

내측 편도핵의 위산분비 촉진작용에서 미주신경의 역할*

가톨릭대학 의학부 생리학교실

김 명 석 · 조 양 혁 · 윤 신 희
한 상 준 · 이 덕 주 · 김 정 진

(1989년 10월 19일 접수)

= Abstract =

Effect of Vagotomy on Gastric Acid Secretory Response to Medial Amygdaloid Stimulation

Myung Suk Kim, Yang Hyeok Jo, Shin Hee Yoon
Sang June Hahn, Duck Joo Rhie and Chung Chin Kim

Department of Physiology, Catholic University Medical College, Seoul 137-701, Korea

Sixty-seven conscious rats prepared with chronic gastric fistula were studied to examine the effect of vagotomy on gastric secretory responses to medial amygdaloid stimulation. Gastric acid output was significantly increased by electrical stimulation of the medial amygdaloid nucleus, and the increases in acid secretion were completely eliminated by vagotomy. However, in rats subjected to stimulation of the medial amygdaloid nucleus plus vagotomy, acid output was almost same as that in only vagotomized rats. And vagotomy itself decreased the acid secretion significantly. These results indicate that the influence of electrical stimulatton of the medial amygdaloid nucleus on acid secretion is carried largely via vagus nerves. And also, without electrical stimulation of medial amygdaloid nucleus, acid secretion is controlled by way of vagus in rats.

Plasma gastrin concentrations were measured following stimulation of the medial amygdaloid nucleus. Plasma levels of gastrin were not significantly altered by stimulation of the medial amygdaloid nucleus with or without vagotomy.

It is therefore inferred from the above results that the facilitatory influence of the medial amygdaloid nucleus on the gastric acid secretion is mediated chiefly via vagal activity and that gastrin is not responsible for the increase in acid secretion in this process.

Key Words: Medial amygdaloid nucleus, Gastric acid secretion, Gastrin, Vagus nerve, Conscious rat

서 론

편도체를 포함한 변연계 (limbic system)는 정서 및 위장관 기능조절에 관여하고 있음이 오래전부터

*본 연구의 일부는 가톨릭 중앙의료원 학술연구 조성비 (1989년도) 및 문교부 학술연구 조성비 (1989년도)로 이루어 졌음.

알려져 오고 있다. 특히 편도체는 위산분비의 중추 조절에 중요한 역할을 한다고 보고되고 있다 (Sen & Anand, 1957; Shealy & Peele, 1957; Grijalva et al, 1986; Yoon et al, 1989). 또한 본 교실에서는 이미 편도체의 부위에 따라 위액분비에 미치는 영향이 다름을 관찰한 바있다. 즉 흰쥐에서 편도체 전반에 걸치는 광범위한 손상후 (Jeoung & Choi, 1983), 그리

고 외측핵(lateral nucl) 또는 기저 외측핵(basolateral nucl) 만의 선택적인 손상후(Park & Choi, 1984) 위산분비의 증가가 관찰되었으며, 외측핵 및 기저 외측핵의 전기 자극시 위산분비가 감소하였다(Kim & Choi, 1985). 최근 Kim들(1987)과 윤들(1989)은 내측 편도핵을 손상 시키면 위산분비가 억제됨을 보고하였다. 구급 및 전기충격에 의한 흰쥐의 위궤양 발생 빈도가 내측 편도핵의 손상으로 인하여 줄어들고 내측 편도핵의 전기 자극시 반대로 증가한다는 보고(Henke, 1980a, 1980b)는 위기능 조절에 편도체가 관여한다는 사실을 뒷받침 해주고 있다. 더우기 내측 편도핵의 자극에 의한 위궤양의 증가는 미주신경절단(vagotomy)에 의해 현저히 감소됨이 보고되었다(Innes & Tansy, 1980). 따라서 본 실험에서는 흰쥐의 내측 편도핵을 전기 자극시 증가하는 위산분비가 미주신경을 거쳐서 이루어 지는지 알아보고, 동시에 혈장 gastrin이 이 기전에 관여하는지 여부를 실험하였다.

실 험 방 법

1. 실험 동물

평균 체중이 232 (205~270)g 되는 흰쥐 수컷 67 마리를 낮과 밤의 주기를 바꾼 사육실(낮 : 20:00~08:00, 밤 : 08:00~20:00)에서 2주이상 사육한후 실험에 사용하였다.

2. 수술 절차

실험동물을 가벼운 ether 마취하에서 검상돌기(xiphoid process)로 부터 정중선을 따라 복벽을 약 2 cm 되게 절개하고 위를 노출시켰다. 전위(rumen)와 위선부(gastric glandular portion)의 경계 부위에서 대만(greater curvature)을 따라 전위쪽으로 약 5 mm 절개한 후 stainless steel로 만든 위배관(gastric cannula ; 길이 : 14 mm, 외경 : 6 mm, 내경 : 5 mm)을 삽입하고 봉합하였다. 배관의 다른쪽은 복벽 밖에 노출시켜서 복벽에 고정하고 복강을 봉합하였다. 동시에 일부의 동물에서는 미주신경절단을 식도-위 접합부로부터 상방 5 mm되는 부위에서 실시하였다. 수술중 미주신경을 에워싸는 주위의 모든 조직도 제거하여 가능한 한 미주신경을 완

전히 절단하도록 하였다. 실험동물이 위배관 삽입 및 미주신경 절단술로부터 회복되기를 기다려, 약 1주일후에 뇌수술을 실시하였다. 실험동물의 복강속에 pentobarbital sodium (45 mg/kg, i.p.)을 주사하여 마취한 다음 동물의 머리를 뇌정위고정장치(Model 1504, David Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA)에 고정하고 무균적으로 머리 피부를 절개하였다. 자극할 편도체의 부위를 Pellegrino등(1979)의 흰쥐 뇌지도에 의거하여 선정된 다음 이를 덮은 두개골에 일측성(오른쪽)으로 직경 1 mm의 구멍을 뚫었다. 이 구멍을 거쳐 자극용 전극을 편도체의 내측핵 부위에 삽입한 후 치과용 cement를 써서 이미 두개골에 장치했던 나사와 함께 두개골에 고정하였다(coordinates; AP: 5.0 mm, L:3.3 mm, H: -3.2 mm). 전극은 stainless steel (직경 : 0.25 mm)을 polyester 수지가 주성분인 니스(vernish)와 enamel로 절연시킨 것으로, 절연후 직경이 0.3~0.4 mm, 길이가 1.1 mm였으며 뇌와 직접 접촉하는 끝부분은(길이 : 0.5 mm) 절연하지 않았다. 이 전극은 내측 편도핵을 전기자극하고 편도체의 후발사(after discharge)를 기록하는 데에도 사용하였다. 한편 전극고정에 사용하였던 나사는 전기자극 및 후발사 기록시 무관 전극으로 사용하였다.

3. 실험 절차

뇌수술로부터 2주일 경과 후 실험동물을 24 시간 동안 물만 섭취토록 한 다음 위액을 채취하였다. 얇은 stainless 철망으로 만든 타원형의 위액 채취용 취상자(장경 : 26 cm ; 단경 : 11 cm ; 길이 : 5.5 cm)에 넣은 후 위배관의 마개를 열고 따뜻한 생리식염수(37°C)로 지꺼기가 안나올 때까지 위내부를 세척하였다. 이때 위가 팽창되지 않도록 생리 식염수의 주입량을 조절하였다. 위내부를 씻어낸 다음 1시간 정도 위액 채취용 상자에 적용시킨후 2시간 동안 위액을 채취하였다. 처음 1시간 동안 공복시의 위액을 채취한후, 둘째번 1시간 동안은 내측 편도핵을 15 분간격으로 4회에 걸쳐 stimulator (Nuclear Chicago, Modol No. 7150, IL, USA)를 사용하여 전기 자극을 가하면서 위액을 채취하였다. 매 회 실시한 전기자극은 biphasic square-wave (0.4 mA intensity, 1.0 msec duration, 40 pulses/sec)로서 5 초동안 가

하였다. 또한 매 실험에서 편도체의 후발사(after-discharge)를 pen recorder (San-ei, type 5108, Tokyo, Japan)로 기록하였다(Yoon et al, 1989). 수술대조군과 정상대조군에서는 상기의 전기자극 없이 매 시간마다 2시간에 걸쳐 위액을 채취하였다.

혈장 gastrin 농도를 측정하기 위하여 복대동맥에서 채혈(4~5 ml)하였다. heparin이 들어 있는 시험관에 채취된 혈액을 얼음상자에 일시 보관한 다음 냉온 원심침전기(4°C)를 사용하여 혈장을 분리하였으며, 분리된 혈장중 0.5 ml를 취하고 여기에 Trasylol 대용액(500 KIU/ml)을 첨가하여 gastrin의 방사면역측정(radioimmunoassay)시까지 -20°C 냉동기에 보관하였다.

상기의 실험절차가 끝난 후 생리 식염수와 곧 이어서 10% 포르말린으로 심장을 거쳐서 관류하여 뇌를 고정하였다. 고정된 뇌를 전두면에서 절단하여

60 μm 두께의 연속 동결절편을 만들고 각 절편들을 약 5 배로 확대하여 사진을 찍었으며, 이 사진에 의거하여 내측 편도핵 내의 자극전극의 위치를 확인하였다.

위산 및 혈장 gastrin 농도 측정 : 채취한 위액을 원심침전하여 상층액을 얻은 다음 체중 100 g당으로 환산하여 위액분비량(volume)으로 삼았으며, 0.01 N NaOH 용액으로 pH가 7.4로 되기까지 자동적정기(autotitrator; Dosimat, Metrohm Ltd, Herisau, Switzerland)로 적정하여 위액의 산도 및 위산 배출량을 산출하였다. 복대동맥에서 채취한 혈액의 혈장 gastrin 농도는 Tai와 Chey (1976)의 방사면역방법으로 측정하였다.

4. 통계적 검정

각 군에서 얻은 측정치는 평균±표준오차(M±SE)로 표시하였고, t 검정(Student's t-test for non-

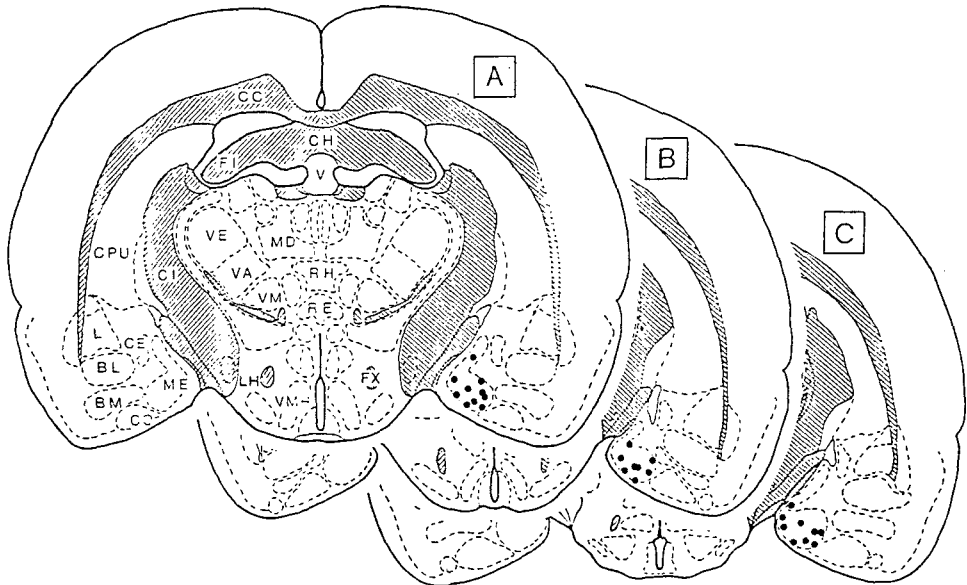


Fig. 1. Locations (closed circles) of 27 electrode tips (derived from A & AV on Fig. 2) in the medial amygdaloid nucleus. Brain sections are reproduced from the atlas of Pellegrino et al (1979). A: hippocampal level B: ant. thalamic level C: tuberal region level

Abbreviations; BL: basolateral nucl., BM: basomedial nucl., CC: corpus callosum, CE: central nucl., CH: hippocampal commissure, CI: internal capsule, CO: cortical nucl., CPU: caudate & putamen, FI: hippocampal fimbria, FX: fornix, L: lateral nucl., LH: lateral hypothalamus, MD: dorsomedial thalamus, ME: medial nucl., RE: reuniens thalamus, RH: rhomboid thalamus, V: ventricle, VA: ventroanterior thalamus, VE: ventral thalamus, VM: ventromedial thalamus, VMH: ventromedial hypothalamus

paired data)으로 각 군의 측정값을 비교하였으며, 유의성의 수준을 5%에 두었다.

실험 성적

내측 편도핵에 삽입한 전극의 끝부분은 대체로 해마교련(hippocampal commissure) 수준에서 시상하부(hypothalamus)의 용기부위(tuberal region) 수준에 걸쳐서 위치하였다(Fig. 1).

대부분의 내측핵 내에서도 내측보다는 외측부위에 위치한 예가 많았으며, 모든 예에서 전극은 선상체(corpus striatum)의 윗부분 및 시삭(optic tract)의 외측을 거쳐서 내측 편도핵에 도달하였다. 이때

자극전극의 끝부분이 내측 편도핵에 도달하지 않은 동물은 성적에서 제외되었다.

각 군에서의 위액분비량, 산도 및 위산배출량은 Fig. 2에서 제시하였다. 위액의 분비는 첫번째 1시간에 비하여, 두번째 1시간동안 저하되는 경향을 보였다. 내측 편도핵을 자극시, 정상대조군 및 수술대조군에 비해 위액분비량은 유의하게 증가하였다(위액분비량 : $p < 0.05$; 위산배출량 : $p < 0.01$). 그러나 수술대조군 및 정상대조군 사이에 아무런 차가 없었다. 한편 내측 편도핵의 자극에 상관없이 미주신경절단시에는 모든 군에서 위산배출량 및 위액분비량은 감소되었다(위산배출량 : AV vs OC: $p < 0.01$; AV vs NC: $p < 0.02$; V vs OC: $p < 0.02$; V vs NC:

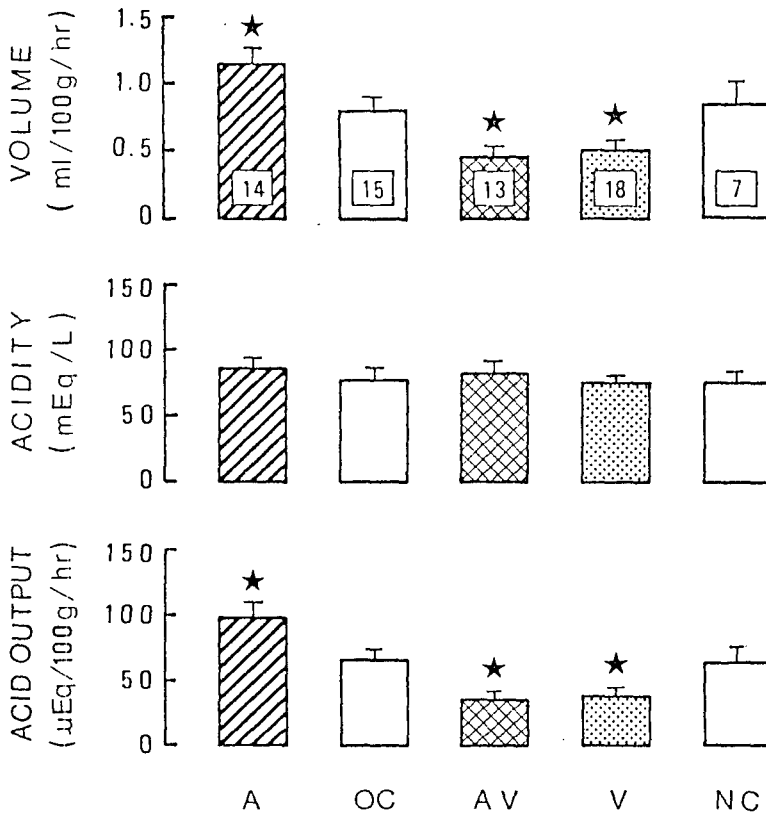


Fig. 2. Mean volume, acidity, and acid output of gastric secretion in basal state of the medial amygdaloid nucleus (A), the operated control (OC), the amygdalovagal (AV), the vagal (V), and the normal control (NC) groups. Vertical graduations represent 1 SE. The number of animals in each group is shown at the base in each column of upper tracings.

★ : Significantly different from those of operated and normal control groups.

Table 1. Mean (\pm SE) plasma gastrin concentrations in basal state of the medial amygdala, the operated control, the amygdalovagal, the vagal and the normal control groups

Groups	N	Gastrin concentrations (pg/ml)
Medial amygdala	14	65.2 \pm 7.3
Operated control	15	81.6 \pm 7.6
Amygdalovagal	13	65.3 \pm 11.8
Vagal	18	95.8 \pm 12.7
Normal control	7	69.2 \pm 6.1

$p < 0.05$; 위액분비량 : AV vs OC: $p < 0.01$; AV vs NC: $p < 0.02$; V vs OC: $p < 0.002$; V vs NC: $p < 0.02$).

더우기 미주신경절단후에는 내측 편도핵 자극군과 수술대조군 사이에 위산배출량의 차를 관찰할 수 없었다. 혈장 gastrin 농도는 내측 편도핵의 전기자극 혹은 미주신경절단에 의해 변화하지 않았다 (Table 1).

고 찰

본 실험에서 흰쥐에서 내측 편도핵을 전기자극시 기초상태의 위산분비가 증가하였다. 이는 편도체의 중심 내측핵을 파괴하면 위산분비가 유의하게 줄어든다는 Grijalva 등(1986)의 실험 결과와 잘 일치한다고 볼 수 있다. 한편 흰쥐에서 구금과 동시에 꼬리에 전기충격을 가하여 발생하는 위궤양의 발생율이 편도체의 내측핵을 전기자극함으로써 유의하게 증가된다는 보고가 있다 (Henke, 1980a). 그러므로 본 실험의 결과와 함께 미루어 볼 때, 정상시 내측핵은 위산분비 기능에 촉진적으로 영향을 미친다고 생각된다.

위산분비에 관한 편도체의 영향은 편도체내의 여러 부위와 사용되는 실험동물의 종류에 따라 다르다고 보고 되고 있다. 즉 고양에서 전내측핵 (anteromedial nucl.) 혹은 기저외측핵 (basolateral nucl.)을 전기자극하면 위의 산도가 대체로 증가하는 반면 (Sen & Anand, 1957; Shealy & Peele, 1957) 원숭이에서는 편도체의 전기자극시 위산분비가 감소한다

(Smith & McHugh, 1967). 편도체 내의 여러핵들과 뇌의 다른 여러구조물들과의 섬유연락 상황이 해부학적으로 각각 다르므로 (Fox, 1940; De Olmos, 1985), 각각의 편도핵이 자기 다른 기능을 수행하는 것은 가능할 것으로 추측된다. 뿐만 아니라 정서, 행동 및 자율신경 기능등에 미치는 편도체의 역할도 편도체 핵에 따라 다르게 알려지고 있다 (Gloor, 1960; Hilton & Abrozyna, 1963; Kaada, 1972; Henke 1980a).

본 실험에서 내측 편도핵의 자극에 의한 위산분비의 촉진적 작용은 미주신경 절단에 의해 완전히 소실되었다. 더우기 미주신경 절단만 받은 동물에서 위산분비는 정상대조군에 비하여 유의하게 감소하였고, 미주신경절단 및 내측 편도핵 자극을 동시에 받은 동물의 위산분비량과 차가 없었다. 이들 결과는 뇌에 아무 조작도 가하지 않은 상태에서도 흰쥐의 위산분비는 미주신경을 거쳐서 일어남을 시사해 주며, 또한 내측 편도핵의 자극에 의해 증가된 분량의 위산은 다른 위산분비 기전의 관련없이 미주신경만을 거쳐서 분비된 것임을 의미한다. 편도체의 내측핵은 계통발생학적으로 편도체 중에서도 피질 내측 핵군에 속하며 (Fox, 1940) 이 피질 내측 핵군은 위장관 기능과 관련이 많은 시상하부와 많은 섬유연락을 갖는다고 밝혀졌다 (Krettek & Price, 1978). 특히 복측 편도체 원심섬유 (ventral amygdalofugal pathways)는 편도체와 시상하부 (preoptic-hypothalamus)를 연결하며 (Lammers, 1972; De Olmos, 1985), 편도체는 직접 하부뇌간의 고속핵 (nucleus of the solitary tract) 및 미주신경의 배측 운동핵 (dorsal motor nucleus of the vagus)과도 섬유연락하는 것으로 증명되었다 (Hopkins & Holstege, 1978; van der Kooy et al, 1984). 또한 Henke는 (1980b) 흰쥐의 위궤양이 내측 편도핵의 전기자극으로 증가되며 이 증가는 복측 편도체 원심섬유의 절단으로 인하여 소실됨을 관찰하였다. 그러므로 흰쥐에서 위산분비에 대한 편도체의 촉진작용은 복측 편도체 원심섬유를 경유하여 시상하부를 거쳐 일어나는 것으로 추리된다.

이들 업적들로 미루어 내측 편도핵은 복측 편도체 원심섬유를 통해, 시상하부 또는 하부뇌간의 자율신경 조절 영역을 거쳐 미주신경을 통하는 부교감

신경 기능에 의하여 위산분비에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

본 실험에서 흰쥐에서 내측 편도핵의 자극에 의하여 위산 분비는 증가하였으나 혈장 gastrin 농도는 내측 편도핵의 자극으로 인하여 변화하지 않았다. 이는 위산분비에 대한 내측 편도핵의 촉진 작용에 gastrin은 관여하지 않음을 시사한다.

그러므로 상기의 결과들을 종합하면 위산분비에 대한 내측 편도핵의 촉진적 작용은 미주신경을 거쳐서 일어나며 혈장 gastrin은 관여하지 않는 것으로 사료된다.

결 론

본 실험은 위배관을 장치한 67마리의 수컷흰쥐에서 내측 편도핵의 전기자극에 의한 위산분비 촉진작용에서 미주신경의 역할을 구명하고자 실시하였다. 내측 편도핵의 자극에 의해 위산배출량 및 위액분비량은 유의하게 증가하였으며, 편도핵 자극으로 증가된 위산배출량 및 위액분비량은 미주신경절단에 의해 완전히 소멸되었다. 이 결과는 내측 편도핵의 위산분비에 대한 촉진 작용은 내측 편도핵이 자극되지 않은 상태 즉 안정시에도 미주신경을 거쳐 일어나는 것을 의미한다. 내측 편도핵 자극후 혈장 gastrin 농도는 미주신경과는 관계없이 변화가 없었다. 이상의 결과로 미루어 위산분비에 대한 내측 편도핵의 촉진작용은 주로 미주신경을 거쳐 일어나며, 이 과정에 혈장 gastrin은 관여하지 않는 것으로 사료된다.

REFERENCES

De Olmos J, Alheid GF & Beltramino CA (1985). Amygdala. In: Paxinos G(ed) *The Rat Nervous System*, Academic Press, Sydney, p223-334
 Fox AC (1940). Certain basal telencephalic centers in the cat. *J Comp Neurol* 72, 1-62
 Gloor P (1960). Amygdala. In: Magoun HW (ed) *Handbook of Physiology* Sect 1: Neurophysiology Vol. II Am Physiol Soc, Washington DC, p 1395-1420
 Grijalva CV, Taché Y, Gunion MW, Walsh JH & Geiselman PJ (1986). Amygdaloid lesions attenuate

neurogenic gastric mucosal erosions but do not alter gastric secretory changes induced by intracisternal bombesin. *Brain Res Bull* 16, 55-61
 Henke PG (1980a). The amygdala and restraint ulcers in rats. *J Comp Physiol Psychol* 94, 313-323
 Henke PG (1980b). The centromedial amygdala and gastric pathology in rats. *Physiol Behav* 25, 107-112
 Hilton SM & Abrozyna AW (1963). Amygdaloid region for defence reactions and its efferent pathways to the brain stem. *J Physiol (London)* 165, 160-173
 Hopkins DA & Holstege G (1978). Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Exp Brain Res* 32, 529-547
 Innes DL & Tansy MF (1980). Gastric mucosal ulceration associated with electrochemical stimulation of the limbic brain. *Brain Res Bull* 5, Suppl 1, 33-36
 Jeoung JW & Choi H (1983). Effect of amygdaloid lesion on gastric acid secretion and plasma gastrin concentration in rats. *J Cath Med Coll (Seoul)* 36, 791-801 (in Korean)
 Kaada BR (1972). Stimulation and regional ablation of the amygdaloid complex with reference to functional representations. In: Eleftheriou BE (ed) *The Neurobiology of the Amygdala*, Plenum Press, NY, p 205-281
 Kim MS, Yoon SH, Sim YR, Sim SS, Kim CC & Choi H (1987). Effect of damage to the amygdala on gastric acid secretion and plasma gastrin concentration in rats. *Gastroenterology* 92, 1465 (Abstract)
 Kim TU & Choi H (1985). Gastric acid secretion and plasma gastrin concentration following electrical stimulation of the basolateral-lateral nuclear group of amygdaloid body in rats. *J Cath Med Coll (Seoul)* 38, 853-862 (in Korean)
 Krettek JE & Price JL (1978). Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat. *J Comp Neurol* 178, 225-254
 Lammers HJ (1982). The neural connections of the amygdaloid complex in mammals. In: Eleftheriou BE (ed) *The Neurobiology of the Amygdala*, Plenum Press, NY, p 123-143
 Park H & Choi H (1984). Effect of damage to the lateral-basolateral nuclear group of amygdaloid body on gastric acid secretion and plasma gastrin concentra-

- tion in rats. *J Cath Med Coll* (Seoul) 37, 345-357 (in Korean)
- Pellegrino LJ, Pellegrino AS & Cushman AJ (1979). *A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain* (2nd ed), Plenum Press NY & London.
- Sen RN & Anand BK (1957). Effect of electrical stimulation of the limbic system of brain ('visceral brain') on gastric secretory activity and ulceration. *Ind J Med Res* 45, 515-521
- Shealy CN & Peele TL (1957). Studies on amygdaloid nucleus of cat. *J Neurophysiol* 20, 125-139
- Smith GP & McHugh PR (1967). Gastric secretory response to amygdaloid or hypothalamic stimulation in monkeys. *Am J Physiol* 213, 640-644
- Tai H-H & Chey WY (1976). Simultaneous radioimmunoassay of secretin and gastrin. *Anal Biochem* 74, 12-24
- Yoon SH, Kim CC, Kim MS, Jo YH, Hahn SJ, Kim MH & Choi H (1989). Effect of medial amygdaloid nucleus on gastric acid secretion and plasma gastrin concentration in conscious rats. *Kor J Physiol* 23, 119-127 (in Korean)
- van der Kooy D, Koda LY, McGinty JF, Gerfen CR & Bloom FE (1984). The organization of projections from the cortex, amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat. *J Comp Neurol* 224, 1-24