성 lipase로서의 지방분해 활성도는 용량 의존적으로 유동식 및 고형식의 위배출을 지연시키며, 지방 흡수는 유동식의 위배출과 밀접한 관련이 있는 것으로 생각된다.

요 약

목적: 췌외분비부전에서 위배출의 변화에 대해서는 아직 일관된 결론이 없으며, 특히 지방분해 활성도가 위배출에 미치는 영향에 대한 연구는 별로 없다. 이에 저자들은 개의 실험적 췌외분비부전에서 고역가의 산-저항성 지방분해 활성도만을 함유하는 세균성 lipase가 용량 의존적으로 유동식 및 고형식 식이표지자의 위배출을 변화시키는지, 그 제형이 다르면 용량 반응도 다른지, 그리고 위배출의 변화가 지방 흡수와 연관되는지 등을 알아보고자 하였다. 대상 및 방법: 암컷 mongrel 개 5마리를 사용하여 주·부췌관을 결찰 분리하여 췌외분비부전을 형성하고, 관류·흡인 도관을 위, 십이지장 및 회장에 설치하였다. 세균성 lipase는 분말과 미세정 제형으로서 각각 5용량(분말, 15, 30, 60, 135, 300; 미세정, 18, 37, 75, 170, 400 KU)을 무순서로 실험하였고, 무치료 대조실험도 시행하였다. 실험식은 고지방식(850 Cal, 지방 43%)을 사용하였다. 72시간 fecal balance study를 시행하여 지방흡수계수(coefficient of fat absorption, CFA)를 산출하였으며, perfusion study를 시행하여 위배출을 측정하였다. 유동식 식이표지자의 위배출은 식후 6시간 동안 표지자의 cumulative % total delivery (total delivery), area under curve (AUC) 및 50%가 십이지장에 도달하는 시간(T50)으로, 고형식 식이표지자의 위배출은 total delivery, AUC 및 T10로 각각 평가하였다. 통계는 다중회귀분석을 이용하였다. 결과: 유동식 식이표지자는 용량 의존적으로 total delivery 및 AUC가 감소하고 T50가 증가하였으며(각각 p=0.0009, <0.0001 및 =0.0002), 고형식 식이표지자는 용량 의존적으로 AUC가 감소하고 T10이 증가하였으나(각각 p=0.0141 및 0.0215), 제형에 따른 차이는 없었다. CFA는 유동식 식이표지자의 위배출이 지연될수록 증가하는 음의 상관관계를 보였으나(p=0.0013), 고형식 식이표지자의 위배출과는 상관이 없었다. 결론: 개의 실

험적 췌외분비부전에서 세균성 lipase로서 지방분해 활성도는 용량 의존적으로 유동식 및 고형식의 위배출을 지연시키며, 지방 흡수는 유동식의 위배출과 밀접한 관련이 있는 것으로 생각된다.

색인단어: 췌외분비부전, 세균성 lipase, 위배출, 지방 흡수

참 고 문 헌

1. Long WB, Weiss JB. Rapid gastric emptying o fatty meals in pancreatic insufficiency. Gastroentero logy 1974;67:920-925.
2. Regan PT, Malagelada JR, DiMagno EP, Go VL Postprandial gastric function in pancreatic insuf ficiency. Gut 1979;20:249-254.
3. Johansson C, Schmidt DN, Hellstr? PM. Changed integrated gastrointestinal responses to a mixed mea in exocrine pancreatic insufficiency. Pancreas 1992 7:205-211.
4. Owyang C, Louie DS, Tatum D. Feedback regula tion of pancreatic enzyme secretion. J Clin Inves 1986;2042-2947.
5. Meyer JH, Elashoff JD, Domeck M, et al. Control o canine gastric emptying of fat by lipolytic products Am J Physiol 1994;266:G1017-G1035.
6. Layer P, Von Der Ohe MR, Holst JJ, et al. Altere postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. Gastroenterology 1997;112:1624-1634.
7. Schwizer W, Asal K, Kreiss C, et al. Role of lipas in the regulation of upper gastrointestinal function in humans. Am J Physiol 1997;273:G612-G620.
8. Cleasby A, Garman E, Egmond MR, Batenburg M Crystallization and preliminary x-ray study of a lipase from Pseudomonas glumae. J Mol Biol 1992 224:281-282.
9. Raimondo M, DiMagno EP. Lipolytic activity of bacterial lipase survives better than that of porcine lipase in human gastric and duodenal content Gastroenterology 1994;107:231-235.
10. Suzuki A, Mizumoto A, Sarr MG, DiMagno EP Bacterial lipase and high-fat diets in canine exocrine pancreatic insufficiency: a new therapy of steatorrhea? Gastroenterology 1997;112:2048-2055.
11. Metzger A, Suzuki A, DiMagno EP. Which formula tions of bacterial lipase best reduce steatorrhea in canine pancreatic insufficiency? Gastroenterology 1996;110(abstr):A417.
12. Chung JP, Metzger A, DiMago EP. Do doses and formulations of bacterial lipase (BL) with a high fa meal affect intraluminal lipolytic activity (LA) and steatorrhea in canine exocrine pancreatic insuffici ency? Pancreas 1997;15(abstr):431.
13. van de Kamer JH, Huinik HTB, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. J Bio Chem 1949;177:347-355.
14. Tohno H, Sarr MG, DiMagno EP. Intraileal car bohydrate regulates canine postprandial pancreato biliary secretion and upper gut motility. Gastroen terology 1995;109:1977-1985.
15. **정재복, 송시영, 정준표 등. 개에서 회장내 단백이 췌효소 및 담즙분비와 위배출 및 소장주행 시간에 미치는 영향. 대한소화기병학회지** 1993;25:1135-1147.
16. Cortot A, Phillips SF, Malagelada JR. Gastric em ptying of lipids after ingestion of a solid-liquid mea in humans. Gastroenterology 1981;80:922-927.
17. Hunt JN, Knox MT. A relation between the chain length of fatty acids and the slowing of gastric emptying. J Physiol Lond 1968;194:270-275.
18. Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH. Inhibition o gastric emptying by sodium oleate depends on length of intestine exposed to nutrient. Am J Physio 1990;259:G1031-G1037.
19. Welch IMcL, Saunders K, Read NW. Effect of ilea and intravenous infusions of fat emulsions on fee ding and satiety in human volunteers. Gastroentero logy 1985;89:1293-1297.
20. Guarner L, Rodriguez R, Guarner F, Malagelada JR Fate of oral enzymes in pancreatic insufficiency. Gu 1993;34:708-712.
21. Carney BI, Jones KL, Horowitz M, Sun WM Penagini R, Meyer JH. Gastric emptying of oil and aqueous meal components in pancreatic insuffici

ency: effects of posture and on appetite. Am J Physiol 1995;268:G925-G932.
22. Suzuki A, Mizumoto A, Rerknimitr R, Sarr MG DiMagno EP. Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic insufficient dogs. Gastroenterology 1999;116:431-437.
23. Cortot A, Phillips SF, Malagelada JR. Gastric emptying of lipids after ingestion of an homogenized meal. Gastroenterology 1979;80:922-927.
24. Jian RN, Vigneron Y, Najean Y, Bernier JJ. Gastric emptying and intragastric distribution of lipids in man. A new scintigraphic method of study. Dig Dis Sci 1982;27:705-711.
25. Meyer JH, Mayer EA, Jehn D, Gu G, Fried M, Fin AS. Gastric processing and emptying of fat. Gastro enterology 1986;90:1176-1187.
26. Meyer JH, Gu GY, Doty JE. Effect of replenished lipase on postcibal absorption of fat in a canine model of pancreatic insufficiency. Pancreas 1994;9: 494-500.