

## 새로운 프로톤 펌프 억제제, IY-81233의 항위염과 항궤양작용

김승희\*, 김진, 강석연, 이송득, 홍성길<sup>1</sup>, 김동연<sup>1</sup>, 문애리<sup>2</sup>

식품의약품안전본부 독성연구소 약리부, <sup>1</sup>일양약품 중앙연구소, <sup>2</sup>덕성여자대학교 약학대학

### Antigastric and Antiulcerative Action of a New Proton Pump Inhibitor (IY-81233)

Seung Hee KIM\*, Jeon KIM, Seog Youn KANG, Song Deuk LEE, Sung Gul HONG<sup>1</sup>, Dong Yeun KIM<sup>1</sup> and Aree MOON<sup>2</sup>

Department of Pharmacology, Center for Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration, 5, Nokbun-dong, Eunpyung-ku, Seoul 122-020, Korea

<sup>1</sup>Central Research Laboratory, Il Yang Pharmaceutical Company, Ltd., Yong-In 449-900, Korea

<sup>2</sup>Duksung Women's University, Ssangmoon-Dong, Tobong-Ku, Seoul 132-714, Korea

(Received August 27, 1996; accepted September 20, 1996)

**Abstract** – This study was designed to determine the effect of newly synthesized antiulcer agent, 5-pyrrolyl-6-halo-2-(pyridyl-2-methylthio)benzimidazole derivatives (IY-81233), on various experimental ulcers and on the secretion of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) into the gastric lumen of rat. IY-81233 was previously reported to have a strong inhibitory effect on H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase and on gastric acid secretion in rats. Oral administration of IY-81233 at concentrations of 0.2, 2.0, and 20 mg/kg inhibited gastric lesions and duodenal ulcer induced by indomethacin, HCl-ethanol, water-immersion stress, cysteamine, and acetic acid in a dose dependent manner. Their IC<sub>50</sub> values were 3.4, 1.4, 0.8, 1.3, and 1.2 mg/kg, respectively. These results indicate that IY-81233 is a potent antiulcer agent although it is slightly less potent than omeprazole in healing of gastritis and ulcers. The secretion of PGE<sub>2</sub> into gastric lumen was also investigated in relation to the cytoprotective effect by IY-81233 in rats. The PGE<sub>2</sub> level was not changed significantly by an oral administration of IY-81233, suggesting that IY-81233 has little effect on the gastric protection. Therefore, it can be concluded that IY-81233 exerts prominent antiulcer activity by suppressing gastric acid secretion via an inhibition of a proton pump and not by protecting the gastrointestinal mucosa against various ulcerative stimuli.

**Keywords** □ IY-81233, benzimidazole derivatives, H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, gastric lesions, duodenal ulcer.

위산은 산 분비 자극에 의해 위벽세포의 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 효소에 의해 ATP분해시 생성되는 energy를 이용하여 H<sup>+</sup>와 K<sup>+</sup>의 교환이 이루어지면서 H<sup>+</sup>가 강산성 부위인 gastric lumen 부위로 분비되며 이를 proton pump라 명명하였다 (Sachs 등, 1976 ; Berglinth 등, 1980). 최근 proton pump 저해약이 개발되어 현재 수종의 약물이 임상에 사용되고 있으며 이들은 위산분비를 강력하게 지속적으로 억제함으로써 차세대 소화성궤양 치료약으로 각광을 받기 시작하고 있다 (Satoh 등, 1989 ; Wallmark 등, 1987 ; ray 등, 1982 ; Reenstra 등, 1985 ; Inatomi 등, 1991). Proton pump 저해약

의 구조-약리활성의 상관관계를 보면 pyridylmethylsulfide benzimidazole이 위산분비를 강력하게 억제하는 것으로 보고되었다 (Fellenius 등, 1981). 1974년에 CH<sub>2</sub>S를 CH<sub>2</sub>SO로 산화한 timoprazole을 합성하여 위산분비의 억제작용을 확인했고 생물활성이 더 강한 picoprazole, omeprazole이 1976년, 1978년에 각각 개발되었다 (Konturek 등, 1984 ; Larsson 등, 1983). 이러한 일련의 proton pump 저해약의 구조상의 특징은 pyridine환, CH<sub>2</sub>SO기 및 benzimidazole환의 세가지 부분으로 구성되어 있으며 다른 구조와의 치환은 생물활성을 현저히 감소시킴이 보고되었다 (Beil 등, 1986). 그러나 후에 개발된 NC1300은 pyridine ring 대신에 benzene ring을 가지고 있으며 omeprazole과 동등한 생물활성을 나타냄이 보고되면서 pyridine ring도 필수적이 아님이

This work was supported by KFDA research grant.

\* To whom correspondence should be addressed.

판명되었다. Proton pump 저해약중 가장 널리 사용되고 있는 omeprazole은 비가역적인 동시에 비상경적인 길항제로 작용 지속시간이 길며 연속 투여시 약물의 축적 효과에 의해 산분비 억제효과의 상승이 나타나며 pepsin에 의한 단백질의 소화작용을 완전히 억제하고 또한 고 gastrin혈증에 의해 증양이 발생할 수도 있다(Daly 등, 1985). 이 때문에 현재 가역적인 작용을 가진 새로운 화합물 합성에 대한 연구가 여러 실험실에서 활발하게 진행되고 있다.

본 연구에서는 김동연 등에 의해 합성된 새로운 proton pump 저해제 후보물질 중 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 활성도 저해효과와 위산분비 억제효과가 현저하게 나타난 IY-81233을 사용하여 급성 위염, 위궤양, 십이지장궤양 및 아만성 궤양에 대한 약리효과를 측정하고 위점막 손상에 대한 방어인자인 PGE<sub>2</sub>의 분비에 미치는 영향을 측정하여 항궤양제의 약리효과를 평가하고자 하였다.

## 실험방법

### 실험동물 및 사양

식품의약품안전본부 실험동물자원실에서 생산한 5주령의 수컷 SD계 흰쥐를 수령하여 발육상태가 양호하고 건강한 동물을 실험에 사용하였다. 동물사육조건은 온도 23±1℃, 상대습도 55±5%, 명암교대 12시간으로 하였다. 물과 사료는 자유롭게 섭취할 수 있도록 충분히 공급하였다.

신규 합성된 proton pump 저해제 후보물질인 IY-81233과 양성대조물질로 사용된 omeprazole은 일약약품에서, cimetidine은 유한양행에서 제공받았으며 indomethacin, cysteamine, sodium carboxymethylcellulose (CMC)는 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO., U.S.A.)으로부터 11-deoxy-13,14-dihydro-15-keto-11β,16ε-cycloprostaglandin E<sub>2</sub> assay system은 Amersham/Searle Co. (Arlington Height, Ill, U.S.A.)로부터 scintillation cocktail은 Packard (Meriden, CT, U.S.A.)로부터 구입하여 사용하였다. 그외의 모든 시약은 특급을 사용하였다.

### Indomethacin 위손상 실험

24시간 절식시킨 수컷 흰쥐 8마리를 1군으로하여 IY-81233을 경구투여하고 30분 후에 indomethacin (25 mg/kg)을 경구투여하였다. 그 후 5시간 후에 치사시켜 위를 적출하여 유문을 결찰하고 위내에 2% formalin용액 10 ml를 넣고 5분 동안 고정시킨 다음 대만부를 절개하여 발생된 손상의 길이 (mm)를 실체현미경(×10)으로 측정하여 그 총화를 손상지수로 하였다. 대조약물로는 omeprazole을 사용하였다.

### 염산-ethanol 위손상 실험

24시간 절식시킨 수컷 흰쥐 7 마리를 1군으로하여 Mizui 등(Mizui 등, 1983)의 방법으로 위손상을 유발하였다. IY-81233을 경구투여하고 30분 후에 염산 ethanol

(60% ethanol에 150mM HCl함유) 1 ml를 경구투여하였다. 절식 절수하에서 1시간 방치 후 치사시켜 위를 적출하여 2% formalin으로 5분동안 고정시킨 다음 대만부를 절개하여 발생된 손상길이(mm)를 실체현미경으로 측정하여 손상지수를 산출하였다. 대조약물로는 cimetidine을 사용하였다.

### 수침구속 위궤양 실험

절식시키지 않은 수컷 흰쥐 8마리를 1군으로하여 IY-81233을 경구로 투여하고 10분 후에 stress cage에 넣어서 23±1℃로 조절된 수욕조에 넣었다. 7시간 후에 위를 적출하여 2% formalin으로 5분동안 고정시킨 후 대만부를 절개하여 궤양의 길이(mm)를 실체현미경(×10)으로 측정하였다. 대조약물로는 omeprazole을 사용하였다.

### Cysteamine 유발 십이지장 궤양실험

24시간 이상 절식시킨 수컷 흰쥐 8마리를 1군으로 하여 IY-81233을 경구투여하고 30분 후에 cysteamine 250 mg/kg을 피하 주사하였다. 그 후 18시간동안 절식시킨 후 ether로 치사시켜 십이지장이 붙은채로 위를 적출해서 2% formalin으로 5분동안 고정시킨 후 고정된 위부분은 대만부위를 따라 절개하고 십이지장 부위는 전벽부위를 따라서 절개하였으며 궤양부위를 micrometer가 부착된 실체현미경(×10)하에서 측정하여 궤양계수를 면적(mm<sup>2</sup>)으로 표시하였다 (Robert 등, 1974). 대조약물로는 omeprazole을 사용하였다.

### 초산유발 만성궤양실험

수컷 흰쥐 8마리를 1군으로하여 ether 마취하에 개복하여 위를 노출시킨 후 0.05 ml의 10% 초산을 전위벽의 선위부에서 subserosal layer안으로 주입한 후 봉합하였다(Takagi 등, 1969). 수술 후 24시간동안 물만 공급하면서 절식하고 궤양형성 두번째 날부터 정상적으로 사료를 공급하면서 9일동안 1일 1회 검액을 경구로 투여하였다. 초산궤양 작성 10일째에 흰쥐를 도살하고 위를 적출하여 2% formalin으로 5분동안 고정시킨 다음 대만부를 절개하여 그 손상 부위의 면적을 micrometer가 부착된 실체현미경(×10)하에서 측정하였다. 대조약물로는 omeprazole을 사용하였다.

### 위점막에서 PGE<sub>2</sub> 분비에 미치는 영향에 관한 실험

24시간 절식시킨 흰쥐에 시험물질을 경구투여하고 1시간 후에 위를 적출하여 대만부를 절개한 후에 위의 습윤중량을 측정하고 미리 빙냉시킨 생리식염수에 위를 부유하였다. 50mM Tris-HCl buffer (pH 7.4)에 1회 세정한 후 5 ml/g의 조직중량으로 Tris-HCl buffer에 부유하여 37℃에서 10분간 50 strokes/min로 배양하였다. 위를 제거한 후 20 mM indomethacin 30μl를 첨가하여 반응을 종결하였다. 10분간 1,000×g에서 원심분리한 후 상층액 1 ml에 ethylacetate 5 ml를 넣은 후 2분간 진탕하였다. Ethylacetate를 회수하여 감압 건조시킨 후에 PGE<sub>2</sub>를 radioimmuno-assay kit로 정량하였다(Granström 등, 1978).

**통계처리**

실험에 대한 모든 결과는 산술평균값으로 나타냈으며 대조군과의 유의성 검정은 Student's t-test를 사용하였다. IC<sub>50</sub>치는 50% 위손상 억제도를 나타내는 시험물질의 농도를 semilog plot하여 graph 상에서 구하였다.

**실험결과**

**Indomethacin 위손상에 대한 효과**

Indomethacin의 경구투여에 의해 유발된 흰쥐의 위 점막 손상에 대한 IY-81233의 방어효과는 Table I과 같다. Indomethacin 투여 후 용매대조군에서의 위손상 지수는 56.8 mm 인데 비해 IY-81233 투여군에서는 0.2, 2.0, 20.0 mg/kg 농도에서 위손상 지수가 각각 51.9, 34.0, 1.1 mm으로 위점막의 손상 억제율이 각각 8.6, 40.1, 98.1%이었으며 농도의존적으로 방어효과를 나타냈다. IY-81233 20.0 mg/kg 투여군에서 위점막 손상이 유의성있게 감소되었으며 IY-81233의 IC<sub>50</sub>치(위손상지수가 용매 대조군에 비해 50%되는 시험물질의 농도)는 3.4 mg/kg이었다(Table VII). 양성 대조물질로 사용한 omeprazole은 2.0 mg/kg에서 대조군에 비해 위점막 손상이 유의성있게 감소하였으며 그 억제율은 55.1%이었다. Table VII에서 보는바와 같이 IY-81233은 omeprazole보다 indomethacin에 의해 유발된 위손상에 대해 약

**Table I.** The effect of IY-81233 on Indomethacin induced gastric lesion in rat

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Lesion index (mm) (M±S.E.)	Inhibition (%)
control	-	8	56.8±7.6	-
IY-81233	0.2	8	51.9±7.8	8.6
	2.0	8	34.0±7.5	40.1
	20.0	8	1.1±0.7**	98.1
Omeprazole	2.0	8	25.5±7.8*	55.1

\*Significantly different from the control group (p<0.05)  
\*\*Significantly different from the control group (p<0.01)

**Table II.** The effect of IY-81233 on HCl · ethanol-induced gastric lesion in rat

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Lesion index (mm) (M±S.E.)	Inhibition (%)
control	-	7	61.2±9.2	-
IY-81233	0.2	7	39.4±8.6	35.6
	2.0	7	30.1±3.1*	50.9
	20.0	7	6.8±4.1**	88.9
Omeprazole	2.0	7	14.0±3.9**	77.1

\*Significantly different from the control group (p<0.05)  
\*\*Significantly different from the control group (p<0.01)

1.8배 낮은 보호효과를 나타냈다.

**염산-ethanol 위손상에 대한 효과**

염산 ethanol 위손상에 대한 IY-81233의 방어작용 실험결과는 Table II에서와 같다. 염산 ethanol에 의해 유발된 급성위염은 용매대조군에서 위손상 지수가 61.2 mm 이며 IY-81233 투여군에서는 0.2, 2.0, 20.0 mg/kg 농도에서 위손상지수가 각각 39.4, 30.1, 6.8 mm으로 농도의존적으로 방어효과를 나타냈으며 위손상 억제율은 각각 35.6, 50.9, 88.9% 이었다. IY-81233 2.0 mg/kg 이상의 농도에서 위손상이 유의성있게 감소되었으며 IC<sub>50</sub>치는 1.4 mg/kg이었다 (Table VII). 양성 대조물질로 사용한 cimetidine은 2.0 mg/kg에서 대조군에 비해 위점막 손상이 유의성있게 감소하였으며 그 억제율은 77.1%이었다.

**수침구속 위손상에 대한 효과**

수침구속 위궤양에 대한 IY-81233의 방어작용 실험결과는 Table III에서와 같다. 수침구속에 의해 유발된 급성위염은 용매대조군에서 위손상 지수가 19.3 mm 이며 IY-81233 투여군에서는 0.2, 2.0, 20.0 mg/kg에서 위손상지수가 각각 13.3, 7.5, 0.4 mm으로 농도의존적으로 방어효과를 나타냈으며 위손상 억제율은 각각 31.1, 61.1, 98.0% 이었다. IY-81233 2.0 mg/kg 이상의 농도에서 위궤양이 유의성있게 감소되었으며 IC<sub>50</sub>치는 0.8 mg/kg이었다(Table VII). 양성 대조물질로 사용한 omeprazole은 2.0 mg/kg에서 대조군에 비

**Table III.** The effect of IY-81233 on water-immersion stress induced gastric ulcer in rat

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Ulcer index (mm) (M±S.E.)	Inhibition (%)
control	-	8	19.3±5.5	-
IY-81233	0.2	8	13.3±4.0	31.1
	2.0	8	7.5±1.8*	61.1
	20.0	8	0.4±0.1**	98.0
Omeprazole	2.0	8	8.8±2.8*	54.7

\*Significantly different from the control group (p<0.05)  
\*\*Significantly different from the control group (p<0.01)

**Table IV.** The effect of IY-81233 on cysteamine induced duodenal ulcer in rat

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Ulcer index (mm <sup>2</sup> ) (M±S.E.)	Inhibition (%)
control	-	8	16.5±4.7	-
IY-81233	0.2	8	13.8±4.3	16.4
	2.0	8	6.7±2.2	59.4
	20.0	8	3.3±1.2*	80.0
Omeprazole	2.0	8	6.1±1.3*	62.8

\*Significantly different from the control group (p<0.05)  
\*\*Significantly different from the control group (p<0.01)

**Table V.** The effect of IY-81233 on acetic acid induced gastric ulcer in rat

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Ulcer index (mm <sup>2</sup> ) (M±S.E.)	Curative ratio (%)
control	-	8	19.1±2.0	
IY-81233	0.2	8	14.0±2.8	26.7
	2.0	8	8.1±1.0	57.5
	20.0	8	3.4±1.6**	82.4
Omeprazole	2.0	8	7.4±1.5*	61.5

\*Significantly different from the control group (p&lt;0.05)

\*\*Significantly different from the control group (p&lt;0.01)

**Table VI.** The effect of IY-81233 on the secretion of PGE<sub>2</sub> to the gastric lumen in rat

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	PGE <sub>2</sub> (ng/kg) (M±S.E.)	% ratio of treated/control
control	-	8	2.6±0.6	
IY-81233	0.2	8	2.5±0.4	97
	2.0	8	2.7±0.4	105
	20.0	8	2.9±0.4	112
Omeprazole	2.0	8	2.3±0.5	89
Indomethacin	5.0	8	0.5±0.2**	19

\*\*Significantly different from the control group (p&lt;0.01)

해 위점막 손상이 유의성있게 감소하였으며 그 억제율은 54.7%이었다.

#### Cysteamine 유발 십이지장에 대한 효과

십이지장궤양은 cysteamine 250 mg/kg을 피하주사하여 유발하였으며 IY-81233에 의한 십이지장궤양 방어효과는 Table IV에서와 같다. 용매대조군에서의 십이지장궤양 지수는 16.5 mm<sup>2</sup>이며 IY-81233 투여군에서는 0.2, 2.0, 20.0 mg/kg 농도에서 십이지장궤양 지수가 각각 13.8, 6.7, 3.3 mm<sup>2</sup>으로 농도의존적으로 궤양이 억제되었으며 그 억제율은 각각 16.4, 59.4, 80.0% 이었다. IY-81233 20.0 mg/kg 농도에서 십이지장궤양이 유의성있게 감소되었으며 IC<sub>50</sub>치는 1.3 mg/kg이었다(Table VII). 양성대조물질로 사용한 omeprazole은 2.0 mg/kg에서 대조군에 비해 십이지장궤양이 유의성있게 감소하였으며 그 억제율은 62.8%이었다.

#### 초산궤양에 대한 효과

초산으로 유발한 아만성 위궤양에 대한 치료효과는 궤양 유발 후 9일간 IY-81233을 경구투여한 후 그 치료효과를 궤양부위의 면적을 측정함으로써 평가하였으며 실험결과는 Table V에서와 같다. 초산에 의해 유발된 위궤양은 용매대조군에서 19.1 mm<sup>2</sup> 이었으며 IY-81233 투여군에서는 0.2, 2.0, 20.0 mg/kg에서 위궤양지수가 각각 14.0, 8.1, 3.4 mm<sup>2</sup>으로 농도의존적으로 궤양치료효과를 나타냈으며 그 억제율은 각각 26.7, 57.5, 82.4% 이었다. IY-81233 20.0

**Table VII.** IC<sub>50</sub> values of IY-81233 and Omeprazole for various experimental ulcers

Treatment	IC <sub>50</sub> Values (mg/kg)	
	IY-81233	Omeprazole
<i>Gastric Ulcers</i>		
Indomethacin	3.4	1.8*
HCl-EtOH	1.4	-
<i>Water-immersion stress</i>		
Acetic acid	0.8	8.7*
<i>Duodenal Ulcer</i>		
Cysteamine	1.3	-
Mepirizole	-	5.4*

\*IC<sub>50</sub> values of Omeprazole were obtained from the work performed by Yamamoto et al (1984)

mg/kg 농도에서 위궤양이 유의성있게 감소되었으며 IC<sub>50</sub>치는 1.2 mg/kg이었다(Table VII). 양성대조물질로 사용한 omeprazole 은 2.0 mg/kg에서 대조군에 비해 위궤양이 유의성있게 감소하였으며 그 억제율은 61.5%이었다.

#### 위점막에서 PGE<sub>2</sub> 분비에 미치는 효과

IY-81233을 경구투여해서 위점막내의 PGE<sub>2</sub>의 변화를 관찰한 실험결과는 Table VI에서와 같다. 대조약물로는 cyclooxygenase 저해작용에 의해 PG 합성 억제작용을 나타내는 indomethacin 과 proton pump 저해제인 omeprazole을 사용하였다. Indomethacin은 용매대조군에 비해 위점막에서 분비되는 PGE<sub>2</sub>의 양을 81% 감소시켰다. IY-81233 0.2, 2.0, 20.0 mg/kg투여시 분비되는 PGE<sub>2</sub> 양에는 용매대조군에 비해 전 용량군에서 유의성있는 변화가 없었으며 omeprazole 투여에서도 유의성있는 변화가 없었다.

## 고 찰

항궤양제의 약효를 평가하는데 있어서 궤양동물모델은 약효를 포괄적으로 검토하기 위하여 필요하며 실험동물의 모델선정과 정확한 실험조건의 설정이 중요하다. 본 실험에서는 5가지의 궤양모델을 선정하여 약효를 평가하였다. PG의 합성을 저해하여 위염을 일으키는 실험 모델인 indomethacin 유발 급성위염 모델, 직접 접촉에 의한 위점막 세포의 괴사에 의해 급성위염을 유발하는 염산 ethanol 유발 모델, 스트레스궤양에 대한 효과를 검토할 수 있는 수침구속 유발 위궤양 모델, 십이지장궤양 모델을 대표할 수 있는 cysteamine 유발 모델, 그리고 만성궤양 모델인 초산유발 모델을 선정하여 실험하였다. 시험물질로는 IY-81233을 사용하였으며 IY-81233은 bezimidazole계열의 신규 합성된 화합물로서 in vitro 효력 시험결과 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 활성화도 저해효과에 대한 IC<sub>50</sub>치(효소활성도를 50% 저해시키는 시험물질의 농도)가 4.1×10<sup>-6</sup> M으로 omeprazole의 IC<sub>50</sub>치인 1.6×10<sup>-4</sup>M 보다 현저하게 감소되었음이 확인되었다. 위산

분비 억제효과를 측정된 실험에서도 위액분비량과 위산도에 대해 omeprazole과 유사한 약효를 나타냈다. IY-81233을 1.2, 2.0, 20.0 mg/kg의 농도로 SD계 음성 흰쥐에 경구투여하였을 때 모든 위, 십이지장 손상 동물모델에서 용량의존적으로 치료효과를 나타냈으며 수침구속 유발 위궤양에서는 시험물질이 omeprazole보다 위궤양 치료효과가 더 우수하였다. 수침구속에 의한 궤양유발은 스트레스가 대뇌의 변연계 (limbic system)를 자극하여 시상하부와 수질 중심부위를 자극하고 시상하부는 위장운동과 위산분비에 변화를 주고 수질 중심부위는 미세순환에 영향을 줌으로써 위궤양을 일으키는 것으로 알려져 있으며 따라서 IY-81233은 신경자극에 의한 위산분비를 억제하는데 omeprazole보다 더 효과적일 수도 있다고 생각된다.

염산 ethanol 위손상실험은 공격인자인 유리염산의 투여와 국소적으로 세포막에 손상을 야기시키는 ethanol 투여에 의한 것으로 위 출혈에 의한 궤양증이 띠모양을 형성하였으며 이는 세포를 괴사시키는 염산과 ethanol과 같은 물질이 위벽의 강한 수축작용을 일으키기 때문인 것으로 생각되었다(Takeuchi 등, 1985). 염산-ethanol의 직접 접촉에 의해 손상된 세포는 IY-81233에 의해 위산분비가 억제되는 동안 산에 노출되는 정도가 약화됨으로써 회복효과가 나타나는 것으로 사료되었다. Omeprazole을 투여하였을 때 치료효과가 미약하게 나타났으나 이는 omeprazole이 시험물질로 사용된 IY-81233보다 산 안정성이 떨어지기 때문인 것으로 생각되며 강산유발 위염모델에서는 cimetidine을 양성대조물질로 선정하여 실험하였다. Cysteamine은 위액량, 산도, 펩신 활성도를 억제하며 십이지장궤양을 유발함에 있어 궤양발현을 및 궤양정도가 흰쥐의 경우 음성보다 자성에서 더욱 심하게 나타난다고 보고되었다(Selye 와 Szabo, 1973). 본 실험에서는 음성 흰쥐를 사용하여 실험하였으며 24시간 절식시킨 후 cysteamine 250 mg/kg을 피하주사하여 십이지장궤양을 유발하였다. 예비실험 결과에서 절식시켰을 때 궤양 유발이 더 잘되는 것으로 나타났다. 이는 절식이 궤양유발과 무관하다는 Robert 등의 보고(Robert 등, 1979)와 상반된 결과를 보여주었다. 시험물질을 경구투여하였을 때 cysteamine 유발 십이지장궤양에 대하여 20 mg/kg농도에서 유의성있는 궤양 치료효과를 나타냈으며 IC<sub>50</sub>치는 1.3 mg/kg이었다. 만성 위궤양 모델로 많이 적용되는 초산유발궤양은 초산을 점막하층에 인위적으로 주입시켜 형성된 궤양의 치료효과를 검토하는 것으로써 작성된 궤양이 일정한 면적과 모양을 갖는것이 중요하며 정확한 궤양지수의 측정을 위해 화상해석장치를 사용하여 객관적이고 정확한 계수판독이 요구되어지며 본 실험에서는 micrometer 렌즈를 부착한 실체현미경을 사용하여 궤양면적을 측정하였다. 9일간 시험물질을 경구투여하여 만성궤양에 대한 치료효과를 측정된 결과 20.0 mg/kg의 농도에서

유의성있는 치료효과를 나타냈으며 IC<sub>50</sub>치는 1.2 mg/kg이었다.

Indomethacin 위손상 실험은 PG의 합성을 저해하여 (Vane 등) 위염을 일으킨 실험모델을 만들어 항위염 약물의 작용기전을 연구하는데 사용되어지고 있다. PG는 동물에 궤양형성을 방지하고 궤양의 치료 효과를 촉진시키는데 관여하며 이들의 항궤양효과는 항분비작용에 기인한 것과 세포보호작용에 기인하는 것이라고 보고되었다(Robert 등, 1979 ; Whittle 등, 1979 ; Ohno 등, 1980). 세포보호작용에 대한 기전으로는 PG에 의한 위점막 혈류량의 변화와 세포 저항 증대의 두가지로 분류되며 cimetidine의 경우에는 PG 합성계의 phospholipase A<sub>2</sub>를 활성화시켜 PGI 및 PGE<sub>2</sub>를 증가시켜 점막혈류를 변화시킨다고 알려져있다. 본 실험에서는 시험물질이 indomethacin에 의해 유발되는 위손상에 미치는 영향에 대하여 20 mg/kg에서 유의성 있는 저해효과가 관찰되었으나 위점막 세포에서 위강내로 분비되는 PGE<sub>2</sub>의 양은 같은 농도에서 유의성있는 변화가 없었다. 이는 기존의 proton pump 억제제가 PG의 생성에 아무런 영향을 주지않는다는 보고(Konturek 등, 1983)와 일치하나 시험물질이 indomethacin 유발 위손상을 억제시키는 본 실험 결과와의 관계를 규명하기 위해 관련연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

이상의 실험결과로써 시험물질인 IY-81233은 위염, 위궤양, 십이지장궤양에 대한 치료효과가 있으며 이는 위에 대한 공격인자인 위산분비를 감소시켜 항위염, 항위궤양 및 항십이지장궤양작용을 나타내는 것으로 사료되며 방어인자인 PGE<sub>2</sub>의 분비 증가에 의한 세포보호작용에는 영향이 없는 것으로 사료되었다.

## 참고문헌

- Beil, W., Eltze, M., Heintze, K., Klemm, K., Riedel, R., Schudt, C., Sewing, K. F. and Simon, A.(1986). The sulphoxide moiety of substituted benzimidazoles is essential for inhibition of parietal cell K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-ATPase. *Br. J. Pharmacol.* **88**, 389-395.
- Berglinth, T., Dibona, D. R., Ito, S. and Sachs, G.(1980). Probes of parietal cell function. *Am. J. Physiol.* **238**, G165-G176.
- Daly, M. J. and Pottage, A.(1985). Antisecretory drugs and gastric cancer. *Br. Med. J.* **291**, 1646-1647.
- Fellenius, E., Berglinth, T., Sachs, G., Olbe, L., Elander, B., Sjostrand, S. E. and Wallmark, B.(1981). Substituted benzimidazoles inhibit acid secretion by blocking (H<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>)ATPase. *Nature* **290**, 159-161.
- Granstrm, E. and Samuelsson, B.(1978). Quantitative measurement of prostaglandines and thromboxanes ; general consideration. *Advances in Prostaglandin and Thromboxan Research* **5**, 1-13, edited by J. C. Frolich, Raven Press,

- New York.
- Inatomi, N., Nagaya, H., Takami, K., Shino, A. and Satoh, H. (1991). Effects of a proton pump inhibitor, AG-1749 (Lanzoprazole) on reflux esophagitis and experimental ulcers in rats. *Japan J. Pharmacol.* **55**, 437-451.
- Konturek, S. J., Brazzowski, T. and Radeck, T. (1983). Protective action of omeprazole, a benzimidazole derivative, on gastric mucosal damage by aspirin and ethanol in rats. *Digestion* **27**, 154-164.
- Konturek, S. J., Cieszkowski, M., Kwiecien, N., Konturek, J., Tasler, J. and Bilski, J. (1984). Effects of omeprazole, a substituted benzimidazole, on gastrointestinal secretions, serum, gastrin, and gastric mucosal blood flow in dogs. *Gastroenterology* **86**, 71-77.
- Larsson, H., Carlsson, E., Junggren, U., Olbe, L., Sjostrand, S. E., Skanberg, I. and Sundell, G. (1983). Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat. *Gastroenterology* **85**, 900-907.
- Mizui, T., and Doteuchi, M. (1983). Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesion in rats. *Jap. J. Pharmacol.* **33**, 939.
- Ohno, T., Yamamoto, K., Takeuchi, K. and Okabe, S. (1980). 16, 16 Dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub> protect gastric mucosa surface epithelial cell from indomethacin induced damage in rats. *Jap J. Pharmacol.* **43**, 213.
- Ray, T. K., Nandi, J., Pidhorodeckyj, N. and Meng-Ai, Z. (1982). Polyamines are inhibitors of gastric acid secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **79**, 1448-1452.
- Reenstra, W. W., Schorridge, B. and Forte, J. G. (1985). Inhibition of the gastric (H<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>) ATPase by fenocitmine. *Biochem. Pharmacol.* **34**, 2331-2334.
- Robert, A., Nezamis, Z. E., Lancaster, C. and Badaramenti, J. N. (1974). Cysteamine-induced duodenal ulcers; A new model to test antiulcer agents. *Digestion* **11**, 199-214.
- Robert, A., Zamis, J.E.N.E., Lan caster, C. and Hancher, A. J. (1979). Cytoprotection by prostaglandins in rats. *Gastroenterology* **77**, 433-443.
- Sachs, G., Chang, H. H., Rabon, E., Schackman, R., Lewin, M. and Saccomani, G. (1976). A nonelectrogenic H<sup>+</sup> pump in plasma membranes of hog stomach., *J. Biol. Chem.* **251**, 7690-7698.
- Satoh, H., Inatomi, N., Nagaya, H., Inada, I., Nohara, A., Nakamura, N. and Maki, Y. (1989). Antisecretory and antiulcer activities of a novel proton pump inhibitor AG-1749 in dogs and rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **248**, 806-815.
- Selye, H. and Szabo, S. (1973). Experimental model for production of perforating duodenal ulcers by cysteamine in the rats. *Nature, Lond.* **244**, 458-459.
- Takagi, K., Okabe, S. and Saziki, R. (1969). A new method for production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Jap., J. Pharmacol.* **199**, 418.
- Takeuchi, K., Nobuhara, Y. (1985). Inhibition of gastric motor activity by 16,16-dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub>. *Digestive Diseases and Sciences* **30**, 1181-1188.
- Vane, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature, New Biol.* **231**, 232-235.
- Wallmark, B., Briving, C., Fryklund, J., Munson, K., Jackson, R., Mendlein, J., Rabon, E. and Sachs, G. (1987). Inhibition of gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase and acid secretion by SCH 28080, a substituted pyridyl(1,2a)imidazole, *J. Biol. Chem.* **262**, 2077-2084.
- Whittle, B. J. R. (1979). Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition as measured by prostacycline biosynthesis and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in rats. *Gastroenterology* **81**, 94.
- Yamamoto, O., Okada, U. and Okabe, S. (1984). Effects of a proton pump inhibitor, omeprazole, on gastric secretion and gastric and duodenal ulcers or erosions in rats. *Digestive Diseases and Sciences* **29**, 394-401.