

몰핀 투여로 敏感化된 실험동물의 行動 및 腦 側核의 도파민 遊離에 대한 鍼 효과

류영수*

원광대학교 한의과대학 신경정신과학교실

Effect of Acupuncture on Behavior and Dopamine Release in the Nucleus Accumbens in rats Sensitized to Morphine

Yeoung Su Lyu*

Department of Oriental Neuropsychiatry Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang University

Studies have shown that both the psychomotor stimulant effects and rewarding properties of addictive drugs, including morphine, are sensitized by repeated drug administration and it is suggested that both of these effects are mediated by the same or closely overlapping dopamine systems. Specifically, the mesolimbic dopamine system has been implicated in the reinforcing and sensitizing properties of morphine. In oriental medicine, Shenmen (HT7) point on the heart channel has been used to treat mental and psychosomatic disorders. This study was designed to investigate the effect of acupuncture on acute and repeated morphine-induced changes in extracellular dopamine levels using in vivo microdialysis and morphine-induced behavioral changes. In the morphine sensitization experiment, male Sprague-Dawley rats were treated twice a day for three days with increasing doses of morphine (10, 20 and 40 mg/kg, s.c.) or with saline. After 15 days of withdrawal, rats were challenged with morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.). Acupuncture was applied at bilateral Shenmen (HT7) points for 1 min after the morphine challenge. In the acute experiment, rats also received acupuncture for 1 min after an injection of morphine hydrochloride (5 mg/kg, s.c.). Results showed that acupuncture at the specific acupoint HT7, but not at control points (tail) significantly decreased both dopamine release and behavior induced by a systemic morphine challenge or a single sc morphine injection in the acute animals. These results suggest that reduction in sensitization may be one mechanism whereby acupuncture alleviates morphine craving in addicts.

Key words : nucleus accumbens, striatum, morphine, dopamine, Shenmen

서 론

최근 급격한 사회 경제의 변화에 따른 현대인의 스트레스로 불안이나 긴장에서 벗어나기 위해서 약물에 의존하려는 경향이 많아져 약물 남용은 사회적으로 매우 중요한 문제로 대두되고 있다. 이 가운데 특히 마약중독은 전 세계적으로 가장 심각한 정신질환중의 하나이다¹⁾. 몰핀은 강화 효과를 통하여 탐닉 현상이 생기는데, 몰핀의 급성투여에 의한 강화 작용 및 행동적 민감화 반응은 중뇌 변연계가 중요한 역할을 맡고 있으며^{3,4)}, 특히 몰핀

과 같은 중독성 약물에 의한 행동적 민감화의 신경적 근저(neural substrate)는 중추 도파민 신경세포와 그 표적 영역인 축핵(nucleus accumbens) 및 선조체(striatum)인 것으로 알려져 있다^{5,6)}. 중뇌 변연계는 도파민을 주요 신경 전달 물질로 사용하는 데 이 도파민이 몰핀 및 신경흥분제 투여로 농도가 증가하면 보행성 활동량이 증가하게 되는데 이는 생화학적인 측면인 도파민과 행동학적인 측면인 보행성 활동량이 깊은 관련이 있다는 실험적 근거를 제시하는 것이며, 행동적 민감화 현상은 약물 남용의 발달과 약물로 유도된 정신병의 지표로 이용되어지고 있다^{7,8)}. 현재 전 세계적으로 약물 중독 치료 프로그램의 하나로써 鍼이 채택되어 사용되고 있는데, 특히 鍼은 약물 남용자의 급단 증상 치료에 대한 효과가 과학적으로 소개되고 있으나 아직도 약물

* 교신저자 : 류영수, 전주시 덕진구 덕진동 2가 142-1, 원광대 전주한방병원
 · E-mail : yslyu@wonkwang.ac.kr Tel : 063-270-1021
 · 접수 : 2003/02/12 · 수정 : 2003/03/20 · 채택 : 2003/04/09

중독에 대해 사용되는 鍼 효능에 대한 연구는 부족한 실정이다^{9,10}. 기존의 국내의 약물 남용과 鍼 에 관한 연구 논문을 살펴보면, Wen¹¹은 電針 刺戟이 아편 중독자의 금단 증상을 완화한다 하였고, Lipton¹²은 코카인 남용자들을 대상으로 耳鍼을 시술한 결과 cocaine에 대한 갈망과 섭취를 줄였다고 하였다. Han¹³은 經穴의 자극이 헤로인 약물 중독 치료에 효과적이라 하였고, Wu¹⁴는 흰 쥐에서 電針의 아편 금단 증상 억제 효과 및 電針 작용 기전은 enkephaline을 매개한다고 하였으며, Yosimoto¹⁵는 電針 刺戟이 알콜 섭취 행동의 증가를 억제하는 작용을 한다는 보고를 하였다. 神門穴(HT7)은 手少陰心經의 穴이며 心經의 原穴로써¹⁶ 心悸亢進, 神經衰弱, 癡呆, 癲狂, 癲癇, 健忘症, 不眠症 등의 病症에 鎮靜作用에 효능이 있는 것으로 사용되고 있어 약물남용으로 인한 행동적 민감화와 중추신경계에 영향을 미칠 것으로 기대된다¹⁷.

이에 著者は 본 실험에서 급성 몰핀 투여로 유발된 행동적 민감화 현상을 통하여 확립된 몰핀 중독 동물 모델에서 神門穴 鍼 刺戟이 측핵에서의 도파민 및 그 대사물질인 DOPAC, HVA의 함량 변화와 행동 활동량 변화에 미치는 효과를 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 실험 동물

대한 실험 동물 센터로부터 구입한 웅성 Spraque-Dawley계 흰 쥐(급성 280~320g ; 만성 150~200g)를 7일 정도 밤낮의 주기가 12:12 시간으로 통제된 사육실(온도는 22±3℃, 습도는 50±10%)에서 적응시킨 후 사용하였고 동물은 각 cage당 3~4마리씩 두었으며, 물과 사료를 자유로이 섭취하도록 하였다.

2. 몰핀 투여 방법

급성 몰핀 투여는 morphine hydrochloride를 용량 5 mg/kg 로 피하 투여 하였다.

3. 수술

절회 기간 11일째 실험 동물을 sodium pentobarbital (50 mg/kg, i. p.) 로 마취한 후 stereotaxic frame에 고정시키고 두피를 절개하였다. Paxinos등¹⁸의 rat brain atlas를 참고하여 bregma를 기준으로 다음 coordinate를 이용하여 microdialysis probe 삽입을 위한 guide cannula를 설치하였다: nucleus accumbens shell (AP 1.7, ML 0.8, DV-6.0), nucleus accumbens core (AP 1.2, ML 1.6, DV-6.0). 4일간의 회복기를 가진 후 microdialysis system에 연결하였다.

4. 鍼 刺戟

급성 몰핀 투여에 의한 dopamine, DOPAC, HVA 함량에 미치는 刺戟의 효과를 알아보기 위하여 실험 동물을 각 군 마다 6~9마리를 배정하였다. 급성 몰핀 투여 실험에서는 취혈 자세만 취하는 대조군(몰핀 투여만 하였음), 비경혈 부위인 꼬리刺戟群

(Tail), 경혈 부위인 神門穴 刺戟群(Shenmen, HT7)으로 구분하여 몰핀(5 mg/kg, s.c.) 투여 직후 經穴 양 측에 1분간 刺戟하였다. 사용한 鍼의 직경은 0.18 mm, 길이 20 mm이며 수직으로 경혈 자리에 깊이 3 mm로 插入하고 插入 및 拔針시 捻轉하였다.

5. Microdialysis 방법

Guide cannula를 통하여 미세 투석법을 위한 microdialysis probe (CMA/11, cuprophane dialysis membrane, 6000 Dalton, 2 mm length)를 삽입한 후, 인공 뇌 척수액(artificial CSF)을 1.5 μ l/min의 유속 (CMA/100 Microinjection pump)으로 probe에 관류하였다. 인공 뇌 척수액은 NaCl (150mM), KCl(3.0 mM) , CaCl₂(1.4 mM), MgCl₂(0.8 mM)을 10 mM phosphate buffer(pH 7.1)에 용해하여 사용하였다. Microdialysis probe의 probe recovery는 사용 전 인공 뇌 척수액에 용해한 dopamine, DOPAC, HVA 표준액에서 투석을 통하여 구하여 미세 투석액의 절대 농도치를 구하였다. Bowl cage 속에서 흰 쥐가 자유로이 움직이는 상태에서 microdialysis system을 통해 3시간 동안 20분(유속 1.5 μ l/min) 간격으로 세포외액을 취하고 연속 3개의 microdialysate의 dopamine, DOPAC, HVA 농도가 10%이내가 되었을 때 3개의 평균값을 baseline으로 하였으며 HPLC (high performance liquid chromatography)를 이용하여 분석하였다.

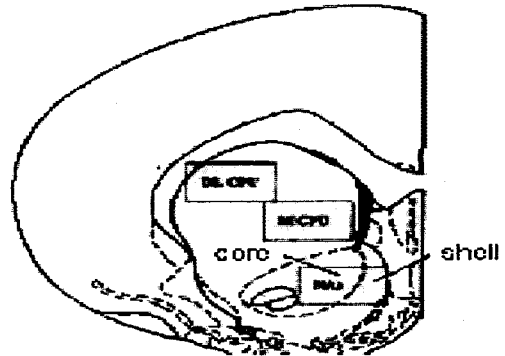


Fig. 1. Schematic representation of nucleus accumbens shell and core

6. HPLC를 이용한 microdialysate 정량(Dopamine, DOPAC, HVA)

이동상의 조성은 75 mM sodium phosphate monobasic, 1.7 mM sodium octane sulfonate 25 μ M EDTA, 0.714 mM triethylamine and 10% acetonitrile, pH 3.0으로 하였으며 mobile phase는 Sykam 7121 pump를 이용하여 1.0 ml/min의 유속으로 흘렸다. HPLC 조건은 column : (HR-80, 80×4.6 mm, 3 μ m patical size ; ESA), coulometric detector (ESA, Coulochem II, Model 5200A with analytical cell, Model 5014B, Guard cell Model 5020). guard cell : 400 mV, screen electrode : -100 mV, detection electrode : 320 mV으로 하였다.

7. 조직 검사

Microdialysis 실험이 끝난 후 microdialysis probe의 위치가

nucleus accumbens(shell 과 core)에 있는지 확인하기 위해 조직 검사를 하였다. Sodium pentobarbital (80mg/kg, i.p.)를 주사하여 마취한 뒤 흉곽을 열어 descending aorta를 결찰하고 심첨부위를 천자하여 saline 및 formalin/glucose용액을 관류하였다. 두 개골로부터 뇌를 분리하여 formalin/glucose 용액에 저장한 후 Vibratome을 이용하여 뇌절편을 만들어 cresyl violet 염색을 하였다. Paxinos 와 Watson의 atlas에서 주어진 coordinate를 참고하여 probe의 위치를 확인하고 원하는 위치에서 벗어난 sample의 결과는 제외하였다.

8. 통계 처리

신경 화학적 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화의 실험 결과에 대한 통계분석은 반복 변량 분석법 (repeated ANOVA)으로 분석하였으며, 사후 검증은 Tukey test를 통해 검증하였고, 또한 행동 실험 결과는 반복 변량 분석법 (repeated ANOVA)으로 분석하였으며, 사후 검증은 Tukey test를 통해 검증하였다.

결 과

1. 급성 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens shell 부위의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과

웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐에게 급성 몰핀 (5 mg/kg, s.c.) 투여로 인한 nucleus accumbens shell에서 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과를 microdialysis 및 HPLC를 이용하여 확인하였다.

1) dopamine 함량 변화에 대한 鍼의 효과

급성 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens shell에서의 dopamine 함량 변화는 대조군이 몰핀 투여 전 기저 농도 (10.04±1.69 nM)에 비해 최고 238.00±7.86%까지 증가하였으며 꼬리군은 기저 농도 (8.41±1.18 nM)에 비해 최고 227.33±12.48%까지 증가하여 대조군과 같은 크기의 dopamine 상승을 보였다.

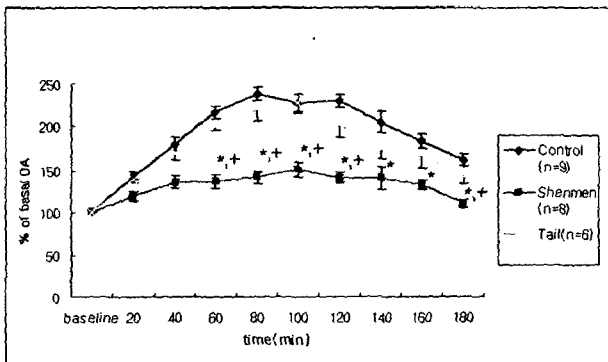


Fig. 2. Effect of acupuncture on changes in extracellular dopamine levels in nucleus accumbens shell of rat challenged with morphine. Male Sprague-Dawley rats received acupuncture at bilateral HT7 (Shenmen, n=8) point for 1 min after subcutaneous injection of morphine hydrochloride (Control, n=9). Tail (Tail, n=6) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of dopamine in each sample expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test. *, P(0.05 as compared with the corresponding data of Control group. +, P(0.05 as compared with the corresponding data of Tail group.

몰핀 투여 후 神門穴(HT7)에 1분간 刺鍼한 결과 몰핀 투여 전 기저농도 (8.33±1.15 nM)에 비해 최고 150.50±7.51% 증가하여 사후 검증 (Tukey test)결과 神門穴 刺鍼群이 대조군에 비해 dopamine 유리가 유의하게 억제되었다. (p<0.05) (Fig. 2).

2) DOPAC 함량 변화에 대한 鍼의 효과

급성 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens shell에서의 DOPAC 함량 변화는 대조군이 몰핀 투여전 기저 농도 (1439.55±284.65 nM)에 비하여 몰핀 투여 120분경에 122.25±8.89%로 가장 크게 증가하였으며 꼬리군은 기저 농도 (1576.82±601.00 nM)에 비해 120.22±5.21% 증가하여 대조군과 같은 크기의 DOPAC 상승을 보였다. 몰핀 투여 후 神門穴에 1분간 刺鍼한 결과 118.23±7.45% 증가하여 神門穴 刺鍼群이 대조군에 비해 DOPAC 함량을 감소하는 경향이 있었으나 유의성은 없었다(Fig. 3).

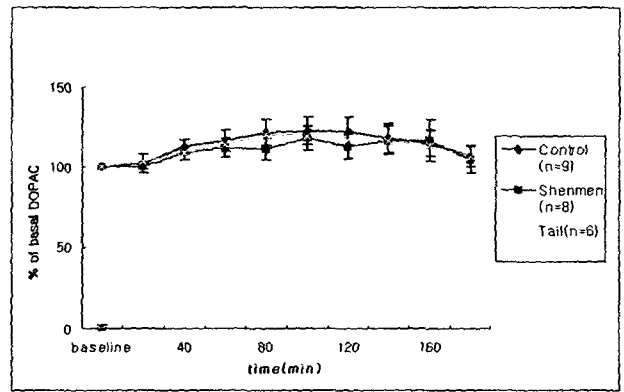


Fig. 3. Effect of acupuncture on changes in extracellular DOPAC levels in nucleus accumbens shell of rat challenged with morphine. Male Sprague-Dawley rats received acupuncture at bilateral HT7 (Shenmen, n=8) points for 1 min after subcutaneous injection of morphine hydrochloride (Control, n=9). Tail (Tail, n=6) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of DOPAC in each sample expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test.

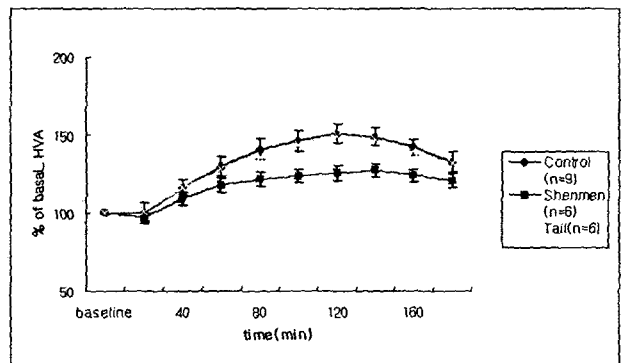


Fig. 4. Effect of acupuncture on changes in extracellular HVA levels in nucleus accumbens shell of rat challenged with morphine. Male Sprague-Dawley rats received acupuncture for 1min at corresponding to bilateral HT7 (Shenmen, n=6) point for 1 min after subcutaneous injection of morphine hydrochloride (Control, n=9). Tail (Tail, n=6) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of HVA in each sample expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test.

3) HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과

급성 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens shell에서의 HVA 함량 변화는 대조군이 몰핀투여 전 기저농도 (1848.07±2372.39 nM)에 비해 몰핀 투여 120 분경에 150.48±6.39% 증가하였으며 꼬리군은 기저농도 (1666.01±434.40 nM)에 비해 148.72±7.03% 증가하여 대조군과 같은 크기의 HVA 상승을 보였다. 몰핀 투여 후 神門穴에 1분간 刺鍼한 결과 127.29±4.45% 증가하여 神門穴 刺鍼群이 대조군 및 꼬리군에 비하여 HVA함량을 감소하는 경향이 있었으나 유의한 차이가 없었다(Fig. 4).

2. 급성 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens core 부위의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과

웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐에게 급성 몰핀 (5 mg/kg, s.c.) 투여로 인한 nucleus accumbens core에서의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과를 microdialysis 및 HPLC를 이용하여 확인하였다.

1) dopamine 함량 변화에 대한 鍼의 효과

급성 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens core에서의 dopamine 함량 변화는 대조군이 몰핀 투여 전의 기저농도 (9.40±0.82 nM)에 비해 최고 177.43±5.82%까지 증가하였으며 꼬리군은 기저 농도(9.29±1.09 nM)에 비해 최고 169.17±1.89%까지 증가하여 대조군과 거의 같은 크기의 dopamine 상승을 보였다. 몰핀 투여 후 神門穴에 1분간 刺鍼한 결과 몰핀 투여 전의 기저 농도 (8.41±0.52 nM)에 비해 142.13±15.24% 증가하여 사후 검증 (Tutey test)결과 神門穴 刺鍼群이 대조군에 비하여 dopamine유리가 유의하게 억제되었다 (p<0.05).

아울러 nucleus accumbens core에서는 급성 몰핀 투여후 dopamine의 상승이 있었으나 shell에 비하여 적었고 神門穴 刺鍼의 dopamine 상승 억제 효과는 shell에서의 효과보다 적게 나타났다(Fig. 5).

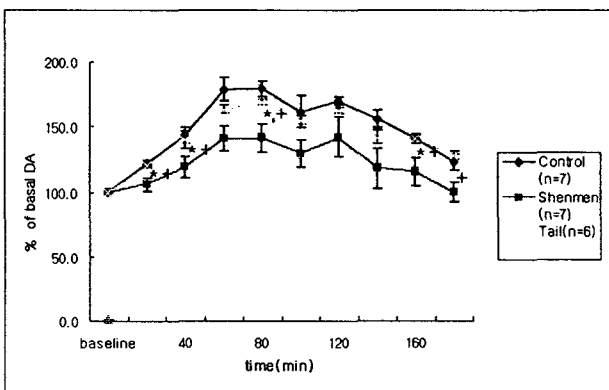


Fig. 5. Effect of acupuncture on changes in extracellular dopamine levels in nucleus accumbens core of rat challenged with morphine. Male Sprague-Dawley rats received acupuncture for 1min at corresponding to bilateral HT7 (Shenmen, n=7) point for 1 min after subcutaneous injection of morphine hydrochloride (Control, n=7). Tail (tail, n=6) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of dopamine in each sample expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test. *, P<0.05 as compared with the corresponding data of Control group. +, P<0.05 as compared with the corresponding data of Tail group.

2) DOPAC 함량 변화에 대한 鍼의 효과

급성 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens core에서의 DOPAC 함량 변화는 대조군이 몰핀 투여 전의 기저 농도 (1246.21±191.51 nM)에 비해 124.14±11.03%까지 증가하였으며 꼬리군은 기저 농도(1412.82±99.45 nM)에 비해 114.91±9.34% 증가하였고, 몰핀 투여 후 神門穴에 1분간 刺鍼한 결과 105.37±4.55% 증가하여 사후 검증(Tutey test)결과 각 군간의 유의한 차이는 없었으나 대조군에 비하여 DOPAC 함량이 억제되는 경향을 보였다(Fig. 6).

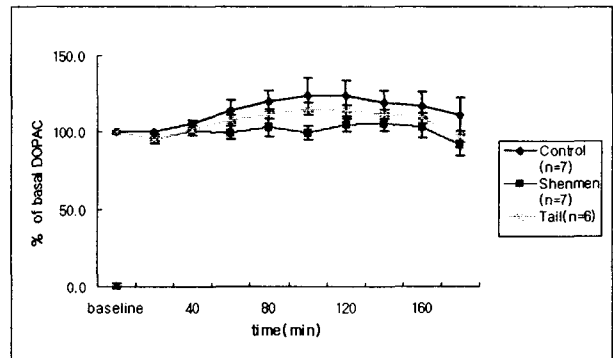


Fig. 6. Effect of acupuncture on changes in extracellular DOPAC levels in nucleus accumbens core of rat challenged with morphine. Male Sprague-Dawley rats received acupuncture for 1min at corresponding to bilateral HT7 (Shenmen, n=7) point for 1 min after subcutaneous injection of morphine hydrochloride (Control, n=7). Tail (tail, n=6) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of DOPAC in each sample expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test.

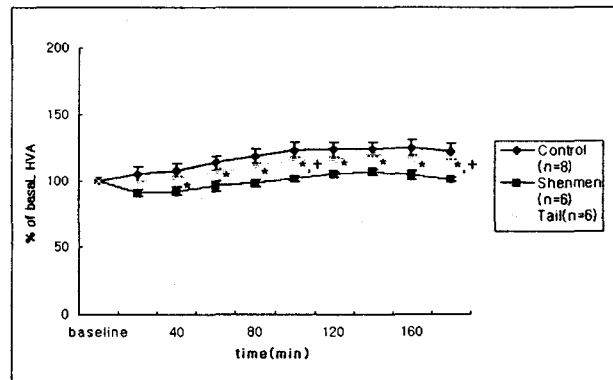


Fig. 7. Effect of acupuncture on changes in extracellular HVA levels in nucleus accumbens core of rat challenged with morphine. Male Sprague-Dawley rats received acupuncture at bilateral HT7 (Shenmen, n=6) point for 1 min after subcutaneous injection of morphine hydrochloride (Control, n=8). Tail (Tail, n=6) was used as control site to avoid the direct effect of mechanical stimulation. Results are means ± SEM of the amount of HVA in each sample expressed as the percent of the basal values. Data were analyzed by repeated ANOVA and followed by Tukey test. *, P<0.05 as compared with the corresponding data of Control group. +, P<0.05 as compared with the corresponding data of Tail group.

3) HVA 함량 변화에 대한 鍼의 효과

급성 몰핀 투여에 의한 nucleus accumbens core에서의 HVA 함량 변화는 대조군이 몰핀투여 전의 기저농도 (2917.29±447.65 nM)에 비해 124.58±5.72% 증가하였으며 꼬리군

은 기저농도(1900.44±470.13 nM)에 비해 120.13±2.20% 증가하여 대조군과 같은 크기의 HVA 상승을 보였다. 물핀 투여 후 神門穴에 1 분간 刺鍼한 결과 105.37±4.55% 증가하여 사후 검증(Tutey test)결과 대조군에 비하여 HVA함량이 유의하게 억제되었다 ($p<0.05$) (Fig. 7).

고 찰

약물 남용과 금단 치료를 위한 鍼의 효능이 서양 의학에서 크게 주목을 받고 있으며 鍼은 일부에서는 많은 약물 해독 프로그램의 표준 치료법으로 채택되고 있다. 그러나 약물 중독 치료를 위한 鍼의 역할에 대해서는 아직 많은 논란이 있다¹⁹). 그럼에도 불구하고 미국 및 유럽에서 매일 오천 명 이상의 환자에게 耳鍼을 비롯한 鍼 시술이 시행되고 있다²⁰⁻²⁷). 이것은 아직도 鍼의 효능에 대한 검증이 더 필요하다는 것을 의미하며 효능 검증을 위한 다양한 임상 연구의 필요성을 제기하는 계기가 되고 있다.

임상적으로 단기간 동안 투여된 마약의 해독과 마약 복용 후 행동을 해소시키는 것은 쉽게 치료할 수 있다고 알려져 있다. 그러나 갈망과 약물 유발성, 행동 유발성, 스트레스 유발성 재발에 대한 취약성은 몇 달, 몇 년, 몇 십 년 까지도 계속된다. 최근에 약물 남용(약물 탐닉)에 관한 신경 생물학적, 신경 유전학적인 기질들을 진보적으로 이해함에 따라 일련의 통일되고 상호 연결된 약물 탐닉, 갈망, 재발에 관한 가설들이 나오게 되었다. 그리고 이러한 가설들은 뇌 보상 회로에서 기초적인 신경 화학적 결핍을 치료하는 모델에 기본을 두고 있다. 이러한 모델에 기초하여 코카인 탐닉에 관한 새로운 잠재적인 약물 치료법이 개발되고 있다. 약물 탐닉에 의한 강화 작용은 뇌의 보상 회로에서 신경 약물학적인 증강 때문에 일어난다. 특히, 아편을 포함한 중독성 약물들은 뇌의 자극 보상을 증강시키고, 뇌 보상 부위에서 신경의 점화 또는 신경 전달 물질의 방출을 증가시킨다. 뇌 보상 기전의 증강은 약물 탐닉의 중요한 공통점이다. 약물 탐닉에서 뇌 보상의 촉진은 공통 뇌 보상 기질을 촉진함으로써 작용한다. 또한 뇌 보상의 촉진은 중독의 잠재성과 연관이 있다. 포유류의 뇌 보상 기질은 내측 전뇌 다발(medial forebrain bundle)과 dopamine 핵심지역(ventral tegmental area), dopamine 말단 부위(nucleus accumbens)이고, 뇌 보상은 그 체계에서 dopamine의 신경전달에 의존하고 있다. 이러한 시스템 안에서 dopamine 신경들은 '1차 단계'의 신경 시냅스들을 '연결된' 신경 보상 회로로 만들기 위해 해부학적으로 중요한 접합점인 '2차 단계'를 형성하고 있다. 약물을 탐닉하는 것이 뇌의 보상을 증강시킨다는 것은 바로 이 2차 단계인 dopamine 접합 점에서 이다^{28,29}). 중독성 약물의 단기 투여의 기전은 분명한 반면, 장기 투여에 대한 보상 기전은 복잡하다. 낮은 용량의 신경 흥분제의 장기적 간헐적 투여는 전뇌의 보상 부위에서 dopamine의 유출 양상인 '역전적인 내성(reverse tolerance)' 또는 '민감화(sensitization)' 반응을 일으킨다. (이러한 '민감화' 반응은 자가 투여시 관찰된다. 실험에 의하면, 약물의 자가 투여 후 뇌 보상 부위에서 dopamine의

양은 급속히 증가하고 일정한 수준에 이르면 차츰 감소하게 된다. 그런데, dopamine양의 감소 양상은 자발적인 자가 투여와 관련하여 동요를 일으킨다고 한다^{30,31}). 또한 약물 갈망은 전뇌의 보상 dopamine 회로내 다수의 dopamine 체계속의 복잡한 상호 작용에 의해 기능적으로 조절되어지고, 몇몇 약물의 갈망은 뇌 보상 체계에서 dopamine 하위 기능과 연결된다. 전뇌의 보상 회로에서 dopamine 전구체 운반자, tyrosine hydroxylase의 활성, nucleus accumbens에서 보상과 관련된 dopamine 신경의 말단으로부터의 dopamine 방출결핍이 약물 탐닉에서 보상 효과를 취약하게 만들며 민감화와 갈망을 일으킨다는 것을 알 수 있다^{32,33}). 물핀을 포함한 신경 흥분제들을 반복 투여하면 보행성 활동 증가에 의한 '행동적 민감화' 현상이 나타나는데, '행동적 민감화'란 적은 양의 중독성 약물을 반복적, 간헐적으로 처치하면 설치류의 보행성 활동(locomotor activity)과 상동적 행동(stereotypy activity)이 점진적으로 증가하는 현상으로 신경계의 비교적 지속적이고 영구적인 변화를 수반한다는 점과 약리적으로 구분 가능한 2개의 성분 즉, 활동량의 점진적인 증가가 유도되는 상태인 발달(development)과 일단 유도된 높은 활동량이 비교적 장기간 유지되는 상태인 발현(expression)으로 구성되어 있다³⁴). 물핀 및 신경 흥분제 반복 투여에 의한 중뇌 변연계에서의 도파민 유리가 증가함에 따라 행동량이 증가함을 보임으로써, 도파민 유리에 의하여 행동 민감화 반응이 생기며 이들 민감화 현상은 약물 중독의 발달의 중요한 지표로 사용되고 있다^{7,8}). 神門穴은 手少陰心經의 原穴로서 五行의 속성은 土에 해당되며 곧 火의 경락에 속한 土穴이 된다¹⁶). 神門穴은 安心寧神, 清火涼營, 清心熱, 調氣逆의 穴性을 가지고 있고^{16,35}), 그 主治로는 恐悸, 面赤喜笑, 狂悲狂笑, 心性痴呆, 健忘, 經性心悸亢進, 精神分裂症, 失神 등으로 精神神經系를 다스린다^{16,35}). 아울러 手少陰心經絡의 火는 精神과 관련되는 범주로 해석될 수 있고 또, 穴性의 土는 안정, 조화 등의 해석이 가능하다. 이와 같이 곧 心經의 原穴이면서 土穴인 神門穴은 心血關係 및 精神神經系統에 작용하여 火를 조절할 수 있으므로 과도한 정신적 흥분인, 약물에 대한 탐닉 및 금단으로 인한 불안 등을 해소할 수 있을 것으로 생각된다.

한편 神門穴 刺鍼에 의한 임상적 효과를 살펴보면 都³⁶)는 혈장 norepinephrine함량의 감소와 혈장 β -endorphin함량의 증가 효과를 보고하였고 黃³⁷)은 혈압 및 심박동수변화에 길항적으로 작용하고 있음을 입증하였으며 金³⁸)은 심장기능에 미치는 영향과 1차 신경핵의 연관성을 보고하였고 鄭³⁹)과 彭⁴⁰)은 cortisol, norepinephrine치를 감소시켜 긴장완화에 영향을 미친다고 보고하였는데, 주로 심장기능과 스트레스에 대한 연구가 주류를 이루었다. 그러나 神門穴이 약물 중독에 대해 어떤 효능이 있는지에 대한 구체적인 연구는 아직 접해보지 못했다. 따라서 著者は 心經 및 神門穴의 정신 신경 계통에 대한 치료 효과로 미루어 볼 때 神門穴에 대한 鍼 刺鍼이 물핀과 같은 약물 중독에 효과가 있을 것으로 사료되어 본 연구를 진행하여 되었으며 유의한 결과를 얻게 되었다.

鍼 刺鍼의 급성 물핀 투여에 의한 신경 화학적 변화에 대한 효과(물핀 강화 작용)와 신경화학적 및 행동적 민감화에 미치는

효과를 알아보기 위해 microdialysis 및 HPLC를 이용하여 측핵(nucleus accumbens)에서의 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화를 측정하였다. 급성 물핀 투여 후 dopamine, DOPAC, HVA 함량 변화에서 nucleus accumbens shell과 nucleus accumbens core에서 도파민 유리가 있었으며 nucleus accumbens core에 비하여 nucleus accumbens shell에서 더 큰 증가를 보였고, 神門穴 刺鍼은 shell 및 core에서 dopamine 유리를 유의하게 억제하였다. DOPAC 함량 변화는 shell에서 큰 차이가 없으나 core에서 감소하는 경향을 보였고, HVA 함량 변화는 shell에서 유의미한 차이가 없으나 core에서 유의하게 감소하는 경향을 보였다. 급성 물핀 투여에 의한 도파민 유리는 Pontieri등⁴¹⁾의 연구결과와 일치한다. 이들의 연구보고에 의하면 shell에서의 도파민 반응을 유발하는 데는 적은 양의 물핀으로도 가능하지만 core의 경우는 많은 양을 주어야 하며 shell에서의 도파민양을 증가시킬 수 있는 물핀 및 신경 흥분제 투여량은 상동성 활동에는 영향을 주지 않는다고 하였으며 caudate putamen이나 core에서 도파민 유리를 유도할 수 있는 양의 물핀 및 신경흥분제를 투여하면 상동성 활동에 영향을 준다고 하여서 shell에서의 도파민 증가는 약물 중독 및 민감화를 일으킬 수 있는 강화작용 및 보상과 관련되고 core에서의 도파민 유리는 중독성 약물로 인한 행동과 관련된다 고 하였다. 욕구 회로(motive circuit)와 관련된 신경핵은 변연계 핵(limbic nuclei)에서 주체내, 주체의 운동 체계에 정보의 흐름으로 형성되어, 편도체는 복측피개아와 측핵의 shell부위와 VP(ventral pallidum)의 복내측(ventromedial)부위에 연접을 하고, 운동성 기능을 조절하는 신경세포는 복측피개아에서 측핵 core부위와 VP의 배외측(dorsolateral)부위에 연결되어 있다⁴²⁾. 측핵은 각각 다른 기능을 수행하는 두 개의 주요 부분인 core부위와 shell부위로 나눌 수 있다⁴³⁾. 해부학적으로 측핵 core 부위는 운동성 기능을 조절하는 뇌의 영역에 주로 투사하고, 배외측 선조체와 밀접한 관련을 가지며, 측핵 shell 부위는 편도체 등의 변연계의 주요 기능을 담당하여 복내측 선조체와 관련되어 정서와 관련된 약물 탐닉에 대한 motive와 더욱 밀접한 관련을 지닌다⁴⁴⁾. 본 실험 결과에서 神門穴 鍼 刺鍼이 대조군 및 꼬리 자극군에 비하여 측핵 shell 및 core에서 급성 물핀에 의한 도파민 유리를 억제하는 것을 보면 神門穴 鍼 刺鍼群은 물핀에 의한 운동성 기능 및 정신적인 탐닉과 강화작용을 억제하는 것으로 생각된다. 도파민 대사물질로서 도파민신경 활성도의 간접적인 지표인 DOPAC과 HVA는 급성 물핀 투여후 증가하여 다른 연구결과와 일치하였다⁴⁵⁾. 이들의 증가는 도파민 유리에 따른 대사의 증가로 보인다. 神門穴 刺鍼은 shell 및 core에서 DOPAC 과 HVA 함량을 억제하였으며 특히 core에서 HVA 함량을 유의하게 억제한 것은 鍼의 도파민 유리 억제와 연관이 있으리라 생각된다. 이같은 물핀 중독 실험 모델의 행동학적, 신경 화학적인 변화는 정신분열증 실험모델의 그것과 유사하다고 추론된다. 즉 신경 화학적 측면에서 정신분열증이 측핵과 선조체 부위의 도파민의 과도한 방출에 기인한다는 사실이 실험적으로 증명되었으며, 실제로 정신분열증의 동물 모델도 역시 물핀 ,코카인, 암페타민 등의 약물을 반복적으로 투여하여 행동적 민감화 현상과 도파민

방출의 증가를 유도하여 만들어진다. 곧 신경 화학적,행동학적 관점에서 물핀 중독의 병리 기전은 정신분열증과 유사한 범주라고 할 수 있으며, 증상 위주의 한의학적 병리관으로 볼 때 이러한 행동 민감화 현상은 癡狂病에서도 나타난다고 볼 수 있다⁴⁶⁾.

문헌적으로 癡狂病의 症狀은 <素問·陽明脈解篇>⁴⁷⁾에서 “足陽明之脈病, … (中略) … 病甚則棄衣而走, 登高而歌, …라고 하여 癡狂病의 정신적 행동적 민감화 상태를 서술하고 있다. 역대 의가들은 癡狂病의 원인을 一切의 火^{48,49)}, 痰⁵⁰⁾, 陽明實熱⁴⁸⁾, 心脾虛^{51,52)} 七情鬱結^{48,49)}, 胎病⁵³⁾ 등으로 보았는데, 궁극적으로 火의 병리기전으로 歸屬되므로 그 치료에 있어서 心火를 다스리는 것이 가장 중요하다고 할 수 있다. 한편 癡狂病에 대한 치료법 중에서 특히 針治療는 神門穴을 多用하고 있는데^{20,48,54)} 이는 神門穴의 安心寧神, 清火涼營, 清心熱, 調氣逆의 穴性이 癡狂病의 증상을 치료되는 효과에 기인하는 것으로 사료된다.

따라서 본 실험연구에서 나타난 바와 같이 神門穴이 물핀에 민감화된 실험동물 뇌의 도파민 유리 및 행동 민감화를 억제하는 것으로 보아 神門穴 刺鍼이 약물 중독은 물론이고 癡狂病의 정신불안 및 행동과다에도 효과가 있는 것으로 생각되어진다.

본 실험으로 鍼 刺鍼이 어떤 기전에 의해서 신경화학적인 dopamine 방출과 행동적인 민감화를 감소시키는 지에 대해 알 수 없지만 여러 실험적 보고에 의하면 鍼 刺鍼이 중추 신경계 내에서 다이닐핀(dynorphin) 방출의 증가를 촉진시키는 작용에 대한 보고^{55,56)}들이 많이 있으며, 이러한 鍼 刺鍼이 kappa opioid system의 활성화를 통해서 과도한 도파민 방출을 negative feedback으로 조절하는 작용을 하여 행동학적으로 행동적 민감화 현상을 억제하였을 것으로 생각된다. 하지만 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다. 다른 예상되는 鍼의 작용기전은 복측피개아에서 억제성 GABA신경을 자극하여 물핀의 μ -opioid 수용체와 결합을 억제함으로써 측핵에서 도파민유리를 억제할 수 있다는 것이다. 鍼은 중추 신경계의 생화학적인 균형을 유지시켜주며, 질병과 관련된 신경 전달 물질을 조절하는 것으로 밝혀지고 있다⁵⁷⁾. 電針 刺鍼이 뇌의 GABA신경을 자극하여 혈압을 감소시킨다는 실험 결과에서 보면 鍼 刺鍼이 뇌에서 GABA를 유리하여 물핀 투여 후 측핵에서의 도파민 유리를 억제할 수 있는 가능성이 예상되나 이에 대한 실험적 검증이 필요하다고 생각된다.

결 론

급성 물핀 투여로 인한 물핀 민감화 동물 모델에서 신경 화학적 및 행동적 민감화 현상에 대한 神門(H7)穴 鍼 刺鍼의 효과를 알아보기 위하여 microdialysis를 이용하여 측핵(nucleus accumbens)에서의 dopamine 및 그 대사물질인 DOPAC, HVA 함량 변화를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

刺鍼群에서는 급성 물핀 투여 후에 측핵 shell과 core에서 도파민 유리가 유의하게 억제되었고, DOPAC 함량은 측핵 core에서만 유의하게 감소하였으며, HVA 함량은 측핵 core에서만 유의하게 감소하였다. 이상의 결과에서, 神門穴 刺鍼에 의한 행동 민감화 억제는 측핵에서의 dopamine 유리 억제에 의하여 이루어

어진다고 생각하며, 급성 몰핀 투여에 의한 강화 효과를 억제함으로써 鍼 刺戟이 몰핀 중독의 치료에 효과가 있으리라 생각되며 향후 반복 몰핀 투여에 의한 神門穴에서의 침 효과 연구가 계속 진행되어야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 2002년도 원광대학교 교비지원에 의하여 연구된 것임

참고문헌

- Gawin FH, Ellinwood EH. Cocaine and other stimulants; Actions, Abuse and treatment. *N Engl J Med* 318: 1173-1182, 1988.
- 민성길 : 最新精神醫學, 서울, 一潮閣, p.1124, 1997.
- Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci* 85:5274-5278, 1988.
- Di Chiara G, North RA. Neurobiology of opiate abuse. *Trends Pharmacol Sci* 13:185-193, 1992.
- Clarke PB, Fu DS, Jakubovic A, Fibiger HC. Evidence that mesolimbic dopaminergic activation underlies the locomotor stimulant action of nicotine in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 246(2):701-708, 1988.
- Reveall C, Stolerman IP. Locomotor activity in rats after administration of nicotine agonists interacerebrally. *Br J Pharmacol* 99:273-278, 1990.
- Mikkola JAV, Honkanen A, Piepponen TP, Kiiianmaa K, Ahtee L. Effects of repeated morphine on cerebral dopamine release and metabolism in AA and ANA rat. *Pharmacol Biochem Behav* 67:783-791, 2000.
- Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving : an incentive- sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 18:274-291, 1993.
- Bullock M, Umen A, Culliton P, Olander R. Acupuncture treatment of alcoholic recidivism: A pilot study. *Alcoholism; Clin Exper Res* 11(3):229-295, 1987.
- Scott S, Scott WN. A biochemical hypothesis for the effectiveness of acupuncture in the treatment of substance abuse: Acupuncture and the reward cascade. *Am J Acupunct* 25(1):33-38, 1997.
- Wen HL, Ho WK, Ling N, Ma L, Chao GH. Influence of electro-acupuncture on naloxone - induced morphine withdrawal. *Am J Chin Med* 7:237-240, 1979.
- Lipton DS, Brewington V, Smith M. Acupuncture for crack-cocaine detoxification. *J Subst Abuse Treat* 11(3):205-215, 1994.
- Han JS, Wu LZ, Cui CL. Heroin addicts treated with transcutaneous electrical nerve stimulation of identified frequencies. *Regulatory Peptides* 54:115-116, 1994.
- Wu LZ, Cui CL, Tian JB, Ji D, Han JS. Suppression of morphine withdrawal by electroacupuncture in rats : dynorphin and kappa-opioid receptor implicated. *Brain Res* 18;851(1-2):290-6, 1999.
- Yoshimoto K, Kato B, Sakai K, Shibata M, Yano T, Yasuhara M. Electroacupuncture stimulation suppresses the increase in alcohol-drinking behavior in restricted rats. *Alcohol Clin Exp Res* 25(6Suppl):63S-68S, 2001.
- 崔容泰外 : 鍼灸學, 서울, 集文堂, pp.(上)430-431, (下)1186, 1991.
- 楊繼洲 : 針灸大成校釋, 啓業書局有限公司, pp.807, 561-564, 1084-1085, 1987.
- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotatic coordinates, 2nd ed. Orlando, FL, Academic Press, 1986.
- McLellan AT, Grossman DS, Blaine JD, Haverkos HW. Acupuncture treatment for drug abuse: A technical review. *J Subst Abuse Treat* 10:569-576, 1993.
- Smith M. Letter to the editor. *J Subst Abuse Treat* 11:587, 1994.
- Schwartz M, Saitz R, Mulvey K, Branning P. *J Subst Abuse Treat* 17:305-312, 1999.
- Smith MO. Acupuncture treatment for crack: Clinical surgery of 1500 patientssss treated. *Am J Acupunct* 16:241-247, 1988.
- Lipton DS, Brewington V, Smith M. Acupuncture and crack addicts: A single blind placebo test of efficacy. *J Subst Abuse Treat* 11:205-215, 1994.
- Wen HL, Cheung SYC. Treatment of drug addiction by acupuncture and electrical stimulation. *Asian Journal of Medicine* 9:138-141, 1973.
- Ng L. Auricular acupuncture in animals: effects of opiate withdrawal and involment of endorphines. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2:61-63, 1996.
- Stux G, Hammerschlag R. Clinical acupuncture: scientific basis. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 2000.
- Wang B, luo F, Xia YQ, Han JS. Peripheral electric stimulation inhibits morphine- induce place preference in rats. *Neuroreport* 11(5):1017-20, 2000.
- Wise RA, Bozarth MA. Brain reward circuit elements wired in apparent series. *Brain Res Bull* 12:203-208, 1984.
- Wise RA, Munn E. Withdrawal from chronic amphetamine elevates baseline intracranial self-stimulation thresholds. *Psychopharmacol* 117:130-136, 1984.
- Dakis CA, Gold MS. New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 9:469-477, 1985.

31. Akimoto K, Hamamura T, Otsuki S. Subchronic cocaine treatment enhances cocaine-induced dopamine efflux, studied by in vivo intracerebral dialysis. *Brain Res* 490:339-344, 1989.
32. Gardner EL. Cannabinoid interaction with brain system-the neurobiological basis of cannabinoid abuse, In Murphy LI, Barker A(Eds) *Marijuana/Cannabinoids; Neurobiology and Neurophysiology*. Boca Raton, FL: CRC Press 275-335, 1992.
33. Benjamine J, Li L, Patterson C, Greenberg E. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nature Genet* 12:81-84, 1996.
34. Karler R, Chaudhury IA, Calder LD, Turkanis SA. Amphetamine behaviorl sensitization and the excitatory amino acids. *Brain Res* 537:76-82, 1990.
35. 安榮基 : 經穴學叢書, 서울, 成輔社, pp.23, 41, 274-275, 1991.
36. 都英玉 : 神門刺鍼이 인체의 혈장 Norepinephrine, Epinephrine β -Endorphin 및 Cortisol 에 미치는 영향, 동서 의학, Vol 15, No 1, pp.85-99, 1990.
37. 黃源滿 : 神門穴刺鍼이 家猫의 혈압 및 심박동수변화에 미치는 영향에 관한 실험적 연구, 大韓針灸學會誌, Vol 7, No 1, pp.187-202, 1990.
38. 金洛煙 : 心悸와 연관된 經穴을 지배하는 神經元의 표식부위에 대한 연구, 東醫病理學會誌, Vol 12, No 1, pp.102-115, 1998.
39. 鄭盛允 : 神門 및 內關 刺戟이 緊張緩和에 미치는 실험적 연구, 大邱韓醫科大學碩士論文, 1989.
40. 彭載元 : 固定方法으로 긴장을 유발시킨 白鼠에 刺鍼이 미치는 영향, 大邱韓醫科大學碩士論文, 1988.
41. Pontieri FE, Tanda G, Di Chiara G. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens, *Proc Natl Acad Sci* 92:12304-12308, 1995.
42. Pierce RC, Kalivas PW. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants, *Brain Res Rev* 25(2):192-216, 1997.
43. Zahm DS, Borg JS. On the significance of subterritories in the 'accumbens' part of the rat ventral striatum, *Neuroscience* 50:751-67, 1992.
44. Heimer L, Zahm DS, Churchill L, Kalivas PW, Wohltman C. Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience* 41:89-125, 1991.
45. Maisonneuve IM, Warner LM, Glick SD. Biphasic dose-related effect of morphine on dopamine release. *Drug Alcohol Depend* 65:55-63, 2001.
46. Cadoni C, Solinas M, Di Chiara G. Psychostimulant sensitization: differential changes in accumbal shell and core dopamine. *Eur J Pharmacol* 388:69-76, 2002.
47. 楊維傑 : 黃帝內經素問靈樞經解, 서울, 成輔社, pp.248-249, 1980.
48. 李挺 : 國譯編註醫學入門 卷四, 서울, 南山堂, pp.481-483, 1991.
49. 張介賓 : 景岳全書, 서울, 大星文化社, pp.668-691, 1988.
50. 張樹生外 : 中醫臨床大全, 서울, 大星文化社 pp.(上)212-220, (下)1192-1193, 1991.
51. 楊醫並外 : 中醫學問答, 北京, 人民衛生出版社, pp.61, 171-172, 1985.
52. 上海中醫學院 : 中醫內科學, 上海, 商務印書館, pp.531-532, 534-535, 1983.
53. 金永勳 : 晴崗宜鑑, 서울, 成輔社, pp.250-251, 1990.
54. 金庚植外 : 針灸配穴事典, 一中社, pp.119, 376-379, 1991.
55. Chavkin C, James IF, Goldstein A. Dynorphin is a specific endogenous ligand of the kappa opioid receptor. *Science* 215:413-5, 1982.
56. Han JS, Wu LZ, Cui CL. Heroin addicts treated with transcutaneous electrical nerve stimulation of identified frequencies. *Regulatory Peptides* 54:115-6, 1994.
57. Ku Y-H, Chang Y-Z. Beta-endolphin- and GABA-mediated depressor effect of specific electroacupuncture surpasses pressor response of emotional circuit. *Peptides* 22:1465-1470, 2001.