

香附子八物湯이 Alzheimer's disease 모델 白鼠의 학습과 기억에 미치는 影響

경희대학교 한의과대학 신경정신과 교실

강현근 · 김중우 · 황의완

I. 緒 論

의학의 발달과 생활환경의 개선으로 인간의 수명이 증가하면서 출생률의 감소와 더불어 노인 인구가 차지하는 비율이 점차 높아지는 것이 세계적인 추세이다.^{1,2,25)}

이에 따라 의학적, 경제적, 사회적으로 문제가 되고 있는 노인성 치매는 오늘날 모든 사람의 큰 관심거리로 떠오르고 있으며, 그에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다.^{3,14,22)}

치매란 여러 원인 질환에 의해 전체적이고 복합적인 인지 기능의 저하가 비교적 지속적으로 진행되어 사회 생활이나 일상 생활에 지장을 초래하는 '기질성 뇌 증후군'을 말하는 것으로^{11,14,23,56)}, Alzheimer's Disease(이하 AD)와 Vascular dementia가 주류를 이루고 있다.²⁾ AD는 자신도 모르는 사이에 시작되어 5-15년에 걸쳐서 점진적으로 진행되며, 병리학적으로 뇌 전체가 위축되고 뇌실확대의 변화를 보이며, 현미경 아래에서 신경원섬유 변화(neurofibrillary tangle, NFT)와 노인반(senile plaque)과 같은 병변이 대뇌 피질에서 많이 나타난다.^{17,18,59,85,93)}

AD의 감별진단은 임상적인 검사(Mini-Mental Status Examination : MMSE)와 신경방사선 검사(CT, MRI) 및 핵의학 검사(SPECT, PET)등^{12,14,15,17,18,21,29,58,62,89,93,102)}의 다양한 정보에 의존하여 이루어지고 있으나, 확진은 부검이나 뇌의 생검을 통한 병리 조직학적 소견에서만 내려질 수 있다.^{3,12,102,113)}

치료에 있어서는 아직 확실한 방법은 없다. 다만, 인지 기능의 호전이나 다양한 문제행동의 치료와 관계된 약물

요법과 행동지지도법^{12,14,19,24,25,28,63,83)}, 정신사회적 치료²⁰⁾, 한약요법^{42,49-56,73,87,101)}, 전기자극¹⁰⁰⁾, 향기⁷⁴⁾에 의한 대체요법들이 활용되고 있다.

동양의학에는 明代 張介賓⁴³⁾의 [景岳全書·雜證謨·癩狂篇]에 치매와 유사한 '痴默'라는 병명이 처음 언급된 이후, 清代 陳士澤⁴⁷⁾, 錢鏡湖⁴⁴⁾ 등에 의해 痴默과 呆病의 病因 病機와 症候에 관한 비교적 자세한 인식이 있었다. 그러나 나이와의 연관성이 없어 AD와 부합하지는 확인할 수 없지만 말없이 앉아있고 수면이나 음식섭취가 비정상이며 감정의 기복이 심한 정신병적 행동장애에 있어서는 많은 유사점이 발견된다.

본 실험의 처방인 香附子八物湯은 東醫壽世保元에 처음 수록된 것으로⁶⁾ 少陰人의 精神의 疾患에 폭넓게 응용되어 왔다^{11,34)}. 본 처방에 대하여 한³²⁾은 스트레스에 의한 백서의 병리 변화를, 홍³³⁾은 항스트레스 효과에 대한 실험적 연구를, 김¹³⁾은 구속스트레스 흰쥐의 체중 및 혈장 catecholamine 함량에 미치는 영향을, 이²⁹⁾는 항스트레스와 면역반응에 미치는 영향을 보고한 바 있다.

이에 저자는 香附子八物湯이 사상의학의 이론적 관점에서 AD의 치료에 부합되며 실제 임상에서 응용되어 좋은 치료 효과를 나타내고 있다는 보고가 있어³⁴⁾, 그 효능을 실험적으로 규명하기 위하여 뇌손상으로 유발되어진 AD 모델 白鼠의 학습과 기억에 미치는 영향을 Morris water maze과제 실험을 통하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 藥材 및 實驗動物

1) 藥材

본 실험에 사용된 약제는 慶熙韓方處方集¹⁾에 있는 香附子八物湯(HH083 한국, 서울, 경희의료원 한방병원 약제부)을 사용하였다. 한첩의 처방내용은 다음과 같다(Table I).

Table I. Contents of Hyangbujapalmultang

藥 名	生 藥 名	用 量
香附子	Cyperi Rhizoma	8.0g
當 歸	Angelicae gigantis Radix	8.0g
白芍藥	Paeoniae Radix	8.0g
白 朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	4.0g
白何首烏	polygoni Multiflori Radix	4.0g
川 芎	Cnidii Rhizoma	4.0g
陳 皮	Aurantii nobilis Pericarpium	4.0g
炙甘草	Glycyrrhizae Radix	4.0g
生 薑	Zingiberis Rhizoma	3.0g
大 棗	Zizyphi inermis Fructus	2.0g
Total amount		49.0g

2) 實驗動物

실험에 사용한 동물은 대한실험동물센터에서 분양받은 SPF(specific pathogen free) 흰쥐였다. 몸무게가 200-230g되는 8주령을 분양받아, 일주일간 동물사육실에서 적응하도록 하였다. 한약물을 경구투여하기 전에 동물들을 3개 군으로 나누어, 모의 시술할 Sham군, AD를 유발시켜 비교할 Control군, AD를 유발시켜 검액을 투여할 Sample군에 무선배정 하였다. 사육실의 온도는 $21 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도는 40~50%로 유지시키고 공기정화기와 환풍기를 사용하여 공기를 깨끗하게 하였다. 밤-낮주기는 타이머를 사용해서

역전되게 하고 실험은 밤주기 낮에 실시하였다. 실제실험에 들어갔을때는 손상과 약물투여중 죽은 쥐들로 인해서 Sham군 8마리, Sample군 7마리, Control군 7마리로 실험을 하였다.

2. 方法

1) 實驗裝置^{71,76,78,79,82,84,96,105,106,109,114,115,118,119)}

Morris 水中迷路(Morris water maze)

수중미로로 사용되는 수조는 스테인레스 재질로 만들어졌으며, 직경이 155cm, 높이 60cm인 원통형이다. 물을 47cm의 높이로 채운후 온도가 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 되도록 온도 조절기로 조정하였다. 수중미로는 위 천장에 비디오 카메라가 설치되어 있고, 수중미로 주위의 공간단서들이 일정하게 유지되도록 한 상태에서 실험하였다. 도피대(escape platform)는 직경이 12cm인 원형 투명 아크릴에 받침대를 부착한 것으로써, 수면보다 2cm 아래에 설치하였다. 도피대를 볼 수 없도록 하기 위해서 탈지분유 1Kg를 물에 타서 물을 불투명하게 하였다. 수중미로는 4개의 동일한 4분면으로 나누어 구분하고, 이 중에서 한 사분면의 중심부에 도피대를 위치시킨다.

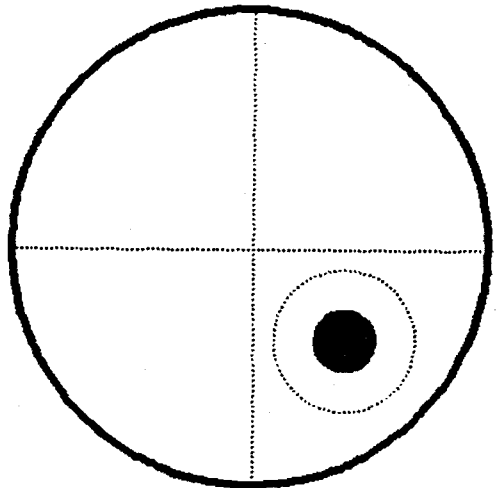


Fig. 1. A plane figure of Morris water maze.

A black dot in the figure denotes the escape platform

and around dotted circle(radius of 20cm) denotes area for the measurement of retention in memory test. The horizontal and the vertical dotted lines divide whole area into the four sub-areas for tests.

2) 實驗節次

① 施術

콜린성 신경핵인 nucleus basalis of Meynert(nbM) 손상과 모의 손상을 위한 시술 당시 쥐들의 몸무게는 300- 330g 이었다. 마취에 들어가기 전 쥐들의 몸무게를 각기 측정하였다. 마취는 Nembutal(pentobarbital sodium; 50 mg/kg)을 사용하였으며 복강주사 했다. 충분히 마취된 후 시술 부위의 털을 깎아내고 뇌정위장치(sterotaxic apparatus)에 쥐의 머리를 고정시켰다. 절개할 부위를 깨끗이 하고 소독한후 목표가 되는 부위의 두피를 절개하였다. 두개골이 노출된 후 목표부위의 두개골을 치과용 드릴로 천공하였다.

손상부위는 Paxinos와 Watson(1986)의 뇌도감을 참고하여 목표부위(브레그마(bregma) 후방: 1.40mm, 외측:± 2.4mm, 복측:7.2mm)에 손상용 전극을 삽입하였다. 손상용 전극은 스테인레스 스틸로 만들어진 곤충핀(#00)이고 손상을 위해 전극의 끝부분을 0.5mm 노출시키고 나머지는 에폭시로 절연하였다. 손상집단의 경우 목표부위에 삽입된 전극에 손상장치의 양극을 연결하고 음극은 직장에 삽입된 전극과 연결하였다. 전해질 손상(electrolytic lesion)을 위해 15초 동안 1mA의 전류를 흘려보냈다. 모의손상 동물의 경우에는, 전류를 흘려보내는 절차만을 제외하고 나머지 절차는 동일하게 처치하였다. 처치가 끝난 뒤 두피를 봉합하고 가나마이신을 1ml 주사한 후 마취에서 깨어날 때까지 온도와 습도를 유지시켰다.

② 檢液의 投與

Sample군은 香附子八物湯 추출물(2g/Kg)을 증류수로 희석하여 1일 1회 2ml씩 매주 6회로 8주간 경구 투여하였다. Sham군과 control군에게는 sample군과 동일한 용량의 부형제를 동일한 방식으로 투여하였다.

3) 學習 및 記憶 實驗

① Morris 水中迷路(Morris water maze) 學習

실험은 하루에 4시행씩 실시하였다. 실험시작 30분전에 사육실에서 행동관찰실로 실험동물을 옮겨 안정시켰다. 한 시행은 동물을 출발점에 놓는 순간부터, 이 동물이 수영하여 도피대를 찾아 올라가는 것으로 구성하였다. 매 시행마다 동물들은 사분원중 하나인 출발위치에서 벽면을 향해 물속에 놓아서 도피대의 위치를 직접 볼 수 없도록 하였다. 출발위치는 매 실험회기 때마다 변동시켰다. 동물들이 도피대를 찾아서 올라갈 때까지 수영을 하는데, 출발에서 성공적인 도피반응까지의 시간이 측정되었다. 60초 이내에 성공하지 못하면 실험자는 동물을 도피대에 올려놓고 10초간 머문 후 다른 사분면 위치에서 출발시켰다. 이렇게 하루에 4시행씩 7일간 훈련시켰다.

② Morris 水中迷路(Morris water maze) 記憶 檢査

7일째 마지막 시행이 끝나면 과제에 대한 기억을 검사하기 위해서, 8일째 되는 날에 도피대를 제거한 후에 실험하였다. 수조를 탐사하는데 30초가 주어지고, 저장된 정보를 인출할 수 있는 능력이 어느 정도인지 검사하였다. 동물이 수영을 시작하여 30초간 돌아다니는 동안에 원래 도피대가 있었던 영역을 설정하고 그 영역에 머문 시간을 측정하여 기억성적으로 삼았다. 이 영역의 크기는 동물의 몸통길이를 고려하여 도피대의 중앙에서 반경 20cm로 하였다.

4) 組織處理

실험이 끝난 다음 과량의 마취제(Nembutal)를 투여하여 동물을 마취시켰다. 심장을 통해 생리식염수로 몸에서 혈액을 제거한 후 10%의 포르말린 용액으로 환류시켜서 고정시킨 다음 뇌를 적출하였다. 적출 즉시 10% 포르말린 용액에 담가 1일 동안 고정시킨 후 sucrose 용액에 2일정도 담가두었다가 냉동절편기로 절편하였다. 30µm두께로 잘라 cresyl violet으로 염색하였다. 염색된 뇌절편을 현미경으로 관찰하여 손상 부위를 확인하고 촬영하였다.

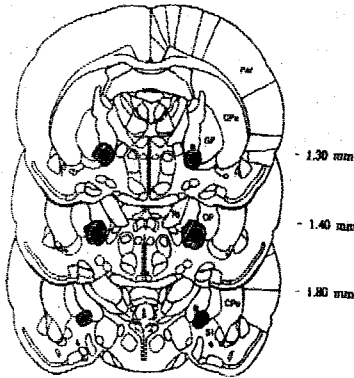


Fig.2. Lesion sites of nbM

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. B: basal nu Meynert, CPu: caudate putamen, GP: globus Pallidus, Par: parietal cortex, Rt: reticular thal nu, SI: substantia inominata.

5) 統計處理

각 측정치는 SPSS/PC Ver 7.51 프로그램을 이용하여 평균과 표준오차를 구하였고, 학습결과는 반복측정 이원 변량분석으로 검증하였다. 기억실험결과는 반복측정 이원 변량분석에 의해 통계처리 하였고, 그 결과는 P<0.05수준 인 경우 유의한 것으로 간주하였다.

III. 實驗成績

1. 學習 成績

학습기는 7일간 실시한 총 7회기이고, 모든 쥐들이 수 중미로의 각 사분면에서 도파대를 찾아가기까지의 잠재기를 종속변인으로 채택하였다(control군; n=28, sample군; n=28, sham군; n=32).

Table II에서 볼 수 있는 것처럼, 학습결과 sham군은 제 1회기에서 54.7±2.28초, 제 2회기에서 37.9±3.96초, 제 3회기에서 34.5±4.21초, 제 4회기에서 26.4±4.44초, 제5회

기에서 21.4±3.92초, 제 6회기에서 14.5±3.36초, 제 7회기에서 13.3±3.27초의 학습 성적을 나타냈으며, control군은 제 1회기에서 58.2±1.78초, 제 2회기에서 60.0±0.00초, 제 3회기에서 57.8±1.23초, 제 4회기에서 56.6±1.97초, 제 5회기에서 56.6±2.12초, 제 6회기에서 54.2±2.59초, 제 7회기에서 51.3±3.52초의 성적을 나타냈고, sample군에서는 제 1회기에서 57.0±2.21초, 제 2회기에서 51.0±3.42초, 제 3회기에서 45.4±4.04초, 제 4회기에서 38.0±4.69초, 제 5회기에서 31.6±4.31초, 제 6회기에서 32.2±4.76초, 제 7회기에서 28.4±4.82초의 성적을 나타냈다.

Table II. Escape Latencies of Three groups throughout Whole Sessions in Morris Water Maze (seconds)

session\ group	sham(n=32)	control(n=28)	sample(n=28)
S1	54.7±2.28a)	58.2±1.78	57.0±2.21
S2	37.9±3.96	60.0±0.00	51.0±3.42
S3	34.5±4.21	57.8±1.23	45.4±4.04
S4	26.4±4.44	56.6±1.97	38.0±4.69
S5	21.4±3.92	56.6±2.12	31.6±4.31
S6	14.5±3.36	54.2±2.59	32.2±4.76
S7	13.3±3.27	51.3±3.52	28.4±4.82

a) : Mean ± Standard error

Sn : Session

Sham : a group of vehicle administered rats with sham operation.

Control : a group of vehicle administered AD model rats.

Sample : a group of Hyangbujapalmultang administered AD model rats.

이 결과는 학습이 반복됨에 따라 3집단의 동물들이 모두 학습 성적의 향상을 나타내고 있음을 보여준다. 집단 간에 차이가 있는지 밝히기 위해서 사후 분석한 결과가 Table III에 제시되어 있다.

Table III. Group Comparison in The Escape Latency of Each Session

session	group comparison	p
S1	sham=sample=control	NS
S2	sham<sample=control	<.05
S3	sham<sample<control	<.05
S4	sham<sample<control	<.05
S5	sham<sample<control	<.05
S6	sham<sample<control	<.05
S7	sham<sample<control	<.05

Sn : Session

Table III을 보면, 학습 3회기부터는 sample군의 잠재기가 control군의 잠재기보다 유의미하게 짧았다. 각 집단 간의 수행성적 추세가 어떤지는 Fig. 3에 제시되어 있다.

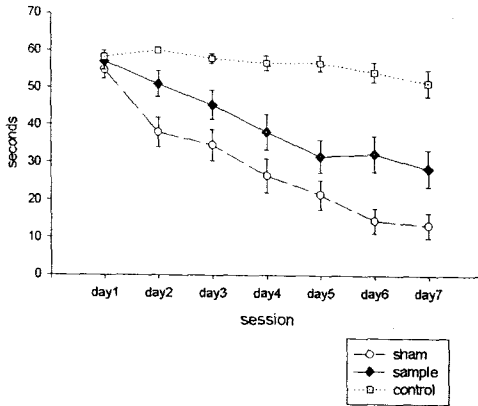


Fig. 3. Learning curve of Three Groups in Morris water maze

2. 記憶 成績

7일간의 학습시행 후 기억에 미치는 영향을 알아보고자 8일째 되는 날에 기억검사를 실시하였다. 이 검사는 Morris water maze에서 동물이 자유수영을 하는 동안 도피대의 중심에서 반경 20cm에 속하는 목표영역에서 보낸 시간을 측정하는 것이다. 각 동물은 한번만 한 출발지점

에서 출발하여 30초 동안 자유수영을 하게 된다. 일반적으로 Morris water maze의 기억검사는 목표 사분면에서 동물이 수영한 시간만을 측정한다. 그러나 이 측정치에는 기억과 무관하게 동물이 그 사분면을 지나가는 시간도 포함될 수 있으므로 더 정확한 기억 측정치를 구하기 위하여 동물이 목표 영역에서 머문 시간을 측정하여 기억의 지표로 삼았다. 그 결과 sham군은 약 4.81±1.15초 동안 목표 영역에 머물렀고, control군은 1.27±0.78초 동안, 그리고 sample군은 4.17±1.47초 동안 목표 영역을 수영하였다(Table VI).

Table IV. Mean Swimming Durations in Area around Escape Platform by Each Group in Morris Water Maze

Group	No. of Animal	Mean ± Std. err.
sham	8	4.81 ± 1.15
control	7	1.27 ± 0.78
sample	7	4.17 ± 1.47

각 집단별 기억성적의 차이를 통계적으로 알아보기 위하여 반복측정 이원변량분석을 실시하였다. 분석 결과 기억 성적의 집단 차이는 통계적으로 무의미하였다. 즉, 집단간에 차이 경향은 보이나, 통계적으로 유의미한 차이에 이르지 못하였다(Fig.4).

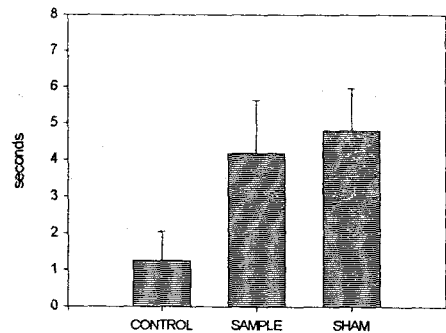


Fig. 4. Memory score of Three Groups in Morris water maze

IV. 考 察

뇌혈관성 치매와 함께 치매의 대부분을 차지하는 AD는 1907년 Alois Alzheimer에 의해 최초로 언급되었는데^{58,65,70,89)}, 통계적 수치의 차이는 보이거나 보편적으로 동양보다는 서양에서, 남성보다는 여성에게서 발생하는 빈도가 높으며, 65세 이상에서 빈발하여 85세 이후에는 25%이상에서 절반에 가까운 인구가 이 질환에 이환되는 것으로 역학적 조사에 의하여 보고되고 있다^{11,14,16,18,19,21,58,89)}.

AD의 증상에는 여러 가지 양상이 있는데, 중심이 되는 증상은 기억력 장애, 지남력 장애, 계산력 장애들이며 후기로 갈수록 정서 장애, 사고력 장애, 이상 행동, 환각이나 망상의 정신 증세들이 나타나기도 한다. 기억력 장애는 가장 현저한 증상으로 보통 초기에 나타난다. 기억력은 최근의 사건에 대해 손상되어 있으며, 상대적으로 오래된 사건에 대한 기억은 비교적 유지되고 있다^{11,12,14,23,57-63,77,89)}.

AD를 가지고 있는 환자의 증상 경과를 획일적으로 설명하기 어렵지만, 대개 기억손상이 주된 1기, 착란상태의 2기, 중증의 3기로 서서히 진행되는 것이 특징이고^{58,62,63)}, 발병 후 약 5-12년 정도로 생존하는 것으로 보고되고 있으며, 마지막 단계에서는 완전히 자신을 돌볼 수 없는 상태로 되어 필연적으로 사망하게 된다^{57,62,63)}.

그 동안 AD의 병리학적 연구^{80,83,86,94)}와 병인론^{72,75,112,113,117)} 및 위험인자^{69,81,95,98,104,105,111)}에 대한 연구가 활발하게 이루어지면서 치료에 대한 접근을 시도하고 있으나, 대부분 비가역적이며 명확한 병인을 밝히지 못하고 있어 근본적인 치료가 이루어지지 못하고 있다. 인지기능을 개선시키기 위한 약물개발이 활발하게 진행되고 있지만 크게 기대할 만한 결과는 없으며, 현재는 인지 기능의 호전과 다양한 문제행동의 치료와 관계된 약물요법과 행동지지도법^{12,14,19,24,25,28,63,93)} 및 정신사회적 치료²⁰⁾들이 있다. 약물요법으로는 인지기능 장애의 약물 치료와 관계된 choline agonist, cholinesterase 억제제, acetylcholine 유리 촉진 물질의 콜린성 손상에 대한 약물 치료와 noradrenaline계 약물, serotonin계 약물의 단가 아민 약물치료들이 보고되고 있으며, 그 외에 신경펩타이드, glutamate, 항산화제와 비타민, 면역학

적 치료, 항아밀로이드 제제, neurotrophic factors, chelate화 약물, 칼슘 통로 차단제들이 보고되고 있으나 아직까지 효과가 뚜렷이 입증된 약물은 없다^{19,24,28,57,61,116)}. 정신증상의 약물 치료로는 항정신병 약물, 항우울제등이 보고되었으나 반응 정도나 부작용의 출현 등이 다른 것으로 나타났다²⁴⁾. 따라서 현재 AD에 대한 치료의 최선은 약물 치료 외에 심리, 인지, 행동, 작업, 재활 치료 등의 의학적 치료는 물론 지속적인 간호, 가족 치료와 아울러 사회복지 차원에서 종합적으로 이루어지는 것으로 볼 수 있다²⁰⁾.

동양의학에서의 과거 문헌들에는 노인성 치매에 관하여 직접적으로 언급하지는 않았으나, 呆病이나 健忘 등에서 이와 유사한 증상들이 기록되어 있다. [黃帝內經, 靈樞, 千年篇]¹⁰⁾에서는 단순히 노화의 과정에 대한 기술 중에서 우울증과 비애감, 언어력 상실 등에 대한 표현들이 있으나 노화에 따른 생리적 증상으로 인식하고 있었던 것으로 볼 수 있다. 치매에 대한 용어의 기술은 明代 張介賓이 [景岳全書, 雜病模, 癡狂痴默篇]⁴³⁾에서 처음으로 痴默이라고 하여 癡狂篇에 포함시켜 설명하고 있는데, 人格變化와 行動障礙를 포함한 증상의 표현들이 노인성 치매와 상당히 접근하여 있다고 볼 수 있다. 그 이후에는 清代 陳士澤의 [石室秘錄]⁴⁷⁾과 錢鏡湖의 [辨證奇聞全書]⁴⁴⁾에서 비슷한 증상에 대하여 呆病으로 표현되어 기술되어 있다. 病因論에 대하여는 [石室秘錄]⁴⁷⁾에서는 痰을, [景岳全書]⁴³⁾에서는 크게 놀라거나 갑작스런 두려움으로 인한 心膽의 손상을, [辨證奇聞全書]⁴⁴⁾에서는 肝氣鬱滯로 생긴 痰에 의한 心の 부담을 들고 있다. 그 증상들은 주로 말없이 앉아 있는 등의 言語의 장애와 밤과 낮이 뒤바뀌고 잠을 못 자며 음식섭취가 비정상적인 행동의 장애 및 우울해 하거나 울먹이며 감정의 기복이 심한 정서의 장애 등이 기술되어 있다. 치료에 있어서는 [石室秘錄]⁴⁷⁾에서는 祛痰을, [景岳全書]⁴³⁾에서는 補心脾를, [辨證奇聞全書]⁴⁴⁾에서는 開鬱逐痰하고 健胃通氣하여 祛痰을 시켜야 한다고 하였다.

AD의 주요증상 중 하나인 기억력 장애를 표현하는 병증인 '健忘'에서도 常常喜忘, 所過之事轉盼遺忘, 事有始無終, 言談不知首尾^{8,39)}라 하여 AD에 근접한 症狀들이 많이 기술되어 있으며, 원인으로는 思慮過度³⁹⁾, 心身不交⁴⁰⁾, 心虛³⁷⁾, 痰⁴⁵⁾, 腎水之竭⁴⁴⁾등을, 치료에 있어서는 養血理脾⁴¹⁾,

氣血大補⁴¹⁾, 心身交通⁴⁰⁾, 補心身⁴⁴⁾의 治法등을 제시하였다.

이와같이 동양의학에서는 치매를 呆病, 健忘에 근거하여 辨證施治하여 왔던 것으로 볼 수 있으며, 중국의 중의학에서는 서양의학적 疾病인식을 바탕으로 AD형 치매는 虛證과 實證으로 분류하여 치료하고^{42,46,48,49,50)}, 혈관성 치매는 痰과 瘀血로 나누어 치료하고 있다⁵¹⁻⁵⁴⁾.

최근 AD에 대한 四象醫學의 접근으로 임상치료에 임하여 효과가 있다는 보고가 있다³⁴⁾. 四象醫學은 인간의 신체적인 문제를 정신적인 문제로 귀납하고 신체적 病因을 정신적인 感情의 失調에서 파악하는 것으로 인간의 감정과 性情에 일정한 체질적 특성이 있으며 체질에 따른 感情調節의 실패가 질병을 초래한다고 보고 있다. 치료는 心身の 均衡狀態를 회복시키는 방법을 제시하고 있다. 이러한 이론은 여러 질병과 AD와 같은 難治病들에 적용할 수 있는데³⁴⁾, 지속적인 藥物의 투약으로 체질적인 脆弱性과 감정조절의 실패로 유발된 臟腑의 虛實을 조정하고 心身の 均衡狀態를 되찾아 질병을 치료할 수 있도록 유도하기 때문이다.

香附子八物湯은 少陰人이 心慾과 性情의 偏急에 의해 臟器의 陰陽升降의 失調로 유발된 火의 鬱結로 인한 少陰人의 諸神經症에 사용하는 처방으로¹¹⁾, 少陰人의 AD환자에 투여하여 임상적인 효과를 보고 있다는 보고가 있으며³⁴⁾, 실험적 연구로는 현³²⁾이 스트레스에 의한 白鼠의 병리변화를, 홍³³⁾이 항스트레스 효과에 대한 실험적 연구들, 김¹³⁾이 구속스트레스 환경의 체중 및 혈장 catecholamine 함량에 미치는 영향을, 이²⁶⁾는 구속스트레스 환경의 항스트레스와 免疫반응에 미치는 영향을 보고한 바 있다.

AD에 대한 韓藥療法の 실험적 연구로는, 이²⁷⁾는 調胃升清湯이 AD 모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 영향을, 조³¹⁾는 荊防地黃湯이 AD 모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 영향을, Itoh T.등⁸⁷⁾은 白鼠의 central cholinergic nervous system dysfunction에 대한 當歸逍遙散의 調節 효과에 대하여 보고하였다. Schiebs R.등¹⁰¹⁾은 Withania somnifera (Indian Ginseng)과 Shilajit 분해 추출물의 단계적 투여가 백서의 cholinergic markers에는 영향을 미치지 않으나 glutamatergic, GABA markers에는 영향을 미치지 않는다고 보고하였다.

본 연구의 방법으로는 방사형 미로와 더불어 쥐의 空間學習과 記憶能力을 측정하기 위해서 널리 사용되고 있는 Morris water maze과제^{71,76,78,79,82,84,96,105,106,108,114,115,118,119)}를 이용하였다. 수년간의 행동적 神經生理學의 연구를 통해서 쥐는 공간 학습능력이 매우 좋다는 것이 밝혀지고 있다. 비협조적인 동물들도 쉽게 실험할 수 있고, 후각단서가 없으며, 어떤 동물도 쉽고 빨리 학습하도록 하는 이점이 있기 때문이다^{30,84)}.

香附子八物湯¹¹⁾의 방제를 살펴보면 少陰人의 腎受熱表熱病 鬱狂證에 쓰이는 八物君子湯의 變方으로 볼 수 있는데⁴⁶⁾, 八物君子湯의 人蔘과 黃芪 대신에 香附子和 白何首烏가 들어가고 補血藥을 증량하였다^{57,36,38)}.

본 실험에서는 nbM손상으로 유발된 AD 모델 백서를 이용하여 학습과 기억에 미치는 영향을 관찰하였다^{30,97)}. 방법으로는 모의손상한 白鼠에 부형제만을 투여한 sham군, AD를 유발시킨 白鼠에 부형제를 투여한 control군, AD를 유발시킨 白鼠에 검약을 투여한 sample군으로 나누고, Morris water maze과제를 사용하여 白鼠를 일차적으로 학습시키고, 이차적으로 학습에 대한 기억검사를 실시하였다.

본 실험의 결과를 분석해 보면 모든 실험일에서 집단간에 유의한 차이가 있는 것으로 확인되었다. 이는 집단의 학습성적이 서로 다르다는 것을 의미한다. 그리고 회기효과도 통계적으로 유의미하였고, 집단과 회기간의 상호작용효과 또한 유의미하였다.

이 결과는 학습이 반복됨에 따라 3집단의 동물들이 모두 학습성적의 향상을 나타내었으나, 집단에 따른 학습성적의 향상 정도가 통계적으로 차이가 있음을 뜻한다.

이 결과를 더 자세하게 알아보기 위하여 단순 주 효과 분석을 한 결과 회기 1에서는 학습성적의 집단간 차이가 없었으며, 회기 2에서는 sham군만이 유의미하게 짧았으며, 회기 3 이후에는 모든 집단간 차이가 통계적으로 유의미하였다. 이는 香附子八物湯이 뇌손상을 유발시킨 白鼠의 學習성적을 향상시켰음을 시사하는 것이다. 그러나 조직검사에서 control군과 비교하여 손상된 부분의 회복은 관찰할 수 없었다. 이는 이²⁷⁾가 보고한 調胃升清湯과 비슷한 결과이며, 조³¹⁾가 보고한 荊防地黃湯보다 좋은 學習성

적 향상의 효과를 보인다. 뇌손상에 의한 學習저조가 완전히 회복되지 못한 것은 손상된 뇌조직의 회복이 불가능하기 때문으로 해석할 수 있겠다.

Morris water maze과제를 통한 記憶 평가 실험은 Morris water maze내에서의 30초간 자유수영시간 동안 원래 도피대가 있었던 위치에 가상적인 원(직경 20cm)을 설정하고 그 영역에 머물렀던 총시간을 측정하는 것이었다. 그 결과 sham군의 경우, 4.81±1.15초에 걸쳐 도피대가 있었던 가상공간에 머물렀으며, control군의 경우, 1.27±0.78초에 걸쳐 도피대가 있었던 가상 공간에 머물렀고, sample군의 경우, 4.17±1.47초에 걸쳐 도피대가 있던 가상 공간에 머무른 것으로 나타났다.

각 집단간에 차이 경향은 보이나, 통계적으로 유의한 결과를 얻지 못하였다. 이는 이²⁷⁾가 調胃升清湯으로 유의한 결과를 얻었던 것과 비교할 때 표본의 수가 적어, 본 약제의 효과가 떨어진다고 단정하기는 어려운 것으로 사료된다.

이상의 실험결과로 보아 香附子八物湯은 뇌손상으로 유발되어진 AD 모델 白鼠의 學習을 증진시키는 효과가 있는 것으로 사료되며, 記憶을 증진시키는 효과차이를 보였으나 유의한 결과를 얻지는 못하였다.

V. 結 論

nbM을 전해질 손상시켜 유발된 AD모델 白鼠의 학습과 기억에 대한 香附子八物湯의 효능을 규명하기 위하여 Morris water maze과제를 이용한 실험에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Morris water maze과제를 이용한 학습이 진행됨에 따라 세 집단 모두 학습이 향상되었으며, 검액을 투여한 sample군의 회기간 학습향상이 부형제를 투여한 control군보다 더 크게 나타나, 검액의 효과가 유의성 있게 나타났다(p<0.05).

2. Morris water maze과제를 통한 기억 평가 결과는 검액을 투여한 sample군이 control군에 비해 기억향상의

경향은 보였으나, 유의한 차이는 없었다.

이상의 실험결과로 보아 香附子八物湯이 nbM을 전해질 손상시켜 유발된 AD모델 白鼠의 학습을 증진시키는 효과가 있는 것으로 사료된다.

參 考 文 獻

1. 慶熙醫療院韓方病院 編 : 韓方基本處方集, 서울, 慶熙醫療院 韓方病院, p.124, 1988.
2. 대한신경정신의학회 : 신경정신과학, 서울, 하나의학사, p.209, 1997.
3. 서유헌 : 신경전달물질, 서울, 서울대학교 출판부, pp. 257-537, 1992.
4. 尹吉榮 : 四象體質醫學論, 서울, 승일문화사, p.39, 120, 1986.
5. 李尙仁 : 本草學, 서울, 醫藥社, p.57, 59, 87, 101, 102, 104, 125, 203, 349, 370, 407, 1975.
6. 李濟馬 : 東醫壽世保元, 서울, 행림출판사, p.70, 1986.
7. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編著 : 本草學, 서울, 永林社, p.56, 58, 87, 101, 103, 125, 203, 348, 369, 407, 1991.
8. 許 俊 : 原本東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.98, 1981.
9. 洪淳用, 李乙浩 : 四象醫學原論, 서울, 행림출판사, p. 230, 1989.
10. 洪元植 編 : 精校黃帝內經, 서울, 東洋醫學研究院出版部, p.301, 1981.
11. 황의완 외 : 동의정신의학, 서울, 현대의학서적사, p. 135, pp.255-271, p.505, 605, 606, 1989.
12. 김도관, 노주선 : Alzheimer병의 진단적 평가, 계명대논문집 6(3):348-364, 1997.
13. 김성욱 : 香附子八物湯이 구속Stress 원리의 체중 및 혈장 Catecholamine 함량에 미치는 영향, 경희대학교 대학원, 1995.
14. 나덕렬 : 치매의 접근 방법, 가정의학회지18(3):236-248, 1997.
15. 박중환, 권용철 : 노인용 한국판 Mini-Mental State

- Examination (MMSE-K)의 표준화 연구 -제2편:구분 점 및 진단적 타당도-, 신경정신의학28(3):508-513, 1989.
16. 박중환, 김희철 : 노화에 관련된 인지기능 감퇴, 계명의 대논문집16(3):382-389, 1997.
 17. 손윤경 : Alzheimer병의 신경병리학적 소견과 분자생물학적 연구동향, 계명의대논문집16(3):323-338, 1997.
 18. 연병길, 박중환 : Alzheimer병, 계명의대논문집16(3):301-305, 1997.
 19. 오병훈 : 노인정신장애의 치료-인지장애 알츠하이머 치매환자의 약물치료를 중심으로-, 대한정신약물학회지, 7(2):134-140, 1996.
 20. 오병훈 : Alzheimer병의 정신사회적 치료, 계명의대논문집16(3): 375-381, 1997.
 21. 우중인 외 2인 : 알츠하이머병의 말초 생물학적 지표로서 혈청 Alpha-1-antichymotrypsin, 신경정신의학, 35(6):1467-1474, 1996
 22. 우중인 외 6인 : 한국의 한 농촌 지역에 거주하는 노인에서의 치매의 유병률, 신경정신의학, 36(1):92-101, 1997.
 23. 우주영 : 조위승청탕의 학습과 기억에 미치는 영향, 경희대학교 대학원, 1997.
 24. 우행원 : Alzheimer병의 약물 치료, 계명의대논문집, 16(3):365-374, 1997.
 25. 윤도준 : 노인정신병의 약물치료, 대한정신약물학회지, 7(2):111-124, 1996.
 26. 이승기 : 香附子八物湯이 구속스트레스 환경의 항스트레스와 면역반응에 미치는 영향, 경희대학교 대학원, 1997.
 27. 이웅석 : 調胃升清湯이 Alzheimer's disease 모델 백서의 학습과 기억에 미치는 영향, 경희대학교 대학원, 1998.
 28. 이종섭 외 1인 : 에스트로겐과 알츠하이머병, 대한정신약물학회지, 8(1):48-52, 1997.
 29. 장대일 : 치매, 경희의학, 13(1):20-23, 1997.
 30. 정봉교·윤병수·박순권 : 내측중격핵 손상이 morris 수중미로과제의 학습에 미치는 효과, 한국심리학회지, 5, 29-44, 1993.
 31. 조운숙 : 荊防地黃湯이 Alzheimer's disease 모델 백서의 학습과 기억에 미치는 영향, 경희대학교 대학원, 1998.
 32. 한성규 : 스트레스에 의한 백서의 병리변화 및 香附子八物湯의 효능에 관한 실험적 연구, 경희대학교 대학원, 1991.
 33. 홍주희 : 소음인 香附子八物湯의 항스트레스 효과에 관한 실험적 연구, 경희대학교 대학원, 1993.
 34. 황의완 외 4인 : 치매에 관한 한의학적 임상연구, 경희의학, 12(2): 7-20, 1996.
 35. 康命吉 : 濟衆新編, 서울, 행림서원, pp313-315, p317, 319, 322, 327, 331, 1975.
 36. 江蘇新醫學院編 : 中藥大辭典, 香港, 上海科學技術出版社, p.111, 261, 544, 556, 566, 600, 862, 1413, 2200, 2513, 1979.
 37. 魏延賢 : 萬病回春, 香港, 香港宇宙出版公社, p.225, 226, 1988.
 38. 上海中醫學院編 : 中草藥學, 香港, 商務印書館, p.42, 351, 358, 378, 520, 524, 525, 562, 564, 566, 1977.
 39. 嚴用和 : 濟生方, 中國醫學大系 中 11卷, 서울, 麗江出版社 影印, p.487, 1980.
 40. 李中梓 : 醫宗必讀, 上海, 上海科學技術出版社, p.323, 324, 1987.
 41. 李 梴 : 醫學入門(全五卷中二), 서울, 大星文化社, p. 183, 1980.
 42. 李曉玲 : 百家論醫, 老年性痴呆從肝論治, 陝西中醫, 16 (9):431, 1995.
 43. 張介賓 : 景岳全書, 서울, 一中社, p.846, 1992.
 44. 錢鏡湖 : 辨證奇文全書, 臺北, 甘地出版社, pp. 233-235, 1980.
 45. 朱震亨 : 丹溪醫集 중 丹溪心法, 北京, 人民衛生出版社, pp.359-363, 1993.
 46. 陳貴廷, 楊思澍 : 實用中西醫結合診斷治療學, 北京, 中國醫藥科技出版社, pp.824-826, 1990.
 47. 陳士澤 : 石室秘錄(下), 서울, 書苑堂, p316, 317, 1984.
 48. 蔡蕊 외 3인 : 神經內科中醫治療全書, 北京, 華夏出版

- 社, pp.455-463, 1994.
49. 徐仕珍 : 24例老年性痴呆臨床觀察, 上海中醫藥雜誌, 5: 5, 1995.
50. 李貫徹, 孟祥福, 李光 : 中醫治療老年腦血栓形成後痴呆, 上海中醫藥雜誌, 4:9, 1994.
51. 李中南, 王正雨, 王健平 : 滌痰化痰湯治療腦血管性痴呆 15例, 安徽中醫學院學報, 15(1):35-36, 1996.
52. 張覺人 : 呆從痰治, 上海中醫藥雜誌, 3:20-21, 1995.
53. 鄭功澤, 周鶯歌 : 中風痴呆 從痰論治, 上海中醫藥雜誌, 1:14, 1996.
54. 許曉蓉 : 淺談老年痴呆症的治療, 浙江中醫學院學報, 19(3):2, 1995.
55. 黃志雄 : 多發性梗塞性痴呆的中醫分型與治療, 上海中醫藥雜誌, 3:18-19, 1994.
56. Anne G. Osborne : Diagnostic Neuroradiology, St. Louis, Mosby, pp.772-773, 1994.
57. APA(American Psychiatric Association) : DSM III -R, Cambridge, pp.72-81, 103-106, 1987.
58. Barbara L. Bullock : Pathophysiology : adaptation and alterations in function 4th edition, Philadelphia, Lippincott, pp.1095-1097, 1996.
59. Eugene Braunwald 외: Harrison's Principles of Internal Medicine 11th edition, New York, McGraw-Hill Book Company, pp.1993-1994, 2011-2019, 2024-2025, 1987.
60. G. David Perkin, Fred H. Hochberg : Atlas of clinical neurology 2nd edition, London, Wolfe, pp.62-64, 1993.
61. J. C. E. Underwood : General and systemic pathology 2nd edition, London, Churchill living stone, pp.863-865, 1996.
62. James B. Wyngaarden 외 : Cecil Textbook of Medicine 17th edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, p2136, pp.1861-1863, 1971-1975, 1998-2001, 2070-2071, 2074-2075, 2079-2080, 1985.
63. John Stirling Meyer : Medical Neurology 3rd edition, New York, Macmillan Publishing Company, pp.175-180, 1979.
64. Lewis P. Rowland : Merritt's Textbook of Neurology 7th edition, Philadelphia, Lea & Febiger, pp.1-6, 508-513, 1984.
65. Morris R. G. M. : An attempt to dissociate "spatial-mapping" and "working-memory" theories of hippocampal function. In W. Seifert(Ed), Neurobiology of the hippocampus, London, Academic Press, pp.405-432, 1983.
66. M. Serjate, D. Bielsold : Brain cholinergic systems, New York, Oxford University press, pp.190-191, 387-426, 1990.
67. Olton D. S. : Memory function and the hippocampus. In W. Seifert(Ed), Neurobiology of the hippocampus, London: Academic Press, pp.335-373, 1983.
68. Alzheimer A. : Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Cent Nervenheilk Psychiat, 30:177, 1907.
69. Arai H. et al : Effect of genetic risk factors and disease progression on the cerebrospinal fluid tau levels in Alzheimer's disease, J Am Geriatric Soc, 45(10):1228-1231, 1997.
70. Arai H, Kosaka K, Iizuka R. : Changes of biogenic amines and their metabolites in postmortem brains from patients with Alzheimer-type dementia. Journal of Neurochemistry, 44:388-393, 1984.
71. Aspley S., Fone K.C. : Galanin fails to alter both acquisition of a two trial per day water maze task and neurochemical markers of cholinergic or serotonergic neurones in adult rats, Brain Res, 622(1-2): 330-336, 1993.
72. Baum L. et al : Low density lipoprotein receptor related protein gene exon 3 polymorphism association with Alzheimer's disease in Chinese, Neusci Lett 247(1):33-36, 1998.
73. Bhattacharya S.K, Kumar A. : Effects of Trasina, an

- ayurvedic herbal formulation, experimental models of Alzheimer's disease and central cholinergic markers in rats, *J Altern Complement Med* 3(4): 327-336, 1997.
74. Brooker D.J. et al : Single case evaluation of the effects of aromatherapy and massage on disturbed behaviour in severe dementia, *Br J Clin Psychol* 36(Pt2):287-296, 1997.
75. Chen L. et al : No association detected between very-low-density lipoprotein receptor and late-onset Alzheimer's disease in Hong Kong Chinese, *Neurosci Lett* 241(1):33-36, 1998.
76. Clark A.S., Mitre M.C., Brinck-Johnsen T. : Anabolic-androgenic steroid and adrenal steroid effects on hippocampal plasticity, *Brain Res* 679(1):64-71, 1995.
77. Dartigues J.F. et al : Cognitive predictors of dementia in elderly community residents, *Neuroepidemiology* 16(1):29-39, 1997.
78. Decker M.W., Majchrzak M.J., Anderson D.J. : Effects of nicotine on a spatial memory deficits in rats with septal lesions, *Brain Res*, 572(1-2):281-285, 1992.
79. Deupree D.L., Turner D.A., Watters C.L. : Spatial performance correlates with in vitro potentiation in young and aged Fischer 344 rats, *Brain Res*, 554 (1-2):1-9, 1991.
80. Dickson D.W. : The pathogenesis of senile plaque, *J Neuropathol Exp Neurol*, 56:321, 1997.
81. Farrer L.A. et al : Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease, *JAMA* 278(16):1349-1356, 1997.
82. Fisher A. et al : (+)-cis-2-methyl-spiro(1,3-oxathiolane-5, 3') quinuclidine, an M1 selective cholinergic agonist, attenuates cognitive dysfunctions in an animal model of Alzheimer's disease, *J Pharmacol Exp Ther*, 257(1):392-403, 1991.
83. Hardy J. : Amyloid, the presenilins & Alzheimer's Ds. *Trend Neurosci*, 20:154, 1997.
84. Hickey R.W. et al : Use of the Morris water maze and acoustic startle chamber to evaluate neurologic injury after asphyxial arrest in rats, *pediatr Res* 39(1):77-84, 1996.
85. Hirai S. : Recent advances in Alzheimer's disease research, *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 18(2):55-61, 1998.
86. Hoshi M. et al : Nontoxic amyloid beta peptide 1-42 suppresses acetylcholine synthesis. Possible role in cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease, *J Biol Chem* 272(4):2038-2041, 1997.
87. Itoh T. et al : Regulatory effect of danguishayaosan on central cholinergic nervous system dysfunction in mice, *Am J Chin Med* 24(3-4):205-217, 1996.
88. Katzman R. et al : Effects of apolipoprotein E on dementia and aging in the Shanghai Survey of Dementia, *Neurology* 49(3): 779-785, 1997.
89. Katzman R., Saitoh T. : advances in Alzheimer's disease, *FASEB J*, 5:278-286, 1991.
90. Lanska D.J. : Dementia mortality followback survey, *Neurology* 50(2):362-367, 1998.
91. Lin L. et al : Chronic cognitive deficits and amyloid precursor protein elevation after selective immunotoxin lesions of the basal forebrain cholinergic system, *Neuroreport* 9(3):547-552, 1998.
92. Masuda Y. et al : EGG phosphatidylcholine combined with vitamin B12 improved memory impairment following lesioning of nucleus basalis in rats. *Life Science* 62(9):813-822, 1998.
93. Morimatsu M. : Dementia-causes, diagnosis, treatment, and care, *Nippop Renen Igakkai Zasshi* 34(2): 93-98, 1997.
94. Nitta A. et al : Continuous infusion of beta-amyloid protein into the rat cerebral ventricle induces learning impairment and neuronal and morphological degeneration, *Jpn J Pharmacol* 73(1):51-57, 1997.

95. Obadia Y. et al : Prevalence and risk factors of dementia and clinically diagnosed Alzheimer's disease in Provence, France, *Eur J Epidemiol.* 13(3):247-253, 1997.
96. Ogren S.O. et al : Evidence for a role of the neuropeptide galanin in spatial learning [letter], *Neuroscience*, 51(1):1-5, 1992.
97. Oltom D.S. : Dementia: Animal models of the cognitive impairments following damage to the basal forebrain cholinergic system. *Brain Research Bulletin*, 25:499-502, 1990.
98. Orgogozo J.M. et al : Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area, *Rev Neurol.* 153(3): 185-192, 1997.
99. Paxinos G. & Watson C. : The rat brain in stereotaxic coordinates, New York : Academic Press, 1986.
100. Scherder E.J. et al : Effects of "isolated" transcutaneous electrical nerve stimulation on memory and affective behaviour in patients with probable Alzheimer's disease, *Biol Psychiatry* 43(6):417-424, 1998.
101. Schiebs R. et al : Systemic administration of defined extracts from *Withania somnifera*(Indian Ginseng) and *Shilajit* differentially affects cholinergic but not glutamatergic and GABAergic markers in rat brain, *Neurochem Int* (2):181-190, 1997.
102. Selkoe D.J. : Alzheimer's disease : Genotypes, phenotypes, and treatments, *Science*, 275: 630-631, 1997.
103. Senda T. et al : Ameliorative effect of SA4503, a novel cognitive enhancer, on the basal forebrain lesion-induced impairment of the spatial learning performance in rats, *Pharmacol Biochem Behav* 59 (1):129-134, 1998.
104. Shimada K. et al : Apolipoprotein e genotype as a risk factor in Japanese patients with early-onset and late-onset Alzheimer's disease, *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 99(8):575-587, 1997.
105. Smith C.P. 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.
106. Sprick U. et al : Effects of chronic substance P treatment and intracranial fetal grafts on learning after hippocampal kainic acid lesions *Peptides*, 17 (2):275-285, 1996.
107. Svensson A.L., Zhang X., Nordberg A. : Biphasic effect of tacrine on acetylcholine release in rat brain M1 and M2 receptors, *Brain Res*, 726(1-2): 207-212, 1996.
108. Toide K. et al : A novel propyl endopeptidase inhibitor, JTP-4819, with potential for treating Alzheimer's disease, *Behav Brain Res* 83(1-2): 147-151, 1997.
109. Torre J.C. et al : Chronic cerebrovascular insufficiency induces dementia-like deficits in aged rats, *Brain Res*, 582(2):186-195, 1992.
110. Tsuji S. : Advances in the research on Alzheimer's disease-overview, *Rinsho Shinkeigaku* 37 (12):1093-1094, 1997.
111. 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.
112. Urakami K. et al : Epidemiologic and Genetic Studies of Dementia of the Alzheimer Type in Japan, *Dement Geriatr Cogn Disord.* 9(5):294-298, 1998.
113. Utatsu Y. et al : Autosomal dominant early onset dementia and leukoencephalopathy in a Japanese family: clinical, neuroimaging and genetic studies, *J Neurol Sci* 147(1) : 56-62, 1997.
114. Walsh T.J. et al : Injection of IgG 192-saporin into the medial septum produces cholinergic hypofunction

and dose-dependent working memory deficits, *Brain Res*, 726(1-2):69-79, 1996.

115. Walsh T.J. et al : Behavioral and neurobiological alterations induced by the immunotoxin 192-IgG-saporin: cholinergic and non-cholinergic effects following i.c.v. injection, *Brain Res*, 702(1-2):233-245, 1995.

116. Whitehouse P.J. et al : Dementia drug development : use of information systems to harmonize global drug development, *Psychopharmacol Bull* 33(1):129-133, 1997.

117. Woo J.I. et al : Age of onset and brain atrophy in Alzheimer's disease, *Int Psychogeriatr*. 9(2):183-196, 1997.

118. Yamazaki M. et al : FR12196, a potential antidementia drug, ameliorates the impaired memory of rat in the Morris water maze, *J Pharmacol Exp Ther*, 272(1):256-263, 1995.

119. Yonemori F. et al : Spatial memory disturbance after focal cerebral ischemia in rat, *J Cereb Blood Flow Metab*, 16(5): 973-980, 1996.

=Abstract=

The effects of Hyangbujapalmultang on Learning and Memory of AD Rats using Morris water maze paradigm

Hyun-Geun Kang

Jong-Woo Kim

Wei-Wan Whang

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

The effects of Hyangbujapalmultang on the enhancement

of learning and memory of AD model rats were studied with Morris water maze. Sample group was electrolytically lesioned on nucleus basalis of Meynert (nbM), and then daily treated with the medicine for two months. Control group with nbM lesion, and sham group with the sham operation were treated the vehicle for the same duration. The following results were observed.

1. As the learning trials of Morris water maze were proceeded, sham group showed the escape latency from 54.7 ± 2.28 seconds in 1st trial to 13.3 ± 3.27 seconds in 7th. The control group showed the escape latency from 58.0 ± 1.78 seconds in 1st trial to 51.3 ± 3.52 seconds in 7th. The sample group showed the escape latency from 57.0 ± 2.21 seconds in 1st trial to 28.4 ± 4.82 seconds in 7th. Therefore, these data shows that all three groups were improved in learning capacity as trials were proceeded, but the sample group showed more prominent improvement in learning compared with the control group ($p < 0.05$).

2. In memory retention test of Morris water maze that counts the staying time in the target area during 30 seconds of freely swimming period, sham group stayed for 4.81 ± 1.15 seconds, the control group stayed for 1.27 ± 0.78 seconds, and the sample group stayed for 4.17 ± 1.47 seconds. The analysis of the memory retention data shows that the sample group marked more improvement in memory retention compared with the control group, but could not obtained statistically significant result ($p < 0.05$).

With the experimental results above, Hyangbujapalmultang can be supposed to have the improving effects on the learning of AD model rats induced by electrolytic lesion of nbM.