동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 17. No. 3, 2006

鎭肝熄風湯加減方이 中樞神經系에 미치는 효능에 관한 硏究

이상택, 김경옥*, 이인, 정윤관, 김근우, 구병수
동국대학교 한의과대학 신경정신과학교실
*동신대학교 한의과대학 신경정신과학교실

Effects of Jingansikpungtanggagam-bang on Central Nerve System

Sang-Taek Lee, Kyeong-ok Kim*, Ihn Lee, Yun-Gwan Jung,
Geun-Woo Kim, Byung-Soo Koo
Dept. of Oriental Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Dongguk University
*Dept. of Oriental Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Dongshin University

Abstract

objective : This study was designed to assess Effects of Jingansikpungtanggagam-bang on Central Nerve System.

Method : Jingansikpungtanggagam-bang, a Korean traditional prescription, was evaluated for its anticonvulsant effect, hypnotic activity, analgesic action, anxiolytic effect, memory enhancement, and MAO inhibitory activity and determined the content of neurotransmitter in brain by HPLC method.

Result : 1. The extract increased potently anticonvulsant effect at 1g/kg by 5.6-fold extention of onset time against control group.

2. The extract increased hypnosis at 500mg/kg by over twofold length of sleeping time compared to control.

3. The extract showed a significant analgesic effect with 86.0% inhibition on writhing frequency at 500mg/kg by phenylquinone-induced writhing test.

4. The extract inhibited dose-dependently the activity of monoamine oxidase in vitro.

5. This prescription increased the brain levels of serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid by 3.3% and 1.4%, respectively.

6. the extract exhibited the anxiolytic effect with 21.3% decrease of the immobility duration against control group.

7. the extract enhanced memory recovery on scopolamine-induced impairment of passive avoidance performance at 1g/kg pretreatment with 20.2% increase of latency time.

Conclusion : The result sugguest that Jingansikpungtanggagam-bang can be used effectively as a sedative prescription in Korean traditional medicine.

Keyword : Jingansikpungtanggagam-bang, sedative prescription, HPLC method

투고일:10/11, 채택일:11/14

교신저자 : 구병수, 경기도 고양시 일산동구 식사동 814 동국대학교 일산한방병원 신경정신과
Tel : 031-961-9050, Fax : 031-961-9009, E-mail : koobs@dongguk.ac.kr

I. 緖 論

인간의 중추신경계는 생명활동에 필요한 모든 작용을 중추적으로 담당하는 것으로 그 기능은 항상성(Homeostasis)의 유지라고 할 수 있다. 뇌의 부분에 따라서 역할이 조금씩 다르지만 가장 큰 작용는 자극에 대하여 적절한 대응방침을 제시함으로써 궁극적으로는 항상성을 유지하는 것이라 볼 수 있다[1].

이런 중추신경계의 기능은 신경을 통해 일어나는 것이지만, 궁극적으로는 신경전달물질에 의해 조절된다. 또한 이러한 물질을 여러 방법으로 조절하여 뇌기능 변동이나 질병이 유도될 수도 있는데, 정서적 혹은 기질적 원인에 의해서 가능하다고 보고 있다[1].

정신증이란 정서적이나 기질적 원인으로 사고, 감정반응, 기억, 대화, 현실판단, 행동의 장애가 일상생활의 요구에 응할 수 있는 개체의 능력에 심한 장애를 초래한 경우를 말한다[2]. 이런 증상은 중추신경계의 기질적 원인이나 정서적인 이유로 말미암은 경우가 대부분으로 경련, 수면장애, 우울, 기억력저하 및 경우에 따라서는 통증을 느끼게 된다[3].

중추신경계의 기질적 원인은 혈관성 장애나 점유성 장애 혹은 외상 등 원인이 분명한 경우도 있지만, 원인을 알 수 없는 일시적인 신경전달기능의 장애로 인한 경우도 있다[4]. 특히 이런 신경전달기능의 장애 즉 중추신경계의 흥분성 신경전달기능과 억제성 신경전달기능 사이의 균형 소실이 원인이 되어 발생하는 질환 중 간질이 있다[5].

간질은 돌발적이고 일과성의 경련 발작을 주증상으로 하는 대표적인 만성질환 중 하나[6]로 대뇌 기능의 일시적이고 발작적 장애로 인하여 운동의 일시적 중단과 급격하고 불수의적 이상운동, 감각 또는 지각 장애 및 행동 장애, 자율신경계 장애, 의식 장애 등의 복합적인 증상을 나타내는 질환이다[7,8]. 또한 임상에서 사용되는 항경련제의 부작용으로 두통과 우울증 등이 보고되고 있다.

癎疾에 대하여 韓醫學에서는 ≪素問·奇病論≫[9]에서 癲疾이라는 명칭으로 표현하였으며, ≪太平聖惠方≫[10]에서 癲癎이라는 독립된 病名으로 기재하였고 이후 많은 醫家들이 癲癎이라는 病名으로 연구하였다[11,12]. 癎疾은 그 前兆症이 先不樂하거나 頭重痛하며, 目赤, 視擧, 煩心, 喘悸하고, 發作하면 昏不知人, 卒然昏倒하며, 甚하면 手足搐搦, 口眼相引, 目睛上視, 胸背强直하고, 伏時에 口作六畜聲, 將醒時吐涎沫, 醒後復發하며[13], 癎疾의 治療는 祛痰, 順氣, 和中, 淸火의 方法을 병행하고, 鎭肝熄風潛陽시킨다[14].

현재 임상에서 간질의 치료를 위해 사용되는 약물은 진정제를 비롯한 항경련 의약품으로, 이들은 불안 증상을 경감시키는 항불안 효과 외에 항경련제, 수면제, 근육 이완제 등으로도 사용되고 있으나, 중추신경계에 작용하므로 여러 부작용이 나타나는 문제점이 있어 사용에 많은 제약을 받고 있다[15]. 이에 장기간 복용하여도 부작용이 경미하고, 간질 발병 부위에 선택적으로 작용하는 치료 약물의 개발이 절실히 요구되고 있다.

따라서 抗癎疾 효과가 있는 韓方 製材를 연구 개발하면 현재 鎭靜 및 抗不安劑로 쓰이는 benzodiazepine계 약물의 단점을 극복할 수 있는 이상적인 약물의 개발 가능성이 있을 것으로 思料된다.

韓醫學的으로 抗癎疾이나 抗痙攣 효과에 대한 實驗的 연구로는 加味釣藤飮[16], 抑肝散[17], 羚羊角散[18], 淸心溫膽湯[19], 定志丸[20], 天麻全蠍湯[21] 등이 효과가 있는 것으로 입증된 바 있으나 모두 경련에 대한 효과로 국한되어 있다.

이에 경련과 함께 동반되는 수면장애, 기억력 장애, 감각장애 및 항경련제의 사용시 나타나는 우울증과 두통 등의 통증에 대한 포괄적인 한방 치료제에 대하여 연구하던 바 ≪醫學衷中參西錄≫[22]에 기재된 鎭肝熄風湯의 鎭肝熄

風潛陽 효능을 확인하고자 하였다.

본 연구에서는 鎭肝熄風湯加減方의 抽出物을 用量別로 경구투여하여 신경안정과 관련된 경련억제효과, 수면시간 연장효과, 진통효과, 항우울효과를 측정하였으며 이들 효과와 직접적으로 연관된 효소활성도 조사 및 신경전달물질의 뇌조직중의 함량을 정량하였고 또한 학습 및 기억증진효과 시험을 실시하여 유의한 결과를 얻었기에 보고한다.

II. 藥材 및 實驗

1. 재료

1) 試藥

항경련시험에 사용된 경련유발물질인 pentylenetetrazole, 진통효과 측정에 사용된 통증유발물질인 phenyl benzoquinone, 양성대조약물인 acetaminophen 및 4-dimethylaminoantipyrine (aminopyrine), Tween 80 등은 Sigma사(St. Louis, MO, USA)제품을 사용하였다. 수면증강효과 측정에 사용된 sodium pentobarbital은 한림제약의 주사제(엔토발)를 사용하였고 양성대조약물인 chlorpromazine hydrochloride는 Sigma제품을 구입하여 사용하였다. 기억증진효과 실험에 사용한 scopolamine hydrobromide 및 양성대조약물인 tacrine (9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine), 효소활성 측정에 필요한 Trizma hydrochloride buffer, benzylamine hydrochloride, sucrose, 신경전달물질 정량에 사용된 o-phthaldehyde, n-heptane, serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid 및 cysteine은 Sigma제품을 사용하였고 HPLC 용매는 모두 고순도의 HPLC grade를 사용하였다. 그 외 모든 유기용매 및 무기시약들은 국산특급을 사용하였다.

2) 器機

진통시험에 사용한 Hot plate는 SH 30D (Jeio Tech., Korea)를 사용하였으며 신경전달물질의 정량을 위한 HPLC는 Shimadzu LC-10AD(Japan)를 사용하여 자외선 검출기로 분석하였다. 효소활성 시험에 사용한 Vortex mixer는 G-50 (Scientific Industries, USA)을, 흡광도는 UV-2001S spectrophotometer (Shimadzu, Japan)로 측정하였고 항온수조는 MWB-20R (Mono Tech., 한국)을 사용하였다. 약재추출물의 농축에는 rotary vacuum evaporator(Eyela NE, Japan)를 사용하였으며 실험동물의 뇌조직 마쇄는 Heidolph RZR 2021 homogenator(Germany)를 사용하였고, 원심분리는 T-2080 ultracentrifuge (Kontron, 스위스)와 Vision(한국) 제품을 사용하였다. 기억증진효과 시험에 사용한 Passive avoidance(수동회피시험) 측정기기는 Gemini Avoidance System (San Diego Instruments, USA)을 이용하였다.

3) 動物

실험동물은 한국실험동물개발(주)로부터 구입하였으며 미생물 monotoring에서 모두 음성을 나타낸 건강한 ICR계 웅성 mouse (30±1g)를 본 대학 동물사육사에서 일정한 조건으로 사육하여 사용하였다. 사육조건은 온도는 22±1℃, 습도는 55±5% 그리고 명암은 12시간 light/dark cycle을 유지시켰다. 실험동물을 1주일간 사육실에서 적응시켰으며 실험개시전 24시간 동안 물만 먹이고 절식시켰다. 동물처치는 효소활성의 일중변동을 고려하여 오전 10-12시 사이에 실시하였다.

4) 藥材

본 실험에 사용한 재료는 동국대학교 한방병원에서 구입하여 엄선한 것을 사용하였으며, 鎭肝熄風湯加減方은 東國大學校 韓方病院에서 구입하여 정선한 것을 사용하였고, 약재구성은

다음과 같다(Table 1).

2. 한약재 시료의 조제

분홍색가루(石決明, 龍骨, 牡蠣) 200g에 증류수 3,650ml를 넣고 가열, 추출하여 1,250ml를 증발시켰다. 남은 추출액 2,400ml에 나머지 약재 450g을 넣고 가열하여 3시간 동안 추출한 후, 실온으로 냉각시킨 다음, 여과하였다.

여과한 추출액을 evaporator로 감압 농축한 다음, 얻어진 암갈색 액상의 추출물을 동결건조기 (freeze dryer)로 완전 건조시켜 분말상태로 만들어 실험의 시료로 사용하였다. 추출물의 收得量은 44.1g이었다.

Table 1. Prescription of Jingansikpungtanggagam-bang(JKT)

한약명	학명(생약명)	용량(g)
石決明	Haliotidis Concha	12.0
生地黃	Rehmanniae Radix	12.0
酸棗仁	Zizyphi Spinosae Semen	12.0
龍　骨	Fossilia Ossis Mastodi	12.0
牡　蠣	Ostreae Concha	12.0
釣鉤藤	Uncariae Ramulus Et Uncus	6.0
天門冬	Asparagi Radix	6.0
麥門冬	Liriopis Tuber	6.0
牛　膝	Achyranthis Bidentatae Radix	6.0
白芍藥	Paeoniae Radix alba	6.0
玄　參	Scrophulariae Radix	6.0
桑寄生	Taxilli Ramulus	6.0
天　麻	Gastrodiae Rhizoma	4.0
黃　芩	Scutellariae Radix	4.0
石菖蒲	Acroi Graminei Rhizoma	4.0
鬱　金	Curcumae Radix	4.0
遠志(炙)	Polygalae Radix	4.0
柴　胡	Bupleuri Radix	4.0
牧丹皮	Moutan Cortex	4.0
	Total amount	134.0

3. 효소원의 제조

Monoamine oxidase의 활성을 측정하기 위한 효소원은 다음과 같은 방법으로 제조하였다. 즉, 실험동물에서 뇌조직을 적출한 다음, 소량의 0.32M의 ice-cold sucrose 용액으로 한 번 세척하였다. 위의 sucrose 용액으로 10%(w/v) homogenate를 만든 다음, homogenate를 1,000×g에서 10분간 원심분리하여 상징액을 얻었다. Pellet을 소량의 sucrose 용액으로 2회 세척한 다음, 상징액과 세척액을 합쳐 12,000×g에서 20분간 원심분리하였다. 얻어진 pellet(mitochondria fraction)을 sucrose 용액으로 한번 세척한 다음, 효소원으로 사용하였다. 이상의 조작은 0~4℃에서 실시하였다.

4. 항경련효과 시험

항경련효과는 실험동물에 한약재 추출물을 saline에 현탁하여 7일간 용량별로 500mg/kg과 1g/kg을 각 각 경구투여한 다음 최종투여 1시간 후, 경련유발물질인 pentylenetetrazole(PTZ) 70mg/kg을 saline에 녹여 피하주사하고 경련발현시간(onset time), 경련기간(duration) 및 사망률(lethality)을 측정하였다. 양성대조물질로는 잘 알려진 항경련제인 vigabatrin 10mg/kg을 복강주사로 투여하여 추출물의 효과를 상호 비교하였다. 각 시험지표의 정의는 다음과 같다.

Onset time: 최초로 경련을 시작한 시간

$$\text{Duration} = \frac{\Sigma(\text{경련완료시간} - \text{경련시작시간})}{\text{총 경련횟수}}$$

5. 수면증강효과 시험

수면시간 연장효과를 측정하기 위하여 한약재 추출물을 용량별(500mg/kg, 1g/kg)로 saline에 현탁하여 각각 경구 투여한 다음, 1시간 뒤 pentobarbital 나트륨 50mg/kg을 saline에 녹여 0.1ml를 복강주사하고 그 수면시간을 측정하였다. 수면시간은 동물의 코끝에 손을 대

어보아 정향반사(righting reflex)가 소실되는 시점을 기준으로 다시 정향반사가 회복될 때까지의 시간을 측정하여 비교하였다. 대조군에는 추출물 대신 saline을 투여하였으며 양성대조물질로는 진정제인 chlorpromazine hydrochloride 10mg/kg을 saline에 녹여 경구투여하였다.

6. 진통효과 시험

진통효과 시험은 통증유발 물질인 phenylquinone 투여시 통증 때문에 뒷발을 뻗는 stretch (writhing syndrome) 횟수를 측정하는 phenyl quinone-induced writhing test[23-26]를 실시하여 대조군과 진통효과를 비교하였다. 한약재 시료는 실험동물에 경구투여(500mg/kg, 1g/kg)하여 진통효과를 측정하였다. 각군의 실험동물은 7마리를 사용하였으며 대조군에는 용매(vehicle)만 투여하였다. 양성대조약물로는 진통제인 acetaminophen 80mg/kg을 EtOH : Tween 80 : saline/10 : 10 : 80 (v/v%)에 녹여 복강주사하여 사용하였다. 각 약물투여 1시간 후에 phenylquinone을 5% ethanol-saline 용액에 용해하여 복강주사하고 20분간 writhing 시작 시간(writhing latency time) 및 writhing 횟수(freque- ncy)를 각각 측정하였다.

진통효과는 다음 식으로 산출하여 %억제률로 나타내었다.

$$\text{Inhibition rate(\%)} = \frac{\text{대조군의 writhing 횟수} - \text{실험군 writhing 횟수}}{\text{대조군의 writhing 횟수}} \times 100$$

7. Monoamine oxidase 억제효과 시험

Serotonin과 같은 monoamine류 신경전달물질을 산화시키는 효소인 monoamine oxidase (MAO)의 활성은 Tabor의 방법[27,28]을 준용하여 측정하였다. 이 방법은 기질인 염산 benzylamine이 MAO에 의해 benzaldehyde로 산화된 것을 UV로 측정하는 방법이다. 약 1mg pellet (mitochondria fraction), 50mM Trizma-HCl buffer (pH 8.2) 3㎖, 1mM 염산 benzylamine 0.5㎖의 반응액에 추출물 1mg/㎖, 2mg/㎖, 5mg/㎖를 각각 DMSO(dimethylsulfoxide)에 용해하여 첨가하였다. 이 혼액을 37℃에서 30분간 incubation한 다음, reaction tube를 즉시 냉수로 냉각하였다. 여기에 3% $ZnSO_4$ 1㎖를 가하고 vortex로 mixing한 후, 약 30분 방치하였다. 생성된 침전을 제거한 상징액을 5분간 centrifuge하고 250nm에서 흡광도 측정하였다. Blank는 반응액을 100℃에서 5분간 가열하여 효소반응을 정지시킨 다음, 측정에 사용하였다.

8. 뇌중 신경전달물질 함량 정량

두통과 관련된 대표적인 뇌신경 전달물질중의 하나인 serotonin이 한약재 추출물을 투여한 mouse의 뇌중에서 어떠한 농도변화를 보이는지를 확인하기 위하여 뇌중 serotonin의 함량을 HPLC법으로 정량하였다. Curzon의 방법[29]에 따라 실험동물의 뇌를 冷 산성 n-butanol 용액(n-butanol 1ℓ에 진한 염산 0.85㎖를 첨가한 용액)으로 10배 희석하여 homogenate 한 후, 3,000rpm에서 10분간 원심분리하였다. 상징액 2.5㎖를 시험관에 옮긴 후, n-heptane 5㎖와 0.1N HCl (0.1% cystein 함유) 0.4㎖를 넣고 강렬히 교반한 다음, 다시 원심분리하였다. 원심분리한 상징액 0.2㎖에 0.004% o-phthaldehyde 용액 1.2㎖를 넣고 5분간 교반하였다. 가온수조내에서 15분간 끓인 후, 찬물로 냉각시킨 다음, 역상 HPLC(reverse phase high performance liquid chromatography)로 serotonin의 함량을 정량하였다. 한편, serotonin의 대사산물인 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA)의 뇌중 함량은 serotonin의 정량조건과 동일하게 하여 정량하였다. HPLC의 분석조건은 다음과 같다.

Column	Eclipse XDB-C18(4.6mm x 25cm)
Mobile phase	sodium acetate buffer(50mM, pH 3.5)-acetonitrile-methanol 90:6:4, v/v)
Injection volume	10㎕/min
Flow rate	1㎖/min
Detector	UV(254nm)

9. 기억증진효과 시험

1) Passive avoidance task(수동회피시험) 장치

측정기기는 내부가 두 개의 방으로 구성된 상자(shuttle box, 53cmW × 44cmH × 33cmD)의 가운데에 guillotine door가 있으며 한쪽 방에는 바닥(grid floor)전체에 전기쇼크(scrambled foot-shock)를 가할 수 있는 장치가 되어 있다. 전체 실험은 컴퓨터로 제어할 수 있도록 되어 있으며 실험동물이 전기쇼크실에 들어가는 시간을 자동 측정하여 data화 하였다.

2) Training trial

한약재 추출물 500mg/kg을 7일간 먼저 경구 투여한 다음, 마지막 투여 1시간 후, 기억상실 약물인 scopolamine 1.0mg/kg을 saline에 녹여 복강주사하고 그 30분후에 test를 실시하였다. Training trial은 실험군 또는 대조군 각 1마리씩 모두 7마리를 한쪽 방에 넣고 15초간의 탐색시간을 준 뒤, 위에서 조명과 소음을 가하면 가운데의 guillotine door를 통과하여 조용하고 어두운 다른 방(쇼크실)에 도달한다. 쥐가 쇼크실에 들어가면 자동적으로 guillotine door가 닫히면서 전기쇼크가 가해진다. 쇼크는 0.3mA의 전류를 3초간 통하게 하였으며 쥐가 foot-shock를 받은 후에 꺼내어 home cage에 다시 넣어둔다.

이러한 방법으로 각각 7마리의 실험군과 대조군에 대하여 전기쇼크를 가하였다. 120초 동안에 쇼크실로 들어가지 않는 쥐는 실험대상에서 제외시켰다. 양성대조약물로는 tacrine 2.5mg/kg을 복강주사하였다.

3) Retention trial

24시간 후, 위의 training을 받은 쥐에 대해 전기쇼크를 실시했을 때, 약물의 기억증진효과가 있으면 쥐가 전날의 쇼크를 기억하여 쇼크실로 잘 들어가지 않게 된다. 따라서 도달시간이 길수록 수동회피의 학습과 기억효과가 좋음을 나타낸다. 이 때, 쇼크실 도달시간(step-through latency time)은 300초(cut-off time)까지 측정하였다.

10. 항우울효과 시험

항우울효과 시험은 Steru 등의 방법[30]을 이용한 꼬리현수법(tail suspension test)으로 실시하였다. 꼬리가 매달린 쥐는 활동과 부동자세를 교대로 보이는데 항우울 약물은 용량의존적으로 부동자세를 보이는 시간(부동시간; duration of immobility)을 감소시키므로 이 시간을 측정하여 항우울 활성을 확인하였다. 한약재 추출물 500mg/kg을 7일 동안 경구 투여한 다음, 마지막 투여 1시간 후, 흰쥐의 꼬리 끝 1 cm 정도를 tape으로 실험대에 부착시키고 적색 조명하에 소음이 차단된 상태에서 6분 동안 꼬리현수법을 시행하여 부동자세를 보이는 시간을 측정하였다.

양성대조약물로는 amitriptyline 1.0mg/kg을 경구투여하여 비교하였다.

11. 통계처리

모든 실험결과는 통계프로그램인 Origin (Version 3.78)으로 처리하였으며 data는 mean± S.E.로 표시하였고 통계적 유의성은 Student's t-test로 검정하거나 ANOVA(analysis of variance)로 분석하였으며 유의수준을 P value로 나타내었다.

III. 實驗結果

1. 항경련효과

1) 최초경련 발현시간에 미치는 영향

대조군(경련유발물질인 pentylenetetrazole 투여군)은 4.5±3.1분만에 경련을 일으켰으며 추출물 500mg/kg 투여시는 경련시작시간이 다소

단축되어 효과가 없었으나 1g/kg 투여시는 25.4±4.6분으로 대조군에 비해 5.6배 연장되어 매우 우수한 효과가 있음을 알 수 있었다. 추출물 1g/kg 투여군은 양성대조약물인 vigabatrin 10mg/kg 투여군보다도 더 강한 효과를 나타내었다(Table 1, Fig. 1).

Table 1. Effect of the Extract of Jingansikpungtanggagam-bang on PTZ-induced Convulsion in Mice

Treatment	Dose (mg/kg)	Onset time (min)	Duration (min)	Lethality (%)
Control		4.5±3.1	1.92±0.9	66.7
Extract	500	8.5±0.8*	1.98±0.9	50.0
	1000	25.4±4.6	1.14±0.3*	0
Vigabatrin	10	19.2±3.4	0.52±0.1*	0

PTZ (70 mg/kg) was injected subcutaneously one hour after the
final administration and decapitated 30 min after injection.
Vigabatrin (10mg/kg) was injected intraperitoneally.
Values represent the mean±S.E. (n=6).
* Significantly different from the control group at $p < 0.05$.
Each convulsion was observed for 30 min. Convulsion appeared after 30 min. was disregarded.

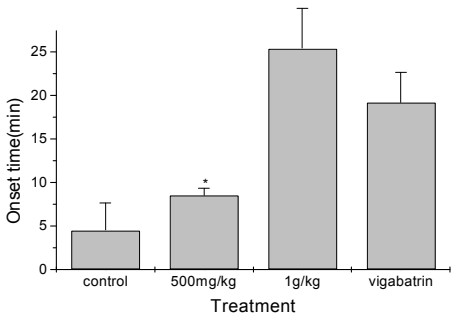


Fig. 1. Effect of the extract of Jingansikpungtanggagam-bang on PTZ-induced convulsion (onset time) in mice.
Vigabatrin (10mg/kg) was injected intraperitoneally.
Values represent the mean±S.E. (n=6).
* Significantly different from the control group at $p < 0.05$.

2) 경련기간에 미치는 영향

경련을 시작한 시간부터 경련을 완전히 회복할 때까지의 전체시간을 그 동안의 총경련횟수로 나눈 경련기간(duration)을 비교해 보면, 추출물 500mg/kg 투여군에서는 대조군과 같은 정도의 효과를 보였으나 1g/kg 투여시는 1.3분으로서 대조군에 비해 경련기간이 크게 단축되었으며 이 효과는 경련발현시간의 결과와 일치하였다. 양성대조약물인 vigabatrin 10mg/kg 투여군은 1.7분으로 나타나 추출물 1g/kg의 효과보다는 약한 것으로 조사되었다(Table 1, Fig. 2).

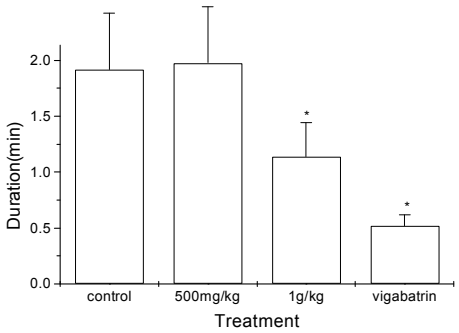


Fig. 2. Effect of the extract of Jingansikpungtanggagam-bang on PTZ-induced convulsion (duration) in mice.
Vigabatrin (10mg/kg) was injected intraperitoneally.
Values represent the mean±S.E. (n=6).
* Significantly different from the control group at $p < 0.05$.

3) 사망률에 미치는 영향

경련유발물질인 pentylenetetrazole로 유도된 경련에 의한 사망률을 비교해본 결과, 대조군은 6마리 중에서 4마리가 사망하여 66.7%의 사망률을 보인데 비해, 500mg/kg 투여군은 3마리가 사망하였으며 1g/kg 투여군은 한 마리도 사망하지 않아 용량이 증가함에 따라 사망률이 크게 낮아지는 것으로 관찰되었다. 한편, 양성대조약물인 vigabatrin 투여시에도 같은 조건에서 한 마리도 사망하지 않았다(Table 1, Fig. 3).

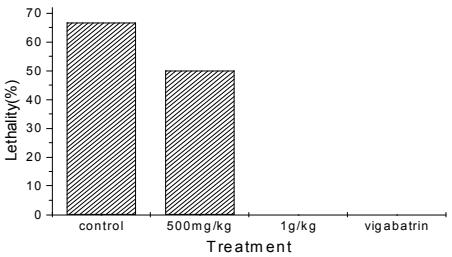


Fig. 3. Effect of the extract of Jingansikpungtanggagam-bang on PTZ-induced lethality in mice.
Vigabatrin (10mg/kg) was injected intraperitoneally.
Values represent the mean±S.E. (n=6).

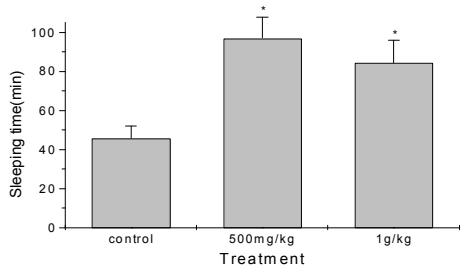


Fig. 4. Effects of the extract of Jingansikpungtanggagam-bang on pentobarbital-induced hypnosis in mice.
*: Significantly different from the control group ($p<0.05$).

2. 수면증강효과

鎭肝熄風湯 추출물의 수면시간 연장효과에서는, 추출물의 용량증가에 비례하여 수면증강효과가 나타나지 않았다. 즉, 500mg/kg 투여군에서 수면시작시간이 오히려 다소 길어졌으나 수면시간은 2배 이상 길어져 효과가 인정되었으며 1g/kg 투여군은 수면시작시간은 대조군과 거의 차이가 없었지만 수면시간은 대조군에 비해 84.5% 증가하여 저용량 투여시보다 수면시간 연장효과가 약한 것으로 나타났다. 양성대조약물인 염산 chlorpromazine의 경우에는 수면발현이 대조군이나 추출물 투여군에 비해 크게 단축되었으며 수면시간은 최대 측정시간인 120분을 모두 초과하여 강력한 수면증강효과를 나타내었다(Table 2, Fig. 4).

Table 2. Effects of the Extract of Jingansikpungtanggagam-bang on Pentobarbital-induced Hypnosis in Mice

Treatment	Dose (mg/kg)	Onset time (min)[1)]	Sleeping time (min)[2)]
Control		5.24±0.88	45.9±6.18
Extract	500	6.15±1.84*	7.3±10.54*
	1000	5.26±1.20*	84.7±11.21*
Chlorpromazine	10	2.65±0.27*	>120

1) Onset time means the time to the loss of righting reflex.
2) Sleeping time means the time of interval between loss and recovery of the righting reflex.
Chlorpromazine was used as a positive control.
Each animal was orally administered for 7 days.
*: Significantly different from the control group ($p<0.05$).

3. 진통효과

통증유발 물질인 phenylquinone만 투여한 대조군은 25.0±4.04회의 writhing syndrome을 보인데 비해 추출물 500mg/kg 투여군은 3.5±1.65회로서 stretch 횟수가 크게 감소하였으며 통증발현시간도 대조군에 비해 약 3배 가량 지연되어 매우 우수한 진통효과를 나타내었다. 특히, 이 용량에서의 stretch는 양성대조약물인 acetaminophen 80mg/kg 투여시보다 절반으로 줄어 강력한 진통효과가 인정되었다. 그러나 추출물을 2배로 늘려 1g/kg 투여시에는 stretch 횟수가 500mg/kg 투여시보다 더 감소하지는 않았으며 acetophenone 투여시와 비슷한 정도를 나타내었는데, 이 역시 강한 진통효과를 보인 것이다(Table 3, Fig. 5)

Table 3. Analgesic Effect of the Extract of Jingansikpungtang gagam-bang on the Phenylquinone-induced Writhing in Mice after Oral Administration

	Dose (mg/kg)	Writhing frequency[1)]	Writhing latency(min)[2)]	Inhibition (%)
Control	–	25.0±4.04	4.91±0.43	–
Extract	500	3.5±1.65*	14.27±2.57	86.0
1000	6.8±2.26*	10.46±2.28	72.8	
Acetaminophen	80	7.0±2.50*	11.34±2.15	72.0

1) Writhing frequency means the number of Writhing response for 20 min.
2) Writhing latency means the time for the first Writhing response.
Values represent the mean±S.E. (n=6).
*: Significantly different from the control group at $p < 0.05$.

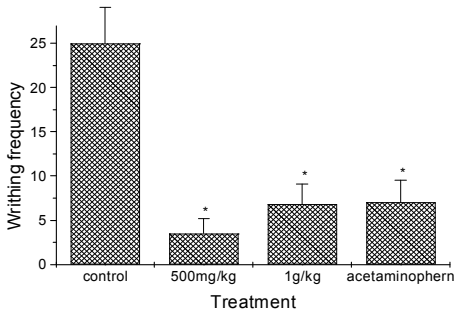


Fig. 5. Analgesic effect of the extract of Jingansikpungtanggagam- bang on the phenylquinone-induced writhing in mice after oral administration.
Acetaminophen(80mg/kg) was injected intraperitoneally.
Values represent the mean±S.E. (n=6).
*:Significantly different from the control group at $p < 0.05$.

4. Monoamine oxidase 억제활성

세포내의 mitochondria 외막에 존재하여 serotonin 등의 신경전달물질을 분해하는 monoamine oxidase의 활성이 鎭肝熄風湯 추출물에 의해 어느 정도 억제되는지를 관찰하기 위하여 추출물의 용량을 달리하여 *in vitro*에서 측정하였다. 그 결과, 용량의존적으로 효소활성이 억제되었는데 1.0mg/ml에서는 효소활성 억제효과가 미약하였으며 5.0mg/ml에서도 효소활성이 87.4%로 나타나 추출물에 의한 효소활성이 크게 억제되지는 않는 것으로 분석되었다(Table 4, Fig. 6).

Table 4. Effect of the Extract of Jingansikpungtanggagam-bang on the Mouse Brain Monoamine Oxidase Activity in vitro

Dose (mg/ml)	Relative activity (%)
Control	100
1.0	94.0
2.0	92.3
5.0	87.4

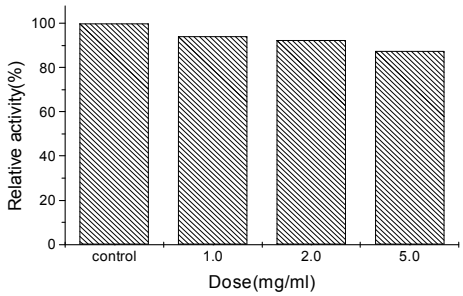


Fig. 6. Effect of the extract of Jingansikpungtanggagam-bang on the mouse brain monoamine oxidase activity in vitro.

5. 신경전달물질의 정량

5.1 Serotonin의 함량 정량

1) Serotonin의 농도별 검량선

추출물을 투여한 실험동물의 뇌중 serotonin의 함량을 정량하기 위하여 표준 검량선을 작성하였다. serotonin 5μM, 10μM, 20μM의 표준용액을 조제한 다음, HPLC를 실시하여 얻은 chromatogram(Fig. 7)으로부터 피크면적을 구한 후, 이들 면적과 표준용액의 농도를 변수로 하여 검량선을 작성하였다(Fig. 8). 이때의 회귀 직선 방정식은 y=12415.1857-5770.5(결정계수 r^2=0.99996)이었다.

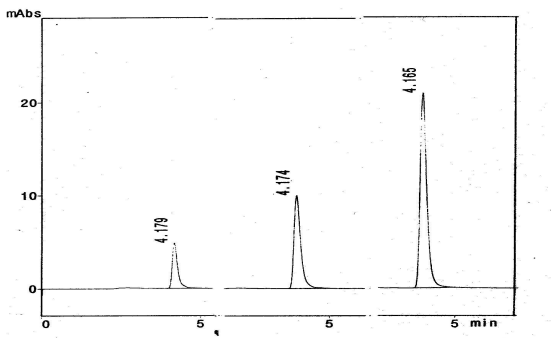


Fig. 7. Chromatogram of serotonin(5μM, 10μM, 20μM) by reverse phase high performance liquid chromatography.
Conditions for measurement were described in the experimental part.

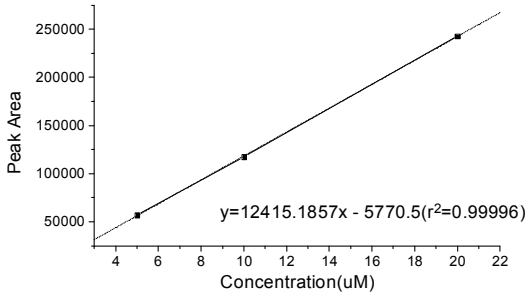


Fig. 8. Calibration curve depending on serotonin concentration (5㎛M, 10㎛M, 20㎛M) measured by HPLC.
The dot line represents the linear regression.
(equation : y=12415.1857-5770.5(r2=0.99996)

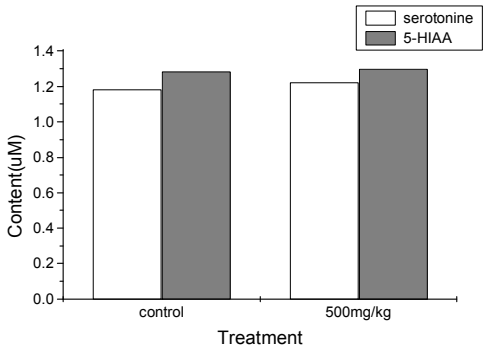


Fig. 9. Effects of the extract of Jingansikpungtanggagam-bang on brain serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid content in the phenylquinone-induced writhing test.
5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid

2) 뇌중 함량정량

실험동물에 화학물질(phenylquinone)로 통증을 유발시킨 다음, 추출물과 양성대조약물에 의한 뇌중 serotonin의 함량변화를 분석하였다. Phenylquinone으로 통증을 유발시켰을 때 뇌중 serotonin함량이 1.187μM이었으나 추출물을 500mg/kg 투여시 함량이 1.226μM로 대조군에 비해 3.3% 증가하여 추출물 투여에 의해 serotonin이 다소 늘어난 것으로 측정되었다(Table 5, Fig. 9). 함량을 분석한 chromatogram은 Fig. 10에 나타내었다.

Table 5. Effects of the Extract of Jingansikpungtanggagam-bang on Brain Serotonin Content in the Phenylquinone-induced Writhing Test after Oral Administration

Sample	Dose (mg/kg)	Peak area	Content (㎛M)
Control	-	8971	1.187
Extract	500	9445	1.226

The methods of reverse phase HPLC measurements were described in the experimental part.

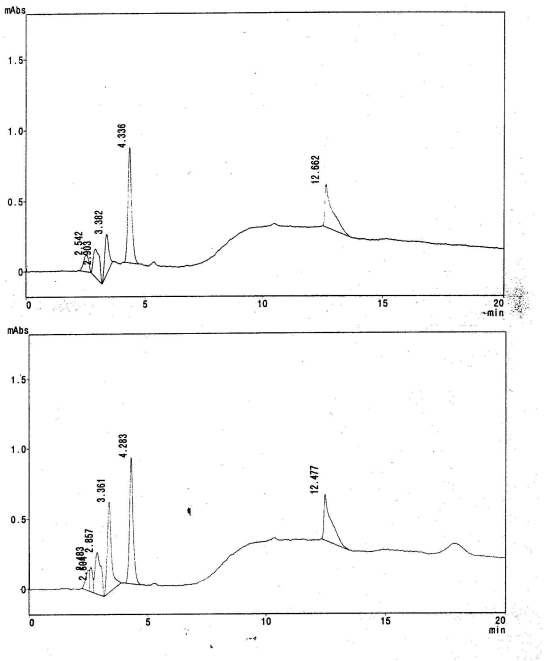


Fig. 10. HPLC Chromatograms of the control group (a) and extract- treated group(b). Retention time of serotonin: 4.336min(a) and 4.283min(b).
Retention time of 5-HIAA: 12.662min(a) and 12.477min(b).

5.2 5-Hydroxyindoleacetic acid의 함량 정량

1) 5-Hydroxyindoleacetic acid의 농도별 검량선

추출물을 투여한 실험동물의 뇌중 5-hydroxyindoleacetic acid의 함량을 정량하기 위하여 표준 검량선을 작성하였다. Serotonin의 대사산물인 5-hydroxyindoleacetic acid 10μM, 20μM, 50μM의 표준용액을 조제한 다음, HPLC를 실시하여 얻은 chromatogram(Fig. 11)으로부터 피크면적을 구한 후, 이들 면적과 표준용액의 농도를 변수로 하여 검량선을 작성하였다(Fig. 12). 이때의 회귀 직선 방정식은 y=17298.2192-15700.8(결정계수 r^2=1.0)이었다.

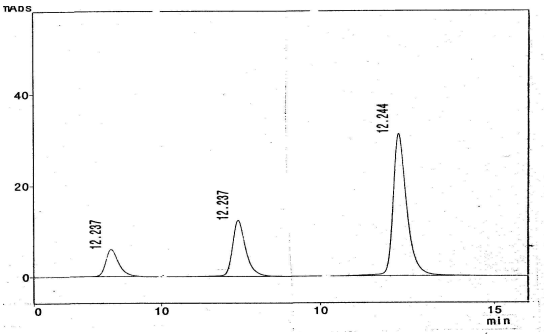


Fig. 11. Chromatogram of 5-hydroxyindoleacetic acid(10μM, 20μM, 50μM) by reverse phase high performance liquid chromatography. Conditions for measurement were described in the experimental part.

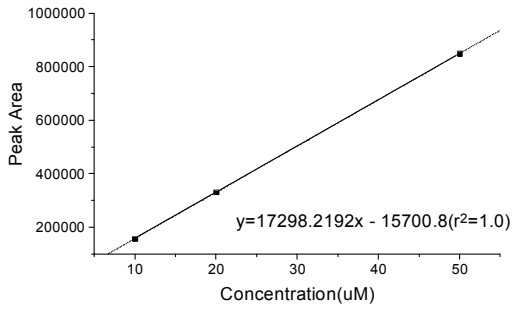


Fig. 12. Calibration curve depending on 5-hydroxyindoleacetic acid concentration(10μM, 20μM, 50μM) measured by HPLC. The dot line represents the linear regression. (equation : y=17298.2192-15700.8(r2=1.0)

2) 뇌중 함량정량

실험동물에 화학물질(phenylquinone)로 통증을 유발시킨 다음, 추출물과 양성대조약물에 의한 뇌중 5-hydroxyindoleacetic acid의 함량 변화를 분석하였다. Phenylquinone으로 통증을 유발시켰을 때의 뇌중 함량은 1.286μM이었으며 추출물을 500mg/kg 투여시 함량이 1.304μM로 대조군에 비해 1.4% 증가하여 추출물 투여에 의해 5-hydroxyindoleacetic acid의 함량이 다소 늘어난 것으로 측정되었다(Table 6, Fig. 9). 함량을 분석한 chromatogram은 Fig. 10에 나타내었다.

Table 6. Effects of the Extract of ingansikpungtanggagam-bang on Brain 5-Hydroxyindoleacetic acid Content in the Phenylquinone-induced Writhing Test after Oral Administration

Sample	Dose (mg/kg)	Peak area	Content (μM)
Control	-	6544	1.286
Extract	500	6952	1.304

The methods of reverse phase HPLC measurements were described in the experimental part.

6. 항우울효과

항우울효과를 꼬리현수법(tail suspension test)으로 측정한 결과, 추출물은 우수한 효과를 보여주었다. 실험동물의 꼬리를 매달면 활발히 움직이다가 때로 부동자세를 취하게 되는데, 대조군의 경우 부동시간이 87.4±10.0초인데 비해 추출물 500mg/kg 투여시 68.8±14.5초로 대조군에 비해 21.3%의 감소를 나타내었으며 양성대조약물인 amitriptyline은 1.0mg/kg의 용량에서 75.4±8.62초를 보임으로서 추출물이 양성대조약물보다 더 우수한 항우울효과를 가지고 있음을 알 수 있었다(Table 7, Fig. 13)

Table 7. Inhibitory Effect of the Extract of Jingansikpungtanggagam- bang on the Duration of Immobility by Tail Suspension Test.

Treatment	Dose (mg/kg)	Duration of immobility (sec)	Inhibition rate (%)
Control	–	87.4±10.0	0
Extract	500	68.8±14.5	21.3
Amitriptyline	1.0	75.4±8.62*	13.7

Values represent mean±S.E. (n=7).
Amitriptyline was used as a positive control.
*: Significantly different from the control group ($p<0.05$).

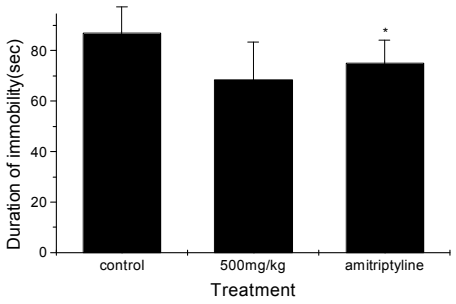


Fig. 13. Inhibitory Effect of the Extract of Jingansikpungtanggagam- bang on the Duration of Immobility by Tail Suspension Test.
Values represent mean±S.E. (n=7).
Amitriptyline (1.0mg/kg) was administered per os.
*:Significantly different from the control group ($p<0.05$).

7. 기억증진효과

鎭肝熄風湯 추출물 1g/kg을 전처리한 다음, 7일 후 수동회피시험을 실시하였을 때, 대조군에 비해 기억증진효과가 증가된 것으로 나타났다. 기억상실물질인 scopolamine을 투여한 대조군은 latency time이 13.58±2.56 초인데 비해 추출물 투여군은 16.32±2.24 초로 20.2%의 기억증진효과가 있었으며 양성대조약물인 tacrine은 2.5mg/kg의 용량에서 129.77±56.78 초로 대조군에 비해 9.6배 정도 기억이 증진되었음을 알 수 있었(Table 8, Fig. 15).

Table 8. Effects of the Extract of Jingansikpungtanggagam-bang After Oral Administration for 7 Days on Scopolamine-induced Impairment of Passive Avoidance Performance in Mice

Treatment	Dose (mg/kg)	Step-through latency time (sec)[1)]
Control	–	13.58±2.56
Extract	1000	16.32±2.24*
Tacrine[2)]	2.5	129.77±26.78

[1)]Values represent the mean±S.E (n=7).
[2)]Tacrine(9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine) was used ad a positive control.

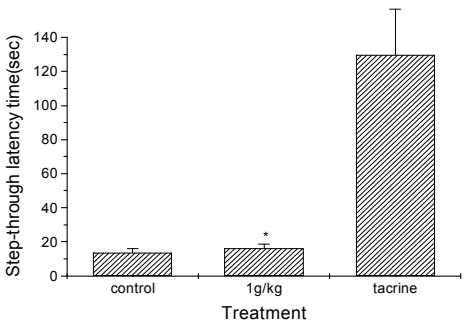


Fig. 15. Effects of the extract of Jingansikpungtanggagam-bang after oral administration for 7 days on scopolamine-induced impairment of passive avoidance performance in mice
Values represent the mean±S.E (n=7).
Tacrine(2.5mg/kg) was administered intraperitoneally.

Ⅳ. 考 察

인간의 중추신경계는 생명활동에 필요한 모든 작용을 중추적으로 담당하는 것으로 그 기능은 항상성(Homeostasis)의 유지라고 할 수 있다. 이것은 우리가 의식적이든 무의식적이든 우리에게 부적합한 상태를 회피하며 가장 적합한 상태로 있을 수 있도록 작용하는 것을 말한다. 뇌의 부분에 따라서 역할이 조금씩은 다르지만 가장 큰 작용은 감각신경과 운동신경의

조절, 교감신경과 부교감신경의 조절이라고 할 수 있다. 또한 이러한 조절은 신경전달기능을 통해서 행해진다[1].

정신증이란 정서적이나 기질적 원인으로 사고, 감정반응, 기억, 대화, 현실판단, 행동의 장애가 일상생활의 요구에 응할 수 있는 개체의 능력에 심한 장애를 초래한 경우를 말한다[2]. 이런 증상은 중추신경계의 기질적 원인이나 정서적인 이유로 말미암은 경우가 대부분으로 경련, 수면장애, 우울, 기억력저하 및 경우에 따라서는 통증을 느끼게 된다[3].

정신적인 활동과 육체적 운동은 감각 수용기의 반사 및 운동의 활성화를 통한 중추신경계의 자극을 유발하며, 이러한 자극은 대뇌 피질영역의 통합성을 유지하고 지속시키는데 필수적인 역할을 하며, 대뇌피질의 미세구성(microoranization)은 경쟁적인 입력에 의존되는, 항상 유동적인 상태이며, 이런 입력들의 균형으로 인해 피질의 안정성이 유지된다. 특정한 감각유형을 반복적으로 사용하면 그와 관련된 피질 영역은 증가하게 된다[31].

중추신경계의 기질적 원인은 혈관성 장애나 점유성 장애 혹은 외상 등 원인이 분명한 경우도 있지만, 원인을 알 수 없는 일시적인 신경전달기능의 장애로 인한 경우도 있다[4]. 특히 이런 신경전달기능의 장애 즉 중추신경계의 흥분성 신경전달기능과 억제성 신경전달기능 사이의 균형 소실이 원인이 되어 발생하는 질환 중 간질이 있다[5].

간질은 돌발적이고 일과성의 경련 발작을 주증상으로 하는 대표적인 만성질환 중 하나[6]로 운동의 일시적 중단과 급격하고 불수의적 이상운동, 감각 또는 지각 장애 및 행동 장애, 자율신경계 장애, 의식 장애 등의 복합적인 증상이 보다는 선천적 또는 후천적으로 여러 질병에 의하여 야기되는 大腦를 중심으로 한 中樞神經系 機能의 돌발적이고 일과성인 장애를 일으키는 證候 複合體 (symptom complex)이다[32,33].

韓醫學에서는 ≪素問·奇病論≫[9]에서 癲疾이라 기술하여 意識喪失, 痙攣發作, 意識昏迷나 精神症狀이 수반되는 질환을 癲證으로 취급하였으며, 狂暴한 症狀을 나타내는 것만을 따로 狂證으로 하였다[7]. 이후 宋代에 이르러 王懷隱의 ≪太平聖惠方≫[10]에서 癲癎이라는 하나의 獨立된 病名을 사용하게 되었으며, ≪東醫寶鑑≫[34], ≪濟衆新編≫[35]에도 癲癎이란 病名으로 사용되었다. ≪外臺秘要≫[36], ≪儒門事親≫[37], ≪醫學入門≫[38], ≪萬病回春≫[39], ≪證治準繩≫[40], ≪類證治裁≫[13] 등에서는 癎으로, ≪備急千金要方≫[41]에서는 驚癎으로, ≪古今醫鑑≫[42]에서는 五癎으로 記述되었다. ≪黃帝內經 素問·奇病論≫[10]에서는 "帝曰人生而有病癲疾者...岐伯曰病名爲胎病"이라 하여 遺傳的 素因에 의한다고 하였으며[43], 이후 歷代 醫家들은 癎疾의 原因을 痰, 火, 驚의 세 가지로 大別하였고, 心氣不足한 心虛證, 腎陰虛하여 不能制火하는 腎虛證, 氣虛하여 不能化痰하는 등의 體內 素因이 있을 때 癎疾이 發病한다[7] 하였다.

西洋 醫學에서는 기원전 4세기경 Hippocrates가 癎疾을 疾病이라 여기고 연구하여 痙攣은 여러 가지 원인에 의해 유발되는 腦疾患이라는 假說을 제창하였으며[44], 1926年 Hans Berger가 사람의 腦波를 기록한 이후 오늘에 이르고 있다. 이러한 경련 현상을 수반하는 癎疾은 유전적 소인과 두개골 손상, 뇌종양이나 뇌혈관 질환과 같은 腦血流 障碍, 생화학적 대사 장애, 퇴행성 뇌기능 장애 및 감염성 질환 등의 中樞神經系 異常으로 인하여 초래되는 것으로 생각되고 있으며, 더욱이 近來에 급증하는 교통 사고와 산업 현장에서의 안전 사고에 의한 두개골 외상 및 두개골 손상의 증가와 전자 오락의 증가, 향정신성 약물의 오·남용 등에 의한 중독 등이 간질 발작의 원인이 되고 있다는 점을 고려할 때 癎疾 환자는 점차 증가하고 있는 추세이다. 癎疾 症狀은 임상적으로 80-90%를 차지하는 大發作, 小發作 그리고 局所性 運動 發作 등으로 나타난다[8,45].

癎疾 發作의 發生 機轉은 정확하게 밝혀지고 있지 않으나, 과민화된 뉴우런군의 이상 과극 방전의 결과로 발생하는데, 과극 방전이 일어나게 되면 그 자극은 뉴우런의 연결 통로를 통하여 주위로 파급되어 결국 腦細胞 전체를 興奮시켜 意識을 잃게 하고 여러 가지 형태의 경련 발작을 일으키는 것으로 보고 있으며, 최근에 와서 중추신경계의 興奮性神經傳達機能과 抑制性神經傳達機能 사이의 균형 소실이 발작의 원인이라는 학설이 제시된 후, 중추신경계에서 興奮性 또는 抑制性神經傳達物質로 작용하는 amino acid들이 관심의 대상이 되고 있다[46-48]. 특히 興奮性神經傳達物質의 하나인 glutamic acid와 抑制性神經傳達物質인 GABA의 기능적 균형의 장애가 간질 발작 기전의 중요한 원인으로 작용한다는 연구 보고가 제시되었다.

GABA에 영향을 미치는 病態生理學的 過程이 발작적 간질 방전을 일으키는 요소로써 GABA대사를 억제하는 약물들이 항경련 작용이 있다[38]고 알려져 있는 바, 결국 GABA계를 잘 다루는 것은 간질성 질환을 치료하는 가능성을 제시해 주는 것이다[49,50].

癎疾의 治療는 임상적으로 休止期에 치병의 요소와 발병 유인을 사전에 예방하고, 적극적인 치료로써 재발을 방지하는데 있으며[51], 현재까지 사용되고 있는 항경련제는 1912年 phenobarbital이 소개된 후 1980년대에 들어서 새로운 약물의 개발이 활발히 이뤄져 항경련제, 항불안제, 진정수면제, 근육이완제 등으로도 사용되고 있으나 본태성 고혈압과 자율신경계의 장애, 위장관 장애, 운동장애, 금단시의 경련유발 등의 부작용이 문제시되고 있는 것으로 알려져 있다.

韓醫學에서 癎疾 治療는 祛痰을 重點으로 하면서 順氣, 和中, 淸火시키는 방법을 병용하였다[7]. 韓藥 複合 製劑의 抗癎疾 效果에 대한 연구로 羚羊角散과 定癎丸이 鎭痙, 解熱, 鎭痛, 鎭靜 作用과 GABA의 活性度를 增加시키는 作用[18], 淸心溫膽湯의 抗痙攣, 解熱, 鎭痛, 鎭靜 作用과 GABAergic system의 調節 作用[19]과 天麻鉤藤飮과 定志丸의 神經 細胞 損傷 抑制의 效果[20] 등이 보고되었다.

睡眠이란 의식이 정지된 休息狀態를 말하는 것으로 생명의 가장 기본적인 현상이며 인간 존재의 불가결한 국면이다[52]. 인간의 睡眠-覺醒을 관찰해 보면 睡眠과 年齡은 연관관계를 가지고 있다. 睡眠要求量은 遺傳因子와 어린 시절의 環境 및 身體的, 精神的 常態에 따라 광범위한 개인차를 나타내는데 이러한 정상적인 睡眠의 不規則性이 극심해지면 身體不調의 허다한 근원이 되며 동시에 不自然한 형태의 覺醒이 될 수 있다[53,54].

西洋醫學에서 초기에는 睡眠을 각성상태가 낮아지면서 수동적으로 찾아오는 현상으로 보았으나, 최근에는 睡眠을 유발하는 뇌의 부위가 있을 것이라는 가정하에 연구가 진행되어 있으며[44], 韓醫學에서는 ≪靈樞·口問篇≫[55]에서 "陽氣盛 陰氣盛 則目瞑"라 하였고, ≪靈樞·邪客篇≫[55]에서 "衛氣者… 晝日行於陽 夜行於陰 … 行於五臟六腑"라 하여 낮에는 衛氣가 陽分을 走行하다가 밤에 陰分에 入하여 陰氣가 盛해지면 目瞑한다고 하였다.

韓醫學에서는 睡眠障碍를 잠에 잘 들지 못하는 不眠과, 잠이 많은 것을 뜻하는 多眠 및 睡眠時 夢과 관련된 증상으로 대별하고 있는데, 夢과 관련된 질환은 多夢·多魘·多遊 등을 포함하고 있다[55]. 서양의학에서는 睡眠障碍를 크게 두 가지로 보고 있는데, 정상 수면기전에 일차적으로 장애가 와서 나타나는 一次的 또는 原發性 睡眠障碍와, 다른 질환이나 상태에서 이차적으로 나타나는 二次性 睡眠障碍로 보고 있다[7,44,56].

현재 DSM-IV[57]에서는 잠을 못 자거나 낮에도 지나치게 자는 이상수면을 포괄하는 原發性 睡眠障碍(不眠症, 過睡眠症, 嗜眠症, 呼吸關聯睡眠障碍, 日較差성 睡眠障碍 등), 睡眠중 特異한 身體 및 精神的 事件이 발생하는 事件睡眠,

精神障碍와 연관된 睡眠障碍, 身體疾患 및 藥物中毒 등과 연관된 睡眠障碍 등으로 분류하고 있다. 한편 ICD-10[56]에서는 器質性 睡眠障碍와 非器質性 睡眠障碍로 구분하고 非器質性 수면장애를 크게 異常睡眠(不眠症, 過睡眠症, 睡眠覺醒週期障碍), 事件睡眠(夢遊病, 夜驚症, 惡夢)으로 단순하게 구분하고 있는데, 韓醫學에서는 症狀을 기준으로 하고, 西洋醫學에서는 原因을 기준으로 하여 수면장애를 나누고 있음을 알 수 있다.

韓醫學的인 不眠을 통상적으로 '失眠', '不眠'이라 칭하였는데, 정상적으로 쉽게 잠들지 못하거나 혹은 잠들어도 쉽게 깨며, 깬 후에도 다시 잠들 수 없거나, 심하면 徹夜不眠하는 증상을 말하였다[7]. ≪內經≫[9]에서는 '目不瞑', '不得臥', '不得眠', '寤', ≪難經≫[58]에서는 '不寐', 王[59]은 '不眠', 趙[60]는 '少寐'라 하였다.

不眠의 原因에 대하여 ≪素問≫[9]에서는 '藏有所傷', '肺氣盛', '陽明之逆', '胃不和', '陽明之厥', '太陰之厥', '冬刺春分 病不已', '傷寒陽明病', '水氣之所留'라 하였고, ≪靈樞≫[55]에서는 '脾脹', '陰氣盛而陽氣盛', "…則衛氣獨衛其外 行於陽 不得入於陰 行於陽則陽氣盛 陽氣盛則陽蹻陷 不得入於陰 陰虛 故目不瞑"이라 하였고, ≪難經≫[58]에서는 노인의 血氣衰를 주원인으로 보았다.

巢[60]는 大病後의 心熱膽冷과 虛勞病으로 인한 陰氣盛, 傷寒病에 陽獨盛陰偏虛를 不眠의 주요인으로 보았고, 龔[62]은 痰涎擾心, 心氣不足, 李는 陽盛, 錢은 心腎之不交이라 하였고, 唐[63]은 不得臥는 胃, 肺, 不寐는 心, 肝과 관련되며 陰虛煩燥, 水飮衝肺, 神魂不藏을 원인으로 보았으며, 吳[64]는 思慮過度, 心血不足, 水停心下, 胃氣不和, 陰氣不足, 陽不交陰이라 하였고, 李는 氣虛, 陰虛, 痰滯, 水停, 胃不和라 하였으며 張은 痰, 火, 寒氣, 水氣, 痰飮, 忿怒, 思慮, 勞倦, 驚恐으로 보았다. ≪中醫症狀鑑別診斷學≫[65]에서는 心陰虧損, 心腎不交, 心脾兩虛, 膽氣虛怯, 肝經鬱熱, 痰熱優心, 心火抗盛, 餘熱優膈이라 하였다.

위와 같이 不眠에 대한 한의학 이론을 총괄해 보면 心 脾 腎 胃 肺 肝 膽이 관계가 깊었으며, 虛證은 心脾兩虛, 心膽氣虛, 心腎不交不眠으로 대개 氣血不足으로 神이 養生되지 못하여 발병하며, 實證은 肝鬱化火, 膽熱內擾, 宿食停滯로 神明이 擾亂되어 발병됨을 알 수 있었고, 治法으로는 補虛祛邪, 淸痰降火, 解鬱, 溫膽, 健脾益氣, 心腎相合, 養血安神 등을 사용하였고, 처방으로는 歸脾湯, 壽脾煎, 安神定志丸, 二陳湯, 肝膽兩益湯, 龍膽瀉肝湯, 朱砂安神丸, 竹葉石膏湯 등을 사용하였다.

西洋醫學에서의 不眠症은 뚜렷한 신체적·정신적 원인 없이 발생되는 原發性 不眠症과 다른 질환이나 상태에서 이차적으로 나타나는 二次性 不眠症으로 크게 대별할 수 있다. 치료에 있어서 정확한 문진과 다원수면검사를 통해 원인을 밝혀 그 원인을 제거하는 것이 가장 중요하며, 이외에 충분한 수면 및 규칙적인 생활 등으로 건강한 수면환경을 조성하거나, 행동 및 인지요법, 이완요법, biofeedback 등의 요법들이 환자와 불면증의 성격에 따라 각기 사용될 수 있다. 약물요법으로는 대부분 benzodiazepine계 약물이 사용된다.

정신장애와 관련된 불면증으로 대표적인 것은 主要憂鬱症으로 가장 흔하며, 急性期 精神分裂病 및 기타 恐慌障碍를 비롯한 불안장애와 酒酊中毒 등에서도 많이 나타난다. 신체의 불편한 증상은 당연히 불면증을 유발하는데, 특별히 수면을 더 방해하는 신체질환들로는 消化器 疾患(腸炎, 胃食道 逆流 등), 呼吸疾患(睡眠無呼吸症, 慢性 閉鎖性 疾患, 喘息 등), 痛症疾患(關節炎, 偏頭痛 등), 熱病, 가려움증, 心血管系 疾患(狹心症, 高血壓 등), 泌尿器 疾患(夜間 頻尿 등) 등을 들 수 있다.

동통은 신체에 대한 유해자극을 방어할 목적으로 감각기관인 동통수용체를 통하여 얻어지는 감각으로[66,67] 지각신경의 말초가 물리적 또는 화학적 인자에 의하여 자극되면 그 자극

이 통각 전도로를 따라 대뇌피질에 있는 감각중추에 전달되어 일어나며[68], 동통이란 질병을 앓고 있다는 최초의 증후이며 가장 빠른 주소증상의 하나이다.

동통에 대하여 ≪黃帝內經素問·痺論≫[9]에서는 "痛者寒氣多也"라 하여 寒이 동통을 일으키는 가장 주요한 원인이라 하였고 그 병리적 기전은 "氣傷痛", "不痛則痛"이라 하여 경맥중의 기혈 운행장애가 동통발생의 원인이 됨을 말하였다.

韓醫學에서 疼痛의 病理機轉은 不通則痛으로 不通則痛이란 實症疼痛의 기본 병리가 되는 것인데[69], ≪黃帝內經素問·痺論≫[9]에 "痛者寒氣多也 有寒故痛也"라 하였고, 王[54]은 "… 모든 아픔은 실한 것이니 아픔은 통하게 하면 덜해진다. 통하면 아프지 아니하고 아픈 것은 통하지 않는 것이라 함은 이것을 이름이다."라고 하여 不通則痛에 대한 설명을 하였다.

또 ≪素問·陰陽應象大論≫[9]에 "經脈流行不止 環周不休 寒氣入經而稽遲 泣而不行 客於脈外 則血少 客於脈中 則寒不通 故卒然而痛", 또 "寒氣客於經脈中 與炅氣相搏 則脈滿 滿則通而不可按也"라고 하였다. 이로서 經脈중 氣血 運行이 通暢되지 못한 것이 동통 발생의 원인이 됨을 지적한 것이라 사료된다.

기억과 관련된 뇌의 해부학적 구조물은 해마, 뇌궁, 유두체, 특정 부위의 시상핵 등 변연계와 상행 망상체 등이며, 단기 기억은 편도핵과 해마가 관여한다. 장기 기억은 측두간을 통과하는 하위 측두피질 및 미상핵과 시상침을 연결하는 신경섬유가 관계하고 있다. 그러나 기억은 뇌의 어느 한 부위의 독립적인 활동이 아니며, 죄 안의 많은 신경 회로들이 서로 교신하여 새로운 학습의 자극에 따라 여러 변화를 일으키는 현상이다[70].

韓醫學的으로 記憶障礙 증상을 보이는 증후는 癲狂, 呆病 등 여러 가지가 있으나[7,71] 기억장애 자체를 잘 나타내는 구체적인 것은 健忘이며 역시 明淸時代 이전까지는 蓄血, 思慮過度, 五臟虛損, 心脾損傷 등의 여러 병리적 원인에 기초를 두었다[71].

本方은 淸代 張錫純의 ≪醫學衷中參西錄≫[22]에 나와 있으며 이 處方을 基本으로 하여 많은 肝鬱氣滯로 오는 肝陽上亢을 治療하는데 治類中風證 其脈弦長有力 或上盛下虛 頭目常眩暈 或腦中時常作疼發熱 或目脹耳鳴 或口眼渦斜 或心中煩熱 或時常噯氣 或肢體漸感覺不利 或面色如醉 甚或眩暈 至于顚仆 昏不知人 精神短小을 主治로 한다. 이는 風으로 해서 야기되는 疾病卽 外風으로는 人體의 肌表 經絡 筋肉 骨節 內臟하여 頭痛 肌膚瘡痒 肢體痲木 筋骨拘攣 抽慉屈伸不利 震顫 口眼渦斜 各種痙攣性疾患등이 올 수 있고 內風으로는 肝腎虧虛나 熱極灼傷筋脈 陰血虧損등으로 해서 耳鳴 眩暈 突然昏倒 抽慉 驚癎 口眼渦斜 半身不遂 肢體强直등이 나타나는데 이런 一切 疾患등을 滋陰熄風의 방법으로 치료하는 것을 의미한다. 따라서 鎭肝熄風湯加減方을 이용하여 全身의 氣機를 舒暢 條達하는 機能을 향상시킬 수 있다고 생각되었다.

각각의 本草에 대한 效能은 다음과 같다.

牛膝은 引血下行 折其陽亢 兼滋養肝腎하며 龍骨 牡呂 石決明은 潛陽降逆하며 天門冬 麥門冬 白芍 玄蔘은 滋養陰液 柔潤熄風하며 君藥과 더불어 陽亢을 억제하는 역할을 한다. 酸棗仁(炒)은 自律神經 腦下垂體과 함께 大腦皮質의 항진을 억제하고 진정시키며 睡眠量을 늘려주고 또 깊은 잠을 자는 회수을 늘려주고 中樞神經亢進을 억제하는 작용을 하며 또 高脂血을 낮추는 작용을 한다. 甘草 遠志 石菖浦등과 더불어 腦의 大腦皮質을 항진되어 心悸 不眠등을 억제하는 촉진시키는 역할을 한다.

釣釦藤의 鎭靜作用이 강력하며 中樞神經系統의 흥분을 억제한다고 되어있다. 痙攣抑制作用이 있어서 癲癎을 억제하기도 한다고되어 있다. 神經系에 一定한 억제하는 기능이 있다고 되어있다.

黃芩은 鎭靜作用이 있어 과도하게 活動이

항진되어 지는 것을 억제하여 睡眠을 증강시키며 조건반사력을 증상시킨다고 되어 있다. 血液內의 高脂血을 강하시켜서 血液循環을 도와주는 역할을 하며 또 血栓形成을 억제하는데 血小板 凝集을 억제시키는 역할을 하여 동맥경화가 생기지 않게 한다.

白芍은 鎭靜作用과 痙攣을 억제하며 체온을 떨어뜨리는 역할을 한다고 되어 있다. 그리고 腦血液循環을 증가시켜 記憶力을 增强시키는 작용을 한다고 되어 있다.

天麻는 記憶力增强作用 과 抗老化作用이 있고 腦의 血液循環强化作用 鎭痛抑制 睡眠增强效果 抗痙攣作用 抗癲癎作用이 있다.

石菖浦는 學習能力增强作用 鎭痛作用 抗痙攣등을 억제하는 작용이 있다.

石決明는 平肝潛陽 淸熱明目하여 火熱을 降下하는 作用이 있어서 眩暈 驚慴 目赤腫痛 視物模糊등을 治療하는데 사용되는 藥材이다.

生地黃은 滋陰凉血하여 血壓을 降下시키며 血液凝固을 抑制하며 血糖降下作用이 있으며 活血作用으로 각종 血液循環을 증가시켜 腦機能을 향상시켜 記憶力을 增强시킨다.

鬱金은 行氣 解鬱 凉血 破瘀하므로 消炎作用과 瘀血을 치며 自律神經을 調節하며 健胃利膽 鎭痛을 兼하고 있어 肝臟消毒과 利膽作用을 하고 黃疸에 適用된다 또 血液凝固作用도 抑制한다.

중추신경계의 정서적 혹은 기능적 이상으로 발생한 질환에 대하여 지금까지의 한의학적 연구는 개개의 증상을 처치하는 데 국한되어 왔다[16-21]. 이는 경련을 중심으로 하여 나타나는 질환에 국한된 것으로 이와 동반되는 수면장애, 기억력감퇴 및 항경련제의 부작용으로 인한 우울증과 두통 등의 증상에 대하여는 개별적인 치료를 권하는 것이었다.

경련과 수면장애, 기억력감퇴 등을 모두 치료할 수 있는 整體的인 관점의 치료를 肝陽上亢으로 인한 類中風의 개념에서 확인하고자 鎭肝熄風湯加減方을 이용하여 실험하게 되었다.

鎭肝熄風湯加減方의 추출물을 용량별로 경구투여하여 신경안정과 관련된 경련억제효과, 수면시간 연장효과, 진통효과, 항우울효과를 측정하였으며 이들 효과와 직접적으로 연관된 효소활성도 조사 및 신경안정물질의 뇌조직 중의 함량을 정량하였고 또한 학습 및 기억증진효과 시험을 실시하였다.

먼저 鎭肝熄風湯加減方의 항경련효과를 측정하였다. 동물실험에서 경련유발은 pentylenetetrazole을 사용하였으며 이 물질은 chloride ion의 傳導에 영향을 미치는 GABA의 작용을 저해함으로서 경련을 유발하는 것으로 알려져 있으나 아직 자세한 기전은 명확하지 않다.

鎭肝熄風湯加減方 추출물의 항경련효과를 살펴보면, 최초경련 발현시간에 미치는 영향에 있어서 대조군(경련유발물질인 pentylenetetrazole 투여군)에 비해 추출물 500mg/kg 투여시는 경련시작시간이 다소 단축되어 효과가 없었으나 1g/kg 투여시는 대조군에 비해 5.6배 연장되어 매우 우수한 효과가 있음을 알 수 있었다. 추출물 1g/kg 투여군은 양성대조약물인 vigabatrin 10mg/kg 투여군(대조군에 비해 3.8배 증가)보다도 더 강한 효과를 나타내었다(Table 1, Fig. 1).

경련기간에 미치는 영향은 경련을 시작한 시간부터 경련을 완전히 회복할 때까지의 전체 시간을 그 동안의 총경련횟수로 나누어 산정하였다. 추출물 500mg/kg 투여군에서는 대조군과 같은 정도의 효과를 보였으나 1g/kg 투여시는 대조군에 비해 경련기간이 크게 단축되었으며 이 효과는 경련발현시간의 결과와 일치하였다. 양성대조약물인 vigabatrin 10mg/kg 투여군은 추출물 1g/kg의 효과보다는 약한 것으로 조사되었다(Table 1, Fig. 2).

사망률에 미치는 영향에서는 경련유발물질인 pentylenetetrazole로 유도된 경련에 의한 사망률을 비교해본 결과, 대조군은 66.7%의 사망률을 보인데 비해, 500mg/kg 투여군은 50%의 사망률을 보였고, 1g/kg 투여군은 한 마리

도 사망하지 않아 용량이 증가함에 따라 사망률이 크게 낮아지는 것으로 관찰되었다. 한편, 양성대조약물인 vigabatrin 투여시에도 같은 조건에서 한 마리도 사망하지 않았다(Table 1, Fig. 3).

다음으로 鎭肝熄風湯加減方의 睡眠增强效果를 관찰하였다. 중추신경의 흥분에서 비롯되는 불면은 현대인의 사회생활에 막대한 지장을 초래하고 있는 증상이며 이러한 증상에 대한 대증요법으로 현재 양방약물치료가 가장 중요한 비중을 차지하고 있으나 치료지수(therapeutic index)가 낮으며 또한 여러 가지 부작용을 해결하지 못하고 있는 실정이다.

즉, 오늘날 임상에서 사용중인 중추신경억제용 약물로 barbiturate 류, valproic acid 류, phenytoin 류, succinimide 류 및 carbamazepine 류등이 있으나 이들은 불안증상을 경감시키는 항불안효과 외에 항경련제, 진정수면제, 근육이완제 등으로도 사용되고 있으나 내성과 습관성, 의존성, 정신운동 및 인지기능 장애, 기억장애, 운동장애, 금단시의 경련유발, 알코올 또는 barbiturate 계와의 병용시에 중추신경 억제작용이 강화되는 등 부작용이 많아 이상적인 진정제라고는 할 수 없다[72].

鎭肝熄風湯加減方 추출물의 수면시간 연장효과에서는, 추출물의 용량증가에 비례하여 수면증강효과가 나타나지 않았다. 즉, 500mg/kg 투여군에서 수면시작시간이 오히려 다소 길어졌으나 수면시간은 2배 이상 연장되어 효과가 인정되었으며 1g/kg 투여군은 수면시작시간은 대조군과 거의 차이가 없었지만 수면시간은 대조군에 비해 84.5% 증가하여 저용량 투여시보다 수면시간 연장효과가 약한 것으로 나타났다. 양성대조약물인 염산 chlorpromazine의 경우에는 수면발현이 대조군이나 추출물 투여군에 비해 크게 단축되었으며 수면시간은 최대 측정시간인 120분을 모두 초과하여 강력한 수면효과를 나타내었다(Table 2, Fig. 4).

다음으로 鎭肝熄風湯加減방의 鎭痛效果를 동물모델을 사용하여 측정하였다.

痛症은 痛覺이 자극됨으로써 일어나는 감각으로 疼痛(pain)이라고도 하며 지각신경의 말단에서 생성된 충격이 대뇌피질에 도달하여 느끼게 되는 症狀이다. 진간식풍탕가감방의 진통효과를 확인하기 위하여 화학적 자극제로 통증을 유발시킨 다음, 이 때의 효과를 대조군과 비교, 검토하였다.

일반적으로 鎭痛效果시험에는 화학물질이나 열에 의한 물리자극으로 발생하는 writhing response의 정도를 측정하는 방법[23-26]을 사용한다.

Writhing을 일으키는 화학적 자극제로 다양한 화합물이 사용되고 있으나 phenylquinone과 acetic acid가 비특이적 자극제로서 가장 consistent effect를 나타내는 것으로 알려져 있어 본 실험에서는 이들 물질을 통증유발물질로 사용하였다. 이들은 모두 조직손상에 의한 통증유발물질들이다. 또한 熱刺戟에 의한 鎭痛效果시험으로 Hot plate test[73]를 이용한다.

鎭肝熄風湯加減方 추출물의 진통효과를 보면 통증유발 물질인 phenylquinone만 투여한 대조군은 25.0±4.04회의 writhing syndrome을 보인데 비해 추출물 500mg/kg 투여군은 3.5±1.65회로서 stretch 횟수가 크게 감소하였으며 통증발현시간도 대조군에 비해 약 3배 가량 지연되어 매우 우수한 진통효과를 나타내었다. 특히, 이 용량에서의 stretch는 양성대조약물인 acetaminophen 80mg/kg 투여시보다 절반으로 줄어 강력한 진통효과가 인정되었다. 그러나 추출물을 2배로 늘려 1g/kg 투여시에는 stretch 횟수가 500mg/kg 투여시보다 더 감소하지는 않았으며 acetophenone과 비슷한 정도로 이 역시 강한 진통효과를 보인 것이다(Table 3, Fig. 5)

다음으로 鎭肝熄風湯加減方이 신경전달효소인 monoamine oxidase의 활성에 미치는 영향을 검토하였다. monoamine oxidase(MAO; EC 1.4.3.4)는 세포내의 mitochondria 외막에 주로

존재하는 flavin 함유효소로서 biogenic amine 류인 serotonin, dopamine, norepinephrine, tryptamine, tyramine 등의 신경전달물질을 분해하여 먼저 aldehydes로 변화시키며 이어서 산화나 환원에 의해 최종적으로 산이나 알코올로 분해한다[74].

세포내의 mitochondria 외막에 존재하여 serotonin 등의 신경전달물질을 분해하는 monoamine oxidase의 활성이 진간식풍탕가감방 추출물에 의해 어느 정도 억제되는지를 관찰하기 위하여 추출물의 용량을 달리하여 *in vitro*에서 측정하였다. 그 결과, 용량의존적으로 효소활성이 억제되었는데 5.0mg/ml에서는 효소활성 억제효과가 미약하였으며 5.0mg/ml에서도 효소활성이 87.4%로 나타나 추출물에 의한 효소활성이 크게 억제되지는 않는 것으로 분석되었다(Table 4, Fig. 6).

이상의 진통효과를 *in vitro*에서 효소학적으로 검증하기 위하여 진통관련 신경전달물질인 serotonin의 뇌중 함량을 HPLC로 정량하였다. 실험동물에 화학물질(phenylquinone)로 통증을 유발시킨 다음, 추출물과 양성대조약물에 의한 뇌중 serotonin의 함량변화를 분석해 본 결과, phenylquinone으로 통증을 유발시켰을 때 뇌중 serotonin함량이 1.197μM이었으나 추출물을 500mg/kg 투여시 함량이 1.226μM로 대조군에 비해 2.4% 증가하여 추출물 투여에 의해 serotonin이 다소 늘어난 것으로 측정되었다(Table 5, Fig. 9).

Serotonin의 대사산물인 5-hydroxyindoleacetic acid의 뇌중 함량변화를 관찰한 결과, phenylquinone으로 통증을 유발시켰을 때의 뇌중 함량은 1.286μM이었으며 추출물을 500mg/kg 투여시 함량이 1.304μM로 대조군에 비해 1.4% 증가하여 추출물 투여에 의해 5-hydroxyindoleacetic acid의 함량이 다소 늘어난 것으로 측정되었다(Table 6, Fig. 12).

다음으로 鎭肝熄風湯加減方의 항우울효과를 관찰하였다. 우울증은 우울한 기분, 흥미상실, 피로감의 증가 등을 초기 증상으로 하여 식욕감퇴, 활동성저하, 체중감소, 성욕상실 등 전반적인 의기소침을 나타내는 情動性 질환으로서 심각한 개인적·사회적 문제를 야기하고 있다[3]. 이러한 우울증을 일으키는 원인은 아직 확실하게 밝혀져 있지 는 않으나 생물학적, 유전적, 사회심리학적인 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 생각되며 신경전달물질인 noradrenaline이나 serotonin 등의 감소나 결핍도 중요한 요인으로 알려져 있다[75].

鎭肝熄風湯加減方 추출물의 항우울효과를 꼬리현수법(tail suspension test)으로 측정한 결과, 추출물은 우수한 효과를 보여주었다. 즉, 추출물 500mg/kg 투여시 부동시간이 대조군에 비해 21.3%의 감소를 나타내었으며 양성대조약물인 amitriptyline은 1.0mg/kg의 용량에서 감소률이 낮아 추출물이 양성대조약물보다 더 우수한 항우울효과를 가지고 있음을 알 수 있었다(Table 7, Fig. 13)

마지막으로 鎭肝熄風湯加減方의 기억증진효과를 검토하였다. 기억은 뇌의 어느 한 부위의 독립적인 활동이 아니며, 뇌내의 많은 신경회로들이 서로 교신하여 새로운 학습의 자극에 따라 여러 변화를 일으키는 현상이다[70].

鎭肝熄風湯加減方의 기억증진효과를 확인하기 위하여 수동회피시험을 실시하였다. 약재 추출물 1g/kg을 전처리한 다음, 7일 후 수동회피시험을 실시하였을 때, 대조군에 비해 기억증진효과가 증가된 것으로 나타났다. 기억상실물질인 scopolamine을 투여한 대조군에 비해 추출물 투여군은 20.2%의 기억증진효과가 있었으며 양성대조약물인 tacrine은 2.5mg/kg의 용량에서 대조군에 비해 9.6배 정도 기억이 증진되었음을 알 수 있었다(Table 8, Fig. 14).

Ⅴ. 結 論

鎭肝熄風湯加減方의 추출물을 용량별로 경구투여하여 신경안정과 관련된 경련억제효과, 수면시간 연장효과, 진통효과, 항우울효과를 측정하였으며 이들 효과와 직접적으로 연관된 효소활성도 조사 및 신경전달물질의 뇌조직중의 함량을 정량하였고 또한 학습 및 기억증진효과 시험을 실시하여 다음과 같은 결론에 도달하였다.

1. 鎭肝熄風湯加減方의 항경련효과는 1g/kg 투여시 경련발현시간이 대조군에 비해 5.6배 연장되었고 경련기간도 크게 단축되었으며 경련에 의한 사망도 없어 매우 우수한 효과를 보였는데 이 효과는 양성대조약물인 vigabatrin 10mg/kg 투여군보다도 더 강한 효과이다.

2. 鎭肝熄風湯加減方의 수면시간 연장효과는 500mg/kg 투여시 수면시간이 2배 이상 연장되어 유의한 효과가 인정되었으나 수면개시시간은 대조군에 비해 약간 더 늘어났으며 1g/kg 투여시에는 수면개시시간은 대조군과 거의 차이가 없었지만 수면시간은 대조군에 비해 84.5% 증가하여 저용량 투여시보다 수면시간 연장효과가 약한 것으로 나타났다.

3. 鎭肝熄風湯加減方의 진통효과는 500mg/kg 투여시 stretch 횟수가 크게 감소하였으며 통증발현시간도 대조군에 비해 약 3배 가량 지연되어 매우 우수한 진통효과를 나타내었는데 이 효과는 양성대조약물인 acetaminophen 80 mg/kg 투여시보다 약 2배의 강한 진통효과에 해당하는 것이다.

4. 鎭肝熄風湯加減方의 monoamine oxidase 억제효과는 *in vitro*에서 용량의존적으로 효소활성이 억제되었는데 1.0mg/ml에서는 효소활성 억제효과가 미약하였으며 5.0mg/ml에서도 효소활성이 87.4%로 나타나 추출물에 의한 효소활성이 크게 억제되지는 않는 것으로 분석되었다.

5. 鎭肝熄風湯加減方의 진통효과를 검증하기 위하여 신경전달물질인 serotonin과 5-hydroxy indoleacetic acid의 뇌중 함량을 HPLC로 정량한 결과, 500mg/kg 투여시 대조군에 비해 함량이 각각 3.3%와 1.4% 증가하여 추출물 투여에 의해 이들 물질의 함량이 다소 늘어난 것으로 측정되었다.

6. 鎭肝熄風湯加減方의 항우울효과는 500mg/kg 투여시 부동시간이 대조군에 비해 21.3%의 감소를 나타내었으며 양성대조약물인 amitriptyline 1.0mg/kg의 효과보다도 우수한 항우울효과를 나타내었다.

7. 鎭肝熄風湯加減方의 기억증진효과는 1g/kg을 전처리시, 대조군에 비해 20.2%의 기억증진효과가 있었다.

이상의 연구결과, 鎭肝熄風湯加減方은 중추흥분에 의한 제 증상을 완화시키는 효과가 우수하였으며 우울증 개선효능 뿐만 아니라 기억증진효과도 있어 본 처방을 이러한 목적으로 유용하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

參考文獻

1. 김경환 역음. 이우주의 약리학 강의, 서울, 도서출판 의학문화사, pp.174-185, 1997.
2. 대한신경정신의학회편. 신경정신과학. 서울, 하나의학사, pp.57-66,

351-356,462- 463, 1997.
3. 의학교육연수원편. 藥物療法, 서울, 서울대학교 출판부, p.365, 1996
4. 서울대학교의과대학. 신경학원론, 서울, 서울대학교출판부,
p.277,569, 1997
5. Blosi, M.S.. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. Nature, 181, 1199, 1958.
6. Jackson, J.H.. On the anatomical, physiological and pathological investigation of epilepsies.
In Selected writings of John Hughlings Jackson, Vo I. I. Hodder & Stoughton, London, p.94, 1931.
7. 黃義完, 金知赫. 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, p.54,55,270,271,327, 401, pp.401-414, pp.671-693, 1987.
8. 洪思碩. 李宇宙의 藥理學 講義, 서울, 의학문화사,
p.210, pp.221-228, pp.253-257, 1993.
9. 馬元臺, 張隱庵. 黃帝內經素問靈樞合編, 臺北, 臺聯國風出版社, p.326, 中華民國 66年.
10. 王懷隱. 太平聖惠方, 서울, 翰成社,
pp.2743-2744, 1980.
11. 金德坤. 東醫癇疾學, 서울, 書苑堂,
pp.31-39, 1998.
12. 黃文東. 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.370-378, 1986.
13. 林杌琴. 類證治裁, 臺北, 旋風出版社,
pp.239-240, 1978.
14. 張湯敏. 癲癇治療靈驗方, 北京, 人民軍醫出版社, pp.1-32, p.139, 1996.
15. Schuckit, M.A.. Current therapeutic options in the management of anxiety. J. Clin. Psychiat. 42, 15-24, 1981.
16. 金德坤. 加味釣藤飮의 抗痙攣 作用에 關한 實驗的 硏究, 大韓韓醫學會誌, 14(1) ; 24-30, 1993.
17. 玄禹天. 抑肝散과 抑肝散加味方의 鎭痙 및 鎭痛 效果에 關한 實驗的 硏究, 大田大學敎大學院, 1994.
18. 김진희, 성강경. 羚羊角散이 鎭痙, 解熱, 鎭痛, 鎭靜 및 GABAergic system에 미치는 影響, 圓光大學敎 大學院, 1995.
19. 김재형, 이상용. 淸心溫膽湯이 白鼠의 抗痙攣, 解熱, 鎭痛, 鎭靜 및, GABAergic system에 미치는 影響, 동의신경정신과학회지, 18(1); 95-108, 1997.
20. 최용준, 성강경. 定志丸이 腦組織의 生化學的 變化와 神經 細胞의 損傷에 미치는 實驗的 硏究, 大韓韓醫學會誌, 18(1) ; 51-59, 1998.
21. 金城郁.天麻葛根湯의 GABAA / benzodiazepine 受容體 效能活性 및 中樞神經系 藥理作俑에 關한 硏究, 慶州, 東國大學校 大學院, 2001.
22. 張錫純. 醫學衷中參西錄(上), 石家庄時, 河北科學技術出版社, pp.307-327, 1985.
23. Siegmund, E., Cadmus, R., Lu, G.. A method for evaluating both non - narcotic and narcotic analgesics. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 25, 729-731, 1957.
24. Hendershot, L.C., Forsaith, J.. Antagonism of the frequency of phenylquinone-induced writhing in the mouse by weak analgesics and nonanalgesics. J. Pharm. Exptl. Therap. 125, 237-240, 1959.
25. Kissel, J.W., Albert, J.R., Boxil, G.C.. The pharmacology of prodilidine hydrochloride, a new analgesic agent. J. Pharm. Exptl. Therap. 134, 332-310, 1961.
26. Parkes, M.W., Pickens, J.T. Conditions influencing the inhibition, by analgesic drugs, of the response to intraperitoneal injections of phenylbenzoquinone in mice. Brit. J. Pharmacol. 25, 81-87, 1965.
27. Tabor, C.W., Tabor, H., Rosenthal, S.M.

J. Biol. Chem. 208, 645, 1954.
28. 박희섭, 최명언. 한국생화학회지 16, 189-198, 1983.
29. Curzon, G., Green, A.R.. Rapid method for the determination of 5 - hydroxytryptamine and 5 - hydroxyindoleacetic acid in small regions of rat brain. Brit. J. Pharmacol. 39, 653-655, 1970.
30. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test. A new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology. 1985;85(3):367-70.
31. 김성수 외 9인 옮김. 신경해부학, 서울, 정문각, p.474, 1999.
32. 이정균. 정신의학, 서울, 일조각, pp.472-492, 1992.
33. Raynode D. Adams 외 2인, 아담스 신경과학편찬위원회 역. 아담스 신경과학(I,II) 한글 제1판, 서울, 도서출판 정담, pp.287-288, 1998.
34. 許 浚. 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.48-54, 1981.
35. 康命吉. 濟衆新編, 서울, 通文館, p.51, 1968.
36. 王 燾. 外臺秘要(下), 서울, 成輔社, pp.945-947, 1975.
37. 張從正. 儒門事親, 서울, 東國大學敎出版部, p.213, 2001.
38. 李 梴. 醫學入門, 서울, 南山堂, p.857, 1988.
39. 龔廷賢. 萬病回春(上), 서울, 杏林書院, pp.226-228, 1975.
40. 王肯堂. 證治準繩, 上海, 上海科學技術出版社, pp.309-313, 1984.
41. 孫思邈. 備急千金要方, 臺北, 國立中國醫藥研究所, pp.77-78, pp.255-260, 中華民國 54年.
42. 龔 信. 古今醫鑑, 臺北, 藝文印書館, p.7110, 1971.
43. 臧明仁. 精神病的中西醫治療, 北京, 人民衛生出版社, pp.195-196, 1996.
44. 민성길. 최신정신의학, 서울, 일조각, p.49, pp.505-520, 2000.
45. 蔡仁植. 韓方臨床學, 서울, 大望文化社, pp.195-196, 1987.
46. Gilman, S.C., Bonner, M.J. and Pellmar, T.C.. Effect of oxidative stress on excitatory amino acid release by cerebral cortical synaptesomes. Free Rad. Biol. & Med., 15, 671, 1993.
47. Fridovich, I.. The biology of oxygen radicals. Science, 201, 875, 1978.
48. Pellegrini-Giampietro, D.E., Cherici, G., Alesiani, M., Carla, V., Moroi, F.. Excitatory amino acid release and free radicals formation may cooperate in the genesis of ischemia-induced neuronal damage. J. Neurosci. 10, 1035, 1990.
49. Ann Sabers and Lennart Gram. Pharmacology of Vigabatrin, Pharmacology & Toxi - cology, 70. \237-243, 1992.
50. Robert, E., T.N. Chase & D.B. Tower(Eds). In GABA In vervous system function. Raven Press, New York, 1976.
51. Malcolm B. Carpenter. 신경해부학, 서울, 고문사, pp.347-354, 1993.
52. 李應來, 李相龍. 睡眠障碍에 대한 東西醫學的 考察, 大田, 大田大學校附屬韓方病院 惠和醫學 vol.9(1), p.207, 212
53. 洪元植. 精校黃帝內經靈樞, 서울, 東洋醫學研究院出版部, p.11, pp.102-104, p.183, 1983.
54. 王好古. 東垣十書, 서울, 경희대학교 한의과대학 원전교실影印 卷上, p.18, 卷下 p.4, 1973.
55. 楊椎傑. 黃帝內經靈樞釋解, 서울, 一中社,

p.127,252,256,266,290,450,607, pp.271-272,346-347, 351-352,488-489, 1991.
56. WHO. ICD-10, 서울, 一潮閣, pp.225-235, 1992.
57. David J. Kupfer 외. DSM-IV(4th Edition), American Psychiatric Association, pp.551-607, 1994.
58. 成樂箕. 八十一難經解釋, 서울, 高文社, p.64, 1982.
59. 王燾. 欽定四庫全書中 外臺秘要方, 서울, 大星文化社, pp.736-790.
60. 趙佶. 聖濟總錄, 北京, 人民衛生出版社, p.804, 1578, 1992.
61. 巢元方. 諸病源候論, 文光圖書有限公司, p.14, 36, 中華民國66年.
62. 龔廷賢. 萬病回春, 서울, 一中社, p.234, 1991.
63. 唐相淸 篇. 難經今釋, 臺北, 正中書局, pp.184-185, 民國72年.
64. 吳國定. 內經診斷學, 서울, 大星文化社, pp.203-204, 1989.
65. 中醫硏究院. 中醫增上鑑別診斷學, 北京, 人民衛生出版社, pp.71-72, 76-78, 1987.
66. 姜斗熙. 生理學, 신광출판사, pp.16:24-16:27, 1988.
67. 김완식. 痛症과 再活, 서울, 한의학사, 診斷과 治療, 3월호-12월호, 1985.
68. 金昌種. 病態生理學, 서울, 癸丑文化社, pp.288-289, 1988
69. 孫淑英. 問答式 韓方內科學, 서울, 成輔社, pp.83~97, 1991
70. 박만상. 정신생물학, 서울, 지식산업사, pp. 222-235, 1994.
71. 何裕民. 中醫傳統精神病理學, 上海, 上海科學普及出版社, pp.31-32, p.34,50,84,89,90,91, 1995.
72. Schuckit, M.A.. Current therapeutic options in the management of anxiety. J. Clin. Psychiat. 42, 15-24, 1981.
73. Tita, B., Abdel-Haq, H., Vitalone, A., Mazzanti, G., Saso, L.. Analgesic properties of Epilobium angustifolium, evaluated by the hot plate test and the writhing test. Farmaco., 56, 341-3, 2001.
74. Thomas, P.S.. The colorful past and future of monoamine oxidase research. Progress in Brain Research. Current neurochemical and pharmacological aspects of biogenic amines ed. by Yu, P.M., Tipton, K.F., Boulton, A.A. Elsevier, pp. 1-22, 1995.
75. 한국약학대학협의회 약물학분과회. 약물학(5개정판). 서울, 문성사, p.228. 1995.