

順氣和中湯이 Indomethacin으로 유발된 위궤양에 미치는 영향

김상찬 · 이동연 · 권영규^{1*}

경산대학교 한의과대학 방제학교실, 1: 경산대학교 한의과대학 생리학교실

Prevention effect of Sunkiwhajung-tang, a prescription, on the gastric ulcer induced by indomethacin in rats

Sang Chan Kim, Dong En Lee, Young Kyu Kwon^{1*}

Department of Pharmacology, College of Oriental Medicine, Kyungsan University

1: Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Kyungsan University

In order to evaluate the prevention effect of Sunkiwhajung-tang (SWT) which has been used as a traditional prescription for the treatment of digestive disease in Korea on the gastric ulcer induced by indomethacin in rats, the changes of number and size of ulcerative lesions, parietal, chief, Grimelius and Serotonin-positive cells in the peri-ulcerative tissues were detected with histological examinations of ulcerative and peri-ulcerative lesions after oral injections of SWT extracts (125, 250 and 500 mg/kg, respectively). SWT prevented to a great extent the expected indomethacin-induced elevation in hemorrhagic ulcerative lesions, the number and size of ulcerative lesions, and the number of parietal cell, chief cell, Grimelius-positive cells and Serotonin-positive cells in the peri-ulcerative lesions in a dose dependent manner. These results provide a strong evidence that SWT produced a protective effect on gastric ulcer induced by indomethacin. Determination of the specific mechanisms involved in the protective effect of SWT on the gastric ulcer will require additional study.

Key words : Sunkiwhajung-tang(順氣和中湯), gastric ulcer, indomethacin

서론

포유류의 위는 관상조직이 음식물이 들어옴에 따라 확장된 상부소화기관이다. 위는 크게 분문부 (cardiac), 기저부 (fundus) 및 유문부 (pylorus)로 나누어진다. 이중 gastrin, pepsin 등의 소화효소는 기저부에서 대부분 생산 분비되고 있다. 기저부의 상피는 단층원주상피로 점액 산생세포 (mucous neck cell)를 포함하고 있다. 기저부는 점막 (tunica mucosae), 점막하층 (tunica submucosa), 근육층 (tunica muscularis) 및 장막층 (tunica serosa)으로 구분되며, 기저부의 점막층은 다시 바닥부분 (basal), 몸통부 (body), 목부분 (neck) 및 협부 (isthmus)의 네부분으로 나누어져 있다¹⁾. 또한 기저부에는 4가지 세포 즉, 소화효소를 주로 분비하는 주세포 (chief cell), HCl을 분비하는 벽세포 (parietal cell), 점액을 분비하는 점액 산생세포 및 peptide계 hormone을 분비하는 위장관내분비세포 (gastroenteric endocrine

cell)이다¹⁻³⁾. 한편 위궤양 (gastric ulcer)은 다양한 원인 즉, 약물, 독소, 영양결핍 및 stress 등에 의하여 유발되며, 致死적인 요인으로까지 작용할 수 있다. 위궤양은 과량 분비된 HCl에 의하여 위 점막의 파괴를 일으키며, 백혈구, 호산구 및 염증세포의 침윤을 유발시킨다. 또한 궤양이 일어난 부위에는 심한 섬유화 (fibrosis)와 각화 (keratinized)가 유발되어 상피부분의 변화가 유발되며, 출혈을 일으킨다고 알려져 있다^{4,5)}.

順氣和中湯은 陳皮를 포함한 12종의 한약재로 구성된 方劑로 오랫동안 궤양과 같은 소화기 질환의 치료제로써 임상에서 널리 사용되어져 왔다. 최근 들어, 비교적 독성이 적은 천연물에 대한 관심이 높아지면서, 궤양 치료 또는 기능성 식품으로의 개발을 목적으로 수많은 천연물 또는 그 유래 물질의 위궤양에 대한 약효 평가가 매우 활발히 이루어지고 있다. 즉, Matsumoto 등은 Bupleurum falcatum 추출물의 효과를 acetic acid로 유발된 위궤양 동물모델에서 평가하였으며, Mahendran 등⁷⁾은 Garcinia cambogia 추출물의 효과를 indomethacin으로 유발된 흰쥐 위궤양 모델에서 평가하였다. 또한 Piper longum, Zingiber officinalis 및 Ferula species 추출물 등^{8,10)}의 약효평가가 다양한 위궤양 모

* 교신저자 : 권영규, 대구시 수성구 상동 165, 경산대학교 한의과대학

· E-mail : ykkwon@kyungsan.ac.kr, Tel : 053-770-2242

· 접수 : 2003/01/14 · 수정 : 2003/02/16 · 채택 : 2003/03/22

델에서 평가되어졌는데, 黃連解毒湯 추출물 등¹¹⁻¹⁴⁾은 stress에 의해 유발된 위궤양 모델에서 평가되어졌고, 半夏瀉心湯 등^{15,16)}은 ethanol에 의해 유발된 위궤양 모델에서 평가되었으며, Zhang과 Song¹⁷⁾은 Wei-yan-ning 추출물의 효과를 *Campylobacter pylori* 감염에 의해 유발된 위궤양 모델에서 평가하였다.

따라서 현재 위궤양을 비롯한 소화기계의 치료제로 임상에 사용되어 온 順氣和中湯 역시 체계적인 방법에 의해 그 효과가 규명되어야 할 것으로 생각되어 indomethacin으로 위궤양을 유발시킨 흰쥐에서 순기화중탕의 효과를 확인하기 위하여, 궤양의 형성과 밀접한 관계가 있는 벽세포와 주세포 그리고 이들 세포를 조절하는 내분비세포의 수적·형태적 변화를 조직화학적 및 면역조직화학적 방법으로 관찰하고, 위점막 표면의 조직학적 소견을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 실험동물

총 50마리의 수컷 SD rat (Charles River, Japan)를 본 실험에 사용하였다. 6 주령 SD rat를 사육상자에 5마리씩 수용하여, 주위 환경에 약 1주일간 순화시킨 후 사용하였으며, 온도 약 22-25℃, 습도 20-60%, 명암주기 12 : 12hr로 조절된 실험동물 사육실에서 사육하였고, 실험 순 기간 동안 고품사료 (삼양사, 서울) 및 수도물을 자유롭게 공급하였다. 동물은 picric acid를 이용하여 식별하였다. 실험동물은 순기화중탕 추출물을 28일간 前 투여 후 체중변화가 적은 25마리를 선별하여 실험에 사용하였다.

2. 群 분리

한 그룹에 5마리씩 정상군 (Sham), 대조군 (Control), T1 (treatment1), T2 (treatment2) 및 T3 (treatment3) 군의 다섯군으로 구분하였으며, Sham 군은 순기화중탕의 전투여 및 indomethacin을 투여하지 않은 실험군이며, Control 군은 순기화중탕을 전 투여 하지 않고 indomethacin을 투여한 실험군이다. T1 군은 125mg/kg의 순기화중탕 추출물을 매일 1회씩 한 달간 경구투여한 후 indomethacin을 투여한 실험군이며, T2 및 T3 군은 각각 250 및 500mg/kg의 순기화중탕 추출물을 매일 1회씩 한 달간 경구 前 투여한 후 indomethacin을 처리한 실험군이다. 순기화중탕 추출물 투여시 정상군 및 대조군에서는 동일한 양의 생리식염수를 동일한 방법으로 투여하였으며 indomethacin 투여시 정상군은 동일한 양의 50mM sodium bicarbonate solution을 동일한 방법으로 투여하였다.

Table 1. Experimental design in this study

Group	No. animal	Indomethacin	Dose of Herbal drug*
Sham	5	None	None
Control	5	30mg/kg s. c.	None
T1	5	30mg/kg s. c.	125mg/kg/day per os
T2	5	30mg/kg s. c.	250mg/kg/day per os
T3	5	30mg/kg s. c.	500mg/kg/day per os

* Sunkiwahjung-tang was used in this study. Indomethacin was dosed by subcutaneous injection dissolved in 2ml of 20mM sodium bicarbonate.

3. 順氣和中湯의 조성

본 실험에 사용된 순기화중탕의 조성은 Table 2와 같다¹⁸⁾.

Table 2. Composition of Sunkiwahjung-tang used in this study

藥物名	生藥名	用量 (g)
陳皮	Citri Pericarpium	6
香附子	Cyperi Rhizoma	6
梔子	Gardeniae Fructus	6
白茯苓	Poria	4
半夏	Pinelliae Rhizoma	4
白朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	4
黃蓮	Coptidis Rhizoma	3
枳實	Aurantii Immaturus Fructus	3
神曲	Massa Medicata Fermentata	2
砂仁	Amomi Fructus	2
甘草	Glycyrrhizae Radix	2
生薑	Zingiberis Rhizoma Recens	6
Total		48g

4. 약물조제

선정된 약제 10첩 분량 (480g)을 취하여 정제수 2L로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator (N-N type; LAB Camp, Dajeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer (PVTFD10A; iShin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결건조시켜 1첩 당 10.08g (수율 21.00%) 총 100.8g의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다. 추출물은 동결건조 후 습기가 없는 desiccator에 보관하였다.

5. 약물의 투여

실험군은 실험동물을 1주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 동결 건조된 순기화중탕 추출물을 각각 125, 250 및 500 mg을 10ml/kg의 생리식염수에 현탁시켜 매일 1회씩 4주간 경구 투여하였으며, 정상군 및 대조군은 동결 추출물 투여시와 동일한 방법으로 동일한 양의 생리식염수를 투여하였다. 경구투여는 rat용 철제 경구주입기 (직경 1.5×70mm, 명진사, 서울)를 사용 직전 70% ethanol에 12시간 浸漬하여 멸균한 후 사용하였다.

6. Indomethacin에 의한 胃潰瘍 유발

대조군 및 실험군에서는 Chandranath 등¹⁹⁾의 방법에 따라 30mg/kg의 indomethacin을 50mM sodium bicarbonate solution (25% sodium hydroxide 포함)에 녹여 2ml/kg의 용량으로 피하주사하였다. 정상군에서는 동일한 양의 50mM sodium bicarbonate solution (25% sodium hydroxide 포함)을 동일한 방법으로 투여하였다. 실험동물은 indomethacin 투여 24시간 후에 희생시켜 위를 적출하였다.

7. 潰瘍 病巢의 수 및 크기의 측정

실험동물은 indomethacin 투여 24시간 후에 ethyl ether로 마취한 다음 방혈 후, 胃 부분을 분리·적출 하였다. 이후 胃 내강을 개방한 후 생리식염수로 세척 후, 胃 전체에 산재해 있는 위궤양 병소의 수를 실체현미경 (Stereoscopy; Zeiss, Germany)

하에서 산출하였다. 위궤양 병소의 크기는 실험동물의 위에서 관찰되는 육안적 궤양 병소의 길이를 모두 합한 총 길이를 *verginiar calipers*를 이용하여 mm level로 측정하였다.

8. 조직표본의 제작 및 관찰

분리 적출한 위 부분은 Bouin 액에 24시간 이상 고정하였다. 고정한 조직은 에탄올계열에 탈수한 후 paraffin에 포매하였으며, 3-4 μ m의 연속절편을 제작하여, Hematoxylin-eosin 염색을 실시하고, 위의 궤양병소 또는 병소 주변 조직의 변화를 광학현미경을 이용하여 관찰하였다. 궤양병소 주변 조직의 변성 정도는 상피손상, 염증세포의 침윤 및 점막 손상으로 구분하여 평가하였으며, 궤양병소의 변성 정도는 상피 손상, 염증세포의 침윤 정도, 섬유화 및 염증의 침입 부위로 구분하여 평가하였다.

9. 벽세포 및 주세포의 수적 변화

위 점막에 존재하는 벽세포 및 주세포의 수적 변화는 Hematoxylin-eosin 염색하의 위 조직표본에서 자동조직분석장치 (analysis image processing; Soft Image System, Germany)를 이용하여 200 μ m² 내에 존재하는 세포의 수를 계산하였다.

10. Grimelius 양성반응세포의 수적 변화

위 점막에 존재하는 내분비세포 중 은호성 세포(arginophil)인 Grimelius 양성 세포의 수적·형태적 변화를 관찰하기 위하여, Grimelius²⁰⁾의 방법에 따라 도염색을 실시하고, 자동조직 분석장치(analysis image processing; Soft Image System, Germany)를 이용하여 200 μ m² 내에 존재하는 세포의 수를 계산하였다.

11. Serotonin 양성반응세포의 수적 변화

위 점막에 산재되어 있는 내분비세포 중 serotonin을 생산하는 내분비세포의 분포와 수적 변동을 확인하기 위하여 peroxidase anti-peroxidase (PAP) 법²¹⁾을 실시하였다. 사용된 gastrin 항혈청은 DiaSorin (Stillwater, USA; Cat No. 940601) anti-rabbit serotonin을 1 : 1,000으로 희석하여 사용하였다. 면역조직화학적 염색을 위하여 먼저 파라핀을 제거한 조직절편을 100% methanol과 0.1% 과산화수소 (H₂O₂)에 각각 30분간 침적하여 조직내의 내인성 peroxidase를 억제시킨 후 phosphate buffer saline (PBS; 0.01M, pH 7.4)으로 30분간 3회 세척하였다. 이어 비특이적인 면역 globulin 결합을 방지하기 위하여 normal goat serum (1 : 100)으로 상온에서 1시간 전 처치한 후 gastrin 항혈청을 4℃ 냉장고에서 24시간 반응시키고, PBS로 30분간 3회 세척하였다. 그 후 2차 항혈청으로 실온에서 1시간 반응시킨 후 PBS로 30분간 3회 세척하였다. PAP complex (Sigma, 1 : 400)로 실온에서 1시간 방치시킨 후 PBS로 30분간 3회 세척하였다. 이어서 Tris-HCl buffer (0.05M, pH 7.6)에 3,3'-diaminobenzidine tetrachloride 2mg 및 H₂O₂ 1 μ l가 혼합된 용액에 적용하여 항혈청에 대한 면역반응을 일으킨 내분비세포를 발색시킨 후 Mayer's hematoxylin으로 가볍게 핵 염색을 실시하였다. 이상의 과정 중 1차 항혈청 이후의 반응과정은 습윤 chamber내에서 실시하였다.

Serotonin 양성반응세포의 수는 자동조직분석장치 (analysis image processing; Soft Image System, Germany)를 이용하여 200 μ m² 내에 존재하는 세포의 수를 계산하였다.

12. 통계처리

모든 수치는 평균±표준편차로 계산하였으며, Mann-Whitney U- Wilcoxon Rank Sum W test (M-W test)를 이용하여 군간의 유의성을 검사하였고, p value가 0.05 이하일 경우 유의성을 인정하였다. 통계처리는 SPSS for Windows (Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하였다. 또한 조직학적 병변의 정도는 ++++ (매우 심함, Very Severe), +++ (심함, Severe), ++ (중등도, Moderate), + (경도, a few), ± (경미함, Rare) 및 - (관찰 안됨, not detect)의 6가지 등급으로 구분하였다.

결 과

1. 궤양병소의 수적 변화

정상군의 위에서는 0.80 ± 0.84개의 궤양병소가 관찰되어, 궤양의 형성이 거의 인정되지 않은 반면, indomethacin 투여 24시간 후의 대조군에서는 11.40 ± 2.30개의 궤양병소가 관찰되어, 정상군에 비하여 유의성 있는 (p<0.01) 증가를 나타내었다.

Table 3. Changes of number of ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration

Group	Ulcerative lesions	
	number/stomach	%
Sham	0.80 ± 0.84	--
Control	11.40 ± 2.30	--
T1	6.60 ± 1.82**	- 42.11
T2	4.80 ± 1.10*	- 57.89
T3	2.00 ± 1.00*	- 82.46

Remarks: Mean±S. D.; Group ID was listed in Table 1. * p<0.01 compared to that of Sham; # p<0.01 compared to that of Control; ## p<0.05 compared to that of Control (M-W test).

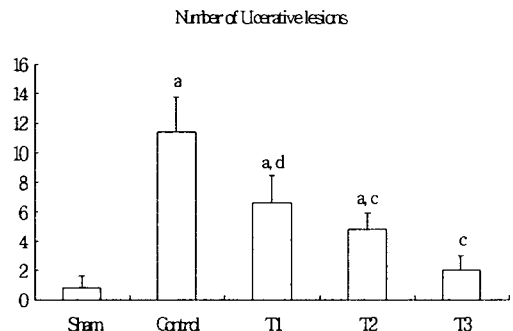


Fig. 1. Changes of number of ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration. Mean ± S. D.; Group ID was listed in Table 1. a. p<0.01 compared to that of Sham; c. p<0.01 compared to that of Control; d. p<0.05 compared to that of Control (M-W test).

그러나 순기화중탕 125mg/kg을 한달 간 前 투여한 T1 군의 경우, 6.60 ± 1.82개의 궤양병소가 관찰되어, 대조군에 비하여

유의성 있는 ($p < 0.05$) 궤양병소의 감소가 인정되었고, 대조군에 비하여 약 42.11%의 감소를 나타내었다. 또한 순기화중탕 250 및 500mg/kg을 한달 간 前 투여한 T2 및 T3 군의 경우, 각각 4.80 ± 1.10 및 2.00 ± 1.00 개의 궤양병소가 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 궤양병소의 감소가 인정되었고, 대조군에 비하여 각각 약 57.89 및 82.46%의 감소를 나타내었다. 그러나 정상군과 유사한 수치를 나타낸 T3 군을 제외한 T1 및 T2 군에서는 여전히 정상군에 비하여 유의성 있는 ($p < 0.01$) 궤양병소의 수적 증가가 관찰되었다 (Table 3, Fig 1).

2. 潰瘍病巣 크기의 변화

정상군의 위에서는 0.72 ± 0.34 mm의 궤양병소가 관찰되어, 궤양의 형성이 거의 인정되지 않은 반면, indomethacin 투여 24 시간 후의 대조군에서는 13.01 ± 3.68 mm의 궤양병소가 관찰되어, 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었다. 그러나 순기화중탕 125mg/kg을 한달 간 前 투여한 T1 군의 경우, 7.17 ± 2.65 mm의 궤양병소가 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 궤양병소의 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 약 44.88%의 감소를 나타내었다. 또한 순기화중탕 250 및 500mg/kg을 한달 간 前 투여한 T2 및 T3 군의 경우, 각각 6.10 ± 1.50 및 3.44 ± 0.52 mm의 궤양병소가 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 궤양병소 크기의 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 각각 약 53.09 및 73.55%의 감소를 나타내었다. 그러나 모든 실험군에서는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 궤양병소의 수적 증가가 관찰되었다 (Table 4, Fig. 2).

Table 4. Changes of size of ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration

Group	Ulcerative lesions	
	mm	%
Sham	0.72 ± 0.34	--
Control	13.01 ± 3.68	--
T1	$7.17 \pm 2.65^{**}$	- 44.88
T2	$6.10 \pm 1.50^*$	- 53.09
T3	$3.44 \pm 0.52^{\#}$	- 73.55

Remarks: Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1. * $p < 0.01$ compared to that of Sham; # $p < 0.01$ compared to that of Control; ** $p < 0.05$ compared to that of Control (M-W test).

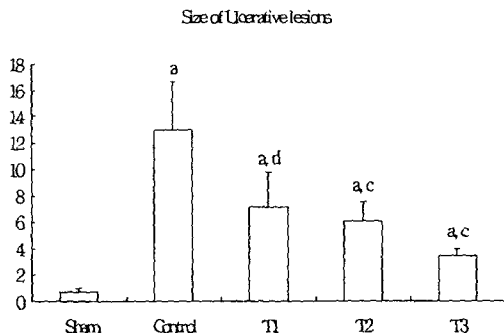


Fig. 2. Changes of size of ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration. Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1. a. $p < 0.01$ compared to that of Sham; c. $p < 0.01$ compared to that of Control; d. $p < 0.05$ compared to that of Control (M-W test).

3. 조직학적 변화

정상군에 비하여 indomethacin을 투여한 대조군에서는 육안적으로 다수의 궤양병소가 관찰되었으며, 단면상 점막아래조직의 분리현상이 뚜렷하게 관찰되었고, 이 부위에서 매우 심한 출혈소견이 관찰되었다. 한편 조직학적으로는 점막상피의 붕괴와 출혈이 관찰되었으며 일부 염증세포의 출현이 관찰되는 등, 전형적인 소화성 궤양 소견이 인정되었다. 궤양이 주로 유발된 부위는 분문부와 기저부의 경계부위로 다른 부위에 비하여 현저히 많은 궤양소가 관찰되었다. 조직의 괴사 및 점막의 붕괴는 점막 전체에 걸쳐 관찰되었다.

1) 潰瘍病巣 組織

정상군에서는 비교적 잘 발달된 위점막 상피가 관찰되었으며, 점막 상피의 손상과 염증세포의 침윤을 나타내는 궤양 병소는 관찰되지 않았으며 (Fig 3a), indomethacin을 투여한 대조군의 경우, 상피가 부분적으로 탈락되는 심한 손상을 나타내었으며, 현저한 염증세포의 침윤 및 섬유화가 관찰되었다. 또한 이러한 염증부위는 위의 가장 바깥 층인 장막층의 일부분까지 침습하는 것으로 관찰되었다 (Fig 3b). 그러나 이러한 조직학적 변성은 순기화중탕을 투여한 실험군에서 용량 의존성으로 감소되었다 (Fig 3c-e, Table 5).

Table 5. Histological scores in the ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration

Group	Epithelial damage	Infiltration of inflammatory cells	Mucosal damage
Sham	±	-	-
Control	+++	+++	++
T1	++	++	+
T2	+	+	+
T3	±	±	-

Degrees: +++ (Severe), ++ (Moderate), + (a few), ± (Rare) and - (not detect).

All Hematoxylin-Eosin Stain, $\times 40$

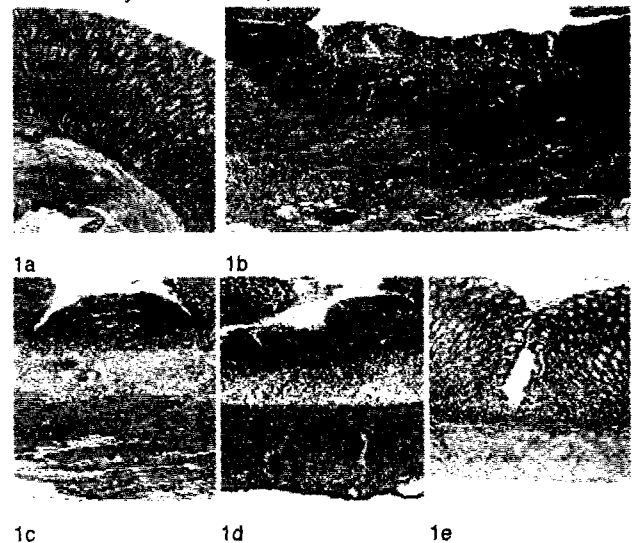


Fig. 3. Histological profiles of ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration a. Non treated normal group (Sham), b. Non treated and indomethacin dosing group (Control), c. 125mg/kg Sunkiwhajung-tang dosing group (T1), d. 250mg/kg Sunkiwhajung-tang dosing group (T2), e. 500mg/kg Sunkiwhajung-tang dosing group (T3)

2) 潰瘍病巣 周邊組織

정상군에서는 비교적 잘 발달된 위점막 상피가 관찰된 반면 (Fig 4a), indomethacin을 투여한 대조군의 경우, 위점막 표면의 점액성 염증 소견이 인정되었으며, 심한 염증세포의 침윤이 점막에서 국소적으로 인정되었다(Fig 4b). 그러나 이러한 조직학적 변성은 순기화중탕을 투여한 실험군에서 용량 의존성으로 감소되었다 (Fig 4c-e, Table 6).

All Hematoxylin-Eosin Stain, × 80

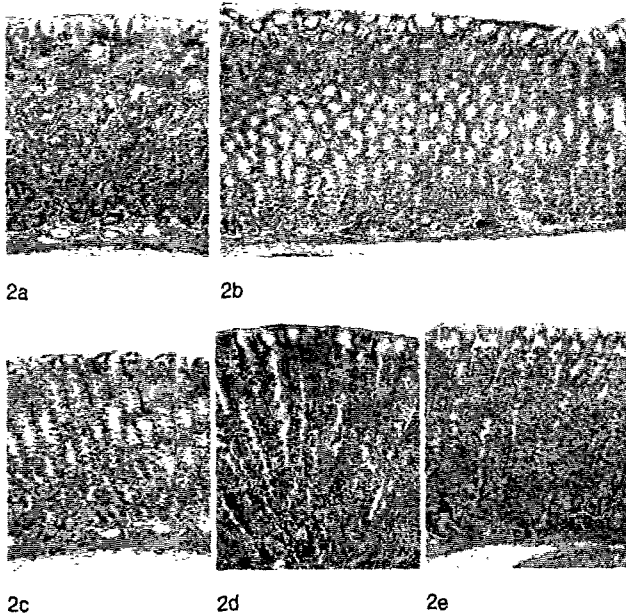


Fig. 4. Histological profiles of peri-ulcerative lesions(low magnification) after Sunkiwahjung-tang administration a. Non treated normal group (Sham), b. Non treated and indomethacin dosing group (Control), c. 125mg/kg Sunkiwahjung-tang dosing group (T1), d. 250mg/kg Sunkiwahjung-tang dosing group (T2), e. 500mg/kg Sunkiwahjung-tang dosing group (T3)

Table 6. Histological scores in the peri-ulcerative lesions after Sunkiwahjung-tang administration

Group	Epithelial damage	Infiltration of inflammatory cells	Fibrosis	Invasive Regions*
Sham	±	-	-	-
Control	++++	+++	+++	SL 1/3
T1	+++	++	+	S 1/3
T2	++	++	±	M 2/3
T3	+	±	±	M 1/3

Degrees: +++++ (Very Severe), ++++ (Severe), ++ (Moderate), + (a few), ± (Rare) and - (not detect) * Invasive regions: SL 1/3, ulcerative lesions were extended from luminal surface to 1/3 parts of serosa layers; S 1/3, ulcerative lesions were extended from luminal surface to 1/3 parts of submucosa layers; M 2/3, ulcerative lesions were extended from luminal surface to 2/3 parts of mucosal layers; M 1/3, ulcerative lesions were extended from luminal surface to 1/3 parts of mucosal layers.

또한 정상군의 위 점막 부분에서는 비교적 많은 수의 주세포와 적은 수의 벽세포가 관찰된 반면 (Fig. 5a), indomethacin을 투여한 대조군의 경우, 과증식된 벽세포와 상대적으로 감소된 주세포가 관찰되었으며, 주세포 내에서의 소화효소원 과립의 현저한 감소가 관찰되었다 (Fig. 5b). 그러나 이러한 변성은 순기화중탕을 투여한 실험군에서 용량 의존성으로 감소되었다 (Fig. 5c-e).

All Hematoxylin-Eosin Stain, × 160

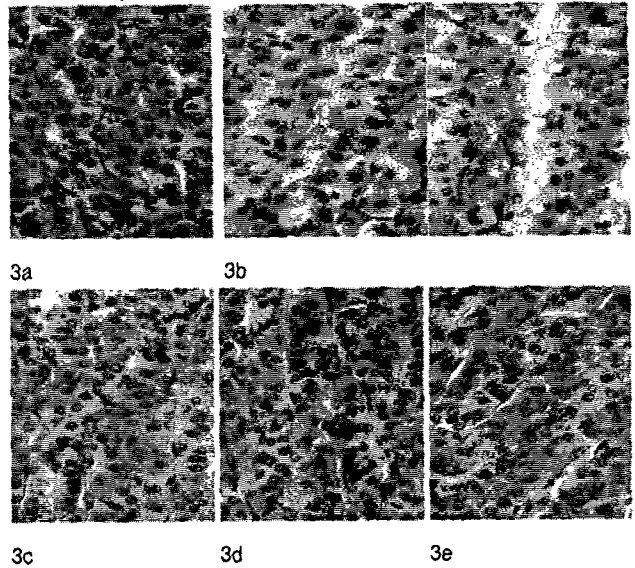


Fig 5. Histological profiles of peri-ulcerative lesions (high magnification) after Sunkiwahjung-tang administration a. Non treated normal group (Sham), b. Non treated and indomethacin dosing group (Control), c. 125mg/kg Sunkiwahjung-tang dosing group (T1), d. 250mg/kg Sunkiwahjung-tang dosing group (T2), e. 500mg/kg Sunkiwahjung-tang dosing group (T3)

3) Grimelius 양성세포

정상군에서는 비교적 잘 발달된 과립을 함유한 Grimelius 양성세포들이 점막 전체에 산재되어 다수 관찰되었으나 (Fig. 6a, 7a), indomethacin을 투여한 대조군의 경우, 현저히 감소된 Grimelius 양성세포들이 점막의 일부분에서만 관찰되었으며 (Fig. 6b), 관찰된 세포들의 함유 과립은 현저히 감소되었다 (Fig. 7b). 그러나 이러한 Grimelius 양성세포들의 변성은 순기화중탕을 투여한 실험군에서 용량 의존성으로 감소되었다 (Fig. 6c-e, 7c-e).

All Silver Stain, × 80

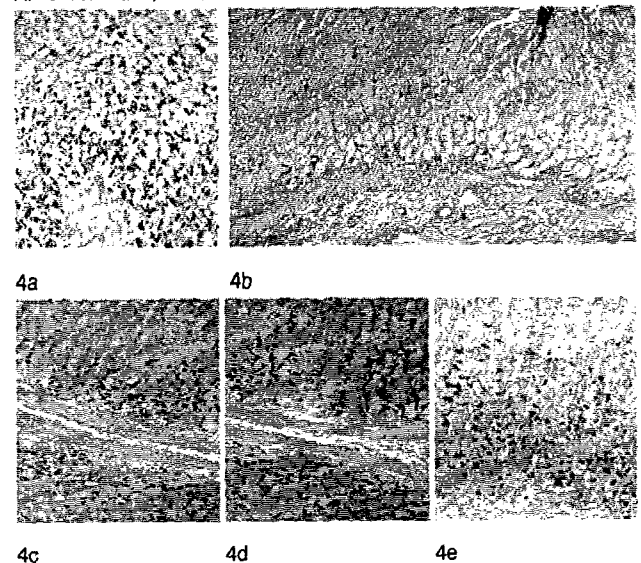


Fig 6. Histological profiles of Grimelius-positive cells(low magnification) after Sunkiwahjung-tang administration a. Non treated normal group (Sham), b. Non treated and indomethacin dosing group (Control), c. 125mg/kg Sunkiwahjung-tang dosing group (T1), d. 250mg/kg Sunkiwahjung-tang dosing group (T2), e. 500mg/kg Sunkiwahjung-tang dosing group (T3)

All Silver Stain, × 160

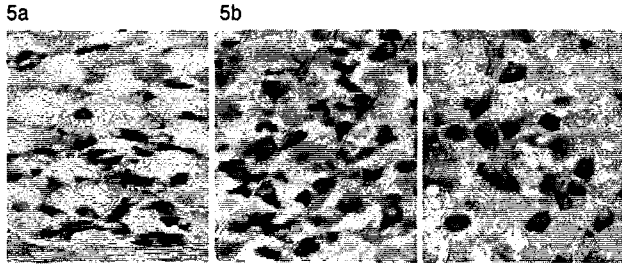
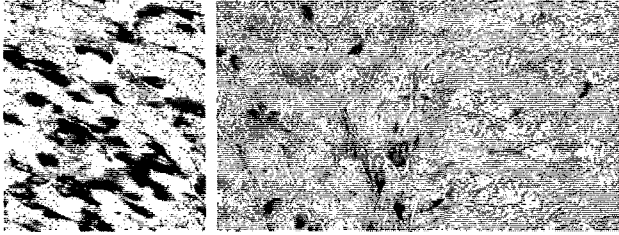


Fig 7. Histological profiles of Grimelius-positive cells (high magnification) after Sunkiwhajung-tang administration a. Non treated normal group (Sham), b. Non treated and indomethacin dosing group (Control), c. 125mg/kg Sunkiwhajung-tang dosing group (T1), d. 250mg/kg Sunkiwhajung-tang dosing group (T2), e. 500mg/kg Sunkiwhajung-tang dosing group (T3)

4) Serotonin 양성세포

정상군에서는 비교적 잘 발달된, 과립을 함유한 Serotonin 양성세포들이 점막 전체에 산재되어 다수 관찰되었으나 (Fig 8a, 9a), indomethacin을 투여한 대조군의 경우, 현저히 감소된 Serotonin 양성세포들이 점막의 일부분에서 관찰되었으며 (Fig 8b), 관찰된 세포들의 함유 과립은 현저히 감소되었다 (Fig 9b). 그러나 이러한 Serotonin 양성세포들의 변성은 순기화중탕을 투여한 실험군에서 용량 의존성으로 감소되었다 (Fig 8c-e, 9c-e).

All PAP Stain, × 80

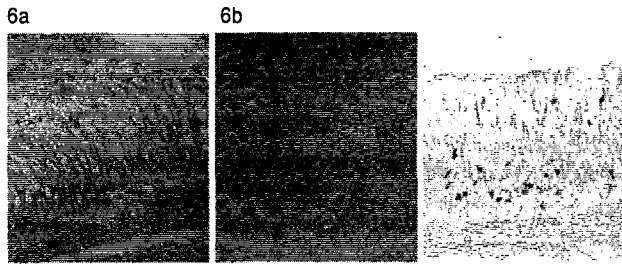
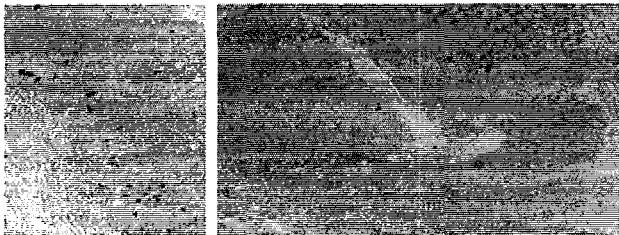


Fig 8. Histological profiles of Serotonin-positive cells (low magnification) after Sunkiwhajung-tang administration a. Non treated normal group (Sham), b. Non treated and indomethacin dosing group (Control), c. 125mg/kg Sunkiwhajung-tang dosing group (T1), d. 250mg/kg Sunkiwhajung-tang dosing group (T2), e. 500mg/kg Sunkiwhajung-tang dosing group (T3)

All PAP Stain, × 160

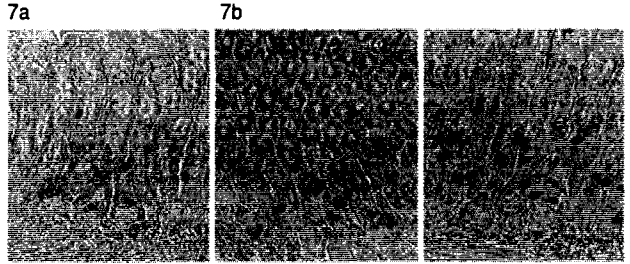


Fig 9. Histological profiles of Serotonin-positive cells (high magnification) after Sunkiwhajung-tang administration a. Non treated normal group (Sham), b. Non treated and indomethacin dosing group (Control), c. 125mg/kg Sunkiwhajung-tang dosing group (T1), d. 250mg/kg Sunkiwhajung-tang dosing group (T2), e. 500mg/kg Sunkiwhajung-tang dosing group (T3)

4. 벽세포의 수적 변화

정상군의 위에서는 200 μ m²내의 단위 면적당 벽세포의 수가 115.60 ± 15.47개로 관찰된 반면, indomethacin 투여 24시간 후의 대조군에서는 288.40 ± 84.32개의 벽세포가 관찰되어, 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 증가를 나타내었다. 그러나 순기화중탕 125mg/kg을 한달 간 前 투여한 T1 군의 경우, 188.20 ± 31.64개의 벽세포가 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 (p<0.05) 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 약 34.74%의 감소를 나타내었다. 또한 순기화중탕 250 및 500mg/kg을 한달 간 前 투여한 T2 및 T3 군의 경우, 각각 단위 면적당 142.20 ± 10.06 및 125.40 ± 9.45개의 벽세포가 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 벽세포 수의 감소가 인정되었고, 대조군에 비해 각각 약 50.69 및 56.52%의 감소를 나타내었다. 그러나 T3 군을 제외한 실험군에서는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.05) 단위 면적당 벽세포의 수적 증가가 관찰되었다 (Table 7, Fig. 10).

Table 7. Changes of parietal cell number in the peri-ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration

Group	parietal cell	
	number/200 μ m ²	%
Sham	115.60 ± 15.47	--
Control	288.40 ± 84.32	--
T1	188.20 ± 31.64 ^{**}	- 34.74
T2	142.20 ± 10.06 [*]	- 50.69
T3	125.40 ± 9.45 [*]	- 56.52

Remarks: Mean ± S. D.; Group ID was listed in Table 1.; Numbers of parietal cell were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany). * p<0.05 compared to that of Sham; # p<0.01 compared to that of Control; ## p<0.05 compared to that of Control (M-W test).

5. 주세포의 수적 변화

정상군의 뱃에서는 200 μ m²내의 단위 면적당 주세포의 수가 188.40 \pm 14.89개로 관찰된 반면, indomethacin 투여 24시간 후의 대조군에서는 44.40 \pm 14.89개의 주세포가 관찰되어, 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 감소를 나타내었다. 그러나 순기화중탕 125mg/kg을 한달 간 前 투여한 T1 군의 경우, 85.00 \pm 15.12개의 주세포가 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 (p<0.05) 증가가 인정되었고, 대조군에 비해 약 91.44%의 증가를 나타내었다. 또한 순기화중탕 250 및 500mg/kg을 한달 간 前 투여한 T2 및 T3 군의 경우, 각각 단위 면적당 112.00 \pm 14.21 및 134.80 \pm 22.68개의 주세포가 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 주세포 수의 증가가 인정되었고, 대조군에 비해 각각 약 152.25 및 203.60%의 증가를 나타내었다. 그러나 모든 실험군에서는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01 또는 p<0.05) 단위면적당 주세포의 수적 감소가 관찰되었다(Table 8, Fig. 10).

Table 8. Changes of chief cell number in the peri-ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration

Group	chief cell	
	number/200 μ m ²	%
Sham	188.40 \pm 14.89	--
Control	44.40 \pm 14.89	--
T1	85.00 \pm 15.12 ^{**}	91.44
T2	112.00 \pm 14.21 [*]	152.25
T3	134.80 \pm 22.68 [*]	203.60

Remarks: Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1; Number of chief cells were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany). *p<0.01 compared to that of Sham; **p<0.05 compared to that of Sham; #p<0.01 compared to that of Control; ##p<0.05 compared to that of Control (M-W test).

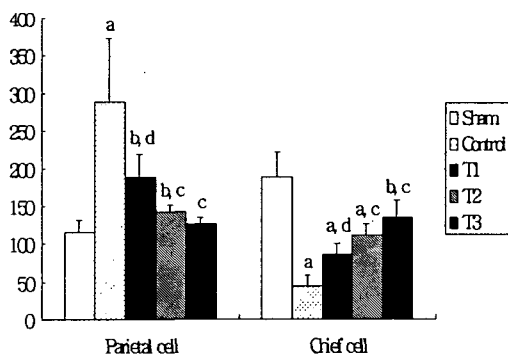


Fig. 10. Changes of number parietal and/or chief cells in the peri-ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1; Number of parietal cells were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany); a. p<0.01 compared to that of Sham; b. p<0.05 compared to that of Sham; c. p<0.01 compared to that of Control; d. p<0.05 compared to that of Control (M-W test).

6. Grimelius 양성반응세포의 수적 변화

정상군의 뱃에서는 200 μ m²내의 단위 면적당 Grimelius 양성 반응세포의 수가 231.60 \pm 34.84개로 관찰된 반면, indomethacin 투여 24시간 후의 대조군에서는 17.20 \pm 5.85개의 Grimelius 양성반응세포가 관찰되어, 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 감소를 나타내었다. 그러나 순기화중탕 125mg/kg을 한달 간 前 투

여한 T1 군의 경우, 100.40 \pm 12.54개의 Grimelius 양성반응세포가 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 증가가 인정되었고, 대조군에 비해 약 483.72%의 증가를 나타내었다. 또한 순기화중탕 250 및 500mg/kg을 한달 간 前 투여한 T2 및 T3 군의 경우, 각각 단위 면적당 132.80 \pm 18.54 및 179.80 \pm 15.25개의 Grimelius 양성반응세포가 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) Grimelius 양성반응세포 수의 증가가 인정되었고, 대조군에 비해 각각 약 672.09 및 945.35%의 증가를 나타내었다. 그러나 모든 실험군에서는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 단위 면적당 Grimelius 양성반응세포의 수적 감소가 관찰되었다 (Table 9, Fig. 11).

Table 9. Changes of Grimelius-positive cell number in the peri-ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration

Group	Grimelius-positive cell	
	number/200 μ m ²	%
Sham	231.60 \pm 34.84	--
Control	17.20 \pm 5.85	--
T1	100.40 \pm 12.54 [*]	483.72
T2	132.80 \pm 18.54 [*]	672.09
T3	179.80 \pm 15.25 [*]	945.35

Remarks: Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1; Number of Grimelius-positive cells were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany); * p<0.01 compared to that of Sham; # p<0.01 compared to that of Control (M-W test).

Number of Grimelius-positive cell

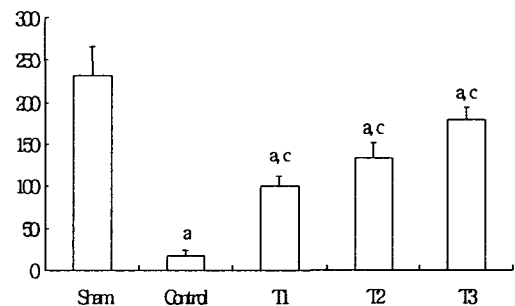


Fig. 11. Changes of number Grimelius-positive cells in the peri-ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration Mean \pm S. D.; Group ID was listed in Table 1; Number of Grimelius-positive cells were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany); a. p<0.01 compared to that of Sham; c. p<0.01 compared to that of Control (M-W test).

7. Serotonin 양성반응세포의 수적 변화

정상군의 뱃에서는 200 μ m²내의 단위 면적당 Serotonin 양성 반응세포의 수가 34.40 \pm 4.98개로 관찰된 반면, indomethacin 투여 24시간 후의 대조군에서는 6.20 \pm 3.27개의 Serotonin 양성 반응세포가 관찰되어, 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 감소를 나타내었다. 그러나 순기화중탕 125mg/kg을 한달 간 前 투여한 T1 군의 경우, 17.80 \pm 2.68개의 Serotonin 양성반응세포가 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 증가가 인정되었고, 대조군에 비해 약 187.10%의 증가를 나타내었다. 또한 순기화중탕 250 및 500mg/kg을 한달 간 前 투여한 T2 및 T3 군의 경우, 각각 단위 면적당 22.60 \pm 5.13 및 32.60 \pm 7.02개의 Serotonin

양성반응세포가 관찰되어, 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) Serotonin 양성반응세포 수의 증가가 인정되었고, 대조군에 비해 각각 약 264.52 및 425.81%의 증가를 나타내었다. 그러나 유사한 수치를 나타낸 T3 군을 제외한 실험군에서는 여전히 정상군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 단위 면적당 Serotonin 양성반응세포의 수적 감소가 관찰되었다 (Table 10, Fig. 12).

Table 10. Changes of Serotonin-positive cell number in the peri-ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration

Group	Serotonin-positive cell	
	number/200.μm ²	%
Sham	34.40 ± 4.98	--
Control	6.20 ± 3.27	--
T1	17.80 ± 2.68 [*]	187.10
T2	22.60 ± 5.13 ^{**}	264.52
T3	32.60 ± 7.02 [#]	425.81

Remarks: Mean ± S. D.; Group ID was listed in Table 1; Number of Serotonin-positive cells were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany); * $p < 0.01$ compared to that of Sham; ** $p < 0.05$ compared to that of Sham; # $p < 0.01$ compared to that of Control (M-W test).

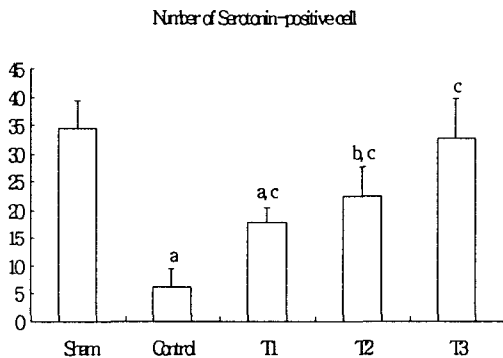


Fig. 5. Changes of number Serotonin-positive cells in the peri-ulcerative lesions after Sunkiwhajung-tang administration Mean ± S.D.; Group ID was listed in Table 1; Number of Serotonin-positive cells were calculated by automated image analyzer (SIS, Germany); a. $p < 0.01$ compared to that of Sham; b. $p < 0.01$ compared to that of Sham; c. $p < 0.01$ compared to that of Control (M-W test).

고찰

위궤양은 위액의 노출에 의한 점막 또는 점막아래 결합조직 및 근육층까지 침범되는 국한된 조직의 상실을 의미하며, 다양한 원인 즉, steroid, acetylsalicylic acid를 포함한 NSAIDs 계열의 약물, 독소, 영양결핍 및 stress에 의하여 유발된다^{4,5}). 또한 위궤양의 유발기전은, 산 및 pepsin의 점막에 대한 공격인자와 점막을 보호하는 점액 및 점막 혈류 등의 방어인자 사이에 균형이 파괴되어, 공격인자가 상대적으로 우위의 상태가 되었을 때에 궤양이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 이에 따라 치료도 제산제나 위산분비 억제제와 같은 공격인자 억제제와 궤양면의 피복제, 점액분비 촉진제, 미세순환 개선제, 조직 재생 촉진제와 같은 방어인자의 증강제로 대별할 수 있으나, 공격인자와 방어인자를 모두 해결해야 만족스러운 치료가 된다²²). 위궤양의 특징적인 자각증상은 상복부와 심장 아래부분의 동통으로 이 통증은 만성적 경

과를 취하며, 주기성을 가지고 반복되는 경향이 있고, 통증 이외의 비전형적인 증상으로는 오심, 구토, 복부 팽만감, 식욕감퇴, 체중감소 등이 있다²²⁻²⁴). 이러한 위궤양의 이러한 자각증상은 한의학적으로 胃脘痛, 吞酸·吐酸, 嗝噯 등의 範疇에 속하는 것으로 인식되고 있다^{22,25}).

순기화중탕은 陳皮, 香附子, 梔子, 白茯苓, 半夏, 白朮, 黃蓮, 枳實, 神曲, 砂仁, 甘草 및 生薑의 12종의 한약재로 구성된 方劑로 오랫동안 임상에서 궤양을 포함한 소화기질환의 치료에 사용되어져 왔으나, 실험적 연구가 미흡하여 본 연구를 시도하였다. 위궤양과 관련된 선행연구로는 태음조위탕을 비롯한 처방²⁵⁻²⁶)에 대한 실험적 연구가 있었다.

따라서 본 연구에서는 indomethacin으로 위궤양을 유발시킨 흰쥐에서 순기화중탕의 효과를 확인하기 위하여, 순기화중탕을 한달간 前투여한 후, indomethacin을 처리하고 24시간 후 형성된 위궤양 병소의 수 및 크기의 변화와 함께, 궤양의 형성과 밀접한 관계가 있는 벽세포와 주세포의 수적 및 형태학적 변화를 관찰하였으며, 이들 주세포와 벽세포를 조절하는 내분비세포의 수적·형태적 변화를 조직화학적 및 면역조직화학적 방법으로 관찰하고, 위점막 표면의 조직학적 소견을 관찰하였다. Indomethacin에 의한 위궤양 유발에 대해, Chandranath 등¹⁹)은 30mg/kg의 indomethacin을 경구 투여할 경우, 투여 1 및 6시간 후 현저한 출혈성 궤양병소가 초래된다고 하였으며, Parasher 등²⁸)은 7.5mg/kg의 indomethacin을 5% sodium bicarbonate 용액에 녹여 피하 주사할 경우 현저한 위궤양 병소가 초래된다고 하였고, Kunikata 등²⁹) 역시 35mg/kg의 indomethacin을 피하 주사할 경우 현저한 위궤양 병소가 유발되며, 10~30mg/kg의 indomethacin을 피하 주사할 경우, 장에서도 심한 궤양 병소가 초래된다고 하는 등, indomethacin에 의한 위궤양 유발은 매우 잘 알려져 있다. 또한 indomethacin에 의해 유발된 위궤양 병소는 조직학적으로 위점막 두께의 감소가 초래되며, 현저한 벽세포의 수적 증가가 초래되는 것으로 알려져 있고³⁰), indomethacin에 의한 위장관 장애는 prostaglandin의 결핍과 밀접한 관련이 있으며²⁹), 대부분 출혈성 궤양 병소를 유발하는 것으로 알려져 있다³¹). 이와 함께, Natale 등³²)은 indomethacin에 의해 유발되는 궤양병소를 조직학적으로 3가지 형태로 구별하였다. 즉, 管腔面에 존재하는 세포의 용해 形, 관강면 및 위 함요 (gastric pit) 부분에 존재하는 세포의 용해를 포함하는 形 및 점막 고유층 (lamina propria) 아래에까지 침습하여 점막면의 분리를 유발하는 形의 3가지이다. 또한 Suzuki 등³³)은 35mg/kg의 indomethacin을 피하 주사할 경우 rat의 위에서 출혈성 병소가 유발된다고 하였고, Fuji 등 (2000)은 위점막 세포에서 현저한 apoptosis가 초래된다고 하였다. 이외에도 indomethacin의 투여에 의해, 胃와 장에서 괴사성 병소 (necrotic lesions)와 염증세포의 增生 및 침윤이 관찰되며³⁴), Sagar와 Ahmed³⁵)는 indomethacin 투여에 의해 출혈성 위궤양 병소가 다발적으로 유발되며, 병소 주위에서 현저한 내분비세포 및 주세포의 감소가 초래된다고 보고하였다. 또, Miura 등³⁶)은 20mg/kg의 indomethacin 투여에 의해 소형 궤양 반점들이 투여 6시간 후에 胃에서 관찰되며, 길게 신장된 전형적

인 궤양 병소의 형성은 12 시간 후에 관찰된다고 보고하는 등 indomethacin에 의한 궤양 병소의 조직학적 소견은 이미 잘 알려져 있고, 본 연구에서도 대조군에서는 많은 출혈성 궤양병소가 관찰되었다. 또한 이들 출혈성 궤양 병소는 대조군의 경우, 위의 가장 바깥층인 장막층의 일부분까지 침습되는 등 현저한 궤양 병소가 초래되었다. 그러나, 순기화중탕 투여군에서는 이러한 조직학적 변성이 용량 의존성으로 경감되었으므로, 궤양의 예방에 유용한 효과를 나타낼 것으로 생각된다. Indomethacin으로 유발된 위궤양 병소의 수에 대해, Karadi 등³⁷⁾은 atropine 투여에 의해 형성된 궤양 병소의 수가 감소되므로 atropine이 위궤양 치료에 유용하다고 보고하였으며, Atanassova 등³⁸⁾ 역시 ethanol로 초래된 위궤양 병소의 수가 histamine H₂ 수용체 길항제인 roxatidine의 투여에 의해 감소되었으므로, 이 약물이 위궤양 치료에 매우 효과적일 것이라고 주장하였다. 이와 함께, flavonoid 유도체인 sophoradin의 효과를 평가하는데 있어서 위궤양 병소의 수적 변화를 관찰하였으며³⁹⁾, Palop 등⁴⁰⁾은 histamine H₂ 수용체 길항제인 ebrotidine의 효과를, Maity 등⁴¹⁾은 black tea 추출물의 효과를, Matsumoto 등⁶⁾은 면역억제제의 효과를 평가하는데 있어서 궤양 병소의 數的평가를 기준으로 설정하였다. 따라서 약물의 위궤양에 대한 평가時 형성된 위궤양 병소의 數的 변화는 하나의 중요한 지표가 될 것으로 생각된다. 본 연구의 결과 이전의 보고들^{6,37-41)}과 유사하게 대조군에서는 매우 많은 위궤양 병소가 형성되었으나, 순기화중탕의 투여에 의해 용량 의존성으로 이들 위궤양 병소의 數的 감소가 초래되었으므로, 순기화중탕이 위궤양의 예방에 매우 효과적일 것으로 관찰되었다.

한편 indomethacin으로 유발된 위궤양 병소의 크기에 대해, Amagase와 Okabe⁴²⁾는 형성되는 위궤양 병소의 크기가 sucralfate의 한달 간 투여에 의해 감소되므로 이 약물이 위궤양 치료에 매우 효과적이라고 보고하였으며, Arceiz 등⁴³⁾은 혈소판 유래의 성장인자의 위궤양에 대한 효과를 평가하는데 있어서 궤양 병소의 크기 변화를 지표로 설정하였다. 또한 leminoprazole⁴⁴⁾과 Omeprazole⁴⁵⁾의 위궤양에 대한 효과를 평가할 때에도 궤양 병소 크기 변화를 하나의 중요한 지표로 설정하였다. 이외에 Elliott 등⁴⁶⁾은 indomethacin 투여에 의해 유발되는 궤양병소의 크기가 골다공증 치료제인 alendronate의 투여에 의해 더 커지므로 이 약물이 궤양 치유를 억제시키는 부작용을 가지고 있다고 하는 등, 약물의 궤양치료 효과를 평가하는데 궤양 병소의 크기 변화는 매우 중요한 지표가 되는 것으로 알려져 있다. 본 실험의 결과에서도 대조군에서 현저한 궤양 병소의 크기 증가가 관찰되었으나, 순기화중탕 투여군에서는 이러한 궤양 병소의 크기가 용량 의존성으로 현저히 감소되었으므로 순기화중탕이 궤양의 예방에 매우 효과적일 것으로 생각된다.

벽세포 (parietal cell)는 포유류의 위점막 특히 기저부에 다수 존재하는 호산성세포로 HCl을 분비하는 세포로 알려져 있다¹⁻³⁾. 이들 벽세포는 염산을 분비하여 궤양형성에 직접 관련되는 것으로 알려져 있고⁴⁷⁾, 위궤양시 이들 벽세포의 數的 변화에 대해, Mochizuki 등⁴⁸⁾은 sodium taurocholate 투여에 의해 형성된 위염 시 현저한 벽세포의 수적 증가가 초래되며, 이러한 증가는

equalen sodium의 투여에 의해 용량 의존성으로 경감되므로 이 약물이 위염 및 위궤양 치료에 매우 효과적이라고 보고하였다. 또한 Valenzuela 등⁴⁹⁾은 *Campylobacter pylori*의 감염에 의해 형성된 궤양병소에서 현저한 벽세포의 증가가 관찰된다고 하였으며, Uspenski⁵⁰⁾는 십이지장 궤양 환자에서 현저한 벽세포의 증가가 관찰된다고 하여, 벽세포의 數的 증가는 위궤양을 진단하는 하나의 지표가 된다고 하였다. 따라서 약물의 위궤양에 대한 효과를 평가하는데 있어서 벽세포의 수적 변화는 매우 중요한 지표가 될 것으로 생각된다. 또한 본 연구의 결과, 대조군에서는 현저한 벽세포의 수적증가가 위궤양 병소 주변 조직에서 관찰되었으나, 순기화중탕 투여군에서는 이러한 벽세포의 수적증가가 용량 의존성으로 경감되었으므로, 궤양의 예방에 유용한 효과를 나타낼 것으로 생각된다.

주세포(chief cell)는 포유류의 위점막 특히 기저부에 다수 존재하는 호염기성세포로 pepsin의 전구물질인 pepsinogen을 분비하는 세포로 알려져 있다¹⁻³⁾. 위궤양시 이들 주세포들의 현저한 감소가 관찰되며⁵¹⁾, 십이지장 궤양과 peptic ulcer시에도 이와 유사하게 현저히 감소되는 것으로 알려져 있다⁵²⁻⁵⁴⁾. 따라서 위궤양시 주세포의 감소는 하나의 특징적인 지표로 활용될 수 있을 것으로 생각되며, 본 연구의 결과 대조군에서는 현저한 주세포의 數的감소가 초래되었다. 그러나 순기화중탕 투여군에서는 이러한 주세포의 수적감소가 용량 의존성으로 증가되었으므로, 궤양의 예방에 유용한 효과를 나타낼 것으로 생각된다. 동물의 소화관 점막에 분포하는 위장관내분비세포의 궤양시 변화에 대해, Zverkov 등⁵⁵⁾은 십이지장 궤양이 있는 환자에서 현저한 내분비세포의 감소가 관찰되며, 이는 dalargin 투여에 의해 증가되므로 이 약물이 궤양의 치료에 효과적이라고 보고하였고, Stave와 Brandtzaeg⁵⁶⁾은 위궤양 환자에서 gastrin-producing cells (G cells) 세포의 수가 현저히 감소된다고 하였으며, Penissi 등⁵⁷⁾은 ethanol로 유도된 위궤양 환자에서 현저한 serotonin 세포의 감소가 초래되며, 이러한 감소가 dehydroleucodine의 투여에 의해 차단됨으로 이 약물이 매우 효과적이라고 하였다. 또한 Ito 등⁵⁸⁾은 위염이 진행됨에 따라 점차적으로 내분비세포의 감소가 초래된다고 보고하는 등, 위궤양과 같은 소화기 질환 시 내분비세포는 현저히 감소되는 것으로 알려져 있다. 한편 Grimelius 염색은 함유 호르몬의 종류에 상관없이 거의 모든 내분비세포를 염색하는 가장 대표적인 방법이고²⁰⁾, Serotonin은 monoamine으로 구성되어 있으며, 위장관에 존재하는 내분비세포 중 가장 높은 빈도를 나타내는 것으로 알려져 있고⁵⁹⁾, 주로 위장관에서 위산분비 억제와 평활근의 수축에 관여하는 물질로 알려져 있다⁶⁰⁾. 본 연구의 결과, 대조군에서는 현저한 Grimelius 및 Serotonin 양성반응세포의 수적감소가 초래되었으나, 순기화중탕 투여군에서는 이러한 내분비 세포의 수적감소가 용량 의존성으로 증가되었으므로, 궤양의 예방에 유용한 효과를 나타낼 것으로 생각된다.

이상에서 순기화중탕 투여에 의해, 궤양병소의 조직학적 소견, 병소의 數 및 크기가 경감되고, 궤양병소 주변 조직에서 벽세포 및 주세포의 數的변화와 내분비세포의 변화 역시 경감되므로, 순기화중탕이 궤양의 예방에 매우 유용할 것으로 생각되나, 본

실험에서는 예방 효과만을 관찰하였으므로, 궤양의 치료에는 어느 정도의 약효를 나타낼지 의문이며, 독성학적인 평가 역시 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

순기화중탕의 효과를 확인하기 위하여, indomethacin으로 위궤양을 유발시킨 흰쥐에서 순기화중탕을 한달간 전투여한 후, indomethacin을 처리하고 24시간 후 형성된 위궤양 병소와 관련된 벽세포와 주세포 그리고 이들 세포를 조절하는 내분비세포의 數的·형태적 변화를 조직화학적 및 면역조직화학적 방법으로 관찰하고, 위점막 표면의 조직학적 소견을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

대조군에서는 출혈성 위궤양 소견을 중심으로 하는 현저한 조직학적 변성이 초래되었으나, 순기화중탕 투여군에서는 조직학적 변성 소견이 용량 의존적으로 감소되었다. 대조군에서는 현저한 궤양병소의 수적 증가가 관찰되었으나, 순기화중탕 투여군에서는 궤양병소의 수가 용량 의존적으로 감소되었다. 대조군에서는 현저한 궤양병소 크기의 증가가 관찰되었으나, 순기화중탕 투여군에서는 궤양병소의 크기가 용량 의존적으로 감소되었다. 대조군에서는 궤양병소 주변조직에서 현저한 벽세포의 수적 증가가 관찰되었으나, 순기화중탕 투여군에서는 벽세포의 수가 용량 의존적으로 감소되었다. 대조군에서는 궤양병소 주변조직에서 현저한 주세포의 수적 감소가 관찰되었으나, 순기화중탕 투여군에서는 주세포의 수가 용량 의존적으로 증가되었다. 대조군에서는 궤양병소 주변조직에서 현저한 Grimelius 양성반응세포의 수적 감소가 관찰되었으나, 순기화중탕 투여군에서는 Grimelius 양성반응세포의 수가 용량 의존적으로 증가되었다. 대조군에서는 궤양병소 주변조직에서 현저한 Serotonin 양성반응세포의 수적 감소가 관찰되었으나, 순기화중탕 투여군에서는 Serotonin 양성반응세포의 수가 용량 의존적으로 증가되었다.

이상에서 순기화중탕이 궤양의 예방에 매우 유용할 것으로 생각되나, 본 실험에서는 예방 효과만을 관찰하였으므로, 궤양의 치료에 대한 효과 및 독성학적인 평가 등은 역시 진행되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Banks, WJ : Applied veterinary histology, 2nd ed., William & Wilkins: Baltimore, pp. 393-396, 1986.
2. 박경아, 이원택, 박미경, 이종은 : 조직학, 고려의학. 서울, pp. 399-402, 1992.
3. Ross MH, Romrell LJ, Kaye, GI : Histology a text and atlas, 3rd ed., Williams & Wilkins: Baltimore, pp. 446-449, 1995.
4. Jones, T.J., and Hunt, R.D. : Veterinary pathology, 5th ed., Lea & Febiger: Philadelphia, pp. 1377-1397, 1983.
5. Lee, S. K., and Chi, J. G. : Color atlas of pathology, Korea Medical Publishing Co.: Seoul, pp11, 166-169, 1990.

6. Matsumoto, T., Sun, X. B., Hanawa, T., Kodaira, H., Ishii, K., and Yamada, H. : Effect of the antiulcer polysaccharide fraction from *Bupleurum falcatum* L. on the healing of gastric ulcer induced by acetic acid in rats. *Phytother. Res.*, 16:91-93, 2002.
7. Mahendran, P., Vanisree, A. J., and Shyamala Devi, C. S. : The antiulcer activity of *Garcinia cambogia* extract against indomethacin- induced gastric ulcer in rats. *Phytother. Res.*, 16:80-83, 2002.
8. Agrawal, A. K., Rao, C. V., Sairam, K., Joshi, V. K., and Goel, R. K. : Effect of *Piper longum* Linn, *Zingiber officianalis* Linn and *Ferula* species on gastric ulceration and secretion in rats. *Indian J. Exp. Biol.*, 38:994-998, 2000.
9. Wang Z.T., Du Q., Xu G.J., Wang R.J., Fu D.Z., Ng T.B. : Investigations on the protective action of *Condonopsis pilosula* (Dangshen) extract on experimentally-induced gastric ulcer in rats. *Gen. Pharmacol.*, 28:469-473, 1997.
10. Sun, X. B., Matsumoto, T., and Yamada, H. : Effects of a polysaccharide fraction from the roots of *Bupleurum falcatum* L. on experimental gastric ulcer models in rats and mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, 43:699-704, 1991.
11. Ohta, Y., Kobayashi, T., Nishida, K., Nagata, M., and Ishiguro, I. : Therapeutic effect of *Oren-gedoku-to* extract on stress-induced acute gastric mucosal lesions in rats. *Phytother. Res.*, 13:588-592, 1999a.
12. Ohta, Y., Kobayashi, T., Nishida, K., Sasaki, E., Ishiguro, I. : Preventive effect of *Oren-gedoku-to*(*Huanglian-Jie-Du-Tang*) extract on the development of stress-induced acute gastric mucosal lesions in rats. *J. Ethnopharmacol.* 67:377-384, 1999b.
13. Li, J., Takeda, H., Inazu, M., Hayashi, M., Tsuji, M., Ikoshi, H., Takada, K., and Matsumiya, T. : Protective effects of *Hange-shashin-to* on water-immersion restraint stress-induced gastric ulcers. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 20:31-37, 1998.
14. Yuzurihara, M., Ikarashi, Y., Kase, Y., Torimaru, Y., Ishige, A., and Maruyama, Y. : Effect of *Saiboku-to*, an Oriental Herbal Medicine, on gastric lesion induced by restraint water-immersion stress or by ethanol treatment. *J. Pharm. Pharmacol.*, 51:483-490, 1999.
15. Kase, Y., Yuzurihara, M., Iizuka, S., Ishige, A., and Komatsu, Y. : The effects of *hange-shashin-to* on gastric function in comparison with *sho-saiko-to*. *Biol. Pharm. Bull.*, 20:1155-1159, 1997.
16. Takase, H., Imanishi, K., Miura, O., and Yumioka, E.: A possible mechanism for the gastric mucosal protection by *oren-gedoku-to* (OGT), a traditional herbal medicine. *Jpn. J. Pharmacol.*, 51:17-23, 1989.
17. Zhang, B. M., Song, X. R. : Comparative study of the effect

- of wei-yan-ning and furazolidone in the treatment of gastritis and gastric ulcer caused by pyloric *Campylobacter*. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 9:599-600, 581, 1989.
18. 龔廷賢 : 國譯 萬病回春, 癸丑文化社: 서울, pp. 302-303, 1984.
 19. Chandranath, S. I., Bastaki, S. M., and Singh, J. : A comparative study on the activity of lansoprazole, omeprazole and PD-136450 on acidified ethanol-and indomethacin-induced gastric lesions in the rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 29:173-180, 2002.
 20. Grimelius L.: A silver nitrate staining for α 2-cells in human pancreatic islets. *Acta. Soc. Med. Upsal.*, 73:243-270, 1968.
 21. Sternberger, L. A. : Immunocytochemistry, 2nd ed., John Wiley & Sons: New York, pp. 104-149, 1979.
 22. 何紹奇. : 現代中醫內科學. 中國醫藥學技術出版社: 北京, pp. 294-295, 298, 1992.
 23. 李乾枸 : 中醫胃腸病學. 中國醫藥學技術出版社: 河北, pp. 448, 450, 1993.
 24. 張介賓 : 景岳全書. 人民衛生出版社: 北京. pp. 467-468, 486-487, 545-547, 1994.
 25. 박동언, 김달래 : 태음조위당의 궤양억제효능에 관한 연구, *사상의학회지*, 9(2):227-243, 1997.
 26. 성은미, 백태현 : 황기건종합이중탕이 항궤양 및 위장관 기능에 미치는 효과에 대한 실험적 연구, *대한한방내과학회지*, 18(1):242-254, 1997.
 27. 백동진 : 가마귀비탕이 흰쥐의 위궤양에 미치는 영향, *한의학회지*, 17(2):277-290, 1996.
 28. Parasher, G., Frenklakh, L., Siddiqui, T., Nandi, J., and Levine, R. A. : Nitric oxide inhibitors ameliorate indomethacin-induced enteropathy in rats. *Dig. Dis. Sci.*, 46:2536-2541, 2001.
 29. Kunikata T., Araki H., Takeeda M., Kato S., Takeuchi K. : Prostaglandin E prevents indomethacin-induced gastric and intestinal damage through different EP receptor subtypes. *J. Physiol. Paris*, 95:157-163, 2001.
 30. Farrell, J. J., Taupin, D., Koh, T. J., Chen, D., Zhao, C. M., Podolsky, D. K., and Wang, T. C. : TFF2/SP-deficient mice show decreased gastric proliferation, increased acid secretion, and increased susceptibility to NSAID injury. *J. Clin. Invest.* 109:193-204, 2002.
 31. Gharzouli, K., Gharzouli, A., Amira, S., and Khennouf, S. : Protective effect of mannitol, glucose-fructose-sucrose-maltose mixture, and natural honey hyperosmolar solutions against ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 53:175-180, 2001.
 32. Natale, G., Lazzeri, G., Blandizzi, C., Gherardi, G., Lenzi, P., Pellegrini, A., and Del Tacca, M. : Seriate histomorphometry of whole rat stomach: an accurate and reliable method for quantitative analysis of mucosal damage. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 174:17-26, 2001.
 33. Suzuki K., Araki H., Komoike Y., Takeuchi K. : Permissive role of neutrophils in pathogenesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Med. Sci. Monit.*, 6:908-914, 2000.
 34. Yamagiwa, S., Yoshida, Y., Halder, R. C., Weerasinghe, A., Sugahara, S., Asakura, H., and Abo, T. : Mechanisms involved in enteropathy induced by administration of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *Dig. Dis. Sci.*, 46:192-199, 2001.
 35. Sagar, V., and Ahamed, R. N. : Gastric mucosal cellular changes induced by indomethacin (NSAID) in male albino rats. *Indian. J. Exp. Biol.*, 37:365-369, 1999.
 36. Miura, S., Suematsu, M., Tanaka, S., Nagata, H., Houzawa, S., Suzuki, M., Kurose, I., Serizawa, H., and Tsuchiya, M. : Microcirculatory disturbance in indomethacin-induced intestinal ulcer. *Am. J. Physiol.*, 261:G213-219, 1991.
 37. Karadi, O., Bodis, B., Szabo, I., Rumi, G., and Mozsik, G. : Difference between the effect of acute and chronic surgical vagotomy on the cytoprotective action of atropine against indomethacin-induced mucosal lesions on the gastrointestinal tract in rats. *J. Physiol. Paris*, 93:487-490, 1999.
 38. Atanassova, R., Petkov, O., Ivanov, C., Valchanova, N., and Bozhikov, M. : Effects of 4-(4-bromophenyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride on acute gastric lesions, acid secretion in rats and on some hemodynamic parameters in cats. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 21:39-46, 1999.
 39. Brzozowski, T., Konturek, S. J., Kwiecien, S., Pajdo, R., Drozdowicz, D., Sliwowski, Z., and Muramatsu, M. : SU-840, a novel synthetic flavonoid derivative of sophoradin, with potent gastroprotective and ulcer healing activity. *J. Physiol. Pharmacol.*, 49:83-98, 1998.
 40. Palop, D., Romero, A., Villamayor, F., Conejo, L., Sacristan, A., Ortiz, J. A. : Effect of ebtrodine on ethanol-induced gastric mucosal damage in the rat. Comparative study with other H2-receptor antagonists. *Arzneimittelforschung*, 47:450-454, 1997.
 41. Maity, S., Vedasiromoni, J. R., Ganguly, D. K.: Anti-ulcer effect of the hot water extract of black tea (*Camellia sinensis*). *J. Ethnopharmacol.*, 46:167-174, 1995.
 42. Amagase, K., and Okabe, S.: A new ulcer model, "unhealed gastric ulcers", induced by chronic treatment with indomethacin in rats with acetic acid ulcers. *J. Physiol. Pharmacol.*, 50:169-181, 1999.
 43. Arceiz, E., Lanás, A., Ortego, J., Sainz, R.: Platelet-derived growth factor reverses the effects induced by NSAIDs on ulcer healing. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 9:1179-1184, 1997.

44. Tsukimi, Y., Nozue, C., Okabe, S. : Effects of leminoprazole, omeprazole and sucralfate on indomethacin-induced delayed healing of kissing gastric ulcers in rats. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 11:335-340, 1996.
45. Inauen, W., Wyss, P. A., Kayser, S., Baumgartner, A., Schurer-Maly, C. C., Koelz, H. R., and Halter, F. : Influence of prostaglandins, omeprazole, and indomethacin on healing of experimental gastric ulcers in the rat. *Gastroenterology*, 95:636-641 1998.
46. Elliott, S. N., McKnight, W., Davies, N. M., MacNaughton, W. K., Wallace, J. L. : Alendronate induces gastric injury and delays ulcer healing in rodents. *Life Sci.*, 62:77-91, 1998.
47. Bandyopadhyay, D., Biswas, K., Bhattacharyya, M., Reiter, R. J., and Banerjee, R. K. : Gastric toxicity and mucosal ulceration induced by oxygen-derived reactive species: protection by melatonin. *Curr. Mol. Med.*, 1:501-513, 2001.
48. Mochizuki, S., Matsumoto, M., Wakabayashi, S., Kosakai, K., Tomiyama, A., and Kishimoto, S. : Therapeutic effect of egualen sodium (KT1-32), a new antiulcer agent, on chronic gastritis induced by sodium taurocholate in rats. *J. Gastroenterol.*, 31:785-792, 1996.
49. Valenzuela, M., Martin-Ruiz, J. L., Cahallero-Plasencia, A. M., Alvarez-Cienfuegos, I., Nogales, F. F., Guilarte, J., and Pena, J. F. : Parietal cell hyperactivity is not due to *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer. *Am. J. Gastroenterol.*, 91:2114-2119, 1996.
50. Uspenskii, V. M. : Morphometric characteristics of fundal glands of the stomach in duodenal ulcer and pre-ulcer condition. *Arkh. Patol.*, 40:22-28, 1978.
51. Dial, E. J., Hall, L. R., Romero, J. J., Lechago, J., Fox, J. G., and Lichtenberger, L. M.: Altered gastrin regulation in mice infected with *Helicobacter felis*. *Dig. Dis. Sci.*, 45:1308-1314, 2000.
52. Azarenko, V. V., and Samsonov, V. A. : Changes in the intermediary glands of the gastric mucosa in peptic ulcer of different localization in morphometric interpretation. *Arkh. Patol.*, 40:40-45, 1978.
53. Testino, G.: Chief cell mass after short-term ranitidine treatment for duodenal ulcer. *Hepatogastroenterology*, 39:358-361, 1992.
54. Perasso, A., Testino, G., and Ansaldi, F. : Gastric chief cell mass in duodenal ulcer. *Acta. Gastroenterol. Latinoam*, 23:5-11, 1993.
55. Zverkov, I. V., Vinogradov. V. A., Bulgakov, S. A., Smagin, V. G., Shcherbakova, N. V. : Gastrin, gamma-endorphin and somatostatin cells of the stomach and duodenum in patients with duodenal ulcer treated with dalargin. *Ter. Arkh.*, 59:48-53, 1987.
56. Stave R., Brandtzaeg P.: Immunohistochemical investigation of gastrin-producing cells (G cells). Estimation of antral density, mucosal distribution, and total mass of G cells in resected stomachs from patients with peptic ulcer disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 13:199-203, 1978.
57. Penissi, A., Mariani, L., Souto, M., Guzman, J., and Piezzi, R.: Changes in gastroduodenal 5-hydroxytryptamine-containing cells induced by dehydroleucodine. *Cells Tissues Organs*, 166:259-266, 2000.
58. Ito, H., Yokozaki, H., Tokumo, K., Nakajo, S., and Tahara, E.: Serotonin-containing EC cells in normal human gastric mucosa and in gastritis. Immunohistochemical, electron microscopic and autoradiographic studies. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, 409:313-423, 1986.
59. El-Salhy M., Winder E., Lundqvist M. : Comparative studies of serotonin-like immunoreactive cells in the digestive tract of vertebrates. *Biomedical Res.* 6:371-375, 1985.
60. Guyton, A. C. : Secretory functions of the alimentary tract. In: Guyton, A. C. (ed.), *Textbook of medical physiology*, WB Saunders: Philadelphia, pp 801-815, 1988.