

알콜의 농도 및 투여 경로에 따른 위산분비 변동

연세대학교 의과대학 약리학교실

김동구 · 박형숙 · 김경환 · 홍사석

= Abstract =

Effects of Ethanol on Gastric Acid Secretion in Anesthetized Rat

D.G. Kim, H.S. Park, K.H. Kim and S.S. Hong

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

It has been known that ethanol stimulates the secretion of gastric acid regardless of its route of administration. Recently, however, some studies have challenged this view and claimed that ethanol inhibits the gastric acid secretion.

This study was undertaken to investigate the effects of ethanol on the gastric acid secretion in anesthetized rat in respect to the route of administration and the concentration of alcohol. Normal saline (pH adjusted to 6.0) was used as standard perfusion solution and ethanol was mixed as 0.8, 1.7, 5, 10 and 20%. Four ml of perfusion fluid was given into stomach via gastric tube and drained from duodenal tube every 5 min. Acid secretion was measured by back titration to pH 6.0 with N/20 NaOH and expressed as $\mu\text{Eq}/5 \text{ min}$.

Low concentration of ethanol upto 1.7% in perfusion solution caused little changes in acid secretion, but moderate concentration such as perfusion of 5% or 10% ethanol solution inhibited both the basal and histamine-induced gastric secretion. Moreover, loss of perfused acid was seen by 20% ethanol, which means back diffusion of hydrogen ions into the gastric mucosa. However, intravenous administration of ethanol, maintained at the level of 0.1% alcohol in blood, caused significant stimulation of gastric acid.

We, therefore, conclude that in anesthetized rat ethanol has dual effects on acid secretion, i.e., inhibiting and enhancing by oral and intravenous administration, respectively, but further investigation is necessary to clarify these effects.

서 론

일찍이 Chittenden 등(1898)이 알콜의 위산분비 작용에 대한 보고를 발표한 이래 많은 추시(追試)가 있었고 특히 경구적 또는 비경구적 알콜투여로 사람과 개

본 연구는 1980년도 연세대학교 의과대학 유한조교 연구비의 일부와 약리학교실 유한연구비의 일부 보조로 이루어졌음.

에서는 위산분비항진이 된다고 알려져 왔다(Irvine, 1960; Tiscornia 1975). Krueger와 MacIntosh(1937)는 알콜의 위산분비 작용은 반복투여로 인한 조건반사 형성에 연유한다고 하고 주로 중추적의 미주신경을 통하여 나타나며 atropine에 의해 봉쇄된다고 보고하고 있다(Hirshowitz 등, 1956; Irvine 등, 1960). 알콜의 위산분비항진반응은 미주신경 반사 이외에 histamine을 유리시키거나(Dragstedt, 1940) gastrin을 유리시켜 나타나지만(Woodward 등, 1957) 동물과는 달리 사

람에서는 gastrin 유리를 볼 수 없었다고 한다(Cooke, 1972).

한편 알콜이 위산분비를 항진시킨다는 주장과는 반대로 근래 알콜이 위산분비의 자극제가 아닐지도 모르며 오히려 위산분비를 억제시킨다고 하는 보고가 제시되고 있다. Puurunen(1978)은 흰쥐를 사용한 실험에서 저농도의 알콜은 prostaglandin 생성증가로 위산분비 억제작용을 나타내고 20%이상의 고농도에서는 H⁺이온을 역확산시켜 위산이 감소된다고 발표하였다. 이러한 역확산 현상은 사람과 동물에 있어서 알콜이 위점막의 barrier를 파괴하므로 투과도의 변동으로 나타난다고 보고되고 있다(Sernka 등, 1974; Schneider와 Bernstein, 1973; Shanbour 등, 1973; Biggerstaff와 Leitch, 1977; Eastwood와 Erdmann, 1978).

본 실험에서는 알콜이 위산분비 기능에 미치는 영향을 재검토하기 위하여 마취하의 흰쥐에 위내 알콜주입과 정맥내투여 실험을 실시하였다. 알콜을 농도별로 위내 주입하고 기초분비와 histamine 자극분비에 대한 반응을 비교하였으며 또한 H⁺이온의 역확산도 검색하였다.

실험재료 및 방법

A) 실험재료

실험동물은 1주 이상 실험실 환경에 적응시킨 180g 내외의 흰쥐를 암수 구별없이 48시간 동안 물을 제외하고는 금식시켜 사용하였다.

관류알콜용액은 ethanol(Athanol absolut, MERCK)을 생리식염수로 0.8% (v/v), 1.7% (v/v), 5% (v/v), 10% (v/v) 희석액을 만들어 pH 6.0으로 맞추어 사용하였고 대조실험으로는 생리식염수를 pH 6.0으로 조정하여 사용하였다. H⁺이온의 역확산 실험은 10% (v/v)와 20% (v/v) 알콜 생리식염수 희석액에 HCl 1.8 mM 을 함유시켜 사용하였으며 대조실험에는 HCl 1.8 mM 을 함유한 생리식염수 용액을 사용하였다.

B) 실험방법

(1) 알콜의 위내 주입 : 흰쥐를 urethane 1.2g/kg 과 하주사로 마취시키고 기관절개술을 시행하여 호흡에 지장이 없도록 하였다. 식도 절개부위를 통하여 polyethylene tube 를 위분문부까지 삽입하고 관류액 채취를 위해 십이지장을 절개하여 고무관을 위유문부에 삽입하여 각각 고정, 결찰하였다. 식도측 삽입관을 통하여 4 ml 의 관류용액을 위내로 주입하고 5분 후 관류용액

을 유문부도관으로 채취하였다. 채취한 관류용액은 pH 6.0을 최종적정점으로 하여 titrator TTT2b(Radiometer, Copenhagen, Denmark)를 사용 1/20N NaOH 로 적정하고 산분비량(μEq/5 min)을 산출하였다. 수술조작후 30분이상 생리식염수(pH6.0)를 매 5분마다 주입하여 산분비가 일정해진 다음 실험을 시작하였다. H⁺이온의 역확산 실험은 1.8 mM HCl 용액 4 ml(H⁺ 7.2 μEq)를 매 5분간 관류, 채취하여 관류전 액의 H⁺이온량과의 차이를 구하였다.

(2) 알콜의 정맥내 투여 : 알콜 1g/kg(혈중농도 0.1%)를 경정맥내로 천천히 주사한 다음 흰쥐의 알콜 대사속도(250 mg/kg/hr)만큼 경정맥을 통하여 계속적으로 주입하였다. 수술조작 및 위산분비 실험은 pH 6.0의 생리식염수를 사용하여 알콜의 위장내 주입 실험과 같은 방법으로 하였다.

(3) Histamine 자극 분비에 대한 알콜의 영향 : Histamine-2 HCl(MERCK) 20 μg/kg/min 을 경정맥을 통

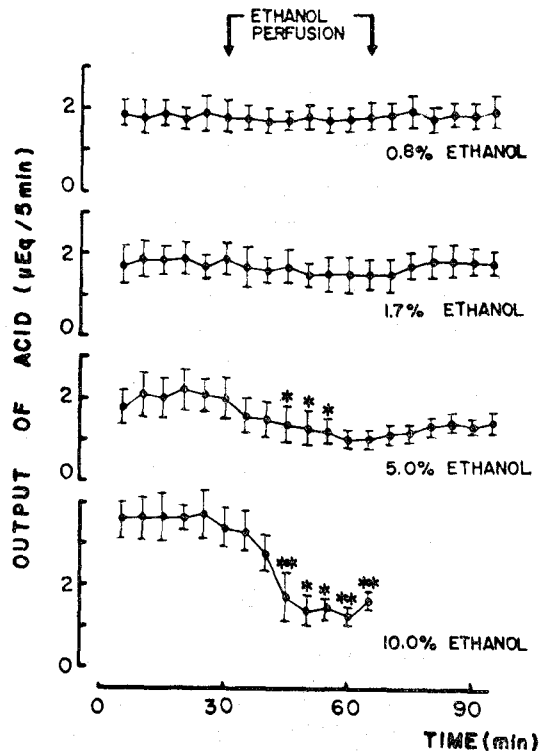


Fig. 1. Effect of gastric perfusion with ethanol. *p<0.05, **P<0.01, paired t-test to pre ethanol level

해 주입하여 위산분비를 자극하고 10% 알콜용액 (pH 6.0)을 관류하여 위산분비를 측정하였다.

실험 성적

1) 알콜의 위내 주입

생리식염수 (pH 6.0)로 관류한 대조군의 위산분비는 동물에 따라 차이는 있으나 평균 $2.2 \mu\text{Eq}/5 \text{ min}$ 이었다.

알콜 0.8% 용액으로 관류한 실험에서는 위산분비에 별다른 차이를 나타내지 못하고 1.7% 알콜용액으로 관류한 예에서는 경한 분비억제를 나타내며 알콜투여 중단후 회복되는 경향이 있으나 통계학적인 의의는 없

었다. 알콜농도가 5% 이상인 용액을 관류한 예에서는 위산분비가 현저히 억제되었다. 즉 5% 알콜용액 관류로 위산분비는 점차적 억제를 나타내 20분 이후부터는 투여전 치에 비해 약 50%의 감소를 나타냈다. 10% 알콜용액 관류예에서는 더욱 현저한 감소를 나타내어 관류 20분 이후에 64% 이상의 산분비 억제작용을 나타냈다 (Fig. 1).

2) H⁺이온의 역확산

pH 6.0 생리식염수를 관류하여 위산분비가 $1.5 \sim 2.0 \mu\text{Eq}/5 \text{ min}$ 으로 일정해진 다음 1.8 mM HCl 함유용액 (pH 2.74) 4 ml ($7.2 \mu\text{Eq}$)을 매 5분마다 관류하였을 때 위산분비는 약간 억제되어 $0.6 \mu\text{Eq}/5 \text{ min}$ 을 나타냈

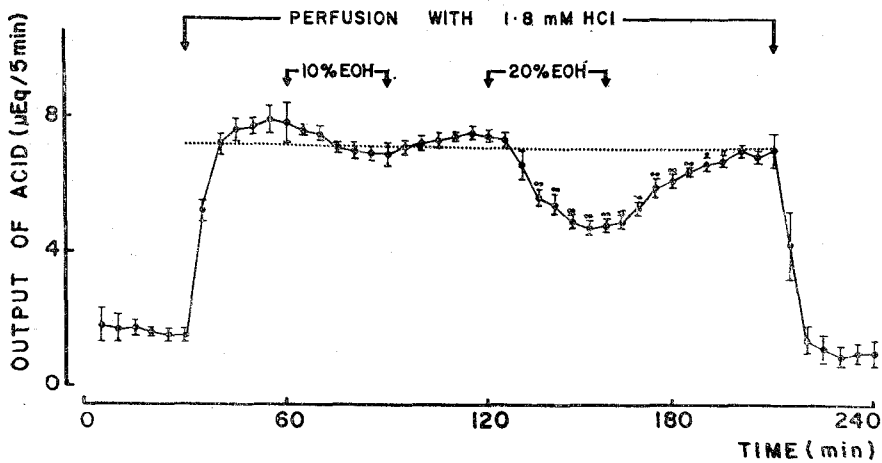


Fig. 2. Effect of ethanol on acid loss from the gastric lumen.
 • $p < 0.05$, •• $p < 0.01$, paired t-test to $7.2 \mu\text{Eq}/5 \text{ min}$ (dot line)

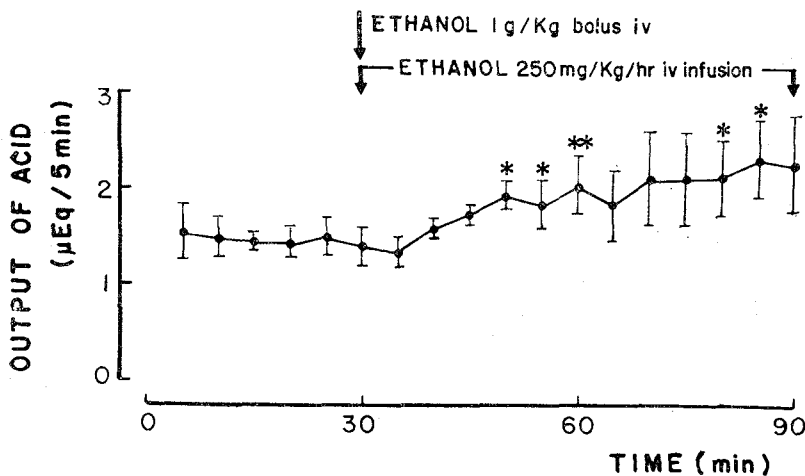


Fig. 3. Effect of intravenous administration of ethanol.
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, paired t-test to preethanol level

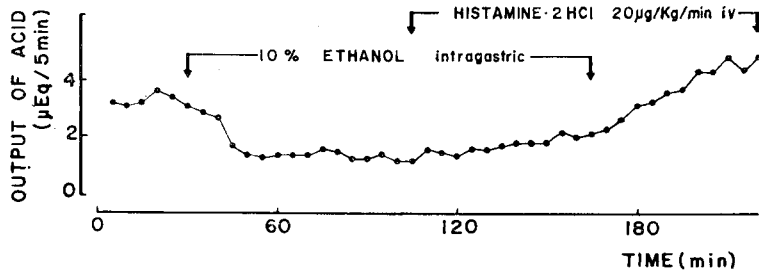


Fig. 4. Effect of 10% ethanol on the secretion of acid stimulated by histamine.

다. 10%알콜을 함유한 1.8mM HCl 용액을 관류하였을 때 위산분비는 점차 감소되어 투여한 H^+ 이온 $7.2 \mu Eq$ 보다 낮은 산도를 나타내었으나 통계학적인 의의는 없었다. 그러나 20% 알콜을 함유한 1.8mM HCl 용액을 관류하면 위산분비는 급격히 감소하고 25분째에는 $2.32 \mu Eq/5 \text{ min}$ 의 H^+ 손실을 가져왔으나 알콜관류 중단으로 회복되었다(Fig. 2).

3) 알콜의 정맥내 투여

알콜 1g/kg를 정맥내 주사한 다음 혈중농도를 유지하기 위해 대사량인 250mg/hr 만큼 계속 정맥주입한 결과 알콜주입 10분후부터 위산분비는 서서히 증가하기 시작하여 30분 이후엔 의의있는 위산분비 향진을 볼 수 있었다(Fig. 3).

4) Histamine 자극 분비에 대한 알콜의 영향

10% 알콜용액 관류로 위산분비가 억제된 상태에 histamine의 정맥내 주입으로 점차적으로 위산분비가 향진되는 경향을 나타내나 의의있는 반응은 아니었다. 그러나 histamine 주입하에 알콜관류를 중단하면 위산분비는 급격히 향진됨을 볼 수 있었다(Fig. 4).

고 찰

알콜용액을 개의 위유분동루 점막에 도포하면 위산분비가 향진되고(Woodward 등, 1957; Elwin 1969) 위저부루 점막에 도포할 때도 일시적 분비향진이 나타난다고 한다(Davenport, 1967). Cooke(1972)와 Davenport(1967)는 각각 사람과 개에 있어서 8%이하의 낮은 알콜농도에서는 위산분비가 향진되고 그 이상의 농도에서는 위산분비가 억제됨을 관찰하여 그 기전은 높은 농도의 알콜이 위점막 barrier를 파괴하여 H^+ 이온을 역확산 시킴에 있다고 하였다. 한편 Puurunen(1978)은 마취하의 흰쥐에서 0.8%에서는 일시적 위산분비의

억제를, 1.7%알콜에서는 계속적 위산분비억제를 나타내고 이는 농도를 10%까지 증가할수록 현저하다고 하였다. 이같은 위산분비 감소는 위분비 기능을 억제시키는 prostaglandin이 관여될 것이라 추측하였다. 또한 20%이상의 알콜은 H^+ 이온의 역확산을 야기시켜 위산의 소실이 초래된다고 하였다. 본 교실에서 박동(1980)이 마취하의 흰쥐에서 알콜을 복강내 주사, 경구투여, 위관류, 위 혹은 장내 직접투여한 결과에서도 위분비기능이 현저히 억제되어 위액분비 및 산분비 감소와 pH의 상승을 나타냈다.

본 실험에서는 0.8%에서 20%까지의 알콜을 위내에 관류투여한 결과 0.8% 알콜에서는 별 영향이 없었으나 그 이상의 농도에서는 알콜농도가 높을수록 위산분비 억제작용이 현저함을 관찰하였다. Davenport(1967)은 개의 Heidenhain pouch를 이용한 실험에서 10% 알콜이 위점막 손상의 threshold concentration이며, 그 이상의 농도에서는 알콜처치후 30분에 위내에서의 H^+ 이온의 소실과 동시에 Na^+ 이온의 위내 이동이 일어남으로 보아 알콜은 국소 자극작용으로 위점막의 투과력 변화를 나타내며 이는 역확산이 초기 현상이라고 하였다. Puurunen(1978)은 H^+ 이온의 역확산 현상을 20%이상의 알콜에서 볼 수 있다고 하였다. 그러나 일부 보고들(Shanbour 등, 1973; Sernka 등, 1974; Biggerstaff와 Leitch, 1977)은 알콜투여후 위점막과 장막 사이의 potential difference는 감소하나 resistance는 증가 되는 것으로 보아 알콜이 oxyntic cell에서의 active transport를 방지하여 위산분비가 억제된다고 설명하고 있다. 또한 이같은 효과는 수분내에 나타나며, 그 초기 현상으로 Cl^- 이온의 능동적 이동이 억제되고 점차 알콜흡수가 증대되면 H^+ 이온과 Na^+ 이온의 능동적 이동까지 억제된다고 하였다(Shanbour 등, 1973).

역확산에 대한 본 실험결과는 10% 알콜투여 10분후부터 채취액의 산도가 투여전 관류액의 산도 이하로 감소되었으나 통계적 의의는 없었다. 그러나 20% 알

콜을 투여한 경우는 투여후 10분 이내에 투여전 관류액의 산도이하로 현저한 감소를 나타냈고 이러한 사실은 20% 알콜이 10분 이내에 H⁺이온의 역확산을 야기시켰음을 나타냈다. 10% 알콜용액 투여중지후 15분에는 투여전 관류액의 산도인 7.2 μ Eq 이상으로 회복되었으나 20% 알콜용액을 사용하였을 때는 투여중지후 50분까지 회복되지 못하였다. 이어서 pH 6.0인 생리식염수를 관류하였을 때 초기 대조실험의 대조치보다 0.5 μ Eq/5 min 이 감소하였는데 이는 1.6%이상 농도인 알콜은 위점막 상피세포의 ultrastructure 변화를 가져온다는 보고(Schneider와 Bernstein, 1973; Eastwood 등, 1978)로 미루어 볼 때 알콜이 위점막 상피세포에 미세손상을 입힌 결과라고 생각할 수 있다.

한편 알콜의 정맥내 투여는 사람과 개에서 위산분비를 증가시킨다는 많은 보고가 있다. 이러한 보고들은 의식있는 비(非) 마취상태에서 행하여진 실험이며, 그 기전을 여러가지로 설명하고 있으나 아직 확실치 않다. 즉 알콜은 Oxyntic cell에 직접 작용하여(Tiscornia 등, 1975), histamine(Dragstedt, 1940), 또는 gastrin을 유리시키거나(Kondo와 Magee, 1977), 미주신경 자극(Hirshowitz 등, 1956), 위혈류증가(de saint Blanquat 등, 1975) 등을 야기하여 위산분비가 항진된다고 설명한다. Bunce와 Parsons(1980)은 흰쥐의 적출위 실험에서 serosal surface에 알콜을 투여하여 위산분비가 증가되었음을 보고하고 이는 serosal layer로부터 atropine과 cimetidine에 의하여 영향받지 않는 위산분비물질이 분비되기 때문이라고 추측하였다.

본 실험은 urethane 마취하의 흰쥐에서 시행하였으며 알콜의 정맥내 투여로 위산분비가 초래되어 알콜투여전에 비해 50%나 증가함을 확인하였다.

또한 본 실험결과 10% 알콜이 histamine 자극 위산분비를 억제시켰는데 이러한 사실은 histamine에 의한 위산분비과정을 억제하였거나 또는 역확산에 의하여 이루어졌음을 추측할 수 있는데 이는 앞으로 더 추구할 과제이다.

결 론

Urethane으로 마취한 흰쥐의 위점막을 알콜 용액으로 관류하며 알콜이 위산분비에 미치는 영향을 검토했다. 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 알콜 0.8%용액은 위산분비에 영향이 없으나 1.7% 용액내지 10%용액은 알콜농도가 높을수록 현저한 위산분비 억제효과를 나타냈다.

2. 20% 알콜용액은 10분 이내에 H⁺이온의 감소를 나타내 역확산됨을 인지하였다.

3. 알콜의 정맥내 투여는 위산분비를 증가시킨다.

4. Histamine 자극 위산분비는 10% 알콜용액의 위관류로 억제되었다.

이상의 성적으로 보아 알콜의 순환계 투여는 위산분비 항진을, 국소적 위내투여는 산분비 억제를 나타내고 또한 위산의 역확산을 일으킬을 알 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Biggerstaff R.J. and Leitch G.J.: *Effects of ethanol on electrical parameters of the in vivo rat stomach. Digestive Disesas* 22(12): 1065-1068, 1977.
- 2) Bunce K.T. and Parsons M.E.: *Ethanol stimulated acid secretion in the isolated whole stomach of the rat. J. pharm. pharmacol.* 32:45-48, 1980.
- 3) Chittenden R.H., Mendel L.B. and Jackson H.C.: *A further study of the influence of alcohol and alcoholic drinks upon digestion, with special reference to secretion, Am. J. physiol.* 1:164-209, 1898.
- 4) Cooke A.R.: *Ethanol and gastric function. Gastroenterology* 62(3): 501-502, 1972.
- 5) Cooke A.R. and Birchall A.: *Absorption of ethanol from the stomach. Gastroenterology* 57: 269-272, 1969.
- 6) de saint Blanquat G., Lamboeuf Y. and Derauche R.: *Effects of ethanol on the secretion and mucosal blood flow of a denervated gastric pouch in the dog. European J. pharmacol* 34:219-225, 1975.
- 7) Davenport H.W.: *Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 126:657-662, 1967.
- 8) Dragstedt C.A., Gray J.S., Lanton A.H. and Arellans M.R.: *Does alcohol stimulate gastric secretion by liberating histamine?, proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 43:26-28, 1940.
- 9) Eastwood G.L. and Erdmann K.R.: *Effect of ethanol on canine gastric ultrastructure and transmucosal potential difference. Digestive*

- Disease* 23(5):429-435, 1978.
- 10) Eastwood G.L. and Kirchner J.P.: *Changes in the fine structure of mouse gastric epithelium produced by ethanol and urea. Gastroenterology* 67:71-84, 1974.
 - 11) Elwin C.E.: *Stimulation of gastric acid secretion by irrigation of the antrum with some aliphatic alcohols. Acta. physiol. Scand.* 7:1-11, 1969.
 - 12) Hirshowitz B.I., Pollard H.M. and London H.J.: *The action of ethyl alcohol on gastric acid secretion. Gastroenterology* 30:244-253, 1956.
 - 13) Irvine W.T., Watkin D.B. and Williams E.J.: *The mechanism by which alcohol stimulates acid secretion. Gastroenterology* 39:41-47, 1960.
 - 14) Kondo T. and Magee D.F.: *The action of intravenous ethanol on gastric secretion, Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 156:299-302, 1977.
 - 15) Krueger L. and MacIntosh F.C.: *Alcohol as a stomachic. Am. J. digest. dis.* 4:104, 1937.
 - 16) 박종환, 김원준, 홍사석 : 향정신성약물 및 Ethanol이 위장기능에 미치는 영향. 연세희대논문집, 13(2):107-117, 1980.
 - 17) Puurunen J.: *Studies on the mechanism of the inhibitory effect of ethanol on the gastric acid output in the rat. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 303:87-93, 1978.
 - 18) Schneider R.P. and Berrstein R.B.: *A comparison of gastric acid back-diffusion in control and alcoholic patients. Digestive Diseases* 18(7):567-571, 1973.
 - 19) Sernka T.J., Gilleland C.W. and Shanbour L.L.: *Effects of ethanol on active transport in the dog stomach. Am. J. physiol.* 226(2):397-400, 1974.
 - 20) Shanbour L.L., Miller J. and Chowdhury T.K.: *Effects of alcohol on active transport in the rat stomach. Digestive Diseases* 18(4):311-316, 1973.
 - 21) Tiscornia O.M., Palasciano G. and Dzienizewski J.: *Simultaneous changes in pancreatic and gastric secretion induced by acute intravenous ethanol infusion. Am. J. Gastroenterol* 63:389-395, 1975.
 - 22) Woodward E.R., Robertson and Ruttenberg H.D. and Schapiro H.: *Alcohol as a gastric secretory stimulant. Gastroenterology* 32:727-737, 1957.