

消化器疾患의 藥物療法

中央大學校 附屬 聖心病院 內科

金 鍾 淑

消化器系統의 疾病도 他系統의 疾病과 마찬가지로 發病機轉이나 治療法에 대해 많은 研究가 이루어짐에 따라 새로운 藥品들이 開發되어 實地 臨床에 利用되고 있으나 그 種類가 많으며 報告者에 따라 効能에 대한 差異가 많아서 그의 選擇이 困難하나 近間에 새로이 臨床에서 使用되는 藥品中 우리나라에서 使用되는 것을 中心으로 하여 過去 數年間 文獻에 記載된 觀察結果에 對해서 考察하는 한편 過去부터 使用되고 있으나 새로운 概念으로 使用되는 것들에 대해서 概要를 記述코져 한다.

또한 消化器系統疾病은 範圍가 넓으므로 胃腸管疾病에 使用하는 몇가지 藥品으로 限定한다.

食 道 疾 患

食道の 機能은 多樣하나 飲食物이 胃까지 到達하는 通路의 役割과 胃에 到達한 飲食物의 逆流를 防止하는 役割이 가장 重要하다고 할 수 있겠다.

飲食物 逆流를 防止하는 데는 下部食道括約筋의 作用으로 이루어진다고 보고 있으며, 下部食道括約筋의 機能은 이에 分布되는 筋肉과 神經 그리고 胃腸管호르몬 등이 調節하고 있다.

이 下部食道括約筋과 關係되는 疾病으로서 臨床적으로 많은 것이 胃食道逆流疾病과 噴門無擴張症(achalasia)이라고 할 수 있겠다.

胃食道逆流로 인한 疾病으로서 오는 食道炎이나 潰瘍은 胃內容物, 粘膜障壁等 여러 要因들이 關與하므로 이에 對한 治療가 重要하겠으나 括約筋壓을 낮추는 飲食物로서 脂肪, 飲酒等은 삼가고 藥物療法로서는 制酸劑, bethanecol, metochlopramide, cimetidine 이 過去부터 많이 使用되어 왔으며 其中에서도 bethanecol 과 cimetidine 이 症狀의 好轉과 治療效果가 좋다는 報告가 많으며 guiacol 이 下部食道括約筋壓을 높이고 嚥

下飲食物에 대한 蠕動壓을 높이기 때문에 逆流性食道炎에 有効하다는 報告가 있다.

Achalasia 에 대해서는 過去부터 nitrate 劑가 많이 利用되었는데 이는 平滑筋을 弛緩시키는 作用을 應用한 것이며 胃腸管에서는 食道에 대한 作用이 顯著하기 때문에 이를 많이 使用하였다. 이의 作用時間은 比較的 짧아서 4~30分持續되며¹⁾ 이에 비해 持續時間이 긴 製劑들은 有効時間이 길 뿐만 아니라 副作用도 比較的 적기 때문에 近年에 많이 使用되는 傾向이 있으며 其中에서도 isosorbide dinitrate 가 가장 注目을 끌고 있다. 이는 下部食道括約筋壓을 下降시키며 대개 投藥後 10~15分에 最高에 達하고 2~3時間 持續된다²⁾.

Calcium 拮抗劑인 nifedipine 은 動脈壁筋의 攣縮을 弛緩시키는 役割이 있어서 循環器系統疾患에 使用되고 있으나, 胃腸管의 平滑筋의 弛緩作用이 있으며 특히 食道の 筋肉의 異常으로 오는 運動障碍를 好轉시키는 機能이 있어서 achalasia 治療에 使用하게 되었다³⁾.

實地로 nifedipine 을 舌下로 投藥하면 下部食道括約筋部의 食道開口가 擴大되고 또한 壓도 減少되고 食道體部の 攣縮振幅을 減少시키기도 한다.

Nifedipine 20 mg 을 經口投與를 하면 30~40分後부터 數時間동안 下部食道括約筋壓을 下降시키고 最高 有効時間은 投藥後 25分 가량이고, nifedipine 10~20 mg 을 舌下投與하면 15~20分後에 最高 有効時間이 되며 約 1時間 程度 持續하는 것으로 報告되고 있으며 每日 30~40 mg 을 投與하면 症狀恢復에 有効하다고 보고 있다.

Isosorbide dinitrate 5 mg, nifedipine 20 mg 을 舌下投與한 結果는 下部食道括約筋壓은 isosorbide dinitrate 의 最高 有効時間이 10分後에 63.5%, nifedipine 은 30分後에 46.7%의 減少가 있는 것으로 보아 dinitrate 가 보다 症狀의 減少가 있었다고 할 수 있겠다.

胃疾患

H₂受容體拮抗劑

胃의 生理的 作用은 여러가지 複雜한 機轉으로 調節되고 있으며, 胃의 疾病의 發生要因이나 發病機轉도 過去에 比해서 많은 變化를 가져오고 있으며 胃疾患의 發病率도 其前보다 많은 差異가 있는 것으로 報告되고 있다.

우리나라에서 胃의 代表的인 疾病이라고 할 수 있는 消化性潰瘍에 있어서 그의 發生率, 部位別 發生頻度等의 變化를 正確히 說明할 수는 없으나 日常生活이나 飲食物 其他 여러가지 要因들의 變化가 關與하여서 漸次的으로 西歐化傾向이 있다고 보며, 이와함께 胃, 十二指腸潰瘍의 發生頻度の 差異도 過去보다 많은 變化를 가져왔으며 그의 治療方法도 漸次的으로 差異가 있는 것으로 報告되는 例가 많아지고 있다.

이와같은 變化로서 治療藥의 使用도 原因的 要因에 따라 區分되어야 되겠으며 各潰瘍에 따라 治療法의 差異가 없지 않으나 總括的인 觀點에서 볼때는 아직도 過去부터 널리 알려진 酸과 pepsin이 가장 큰 原因이므로 이와 關係되는 藥劑, 그리고 粘膜炎의 防禦作用의 弱화로 潰瘍이 發生되므로 이를 增加시키는 藥品, 또한 이들 兩者에 같이 作用하는 藥品들로 區分해서 治療에 利用하고 있는 것이 現在의 治療方法의 根幹으로 생각할 수 있겠다.

酸과 pepsin의 分泌를 抑制하는 것이 潰瘍治療에서 무엇보다도 重要하지만 酸의 分泌調節도 過去의 神經說뿐만 아니라 體液性物質의 關與도 큰 것으로 보고 있으며, 더욱이 酸分泌細胞의 藥劑에 따른 反應이 究明됨에 따라 새로운 概念에 依한 治療法이 이루어질 것이다. 現在까지 分泌된 胃酸을 中和시키는 作用이 있는 所謂 制酸劑가 가장 오래前부터 使用되고 있으며 지금도 많이 使用되고 있으나 胃酸이나 pepsin의 分泌를 抑制하는 所謂 胃酸分泌抑制劑가 많이 開發되어 使用되고 있다.

또한 胃粘膜炎의 防禦作用을 增強시킨다고 報告된 藥品들도 많이 使用되고 있으나 制酸作用을 가진 藥品들에 比해서 明確치 못한 點이 많은 것은 防禦作用의 概念이나 그의 機轉이 確立되지 못했기 때문이라고 볼 수도 있으며 이 作用에 關係가 깊은 胃腸管運動, 逆流作用, 血液循環과의 關係等 앞으로 더욱 많은 問題들이 解決되던 보다 發達된 治療劑로 좋은 治療成績이 이루어질 것으로 期待된다.

이에 關係되는 文獻이나 研究發表는 너무나 많기 때문에 再論할 必要조차 없겠으나, burimamide, metiamide 그리고 cimetidine, ranitidine⁶⁾, 이외에 몇가지가 報告되어 있으며 其中에서 cimetidine이 臨床적으로 가장 많이 利用되었으며 治療效果가 優秀하여 他藥劑와 比較가 안될 程度로 많이 使用되고 있는 것이 現在의 實情이다.

그러나 近年에 이르러 cimetidine 治療後에 오는 再發問題와 副作用問題가 크게 論議되고 있다.

再發率을 減少시키기 위하여 所謂 維持療法이 많이 舉論되고 있으며 그의 效果도 再發率의 比率이 研究者에 따라 差異가 많다는 것과 같이 再發의 抑制比率도 報告者에 따라 差異가 많다는 것은 이미 周知의 事實이지만 大體적으로 維持療法의 必要性을 認定하는 報告가 많다. 그러나 維持療法의 期間等에 대해서는 意見의 差異가 있는 것 같다.

效果的인 報告로서 cimetidine 400 mg을 就寢前에 投與하면서 一年間 觀察한 結果는 87%가 治療된 狀態를 維持하였다고 하였으며 cimetidine 800 mg의 投與가 바람직하다는 報告도 없지 않다⁷⁾.

또한 就寢前 投藥보다는 間歇的인 療法도 考慮해 볼 만한 方法이라는 報告도 있다.

한편 cimetidine 投與로 오는 副作用은 成書에 記錄된바로 再論할 必要가 없겠으나 近年의 一部 報告에서는 胃液內 發癌物質의 增加를 가져오지 않을까 하는 念慮이다.

지금까지 萎縮性胃炎에서 胃癌의 發生과 關係가 있다는 많은 報告가 있듯이 萎縮性胃炎에서는 胃液의 pH와 胃內細菌叢의 變化로 胃液內 nitrite와 N-nitrosamine의 增加를 일으켜서 發癌物質로 作用하여서 胃粘膜炎의 異形成 그리고 胃癌의 發生頻도가 높아지지 않나 하는 報告^{6,7)}와 比較해 볼때 cimetidine의 長期投與로 胃酸의 減少가 繼續되면 萎縮性胃炎과 類似的인 反應이 있지 않을까 하는 報告이며 確認된 것은 아니다.

Cimetidine에 대한 批判이 많이 舉論됨에 따라 H₂受容體拮抗劑의 一種인 ranitidine이 注目을 끌게 되었으며 數年前부터 臨床에서 使用하기에 이르렀다.

Ranitidine은 cimetidine과 다른 構造를 가졌으며 지금까지의 研究結果로는 cimetidine보다 制酸力이 強하고 副作用이 적다고 報告되어 있다.

近年의 文獻들은 cimetidine과의 比較觀察이 많으며

胃酸分泌抑制力을 比較한 成績들은 分子量을 基準으로 하면 4~11배의 抑制力이 있다고 報告되었다⁸⁾. 夜間 胃液分泌에 미치는 影響은 cimetidine 一日 1000 mg 投與群과 ranitidine 150 mg, 200 mg 二回投與群과 比較하면 ranitidine 投與群이 cimetidine 群보다 有意하게 抑制하였으며 ranitidine 150 mg 群과 200 mg 群과는 差異가 없었다고 하였다⁹⁾.

Ranitidine 은 作用時間이 길어서 一日 2回 投與로 充分하며, 其他 pepsin 分泌를 減少시키고 胃粘液分泌나 血清 gastrin 量에 變化가 없는 것으로 報告되었다. Cimetidine 의 副作用과 關係가 깊은 血清內 prolactin 에 變化를 주지 않으며 cimetidine 때에 나타나는 女性型乳房은 적은 것으로 알려져 있다.

이와같이 ranitidine 은 cimetidine 에 비해 強力한 制酸作用이 있을 뿐만 아니라 副作用도 적다는 報告로 보아 進一步한 治療劑로 評價받을 수 있겠으나 앞으로 보다 廣範圍한 觀察이 必要한 것으로 믿어진다.

한편 臨床面에서의 治療効果는 對照群보다 有意하게 治癒率이 높으며 cimetidine 보다 약간 높은 治癒率이 있다고 報告되었다. Zeitoun and d'Azemar¹⁰⁾는 ranitidine 150 mg 2回와 cimetidine 은 晝間 200 mg 식 3回 그리고 就寢前 400 mg 投與와 比較觀察한 結果 4週後의 內視鏡檢査成績을 보면 ranitidine 은 74%, cimetidine 은 68%의 治癒率이 있었으며 早期에 痛症의 消失과 輕微한 副作用이 있었다고 하였으며, 다른 많은 研究者의 報告들도 이와 類似한 結果가 報告되고 있다.

한편 cimetidine 때의 問題가 되어 있는 再發을 防止하기 위한 維持療法에 대한 報告는 많지 않으나 ranitidine 을 저녁 食事 때 150 mg 을 투여한 群과 cimetidine 400 mg 을 就寢前에 投與한 群間에는 特別한 差異가 없었다고 한다.

이上和 같이 ranitidine 과 cimetidine 과의 比較觀察에서는 ranitidine 이 보다 優秀한 것으로 報告되어 있으나 앞으로 研究結果가 蓄積되어야만 보다 正確히 알 수 있겠다.

Oxmetidine

Oxmetidine hydrochloride 는 새로운 H₂ 受容體拮抗劑로 報告되어 있으며, 아직 正確한 것이 알려지지 않았으나 大體의으로 이의 作用은 靜脈內로 注射하면 cimetidine 보다 強力한 作用이 있으며 impromidine 刺戟으로 인한 胃酸分泌의 抑制作用은 cimetidine 보다 約 4倍 強하며 經口的인 投與나 十二指腸內로 投與하였을 때는 cimetidine 과 큰 差異가 없었으며, 作用時間에도

큰 差異가 없었다¹¹⁾.

한편 臨床的인 治療効果는 速斷할 수 없으므로 앞으로의 研究에 期待된다¹²⁾.

Tiotidine

이는 cimetidine 과 類似한 構造式을 가지고 있으며 cimetidine 보다 強力한 胃酸抑制作用이 있으며 作用時間도 보다 길다고 報告되고 있다¹³⁾.

Tiotidine 150 mg 과 cimetidine 300 mg 投與群과의 作用時間을 比較觀察한 結果는 投與後 1~2時間은 兩者間에 큰 差異가 없었으나 5~7時間後에는 tiotidine 이 cimetidine 보다 顯著하게 酸의 分泌를 抑制한 것을 보면 cimetidine 보다 越等하게 作用時間이 길다고 할 수 있겠다.

아직 臨床的인 治療成績이 不充分하므로 앞으로의 研究에 따라 治療劑로서의 如否가 決定될 것으로 보인다.

抗콜린劑

이에 屬하는 藥劑들이 潰瘍治療에 利用된 것은 오래 前부터여서 再論할 必要가 없겠으나 이들 藥劑들 亦是 그의 作用機轉으로 인한 여러가지 副作用이 論難되어 왔으며, H₂受容體拮抗劑가 開發됨에 따라 이들과 함께 混合療法을 하면 보다 効果的이라는 報告도 있어서 널리 使用되는 藥劑들이 많이 紹介되고 있다.

其中에서 近年에 注目을 끄는 藥劑로 pirenzepine 을 들 수 있겠다.

Pirenzepine 은 지금까지의 anticholinergic 劑보다 選擇된 受容體에 作用한다고 보고되었다. Pirenzepine 은 胃의 壁細胞에 보다 選擇의으로 作用하며 他藥劑와 다른 subclass 의 受容體와 關係되며 平滑筋보다 外分泌腺에 보다 親和力이 있는 것 같다고 報告 되어 있다¹⁴⁾.

지금까지의 antimuscarine 劑들의 胃酸分泌에 미치는 影響을 比較觀察한 結果는 pirenzepine 과 oxyphenyclimine 이 보다 抑制力이 強力한 것으로 나타나고 있으며, pepsin 의 分泌를 減少시키고 血清 gastrin 量의 變化는 對照群과 差異가 없는 것으로 報告되었으며 動物實驗結果로 보면 粘膜炎防禦作用과 細胞防禦作用이 있는 것으로 解釋할 수 있겠다.

Pirenzepine 은 지금까지의 antimuscarine 劑에 비해 治療效果가 良好하며, 近年의 ranitidine 과의 比較觀察에서는 pirenzepine 0.6 mg/kg/h 와 ranitidine 0.9 mg/kg/h 를 投與한 結果 酸에 대해서는 各各 50%, 98% 抑制시키고 pepsin 은 各各 69%, 93% 抑制하였

다고 한다¹⁶⁾.

臨床的인 治療成績은 pirenzepine 50 mg 을 2回 投與한 結果 1~2週內는 對照群과 큰 差異는 없으나 4週에는 胃潰瘍이 66.7%, 十二指腸潰瘍은 77.6%의 治癒率이 報告되었다¹⁶⁾.

Trimipramine

이는 抗콜린劑와 類似한 作用으로 胃酸分泌를 減少시킨다고 보고 있으나, 胃酸分泌面에서 보면 抗콜린劑나 cimetidine 과는 다른 機轉으로 潰瘍이 治癒되는 것으로 解釋하는 報告가 있다¹⁷⁾.

Trimipramine 50 mg 投與로 6週後에 60~95%의 治癒率이 報告되어 있으며, trimipramine 의 血清內 量과 潰瘍治癒와는 큰 關係가 없는 것으로 보아 他製劑와 다른 治癒機轉을 생각하게 되나 十二指腸潰瘍의 治癒群은 治癒되지 않은 群보다 胃酸이 有意하게 減少되는 것을 보면 이 兩群間의 酸抑制反應에 差異가 있을 것으로 解釋되기도 하였다¹⁸⁾.

Sulpiride

이는 視床下部性神經弛緩劑(hypothalamic neuroleptic)로서 酸分泌를 減少시키는 確實한 證據는 없지만 食物과 關係되는 gastrin 을 減少시킨다고 하며 特히 cephalic phase 때의 酸分泌를 減少시키는 作用이 注目되고 있으며, 制酸劑와 같이 使用하면 對照群보다 有效하다는 報告가 있다¹⁹⁾.

Colloidal bismuth compounds

近年에 tripotassium dicitrate bismuthate 가 脚光을 받아서 臨床에 使用되고 있으며, 이는 潰瘍病癥를 被覆하여 酸과 pepsin 으로 부터 保護하며, 抗消化作用이 있다고 報告되었다.

治療效果는 投藥 4週後에 72%의 治癒率로서 對照群보다 有意하게 效果가 있었으며 制酸劑投與量도 減少되었고 再發率은 carbenoxolone, cimetidine 과 큰 差異가 없는 것으로 報告되었다^{20,21)}.

Prostaglandin 劑

Prostaglandine 의 胃腸管에 미치는 影響에 대해서는 成書에 記錄된 바와 같이 酸分泌의 抑制, 炭酸鹽分泌, 粘液分泌 그리고 細胞防禦作用等 많으나 動物實驗成績으로서 胃液分泌抑制作用이 있는 것은 PGE_{1,2}, PGA_{1,2}

가 가장 뚜렷하며, 이들을 注射하면 作用하나 經口投與는 그 效果가 없거나 弱하며 methylprostaglandin 은 經口投與해도 作用한다. 그래서 動物實驗的으로나 臨床的으로 많이 報告되는 것이 15-15 methylprostaglandin E₂와 16-16 Dimethylprostaglandin E₂의 두 가지이다.

PGE₂의 酸分泌에 關與하는 機轉은 아직까지 確實치 않다고 할 수 있겠으나 酸分泌腺을 가진 粘膜에 대한 直接的인 抑制作用과 gastrin 의 遊離와 關聯되는 附加的인 作用으로서 이루어지는 것이 아닌가 보고 있다.

15 PGE₂는 經口投與로 飲食物로 因한 gastrin 의 分離를 抑制하나 靜脈內 投與는 抑制되지 않으며 16 DMPGE₂는 經口, 靜脈內投與 모다 gastrin 分離를 抑制한다²²⁾.

臨床的인 觀察結果가 많이 報告되고 있으나, 大體的으로 對照群에 比해서 有意한 差異로 治療效果를 認定하고 있으나 治癒率에 對해서는 差異가 많다.

또한 副作用으로서는 泄瀉가 指摘되고 있다.

한편 PGF_{2α}는 腸管運動의 亢進作用과 腸液分泌促進作用이 있어서 痙攣性腸閉鎖症에 有效하였다는 報告가 있어서 臨床的 應用이 可能하지 않을가 생각된다.

이와 같이 prostaglandin 은 胃腸管에 미치는 影響이 多樣하여 生理的作用에도 많은 役割을 미칠뿐만 아니라 發病要因으로도 重要한 位置에 있으므로 앞으로 臨床的으로 많이 利用될 것으로 期待된다.

호르몬劑

胃腸管호르몬은 胃腸管機能에 많은 影響을 주며, 病因的인 要素가 되는 널리 알려져 있으며, 臨床的利用은 gastrin, secretin, C.C.K 등이 胃脾臟機能檢査에 利用되고 있어 治療劑로서의 利用은 앞으로의 問題로 볼 수 밖에 없는 段階이다.

그러나 只今까지 斷片的으로 여러가지 臨床結果가 報告되었으며, 그의 大部分은 secretin 의 潰瘍治療, glucagon, somatostatin 의 急性脾臟炎 治療效果, caerulein 의 腸閉鎖症의 效果等이 報告되었으나 臨床에서 使用하기에는 未及한 點이 많다.

한편 近年에 注目を 끄는 것이 epidermal growth factor(EGF)와 urogastrone 이며 이들은 酸分泌作用을 抑制하는 것으로 알려져 있다.

EGF는 53個의 아미노酸으로 構成되어 있으며, 其中에서 37個의 아미노酸은 urogastron 과 같기 때문에 거의 같은 生物學的作用을 가지고 있는 것으로 보고 있

다²³⁾.

EGF는 aspirin으로 인한 化學的損傷에 대해 防禦의 인 役割이 있으며 DNA合成을 刺戟하고, 酸抑制量보다도 적은 量으로도 潰瘍形成을 抑制하는 實驗結果로 보아 細胞防禦作用이 있는 것으로 解釋되고 있다²⁴⁾.

人體에서 分離된 urogastrone은 唾液이나 胃液에 存在하여 基礎胃液分泌나 刺戟劑로 인한 酸分泌를 抑制하며, 血清內 gastrin 量의 變化가 없는 것으로 알려져 있다. 臨末의으로 潰瘍의 治療에 使用되고 있으며, 對照群에 비해 有意한 治療效果가 있다고 報告되었다.

混合療法

潰瘍의 治療劑는 種類가 많고, 作用機轉이 다르며, 또한 潰瘍의 原因도 單純한 것이 아니고 複合的인 것이어서 數個藥品을 混合해서 使用하는 것이 常例의이어서 이에 대한 많은 報告가 發表되었다. 數年前부터 널리 利用되고 있는 cimetidine과 抗코린劑의 混合療法를 爲始하여 많은 藥劑들이 使用되고 있는데 cimetidine으로 治療된 患者에게 cimetidine과 carbenoxolone으로 維持療法를 施行한 群을 比較觀察한 [結果는 carbenoxolone 投與群이 再發率이 적다는 報告도 있다²⁵⁾.

또한 cimetidine과 pirenzepin 同時 使用은 gastrin-oma나 過酸性潰瘍에서 單獨投與 보다 效果가 좋으며 副作用의 發生率도 減少되었다고 하며, ranitidine과 pirenzepine의 同時 投與群은 刺戟劑로 인한 胃酸分泌가 97%까지 抑制되었다고 報告되었다¹⁹⁾.

그러므로 混合療法는 治療效果의 改善뿐만 아니라 副作用의 減少를 가져오는 利點도 있을 것으로 생각된다.

腸 疾 患

腸疾患中에서 炎症性腸疾患인 潰瘍性大腸炎과 Crohn氏病은 歐美各國에서의 報告는 많으나 우리나라에서는 發生頻도가 稀少하여서 그의 治療法은 많이 利用되고 있지 않으며, 成書에 記載된 것과 같이 抗生劑를 包含한 sulfa劑 steroid劑가 많이 使用되고 있으나 近年에는 免疫抑制療法에 대해서 보다 觀心을 갖게 되었다.

한편 近年에 觀心이 높아지고 있는 所謂 過敏性腸症候群은 症狀이 多樣하여서 各個人에 適合한 藥劑를 選擇해야 되겠으나 一般的으로 神經安定劑 抗코린劑를 包含한 平滑筋弛緩劑 그리고 腸膨滿을 抑制하는 藥物들의 混合療法이 보다 有効한 것으로 報告되었고²⁶⁾ 薄荷油의 有効性도 報告된 바 있다²⁷⁾.

結 論

消化器系統中에서 胃腸管의 疾病에 對한 治療劑를 數年間の 文獻을 中心으로 考察해 본 結果 새로운 藥品들이 開發되어 過去보다 좋은 治療效果가 있음을 알 수 있으나 아직도 實驗段階에 있는 藥品도 있으며, 새로운 概念의 藥品들이 開發될 것이 틀림없겠으나 各疾病의 病因의 要因과 關係되는 藥劑를 選擇해서 原因을 除去하는 것이 重要하지만 藥理的作用 뿐만 아니라 副作用을 包含한 臨床的 觀察結果를 比較檢討하여 가장 適合한 藥品으로 治療하는데 努力해야 되겠다.

胃腸管疾病外의 肝 脾臟疾病의 藥物療法에 對해서 記述치 못한 것을 罪悚스럽게 생각하며 앞으로 더욱 새로운 治療法이 開發되어 疾病治療에 利用되기를 期待한다.

REFERENCES

- 1) Gelfond, M., Rozen, P., Keren, S. and Gilat, T.: Effect of nitrate on LOS pressure in achalasia. A potential therapeutic aid. *Gut*, 22: 312-318, 1981.
- 2) Gelfond, M., Rozen, P. and Gilat, T.: Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia.: A clinical manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology*, 83:963-969, 1982.
- 3) Berger, K. and McCallum, R.W.: Nifedipine in the treatment of achalasia. *Ann. Int. Med.*, 96:61-62, 1982.
- 4) Brittain, R.T. and Daly, A.: A review of the animal pharmacology of ranitidine. A new selective histamine H₂ antagonist. *Scand. J. Gastroent.*, 16:Suppl. 69. 1-8, 1981.
- 5) Fitzpatrick, W.J.F., Blackwood, W.S. and Northfield T.C.: Bed time cimetidine maintenance. Optimum dose and effect on subsequent natural history of duodenal ulcer. *Gut*, 23: 239-242, 1982.
- 6) Stockbrugger, R.W., Cotton, P.B., Eugenides, N., Bartholomew, B.A., Hill, M.J. and Walter, C.L.: Intra-gastric nitrites, nitrosamines and bacterial overgrowth during cimetidine treatment. *Gut*, 23:1048-1054, 1982.

- 7) Schlag, P., Böckler, R. and Peter, M.: *Nitrite and nitrosamine in gastric juice: risk factors for gastric cancer?. Scand. J. Gastroent.*, 17: 145-150, 1982.
- 8) Sewing, K-FR, Billians, A. and Malchow, H.: *Comparative study with ranitidine and cimetidine on gastric secretion. Scand. J. Gastroent.*, 16: Supp. 69, 45-47, 1981.
- 9) Walt, R.P., Male, P-J., Rawling, J., Hunt, R.H., Milton-Thompson, G.J. and Misiewicz, J.J.: *Comparison of the effects of ranitidine, cimetidine and placebo on the 24 hours intra-gastric acidity and nocturnal acid secretion in patients with duodenal ulcer. Gut*, 22:49-54, 1981.
- 10) Zeitoun, P. and d'Azemar, P.: *International multicentre clinical trial of ranitidine in duodenal ulcer. Comparison with cimetidine. The clinical use of ranitidine: 143-147, 1982. Ed. Misiewicz J.J. and Wormsley K.G. The medicine publishing Foundation. Oxford, Great Britain.*
- 11) Mills, J.G., Brunet, D.L., Griffiths, R., Hunt, R.H., Diana Vincent, Milton-Thompson, G.J. and Burland, W.L.: *Oxmetidine: Clinical pharmacological studies with a new H₂-receptor antagonist. Gut*, 23:157-163, 1982.
- 12) Gugler, R., Rohner, H-G, Kratochvil, P., Brandstätter, G. and Schmitz, H.: *Effect of smoking on duodenal ulcer healing with cimetidine and oxmetidine. Gut*, 23:866-871, 1982.
- 13) Richardson, C.T., Feldman, M., Brater, C. and Welborn, J.: *Tiotidine, A new long-acting H₂ receptor antagonist: comparison with cimetidine. Gastroenterology*, 80:301-306, 1981.
- 14) Londong, W., Londong, V., Ruthe, C. and Weizert, P.: *Complete inhibition of food-stimulated gastric acid secretion by combined application of pirenzepine and ranitidine. Gut*, 22: 542-548, 1981.
- 15) Sheers, R. and Roberts, N.B.: *The effects of pirenzepine and ranitidine on pepsin secretion. Pirenzepine*, 83-87, 1982. Ed. Dotevall G. *Excerpta Medica, Netherland.*
- 16) Gibinski, K., Gabryelewicz, A., Novak, A., Hasik, J. and Marlicz, K.: *Healing rate and rapidity of healing in pirenzepine treated gastric and duodenal ulcers. Pirenzepine*, 177-183, 1982. Ed. Dotevall G. *Excerpta Medica, Netherland.*
- 17) Bohman, T., Myren, J., Flater, O. and Schrupf, E.: *The effect of trimipramine, cimetidine and atropine on gastric secretion. Scand. J. Gastroent.*, 15:177-182, 1980.
- 18) Valves, K., Skang, O.E., Larsen, S. and Migren, J.: *Trimipramine and duodenal ulcer. Scand. J. Gastroent.*, 15:Supp. 58, 71-78, 1980.
- 19) Lam, S.K., Lam, K.C., Lai, C.L., Yeung, C.K., Yam, L. Y.C. and Wong, W.S.: *Treatment of duodenal ulcer with antacid and sulphuride. A double-blind controlled study. Gastroenterology*, 76:315-322, 1979.
- 20) Sutton, D.R.: *Gastric ulcer healing with tripotassium dicitrato bismuthate and subsequent relapse. Gut*, 23:621-624, 1982.
- 21) Vantrappen, G., Rutgeerts, P., Broeckaert, L. and Janssens, J.: *Randomized open controlled trial of colloidal bismuth subcitrate tablets and cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. Gut*, 21:329-333, 1980.
- 22) Ippolite, A.F., Isenberg, J.I. and Hagie, L.: *Effect of oral and intravenous 16-16-Dimethyl prostaglandin E₂ in duodenal ulcer and Zollinger-Ellison syndrome patients. Gastroenterology*, 80:55-59, 1981.
- 23) Koffman, C.G., Elder, J.B., Gangli, P.C., Gregory, H. and Geary C.G.: *Effect of urogastone on gastric secretion and serum gastrin concentration in patient with duodenal ulcer. Gut*, 23:951-956, 1982.
- 24) Konturek, S.J., Radecki, T., Brzozowski, T., Piasruck, I., Dembinski, A., Dembinska-Kiec, A., Zmuda, A., Gryglewski and Grerory, H.: *Gastric cytoprotection by epidermal growth factor. Role of endogenous prostaglandin and DNA synthesis. Gastroenterology*, 81:438-443, 1981.
- 25) Guslandi, M., Cambielli, M. and Tittobello, A.:

- Carbenoxolone maintenance in cimetidine-healed patients. Scand. J. Gastroent., 15:369-371, 1980.*
- 26) Ritchie, J.A. and Truelove, S.C.: *Treatment of irritable bowel syndrome with lorazepam, hyoscinebutylbromide and ispaghula husk. Brit. Med. J., 1:376-378, 1979.*
- 27) Rees, W.D.W., Evans, B.K. and Rhodes, J.: *Treating irritable bowel syndrome with peppermint oil. Brit. Med. J., 2:835-836, 1979.*
-