

원저

## 흰쥐의 급성 메스암페타민 투여에 대한鍼의 효과

최성훈\* · 이봉효\*\* · 박인식\*\*\* · 최난희\*\*\* · 김광중\*\*\*\* · 장은영\*\*\*\* · 구세광\* ·  
송익수\*\*\*\*\* · 양재하\*\*\*\*

\*대구한의대학교 한의과대학 해부학교실  
\*\*대구한의대학교 한의과대학 침구경혈학교실  
\*\*\*동국대학교 한의과대학 해부학교실  
\*\*\*\*대구한의대학교 한의과대학 생리학교실  
\*\*\*\*\*맑은머리 홍익한의원

### Abstract

## The Effect of Acupuncture on Methamphetamine-induced Locomotor Activity and C-Fos Expression in Rat Brain

Choi Seong-hun\*, Lee Bong-hyo\*\*, Park In-sick\*\*\*, Choi Nan-hee\*\*\*,  
Kim Kwang-joong\*\*\*\*, Jang Eun-young\*\*\*\*, Ku Sae-kwang\*,  
Song Ick-soo\*\*\*\*\* and Yang Chae-ha\*\*\*\*

\*Dept. of Anatomy and Histology, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

\*\*Dept. of Acupuncture Moxibustion and Acupoint, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

\*\*\*Dept. of Anatomy, College of Oriental Medicine, Dongguk University

\*\*\*\*Dept. of Physiology, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

\*\*\*\*\*Oriental Medical Clinic of Clearhead Hongik

**Objectives** : The mesolimbic dopamine system is believed to play a major role in the reinforcing effect and behavioral hyperactivity of abused drugs including methamphetamine. In the present study, the effect of acupuncture on methamphetamine-induced locomotor activity and c-Fos expression in the striatum and nucleus accumbens of rats were examined.

**Methods** : Male Sprague-Dawley rats received acupuncture at bilateral *Yanggu*(SI<sub>5</sub>) point for 30seconds immediately before the subcutaneous injection of saline or methamphetamine(0.5mg/kg). The total amount of locomotor activity for 90min were measured just before brain samples were taken for immunohistochemistry.

- 본 연구는 지식경제부 지역혁신센터사업(대구한의대학교 한방생명자원연구센터)의 지원에 의하여 이루어진 것임
- 접수 : 2009. 1. 10. · 수정 : 2009. 2. 2. · 채택 : 2009. 2. 3.
- 교신저자 : 양재하, 대구시 수성구 상동 165, 대구한의대학교 한의과대학 생리학교실  
Tel. 053-770-2254 E-mail : chyang@dhu.ac.kr

**Results** : Results showed that acupuncture at the specific point SI<sub>5</sub>, but not control point (*Kunlun*, BL<sub>60</sub>) significantly reduced locomotor activity and c-Fos expression in the striatum and nucleus accumbens induced by acute administration of methamphetamine.

**Conclusions** : These results suggest that acupuncture may be effective in suppressing the reinforcing effect of methamphetamine by regulating neuronal activity.

**Key words** : acupuncture, methamphetamine, locomotor activity, c-Fos

## I. 서론

Amphetamine-Type Stimulants(이하 ATS)는 대마(cannabis)를 제외하고 가장 널리 남용되는 중독약물로서 강력한 중추신경 흥분작용을 가진다. 그중 메스암페타민(methamphetamine)은 ATS 중에서 중추신경계에 대한 작용이 가장 강한 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 메스암페타민은 麻黃의 주성분인 에페드린으로부터 합성된 약물로서 국내에서는 속칭 “히로뽕”(philopon)으로 불려지고 있으며 우리나라에서 남용되는 대표적인 마약류이다<sup>2)</sup>.

Mesolimbic dopamine system은 메스암페타민에 의한 강화작용의 중요한 신경경로이다<sup>3)</sup>. 특히 쾌락중추라고도 일컬어지는 측좌핵의 도파민 증가는 중추신경흥분제의 자가투여(self-administration)와 활동량 증가에 필수적인 요소로서<sup>4,5)</sup> 측좌핵과 꼬리핵의 도파민 유리가 활동량 증가와 상동증(stereotypy) 유발에 중요하다고 알려져 있다<sup>6,7)</sup>.

생화학적 지표인 c-Fos는 immediately early gene으로서 약물중독을 일으키는 여러 가지 약물을 급성으로 투여하면 측좌핵과 등쪽줄무늬체에서 현저한 변화가 나타난다<sup>8)</sup>. 따라서 메스암페타민에 의한 신경세포활성의 지표로 유용할 것으로 생각된다.

韓醫學的으로 메스암페타민에 의해 유발되는 다양한 증상은 少陰君火之氣의 상승과 증상이 유사한 측면이 있다. 따라서 메스암페타민을 少陰君火之氣를 증가시키는 약물로 본다면 치료를 위해서는 太陽-少陰의 表裏關係의 균형을 맞춰주어야 할 것이다. 이런 관점에서 太陽寒水之經絡을 補하기 위하여 手太陽小腸經의 經火穴인 陽谷穴(Yanggu, SI<sub>5</sub>)과 足太陽膀胱經의 經火穴인 崑崙穴(Kunlun, BL<sub>60</sub>)을 取穴하였다.

본 연구에서 저자는 급성 메스암페타민 투여로 유

발된 흰쥐의 활동량 증가와 뇌의 c-Fos 발현에 미치는 鍼의 영향에 대한 실험에서 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험동물

본 실험에 이용된 동물은 Spague-Dawley계 수컷 흰쥐 체중 280-320g(샘타코, 서울)이다. 밤낮의 주기가 12:12시간으로 통제된 사육실(온도는 22±2°C, 습도는 50±10%)에서 2주간 적응시킨 후 사용하였으며 동물은 각 cage당 3마리씩 두었다. 물과 사료를 자유롭게 섭취하도록 하였으며 모든 실험은 낮주기 동안에 시행되었다.

실험동물은 取穴자세만 취한 후 생리식염수를 투여한 군(Saline, n=7), 取穴자세만 취한 후 메스암페타민을 투여한 군(MA, n=8), 陽谷穴에 刺鍼한 후 메스암페타민을 투여한 군(SI<sub>5</sub>+MA, n=12), 崑崙穴에 刺鍼한 후 메스암페타민을 투여한 군(BL<sub>60</sub>+MA, n=7), 陽谷穴에 刺鍼한 후 생리식염수를 투여한 군(SI<sub>5</sub>+Saline, n=7)으로 나누었다.

### 2. 실험재료

메스암페타민(methamphetamine, KFDA)은 표준품을 사용하였고 실험직전에 0.5mg/kg 메스암페타민을 생리식염수 1ml/kg에 용해시켜서 흰쥐의 등쪽 두 귀를 이은 선의 중점에서 꼬리쪽으로 1cm 떨어진 곳에 피하(subcutaneous, s.c)로 주사하였다.

실험에 사용한 鍼은 직경이 0.18mm, 길이 8mm

의 stainless steel 鍼(동방침구제작소, 한국)을 사용하였다.

### 3. 침자극

取穴은 手太陽小腸經의 經火穴인 陽谷穴과 足太陽膀胱經의 經火穴인 崑崙穴로 하였다. 取穴자세를 취한 후에 양측 經穴에 수직 2mm의 깊이로 刺鍼하여 30초간 留鍼하였고 挿入과 拔鍼시에 2초간 4회 양 방향으로 염전하였다. 取穴자세를 위해 쥐를 잡는 사람과 鍼을 놓는 사람은 실험기간동안 각각 동일인이 변동없이 실험을 시행하였다.

### 4. 활동량(locomotor activity) 측정

활동량 측정은 동물사육실에서 분리된 다른 방에서 측정하였다. 정사각형의 black plexiglass로 만든 상자(40×40×45cm)의 천장에 적외선 감지 비디오 카메라를 설치하여 실험동물의 움직인 거리를 Ethovision program(Noldus Information Technology BV, Wageningen, Netherlands)의 video tracking system으로 모니터링하였다. 실험동물은 활동량 측정전 1주일 동안 1일 1회씩 handling을 하여 取穴자세에 적응을 시켰다. 활동량 측정전 3일 동안 하루에 한 번씩 locomotor chamber에서 60분 적응시간을 가진 후 옆방으로 옮겨서 取穴자세를 취한 후 생리식염수(1ml/kg)를 피하로 주입받고, 다시 원래있던 locomotor chamber로 돌아와 90분간 locomotor chamber에 있도록 하여 실험당일에 novelty-evoked activity가 없도록 하였다. 실험당일에는 60분 동안 locomotor chamber에 적응시킨 후 옆방으로 옮겨서 刺鍼하고 생리식염수 혹은 메스암페타민을 주입받은 후 원래있던 locomotor chamber로 돌아와서 90분간 활동량을 측정하였다.

### 5. 면역조직화학염색

90분간 활동량 측정 후 즉시 흰쥐를 chamber에서 꺼내서 sodium pentobarbital(40mg/kg, i.p)로 마취하고 4℃의 4% paraformaldehyde를 포함하는 0.1 M phosphate buffered saline(PBS)으로 심장관류를 실시하였다. 뇌조직을 고정하고 뇌를 적출하여 10% sucrose가 포함된 4% paraformaldehyde에 넣어 4℃에서 2시간 동안 고정한 후 20% sucrose가 포함된 phosphate-buffered saline(PBS)에 넣어서 4℃에서

24시간 이상 고정하였다. 냉동절편기를 이용해서 두께 30µm의 표본을 얻었다. PBS로 10분씩 3회 세척 후 2% Triton X-100을 함유한 PBS에 5분간 incubation 하였다. PBS로 10분씩 3회 세척 후 3% bovine serum albumin (BSA)을 포함한 PBS에서 45분간 반응시킨 후 PBS로 10분씩 3회 세척하고 0.1% BSA가 포함된 PBS에 c-fos 1차 항체(Cell signaling, USA)를 1 : 2,000으로 희석하여 4℃에서 20시간 반응시켰다. PBS로 10분씩 3회 세척 후 1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 5분간 처리하고 PBS로 10분씩 3회 세척 후 이차항체(goat anti-rabbit IgG, Santa Cruz Biotechnology Inc.)로 1시간 동안 처리한 뒤 PBS로 10분씩 3회 세척하고 avidin-biotin peroxidase complex(ABC kit, Vector)로 1시간 동안 실온에서 반응시켰다. PBS로 10분씩 3회 세척 후 0.05% 3,3'-diaminobenzidine, 0.01% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 nickel로 발색하고 알콜을 이용한 탈수과정과 xylen을 이용한 투명과정을 거쳐 영구표본을 제작하였다.

Atlas<sup>9)</sup>를 참조하여 bregma+1.6 되는 곳의 절편의 양측 c-Fos 발현 세포 수의 평균을 컴퓨터시스템과 연결된 광학현미경하(×200배율)에서 250×250µm<sup>2</sup> 격자에 포함되는 핵의 윤곽이 명확히 드러나는 세포 수를 구하였다(Fig. 1).

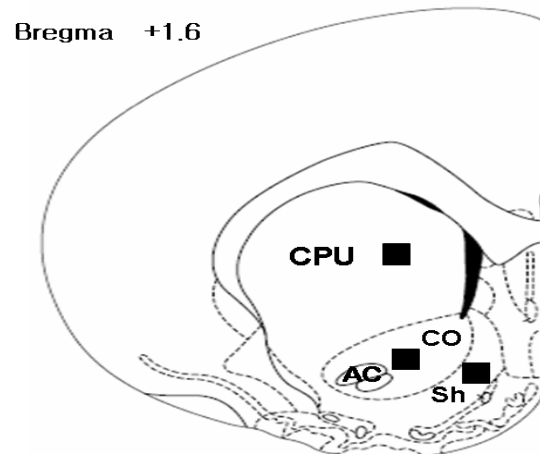


Fig. 1. Schematic representation of section used for quantification of c-Fos positive nuclei

Coordinate is located to the left of representative section and is in accordance with the atlas of Paxinos & Watson (1986). The rectangle illustrates the sampling area (250µm×250µm).

AC : anterior commissure.

CPU : the caudate-putamen.

CO : core of the accumbens.

Sh : shell of the accumbens.

## 6. 통계처리

SPSS ver. 14.0을 이용하여 one way ANOVA로 분석하였으며 사후 검정은 Fisher's LSD test로 검정하였고, 각 P 값이 0.05 이하인 경우에 유의한 차이가 있는 것으로 인정하였다.

## III. 결 과

### 1. 활동량 측정

급성 메스암페타민 투여로 인한 활동량 증가에 대한鍼의 효과를 알아보기 위하여 실험동물에게 陽谷穴에 刺鍼한 후 메스암페타민을 투여한 군(SI<sub>5</sub>+MA)은 메스암페타민 단독 투여한 군(MA)에 비하여 유의하게 활동량 총합이 감소하였으나 崑崙穴에 刺鍼한 후 메스암페타민을 투여한 군(BL<sub>60</sub>+MA)과 메스암페타민 단독 투여한 군(MA) 사이에는 유의한 차이가 없었다. 그리고 생리식염수 단독 투여군(Saline)과 메스암페타민 단독 투여군(MA) 사이에는 유의한 차이가 있었으나 생리식염수 단독 투여군(Saline)과 陽谷穴에 刺鍼한 후 생리식염수를 투여한 군(SI<sub>5</sub>+Saline) 사이에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 2). 또한 10분 간격으로 분석한 자료에서도 陽谷穴 刺鍼 후 메스암페타민을 투여한 군은 메스암페타민 단독 투여한 군에 비하여 유의하게 활동량이 감소하였으나 崑崙穴 刺鍼 후 메스암페타민을 투여한 군과 메스암페타민 단독 투여한 군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 그리고 생리식염수 단독 투여군과 메스암페타민 단독 투여군 사이에는 유의한 차이가 있었으나 생리식염수 단독 투여군과 陽谷穴 刺鍼 후 생리식염수 투여군 사이에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

### 2. 줄무늬체의 c-Fos 단백질 발현

줄무늬체에서 실험동물에게 陽谷穴 刺鍼 후 메스암페타민을 투여한 군(SI<sub>5</sub>+MA)은 메스암페타민을 단독 투여한 군(MA)에 비하여 유의하게 c-fos 단백질 발현이 감소하였으나 崑崙穴 刺鍼 후 메스암페타민을 투여한 군(BL<sub>60</sub>+MA)과 메스암페타민 단독 투여한 군(MA) 사이에는 유의한 차이가 없었다. 그리고 생리식염수 단독 투여군(Saline)과 메스암페타민 단독 투여군(MA) 사이에는 유의한 차이가 있었으나 생리식염수

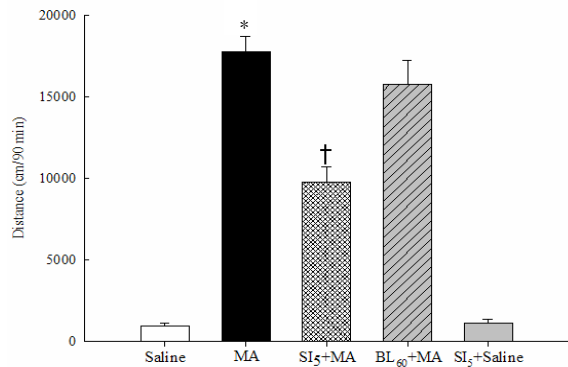


Fig. 2. The total locomotor activity counts during the 90min testing period after saline or methamphetamine injection(0.5mg/kg s.c)

Values are presented as means±S.E.M of n=7-12 rats.

\* : Significant difference from saline group(p<0.001).

† : Significant difference from MA group(p<0.05).

Saline : non-acupunctured and saline-treated group.

MA : non-acupunctured and methamphetamine-treated group.

SI<sub>5</sub>+MA : SI<sub>5</sub>-acupunctured and methamphetamine-treated group.

BL<sub>60</sub>+MA : BL<sub>60</sub>-acupunctured and methamphetamine-treated group.

SI<sub>5</sub>+Saline : SI<sub>5</sub>-acupunctured and saline-treated group.

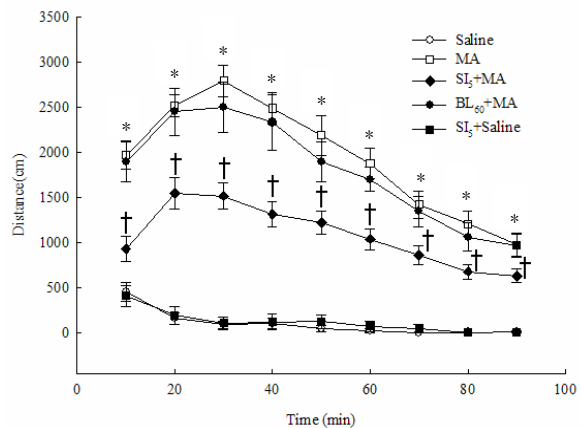


Fig. 3. Effect of acupuncture on the spontaneous locomotor activity by acute administration of methamphetamine or saline

Acupuncture at SI<sub>5</sub>, but not BL<sub>60</sub> attenuated significantly methamphetamine-induced hyperlocomotion.

\* : Significant difference from saline group(p<0.001).

† : Significant difference from MA group(p<0.05).

Saline : non-acupunctured and saline-treated group.

MA : non-acupunctured and methamphetamine-treated group.

SI<sub>5</sub>+MA : SI<sub>5</sub>-acupunctured and methamphetamine-treated group.

BL<sub>60</sub>+MA : BL<sub>60</sub>-acupunctured and methamphetamine-treated group.

SI<sub>5</sub>+Saline : SI<sub>5</sub>-acupunctured and saline-treated group.

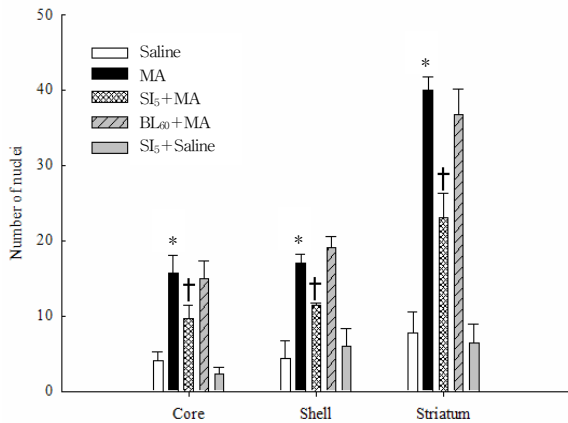


Fig. 4. Mean numbers of c-Fos positive nuclei in the striatum and in the core and shell region of nucleus accumbens

Values are presented as means±S.E.M of n=3 rats.

\*: Significant difference from saline group(p<0.01).

†: Significant difference from MA group(p<0.05).

Saline : non-acupunctured and saline-treated group.

MA : non-acupunctured and methamphetamine-treated group.

SI<sub>5</sub>+MA : SI<sub>5</sub>-acupunctured and methamphetamine-treated group.

BL<sub>60</sub>+MA : BL<sub>60</sub>-acupunctured and methamphetamine-treated group.

SI<sub>5</sub>+Saline : SI<sub>5</sub>-acupunctured and saline-treated group.

수 단독 투여군(Saline)과 陽谷穴에 刺鍼한 후 생리식염수를 투여한 군(SI<sub>5</sub>+Saline) 사이에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 4, 5).

### 3. 측좌핵 core와 shell의 c-Fos 단백질 발현

측좌핵의 core와 shell에서 실험동물에게 陽谷穴 刺鍼 후 메스암페타민을 투여한 군(SI<sub>5</sub>+MA)은 메스암페타민 단독 투여한 군(MA)에 비하여 core와 shell에서 유의하게 c-Fos 단백질 발현이 감소하였으나 崑崙穴 刺鍼 후 메스암페타민을 투여한 군(BL<sub>60</sub>+MA)과 메스암페타민 단독 투여한 군(MA) 사이에는 유의한 차이가 없었다.

그리고 생리식염수 단독 투여군(Saline)과 메스암페타민 단독투여군 사이에는 유의한 차이가 있었으나 생리식염수 단독 투여군(Saline)과 陽谷穴에 刺鍼한 후 생리식염수를 투여한 군(SI<sub>5</sub>+Saline) 사이에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 4, 6, 7)

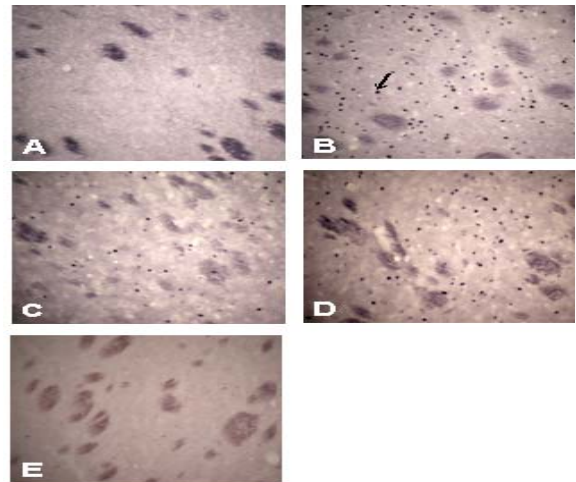


Fig. 5. Representative photographs illustrating c-Fos positive nuclei in the striatum

The black arrow indicates the c-Fos positive nucleus.

A : Saline group. B : MA group. C : SI<sub>5</sub>+MA group. D : BL<sub>60</sub>+MA group. E : SI<sub>5</sub>+Saline group.

Saline : non-acupunctured and saline-treated group.

MA : non-acupunctured and methamphetamine-treated group.

SI<sub>5</sub>+MA : SI<sub>5</sub>-acupunctured and methamphetamine-treated group.

BL<sub>60</sub>+MA : BL<sub>60</sub>-acupunctured and methamphetamine-treated group.

SI<sub>5</sub>+Saline : SI<sub>5</sub>-acupunctured and saline-treated group.

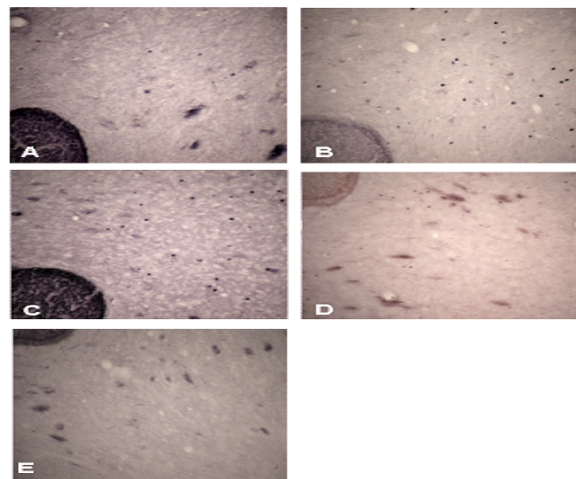


Fig. 6. Representative photographs illustrating c-Fos positive nuclei in the core region of nucleus accumbens

A : Saline group. B : MA group. C : SI<sub>5</sub>+MA group. D : BL<sub>60</sub>+MA group. E : SI<sub>5</sub>+Saline group.

Saline : non-acupunctured and saline-treated group.

MA : non-acupunctured and methamphetamine-treated group.

SI<sub>5</sub>+MA : SI<sub>5</sub>-acupunctured and methamphetamine-treated group.

BL<sub>60</sub>+MA : BL<sub>60</sub>-acupunctured and methamphetamine-treated group.

SI<sub>5</sub>+Saline : SI<sub>5</sub>-acupunctured and saline-treated group.

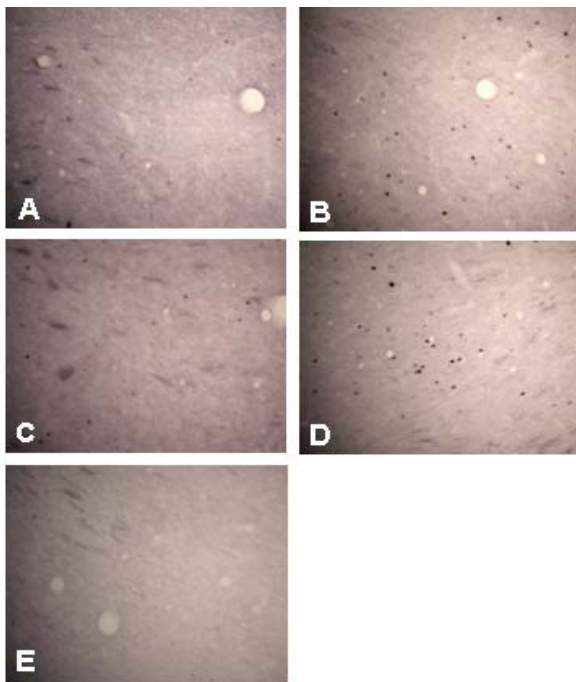


Fig. 7. Representative photographs illustrating c-Fos positive nuclei in the shell region of nucleus accumbens

A : Saline group. B : MA group. C : SI<sub>5</sub>+MA group. D : BL<sub>60</sub>+MA group. E : SI<sub>5</sub>+Saline group.  
 Saline : non-acupunctured and saline-treated group.  
 MA : non-acupunctured and methamphetamine-treated group.  
 SI<sub>5</sub>+MA : SI<sub>5</sub>-acupunctured and methamphetamine-treated group.  
 BL<sub>60</sub>+MA : BL<sub>60</sub>-acupunctured and methamphetamine-treated group.  
 SI<sub>5</sub>+Saline : SI<sub>5</sub>-acupunctured and saline-treated group.

#### IV. 고찰

약물중독은 내성, 금단증상, 부인(denial)을 특징<sup>10)</sup>으로 하며 이로 인한 삶의 질 하락과 의학적, 사회적 비용의 증가는 큰 사회문제가 되고 있다. 따라서 적절한 치료법 개발이 시급한 실정이다.

메스암페타민은 강력한 중추신경 흥분제이며 대마 이후 가장 널리 남용되는 약물로서 메스암페타민을 급성으로 투여하면 도파민세포 신경말단의 세포의 도파민 농도가 증가되고 행동변화가 유도되는데 낮은 용량에서는 활동량을 증가시키고 높은 용량에서는 상동증을 일으킨다<sup>4)</sup>. 이런 메스암페타민에 의해 유도되는 활동량 증가와 상동증은 뇌의 측좌핵과 꼬리핵의 도파민 증가와 관련 있다는 여러 가지 증거가 보고되

고 있다<sup>7)</sup>. Kelly 등<sup>46)</sup>은 6-hydroxydopamine을 측좌핵과 꼬리핵에 투여하여 선택적으로 도파민과 관련된 신경을 파괴한 후 암페타민을 투여하여 측좌핵과 꼬리핵의 도파민 관련 신경손상 때문에 활동량 증가와 상동증이 유도되지 못함을 증명하였는데, 메스암페타민에 의해서 유도되는 활동량 증가에는 배쪽뒤관구역에서 측좌핵으로 연결되는 mesolimbic dopamine system이 주요한 역할을 하는 것을 밝혔다. 측좌핵은 각각 다른 기능을 수행하는 core와 shell로 구성되는데 배 안쪽의 shell은 강화작용에 관여하며 등 바깥쪽의 core는 행동 활성화에 기여한다고 알려져 있다<sup>11)</sup>.

생화학적 지표인 c-Fos는 immediately early gene으로서 Fos family에는 c-Fos, FosB, ΔFosB, Fra1, Fra2 등이 있으며 이런 Fos family 단백질은 Jun family 단백질과 이형이량체(heterodimer)인 AP-1 complex를 형성하여 여러 가지 유전자의 전사인자로 작용하게 된다<sup>12)</sup>. 약물중독을 일으키는 여러 가지 약물을 급성으로 투여하면 뇌의 특정부위에서 이런 Fos family 단백질이 일시적이고 재빨리 유도되는데<sup>13)</sup>, 특히 약물중독에 따른 강화효과나 활동량 변화같은 행동변화에 중요한 역할을 하는 측좌핵과 등쪽 줄무늬체에서 현저한 변화가 나타난다고 알려져 있고<sup>8)</sup> 본 실험에서도 같은 결과가 나타나는 것을 관찰할 수 있었다.

메스암페타민 용량과 활동량의 관계에서 0.25mg/kg 용량의 투여에도 활동량이 증가한다는 연구결과<sup>14)</sup>가 있으며 저용량에 해당하는 0.5mg/kg의 메스암페타민 투여가 활동량 증가와 행동 민감화를 일으킨다는 여러 보고들이 있다<sup>14,15)</sup>. 본 실험에서도 메스암페타민 단독 투여군이 생리식염수 단독 투여군에 비하여 유의하게 활동량이 증가된 결과를 볼 수 있다.

급성 메스암페타민 투여에 의한 줄무늬체, 측좌핵의 c-Fos 발현은 용량의존적으로 증가한다는 많은 연구<sup>16)</sup>가 있으며 메스암페타민 0.5mg/kg에 의한 측좌핵의 c-Fos 단백질 발현에 대하여 core에서는 발현이 유의하게 증가하나 shell에서는 유의한 증가가 없었다는 보고<sup>17)</sup>가 있다. 그러나 본 실험에서는 core와 shell 모두에서 생리식염수 단독 투여군에 비하여 메스암페타민 단독 투여군에서 유의한 증가를 확인할 수 있었다. 이런 차이가 나타나는 이유는 적응기간 때문으로 추정된다. 급성 고정(immobilization) 후에는 c-Fos 발현이 급격히 증가하지만 반복된 스트레스성 고정 후에는 c-Fos 발현이 거의 나타나지 않는다는 연구결



과가 많이 보고<sup>18)</sup>되고 있고 급성으로 取穴자세를 취하기 위하여 고정하면 이런 자극이 鍼효과에 대한 간섭을 일으킬 수 있고 급성으로 고정시킨 후 鍼시술한 경우는 鍼 효과가 없으나 반복된 고정 후에 鍼시술을 하면 감춰졌던 鍼 효과가 나타난다는 연구<sup>19)</sup>가 있으므로 본 실험에서는 활동량 측정과 鍼시술시 흰쥐에 미치는 스트레스를 줄이기 위하여 반복된 적응기간을 가졌다. 반복된 取穴자세와 locomotor chamber에 대한 적응으로 스트레스로 인해 일어날 수 있는 간섭을 최소화 하였다. 따라서 이런 적응기간으로 인해서 생리식염수만 단독으로 투여한 군에서 c-Fos 발현이 감소함으로써 shell부위의 c-Fos 발현에서 유의한 차이가 나타난 것으로 사료된다.

陽谷穴은 手太陽小腸經의 經火穴로서 手腕痛, 臂外側痛, 脇痛腕不拳, 癲癩, 譫妄, 精神疾患, 失神, 舌強直, 口內炎, 耳鳴, 耳聾, 頸頷痛, 眼炎, 齒痛, 小兒瘰癧 등의 主治를 가지고, 崑崙穴은 足太陽膀胱經의 經火穴로서 腰痛, 坐骨神經痛, 下肢癱瘓, 脚氣 膝踝關節炎, 後頭痛, 高血壓, 頭項強痛, 偏頭痛, 喘息, 眼痛, 鼻衄, 耳痛, 子宮疾患, 難產, 鷄蹠陰部腫痛, 目眩痛 등의 主治를 가진다<sup>20)</sup>. 각각의 主治에서 보듯이 중추신경과 관련된 질환에서 일정한 효과를 나타내고 있다. 그러므로 陽谷穴과 崑崙穴의 鍼刺戟은 메스암페타민으로 유발되는 활동량 증가와 중추신경계의 생화학적 변화에 영향을 미칠 것으로 기대할 수 있다. 그러나 본 실험 결과 陽谷穴에서만 유의한 결과를 얻었다. 이 결과를 韓醫學의으로는 六經理論으로, 서양의학적으로는 해부학적, 신경조직학적 구조의 차이로 제한적이거나 해석할 수가 있다고 사료된다.

六經理論은 人體臟腑經絡의 陰陽氣血多少 및 機能上的 特徵을 개괄한 것으로 太陽, 陽明, 少陽, 太陰, 少陰, 厥陰의 三陰三陽을 말한다<sup>21,22)</sup>. 인체 六經의 기능은 太陰陽明經의 濕度調節, 少陰太陽經의 溫度調節, 厥陰少陽經의 速度(緩急)調節로 요약할 수 있다<sup>23)</sup>. 太陰은 食慾과 身體에 있어서의 質量 增加를 나타내고, 반대로 陽明은 食慾 및 身體에 있어서의 質量 減少를 나타낸다. 少陰은 性慾, 熱情 및 體溫의 增加를 나타내고, 반대로 太陽은 性慾의 減退, 恐怖感 및 體溫의 低下와 寒冷感을 나타낸다. 厥陰은 權力慾, 名譽慾, 知識慾, 緊張, 收斂, 收縮의 機能을 나타내며, 반대로 少陽은 妄覺, 解脫, 旅遊, 弛緩의 機能을 나타낸다<sup>23)</sup>.

메스암페타민의 과행동량, 고체온증(hyperthermia), 정신증(psychosis), 성욕향진 등과 같은 특징<sup>24)</sup>은 韓醫學의으로 볼 때 少陰君火의 특징인 性慾, 熱情, 體

溫增加 등과 유사하다. 즉 메스암페타민은 少陰君火之氣를 증가시키는 약물로 볼 수 있으며 따라서 治療穴은 性慾의 減退, 恐怖感, 體溫低下, 寒冷感을 주관하는 太陽寒水에서 찾아야 할 것이다<sup>23,25)</sup>. 따라서 太陽寒水之經絡을 활성화하여 太陽-少陰의 表裏關係의 불균형을 조절하기 위해 手太陽小腸經의 經火穴인 陽谷穴과 足太陽膀胱經의 經火穴인 崑崙穴을 선택하였다. 手太陽經과 足太陽經 중에서 體溫上昇이라는 측면을 보면 血熱을 내리는 것이 필요한데 같은 少陰君火 중에서도 足少陰보다 手少陰이 더 血分에 관련되어 있으므로 足少陰의 表裏가 되는 足太陽보다는 手少陰의 表裏가 되는 手太陽이 더 적합할 것으로 생각되고, 또한 메스암페타민에 의한 증상은 전반적으로 중추신경에 작용하는 정신적인 측면이 더 강하므로 또한 足太陽經보다는 手太陽經이 더 적합하다고 추론할 수 있다.

본 연구에서 手太陽小腸經의 火穴인 陽谷穴 刺鍼이 급성 메스암페타민 투여로 유발된 흰쥐의 활동량 증가를 유의하게 감소시켰으나 足太陽膀胱經의 火穴인 崑崙穴 刺鍼은 의미있는 효과가 없었다. 또한 陽谷穴 刺鍼은 줄무늬체와 측좌핵의 c-Fos 단백질 발현을 감소시켰으나 崑崙穴 刺鍼은 감소시키지 못하였다. 따라서 본 실험 결과는 메스암페타민의 약성에 관한 이와 같은 六經的 解釋과 鍼의 효과에 대한 실험적 근거의 일부가 될 수 있을 것으로 사료된다.

鍼의 효과에 대한 서양의학적 기전으로 신경계와 신경전달물질이 주목받고 있고<sup>26)</sup> 말초신경을 국소마취시키면 鍼刺戟 효과가 사라진다는 보고<sup>27)</sup>가 있다. 鍼의 효과를 매개하는 일차 구심성 신경섬유로는 가는 Aδ fiber, polymodal C fiber와 굵은 Aβ fiber가 주목받고 있으며 일반적으로 가는 Aδ fiber와 polymodal C fiber가 鍼刺戟의 구심성 신경섬유로서 중요하게 받아들여지고 있다<sup>28)</sup>. 陽谷穴은 손목관절에 위치하고 崑崙穴은 발목관절에 위치하는데 陽谷穴은 刺鍼시에 관절강에 鍼이 들어가지만 崑崙穴은 그렇지 않다는 해부학적인 차이가 있다. 관절 유효막에는 풍부한 Aδ fiber와 polymodal C fiber 자유신경말단이 있으므로 이러한 구조적 차이가 陽谷穴의 급성 메스암페타민 투여 효과에 대한 기전 중 하나로 추측해 볼 수 있다. 통증 강도의 차이가 鍼의 효과를 유발했다고 보는 관점은 메스암페타민의 진통효과를 고려하면 의미가 없을 것으로 사료된다<sup>29)</sup>.

본 연구결과에 의하면 陽谷穴 刺鍼은 메스암페타민에 의해 유도된 활동량 증가를 감소시키고 또한 줄무늬체와 측좌핵에서 신경세포의 활성화를 표현하는

c-fos 단백질 발현도 감소시킨다. 따라서 정확한 기전은 알 수 없지만 陽谷穴 刺鍼은 mesolimbic dopamine system에 유의한 효과를 가진다고 추측할 수 있다. 최근에 반복된 몰핀 투여로 민감화된 동물모델에서 神門穴 刺鍼은 측좌핵의 도파민 유리를 감소시키고 행동의 민감화를 둔화시킨다는 연구<sup>30)</sup>와 ethanol 투여 후 神門穴 刺鍼이 배쪽뒤판구역의 GABA receptor를 통하여 측좌핵의 도파민 유리를 감소시킨다는 연구<sup>31)</sup>도 鍼 자극의 mesolimbic dopamine system에 대한 영향을 보여준다. 따라서 陽谷穴 刺鍼과 mesolimbic dopamine system과의 연관성에 대한 추후 연구가 더 필요하리라 생각된다.

## V. 결 론

흰쥐의 급성 메스암페타민 투여(0.5mg/kg)에 의한 활동량 증가와 뇌 줄무늬체와 측좌핵의 core와 shell에서의 c-Fos 발현증가에 미치는 陽谷穴과 崑崙穴의 영향에 대한 실험에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 陽谷穴 刺鍼 후 메스암페타민을 투여한 실험군에서는 흰쥐의 활동력 증가를 유의하게 감소시켰으나 崑崙穴 刺鍼 후 메스암페타민을 투여한 실험군에서는 유의하게 감소시키지 못하였다.
2. 陽谷穴 刺鍼 후 메스암페타민을 투여한 실험군에서는 흰쥐의 줄무늬체의 c-Fos 발현증가를 유의하게 감소시켰으나 崑崙穴 刺鍼 후 메스암페타민을 투여한 실험군에서는 유의하게 감소시키지 못하였다.
3. 陽谷穴 刺鍼 후 메스암페타민을 투여한 실험군에서는 흰쥐의 측좌핵 core와 shell의 c-Fos 발현증가를 유의하게 감소시켰으나 崑崙穴 刺鍼 후 메스암페타민을 투여한 실험군에서는 유의하게 감소시키지 못하였다.

이상의 결과로 보아 陽谷穴 刺鍼은 메스암페타민에 의한 활동력 증가와 뇌 c-Fos 발현을 감소시키며 이는 메스암페타민에 의한 중추신경계의 반응을 조절 한 결과로 사료된다.

## VI. 참고문헌

1. Hoffman BB. Catecholamine sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In : Hardman JG, Limbird LL, Gillman AG, eds. The Pharmacologic Basis of Therapeutics. New York : McGraw-Hill. 2001 : 237.
2. 조은석, 김광준. 마약류 확산실태와 21세기 마약류 통제정책의 방향. 한국형사정책연구원 연구보고서. 2001.
3. Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse. Neurosci Biobehav Rev. 2006 ; 30(2) : 215-38.
4. Kelly PH, Seviour PW, Iversen SD. Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. Brain Res. 1975 ; 94 : 507-22.
5. Caine SB and Koob G. Effects of mesolimbic dopamine depletion on responding maintained by cocaine and food. J Exp. Anal. Behav. 1994 ; 61 : 213-21.
6. Kelly PH, Iversen SD. Selective 6OHDA-induced destruction of mesolimbic dopamine neurons: abolition of psychostimulant-induced locomotor activity in rats. Eur J Pharmacol. 1976 ; 40 : 45-56.
7. Lucot JB, Wagner GC, Schuster CR, Seiden LS. The effects of dopaminergic agents on the locomotor activity of rats after high doses of methylamphetamine. Pharmacol Biochem Behav. 1980 ; 13 : 409-13.
8. Koob GF, Sanna PP, Bloom, FE. Neuroscience of addiction. Neuron. 1998 ; 21 : 467-76.
9. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. New York : Academic Press. 1986.
10. Stoehr JD. The neurobiology of addiction. Philadelphia : Chelsea House Publications. 2006 : 5.
11. Sellings LH, Clarke PB. Segregation of amphetamine reward and locomotor stimulation between nucleus accumbens medial shell and core. J



- Neurosci. 2003 ; 23(15) : 6295-303.
12. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2001 ; 2(2) : 119-28.
  13. Young ST, Porrino LJ, Iadarola MJ. Cocaine Induces Striatal c-Fos-Immunoreactive Proteins via Dopaminergic D1 Receptors. *PNAS.* 1991 ; 88 : 1291-5.
  14. Bevins RA, Peterson JL. Individual differences in rats' reactivity to novelty and the unconditioned and conditioned locomotor effects of methamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004 ; 79 : 65-74.
  15. Kawashimo A, Shimazoe T, Yoshimatsu A, Watanabe S. Repeated adenosine pre-treatment potentiates the acute effect of methamphetamine in rats. *Jpn J Pharmacol.* 2000 ; 84 : 78-81.
  16. Wang JQ, Smith AJ, McGinty JF. A single injection of amphetamine or methamphetamine induces dynamic alterations in c-fos, zif/268 and preprodynorphin messenger RNA expression in rat forebrain. *Neuroscience.* 1995 ; 68 : 83-95.
  17. Zeng N, Nakajima A, He J, Nitta A, Yamada K, Nabeshima T. Fos expression associated with the discriminative stimulus effects of methamphetamine in rats. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 ; 1025 : 236-41.
  18. Perrotti LI, Hadeishi Y, Ulery PG, Barrot M, Monteggia L, Duman RS, Nestler EJ. Induction of deltaFosB in reward-related brain structures after chronic stress. *J Neurosci.* 2004 ; 24 : 10594-602.
  19. de Medeiros MA, Canteras NS, Suchecki D, Mello LE. Analgesia and c-Fos expression in the periaqueductal gray induced by electroacupuncture at the Zusanli point in rats. *Brain Res.* 2003 ; 973 : 196-204.
  20. 崔容泰 外. 鍼灸學<上>. 서울 : 集文堂. 1988 ; 443, 521.
  21. 金丁雨, 金吉萱. 經絡의 氣化生理에 關한 研究. 東醫生理學會誌. 1990 ; 5 : 119-49.
  22. 姜孝信. 東樞撮要. 서울 : 醫學社. 1984 : 165-6.
  23. 金홍경. 동양의학혁명 사암도인침술원리 40일 강좌 각론. 서울 : 도서출판 신농백초. 1994 : 156, 341-5, 363.
  24. Rawson RA, Anglin MD and Ling W. Will the methamphetamine problem go away? *Journal of Addictive Diseases.* 2002 ; 21 : 5-18.
  25. 이봉호, 이윤경, 이경민, 임성철, 정태영, 서정철, 양재하, 최성훈. 筋膜痛症候群과 十二經筋의 比較 考察 및 六經理論에 따른 解釋. 大韓鍼灸學會誌. 2007 ; 24(5) : 33-41.
  26. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett.* 2004 ; 361 : 258-61.
  27. Chiang CY, Chang CT, Chu HL, Yang LF. Peripheral afferent pathways for acupuncture analgesia. *Scientia Sinica.* 1973 ; 16 : 210-7.
  28. Ma S. Neurobiology of Acupuncture: Toward CAM. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2004 ; 1(1) : 41-7.
  29. Ginawi OT, Al-Majed AA, Al-Suwailem AK. NAN-190, a possible specific antagonist for methamphetamine. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2005 ; 41(2) : 122-7.
  30. Kim MR, Kim SJ, Lyu YS, Kim SH, Lee Y, Kim TH, Shim I, Zhao R, Golden GT, Yang CH. Effect of acupuncture on behavioral hyperactivity and dopamine release in the nucleus accumbens in rats sensitized to morphine. *Neurosci Lett.* 2005 ; 387(1) : 17-21.
  31. Yoon SS, Kwon YK, Kim MR, Shim I, Kim KJ, Lee MH, Lee YS, Golden GT, Yang CH. Acupuncture-mediated inhibition of ethanol-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens through the GABAB receptor. *Neurosci Lett.* 2004 ; 369(3) : 234-8.