응용약물학회지, The Journal of Applied Pharmacology 5, 158-164(1997)

개에서 Oleic acid로 유발시킨 급성췌장염에 대한 Trypsin inhibitor의 투여효과

윤영민 · 최희인 · 조명행*
서울대학교 수의과대학

Effects of Trypsin Inhibitors on Oleic acid Induced Acute Pancreatitis in Dogs

Young Min YUN, Hee In CHOI, Myung Haing CHO*
College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon 441-744, Korea

(Received March 27, 1997; accepted April 12, 1997)

Abstract – To investigate the effects of trypsin inhibitors, aprotinin and urinary trypsin inhibitor (UTI), on the acute pancreatitis, this study was carried out in dogs of acute pancreatitis induced by oleic acid (0.28 mg/kg). Administration with aprotinin and UTI seemed to have a therapeutic effect on the clinical sign, ultrasonographic finding, histopathologic finding. But in amylase and lipase activity, there were no significant differences among three groups.

Keywords □ acute pancreatitis, ultrasonograph, urinary trypsin inhibitor(UTI), aprotinin, dog

췌장은 비활성화 형태(zymogen)의 소화효소를 합성하고 분비하며 이와 함께 특이 효소 억제물질(inhibitor)을 합성, 저장 및 분비하여 단백분해효소로부터 자신을 보호한다(Murtaugh와 Jacobs, 1985). 그러나 여러 가지 원인에 의해 이러한 정상적인 방어기전이 파괴될 때 췌장염이 발생한다.

췌장염에 대한 치료는 근래에 와서 췌장염이 활성화된 췌장효소(trypsin)에 의한 자가소화에 의해 발생 · 진행된다는 기전을 근거로 하여 췌장효소를 억제하는 약제(trypsin inhibitors)를 사용하고 있다(Ohnishi 등, 1984; Larvin 등, 1988; Bassi 등, 1989; Hirano와 Manabe, 1993; Berling 등, 1993). 또한, Shen(1989)과 Shen 등(1992)은 opioid 길항제인 naloxone이 췌장내 순환장애를 개선하고 조직에 유해한 물질의 분비를 억제하여 부종성에서 출혈성 췌장염으로 진행하는 것을 억제한다고 보고하였다.

Aprotinin의 투여는 돼지 출혈성 췌장염에서 생존기간의 연장시키며(Puolakkainen, 1987), 또한 급성 췌장염 환자(Larvin 등, 1988), 개(Bassi 등, 1989)와 랫트(Tilquin 등, 1990)에 담즙과 trypsin 혼합물로 유발시킨 췌장염에 대해 aprotinin이 첨가한 액으로 복막 투석하는 경우에 생존율이 훨씬 높았다고 하였다.

* To whom correspondence should be addressed.

한편 사람의 요중 trypsin inhibitor (UTI)가 trypsin, α-chymotrypsin, lipase, amylase, elastase와 carboxypeptidase와 같은 췌장효소를 억제한다는 보고가 있으나 그 생리학적 역할은 밝혀져 있지 않고 있으며(Ohnishi 등, 1984), 랫트에 cerulein으로 유발시킨 급성췌장염에서 UTI가 췌장손상에 보호작용이 있다고 하였다(Hirano 등, 1993; Hirano와 Manabe, 1993). UTI가 aprotinin보다 췌장효소 활성화의 반응을 억제하여 췌장염 발생을 억제한다고 보고한 바 있다(Ohnishi 등, 1984).

현재 소동물임상에서 개 급성췌장염에 대한 특이할만한 치료제가 없다. 따라서 사람에서 췌장염에 사용되고 있는 aprotinin과 (주)녹십자에서 개발중인 urinary trypsin inhibitor (UTI)제제의 개 급성췌장염에 대한 치료 효과를 혈청 및 췌장의 초음파학적 변화상을 통해 알아보고자 한다.

실험방법

실험동물은 건강한 생후 1년령 이상의 체중 3~10 kg (3.5 ±2.2) 개 16두(암컷: 6, 수컷: 10)를 암수 구별없이 급성췌장염 유발군인 대조군에 6두, 급성췌장염 유발이후 aprotinin을 투여한 군(aprotinin 투여군)과 UTI을 투여한 군(UTI 투여군)에 각각 5두씩 배치하였다.

각 실험동물은 케이지에 한 마리씩 사육하면서 2주일간 기초 사육하였으며, 실험시작전 일반신체검사, 혈액학적 및 혈청화학적 검사 그리고 초음파 검사를 실시하여 건강 이상유무를 확인하였다.

급성 췌장염 유발

24시간 절식하였으며, 수술전처치는 통상적인 방법으로 행하였다. 마취는 atropine sulfate(아트로핀®, 제일제약) 0.05 mg/kg으로 전마취하고 10분 후에 ketamine HCl (ketalar®, 유한양행) 10 mg/kg과 propionylpromazine (Combelen®, 바이엘 화학) 0.03 mg/kg을 병용 투여하였고, 앙와자세로 보정하여 수술부위 소독후 상복부를 정중절개하여 개복하였다.

췌장의 부도관(pancreatic accessory duct)을 췌관이 개구하고 있는 십이지장 부근에서 둔성분리하여 catheter의 삽입에 도움이 되도록 부도관 주변에 먼저 견사로 가결찰하였다. 췌장의 부도관에 IV용 24gauge 유치카테터를 삽입한 후, oleic acid의 역류를 막기 위해서 미리 설치해둔 도관주위의 견사로 부분결찰하였다. 설치된 카테터를 통해 oleic acid (0.28 mg/kg; SHOWA, 日本)를 췌장으로 서서히 주입하였다.

Oleic acid 주입후 카테터를 제거하면서 췌장부도관을 완전결찰하였다.

수술후 관리

실험군은 수술후 설사, 구토에 의한 수분손실방지와 쇼크방지를 위하여 lactated Ringer's 용액을 90 ml/kg/day로 4일간 정맥투여하였다. 수액을 하는 동안(4일)은 경구적으로 아무것도 투여하지 않았으며 이 후 사료와 음수를 자유급식시켰다. 수술후 4일 동안은 하루 세번 ampicillin(비노탈®, 바이엘화학) 22 mg/kg을 피하주사하였다. 대조군도 실험군과 동일한 처치를 실시하였다.

실험군 분류

UTI 투여군

급성 췌장염 유발 수술 1시간 전에 7,500 unit/kg의 UTI를 3 ml의 생리식염수에 녹여서 정맥 투여하고 수술직후 UTI 30,000 unit/kg를 lactated Ringer's 용액에 희석시켜서 약 4시간 동안 정맥으로 투여하였으며, 추가로 수술후 1일, 2일 그리고 3일에 7,500 unit/kg의 UTI를 3 ml의 생리식염수에 녹여서 정맥 투여하여 총 투여량이 60,000 unit/kg이 되게 하였다.

Aprotinin 투여군

급성췌장염 유발 수술 1시간 전에 25,000 KIU/kg의 aprotinin을 3 ml의 생리식염수에 녹여서 정맥투여하고 술후직후 aprotinin 100,000 KIU/kg을 lactated Ringer's 용액에 희석시켜서 약 4시간 동안 정맥으로 투여하였으며, 추가로 수술후 1일, 2일 그리고 3일에 25,000 KIU/kg의 aprotinin을 3 ml의 생리식염수에 녹여서 정맥 투여하여 총 투여량이 200,000 KIU/kg이 되게 하였다.

대조군

급성췌장염을 유발시키면서 처치군과 동일한 방법으로 약물을 첨가시키지 않은 lactated Ringer's 용액과 생리식염수를 투여하였다.

시료채취

혈액은 오전 11~12시 사이에 수술전 2일, 수술당일 그리고 수술후 1, 2, 4 및 6일에 각각 경정맥으로부터 채혈하여 EDTA병에 2 ml를 그리고 SST® gel이 첨가된 혈청분리용 vacutainer tube에 5 ml를 분주하였다. 혈액을 상온에서 응고시킨 후 4℃ 냉장고에서 한시간 동안 방치시킨 다음, 2500 rpm으로 15분간 원심분리하였다. 그리고 실험기간동안 폐사한 개체와 수술후 7일째에 각 군 모두에 대해 포화 $MgSO_4$용액의 정맥주사로 안락사하여 육안적 및 병리조직학적 소견을 관찰하였다.

임상증상 관찰

수술직후부터 6일까지 매일 구토, 설사, 활동상태, 피부탄력도, 직장체온과 복부통증 유무 등의 임상증상을 확인하였다.

혈청화학적 검사

Amylase 활성도는 modified Caraway 법(EMBIEL AMYLASE Kit, 한국)으로 lipase 활성도는 enzymatic method (Kodak Ektachem DT Analyzers, USA)으로 측정하였다. 그리고 ALT (Alanine Transferase)와 ALP (Alkaline Phosphatase) 활성도는 CIBA CORNING 550 자동혈액분석기 (USA)로 측정하였다.

초음파 검사

본 실험에 사용된 초음파 진단장비는 Sonorex [(주)메디슨, 한국]에 장착된 6.5 MHz convex형 탐촉자를 사용하였으며 기록은 감열지(UPP-110HD, SONY, Japan)가 내장된 HD200(SONY, Japan)기종 프린터를 이용하였다.

초음파 검사는 수술전, 술후 2일, 4일과 6일에 각각 실시하였으며, 환축의 준비는 통상적인 방법에 준하여 실시하였다. 스캔부위는 실험동물을 앙와자세를 취한 후, 복부 정중선 우측에서 스캔하기 시작하여 횡단 및 종단상을 영상화하였다. 위장관내의 가스로 인해 영상화에 지장을 받는 경우에 창이 있는 plexiglass table을 이용하여 동물을 복와자세나 횡와자세를 취하도록 한 후 테이블 아래에서 스캔하였다.

병리조직학적 소견

UTI 투여군, aprotinin 투여군과 대조군 모두를 수술후 7일째에 안락사시킨 후 부검하여 췌장과 주변장기를 육안적으로 확인하였으며, 병리조직학적 검사를 위해서 췌장과 소장 일부를 10% 중성 포르말린에 고정시켰다. 고정된 각각의 장기를 일반적인 조직처리 과정을 거쳐 파라핀 포매한후 4 μm 두께로 절편하여 hematoxylin & eosin 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

통계처리

처치후 군간 일별변화와 동일시기에 대한 각군간의 측정

치변화에 대한 유의성을 검정하기 위해 ANOVA/SAS 또는 GLM/SAS를 이용하였고, 다중검정은 Tukey의 다중검정을 5% 수준에서 실시하였다.

결 과

임상증상

대조군은 수술후 1일째에 침울(6두 모두)과 6두중 3두가 연변, 4두가 구토를 보이기 시작하여 4일째 1두, 6일째에 1두가 각각 폐사한 반면, aprotinin 투여군과 UTI 투여군에서 수술 1일째 침울이 4두, 구토는 2두 그리고 연변은 1두에서 관찰되었으며, 2일째부터는 완화되기 시작하여 4일부터는 식욕을 보이기 시작하였고 폐사한 동물은 없었다. Aprotinin 투여군과 UTI 투여군간에 임상증상의 차이는 거의 없었다(Table I).

혈청화학치의 변화

혈청 amylase 활성도는 모든 군에서 수술후 2일째 최고치를 기록하고 점점 감소하는 경향을 보였다. 그러나 aprotinin과 UTI 투여군이 대조군에 비해 비교적 낮은 수준이었으며 aprotinin 투여군이 UTI 투여군에 비하여 amylase 활성도의 증가 정도가 낮았다. 혈청 amylase 활성도는 동일시기에 있어서 군간의 통계적인 유의성은 인정되지 않았으나 aprotinin과 UTI 투여군이 대조군에 비해 처치후 2일부터 6일까지 낮은 경향을 나타내었다(Fig. 1).

혈청 lipase 활성도는 대조군이 2일째에 5,356.7±1,992 IU/L로 최고치에 도달하였다가 감소한 반면 aprotinin투여군은 투여후 1일째 최고치(3,800.8±1,913 IU/L)에 이르렀다가 서서히 감소하여 6일째에는 1,893.8±883 IU/L에 도달하였는데 UTI투여군은 투여 1일째(3,133.0±1,857 IU/L)까지 증가한 후 6일째(2,977.0±1,958 IU/L)까지 큰 변화를 보이지 않았다. 혈청 lipase활성도는 동일시기에 있어서 군간의 통계적인 유의성은 인정되지 않았으나 aprotinin과 UTI 투여군이 대조군에 비해 처치후 2일부터 6일까지 낮은 경향을 나타내었다(Fig. 2).

혈청 ALT 활성도는 aprotinin투여군, UTI투여군과 대조군은 수술후 2일째 각각 202.9±61, 117.6±37과 151.3±37

Table I. Clinical Signs of each Experimental Group

Group	No. of dogs	Clinical signs	Days				
			0	1	2	4	6
Aprotinin	5	Depression	0	4	3	2	0
		Vomiting	0	2	3	1	0
		Diarrhea (mild soft)	0	1	1	2	1
		Death	0	0	0	0	0
UTI	5	Depression	0	4	2	2	0
		Vomiting	0	2	2	1	0
		Diarrhea (mild feces)	0	1	1	1	0
		Death	0	0	0	0	0
Control (Acute Pancreatitis)	6	Depression	0	6	5	3	1
		Vomiting	0	4	5	1	1
		Diarrhea (mild feces)	0	3	4	2	2
		Death	0	0	0	1	1

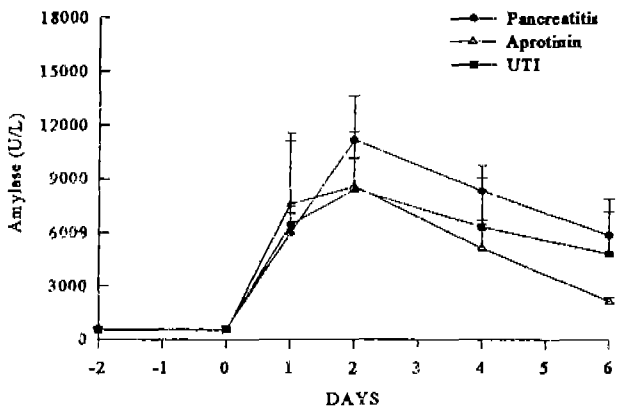

Fig. 1. Sequential changes of serum amylase activity in dogs with acute pancreatitis after treated aprotinin and UTI.

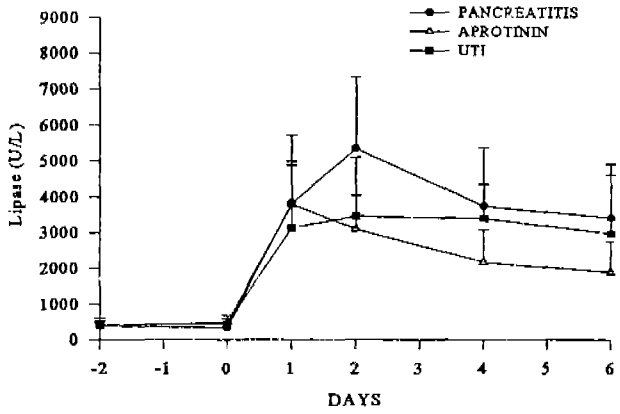

Fig. 2. Sequential changes of serum lipase activity in dogs with acute pancreatitis after treated aprotinin and UTI.

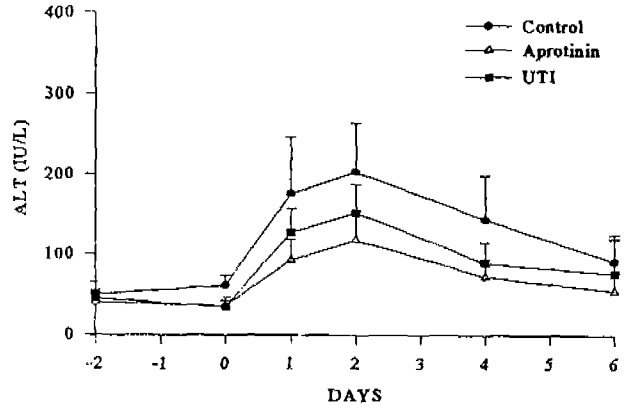

Fig. 3. Sequential changes of serum ALT activity in dogs with acute pancreatitis after treated aprotinin and UTI.

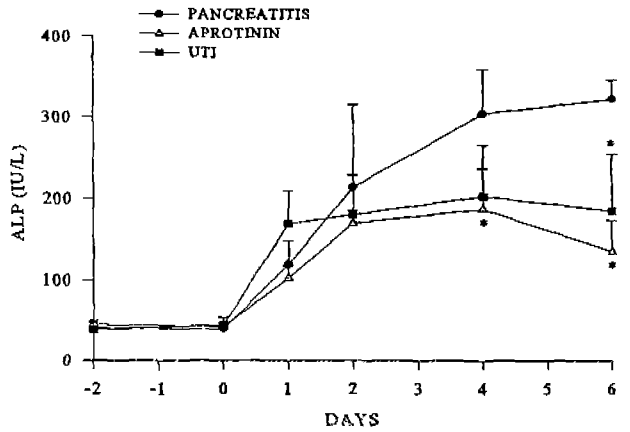

Fig. 4. Sequential changes of serum ALP activity in dogs with acute pancreatitis after treated aprotinin and UTI.

IU/L까지 증가한 후 감소하여 6일째에는 정상수준으로 회복되었다. 대조군에 비해 aprotinin 투여군과 UTI 투여군의 증가정도는 미약하였으며 유의성은 인정되지 않았다(Fig. 3).

ALP 활성도는 대조군에서 수술후 계속적으로 증가한 반면 aprotinin 투여군과 UTI 투여군은 수술후 4일째까지 증가하였다가 완만하게 감소하는 경향을 나타내었다. Aprotinin 투여군은 수술후 4일(186.7±50 IU/L)과 6일(134.8±38 IU/L)에, 그리고 UTI투여군은 수술후 6일(184.5±70 IU/L)에 대조군(4일; 303.4±55 IU/L, 6일; 321.9±24 IU/L)에 비해 유의성있게 낮았다($p<0.05$, Fig. 4).

초음파상의 변화

처치 2일과 4일째에 대조군인 급성췌장염유발군의 초음파 검사에서 십이지장벽의 비후와 하행십이지장을 따라 위치한 대형의 매스(종괴)가 확인된 반면 aprotinin 투여군과 UTI 투여군은 그 정도에 있어 경미하였다(Fig. 5, Fig. 6). 6일째에 대조군에서는 종괴가 확인되는 반면 aprotinin 투여군과 UTI 투여군에서는 초음파 에코정도나 췌장부위 매스 크기가 크게 경감되어 있음이 확인되었다(Fig. 7).

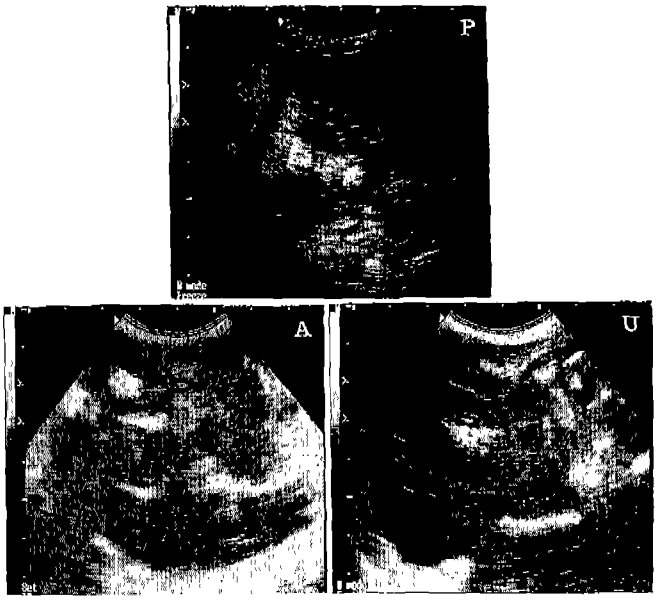

Fig. 5. Ultrasonograms in dogs with acute pancreatitis after treatment with either aprotinin or UTI. Each scans were performed at transverse view (T). P: 2 days after acute pancreatitis induction. A: 2 days after aprotinin treatment. U: 2 days after UTI treatment. D: duodenum. pa: pancreas.

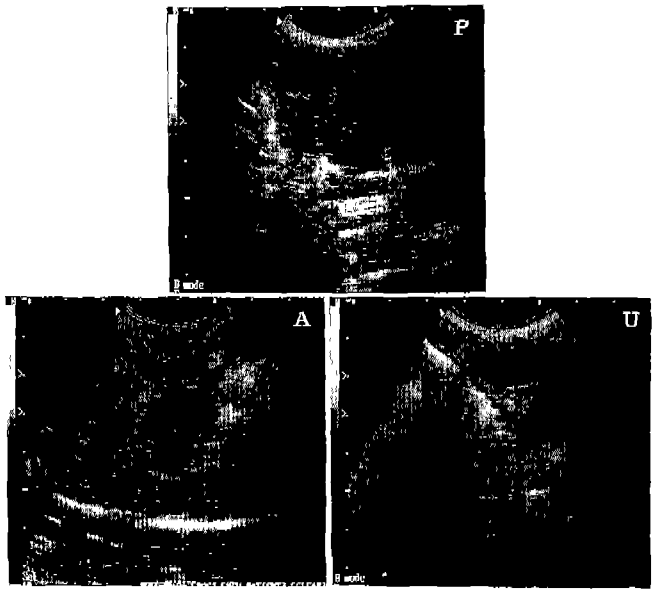

Fig. 6. Ultrasonograms of acute pancreatitis induced group. Each scans were performed at transverse view (T). P: 4 days after acute pancreatitis induction. A: 4 days after aprotinin treatment. U: 4 days after UTI treatment. D: duodenum. pa: pancreas.

췌장의 육안적 및 병리조직학적 변화

대조군은 술후 7일째에 안락사시켜서 췌장을 육안적으로 관찰한 결과 정상에 비하여 췌장실질의 경도가 증가하고 표면에 결절이 관찰되었으며, 개체에 따라서는 췌장주

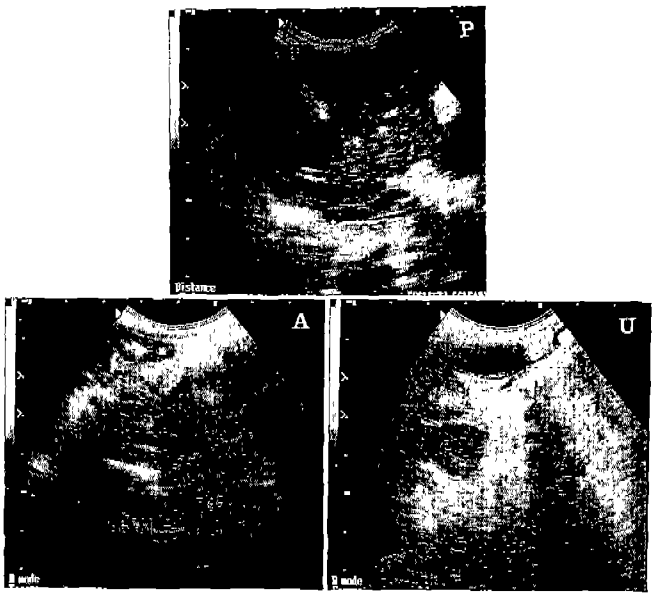

Fig. 7. Ultrasonograms of acute pancreatitis induced group. Each scans were performed at transverse view (T). P: 6 days after acute pancreatitis induction. A: 6 days after aprotinin treatment. U: 6 days after UTI treatment. D: duodenum. pa: pancreas.

변의 장기들이 유착된 양상이 관찰되었다. 췌장 주위 지방조직은 회백색으로 경화(지방괴사)되어 있었으며, 붉은 색조의 출혈소가 다발성으로 관찰되었다. Aprotinin 투여군과 UTI 투여군에서는 췌장 표면에서 국소적으로 결절이 관찰되었으며, 췌장 주위 지방조직의 지방괴사와 출혈 정도가 대조군에 비해 경미하였다. 주변의 장기들과의 유착 정도도 대조군에 비해 경미하였다.

병리조직학적 소견으로, 대조군의 췌장실질의 소엽 중앙부위에서 다발성의 심한 괴사소가 관찰되었다. 가끔 괴사소는 석회화를 동반하고 있다. 췌장의 소엽간 조직은 심한 섬유화로 비후되어 있었으며, 미만성으로 많은 수의 림프구와 소수의 호중구가 침윤되어있었다. 췌장주변의 지방조직에서는 호중구의 침윤과 석회화가 동반된 심한 지방괴사가 확인되었다. 혈관은 심하게 충혈되어 있다. Aprotinin투여군과 UTI 투여군에서는 췌장실질의 소엽 중앙부위에서 국소적인 괴사소가 관찰되었다. 췌장의 소엽간 조직은 섬유화로 비후되어 있었으며, 다발성으로 림프구가 침윤되어 있었다. 췌장주변의 지방조직에서는 호중구의 침윤과 석회화가 동반된 지방괴사가 확인되었다.

고 찰

췌장염에 대한 적절한 치료는 단지 대증요법에 한정되어 있는 실정이다. Murtagh와 Jacobs(1985)는 자연발생 췌장염과 실험적으로 유발된 췌장염 증례에서 혈청의 항단백분해효소치가 감소하는 것으로 보아 췌장외분비의 변화에 의한 단백분해효소의 활성증가로 췌장의 자가소화에 의한 췌장염이 유발되는 사실을 증명하였다. 이들 견해를 근거로 하여 단백소화효소를 억제하는 물질(aprotinin과 trypsin inhibitors)들이 치료에 이용되기 시작하였다.

한편, 급성췌장염에서 독성 삼출액이 복강내에 축적되며 여기에는 활성화된 췌장 단백분해 효소가 포함되어 있다(Wilson과 Imrie, 1990). 따라서 다량의 생리식염수로 복막투석을 하는 것은 여러 가지 단백분해효소가 함유된 복강삼출액을 제거하기 때문에 급성 췌장염에 효과적인 치료법이 될 수 있을 뿐아니라(Larvin 등, 1988), 투석된 액중의 효소를 측정함으로써 췌장염의 진단 및 예후를 평가할 수 있다. 최근 사람과 개의 췌장염에 대해 aprotinin을 단순하게 정맥투여하는 것보다 복막 투석으로 소량씩 aprotinin을 주입하는 것이 더 효과적이라는 사실이 보고된 바 있다(Larvin 등, 1988; Bassi 등, 1989 및 Berling 등, 1994).

UTI는 분자량이 67,000~70,000의 산성 glycoprotein으로 췌장효소 활성화의 반응을 억제하여 췌장염의 발생을 억제한다(Ohnishi 등, 1984). UTI는 trypsin과 phospholipase A2의 주입에 의한 급성췌장염에 대해 생존율을 유의적으로 증가시켰다(Ohnishi 등, 1984). UTI의 예방적 투여가 위종양 환자에서 위절제술 수술후 고 amylase혈증을 예방할 수 있음을 확인된 바 있다(Korenaga 등, 1991). 랫트에 cerulein으로 유발시킨 급성 췌장염에 대한 UTI의 치료적 투여는 췌장손상에 대해 유의적으로 보호작용이 있었으며 치료적인 것보다는 예방과 치료 목적으로 병용 투여하는 것이 더 유효하다고 하였다(Hirano와 Manabe, 1993). 따라서 췌장염의 치료에 대해 UTI와 같은 적절한 단백분해효소 억제제의 선택과 처치시간이 중요함을 보여주었다(Hirano와 Manabe, 1993).

본 연구에서 각 실험군의 모든 개체는 췌장염에 따른 임상증상인 침울과 구토 및 연변을 나타내었으나 aprotinin 투여군과 UTI 투여군이 대조군에 비해 그 정도가 가벼웠으며 대조군에서는 수술후 4일과 6일째 1두씩 폐사된 것에 반해 약물 투여군에서 폐사한 실험동물은 없었다.

그리고 혈청 amylase와 lipase 활성도에서 대조군은 수술후 2일째까지 급격히 증가한 후 감소를 나타내었다. UTI 투여군과 aprotinin 투여군도 유사한 경향을 나타내었지만 대조군에 비해서 증가정도가 낮았으며 UTI 투여군에 비해 aprotinin 투여군에서 amylase와 lipase 활성도가 더 낮았다. 췌장에서 trypsin과 phospholipase A2와 같은 췌장효소가 분비되며 이들은 trypsin inhibitor에 의해서 작용이 억제된다. 그러나 많은 선인들의 보고에 의하면 돼지의 췌도관(pancreatic duct)에 Na-taurocholate를 주입하여 유발시킨 급성췌장염에 대한 aprotinin 투여는 혈류개선 및 생존율에 영향을 미치지만(Lium 등, 1987), 혈청 phospholipase A2 활

성도에는 영향을 미치지 못한다는 보고(Puolakkainen 등, 1987)바 있다. 본 실험에서 UTI와 aprotinin 약물간의 유의성 있는 차이는 없었으며, 이들 UTI와 aprotinin의 정맥내 투여는 혈중내 단백분해효소 활성을 유의하게 억제하지않는 것으로 사료된다. 급성췌장염에서 aprotinin과 UTI의 복막 투석이 본 연구에서 보여준 정맥투여 결과보다 더 효과적인지에 대하여는 앞으로 상세히 조사되어야 할 것으로 생각된다.

ALT 활성도에 있어서 실험군 모두가 수술후 2일째 증가하였다가 감소하는 경향을 나타내었는데, 이는 췌장에서 방출된 독성 단백분해효소가 혈액을 통한 간으로의 이동에 의하거나 직접 복강에서 간장이나 다른 장기의 손상을 준 것에 의한 것으로 생각된다(Murtaugh, 1987; Williams, 1995). ALT 활성도의 증가 정도는 대조군에 비해 UTI 투여군과 aprotinin 투여군에서 낮았지만 유의적인 차이를 보이지않아 이들 약물이 혈중 단백분해효소를 다소 억제하지만 혈청화학치에 변화를 미칠 정도는 아닌 것으로 사료된다.

혈청 ALP 활성도에서 대조군은 수술후 계속적으로 증가한 반면 aprotinin투여군과 UTI 투여군은 수술후 4일째까지 증가하다가 이후 완만하게 감소하는 경향을 보였다. Sodikoff(1995)는 급성췌장염유발시 병발하는 십이지장의 염증으로 췌관과 담관이 개구하는 십이지장 유두부분이 폐색되거나 이차적인 담관염에 의해 ALP가 증가할 수도 있다고 하였지만 본 연구에서 대조군에서의 증가는 단백효소에 의한 근육 및 장기의 손상에 기인한 것으로 생각되며, UTI와 aprotinin 투여군에서는 4일 이후 서서히 회복됨을 보여주었다.

초음파 검사에서 대조군은 수술후 24시간부터 십이지장 주위의 췌장부위에 에코가 증가된 종괴와 십이지장벽의 비후가 확인되는데, 그 크기는 4일까지 증가하였으며 에코상은 고에코와 저에코의 혼합형이었다. 개체에 따라서는 복수를 확인할 수 있었다. 반면 UTI 투여군과 aprotinin 투여군에서는 대조군에 비해서 초음파상에서 확인된 췌장의 병변(에코정도와 종괴 크기) 및 십이지장벽의 비후정도가 경미함을 확인할 수 있었지만 UTI와 aprotinin 약물간의 효과를 비교하기는 어려웠다.

대조군, aprotinin 투여군과 UTI 투여군의 육안 및 병리조직학적으로 비교하여 보면, aprotinin 투여군과 UTI 투여군에서 관찰된 괴사소의 정도는 대조군에 비해 경미하였고 췌장의 소엽간 조직은 섬유화의 정도도 약물투여군에서 경미하였으며, 염증세포의 침윤 및 석회화가 동반된 지방괴사도 aprotinin과 UTI 투여군에서 경미하였다.

이들 소견으로 보아 UTI와 aprotinin투여가 인위적으로 유발시킨 급성 췌장염의 치료에 어느 정도 효과가 있는 것으로 판단되는데 앞으로 장기간에 걸친 투여 시험과 투여경로(정맥과 복막 투석)의 차이에 대한 검토가 요구된다.

감사의 말씀

본 연구에 사용된 UTI (urinary trypsin inhibitor)를 공급해준 (주)녹십자 종합연구소에 심심한 사의를 표합니다.

참고문헌

Agarwal, N., Pitchumoni, C. S., Sivaprasad, A. V. (1990). Evaluating test for aute pacreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* **85**(4), 356-366.

Attix, E., Strombeck, D. R., Wheeldon, E. B. and Stern, J. S. (1981). Effect of an anticholinergic and a corticosteroid on acute pancreatitis in experimental dogs. *Am. J. Vet. Res.* **42**(10), 80-83.

Bassi, C., Briani, G., Vesentini, S., Orcalli, F., Falconi, M., Vantini, I., Cavallini, G., Maffezzoli, G. and Pederzoli, P. (1989). Continuous peritoneal dialysis in acute experimental pancreatitis in dogs. Effect of aprotinin in the dialysate medium. *Int. J. Pancreatol.* **5**(1), 69-75.

Berling, R., Genell, S. and Ohlsson, K. (1994). High-dose intraperitoneal aprotinin treatment of acute severe pancreatitis: a double-blind randomized multi-center trial. *J. Gastroenterol.* **29**(4), 479-85.

Brobst, D., Ferguson, A. B. and Carter, J. M. (1970). Evaluation of serum amylase and lipase activity in experimentally induced pancreatitis in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **157**(11), 1697-1702.

Doust, B. D. and Pearce, J. D. (1976). Gray-scale ultrasonic properties of the normal and inflamed pancreas. *Radiology* **120**, 653-7.

Doust, B. D. (1975). Ultrasonic examination of the pancreas. *Radiol. Clin. North. Am.* **13**, 467-78.

Duncan, J. G., Imvie, C. W. and Blumgart, L. H. (1976). Ultrasound in the management of acute pancreatitis. *Br. J. Radiol.* **49**, 858-62.

Geokas, M. C., Rinderknecht, H., Walberg, C. B. and Weissman, R. (1974). Methemalbumin in the diagnosis of acute hemorrhagic pancreatitis. *Annals of Internal Medicine* **81**(4), 483-486.

Hall, J. A., Macy, D. W. and Husted, P. W. (1988). Acute canine pancreatitis. *Compendium Education Article* **10**(4), 403-414.

Hancke, S. (1976). Ultrasonic scanning of the pancreas. *J. Clin. Ultrasound* **4**, 223-30.

Hirano, T., Manabe, T. and Tobe, T. (1993). Effect of urinary trypsin inhibitor on pancreatic cellular and lysosomal fragility in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Dig. Dis. Sci.* **38**(4), 660-4.

Hirano, T. and Manabe, T. (1993). Human urinary trypsin inhibitor, urinastatin, prevents pancreatic injuries induced by pancreaticobiliary duct obstruction with cerulein stimulation and systemic hypotension in the rat. *Arch. Surg.* **128**(12), 1322-9; discussion 1329.

Korenaga, D., Orita, H., Kakeji, Y., Haraguchi, M., Maehara, Y. and Sugimachi, K. (1991). Prophylactic administration

of urinary trypsin inhibitor prevents postoperative hyperamylasemia after R2 gastrectomy in patients with gastric cancer. A prospective randomized trial. *Eur. Surg. Res.* **23**(3-4), 214-21.

Larvin, M., Mayer, A. D., McMahon, M. J., Muller, E. W. and Fritz, H. (1988). Intra-peritoneal aprotinin therapy for acute pancreatitis. Preliminary pharmacodynamic studies. *Biol. Chem. Hoppe. Seyler.* **369** Suppl: 149-52.

Lium, B., Ruud, T. E., Pillgram-Larsen, J., Stadaas, J. O. and Aasen, A. O. (1987). Sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in pigs. Pathomorphological studies of the pancreas in untreated animals and animals pretreated with high doses of corticosteroids or protease inhibitors. *Acta. Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. A.* **95**(6), 377-82.

Murtaugh, R. J., Herring, D. S., Jacobs, R. M. and Dehoff, W. D. (1985). Pancreatic ultrasonography in dogs with experimentally induced acute pancreatitis. *Veterinay Radiology* **26**(1), 27-32.

Murtaugh, R. J., Jacobs, R. M., Sherding, R. G. and O `Dorisio, T. M. (1985). Serum pancreatic polypeptide and amylase concentrations in dogs with experimentally induced acute pancreatitis. *Am. J. Vet. Res.* **46**, 654-656.

Murtaugh, R. J. (1987). Acute pancreatitis: Diagnostic dilemmas. *Semin Vet. Med. Surg. (Small Anim.)* **2**, 282-295.

Murtaugh, R. J. and Jacobs, R. M. (1985). Serum antiprotease concentrations in dogs with spontaneous and experimentally induced acute pancreatitis. *Am. J. Vet. Res.* **46**(1), 80-83.

Nyland, T. G., Mulvany, M. H. and Strombeck, D. R. (1983). Ultrasonic features of experimentally induced, acute pancreatitis in the dog. *Vet. Rad.* **24**, 260-6.

Ohnishi, H., Kosuzume, H., Ashida, Y., Kato, K. and Honjo, L. (1984). Effects of urinary trypsin inhibitor on pancreatic enzymes and experimental acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* **29**(1), 118-123.

Puolakkainen, P., Pananen, A., Karne, M., Kusi, T., Lempinen, M. and Schroder, T. (1987). Aprotinin and Na 2CaEDTA in experimental hemorrhagic pancreatitis in pigs. *Scand. J. Gastroenterol.* **22**(1), 35-41.

Sodikoff, C. H. (1995). *Laboratory profiles of small animal diseases (a guide to laboratory diagnosis)*. p.5 2nd Ed. Mosby Year book, St.Louis.

Straus, J. H. (1993). Pancreatitis. In *Disease mechanisms in small animal surgery* (Bojrab. M. J., Smeak, D. D., Bloomberg, M. S. 2nd Ed.) pp. 237-242. Lea & Febiger, Malvern.

Strombeck, D. R., Guilford, W. G. (1990). The Pancreas. In *Small animal gastroenterology* (Strombeck, D. R., 2nd Ed.) pp. 301-331. stonegate publishing, Davis, California.

Tilquin, B. M., O'Connor, T. C., Hancotte, L. H. C. M., Gonze, D. M., Reynaert, M. S., De Muylder, C. G. and Kestens, P. J. (1990). The effect of peritoneal dialysis with and without aprotinin on acute experimental pancreatitis in rats. *Int. Surg.* **75**(3), 174-8.

Williams, D. A. (1994). Diagnosis and management of pancreatitis. *J. Sm. Anim. Prac.* **35**, 445-454.

Williams, D. A. (1995). Exocrine pancreatic disease. In *Textbook of small animal internal medicine* (Etinger S. J. 4th Ed.), pp 1372-1392. W. B. Saunders company. Phyladelphia.

Wilson, C. and Imrie, C. W. (1990). Effective intraperitoneal antiprotease therapy for taurocholate-induced pancreatitis in rats. *Br. J. Surg.* 77(11), 1252-5.