

동물모델을 이용한 MMSC(DL-Methionine Methylsulfonium Chloride)의 기능성소화불량증 개선효과

- 연구노트 -

김재민^{1,2} · 차명희¹ · 이돈행¹ · 이운규^{1,2*}

¹국가지정 소화기질환 의료제품 유효성평가 서비스센터

²인하대학교 의과대학 특성화교실 발생유전체학실

The Improvement Effect of MMSC (DL-Methionine Methylsulfonium Chloride) in Functional Dyspepsia Animal Models

Jae Min Kim^{1,2}, Myoung Hee Cha¹, Don Haeng Lee¹, and Woon Kyu Lee^{1,2*}

¹National Center of Efficacy Evaluation for the Development of Health Products
Targeting Digestive Disorder, Inha Hospital, Incheon 400-712, Korea

²Laboratory of Developmental Genetics, School of Medicine, Inha University, Incheon 400-712, Korea

ABSTRACT The objective of this study is to investigate the gastric emptying and gastrointestinal transit improvement effect of DL-methionine methylsulfonium chloride (MMSC) in functional dyspepsia animal models. Cisplatin causes nausea, vomiting, and inhibition of gastric emptying. Rats were divided into four groups: G1 (normal group), G2 (gastric emptying induced by cisplatin), G3 (gastric emptying induced by cisplatin with itopride 30 mg/kg pretreatment), and G4 (gastric emptying induced by cisplatin with MMSC 4 mg/kg pretreatment). Immediately after an oral administration of a liquid meal (phenol red), delayed gastric emptying was induced by cisplatin (10 mg/kg (i.p.)). After 20 min in the cisplatin administration, the animals were sacrificed. In rats treated with cisplatin, the gastric emptying rate was significantly reduced. On the other hand, MMSC reversed the reduction of gastric emptying induced by cisplatin. And also, MMSC caused to travel FITC-dextran more significantly longer distance than the control, which is based on the values of the mean geometric center in the atropine driven delayed gastrointestinal transit animal models. Furthermore, MMSC drastically increased the gastrointestinal transit in rats, considerably increased the values of the mean geometric center (MGC), compared to the control, which was comparable to that of mosapride. These results suggest that MMSC could be an effective component for the treatment of functional dyspepsia.

Key words: MMSC, functional dyspepsia, animal model, cisplatin, atropine

서 론

기능성소화불량증은 위장관의 연동운동 저하 및 내장파민성을 증가시키며 이러한 증상은 뇌와 장의 상호작용에 의해 발생한다(1). 기능성소화불량증 환자 중 30~40%에서 위배출 지연이 보고된 바 있으나(2,3) 이에 대한 원인파 병리, 생리적인 진단과 치료는 아직 용이하지 못한 실정이다(4). 또한 기능성 위장관 치료제는 위약(placebo) 효과가 약 13~73%까지 나타나는 것으로 보고되고 있어 치료 효과의 규명이 뚜렷하지 않아 치료제 개발에 어려움을 겪고 있다(5).

2007년 건강보험통계에 따르면 국내 소화기질환 입원 환자수는 118,624명으로 전체 환자수 6위에 이르며, 외래환자수도 4,784,094명으로 전체 7위에 위치한다(6). 미국의

경우, 전체 소화기질환 환자 중 약 70%가 기능성소화불량 환자들로 보고되었다(7). 정신적이나 심리적인 요인이 위장관 운동기능에 영향을 미칠 수 있으며, 기능성소화불량증 환자의 경우 그 정도가 더 심각하게 일어날 수 있음이 보고되었다(8). 따라서 위장관 운동기능은 감각생리와 중추신경 및 정신적 요인들과 서로 밀접한 관련이 있다는 것을 알 수 있다(9). 기능성소화불량증 환자에서는 의미 있는 위산분비의 증가가 없는 것으로 알려져 있으나, 치료제로는 H₂ 길항제 및 PPI(proton pump inhibitor) 등의 위산분비억제제가 많이 사용되어지고 있다(10). 위장운동 촉진제 또한 기능성소화불량증에서 사용되어지는 약물인데, 이는 아직 투여기간 및 용량 등이 확립되지 않아 치료 효과가 불분명하다(11).

DL-Methionine methylsulfonium chloride(MMSC)는 아미노산 유도체인 S-methylmethionine(vitamin U)으로써, 배추를 포함한 십자화가 채소에서 많이 발견되어지는 천연 생리활성물질이다(12). 이 물질은 항궤양성 인자로 알려져 있으며(13), anti-inflammatory, analgesic, hypolipi-

Received 7 October 2013; Accepted 15 October 2013

*Corresponding author.

E-mail: wklee@inha.ac.kr, Phone: 82-32-890-0946

demic 및 radio-protective 등의 효과도 있는 것으로 알려져 있다(14,15). 또한 MMSC는 위산 분비에 영향을 주지 않으면서 위 점막을 보호하는 물질로도 알려져 있다(16). 일부학자들은 위장관의 염증이 기능성위장관질환의 발현과 연관성이 있다는 가설을 보고하였다(17). 따라서 본 연구는 위장관염증이 기능성질환의 발현과 연관성을 가지고 있다면, 반대로 위장관 염증이 치유 효과가 뛰어난 물질은 기능성질환의 치료에도 효과가 있을 것으로 기대하고, 위장관염증에 효과가 있는 MMSC가 기능성소화불량증 중 위 배출능 개선과 위장관 전이 지연에 효과가 있는지를 알아보하고자 실시하였다.

재료 및 방법

위 배출 지연 개선 효과 실험의 시약

본 실험에 사용한 MMSC(Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA)는 실온 보관하여 실험에 사용하였고, 위 배출 지연약물인 cisplatin(cis-diammineplatinum(II) dichloride, Sigma-Aldrich Co.) 또한 실온 보관하여 사용하였다. 양성대조물질로 사용한 itopride(itopride hydrochloride, Sigma-Aldrich Co.)는 냉장 보관하여 사용하였으며, liquid meal은 1.5% methylcellulose에 0.5% phenol red를 섞어서 사용하였다.

위 배출 지연 개선 효과 실험의 실험동물 및 약물 투여

본 실험에 사용한 Sprague-Dawley(SD) 랫드는 (주)오리엔트바이오(Gapyeong, Korea)로부터 6주령 수컷을 공급받아 인하대학교(IACUC-승인번호: inha13067-215) 생명과학연구소 2층 SPF 동물실에서 7일간 사료와 물을 자유 섭취하도록 순화하여 실험에 사용하였다. 사육환경은 온도 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, 습도는 $50\pm 10\%$ 에서 조명은 12시간 cycle로 유지하였다. 순화기간 중 정상적인 체중을 유지하고, 육안으로 건강하다고 판단된 동물만을 실험에 사용하였으며, 순위화한 체중을 바탕으로 각 시험군에 고르게 분포하도록 균 분리를 실시하고, 이표(ear-tag)와 개체식별카드를 사육상자에 부착하여 개체식별을 하였다. 실험군의 구성은 위 배출 지연 유발물질인 cisplatin을 투여하지 않은 정상대조군(G1), cisplatin을 투여한 부형제대조군(G2)과 cisplatin을 투여하고 양성대조물질인 itopride를 투여한 양성대조군(G3), cisplatin을 투여하고 MMSC를 투여한 실험군(G4)으로 구성하였다. 각각의 물질은 3% HPMC(hydroxypropyl methylcellulose)를 부형제로 사용하였으며, cisplatin은 멸균증류수에 녹여 사용하였다. 순화를 마친 실험동물을 48시간 절식 후 각각의 약물을 투여하였다. G1과 G2는 부형제인 3% HPMC를 10 mL/kg으로 경구투여 하였고, G3는 itopride를 30 mg/kg, G4는 MMSC를 4 mg/kg의 용량으로 각각 경구투여 하였다. 각각의 약물을 투여한 후 60분 후에 1.5% methylcellulose에 0.5% phenol red를 섞은 평가식이

(liquid meal) 2 mL를 경구투여 하였으며, 약물의 투여와 동시에 G1은 멸균증류수를, G2, G3, G4는 cisplatin 10 mg/kg을 복강투여 하였다. 각각의 시험군은 8마리의 실험동물을 사용하였으며, 10마리의 실험동물은 별도로 평가식이(liquid meal) 2 mL만을 투여한 후 바로 부검하여 phenol red의 양을 측정하였다.

위 배출능 측정

위에 남아있는 phenol red의 양을 측정하기 위하여(18) 위 배출 지연 유발물질인 cisplatin으로 위 배출 지연을 유발한 후 20분 후에 마취하여 안락사 시킨 후 위를 조심스럽게 적출하였다. 이때 식도 부분과 십이지장 부분을 실로 묶어 위의 내용물이 빠지지 않도록 하였다. 분리한 위는 식도 부분과 십이지장 부분을 제거하고, 멸균된 비커에 담아 0.1 N의 NaOH 100 mL를 넣고 20초 동안 homogenizer(T10 Basic, IKA, Guangzhou, China)를 이용하여 갈았다. 완전히 갈아진 위와 위 내용물은 1시간 동안 상온에 방치하였다. 1시간 동안 상온에 두었던 위와 위내용물 5 mL를 취하여 0.5 mL의 20% trichloroacetic acid와 섞어준 다음 centrifuge(Combi-514R, Hanil, Daejeon, Korea)를 이용하여 $2500\times g$ 에서 20분간 원심분리 하였다. 새로운 튜브에 2 mL의 상층액을 취하여 다시 0.5 N의 NaOH 2 mL와 섞은 후에 microplate spectrophotometer(xMark, BIO-RAD, Hercules, CA, USA)를 이용하여 560 nm에서 흡광도(O.D)를 측정하였다. 평가식이의 투여 직후 양을 알아보기 위하여 실험동물 10마리에 liquid meal 2 mL/head를 경구투여한 후 바로 안락사 시켜, 위를 적출한 후 위와 같은 방법을 이용해 흡광도를 측정하였다. 측정된 값은 gastric emptying rate(%)=[1-OD 560 nm of test stomach/ OD of 0 time control stomach]×100의 공식을 이용하여 환산하였다(19). 이와 같은 측정 원리는 위에 남아있는 phenol red의 양을 알아냄으로써 위 배출능을 측정하는 것이다.

위장관 전이 지연 개선 효과 실험의 시약

위장관 전이 지연 물질인 atropine(Sigma-Aldrich Co.)은 실온보관 하였으며, 실험에 사용할 때는 distilled water(D.W)에 녹여 사용하였다. 위장관 지연 지표물질은 FITC-dextran(fluorescein isothiocyanate-dextran, Sigma-Aldrich Co.)을 사용하였으며, 양성대조물질인 mosapride(mosapride citrate salt dihydrate, Sigma-Aldrich Co.)와 MMSC는 냉장 보관하여 실험에 사용할 때는 3% HPMC에 녹여 사용하였다.

위장관 전이 지연 개선 효과 실험의 실험동물 및 약물 투여

본 연구에 사용된 실험동물은 SD rats 수컷(오리엔트바이오)이다. SD rats를 선정한 이유는 유효성평가시험에 적당한 실험동물로써 위배출능실험에 널리 사용되어지고 있으며, 풍부한 실험기초자료가 축적되어 있어 시험결과의 해

석 및 평가에 이러한 자료를 이용할 수 있기에 선정하였다. 40마리의 실험동물을 입수하여 7일간 순화하며, 정상적인 체중을 유지하고 육안으로 건강하다고 판단된 동물 32마리만을 실험에 사용하였다. 실험에 사용된 실험동물은 180~220 g 사이의 체중분포를 보였다. 실험동물의 사육은 인하대학교 생명과학연구소 2층 SPF동물실이며, 사육조건은 온도 $22\pm 2^\circ\text{C}$, 습도 $50\pm 10\%$ (RH), 환기횟수는 14~18회/시간이며, 조명은 12시간 점등 및 조도는 100~300 Lux이다. 실험동물의 사육은 polyethersulfone cage에 3마리씩 사육하였고, 각각의 동물에 ear-tag를 부착하여 개체 식별하였다. Bedding은 autoclave하여 사용하였고, 음수와 사료는 급이기를 통해 자유섭취 시켰다. 본 연구는 Institutional Animal Care and Use Committees(IACUC-승인번호: in-ha13067-215)의 승인을 받고 실험을 진행하였다. 본 연구의 동물실험 군 구성은 다음과 같다. G1(negative control): 위장관 전이 지연을 유발하지 않고, 부형제(vehicle)만을 경구투여 한 실험군, G2(vehicle control): 위장관 전이 지연 물질인 atropine을 1 mg/kg으로 복강투여 하고 부형제만을 경구투여 한 실험군, G3(positive control): 위장관 전이 지연 물질인 atropine을 1 mg/kg으로 복강투여 하고 mosapride 10 mg/kg을 경구투여 한 실험군, G4(MMSC 실험군): 위장관 전이 지연 물질인 atropine을 1 mg/kg으로 복강투여 하고 MMSC 4 mg/kg을 경구투여 한 실험군으로 구성하였다. 각 그룹당 8마리의 실험동물을 사용하였다. 모든 실험군에는 6.25 mg/mL로 조제된 FITC-dextran을 0.1 mL/head로 경구투여 하였다.

위장관 전이의 측정

실험 실시 48시간 전에 실험동물을 절식시킨다. 이때 사료공급은 중지하고 물은 자유섭취 하도록 하였다. 48시간 절식으로 위장관을 완전히 비운 실험동물은 각 그룹에 맞는 부형제(3% HPMC), mosaprid 및 MMSC를 경구투여 한다. 시험물질을 투여함과 동시에 atropine을 복강투여 하고 1시간 후에 평가식이인 FITC-dextran을 경구투여 한다. 15분 후에 마취하여 안락사 시킨 후 위장관을 분리한다. 위장관을 분리한 후 소장 부분만을 다시 분리하여 소장의 끝부분을 실로 묶어 소장의 내용물이 흐르지 않도록 고정시킨다. 분리한 소장은 10개의 분절로 고르게 나눈 후, geometric center(G.C, 소장을 10개의 분절로 나눈 후 각 분절의 fluorescence를 측정하여 산출)를 측정한다. G.C를 산출하는 방법은 일단 각각의 분절을 tube에 담고 0.05 M의 Tris-buffer 3 mL를 넣고 잘 섞이도록 교반시킨다. 그 후 centrifuge(Combi-514R, Hanil) 1,200 rpm에서 5분간 원심 분리한 후, 상층액을 취해서 microplate spectrophotometer(xMark, BIO-RAD)를 이용하여 490~520 nm에서 fluorescent signal을 측정한다. 측정된 fluorescent signal을 이용하여 다음과 같은 식으로 G.C값을 구한다. $G.C = \sum (\% \text{ of total fluorescent signal per segment} \times \text{segment}$

number)/100(20). 이와 같은 측정 원리는 소장의 각 분절에 남아있는 FITC-dextran의 fluorescence 양을 알아냄으로써 위장관 전이를 측정하는 것이다.

통계처리

본 실험의 모든 통계처리는 통계처리 프로그램(SPSS Statistics Version 19, IBM, Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, $N < 10$ 이하로 표본의 수가 적어 비모수 검정을 실시하였다. 기능성 소화불량증 동물모델 확립의 검정을 위해 정상 대조군과 부형제대조군의 Mann-Whitney U 검정을 시행하였으며, 군간 통계적 유의성 검정은 Kruskal-Wallis 검정을 실시하여 유의성을 확인한 후, 부형제대조군과 유의차가 있는 실험군을 확인하기 위해 Mann-Whitney U 검정을 통해 다중검정을 시행하였다. $P < 0.05$ 수준에서 유의성 여부를 검증하였다.

결과 및 고찰

일반 증상 및 체중의 변화

기능성 위장관질환의 하나인 위 배출능과 위장관 전이 지연을 약물로 유발시키는 실험에 사용된 실험동물은 육안으로 이상증상 및 특이사항 소견이 관찰되지 않았다. 또한 실험 시 동물의 체중은 각 군 간에 차이가 없었다. 위 배출 지연 개선 효과 실험의 평균체중은 정상대조군(G1)이 229.2 ± 6.6 g이며, 부형제대조군(G2)이 226.6 ± 9.3 g, 양성대조군(G3)이 227.4 ± 14.3 g, 실험군(G4)은 227.0 ± 10.2 g이고, 위장관 전이 지연 개선 효과 실험의 평균체중은 정상대조군(G1)이 242.9 ± 10.4 g이며, 부형제대조군(G2)이 237.6 ± 7.1 g, 양성대조군(G3)이 241.1 ± 7.1 g, 실험군(G4)은 235.6 ± 5.6 g으로 약물의 투여에 따른 체중의 감소 및 증가의 변화는 없었으며 결과적으로 체중에 의한 실험 결과 값의 차이가 없었음을 확인하였다.

위 배출능의 변화

기능성 위장관질환의 하나인 위 배출능의 개선 효과를 확인하기 위해 평가식을 이용한 측정방법으로 이번 연구에서 liquid meal을 이용하였다. 가장 많이 사용하는 liquid meal 중에서 phenol red를 선택하여 측정한 후 gastric emptying rate(%)의 값으로 환산하여 결과 값을 얻었다. 정상대조군(G1)이 $80.90 \pm 4.87\%$ 이며 부형제대조군(G2)이 $40.20 \pm 6.66\%$ 로 나타났다. 위 배출능 지연 모델의 확립 검정을 위해 두 군간 gastric emptying rate를 비교한 결과, 정상대조군(G1)에 비해 부형제대조군(G2)의 gastric emptying rate가 통계적으로 유의성 있게 감소함을 확인하였다 ($P < 0.01$)(Fig. 1). 현재 기능성 위장관 운동 항진제로 시판되고 있는 약물 중에 하나인 양성대조군(G3) itopride 30 mg/kg을 투여한 그룹은 $74.20 \pm 6.61\%$ 로 부형제대조군(G2)에 비하여 유의적으로 증가하였으며, MMSC를 4 mg/

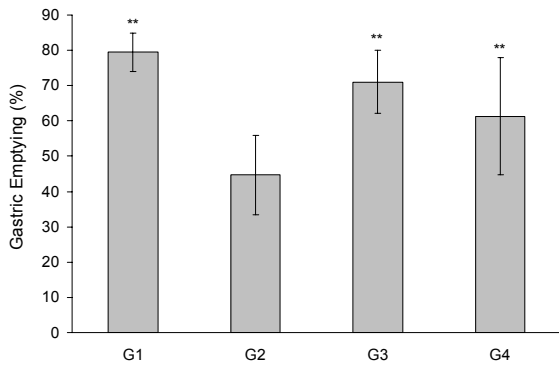


Fig. 1. Effects of MMSC on cisplatin-induced delayed gastric emptying in rats. The results are expressed in mean±SD (n=8); **P<0.01 compared with vehicle control group (G2). G1, normal group (D.W+3% HPMC); G2, vehicle control group (cisplatin+3% HPMC); G3, positive control group (cisplatin+itopride 30 mg/kg); G4, MMSC treatment group (cisplatin+MMSC 4 mg/kg).

kg으로 투여한 실험군(G4)은 68.00±9.29%로 양성대조군과 같이 부형제대조군(G2)에 비하여 유의적으로 위 배출능이 증가되었음을 확인하였다(P<0.01)(Fig. 1). 이번 연구에 사용한 시험물질 MMSC 4 mg/kg 투여군과 대조물질 itopride 30 mg/kg 투여군은 두 군 간의 유의적인 차이가 없었으며, 부형제 대조군에 비하여 증가되었음을 확인하였다(P<0.01)(Fig. 1). 기능성소화불량증은 기질적인 원인 없이 지속적이거나 반복되는 상복부의 소화기 증상을 호소하는 임상증후군으로 그 양상이 복통이나 복부불쾌감, 식후 포만감, 조기 만족감, 복부 팽만감, 식욕부진, 오심, 구토, 트림, 쓰림, 역류 등으로 매우 다양하게 나타난다(21). 이러한 기능성 위장관질환은 흔한 소화기 질환이며 다양한 기저 병태생리가 관련되어 있으나 아직까지 진단 및 치료가 확실하게 정립되어 있지 못하다. 이번 연구는 기능성 위장관질환의 하나인 위 배출능과 위장관 전이 지연을 약물로 유발시킨 후 현재 시판되고 있는 위장관 운동항진제 대비 천연 생리활성물질로 위장관 염증에 효과가 뛰어난 MMSC의 위 배출능의 개선 효과를 알아보려고 수행하였다.

위 배출능 지연 유발물질로 사용한 cisplatin은 유방암, 난소암, 방광암, 위암, 폐암 등 다양한 고형암 치료에 사용되며(22,23) 세포분열 억제를 통해 항암작용을 한다고 알려져 그 유용성이 넓어지고 복합항암화학요법에 폭넓게 쓰이고 있다. 그러나 다른 항암제에 비해 심한 오심과 구토를 유발하는 약제로 거의 대부분 환자들에게 오심과 구토를 유발하는 것으로 알려져 있다(24). 특히 소화관 내에 존재하는 내분비세포(enterochromaffin)의 serotonin 합성 및 serotonin 5-HT₃ receptors를 활성화시켜 위장관의 손상과 함께 위 배출능을 현저히 억제하여, 음식물의 위내정체를 초래하는 것으로 보고되었다(24,25). 양성대조군으로 사용한 약물인 itopride(N-[p-[2-(dimethylamino) ethoxy] benzoyl] veratramide hydrochloride)는 dopamine D₂ 수

용체 길항작용과 acetylcholine esterase 저해작용을 동시에 가지고 있는 독특한 약제이다(26). 위장관 운동항진제는 작용기전에 따라 3가지로 대별할 수 있으며 itopride는 도파민 수용체 길항제 중의 하나이다. 도파민은 콜린성 신경원에서 acetylcholine 유리를 억제하고 있다. 콜린성 신경원의 도파민 수용체를 차단하면 acetylcholine 유리를 억제하는 도파민의 작용을 막아 acetylcholine이 유리되어 위의 수축을 항진시킨다(27). 본 연구 결과 기능성소화불량증의 하나인 위 배출능 지연 그룹을 통해 정상대조군과 비교하였을 때 확연하게 위 배출능이 억제되었음을 확인할 수 있었으며 양성대조군 itopride 투여 그룹의 위 배출능의 개선 효과는 위 배출능 지연 유발군과 비교하여 확연하게 증가하였음을 확인할 수 있었다.

위장관 전이의 변화

위장관 전이의 변화를 확인하기 위한 측정방법에 대한 결과는 각각의 실험군의 소장을 10등분 하고, 각 분절마다의 FITC-dextran의 양을 fluorescence를 이용하여 나온 값으로 확인하였다. 결과 값을 다시 geometric center(G.C)로 환산한 결과, 양성대조군인 G1의 경우 6.6±0.5가 나왔으며, 부형제대조군인 G2의 경우는 5.3±0.5로 위장관 전이 지연 모델의 확립 검정을 확인한 결과 통계적으로 유의성 있게 감소하였음을 확인하였다(P<0.05)(Fig. 2). 현재 시판되는 약물 중에 선택적 5-HT₄ 항진을 통한 위장운동촉진제로 위 배출을 촉진하며 위산역류와 과민성 장 증후군 등의 기능성 소화불량에 쓰이는 mosapride를 투여한 G3에서는 6.2±0.2가 나왔으며, 시험물질로 사용한 MMSC를 투여한 G4에서는 6.3±0.5의 결과 값이 확인되었다. 이상의 결과를 가지고 통계학적인 유의성을 검정한 결과, 부형제대조군인 G2에 비해 모든 실험군에서 유의적인 증가가 관찰되었다(P<0.05)(Fig. 2). 연구에 사용한 시험물질 MMSC를 투여한 G4가 대조물질로 mosapride를 투여한 G3의 결과 값보

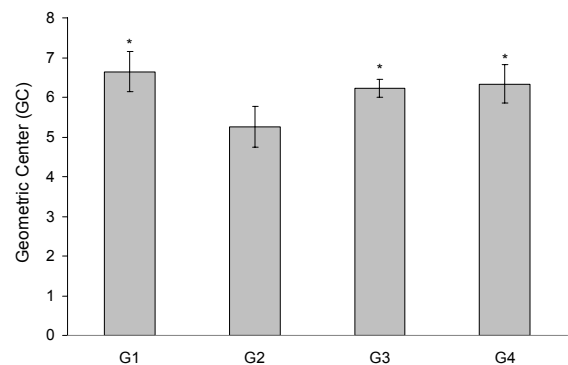


Fig. 2. Effects of MMSC on atropine-induced delayed gastrointestinal transit in rats. The results are expressed in mean±SD (n=8); *P<0.05 compared with vehicle control group (G2). G1, normal group (D.W+3% HPMC); G2, vehicle control group (atropine+3% HPMC); G3, positive control group (atropine+mosapride 10 mg/kg); G4, MMSC treatment group (atropine+MMSC 4 mg/kg).

다 조금 더 높은 값이 관찰되어 위장관 전이 지연의 개선이 효과적으로 증가되었음을 확인하였다($P < 0.05$)(Fig. 2). 이로써 위장관의 전이를 atropine으로 지연시킨 동물모델에서도 정상대조군에 비해 atropine을 투여한 실험군에서 위장관의 전이가 지연되는 것이 확인되었으며, 위장관의 전이 지연 동물모델에서 양성대조물질인 mosapride와 시험물질인 MMSC의 투여가 위장관 지연을 개선시키는 것으로 본 연구를 통해 나타났다. Atropine은 아세틸콜린의 작용을 차단하는 물질로 즉, 부교감신경의 작용을 차단한다. 콜린유사물질인 atropine이 무스카린수용체-콜린반응기에 아세틸콜린과 경쟁적으로 결합함으로써 부교감신경절후에 생긴 아세틸콜린의 반응을 차단하게 된다. 그래서 부교감신경절후에서의 신경자극전달이 끊어지게 된다. 아트로핀은 기관지, 장의 정상적인 연동운동을 약하게 하는 등의 증상을 바탕으로 이번 실험에서 위장관 전이 지연 약물로 사용하게 되었다(28). 또한 선택적 5-HT₄ 항진을 통한 위장운동촉진제로 위 배출을 촉진하며 위산역류와 과민성 장 증후군 등의 기능성 소화불량에 쓰이는 mosapride는 도파민 D₂ 수용체에 친화성을 보이지 않고 추체외로 증상, 심장부작용이 보고되지 않은 약물이며 파킨슨병에서도 현재까지 가장 안전하고 효과적인 위장운동촉진제로 알려져 있다(29,30).

기능성소화불량은 뚜렷한 기질적 병변이 없이 여러 가지 다양한 소화불량 증상에 의한 진단이기 때문에 치료 또한 단순하지가 않다. 대부분의 증상이 호전과 악화를 반복하며 음식, 스트레스 등에 의해 변화가 심하므로 임상적으로 효과판정이 어렵다. 더욱이 위약만을 투여하더라도 13~73%에서 증상의 호전이 있을 수 있으므로 어떠한 치료가 의미 있게 효과가 있는지를 판단하는데 애로점이 많다. 현재 이러한 기능성 위장질환을 치료하기 위한 방법으로는 약물이 쓰이고 있는데 위산분비 억제제 및 제산제, 위장운동 촉진제, 내장 진통약물 등이 사용되고 있다(29,30). 이번 연구에서 사용한 MMSC의 위 배출능 및 위장관 전이 지연의 개선 효과도 유발군과 비교하였을 때 확연하게 증가하였음을 확인할 수 있었다. 현재 시판되는 약물을 투여한 그룹보다는 그 비율이 다소 낮게 관찰되었으나, 상대적으로 시판약물은 고용량이 투여되었고 시험약물은 저용량을 투여하였음에도 위 배출능의 효과를 확인하였으므로, MMSC의 투여가 어떠한 형태로든 기능성위장관 운동의 활성화 및 기능을 향상시킬 것이라고 판단된다. 따라서 고용량의 MMSC 투여 시 위 배출능의 개선 효과가 보다 높게 관찰될 가능성 역시 배제할 수 없어 향후 추가적인 연구가 수행되어야 할 것으로 보인다.

요 약

본 연구는 cisplatin 및 atropine으로 유발된 기능성소화불량증 동물모델에서 MMSC의 위 배출능 및 위장관 전이 지연의 개선 효과를 연구한 후, 기능성소화불량증을 치료하기

위한 약물의 기초자료를 제공하고자 하였다. 기능성소화불량은 뚜렷한 기질적 병변 없이 여러 가지 다양한 소화불량 증상에 의한 진단이기 때문에 치료 또한 단순하지가 않다. 대부분의 증상이 호전과 악화를 반복하며 음식, 스트레스 등에 의해 변화가 심하므로 임상적으로 효과판정이 어렵고, 더욱이 위약만을 투여하더라도 증상의 호전이 있을 수 있으므로 어떠한 치료가 의미 있게 효과가 있는지를 판단하는데 애로점이 많다. 이번 연구에 대조물질로 비교한 약물도 현재 사용되는 위장질환 치료물질로 위 배출능에서 시험물질보다 좋은 결과 값을 얻었지만, 위장관 전이 지연 개선 실험에서 시험물질 MMSC와 비교하였을 때 약물의 효과가 다르게 나타났다. 결론적으로 MMSC를 투여한 그룹이 유발군에 비해 위 배출능 및 위장관의 전이 비율이 유의적으로 증가하였음을 확인하였다. 위장관 운동 촉진제로 시판되는 약물을 투여한 그룹보다는 그 비율이 다소 낮게 관찰되었지만 시판 약물의 고용량 투여와 비교하여 저용량의 MMSC에도 불구하고 위배출능의 효과를 확인하였으므로 고용량의 MMSC 투여 시 위 배출능의 개선 효과가 높게 관찰될 가능성 역시 배제할 수 없어 향후 보다 구체적인 연구가 수행되어야 할 것으로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 한국보건산업진흥원과 인하대병원 국가지정 소화기질환 의료제품 유효성평가 서비스센터의 사업비지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

REFERENCES

1. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. 2004. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 127: 1239-1255.
2. Talley NJ, Locke GR III, Lahr BD, Zinsmeister AR, Ligozio G, Rojavin MA, Tack J. 2006. Functional dyspepsia delayed gastric emptying and impaired quality of life. *Gut* 55: 933-939.
3. Rhee PL, Kim YH, Son HJ, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. 1999. The etiologic role of gastric hypersensitivity in functional dyspepsia in Korea. *J Clin Gastroenterol* 29: 332-335.
4. Kim JY. 2005. *Digestive disorders*. Ilchokak, Seoul, Korea. p 1064.
5. Veldhuyzen van Zanten SJ, Cleary C, Talley NJ, Peterson TC, Nyrén O, Bradley LA, Verlinden M, Tytgat GN. 1996. Drug treatment of functional dyspepsia: a systemic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am J Gastroenterol* 91: 660-673.
6. Health insurance statistic index. 2007. Health Insurance Review & Assessment Service. Korea.
7. Mendeloff AI. 1983. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders. In *Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract*. Chey WI, ed. Raven Press, New York, NY, USA. p 13-19.
8. Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, Heller BR,

- Schuster MM. 1983. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared to subjects without bowel dysfunction. *Gut* 33: 825-830.
9. Drossman DA. 1999. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 45: 111-115.
 10. Delattre M, Malesloy M, Prinzie A. 1985. Symptomatic treatment of non-ulcer dyspepsia with cimetidine. *Curr Ther Res* 37: 980-991.
 11. Heyse PM, Rambaldo R, Hazelhoff B. 1993. Factors affecting short- and long-term outcome of a short therapeutic trial with cisapride in dyspeptic patients. *Scand J Gastroenterol* 195: 15-23.
 12. Maw GA. 1981. *The chemistry of the sulfonium group*. John Wiley and Sons Inc., London, England. p 704-770.
 13. Leung CP, Leung WKH. 1989. Determination of vitamin U and its degradation by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 479: 361-367.
 14. Bukin VN, Anisimov VE. 1973. *Vitamin U: Priroda, Svoistva, Primenenie (Vitamin U: Nature, Features and Application)*. Nauka, Moscow, Russia. p 160.
 15. Gessler NN, Bezzubov AA, Podlepa EM, Byknovskii V. 1991. S-methylmethionine (vitamin U) metabolism in plants. *Appl Biochem Microbiol* 27: 192-199.
 16. Watanabe T, Ohara S, Miyazawa S, Saigenji K, Hotta K. 2000. Augmentative effects of L-cysteine and methylmethionine sulfonium chloride on mucin secretion in rabbit gastric mucous cells. *J Gastroenterol Hepatol* 15: 45-52.
 17. Collins SM. 1992. Is the irritable gut an inflamed gut? *Scand J Gastroenterol* 27(s192): 102-105.
 18. Scarpignato C, Capovilla T, Bertaccini G. 1980. Action of caerulein on gastric emptying of the conscious rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 246: 286-294.
 19. Ozaki A, Sukamoto T. 1999. Improvement of cisplatin-induced emesis and delayed gastric emptying by KB-R6933, a novel 5-HT₃ receptor antagonist. *Gen Pharmacol* 33: 283-288.
 20. Lee TH, Choi JJ, Kim DH, Choi S, Lee KR, Son MW, Jin MR. 2008. Gastroprokinetic effects of DA-9701, a new prokinetic agent formulated with Pharbitis Semen and Corydalis Tuber. *Phytomedicine* 15: 836-843.
 21. Huh C, Yang CH, Jang JG, Lee DH, Lee GL, Seol SY, Lee YJ, Han YS, Rim KS, Rhee PL, Shin WC, Lee KJ, Chung MK, Na YH. 1998. Functional dyspepsia and subgroups in Korea and short term outcome of therapeutic trial of cisapride; Multicenter Study. *Korean J Gastrointest Motil* 4: 1-12.
 22. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, Roth M, Krarup C. 2007. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: Prospective clinical and neuro physiological studies. *Brain* 130: 1076-1088.
 23. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, Evans JK, Horgan KJ, Lawson F. 2003. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 97: 3090-3098.
 24. Tyers MB. 1991. 5-HT₃ receptors and the therapeutic potential of 5-HT₃ receptor antagonists. *Therapie* 46: 431-435.
 25. Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. 2005. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. *Eur J Cancer* 41: 199-205.
 26. Iwagana Y, Miyashita N, Saito T, Morikawa K, Itoh Z. 1996. Gastroprokinetic effect of a new benzamide derivative itopride and its action mechanisms in conscious dogs. *J Pharmacol* 71: 129-137.
 27. Iwanaga Y, Kimura T, Miyashita N, Morikawa K, Nagata O, Itoh Z. 1994. Characterization of acetylcholinesterase-inhibition by itopride. *J Pharmacol* 66: 317-322.
 28. Iwanaga Y, Miyashita N, Mizutani F, Morikawa K, Kato H, Ito Y, Itoh Z. 1991. Stimulatory effect of N-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]benzyl]-3,4-dimethoxybenzamide hydrochloride (HSR-803) on normal and delayed gastrointestinal propulsion. *Jpn J Pharmacol* 56: 261-269.
 29. Kim SW, Cha CK, Han SU, Kim YB, Joo HJ, Cho YK, Cho SW, Kim MW, Hahm KB, Lee WH. 2002. Long term evaluation of mouse model infected with *Helicobacter pylori* and influence of *Helicobacter pylori* infection on gastric carcinogenesis. *Korean J Gastroenterol* 39: 22-32.
 30. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, Dewoody K, Hendricks DF, Keenan GF, Winter H. 2003. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 98: 833-838.