

Mouse Air Pouch Model에서 침전극 저주파치료로 유도된 소염 작용에 관한 연구

서울 대학교 병원 재활의학과 · 한라대학 물리치료과¹⁾ · 경기대학 물리학과²⁾

정진우 · 황현숙¹⁾ · 임종수²⁾

Study for Related Mechanism of Anti-Inflammatory Effect Induced by Needle electrode electrical stimulation in Mouse Air Pouch Model.

Chung, Jin Woo Hwang · Hyun Sook¹⁾ · Lim, Jong Soo²⁾

Department of Physical Therapy Seoul National University Hospital

Department of Physical Therapy Hanla College¹⁾

Department of Physics Kyonggi University²⁾

- ABSTRACT -

In oriental medicine, manual-acupuncture and electroacupuncture (EA) have been widely utilized to cure several inflammatory diseases such as arthritis. We designed this experiment to find neurochemical mechanism related to electroacupuncture induced anti-inflammatory effect on mouse air pouch model. EA with both low frequency (1 Hz) and high frequency (120 Hz) was treated after induction of inflammation in air pouch using injection of zymosan. To verify the role of opioid system in electroacupuncture-induced anti-inflammatory effect, naloxone (10 mg/kg) was pretreated. In addition, idazoxan (5 mg/kg) was pre-treated to evaluate the possible effect of endogenous adrenergic system in autonomic system on EA induced anti-inflammatory effect. As results of this study, naloxone pretreatment did not change the anti-inflammatory effect evoked by high frequency EA, while low frequency EA(1 Hz) induced anti-inflammatory effect was dramatically suppressed by naloxone pretreatment. These data indicated that endogenous opioid system might be extensively involve in anti-inflammatory effect evoked by not high frequency, but low frequency EA. However, idazoxan pretreatment did not produce any modulatory effect on both low and high frequency EA induced anti-inflammatory effect, suggesting that EA induced anti-inflammatory effect was not mediated by endogenous adrenergic system.

In conclusion, these data strongly suggested that EA induced anti-inflammatory effect is mediated by endogenous opioid system, not endogenous adrenergic system.

Key words: Electroacupuncture, Anti-inflammation, Mouse air pouch, Zymosan, Naloxone, Idazoxan

I. 서 론

침(acupuncture)이라는 용어는 라틴어의 acus(바늘)와 punctura(찌르다)라는 말의 합성어로서 선사시대 이전부터 중국에서 시작되어 침에 관한 모든 용어가 중국어로 표기되어 있으며 서구에서는 이를 알기 쉽게 기호화하여 침자리(acupoint)로 사용하고 있다. 침은 기본적으로 12경락과 361개의 경혈로 이루어져 있으며 이들의 복합적인 사용으로 많은 질병에 이용되고 있다. 그 중에서도 통증을 조절하는데 많이 적용되고 있다(임준규, 1985).

전기는 1789년 볼타에 의해 볼타 전지가 발명된 후 근육에 대한 전기자극이 가능하게 되었으며 1816년 Berlioz에 의해 전기침을 통증치료를 위해 처음 사용하게 되었다. 1833년 Duchenne은 전자침을 이용한 여러 실험 결과들을 발표하였고 피부전극을 이용한 전기자극기술을 발전시켰다. Wall 과 Melzack은 경피신경자극(TENS)으로 통증을 제어하는 방법인 관문설을 주장하게 되었다(민경욱, 2002).

침전극 저주파치료시 전기자극에 이용되는 전류는 주파수에 따라 저주파, 중주파, 고주파로 나누며 저주파는 1000Hz이하 중주파는 4000-4500Hz, 고주파는 10,000Hz 이상의 주파수를 말한다. 본 논문의 실험에서는 저주파중 저빈도인 1Hz와 고빈도인 120Hz를 사용하였다. 전기자극에 대한 인체의 신경생리학적 반응은 자극전류의 파형, 주파수, 강도 그리고 전기가 가해지는 부위, 자극시간 등에 따라 다른 것으로 알려져 있다(민경욱, 1991).

주파수와 통전시간은 1Hz, 3Hz, 5Hz가 많이 이용되는데 임상에서는 보통 3-15Hz를 많이 사용하며 통

전시간은 보통 20분-30분 정도가 적합하고, 전압 및 전류는 피검자가 견딜 수 있는 범위 내에서 통전해야 하는데 그것은 전류의 강도가 지나치게 세면 쇼크를 일으킬 수 있기 때문이다. 따라서 통전량을 점진적으로 조절하고 시간이 경과한 후 다시 전류량을 올려 주는 것이 효과적이다(민경욱, 1991) 전침에는 1Hz 또는 3Hz와 같은 저주파수의 주파수를 사용하는데 이것은 엔돌핀의 유리를 촉진시키는 효과가 강하고 두통, 생리통 등의 진통효과에 탁월하며 고혈압과 악관절증에 효과적이기 때문이다(최영덕, 2000).

전침(electricalacupuncture)은 동양의 침과 서양의 전기자극 혹은 전기치료의 장점을 부여한 치료방법으로 침의 요묘한 침자리와 전기의 통전시간, 전류형태 등의 변화를 임의로 조절할 수 있어 재관화시킬 수 있으므로 보다 효과적으로 사용할 수 있는 치료형태로 이루어진 것이다(장경훈, 1985).

이러한 침은 오랜 역사 동안 사람에게 진통과 소염을 목적으로 다양한 질병의 치료로 사용되어 왔다(Ezzo et al 2000 ; Ezzo et al 2001 ; Hsu, 1996). 침은 생체 내부의 여러 가지 내인성 진통 및 소염 작용을 최대한 활성화시켜 그 효과를 나타냄으로서 탁월한 치료 효과를 나타내며 부작용이 거의 없다는 장점을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 침의 이러한 장점 때문에 현재도 임상에서 많이 이용되고 있으며, 임상에서 적용되는 질병은 뇌졸중, 두통, 생리통, 소화기능 장애, 다발성 근염, 천식, 마약중독 등에 널리 사용되고 있다(Ulett, 1988). 다양한 침의 효과 중에서 진통효과는 침이 지니고 있는 가장 확실한 효과 중에 하나이며, 이러한 침의 진통효과를 '침에 의한 마취효과'라고 명명되고 있다.(Ulett, 1988 ; Hao, 2000 ; Huang, 2002) 또한 실험적으로

유발한 염증 모델에서 침의 소염 효과도 보고 된 바 있다(Ceccherelli, 1999). 고추의 매운 성분인 캡사이신(capsaicin)을 말초 조직에 주사하게 되면, 강력한 신경자극에 의해서 주사부위에 대해 신경원성 염증(neurogenic inflammation)이 유도되며 이러한 염증에 침이 탁월한 소염효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 이러한 침의 소염효과에는 신경계 각 부위에서 일어나는 엔케팔린(enkephalin) 다이놀핀(dynorphin) 및 베타 엔돌핀(β -endorphin)과 같은 내인성 아편제(opioid)와 더불어서 세로토닌(serotonin)이나 노어에피네프린(norepinephrine)과 같은 모노아민(monoamine) 등이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (Chen,1983 ; Fei,1986 ; Ng, 1992 ; Pomeranz,1987 ; Thomas,1994). 기존의 연구결과에서, 아편제 수용체에 대한 길항제인 날록손(naloxone)을 전처치 한 결과 침으로 인한 소염효과가 억제되는 것으로 보아 침이 가지는 소염 효과들은 대부분이 아편제 시스템에 의해 조절되어 지는 것으로 알려져 있다.(이재형 등, 1991 ; Ceccherelli, 1999 ; Chung,1980 ; Hsu, 1996 ; Ulett, 1998a ; Ulett,1998b) 아편제 수용체와 뇌 수용체에 대한 이론은 1967년 Goldstien에 의해 뇌의 아편과 매우 유사한 화학물질을 만들거나 사용하고 있다는 제안이 제시 되었고 1974년 수용기가 발견된 후 아편과 유사한 물질을 찾는 연구가 시작되었다. 돼지의 뇌에서 모르핀과 동일한 작용을 하는 물질을 분리하여 엔케팔린(enkephalin)이라는 명칭을 붙였다. 엔케팔린은 신경전달물질로서 느린 통각계의 신경 종말에 존재한다(서유헌, 1922). 뇌 아편군 전체를 엔돌핀(endorphin), 내인성 모르핀 혹은 뇌 아편제라고 부른다. 베타 엔드르핀은 엔케팔린에 비해 크고 뇌하수체에서 발견된다. 날록손은 신체와 뇌의 아편제 수용기에 모르핀 보다 더 강력하게 부착하기 때문에 모르핀의 작용을 차단한다. 날록손은 모르핀과 화학구조가 매우 유사한 약물로서 모르핀의 특정 길항제이며 뉴런에 모르핀 수용기가 존재할 수 있음을 시사한다. 다이노르핀(dynorphin)은 모르핀보다 200배

나 강력하다(이은옥, 1933)

이재형(1993)의 연구에서는 고주파수 저강도 경피신경전기자극군이 진통효과를 유발시켰으나 내인성 아편제인 베타 엔돌핀은 작용하지 않은 것으로 보고 되었다.

침이나 경피신경자극이 자율신경계에 미치는 영향은 치료후 체온상승, 혈액순환변화, 피부온도의 증가 및 감소등의 변화가 발견되는 것이다.

위에서 기술한 침에 의해 유도되는 다양한 치료효과에 대한 실험결과들이 서로 상충되는 이유는 실험에 사용된 침자극의 형태가 다양한 수침(manual acupuncture)과 전침(electroacupuncture), 그리고 침자극을 처치하는 부위가 실험자와 실험실에 따라서 다르기 때문인 것으로 보고되었다. 따라서 침자극이 체액에 미치는 영향을 실험적으로 평가함에 있어서 침자극의 형태중 자극방법을 객관적으로 조절할 수 있어야 하는 것으로 알려져 있다(Han, 1999). 또한 이와 관련된 신경학적인 기전의 연구도 유사한 실험적 문제점으로 인해 미약한 실정이다.

이에 본 연구에서는 전침을 이용한 경혈자극이 나타내는 소염효과와 기전을 밝혀내고자 침 및 전침과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려진 아편제 시스템과 자율신경계와의 관계를 밝히고자 알파2-아드레날린 시스템(α 2-adrenergic system)과의 연관성을 알아보고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물

체중이 20~25g인 ICR종 수컷 흰쥐(한림실험동물)를 이용하여 스트레스 및 환경의 변화에 따른 영향을 최소화하였고, 일정한 온도(23 ± 0.5 °C)와 적절습도($50 \pm 5\%$)를 유지하여 실험 외적 요인들이 실험결과에 영향을 미치지 않도록 실험동물을 관리하였

다. 사료와 물은 자유로이 공급하였으며 조명은 매일 아침 7시부터 저녁 7시까지 항상 일정하게 유지하였다. 또한 실험 전에 실험동물의 상태를 검사하여 외상의 여부와 질병상태 등을 조사하였고, 이를 바탕으로 정상적인 실험동물만을 선별하여 실험에 사용하였다.

2. 전침자극

실험동물에 크로랄하이드레이트(chloral hydrate, 400mg/kg, 300 μ l)를 복강내 주사하여 마취시킨 후, 일정하게 온도가 유지되는 항온기 내에 설치한 보정틀에 흰쥐를 고정한 후 전침자극기(Mettler SYN[®]*STIM 207 Cal. USA)를 이용하여 인체에서 소염효과가 탁월한 것으로 알려진 족삼리(ST36)에 전침자극을 가하였다. 전침자극을 가한 경혈로는 해부학적으로 무릎 관절의 외측면에서 5mm 아래쪽에 경골결절부근에 위치한 족삼리를 이용하였다. 전기자극을 주기 위하여 양극과 음극의 각 전극전침은 침자리와 더불어 근접한 위치에 설치하였으며, 양측 후지 모두에 전침자극을 가하였다. 먼저 일정한 길이의 침만이 실험동물에 삽입될 수 있도록 침의 끝부분을 정해진 길이만큼 '┌'자 모양으로 굽혀서 사용하였고, 침자리 주변에 대한 불필요한 자극을 없애고 침자리만을 선택적으로 자극하기 위해 몸통부분을 에나멜을 이용하여 절연하여 사용하였다.

주파수에 따른 소염효과를 비교하기 위해 자극주파수를 각각 조절하여 저빈도 전침자극을 위해서는 1 Hz의 자극을 가하였으며, 고빈도 전침자극을 위해서는 120 Hz의 자극을 실험에 이용하였다. 전침 자극은 30분간 실험동물에 처치적용하였으며, 자극 강도는 갑작스런 전기자극에 의한 쇼크를 예방하기 위해서 저빈도 자극군과 고빈도 자극군 모두에서 자극 시작 후 5분까지는 1mA로 그리고 10분까지는 2mA로 그리고 마지막 30분까지는 3mA의 자극을 시행하였다.

3. 소염효과 검증 모델 (mouse air pouch model)

아이소후루란(Isoflurane)을 이용하여 흡입 마취를 유도한 후, 실험동물의 등쪽에 피하에 주사기를 이용해 공기를 5ml를 주입한 후, 실험 개시일전까지 5일 동안 공기낭의 공기가 일정한 양을 유지할 수 있도록 하였다. 공기낭 형성 6일 후에 전침을 실시하기 직전에 1% Zymosan A (Sigma-Aldrich, catalog # Z4250)를 500 μ 씩 등쪽의 공기낭내로 주사하여 급성 염증을 유발하였다. 1% Zymosan 용액은 실험 전에 미리 만들어 둔 후에 35 $^{\circ}$ C의 항온기 내에서 약 30분 정도 전처치하여 염증 유발 효과를 극대화한 후에 본 실험에 이용하였다. 전침 자극이 끝난 후, Zymosan A 용액을 주사하고 4시간이 경과한 후에 생리식염수를 이용하여 공기낭내를 세척하여 Turk 용액에 희석한 후, 광학 현미경하에서 계수기(counter)를 이용하여 삼출액내의 백혈구 수를 측정하였다.

4. 소염기전의 검증

전침자극에 의해 유발된 소염효과와 관련된 신경생물학적인 기전을 검증하기 위해 아편제 수용체 길항제인 naloxone(Sigma-Aldrich, catalog # N7758)을 10mg/kg의 용량으로 제작하여 200 μ 씩 복강내 주사하였다. 또한 알파 2 - 아드레날린 시스템에 대한 의존성을 알아보기 위해 idazoxan(Sigma-Aldrich, catalog # I6138)을 5mg/kg의 용량으로 역시 200 μ 씩 복강내 주사하였다. 각 실험군에서 약물을 주입하고 30분이 경과한 후에 전침자극과 Zymosan 주입을 실시하였다.

5. 통계학적 유의성 검증

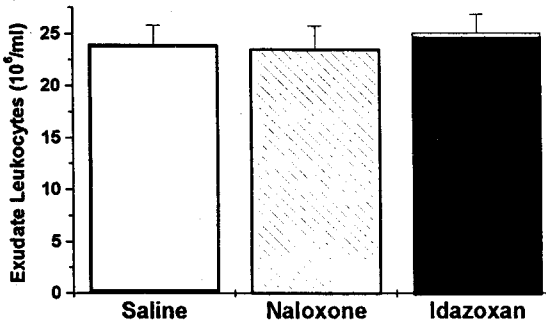
각 실험에서 얻은 결과를 analysis of variance (ANOVA) test를 통하여 통계학적 유의성을 검증하

였고, ANOVA test 결과 유의성이 있는 군에서는 Student t-test를 통하여 각 군간유의성이 존재하는지 여부에 대해 알아보았다. p값이 0.05 이하인 경우부터 통계학적으로 유의성이 존재한다고 간주하였으며, 각 결과에서 보여준 결과값은 '평균±표준오차'로 표시하였다.

III. 결 과

1. 실험 약물이 염증 유발성에 미치는 영향 평가

본 연구에서 사용된 naloxone과 idazoxan이 zymosan으로 유도한 염증에 대해 어떤 영향을 미치는 지에 대해 검증해 보았다. 대조군에서 zymosan으로 염증을 유도한 후 관찰되는 유주된 백혈구의 수는 $23.9 \pm 1.8 \times 10^6$ 개/ml개로 측정되었다. 아편제 길항제 (opioid antagonist)로 알려진 naloxone (10mg/kg)을 투여한 실험군에서는 유주된 백혈구 수가 삼출액 ml당 $23.5 \pm 2.2 \times 10^6$ 개로 관찰되어 대조군과 유의한 차이를 나타내지 않았다. 한편, idazoxan(5mg/kg)을 전처치한 실험군에서도 삼출액 ml당 $25.1 \pm 1.8 \times 10^6$ 개로 유주된 백혈구의 수가 측정되어 idazoxane의 전처치가 염증의 유발에는 아무런 영향을 끼치지 못하는 것으로 평가되었다 (도표1). 약물의 염증유발성에 미치는 영향을 검증하기 위한 실험에서는 실험동물에 전침 자극은 실시하지 않았다.



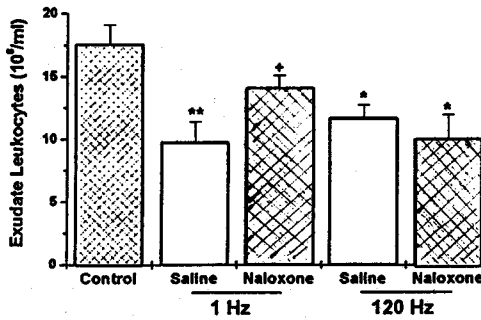
	Saline	Naloxone (10 mg/kg)	Idazoxan (5 mg/kg)
No. of animals	8	10	7
Exudate			
leukocytes ($\times 10^6$ /ml)	23.9±1.8	23.5±2.2	25.1±1.8

도표 1. Zymosan에 의해서유발된 염증에 대한 naloxone과 idazoxan의 효과. 두 실험약물은 염증반응에 아무런 영향도 미치지 않았다.

2. 전침의 소염 효과와 아편제 시스템의 연관성 평가

염증 유발 후 대조군에서 관찰되는 유주된 백혈구의 수는 삼출액 ml당 $17.5 \pm 1.5 \times 10^6$ 개로 측정되었다. 저빈도(1 Hz) 전침 자극을 가하기 전에 식염수만을 전처치한 실험군 (saline 투여군)에서는 대조군과 비교할 때 유주된 백혈구의 수가 $9.8 \pm 1.5 \times 10^6$ 개로 측정되어 현저히 감소되었음을 관찰할 수 있었으며, 이 결과로 볼 때 저빈도전침자극에 의한 소염효과가 나타남을 알 수 있었다 (Fig. 3 및 Table 2, * $p < 0.05$). 약물 대조군인 naloxone을 전처치한 후 저빈도전침 자극을 가한 실험군에서는 삼출액내로 유주된 백혈구 수가 $13.9 \pm 1.1 \times 10^6$ 개로 나타나 대조군과 비교했을 때, 유의성 있는 변화를 나타내지 않았으나 약물 대조군 (saline 투여군)과 비교해 보았을 경우 확연하게 백혈구 수를 증가시켰다 (도표. 2 + $p < 0.05$).

고빈도(120 Hz) 전침 자극군의 경우, 전침자극전에 생리식염수만을 전처치한 실험군 (saline 투여군)에서는 염증으로 유도된 삼출액내의 백혈구 수가 $11.7 \pm 1.0 \times 10^6$ 개로 관찰되었으며, naloxone을 전처치한 군에서는 백혈구 수가 $9.9 \pm 1.9 \times 10^6$ 개로 관찰되었다. 고빈도 전침자극군중 약물처치군 (naloxone 투여군) 및 생리식염수 처치군 (saline 투여군)에서 관찰되는 유주된 백혈구 수는 대조군에 비해 현저히 감소되었음을 알 수 있었다 (* $p < 0.05$).



	Control	1 Hz Saline	1 Hz Naloxone	120 Hz Saline	120 Hz Naloxone
No. of animals	7	7	7	7	7
Exudate leukocytes (10 ⁶ /ml)	17.5 ± 1.5	9.8 ± 1.5**	13.9 ± 1.1*	11.7 ± 1.0*	9.9 ± 1.9*

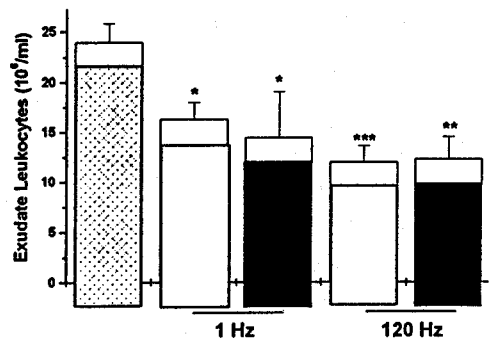
도표 2. Zymosan으로 유발된 염증에 대한 저주파 전침의 삽입에 대한 naloxone의 억제효과를 나타내고 있다. Saline 그룹에서 1Hz와 120Hz의 전침 자극에서는 소염효과가 유지되었다(**p<0.01 and *p<0.05). Naloxone을 전처치한 그룹에서는 120Hz의 전침 자극에서는 아무런 영향을 미치지 않았으나 1Hz의 전침 자극에서는 소염효과가 있었다. 이 데이터는 시스템은 저빈도 전침 자극에서는 소염효과에 영향을 미치지 않지만 고빈도 전침 자극에서는 소염효과와 무관하다는 것을 의미한다.

3. α2-adrenergic system이 전침의 소염 효과에 미치는 영향

본 실험에서 주파수를 변화시킨 전침 자극에 의해 일어나는 소염효과에 알파 2- 아드레날린 시스템이 어떻게 연관되어 있는지의 여부를 평가해 보았다. 실험결과, 대조군에서는 삼출액 ml당 유주한 백혈구 수가 23.9 ± 1.8 × 10⁶개로 관찰되었다. 저빈도 전침 자극군중 생리식염수만을 전처치한 약물대조군 (saline 투여군)에서는 유주된 백혈구의 수가 16.3 ± 1.6 × 10⁶

개/ml로 관찰되어 저빈도 전침 자극에 의한 소염효과가 유지됨을 알 수 있었다. 한편, idazoxan을 전 처치한 후, 저빈도(1 Hz) 전침 자극을 가한 실험군에서는 유주된 백혈구의 수가 14.4 ± 4.6 × 10⁶개/ml로 나타나 idazoxan에 의해 저빈도 전침 자극에 의해 유도되었던 소염효과가 영향을 받지 않는 것으로 관찰되었다 (도표 3, *p<0.05).

고빈도 (120 Hz) 전침 자극군의 경우에는 약물 대조군인 생리식염수만을 전처치하고 전침 자극을 가한 실험군 (saline 투여군)에서는 삼출액 ml당 유주한 백혈구수가 12.0 ± 1.6 × 10⁶개로 측정되었으며, 고빈도 전침 자극에 의해 강력한 소염효능이 유도됨을 관찰하였다 (**p<0.001). 뿐만 아니라 idazoxan을 전 처치한 뒤 고빈도 전침 자극을 가한 실험군에서는 삼출액내로 유주된 백혈구의 수가 12.3 ± 2.2 × 10⁶개/ml로 관찰되어 알파 2- 아드레날린 시스템에 대한 길항제인 idazoxan의 전처치가 고빈도 전침 자극에 의해 유도되었던 소염효과에 아무런 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다 (**p<0.01).



	Control	1 Hz Saline	1 Hz Idazoxan	120 Hz Saline	120 Hz Idazoxan
No. of animals	8	7	6	7	7
Exudate leukocytes (10 ⁶ /ml)	23.9 ± 1.8	16.3 ± 1.6*	14.4 ± 4.6*	12.0 ± 1.6***	12.3 ± 2.2**

도표 3. Zymosan으로 유발된 염증에 전침의 소염

효과에 대한 idazoxan의 역할. Saline군(1Hz와 120Hz)에서는 대조군에 비교하여 삼출된 백혈구에 대한 명백한 억제효과를 보였다. (* $p < 0.05$ and *** $p < 0.001$, 각각) Idazoxan을 전처치한 그룹은 1Hz와 120Hz의 전침에서 아무런 소염효과를 나타내지 못했다. (* $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$).

IV. 고 찰

1. 전침(electroacupuncture)의 소염 효과

전침을 포함하여 침술은 사람에서 주로 진통을 목적으로 사용되고 있으나 관절염과 같은 만성 염증성 질환을 치료할 경우에도 자주 사용되고 있다 (Ezzo et al., 2001; Lundeberg, 1993). 최근에 들어 사람에서 난치성 질환 중 하나인 골관절염에 대한 연구결과 전침의 진통효과와 더불어서 관절 운동성을 유효하게 회복시키며, 염증의 진행속도를 완화하여 궁극적으로 난치성 염증성 질환의 치료에 강한 치료효과가 있음이 보고되었다 (Ezzo et al., 2001). 또한 난치성 질병인 류마티스 관절염에서도 침(acupuncture), 전침(electroacupuncture), 및 약침 요법(herbal drug acupuncture)이 임상실험과 더불어 동물실험을 통해 치료효과가 탁월함을 보고하고 있다 (Casimiro et al., 2002; David et al., 1999; Hardware and Lacey, 2002; Kwon et al., 2001; Kwon et al., 2002).

침술이 가지는 소염효과와 더불어 최근에 들어 그 부작용도 보고되고 있다. 특이적인 부작용으로는 어지러움증이나 근육의 미세한 경련, 구역질 및 처치부위의 부종 발생 등이 주로 보고되고 있으나 그 발생 정도는 매우 낮은 것으로 알려져 있다 (Hsu, 1996; McCartney et al., 2000).

일반적으로 알려진 바에 따르면, 전침자극을 포함한 침술에서 나타나는 소염효과는 개체에 따라 차이를 나타내며, 계절과 주위 온도에 직접적인 영향을

받는 것으로 알려져 있다. 이는 사람의 체질이나 실험에 사용된 계통에 따른 차이로 추측하고 있으나 정확한 원인은 아직 규명되지 않고 있다 (Wan et al., 2001; Huang et al., 2002). 이러한 원인중의 하나로 최근에 들어 체내에 존재하는 opioid 수용체와 반대작용을 하는 물질인 cholecystokinin (CCK) 이 주목을 받고 있다 (백윤웅과 채윤원, 2002; Lee et al., 2002; Tang et al., 1997). CCK는 cholecyst(담낭)이라는 단어와 kinin이라는 단어의 합성어로서 담즙의 분비에 관여하며, 소화기 계통의 운동성에 중요한 역할을 수행하는 물질로 알려져 왔으나 근래에 와서는 신경 전달물질로서의 역할이 부각되고 있다. 즉, CCK의 분비가 증가하거나, CCK 수용체의 민감도 및 수적 증가에 따라 체내 opioid system의 역할에 영향을 미침으로써 침술의 효능에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다 (Wan et al., 2001; Huang et al., 2002). 하지만 자세한 기전에 대하여는 아직 알려진 바가 많지 않아 장래에 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구에서 저빈도 및 고빈도 전침자극에 의해 zymosan으로 유도된 염증시 나타나는 백혈구의 유추가 현저히 감소되어 이들 전침자극이 탁월한 소염효과를 가진다는 것을 확인하였다. 하지만 실험결과에서 나타난 바와 같이 전침에 의해 유도되는 소염효과가 실험에 따라 약간의 차이를 보이는 것에 대한 원인은 밝힐 수가 없었다. 이는 위에서 설명한 바와 같이 CCK와 같은 신경전달물질의 영향이나 실험시 온도의 변화에 따른 변수가 작용했을 것으로 추측된다. 이러한 원인을 규명하기 위해서 차후 심도 있는 연구가 선행되어야 할 것으로 사료된다.

2. 전침의 소염효과와 opioid system과의 연관성

최근에 들어 실험동물에서 전침(electroacupuncture) 자극으로 유도되는 치료효과가 실험동물의 계통

(strain)의 차이에 따라 다르게 나타난다는 사실을 보고하였다 (Wan et al., 2001). 뿐만 아니라 실험에 사용한 전침 자극의 빈도수(frequency) 변화에 따라서 치료효과가 많은 차이를 나타내는 것으로 알려져 있다. 저빈도의 전침 자극에서는 enkephalin(δ opioid 수용체 효현제)이나 endorphin(μ opioid 수용체 효현제)과 같은 물질에 의해 효과가 주로 나타나는 반면에 고빈도의 자극에서는 dynorphin(κ opioid 수용체 효현제)의 활성화에 의해 효과가 나타나는 것으로 보고되어 있다 (Huang et al., 2002). 이러한 실험결과는 실험동물에서 저빈도의 전침 자극의 효과를 50% 정도 차단하기 위하여 필요한 naloxone의 양은 0.53mg/kg 정도인데 반해 고빈도의 전침 자극에 의한 효과를 50% 차단하기 위해서는 naloxone을 24mg/kg이 필요한 것으로 알려져 있어 빈도수의 변화에 따라 효능을 유도하는데 필요한 신경계의 구성이 다르다는 것으로 암시하고 있다 (Goldstein et al., 1979). 세포배양을 통한 시험관 안에서의 실험결과, κ opioid 수용체의 기능을 차단하기 위해서는 μ opioid 수용체를 차단하기 위해 필요한 naloxone의 20 배 이상이 필요하다는 보고가 있어 (Han et al., 1986), 전침 자극의 빈도수에 따라 나타나는 소염효과와 관련된 기전이 다를 수 있음을 알 수 있다.

한편, 실험동물을 이용한 연구에서 침술 및 전침에 의해 유도되는 소염효과는 체내 opioid system에 의해 매개되어지며, 신경원성 염증(neurogenic inflammation)시 전침자극을 가하기 전에 opioid 수용체 길항제인 naloxone의 전 처치하였을 경우 전침에 의해 나타난 소염효과가 억제됨을 보고하고 있다 (Ceccherelli et al, 1999; Ceccherelli et al, 2002).

본 연구에서도 저빈도 전침자극의 경우 naloxone의 전처치에 의해 소염효과가 급격히 억제됨을 관찰되었다. 이는 저빈도 전침자극이 체내의 opioid system의 활성을 매개로 소염효과를 나타냄을 의미한다. 하지만 고빈도 전침자극의 경우 관찰할 수 있었던 강력한 소염효과가 naloxone의 전처치에 의해 아무런 영향을 받지 않는 것으로 관찰되었다. 이는 고빈

도 전침자극이 체내 opioid system이 아니 다른 신경 전달물질의 활성을 매개로 소염효과를 나타내는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과를 종합해 볼 때, 고빈도 및 저빈도의 전침 자극이 서로 다른 기전을 통해 나타난다는 기존의 연구보고와 일치하고 있으며, 저빈도의 전침자극에 의해 유도되는 소염효과에는 체내 opioid system의 활성이 절대적으로 필요한 것으로 사료된다.

3. 전침의 소염효과와 adrenergic system과의 연관성

최근에 들어 생체내에 존재하는 adrenergic system의 활성이 침에 의해 유도되는 효과중 진통과 소염효과에 중추적인 역할을 담당한다는 보고가 있다 (Millan, 2002). 이러한 adrenergic system의 연관성은 침술에 의해 자율신경계의 활성이 영향을 받음으로써 유도되는 것으로 알려져 왔으나, 정확한 기전에 대하여서는 아직 밝혀져 있지 않다 (Chung and Dickenson, 1980). 한편 침(acupuncture)의 한 종류인 약침(herbal drug acupuncture) 요법으로서 자연 추출물인 봉독(bee venom)을 이용하여 실시한 연구결과, 약침요법에 의한 진통 및 소염효과가 $\alpha 2$ -adrenergic system의 활성화에 의해 매개됨을 보고하였다 (임윤경, 2000 ; Kwon et al., 2001).

이에 본 연구에서는 mouse air pouch model을 이용하여 전침(electroacupuncture)의 소염효과와 내인성 adrenergic system의 연관성을 밝히고자 하였다. 우선 본 연구에서는 기존의 연구를 통해 침술의 효과와 직접적으로 연관이 있는 것으로 알려진 $\alpha 2$ -adrenergic system과의 연관성을 검증해 보았다 (Mansikka et al., 2002). 자율신경계중에서 교감신경의 활성변화는 진통 뿐 아니라 소염효과에 영향을 미치는데 이는 전침에 의해 교감신경과 부신(adrenal gland)의 신경활성이 증가함으로써 소염효과가 유도되는 것으로 추측된다 (Mori et al., 2000; Zhao and Liu, 1988).

본 연구결과 저빈도와 고빈도로 빈도수를 달리한 전침 자극에 의해 나타나는 소염효과가 α_2 -adrenergic system의 활성을 억제하는 것으로 알려진 idazoxone의 전처치에 의해 아무런 영향을 받지 않는 것으로 관찰되었다. 이는 기존의 연구결과에서 관찰되었던 화학적인 자극에 의한 침술효과로 나타나는 소염효과가 내인성 adrenergic system의 활성화에 의해 매개된다는 보고와 상반된다 (Chen et al., 1996 : Liu et al., 1995). 이는 전침자극에 의해 유도되는 소염효과는 다른 자극형태를 이용한 침술에서 관찰할 수 있었던 소염효과와는 다른 신경회로를 사용함을 의미하며, 전침자극에 의한 소염효과에는 내인성 adrenergic system의 활성이 중요하지 않음을 나타낸다.

V. 결 론

1. 약물의 염증성 유발에 미치는 전침의 소염효과

1) 전침을 자극하지 않고 단지 약물만 투여한 naloxone과 idazoxan으로 유도한 염증에 미치는 영향을 검증해 본결과 대조군에서 zymosan으로 염증을 유도한 후 관찰된 백혈구의 수와 naloxone을 투여한 실험군에서 유도된 백혈구 수가 유의한 차이를 나타내지 않았다. idazoxan을 전처치한 실험군에서도 염증의 유발에는 아무런 영향을 끼치지 못하였다. 약물만으로는 염증성 유발에 어떠한 영향도 미치지 않았다.

2. 전침의 소염효과와 아편제 시스템과의 연관성

1) 염증 유발후 대조군에서 관찰된 백혈구의 수와 저빈도(1 Hz) 전침 자극을 가하기 전에 식염수만을 전처치한 실험군 (saline 투여군)에서는 대조군과 비교할 때 유도된 백혈구의 수가 현

저히 감소되었다. 이 결과로 볼 때 저빈도 전침 자극에 의한 소염효과가 있음을 알 수 있었다.

2) 약물 대조군인 naloxone을 전처치한 후 저빈도(1Hz) 전침 자극을 가한 실험군에서는 삼출액 내로 유도된 백혈구 수와 대조군을 비교했을 때, 유의성 있는 변화를 나타내지 않았으나 약물 대조군(saline 투여군)과 비교해 보았을 경우 확연하게 백혈구 수가 증가되었다. 이는 저빈도 전침자극이 체내의 아편제 시스템의 활성을 매개로 소염효과를 나타냄을 의미한다.

3) 고빈도(120Hz) 전침 자극군 중 약물처치군(naloxone 투여군) 및 생리식염수 처치군(saline 투여군)에서 관찰된 백혈구 수는 대조군에 비해 현저히 감소되었음을 알 수 있었다. 이는 고빈도 전침자극에 의한 강력한 소염효과가 naloxone의 전처치에 의해 아무런 영향을 받지 않는다는 것을 의미한다. 이것은 고빈도 전침자극이 체내 아편제 시스템이 아닌 다른 신경전달물질의 활성을 매개로 소염효과를 나타내는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과를 종합해 볼 때, 고빈도 및 저주파수의 전침 자극이 서로 다른 기전을 통해 나타난다는 기존의 연구보고와 일치하며, 저주파수의 전침자극에 의해 유도되는 소염효과에는 체내 아편제 시스템의 활성이 절대적으로 필요한 것으로 사료된다.

3. 전침의 소염효과와 아드레날린 시스템과의 연관성

1) 저빈도(1Hz)와 고빈도(120Hz)로 주파수를 달리한 전침 자극에 의해 나타나는 소염효과가 α_2 -아드레날린 시스템의 활성을 억제하는 것으로 알려진 Idazoxan의 전처치에 의해 아무런 영향을 받지 않는 것으로 관찰되었다. 이는 기존의

연구결과에서 관찰되었던 화학적인 자극에 의한 침 효과로 나타나는 소염효과가 내인성 아드레날린 시스템의 활성화에 의해 매개된다는 보고와 상반된다. 이는 전침자극에 의해 유도되는 소염효과는 다른 자극형태를 이용한 침에서 관찰할 수 있었던 소염효과와는 다른 신경회로를 사용함을 의미하며, 전침자극에 의한 소염효능에는 내인성 아드레날린 시스템의 활성화가 중요하지 않다는 것을 의미한다.

참 고 문 헌

민경옥, 김순희, 박수진. 외이에 적용한 침전극저주파치료가 흡연 및 비흡연 요통환자에게 미치는 효과. 대한 물리치료사학회지, 9(1):45-52, 2002.

민경옥. SSP요법을 이용한 통증치료에 관한 고찰. 대한물리치료사학회지, 12(1):119-121, 1991.

백윤웅, 채윤원. Carrageenan으로 유도된 염증성 근통증 흰쥐 모델에서 경피신경전기자극과 냉치료에 의한 비복근의 cyclooxygenase-2의 감소. 대한 물리치료사학회지, 9(1): 89-94, 2002.

서유현. 신경전달물질, 믿음사 1922.

이은옥, 최명애. 통증-이론 및 중재-, 신광출판사 1933.

이재형, 박춘서, 강정구. 고빈도-저강도 경피신경자극이 혈장 베타 엔돌핀 농도에 미치는 영향에 대한 물리치료학회지, 5(1) : 39-46, 1993.

이재형, 송인영, 제갈승주, 강정구. Naloxone 투여가 경피신경전기자극으로 유발된 진통작용에 미치는 영향. 대한물리치료사학회지 12(2) : 43-46, 1991.

임윤경. 족삼리 봉독약침자극이 Formalin-induced Behavior 및 척수내 Fos 양성반응 신경세포의 활성화에 미치는 영향. 경희대 박사학위논문: 45-56, 2000.

임준규. 中國秘方治百病. 일증사 32-33, 1985

장경훈. 전침자극이 진통효과에 미치는 영향- 연속

파 단속파 소밀파중심으로- 경희대 석사학위 논문 :45-47, 1985.

최영덕, 김순자, 임중수. 인체에 적용한 주파수 변조은침전 전기자극이 Epinephrin과 Norepineprine에 미치는 효과. 대한물리치료사학회지, 7(2) : 171-181, 2000.

Casimiro L, Brosseau L, Milne S, Robinson V, Wells G, Tugwell P. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of RA (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 3, CD003788. 2002.

Ceccherelli F, Gagliardi G, Visentin R, Sandona F, Casale R, Giron G. The effects of parachlorophenylalanine and naloxone on acupuncture and electroacupuncture modulation of capsaicin-induced neurogenic edema in the rat hind paw. A controlled blind study. Clin Exp Rheumatol. 17: 655-662, 1999.

Ceccherelli F, Gagliardi G, Ruzzante L, Giron G. Acupuncture modulation of capsaicin-induced inflammation: effect of intraperitoneal and local administration of naloxone in rats. A blinded controlled study. J Altern Complement Med, 8, 341-349, 2002.

Chen M, Zhuang W, Huang X. The inhibition of yohimbine injected intrathecally on electroacupuncture-induced analgesia and release of beta-endorphin from rat brain. Zhen Ci Yan Jiu. 21: 52-55, 1996.

Chen QS, Xie CW, Tang J, Han JS. Effect of electroacupuncture on the content of immunoreactive beta-endorphin in rats brain regions. Kexue Tonga., 28: 312-319, 1983.

Chung SH, Dickenson A. Pain, enkephalin and acupuncture. Nature. 283: 243-244, 1980.

David J, Townsend S, Sathanathan R, Kriss S, Dore CJ. The effect of acupuncture on patients

- with rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled cross-over study. *Rheumatology*. 38: 864-869, 1999.
- Ezzo J, Berman B, Hadhazy VA, Jadad AR, Lao L, Singh BB. Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? A systemic review. *Pain*, 86: 217-225, 2000.
- Ezzo J, Hadhazy V, Birch S, Lao L, Kaplan G, Hochberg M, Berman B. Acupuncture for osteoarthritis of the knee. *Arthritis and Rheumatism*. 44: 819-825, 2001.
- Fei H, Xie GX, Han JS. Differential release of met-enkephalin and dynorphin in spinal cord by electroacupuncture of different frequencies. *Kexue Tonbo.*, 31: 1512-1515, 1986.
- Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. Dynorphin-(1-13), an extraordinary potent opioid peptide, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 6666-6670, 1979.
- Hardware B, Lacey A. Acupuncture and other alternative therapies in rheumatoid arthritis. *Prof Nurse*. 17: 437-439, 2002.
- Hao S, Takahata O, Iwasaki H. Electroacupuncture potentiates the antinociceptive effect of intrathecal endomorphin-1 in the rat formalin test. *Neurosci. lett*, 287: 9-12, 2000.
- Han JS, Ding XZ, Fan SG. Frequency as the cardinal determinant for electroacupuncture analgesia to be reversed by opioid antagonists. *Sheng Li Hsueh Pao*. 38: 475-482, 1986.
- Han SH, Yoon SH, Cho YW, Kim CJ, Min BI. Inhibitory effects of electroacupuncture on stress responses evoked by tooth-pulp stimulation in rats. *Physiol Behav*. 66: 217-222, 1999.
- Huang C, Wang Y, Han JS, Wan Y. Characteristics of electroacupuncture-induced analgesia in mice: variation with strain, frequency, intensity and opioid involvement. *Brain Res*. 945: 20-25, 2002.
- Hsu DT. Acupuncture. A review, *Reg. Anesth*, 21: 361-370, 1986.
- Kwon YB, Lee JD, Lee HJ, Han HJ, Mar WC, Kang SK, Beitz AJ, Lee JH. Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. *Pain*. 90: 271-280, 2001.
- Kwon YB, Kang MS, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. Visceral antinociception produced by beevom stimulation of the Zhongwan acupuncture point in mice: role of alpha(2) adrenoceptors. *Neurosci Lett*. 308: 133-137, 2001.
- Lee G, Rho S, Shin M, Hong M, Min B, Bae H. The association of cholecystokinin-A receptor expression with the responsiveness of electroacupuncture analgesic effects in rat. *Neurosci Lett*. 325: 17-20, 2002.
- Liu J, Han Z, Cao Q, Chen S. Influence of thoracic spinal subarachnoid microinjection of noradrenaline on the effect of electroacupuncture. *Zhen Ci Yan Jiu.*, 20: 28-32, 1995.
- Lin TB, Fu TC. Effect of electroacupuncture on blood pressure and adrenal nerve activity in anesthetized rats. *Neurosci lett*, 285: 37-40, 2000.
- Lundeberg T. Peripheral effects of sensory nerve stimulation (acupuncture) in inflammation and ischemia. *Scand J Rehabil Med Suppl*. 29: 61-86, 1993.
- Mansikka H, Zhou L, Donovan DM, Pertovaara A, Raja SN. The role of mu-opioid receptors in inflammatory hyperalgesia and alpha 2-adrenoceptor-mediated antihyperalgesia. *Neuroscience*. 113: 339-349, 2002.
- McCartnery C, Herriot R, Chambers WA. Bilateral hand oedema related to acupuncture. *Pain*. 84:

- 429-430, 2000.
- Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, 66: 355-474, 2002.
- Mori H, Uchida S, Ohsawa H, Noguchi E, Kimura T, Nishijo K. Electro-acupuncture stimulation to a hindpaw and a hind leg produces different reflex responses in sympathoadrenal medullary function in anesthetized rats. *Journal of Autonomic Nervous System*, 79: 93-98, 2000.
- Ng L, Katims J, Lee M. Acupuncture: A Neuromodulation Technique for Pain Control. Evaluation and Treatment of Chronic Pain. Aronoff G (ed)/ Baltimore, Williams & Wilkins, 2nd Ed: 291-298, 1992.
- Pomeranz B. Scientific basis of acupuncture. In: Stux G, Pomeranz B, eds. *Acupuncture textbook and atlas*, Berlin, Springer-Verlag, 1-34, 1987.
- Tang NM, Dong HW, Wang XM, Tsui ZC, Han JS. Cholecystokinin antisense RNA increases the analgesic effect induced by electroacupuncture or low dose morphine: conversion of low responder rats into high responders. *Pain*, 71: 71-80, 1997.
- Thomas M, Lundberg T. Importance of modes of acupuncture in the treatment of chronic nociceptive low back pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 38: 63-69, 1994.
- Ulett GA, Han J, Han S. Traditional and evidence-based acupuncture: history, mechanisms, and present status. *South Med J*, 91: 1115-1120, 1998a.
- Ulett GA, Han S, Han JS. Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. *Biol Psychiatry*, 44: 129-138, 1998b.
- Wan Y, Wilson SG, Han J, Mogil JS. The effect of genotype on sensitivity to electro-acupuncture analgesia. *Pain*, 91: 5-13, 2001.
- Zhao JC, Liu WG. Relationship between acupuncture-induced immunity and the regulation of central neurotransmitters in the rabbit: I. Effect of central catecholaminergic neurons in regulating acupuncture-induced immune function. *Acupunct Electrother Res*, 13: 79-85, 1988.