

영양실험을 위한 십이지장 궤양 흰쥐 실험 모델 개발과 그 영양생리적특성

김창임[†] · 이연숙* · 최혜미**

혜전전문대학 식품영양과
서울대학교 농업생명과학대학 농가정학과*
서울대학교 가정대학 식품영양학과**

Development of Experimental Animal Model with Duodenal Ulcer for Nutritional Study and its Nutritional Characteristics

Chang Im Kim,[†] Yeon Sook Lee,* Haymie Choi**

Department of Food and Nutrition, Hyejon Junior College, Hongsung,
Choongnam, Korea

Department of Home Economics,* College of Agriculture & Life Sciences,
Seoul National University, Seoul, Korea

Department of Food and Nutrition,** College of Home Economics, Seoul National University,
Seoul, Korea

ABSTRACT

This study aimed to develop an experimental animal model of duodenal ulcer for application to nutrition, and to verify the nutritional characteristics. The 7 different doses and 8 different injections of cysteamine and 2 kinds of diets with different casein levels(10%, 20%) were tested to examine the incidence and the process of duodenal ulcer in female Sprague-Dawley rats. The results showed that the duodenal ulcer was induced when rats fed 10% casein diet(for 9 days) were injected 6 times with 13mg/100g BW cysteamine. The first injection was conducted after 24 hours of fasting, followed by the 2nd shot after 3 hours. The following shots were repeated every 3 days(4th and 7th days). Duodenal ulcer was observed 3 days after the last injection by optical microscope and the naked eye. The characteristics of nitrogen bioavailability of duodenal ulcer model were as followings : 1) gastric emptying rate was faster, 2) trypsin activity at duodenum was higher, 3) total protein concentration at serum and nitrogen retention rate were lower than the control. (*Korean J Community Nutrition* 1(2) : 260~268, 1996)

KEY WORDS : duodenal ulcer model · cysteamine · low protein diet · nitrogen bioavailability.

서론

소화성 궤양은 식도, 위, 십이지장등의 소화기관이 단

[†]교신저자 : 김창임, 350-800 충남 홍성군 홍성읍 남장리
전화) 0451) 30-5114, 팩스) 0451) 34-5154

백질 분해효소의 작용을 받아 점막, 근육이 소화되어 궤양이 생기는 것으로 정의된다(Brooks 1987). 위 궤양과 십이지장 궤양은 소화원인과 증상이 상호 공통점과 다른 점을 지니고 있어 다른질병이라는 견해도 있으나 대체로 한 병의 다른 유형으로 이해하려는 경향이 있다(최규완 1995). 소화성 궤양은 통증, 심트립과 헛배부름, 구토등

의 증상이 있고 출혈로 인해 빈혈이 유발되기도 한다. 소화성 궤양은 조직검사 및 혈액검사등을 통하여 진단할 수 있다. 위 궤양과 십이지장 궤양의 차이는 소화관 운동에 차이가 있는데 위 궤양은 위배출력이 느린 반면, 십이지장 궤양은 빠르다(Brooks 1987).

실험동물을 이용하여 십이지장 궤양을 유발하는 방법은 주로 화학물질의 주입에 의존하고 있다. 화학물질의 주입은 fistula에 의하거나 복강내 주사, 근육내 주사에 의해 이루어져 왔다. 흰쥐 이외의 동물은 소화성 궤양을 얻기가 간편하다. 실제 개는 가스트린 투여로(Emas Grossmam 1967), 고양이에는 산이나 알칼의 투여(Emas Fryo 1967)로 십이지장 궤양을 얻어 왔다. 그러나 흰쥐에서는 궤양 형성 자체가 쉽지 않으며, 궤양이 생긴다 해도 궤장염, 복막염, 대사 이상 등 여러 합병증이 동반되는 단점이 있었다(Stiel 등 1983). 이후 흰쥐를 이용하여 인체의 소화성 궤양과 병리적으로 닮은 결과를 얻기 위해 많은 노력을 해 왔다(강경구 등 1989; 함기백 등 1992; Szabo Selye 1972; Szabo 1978). 이 과정에서 cysteamine, propionitrile, reserpine, histamine, MPTP(1-methyl-4-phenyl-1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine)등의 약물이 사용되어 왔다(Szabo 1978; Segal 1960; Selye 1937; Okabe 등 1977; Keshavarzian 등 1990). 이 약물들 중 cysteamine이 가장 빠른 시간내, 높은 십이지장 궤양을 발생시킨다고 보고하였다(Szabo 1978). 최근에는 18Gy 250kV X ray를 생쥐에 가해 십이지장 상부에 궤양을 얻기도 하였다(Gompertz 등 1992).

이상과 같은 과정을 통하여 개발된 소화성 궤양의 실험 동물 모델은 궤양의 유발에 초점이 맞추어져 왔으며, 단시간내 약물 치유를 위해 주로 이용되어져 왔다(한남익 등 1989; Pace Colombo 1988; William 등 1988). 즉 영양소와 관련지어 소화성 궤양 실험동물 모델을 개발한 예는 거의 찾아볼 수 없었다.

따라서 본 연구는 예비 실험에서 약물의 1회 투여조건

을 확정하고, 실험 1에서 식이내 단백질 수준에 따라 소화성 궤양의 진행 상황을 점검하여, 식이 조건에 따른 약물의 투여 조건을 결정하고자 하였다. 실험 1의 결과에 따라 실험 2에서 저 단백질이와 함께 약물 투여에 의한 영양 실험에 적용할 만한 소화성 궤양 실험동물 모델을 설정하고, 이 모델에 있어서 질소대사에 관한 영양 생리적 특성을 검토하였다.

연구내용 및 방법

1. 예비 실험

예비 실험에서는 약물의 투여량을 결정하기 위하여 첫 번째 실험에서 각각 3마리의 흰쥐에 체중 100g당 10, 20, 25, 30mg의 cysteamine(Sigma Chemical Co., USA)을 3시간 간격으로 두번 복강에 투여하였다. 이때 생존수를 살피고, 주사 3일 후 흰쥐를 희생시켜 위 및 십이지장 궤양의 생성 여부를 확인하였다. 다음 실험에서 각 3마리의 흰쥐에게 체중 100g당 13, 16, 19mg의 cysteamine을 3시간 간격으로 두번 복강에 투여하였다. 위궤양 실험 모델 개발시 절식시킨 경우 궤양이 유의적으로 많이 형성되었다는 보고(임윤규 등 1990)에 따라 본 실험에서도 약물 주사전 24시간 실험 동물을 절식시켰다.

실험에 이용한 흰쥐의 생존 수와 궤양이 유발된 수는 Table 1에 제시한 바와 같이 13mg을 3시간 간격으로 2회 주사하면 일일 주사량으로 적절함을 알 수 있었다.

2. 실험 동물, 식이, 처치 및 실험 설계

실험 동물로 이유한 흰쥐(Sprague-Dawley, female rat)를 서울대학교 동물 사육장으로부터 공급받아, 환경 조절된 사육실(온도 22±2℃, 상대 습도 65±5%, 명암은 12시간 주기)에서 고형식이를 자유 급식하여 체중이 약 200g에 이를 때까지 사육하였다. 체중을 고려하여, 실험식이별, 실험 조건에 따라 각 군당 6마리씩으로 나

Table 1. The survival and duodenal ulcer incidence of rats injected with cysteamine

Preliminary Exam	Dose (mg/100g B.W.)	Frequeny	Animal (No.)	Survival (No.)	Ulcer incidence (No.)
I	10	2	3	3	0
	20	2	3	0	
	25	2	3	0	
	30	1	3	0	
II	13	2	3	3	3
	15	2	3	2	2
	17	2	3	1	1

눈 후, 실험식이를 급여하며 대사 cage에 넣어 1마리씩 분리 사육하였다.

본 실험에 사용된 식이 조성(Table 2)은 AIN76을 따랐으며, 단백질 급원으로 식이중 20% 또는 10% 카제인을, 소화관 식이 이동의 marker로 1% polyethylene glycol(PEG, 4000)을 함유하도록 하였다. 케양 유발 약물로 cysteamine을 증류수에 10% 농도로 녹여 복강 내로 주사하였고, 주사 총량은 0.3ml를 초과하지 않았다. 예비 실험 결과에 따라 체중 100g당 13mg으로 하였다. 일차 주사시에 24시간 절식후 1일 2회, 2, 3차는 3일 간격으로 절식시키지 않고 1일 1회 주사하였다.

우선 케양 유발 조건을 설정하기 위하여 cysteamine의 투여 회수와 시간 경과에 따른 변화를 검토하였으며 실험1의 실험 설계는 Fig. 1-a와 같다. 실험동물은 크게 6군으로 나누었다. 대조군으로 약물 투여 없이 9일후에 희생하여 시료를 채취하였으며, 실험군 중 3군은 1일 3시간 간격으로 2회 주사하고 3, 6, 9일후에 희생시켰다(1i-3d, 1i-6d, 1i-9d). 나머지 2군중 1군은 1일 3시간 간격으로 2회 투여한 후 3일 후 1회 한번 더 주사한 후 3일후(6일째) 희생시켰다(2i-3d). 또 1군은 1일 3시간 간격으로 2회 투여한 후 3일마다 1회씩 두번 더 주사한 후 3일후(9일째) 희생시켰다(3i-3d). 모든 실험 군은 식이 조건을 단백질 20% 섭취 군과 10% 섭취 군으로 나누었다. 실험 기간 동안 3일 간격으로 체중과 식이섭취량을 구하였다. 실험1에서 얻어진 결과에 따라 소화성 케양 모델을 설정할 실험 2에서는 저단백 식이와 cysteamine에 의해 소화성 케양 모델을 확장하고, 그 영양 생리적 특성을 검토하였다. 실험 2의 설계는 Fig. 1-b와 같다. 실험 1에서 2차, 3차 주사에서 1일 1회의 주사로는 케양 형성이 적절하지 않아 실험 2에서는 1, 2, 3차 모두

Table 2. Composition of experimental diets

ingredients	20% casein diet	10% casein diet
	(g/kg)	
Casein	200	100
Starch	680	780
Corn oil	50	50
Cellulose	8	8
Min. mix 1)	40	40
Vit. mix 2)	10	10
Choline Cl	2	2
PEG #4000 3)	10	10

1. Mineral mixture(Harper pattern, 1965)
 2. Vitamin mixture(AIN-76)
 3. PEG # 4,000 : polyethylene glycol # 4,000

1일 2회의 cysteamine(13mg/100g B.W.×2회)을 주사하여 케양을 유발하였고, 실험동물은 마지막 주사 1, 2, 3일후에 희생시켰다(3i-1d, 3i-2d, 3i-3d).

3. 시료 수집 및 분석 방법

실험 최종일에, 희생전 12시간을 절식한 후 1시간 30분 동안 급여하고 식이 섭취 종료 1시간후에 sodium pentobarbital(Pitman-Moore, Inc., USA)을 체중 100g당 5mg씩 복강 주사로 마취후, 시료를 수집하였다.

실험 1과 2에서 위 십이지장 조직 검사를 시행하였다. 적출한 위와 십이지장 조직을 위의 대만부를 따라 절개한 후, 생리식염수로 씻고 코르크 판에 펴서 대나무 편으

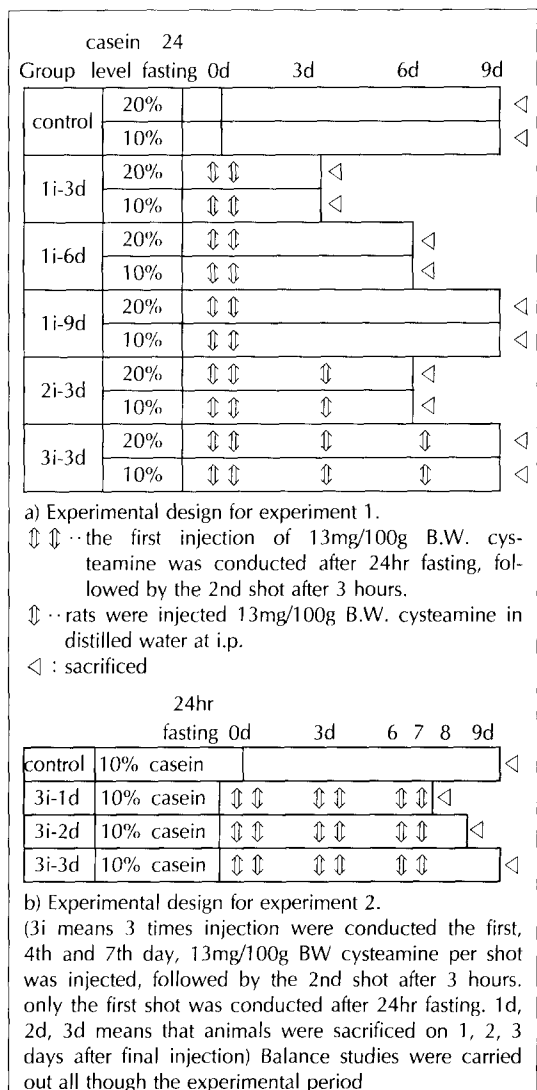


Fig. 1. Scheme of experimental design used in experiment.

로 꽃고 10% 중성 포르말린에 고정하였다. 위 십이지장의 조직 검사는 포르말린에 일주일 담그고 세절(trimming) 하여 자동조직처리기(Fisher Co., Model 116 A, USA)에서 처리하였다. 이를 파라핀으로 포매하고, microtome(American optical, Model AO 810, USA)으로 3 μ m 두께로 조직을 절편하여 통상적인 방법으로 hematoxylin & eosin 염색을 시행하고 광학 현미경으로 약 40배 가량 확대하여 관찰하였다(Poulsen 1973). 실험 2에서는 소장을 적출하여 전체 소장의 내용물을 0.9% NaCl 생리식염수로 씻어 낸 후 일정량으로 맞추고, 원심분리(10000rpm에서 20분간) 하여 가용성 부분을 소화판 내용물로 수집하였다. 경동맥에서 방혈하여 혈액을 수집하였다. 수집된 혈액을 24시간 냉장 방치후 3000rpm에서 20분간 원심분리(Sorvall, GLC-2B) 하여 혈청을 얻었고, 분석 시까지 -20 $^{\circ}$ C에서 냉동 보관하였다. 대사 실험 기간 중 분과 뇨를 수집하였으며 분을 건조, 중량 측정, 분쇄후 냉동 보관하였고, 뇨에 0.1% HCl을 소량 넣고 전체의 부피를 측정한 후 냉동보관하였다. 소장 내용물의 가용성 부분에서 PEG를 Hyden법(Hyden 1956)에 의해, trypsin 활성은 casein을 기질로한 Rick법(Rick 1974)에 의해, 혈청의 total protein은 Lowry법(Lowry 등 1951), albumin은 Doumas법(Doumas 등 1971), α -amino N은 ninhydrin법(Rosen 1957)에 의해 측정하였다. 분과 뇨 중의 총질소 함량은 자동 질소 분석기(스위스, Buchi사)를 이용하여 측정하였다.

4. 통계분석

실험식이의 처리에 의한 각 분석 항목의 분석치는 평균 \pm 표준 오차로 제시하였다.

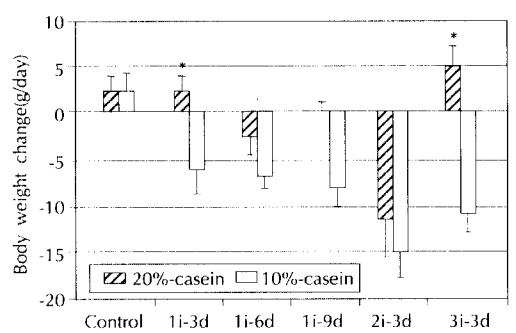
실험 1의 경우 각 처리별 평균치간의 유의성 검증은 단 백질의 수준간에는 t-test에 의해, 시간 경과 및 주사 회수간 유의성 검증은 ANOVA test후 p < 0.05에서 Duncan's multiple range test에 의해 시행하였다. 실험 2의 경우 시간 경과에 따라 유의성 검증은 ANOVA test후 p < 0.05에서 Duncan's multiple range test에 의해 시행하였다.

연구 결과 및 고찰

1. 실험 동물의 체중 변화 및 식이섭취량

실험 1에서 실험 동물의 체중 변화는 Fig. 2-a와 같다. 20% 카제인 급여군에서 주사 6일 후(1i-6d군) 체중이

감소하고, 주사 9일 후(1i-9d군)에는 초기상태로 증가하였다. 그러나 10% 카제인 급여군에서는 주사 3일 후(1i-3d), 주사 6일 후(1i-6d), 주사 9일 후(1i-9d군)에 모두 체중이 감소하였다. 주사 회수를 증가시켰을 경우, 20% 카제인 급여군에서, 3일 간격으로 2번 주사한 2i-3d군에서 체중이 감소하고, 3일 간격으로 3번 주사한 3i-3d군



a) Effects of cysteamine injection frequencies on body weight change in rats fed 20% and 10% casein diet during experimental period

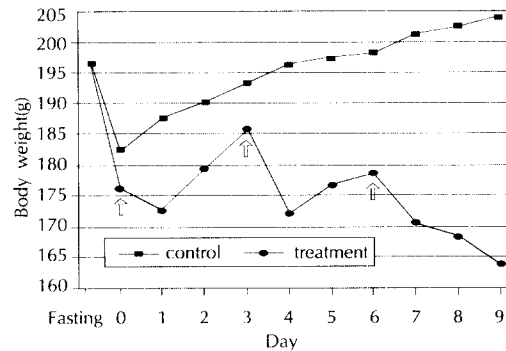
(1i means the first injection of 13mg/100g B.W. cysteamine was conducted after 24hr fasting, followed by the 2nd shot after 3 hours.

2i means injections were conducted on the 1st, 4th day. 3i means injections were conducted on the 1st, 4th day, 7th day. only one shot was conducted on the 4th, 7th day.

3d, 6d, 9d means that animals were sacrificed on 3, 6, 9 day after final injection)

* : significantly different between 20% and 10% casein diet at p < 0.05 by t-test.

Values are mean \pm S.E.



b) Body weight change of rats fed 10% casein diet with cysteamine injection.

(3 times injection were conducted the first, 4th and 7th day, 13mg/100g BW cysteamine per shot was injected, followed by the 2nd shot after 3 hours, only the first shot was conducted after 24 hr fasting)

Fig. 2. Body weight change of rats during experimental period.

은 증가하였다. 10% 카제인 급여군은, 2i-3d군, 3i-3d에서 모두 체중이 감소하였다. 체중 감소의 폭은 10% 카제인 급여군에서 더 컸다. 즉 20% 카제인 급여군의 경우 약물 주사 후 시간 경과에 따라 체중이 감소하나, 6일 이후 회복하는 경향을 보였다. 그러나 10% 카제인 급여군의 경우 약물주사후 모든 실험 동물의 체중은 감소했다. 식이내 카제인 수준에 상관없이 cysteamine을 주사한 군은 주사후 3일까지의 식이 섭취량은 주사하지 않은 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였으나($p < 0.05$), 주사 3일 이후 9일까지의 식이섭취량은 대조군에 비해 증가하였다. 각각 10%와 20% 카제인 급여군사이의 식이섭취량은 통계적인 유의 차가 없었다.

실험 2의 경우 체중의 변화는 Fig. 2-b와 같다. 실험군은 약물 주사에 의해 주사 당일 체중이 감소되었고 주사후 체중이 증가되었으나 마지막 주사 후에는 시간 경과에 따라서 체중이 증가하지 않았다. 식이의 섭취량 또한 주사일에는 극심하게 저하되었으나, 그 이후에는 증감 경향이 체중 변화와 비슷하였다.

2. 위 및 십이지장의 조직 검사

실험 1에서 위 및 십이지장의 조직 검사 결과는 주사후 3일(1i-3d군)에, 20% 카제인 급여 군은 위 및 장막까지 심한 충혈을 보인 것이 한 마리 있었고, 그 외는 충혈의 특별한 병변이 없었다. 10% 카제인 급여군은 전부 위점막층 및 점막 하직에서 심한 충혈을 보였고, 십이지장의 상피 탈락을 보인 것이 한마리 있었다. 주사후 6일(1i-6d군), 주사후 9일(1i-9d군)에는 모두 특별한 병변이 관찰되지 않았다. 1회의 주사로 유발된 케양은 6일 이전에 치유가 되는 것으로 생각되었다. 2i-3d군에서, 20% 카제인 급여군은 충혈과 출혈이 나타났으나, 10% 카제인 급여군은 전부 위점막층 및 점막 하직에서 심한 충혈을 보였고, 십이지장의 상피 세포의 퇴행 및 염증세포의 침윤 수종성 변화를 보였다. 3i-3d군에서, 20% 카제인 급여군은 충혈외에 특별한 병변이 없었고, 10% 카제인 급여군은 충혈과 국소적 점막손상을 보였다.

이로써 주사의 회수가 증가함에 따라 20% 카제인 급여군보다는 10% 카제인 급여군이 더 심한 케양이 남아있어, 식이 단백질 수준이 케양의 치료에 식이 요인이 중요한 것으로 보인다.

실험 2의 경우, 위 및 십이지장의 조직 검사 결과는 Fig. 3과 같다.

십이지장 케양이 형성된 위 및 십이지장의 전체 모양

은 Fig. 3, a와 같다. 위 조직의 경우, 3i-1d군, 3i-2d군, 3i-3d군에서 모두 충혈이 나타났다. 십이지장의 경우, 3i-1d군, 3i-2d군에서는 villi의 탈락(Fig. 3, b) 윤주근(Fig. 3, c)과 중주근(Fig. 3, d)의 괴사 및 천공(Fig. 3, e)도 관찰되어, 모두 심한 케양이 관찰되었다. 이 결과로 보아 cysteamine 주사를 100g 체중당 13mg으로 2번씩 3일 간격으로 3차에 걸쳐 주사하면 십이지장에 확실한 케양이 유발되었다.

3. 소화관 내의 소화 생리

실험 2에서 장관내 식이의 이동 표지로 사용하였던 섭취 PEG에 대한 위, 소장상부, 소장하부내 PEG비율과 소장의 trypsin 활성은 Table 3과 같다. 실험처치후 1, 2, 3일에 희생시킨 모든 실험 군이 대조 군에 비해 통계적으로 유의하게($p < 0.05$) 위내 PEG비율이 낮은 대신, 소장에서의 PEG 비율은 높았다. 실험 군이 대조 군보다 위 배출력이 빨랐다. 위 배출력이 빠른 것은 십이지장 케양 특징의 하나이다. 본 실험에서 행한 실험 처치로 실험군에서 식이 이동은 십이지장 케양 특징과 일치하였다(이연숙·김창임 1994). 실험군에서 약물 처치 후 시간이 경과할수록 섭취 PEG에 대한 위, 소장 상부, 소장하부내 PEG 비율이 변하고 있었고, 소장 상부에서 주사후 1일에 희생시킨 3i-1d 군의 경우 PEG가 검출되지 않았으며, 시간이 경과하면서 검출량이 증가하였다. 이는 주사후 1일에는 소장 상부에서 식이 이동이 매우 빠르며, 시간이 지날수록 정상에 가까워지는 것으로 보인다. 장관내 식이의 이동이 너무 느리면 소화의 지연으로 적절한 양의 식이 섭취가 어려워지고, 너무 빠르면 적절한 소화 흡수과정을 거치지 못하므로 섭취한 식이로부터 영양소의 흡수가 제대로 이루어지지 않는 문제점이 있다(Hunt 1985). 또한 소화관의 질환과 식이 이동에서는 십이지장 케양의 경우 식이 이동이 빨라지고, 위 케양의 경우 식이 이동이 느려진다는 보고가 있다(Brooks 1989).

Trypsin 활성은 실험군이 대조 군보다 더 높았는데 소장 상부와 하부 모두에서 시간 경과에 따라 점차 증가하는 경향을 보였다. 이는 1일 간격으로 시간의 경과에 따라 소화관 내에서의 소화 효소의 활성은 점차 증가하고 있음을 보였다. 조직 검사에 의한 십이지장 케양의 상처 회복보다 더 빠른 효소 활성의 회복을 보여주었다. 이는 조직 상처의 회복보다는 생화학적 회복이 더 빠름을 보여준다고 생각된다. 또한 식이의 섭취량이 점차 증가하기 때문에 효소의 활성이 증가되었으리라 생각된다. 소화관내 효소

의 활성은 식이 섭취에 영향을 받는 것으로 보고되고 있다(Benkada 등 1993 ; Prost Belleville 1991).

4. 혈중 아미노질소, total protein, albumin의 수준

실험 2에서 혈중 아미노 질소의 농도와 혈청내 총단백질, albumin의 농도는 Fig. 4와 같다. 실험군에서는 동맥

혈 중 아미노 질소의 농도는 3i-1d군, 3i-2d군이 대조군과 3i-3d군에 비해 낮았다($p < 0.05$). 혈청내 총단백질, albumin의 농도는 실험 처치후 1일째(3i-1d) 떨어졌다가, 시간이 경과하면서 점차 증가되는 경향이 있었고, 총단백질은 3i-1d군, 3i-2d군과 3i-3d군, 대조군사이에 통계적으로 유의한 차이($p < 0.05$)를 보였다. 그러나 albumin은 통계적인 유의차는 없었다. 이는 영양상태에 따라 총단백

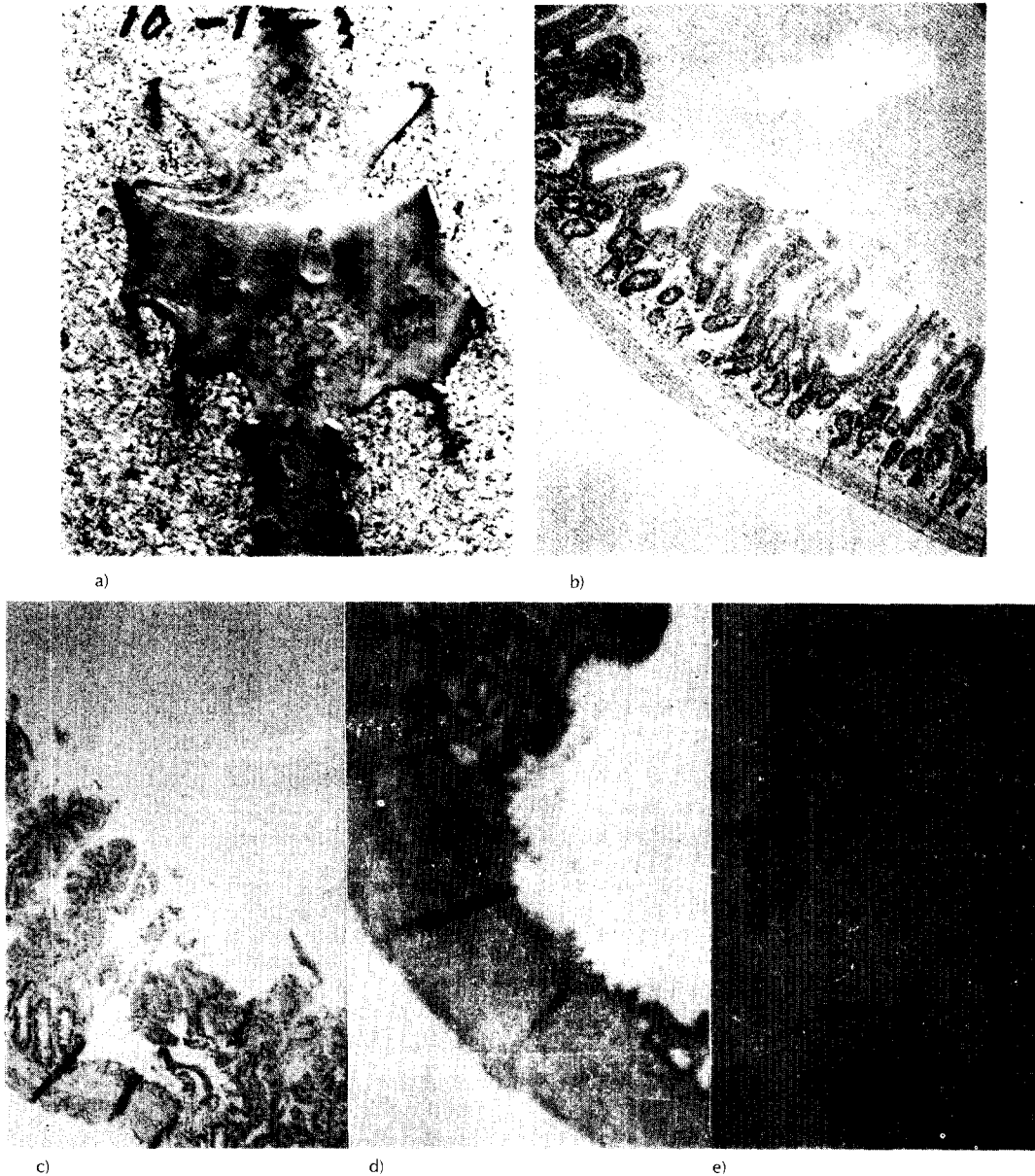


Fig. 3. Photography of duodenal ulcers induced by cysteamine in rats fed 10% casein diet.
 a) Gross appearance b) U-shaped superficial erosion c) Flat-bottomed ulceration, inflammation in submucosa
 d) Ulceration in lamina muscle e) Perforation b-e) H&E, $\times 40$

Table 3. Effects of cysteamine injection on PEG ratio and trypsin activity of gastrointestinal content in rats fed 10% casein diet during experimental period

Group	PEG ratio(%) ¹⁾		Trypsin activity(intestine) ²⁾	
	Stomach	Intestine	Upper	Lower
control	45.03 ± 3.16	58.45 ± 6.26 ^{a3)}	464.84 ± 20.00 ^b	496.98 ± 16.22 ^a
3i-1d	28.12 ± 0.14	54.30 ± 11.34 ^a	556.01 ± 29.31 ^a	587.30 ± 19.70 ^b
3i-2d	29.12 ± 4.92	69.10 ± 6.80 ^b	594.23 ± 27.77 ^a	638.64 ± 26.24 ^b
3i-3d	26.83 ± 3.45	68.51 ± 5.21 ^b	603.17 ± 12.17 ^a	632.87 ± 14.06 ^b

1) PEG ratio=detected PEG/PEG intake.

2) Trypsin activity is the amount of trypsin which under defined condition liberates sufficient TCA soluble hydrolysis products.

3) ^a^b different superscripts within the same row are significantly different at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

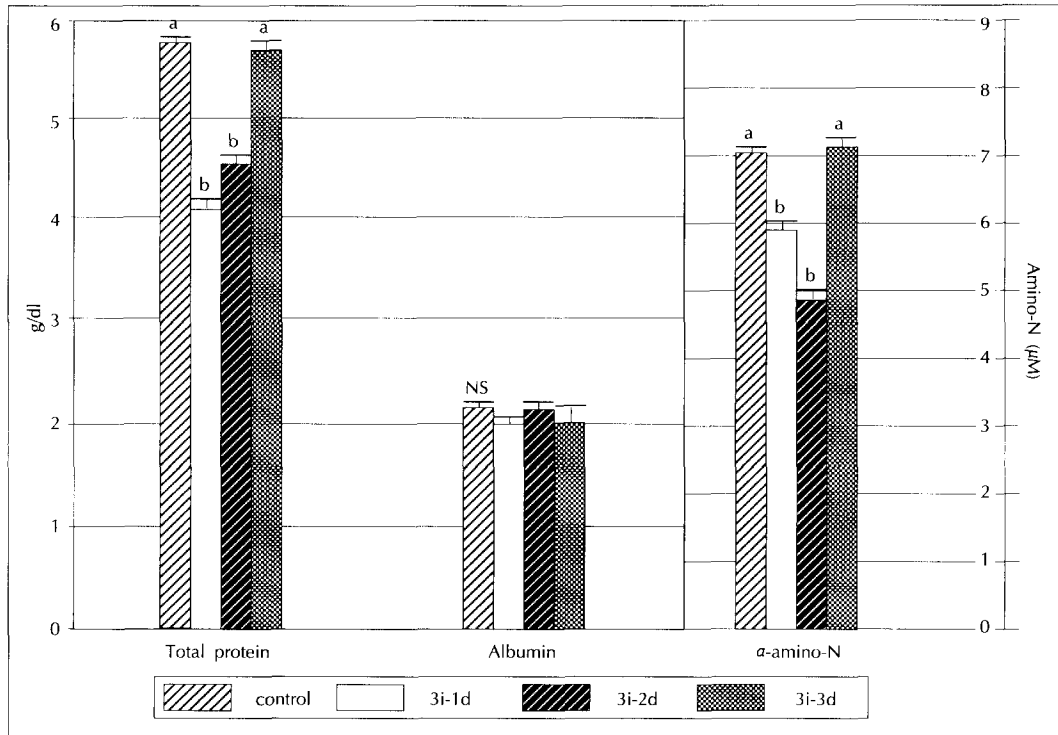


Fig. 4. Effects of cysteamine injection on plasma total protein, albumin and α -amino-N in rats fed 10% casein diet during experimental period.

(3i means 3 times injection were conducted the first, 4th and 7th day, 13mg/100g BW cysteamine per shot was injected, followed by the 2nd shot after 3 hours. Only the first shot was conducted after 24 hr fasting.

1d, 2d, 3d means that animals were sacrificed on 1, 2, 3 days after final injection)

a, b means significantly different among the groups at $p < 0.05$ by Duncan's multiple range test.

NS means not significant different among the groups.

Values are mean \pm S.E.

3i : twice per day(13mg/100g BW \times 2) repeated 3 times at 3 day intervals

질보다는 albumin의 반응이 민감하지 않음을 보여주었다.

5. 질소 평형

실험 2에서 질소 평형은 매일 분석되었는데 그 결과는

Table 4와 같다. 소화율은 주사한 날에는 주사하지 않은 날에 비해 떨어지는데 이는 장관내 탈락된 조직이 소화 흡수되지 못하고 분으로 배설되기 때문인 것으로 생각되어진다. 질소 보유량은 주사 1일째에는 음 (-)으로, 2일째는 양 (+)으로 증가되었고, 3일째는 양이기는 하나,

Table 4. Effects of cysteamine injection on dietary, urinary, fecal nitrogen, apparent digestibility and nitrogen retention in rats fed 10% casein diet during experimental period

Day	Diet-N (mg/d)	Urinary-N (mg/d)	Fecal-N (mg/d)	App. dig (%)	Nitrogen retention(mg)
1	89.5 ± 14.1	111.1 ± 5.2	15.7 ± 1.8	82.5 ± 3.3	-37.4 ± 4.2
2	205.5 ± 7.2	39.5 ± 11.9	14.8 ± 1.8	92.8 ± 1.0	151.2 ± 17.6
3	187.7 ± 4.2	48.7 ± 8.2	17.4 ± 2.0	90.7 ± 0.9	121.6 ± 17.5
4	24.2 ± 6.7	76.6 ± 11.9	10.3 ± 2.2	57.4 ± 7.5	-62.7 ± 37.8
5	194.2 ± 2.4	50.0 ± 1.9	9.3 ± 1.4	95.2 ± 0.6	134.9 ± 15.2
6	133.0 ± 10.1	49.8 ± 2.6	9.2 ± 1.3	93.1 ± 0.7	74.0 ± 7.2
7	52.5 ± 6.9	43.7 ± 2.8	8.1 ± 0.4	84.6 ± 2.7	0.7 ± 37.3
8	154.8 ± 13.4	48.8 ± 7.7	6.6 ± 1.0	95.7 ± 0.5	99.4 ± 17.7
9	116.7 ± 14.0	51.5 ± 13.7	7.8 ± 3.3	93.3 ± 4.4	57.4 ± 7.2

Values are mean ± S.E.

App. dig means apparent digestibility.

3 times injection of 13mg/100g BW cysteamine per shot were conducted on the first, 4th and 7th day.

2일째 보다는 감소되었다. 이런 결과는 2차, 3차 주사시에도 비슷한 경향을 보이나 그양은 줄었다. 이는 주사한 날의 식이 섭취량이 떨어지고, 뇨로의 질소 배설이 많았기 때문이다. 뇨로의 배설이 많은 것은 단백질 분해가 증가함을 보여주므로 약물에 의해 나타난 반응에 적응하는 것(Fauconneau 1964)은 주사를 한 그날에 일어남을 보여주었다.

요약 및 결론

저 단백질식과 함께 cysteamine 투여로 영양 실험에 적용할 만한 소화성 영양 실험동물 모델을 설정하고, 이 모델에 있어서 질소대사에 관한 영양생리적 특성을 검토하기 위한 본 실험의 결과는 다음과 같다.

Cysteamine 주사에 의한 소화성 영양 흰쥐 실험모델 개발에 있어서, 10% 카제인 식이를 급여한 군에서 1일 2회씩 3일 간격으로 반복 주사하면 20%군에 비해 더 십이지장 영양과 가까웠다. 2차 주사 3일후 영양상태를 유지하고 있었으므로 소화성 영양 모델을 확정하기 위해서는 3일 간격으로 1일 2회의 주사를 3번 반복하는 것이 필요한 것으로 생각된다.

따라서 암컷 흰쥐(rat, Sprague-Dawley계, 체중 200g 내외)를 사용하여, 실험기간동안 10% 카제인 식이를 급여하면서, 24시간 금식시킨 후 cysteamine을 1일 3시간 간격으로 체중 100g당 13mg으로 2회 주사하고, 이를 3일 간격으로 3차에 걸쳐 주사하면, 마지막 주사 후 3일까지는 조직학적 측면에서나 소화생리 측면에서 소화성 영양의 유지를 확인하였으며, 이로써 약물 투

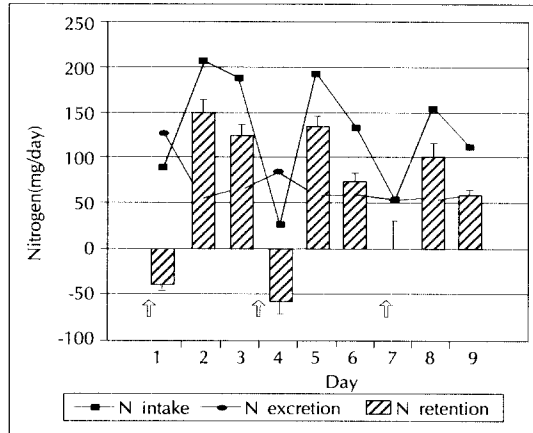


Fig. 5. Effects of cysteamine injection on nitrogen balance in rats fed 10% casein diet. (cysteamine injection : two injections per day repeated 3 times at 3 day intervals) i : injection, N excretion : urinary N + fecal N

여와 10% 카제인 식이 급여에 의한 십이지장의 영양모델을 설정하였다.

Cysteamine으로 영양이 유도된 흰쥐에서의 체내 질소이용성에 관한 특성은, 소화관내 질소의 형태별 분포로 보아 소화작용 저하를 나타냈다. 또한 혈장내 총단백질 농도의 저하, 질소보유율 저하로 질소의 이용효율도 저하되는 것으로 나타났다.

참고문헌

강경구 · 최규환 · 김우호 · 김용일(1989) : Cysteamine투여에 의하여 유발된 흰쥐의 소화성 영양 모델에서의 위

- 점막내 G세포 및 혈중 가스틴농도의 변화에 대한 실험적연구. *대한소화기병학회지* 21 : 12-21
- 이연숙 · 김창임(1994) : Cysteamine에 의해 유도된 십이지장 궤양 실험모델의 제내 질소대사에서 단백질과 단백질 가수분해물의 섭취효과. *한국영양학회지* 27 : 699-708
- 임윤규 · 이종권 · 이영순(1990) : 랫드에서 스트레스에 의해 유발된 위궤양 모델에 관한 연구. *한국식품위생학회지* 5 : 187-196
- 최규원(1995) : 소화성 궤양. In 서울대학교 의과대학편, 소화기학, pp75-83, 서울대학교 출판부, 서울
- 한남익 · 유석환 · 최상욱 · 박영민 · 정진우 · 이창훈 · 김부성(1989) : 소화성 궤양에 대한 Nizatidine의 치료 효과. *대한소화기병학회지* 21 : 56-60
- 함기백 · 이상인 · 임대순 · 김원호 · 신제윤 · 문양명 · 장진경 · 박인서 · 최홍재 · 박형우(1992) : Cysteamine이 백서의 십이지장 궤양 형성시 미치는 영향. *대한소화기병학회지* 24 : 743-752
- Benkada KM, Belleville J, Prost J(1993) : Comparative changes between pancreas and pancreatic juice digestive enzyme contents during nutritional rehabilitation following severe protein malnutrition in the rat. *Br J Nutr* 69 : 83-96
- Brooks FP(1989) : Peptic Ulcer Disease. In Chopra S, May RJ eds. Pathophysiology of Gastrointestinal Disease, pp.159-187, Little Brown and Company, 1st ed.
- Doumas BT, Watson WA, Biggs HG(1971) : Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta* 31 : 87-91
- Emas S, Fryo B(1967) : Gastric and duodenal ulcers in cats following reserphine. *Acta Physiol Scand* 71 : 316-322
- Emas S, Grossmam MI(1967) : Production of duodenal ulcers in dogs by infusion of porcine gastrin. *Gastroenterology* 52 : 959-965
- Fauconneau F, Michel MC(1964) : The role of the gastrointestinal track in the regulation of protein metabolism. In Munro HN eds. Mammalian protein metabolism, pp.481-522, Academic press
- Gompertz RHK, Michalowski AS, Man WK, Spencer J, Baron JH(1992) : Duodenal ulcer : a model of impaired mucosal defence. *Gut* 33 : 1044-1049
- Hunt JN(1980) : A possible relation between the regulation of gastric emptying and food intake. *Am J Physiol* 239 : G1-G4
- Hyden S(1956) : A turbidimetric method for determination of polyethylene glycols in biological materials. *Lanbrukshoegsk Ann* 22 : 139-145
- Keshavarzian A, Wibowo A, Gordon JH, Fields JZ(1990) : MPTP-induced duodenal ulcer in rat. *Gastroenterology* 98 : 554-560
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randell RJ(1951) : Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193 : 265-275
- Okabe S, Takeuchi K, Urushidani T, Takagi K(1977) : Effects of cimetidine, a histamine H-receptor antagonist, on various experimental gastric and duodenal ulcers. *Am J Dig Dis* 22 : 677-683
- Pace F, Colombo E(1988) : Nizatidine in the short-term treatment of duodenal ulcer : A cooperative double-blind study once daily bedtime administration. *Am J Gastroenterol* 6 : 534-645
- Poulsen SS(1972) : Observations on the surface architecture of histamine-induced gastric ulcerations in the guinea pig. *Acta Pathol Microbiol Scan [A]* 81 : 483-487
- Prost J, Belleville J(1991) : Age and protein restriction followed by balanced refeeding effect on pancreatic digestive enzyme output and turnover times in rats. *J Nutr* 121 : 2044-2054
- Rick W(1972) : Trypsin : Measurement with casein as substrate. In Bergmeyer HU eds. Methods of Enzymic Analysis, vol 2, pp.1018-1021, Academic press
- Rosen H(1957) : A modified ninyhydrin colorimetric analysis for amino acids. *Arch Biochem Biophys* 67 : 10-15
- Segal HL(1960) : Ulcerogenic drugs and technics, experimental and clinical. *Am J Med* 29 : 780-792
- Selye H(1937) : Studies on adaption. *Endocrinology* 21 : 169-175
- Stiel D, Murray DJ, Peters TJ(1983) : Mucosal enzyme activities, with special reference to enzymes implicated in bicarbonate secretion, in the duodenum of rats with cysteamine induced ulcers. *Cli Sci* 64 : 431-347
- Szabo S, Selye H(1972) : Doudenal ulcers produced by propionitrile in rats. *Arch Pathol* 93 : 390-394
- Szabo S(1978) : Animal model of human disease, Duodenal ulcer disease, Animal model : Cysteamine induced acute and chronic duodenal ulcer in the rat. *Am J Path* 93 : 273-276
- William R, David F, Ransohof E(1988) : Summary of the 32nd meeting of the food and drug administrations gastrointestinal drugs advisory committee. *Am J Gastroenterol* 83 : 417-418