동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 10. No. 1, 1999

麝香蘇合元이 情緖反應性과 Alzheimer's disease 모델 白鼠의 學習에 미치는 影響

경희대학교 한의과대학 신경정신과 교실

홍대성 · 김종우 · 황의완

Ⅰ. 緖 論

오늘날은 社會·經濟的인 水準向上과 醫學發達로 人間의 壽命이 延長되면서, 出生率의 減少와 더불어 65세 以上의 老人 人口가 차지하는 比率이 점점 높아지는 世界 各國에서는 痴呆 患者의 增加가 醫學的·社會的 및 經濟的으로 重大한 問題가 되고 있다[7,11,21,26,42,43,157].

痴呆는 여러 原因 疾患에 의해 混同·譫妄 등의 意識障碍 없이 自己維持 및 社會生活이나 職業生活에 甚한 障碍를 招來할 정도로 記憶力·思考力·理解力·指南力·計算能力·學習能力·言語 및 判斷力 등 全體的이고 複合的인 認知機能의 低下가 後天的으로 일어난 器質性 腦症候群을 말하는 것으로, Alzheimer's disease (以下 AD)와 vascular dementia (以下 VD)가 主流를 이루고있다[3,62,93,94]. 그 중 AD는 前腦 基底部(basal forebrain)의 마이네르트 기저핵 (nucleus basalis of Meynert, nbM) 神經細胞의 死滅로 acetylcholine을 生産하는 cholineacetyl transferase (ChAT)의 減少를 招來하여 記憶力 및 여러 學習能力 低下와 集中力 障碍를 일으킨 疾患이다[26,39,82,145,140].

情緖(affect)란 주어진 그 때의 사람의 마음 속 느낌이라고 할 수 있고, 精神活動 全般에 걸쳐 크게 影響을 주며, 病的인 狀態에서는 正常的인 情緖의 誇張된 形態를 보여 憂鬱·不安·恐怖·無感動 등의 情緖反應을 보이는데[17], 이는 認知障碍와 같이 나타나는 痴呆의 主要한 症狀이다[22,26,27,30,36,59,77,75,82,84,88,93,94,97,99,123,130].

Open-field 行動 課題[29]는 情緖反應性을 檢査하기 위해 使用되며 朴 등[29]이 capsaicin이 成熟한 흰쥐의 痛覺反應과 open-field 行動에 미치는 影響을 報告하였고, two-way avoidance 課題[80,86,89,95,98]는 動物의 學習과 記憶을 檢査하기 위해 使用되며 藥物을 通한 AD 모델 白鼠의 學習效果에 對한 硏究들[107,112,118,121,131,140,152]과 같이 AD의 典型的인 類型과 治療法을 찾는 중요한 도구이다.

韓醫學的으로 痴呆에 對한 最初의 用語敍述은 明代 張景岳[74]의 [景岳全書 雜病模,癲狂痴獸篇]에 痴獸란 病名으로 言及하였고, 以後 淸代의 陳士澤[78]·錢鏡湖[75] 등도 痴獸와 呆病의 病因病機와 症狀에 關하여 比較的 자세히 說明하였다. 또한 痴呆의 主 症狀 중의 하나가 記憶力 障碍이므로, 健忘[18,20,66,72,73,83]에서도 痴呆와의 症狀的 類似性을 發見할 수 있어서 韓醫學에서는 痴呆를 呆病健忘에 根據하여 辯證施治하고 있다.

麝香蘇合元은 1107년경 陳師文[77]의 [太平惠民和劑局方]에 蘇合香元으로 最初로 收錄되었던 處方으로서, 淸熱解毒·散寒止痛·開竅安神·行氣解鬱의 效能을 지니며[1,2,9,10,13,14], 臨床的으로 主로 一切의 氣疾과 痴呆에 活用되고 있다[64].

痴呆에 對한 韓醫學的 硏究로는 黃 등[64,65]이 痴呆에 關한 韓醫學的 臨床硏究를 報告하였으며, 韓藥物이 AD 모델 白鼠의 學習에 미치는 影響을 報告한 實驗으로는 李[33]의 調胃升淸湯을 投與한 實驗과 趙[60]의 荊防地黃湯을 投與한 實驗이 있었으나, 麝香蘇合元을 投與한 實驗硏究는 아직 없었다.

이에 著者는 麝香蘇合元의 效能을 實驗的으로 糾明하고자, 情緖反應性에 미치는 影響은 open-field 行動 課題 實驗으로, AD 모델 白鼠의 學習에 미치는 影響은 two-

way avoidance 課題 實驗으로 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

Ⅱ. 實 驗

1. 藥材

本 實驗에 使用된 藥材는 慶熙醫療院 韓方製劑解說集(2集)[1]에 記載되어 있는 麝香蘇合元(HH74, 韓國, 서울, 慶熙醫療院 韓方病院 藥劑部)을 使用하였고, 1丸의 處方內容은 다음과 같다(Table Ⅰ).

Table Ⅰ. Contents of Sahyangsohapwon

藥名	生藥名	學名	用量
白 朮	Atractylodis Macrocephala Rhizoma	*Astractylis koerana* Nakai	44.4mg
唐木香	Helenii Radix	*Saussurea lappa* Clarke	44.4mg
沈 香	Aquilariae Lignum	*Aquillaria agallocha* Roxburgh	44.4mg
麝 香	Moschus	*Moschus sibiricus* Pallas	44.4mg
丁 香	Caryophylli Flos	*Eugenia caryophyllata*	44.4mg
安息香	Benzoinum	Thunberg *Styrax benzoin*	44.4mg
水牛角	Bubalus Bubalis L.	Dryander *Bubalus bubalis*	44.4mg
訶子皮	Terminaliae Fructus	Linnaeus *Terminalis chebula*	44.4mg
香附子	Cyperi Rhizoma	Retzius *Cyperus rotundus*	44.4mg
華 撥	Piperis Longi Fructus	Linne *Piper longum* Linne	44.4mg
蘇合油	Styrax Liquidus	*Liquidambar orientalis* Miller	59.6mg
乳 香	Olibanum	*Boswellia carterii* Birdwood	22.2mg
龍 腦	Borneol	*Dryobalanops aromatica* Gaertner	22.2mg
蜂 蜜	Mel	*Apis indica* Radoszkowski	452mg
Total amount			1,000mg

2. Open-field 行動 課題

1) 動物

本 實驗에 使用된 實驗動物은 대한실험동물센타에서 분양한 SPF(specific pathogen free) Sprague-Dawley 血統의 늙은 수컷 흰쥐이다. 실험전 쥐들의 몸무게는 250-300g이었고 實驗에 들어가기 전의 1주 동안 動物 飼育室 環境에 잘 적응할 수 있도록 하였다. 本 實驗室에서의 飼育期間 동안, 물과 먹이를 마음대로 먹을수 있도록 하였다. 飼育期間 동안 실내 조명을 타이머에 연결하여 낮과 밤의 주기를 각각 12시간으로 조정하였다. 쥐와 같은 夜行性 動物이 정상적으로 활동하는 밤 주기를 오전 10시부터 오후 10시까지로, 낮 주기를 오후 10시부터 익일 오전 10시까지로 조정하였다. 이러한 주기에 맞추어 모든 實驗은 쥐들의 활동 주기인 밤 주기에 해당되는 시간대에 이루어졌다. 藥物의 經口投與 前에 對照群(以下 control group), 實驗群(麝香蘇合元 投與群, 以下 sample group)으로 구분하였다. 對照群과 實驗群은 각각 同一 用量의 賦形劑와 麝香蘇合元을 먹인 集團을 말한다. 사육실의 온도는 21±2℃, 습도는 50±5%로 유지하고, 시간당 20분씩 환풍기를 작동시켜 환기를 하고 항균 필터가 내장된 공기청정기를 사용하여 사육실의 공기를 깨끗하게 유지하며, 사육 상자의 깔짚은 3일에 한 번씩 갈아주고 먹이와 물은 動物들이 항상 먹을 수 있도록 충분히 제공하였다.

2) 實驗 裝置

檢液을 投與한지 8주가 지난후 open-field 行動을 측정하였다. 實驗에 사용된 open-field는 75×75×30cm크기의 검은 나무상자이다. 뚜껑은 철망으로 만들어져 있고, 상자 한쪽면의 끝에 15×15×15cm 크기의 출발상자가 있고, 출발상자와 open-field 사이에는 내리닫이 문이 장치되어 있다. 상자의 바닥에는 15cm 간격으로 흰선이 바둑판 모양으로 그어져 있다. 상자의 중앙 약 60cm 위에 장치된 백열전구(100W)로 實驗場面을 비추어 實驗動物을 情緖的으로 覺醒시켰다.

3) 檢液의 投與

흰쥐를 13마리의 control group과 15마리의 sample group으로 나누었다. Sample group은 麝香蘇合元 엑기스(2g/Kg)를 증류수로 희석하여 1일 1회 2ml씩 매주 6회로 8주간 經口投與하였다. Control group은 同一 用量의 賦形劑를 投與하였다.

4) 情緖反應性 檢査

事前에 30분간 行動觀察室에 적응시킨 實驗動物을 출발상자에 넣고 1분 간 적응시킨후, open-field로 통하는 문을 열고, 動物이 출발상자를 떠나 open-field로 나가면 문을 닫고 出發潛在期(start latency)를 기록하였다. 그후 5분 동안 動物이 바둑판 모양의 격자를 밟고 지나간 步行活動(locomotion)과 앞발을 들고 뒷발로 서는 일어서기(rearing) 및 모퉁이에서 다른 모퉁이로 가로질러 가는 行動(crossing behavior)을 측정하였고, 步行活動·일어서기·가로지르기를 合하여 全體活動性을 측정하였다. 出發潛在期·步行活動·일어서기·가로지르기·全體活動性을 情緖反應性의 行動的 指標로 使用하였다.

3. Two-way avoidance 課題

1) 動物

本 實驗에 사용된 實驗動物은 대한실험동물센타에서 분양한 SPF(specific pathogen free) Sprague-Dawley 血統의 수컷 흰쥐이다. 실험 전 쥐들의 몸무게는 230-250g이었고 시술에 들어가기 전의 2주 동안 動物 飼育室 環境에 잘 적응할 수 있도록 하였다. 本 實驗室에서의 飼育期間 동안, 물과 먹이를 마음대로 먹을 수 있도록 하였다. 飼育期間 동안 실내 조명을 타이머에 연결하여 낮과 밤의 주기를 각각 12시간으로 조정하였다. 쥐와 같은 夜行性 動物이 정상적으로 활동하는 밤 주기를 오전 10시부터 오후 10시까지로, 낮 주기를 오후 10시부터 익일 오전 10시까지로 조정하였다. 이러한 주기에 맞추어 모든 實驗은 쥐 들의 활동 주기인 밤 주기에 해당되는 시간대에 學習이 이루어졌다. 藥物의 經口投與 前에 對照群(以下 control group), 實驗群(麝香蘇合元 投與群, 以下 sample group), 模擬損傷群(以下 sham group)으로 구분하였다. control group과 sample group은 마이네르트 기저핵(nucleus basalis of Meynert, nbM)을 損傷하고 각각 同一 用量의 賦形劑와 麝香蘇合元을 먹인 集團을 말하고, sham group은 이 부위에 電極을 삽입하지만 損傷을 가하지 않고 同一 用量의 賦形劑를 먹인 集團을 지칭한다. 시술후에 각 쥐는 개별로 사육되었다. 사육실의 온도는 21±2℃, 습도는 50±5%로 유지하고, 시간당 20분씩 환풍기를 작동시켜 환기를 하고 항균필터가 내장된 공기 청정기를 사용하여 사육실의 공기를 깨끗하게 유지하며, 사육 상자의 깔짚은 3일에 한 번씩 갈아주고 먹이와 물은 動物들이 항상 먹을 수 있도록 충분히 제공하였다.

2) 實驗 裝置

本 實驗의 學習을 위해 two-way avoidance(兩方回避) 裝置가 사용되었다. 兩方向 能動的 回避學習을 위하여 Lafayette 회사의 모델 85013을 개조하여 사용하였다. 이 상자는 동일한 크기의 두 방으로 나뉘어 있으며, 양쪽 방의 뚜껑에는 각 시행의 시작을 알리는 警告信號(즉, 條件刺戟, CS)를 줄 수 있도록 백열전구(24V, 10W)가 달려 있고, CS가 제시되는 기간 이외에는 왕복상자의 내부를 어둡게 하였다. 각 방의 바닥에는 電氣衝擊을 實驗動物의 발바닥에 줄 수 있도록 밑면에 스테인레스 스틸 격자를 설치하였다. 두 방 사이에는 7×7cm의 통로가 있어 動物이 자유롭게 오고 갈 수 있게 하였다. 각 방의 벽에는 2개의 광전센서가 부착되어 있어서 動物이 어느 방에 있는지 또 두 방 사이를 얼마나 많이 옮겨 다녔는지에 대한 신호를 발생시킬 수 있도록 하였다. 無條件刺戟을 제시하기 위한 電氣衝擊 發生機와 條件刺戟用 白熱電球, 回避 또는 逃避反應을 測定하기 위한 광전센서 등은 모두 컴퓨터를 通해 統制하였다

3) 實驗 節次

(1) 施術

nbM 損傷과 模擬損傷을 위한 시술 당시 쥐들의 몸무게는 300-330g이었다. 痲醉는 Nembutal(pentobarbital sodium; 50mg/kg)을 사용하였으며 복강주사했다. 충분히 痲醉된 후 시

술 부위의 털을 깎아내고 腦定位裝置(sterotaxic instrument)에 쥐의 머리를 固定시켰다. 절개할 부위를 깨끗이 하고 소독한 후 목표가 되는 부위의 두피를 절개하였다. 두개골이 노출된 후 목표부위의 두개골을 치과용 드릴로 천공하였다.

損傷部位는 Paxinos와 Watson[92]의 腦圖鑑을 참고하여 目標部位(Bregma 후방:1.40mm, 각 측방:±2.4mm, 직하방:7.2 mm)에 損傷用 電極을 삽입하였다. 損傷用 電極은 스테인레스 스틸로 만들어진 곤충핀이고 損傷을 위해 電極의 끝부분을 0.5mm 노출시키고 나머지는 에폭시로 절연하였다. 損傷群의 경우 목표부위에 삽입된 電極에 損傷장치의 陽極을 연결하고 陰極은 직장에 삽입된 電極과 연결하였다. 損傷을 위해 15초동안 1mA의 전류를 흘려보냈다. 模擬損傷 動物의 경우에는, 전류를 흘려보낸 절차만을 제외하고 나머지 절차는 동일하게 처치하였다. 처치가 끝난 뒤 두피를 봉합하고 마이신을 1ml 주사한 후 痲醉에서 깨어날 때까지 온도와 습도를 유지시켰다.

(2) 檢液의 投與

흰쥐를 13마리의 control group과 12마리의 sample group 및 8마리의 sham group으로 나누었다. Sample group은 蘇香蘇合元 엑기스(2g/Kg)를 증류수로 희석하여 1일 1회 2ml씩 매주 6회로 8주간 經口投與하였다. Control group과 sham group은 同一 用量의 賦形劑를 投與하였다.

4) 學習 檢査

먼저 兩方回避 裝置에 動物을 놓고 5분동안 適應과 探索을 위하여 아무런 자극을 가하지 않았다. 5분이 지나면 條件刺戟(10W 불빛, 10초)을 제시하고, 條件刺戟 제시 5초 후에 바닥에 깔린 스테인레스 스틸 격자를 通해 無條件刺戟(0.2mA, 5초)을 가했으며 條件刺戟과 無條件刺戟이 함께 종료되도록 하였다. 施行間 間隔은 55~65초로 평균 60초가 되도록 무선적으로 변화시켰다. 하루 한 번 學習시켰고, 한 回期는 30시행으로 구성되었다. 回避反應의 指標로는 條件刺戟이 제시되는 동안 다른 방으로 動物이 옮겨가면 回避反應을 한 것으로, 條件刺戟이 있음에도 다른 방으로 옮겨가지 않고 전기충격을 받은 후에 움직이면 逃避反應으로 간주하였다. 전기충격을 받았음에도 다른 방으로 옮겨가지 않았으면 失敗反應으로 하였다.

學習동안 측정되는 反應으로서는 反應潛在期(條件刺戟 제시후 10초동안 측정함)와 回避反應의 횟수를 기록하였다. 反應潛在期를 學習效率性으로 삼았고, 回避反應數를 學習指標로 삼았다.

4. 統計 處理

각 측정치는 SPSS ver.7.51 프로그램을 이용하여 Mean±S.E.(standard error)로 표시하였다. 각 group의 成績에 對한 차이를 分析하기 위해서 F검증에 의해 資料處理하였다. 統計的 有意水準은 $P<0.05$로 설정하였다.

Ⅲ. 實驗成績

1. Open-field 行動 課題

蘇香蘇合元이 情緖反應性에 미치는 影響을 알아보기 위해서 open-field에 5분 간 노출시킨 동안 두 集團의 動物들이 나타낸 反應은 다음과 같다.

1) 出發潛在期(start latency)

動物이 낯선 넓은 장소로 나갈 때까지 소요된 시간을 측정한 것으로 不安水準이 낮을수록 出發潛在期(sec.)가 짧아진다. Control group의 경우 27.08±7.51sec, sample group은 23.15±5.98sec의 成績을 나타내어 sample group이 control group에 비해 더 빨리 낯선 장소으로 나가는 傾向은 있으나, 그 차이가 統計的으로 有意하지는 않았다 ($p>0.05$, Table Ⅱ, Fig. 1).

Table Ⅱ. Effect of Sahyangsohapwon on the Start Latency of Rats in the Open-Field

	No. of animanls	Start Latency (sec.)	t-score
Control group	13	27.08±7.51[n]	1.66
Sample group	15	23.15±5.98	

a) : Mean±S.E. (sec.)

Control group : a group treated with vehicle

Sample group : a group treated with Sahyangsohapwon extract

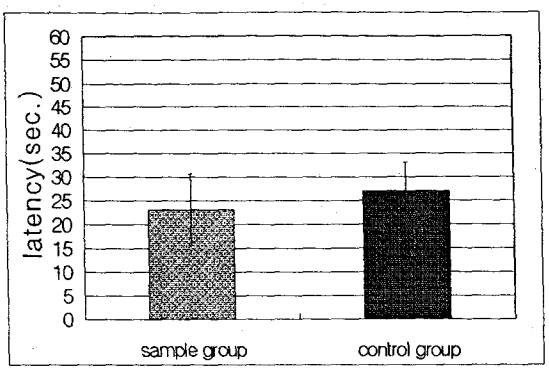


Fig. 1. Effect of Sahyangsohapwon on the start latency of rats in the open-field.

2) 步行活動(locomotion)

動物들이 낯선 넓은 장소에서 얼마나 많이 돌아다녔는가를 알아보기 위해서 측정하는 行動으로 不安水準이 낮을수록 步行活動(건너간 격자수)을 많이한다. Control group의 경우 84.54±3.55개, sample group은 116.93±6.41개의 成績을 나타내어 sample group이 control group에 비해 有意하게 많은 步行活動을 나타내었다($p<0.01$, Table Ⅲ, Fig. 2). 이는 낯선 환경에서 sample group이 control group에 비해 不安水準이 낮은 것으로 해석할 수 있다.

Table Ⅲ. Effect of Sahyangsohapwon on the Locomotion of Rats in the Open-Field

	No. of animanls	Locomotion (No. of lattices)	t-score
Control group	13	84.54±3.55[a)]	4.23
Sample group	15	116.93±6.41**	

a) : Mean±S.E. (No. of lattices)

** : statistically significant ($p<0.01$)

Control group : a group treated with vehicle

Sample group : a group treated with Sahyangsohapwon extract

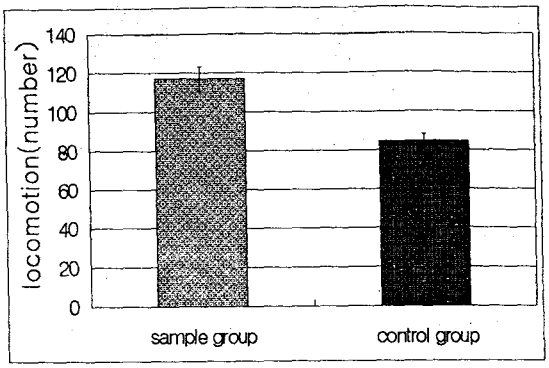


Fig. 2. Effect of Sahyangsohapwon on the locomotion of rats in the open-field.

3) 일어서기(rearing)

動物이 뒷발을 바닥에 대고 앞발을 들고 일어서는 行動으로 步行活動과 마찬가지로 不安水準이 낮을수록 일어서기(횟수)를 많이한다. Control group의 경우 7.46±0.57회, sample group은 10.13±0.95회의 成績을 나타내어 sample group이 control group에 비해 有意하게 많은 일어서기를 하였다($p<0.05$, Table Ⅳ, Fig. 3). 이 역시 낯선 환경에서 sample group이 control group에 비해 不安水準이 낮은 것으로 해석할 수 있다.

Table Ⅳ. Effect of Sahyangsohapwon on the Rearing of Rats in the Open-Field

	No. of animanls	Rearing (number)	t-score
Control group	13	7.46±0.57[a)]	2.33
Sample group	15	10.13±0.95*	

a) : Mean±S.E. (number)

* : statistically significant ($p<0.05$)

Control group : group treated with vehicle

Sample group : group treated with Sahyangsohapwon extract

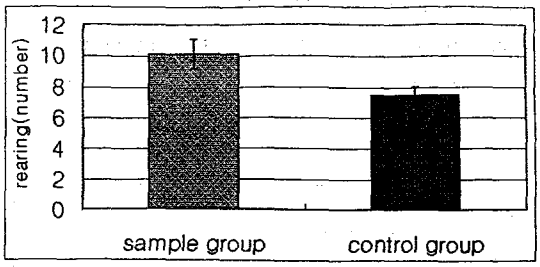


Fig. 3. Effect of Sahyangsohapwon on the rearing of rats in the open-field.

4) 가로지르기(crossing behavior)

넓은 장소에 노출된 動物이 모퉁이에서 한 가운데를 가로질러 다른 모퉁이로 가는 行動으로 步行活動과 마찬가지로 不安水準이 낮을수록 가로지르기(모퉁이에서 가로질러 모퉁이로 간 횟수)를 많이한다. Control group의 경우 5.54±1.50회, sample group은 9.20±1.67회의 成績을 나타내어 sample group이 control group에 비해 가로지르기를 많이 한 傾向은 있었으나, 그 차이가 統計的으로 有意하지는 않았다($p>0.05$, Table V, Fig. 4).

Table V. Effect of Sahyangsohapwon on the Crossing Behavior of Rats in the Open-Field

	No. of animanls	Crossing Behavior (Number)	t-score
Control group	13	5.54±1.50[a)]	1.50
Sample group	15	9.20±1.67	

a) : Mean±S.E. (Number)

Control group : a group treated with vehicle

Sample group : a group treated with Sahyangsohapwon extract

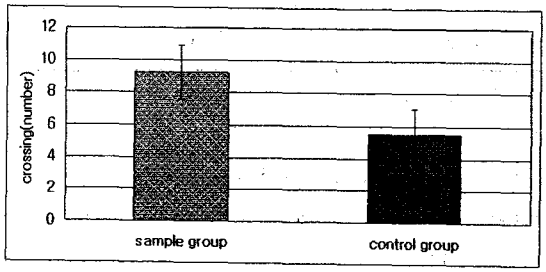


Fig. 4. Effect of Sahyangsohapwon on the crossing behavior of rats in the open-field.

5) 全體活動性(total activity)

步行活動·일어서기·가로지르기를 모두 合한 것이다. 이는 動物들이 開放場과 같은 새로운 장소에서 얼마나 많은 活動性을 나타내는지를 알아보기 위해서 산출하는 것으로 不安水準이 낮을수록 活動을 많게 한다. Control group의 경우 97.54±4.70, sample group은 136.27±7.92의 成績을 나타내어 sample group이 control group에 비해 有意하게 많은 全體活動性을 나타내었다($p<0.01$, Table VI, Fig. 5).

이상의 結果를 종합해 보면, 麝香蘇合元 처치에 의해 낯선 상황에서 측정한 動物의 不安水準 또는 情緖反應性이 더 낮아졌음을 시사한다. 즉, 藥物處置에 의해 動物의 情緖的 安定性이 높아진 것으로 생각된다.

Table VI. Effect of Sahyangsohapwon on the Total Activity of Rats in the Open-Field

	No. of animanls	Total activity	t-score
Control group	13	97.54±4.70[a)]	4.05
Sample group	15	136.27±7.92**	

a) : Mean±S.E.

** : statistically significant ($p<0.01$)

Control group : group treated with vehicle

Sample group : group treated with Sahyangsohapwon extract

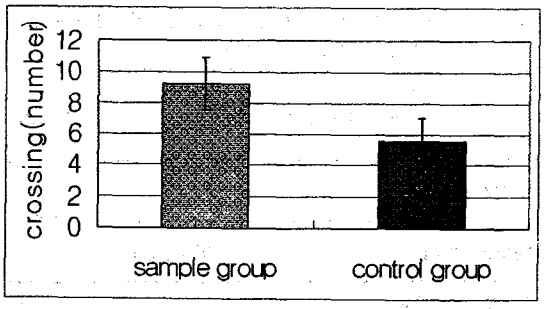


Fig. 5. Effect of Sahyangsohapwon on the total activity of rats in the open-field.

2. Two-way avoidance 課題

1) 反應潛在期(response latency)

回避時間(5초)과 逃避時間(5초)을 합쳐서 動物이 다른 방으로 이동하기 까지 걸린 時間으로 條件刺戟에 대해 얼마나 效率的으로 反應하였는가 를 보여준다.

각 群의 平均 反應潛在期는 control group의 경우 1回期에서 6717±134msec, 2回期에서 5416±160msec, 3回期에서 5252±148msec의 成績을 나타냈고, sample group의 경우 1回期에서 6724±155msec, 2回期에서 4642±139 msec, 3回期에서 4914±148msec의 成績을 나타냈으며, sham group의 경우 1回期에서 4357±144msec, 2回期에서 3125±115msec, 3回期에서 3091±98msec의 成績을 나타냈다(Table Ⅶ, Fig. 6).

分析 結果 回期1 ($F(2, 987)=71.530$, $P<0.000$), 回期2 ($F(2, 987)=54.173$, $P<0.000$), 回期3 ($F(2, 987)=55.045$, $P<0.000$)으로서 모든 回期별로 集團간 차이가 있었다. 어느 集團간에 차이가 있는지 확인하기 위해서 死後分析한 結果, 損傷群들(control group과 sample group)과 sham group간에 $p<0.000$ 水準에서 차이가 나타났다. 이것은 nbM 損傷이 two-way avoidance 課題 修行時 潛在期에 影響을 미치는 것을 말한다. 藥物效果를 알아보기 위해서 control group과 sample group을 比較分析하였을 때, 回期2에서 sample group이 control group보다 $p<0.000$ 水準에서 潛在期가 짧았다. 이것은 蘇香蘇合元을 投與한 群의 學習修行이 control group보다 더 좋았다는 것을 의미한다.

Table Ⅶ. Effect of Sahyangsohapwon on Avoidance /Escape Behavior of nbM lesioned Rats in Two-Way Avoidance Task

	No. of animanls (trial/1session)	Response Latency (msec.)		
		1st session	2nd session	3rd session
Control group	13 (30)	6717±134[a)]	5416±160	5252±148
Sample group	12 (30)	6724±155	4642±139***	4914±148
Sham group	8 (30)	4357±144	3125±115	3091±98

a) : Mean±S.E. (msec.)

*** : statistically significant ($p<0.000$)

Control group : a group treated with nbM lesion and vehicle

Sample group : a group treated with nbM lesion and Sahyangsohapwon extract

Sham group : a group treated with sham operation and vehicle

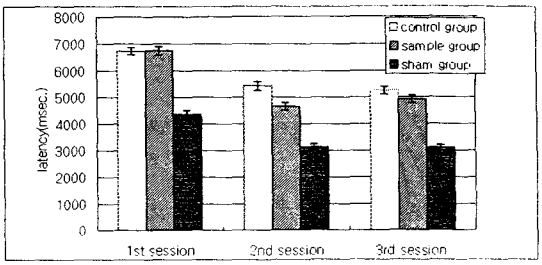


Fig. 6. Effect of Sahyangsohapwon on avoidance/escape behavior of nbM lesioned Rats in two-way avoidance task.

2) 回避反應數(number of avoidance response)

불빛(cs) 提示 후 5초 이내에 몇번 다른 방으로 移動하였는가를 말하며, 學習이 이루어진 정도를 알려준다.

回避反應數는 control group의 경우 1回期에서 5.85±1.41회, 2回期에서 14.23±2.89회, 3回期에서 15.69±2.56회의 成績을 나타냈고, sample group의 경우 1回期에서 7.92±1.94회, 2回期에서 16.83±2.29회, 3回期에서 15.42±2.81회의 成績을 나타냈으며, sham group의 경우 1回期에서 14.38±1.62회, 2回期에서 22.88±0.89회, 3回期에서 23.88±1.64회의 成績을 나타냈다.

損傷群들(control group과 sample group)과 sham group간의 回避反應數에서 有意한 차이가 나타났다($F(2, 96)=7.838$, $p<0.001$). 그러나 control group과 sample group간에는 有意한 차이가 없었다(Table Ⅷ, Fig. 7).

Table Ⅷ. Effect of Sahyangsohapwon on the Number of Avoidance response of nbM lesioned Rats in Two-Way Avoidance Task

	No. of animanls (trial/1session)	Avoidance Response (number)		
		1st session	2nd session	3rd session
Control group	13 (30)	5.85±1.41[a)]	14.23±2.89	15.69±2.56
Sample group	12 (30)	7.92±1.94	16.83±2.29	15.42±2.81
Sham group	8 (30)	14.38±1.62	22.88±0.89	23.88±1.64

a) : Mean±S.E. (number)

Control group : a group treated with nbM lesion and vehicle

Sample group : a group treated with nbM lesion and Sahyangsohapwon extract

Sham group : a group treated with sham operation and vehicle

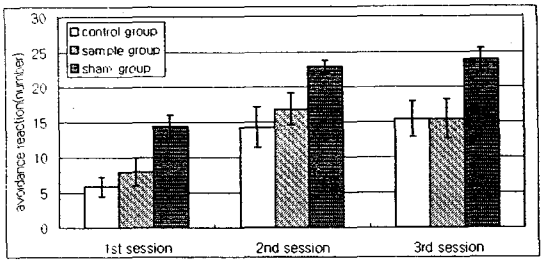
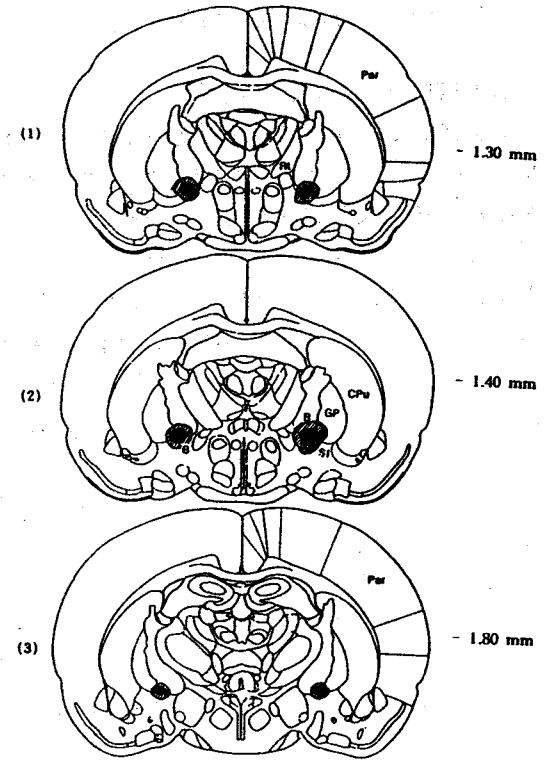


Fig. 7. Effect of Sahyangsohapwon on the number of avoidance response of nbM lesioned Rats in two-way avoidance task.

3) 組織檢査 結果

損傷 部位의 位置를 確認하기 위해서 實驗이 종료된 다음 날 腦組織을 摘出하여 檢査하였다. 먼저 80mg/kg의 痲醉劑(Nembutal)를 腹腔 注射하여 動物을 깊이 痲醉시켰다. 心臟을 通해 0.9% 生理食鹽水로 몸에서 血液을 제거한후 10% 포르말린 溶液으로 還流시켜서 固定시킨 다음 腦를 摘出하였다. 摘出 즉시 10% 포르말린 溶液에 담가 1일동안 固定시킨 후 sucrose 溶液에 2일 정도 담가두었다가 冷凍切片機로 切片내었다. 腦組織은 30㎛두께로 잘라 cresyl violet으로 染色하였다. 染色된 腦切片을 顯微鏡으로 관찰하여 損傷 部位를 확인하고 撮影하였다(Fig. 8).



B : basal nu Meynert, CPu : caudate putamen, GP : globus Pallidus

Par : parietal cortex, Rt : reticular thal nu, SI : substantia inominata

Fig. 8. Diagram of the level of nbM lesion (1)-1.30mm (2)-1.40mm (3)-1.80mm from the bregma. Shaded portion indicates the lesion. Outer part shows maximal injury area, and inner dark part shows minimal injury area.

Ⅳ. 考 察

1990年 우리 나라의 65歲 以上 老人 人口는 약 5.0%이며, 2000年代에는 약 6.8%, 2020年에는 거의 12.5% 水準에 이를 것으로 推算되며[4,5,16,42,43)], 老人 人口의 增加에 따라 痴呆의 發病率과 有病率은 必然的으로 增加되리라 생각된다[21,27,30,42,43,50,55)]. 미국에서 65세 以上 老人들의 痴呆의 有病率은 11-12%가 輕度의 痴呆를 가지고 있고, 6% 정도가 中等度의 痴呆를 가지고 있는 것으로 報告되고 있으며[90)], 우리 나라에서는 痴呆의 有病率이 9.5%(輕度의 痴呆

有病率 : 6.2%, 中等度의 痴呆 有病率 : 3.3%)[50] 내지 10.8%로 報告된 바 있다[38,137].

그러나 痴呆의 역학적 연구는 硏究者마다 서로 다른 痴呆의 基準을 사용하고 있고, 硏究對象의 特性도 서로 다르기 때문에 資料를 해석하는데 문제가 있으며, 이에 따라 有病率도 차이가 난다. 이러한 限界가 있긴 하지만 많은 硏究들이 痴呆의 有病率에는 地域的·人種的으로 差異가 있음을 報告하고 있다. 예를 들어 西歐에서는 AD의 有病率이 VD보다 높은 반면[83,85,134], 아시아에서는 비슷하거나 도리어 낮다고 하나[125,127,150], 최근의 硏究 結果는 한국·일본·홍콩 등에서 西歐와 같이 AD의 有病率이 VD보다 높다고 報告하고 있다[38,49,50,109,132,137].

프랑스 醫學者인 Pinel에 의해 처음으로 記述된 痴呆는 單一 疾患이기보다는 認知機能(cognitive function)의 低下를 나타내는 여러 疾患들에 對한 보다 包括的인 槪念이라 할 수 있다[33,82]. 즉 一定 水準에 도달한, 또는 한번 習得된 知的 能力이 腦의 變性疾患·腦腫瘍·水痘症·神經系感染症·血管性 疾患·外傷 및 低酸素症·代謝性 및 毒性 疾患 등의 原因 疾患에 의해 後天性의 全體的이고 複合的인 認知機能의 低下 내지는 障碍를 招來한 보다 包括的인 槪念이다[30,33,57,94].

그중 AD는 1907년 Alois Alzheimer가 최초로 言及하였고[7,39,45,84,96,124], 자신도 모르는 사이에 시작되어 5-15년에 걸쳐서 漸進的으로 進行되며, 病理學的으로는 全體的인 腦萎縮 및 側腦室의 擴大와 組織學的으로는 神經元纖維變化(neurofibrillary tangle, NEF) 및 老人斑(senile plaque)의 所見을 보인다[6,7,15,25,26,41,45,46,48,56,84,88,93,94,96,99,123,124,145,156].

AD의 病因論에 對해서는 아직 明確하게 밝혀지지 않았지만, 이전의 많은 動物實驗 및 臨床硏究의 結果를 토대로 최근에는 遲延性 virus의 侵犯·ACh量의 缺乏·prion 免疫異常·aluminum 및 기타 金屬 物質을 포함한 環境毒性物質의 影響·遺傳子 異常 등의 假說들이 주로 받아들여지고 있으며, 이러한 多樣한 要因으로 인해서 臨床的으로나 病理學的으로 特徵的인 樣相을 나타낸다[25,26,57,82,88,94,96,99,110,116,123,143,155].

또한 危險因子로는 年齡·性別·敎育水準·AD의 家族歷·Down 症候群의 家族歷·頭部損傷의 過去歷·藥物濫用·食水의 aluminum量·器質性 溶媒에 露出된 作業經歷·calcium의 缺乏程度 등이 報告되고 있다[25,26,27,45,47,55,56,82,106,111,124,137,145,155].

AD患者의 腦에서는 前腦 基底部(basal forebrain)의 nbM 神經細胞가 70-80% 以上 死滅되어 있어 神經傳達物質인 acetylcholine을 생산하는 cholineacetyl transferase (ChAT)의 活性度도 70-80%로 현저하게 減少되어 있다. 즉, AD患者는 基底前腦 choline性 體系내의 nbM 神經細胞의 死滅로 acetylcholine을 生産하는 ChAT의 減少를 초래하여 記憶力 및 여러 學習能力 低下와 集中力 障碍를 초래한다[26,39,82,145,140].

AD의 症狀은 行動學的 側面에서 보면 記憶力 障碍가 가장 顯著한 症狀으로 보통 初期에 나타난다. 記憶力은 최근의 사건에 대해 損傷되어 있으며, 상대적으로 오래된 사건에 對한 記憶은 비교적 잘 維持되고 있다. 점차 病이 진행되면서 記憶力 이외에도 注意集中, 言語機能, 時·空間의 知覺機能, 數理計算, 視覺·聽覺·嗅覺 등의 知覺機能, 問題解決 能力 및 判斷力 障碍가 발생하고, 憂鬱·不安·恐怖·無感動(apathy)·性格變化·過敏性·失行症(apraxia) 등도 흔히 同伴된다. 言語的 能力과 社會的 適應技術은 비교적 오랫동안 維持되기도 한다. 어떤 患者들은 꽤 능란하게 話術을 구사할 수 있어서 正常인 것처럼 보이기도 한다. 偏執症的 妄想이나 錯覺 및 幻覺은 病의 後期段階에서 나타난다. AD患者 들의 절반정도는 行動學的 障碍가 뚜렷하지않고, 患者에 따라 다양하게 나타난다. 어떤 患者들은 時·空間 知覺機能이 損傷되었으나 言語的 機能은 維持되고, 또 어떤 患者들에서는 이와 反對樣相을 보이기도 한다. 이런 症狀의 多樣性은 腦의 어느 부분이 얼마나 甚하게 損傷되었느냐에 달려 있기 때문이다[22,26,27,30,36,82,84,88,93,94,97,99,123,130].

AD를 가지고 있는 患者의 症狀 經過를 획일적으로 說明하기 어려우나, 대개 記憶損傷이 주된 第1期와 甚한 錯亂狀態의 第2期 및 重症 痴呆段階인 第3期로 進行되어 간다[15,36,84,88,94]. 일반적으로 症狀은 서서히 進行되는 것이 特徵이고, 發病 後 약 5-12년 정도로 生存하는 것으로 報告되고 있으며, 마지막 段階에서는 患者들은 침대위에서만 생활하다가 말이 없고 硬直되며 肺炎·敗血症·蕁瘡 등에

의해 生을 마감하게 된다[30,82,88,94,97].

AD의 確診은 生檢이나 剖檢을 通한 病理·組織學的인 所見에서만 내려질 수 있으나[7,60,123], 臨床的인 檢査 (MMSE, MSQ)[23,27,31,32,34,35,37,123,127,130]와 放射線 檢査 (CT, MRI) 및 核醫學 檢査 (SPECT, PET) 등도 널리 使用되고 있다[27,61,84,88,123,124,130,138,145].

AD의 治療라는 것은 原因이 아직까지 分明하게 밝혀지지 않은 상태이기 때문에 疾病의 原因을 根本的으로 除去하는 것이 아니고 患者의 症勢를 가볍게 하는 것이며, 일부의 治療 가능한 AD를 제외하고는 현재까지는 悲觀的이다. 그러므로 認知機能을 改善시키기 위한 藥物開發이 활발히 진행되고 있으나 불행히도 이들 藥物療法은 아직은 기대할 만한 것이 없다[33,46,51,88,145]. 현재까지 硏究되어 臨床에서 사용하고 있는 藥物은 acetylcholine 前驅體(Acetylcholine precursor), acetylcholine 分解酵素 抑制劑(Acetylcholinestrase inhibitor), calcium 通路 遮斷劑(Calcium channel blocker), hormone 療法(Hormone therapy), 神經 펩타이드, 抗炎症 治療劑(anti-inflammatory drug) 등으로 分類할 수 있다[7,115,135,139,144].

Acetylcholine precursor인 choline·lecithin·acetyl carnitine을 投與하는 臨床實驗을 여러번 실시했으나, 前驅體 物質이 腦血管 관문을 잘 通過하지 못하고, 效果가 短期間이란 缺點때문에 현재는 주목받지 못하고 있어서[7,113], AD患者의 腦 속에 남아있는 acetylcholine 傳達物質을 效果있게 사용할수 있도록 acetylcholine 受容體인 muscarinic 혹은 nicotinic agonists를 자극하는 藥物이 硏究開發되고 있다[91,115,128]. 최근의 硏究로는 Arendash GW 등[102,126,152]이 nicotine과 nicotinic agonists가 AD 白鼠의 學習을 향상시킨다고 報告하였다.

Acetylcholinestrase inhibitor는 현재까지 AD患者를 治療하는데 가장 效果的이며, 그중에서도 tacrine(tetrahydro aminoacridine)은 動物實驗·臨床實驗을 通하여 AD患者의 記憶力을 높이는데 큰 效果가 있다고 報告하고 있다[107,115,120,128,132,133]. tacrine을 投與하고 있는 半數 以上의 患者들이 肝毒性(hepatotoxicity)·腹痛·惡心·頻脈 등의 副作用을 일으켜 문제가 되고 있음에도 불구하고[46,87], 현재 FDA의 認可를 받아 사용되고 있는 藥物이다[45,81,87,132,133]. 최근의 硏究로는 Hasegawa K 등[119,120,144]은 donepezil이 AD患者의 認知力을 높인다고 報告하였고, Bores GM 등[104,131,151]은 GAL(galanthamine hydrobromide)·TAK-147·P10358의 效果에 對하여 報告하였다.

AD患者의 腦에서 神經細胞가 대량으로 死滅하는 이유가 神經細胞 안에 있는 calcium의 濃度가 높기 때문이라는 學說이 있는데, 이러한 假說을 立證하기 위하여 Calcium channel blocker를 AD患者에게 投與하는 臨床實驗이 시도되고 있고[135], Tollefsen GD[153]와 Weiss JH 등[158]은 各各 Nimodipine와 Nifedipine이 AD의 豫防에 效果가 있다고 報告하고 있다.

AD患者에게는 副腎皮質刺戟 hormone(ACTH)과 타이로트로핀分泌 hormone(TRH) 및 estrogen 등이 不足하다는 報告가 있다[7]. 閉經期 以後 女性들에게 AD의 發病率을 조사해본 結果, estrogen을 사용하고 있는 女性들이 사용하지 않는 女性들에 비해 發病率이 절반 이하라고 한다. 그러나 estrogen이 AD의 發病을 豫防할 수는 있지만 發病한 다음에 記憶力과 認知力을 회복하는 데는 별로 效果的이지 않다고 報告되었으며[7,56,129,136], AD에 對한 臨床實驗에서 ACTH와 TRH는 아무런 效果가 없다고 報告하고 있다[7,115,122].

神經 펩타이드의 하나인 endorphin을 抑制하는 naloxone이 acetylcholine 分泌를 增加시켜 患者의 症狀 回復에 效果가 있다는 報告가 있었으나, 臨床實驗 結果 별다른 效果가 없었다. 또한 動物實驗 結果 vasopressin을 投與한 후 學習效果가 向上되어 臨床實驗을 하였으나 아무런 效果가 없었다[130,144]. 최근의 硏究로는 Fujiwara M 등[113]이 白鼠의 空間 認知力 障碍에 關한 arginine-vasopressin의 效果에 對하여 報告하였다.

AD患者의 腦를 神經·病理學的으로 檢査해 보면 T림프세포·미크로 글리아·보체 protein·主要組織適合 컴플렉스 抗原과 같이 免疫 活性化에 의해서 나타나는 細胞나 protein이 대량으로 增加되어 있다. 이러한 免疫 活性을 억제하기 위해서 류마티스와 같은 炎症 疾患에 사용하는 anti-inflammatory drug를 AD患者를 治療하는 데 應用하고자 하는 硏究가 활발히 進行되고 있다[101,115,129].

韓醫學에서는 人間의 壽命을 대략 100歲에서 120歲로

보고있으며[71], [皇帝內經 素問, 上古天眞論][20]에서는 腎臟精氣의 盛衰에 의한 人體의 生長發育과 老衰에 關係함을 說明하고 있고, [皇帝內經 靈樞, 天年篇][19]에서는 "六十歲心氣始衰故憂悲 血氣解惰 故好臥…八十歲 肺氣虛 魄離 故言善誤"'라 하여 老化에 따른 精神的인 變化를 說明하고 있으며, 이를 老化와 함께 나타나는 生理的 症狀으로 認識하고 있었던 것으로 볼 수 있겠다.

韓醫學的으로 痴呆에 對한 最初의 用語敍述은 明代 張景岳[74]의 [景岳全書 雜病模,癲狂痴獃篇]에 痴獃란 病名으로 言及하고 있으며, 以後 淸代의 陳士澤[78]·錢鏡湖[75] 등도 痴獃와 呆病의 病因病機와 症狀에 關하여 比較的 자세히 說明하였으나, 年齡과 老化에 對한 言及이 없어 AD와 꼭 부합하는 지는 확인할 수 없지만 精神病的 行動障碍에 있어서는 많은 類似點이 발견된다. 또한 痴呆의 主 症狀 중의 하나가 記憶力 障碍이므로, 健忘[18,20,66,72,73,83]에서도 痴呆와의 症狀的 類似性을 발견할 수 있어서 痴呆를 呆病·健忘에 根據하여 辯證施治하고 있으며, 歷代 文獻을 토대로 하여 痴呆의 病因病機·症狀·治法을 살펴보면 다음과같다.

痴呆의 病因病機에 對하여 [黃帝內經 素問, 調經論][20]에서는 "血幷於上 氣幷於下 心煩惋善怒 血幷於下 氣幷於上 亂而善忘"라 하여 氣血의 紊亂이 記憶障碍의 原因이 된다고 보았고, 張[74]은 "痴獃症 凡平素無痰而或以鬱結 或以不遂 或以思慮 或以疑惑 或以驚恐而漸致痴獃…"라 하여 情緖的인 問題로 보았고, 또한 "此其逆氣在心 或肝膽二經氣有不淸…"라 하여 逆氣가 心에 있거나 肝膽二經의 氣不淸을 病因으로 보았다. 陳[78]은 "此等症雖有祟憑之 實亦胸腹之中 無非痰氣…"라 하여 胸腹中의 痰을 病因으로 보았고, 또한 "呆病乃鬱抑不舒 憤怒而成者有之"라 하여 情緖의 過不及으로도 痴呆가 발생할 수 있음을 言及하고 있다. 錢[75]은 "老人之善忘 此乃肝氣之滯 非心腎之虛耗也…夫肝氣最急 鬱則不能急矣…以致心腎兩相閒 隔而兩遺忘也"라 하여 肝氣鬱結로 心腎不交가 되어 健忘을 發한다고 說明하고 있고, "呆病之成 必有其因 大約其始也 起於肝氣之鬱 其終也 由於胃氣之衰…"라 하여 肝氣鬱結과 胃氣衰退로 胸中의 痰이 鬱滯되어 痴呆가 發한다고 言及하였고, "一時而成呆病者…誰知是起居失節 胃氣傷而痰迷之乎…則火沮害土而成痰 痰成而復傷其胃土 則火沮迷心 輕則成呆 而重則發厥矣"라 하여 環境의 惡影響으로 胃氣가 傷하고 痰이 생겨 呆病에 이른다고 說明하고 있다. 王[70]은 "得氣之淸 則心之知覺者明 得氣之濁 則心之知覺者昏…心之昏者 精神旣短…不能追憶其事矣"라 하여 先天之氣의 不同과 그로인한 心氣의 明昏의 差別로 發한다고 說明하고 있고, 龔[67]은 "此有思慮過度 傷心則血耗散 神不守舍 傷脾則胃氣衰憊 而疾有深 二者皆主人事 則卒然而忘也"라하여 思慮過度로 因한 傷心과 傷脾가 痴呆性 健忘의 病因으로 言及하였다. 黃 등[79]은 "自幼痴呆者 多與先天稟賦不足有關…中壯年人的痴呆起于癲狂或癎症之後者 多與痰濁沮竅密切關聯…老年人病痴呆者 當由久病血虧氣弱 心神失養 或肝腎不足 腦髓不充而成"라 하여 痴呆의 病因病機를 幼年 壯年 老年 痴呆로 區分하여 各各 稟賦不足 痰濁沮竅 肝腎不足으로 分類하였는데, 특히 肝腎不足을 老年 痴呆의 主要한 病因으로 보았다.

痴呆의 症狀에 對하여 張[74]은 "痴呆症…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 人格의 變化 및 行動 障碍에 對하여 言及하고 있으나 記憶 障碍에 對한 具體的인 言及은 없으며, 陳[78]은 "呆病如痴而默默不言也 如饑而悠悠如失也 意慾癲而不能 心欲狂而不敢 有時睡數日不醒 有時坐數日不眠 有時將己身衣服密密縫完 有時將他人物件深深將俺 與人言卽無語而神游 背人言卽低聲而泣訴 與之食卽獻薄而不吞 不與食卽吞炭而若快…"라 하여 老人性 痴呆의 症狀과 가장 類似한 表現 들이 보인다. 錢[75]은 "人有終日悠悠 忽不言不語 不飮不食 忽笑忽歌 忽愁忽哭 與之美饌卽不受 與之糞穢卽無辭 與之衣不服 與之草木枝葉卽反喜 因而爲此呆病 不必治也"라 하여 病前과 다른 性格과 人格의 變化에 對한 言及이 있고, 또 "終日閉戶獨居 口中喃喃 多不可解 將自己衣服 用鍼綿密縫 與之飮食 時而用 時而不用 嘗有數日? 腹而不呼飢餓者 見炭最善 食之如爽口之物 人皆棄之"라 하여 外部環境과의 疎外·言語困難·食事狀態의 變化 등을 言及하고 있다. 朱[76]는 "健忘者 爲事有時無終 言談不知首尾…"라 하여 行動에 시작과 끝이 曖昧하고 言動의 首尾를 조리있게 하지 못하는 症狀을 言及하여 보다 痴呆에 近接한 論述하였다. 黃 등[79]은 辨證別 症狀을 羅列하여 稟賦不足型에서는 "自幼年起病 發育奇形…" 등의 發

育不盡으로 인한 精神遲滯의 症狀을, 脾虛痰阻型에서는 "終日不言不語 不飮不食…" 등의 痰飮 症狀을, 脾腎虧損型에서는 "老年表情呆板 行動遲緩 甚而終日寡言不動…" 등의 老年의 虛症을, 血瘀氣滯型에서는 "多有產傷及外傷病邪 精神淡漠…" 등의 多產이나 外傷 後에 나타나는 痴呆의 症狀을 言及하였다.

痴呆의 治法에 對하여 張[74]은 "然此症有可愈者 有不可愈者 亦在乎胃氣元氣之强弱 …而致失神昏亂者 此當以速扶正氣爲主…"라고 敍述되어 있듯이 補心脾를 强調하고 있고, 陳[78]은 "故治呆無奇法 治痰卽治呆也…"이라고 하여 祛痰의 重要性을 强調하고 있다. 錢[75]은 "治法開鬱逐痰 健胃通氣…"하고 "一時成呆者 乃痰迷于心脘之下…治法宜生其胃氣 而佐之消痰之品 卽痰迷可以再開 不必竟治其呆也"라고 하여 健胃와 消痰開鬱을 强調하였다. 黃 등[79]은 調補脾腎精氣 開竅化痰을 治療原則으로 하고 稟賦不足에는 滋補肝腎 填髓健腦, 脾虛痰沮에는 益氣健脾 化痰宣竅, 脾腎虧損에는 補腎益脾 健腦生髓, 血瘀氣滯에는 活血行氣 宣竅健腦로 辨證施治하고 있다.

情緖(affect)란 주어진 그 때의 사람의 마음 속 느낌이라고 할 수 있고, 精神活動 全般에 걸쳐 크게 影響을 주며, 病的인 狀態에서는 正常的인 情緖의 誇張되고 섞인 形態를 보여 憂鬱·不安·恐怖·無感動 등의 情緖反應을 보이는데[17], 이는 認知障碍와 함께 痴呆의 主要한 症狀이다[22,26,27,30,36,59,77,75,82,84,88,93,94,97,99,123,130].

本 實驗에 使用된 open-field 行動 課題는 情緖反應性을 관찰하는 課題[29]로서, 本 實驗에서는 특히 늙은 白鼠의 不安과 恐怖의 情緖反應性을 觀察하였다. 出發潛在期·步行活動·일어서기·가로지르기·全體活動性을 情緖反應性의 行動的 指標로 사용하였다[29].

Open-field 行動 課題를 通한 旣存의 情緖反應性 評價實驗으로는 朴 등[29]이 capsaicin이 成熟한 흰쥐의 痛覺反應과 open-field 行動에 미치는 影響과 Rodriques AL 등[143]이 open-field 行動 課題를 通한 胎兒期 鉛中毒이 白鼠의 行動에 미치는 影響에 對하여 報告하였다.

本 實驗에 使用된 two-way avoidance 課題는 否的인 情緖를 誘發하는 課題로 널리 使用되어 왔다. 불빛과 전기 충격이 聯合되고 이에 對한 反應을 해야하는 課題로 古典的 條件化 性格과 道具的 條件化 性格을 함께 가지고 있는 學習 課題이다. Two-way avoidance 課題는 古典的 條件化 節次와 더불어 恐怖 條件化 課題[80,85], stress 誘發 課題[95], 혹은 記憶 課題[89]로 사용되어 왔다. 또한 恐怖 條件化와 같은 否的 動機라 생각되는 不安을 야기하기 위한 課題[98]로도 사용되었다.

恐怖 刺戟을 제시해주어 條件 刺戟과 無條件 刺戟의 聯合이 일어나는 가를 측정할 수 있고 活動性을 간접적으로 측정할 수 있을 뿐 아니라 反應 效率性을 관찰할 수 있기에 two-way avoidance 課題를 선택하였다. 불빛(10W, 10초)이 條件 刺戟으로 제시되고 無條件 刺戟으로는 전기충격(0.2mA, 5초)이 제시되었으며, 學習效率性은 反應潛在期(條件刺戟 제시 후 10초동안 측정함)를 사용하였고 學習指標로는 回避反應數를 사용하였다.

Two-way avoidance 課題를 通한 旣存의 學習 評價實驗으로는 Camacho F 등[107,112,118,131,140,152]이 各各 Alpha 2-adrenoceptor antagonists·5-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolinones·5-HT2A와 5HT2C·TAK-147·Physostigmine과 Verapamil·nicotine이 AD 모델 白鼠의 學習을 向上시킨다고 報告하였고, Gonda Z 등[116,117,143,154]은 aluminum·alcohol·鉛中毒이 白鼠의 行動에 미치는 影響에 對하여 報告하였으며, 특히 韓藥物을 이용한 實驗에는 Itoh T 등[121]이 白鼠의 中樞 choline性 神經體系에 對한 當歸逍遙散의 統制效果를 報告하였다.

以上과 같이 two-way avoidance 課題는 動物의 學習과 記憶에 對한 評價의 도구로서, Morris water maze 및 radial arm maze 課題와 함께 AD의 典型的인 類型과 治療法을 찾는 중요한 方法을 提示해 준다.

本 實驗에 사용된 麝香蘇合元은 1107년경 陳師文[77]의 [太平惠民和劑局方]에 蘇合香元으로 收錄되었던 處方으로, 許[18]는 龍腦가 加味되어 있는 蘇合香元을 龍腦蘇合元이라 하였고, 龍腦가 除去된 것을 麝香蘇合元이라 하였다. 麝香蘇合元은 白朮 唐木香 沈香 麝香 安息香 丁香 白檀香 朱砂 犀角 訶子皮 香附子 薰撥 蘇合油 乳香 蜂蜜의 藥物로 構成되어 있어 淸熱解毒·散寒止痛·開竅安神·行氣解鬱의 效能을 지니며[1,2,9,10,13,14], 許 등[8,18]은 中氣 上氣 氣逆 氣鬱 氣痛 등의 一切 氣疾을, 龔 등[66,68,69,72]은 中風 中氣 痰

厥 中惡 胸痛 胸痺 腹痛 小兒急慢驚風 婦人產後中風 등을 治療한다고 하였다. 慶熙醫療院 韓方病院 神經精神科 敎室에서는 本 方劑에 白檀香 朱砂 犀角을 去하고 龍腦 水牛角를 加味하여 역시 羚香蘇合元이라 命名하고[1], 臨床的으로 主로 一切의 氣疾과 痴呆에 活用하고 있다[64].

羚香蘇合元(韓方製劑解說集)[1]의 構成 藥物에 對한 各各의 藥性 및 效能을 考察하면, 白朮은 味甘溫無毒하여 補脾益氣 燥濕化痰 利水退腫 固表止汗 益氣安胎하고, 唐木香은 味辛苦溫無毒하여 行氣止痛 溫中和胃하고, 沈香은 味辛苦溫無毒하여 降氣溫中 暖腎納氣하고, 羚香은 味辛溫無毒하여 開竅醒神 行經通絡 活血止痛 催產下胎하고, 丁香은 味辛溫無毒하여 溫中降逆 暖腎壯陽 行氣止痛하고, 安息香은 味辛苦溫無毒하여 開竅 行氣活血止痛하고, 水牛角은 味苦鹹寒無毒하여 淸熱 凉血 解毒하고, 訶子皮는 味苦酸澁溫無毒하여 斂肺 澁腸 下氣하고, 香附子는 味辛微苦甘平無毒하여 理氣解鬱 調經止痛하고, 蓽撥은 味辛熱無毒하여 溫中散寒 行氣止痛하고, 蘇合油는 味甘微辛溫無毒하여 開鬱化痰 殺蟲 行氣活血하고, 乳香은 味辛苦溫微毒하여 活血止痛 解毒消腫하고, 龍腦는 味辛苦凉有毒하여 開竅醒神 淸熱止痛 生肌하고, 蜂蜜은 味甘平無毒하여 淸熱 補中 生津 潤燥 止痛 止渴 解毒한다. 따라서 處方 內容을 綜合해보면 羚香蘇合元은 淸熱解毒·散寒止痛·開竅安神·行氣解鬱의 效能을 지닌 藥物로 構成되어 있음을 알 수 있다[1,2,9,13,14].

그 동안 羚香蘇合元에 對한 實驗的 硏究로서, 李[52]는 羚香蘇合元이 再灌流裝置下의 흰쥐 心臟에 미치는 影響을, 安[44]은 四關穴 鍼刺와 羚香蘇合元이 鎭痛 抗痙攣 抗瀉下 血淸成分變化 및 胃機能에 미치는 影響을, 金[23]은 蘇合香元이 白鼠의 腦損傷에 미치는 影響을, 金[24] 등은 蘇合香元의 抗心理的 스트레스 效果에 關한 實驗的 硏究를, 崔[63]는 蘇合香元이 實驗的 腦梗塞 흰쥐의 局所腦血流量 및 梗塞 面積에 미치는 影響을, 南[28]은 牛黃淸心元과 蘇合香元의 效能에 關한 硏究를, 全[58]은 少陰人 蘇合香元의 效能에 關한 硏究를 報告하였다.

현재 AD에 對한 代替療法으로는 鍼術(Acupuncture)[13,5]·灸(Moxi-bustion)[135]·氣功[135]·按摩(Massage)[105]·香氣(Aromatherapy)[103,105]·音樂(Music)[100,108]·韓藥(Oriental herb) 療法[53,60,121,135,141,149] 등이 활발히 硏究되고 있으며, 또한 TENS와 LASER(Ga-As diode laser, He-Ne gas laser) 療法[135,146,147,148] 등도 臨床에 活用되고 있다.

그동안 AD에 對한 韓藥物을 이용한 實驗硏究로는 李[53]가 調胃升淸湯이 AD 모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 影響을 報告하였고, 趙[60]는 荊防地黃湯이 AD 모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 影響을 報告하였다. Itoh T 등[121]은 白鼠의 中樞 choline性 神經體系에 對한 當歸逍遙散의 統制效果를 報告하였고, Por CP 등[141]은 銀杏잎(Ginkgo)의 痴呆 遲延效果에 對하여 報告하였다. Schliebs R 등[149]은 Withania somnifera (Indian Ginseng)과 Shilajit 分解 抽出物의 段階的 投與가 白鼠의 cholinergic markers에는 影響을 미치나 glutamatergic 와 GABA markers에는 影響을 미치지 않는다고 報告하였다.

痴呆에 對한 韓醫學的 文獻硏究로는 黃 등[64,65]이 痴呆에 關한 韓醫學的 臨床硏究와 痴呆治療에 對한 韓醫學的 接近方法을, 李 등[54,59]은 老人性 痴呆에 對한 文獻的 考察을, 裵[40]는 老人性 痴呆에 關한 體質醫學的 硏究를, 李 등[12]은 痴呆의 治療에 關한 東西醫學的 考察을 發表하였다.

羚香蘇合元이 실제 慶熙醫療院 韓方病院 痴呆 크리닉에서 痴呆症 治療에 本 方劑를 投與하여 좋은 臨床的 效果가 觀察되므로[64], 이를 實驗的으로 그 效能을 糾明하고자, 情緖反應性에 미치는 影響은 正常的인 白鼠에 賦形劑만을 投與한 control group과 正常的인 白鼠에 檢液을 投與한 sample group(羚香蘇合元投與群)으로 나눈 후 open-field 行動 課題를 사용하여 實驗하였고, AD 모델 白鼠의 學習에 미치는 影響은 AD를 誘發시킨 白鼠에 賦形劑를 投與한 control group과 AD를 誘發시킨 白鼠에 檢液을 投與한 sample group(羚香蘇合元投與群) 및 類似施術한 白鼠에 賦形劑만을 投與한 sham group으로 나눈 후 two-way avoidance 課題를 사용하여 實驗하였다.

Open-field 行動 課題를 이용하여 情緖反應性에 미치는 影響을 分析한 結果, 出發潛在期(sec.)는 control group의 경우 27.08±7.51sec의 成績을, sample group은 23.15±5.98sec의 成績을 나타냈다(Table Ⅱ, Fig. 1). 위의 結果를 分析해 보면 sample group이 control group에 비해 더 빨리 낯선 장소으로 나가는 傾向은 있으나, 그 차이가 統

計的으로 有意하지는 않았다 ($p>0.05$).

步行活動(건너간 격자수)은 control group의 경우 84.54±3.55개의 成績을, sample group은 116.93±6.41개의 成績을 나타냈다(Table Ⅲ, Fig. 2). 위의 結果를 分析해 보면 sample group이 control group에 비해 有意味하게 많은 步行活動을 나타내었다($p<0.01$). 이는 낯선 환경에서 sample group이 control group에 비해 不安 水準이 낮은 것으로 해석할 수 있다.

일어서기(횟수)는 control group의 경우 7.46±0.57회의 成績을, sample group은 10.13±0.95회의 成績을 나타냈다(Table Ⅳ, Fig. 3). 위의 結果를 分析해 보면 sample group이 control group에 비해 有意味하게 많은 일어서기를 하였다($p<0.05$). 이 역시 낯선 환경에서 sample group이 control group에 비해 不安 水準이 낮은 것으로 해석할 수 있다.

가로지르기(모퉁이에서 가로질러 모퉁이로 간 횟수)는 control group의 경우 5.54±1.50회의 成績을, sample group은 9.20±1.67회의 成績을 나타냈다(Table Ⅴ, Fig. 4). 위의 結果를 分析해 보면 sample group이 control group에 비해 가로지르기를 많이 한 傾向은 있었으나, 그 차이가 統計的으로 有意味하지는 않았다($p>0.05$).

全體活動性(步行活動·일어서기·가로지르기를 모두 合한 것)은 control group의 경우 97.54±4.70의 成績을, sample group은 136.27±7.92의 成績을 나타냈다(Table Ⅵ, Fig. 5). 위의 結果를 分析해 보면 sample group이 control group에 비해 有意味하게 많은 全體活動性을 나타내었다($p<0.01$). 이 역시 sample group이 control group에 비해 不安 水準이 낮은 것으로 해석할 수 있다.

Two-way avoidance 課題를 이용하여 AD 모델 白鼠의 學習에 미치는 影響을 分析한 結果, 反應潛在期(msec.)는 control group의 경우 1回期에서 6717±134msec 2回期에서 5416±160msec 3回期에서 5252±148msec의 成績을 나타냈고, sample group의 경우 1回期에서 6724±155 msec 2回期에서 4642±139msec 3回期에서 4914±148 msec의 成績을 나타냈으며, sham group의 경우 1回期에서 4357±144msec 2回期에서3125±115msec 3回期에서 3091±98msec의 成績을 나타냈다 (Table Ⅶ. Fig. 6).

위의 結果를 分析해 보면, 回期1 ($F(2, 987)=71.530$, $P<.000$), 回期2 ($F(2, 987)=54.173$, $P<.000$), 回期3 ($F(2, 987)=55.045$, $P<.000$)으로서 모든 回期별로 集團간 차이가 있었다. 어느 集團간에 차이가 있는지 확인하기 위해서 死後分析한 結果, 損傷群(control group과 sample group)과 模擬損傷群(sham group)간에 $p<0.000$ 水準에서 有意한 차이가 나타났다. 이것은 nbM 損傷이 two-way avoidance 課題 修行時 潛在期에 影響을 미치는 것을 말한다. 藥物效果를 알아보기 위해서 sample group과 control group을 比較分析하였을 때, 回期2에서 sample group이 control group보다 $p<0.000$ 水準에서 潛在期가 짧았다. 이것은 翳香蘇合元을 投與한 sample group의 學習修行이 control group보다 더 좋았다는 것을 보여준다 (Fig. 6).

回避反應數(횟수)는 control group의 경우 1回期에서 5.85±1.41회 2回期에서 14.23±2.89회 3回期에서 15.69±2.56회의 成績을 나타냈고, sample group의 경우 1回期에서 7.92±1.94회 2回期에서 16.83±2.29회 3回期에서 15.42±2.81회의 成績을 나타냈으며, sham group의 경우 1回期에서 14.38±1.62회 2回期에서 22.88±0.89회 3回期에서 23.88±1.64회의 成績을 나타냈다 (Table Ⅷ, Fig. 7).

위의 結果를 分析해 보면, 損傷群(control group과 sample group)과 模擬損傷群(sham group)간에 $F(2, 96)=7.838$, $P<.001$ 水準의 有意한 차이가 나타났다. 그러나 sample group과 control group 간에는 有意한 차이가 없었다 (Fig. 7).

以上의 結果로 보아 翳香蘇合元이 情緖反應性과 nbM을 電解質 損傷시켜 誘發된 AD 모델 白鼠의 學習을 增進시키는데 反應潛在期에서 效果가 있었으므로, 本 藥物이 情緖狀態의 安靜에 寄與하여 學習에 肯定的인 影響을 미쳤음을 알 수 있다.

Ⅴ. 結 論

翳香蘇合元이 情緖反應性과 nbM을 電解質 損傷시켜 誘發된 AD 모델 白鼠의 學習에 미치는 影響을 알아보기 위하여, open-field 行動 課題 및 two-way avoidance 課題를 利用한 實驗에서 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. Open-field 行動 課題를 利用한 實驗에서 出發潛在期와 가로지르기는 sample group이 control group보다 짧고 많으나, 統計的으로는 有意性이 없었다($p>0.05$).

2. Open-field 行動 課題를 利用한 實驗에서 步行活動과 全體活動性은 sample group이 control group보다 많이 나타나 有意性 있게 나타났다($p<0.01$).

3. Open-field 行動 課題를 利用한 實驗에서 일어서기는 sample group이 control group보다 많이 나타나 有意性 있게 나타났다($p<0.05$).

4. Two-way avoidance 課題를 利用한 實驗에서 反應潛在期는 sample group이 control group보다 回期2에서 짧게 나타나 有意性 있게 나타났다($p<0.000$).

5. Two-way avoidance 課題를 利用한 實驗에서 回避反應數는 sample group과 control group간에는 統計的으로 有意性이 없었다.

以上의 實驗結果로 보아 麝香蘇合元이 情緖反應性과 nbM을 電解質 損傷시켜 誘發된 AD 모델 白鼠의 學習을 增進시키는 效果가 認定되었다.

參 考 文 獻

1. 慶熙醫療院 韓方病院 : 韓方製劑解說集(2集), 서울, 慶熙센타, p.74, 1988.
2. 金定濟, 金賢濟 : 東醫臨床要覽, 서울, 書苑堂, p.353, 1977.
3. 大韓神經精神醫學會 : 神經精神科學, 서울, 하나의학사, p.209, 1997.
4. 보건복지부 : 보건사회통계연보, 서울 보건복지부, 제36호, pp.236-239, 302-309, 1991.
5. 보건사회부 : 보건사회백서, 경기도 과천시, pp.297-307, 1992.
6. 서순규 : 성인병, 노인병학, 서울, 고려의학, pp.225-227, 1992.
7. 徐維憲 : 神經傳達物質, 서울, 民音社, pp.515-537, 1992.
8. 宋炳基 : 方證新編, 서울, 東南出版社, p.356, 434, 1983.
9. 申載鏞 : 方藥合編解說, 서울, 傳統醫學研究所, pp.146-147, 1993.
10. 尹吉榮 : 東醫臨床方劑學, 서울, 明寶出版社, p.385, 1994.
11. 이가옥 외 : 노인생활실태 분석 및 정책과제, 한국보건사회연구원, pp.107-136, 1994.
12. 李東垣 外 : 痴呆의 治療에 關한 東西醫學的 考察, 서울, 韓醫學研究所論文集, pp.67-79, 1995.
13. 李尙仁 : 本草學, pp.56-58, 176-177, 369-372, 374-377, 394-397, 401-403, 417-419, 419-420, 422-424, 538-540, 서울, 修書院, 1981.
14. 李尙仁 外 2人 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.118-119, 236-237, 239-240, 260-266, 325-326, 358-359, 436-438, 471-474, 1982.
15. 李定均 : 精神醫學, 서울, 一潮閣, pp.87-88, 465-467, 514-518, p.600, 1995.
16. 통계청 : 한국통계연감, 통계청, 제38호, p.40, 41, 362, 1991.
17. 黃義完, 金知赫 : 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.119-123, 1987.
18. 許俊 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.93, 362, 1987.
19. 洪元植 編 : 精校黃帝內經靈樞, 서울, 東洋醫學研究院出版部, pp.68-70, 79-96, 134-137, 174-175, 241-243, p.342, 1985.
20. 洪元植 編 : 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院出版部, pp.11-13, p.34, pp.57-64, 217-218, 229, 1985.
21. 곽호순 외 2인 : Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)의 非痴呆 老人群에 對한 研究, 신경정신의학, 29(6):1398-1405, 1990.
22. 김도관, 노주선 : Alzheimer병의 진단적 평가, 계명의대논문집, 16(3):348-364, 1997.
23. 金淳信 : 蘇合香元이 白鼠의 腦損傷에 미치는 影響,

대전대학교 대학원, 1993.

24. 金知赫, 黃義完 : 蘇合香元의 抗心理的 스트레스 效果에 關한 實驗的 硏究, 慶熙醫學, 6(4):470-480, 1990.
25. 김진수 : Alzheimer's disease의 신경화학적 변화에 對한 고찰, 대한신경과학회지, 3(1):10-16, 1985.
26. 김진수 : Alzheimer씨 痴呆-槪論 및 最新 傾向-, 大韓精神藥物學會誌, 2(1):30-42, 1991.
27. 나덕렬 : 痴呆(dementia)의 接近 方法, 가정의학회지, 18(3):236-249, 1997.
28. 南相璟 : 牛黃淸心元과 蘇合香元의 效能에 關한 硏究, 서울, 경희대학교 대학원, 1990.
29. 박순권 외 3인 : Capsaicin이 成熟한 흰쥐의 痛覺反應과 open-field 行動에 미치는 影響, 韓國心理學會誌:生物 및 生理, 7(1):106-115, 1995.
30. 박영춘 : 神經科 領域에서의 痴呆, 대한신경과학회지, 3(1):17-22, 1985.
31. 박종한 : Alzheimer型 痴呆 疑心과 輕度 Alzheimer型 痴呆의 認知機能 比較, 신경정신의학, 33(2):365-370, 1994.
32. 박종한 : 地域社會의 痴呆 有病率 조사에서 선별검사(Screening Test)의 의의, 신경정신의학, 32(1):70-74, 1993.
33. 박종한 : 痴呆의 原因과 治療, 대한정신약물학회지, 3(1):33-40, 1992.
34. 박종한 외 2인 : 노인기능상태 평가의 신뢰도, 신경정신의학(2):475-480, 1995.
35. 박종한 외 3인 : Alzheimer型 痴呆 疑心의 認知機能, 신경정신의학, 34(3):657-662, 1995.
36. 박종한, 김희철 : 老化에 관련된 인지기능 감퇴, 계명의대논문집, 16(3):382-389, 1997.
37. 박종한, 고효진 : 老人集團에서 한국판 Mini-Mental State Examination의 진단능력, 신경정신의학, 29(4):933-941, 1990.
38. 박종한, 고효진 : 경북 영일군 어느 면지역 노인들에서의 痴呆의 原因的 分類 및 主要 痴呆의 相對的 有病率, 신경정신의학, 30(5) :885-891, 1991.
39. 박종한, 전철호 : Down症候群과 Alzheimer病의 關係, 신경정신의학, 29(2):253-262, 1990.
40. 裵昨星 : 老人性 痴呆에 關한 體質醫學的 硏究, 서울, 大韓韓醫學會誌, 23(2):101-106, 1992.
41. 손윤경 : Alzheimer병의 신경병리학적 소견과 분자생물학적 연구동향, 계명의대 논문집, 16(3):323-338, 1997.
42. 신명기 외 2인 : 노인정신장애환자의 추적치료 실태에 대한 고찰, 신경정신의학, 34(3):663-670, 1995.
43. 신승철 외 3인: 노인의 정신장애에 관한 역학적 硏究(Ⅰ)-硏究設計-, 신경정신의학, 28(3):514-521, 1989.
44. 安榮基 : 四關穴針刺와 麝香蘇合元이 鎭痛 抗痙攣 抗瀉下 血淸成分 變化 및 胃機能에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 1981.
45. 연병길, 박종한 : Alzheimer병, 계명의대논문집, 16(3):301-305, 1997.
46. 오병훈 : 노인정신장애의 치료-인지장애 Alzheimer형 痴呆患者의 藥物治療를 중심으로, 대한정신약물학회지, 7(2):134-140, 1996.
47. 오병훈 : Alzheimer病의 精神社會的 治療, 계명의대논문집, 16(3):375-381, 1997.
48. 우종인 외 2인 : 알츠하이머병의 말초 생물학적 지표로서 혈청 Alpha-1-anti chymo trypsin, 신경정신의학, 35(6)1467-1474, 1997.
49. 우종인 외 3인 : 한국 노인인구의 痴呆의 역학적 특성에 관한 연구, 서울대학교 병원 대형 공동과제 연구보고서, pp.1-9, 1994.
50. 우종인 외 6인 : 한국의 한 농촌 지역에 거주하는 노인에서의 치매의 유병률, 신경정신의학, 36(1):92-101, 1997.
51. 윤도준 : 노인 정신병의 藥物治療, 대한정신약물학회지, 7(2):111-124, 1996.
52. 李英彬 : 麝香蘇合元이 再灌流裝置下의 흰쥐 心臟에 미치는 影響, 서울, 경희대학교 대학원, 1996.
53. 李雄錫 : 調胃升淸湯이 AD모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 영향, 서울, 경희대학교 대학원, 1998.
54. 李源哲 外 2人 : 老人性 痴呆에 對한 文獻的 考察, 大韓韓方內科學會紙, 13(2): 57-68, 1992.

55. 이정희 : 老人性 痴呆; 역학-유병률 및 위험요인-, 대한의학협회지, 37(7):778- 784, 1994.
56. 이종섭, 김찬형 : 에스트로젠과 알쯔하이머병, 대한정신약물학회지, 8(1):48-54, 1997.
57. 장대일 : 痴呆, 慶熙醫學, 13(1):20-21, 1997.
58. 全震相 : 少陰人 蘇合香元의 效能에 關한 實驗的 硏究, 경희대학교 대학원, 1985.
59. 鄭仁哲, 李相龍 : 痴呆에 對한 文獻的 考察, 동의신경과학회지, 7(1):77-94, 1996.
60. 趙潤淑 : 荊防地黃湯이 AD모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 影響, 서울, 경희대학교 대학원, 1998.
61. 최우석 : 痴呆의 자기공명영상 진단, 경희의학, 13(1): 24-31, 1997.
62. 채정호 외 5인 : 痴呆患者에서의 한국어판 노인용 간호사 관찰척도의 타당도와 신뢰도 검증을 위한 예비적 연구, 신경정신의학, 34(3):799-805, 1995.
63. 崔恩禎 : 蘇合香元이 實驗的 腦梗塞 흰쥐의 局所腦血流量 및 梗塞 面積에 미치는 影響, 동국대학교 대학원, 1996.
64. 黃義完 外 4人 : 痴呆에 關한 韓醫學的 臨床 硏究, 慶熙醫學, 12(2):7-20, 1996.
65. 黃義完 : 痴呆治療에 對한 韓醫學的 接近方法, 慶熙醫學, 13(1):32-37, 1997.
66. 龔廷賢 : 萬病回春, 香港, 香港宇宙出版公司, p.225, 226, 1988.
67. 龔廷賢 : 壽世保元, 江蘇城, 江蘇科學技術出版社, p.43, 1980.
68. 上海中醫學院編 : 中草藥學, 香港, 商務印刷舘, pp.308-309, 1977.
69. 成都中醫學院編 : 中藥學講義, 香港, 醫藥衛生出版社, p.203, 1982.
70. 王肯堂 : 證治準繩, 서울, 鼎談出版社, pp.306-307, 1992.
71. 劉占文 : 中醫養生學, 北京, 上海中醫學出版社, pp.60-66, 1989.
72. 李中梓 : 醫宗必讀, 上海, 上海科學技術出版社, p.323, 324, 1987.
73. 李 梴 : 醫學入門(全五卷中二), 서울, 大星文化社, p. 183, 1980.
74. 張景岳 : 景岳全書, 서울, 一中社, p.846, 1992.
75. 錢鏡湖 : 辨證奇聞全書, 臺北, 甘地出版社, pp.222-225, 233-235, 1990.
76. 朱震亨 : 金匱鉤玄, 서울, 鼎談出版社, p.727, 1992.
77. 陳師文 : 太平惠民和劑局方, 臺北, 旋風出版社, 卷3, p.81, 1975.
78. 陳士澤 : 石室秘錄(下), 서울, 書苑堂, PP.316-317, 1984.
79. 黃大東 外 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.378-381, 1989.
80. Brennan JF, Wisniewski C : The efficacy of response prevention on avoidance behavior in young and adult rats with prefrontal cortical injury, Behavioral Brain Research, p.4, pp.117-131, 1982.
81. Brioni JD et al : Phamacological treatment of Alzheimer's Disease, NY, Wiley-Liss, pp.389-408, 1997.
82. Bullock BL: Pathophysiology;adaptation and alterations infunction 4th edition, Philadelphia, Lippincott, pp.1095-1097, 1996.
83. Coons DH : Specialized Dementia Care Units, Johns Hdpkin, pp.7-82, 1991.
84. Eugene B et al : Harrison's Principles of Internal Medicine 11th edition, pp.1993-1994, 2011-2019, 2024-2025, New York, McGraw-Hill Book Company, 1987.
85. Heston LL : Progress in Alzheimer's disease and similar conditions, American Psychiatric Press, pp. 233-244, 1997.
86. Lorenzini CA et al : Effects of nucleus basolateralis amygdalae neurotoxic lesions on aversive conditioning in the rat, Physiol Behav, p.49, pp.765-770, 1991.
87. Marin DB et al : Experimental therapeutics, cholinesterase inhibitors, Psychophamacology : The 4th generation of progress, NY, Ravin Press, p.1419, 1995.

88. Meyer JS : Medical Neurology 3rd edition, NY, Macmillan Publishing Company, pp.175-180, 1979.
89. Miyamoto M et al : Lesioning of the rat basal forebrain leads to memory impairments in passive and active avoidance tasks, Brain Research, pp.97-104, p.328, 1985.
90. Mortimer JA : Do psychosocial risk factors contribute to Alzheimer's disease? In Etiology of Dementia of Alzheimer Type, Ed by New York, John Wiley and Sons, pp.39-52, 1988.
91. Nordberg A et al : Nicotinic and muscarinic subtypes in the human brain : Changes with aging and dementia, J Neurose Res, pp.103-111, 1992.
92. Paxinos G, Watson : The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic Press, 1986.
93 Perkin GD, Hochberg FH : Atlas of clinical neurology 2nd edition, London, Wolfe, pp.62-64, 1993.
94. Rowland LP : Merritt's Textbook of Neurology 7th edition, Philadelphia, Lea & Febiger, pp.1-6, 508-513, 1984.
95. Sokolowski JD et al : Effects of dopamine depletion in the medial prefrontal cortex on active avoidance and escape in the rat, Brain Research, pp.293-299, p.651, 1994.
96. Steriade M, Bidlsold D : Brain cholinergic systems, NY, Oxford University press, pp.190-191, 387-426, 1990.
97. Swash M, Oxbury J : Clinical Neurology, NY, Churchil Livingstone, pp.120-129, 1991.
98. Teruel AF et al : The early acquisiton of two-way avoidance as an anxiety-mediated behavior, Brain Research Bulletin, p.26, pp.173-176, 1991.
99. Wyngaarden JB et al : Cecil Textbook of Medicine 17th edtion, Philadelphia, W.B. Saunders Company, p.2136, pp.1861-1863, 1971-1975, 1998-2001, 2070-2071, 2074-2075, 2079-2080, 1985.
100. Aldridge D : Alzheimer's disease:rhythm, timing and music as therapy, Biomed Pharmacother, 48(7): 275-281, 1994.
101. Alperovitch A, Berr C : Risk factors of Alzheimer's disease, Epidemiologic approach, Bull Acad Natl Med, 180(7):1673-1680, 1996.
102. Arendash GW et al : Improved learning and memory in aged rats with chronic administration of the nicotinic receptor agonist GTS-21, Brain Res, 674(2): 252-259, 1995.
103. Bhattacharya SK, Kumar A : Effects of Trasina, an ayur-vedic herbal formulation, on experimental models of Alzheimer's disease and central cholinergic markers in rats, J Altern Complement Med, 3(4):327-336, 1997.
104. Bores GM et al : Pharmacological evaluation of novel Alzheimer's disease therapeutics:acetylcho linesterase inhibitors related to galanthamine, J Pharmacol Exp Ther, 277(2):728-738, 1996.
105. Brooker DJ et al : Single case evaluation of the effects of aroma therapy and massage on disturbed behaviour in severe dementia, Br J Clin Psychol, 36 (Pt 2):287-296, 1997.
106. Callahan CM et al : Relationship of age, education and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans, Arch Neurol, 53(2):134-140, 1996.
107. Camacho F et al : Alpha 2-adrenoceptor antagonists potentiate acetycholin-esterase inhibitor effects on passive avoidance learning in the rat, Psychopharmacology, 124 (4):347-354, 1996.
108. Casby JA, Holm MB : The effect of music on repetitive disruptive vocalizations of persons with dementia, Am J Occup Ther, 48(10):883-889, 1994.
109. Chiu HF et al : Prevalence of dementia in Chinese elderly in Hong Kong, Neurology, 50(4):1002-1009, 1998.
110. Cumming JI et al : Neuropsychiatric aspects of

Alzheimer's disease, Neurology, 47:816-833, 1996.

111. Dartigues JF et al : Cognitive predictors of dementia in elderly community residents, Neuroepidemiology, 16(1):29-39, 1997.

112. Fink DM et al : Synthesis and evaluation of 5-amino-5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolinones as potential agents for the treatment of Alzheimer's disease, J Med Chem, 38(18):3645-3451, 1995.

113. Fisman M et al : Double blind study of lecithin in patients with Alzheimer's disease, Can J Psychiatry, 26:426-428, 1981.

114. Fujiwara M et al : Effect of active fragments of arginine-vasopressin on the disturbance of spatial cognition in rats, Behav Brain Res, 83(1-2):91-96, 1997.

115. Giacobini E : From molecular structure to Alzheimer therapy, Jpn J Pharmacol, 74(3):225-241, 1997.

116. Gonda Z et al : Neurotoxicity induced by prenatal aluminum exposure in rats, Neurotoxicology, 17(2): 459-69, 1996.

117. Govoni S et al : Alcohol and the brain;setting the benefit/risk balance, Alcohol, 11(3):241-246, 1994.

118. Harvey JA : Serotonergic regulation of associative learning, Behav Brain Res, 73(1-2):47-50, 1996.

119. Hasegawa K : How to cope with Alzheimer's disease?, Neurobiol Aging, 19(1 Suppl):S107-S108, 1998.

120. Hirai S : Recent advances in Alzheimer's disease research, Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi, 18(2):55-61, 1998.

121. Itoh T et al : Regulatory effect of dangui-shaoyao-san on central cholinergic nervous system dysfunction in mice, Am J Chin Med, 24(3-4): 205-217, 1996.

122. Jolkkonen JT et al : Cerebrospinal fluide parameters in Alzheimer's disease during org2766 treatment, Acta Neurol Scand, 69(suppl):238-239, 1984.

123. Katzman R : Alzheimer's disease, N Eng J Med, 314:964-973, 1986.

124. Katzman R, Saitoh T : Advances in Alzheimer's disease, FASEB J, 5:278-286, 1991.

125. Kua EH, Ko SM : Prevalence of dementia among elderly Chinese and Malay residents of Singapore, Int Psychogeriatr, 7(3):439-446, 1995.

126. Levin ED et al : Effects of nicotinic dimethylaminoethyl esters on working memory performance of rats in the radial-arm maze, Pharmacol Biochem Behav, 51(2-3):369-373, 1995.

127. Li G et al : An epidemiological survey of agerelated dementia in an urban area of Beijing, Acta Psychiatrica Scandinavica, 79:557-563, 1989.

128. Maurice T et al : Amnesia induced in mice by centrally administered beta-amyloid peptides involves cholinergic dysfunction, Brain Res, 706(2):181-193, 1996.

129. McGeer G et al: Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease, a review of 17 epidemiologic studies, Neurology, 47:425-432, 1996.

130. McKhann G et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease;report of the NINCDSADRDA work Group under the auspices of Department of Health and Human Service Task Force on Alzheimer's disease, Neurology, 34:9393-943, 1984.

131. Miyamoto M et al : Effects of 3-[1-(phenymethyl)-4-piperidinyl]-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1-H-1-benzazepin-8-yl)-1-propanone fumarate(TAK-147), a novel acetylcholineesterase inhibitor on impaired learning and memory in animal models, J Pharmacol Exp Ther, 277 (3):1292-1304, 1996.

132. Morimatsu M : Dementia-causes, diagnosis, treatment, and care, Nippop Renen Igakkai Zasshi, 34(2):93-98, 1997.

133. Moriyama T et al : Effects of dietary phosphatidylcholine on memory in memory deficient mice with low

brain acetylcholine concentration, 58 (6):PL111-118, 1996.

134. O'Connor DW et al : The prevalence of dementia as measured by the Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination, Acta Psychiatrica Scandinavica, 79:190-198, 1989.

135. Omura Y et al : Common factors contributing to intractable pain and medical problems with insufficient drug uptake in areas to be treated, and their pathogenesis and treatment, Acupunct Electrother Res, 17(2):107-148, 1992.

136. Paganini-Hill A, Henderson VW : Estrogen deficiency increase the risk of Alzheimer's disease in woman, Am J Epidemiol, 140:256-261, 1994.

137. Park J et al : Demetia among the elderly in a rural Korean community, British of Journal Psychiatry, 164 (6):796-801, 1994.

138. Patrica CD et al : The brain in older persons with and without dementia, finding on MR, PET, and SPECT image, AJR, 162:1267-1278, 1994.

139. Peabody CA et al : Desamino-D-arginin-vasopressin in Alzheimer's disease, Neurobiol Aging, 7:301-303, 1986.

140. Popovic M et al : Effects of Physostigmine and Verapamil on Active Avoidance in an Experimental Model of Alzheimer's Disease, Int J N eurosci, 90(1):87, 1997.

141. Por CP et al : Does ginkgo help delay dementia?, Can Fam Physician, 44:997-999, 1998.

142. Reding MJ et al : vasopressin in Alzheimer's disease, Neurology, 33: 1364-1365, 1983.

143. Rodriques AL et al : Effects of perinatal lead exposure on rat behaviour in open-field and two-way avoidance tasks, Pharmacol Toxicol, 79(3):150-156, 1996.

144. Rogers SL et al : the efficacy and safety of Donepezil in patients with Alzheimer's disease-results of a US multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled tral, Dementia, 7:293-303, 1996.

145. Roth ME : Advances in Alzheimer's disease, The Journal of Family Practice, 37(6):593-607, 1993.

146. Scherder EJ et al : Peripheral nerve stimulation in Alzheimer's disease, Tijdschr Gerontol Geriatr, 28 (2):59-68, 1997.

147. Scherder EJ et al : Effects of "isolated" transcutaneous electrical nerve stimulation on memory and affective behavior in patients with probable Alzheimer's disease, Biol Psychiatry, 43(6):417-424, 1998.

148. Scherder EJ et al : Effects of short-term transcutaneous electrical nerve stimulation on memory and affective behaviour in patients with probable Alzheimer's disease, Behav Brain Res, 67(2):211-219, 1995.

149. Schliebs R et al : Systemic administration of defined extracts from Withania somnifera(Indian Ginseng) and Shilajit differentially affects cholinergic but not glutamatergic and GABA-ergic markers in rat brain, Neurochem Int, 30(2):181-190, 1997.

150. Shibayama H et al : Prevalence of dementia in a japanese elderly population, Acta Psychiatrica Scandinavica, 74:144-151, 1986.

151. Smith CP et al : Pharmacological activity and safety profile of P10358, a novel, orally active acetylcholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease, J Pharmacol Exp Ther, 280(2):710-720, 1997.

152. Socci DJ et al : Nicotine enhances Morris water maze performance of young and aged rats, Neurobiol Aging, 16(5): 867-860, 1995.

153. Tollefsen GD : Short-term effects of the calcium channel blocker nimodipine Bay-e 9736 in the management of primary degenerative dementia, Biol Psychiatry, 27:1133-1142, 1990.

154. Trofimov SS et al : Postnatal stress impairs the learning of two-way avoidance task in prenatally alcoholized adult rats, Bull Exp Biol Med, 123 (3):126,

1997.

155. Uchida H, Nagai M : Intakes and health effects of aluminum." Is aluminum a risk factor for Alzheimer's disease?", Nippon Koshu Eisei Zasshi, 44(9):671-681, 1997.

156. Utatsu Y et al : Autosomal dominant early onset dementia and leukoencephalopathy in a Japanese family;clinical, neuro-imaging and genetic studies, J Neurol Sci, 147(1):56-62, 1997.

157. Weiler PG : The public health impact of Alzheimer's disease, Am J Public Health, 77:1157-1158, 1987.

158. Weiss JH et al : The calcium channel blocker nifedipine attenuates slow excitatory amino acid neurotoxicity, Science, 247:1474-1477, 1990.

=Abstract=

The Effects of Sahyangsohapwon on the Affective Reactivity and the Acquisition of Two-way avoidance in AD Model Rats

Dae-Sung Hong
Jong-Woo Kim
Wei-Wan Whang

Dept. of Oriental Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University Seoul, Korea

The effects of Sahyangsohapwon on the affective reactivity of rats were studied with open-field behavior. Sample group was treated with the medicine for 8 weeks, whereas control group was treated with the vehicle.

The effects of Sahyangsohapwon on the enhancement of learning and memory of AD model rats were studied with two-way avoidance task. Sample group electrically lesioned on nbM(nucleus basalis of Meynert) was treated with the medicine for 8 weeks, whereas control group with nbM lesion and sham group with the sham operation were treated with the vehicle.

1. In the open-field behavior task, the start latency from start box was measured 27.08±7.51sec in control group,. 23.15±5.98sec in sample group. Rats in sample group showed a tendency of shortened latency going out to a strange place compared with those in control group, but with no statistical significance($p>0.05$).

2. In the open-field behavior task, the number of locomotion crossing the grid lines was measured 84.54± 3.55 in control group, 116.93±6.41 in sample group. There was an increased locomotion in sample group compared with control group with statistical significance($p<0.01$). This can be interpreted as rats in sample group showed lowerd anxiety under a strange environment.

3. In the open-field behavior task, the rearing number was measured 7.46±0.57 in control group, 10.13±0.95 in sample group. There was an increased rearing in sample group compared with control group with statistical significance($p<0.05$). This can also be interpreted as rats in sample group showed lowerd anxiety under a strange environment.

4. In the open-field behavior task, the number of crossing behavior was measured 5.54±1.50 in control group, 9.20±1.67 in sample group. There was a increasing tendency of crossing behavior in sample group compared with control group, but with no statistical significance ($p>0.05$).

5. In the open-field behavior task, the total activity was measured 97.54±4.70 in control group, 136.27±792 in

sample group. There was an increased total activity in sample group compared with control group with statistical significance($p<0.01$). This can also be interpreted as rats in sample group showed lowerd anxiety under a strange environment.

6. In the analysis of effects on the learning and memory in AD model rats with two-way avoidance task, the response latency was measured 6717±134msec in the 1st session, 5416±160msec in the 2nd session, 5252±148msec in the 3rd session in control group. It was measured 6724±155msec in the 1st session, 4642±139msec in the 2nd session, 4914±148msec in the 3rd session in sample group and 4357±144msec in the 1st session, 3125±115msec in the 2nd session, 3091±98msec in the 3rd session in sham group.

There were differences between sham group and nbM lesioned groups with statistical significance in post hoc analysis($p<0.000$). And in the 2nd session, there was a reduction of latency in sample group compared with control group with statistical significance ($p< 0.000$). This showed that sample group had better learning capacity than control group.

7. In the analysis of effects on the learning and memory in AD model rats with two-way avoidance task, the number of avoidance response was measured 5.85±1.41 in the 1st session, 14.23±2.89 in the 2nd session, 15.69±2.56 in the 3rd session in control group. It was measured 7.92±1.94 in the 1st session, 16.83±2.29 in the 2nd session, 15.42±2.81 in the 3rd session in sample group and 14.38±1.62 in the 1st session, 22.88±0.89 in the 2nd session, 23.88±1.64 in the 3rd session in sham group.

There were differences between sham group and nbM lesioned groups with statistical significance in post hoc analysis($p<0.001$). But between control and sample group , there was no significant difference.

With the experimental results above, Sahyangsohapwon can be supposed to have the enhancing effects on the affect reactivity and learning with memory of AD model rats induced by electrolyte injury of nbM.