

補中益氣湯, 十全大補湯, 苓桂朮甘湯이 장음으로 평가된 흰 쥐의 胃 收縮力에 미치는 영향

박영선, 윤상협
경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

Effect of *Bojoongikki-tang*, *Sipjeondaebo-tang*, *Youngkaechulgam-tang* on Gastric Contractility Estimated by Bowel Sound in Rats

Young-sun Park, Sang-hyub Yoon
3rd Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

ABSTRACT

Objectives : The aims of this study were to evaluate whether gastric contractility could be measured by bowel sound of rats, and whether gastrointestinal side effect of any herbal restoratives would be related with their inhibition of gastric contraction.

Methods : Streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats were used as a gastric hypocontraction model. At the time of 6 weeks after induction of diabetes, 2mL of normal saline (NS) and 2mL of extract solution each containing 125mg/kg of *Bojoongikki-tang* (BJ), *Sipjeondaebo-tang* (SJ), *Youngkaechulgam-tang* (YG) were given to Normal (NR) and diabetic rats (DR), respectively. Bowel sound was recorded for 30 minute in fasting, and 120 minute of their administration.

Gastric motility index was serially calculated with the ratio of accumulated potentials of post-administration/fasting state every 10 minutes.

Results : Gastric contractility between NR and DR could be significantly distinguished by bowel sound auscultation. BJ had a decreasing effect, SJ had a bidirectional effect, and YG had an increasing effect on gastric contractility measured by bowel sound auscultation.

Conclusions : BJ showed the possibility of inhibitory effects on gastric contraction. So, before administration, a gastric motility test should be recommended to prevent possible side effects in patients with gastric hypocontractility.

Key words : *Bojoongikki-tang*, *Sipjeondaebo-tang*, *Youngkaechulgam-tang*, restorative, diabetic gastropathy, gastric contractility, bowel sound, rat

1. 緒 論

韓醫學의 여러 특징 중에서 뚜렷한 하나는 인체

· 교신저자: 윤상협 서울특별시 동대문구 회기동 1번지
경희의료원 한방 3내과
TEL: 02-958-9142 FAX: 02-958-9136
E-mail: sandrock58@nate.com

· 이 논문은 2010년 2월 경희대학교 일반대학원 한의학과 내과
학전공 석사학위 논문임.

의 病態를 虛實로 구분하는 것과 虛證 치료에 補益藥을 사용하는 것이다^{1,2}. 이것은 ‘精氣奪則虛’, ‘虛則補之^{2,3}’의 개념에 근거하며, 內傷이나 虛勞 질환은 비교적 脾虛證과 腎虛證에 관한 補法에 의해 치료되는 경우가 흔하다⁴.

임상적으로 脾胃虛弱型 內傷 환자에게는 補脾胃藥을 사용하는 것이 마땅하나⁴, 일부 환자에서는 이들 補益藥이 무용하거나 오히려 소화기 증상을

초래 또는 악화시키는 예가 있는데, 이와 같은 현상을 張⁵은 '虛不收補' 현상이라고 칭하였다. 이 '虛不收補' 현상에 대하여 補益藥의 厚膩한 藥性이 그 원인으로 설명되어 왔지만⁶, 그 발생 기전에 대한 추가적인 문헌은 더 이상 발견되지 않고 있다.

한편, 기능성 소화불량증은 飲食傷 또는 內傷轉變證의 범주에 속하는⁷ 가장 흔한 소화기 질환이다. 이것의 병태생리는 아직도 불명확한 점이 있지만, 많은 연구자들은 위 운동성 장애를 유력한 원인으로 거론하고 있다^{8,9}. 이와 관련해서 한의학적 치료가 기능성 소화불량증 환자의 위 운동성을 개선시켜 소화기 증상을 호전시켰다는 보고가 있다^{10,11}. 이것은 脾胃虛弱型 內傷 환자의 補益藥 투여 후 '虛不收補' 현상도 補益藥의 厚膩한 藥性에 의한 위 운동성 약화에서 비롯될 수 있음을 추측케 하나, 구체적 사실이 확인된 바는 아직 없다.

위 수축력은 위 운동성을 평가하는 대표적인 항목으로¹², 사용도구에 따라 침습적 혹은 비침습적인 방법으로 나뉘어진다. 침습적인 방법은 manometry¹², force transducer¹³를 사용해서 위 수축력을 직접 측정하며, 비침습적인 방법은 간접적으로 위 수축력을 측정하는 것으로서 초음파와 위 영상¹⁴ 또는 장음 분석¹⁵으로 가능하다. 위 수축력 평가에 있어서, 장음이 가지는 가장 큰 장점은 복강 내에 전혀 자극이나 손상 없이 편안하고 자연스러운 상태에서 얻을 수 있는 위장관의 소리 신호라는 점인데¹⁶, 보고된 바에 의하면 장음에 의한 위 수축력 연구는 인체를 대상으로 해서 주로 이루어졌다^{15,17}. 그러나 흰 쥐 장음을 대상으로 한 연구논문은, 저자가 아는 한, Mancy¹⁸의 1편 논문이외 추가논문을 찾을 수 없었다.

그래서 저자는 흰 쥐의 장음에 의한 위 수축력 평가의 유용성을 알아보고자 정상쥐와 당뇨쥐의 장음에 의한 위 수축력 차이를 조사하였고 또 脾

胃虛弱型 內傷 환자에 대한 補益藥 투여 후에 나타나는 '虛不收補' 현상이 이들 약물에 의한 위 운동성 약화와 연관되는지를 탐색하기 위해서는 우선적으로 補益藥이 위 수축력에 미치는 영향을 파악할 필요가 있다고 생각하였다. 이에 저자는 補益藥으로 補中益氣湯과 十全大補湯을 그리고 祛邪藥으로 心下停飲을 목표로 하는 苓桂朮甘湯¹⁹을 선택하여, 이들 처방의 엑기스제가 정상쥐와 당뇨쥐의 위 수축력에 미치는 영향을 각각 관찰하였던 바, 유의한 지견을 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 재 료

1) 동 물

이 실험은 경희대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 얻은 후 이루어졌다. 생후 6주령(약 200g)의 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐(샘타코바이오코리아 Inc., Korea)가 사용되었다. 동물은 300~400g이 될 때까지 약 4주 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 補中益氣湯(Bojoongikkitang, 이하 BJ라 함), 十全大補湯(Sipjeondaebotang, 이하 SJ라 함), 苓桂朮甘湯(이하 YG라 함)은 제약회사(Tsumura Co., Japan)에서 생산된 엑기스 제제를 사용하였다. 각 처방의 구성 약물과 용량은 Table 1에 정리하였고, 한 포 분량은 각 2.5g이다.

기타 약물로는 Streptozotocin(이하 STZ라 함. Sigma-Aldrich Inc., USA), urethane(ethyl carbamate)(Junsei Chemical Co. Ltd., Japan), ethyl ether(덕산약품공업 Co. Ltd., Korea)를 사용하였다.

補中益氣湯, 十全大補湯, 苓桂朮甘湯이 장음으로 평가된 흰 쥐의 胃 收縮力에 미치는 영향

Table 1. Prescription of *Bojoongikki-tang*(補中益氣湯), *Sijeondaebo-tang*(十全大補湯), *Youngkaechulgam-tang*(苓桂朮甘湯)

Herbal name	Drug name	Scientific name	Dosage(g)
黃芪	Astragali Radix	<i>Astragalus membranaceus Bunge</i>	4.0
蒼朮	Atractylodis Lanceae Rhizoma	<i>Atractylodes lancea De Candolle</i>	4.0
人蔘	Ginseng Radix	<i>Panax ginseng C.A.Meyer</i>	4.0
補 當歸	Angelicae Radix	<i>Angelica acutiloba Kitagawa</i>	3.0
中 柴胡	Bupleuri Radix	<i>Bupleurum falcatum Linne</i>	2.0
益 大棗	Zizyphi Fructus	<i>Zizyphus jujuba Miller var. inermis Rehder</i>	2.0
氣 陳皮	Aurantii Nobilis Pericarpium	<i>Citrus unshiu Markovich</i>	2.0
湯 甘草	Glycyrrhizae Radix	<i>Glycyrrhiza uralensis Fischer</i>	1.5
升麻	Cimicifugae Rhizoma	<i>Cimicifuga simplex Wormskjord</i>	1.0
生薑	Zingiberis Rhizoma	<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	0.5
Total amount			24.0
黃芪	Astragali Radix	<i>Astragalus membranaceus Bunge</i>	3.0
桂皮	Cinnamomi Cortex	<i>Cinnamomum cassia Blume</i>	3.0
地黃	Rehmanniae Radix	<i>Rehmannia glutinosa Liboschitz var. purpurea Makino</i>	3.0
十 芍藥	Paeoniae Radix	<i>Paeonia lactiflora Pallas</i>	3.0
全 川芎	Cnidii Rhizoma	<i>Cnidium officinale Makino</i>	3.0
大 蒼朮	Atractylodis Lanceae Rhizoma	<i>Atractylodes lancea De Candolle</i>	3.0
補 當歸	Angelicae Radix	<i>Angelica acutiloba Kitagawa</i>	3.0
湯 人蔘	Ginseng Radix	<i>Panax ginseng C.A.Meyer</i>	3.0
茯苓	Poria	<i>Poria cocos Wolf</i>	3.0
甘草	Glycyrrhizae Radix	<i>Glycyrrhiza uralensis Fischer</i>	1.5
Total amount			28.5
苓 茯苓	Poria	<i>Poria cocos Wolf</i>	6.0
桂 桂皮	Cinnamomi Cortex	<i>Cinnamomum cassia Blume</i>	4.0
朮 蒼朮	Atractylodis Lanceae Rhizoma	<i>Atractylodes lancea De Candolle</i>	3.0
甘 甘草	Glycyrrhizae Radix	<i>Glycyrrhiza uralensis Fischer</i>	2.0
湯	Total amount		15.0

2. 방법

1) 당뇨병 유발

실험군에 당뇨병을 유발하기 위하여 STZ 45mg/kg 을 0.05M citrate buffer(pH 4.5) 1mL에 녹여 1회 정맥 주사하였다. STZ 주사 3일 후, 혈당측정기 (Acu-Chek Active, Roche Diagnostics Korea Co. Ltd., Korea)를 사용하여 혈당을 측정하였으며, 혈

액 채취는 꼬리정맥을 통하여 이루어졌다. Liu²⁰의 방식에 따라 공복 상태의 혈당 농도가 350mg/dL 이상인 쥐만을 선별하여 사용하였다. 이후 추적검사를 통하여, 실험종료까지 이 동물들은 고혈당 상태로 사용되었다.

2) 장음 측정

장음 기록은 실내에서 single microphone을 이용하

여 마취된 흰 쥐 복벽에서 장음을 기록했던 Mancy¹⁸의 방법을 참조하였다. 대신, 우리는 microphone접촉에 의한 소음 발생을 줄이기 위해 小 동물용 전자 청진기를 자체 제작하였고, 실내 소음의 영향을 가능한 줄이기 위해 별도의 차음상자를 준비하였다.

(1) 장치제작

전자청진기는 round disc가 있는 Ag/AgCl electrode (모델 FH-E5SHC-12, Grass)의 전선연결부분을 절단하고, 가운데 뚫려있는 구멍을 확장시킨 후 그 사이로 electret condenser microphone (모델(B) BGO-415L30-C1033[®], BSE Co., LTD, Korea)을 삽입하고 disc 안에 단단히 고정시켰다. 그 다음 리트만 청진기용 다이아프램을 disc 크기만큼 등글게 절단하여 disc 전면에 부착·고정시켰다(Fig. 1-A). Microphone에 연결된 도자선은 증폭기(DAM80[®], WPI Ltd, U.S.A.)에 연결되었으며 이곳에서 전자청진기의 전기 신호가 1000배 증폭되었고 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[®], 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 제모크림(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[®], Grass instrument Co., USA)을 매사하여 polygraph(GRASS[®], Model 79E, Grass instrument Co., USA)에 연결하였다. 이 심전도 신호는 장음 신호를 기록하는 A/D converter로 보내졌다. 앞에서 언급된 사전 준비기간 30분을 보낸 후, 먼저 30분간 공복 상태를 기록한 다음, 시험 약물을 투여하고 120분간 기록하였다.

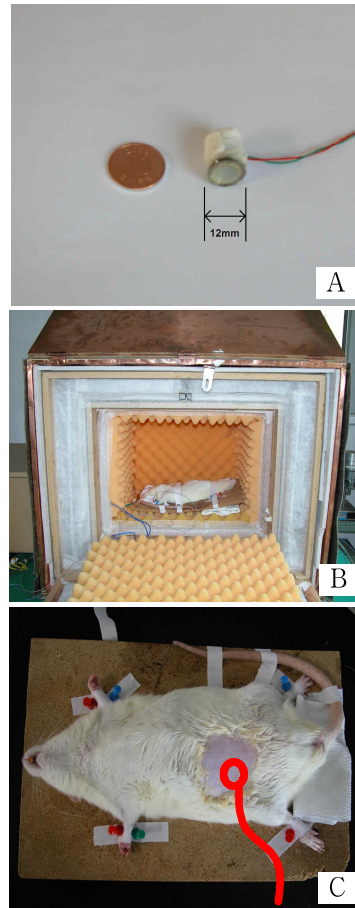


Fig. 1. Experimental equipment for recording bowel sound of rats.

A : Head of self-made electronic stethoscope for small animals.

B : Soundproof box used for recording of bowel sound. In the box, rat was placed on the cork plate.

C : Posture of the anesthetized rat and location of the electronic stethoscope in right lower abdomen.

(3) 자료 처리 및 평가

흰 쥐 장음의 신호처리와 위 수축력 평가는 Tomomasa²¹의 인간 장음 측정에 사용했던 방법을 준용하였다. 우선 예비 실험에서 chart program (LabChart ver 6.1, ADInstruments, Australia)으로 반복된 주파수 분석을 실시하여 흰 쥐의 심호흡음 및 motion artifact가 장음의 간섭을 최소화 하는 주파수 영역대를 먼저 찾았다. 본 실험에서는 200-1000Hz 사이가 이 영역에 속하였고 이 사이에 발생하는 장음을 평가대상으로 선택하였다(Fig. 2). 이때 sampling rate를 1000/초로 하고 이 소리의 크기를 chart program안에서 전기신호(V)로 전환시켰다. 전환된 신호는 절대값으로 해서 매 10분 동안 누적시켜 누적 전기량(V.s.s.)로 나타내었고 이것을 위 수축력으로 간주하였다. 공복상태 30분 동안에는 3개의 누적전기량 data가 구해지고, 처치 후 120분 동안에는 12개의 누적전기량 data가 생성되게 하였다. chart program에서 나타난 공복상태와 처치 후의 장음 신호와 누적전기량은 Fig. 3과 같은 상태로 기록된다.

위 수축력 평가는 motility index로 나타내었다. 먼저 공복 상태의 10분간 누적된 3개의 data의 평균을 구해서 이것을 공복 상태의 대표 수축력으로 삼았고, 투여 매 10분 후의 motility index는 다음과 같이 구하였다.

Gastric motility index=

$$\frac{\text{처치후 매10분 동안의 누적된 전기량}}{\text{공복 10분 동안의 누적전기량의 평균값}}$$



Fig. 2. (2:1 reduced) LabChart view of normal rat's bowel sounds recorded in fasting state.

Channel 1 shows EKG of the rat and Channel 2 shows the digital data of auscultation sound including heart sound in the abdomen, which was well matched EKG signals(arrows). Channel 3 shows the bowel sounds revised by band pass filter(200-1000Hz) in LabChart program. Heart sound was almost removed.

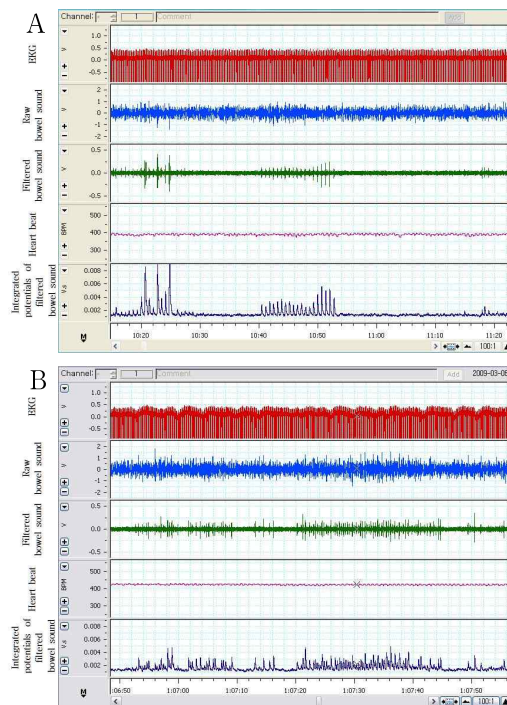


Fig. 3. (100:1 reduced) LabChart view of normal rat's bowel sounds recorded in fasting and postprandial state.

(A : fasting state, B : after administration of normal saline)

Channel 1 shows EKG of the rat, and Channel 4 shows the 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. After administration of normal saline, the amplitude of Channel 3 and the value of Channel 5 are much amplified when comparing to that of fasting state.

3) 실험 protocol

(1) 실험군 설정

정상쥐의 실험군은 4군이 되게 하여, 각각 생리식염수 투여군(NS, n=17), 補中益氣湯 투여군(BJ, n=5), 十全大補湯 투여군(SJ, n=5), 苓桂朮甘湯 투여군(YG, n=5)으로 구분하였다. 당뇨쥐의 실험군 역시 4군이 되게 하여, 생리식염수 투여군(n=5), 補中益氣湯 투여군(n=5), 十全大補湯 투여군(n=5), 苓桂朮甘湯 투여군(n=5)으로 구분하였다.

(2) 약물 투여

각 실험에 사용된 약물의 기준용량은 성인 체중 60kg당 하루 3포를 복용하는 것을 기준으로 하여, 쥐에 대해서 하루 분량을 1회 투여하는 것으로 해서 쥐 무게 대비 하루투여량(각 125mg/kg)을 2mL 생리식염수에 녹여서 사용하였다. 대조군에는 생리식염수 2mL를 사용하였다.

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 평가에 대한 장음의 효능

생리식염수 2mL 투여 후의 장음은 정상쥐와 당뇨쥐의 병태에 따른 위 수축력 변화를 잘 보여주었다. 정상쥐의 경우, 투여 후 120분 동안 평균 1.09~1.18 범위의 motility index를 보여주어 지속적으로 공복보다 높은 위 수축력이 유지되었으나, 당뇨쥐의 경우 투여 50분까지는 평균 0.99~1.03의 motility index를 보여 공복 수준의 위 수축력을 유지하였고, 그 이후 70분간은 평균 0.83~0.87의 motility

index를 보여주어 공복보다 낮은 위 수축력을 보였다. 그러나 두 군 간의 유의성은 120분 동안 일률적으로 나타나지는 않았고, 투여 후 10, 60, 70, 80, 90, 110, 120분 일 때 나타났다(각 p<0.05)(Fig. 4).

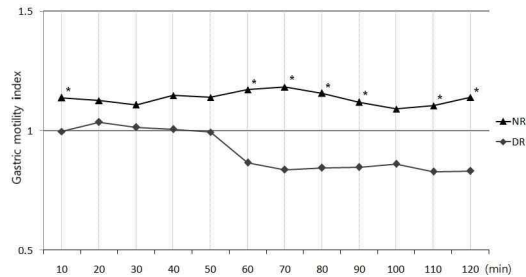


Fig. 4. The difference of gastric motility index between normal and diabetic rats after giving normal saline 2mL.

* : p<0.05 by Mann-Whitney U test.

NR : Normal rat.

DR : Diabetic rat.

2. 한약물의 위 수축력 효과

1) 정상쥐에 대한 효능

정상쥐에 대한 補中益氣湯, 十全大補湯, 苓桂朮甘湯 투여 후 위 수축력 변화의 유의성은 투여 후 10분(p<0.05)에서만 인정되었다. 苓桂朮甘湯군은 투여 후 0-20분과 80-120분에서 생리식염수군보다 높은 위 수축력 상태를 보였고, 투여 후의 경시적 변화도 공복보다 높은 위 수축력 상태를 나타내었다. 補中益氣湯군은 투여 후 110분까지 생리식염수군보다 낮은 위 수축력 상태를 보였을 뿐만 아니라 투여 30분까지는 오히려 공복보다 더 떨어지는 양상이 나타났고, 이 현상은 70분 후에 이르러서야 회복되었다. 十全大補湯군 역시 補中益氣湯군과 마찬가지로 생리식염수군보다 낮은 위 수축력 상태를 보였으며, 투여 30분부터는 공복보다 약간 떨어지는 위 수축력 상태를 지속하였다(Fig. 5).

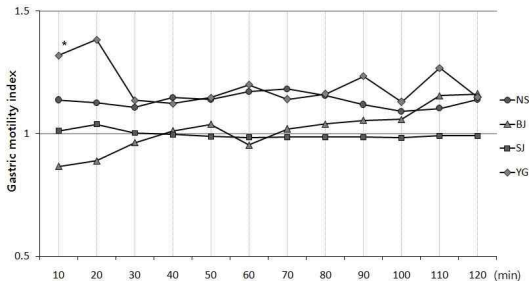


Fig. 5. The difference of gastric motility index every 10 minute after giving each 2mL of normal saline, *Bojoongikki-tang*, *Sipjeondaebo-tang*, *Youngkaechulgam-tang* in 4 groups of normal rat.

* : $p < 0.05$ by Kruskal-Wallis test.
 NS : Group with normal saline.
 BJ : Group with *Bojoongikki-tang* extract solution.
 SJ : Group with *Sipjeondaebo-tang* extract solution.
 YG : Group with *Youngkaechulgam-tang* extract solution.

2) 당뇨병에 대한 효능

당뇨쥐에 대한 補中益氣湯, 十全大補湯, 苓桂朮甘湯 투여 후, 위 수축력 변화의 유의성은 110분 ($p < 0.05$)에서만 나타났고, 투여 55분 이후부터는 생리식염수군보다 상대적으로 높은 위 수축력 상태를 나타내었다. 단 약물 간의 차이는 뚜렷하지 않았다. 투여 후의 경시적 변화를 관찰하면, 苓桂朮甘湯군과 十全大補湯군은 공복보다 높은 위 수축력 상태를 유지하였고, 투여 70분 이후부터는 十全大補湯군이 정상쥐의 경우와는 다르게 苓桂朮甘湯군보다 강한 위 수축력을 보였다. 반면, 補中益氣湯군은 투여 30분 이후부터 motility index가 1 이하로 떨어지는 공복보다 낮은 위 수축력 상태를 지속하였다(Fig. 6).

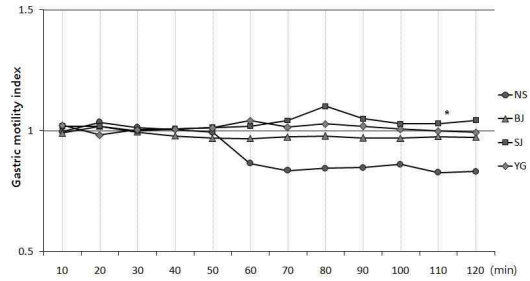


Fig. 6. The difference of gastric motility index every 10 minute after giving each 2mL of normal saline, *Bojoongikki-tang*, *Sipjeondaebo-tang*, *Youngkaechulgam-tang* in 4 groups of diabetic rat.

* : $p < 0.05$ by Kruskal-Wallis test.
 NS : Group with normal saline.
 BJ : Group with *Bojoongikki-tang* extract solution.
 SJ : Group with *Sipjeondaebo-tang* extract solution.
 YG : Group with *Youngkaechulgam-tang* extract solution.

IV. 考 察

위 운동성은 비기질적 소화불량증과 관련된 위 의 병태생리의 중요한 부분이다. 이것에 대한 한약 물 연구는 消積健脾丸顆粒²², 內消化中湯²³, 半夏瀉心湯^{24,25}, 枳朮丸²⁶, 內消散²⁷, 二陳湯^{28,29} 등 疏導之劑 위주로 이루어졌으며, 위 평활근의 전기적 활성화와 위 배출능 등을 관찰 지표로 한 것이었다. 그러나 六君子湯³⁰을 제외한 다른 補益藥에 대한 연구는 활발하지 못했으며, 더구나 위 수축력에 관한 효능 연구는 부진하였다.

위 수축력은 위 운동성의 핵심분야로서, 미주신경의 활성을 반영하는데³¹, 장관 내에서 직접 압력을 측정하거나¹², 위 초음파영상분석¹⁴ 및 장음 청진¹⁵을 통해서 간접적으로 계산되기도 한다. 장음 청진은 복부 청진기를 통해서 소화관에서 발생하는 생체 소리 신호를 분석하는 진단법으로, 가장 자연스럽고 편안한 상태에서 위장관의 운동성을 측정할 수 있다¹⁶. 인간의 장음 측정은 1905년 Cannon³²에 의해 최초로 시도되었고, 이후 Farrar¹⁶는 bowel

sound energy는 위 수축력을 반영한다고 하였으며 이것의 식전 식후의 비를 motility index로 사용하였다. 하지만 흰 쥐의 장음기록은 장 폐색과 관련한 주파수 분석을 시도했던 Mancy¹⁸에 의해 처음 시도된 적이 있었으나 그 이후 추가적인 보고는 아직 없는 실정이며 이것은 아마도 청진의 기술적 어려움에서 비롯되었을 것으로 추정한다. 그래서 저자는 Mancy의 방법을 개선해서 흰쥐의 장음을 기록하고자 하였는데, 이를 위해 전자 청진기와 실내소음의 간섭을 줄이고자 차음상자를 별도로 제작하였다. 그리하여 이 장치를 통해 흰 쥐의 장음을 성공적으로 기록할 수 있었다.

그리고 본 실험의 장음측정장치로 흰 쥐의 위 수축력이 평가될 수 있는지를 확인하기 위해서 적당한 병태모형이 필요하였다. 이에 저자는 STZ에 의해 당뇨병이 유발된 흰 쥐는 당독성에 의해 당뇨병성 위마비가 일어나게 되며³³, 위 배출 저하, 비정상 위 서파의 증가²⁸, 위 수축력이 저하^{34,35}되는 등 위 운동성 장애가 발생한다는 선행 보고가 있어서 본 실험의 병태모델로 삼았고, 생리식염수 2mL를 투여한 후의 정상쥐와 당뇨쥐에 대한 반응을 측정하여 gastric motility index를 구하였다. 여기서, 저자는 이 모델을 당뇨질환과 무관하게 식후의 위 수축력이 떨어지는 병태의 한 예로서 활용하였으며 소胃的 억제형인 미주신경절단이나 약물에 의한 선택적 억제모형은 적절치 않다고 판단하여 일단 배제하였다.

정상쥐의 경우, 생리식염수 투여 후 장음의 크기는 증가하였는데, 이것은 정상인의 경우 식후 위 운동 향진에 의해 장음의 소리의 강도³⁶, 장음의 길이 증가와 발생간격의 단축³⁷을 보였다는 연구와 잘 부합하였다. 이와 반대로 당뇨쥐의 경우, 생리식염수 투여 후의 정상쥐에서 보였던 장음의 증가가 없이, 도리어 공복보다 장음의 발생이 떨어졌는데, 이것 역시 당뇨병성 위 마비 환자의 장음 결과³⁴와 유사하였다. 이로써, 본 연구에 사용된 장음 측정 방법은 흰 쥐의 위 수축력 연구에 적용할 수

있다는 것이 확인되었고, 새로운 실험 방법을 개발했다는 것에 그 의의가 있다고 하겠다.

한편, 한의학에서 補益藥의 적절한 활용은 임상 치료 효율을 제고시킬 수 있는데, 이것은 內傷과 虛勞 질환에서 더욱 중요하다. 內傷과 虛勞에 대한 대처 및 補益藥 사용 요령은 東醫寶鑑⁴에 잘 기술되어 있는데, 飮食傷은 부족한 가운데 유여한 것과 부족한 것이 있어 消法, 補法, 消補兼施法 및 吐法과 下法을 사용하며, 勞倦傷은 진실로 부족한 것으로, '勞者溫之, 損者益之'라는 治法을 사용한다. 虛勞門에는 心腎을 조화시키고 脾胃를 조리하는 원칙을 논하고, 각각의 상황에 따른 각종 滋養藥이 제시되고 있으나, 虛勞에 補藥이 받지 않으면 치료하기 어렵다고 하였다. 또한 張⁵은 邪氣가 성하고 胃氣가 竭하면 藥力을 輸布하지 못한다고 하였고, 虛損에 人蔘, 熟地黃과 같은 모든 補益藥을 쓸 수 없는 경우를 '虛不受補'라고 표현하였으며, 脾虛, 腎虛와 연관된다고 하였다. 실제로 補養藥을 복용한 후에 消化不良, 腹脹 등의 소화기 증상이 나타나는 경우가 있는데, 이는 補益藥의 膩滯한 성질로 인하여 소화, 흡수가 어려워 도리어 邪氣를 돕기 때문으로 여겨⁶, 補益藥 사용 시의 신중함을 지적하는 것으로 생각된다.

따라서 脾胃虛弱型 內傷에 대한 補益藥의 '虛不受補' 현상이 위 운동성 약화와 관련한 부작용일 수 있는지를 알아보기 위해서는 우선적으로 補益藥의 위 수축력에 미치는 영향을 확인할 필요가 있으며, 그것도 정상인 경우와 위 수축력이 떨어진 비정상 상태를 동시에 추적할 필요가 있었다.

저자는 본 실험의 목적을 위하여 勞倦傷의 대표적인 처방인 補中益氣湯⁴과 氣血兩虛, 陰陽俱虛한 虛勞에 쓰이는 처방인 十全大補湯⁴을 일차적으로 선택하였고 이것의 대응처방으로 心下停飲의 水毒에 사용되는 처방인 苓桂朮甘湯¹⁸을 사용하여, 이들 처방이 정상쥐 및 STZ유발 당뇨쥐의 위 수축력에 미치는 영향을 알아보려고 하였다. 물론 이들 처방들의 혈당강화작용이 확인된 바 없어서 서양의학

의 병인관점에서 보면 처방선정이 적절치 못하다고 평가할 수 있겠지만, 본 실험의 의도는 이들 약물의 위 수축력에 대한 반응성만을 확인하고자함이니 치료효과를 기대한 실험이 아니었고, 또 STZ 유발 당뇨쥐는 인간의 1형 당뇨병에 근치되기 때문에 약물투여 후 혈당의 변동이 생긴다고 볼 수 없어서 혈당은 이 실험의 주요변수가 될 수 없다고 생각한다.

본 실험에서 이들 약물들의 위 수축력 변화는 각 시점과 공복에 대한 개별 약의 식후 경시적 변화로 평가되었다. 각 시점의 유의성은 정상쥐의 경우 10분에, 당뇨쥐의 경우는 110분에 관찰되었는데 약물간의 차별성은 정상쥐에서 나타났고 당뇨쥐에서는 그러하지 못하였다. 유의성이 있었던 정상쥐의 경우는 蒼桂朮甘湯, 생리식염수, 十全大補湯 그리고 補中益氣湯 순으로 위 수축력이 높았는데, 補中益氣湯의 경우 투여 후 전반부는 위 수축력이 공복보다 더 내려갔었다. 하지만 약물간의 차별성을 명확하게 하기 위해서는 추가적인 실험이 있어야 할 것으로 판단되었다. 한편, 공복에 대한 개별 약의 투여 후 경시적 변화는 十全大補湯을 제외하고는 일정한 양상을 보였다. 補中益氣湯은 정상쥐의 경우 투여 후반부에서 위 수축력이 회복되었지만 투여 후 전반부에는 공복보다 떨어졌고, 당뇨쥐에서도 공복보다 낮은 상태를 지속하였다. 이러한 자료는 補中益氣湯에 의한 '虛不受補' 현상이 위 수축력 억제에 의한 위 운동성 약화와 관련될 수 있음을 시사하였다. 補中益氣湯의 위 수축력 억제 기전을 여기서는 설명할 수 없지만 미주신경억제와 관련이 있을 것으로 여겨지는데, 補中益氣湯의 위 운동성 억제 효과는 대표적인 위 운동 차단제인 atropine에 견줄 만하다³⁸고 하였고, 홍³⁹ 등도 실험동물의 위장관 수송능을 떨어뜨렸다고 보고하였다. 그렇지만 補中益氣湯의 위 운동성 억제 효과를 반드시 부정적으로 해석할 필요가 없으며 虛證 환자로서 위 운동성을 억제시켜야 하는 경우라면 마땅히 투여할 수 있다고 생각한다. 十全大補湯은

정상과 병태에 따라 다소 상반된 결과를 보여 본 실험의 결과로는 '虛不受補' 현상이 위 수축력 억제와 관련되었다고 단정하기 어려우나, 소화관 부작용이 있다고 알려진 地黃, 當歸⁴⁰와 같은 약제들이 다수 포함되어 있어서, 李⁴¹은 十全大補湯 복용 후 食慾不振한 자에게 禁用한다고 하였다. 그러므로 脾胃虛弱型 內傷 환자에게는 十全大補湯을 조심스럽게 사용하는 것이 바람직하며, 다른 위 운동성 평가 방법에 의해 추가적인 규명이 필요하다고 생각한다. 반면, 蒼桂朮甘湯은 정상쥐의 경우 각 시점의 약물 간 비교에서 투여 10분에 일시적이지만 가장 높은 수축력을 보여주었고 경시적 변화에서도 정상 및 당뇨쥐 모두에서 공복대비 투여 후 위 수축력의 증가를 보여주었다. 이것은 蒼桂朮甘湯에 위 수축력 촉진 효능이 있는 것이 인정되며, 적출 위 절편을 사용한 in vitro 실험에서도 이러한 효능이 확인된 바 있어서³⁸, 위 운동성 촉진제로서 역할이 기대되었다. 蒼桂朮甘湯의 위 수축력 촉진 효과의 기전도 분명히 할 수 없으나 Shibata⁴²의 보고에 따르면 한약의 위 수축력 촉진효과는 약물 자극에 의한 미주신경 콜린성 섬유 흥분성반사로 설명하고 있다. 어쩌든 이들 약물들의 위 수축력 억제 및 촉진의 기전은 추후 실험을 통해 규명할 필요가 있다고 생각한다.

본 연구에서의 특이한 점은 十全大補湯이 다소 이중성을 보였다는 것으로, 일부 한약물은 사용 용량에 따라 이중적 반응을 보이기도 한다. 예를 들어, 人蔘은 고혈압 쥐에게 저용량에서는 혈압 상승 작용이, 고용량에서는 오히려 혈압강하 작용이 있는데⁴³, 이 연구에서 나타난 이중 현상도 저자는 아마도 병태에 따른 약물의 반응성 차이로만 추정할 뿐 구체적인 이유를 설명할 수 없었다. 아울러 補中益氣湯의 위 수축력 억제가 藥性的 厚膩함에 의한 것이라고 생각되면, 향후 임상에서의 적절한 활용을 위하여 藥性的 厚膩함에 대한 본질적인 연구가 있어야 한다는 것을 이 연구의 결과는 제시하고 있다.

끝으로, 위 수축력 촉진 측면에서 위의 세 가지 약물을 정리하면, 芩桂朮甘湯이 제일 우수했고 그 다음으로 十全大補湯, 그리고 補中益氣湯은 억제효과를 보였다. 본 실험에서의 補中益氣湯과 十全大補湯이 補益藥 전체를 대변할 수 없으나, 본 실험에서 위 수축력 억제 현상이 확인된 이상, 위 수축력이 떨어지는 脾胃虛弱型 內傷患者의 치료효율을 제고시키기 위해서 후속실험을 통해 여러 補益藥이 위 수축력에 미치는 영향을 평가할 필요가 있다.

V. 結 論

장음 청진에 의한 흰 쥐의 위 수축력 평가의 가능성과 脾胃虛弱型의 內傷患者에게 補益藥에 의한 '虛不受補' 현상이 위 운동성 약화와 관계되는지를 알아보기 위해서 2종의 補益藥인 補中益氣湯, 十全大補湯과 水毒을 제거하는 芩桂朮甘湯을 선택하여 정상 및 당뇨쥐에 각각 투여한 후, 2시간 동안의 gastric motility index를 기록하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 장음 청진은 정상쥐와 당뇨쥐의 위 수축력 차이를 유의하게 구분시켰다.
2. 위 수축력에 대해 補中益氣湯은 억제력, 十全大補湯은 중간적인 그리고 芩桂朮甘湯은 촉진효과를 보였다.

따라서 위의 결론은 위 수축력이 떨어지는 脾胃虛弱證의 內傷患者를 補中益氣湯으로 치료할 때 虛不受補 현상을 일으킬 가능성이 있으며 이것을 방지하기 위해서 환자의 위 운동성을 사전에 측정할 필요가 있음을 제시하였다.

감사의 글

본 실험에 사용된 micro-condenser를 제공한 BSE社에 감사드립니다.

參考文獻

1. 미즈노 슈이치 編著, 조기호 譯. 최신임상한방의학. 서울: 신흥메드사이언스; 2009, p. 29-30.
2. 김완희 編著. 한의학원론. 서울: 성보사; 1995, p. 268-9.
3. 박찬국 著. 懸吐國譯黃帝內經素問註釋. 서울: 경희대학교출판국; 1998, p. 336, 433.
4. 許浚. 東醫寶鑑. 서울: 동의보감출판사; 2005, p. 1201-89.
5. 張介賓. 景岳全書. 서울: 정담; 1999, p. 29, 307.
6. 中山醫學院 著, 이상인, 안덕균, 신민교 譯. 한약 임상응용. 서울: 성보사; 1982, p. 343-4.
7. 유종민, 윤상협, 임중화, 한숙영, 장선영, 김현경, 이준석, 김진성, 류봉하, 류기원. 기능성 소화불량증의 허실진단에 대한 위전도의 유용성. 대한한방내과학회지. 2004;25(4-2):346-55.
8. Bortolotti M, Bolondi L, Santi V, Sarti P, Brunelli F, Barbara L. Patterns of gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia. Scand J Gastroenterol. 1995;30:408-10.
9. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functionalgastrroduodenal disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1466-79.
10. 김유승, 윤상협. 기능성 소화불량증 환자의 위 미주신경 활성 및 유문부 기능에대한 足三里 전침과 일반 체침 자극의 복합 효능. 대한한방내과학회지. 2008;29(3):621-8.
11. 허원영, 윤상협, 박영선, 정용재, 김유승, 홍인아, 김소연, 김진성, 류봉하. 위전도와 장음 검사를 동시에 실시하여 위 운동성이 평가되었던 기능성 소화불량증 환자 한방 치험 2례. 대한한방내과학회지. 2008;29(spr):88-101.

12. Szarka LA, Camilleri M. Methods for measurement of gastric motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296:G461-75.
13. Yuan JY, Zhang DG, Yu X, Wu DZ. Effects of extracts and active components of *Rhizoma Coptidis* on contraction of circular smooth muscle isolated from guinea pig gastric antrum. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2009;7(9):831-5.
14. 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.
15. 윤상협. 機能性 消化不良症 患者의 食後 心下痞滿과 pyloric valve의 機能障礙 - 장음과 위전도를 중심으로. *대한한방내과학회지.* 2007;28(4):769-78.
16. Farrar JT, Ingelfinger FJ. Gastrointestinal Motility As Revealed By Study Of Abdominal Sound. *Gastroenterology.* 1955;29(5):789-800.
17. Martin DC, Beckloff GL, Arnold JD, Gitomer S. Bowel sound quantitation to evaluate drugs on gastrointestinal motor of gastrointestinal activity. *J Clin Pharmacol.* 1971;11(1):42-5.
18. Mancy HA, Sandler RH. Detection and analysis of gastrointestinal sounds in normal and small bowel obstructed rats. *Med Biol Eng Comput.* 2000;38(1):42-8.
19. 矢數道明 著, 박병희 譯. 漢方處方解說. 원주: 의방출판사; 2008, p. 399-401.
20. Liu J, Qiao X, Micci MA, Pasricha PJ, Chen JD. Improvement of gastric motility with gastric electrical stimulation in STZ-induced diabetic rats. *Digestion.* 2004;70(3):159-66.
21. Tomomasa T, Morikawa A, Sandler R, Mansy H, Koneko H, Masahiko T, Hyman P, Itoh Z. Gastrointestinal Sounds and Migrating Motor Complex in Fasted Humans. *Am J Gastroenterol.* 1999 Feb;94(2):374-81.
22. 홍중희, 윤상협, 김진성. 消積健脾丸顆粒이 흰 쥐의 胃運動性에 미치는 영향. *대한한방내과학회지.* 2006;27(1):276-87.
23. 김종윤. 內消和中湯이 흰 쥐의 위 운동능에 미치는 영향. 2007. 경희대학교 대학원 석사학위논문.
24. 윤상협, 류봉하, 류기원, 김진성, 기능성 소화불량증 환자에 대한 반하사심탕 엑기스제의 임상효과. *대한한방내과학회지.* 2003;24(2):329-36.
25. 이준석, 윤상협, 김진성, 류봉하. 흰 쥐의 胃 排出能에 대한 半夏瀉心湯의 效能. *대한한방내과학회지.* 2006;27(2):471-79.
26. 이승우, 윤상협. 枳朮丸의 흰쥐 胃 運動性에서 정상상태 및 위벽 국소손상 후에 대한 효능. *대한한방내과학회지.* 2008;29(1):189-99.
27. 김진석, 윤상협. 내소산의 정상 및 위 유무부 확장 흰 쥐의 위 운동성에 대한 효능. *대한한방내과학회지.* 2008;29(1):117-29.
28. 허원영, 윤상협. 이진탕이 STZ 유발 당뇨병 흰 쥐의 위 운동성에 미치는 영향. *대한한방내과학회.* 2008;29(1):67-79.
29. 한숙영, 윤상협. 이진탕이 정상 및 위 유문부가 부분폐색된 흰 쥐의 위 운동성에 미치는 효과. *대한한방내과학회지.* 2009;30(1):107-18.
30. 원종만, 윤상협, 김진성, 류봉하. 육군자탕이 흰 쥐의 위 배출능에 미치는 영향. *대한한방내과학회지.* 2007;28(2):242-49.
31. Tougas G. The autonomic nervous system in functional bowel disorders. *Gut.* 2000;47(Suppl4):iv78-80.
32. Cannon WB. Auscultation of the rhythmic sounds produced by the stomach and intestine. *Am J Physiol.* 1905;14:239.
33. 이준성. 2004년 대한소화관운동학회 춘계 심포지엄: 당뇨병성 위 마비증의 최신지견. *대한소*

- 화관운동학회. 2004;10(1):18-29.
34. Linke R, Muenzing W, Tatsch K. Is normal gastric emptying a predictor of normal gastric function? *Nuklearmedizin*. 2005;44(3):81-5.
 35. James AN, Ryan JP, Crowell MD, Parkman HP. Regional gastric contractility alterations in a diabetic gastroparesis mouse model: effects of cholinergic and serotonergic stimulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 ;287(3):G612-9.
 36. Watson WC, Knox EC. Phonoenterography: The recording and analysis of bowel sounds. *Gut*. 1967;8(1):88-94.
 37. Yamaguchi K, Mamaguchi T, Odaka T, Saisho H. Evaluation of gastrointestinal motility by computerized analysis of abdominal auscultation findings. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(3):510-4.
 38. 花輪壽彦 著, 조기호, 주용희 김성준 譯. 한방진료의 LESSON. 서울: 고려의학; 2001, p. 113.
 39. 홍남두, 장인규, 이상일, 김남재. 補中益氣湯이 소화기계, 혈압 및 호흡에 대한 작용과 이노 작용에 미치는 영향. *생약학회지*. 1984;15(3):121-7.
 40. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編著. 本草學. 서울: 영림사; 2000, p. 578-81.
 41. 이재희. 한방진료요방. 서울: 의방출판사; 2007, p. 507-9.
 42. Shibata C, Sasaki I, Naito H, Ueno T, Matsuno S. The herbal medicine Dai-Kenchū-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery*. 1999;126(5):918-24.
 43. 손의석, 함준수, 허봉렬, 박승철, 임현길, 한철수, 박찬웅, 김해중, 양충모. 인삼이 혈압 및 혈장 Renin 활성도에 미치는 영향에 관한 동물실험적 연구. *대한내과학회지*. 1980;23(2):116-9.