동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 18. No. 2, 2007

鬱金의 항우울 효과에 대한 실험적 연구

이재열, 김용래, 황문제, 구병수, 김근우
동국대학교 한의과대학 신경정신과학교실

Experimental Study on the Antidepressant Effect of Radix Curcumae

Jae-Youl Lee, Yong-Rae Kim, Moon-Je Whang, Byung-Soo Koo, Geun-Woo Kim
Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Dongguk University

Abstract

Objective : The purpose of this study was to investigate the protective effects of Radix Curcumae on the animal model of depression induced immobilization stress.

Method :

1) Male rats were used for this experiment. The subject were divided into 4 groups(1. normal 2. saline solution administered during immobilization stress treatment 3. Radix Curcumae of 100mg/kg administered 4. Radix Curcumae of 400mg/kg administered).
2) Immobilization stress was treated for 1 hours on day. During 2 days of immobilization stress treatment, they were executed forced swimming test, passive avoidance test, elevated plus maze test. Corticosterone in blood were measured.

Results :

1) In EPM test, stress group showed significantly increased anxiety, Radix Curcumae of 400mg/kg group showed significantly decreased anxiety.
2) In forced swimming test, Radix Curcumae of 400mg/kg group showed significantly decreased immobilization.
3) In passive avoidance test, stress group showed significantly decreased learning execution, Radix Curcumae groups showed significantly increased learning execution.
4) Stress group showed significantly increase in serum level of corticosterone, Radix Curcumae of 400mg/kg group showed significantly decreased serum level of corticosterone.

Conclusion : These results suggest that Radix Curcumae is effective in the treatment of depression.

Key Word : Radix Curcumae, Depression, Immobilization stress.

투고일 : 6/8 수정일 : 7/5 채택일 : 7/11
교신저자 : 김근우, 경기도 성남시 분당구 수내동 87-1번지 동국대학교 분당한방병원 신경정신과.
Tel : 031-710-3740, FAX : 031-710-3780, E-Mail : kgwoo86@hanmail.net:

Ⅰ. 서 론

우울증은 情緖的으로 우울하고 슬픈 느낌 이외에도 흥미나 즐거움의 상실, 집중력저하, 수면장애, 체중 조절 불능 상태, 정신 운동성 초조나 지체, 피로나 활력상실, 무가치감 또는 과도하거나 부적절한 죄책감, 우유부단함, 소화장애, 자살의 유혹 등이 동반될 수 있는 가장 위험한 정신과 질병이다[1-3].

우울증을 일으키는 원인은 아직 확실하게 밝혀져 있지 않으나 생물학적, 유전적, 사회심리학적인 요인이 상호 영향을 미치는 것으로 생각되고 있다. 특히 뇌의 신경전달물질계의 생화학적 불균형이 우울증을 유발한다는 가설에 의해 우울증에 대한 약물 치료가 이루어지게 되었다. 최근에는 시냅스 수준의 신경전달물질의 농도의 변동이나 수용체의 변화의 수준을 넘어 우울증의 신경화학적 불균형을 세포 혹은 분자 수준에서 설명할 수 있는 연구가 진행되고 있다. 즉 스트레스로 인한 특정 뇌 부위의 세포내 신호전달경로의 장애와 신경원 적응의 실패가 우울증을 유발한다는 것이다[4,5].

우울증을 설명하는 다양한 기전에 따라 다양한 기전의 항우울제가 사용되고 있는데, 주로 삼환계 항우울제(TCA), Monoamine Oxidase 억제제(MAOI), 선택적 5-HT 재흡수 억제제(SSRI) 등이 주류를 이룬다[6]. 그런데 이들은 구갈, 발한, 변비, 피로감, 시야흐림 등의 부작용이 있어[7] 한약을 이용하여 이러한 부작용을 최소화시킨 새로운 우울증 치료제를 개발하는 것은 매우 의미 있는 연구가 될 수 있다.

우울증과 대비할 수 있는 韓醫學적인 용어는 鬱證으로, 鬱의 개념은 ≪素問·至眞要大論≫[8]에서의 "諸氣臢鬱 皆屬於肺"라 하여 鬱을 처음으로 소개하였다. 氣機가 鬱滯되어 發越하지 못함으로써 유발되는 인체에서의 기능적 장애를 말하는 것으로, 구체적으로 抑壓되고 沈鬱한 정신상태로 인하여 모든 생리기능이 沈滯되는 현상이니 발산시킬 수 없는 욕구불만이나 지속되는 憂愁, 지나친 思慮나 悲嘆 등과 같은 七情의 鬱結로 인해 발생된다고 하였다[9,10].

한약을 이용한 항우울 효과에 대한 실험적 연구 중 단일 한약을 이용한 실험 연구는 吳茱萸, 人蔘·香附子, 水蔘, 枸杞子, 地骨皮, 柴胡, 鹿茸, 蓮子肉 등이 있었고[11-18], 복합처방을 이용한 실험 연구는 歸脾湯, 歸脾溫膽湯, 分心氣飮, 補血安神湯, 天王補心丹, 壽脾煎, 七福飮, 三精丸 등이 있었다[19-26].

본 실험에 사용한 鬱金(*Radix Curcumae*)은 生薑科에 속한 多年生 宿根草本인 鬱金의 塊根을 乾燥한 것으로 그 味는 辛苦하고 性은 凉無毒하며, 行氣化瘀, 淸心解鬱, 利膽退黃하는 효능이 있다[27]. 이에 대한 실험적 연구로는 살충 및 살균활성[28], Peroxynitrite 소거 활성[29], 항암성분 및 작용강화물질[30], 혈관내피세포 보호 효과[31], 담석증 예방효과[32], 肝과 腎 및 순환계 기능에 미치는 영향[33], 간손상 회복에 미치는 영향[34], angiogenesis 억제기전에 미치는 영향[35], 고지혈증에 미치는 영향[36], 손상된 배양 심근세포에 미치는 영향[37], 위암세포에 미치는 영향[38] 등이 있으나, 우울증과 연관된 실험연구는 보고 된 바가 없다.

이에 저자는 鬱金의 항우울 효과를 검증하기 위하여 우울증 유발 白鼠를 대상으로 Elevated plus maze(EPM) 검사와 강제수영검사(Forced swimming test : FST), 수동회피검사(Passive avoidance test)를 시행하고, 혈중 Corticosterone을 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 연 구 방 법

1. 동물

생후 8주된 200-250g의 Sprague-Dawley계 수컷 白鼠((주)삼육, 한국)를 일주일 동안 실험실 내 사육실 조건에 적응하도록 하면서, 동시에 핸들링(handling) 절차를 통해 실험자와의 접촉에 익숙해지도록 하였다. 쥐들은 일부 스트레스 절차를 제외하고는 3-4마리씩 사육상자에서 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 쥐의 습성을 고려하여, 주로 실험이 진행되는 낮 시간이 밤주기에 해당되도록 조정하였다. 실험절차에 따라 예외는 있으나, 그 외의 경우에는 물과 먹이를 마음대로 먹을 수 있게 공급해 주었다.

2. 방법

1) 검액의 조제

실험에 사용한 鬱金(*Radix Curcumae*)은 동국대학교 한방병원에서 구입한 것을 정선하여 사용하였으며, 80% 메탄올 용액을 가하여 추출하였다. 여과지로 여과한 후 얻어진 여액을 45℃에서 농축하여 농축물을 동결건조하여 분말상태로 취득하였으며, 수득률은 3.5%였다. 검액은 연구기간 동안 냉장보관 하였다.

2) 검액의 투여

멸균한 rat용 철제 경구주입기(직경 1.5×70㎜, 명진사, 서울)를 사용하여 제조된 검액 100㎎/㎏, 400㎎/㎏을 각 개체의 측정된 체중에 따라 투여량을 환산하여 경구 투여하였다.

3) 불안에 대한 효과 - Elevated plus maze 검사

실험군은 정상군(Normal, n=6), 약물 100㎎/㎏(Sample A+Stress, n=8), 400㎎/㎏(Sample B+Stress, n=8) 투여군과 대조군(SAL+Stress, n=9)으로 구성되었으며 대조군은 약물대신 식염수 1 ㏄를 투여하였다.

스트레스절차는 전형적인-신체부동스트레스를 이용하였다. 스트레스 유발 방법은 비닐구속을 이용하였는데, 구속비닐은 삼각뿔 모양이며 실험용 쥐의 머리가 삼각뿔 방향으로 향하게 하여 투입시킨 후 꼬리만 밖으로 나오게 한 뒤 테이프로 고정시켰으며 삼각뿔 쪽 비닐은 호흡이 가능할 정도만 개봉하였다. 스트레스유발 1시간 전에 약물을 투여하였으며, 스트레스를 제시한 후 EPM 검사를 실시하였다.

실험장치는 검정색 아크릴로 제작된 십자가 모양의 틀을 만든 후 틀의 양팔에는 벽을 세우고 다른 틀의 양팔에는 열려있게 한다. 통로는 지상에서 60㎝ 떨어진 위치에 조정하여 사용하였다. 동물을 미로의 중앙에 가볍게 올려놓고 열린 통로로 머리를 밖으로 향하게 한 다음 미로를 자유롭게 탐색하도록 하였다. 스트레스를 받은 실험동물은 불안 반응이 증가하여 닫힌 통로에 머문 시간과 출입 횟수가 증가하는 반응을 보이는데 5분간 관찰하여 출입회수와 머문 시간을 관찰하였다. 출입횟수는 활동량지표로, 머문 시간은 불안반응의 척도로 사용 되었다.

4) 우울에 대한 효과 - 강제수영 검사

실험군은 약물 100㎎/㎏(Sample A+Stress, n=5), 400㎎/㎏(Sample B+Stress, n=5) 투여군과 대조군(SAL+Stress, n=5)으로 구성되었으며 대조군은 약물대신 식염수 1 ㏄를 동일한 방법으로 투여하였다. 이 검사는 Porsolt et al.[39]가 서술한 방법을 근거로 하였다. 높이 40㎝, 직경 20 ㎝ 되는 수조에 온도 25℃의 물을 20 ㎝ 높이로 채워 넣었다. 시행 1일째 쥐를 각

각 한 마리씩 수조에 넣고 15분간 강제 수영시켜 절망상태에 빠지게 한 후 대조군(Control)은 스트레스 직후 생리식염수(Saline)를, 실험군은 stress 직후 각 약물을 ㎏당 1 ㏄의 농도로 생리식염수(Saline)에 용해하여 구강 투여하였다. 약물 투여는 다음날 강제수영검사 시행 24시간 전, 5시간 전, 1시간 전에 투여되었다[40,41]. 시행 2일째 다시 수조에 빠뜨려 5분 동안 대조군과 약물 투여군의 행동적 차이를 관찰하여 전형적인 부동상태(Immobility)를 조사하였다. 부동상태(Immobility)는 쥐가 물위로 머리만 유지한 채 물위에 떠 있기 위한 최소한 움직임 상태의 시간을 측정하였다.

5) 학습 및 기억에 대한 효과

①스트레스 유발

실험군은 약물 100㎎/㎏(Sample A+Stress, n=5), 400㎎/㎏(Sample B+Stress, n=5) 투여군과 대조군(SAL+Stress, n=5), 정상군(n=5)으로 구성되었으며 정상군은 스트레스처치를 받지 않았으며, 대조군은 약물대신 식염수 1 ㏄를 동일한 방법으로 투여하였다.

스트레스 유발 방법은 비닐구속, 팔다리구속 그리고 구속상자를 이용한 구속 등이 있지만 기존 실험에서 가장 효과적인 방법인 비닐에 구속된 상태에서 22℃의 온도의 물에 담그는 방법(Immobilized and cold stress)을 이용하였다. 구속비닐은 삼각뿔 모양이며 실험용 쥐의 머리가 삼각뿔 방향으로 향하게 하여 투입시킨 후 꼬리만 밖으로 나오게 한 뒤 테이프로 고정시켰으며 삼각뿔 쪽 비닐은 호흡이 가능할 정도만 개봉하였다. 실험동물을 22℃의 온도의 물에 담근 채 1시간동안 스트레스를 가하였다. 스트레스유발 1시간 전에 약물을 투여하였으며, 스트레스를 제시한 후 학습 및 기억검사를 실시하였다.

② 수동회피검사

실험장치는 전기충격발생기와 회피상자로 구성되어 있다. 회피상자는 검은 아크릴로 만들어진 어두운 상자(30×30×30㎝)이고, 바닥에는 알루미늄 막대가 일정한 간격으로 깔려 있어서 이를 통해 동물의 발바닥에 전기충격을 가할 수 있다. 상자의 전면 바깥벽에는 한 마리의 동물을 올려놓을 수 있는 크기(5×15㎝)의 난간이 설치되어 있으며, 난간 위쪽 45㎝ 지점에는 할로겐 전구(AC12V-50W)가 설치되어 있다. 난간과 회피상자 사이에는 작은 문(5×5㎝)이 장치되어 있고, 동물에게 전기충격을 가하는 장치는 Coulbourn사(미국)에서 생산한 scrambler shock generator를 사용하였다.

실험절차는 먼저 상자 바깥에 설치되어 있는 난간에 동물을 머리가 바깥을 향하게 올려놓는 동시에 상자로 통하는 문을 연다. 문이 열리자마자 난간 위 45㎝ 지점에 설치된 조명장치를 통해 50W의 불빛을 동물에게 비춘다. 장치는 바닥에서 60 ㎝되는 곳에 설치되어 있어서 난간 위의 동물은 혐오 상황에 노출된다. 난간 위의 조명은 밝은 것을 싫어하는 실험동물에게 혐오감을 증가시키는 역할을 한다. 이런 조건에서 동물은 밝은 곳을 피해 어두운 상자로 들어가는 회피반응을 보인다. 동물이 상자로 들어가면 10초간의 시행간격을 두었다가 두 번째 시행을 실시하였다. 이런 시행이 3회 반복되고, 3번째 시행에서는 동물이 어두운 상자로 들어가는 순간 상자의 바닥에 깔려있는 알루미늄 격자를 통해 전기충격(0.4㎃, 5초)이 제시되었다. 4발이 모두 상자 안으로 들어가는 경우에만 반응을 한 것으로 간주하고 이것으로 훈련시행을 종료하였다. 24시간이 지난 다음날 동일한 절차를 사용하여 기억 검사시행(retention test)을 실시하였다. 검사시행에서는 동물이 상자로 들어가면 전기충격이 제시되지 않고 바로 시행이 종료되었다. 훈련시행과 검사시행 모두에서 동물이 혐오 상황인 난간에서 어두운 상자로 들어가는데 소요된 반응잠재기(response

latency)가 훈련 또는 기억성적으로 측정되었다. 동물이 싫어하는 밝은 곳에서 어두운 곳으로 들어갔을 때 전기충격을 경험한 기억을 잘 형성하면 기억 검사시행에서는 어두운 곳으로 들어가지 않고 밝은 곳에서 오래 머물게 되므로 반응잠재기가 바로 기억성적이 된다.

6) 실험동물의 채혈 및 Corticosterone 측정

실험기간 완료 후 pentobarbital(0.1㎖/kg)을 복강 주사하여 마취시킨 다음 복대정맥으로부터 혈액을 채취하여 혈청을 분리하며 분석까지 -70°C에 보관한다.

채취한 혈액을 4°C centrifuge에서 4,000rpm으로 15분간 원심 분리하여 얻은 50㎕의 plasma를 test tube에 옮기고 5㎖의 Methylene Chloride를 가하고 cap으로 완전히 닫는다. tube를 살살 흔들어 혼합시킨 후 10분간 실온에 방치한 다음 다른 tube에 옮긴다.

혈액에서 분리 보관하여둔 혈청에서 Cort Kit를 이용하여 정량화 한다.

7) 통계 처리

모든 측정값은 평균값 ± 표준오차(mean ±S.E.M)로 표시하였고, 각 실험군간의 통계학적 분석은 Window용 SPSS를 이용하였다. 각 군간 측정치의 비교는 일원분산분석을 시행하였으며, 사후검증은 Tukey test를 통해 검증하였다. 전체 실험의 통계적인 유의성은 신뢰구간 $p<0.05$ 에서 의미를 부여하였다.

Ⅲ. 결 과

1. Elevated plus maze 검사 결과

대조군은 정상군에 비해 open arm에 머무른 시간은 감소했으며($p<0.05$), 고농도 약물투여군에서 open arm에 머무른 시간이 증가하였다($p<0.05$) (Table 1, Fig. 1).

Table 1. Effect of Radix Curcumae on Latency of Open and Close Arm in EPM.

EPM	Open arm (Mean±Std. Error of Mean)	Closed arm (Mean±Std. Error of Mean)
Normal	74.5±4.5	25.5±2.5
Control	61.0±4.2*	39.0±3.6*
Sample A	62.0±2.5	38.0±5.3
Sample B	69.0±5.1#	31.0±2.5#

* Significant difference from the Normal group (*p<0.05)
# Significant difference from the Control group (#p<0.05)
Sample A : Radix Curcumae(100㎎/㎏)+stress
Sample B : Radix Curcumae(400㎎/㎏)+stress

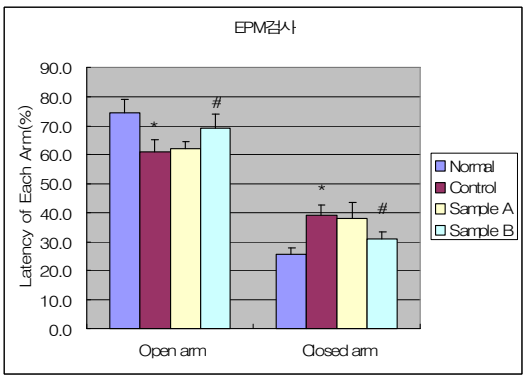


Fig 1. Effect of Radix Curcumae on Latency of Open and Close Arm in EPM.
* Significant difference from the Normal group (*p<0.05)
# Significant difference from the Control group (#p<0.05)
Sample A : Radix Curcumae(100㎎/㎏)+stress
Sample B : Radix Curcumae(400㎎/㎏)+stress

2. 강제수영검사 결과

5분 동안 측정된 부동상태에서 약물을 투여한 group은 대조군보다 감소했으며 높은 농도에서 약물 투여효과가 나타났다($p<0.05$) (Table 2, Fig. 2).

Table 2. Effect of Radix Curcumae on the duration of immobility in the forced swimming test (FST) in rat.

FST	Climbing	Swimming	Immobility
Control	71.12±22.56	217.10±20.12	11.79±7.16
Sample A	69.63±37.04	218.11±36.95	12.26±5.87
Sample B	80.91±23.32	211.04±21.20	8.05±6.74*

* Significant difference from the Control group (*p<0.05)
Sample A : Radix Curcumae(100㎎/㎏)+stress
Sample B : Radix Curcumae(400㎎/㎏)+stress

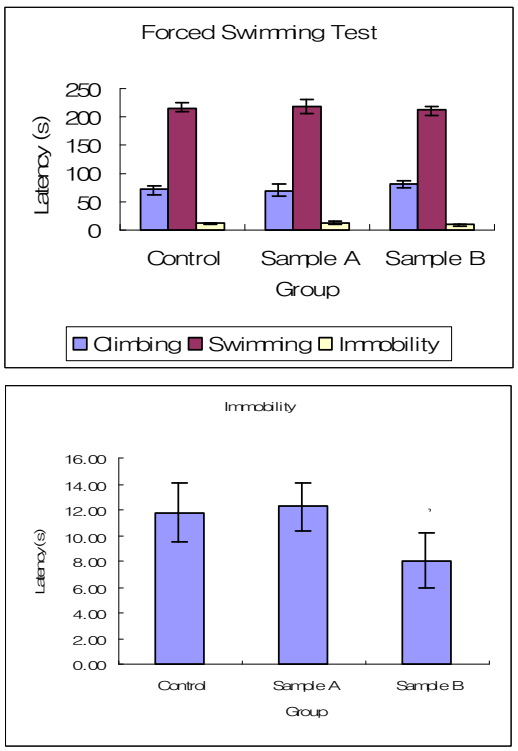


Fig. 2. Effect of Radix Curcumae on the duration of immobility in the forced swimming test (FST) in rat.
* Significant difference from the Control group (*p<0.05)
Sample A : Radix Curcumae(100㎎/㎏)+stress
Sample B : Radix Curcumae(400㎎/㎏)+stress

3. 수동회피검사 결과

학습 및 기억에 미치는 효과를 평가하기 위하여 PAT를 실시하였다. 3회의 훈련시행 후 전기충격을 준 뒤 2일간 기억검사를 시행하여 난간에서 어두운 상자로 들어가는데 소요되는 시간을 측정하였다. 정상군에 비해 대조군은 1일에는 난간에 머무른 시간이 현저히 감소했으며($p<0.05$), 약물투여군은 대조군에 비해 난간에 머무른 시간이 유의성 있게 증가하였다. 100㎎/㎏, 400㎎/㎏ 약물 투여군 검사시행 1회에서 수동 회피학습의 수행증진 효과가 나타났다($p<0.05$) (Table 3, Fig. 3).

Table 3. Effect of Radix Curcumae on Latency of Pre and Retention test on PAT in rat.

PAT(Mean±Std. Error of Mean)	Retention1	Retention2
Normal	90.00±0.00	65.65±35.81
Control	56.00±33.26*	58.65±43.37
Sample A	83.43±13.58#	60.54±40.55
Sample B	75.64±32.11#	47.37±39.05

* Significant difference from the Normal group (*p<0.05)
# Significant difference from the Control group (#p<0.05)
Sample A : Radix Curcumae(100㎎/㎏)+stress
Sample B : Radix Curcumae(400㎎/㎏)+stress

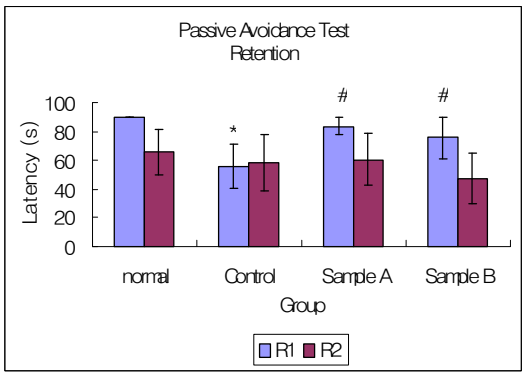


Fig 3. Effect of Radix Curcumae on Latency of Pre and Retention test on PAT in rat.
* Significant difference from the Normal group (*p<0.05)
# Significant difference from the Control group (#p<0.05)
Sample A : Radix Curcumae(100㎎/㎏)+stress
Sample B : Radix Curcumae(400㎎/㎏)+stress

4. 혈중 Corticosterone 측정 결과

실험동물을 강제수영검사 후에 스트레스 호르몬인 corticosterone을 측정한 결과, 약물 400mg/kg 투여군에서 스트레스에 의한 corticosterone 증가가 현저하게 억제되었다 ($p<0.05$) (Table 4, Fig. 4).

Table 4. Levels of Corticosterone.

Corticosterone	Mean±Std. Error of Mean
Normal	26.3±2.8
Control	63.20±9.60**
Sample A	61.20±4.50
Sample B	49.30±3.60#

* Significant difference from the Normal group (**p<0.01)
# Significant difference from the Control group (#p<0.05)
Sample A : Radix Curcumae(100㎎/㎏)+stress
Sample B : Radix Curcumae(400㎎/㎏)+stress

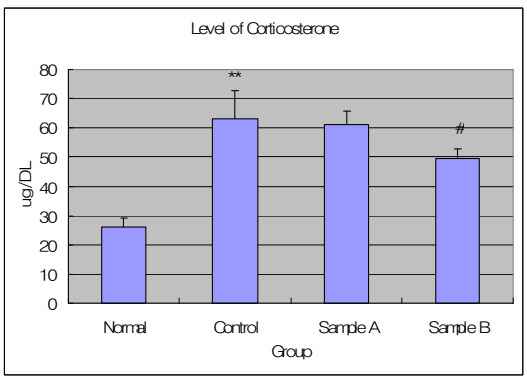


Fig. 4. Levels of Corticosterone
* Significant difference from the Normal group (**p<0.01)
# Significant difference from the Control group (#p<0.05)
Sample A : Radix Curcumae(100㎎/㎏)+stress
Sample B : Radix Curcumae(400㎎/㎏)+stress

Ⅳ. 고 찰

우울증은 현대사회가 복잡해지고 다양한 스트레스가 발생하면서 누구나 한번은 경험할 수 있는 가장 흔한 정신질환 중에 하나이며[42], 남자보다 여자에서 흔하고, 중년이후 증가하며, 경제수준이 낮을수록 발병률이 높다. 심한 우울증은 여자, 낮은 학력, 이혼한 사람들에서 특히 많은데 전체 인구로 보았을 때 가벼운 우울증을 합하면 15%로 서구 선진국에 비해 매우 높다[43].

우울증을 일으키는 원인은 사회심리학적, 생리학적, 유전적 요인 등 매우 복잡하여 하나의 이론만으로는 설명하기는 어려우나 생리학적 측면에서 보면 시냅스후 epinephrine 수용체에서 epinephrine이나 serotonin 등의 腦內 amine성 신경전달물질의 감소 또는 결핍이 가장 중요한 요인으로 알려져 있다[44,45].

한의학에서는 우울증과 유사한 개념을 鬱證으로 표현하였으며[10,45], 鬱에 대하여 《素問·至眞要大論》[8]에 "諸氣臢鬱 皆屬於肺"라 하였다. 《素問·本病論》에서는 "久而化鬱", "日久成鬱", "抑之變鬱", "伏之化鬱"이라 하여 울증의 원인이 만성적으로 이루어져 氣機의 舒暢, 通暢되지 못하는 상태라고 설명하였다[46]. 명대 虞搏의 《醫學正傳》[47]에서 鬱證을 병증의 명칭으로 처음 채용하였고, 情志, 外邪, 飮食 등의 소인으로 일어나는 鬱證을 논하였다. 명대 이후 정신적 측면이 중시되어 張介賓[48]에 이르러 怒鬱, 思鬱, 憂鬱 등의 "情志之鬱"이라는 개념으로 설정되었다. 근대에 이르러 金[9]은 "鬱이란 억울되고 침울한 정신상태로 인하여 모든 생리기능이 침체되는 현상이니 발산시킬 수 없는 욕구불만이나 지속되는 우수, 지나친 사려나 비탄이 원인이 되는 수가 많다"라 하였다.

鬱證의 원인으로 朱[49]는 "七情之邪鬱 或寒熱之交侵 九氣之怫鬱 或雨濕之侵凌 或酒漿之積聚" 등을 설명하였고, 徐[50]는 "七情不舒 遂成鬱結"이라 하였으며, 趙[51]는 "情志不疏 氣機結

聚"로 인한다고 하였으며, 張[52] 은 情志不舒와 氣機鬱滯로 인한다고 하였으며, 金[53]은 七情內傷 및 六氣外感 혹은 飮食所傷으로 氣가 鬱結한다고 하였고, 黃 등[10]은 思慮過多나 失意, 悲嘆 등 精神的인 衝擊과 欲求不滿 등의 정신적인 요인으로 인한다고 하였다. 이것은 金元時代 이후에는 후대로 갈수록 情志所傷을 중요한 요인으로 보고 있음을 알 수 있다.

鬱證의 증상은 心情抑鬱, 情緖不寧, 胸悶心悸, 胸腹脹滿, 焦慮緊張, 寐後夢多, 悲常欲哭, 咽中如物哽塞 등의 증상들이 특징으로써 趙[51]는 鬱證을 肝氣鬱結, 氣鬱化火, 痰氣鬱結의 實證과 久鬱傷神, 陰虛火旺의 虛證으로 나누어 각각 다양한 증상을 열거하였는데, 實證과 虛證 모두에서 火에 의한 증상을 기술하고 있다. 鬱證의 初病은 氣滯와 痰濕, 食積, 熱鬱 등에 기인하여 實證이 많고, 久病은 氣가 血에 미쳐 實證이 虛證으로 변함으로써 久鬱傷脾, 心脾俱虧, 陰盛火旺 한다고 하였다[54].

본 실험에 사용한 鬱金(*Radix Curcumae*)은 生薑科에 속한 多年生 宿根草本인 鬱金의 塊根을 乾燥한 것으로 그 味는 辛苦하고 性은 凉無毒하며, 行氣化瘀, 淸心解鬱, 利膽退黃하는 효능이 있으며 經閉痛經, 胸腹脹痛, 刺痛, 熱病神昏, 癲癎發狂, 黃疸尿赤, 諸出血을 치료한다[27]. 이에 대한 실험적 연구로는 살충 및 살균활성[28], Peroxynitrite 소거 활성[29], 항암성분 및 작용강화물질[30], 혈관내피세포 보호 효과[31], 담석증 예방효과[32], 肝과 腎 및 순환계 기능에 미치는 영향[33], 간손상 회복에 미치는 영향[34], angiogenesis 억제기전에 미치는 영향[35], 고지혈증에 미치는 영향[36], 손상된 배양 심근세포에 미치는 영향[37], 위암세포에 미치는 영향[38] 등이 있으나, 우울증에 대한 실험연구는 보고 된 바가 없다.

이에 저자는 鬱金이 氣鬱化火, 血行鬱滯型 鬱證에 효과가 있을 것이라 사료되어 불안을 측정하기 위한 Elevated plus maze 검사, 다양한 항우울효능 측정실험 가운데 강제수영 검사, 학습 및 기억에 대한 효과를 측정하기 위한 수동회피실험, 혈중 스트레스 호르몬인 corticosterone을 측정하였다.

EPM 검사를 통하여 스트레스와 鬱金의 투여가 동물의 불안에 관련한 정서 상태에 미치는 영향을 검증하였다. 좁고 어두운 곳을 선호하는 흰쥐의 특성으로 피험동물은 벽이 설치된 폐쇄통로(closed arm)보다는 벽이 없는 개방통로(open arm)에서 더 많은 불안을 느끼기 때문에 불안이 많은 동물일수록 개방통로에 머무는 기간이 짧다. 따라서 개방통로에 오래 머물수록 불안이 적은 것으로 해석된다. 약물을 스트레스제시 30분전에 투여했을 때 불안반응의 측정치인 EPM의 open arm에서 머문 시간을 측정한 결과, 대조군에서 61.0±4.2초가 측정되어 정상군에 비해 현저하게 저하된 데 비해 ($p<0.05$), 鬱金 400mg/kg 투여군에서는 13.1% 증가한 69.0±5.1초가 측정되어($p<0.05$), 불안반응 억제효과가 현저한 것으로 나타났다. 특히 鬱金의 농도가 높을수록 대조군보다 open arm에 머무른 시간이 더욱 증가하는 것으로 판단되며(鬱金 100mg/kg 투여군: 62.0±2.5초, 鬱金 400mg/kg 투여군: 69.0±5.1초), 향후 鬱金의 농도에 따른 행동반응에 대해 좀 더 정확한 연구가 필요하리라 생각된다.

강제수영검사를 통하여 스트레스와 鬱金의 투여가 동물의 활동성에 미치는 영향을 실험하였다. 강제수영시험은 약물의 항우울작용을 예측할 수 있는 타당도가 큰 방법으로 실험동물을 물이 담긴 원통에 빠뜨리면 처음에는 원통 밖으로 나가려 애를 쓰다가 결국 포기하고 후반부에 부동자세를 취하는 일종의 행동좌절(behavioral despair)양상을 보이게 된다. 시험대상 약물이 효과가 있으면 부동자세를 취하는 시간이 감소하기 때문에 이를 토대로 약물의

효능을 검정한다. 이 실험에서는 대조군의 부동시간이 11.79±7.16초로 측정되었는데, 鬱金 400mg/kg 투여군에서는 31.7% 감소한 8.05±6.74초가 측정되어($p<0.05$), 항우울 효과가 현저한 것으로 나타났다.

수동회피검사에서는 스트레스를 가한 집단에서 학습수행이 저하되었는데 1일에는 56.00±33.26초로 정상군에 비해 현저하게 저하되었다($p<0.05$). 이에 비해 鬱金 100mg/kg 투여군에서는 검사시행 1회에서 49.0% 증가한 83.43±13.58초가 측정되었고($p<0.05$), 鬱金 400mg/kg 투여군에서는 검사시행 1회에서 35.1% 증가한 75.64±32.11초가 측정되어 ($p<0.05$), 수동회피학습의 수행증진 효과가 현저한 것으로 나타났다.

심한 우울증 환자, 특히 심한 불안이 있거나 자살충동이 있고 정신병적 상태에 있을 때 cortisol 분비가 증가하고 회복 후 정상화된다. cortisol 분비과다는 양극성 우울증 환자에서보다 단극성 우울증 환자에서 더 흔히 나타난다[1].

실험동물을 강제수영검사 후에 혈중 스트레스 호르몬인 corticosterone을 측정한 결과 스트레스군에서 63.20±9.60이 측정되어 corticosterone이 현저하게 증가되었으며 ($p<0.01$), 이러한 스트레스에 의한 corticosterone 증가는 鬱金 400mg/kg 투여군에서 49.30±3.60이 측정되어 22.0% 감소한 결과나 나타나, 유의하게 억제되었다.

이상과 같이 EPM 검사, 강제수영검사, 수동회피검사, Corticosterone 측정에서 모두 유의성 있는 결과가 나타났으므로 鬱金은 항우울 효과가 있는 것으로 기대되었다. 향후 鬱金의 항우울 효과를 더욱 자세히 평가하기 위하여 다양한 실험 모델의 개발이 필요할 것으로 생각되며, 또한 그 항우울 작용의 기전을 규명하는 연구가 이루어져야 할 것이라 생각된다.

Ⅴ. 결 론

우울증에 대한 鬱金의 효과를 검증하기 위하여 白鼠를 대상으로 불안을 측정하기 위한 Elevated plus maze 검사, 강제수영검사, 학습 및 기억에 대한 효과를 측정하기 위한 수동회피검사, 혈중 Corticosterone을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. EPM 검사에서 鬱金 400mg/kg 투여군의 불안반응 억제 효과가 유의하게 나타났다.

2. 강제수영검사에서 鬱金 400mg/kg 투여군의 항우울 효과가 유의하게 나타났다.

3. 수동회피검사에서 鬱金 100mg/kg 및 400mg/kg 투여군의 검사시행 1회에서 수동회피학습의 수행증진 효과가 유의하게 나타났다.

4. 스트레스에 의한 Corticosterone 증가는 鬱金 400mg/kg 투여군에서 유의성 있게 억제되었다.

이상의 연구 결과, 鬱金은 경구투여로서 우울증을 예방하거나 치료하는데 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 민성길. 최신정신의학. 서울:일조각. 1998:199-219,613.
2. 이근후. 정신장애의 진단 및 통계편람 제4판 (DSM-IV). 서울:하나출판사. 1995:419-33.

3. 이정균. 정신의학. 서울:일조각. 1996:215-31.
4. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry. 1997;54(7):597-606.
5. 김용구. 우울증의 신경생물학. 대한의사협회지. 2003;9:783-93.
6. 조맹제. 항우울제의 최신지견. 가정의학회지. 1998;19(5):35-44.
7. 기백석. 항우울제에 대한 개요-부작용을 중심으로. 대한의사협회지. 1995;38(10):1210-20.
8. 王氷. 黃帝內經素問. 서울:대성출판사. 1990:306,654-9,720.
9. 김상효. 東醫神經精神科學. 서울:행림출판사. 1980:72-5,258-64,277-84
10. 황의완, 김지혁. 東醫精神醫學. 서울:現代醫學書籍社. 1987:471-87,576-82,608-11.
11. 이태희. 吳茱萸 분획물의 항우울증 효과에 대한 연구. 본초학회지. 1998;13(1):139-45.
12. 김인재, 이동원. 人蔘과 香附子의 항우울효과에 관한 실험적 연구. 동의신경정신과학회지. 2004;15(1):101-19.
13. 장미경. 水蔘추출물 투여 및 향기흡입이 항우울작용에 미치는 영향에 관한 연구. 동국대학교 대학원. 2003.
14. 이덕기. 枸杞子의 항우울효과 및 serotonin에 미치는 영향. 동국대학교 대학원. 2004.
15. Soo-Jeong Kim. Antidepressant-like effects of Lycium chinense Mill. and betaine in an animal model of depression. Graduate School of East-West Medical Science. Kyung Hee University. 2005.
16. 홍성유, 박선동. 柴胡가 우울증 모델 白鼠의 catecholamine에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2003;18(4):235-53.
17. 이인. 鹿茸의 항우울효과에 관한 실험적 연구. 동국대학교 대학원. 2004.
18. 이진우. 蓮子肉의 항우울 효과 및 프로티옴 분석을 통한 기전 연구. 경희대학교 대학원. 2004.
19. 이정아. CMS로 유발된 우울증 모델 흰쥐에 대한 歸脾湯의 실험적 연구. 동의신경정신과학회지. 2001;12(1):123-36.
20. 조충훈. 歸脾溫膽湯의 CMS로 유발된 우울증 모델 흰쥐에 대한 실험적 연구. 경희대학교 대학원. 2000.
21. 이승기. 分心氣飮의 우울증 모델 흰쥐에 대한 실험적 연구. 대한한의학회지. 2001;22(3):129-40.
22. 임승만. 흰쥐에 대한 補血安神湯의 실험적 연구. 경희대학교 대학원. 2001.
23. 박종흠. 天王補心丹의 항우울효과 및 monoamine 대사에 미치는 영향. 동국대학교 대학원. 2004.
24. 한윤승. 壽脾煎 추출물의 항우울효과에 관한 연구. 동국대학교 대학원. 2004.
25. 김정기. 七福飮의 항우울에 대한 실험적 연구. 동국대학교 대학원. 2005.
26. 이상택. 三精丸의 항우울에 대한 실험적 연구. 동국대학교 대학원. 2005.
27. 全國韓醫科大學 本草學敎授 編. 本草學. 서울:永林社. 1998:414-5.
28. 노정연. 鬱金 뿌리에서 분리된 ar-turmerone 화합물의 살충 및 살균활성. 서울대학교 대학원. 2000.
29. 김병수. 鬱金의 Peroxynitrite 소거 활성. 부경대학교 대학원. 2002.
30. 이정형. L1210 및 S-180 암에 작용하는 鬱金의 항암성분 및 작용강화물질에 관한 연구. 충남대학교 대학원. 1987.
31. 고광학. 鬱金에 의한 血管內皮細胞 保護 效果에 대한 연구. 원광대학교 대학원. 2005.
32. 김동영. 膽石症 豫防效果에 미치는 柴胡桂枝湯, 海金沙 및 鬱金의 影響. 경희대학교

대학원. 1990.
33. 김문곤. 鬱金의 精油成分이 家兎의 肝.腎 및 循環系 機能에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 1987.
34. 안영민. 鬱金藥針이 白鼠의 肝損傷 恢復에 미치는 影響. 상지대학교 대학원. 1998.
35. 성희근. 鬱金이 angiogenesis 抑制機轉에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 1998.
36. 조현석. 心俞.膈俞의 鬱金藥鍼이 白鼠의 高脂血症에 미치는 影響. 동국대학교 대학원. 1998.
37. 이수호. 鬱金 煎湯液이 XO/HX에 의해 損傷된 培養 心筋細胞에 미치는 影響. 원광대학교 대학원. 2002.
38. 조유경. 鬱金이 胃癌細胞에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 2004.
39. Porsolt R., Bertine A., Jalfre M. Behavioral despair in mice a primary screening test for antidepressants. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1977;229:327-36.
40. Detke M.J., Wieland S., Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. Psychopharmacology. 1995;121:66-72.
41. Detke M.J., Wieland S., Lucki I. Blockade of the antidepressant-like effects of 8 - OH-DPAT, buspirone and desipramine in the rat forced swim test by 5-HT receptor antagonists. Psychopharmacology. 1995;119:47-54.
42. 대한신경정신의학회 編. 신경정신과학. 서울:하나의학사. 1998:378-81.
43. 김영식. 가정의학 내원환자 중 우울증환자의 선별. 가정의학회지. 1999;20(11):1446-53.
44. 강형원. 우울증의 한방적 이해에 관한 문헌적 고찰. 동의신경정신과학회지. 2001;12(2):1-15.
45. 서원희, 이상룡. 울증과 우울증의 비교고찰. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1997;6(1):505-14.
46. 홍원식 編. 精交黃帝內經素問. 서울:동양의학연구원. 1981:277,282,288-9,303.
47. 虞 搏. 醫學正傳. 서울:대성출판사. 1982:515-27.
48. 張介賓. 景岳全書. 서울:杏林書院. 1975:411-7,841-2.
49. 朱震亨. 丹溪心法附餘. 서울:大星文化社. 1982:515-27.
50. 徐春補. 古今醫統. 北京:人民衛生出版社. 1991:936-43.
51. 趙尙華. 張子琳醫療經驗選輯. 山西:山西人民出版社. 1986:88-91.
52. 張伯臾. 中醫內科學. 北京:人民衛生出版社. 1988:238-46.
53. 김정제. 診療要鑑. 서울:現代醫學硏究院. 1974:224-5.
54. 李輝東, 周秀芬. 中醫精神科 臨證備要. 北京:中醫古籍出版社. 1996:108-9.