

가토의 근위와 원위대장 평활근의 운동성 비교

김주현 · 장기철* · 윤효인*

경상대학교 농과대학 수의학과 · 경상대학교 의과대학*

(1987. 2. 9. 接受)

Comparision of Proximal and Distal Large Intestinal Motility in Rabbit

Joo-heon Kim, Ki-churl Chang* and Hyo-in Yun*

Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture, Gyeongsang National University

College of Medicine, Gyeongsang National University*

(Received February 9th, 1987)

Abstract: To validate the comparision of proximal and distal large intestinal motility, the amplitude and frequency of spontaneous motility, the effect of acetylcholine, the effect of atropine on the response of acetylcholine, the effect of histamine and the effect of pyrilamine and cimetidine on the response of histamine were investigated in rabbit.

The results were summarized as follows:

1. The amplitude of spontaneous motility was more powerful on the proximal large intestine than that of the distal large intestine, but the frequency of spontaneous motility was similar on the both proximal and distal large intestine in rabbit.
2. Acetylcholine caused the contraction of proximal and distal large intestine, and the contractile response were increased between the concentration of acetylcholne 10^{-9} and 5×10^{-6} M and 10^{-7} and 10^{-4} M on the proximal and distal large intestine, respectively, with dose-dependent manner in rabbit.
3. The contractile response induced by acetylcholine was completely blocked by the post-treatment with cholinergic receptor blocker, atropine 10^{-8} M.
4. Histamine caused the contraction of proximal and distal large intestine and the contractile response were increased between the concentration of histamine 10^{-9} and 5×10^{-5} M and 10^{-5} and 10^{-3} M on the proximal and distal large intestine, respectively, with dose-depend ent manner in rabbit.
5. The contractile response induced by histamine was completely blocked by the pretreatment with H_1 -receptor blocker, pyrilamine 10^{-6} M, but not blocked by the pretreatment with H_2 -receptor blocker, cimetidine 10^{-6} M.

서론

토끼는 단위 초식수로서 대장이 잘 발달되어 있으며, 특히 맹장이 다른 동물에 비해 가장 큰 해부학적 구조를 가지고 있다(윤석봉, 1983). 이와같이 대장의 해부학적 구조가 잘 발달된 것은 초식수로서 단위동물이기

때문에 위의 소화작용이 미약한 관계로 소화관의 후부에 위치하는 대장이 일부의 소화작용을 분담하고 있기 때문이다(Getty, 1975).

대장에 있어서 해부학적으로 근위쪽이 생리적으로 큰 기능을 가지고 있는데, 이와같은 근위대장의 기능에는 역연동운동(antiperistalsis)으로 근위 결장에서

맹장쪽으로 음식물을 다시 들여보내 완전히 혼합시킬 뿐 아니라 흡수시간을 충분히 갖게하며, 근위결장의 팽기수축(haustral contraction)은 소장의 분절운동과 비슷한 작용과 양상을 가지고 있다. 이와같이 근위결장은 원위쪽보다 왕성한 운동성을 가지고 있으며, 또한 생리학적으로 중요한 기능을 가지고 있다. 그러나 원위쪽 대장은 배변(defecation)시 이외에는 항상 왕성한 운동이 일어나는 것은 아니라고 한다(강두희, 1984).

Histamine의 다양한 약리작용은 2 종류의 receptor (H_1 과 H_2 -receptor)를 통하여 나타나는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 H_1 -receptor는 알러지반응, 기관지 경련을 일으키며(Beaven, 1976; Powell과 Brody, 1976; Blyth, 1973; Black 등, 1972; Brownlee와 Harry, 1963), H_2 -receptor는 위산분비에 관계하는 것으로 알려져 있다(Grossman과 Konturek, 1974; Konturek, 1973; Rolling 등 1972). 평활근에 대한 histamine의 작용은 H_1 -receptor를 통한 장관 평활근의 수축작용을 일으키는 것으로 알려져 있지만(Sakai 등 1979; 김주현 등 1984), 최근에 Baker와 Ebersole(1982)은 guinea pig 회장에서 excitatory H_2 -receptor의 존재를 보고하였으며, Patel 등(1980)도 guinea pig 결장뉴에서 metiamide에 민감하며 4-methylhistamine에 의해 수축성 반응을 보이는 H_2 -receptor의 수축작용을 보고하였다.

하지만 많은 연구자들(Fjalland, 1979; Reinhardt 등 1979; Sakai 등 1979; Bareicha 등 1975; Ambache 등 1973)이 H_2 -receptor는 장관 평활근의 이완작용을 나타낸다고 보고하고 있어서 장관 평활근에 대해 histamine이 어떤 receptor를 통해 어떤 작용을 나타내는지는 논란이되고 있는 실정이다.

따라서 저자들은 근위대장과 원위대장에 있어서 운동성의 차이점과 histamine의 작용에 대하여 비교 관찰하였다.

재료 및 방법

실험동물: 체중 1.5~2.5kg의 임상적으로 건강하다고 인정되는 성숙한 가토를 암수 구별없이 10두 사용하였다.

평활근 절편의 제작: 가토의 이경맥(auricular vein)을 통하여 공기를 약 10ml 주입하여 희생시킨 후, 즉시 복강을 열고 근위대장 부위는 맹장쪽근위 2~3cm 지점에서 길이 2.5cm 되게 절장 부분을 적출하였으며 원위대장 부분은 직장 상부 15cm 지점에서 길이 2.5cm 되게 적출하였다.

평활근 절편의 제작은 적출한 대장을 100% O_2 가 공급되고 있는 정상 생리적 영양액속에서 길이 2.0cm,

폭 0.5cm 되게 평활근 절편을 제작하였다.

영양액의 조성: 본 실험에 사용한 영양액의 조성은 NaCl, 136; KCl, 2.7; $CaCl_2$, 1.8; $MgCl_2$, 1.0; Glucose, 5.5; Tris-HCl, 24.0mM로 하여 37°C에 pH를 7.4로 조정하여 사용하였다.

운동성의 기록: 제작된 평활근 절편을 20ml 용 organ bath에 옮겨서 절편 한쪽 끝은 organ bath 저부에 고정시키고 다른 쪽 끝을 근수축변환기(force transducer, F-60, Narco Biosystem)에 연결하여 physiograph (MKIII, Narco Biosystem)를 통하여 평활근의 등장성 수축(isometric contraction)을 기록하였다. 20ml organ bath내 영양액은 37°C를 유지하였으며, 100% O_2 를 계속 공급하면서 최초의 장력으로 1.0g의 부하를 가하였으며, 60분간의 평형을 시킨 후 실험을 실시하였고, 각 실험 시간도 역시 평형시간을 60분으로 하였다.

약물처리 방법과 사용 약물: 약물처리는 20ml organ bath에 200 μ l의 약물을 가하여 100배 희석되게 하였으며, 약물처리 후에는 정상 생리적 영양액으로 3번씩 세척하여 실험을 실시하였다.

본 실험에 사용한 약물은 acetylcholine chloride (Sigma), histamine hydrochloride (Sigma), atropine sulfate (Sigma), pyrilamine maleate (Sigma), cimetidine (Sigma) 등 이었다.

결 과

근위와 원위 대장 평활근 절편의 자율적 수축: 최초에 1.0g의 부하를 가하여 60분 동안 평형시킨 후, 자율적 수축현상을 관찰한 결과 Table 1에서 보는 바와 같이 근위 대장 평활근 절편의 자율적 수축력이 0.52g이었으며, 원위 대장 평활근 절편의 수축력은 0.30g으로 근위 대장 평활근 절편의 수축력이 더 강하게 나타났다. 특히 근위 대장 평활근의 자율적 수축현상은 규칙적인 반면 원위 대장 평활근의 자율적 수축현상은 매우 불규칙적으로 나타나고 있음을 알 수 있었다. 그

Table 1. Spontaneous Contractile Motility on Proximal and Distal Large Intestinal Smooth Muscle Strip in Rabbit

	(Mean + S. E.)	
	Amplitude(g)	Frequency(/min)
Proximal large intestine	0.52+0.01	9.0+0.50
Distal large intestine	0.30+0.04	8.4+0.45

러나 자율적 수축현상의 빈도수는 근위와 원위대장평활근간의 차이는 없는 것으로 관찰되었다.

근위와 원위 대장 평활근 절편에 대한 acetylcholine의 영향: 근위 대장 평활근 절편에 대하여는 acetylcholine(Ach) 10^{-8} M에서 수축이 나타나기 시작하였으며, 원위 대장 평활근 절편에서는 Ach 10^{-7} M에서 수축이 일어나기 시작하여 근위와 원위 대장 모두 농도

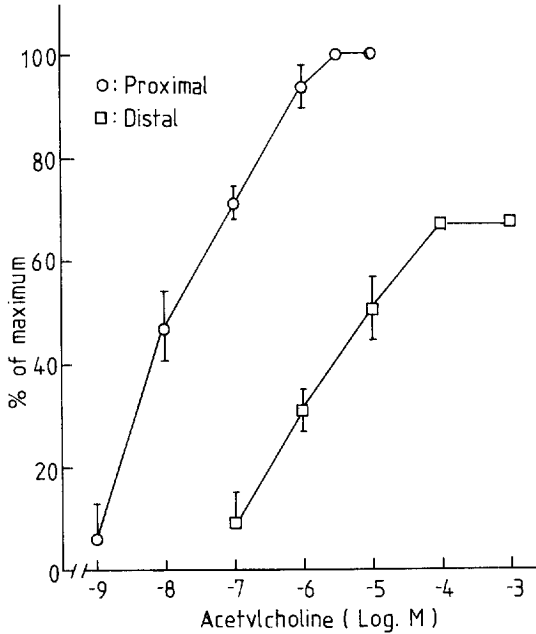


Fig. 1. Contractile responses of acetylcholine on the proximal and distal large intestinal motility in rabbit.

증가에 비례하여 수축정도가 증가하는 경향을 보였다. 최대 수축을 나타낸 Ach의 농도는 근위 대장 평활근 절편에서 5×10^{-6} M이었으며, 원위 대장 평활근 절편에서는 10^{-4} M로서 근위 대장 평활근 절편이 원위 대장 평활근 절편 보다 Ach에 대해 더 민감한 결과를 보였다(Fig. 1). 또한 근위와 원위 대장 평활근 절편에 대한 Ach에 의한 수축현상이 cholinergic receptor 차단제 atropine 10^{-6} M에 의해 완전히 차단되었다(Fig. 2).

근위와 원위 대장 평활근 절편에 대한 histamine의 영향: 근위 대장평활근 절편에 있어서는 histamine 10^{-7} M에서, 원위 대장 평활근 절편에서는 histamine 10^{-5} M에서 수축을 나타내기 시작하여 농도 증가에 비례하여 수축정도가 증가하는 경향을 보였다. 최대 수축을 나타낸 histamine 농도는 근위 대장 평활근 절편에서는 5×10^{-5} M이었으며, 원위 대장 평활근 절편에서는 10^{-3} M이었다(Fig. 5).

Histamine 효과에 대한 pyrilamine의 영향: histamine에 의한 수축현상과 H_1 -receptor와의 관계를 관찰하고자 H_1 -receptor 차단제인 pyrilamine에 대한 영향을 관찰하였다.

근위와 원위 대장 평활근 절편 모두에 있어서 histamine에 의한 수축현상이 pyrilamine 10^{-6} M에 의해 완전히 차단되었다(Fig. 3).

Histamine 효과에 대한 cimetidine의 영향: Histamine에 의한 수축작용과 H_2 -receptor와의 관계를 관찰하고자 H_2 -receptor 차단제인 cimetidine에 대한 영향을 관찰하였다.

근위와 원위 대장 평활근 절편 모두에 있어서 cime-

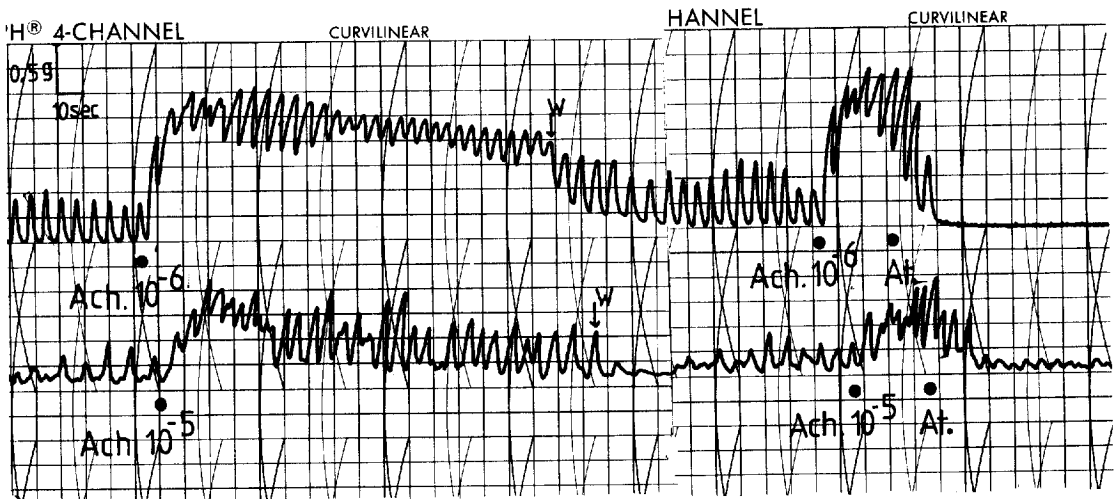


Fig. 2. Effect of atropine(At. 10^{-6} M) on the contractile response to acetylcholine(Ach.) in proximal(upper) and distal(lower) large intestinal smooth muscle strip of rabbit.

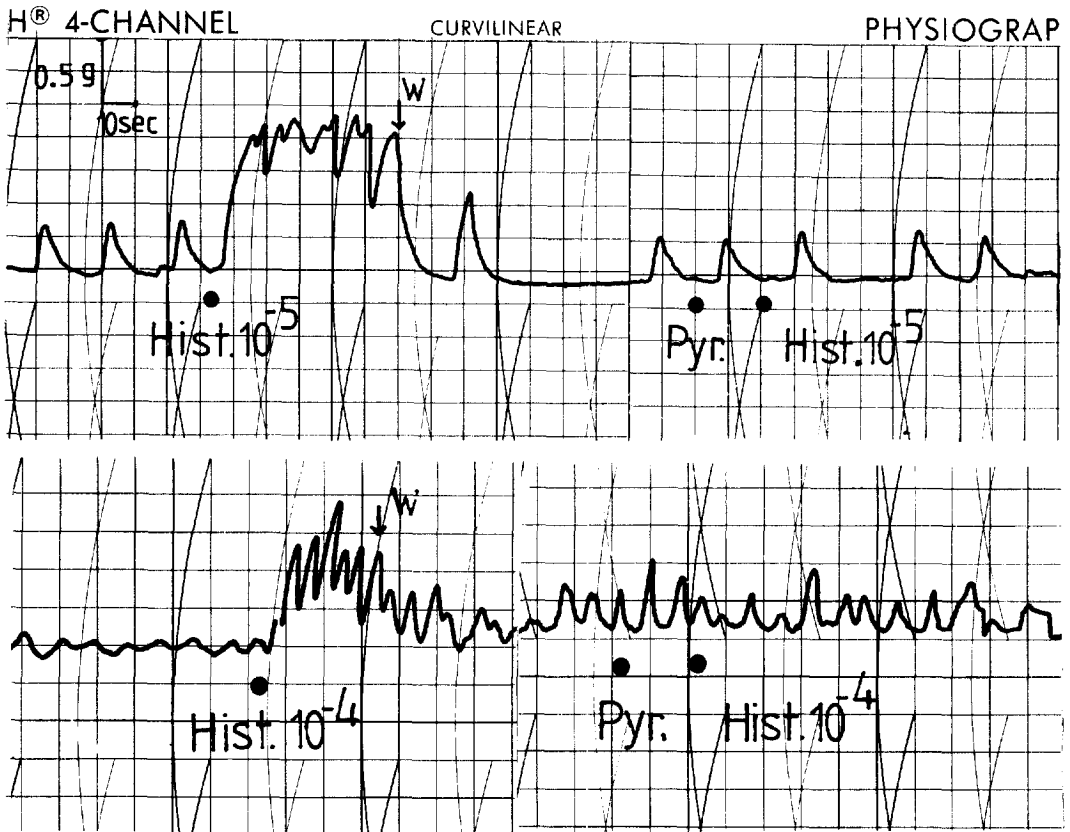


Fig. 3. Effect of pyrilamine(Pyr. 10^{-6} M) on the contractile response to histamine(Hist.) in proximal(upper) and distal(lower) large intestinal smooth muscle strip of rabbit

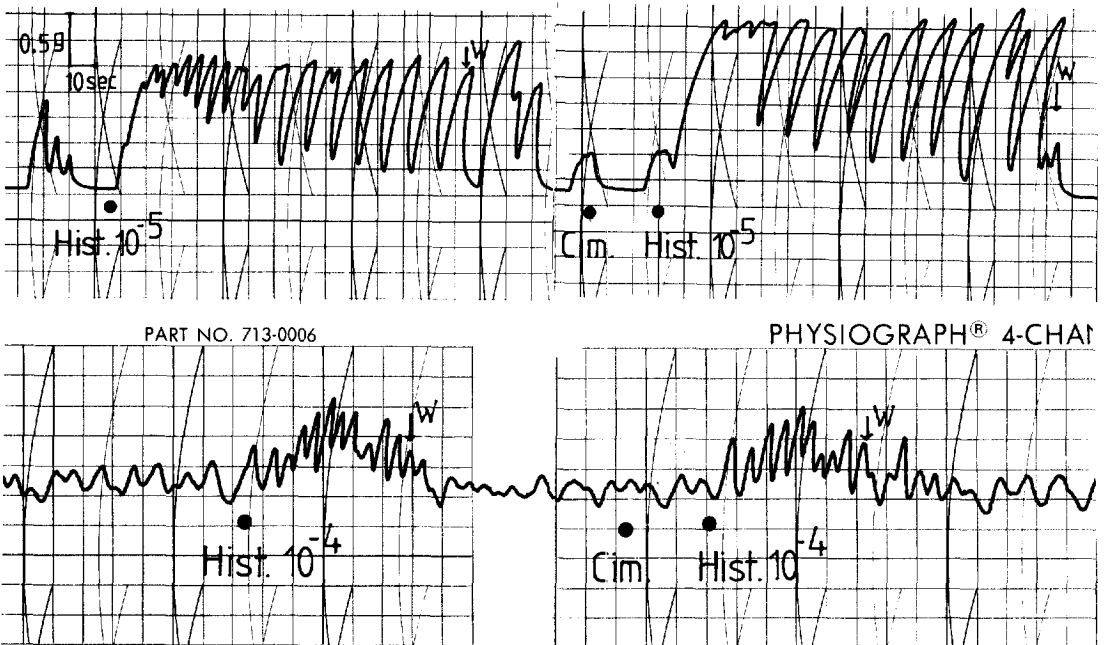


Fig. 4. Effect of cimetidine(Cim. 10^{-6} M) on the contractile response to histamine(Hist.) in proximal(upper) and distal(lower) large intestinal smooth muscle strip of rabbit.

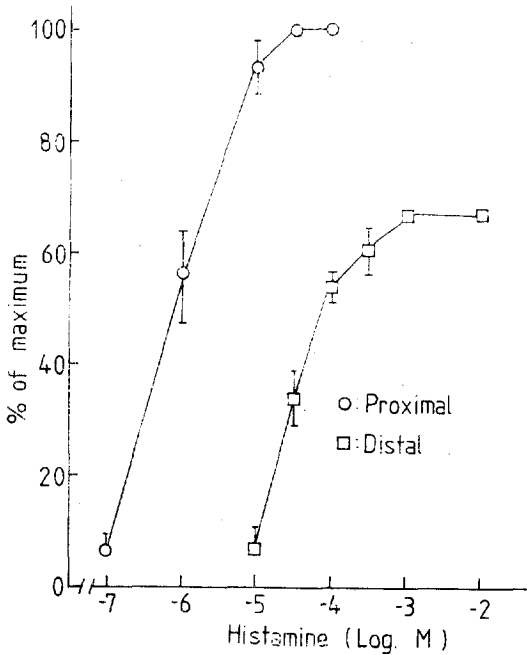


Fig. 5. Contractile responses of histamine on the proximal and distal large intestinal motility in rabbit.

tidine에 대해 histamine에 의한 수축현상이 아무런 영향을 받지 않고 그대로 수축현상이 관찰되었다(Fig. 4).

고 찰

단위 초식수의 대장은 소화기능에 있어서 아주 중요한 역할을 담당하고 있으며 가토의 경우에 맹장이 다른 동물에 비해 특히 잘 발달되어서 동물 중 몸체에 비해 맹장의 크기가 가장 큰 동물이다(윤석봉, 1983).

대장의 생리학적 기능에 있어서 특히 대장의 운동은 역연동운동(antiperistalsis)과 팽기수축(haustral contraction)의 경우 원위쪽 대장 보다 근위 쪽 대장의 운동성이 강력하다(강두희, 1984). 이와같은 사실은 본 실험의 결과에서도 역시 근위 쪽 대장의 자율적 수축현상이 원위 쪽 대장의 수축현상 보다 거의 2배에 가까운 수축력을 보였으며, 수축 모형도 근위 대장 평활근이 규칙적인 자율적 수축현상을 보이고 있음을 관찰할 수 있었다.

이와같은 근위와 원위 대장 평활근간의 자율적 수축상태에 대한 약간의 차이는 대장의 위치에 따른 생리학적 기능의 차이에 연관된 것으로 사료되어진다.

Acetylcholine(Ach.)에 대한 근위와 원위 대장 평활근의 수축현상의 모형은 여러 보고자들(Bolton, 1979;

Bolton, 1972; 이창업 등, 1979; 신익환, 1971)의 결과와 일치된 것으로 사료되어지며, cholinergic receptor 차단제 atropine에 의해 Ach의 수축현상이 완전히 차단되어진 것은 Ach에 의한 수축이 cholinergic receptor를 통한 것임을 알 수 있었다.

Histamine의 약리작용에 있어서 H_1 -receptor를 통한 알러지 반응, 기관지 경련(Beaven, 1976; Powell과 Brody, 1976; Blyth, 1973; Black 등 1972; Brownlee와 Harry, 1963)과 H_2 -receptor를 통한 위산 분비(Grossman과 Konturek, 1974; Konturek, 1973; Roling 등, 1972) 이외에 장관 평활근의 운동성에 대한 histamine receptor의 작용에 대하여 여러 학자들(Fjalland, 1979; Reinhardt 등 1979; Sakai 등 1979; Ba-reicha 등 1975; Ambache 등 1973)은 H_1 -receptor를 통해 수축 현상을 일으키며, H_2 -receptor를 통해 이완 현상을 나타낸다고 보고하였다. Baker와 Ebersole(1982)가 guinea pig 회장에서 excitatory H_2 receptor가 존재한다고 하였으며, Patel 등(1980)이 guinea pig 결장뉴에서 metiamide에 민감하며 4-methylhistamine에 의해 수축을 일으키는 것을 관찰하고 수축을 일으키는 H_2 -receptor의 존재를 보고하여서 장관 평활근의 운동성에 대한 H_1 -, H_2 -receptor의 작용에 대하여 논란이 되고 있다. 본 실험에서 근위와 원위 대장 평활근에 대한 histamine의 수축현상이 H_1 -receptor 차단제, pyrilamine에 의해 완전히 차단되며, H_2 -receptor 차단제, cimetidine에 의해 아무런 영향을 받지 않은 것으로 보아 가토의 대장에는 수축성 반응을 보이는 receptor는 H_1 -receptor임을 추측할 수 있다. 하지만 H_2 -receptor에 대한 반응은 H_2 -receptor 차단제, cimetidine에 의해 histamine에 의한 수축현상이 다소 증가된 경향을 볼 수 있었는데 이와같은 결과는 차후에 H_1 -, H_2 -receptor agonist들의 작용을 관찰함으로써 밝힐 수 있을 것으로 사료되어진다.

결 론

가토의 근위와 원위 대장 평활근의 운동성의 차이점을 비교하기 위하여 평활근 절편을 제작하여 acetylcholine과 histamine의 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 자율적 수축현상은 근위 대장 평활근 절편이 원위 대장 평활근 절편 보다 강력하고 규칙적인 수축현상을 보였으나, 자율적 수축의 빈도수는 근위와 원위 평활근 절편간에 차이가 없었다.
2. Acetylcholine은 근위 대장 평활근 절편에서는 $10^{-6}M$ 에서 원위대장 평활근 절편에서는 $10^{-7}M$ 에서 수

축을 나타내기 시작하여 최대 수축농도는 근위 대장 평활근 절편에서 $5 \times 10^{-6}M$ 이었고 원위 대장 평활근 절편에서 $10^{-4}M$ 이었다.

3. Acetylcholine 에 의한 수축현상은 cholinergic receptor 차단제, atropine $10^{-6}M$ 에 의해 완전히 차단되었다.

4. Histamine 은 근위 대장 평활근 절편에서 $10^{-7}M$ 에서 원위 대장 평활근 절편에서 $10^{-5}M$ 에서 수축을 나타내기 시작하여 최대 수축 농도는 근위 대장 평활근 절편에서 $5 \times 10^{-6}M$ 에서 원위 대장 평활근 절편에서 $10^{-3}M$ 에서 나타났다.

5. Histamine 에 의한 수축현상은 H_1 -receptor 차단제, pyrilamine $10^{-6}M$ 에 의해 완전히 차단되었으나, H_2 -receptor 차단제, cimetidine $10^{-6}M$ 에 의해서는 차단되지 않았다.

참 고 문 헌

- Ambache, N., Killick, S.W. and Aboo Zar, M. (1973) Antagonism by burimamide of inhibitions by histamine in plexus containing longitudinal muscle preparation from guinea pig ileum. Br. J. Pharmacol., 48:30~35.
- Bareicha, I., Rocha, E. and Silva, M. (1975) Occurrence of H_2 -receptor for histamine in the guinea pig intestine. Biochem. Pharmacol., 24:1215~1219.
- Baker, L.A. and Ebersole, B.J. (1982) Histamine H_2 -receptors on guinea pig ileum myenteric plexus neurons mediate the release of contractile agents. J. Pharmacol. Exp. Ther., 221:69~72.
- Beaven, M.A. (1976) Histamine. N. Engl. J. Med., 294:30~39.
- Black, J.W., Duncan, W.A.M. and Durant, C.V. (1972) Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors. Nature, 236:385-389.
- Blyth, D.I. (1973) Some effects of histamine on the depolarized rat uterus. Br. J. Pharmacol., 49:445~451.
- Bolton, T.B. (1972) The depolarizing action of acetylcholine or carbachol in intestinal smooth muscle. J. Physiol., 220:647~652.
- Bolton, T.B. (1979) Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. Physiol. Rev., 59:606~662.
- Brownlee, G. and Harry, I. (1963) Some pharmacological properties of the circular and longitudinal muscle string from the guinea pig isolated ileum. Br. J. Pharmacol., 21:544~548.
- Fjalland, B. (1979) Evidence for the existence of another type of histamine H_2 -receptor in the guinea pig ileum. J. Pharm. Pharmacol., 31:50~56.
- Getty, R. (1975) Sisson and Grossman's the anatomy of the domestic animals. Saunders, Philadelphia, London and Toronto. pp.104~112.
- Grossman, M.I. and Konturek, S.J. (1974) Inhibition of acid secretion in dog by metiamide: a histamine antagonist acting on H_2 -receptor. Gastroenterol., 66:517~522.
- Konturek, S.J. (1973) Antagonism of histamine H_2 -receptors and gastric secretion. Scand. J. Gastroenterol., 8:687~692.
- Nakazawa, S., Ichikawa, T., Naito, Y. and Tsukamoto, Y. (1981) Effect of histamine on the gastric smooth muscles of guinea pig. Digestion, 22:203~209.
- Patel, N.M., Goyal, R.K. and Verma, S.C. (1980) Histaminergic H_1 -, H_2 -excitatory receptors in the guinea pig uterus and taenia coli. Can. J. Physiol. Pharmacol., 58:1500~1504.
- Powell, J.R. and Brody, M.J. (1976) Identification and specific blockade of two receptors for histamine in the cardiovascular system. J. Pharmacol. Exp. Ther., 196:1~9.
- Reinhardt, D., Ritter, E., Butzheimen, R. and Schumann, H.J. (1979) Relationship between histamine induced changes of cyclic AMP and mechanical activity on smooth muscle preparations of the guinea pig ileum and rabbit mesentery artery. Agents Actions, 9:155~159.
- Roling, J.T., Farrell, R.L. and Castell, D.O. (1972) Colinergic response of the lower esophageal sphincter. Am. J. Physiol., 222:967~971.
- Sakai, K., Shiaki, Y., Tatsumi, T. and Tsutji, K. (1979) The actions of 5-hydroxytryptamine and histamine on the isolated ileum of the tree shrew (*Tupaia glis*). J. Pharmacol., 66:405~410.
- 강두희 (1984) 생리학. 신광출판사, 서울, 제11장, pp.

41~43.

김주현, 박영배, 권종국(1984) 개 회장 평활근에 있어서 histamine receptor의 생리적 특성에 관한 연구. 대한수의학회지, 24:17~23.

신익환(1971) 적출가토자궁의 몇가지 자율신경성 약물에 대한 반응에 관하여. 전남의대잡지, 8:115~121.

윤석봉(1983) 가축비교해부학. 문운당, 서울, p.302.
이창업, 이장락, 이문한, 양일석(1979) 가토 적출 자궁근의 운동성에 관한 연구. 1. 난소절제비임신 가토의 자궁근과 난소절제후 estrogen 처치 비임신가토의 자궁근의 자율신경약물에 대한 반응, 서울대 수의대 논문집, 4:49~61.