

고장수액의 위내 주입으로 인한 췌외분비의 변동*

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

趙 台 淳 · 金 源 准 · 洪 思 爽

=Abstract=

Effects of Intragastric Hypertonic Solution on Pancreatic Exocrine Secretion

T. S. Cho, W. J. Kim and S. S. Hong

Department of Pharmacology, Yonsei University Colleg of Medicine, Seoul, Korea

Effects of 50% glucose solution on pancreatic exocrine function were studied in rat, rabbit and cat. The alterations during the resting state, the continuous intravenous infusion of secretin and the infusion of secretin with CCK-PZ were determined.

1) No change of pancreatic secretion in rat was observed by intragastric administration of the hypertonic glucose solution.

2) Intragastric administration of the hypertonic glucose solution in rabbit produced the inhibitory effect on pancreatic secretion during secretin infusion.

3) While secretin with CCK-PZ were infused continuously, intragastric administration of the hypertonic glucose solution revealed the marked inhibitory effect on pancreatic secretion in cat.

Oral administration of the hypertonic glucose solution produced no significant inhibition in the resting gland but markedly depressed the pancreatic flow and enzyme concentration in the secretin or CCK-PZ stimulated gland.

It is felt that the inhibitory response of exocrine pancreas induced by intragastric hypertonic glucose solution is resulted in interaction between secretory hormone and gastric mucosal factor possibly enteroglucagon.

서 론

췌외분비기능은 십이지장뿐 아니라 위인자의 관여도 적지 않음이 지적되고 특히 위의 vago-vagal reflex¹⁾나 gastropancreatic distension reflex²⁾가 췌외분비에 관여함이 입증되고 또한 위 antrum에서 secretin, CCK-PZ 양물질³⁾이나 gastrin⁴⁾이 유리되어 췌분비를 촉진시킨다고 한다.

일찌기 본 교실에서 Hong 등⁵⁾은 사람에게서 고장포도당용액의 경구투여로 췌액분비의 억압과 담즙분비의 항진효과를 관찰한 바 있고 Lawrence 등⁶⁾은 개의 장

※ 본 연구는 연세의대 교수연구비(1976년도)로 이루어졌음.

관내에 고장포도당용액 관류로 secretin의 췌외분비작용이 억압되었다고 보고한 바 있다.

한편 Signer 등⁴⁾은 고장포도당용액을 개의 Thiry-Vella loop에 관류하여 유사한 효과를 관찰하였으나 고장액을 胃丙에 넣으면 secretin 자극으로 인한 췌액분비가 61%나 항진된다고 보고하였다.

이에 본 실험에서는 위장내 고장액주입으로 인한 췌외분비의 변동을 재검토하고 아울러 그 기전을 규명하고자 하였다.

실험 방법

실험동물 및 조작 : 실험동물은 36시간 절식시킨 체중 200 g 내외의 흰쥐와 2 kg 내외의 토끼, 2.5 kg 내

외의 고양이를 사용하였으며 토끼와 흰쥐는 urethane (1.5g/kg) 피하주사로, 고양이는 secobarbital sodium (30 mg/kg) 복강내 주사로 마취시켰다.

흰쥐는 정중선절개로 개복하고 유문부위에서 삼관, 결찰하여 위내용물의 십이지장유입을 차단하고 십이지장에 취관을 중심으로 상하 2cm 부위에 삼관고정하고 결찰하였다. 십이지장관류는 윗쪽관으로 ministaltic pump(Manostat Co.)를 이용하여 30°C의 생리식염수를 0.5 ml/min의 속도로 관류시켜 아래관에서 채취하였다.

토끼와 고양이는 중앙절개로 개복 후 유문부쪽을 삼관, 결찰하였으며 취관에 polyethylene 관을 삽입하고 취액을 채취하였다.

실험중 토끼는 secretin 1.5 u/kg/hr (0.51 ml/10 min)을 고양이는 secretin 3 u/kg/hr와 CCK-PZ 6u/kg/hr의 혼액(0.97 ml/10min)을 infusion pump (Model 240, Harvard apparatus Co.)로 고정액을 통하여 투여하였다.

관류액 및 취액은 30분 간격으로 2번 채취한 후 생리식염수, 6% 식염수, 50% glucose 수용액 등을 10 ml/kg 씩 경구주입한 후 30분 간격으로 채취하여 취액 분비량과 amylase 치를 측정하였다. Amylase는 전분 기질에서 유리되는 maltose를 dinitrosalicylic acid로 발색시켜 비색하는 Sumner 법⁷⁾을 이용하였으며 모든 값의 표시는 고정액의 경구투여전의 값을 100으로 하여 변동을 %로 환산, 표시하였다.

시용약품 : CCK-PZ 및 secretin(GIH Reserch Unit, Stockholm, Sweden), dextrose anhydride (Sarabhai M. Chemicals, Baroda, India), sodium chloride (Wako Pure Chemical Ind. Ltd, Csaka, Japan).

실험 성적

1. 흰쥐의 기초 취외분비에 대한 작용 :

흰쥐의 십이지장관류 실험에서 경구주입 전후 30분간의 amylase치의 변동은 생리식염수투여군이 활성치 46.8 (mg. maltose/10 min./100 g b. wt.)에서 32.6으로, 50% glucose 군은 활성치 46.4에서 38.0으로, 50% glucose와 등장용액인 6%식염수군이 활성치 45.6에서 40.7로 감소경향을 나타냈으나 3군 상호간에 통계학적으로 유의있는 차이가 없었으며 이를 %변화로 표시하면 제 1표와 같다.

2. Secretin 자극 토끼 취외분비에 대한 작용 :

secretin 1.5 u/kg/hr 을 점적 정맥투여한 토끼의 취

Table 1. Percentile changes of amylase output from perfused duodenum in rats after intragastric administration of hypertonic solution.

Time	Amylase Output		
	0.9% Saline	6% NaCl	50% Glucose
Per Os →			
1	72.8±11.61	97.9±9.68	82.3±4.13
2	70.0±5.71	80.9±9.28	74.3±8.52
3	57.6±7.23	68.8±6.76	57.9±6.76

time: 30 min interval
values are mean±S.E. from 8-10 rats.

액분비 실험에서 고장액의 경구주입으로 출현되는 취액분비량, amylase의 단위함량 및 총합량등을 비교해보면 생리식염수군과 6% 식염수군 간에는 별 차이가 없었으나 6% 식염수군과 50% glucose 군을 비교해보면 모든 값이 6% 식염수군에 비해 50% glucose 군에서 전반적으로 분비기능이 현저히 감소하였으며 통계학적으로는 30분의 취 amylase 배출량만이 유의있는 변화였다(제 2도).

3. CCK-PZ 및 Secretin 자극 고양이 취외분비에 대한 작용 :

Secretin 3 u/kg/hr 과 CCK-PZ 6 u/kg/hr 을 동시에 점적 정맥투여한 고양이의 취액분비실험에 있어서 6% 식염수군과 등장액인 50% glucose 군을 경구주입한 후 30분에 취외분비변동을 보면 제 3표에서와 같이 50% glucose 군은 6% 식염수군에 비하여 용량, amylase 농도, amylase 배출량 등 모든 값이 현저하게 감소하였으며 통계학적으로도 유의있는 차이를 나타냈고 경구주입 후 60분까지도 취액분비량과 amylase 배출량이 통계학적으로 유의있게 감소하였다(그림 1).

고 찰

취외분비의 조절은 일반적으로 cephalic phase 및 vagal effect, gastric phase, intestinal phase의 세 가지로 나누어 생각할 수 있다. 이중에서 gastric phase에 대해서는 Harper등¹¹⁾이 고양이의 위와 취장사이에 vago-vagal reflex가 있음을 증명하였으며 White등²⁾은 개의 위를 약 400 ml의 공기로 확장시킴으로써 취액분비가 147%나 증가하며 이 반응은 미주신경절단이나 atropine 처리로 소실됨을 관찰하여 gastropancreatic distension reflex가 존재한다고 하였다. Passaro와 Grossman³⁾은 개의 antrum에서 secretin이나 CCK-PZ 양물질이 유리되어 취외분비를 항진시킴을 보

Table 2. Percentile changes of secretin stimulated pancreatic secretion in rabbits after intragastric administration of hypertonic solution.

Time	0.9% Saline			6% NaCl			50% Glucose		
	Volume	Amylase		Volume	Amylase		Volume	Amylase	
		conc.	output		conc.	output		conc.	output
Per Os →									
1	92.8 ±3.73	103.9 ±10.03	96.6 ±10.64	96.0 ±3.43	79.0 ±3.04	99.7 ±3.75	79.8 ±10.64	68.2 ±2.61	62.9* ±6.44
2	67.6 ±9.04	111.7 ±20.53	76.9 ±21.61	99.3 ±17.13	84.7 ±2.27	63.7 ±11.32	70.1 ±9.48	69.5 ±7.03	50.8 ±6.90
3	71.1 ±9.91	108.4 ±22.11	72.8 ±7.05	89.1 ±16.96	66.7 ±1.03	59.2 ±10.63	57.2 ±7.68	53.6 ±3.99	35.5 ±6.29
4	60.9 ±6.58	112.4 ±23.88	65.9 ±10.97	68.1 ±3.30	69.3 ±2.20	47.3 ±3.39	50.7 ±8.26	54.3 ±4.47	31.3 ±5.66

time: 30min interval. * : p<0.05.
values are mean±S.E. from 3~4 rabbits.

Table 3. Percentile changes of CCK-PZ plus secretin stimulated pancreatic secretion in cats after intragastric administration of hypertonic solution.

Time	6% NaCl			50% Glucose		
	Volume	Amylase		Volume	Amylase	
		conc.	output		conc.	output
Per Os →						
1	108.0±4.80	121.8±10.18	133.4±16.64	80.5*±8.80	72.6**±6.82	58.1**±7.98
2	109.1±4.91	101.5±4.73	113.8±6.73	80.4*±8.60	76.8±10.19	59.7***±7.60

time: 30 min interval. *:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001.
values are mean±S.E. from 6 cats.

고하고 있다.

한편 위내 고장액 주입으로 인한 취외분비 변동에 대해서는 Hong 등⁶⁾이 처음으로 사람에게서 20% glucose 200 ml를 경구 투여함으로써 취외분비량과 취효소의 현저한 감소를 관찰하였고 같은 해에 Lawrence 등⁷⁾이 개에서 secretin 자극 취외분비가 50% glucose 150ml의 십이지장내 주입으로 취외분비량이 현저히 감소하며 이 반응은 미주신경절단, 부신수질절제 등에 의해서 영향을 받지 않는다고 하였다. Signer 등⁴⁾도 개에서 22% glucose를 Thiry-Vella loop에 관류하므로써 유사한 효과를 관찰하였으나 위내에 80 ml를 주입하면 취외분비량이 61%나 증가함을 관찰하여 이 효과는 antrum의 gastrin 유리에 연유한다고 보고하였다. 그러나 본 실험에서는 토끼와 고양이에서 위내 고장액 주입으로 현저한 취외분비의 억제를 나타내 Hong 등⁶⁾의 성적과 일치함을 나타내고 있다.

Glucose의 경구투여로 유리되는 hormone에는 gastric inhibitory polypeptide (GIP)가 있으며 Polak 등⁸⁾은 이 hormone이 장관에만 존재하고 위에는 없다고 하며

Pederson과 Brown⁹⁾은 개에서 GIP가 pentagastrin, gastrin, insulin 또는 histamine 자극 위액분비를 억제하나 취외분비에 대한 영향이 없음을 보고하고 있으므로 이를 참조할 때 본 실험에는 GIP가 관계되지 않는다고 할 수 있겠다.

취외분비와 혈당관계를 보면 Scott 등¹¹⁾은 개에서 glucose 1g/kg를 정맥주사하여 취외분비량의 증가와 단백분해력의 감소를 관찰하였고 Towne 등²²⁾은 20% glucose의 정맥주사로 혈당치가 투여전치 86 mg%에서 720 mg%로 상승되었을 때 취 amylase의 분비량이 약 40% 감소됨을 관찰하였다. Zajchuk 등¹²⁾도 사람에게서 25% glucose를 정맥점적투여하여 혈당량이 750 mg% 이상일 때 취외분비량과 amylase치가 감소한다고 보고하고 MacGregor 등¹⁰⁾도 사람에게서 glucose를 150mg/kg의 대량 정맥주사후 계속 10 mg/kg/min을 점적 정맥투여하므로써 취액 중 trypsin 배출량이 감소하였다고 보고하여 현저한 혈당치의 상승에서만 취외분비가 감소함을 시사한다. 그러나 본 실험중의 토끼의 한 예에서 혈당치가 115 mg%에서 186 mg%로 경

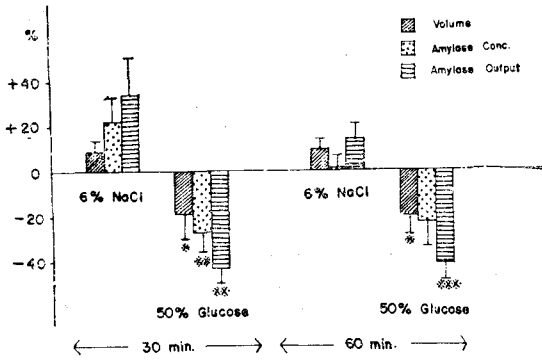


Fig. 1. Percent changes of secretin plus CCK-PZ stimulated pancreatic secretion in cats after intragastric administration of hypertonic solution.

한 증가변동을 나타냈을 뿐이므로 위내 고장액 주입으로 인한 취외분비억제효과와 혈당치와의 관계는 희박하다.

한편 Unger 등¹³⁾은 개에서 20% glucose 십이지장내 주입군과 같은 양의 glucose를 정맥점적투여한 군을 비교한 결과 십이지장 투여군에서 혈당치는 크게 올라가지 않으나 glucagon-like immunoreactivity (GLI)가 현저히 상승하였고 정맥투여군에서는 혈당치는 현저히 상승하나 GLI치는 변동하지 않는 것을 관찰하여 glucose는 십이지장에서 glucagon 양물질을 유리함을 관찰하였다. Dyck¹⁴⁾는 사람에서 50% glucose 100 ml을 空腸내에 주입하면 취외분비가 감소하며 이 감소는 혈청내 GLI의 농도와 일치하고 따라서 glucose의 취외분비억제는 glucagon-mediated mechanism이라고 보고하였다. Dyck 등¹⁵⁾은 또 개에서 glucagon 0.2~250 µg/kg 정맥주사로 용량에 비례하는 취외분비억제효과를 관찰하였으며 이 반응은 휴식기 취장에는 별 영향이 없으나, secretin이나 CCK-PZ로 자극시킨 취장에서는 현저하다는 것을 지적하였다. 본 실험에 있어서도 자극시키지 않는 흰쥐에서는 위내 고장액 주입으로 취외분비에 영향이 없었고 secretin 자극 토끼에서만 영향이 나타났으며 대량의 secretin과 CCK-PZ로 자극시킨 고양이에서 현저히 억제된 것은 glucagon의 관여를 강력히 시사하여 주며 Hong 등⁵⁾의 실험에서도 휴식상태가 아니라 비음으로 자극시킨 후에 억제반응이 일어났던 것과 상통하며 Dyck 등¹⁶⁾도 사람에서 이 사실을 지적하였다.

Shima 등¹⁷⁾은 glucose의 반응을 위 절제한 사람에서 정맥주사와 경구투여로 비교한 결과 경구 투여군에서 혈당치는 약간 상승하나 plasma immunoreactive glucagon (IRG)치가 현저히 증가하며 정맥 주사군에서

는 혈당치는 현저히 증가하나 IRG는 별 변동이 없는 것을 관찰하였으며 fructose, galactose 등의 각 당과 비교하여 보아도 glucose가 제일 예민하다는 것을 관찰하였다. 또 정상사람과 위 절제한 사람에서 glucose 경구투여후 IRG치는 위를 절제한 사람에서 현저히 상승함을 관찰하였으며 Bloom과 Royston²⁰⁾의 dumping 증후군에서 enteroglucagon의 유리가 항진된 사실들은 enteroglucagon의 활성이 위에 비하여 장관쪽이 훨씬 민감함을 나타내고 있다. 그러나 Samols 등¹⁹⁾은 사람 위의 추출물에서 radioimmuno assay로 glucagon의 존재를 증명하였고 Polak 등¹⁹⁾은 강아지의 위에서 immunofluorescence법으로 enteroglucagon 세포를 확인하였으며 Shima와 Foa²¹⁾는 사람에서 glucose를 정맥주사하면 IRG치의 급격한 하강을 나타내나 경구투여후의 IRG의 변화는 0.4에서 0.6 ng/ml로 적으나마 통계학적으로 유의있는 증가를 관찰하여 위에도 enteroglucagon의 분비능력이 있음을 나타내 주고 있다.

본 실험에서는 glucagon측정은 하지 않았으나 이상의 문헌고찰로 미루어 본 실험에서 고장 포도당용액의 경구주입으로 일어난 취외분비억제는 enteroglucagon의 유리에 의한 간접적인 반응이라고 사료된다.

결 론

흰쥐, 토끼, 고양이의 위내에 고장포도당 용액을 주입하여 일어나는 취외분비 변동을 관찰하였다.

1. 흰쥐의 기초 취외분비는 고장포도당 용액의 위내 주입으로 변동이 없었다.
2. Secretin 자극으로 인한 토끼 취외분비작용은 고장포도당 용액의 위내 주입으로 억제되었다.
3. 대량의 secretin 및 CCK-PZ 동시주사로 인한 고양이의 취외분비효과는 위내 고장포도당용액 주입으로 현저히 억제되었다.

이상의 실험결과로 위내 고장포도당용액 주입으로 인하여 취외분비는 억제되며 이 억제효과는 secretin 혹은 CCK-PZ와 일부 위장점막인자 특히 enteroglucagon의 상호 작용에 의한다고 추측된다.

REFERENCES

- 1) Harper, A.A., C., Kidd, and T. Scratcherd.: *Vago-vagal reflex effects on gastric and pancreatic secretion and gastro-intestinal motility. J. Physiol., 148:417-436, 1959.*
- 2) White, T.T., G., Lunc'h, and D.F. Magee.:

- Evidence for the existence of a gastropancreatic reflex.* *Amer. J. Physiol.*, 198:725-728, 1960.
- 3) Passaro, E., Jr., and M.I. Grossman.: *Studies of the gastric phase of pancreatic secretion.* *Gastroenterology*, 44:864-865, 1963.
 - 4) Signer, S.D., E. Seifter, S.M. Levenson, and H. Ragins.: *Intragastric Vs intrajejunal hyperosmolar glucose as a stimulus of pancreatic exocrine secretion.* *Gastroenterology*, 64:802, 1973.
 - 5) Hong, S.S., D.S. Chin, and K.B. Hur.: *Influences of hexamethonium and some dietary factors on human pancreatic and bile secretion.* *J. Appl. Physiol.*, 16:810-814, 1961.
 - 6) Lawrence, W., Jr., Khentigan, J., Hudock, and P. Vanamee.: *The effect of intraduodenal administration of hypertonic glucose solution on external pancreatic secretion.* *Surgery*, 49:666-675, 1961.
 - 7) Sumner, J. B.: *The estimation of sugar in diabetic urine, using dinitrosalicylate.* *J. Biol. Chem.*, 62:287-290, 1924.
 - 8) Polak, J.M., S.R. Bloom, M. Kuzio, et al.: *Cellular localization of gastric inhibitory polypeptides in the duodenum and jejunum.* *Gut*, 14:284-288, 1973.
 - 9) Pederson, R.A., J.C. Brown.: *Inhibition of histamine-, pentagastrin-, and insulin-stimulated canine gastric secretion by pure "gastric inhibitory polypeptide."* *Gastroenterology*, 62:398-400, 1972.
 - 10) MacGregor, I.L., C. Deveney, L.W. Way, and J.H. Meyer.: *The effect of acute hyperglycemia on meal-stimulated gastric, biliary, and pancreatic secretion, and serum gastrin.* *Gastroenterology*, 70:197-202, 1976.
 - 11) Scott, V.B., U.J. Collignon, H.J. Bugel, G.C. Johnson.: *The relation of external pancreatic secretion to variations in blood sugar.* *Am. J. Physiol.*, 134:208-218, 1941.
 - 12) Zajtchuk, B., J.C. Amato, W.C. Shoemaker, and R.J. Baker.: *The relation between blood glucose and external pancreatic secretion in man.* *J. Trauma*, 9:629-637, 1969.
 - 13) Unger, R., H., A. Ohneda, I. Valverde, A. M. Eisentraut, and J. Exton.: *Characterization of the response of circulating glucagon-like immunoreactivity to intraduodenal and intravenous administration of glucose.* *J. Clin. Invest.*, 47:48-65, 1968.
 - 14) Dyck, W.P.: *Influence of intrajejunal glucose on pancreatic exocrine function in man.* *Gastroenterology*, 60:864-869, 1971.
 - 15) Dyck, W.P., J. Rudick, B. Hoexter, and H.D. Janowitz.: *Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion.* *Gastroenterology*, 56:531-537, 1969.
 - 16) Dyck, W.P., E.C. Texter, Jr., J.M. Laster, and N.C. Hightower, Jr.: *Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion in man.* *Gastroenterology*, 58:532-539, 1970.
 - 17) Shima, K., K. Kuroda, T. Matsuyama, S. Tarui, and M. Nishikawa.: *Plasma glucagon and insulin response to various sugars in gastrectomized and normal subjects.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 139:1042-1048, 1972.
 - 18) Samols, E., J. Tyler, C. Megyesi, and V. Marks.: *Immunochemical glucagon in human pancreas, gut, and plasma.* *Lancet*, II:727-729, 1966.
 - 19) Polak, J.M., S. Bloom, I. Coulling, and A.G.E. Pearse.: *Immunofluorescent localization of enteroglucagon cells in the gastrointestinal tract of the dog.* *Gut*, 12:311-318, 1971.
 - 20) Bloom, S.R., and C.M.S. Royston.: *Enteroglucagon release in the dumping syndrome.* *Lancet*, II:789-791, 1972.
 - 21) Shima, K., and P.P. Foá.: *A double antibody assay for glucagon.* *Clin. Chim. Acta.*, 22:511-520, 1968.
 - 22) Towne, J.B., R.F. Hamilton, and D.V. Stephenson.: *Mechanism of Hyperalimentation in the suppression of upper gastrointestinal secretion.* *Am. J. Surgery*, 126:714-716, 1973.