

흰쥐의 胃 · 十二指腸 同時灌流標本에 對한 Caerulein 의 作用*

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

趙 台 淳 · 申 昌 珍 · 李 炳 學 · 洪 思 爽

=Abstract=

Effect of Caerulein on the Pancreatic and Gastric Secretion in Rats Studied by Means of Duodenal and Gastric Perfusion

T.S. Cho, Pharm.D., C.J. Shin, B.S., B.H. Lee, B.S. and S.S. Hong, M.D.

*Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea*

Modifying the technique described by Schmidt, et al. (1972) the duodenum and stomach of female rats were perfused separately and continuously with saline solution under urethane anesthesia. Secretory response of caerulein (Prof. V. Erspamer, F.I. 6934 Caerulein, Farmitalia, Italia), a gastrin or CCK-PZ like peptide, on acid, pepsin, bicarbonate and amylase were studied with and without simultaneous administration of secretin, CCK-PZ or other agents known secretory suppressives.

A significant increase of acid, pepsin and amylase output was induced by intravenous infusion of caerulein. The response of acid secretion by caerulein in doses of 140 ng/100g/hr was equivalent to the response of histamine in the doses of 280 μ g/100 g/hr and on a weight basis the potency of caerulein was approximately 2,000 times greater than histamine in rats. Acid secretory response of caerulein in the doses of 140 ng/100 g/hr was inhibited by simultaneous infusion of secretin in the doses of 0.2 u/100 g/hr, and the acid response was partly inhibited by concomitant infusion of histamine in the doses of 280 μ g/100 g/hr, but the response was enhanced by infusion of CCK-PZ in the doses of 0.2 u/100 g/hr. The secretory response of both acid and enzymes were inhibited following administration of atropine in doses of 0.2 mg/100 g, but the response were not affected by hexamethonium in doses of 0.5 mg/100 g.

In summary, it is concluded that caerulein is every effective in an increase of acid, pepsin and amylase secretion in rats through, possibly in part, the muscarinic and/or histaminic mechanism(s).

(Supported by funds from Medical College, Yonsei University and Yuhan Research Grant)

서 론

Erspamer 및 공동연구자^{1,2)}는 오스트라리아産 개구

* 본 論文은 第25回 大韓藥理學會(1973. 11. 2)에서 發表하였음.

본 연구는 延世醫大 柳韓研究費(1973年度)로 이루어졌음.

리 *Hyla caerulea* 의 피부에서 새로운 polypeptide 를 분리하여 caerulein 이라 命名하고 실험동물에서 血壓降下作用, 外分泌 자극효과 일부 非血管系平滑筋에 대한 현저한 연축효과가 있음을 관찰하였다. 계속하여 이 一派의 연구자들은 caerulein 이 사람 및 海獺에서 담낭 수축작용과 개에서 취핵분비 促進作用이 있음을 보고하였다. Anastasi 등³⁾은 caerulein 의 amino 산 組成은 다음과 같은 decapeptide 이며

Pyr-Gln-Asp-Tyr(SO₃H)-Thr-Gly-

Trp-Met-Asp-Phe-NH₂

구조상 gastrin, cholecystokinin-pancreozymin(CCK-PZ)등과 末端炭素 5位까지의 amino 酸 配列이 같음을 밝혔다. 그후, 胃, 小腸, 大腸, 담낭 및 Oddi 括約筋 등의 운동과 胃液, 胰液, 膽汁分泌 등에 대한 caerulein의 作用^{4,5}이 추구되었다.

우선 胃液分泌에 대한 보문을 보면 Bertaccini 등⁶은 개와 흰쥐에서, Angelucci 및 Linari⁷는 닭에서, Agosti 등⁸은 사람에서 胃酸分泌促進作用이 있음을 관찰하였고, Sewing 및 Albinus⁹는 흰쥐에서 caerulein의 胃液分泌作用이 gastrin I 보다 강함을 지적하고 Brooks 등¹⁰은 사람에서 gastrin의 作用이 caerulein 보다 강하다고 보고하였다. Agosti 등⁸은 caerulein과 pentagastrin의 胃酸分泌작용을 비교하여 caerulein은 partial agonist 이라 추측하고 Stening 등¹¹은 개에서, Brooks 등¹⁰은 사람에서 gastrin의 胃液分泌促進作用이 caerulein에 의하여 억제됨을 입증한바 있다. Melchiorri 및 Soporanzi¹²는 caerulein은 흰쥐 胃粘膜의 histidine decarboxylase 活性를 증가시킨다고 주장한다. 또 caerulein은 위산뿐 아니라 pepsin의 分泌도 증가시킨다고 Bertaccini 등⁶, Angelucci 및 Linari⁷, Johnson 등¹³, Stening과 Grossman¹⁴이 보고하고 있다.

膵液分泌에 대한 Bertaccini 등¹⁵의 보고에 의하면 caerulein은 개에 있어서 膵液分泌뿐 아니라 효소함량도 증가시킴을 관찰하고 이 효과는 atropine의 영향을 받지 않으나 hexamethonium에 의하여 50%가 억제된다고 보고하였다. Angelucci 등¹⁶은 닭에 있어서 酵素分泌효과는 atropine에 의하여 억제된다고 보고하고 있다. Stening과 Grossman¹⁴에 의하면 개에서 膵液分泌 및 酵素分泌효과는 caerulein이 pancreozymin(CCK-PZ)의 3배 강하다고 하며 Meldolesi¹⁷는 海獺에서 膵液分泌增加효과를 관찰하였고 특히 絶食海獺 膵組織切片에서 C¹⁴-leucine의 단백질合成이용율이 80~100%나 증가됨을 보고하고 있다.

저자들은 흰쥐의 胃 十二指腸 同時灌流標本을 利用하여 caerulein의 作用을 검토하여 몇가지 知見을 얻었기에 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

실험동물은 흰쥐(♀ 175~220 g)를 사용하여 urethane 1.4 g/kg 단회 피하주사로 마취시키고 Schmidt 등¹⁸의 방법에 준하여 조작하였다.

즉 기관을 切開하여 기관카뉴레를 삽입하고 위점막 손상을 피할 의도로 上記방법을 수정하여 catheter를 경구적으로 胃까지 넣고 腹部를 中央切開하여 胃를 노출시켜 十二指腸을 될수록 幽門部에 가까운 쪽에서 切開하고 上下로 각각 polyethylene 管을 삽입 결찰한다. 十二指腸에는 유문부 하부 약 5cm에 切開를 하여 위 쪽으로 polyethylene 管을 삽입 고정하고 手術操作을 끝낸다. 灌流液은 Mariotte 장치로 관류하였는데 유입도중에 30°C로 加溫된 生理食鹽水를 상부 catheter를 통해 胃內를 관류시키고 또한 十二指腸에 삽입한 polyethylene 管을 통하여 十二指腸점막을 관류시켰으며 生理食鹽水의 관류속도는 2 ml/min으로 하고 10分 간격으로 채취하였다. 胃灌流液에서는 산도와 pepsin치를 측정하고 十二指腸관류액에서는 HCO₃⁻와 amylase를測定하였다. 胃酸度測定은 胃관류액 15 ml를 취하여 0.01 N-NaOH액으로 pH 7까지 pH meter (Beckman)를 이용하여 적정하여 μEq/100 g/hr로 表記하였다. HCO₃⁻측정은 관류액 15 ml를 취하여 0.01 N HCl액 1 ml를 가하고 강하게 교반한 후 0.01 N NaOH액으로 역적정하여 μEq/100 g/hr로 表記하였다. Pepsin측정은 Anson법¹⁹으로 hemoglobin 기질에서 유리되는 tyrosine의 量을 측정하여 mg/100 g/hr로 표기하였고 amylase측정은 Nelson법²⁰을 이용하여 전분기질에서 유리되는 maltose 量을 측정하여 mg/100 g/hr로 표기하였다.

본 실험에 사용한 caerulein은 Milano의 Farmitalia Italia 제 F.I. 6934 caerulein이며 Professor V. Ersparmer가 제공하였다. 그 외 cholecystokinin-pancreozymin (CCK-PZ) 및 secretin (Prof. J.E. Jorpres, GIH. Laboratories, Karolinst Inst, Stockholm), atropine sulfate (City Chemical Co., New York), hexamethonium chloride (National Biochemical Co. Ohio) 및 histamine diphosphate (National Biochemical Co. Ohio)를 사용하였다.

실험 성적

1. Caerulein의 산 및 효소분비작용

Caerulein을 정맥점적투여 하며 10분간격으로 위 및 十二指腸灌流液의 위산, pepsin, amylase 含量을 측정하면 첫 채취액부터 증가하여 셋째 채취액에서 최고함량을 나타내 各分泌를 현저히 증가시킴을 알 수 있다(표 1).

위산분비촉진작용의 최소유효閾値는 25 ng/100 g/hr

Table 1. Effects of caerulein and histamine on acid, pepsin or amylase output from the simultaneous perfused stomach and duodenum in rats

| | 10 min-Sample | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Acid μ Eq/100 g/hr (HCl) | 8.3 ± 1.6 | 10.3 ± 2.2 | 15.7* ± 1.9 | 24.2** ± 1.7 | 30.6** ± 2.1 | 35.2** ± 2.2 | 38.3** ± 2.0 | 40.6** ± 1.2 | 38.5** ± 1.2 | 38.4** ± 2.8 | 38.6** ± 3.4 | 37.4* ± 4.7 | 34.1** ± 6.0 | 33.8** ± 6.0 |
| | Histamine 280 μ g/100 g/hr i.v. | | | | | | | | | | | | | |
| Acid μ Eq/100 g/hr (HCl) | 10.5 ± 1.3 | 20.6 ± 4.7 | 36.7** ± 8.6 | 43.4** ± 8.6 | 39.4** ± 4.4 | 35.3** ± 3.4 | 36.4** ± 3.0 | 40.2** ± 5.5 | 40.0** ± 5.0 | 40.8** ± 5.4 | 40.3** ± 4.1 | 39.7** ± 5.2 | 37.8** ± 4.7 | 35.1 ± 4.7 |
| | Caerulein 140 ng/100 g/hr i.v. | | | | | | | | | | | | | |
| Pepsin mg/100 g/hr (tyrosine) | 14.6 ± 3.7 | 17.5 ± 4.4 | 26.0 ± 4.9 | 31.6 ± 8.2 | 29.8* ± 4.3 | 27.0* ± 4.1 | 26.6* ± 3.7 | 25.1* ± 2.6 | 28.5* ± 4.9 | 24.5 ± 1.9 | 20.2 ± 2.2 | 20.5 ± 1.7 | 19.3 ± 2.2 | 20.6 ± 2.1 |
| Amylase mg/100 g/hr (maltose) | 26.1 ± 7.3 | 126.4** ± 26.2 | 588.9** ± 130.5 | 513.7** ± 149.3 | 475.3** ± 130.5 | 508.4** ± 147.9 | 497.3** ± 123.9 | 463.1 ± 139.5 | 487.7** ± 110.3 | 422.6** ± 103.0 | 398.2** ± 118.6 | 394.0** ± 104.8 | 376.8* ± 92.0 | 320.2* ± 98.6 |

Values are means \pm SE from 4 rats in histamine and 9 rats in caerulein group * P < 0.05, ** P < 0.01 (Difference from Sample No. 1)

Table 2. Effects of secretin and CCK-PZ on caerulein responses in acid, pepsin and amylase output

| | 10 min-Sample | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Acid μ Eq/100 g/hr (HCl) | 8.2 ± 1.1 | 14.0 ± 3.2 | 38.6 ± 12.4 | 42.1 ± 8.3 | 34.1 ± 4.0 | 33.0 ± 3.6 | 28.4 ± 4.8 | 25.2 ± 2.9 | 21.0* ± 3.3 | 19.4* ± 3.2 | 18.1* ± 4.4 | 18.1** ± 1.1 | 17.3** ± 1.6 | 15.9** ± 2.0 |
| | Caerulein 140 ng/100 g/hr i.v. | | | | | | | | | | | | | |
| Pepsin mg/100 g/hr (tyrosine) | 12.4 ± 2.6 | 17.4 ± 1.4 | 27.8 ± 5.4 | 34.2 ± 3.5 | 29.9 ± 3.0 | 27.0 ± 2.9 | 25.5 ± 3.5 | 29.6 ± 4.9 | 23.9 ± 2.5 | 20.1 ± 2.9 | 20.7 ± 1.9 | 27.1 ± 4.8 | 28.8 ± 8.8 | 25.8 ± 3.9 |
| | Secretin 0.2 μ u/100 g/hr i.v. | | | | | | | | | | | | | |
| Amylase mg/100 g/hr (maltose) | 33.5 ± 11.6 | 233.5 ± 98.9 | 649.0 ± 187.4 | 606.8 ± 167.9 | 479.6 ± 121.1 | 488.9 ± 120.9 | 498.4 ± 101.3 | 521.1 ± 114.5 | 509.4 ± 128.6 | 539.2 ± 123.9 | 523.3 ± 117.0 | 488.5 ± 124.6 | 413.1 ± 109.1 | 393.9 ± 130.9 |
| | Caerulein 140 ng/100 g/hr i.v. | | | | | | | | | | | | | |
| Acid μ Eq/100 g/hr (HCl) | 12.9 ± 3.8 | 24.7 ± 3.9 | 37.2 ± 3.4 | 44.5 ± 4.2 | 43.8 ± 4.2 | 37.9 ± 3.2 | 43.6 ± 7.9 | 41.3 ± 4.9 | 45.9 ± 8.5 | 51.6 ± 11.6 | 53.3 ± 11.6 | 54.2 ± 11.6 | 51.1 ± 12.7 | 45.8 ± 11.1 |
| | CCK-PZ 0.2 μ u/100 g/hr i.v. | | | | | | | | | | | | | |
| Pepsin mg/100 g/hr (tyrosine) | 14.7 ± 4.5 | 22.5 ± 2.5 | 25.6 ± 3.1 | 33.2 ± 9.5 | 34.5 ± 6.9 | 29.2 ± 6.0 | 29.5 ± 7.2 | 27.0 ± 4.2 | 27.2 ± 6.5 | 35.4 ± 8.2 | 32.9 ± 7.4 | 30.2 ± 3.0 | 26.1 ± 4.7 | 28.6 ± 5.8 |
| | Amylase mg/100 g/hr (maltose) | 37.8 ± 7.9 | 416.5 ± 37.1 | 596.7 ± 155.3 | 565.0 ± 115.9 | 519.0 ± 95.5 | 487.7 ± 94.8 | 494.7 ± 113.1 | 502.7 ± 88.4 | 498.5 ± 103.7 | 510.9 ± 107.5 | 439.5 ± 79.7 | 429.2 ± 84.1 | 377.9 ± 82.2 |

Values are means \pm SE from 6 rats * P < 0.05, ** P < 0.01 (Difference from sample No. 6)

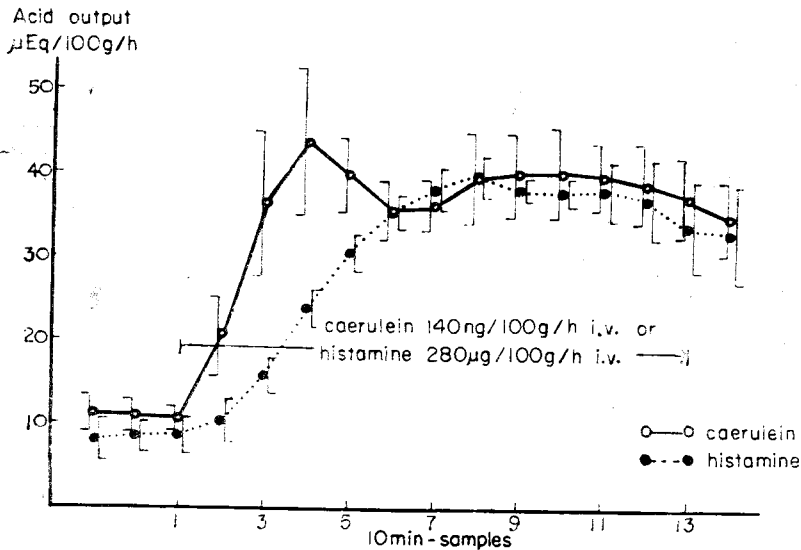


Fig. 1. Acid response of caerulein and histamine i.v. infusion. Each points represents of mean and the vertical bars represent the S.E. of the mean.

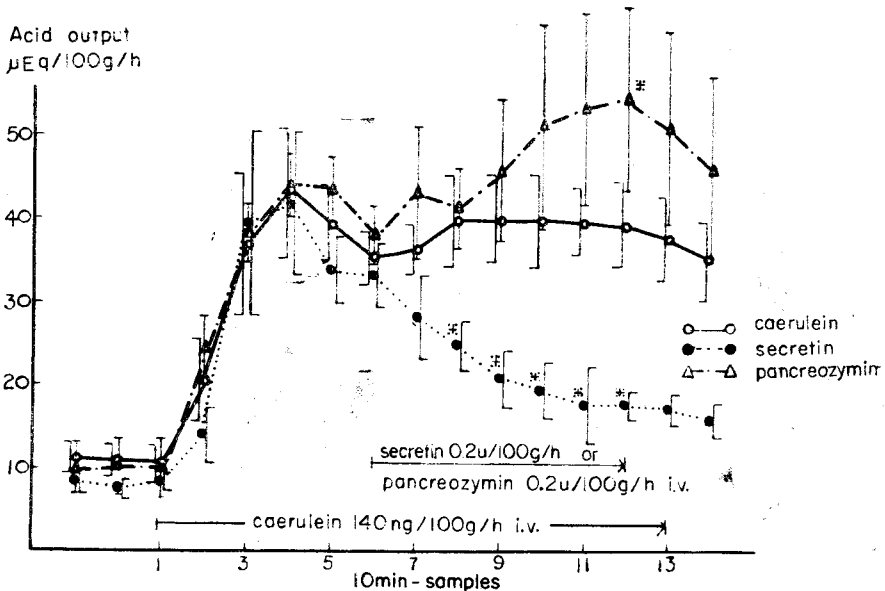


Fig. 2. Acid response to secretin and pancreozymin during caerulein infusion. *P<0.05.

이며 caerulein 용량에 비례하여 그 작용도 증대되었다. Caerulein 140 ng/100 g/hr의 작용강도는 histamine (base, 이하 略) 280 μg/100 g/hr의 작용과 비슷하며 (도 1), caerulein의 力價가 重量으로 비교할 때 histamine의 약 2,000배 강함을 알 수 있다. 또 이 caerulein 분비효과도 위산기초분비량과 비교하면 약 4배 증

가를 나타내었다. Pepsin의 분비도 증가되어 기초분비량의 약 2배로 증가되나 caerulein 지속투여 후반기에는 작용이 약간 저하되었다.

Amylase의 분비는 기초분비량의 15배 이상의 증가를 나타내었으나 시간이 지남에 따라 작용이 약간 약해지는 것을 볼 수 있었다. HCO₃⁻의 분비량은 caerulein

Table 3. Effects of atropine and hexamethonium on caerulein responses in acid, pepsin and amylase of perfusates

| | 10 min-sample | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | |
| Acid μ Eq/100 g/hr (HCl) | 8.9 \pm 1.0 | 14.6 \pm 3.2 | 35.0 \pm 6.1 | 40.9 \pm 3.1 | 36.2 \pm 3.2 | Caerulein 140 ng/100 g/hr i.v. | | 30.7 \pm 1.9 | 17.4* \pm 2.0 | 15.1* \pm 1.9 | 14.6* \pm 2.5 | 12.6* \pm 1.6 | 13.7* \pm 1.4 | 13.9* \pm 3.0 | 11.1** \pm 1.6 |
| | | | | | | ↓ Atropine 0.2 mg/100 g i.v. | ↓ Atropine 2.5 mg/100 g i.v. | | | | | | | | |
| Pepsin mg/100 g/hr (tyrosine) | 11.9 \pm 3.5 | 17.6 \pm 5.3 | 33.0 \pm 6.3 | 37.4 \pm 5.5 | 35.0 \pm 4.4 | 31.0 \pm 4.6 | 30.7 \pm 5.0 | 17.4* \pm 2.0 | 15.1* \pm 1.9 | 14.6* \pm 2.5 | 12.6* \pm 1.6 | 13.7* \pm 1.4 | 13.9* \pm 3.0 | 11.1** \pm 1.6 | 11.1** \pm 1.6 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Amylase mg/100 g/hr (maltose) | 26.8 \pm 7.0 | 171.6 \pm 58.9 | 584.9 \pm 110.4 | 469.8 \pm 147.3 | 478.9 \pm 137.6 | 495.7 \pm 143.5 | 530.4 \pm 149.0 | 396.5 \pm 104.2 | 417.5 \pm 108.7 | 394.4 \pm 83.5 | 291.4 \pm 64.4 | 222.8 \pm 63.7 | 258.7 \pm 72.8 | 206.7 \pm 55.3 | 206.7 \pm 55.3 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Acid μ Eq/100 g/hr (HCl) | 9.8 \pm 1.5 | 14.2 \pm 5.0 | 29.7 \pm 7.5 | 40.7 \pm 7.9 | 38.6 \pm 7.2 | 37.6 \pm 6.5 | C ₆ 0.5mg/100 g i.v. | | 36.8 \pm 6.6 | 34.4 \pm 7.3 | 38.1 \pm 8.9 | 34.0 \pm 7.2 | 33.5 \pm 7.7 | 35.1 \pm 8.2 | 32.1 \pm 7.4 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pepsin mg/100 g/hr (tyrosine) | 15.5 \pm 4.5 | 18.3 \pm 4.8 | 24.8 \pm 4.7 | 33.1 \pm 6.9 | 31.9 \pm 5.1 | 28.6 \pm 4.5 | 30.0 \pm 4.0 | 29.4 \pm 4.1 | 26.1 \pm 3.7 | 24.0 \pm 5.3 | 19.9 \pm 3.9 | 19.2 \pm 3.0 | 21.8 \pm 2.5 | 21.7 \pm 2.0 | 21.7 \pm 2.0 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Amylase mg/100 g/hr (maltose) | 28.8 \pm 10.3 | 239.6 \pm 23.7 | 688.1 \pm 137.6 | 585.6 \pm 120.1 | 528.5 \pm 91.2 | 503.7 \pm 81.8 | 597.6 \pm 132.0 | 570.6 \pm 156.0 | 534.8 \pm 175.3 | 461.0 \pm 142.4 | 396.2 \pm 132.3 | 422.2 \pm 127.8 | 325.1 \pm 95.0 | 318.8 \pm 96.0 | 318.8 \pm 96.0 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

Values are mean \pm SE from 6 rats * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Difference from sample No. 6)

Table 4. Effects of concomitant infusion of caerulein and histamine on acid output from perfused stomach in rats

| | 10 min-sample | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | |
| Suppressive group Acid μ Eq/100 g/hr | 9.2 \pm 2.9 | 12.0 \pm 2.8 | 18.0 \pm 4.1 | 23.8* \pm 4.3 | 28.4* \pm 6.1 | Caerulein 140 ng/100 g/hr i.v. plus | | 26.0* \pm 6.0 | 27.6* \pm 3.6 | 27.2* \pm 3.6 | 27.3* \pm 3.4 | 28.1* \pm 3.6 | 27.0* \pm 4.4 | 26.9* \pm 3.6 | 25.7* \pm 2.3 |
| | | | | | | Histamine 280 μ g/100 g/hr i.v. | | | | | | | | | |
| Additive group Acid μ Eq/100 g/hr | 8.2 \pm 1.7 | 10.8 \pm 2.2 | 20.8* \pm 4.8 | 40.2* \pm 6.6 | 45.0* \pm 6.4 | 50.8* \pm 9.9 | 50.8* \pm 9.8 | 53.0* \pm 10.9 | 62.7** \pm 8.2 | 68.4** \pm 8.5 | 78.1* \pm 15.7 | 75.8* \pm 15.6 | 79.7* \pm 17.6 | 67.27* \pm 17.0 | 67.27* \pm 17.0 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |

Values are mean \pm SE from 4 rats * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ (Difference from sample No. 1)

140 ng/100 g/hr의 점적투여 전후의 분비량이 각각 5.6과 6.3 $\mu\text{Eq}/100\text{ g/hr}$ 로서 증가 경향이 있으나 유의있는 차이를 나타내지 못하였다.

2. Caerulein의 분비반응에 대한 secretin의 영향

Caerulein 140 ng/100 g/hr의 정맥점적투여로 분비효과가 최고치를 유지한 50분후 secretin 0.2 u/100 g/hr을 병행투여하여 그 영향을 보면(표 2) pepsin과 amylase 분비에는 별 영향이 없으나 위산분비에 있어서는 병행투여후 20분치부터 유의있는 억제작용을 나타내었다(도 2).

3. Caerulein의 분비반응에 대한 CCK-PZ의 영향

Caerulein 140 ng/100 g/hr 투여 50분후에 CCK-PZ 0.2 u/100 g/hr을 병행투여하여 그 영향을 보면(표 2) pepsin 및 amylase의 분비에 대하여서는 별 작용이 없으나 pepsin 분비는 약간 증가의 경향을 나타냈다. 위산분비는 CCK-PZ 병행투여로 유의있는 증가를 보였다(도 2). 그러나 CCK-PZ 단독투여 실험에서는 큰 변동을 관찰할 수 없었다.

4. Caerulein의 분비작용에 대한 histamine의 영향

Caerulein 140 ng/100 g/hr과 histamine 280 $\mu\text{g}/100\text{ g/hr}$ 을 동시에 정맥점적 투여한바 두가지 반응을 나타내었다. 즉 투여후 20분까지는 전예에서 caerulein 단

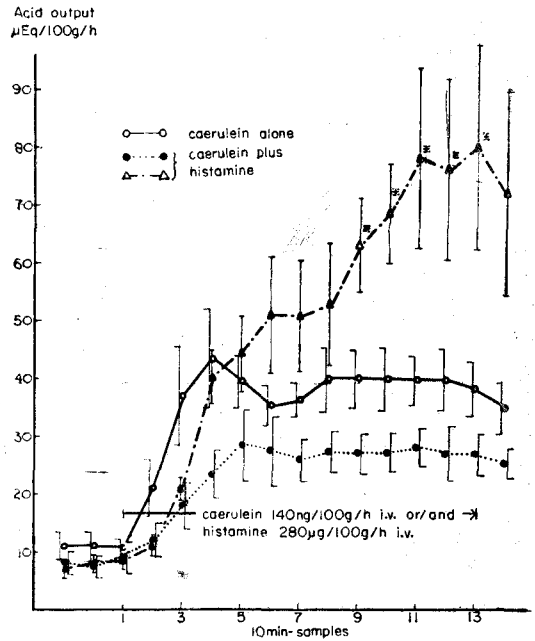


Fig. 3. Acid response of caerulein alone and caerulein plus histamin i.v. infusion. * $P < 0.05$.

독투여에 비하여 억제경향을 나타내나 30분후부터는 8例中 4例에서는 억제작용이 나타났으며 나머지 4例에서는 相和作用이 나타났다(도 3, 표 4).

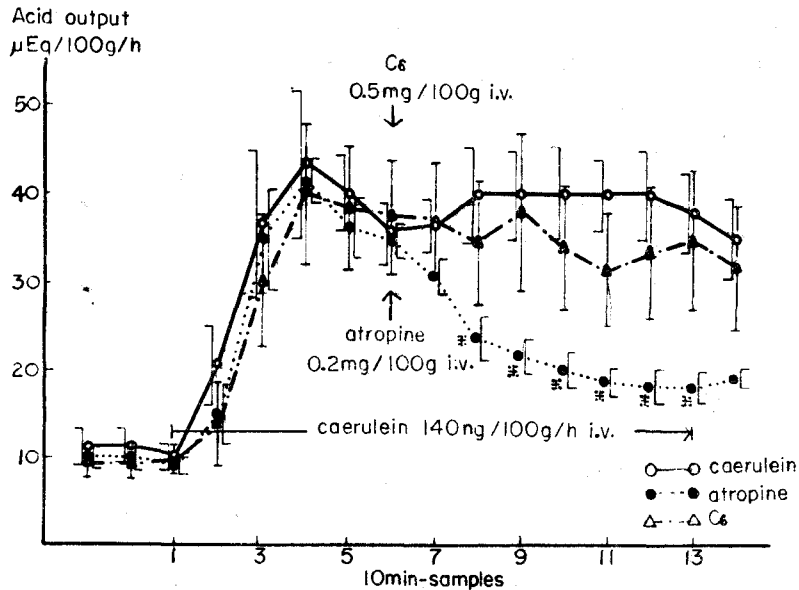


Fig. 4. Acid response to atropine and hexamethonium during caerulein i.v. infusion. * $P < 0.05$.

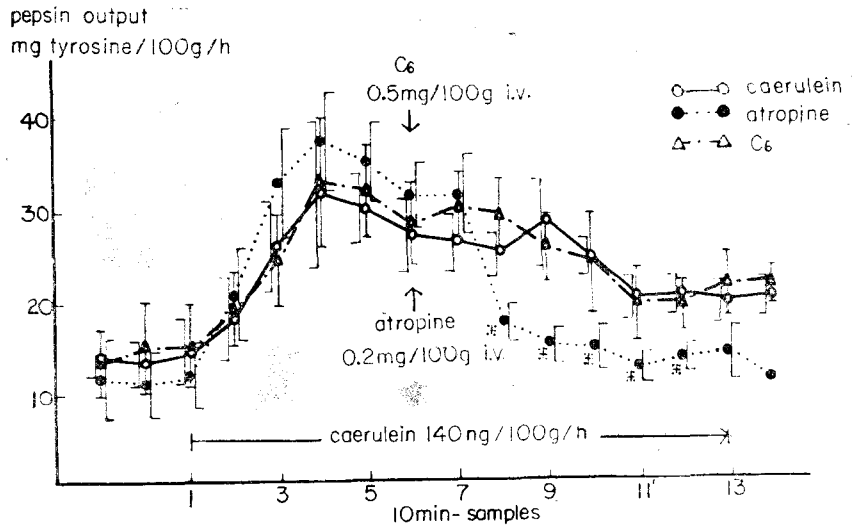


Fig. 5. Pepsin response to atropine and hexamethonium during caerulein i.v. infusion. * $P < 0.05$.

의의있게 억제하고 amylase 분비에 대해서는 시간경과에 따라 억제되는 경향은 나타나나 의의있는 변동은 볼 수 없었다(도 6).

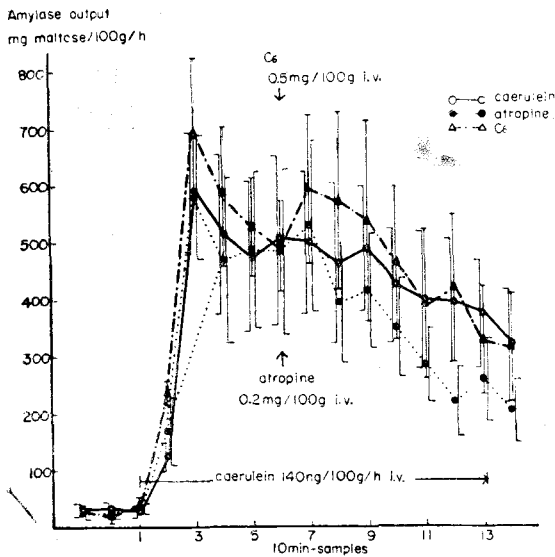


Fig. 6. Amylase response to atropine and hexamethonium during caerulein i.v. infusion.

5. Caerulein 의 분비반응에 대한 atropine 의 영향

Caerulein 140 ng/100 g/hr 투여로 정형적 분비항진 반응을 나타낸 50분후 atropine 0.2 mg/100 g 을 단회 정맥주사하면(표 3) 위산(도 4)과 pepsin 분비(도 5)를

6. Caerulein 의 분비반응에 대한 hexamethonium 의 영향

Caerulein 140 ng/100 g/hr 투여로 항진된 분비반응을 나타내는 50분후에 hexamethonium 0.5 mg/100 g 을 단회 정맥주사한바 위산, pepsin, amylase 의 분비에 각별한 변동을 나타내지 못하였다(표 3, 도 4, 도 5, 도 6).

II 찰

Caerulein 은 Gastrin 의 C-terminal pentapeptide 와 동일한 pentapeptide 를 함유하므로 위산분비 촉진작용이 있음은 용이히 추측된다. Melchiorri 등¹²⁾은 흰쥐의 위산분비효과를 비교 검토하며 caerulein : pancreozymin : pentagastrin 은 100 : 30 : 1로 力價가 저하된다고 추산하고 caerulein 의 力價가 단연 강하다고 보고하였다. 본 실험에서도 caerulein 의 산분비 효과가 histamine 의 2,000배나 강함을 나타냈다. 개에서 gastrin 과 histamine 의 力價비가 1 : 400이고²⁷⁾ gastrin I 과 caerulein 의 力價비가 1 : 70으로³⁰⁾ 추정됨으로 보아 본 실험에 있어서 caerulein 의 현저한 위산분비효과는 능히

수증되는 바이다. 또한 Melchiorri 등¹²⁾은 caerulein 이 gastrin 이나 pancreozymin 같이 흰쥐의 위점막에서 histidine decarboxylase 의 활성을 향진시킴을 보고하였는데 본 실험에서는 caerulein 의 histidine decarboxylase 의 최소유효 閾值에 해당하는 양을 사용하였다. Secretin 이 위산분비억제작용을 가지고 있음은 Greenlee 등²³⁾, Wormsley 등²⁴⁾, Vagne 등²⁵⁾에 의하여 확인되었으며 Johnson 등²⁶⁾에 의하면 secretin 이 外部에서 투여한 gastrin 의 최대자극량으로 초래되는 위산분비반응을 腺液分泌를 유발하는 submaximal dose 로 능히 90%나 억제하는 것을 관찰하고 생리적인 위액분비 억제물질이라고 하였다.

本教室의 Hong 등⁴⁰⁾은 흰쥐에 소량의 secretin 및 CCK-PZ(2 u/rat)를 투여하여 위산 및 pepsin 분비억제 효과가 나타남을 관찰하고 또한 유문부결찰로 인한 위액양발생을 방지함을 입증하고 있다. 반면 secretin 이 histamine 의 위액분비 촉진작용에 대해서는 억제작용이 없다고 보고하나²²⁻²⁴⁾ 최근 Nakajima 등²¹⁾에 의하면 개에서 secretin 점적투여로 高用量으로 인한 histamine 의 위액분비작용은 억제되지 않으나 低용량의 효과는 억제한다고 보고하고 있다. 본실험에서 caerulein 의 위액분비 촉진작용이 histidine decarboxylase 에 의해 유리되는 histamine 에 의한다면 140 ng/100 g/hr 는 최소유효 閾值의 量이므로 histamine 低用量에 의한 위액분비작용이라 생각되므로 secretin 의 억제효과를 초래할 수 있으리라 추측된다. Gillespie 등²³⁾은 gastrin 의 위산분비작용은 cholecystokinin-pancreozymin 투여로 억제되나 histamine 의 위산분비작용에 대해서는 억제작용이 없다고 보고한 바 있다. 최근 Stening 등¹¹⁾은 개에서 CCK-PZ 의 점적투여에 의하면 histamine 의 低用量효과는 억제, 무변화 또는 증가되고 高用量효과에 대하여는 증가 반응만을 나타냈다고 발표하고 있는데 본실험에 있어서 CCK-PZ 에 의해 histamine 의 작용이 약간 증대된 것은 histamine 매개설의 뒷받침이 되는 것으로 생각된다. 그러나 atropine 과 hexamethonium 과의 관계를 보면 Wyllie 등²⁷⁾에 의하면 개에서 histamine 에 의한 위산분비작용은 Pavlov pouch 에서는 atropine 에 의하여 억제되지 않음을 관찰하였으며 Limbosh 등²⁸⁾은 Pavlov pouch 에서만 histamine 의 작용이 hexamethonium 이나 미주신경절단에 의해서 억제되며 이 때의 histamine 반응 억제효과는 gastrin 반응 억제효과보다는 약하다고 보고하고 Sawada 등²⁹⁾은 흰쥐의 위 관류실험에서 atropine 이 carbachol 의 위산 분비작용을 완전히 억제하는 양으로 gastrin 의 작용

을 30%, histamine 의 작용을 60% 억제하였다고 보고하였다. 본실험에서 caerulein 의 작용은 atropine 투여로 억제가 되나 hexamethonium 에 의해서는 억제되지 않음은 caerulein 의 위산 분비효과는 미주신경의 말단 작용가담에 연유한 것이라 생각된다. Caerulein 의 소장 및 대장운동 항진작용도 atropine 에 의하여 현저하지는 않으나 억제되며³⁰⁻³³⁾ hexamethonium 에 의해서 반감되므로³¹⁾ Nakayama 등³³⁾은 caerulein 의 소장 및 소장운동 항진효과의 일부는 장벽內 cholinergic neurone 의 자극에 의한다고 보고하고 있다.

Bertaccini 등⁶⁾에 의하면 흰쥐에서 caerulein 의 위산 분비작용이 diamine oxidase 저해제인 aminoguanidine 을 전처리한 후에는 1.5~3배나 증가하며 histamine 유리제인 48/80을 전처리한 후에는 작용이 없어진다는 사실과 Melchiorri 등¹²⁾에 의하면 효소억제제인 cycloheximide 를 전처리한 후에는 caerulein 에 의한 histidine decarboxylase 활성치의 저하와 동시에 위산분비도 억제된다는 사실들은 caerulein 작용이 histamine 에 의하여 媒介된다는 것을 뒷받침하는 反面에 본실험에서 histidine decarboxylase 에 대한 caerulein 의 최소유효 閾值下에서 거의 효소활성의 관여없이 위산분비촉진작용을 나타낸 점, hexamethonium 에 의해서 위산분비작용이 억제되지 않는다는 점과 아울러 흰쥐에서 secretin 이 pentagastrin 의 위산분비작용을 억제하나 histidine decarboxylase 의 활성화에 대한 작용은 억제하지 못한다는 Caren 등³⁴⁾의 보고와 흰쥐에서 급성미주신경절단으로 histamine 의 위산분비작용은 억제되나 pentagastrin 의 작용에는 별영향이 없고 caerulein 은 다만 작용 지속시간만 단축되었다는 보고³⁵⁾들은 caerulein 의 작용이 histamine 유리에 의한 작용만이 아니고 cholinergic mechanism 도 관여함을 시사하는 바라고 확신하는 바이다.

한편 Agosti 등⁸⁾과 Brooks 등¹⁰⁾은 사람에서, Stening 등¹¹⁾은 개에서 caerulein 이 gastrin 의 위산분비작용을 억제함을 관찰하여 caerulein 은 partial agonist 라고 주장한 바 있으나 histamine 과의 상호작용에 대해서는 실험성적이 일정치 않아 Bertaccini 등⁶⁾은 개에서 histamine 정맥점적투여후 caerulein 을 정맥주사하면 억제작용이 나타나나, 흰쥐에서는 histamine 정맥점적투여후 caerulein 을 정맥주사하면 위액분비증강작용이 나타나고 반대로 caerulein 을 정맥점적투여후 histamine 을 정맥주사하면 별영향이 없다고 보고하고, Stening 등¹¹⁾도 개에서 histamine 정맥점적투여후 caerulein 을 정맥주사하면 위액분비증강작용이 나타남을 관찰하였다.

Erspamer⁴⁾는 일반적으로 低用量的의 caerulein은 中等量的의 histamine에 의한 위액분비를 증가시키며 또 高用量的의 caerulein은 高用量的의 histamine에 의한 위액분비를 억제시킨다고 하였다. 본실험에서 caerulein과 histamine을 동시에 정맥점적 투여하여 각 물질의 작용이 단순히 합한 相和作用을 나타내던가 혹은 억제작용을 나타냈는데 이와 같은 현상은 Bertaccini 등⁶⁾의 개의 실험성과 Erspamer⁴⁾의 견해를 긍정케 하는 바이며 앞으로 일층 추구를 요하는 과제라고 생각된다.

십이지장 관류액에 반영되는 취액분비효과를 관찰한 본실험에 있어서 caerulein은 취분비 특히 amylase의 분비량을 현저히 증가시켰다. 이와같은 효과는 개¹⁵⁾ 닭¹⁶⁾ 혹은 흰쥐³⁶⁾를 사용하여 추구한 여러 보고와 일치하는 바이다. 취외분비에 있어서 secretin은 주로 중탄산과 분비량을 증가시키고(Wang 등³⁷⁾) pancreozymin은 주로 효소량을 증가시키는 일반이 시인하는 바이다. 본실험에서 CCK-PZ와 secretin이 caerulein의 amylase분비 촉진작용에 영향을 미치지 못함은 흰쥐에서는 secretin과 CCK-PZ에 대한 취신의 감수성이 다른 동물에 비하여 둔하고(Pockary³⁶⁾) 또한 용량부족¹⁸⁾에 기인하였으리라 추측하는 바이다.

취액분비에 대한 atropine의 영향에 관하여 Harper 및 Raper³⁸⁾는 CCK-PZ의 작용이 Bertaccini 등¹⁵⁾은 caerulein의 작용이 atropine으로 억제되지 않는다고 보고되었으나 Christoduolopoulos 등³⁹⁾은 개에서 secretin과 pancreozymin의 일부효과가 Hong 및 Magee⁴⁾는 폐지에서 pancreozymin의 효과가 Angelucci 등¹⁶⁾에 의하면 닭에서 caerulein의 취분비작용중에서 효소농도에 대한 작용만이 억제된다고 보고하고 있다. 본실험에서 amylase는 방법상 自體分散이 많아 atropine에 의한 억제작용이 통계학적으로 유의있는 차이는 나타내지 못하였으나 억제되는 경향을 나타낸 것은 Angelucci 등¹⁶⁾의 보고를 긍정케 하는 바이다.

결 론

Cholecystokimin-Pancreozymin 혹은 gastrin 같은 C-terminal pentapeptide를 가진 caerulein을 정맥으로 지속 투여하며 흰쥐의 胃 및 腸管 同時灌流標本에서 유래되는 위액 및 취액의 분비작용과 secretin, CCK-PZ, atropine, hexamethonium 및 histamine 등의 병행투여로 인한 상호작용을 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Caerulein (140 ng/100 g/hr) 정맥점적투여로 현

저한 위산, pepsin 및 amylase의 분비항진을 나타냈고 특히 caerulein의 위산분비 역가는 280 μg/100 g/hr의 histamine 역가와 比等하였다.

2. Caerulein (140 ng/100 g/hr)처치로 인한 위산분비 항진반응은 secretin (0.2 u/100 g/hr) 병행투여로 억압되고 CCK-PZ (0.2 u/100 g/hr) 병행투여로 증강되었다.

3. Caerulein (140 ng/100 g/hr)처치로 인한 위산분비 항진반응은 histamine (280 μg/100 g/hr)의 병행투여로 억압 또는 상화작용을 나타내었다.

4. Caerulein (140 ng/100 g/hr)의 정맥점적투여로 인한 위산 및 pepsin 분비반응은 atropine (0.2 mg/100 g)처치로 억압되거나 hexamethonium (0.5 mg/100 g)처치로는 유의있는 억압을 나타내지 못하였다.

이상결과로 보아 소량의 caerulein은 위산, pepsin 및 취효소분비를 항진시키고 이와 같은 작용 특히 일부 위산분비효과는 muscarine 기전이나 histamine 기전 혹은 兩기전이 관여하여 출현되는 것으로 사료된다.

[본 논문을 완성함에 있어 시종 간곡히 지도하여 주신 李宇柱교수님께 심심한 감사를 드리며 본 실험에 사용된 caerulein (F.I. 6934 Caerulein, Farmitalia Italia 제)을 제공한 Rome 대학 Professor V. Erspamer께 감사하는 바입니다.]

REFERENCES

- 1) Erspamer, V., Roseghini, M., Endean, R., Anastasi, A.: *Biogenic amines and active polypeptides in the skin of australian amphibians. Nature.*, 212:204, 1966.
- 2) Anastasi, A., Erspamer, V. and Endean, R.: *An active decapeptide from the skin of Hyla caerulea. Experientia.*, 23:699-700, 1967.
- 3) Anastasi, A., Erspamer, V., Endean, R.: *Isolation and amino acid sequence of caerulein, the active decapeptide of the skin of Hyla caerulea. Arch. Biochem. Biophys.*, 125:57-68, 1968.
- 4) Erspamer, V.: *Progress report: Caerulein. Gut*, 11:79-87, 1970.
- 5) Bertaccini, G.: *Active polypeptides in Amphibian skin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.*, 269:139-152, 1971.
- 6) Bertaccini, G., Endean, R., Erspamer, V. and Impicciatore, M.: *The actions of caerulein on*

- gastric secretion of the dog and the rat. Br. J. Pharmacol.*, 34:311-329, 1968.
- 7) Angelucci, L. and Linari, G.: *The action of caerulein on gastric secretion of the chicken. Europ. J. Pharmacol.*, 11:204-216, 1970.
 - 8) Agosti, A., Biasioli, S. and Bertaccini, G.: *Action of caerulein on gastric secretion in man. Gastroenterology*, 59:727-730, 1970.
 - 9) Sewing, K.F. and Albinus, M.: *Effect of gastrin I and caerulein on gastric acid secretion in rats. J. Pharm. Pharmacol.*, 21:58-59, 1969.
 - 10) Brooks, A.M., Agosti, A., Bertaccini, G. and Grossman, M.I.: *Inhibition of gastric acid secretion in man by peptide analogues of cholecystokinin. New Eng. J. Med.*, 282:535-538, 1970.
 - 11) Stening, G.F., Johnson, L.R. and Grossman, M.I.: *Effect of cholecystokinin and caerulein on gastrin and histamine evoked gastric secretion. Gastroenterology*, 57:44-50, 1969.
 - 12) Melchiorri, P. and Soprani, N.: *The effect of long lasting intravenous infusion of caerulein and some caerulein-like polypeptides on histidine decarboxylase activity of the gastric mucosa of anesthetized rats. Agents and Actions*, 2:58-64, 1971.
 - 13) Johnson, L.R., Stening, G.F. and Grossman, M.I.: *Relative potencies of natural and disulfated caerulein. Gastroenterology*, 56:1255, 1969.
 - 14) Stening, G.F. and Grossman, M.I.: *Gastrin-related peptides as stimulants of pancreatic and gastric secretion. Am. J. Physiol.*, 217:262-266, 1969.
 - 15) Bertaccini, G., De Caro, G., Endean, R., Erspamer, V. and Impicciatore, M.: *The action of caerulein on pancreatic secretion of the dog and biliary secretion of the dog and rat. Br. J. Pharmacol.*, 37:185-197, 1969.
 - 16) Angelucci, L., Baldieri, M. and Linari, G.: *The action of caerulein on pancreatic and biliary secretions of the chicken. Europ. J. Pharmacol.*, 11:217-232, 1970.
 - 17) Meldolesi, J.: *Effect of caerulein on protein synthesis and secretion in the guinea-pig pancreas. Br. J. Pharmacol.*, 40:721-731, 1970.
 - 18) Schmidt, H.A., Goebell, H. and Johansson, F.: *Pancreatic and gastric secretion in rats studied by means of duodenal and gastric perfusion. Scand. J. Gastroent.*, 7:47-53, 1972.
 - 19) Anson, M.L.: *Estimation of pepsin, trypsin, papain and cathepsin with hemoglobin. J. Gen. Physiol.*, 22:79, 1938.
 - 20) Nelson, N.: *A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. J. Biol. Chem.*, 153:375-380, 1944.
 - 21) Nakajima, S., Nakamura, M. and Magee, D.F.: *Effect of secretin on gastric acid and pepsin secretion in response to various stimuli. Am. J. Physiol.*, 216:87-91, 1969.
 - 22) Greenlee, H.B., Longhi, E.H., Guerrero, J.D., Nelson, T.S., EL-Bedri, A.L. and Dragstedt, L.R.: *Inhibitory effect of pancreatic secretion on gastric secretion. Am. J. Physiol.*, 190:396-402, 1957.
 - 23) Gillespie, I.E. and Grossman, M.I.: *Inhibitory effect of secretin and cholecystokinin or Heidenhain pouch response to gastrin extract and histamine. Gut*, 5:342-345, 1964.
 - 24) Wormsley, K.G. and Grossman, M.I.: *Inhibition of gastric acid secretion by secretin and by endogenous acid in the duodenum. Gastroenterology*, 47:72-81, 1964.
 - 25) Vague, M., Stening, G.F., Brooks, F.P. and Grossman, M.I.: *Synthetic secretin: Comparison with natural secretin for potency and spectrum of physiological actions. Gastroenterology*, 55:260-267, 1968.
 - 26) John, L.R. and Grossman, M.I.: *Secretin: The enterogastron released by acid in the duodenum. Am. J. Physiol.*, 215:885-888, 1968.
 - 27) Wyllie, J.H., Limbosch, J.M., Lloyd, M. Nyhus: *The effect of atropine on gastric secretion in the dog. Scand. J. Gastroent.*, 3:18-22, 1968.
 - 28) Sawada, Y., Morita, K. and Fuse, Y.: *Studies on bioassay of antigastric secretorin using rats. Pharmacometrics*, 7:1-13, 1973.
 - 29) Limbosch, J.M., Wyllie, J.H., Lloyd, M. Nyhus: *The effect of vagal block or hexamethonium on gastric secretion in the dog. Scand. J. Gastroent.*, 3:7-17, 1968.

- 30) Bertaccini, G., De Caro, G., Endean, R., Erspamer, V. and Impicciatore, M.: *The action of caerulein on the smooth muscle of the gastrointestinal tract and gall bladder. Br. J. Pharmacol.*, 34:291-310, 1968.
- 31) Mantovani, P. and Bertaccini, G.: *Action of caerulein and related substances on gastrointestinal motility of the anesthetized dog. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 193:362-371, 1971.
- 32) Tacca, M., del Soldani, G., Pacini, S., Creama, A. Lecchini, S.: *Mechanism of action of caerulein at the level of the guinea-pig ileum and colon. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.*, 269:399, 1971.
- 33) Nakayama, S., Neya, T., Tsuchiya, K., Takeda, M., Yamasato, T. and Watanabe, K.: *Effect of caerulein on the movements of the gastrointestinal tract and the biliary system. Pharmacometrics*, 6:1163-1173, 1972.
- 34) Caren, J.F., Aures, D. and Johnson, L.R.: *Effect of secretin and cholecystokinin on histidine decarboxylase activity in the rat stomach. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 131:1194-1197, 1969.
- 35) Barzaghi, F., Mantegazza, P. and Müller, E.E.: *Effect of acute vagotomy on the gastric acid secretory activity of caerulein, pentagastrin and histamine. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.*, 269:491, 1971.
- 36) Dockray, G.J.: *The action of secretin, cholecystokinin-pancreozymin and caerulein on pancreatic secretion in the rat. J. Physiol.*, 222:679-692, 1972.
- 37) Wang, C.C., Grossman, M.I. and Ivy, A.C.: *Effect of secretin and pancreozymin on amylase and alkaline phosphatase secretion by the pancreas in the dog. Am. J. Physiol.*, 154:358-368, 1948.
- 38) Harper, A.A. and Raper, H.H.: *Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of small intestine. J. Physiol.*, 102:115-125, 1943.
- 39) Christodouloupoulos, J.B., Jacobs, W.H. and Klotz, A.P.: *Pharmacologic inhibition of humoral-stimulated pancreatic secretion. Gastroenterology*, 40:671, 1961.
- 40) Hong, S.S., Kim, H.Y., Lee, H.W. and Lee, Y. B.: *Inhibitory effect of duodenal factors against ulceration of stomach in rats. Yonsei Med. J.*, 12:34-41, 1971.
- 41) Hong, S.S. and Magee, D.F.: *Pharmacological studies on the regulation of pancreatic secretion in pigs. Ann. Surg.*, 172:41-48, 1970.