

헬리코박터 파이로리 균의 진단시약 개발을 위한 요소의 체내동태 및 호기 중 배설

박승혁 · 신대환 · 조한준 · 임주빈 · 임성실 · 한건 · 정연복*

충북대학교 약학대학

(2012년 4월 6일 접수 · 2012년 6월 8일 수정 · 2012년 6월 18일 승인)

Pharmacokinetics and Excretion into Expired Air of Urea, a Potential Diagnosis Reagent of *Helicobacter pylori* Infection

Seung Hyeok Park, Dae Hwan Shin, Han Jun Cho, Ju Bin Yim,
Sung Cil Lim, Kun Han, and Youn Bok Chung*

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea

(Received April 6, 2012 · Revised June 8, 2012 · Accepted June 18, 2012)

Purpose: The purpose of the present study was to investigate the pharmacokinetics of urea, a new potential diagnosis reagent of *Helicobacter pylori* infection. **Methods:** Considering the mechanism of urea breath test, we determined the excretion of urea in expired air after its oral administration in rats and beagle dogs at the dose of 2 mg/kg (including 50 mCi/mmol ^{14}C -urea 50 $\mu\text{Ci/kg}$ for rats and 13.5 $\mu\text{Ci/kg}$ for dogs). **Results:** Urea was rapidly disappeared from the blood circulation by 1 hr after its i.v. bolus injection, followed by a slow disappearance by 24 hr. The half-lives at the distributive phase ($t_{1/2\alpha}$) and post-distributive phase ($t_{1/2\beta}$) were 2 min and 6 hr, respectively. The bioavailability of urea was 64.3% after its oral administration. The values of the volume of distribution (V_{dss}) and the total body clearance (CL_t) after the oral administration were compatible with those after i.v. administration. The recovery of urea in the bile was about 0.1% of the dose by 24 hr after its oral administration. Urea was extensively eliminated in the urine by 48 hr. The recovery ratios of urea in the urine and expired air were about 86.8% and 2.99% of the dose by 48 hr, respectively. Moreover, urea was mostly distributed from the blood circulation to the kidney, followed by being eliminated in the urine without metabolism. The concentration of urea in the kidney was 4.0 times higher than that of plasma at 40 min after its oral administration. **Conclusions:** These findings indicated that oral route appears to be available for the administration of urea. Orally administered urea, thus, was considered to be useful for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection.

□ Key words - urea, pharmacokinetics, breath test, *Helicobacter pylori*

헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*)는 1983년 처음 발견된 이후 만성위염, 소화성 궤양 및 위암의 원인균이라고 밝혀져 왔다.¹⁻⁴⁾ 헬리코박터 파이로리는 산성 pH에 민감하지만 urease를 분비하여 위 내의 요소(urea)를 탄소와 암모니아로 변화시켜 알칼리 환경을 만들어 생존한다. 헬리코박터 파이로리 감염에 대한 진단방법은 침습적 방법(invasive method)과 비침습적 방법(non-invasive method)으로 크게 두 가지로 구분할 수 있다.⁵⁻⁷⁾ 침습적 방법으로는 rapid urease test, histology, bacterial culture 및 polymerase chain reaction 등⁸⁻¹¹⁾의 방법이 있으며, 비침습적 방법으로는 stool antigen test 및 요소호기 검사(urea breath test, UBT)를 들 수 있다.¹²⁻¹⁵⁾ 침습적 방법

은 내시경을 통해 조직을 채취하여 검사해야하는 단점이 있다. 비침습적 방법은 내시경을 사용하지 않지만 stool antigen test의 경우에는 검사기기를 다루기가 어려운 단점이 있다.

비침습적 방법 중 가장 대표적인 것은 요소호기검사(UBT)로서 감염의 진단뿐만 아니라 제균 요법 후 치료 효과 판정에도 좋은 방법이다. 요소호기검사법(UBT)은 헬리코박터 파이로리가 요소를 분해하는 특성을 이용하여 감염을 진단하는 검사법으로 내시경이 필요 없다. ^{14}C 로 표지된 요소를 물과 함께 복용하면 위 내에서 일정시간 반응 후에 헬리코박터 파이로리가 요소를 분해하여 이산화탄소를 생성하고, 호흡 시 날숨으로 배출되는 추적자(^{14}C)의 양을 분석하여 감염여부를 판정하게 된다.

따라서 본 연구에서는 이러한 원리에 착안하여 헬리코박터 파이로리 균의 진단시약을 개발하기 위해 요소를 경구투여한 후 호기 중 배설을 검토하였다. 또한 전임상 동물시험 단계에서 요소의 체내동태를 파악하여 향후 실시될 예정인 임상

Correspondence to : 정연복

충북대학교 약학대학

충북 청주시 흥덕구 개신동 성봉로

Tel: +82-43-261-2824, Fax: +82-43-274-0752

E-mail: chungyb@cbnu.ac.kr

시험에 요소의 체내동태 정보를 제공하고자 하였다. 즉, 요소를 흰쥐 및 비글견에 경구투여한 후 혈장중농도, 조직분포, 요 및 담즙 중 배설뿐만 아니라 호기 중 배설을 검토하였다. 흡수율을 산출하기 위하여 별도로 흰쥐에서 정맥주사 실험도 병행하였다. 생체내 요소의 미량분석에는 ^{14}C 표지체를 사용하였다.

실험방법

실험재료 및 기기

요소(urea) 표준품 및 ^{14}C -urea는 (주)메디켄스로부터 공급받아 사용하였다. Carbosorb solution (Packard Co., 미국), 에테르(Tedia Co., Fairfield, 일본), 메탄올(Fisher Scientific Co., Pittsburgh, 미국) 및 헤파린(No. 268-5, Upjohn Co., Kalamazoo, 미국)을 구입하여 사용하였으며, 기타 시약은 모두 특급을 사용하였다.

기기로는 β -counter(M1450, MicroBeta[®] TRILUX, WALLAC, 미국), pH 미터(M520, Orion Research Inc., Beverly, 미국), 저온원심분리기(GS-6KR, Beckman Industries, Fullerton CA, 독일), 탁상용 원심분리기(Microfuge E, Beckman Industries, Fullerton CA, 독일), 냉동고(OPR-DFU-250, Operon ENG Co., 서울, 한국), 초음파세척기(M2010, Jinwoo ENG CO., 화성, 한국), 진탕기(Eurostar, IKA-Labortechnik Co., Staufen, 독일) 등을 사용하였다.

실험동물로는 충북대학교 동물실험윤리위원회(승인번호: CBNUA-326-11-01, 2011. 6. 13)의 규정에 따라 비글견(7개월령) 및 숫흰쥐(200-250 g)를 샘타코(안성, 한국)로부터 구입하여 사용하였다. 비글견 및 흰쥐는 온도 $23\pm 2^\circ\text{C}$, 상대습도 $50\pm 10\%$, 환기횟수 10-15회/hr, 조명주기 12 hr 점등/12 hr 소등, 조도 150-300 Lux의 환경 하에서 사육상자에 1마리씩 수용하여 실험동물용 쥐사료 및 도그스타(삼양유지사료(주), 원주, 한국) 및 필터를 이용하여 여과된 정제수를 자유섭취 시키면서 약 4주간의 순화기간을 거친 후, 실험에 사용하였다.

^{14}C -urea 분석

액체 scintillation counter(β -counter)를 사용하여 ^{14}C 의 방사활성을 측정하였다. 샘플 100 μL 를 3 mL 카테일을 함유한 바이알에 가한 후 수초 간 가볍게 진탕한 후 counter에 장착하였다. ^{14}C 전용 프로그램의 사용자 번호로 고정한 후 자동으로 측정하였으며 방사활성은 dpm(disintegration per minute)값으로 계산하였다. 얻어진 dpm값으로부터 미리 작성한 검량선을 이용하여 ^{14}C -urea의 농도를 산출하였으며, 샘플중 비표식(unlabelled)체 농도는 비례식을 이용하여 계산하였다.

정맥투여 후 혈장중 농도 측정

흰쥐를 에테르로 가볍게 마취시킨 후 좌측 대퇴부 동맥

및 정맥에 폴리에틸렌튜브(PE-50, Intramedic, Clay Adams, U.S.A)를 삽관하였다. 흰쥐가 마취로부터 회복된 후에 약물을 정맥투여하였다. 정맥투여 용량은 요소 1 mg/kg(^{14}C -urea (50 mCi/mmol)으로서 50 $\mu\text{Ci/kg}$)으로 하였다. 약물투여 후 혈액을 대퇴동맥으로부터 경시적으로 채취하였다. 혈액 250 μL 를 마이크로튜브에 받아서 탁상용 원심분리기를 사용하여 원심분리 후 얻어진 혈장 100 μL 를 분석에 사용하였다.

경구투여 후 혈장중 농도 측정

흰쥐를 에테르로 가볍게 마취시킨 후 좌측 대퇴부 동맥에 폴리에틸렌튜브(PE-50, Intramedic, Clay Adams, U.S.A)를 삽관하였다. 흰쥐가 마취로부터 회복된 후에 약물을 경구투여하였다. 경구투여 용량은 요소 2 mg/kg(^{14}C -urea (50 mCi/mmol)으로서 50 $\mu\text{Ci/kg}$)으로 하였다. 약물투여 후 혈액을 대퇴동맥으로부터 경시적으로 채취하였다. 혈액 250 μL 를 마이크로튜브에 받아서 탁상용 원심분리기를 사용하여 원심분리 후 얻어진 혈장 100 μL 를 정량에 사용하였다. 비글견의 경구투여 용량은 2 mg/kg(^{14}C -urea(50 mCi/mmol)으로서 13.5 $\mu\text{Ci/kg}$)으로 하였으며, 투여 후 비글견의 목과 앞발사이의 정맥에서 혈액을 경시적으로 채취하여 흰쥐에서와 같은 방법으로 분석하였다.

경구투여 후 조직분포 실험

흰쥐에 대한 경구투여 용량은 요소 2 mg/kg(^{14}C -urea(50 mCi/mmol)으로서 50 $\mu\text{Ci/kg}$)으로 하였다. 흰쥐에 약물을 경구투여한 후 일정시간이 경과하였을 때, 흰쥐를 탈혈시켜 안락사시켰다. 즉시 개복하여 각 조직(간, 신장, 비장, 위장, 소장, 대장)을 절취하고, 횡격막과 흉부를 열어 심장 및 폐 조직을 절취하였으며, 이어서 뇌 조직 및 대퇴부 근육의 일부를 절취하였다. 각 조직을 0°C 생리식염수로 세척하여 표면에 존재하는 혈액을 제거하였다. 적출한 각 조직 중 일정량에 1 N NaOH을 가한 후 24시간 방치하여 조직을 균질화 시켰다. 정량 시에는 같은 체적의 1 N HCl을 가하여 중화시킨 후 100 μL 를 취하여 정량에 사용하였다. 최종 시료는 33.3%의 균질액을 사용하였으며, 조직농도의 산출에는 이를 보정하였다. 시료 중 ^{14}C -urea는 전술한 액체 scintillation counter를 사용하여 분석하였다.

경구투여 후 담즙배설 실험

흰쥐를 에테르로 가볍게 마취시킨 후 개복한 다음 폴리에틸렌 튜브(PE-10, Intramedic, Clay Adams, U.S.A)를 담관에 삽관하고, 복부를 다시 봉합하였다. 흰쥐가 마취로부터 회복된 후에 약물을 경구투여하였다. 투여용량은 요소 2 mg/kg(^{14}C -urea(50 mCi/mmol)으로서 50 $\mu\text{Ci/kg}$)으로 하였다. 약물투여 후 담즙을 경시적으로 채취하였다. 탁상용 원심분리기를 사용하여 원심분리 후 얻어진 100 μL 를 분석에 사용하였다.

경구투여 후 요 중 배설 실험

흰쥐의 요 시료 채취를 위해서는 약물투여 후 흰쥐를 대사 케이지(Model: 3700, Tecniplast, 이탈리아)에 넣어 자유롭게 활동시키면서 경시적으로 채취하였다. 투여용량은 요소 2 mg/kg(^{14}C -urea (50 mCi/mmol)으로서 50 $\mu\text{Ci/kg}$)으로 하였다. 요 시료는 채적을 산출한 후, 새로운 마이크로튜브에 옮겨서 탁상용 원심분리기를 사용하여 원심분리 후 얻어진 100 μL 를 정량에 사용하였다. 비글견의 경구투여 용량은 2 mg/kg(^{14}C -urea(50 mCi/mmol)으로서 13.5 $\mu\text{Ci/kg}$)으로 하였으며, 흰쥐에서와 같은 방법으로 분석하였다.

경구투여 후 호기 중 배설 실험

호기 중 시료의 채취를 위해서는 약물투여 후 대사케이지를 아크릴 상자에 넣고, 펌프를 이용하여 상자 안으로 연속적으로 공기를 유입시키면서 상자로부터 나오는 공기를 Carbosorb[®] 용액 300 mL를 담은 용기에 포집시켜 그대로 검액으로 하였으며, 시료를 채취하는 시간에 맞추어 새로운 Carbosorb[®] 용액으로 교체하여 각 시간대의 검액으로 하였다. 투여용량은 요소 2 mg/kg(^{14}C -urea(50 mCi/mmol)으로서 50 $\mu\text{Ci/kg}$)으로 하였다. 최종 시료(Carbosorb[®] 용액) 100 μL 를 분석에 사용하였다. 비글견의 경구투여 용량은 2 mg/kg(^{14}C -urea (50 mCi/mmol)으로서 13.5 $\mu\text{Ci/kg}$)으로 하였으며, 흰쥐에서와 같은 방법으로 분석하였다.

약물동태학적 해석

정맥주사한 후 얻은 혈장 중 약물농도-시간 데이터를 다음과 같은 선형 2-컴파트먼트 모델에 따라 속도론적으로 해석하였다.

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

정맥주사 후 얻어진 혈장 중 농도(C)-시간(t) 데이터를 위식에 비선형최소자승법으로 피팅(fitting)하여 각 파라미터를 산출하였다. 기타 속도론적 파라미터를 구하는 식은 다음과 같다.

$$k_{21} = (A\beta + B\alpha) / (A + B)$$

$$k_{el} = \frac{\alpha\beta}{k_{21}}$$

$$k_{12} = (\alpha + \beta) - (k_{21} + k_{el})$$

$$t_{1/2(\alpha)} = \frac{0.693}{\alpha}$$

$$t_{1/2(\beta)} = \frac{0.693}{\beta}$$

경구투여의 경우에도 얻어진 혈장 중 약물농도(C)-시간(t)

데이터를 선형 2-컴파트먼트 모델에 따라 속도론적으로 해석하여 흡수속도정수(k_a) 등의 파라미터를 산출하였다.

모델비의존적 해석

AUC 같은 파라미터를 산출시 컴파트먼트모델을 미리 가정할 경우 오차가 발생할 수 있다. 따라서, 혈장 중 약물농도-시간 데이터로부터 혈장 중 농도 곡선하 면적(AUC)은 다음 식으로부터 산출하였다.

$$AUC = AUC_t + C_t/\beta$$

$$AUMC = \int_0^\infty t \cdot C dt$$

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

$$CL_t = \frac{F \cdot DOSE}{AUC}$$

$$V_{dss} = CL_t \cdot MRT$$

여기서 C_t 는 정량한계 이상의 농도에서 마지막으로 측정된 혈장 중 농도를 나타낸다. 시간 0에서 마지막 채혈시간까지의 혈장 중 농도 곡선하 면적(AUC)은 사다리꼴 면적 공식의 합으로부터 산출하였다. 여기서 AUC 및 AUMC는 사다리꼴면적공식 및 extrapolation법의 합으로 산출하였으며, MRT는 평균체류시간, CL_t 는 전신 클리어런스, V_{dss} 는 정상상태 분포용적을 각각 나타낸다.

통계처리

모든 측정치와 계산치는 평균 및 표준오차로 표시하였으며, 각 군 간의 차이에 관한 검정은 unpaired Student's t-test에서 $P < 0.05$ 인 경우만을 유의성이 있다고 판정하였다.

실험결과 및 고찰

정맥주사 후 혈장 중 농도 패턴

요소를 흰쥐에 정맥주사(1 mg/kg, ^{14}C -urea(50 mCi/mmol)으로서 50 $\mu\text{Ci/kg}$ 함유)한 후 혈장 중 소실 양상을 Fig. 1(A)에 나타내었다. 혈장 중 농도는 1시간까지 빠르게 소실되었으며, 이후에는 서서히 소실되었다. 혈장 중 농도-시간 데이터를 비선형 최소자승법으로 피팅하여 산출한 동태학적 파라미터를 Table 1에 나타내었다. 분포전상(α 상)에서의 반감기($t_{1/2\alpha}$)가 약 2분, 분포후상(β 상)에서의 반감기($t_{1/2\beta}$)는 약 6시간으로 나타났다.

경구투여 후 혈장 중 농도 패턴

요소를 흰쥐에 경구투여(2 mg/kg, ^{14}C -urea(50 mCi/mmol)으로서 50 $\mu\text{Ci/kg}$ 함유)한 후 혈장 중 소실 양상을 Fig. 1(B)에

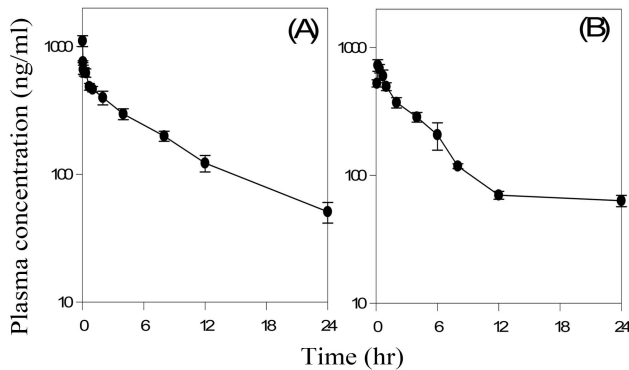


Fig. 1. Plasma concentration-time profiles of urea. (A) Intravenous (i.v.) bolus administration at the dose of 1 mg/kg, (B) Oral administration at the dose of 2 mg/kg in rats. Each point represents the Mean±S.E. of 3 rats.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of urea after its i.v. bolus administration at the dose of 1 mg/kg in rats.^a

Parameters	MEAN±S.E.
A (ng/ml)	781 ±141
B (ng/ml)	526 ±14.9
α (min ⁻¹)	0.388 ±0.011
β (min ⁻¹)	0.0020 ±0.0001
K ₁₂ (min ⁻¹)	0.224 ±0.018
K ₂₁ (min ⁻¹)	0.161 ±0.018
K _{el} (min ⁻¹)	0.0049 ±0.0003
t _{1/2α} (min)	1.79 ±0.050
t _{1/2β} (min)	345 ±21.5
AUC (μg·min·mL ⁻¹)	289 ±26.9
MRT (min)	617 ±70.8
V _{dss} (L/kg)	2.13 ±0.06
CL _t (mL/min/kg)	3.52 ±0.35

^a Mean±S.E. of three rats.

나타내었다. 요소는 소화관으로부터 신속히 흡수되어 최대 혈장 중 농도(t_{max})는 약 10분대에서 나타났다. 혈장 중 농도-시간 데이터를 비선형 최소자승법 및 모델비의존적으로 해석한 동태학적 파라미터를 Table 2에 나타내었다. 정맥주사의 AUC와 용량으로 환산하여 산출한 생체이용률(BA)은 64.3%이었다. 경구투여로부터 산출한 평균체류시간(MRT), 분포용적(V_{dss}) 및 전신클리어런스(CL_t)는 정맥주사로부터 산출한 값(Table 1)과 유의한 차이를 보이지 않았다.

요소를 비글견에 경구투여(2 mg/kg, ¹⁴C-urea (50 mCi/mmol)으로서 13.5 μCi/kg 함유)한 후 혈장 중 소실 양상을 Fig. 2에 나타내었다. 최대 혈장 중 농도는 53분대(t_{max})에서

Table 2. Pharmacokinetic parameters of urea after its oral (po) administration at the dose of 2 mg/kg in rats and beagle dogs.^a

Parameters	rats	beagle dogs
C _{max} (ng/ml)	784 ±43.9	2186 ±172.3*
t _{max} (min)	13.3 ±3.33	53.3 ±6.67*
k _a (min ⁻¹)	0.146 ±0.024	0.062 ±0.022*
AUC (ug·min·mL ⁻¹)	372 ±83.9	940 ±74.5*
MRT (min)	803 ±50.7	535 ±7.55*
V _{dss} (L/)	2.78 ±0.27	0.519 ±0.065*
CL _t (mL/min/kg)	3.47 ±0.23	0.966 ±0.111*

^a Mean±S.E. of three animals.

* Significantly different from the data of rats (P<0.01).

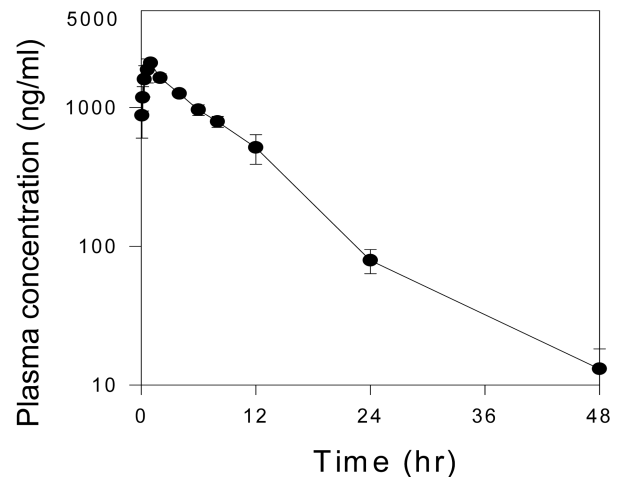


Fig. 2. Plasma concentration-time profiles of urea after its oral administration at the dose of 2 mg/kg in beagle dogs. Each point represents the Mean±S.E. of 3 dogs.

나타났다(Table 2). 비글견에서의 t_{max} 는 흰쥐보다 약 4배 늦게 나타났으며, C_{max} 는 약 3배 높게 나타났다. 또한, 같은 투여용량에서 비글견의 AUC는 흰쥐에 비해 약 3배 높은 값을 보였으며, 전신클리어런스(CL_t)는 약 3배 낮은 값을 보였다.

경구투여 후 담즙, 요 및 호기 중 배설

요소를 흰쥐에 경구투여(2 mg/kg, ¹⁴C-Urea(50 mCi/mmol)으로서 50 μCi/kg 함유)한 후의 누적담즙배설량을 Fig. 3(A)에 나타내었다. 경구투여한 후 6시간 이내에 대부분 담즙으로 배설되었으며, 12시간에서 24시간까지의 담즙배설속도는 매우 작았다. 24시간까지의 누적 담즙배설량을 투여용량에 대한 회수율(%)로 계산하면 0.1%이내로 매우 낮았다. 요소의 요 중 배설은 12시간 이내에 대부분 배설되었고, 24시간까지 지속되는 배설 양상을 보였다(Fig. 3(B)). 48시간까지의 요 중 누적배설량은 약 1.7 mg/kg으로서 투여용량에 대한 회수

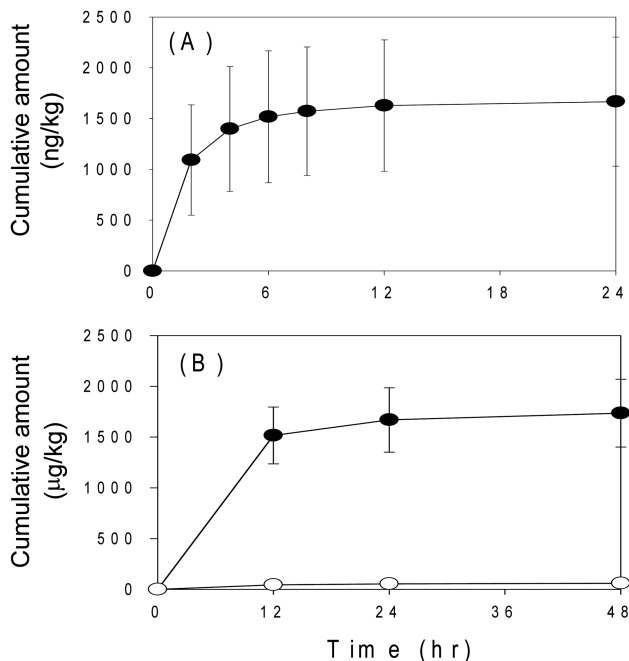


Fig. 3. Excretion of urea after its oral administration at the dose of 2 mg/kg in rats. (A) Biliary excretion, (B) Excretion in urine (●) and expired air (○). Each point represents the Mean $\pm$ S.E. of 3 rats.

율(%)은 86.8%이었다. 한편 요소의 호기중 배설은 12시간 이내에 대부분 종료되었으며, 48시간까지의 호기 중 누적배설량은 약 59.7 μ g/kg으로서 투여용량에 대한 회수율(%)은 약 2.99%이었다.

요소를 비글견에 경구투여(2 mg/kg, 14 C-urea (50 mCi/mmol)으로서 13.5 μ Ci/kg 함유)한 후의 요 중 배설은 흰쥐에서 같은 양상으로 12시간 이내에 대부분 배설되었고, 24시간까지 지속되는 배설 양상을 보였다(Fig. 4). 48시간까지의 요 중 누적배설량은 약 1.4 mg/kg으로서 투여용량에 대한 회수율(%)은 69.6%이었다. 호기 중 배설은 12시간 이내에 대부분 종료되었으며, 48시간까지의 호기 중 누적배설량은 약 42.6 μ g/kg으로서 투여용량에 대한 회수율(%)은 약 2.13%이었다. 비글견에서 요소의 요 및 호기 중 배설은 흰쥐에서의 결과와 유사하였으며, 체내에서 대부분 요 중으로 배설되는 것으로 추정된다.

경구투여 후 조직 분포

요소를 흰쥐에 경구투여(2 mg/kg, 14 C-Urea(50 mCi/mmol)으로서 50 μ Ci/kg 함유)한 후의 12시간까지의 각 조직 및 장기 중 농도를 측정된 결과를 Fig. 5에 나타내었다. 각 조직 중으로 요소의 분포성은 우수하였으며, 각 조직 중 농도는 40분대에서 최고치를 나타내었다. 이때 조직분포는 “신장>간장, 위, 소장>대장, 비장, 심장, 폐, 근육>뇌”의 순서로 나타

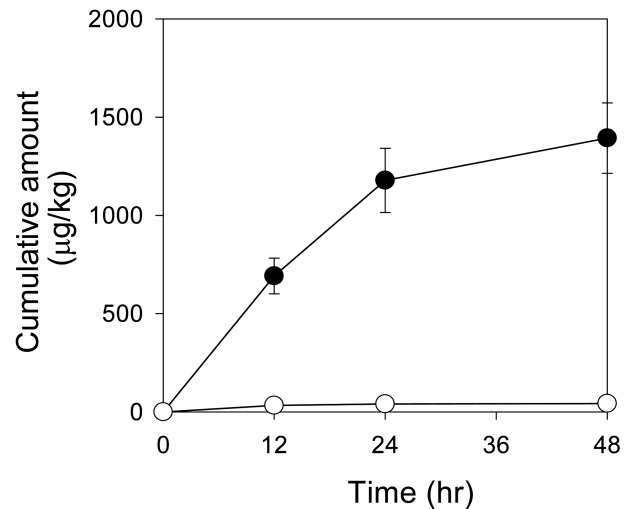


Fig. 4. Excretion of urea in urine (●) and expired air (○) after its oral administration at the dose of 2 mg/kg in beagle dogs. Each point represents the Mean $\pm$ S.E. of 3 dogs.

났다. 즉, 신장에서 높게 나타났으며, 뇌에서 농도가 가장 낮았다. 신장 중 농도는 같은 시간대(투여후 40분)에서의 혈장 중 농도의 약 4배의 값을 보였다. 대장, 비장, 심장, 폐, 근육 중 농도는 같은 시간대(투여후 40분)에서의 혈장 중 농도와 유사하였다(Fig. 1(B)).

이상의 결과로부터 요소는 경구투여 후 흡수속도가 빠르며, 또한 조직 분포성이 우수하다고 판단된다. 특히, 신장으로 분포성이 우수하며 요 중으로 투여량의 대부분이 배설되는 것으로 생각된다. 이러한 요소의 전임상시험 단계에서의 흰쥐 및 비글견 동물실험 데이터는 향후 실시될 임상시험에 중요한 약물동태 정보를 제공할 것으로 생각된다. 또한, 헬리코박터 파이로리 균의 진단시약 개발을 위해 경구투여 후 검토한 호기 중 배설실험으로부터 요소의 경구투여 경로가 유효하다고 생각되었으며, 헬리코박터 파이로리 균의 진단시약으로서의 적합성이 확인되었다.

결론

요소를 흰쥐에 정맥주사한 후 분포전상(α 상)에서의 반감기($t_{1/2\alpha}$)는 약 2분, 분포후상(β 상)에서의 반감기($t_{1/2\beta}$)는 약 6시간으로 나타났다. 경구투여한 후 최대 혈장중 농도(t_{max})는 약 10분이었으며 생체이용률(BA)은 64.3%이었다. 담즙배설량은 0.1% 이내로 매우 낮았으나, 요 중 누적배설량은 약 1.7 mg/kg으로서 투여용량에 대한 회수율은 86.8%이었다. 호기 중 누적배설량은 약 42.6 μ g/kg으로서 회수율은 약 2.99%이었다. 각 조직 중 농도는 40분대에서 최고치를 나타내었으며, “신장>간장, 위, 소장, 대장, 비장, 심장, 폐, 근육, >뇌”의 순서로 나타났다. 각 조직으로의 분포성은 우수하였으며

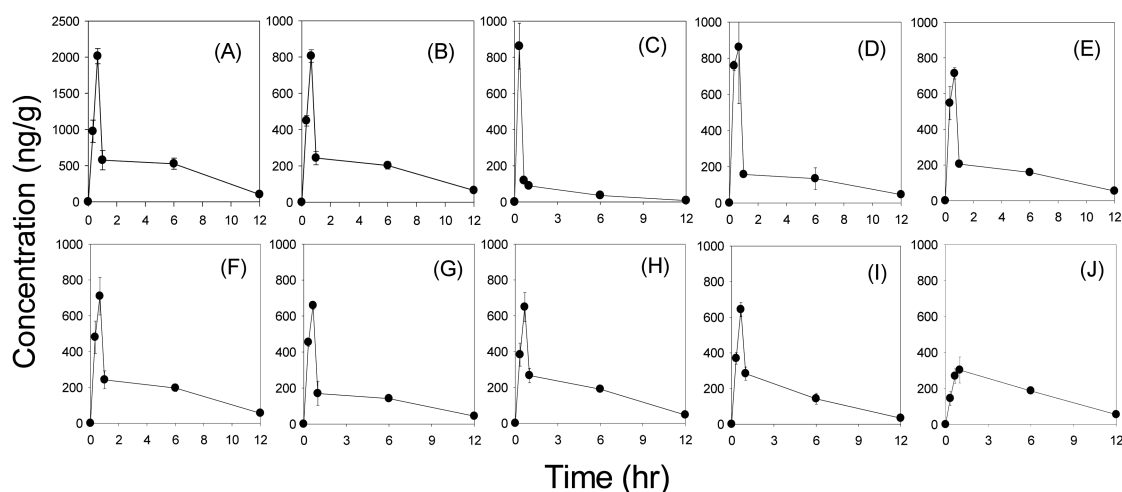


Fig. 5. Concentration-time profiles of urea in several tissues after its oral administration at the dose of 2 mg/kg in rats. Each point represents the Mean $\pm$ S.E. of 3 rats. (A) Kidney, (B) Liver, (C) Stomach, (D) Small intestine, (E) Large intestine, (F) Spleen, (G) Heart, (H) Lung, (I) Muscle, (J) Brain.

신장으로 대부분 분포되어 요 중으로 투여량의 대부분이 배설되었다. 비글견의 경우에도 요 및 호기 중 배설은 흰쥐에서의 결과와 유사하였으며, 체내에서 대부분 요 중으로 배설되었다. 이상의 전임상 동물시험 데이터는 향후 실시될 임상 시험에 기초적인 체내동태 정보를 제공할 것으로 생각된다.

감사의 말씀

이 논문은 2010학년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Westblom TU, Bhatt BD, Dignosis of *Helicobacter pylori* infection. *Cur Topics in Microbiol & Immunol* 1999; 241: 215-35.
- Kopanski Z, Schlegel-Zawadzka M, Witkowska B, *et al.*, Role of enterotest in the diagnosis of the *Helicobacter pylori* infections. *Eur J Med Res* 1996; 1(11): 520-2.
- Wilcox MH, Dent TH, Hunter JO, *et al.*, Accuracy of serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 1996; 49: 373-6.
- Cohen H, Rose S, Lewin DN, *et al.*, Accuracy of four commercially available serologic tests, including two office-based tests, for diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1999; 4: 49-53.
- Puspok A, Bakos S, Oberhuber G. A new, non-invasive method for detection of *Helicobacter pylori*: validity in the routine clinical setting. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 1999; 11: 1139-42.
- Klein PD, Malaty HM, Martin RF, *et al.*, Non-invasive detection of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: the ^{13}C urea breath test. *American J Gastroenterol* 1996; 91: 690-4.
- Ludes M, Antoine de M, Anne MS, *et al.*, Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Non-invasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *American J Gastroenterol* 2001; 2: 96-6.
- Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, *et al.*, A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and ^{13}C -urea breath test. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000; 51: 164-8.
- Chiu WY, Chick WK, Kwok KH. A home made rapid urease test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Singapore Med J* 1999; 40: 243-5.
- Tsuchiyama T, Shimazaki T, Takemori Y, *et al.*, Evaluation of modified rapid urease test in diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1997; 94: 718.
- Ng FH, Wong SY, Ng WF. Storage temperature of the unbuffered rapid urease test. *American J Gastroenterol* 1997; 92: 2230-1.
- Millar AM, Hannan J. ^{13}C -urea versus ^{14}C -urea breath test: is there still a need for ^{14}C -urea. *Nuclear Med Communications* 1999; 20: 686-6.
- Mock T, Yatscoff R, Foster R, *et al.*, Clinical validation of the Helikit: a ^{13}C urea breath test used for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Biochem* 1999; 32:

- 59-63.
14. Goto A, Fujimori K, kaneko T, *et al.*, Diagnosis of helicobacter infection by serodiagnosis, analysis of serum pepsinogen, and urea breath tests. Nippon Naika Gakkai Zasshi-Journal of Japanese Society of internal Medicine 1998; 87(5): 863-7.
15. Labenz J, Barsch G, Peits U, *et al.*, Validity of a novel biopsy urease test(HUT) and a simplified ¹³C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection and estimation of the severity of gastritis. Digestion 1996; 57: 391-7.