

# 비폐색성 위 전정부 확장이 있는 흰쥐의 위 수축력, 체중 및 위 형태 복원에 대한 蒼桂朮甘湯과 補中益氣湯의 효능

정용재, 윤상협

경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

---

## Effect of *Youngkaechulgam-tang* and *Bojoongikki-tang* on Gastric Contractility, Body Weight, and Gastric Morphology in Rats with Non-obstructive Antral Dilation

Yong-jae Jung, Sang-hyub Yoon

3rd Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

### ABSTRACT

**Objectives :** The aim of this study was to evaluate whether rats with non-obstructive antral dilation could be a useful tool resembling functional dyspeptic patients. We also investigated the effect of *Bojoongikki-tang* (BJ), and *Youngkaechulgam-tang* (YK) in antral dilated rats.

**Methods :** Non-obstructive antral dilation was performed by first wrapping a non-absorbable rubber ring (D:6mm, W:4mm, T:1mm) around the 1st portion of the duodenum causing pyloric obstruction (PO). After 12 weeks, except for some PO group rats used for the control, the rubber ring was removed by performing another operation. The antral dilated rats (AD) were then divided into three groups, a non-treatment group (AD-NT), and two herbal medicine groups each given an extract solution containing 125 mg/kg of *Youngkaechulgam-tang* (AD-YK) or *Bojoongikki-tang* (AD-BJ) for 4 weeks. Then gastric contractility was evaluated by bowel sound measurement, and afterwards the changes of the weight, and morphologic changes of the stomach were evaluated for each group including the normal intact group (NI).

**Results :** Loss of weight and enlargement of the stomach surface area was seen in the PO group. Decrease of gastric motility index was observed in the AD-NT group, while the increased surface area of the stomach was not significantly different from the PO group. *Youngkaechulgam-tang* seemed to increase gastric contraction, whereas *Bojoongikki-tang* showed no effect. Weight gain of rats was observed in both the AD-YK and AD-BJ groups, but there seemed to be no change of the dilated stomach surface area.

**Conclusions :** The non-obstructive antral dilated rat seems to be an experimental pathologic model that reflects the gastric dysmotility similar to functional dyspeptic patients with antral dilation. Therefore patients with dysmotility-like dyspepsia with antral function disorders should be treated efficiently. As *Youngkaechulgam-tang* is shown to increase both gastric contraction and weight in antral dilated rats, it may be used for treating functional dyspepsia. However, *Bojoongikki-tang* should be used with caution in patients with gastric dysmotility.

**Key words :** Antral dilation, Herbal medicine, gastric contractility, bowel sound, rat

---

- 
- 교신저자: 윤상협 서울시 동대문구 회기동 1번지  
경희의료원 한방 3내과  
TEL: 02-958-9142 FAX: 02-958-9136  
E-mail: sandrock58@nate.com
  - 이 논문은 2011년 2월 경희대학교 일반대학원 한의학과 내과  
학전공 석사학위 논문임.

## 1. 緒 論

기능성 소화불량증은 유병률이 약 12%인 비교적 흔한 소화기 질환이며<sup>1</sup>, 소화불량증환자 전체의

60~90%가 이것에 해당된다<sup>2</sup>. 이처럼 발생빈도가 높음에도 불구하고 이 질환의 원인은 아직도 불명확한 실정이나, 병태생리적 기전에 대해서는 상당한 연구의 진전이 있어, 위 운동의 저하, 식후 위 저부의 이완 장애, 위 팽창에 대한 과민성, 십이지장의 지방이나 산에 대한 이상 반응, 정신 신경성장 장애 등이 이 질환의 발병과정에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>3</sup>. 한편, 정상인보다 공복의 위 전정부 확장과 식후의 부피증가는 기능성 소화불량증 환자에서 관찰되는 위의 형태학적 이상소견으로<sup>4,5,6,7</sup>, 이것의 형성과정과 작용에 대해서 알려진 내용은 그리 많지 않다. 하지만 이들 환자에서 위 평활근의 전기적 활성이상과 위 배출 지연 등의 위 운동성 장애가 확인되고 있어서<sup>6,8</sup> 위 전정부 확장과 위 운동성 장애 사이에 강한 연관성을 시사한다.

지금까지 위 운동성 장애에 대한 실험적 연구는 생쥐나 흰쥐의 위 절편<sup>9</sup> 적출 위<sup>10</sup> 및 흰쥐나 개<sup>11</sup> 등의 in vivo를 대상으로 진행되어 왔는데, in vivo 실험에서 위의 형태를 고려한 연구보고는 아직도 없는 것 같다. 다만 한,김,홍<sup>12,13,14</sup> 등이 지속적 유문부 부분폐색은 위 전정부를 확장시킨다고 보고했으나, 이들의 실험은 일종의 기계적 폐색을 유지시킨 상태에서 수행되었기 때문에 그들이 사용한 실험동물의 위는 기능성 소화불량증 환자의 것과는 그 양태가 다르다고 여겨진다. 이에 저자는 기능성 소화불량증 환자의 위 운동성 장애에 대한 연구를 위해서는 무엇보다도 환자의 위 양태를 반영하는 실험동물모형이 있어야 한다고 생각하였다.

荳蔻朮甘湯은 위장의 수축력 저하로 위장 내에 정체된 수분인 胃內停飲을 제거하는<sup>15</sup> 처방으로 알려져 있으며, 補中益氣湯은 脾胃虛衰, 元氣不足으로 생기는 위장 기능저하에 의한 위부 정체감<sup>16</sup> 및, 위장관 평활근의 근육 이완성 질환인 위하수를 치료한다고 알려져 있다<sup>17</sup>. 이러한 내용은, 기능성 소화불량에서 위장의 수축력 저하라는 비슷한 원인이라도 변증상태에 따라서 치료의 방법의 차이가 있을 수 있음을 제시하고 있다<sup>18</sup>. 이러한 배경 때문

에 위 수축력에 대한 두 처방의 차별성을 확인하기 위한 연구가 박<sup>19</sup>에 의해 시도되었는데, 정상 쥐와 당뇨 쥐에 대해 荳蔻朮甘湯은 위 수축력을 증가시켰고, 補中益氣湯은 반대로 위 수축력을 저하시켰다. 이러한 박의 보고는 의외의 결과로 받아들여졌고 특히 補中益氣湯의 경우 健脾強胃를 통해 위 수축력을 강화시킬 것이라는 예상을 벗어나게 하였다. 그래서 補中益氣湯의 위 수축력 저하의 반응성이 실험동물의 병태차이에서 비롯된 것인지로 재차 확인할 필요가 있었다.

이에 저자는 흰 쥐의 위 유문부 연결 부위를 일정기간 부분 폐색 이후 재개통시키는 방법으로 위 전정부만 확장된 실험동물을 만들었으며, 이 실험동물의 병태적인 타당성과 임상과의 유사성을 검토 평가하기 위해서 정상대조군과 유문부 폐색 군을 대상으로 위 수축력과, 체중, 위의 형태 변화를 비교 관찰하였다. 또한 荳蔻朮甘湯과 補中益氣湯의 효능을 재검토하기 위하여 4주간 투여후의 이들의 변화를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

## II. 實 驗

### 1. 재 료

#### 1) 동 물

이 실험은 경희의료원 의과학연구원 동물실험윤리위원회의 승인을 얻은 후 이루어졌다. 생후 6주령(약 200g)의 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐(샘타코바이오코리아 Inc., Korea)가 사용되었다. 동물은 350~450g이 될 때까지 약 6주 동안 사육되었으며, 그 동안 12시간 간격으로 밝음과 어둠의 주기가 있는 실험실 환경에서 고품사료(삼양사사료 Co., Korea)와 물을 충분히 공급받았다.

#### 2) 약 물

실험에 사용된 荳蔻朮甘湯(이하 YG라 함)과 補中益氣湯(Bojoongikki-tang, 이하 BJ라 함) 엑기스는 제약회사(Tsumura Co., Japan)에서 생산되었

다. 각 처방의 구성 약물과 용량은 Table 1에 정리하였고, 한 포 분량은 각 2.5g이다. 기타 약물은 Zoletil(VIRBAC Laboratories., France), urethane

(ethyl carbamate)(Junsei Chemical Co. Ltd., Japan), ethyl ether(덕산약품공업 Co. Ltd., Korea)를 사용하였다.

Table 1. Prescription of *Youngkaechulgam-tang*(苓桂朮甘湯) and *Bojoongikki-tang*(補中益氣湯)

Herbal name	Drug name	Scientific name	Dosage(g)
苓 茯 苓	Poria	<i>Poria cocos</i> Wolf	6.0
桂 桂 皮	Cinnamomi Cortex	<i>Cinnamomum cassia</i> Blume	4.0
朮 蒼 朮	Atractylodis Lanceae Rhizoma	<i>Atractylodes lancea</i> De Candolle	3.0
甘 甘 草	Glycyrrhizae Radix	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fischer	2.0
湯	Total amount		15.0
黃 芪	Astragali Radix	<i>Astragalus membranaceus</i> Bunge	4.0
蒼 朮	Atractylodis Lanceae Rhizoma	<i>Atractylodes lancea</i> De Candolle	4.0
人 蔘	Ginseng Radix	<i>Panax ginseng</i> C.A.Meyer	4.0
補 當 歸	Angelicae Radix	<i>Angelica acutiloba</i> Kitagawa	3.0
中 柴 胡	Bupleuri Radix	<i>Bupleurum falcatum</i> Linne	2.0
益 大 棗	Zizyphi Fructus	<i>Zizyphus jujuba</i> Miller var. <i>inermis</i> Rehder	2.0
氣 陳 皮	Aurantii Nobilis Pericarpium	<i>Citrus unshiu</i> Markovich	2.0
湯 甘 草	Glycyrrhizae Radix	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fischer	1.5
升 麻	Cimicifugae Rhizoma	<i>Cimicifuga simplex</i> Wormskjold	1.0
生 薑	Zingiberis Rhizoma	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	0.5
	Total amount		24.0

## 2. 방법

### 1) 비폐색성 위 전정부 확장 유발

흰 쥐의 비폐색성 위 전정부 확장은 Omura의<sup>20</sup> 방법을 응용해서 12주 동안 위 유문부 연접부를 부분 폐색하고 이후 재소통하는 요령으로 만들었다. 먼저 흰 쥐를 24시간 동안 물만 공급하고 금식시킨 뒤, Zoletil(10mg/kg, VIRBAC Laboratories., France)으로 복강 마취 후 개복술을 시행하였다. Nelaton catheter를 잘라서 직경 6mm, 너비 4mm, 두께 1mm의 불용성 고무 링을 만들어 한 곳을 수평 절개하고, 이것을 십이지장 1st portion에 고무 링을 고정시킨 후 복부를 다시 봉합하였다. 이를 유문부 부분폐색 쥐(partial pyloric obstructed rat, PO)로 칭하였다.

12주 후 대조군으로 사용하기 위한 일부 PO

group을 제외하고, 나머지 흰쥐는 재개복되어 고무 링이 제거되었고 복부는 다시 봉합되었다. 이를 위 전정부 확장 유발 쥐 (non obstructive antral dilated rat, AD)로 지정하였고, 2주간의 회복기간을 둔 이후 실험에 사용되었다. 개복 수술이후 감염 방지를 위하여 동물에게 gentamicin 0.25mg/kg(대성미생물 연구소 Co., Korea)이 복강에 주사되었으며, 이후 cage로 옮겨 안정을 취할 수 있도록 하였고, 충분한 사료와 물을 공급하면서 12시간 간격으로 빛과 어둠 주기가 교차하는 실험실 환경에서 사육하였다.

### 2) 위 수축력 측정

#### (1) 장음 기록 장치

위 수축력은 장음의 크기를 전기신호로 전환시킨 후 계산된 누적전기량으로 평가되었다. 장음의 측정은 실험 종료날에 시행하였으며, 자세한 방법

은 박(13)에 의하여 소개되었다. 장음 기록 장치는 自作된 小 동물용 전자 청진기와 차음상자로 구성되어 있다. 전자청진기는 round disc가 있는 Ag/AgCl electrode(모델 FH-E5SHC-12, Grass)의 전선연결 부분을 절단하고, 가운데 뚫려있는 구멍을 확장시킨 후 그 사이로 electret condenser microphone(모델(B)BGO-415L30-C1033<sup>®</sup>, BSE Co., LTD, Korea)을 삽입하고 disc 안에 단단히 고정시켰다. 그 다음 리트만 청진기용 다이아프램을 disc 크기만큼 등갈게 절단하여 disc 전면에 부착·고정시켰다(Fig. 1-A). Microphone에 연결된 도자선은 증폭기(DAM80<sup>®</sup>, WPI Ltd., U.S.A.)에 연결되었으며 이곳에서 전자 청진기의 전기 신호가 1000배 증폭되었으며 이후 signal은 A/D converter가 있는 data acquisition systems(PowerLab 4/25, Model ML845, ADInstruments Co., Australia)으로 보내졌다.

차음상자의 모습은 Fig. 1-B에 나타나 있는데, 이 차음상자의 방음 능력은 청력이 건강한 사람이 상자 벽에 귀를 대고 sound level meter(Lutron<sup>®</sup> SL-4001, Taiwan)로 측정된 mobile phone의 최대 벨소리 100dB의 소음을 들을 수 없는 정도이다. 이 차음상자 안에는 air compressor에 의해 여과된 room air가 지속적으로 실내로 공급되게 되어 있다.

### (2) 기록 요령

기록을 위하여 흰 쥐에게 물만 공급하고 24시간 금식시킨 후, urethane 800mg/kg을 정맥주사하여 마취시켰다. 이후 30분 동안 먼저 애완용 면도기와 체모크림(Veet, Oxy Reckitt Benckiser Korea, Korea)을 사용하여 털과 수분을 깨끗이 제거하고, 미리 제작된 동물용 자세고정판에 흰 쥐를 양와위로 고정시켰다(Fig. 1-C). 동물의 상태를 관찰하고 심음과 장음을 구분하기 위한 수단으로 동물의 사지에 심전도용 platinum subdermal needle electrodes(SAFELEAD<sup>®</sup>, Grass instrument Co., USA)을 매사하여 polygraph(GRASS<sup>®</sup>, Model 79E, Grass instrument Co., USA)에 연결하였다. 이 심전도 신호는 장음 신호를 기록하는 A/D converter로 보내

졌다. 앞에서 언급된 사전 준비기간 30분을 보낸 후, 먼저 30분간 공복 상태를 기록한 다음, 생리식염수를 투여하고 120분간 기록하였다.

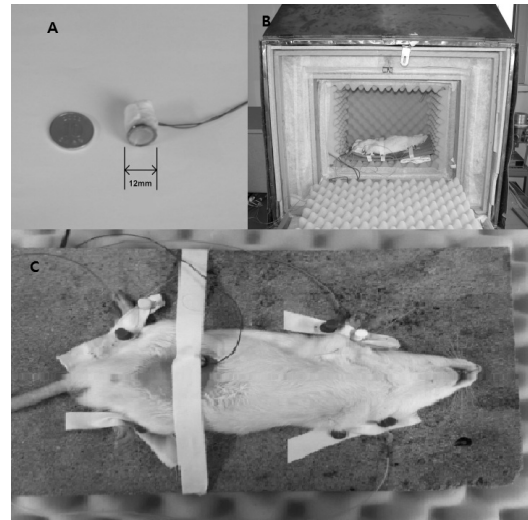


Fig. 1. Equipment for recording bowel sounds of rats.

A : The electronic stethoscope made for small animals.

B : Soundproof box is used to maintain a quiet environment when recording bowel sounds.

C : The anesthetized rat placed in the soundproof box, with the electronic stethoscope fixed on the right lower abdomen.

### (3) 자료 처리 및 평가

A/D converter로 들어온 장음은 심음, 호흡음 및 motion artifact의 간섭 잡음이 혼재되어 있기 때문에 chart program(LabChart ver 6.1, ADInstruments, Australia)에 내장된 band pass filter를 사용하여 200-1000Hz사이의 소리만이 선택되도록 하였다(Fig. 2). 이때 sampling rate를 1000/초로 하고 이 소리의 크기를 chart program 안에서 전기신호(V)로 전환시켰다. 전환된 신호는 절대값으로 누적시켜서 누적 전기량(V.s.s.)로 나타내었고 이것을 위 수축력으로 간주하였다. Chart program에서 나타난 공복상태와 처치 후의 장음신호와 누적전기

량은 Fig. 3 과 같은 상태로 기록된다.

위 수축력은 motility index로 나타내었다. 먼저 병태모형의 차이는 처치 후 120분 동안의 누적전기량을 공복 상태 30분간의 누적전기량으로 나눈 비율을 비교하였다. 한약에 대한 반응의 차이는 10분 단위로 관찰되었는데 공복상태의 10분간 대표수축력은 공복상태의 10분간 누적된 3개의 data의 평균으로 하였다.

한약의 Gastric motility index =

$$\frac{\text{처치후 매10분 동안의 누적된 전기량}}{\text{공복10분 동안의 누적전기량의 평균값}}$$

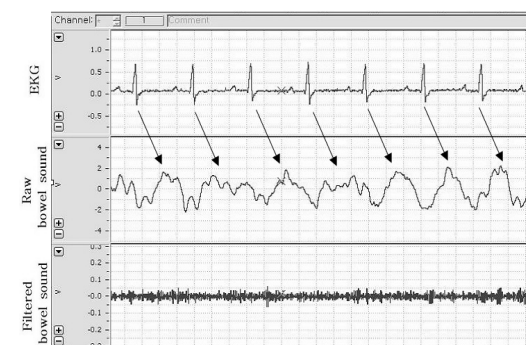


Fig. 2. (2:1 reduced) The recording of a normal rat's bowel sound by Lab Chart.

Channel 1 shows EKG of the rat and Channel 2 shows the digital data of auscultation sound including heart sound in the abdomen, which fluctuation matches the EKG signals(arrows). Channel 3 shows the bowel sound with heart sound removed by band pass filter function(200-1000Hz) in LabChart program.

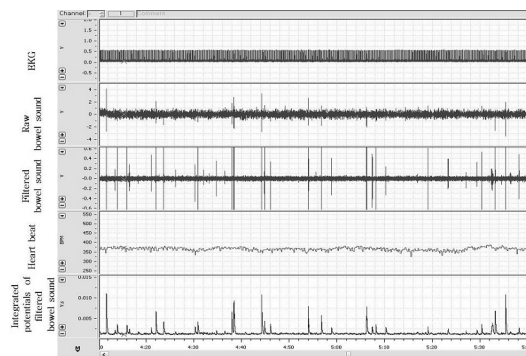
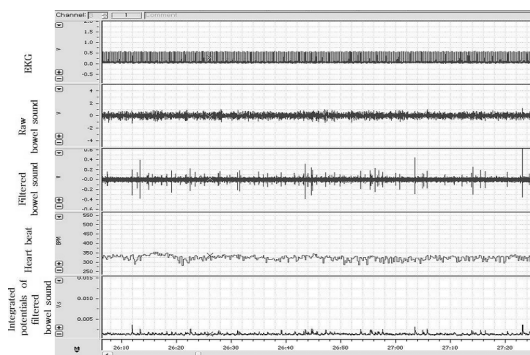


Fig. 3. (100:1 reduced) Lab Chart recording of normal rat's bowel sounds in fasting and postprandial state.

(above: fasting state, below: after administration of normal saline)

Channel 1 shows EKG of the rat, and Channel 4 shows the cumulative heart beat of the rat. Channel 2 shows the original digital data of auscultation sound of rat, and Channel 3 shows the bowel sounds revised by filtering. Channel 5 is the integral potentials of the absolute value of channel 3 and it means the contractility of gastric smooth muscle. The amplitude of Channel 3 and the value of Channel 5 are much amplified after normal saline is given compared to that of fasting state.

### 3) 쥐의 체중 변화 및 위 표면적의 측정

흰 쥐의 체중은 전자저울로 측정하였다. 첫째, 부분폐색이 체중 변화에 미치는 효과를 비교하기 위해 폐색 직전과, 18주후의 체중이 측정되었다. 둘째, 한약 투여에 의한 체중의 변화를 비교하기 위해서 12주차에 고무 링 제거 직전의 체중과, 18주차인 한약 투여 4주 이후의 체중이 측정되었다. 위 표면적은 실험 종료 후 흰 쥐를 희생시켜 胃를 유문부(pylorus)에서 위저부(fundus)까지 대만부를 따라 절개하여 내부를 육안으로 관찰하였으며, 모눈종이(1칸=0.5cm \* 0.5cm)에 절개된 위를 펴서 사진을 찍은 후 CAD 프로그램(Auto CAD 2008, Autodesk Co.)을 이용하여 계산하였다(CAD 화면상에 레스터 이미지를 삽입하고 폐곡선 그리기를 하여 면적을 계산함). 정상 대조군은 같은 시기에 구입한 동

일 週齡의 정상 흰 쥐(normal intact rat, NI)를 사용하였다.

4) 실험 protocol

(1) 실험군 설정

실험군은 정상대조군(NI group) 유문부 부분 폐색군(PO group), 위 전정부 확장군 (AD group)으로 나누었다. 위 전정부 확장 군에서 한약의 효과를 비교하기 위하여 AD group을 무작위로 나누어서 무처리 군인 AD-NT group(antral dilated group with no treatment), 補中益氣湯을 투여한 AD-YK group, 蒼桂朮甘湯을 투여한 AD-BJ group으로 구분하였으며 각 군은 6마리로 하였다.

(2) 약물 투여

약물 실험군에 사용된 약물의 기준용량은 성인 체중 60kg당 하루 3포를 복용하는 것을 기준으로 하여, 쥐에 대해서 하루 분량을 1회 투여하는 것으로 해서 쥐 무게 대비 하루 투여량(각 125mg/kg)을 2mL 생리식염수에 녹여서 사용하였다. 한약의 투여는 12주차에 고무 링 제거 시술 후 2주간 사육한 뒤 14주차부터 4주간 투여하였으며 실험 1일전까지 투여하였다. 실험 당일 장음 측정을 위하여 검사시에는 생리식염수 2mL를 사용하였다. 대조군인 AD-NT group은 14주차부터 4주간 충분한 사료와 물만을 공급하면서 12시간 간격으로 빛과 어둠 주기가 교차하는 실험실 환경에서 사육하였다.

3. 통계 처리

모든 자료는 평균±표준편차(mean±SD)로 나타내었고, 통계처리는 SPSS 12.0K for windows(SPSS Korea Datasolution Co., Korea)를 이용하였다. 2군 간의 비교에는 Mann-Whitney U test를 사용하였으며, 3군 이상 사이의 비교에는 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 모든 test에서 유의수준은 p<0.05로 하였다.

III. 結果

1. 위 수축력 평가

1) 병태동물의 위 수축력 비교

위 유문부 부분 폐색과 재소통은 위 수축력의 증감에 대한 방향성을 구분시켰으나, 수축력의 유의성에 대해서는 차별성을 보이지 않았다.

NI group의 경우, motility index가 평균 1.17±0.079로 지속적으로 식전보다 증가된 위 수축력이 유지되었다. PO group의 경우에도 평균 1.204±0.14로 정상쥐와 비슷한 수준의 motility index를 보여주었다. 반대로 AD-NT group에서는 평균 0.94±0.027의 motility index를 보여주어 공복보다 떨어지는 위 수축력을 보였다(Fig. 4).

2) 위 수축력 저하에 대한 한약의 효과

식후 수축력이 떨어진 위 전정부 확장 쥐에 유의한 수축력 증강 효과는 AD-YK group의 40, 50, 120분 구간에서 나타났다.

AD-YK group은 motility index가 평균 1.10~1.57로, 전 구간에서 공복시보다 증가한 수축력을 보였으며, 반면에 AD-BJ group은 평균 0.922~1.094로, AD-NT group과 유의있는 차이가 없었다(Fig. 5, Table 2).

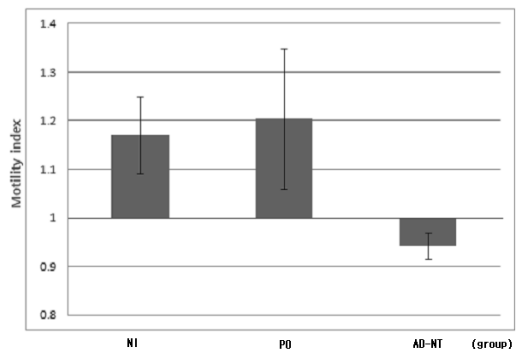


Fig. 4. The gastric motility index of NI, PO, AD-NT rats after giving 2mL of normal saline. There were no significant differences among the three groups.

NI : normal intact group

PO : partial pyloric obstructed group

AD-NT : antral dilated group with no treatment.

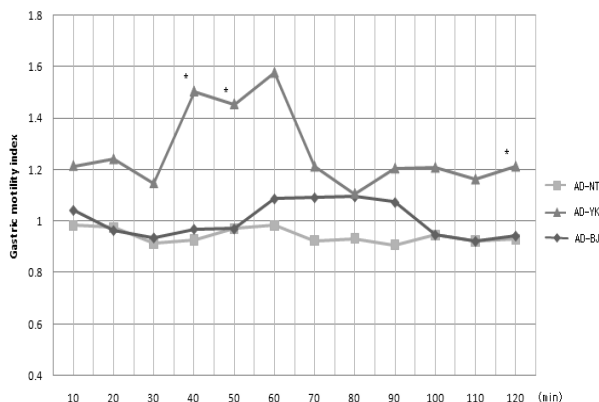


Fig. 5. The difference of gastric motility index every 10 minutes in AD-NT, AD-YK, AD-BJ groups after giving 2mL of normal saline.

\* : p<0.05 by Kruskal-Wallis test.

AD-NT : antral dilated group with no treatment.

AD-YK : antral dilated group with *Youngkaechulgam-tang* extract administration.

AD-BJ : antral dilated group with *Bojoongikki-tang* extract administration.

Table 2. The Changes of Gastric Motility Index every 10 minutes in Antral Dilated Groups after giving 2mL of Normal Saline

Group	n	10min	20min	30min	40min	50min	60min	70min	80min	90min	100min	110min	120min
AD-NT	6	0.98 ±0.12	0.97 ±0.16	0.91 ±0.13	0.92 ±0.11	0.97 ±0.16	0.98 ±0.15	0.92 ±0.13	0.93 ±0.11	0.91 ±0.14	0.94 ±0.15	0.92 ±0.22	0.93 ±0.13
AD-YK	6	1.21 ±0.30	1.24 ±0.41	1.15 ±0.30	1.50 ±0.38	1.45 ±0.41	1.58 ±0.42	1.21±0.27	1.10 ±0.33	1.20 ±0.51	1.21 ±0.30	1.16 ±0.25	1.21 ±0.12
AD-BJ	6	1.04 ±0.08	0.96 ±0.19	0.93 ±0.11	0.97 ±0.23	0.97 ±0.10	1.08 ±0.36	1.09±0.32	1.09 ±0.38	1.07 ±0.24	0.94 ±0.10	0.92 ±0.12	0.94 ±0.11
p value		n/s	n/s	n/s	n/s	0.025	0.025	n/s	n/s	n/s	n/s	n/s	0.011

\* : p<0.05 by Kruskal-Wallis test.

All data are given as mean values ± SD.

AD-NT : antral dilated no treatment group

AD-YK : antral dilated group with *Youngkaechulgam-tang* extract administration.

AD-BJ : antral dilated group with *Bojoongikki-tang* extract administration.

n/s : no significance.

## 2. 체중 및 위의 형태학적 변화

### 1) 체중의 변화

18주 간의 장기적인 유문부 부분폐색은 흰쥐의 체중 증가를 상대적으로 억제시켰다. 처치 전 NI group은 387.22 ± 17.89g, PO group은 392.57 ± 14.58g 으로 각 군간에 유의한 차이가 없었으나, 처치 18주 후 NI group은 451.22 ± 10.49g, PO group은

414.85 ± 21.92g 으로 나타나, 폐색전 보다는 두 군 모두 체중이 증가하였으나, PO group은 NI group 보다 평균 36.37g 체중이 적은 것으로 나타나, 두 group 간에 유의한 차이가 있었다(p=0.001, Fig. 6).

한약 투여는 실험군의 체중을 증가시켰다. 첫 시술 이후 12주차에 AD-NT group은 467 ± 46.91g , AD-BJ group은 473.4 ± 51.05g ,AD-YK group은

은  $468.25 \pm 24.74\text{g}$  으로 세군간에 유의한 차이가 없었다. 하지만 2주간의 회복기간을 둔 후 한약을 4주 투여 한 18주차에는, 무처치군인 AD-NT group 이  $454.33 \pm 70.56\text{g}$ 으로 오히려 체중이 평균  $12.67\text{g}$  감소하였고, AD-BJ group은  $528.2 \pm 45.78\text{g}$ 으로 체중증가가 약  $54.8\text{g}$ 으로 유의한 변화를 보였으며, AD-YK group은  $488.75 \pm 8.53\text{g}$  으로 약  $20.5\text{g}$ 의 체중증가가 있었다. 무처치군과 한약물 투여군 간에는 유의한 차이가 있었고( $p=0.03$ , Fig. 7), 補中益氣湯이 蒼桂朮甘湯보다는 체중을 더 증가시켰으나, 통계적으로는 유의한 차이가 없었다.

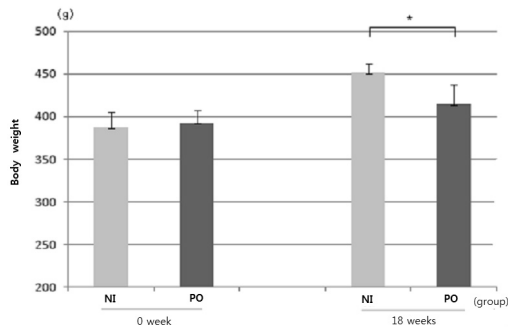


Fig. 6. Change of body weight for 18 weeks between normal intact and partial pyloric obstructed rats.

All data are given as mean values  $\pm$  SD.  
 \* :  $p=0.001$  by Mann-Whitney U test  
 NI : normal intact group  
 PO : partial pyloric obstructed group

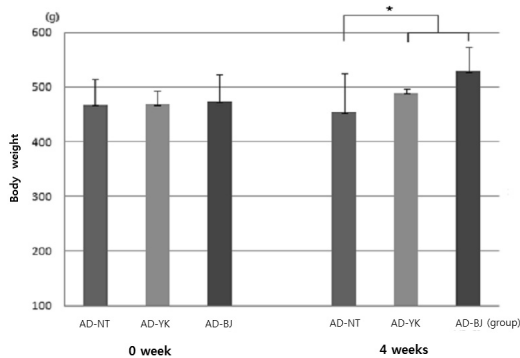


Fig. 7. Change of body weights after 4 weeks of hermal medicine administration in AD-NT,

AD-YK and AD-BJ groups(0 weeks means the start, 4weeks means the end of the herbal administration).

All data are given as mean values  $\pm$  SD.  
 \* :  $p<0.05$  by Kruskal-Wallis test.  
 AD-NT : Antral dilated group with no treatment.  
 AD-YK : Antral dilated group with *Youngkaechulgam-tang* extract administration.  
 AD-BJ : Antral dilated group with with *Bojoongikki-tang* extract administration.

2) 위의 형태학적 변화

PO group은 NI group보다 위의 유문동(pyiloric antrum)이 확장되었는데, 위 내부의 표면적은 PO group이  $24.24 \pm 2.63\text{cm}^2$ , NI group이  $16.11 \pm 0.85\text{cm}^2$ 로 나타나, 유의한 차이가 있었다( $p<0.001$ , Fig. 8, 9). 한편 링을 제거한 이후 6주가 지난 AD-NI group은 표면적이  $24.31 \pm 2.00\text{cm}^2$ 로, PO group과 차별적인 소견을 보이지 않아서, 위의 확장은 자연적으로 회복되지 않음을 알 수 있다.

또한 4주간의 한약 투여는 확장된 위 표면적을 축소시키지 못하였다. 한약물 투여군인 AD-YK group은  $25.02 \pm 0.62\text{cm}^2$ , AD-BJ group은  $24.28 \pm 1.99\text{cm}^2$ 으로 AD-NI group과 유의한 차이가 없었다.

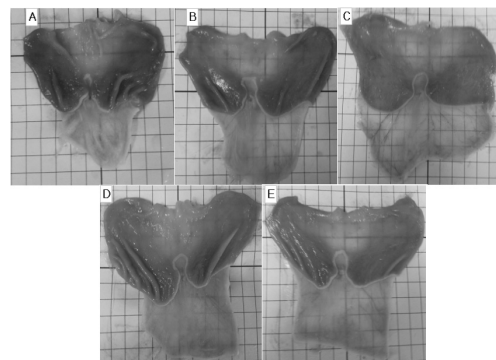


Fig. 8. The Gastric surface of NI, PO, AD-NT, AD-YK, and AD-BJ group rats.

: The enlargement of gastric surface area and the hypertrophy of mucosal and muscular layers in the antrum and corpus were remarkable in rats with partial pyloric obstruction(A : NI group B : PO group, C : AD-NT group D : AD-YK group E : AD-BJ group).



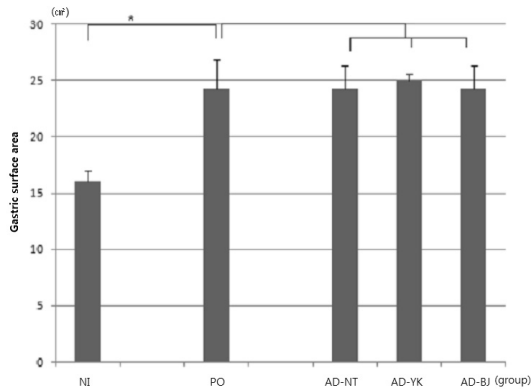


Fig. 9. The Gastric Surface Area between all rat groups at 18 weeks. All data are given as mean values  $\pm$  SD.

\* :  $p < 0.001$  by Mann-Whitney U test

NI : normal intact group.

PO : partial pyloric obstructed group.

AD-NT : antral dilated group with no treatment.

AD-YK : antral dilated group with *Youngkaechulgam-tang* extract administration.

AD-BJ : antral dilated group with with *Bojoongikki-tang* extract administration.

#### IV. 考 察

이 연구의 목적은 흰쥐를 사용해서 기능성 소화불량증 환자의 위 양태를 반영하는 새로운 병태모형을 개발하고, 이 병태의 타당성과 환자의 유사성을 확인하기 위해서 실험동물의 위 수축력, 체중 및 위의 형태변화를 관찰하였으며 아울러 荳蔻 甘湯과 補中益氣湯을 4주간 투여한 후의 이들의 변화를 알아보는 것이다.

임상 실재를 반영하는 실험적 병태 동물 모형은 해당 질환의 기초 연구에 있어 아주 유용하다. 기능성 소화불량증과 관련한 위 운동성의 in vivo 실험에서 위 평활근의 전기적 활성화, 위 배출<sup>12,13,14</sup>과 위 수축력<sup>19</sup>은 평가의 핵심요소인데, 지금까지 보고된 문헌에 의하면 사용된 실험동물의 위는 형태학적으로 대부분 정상이었다. 즉 기능성 소화불량증 환자에서 관찰되는 변형된 위가 아니라 정상 형태

의 위에서 미주신경을 절단<sup>21</sup>하거나, 위 운동성 억제제<sup>22</sup>를 사용해서 단순히 위 수축력의 감퇴가 있는 기능적 장애의 위를 사용하였다. 그러나 이것은 위 운동성 억제라는 결과적 상황만을 고려한 방법이었기 때문에 임상실제와는 다르며 또한 이러한 실험방법에서 얻어진 자료의 임상적 적용은 그 한계가 있을 수 있다. 비록 위 평활근의 전기적 활성화, 위 수축력 감퇴 및 위 배출 지연 등의 위 운동성 장애가 기능성 소화불량증 환자에서 관찰되지만, 이들 환자의 71%에서 위 전정부 확장이 발견되며<sup>23</sup> 이들의 위 전정부 확장이 위 운동성 장애의 원인인지 아니면 위 운동성 장애의 결과로 생긴 것인지에 대해서는 알려진 내용은 거의 없는 실정이나<sup>6,7</sup> 기능성 소화불량증에서 위 형태변화를 고려하지 않는 실험적 위 운동성 연구는 그 자체로서 약점이 있을 수 있다.

본 연구에서는 이러한 상황을 고려해서 새로운 실험적 병태모형을 개발하고자 했는데, Omura<sup>20</sup>등이 사용한 방법을 응용해서 위 유문부 근접부위인 십이지장의 1st portion을 12주 동안 부분폐색하고 이후 이 부위를 재개통시킨 다음 6주 후의 위 형태변화를 관찰하였다. 예상대로 확장된 위 전정부의 원상복귀현상은 관찰되지 않았다. 그래서 저자는 정상복원이 없는 확장된 위 전정부를 지닌 실험동물은 기능성 소화불량 환자의 위 형태를 어느 정도 반영한다고 판단하였다. 이 실험에서 확장된 위 전정부가 복원되지 않았던 이유에 대해서는 알 수 없으나, 본 실험의 비후한 위 근육층이 표현하듯이 위 내용물을 지속적으로 구출시키고자 하는 위 근육의 지나친 활동과 그 과정에서 위 조직의 탄성이 소실되었거나<sup>24</sup> 혹은 위벽의 기계적 강도를 결정하는 점막하근층과 근육층에 손상이 생겨<sup>25</sup> 정상적인 근육활동이 불가능해졌기 때문으로 추정되었지만 자세한 이유를 설명할 수 없다. 또한 폐색에 의해 위 전정부가 확장되었다하더라도 생리적으로 복원이 가능한 역치시기를 넘기지 않았다면 재소통후에는 정상 위로 복원될 수 있었겠지만, 본 실험

험의 결과는 역치시기가 경과하면 비가역적인 상태가 되어 정상 위로의 복원은 되지 않는다는 것을 보여주었고, 荳蔻朮甘湯과 補中益氣湯은 비가역적 상태의 위 전정부 확장에 대해 정상 위로의 복구효과를 보이지 않았다.

본 실험의 위 전정부 확장은 위 유문부 부분폐색의 결과로 생겼는데 이것은 기능성 소화불량증 환자의 위 전정부 확장도 위 유문부 기능장애와 관련될 수 있음을 시사하고 있다. 실제로 유문 십이지장의 상호 협응(antropyloric coordination) 실조가 기능성 소화불량의 주요 병태생리로 인식되고 있으며<sup>26</sup>, 한방병원에 내원한 기능성 소화불량증 환자의 35%가 위 유문부 기능장애가 있다고 보고되며<sup>27</sup>, 이와 관련해서 김<sup>28</sup>은 위 유문부 기능장애가 있는 기능성 소화불량 환자에게 2주간의 한약 투여와 족삼리혈 전침치료후의 효능은 전체의 37%에서 나타났다고 보고하였다. 이 보고는 위 유문부 기능장애의 예후가 일부환자에게는 생각보다는 불량할 수 있음을 시사하며, 저자의 입장에서는 기능성 소화불량증 환자의 위 전정부 확장 현상과 연계시켜볼 내용으로 여겨진다.

위 수축력 평가는 위 운동성 연구의 필수적인 항목으로<sup>19</sup>, 본 실험에서의 위 유문부 폐색과 재소통후의 위 수축력은 장음측정으로 이루어졌다. 장음(Bowel Sounds)은 복강의 소화관에서 발생하는 생체신호로, 임상적인 가치는 전통적으로 강조되어 왔으며, Tomomasa는 장관내의 식전후의 Chyme의 운반량이 bowel sound energy의 식전 식후의 비인 Motility Index에 반영되며<sup>29</sup>, 장음의 Sound Energy Index는 위 수축력을 반영하는 Motility Index에 양성 상관관계를 보임이 밝혀져<sup>30</sup>, 장음을 통하여 위 수축력을 가늠해 볼 수 있다. 이처럼 장음검사는 임상에서 기능성 소화불량 환자의 위장관 부교감 신경 활성화 및 위 유문부 기능을 평가하는데 활용되고 있으며<sup>27,28</sup>, 특히 흰쥐와 같은 소동물의 장음측정은 최근 박<sup>19</sup>에 의해서 보고된 바 있다. 본 연구도 박의 방법과 동일하게 소리에 민감한 전자

청진기와 소음을 방지하는 차음상자를 이용하여 진행하였다.

본 연구의 결과에서 나타난 바와 같이, 위 유문부 재소통후의 위 수축력은 폐색지속시보다 더 떨어졌다. 반면, 폐색지속 상태에서 식후 위 수축력이 유지되었던 것은 기계적 장폐색 환자의 장연동운동의 항진현상<sup>31</sup>에서 찾아볼 수 있듯이, 폐색에 의한 위 배출장애를 극복하기 위해서 보상기능이 작동되어 미주신경이 활성화됨으로서 위 수축력이 증가되었던 것으로 여겨지며, 폐색상태가 해소되면 더 이상 보상기능이 작동할 여지가 없어졌기 때문에 재소통후에는 미주신경의 활성이 떨어졌던 것으로 추정되는데 이것에 대한 정확한 기전과 저하된 위 수축력 상태의 지속이 일시적 혹은 영구적 현상인지는 추후 조사를 통해서 규명해야 할 것으로 판단된다. 그렇지만, 본 연구는 결과적으로 위 전정부 확장에 의하여 위 수축력이 감소한다는 점을 보여주었는데, 이러한 현상이 기능성 소화불량증 환자에서 직접 확인된 적은 없었다. 그러나 개별적이지만, 위 초음파영상에서는 위 전정부 확장과 위 수축력 약화가 모두 관찰되고 있다<sup>32</sup>. 또 이들 환자에서 나타나는 위 배출 지연을 본 실험에서는 확인하지 않았지만, 위 수축력이 떨어졌을 경우 위 배출능 역시 떨어진다는 자료에 근거해 볼 때<sup>12,13</sup> 위 배출 지연이 있었을 것으로 예상된다. 따라서 본 실험의 위 전정부 확장과 이에 동반된 위 운동성 기능장애는 기능성 소화불량증 환자의 것과 어느 정도 유사하다고 생각한다. 한편, 이들 실험동물의 약화된 위 수축력에 대해 荳蔻朮甘湯과 補中益氣湯의 효과는 각각 다르게 나타났는데, 荳蔻朮甘湯은 위 수축력을 증강시켰으나, 補中益氣湯은 그러지 못하였다. 이러한 결과는 당뇨병 흰쥐의 위 수축력에 대해 동일한 약물을 사용했던 박<sup>19</sup>의 결과와도 잘 일치되었다. 특히 荳蔻朮甘湯의 경우, 위의 형태학적인 호전이 없는 상태에서 위 수축력이 증가한 것은 荳蔻朮甘湯에 미주신경을 활성화시키는 성분이 있을 것으로 보이며, 반면 補中益氣

탕에는 위 수축력 증강작용이 없는 것으로 보아 위 수축력이 떨어지는 기능성 소화불량증 환자에 대해서는 투여의 신중함이 요구된다.

체중감소는 기능성 소화불량증의 비소화기 증상으로 그 원인은 조기만복감에 의한 음식섭취의 감소가 유력한 요인으로 여겨지고 있는데<sup>33,34</sup> 본 실험에서의 위 유문부 부분폐색은 실험군간의 상대적 체중감소를 유발하였으며 이전의 김, 홍<sup>13,14</sup> 등의 연구결과와 잘 부합하였다. 한편 폐색이후 단순한 재소통은 무처치군의 경우 소폭의 체중감소를 유발시켰으나, 이것에 반해 苓桂朮甘湯과 補中益氣湯 투여군은 폐색이전보다 체중이 더 증가되었고, 그 효과는 補中益氣湯에서 뚜렷하였다. 여기서 苓桂朮甘湯의 체중증가 효과는 위 운동성 개선과 연계될 수 될 수 있는데, 본 연구의 결과에 의한 苓桂朮甘湯의 胃내 水毒제거효능에는 적어도 위 운동성 복원으로 저류된 위 내용물의 양이 줄이는 작용과 脾의 運化기능을 정상화시켜 체중을 증가시키는 작용을 내포하는 것 같다. 그러나 補中益氣湯의 체중증가는 위 운동성과는 관련이 없고 아마도 다른 작용에 의한 것으로 추정되어지는데, 補中益氣湯의 체중증가 효능을 기대하더라도 위 운동성에 문제가 있는 경우라면 투여의 신중함이 요구된다. 膩滯한 성질의 補益藥은 간혹 소화되기 어려운데<sup>35</sup> 특히 邪氣가 성하고 胃氣가 竭하면 “虛不受補”현상을 초래하는 경우가 있다<sup>36</sup>. 補中益氣湯에 白朮과 陳皮와 같이 燥濕하고 行氣시키는 약물이 포함되어 있지만, 氣滯濕阻 食積內停에 적용하면 안된다는 黃芪가 처방의 君藥이고, 濕邪가 중추에 阻滯하여 중만한 자에게 응용하면 안 되는 當歸가 포함되어 있는데<sup>37</sup>, 이러한 조합 때문에 위 수축력이 약할 경우 補中益氣湯 투여로 오히려 위 운동성 장애가 초래될 가능성이 있으며, 기초연구의 결과도<sup>16</sup> 이러한 사실을 뒷받침하고 있다. 이것은 東醫寶鑑에서 補中益氣湯이 內傷門의 飲食傷이 아닌 勞倦傷을 치료하는 처방으로 소개된 이유<sup>38</sup>를 이해하는데 도움이 될 것이다.

요약하면, 본 실험에 사용된 동물은 어느 정도의 임상실태를 반영하는 병태모형으로 여겨지며, 물론 개복과 기계적 폐색법이 활용되었지만 기존의 위를 직접 조작하거나 약물을 사용하지 않는 방법으로 위 운동성을 저하시켰다는 점은 나름대로 의의가 있을 것으로 판단되고, 위 수축력에 대한 苓桂朮甘湯과 補中益氣湯의 차별성을 재확인했다는 것은 향후 기능성 소화불량증을 치료하는데 유익한 자료가 될 것으로 생각한다.

## V. 結 論

위 전정부 확장이 있는 기능성 소화불량 환자와 유사한 형태의 실험동물모형을 개발하고, 이 병태모형의 타당성과 임상상태의 유사성을 확인하기 위하여 실험동물의 위 수축력, 체중 및 위 전정부의 형태를 관찰하였으며, 아울러 이것에 대한 苓桂朮甘湯과 補中益氣湯의 효능을 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 위 유문부 부분 폐색과 재개통의 방법으로 만들어진 실험동물의 병태모형은 환자의 임상 상태를 반영하였다.
2. 苓桂朮甘湯은 위 수축력 강화효과를 보였으나, 補中益氣湯은 없었다.
3. 苓桂朮甘湯과 補中益氣湯 모두는 확장된 위 전정부에 대해 형태복원효과는 없었다.
4. 苓桂朮甘湯과 補中益氣湯 모두는 유의한 체중증가효과가 있었다.

따라서 본 연구의 위 유문부 확장의 흰쥐는 기능성 소화불량의 실험적 모형으로 사용될 수 있을 것으로 생각하며, 아울러 소화불량증상이 있을 경우 위 유문부 기능장애에 대한 평가를 실시하여 위 전정부 확장이 고착화되기 전에 적극적으로 치료해야 하고, 위 운동성 장애의 기능성 소화불량증 환자의 위 수축력 강화의 목적으로는 苓桂朮甘湯

이 적절하며, 어느 정도의 위 수축력이 있고 체중 증가를 목적으로 할 때는 補中益氣湯이 유용할 것으로 생각한다.

### 參考文獻

1. Yang SY, Lee OY, Kim HE, Chang YK, Yoon BC, Choi HS et al. Dietary related risk factors and quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Korean J Med.* 2006;70:627-35.
2. 이풍렬, 이종철, 류광현, 김영호, 손희정, 김재준 등. Dyspepsia 를 주소로 내원한 환자들의 원인에 대한 고찰. *대한소화관운동학회지.* 1998;4(2): 112-7.
3. 이광재. 기능성 소화불량증의 병태생리와 치료. *대한 소화관 운동학회지.* 2003;9:85-91.
4. Loreno M, Bucceri AM, Catalano F, Muratore LA, Blasi A, Brogna A. Pattern of gastric emptying in functional dyspepsia. An ultrasonographic study. *Dig Dis Sci* 2004;49:404-7.
5. Hausken T, Berstad A. Wide gastric antrum in patients with non-ulcer dyspepsia. Effect of cisapride. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:427-32.
6. Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, Calletti T, Gaiani S, Labo G. Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology* 1985;89:752-59.
7. Pallotta N, Pezzotti P, Corazziari E. Relationship between antral distension and postprandial symptoms in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol.* 2006;12(43):6982-91.
8. Riezzo G, Chiloiro M, Guerra V, Borrelli O, Salvia G, Cucchiara S. Comparison of gastric electrical activity and gastric emptying in healthy and dispeptic children. *Dig Dis Sci.* 2000;45(3): 517-24.
9. Fujimiya M, Asakawa A, Ataka K, Kato I, Inui A. Different effects of ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on gastroduodenal motility in conscious rats. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(41):6318-26.
10. 花輪壽彥 著, 조기호, 주용희, 김성준 譯. 한방 진료의 LESSON. 서울: 고려의학; 2001, p. 113.
11. Ohno T, Mochiki E, Kuwano H. The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility. *Int J Pept.* Epub 2010;2010 article ID 820794
12. 한숙영, 윤상협. 二陳湯이 정상 및 위 유문부가 부분폐색된 흰 쥐의 위 운동성에 미치는 효과. *대한한방내과학회.* 2009;30(1):107-18.
13. 김진석, 윤상협. 內消散의 정상 및 위 유문부 확장 흰 쥐의 위 운동성에 대한 효능. *대한한방내과학회.* 2008;29(1):117-29.
14. 홍인아, 윤상협. 족삼리혈 전침 자극이 유문부 부분폐색이 된 흰 쥐의 위 배출능에 미치는 효능. *대한한방내과학회.* 2009;30(1):1-8.
15. 노의준, 강한은. *고방유취.* 서울: 복치의학회출판국; 2009, p. 195.
16. 조기호 외 13인. *임상 한방의학.* 서울: 신희메드사이언스; 2009, p. 41.
17. 황황. *중의집대유방.* 서울: 집문당; 2004, p. 161.
18. *전국한의과대학 비계내과학교실, 비계내과학.* 서울: 군자출판사; 2008, p. 348.
19. 박영선, 윤상협. 補中益氣湯, 十全大補湯, 蒼桂朮甘湯이 장음으로 평가된 흰 쥐의 위 收縮力에 미치는 영향. *대한내과학회지.* 2010;31(2): 24-35.
20. Omura N, Kashiwagi H, Aoki T. Changes in gastric hormones associated with gastric outlet obstruction. An experimental study in rats. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:568-72.
21. Cruz MT, Murphy EC, Sahibzada N, Verbalis JG, Gillis RA. A reevaluation of the effects of stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus on gastric motility in the rat. *Am J*

- Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007;292(1):291-307.
22. 원종만, 윤상협. 六君子湯이 흰쥐의 胃 排出能에 미치는 영향. 대한한방내과학회. 2007;28(2):242-49.
  23. Ricci R, Bontempo I, La Bella A, De Tschudy A, Corazziari E. Dyspeptic symptoms and gastric antrum distribution. An ultrasonographic study. Ital J Gastroenterol. 1987;19:215-17.
  24. Avenhaus W, Kemper B, von Bally G, Donschke W. Gastric wall elasticity assed by dynamic endoscopy: ex vivo investigations in the porcine stomach. Gastrointest Endosc. 2001;54(4):496-500.
  25. Egorov V, Schastlivtev I, Prut E, Baranov A, Turusov R. Mechanical properties of the human gastrointenstinal tract. J Biomech. 2002;35(10):1417-25.
  26. Kamino D, Manabe N, Hata J, Haruma K, Tanaka S, Chayama K. Long-term Ultrasonographic Follow-up Study of Gastric Motility in Patients with Functional Dyspepsia. J. Clin Biochem Nutr. 2008;42(2):144-9.
  27. 홍인아, 윤상협. 제육 기능성 소화불량증 환자의 위장관 부교감 신경, 위 유문부의 기능 및 임상양상에 대한 조사 (한방병원 내원 환자를 중심으로). 대한한방내과학회. 2008;29(3):666-74.
  28. 김유승, 윤상협. 기능성 소화불량증 환자의 위 미주신경 활성 및 유문부 기능에 대한 足三里 전침과 일반 체침 자극의 복합 효능. 대한한방내과학회. 2008;29(3):621-8.
  29. Tomomasa T, Morikawa A, Sandler RH, Mansy HA, Koneko H, Masahiko T et al. Gastrointestinal sounds and migrating motor complex in fasted humans. Am J Gastroenterol. 1999;94(2):374-81.
  30. Yamaguchi K, Yamaguchi T, Odaka T, Saisho H. Evaluation of gastrointestinal motility by computerized analysis of abdominal auscultation findings. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21(3):510-4.
  31. 문영명. Pathophysiology로 이해하는 내과학, 소화기질환. 서울: 정담; 2002, p. 141-2.
  32. Troncon L, Bennet R, Thompson D. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. Gut. 1994;35:327-32.
  33. Matsuo H, Van Cutsem E, Wilmer A, et al. Impaired gastric compliance is related to weight loss in severe motility-like dyspeptic patients. Gastroenterology. 1994;106:A537.
  34. Le KJ, Kint S, Tack J. Pathophysiology of functional dyspepsia. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18(4):707-16.
  35. 中山醫學院 著, 이상인, 안덕균, 신민교 譯. 한약임상응용. 서울: 성보사; 1982, p. 343-4.
  36. 張介賓. 景岳全書. 서울: 정담; 1999, p. 29, 307.
  37. 전국 한의과대학 본초학 교수. 본초학. 서울: 영림사; 2000, p. 534, 579.
  38. 許浚. 東醫寶鑑. 서울: 동의보감출판사; 2005, p. 1201-89.