대한소화기학회지 2000;35:610 - 620

No. 2000-16

개의 실험적 췌외분비 부전에서 세균성 Lipase의 용량 및 제형이 장통과에 미치는 영향

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

정준표 · 정재복 · 이세준 · 박효진 · 문병수 · 송시영 · 이관식
이 상 인 · 문 영 명 · 강 진 경 · Eugene P. DiMagno*

Effect of Doses and Formulations of Bacterial Lipase on Intestinal Transit 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., **Byoung Soo Moon,** 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: We determined in canine exocrine pancreatic insufficiency (EPI) when fed a high fat meal if 1) lipolytic activity as bacterial lipase (BL) alters intestinal transit (IT) dose dependently, 2) different formulations of BL have different dose responses, 3) correction of steatorrhea is related to IT. **Methods:** Five dogs underwent ligation of pancreatic ducts and insertion of duodenal and ileal cannulas. Perfusion and 72-hr fecal balance studies were performed while a high fat meal (fat 43%) was eaten. Powder or microtablet BL were given at doses ranging from 0 to 400×103 IU. IT of liquid and solid meal markers was evaluated by total delivery (% total amounts delivered to ileum), AUC (area under curve), T10 and T4 (minutes for 10% or 4% of ingested markers to travel from duodenum to ileum). **Results:** IT of the solid meal marker was not related to doses or formulations of BL. However, slowing of IT of the liquid meal marker was dose, but not formulation dependent (total delivery, p=0.0004; AUC, p=0.0017; T10, p=0.0245). Greater fat absorption was associated with slower IT of the liquid but not the solid meal marker (r^2=0.262, p=0.0213). **Conclusions:** In dogs with EPI fed a high fat diet, slower IT of liquids is dose- but not formulation-dependent and slowing of IT of liquids correlates with greater fat absorption. **(Kor J Gastroenterol 2000;35:610 - 620)**

Key Words: Exocrine pancreatic insufficiency, Bacterial lipase, Intestinal transit, Fat absorption

접수: 1999년 12월 29일, **승인**: 2000년 3월 12일
연락처: **정준표**, 135-270, **서울시 강남구 도곡동** 146-92, **영동세브란스병원 내과**
Tel: (02) 3497-3310, Fax: (02) 3463-3882

서 론

생리적인 상태에서 위장관운동과 췌외분비는 유기적으로 조절되어 조화를 이루지만, 췌기능 장애가 있는 경우의 식후 위장관운동에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 즉 췌외분비 부전에서의 위배출은 실험 대상, 실험의 모델과 방법, 실험식이 고형식인지 유동식인지 또는 혼합식인지, 실험식의 영양분 구성(예, 고지방식과 저지방식), 및 실험식의 열량 등의 차이에 따라 다양하게 보고되고 있으며,[1-5] 장통과에 대한 연구는 그나마 별로 되어 있지 않은 실정이다. 소장 내의 영양분은 위장관운동 기능을 조절하는 중요한 조절인자로 알려져 있는데,[4,6-10] 흡수되지 않은 영양분이 대량으로 근위부 또는 원위부 소장에 도달하는 중증 췌외분비 부전에서는 식후 위장관운동에 변화가 있을 것으로 예측할 수 있다. 그러나 그간의 연구들은 상반된 결과를 보고하고 있는데, 한 보고[3]에서는 유동식 실험식이를 섭취한 알코올성 만성 췌장염에 의한 췌외분비 부전 환자에서 장통과는 지연되어 있으며 이는 항진된 위배출을 보상한다고 한 반면, 역시 유동식 실험식이를 섭취시킨 만성 췌외분비 부전 환자를 대상으로 시행한 다른 연구는[4] 정상 대조군과 달리 췌외분비 부전에서는 위배출뿐만 아니라 장통과도 항진되어 있었다고 보고하였다.

1992년 *Burkholderia plantarii*라는 박테리아가 발효 중 colipase 없이도 활성을 유지하는 산-저항성 lipase를 분비하는 것이 발견되었고,[11] 생체 외 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.[12] 저자들은 주췌관과 부췌관을 결찰한 실험적 췌외분비 부전 개에서 순수한 지방 분해 활성도를 함유한 세균성 lipase의 용량이 증가함에 따라 유동식 및 고형식 식이표지자의 위배출이 지연되고, 유동식 식이표지자의 위배출이 지방흡수의 증가와 관련이 있는 것을 관찰하고 보고한 바 있다.[13]

본 연구에서는 개의 실험적 췌외분비 부전에서 첫째, 세균성 lipase의 지방 분해 활성도가 용량 의존적으로 유동식 및 고형식 식이표지자의 장통과를 변화시키는지 둘째, 세균성 lipase의 제형이 다르면 용량 반응도 다른지 셋째, 유동식 및 고형식 식이표지자의 장통과 변화가 지방 흡수와 연관되는지 등을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 췌외분비 부전 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.

실험 동물은 체중 20 kg 내외(19.2-21 kg)의 건강한 암컷 mongrel개 5마리를 사용하였다. 췌외분비 부전 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 및 하 췌십이지장 혈관을 비롯한 혈관계들은 최대한 보존하였다. 동시에 위, 십이지장 및 회장에 영구 도관을 설치하였는데, 위도관은 소량의 위내용물을 흡인하기 위하여 위체부 전벽에 설치하였으며, 십이지장도관은 췌관 개구부의 반대편 십이지장벽에, 회장도관은 회맹판으로부터 40 cm 근위부에 설치하였다. 십이지장 및 회장도관은 각각 2개의 도관으로 구성되어 있는데, 근위부도관은 비흡수성 방사능표지자{십이지장에 ^{14}C-polyehyleneglycol (PEG) 및 회장에 ^{3}PH-PEG}를 관류하는 데 사용되었으며, 근위부도관의 개구부에서 20 cm 떨어져 위치한 원위부 도관은 검체를 흡인하는 데 사용되었다. 실험개들은 동물실 내의 분리된 장에서 각각 수용되었으며, 실험이 없을 때는 캔에 들어 있는 개식이(Hills prescription diet, canine i/d, Hills 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 투여하였다.

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[14]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(microtablets) 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 5용량씩을 측정하여 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 지방 분해 활성도가 함유되어 있으나 직경이 1.4 mm밖에 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[15] 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 study는 각 개에서 1주일에 1회만 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,[16] 고형식 식이표지자인 ^{99m}Tc은 gamma counting (Micromedic 4/600 Automatic Gamma Counter, Micromedic Systems ICN Biochemicals, Huntsville, AL)으로 측정하였다. ^{14}C-PEG와 ^{3}H-PEG는 검체를 완전연소시킨 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 장통과 산출

유동식 표지자의 장통과는 $ITL=IV15\times(PEGo)/(PEGm)\times100$의 공식으로 산출하였으며,[17] 여기서 ITL은 15분 동안 유동식 표지자(PEG)가 회장에 도달한 양의 백분율, IV15는 15분 동안의 회장 내 유량, PEGo는 회장 검체의 PEG 농도 및 PEGm은 실험식 내의 PEG 농도이다. 고형식 표지자의 장통과는 $ITS=IV15\times(^{99m}Tco)/(^{99m}Tcm)\times100$의 공식으로 산출하였으며, 여기서 ITS는 15분 동안 고형식 표지자

(99mTc)가 회장에 도달한 양의 백분율, IV15는 15분 동안의 회장 내 유량, 99mTco는 회장 검체의 99mTc 농도 및 99mTcm은 실험식 내의 99mTc 농도이다.

한편, 15분 동안의 회장 내 유량인 IV15은 IV15=Vi ×(3Hin/3Ho) 공식에 의하여 산출하였으며, 여기서 IV15는 15분 동안의 회장 내 유량, Vi는 15분 동안 투여한 회장 관류액의 양, 3Hin은 회장 관류액의 3H의 농도 및 3Ho는십이지장 검체의 3H 농도이다.

2) 유동식 및 고형식 표지자 장통과의 평가

유동식 표지자의 장통과는 식후 6시간 동안 유동식 표지자(PEG)가 회장에 도달한 총량인 total delivery, 유동식 표지자가 회장에 도달하는 % 양의 시간에 따른 누적곡선에서 그 아래 부분의 면적인 AUC (area under the curve) 및 유동식 표지자의 10%가 회장에 도달하는 시간에서 유동식 표지자의 10%가 십이지장에 도달하는 시간을 뺀 T10으로 평가하였고, 고형식 표지자의 장통과는 식후 6시간 동안 고형식 표지자(99mTc)가 회장에 도달한 총량인 total delivery, 고형식 표지자가 회장에 도달하는 % 양의 시간에 따른 누적곡선에서 그 아래 부분의 면적인 AUC 및 고형식 표지자의 4%가 회장에 도달하는 시간에서 고형식 표지자의 4%가 십이지장에 도달하는 시간을 뺀 T4로 평가하였다.

3) 통계 분석

자료를 정규분포화하기 위하여 CFA는 ascsine으로,14 AUC는 제곱근으로,4 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 식이 표지자의 장통과에 미치는 영향

Fig. 1은 유동식 표지자가 회장에 도달하는 % 양의 시간에 따른 누적곡선을 나타내고 있다. 이를

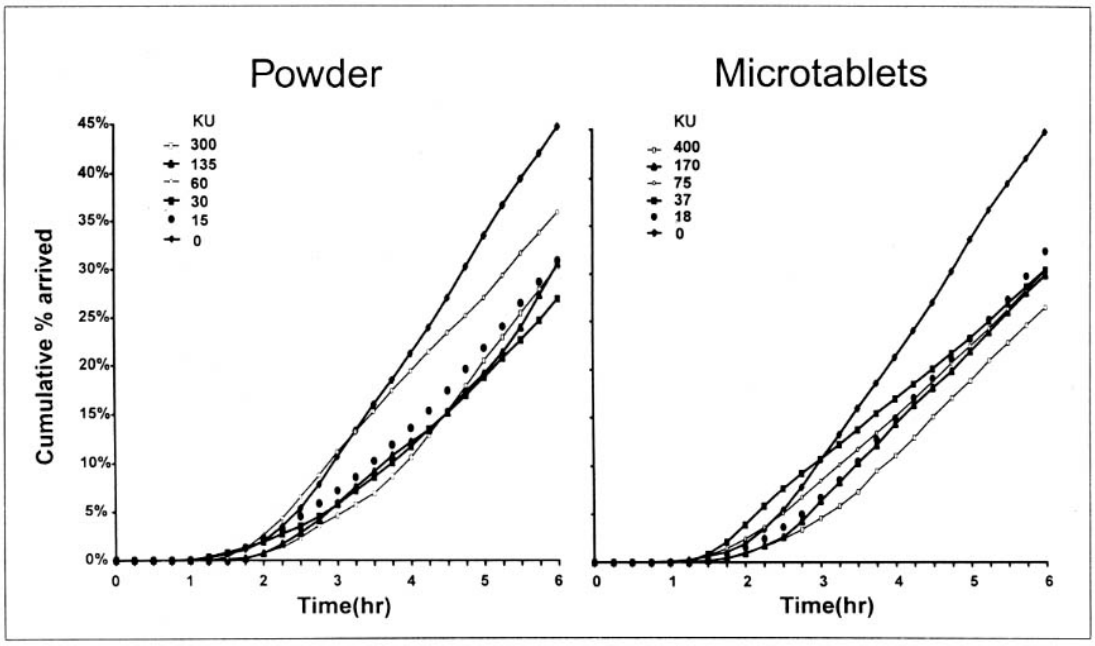

Fig. 1. Intestinal transit of a liquid meal marker (polyethyleneglycol). Curves for cumulative % of PEG delivered to the ileum in response to varying doses of powder (left panel) or microtablet (right panel) bacterial lipase are plotted over time.

total delivery, AUC 및 T10 등의 척도로 평가해 보았을 때, r2의 값은 크지 않았지만(0.308-0.346) 세균성 lipase의 용량이 증가할수록 total delivery 및 AUC는 통계적으로 유의하게 감소하였고(각각 p=0.004 및 0.0017), T10은 유의하게 증가하였다(p=0.0245)(Fig. 2). 그러나 세균성 lipase의 제형(분말 및 미세정)은 total delivery, AUC 및 T10에 영향을 미치지 않았다. 즉 유동식 식이표지자의 장통과는 제형에는 관계없이 세균성 lipase의 용량이 증가할수록 지연되는 것을 알 수 있었다.

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

Fig. 3은 고형식 표지자가 회장에 도달하는 % 양의 시간에 따른 누적곡선을 나타내고 있다. 이를 total delivery, AUC 및 T4 등의 척도로 평가해 보았을 때, total delivery, AUC 및 T4 모두 세균성 lipase의 용량 및 제형에 따른 차이는 없었다(각각 p=0.0637, 0.1152 및 p=0.2854)(Fig. 4). 즉 고형식 식이표지자의 장통과는 세균성 lipase의 용량 및 제형과는 관련이 없는 것을 알 수 있었다.

3. 유동식 및 고형식 식이표지자의 장통과 변화와 지방 흡수의 관계

유동식 식이표지자 장통과의 T10이 커질수록 CFA는 감소하였다(r2=0.262, p=0.0213)(Fig. 5). 즉 유동식 표지자 장통과가 지연될수록 CFA는 증가하였으며, 이 때 세균성 lipase의 제형은 CFA에 영향을 미치지 않았다(p=0.3017). 그러나 고형식 식이표지자의 장통과와 CFA는 상관관계가 없었다(r2=0.239, p=0.4471)(Fig. 6).

고 찰

본 연구에서는 주췌관과 부췌관을 결찰한 실험적 췌외분비 부전 개에서 순수한 지방 분해 활성도를 함유한 세균성 lipase의 용량이 증가함에 따라 유동식과 고형식 식이표지자 중 유동식 식이표지자만의 장통과가 지연되고, 또한 유동식 식이표지자의 장통과 지연이 지방 흡수의 증가와 관련이 있는 것

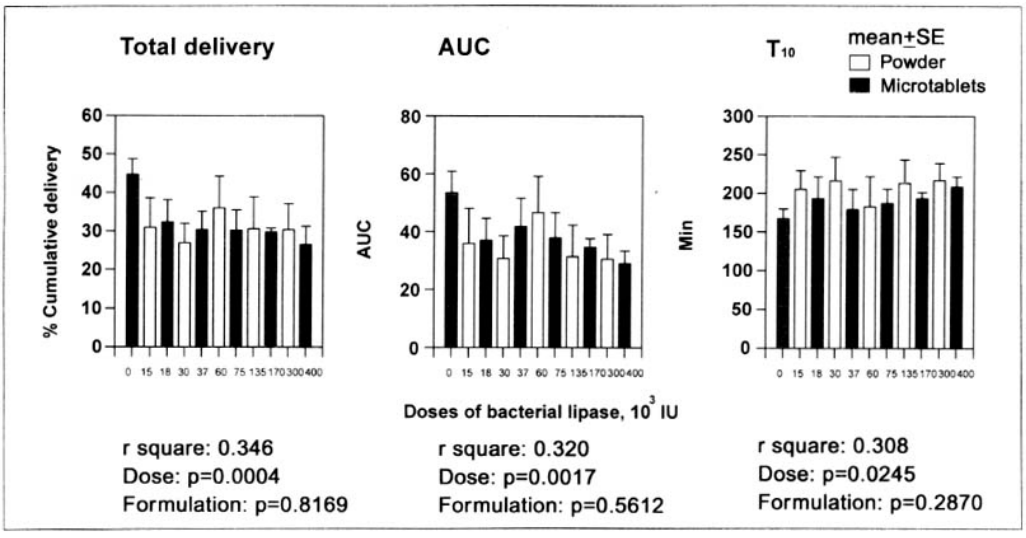

Fig. 2. Effect of doses and formulations of bacterial lipase on intestinal transit of a liquid meal marker (polyethyleneglycol). Intestinal transit of the liquid meal marker was evaluated by total delivery (% total amounts of the liquid meal marker delivered to the ileum for postprandial 6 hours, left panel), AUC (area under the curve, center panel), and T10 (time in minutes for 10% of the ingested marker to travel from the duodenum to the ileum, right panel). Multiple regression analysis was performed to determine whether intestinal transit of the liquid meal marker was related to doses and/or formulations of bacterial lipase.

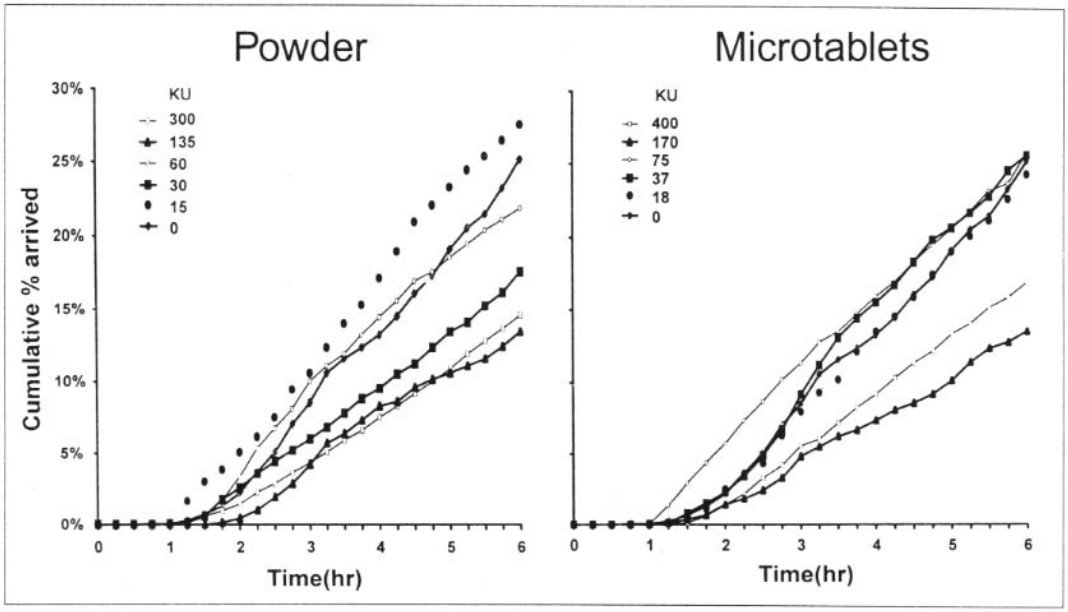

Fig. 3. Intestinal transit of a solid meal marker (^{99m}Tc-Eggbeater). Curves for cumulative % of ^{99m}Tc-Eggbeater delivered to the ileum in response to varying doses of powder (left panel) or microtablet (right panel) bacterial lipase are plotted over time.

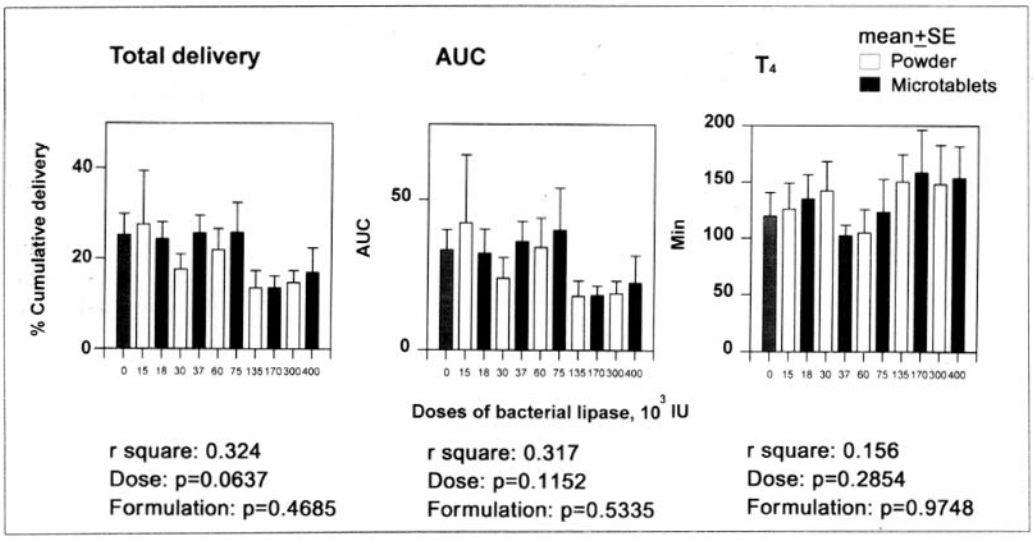

Fig. 4. Effect of doses and formulations of bacterial lipase on intestinal transit of a solid meal marker (^{99m}Tc-Eggbeater). Intestinal transit of the solid meal marker was evaluated by total delivery (% total amounts of the solid meal marker delivered to the ileum for postprandial 6 hours, left panel), AUC (area under the curve, center panel), and T4 (time in minutes for 4% of the ingested marker to travel from the duodenum to the ileum, right panel). Multiple regression analysis was performed to determine whether intestinal transit of the solid meal marker was related to doses and/or formulations of bacterial lipase.

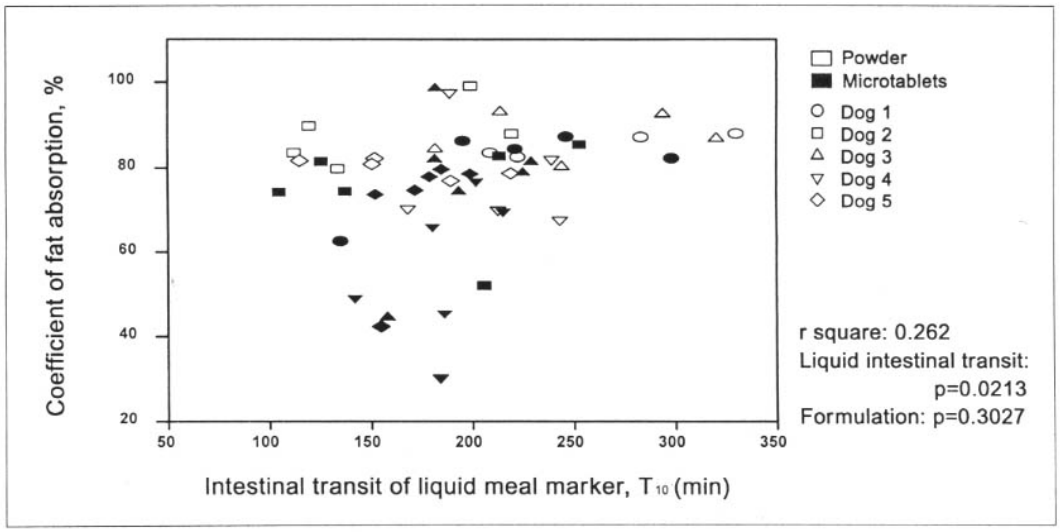

Fig. 5. Relationship between fat absorption and intestinal transit of a liquid meal marker (polyethyleneglycol). Fat absorption is expressed as coefficient of fat absorption {(gm ingested fat - gm fecal fat)/gm ingested ×100} and intestinal transit of the liquid meal marker is expressed as T10 (time in minutes for 10% of the ingested marker to travel from the duodenum to the ileum). Statistical analysis was performed by using multiple regression analysis.

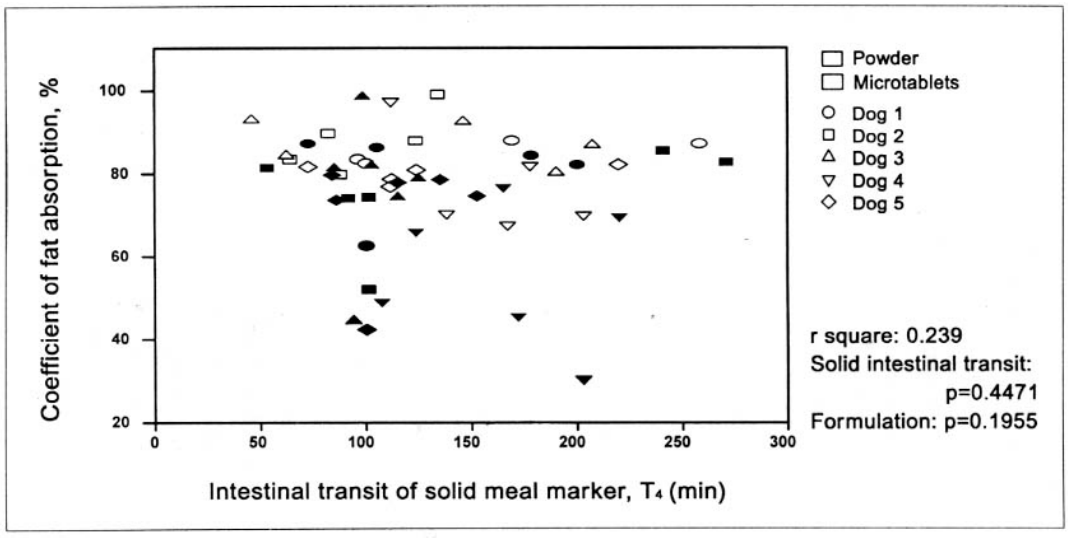

Fig. 6. Relationship between fat absorption and intestinal transit of a solid meal marker (99mTc-Eggbeater). Fat absorption is expressed as coefficient of fat absorption {(gm ingested fat - gm fecal fat)/gm ingested ×100} and intestinal transit of the solid meal marker is expressed as T4 (time in minutes for 4% of the ingested marker to travel from the duodenum to the ileum). Statistical analysis was performed by using multiple regression analysis.

을 관찰하였다.

일반적으로 십이지장의 영양분 노출이 소화관운동을 개시하는 주요 기전으로 알려져 있으나,5 소화기(digestive period)를 종료시키고 식간기(interdigestive period)로 전환시키는 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 원위부 소장이 식후 후기의 기능을 조절한다는 보고들이 있고, 실제 사람을 포함한 몇몇 동물에서는 회장에 노출되는 영양분이 증가하

면 자극되었던 소화관의 운동 및 분비 기능이 기저치로 다시 감소하는 것으로 알려져 있다.[18-25] 따라서 진행된 만성 췌장염에서와 같이 췌효소의 분비가 저하되어 있는 췌외분비 부전에서는 영양분의 소화 및 흡수가 저하되기 때문에 식후 소화관운동에 변화가 있을 것으로 예상되나, 이에 대한 연구 결과들은 다양하게 보고되고 있다. 췌외분비 부전에 있어서의 위배출에 대해서도 그간 다양한 결과들이 보고된 바 있으나,[1-3] 저자들은 본 연구와 같은 실험모델에서 위배출을 측정한 결과 순수 지방 분해 활성도를 함유한 세균성 lipase에 의해 유동식 및 고형식 식이표지자의 위배출이 지연되고 이는 용량 의존적임을 보고한 바 있다.[13]

췌외분비 부전에서의 장통과에 대한 연구는 많이 되어 있지 않으며 그나마 상반된 결과가 보고되고 있다. 한 보고[3]에서는 유동식 실험식이를 섭취한 알코올성 만성 췌장염에 의한 췌외분비 부전 환자에서 장통과는 지연되어 있으며 이는 항진된 위배출을 보상한다고 하였는데, 이 연구에서는 장통과를 십이지장 하행각부터 공장까지의 70 cm 분획에서만 산출하였기 때문에 전체 소장의 장통과를 반영한다고 보기는 어렵다. 역시 유동식 실험식이를 섭취시킨 만성 췌외분비 부전 환자를 대상으로 시행한 다른 연구는[5] 정상 대조군과 달리 췌외분비 부전에서는 위배출뿐만 아니라 장통과도 항진되어 있었다고 보고하였는데, 이 연구에서는 회장 말단부까지 관을 삽입하고 장통과를 측정하였기 때문에 본 연구에서와 같이 전체 소장의 장통과를 측정한 것으로 볼 수 있으며 그 결과도 본 연구의 결과와 유사하였다. 즉 사람이나 개의 췌외분비 부전에서 유동식의 장통과는 항진되어 있고, 이는 췌효소의 투여로 정상화 또는 지연되는 것으로 요약되며, 본 연구의 결과는 췌효소 중 특히 지방분해효소가 췌외분비 부전에서의 항진된 장통과의 정상화에 중요한 역할을 함을 시사하고 있다.

췌외분비 부전에서 장통과가 항진되는 기전은 아직 확실히 알려져 있지 않은데, 일반적으로 정상인에서는 십이지장 또는 소장 내에 영양분이 존재하면 위배출과 장통과가 지연되는 것으로 알려져 있다.[4,7-10] 따라서 과다한 영양분이 소장 내에 존재하게 되는 췌외분비 부전 환자에서 위배출 및 장통과가 항진되어 있다는 것은 이 환자들에서 위장관운동의 조절 기능에 변화 또는 문제가 있다는 것을 시사한다. 위장관운동의 조절에 중요한 역할을 하는 것들 중 pancreatic polypeptide, cholecystokinin (CCK), peptide YY 및 GLP-1 (glucagon like peptide-1) 등과 같은 조절 펩타이드들이 있는데, 이들 어느 것도 췌외분비 부전에서는 위배출과 장통과가 항진되어 있으며, 이는 췌효소 투여로 지연 또는 정상화된다는 관찰을 설명할 수는 없다.[5] 즉 pancreatic polypeptide는 췌외분비 부전에서 같이 결핍되기 때문에 위장관운동 변화에 기여할 수 있으나[26-28] 췌효소 투여에 의해 변화된 위장관운동이 정상화되는 것을 설명할 수 없다.[5] CCK가 위배출을 저해한다는 것은 잘 알려진 사실이며,[29] 췌외분비 부전 환자에서 식사 자극에 대한 CCK 상승이 감소하고 이러한 변화가 췌효소 투여로 정상화된다는 점은 CCK가 췌외분비 부전에서의 항진된 위배출 및 장통과에 관련이 있음을 시사한다.[5] 그러나 선택적인 CCK 수용체 길항물질을 이용해 CCK 수용체를 완전 차단하여도 위배출 항진이 약 40% 정도밖에 일어나지 않고,[29] 또 CCK 반응의 변화는 식후 2시간 이내에 나타나는 반면 위배출의 변화는 주로 그 이후에 나타나는 것으로 관찰되기 때문에 CCK만으로 췌외분비 부전에서의 위장관운동 변화를 설명할 수는 없다고 한다.[5] 식사 후기에 위장관운동은 원위부 소장에서 분비되는 peptide YY나 GLP-1과 같은 호르몬에 의해 조절될 수 있는데, peptide YY와 GLP-1은 췌외분비 부전에서 증가되고 췌효소를 투여하면 다시 감소하기 때문에[5,30,31] 원위부 소장에 도달하는 영양분의 양이 이들 호르몬의 증감을 결정하는 것으로 믿어지나[5] 이 두 호르몬은 위장관운동을 항진시키기보다는 오히려 지연시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.[32,33] 본 연구에서는 이러한 위장관운동에 관계하는 조절 펩타이드를 측정하지 못하여 앞에 언급된 내용들을 확인할 수는 없었지만, 췌외분비 부전에서의 위장관 조절기전은 향후 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

췌외분비 부전에서의 장통과에 대한 그간의 연구들은[3,5] 사람을 대상으로 시행되어 방법론적인 어려

움으로 인해 실험식이를 유동식만 사용하였기 때문에 고형식이에 대한 장통과는 연구된 바 없었다. 본 연구에서는 보다 생리적인 유동식과 고형식의 혼합식을 사용하였고 고형식이 표지자의 장통과를 측정할 수 있었으며, 그 결과 췌외분비 부전에서 고형식이의 장통과는 별 변화가 없는 것을 확인하였다. 그러나 실험식이의 총 열량 및 영양분 구성이 달라져도 일정한 결과를 얻을 수 있을지에 대해서는 앞으로 연구되어져야 할 과제라고 생각된다.

일반적으로 영양분과 장점막의 접촉 시간이 길면 영양분의 흡수가 증가하는 것으로 알려져 있는데,[34] 본 연구에서도 세균성 lipase의 투여는 유동식의 장통과를 지연시키고 이는 지방 흡수의 증가와 관련이 있는 것을 관찰할 수 있었다. 본 연구 결과와 위배출에 대한 저자들의 보고[13]를 종합하면, 췌외분비 부전에서 유동식은 위배출 및 장통과가 항진되어 있고, 고형식은 위배출만 항진되어 있으며 세균성 lipase는 항진된 위배출이나 장통과를 지연시키고 지연된 유동식의 위배출과 장통과는 지방 흡수의 증가와 관련이 있었다. 이러한 결과는 췌외분비 부전 환자의 식후 복부증상이 종종 췌효소 투여에 의해 완화되기도 함을 설명할 수 있을 것으로 생각되며,[5] 췌외분비 부전 환자에서 지방을 유동식 위주로 투여하거나 위장관운동 저해제를 사용하면 지방 흡수가 증가할 것인지 등의 문제는 앞으로 임상에서 연구되어야 할 과제라고 생각된다.

결론적으로 유동식과 고형식의 혼합식을 섭취시킨 개의 실험적 췌외분비 부전에서 세균성 lipase로서의 지방 분해 활성도는 제형에는 관계없이 용량 의존적으로 유동식의 장통과를 지연시키며, 유동식의 장통과 지연은 지방 흡수의 증가와 관련이 있는 것으로 생각된다.

요 약

목적: 췌외분비 부전에서의 장통과에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 한편, 저자들은 세균성 lipase가 개의 실험적 췌외분비 부전에서 제형과는 관계없이 용량 의존적으로 유동식 및 고형식 식이표지자의 위배출을 감소시키며, 지방 흡수는 유동식 식이 표지자의 위배출과 밀접한 관련이 있음을 보고한 바 있다. 본 연구에서는 개의 실험적 췌외분비 부전에서 세균성 lipase로서의 지방 분해 활성도가 용량 의존적으로 유동식 및 고형식 식이표지자의 장통과를 변화시키는지, 제형이 다르면 용량 반응도 다른지, 그리고 유동식 및 고형식 식이표지자의 장통과 변화가 지방 흡수와 연관되는지 등을 알아보고자 하였다. 대상 및 방법: 20 kg 내외의 암컷 mongrel 5마리를 사용하였다. 주-부췌관을 결찰-분리하여 췌외분비 부전을 형성하고, 관류-흡인 도관을 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. 실험식이로는 고지방식이(850 Cal, 지방 43%, 단백질 36%, 탄수화물 21%)를 사용하였다. PEG와 ^{99m}Tc Eggbeater를, 각각 유동식 및 고형식 식이표지자로, ^{14}C-PEG와 ^{3}H-PEG를 각각 십이지장 및 회장의 관강 내 유량 측정 표지자로서 사용하였다. 검체는 실험식 식후 15분 간격으로 6시간 동안 채취하였다. 유동식 식이표지자의 장통과는 식후 6시간 동안 표지자가 회장에 도달하는 cumulative % total delivery (total delivery), area under curve (AUC) 및 소장통과시간(T10=표지자 10%가 회장에 도달하는 시간 - 표지자 10%가 십이지장에 도달하는 시간)으로, 고형식 식이 표지자의 장통과는 total delivery, AUC 및 T4로 각각 평가하였다. 통계는 다중회기분석을 이용하였다. 결과: 고형식 식이표지자의 장통과는 세균성 lipase의 용량 및 제형에 의해 변화되지 않았으나, 유동식 식이표지자의 장통과는 세균성 lipase의 제형과는 관계 없이 용량 의존적으로 total delivery 및 AUC가 감소하고 T10이 증가하였다(각각 p=0.0004, 0.0017 및 0.0245). 지방흡수계수는 유동식 식이표지자의 장통과가 느릴수록 증가하는 음의 상관관계를 보였으나(T10, p=0.0213), 고형식이 표지자의 장통과와는 상관이 없었다. 결론: 개의 실험적 췌외분비 부전에서 세균성 lipase는 용량 의존적으로 유동식의 장통과만을 지연시키며, 유동식 장통과의 지연은 지방 흡수의 증가와 관련이 있는 것으로 생각된다.

색인단어: 췌외분비 부전, 세균성 lipase, 장통과, 지방 흡수

참 고 문 헌

1. Long WB, Weiss JB. Rapid gastric emptying of fatty meals in pancreatic insufficiency. Gastroenterology 1974;67:920-925.
2. Regan PT, Malagelada JR, DiMagno EP, Go VLW. Postprandial gastric function in pancreatic insufficiency. Gut 1979;20:249-254.
3. Johansson C, Schmidt DN, Hellström PM. Changed integrated gastrointestinal response to a mixed meal in exocrine pancreatic insufficiency. Pancreas 1992; 7:205-211.
4. Meyer JH, Elashoff JD, Domeck M, et al. Control of canine gastric emptying of fat by lipolytic products. Am J Physiol 1994;266:G1017-G1035.
5. Layer P, von der Ohe MR, Holst JJ, et al. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption. Gastroenterology 1997;112:1624-1634.
6. Owyang C, Louie DS, Tatum D. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion. Supression of cholecystokinin release by trypsin. J Clin Invest 1986;2042-2047.
7. Cortot A, Phillips SF, Malagelada JR. Gastric emptying of lipids after ingestion of a solid-liquid meal in humans. Gastroenterology 1981;80:922-927.
8. Hunt JN, Knox MT. A relation between the chain length of fatty acids and the slowing of gastric emptying. J Physiol (Lond) 1968;194:327-336.
9. Lin HC, Doty JE, Reedy TJ, Meyer JH. Inhibition of gastric emptying by sodium oleate depends on length of intestine exposed to nutrient. Am J Physiol 1990;259:G1031-G1036.
10. Welch I, Saunders K, Read NW. Effect of ileal and intravenous infusions of fat emulsions on feeding and satiety in human volunteers. Gastroenterology 1985;89:1293-1297.
11. 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.
12. 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.
13. **정준표, 정재복, 이세준 등. 개의 실험적 췌외분비 부전에서 세균성** lipase**의 용량 및 제형이 위배출에 미치는 영향. 대한소화기학회지** 1999;34:517-527.
14. 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.
15. van de Kamer JH, Huinik HTB, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. J Biol Chem 1949;177:347-355.
16. Tohno H, Sarr MG, DiMagno EP. Intraileal carbohydrate regulates canine postprandial pancreatobiliary secretion and upper gut motility. Gastroenterology 1995;109:1977-1985.
17. **정재복, 송시영, 정준표 등. 개에서 회장내 단백이 췌효소 및 담즙분비와 위배출 및 소장주행 시간에 미치는 영향. 대한소화기병학회지** 1993;25:1135-1147.
18. Jain NK, Boivin M, Zinsmeister AR, Brown ML, Malagelada J-R, DiMagno EP. Effect of ileal perfusion of carbohydrates and amylase inhibitor on gastrointestinal hormones and gastric emptying. Gastroenterology 1989;96:377-387.
19. Layer P, Peschel S, Schlesinger T, Goebell H. Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion. Am J Physiol 1990;258:G196-G201.
20. Read NW, McFarlane A, Kinsman RI, et al. Effect of infusion of nutrient solutions into the ileum on gastrointestinal transit and plasma levels of neurotensin and enteroglucagon. Gastroenterology 1984; 86:274-280.
21. Spiller RC, Trotman IF, Higgins BE, et al. The ileal brake-inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. Gut 1984;25:365-374.
22. Layer P, Zinsmeister AR, DiMagno EP. Effects of decreasing intraluminal amylase activity on starch

digestion and postprandial gastrointestinal function in humans. Gastroenterology 1986;91:41-48.
23. Siegle ML, Schmid HR, Ehrlein HJ. Effects of ileal infusions of nutrients on motor patterns of canine small intestine. Am J Physiol 1990;259:G78-G85.
24. Jain NK, Boivin M, Zinsmeister AR, DiMagno EP. The ileum and carbohydrate mediated feedback regulation of postprandial pancreaticobiliary secretion in normal humans. Pancreas 1991;6:495-505.
25. Layer P, Schleisinger T, Groger G, Goebell H. Modulation of human periodic interdigestive gastrointestinal motor and pancreatic function by the ileum. Pancreas 1993;8:426-432.
26. Pieramico O, Dominguez-Munoz JE, Nelson DK, Bock W, Buchler M, Malfertheiner P. Interdigestive cycling in chronic pancreatitis: altered coordination among pancreatic secretion, motility, and hormones. Gastroenterology 1995;109:224-230.
27. Glaser B, Vinik AI, Sive AA, Floyd JC Jr. Plasma human pancreatic polypeptide responses to administered secretin: effects of surgical vagotomy, cholinergic blockade, and chronic pancreatitis. J Clin Endocrinol Metab 1980;50:1094-1099.
28. Thor PJ, Konturek JW, Konturek SJ. Pancreatic polypeptide and intestinal motility in dogs. Dig Dis Sci 1987;32:513-519.
29. Fried M, Erlacher U, Schwizer W, et al. Role of cholecystokinin in the regulation of gastric emptying and pancreatic enzyme secretion in humans. Studies with the cholecystokinin-receptor antagonist loxiglumide. Gastroenterology 1991;101:503-511.
30. Adrian TE, Savage AP, Bacarese-Hamilton AJ, Wolfe K, Besterman HS, Bloom SR. Peptide YY abnormalities in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 1986;90:379-384.
31. Layer P, Holst JJ, Grandt D, Goebell H. Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. Dig Dis Sci 1995;40:1074-1082.
32. Savage AP, Adrian TE, Carolan G, Chatterjee VK, Bloom SR. Effects of peptide YY (PYY) on mouth to caecum intestinal transit time and on the rate of gastric emptying in healthy volunteers. Gut 1987; 28:166-170.
33. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. Dig Dis Sci 1993;38: 665-673.
34. Johansson C. Studies of gastrointestinal interactions. VII. Characteristics of the absorption pattern of sugar, fat and protein from composite meals in man. A quantitative study. Scand J Gastroenterol 1975;10:33-42.