

麝香蘇合元이 Alzheimer's disease 모델 백서의 학습과 기억에 미치는 영향

경희대학교 한의과대학 신경정신과 교실

황 의 완

I. 縮 論

麝香蘇合元은 陳의 『太平惠民和劑局方』에 蘇合香元으로 최초로 수록된 처방³⁴⁾으로 龍腦를 加한 것을 龍腦蘇合元, 加하지 않은 것을 麝香蘇合元이라 命名하여 中氣·上氣·氣逆·氣鬱·氣痛 等 證의 氣病에 活用되어 오고 있으나⁶⁾ 경희의료원 한방병원 신경정신과 교실에서는 韓方製劑解說集(2集)에 기재되어있는 처방으로 Alzheimer's disease(이하 AD)의 치료에 적용해오고 있다²⁴⁾.

AD는 1907년 Alois Alzheimer가 최초로 언급한 이래^{9,13)} 65세 이하에서만 한정적으로 사용되던 것이 65세 이상에서도 유사한 임상적인 소견과 死後 뇌조직의 병리소견이 밝혀짐에 따라 알츠하이머형 노인성치매(senile dementia of Alzheimer type)로 부르게 되었다¹⁴⁾. 이에대한 임상양상은 서서히 점진적으로 진행되며 초기에는 기억력장애 외에 무감동·일관성 결여 등 미묘한 인격변화도 올 수 있고, 중반기에는 갖가지 지각장애가 두드러지며 행동이나 인격이 더 명확히 영향을 받고, 후기에서는 완전히 말이 없어지고 주의력의 결여와 지적능력의 상실이 나타난다^{23,28)}.

동양의학에서는 痴呆란 용어는 없으나 張³⁰⁾의 『景岳全書·雜病謨』의 '癡狂痴默篇'에 痴默란 病名이 언급된 이후 陳³⁵⁾, 錢³²⁾ 등도 痴默과 呆病이라 하여 이에 대한 病因·病機·症狀를 기술하였으며, 健忘 등에서도 증상적 유사성을 발견할 수 있다²⁴⁾.

본 방제를 활용한 임상적 논문으로 黃 등²⁴⁾은 痴呆에 관한 漢方治療研究에서 麝香蘇合元으로 少陰人の 알츠하이머형 치매에 유효한 효과가 있음을, 金 등⁸⁾은 韓醫學的

治療가 AD의 치료에 효과가 있음을 보고하였고, AD에 관한 실험적 연구로는 李 등¹⁹⁾이 調胃升清湯이 AD모델 白鼠의 學習과 記憶에 有效한 효과가 있음을, 趙 등²²⁾이 荊防地黃湯이 AD모델 白鼠의 학습과 기억에 유효한 효과가 있음을 보고하였으나, 麝香蘇合元의 AD실험에 관한 연구는 접한 바 없다.

이에 저자는 麝香蘇合元으로 AD에 대한 효능을 실험적으로 규명하고자 인위적으로 뇌손상을 유발시킨 AD모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 영향을 Morris water maze와 radial arm maze 과제 실험방법으로 시행하여 이에 대한 결과를 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 藥材 및 動物

1) 藥材

본 실험에 사용한 약제는 慶熙醫醫院 韓方製劑解說集(第2集)에 기재되어 있는 麝香蘇合元(HH 74, 한국, 서울, 慶熙醫醫院 韓方病院 藥劑部)으로서 1丸 中の 내용은 다음과 같다(Table I).

Table I. Contents of Sahyangsohapwon

Ingredient	dose
白 朮 Root of Atractylodes macrocephala Koizumi	44.4mg
唐木香 Root of Inula helenium Linne	44.4mg
沈 香 Wood of Aquillaria agallocha Roxburgh	44.4mg

Ingredient	dose
麝香 Moschus moschiferus Linne	44.4mg
安息香 Resin of Styrax benzoin Dryander	44.4mg
丁香 Flower of Eugenia caryophyllata Thunburg	44.4mg
水牛角 Horn of Bubalus Bubalis Linne	44.4mg
訶子皮 Peel of Terminalis chebula Retzius	44.4mg
香附子 Root of Cyperus Linne	44.4mg
畢撥 Fruit of Piper longum Linne	44.4mg
蘇合油 Balsame of Liquidamber orientalis Miller	59.6mg
乳香 Resin of Bowellia carterii Birdwood	22.2mg
龍腦 Crystal of Dryobalanops aromatica Gaertner	22.2mg
which is distilled with steam and refrigerated	
蜂蜜 Honey of Apis indica Radoszkowski	452mg
Total amount	1,000mg

2) 動物

본 實驗에 사용된 被驗動物은 대한실험동물센터에서 분양한 SPF(specific pathogen free) Sprague-Dawley 血統의 수컷 白鼠이다. 실험 전 쥐들의 몸무게는 230~250g이었고 시술에 들어가기 전 2주 동안 動物 飼育室 環境에 잘 적응할 수 있도록 하였다. 본 實驗室에서 飼育期間동안, 물과 먹이를 마음대로 먹을 수 있도록 하였다. 사육기간 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 실험은 쥐들의 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 group 은 메이너트 기저핵(nucleus basalis of Meynert, nbM)을 損傷하고 각각 同一用量的 부형제와 사향소합원을 먹인 집단을 말하고, sham group은 이 부위에 전극을 삽입하지만 손상을 가하지 않고 동일용량의 부형제를 먹인 집단을 지칭한다. 시술 후에 각 쥐는 개별적으로 사육되었다. 사육실의 온도는 $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 습도는 $50 \pm 5\%$ 로 유지하고, 시간당 20분씩 환풍기를 작동시켜 환기를 하고 항균 필터가 내장된 공기 청정기를 사용하여 사육실의 공기를 깨끗하게 유지하며, 사육 상자의

갈짚은 3일에 한 번씩 갈아주고 먹이와 물은 동물들이 항상 먹을 수 있도록 충분히 제공하였다.

2. 方法

1) 實驗裝置

① Morris water maze

이 장치는 원형 수조와 도피대로 구성된다. 수조의 재질은 stainless steel이고 직경 155cm, 높이 60cm이다. 도피대의 높이는 42cm이고 직경이 10cm인 백색 아크릴로 만들어져 있으며, 動物이 이 도피대를 찾아서 올라가면 물 밖으로 나갈 수 있다. 수조에는 43.5cm 높이로 물을 채우고 1kg의 탈지분유(skimmed milk)를 풀어서 유백색이 되게 하여 도피대가 보이지 않게 만들었다(Fig. 1).

實驗을 시작하기 전에 수조 속에 가열 히터를 장치하여 물의 온도를 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 가 되게 하였고, 實驗 도중에도 수온을 측정하여 온도를 일정하게 유지시켰다. 수조 위 천정에는 광각 camera를 설치하고 전 實驗 과정을 비디오로 촬영하여 행동 분석에 사용하였다.

이 과제에서는 動物이 實驗裝置 주변의 단서들을 사용하여 도피대를 찾아가기 때문에 實驗 도중에 주변의 환경 단서가 바뀌면 動物이 學習을 하기 어려워진다. 따라서 수중 미로 주변의 비디오 카메라, 실험대, 그리고 실험대 위의 수온 조절 장치 등의 공간 단서들을 일정하게 유지시켰으며, 實驗 기간동안 實驗者의 위치 또한 동일하게 하였다.

② Radial arm maze

이 장치의 재질은 투명한 아크릴이고, 중앙의 출발 영역(central platform)과 이곳에서 45도 각도(방사형)로 뻗어 나온 8개의 주로(arm)로 구성되어 있다.

중앙 출발 영역은 직경 38cm인 원에 내접하는 정팔각형 상자로 높이는 30cm이다. 주로는 출발 상자의 각 면에 뚫린 $9 \times 9\text{cm}$ 크기의 통로와 연결되어 있으며, 길이는 70cm이고 뚜껑이 있어서 動物이 바깥으로 나가지 못한다. 주로의 끝에는 보상으로 제공하는 먹이나 물을 담을 수 있는 $5 \times 5 \times 2\text{cm}$ 크기의 용기(음식 접시)가 설치되어 있다. 각 주로의 출발 지점으로부터 15cm 되는 지점과 주로

의 끝에서 8cm되는 지점에 각각 광전탐지기(photoelectric sensor)를 부착하여 動物의 주로 출입 행동을 탐지하도록 만들었다(Fig. 2). 그리고 추후의 행동 분석을 위해서 천장에 CC camera를 설치하여 전 實驗 과정을 비디오로 촬영하였다.

주로에 장치된 광전탐지기에 動物의 움직임이 감지되면 이 신호가 컴퓨터 인터페이스를 거쳐 디지털 값으로 변환되어 컴퓨터의 I/O port로 입력된다. 컴퓨터에서는 이 신호를 기초로 하여 피험동물이 각 주로를 방문한 횟수와 오류 여부가 계산되고 그 값이 저장된다. 이를 위한 컴퓨터 프로그램은 turbo pascal 언어로 작성하였다.

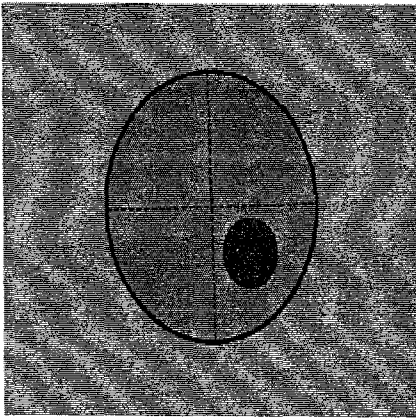


Fig. 1. A picture and a plane figure of Morris water maze.

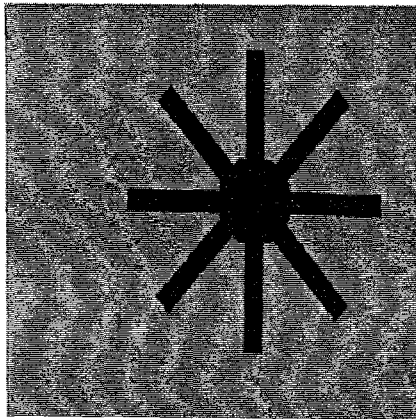


Fig. 2. A picture and a plane figure of radial arm maze.

2) 實驗節次

① 施術

콜린성 신경핵인 nbM를 손상시키기 위해서 입체정위 시술 장치(stereotaxic apparatus)와 뇌손상 장치(lesion maker)를 사용하였다. 입체정위 시술 장치는 쥐의 뇌를 일정한 위치에 고정시키고 研究者가 원하는 뇌 부위에 정확하게 접근하여 적절한 시술 절차를 가능하게 하는 장치이고, 뇌손상 장치는 손상시키고자 하는 뇌부위에 삽입된 전극을 통해 전류를 흘림으로써 뇌조직을 국소적으로 손상시키는 기구이다.

本 實驗室의 사육실에서 1주일간 적응시킨 다음 쥐의 뇌를 손상시키는 시술을 실시하였다. 시술 전 24시간 동안 먹이와 물을 박탈하고 체중을 측정하여 적정량의 nembatal (40mg/kg)을 복강 주사하여 動物을 마취시킨다. 마취제를 투여하기 30분 전 아트로핀을 주사하여(0.1ml, IP) 마취로 인해 생길 수 있는 호흡곤란을 방지하였다. 편셋으로 꼬리를 꼬집어보아 마취가 충분히 된 것으로 확인되면 시술할 부위의 머리털을 깨끗이 제거하고 시술 장치에 쥐를 고정시킨다. 두피를 정중선을 따라 절개하고 Paxinos와 Watson(1986)의 뇌해부도를 참조하여 시술의 기준점이 되는 브레그마(bregma)를 찾아 기준 좌표를 설정한 다음 nbM의 위치를 계산하여 치과용 드릴을 이용하여 두개골에 구멍을 뚫는데, nbM의 좌표는 기준점인 브레그마로부터 posterior(후방) 1.4mm, lateral(각 측방) ± 2.5 mm, ventral(직하방) 7.1mm이다.

이 구멍을 통해 전극을 원하는 부위에 내리고(손상시킬 부위:+전극, 직장:-전극), 뇌손상 장치를 사용하여 1mA의 직류 전류를 15초간 흘려 쥐의 뇌조직을 손상시켰다. 손상이 끝나면 전극을 제거하고 절개된 두피를 봉합하여 마취에서 깨어날 때까지 따뜻한 곳에 두어 회복을 도왔다. 이때 시술 부위의 감염을 방지하기 위해 소량의 가나마이신을 근육 주사하였다. 모의 시술(sham) 집단의 경우에는 전극을 nbM 위 1mm까지만 내리고 전류는 흘리지 않았다.

② 檢液의 投與

시술 후 1주일의 경과하면서부터 검액을 투여하였다.

動物을 3개 군으로 나누어, 모의 시술한 白鼠에 동일 용량의 부형제만을 투여한 sham군, AD를 유발시킨 白鼠에 동일 용량의 부형제를 투여한 control군, AD를 유발시킨 白鼠에 검약을 투여한 sample군으로 나누고, 藥物은 경구 투여용 주사바늘(intubation needle)을 이용하여 직접 위(stomach)로 투여하였다. 투여 용량은 성인 1일 복용량 비율의 5배가 되게 하여 매일 1회 투여하였다. 경구투여가 動物에게 스트레스를 줄 수 있기 때문에 藥物은 1주일에 5회 투여하고 2일은 쉬며, 전체 투여 횟수가 40회가 되도록 8주간 투여하였다. 경구투여를 할 때 藥物이 폐로 들어가면 動物이 생명을 잃거나 實驗에 사용할 수 없을 정도로 건강 상태가 악화되기 때문에 충분한 경험을 가진 숙련된 實驗者가 藥物을 투여하였다.

3) 學習 및 記憶 實驗

① Morris water maze의 學習과 記憶檢査

動物의 공간 學習과 그에 대한 記憶을 검사하기 위해서 사용하는 과제이며, 주로 유기체가 주변에 있는 여러 단서들을 사용하고 記憶하는 능력, 즉 공간준거記憶(spatial reference memory)을 측정하는 것이다. 이 記憶은 인간의 경우 외부에서 일어나는 사실들에 대한 정보를 습득하고 記憶하는 능력에 해당한다.

물이 채워진 수조의 중심을 지나면서 직교하는 가상적인 선을 그어 수조의 평면을 4등분하였다. 이렇게 나누어진 4개의 사분면 가운데 어느 한 곳에 도피대를 설치하였다. 도피대는 사분면의 중앙 지점에서 수면보다 1.5cm 아래에 있으며, 물은 불투명하게 만들었기 때문에 쥐가 수영을 할 때 직접 도피대를 보고 찾아갈 수는 없다. 대신 動物들은 수조 주변에 있는 여러 가지 외부 환경 단서를 이용하여 도피대를 찾아가야 한다. 따라서 實驗이 진행되는 동안 수조 주변에 있는 모든 대상들, 즉 기구, 모니터, 벽의 부착물 등을 동일한 위치에 있도록 하였고, 實驗者도 항상 동일한 위치에서 實驗을 실시하였다. 學習에 들어가기 30분 전에 動物을 행동 관찰실로 옮겨 환경에 적응시켜 급박한 이동에 따르는 쥐의 제반 변화를 방지하였다.

實驗은 2단계로 이루어진다. 하나는 미로에서 도피대를 찾아가는 7일간의 學習단계이고, 다른 하나는 8일째 실시

하는 記憶 검사이다. 각 實驗은 實驗者가 動物을 수조에 넣는 것으로 시작된다. 이 때 實驗者는 쥐가 수조벽을 바라보도록 하여 놓는다. 動物을 수조에 넣을 때 출발 지점은 각 사분면의 중앙 벽이고, 출발시키는 사분면은 정해진 순서 없이 무선적으로 선택하고, 學習기간동안 도피대의 위치는 변경시키지 않았다. 각 動物은 각 사분면에서 한번씩 출발하여 도피대를 찾아가는 때까지 자유롭게 수조에서 수영을 한다. 따라서 각 動物은 매일 4시행의 學習을 하게 된다. 動物을 출발 지점에 놓는 순간부터 도피대를 찾아 올라갈 때까지 소요되는 시간을 측정하여 學習成績(지표)으로 삼는데, 이를 반응 잠재기라 한다. 만일 60초가 경과하여도 도피대를 찾지 못하면 實驗者가 動物을 도피대로 부드럽게 유도하여 도피대의 위치를 알 수 있게 하였다. 動物이 도피대에 올라가면 반응에 대한 보상으로 15초간 그 곳에서 쉬게 한 후, 다음 시행을 실시한다. 하루의 學習 成績은 각 사분면에서 출발하는 4회의 시행에서 나타난 반응 잠재기를 합한 것으로 하였다.

動物을 수중미로에서 7일간 學習시킨 후 8일째에는 도피대를 제거한 후에 도피대가 있었던 사분면과 마주보는 사분면에서 動物을 한 번만 출발시켰다. 動物이 수영을 시작하여 30초, 60초간 돌아다니는 동안에 원래 도피대 위치였던 영역을 설정하고 그 영역에 머문 시간을 측정하여 記憶 成績으로 삼았다. 이 영역의 크기는 動物의 몸통 길이를 고려하여 도피대의 중앙에서 반경 20cm로 하였다. 이 과제는 學習 시행을 실시한 24시간 후에 이루어지기 때문에 動物이 미로 상황에서 전날까지 學習했던 내용을 잘 記憶하고 있어야 한다. 動物을 사용하는 記憶 검사에서 24시간의 파지 기간은 상당히 긴 것으로 간주되고, 이러한 記憶을 長期記憶(long term memory)이라고 한다.

② Radial arm maze의 學習

이 과제 역시 수중미로와 마찬가지로 공간 과제이고, 주로 작업 記憶(working memory)을 바탕으로 하는 學習 능력을 알아보기 위한 것이다. 작업 記憶이란 정보가 처리되고 있는 동안에 그것을 유지하는 記憶을 말하는데, 이러한 記憶을 短期記憶(short term memory)이라고도 한다.

먼저 實驗에 들어가기 전 36시간 동안 사육 상자에서

물을 박탈하고 갈증을 유발시킨 動物을 행동 관찰실로 옮겨와 30분간 환경에 적응시켰다. 각 주로의 끝에 있는 보상 용기에 0.1cc의 물을 넣고 주로로 통하는 통로를 닫는다. 動物을 미로의 출발 상자에 넣고 1분간 두어 상황에 적응시켰다. 1분이 지나면 각 주로로 통하는 통로를 개방하여 動物이 자유롭게 미로 속을 돌아다니게 하였다. 動物이 주로를 방문하여 끝까지 달리면 보상 용기에서 한 방울의 물을 먹을 수 있다. 그러나 동일한 주로를 반복해서 방문하면 두 번째 방문부터는 물이 제공되지 않고, 반응은 오류로 기록된다. 따라서 이 상황에서 動物이 취할 수 있는 가장 효율적인 행동 전략은 각 주로를 한번씩만 방문하여 오류 없이 8번 물을 마시는 것이다. 動物이 5분 동안 8개의 주로를 모두 방문하지 못하면 시행을 중지시키고, 그 시행은 실패로 기록하였다. 10일간에 걸쳐 8개의 주로를 모두 방문하는데 걸리는 시간을 기록하였고, 11일째에 記憶檢査를 실시하였다. 記憶檢査 역시 學習을 시킬 때와 동일한 절차를 사용하였다. 다만 기억검사에서 동물은 4번째 주로로 들어가면 주로의 입구를 막고, 30초간 동물이 4번째 방문한 주로에서 머물게 하는 지연시간을 둔다. 30초가 경과하면 차단되어 있던 주로를 개방하여 動物이 나머지 4개의 주로를 찾아갈 때까지 범한 오류수를 측정하여 記憶成績으로 삼았다. 이처럼 30초 정도의 짧은 시간간격 동안에 조금 전에 방문했던 주로를 記憶하여 나머지 방문하지 않았던 주로를 선택해야 하는데 관련되는 記憶을 作業記憶(working memory) 또는 短期記憶이라고 한다.

5) 統計處理

實驗 結果를 통계적으로 분석하기 위해서 SAS 프로그램을 이용하였다. 먼저 두 가지 實驗에서 측정한 각 측정치에 대한 Mean±Standard error를 구하였다.

수중미로에서 측정한 學習 成績에 대해서는 뇌손상 및 藥物 투여를 집단간 변인(sham, control, sample)으로 하고 7일간의 學習 회기를 집단내 변인으로 하는 이원혼합설계(two way mixed design)를 적용한 변량분석(ANOVA)으로 각 效果를 분석하였다. 記憶檢査 結果를 분석하기 위한 분석에도 변량분석을 사용하였으며, 필요시 Sheffe Test를 사

용하여 중다비교를 실시하였다.

방사형 미로學習에서는 집단별로 10일간에 걸쳐 學習 成績을 변량분석 하였다. 그 후 실시한 記憶檢査 成績 역시 동일한 방법으로 분석하였다. 모든 통계분석에서 結果의 유의미성을 판단하기 위한 유의도 수준은 최저 $p < 0.05$ 로 하였다.

III. 實驗成績

1. 組織檢査 結果

손상 부위의 위치를 확인하기 위해서 學習 및 記憶 實驗이 종료된 다음날 뇌조직을 적출하여 검사하였다. 먼저 80mg/kg의 nembital을 복강 주사하여 動物을 깊이 마취시킨 다음 심장을 통해 0.9% 생리식염수와 10% 포르말린 용액을 차례로 순환시켜 환류시킨다. 환류가 끝나면 動物의 두피와 두개골을 열고 뇌를 적출하여 10% 포르말린 용액에 1시간 정도 담급 조직을 고정시킨다. 고정된 뇌를 냉동 절편기에서 동결하여 40 μ m 두께로 잘라 슬라이드 글라스에 올리고 cresyl violet로 염색을 한다. 염색 후 조직의 사진을 촬영하여 손상 부위를 확인한다.

위의 절차에 따라 뇌손상을 가한 control군과 sample군의 뇌조직을 검사한 結果 control군의 뇌조직은 연구자가 원하는 부위가 제대로 손상된 것으로 판단되었다(Fig. 3). 動物에 따라서 nbM의 배측(dorsal)에 위치하는 internal capsule이 부분적으로 손상된 경우가 있었으나 그 정도가 미약하였기 때문에 자료분석에 그대로 사용하였다.

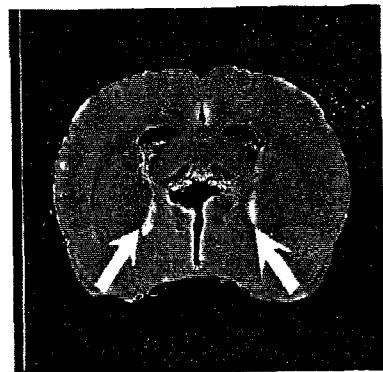


Fig. 3. Sites of electrolytic lesion (coronal section).

2. Morris water maze의 學習成績

실험결과 sham군이 control군과 sample군에 비해서 첫날을 제외한 실험일에서 유의하게 잠재기가 짧았다. Sample군은 control군에 비해 전반적으로 학습성적이 좋은 경향이 있으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table II).

Table II. Latency of Each Session in Morris Water Maze(unit : seconds)

	control group (n=7)	sham group (n=8)	sample group (n=7)	F	Sheffe
1day	53.21(1.79) ^{a)}	54.69(2.28)	59.29(0.71)	1.184	
2day	60.00(0.00)	37.91(3.96)	56.50(1.98)	19.760 **	sham>control, sham>sample
3day	57.79(1.23)	34.47(4.20)	47.54(4.07)	11.189 **	sham>control, sham>sample
4day	56.61(1.96)	26.44(4.44)	49.29(3.66)	19.627 **	sham>control, sham>sample
5day	56.57(2.12)	21.41(3.93)	47.11(4.15)	26.951 **	sham>control, sham>sample
6day	54.18(2.59)	14.53(3.36)	44.93(4.63)	34.282 **	sham>control, sham>sample
7day	51.31(3.52)	13.31(3.28)	41.21(4.86)	26.415 **	sham>control, sham>sample

** p<.01, * p<.05 a): Mean(Standard error)

3. Morris water maze의 기억검사: 파지시간

실험결과 30초 검사에서 sham군이 control군보다 유의하게 오랫동안 머물러 있었다. 그 외에는 30초, 60초 검사 모두에서 sample군이 control군 보다 더 오랫동안 도피대가 있던 곳에 머물러 있는 경향성을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다(Table III).

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

	control group	sham group	sample group	F	Sheffe
30sec	1.27(0.78) ^{a)}	4.81(1.15)	1.93(0.70)	4.278*	sham>control
60sec	1.62(1.32)	5.30(0.98)	3.66(1.96)	1.665	

** p<.01, * p<.05 a): Mean(Standard error)

4. Radial arm maze의 學習成績

실험결과 sham군이 control군보다 6일, 8일, 10일에서 유의하게 학습 잠재기가 짧았고, sham군이 sample군보다 수행성적이 더 좋은 날은 6일째 되는 날이었다. 대체로 유의하지는 않았지만 sample군이 control군에 비해서 수행이 나은 경향성은 있었다(Table IV).

Table IV. Learning Score Measured in the Task Using Radial Arm Maze(unit: seconds)

	contro group (n=13)	sham group (n=8)	sample group (n=12)	F	Scheffe
1day	297.54(2.46) ^{a)}	300.00(0.00)	296.50(2.36)	.433	
2day	247.23(19.86)	187.88(26.05)	252.00(21.05)	2.365	
3day	241.83(20.93)	165.63(23.99)	207.67(21.62)	2.843	
4day	225.69(21.87)	169.25(24.39)	229.50(22.00)	1.876	
5day	210.85(20.38)	172.88(30.10)	184.25(20.32)	.825	
6day	233.00(17.24)	114.63(15.03)	195.08(22.30)	8.637**	sham< control, sham< sample
7day	163.85(18.57)	105.86(8.86)	181.00(20.25)	2.955	
8day	192.62(25.84)	104.43(11.01)	139.42(21.56)	4.247*	sham< control
9day	163.31(21.35)	110.00(14.26)	139.75(18.06)	1.910	

	contro group (n=13)	sham group (n=8)	sample group (n=12)	F	Scheffe
10day	166.46(19.29)	92.00(4.89)	136.42(17.92)	4.303*	sham< control

** p<.01, * p<.05 a): Mean(Standard error)

5. Radial arm maze의 기억검사: 파지시간

실험결과 sham군, sample군, control군의 순으로 오류 횟수는 더 적고, 반응잠재기는 더 짧은 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table V).

Table V. Memory Score Measured in the Task Using Radial Arm Maze

	control group Mean(MS)	sham group Mean(MS)	sample group Mean(MS)	F
Error(no.)	3.0(0.95) ^{a)}	1.0(0.38)	2.25(0.75)	1.325
Latency(sec)	122.0(26.04)	67.87(9.80)	101.67(14075)	1.556

** p<.01, * p<.05 a): Mean(Standard error)

IV. 考 察

AD는 1907년 Alois Alzheimer에 의해 최초로 언급되었는데^{7,13)} 통계적 수치의 차이는 보이나 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^{16,44,45)}.

AD의 대표적인 증상 중의 하나는 記憶力 장애인데¹¹⁾, 記憶이란 개체가 정신 활동에 필요한 정보를 받아들여 뇌 속에 저장하였다가 필요한 때에 의식 세계로 꺼내어 사용하는 능력을 말하는 것이다⁵⁾.

記憶과 관련된 뇌의 해부학적 구조물은 해마(hippoampus), 뇌궁(fornix), 유두체(mamillary body), 특정 부

위의 시상핵(thalamic nuclei) 등 변연계와 상행 망상체(ascending reticular formation) 등으로¹¹⁾, 短期記憶은 편도핵과 해마가 관여하고, 長期記憶은 측두간을 통과하는 하위 측두피질 및 미상핵과 시상침을 연결하는 신경섬유가 관계하고 있다²⁾. 그러나 記憶은 뇌의 어느 한 부위의 독립적인 활동이 아니며, 뇌 안의 많은 신경 회로들이 서로 교신하여 새로운 學習의 자극에 따라 여러 변화를 일으키는 현상이다⁴⁾.

AD의 병인론에 대해서는 아직 확실히 밝혀진 바는 없으나, 이전의 많은 動物實驗 및 臨床研究의 結果를 토대로 최근에는 slow virus의 침범, ACh량의 결핍, 면역계의 이상, aluminum 및 기타 금속물질을 포함한 독성물질의 영향과 유전적, 환경적 영향 등의 가설들이 주로 받아들여지고 있으며, 이러한 다양한 요인으로 인해서 臨床적으로나 병리학적으로 특징적인 양상을 나타낸다^{9,52)}.

병리학적 분포에 있어서는 대뇌피질 신경세포의 소실로 인한 측뇌실의 확장과 뇌위축인데, 특히, 뇌의 측두엽, 전두엽, 두정엽의 일차 연상영(primary association area)이 영향을 받고, 일차 시각영역, 체성 감각영역 및 운동영역은 거의 손상을 입지 않으며, 또한 해마와 편도핵이 심하게 영향을 받는다^{40,53)}. 부가적인 병리학적 변화로서 해마의 추체세포내의 소포들로 이루어진 granulovascular degeneration이 정상 老人에서 보다 훨씬 빈발한다³⁹⁾.

또한 신경화학적 변화에 있어서도 cholinergic system, noradrenergic system, somatostatin, dopamine, serotonin 및 gamma-amino-butyric acid(GABA) 등 neurotransmitter의 수준이 병적으로 낮아진다. 그 중 AD患者에 있어서 presynaptic neuronal marker의 생성에 관여하는 효소, 특히 cholineacetyl transferase(ChAT)의 활성도가 측두엽의 neocortex, 해마와 편도에서 현저히 감소(약 50-90%정도)한다³⁸⁾. 이 ChAT는 choline system 신경전달물질인 acetylcholine 합성에 관여하며, 이는 死後에도 활성도가 거의 변하지 않고 cholinergic neuron에만 매우 특이하게 관여하므로 AD患者의 사후 ChAT를 측정함으로써 cholinergic system의 변화를 관찰하기 용이하다^{15,62)}.

또한 최근의 研究에서는 ACh 분비를 측정하여 AD患者의 臨床의 정황들을 관찰할 수 있는 방법들이 모색되고

있다⁶⁵⁾.

뇌피질에서 콜린성 신경원 세포들은 기저전뇌 콜린성 체계(basal forebrain cholinergic system)라 부르는 전뇌의 기저부에 있는 매우 좁은 영역에 밀집되어 있다. 이 위치의 뉴런들은 대뇌피질과 해마의 여러 영역으로 축색을 보내는데, 이러한 기저전뇌 콜린성 체계는 내측 증격핵(medial septal band), 브로카 대핵의 수직부(vertical limb of the diagonal band), 브로카대(Broca's area), 메이너트 기저핵(nucleus basalis of Meynert : nbM) 등이 있다. 쥐에서 nbM 부위를 파괴하면 대뇌피질에 국한하여 ChAT 활성도가 70% 정도 감소하며, medial septal band, vertical limb of the diagonal band, Broca's area 부위를 파괴하면 해마에서 ChAT 활성도가 70% 정도 감소한다. 이것은 nbM의 신경세포는 피질의 여러 부위와 편도핵에서 끝나는 반면, medial septal band, vertical limb of the diagonal band, Broca's area의 세포체는 해마와 연결된다는 것을 보여준다. 이와 관련하여 최근 AD를 유발한 동물에게 basal forebrain cholinergic system을 자극하거나, 행동 및 藥物實驗을 통하여 治療를 모색하는 實驗들이 많다^{9),64),63)}.

결국 대뇌 피질에서의 ChAT 활성도 감소는 nbM 세포체의 변성에 의한 것임을 시사한다. 또한 이러한 ChAT의 감소는 효소활성도의 변화보다는 cholinergic cell의 감소나 degeneration 때문이라고 보고되고 있다^{12),55)}.

즉, basal forebrain cholinergic system 內의 ChAT 감소는 acetylcholine 감소를 초래하여 記憶力 및 여러 學習 능력 저하와 집중력의 이상을 유발한다^{62),66)}.

또한 basal forebrain cholinergic system의 결함은 AD에서 특징적으로 보이는 삼화성 記憶(episodic memory) 장애를 초래하게 된다²⁰⁾.

AD의 증상을 행동학적 측면에서 보면 記憶力 장애가 가장 현저한 증상으로 보통 초기에 나타난다. 記憶力은 최근의 사건에 대해 손상되어 있으며, 상대적으로 오래된 사건에 대한 記憶은 비교적 잘 유지되고 있다. 점차 병이 진행되면서 記憶力 이외에도 주의집중, 언어기능(어휘선택), 시·공간 지각기능, 실행증(apraxia), 수리계산, 시각, 청각, 후각 등의 지각기능, 문제해결 능력과 판단력 등에

서 장애가 발생한다. 우울증, 성격변화, 감정둔마(apathy), 과민성 등 역시 흔히 동반되는 증상이다. 언어적 능력과 사회적 적응기술은 비교적 오랫동안 유지되기도 한다. 어떤 患者들은 꽤 능란하게 화술을 구사할 수 있어서 가족이나 일반인의 눈에는 정상인 것처럼 보인다. 편집증적 망상이나 착각 및 환각은 병의 후기 단계에서 나타난다. AD 患者들의 절반 정도는 행동학적 장애가 뚜렷하지 않다. 또한 행동학적 장애 역시 患者에 따라 다양하게 나타난다. 어떤 患者들은 시·공간 지각기능은 손상되었으면서도 언어적 기능은 유지되고 있고, 또 어떤 患者들에서는 이와 반대양상을 보이기도 한다. 이런 증상의 다양성(heterogeneity)은 뇌의 어느 부분이 얼마나 심하게 손상되었느냐에 달려 있기 때문이다^{10),52),58)}.

AD를 가지고 있는 患者의 증상 경과를 확일적으로 설명하기는 어렵지만, 대개 제 1기, 2기, 3기로 진행되어 간다(18). 지적 손실이 언제나 운동성 결함보다 앞서서 나타나며, 자세나 보행은 정신적 퇴행이 심해질 때까지 보존된다.

AD의 제1기는 記憶 손상이 주된 단계로, 보통 記憶力 상실과 감각장애, 외모나 일에 대한 무관심, 장소에 대한 지남력의 저하, 감소되는 언어 능력, 시공간 인지능력 상실, 운동신경 장애 등 4가지 증상이 나타난다.

제2기는 착란상태로, 질병의 시작 후 수 년 후에 생기는데, 완전 지남력의 상실이 있고, 이해력 둔마, 안절부절 못하고 읽거나 쓰기의 심한 장애, 실인, 실어, 운동부전, 患者들은 점차 무감각해지고 다른 것들이나 자신의 환경에 덜 관심을 갖게 된다. 그들은 또한 독서, TV 시청, 사회적인 여러 가지 것들에 흥미를 잃고, 수 시간씩 그냥 제자리에 앉아 있곤 한다. 알고 지내던 사람들과 만남이 줄어들고 집안의 소유물이 어지럽혀지거나 단정하지 못하게 된다. 대화는 느려지고 덜 자발적이 된다. 걸음걸이는 느려지고 보폭이 좁아지며 患者들은 가까이 있는 물건을 꼭 잡는다. 때때로 화를 내거나 호전적인 행동을 보인다. 이 시기에 있어서 CT에서는 넓어진 sulci와 커진 ventricle을 나타낸다. EEG에서는 전반적으로 느리게 나타난다. 뇌척수액 검사와 뇌혈관 조영법 검사 結果는 정상이다.

제3기는 중증의 癡呆 단계로, 이자극성, 착어증, 불결한

위생상태, 患者들이 일상생활에 있어서 간단한 행위조차도 할 수 없게 된다. 그들은 도움을 받지 않으면 침대에서 일어나지도 못하고 옷을 입거나 식사를 하거나 화장실에서의 불일을 보기 위해서도 도움을 필요로 한다. 그들은 혼자서는 돌아다니지 못하고 심지어 자신의 집에서조차도 방향을 잃어버린다. 그들은 밤낮으로 혼동스러우며 부절제함이 늘어난다.

일반적으로 AD의 증상은 서서히 진행되는 것이 특징이고, 생존율은 발병 후 약 5-12년 정도로 보고되고 있으며, 마지막 단계에서는 患者들은 침대 위에서만 생활하다가 말이 없고 경직되며 폐렴, 폐혈증, 욕창 등에 의해 생을 마감하게 된다⁽⁴⁰⁾.

痴呆는 治療의 어려움으로 인하여 治療보다는 관리적인 측면으로 다루어지는데, 非藥物적인 治療로써 행동지 요법이 있고, 신경이완제, 진정제, 항불안제 등의 藥物 요법을 시행한다. 그러나 현재로서는 어떠한 항정신성 藥物도 노화에 의한 neuron의 손상이나 퇴행을 원상 복귀시키지는 못하므로 AD의 인지결손을 호전시킬 수 있는 효능이 확립된 藥物은 없으며, 對症治療로서의 항정신성 藥物은 痴呆 患者의 불안, 충동성, 과운동성, 우울 및 망상적 사고의 해소에 도움이 된다^(2,17).

東洋醫學에서는 인간의 수명을 대략 100세에서 120세로 보고 있으며⁽²⁷⁾, 黃帝內經 [靈樞·天年篇⁷⁾]을 보면, “五十歲 肝氣始衰 肝葉始薄 膽汁始減 目始不明 六十歲 心氣始衰故憂悲 血氣懈惰 故好臥 七十歲 脾氣虛 皮膚枯 八十歲 肺氣衰 魂離 故言善誤 九十歲 腎氣焦 四臟經脈空虛 百歲 五臟皆虛 神氣皆去 形骸獨居而終矣”라고 노화의 과정을 서술하고 있는데, 六十歲의 心氣始衰하여 憂悲하고 八十歲에 魄離하여 言善誤라 하여 노화에 따른 정신적인 변화를 설명하고 있으며, 이를 노화와 함께 나타나는 生理的 증상으로 인식하고 있었던 것으로 볼 수 있겠다.

明代 張介賓의 [景岳全書·雜證謨]⁽³⁰⁾의 癡狂癡狀篇에서는 “邪入於陽則狂하며 邪入於陰則痺하니 搏陽則癡疾하며 搏陰則爲陰이라 하였고, 太陽所謂甚則狂하니 癡疾者陽盡在上而陰氣從下하여 下虛上實 故 狂癡疾也라 하였으며 陽明所謂病至則欲登高而歌, 棄衣而走者陰陽復爭而外并於陽故 棄衣而走也라고 하였고, 陽盛則四肢實하니 實則能登高

也하며 熱甚於身 故 棄衣欲走也며 陽盛則使人妄言罵詈不避親疎而不欲食 故 安走也 ……”라 하여 옷을 아무렇게나 벗어 던지고 높은 곳에 오르며 다 주위 사람을 잘 식별하지 못하고 욕을 하는 등 비정상적인 행동을 하는 상황을 설명하고 있다.

清代 陳士鐸의 [石室秘錄]⁽³⁵⁾에서는 呆의 症狀에 관하여 “呆病如痴이니, 而默默不言也하고, 如飢而悠悠如失也하며, 意慾癡而不能하여 心欲狂而不敢하니 有時睡數日不醒하고, 有時坐數日不眠하며, 有時將己身衣服密密縫完하던가, 有時將他人物件深深將掩하며, 如人言即無語而神游하며, 背人言即低聲而泣訴하고, 與之食即厭薄而不吞하다가, 不與食即吞炭而若快하니 ……”라고 하여, 精神, 神志상 현저한 변화를 나타내는 것으로 표현되고 있으며, 治療에는 治痰을 중요시하였다.

또한 錢鏡湖의 [辨證奇聞全書]⁽³²⁾에서는 “人有終日不言不語하고, 不飲不食하며, 忽笑忽歌하고, 忽愁忽哭하며, 與之美饌即不受하고, 與之糞穢即無辭하고, 與之衣不服하고, 與之草木枝葉即反喜하니, 因而爲此呆病이니 不必治也”라고 하여, 역시 정상 사람들의 행동과는 다른 다소 이해되지 않는 행동들을 행함을 표현하고 있다. 治療에는 開鬱逐痰, 健胃通氣, 生胃氣를 중요시하였다.

위 문헌들의 내용에서 痴呆의 病因 病機와 症候에 대해 비교적 자세한 인식은 있었으나 나이와의 연관성에 대한 설명이 없으므로 이것이 전형적인 老人성 痴呆인 AD라 단정할 수는 없다.

또한 痴呆의 인식에 있어 歷代醫家들은 文痴와 武痴로 구별하여 文痴는 癡證의 한 유형으로, 武痴는 狂證의 한 유형으로 보고 있으나^(3,31), 文痴란 抑鬱狀態의 표정이 없는 침묵으로 일관하며, 微動도 하지 않고 슬퍼하거나 울거나 하는 것이며, 武痴란 狂亂狀態로서 고향을 지르거나 絶叫하며 옷을 벗은 채 裸體로 아무데나 들어가고 사람을 識別하지 못하는 것을 말한다.

그리고 東洋醫學의 病證 중 記憶力 장애를 특징으로 하는 ‘健忘’이 痴呆와 症狀의 유사성을 갖는데 黃帝內經 [靈樞·本神篇⁷⁾]에서 “喜忘其前言”이라 하여 최초로 언급하고 있으며, 그 이후의 문헌들에서도 健忘에 대해 思慮過度⁽²⁶⁾, 心腎不交⁽²⁸⁾, 心虛⁽²⁵⁾, 痰⁽³³⁾이 원인이며, 常常喜忘 所

過之事轉盼遺忘, 事有始無終, 言談不知首尾 등의 증상을 유발한다 보았고⁶¹⁾, 治療에 있어서도 養血理脾²⁶⁾, 氣血大補²⁹⁾, 心腎交通²⁸⁾의 治法을 제시하였다. 그러므로 東洋醫學에서는 痴呆를 呆病, 健忘에 근거하여 辨證施治하고 있으며, 현대 東洋醫學에서는 AD형 痴呆는 虛證과 實證으로 나누어 치료하고 있다.^{36,37)}

첫 번째 實驗인 Morris water maze과제는 動物의 공간學習과 記憶을 검사하기 위해 사용되며, 공간정보 이외의 단서들을 통제하기 쉬운 장점이 있다. 이는 주로 長期 記憶 능력을 측정하는 과제로서 動物이 주변에 있는 단서들을 사용하여 記憶하는 능력 즉 공간준거記憶(spatial reference memory)을 측정하는 것이다⁷¹⁾. 이는 인간의 경우 외부에서 일어나는 사실들에 대한 정보를 습득하여 記憶하고, 그 사실들의 시·공간적 위치를 근거로 행동하는 능력에 해당한다. 이 과제에서 動物들은 물로 채워진 커다란 수조(water tank) 내에 숨겨진 도피대(escape platform)를 찾는 것을 學習한다. 動物들은 어떤 근접단서(proximal cue)도 이용할 수 없고, 냄새를 추적단서로 사용하는 것도 불가능하다. 따라서 검사환경에서 이용할 수 있는 단서들의 배열(configuration) 내에서 자신의 위치를 學習하여, 숨겨진 도피대를 찾아야 한다. 수중미로 내의 도피대가 시행에 무관하게 일정한 위치에 설정되었으므로 이 과제의 해결에는 공간준거 記憶이 필요하다²¹⁾.

Morris water maze과제를 통한 기존의 記憶평가 實驗으로, Deupree 등⁴⁸⁾은 흰쥐의 연령 증가에 따라 學習과 記憶 능력이 저하된다고 보고하였다.

Yonemori 등⁷²⁾은 쥐의 초점성 대뇌허혈 이후에 나타나는 空間記憶力의 장애에 대하여 보고하였고, Torre 등⁶⁵⁾은 만성 뇌혈관 부전증의 늙은 쥐의 學習과 記憶 장애가 痴呆와 유사함을 보고하였으며, Clark 등⁴⁶⁾은 androgen양 합성 물질인 AAS(anabolic-androgenic steroid)가 해마체의 변형에 미치는 영향을 평가함에 있어서 空間記憶力의 변화를 측정, 보고하였다. Decker 등⁴⁷⁾은 니코틴에 의한 중격 결손이 쥐의 空間記憶力 저하에 미치는 영향을 보고하였고, Walsh 등⁶⁸⁾은 medial septal band에 IgG 192-saporin을 주사하여 콜린성 체계(cholinergic system)의 기

능저하로 인한 행동학적, 생화학적 변화와 學習 및 記憶에 미치는 영향을 보고하였다. Hickey 등⁵⁰⁾은 Morris water maze가 신경손상에 대한 유용한 實驗 방법이라고 논하였다.

藥物이 Morris water maze學習과 記憶에 미치는 영향에 대해 Yamazaki 등⁷¹⁾은 잠재적인 항痴呆 藥物이 쥐의 손상된 記憶에 미치는 영향을 보고하였고, Aspley 등⁴²⁾은 galanin이 늙은 白鼠의 공간學習과 記憶에 대한 효과와 더불어 cholinergic or serotonergic 신경의 생화학적 변화에 대하여 보고하였다. Smith 등⁶⁴⁾은 AD治療제로 사용하는 P10358(아세틸콜린에스테라제 억제제)의 활동성과 안정성에 대하여 보고하였고, Ogren 등³⁹⁾은 galanin이 basal forebrain cholinergic system을 손상시킨 AD白鼠의 공간學習과 記憶에 효과가 있음을 보고하였다. Fisher 등⁴⁹⁾은 콜린성 작동 물질인 AF102B가 AD動物 모델의 作業記憶 향상에 효과가 있음을 보고하였다.

두 번째 實驗인 radial arm maze과제는 Olton⁶⁰⁾에 의해 고안되었고, 動物은 이 미로를 學習하는 과정에서 어느 미로들에 아직 음식이 남아 있는가와 같은 후각단서를 사용하는 것이 아니라 미로들 사이의 공간관계를 규정하는 심적 표상인 일종의 정신적인 지도를 획득하게 되는데 이를 인지도라고 한다⁶¹⁾. 그러므로, 이 實驗장치는 作業記憶(working memory)의 성질에 대한 특별한 정보를 제공해 주는데, 作業記憶이란 短期記憶의 한 유형으로서 짧고 한정된 시간 내에서만 정보저장이 요구되며 즉시 사라지는 記憶體系이다⁶⁰⁾.

Radial arm maze과제를 사용하여 學習과 記憶에 관한 實驗들을 살펴보면, 記憶하는 시간범위에 대하여 Beatty와 Schavalia⁴³⁾는 動物이 學習 후 4시간, Knowlton 등⁵⁴⁾은 8시간 記憶을 유지하였다고 보고하였다. Bolhuis 등⁴⁴⁾은 學習 후 2시간까지 지수 함수적으로 記憶能力이 감소되었다는 보고를 하였다. 그리고 Williams 등⁷⁰⁾은 기억저장작용을 매개하는 뇌조직으로 nucleus of the solitary tract을 보고하였고, Schacter 등⁶³⁾은 glutamatergic hippocampal-accumbens pathway가 수행정보를 운동계에 전달한다고 보고하였다.

또 Walsh 등⁶⁷⁾은 medial septal band에 IgG 192-

saporin을 주사 하여 콜린성 체계(cholinergic system)의 기능저하와 학습 및 기억에 미치는 영향을 보고하였다. Volpe 등⁶⁰⁾은 5,7-dihydroxytryptamine 을 생후 3일된 쥐에 주사하여 AD와 Korsakoff syndrome과 연관있는 5-HT neuron의 파괴를 유발하였으나, 쥐의 공간학습과 기억에는 영향을 미치지 않았다고 보고하였다.

藥物이 radial arm maze 학습과 기억에 미치는 영향에 대해 McGurt 등⁵⁷⁾은 dopamine계 藥物이 cholinergic medial pathway가 손상되어 야기되는 기억장애를 개선하였다고 보고하였다. Horita 등⁵¹⁾은 thyrotropin releasing hormone (=TRH) 복합체인 MK-771이 ibotenic acid로 medial septal band를 손상시킨 白鼠의 학습과 기억에 관한 영향과 신경화학적 변화를 보고하였고, Magnani 등⁵⁶⁾은 oxiracetam이 항콜린성 藥物인 scopolamine에 의해 야기되는 학습 및 기억장애를 선택적으로 회복시켰다고 보고하였다.

이상과 같이 Morris water maze와 radial arm maze과제는 動物의 공간학습과 기억에 대한 평가의 도구로써 AD의 전형적인 유형과治療법을 찾는 중요한 방법을 제시해준다.

본 실험에서는 麝香蘇合元이 실제 慶熙醫療院 韓方病院 痴呆 클리닉에서 少陰人의 AD治療에 本方劑를 투여하여 좋은 臨床의 效果가 관찰되어²⁴⁾, 이를 實驗적으로 그 효능을 규명하기 위하여, 뇌손상으로 유발된 AD 모델 白鼠의 학습과 기억에 미치는 영향을 관찰하고자 정상적인 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 maze와 radial arm maze과제를 사용하여 白鼠를 일차적으로 학습시키고, 이차적으로 학습에 대한 기억검사를 실시하였다.

Morris water maze과제를 이용한 학습실험결과 sham군이 control군과 sample군에 비해서 첫날을 제외한 실험일에서 유의하게 잠재기가 짧았다. 이것은 nbM손상이 수증미로 학습을 유의하게 방해했음을 시사한다. sample군은 control군에 비해 전반적으로 학습성적이 좋은 경향이 있으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

Morris water maze과제를 통한 기억성적의 관찰에서

는 실험결과 30초 검사에서 sham군이 control군보다 유의하게 오랫동안 머물러 있었다. 그 외에는 30초, 60초 검사 모두에서 sample군이 control군보다 더 오랫동안 도피대가 있던 곳에 머물러 있는 경향성을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

Radial arm maze과제를 이용한 학습 실험결과 sham군이 control군보다 6일, 8일, 10일에서 유의하게 학습잠재기가 짧았고, sham군이 sample군보다 수행성적이 더 좋은 날은 6일째 되는 날이었다. 대체로 유의하지는 않았지만 sample군이 control군에 비해서 수행이 나은 경향성이 있었다.

Radial arm maze를 통한 기억성적의 관찰에서는 실험결과 sham군, sample군, control군의 순으로 오류횟수는 더 적고, 반응잠재기는 더 짧은 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

이상의 實驗 結果로 보아 사향소합원은 Morris water maze와 radial arm maze를 이용한 학습과 기억의 실험에서 그 수행능력의 향상의 경향성을 보여주기는 하였으나 통계학적으로 유의한 결과를 보여주지는 못했다. 향후 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 結 論

nbM을 電氣적으로 損傷시켜 誘發된 AD모델 白鼠의 학습과 기억에 대한 麝香蘇合元의 效能을 규명하기 위하여 Morris water maze와 radial arm maze과제를 이용한 實驗에서 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. Morris water maze과제를 이용한 실험에서는 학습과 기억의 검사에서 sham군은 유의한 결과를 보여주었고, sample군은 control군보다 나은 학습효과의 경향성을 보여주었다.

2. Radial arm maze과제를 이용한 실험에서는 sham군에서 유의한 학습성적을 보여주었고, sample군은 control군보다 나은 학습효과의 경향성을 보여주었다.

이상의 實驗結果로 보아 麝香蘇合元은 nbM을 電氣的으로 損傷하여 誘發시킨 AD모델 白鼠의 學習과 作業記憶의 결합을 改善시키는 유의성은 없으나 경향성은 있는 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 김진수 譯, 피터 두스 著 : 신경국소진단학, 서울, 과학서적센터, pp.199-203, 1992.
2. 박만상 : 정신생물학, 지식산업사, 서울, pp.222-235, 1994.
3. 이봉교 : 증상감별치료, 서울, 정보사, p.122, 123, 1991.
4. 이철우, 이진호 : 뇌와 지능, 서울, 교육과학사, pp. 421-423, 1989.
5. 장현갑 외 7인 : 심리학, 서울, 교육과학사, pp.241-243, pp.247, pp.278-281, 1994.
6. 許浚 : 原本東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.93, 98, 1981.
7. 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, p.174, 175, pp.241-243, 1985.
8. 김보근, 현경철, 김중우, 황의완 : Dementia of Alzheimer Type에 關한 韓醫學的 臨床研究, 동의신경정신과학회지, 9(1):25-43, 1998.
9. 김진수 : Alzheimer씨 치매-개론 및 최신 경향-, 대한정신약물학회지, 2(1):30-42, 1991.
10. 박영춘 : 神經科 영역에서의 痴呆, 대한신경과학회지, 3(1):17-22, 1985.
11. 박종환 : 老人의 기능 상태 평가, 신경정신의학, 34(3) :636-641, 1995.
12. 박종환 : 痴呆의 원인과 治療, 대한정신약물학회지, 3(1):33-40, 1992.
13. 손윤경 : Alzheimer병 신경병리학적 소견과 분자생물학적 연구동향, 계명의대논문집, 16(3):323-338, 1997.
14. 우종인 : 노인성 치매-정의, 분류 및 임상양상, 대한의학협회지, 37(7):772-777, 1994.
15. 우종인의 2인 : 알츠하이머병의 말초생물학적 지표로서 혈청 Alpha-1-antichymotrypsin, 신경정신의학, 35(6):1467-1474, 1996.
16. 우종인 외 6인 : 한국의 한 농촌 지역에 거주하는 老人에서의 痴呆의 유병률, 신경정신의학, 36(1):92-101, 1997.
17. 윤도준 : 老人정신병의 藥物治療, 대한정신약물학회지, 7(2):111-124, 1996.
18. 이근후 : 정신과 영역에서의 痴呆, 대한신경과학회지 3(1):25-27, 1985.
19. 이웅석, 황의완, 김현택, 박순권 : 調胃升清湯이 Alzheimer's disease 모델 백서의 학습과 기억에 미치는 영향, 慶熙韓醫大論文集, 21(1):447-452, 1998.
20. 이종섭, 김찬형 : 에스트로젠과 알츠하이머병, 대한정신약물학회지, 8(1):48-54, 1997.
21. 정봉교 외 2인 : 원취의 내측중격핵 손상이 Morris 수증미로과제의 學習에 미치는 效果, 서울, 한국심리학회지, 5:p.29-44, 1993.
22. 조윤숙, 황의완, 김현택, 박순권 : 行방지황탕이 Alzheimer's disease 모델 백서의 학습과 기억에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 9(1):1-24, 1998.
23. 한일우, 광동일 : Alzheimer병의 증상, 啓明醫大論文集, 16(3):339-347, 1997.
24. 황의완, 김중우, 이조희, 엄효진, 이승기 : 치매에 대한 한의학적 임상연구, 경희의학, 12(2):186-199, 1996.
25. 龔延賢 : 萬病回春, 香港, 香港宇宙出版公司, p.225, 226, 1988.
26. 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.
27. 劉占文 : 中醫養生學, 北京, 上海中醫學出版社, pp.60-66, 1989.
28. 李中梓 : 醫宗必讀, 上海, 上海科學技術出版社, p.323, 324, 1987.
29. 李挺 : 醫學入門(全五卷中二), 서울, 大星文化社, p.183, 1980.
30. 張介賓 : 景岳全書, 서울, 杏林書院, p.445, 1975.
31. 張明進 : 心-胸-神志病辨證論治, 黑龍江科學技術出版社, pp.108-112, 1988.

32. 錢鏡湖 : 辨證奇文全書, 臺北, 甘地出版社, pp.233-235, 1980.
33. 朱震亨 : 丹溪醫集 중 丹溪心法, 北京, 人民衛生出版社, p.359-363, 1993.
34. 陳師文 等編 : 太平惠民和劑局方, 台北, 旋風出版社, p.81, 1975.
35. 陳士鐸 : 石室秘錄(下), 서울, 書苑堂, p.316, 317, 1984.
36. 李曉玲 : 百家論醫, 老年性痴呆從肝論治, 陝西中醫, 16(9): 431, 1995.
37. 張覺人 : 呆從痰治, 上海中醫藥雜誌, 3:20-21, 1995.
38. Bullock BL : Pathophysiology : adaptation and alterations in function 4th edition, Philadelphia, Lippincott, pp.1095-1097, 1996.
39. Smythies JR, Bradely RJ : International review of Neurology(vol.33), San Diego, Academic press, pp. 92-99, 1992.
40. Swash M, Oxbury J : Clinical Neurology(vol.1), New York, Churchill Livingstone, pp.120-129, 1991.
41. American Psychiatric Association : Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias of Late Life, Am J Psychiatry, 154(5) supplement, 1997.
42. Aspley S, Fone KC : 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.
43. Beatty WW, Schavalia DA : Spatial memory in Rats: Time course of working memory and effect of anesthetics, Behavioral and Neural Biology, 28:454-462, 1980.
44. Bolhuis JJ, Bijlsma S, Ansmink P : Exponential decay of spatial memory of rats in a radial maze, Behavioral and Neural Biology, 46:115-122, 1986.
45. Chui H, Zhang Q : Evaluation of dementia : A systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's Practice Parameters, Neurology, 49:925-935, 1997.
46. Clark AS, Mitre MC, Brinck-Johnsen T : Anabolic androgenic steroid and adrenal steroid effects on hippocampal plasticity, Brain Res. 679(1):64-71, 1995.
47. Decker MW, Majchrzak MJ, Anderson DJ : Effects of nicotine on spatial memory deficits in rats with septal lesions, Brain Res. 572(1-2):281-285, 1992.
48. Deupree DL, Turner DA, Watters CL : Spatial performance correlates with in vitro potentiation in young and aged Fischer 344 rats, Brain Res. 554 (1-2):1-9, 1991.
49. Fisher A, Brandeis R, Karton I, Pittel Z, Gurwitz D, Haring R, Sapir M, Levy A, Heldman E : (+/-)-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.
50. Hickey RW, Akino M, Strausbaugh S, De Courtm-MyersGM : Use of the Morris water maze and acoustic startle chamber to evaluate neurologic injury after asphyxial arrest in rats, pediatri Res. 39(1):77-84, 1996.
51. Horita A, Carino MA, Zabawska J, Lai H : TRH analog MK-771 reverses neurochemical and learning deficits in medial septal-lesioned rats, Peptides, 10(1): 121-124, 1989.
52. Katzman R : Alzheimer's disease, N Eng J Med, 314: 964-973, 1986.
53. Katzman R, Saitoh T : advances in Alzheimer's disease, FASEB J, 5:278-286, 1991.
54. Knowlton B, McGowan M, Olton DS : Hippocampal stimulation disrupts spatial working memory even 8th after acquisition, Behavioral and Neural Biology, 44:325-337. 1985.
55. Maciag CM, Logue AR, Tinker WJ, Saydoff JA, Tam SW, Zaczą R : Studies on the role of K⁺, Cl⁻ and Na⁺ ion permeabilities in the acetylcholine

- release enhancing effects of linopirdine (DuP 996) in rat cortical slices, *J Pharmacol Exp Ther*, 271(2): 891-897, 1994.
56. Magnani M, Pozzi O, Biagetti R, Banfi S, Dorigotti L : Oxiracetam antagonizes the disruptive effects of scopolamine on memory in the radial maze, *Psychopharmacology*, 106:175-178, 1992.
57. McGurt SR, Levin ED, Butcher LL : Dopaminergic drug reverse the impairment of radialarm maze performance caused by lesions involving the cholinergic medial pathway, *Neuroscience*, 50(1):129-135, 1992.
58. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM : 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*, 34:939-943, 1984.
59. Ogren SO, Hokfelt T, Kask K, Langel U, Bartfai T : Evidence for a role of the neuropeptide galanin in spatial learning [letter], *Neuroscience*, 51(1):1-5, 1992.
60. Olton DS : Mazes, maps and memory, *American psychologist*, 34:583-596, 1979.
61. Olton DS, Collison C : Intramaze cues and "odor trials" fail to direct choice behavior on an elevated maze, *Animal Learning and Behavior*, 7:221-223, 1979.
62. Roth ME : Advances in Alzheimer's disease, *The Journal of Family Practice*, 37(6):593-607, 1993.
63. Schacter GB, Yang CR, Innis NK, Mogensen GJ : The role of the hippocampal-nucleus accumbens pathway in radialarm maze performance, *Brain Res*, 494(2):339-349, 1989.
64. Smith CP, Bores GM, Petko W, Li M, Selk DE, Rush DK, Camacho F, Winslow JT, Fishkin R, Cunningham DM, Brooks KM, Roehr J, Hartman HB, Davis L, Vargas HM : Pharmacological activity and safety profile of P10358, a novel, orally active acetylcholine esterase inhibitor for Alzheimer's disease, *J Pharmacol Exp Ther*, 280(2):710-720, 1997.
65. Torre JC, Fortin T, Park GA, Butler KS, Kozlowski P, Pappas BA, de Socarras H, Saunders JK, Richard MT : Chronic cerebrovascular insufficiency induces dementia-like deficits in aged rats, *Brain Res*, 582(2) :186-195, 1992.
66. Volpe BT, Hendrix CS, Park DH, Towle AC, Davis HP : Early post-natal administration of 5,7-dihydroxytryptamine destroys 5-HT neurons but does not affect spatial memory, *Brain Res*, 589(2):262-267, 1992.
67. Walsh TJ, Herzog CD, Gandhi C, Stackman RW, Wiley RG : 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.
68. Walsh TJ, Kelly RM, Dougherty KD, Stackman RW, Wiley RG, Kutscher CL : 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.
69. Weiler PG : The public health impact of Alzheimer's disease, *Am J Public health*, 77:1157-8, 1987.
70. Cedric L. Williams, James L. McCaugh : Enhancement of memory processing in an inhibitory avoidance and radial maze task by post-training infusion of bombesin into nucleus tractus solitarius, *Brain Res*, 654:251-256, 1994.
71. Yamazaki M, Matsuoka N, Kuratani K, Ohkubo Y, Yamaguchi I, Ibaraki : FR121196, a potential antedementia drug, ameliorates the impaired memory of rat in the Morris water maze, *J Pharmacol Exp Ther*, 272(1): 256-263, 1995.
72. Yonemori F, Yamada H, Yamaguchi T, Uemura A, Tamura A : Spatial memory disturbance after focal

cerebral ischemia in rat, J Cereb Blood Flow Metab, 16(5):973-980, 1996.

were observed.

=Abstract=

The effects of Sahyangsohapwon on Learning and Memory of AD Rats using Morris water maze and Radial arm maze paradigm

Wei-Wan Whang

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

The effects of Sahyangsohapwon on the enhancement of learning and memory of AD model rats were studied with Morris water maze and radial arm maze. Sample group was electrolytically lesioned on 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 same duration. The following results

In the learning trials of Morris water maze, all three groups were improved in learning capacity as trials were repeated, but the sham group showed more prominent improvement in learning compared with the control group($p < 0.01$).

2. In memory retention test of Morris water maze, the sham group marked more significant improvement statistically in memory retention compared with the control group($p < 0.05$).

3. In the learning of radial arm maze, the sham group shows better learning capacity significantly compared with the control group($p < 0.05$).

With the experimental results above, Sahyangsohapwon can be supposed to have the improving effects on the learning and memory of AD rats induced by electrical injury of nbM.