동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 15. No. 2, 2004

憂鬱症모델 흰쥐에 대한 竹茹와 St. John's Wort의 抗憂鬱效果에 대한 비교 연구

박세진, 김종우, 황의완, 김현택*, 지상은*, 김운령*
경희대학교 한의과대학부속 경희의료원한방병원 신경정신과고려대학교 심리학과*

The effects of Bambusae Caulis and St. John's Wort in the chronic mild stress model of depression in rats

Se-Jin Park, Ui-Wan Hwang, Jong-Woo Kim,
Hyun-Taek Kim*, Sang-Eun Chi*, Wonn-Ryoung Kim*

Dept. of Neuropsychiatry, Kyung-Hee Oriental Medical Center,
College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University
Dept. of Psychology, Korea University*

Abstract

Objective : This study was designed to assess the protective effects of Bambusae caulis and St. John's Wort on the animal model of depression, induced by chronic mild stress(CMS)

Method : Male Wistar rats were used for this experiment. The subjects were divided into 4 groups (1. CMS-drugs: Bambusae caulis administered during CMS treatment, 2. CMS-drugs: St. John's Wort administered during CMS treatment, 3. CMS-vehicle: Water administered during CMS treatment, 4. normal control group without CMS treatment). After 3 weeks of CMS treatment, they were executed open field test and weight, sucrose intake were measured.

Result :

1. CMS Bambusae caulis group showed significant difference of locomotor activities and marginal difference of start latency in comparison with other groups in open field test.
2. There was no change of weights between CMS Bambusae caulis, St. John's Wort groups and CMS control group.
3. CMS St. John's Wort group showed upper level of sucrose intake than CMS Bambusae caulis group and CMS control group.

Conclusion : These results suggest that Bambusae caulis may have protective antidepressant effects in CMS model rats. And these effects could be explained by the elevated locomotor activities in open field test.

Key Words : Bambusae caulis, St. John's Wort, Chronic mild stress, Open field test.

교신저자 : 황의완, 서울특별시 동대문구 회기동 경희의료원 한방병원 신경정신과학교실
Tel. 02-958-9188, Fax. 02-958-9189, E-mail: aromaqi@khu.ac.kr
◆ 접수: 11/6 수정: 11/11 채택: 11/16

Ⅰ. 緖 論

우울증이란 가장 흔한 정신장애 중 하나로 사람이 살아가면서 일상의 삶에 대한 흥미를 느끼지 못하고 절망하는 장애이다[1].

이는 일상적인 '기분'과는 구별되며, 외적 자극과는 관계없이 자신의 내적인 요인에 의해 지배되는 정서상태를 의미하고, 또한 정신운동저하, 자살의혹, 자책, 염세감, 절망으로 사로잡혀 있다는 점에서 외적인 상황에 의해서 일어나는 슬픔과는 구별된다[2].

한의학에서 鬱이란 閉, 結, 凝, 滯, 瘀, 蓄, 抑, 渴 등의 뜻을 總括하며 生理機能이 원활하게 疏通되지 못하여 生理的 系統에 障碍나 異常을 초래하는 상태를 의미한다[3].

"諸氣臢鬱皆屬於肺"라고 하여 內經[4]에서 처음으로 언급하였고, 明代의 張介賓[5]이 "怒鬱", "思鬱", "憂鬱" 등의 情志之鬱이라는 개념을 설정하여 우울증을 鬱證의 범위에 포함시켰다.

최근에는 강[6]이 우울증의 西醫學的 病因은 확실하지는 않지만 정신역동학적 원인과 생물학적 원인으로 나눌 수 있는데, 이는 한의학의 情志所傷(七情), 胎病, 痰 등의 病因과 유사한 면이 있다고 한 바와 같이 鬱證을 서양의학의 우울증으로 해석하고 있다.

우울증을 실험적으로 연구하기 위하여 다양한 동물모델이 제시되고 있는데[7-12], 그 중에서 가장 널리 이용되고 있는 Willner[11]의 chronic mild stress(CMS) 모델은 경미한 스트레스를 반복적으로 실험동물에게 만성적으로 가하면 실험동물들은 자당 용액(sucrose)을 정상동물에 비해 적게 섭취한다는 것으로 우울증의 특징 중의 하나인 無快感症을 유발하도록 고안되었으며, 인간의 일상을 잘 모사할 수 있는 모델로 우울증 연구에 활용되고 있다.

이는 또한 한의학에서의 氣가 억압되고 발산시킬 수 없는 욕구불만으로 인하여 생기는 鬱證과도 유사하다[13].

기존의 CMS모델에 대한 한약물 연구로는 分心氣飮[14,15], 歸脾湯[16,17], 歸脾溫膽湯[18,19], 補血安神湯[13,20], 遠志石菖蒲散[21,22], 黃連解毒湯[23,24], 古庵心腎丸去朱砂方[25], 淸火補心湯[26] 등이 있는데, 이들 복합처방이 항우울 효과가 있었다는 보고는 있으나, 단미를 이용한 CMS모델 연구는 없다.

이번 연구에서는 기존의 CMS모델 연구에서 복합처방의 결과에 따른 해석의 문제점을 해결하기 위하여 임상에서 많이 쓰이고 있으며, 鬱證에 적용할 수 있는 順氣, 補氣補血, 祛痰開竅, 淸熱瀉火 등 효능의 여러 단미제 중에서 淸熱化痰의 효능이 있는 竹茹[27]를 선택하였고, 竹茹의 항우울 효과를 증명하기 위하여 서양의 민간요법에서 대표적인 우울증 치료약물로 알려져 있는 St. John's Wort와 비교실험 하였다.

竹茹는 東醫寶鑑[28]중의 溫膽湯, 加味溫膽湯, 加減溫膽湯, 淸心溫膽湯에서 心膽이 허약해서 오는 驚悸, 怔忡, 胸悶, 惡夢, 虛煩不眠, 癲癎 등을 치료하는 목적으로 사용되고 있으며, 四物安神湯, 六魂丹, 高枕無憂散 등에서도 諸神經症을 치료하는데 사용되고 있다.

기존 竹茹에 대한 연구로는 孔[29]의 竹茹의 약리활성과 성분, 吳[30]의 화학적 특성과 항미생물 활성, 김[31]등의 고지혈증에 대한 연구는 있으나, 항우울 효과에 대한 연구는 없다.

Hypericum Perforatum은 생약의 일종인 Hypericaceae family의 한 종류로 약 2000년 전부터 불면과 여러 신경증의 치료를 목적으로 사용되어오다가 St. John's Wort라는 이름으로 서구의 민간요법에서 우울증상을 개선하는 데에 쓰이고 있다[32-34].

이에 저자는 본 연구에서 竹茹의 우울증에 대한 예방 및 치료효과에 대해 알고자, 대체의학 분야에서 우울증에 적용되고 있는 St. John's Wort와의 비교실험을 통해 CMS모델 사이의 자당섭취량 및 체중변화 측정, 개방장에서의 행동검사를 시행, 비교한 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 實 驗

1. 動物 및 藥材

1) 動物

Wistar 종 흰쥐 수컷을 실험동물로 이용하였다. 생후 6주된 흰쥐를 구입하여, 일주일 동안 실험실 내 사육실 조건에 적응하도록 하면서, 동시에 핸들링(handling) 절차를 통해 실험자와의 접촉에 익숙해지도록 하였다.

흰쥐들은 일부 CMS 절차를 제외하고는 항상 1마리씩 개별사육상자(26×20×13cm)에서 지내도록 하였다. 사육실의 온도는 21±2℃, 습도는 40~50%로 유지하였고, 사육실 내 환풍기와 공기정화기를 항시 가동시켰다.

밤과 낮의 주기는 12시간:12시간이 되도록 하되, 야행성인 흰쥐의 습성을 고려하여, 주로 실험이 진행되는 낮 시간이 밤주기에 해당되도록 조정하였다.

CMS 처치에 깜박이는 불빛과 소음과 같은 스트레스 자극이 포함되어 있었기 때문에, CMS 처치가 시작되면서 통제동물은 원래의 사육실에 그대로 두었고, 스트레스 처치를 받는 동물들은 크기와 조건이 동일한 다른 사육실로 옮겼다.

자당용액 섭취량의 측정을 위해 그리고 일부 CMS 절차에 따라 박탈 스케줄이 포함되기도 하였지만, 그 외의 경우에는 물과 먹이를 마음대로 먹을 수 있게 공급해 주었다.

2) 실험군 설정 및 처치

본 연구에는 모두 4 집단의 동물이 사용되었다.

① Naive : CMS 처치를 받지 않는 집단으로 CMS 처치에 대한 통제군으로 사용되었다.

② CMS control : CMS 처치를 받지만 약물투여는 받지 않는 집단으로 약물 대신에 vehicle로 물이 투여되었다. 이 집단은 약물처치에 대한 통제군으로 사용되었다.

③ CMS 竹茹군 : 4주간의 CMS 처치를 받은 후 竹茹를 투여받는 집단으로 약물처치에 대한 실험군으로 사용되었다.

④ CMS St. John's wort군 : 4주간의 CMS 처치를 받은 후 St. John's wort를 투여받는 집단으로 약물처치에 대한 실험군으로 사용되었다.

3) 藥材

이 실험에서 사용된 약재는 시중에서 구입하여 정선한 것을 사용하였다.

일반적으로 竹茹가 처방에 사용되는 용량을 1錢으로 보고, 그 5배의 분량인 5錢을 한 첩으로 하였다(단, 1錢은 4.0g으로 환산함).

St. John's Wort 의 dry hydro-alcoholic extract (0.3% hyperforin) 는 hbc, U.S.A. 로부터 구입하여 사용하였다.

2. 方法

1) 檢液의 調製

상기한 竹茹 약재는 10첩 단위로 전탕 후 냉동건조하여 분말 상태로 만들어 사용하였다.

우선, 약재 1첩당 물(시중에서 판매되는 생수를 이용하였음) 300cc의 비율로 혼합하여 환류냉각장치에서 3시간 동안 가열 후, 1차 전탕액을 얻는다.

이 전탕액을 다시 회전식 진공 플라스크에 넣고 감압농축시켜 2차 원액을 얻는다. 2차 원액은 다시 냉동건조절차를 거쳐 고체 형태의 추출물로 만들어진다.

이 과정에서 약재 1첩 당 1.25g의 추출물이 얻어지게 되며, 추출물은 분쇄기를 이용해 분말 상태로 만들어 이용하였다. 실험이 진행되는 동안 분말 상태의 약재는 냉장보관하였다.

2) 檢液의 投與

竹茹의 경우에는 일반적으로 사용되는 한약의 투여 방식에 근거하였다.

성인의 경우 하루에 검액 2첩이 처방되므로, 성인 평균 체중을 60kg으로 볼 때, 하루 처방량은 2.5g에 해당된다.

성숙한 흰쥐의 체중을 300g으로 보고, 성인 하루 처방량의 5배에 해당하는 양을 계산하면, 흰쥐 한 마리 당 1일 투여량은 약 62.5mg이 된다.

따라서 물 2cc에 검액 62.5mg을 녹여 액체상

태로 만든 후, 주사기를 이용해 실험동물에게 매일 한 차례 씩 경구투여하였다.

St. John's Wort 의 경우에는 Gambarana[35] 의 선행연구에서 사용된 유효한 용량인 1g/kg을 기준으로 하였다.

성숙한 흰쥐의 체중이 약 300g 에 해당하기 때문에, 300mg을 물 2cc 에 녹여 액체상태로 만든 후, 주사기를 이용해 실험동물에게 매일 한 차례 씩 경구 투여하였다.

실험대조집단의 흰쥐들은 검액 대신 물 2cc를 매일 한 차례 씩 경구투여받았다. 모든 동물에 있어서 검액 혹은 물의 투여는 매일 동일한 시각에 이루어지도록 하였다.

3) CMS 節次

동물에게 가해진 스트레스 자극에는 물 또는 먹이 박탈, 주야 주기의 역전, 과밀집, 사회적 격리, 깜박이는 불빛, 소음, 사육 상자 기울이기, 그리고 축축한 깔짚 등이 포함되었다.

이들 다양한 스트레스 자극들을 적절하게 배열하여 1주일 단위의 스트레스 프로토콜을 만들었고, 동물은 언제 어떤 종류의 스트레스가 제시될지 예측할 수 없다.

이와 같은 절차에 의해 4개 집단을 구분한 후, 바로 CMS 스케줄을 도입하였는데, 따라서 CMS 절차에 속한 흰쥐들은 Fig. 1. 와 같은 스케줄에 따라 여러 가지 스트레스 상황에 노출되었다.

반면, CMS 처치를 받지 않는 흰쥐들은 전과 다름없는 사육 조건에서 지내도록 하였고, 자당용액 섭취량 측정을 위한 박탈을 제외하고는 가능한 스트레스 자극을 최소화시킨 조건에서 생활하도록 배려하였다.

CMS 처치 기간동안 1주일 간격으로 몸무게 및 자당섭취량을 측정하였다.

실험에 앞서 흰쥐들은 48시간 동안 1% 자당용액을 자유롭게 섭취하도록 하였는데, 이는 새로운 것을 기피하는 습성을 고려하여 흰쥐들이 미리 자당 용액에 익숙하도록 하기 위해서이다.

이러한 4회의 pre-test를 거쳐 실험 절차에 적응시킨 후, 마지막으로 측정된 자당섭취량에 따라 계산된 자당선호도(sucrose preference)를 기준으로 각 동물에게 일련번호를 부여하고, 이들을 matched-group 방식에 따라 4집단에 골고루 분배하였다.

본 실험에서, 실험동물들은 CMS 처치를 받는 집단과 그렇지 않은 집단으로 나뉘며, CMS 처치 집단은 다시 검액 처치 집단과 CMS control (물 처치)집단으로 각각 나뉜다.

모두 41마리의 흰쥐가 실험에 이용되었고, 이 중 28마리는 CMS 처치를 받았으며, 나머지 13마리는 CMS 처치를 받지 않았다.

CMS 절차에 속한 28마리의 흰쥐는 CMS 처치 4주 후부터 다시 竹茹를 투여받는 집단(n=13) 과 St. John's Wort를 투여받는 집단(n=5) 및 물을 투여받는 집단(n=10)으로 나뉘었다.

CMS 처치 이외의 변인에 의해 생길 수 있는 집단간 변산을 최소화하기 위해 모든 처치에 앞서 전술한대로 자당 섭취량을 측정하여 자당선호도에 따른 순위를 정한 뒤, 이 순위에 따라 4개 집단을 균등하게 할당하는 matched-group 방식을 적용함으로써, 피험자간 설계에 따른 체계적 오차를 방지하였다.

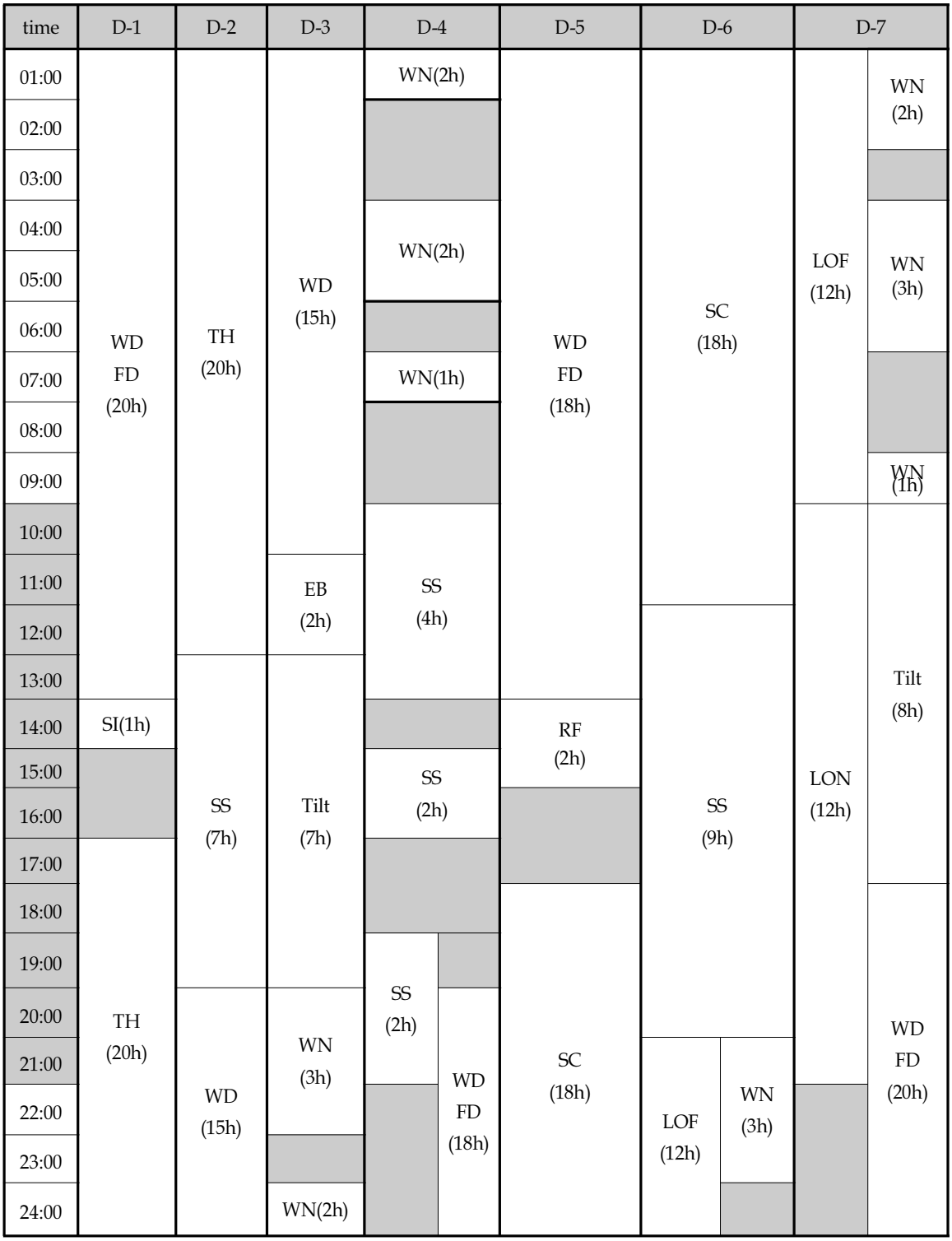


Fig. 1. Chronic Mild Stress Protocol. FD: food deprivation, WD: water deprivation, SS: stroboscope illumination, Tilt: tilt cage (45 °), TH: tripled housing, RF: restricted access to food (scattering of ground food), SC: soiled cage (100 ㎖ water in bedding), LOF: light off, LON: light on, SI: sucrose intake, EB: empty water bottle.

4) 蔗糖攝取量 및 體重의 測定

각 집단 모두에 대해 매주 한차례씩 1% 자당용액 섭취량을 측정하였다.

20시간 물·먹이 박탈한 상태에서 1% 자당용액에 1시간 동안 노출시켰으며, 노출 전과 후의 용기 무게를 기록함으로써 자당용액의 섭취량을 측정하였다. 체중은 자당용액 측정 1일전, 24시간 물먹이박탈 직후에 실시하였다.

본 연구에서 측정 지표로 사용된 자당선호도(%)는 (자당섭취량 * 100) / (물섭취량 + 자당섭취량) 으로 정의되었다.

각 집단의 자당 용액 섭취량은 모두 8주 동안 측정되었고, 활동량을 알아보기 위한 행동검사가 진행되는 나머지 기간 동안은 측정되지 않았다.

5) 개방장에서의 활동성 측정

CMS 처치와 각각의 약물 처치에 따른 활동량의 차이를 알아보고자, 8주 동안의 자당용액섭취량 측정 절차가 모두 끝난 후에 개방장(open field)에서의 여러 가지 행동을 관찰하였다.

실험에 이용된 개방장은 75×75×30cm 규격의 나무로 만든 상자이며, 바닥에는 15cm 간격의 가로·세로선으로 바둑판 모양의 구획이 나뉘어져 있으며 개방장을 중심영역과 주변영역으로 구분하는 기준으로 사용된다(Fig. 2).

1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	8	19	20
21	22	23	24	25
				S

Fig. 2. Draft of open-field(S ; start box, there is a door between S and area 25).

흰쥐는 새로운 환경에 노출되었을 때 탐색 행동을 보이며 그 지표로 보행활동을 들 수 있다. 또한 어두운 장소를 선호하는 흰쥐는 트여있는 중심영역보다는 벽이 있는 주변영역을 따라 많이 움직이는 경향이 있으므로 중심영역과 주변영역을 돌아다닌 거리를 측정하여 정서성을 평가할 수 있다.

개방장의 한쪽 편에는 15×15×15cm의 작은 상자가 연결되어 있어서, 실험동물이 개방장에 나가기 전 대기하는 출발상자로 이용된다. 출발상자와 개방장 사이는 내리닫이 문을 설치하여, 출발상자 안에 흰쥐를 넣고 60초 후에 문이 열리게 되며, 문이 열린 후 개방장으로 나갈 때까지 걸린 시간을 측정하였다.

이 측정치가 출발잠재기가 되며, 문이 열릴 때부터 네 발이 완전히 출발상자를 벗어나올 때까지의 시간으로 정의하였다.

출발잠재기의 종료와 동시에 개방장에서의 활동이 관찰되기 시작하는데, 개방장에서의 활동은 총 10분 동안 관찰되었고, 그 동안 나타나는 보행활동(locomotion)과 앞발 들고 일어서기(rearing), 몸치장행동(grooming) 등을 기록하였으며, 보행활동은 거리(cm)로 측정하였으며, 일어서기, 몸치장은 발생 횟수로써 기록하였다. 개방장 장치는 2m 높이의 천정에 백열전구(60W 220V) 조명 하에 설치되고, 중앙부 천장에 카메라를 설치하여 SmarTracker Ver. 1.3 (SmarTech, USA)를 사용하여 동물의 보행활동을 기록하고 분석하였다.

CMS 처치 종료 후 2-3일 사이에 개방장에서의 보행활동 검사를 실시하였다. 실험이 시작되기 30분전에 동물을 행동관찰실로 옮겨 실험 상황에 적응시켰다.

그 후 동물을 출발상자에서 출발시켜 10분 동안 보행활동을 기록하였다. 한 동물에 대한 실험이 종료되면 그 동물이 남긴 냄새를 없애기 위해서 개방장 장치를 깨끗이 닦아 내었다. 분석한 행동은 1) 10분 동안 동물이 움직인 거리, 2) 주변 영역에서 움직인 시간(%), 그리고 3) 중심영역에서 움직인 시간(%)가 포함되었다.

6) 資料分析

실험에서 얻어진 모든 자료는 윈도우용 SPSS(버전 11.0)를 이용해 통계분석하였다. 자당용액 섭취량과 체중의 경우, 4개 집단에 대해

각 측정치들이 반복적으로 측정되었으므로, 반복측정 변량분석이 이용되었고, 사전분석

(contrast) 에 의하여 각 주에 따른 집단간 차이를 검증하였다. 개방장에서의 각종 행동 지표들은 일원변량분석으로 집단간 비교를 실시하였다. 결과의 통계적 유의성 여부는 p<.05 수준에서 판단하였다.

Ⅲ. 成 績

약물 처치에 들어가기 전 측정한 몸무게는 baseline에서는 차이가 나지 않았다가, CMS 절차가 진행된 후 첫번째 주부터 유의한 차이를 보였다(p<.001)(Table 1). 이는 CMS 절차가 스트레스로서 유효하게 작용했음을 보여준다.

Table 1. Weights before the Treatment of Drugs

unit: g

group	N	baseline	week1	week2	week3	week4
Naive	13	248.85±2.12	290.00±2.74	322.69±2.55	345.77±2.83	360.00±3.32
CMS total	28	251.07±1.44	269.11±1.87*	279.46±1.74*	291.07±1.93*	310.36±2.26*

* significant difference between Naive group and CMS group (p<.001)

약물 처치가 시작된 지 1주 후인 5주부터의 몸무게는 CMS control, 竹茹, St. John's Wort group 은 차이가 없었으며, 이들 그룹과 Naive group 과는 유의한 차이가 있었다(Table 2).

Table 2. Weights after the Treatment of Drugs

unit: g

	N	week5	week6	week7	week8
Naive	13	375.77±3.80	390.77±3.22	399.62±4.39	412.31±4.74
CMS control	10	312.50±4.33*	318.00±3.68*	327.00±5.01*	340.50±5.41*
Bambusae	13	308.85±3.80*	316.92±3.22*	318.85±4.39*	332.69±4.74*
St. John's Wort	5	309.00±6.12*	316.00±5.20*	308.00±7.08*†	317.00±7.65*†

* significant difference between Naive group and the other groups (p<.001)
† significant difference between CMS control group and St. John's Wort group (p<.05)

자당선호도(%) 검사상, 약물 처치 전에는 Naive group과 CMS 처치를 받은 그룹 사이에 3주째에 유의한 차이가 있었다(p<.01). 반복측정분산분석 결과, 집단구분에 따른 효과[F(1,38)=4.388, p<.05] 가 유의하게 나타났으나, 상호작용 효과는 유의하지 않았다(Table 3).

Table 3. Sucrose preference(%) before the Treatment of Drugs

	N	baseline	week1	week2	week3	week4
Naive	13	71.47±5.48	76.82±5.28	76.71±5.58	80.41±2.55	78.92±4.54
CMS (total)	28	70.29± ±3.73	68.64±3.59	66.93±3.80	71.78±1.74*	76.41±3.09

* significant difference between Naive group and CMS group (p<.01)

약물 처치후 자당선호도(%)는 Naive group과 St. John's Wort group이 유사한 경향성을 보였으며, CMS control group과 竹茹 group 이 유사한 경향을 보였다(Table 4).

Table 4. Sucrose preference(%) after the Treatment of Drugs

	N	week5	week6	week7	week8
Naive	13	85.28±±4.67	84.38±4.23	85.72±4.36	85.31±3.26
CMS control	10	67.43±5.32	60.73±4.82*†	60.62±4.97*	69.96±3.72*†
Bambusae	13	63.80±4.67*	65.69±4.23*†	70.05±4.36	68.20±3.26*†
St. John's Wort	5	77.48±7.52	91.42±6.82	79.95±7.03	90.21±5.26

* significant difference between Naive group and other groups (p<.05)
† significant difference between St. John's Wort group and other groups (p<.05)

개방장 검사상 그룹간의 일원변량분석 결과에서 보행활동(locomotor)에서 통계적으로 유의한 차이가 나타났으며(p<.05), Start latency에서는 통계적으로 유의하지는 않았으나 marginal한 차이가 나타났다(Table 5). Scheffe의 방법에 의한 사후분석(post hoc test)을 실시한 결과, 보행활동에서는 竹茹 group과 CMS control group 간에 유의한 차이가 나타났다(p<.05).

Table 5. openfield

		N	Mean ± Std. Error	Sig.
Locomotor (m)	Naive	10	183.72±5.84	p<.05
	CMS control	10	167.78±7.32	
	Bambusae	13	192.93±2.38*	
	St. John's Wort	5	182.77±5.16	
Marginal Area (%)	Naive	10	78.66±4.16	NS
	CMS control	10	83.60±2.65	
	Bambusae	13	85.29±1.98	
	St. John's Wort	5	90.80±1.20	
Central Area (%)	Naive	10	21.34±4.16	NS
	CMS control	10	16.40±2.65	
	Bambusae	13	14.71±1.98	
	St. John's Wort	5	9.20±1.19	
START latency (sec)	Naive	10	11.67±1.87	p=0.067
	CMS control	10	11.76±2.00	
	Bambusae	13	9.56±1.35	
	St. John's Wort	5	22.70±9.56	
Rearing (count)	Naive	10	53.60±3.69	NS
	CMS control	10	54.30±3.91	
	Bambusae	13	61.38±1.71	
	St. John's Wort	5	51.20±3.88	
Grooming (count)	Naive	10	4.40±0.88	NS
	CMS control	10	3.40±0.99	
	Bambusae	13	4.85±1.16	
	St. John's Wort	5	5.20±0.80	

* significant difference between Bambusae and CMS control group (p<.05)
NS: Not Significant

Ⅳ. 考 察

韓醫學에서의 鬱證은 서양의학의 우울증과 대비할 수 있는 용어로서, 이를 "心身一如", "形神一體"의 일원론적 관점으로 보았는데[36], 초기에는 氣機가 疏通되지 못해 생기는 諸病症이라는 다소 포괄적인 의미였으나 차츰 정신적인 증상의 개념으로 귀결되었다.

鬱證에 대한 최초의 언급은 內經의 靈樞[37]와 素問[4]에서 있었는데, 【靈樞·本神】에서 "愁憂者, 氣閉塞而不行"이라 하였고, 【素問·至眞要大論】에서 "諸氣臢鬱 皆屬于肺"라고 하였으니 鬱이란 氣를 主하는 肺臟과 관련이 있다고 보았고, 또한 【靈樞·本神】에서 "脾愁憂而不解卽傷意"라고 하여 憂가 脾臟와도 연관이 있어서 憂로 인해 脾氣가 鬱結되면 運化機能이 失調한다고 설명하였다. 【素問·五運行大論】, 【素問·氣交變大論】, 【素問·五常政大論】등에서는 기후변화에 의한 鬱의 발병에 대하여 설명하고 있으며, 【素問·本病論】에서는 "久而化鬱", "日久成鬱", "抑之變鬱", "伏之化鬱"이라 하여 氣機가 오래도록 疏通되지 않아서 발생하는 것이 鬱證임을 설명하였고, 【素問·擧痛論】에서는 "思卽心有所存, 神有所歸, 正氣留而不行, 故氣結矣"라고 하여 思는 神明之心에서 出하며 思의 太過로 氣機가 鬱結되면 心, 脾의 氣가 不暢하게 되는데, 心氣가 鬱結하여 心神이 失常하거나, 오래되면 化熱하여 心脾가 鬱熱한다고 하였다[38]. 元代의 朱[39]는 鬱의 病因을 實鬱, 濕鬱, 痰鬱, 血鬱, 熱鬱, 食鬱의 六鬱로 설명하였고, 또한 '모든 병은 얻은 지 오래되면 鬱이 되고 鬱이 오래되면 蒸熱하여 반드시 火가 생긴다'고 하여 鬱의 病機에 대하여 언급하였으며, 明代의 王[40]은 "鬱者燥淫爲病之別稱", "諸氣沸鬱皆屬於肺", "沸鬱屬熱"이라 하여 모든 鬱이 火로 轉化한다는 病機를 설명하였다. 張[5]은 景岳全書에서 怒鬱, 思鬱, 憂鬱 등의 情志之鬱을 언급하면서 우울증의 개념과 心과 관련됨을 설명하였고, 淸代의 葉[41]은 臨証指南醫案에서 "悲泣, 乃情壞內起之病, 病生于鬱..."이라 하여, 슬퍼하고 우는 것은 감정이 안에서 일어나서 생긴 병이고, 병이 鬱에서 생긴 것이라고 하여 情志之鬱로 인한 임상증례를 다루어 鬱證이 정신적인 측면과 관련 있음을 제시하였다.

鬱證의 治法에 대하여 許[42]는 초기에는 情志所傷과 肝氣鬱結 혹은 痰氣交阻에 의해 나타나며, 대부분 實證에 속하므로 疏肝理氣를 우선으로 하고, 痰氣鬱結의 경우에는 化痰理氣, 寬胸利膈을 해야하는데, 이를 失治할 경우에는 化火傷陰, 氣血受耗하여 心, 肺, 腎, 脾 등의 臟腑에 영향을 미치므로 神明失養, 心腎陰虛, 心脾兩虛 등의 虛證으로 발전한다고 하여 養心安神, 滋養心腎, 補益心脾 등으로 다스려야 한다고 하였으며, 王[43]은 肝鬱痰結, 肝鬱氣滯, 氣滯血瘀, 肝腎陰虛, 肝鬱脾虛로 변증하여 각각 疏肝解鬱 理氣暢中, 疏肝解鬱 淸肝瀉火, 活血化瘀 理氣解鬱, 行氣開鬱化痰散結, 滋陰養血 補心安神으로 치료해야 한다고 하였다. 李[44]는 順氣를 우선으로 하고 開提를 다음으로 하며 降火, 化痰, 消積을 兼해야 한다고 했고, 徐[45]는 順氣를 우선으로 하여 鬱結된 氣運을 풀어주고 降火, 化痰, 消食 등의 방법을 사용할 수 있다고 하였다. 따라서 鬱證의 治法으로는 "鬱久而化火"의 관점에서 보면 順氣, 祛痰, 補氣血, 淸熱瀉火의 4가지로 大別할 수 있다[24].

이런 鬱證의 다양한 治法을 이용한 한약물의 항우울 효과에 대한 검증은 주로 CMS 동물모델을 통하여 연구되어 왔는데, 順氣를 위주로 하는 分心氣飮[14,15], 補氣血을 목적으로 하는 補血安神湯[13,20], 古庵心腎丸去朱砂方[25,46], 歸脾湯[16,17], 歸脾溫膽湯[18,19], 祛痰을 목적으로 하는 遠志石菖蒲散[21,22], 淸熱化痰을 목적으로 하는 淸火補心湯[26], 淸熱瀉火를 목적으로 하는 黃連解毒湯[23,24] 등이 사용되어 왔다.

또한, 단미를 이용한 항우울 연구로는 吳茱萸에탄올 추출물이 yohimbine 투여 후 생쥐의 사망률을 감소시켰음이 보고된 바 있고[47], 人蔘과 香附子의 항우울효과에 대한 연구[48]에서 人蔘은 강제수영법, 꼬리현수법, Reserpine-유도 저체온증 억제효과, 항경련 및 수면연장시험에서 유의한 결과를 보여 大補元氣, 安神益智하는 효능이 항우울효과와 연관됨을 밝혔으며, 香附子는 hot plate test, mouse 공격행동 억제, 뇌내 5-HIAA 함량증가, MAO 억제활성실험에서 뚜

렷한 효과를 나타내어 疏肝理氣, 解鬱止痛하는 작용이 항우울효과와 관련됨을 설명하였다. 또한 유사한 연구로는 酸棗仁의 항스트레스효과에 대한 연구[49]가 있는데, 酸棗仁을 100mg/kg을 5일간 투여한 결과, 혈중 corticosterone이 유의하게 감소하였고, 뇌 조직 내 noradrenaline의 함량이 증가하였으나 유의하지는 않다고 하였다.

이렇듯 한약물을 이용한 항우울에 대한 접근은 다방면으로 꾸준히 진행되어 오고 있지만, 복합처방의 연구보다 단미의 연구는 한약물의 고유의 효능을 밝히는데 반드시 필요한 부분이라고 사료된다. 서양에서도 최근 생약 extract의 약효를 연구를 통해 인정하고 있는 추세로, 우울증과 관련해서는 주로 St. John's Wort (Hypericum perforatum)에 관한 연구가 진행되고 있으나, 아직 국내에서의 연구는 없는 상태이다. 이에 따라 한의학의 정신과 영역에서 빈번하게 사용되고 있는 竹茹의 항우울 효과에 대하여 St. John's Wort와 비교하는 실험을 하게 되었다. 기존의 연구에서 竹茹의 항우울 효과에 대한 접근은 없었고, 또한 한약물과 St. John's Wort의 비교를 통한 항우울에 대한 연구도 없다. 그러므로 본 연구에서 이들 두 약물을 CMS모델 흰쥐에 투여하고 자당섭취량 및 체중변화 측정, 개방장에서의 행동 검사를 시행하여 항우울효과를 검증한 것은 기존의 다른 논문들과의 차이점이다.

이번 실험에 사용된 竹茹(Bambusae Caulis in Taeniam)는 대나무과(Bambusaceae)에 속한 多年生 常綠木本인 솜대 줄기의 外皮를 제거한 中間層을 乾燥한 것으로, 中國에서는 靑稈竹, 大頭典竹의 新鮮한 줄기에서 外皮를 제거하고 綠色을 띤 中間層을 실모양 또는 선모양으로 만들어 陰乾하는데, 우리 나라의 중부이남 지방인 全南北과 慶南北에서 多産하며, 성분은 Pentosan, Lignin, Cellulos, Triterpene으로 이루어져 있다[27,29].

竹茹의 性은 微寒 無毒하며, 味는 甘하고, 肺, 胃, 膽經으로 歸經한다. 淸熱化痰과 除煩止嘔의 효능이 있어서 痰熱咳嗽, 膽火挾痰煩熱嘔吐, 驚悸失眠, 中風痰迷, 舌强不語, 胃熱嘔吐, 姙娠惡阻, 胎動不安 등을 治療하는데, 淸熱化痰에는 生用하며, 降逆止嘔에는 薑汁炙하여 사용한다[27,50]. 李[51]는 竹茹는 淸凉鎭靜藥으로 解熱, 鎭咳, 凉血止嘔의 效果가 있다고 하였고, 陳[52]은 능히 淸熱化痰하는데 痰喘과 氣喘에 쓰이고 化痰의 功效가 매우 크다고 설명하였으며, 권[53]은 솜대의 中間層으로 전신에 널리 퍼져 있는 筋脈과 그 모양이 같기 때문에 全身의 筋脈을 調和시킨다고 하였는데, 竹茹는 임상에서 胃熱嘔吐呃逆, 不眠 吐血, 唾血, 崩漏, 虛熱, 痰熱, 姙娠惡阻, 胎動, 小兒熱癎, 飮酒頭痛 등을 치료하는데 사용한다[28,54-56].

竹茹에 대한 연구에서 孔[29]은 竹茹의 血管擴張效果 및 血壓降下效果를 밝혔고, 吳[30]는 항미생물 활성이 있다고 하였는데, 특히 젖산균에 강한 활성을 보였다고 하였으며, 金[57]은 대나무 줄기와 잎 추출물의 化學成分과 機能性에 대한 연구에서 Staphylococcus Aureus와 Vibrio Parahaemolyticus에 대하여 모든 추출물이 높은 항균활성을 나타냈다고 하면서 음식물의 변질에 대나무가 쓰일 수 있다고 하였으며, 尹[58]은 대나무수액의 抗微生物에 대한 연구에서 Gram양성균인 S. epidermides와 L. monocytogenes, Gram음성균인 S. dysenteriae, V.cholerae에 대한 저해효과를 밝혔다. 김[31]은 高脂血症에 쓰이고 있는 24종류의 한약재를 대상으로 한 연구에서 竹茹를 포함한 7종의 한약재에서 항고지혈증의 효과가 인정되었다고 하였고, 明[59]은 竹茹와 覆盆子가 모두 Langerhans島 A細胞 과립점유면적 비율의 減少와 B細胞 과립점유면적의 增加로 血糖 降下作用이 있는 것으로 설명하였다.

이상의 효능과 연구를 고려해 볼 때, 竹茹는 우울증이나 홧병에 응용할 수 있는 가능성이 높을 것으로 사료되는데, 竹茹의 淸熱化痰과 血管擴張, 抗高脂血症 등의 효능이 鬱證의 鬱久而化火 측면에서 보면 충분한 효과를 기대할 수 있다.

본 실험의 비교약물로 선택된 St. John's Wort(Hypericum perforatum)는 정확한 기원이 밝혀지지는 않았으나, 그리스, 로마시대부터 유럽의 전역에 걸쳐서 사용되어졌는데, 상처를 치유하고, anti-inflammatory, antiseptic작용이 있으며, 불면과 불안장애 그리고 우울증에 쓰이며[35], 손가락 사이에 꽃봉오리를 넣고 으깨면 색소인 Hypericin이 나와 손가락을 피 같은 붉은색

으로 물들인다고 하여, 이것이 세례자 요한이 참수형을 당한 날인 성 요한 기념일(St John's day)인 무렵 이 식물의 노란꽃이 만발하는 것과 연결돼 St. John's Wort라는 이름을 갖게 되었다고 한다[32,33]. St. John's Wort에 대한 연구를 보면, 항우울작용에 대하여 Woelk[60]은 imipramine과의 비교를 통하여 St. John's Wort가 imipramine과 같은 정도의 효과가 있으며, 불안을 동반한 우울증에서 더욱 양호한 결과가 나타났고, 부작용은 더 적음을 보고하였고, Vorbach[34]은 환자의 연령에 따른 효과의 차이가 있다고 하였는데, 나이가 젊은 우울증환자일 수록 나이가 많은 환자들에 비해서 항우울 효과가 있음을 밝혔고, Obach[61]는 St. John's Wort의 extract가 human cytochrom P450 enzyme activity를 억제하는 가능성이 있다고 보고하였다. 뿐만 아니라 monoamine oxidase(MAO)를 억제하여 항우울의 효과를 나타낸다는 연구들[32,62,63]이 있는데, 특히, Butterweck[64]은 8주이상의 기간동안 투여할 경우 더욱 효과있다고 하여 투여기간의 중요성에 대하여 설명하였다. 또한, mouse의 hypothalamus와 hippocampus에서 5-HT와 5-HIAA level을 높여서 serotonergic system에 작용한다는 연구[65]와 대뇌피질, 간뇌, 뇌간에서 5-HT, noradrenaline, dopamine 등의 신경전달물질의 내용물을 변화시켜서 기분장애에서 유효하다는 연구[64]가 있으며, Kaehler[66]는 Hyperforin이 쥐의 locus coeruleus에서 monoamines dopamine, noradrenaline, serotonin뿐만 아니라 amino acid glutamate의 농도를 높인다고 하였고, Franklin[67]은 12명의 건강한 남성을 상대로 한 연구에서 growth hormone (GP)은 증가시키고, prolactin (PRL)과 cortisol (CORT)은 감소시키는 결과를 보였는데, 도파민의 기능을 활성화시킨다고 하였고, 쥐를 이용한 연구에서 Hypericin을 투여한 군에서 불안상태에서 GABA-

benzodiazepine receptor가 활성화되었다는 연구[68]도 있다. 최근 연구에서는 쥐에게 10일간 투여한 결과를 방사선 사진으로 측정한 결과 신경화학적 표지자인 serotonin, dopamine 그리고 opioid system 등이 쥐의 mesolimbic regions에서 중요한 변화를 일으키므로 항우울 효과가 나타난다고 하였는데[62], 이상의 연구들을 통해서 St. John's Wort가 우울 증상을 개선하는데 뚜렷한 효과가 있음이 밝혀졌다.

그 밖에 우울증과 알코올리즘은 모두 serotonin 활성도가 떨어진다고 하여, 알코올리즘에도 유효한 결과를 볼 수 있었다는 연구[69] 등이 있는데, 이런 결과는 무척 고무적인 것으로 St. John's Wort 뿐만 아니라 다른 생약에서도 충분히 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

반면에 약물과의 상호관계로 인하여 조심스럽게 써야한다는 주장[61]도 있었고, St. John's Wort에 대한 부작용으로 nausea, allergic rash, fatigue 등이 빈번하게 나타나며, 이런 부작용은 대부분 65세 이상의 환자에서 나타난다는 연구[33]도 있으며, 국내에서는 St. John's Wort에 의해 유발된 조증 환자에 대한 증례보고[70]가 있다.

우울증은 기분장애 중에서 가장 흔한 정신장애인데, 이는 우울감, 흥미 상실이나 체중감소, 수면 장애, 죄책감, 정신운동의 지연이나 초조 및 자살 사고 등의 증상을 나타내지만, 요통이나 만성적 피로감을 나타내기도 하고, 극단적인 경우에는 피해망상이나 환청을 나타내기도 하는 등 임상양상은 매우 다양하다[1,71].

우울증에 관한 연구들은 다양한 분야들에서 이루어지고 있는 바, 이들을 크게 대별하면 인간을 대상으로 한 임상심리학적, 정신의학적 연구들과 동물을 대상으로 한 생물심리학적, 약리학적, 신경과학적 연구들로 나누어 볼 수 있다. 이 중에서 특히 우울증의 생물심리학적, 신경과학적 기제를 이해하거나 또는 우울증 치료약물들을 개발하기 위한 연구들에서는 인간의 우울증을 모방한 다양한 동물모형들을 개발하여 사용하고 있다. 그러나 이러한 유형의 연구들에서는 연구에 사용된 동물모형이 실제 인간의 우울증을 얼마나 잘 모사하고 있는가 하는 소위 모형의 타당도가 매우 중요하다[72].

동물에게 스트레스 자극을 주고 우울 증상을 유발하는 형태의 모델들이 많이 시도되고 있는데, 초기의 동물실험에서는 주로 강한 강도의 자극을 주는 방법인 foot-shock[73], 구속

(restraint)[74], tail suspension[75], 강제보행[76] 등 다양한 방법이 사용되었으나, 최근에는 인간의 일상을 잘 모사할 수 있는 경미한 강도의 반복적인 스트레스를 이용하는 방법이 선호되고 있는데, 특히 Willner[11]가 제안한 CMS 모델은 인간이 일상생활에서 경험할 수 있는 스트레스와 유사한 소음, 빛, 식음료의 제한이나 거주환경의 악화 등의 경미한 스트레스를 지속적으로 가하여, 인간의 우울증과 유사한 증상을 유발하는 것으로[77], CMS 절차를 2주 이상 반복하면, 쥐들은 우울증의 대표적 증상이라고 할 수 있는 無快感症(anhedonia)에 상응하는 증상으로, 자당용액(sucrose solution)의 섭취량에서 상당한 감소를 유발한다. 이러한 섭취량의 감소는 아무런 처치를 하지 않을 경우 CMS 절차를 철회하고 난 후에도 5주까지 지속되지만[78], 항우울제들은 CMS 처치에 따른 자당섭취량의 감소를 원래 수준으로 회복시켜 주는데 효과가 있는 것으로 밝혀졌으므로[13,14,16,17,20,78-80], CMS는 항우울제의 효과를 검토하는데 활용할 수 있다. 또한 우울증을 유발하는 과정으로 보아 反應性憂鬱에 해당한다고 할 수 있는데, CMS 절차의 내용은 思鬱과 憂鬱을 일으키는 飮食 및 住居의 不安定 등의 욕구불만에 해당한다고 볼 수 있고, 또한 자당섭취량 감소는 食鬱에서 나타나는 惡食 증상에 해당한다고 볼 수 있다[25]. 또한 池[54]는 동양의학의 "鬱"의 개념이 급성적이라기보다 만성적인 억압을 통해 발생하는 것으로 설명되고 있으며, CMS 모델에서의 평가 지표가 소화기 계열의 자당 섭취라는 점에서 동양의학의 鬱證 개념과 이론적으로 연관된 바가 크기 때문에, 鬱證에 적절한 모델인 것으로 평가하였다. 그러나 CMS 모델은 우울증 동물을 만들기에 시간과 노력이 많이 든다는 단점을 또한 가지고 있다.

그리고 본 연구에서는 CMS 처치 후에 자당섭취량 및 체중변화를 측정과 개방장에서의 행동검사를 시행하였는데, 개방장은 동물의 불안 상태를 알아보는 매우 간단한 절차로, 쥐를 새롭고 넓은 공간에 내보낸 후 일정시간 동안 이들이 보이는 다양한 활동을 관찰한다. 개방장 활동은 크게 탐색활동(exploration activity)과 공포반응(fearfulness response)으로 구분되는데, 보행활동(locomotion)과 냄새맡기(sniffing), 앞발 들고 서기(rearing) 등의 행동은 탐색행동으로 분류되며, 동결반응(freezing), 몸치장행동(grooming), 배설행동(defecation) 등은 공포반응의 지표로 이용된다[81]. 소음이나 빛과 같은 스트레스 자극(CMS)을 만성적으로 일으킬 경우 피험동물의 행동을 감소시키는 것으로 나타났는데, 우울증의 '흥미의 결여(refractory loss interest)'와 유사하다[82,83]. 최근의 연구에서는 스트레스 자극으로 유도된 우울 상태뿐만 아니라 전기자극에 의해서 흥분을 유도할 경우에도 개방장에서 동결반응이 증가하고, 앞발 들고 서기가 감소하는 등 전체적으로 공포반응이 더욱 증가하는 것으로 알려졌다[84]. 기존의 연구에서는 항불안제는 개방장에서의 행동 중 보행활동을 증가시키고, 일어서기나, 기타 불안 지표 행동들을 감소시키다고 알려져 있는데[85], 처치 종류에 따라 예상되는 약물 효과와 모순이 되는 결과들이 보고되기도 한다[86]. 이와 같은 이유는 개방장에서의 행동이란 단순히 특정한 내적 상태를 반영하는 것이 아니라, 여러 가지 요인에 영향을 받을 수 있는데, 특히 gender와 housing 등이 개방장 결과에 영향을 미친다[87]. 그러므로 이에 따른 연구자의 통찰과 상황에 맞는 해석이 요구된다고 할 수 있다. 대체로 약물의 효과는 두 가지 탐색행동에 일관된 방식으로 영향을 미쳐야 하며, 그렇지 않을 경우에는 또 다른 가능성에 대해 의심해 봐야 한다. 물론 개방장 활동에서의 몇가지 탐색활동으로 공포나 불안을 가늠하는 것이 지나치게 문제를 단순화시킨 경향이 없지는 않지만, 그렇다고 해서 개방장 활동을 통한 행동분석이 분석기법이나 수량화 방식에서 보다 정교한 다른 행동 검사들에 비해 제공하는 정보의 양이나 중요성에서 수준이하라고 말할 수는 없다[81]. 오히려, 개방장 활동에서 나타나는 다양한 행동은 불안이나 공포와 같은 정서상태를 측정하고자 할 때 가장 분명하고 직접적인 자료를 제공할 수 있는 것이다.

이러한 점을 고려하여, 저자는 만성적인 스트레스를 받아 생긴 "鬱"이라는 상태와 더 나아가 "痰"의 生成과 "火"의 轉化에 이르기까지의 상태를 치료하기 위해서는 "淸熱祛痰解鬱"

의 治法이 필요할 것이라고 생각했다. 따라서 본 연구에서는 竹茹의 항우울효과를 확인하기 위하여 우수한 우울증 동물모델로 인정받고 있는 CMS 모델[88]을 실험 모델로 채택하였고, St. John's Wort와의 비교를 통해 그 효과를 규명하고자 하였다. 특히 CMS 모델은 種에 따른 편차가 있는 것으로 나타났는데[7], Sprague-Dawley Rat은 스트레스에 강하기 때문에, sucrose test 결과, 즉 anhedonia로 정의되는 우울증 유발에 더 많은 시간이 걸리는 특징이 있다. 그러므로 기존 한약물의 항우울 효과에 대한 연구에서 사용되었던 모델인 Sprague-Dawley Rat과는 달리 스트레스에 취약한 것으로 알려진 Wistar rat을 선택하였다. 해외의 CMS 연구 중에서 상당수가 Wistar rat을 사용하고 있으나, 국내의 한약물에 대한 항우울 연구에서는 적용된 예는 없었다.

본 연구에서는 CMS 처치 및 竹茹와 St. John's Wort의 투여가 체중에 미치는 영향을 알아보고자, 실험이 진행된 전체 8주에 대하여 이원 반복측정 변량분석을 실시하였다. 먼저, 4주간 CMS 절차를 시행하면서 매주 1회 체중을 측정하였는데, CMS 절차가 진행된 후 Naive group과 CMS group간의 평균체중을 측정해본 결과, 첫 번째 주부터 CMS group이 Naive group에 비해 유의미하게 낮았으며, 이러한 차이는 4번의 체중측정 모두에서 나타났다.(Table 1) CMS group이 Naive group에 비해 체중이 적게 측정된 것은 CMS 절차에 포함되어 있는 먹이나 물의 박탈 때문인 것으로, 이는 CMS 처치가 일반적인 건강상태에 부정적인 영향을 미치는 것으로 사료되며, 이들 두 group이 모두 시간이 갈수록 점차 체중이 증가하게 된 것은 흰쥐가 성장하고 있기 때문인 것으로 사료된다.

약물 처치가 시작된 지 1주 후인 5주부터 8주까지의 평균체중은 Naive group과는 유의한 차이가 있었으나, CMS control group, 竹茹 group, St. John's Wort group간의 차이는 없었다.(Table 2) 이는 成[16], 李[14], 李[17], 林[20], 地[13] 등의 연구와 일치하는 것으로 竹茹와 St. John's Wort의 투여가 체중의 변화에는 영향을 미치지 못한 것으로 생각할 수 있다.

또한 CMS 처치가 자당섭취량에 미치는 영향을 알아보고자, 자당선호도(%)를 측정한 결과, 3주째에 CMS group과 Naive group 사이에 유의한 차이가 있었다.($p<.01$) 반복측정분산분석 결과, 집단구분에 따른 효과[$F(1,38)=4.388$, $p<.05$]가 유의하게 나타났으나, 상호작용 효과는 유의하지 않았다. 이는 CMS 처치가 반복됨에 따라 자당 섭취량에 있어서 예상했던 효과가 나타났으며, 이는 成[16], 李[14], 李[17], 李[15], 林[20], 趙[18], 地[13], 車[19], Benelli[82], Willner[11] 등의 연구와 일치한다. 하지만 약물이 투여된 후 자당선호도(%)는 Naive group과 St. John's Wort group이 유사한 경향성을 보였으며, CMS control group과 竹茹 group이 유사한 경향을 보였다.(Table 3) 자당섭취에서 나타난 결과는 St. John's Wort 의 항우울 효과에 대한 경향성을 보여주고 있으며, 竹茹의 항우울 효과는 관찰되지 않았다. 이는 歸脾湯[16,17], 分心氣飮[14,15], 補血安神湯[13,20], 歸脾溫膽湯[18,19]의 연구에서 약물 투여 후 자당 섭취량이 회복되었다는 결과와 차이가 있는데, 본 연구에서는 竹茹의 용량이 St. John's Wort에 비해 적게 투여되었으며, 뚜렷한 효능이 나타나지 않는 것은 복합처방이 아닌 단미의 한계라고 사료된다. 또한, 본 연구에서 St. John's Wort를 투여받은 실험 동물의 수가 다른 group 에 비해 적었기 때문에, St. John's Wort 의 항우울 효과에 대한 결정적인 증거로서는 미약하지만, St. John's Wort 의 효능은 이미 많은 선행연구를 통해서 검증된 바 있으므로, 이러한 검증된 약재를 기존의 우울증 처방에 추가하여 사용하는 것도 하나의 방법이 될 수 있을 것이다. 그러기 위해서는 St. John's Wort 의 藥性, 效能, 歸經 등을 동양의학적으로 해석하는 과정이 필요할 것으로 사료된다.

본 실험의 개방장 활동에서 측정된 5가지 행동 유형인 보행활동, 출발 잠재기, 일어서기, 몸치장행동, 배변행동에 대해 일원변량분석을 실시한 결과, 보행활동(locomotor)에서 통계적으로 유의한 차이가 나타났으며($p<.05$), Start latency에서는 통계적으로 유의하지는 않았으나 marginal한 차이가 나타났다($p=0.067$).(Table 4) Scheffe의 방법에 의한 사후분석(post hoc test)을 실시한 결과, 보행활동에서 竹茹 group

과 CMS control group간의 유의한 차이가 나타났다.(p<.05) 본 연구에서 나타난 개방장에서의 활동 검사상, 竹茹 group 이 CMS control group 에 비해서 locomotor가 통계적으로 유의하게 활발하기 때문에 불안 수준이 덜한 것으로 생각할 수 있다. 이는 Katz[83]등이 다양한 스트레스는 개방장검사에서 행동의 감소를 가져오며 이는 흥미의 감소를 의미한다고 말한 것과, Benelli[82]등이 항불안제로 개방장에서의 탐색활동을 복구시켰다는 결과와 일치한다. 또한 통계적으로 marginal한 차이가 나타난 Start latency에서도 竹茹 group이 가장 낮은 경향성을 보였다. 이러한 결과는 비록 자당선호도에서는 竹茹의 항우울 효과를 관찰할 수 없었으나, 竹茹의 항우울, 항불안 효과의 가능성을 배제할 수 없음을 보여준다. 이런 결과는 歸脾湯[16], 分心氣飮[14], 補血安神湯[13,20], 歸脾溫膽湯[19] 등이 개방장에서 활동량을 증가시킨다는 연구와 일치한다. 하지만 본 연구는 복합처방이 아닌 단미인 竹茹를 투여하여 개방장 검사에서 보행활동의 증가를 볼 수 있었는데, 이는 기존의 연구와 큰 차이를 갖는다. 또한, 竹茹가 서구에서 검증 받은 약물인 St. John's Wort와의 비교에서 더욱 우수한 항우울 효과를 보였다는 것이 앞으로 竹茹의 活用에 있어서 확신을 줄 수 있을 것이다. 특히, 본 연구에서 사용된 竹茹의 용량은 St. John's Wort의 용량에 비하면 상대적으로 1/5 정도의 낮은 수준인 점을 감안한다면, 향후 연구에서는 보다 고용량의 竹茹를 투여함으로써 이러한 효과에 대해 검증할 필요성이 있을 것으로 생각된다.

CMS 모델에서 우울증 평가의 기준으로 사용되는 sucrose test 등을 비롯한 모든 행동 검사들은 생명체의 자극에 대한 적응 과정의 결과로서 나타나는 복합적인 반응으로서, 어떤 단일한 요인의 반영이라 보기는 힘들다. 반응이 복합적인 적응 과정의 결과인 상황에서, 자극 또한 복합적인 처방으로 구성할 경우, 결과의 해석에 있어서의 어려움이 존재하기 때문에, 이러한 실험 패러다임의 경우 복합 처방보다는 단미를 사용하는 것이 해석에 있어 보다 명확한 결과를 가져올 것으로 생각된다. 그러나 동양의학에서 단미 만으로 임상에 적용하는 예는 거의 없기 때문에, 복합처방에 대한 연구와 단미에 대한 연구는 서로 배타적이라기 보다는 상호보완적인 관계로 동시에 진행되어야 할 것이다.

Ⅴ. 結 論

竹茹를 사용하여 CMS로 유발된 우울증 모델 흰쥐에 대한 체중의 변화및 자당섭취량, 개방장에서의 행동 검사를 시행한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 4주간 CMS 절차를 시행하면서 매주 1회씩 흰쥐의 체중을 측정한 결과 첫번째 주부터 CMS 처치 집단과 Naive 집단이 유의한 차이를 보였으나, 약물 처치가 시작된 5주째 부터는 CMS 처치 집단 사이의 유의한 차이가 없었다.

2. 자당섭취량의 변화를 살펴본 실험에서는 약물 처치 전에는 3주째에 CMS 처치 집단과 Naive 집단 사이에 유의한 차이가 있었지만, 약물 처치가 시작된 후에는 CMS 竹茹 집단은 자당섭취량에 유의한 변화를 나타내지 못했으나, CMS ST. John's Wort 집단은 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 섭취량의 증가를 관찰할 수 있었다.

3. 개방장에서의 행동 측정 결과 보행활동에서 CMS 竹茹 집단이 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, Start latency에서는 통계적으로는 유의하지는 않았지만 marginal한 차이가 나타났다.

參 考 文 獻

1. 대한신경정신의학회편 : 神經精神科學, 서울, 하나의학사, pp. 378-388, 1998.
2. 李定均 : 精神醫學, 서울, 一潮閣, p. 181, 1994.

3. 田炳薰, 鄭遇悅 : 鬱證의 病因·病證分類에 關한 文獻的 考察, 대한한의학회지, 7(2):219-227, 1987.
4. 洪元植 : 校勘直譯 黃帝內經素問, 서울, 傳統文化硏究會, p. 239, pp. 381-389, 400-412, 413-431, 499-501, 1994.
5. 張介賓 : 景岳全書, 서울, 大星出版社, pp. 413-419, 1988.
6. 강형원, 장현호, 강인선, 문형철, 황유진, 유영수 : 憂鬱症의 韓方的 理解에 관한 文獻考察, 동의신경정신과학회지, 12(2):1-15, 2001.
7. Nielsen CK, Arnt J, Sanchez C : Intracranial self-stimulation and sucrose intake differ as hedonic measures following chronic mild stress : interstra in and interindividual differences, Behav. Brain Res., 107(1-2):21-33, 2000.
8. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M : Depression : a new animal model sensitive to antidepressant treatment, Nature, 266:730-732, 1977.
9. Vogel G, Hagler M, Hennessey A, Richard C : Dose-dependent decrements in adult male rat sexual behavior after neonatal clorimipramine treatment, Pharmacol Biochem Behav, 54(3):605-609, 1996.
10. Willner P : The validity of animal model of depression, Psychopharmacol, 83:1-16, 1984.
11. Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat R : Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressants, Psychopharmacol, 93:358-364, 1987.
12. Yadid G, Nakash R, Deri I, Tamar G, Kinor N, Gispen I, Zangen A : Elucidation of the neurobiology of depression : insights from a novel genetic animal model, Prog Neurobiol, 62(4):353-378, 2000.
13. 池相垠 : 憂鬱症誘發 흰쥐에 대한 補血安神湯의 抗憂鬱效果, 慶熙大學校 大學院, 2001.
14. 李升基 : 分心氣飮의 憂鬱症 모델 흰쥐에 對한 實驗的 硏究, 慶熙大學校 大學院, 2000.
15. 李姓恩 : Chronic Mild Stress로 유발된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 分心氣飮의 實驗的 硏究, 慶熙大學校 大學院, 2000.
16. 成宇鏞 : 憂鬱症誘發 흰쥐에 대한 歸脾湯의 抗憂鬱效果, 慶熙大學校 大學院, 2002.
17. 李貞雅 : Chronic Mild Stress로 誘發된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 歸脾湯의 實驗的 硏究, 慶熙大學校 大學院, 2001.
18. 趙忠勳 : 歸脾溫膽湯의 Chronic Mild Stress로 유발된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 실험적 연구, 慶熙大學校 大學院, 2000.
19. 車倫周 : 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 歸脾溫膽湯의 實驗的 硏究, 慶熙大學校 大學院, 2000.
20. 林承萬 : Chronic Mild Stress로 유발된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 補血安神湯의 實驗的 硏究, 慶熙大學校 大學院, 2001.
21. 金廣浩 : 遠志石菖蒲散이 Chronic Mild Stress 처치 흰쥐의 憂鬱과 學習障碍에 미치는 영향, 慶熙大學校 大學院, 2001.
22. 玄炅哲 : 遠志石菖蒲散이 CMS를 받은 흰쥐의 憂鬱, 學習, 그리고 뇌의 TH 및 c-Fos 발현에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 2002.
23. 鄭善溶 : 黃連解毒湯이 우울증 모형 동물의 우울성향 및 PVN의 c-Fos 발현에 미치는효과, 慶熙大學校 大學院, 2003.
24. 洪性媛 : 黃連解毒湯이 憂鬱症 模型動物의 水中迷路學習과 腦의 Tyrosine Hydroxylase 發顯 水準에 미치는 效果, 慶熙大學校 大學院, 2003.
25. 金鍾讚 : 憂鬱症 모델 흰쥐의 水中迷路學習과 VTA의 TH 水準에 對한 古庵心腎丸去朱砂方의 效果, 慶熙大學校 大學院, 2002.
26. 趙忠勳 : 淸火補心湯이 憂鬱症 模型動物의 絶望行動, 不安 및 腦의 TH 와 c-Fos 發顯에 미치는 效果, 慶熙大學校 大學院, 2003.
27. 康秉秀, 高雲彩 외 10인 : 本草學, 서울, 永林社, pp. 466-467, 1994.

28. 許浚 : 對譯 東醫寶鑑, 서울, 法仁文化社, pp. 186, 189, 195, 196, 205, 238-239, 347, 951, 958, 965, 1165, 1224, 1619, 1973, 1999.
29. 孔泳潤 : 竹茹의 藥理活性 및 成分硏究, 慶熙大學校 大學院, 1998
30. 吳在根 : 竹茹의 化學的 特性과 抗微生物 活性, 전남대학교 대학원, 1995.
31. 김남재, 정은아, 김동현, 이상인 : 한방약물로부터 항고지혈증 치료약물개발 (Ⅰ) - 수종 한약재의 항고지혈증 활성검색, 생약학회지, 30(4):368-376, 1999.
32. Bennet Jr. DA, Phun L, Polk JF, Volglino SA, Zlotnik V, Raffa RB : Neuropharmacology of St. John's Wort(Hypericum), The A of Pharmaco therapy, 32:1201-1206, 1998.
33. Gaster B, Holoyd J : St. John's Wort for depression : A systematic review, Arch Intern Med, 160:152-156, 2000.
34. Vorbach E, Arnoldt K, Wolpert E : St. John's Wort : A potential therapy for elderly depressed patients?, Drug&Aging, 16(3):189-196, 2000.
35. Gambarana C, Ghiglieri O, Tolu P, Graziella De Montis M, Giachetti D, Bombardelli E, Tagliamonte A : Efficacy of an Hypericum perforatum (St. John's Wort) extract in preventing and reverting a condition of escape deficit in rat, Neuropsychopharmacology, 21(2):247-257, 1999.
36. 金完熙 外 : 東醫生理學, 서울, 大韓東醫生理學會, pp. 389-399, 1993.
37. 洪元植 : 校勘直譯 黃帝內經靈樞, 서울, 傳統文化硏究會, pp. 99-100, 1995.
38. 金聖勳, 鄭燦吉 編著 : 東醫病理學, 대전, 한림원, pp. 41-42, 1994.
39. 朱震亨 : 丹溪心法附餘, 서울, 大星文化社, pp. 515-527, 1982.
40. 王肯堂 : 證治準繩, 서울, 成輔社, pp. 100-103, 1982.
41. 葉天士 : 臨証指南醫案, 서울, 정담, pp. 463-473, 1998.
42. 許沛虎 : 中醫腦病學, 北京, 中國醫藥科技出版社, pp. 453-459, 1998.
43. 王彦恒 : 實用中醫精神病學, 北京, 人民衛生出版社, pp. 72-89, 2000.
44. 李用粹 : 證治彙補, 臺北, 旋風出版社, pp. 107-113, 1976.
45. 徐元熙, 李相龍 : 鬱證과 憂鬱症의 比較考察, 大田大學校 韓醫學硏究所 論文集, 6(1):505-514, 1997.
46. 李在赫 : 古庵心腎丸去朱砂方이 憂鬱症 模型 흰쥐의 憂鬱 性向 및 PVN의 c-Fos 發顯에 미치는 效果, 慶熙大學校 大學院, 2002.
47. 이태희 : 오수유 분획물의 항우울증 효과에 대한 연구, 대한본초학회지,13(1):139-145, 1998.
48. 金寅宰 : 人蔘과 香附子의 抗憂鬱效果에 관한 실험적 연구, 東新大學校 大學院, 2003.
49. 林東錫 : 酸棗仁 추출물의 항스트레스 효과, 東新大學校 大學院, 2003.
50. 蕭培根 : 中國本草圖錄, 北京, 人民衛生出版社, p.180, 1990.
51. 李樹猷 : 竹茹, 生藥과 韓醫藥報社 78(7):39-42, 1978.
52. 陳存仁 : 漢方醫藥大事典, 東京, 講談社, pp. 226-227, 1982.
53. 권건혁 : 국역본초문답, 서울, 반룡, pp. 218-219, 2003.
54. 김창민, 신민교, 이경순, 안덕균 : 中藥大辭典, 서울, 정담, pp. 3898-3900, 1999.
55. 田溶敏 : 再編景岳全書, 서울, 大星醫學社, p.407, 1999.
56. 楊時泰 : 本草述鉤元, 北京, 科技衛生出版社, pp. 552-553, 1953.
57. 金洛龜 : 대나무 줄기와 잎 추출물의 化學成分 및 機能性, 慶尙大學校 大學院, 2001.
58. 尹美暎 : 대나무 수액의 화학성분 및 항미생물 활성, 全南大學校 大學院, 2001.
59. 明聖河, 李學仁, 金蓮燮 : 竹茹와 覆盆子가 實驗的 糖尿에 미치는 영향, 大韓本草學會誌, 14(1):79-99, 1999.

60. Woelk H : Comparison of St. John's Wort and imipramine for treating depression : randomised controlled trial, BMJ, 321(7260):536-539, 2000.
61. Obach RH : Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, an herbal preparation used in the treatment of depression, The journal of Pharmacology and Experimental therapeutics, 294(1):88-95, 2000.
62. Chen F, Rezvani AH, Lawrence AJ : Autoradiographic quantification of neurochemical markers of serotonin, dopamine and opioid systems in rat brain mesolimbic regions following chronic St. John's Wort treatment, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 367:126-133, 2003.
63. Gnerre C, von Poster GL, Ferraz A, Viana A, Testa B, Rate SMK : Monoamine oxidase inhibitory activity of some Hypericum species native to South Brazil, Pharmacy and Pharmacology, 53:1273-1279, 2001.
64. Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F, Costantino G, Inferrera G, Campo GM, Caputi AP : Effects of Hypericum perforatum on levels of 5-Hydoroxy tryptamine, Noradrenaline and Dopamine in the cortex, diencephalon and brainstem of the rat, J. Pharm. Pharmacol, 51:723-728, 1999.
65. Yu P. H. : Effect of the Hypericum Perforatum extract on serotonin turnover in the mouse brain, Pharmacopsychiatry, 33:60-65, 2000.
66. Kaehler ST, Sinner C, Chatterjee SS, Philippu A : Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus, Neuroscience Letters, 262:199-202, 1999.
67. Franklin M, Chi J, McGavin C, Hockney R, Reed A, Campling G, Whale RWR, and Cowen PJ : Neuroendocrine evidence for dopaminergic actions of hypericum extract(LI 160) in healthy volunteers, Biol Psychiatry, 46:581-584, 1999.
68. Vandenbogaerde A, Zanoli P, Puia G, Truzzi C, Kamuhabwa A, De Witte P, Merlevede W, Baraldi M : Evidence that total extract of Hypericum perforatum affects exploratory behavior and experts anxiolytic effects in rat, Pharmacology Biochemistry and Behav, 65(4):627-633, 2000.
69. Rezvani AH, Overstreet DH, Yang Y, Clark Jr E : Attention of alcohol intake by extract of Hypericum perforatum (St. John's Wort) in two different strains of alcohol-preferring rats, Alcohol & Alcoholism, 34(5):699-705, 1999.
70. 이경규, 임명호, 강영규, 이종헌, 백기청, 김현우 : 우울증 환자에서 Hypericum perforatum (St. John's Wort)에 의해 유발된 조증 1례, 대한정신약물학회지, 12(2):151-156, 2001.
71. 민성길 : 제3개정판 최신정신의학, 서울, 일조각, pp. 199-219, 1996.
72. 현성용 : 우울증에 대한 동물 모형으로서 CMS 처치가 흰쥐의 수동회피학습에 미치는 효과, 대구대학교 사회과학연구, 6(3):537-556, 1999.
73. Beck CH, Fibiger HC : Chronic desipramine alter stress-induced behaviors and regional expression of the immediate early gene, c-Fos, Pharmacol Biochem Behav, 51(2-3):331-338, 1995.
74. Hahn MK, Bannon MJ : Stress-induced c-Fos expression in the rat locus coeruleus is dependent on neurokinin 1 receptor activation, Neuroscience,

94(4):1183-1188, 1999.

75. Porsolt RD : Animal models of depression : utility for transgenic research. Rev Neurosci, 11(1):53-58, 2000.
76. Nakase S, Kitayama I, Hempstead J, Curran T : Increased expression of magnocellular arginine vasopressin mRNA in paraventricular nucleus of stress-induced depression-model rats, Life Sci, 63(1):23-31, 1998.
77. D'aquila P, Brain P, Willner P : Effect of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression, Physio Behav, 56:861-867, 1994.
78. Muscat R, Papp M, Willner P : Reveral of stress induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline, Psychoparmacol, 109:433-438, 1992.
79. 이기철, 조선영, 이정호, 김현택 : Fluoxetine과 Choline 병합 투여가 경도의 만성적 스트레스 처리한 백서의 수동적 회피 학습에 미치는 영향, 신경정신의학, 37(2):372-380, 1998.
80. 조선영, 박순권, 이기철, 김현택 : 스트레스 우울증 동물모델에서 paroxetine의 항우울효과와 기억증진효과, 대한신심스트레스학회지, 5(1):55-64, 1997.
81. Walsh RN, Cummins RA : The open-field test : A critical review, Psychological Bulletin, 83(3):482-504, 1976.
82. Benelli A, Filaferro M, Bertolini A, Genedani S : Influence of S-adenosyl-L-methionine on chronic mild stress-induced anhedonia in castrated rats, Br. J. Pharmacol, 127(3):645-654, 1999.
83. Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ : Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat : implications for a model of depression, Neurosci Biobehav Rev, 5(2):247-251, 1981.
84. Wintink AJ, Young NA, Davis AC, Gregus A, Kalynchuk LE : Kindling-induced emotional behavior in male and female rats, Behav Neurosci, 117(3):632-640, 2003.
85. Hughes RN : Chlordiazepoxide-modified exploration in rats, Psychopharmacol, 24:462-469, 1972.
86. Kumar R : Extinction of fear Ⅱ. Effect of chlordiazepoxide and chlorpromazine on fear and exploratory behavior in rats, Psychopharmacol, 19:297-312, 1971.
87. Westenbroek C, Ter Horst GJ, Roon MH, Kuipers SD, Trentani A, Den Boer JA : Gender-specific effects of social housing in rats after chronic mild stress exposure, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 27(1):21-30, 2003.
88. Willner P : Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression : a 10-year reviewand evaluation, Psychopharmacol (Berl), 134(4):319-329, 1997.