동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 17. No. 2, 2006

半夏白朮天麻湯이 局所 腦虛血로 因한 痴呆 병태 白鼠에 미치는 影響

김수연, 원호영, 최창원*, 김경수**, 김경옥, 이동원
동신대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실, 한방내과학교실*
동신대한방병원 가정의학과교실**

The effects of Banhabaekchulchunma-Tang(BCT) on Dementia induced by focal brain ischemic injury in rats

Su-Youn Kim, Ho-young Won, Chang-Won Choi*, Kyung-Su Kim**
Kyeong-ok Kim, Dong-won Lee
Dept. of Oriental Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Dongshin univ.
Dept. of Oriental Internal medicine, College of Oriental Medicine, Dongshin univ.*
Dep. of Family medicine, Dongshin University Hospital**

Abstract

Objective :

This study was to investigate the effects of Banhabaekchulchunma-Tang(BCT) on Dementia induced by focal ischemic injury in the rats.

Method :

Experimental groups were divided into 4 groups ; Normal group, Control group, BCT1 group and BCT2 group. Control group were no treated after focal brain ischemic injury. BCT1 group were administered BCT 0.3 ㎖/㎏ to focal brain ischemic injuried rats for 21 days, BCT2 group were administered BCT 1.2 ㎖/㎏ to focal brain ischemic injuried rats for 21 days.

The present author observed the number of errors on the eight-arm radial maze task , the rate of correct choice on the eight-arm radial maze task, the values of density of Cresyl Violet-stained sections in the hippocampal CA1 and the values of density of Acetlycholin Esterase(AchE) stained nuclei in the hippocampal CA1.

Result :

1. The number of errors in the eight-arm radial maze task was significantly decreased in BCT1 group on 1-6th days. And it was significantly decreased in BCT2 group on 1st, 2nd, 3rd and 6th day compared with control group.

◆투고일: 6/21, 수정일: 7/12, 채택일: 7/13
교신저자 : 김수연. 전남 순천시 조례동 1722-9 동신대순천한방병원.
Tel : 061-729-7280, Fax : 061-725-1717, E-mail : lips_two@hanmail.net

2. The rate of correct choice on the eight-arm radial maze task was increased in BCT1 group and BCT2 group compared with control group, but the value was not significant.
3. The values of density of Cresyl Violet-stained sections in the hippocampal CA1 were significantly increased in BCT1 group and BCT2 group compared with control group.
4. The values of density of AchE stained nuclei in the hippocampal CA1 were significantly increased in BCT1 group compared with control group.

Conclusion :

The present author thought that Banhabaekchulchunma-Tang could be used to cure dementia derived by the phlegm retention of fluid.

Key Words :

Dementia, Banhabaekchulchunma-Tang(BCT), Eight-arm radial maze task, Hippocampal CA1, Acetlycholin Esterase(AchE).

Ⅰ. 緖 論

치매란 의식 혹은 지각능력에는 거의 변화가 없이 지적, 인지적 기능이 저하되어 있는 상태로 주로 뇌의 만성 진행성 퇴행질환에 의하여 사고, 기억, 지남력, 이해, 계산 등의 지적 능력이 상실되고, 행동장애, 성격변화 등으로 특징지워지는 임상증후군을 말한다.[1-4]

현재 치매의 발병기전 및 치료에 대해 다각적인 연구가 이루어지고 있으며, 그 중 콜린성 신경전달물질이 치매의 일차적 증상인 기억력 감퇴현상과 가장 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다.[5-8]

한의학에서 痴呆는 《景岳全書·雜證模》[9]에 최초로 痴獃라는 명칭으로 기재되었으나 歷代醫書[10-13]의 健忘, 癲狂, 虛勞門 등에서 類似한 症狀이 이미 언급되었으며 《辨證奇門》등에서는 呆病이라 稱하고 腎虛, 痰飮, 瘀血, 氣血虛弱의 범주에서 辨證하여 치료하였다.[14,15]

半夏白朮天麻湯은 《脾胃論》에 수록된 처방으로 脾胃虛弱과 痰厥頭痛을 치료한다[16]하였으며 근래에는 혈관긴장성 조절[17]과 진통, 진정, 진경 효과[18,19] 등에 관한 연구가 있고 치매에 관한 연구로는 半夏白朮天麻湯의 加減方인 補益淸腦湯[20]에 대한 보고가 있었으나 직접적으로 半夏白朮天麻湯의 효능을 관찰한 연구는 없었다.

최근 六味地黃湯加味[21], 聰明湯[22], 導痰益氣活血湯[23] 등 다양한 처방들[24-27]의 치매치료 효과에 대한 보고가 있었으나 痰飮治療를 목표로 한 연구가 부족하다고 사려되어 실험에 착수하였다.

본 연구에서는 국소 뇌허혈로 치매병태를 유발한 白鼠에게 半夏白朮天麻湯을 투여한 후 방사형 미로 학습에서 誤行路 선택수와 正行路 선택율을 측정하고, hippocampus에서 신경세포손상정도 및 AchE 발현정도를 측정하여 그 결과 유의한 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 材料 및 方法

1. 실험동물

실험동물은 삼육동물센터로부터 구입한 260~300 g, 8주 령의 수컷 SD계 白鼠로, 일주일 정도 실험실 환경(온도는 22±3 ℃, 습도는 50±10 %)에 적응시킨 후 사용하였다. 각 cage

당 3~4마리씩 넣어 두었으며, 물과 사료(고형 사료, 삼양유지)를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

2. 군의 분리

실험군의 분리는 白鼠를 정상군(Normal group), Ischemia 유발군(대조군, Control group), Ischemia 유발 후 半夏白朮天麻湯1(0.3 ㎖/kg) 구강투여군(BCT1 group), 半夏白朮天麻湯2(1.2 ㎖/kg) 구강투여군(BCT2 group)으로 나누었다.

3. 검액조제

실험에 사용된 약재는 동신대학교 부속 순천한방병원에서 구입한 후 정선해서 사용하였고, 半夏白朮天麻湯(Banhabaekchulchunma-Tang,이하 BCT)의 구성약물은『東垣脾胃論譯釋』[16]에 수록된 처방을 근거로 하였으며, 내용과 구성은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Prescription of Banhabaekchulchunma-Tang(BCT)

Herbal Name		Quantity(g)
半 夏	Rhizoma Pinelliae	6.0
陳 皮	Pericarpiumcitri Reticulatae	6.0
麥芽炒	Fructus Hordei Germinatus	6.0
白 朮	Rhizoma Atractylodis Macrocephalae	4.0
神麴炒	Messa Medicata Fermentata	4.0
蒼 朮	Rhizoma Atractylodis Japonicae	2.0
人 蔘	Radix Ginseng	2.0
黃 芪	Radix Astragali	2.0
白茯苓	Poria	2.0
天 麻	Rhizoma Gastrodiae	2.0
澤 瀉	Rhizoma Alismatis	2.0
乾 薑	Rhizoma Zingiberis	1.2
黃柏酒洗	Cortex Phellodendri	1.0
大 棗	Fructus Jujubae	4.0
Totality		44.2

半夏白朮天麻湯 1첩 분량을 증류수 800 ㎖와 함께 5 시간 동안 증류수를 계속 보충해가며 끓인 다음, 90 ㎜∅ 여과지(Whatman, England)로 여과한 후, 고속원심분리기(Centricon T-42K, Italy)로 5,000 rpm에서 30 분간 원심분리하여 상등액을 취하였다. 상등액은 rotary vacuum evaporator(Buchi, Netheland)로 수분을 증발시켜 80 ㎖로 감압농축하였으며, 농축된 검액은 투여전까지 4 ℃ 냉장보관하였다

4. 실험절차

Ischemia 유발 3시간 후부터 각 군은 1回/1日 (오전 10시) 처치를 시작하여, 21일간 구강투여를 실시한 다음 6일 동안 誤行路 선택수를 측정하고 7일째에 正行路 선택율을 측정하여 행동검사를 행한 다음 白鼠를 관류고정하여 조직검사를 하였다.

처치는 BCT1군에서는 증류수 0.9 ㎖과 최종시료 0.3 ㎖를 희석한 용액 1.2 ㎖를, BCT2군에서는 증류수로 희석하지 않은 최종시료 1.2 ㎖를 구강투여하였다.

5. Occlusion에 의한 focal brain ischemic injury 유발

국소 뇌허혈은 Zea Longa[28] 등의 방법에 따라 중대뇌동맥을 폐색시켜 만들었다. 白鼠를 70 % N2와 30% O2가 혼합된 5 % isoflurane을 이용하여 흡입마취를 한 후 2 % isoflurane으로 계속 유지시켰다.

白鼠의 직장에 체온측정 probe를 삽입하고 가온등과 가온 메트리스를 이용하여 실험기간 동안 체온을 38 ℃로 유지하였다. 중대뇌동맥을 폐색하기 위하여 경부 정중선을 따라 피부를 절개하고 흉골혀근과 흉골저작근 사이에 총경동맥을 노출한 후 내경동맥내로 치과 인상제(Durelon, Germany)가 발라진 intraluminal filament(직경 0.28 ㎜, rounded tip)를 삽입하여 그 끝이 중대뇌동맥까지 도달하도록 하였다.

총경동맥과 외경동맥은 결찰한 후 혈류차단 2 시간이 지난 후 인상제가 중대뇌동맥내에 위치하도록 intraluminal filament를 제거하고 우측 총경동맥을 결찰하여 측부 순환을 통하여 재관류를 시켰다.

6. Eight-arm radial maze task

목재로 제작된 8개의 통로가 중앙의 출발영역(central platform)을 중심으로 매 45 도 각도(방사형)로 뻗어 나온 형태의 장치[29]를 이용하였다(Fig. 1). 중앙 출발 영역은 직경 50 ㎝인 원에 내접하는 정팔각형 상자로 높이는 25 ㎝이다.

走路는 출발 상자의 각 면에 뚫린 10×25 ㎝ 크기의 통로와 연결되어 있으며, 길이는 70 ㎝이고 동물이 바깥으로 나가지 못하게 하였다. 走路의 끝에는 보상으로 제공하는 먹이나 물을 담을 수 있는 7×5×3 ㎝ 크기의 용기(음식접시)를 설치하였다. 白鼠가 走路를 출입하는 행동을 비디오 카메라로 녹화하여 白鼠가 각 走路를 방문한 횟수와 오류 여부를 계산하였다. 실험에 들어가기 전 36 시간 동안 사육 상자에서 먹이를 제공하지 않고 배고픔을 유발시킨 白鼠를 행동 관찰실로 옮겨와 30 분간 환경에 적응시켰다.

획득시행동안의 誤行路 선택수는 白鼠를 미로의 출발 상자에 넣고 1 분간 두어 상황에 적응시킨 후 1 분이 지나면 각 走路로 통하는 통로를 개방하여 白鼠가 자유롭게 미로 속을 돌아다니게 하였다. 白鼠가 走路를 방문하여 끝까지 달리면 보상 용기에서 먹이를 먹게 하였다. 그러나 동일한 走路를 반복해서 방문하면 두 번째 방문부터는 먹이를 제공하지 않고 반응은 오류로 기록하였다. 白鼠가 300 초 동안에 8개의 走路를 모두 방문하지 못하면 시행을 중지시키고, 그 시행은 실패로 간주하여 誤行路를 선택하는 횟수를 기록하였다.

검사시행동안의 正行路 선택율은 白鼠가 6일 동안의 획득시행에서 학습 준거에 도달하는 경우 7일째에 기억을 관찰하는 검사를 시행하여, 4분 동안에 8개의 走路중 2개의 走路를 택해 들어가면 출발 상자에 다시 넣어 30초 동안 머무르게 한 후 나머지 6개의 走路중 바르게 선택된 수를 관찰하였다. 같은 走路를 다시 택하거나, 240 초 이상 경과되면 시행을 중지시켰다.



Fig. 1. Apparatus of eight-arm radial maze. Number of errors: The task was started on the 4th week after focal-ischemic treatment, and performed four trials per day for 6days. Rate of Correct choice: The task was started on the 7day after acquisition test.

7. Immunohistochemistry

1) Cresyl violet 염색

모든 행동 실험이 끝난 후 白鼠를 pentobarbital sodium(100 ㎎/㎏, i.p.)으로 마취시키고, 0.9 % saline 200 ㎖에 이어 phosphate buffer로 준비한 4 % formalin 용액(fixative) 800 ㎖를 심장을 통해 관류하였다. 처음 고정액 200 ㎖는 2 분간 빠른 유속으로, 그리고 나머지 800 ㎖는 25 분간에 걸쳐 천천히 관류하였다. 고정이 끝난 쥐는 뇌를 꺼내 같은 고정액으로 2 시간 경과 후 고정시키고, 20 % sucrose가 함유된 phosphate buffered saline(PBS)에 넣어 4 ℃에서 하루 동안 보관하였다. 다음날 뇌를 급속 냉동한 후 뇌조직의 hippocampus 부위를 30 ㎛의 두께로 잘랐다. PBS로 조직을 세척하고 xylene(5 min), 100 % alcohol(2 min), 95 % alcohol(1 min), 70 % alcohol(1 min), D.W.(2 min)순으로 옮겨 담아 탈지, 탈수시킨 다음 Cresyl violet buffer(5 min)로 염색하였다. 염색이 끝난 조직은 광학현미경을 사용해 40 배

로 확대하여 신경세포의 밀도를 Scion image program(Scion Corp. MD, U.S.A.)을 이용하여 측정하였다.

2) Acetylcholinesterase(AchE) 염색

뇌 조직을 PBS에 3회 정도 세척한 후 0.1 M sodium hydrogen phosphate buffer (NaH2PO4 · H2O, pH6.0) 325 ㎖에 acetyl-choline iodide 250 ㎎을 녹인 용액에 0.1 M sodium citrate 25 ㎖, 30mM copper sulfate 50 ㎖, 5mM potassium ferricyanide 50 ㎖, 증류수 50 ㎖을 넣어 혼합한 후 엷은 녹색을 나타낼 때, 뇌 조직을 넣고 실온에서 1~2 시간 동안 배양하여 광학 현미경으로 관찰하였다. 200×200 ㎛ 크기의 miroscope 4각 격자(rectangle grid)를 사용하여 40 배로 확대하여 hippocampus에서 AchE 신경세포의 밀도를 Scion image program(Scion Corp. MD, U.S.A.)을 이용하여 측정하였다.

8. 통계처리

모든 측정값은 평균값 표준오차(mean±SE)로 표시하였고, 각 실험군 간의 통계학적 분석은 Window용 SPSS를 이용하였다. 각 집단간 행동 측정치중 誤行路 선택수의 비교는 repeated ANOVA test를 시행하였고, 正行路 선택율, Immunohistochemistry의 측정값은 비모수적 방법으로 Mann-Whitney U test를 시행하였다. 전체 실험의 통계적인 유의성은 신뢰구간 P<0.05에서 의미를 부여하였다.

Ⅲ. 成 績

1. 방사형 미로 학습에서 誤行路 선택수

誤行路 선택수는 제 1일째 정상군(n=8)은 4.7±0.25회, 대조군(n=8)은 6.4±0.32회, BCT1군(n=8)은 4.0±0.33회, BCT2군(n=8)은 4.3±0.16회를 나타내어 정상군에 비해 대조군이 유의하게 증가되었으며(P<0.05), 대조군에 비해 BCT1과 BCT2군에서 유의하게 감소하였다(P<0.01). 학습이 진행됨에 따라 정상군에 비해 대조군은 2일~6일째에 유의하게 감소하였고(P<0.01), BCT1군은 2일(P<0.01), 3일(P<0.01), 4일(P<0.05), 5일(P<0.05), 6일째(P<0.01)에 유의하게 감소하였으며, BCT2군은 2일(P<0.01), 3일(P<0.01), 6일째(P<0.01)에 유의하게 감소되었다(Fig. 2.).

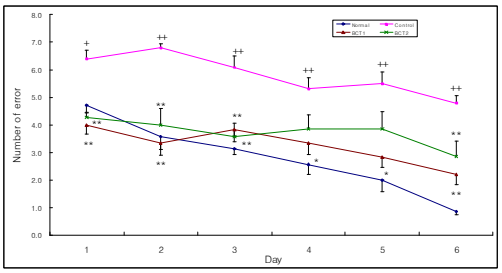


Fig. 2. Acquisition curves of the eight-arm radial maze task in focal brain injury. The task was started on the 4th week after focal brain injury, and performed four trials per day for 6days. Repeated Measures of one-way ANOVA(Tukey HSD test) of in the errors revealed among the groups[(F(4.31)=53.667, P<0.001)]. Results are shown as means ± S.E. for each 8 animals +, P<0.05, ++, P<0.01 as compared with the corresponding data of normal group. *, P<0.05, **, P<0.01 as compared with the corresponding data of control group.

2. 방사형 미로 학습에서 正行路 선택율

正行路 선택율은 정상군(n=8)은 85.7±4.35%, 대조군(n=8)은 33.3±9.76%, BCT1군(n=8)은 60.0±10.54%, BCT2군(n=8)은 47.2±10.85%를 나타내었다. 각 군별의 변화 비교에서 정상군에 비하여 대조군이 유의한 감소를 보였으며(P<0.01), 대조군에 비하여 BCT1군과 BCT2군이 증가경향을 보였지만 유의하지는 않았다(Fig. 3).

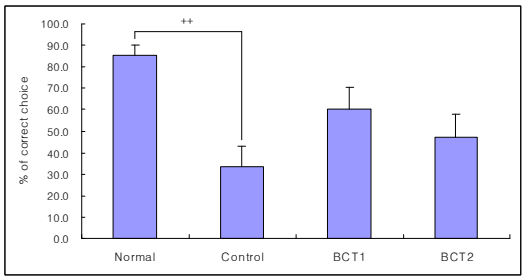


Fig. 3. Retention histogram of the eight-arm radial maze task in focal brain injury. The task was started on the 6day after acquisition test, and performed four trials. Measures of Mann-Whitney U test in the count revealed a groups and followed by nonparametric test. Results are shown as means ± S.E.for each 8 animals. ++, P<0.01 as compared with the corresponding data of normal group.

3. Cresyl violet을 이용한 신경세포 손상 방어효과

각 군에서 hippocampal CA1 부위를 Cresyl violet에 염색하여 신경세포의 손상방어 효과를 관찰한 결과 정상군(n=8)은 88.0±7.59, 대조군(n=8)은 36.8±3.24, BCT1군(n=8)은 61.0± 8.33, BCT2군(n=8)은 66.3±4.21를 나타내었다. 각 군별의 변화 비교에서 정상군에 비하여 대조군이 유의한 감소를 보였으며(P<0.01), 대조군에 비하여 BCT1군(P<0.05)과 BCT2군 (P<0.01) 이 유의한 증가를 보였다.(Fig. 4. 5.)

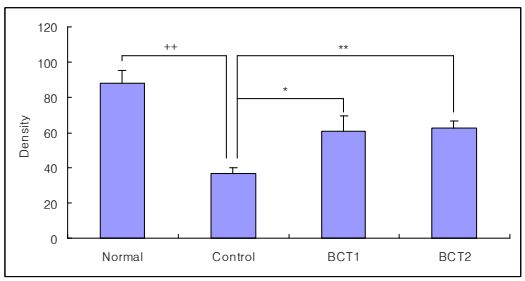


Fig. 4. The values of density of Cresyl violet-stained sections in the hippocampal CA1 are shown. Measures of Mann-Whitney U test in the count revealed a groups and followed by nonparametric test. Results are shown as means ± S.E. for each 8 animals. ++, P<0.01 as compared with the corresponding data of normal group. *, P<0.05, **, P<0.01 as compared with the corresponding data of control group.

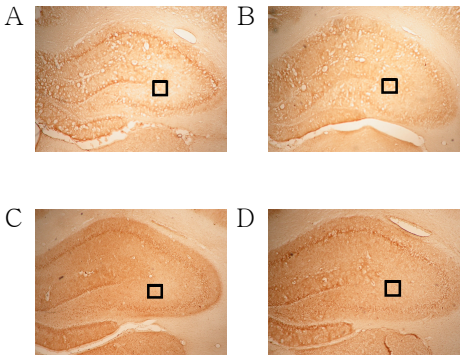


Fig. 5. Representive microphotographs of coronal sections in the hippocampal CA1. As compared with density of B group, that of the density of A, C, D group was increased. A:Normal, B:Control, C:BCT1, D:BCT2. Cresyl violet-stain. ×40. Scale box is 100.0㎛2

4. AchE 발현에 미치는 영향

각 군에서 hippocampal CA1 부위의 AchE 발현 정도를 관찰한 결과 정상군(n=8)은 27.2±2.15, 대조군(n=8)은 17.5±0.76, BCT1군(n=8)은 21.4±1.18, BCT2군(n=8)은 21.3±2.88를 나타내었다. 각 군별의 변화 비교에서 정상군에 비하여 대조군이 유의한 감소를 보였으며(P<0.01), 대조군에 비하여 BCT1군이 유의한 증가를 보였다.(Fig. 6. 7.)

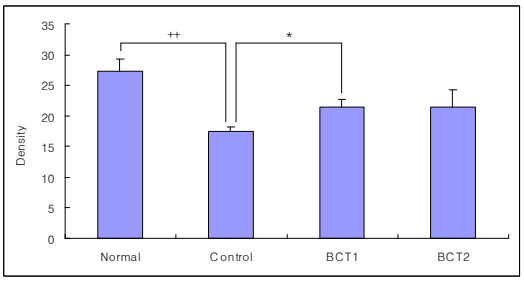


Fig. 6. The values of density of acetylcholine esterase(AchE) stained nuclei in the hippocampal CA1 are shown. Measures of Mann-Whitney U test in the count revealed a groups and followed by nonparametric test. Results are shown as means ± S.E. for each 8 animals. ++, P<0.01 as compared with the corresponding data of normal group. *, P<0.05, as compared with the corresponding data of control group.

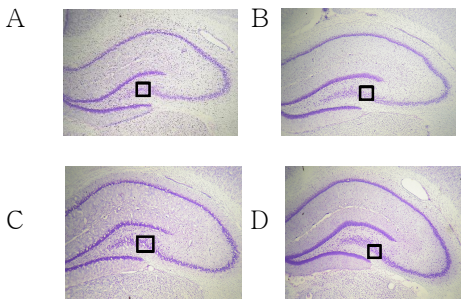


Fig. 7. Representive microphotographs showing density of AchE in coronal sections at the hippocampal CA1. A:Normal, B:Control, C:BCT1, D:BCT2. ×40. Scale box is 100㎛2

Ⅳ. 考 察

치매란 일정수준에 도달한 또는 한번 습득된 지적능력의 현저한 저하라고 정의하고 있지만 명확히 통일된 것은 아니며[30] 임상적으로는 뇌의 질환으로 인해 생기는 하나의 증후군으로 대개 만성적이고 진행성으로 나타나며 기억력, 사고력, 지남력, 이해력, 계산능력, 학습능력, 언어 및 판단력 등을 포함하는 고도의 피질기능의 다발성 장애로 일컬어진다.[31]

치매를 야기하는 원인질환으로는 뇌의 위축성변화, 뇌혈관장애, 뇌의 염증성장애, korsakoff 증후군과 같은 대사성·내분비질환, 종양, 외상, 중독 등이 있으며 이 중 뇌위축성 변화에 의한 노년성 치매와 뇌혈관성 치매가 많은 비율을 차지하고 있다.[32]

치매의 원인이 다양하다는 것은 심리적 및 사회적 요소들도 치매의 발생, 심한 정도 또는 경과 등에 영향을 줄 수 있다는 뜻이다. 병전 인격, 지능 및 교육정도 역시 치매환자들의 지적 기능의 결함을 보상하고자 하는 동기와 능력에 영향을 줌으로써 기능적 장애가 나타나는 정도에 영향을 미친다.[33]

치매환자의 치료는 원인에 따라 다르며 우리나라에서 흔한 다발 경색성 치매를 예방하기 위해서는 성인병인 고혈압, 당뇨병, 동맥경화 등의 철저한 치료, 관리가 중요하다. Alzheimer형 치매의 경우는 현재 특효약이 없으며 여러 가지 약물이 시도되고 있으나 그 효과는 제한적이다.[34] 일반적으로 치매의 치료에는 크게 두가지 원칙이 있는데 첫째, 지적능력의 감소를 최소화하기 위해 치료가 가능한 증상들은 치료 모두를 시행하여야 한다.[35] 약물치료로는 뇌내 산소·포도당 섭취증가, 신경전달물질 부활, 뇌에너지 생산계 보호등의 작용이 있어 뇌세포 대사이상 개선과 뇌손상 수복과정을 촉진하는 뇌세포대사 개선제가 사용되고 있으며 증상에 따라 항우울제, 진정제 등이 이용되나 임상효과의 평가에 불확실한 점이 많다.[36]

한의학적으로 보면 痴呆는 明代 張[9]의 《景岳全書·癲狂痴獸》에 "痴獸 言辭顚倒 擧動不經 或多汗 或善愁 其症則千奇萬怪 無所不至 脈必或弦或數或大或小 變易不常"이라 하여 최초로 痴獸라는 용어가 사용되었으며 그 이전에는 癲狂, 健忘, 虛勞 等의 범주에서 다루어졌다.[14,15]

《素問·脈要精微論》[37]에서 "頭者 精明之府"라 하였고 《靈樞·海論》[38]에서는 "腦爲髓之海 腎主骨髓"라 하였으며 《醫林改錯·髓海論》[39]에서 "高年無記性者 腦髓漸空"이라 하여 腎之精水와 心之神明이 頭腦機能과 유관함을 설명하였다. 또한 《辨證奇聞·呆病門》[14]에서는 "呆症 大約其始也 起于肝氣之鬱"이라 하여 情志所傷으로 痴呆가 올 수 있다고 하였고, 《石室秘錄》[15]에서는 "痰氣最盛 呆氣最甚"이라 하여 痰濁內阻로 인해 精神機能 異常이 초래됨을 나타내었다. 이를 종합해 보면 痴呆의 原因을 주로 腦髓不足 肝腎精氣不足 心腎不交 情志鬱結 痰濁內阻 등으로 크게 나누어 볼 수 있고,[40,41] 症狀은 善忘善恐, 言辭顚倒, 擧動不經, 默默不言, 不飮不食, 忽笑忽歌, 忽愁忽哭, 精神淡漠 등이며 뇌혈관성 치매의 경우 일반적 치매 증상과 함께 半身不遂, 言語蹇澁, 口眼喎斜 등의 中風症狀이 나타난다[40].

최근 중국 문헌[42]에서는 髓海不足型에 左歸丸加減方이나 補腎益神湯加感方을 活用하고 있

고, 瘀血阻滯型은 開竅活血湯加感方을 活用하고 있으며, 痰迷心竅型은 洗心湯加減方, 半夏白朮天麻湯加味方이나 淸心滾痰丸을 活用하였다.

본 연구에 이용된 半夏白朮天麻湯은 《脾胃論》에 記載되어 있는 處方[16]으로 主治症은 "治脾胃虛弱 痰厥頭痛 其證頭苦痛如製 身重如山 四肢厥冷 嘔吐眩暈 目不敢開 如在風雲中"이라 하였으며 大補元氣 補脾益氣 寧神益智하는 人蔘 黃芪 白朮, 理氣健脾 燥濕化痰하는 半夏 陳皮, 消食和胃 散瘀行滯하는 神麴 麥芽, 利水滲濕하는 澤瀉 茯苓, 息風鎭驚 止頭暈痛하는 天麻, 溫中回陽 溫肺化痰하는 乾薑[43]으로 구성되어 있다. 치매에 관한 연구로는 半夏白朮天麻湯의 加減方인 淸腦湯에 遠志와 石菖蒲 何首烏를 加하고, 人蔘과 黃芪를 增量한 補益淸腦湯의 치매 치료효과[20]에 대한 실험적 보고가 있었다.

실험적으로 허혈성 뇌손상을 일으키는 방법에는 크게 뇌 전체적인 허혈을 유발하는 방법[44-46]과 국소적으로 허혈을 유발시키는 방법[47,48] 두 종류가 있다.

본 연구에서 사용된 허혈모델은 뇌조직에 대해 손상을 주는 개두술을 사용하지 않고, intraluminal filament 삽입술로 편측 중대뇌동맥을 차단한 후 일정시간 후에 주위 혈관을 통해 재관류시켜 중뇌에 대한 국소허혈을 일으키는 방법을 사용하였다[49,50]. 이는 손상범위가 넓지 않고 중뇌에만 국한하여 후뇌의 혈류에는 영향을 미치지 않으며, 호흡과 체순환에는 영향을 주지 않는다는 점에서 허혈로 인한 기억손상 연구에 적합하다.[51]

중대뇌동맥의 차단으로 인한 신경세포의 손상은 허혈 후 주어진 자극에 대한 예민성 증가로 신경세포의 과활동, 칼슘을 매개로 하는 글루탐산 흥분독성, 미토콘드리아 손상과 단백질 합성의 장애, 유리산소기에 의한 손상, 에너지 대사와 뇌의 혈액순환 이상 등이 관여하여[52] 뇌의 신피질, hippocampus 내 CA1영역 등에서 선택적으로 일어나며, 특히 hippocampus의 CA1 pyramidal neuron들은 허혈상태가 5-7일이 경과되면 선택적으로 apoptosis와 비슷한 세포 손상이 일어나 인지 및 학습장애를 일으키게 된다.[49,50,53]

Hippocampus는 medial septal nucleus에 위치한 세포체로부터 투사되는 콜린성 신경전달경로로써[54] 학습수행 및 기억력에 관여하는데, hippocampus의 손상은 방사형 미로와 같은 공간 기억과제를 학습하는 능력에 장애를 보이게 된다.[55,56]

공간기억과제를 평가하는 여러 가지 방법 중 하나인 방사형 미로는 Olton[29]에 의해 고안되었고, 공간에 대한 학습수행 능력과 정보가 처리되고 있는 동안 그것을 유지하는 단기 기억력을 연구하기 위한 실험장치로서, 미로 안에서 학습을 기억하는 시간범위, 기억의 저장작용을 매개하는 뇌 조직 및 약물이 미로 학습과 기억에 미치는 영향 등을 관찰하기 위해 주로 사용되어 왔다.[57,58]

Cholinergic system은 신경전달물질인 Acetylcholine, Ach의 합성효소인 ChAT, Ach을 분해하는 분해효소인 AchE 및 Ach 전달물질의 수용체가 포함되는데, 그 중 AchE는 Cholinergic synapse에 존재하여 신경전달 물질인 Ach을 choline과 acetic acid로 가수분해시키는 효소이다.[59]

이 효소는 post-synaptic membrane의 수용체에 결합하는 Ach을 가수분해시켜 수용체의 정상적인 기능을 유지시키며 Ach의 생합성에 필요한 choline을 공급함으로써 신경계가 원활하게 작용하는데 매우 중요한 역할을 하게 된다.

Hippocampus와 신피질로 투사하는 기저전뇌콜린계 신경단위의 상실 즉, medial septum, diagonal band, nucleus basalis of Meynert에 있는 choline계 신경단위의 상실로 인해 투사부위인 대뇌피질 및 hippocampus 부위에서 pre-synaptic choline계 지표가 극도로 감소하게 되며[60], basal forebrain cholinergic system 내의 ChAT활성도 감소는 acetylcholine감소를

초래하고 이와 같은 hippocampus에서의 cholinergic recepters의 밀도변화는 헌팅톤무도병, Alzheimer병과 같은 질환처럼 기억력 및 여러 학습능력 저하와 집중력의 이상을 유발하게 된다.[61,62]

본 연구에서는 국소 뇌허혈로 치매 병태를 유발시킨 白鼠에게 半夏白朮天麻湯을 투여하여 뇌신경세포 손상에 대한 보호효과와 Hippocampus에서의 AchE 발현정도를 측정하였으며 白鼠의 방사형미로학습 행태를 관찰하였다.

실험 결과 오행로 선택 수를 측정하는 획득시행에서 대조군에 비해 BCT1군은 1일에서 6일째까지 유의하게 감소하였으며, BCT2군은 1일, 2일, 3일, 6일째에 유의하게 감소하였다. 정행로 선택율을 측정하는 검사시행에서는 대조군에 비해 BCT1군과 BCT2군이 유의하지는 않았지만 증가경향을 보였다.

이와 같은 결과로 뇌허혈로 인한 기억력 손상에 半夏白朮天麻湯을 투여함으로써 학습장애 및 기억력 회복에 유효한 효과가 있을 것으로 생각된다.

위의 방사형 미로에서 나타난 효과를 조직학적으로 평가하기 위해 Cresyl violet 염색과 AchE 발현정도를 관찰한 결과, 신경세포의 손상 정도를 나타내는 Cresyl violet 염색에서는 대조군에 비해 BCT1군과 BCT2군이 유의성 있게 밀도가 증가하여 신경세포 손상에 대한 방어효과가 있음을 알 수 있었다.

Hippocampal CA1부위의 AchE 발현정도를 관찰한 결과에서도 대조군에 비해 BCT1군이 유의하게 증가하였고 BCT2군도 유의하진 않았으나 증가소견을 보여 기억력 및 학습능력저하가 hippocampus의 cholinergic system에서 회복되고 있음을 의미한다고 하겠다.

본 저자와 유사한 실험으로 池[24]는 痴呆飮이 해마에서 AChE의 활성을 증가시킨다고 보고하였고, 또 嚴[25]은 加味神仙不老丹이 AChE 및 Ach을 합성하는 ChAT를 유의성있게 증가시켰다고 보고하였는데 본 연구에 있어서도 半夏白朮天麻湯이 해마에서 AchE의 발현을 증가시켜 다른 연구들과 유사한 결과를 얻었으나 그 증가된 정도에 있어서는 각 처방간의 뚜렷한 차이를 보기 힘들어 추후 비교연구가 필요하리라 사료된다.

이상의 실험결과를 종합해보면 방사형 미로를 이용한 행동학적 변화에 있어서는 공간 학습능력 및 단기기억에서 유효한 회복이 관찰되었고, 신경화학적 변화에 있어서는 Hippocampal CA1에서 choline성 뉴런의 보호 작용 및 신경재생인자에 효과가 있음을 관찰할 수 있었다.

앞으로 뇌신경 세포 및 뇌신경전달물질의 역할과 효과에 대한 더욱 자세한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각되며 半夏白朮天麻湯의 구체적인 작용기전에 대해서도 연구가 필요할 것으로 사려된다.

Ⅴ. 結 論

半夏白朮天麻湯(BCT)의 투여가 국소 뇌허혈로 인해 유발된 치매 병태 백서의 방사형 미로학습과 Hippocampal CA1 부위의 신경세포손상 및 AchE의 발현정도에 미치는 영향을 관찰한 결과 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 방사형 미로 학습에서 誤行路 선택수는 대조군에 비해 BCT1군은 1일에서 6일까지 모두에서, BCT2군은 1일, 2일, 3일, 6일째에 유의성 있게 감소하였다.
2. 방사형 미로 학습에서 正行路 선택율은 대조군에 비해 BCT1군과 BCT2군이 유의성은 없었으나 증가경향을 보였다.
3. Cresyl violet 염색을 통한 신경세포손상방어효과는 대조군에 비해 BCT1군과 BCT2군이 유의성 있게 증가하였다.
4. AchE 발현정도는 대조군에 비하여 BCT1군

이 유의성 있게 증가하였다.

이상의 결과로 볼 때, 반하백출천마탕은 국소 뇌허혈로 인해 유발된 치매 병태 백서에 양호한 효과를 나타내고 있어, 뇌허혈로 유발된 치매 병태에 활용하기 위한 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

參 考 文 獻

1. Katzman R, Saitoh T. Advances in Alzheimer's disease. FASEB J. 1991 ; 5 : 278-286.
2. 徐舜圭. 成人病 老人病學. 서울. 고려의학. 1992 : 225-228 , 230-232.
3. 김진수. Alzheimer씨 치매 개론 및 최신 경향. 대한정신약물학회지. 1991 ; 2(1) : 30-42.
4. 박종한. 치매의 원인과 치료. 대한정신약물학회지. 1992 ; 3(1) : 34-40.
5. Tayebati SK, Di Tullio MA, Amenta F. Effect of treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on vesicular acetylcholine transporter and choline acetyltransferase in rat brain. Clin Exp Hypertens. 2004 ; 26(4) : 363-73.
6. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives, Pharmacol Res. 2004 ; 50(4) : 433-40.
7. 임강현 외. 開心散 加味方과 구성 약물의 아세틸콜린에스터레이즈 효소활성에 대한 효과. 대한본초학회지. 2003 ; 18(1) : 109-113.
8. 이형철 외. 한약재 추출물의 아세틸콜린에스테라제 활성억제 검색. 대한동의생리병리학회지. 2002 ; 16(2) : 215-219.
9. 張介賓. 景岳全書. 上海科學技術出版社. 1991 : 576.
10. 洪元植. 校正黃帝內經譯釋, 서울. 동양의학연구원출판부. 1985 : 68, 79, 174.
11. 孫思邈. 備急千金要方. 서울. 행림출판사. 1982 : 129-135, 534, 545, 550.
12. 王肯堂. 證治準繩. 서울. 정담출판사. 1992 : 306-307.
13. 趙佶. 聖濟總錄. 북경. 인민위생출판사. 1987 : 822-825.

14. 陳士鐸. 辨證奇聞. 서울. 의성당. 1989 : 241-243.
15. 陳士鐸. 石室秘錄. 北京. 中醫學出版社. 1991 : 636.
16. 윤창렬외. 東垣脾胃論譯釋. 대성문화사. 1997 : 175-177.
17. 김윤태 외. 혈관긴장성 조절에 미치는 半夏白朮天麻湯의 효능. 대한동의생리병리학회지. 2002 ; 16(1) : 62-66.
18. 김락웅, 송일별. 반하백출천마탕이 진통, 진정, 진경효과에 미치는 영향. 경희대논문집. 1984 ; 7 : 301-311.
19. 백태현 외. 반하백출천마탕과 반하백출천마탕가미방의 항암효과와 면역반응에 관한 실험적 연구. 종양학회지. 1995 ; 1(1) : 141-165.
20. 고태용, 이상룡. 보익청뇌탕이 치매병태 모델에 미치는 영향. 동의신경정신과학회지. 2001 ; 12(1) : 151-167.
21. 전상윤 외. 치매에 응용된 六味地黃湯加減方에 대한 문헌적 고찰. 대한한방내과학회지. 1999 ; 19(1) : 271-290.
22. 김영욱. 聰明湯이 건망유도 백서의 학습과 기억에 미치는 영향. 한방재활의학회지. 1998 ; 8(2) : 464-467.
23. 정인철 외. 導痰益氣活血湯이 알츠하이머질환 병태 모델의 생화학적 변화 및 행동에 미치는 영향. 대한동의생리병리학회지 2001 ; 15(2) : 260-176.
24. 지규용. 痴呆飮이 해마손상 白鼠의 기억기능회복에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2002 ; 16(6) : 1236-1242.
25. 엄현섭. 加味神仙不老丹이 알츠하이머병 진단지표인 아밀로이드 단백독성과 APPr에 미치는 영향. 대한동의생리병리학회 2004 ; 18(1) : 53-57.
26. 신승우 외. 저산소증으로 유발된 다발성 경색치매의증 환자의 三黃瀉心湯을 이용한 症例. 한방재활의학과학회. 2001 ; 11(2) : 219-229.
27. 박진성 외. 생체외 알츠하이머병 실험 모델에서 星香正氣散加浦公英의 효과에 관한 연구. 대한한방신경정신과학회. 2001 ; 12(2) : 157-171.
28. Zea Longa EL. Weinstein PR. Carlson S. Summins R: Reversible middle crebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke. 1989 ; 20 : 84-91.
29. Olton DS.Mazes. maps and memory. American Psychologist. 1979 ; 34 : 583-596.
30. 대우영. 老年期痴呆와 對應. 일본. 영정서점. 1993 : 1.
31. Hamdy RC. Turnbull JM, Clark W, Lancaster MM. Alzheimer patient. New York, Springer Publishing Company, 1988 : 3-38.
32. 정인철. 痴呆에 대한 문헌적 고찰. 서울. 동의신경정신과 학회지. 1996 ; 7(1) : 77.
33. 전현길. 痴呆의 원인과 증상. 서울. 월간의약정보. 1997 ; 6 : 21.
34. 황의완 외.東醫精神醫學. 서울. 현대의학서적사. 1989 : 229-236.
35. 이근후. 최신임상정신의학. 서울. 하나의학사. 1988 : 138, 216-228.
36. Kottke, Lehmann. Krusen's hand book of Physical Medicine and Rehabilitation, 4th edition, Philadelphia. W. B. SAUNDERS company : 658, 659, 779, 780.
37. 洪元植. 精校黃帝內經素問. 서울. 東洋醫學研究院出版部 1985 : 11, 15.
38. 洪元植. 精校黃帝內經靈樞. 서울. 東洋醫學研究院出版部. 1985 : 68, 79, 174.
39. 王淸任. 醫林改錯. 台北. 台聯國風出版社. 1976 : 23.
40. 김보균 외. Dementia of Alzheimer Type에 관한 韓醫學的 臨床研究. 東醫神經精神科學會誌. 1998 ; 9(1) : 25-44.

41. 김현아. 노인성치매에 대한 문헌적 고찰. 서울. 대한한방내과학회. 1992 ; 13(2) : 62.
42. 陳貴延, 揚思漱. 實用中西醫結合診斷治療學. 서울. 의성당. 1993 : 824-826.
43. 신민교. 임상본초학. 영림사. 1997 : 405, 584, 587, 649, 657, 665, 731, 734,736, 827, 823, 827.
44. Pulsinelli WA and Brierley JB. A new method of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. Stroke. 1979 ; 10 : 267-272.
45. Smith ML. Bendek G. Models for studying long-term recovery following forebrain ischemia in the rat. A 2-vessel occlusion model, Acta Neural Scand. 1984 ; 69 : 385.
46. Ogata J. Fuhishima M. Tamaki K. An ultra-structural study of developing cerebral infarction following bilateral carotid artery occlusion in spontaneously hypertensive rats. Act Neuropath. 1977 ; 40 : 171-177.
47. Longa EZ. Weinsterin PR. Carlson S. Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke. 1989 ; 20(1) : 84-91.
48. Obeta H. Nishikawa. H. Kimura H. Anayama H. Miyamoto M. Chronic cerebral hypopefrfusion by permanent internal carotid ligation produces learning impairment without brain damage in rats. Neuroscience. 1997 ; 79(4) : 103-105.
49. Gill R. Foster A. Woodruff G. MK-801 is neuroprotective in gerbils when administered during the post-ischemic period. Neuroscience. 1988 ; 25 : 847-855.
50. Buchan AM. Puosinelli WA. Haypothermia but not the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, MK-801. atteniates neuronal damage in gerbils subhected to transient global ischemia. J Neurosci. 1990 ; 11 : 1049-1050.
51. Tamura A. Graham 야.McCulloch J. Teasdale GM.Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occulsion. J Cerab Blood Flow Metab. 1981 ; 1(1) : 53-60.
52. Fuhusawa A,Matsiumoto M.Matsuyama T,et al. The effect of the calcium antagonist nimodipine on the gerbil model of experimental cerebral ischemia, Stroke. 1986 ; 17 : 748-752.
53. Petito CK,Feldmann E,Pulsinelli WA.et al. Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratoy arrest. Neurology. 1987 ; 37 : 1281-1286.
54. Johnston M.Mckinney M.Coyle J. Evidence for a cholinergic projection to neocortex form neurons in basal forebrain, Proceedings of the National Academy of Science. 1979 ; 76 : 5392-5396.
55. Symons JP,Davis RE,Marriott JG. Water-maze learning and effectsof cholonergic drugs in mouse strains with high and low hippocampal pyramidal cell counts. Life Science. 1988 ; 42 : 375-383.
56. Sutherland RJ. Rodriguez AJ. The role of the fomix./fimbria and some related subcortical structures in place learning and memory. Behavioral Brain Research. 1989 ; 32 : 265-277.
57. Beatty WW. Shavalia DA. Spatial momory in rats. Time course of working memory and effect of anesthetics. Behavioarl and Neural Biology. 1980 ; 28 :

454-462.
58. Bolhuis JJ.Bijlsma S. Ansmink P. Exponential decay of spatioal memory of rats in a raidal maze. Behavioral and Neural Biology. 1986 ; 46 : 115-122.
59. 홍사석. 이우주의 약리학강의. 서울. 의학문화사. 1993 : 75-102.
60. Coly JT. Price DL. Delong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. Science. 1983 ; 219 : 423-438.
61. Torre JC. Fortin T, Park GA. Butler KS, Kozlowski P, Pappas BA, de Socarraz H. Saunders JK. Richard MT. Chronic cerebrovascular insufficiency induces dementia-like defiicits in aged rats. Brain Res. 1992 ; 582(2) : 186-195.
62. 고창순. 핵의학. 서울. 고려의학. 1995 : 211, 212, 751.