

## Allopurinol 현탁액 경구투여가 흰쥐의 인위적인 장간막허혈에서 장점막 손상과 생존율에 미치는 효과\*

이화여자대학교 의과대학 외과학교실

최 금 자

= Abstract =

### The Effect of Enteral Allopurinol Suspension on the Intestinal Mucosal Injury and Survival Rate in the Induced Mesenteric Ischemia of White Rats

Kum-ja Choi

*Department of Surgery, College of Medicine, Ewha Womans University*

The sequelae of ischemic injury to the intestine are potentially devastating to the patient. And it has also been implicated as playing a major role in the development of necrotizing enterocolitis, a major cause of morbidity and mortality in the newborn.

Many studies have demonstrated that allopurinol can reduce reperfusion injury after ischemia. But they have limited clinical significance because the data in those studies were produced using parenteral allopurinol unavailable for use in patients or enteral allopurinol at high-doses that is not tolerated and has prohibitive side effects.

This study evaluated the protective effects of clinically used doses of enteral allopurinol in rats with intestinal ischemia. One-hundred sixteen Sprague-Dawley rats(180~250g) received allopurinol(1mg/100g) suspensin water(experimental group) or tap water(controls) for 1 week. Four rats(2 treated with allopurinol and 2 controls) were used to identify histologic finding of small bowel mucosa. Sixteen rats(each 8 of allopurinol-treated and control) were used to measure serum uric acid levels to document systemic effects of allopurinol. Ninety-six rats were subjected to superior mesenteric vessels occlusion for 20, 30 or 40 min to produce ischemic injury to the intestine. Segmental small bowel resections were performed in 12 control rats and 12 allopurinol-treated rats before and after reperfusion to identify histopathologic evidence of reperfusion injury. And the remaining seventy-two rats(each 36 of allopurinol-treated and control) were observed for mortality(death within 7 days) after reperfusion.

Serum uric acid was decreased from  $3.70 \pm 1.62$ mg/dl in controls to  $2.41 \pm 0.75$ mg/dl in allopurinol-treated group. Mucosal injury severity was not different significantly among the periods of mesenteric vascular occlusion. But after 30 min of reperfusion, severity of mucosal injury

\*본 연구는 1991년도 이화의대동창회 학술연구비 지원에 의하여 이루어졌음.

in controls was significantly aggravated and in allopurinol-treated groups was not different from injury severity of ischemic period. The lethal time 50% (LT50) in controls was between 30 and 40 min of ischemia. There was reduction in mortality after allopurinol pretreatment in the presently available form and dose with 20, 30 or 40 min of ischemia. And the reduction of mortality in allopurinol-treated groups was distinguishable with LT50 of ischemic period.

This study has demonstrated that protective effects of allopurinol to mucosal injury caused by mesenteric ischemia can be achieved with enteral doses that are not likely to cause intolerable side effects and agonizing stress with daily gastric lavage chronically.

## 서 론

장간막허혈(mesenteric ischemia)은 치명적인 질환의 하나로서 각 연령군에 따라 장내 혈류공급(intestinal vascular supply)을 위태롭게 하는 다양한 사건에 의하여 초래될 수 있다. 신생아의 이병 및 사망(morbidity & mortality)의 주원인 중의 하나인 괴사성장염(NEC, necrotizing enterocolitis)의 원인으로도 장간막허혈-재관류 손상이 주 병인(pathogenesis)으로 추정되고 있다<sup>1)2)</sup>. 그러나 대부분의 신생아 괴사성장염은 주로 생후 초기에 발생하며 자궁내 또는 출생시에도 발생할 수가 있어서 그 예방 및 치료에 대한 연구가 다각적으로 이루어지고 있다<sup>3)6)</sup>.

Chiu등<sup>7)</sup>은 일찌기 실험을 통하여 허혈로 인한 장점막의 손상정도를 형태학적(morphological) 및 혈역학적(hemodynamic)으로 재평가한후 현미경소견에 의하여 등급화한 바 있다. 또한 McCord<sup>8)</sup>는 허혈손상(ischemic insult)의 병태생리(pathophysiology)에 관한 연구에서 허혈로 인한 최종적인 조직손상 정도는 허혈기(ischemic period)동안에 일어나는 조직 저산소증에 의한 세포사망(cell death)과 더불어 허혈후 재관류기(reperfusion period)에 발생하는 세포독성(cytotoxic)산소-유리기들(oxygen-derived free radicals)에 의한 손상효과의 산물이며, 유리의 발생기전에는 허혈시 조직내 활성이 증가되는 효소 xanthine oxidase(XO)가 중요하게 연루되어 있다고 하였다.

재관류손상에 대한 인식은 산소 유리기들의 효과를 감소시키기위한 노력을 촉진시켰고, 그결과 산소 유리기 제독제(free-radical scavengers)인 superoxide dismutase, catalase 및 mannitol을 재관류전에 허혈조직에 주입시키므로써 재관류손상을 효과적

으로 감소시킬 수 있다고 하였다<sup>9)11)</sup>. 또한 XO를 특이적으로 억제시키는 allopurinol이 산소 유리기의 발생자체를 방지하여 여러 장기에서 허혈성 조직손상을 경감시킬 수 있음도 다수 보고되었다<sup>12)18)</sup>. 그러나 allopurinol의 허혈손상 억제효과에 대한 대부분의 연구는 금기량(prohibitive dosage)의 allopurinol을 투여하였거나<sup>16)18)</sup>, 비경구형으로 투여하였으므로<sup>9)19)</sup>출생전이나 출생후 아주 일찍 허혈-재관류 손상에 대한 방어기전이 적용되어야 하는 신생아 괴사성장염의 예방에 관한 연구에는 유용하지 않았다.

본 연구의 목적은 임상적으로 사용가능한 양의 allopurinol 현탁액(suspension)을 장기간 안전하게 구강투여하므로써 인위적으로 유발시킨 장점막의 허혈성 조직손상을 경감시킬 수 있는지 또 생존율을 향상시킬 수 있는지를 알아 보고자하는 것이다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 실험동물

전 실험을 통해 성별 구별 없이 체중 180~250gm 되는 Sprague-Dawley 중 흰쥐를 사용하였다. 실험 동물들은 시판 고형사료와 수도물을 공급받는 쥐장에서 각 쥐장마다 5마리씩 사육되었다. 쥐장은 풍·우와 직사일광이 차단되고 통풍이 잘되는 사육장에서 5월의 상온에 방치하였다.

### 2. Allopurinol 투여방법

투약전 3일동안의 물섭취량을 확인하여 각 쥐장의 일일평균 물섭취량을 측정하고, 비투약군(대조군)의 물병에는 매일 일일 섭취물만 넣어주고 투약군(실험군)의 물병에는 가루로 만든 Allopurinol정<sup>R</sup>(유유산업 주식회사)을 매일 체중 100g당 1 mg씩 섞어서 allopurinol현탁액을 만들어 7일동안

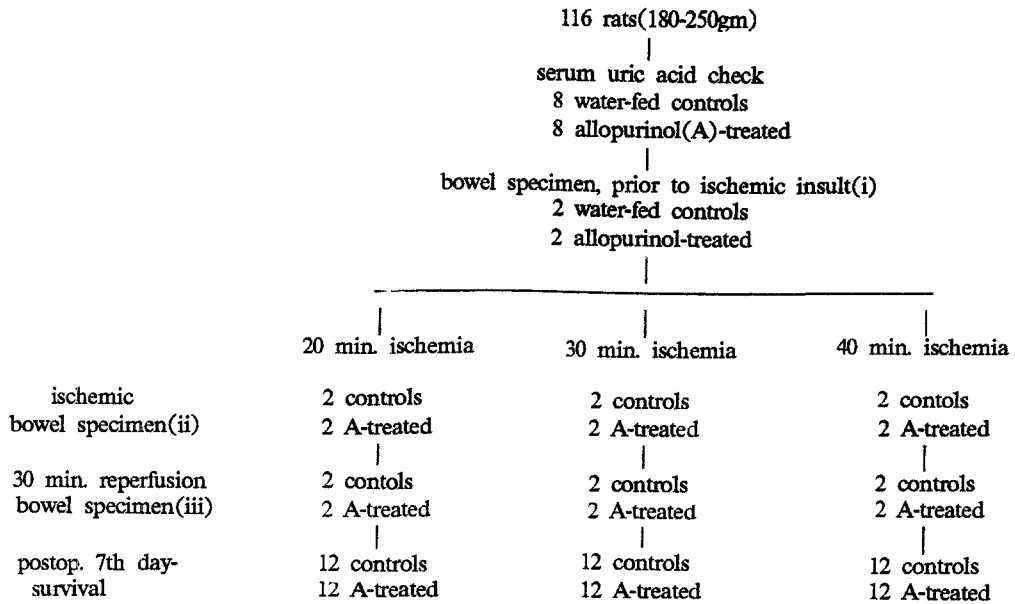


Fig. 1. Experimental protocol.

섭취하도록 하였다. 만약 24시간동안에 주어진 물을 전량 섭취하지 않았을 경우에는 남은 양을 다음날 섭취시킬 물에 혼합해줌으로써 allopurinol의 7일간 섭취량이 정확하도록 하였다.

### 3. 장간막허혈증 유도법

실험동물은 가벼운 ether흡입으로 마취를 유도한 후 Ketalar®주사액(유한양행)을 체중 100g 당 5mg씩 근육주사하였다. 마취후 10% 베타딘액으로 흉복부 피부를 소독하고 약 2cm의 복부 정중절개로 개복하여 장을 적출(evisceration)시킨다음 상장간막동·정맥(superior mesenteric artery & vein)을 확인하여 atraumatic microvascular clamp(OSW Leibinger)로 필요한대로 20분, 30분 또는 40분간씩 혈류를 차단시켰다.

### 4. 소장의 조직병리학적 검사

대조군과 실험군에서 장의 허혈손상 정도를 조직병리학적으로 비교관찰하기 위하여 다음과 같이 양군을 순차적 소장절제(sequential small bowel resection) 하였다: i) 허혈전(prior to ischemic insult), ii) 허혈손상 각각 20분, 30분, 40분, iii) 30분간 재관류후(30min, reperfusion).

절제한 소장절편(bowel segments)은 즉시 10% formalin 용액에 고정후 hematoxylin-eosin염색하

에서 광학현미경적 소견에 따라 Chiu등<sup>7)</sup>에 의하여 분류된 등급 0-5로 장벽의 손상 정도를 표시하였다 (Table 1).

### 5. 혈청요산치(serum uric acid)측정

Allopurinol 섭취의 전신적인 효과(systemic effects)를 나타낼 목적으로 혈청요산치를 측정하였다. 대조군과 실험군 각각 8마리씩을 가벼운 ether마취하에서 복부 정중절개를 통하여 하대정맥에서 약

Table 1. Gading system for ischemic lesions

Histological Grade	Description
0	Normal villi
1	Development of subepithelial space at apex of villus ; capillary congestion
2	Extension of subepithelial space with moderate separation of mucosa from lamina propria
3	Extensive epithelial separation from lamina propria down the sides of the villi ; ulceration at villus tips
4	Denuded villi ; dilated capillaries ; increased cellularity of lamina propria
5	Disintegration of lamina propria ; hemorrhagic ulceration

2ml 정도의 혈액을 채혈한후 Uricase법으로 측정하였다.

### 6. 생존율 결정

대조군 36마리와 실험군 36마리를 3)의 장간막 허혈손상방법에 의하여 상장간막동·정맥혈류를 20분간, 30분간, 40분간씩 차단하였다가 압박걸자를 풀고 장벽의 혈액순환이 회복되는 것을 육안으로 확인한 후 장을 복강내로 복귀시킨 다음 복벽을 000번 atraumatic silk 또는 dextron plus 실로 단층 연결봉합하였다. 봉합된 수술창상에 10% 베타딘을 바르고 쥐가 마취에서 회복되는 것을 확인하여 쥐장에 넣고 시판 고형사료와 수도물로 7일동안 사육하면서 매일 죽은 쥐의 수를 확인하여 장간막허혈손상 수술후 일주일후에 살아남은 쥐의 수를 각군에 대한 백분율로써 생존율을 정하였다.

실험결과에 대한 통계적 분석은 혈청요산치는 two-sample t-test로, 1주 생존율(probability of survival)은 chi-squared test로 비교분석하였다.

## 실험결과

### 1. 혈청 요산치

Table 2. Serum uric acid levels

	No. of rats	serum uric acid*
Controls	8	3.70±1.62
A-treated	8	2.41±0.75

\*Levels reported in mg/dl and given as mean±SD, p<0.05

Table 3. Histologic severity of small intestinal mucosal damage in control rats versus rats pretreated with allopurinol

		Grade of mucosal damage					
		0	1	2	3	4	5
Control series (n=14)	Preischemic	XX					
	20 min. ischemic	X	X				
	30 min. ischemic		X		X		
	40 min. ischemic		X	X			
	Reperfusion				XXX		XXX
A-treated series (n=14)	Preischemic	XX					
	20 min. ischemic	XX					
	30 min. ischemic		X	X			
	40 min. ischemic		X	X			
	Reperfusion	XX	XXX		X		

대조군의 평균 혈청요산치 3.70±1.62mg/dl와 실험군의 2.41±0.75mg/dl를 비교할 때 실험군의 혈청요산치가 현저히 감소하여(p<0.05), 본실험에서 사용된 방법으로 allopurinol현탁액을 투여하는 것은 효과적이라고 할 수 있다(Table 2).

### 2. 소장 조직병리학적 소견(Table 3)

장의 허혈손상 정도에 대한 조직병리학적 관찰 결과는 Chiu등<sup>7)</sup>에 의하여 기술된 방법으로 표시하였다.

허혈손상전의 장점막은 양군(i)에서 정상적인 소견을 보여주고 있으며, 허혈시간에 따른 점막손상 정도에서도 양군(ii)에서 현저한 차이는 없었다. 그러나 대조군(iii)의 재관류후의 점막손상 정도는 심하게 악화되었고 allopurinol투여군(iii)에서는 재관류후에도 부가적인 점막손상이 허혈직후의 손상정도와 대동소이 하였다.

### 3. 허혈손상후 사망율 및 1주 생존율

장간막허혈 유도후 혈류 차단시간에 따른 대조군과 실험군의 1주동안에 죽은 쥐의 수를 관찰한 결과는 Table 4. 와 같고, 이에 따른 생존율은 Fig. 2에 표시하였다.

장간막허혈손상 후 7일 동안에 죽은 쥐는 전체 72마리 중 1/3인 24마리이었으며, 이중 19마리(약 80%)가 손상 후 제 2일 이내에 죽었다.

상장간막 혈류차단시간에 따른 사망율을 비교하면 대조군들(C<sub>1,2,3</sub>)의 경우 각각 12마리중에서 20분 차단군(C<sub>1</sub>) 2마리, 30분 차단군(C<sub>2</sub>) 5마리, 40분 차단군(C<sub>3</sub>) 10마리의 쥐가 손상 후 일주일내에

Table 4. Number of death during 7days after ischemic bowel injury

Duration of ischemic injury	Group of rats	Number of deaths on each day							Total
		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	
20 min. clamp	Control (C <sub>1</sub> ,n=12)	0	1	0	0	0	1	0	2
	A-treated (A <sub>1</sub> ,n=12)	0	0	0	0	0	0	0	0
30 min. clamp	Control (C <sub>2</sub> ,n=12)	1	2	1	1	0	0	0	5
	A-treated (A <sub>2</sub> ,n=12)	0	1	0	1	0	0	0	2
40 min. clamp	Control (C <sub>3</sub> ,n=12)	8	2	0	0	0	0	0	10
	A-treated (A <sub>3</sub> ,n=12)	2	2	1	0	0	0	0	5
Total no. of daily daeths		11	8	2	2	0	1	0	24

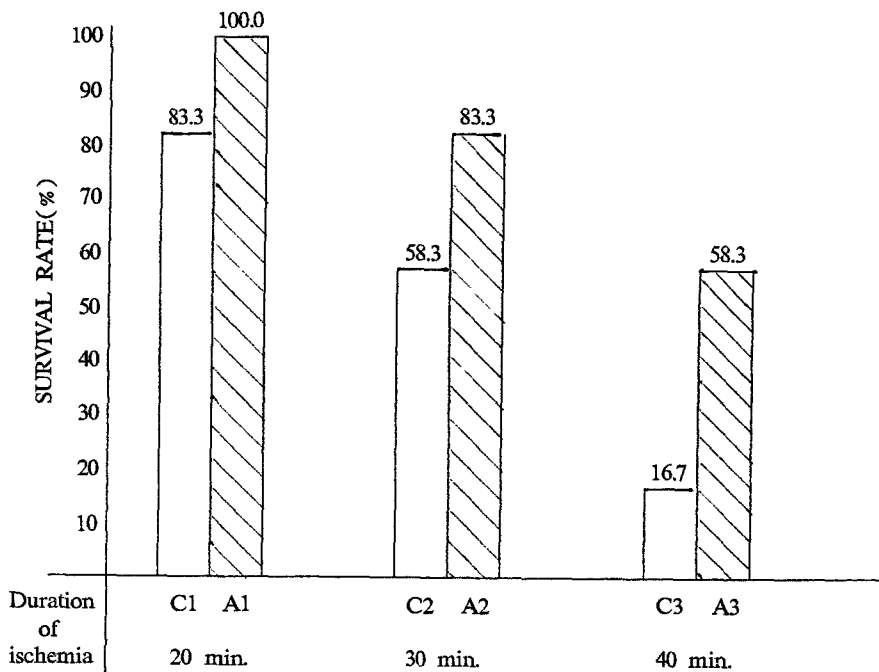


Fig. 2. Comparison of survival rate between controls and A-treated groups.

죽어서 혈류차단시간이 길 수록 사망율이 현저히 높았다( $p < 0.01$  at chi-squared test). 또한 allopurinol 전처치를 한 실험군들(A<sub>1,2,3</sub>)에서도 일주일내 죽은 수는 각각 12마리중 20분간의 장간막혈류차단군(A<sub>1</sub>)에서는 0, 30분 차단군(A<sub>2</sub>)에서 2마리, 40분 차단군(A<sub>3</sub>)에서 5마리로 상장간막 혈류차단시간에

따라 통계적으로 사망율에 유의한 차이가 있었다 ( $p < 0.05$  at chi-squared test).

그러나 각각의 혈류차단시간에 따라 대조군과 실험군 사이의 사망율을 비교하면, 장간막 혈류를 20분간 차단하였을때 각각 12마리중 대조군(C<sub>1</sub>)에서는 2마리가 손상후 1주일내에 죽었고 실험군(A

1)에서는 한마리도 죽지않았으나 양군의 사망율에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p > 0.1$  at chi-squared test). 또한 30분간 혈류를 차단하였을 때도 대조군(C<sub>2</sub>)에서 5마리가 죽었고 실험군(A<sub>2</sub>)에서 2마리가 죽었으나 양군의 사망율에도 유의한 차이는 없었다( $p > 0.1$  at chi-squared test). 다만 40분간 혈류를 차단한 경우 대조군(C<sub>3</sub>)과 실험군(A<sub>3</sub>)중에서 죽은 쥐는 각각 10마리와 5마리로 allopurinol현탁액 투여군에서 통계적으로 유의하게 사망율이 낮았다( $p < 0.1$  at chi-squared test).

## 고 안

Allopurinol은 xanthine oxidase(XO)의 억제제로서 통풍과 과요산혈증의 치료제로 쓰이며 인체에 무해한 임상용량은 5~10mg/Kg/day이다<sup>20)</sup>.

1971년 DeWall<sup>21)</sup>에 의하여 allopurinol의 허혈심도(ischemic severity)에 대한 경감효과가 제안된 이래로 allopurinol의 허혈손상경감에 대한 기전을 규명하려는 많은 연구가 있었으나 아직도 그 기전에 대하여는 논란이 되고 있다. 그중 다수는 allopurinol의 xanthine-oxidase에 대한 특이적 억제작용이 허혈후 재관류시에 세포독성(cytotoxic) 산소유리기(oxygen-derived free radicals: superoxide, hydroxy radical, and hydrogen peroxide)의 발생을 방지하므로써 여러 장기에서 이미 허혈상태인 조직의 심각한 손상을 감소시킨다고 하였다<sup>12-18)</sup>. 그러나 Garcia등<sup>22)</sup>에 의하면 장허혈(intestinal ischemia)에 대한 allopurinol의 방어효과는 XO blockade 보다는 오히려 장벽의 allopurinol과 oxypurinol치에 관계되는 것이며, 이를 위하여 허혈시작전 최소한 24시간 이상 오래 끝며(chronically) 투약하는 것이 효과적이라고 하였다<sup>23)24)</sup>. 또한 Das등<sup>15)</sup>은 allopurinol이 XO에 대한 억제효과와는 별개로 free-radical scavengers로서의 작용을 교대되는(alternate) 작용기전으로 제안하였다.

장허혈손상에 대한 연구에서는 주로 압박검자로 장간막혈류를 일정시간 인위적으로 차단하는 방법을 이용한다<sup>2)3)10)</sup>. 본실험에서 사용한 atraumatic microvascular clamp에 의하여 장간막혈관을 폐쇄하였을 때 반치명적시간(LT50, lethal time 50%)은 30~40분으로 Megison등<sup>25)</sup>의 20분 보다는 길었고

김등<sup>3)</sup>의 50~60분 보다는 짧았다.

허혈성 조직손상 방어효과에 관한 대부분의 연구에서는 allopurinol을 경정맥으로 투여하였으나<sup>9) 16)18)19)23)</sup> 본실험에서는 비독성 표준양(nontoxic standard dosage)의 allopurinol 현탁액을 일주일동안 음료시켰는데 그결과 allopurinol 투여군에서 혈청요산치가 대조군보다 현저히 낮아서( $p < 0.05$ ) 본 실험방법으로 allopurinol을 투여하여도 기대하는 약물효과를 얻을 수 있음을 알 수 있다. 또한 Megison등<sup>25)</sup>은 위관(gastric tube)을 통하여 allopurinol현탁액을 1일 1회씩 7일 동안 투여하므로써 재관류손상에 의한 사망율을 감소시킬 수 있다고 하였다. 그러나 Mantor등<sup>26)</sup>은 일주일동안 위관을 통하여 allopurinol을 투여하는 것은 미성숙한 쥐의 위점막에 긴장성궤양(stress ulceration)을 유발시킬 수 있음을 보고하였다.

저자의 결과에 의하면 본실험과 같은 allopurinol투여방법으로도 장간막허혈에 의한 허혈성 장점막손상을 효과적으로 감소시킬 수 있었으며 사망율도 감소시킬 수 있음을 알 수 있다. 즉 재관류후 취한 소장생검표본에서는 allopurinol투여군에서 대조군보다 점막손상심도가 현저히 낮았을 뿐만 아니라 허혈기보다도 오히려 손상정도가 경감된 경향을 나타내었다. 이는 allopurinol이 재관류후에 xanthine oxidase를 blocking시킴으로써 허혈성 조직손상을 경감시킬 수 있다는 보고들<sup>15)17)23)</sup>과 일치하는 것이다. 그러나 일정시간의 장간막허혈후 취한 소장의 조직병리검사결과에서는 허혈시간의 장·단에 관계없이 대조군과 allopurinol투여군 사이에 손상정도에서 뚜렷한 차이가 없었다. 이는 허혈로인한 최종적인 조직손상정도가 허혈기 동안의 세포사망과 재관류기 동안의 세포독성 산소유리기에 의한 손상의 복합효과의 산물이라고 할 때<sup>8)</sup> allopurinol전치치가 허혈기의 세포사망에는 영향을 주지못하기 때문이라고 할 수 있다.

본 실험의 사망율을 보면 대조군은 물론 allopurinol투여군에서도 상장간막혈류차단시간이 길수록 사망율이 현저히 높게 나타났다( $p < 0.05$ ). 그러나 40분간의 혈류차단시에는 allopurinol투여군에서 대조군보다 생존율이 뚜렷히 향상되었으나( $p < 0.1$ ) 허혈시간이 비교적 짧은(20분과 30분) 경우에는 allopurinol투여가 생존율의 증가에 통계적으로 유의

한 효과는 없었다. 즉 allopurinol의 재관류손상에 대한 방어효과(protective effects)는 허혈시간이 처사시간(lethal time)에 가까울수록 더욱 분명하게 나타나고 있다. 따라서 저자의 실험결과에서는 재관류후의 생존율향상에 관한한 allopurinol의 방어효과기전은 XO activity의 억제에 의한 독성산소대사물(toxic oxygen metabolites)형성을 예방하는 것이라는 보고들<sup>12-18)</sup>과 일치한다고 할 수 있다. 또한 허혈시간이 길수록 allopurinol투여군에서 대조군보다 생존율이 현저히 향상되는 것은 비록 allopurinol처치가 허혈기의 세포손상이나 세포사망에 직접적인 영향을 주지는 않을지라도 허혈시에 생성되는 xanthine oxidase의 기질(substrate for XO : hypoxanthine)의 생성은 허혈시간이 길수록 더욱 풍부하므로 재관류시에 더 많은 xanthine oxidase가 활성화되는데 이 XO activity를 전처치한 allopurinol이 방어하기 때문이라고 설명할 수 있겠다. 그러나 allopurinol 전처치에 의한 재관류후의 장점막에 대한 기능적·형태학적 보호효과는 허혈시간과도 무관하였고 그 보호효과가 완전하지도 않은 것으로 보아 free radical의 출처로 xanthine oxidase이외의 다른 출처가 있을 것이라는 가설에 동의하게 된다. 한편 histamine이 장허혈-재관류 손상의 병인론적 중재자(pathogenic mediator)의 역할을 한다는 보고도 있으며<sup>14)27)</sup>, Boorstein등<sup>28)</sup>에 의하면 폐쇄후의 장간막허혈 기전으로 중추심혈관강압(central cardiovascular depression)과 국소 혈액역학적 효과(local hemodynamic effects) 양자가 연루될 수 있기 때문에 재관류기의 손상에는 oxygen-free radicals이외에 Angiotensin II와 Vasopressin도 기여할 수 있다고 하였다.

본 연구의 의의는 비록 allopurinol의 허혈성 점막손상 방지기전이 확실하지 않으나 그 현탁액 정량을 허혈손상전에 장기간 안전한 방법으로 투여하였을 때 큰 부작용없이 허혈손상을 예방할 수 있음을 밝힌 것이다. 따라서 허혈 또는 저산소증의 위험이 있는 환자가 인지(identify)된 경우에는 allopurinol이 예방제로써의 유용성이 연구될 수 있을 것이다. 또한 신생아 괴사성장염의 예방을 위한 허혈-재관류손상에 대한 방어기전을 출생전이나 출생후 아주 일찍 유도시키려고 할때 임신부에겐 경구투여하는 allopurinol의 경태반(transplacental)

및 수유경로(breast feeding route)를 통한 신생아 허혈-재관류-손상의 방어효과에 관한 연구에도 본실험결과가 도움이 될 것이다.

## 결 론

장의 허혈성 손상에 의한 후유증은 치명적일 수 있으며, 이는 신생아기의 이병과 사망의 주원인 중의 하나인 괴사성장염의 주병인으로 인식되고 있다. 허혈손상의 병태생리가 밝혀지면서 allopurinol의 허혈심도 경감효과를 비롯하여 허혈성 조직손상을 감소시키기위한 많은 연구가 진행되고 있다.

본 연구에서는 임상적으로 사용가능한 양의 allopurinol 현탁액을 쥐에게 일주일간 음료시키는 방법으로 안전하게 투여한 후 인위적으로 유발시킨 장점막의 허혈성 조직손상에 대한 경감효과와 사망을 감소효과를 알아보기위하여 116마리의 Sprague-Dawley종 흰쥐를 allopurinol전처치 실험군과 대조군으로 나누어 실험하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 혈청요산치는 대조군의  $3.70 \pm 1.62 \text{mg/dl}$ 에서 실험군의  $2.41 \pm 0.75 \text{mg/dl}$ 로 유의하게 감소하였다 ( $p < 0.05$ ).

2) 장간막혈류차단후 소장점막의 손상심도는 허혈시간에 따라 현저한 차이는 없었으나 30분간의 재관류후의 장점막손상정도는 대조군과 비교하여 allopurinol을 음료시킨 실험군에서는 경감되었다.

3) 일주일간의 생존율을 볼때 장간막혈류차단시간이 길수록 생존율이 낮았고( $p < 0.01$ ), 반치사시간(LT50)은 30분과 40분 사이이었다. 일주일간의 생존율은 전실험군에서 대조군보다 더 높았으며, 특히 40분간의 장간막허혈시에 allopurinol을 전처치한 실험군의 생존율은 대조군에 비하여 현저히 높았다( $p < 0.1$ ).

본 연구의 의의는 임상적으로 사용가능한 양의 allopurinol 현탁액을 실험동물을 괴롭히지않는 방법으로 투여하여서도 장간막허혈에 의한 허혈손상시 경감효과를 얻을 수 있음을 밝힌 것이다.

## References

- 1) Clark DA, Fornabio DM, McNeill H, et al : *Contri-*

- bution of oxygen-derived free radicals to experimental necrotizing enterocolitis. Am J Pathol* 1988 : 130(3) : 537-542
- 2) Parks DA, Granger DN : *Contribution of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. Am J Physiol* 1986 : 250 : 749-753
  - 3) 김동윤 · 김우기 : 흰쥐에서의 실험적 괴사성장염. *외과학회지* 1991 : 40 : 521-528
  - 4) Kliegman RM, et al : *Neonatal necrotizing enterocolitis ; pathogenesis, classification, and spectrum of illness. Curr Prob Pediatr* 1987 : 17 : 213-217
  - 5) Krasna IH, Howell C, Vega A, et al : *A mouse model for the study of necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg* 1986 : 21(1) : 26-29
  - 6) Pitt RM, McKelvey TG, Saenger JS, et al : *A tungsten-supplemented diet delivered by transplacental and breast-feeding routes lowers intestinal xanthine oxidase activity and affords cytoprotection in ischemic-reperfusion injury to the small intestine. J Pediatr Surg* 1991 : 26 : 930-935
  - 7) Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al : *Intestinal mucosal lesion in low flow states. Arch Surg* 1970 : 101 : 478-483
  - 8) McCord JM : *Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med* 1985 : 312 : 159-163
  - 9) Finkelstein I, Toledo-Pereya LH, Castillo M, et al : *Comparative analysis of pharmacological agents following small bowel ischemia. Transplant Proc* 1988 : 20 : 1043-1044
  - 10) Otamiri T, Sjudahl R, Tagesson C : *An experimental model for studying reversible intestinal ischemia. Acta Chir Scand* 1987 : 153(1) : 51-56
  - 11) Vohra K, Rosenfeld W, Singh I, et al : *Ischemic injury to newborn rabbit ileum : Protective role of human superoxide dismutase. J Pediatr Surg* 1989 : 24 : 893-898
  - 12) 김주섭 · 강 구 · 이상전 : 백서 신장에서 허혈 및 재관류후 산소 유리 카디칼에 의한 손상. *외과학회지* 1991 : 41 : 137-147
  - 13) Bulkely GB : *Pathophysiology of free radical-mediated reperfusion injury. J Vasc Surg* 1987 : 5 : 512
  - 14) Caty MG, Schunling DJ, Friedl HP, et al : *Histamine : A promoter of xanthine oxidase activity in intestinal ischemia/reperfusion. J Pediatr Surg* 1990 : 25(2) : 218-223
  - 15) Das DK, Engelman RM, Clement R, et al : *Role of xanthine oxidase inhibitor as free radical scavenger : A novel mechanism of action of allopurinol and oxypurinol in myocardial salvage. Biochem Biophys Res Commun* 1987 : 148 : 314-319
  - 16) Deitch EA, Bridges W, Baker J, et al : *Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation is reduced by xanthine oxidase inhibitor or inactivation. Surgery* 1988 : 104 : 191-198
  - 17) Megison SM, Horton JW, Chao H, et al : *Prolonged survival and decreased mucosal injury after low-dose enteral allopurinol prophylaxis in mesenteric ischemia. J Pediatr Surg* 1990 : 25 : 917-921
  - 18) Schoenberg MH, Fredholm BB, Haglund U, et al : *Studies on the oxygen radical mechanism involved in the small intestinal reperfusion damage. Acta Physiol Scand* 1985 : 124 : 581-589
  - 19) Cueva JP, Hsueh W : *Role of the oxygen derived free radicals in platelet activating factor induced bowel necrosis. Gut* 1988 : 29 : 1207-1212
  - 20) Bundgaard H, Falch E : *Allopurinol prodrugs. I synthesis, stability, and physicochemical properties of various NI-acyl allopurinol derivatives. Int J Pharm* 1985 : 23 : 223
  - 21) DeWall RA, Vasko KA, Stanley EL, et al : *Response of the ischemic myocardium to allopurinol. Am Heart J* 1971 : 82 : 367
  - 22) Garcia JG, Rollan CM, Enrinquez MAR, et al : *Improved survival in intestinal ischemia by allopurinol not related to xanthine-oxidase inhibition. J Surg Res* 1990 : 48(2) : 144-146
  - 23) Im MJ, Manson PN, Bulkey GB, et al : *Effects of SOD and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. Ann Surg* 1986 : 201 : 357
  - 24) Werns SW, Shea MJ, Mitsos SL, et al : *Reduction of infarction by allopurinol in the ischemia-reperfusion canine heart. Circulation* 1986 : 73 : 518
  - 25) Megison SM, Horton JW, Chao H, et al : *High dose*



- versus low dose enteral allopurinol for prophylaxis in mesenteric ischemia. Circ Shock 1990 : 30(4) : 323-329*
- 26) Mantor PC, Tuggle DW, Shock CK, et al : *Stress ulceration in immature rats. Crit Care Med 1989 : 17 : S116(abstr)*
- 27) Boros M, Kaszaki J, Nagy S : *Oxygen free radical-induced histamine release during intestinal ischemia and reperfusion. Eur Surg Res 1989 : 21(6) : 297-304*
- 28) Boorstein JM, Dacey LJ, Cronenwett JL : *Pharmacologic treatment of occlusive mesenteric ischemia in rats. J Surg Res 1988 : 44(5) : 555-560*