

회주의 위궤양 발생에 미치는 대상회전 제거 및 미주신경 절단의 영향*

가톨릭대학 의학부 생리학교실

박형진 · 강숙희 · 조양혁 · 김 철**

=Abstract=

Influence of cingulate cortical ablation and vagotomy upon gastric ulceration in rats*

Hyoung Jin Park, Sook Hee Kang, Yang Hyeok Jo and Chul Kim**

Department of Physiology, Catholic Medical College, Seoul 110, Korea

This study was undertaken to investigate the effect of cingulate cortical ablation upon gastric ulceration, and the pathway through which cingulate cortex exerts the effect.

56 female rats were divided equally into cingulate (cingulate cortical ablation), cingulate-vagal (cingulate cortical ablation and vagotomy), normal control, and vagal (vagotomy) groups.

Cingulate cortex was ablated through a slit-shaped opening (1 mm in width, 13 mm in length) which was made symmetrically on both sides of, and parallel to, the sagittal suture by removing a bone flap from parietal and frontal bones on each side. Vagus nerves on both sides were transected around the distal end of the esophagus. In the normal control animals, surgical intervention ended with scalp incision. All rats were kept without restraint or food deprivation for 3 weeks after surgery. The stomach of each rat was inflated with 7 ml of physiological saline and then removed under deep anesthesia. The mucosal surface was examined under dissecting microscope for the location, shape and number of ulcers, and then enlarged photograph (4X) was taken. The incidence of ulcer in each group was counted and the number of ulceration as well as the total area of glandular mucosa were measured on the photograph.

Results obtained were as follows:

1. The mean number of ulcer per stomach and the total area of ulcer expressed as per millage of the total area of glandular mucosa were significantly higher in the cingulate group than the cingulate-vagal, the normal control and the vagal groups. There was no difference among the latter three groups.

2. The incidence of ulcer in the cingulate group was significantly higher than that in the normal control group and was also higher, though not significantly, than those in the cingulate-vagal and the vagal groups. There was no difference among the normal control, the cingulate-vagal and the vagal groups.

It is inferred from the above results that the cingulate cortex exerts an inhibitory influence upon gastric ulceration and that this influence is mediated by controlling the vagal activity.

* 본 연구는 1977년 가톨릭 중앙의료원 학술연구비로써 이루어진 것임.

** 생리학교실 주임교수

머 리 말

변연계는 일반적으로 자율신경계 및 정서활동에 깊이 관여하고 있는 것으로 알려져 있다(Krmer, 1947; Kaada, 1951; Pool, 1954; 김정진들, 1968; 김철들, 1971). 박형진과 김철(1977)은 흰쥐에서 변연계의 일원인 대상회전을 제거하여 위궤양의 발생이 증가함을 보고하였다. 그러나 이들은 대상회전이 어떠한 기전을 거쳐서 위궤양의 발생에 억제적 영향을 미치는가를 밝히지 않았다. 본 교실의 안병태와 김철(1975) 및 김철들(1976)은 변연계의 다른 일원인 뇌 해마가 미주신경의 중추기전을 억압함으로써 위궤양의 발생에 억제적으로 작용함을 보고하였으며, 김명석들(1976)은 뚜렷하지는 않으나 뇌 해마가 뇌하수체-부신계의 활동을 억압함으로써 위궤양 발생을 억제한다고 발표하였다. 최근에 Bachman 들(1972)과 MacLean (1975)은 월송이의 대상회전 뉴론들에서 미주신경 자극에 반응하여 가시전압이 발생하는지의 여부를 관찰하였던 바 세포 중 약 20%가 미주신경의 연속자극에 반응함을 보고하였으며, 이미 Babkin과 Kite (1950)는 미주신경을 양측성으로 절단하면 대상회전 자극에 의한 위유문운동의 감소효과가 소실됨을 보고하여 대상회전이 미주신경의 기능에 억제적으로 작용함을 보고하였다.

이에 본 연구에서는 대상회전이 위궤양의 발생에 미치는 영향을 확인하고 나아가서 이에 대한 미주신경 절단의 효과를 관찰하여 대상회전의 영향이 적어도 일부 미주신경 중추기전을 통하여함으로써 이루어지는 것이 아닌지를 가리고저 하였다.

재 료 및 방 법

실험동물 : 본 교실에서 계대 사육한 Sprague-Dawley 계의 흰쥐 암컷(평균 체중 230 g, 190~260 g) 56마리를 사용하여 대상회전군(대상회전 제거), 대상회전-미주신경군(대상회전 제거 및 미주신경 절단), 정상대조군, 미주신경군(미주신경 절단) 등 4 무리를 똑같이 14 마리씩으로 나누었다.

수 술 : 대상회전 제거는 다음과 같이 실시하였다. pentobarbital sodium (4 mg/100 g 체중, 복강내 주사)으로 마취한 실험동물의 두개골을 노출시킨 다음 시상봉합에 평행하게 양측성으로 길이가 약 13 mm 되고 폭이 1 mm 되는 골편을 제거하였다. 골편이 제거된 가늘고 긴 구멍의 앞한계는 두개골을 통하여 비쳐

보이는 하뇌정맥에서부터 미측으로 1.5 mm 되는 지점이며, 뒤 한계는 람다봉합(lambda suture)에서 문측으로 1.5 mm 되는 지점이고 외측한계는 시상봉합에서 외측으로 1.5 mm 되는 지점이 되게 하였다. 가늘고 긴 틈새기를 통하여 반대측 대뇌반구의 대상회전 조직을 흡인 제거하였으며 이때 시상정맥동을 다치지 않도록 주의하였다. 미주신경 절단수술에서는 마취시킨 동물을 개복하여 위(胃)를 노출시킨 다음 식도 하단부에서 좌우 미주신경을 완전히 절단하였다. 정상대조군의 수술은 마취하에 머리의 피부만을 절개하였다가 봉합하는 단계에서 수술을 끝냈다. 수술이 끝난 모든 무리의 실험동물에게 항생제(penicillin G, 30,000 unit/100 g 체중)를 주사하여 감염을 예방하였으며 수술후 3주간 동물이 회복되기를 기다린 다음 발정주기가 위궤양 발생에 미치는 영향을 배제하기 위하여 실험을 시작하기 직전에 질도말법(vaginal smear)으로 발정주기를 관찰한 다음 발정정지기 상태에 있는 동물만을 골라 실험을 실시하였다.

위점막의 관찰 : 피험동물의 복강을 열어 식도의 하단부를 결찰하고 십이지장을 통하여 생리적 식염수 7 ml를 위속에 주입함으로써 위를 팽대시킨 후 십이지장마저 결찰한 다음 위를 적출하였다. 적출한 위는 10% formalin 용액속에 5분동안 두었다가 대만(greater curvature)을 따라 절개하고 점막면을 위로하여 재물초자(slide glass)위에 펼쳐 놓은 다음 사진을 찍었다. 이어서 해부현미경을 이용하여 위 점막에 나타난 궤양의 위치, 모습 및 수효를 조사하여 이를 종이위에 묘사하였다. 찍은 사진을 4배로 확대 인화하고 종이 위에 묘사된 위점막의 모습과 대조하여 궤양임을 확인한 다음 투명한 1 mm 방안지로 덮고 위선을 지나는 점막의 전체 윤곽과 개개 궤양의 윤곽을 복사하였다. 방안지에 나타난 개개 궤양의 장경을 측정하는 한편 그 면적과 위선을 지나는 점막 전체 면적을 측정하였다.

측정치의 통계처리 : 위궤양 발생을 즉 위궤양이 발생한 마리수의 실험동물 수효에 대한 백분율과 한마리당 발생한 위궤양의 평균 수효를 셈하였다. 또한 위궤양이 차지하는 총 면적을 위선을 지나는 점막의 전체 면적에 대한 천분율로 환산하였다. 모든 통계처리에 있어서 t test와 χ^2 test를 사용하여 측정치를 분석하였으며 유의수준은 5%에 두었다.

뇌 조직검사 : 마취된 동물의 위를 적출하는 일이 끝나면 곧 심장을 거쳐서 생리적 식염수와 이어서 10% formalin 용액을 관류함으로써 뇌를 고정하였다. 고정된 뇌를 전두면에서 절단하여 70 μ m 두께의 연속 동결

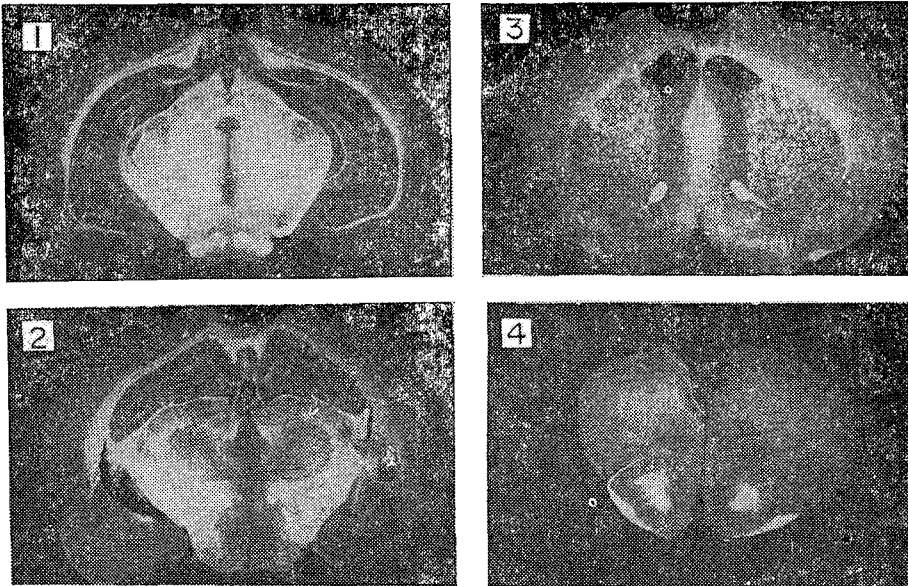


Fig. 1. Coronal sections through the brain of a cingulate cortex-ablated rat at the level of (1) superior colliculus, (2) habenular nucleus, (3) septal nucleus, and (4) anterior pole of frontal lobe.

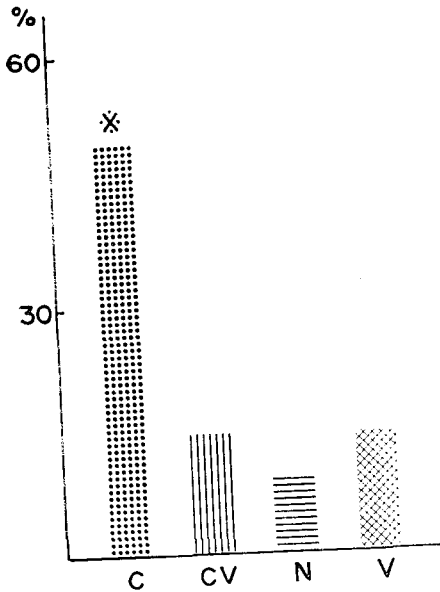


Fig. 2. Incidence of ulcer (%) in cingulate(C), cingulate-vagal(CV), normal control (N) and vagal(V) groups. The asterisk denotes that cingulate value is significantly higher than that of normal control.

절편을 만들었으며 이것을 5 배로 확대 인화한 다음 뇌의 손상부위를 검사하였다. 대상회전이 손상된 정도와 범위는 3 사람이 독자적으로 판단한 것을 종합하여 결정하였다. 대상회전이 제거된 동물의 뇌조직절편들 중에서 한 예를 그림 1에 제시한다.

일반적으로 뇌가 손상된 한계는 앞으로는 전두엽의 첨단부위 부근이었고 뒤 한계는 사구체 상구의 뒷부분이었고 외측으로는 대상속(帶狀束, cingulum bundle) 복측으로는 뇌량(腦梁, corpus callosum)이 위치하는 부위이었다. 대부분의 경우 대상회전의 손상부위는 Krieg (1946)가 펴낸 뇌지도에 의하면 영역 23, 24, 29 b, 29 c 와 32에 해당하였으나 영역 24와 32의 복측부분은 별로 손상되어 있지 않았다. 뇌량의 손상은 9에서 보았고 한쪽 또는 양쪽으로 대상속을 넘어서 뇌가 손상된 것은 6에서 보았다. 9예를 제외한 모든 뇌에서는 대상회전의 조직들이 적으나 남아 있었다.

성 적

퀘양은 위선을 지니는 부분(glandular portion)에서 만 발견되었는데 그중에서도 특히 Shay 들(1945)에 의하여 위체(corpus)라고 명명된 부위에 주로 나타났다. 퀘양은 흔히 출혈반점을 지니는 점막손상의 모습으로

Table 1. Number and total area of ulcers per stomach (Mean±S.D.) in the cingulate, cingulate-vagal, normal control and vagal groups.

Animal group	No. of ulcer/stomach	Total area of ulcer(%)
Cingulate (N=14)	0.57±0.62* ^{***}	0.017±0.019* ^{***}
Cingulate-vagal (N=14)	0.14±0.34	0.004±0.01
Normal control (N=14)	0.07±0.26	0.002±0.008
Vagal (N=14)	0.14±0.34	0.004±0.01

* : Significantly different from the cingulate-vagal value.

** : Significantly different from the normal control value.

*** : Significantly different from the vagal value.

나타났으며 천공을 동반하는 경우는 없었다.

위궤양이 발생한 동물 마리수의 실험동물 수효에 대한 백분율(그림 2)에서 대상회전군의 값(7/14)은 정상대조군의 값(1/14)에 비하여 유의하게 컸으며($p < 0.05$, χ^2 test), 대상회전-미주신경군(2/14)과 미주신경군(2/14)의 값에 비하여는 유의하지는 않으나 큰 경향이 있었다($0.05 < p' < 0.1$, χ^2 test).

실물의 4 배로 확대한 위점막 사진에서 개개 위궤양의 장경을 측정하였으나 모두 2 mm 보다 작았다. 표 1에서 한마리당 발생한 위궤양의 수효는 대상회전군의 값이 대상회전-미주신경군, 정상대조군 및 미주신경군의 값에 비하여 유의하게 컸으며(각각 $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$) 개개 위점막에서 발견되는 모든 궤양이 차지하는 총 면적의 위산을 지니는 점막 전체 면적에 대한 천분율에서도 대상회전군의 값이 대상회전-미주신경군, 정상대조군 및 미주신경군의 값에 비하여 유의하게 컸다(각각 $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$). 그러나 두 성적에 관하여 대상회전-미주신경군, 정상대조군 및 미주신경군사이에는 유의한 차이가 없었다.

고 찰

본 실험에 의하면 아무런 외적 자극을 가하지 않고 충분한 양의 먹이를 주었을 때 위궤양은 위산을 지니는 점막에서만 발생하였다. 이는 스트레스를 가했을 때 위궤양이 발생하는 부위와 동일하나(Brodie, 1962; Brodie 등, 1963; 김철들, 1976), 위의 유문을 절찰하였을 때 발생하는 부위, 즉 Shay 등(1945)에 의한 rumen 과는 다르다. 아무런 스트레스없이 흰쥐에서 위궤양이 발생하는 빈도는 Brodie 와 Hanson (1910)에 의하면 9.4% 정도, 김철들(1976)에 의하면 16.7%, 김명석들(1976)에 의하면 14.8%이었다. 본 실험에서 얻은 성적에 의하면 정상대조군의 값이 7%이어서 이들이 보고한 값보다 다소 적은 듯 하나 본 실험에서는

머리의 피부만을 절개하였다가 다시 봉합하는 것 이외의 다른 조작은 가하지 않았으므로 김철들(1976)과 김명석들(1976)의 보고와 대차가 없다고 볼 수 있겠다.

본 실험에서 대상회전이 제거된 흰쥐의 위궤양 발생 빈도와 한마리당 발생한 위궤양의 수효 및 위궤양이 차지하는 면적은 정상대조군의 값에 비하여 유의하게 컸으므로 박형진과 김철(1977)의 보고와 잘 부합하여 대상회전이 위궤양의 발생에 억제적임을 다시 확인케 한다.

스트레스로 인한 위궤양의 발생은 미주신경의 절단(Brodie 등 1963; 김철들, 1976) 또는 항콜린 동작성 물질의 투여(Brodie 등, 1963)에 의하여 소실되거나 감소한다는 보고가 있는데 이는 미주신경이 위궤양의 발생에 촉진적으로 작용함을 보여준다. Powell 등(1974)은 대상회전을 제거하면 중격핵과 시상하부에서 변성된 신경섬유를 적으나마 발견할 수 있었으며, Domesick (1969)는 대상회전이 중심회백질(central gray substance), 중뇌피개(midbrain tegmentum), 뇌교핵(pontine nucleus)등에 신경섬유를 보낸다고 보고하였다. 한편 Babkin 과 Kite(1950)는 대상회전을 자극하면 위의 유문운동이 억제됨을 보았는데 이러한 현상은 미주신경을 양측성으로 절단함으로써 소실되었으므로 대상회전은 미주신경의 중추기전을 통하여 위의 유문운동에 억제적으로 작용한다고 주장하였으며, 본 실험의 결과에 의하면 대상회전제거에 의한 위궤양 발생의 증가는 미주신경의 절단으로 인하여 소실되었으므로 대상회전이 위궤양발생에 억제적 영향을 끼침에 있어 미주신경이 이에 관련되어 있음을 보여주었다. 이상의 지견들을 종합하면 대상회전은 적어도 일부분 미주신경의 중추기전을 억압함으로써 위궤양의 발생에 억제적으로 작용하리라 추리된다.

그러나 흰쥐에서 cortisol을 투여하면 위상피세포의 점액분비 작용이 감소하고(Robert & Nezamis, 1958; Menguy & Masters, 1963) ACTH와 cortisone의 투

여로 위점막세포들의 재생속도가 늦어진다는 보고가 있으며(Max & Menguy, 1970), 뚜렷하지는 않으나 부신을 적출하면 위궤양의 발생에 미치는 뇌해마의 영향이 약화된다는 보고도 있으므로(김명석들, 1976) 대상회전이 재대로 잘 알려진 뇌하수체-부신계의 활동을 조절하여 위궤양 발생에 억제적 영향을 미칠 가능성을 배제할 수는 없을 것 같다.

맺 음 말

변연계의 일원인 대상회전이 위궤양 발생에 어떠한 영향을 미치며 대상회전의 영향이 어떠한 기전을 거쳐 작용하는가를 알아보기 위하여 다음과 같은 실험을 실시하였다.

흰쥐 암컷 56마리를 대상회전군, 대상회전-미주신경군, 정상대조군, 미주신경군 등 4 무리로 똑같이 14마리씩 나누었다. 동물을 마취시킨 다음 시상봉합에 평행하게 양측성으로 길이가 약 13mm, 폭이 1mm, 되는 골편을 제거하였으며, 그 틈새기를 통하여 대상회전 조직을 흡인제거하였다(대상회전제거술). 미주신경은 식도의 하단부에서 분리하여 양측성으로 완전히 절단하였다. 정상대조군에서는 마취된 동물의 머리의 피부만을 절개하였다가 다시 봉합하였다. 수술후 3주일간 쉬게하여 동물이 회복되기를 기다린 다음 개개무리의 흰쥐들을 마취하여 복강을 열고 위를 적출하였으며, 적출된 위점막을 해부 현미경으로 관찰함으로써 위궤양의 발생여부를 조사하는 한편 실험의 4배로 확대한 사진을 찍고 그 위에서 궤양이 발생한 마리수 및 개개 동물에 나타난 궤양의 수효와 위궤양이 차지하는 총면적을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대상회전군은 대상회전-미주신경군, 정상대조군 및 미주신경군에 비하여 한마리당 발생한 위궤양의 수효와 위궤양이 차지하는 총면적에 있어서 그 값이 유의하게 컸으나 나중 세무리 사이에는 이렇다 할 차이가 없었다.

2. 궤양이 발생한 마리수(위궤양 발생율)에서 대상회전군의 값은 정상대조군의 값에 비하여 유의하게 컸으며 대상회전-미주신경군과 미주신경군의 값에 비하여는 유의하지 않으나 큰 경향이 있었으며 대상회전군을 제외한 나머지 세 무리 사이에는 이렇다 할 차이가 없었다.

이상의 결과로 미루어 보아 대상회전은 흰쥐에서 위궤양 발생에 억제적 영향을 미치며 이는 미주신경의 중추기전을 억압함으로써 이루어지는 것으로 추리된다.

참 고 문 헌

- 1) 안병태, 김철 : 흰쥐의 자발적 위궤양 발생에 미치는 뇌해마제거 및 미주신경 절단의 영향. 가톨릭대학 의학부 논문집, 28:345, 1975.
- 2) Babkin, B.P. and Kite, W.C., Jr.: *Gastric motor effect of acute removal of cingulate gyrus and section of brain stem. J. Neurophysiol.* 13:335, 1950.
- 3) Bachman, D.S., Katz, H.M. and MacLean, P.D.: *Vagal influence on units of cingulate cortex in the awake, sitting squirrel monkey. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 33:350, 1972.
- 4) Brodie, D.A. and Hanson, H.M.: *A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. Gastroenterology* 38:353, 1960.
- 5) Brodie, D.A.: *Ulceration of the stomach produced by restraint in rats. Gastroenterology* 43:107, 1962.
- 6) Brodie, D.A., Hanson, H.M., Sines J.O., and Ader, R.: *Current research on gastric ulcers. J. Neuropsychiat.* 4: 388, 1963.
- 7) Domesick, V.B.: *Projection from the cingulate cortex in the rat. Brain Res.* 12:296, 1969.
- 8) Kaada, B.R.: *Somato-motor, autonomic and electrocorticographic responses to electric stimulation of 'rhinencephalic' and other structures in primates, cat and dog. Acta Physiol. Scand.* 24, Suppl. 83:285, 1951.
- 9) 김정진, 김종규, 김명석 : 대상회전 기타 피질이 손상된 흰쥐들의 행동변화. 대한생리학회지, 2: 187, 1968.
- 10) Kim, C., Kim, C.C., Kim, J.K., Kim, M.S., Chang, H.K., Kim, J.Y. and Lee, I.G.: *Fear response and aggressive behavior of hippocampectomized house rats. Brain Res.* 29:237, 1971.
- 11) Kim, C., Choi, H., Kim, J.K., Kim, M.S., Park, H.J., Ahn, B.T. and Kang, S.H.: *Influence of hippocampectomy on gastric ulcer in rats. Brain Res.* 109:245, 1976.

- 12) 김명석, 안병태, 김철 : 흰쥐의 위궤양 발생에 미치는 뇌해마 제거 및 부신적출의 영향. 대한생리학회지, 10:39, 1976.
- 13) Kremer, W.F.: *Autonomic and somatic reactions induced by stimulation of the cingular gyrus in dogs. J. Neurophysiol.* 10:371, 1947.
- 14) Krieg, W.J.S.: *Connection of the cerebral cortex. I. The albino rat. A topography of the cortical area. J. Comp. Neurol.* 84:221, 1946.
- 15) MacLean, P.D.: *An ongoing analysis of hippocampal input and output: microelectrode and neuroanatomical findings in squirrel monkeys. In: The Hippocampus, ed. Issacson, R.L. & Pribram, K.H., pp. 177-211, New York, Plenum Press, 1975.*
- 16) Max, M. and Menguy, R.: *Influence of adrenocorticotropin, cortisone, aspirin and phenylbutazone on the rate of exfoliation and the rate of renewal of gastric mucosal cells. Gastroenterology* 58:329, 1970.
- 17) Menguy, R. and Master, Y.F.: *Effect of cortisone on mucoprotein secretion by gastric antrum of dogs; pathogenesis of steroid ulcer. Surgery* 54:19, 1963.
- 18) 박형진, 김철 : 흰쥐의 위궤양 발생에 미치는 대상회전 제거의 영향. 가톨릭대학 의학부 논문집 30: 265, 1977.
- 19) Pool, J.L.: *The visceral brain of man. J. Neurosurg.* 11:45, 1954.
- 20) Powell, E.W., Akagi, K., and Hotton, J.B.: *Subcortical projections of the cingulate gyrus in cat. J. Hirnforsch.* 15:269, 1974.
- 21) Robert, A. and Nezamis, J.E.: *Ulcerogenic property of steroides. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 99:443, 1958.
- 22) Shay, H., Komorove, S.A., Fels, S.S., Meraze, D., Gruenstein, M., and Spilet, H.: *A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. Gastroenterology* 5:43, 1945.