

肛腸療法에 의한 鎮肝熄風湯이 CHT로 유발된 白鼠의 뇌부종 및 신경 장애에 미치는 영향

윤준철, 문석재, 문구, 원진희, 유경태, 문영호, 이종범, 김홍준, 이종덕*

원광대학교 한의과대학 비계내과학교실, 광주원광병원 방사선과*

The Effects of Jingsikpung-tang, derived from Anal Therapy on CHT-induced Brian Edema and Neurological Disturbance Symptom in Rats

Jun-Chul Yoon, Seok-Jae Moon, Goo Moon, Jin-Hee Won, Kyung-Tae Yoo,
Young-Ho Moon, Jong-Bum Lee, Hong-Joon Kim, Jong-Deok Lee*.

Deptatment of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang University,
Department of Radiology of Gwangju Wonkwang Hospital*.

Objectives: We identified the effects of Jingsikpung-tang, (JGSPT), derived from therapy on closed head trauma(CHT)-induced brain edema and neurological disturbance symptom in rats.

Methods: We used a drop device and induced CHT. We divided the animals into 3 groups. They were JGSPT 1 group (Administered JGSPT 96.5mg/kg through anal for one hour after using CHT) and JGSPT 2 group(Administered JGSPT 386mg/kg through anal for one hour after using CHT) Then, we tested neurological severity score(NSS), water content of brain and haematological changes.

Result: aNSS increased significantly in JGSPT 1 and JGSPT 2 as compared to the controlled group, and the change of water content which was pulled out of the right hemisphere from the left hemisphere decreased in JGSPT 1 and JGSPT 2 as compared to the controlled group. The lactate level in serum decreased in JGSPT 1 and JGSPT 2 as compared to the controlled group, which showed no efficacy. Glucose level in serum increased in JGSPT 1 and JGSPT 2 as compared to the controlled group, only JGSPT 2 showed no efficacy.

Conclusions: JGSPT, caused by Anal Therapy and effect on CHT-induced brain edema and neurological symptom.

Key Words: Jingsikpung-tang, (zhengxanxifeng-tang), CHT, Anal Therapy, NSS, brain edema.

1. 緒 論

鎮肝熄風湯은 清末 張의 《醫學衷中參書錄》에 수록된 처방으로 頭目時常眩暈, 或肢體漸覺不利, 或口眼漸形歪斜, 或面色如醉, 甚或眩暈, 至于癱仆, 昏不知人, 移時始醒, 或醒後不能復原, 精神短少, 或肢體痿廢, 或成偏枯의 內中風症을 主治할 목적으로 사용되었다.

근래 鎮肝熄風湯은 肝腎陰虧, 肝陽上亢, 肝風內動으로 인한 中風症 및 中風後遺症에 多用되고 있으며¹, 鎮肝熄風湯에 대한 臨床報文으로는 金 등은 肝風內動型의 뇌혈관질환 환자의 84%에서 호전을 보였다고 하였다.

鎮肝熄風湯에 대한 實驗의 報文으로는 朴은 Glucose Oxydase에 의한 적수감각세포의 산화적 손상에 대한 방어

에, 金⁵은 培養脊髓運動神經細胞의 산소 자유기의 산화적 손상에, 金⁶은 家兔의 혈압강화작용 및 혈청 total cholesterol 値의 감소에 각각 효과가 있음을 밝힌 바 있다.

肛腸療法은 藥물을 適當한 劑型으로 만들어 항문 주위에 사용하거나, 혹은 직접 藥물로 항문을 막거나 灌入시켜 질병을 치료하는 일종의 韓方 外治療法이다.⁷ 肛腸療法은 기본적으로 중독과 부작용 및 병발증이 없어 광범위하게 응용할 수 있고 口服과 注射로 藥물을 공급하는 결점과 고통을 극복할 수 있

접수: 2002년 3월 14일 채택: 2002년 4월 22일
교신처: 윤준철(광주광역시 남구 주월동 543-8 원광대학교 부속 광주원광병원 062-670-6527 fax 062-670-6529
alwaysnew@orgio.net)
* 2002년도 원광대학교 교비지원에 의해 연구됨.

는 등의 장점이 있어 이에 대한 많은 연구가 진행되고 있다.^{8,14-24}

中風 급성기에 연하곤란이나 의식장애 등이 있는 경우에는 한약의 복용에 어려움이 있다. 이에 著者는 이러한 어려움을 극복하는 한 방법으로 의상성 뇌출혈 모델에 肛腸療法을 통해 鎮肝熄風湯을 투여하여 실험하였다.

본 연구에서는 肛腸療法에 의한 鎮肝熄風湯이 뇌출혈로 인한 뇌부종에 미치는 효과를 구명하기 위하여, Closed Head Trauma(이하 CHT) 모델에 의하여 뇌출혈로 인한 뇌부종을 유발시킨 후 鎮肝熄風湯을 肛腸療法으로 투여하여, 신경학적 장애를 판정하는 Neurological Severity Score(이하 NSS)와 뇌부종의 정도를 판정하는 뇌조직의 water content 및 혈액 및 혈청학적 변화를 관찰한 바 유의한 결과를 얻었기

에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 材料

1) 동물

체중이 약 200±30g인 Sprague Dawley계의 雄性 白鼠를 사육장(실내 온도 24~26℃)내에서 물과 사료(삼양 사료)를 충분히 섭취하게 하면서 일주일동안 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2) 약재

본 실험에 사용된 약재는 圓光大學校 附屬 光州 韓方病院에서 엄선하여 사용하였으며, 鎮肝熄風湯(Jingansikpung-tang, 이하 JGSPT)은 《醫學衷中參書錄》에 準하였고, 1貼의 내용과 분량은

다음과 같다.(Table 1.)

2. 方法

1) 檢液 造製

鎮肝熄風湯 2貼 분량을 증류수 1,200ml과 함께 3시간 동안 끓인 다음 여과지로 여과하고, 원심분리기(Centricon T-42K, Italy)로 5,000rpm에서 10분간 원심분리하여 상등액을 취하였다. 상등액은 rotary evaporator(Buchi, Netheland)로 감압농축시켜 수분을 증발시켜 농축하였으며, 농축된 檢液을 동결건조기(삼원주식회사)로 -70℃에서 동결건조시켜 최종적으로 얻어진 檢液의 양은 17.37g이었다.

2) 뇌손상 유발

CHT를 유발시키기 위하여 먼저 白鼠를 ether로 마취시킨 후 충격을 가할 부위인 궁융부 좌측 2~3mm 부분의 두피를 절개한다. 두피를 절개한 것은 Drop device를 이용하여 가하는 충격이 두개골로 곧바로 전달되도록 하기 위해서이다. drop device는 Shapira 등²⁷이 사용하였던 것과 같은 형태로 제작하여 뇌손상을 유발시켰다. 유발후 즉시 두피 절개부위를 봉합하고 소독하였다.

3) 약물 투여 및 실험군 설정

上記의 방법으로 얻은 鎮肝熄風湯 분말 17.37g을 성인의 3회 분량으로 산정하였을 시에 투여량은 96.5mg/kg이 된다. 본 실험에서는 1배 분량인 96.5mg/kg을 적용하였는데, 즉 CHT를 유발한 후 1시간째에 200g 白鼠인 경우 건조된 鎮肝熄風湯 19.3mg을 생리식염수 2ml에 용해시켜 oral zonde needle(Natsume, Japan)을 이용하여 항문을 통해 천천히 주입시켰다. 이를 JGSPT1이라한다. 그리고 4배 분량인 386mg/kg로 하여

Table 1. Prescription of Jingansikpung-tang(zhenganxifeng-tang)

Herbal Name	Latin Name	Weight(g)
牛膝	Radix Achyranthis	20
代赭石	Haematitum	20
龍骨	Fossilia Osis Mastodi	10
牡蠣	Concha Ostreae	10
龜板	Carapax Testudinis	10
白芍藥	Radix Paeoniae Lactiflorae	10
玄蔘	Radix Scrophulariae	10
天門冬	Radix Asparagi	10
川棟子	Fructus Meliae Toosendan	4
麥芽	Fructus Hordei Germinatus	4
茵陳	Herba Artemisiae Capillaris	4
甘草	Radix Glycyrrhizae	3
Total Amounts		115

Table 2. Classification and Content for Control and Experiment Groups.

Groups	Treatment	Contents
Control	CHT†	Maintenance without treatment for 24hr following CHT
JGSPT1	CHT+JGSPT* 96.5mg/kg	Administration of JGSPT(96.5mg/kg) through anal at 1hr following CHT
JGSPT2	CHT+JGSPT 386mg/kg	Administration of JGSPT(386mg/kg) through anal at 1hr following CHT

† CHT : closed head trauma.

* JGSPT : The final amount of 17.37g was obtained after boiling, extraction and freezing dryer out of raw herbal medicines.

실험에 적용하여 비교하였는데, 즉 CHT를 유발한 후 1시간째에 200g 白鼠인 경우 건조된 鎮肝熄風湯 77.2mg을 생리식염수 2ml에 용해시켜 oral zonde needle(Natsume, Japan)을 이용하여 항문을 통하여 천천히 주입시켰다. 이를 JGSPT2라 한다. 항문에 약액을 주입시킨 후 약액이 새어나오지 않도록 탈지면을 동그랗게 만들어 항문에 삽입시켰다. CHT를 유발한 후 약물 투여를 시행하지 않은 군을 대조군으로 하였다(Table 2). 실험동물은 각 군별로 7마리를 사용하였고, 24시간째에 각 군별로 parameter를 각각 구하였다

(scheme 1).

4) Neurological severity score 측정

NSS 측정은 Shapira 등³⁷⁻³⁸의 방법에 따라서 시행하였다. CHT 유발 후 각 군별로 1시간째에 NSS를 1차 측정하고, JGSPT1과 JGSPT2에 약물을 투여하였으며, 24시간째에 NSS를 2차 측정하여 ΔNSS를 구하였다. 아래의 표에 제시된 바와 같이 각 항목에 해당되면 1점씩 점수를 부여하였다. 신경학적 장애가 가장 크게 발현되면 최대 11점이 주어졌으며, 신경학적 장애가 없는 상태는

최소 0점이 주어졌다(Table 3).

5) Brain edema 측정

CHT로 유발된 brain edema의 양을 구하기 위하여 Elliot의 wet-dry weight 법³⁹을 이용하여 brain tissue water를 정량적으로 측정하였다. CHT 유발 후 2회의 NSS 검사를 시행한 다음 guillotine을 이용하여 sacrifice 시켰다. 즉시 조심스럽게 두개골을 제거시켜 두뇌를 적출하였으며, 대뇌 부분 약 50mg 정도를 선택하고, midline 부분을 따라 좌우를 나눈 후 balance(Metler, 편차 0.001mg)로 wet weight를 측정한 다음, 105℃ dry oven(제이오택주식회사) 안에 넣고 48시간 건조시킨 다음 dry weight를 측정하여 아래의 공식에 의하여 water content를 구하였다.

$$\% \text{ Tissue Water Content} = \frac{\text{tissue wet weight} - \text{tissue dry weight}}{\text{tissue wet weight}} \times 100$$

6) Biochemical change 측정

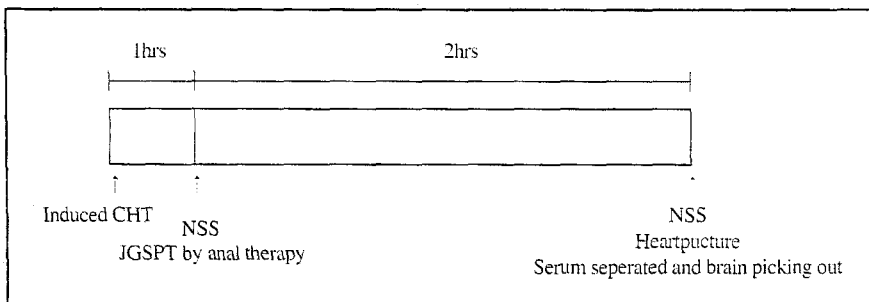
Lactate, glucose 변화 관찰을 위하여 CHT유발 후 24시간째에 심장천자를 통하여 약 1.5ml의 혈액을 얻어서 고속 원심분리기(CENTRIKON T-42K, Kontron, Italy)에서 5,000 rpm으로 10분간 원심분리를 시행하여 혈청을 분리하였다.

가) Lactate

p-Hydroxydiphenyl Solution(1.5g의 p-Hydroxydiphenyl을 10ml의 5% NaOH와 약간의 증류수에 녹여 총 100ml가 되게 함), lactate standards solution(0.213g의 순수한 lithium lactate를 100ml의 증류수가 들어 있는 1 liter volumetric flask에 넣어 녹임,

Table 3. Neurological Severity Score of Rats after Closed Head Trauma.

Characteristics	Points
Motility	
Inability to exit from a circle (120cm in diameter) when left in the center	1
within 15~29 sec.	1
within 30~179 sec	1
> 180 sec.	1
Hemiplegia	1
Behavior	1
Prostration	1
Functional tests	
Failure in beam-walking task	
8.5cm	1
5.0cm	1
2.5cm	1
Failure of beam-balancing task(1.5cm wide)	
For 20sec.	1
For 40sec.	1
For 60sec.	1
Maximum score	11



Scheme. 1. Procedure of study. Animals were damaged at 0 hrs and received anal therapy of either JGSPT 96.5mg/kg or JGSPT 386mg/kg at 1hrs

진한 황산 1ml을 가하고, 총 1000ml가 되게 DW로 희석함, 1mg/5ml), working standard solution(5ml의 stocksolution을 증류수 100ml가 되게 희석함, 0.01mg/ml)을 각각 준비한다. 제단백을 위하여 Folin-Wu filtrate를 시행한다. 즉 혈청 1용 분량에 8용 분량의 DW와 0.5용 분량의 sodium tungstate 0.30M(10%)과 0.5용 분량의 sulfuric acid 0.33M을 잘 섞은 후 10분간 방치한 다음 원심하여 상청액을 사용한다. 원침관 3개를 준비한다. 1원침관에는 상청액 2ml을 10ml 눈금의 원침관에 옮긴다. 2원침관에는 표준 lactic acid 용액 5ml(0.01mg/ml)로 가하고 농도별로 2개 추가한다. 3원침관에는 증류수를 넣는다. 각 시험관에 20% 황산동용액(CuSO₄ · 5H₂O 100g + DW total 50ml)로 되어있는 용액 1ml씩을 가하고 증류수를 10ml까지 채운다. 각 시험관에 수산화칼슘 분말 1g씩을 넣고 파라필름으로 막고, 이를 세계 흔들어 균일하게 퍼지게 하고 실온에서 30분간 방치한 후 원심분리하여 침전시킨다. 시험관(내경 18~23mm)에 상청액 1ml을 옮기고, 0.05ml의 4% 황산동(CuSO₄ · 5H₂O 100g + DW total 50ml)을 가하며, ice로 차게 한다. 유리 뷰렛으로 6ml의 진한 황산을 천천히 가한다. 이를 5분간 끓는 물에 넣어두며, 수도물에서 20℃이하로 식힌다. 0.1ml의 p-Hydroxydiphenyl을 한방울씩 가하면서 옆으로 흔들어 침전물이 엉기지 않고 퍼지게 한다. 30℃되는 물이 든 비이커에 넣어 30분간 방치하고, 1회 이상 흔들어서 침전물이 퍼지게 한다. 끓는 물에 정확히 90초간 넣고, 찬물로 실온까지 식힌다. 즉시 내용물을 큐벳에 옮겨 UV-spectrophotometer(Kontron, Italy)에서 흡광

도를 560nm에서 측정한다. Lactate 활성의 계산은 검체의 흡광도를 표준액의 흡광도로 나누어 25를 곱해주며, 이 값이 혈액 100ml에 들어있는 lactate 활성이 된다.

나) Glucose

Glucose 측정 방법은 4-amionantipyryrin 17.5mg과 0.2ml의 glucose oxidase를 가한 것을 준비하고(A시약), phenol 0.2g과 NaCl 0.9g을 100ml의 증류수에 녹인 것을 준비한다(B시약). Glucose standard는 glucose 400mg/dl을 준비하여, serial dilution한 후 510nm에서 흡광도를 측정한다. 그리고 각 sample 5μl을 혼합하여 10분간 상온에 방치한 후, B시약 1000μl를 넣는다. 이후 각 510nm에서 각 sample의 흡광도를 UV-spectrophotometer(Kontron, Italy)로 측정한다.

7) Haematological change 측정

혈액학적 변화 관찰을 위하여 200μl의 전혈을 EDTA bottle에 넣었으며, 즉시 혈액측정기(K-800, Sysmax, Japan)를 이용하여 측정하였다.

3. 통계처리

실험 결과에 대한 통계적 처리는 SAS(Statistical Analysis System) program에 의하여 각 실험군 별로 평균치와 표준오차를 계산하였고, unpaired T-test를 시행하여 α=0.05 수준에서 유의성을 검정하였다.

III. 實驗成績

1. Neurological severity score 변화

백서에 CHT를 유발시킨 후 1시간째

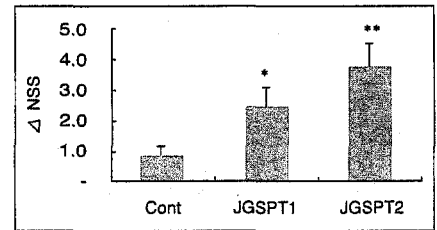


Fig. 1. Change of ΔNSS in each groups. ΔNSS was measured 1 hr and 24 hrs following CHT. JGSPT1 and JGSPT2 were treated with 96.5mg/kg and 386mg/kg of herbal medication(Jingansikpung-tang) at 1hr after CHT.

*: Statistically different compared with control(P<0.05).

** : Statistically different compared with control(P<0.01).

에 항장요법으로 鎮肝熄風湯 96.5mg/kg을 투여한 군(JGSPT1)과 386mg/kg을 투여한 군(JGSPT2)에서 ΔNSS를 측정된 결과, 대조군에서는 0.86±0.28, JGSPT1에서는 2.43±0.66, JGSPT2에서는 3.71±0.81을 각각 나타내었다. 즉 대조군에 비하여 鎮肝熄風湯을 투여한 JGSPT1과 JGSPT2에서 각각 유의성 있는 증가(P<0.05, P<0.01)를 보여 주었다(Fig. 1).

2. 뇌부종 변화

뇌부종의 상태는 brain tissue의 water content를 측정하여 판정하였다. CHT를 유발시킨 다음 각 군별로 24시간 후에 뇌를 적출하여 左右腦에 대하여 각각 wet weight를 측정하였고, 이를 건조시켜 dry weight를 측정하여 비교 평가하였다.

CHT에 의하여 손상된 좌측 뇌와 손상되지 않은 우측 뇌를 비교한 결과, 대조군의 경우 우측 뇌는 76.532±0.342%인 것에 비하여 좌측 뇌는 78.355±0.585%를 보였고, JGSPT1의 경우 우측 뇌는 77.309±0.131%인

것에 비하여 좌측 뇌는 $78.137 \pm 0.216\%$ 를 보였으며, JGSPT2의 경우 우측 뇌는 $77.650 \pm 0.289\%$ 인 것에 비하여 좌측 뇌는 $78.020 \pm 0.179\%$ 을 나타내었다. CHT 유발후 약물이 투여되지 않은 대조군에서는 water content가 좌우에 유의한 차이가 나타났으나 ($P < 0.05$), 鎮肝熄風湯이 투여된 JGSPT1과 JGSPT2에서는 좌우차이가 줄어든 경향을 보였으나 유의성은 없었다(Fig. 2).

좌측 뇌의 값에서 우측 뇌의 값을 뺀

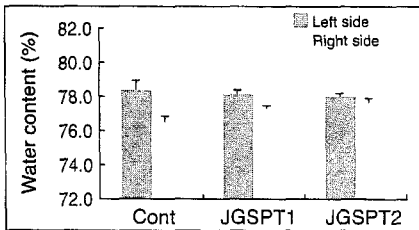


Fig. 2. Change of water content was measured at both right and left hemisphere. JGSPT1 and JGSPT2 were treated with 96.5mg/kg and 386mg/kg of herbal medication (Jingansikpungtang) at 1hr after CHT. The damaged left hemisphere showed significantly higher water content ($p < 0.05$) than the right hemisphere in control group.

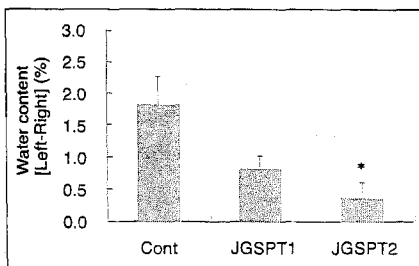


Fig. 3. Change of water content which pull out the right hemisphere from the left hemisphere. JGSPT1 and JGSPT2 were treated with 96.5mg/kg and 386mg/kg of herbal medication (Jingansikpungtang) at 1hr after CHT.

*: Statistically different compared with control ($P < 0.05$).

차이 값으로 비교한 결과, 대조군에서는 $1.82 \pm 0.45\%$, JGSPT1에서는 $0.83 \pm 0.20\%$, JGSPT2에서는 $0.37 \pm 0.24\%$ 를 각각 나타내었다. 즉 대조군에 비하여 鎮肝熄風湯을 투여한 JGSPT2에서 각각 유의성 있는 감소($P < 0.05$)를 보여주었으며, JGSPT1에서는 감소의 경향을 보였으나 유의성은 나타내지 않았다(Fig. 3).

3. Lactate 변화

백서에 CHT를 유발시킨 후 1시간째에 항장요법으로 鎮肝熄風湯 96.5mg/kg을 투여한 군(JGSPT1)과 386mg/kg을 투여한 군(JGSPT2)에서 혈청 중 lactate level을 측정된 결과, 대조군에서는 $24.87 \pm 0.65 \text{ mg/dl}$, JGSPT1에서는 $23.82 \pm 0.41 \text{ mg/dl}$, JGSPT2에서는 $24.17 \pm 0.62 \text{ mg/dl}$ 를 각각 나타내었다. 즉 대조군에 비하여 鎮肝熄風湯을 투여한 JGSPT1과 JGSPT2에서는 감소의 경향을 보였으나 유의성이 인정되지 않았다(Fig. 4).

4. Glucose 변화

백서에 CHT를 유발시킨 후 1시간째

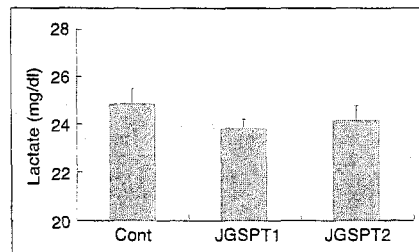


Fig. 4. Effect of JGSPT1 and JGSPT2 on serum lactate level in rats. JGSPT1 and JGSPT2 were treated with 96.5mg/kg and 386mg/kg of herbal medication (Jingansikpungtang) at 1hr after CHT. JGSPT1 and JGSPT2 in lactate level were not shown significantly change compared with the control.

에 항장요법으로 鎮肝熄風湯 96.5mg/kg을 투여한 군(JGSPT1)과 386mg/kg을 투여한 군(JGSPT2)에서 혈청 중 glucose level을 측정된 결과, 대조군에서는 $158.05 \pm 4.55 \text{ mg/dl}$, JGSPT1에서는 $190.16 \pm 9.87 \text{ mg/dl}$, JGSPT2에서는 $172.76 \pm 8.53 \text{ mg/dl}$ 를 각각 나타내었다. 즉 대조군에 비하여 鎮肝熄風湯을 투여한 JGSPT1에서 유의성 있는 증가를 나타내었으며($P < 0.05$), JGSPT2에서는 증가의 경향을 보였으나 유의성은 없었다(Fig. 5).

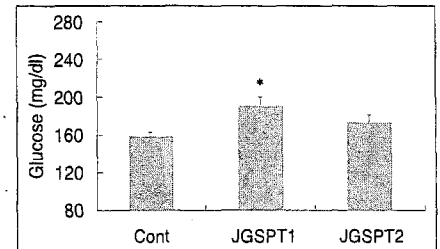


Fig. 5. Effect of JGSPT1 and JGSPT2 on serum glucose level in rats. JGSPT1 and JGSPT2 were treated with 96.5mg/kg and 386mg/kg of herbal medication (Jingansikpungtang) at 1hr after CHT.

: Statistically different compared with control (: $P < 0.05$)

5. 혈액학적 변화

백서에 CHT를 유발시킨 후 1시간째에 항장요법으로 鎮肝熄風湯 96.5mg/kg을 투여한 군(JGSPT1)과 386mg/kg을 투여한 군(JGSPT2)에서 혈액학적 변화 중 WBC(White Blood Cell), HGB(Hemoglobin)과 PLT(Platelet)의 변화를 관찰하였다.

WBC의 경우, 대조군에서는 $9.20 \pm 0.89 (10^3/\mu\text{l})$, JGSPT1에서는 $5.60 \pm 0.57 (10^3/\mu\text{l})$, JGSPT2에서는 $5.35 \pm 0.74 (10^3/\mu\text{l})$ 를 각각 나타내어, 대조군에 비하여 JGSPT1과 JGSPT2에서 각각 유의성 있는 감소($P < 0.05$, $P < 0.05$)

를 나타내었다(Fig. 6-A).

HGB의 경우 대조군에서는 12.32±0.30g/dl, JGSPT1에서는 14.65±0.32g/dl, JGSPT2에서는 14.37±0.27g/dl를 각각 나타내어, 대조군에 비하여 JGSPT1과 JGSPT2에서 각각 유의성 있는 증가(P<0.01, P<0.01)를 나타내었다(Fig. 6-B).

PLT의 경우 대조군에서는 823.00±141.03(10³/μl), JGSPT1에서는 889.14±70.36(10³/μl), JGSPT2에서는 943.14±116.37(10³/μl)를 각각 나타내어, 대조군에 비하여 JGSPT1과

JGSPT2에서 각각 유의한 변화를 나타내지 않았다(Fig. 6-C).

IV. 考 察

中風이란 돌연히 昏倒하여 人事不省, 痰涎壅盛, 言語不利, 半身不遂, 口眼喎斜 등을 나타내는 질환으로 卒中, 偏枯, 偏風이라고도 한다.¹⁰

서양의학적으로 뇌의 급격한 순환장애로 인하여 갑자기 의식장애와 운동마비 등을 일으키는 뇌혈관 질환 및 신경계 질환이 中風의 범주에 속하며 두부 이상질환(경막하혈종, 경막외혈종 등), 뇌혈관질환(뇌출혈, 뇌혈전증, 뇌색전, 지주막하출혈 등), 감염질환(뇌막염, 수막염 등), 중앙질환(신경교종, 수막종, 뇌하수체선종 등), 퇴행성질환(파킨슨 질환, 치매), 탈수초성질환(다발성경화증 등), 염증성 질환(뇌농양 등), 고혈압성뇌증 등이 여기에 속한다.^{10,12}

《內經》에 나오는 中風이란 본래 外感風邪에 적중되었다는 의미이고, 後代에 말한 실제 中風의 원인과 증상 등에 대해서는 다른 말로 표현되어 있다. 後代에 中風은 本虛表實證으로 인식되고 主風說, 主氣說, 主火說, 主痰濕說 등이 주장되었다. 清代의 葉天士가 內風說을 개창한 이래 肝陽上亢 肝腎陰虛 등에 의한 肝風內動이 主病機로 인식되고 있으며, 治法으로는 鎮肝熄風, 平肝潛陽滋陰하며 辨證類型에 따라 肝陽化風時에는 平肝熄風하고, 熱極生風時에 清熱熄風凉肝하며 血虛生風時에는 涼血熄風한다.³ 張景岳도 中風을 肝陽이 偏亢되어 발생하는 內風에서 기인하는 것이라고 보았으며 이에 대표적인 처방은 鎮肝熄風湯이다.^{2,10,13}

鎮肝熄風湯은 牛膝 代赭石 龍骨 牡蠣 龜板 白芍藥 玄蔘 天門冬 川棟子 麥

芽 茵陳 甘草로 구성되어 있다. 牛膝을 重用하여 肝陽上亢을 막고, 代赭石의 味苦質重한 성질을 이용하여 平肝潛陽하고 龍骨, 牡蠣 역시 平肝潛陽하는 효능이 강력하다. 따라서 牛膝 代赭石 龍骨 牡蠣의 4가지 藥物을 이용하여 表를 治療하고, 龜板, 玄蔘, 天門冬, 白芍藥을 사용하여 滋養陰液으로 本을 治療하며, 茵陳, 川棟子, 麥芽를 사용하여 肝의 逆氣를 가라앉히게 하였다. 위의 3가지 종류의 藥이 혼합되면 陰이 회복되고, 肝의 亢盛이 평정되어 鎮肝熄風의 효능을 나타낼 수 있게 된다.^{3,35-36}

근래의 실험연구에서 본 처방의 혈압 강하작용과 혈청 cholesterol치 감소효과, 항경련작용, 심근억제작용, 배양척수 운동신경세포의 산소자유기의 산화적 손상에 대한 방어효과, 배양척수각각신경세포의 glucose oxydase의 산화적 손상에 대한 방어효과가 보고된 바 있다.⁴⁶

임상에서 肝風內動型의 뇌혈관 질환자에 1주일 동안 투여한 결과 頭痛 72%, 眩暈 75%, 胸悶 83%, 面赤 93.7%, 數欠 100%로 평균 84.1%의 호전을 나타냈고 의식상태, 언어장애의 호전을 나타냈으며, 운동장애의 호전 또는 무변화를 나타냈다고 보고된바 있다.³

肛腸療법은 藥물을 적당한 劑型(坐藥, 熏洗劑, 塗膏劑 등)으로 만들어 항문주위에 사용하거나 혹은 직접 藥물로 항문(장)을 막거나 灌(滴)入시켜 질병을 치료하는 外治療法이다.^{7-9,14} 肛腸療法에는 灌腸法, 塞肛法, 塗肛法, 熏肛法, 灸肛法, 浴肛法, 坐墊法이 있으며 이 중 灌腸藥液을 체내에 가능한 오래 보류하는 保留灌腸法을 택하였다. 保留灌腸에 대해 孫¹⁵은 의식장애가 있거나 口服이 어려운 급성기 중풍환자의 大便不通에 保留灌腸은 안전하고 효과적이며 일반관

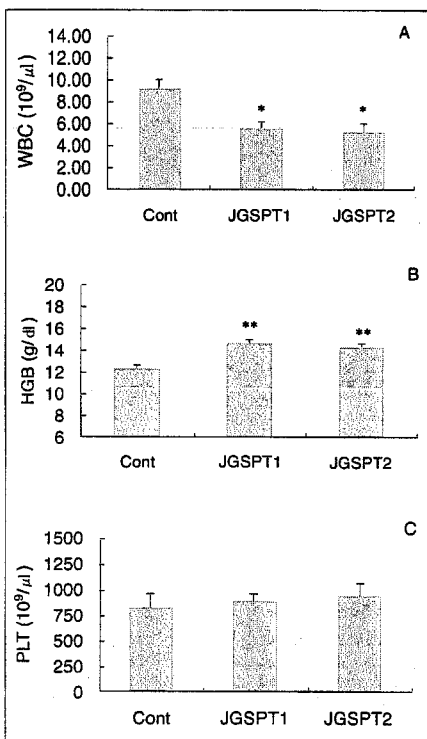


Fig. 6. Change of haematological parameters (A : WBC, B : HGB, C : PLT) in each groups. JGSPT1 and JGSPT2 were treated with 96.5mg/kg and 386mg/kg of herbal medication (Jingansikpung-tang) at 1hr after CHT.

: Statistically different compared with control(: P<0.05).
 : Statistically different compared with control(: P<0.01).

장보다 보류관장이 훨씬 효과적이라고 하였다. 또한 嚴 등²⁴은 보류관장이 續發性月經痛에 대해서도 治療效果가 있다고 보고한 바 있다. 이는 경구투여 위주로 이루어진 한방약물요법의 단점을 극복할 수 있는 韓方外治療法의 일종이라 사료된다.

기존의 肛腸療法에 대한 연구로는 姜¹⁶의 小柴胡湯, 李¹⁷의 小青龍湯, 趙¹⁸ 丹蔘抽出液, 文¹⁹의 加味升葛湯, 裴²⁰의 丁香, 李²¹의 枳實, 李²²의 辛蒲湯, 林²³의 白毛藤을 통한 알레르기 反應抑制 效果에 대한 研究가 보고된 바 있다. 근래 肛腸療法에 대한 국내의 연구에서 주로 알레르기나 면역 반응과 관련한 연구는 많았으나 腦浮腫이나 神經學的 障礙에 대한 연구는 찾아볼 수 없었다.

이에 저자는 CHT로 유발된 외상후 뇌출혈 모델을 통해서 鎮肝熄風湯의 中風에서의 肛腸療法에 의한 효과를 규명하고자 본 실험에 임하게 되었다.

CHT 모델을 통해 뇌에 출혈과 조직 손상을 유발한 1시간후에 Neurological Severity Score(NSS)를 측정하고 鎮肝熄風湯을 보류관장의 형태로 투여 하였으며 CHT후 24시간째에 NSS를 측정하여 NSS의 변화치(Δ NSS)를 조사한 다음 뇌를 적출하여 수분함량을 측정하였다(scheme 1).

白鼠에 CHT를 유발시킨 후 1시간째에 肛腸療法으로 鎮肝熄風湯 96.5mg/kg을 투여한 군(JGSPT1)과 386mg/kg을 투여한 군(JGSPT2) 모두에서 Δ NSS의 유의성있는 증가를 나타냈으며 JGSPT1보다 JGSPT2에서 유의성이 더 높았다(Fig. 1). 이는 肛腸療法에 의한 鎮肝熄風湯이 神經학적 장애의 개선에 유의한 효과가 있음을 시사하며 神經학적 장애 개선의 효과는 농도의존성을 알 수 있다.

두부외상에 따른 뇌손상은 일차적 손상과 이차적 손상이 있다. 일차적 손상은 두부에 가해진 기계적 힘에 의해서 야기되는 손상으로 손상부위에 연화, 출혈, 괴사 및 부종 등이 나타난다. 이차적인 손상은 두부외상으로 인해서 뇌기능 장애가 생기고 이는 뇌에서의 저산소혈증을 유발하며 두개내압상승이 뇌허혈증을 유발하게 된다.²⁵ 두부외상이 발생하면 일차적 손상에 의한 뇌부종과 이차적 손상에 의한 허혈증에 의해 뇌부종이 형성된다.²⁵⁻²⁶ 뇌부종은 뇌조직의 양적인 팽창과 더불어 뇌실질내에 수분이 비정상적으로 축적되는 현상²⁷, 두개내압을 높이는 중요한 병증의 하나이며 두통, 오심, 구토, 복시, 의식장애 및 운동장애 등 여러 神經학적 장애를 나타내게 된다.²⁸

肛腸療法에 의한 鎮肝熄風湯이 뇌부종을 감소시키는 효과를 알아 보기 위해 CHT유발 후 24시간째에 대조군과 JGSPT1 JGSPT2에서 각각 손상된 좌측 뇌의 수분함량과 손상되지 않은 우측 뇌의 수분함량의 차이를 측정하고 결과 CHT 유발후 약물이 투여되지 않은 대조군에서 water content가 좌·우에 유의한 차이가 나타났는데 이는 Shapira 등²⁹이 보고한 것처럼 CHT가 유의성있는 뇌부종을 유발한다는 것을 시사한다(Fig. 2). JGSPT1, JGSPT2와 대조군에서 좌·우측 뇌의 수분함량 차(좌측뇌의 수분함량에서 우측뇌의 수분함량을 뺀 값)를 비교한 결과 JGSPT2에서 유의성있는 감소($P < 0.05$)를 보여 주고 JGSPT1에서는 감소경향은 있으나 유의성이 나타나지 않았다(Fig. 3). 이는 肛腸療法에 의한 鎮肝熄風湯이 농도 의존적으로 뇌부종 감소효과가 있음을 시사한다.

뇌에서 주 에너지원은 glucose이다.

뇌조직에 산소량이 충분히 공급되면 glucose는 pyruvate로 전환된 후 tricarboxylic acid(TCA)회로를 통하여 보다 많은 NADH를 생산한다. 또한 mitochondria에서는 NADH가 NAD로 환원되는 과정을 통하여 3분자의 ATP를 생산하므로 충분히 산소가 존재할 경우 1분자의 glucose는 대사를 통하여 36분자의 ATP를 생산한다.²⁹ 그러나, 뇌로 산소가 충분히 공급되지 않은 뇌허혈이나 무산소 상태에서는 mitochondria에서 NAD와 수소이온을 생산하고 세포내 산도를 높이게 한다. 이런 혐기성 glycolysis시 1분자 glucose가 대사되어 2분자의 ATP만을 생산하게 되므로 神經세포의 에너지 요구량을 충족시킬 수 없게 되고 세포의 평형상태(homeostasis)는 깨진다. 먼저 Na^+K^+ exchange pump가 작동이 안되어 세포내로 Na^+ 이온의 유입이 증가하고 세포외로 K^+ 이온의 유출이 증가한다. Ca^{++} pump 또한 작동이 되지 않아 결국 세포내의 Na^+ , Ca^{++} 이온과 세포외액의 K^+ 이온은 더욱 증가하고, 세포의 아미노산의 유리가 증가면서 상황은 더욱 악화되어 세포내 Ca^{++} 이온이 축적된다. Ca^{++} 이온은 단백질을 분해하는 protease와 phospholipase의 활성도를 높여 세포막이 손상되고 여러 가지 유리 지방산들을 생성시킨다. 유리지방산은 계속 세포막이나 세포내 구조물의 막을 손상시키게 된다.³⁰

뇌조직에 있어서 허혈성 병변이 초래되면 10초-20초 내에 뇌파에서 뇌의 활동이 정지됨을 볼 수 있으며, 30초 내에 Na^+K^+ exchange pump의 장애가 오고 3분내에 세포내 부종이 유발되며, 5-10분 후에는 lactate의 증가 및 glucose의 소멸이 오게 되며 이후에 계속된 허혈은 mitochondria의 손상이 와서 비가

역성 병변으로 진행된다고 알려져 있다.³¹

尹³²은 쇼크환자에 있어서 lactate값이 높을수록 생존율이 낮고, lactate의 양은 조직에 필요한 산소요구량, 저산소증 및 쇼크의 정도와 관련이 있으며 환자의 예후를 예측할 수 있는 지표로 사용할 수 있다고 보고하였다. Tao Chen 등³³은 뇌의 손상이 생기면 lactate가 에너지원으로 쓰이고 lactate가 BBB (Blood-Brain Barrier)를 통과하여 뇌의 손상 후에 뇌에서의 lactate섭취는 증가하였으며 이로 인해 혈청의 lactate치는 감소한다고 하였다. 白鼠에 CHT를 유발시킨 후 24시간째에 대조군, JGSPT1과 JGSPT2에서 각각 혈청의 lactate치를 측정된 결과 본 실험의 JGSPT1과 JGSPT2에서 혈청 lactate가 감소 경향을 보였다(Fig. 4). 이를 통해 肛腸療法에 의한 鎮肝熄風湯이 腦外傷에 의한 뇌부종과 허혈상태에서 뇌의 세포회복을 촉진하고, 이것은 손상된 뇌에서 에너지원으로 lactate가 사용되어서 혈청 lactate를 감소시키는 경향이 있을 것으로 생각되나 감소의 정도가 유의성이 없어 이에 대한 추후 연구가 필요하리라 사료된다.

白鼠에 CHT를 유발시킨 후 24시간째에 대조군, JGSPT1과 JGSPT2에서 각각 혈청의 glucose치를 측정된 결과 JGSPT1에서는 혈중의 glucose가 유의성있게 증가하였으며, JGSPT2에서는 증가의 경향은 보였으나 유의성은 없었다(Fig. 5). Tao Chen 등⁴⁰에 의하면 glucose는 뇌의 가장 중요한 에너지원이 되나 뇌의 허혈성 변화 상태에서는 뇌의 에너지원으로 lactate가 주로 사용되어서 glucose의 양이 보존된다고 보고한 바 있다. 본 실험의 JGSPT1에서 glucose level이 증가한 것으로 미루어

항장요법에 의한 鎮肝熄風湯 투여가 몸에서 뇌세포 기능의 회복을 위해 쓰일 glucose를 대사과정 중에서 많이 생성하였으나 허혈상태에서 뇌세포의 에너지원으로 lactate를 사용하고 glucose의 사용량이 감소하여 혈청내 glucose치가 증가한 것으로 생각된다. 그리고, JGSPT2에서는 glucose 증가경향이 낮고 유의성이 없어서 鎮肝熄風湯이 농도 의존적으로 glucose level을 증가시킬 수 있으며 이에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

WBC(White Blood Cell), HGB(Hemoglobin), PLT(Platelet)의 변화를 통해 혈액학적 변화를 관찰한 결과 대조군에 비하여 JGSPT1과 JGSPT2에서 각각 유의성 있는 감소($P<0.05$, $P<0.05$)를 나타내었다(Fig. 6-A). 이를 통해 외상성 뇌손상으로 인한 염증반응이 鎮肝熄風湯에 의해서 감소되었음을 알 수 있다.

HGB의 경우 대조군에 비하여 JGSPT1과 JGSPT2에서 각각 유의성 있는 증가($P<0.01$, $P<0.01$)를 나타냈다(Fig. 6-B). McKee등에 의하면 혈색소 농도가 짙으면 점성이 증가하여 말초저항이 증가하게 되고 이로 인해 혈압변동을 일으킨다고 보고하였다.³³ 이를 통해 뇌부종이 발생한 보상적 작용으로 뇌의 관류량을 유지하기 위한 혈압유지를 위해 혈액 점성의 증가를 유발하게 되고 이로 인해 HGB치가 상승한 것으로 생각할 수 있다.

PLT의 경우 대조군에 비하여 JGSPT1과 JGSPT2에서 각각 유의한 변화를 나타내지 않았다(Fig. 6-C).

이상의 결과로 항장요법에 의한 鎮肝熄風湯 투여는 CHT로 유발된 백서의 신경학적 장애의 개선과 뇌부종에 있어서 농도 의존적인 유의한 효과를 보인다.

다. 혈청의 lactate 감소경향, glucose의 유의한 상승은 뇌에서 뇌의 손상과 허혈상태에서 활발하게 대사가 이루어졌음을 시사하며, 鎮肝熄風湯이 손상된 뇌의 회복에 기여함을 생각할 수 있으나 유의성이 낮아 추후 그 기전과 효과에 대한 연구가 필요하리라 생각된다. 그리고, 뇌외상에 있어서 염증감소효과가 있음을 알 수 있었다. 따라서 본 실험은 외상성 뇌손상 환자 및 의식장애, 배변장애, 연하장애 등을 가진 중풍환자에게 口服의 단점을 극복한 약물 투여 방안의 근거를 제시한다고 사료된다.

V. 結 論

肛腸療法에 의한 鎮肝熄風湯이 뇌출혈에 의한 뇌부종 및 신경학적 장애에 미치는 영향을 관찰하기 위하여, CHT 모델에 의해 뇌출혈 및 뇌부종을 유발시킨 다음 NSS, 뇌조직의 water content 및 혈청·혈액학적 변화에 미치는 영향을 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. NSS에서 대조군에 비하여 CHT를 유발시킨 후 1시간째에 肛腸療法으로 鎮肝熄風湯 96.5mg/kg을 투여한 군(JGSPT1)과 386mg/kg을 투여한 군(JGSPT2)에서 각각 유의성 있는 증가를 나타내었다($P<0.05$)($P<0.01$).
2. Brain tissue의 water content의 좌·우의 차이를 비교한 결과 JGSPT2에서는 대조군보다 줄어든 경향이 유의성이 있었으며($P<0.05$), JGSPT1에서는 감소의 경향을 보였으나 유의성은 나타내지 않았다.
3. 혈청학적 변화에서 lactate level은 대조군에 비하여 JGSPT1과 JGSPT2에서 감소의 경향을 보였으나 유의성이

인정되지 않았으며, glucose level은 대조군에 비하여 JGSPT1에서 유의성 있는 증가를 나타내었으며(P<0.05), JGSPT2에서는 증가의 경향을 보였으나 유의성은 없었다.

4. 혈액학적 변화에서 대조군과 비교했을 때 WBC의 경우 JGSPT1과 JGSPT2에서 유의성 있는 감소를(P<0.05), HGB의 경우 JGSPT1과 JGSPT2에서 유의성 있는 증가(P<0.01)를 보인 반면, PLT의 경우 대조군에 비하여 JGSPT1과 JGSPT2에서 각각 유의한 변화를 나타내지 않았다.

이상의 결과로 보아 肛腸療法에 의한 鎮肝熄風湯이 白鼠의 뇌부종 및 신경학적 장애에 유의한 효과를 발휘하는 것을 알 수 있으며, 이는 의식장애, 연하장애 등을 수반하는 급성기 중풍 환자의 항문(장)을 통한 약물투여 방안의 실험적 근거를 제시한다고 사료된다.

參考文獻

1. 張錫純. 醫學衷中參書錄. 上冊. 河北科學技術出版社; 1985, p.312-8.
2. 崔虎錫. 漢方臨床入門. 서울: 成輔社; 1985, p.207-8.
3. 金剛山, 沈廷燮. 中風急性期에 活用되는 鎮肝熄風湯에 관한 臨床的 考察. 대한동 의병리학회지 1998; 12(1): 19-27.
4. 朴光洙. 鎮肝熄風湯 煎湯液이 GO에 의해 損傷된 培養脊髄感覺神經細胞에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院. 2000.
5. 金成桓. 加味鎮肝熄風湯이 損傷된 培養脊髄運動神經細胞에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院. 1999.
6. 金希俊. 鎮肝熄風湯이 家兔의 血壓 및 血清 Cholesterol에 미치는 影響. 대한한방 내과학회지 1990; 11(1): 109-120.

7. 문석재 外. 難治病 治療를 위한 肛腸療法. 益山: 圓光大學校 出版局, 1998, p.11-2, 21-34.
8. 宋九庚, 林瑩鎬. 灌腸療法에 대한 文獻的 考察. 한방재활의학회지 1998; 8(1): 1-18.
9. 김영석. 임상중풍학. 서울: 서원당; 1997, p.307-8.
10. 민건우. 中風의 治法 중 潛陽法에 대한 文獻 考察. 동국한의학연구소논문집 2000(9); 127-138.
11. 車相賢. 中風에 대한 문헌적 고찰. 대한침구학회지 1992; 9(1): 311-7.
12. 전국한의과대학 심계내과학교실. 심계내과학. 서울: 서원당; 1999, p.434-5.
13. 宋孝眞. 청대이후의 중풍병리에 관한 고찰. 동의병리학회지 1984; 1: 25-8.
14. 노훈정. 항장요법의 원리, 상용방법 및 임상응용에 대한 문헌적 고찰. 대한외관과학회지 1999; 12(2): 124-47.
15. 손동혁. 급성기 중풍환자에 있어서 보류관장과 일반관장의 瀉下效果에 대한 비교연구. 대한한방내과학회 학술대회 논문집 2001: 47-51.
16. 강태희. 항장요법(보유관장)에 의한 소시호탕의 아나필락시 쇼크 억제 효과. 대한한방성인병학회지 1998; 4(1):122-32
17. 이건업. 항장요법에 의한 소청룡탕의 알레르기 반응 억제 효과. 원광대논문집 1998; 8(2): 227-38
18. 조정연. 항장요법에 의한 단삼추출액의 알레르기반응 억제효과. 대한한의학회지 1999; 20(1):11-21
19. 문영호. 加味升葛湯의 肛腸療法에 의한 급, 만성 알레르기 반응 억제효과. 대한외관과학회지 2001; 14(1): 117-28
20. 裴成燦. 항장요법에 의한 丁香의 즉각형 과민반응 억제효과 대한 외관과학회지 2000; 13(1): p.116-28
21. 李秦旭. 항장요법에 의한 枳實의 즉각형 알레르기 억제효과. 대한외관과학회지 2000; 13(1): p141-56
22. 이종범. 항장요법에 의한 신포당의 항아나필락시 효과. 대한외관과학회지 2001; 14(1): 240-9
23. 林美良. 항장요법에 의한 白毛藤의 즉각형 과민반응 억제효과. 동의생리병리학회지 2001;15(5): 697-702.
24. 엄은석, 임은미. 속발성일경통을 한약복용 및 藥物보류관장법으로 治療한 치험 2례. 대한한방부인과학회지 1999; 12(1): 1-12.
25. 이인수. 두부외상의 진단과 치료. 서울: 수문사; 1991, p.22-4.
26. 최창화. 국소뇌외상에 의한 腦浮腫의 실험적 연구. 부산대학교 대학원 1983.
27. 최규택. 뇌허혈기동안 경동맥으로 냉각 생리식염수 주입이 허혈후 뇌부종에 미치는 영향. 계명대학교 대학원. 1994.
28. 송계용 외. 핵심병리학. 서울:고려의학; 1998, p.813-4.
29. 박인원. 생화학. 서울:서울의국어서적; 1992, p.448.
30. 민경태. 급성 뇌손상의 기전. 대한중환자 의학회지 1998; 13(1): 21-4.
31. 이민섭. 가미헥사플루오르헥사논의 항혈전활성과 뇌손상 보호효과. 생약학회지 2000; 31(4): 373-82.
32. 윤천재. 쇼크환자에서 혈청 lactate 값과 예후의 관계. 대한응급의학회지 1996; 7(4): 506-10.
33. 김진숙. 뇌졸중의 임상적 관찰. 순천향의대 논문집 1979; 2(3) 157-67.
34. 葉天士. 臨證指南醫案. 上海: 上海科學技術出版社; 1991: p.407-410.
35. 金相贊 外. 方劑學. 서울: 영림사; 1990: p.454-6.
36. 李尙仁, 朴宣東. 韓方臨床處方學. 서울: 영림사; 1998: p.262-3.
37. Y Shapira, E Shohami, Avner Sidi, D soffer, S Freeman, S Cotev. Experimental closed head injury in rats: Mechanical

- pathophysiologic, and neurologic properties. *Critical care medicine* 1998; 16(3):256-265.
38. Y Shapira, G Yadid, S Cotev, A Niska, Esther Shohami. Protective effect of MK801 in Experimental Brain injury. *Journal of Neurotrauma* 1999; 7:131-9.
39. A Marmarou, K Tanaka, Shulman. An improved gravimetric measure of cerebra edema. *Journal of nerosurg* 1982;56:246-253.
40. Tao Chen, Y Z Qian, A Rice, J P Zhu, X Di, R Bullock. Brain Lactate Upatake Increase at the Site of Impact After Tarumatic Brain Injury. *Brain Research* 2000; 861:281-7.