

Diclofenac 투여 후 시간경과에 따른 장손상과 장내세균전위의 변화

김은정 · 김정욱*,#

한국보건산업진흥원, *중앙대학교 의과대학 내과학교실

(Received May 22, 2008; Revised August 6, 2008)

The Changes in Intestinal Damage and Bacterial Translocation with Time after Administration of Diclofenac

Eun Jeong Kim and Jeong Wook Kim*,#

Korea Health Industry Development Institute, Seoul 156-800, Korea

*Department of Internal Medicine, Chungang University College of Medicine, Seoul 140-757, Korea

Abstract — Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gut damage and bacterial translocation (BT) have not been studies well, especially from the perspective of time after administration of NSAIDs. We therefore examined these changes in animals. The study was performed on 5 groups of rat; a control group (group A) and diclofenac groups (groups B, C, E, and F). Rats in the diclofenac groups were orally administered diclofenac sodium before intestinal permeability (IP) measurement (group B, 1 h before measurement; group C, 10 h before; group D, 22 h before; and group E, 52 h before). The IP, stool pellet number, serum biochemical profile, enteric bacterial number, and BT in the mesenteric lymph nodes (MLNs), liver, spleen, kidney and heart were measured. The administration of diclofenac resulted in significantly increased IP, caused intestinal protein loss, decreased stool pellet number, caused enteric bacterial overgrowth and increased BT in multiple organs in groups A, B, C, and D. IP, intestinal protein loss, and the BT in the liver and the spleen in group E were decreased than those in group D. There were no differences in the other parameters between group D and E. In the recovery phase of the diclofenac-induced gut damage, enteric bacterial overgrowth and BT in the kidneys and the heart did not change while the BT in the reticuloendothelial systems such as in the MLNs and liver was decreased.

Keywords □ non-steroidal anti-inflammatory agents, adverse effects, protein-losing enteropathies, bacterial translocation

비스테로이드소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)는 흔히 사용되고 있는 약물이나 부작용으로 약물 사용에 제한을 받는 경우가 많다. 이 중 소화기계에서 발생하는 부작용이 가장 중요하며 위장이나 샘창자 이외에도 소장이나 대장의 손상에 의하여 출혈이나 단백소실과 협착 등이 발생 한다.^{1,2)} 비스테로이드소염제에 의한 장관손상의 기전은 아직 정확히 입증되지 않았으나 장관장벽 기능이상에 의한 장투과성의 변화가 세균이나 담즙 및 음식물에서 유래된 각종 항원들의 침투를 유발시켜 염증성 반응이 발생하는 것으로 설명되고 있다.^{3,4)}

비스테로이드소염제에 의한 장관의 장투과성의 변화와 장내세균의 과증식은 정상세균무리를 이루고 있는 세균 등이 장관 이외의 곳으로 파급되는 현상인 장내세균전위를 유발한다. 장내세

균전위의 주요 세가지 기전으로는 장투과성의 증가, 장내세균의 과증식, 면역력의 약화가 제시되고 있다.⁵⁾ 비스테로이드소염제에 의한 장내세균 전위는 비대상성 심부전 환자에서 심장 질환을 악화시키며,⁶⁻⁸⁾ 복부 수술을 받는 환자에서 후 감염성 합병증인 장내세균전위와 내독소혈증을 유발 한다.⁹⁾

비스테로이드소염제는 실험동물에서 투여 후 장투과성 증가, 장관에서의 단백소실과 같은 장관손상의 소견이 관찰된다. 약물 투여 후 장투과성은 시간 경과에 따라 증가했다가 일정기간이 지나면 다시 감소한다.¹⁰⁾ 또한 장관에서의 단백소실로 인하여 혈청 알부민이 감소하였다가 시간의 경과에 따라 회복된다.¹¹⁾ 그러나 비스테로이드소염제 투여 후 장내세균전위의 변화와 그 기전 중에 하나인 장내세균수의 변화에 대해서는 아직 보고되지 않았다.

이에 본 연구자는 비스테로이드소염제인 diclofenac의 투여 후 시간변화에 따른 장관손상의 변화와 장내세균수와 장내세균전위의 변화를 알아보았다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-748-9941 (팩스) 02-790-2068
(E-mail) ekg001@cau.ac.kr

실험재료 및 방법

실험재료

7주령의 체중 140~160 gm 정도의 수컷 Sprague-Dawley 백서 35마리를 오리엔트 바이오사(Orient Bio Co., Ltd., Seoul, Korea)에서 공급받아 실험 전 7일간 적응시켰다. 백서 사육 기간 동안 12시간 간격으로 낮과 밤을 구별하고 사육 온도는 22±1°C로 유지하였으며 고형사료인 Basal diet 5053(PMI Nutrition International, Inc., Richimond, California, USA)와 물을 자유롭게 섭취하게 하였다. 백서들은 실험기간 동안 고형사료와 물을 자유롭게 섭취하게 하였으며 매일 물과 사료의 섭취량과 몸무게의 변화를 측정하였다. 밀망을 설치하여 배설물이나 깔집 등 음식물이 아닌 것을 섭취하는 것을 방지하였다. 장투과성을 측정하는 동안 환경변화에 따른 백서의 식이량과 음용수의 섭취량이 감소하지 않게 위하여 대사케이지(metabolic cage)안에 고정된 그릇을 이용하여 고형사료와 음용수를 공급하였다. 백서들은 실험 시작 전 감염이나 기타 이상소견이 관찰되지 않았다. 백서들은 모두 5군으로 나누었으며 각 군 당 백서 7마리를 배정하였다. A군은 대조군으로 하고 B, C, D, E군은 diclofenac 투여군으로 하였다.

Diclofenac에 의한 장손상 유발

장손상은 diclofenac sodium(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)을 증류수 2 ml에 혼합하여 150 mg/kg의 용량으로 금속 경구 투여관을 이용하여 일회 강제 경구투여 하여 유발하였다. B군은 장투과성 측정 시작 1시간 전에 diclofenac sodium을 투여하였고 C군은 10시간 전, D군은 22시간 전, E군은 52시간 전에 약물을 투여하였다.

장투과성과 배변수의 측정

장투과성은 5 mg의 phenolsulfonphthalein(PSP, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)을 금속 경구 투여관을 이용하여 백서에 경구 투여 후 대소변을 분리하여 채취할 수 있는 대사케이지(metabolic cage)에서 PSP 투여부터 20시간 동안 소변을 수집하였다. 채집된 소변에서의 PSP 농도를 구하기 위하여 10 ml의 10% NaOH로 알칼리화 시킨 후 100 ml의 증류수를 이용하여 부피를 보정한 후에 559 nm의 파장에서 분광광도계(Smart Spec 300, Biorad, Hercules, CA, USA)로 측정하였다.¹²⁾ 측정치를 계산하여 복용한 PSP 중 회수된 양을 백분율로 표시하였다. 또한 24시간 소변을 수집하는 동안 장통과시간의 측정을 위해 대사케이지의 대변 회수통에 있는 대변의 수를 측정하였다.¹³⁾

수술

장투과성 검사를 위한 24시간 소변 채취 후 백서는 에테르로

마취한 후에 무균조작으로 복부를 정중앙에서 절개하였다. 절개 직후 횡경막을 절개하고 심장에서 혈액을 채취하여 백서를 사망시켰으며 맹장으로부터 상방 20 cm의 회장에서 장 내용물을 500 mg을 채취하였다. 장내세균전위 정도를 알아보기 위하여 무균조작으로 장간막 림프절, 간, 비장, 콩팥, 심장을 절제하여 100 mg씩 채취하였다. 맹장의 장내세균수를 측정하기 위하여 맹장을 1 cm 정도 절개한 후 대변 500 mg을 채취하였다.

장내 호기성 세균수 및 장내세균전위에 대한 검사

회장과 맹장에서 획득한 장내용물 중 100 mg을 취하여 소독된 생리식염수로 10배씩 연속적으로 흐석한 후 장내 호기성균수를 측정하기 위하여 혈액한천배지와 장내 그람 음성균수를 측정하기 위하여 MacConkey 한천배지에 접종하여 배양기에서 37°C로 48시간 동안 배양하였다. 배양 후 각 배지에서 자란 접락 수를 관찰하여 CFU(colony-forming unit)/g으로 표시하였다. 장내 세균전위를 알아보기 위하여 장간막 림프절, 간, 비장, 콩팥, 심장 100 mg을 homogenizer(Heidolph-Elektro GmbH & Co., Schwabach, Germany)를 이용하여 균질화 시킨 후 소독된 생리식염수로 10배씩 연속적으로 흐석하고 그람 음성균수를 측정하기 위하여 MacConkey 한천배지에 접종하여 배양기에서 37°C로 24시간 동안 배양하였다. 배양 후 각 배지에서 자란 접락 수를 관찰하여 CFU(colony-forming unit)/g으로 표시하였다.

혈액 검사

장관에서의 단백소실을 측정하기 위하여 백서에서 채취한 혈액으로 혈청 총단백, 알부민을 측정하였다. 총단백 수치와 알부민 수치의 변화가 약제에 의한 간독성으로 이차적으로 발생한 것이 아님을 증명하기 위하여 알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase), 아스파르테이트아미노전이효소(aspartate aminotransferase), 총 빌리루빈, 총콜레스테롤, 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase)를 자동화학 분석기 Advia 1650(Bayer Healthcare Co., Ltd, Tarrytown, NY, USA)로 동시에 측정하여 비교하였다.¹¹⁾

통계 처리

모든 수치는 평균±표준편차로 표시하고 각 군 간의 차이는 SPSS 11.5 프로그램(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하여 각 실험군간 비교는 Mann-Whitney 검정법으로 실시하였다. p값이 0.05 이하인 경우를 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

식이량과 체중 변화

백서의 10일 동안 체중변화, 섭취한 식이와 음용수의 양은 정

Table I – Body weight changes and amounts of food Intakes in the animals

Trial population	Initial BW	Body weight change (g/100 g BW/day)	Chow intakes (g/100 g BW/day)	Water intakes (g/100 g BW/day)
Group A	152.1±8.5	5.10±0.62	13.72±3.30	29.63±9.96
Group B	151.3±8.0	5.99±0.88	14.19±1.23	35.01±1.49
Group C	154.1±2.9	5.78±0.23	13.58±1.63	35.86±2.32
Group D	150.6±5.0	4.93±0.80 [†]	12.71±0.73 [†]	33.55±3.04
Group E	152.7±1.8	2.25±0.67 ^{†\$**}	11.50±0.73 ^{† ¶}	22.39±1.78 ^{†\$**}

BW, body weight; Group A, control group; Group B, group with measuring intestinal permeability 1~21 hours after diclofenac administration; Group C, group with measuring intestinal permeability 10~30 hours after diclofenac administration; Group D, group with measuring intestinal permeability 22~42 hours after diclofenac administration; Group E, group with measuring intestinal permeability 52~72 hours after diclofenac administration.

* $p=0.001$ compared with group A

[†] $p=0.001$ and [‡] $p<0.05$ compared with group B

^{\$} $p=0.001$ and ^{||} $p<0.05$ compared with group C

[¶] $p=0.001$ and ^{¶¶} $p<0.01$ compared with group D

상대조군인 A군에 비해 B, C군에서 차이가 없었다. D군에서는 B군에 비해 체중변화와 섭취한 식이의 양이 적었으며 섭취한 응용수의 양은 차이가 없었다. E군에서는 다른 군과 비교하여 체중변화와 섭취한 식이와 응용수의 양이 적었다(Table I). 실험 도중 사망하거나 기타 이유로 식이섭취량이 감소한 백서는 없었다.

장투과성과 배변수의 변화

장관장벽의 기능이상을 측정하기 위한 PSP를 이용한 장투과성 검사에서는 정상대조군인 A군에 비해 B, C, D군에서 diclofenac 투여 후 시간 경과에 따라 장투과성이 증가하였으나 E군에서는 감소하여 B, C, D군보다 낮았다(Fig. 1). 배변수는 정

상대조군인 A군에 비해 diclofenac^o 투여된 B, C, D, E군에서 감소되었으며 B, C, D, E군 사이에 배변수의 차이는 관찰되지 않았다(Fig. 2).

장관 내 세균수

정상대조군인 A군보다 diclofenac^o 투여된 B, C, D, E군에서 소장과 맹장에서 종호기성균주와 그람음성균주의 과증식이 관찰되었다. D군에서 맹장에서의 종호기성균주와 그람음성균주는 B 군과 C 군에 비해 균의 수가 증가하였다(Table II).

장내세균전위

장내세균전위를 관찰하기 위한 장간막 림프절, 간, 비장, 콩팥

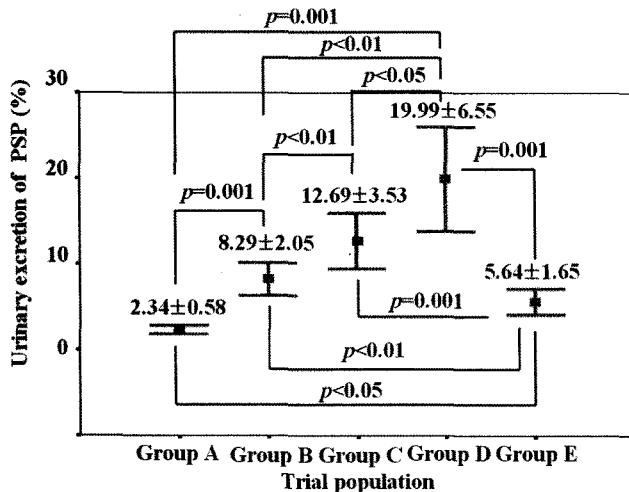


Fig. 1 – The Changes of intestinal permeability measured by 24 hour urinary excretion of PSP(phenolsulfonphthalein). Values are means±SD. Group A, control group; Group B, group with measuring intestinal permeability 1~21 hours after diclofenac administration; Group C, group with measuring intestinal permeability 10~30 hours after diclofenac administration; Group D, group with measuring intestinal permeability 22~42 hours after diclofenac administration; Group E, group with measuring intestinal permeability 52~72 hours after diclofenac administration.

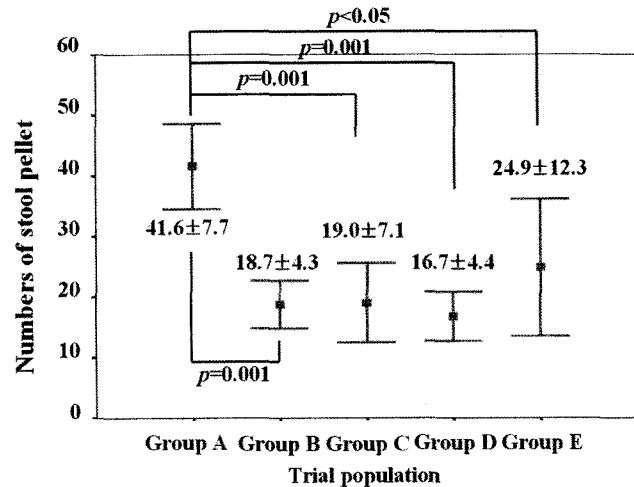


Fig. 2 – Numbers of stool pellet. Values are means±SD. Group A, control group; Group B, group with measuring intestinal permeability 1~21 hours after diclofenac administration; Group C, group with measuring intestinal permeability 10~30 hours after diclofenac administration; Group D, group with measuring intestinal permeability 22~42 hours after diclofenac administration; Group E, group with measuring intestinal permeability 52~72 hours after diclofenac administration.

Table II – Changes of the number of enteric bacterial numbers in the small intestine and colon

Trial population	Small intestine		Cecum	
	Total aerobes (log CFU/g)	Gram negatives (log CFU/g)	Total aerobes (log CFU/g)	Gram negatives (log CFU/g)
Group A	6.284±0.441	5.456±0.388	8.410±0.218	7.495±0.550
Group B	8.453±0.700*	8.297±0.761*	9.308±0.589*	9.011±0.355*
Group C	8.553±1.303†	8.650±1.309*	9.404±0.268*	9.401±0.465*
Group D	9.203±0.322**§	9.178±0.295**§	9.913±0.347**§	9.967±0.408**‡
Group E	8.444±1.768†	8.377±1.826†	10.106±0.816*	9.615±0.794*

Group A, control group; Group B, group with measuring intestinal permeability 1~21 hours after diclofenac administration; Group C, group with measuring intestinal permeability 10~30 hours after diclofenac administration; Group D, group with measuring intestinal permeability 22~42 hours after diclofenac administration; Group E, group with measuring intestinal permeability 52~72 hours after diclofenac administration.

* $p=0.001$ and † $p=0.05$ compared with group A

‡ $p<0.01$ and § $p<0.05$ compared with group B

|| $p<0.05$ compared with group C

Table III – Bacterial colony counts obtained from culture of the mesenteric lymph node, liver, spleen, kidney and heart

Trial population	MLN (log CFU/g)	Liver (log CFU/g)	Spleen (log CFU/g)	Kidney (log CFU/g)	Heart (log CFU/g)
Group A	0.000±0.000	0.468±0.810	0.735±0.931	0.828±1.068	0.864±1.125
Group B	2.759±0.781*	2.264±1.255†	1.910±1.011†	1.462±1.540	1.329±1.356
Group C	3.062±0.860*	3.968±0.699*	3.794±0.980*	4.057±1.780†	2.652±1.883
Group D	5.136±1.427* **	4.387±1.338*†	4.378±1.001*	3.965±1.347*	3.129±0.870†
Group E	3.536±0.795*††	2.692±0.622*††	4.145±0.606*	4.002±0.690*	3.498±0.909†

MLN, mesenteric lymph node; Group A, control group; Group B, group with measuring intestinal permeability 1~21 hours after diclofenac administration; Group C, group with measuring intestinal permeability 10~30 hours after diclofenac administration; Group D, group with measuring intestinal permeability 22~42 hours after diclofenac administration; Group E, group with measuring intestinal permeability 52~72 hours after diclofenac administration.

* $p=0.001$, † $p<0.01$ and †† $p<0.05$ compared with group A

|| $p<0.01$ and †† $p<0.05$ compared with group B

** $p<0.01$ compared with group C

†† $p<0.05$ compared with group D

Table IV – Serum biochemical findings

Trial population	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	ALT (IU/l)	AST (IU/l)	ALP (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	T-Chol (mg/dl)
Group A	5.586±0.146	3.843±0.113	138.7±34.7	40.0±8.3	308.9±86.9	0.13±0.03	67.0±7.6
Group B	3.343±0.544*	2.214±0.334*	85.9±14.9†	28.9±2.9†	174.0±40.6†	0.15±0.05	58.7±12.0
Group C	3.057±0.369*	2.071±0.275*	75.1±20.2†	25.9±3.9†	126.6±20.9*	0.10±0.06	66.9±18.3
Group D	3.129±0.355*	2.014±0.204*	84.1±41.7†	23.4±6.1†	105.1±19.3*	0.16±0.07	78.7±14.8
Group E	4.286±0.146* **††	2.800±0.129* **††	84.0±20.3†	25.1±5.2†	145.6±40.4††	0.12±0.03	73.3±8.9

TP, total protein; ALB, albumin; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; T-Bil, total bilirubin; T-chol, total cholesterol; Group A, control group; Group B, group with measuring intestinal permeability 1~21 hours after diclofenac administration; Group C, group with measuring intestinal permeability 10~30 hours after diclofenac administration; Group D, group with measuring intestinal permeability 22~42 hours after diclofenac administration; Group E, group with measuring intestinal permeability 52~72 hours after diclofenac administration.

* $p=0.001$, † $p<0.01$ and †† $p<0.05$ compared with group A

|| $p=0.001$ and †† $p<0.05$ compared with group B

** $p=0.001$ compared with group C

†† $p=0.001$ and †† $p<0.05$ compared with group D

및 심장에서의 그람음성 세균수의 측정결과 diclofenac 투여군에 서 정상대조군보다 장간막 림프절, 간, 비장, 콩팥 및 심장에서 그람음성 세균수의 증가가 관찰되었다. C군에서는 B군보다 간, 비장, 콩팥에서 그람음성균수가 증가하였다. D군에서는 B군에 비해 장간막립프절, 간, 비장, 콩팥, 심장에서 그람음성균수가 증가하였으며, C군에 비해서는 장간막립프절에서 그람음성균수가 증가하였다. E군에서는 D군보다 장간막립프절과 간에서 그람음

성균의 수가 감소하였다(Table III).

혈액검사

정상대조군인 A군보다 diclofenac^o 투여된 B, C, D, E군에서 혈청 총단백과 알부민이 감소하였다. 또한 알라닌아미노전이효소, 아스파르테이트아미노전이효소, 알칼리인산분해효소도 감소하였으며 총별리루빈과 총콜레스테롤수치는 차이가 없었다. E군

에서는 B, C, D군 보다 알라닌아미노전이효소, 아스파르테이트 아미노전이효소, 총빌리루빈, 총콜레스테롤 수치의 변화 없이 총 단백과 알부민이 증가하였으며 D군에 비해 알칼리인산분해효소도 증가하였다(Table IV).

고 칠

비스테로이드소염제의 부작용은 주로 소화성 궤양과 같은 상부위장관 합병증에 대해서 많이 연구되었으나 하부장관의 손상과 장내세균전위와 같은 이차적인 감염성 합병증에 대해서는 아직 연구가 되지 않았다. 하지만 비스테로이드소염제의 하부장관 손상과 합병증은 상부위장관 합병증 보다 빈도가 높으며, 장내세균전위의 위험성은 상기 약물의 복용자에서 항상 존재하고 있다. 장내세균전위는 장관 내에 정상세균무리로 존재하는 장내세균이 다른 장기로 파급되는 현상을 말하며 특히 폐혈증이나 다발성 장기부전의 주요 원인인 호기성 그람음성균과 부산물인 내독소가 주로 파급된다.⁵⁾

비스테로이드소염제에 의한 장내세균전위는 비대상성 심부전 환자에서 염증과 연관된 시토카인의 활성을 자극하여 심장기능을 저하시킨다. 비대상성 심부전 환자는 심장기능의 저하로 장관부종이 동반되며 이로 인하여 장투과성의 증가와 장내세균전위가 발생하는데, 비스테로이드소염제는 추가적으로 장관손상과 장내세균전위를 증가시키므로 비대상성 심부전 환자에서는 혀혈성 심장질환이 동반되지 않은 경우에는 아스파린을 포함한 비스테로이드소염제를 사용해서는 안 된다.⁶⁻⁸⁾ 복부 수술 전에 사용한 비스테로이드소염제는 수술 후 내독소혈증과 장내세균전위를 유발하는데 수술 후 합병증으로 발생하는 각종 장기에서의 감염성 합병증을 악화시킬 수 있다.⁹⁾ 이외에 만성콩팥병, 비대상성 간경변증, 폐쇄성담도질환, 훼장염, 출혈성쇼크 등 많은 질환에서 장내세균전위는 감염성 합병증을 유발하거나 악화시킬 수 있는데 비스테로이드소염제는 장관손상을 악화시켜 장내세균전위를 증가시킬 수 있다.

장내세균전위의 주요 유발 기전 중 가장 중요한 것은 장투과성의 증가로 cyclooxygenase의 억제와 약물의 직접적인 점막세포손상 등에 의해 발생된다.²⁾ 다른 중요 유발 기전인 장내세균의 과증식과 면역능의 저하가 있더라도 장투과성의 증가가 없으면 장내세균전위가 발생하지 않는다.⁵⁾ 비스테로이드소염제는 투여 후 장투과성이 증가하나 일정기간이 지나면 감소하고 장관손상과 연관성이 있는 장관에서의 단백소실도 같은 양상을 보인다.^{10,11)} 그러나 이와 같은 변화에 따른 장내세균전위와 또 하나의 중요유발 인자인 장내세균수의 변화에 대해서는 아직 알려지지 않았다.

각종 장기에서의 장내세균전위의 경우 장관에서 유입되는 세균 뿐만 아니라 이미 장기에 유입된 세균이 증식하여 발생할 수 있다. 그러나 그물내피계통(reticuloendothelial system)인 장

간막립프절, 간, 비장은 세균과 내독소를 제거하는 능력이 있지만 콩팥과 심장은 그렇지 않다. 또한 장내세균전위에 중요한 유발인자인 장내세균의 과증식은 약물에 의한 장관손상으로 발생하는 장통과시간(intestinal transit time) 감소로 설명할 수 있으나, 일정기간이 지난 후의 장내세균수의 변화와 장통과시간의 변화에 대해서는 아직 연구되지 않았다.¹⁴⁾

이번 연구에서는 장투과성은 비스테로이드소염제 투여 후 시간이 경과에 따라 증가하다가 일정 시간 경과 후에 감소하였다. 혈청 총단백과 알부민수치도 간기능의 연관된 수치와 식이량 변화의 영향 없이 시간의 경과에 따라 감소하다가 장투과성의 증가와 함께 증가하였다. 이는 비스테로이드소염제에 의해 발생한 장관에서의 단백소실이 장투과성의 변화처럼 일정 시간 경과 후에 감소하였다는 것을 의미한다.

장내세균의 과증식은 비스테로이드소염제 투여 후 증가하였으며 소장 원위부 보다 맹장에서 그 차이가 뚜렷하였다. 하지만 일정 시간 경과 후 증가된 장투과성이 감소될 때 장내세균수의 변화가 관찰되지 않았다. 장내세균의 과증식과 연관이 있는 장관운동성을 나타내는 배변 수는 비스테로이드소염제 투여에 의해 감소하였으나 일정시간 경과 후 증가한 장투과성과 단백소실이 회복될 때 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 이와 같이 장관운동성이 회복되지 않는 기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요하나 장내세균의 과증식의 지속과 연관성이 있다.

각 장기로의 장내세균전위는 비스테로이드소염제 투여에 의해 증가하였는데 장간막립프절, 간으로의 장내세균전위는 일정 시간 경과 후에 장투과성의 변화와 같이 감소양상을 보였다. 비장으로의 장내세균전위도 유사한 양상을 보였으나 통계학적으로는 의미가 없었으며 콩팥과 심장으로의 장내세균전위는 비스테로이드소염제 투여에 의해 증가한 후 변화를 보이지 않았다. 이와 같이 세균에 대한 면역기능이 있는 그물내피계통인 장간막립프절, 간, 비장에서는 장내세균의 과증식이 변화가 지속되더라도 장투과성이 감소하면 장내세균전위가 감소하나 그물내피계통이 아닌 콩팥과 심장에서 장내세균전위가 지속되었다.

이와 같은 현상의 이유 중에 하나로 포식세포, 쿠퍼세포, 조직구 등 있어 항균작용이 있는 그물내피계통의 특성이 있다. 장내세균전위에 의해 각 장기로 전파된 그람음성세균은 그물내피계통에서는 일정시간이 경과하면 장투과성이 감소하여 장관에서의 그람음성균 유입 감소와 함께 장기의 항균작용으로 인해 감소되나, 그물내피계통이 아닌 장기에서는 장관에서의 세균유입이 감소되더라도 장기 자체의 항균작용이 부족하여 이미 장기 안으로 유입된 세균의 증식으로 장내세균전위가 지속될 수 있다. 그러나 이를 입증하기 위한 추가적인 연구가 필요하다.

또한 심장과 콩팥에서의 장내세균전위의 지속은 임상적으로 중요한 문제이다. 장내세균전위가 빈번히 동반되는 비대상성 심부전환자나 콩팥부전환자에서 일시적으로 비스테로이드소염제를

사용하였을 때 발생하는 이차적인 장내세균전위의 증가가 약제 중단이후에도 상당기간 동안 지속될 수 있기 때문이다.^{8,15)}

이번 실험에는 각 대상군에 대한 실험을 동시에 수행해야 하는 실험진행 특성에 의한 제약 등으로 측정기간의 간격이 약간 일정하지 않고, 회복기에서의 측정이 한차례 밖에 이루어지지 않아 회복기에서의 지속적인 변화를 관찰하지 못했다는 제한점이 있다. 그러나 비스테로이드소염제에 의한 장관손상이 회복되더라도 장내세균의 과증식과 콩팥과 심장과 같은 주요 장기로의 장내세균전위가 지속될 수 있다는 결과에는 영향을 주지 않았을 것으로 생각된다.

결 론

백서에서 비스테로이드소염제는 장관손상을 유발하여 장투파성의 증가와 장관에서의 단백소실이 발생하였으나 일정시간이 경과하면 회복되었다. 또한 비스테로이드소염제 투여에 의해 발생한 장간막립프절과 간과 같은 그물내피계통으로의 장내세균전위도 감소하였다. 그러나 장통과시간의 감소, 장내세균의 과증식과 콩팥과 심장으로의 장내세균전위는 약물 투여에 의해 발생한 후 시간 경과에 따라 장관손상이 회복되더라도 변화가 없었다. 이와 같이 비스테로이드소염제 투여 후 발생한 콩팥과 심장과 같은 중요 장기로의 장내세균전위는 약물 투여 후 시간 경과에 따라 장투파성의 증가와 같은 장관손상이 개선되더라도 지속될 수 있으므로 상기 환자에서의 비스테로이드소염제 사용 시 주의가 필요 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Allison, M. C., Howatson, A. G., Torrance, C. J., Lee, F. D. and Russell, R. I. : Gastrointestinal damage associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* **327**, 749 (1992).
- 2) Bjarnason, I., Zanelli, G., Smith, T., Prouse, P., Williams, P., Smethurst, P., Delacey, G., Gumpel, M. J. and Levi, A. J. : Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* **93**, 480 (1987).
- 3) Reuter, B. K., Davies, N. M. and Wallace, J. L. : Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology* **112**, 109 (1997).
- 4) Davies, N. M., Saleh, J. Y. and Skjodt, N. M. : Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **3**, 137 (2000).
- 5) Berg, R. D. : Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv. Exp. Med. Biol.* **473**, 11 (1999).
- 6) Page, J. and Henry, D. : Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch. Intern. Med.* **160**, 777 (2000).
- 7) Rauchhaus, M., Sharma, R. and Bolger, A. : NSAIDs, intestinal cell integrity, and bacterial translocation in chronic heart failure. *Arch. Intern. Med.* **160**, 3004 (2000).
- 8) Krack, A., Sharma, R., Figulla, H. R. and Anker, S. D. : The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur. Heart J.* **26**, 2368 (2005).
- 9) Brinkmann, A., Wolf, C. F., Berger, D., Kneitinger, E., Neumeister, B., Büchler, M., Radermacher, P., Seeling, W. and Georgieff, M. : Perioperative endotoxemia and bacterial translocation during major abdominal surgery: evidence for the protective effect of endogenous prostacyclin? *Crit. Care. Med.* **24**, 1293 (1996).
- 10) Wright, M. R., Davies, N. M. and Jamali, F. : Toxicokinetics of indomethacin-induced intestinal permeability in the rat. *Pharmacol. Res.* **35**, 499 (1997).
- 11) Atchison, C. R., West, A. B., Balakumaran, A., Hargus, S. J., Pohl, L. R., Daiker, D. H., Aronson, J. F., Hoffmann, W. E., Shipp, B. K. and Treinen-Moslen M. : Drug enterocyte adducts: possible causal factor for diclofenac enteropathy in rats. *Gastroenterology* **119**, 1537 (2000).
- 12) Nakamura, J., Takada, S., Ohtsuka, N., Heya, T., Yamamoto, A., Kimura, T. and Sezaki, H. : An assessment of indomethacin-induced gastrointestinal mucosal damage *in-vivo*: enhancement of urinary recovery after oral administration of phenolsulfonphthalein in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **35**, 369 (1983).
- 13) Zittel, T. T., Lloyd, K. C., Rothenhöfer, I., Wong, H., Walsh, J. H. and Raybould, H. E. : Calcitonin gene-related peptide and spinal afferents partly mediate postoperative colonic ileus in the rat. *Surgery* **123**, 518 (1998).
- 14) Pardo, A., Bartoli, R., Lorenzo-Zuniga, V., Planas, R., Vinado, B., Riba, J., Cabre, E., Santos, J., Luque, T., Ausina, V. and Gassull, M. A. : Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* **31**, 858 (2000).
- 15) Kotanko, P., Carter, M. and Levin, N. W. : Intestinal bacterial microflora-a potential source of chronic inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 2057 (2006).