

말초 신경병증성 통증 모델에서 소경활혈탕의 진통 효과

김경윤 · 정현우¹ · 최찬현¹ · 김형우² · 김기도³ · 심기철 · 김계엽*

동신대학교 물리치료학과, 1: 한의학과, 2: 부산한의전문대학원, 3: 한국국제대학교 물리치료학과

Analgesic Effects of Sokyungwhalhyul-tang on Constriction Nerve Injury-Induced Neuropathic Pain in Rats

Kyung Yoon Kim, Hyun Woo Jeong¹, Chan Hun Choi¹, Hyung Woo Kim², Gi Do Kim³,
Ki Cheol Sim, Gye Yeop Kim*

*Department of Physical Therapy, 1: Departement of Oriental Medicine, Dongshin University,
2: School of Oriental Medicine, Pusan National University, 3: Department of Physical Therapy, International University*

This study was conducted to determine the analgesic effect of Sokyungwhalhyul-tang(SKWHT) using the model of peripheral neuropathic pain model. A model of neuropathic pain was made by ligating left 5th lumbar spinal nerve of rats. After 1 days, the extract of SKWHT was orally administered daily. Rats were divided into four groups; (1) Control group(n=6), (2) Experimental group I (SKWHT-OA1, 100 mg/kg, n=6), (3) Experimental group II (SKWHT-OA2, 300 mg/kg, n=6), (4) Experimental group III (SKWHT-OA3, 500 mg/kg, n=6). After that, we examined the withdraw response of neuropathic rats legs by von Frey filament and Hot plate at pre, 1th, 4th, 7th, 14th, 21th days after the induction of neuropathic pain. And also we examined c-fos, GOT, GPT and histological study of Liver at 21th days. von Frey filament and Hot plate were increase in experimental group I, II, III than Con. especially group III was most significantly analgesic effect than the other groups at 14th, 21th days. In c-fos protein expression on spinal cord, group III was most significantly reduction immunoreactivity at 21th days and in blood serum GOT & GPT levels and histologic finding of Liver in all experimental groups were no significant difference with Con at 21th days. According to the above results, SKWHT(500 mg/kg) may have a significant analgesic effect on the neuropathic pain.

Key words : Sokyungwhalhyul-tang(SKWHT), Neuropathic pain, analgesic effect

서 론

말초신경에 부분적인 손상이 발생한 경우 작열통(causalgia)이라고 부르는 만성적인 신경병증성 통증(neuropathic pain)이 유발되는데¹⁾, 만성 신경병증성 통증은 많은 사람들이 의료시설을 찾게 되는 흔한 원인 중에 하나이다. 이 통증의 특징적인 증상에는 특별한 자극이 주어지지 않았음에도 지속적이고 비정상적인 찌르는 듯한 통증(자발통; spontaneous burning pain), 정상 상태에서 통증을 유발할 수 없는 정도의 약한 자극에 의해 유발되는 통증(이질통; allodynia), 그리고 통증 자극에 대하여 유발되는 과도한 통증(통각과민; hyperalgesia) 등이 있다^{2,3)}. 대부분 소

염진통제나 아편양제제 또는 항우울제와 같은 많은 약과 신경차단법이 개발되어 치료에 사용되고 있으나 치료에 의한 부작용이나 제한된 효과에 의해 극복하지 못하고 있으며 이로 인한 많은 의료비 지출은 경제적 문제나 사회적 문제를 일으키는 심각한 요인이 된다⁴⁾.

한의학에서는 통증의 원인을 《素問·舉痛論》⁵⁾에 “經脈流行不止, 環周不休, 寒氣入經而稽遲, 泣而不行, 客於脈中則氣不通, 故卒然而痛”라 하고, 장⁶⁾은 “痛則不通, 不通則痛”이라 인식하였듯이 경맥의 소통장애에 의하여 유발되는 것으로 인식되는데, 신경병증성 통증을 유발하는 병증은 痺證의 범주에서 “腰脚痛, 腰脚痙攣, 脚根痛” 등이 있으며, 風寒 혹은 風濕의 邪氣에 의하여 “不痛則痛”하여 발생한다고 보고 있다⁷⁾.

현재, 신경병증성 통증의 기전 및 억제제를 위하여 다양한 종류의 한의학적 치료법을 이용한 실험들이 이루어지고 있는데, 오

* 교신저자 : 김계엽, 나주시 대호동 252, 동신대학교 물리치료학과
· E-mail : redbead7@daum.net, · Tel : 061-330-3395
· 접수 : 2011/02/21 · 수정 : 2011/03/25 · 채택 : 2011/04/11

8), 정9), 박10) 등은 각각 침자극과 전침, 김11)은 오공약침, 이12)는 봉독약침, 김13)은 백굴채약침이 각각 신경병증성 통증에 유의성이 있다는 결과를 보고하는 등 다양한 형태의 실험보고들이 이루어지고 있다. 그러나 한약물 투여에 대한 효과연구는 전무한 실정이다.

본 실험에 사용된 疎經活血湯은 공14)의 《萬病回春》에 수재된 처방으로 四物湯에 發散風濕劑인 蒼朮 威靈仙 羌活 防風 白芷 生薑, 活血通絡劑인 牛膝, 破血行瘀劑인 桃仁, 滲濕利水劑인 茯苓 防己, 清熱燥濕劑인 龍胆草, 理氣化痰劑인 陳皮 및 緩和解毒劑인 甘草로 構成되는데15), 遍身走痛如刺 左足痛尤甚 晝輕夜重14) 痛風面虛16) 등에 應用되어 왔으며, 근래에는 下肢血栓症, 脚氣, 浮腫, 高血壓症, 半身不遂, 坐骨神經痛, 腰痛, 關節炎, 류마티스 등에 活用하고 있다17-19). 活血化瘀劑 가운데 하나인 疎經活血湯에 관한 실험적 연구로는 김20), 이21)의 消炎 鎮痛에 관한 研究 외에는 보고된 바가 없는 실정으로 이에 저자는 疎經活血湯의 농도에 따라 신경병증성 통증에 어떠한 영향을 미치는가를 실험적으로 규명하기 위하여 L5 spinal nerve 결찰모델에 疎經活血湯 검액 추출물을 경구 투여한 후 통각역치(von Frey filament, Hot plate test) 및 c-fos 단백질발현에 미치는 영향을 관찰한 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 동물

체중이 약 250±50 g의 Sprague-Dawley계 백서(8주령, 웅성, 대한실험동물)를 항온 항습(실내온도는 25±1℃, 습도 55±10%)이 유지되는 사육실에서 고형사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 자유롭게 먹도록 공급하면서, 1주일 이상 사육실 및 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 이용하였다.

2. 약제

실험에 사용한 한약재는 시중 건재상에서 구입 정선한 것을 사용하였으며, 처방은 萬病回春에 기록된 疎經活血湯으로 내용과 용량은 다음과 같다(Table 1).

3. 시료

상기 處方의 疎經活血湯 10첩 분량인 605 g을 5,000 ml 플라스크에 증류수 3,000 ml와 함께 약 120분 가열하고 전탕액을 여과지로 여과하여 5,000 rpm으로 30분간 원심분리하여 상청액을 취하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator (EYELA Co. Japan)에 넣어 감압농축한 후 freeze dryer(ILSHIN Co. Korea)로 동결 건조시켜 분말로 얻었다. 제조된 疎經活血湯 분말 100, 300, 500 mg/kg을 각각 3차 증류수에 용해하여 1일 1회 주 5회로 총 3주간 동일 시각에 경구 투여하였다.

4. 군 분리 및 측정

실험군 설정은 총 4개 군으로 신경병증성 통증 유발 후 아무런 처치를 하지 않은 대조군(Con, n=6), 신경병증성 통증 유발

후 검액 100 mg/kg 구강투여 I 군(SKWHT-OA1, n=6), 신경병증성 통증 유발 후 검액 300 mg/kg 구강투여 II군(SKWHT-OA2, n=6), 신경병증성 통증 유발 후 검액 500 mg/kg 구강투여 III군(SKWHT-OA3, n=6)으로 체중 대비 저, 중, 고농도로 각각 나누었다(Table 2). 행동반응평가를 위한 통각역치평가(유발 전, 유발 1, 4, 7, 14, 21일 후)와 c-fos 단백질 발현(21일 후)을 통한 면역조직화학 염색을 실시하였고, 실험 종료 후 GPT와 GOT 측정을 실시하였다.

Table 1. Prescription of Sokyungwhalhyul-tang(SKWHT)

韓藥名	生藥名	用量(g)
白芍藥	<i>Paeoniae Radix</i>	6.0
當歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	5.0
生地黃	<i>Rehmanniae Radix</i>	4.0
蒼朮	<i>Atractylodis Rhizoma</i>	4.0
牛膝	<i>Achyranth is Radix</i>	4.0
陳皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	4.0
桃仁	<i>Pergicae Semen</i>	4.0
威靈仙	<i>Clematidis Radix</i>	4.0
白茯苓	<i>Poria cocos</i>	3.0
川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	3.0
羌活	<i>Angelicae Korcanae Radix</i>	3.0
防己	<i>Stephaniae Radix</i>	3.0
防風	<i>Sileris Radix</i>	3.0
白芷	<i>Angelicae Radix</i>	3.0
龍胆草	<i>Gentiana Scabrae Radix</i>	3.0
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	1.5
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	3.0
Total amount		0

Table 2. Classification of Experimental Groups

Groups	Treatment
Con.	No treatment after neuropathic pain induced
I	SKWHT-OA1(100 mg/kg) after neuropathic pain induced
II	SKWHT-OA2(300 mg/kg) after neuropathic pain induced
III	SKWHT-OA3(500 mg/kg) after neuropathic pain induced

SKWHT-OA: Sokyungwhalhyultang-Oral Administration

5. L5 spinal nerve 결찰을 통한 신경병증성 통증 모델 유발

말초신경병증성 통증 모델은 Kim 및 Chung의 방법22)을 이용하였다. 럽퐁(Rompun, 바이엘 코리아)과 염산 케타민(Ketamine HCL, 유한양행)을 1:1로 혼합하여 복강내 주사(3 ml/kg)하여 마취시킨 후 요추부위 척추를 따라 정중선을 절개한 후 주위 근육을 찢혀 한쪽의 L5 및 L6 요수신경을 노출시켰다. 이 신경들을 6-0 견사(skil thread)로 묶어 결찰(tight ligation)시킴으로써 손상을 준 다음 근육과 피부를 다시 봉합하였다.

6. 구강 투여

검액의 구강 투여는 oral zonde needle(Natsume, Japan)을 사용하여, 해당 농도로 3 ml씩 1일 1회 3주간 시행하였다.

7. 통각역치 측정

1) 기계적 통각 역치 측정(Touch Test™ Sensory Evaluator)

백서는 바닥이 그물 철망으로 된 아크릴 상자(20 × 25 × 13 cm³) 넣고 바닥에서 35 cm 높게 설치한 후 그 아래에 경사거울을

설치하여 동물의 행동반응을 효과적으로 관찰할 수 있도록 하였다. 기계적 자극은 von Frey filaments(North Coast Medical Inc, USA)를 수직 방향으로 세워 신경 손상을 유발한 우측 발 제 3 중족골 부위에 자극하였으며, 1.0, 1.4, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 15.0 및 26.0 g의 bending force를 갖는 von Frey filaments로 각각 5회 자극할 때 적어도 3회 이상 능동적으로 발을 회피하는 반응을 유발하는 최소한의 bending force를 찾아서 기계적 자극에 대한 회피반응 역치(paw withdrawal mechanical threshold: PWT, g)로 하였다²¹⁾. von Frey filaments의 bending force가 백서 체중의 10%를 초과하면 능동적인 회피반응이 아니라 발과 다리 전체를 수동적으로 밀어올리는 결과를 초래하기 때문에 26.0 g을 사용가능 최대 bending force로 하였다²³⁾. 회피반응은 자극시 발바닥을 들거나, 홑거나, 털거나, 도망가는 현상을 양성반응으로 간주하였다.

2) 열적 통각 역치 측정

열성 통각과민반응 평가는 Plantar Test[®]을 사용하였고, 실험동물은 아크릴 상자(20 × 25 × 13 cm³)에 넣어 5분간 안정을 시킨 후 신경 손상을 유발한 우측 발 아래에 적외선 열방사 장치(열원 50 °C, 족저부 아크릴판 전도열 46 °C)를 위치시켜 회피반응을 보이기까지의 시간을 0.1초 단위로 측정하여 5분 간격으로 2회 반복회피반응의 잠복기를 구하였다. 회피반응의 잠복기는 열 자극을 가한 시간부터 회피가 일어나는 시간으로 하였고, 조직 손상 때문에 장치의 cut-off 시간은 30초로 하였다.

8. AST 및 ALT 측정

실험 종료 후 심장천자를 통해 혈액 3 ml를 채혈하여 고속원심분리기로 10분간 3,500 rpm에서 원심분리하여 혈청을 취득 후 AST(asparatate transaminase)와 ALT(alanine transaminase)의 활성도 분석을 위한 시역(ELITECH, Division of SEPPIM SA, France)으로 생화학 분석기(RM 2060-18, Eltec Co., Italy)를 사용하여 측정하였다.

9. Hematoxylin-Eosin 염색(H&E stain)

실험종료가 되는 21일째에 실험에 사용된 동물을 개복하여 간조직의 손상유무를 관찰하기 위해 통상적인 H&E 염색을 실시하였다. Xylene과 알코올을 이용하여 탈파라핀과 탈수과정을 거친 후 흐르는 물에 3분간 수세하였다. Hematoxyline 용액에 5분간 핵 염색 후 다시 수세하여 Eosin 용액으로 3분간 세포질 염색을 실시하였으며, 알코올 농도 순으로 탈수과정을 거친 후 Xylene을 이용한 청명과정을 거친 다음, 봉입을 실시하였다. 봉입한 조직을 광학현미경(Olympus BX 50, Olympus Optical Co., Japan)을 이용하여 간 조직의 이상 유무를 관찰하였다.

10. 조직절편 제작

통증 유발 21일 후 각 군당 6마리씩을 전신 마취제인 럼폰(Rompun, 바이엘코리아)으로 복강주사(0.6 mg/kg)하여 마취한 후, 심장관류를 통해 0.9% NaCl 용액으로 관류 수세하였고, 혈액이 제거된 후에 4% 중성 파라포름알데하이드

(paraformaldehyde)로 관류하여 조직 전고정을 실시하였다. 고정된 실험동물로부터 좌골신경(sciatic nerve)이 분지되는 요척수 영역을 분리한 후, 24시간 동안 4% 파라포름알데하이드로 후고정을 실시하였다. L4, L5 요척수 부위를 취하여 에탄올을 이용한 탈수(dehydration)과정과 자일렌(xylene)을 이용한 청명(cleaning)과정을 거쳐 파라핀 포매(paraffin embedding)를 실시하였다. 제작된 파라핀 블록(paraffin block)은 미세절단기(Sakura 2040, Japan)을 이용하여 5 μm두께로 절단 후 슬라이드를 제작하였다.

11. 면역조직화학 염색

진통 효과 검정을 위한 c-fos 단백질 발현 정도를 관찰하기 위해 면역조직화학 염색을 실시하였다. 박절한 조직절편은 phosphate buffered saline (PBS)으로 여러 번 세척한 후 남아 있는 고장액 성분을 제거하기 위하여 1% sodium borohydride로 1시간 처리하였다. 면역조직화학염색을 위한 전처리과정으로 0.3%의 과산화수소용액에 20분간 처리하였다. 다시 PBS로 여러 번 세척한 후 Novostain Super ABC Kit (Novocastra Lab., Benton Lane, UK)를 사용하여 Normal blocking serum을 20분간 배양하고 각각 1:1,000으로 희석한 anti c-fos 항체(abcam, 7963, UK)로 4°C에서 24시간 처리한 후 PBS로 세척하고 희석된 바이오티닐 이차항체액(diluted biotinylated secondary antibody solution)으로 30분간 배양하였다. 다시 PBS로 세척하고 Novostain Super ABC Reagent로 30분간 배양하고 PBS로 세척하였다. 발색을 위해 DAB (Serotec Ltd, BUF021B, UK)에 10분간 적용 후 Mayer's Hematoxyline (Sigma, MHS-32, USA)으로 대조염색(counterstaining)을 실시하였으며, 흐르는 물에 5분간 수세하고 슬라이드 표본을 건조시킨 후 통상의 탈수과정을 거쳐 관찰할 수 있도록 봉입하였다. 봉입한 조직을 광학현미경(Olympus BX 50, Olympus Optical Co., Japan)을 이용하여 척수 부위에서 발현된 c-fos를 관찰하였다.

12. 통계처리 및 분석

본 연구의 통계학적 분석은 SPSS 12.0 ver. for Windows[®]을 사용하였다. 각 집단간 행동반응 결과 값의 측정시기에 따른 차이를 확인하기 위하여 일원배치 분산분석(one-way ANOVA)을 시행하였고, 사후검정(post hoc)으로 Tukey's multiple range test를 실시하였다. 분석 시 유의수준은 α=0.05로 설정하여 검정하였다.

결 과

1. 기계적 통각 역치

진통 효과 검정을 위하여 기계적 자극에 따른 통각과민반응에 대한 일원 분산분석에서 말초 신경병증성 통증 유발 전, 유발 1, 3, 7일 후까지는 모든 군 간 차이가 없었으나, 유발 14일(p<0.05)과 유발 21일(p<0.01)에서 각각 군간 차이를 나타내었다. 유발 14일의 사후검정에서는 대조군(Con.)과 III군에서 유의한

차이를 나타내었고($p < 0.05$), 유발 21일의 사후검정에서는 대조군(Con.)과 II군($p < 0.05$), III군($p < 0.01$)으로 각각 유의한 차이를 나타내었다(Table 3, Fig. 1).

Table 3. Time course of foot withdrawal threshold to the mechanical stimuli in each group(g)

Group	Pre	1 day	4 day	7 day	14 day*	21 day**
Con.	23.80±4.92	2.28±0.99	2.16±1.07	6.00±1.41	7.60±1.67	10.60±2.61
I	26.00±0.00	2.28±0.99	3.60±1.67	7.20±2.28	10.60±2.61	11.60±3.21
II	23.80±4.91	2.16±1.07	4.40±2.19	8.20±3.90	11.20±3.56	16.20±5.89 [#]
III	23.80±4.91	2.40±0.89	4.80±1.79	8.40±2.61	13.00±2.74 [#]	21.60±6.02 ^{##}

All values are showed mean±S.D. I: SKWHT-OA1(100 mg/kg), II: SKWHT-OA2(300 mg/kg), III: SKWHT-OA3(500 mg/kg). Tested by one-way ANOVA(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$) and Tukey's multiple range test. #: $p < 0.05$, ##: $p < 0.01$ (Con. vs. II, III)

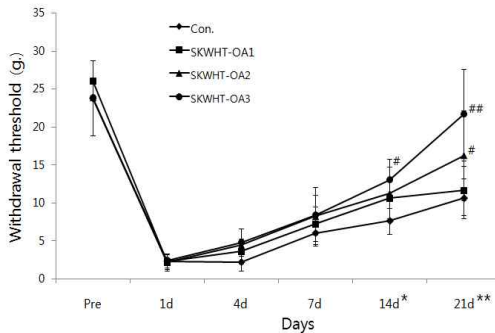


Fig. 1. Time course of foot withdrawal threshold to the mechanical stimuli in each group. Tested by one-way ANOVA(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$) and Tukey's multiple range test. #: $p < 0.05$, ##: $p < 0.01$ (Con. vs. SKWHT-OA2, SKWHT-OA3)

2. 열적 통각 역치

진통 효과 검정을 위하여 열적 자극에 따른 통각과민반응에 대한 일원 분산분석에서 말초 신경병증성 통증 유발 전, 유발 1, 3, 7일 후까지는 모든 군 간 차이가 없었으나, 유발 14일($p < 0.05$)과 유발 21일($p < 0.01$)에서 각각 군 간 차이를 나타내었다. 유발 14일의 사후검정에서는 대조군(Con.)과 III군에서 유의한 차이를 나타내었고($p < 0.05$), 유발 21일의 사후검정에서는 대조군(Con.)과 II군($p < 0.05$), III군($p < 0.05$)으로 각각 유의한 차이를 나타내었다(Table 4, Fig. 2).

Table 4. Time course of foot withdrawal threshold to the thermal stimuli in each group(°C)

Group	Pre	1 day	4 day	7 day	14 day*	21 day**
Con.	28.84±1.16	12.28±1.84	14.68±2.09	18.02±2.43	20.00±2.18	22.38±2.83
I	29.18±0.94	13.36±3.64	16.74±3.73	20.96±2.87	23.66±3.96	24.08±2.51
II	29.56±0.98	13.52±5.57	17.16±5.40	22.18±2.56	25.00±3.15	26.86±2.44
III	29.22±1.16	13.68±4.71	19.96±3.22	22.74±3.54	26.62±1.87 [#]	27.30±0.57 [#]

All values are showed mean±S.D. I: SKWHT-OA1(100 mg/kg), II: SKWHT-OA2(300 mg/kg), III: SKWHT-OA3(500 mg/kg). Tested by one-way ANOVA(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$) and Tukey's multiple range test. #: $p < 0.05$ (Con. vs. III)

3. c-fos 면역조직화학 반응

말초 신경병증성 통증에 疎經活血湯의 농도별 진통 효과 검정을 위해 신경병증 모델 유발 21일 후 백서를 회색하여 척수를 적출하여 조직절편을 제작한 다음 통증지표물질인 c-fos에 대한 면역조직화학 염색법을 실시하여 각 군의 발현 양상을 비교 관

찰하였다. 대조군에서는 면역반응이 비교적 뚜렷하게 관찰되는 반면, 실험군 I은 다소 감소된 양상을 보인 보였으나 실험군 II와 III은 현저히 감소된 양상을 보였고, 특히 실험군 III은 면역반응이 거의 보이지 않았다(Fig. 3)

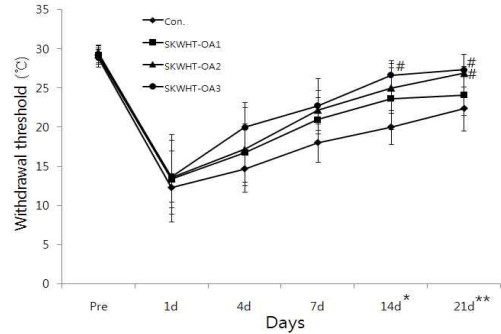


Fig. 2. Time course of foot withdrawal threshold to the thermal stimuli in each group. Tested by one-way ANOVA(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$) and Tukey's multiple range test. #: $p < 0.05$ (Con. vs. SKWHT-OA2, SKWHT-OA3)

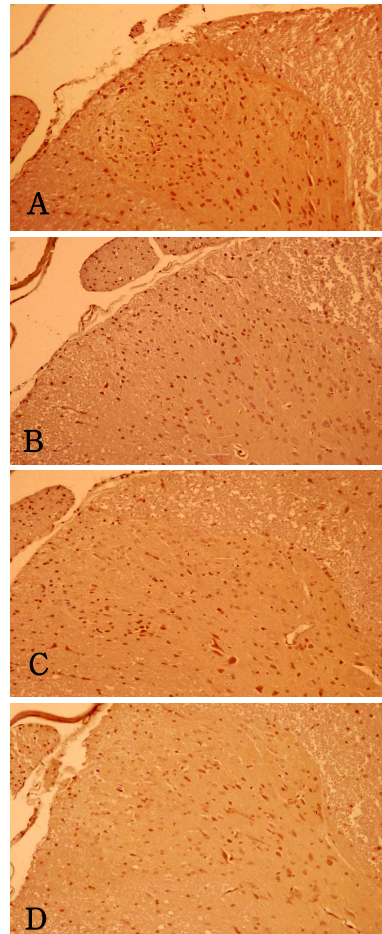


Fig. 3. Immunoreactivity with c-fos antibody at 21 days(A: Con., B: SKWHT-OA1(100 mg/kg), C: SKWHT-OA2(300 mg/kg), D: SKWHT-OA3(500 mg/kg), ×200).

4. AST 및 ALT 측정

간 효소치인 AST와 ALT는 간세포에 다량 존재하는 효소로

간 손상시 세포 외로 다량 유출되어 혈액에 증가됨으로서 간 손상의 지표로 이용되는 효소이다. 실험 종료 후 획득한 혈청 분석 결과, AST와 ALT에서 모두 대조군에 비해 각 실험군이 다소 증가하는 경향을 보였으나 유의한 차이는 보이지 않아 간에 손상을 미치지 않았음을 확인할 수 있었다(Fig. 4).

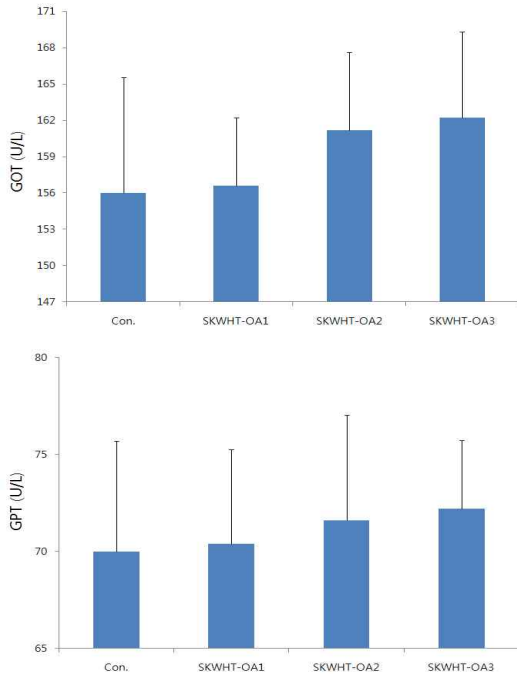


Fig. 4. Comparison of each group on GOT and GPT level at 21 days(A: Con., B: SKWHT-OA1(100 mg/kg), C: SKWHT-OA2(300 mg/kg), D: SKWHT-OA3(500 mg/kg), ×200).

5. 간조직 손상에 대한 형태학적 변화

疎經活血湯의 농도별 구강 투여 21일 후 간조직에 미치는 형태학적 변화를 살펴본 결과, 대조군 및 각 실험군 모두에서 간조직 중심정맥을 중심으로 간세포삭(hepatic cell cord)이 잘 배열되어 있고, 문맥역(portal area)을 중심으로 한 전형적인 간 소엽구조가 잘 보존되어 있음을 확인할 수 있었다. 따라서 疎經活血湯 투여가 간을 손상시키지 않았음을 확인할 수 있었다(Fig. 5).

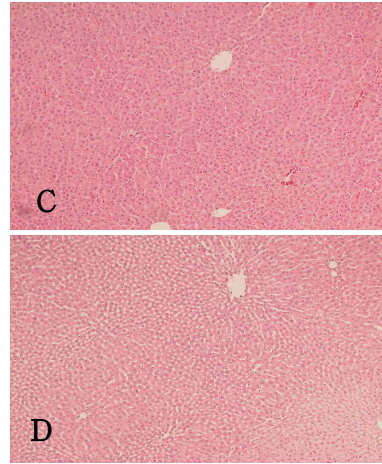
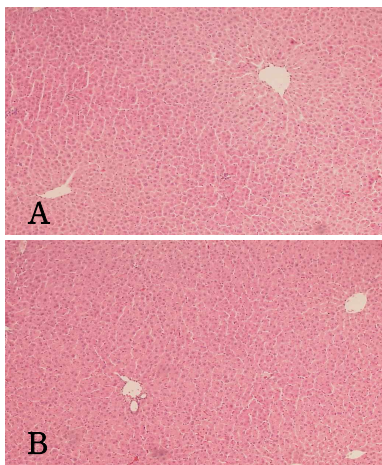


Fig. 5. Histological findings of the Liver at 21 days(H & E stain, A: Con., B: SKWHT-OA1(100 mg/kg), C: SKWHT-OA2(300 mg/kg), D: SKWHT-OA3(500 mg/kg), ×100).

고찰

국제통증학회(International Association of Study of Pain, IASP)에서 통증은 침해성 통증과 신경병리성 통증으로 나누는데, 침해성 통증은 유해자극이 말초침해수용체를 활성화하여 초래되는 것으로 NSAIDs, opioids 등의 진통제와 신경차단으로 조절되나 신경병리성 통증은 신경계통의 손상 등 1차적 병변 또는 신경기능 변화에 의해 초래되는 것으로 기존 신경차단 중심 방법으로는 많은 어려움을 겪고 있다^{24,25}.

한의학에서 동통 발생은 經絡氣血의 運行阻滯, 즉 不通則痛으로 보고 있는데 氣血運行이 阻滯하게 되면 經脈의 영양작용이 실조되어 癱木이 발생하게 되며 또한 인체국소의 경맥기혈이 壅阻하게 되므로 流行이 不暢하고, 氣血이 凝滯되면서 국소조직에 腫脹, 疼痛이 발생하게 된다고 보았고²⁶, 經絡을 통한 기혈운행이 장애를 받음으로서 痺證이 생겨난다는 “寒氣入經而稽遲 泣而不行, 客於脈中 則氣不通 故卒然而痛”이란 원칙을 세워 통증발생의 원인에 대해서도 인식함으로써 후세에 “通則不痛, 不通則痛”이라는 개념을 만들게 하였다⁵.

대표적 만성 통증 중 하나인 좌골신경통은 腰脚痛, 腰脚痠攣, 脚筋痛 등의 범주에 속한다고 추정할 수 있으며, 風寒濕邪, 刊腎兩虛, 氣血瘀滯으로 辨證될 수 있고²⁷, 그 증상으로는 《諸病源候論·四肢痛無常處候》²⁸에서 “其痛處不腫, 色亦不異, 但肉裏與錘刀所刺”라 하여 신경통의 격렬한 증상을 구체적으로 표현하고 있으며, 《靈樞·經脈篇》²⁹에서는 所生病으로서 胛의 外廉, 足跗上이 아픈 것은 胃經이며, 腰, 尻, 膕, 臑, 脚이 아픈 것은 膀胱經이고, 髀, 膝外, 脛, 絕骨, 外踝의 前側에 이르기까지 아픈 것은 膽經의 病이라 하여 좌골신경통 양의 증상이라도 아픔의 부위에 따라 經絡이 다르다는 것을 말하고 있다²⁷.

治法에 관하여 황³⁰,이³¹ 등은 辛溫之劑로서 開發腠理시키면 血行氣和하여 其痛이 自安이라 하였고, 허³²는 氣味가 辛熱暴悍한 藥으로 開鬱 行氣 破血 割痰하면 佛鬱이 開하여 榮衛行而病方已也라 하였다. 또 장³³은 有火者는 清涼劑로, 有寒者는 溫熱劑로 다스린다 하였으며, 만약 筋脉拘滯하여 伸縮不利한 것은 血

虛血燥한 證이므로 養血養氣하여야 한다 하였다. 주¹⁶⁾는 上下로 나누어 上體痛者는 祛風割痰하고, 下體痛者는 流濕行氣하며, 周身痛子는 疎風溫散한다 하였으며 또한 新久를 나누어 初則流濕 疎風하고 久則活血和氣라 하였다.

疎經活血湯의 藥物構成을 살펴보면, 白芍藥 當歸 生地黃 甘草 등의 補養藥과 蒼朮 威靈仙 川芎 羌活 防風 白芷 生薑 등의 發散藥, 陳皮 桃仁 등의 化痰之劑 및 瀉下水飲劑인 防己와 淡滲水濕劑인 茯苓, 淸熱劑인 龍胆草 등으로 구성되어 있어¹⁵⁾ 韓方臨床에 頻用되는 疎經活血湯의 效果를 규명하기 위하여 진통작용을 측정된 바 다음과 같았다.

먼저, 기계적 통각 역치 측정에서는 유발 14일과 21일에서 유의한 차이를 나타냈고, 유발 14일에서는 말초신경병증성 통증 유발 후 아무런 처치를 하지 않은 대조군에 비해 SKWHT-OA3(500 ml/kg)을 투여한 실험군 III에서 유의한 차이를 나타냈고 (p<0.05), 유발 21일에서는 대조군에 비해 SKWHT-OA2(300 ml/kg)을 투여한 실험군 II(p<0.05)와 SKWHT-OA3(500 ml/kg)을 투여한 실험군 III(p<0.01)에서 각각 유의한 차이를 나타냈다. 또한, 열적 통각 역치 측정에서도 유발 4일과 21일에서 유의한 차이를 나타냈고, 유발 14일에서는 대조군에 비해 SKWHT-OA3(500 ml/kg)을 투여한 실험군 III에서 유의한 차이를 나타냈고(p<0.05), 유발 21일에서는 대조군에 비해 SKWHT-OA2(300 ml/kg)을 투여한 실험군 II(p<0.05)와 SKWHT-OA3(500 ml/kg)을 투여한 실험군 III(p<0.05)에서 각각 유의한 차이를 나타냈다.

한편, c-fos는 원종양유전자인 v-fos의 세포 동족체로서 성장 인자나 신경전달물질에 의해 수분내에 다양한 형태의 세포에서 활성화 되는데³⁴⁾, 동통자극 후 척수 후각의 신경원에서 c-fos가 발현되므로 Hunt³⁵⁾는 척수 후각의 통각로의 활성을 측정하기 위해 c-fos mRNA의 산물인 c-fos 단백을 항원으로 하는 면역조직학적 방법을 최초로 이용한 이래, 말초신경에 여러 가지 체성 및 내장성 동통침해자극을 가했을 경우 척수에서 c-fos 발현에 대한 많은 연구가 보고되었다^{36,37)}. 疎經活血湯 투여 21일 후에 각 군에 대한 척수후각에서의 통증지표 물질인 c-fos 단백질 발현을 비교 관찰한 결과, 대조군에 비해 실험군 II, III군에서 면역반응이 현저히 감소됨을 관찰할 수 있었다. 특히, 대조군에 비해 SKWHT-OA3(500 ml/kg)을 투여한 실험군 III에서 가장 많은 감소를 관찰할 수 있었는데, 이는 말초신경 손상에 의한 발생하는 통증 전달 물질인 c-fos의 발현이 가장 많이 감소한 결과로, 기계적 및 열적 통각 역치 검사와 일치하는 결과이다. 이러한 이질통, 통각과민 등의 통증과 관련된 증상을 중(300 ml/kg), 고농도(500 ml/kg)의 疎經活血湯 투여 시 진통효과가 있음을 규명할 수 있었다. 또한, 간조직이 손상되었는지 살펴보기 위하여 각 실험군의 혈청 GPT, GOT 수치를 알아본 결과, 대조군 및 실험군 모두 疎經活血湯 투여로 인한 손상이 없는 것으로 나타났고, 간조직의 형태학적 소견 상 중심정맥을 중심으로 간세포삭(hepatic cell cord)의 배열과 문맥역(portal area)을 중심으로 소엽구조가 잘 보존되어 있음을 확인할 수 있었다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때, 말초신경 손상으로 인한 신

경병증성 통증에 중(300 ml/kg), 고농도(500 ml/kg)의 疎經活血湯 투여 시 강력한 진통효과를 발휘하였고, 고농도 투여는 더욱 강하며, 지속적인 진통 작용이 있는 것으로 생각된다. 이는 약물의 특성 상 經을 疎開하고 通理하며, 滯血과 瘀血을 풀고 活氣 및 行血을 시키며 風濕을 驅逐함으로써 疎經, 活血, 行濕 하는 効能에 있는 것으로 생각된다.

결론

본 연구에서는 말초 신경병증성 통증 모델에서 疎經活血湯의 농도별 진통효과를 알아보고자 행동반응평가 및 면역조직화학적 검사를 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

말초 신경병증성 통증 모델에서 기계적, 열적 자극에 따른 통각과민반응 결과, 중농도(300 ml/kg) 투여II군은 유발 21일째에, 고농도(500 ml/kg) 투여III군은 유발 14일째부터 유의한 효과를 나타냈으며, 고농도 투여군에서 가장 강한 진통효과를 나타냈다. 통증지표 물질인 c-fos의 면역조직화학적 검사 결과, 다소 감소된 양상을 보이는 저농도(100 ml/kg) 투여 I군에 비해 중농도(300 ml/kg) 투여II군과 고농도(500 ml/kg) 투여III군에서는 현저히 감소된 양상을 보였고, 특히 고농도 투여군에서는 면역반응이 거의 보이지 않았다. 疎經活血湯 투여로 인한 간 손상 여부 판단을 위해 간 효소치인 AST와 ALT 측정 결과, 아무런 약물 처치를 하지 않은 대조군과 비교 시 유의한 차이를 보이지 않았고, 간조직의 형태학적 검사 결과에서도 정상조건을 보였다.

참고문헌

- Mitchell, S.W. Injuries of nerves and their consequences, Philadelphia: Lippincott, p 252, 1872.
- Bonica, J.J. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies, In: Bonica, J.J. editor. The Management of Pain, Philadelphia, Lea and Febiger, pp 220-243, 1990.
- Verdugo, R.J., Ochoa, J.L. Use and misuse of conventional electrodiagnosis, quantitative sensory testing, thermography, and nerve blocks in the evaluation of painful neuropathic syndromes. Muscle Nerve, 16: 1056-1082, 1993.
- Bowsher, D. Pain syndromes and their treatment. Curr Opin Neurol Neurosurg, 6: 257-263, 1993.
- 郭靄春 編著. 黃帝內經素問校注譯釋. 서울, 醫聖堂, pp 346-369, 1993.
- 장경약. 類經(上). 서울, 대성출판사, pp 372-375, 1982.
- 대한침구학회 교재편찬위원회. 침구학(중,하). 서울, 집문당, p 176, 230, 2008.
- 오창록, 나창수, 유충열, 조명래. 위중, 후계, 위중배후계 전침 및 침자가 백서의 신경병리성 동통 억제에 미치는 영향. 대한침구학회지 22(1):77-90, 2005.
- 정정희, 윤대환, 나창수, 유충열, 윤여충, 조명래. 위중, 후계,

- 위중배후계 침자가 백서의 신경병리성 동통억제 및 c-Fos 단백질 발현에 미치는 영향. 대한침구학회지 21(1):240-251, 2004.
10. 박상민, 이윤호, 강성길. 전침이 신경병리성 냉이질통 발생 억제에 미치는 영향. 대한침구학회지 22(6):27-36, 2005.
 11. 김성남, 김성철, 최희강, 소기숙, 임정아, 황우준, 문형철, 최성용, 이상관, 나창수. 環跳穴 蜈蚣藥鍼 刺戟이 白鼠의 神經病理性 疼痛 抑制에 미치는 影響. 대한침구학회지 21(3):145-167, 2004.
 12. 이동현, 윤대환, 나창수, 윤여충. 환도혈(GB30) 봉독 약침 자극이 백서의 신경병리성 동통 억제에 미치는 영향. 대한침구학회지 22(5):67-77, 2006.
 13. 김선중, 정문재, 박성익, 김정환, 염승룡, 권영달, 송용선. 白屈菜 藥鍼이 白鼠의 末梢 神經病理性 疼痛 抑制에 미치는 影響. 한방재활의학과학회지 17(2):1-16, 2007.
 14. 공정현. 萬病回春(下). 서울,杏林書院, pp 55, 1972.
 15. 이상인. 本草學, 서울, 修書院, p 58, 101, 103, 108, 203, 221, 222, 226, 229, 244, 281, 319, 248, 407, 434, 466, 509, 1981.
 16. 주명신. 醫門寶鑑. 서울, 三協出版社, pp 224-227, 1971.
 17. 박남작. 漢方治療大全. 서울, 南山堂, p 130, 248, 345, 1972.
 18. 박성수, 염태환. 現代漢方講座. 서울, 杏林書院, p 241, 250, 1973.
 19. 염태환. 東醫處方大全. 서울, 東醫溫知堂, p 330, 1970.
 20. 김지혁. 疎經活血湯의 消炎, 鎮痛에 관한 實驗의 研究. 慶熙大學校大學院, 1983.
 21. 이중휘. Type II Collagen으로 誘發된 關節炎에 대한 疎經活血湯加味の 免疫 抑制 效果. 대전대학교 대학원 박사학위논문, 2004.
 22. Kim, S.H., Chung, J.M. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain, 50: 355-363, 1992.
 23. Chaplan, S.R., Malmberg, A.B., Yaksh, T.L. Efficacy of spinal NMDA receptor antagonism in formalin hyperalgesia and nerve injury evoked allodynia in the rat. J Pharmacol Exp Ther, 280: 829-838, 1997.
 24. Merskey H. Prepared by the IASP subcommittee on taxonomy. Classification of chronic pain : descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain Suppl, 3: S1-S226, 1986.
 25. Bonica J.J. In: Merskey H., Bogduk N. eds. Classification of chronic pain. 2nd ED. Seattle, IASP Press. pp 209-314, 1994.
 26. 河北醫學院 編著. 靈樞經校釋(下冊). 北京, 人民衛生出版社, p 352, 1982.
 27. 변부형, 임사비나, 이승우. 좌골신경통의 침구치료. 제한동의 학술원 논문집, 4(1):558-565, 1999.
 28. 丁光迪 主編. 諸病源候論校注(下). 北京, 人民衛生出版社, p 854, 1992.
 29. 南京中醫學院 編著. 黃帝內經靈樞譯釋. 上海, 上海科學技術出版社, pp 96-113, 1997.
 30. 황도연. 醫宗損益. 서울, 醫藥社, pp 356-358, 1976.
 31. 이 고. 東垣十書(格致餘論). 서울, 慶熙醫大漢醫學部, pp 5-6, 1973.
 32. 허 준. 東醫寶鑑. 서울, 南山堂, p 372, 1972.
 33. 장개빈. 景岳全書(卷十三). 上海, 衛生出版社, pp 211-212, 1996.
 34. Greenberg, M.E., Greene, L.A., Ziff, E.B. Nerve growth factor and epidermal growth factor induce rapid transient changes in proto-oncogene transcription in PC12 cells. J Bio Chem, 260: 14101-10110, 1985.
 35. Hunt, S.P., Pini, A., Evan, G. Induction of c-fos like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. Nature, 328: 632-634, 1987.
 36. Abbadie, C, Besson, J.M. C-fos expression in rat lumbar spinal cord following peripheral stimulation in adjuvant-induced arthritic and normal rats. Brain Res, 607: 195-204, 1993.
 37. Laudanna, A., Nogueira, M.I., Mariano, M. Expression of Fos protein in the rat central nerve system in response to noxious stimulation: Effects of chronic inflammation of the superior cervical ganglion. Braz J Med Biol Res, 31: 847-850, 1998.