영위생리와 각성·수면시스템의 비교를 통한 陰陽의 含意 분석

이상만 · 지규용* · 엄현섭

동의대학교 한의과대학 병리학교실

Analyses on Physiological Meanings of Yin Yang through Comparison of Ying-Wei Theory and Sleep-Awakening System

Sang Man Lee, Gyoo Yong Chi*, Hyun Sup Eom

Department of Oriental Pathology, College of Oriental Medicine, Dongeui University

Yin Yang theory is the first and the last one to interpret diseases apply to treatment in oriental medicine. So it is regarded as the way of heaven and earth, the discipline of all things, the origin of change, the beginning of giving birth and death, the source of spirit. These regulatory passages are needed to compare with western medical physiology and analyzed whether it has scientific bases or not. The Yin Yang theory of traditional oriental medicine are summerized from the descriptions of Scripture of Documents, Ying Wei theory of Huangdi Neijing. Meanwhile up-to-date neurobiological and molecular genetic theories on circadian physiology are reviewed in western medicine. Sunshine is transferred through RGC to SCN, herein the central circadian rhythm is made by zeitgeber and interaction of melatonin secreted from pineal body and orexin from mp part of hypothalamus. So HPA axis is activated and controlled under the circadian rhythm and affects peripheral tissues and cells of whole body through glucocorticoid hormones. First of all, the circadian rhythm makes the basic patterns of human life in biological and sociological meaning. It is almost same context with the record of the Scripture of Documents. Also the Ying Qi and Wei Qi is basically same with the sleep-awake mechanism, that is melatonin/orexin signal or per/clk/bmal/cry genes with circadian activation and activity of each organ's physiological function. Conclusively it can be said that Yin Yang is a priori principle of living things and the beginning of giving birth and death for activation of them biologically, as is described in Huangdi Neijing.

Key words : Yin Yang theory, Ying Wei theory, Wei Qi, melatonin/orexin, HPA axis

서 론

한의학에서 사물의 존재와 변화현상을 설명하는 이론으로서의 陰陽論의 지위는 최초이면서 최종이고 포괄적 원리이면서 동시에 구체적 각론이다. 그만큼 개념이 多義的이고 적용범위가 넓어서 파악하기가 쉬우면서도 또한 어렵다. 따라서 이런 점들이 음양론을 두루뭉실하고 구체성이 없는 비과학의 원인으로 규정하게 만들기도 한다.

대표적인 문장이 <素問 陰陽應象大論>의 "陰陽者 天地之道也, 萬物之綱紀, 變化之父母, 生殺之本始, 神明之府也"[1]이다. 더구나 天人이 合一한다든가 陰平陽秘하고 五行이 相平한다는 등의 다분히 원론적인 규정들과 합해져 더욱 모호한 개념으로 남게 된다. 한의과대학 기초교육의 문제점을 제기하는 사람들의 핵심적인 내용은 원리에 대한 분명한 파악곤란을 첫 번째로 드는 것도 같은 맥락일 것으로 생각된다.

陰陽은 實物이 아니고 개념이자 속성이어서 여러 방면에 다양하게 적용될 수 있는 것이며 동시에 陰陽은 氣와 결합하여 인체내에서 구체적인 생리작용 혹은 병리작용을 미친다는 면에서 음양의 本義(semantics)와 파생된 개념(concept), 생리적 작용(physiological action), 병리적 결과(pathologic change) 등이 일련의 선후인과적 상관관계를 갖고 있으며 이것이 음양을 단순한 개념이 아닌 실증과학으로 만드는 논거가 된다.

이러한 논리에서 張介賓은 "醫道가 비록 복잡하지만 한 마

* 교신저자 : 지규용, 부산시 부산진구 양정2동 45-1 동의대학교 한의과대학 · E-mail : cgyu@deu.ac.kr, · Tel : 051-850-8659

· 접수 : 2005/07/22 · 수정 : 2005/08/24 · 채택 : 2005/09/22

디로 말한다면 음양일 뿐이다. 그러므로 證과 맥과 약에 음양이 있으니 證으로 말한다면 표, 열, 上, 多言, 氣, 動, 喜明 등은 양이고, 裏, 寒, 下, 無聲, 血, 靜, 欲暗 등은 음이다"[2]라고 설명하였다. 따라서 한의학에서 사용되는 병리, 생리, 약리, 진단 등 여러 차원의 陰陽 개념들은 일견 서로 무관한 것 같지만 실제로는 서로 밀접하게 交織되어 있으며 이러한 선후인과관계가 충분히 이해되어야 음양의 의미도 분명해질 수 있다고 생각된다.

그러기 위해서는 음양에 관한 이러한 복잡한 의미들 가운데 가장 근본적이고 단순한 원의를 찾아내야만 하는데 이것은 <內經>의 여러 곳에서 쉽게 찾을 수 있다. "水는 음이고 火는 양이며"<素問·陰陽應象大論>, "양은 올라가는 것을 맡고 음은 내려가는 것을 맡으며"<靈樞·口問>, "밖은 양이고 안은 음이며"<素問·陰陽離合論>, "정지한 것은 음이고 움직이는 것은 양이며"<素問·陰陽別論>, "하늘은 양이고 땅은 음이며 해는 양이고 달은 음이다"<素問·六節藏象論> 등과 같이 음양을 실물이나 동작, 부위 등을 다양하게 정의하고 있다.

현대와 같은 과학중심시대에 음양이 학문적인 의의를 획득할 수 있기 위해서는 이러한 언급들과 함께 음양의 문자학적인 연원을 참고하여 인간의 생명현상과의 의학적인 연결맥락을 보다 긴밀하게 파악할 필요가 있다. 즉 물불이나 寒熱, 動靜과 같은 구체적인 陰陽 개념이 <陰陽應象大論>에서와 같이 天地의 道이고 萬物의 綱紀이며 變化의 父母이고 生殺의 本始이며 神明의 府라는 고도의 추상화된 원리로까지 확장될 수 있는지, 설사 개념상으로는 그렇게 설명한다 하더라도 인체에서 실제로 생리적 의의를 갖고 있는 것인가는 반드시 밝혀져야 할 중요한 부분이다.

본 논문은 음양의 최초적인 字源的 槪念으로부터 출발하여 현대의학에서 설명하는 유관한 생리기전이나 유전자조절기전 등과 상호비교함으로써 맥락이 어떻게 합쳐지고 해석될 수 있는가를 설명하고 <陰陽應象大論>에서 말하는 음양론의 宏大한 의의와 가치가 구체화될 수 있는 근거를 재구성하려는 의도에서 연구되었다.

본 론

1. 음양의 원의와 영위론

지구상의 모든 생명체는 태양으로부터 에너지를 얻어서 적절한 형태로 변화시켜 자신의 생명활동에 이용하고 있으며 따라서 태양의 활동주기에 맞추어 생활상의 활동주기를 조절한다[3]. 인간도 예외가 아니어서 <書經·虞書·堯典>에서 보듯이 "옛날에 요임금이 계셨는데…희씨와 화씨 형제에게 명하여 광대한 하늘을 삼가 받들고 일월과 많은 별들을 두루 살펴서 삼가 백성들을 위해 시간을 알려주도록 하였다. 각각 희중에게 명하여 우이에 살게 하고 양곡이라 하였는데 공손히 떠오르는 해를 맞아 고루 봄철 농사를 다스리도록 하였다. 일중과 南方七宿를 기준으로 중춘을 바로잡아서 백성들은 밭에 나가 일하고 새와 짐승들은 교미하여 새끼를 낳았다. 거듭 화숙에게 명하여…"(昔在帝堯… 乃命羲和 欽若昊天 歷象日月星辰 敬授人時. 分命羲仲 宅嵎夷 曰暘谷 寅賓出日 平秩東作 日中星鳥 以殷仲春 厥民析 鳥獸孳尾… 申命和叔 宅朔方 曰幽都 平在朔易 日短星昴 以正仲冬 厥民隩 鳥獸氄毛) 라고 하는 등의 생활 준칙은 인류문명 초기부터 시작된 규율이다.

즉 인간의 생활법도와 신체적인 리듬은 오랜 역사를 지나면서 기본적으로 태양의 복사시간조건과 밀접하게 관련되어 있으며 생리적인 기능들은 일정부분 적응되도록 요구되었음을 암시한다. 그러므로 태양의 광선조건은 가장 근본적인 인체생리의 변수로 작용할 수 있다.

그런데 <古史辨> 第五冊下編, 二六一 陰陽五行說之來歷, 梁啓超 自東方雜誌第二十卷 第十號에 의하면 有史以來 商周時代까지의 <詩經>, <書經>, <易經> 등에 등장하는 뜻은 대략 다음과 같다.

Table 1. The Original Meaning of Yin and Yang

陰 Yin	1. 구름이 태양을 가리다. 뒤덮다.(Clouds cover or hang over the sun.)
	2. 어둡다(dark)
	3. 서늘함(cold)
	4. 背面, 속, 북쪽(northside of a river)
陽 Yang	1. 해가 지상에 떠오르다(The sun is rising from the earth)
	2. 햇빛(sunshine)
	3. 따뜻함(warm)
	4. 햇빛을 향하는 正面, 表面, 남쪽(south)

여기서 春秋時代 이전의 陰陽은 매우 卽物的인 단계로써 날씨나 위치, 方向, 어두운 현상, 가리운 현상 등의 단순하고 개별적인 事像들이며[4] 따라서 결코 알기 어려운 것이 아님을 알 수 있다. 그 중에서도 음양의 가장 본질적인 뜻은 햇빛(양)과 그 가림(음)이며 여기서 밝고 따뜻함(양)과 어둠과 차가워짐(음)이라는 의미가 나오는 것임을 알 수 있으며 따라서 태양빛과 그에 의한 물리적 환경의 변화가 인체의 생리적응에 근원임이 방증된다.

<內經>에서는 이를 "陽氣者, 若天與日, 失其所, 則折壽而不彰, 故天運當以日光明. 是故陽因而上, 衛外者也<素問·生氣通天論>"라는 이론으로 수용하였다.

한편 인체가 해가 뜨고 지는 것을 알아서 일하고 쉬기(動靜) 위해서는 인체가 먼저 외부 정보를 인지해야만 하는데 한의학에서는 이같이 晝夜를 인식하고 寤寐를 일으키는 현상과 주기적인 순환기전을 營衛論으로 설명한다. 그렇지만 營衛論에 대해서는 자세한 설명을 할 필요가 없으므로 平旦에 陽氣가 生하면서 衛氣가 눈의 睛明에서부터 나오기 시작하여 衛氣가 行하고 寅時에 營氣가 手太陰肺經에서부터 운행하기 시작한다는 점만을 상기하기로 한다. 이처럼 음양현상 자체는 태양에 의해서 일어나지만 생명과정에서의 음양의 연속성과 주기성은 營衛의 개념으로 설명되며 전신의 기혈운행과 오장육부 및 각 조직기관의 시스템적인 생리기능 발현은 經氣와 經絡에 관한 理論을 도입하여 설명한다.

2. 주야와 명암의 인지기구와 생리적 효과

모든 생체기능은 항상성을 띠지만 동시에 주기적인 변동성을 나타낸다. 이러한 주기변동의 예는 짧게는 1/1000초만큼 지속되는 신경활동에서부터 길게는 출산주기처럼 수년에 이르는

것까지 다양하다. 주야와 관련된 週期는 식물에서 가장 분명하지만 인체도 외인성 리듬(exogenous rhythm)이 있는데 예를 들면 수면-각성, 체온, 심박출량(cardiac output), 산소 소모량, 부신피질 호르몬 등의 내분비선 분비, 요량조절 등이 日週期性을 나타낸다[5].

그런데 대개의 내분비 호르몬들은 내인성 리듬보다는 각성-수면 리듬에 의해서 이차적으로 日週期(circadian) 리듬을 따른다. 이는 생체기능조절에서 각성-수면주기의 인식과 조절이 보다 상층레벨에 있음을 의미한다. 각성과 수면의 조절은 기본적으로 hypocretin 또는 orexin이라고도 불리는 신경호르몬과 melatonin이라는 호르몬에 의해 조절된다. 그렇지만 이들의 작용이 단순히 각성과 수면에서 그치는 것은 아니고 그에 繼起的으로 연관되는 많은 생리기전들이 존재한다.

Hypocretin은 시상하부 외측의 뉴런에 분포하는 neuropeptide로써 攝食과 각성(arousal), 동기유발 행동, 대사율, 심박동수, 혈압 등에 관련되며 이것이 부족하면 일차적으로 기면병이나 탈력발작이 발생한다[6]. Melatonin은 송과선에서 분비되는데 망막을 통해 들어오는 빛이 上視床交叉核을 거쳐 들어오는 양을 감지하여 조절된다. 이로써 日週期, 계절주기, 면역기능, 망막생리, 종양억제, 최근엔 유리기를 제거하는 항산화제의 일종이라는 것도 밝혀졌다[7].

그런데 이러한 신경호르몬들이 각성과 수면을 일으키기 위해서는 의식이 없는 상태에서 빛의 변화를 감지할 수 있는 기구가 있어야만 한다. 이 기구는 일차 일주기 조정기(primary circadian pacemaker)라는 이름으로 포유동물의 상시상교차핵(suprachiasmatic nucleus, SCN)에 있음이 1972년의 실험 이후 이미 알려져 있었다[8]. 눈에서 SCN으로 자극을 전달하는 광수용체를 망막신경절세포(retinal ganglion cells, RGCs)라고 하는데 Yau 등은 광신호가 눈에서 망막시상하부로를 통하여 유입될 때 망막의 간상세포와 원추세포는 불필요하며 melanopsin이라는 광감지 색소에 의해 intergeniculate leaflet과 ventral lateral geniculate, 뇌간의 olivary pretectal nucleus 영역까지 뻗쳐 동공조절에도 관여함을 알아냈다. 이로써 일차시각신경 기구와 달리 인체의 내부시계(internal clock)와 직접 상호작용하는 이차 시각(second sight)인 광감지 회로(light-sensing circuitry)가 있음이 밝혀졌다. 다시 말하면 멜라놉신함유 망막세포(RGCs)는 빛의 양과 지속성을 감지하여 비영상성 시각기능을 일으키는 일차적인 내부시계세포일 가능성이 크다[9].

Chou 등은 SCN에서 나가는 신경섬유(efferents)의 단지 약간만이 orexin neuron과 ventrolateral preoptic nucleus(VLPO)같은 수면-각성 세포군으로 이어지고 대부분의 신경가닥은 SCN의 바로 뒤에 있는 subparaventricular zone(SPZ)으로 가며 그보다 약간 적은 가닥들은 주로 내측 시상하부로 들어간다는 사실에 착안하여 dorsomedial hypothalamic nucleus(DMH) 손상실험을 통해 DMH가 SCN으로 들어오는 직간접적 input을 받아서 주로 GABAergic인 projection을 수면촉진성의 VLPO로, 주로 glutamate-thyrotropin-releasing hormone인 projection을 각성촉진성의 lateral hypothalamic area(hypocretin neurons)로 보낸다고 하였다.

이러한 경로를 통하여 DMH손상이 총각성량과, 활동량 및 체온을 감소시키며 코티솔의 일주기성 분비를 제거하여 일주기성을 나타내는 행동패턴에 광범한 영향을 미치지만 멜라토닌에 대해서는 영향을 미치지 않았다[10].

또한 phospholipase Cβ4(PLCβ4)는 마우스의 망막과 외측슬상핵(lateral geniculate nucleus)과 같은 일주기신호 유입경로 뿐만 아니라 SCN에서도 발현되는데 이는 SCN 뉴런의 glutamate 응답성을 조절하는 metabotropic glutamate receptors(mGluRs)와 함께(group-I mGluR－PLCβ4 signaling pathway) 분자시계의 일주기성 변동신호를 SCN neuron의 rhythmic output으로 바꾸어주는 역할을 한다[11].

여기서 신경호르몬에 의한 각성-수면 작용을 이어 전신성 조절을 일으키는 가장 중요한 일주기성 유발기전은 cortisol과 같은 glucocorticoid류의 hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA) axis에의 작용에 의해 야기된다[12]. 물론 ACTH가 전혀 없다면 mineralocorticoid인 aldosterone분비도 현저히 감소하지만 소량이라도 분비되면 aldosterone 분비는 정상이기 때문에 직접적인 영향은 별로 없다. 그런데 cortisol은 탄수화물과 단백질 및 지방대사 뿐만 아니라 모든 유형의 정신적、물리적 스트레스에 대한 저항과 항염증작용 및 면역반응에도 중요한 영향을 미친다[13]. 이러한 작용들은 세포외액량과 혈압 및 신장의 재흡수 등을 유지하는 aldosterone과 함께 glucocorticoid가 수시로 변화하는 외부로부터의 자극과 손상에 대해 대사혼란을 조절하고 손상을 복구함으로써 생명을 유지하는데 중추적인 역할을 담당함을 의미한다.

또한 cortisol 분비량도 일주기성을 가져서 분비속도가 아침에 높아지고 저녁에 낮아지는데 농도로 보면 4시경부터 증가하기 시작하여 기상 직후(8시)에 20㎍/㎗로 가장 높고 한 밤(자정)에 5㎍/㎗로 가장 낮다. 이는 물론 시상하부로부터의 신호가 24시간 주기를 나타내기 때문이다[14].

이상을 간단히 정리하면 다음과 같다. 외부에서 눈을 통해 들어온 신경화학적 광자극은 melanopsin색소 함유 망막세포(RGC)에 의해 감지되어 central pacemaker인 SCN으로 전달되는데 이 때 두 가지 과정이 진행된다. 하나는 이 input에 의해 송과선에서 분비되는 melatonin의 양을 조절하여 orexin과 길항적으로 수면을 조절하는 것이며 또 하나는 DMH(PVN, SPZ)에서 수면촉진성의 VLPO와 각성을 촉진하는 orexin 뉴런으로 활성화 정도를 조절하는 것이다.

또한 시상하부는 호르몬성 조절의 근원이므로 PVN(paraventricular nucleus)의 medial parvicellular(mp) part에서 SCN에 들어온 정보에 따라 CRH(corticotropin-releasing hormone)를 생성하며 이렇게 함으로써 하루 중의 ACTH와 glucocorticoid rhythm을 조절하게 된다[15]. 그렇지만 CRH 뉴런은 다시 arginine vasopressin(AVP)을 생성하여 스트레스 상황에서 ACTH를 분비시키는데[16] 이는 또한 스트레스를 받지 않은 intact mice에서 crh는 일주기 리듬을 보이지만 avp는 일주기리듬이 나타나지 않는 것으로 보아 역으로 스트레스에 의해 일주기조절이 교란될 수 있음을 의미하며 시상하부의 PVN이 HPA axis에 의한 전신적인 생리작용으로 파급되는 분기점임을 알 수 있다[17].

한편 사람이 사물을 보기 이전에 잠에서 깨기 위해서는 의식상태에서 빛을 보기 이전에 시간의 변화 혹은 光量의 변화를 인지하는 기구가 있어야만 한다. 먼저 내부시간의 변화, 즉 내부시계(endogenous clock)를 한의학에서는 營氣와 衛氣가 주야간 주기적으로 五十營 순행하면서 매일 일정한 시간을 유지(timekeeping)하는 기전으로 설명한다. 즉 일단 衛氣가 睛明에서 나와 활동을 시작하면 腠理와 分肉과 經絡과 皮膚뿐만 아니라 內臟도 점차 수면상태에서 깨어나 활동을 시작하여 본래의 생리기능을 발휘하며 야간에 衛氣가 陰臟으로 들어가면 腠理와 肢體經絡이 점차 衛氣를 받지 못하여 피곤을 느끼므로 활동을 쉬고 수면에 들어가게 된다. 이처럼 인체의 晝夜寤寐現象은 營氣와 衛氣의 運行規律에 의해 나타나는 것으로 설명되며 이로써 "衛氣는 인체생리기구의 early level에 작용한다"고 할 수 있다.

반면에 한의학에서 눈의 시각기능은 肝主色, 肝主目, 目盲不可以視(生氣通天論), 肝受血而能視(五藏生成論), 夫精明者, 所以視萬物, 別白黑, 審短長. 以長爲短, 以白爲黑, 如是則精衰矣(素問 · 脈要精微論)이라 하여 눈이 간의 血을 공급받아서 만물의 색을 볼 수 있는 것으로 설명하고 있다. 이는 색을 구분하는 일차 시각은 肝이 주관하고 일주기를 인지하는 이차 시각은 衛氣가 주관하는 것으로 구분되어 있다는 의미이며 이는 현대의학적 연구와 맥을 같이 한다.

3. 광감지 수면-각성조절기구의 생리기전과 영향

1) 서의학적인 분석

HPA axis는 전통적으로 cortisol 및 스트레스관련 호르몬들을 조절하는 stress system과 관련된 것으로 간주되고 있는데 최근에는 이런 개념 대신에 인체의 에너지 조절자(energy regulator), 특히 궁극적으로는 면역계통기능의 변조 뿐만 아니라 인체의 모든 호르몬, 신경계 활동과 에너지 소비 등에 대하여도 책임이 있는 것으로 이해된다. 그래서 만성피로증후군이나 탈진에서 발생하는 여러 육체적 정신적인 증상들도 HPA axis가 억제되는 기전과 관련하여 설명된다. 뇌하수체에서 ACTH와 함께 분비되는 beta-endorphin은 공히 시상하부로부터 CRH의 stimulation에 의해 이루어지며 스트레스 감수기의 통증감소에 중요한 역할을 한다.

HPA axis 말단인 부신은 cortisol 외에도 테스토스테론과 에스트로겐 등 성호르몬과, 혈액의 Na/K균형에 의해 혈액량 및 혈압을 조절하는 mineralocorticoid, 그리고 aldosterone의 공통전구체인 DHEA를 분비하는데 DHEA/cortisol ratio는 급성의 스트레스나 질환상태에서는 내려가고 온화한 정신상태에서는 증가하며, 부정적인 감정이나 생각을 제거하는 훈련에 의해서도 증가한다고 한다.

또한 정상상태에서 혈류중의 cortisol level은 아침 8-10시 사이에 가장 높고 밤 9시부터 자정 사이에 가장 낮은 일주기패턴을 보이며[18] 시상하부에서 분비되는 다른 호르몬들도 peak time은 다르지만 일주기패턴을 보인다.

Cortisol의 일주기패턴은 시상하부의 腹側에 있는 SCN에 의해 조절되는데 SCN으로부터 온 신경신호가 시상하부의 실방핵(paraventricular nucleus, PVN)으로 하여금 뇌하수체에 시간당 1회꼴로 CRH pulse를 보내도록 하며 이 pulse에 의해 HPA axis가 활성화되고 cortisol release가 이루어진다. 또한 교감신경 섬유를 통하여 SCN과 부신이 직접 연결하면서 ACTH가 일주기패턴에 따라서 뿐만 아니라 하루 중에 더욱 민감하게 반응하여 음성되먹임 조절을 하게 되는데 CRH pulse의 진폭과 횟수가 HPA axis activation의 패턴을 전면적으로 변화시키기 때문이다(Fig. 1)[19].

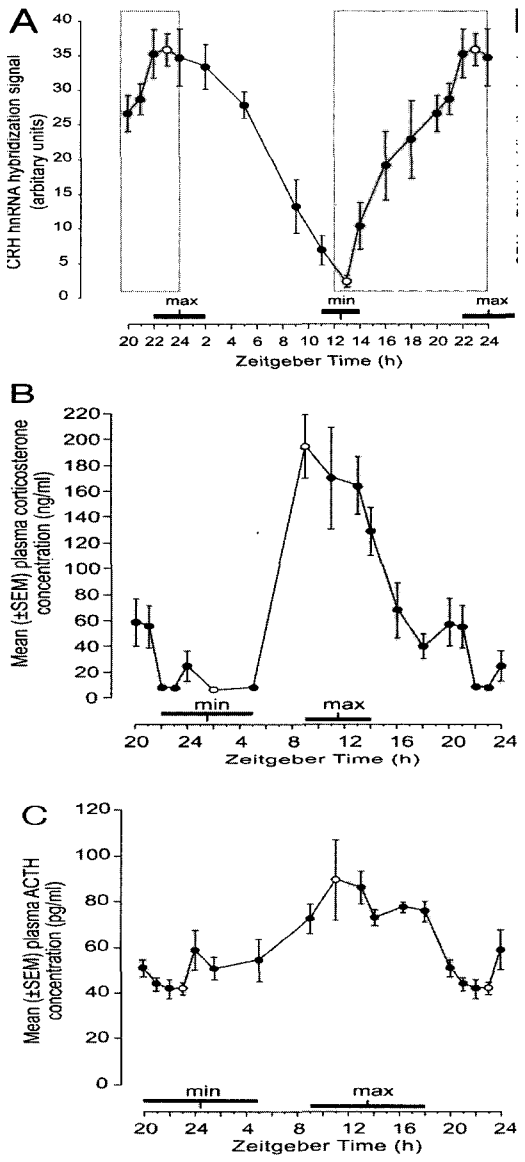

Fig. 1. The mean(±SEM) plasma CRH hnRNA(A), corticosterone(B) and ACTH(C) from groups of intact animals killed at various times throughout the day.[20]

한편 일광자극에 의한 수면-각성기구는 HPA axis를 통하여 전신적인 반응을 일으키고 전신의 각 기관과 세포단위에도 일사불란한 동조를 일으킨다. David 등에 의하면 척추동물(zebrafish)에서 시계유전자의 발현은 고전적인 시계현상에만 제한적이지 않고 광범한데 즉 일주기시계현상은 보통 주변 환경의 명암주기에 의해 생성되어 말초의 모든 기관도 셋팅하게 되며 여기서 유도된 세포주들은 동일한 일주기변동을 나타낸다고 한다[21].

결과적으로 햇빛이 동일한 패턴의 반복되는 자극이 일정한

시각에 눈으로 들어오고 다시 어두워지는 현상에 대해 SCN에서 이를 통합하여 central pacemaker로서 HPA axis를 통하여 전신 기관과 세포가 환경변화에 동조하도록 반응을 유도하고, 동시에 인체에 미치는 모든 직접적인 스트레스 자극도 같은 경로를 통하여 전체가 유기적으로 조절되도록 함을 알 수 있다. 이를 그림으로 표현하면 다음과 같다[22].

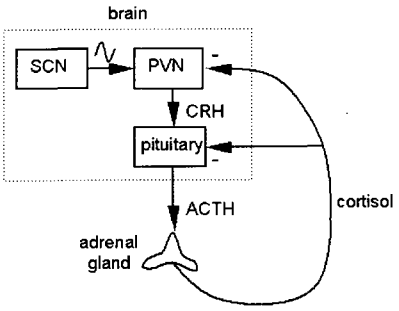

Fig. 2. Overview of the HPA axis

그림에서 CRH와 ACTH에 의하여 코티솔이나 코티코스테론이 혈중으로 분비될 때는 양성으로 조절되고 혈중코티솔은 시상하부와 뇌하수체에 대해 음성되먹임기전으로 작동함으로써 체내에서의 동태평형을 유지한다.

그런데 또 하나 중요한 요소는 체온이다. Orexin이 본래 각성작용을 맡기 때문에 일주기기전은 필연적으로 근육활동과 섭식행위, 교감신경 및 HPA activity 등과 연관되는데 체온을 조절하는 냉온감수성 신경중추는 시상하부(preoptic and ant. hypothalamic nuclei)에 있다. 이 중추는 후시상하부에서 중심온도와 말초온도정보를 종합하여 체온조절기구를 가동시키는데[23] 만일 시상하부에 있는 CRH가 과발현되면 만성의 스트레스樣 신경내분비변화를 일으켜 체온을 증가시키고 음식과 물의 소비를 증가시킨다[24].

따라서 체온의 변화도 일정한 주기적 변동성을 갖는데 Conroy등에 의하면 하루 중의 체온변화는 코사인 모양의 커브를 그린다고 한다(Fig. 3).

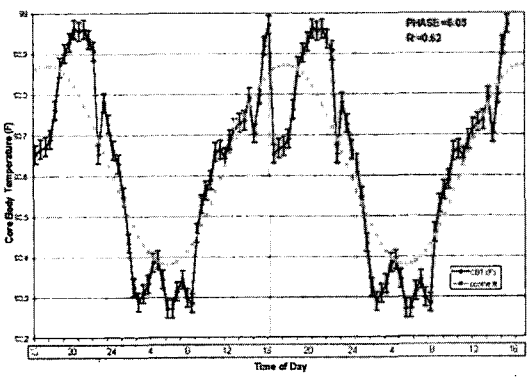

Fig. 3. 24-hour Cosine Curve fit to Mean Core Body Temperature(°F). Time course of CBT according to time of day. Shown is a double plot of the group (n = 11) mean levels (+/- SEM) of CBT (blue diamonds) fit with a 24-hour cosine curve(purple squares)[25].

2) 한의학에서의 생리기전

衛氣는 인체에서 溫分肉 充皮膚 肥腠理 司開闔하는 작용을 하며<靈樞 · 本藏> 체표에서 外邪를 방어하고 안으로는 臟腑를 溫煦하며 營氣와 相隨하여 邪氣로부터 인체를 보호한다. 그러므로 衛氣가 和하면 分肉이 解利하고 皮膚는 調柔하며 腠理는 緻密하고 인체는 不病하게 된다.

黃元御가 "衛氣가 陰分으로 들어가면 잠자게 되고 陽分으로 나오면 깨어나게 된다"고 말한 것처럼 營衛論은 곧 寤寐現象이다. 衛氣가 바깥에서의 작용을 쉬게 되면 汗液의 分泌, 筋肉運動, 精神活動, 關節運動時에 消耗되는 氣血의 막대한 에너지가 절약되어 안으로 含藏된다. 이것을 서의학에서는 基礎代謝狀態(Basal Metabolic State)라고 하는데 이 때의 에너지 소비는 활동시보다 35%에 불과하다고 한다. 이처럼 衛氣의 작용은 신체의 기관과 조직이 활동과 휴식을 正常的으로 반복하여 병이 생기지 않도록 하는 생리 작용을 맡고 있다.

한편 衛氣가 운행을 시작하면 營氣도 그와 동시에 경맥을 유주하며 전신을 영양하면서 전신 각기관의 생리활동을 일으키고, 宗氣와 臟腑之氣、三焦之氣 등도 모두 鼓動되어 각각의 맡은 영역과 기관에서 기능을 수행한다. <靈樞 · 營氣>에 "營氣之道… 從太陰出, 注手陽明, 上行注足陽明, 下行至跗上… 與太陰合…上行至肝, 從肝上注肺…循脊入骶, 是督脈也…復出太陰, 此營氣之所行也"라 하고 <素問 痺論>에 "衛者水穀之悍氣也. 其氣慓疾滑利, 不能入於脈也; 故循皮膚之中, 分肉之間, 熏於肓膜, 散於胸腹"이라 하며 <靈樞 邪客>에서는 "衛氣者, 出其悍氣之慄疾, 而先行於四末分肉皮膚之間, 而不休者也"라 한 것처럼 營衛氣와 기타 諸氣의 運行과정이나 작용에 이상이 나타나면 皮膚腠理의 緊束이나 弛緩과 氣血의 瘀滯로 惡寒發熱(체온조절이상), 皮膚不仁, 麻木, 膚冷, 違和感, 易感冒, 癰疽 등의 국소 · 전신적인 감염증상 뿐만 아니라 흉복내의 각 臟腑와 五官七竅, 사지말초 등 전신병리과정으로 돌입하게 된다.

그렇지만 이러한 營衛循環 이전에 한의학에서 시간변화와 관련하여 근본적으로 전제되는 것이 經氣이다. 經氣는 경맥중의 기이고 眞氣이며 따라서 경맥을 순행하는 眞氣이다. 經脈은 본래 四時五行, 12월의 변화와 순서를 같이 하는 것이고<靈樞 · 五亂>, 경맥의 유행은 天度와 地紀、星宿、日月의 운행과 함께 하는 것이다<靈樞 · 癰疽>. 그러므로 하루의 변화와 인체기관의 영양과 면역, 감각, 운동 등과 관련된 것은 일차적으로 영기와 위기의 所管이지만 일주기시계의 규율적인 발현기능은 본질적으로 經氣에 소속된다고 할 수 있다.

그런데 經氣에는 영위기 외에도 宗氣가 있는데 이는 주로 호흡과 심박동(<靈樞 · 邪客>, <靈樞 · 五味>)같은 생명활동의 중추적인 기능을 담당하고, 후각(<靈樞 · 邪氣藏府病形>)에도 관련되는데 이는 코의 후각기능이 肺氣의 작용에 매어있기 때문이다. 이를 간단히 그림으로 그려보면 다음과 같다.

4. 일주기시계와 유전자

생체의 일주기 또는 주기성 행동과 관련된 유전자로는 Drosophila에서는 per(period)과 tim(timeless) 및 clk(clock),

cyc(cycle)등이, 그리고 Neurospora에서는 frq(frequency) 등이 제시되었는데 human과 mouse에서는 PER1, PER2, PER3 등이 per와 유사한 기능을 하는 것으로 보고되었다[33].(유전자는 소문자로 표시하고 단백질은 대문자로 표시함)

초파리에서 일주기성을 조절하는 가장 근본적인 메커니즘은 PER단백질의 주기적인 농도변화인데 대개 밤에는 높아지고 낮에는 낮아지며 어둔 환경에서도 지속된다. 이 PER의 농도를 조절하는 것이 CLOCK과 BMAL 단백질인데 이들은 PER 농도가 낮아지면 PER의 생산을 유도하여 12시간 동안 농도를 증가시키고 한계선에 근접하면 per는 tim과 복합체를 형성하여 거꾸로 Clock과 Bmal의 활성을 억제하여 per의 생성을 막는다.

또한 2001년에 아기장대(A. thaliana)의 blue-light photoreceptor에 대한 mammalian homolog가 동정되어 cryptochromes(Cry1 and Cry2)이라 명명되었는데 이들은 대부분의 동물조직, 특히 mouse retina의 신경절세포와 내핵층에서 발현된다. 그런데 실은 이 CRY가 일주기 시계에서 light-independent인자로 활동하며 특히 CRY1 gene은 SCN의 high level에서 발현되고 circadian manner로 변동한다[27]. 즉 포유동물에서는 이 Cry 단백질이 Per를 도와 Clock과 Bmal의 활성을 억제하는 것이다.

또한 Sato 등은 일주기시계 유전자의 전사를 조절할 수 있는 유전자군인 retinoic acid receptor-related orphan receptor-a(Rora)를 발견하였는데 이러한 특이한 이름은 retinoic acid와 결합하지도 기능이 같지도 않지만 아미노산의 순서가 이 산의 수용체유전자와 유사하기 때문에 붙게 되었다. Rora는 DNA와 결합하여 마치 전등스위치처럼 유전자의 발현을 껐다 켰다 할 수 있는 단백질인 전사인자를 만드는 유전자이다. Rora가 일단 점화되면 일주기 유전자의 하나인 Bmal-1의 전사를 활성화하는데 Bmal-1은 cryptochrome단백질의 전사를 가동하는 동시에, 이어서 Bmal-1의 활성을 저해하여 24시간 주기동안 피드백 조절을 하게 된다. 따라서 Rora gene에 결함이 있는 쥐는 일주기시계를 조절하는 기능에 결함이 생겨서 일주기리듬이 비정상이 되고 시간도 23.2시간으로 짧아진다[28].

한편 Cheng등은 prokineticin 2(PK2)가 CLOCK과 BMAL1에 의해 SCN에서 제어발현되는 제1서열의 시계조절유전자이며 SCN으로부터 G protein-coupled receptor 활성화를 통하여 일주기리듬을 밖으로 전달하는 기능을 갖는다는 것을 보였다. 그렇지만 동시에 PK2의 expression은 밤에 주어진 광자극에도 재빠르게 반응하여 다른 시계조절유전자와는 다른 양상을 보였다[29].

그렇지만 SCN으로부터의 output signal과 일주기 시계의 photic entrainment에 관여하는 PK2의 이중메카니즘은 melanopsin이나 rod/cone phototransduction system이 공존하지 않으면 light inducibility기능이 사라지는(Opn4-/-, Gnat1-/-Cnga3-/- mice) 것으로 보아 최고위에 있는 유전자는 아님을 알 수 있다[30].

또 이와 함께 PLCβ-4는 본래 쥐의 망막과 뇌에 분포하면서 시각기능에 관여하는 것으로 알려진 효소의 一群인데[31]이 유전자를 없앤 쥐는 밤낮의 구분을 하지 못하여 일주기 시계에도 관여함이 밝혀졌다[11].

PLCβ-4는 2차 전령인 diacylglycerol(DAG)과 inositol 1,4,5-trisphosphate(IP3)를 생산하는 과정에 관여하며 cofactor는 Ca이다[32].

따라서 생체의 일주기 조절에는 이상의 여러 가지 유전자들이 복합적으로 관여하고 있음을 알 수 있는데 Dhanashree는 이를 종합하여 다음과 같이 도표화하였다.(Fig. 4)

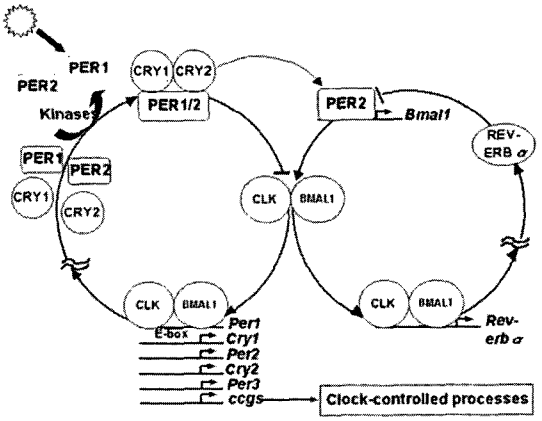

Fig. 4. Interlocked molecular feedback loops of mammals.

CLOCK/BMAL1 heterodimer는 per와 cry gene의 전사활성화인자(+)로 작용하고 PER/CRY 단백질 복합체는 kinase에 의해 세포질 안에서 인산화되어 자신들의 전사억제제(-)로 작용하며 이렇게 만들어진 heterodimer들이 Bmal1의 전사를 활성화시킨다. 그리고 CLK/BMAL1의 전사는 REV-ERBα에 의해 저해되는데 이는 역으로 CLK/BMAL1에 의해 조절된다. 따라서 이 그림에서 두 개의 고리를 연결하는 CLK/BMAL1 heterodimer와 광감작성을 갖는 PER1은 포유류 일주기시계의 분자기전에서 key component라 할 수 있다[33].

결 론

이상에서 광자극이 체내에 들어오는 최초 순간부터 말초기관에 이르기까지의 서의생리학적 작용기전과 한의학적인 개념을 비교고찰하였다.

빛은 모든 생명체의 일상생활 뿐만 아니라 한 개체의 내부에 있는 모든 기관과 세포 각각에 대해 영향을 미쳐 인체의 생명활동을 勵起시키는 작용을 하며 생물학적으로는 빛의 정보를 도입(entrainment)하는 과정이 인체의 생리대사기능을 발생시키기 위한 출발점으로 작용하였다[21].

빛은 생체시계를 재설정하는 외부 자극(zeitgeber, timegiver 자연시계) 중의 하나로써 melanopsin을 함유한 RGC를 거쳐 SCN에 전달되어 이곳에서 인체의 일주기리듬을 생성한다. 이 정보는 시상하부의 PVN에서 CRH를 생성시키며 연속적인 HPA axis를 따라 부신 및 전신의 모든 기관과 세포에 전달되어 변화리듬이 일사불란하게 동조되도록 하는 일차 원인이다.

이에 대해 한의학에서의 衛氣와 營氣 및 經氣의 상호관계 비교로부터 정확한 대응관계를 지적하기는 어렵지만 전신적인

파급력이나 에너지소비의 조절, 체온조절, 외부 유해자극에 대한 방어 등의 작용이 기능적으로 유사함을 알 수 있었다.

첫째 RGC의 작용으로 시상하부에 햇빛 신호를 전달하고 멜라토닌과 오렉신의 변동상황을 종합하여 인체를 각성시키는 것은 衛氣의 작용에 해당된다. 이 두 개념들은 모두 외부자극과 내부시계의 신호에 의해 일어나는 작용이라는 공통점을 갖는다. 衛氣는 刻數에 응하여 일정하게 경맥을 巡歷하므로 寅時에 맞추어 睛明穴에 나오는 것인데 이는 본질적으로 "陽氣가 盡하면 눕고 陰氣가 盡하면 깨어난다"<靈樞 · 大惑論>는 원칙에 따른다.

둘째 시상하부는 중추성 신경호르몬계 조절의 센터이므로 PVN의 medial parvicellular part에서 SCN에 들어온 정보 및 혈중코티솔 함량에 대한 되먹임정보를 종합하여 CRH를 분비한다. 이 호르몬에 의해 ACTH와 cortisol 및 기타 호르몬들을 분비하여 각 기관의 動靜수준을 조절하는 에너지 분배(energy regulator) 및 면역기능의 변조, 신경호르몬 활동과 에너지 소비 등을 조절하는데 이는 衛氣와 營氣 및 宗氣에 해당되며 구체적인 기능의 실현은 이를 공급받아 변화되는 臟腑의 氣와도 관련된다고 할 수 있다. 이러한 작용들은 곧 생명현상 전반을 포함하는 것으로 볼 수 있다.

셋째 인간을 포함한 전 생명체의 햇빛주기에 대한 장구한 적응과정은 인체에서 經氣의 경락계통 순환에 있어서의 항상성과 이에 따른 陰陽氣의 年間 및 日中 盛衰패턴을 형성한 것에 해당한다고 할 수 있다. 이로써 음양의 與天合道하는 변화규율이 정식화되는데 이것을 칭하여 天地之道이며 萬物之綱紀이고 變化之父母이며 生殺之本始이고 神明之府라고 한 것이다. 장구한 역사에 걸친 햇빛주기는 곧 지구의 자전과 태양에 대한 공전주기이며 이는 곧 天地의 道를 말함이고 모든 생명체가 이 일주기리듬에 의지하고 적응하며 생명현상을 이어온 것은 곧 만물의 綱紀임을 의미한다.

넷째 수면-각성조절 및 HPA axis에 의한 체온조절은 체내의 화학반응과 물질대사 수준을 조절하고 염증과 면역반응 등의 병리변화를 결정하거나 때로는 결과가 되기도 하기 때문에 인체의 생리기능 및 병리변화의 근원이며 시작이라 할 수 있다.

다섯째 일주기조절 관련유전자로 광감작성 기전에서는 per가 가장 중요하고 광비의존성 기전에서는 cry가 가장 중요한데 이들은 Clock과 Bmal 단백질을 통하여 상호작용한다. 또한 Rora는 Bmal-1의 전사를 통하여 일주기조절에 관여하며 PK-2와 PLC β4는 각각 G protein 활성화 혹은 2차 전령인 DAG와 IP3 생산에 관여하는데 공히 시각기능에도 관련하고 있어서 일차 시각과 2차 시각이 항상 독립적으로 작용하기만 하는 것은 아님을 알 수 있다. 이는 곧 營衛가 相隨하고 肝血의 盛衰가 脈內를 흐르는 營氣의 생리기능발현에 직접적인 관련성을 갖고 있다는 이론과 흡사하다. 특히 외부자극에 대한 衛氣의 신속한 대응성을 일주기조절과 관련하여 설명할 수 있는 근거도 이들로부터 찾을 수 있다.

이상으로부터 햇빛자극(陽氣)에 의해 시작된 서의학적인 수면-각성조절 시스템은 한의학의 營衛論에서의 衛氣와 營氣의 규율적인 순행작용과 기능상 유사성을 가지며, 시스템의 조절기구와 현상은 음양론과 경락시스템 및 經氣論에 대응될 수 있고, 그 생리작용의 파급은 오장육부 및 전신의 모든 기관과 조직에 미쳐 음양론이 비로소 모든 생명현상을 諸括할 수 있는 것으로 설명할 수 있다.

따라서 현대의 미시생물학적 분석으로도 "陰陽者 天地之道也, 萬物之綱紀, 變化之父母, 生殺之本始, 神明之府也"라는 명제는 여전히 성립한다고 규정할 수 있다.

참고문헌

1. 홍원식 교열, 정교황제내경, 동양의학연구원, 1982.
2. 張介賓, 景岳全書(上), 上海科學技術出版社, 상해, pp 18-19.
3. Alleva, J.J., Alleva, F.R. The hamster clock phase-response curve from summerlike light:dark cycles and its role in daily and seasonal timekeeping, Chronobiol Int. 19(6):1053-1072, 2002.
4. Keskil, Z.A., Keskil, S. The precise human bioclock, possibly imported, Med Hypotheses 58(4):257-260, 2002.
5. 지규용. 새로운 한의학 터닦기, 일중사, pp 340-350.
6. 성호경, 김기환: 생리학, 의학문화사, p 361, 1997.
7. Sakurai, T. Orexin: a link between energy homeostasis and adaptive behaviour, Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 6(4):353-360, 2003.
8. Russel, J. Reiter, Melatonin: clinical relevance, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 17(2):273-285, 2003.
9. Weaver, D.R. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. J Biol Rhythms. Apr; 13(2):100-112, 1998.
10. Hattar, S., Liao, H.W., Takao, M., Berson, D.M., Yau, K.W. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. Science. 295(5557):1065-1070, 2002.
11. Thomas, C., Chou, Thomas, E., Scammell, Joshua, J., Gooley, Stephanie, E., Gaus, Clifford, B., Saper, Jun, Lu. Critical Role of Dorsomedial Hypothalamic Nucleus in a Wide Range of Behavioral Circadian Rhythms, Journal of Neuroscience 23(33):10691-10702, 2003.
12. D.H., Park, S.C., Lee, K.S., Jun, Y.M., Hong, D.Y., Kim, Y. I. Kim, H.S. Shin, Translation of clock rhythmicity into neural firing in suprachiasmatic nucleus requires mGluR-PLCβ4 signaling. Nature Neuroscience 6(4):337-338, 2003.
13. Wang, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. Nutr Metab (Lond). 2:3, 2005.
14. A.C. Guyton, J.E. Hall. 원저, 의학계열교수 27인 공역, 의학생리학 10판, 정담, pp 1019-1021, 2002.
15. A.C. Guyton, J.E. Hall. 원저, 의학계열교수 27인 공역, 의학생리학 10판, 정담, p 1022, 2002.
16. Muglia, L.J., Jacobson, L., Weninger, S.C., Luedke, C.E.,

Bae, D.S., Jeong, K.H., Majzoub, J.A. Impaired diurnal adrenal rhythmicity restored by constant infusion of corticotropin-releasing hormone in corticotropin-releasing hormone-deficient mice. J Clin Invest 99:2923-2929, 1997.

17. Whitnall, M.H. Regulation of the hypothalamic corticotropin -releasing hormone neurosecretory system. Prog Neurobiol 40:573-629, 1993.
18. Alan, G. Watts, Susan Tanimura and Graciela Sanchez-Watts. Corticotropin-Releasing Hormone and Arginine Vasopressin Gene Transcription in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus of Unstressed Rats: Daily Rhythms and Their Interactions with Corticosterone, Endocrinology 145(2):529-540, 2003.
19. A. Feder, J. Coplan, R. Goetz, S. Mathew, D. Pine, R. Dahl, N. Ryan, S. Greenwald, M. Weissman, Twenty-four-hour cortisol secretion patterns in prepubertal children with anxiety or depressive disorders. Biological Psychiatry 56(3):198-204, 2004.
20. David Jameson, Mind-Body Health and Stress Tolerancei Universe, 2003.
21. Alan G. Watts, Susan Tanimura and Graciela Sanchez-Watts. Corticotropin-Releasing Hormone and Arginine Vasopressin Gene Transcription in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus of Unstressed Rats: Daily Rhythms and Their Interactions with Corticosterone , Endocrinology 145(2):529-540, 2003.
22. DAVID WHITMORE, NICHOLAS S. FOULKES, PAOLO SASSONE-CORSI. Light acts directly on organs and cells in culture to set the vertebrate circadian clock, Nature 404, pp 87-91, 2000.
23. http://www.mind-body-health.net/index.html?hpa.html&1
24. Guyton, Hall 원저, 의학계열교수 27인공역, 의학생리학, 정담, 서울, p 967, 2002.
25. Dirks, A., Groenink, L., Bouwknecht, J.A., Hijzen, T.H., Van Der Gugten, J., Ronken, E., Verbeek, J.S., Veening, J.G., Dederen, P.J., Korosi, A., Schoolderman, L.F., Roubos, E.W., Olivier, B. Overexpression of corticotropin-releasing hormone in transgenic mice and chronic stress-like autonomic and physiological alterations. Eur J Neurosci. 16(9):1751-1760, 2002.
26. Conroy, D.A., Spielman, A.J., Scott, R.Q. Daily rhythm of cerebral blood flow velocity. J Circadian Rhythms published online, 3:3, 2005.
27. Paranjpe, D.A., Sharma, V.K. Evolution of temporal order in living organisms, J Circadian Rhythms. 3:7, 2005.
28. Lee, Choogon Posttranslational Mechanisms Regulate the Mammalian Circadian Clock 107:855-867, 2001.
29. Trey K., Sato, Satchidananda Panda, Loren J., Miraglia, Teresa M., Reyes, Radu D., Rudic, Peter McNamara, Kinnery A., Naik, Garret A., FitzGerald, Steve A., Kay, John B., Hogenesch. A Functional Genomics Strategy Reveals Rora as a Component of the Mammalian Circadian Clock, Neuron 43:527-537, 2004.
30. Cheng, M.Y., Bullock, C.M., Li, C., Lee, A.G., Bermak, J.C., Belluzzi, J., Weaver, D.R., Leslie, F.M., Zhou, Q.Y. Prokineticin 2 transmits the behavioural circadian rhythm of the suprachiasmatic nucleus. Nature. 417(6887):405-410, 2002.
31. Michelle, Y. Cheng, Eric L., Bittman, Samer Hattar, and Qun-Yong Zhou. Regulation of prokineticin 2 expression by light and the circadian clock, BMC Neurosci. doi: 10.1186/1471-2202-6-17.
32. Huiping Jiang, Arkady Lyubarsky, Robert Dodd, Noga Vardi, Edward Pugh, Denis Baylor, MelvinI. Simon, and Dianqing Wu. Phospholipase C β4 is involved in modulating the visual response in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 10:93(25):14598-14601, 1996.
33. ExPASy Homepage
34. Dhanashree A Paranjpe, Vijay Kumar Sharma. Evolution of temporal order in living organisms, J Circadian Rhythms. Published online 3:7, 2005.