

## 오줌유래 Trypsin 효소 억제제가 췌장염에 미치는 영향에 관한 연구

조명행\*<sup>1</sup>, 권오경<sup>1</sup>, 김대용<sup>1</sup>, 정요찬<sup>1</sup>, 유아선<sup>1</sup>, 김종민<sup>1</sup>, 박수진<sup>1</sup>, 송동호<sup>2</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 수의과대학, <sup>2</sup>(주)녹십자

## The Effects of Urinary Trypsin Inhibitor on Experimental Pancreatitis

Myung-Haing CHO\*<sup>1</sup>, Oh-Kyung KWEON<sup>1</sup>, Dae-Yong KIM<sup>1</sup>, Yo-Chan CHUNG<sup>1</sup>, Ah-Sun YOU<sup>1</sup>,  
Jong-Min KIM<sup>1</sup>, Soo-Jin PARK<sup>1</sup> and Dong-Ho SONG<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College of Veterinary Medicine, Seoul National University,

<sup>2</sup>Green Cross Pharmaceutical Co.

(Received July 4, 1996; accepted September 19, 1996)

**Abstract** - The protective effect of human urinary trypsin inhibitor (UTI) on acute pancreatitis was studied in beagle model. After pancreatitis was experimentally induced in beagle dogs by infusing trypsin and sodium taurocholate into the accessory pancreatic ducts under laprotomy, effects of UTI were compared to those of aprotinin. Routine physical examination, hematology and blood chemistry values were used as parameters and checked on a periodical basis during the experiment. At the end of experiment, surviving animals were sacrificed and liver, kidney, and pancreas were histologically examined. The results of this study warrant the development of UTI as new therapeutics for acute pancreatitis.

**Keywords** □ pancreatitis, UTI(urinary trypsin inhibitor)

성인의 경우 췌장(pancreas)은 상복부인 십이지장 (duodenum)부근에 위치하며 약 15 cm의 길이에 약 60에서 140 gm의 무게로 하루에 약 1.5에서 3리터의 trypsin, chymotrypsin, aminopeptidase, elastase, amylase, lipase 그리고 phospholipase 등을 포함한 각종의 복합적인 효소액을 분비하는 기능을 수행하고 있다(Bockman, 1993). 이런 중요한 기능을 수행하는 췌장은 체내 깊숙이 자리잡고 있기 때문에 질병의 발현 등으로 인하여 제반 이상증상의 발현시 촉진 등의 방법으로는 탐지하기가 힘들다. 따라서 질병이 어느 정도 진행된 후에야 비로소 임상증상이 나타나며 또한 현대의학으로도 효과적이고 효율적인 조기진단법이 아직까지 확립되어 있지 않은 까닭에 이 기관의 각종 질병으로 인한 피해를 예방하기에는 많은 문제점이 존재하고 있다. 이와 같이 체내에서 매우 중요한 기능을 수행하는 췌장의 염증상태를 췌장염(pancreatitis)라고 부르며 증상과 경과 등에 따라서 급성과 만성 두 가지 타입으로 구분하고 있다. 짧은 기간에 그 증상이 발현되는 급성췌장염(acute pancreatitis)은 종종 間質性췌장염(interstitial pancreatitis)이라고도 부르며 복부의 심한 통증을 수반하고 그리고 오줌과 혈

액중 amylase, lipase 등 췌장효소의 상승을 야기시키며 주로 40대 이후의 중년의 성인에게 잘 발발하며 그 주된 원인으로는 담석발생등과 같은 담즙관의 이상이나 과도한 음주 그리고 기타 뚜렷한 원인 없이도 종종 발생하는 것으로 알려져 있다(Regan, 1979). 만성췌장염(chronic pancreatitis) 역시 중년의 나이에 비교적 잘 발생을 하며 그 원인으로는 지나친 음주와 급성에서의 이행에 의하여 야기되는 경우가 많다고 한다(Singer 등, 1985). 이와 같은 췌장염은 각종 protease(trypsin, chymotrypsin,) lipase, phospholipase, elastase 등의 효소 특히 trypsin의 kinin system을 비정상적으로 활성화시킴으로 인하여 단백질분해(proteolysis), 지방분해(lipolysis) 그리고 췌장효소의 비정상적인 활동에 의한 출혈 등을 야기시켜 궁극적으로 쇼크(shock), 성인의 호흡곤란증(adult respiratory distress syndrome), 급성신장부전(acute renal failure), 췌장농양(pancreatic abscess) 그리고 십이지장 폐쇄(duodenal obstruction) 등의 때로 생명을 위협할 수 있는 정도의 심각한 임상증상을 야기시키기도 한다(Ranson, 1985; Steer, 1993).

현대산업문명의 급속한 발달과 이에 따르는 복잡한 식이 문화의 다양성 등에 따라 현재 급증하고 있는 추세의 췌장염의 치료에 대한 관심이 날로 대두되고 있다. 이런 목표하

\* To whom correspondence should be addressed.

에 개발된 urinary trypsin inhibitor(UTI)는 사람의 요(urine)에서 정제된 분자량 약 67,000의 glycoprotein으로서 췌장염으로 인한 각종 속발성 피해의 주범인 trypsin등의 제반 소화 효소에 대해 탁월한 억제효과 이외에도 lysosomal membrane을 보호함으로써 세포에 해로운 lysosomal enzyme의 유리를 방지시켜 이로 인한 속크증상등의 부작용등을 예방하는 등의 급성 및 만성 췌장염의 치료에 탁월한 효과가 있는 것으로 알려져있다(Muramatsu, 1980). 그러므로 본 연구에서는 인위적으로 실험동물인 beagle dog에 췌장염을 야기시키고 실험대상약제인 UTI를 투여하여 이의 치료효과를 관찰하고자 실시하였다.

## 실험방법

### 시험물질과 실험군 분리

본 실험에 사용한 시험물질인 UTI는 (주)녹십자 종합연구소로부터 공급받았으며, urinastatin역가 측정방법에 따라 1 vial 당 UTI 220,000 단위가 함유되어있는 test sample에 증류수 5 ml를 무균적으로 첨가하여 44,000 단위/kg이 되도록 희석하여 사용하였다. 대조물질인 aprotinin은 아프로틴빈® 주사액(10만 단위/10 ml, 일동제약)을 사용하였다.

실험군은 췌장염 유발후 어떤 약물도 투여하지 않은 대조군과, UTI투여군, aprotinin투여군의 3군으로 분리하여, 각 군당 암 수 구별없이 5두씩 배치하였다. 실험동물은 White Eagle Laboratories(Philadelphia, USA)로부터 성숙한 1년생의 beagle dog(8~15 kg)을 공급받아 실험개시 전 1주일간의 환경적응 과정을 거친 후 일반신체점사와 내부기생충검사 등, 건강이상유무를 확인하여 건강한 개체만을 골라 사용하였다. 실험과정시 사육실의 환경조건은 온도  $20\pm 3^\circ\text{C}$ , 상대습도  $50\pm 10\%$ 로 조절하였으며, timer를 이용하여 12시간씩 명암을 주기적으로 교환하고, 150~300 Lux 정도의 조도를 주었으며, 개 사육용 cage에 상자당 1마리씩 사육하였고, 개체식별법은 피모색소를 이용한 표시법과, 사육상자별의 표시법을 이용하여 군분리 및 개체식별을 실시하였다. 사료 및 음수는 애완전용 고품사료와 상수도를 실험전 후에 공급하였다.

### 췌장염의 유발

수술전 12~24 시간동안 절식시켰으며, 수술전처치는 통상적인 방법으로 시행하였다. 마취는 ketamine HCl (Ketalar®, 유한양행) 10 mg/kg과 propionylpromazine (Combelen®, 바이엘화학) 0.3 mg/kg을 병용투여하였고, 이후에 dorsal recumbency로 보정하여 수술부위에 대한 소독을 실시한 후 상복부를 정중절개하여 개복하였다.

실험동물인 beagle dog에 췌장염을 유발시키기 위하여 Trudel 등의 방법(1994)을 변형하여 사용하였는데 간략히 기술하면 다음과 같다. 우선 췌장의 부도관(accessory duct)

을 췌관이 개구하고 있는 십이지장 부근에서 둔성분리하여 차후작업에 도움이 되도록 도관 주변을 둘러 약하게 결찰한 이후에 췌장부도관에 18 gauge blunted needle을 주입한 후 needle과 도관 주변을 cannulation을 위하여 부분적으로 결찰하였다. 췌장염의 유발은 cannula를 통해 trypsin 30,000 NFU(national formular unit)와 sodium taurocholate 0.6 g이 함유된 생리식염수 15 ml를 췌장으로 서서히 주입함으로써 실시하였다. 주입후 바늘을 제거하고 췌장부도관을 결찰하였다.

UTI군과 aprotinin군은 '수술 1시간전'과 '수술후 즉시', 각각 7,500 단위/kg의 UTI와, 25,000 단위/kg의 aprotinin을 3 ml saline에 녹여서 주입하고, '수술 1분후' UTI 30,000 단위/kg, aprotinin 100,000 단위/kg을 5 w/v % sucrose가 첨가된 lactated ringer's solution(LRS)에 희석시켜서 약 4시간동안 정맥으로 점적하였으며, 추가로 '수술 24시간 후'와 '수술 48시간 후'에 7,500 단위/kg의 UTI와 25,000 단위/kg의 aprotinin을 3 ml saline에 녹여서 주입하여, 총 주입액이 UTI는 60,000 단위/kg, aprotinin은 200,000 단위/kg이 되게 하였다. 대조군은 위와 같은 방법에 약물을 첨가시키지 않은 LRS, saline을 사용하였다.

### 수술후 관찰사항 및 검사항목

상기의 절차에 따라 수술을 실시한 후 10일간 beagle dog의 생존율을 관찰 점검하였다. 관찰기간동안 폐사하는 동물의 췌장은 사망 즉시 적출하고, 생존하는 동물은 11일 후에 안락사 시킨 후 췌장을 적출, buffered formalin에 고정시킨 후 병리 조직검사를 실시하였다. 수술 후 제 1일부터 10일까지 매일 일반 임상증상을 관찰하고 수술전, 수술후 1, 2, 4, 6, 8, 10 일째 혈액을 수거하여 혈액검사와 혈청검사를 실시하였다.

### 일반 임상증상 관찰

매일 아침 cage 청소와 함께 사망여부, 구토, 설사여부를 확인하였고, 이 때 일반상태의 확인으로써 활동상태, 눈-공막색깔, 구강점막-CRT(capillary refilling time; 탈수상태의 지표), 피부탄력도를 체크하고, 전자식 체온계를 이용, 직장 체온측정을 실시하였으며, 전후에서 보정한 뒤(사지로 선 상태에서) 복부를 촉진하여, 통종의 유무를 확인하였다.

### 부검 및 조직의 처리

실험의 종료후 부검을 실시하여 췌장, 신장, 부신, 간장, 흉선, 갑상선, 간장 등 각 주요장기의 중량을 비교 검색하였다. 그 후 적출한 조직중 간장, 신장, 췌장을 10% 중성포르말린에 고정하고 1주일의 고정기간을 거쳐 자동조직처리기로 조직을 처리하고 파라핀 포매하여 4  $\mu\text{m}$ 의 연속절편을 만들어 hematoxylin 및 eosin(H&E) 염색후, 광학현미경하에서 관찰하였다.

### 실험실적 검사항목

#### ① 혈액검사

수술전과 수술후 1, 2, 4, 6, 8, 10일 째에 12시간 절식후 정맥에서 약 2 ml 채혈하여 항응고제인 EDTA가 함유된 tube에 담아 PCV(packed cell volume), WBC, RBC, platelet수, hemoglobin 등의 이상유무를 검사하였다.

② 혈청 생화학치 검사

수술전과 수술후 1, 2, 4, 6, 8, 10일 째에 12시간 절식시킨 후 경정맥에서 4 ml씩 채혈한 후 screw cap tube에 담아 실온에서 응고시킨 후 4℃ 냉장고에서 한시간 동안 방치시킨 다음 3,000 rpm으로 30분간 원심 분리시켜서 혈청을 분리하여, 준비된 가검물을 대상으로 amylase, total bilirubin, phospholipid, cholesterol, BUN, Ca<sup>++</sup> 등 제반 혈청검사를 실시하였다.

통계처리

치치후의 일별 변화 및 각 처치군간의 측정치변화에 대한 유의성을 검정하기 위해 Anova와 Dunnet test를 이용하여 시험물질 투여군과 대조군간을 비교하였다.

실험결과

일반 임상증상의 관찰

각 시험군의 모든 개체에서 췌장염유발에 따른 임상증상 소견이 관찰되었다. 수술후 제 1일 째는 식욕부진과 체온의 상승, 개체에 따라서 구토와 설사를 보이고 탈수의 소견으로서 CRT의 지연(정상 1~2초)과 피부탄력도의 감소가 나타났다. 공막의 색은 전반적으로 정상이었으며 개체에 따

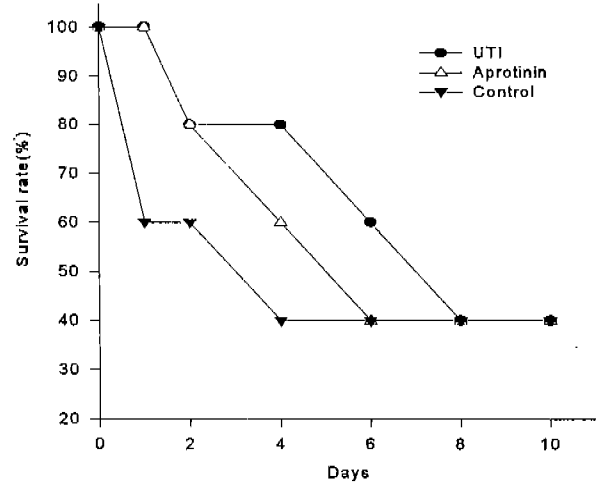


Fig. 1. Survival rates in trypsin-induced pancreatic dogs

Table I. Organ weight data in trypsin-induced pancreatic dogs

Parameter	Control	UTI	Aprotinin	
Body weight (kg)	5.64± 1.66	8.45± 0.11**	9.90± 0.14**	
Pancreas	A.W.(g)	26.12±10.87	84.59±13.95*	97.28± 7.47**
	R.W.(10 <sup>-4</sup> )	45.29± 8.29	98.86±59.71**	98.33± 8.95**
Left Kidney	A.W.(g)	19.46± 3.45	22.32± 1.03**	25.30± 1.74*
	R.W.(10 <sup>-4</sup> )	35.70± 5.95	26.41± 0.12*	25.55± 1.39*
Right Kidney	A.W.(g)	18.91± 3.06	23.98± 1.72*	25.51± 3.63
	R.W.(10 <sup>-4</sup> )	34.75± 5.66	28.36± 0.85**	25.75± 3.30*
Left Adrenal gland	A.W.(g)	0.53± 0.14	0.73± 0.09	0.87± 0.36
	R.W.(10 <sup>-4</sup> )	0.96± 0.08	0.86± 0.07	0.88± 0.35
Right Adrenal gland	A.W.(g)	0.51± 0.17	0.69± 0.11	0.92± 0.23
	R.W.(10 <sup>-4</sup> )	0.92± 0.16	0.81± 0.10	0.93± 0.22
Thymus	A.W.(g)	2.08± 1.65	6.94± 3.67	6.50± 7.14
	R.W.(10 <sup>-4</sup> )	3.41± 2.00	8.14± 4.00	8.76± 7.51
Pituitary gland	A.W.(g)	0.09± 0.04	0.07± 0.01	0.07± 0.02
	R.W.(10 <sup>-4</sup> )	0.24± 0.05	0.38± 0.23	0.46± 0.05
Left Thyroid gland	A.W.(g)	0.44± 0.14	0.45± 0.05	0.47± 0.06
	R.W.(10 <sup>-4</sup> )	0.20± 0.08	0.41± 0.33	0.67± 0.25
Right Thyroid gland	A.W.(g)	0.36± 0.11	0.49± 0.35	0.68±0.27
	R.W.(10 <sup>-4</sup> )	232.10±57.02	379.75±65.41**	386.18±53.16
Liver	A.W.(g)	417.70±38.96	448.18±58.65**	389.74±48.13*
	R.W.(10 <sup>-4</sup> )			

Each value represents mean±S.D. (n=2-5). A.W. (Absolute Weight), R.W. (Relative Weight)  
Significantly different from control (\*:P<0.05, \*\*:P<0.01)

라 수술후 2일째부터 약간의 총혈을 보였으나 황달은 심하게 나타나지 않았다. 수술후부터 사망일까지 일반적으로 모든 개체에서 연변을 보였으며, 상복부 촉진시에 동통을 나타내었다. 생존률은 개체에 따라서 다르게 나타났으나 일반적으로 UTI와 aprotinin 투여군이 대조군에 비하여 평균적으로 높은 생존률을 나타내었고 생존기간을 연장시킴을 알 수 있었다(Fig. 1). 하지만 UTI와 aprotinin 군간의 차이는 인정되지 않았다.

#### 부검 및 장기중량

부검과 각 장기의 중량의 비교결과는 다음의 표와 같으며 UTI군, aprotinin군, 공히 대조군에 비하여 차이를 나타냄을 알 수 있었다. 특히 체중감소비율 모두 대조군에 비하여 뛰어난 효과를 나타내었다(Table I). 대조군은 UTI, aprotinin 두군에 비하여 췌장과 간장의 위축 현상이 나타났음을 알 수 있었으며 이는 췌장염의 유발에 따르는 현상으로 추측할 수 있었다. 이에 반하여 신장은 UTI, aprotinin군이 대조군 즉 췌장염유발군에 비하여 절대무게는 많이 나갔으나 상대무게가 적음으로 미루어 보아 췌장염의 치료효과에 따른 체중감소비율이 대조군보다 뛰어난 효과 덕분인 것으로 사료된다. 흉선은 UTI, aprotinin군 모두 대조군에 비하여 증가하여 항염증작용이 진행됨을 알 수 있었으나 표준편차가 큰 탓으로 군간의 유의성은 관찰할 수 없었다.

#### 실험실적 검사항목

##### ① 혈액 검사

WBC의 변화는 일반적으로 술전에 비하여 술후 1일째 증가하는 경향을 보였으며 특히 4일째는 UTI, aprotinin군 모두에서 대조군보다 유의성있는 증가를 보였다. 하지만 이 이후로는 일반적으로 감소되는 경향을 나타내었으나 군간의 유의성은 인정되지 않았다. RBC의 일별 변화는 두드러지지 않았으나 대조군이 나머지 두 군과 비교하여 다소 낮은 수치를 보였다. Hb값 역시 군간 별다른 차이가 없었으며 PCV(packed cell volume) 또한 군간의 차이는 인정되지 않았다. Platelet 수치는 일반적으로 시간의 경과에 따라 대조군과 UTI, aprotinin군사이에서 별다른 차이점을 보이지 않았다(Table II).

##### ② 혈청 생화학치 검사

Amylase는 모든 군에서 수술후 4일째 최고치를 기록하고 점점 감소하는 경향을 보였다. 그러나 대조군은 다른 두 약물투여군에 비하여 본 효소가 유의성있게 증가하였으며 특히 시험물질인 UTI처리군과 대조물질인 aprotinin군간의 차이는 근소하였으나, UTI가 aprotinin에 비하여 amylase의 상승폭이 낮게 나타남을 알 수 있었으며 두 군 모두다 췌장염에 대한 효과가 뛰어난 것을 보여주고 있다(Fig. 2).

Total bilirubin은 대조군과 약물투여군에서 약간의 차이를 보였는데, 수술후 4일째 이후로 대조군은 total bilirubin

**Table II.** Hematologic Analysis of Trypsin-induced Pancreatitis in Beagle Dogs

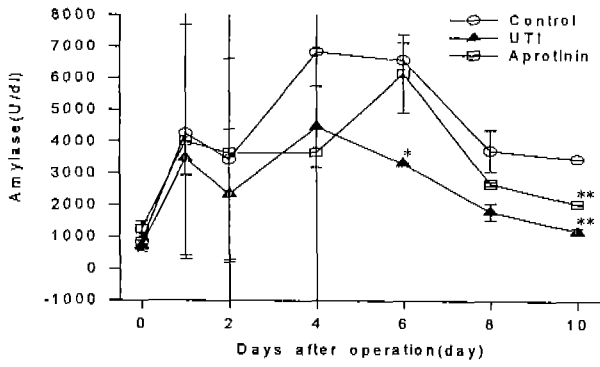
Parameter	Control	UTI	Aprotinin
<i>0 Day after Operation</i>			
WBC ( $\times 10^3/ml$ )	12.47 $\pm$ 7.00	12.53 $\pm$ 4.72	14.37 $\pm$ 3.36
RBC ( $\times 10^6/ml$ )	5.79 $\pm$ 0.52	5.70 $\pm$ 0.43	6.24 $\pm$ 0.60
Hb (g/dl)	11.80 $\pm$ 0.62	11.30 $\pm$ 0.53	13.27 $\pm$ 1.89
PCV (%)	35.17 $\pm$ 1.22	33.40 $\pm$ 1.40	39.60 $\pm$ 4.25
Platelet ( $\times 10^3/ml$ )	205.00 $\pm$ 22.87	234.00 $\pm$ 48.22	248.67 $\pm$ 91.57
<i>1 Day after Operation</i>			
WBC ( $\times 10^3/ml$ )	28.77 $\pm$ 10.37	20.37 $\pm$ 13.82	23.97 $\pm$ 17.42
RBC ( $\times 10^6/ml$ )	5.55 $\pm$ 0.82	5.53 $\pm$ 0.65	7.02 $\pm$ 1.72
Hb (g/dl)	12.60 $\pm$ 1.05	11.63 $\pm$ 1.10	16.33 $\pm$ 4.92
PCV (%)	34.90 $\pm$ 4.16	33.30 $\pm$ 3.63	43.53 $\pm$ 10.03
Platelet ( $\times 10^3/ml$ )	176.00 $\pm$ 42.58	239.67 $\pm$ 55.82	227.33 $\pm$ 114.02
<i>2 Days after Operation</i>			
WBC ( $\times 10^3/ml$ )	15.27 $\pm$ 7.79	16.90 $\pm$ 7.04	30.20 $\pm$ 4.95*
RBC ( $\times 10^6/ml$ )	5.41 $\pm$ 0.60	5.71 $\pm$ 0.38	5.69 $\pm$ 0.41
Hb (g/dl)	11.20 $\pm$ 0.30	11.40 $\pm$ 0.53	11.85 $\pm$ 1.34
PCV (%)	33.57 $\pm$ 1.12	33.50 $\pm$ 1.21	35.55 $\pm$ 1.63
Platelet ( $\times 10^3/ml$ )	188.00 $\pm$ 31.80	219.67 $\pm$ 46.44	238.50 $\pm$ 75.66
<i>4 Days after Operation</i>			
WBC ( $\times 10^3/ml$ )	11.90 $\pm$ 1.13	18.85 $\pm$ 4.03*	30.20 $\pm$ 4.95*
RBC ( $\times 10^6/ml$ )	5.23 $\pm$ 0.36	5.74 $\pm$ 0.47	5.69 $\pm$ 0.41
Hb (g/dl)	11.25 $\pm$ 0.35	11.35 $\pm$ 0.35	11.70 $\pm$ 2.12
PCV (%)	34.30 $\pm$ 0.28	34.50 $\pm$ 1.70	34.90 $\pm$ 6.22
Platelet ( $\times 10^3/ml$ )	241.00 $\pm$ 131.52	251.10 $\pm$ 53.74	220.50 $\pm$ 65.36
<i>6 Days after Operation</i>			
WBC ( $\times 10^3/ml$ )	18.65 $\pm$ 19.30	11.10 $\pm$ 12.59	16.05 $\pm$ 13.18
RBC ( $\times 10^6/ml$ )	5.09 $\pm$ 0.84	5.63 $\pm$ 0.04	5.78 $\pm$ 0.42
Hb (g/dl)	11.10 $\pm$ 1.13	11.45 $\pm$ 0.64	11.95 $\pm$ 1.34
PCV (%)	33.30 $\pm$ 2.69	32.75 $\pm$ 1.20	35.90 $\pm$ 2.26
Platelet ( $\times 10^3/ml$ )	300.50 $\pm$ 166.17	251.00 $\pm$ 83.44	250.00 $\pm$ 70.71
<i>8 Days after Operation</i>			
WBC ( $\times 10^3/ml$ )	14.05 $\pm$ 0.64	13.30 $\pm$ 1.32	11.35 $\pm$ 1.20*
RBC ( $\times 10^6/ml$ )	4.99 $\pm$ 0.35	5.35 $\pm$ 0.41	5.47 $\pm$ 0.23
Hb (g/dl)	11.05 $\pm$ 0.07	11.40 $\pm$ 0.07	11.45 $\pm$ 1.16
PCV (%)	32.25 $\pm$ 0.35	30.70 $\pm$ 1.23	33.90 $\pm$ 2.26
Platelet ( $\times 10^3/ml$ )	333.00 $\pm$ 134.35	295.00 $\pm$ 147.72	268.50 $\pm$ 127.99
<i>10 Days after Operation</i>			
WBC ( $\times 10^3/ml$ )	15.20 $\pm$ 7.78	9.60 $\pm$ 8.31	13.35 $\pm$ 4.17
RBC ( $\times 10^6/ml$ )	5.52 $\pm$ 0.21	5.76 $\pm$ 0.32	5.70 $\pm$ 0.19
Hb (g/dl)	12.05 $\pm$ 1.06	11.20 $\pm$ 1.21	11.95 $\pm$ 1.34
PCV (%)	34.50 $\pm$ 3.54	32.70 $\pm$ 3.64	34.92 $\pm$ 4.01
Platelet ( $\times 10^3/ml$ )	313.00 $\pm$ 59.40	276.00 $\pm$ 88.77	312.50 $\pm$ 108.19

Each value represents mean  $\pm$  S.D.

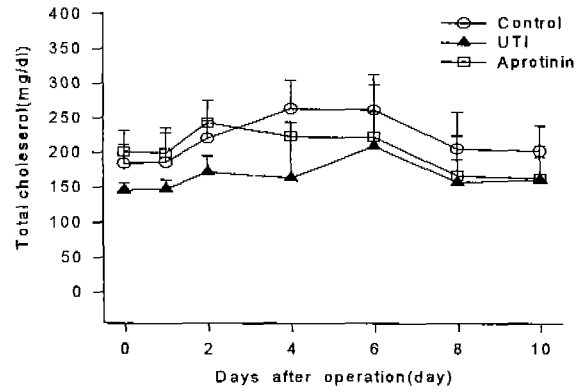
Significantly different from control (\*:P<0.05, \*\*:P<0.01)

의 상승하는 경향을 보였으나, 약물투여군은 이에 반하여 그다지 커다란 증가소견을 보이지 않았다. 약물투여군 내에서는 UTI군이 aprotinin에 비하여 bilirubin의 상승치가 일반적으로 낮음을 관찰할 수 있었으나 유의성은 인정되지 않았다(Fig. 3).

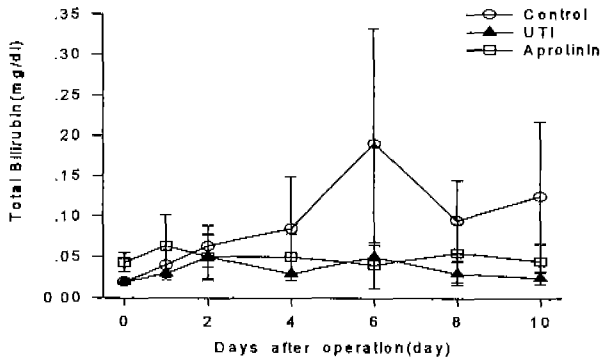
Phospholipid는 수술후 증가하였다가 점차 감소하는 양



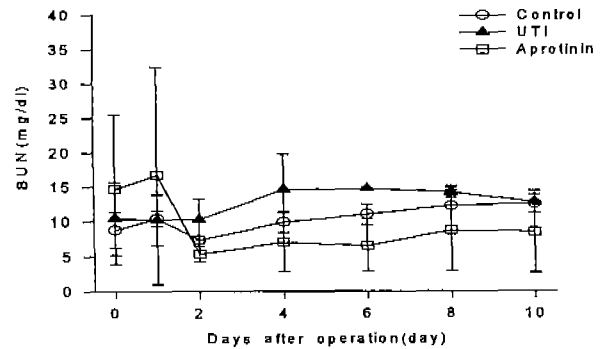
**Fig. 2.** Change of amylase activity in serum. Each value represents mean  $\pm$  S.D. (n=2~5)  
\*Significantly different from control (p<0.05)  
\*\*Significantly different from control (p<0.01)



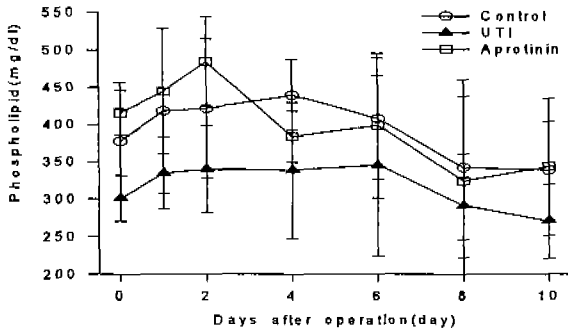
**Fig. 5.** Change of total cholesterol level in serum. Each value represents mean  $\pm$  S.D. (n=2~5)



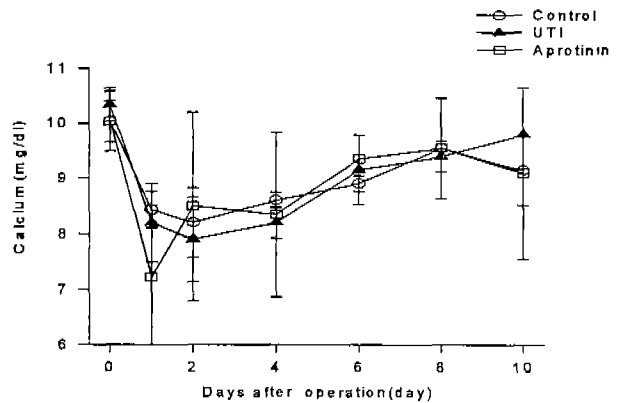
**Fig. 3.** Change of total bilirubin level in serum. Each value represents mean  $\pm$  S.D. (n=2~5)



**Fig. 6.** Change of urinary nitrogen level in serum. Each value represents mean  $\pm$  S.D. (n=2~5)



**Fig. 4.** Change of phospholipid level in serum. Each value represents mean  $\pm$  S.D. (n=2~5)



**Fig. 7.** Change of calcium level in serum. Each value represents mean  $\pm$  S.D. (n=2~5).

상을 보였는데, UTI군이 유의성은 인정되지 않았으나 다른 군에 비하여 보다 감소되는 경향을 나타내었다(Fig. 4).

Total cholesterol은 실험 유발후 약간 증가하여 수술후 8일째 정상으로 회복되는 양상을 보였다. UTI군이 나머지 두 군에 비하여 역시 유의성은 없었으나 total cholesterol이 완만하게 상승함을 알 수 있었다(Fig. 5).

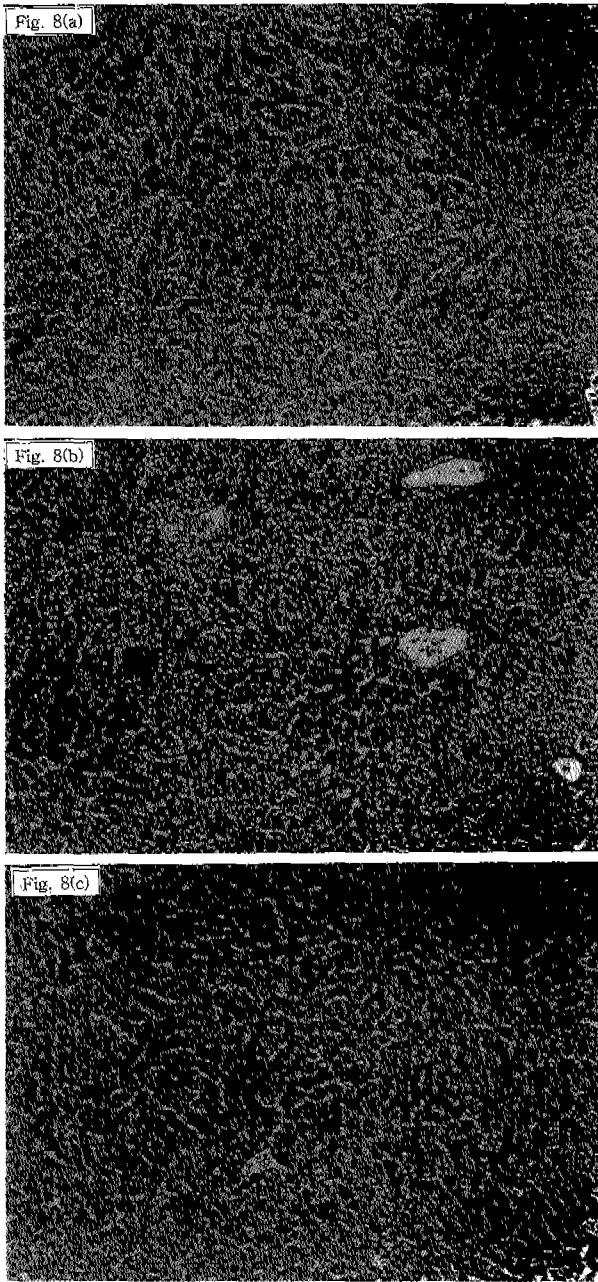
BUN은 모든 군에서 수술후 점차 증가하는 경향을 보였는데 aprotinin군만은 다른 군에 비하여 감소한 경향을 보

였다(Fig. 6).

Ca<sup>++</sup>은 수술후 1일 째 감소하여 저칼슘혈증을 나타내었다가, 점차 증가하는 양상을 보였으나, 군간의 유의성은 인정되지 않았다(Fig. 7).

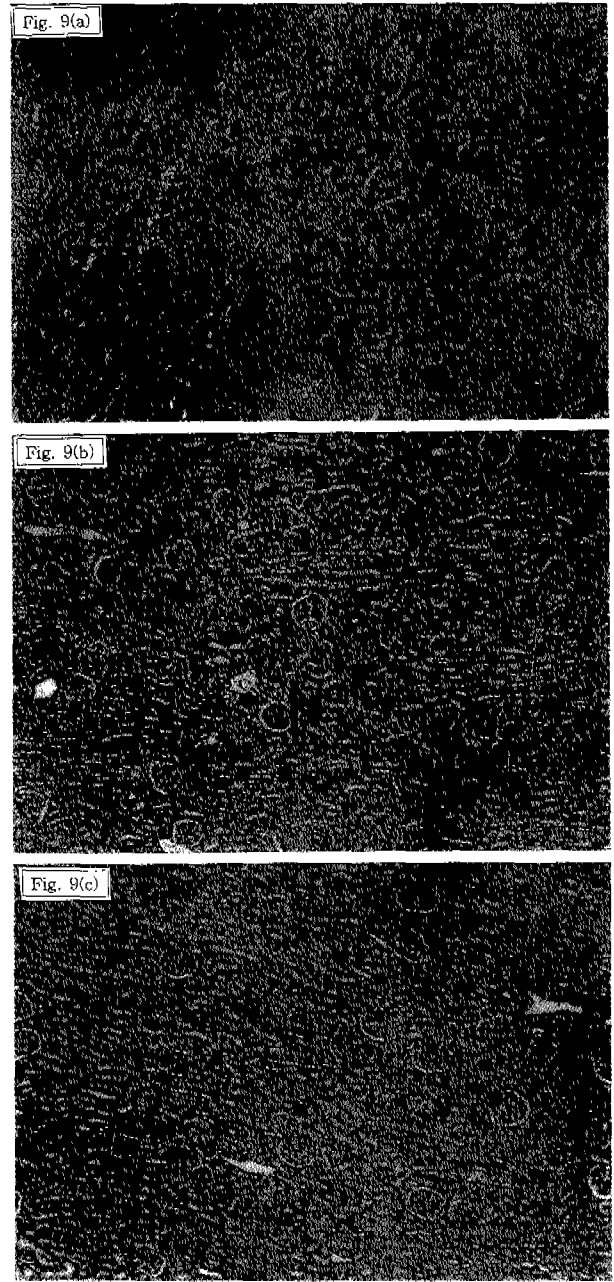
### ③ 병리소견

췌장염을 유발시킨 군의 간장은 정상조직(Fig. 8-a)에 비하여 간세포의 공포현상(hepatocellular vacuolation)이 용이하게 관찰(Fig. 8-b)되어 췌장염유발로 인한 간장의 속발성



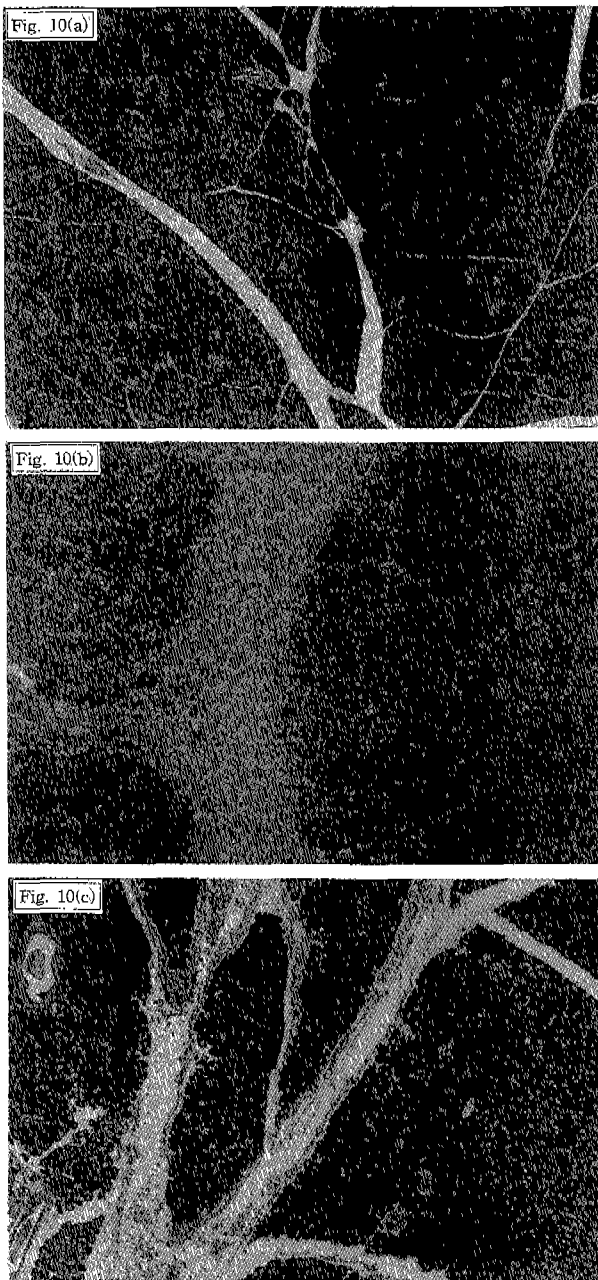
**Fig. 8.** (a)Liver of control beagle dog. H&E ×100, (b)Liver of a beagle dog treated with trypsin to induce acute pancreatitis showing hepatocellular vacuolation. H&E ×100, (c)Liver of a beagle dog treated with UTI after induction of pancreatitis showing normal status. H&E ×100

질병으로 사료되나 UTI 처치군(Fig.8-c)은 이에 반하여 정상조직과 차이가 없음을 알 수 있어 이들 약물로 인한 췌장염 치료효과가 나타났음을 알 수 있었다. 이에 반하여 신장은 대조군, 유발군 그리고 치료군 모두 별다른 조직학적 차이가 나타나지 않음을 알 수 있어 본 연구에서의 췌장염 유발기전과 신장과는 관계가 없음을 간접적으로 시사하여 주고 있다(Fig. 9-a,b,c). 본 실험의 표적장기인 췌장은 췌장염



**Fig. 9.** (a)Kidney of control beagle dog showing normal glomeruli etc. H&E ×40, (b)Kidney of a beagle dog treated with trypsin to induce acute pancreatitis showing normal glomeruli etc. H&E ×40, (c)Kidney of a beagle dog treated with UTI after induction of pancreatitis showing normal status. H&E ×40

유발군은 정상췌장조직(Fig.10-a)과는 확연하게 다른 췌장의 병변 즉 간엽성섬유소증(interlobular fibrosis)이 심하고 광범위하게 나타났음을 알 수 있어(Fig.10-b) 수술이 성공적으로 수행되었음을 알 수 있었으며 UTI나 aprotinin 처치군에서는 췌장염상태가 현저히 감소되어 가벼운 출혈소견만을 나타내어(Fig.10-c) 이들 약제의 췌장염에 대한 효과



**Fig. 10.**(a)Pancreas of control beagle dog showing normal appearance. H&E  $\times 40$ , (b)Pancreas of a beagle dog treated with trypsin to induce acute pancreatitis showing extensive interlobular fibrosis. H&E  $\times 40$ , (c)Pancreas of a beagle dog treated with UTI after induction of pancreatitis showing intermittent hemorrhage. H&E  $\times 40$

가 있음을 나타내준다.

### 고 찰

생체내에서 각종의 중요한 생리작용을 하는 췌장의 이상 유무는 비교적 타장기에 비하여 자각증세가 더디게 발현되

는 등의 문제점이 있을뿐 더러 뚜렷한 치료책도 없는 실정 이기 때문에 췌장에 이상이 발생시에는 그 폐해가 더욱 증 폭될 수 있다. 이와 같은 췌장의 이상증 특히 급성췌장염의 치료목적으로 금번 (주)녹십자종합연구소에 의해 개발된 제품이 UTI제제로 본 실험은 이 UTI제제의 치료효과를 검 정하기 위하여 실시하였다. 본 목표의 효율적 수행을 위하 여 사람과 식이습관이 유사한 즉 잡식성 실험동물인 beagle dog에 인위적으로 췌장염을 유발시켜 본 연구를 수행 하였다. 췌장염의 유발은 주도관(main pancreatic duct)을 이 용한 방법보다 본 연구에서와 같이 부도관을 이용하는 것 이 더욱 효율적이었으며 수술에 소요되는 시간 역시 훨씬 감소시킬 수 있었다.

각종의 체내효소에 의한 자가용해작용 특히 trypsin에 의 한 자가용해작용은 급성췌장염의 주요한 원인으로 추측되 고 있다(Ohnishi 등, 1984). 이와 같은 효소의 급성자가용해 작용으로 인한 췌장염의 경우는 amylase 등 중요한 소화효 소의 활성이 증가되는 것으로 알려져 있으며(Geokas 등, 1968; Schmidt 등, 1992), 이는 본 연구에서도 일치되는 결 과를 볼 수 있었는데 즉 대조군의 amylase 활성도가 UTI, aprotinin군보다 월등히 높게 나타나는 것으로 보아 췌장염 의 유발이 성공적이었음을 보여주는 동시에 UTI의 췌장염 에 대한 치료효과도 탁월함을 보여주고 있다. 또한 Tito 등 (1993)이 주장한 결과와 유사한 결과를 본 연구에서도 관찰 할 수 있어서 혈중 amylase의 활성도를 췌장염에 대한 효 율적인 marker로 사용할 수 있음을 제시하여 주고있다.

UTI, aprotinin군 모두 또한 급성으로 유발시킨 췌장염으 로 인한 사망율을 효과적으로 감소시킴을 즉 생존기간을 효과적으로 증진시킴을 알 수 있었으나 이들 두군사이의 차이점은 발견할 수 없었다. 하지만 본 연구결과 UTI처치 가 백혈구, 적혈구 등의 증가를 유발시키는 것으로 미루어 보아 췌장염에 대한 항염증작용이 있음을 보여주는 동시에 췌장염의 발생시 야기되는 췌장의 허혈상태를 예방할 수 있는 가능성을 제시하여 주고 있으며 이는 Shen 등(1992) 의 연구결과와 유사함을 알 수 있었다.

췌장염이 유발된 개의 각 조직과 UTI, aprotinin 처리군의 조직과의 병리소견을 비교한 결과 신장은 췌장염 유발과 별다른 상관관계가 없는 것으로 추측되었고 그러나 간장은 췌장염의 유발과 밀접한 관련이 있음을 병리검사결과 알 수 있었다. 그리고 표적장기인 췌장을 병리조직학적으로 관찰한 바 광범위하고 심한 정도의 조직의 섬유소화 (fibrosis)를 관찰할 수 있었는데 이는 Watanabe 등(1984)의 결과와 유사하였으며 따라서 췌장염의 유발 수술이 성공적 이었음을 시사하여주는 동시에 UTI처리군에서는 대조군과 는 달리 이런 심한 증상이 완전히 감소되었고 단지 출혈소 견 등을 관찰할 수 있어 UTI의 췌장염치료효과가 탁월함을 관찰할 수 있었다.

이상의 결과를 종합하면 금번에 개발된 UTI제제는 급성 췌장염의 치료에 효과가 있는 것으로 밝혀졌으며 따라서 췌장염의 손상으로 인한 각종 질병의 치료에 효과적으로 사용될 수 있는 가능성을 제시하여 주고 있다.

### 감사의 말씀

본 연구는 서울대학교 수의과대학 부설 수의과학연구소 연구비 지원에 의하여 이루어 졌으며 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

- Bockman, D. E. (1993). Anatomy of the pancreas. In *The pancreas: biology, pathobiology and disease*(V.L.M. Go *et al* Ed.), 1-8, Raven Press, New York.
- Geokas, M. C., Murphy, D. R. and McKenna, R. D. (1968). The role of elastase in acute pancreatitis. *Arch. Pathol.* **86**, 117-126.
- Muramatsu, M., Mons, G., Matsuzawa, Y., Horiguchi, Y. and Tanaka, M. (1980). Purification and characterization of urinary trypsin inhibitor from normal human urine and its cleavage by human uropepsin. *J. Biochem.(Tokyo)* **88**, 1317-1329.
- Ohnishi, H., Kosuzume, H., Ashida, Y., Kato, K. and Honjo, I. (1984). Effects of urinary trypsin inhibitor on pancreatic enzymes and experimental acute pancreatitis. *Digestive Disorders and Sciences* **29**(1), 26-32.
- Ranson, J. H. C. (1985). Risk factors in acute pancreatitis. *Hosp. Pract.* **20**, 69.
- Regan, P. T. (1979). Medical treatment of acute pancreatitis. *Mayo Clin. Proc.* **54**, 432-434.
- Schmidt, J., Rattner, D. W., Lewandroki, K. *et al* (1992). A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann. Surg.* **215**, 44-56.
- Shen, J., Huang, M. K., Wu, F. L., Tang, W. H., Zao, H. Y., Zhang, H. and Luo, M. D. (1992). Effect of naloxone on the haemodynamics and the outcome of experimental acute pancreatitis in dogs. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, 502-507.
- Singer, M. V. *et al* (1985). Revised classification of pancreatitis. *Gastroenterology* **89**, 683.
- Steer, M. L. (1993). Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. In *The pancreas: biology, pathobiology and disease*(V.L.M. Go *et al* Ed.), 581-591, Raven Press, New York.
- Tito, J. M., Rudnicki, M., Jones, D. H., Alpern, H., and Gold, M. (1993). Peptide YY ameliorates cerulein-induced pancreatic injury in the rat. *Am. J. Surg.* **165**, 690-696.
- Trudel, J. L., Wittnich, C. and Brown, R. A. (1994). Antibiotics bioavailability in acute experimental pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.* **178**, 475-479.
- Watanabe, O., Baccino, F. M., Steer, M. L. and Meldolesi, J. (1984). Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis. *Am. J. Physiol.* **246**, G457-467.