대한한의학회지 : 제 20권 2호
K.O.M.S. Vol. 20. No. 2. 1999

원저

지주막하출혈에 의한 뇌기저동맥의 형태학적 변화에 미치는 凉膈散火湯의 효과

李東垣*, 李源哲**

ABSTRACT

The Effect of Yangkyuksanhoa-tang Extracts on the Morphological Changes of the Basilar Artery after Cerebral Subarachnoid Hemorrhage

Dong-Won Lee* · Won-Chul Lee**

* Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Dongshin University, Naju, Korea
** Dept. of Internal medicine, College of Oriental Medicine, Dongguk University, Kyongju, Korea

The present study was performed to investigate the effect of Yangkyuksanhoa-tang on the morphological changes of the basilar artery after experimentally induced subarachnoid hemorrhages(SAH). Yangkyuksanhoa-tang has been used freguently for cerebrovascular accident.

Sprague Dawley rats weighing between 350-400 g were used. The 6 normal rats and 24 SAH elicited rats were used. The SAH induced by injection of the fresh autologus heart blood (0.3-0.4 ml) into the cisterna magna through the posterior atlanto-occipital membrane. Sample group was given 3.3 mℓ/kg/day of Yangkyuksanhoa-tang extracts for 2 days after SAH. The experimental animals were killed at 48hrs after SAH.

The morphological changes of the arterial walls were examined by light and electron microscopy. Following are the obtained results:

1. In SAH elicited rats, the size of the lumen in basilar artery was diminished by about 45% and the thickness of arterial wall was increased by about 82%. In SAH elicited rats with Yangkyuksanhoa-tang treatment, the size of the lumen in basilar artery was merely diminished by about 18% and the thickness of arterial wall was merely increased by about 19%.

2. In light microscopic examination, the endothelium was swollen into a cuboid shape and the layer of smooth muscle was increased in the basilar artery of SAH elicited rats. In SAH elicited rats with Yangkyuksanhoa-tang treatment, the size of the lumen in basilar artery was enlarged and the thickness was decreased than in SAH elicited rats. The endothelium was flattened into a squamous shape and the layer of smooth muscle was decreased more than in SAH elicited rats.

* 동신대학교 한의과대학 신경정신과학 교실
** 동국대학교 한의과대학 내과학 교실
접수: 99. 7. 28 최종수정: 99. 8. 16 연락처: 이동원 T. 0661-729-7166

3. In electron microscopic examination, the endothelial cells with fragmentation nuclei were changed into a cuboid shape and the internal elastic lamina were folded at the basilar artery of SAH elicited rat. The nuclei of smooth muscle cells were changed into a round or crumpled shape. The length of smooth muscle was shorten and thickness was increased. But all kinds of morphologic changes were diminished in SAH elicited rats with Yangkyuksanhoa-tang treatment.

Conclusion : Yangkyuksanhoa-tang extracts were effective to treat cerebral vasospasm after experimentally induced subarachnoid hemorrhage in rats.

Key word : Yangkyuksanhoa-tang extracts, subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, rat.

Ⅰ. 서 론

지주막하출혈은 지주막하강에 출혈이 일어나서 뇌척수액에 혈액이 혼입된 상태를 말하는데, 주로 뇌동맥류의 파열과 뇌동정맥기형의 손상이 원인이다[1]. 출혈 후에는 여러가지 지연성의 합병증이 나타나며, 이 중 뇌혈관연축은 혈관의 분포 영역에 뇌허혈 및 뇌경색 현상을 일으켜 의식장애, 반신마비 및 언어장애 등의 문제를 야기한다[2].

뇌혈관연축에는 지주막하강에 존재하는 혈괴의 작용[3-6], 혈관 내피세포의 파괴[7-9], 혈관의 경직성 증가[10-13], 미토콘드리아 내 칼슘의 변화[14] 및 혈관벽에 존재하는 신경전달물질이나 신경펩타이드의 작용[15-17] 등 여러가지 요소들이 복잡하게 관여한다고 알려져 있으나 아직도 명확한 원인이 밝혀지지는 않았다.

현재 임상에서는 조기에 유출된 혈괴를 수술적 방법으로 제거한 후 섬유소 용해제로 세척하고[18,19] triple H therapy(hypertension, hypervolemia and hemodilution)를 시행하며[20] calcium channel blocker[21]나 steroid[22]를 투여하는 등의 방법을 사용하고 있으나 아직도 뚜렷한 치료법을 찾지는 못하고 있다.

한의학에서 지주막하출혈은 中風이나 頭痛 등의 범주에서 치료되고 있으며, 최근 中醫學에서도 이를 辨證施治하여 유의한 효과가 있었음을 보고하고 있으나[23,24] 임상적인 관찰일 뿐 이를 실험적으로 규명한 연구는 진행되지 않았다. 凉膈散火湯은 李[25]의 《東醫壽世保元》에 少陽人 胸膈熱證을 치료하는 처방으로 처음 기재되었으며, 少陽人의 中風痰熱證에 빈번히 응용된다[26,27].

그러므로 저자는 현재 임상에서 다용되고 있는 凉膈散火湯이 지주막하출혈 이후의 혈관연축에 미치는 효과를 알아보기 위하여, 흰쥐를 대상으로 실험적 뇌지주막하출혈을 일으키고 藥材를 경구 투여하여 그 효능을 조사하였다. 출혈 후 혈관의 크기변화를 Image Analysis를 이용하여 현미경상에서 분석하고, 혈관벽의 미세구조적 형태변화를 전자현미경으로 관찰한 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하고자 한다.

Ⅱ. 실 험

1. 동 물

본 연구는 대한동물실험센타에서 구입한 350-400 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 대상으로 실험을 실시하였다. 정상군(Normal group)으로 아무런 처치를 하지 않은 동물 6마리를 사용하였고, 30마리 동물에서 뇌지주막하 출혈을 유발시켜, 직후 사망한 4마리와 24시간 이내 사망한 2마리를 제외한 24마리 동물을 사용하였다.

2. 凉膈散火湯 추출액의 제조

본 실험에 사용된 凉膈散火湯은 동국대학교 한방병원에서 조제된 것으로, 1첩의 분량은 아래와 같다. 凉膈散火湯 추출액의 제조는 우선 2첩을 증류수 1,000 ㎖에 넣어 2시간동안 전탕한 다음 원심분리 후 여과하고, 그 여

The Amount and Composition of Yangkyuksanhoa-tang Extracts

Species	Part used	*Latin name*	Dose(g)
Rehmannia glutinosa LIBOCH.	Rhizomes	*Rhizoma Rehmanniae*	8.0
Lonicerae japonica THUNB.	Lignum	*Lignum Lonicerae*	8.0
Forsythia koreana NAKAI.	Fruits	*Fructus Forsythiae*	8.0
Gardenia jasminoides ELLIS.	Fruits	*Fructus Gardeniae*	4.0
Mentha arvensis var. piperascens MAK	Herb	*Herba Menthae*	4.0
Anemarrhena asphodeloides BGE.	Rhizomes	*Rhizoma Anemarrhenae*	4.0
Gypsum	$CaSO_4 \cdot 2H_2O$	*Gypsum Fibrosum*	4.0
Ledebouriella divaricata (TURCZ)UKEL.	Roots	*Radix Ledebouriellae*	4.0
Schizonepeta tenuifolia var. japonica KITAG.	Herb	*Herba Schizonepetae*	4.0

액을 rotary evaporator에서 100 ㎖로 농축하여 사용하였다.

3. 뇌지주막하출혈의 유발 및 약재 투여

실험동물의 복강으로 pentobarbital sodium (30 ㎖/kg)을 주사하여 마취시키고 뇌정위장치에 고정하였다. 심장을 통하여 0.3-0.4 ㎖의 혈액을 채취하여 23 G의 주사침으로 후환추후두막(posterior atlanto-occipital membrane)을 통하여 대조(cisterna magna)내로 30-60초 동안 주입하였다[28,29]. 뇌지주막하출혈 시술시 대조내로 주입한 혈액이 연수의 호흡중추나 심맥관중추를 압박할 수 있으므로 주의하여 시술하였다. 주입 후 호흡정지가 나타날 때는 인공호흡기(Harvard Respirator, 미국)를 이용하여 소생시켰다.

대조군(Control group)은 지주막하출혈을 유발한 다음 48시간 후에 희생시켜 두개골내의 혈액을 확인한 다음 실험에 사용하였고, 실험군(Sample group)으로는 농축된 凉膈散火湯 추출액을 지주막하출혈 유발 후 매일 3.3 ㎖/kg씩 경구 투여한 군을 사용하였는데, 역시 지주막하출혈 유발 48시간 후 후두개골내에 혈액을 확인하고 실험에 임하였다.

4. 표본 제작

신선한 뇌조직 표본을 얻기 위하여 심장을 통한 관류고정(cardiac perfusion)을 실시하였다. 실험동물의 복강으로 sodium pentobarbital (40 ㎎/kg)을 주사하여 마취시킨 후, 앞가슴벽을 열고 좌심실에서 대동맥쪽으로 카테타를 삽입한 후 생리식염수를 주입(약 50 ㎖)하면서, 우심방의 심방귀 부분을 열어 혈관내의 혈액을 제거하였다. 그리고 고정액으로 300 ㎖의 4% paraformaldehyde(0.1 M phosphate buffered saline(PBS), pH 7.4, 4 ℃)를 주입하여 심장관류고정을 실시하였다. 그 후 두개골에서 뇌를 적출하여 염색방법에 따라 적절히 처리하였다.

5. 광학현미경용 표본 제작

이 염색을 위해서는 통상적인 조직처리과정을 거쳐서 paraffin 포매를 실시한 후 조직절편기(Microtome, American Optical Co.)를 이용하여 제작된 연속조직절편에서 매 300 ㎛마다 한 장씩 5 ㎛ 두께의 조직을 취하여 gelatin을 입힌 slide glass에 얹어 실온에서 4-6시간 건조시킨 후 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였다.

6. 전자현미경용 표본 제작

대조군과 각 실험군의 동물을 마취하에서 상행대동맥을 통하여 관류고정을 실시하였다. 전자현미경 표본은 고정액으로 2% paraformaldehyde(PFA)와 3% glutaraldehyde(Glu)를 포함하는 0.08 M phosphate buffer(PB)액을 사용하였다. 고정 후 뇌를 적출하여 입체현미경(stereomicroscope)하에서 교뇌의 기저구를 따라 위치하는 기저동맥을 분리하여 3-4 ㎜ 길이로 잘게 썰어서 동일 고정액에

4-12시간 동안 후고정을 실시하였다. 그 후 15분씩 3회 씻어서 PB액으로 고정액을 제거하고 1% OsO_4를 포함하는 PB액에 1시간 동안 고정한 뒤 에탄올과 propylene oxide를 이용하여 탈수하였다. 그 후 EMbed 812(EMS, 미국)에 포매하여 60 ℃ 배양기를 이용하여 48시간 동안 중합시켰다. 그 후 중합된 epon block은 ultramicrotome을 이용하여 1 ㎛ 두께로 박절편(semithin section)을 만들어 1% toluidin blue액으로 염색하였고, 광학현미경(Axioskope)으로 관찰하여 목적부위를 선택하였다. 목적부위만을 남기고 모두 trimming하고는 다시 ultramicrotome을 이용하여 60 ㎚ 두께의 초박절편을 만들고 nickel glid위에 조직을 올려서 잘 건조시켰다. 초박절편(ultrathin section)의 glid는 uranyl acetate액에서 16분, 그리고 lead citrate액에서 8분 동안 전자염색을 실시하여 전자현미경(JEOL1200 EX, 일본)으로 100 kV에서 관찰하였다.

7. 결과 분석

광학현미경으로 관찰된 뇌기저동맥의 면적과 혈관의 두께는 Image Analysis(Optimas 5.0, 미국)를 이용하여 측정하였고, student's T-test를 사용하여 $P<0.05$ 수준에서 유의성을 검정하였다.

Ⅲ. 결 과

지주막하출혈이 유발된 흰쥐의 두개골내의 혈액의 분포양상을 보면, 대뇌동맥고리가 형성되는 뇌의 아래쪽 부위에 많은 혈액이 고여있음을 관찰할 수 있었고, 일부 쥐에서는 嗅球(olfactory bulb) 부위까지 혈흔을 관찰할 수 있었다.

본 연구는 지연성 뇌혈관연축의 시기인 지주막하출혈 후 48시간군을 대상으로 凉膈散火湯의 효과를 조사하였다.

1. 광학현미경 소견

1) 정상군

뇌척수막에 싸여서 뇌교와 연수의 아래에 부착되어 있는 뇌기저동맥은 한층의 내피세포와 3층 정도의 평활근으로 구성된 중간막, 그리고 일반적인 다른 혈관에 비하여 상대적으로 두께가 얇은 혈관 외피층으로 구성되어 있었다. 혈관의 내막은 내강쪽으로 약간 볼록한 단층 편평상피로 구성되어 있는데, 이 세포들은 기저막에 의해 지지되고 있었다. 중간막은 혈액의 진행방향과 수직의 방향으로 달리는 평활근세포가 길게 배열되어 있는데, 길고 납짝한 세포질과 그 중심부의 역시 길고 납짝한 핵을 관찰할 수 있었으며, 사이사이로 탄력섬유들을 관찰할 수 있었다. 외막에서는 아교섬유를 포함하는 여러 결합조직이 싸고 있었다(Fig. 1).

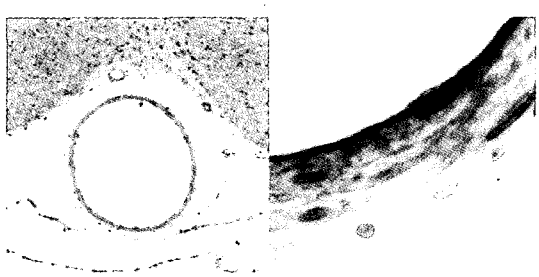

Fig. 1. The normal morphology of basilar artery(Normal group). Left: (H&E. x200). Right: The semi-thin section(Toluidine blue. x1000).

2) 대조군

대조군에서는 기저동맥의 내강이 많이 수축되어 있었는데, 내피세포들이 수축되어 동맥의 내강으로 많이 돌출하여 나타났고, 핵도 타원형으로 변하였다. 그리고 내탄력막이 많이 주름져 있었으며, 혈관내막의 일부지역에서 내피상피가 두꺼워져 있었다. 중간막에서는 평활근세포의 길이가 짧아지고, 그 두께가 두꺼워졌으며, 평활근의 층이 증가하였다. 외막에서는 지주막하강에 위치하는 혈괴에 포함되어 있는 적혈구가 관찰되었으나, 형태적인 변화는 거의 나타나지 않았다(Fig. 2).

Fig. 2. The structure of basilar artery in subarachnoid hemorrhage(SAH) elicited rat(Control group). Left: The lumen(L) size of basilar artery was diminished and the thickness was increased(H&E. x200). Right: The semi-thin section. The endothelium(arrow head) was swelled as cuboid shape and the layer of smooth muscle(S) were increased(Toluidine blue. x1000).

3) 실험군

실험군에서는 기저동맥의 내강의 크기가 대조군에 비하여 많이 증가하여 나타났는데, 혈관내피세포들의 모습은 대조군에 비하여 많이 납짝해 졌으며, 중간막의 평활근의 세포도 대조군에 비하여 납짝해지고, 근육층의 수도 줄어드는 것을 관찰할 수 있었다. 외막에서는 대조군과 마찬가지로 지주막하강에 위치하는 혈괴에 포함되어 있는 적혈구가 관찰되었으나, 형태적인 변화는 거의 나타나지 않았다(Fig. 3).

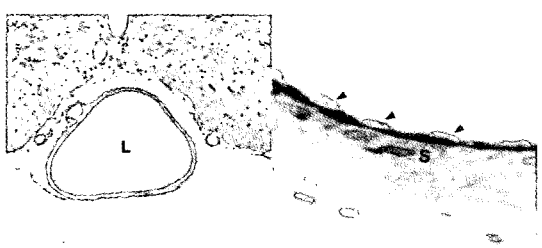

Fig. 3. The structure of basilar artery in SAH elicited rat with Yangkyuksanhoa-tang(YST) treatment(Sample group). Left: The lumen(L) size of basilar artery was enlarged as compare with SAH elicited rat and the thickness was decreased(H&E. x200). Right: The semi-thin section. The endothelium(arrow head) was flatted as squamous shape and the layer of smooth muscle(S) were decreased than SAH elicited rat(Toluidine blue. x1000).

2. 영상분석장치를 이용한 혈관 측정

1) 기저동맥의 내강 면적

정상군에서 나타난 기저동맥의 내강의 면적은 57,990±1,672 ㎛^{2}로 나타났으며, 대조군에서는 31,744±1,565 ㎛^{2}로 정상군에 비하여 약 45% 감소하였다. 그러나 실험군에서는 47,381±1,588 ㎛^{2}로 정상군에 비하여 약 18%의 감소를 보여 유의성 있는 결과를 나타내었다(P<0.05)(Table Ⅰ).

2) 기저동맥의 두께

기저동맥의 두께를 살펴보면, 정상군에서는 9.92±0.60 ㎛로 나타났고, 대조군에서는 18.04±0.34 ㎛로 정상군에 비하여 약 182% 정도 두꺼워졌으며, 실험군에서는 11.92±0.27 ㎛로 정상군에 비해 119% 정도 두꺼워지는 것으로 나타나 유의성있는 감소를 보였다(P<0.05)(Table Ⅰ).

Table Ⅰ. The Change of Lumen Size and Thickness of Basilar Artery

GROUP	NORMAL	CONTROL	SAMPLE
Lumen size(㎛^{2})	57,990±1,672	31,744±1,565	47,381±1,588*
Thickness(㎛)	9.92±0.60	18.04±0.34	11.92±0.27*

Abbreviation > M±S.D. : Mean±Standard Deviation
NORMAL : Normal rat
CONTROL : Subarachnoid hemorrhage elicited rat
SAMPLE : Subarachnoid hemorrhage elicited rat with Yangkyuksanhoa-tang treatment
* P<0.05 compared with control group

3. 전자현미경 소견

1) 정상군

(1) 기저동맥의 내막 : 기저동맥의 내막은 한층의 편평상피세포로 이루어진 내피와 그 밑의 기저판, 그리고 기저판 아래의 성긴결합조직으로 된 내피밑층으로 구성되어 있다. 내피세포는 혈관의 표면을 따라 긴 다각형의 핵을 가지며, 세포질에는 사립체, 포음소포, 리보소체 및 소량의 과립형질내 세망이 존재하고 있었다. 인접하고 있는 내피세포들은 서로 폐쇄띠에 의해 연결되어 있었다. 내피밑층에는 혈관의 장축방향으로 뻗는 소수의 평활근육세포들과 관상의 내탄력막이 형성되어 있었다(Fig. 4. Left).

(2) 기저동맥의 중간막 : 기저동맥의 중간막은 혈관의 횡축방향으로 달리는 평활근육세포가 주종을 이루고 있었으며, 그 사이로 아교 및 탄력섬유를 관찰할 수 있었다. 평활근육세포의 세포질은 수축세사인 myosin과 actin 및 intermediate filament로 이루어져 있었고, 세포의 중앙부위에 위치하는 타원형의 긴 핵의 양쪽 끝에는 사립체, 골지복합체, 리보소체 등의 세포내용물이 모여 있었다. 그리고 세포막의 아래쪽에서 작은 표면소포(caveola)가 분포하고 있었다(Fig. 4. Right).

(3) 기저동맥의 외막 : 많은 아교섬유들이 길이방향으로 배열하고 있었으며, 때때로 섬유모세포도 관찰되었다.

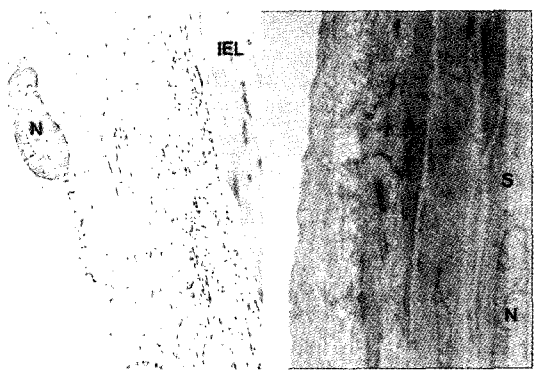

Fig. 4. The transmission electron micrographs of tunica intima and tunica media in the basilar artery of normal rat. Left: The endothelial cell with polygon shape nucleus(N) were flatted and joined each other by tight junction. The internal elastic lamina(IEL) and smooth muscle were appeared under tunica intima(x20,000). Right: The smooth muscle(S) with oval shape nucleus(N) were formed as spindle(x20,000).

2) 대조군

(1) 기저동맥의 내막 : 지주막하출혈의 영향으로 내탄력막의 주름진 상태를 관찰할 수 있었으며, 내피세포의 형태도 많은 변화를 나타내었다. 한층의 편평상피는 입방형으로 변하였으며, 핵은 분절모양을 나타내었고, 혈관내강 내측으로의 돌출정도가 현저하게 나타났으며, 그로 인하여 내강을 싸는 내피세포의 모습이 불연속적으로 관찰되었다. 그러나 내피세포 사이의 폐쇄띠는 유지되고 있었다. 그리고 내피세포의 세포질에 포음소포가 증가하였다. 내탄력막은 그 두께가 불규칙하였으며, 내탄력막속에 작은 입자상의 구조물이 나타나고, 내피세포하 비후가 관찰되었으며, 그 속으로 내탄력막의 일부로 추정되는 침전물을 관찰할 수 있었다(Fig. 5. Left).

(2) 기저동맥의 중간막 : 평활근육세포의 길이가 전반적으로 짧아지고, 그 두께가 두꺼워졌다. 평활근육세포의 핵은 둥근모양 혹은 쭈글쭈글한 모양으로 변하였으며, 세포질의 전자밀도가 증가하였다. 그리고 평활근 세포 사이공간에는 막에 싸여진 소포와 아교세포들이 많이 관찰되었으며, 지주막하강과 외막의 경계부위에 큰 포식세포들이 관찰되었다(Fig. 5. Right). 그리고 외막쪽의 평활근세포들은 세포질에 과립상의 물질과 무형기질로 채워진 많은 공포가 나타났으며, 중간중간에 괴사된 평활근세포도 관찰되었다.

(3) 기저동맥의 외막 : 외막은 두께가 일반적인 동맥의 혈관이 가지는 양보다 훨씬 적게 나타났으며, 밖을 싸고 있는 지주막 및 지주막지주와 연결되어 있음을 관찰할 수 있었다. 그리고 지주막하에서 많은 혈액성분들을 관찰할 수 있었다.

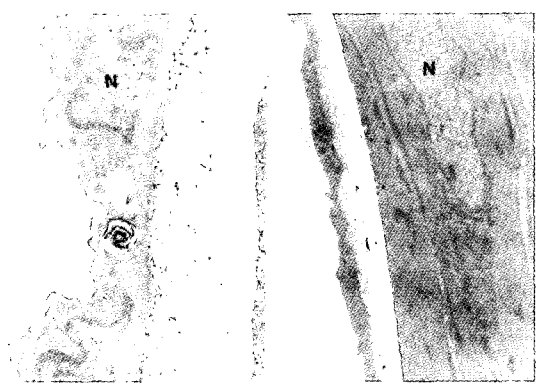

Fig. 5. The transmission electron micrographs of tunica intima and tunica media in the basilar artery of SAH elicited rat. Left: The endothelial cell with fragmentation nucleus(N) were changed as cuboid shape. The internal elastic lamina were folded(x20,000). Right: The length of smooth muscle with round or crumpled shape of nucleus(N) were shorten and thickness were increased. The electronic density of cytoplasm were increased(x20,000).

3) 실험군

(1) 기저동맥의 내막 : 지주막하출혈을 유발시키고 凉膈散火湯 추출물을 투여한 경우, 내피세포의 모습이 대조군에 비하여 많이 변하였는데, 먼저 입방형의 모습보다는 편평형의 모습을 가지고 있었으며, 핵의 모습도 정상군의 긴 타원형의 모습으로 나타났고, 내강으로의 돌출정도도 상대적으로 적게 나타남을 관찰할 수 있었다. 그리고 내탄력막의 비후도 많이 완화됨을 관찰할 수 있었다. 그러나 내피세포내의 포음소포의 증가나 내탄력막속의 침전물은 여전히 관찰되었다(Fig. 6. Left).

(2) 기저동맥의 중간막 : 대조군에 비하여 평활근육 세포의 길이는 많이 늘어났으며, 두께도 많이 줄어듬을 관찰할 수 있었다. 그리고 바깥막쪽의 평활근세포내에 포함된 공포의 수나 양이 대조군에 비하여 많이 줄어들어 있었으며, 세포질내의 구조절이 대조군에 비하여 안정되어 나타났다(Fig. 6. Right). 그러나 근육세포의 세포질내에 큰 공포가 나타나기도 하였으며, 근육세포의 세포질 표면에는 많은 포음소포들이 나타났다.

(3) 기저동맥의 외막 : 교원섬유들이 많이 나타났으며, 외막의 섬유모세포들에서는 많은 공포들이 나타나고 있었다.

Fig. 6. The transmission electron micrographs of tunica intima and tunica media in the basilar artery of SAH elicited rat with YST treatment. Left: The endothelial cell with oval shaped nucleus were appeared and the fold and thickness of interal elastic lamina were decreased(x20,000). Right: The length of smooth muscle were enlarged than SAH elicited rat and thickness were decreased(x20,000).

Ⅳ. 고찰 및 결론

지주막하출혈(subarachnoid hemorrhage) 이후의 뇌혈관연축(cerebral vasospasm)은 뇌허혈이나 뇌경색을 일으켜 심각한 신경학적 장애를 유발하는데, 지난 30여 년간의 실험적 및 임상적 연구에도 불구하고 뇌혈관연축의 기전은 정확히 밝혀지지 않았으며, 다만 여러 가지 요소들이 복합적으로 작용한다는 결론에 도달하여 있다.

지금까지 알려진 뇌혈관연축의 원인으로는 우선 지주막하강에 존재하는 혈괴를 들 수 있는데, 혈괴에 의하여 뇌혈관과 뇌척수액 사이의 영양물질의 공급이 차단되고, 혈액에 포함된 여러물질들이 평활근의 수축을 야기하며[3,4], 혈괴의 용해산물인 oxyhemoglobin 및 arachidonic acid의 대사산물이 평활근을 지속적으로 수축시킨다고 알려져 있다[5,6]. 혈관내피세포의 파괴로 내피세포에서 분비되어 정상 혈관의 긴장력을 조절하는 endothelium-derived relaxing factor(EDRF)의 분비 및 작용에 장애가 발생하고[7,8] 내피세포에서 혈관수축물질인 endothelin-1이 분비되어 지속적인 뇌혈관수축이 일어난다는 보고도 있다[9]. 또한 혈관내피세포의 손상, 혈관내막의 비후, 평활근의 괴사, 혈관 중간막의 섬유화, 혈관외막의 염증성 변화 등이 일어나 혈관벽이 두꺼워 지거나 경직성이 증가하므로 혈관활성물질에 대하여 평활근이 정상적인 반응을 하지 못하여 연축이 일어난다는 연구도 있다[10-13]. 혈관벽에 존재하는 neurotransmitter 및 neuropeptide의 면역반응성도 연축과 연관되어 있다고 알려져 있는데, 뇌지주막하출혈로 두개강내압이 갑자기 증가하면 교감신경종말에서 noradrenaline이 분비되어 평활근의 수축을 일으킬 뿐만 아니라 분비된 noradrenaline의 재흡수(reuptake)가 저하되어 adrenergic denervation이 일어나서 혈액속의 생체아민(biogenic amine)이 손상된 내피세포를 통하여 혈관 내막으로 들어와서 평활근의 수축을

야기하는 것으로 되어 있다[15-17]. 평활근 수축에서 가장 중요한 요소 중의 하나는 세포질내 칼슘이온의 존재인데, 평활근에서 칼슘의 주된 저장장소는 무과립형질내세망(sarcoplasmic reticulum)이지만 병적상태에서는 미토콘드리아내에 일시적으로 많은 양의 칼슘이 저장되는 것으로 알려져 있다[14].

기저수조(basal cistern)에 존재하는 혈괴의 양이 많으면 혈관연축의 발생빈도가 높아지므로[30], 혈괴에서 유리되는 혈관수축 유발물질이 뇌혈관 주위에 축적되는 것을 감소시키는 것이 중요하다. 따라서 수술적인 방법에 의하여 유출된 혈괴를 제거함과 동시에 기저수조를 섬유소용해제인 urokinase 혹은 streptokinase로 세척시키기도 한다[18,19]. 최근에는 섬유소 용해제로 urokinase 대신에 혈액속에 존재하는 plasminogen에 대한 친화성은 상대적으로 낮은데 비하여, 섬유소와 결합한 plasmin에 대하여는 친화도가 매우 높아 혈괴에 선택적으로 작용하는 recombinant tissue plasminogen activator(rtPA)의 사용에 대한 실험적 연구가 보고되어 있다[31]. 현재 임상에서는 조기 수술 후 triple H therapy (hypertension, hypervolemia and hemodilution)를 시행하고 있는데, 연축의 증후를 나타낸 환자에 대하여 수축기 동맥압을 160-200 mmHg(결찰되지 않은 동맥류가 있을때에는 120-150 mmHg)로 하고 hypervolemic hemodilution을 위하여 hematocrit를 33-38 %로 유지하여 신경학적 장애를 현저히 감소시켰다고 보고하고 있다[20]. 또한 calcium channel blocker를 투여한 바 뇌경색이 placebo 군에서 33 %이던 것이 22 %로 감소하였고, 심각한 후유증을 남긴 경우가 placebo 군이 33 %인데 비하여 20 %로 줄었다고 하였다[21]. 또한 steroid요법이 시행되고 있는데, 그 근거가 된 것은 steroid의 항염증작용, 특히 뇌혈관연축의 원인물질로 주목되고 있는 thromboxane A2나 prostaglandin F2a의 합성과정에서 phospholipase A2의 활성을 억제한다는 점, 뇌부종의 예방 및 치료효과 그리고 교감신경억제효과 등이다. 이러한 steroid는 다른 뇌혈관연축 관여물질에 비해 혈압저하가 적다는 잇점이 있지만 효과를 나타내려면 대량투여 및 장시간 사용할 필요가 있으며 부작용 또한 적지 않아 사용에 어려움이 있다[22].

한의학에서는 지주막하출혈시의 意識障碍, 半身痲痺, 言語障碍 등으로 보아 이를 대부분 中風의 범주에 포함시켜 치료하고 있는데[23,32], 초기에 頭痛이 극심한 경우는 《素問·刺熱論篇》[33]에 "熱爭則…頭痛不堪", 《素問·瘧論篇》[33]에 "內外皆熱 頭痛如破 渴欲冷飮", 《靈樞·厥病》[34]에 "厥頭痛 項先痛 腰脊爲應…頭痛甚", "眞頭痛 頭痛甚 腦盡痛 手足寒至節 死不治"라 하였고, 李[35]는 "痰火痛 甚如破", "厥者 逆也 邪氣 逆上陽經而作痛 甚則發厥"이라 하였으며, 許[36] 또한 "痛甚者 火多也"라고 한 것으로 보아 지주막하출혈이 眞頭痛이나 火熱頭痛과도 유사함을 알 수 있다.

凉膈散火湯 중 生地黃·梔子는 瀉心火·淸肺熱하고, 忍冬藤·連翹는 心肺二經의 熱을 맑히며 解毒하고, 梔子·薄荷는 宣滯解鬱하고, 石膏는 肺胃와 三焦의 熱을 除去하고 知母와 함께 除渴止煩한다. 荊芥·防風은 散風濕而頭目滯氣하여 四肢의 攣急을 치료하고, 生地黃·知母는 補腎水·滋陰하므로, 본 處方은 淸熱凉血·瀉火解毒·除煩解鬱·祛風解表·勝濕解痙하는 效能이 있다[27,37,38]. 그러므로 凉膈散火湯은 中風 치료법 중 淸熱을 위주로 하면서 解鬱, 祛風하는 처방이다.

凉膈散火湯은 실험적으로 진통·해열·진경(鎭痙)·수면시간연장 및 적출장관에 대한 이완효과와 고혈압 및 고지혈증에 유효함이 보고되었는데, 金[39]은 Strichynine으로 유발된 척수성경련에 관하여는 무효하나 picrotoxin으로 유도한 간뇌성경련에 대하여는 유효한 항경련효과가 있다고 하였으며, 또한 진통, 해열, 수면시간연장효과까지 있으므로 이 처방이 중추성 억제효과가 강할 것이라 하였다. 혈압강하효과에 대하여 金[23]은 미주신경 개재에 의한 혈압강하 효과가 있다고 하였고, 南[40]은 고cholesterol 혈증을 가진 흰쥐에서 유의한 혈압강하가 나타났다고 하였다.

그러므로 저자는 임상에서 흔히 사용되는 凉膈散火湯이 지주막하출혈 이후의 혈관경련에 미치는 영향을 알아보고자, 흰쥐를 대상으로 실험적 지주막하출혈을 유발시켜 혈관의 변화를 살펴보았다.

본 연구에서 관찰한 뇌기저동맥의 내강 면적과 혈관벽의 두께를 조사한 결과, 내강의 면적은 정상군과 비교하여 대조군에서 약 45% 감소하였다. 그러나 지주막하출혈을 유발한 후 약제를 투여한 실험군의 경우에는 그 감소 정도가 18%로 나타나 유의한 반응을 나타내었다. 그리고 혈관벽의 두께는 대조군에서 정상군에 비해 182%정도 두껍게 나타났으나, 실험군에서는 119%로 나타나 유의한 감소를 나타내었다. 이와 같이 지주막하출혈이 유발되면 혈관의 내벽은 두꺼워지고 그 내강의 크기는 감소되는 것을 알 수 있으나, 실험군에서는 그 변화정도가 회복됨을 알 수 있었다.

지주막하출혈에 의한 혈관의 변화를 광학현미경으로 관찰해 보면, 혈관벽의 두께가 두꺼워지는 현상은 혈관 중간층의 평활근세포가 두꺼워지는 것과 함께 혈관내피층의 세포가 입방형으로 변하기 때문인 것으로 나타났다. 또한 전자현미경을 이용하여 혈관의 변화를 관찰한 결과, 대조군에서는 내탄력막에 많은 주름과 내피세포하 비후가 나타났으며, 중간막에서 평활근세포의 핵이 둥근모양으로 되고, 세포질 전자밀도가 증가되며, 많은 공포와 세포의 괴사형태도 나타났다. 그러나 실험군에서는 내피세포가 입방형 보다는 편평형의 모습에 가까웠고, 핵도 정상군의 긴 타원형과 비슷하게 나타났으며, 내탄력막의 비후도 줄어 들었다. 또한 평활근의 길이가 길어지고 두께도 줄어들었으며, 세포질내의 구조절이 대조군에 비하여 안정되어 나타났다.

이상의 결과로, 혈관 평활근이 외부자극에 의해 수축되어 혈관의 내강이 작아지는 것을 관찰할 수 있었으며, 양격산화탕은 내피세포의 손상과 혈관내막의 비후를 회복시키고 평활근의 수축을 감소시키는 동시에 괴사를 호전시키는 등 제반 병리적 변화를 복구시켜 연축을 감소시키는 효과가 있음을 알 수 있었다. 그러므로 본 연구는 현재 韓醫學에서 初期 中風患者에게 빈번히 응용되는 凉膈散火湯이 서양의학에서 사용하고 있는 steroid 제나 섬유소용해제와 같은 부작용이 많은 합성의약품을 보완할 수 있는 가능성을 보여주었다. 양격산화탕이 혈관내 neurotransmitter나 neuropeptide 또는 내피세포나 혈괴에서 생성되는 여러 인자들에 대하여 어떻게 영향하는지는 앞으로의 자세한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Adams RD and Victor M. Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill, 536, 1977.
2. Walsh KW. 뇌손상의 이해(Understanding Brain Damage-a primer of neuropsychological evaluation). 서울:서광의학서림, 273-5, 1995.
3. Zervas NT, Liszczak TM, Mayberg MR, Black PM. Cerebrospinal fluid may nourish cerebral vessels through pathways in the adventitia that may be analogous to systemic vasa vasorum. J Neurosurg 56:475-81, 1982.
4. Liszczak TM, Black PM, Tzouras A, Foley L, Zervas NT. Morphological changes of the basilar artery, ventricles, and choroid plexus after experimental subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 61:486-93, 1984.
5. Toda N. Mechanisms of contracting action of oxyhemoglobin in isolated monkey and dog cerebral arteries. Am J Physiol 258:H57-63, 1990.
6. Seifert V, Stolke D, Kunz U, Resch K. Influence of blood volume on cerebrospinal fluid levels of arachidonic acid metabolites after subarachnoid hemorrahage: Experimental

study on the pathogenesis of cerebral vasospasm. Neurosurgery 23:313-21, 1988.
7. Byrne JV, Griffith TM, Edwards DH. Investigation of the vasoconstrictor action of subarachnoid hemoglobin in the pig cerebral circulation in vivo. Br J Pharmacol 97:669-74, 1989.
8. Edwards DH, Byrne JV, Griffith TM. The effect of chronic subarachnoid hemrahage on basal endothelium-derived relaxing factor activity in intrathecal cerebral arteries. J Neurosurg 76: 830-7, 1992.
9. Suzuki R, Masoska H, Hirota Y, Marumo F, Isotani E, Hirakawa K. The role of endothelin-1 in the orgin of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 77:96-100, 1992.
10. Peterson JW, Kwun BD, Hackett JD, Zervas NT. The role of inflamation in experimental cerebral vasospasm. J Neurosurg 72:767-74, 1990.
11. Tanabe Y, Sakata K, Yamada H, Ito T, Takada M. Cerebral vasospasm and ultrastructural changes in cerebral arterial wall. J Neurosurg 49:229-38, 1978.
12. Pickard JD, Graham DI, Matear E, MacPherson P, Tamura A, Fitch W. Ultrastructure of cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psyciatry 48:256-62, 1985.
13. Findlay JM, Weir BK, Kanamaru K, Espinosa F. Arterial wall changes in cerebral vasospasm. Neurosurgery 25:736-46, 1989.
14. Somlyo AP, Somlyo AV. Vascular smooth muscle:I. Normal structure, pathology, biochemistry and biophysics. Pharmacol Rev 20:197-272, 1968.
15. Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptides in the cerebral circulation. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1:230-52, 1989.
16. Edvinsson L, Alafaci C, Delgado T, Ekman R, Jansen I, Svendgaard NA, Uddman R. Neuropeptide Y and vasoactive intestinal peptide in experimental subarachnoid hemorrhage: Immunocytochemistry, radio-immunoassay and pharmacology. Acta Neurol Scand 83:103-9, 1991.
17. Rudehill A. Lundberg JM, Sollevi A. Elevations of neuropeptide Y-like immunoreactivity and cathecholamines in plasma on incre- ased intracranial pressure in the pig. Acta Anesthesiol Scand 31:132-8, 1987.
18. Handa Y, Weir BKA, Nosko M, Mosewich R, Tsuji T, Grace M. The effect of timing of clot removal on chronic vasospasm in a primate model. J Neurosurg 67:558-64, 1987.
19. Yoshida Y, Ueki S, Takahashi A. Intrathecal irrigation with urokinase in ruptured cerbral aneurysm cases:Basic studies and clinical application. Neurol Med Chir 24:987-97, 1985.
20. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC Jr. Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertention. Stroke 18:365-72, 1987.
21. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. BMJ 298:636-42, 1989.
22. 太田富雄. 신경외과 진찰법. 서울:서광의학서림, 179-82, 1997.
23. 吳汝彪, 徐秀平. 中藥治療蜘网膜下腔出血三十年概述. 江西中醫藥 21(6):12-4, 1990.
24. 劉清英. 高血壓性腦出血續發蜘网膜下腔出血治驗. 江西中醫藥 23(3):15, 1992.
25. 李濟馬. 東醫壽世保元. 서울:행림출판, 86-104, 1986.
26. 尹吉榮. 四象體質醫學論. 서울:明寶出版社, 343-7, 359-60, 1986.
27. 洪淳用. 四象診療保元. 서울:서원당, 171, 369-70, 1991.

28. Barry KJ, Gogjian MA, Stein BM. Small animal model for investigation of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm Stroke 10:538-41, 1979.
29. Solomon RA, Antunes JL, Chen RY, Bland L, Chien S. Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: A new animal model Stroke 16:58-64, 1985.
30. Auer LM, Schneider GH, Auer T. Computerized tomography and prognosis in early aneurysm surgery. J Neurosurg 65:217-21, 1986.
31. Zabramski JM, Spetzler RF, Lee KS, Papadopoulos SM, Bovill E, Zimmerman RS, Bederson JB. Phase I trial of tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 75:189-96, 1991.
32. 王新志, 韓群英, 陳賀華. 中華實用中風病大全. 北京:人民衛生出版社, 509-19, 1996.
33. 楊維傑. 黃帝內經素問. 臺聯:國風出版社, 258, 273, 1981.
34. 楊維傑. 黃帝內經靈樞. 臺聯:國風出版社, 236, 1981.
35. 李梴. 編註醫學入門. 서울:大星文化社, 174-5, 1994.
36. 許浚. 東醫寶鑑(外形篇). 서울:大星文化社, 67, 1988.
37. 辛民敎. 臨床本草學. 서울:永林出版社, 105-6, 123-5, 276-9, 297-8, 321-2, 521-3, 528, 1989.
38. 李尙仁, 安德均, 辛民敎, 盧昇鉉, 李暎鍾, 金先熙. 漢藥臨床應用. 서울:成輔社, 40-3, 52-3, 87-93, 1990.
39. 金鎭成. 凉膈散火湯의 效能에 關한 實驗的 硏究. 四象醫學會誌 1(1):113-23, 1989.
40. 南昌圭. 凉膈散火湯이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 大田:大田大學校 大學院, 1995.