동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 8, No, 1, 1997.

淸心溫膽湯이 白鼠의 抗痙攣,解熱,鎭痛,鎭靜 및 GABAergic system에 미치는 影響

大田大學校 韓醫科大學 神經精神科
金在亨, 李相龍

Ⅰ. 緖 論

淸心溫膽湯은 龔[1]의 古今醫鑑에 처음 收錄된 以後, 歷代 文獻[1-6]에서 平肝解鬱, 淸火化痰, 益心血하는 效能으로 諸癎治療에 應用하고 있다. 癎疾의 病因은 積痰[1,7-11], 鬱火[1,8,10], 驚恐[1,7-9], 先天因素[1,7-8] 등으로 提示되고 있는 바[16] 主로 痰, 火, 驚의 세 가지로 要約된다.[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하면 昏不知人 卒然暈倒하며, 甚하면 手足抽畜 才弱 , 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하는 症候를 일으키는데[6,13],이것은 大腦機能의 一時的이고 發作的인 障碍로 因하여 運動의 一時的 中斷,不隨意運動, 異常運動,感覺 또는 知覺障碍 및 行動障碍,自律神經障碍,意識障碍 등의 複合的인 症狀을 나타내는 疾患이다.[12,14-15]

癎疾의 病理機轉으로는 飮食失節하여 脾胃를 毁損시킴으로써 發生된 痰飮이나 痰火가 經絡이나 心竅를 咀塞하여 發生되는 境遇와, 五志의 刺戟이 過度하거나 房勞過多로 因하여 生成된 火가 津液을 煎熬하여 熱痰을 生成케 하고, 이것이 火와 더불어 上升하게 되어 神不守舍하게 됨으로써 癎疾이 發生되는 것으로 說明되고 있으며[16], 癎疾治療方法으로는 祛痰이 爲主가 되어, 順氣, 和中, 淸火시키는 方法을 竝行하고있다.[12]

現代醫學에서는 主로 抗痙攣劑를 利用한 癎疾治療가 施行되고 있는데, 中樞神經系의 抑制性神經傳達物質인 Gamma-amino butyric acid(以下 GABA)에 影響을 미치는 病態生理學的 過程이 發作的 癎疾放電을 일으키는 要素로써 指目되고 있고,[14] GABA의 代謝過程中 GABA transaminase 抑制를 通하여 GABA濃度를 增加시켜 抗痙攣效果를 期待하고 있다.[14] 近來에 李[17-18] 등은 癲癎에 對한 文獻的 考察을 試圖하였고, 癎疾이나 痙攣을 目標로 實施된 最近의 實驗的 硏究로는 抑肝散[19], 寫淸丸[20], 加味鉤藤飮[21], 芍藥甘草湯[22], 蜈蚣[23], 小靑龍湯[24], 天麻水鍼[25], 葛根水鍼[26], 玄胡索藥鍼[27] 등의 抗痙攣 效果가 立證된 바 있으나, 神經生理學的으로 重要하게 取扱되고 있는 異常放電에 對해 抑制性神經傳達物質로 重要한 役割을 하는 GABAergic system에 對한 硏究는 不足한 實情이다.

以에 著者는 癎疾性 放電의 原因으로 GABA의 抑壓이 關聯된다는 點에[14] 着眼하여 平肝解鬱, 淸火化痰, 益心血하는 效能으로 癎疾治療에 應用되고 있는 淸心溫膽湯을 選擇하여, 處方의 文獻的 效能과 그 臨床的 效能을 實驗的으로 究明하고자 淸心溫膽湯乾燥엑기스를 白鼠에 投與한 後 抗痙攣作用, 解熱作用, 鎭痛作用, 鎭靜作用을 알아보았고, 또한 腦에서 GABAergic system에 미치는 影響을 알아보기 위하여 GABA transaminase 活性作用, GABA活性濃度作用,Glutamic acid decarboxylase(以下 GAD) 活性作用을 觀察한 結果, 有意性있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

Ⅱ. 實 驗

1. 材料 및 動物

1) 材料

本 實驗에 使用된 材料는 大田大學校附屬韓方病院에서 購入·精選한 것을 使用하였으며, 處方의 內容과 用量은 <東醫寶鑑>[3]에 準하였다.

Prescription of ChongsimOndamTang(COT)

韓藥名	生藥名	用量(g)
陣皮	Aurantii nobilis Pericarpium	4
半夏	Pinelliae Rhizoma	4
茯苓	Hoelen	4
枳實	Ponciri Fructus	4
竹茹	Phyllostachy	4
白朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	4
石昌蒲	Acori Rhizoma	4
黃連薑汁炒	Coptidis Rhizoma	4
香附子	Cyperi Rhizoma	4
當歸	Angelicae gigantis Radix	4
白芍藥	Paeoniae Radix	4
麥門冬	Liriopis Tuber	3.2
川芎	Cnidii Rhizoma	2.4
遠志	Polygalae Radix	2.4
人蔘	Ginseng Radix	2.4
甘草	Glycyrrhizae Radix	1.6
生薑	Zingiberis Rhizoma	4
	Total amount	60g

2) 動物

實驗動物은 體重 250g 內外의 Sprague-Dawley系 雌性 白鼠와 30g 內外의 Balb/C 雄性 마우스를 使用하였고, 一般配合飼料(三養飼料 : 粗蛋白質 22.1% 以上, 粗脂肪 3.5%以上, 粗纖維 5.0% 以下, 粗灰分 8.0% 以下, Calium 0.6% 以上, 燐 0.4% 以上)와 물을 充分히 供給하면서 實驗開始前에 實驗室 環境(溫度: 22±1℃, 濕度: 65±5%)에 1週間을 適應시킨 後 實驗에 利用하였다.

2. 方 法

1) 檢液의 調製

淸心溫膽湯 5貼 分量인 300g을 蒸溜水 2000ml와 함께 환저플라스크에 넣고 冷却器를 附着하여 2時間 동안 가스로 加熱하여 煎湯한 후 冷却시킨다. 3000rpm에서 20分間 遠心分離하여 上淸液을 취한 後 濾過布와 濾過紙로 濾過한 濾液을 減壓回轉蒸發器를 利用하여 65℃에서 減壓濃縮한 다음, 50℃의 減壓乾燥器에서 完全히 乾燥하여 淸心溫膽湯乾燥엑기스 53g (收率 18.9%)을 얻었다. 이 乾燥한 엑기스는 粉末로 만들어 蒸溜水로 稀釋하여 遠心分離하고 취한 上淸液을 濾過하여 檢液으로 使用하였다.

이때 淸心溫膽湯乾燥엑기스를 各各 50mg/kg(以下 COTⅠ), 100mg/kg(以下 COTⅡ), 200mg/kg(以下 COTⅢ) 및 400mg/kg(以下 COTⅣ)實驗群으로 設定하여 實驗을 實施하였다.

2) 抗痙攣 作用

①. Strychnine으로 誘發된 痙攣에 對한 作用

實驗動物을 1群에 마우스 6마리씩 配置하여 COTⅡ, COTⅢ, COTⅣ 實驗群에 檢液을 經口投與 後 1時間에 strychnine 1.5mg/kg을 皮下注射하여 誘發되는 伸展과 强直性痙攣의 發現과 死亡에 이르는 時間을 測定하였다.[28-30]

②. ECT unit에 의한 電氣衝擊에 對한 作用

實驗動物을 1群에 마우스 6마리씩 配置하여 COTⅡ, COTⅢ, COTⅣ 實驗群에 檢液을 經口投與 後 1時間에 Electric convulsive treatment unit(以下 ECT unit)를 兩耳에 3sec, 200F, 25mA의 刺戟을 加한 다음 死亡에 이르는 時間을 抗痙攣效果의 指標로 삼아 測定하였다.[31]

3) 解熱 作用

①. 正常體溫에 對한 作用

高木[32-33]등의 方法에 準하여 30分 間隔으로 2回씩 直腸體溫計를 利用하여 直腸溫度를 測定한 後 36.0-37.0℃사이의 正常體溫을 維持하는 白鼠 6마리를 1群으

로 하여 實驗을 實施하였다. COTⅡ, COTⅢ, COTⅣ 實驗群에 檢液을 經口投與 後, 1時間 間隔으로 4時間 동안 經時的으로 直腸의 溫度를 測定하였으며, 比較藥物投與群으로는 aminopyrine(以下AP) 50mg/kg 를 投與하여 比較하였다.

② Endotoxin에 對한 作用

山原[34]등의 方法에 準하여 30分 間隔으로 2회씩 直腸體溫計를 利用하여 直腸溫度를 測定한 後 36.0-37.0℃사이의 正常體溫을 維持하는 白鼠 6마리를 1群으로 하여 實驗을 實施하였다. 發熱을 誘發하는 物質로 endotoxin 150㎍/kg를 腹腔內注射하고, 3時間 後 COTⅡ, COTⅢ , COTⅣ 實驗群에 檢液을 經口投與 後, 1時間 間隔으로 4時間 동안 經時的으로 直腸의 溫度를 測定하였으며, 比較藥物投與群으로는 AP 50mg/kg을 投與하여 比較하였다.

4) 鎭痛作用

Whittle[35-37]의 方法에 따라 白鼠 6마리를 1群으로 하여 COTⅡ, COTⅢ , COTⅣ 實驗群에 檢液을 經口投與 後, 30分에 0.7% acetic acid 1ml/100g를 腹腔內注射하고, 10分 後에 10分間의 writhing syndrome의 回數를 測定하였으며, 比較藥物投與群으로는 chloropromazine hydrochloride(以下 CP-HCl) 50mg/kg을 投與하여 比較,觀察하였다.

5) 鎭靜作用

Wheel cage 方法[38-39]에 따라 白鼠의 自發運動量을 測定하였다. 實驗開始前에 100회 內外의 回轉運動을 하는 白鼠만을 골라 6마리를 1群으로 하여 實施하였다. COTⅡ, COTⅢ, COTⅣ 實驗群에 檢液을 經口投與 後, 30分, 60分, 90分 및 120分 後에 5分間의 運動量을 測定하였다. 實驗은 하루 중 午前 10時 前後에 同一한 時間에 어두운 場所에서 實施하였으며, 比較藥物投與群으로는 CP-HCl 50mg/kg을 投與하였다.

6) GABAergic system에 미치는 影響

마우스 18마리를 1群으로 하여 每日 1回씩 3週동안 ,COTⅠ, COTⅡ, COTⅢ 實驗群에 檢液을 經口投與하였다. 最終 藥物投與 4時間 後에 쥐를 痲醉하고 腦의 全組織을 摘出하였고 腦의 正中線으로 分割하고 重量을 測定하였다. GAD를 測定하기 위하여 腦組織의 半을, 貯藏한 冷却蒸溜水와 精製水 5ml에 넣어 均質化하였다. 均質液을 2500g, 4℃ 에서 10分間 遠心分離하였다. GABA transaminase를 測定할 때까지 上淸液을 -20℃에 貯藏하였다. 나머지 腦組織 半은 GABA濃度를 測定하기 위하여 5ml의 冷却 methanol에 均質化하였다. 모든 檢液은 檢査時까지 -20℃에 貯藏하였다.[40-61]

① GABA transaminase活性에 對한 作用

腦의 GABA transaminase 活性度는 White and Faison의 方法[53-56]을 약간 變形하여 radiometric method로 測定하였으며, 生理食鹽水를 投與한 對照群의 平均 GABA trans-aminase 活性度는 764.3±17.8pmol/min/mg of protein 이었다.

② GABA活性濃度에 對한 作用

GABA活性濃度는 Turnell and Cooper의 方法[49-52]을 變形하여 liquid chromatographic method을 利用하여 測定하였다. 生理食鹽水를 投與한 對照群의 GABA活性濃度는 2.7±0.14 ㎛mol/g of protein이었다.

③ GAD活性에 對한 作用

GAD의 活性度는 Lowry 등의 方法[40-48]에 따라 測定하였으며, 生理食鹽水를 投與한 對照群의 GAD活性度는 83.4±3.6㎛mol/g of protein이었다. 腦의 均質組織上淸液에서 蛋白質量의 定量은 Lowry 등의 方法[40-48]에 따라 사람의 Albumin을 標準으로 하여 測定하였다. 實驗群의 活性度는 모두 對照群에 對한 百分率로 表示하였다.

7) 統計處理

實驗結果의 統計處理는 Mac Stat View TM+512를 利用하여 unpaired t-test에 準하여 處理하였고, 實驗値의 表現은 Mean±SE로 하였으며 p-value가 最大値 0.05 ($p<0.05$)以下인 境遇를 有意한 것으로 判定하였다.

Ⅲ. 成 績

1. 抗痙攣效果

1) Strychnine으로 誘發된 痙攣에 對한 效果

白鼠에 strychnine投與로 誘發된 痙攣에서 對照群의 痙攣發現과 死亡에 이르는 時間이 각각 5.8±0.4分과 7.2±0.6分인데 비하여, COTⅡ에서는 6.6±0.6分과 8.0±0.7分으로 有意性이 없었고, COTⅢ에서는 6.8±0.5分과 9.4±0.6分으로 痙攣發現은 有意性이 認定되지 않았으나 死亡에 이르는 時間은 有意性이 있는 延長이 있었고(P<0.05), COTⅣ에서는 痙攣發現時間은 7.2±0.4分으로 有意性이 認定되었고(P<0.05), 死亡에 이르는 時間은 12.6±0.8分으로 有意性있는 延長이 있었다(P<0.01)(Table Ⅰ).

Table Ⅰ. Effects of ChongsimOndamTang(COT) extract on the convulsion induced by the subcutaneous injection of 1.5㎎/㎏ strychnine in mice.

Experimental Group	Administration Dose of COT Extract	Convulsion Onset Time (min)	Time to Death (min)
CONT (6)	Saline	5.8 ± 0.4	7.2 ± 0.6
COT Ⅱ(6)	100㎎/㎏	6.6 ± 0.6	8.0 ± 0.7
COT Ⅲ(6)	200㎎/㎏	6.8 ± 0.5	9.4 ± 0.6*
COT Ⅳ(6)	400㎎/㎏	7.2 ± 0.4*	12.6 ± 0.8**

The convulsion in mice was induced by the subcutaneous single injection of 1.5 mg/kg strychnine. Extensor Tonus induced by strychnine injection was observed 1 hour after the oral administration of COT extract.

CONT : control group treated with saline as a vehicle.

COTⅡ: 100mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COTⅢ: 200mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COTⅣ: 400mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups. : * P<0.05, ** P<0.01.

2) ECT unit로 誘發된 電氣衝擊에 對한 效果

白鼠에 ECT unit의 電氣衝擊으로 誘發된 痙攣에서 對照群의 死亡에 이르는 時間이 18.2±1.2抄인데 비하여, COTⅡ에서는 24.5±1.7抄로 有意性있는 延長이 認定되었고(P<0.05),COTⅢ에서는 27.2±1.2抄로 有意性있는 延長이 認定되었고(P<0.01), COTⅣ에서는 27.8±1.8抄로 有意性있는 延長이 認定되었다(P<0.05)(Table Ⅱ).

Table Ⅱ. Effects of ChongsimOndamTang(COT) extract on the convulsion and death, the time to death induced by the electrical shock of ECT unit (3 Sec., 200 F, 25 mA) in mice.

Experimental Group	Administration Dose of COT Extract	Time to Death (sec)	Increasing Rate (%)
CONT (6)	Saline	18.2 ± 1.2	-
COT Ⅱ(6)	100㎎/㎏	24.5 ± 1.7*	34.6
COT Ⅲ(6)	200㎎/㎏	27.2 ± 1.2**	49.5
COT Ⅳ(6)	400㎎/㎏	27.8 ± 1.8*	52.7

The convulsion and death in mice was induced by the electrical shock of ECT unit. (3 Sec., 200 F, 25 mA) Extensor Tonus was observed 1 hour after the oral administration of COT extract.

CONT : control group treated with saline as a vehicle.

COTⅡ: 100mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COTⅢ: 200mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COTⅣ: 400mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT)

extract orally treated group.

The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups. : * P<0.05, ** P<0.01.

2. 解熱 效果

1) 正常體溫에 對한 效果

白鼠의 直腸에서 經時的으로 測定된 對照群의 溫度에 비하여, COTⅡ에서는 有意性이 認定되지 않았고, COTⅢ에서는 檢液投與 後 1時間에서 35.2±0.2℃로,2時間에서 35.0±0.2℃로 有意性있는 降下效果가 나타났고(P<0.05), COTⅣ에서는 檢液投與 後 1時間과 4時間에서 모두 35.1±0.3℃로 有意性있는 降下效果가 나타났으나(P<0.05), 比較藥物 AP 50mg/kg投與群에는 미치지 못하였다 (Table Ⅲ).

Table Ⅲ. Hypothermic Effects of ChongsimOndamTang(COT) extract on the rectal temperature of rats.

Experimental Group	Administration Dose of COT Extract & AP	Rectal Temperature(℃)			
		1	2	3	4
CONT (6)	Saline	36.4 ± 0.3	36.5 ± 0.2	36.3 ± 0.3	36.4 ± 0.2
COT Ⅱ(6)	100mg/kg	35.6 ± 0.4	35.2 ± 0.3	35.8 ± 0.3	36.0 ± 0.3
COT Ⅲ(6)	200mg/kg	35.2 ± 0.2*	35.0 ± 0.2*	35.4 ± 0.4	35.8 ± 0.4
COT Ⅳ(6)	400mg/kg	35.1 ± 0.3*	34.9 ± 0.4	35.1 ± 0.3	35.1 ± 0.3*
AP (6)	50mg/kg	34.0 ± 0.2**	33.8 ± 0.3**	34.6 ± 0.2**	35.2 ± 0.8

The body temperature of rat was measured in the rectum 1 hour after the oral administration of COT extract every hour during 4 hour. Aminopyrine of 50 mg/kg was used as a vehicle drug.

CONT : control group treated with saline as a vehicle.

COTⅡ: 100mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COTⅢ: 200mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COTⅣ: 400mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

AP : 50mg/kg B.W. of aminopyrine orally treated group.

The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups. : * P<0.05, ** P<0.01.

2) Endotoxin에 對한 效果

白鼠에 投與된 endotoxin으로 誘發된 發熱狀態에서 測定된 對照群의 直腸溫度에 비하여, COTⅡ는 有意性이 없었고, COTⅢ는 檢液投與 後 3時間에 37.2±0.2℃로 有意性있는 解熱效果가 認定되었고(P<0.05), COTⅣ는 檢液投與 後 3時間에서 37.0±0.2℃로, 4時間에서 37.2±0.2℃로 有意性있는 解熱效果가 認定되었으나(P<0.05), 比較藥物 AP 50mg/kg 投與群에는 미치지 못하였다 (Table Ⅳ).

Table Ⅳ. Antipyretic effects of ChongsimOndamTang(COT) extract on the febrile induced by the subcutaneous injection of 150 μg/kg endotoxin in rats.

Experimental Group	Administration Dose of drug	Rectal Temperature(℃)			
		1	2	3	4
CONT (6)	Saline	37.2 ± 0.2	37.6 ± 0.4	38.2 ± 0.3	38.3 ± 0.4
COT Ⅱ(6)	100mg/kg	37.2 ± 0.3	37.4 ± 0.3	37.8 ± 0.4	37.9 ± 0.4
COT Ⅲ(6)	200mg/kg	37.0 ± 0.3	37.2 ± 0.4	37.2 ± 0.2*	37.4 ± 0.4
COT Ⅳ(6)	400mg/kg	37.1 ± 0.4	37.3 ± 0.4	37.0 ± 0.2*	37.2 ± 0.2*
AP (6)	50mg/kg	37.2 ± 0.2	37.0 ± 0.3	36.8 ± 0.3**	36.7 ± 0.3**

The body temperature of rat was measured in the rectum 1 hour after the oral administration of COT extract every hour during 4 hour, COT extract was orally administrated 3 hours after the subcutaneous injection of endotoxin 150μg/kg. Aminopyrine of 50 mg/kg was used as a vehicle drug.

CONT: control group treated with saline as a vehicle.
COTⅡ: 100mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.
COTⅢ: 200mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.
COTⅣ: 400mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.
AP : 50mg/kg B.W. of aminopyrine orally treated group.

The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups. : * P<0.05, ** P<0.01.

3. 鎭痛 效果

白鼠에 生理食鹽水와 0.7% acetic acid(醋酸)를 投與한 對照群의 writhing syndrome의 頻度가 32.4±3.2回인데 비하여, COTⅡ에서는 有意性이 認定되지 않았고, COTⅢ에서는 24.2±2.8回로 有意性있는 減少가 認定되었고(P<0.05), COTⅣ에서는 21.4±2.4回로 有意性있는 減少가 認定되었으나(P<0.01), 比較藥物 CP- HCl 50㎎/㎏投與群의 鎭痛效果보다는 多少 弱하였다(Table V).

Table V. Aanalgesic effects of ChongsimOndam-Tang(COT) extract on the writhing syndrome induced by the intraperitoneal injection of 0.7% acetic acid 1㎖/100g in mice.

Experimental Group	Adminstration Dose of drug	Number of writhing sydrome(10min)	Decreasing Rate(%)
CONT (6)	Saline	32.4±3.2	-
COT Ⅱ(6)	100mg/kg	28.4±4.1	13.0
COT Ⅲ(6)	200mg/kg	24.2±2.8*	25.3
COT Ⅳ(6)	400mg/kg	21.4±2.4**	34.0
CP-HCl	50mg/kg	14.2±3.2**	56.2

Analgesic effects of COT extract on the writhing syndrome induced by the intraperitoneal injection of 0.7% acetic acid 1㎖/100g in mice was measured 10 minutes later after the peritoneal injection of acetic acid during 10 minutes, COT extract was orally administrated 30 minutes before the peritoneal injection of acetic acid. chloropromazine hydrochloride of 50 mg/kg was used as a vehicle drug.

CONT : control group treated with saline as a vehicle.
COTⅡ: 100mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.
COTⅢ: 200mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.
COTⅣ: 400mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.
CP-HCl: 50mg/kg B.W. of chloropromazine hydrochloride orally treated group.

The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups. : * P<0.05, ** P<0.01.

4. 鎭靜 效果

Wheel cage 方法으로 誘發된 白鼠에서의 自發運動量에 있어 始行前의 自發運動量에 비하여, COTⅡ에서는 有意性이 認定되지 않았고, COTⅢ에서는 檢液投與後 60分에 92.8±4.5回로(P<0.05), 90분에 91.3±3.2回로(P<0.01), 120분에 96.2±4.8回로 (P<0.05), 有意性있는 減少가 認定되었으며, COTⅣ에서는 檢液投與 後 60分에 93.2±3.7回로(P<0.05), 90分에 92.8±4.1回로(P<0.05), 120分에 94.3±5.3回로 有意性 있게 減少가 되었으나(P<0.05),比較藥物 CP-HCl 50㎎/㎏ 投與群의 鎭靜效果에는 미치지 못하였다(Table VI).

Table VI. Effects of ChongsimOndamTang(COT) extract on the spontaneous motor activity measured by Wheel cage method in mice.

Experimental Group	Spontaneous motor activity (Frequencies/5min)				
	Before	30	60	90	120
COT II(6)	104 ± 6.2	102 ± 3.2	93.2 ± 3.2	96.5 ± 2.1	100.4 ± 4.1
COT III(6)	112 ± 3.4	102 ± 4.2	92.8 ± 4.5*	91.3 ± 3.2**	96.2 ± 4.8*
COT IV(6)	107.2 ± 2.8	99.6 ± 3.2	93.2 ± 3.7*	92.8 ± 4.1*	94.3 ± 5.3*
CP-HCl	104.3 ± 3.9	62.6 ± 7.2**	39.4 ± 7.2**	48.2 ± 6.3**	37.8 ± 3.9**

Effects of COT extract on the spontaneous motor activity in mice was measured by the method of Wheel cage 30, 60, 90,120 minutes later after the oral administration of COT extract during 5 minutes. Chloropromazine hydrochloride of 50 mg/kg was used as a vehicle drug.

CONT : control group treated with saline as a vehicle.

COT II: 100mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COT III: 200mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COT IV: 400mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

CP-HCl: 50mg/kg B.W. of chloropromazine hydrochloride orally treated group.

The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups. : * P<0.05, ** P<0.01.

5. GABAergic system에 미치는 效果

1) GABA transaminase 活性에 미치는 效果

GABA transaminase의 活性에서 對照群은 764.3±17.8pmol/min/mg prot.인데 비하여, COT I 에서는 有意性이 없었고, COT II에서는 654.3±18.6pmol/min /mg prot.으로(P<0.05), COT III에서는 621.3±19.4pmol/min/mg prot.으로 有意性이 있는 活性減少가 認定되었다(P<0.01)(Table VII).

Table VII. Effects of ChongsimOndamTang(COT) extract on the activity of GABA transaminase in rat brains after 21 days of the oral administration of COT extract.

Experimental Group	Administration Dose of COT Extract	GABA transaminase	
		Activity(pmol/min/mg prot.)	Decreasing Rate(%)
CONT (6)	Saline	764.3 ± 17.8	
COT I (6)	50mg/kg	727.1 ± 21.2	4.9%
COT II(6)	100mg/kg	654.3 ± 18.6*	14.4%
COT III(6)	200mg/kg	621.3 ± 19.4**	18.7%

Effects of COT extract on the GABA-transaminase activity in the brain tissue of rat was measured by the radiometric method 21 days after the oral administration of COT extract.

CONT : control group treated with saline as a vehicle.

COT I : 50mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COT II: 100mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COT III: 200mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups. : * P<0.05, ** P<0.01.

2) GABA活性濃度에 미치는 效果

GABA活性濃度에 있어서 對照群에서는 2.7±0.14μ

mol/g prot.인데 비하여, COT I는 有意性이 認定되지 않았고, COT II는 3.8±0.18μmol/g prot.으로(P<0.05), COTIII는 4.3±0.21μmol/g prot.으로 有意性있는 活性濃度增加가 認定되었다(P<0.01)(Table VIII).

Table VIII. Effects of ChongsimOndamTang(COT) extract on the activity concentration of GABA in rat brains after 21 days of the oral administration of COT extract.

Experimental Group	Administration Dose of COT Extract	GABA	
		Concentration (μmol/g prot.)	Increasing Rate(%)
CONT (6)	Saline	2.7 ± 0.14	-
COT I (6)	50mg/kg	3.2 ± 0.21	18.5%
COT II (6)	100mg/kg	3.8 ± 0.18*	49.1%
COT III (6)	200mg/kg	4.3 ± 0.21**	59.3%

Effects of COT extract on the GABA activity in the brain tissue of rat was measured by the radiometric method 21 days after the oral administration of COT extract.

CONT : control group treated with saline as a vehicle.

COT I : 50mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COT II : 100mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COTIII : 200mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups. : * P<0.05, ** P<0.01.

3) GAD活性에 미치는 效果

GAD活性에 있어서 對照群은 83.4±3.4μmol/g prot.인데 비하여, COT I는 有意性이認定되지 않았고, COT II는 99.7±6.2μmol/g prot.으로 (P<0.05), COTIII는 102.4±4.8μmol/g prot.으로 有意性있는 活性增加가 認定되었다(P<0.01)(Table IX).

Table IX. Effects of ChongsimOndamTang(COT) extract on the activity of GAD in rat brains after 21 days of the oral administration of COT extract.

Experimental Group	Administration Dose of COT Extract	GAD	
		Activity (μmol/g prot.)	Increasing Rate(%)
CONT (6)	Saline	83.4 ± 3.6	
COT I (6)	50mg/kg	87.2 ± 4.7	4.6%
COT II (6)	100mg/kg	99.7 ± 6.2*	19.5%
COTIII (6)	200mg/kg	102.4 ± 4.8**	22.8%

Effects of COT extract on the GAD activity in the brain tissue of rat was measured by the radiometric method 21 days after the oral administration of COT extract.

CONT : control group treated with saline as a vehicle.

COT I : 50mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COT II : 100mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

COTIII : 200mg/kg B.W. of ChongsimOndamTang(COT) extract orally treated group.

The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups. : * P<0.05, ** P<0.01.

Ⅳ. 考 察

癎疾은 慢性神經疾患 중의 하나로써 皮質神經原의 自發的이고 過度한 放電에 의해, 神經系를 侵犯하는 여

러 疾患의 經過 중이나 또는 그 結果로써 일어나는, 大腦를 中心으로 한 中樞神經系機能의 갑작스럽고 一時的인 障碍인데[14] 韓醫學에서는 歷代 醫家들에 依하여, 癎[2,6,8-9,62-65], 癲癎[3-4,67], 驚癎[66], 五癎[1], 風癎[68] 등의 用語로 表現되고 있다.

癎疾의 原因으로는 痰[1,7-11], 火[1,8],驚 [1,7-9], 胎生病[1,7,9], 心虛[7,9], 氣虛[11], 腎虛[5] 등으로 要約될 수 있으며, 癎疾의 病理機轉으로는 만약 痰滯氣逆, 痰火俱盛, 風痰壅咀, 心經蓄熱, 心氣不足, 心腎虛怯, 肝陽上亢, 風陽挾痰, 驚風熱痰 등으로 壅閉經絡하고 咀塞心竅하면 癎疾을 發生하게 되는 것이다.[2-3,6,,8,10,12] 또한 癎疾의 症狀에 對해 龔[2]이 "卒然暈倒, 咬牙, 吐涎沫, 不省人事, 隨後醒"이라고 하였으며, 許등[3,6,62]이 "仆時口中作聲, 將醒時吐涎沫, 醒後又復發"이라 하였는 바, 卒然暈倒[1,3,9,10-11,13,72-74], 人事不省[1,9,,13,73-74] 口眼相引[1,7,9-10,13,66,72] 手足才畜才弱[7,10,66,72], 腰脊强直[1,7,9-10,13,72], 口中作聲[9,11,72], 隨後更生 醒[7,9-10,72,74] 등으로 要約되고 있다. 痙攣發現疾患으로는, 癎疾을 비롯한 驚風, 驚厥, 癨亂轉筋, 痓痙, 破傷風[70] 등에 隋伴되어지는 病症으로 表現된다.

現代醫學에서의 癎疾의 原因은 遺傳性 要因, 頭部外傷, 腦腫瘍, 腦血管疾患, 全身代謝性疾患 및 기타 感染性疾患[12,69-70] 등이 있으며, 癎疾의 症狀은 臨床的으로 80-90%를 차지하는 大發作, 小發作 그리고 局所性 運動發作 등으로 나타난다.[15,71] 痙攣은 筋肉의 不隨意的 運動으로[15], 大腦皮質의 興奮으로 일어나는癎疾性 痙攣, 腦幹延髓에서 일어나는 間代性 痙攣 , 脊髓興奮으로 일어나는 强直性 痙攣으로 區分된다.[15,69,75] 癎疾은 間歇的인 發作에 同伴되어 나타나는 痙攣과 意識障碍를 主症으로 하는 精神科疾患의 하나인 데[14],GABA에 影響을 미치는 病態生理學的 過程이 發作的 癎疾放電을 일으키는 要素로써 GABA代謝를 抑制하는 藥物들이 抗痙攣作用이 있다고 알려져 있는바, 癎疾性 放電의 原因으로 GABA의 抑壓이 聯關된다는 것[14]을 中心으로 痙攣과 GABAergic system의 關係는 다음과 같다.

GABA는 哺乳類의 腦에서 中樞神經系에 作用하여 主要한 抑制性神經傳達物質의 役割을 한다. 그래서, GABA系統의 缺乏은 一種의 癎疾性疾患과 關係가 있다. 결국 GABA系를 잘 다루는 것은 癎疾性疾患을 治療하는 可能性을 提示해 주는 것이다.[58-59] GABA의 生成機轉은 GAD (글루타민酸 카르복실基 分解酵素)의 觸媒下에, 前神經根連接의 神經末端에서 글루타민酸의 脫카르복실化에 의해서 合成되며,이 GABA는 神經根連接裂으로 分泌되어 後神經根連接 GABA 受容體를 活性化 시킨다. 그리하여 後神經根連接 GABA 受容體는 鹽化物通路로 결국 神經膜前位의 過分極化을 誘發한다. 이때 GABA는 後神經根連接의 神經末端과 神經膠細胞에 의해 吸收되고, 이러한 過程中에 이것은 GABA transaminase(GABA 아미노基 轉移酵素)에 의해서 글루타민酸과 琥珀酸세미알데히드로 代謝된다[52-59]. 이때 GABA 아미노基 轉移酵素는 Schousboe 등에 의하여 마우스腦組織의 미토콘드리아抽出液에서 처음으로 分離시킴으로써,[51-56] 主로 미토콘드리아內膜에 位置한 것을 증명하였다.따라서, GABA[48-55]는 抑制性 神經傳達者로써 뉴우런과 星細胞에서 代謝變性의 첫 段階에 GABA 아미노基 轉移酵素의 觸媒를 받고 있으며, 많은 抗痙攣藥이 이 觸媒의 抑制를 通해 作用을 나타낸다.이 GABA와 構造的인 類似化合物로서 알려진 새로운 抗癎疾藥인 vigabatrin은 gamma vinyl GABA로써 GABA 아미노基 轉移酵素의 抑制作用을 나타내는바, 主要 GABA의 代謝酵素인 GABA transaminase를 抑制함으로써 腦에서 GABA濃度를 增加 시킨다. 이 vigabatrin은 比較的 새로운 抗癎疾性 藥物로써 GABA를 代謝시키는 酵素를 抑制함으로써 腦에서 GABA의 濃度를 增加시키는 바, GABA transaminase의 選擇的이고 非加逆的인 抑制를 通하여 腦의 GABA量을 增加시키기 위하여 特秀하게 考案된 藥物로써 viga-batrin의 臨床的 效果는 癎疾의 治療에서 優秀한 것으로 立證되었다.[58-61]

癎疾의 治療는 臨床的으로 休止期에 致病의 要素와 發病誘因을 事前에 豫防하고, 積極的인 治療로써 再發을 防止하는데 있다.[76] 韓醫學的인 癎疾의 治療方法에는 祛痰을 重點으로 하면서 順氣, 和中, 淸火시키는 方法을 併用하는데[12]이 때 癎疾을 發生시킬 수 있는 原因 가운데에 氣血이 不足하면서 同時에 痰火가 있어 發生된 癎疾을 淸火化痰 하면서 益心生血, 平肝解鬱의 治法으로[1-6] 治療할 수 있는 代表的인 處方이 淸心溫膽湯이다.

淸心溫膽湯의 構成은, 陳皮는 性溫無毒 味苦辛,調中

快膈 導滯消痰 定嘔止噦 利水破癥 宣通五臟 統治百病 諸寒發表하고, 半夏는 性溫有小毒 味辛微苦, 能走能散 和胃健脾 除濕化痰 發表開鬱 下逆氣 止煩嘔 發聲音 求暴卒 又能行水氣以潤腎燥 利二便 止咽痛하고, 茯苓은 性平無毒 味甘淡, 益脾寧心 利竅除濕 色白入肺瀉熱而下通膀胱하고, 枳實은 性微寒無毒 味苦辛微酸, 能破氣 行痰喘止 痞脹消 刺痛息 後重除하고, 竹茹는 性寒無毒 味甘,凉心緩脾 消痰止渴 除上焦風邪煩熱하고, 白朮은 性溫無毒 味苦甘, 補脾和中 燥濕 補氣補血 祛勞倦 止肌熱 化癥癖하고, 石菖浦는 性溫無毒 味辛苦, 開心竅 利九竅 明耳目 發聲音 祛濕除風 逐痰消積 開胃寬中하고, 黃連 薑汁炒는 性寒無毒 味苦, 瀉心火 鎭肝凉血 燥濕開鬱 解渴除煩 淸心瘀 止盜汗하고 香附子는 性溫無毒 味辛微甘苦, 通行十二經 入脈氣分 主一切 氣 利三焦 解六鬱하고, 當歸는 性溫無毒 味甘辛微苦, 和血<甘溫> 散內寒<辛溫> 助心散寒 <苦溫>하고, 白芍藥은 性微寒無毒 味微苦微甘微酸, 瀉肝火 安脾肺 固月奏 理 和血脈 收陰氣 劍逆氣 緩中止痛 除煩劍汗 退熱安胎하고, 麥門冬은 性微寒無毒 味甘微苦,潤肺淸心 瀉熱除煩 化痰行水 生津止咳하고, 川芎은 性溫無毒 味辛苦, 諸開鬱 潤肺燥而補肝虛 上行頭目 下行血海 搜風散瘀 止痛調經하고, 遠志는 性溫無毒 味甘辛, 洩熱行氣 散鬱 强志益智 聰耳明目 利九竅하고, 人蔘은 性微溫無毒 味甘微苦, 大補肺中元氣 瀉火除煩 生津止渴 開心益智 聰明耳目 安精神定魂魄 止驚悸 通血脈 破堅積, 消痰水 氣壯而自開 氣和而食自化하고, 甘草는 性平無毒 味甘, 生用則氣平 補脾胃不足 瀉心火 炙用則氣溫 補三焦元氣 散表寒,生薑은 性溫無毒 味辛, 祛寒發表 宣肺氣而解鬱調中 暢胃口而 開痰下食.[19] 등 으로 治諸癎을 하는 平肝解鬱, 淸火化痰, 益心血하는 效能을 가지며[1-6], 이 處方을 一名 淸心抑膽湯[2]이라고도 한다.

따라서, 著者는 平肝解鬱, 淸火化痰, 益心血하는 淸心溫膽湯의 "治 諸癎"[1-6]하는 效能을 抗痙攣 및 解熱, 鎭痛, 鎭靜作用과 癎疾性 放電의 原因으로 GABA의 抑壓이 關聯된다는[14] 腦의 GABAergic system 에 미치는 效果를 現代醫學的 癎疾의 臨床樣態 및 原因과 結付시켜 實驗的으로 究明해 보고자, 本 實驗을 實施하였다.

Strychnine誘發痙攣에 對한 抗痙攣作用에 있어서 痙攣發現은 COTⅣ 만 이 7.2±0.4分으로 有意性이 있었다. 痙攣發現 後 死亡에 이르는 時間은 COTⅢ가 9.4±0.6分으로 有意性있는 延長이 있었고, COTⅣ가 12.6±0.8分으로 有意性있는 延長이 있었다(Table I).

ECT unit로 誘發된 電氣衝擊에 對한 抗痙攣作用에 있어서 痙攣發現 後 死亡에 이르는 時間은 COT Ⅱ은 24.5±1.7 sec로, COTⅢ는 27.5±1.2sec로 ,COTⅣ는 27.8±1.8sec로 모두 有意性있는 延長을 나타내어, 檢液의 用量에 依存的으로 時間이 延長됨을 알 수 있었다(Table Ⅱ).

正常體溫에 對한 作用은 COTⅡ에서는 有意性이 없었고, COTⅢ에서는 1時間에서 35.2±0.2℃로, 2時間에서 35.0±0.2℃로 有意性있는 降下效果가 있었고, COTⅣ에서는 1時間과 4時間에서 모두 35.1±0.3℃로 有意性있는 降下效果가 있었다(Table Ⅲ).

Endotoxin으로 誘發된 發熱에 對한 解熱作用은 COTⅡ에서 모두 有意性이 없었고,COTⅢ는 3時間에서 37.2±0.2℃로 有意性있는 解熱效果가 있었고, COTⅣ는 3時間에서 37.0±0.2℃로, 4時間에서 37.2±0.2℃로 有意性이 있는 解熱效果가 있었다(Table Ⅳ).

醋酸을 利用한 Whittle[35] 方法에 依한 鎭痛作用은, COT Ⅱ은 有意性이 없었고, COT Ⅲ는 24.2±2.8回로 有意性있는 減少가 있었고, COT Ⅳ는 21.4±2.4回로 有意性있는 減少가 있었으며, 檢液의 用量增加에 따라 減少效果가 增大하는 傾向이 있었다(Table Ⅴ).

Wheel cage 方法[38-39]에 의해 誘發된 自發運動量에 對한 鎭靜作用에 있어 對照群에 비하여, COTⅡ에서는 有意性이 없었고, COTⅢ에서는 60分에서 92.8±4.5回로, 90分에서 91.3±3.2回로, 120分에서 96.2±4.8回로 有意性있는 減少가 있었고, COTⅣ에서는 60分에서 93.2±3.7回로, 90分에서 92.8±4.1回로,120分에서 94.3±5.3回로 有意性있는 減少가 있었다(Table Ⅵ).

腦의 GABAergic system에 미치는 影響을 알아보기 위하여 前記方法에 따라서 白鼠에 投與한 다음, 4時間後 摘出된 腦의 均質遠心分離液서 GABA transaminase 의 活性度, GABA의 活性濃度, GAD活性度를 測定한 結果는 다음과 같다.

GABA transaminase活性度에 있어서 COT Ⅱ는 654.3±18.6pmol/min/mg prot.로, COT Ⅲ는 621.3±19.4pmol/min/mg prot.로 有意性 있는 減少가 있었으

며, 檢液의 用量에 依存的으로 GABA transaminase 活性度가 減少되는 傾向이 있었다(Table VII).

GABA 活性濃度에 있어서 COTⅡ는 3.8±0.18μmol/g prot.로,COTⅢ 는 4.3±0.21μmol/g prot.로 有意性있는 增加가 있었으며, 檢液의 用量에 依存的으로 GABA活性濃度가 增加되는 傾向이 있었다(Table VIII).

GAD의 活性度에 있어서 COTⅡ는 99.7±6.2μmol/g prot.로, COT Ⅲ는 102.4±4.8μmol/g prot.로 有意性 있는 增加가 있었으며, 檢液의 用量에 依存的으로 GAD 活性度가 增加하는 傾向이 있었다(Table IX).

GABAergic system에 關한 實驗結果에 의하면, 淸心溫膽湯의 用量이 增加함에 따라 GABA transaminase 活性이 減少되는 反面에, GABA活性濃度가 增加되고 GAD 活性度가 增加된 것으로 보아 淸心溫膽湯이 GABAergic system에 有效하게 作用하므로써 癎疾治療에 效果的이라는 것을 알았다.

以上의 實驗結果을 綜合하여 보면, 抗痙攣作用에 있어서는 strychnine으로 誘發된 痙攣發現은 COTⅣ에서 抗痙攣效果가 있었고, 痙攣發現後 死亡에 이르는 時間에서는 COTⅢ, COT Ⅳ에서 有意性있는 延長에 있었고,, ECT unit의 電氣衝擊으로 誘發된 痙攣發現 後 死亡에 이르는 時間의 測定에서는 實驗群 모두에서 有意性이 있었다. 解熱作用에 있어서는 經時的으로 測定된 正常體溫에 對한 作用에서 COT Ⅲ는 1,2時間에서, COTⅣ는 1,4時間에서 有意性이 있었고, endotoxin으로 誘發된 發熱에 對하여 COTⅢ는 3時間에서, COTⅣ 는 3時間과 4時間에서 解熱效果가 觀察되었다. 鎭痛作用에 있어서는 acetic acid로 誘發된 痛症에 대하여 COT Ⅲ, COTⅣ 에서 鎭痛效果가 認定되었다. 鎭靜作用에 있어서는 Wheel cage 方法으로 測定된 自發運動量에 對하여 COTⅢ와 COTⅣ는 모두 60分, 90分, 120 分에서 有意性있는 鎭靜效果가 있었다. 또한 腦의 GABAergic system에 미치는 影響으로는 GABA transaminase活性度는 COT Ⅱ, COT Ⅲ에서 有意性있는 活性減少가 있었고, 藥物投與量이 增加함에 따라 GABA transaminase의 活性이 減少가 되었고, GABA 活性濃度는 COTⅡ, COTⅢ에서 有意性있는 活性增加가 있었으며, 藥物投與量에 比例하여, GABA活性濃度가 增加하였고, GAD 活性度는 COT Ⅱ, COT Ⅲ에서 有意性있는 活性增加가 있었고, 藥物投與量에 比例하여, GAD 活性이 增加하였다.

以上의 結果로 보아 淸心溫膽湯은 白鼠에 對한 抗痙攣, 解熱, 鎭痛, 鎭靜 그리고 腦의 GABAergic system의 調節에 有效한 것으로 立證되어 臨床的으로 癎疾이나 痙攣性 疾患에 活用될 수 있을 것으로 思料된다.

Ⅴ. 結 論

淸心溫膽湯의 效能을 實驗的으로 究明하기 위하여 淸心溫膽湯乾燥엑기스의 用量에 따라 COTⅠ, COTⅡ, COTⅢ 그리고 COTⅣ로 分類하여 抗痙攣作用, 解熱作用, 鎭痛作用, 鎭靜作用 그리고 GABAergic system에서 GABA transaminase의 活性, GABA 活性濃度, GAD 活性등의 作用에 對하여 實驗한 結果는 다음과 같다.

1. Strychnine에 의하여 誘發된 痙攣에 對한 抗痙攣效果는 COT Ⅳ에서 有意性이 있었고, 痙攣發現後 死亡에 이르는 時間은 COTⅢ와 COTⅣ가 有意性이 있었다.그리고 ECT unit의 電氣衝擊에 의하여 誘發된 痙攣 發現後 死亡에 이르는 時間은 모든 實驗群에서 有意性이 있었다.
2. 正常體溫에 對한 效果는 COTⅢ가 1時間과 2時間에서,COTⅣ가 1時間과 4時間에서 有意性이 있었다. 그리고 endotoxin에 의해 誘發된 發熱에 對한 解熱效果는 COTⅢ가 3時間에서, COT Ⅳ가 3時間과 4時間에서 有意性이 있었다.
3. 鎭痛效果는 COTⅢ와 COTⅣ에서 writhing syndrome의 回數가 減少함으로써 有意性이 있었다.
4. 鎭靜效果는 COTⅢ와 COTⅣ가 60分, 90分 그리고 120分에서 모두 有意性있게 減少가 되었다.
5. GABA transaminase 活性이 COTⅡ와 COT Ⅲ에서 有意性있게 減少되었다.
6. GABA 活性濃度는 COTⅡ와 COT Ⅲ에서 有意性있게 增加되었다.
7. GAD의 活性은 COT Ⅱ와 COT Ⅲ에서 有意性있게 增加되었다.

以上의 結果로 보아 淸心溫膽湯은 白鼠에 對한 抗痙攣, 解熱, 鎭痛, 鎭靜, 그리고 GABAergic system의 調

節에 有效한 것으로 보아 臨床的으로 癎疾이나 痙攣性 疾患에 活用될 수 있을 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 龔 信 : 古今醫鑑, 臺北,藝文印書館, p.7110, 1971
2. 龔 廷 賢 : 萬病回春, 서울, 杏林書院, pp.226-228, 1972.
3. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.99-101, 1987.
4. 康 命 吉 : 濟中新編, 서울, 杏林書院,pp.69-70, 1982.
5. 周 命 新 : 醫門寶鑑, 서울, 杏林書院, pp.166-169, 1975.
6. 林 杌 琴 : 類證治裁, 臺北, 旋風出版社, pp.239-240, 1978.
7. 嚴 用 和 : 濟生方, 서울, 驪江出版社, pp,743-509, 1987.
8. 李 梴 : 醫學入門, 서울, 翰成社, p.398, 1977.
9. 王 肯 堂 : 證治準繩, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 309-313, 1984.
10. 張 介 賓 : 景岳全書, 서울, 翰成社, pp.607-613, 1978.
11. 陳 士 鐸 : 石室秘錄, 北京, 人民衛生出版社, pp. 14,34-35,140,207,1981.
12. 黃 義 完 外: 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.373-414, 1989.
13. 楊 椎 傑 : 皇帝內經 靈樞譯解, 서울, 成輔社, pp.218-224, 1980.
14. 李 定 均 : 精神醫學, 서울, 一潮閣, pp.472-492, 1992.
15. 洪 思 碩 : 李 宇宙의 藥理學 講義, 서울, 善一文化社, pp.218-225, 1984.
16. 董 黎 明 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術文化社, pp.371-378, 1986.
17. 李 一 郎 : 癲癎에 對한 文獻的 考察, 裡里, 圓光大學校 大學院 學位論文集, I : 77-95, 1985.
18. 朴 永 哲 : 癲癎의 鍼灸治療에 對한 文獻的 考察, 大田大韓醫大論文集, 1(2) : 145-166, 1992.
19. 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, 大田大學校 大學院, 1994.
20. 李 源 哲 : 小兒熱性疾患에 應用되는 寫淸丸이 鎭痛, 鎭痙, 解熱作用에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 4: 227-233, 1981.
21. 金 德 坤 : 加味鉤藤飮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.
22. 丁 奎 萬 : 芍藥甘草湯이 抗痙攣, 鎭痛, 解熱, 抗炎症 및 抗潰瘍效果에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 5: 209-255, 1982.
23. 金 柊 希 : 蜈蚣의 鎭痛, 消炎, 鎭痙 및 毒性作用에 關한 實驗的 硏究, 大田大學校大學院, 1991.
24. 金 其 昌 : 小靑龍湯의 鎭痛, 抗痙攣 및 흰쥐의 肺損傷에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 8: 129-137, 1985.
25. 朴 快 煥 : 天麻水鍼이 抗痙攣效果에 미치는 影響, 慶熙韓醫大 論文集, 11 : 15-35, 1988.
26. 徐 美 榮 : 葛根水鍼의 抗痙攣, 鎭痛作用에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, 10 : 315-338, 1992.
27. 安 鉉 石: 玄胡索藥鍼刺戟이 鎭痛, 抗痙攣및 抗潰瘍效果에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, 11(1): 99-111, 1994.
28. 加藤正秀 外 : Panabolide, 朝鮮人蔘 のトリス 緩衝液抽出成分 の一般藥理作用, 日應用藥理, 5:631, 1971.
29. Bastian, J.W., Krause, W.E, Ridron, S.A. and Ercoli, N.: J. Pharmacol, Exp. Therap. 127:75, 1959.
30. 大森健守, 石井秀衡, 周藤勝一中溝喜: Oxatomide (KW-4345) 藥理作用(第五報), 日藥理誌, 81: 245-266, 1983.
31. Woodbury C.A. and Davenport V.D.: Arch. Intern. Pharcodyn, 92:97, 1952.
32. 高木敬次郎,原田正敏 : 芍藥 の藥理學的硏究(第一報), 日藥學雜誌, 89: 879,1969.
33. 高木敬次郎,李殷芳 : 桔梗 の藥理學的硏究(第一報), 日藥學雜誌, 92: 951, 1972.
34. 山原條二, 小林滕昭, 山崎智子, 澤田德之助, 宇治昭 : 傳勝藥 "奇應丸"の 藥理作用, 日生藥學雜誌, 38

(4): 297, 1984.

35. Whittle B.A. : The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and non-narcotic analgesics, Brit. J.Phar-macol., 24: 246, 1949.
36. 田村豊幸 : 藥理學實驗法, 協同醫書出版社, 日本, pp.73-74, 1972.
37. Koster, R, Anderson, M. & Debeer, E.J. : acetic acid for anal gestic screening Fred. Proc. 18: 412, 1959.
38. 落合喬, 山村道夫, 工藤幸司, 石田柳一: 新規中樞性筋弛緩藥 Alfoqualone의 一般藥理作用, 日藥理誌, p.78, 347, 1981.
39. Finn. S. : Jahrgang, p.9, 203, 1959.
40. Wolfgang Loscher :In vivo administration of valproate reduces the nerve terminal (synaptosomal) activity of GABA aminotransferase in discrete brain areas of rats,Neuroscience Letters, 160:177-180, 1993.
41. Loscher, W.: Effects of the antiepileptic drug valproate on metabolism and function of inhibitory and excitatory amino acids in the brain,Neu-rochem. Res., 18: 485-502,1993.
42. M.Sieklucka, W. Loscher, C. Heim, and K.H. Sontag : Influence of Short-Lasting Bilateral Clamping of Carotid Arteries(BCCA) on GABA Turnover in Rat Brain Structures, Neurochemical Research, 19(3):367-372,1993.
43. Sieklucka, M., Bortolotto, Z.A., Heim, C., Block, F., and Sontag, K.H.: Decreased susceptibility to seizures induced by bicuculline after trans-ient bilateral clamping of the carotid arteries in rats. J. Neural Transm. 83:127-137, 1991.
44. Sieklucka, M., Heim, C., Block, F., and Sontag, K.H. : Transient reduction of cerebral blood flow leads to long-lasting increase in GABA content in vulnerable structures and decreased susceptibility to bicuculline induced seizures. J. Neural Transm. (Gen. Sec.) 88:87-94, 1992.
45. Bortolotto, Z. A., Heim, C., Sieklucka, M., Block, F., Sontag, K. H., and Cavalheiro, E.A.: Effect of bilateral clamping of carotid arteries on hippocampal kindling in rats. Physiol. Behav. 49:667-671, 1991.
46. Heim, C., Sieklucka, M., Block, F., Schmidt-Kastner, R., Jaspers, R., and Sontag, K.H.: Transient occlusion of carotid arteries leads to disturbed spatial learning and memory in rats. Krieglstein, J., and Oberpichler, H.(eds): Pharmacology of cerebral Ischemia, Wissenschaf tliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, pp.53-61, 1990.
47. Jaspers,R., Block.F., Heim, C., and Sontag, K.H.: Spatial learning is affected by transient occlusion of common carotid arteries(2VO) : comparison of behavioural and histopathological changes after "2VO" and four- vessel occlusion in rats. Neurosci. Lett. 117:149-153, 1990.
48. Fathi M. Shkhwinder S. Jossan and Lars Oreland : Gamma-amino butyrate aminotransferase activity in blood platelets of six species, Comp. Biochem. Physiol. 104(2): 345-349, 1993.
49. K.Wegelius, T.Halonen and E.R.Korpi: Gamma-Vinyl GABA Decreases Voluntary Alcohol Consumption in Alcohol- Preferring AA Rats, Pharmacology & Toxicology 73: 150-152, 1993.
50. Boismare, F., M. Daoust, N. Moore, C. Saligaut, J.P. Lhuintre. P. Chretien & J. Durlach: A homotaurine derivative reduces the voluntary intake of ethanol by rats: are cerebral GABA receptors involved? Pharmacol. Biochem. Behav. 21: 787-789, 1984.
51. Fuchs, V.,E. Burbes & H. Coper : The influence of haloperidol and aminooxyacetic acid on etonitazene, alcohol, diazepam and barbital consumption. Drug Alcohol Depend. 14:

179-186, 1984.

52. Daoust, M., C. Saligaut, J.P. Lhuintre, N. Moore, J.L.Flipo & F. Boismare:GABA transmission, but not benxodiazepine receptor stimulation, modulates ethanol intake by rats. A alcohol 4: 467-472, 1987.
53. O.M. Larsson and A. Schousboe: Kinetic characterization of GABA transaminase from cultured neurons and astrocytes, Neurochemical Research,15 (11):1073-1077, 1990.
54. Schousboc, I., Bro, B., and Schousboe, A.: Intramitochondrial localization of the 4 - aminobutyrate -2- oxoglutarate transaminase from ox brain. Biochem. J. 162:303-307, 1977.
55. Schousboe, A., Wu, J.Y.: Characterization and subcellular localization of GABA transaminase. Brain Res. Bull. 5 suppl. 2:71-76, 1980
56. Schousboe, A., Wu, J. Y., and Roberts, E.: Purification and cnaracterization of the 4-aminobutyrate-2-Ketoglutarate transaminase from mouse brain, Biochemistry 12:2868-2873, 1973.
57. Meldrum, B.S.: Epilepsy and r-aminobutyric acid-mediated inhibition, Int. Rev. Neurobiol. 17:1-36, 1975.
58. Ann Sabers and Lennart Gram: Pharmacology of Vigabatrin , Pharmacology & Toxi-cology, 70:237-243, 1992.
59. Roberts, E., T.N. Chase & D.B. Tower(Eds): In GABA in vervous system function. Raven Press, New York, 1976.
60. Schechter, P.J.: Vigavatrin in New anticonvulsant drugs, EDs: B.S. Meldrum & R.J. Porter: John Libbey, London, pp.265-275, 1986.
61. Grant, S.M. & R.C. Heel: Vigabatrin, a review of its pharmacodynamic and phar-macokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control. Drugs. 41:889-926, 1991.
62. 李 用 石卒 : 證治彙補, 臺北, 旋風出版社, pp. 327-328, 1976.
63. 王 燾 : 外臺秘要(上), 서울, 敎育週報社出版部, pp.396-400, 1975.
64. 張 子 和 : 儒門事親提要, 臺北, 旋風出版社, p.8, 1972.
65. 程 國 彭 : 吳批醫學心悟, 臺北, 旋風出版社, pp.206-208, 1964.
66. 孫 思 邈 : 備急千金要方, 北京, 人民衛生出版社, pp.258-261, 1982.
67. 陳 言 : 三因方, 上海, 文瑞書局, pp.338-342, 1977.
68. 范 永 升 : 素問玄機原病式新解, 香港, 折江科學技術出版社, pp.170-197, 1984.
69. 李 文 鎬 外 : 內科學(上,下), 서울, 學林社, pp.1-9,199-210,219-229,311-330, 1986.
70. 張 필 립 : 癎疾重疊狀態의 臨床分析, 神經精神醫學, 23(3):313 p318,1984.
71. 蔡 仁 植 : 韓方臨床學, 서울, 大望文化社, pp.195-196, 1987.
72. 朱 震 亨 : 丹溪心法附餘, 서울, 大星出版社, pp.357-362, 1982.
73. 樓 英 : 醫學綱目, 台南, 北一出版社, pp.12-13, 1973.
74. 虞 搏 : 醫學正傳, 北京, 人民衛生出版社, p. 267, 1981.
75. 韓 大 燮 外 : 藥理學, 서울, 歐文社, pp.37-45, 1987.
76. 尹 道 埈 : 癎疾重疊症의 臨床的 考察, 神經精神醫學, 21(21): 170, 1982.
77. 李 尙 仁 : 本草學, 서울, 修書院, p.51,56,58,101, 103,121,203,281,292,344,347,348,354,369,407,424,501, 1981.

=ABSTRACT=

The effect of Anticonvulsion, Antipyretic, Analgesic, Sedative and GABAergic system on mice by ChongsimOndamTang

Jae Hyeong Kim O.M.D,
Sang Ryong Lee, O.M.D.

Dept. of Oriental Neuropsychiatry
College of Oriental Medicine,, Taejeon University

In order to prove the experimental effectiveness of ChongsimOndamTang <COT> by categorizing COT I, COTII, COTIII and COTIV according to the volume of COT extract,the anticonvulsion action, the antipyretic action, the analgesic action,the sedative action, and the activity of GABA transaminase, the activity concentration of GABA,the activity of GAD in GABAergic system comparing data with control group and observation data show the results as follows.

1. The anticonvulsion effect on the convulsion induced by strychine it was significantly effective in COTIV and the time to death after the occurrence of the convulsion it was significantly effective in COT III and COTIV, and the time to death after the occurrence the convulsion induced by the electrical shock of ECT unit it was significantly effective in all sample groups.
2. The hypothemic effect was significantly effective in COT III after 1 hour and 2 hour and was significantly effective in COTIV after 1 hour and 4 hour, and the antipyretic effect on the febrile induced by endotoxin it was significantly effective in COTIII every 3 hour and was significantly effective in COTIV after 3 hour and 4 hour.
3. The analgesic effect was significantly effective in COTIII and COTIV by decreasing the number of writhing syndrome.
4. The sedative effect was decreased significantly all in COTIII and COTIV after 60 min, 90 min and 120 min.
5. The activity of GABA transaminase was decreased significantly in COTII and COT III.
6. The activity concentration of GABA was increased significantly in COT II and COT III.
7. The activity of GAD was increased significantly in COTII and COTIII.

The results show that ChongsimOndamTang can be an effective cure in mice on the anticonvulsion,the antipyretic ,the analgesic,the sedative and the control of the GABAergic system in brain, and it can be used of the epilepsy and convulsive diseases clinically.