

흰쥐의 TNBS 유발 대장염에서 電鍼의 大腸 興奮性에 미치는 效果

최윤영, 안성훈, 권오상, 서상록, 손인철, 김재효

원광대학교 한의과대학 경락경혈학교실

Effects of Electroacupuncture on the Visceromotor Response to Colonic Distension in TNBS-Induced Colonic Inflammation in Rats

Yun Young Choi, Sung Hun Ahn, Oh Sang Kwon, Sang Rok Seo, In Chul Sohn, Jae Hyo Kim

Dept. of Meridian & Acupoint, College of Korean Medicine, Wonkwang University

Abstract

Objectives: Single colorectal instillation of trinitrobenzenesulphonic acid (TNBS) causes a dose-dependent increase of visceral motor response (VMR) and severity of inflammation. In this study we compared the effects of electroacupuncture in the different acupoints in the acute colitis induced by TNBS intracolonic injection in rats.

Methods: In Male Sprague-Dawley rats, weighing 250~400g, a single colorectal administration of TNBS 5mg/kg and 50% ethanol under isoflurane anaesthesia after an overnight fast. Electrodes for electromyography (EMG) recording were stitched into the external oblique musculature under general anesthesia. Acupoints of LI4, ST25, or ST36 were stimulated by electroacupuncture, respectively. The balloon was inserted intra-anally and visceral motor response (VMR) to colorectal distension (CRD) was quantified with an EMG recording system.

Results: At an observation of the visceral hyperalgesia in the day-time series, the visceromotor response increased significantly 3 days after TNBS intra-rectalcolonic injection in rats. Electroacupuncture on either ST25 or ST36 suppressed the visceromotor response to colorectal distension, but not LI4, at 3 days after TNBS injection. Pretreatment of naltrexone (10 mg/kg, i.p.), opioids antagonist, inhibited the VMR suppress of 10Hz EA to ST36 but not phentolamine (5 mg/kg, i.p.). Pretreatment of either naltrexone or phentolamine inhibited effects of 10Hz EA to ST25.

Conclusions: Data show that EA at either ST25 or ST36 potently inhibits hypersensitivity of colorectum after TNBS induced colitis and is differently mediated through the endogenous opioid system and adrenergic system.

Keywords: trinitrobenzenesulphonic acid, colitis, visceral motor response, electroacupuncture

1. 서 론

炎症性 腸疾患(inflammatory bowel disease)은 病因과 病理過程이 잘 알려져 있지 않은 만성 염증성 질환으로, 胃腸管 운동 기능 이상과 함께 위장관 감각기능의 이상을 나타내게 된다¹⁾. 대개 炎症性 腸疾患은

· 교신저자: 김재효, 전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 한의과대학 경혈학교실 Tel. 063-850-6448, Fax. 063-857-6485, E-mail : medicdog@wonkwang.ac.kr
· 이 논문은 2008년도 정부재원(교육인적자원부 학술연구조성사업비)으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 연구되었음 (KRF-2008-331-E00434).
· 투고 : 2009/05/27 심사 : 2009/06/11 채택 : 2009/06/16

直腸(rectum)에서 시작되어 上部 胃腸管으로 파급된다. 병태해부학적 변화로는 結腸 直腸 等の 粘膜 및 粘膜下層의 병변이 주된 것이며, 浮腫 · 炎症 · 發赤 · 鬱血 · 潰瘍 등을 볼 수 있다. 대개의 경우 염증의 치유와 재발로 인하여 高熱, 貧血, 衰弱 등의 증상을 반복하기도 하고, 大量出血, 穿孔性 腹膜炎 등의 합병증으로 생명에 위협을 주기도 한다²⁾.

대장 직장 압력팽창(colorectal distension, CRD)에 대한 내장운동 반응(visceromotor response, VMR)은 대장 직장에 가한 유해적 자극에 대하여 복부와 하지에 분포된 근육이 긴장성 수축을 일으키는 과정으로, 이 중 하복부 복벽을 이루는 근육에서의 근전도(EMG)를 정량화함으로써 CRD에 대한 VMR을 확인할 수 있다. 이는 내장 통증과 관련된 정량적 지표로 활용되고 있다³⁾.

炎症性 大腸炎의 경우 腹痛 · 裏急 · 後重이라 하여 한의학에서는 泄瀉, 下痢, 腸癖 등의 범주에 포함되는데⁴⁾, 主要 病因은 濕熱, 脾腎兩虛, 脾虛, 腎虛, 肝脾不和, 血瘀 등으로 나뉘며 病機는 本虛標實로 寒熱錯雜으로 인한 증상으로 인식하고 脾虛로 運化가 되지 않으면서 濕困으로 邪가 腸道에 停滯된 것이라고 판단하고 清熱利濕을 위주로 建碑益腎, 活血化瘀, 理氣和血을 기본적 치료 방향으로 제시하고 있다⁵⁾.

鍼治療는 다양한 위장관 염증성 질환을 완화하고 치료하는데 유용하다는 것이 임상적으로 알려져⁶⁾, 대장염의 경우 침구치료는 足三里, 天樞, 官元, 腎俞, 脾俞 등이 많이 활용되고 있다⁵⁾. 이와 관련하여 최근의 연

구결과에서 TNBS로 야기된 急 · 慢性 大腸炎에 대하여 灸津을 활용한 藥鍼이 合谷⁷⁾, 大腸俞⁸⁾, 天樞⁹⁾, 曲池¹⁰⁾에 주입되었을 때 大腸炎의 증상을 완화하고 염증을 억제하였다는 결과 뿐 아니라, 艾葉¹¹⁾, 人蔘¹²⁾ 및 黃連¹³⁾을 이용한 藥鍼 자극이 대장염의 증상에 유효하다는 결과가 보고되었다. 이러한 연구결과는 穴位에 따른 대장염 증상의 치료여부와 함께 藥鍼의 작용을 함께 염두에 두었기 때문에 실질적인 鍼治療의 여부를 확인하기 어려웠다. 다만 足三里의 鍼刺戟이 내장 통증성 감각 억제¹⁴⁾와 함께 足三里와 上巨虛의 電鍼이 만성적 내장 과민성 실험 모델의 내장감각 흥분성을 억제하며¹⁵⁾, 대장염의 증상을 완화시키는 결과^{16,17)}들이 발표되었지만 아직까지 炎症性 腸疾患 및 內臟疼痛에 대한 鍼治療의 효과와 그 기전에 대하여 불분명한 상황이다.

전침자극은 자극방법, 특히 주파수에 따라 다른 기전을 통해 痛症을 조절하고 있는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 낮은 강도-높은 빈도로 자극할 경우 opiate antagonist인 naloxone에 의해 차단되지 않는 진통작용을 유발하는 반면, 높은 강도-낮은 빈도로 자극할 경우 naloxone에 의해 차단되는 진통작용을 유발하여 endogenous opioid analgesia와 관련이 있음을 시사하고 있다. 이러한 전침 주파수에 따른 차이에 대한 이론적 배경은 관문 조절설에 두고 있는데, 鍼에 의한 진통효과와 유사한 개념으로 응용되고 있다¹⁸⁾.

이에 저자는 TNBS 주입으로 야기된 흰쥐의 急性 大腸炎에서 內腸疼痛과 관련한

電鍼의 效果를 규명하고 나아가 이전 연구 결과에서 보여준 穴位에 따른 치료효과의 차이를 확인하고자, 穴位에 따른 電鍼刺戟의 效果와 電鍼刺戟의 條件에 따른 炎症性 痛症反應의 抑制作用의 차이를 관찰하였으며 나아가 관련된 鎮痛機轉을 研究하여 유의한 結果를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 체중 250 - 400 g의 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷(Samtako's Sam : TacN (SD) BR, Korea)을 사용하였으며, 실험 1주일 전부터 온도 $22 \pm 1^\circ\text{C}$, 상대습도 $55 \pm 10\%$ 의 조건에서 실험실 환경에 적응할 수 있도록 하여 stress 및 환경의 변화에 따른 영향을 최소화하였다. 실험하기 전 및 실험 기간에 동물들은 사료와 물을 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

2. 동물마취

모든 수술 또는 刺戟 동안 실험동물은 3% isoflurane (중외제약, 한국)과 95% 산소(O_2)를 포함한 혼합가스를 2 l/min로 마취하였으며, 마취가 이루어진 뒤 0.5 ~ 1% isoflurane과 95% 산소의 혼합가스로 마취를 유지하였다.

3. 전극 삽입 수술

Visceromotor response (VMR)를 관찰하

기 위한 EMG 기록용 전극(teflon-coated stainless steel wire; WPI, U.S.A.) 한 쌍을 실험동물의 하복부에 있는 inguinal ligament 위쪽으로 놓여 있는 external oblique muscle에 삽입하였고 수술용 봉합사를 이용하여 근육에 삽입된 전극을 고정하였다. EMG 기록장치로 연결될 전극의 다른 쪽은 皮下를 통해 실험동물의 頸項部로 노출시켰다. 전극 삽입 수술 이후, 3일 동안 회복시킨 후 EMG 기록 실험을 시작하였다.

4. 급성 대장염의 유발

실험동물의 대장염 유발 전날부터 금식시킨 후, 2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS, Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA) 5 mg/kg과 50% ethanol을 각각 일대일로 혼합한 용액 0.8 ml를 준비하였다. 백서를 isoflurane으로 마취시킨 후 외경 0.2 cm, 길이 8 cm의 polyethylene catheter를 흰쥐 항문으로 삽입하여 5 mg/kg TNBS/ 50% ethanol 혼합용액 0.8ml를 1회 주입하여 대장염을 유발시켰다.

5. 取穴 및 電鍼刺戟

실험동물을 isoflurane (중외제약, 한국)과 95% 산소(O_2)를 포함한 혼합가스로 마취한 상태에서 取穴하고, 1 mm 간격으로 배열된 한쌍의 stainless steel needles ($\varnothing 0.18 \times 8$ mm, 동방수지침, 한국)를 電鍼刺戟을 위하여 5 mm 깊이로 삽입하고 테이핑으로 고정하였다.

兩側 合谷(LI4), 天樞(ST25)와 足三里

(ST36)를 全國韓醫科大學 鍼灸學 教材에 근거하여 各各 取穴하였다¹⁹⁾. 습곡(LI4)의 위치는 인체의 “손등에서 첫 번째 손허리뼈(중수골; metacarpal bone)와 두 번째 손허리뼈 사이로서 두 번째 손허리뼈 노쪽(요골측) 가운데 점”을 근거로 하여 흰쥐에 상응하는 앞발에서 취혈하였다. 天樞(ST25)의 위치는 인체의 “배꼽 양쪽 2寸”을 근거로, 흰쥐 腹部에서 치골결합(symphysis pubis)과 칼돌기(xiphoid process) 끝단을 연결한 선을 12 등분하여, 아래에서 5/12에 해당하는 곳을 神闕(CV8)로 정하였고 神闕의 수직선상과 유두의 수직선상의 중간점을 天樞로 취혈하였다. 足三里(ST36)는 “犢鼻(ST35) 아래 3寸으로 무릎을 ‘ㄱ’자로 굽혔을 때 정강뼈거친면(경골조면; tuberosity of tibia)과 종아리뼈머리(비골소두; head of fibula) 사이로서 정강뼈거친면(경골조면; tuberosity of tibia) 쪽의 앞정강근(전경골근; tibialis anterior) 안쪽”을 근거로 흰쥐 하지 경골조면 선상과 앞정강근 사이에서 취혈하였다. 이 위치는 犢鼻와 발목관절 앞쪽을 연결한 선상에서 대략 1/5에 해당하는 곳이다. 電氣刺戟은 실험동물이 깨어있는 상태에서 Plexiglas rodent restrainer에 넣고 수행하였는데, Pulsemaster (A300, WPI, U.S.A.)를 통해 주파수와 자극시간을 조절하였으며, stimulus isolator (A385, WPI, U.S.A.)를 통해 1ms, 2mA의 강도와 10Hz의 빈도로 구형과 형태의 자극이 bipolar로 가해졌다. 자극시간은 총 30분 동안 수행되었다.

6. Visceromotor response (VMR) 기록

Colorectal distension (CRD)에 대한 visceromotor response (VMR)는 Ness & Gebhart²⁰⁾를 근거하여 실험을 수행하였는데, 그 방법은 다음과 같다. 실험 당일에 흰쥐를 isoflurane 혼합가스를 사용하여 마취하였다. 실험동물의 大腸 直腸(colorectum) 부위에 대한 기계적 자극을 위하여 polyethylene catheter에 연결된 4 cm 길이의 latex 풍선을 항문을 통해 하행결장과 직장부위에 삽입하였는데, 깊이는 항문으로부터 2 cm에 위치시켰다. 이때 latex 풍선 조작과 고정을 위하여, mineral oil을 윤활제로 사용하고 catheter를 tape를 이용하여 꼬리에 고정시켰다. latex 풍선이 연결된 polyethylene catheter는 기계적 압력을 조절할 수 있도록 고안된 sphygmomanometer에 연결하였다. 그 후 실험동물은 Plexiglas rodent restrainer에 집어넣고 마취에서 회복될 수 있도록 최소한 30분을 기다렸다.

Colorectal distension (CRD)은 latex 풍선에 증류수(distilled water)를 주입하여 부풀림으로써 대장 직장에 압력자극을 가하는 것으로, 압력자극은 sphygmomanometer를 통해 이루어졌다. CRD는 마취에서 회복된 후 수행하였는데, 20 mmHg, 40 mmHg, 60 mmHg, 80 mmHg, 100 mmHg와 120 mmHg를 latex 풍선에 각각 20초 동안 가하여 external oblique muscle에서 반응하는 EMG를 관찰하게 된다. 이를 위하여, 頸項部로 노출된 한 쌍의 전극을 예비증폭기와 신호증폭기(CyerAmp 320, Axon Instrument, U.S.A.)를 이용하여 5,000배 증폭하였으며, 100~300 Hz에 포함된 EMG 신

호를 위주로 관찰하기 위하여 bandpass filter를 사용하였고, 오실로스코프 (Tektronix, U.S.A.)를 통해 EMG 신호를 확인하면서 아날로그-디지털변환기(POWER 1401, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK)를 탑재한 개인용 컴퓨터에 수집된 데이터를 저장하였다.

VMR을 위한 EMG 기록은 CRD 자극을 가하기 1분 전부터 기록하면서, CRD 자극 동안과 자극 후 1분 동안 관찰하였다. 이렇게 기록된 EMG 데이터에서 VMR 값을 얻기 위하여, EMG waveform을 적분 계산 (Spike 2; Ver. 4, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK)하여 AUC(Area Under the Curve) 수치를 구하여 정상상태에 대한 상대 값으로 변환하였다.

7. 藥物 및 拮抗劑

電鍼刺戟에 의한 鎮痛기전을 확인하기 위하여 내재진통계에 관여하는 opiates의 inhibitor인 naltrexone hydrochloride (10mg/kg, i.p.; Sigma, St. Louis, MO, USA)를 복강투여 하였고, 중추신경계 내 脊髓性 하행성 진통기전의 관여를 확인하기 위하여 α -adrenoceptor의 길항제인 phentolamine hydrochloride (5mg/kg, i.p.; Sigma, St. Louis, MO, USA)를 복강 내 투여하였다.

8. 統計

컴퓨터 통계프로그램인 SigmaStat 3.0 (SPSS Inc., U.S.A.)을 이용하였으며, 실험

결과는 means \pm S.E.M.로 나타내었고, 통계 검사는 Duncan's multiple comparison post-hoc test에 의한 one way repeated measure analysis of variance (ANOVA) 또는 unpaired student t-test로 하였다. p값이 0.05보다 작으면 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

III. 실험 결과

1. TNBS의 대장내 주입이 CRD 자극에 대한 VMR에 미치는 영향

흰쥐의 대장 직장(colorectum)에 0.8 ml TNBS / 50 % ethanol 1:1 혼합용액의 주입이 CRD 자극에 대한 외부사근(external oblique muscle)의 VMR에 미치는 영향을 시간에 따라 비교하였다. 그림 1에서, TNBS를 주입하기 전인 정상상태(Control)에서는 대장 직장에 가한 CRD 압력이 증가함에 따라 VMR이 점차 증가됨을 볼 수 있다. 특히 약한 CRD 압력에서는 VMR이 미약하게 관찰되었다(Fig. 1A). 반면 TNBS 주입 후 하루가 지난 경우에는 약한 CRD 압력에서는 정상상태와 비슷한 VMR이 관찰되었으나, 80 mmHg 이상의 강한 CRD 압력에서는 VMR이 정상상태에 비하여 크게 증가된 것이 관찰된다(Fig. 1B). 나아가 3일째에는 약한 CRD 압력에서도 VMR이 크게 증가되고 있는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 1C). 5일 후에는 이러한 VMR의 증가가 정상상태에 비하여 지속되고 있었으나, 3일째에 비하여 크게 완화되었다(Fig. 1D).

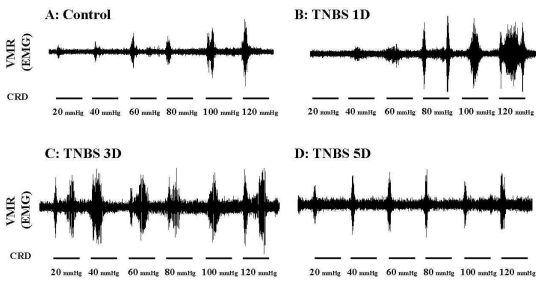


Figure 1. The representative visceromotor response (VMR) to staircase increase in colorectal distention (CRD) pressure from 20 to 120 mmHg.

The upper trace represents the EMG activity responded from the external oblique musculature. The bottom lines represent intracolonic pressure applied for 20 sec. D; days after a single colorectal administration (0.8 ml) of a 1:1 mixture trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) (5 mg/kg BW) and 50 % ethanol.

이러한 관찰결과를 VMR의 AUC (area under the curve) 값으로 비교하기 위하여, TNBS를 주입하기 전(Control)을 기준으로 백분율로 환산하였다. Table 1과 Fig. 2에서 볼 수 있듯, 20 mmHg의 약한 CRD 압력에서 TNBS 주입 당일(0D)은 95.1 %로 정상군(Control)과 크게 차이를 나타내지 않았다. TNBS 주입 후 1일째에는 113.6 %로 약간의 증가를 보였으나, 통계적으로 유의하지 않았다. 3일째에는 265.3 % ($p<0.001$)로 매우 유의하게 증가되었는데, 이러한 증가는 5일째 204.2 % ($p<0.01$)로 계속 유지되었으나 3일째에 비하여 감소하였다. 40 mmHg CRD 압력을 가한 경우에는 주입 당일 날 101.5 %, 1일째 120.2 %로 약간의 증가를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 반면 3일째와 5일째 각각 255 % ($p<0.001$)와 185.3 % ($p<0.01$)로 유의하게 VMR이 증가함을 관찰할 수 있었다. 60 mmHg CRD 압

력에서는 주입 당일과 1일째에는 각각 91%와 133.5 %로 VMR 값을 나타내었지만 통계적 유의는 없었고, 3일째와 5일째 각각 260.7 % ($p<0.001$)와 165 % ($p<0.05$)로 TNBS 주입 당일에 비하여 유의하게 증가하다가 점차 감소하는 결과를 보여주었다 (Fig. 2).

80 mmHg CRD 압력을 가할 때, VMR의 변화는 주입 당일에 111%를 나타내다가 TNBS 주입 1일째 160.2 %로 다른 CRD 압력에 비하여 증가하는 경향을 보임을 알 수 있었다. 다만, 1일째의 증가는 개체에 따른 차이가 컸기 때문에 통계적으로 유의하지 못하였다. 3일째와 5일째에는 각각 200.5 % ($p<0.05$)와 165.8 %를 나타내면서 VMR이 3일째 유의하게 증가함을 알 수 있다. 강한 100 mmHg CRD 압력에 대한 VMR은 0일째 109.8 %, 1일째 132 %를 나타내며 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 3일째 189.7 % ($p<0.05$)로 크게 증가된 VMR은 5일째 168.5 % ($p<0.05$)로 점차 감소하는 것을 볼 수 있었다. 이와 같은 강한 CRD 압력에 대한 변화는 120 mmHg의 CRD 압력을 가한 VMR에서도 비슷한 양상을 보여주고 있었다. 0일째 95.7 %는 1일째 143.8 %로 증가하였고, 3일째 204.5 % ($p<0.05$)로 가장 큰 증가를 보이다가 5일째 155 % ($p<0.05$)로 점차 감소하는 경향을 보였다. 그럼에도 VMR은 5일째 증가된 양상을 나타내고 있었다(Fig. 2).

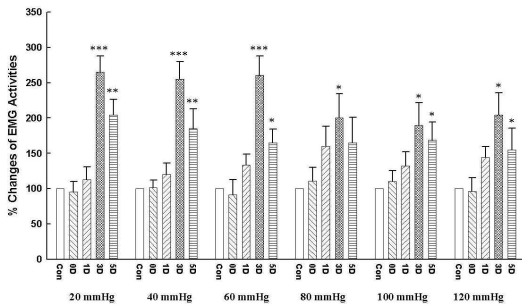


Figure 2. Averaged visceromotor responses (VMR) to graded colorectal distension (CRD) recorded under control conditions, after colon inflammation (TNBS).

All data are expressed as percentages of control and mean \pm S.E.M. D, days after a single colorectal administration (0.8 ml) of a 1:1 mixture trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) (5 mg/kg body weight) and 50 % ethanol; n = 6 in each times. * indicates statistical significant differences from pre-TNBS administration (OD) within the same CRD pressure condition (* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001).

2. TNBS 주입으로 야기된 大腸 VMR의 과민성 반응에 대한 電鍼刺戟 效果

흰쥐 대장에 TNBS를 1회 주입함으로써, 3일째 가장 크게 VMR이 증가하였고, 이는 대장이 통증과 관련하여 과민성 상태에 있음을 보여주는 것이었다. 이를 바탕으로 3일째 電鍼刺戟의 효과를 관찰하고자 兩側 合谷(LI4), 足三里 (ST36) 및 天樞(ST25)에 대한 電鍼刺戟(1ms pulse duration, 2 mA intensity, 10 Hz frequency, and 30 min periods)을 각각 수행하여 VMR 변화에 대한 효과를 관찰하였다. 그림 3 A는 TNBS 주입 후 3일째 대표적인 CRD 압력 자극에 대한 VMR의 흥분상태를 보여주는 것이다. 이와 비교하여, 兩側 合谷(LI4)에 대한 電鍼刺戟(Fig. 3B)은 VMR 흥분상태에 크게 효과를 미치지 못하였다. 반면, 兩側 足三里

(ST36)에 대한 電鍼刺戟(Fig. 3C)은 20~120 mmHg의 CRD 압력자극에 대하여 VMR 흥분성이 억제되고 있음을 보여주었다. 또한 兩側 天樞(ST25) (Fig. 3D)에서도 VMR 흥분성이 억제되고 있음을 보여주었다(Fig. 3). 또한 電鍼刺戟에 의한 VMR 흥분성의 억제 효과가 穴位에 따라 차이가 나타나고 있었는데, 이를 위하여 각각의 실험군에서 관찰된 결과를 비교하여 보았다.

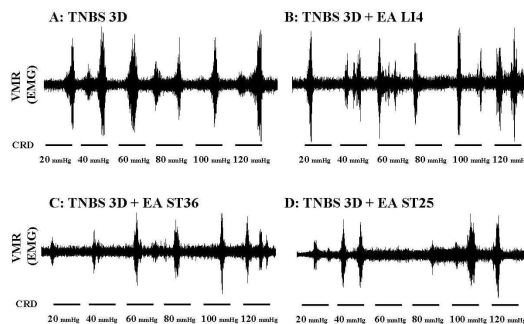


Figure 3. Typical recordings showing effects of electroacupuncture (EA) on the visceromotor response to colorectal distension in TNBS - induced acute colitis.

The upper trace represents the EMG activity responded from the external oblique musculature. The bottom lines represent intracolonic pressure applied for 20 sec. Electroacupuncture was applied on 3 days after TNBS colorectal injection.

兩側 合谷(LI4)에 대한 電鍼刺戟에서, TNBS 주입 당일 측정된 VMR의 AUC값을 기준으로 3일째 電鍼刺戟 전후에 측정된 VMR의 AUC를 비교 환산하였다. 이후 다른 穴位에 대한 電鍼刺戟을 수행한 실험 결과에서도 같은 방법으로 비교하였다(Fig. 4 & 5).

합곡에 대한 電鍼刺戟 직전의 VMR 흥분

성은 20~120 mmHg로 가한 CRD 압력에 따라 각각 265.1 %, 255 %, 260 %, 200.5 %, 189.7 %와 204.5 %를 나타냄으로써 정상상태에 비하여 VMR의 흥분성이 증가됨을 알 수 있다. 30분 동안 電鍼刺戟을 가하는 과정에서 15분 쯤에 관찰한 CRD에 대한 VMR의 흥분성은 20 mmHg에서 250.2 %, 40 mmHg에서 245 %, 60 mmHg에서 250.5 %, 80 mmHg에서 185.6 %, 100 mmHg에서 175.8 %, 그리고 120 mmHg에서 195 %로 자극전과 유의한 차이이나 VMR 흥분성을 억제하는 경향을 보이지 못하였다. 30분의 電鍼刺戟이 끝난 후에는 각각의 CRD 압력에 대하여 246 %, 251 %, 235.9 %, 189 %, 185.3 %와 185.1 %의 VMR 흥분성을 나타내었고, 60분 쯤에는 각각 280 %, 241 %, 245.5 %, 196 %, 177 %와 179 %를 나타내었다. 이는, 습곡에 대한 電鍼刺戟이 TNBS 주입으로 야기된 VMR 흥분성을 억제하지 못하고 있음을 보여주는 것이다(Fig. 4 & 5).

습곡 電鍼刺戟과 달리, 足三里(ST36) 電鍼刺戟은 뚜렷한 효과를 나타내고 있었다. 20 mmHg CRD 압력을 가하였을 때, VMR의 흥분성은 238 %였는데 電鍼刺戟 동안에는 185.6 % ($p<0.05$), 電鍼刺戟 직후에는 162.5 % ($p<0.01$), 자극이 끝난 후 30분 쯤에는 175.5 % ($p<0.05$)로 유의하게 억제되었다. 40 mmHg CRD 조건에서도 시간에 따라 275.3 %, 182 % ($p<0.05$), 176 % ($p<0.05$)와 165.5 % ($p<0.01$)로 각각 VMR의 흥분성이 電鍼刺戟에 의하여 억제되었다.

60 mmHg에서는 자극 전 251 %가 電鍼刺戟하는 과정에서 각각 237.1 %, 193.8 % ($p<0.05$)와 185.6 % ($p<0.05$)로 억제되는 결과가 뚜렷하게 관찰되었다. 비교적 강한 CRD 압력조건에서는 자극 전 188.1 %가 電鍼刺戟에 의하여 각각 156.7 %, 141 % ($p<0.05$)와 148 %로 억제되었다. 이는 자극 전 80 mmHg CRD 압력에서의 VMR 흥분성이 다른 압력 조건에 비하여 적게 나타난 것이 반영된 결과로 추정할 수 있지만, 약한 CRD 압력 조건에 비하여 VMR 흥분성을 억제하는 정도가 약함을 알 수 있었다. 100 mmHg CRD 압력에서는 VMR 흥분성이 자극 전 175.1 %, 電鍼刺戟 중 123.5 % ($p<0.01$), 자극 후 138.2 % ($p<0.05$)와 120.8 % ($p<0.01$)로 뚜렷한 억제효과가 관찰되었다. 그러나 120 mmHg의 강한 CRD 압력에서 VMR 흥분성은 足三里 電鍼刺戟에 의하여 뚜렷하게 억제되지 못하였다(자극 전 185.5 %, 자극 중 155.6 %, 자극 후 169.5 %와 148.5 %)(Fig. 4 & 5). 이상의 결과는 足三里 電鍼刺戟에 의한 VMR 흥분성 억제는 약한 CRD 압력 조건에서 매우 뚜렷하며, 점차 CRD 압력이 증가함에 따라 효과가 감소되는 특징을 보여주고 있다.

天樞(ST25) 電鍼刺戟은 20 mmHg CRD 압력을 가하였을 때, VMR의 흥분성은 295.5 %였는데 電鍼刺戟 동안에는 185.5 % ($p<0.01$), 電鍼刺戟 직후에는 165.8 % ($p<0.01$)로 유의하게 억제되다가 자극이 끝난 후 30분 쯤에는 265 % ($p<0.05$)로 억제효과가 지속되었으나, 그 억제 정도가 줄어

들었다. 40 mmHg CRD 조건에서도 시간에 따라 265.5 %, 195.2 % ($p < 0.05$), 175.9 % ($p < 0.01$)와 198 % ($p < 0.05$)로 각각 VMR의 흥분성이 電鍼刺戟에 의하여 억제되었고 電鍼刺戟 이후 점차 억제효과가 사라지는 현상이 관찰되었다. 60 mmHg에서는 자극 전 288.1 %가 電鍼刺戟하는 과정에서 각각 185.31 % ($p < 0.01$), 206.5 % ($p < 0.05$)와 245.2 %로 억제되는 결과가 이전의 약한 CRD 압력조건에서의 결과와 유사하였다. 80 mmHg CRD 압력조건에서는 자극 전 175.1 %가 電鍼刺戟에 의하여 각각 145.9%, 140.6 %와 177 %로 電鍼刺戟 중에만 VMR 흥분성의 억제효과가 나타났다. 100 mmHg CRD 압력에서는 VMR 흥분성이 자극 전 200.8 %, 電鍼刺戟 중 156.7 % ($p < 0.05$), 자극 후 168.5 %와 166.1 % ($p < 0.01$)로 VMR 억제효과가 약하게 관찰되었다. 또한 120 mmHg의 강한 CRD 압력에서도 VMR 흥분성은 天樞 電鍼刺戟에 의하여 뚜렷하게 억제되지 못하였다 (자극 전 199.4 %, 자극 중 128.6 % ($p < 0.05$), 자극 후 169.6 %와 189 %)(Fig. 4 & 5). 이상의 결과는 天樞 電鍼刺戟에 의한 VMR 흥분성 억제는 약한 CRD 압력 조건에서 매우 뚜렷하며, 점차 CRD 압력이 증가함에 따라 효과가 감소되는 특징을 보여주고 있다. 아울러 電鍼刺戟이 끝난 이후 빠르게 VMR 억제효과가 사라지는 것도 관찰되었는데, 이는 足三里에 대한 전침효과와 다른 양상을 보여주는 것이다.

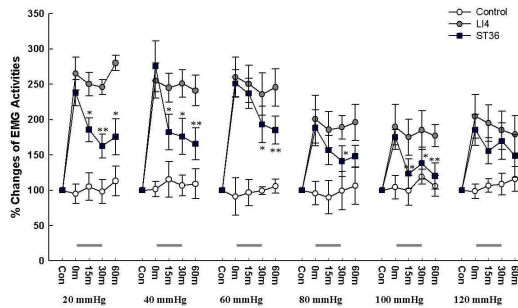


Figure 4. Effects of EA to either LI4 or ST36 on the visceromotor responses to colorectal distension in the TNBS-induced acute colitis.

All data are expressed as percentages of control (-3D) and mean \pm S.E.M. The responses to graded CRD were measured following either LI4 or ST36 EA with 3 days after intracolonic TNBS. Each times represent VMR measured time before and after EA during 30 min with the parameters of EA which were 1 ms duration, 10 Hz frequency, and 2 mA intensity, respectively. The grey horizontal bars indicate the EA period. * indicates statistical significant differences before and after EA (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$).

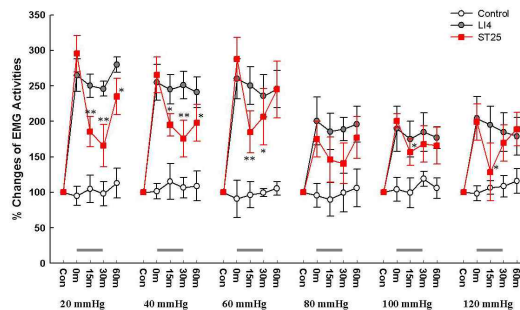


Figure 5. Effects of EA to ST25 on VMR to colorectal distension in the TNBS-induced acute colitis.

All data are expressed as percentages of control (-3D) and mean \pm S.E.M. The responses to graded CRD were measured following either LI4 or ST36 EA with 3 days after intracolonic TNBS. Each times represent VMR measured time before and after EA during 30 min with the parameters of EA which were 1 ms duration, 10 Hz frequency, and 2 mA intensity, respectively. The grey horizontal bars indicate the EA period. * indicates statistical significant differences before and after EA (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$).

4. 急性 大腸炎의 VMR 흥분성에 대한 전침효과의 작용기전

이상의 연구결과에서, 10 Hz의 電鍼刺戟이 足三里 또는 天樞에 가해졌을 때, TNBS 주입으로 야기된 급성 대장염의 대장흥분성과 관련한 VMR에 대하여 억제효과가 있음을 알 수 있었다. 전침효과에 대한 기전을 이해하고자, 본 실험에서는 내재진통계 중 opioid 의존형 진통기전과 α -adrenergic 의존형 진통기전의 관여 여부를 조사하고자 하였다. 이를 위하여, opioid 길항제인 naltrexone (10 mg/kg) 또는 α -adrenoceptor 길항제인 phentolamine (5 mg/kg)을 각각 복강투여 한 후, 足三里 또는 天樞에 대한 10 Hz 電鍼刺戟(1ms pulse duration, 2 mA intensity, and 30 min periods)이 40 mmHg CRD 압력자극에 대한 VMR 흥분성에 어떠한 효과를 미치는 지를 관찰하였다.

Table 1. Effects of either naltrexone or phentolamine pre-administration on EA induced suppression of the VMR in acute colitis

EA	Pretreated Drug	Post EA times					
		-60 min	-30 min	0 min	15 min	30 min	60 min
ST36	Saline	100 ± 0	105.2 ± 15	103.5 ± 11.3	76.5 ± 7.6*	70.4 ± 13.8*	74.5 ± 8.5*
	Naltrexone	100 ± 0	98.5 ± 10.3	115.2 ± 5.3	105.6 ± 8.6	101.6 ± 8.5	98.6 ± 10.5*
	Phentolamine	100 ± 0	105.6 ± 8.8	100.5 ± 10.6	85.5 ± 6.5	74.5 ± 9.5*	80.6 ± 10.5
ST25	Saline	100 ± 0	98.5 ± 10.6	95.6 ± 9.9	70.5 ± 8.9*	75.9 ± 10.5	85.6 ± 15.5
	Naltrexone	100 ± 0	103.5 ± 12.8	113.6 ± 8.6	90.6 ± 10.9*	89.3 ± 8.5*	90.5 ± 11.9
	Phentolamine	100 ± 0	106.9 ± 10.6	104.7 ± 10.4	90.6 ± 10.9	95.7 ± 12.5	93.1 ± 15.3

The VMR to 40 mmHg CRD before naltrexone (10 mg/kg) was intraperitoneally administered was averaged and used as the 100 % control (-60 min). The response 40 mmHg CRD was measured following either ST36 or ST25 electroacupuncture after i.p. naltrexone pretreatment with 3 days after intracolonic TNBS. N=6 in each group. * indicates statistical significant differences before and after EA (P < 0.05). 10 Hz EA was applied for 30 min as mentioned above.

Opioid 길항제인 naltrexone 前 처치 실험

을 살펴보면, 足三里 電鍼刺戟 전 60분 째 관찰된 40 mmHg CRD 압력자극에 대한 VMR 값을 기준으로 電鍼刺戟 30분 전에는 98.5 %였으며, 電鍼刺戟 직전에는 115.2 %이었다. 10 Hz의 電鍼刺戟이 수행되는 동안 105.6 %로 자극 전에 비하여 뚜렷한 차이를 나타내지 않았으며, 자극 직후에는 101.6 %로 역시 電鍼刺戟의 효과가 나타나지 않았다. 그러나 電鍼刺戟 후 30분 째에는 98.6 % (p<0.05)로 VMR 흥분성이 유의한 수준으로 억제되었다. 반면, naltrexone을 前 처리하지 않은 실험군에서 足三里의 電鍼刺戟은 이전의 실험결과에서 볼 수 있듯이, 자극 중 76.5 % (p<0.05), 자극 직후 70.4 % (p<0.05)와 자극 후 30분 째에 74.5 % (p<0.05)로 電鍼刺戟에 의하여 VMR 흥분성이 유의하게 감소되었다(Table 1, Fig. 13).

天樞 電鍼刺戟 실험에서는, naltrexone이 前 처리 투여 되지 않은 상태에서, 電鍼刺戟 직전은 40 mmHg CRD 압력자극에 대하여 VMR 흥분성이 95.6 %였으며, 자극 동안 70.5 % (p<0.05)로 VMR 흥분성이 억제되었고, 자극 직후에는 75.9 %와 자극 후 30분 째에는 85.6 %로 흥분성이 억제되는 경향을 보여, 이전의 연구결과와 유사하였다. 그러나 naltrexone 前 처리 투여된 실험군에서는 電鍼刺戟 직전에 113.6%였고, 자극 동안은 90.6 % (p<0.05)로 VMR이 억제되었으며, 자극 직후에는 89.3 % (p<0.05)와 자극 후 30분 째 90.5 %로 흥분성이 억제되는 것이 관찰되었다(Table 1, Fig. 13). 이러한 흥분성의 억제는 naltrexone을 투여하지 않은 실험군에 비하여 약하였지만,

naltrexone이 완전히 차단하지는 못하였다.

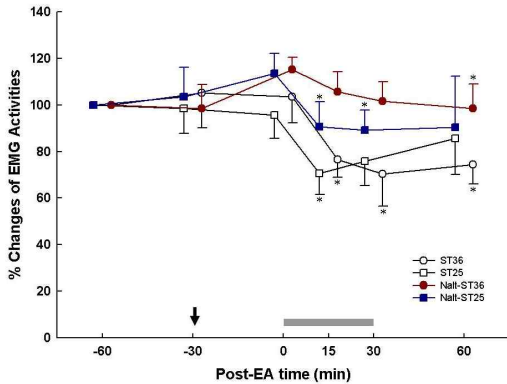


Figure 13. The role of endogenous opioids to the effect of 10 Hz EA on the TNBS-induced acute colitis.

The VMR to 40 mmHg CRD before naltrexone (10 mg/kg) was intraperitoneally administered was averaged and used as the 100 % control (-60 min). The response 40 mmHg CRD was measured following either ST36 or ST25 electroacupuncture after i.p. naltrexone pretreatment with 3 days after intracolonic TNBS. Arrows indicate the time of naltrexone injection. The grey horizontal bars indicate the EA period. * indicates statistical significant differences before and after EA ($P < 0.05$).

α -adrenoceptor 길항제인 phentolamine 前 처리 실험을 살펴보았다. Phentolamine 을 前 처리하지 않은 실험군에서 足三里의 電鍼刺戟은 TNBS 주입으로 야기된 급성 대장염 흰쥐의 40 mmHg CRD 압력에 대하여 증가된 VMR 흥분성을 유의하게 감소시켰다(Table 1, Fig. 14). 반면, phentolamine 前 처리 실험군에서 足三里 電鍼刺戟 30분 전에는 105.6 %였으며, 電鍼刺戟 직전에는 100.5 % 이었다. 10 Hz의 電鍼刺戟이 수행 되는 동안 85.5 %로 자극 전에 비하여 VMR 흥분성이 감소되었으나 유의성을 나타내지는 않았고, 자극 직후에는 74.5 % ($p < 0.05$)로 감소되었으며, 電鍼刺戟 후 30분 쯤에는 80.6 %로 VMR 흥분성이 억제되었

다(Table 1, Fig. 14).

天樞 電鍼刺戟 실험에서는, naltrexone이 前 처리 투여 되지 않은 상태에서, 電鍼刺戟 직전은 40 mmHg CRD 압력자극에 대하여 VMR 흥분성이 95.6 %였으며, 자극 동안 70.5 % ($p < 0.05$)로 VMR 흥분성이 억제되었고, 자극 직후에는 75.9 %와 자극 후 30분 쯤에는 85.6 %로 흥분성이 억제되는 경향을 보였다(Table 1, Fig. 14). 그러나 phentolamine 前 처리 투여된 실험군에서는 電鍼刺戟 30분 전에는 106.9 %, 직전에 104.7 %였고, 자극 동안은 90.6 %로 VMR의 억제 효과가 없었으며, 자극 직후에는 95.7 %와 자극 후 30분 쯤 93.1 %로 VMR 흥분성에 영향을 주지 못하였다(Table 1, Fig. 14).

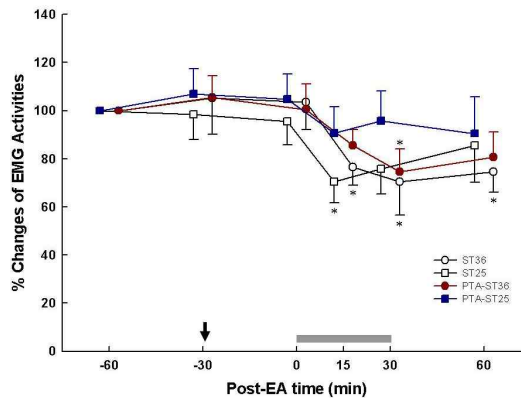


Figure 14. The role of α -adrenoceptor to the effect of 10 Hz EA on the TNBS-induced acute colitis.

The VMR to 40 mmHg CRD before pentolamine (5 mg/kg) was intraperitoneally administered was averaged and used as the 100 % control (-60 min). The response 40 mmHg CRD was measured following either ST36 or ST25 electroacupuncture after i.p. phentolamine pretreatment with 3 days after intracolonic TNBS. Arrows indicate the time of PTA injection. The grey horizontal bars indicate the EA period. * indicates statistical significant differences before and after EA ($P < 0.05$).

IV. 고찰

炎症性 大腸炎은 한의학에서는泄瀉, 腹痛, 腸癰, 痢疾 등의 범주에 포함된다²¹⁾.泄瀉는 간략히 설명하면泄과瀉로 나뉘고대변이 희박하고, 심하면수양성이며대변횟수가 많은 것으로 일반적으로膿血과裏急後重은 없다.大便質薄하고병세가 완만한것을泄이라하고大便如水하고병세가 급한것을瀉라하였다. 또한“泄者 泄漏之義 時時澆泄 或作 或愈 瀉者 一時水去如注泄”이라하여 설사를 정의하고 있는데, 病因으로는外感六淫, 飲食不節, 勞倦過怠, 精神失調로인해서脾胃運化가 실상 되거나元氣不足과脾胃虛衰 하게 되어泄瀉를 일으킨다 하였다²²⁾.慢性泄瀉의 경우는 병세가 완만하고병정도 비교적 길어져 결국脾胃大腸의虛寒한 상황이 유발되기 때문에健脾調腸 溫腎止瀉하는 치료원칙을 세우고 艾灸療法를 중심으로 하는鍼灸治療를 적용하게 된다. 이와 관련하여 만성설사의 치료혈로는健脾調腸, 溫腎止瀉의 원칙에 따라脾俞, 天樞, 足三里, 三陰交, 大腸俞, 上巨虛, 關元, 腎俞 등에鍼灸를 병행하여散寒止瀉하였으며, 中氣下陷하여久瀉不止하면百會, 合谷 등을가하였다²³⁾.

炎症性 腸疾患(inflammatory bowel disease)은腸粘膜과筋肉의 이상과 관련이 있고²⁴⁾, 이는胃腸管 운동기능 이상과 함께 위장관 감각기능의 이상을 나타내게 된다. 특히 염증성 장질환은 외부에서 유입된 항원에 대한 점막 면역반응의 조절에 이상이 생겨 면역 및 염증이 적절하게 감소되지 않

고 지속되어 만성 염증에 이르게 된다²⁵⁾. 병태해부학적 변화로는結腸 直腸 等の粘膜 및 粘膜下層의 병변이 주된 것이며,浮腫·炎症·發赤·鬱血·潰瘍 등을 볼 수 있는데, 이는 점막 면역반응에는 여러 종류의 조절 인자가 작용하여 염증 반응을 유발하는 것으로 그중 많은 연구자들은 interleukin-1(IL-1) 및 IL-1 receptor antagonist (IL-1RA)^{26,27)}, tumor necrosis factor- α (TNF- α)²⁸⁾ 등의 사이토카인과 그 수용체에 대한 길항제, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)²⁹⁾ 등과의 연관성이 제시되고 있다. 치유와 재발로 인하여高熱, 貧血, 衰弱 등의 증상을 반복하기도 하고,大量出血, 穿孔性 腹膜炎 등의 합병증으로 생명에 위협을 주기도 한다²⁾.

인위적으로 실험동물에서 염증을 유발시키는 물질로는 formalin immune complex, chemotactic peptide, acetic acid, TNBS 등이 있다. 이 중 acetic acid와 TNBS가 가장 널리 이용되었는데 최근에는 acetic acid보다 TNBS가 널리 이용되고 있다. 그 이유로는 TNBS가 사람의 대장염에 가까운 병변을 일으킨다고 보고된 바 있다³⁰⁾. 조직학적으로는 TNBS 주입하고 2시간 후에 이미 점막 상피세포의 미란이 발생한다고 알려져 있으며, TNBS 주입 후 48시간 후에 이미 급성 궤양의 육안적 소견이 발견되고 약 2주후에 만성 염증으로 이행하는 정도가 심하였다³¹⁾. 접촉성 감각 알레르겐인 trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)를 에탄올과 함께 대장에 관장 투여하면 대장염이 유발되는데, 기전은 먼저 에탄올에 의한

급성적인 점막손상이 나타나고 후에 hapten의 일종인 TNBS에 의해 면역반응이 유도되어 만성 염증이 지속되는 것이므로 사람의 대장염과 유사한 유발기전과 병태생리를 나타낸다. TNBS는 공유결합에 대해 반응하는 물질로 장점막과 접촉하면 산화적인 손상에 의해 급성 전충성 괴사를 일으킨다. 약제에 의한 전충성 염증의 발생 유무가 대장염의 발생에 중요하기 때문에 대장염을 유발하기 위해서는 거의 치사량에 가까운 용량이 투여되어야 한다. 관장 후 수일 내에 급성 괴사와 염증이 생기고 그 후로는 단핵구 침윤 등과 함께 만성 염증 소견을 보이게 된다³²⁾.

天樞(ST25)는 足陽明胃經의 穴로 大腸의 募穴이며, 疏阻大腸 調中和胃의 穴性이 있어 急·慢性 大腸炎에 多用되었다¹⁹⁾. 腹脹腸鳴 氣上沖胸 不能久立 腹中痛濯濯 冬日重感于寒即泄 天樞主之, 小便不利 大便注泄 灸天樞百壯 泄痢不嗜食 雖食不消 灸長谷五十壯, 冷及夫人 癥瘕腸鳴瀉利 繞臍絞痛 灸天樞百壯 三報之, 又療脹滿 腎冷瘦聚泄利法 灸天樞百壯, 治夾臍疼痛 腹中氣塊 久瀉不止 虛損老弱 可灸二十一壯, 久泄痢 灸天樞 氣海 大能止泄, 霍亂吐瀉不止 水瀉 灸天樞 氣海 中脘立愈, 冷痢食不化 脾愈年壯 天樞五十壯 胃愈三壯 臍中一名神闕百壯라고 언급하였다¹⁹⁾.

足三里(ST36)는 足陽明胃經의 合土穴 및 六腑下合穴로 膝下三寸의 脛骨外廉大筋 兩筋肉分間에 位置¹⁹⁾하고 있으며, 理脾胃 調中氣 補虛弱 和胃健脾 通腑化痰 升降氣機 등의 穴性을 지니고, 急慢性胃腸炎, 腹痛등의 胃腸疾患과 脚氣 虛弱體質 貧血 高血壓 등

³³⁾을 포함한 급만성 위장병, 腹脹, 泄瀉, 噯氣, 食慾不振 등 소화기계의 각종 질환에 활용되고 있다³⁴⁾. [靈樞·本輸]에서는 "三里也爲合 腹下三里三寸 胃巨虛上廉 腹下上廉三寸 胃巨虛下廉也 大腸屬上 小腸屬下 足陽明胃爲脈也 大腸小腸 皆屬於胃 是足陽明也"라 하여 大腸과 小腸의 病變을 모두 足陽明胃經에서 치료할 수 있음을 설명하였으며, [靈樞·五亂]에서는 "氣在於腸胃者 取之足太陰陽明, 不下者取之三里"라 하였고, [靈樞·四時氣]에서는 "腹中不便 取三里, 盛瀉之 虛補之"라 하여 小腸의 病증에 足三里를 사용한다고 하였다³⁵⁾.

合谷(LI4)은 手의 拇指와 食指의 骨이 岐骨된 陷中에 위치한 手陽明大腸經의 原穴로서, 發表解熱, 疏散風邪, 清泄肺氣, 通腸強胃한 穴性을 가지며 眼疾一切와 血壓亢進, 衄血, 頭痛, 齒痛, 偏正頭痛, 傷寒大渴, 中風口噤, 口眼喎斜, 熱病汗不出, 多汗을 主治한다고 하며, 臨床에서 太衝 등의 혈과 配穴하여 소화기질환을 치료할 목적으로 사용되기에 合谷과 복부 또는 소화기와의 관계를 추정할 수 있다¹⁹⁾.

鍼治療의 效果와 機轉을 객관적으로 밝히려는 노력은 많이 있었으나, 치료全般에 대한 연구는 물론이거니와 진통에 관한 기전에 대해서도 아직 연구가 진행되는 중이다³⁵⁻³⁸⁾. 鍼刺鎮痛과 관련한 기존의 연구를 살펴보면 크게 두 가지로 나뉘고 있다. 첫 번째는 endogenous opioid 의존형이며, 두 번째는 endogenous opioid 비의존형이다. 현재까지 대부분의 鍼鎮痛 연구는 이러한 endogenous opioid 의존형이 절대 다수를

차지하고 있다. 이 가설은 鍼刺戟이 내인성 아편물질 계통을 활성화시켜 순환하는 β -endorphin 양을 증가시킨다는 것이었다. 이후 많은 연구들은 이를 뒷받침하는 결과를 발표하였다. 그러나 근래에 들어 점차 endogenous opioid 비의존형 鍼鎮痛이 밝혀지고 있다. 電鍼으로 유발된 진통효과를 naloxone이나 naltrexone과 같은 아편물질 길항제로 상쇄시키지 못하였는데^{38,39)}, 한편 serotonin 또는 noradrenalin 진통계가 침의 진통에 부가적인 역할을 하고 있다는 것이 추가적으로 밝혀졌다⁴⁰⁾. 이는 鍼刺鎮痛에 대한 다양한 진통기전이 활성화될 수 있음을 보여주는 것이다.

이와 관련하여 본 연구에서는 내장동통에 관련한 전침자극의 효과를 관찰하였는데, 흰 쥐의 대장 직장에 0.8 ml TNBS 혼합용액의 주입이 CRD 자극에 대한 외복사근의 VMR에 미치는 영향을 시간에 따라 비교한 결과, TNBS를 주입하기 전인 정상상태에서는 대장 직장에 가한 CRD 압력이 증가함에 따라 VMR이 점차 증가됨을 볼 수 있다. 특히 약한 CRD 압력에서는 VMR이 미약하게 관찰되었다. 반면 TNBS 주입 후 하루가 지난 경우에는 약한 CRD 압력에서는 정상상태와 비슷한 VMR이 관찰되었으나, 80 mmHg 이상의 강한 CRD 압력에서는 VMR이 정상상태에 비하여 크게 증가된 것이 관찰된다. 나아가 3일째에는 약한 CRD 압력에서도 VMR이 크게 증가되고 있는 것을 관찰할 수 있었다. 5일 후에는 이러한 VMR의 증가가 정상상태에 비하여 지속되고 있었으나, 3일째에 비하여 크게 완화되었다.

약한 CRD 압력에서 TNBS 주입 당일은 정상군과 크게 차이를 나타내지 않았다. TNBS 주입 후 1일째에는 약간의 증가를 보였으나, 3일째에는 매우 유의하게 증가되었는데, 이러한 증가는 5일째 계속 유지되었으나 3일째에 비하여 감소하였다. 강한 CRD 압력에 대한 VMR은 0일째와 1일째 유의한 변화가 관찰되지 않았으나, 3일째 크게 증가된 VMR은 5일째 점차 감소하는 것을 볼 수 있었다. 이러한 결과는 TNBS 주입이 주입 후 3일째와 5일째 VMR의 유의한 증가를 나타내고 있음을 보여주는 것이며, 특히 3일째 증가폭이 가장 뚜렷하였다. 나아가 약한 CRD 압력에 대한 VMR 증가가 강한 CRD 압력에 비하여 매우 유의하였음을 알 수 있었다. 이는 통증과 관련된 大腸의 과민성 반응으로 이해될 수 있으며, 이러한 과민성 반응은 통증기전 중 하나인 sensitization의 영향으로 추정된다.

흰 쥐 대장에 TNBS를 1회 주입함으로써, 3일째 가장 크게 VMR이 증가하였고, 이는 대장이 통증과 관련하여 과민성 상태에 있음을 보여주는 것이었다. 이를 바탕으로 3일째 電鍼刺戟의 효과를 관찰하고자 兩側 合谷(LI4), 足三里(ST36) 및 天樞(ST25)에 대한 電鍼刺戟(1ms pulse duration, 2mA intensity, 10 Hz frequency, and 30 min periods)을 각각 수행하여 VMR 변화에 대한 효과를 관찰하였다. 兩側 合谷(LI4)에 대한 電鍼刺戟은 VMR 흥분상태에 크게 효과를 미치지 못하였다. 반면, 兩側 足三里(ST36)에 대한 電鍼刺戟은 CRD 압력자극에 대하여 VMR 흥분성이 억제되고 있음을

보여주었다. 또한 兩側 天樞(ST25)에서도 VMR 흥분성이 억제되고 있음을 보여주었다. 電鍼刺戟에 의한 VMR 흥분성의 억제 효과가 穴位에 따라 차이가 나타나고 있었다. 또한 결과는 足三里 電鍼刺戟에 의한 VMR 흥분성 억제는 약한 CRD 압력 조건에서 매우 뚜렷하며, 점차 CRD 압력이 증가함에 따라 효과가 감소되는 특징을 보여주고 있다. 한편 天樞 電鍼刺戟은 VMR 흥분성 억제는 약한 CRD 압력 조건에서 매우 뚜렷하며, 점차 CRD 압력이 증가함에 따라 효과가 감소되는 특징을 보여주고 있다. 아울러 電鍼刺戟이 끝난 이후 빠르게 VMR 억제효과가 사라지는 것도 관찰되었는데, 이는 足三里에 대한 전침효과와 다른 양상을 보여주는 것이다.

전침효과에 대한 기전을 이해하고자, 본 실험에서는 내재진통계 중 opioid 의존형 진통기전과 α -adrenergic 의존형 진통기전의 관여 여부를 조사하였다. Opioid 길항제인 naltrexone (10 mg/kg) 또는 α -adrenoceptor 길항제인 phentolamine (5 mg/kg)을 각각 복강투여 한 후, 足三里 또는 天樞에 대한 10 Hz 電鍼刺戟이 40 mmHg CRD 압력자극에 대한 VMR 흥분성에 어떠한 효과를 미치는지를 관찰하였다. Opioid 길항제인 naltrexone 前 처치 실험을 살펴보면, 足三里에 대한 10 Hz의 電鍼刺戟 효과가 opioid 성 물질과 수용체의 역할에 기인한다고 판단할 수 있다. 天樞 電鍼刺戟 실험에서는, 흥분성의 억제는 naltrexone을 투여하지 않은 실험군에 비하여 약하였지만, naltrexone이 완전히 차단하지는 못하였다. 그 결과 天

樞에 대한 電鍼刺戟의 효과는 opioid 물질 또는 그 수용체의 역할이 부분적으로만 관여되고 있다고 판단되어 진다.

α -adrenoceptor 길항제인 phentolamine 前 처치 실험을 살펴보면, phentolamine 前 처치 실험군에서 noradrenalin과 그 수용체인 α -adrenoceptor가 足三里 電鍼刺戟 효과에 거의 관여되지 않거나, 매우 부분적 역할만 담당하는 것으로 생각된다. 天樞 電鍼刺戟 실험에서는, noradrenalin과 그 수용체인 α -adrenoceptor가 天樞에 가한 電鍼刺戟을 통한 VMR 흥분성 억제에 중요한 역할을 하고 있음을 보여주었다.

이러한 결과를 통해 電鍼刺戟으로 중추성 통증조절기전을 활성화 시켜 급성 대장염으로 유발된 내장 민감성 및 내장통증을 억제하고 있음을 추정하여 볼 수 있다. 아울러 척수 후각 신경세포의 흥분성을 억제하는 電鍼효과에 추가적 연구를 진행할 필요가 제기된다.

V. 결론

TNBS 주입으로 야기된 흰쥐의 急性 大腸炎에서 內臟疼痛과 관련한 電鍼의 效果를 규명하고자, 穴位에 따른 炎症性 痛症反應의 抑制作用의 차이를 관찰하여 鎮痛機轉을 研究하였다.

1. TNBS의 intra-rectalcolon 주입으로 야기된 acute colitis에서 3일째 CRD에 대한 VMR가 가장 유의하게 증가하였다.
2. 電鍼의 VMR 억제 효과는 足三里와 天樞

에서 가장 유의하게 관찰되었으나, 습곡에 대한 電鍼은 VMR에 영향을 주지 않았다.

3. 足三里에 대한 電鍼은 endogenous opioid에 의존하여 VMR을 억제하였다.
4. 天樞에 대한 電鍼은 endogenous opioid를 위주로 adrenoceptor와 복합적으로 작용하여 VMR을 억제하였다.

이상의 결과, TNBS로 야기된 급성 대장염에서 대장 흥분성의 증가 및 통증반응이 電鍼刺戟으로 억제됨이 확인되었고 이와 같은 억제효과가 經穴에 따라 다른 機轉이 관여됨을 확인하였다.

參考文獻

1. Snape WJ Jr, Williams R, Hyman PE. Defect in colonic smooth muscle contraction in patients with ulcerative colitis. *Am J Physiol.* 1991 ; 261(6 Pt 1) : G987-91.
2. 서울대학교 의과대학 내과학교실. 내과학. 서울 : 군자출판사. 1996 : 420-35.
3. 손정일. 내장 동통 연구에 있어서 대장 팽창을 이용한 실험 동물모델. *대한소화기학회지.* 2001 ; 8(1) : 77-82.
4. 楊思澍, 張樹生, 傅景華 主編. 中醫臨床大全. 北京 : 北京科學技術出版社 影印 大星文化社. 1991 : 1216-20.
5. 文漢英. 中藥內服加保留灌腸治療慢性結腸炎 64例. *江西中醫藥.* 1998 ; 29(5) : 28.
6. Xing et al. Transcutaneous electrical acustimulation can reduce visceral perception in patients with the irritable bowel syndrome: a pilot study. *Altern Ther Health Med.* 2004 ; 10 : 38-42.
7. 송재수, 양범식, 김선영, 홍정아, 송정방, 김경식 외. 합곡의 구진약침이 흰쥐의 염증성 대장염에 미치는 치료 효과. *대한경락경혈학회지.* 2007 ; 24(2) : 217-30.
8. 백대봉, 권오상, 최원중, 김재효, 전희영, 김경식 외. TNBS로 유도된 만성 염증성 대장염에 대한 大腸俞 구진 약침의 효과. *경락경혈학회지.* 2007 ; 24(3) : 149-64.
9. 김영태, 안성훈, 김재효, 손인철. 天樞 상응부위에 구진약침이 TNBS로 유도된 크론병에 미치는 영향. *경락경혈학회지.* 2008 ; 25(2) : 159-77.
10. 송문영, 박상연, 김재효, 안성훈, 김경식, 손인철. TNBS로 유도된 대장염에서 曲池의 구진약침 효과. *경락경혈학회지.* 2008 ; 25(3) : 147-66.
11. 변기원, 임용수, 구성태, 김재효, 김경식, 손인철. 합곡에 대한 애엽 약침이 흰쥐 대장염 완화에 미치는 효과. *대한경락경혈학회지.* 2007 ; 24(1) : 79-94.
12. 김종성, 천상우, 박상연, 박성익, 김경식, 김재효, 구성태, 손인철. TNBS 유발 대장염에 의한 체중 및 혈액상 변화에 대한 인삼 약침의 효과. *대한경락경혈학회.* 2006 ; 23(4) : 157-68.
13. 도진우, 안성훈, 구성태, 백대봉, 김경식, 손인철. 흰쥐의 습곡部位에 黃連藥鍼이 TNBS로 유발된 大腸炎에 미치는 影響 . *대한경락경혈학회지.* 2004 : 21(2) :

- 95-110.
14. Rong et al. Acupuncture inhibition on neuronal activity of spinal dorsal horn induced by noxious colorectal distension in rat. *World J Gastroenterol.* 2005 ; 11(7) : 1011-7.
 15. Cui et al. Electroacupuncture relieves chronic visceral hyperalgesia in rats. *Neurosci lett.* 2005 ; 376 : 20-3.
 16. Tian et al. Downregulation of electroacupuncture at ST36 on TNF- α in rats with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2003 ; 9(5) : 1028-33.
 17. Kumar AM et al. Acupuncture treatment for osteoarthritic pain and inflammation of the knee. *Altern Ther Health Med.* 2002 ; 8 : 128.
 18. Wall PD. Cord cells responding to touch, damage, and temperature of skin, *J. Neurophysiol.*, 1960 ; 23 : 197-210.
 19. 全國韓醫科大學 鍼灸·經穴學教室 編著. 鍼灸學. 서울 : 集文堂. 1994 : 323-5, 371, 372, 382-4, 1118-9, 1315, 1322, 1457-67.
 20. Ness TJ, Gebhart GF. Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudoaffective reflexes in the rat. *Brain Res.* 1998 ; 450(1-2) : 153-69.
 21. 강태희, 원진희. 궤양성 대장염 치료의 한의학적 접근방식에 관한 연구. *대한성인병학회지.* 1999 ; 5(1) : 137-62.
 22. 왕영염, 장천, 이적, 양명균, 조은상. 임상중의 내과학. 북경 : 북경출판사. 1994 : 837.
 23. 염근려, 치해명. 備急鍼灸. 북경 : 인민위생출판사. 1997 : 214.
 24. Snape WJ Jr, Williams R, Hyman PE. Defect in colonic smooth muscle contraction in patients with ulcerative colitis. *Am J Physiol.* 1991 ; 261(6 Pt 1) : G987-91.
 25. Shanahan F. Mechanisms of immunologic sensation of intestinal contents. *Am J Physiol.* 2000 : 278 : G191-6.
 26. Bioque G, Bouma G, Crusius JB, et al. Evidence of genetic heterogeneity in IBD:1. The interleukin-1 receptor antagonist in the predisposition to suffer from ulcerative colitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996 ; 8(2) : 105-10.
 27. Heresbach D, Alizadeh M, Dabadie A, et al. Significance of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist genetic polymorphism in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1997 ; 92(7) : 1164-9.
 28. Plevy SE, Targan SR, Yang H, et al. Tumor necrosis factor microsattellites define a Crohn's disease-associated haplotype on chromosome 6. *Gastroenterology.* 1996 ; 110(4) :

- 1053-60.
29. Yang H, Vora DK, Targan SR, et al. Intercellular adhesion molecule 1 gene associations with immunologic subsets of inflammatory bowel diseases. *Gastroenteology* 1995 ; 109(2) : 440-8.
 30. Yamada T, Marshall S, Specian RD, Grisham MB. A comparative analysis of two models of colitis in rats. *Gastroenterology*. 1992 ; 102 ; 1524-34.
 31. 김나영, 김재준, 송인성, 김정룡, 김우호. 흰쥐에서 TNBS로 유발된 염증성 대장염의 병태생리에 관한 연구. *대한내과학회지*. 1994 ; 47 : 20-35.
 32. Dohi T, Fujihashi K, Rennert PD, Iwatani K, Kiyono H, McGhee JR. Hapten-induced colitis is associated with colonic patch hypertrophy and T helper cell 2-type responses. *J Exp Med*. 1999 ; 189 : 1169-80.
 33. 金賢濟, 崔容泰, 林鍾國, 李潤浩. 最新針灸學. 서울 : 成輔社. 1979 ; 268-9, 405-7.
 34. 변재영, 손인철, 엄태식. 족삼리혈 및 관원혈의 혈성에 관한 문헌적 고찰. *대한침구과학회지*. 1992 ; 9(1) : 173-8.
 35. 홍원식. 정교황제내경영추. 서울 : 동양의학연구원출판부. 1981 : 21, 39, 123, 176.
 36. Das S, Chatterjee TK, Ganguly A, Ghosh JJ. Role of adrenal steroids on electroacupuncture analgesia and on antagonising potency of naloxone. *Pain*. 1984 ; 18 : 135-43.
 37. Chen XH and Han JS. All three types of opioid receptors in the spinal cord are important for 2/15 Hz electroacupuncture analgesia. *Eur. J. Pharmacol*. 1992 ; 211 : 203-10.
 38. McLennan H, Gilfillan K, Heap Y. Some pharmacological observations on the analgesia induced by acupuncture in rabbits. *Pain*. 1977 : 3(3) : 229-38.
 39. Bossut DF, Huang ZS, Sun SL, Mayer DJ. Electroacupuncture in rats: evidence for naloxone and naltrexone potentiation of analgesia. *Brain Research*. 1991 ; 549 : 36-46.
 40. Mayer DJ. Biological mechanisms of acupuncture. *Prog. Brain Res*. 2000 ; 122 : 457-77.