

동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 12. No. 1. 2001

Chronic Mild Stress로 誘發된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 歸脾湯의 實驗的 研究

이정아, 김종우, 황의완, 꺾소영*, 김민정*, 박은혜*
경희대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실, 고려대학교 심리학과

The effects of Quibitang on an Animal Model of Depression induced by Chronic Mild Stress

Jeong A Lee, Jong Woo Kim, Wei Wan Whang, So Young Kwak*, Min Jung Kim*, Eun Hye Park*
Dept. of Oriental Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Kyunghee University Dept. of Psychology,
Korea University

ABSTRACT

Objective: This study was designed to assess antidepressant effects of Quibitang on an Animal Model of Depression induced by Chronic Mild Stress.

Method: The consumption of 1% sucrose solution and active avoidance learning test were used to evaluate antidepressant effect of Quibitang. The consumption of 1% sucrose solution was measured every week for 8 weeks, and active avoidance learning test was executed after 4 weeks treatment of saline or Quibitang.

Result:

1. The consumption of 1% sucrose solution was significantly reversed in test group (Quibitang-treated group) at 5th, 7th, 8th weeks, but there was no significant change in control group.

2. Chronic Mild Stress was found to suppress the increase of body weight at 5th, 6th, 7th, 8th weeks. Treatment of Quibitang did not enhanced the body weight, but it enhanced the consumption of sucrose solution.

3. In order to measure the learning ability of rat which driven to be depressed, we executed active avoidance test. The result revealed that depressed rat showed impaired acquisition than control group, and the treatment of Quibitang restored the learning activity.

Conclusion: These results suggest that Quibitang may have antidepressant effects on depression induced by chronic mild stress.

Key words : Chronic Mild Stress, Quibitang, depression, animal model

교신저자: 이정아, 서울특별시 서대문구 연희동
194-37 동서한방병원, (02)337-9201,
E-mail: jeonga@hanmail.net

I. 緒論

우울증은 최소 2주 이상 기분의 저하가 지속되는 것이 주 증상인 경우로 우울하고 슬픈 느낌과 함께 흥미 감소, 무쾌감증, 집중력 저하, 주의력 및 사고력 저하, 기억력 장애, 인지장애 등의 기분증상과 식욕저하, 불면, 변비, 성욕감퇴 등 다양한 신체증상을 복합적으로 나타내는 정신과 질환이다^{1,2)}.

韓醫學의 鬱證은 氣가 한곳에 맺혀 머물러 있으며 흩어지지 못하는 것이며, 흔히 七情이 鬱結 되어 오는 경우가 많은데, 이런 경우에는 흔히 기분이 憂鬱하다는 정신적 증상을 나타내게 되므로 본인의 호소가 없더라도 겉에서 보기에 의욕상실, 흥미상실, 침묵, 무기력 등 생기가 없음을 알 수 있다³⁾.

우울증의 실험연구로는 최근에 항우울약물의 작용기전 연구와 생화학적 양상과 행동심리학적 연구가 있으며, 우울증 동물 모델로는 인간의 일상을 잘 모사할 수 있는 경미한 강도의 반복적인 스트레스를 가하여 우울증에 해당하는 행동변화를 유발하는 Willner에 의해 제안된 Chronic Mild Stress(CMS) 모델을 선호하고 있다^{4,5)}. CMS를 수주간 반복할 경우 우울증에 상응하는 자당섭취량의 감소를 보이는데, 이때 다수의 항우울제들은 자당섭취량의 감소를 원래 수준으로 회복시켜 주는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다⁶⁻⁸⁾. 이러한 예측할 수 없는 만성적인 스트레스로 인해 유발된 CMS 우울증 모델은 한의학에서 말하는 欲求不滿이나, 지속적인 憂愁, 지나친 思慮 등이 원인이 되어 氣가 鬱結되어 펼쳐지지 못하여 발생되는 氣鬱症과도 연관성이 있다.

그간 우울증에 대한 한약물의 연구부문으로 이등^{9,10)}과 조등^{11,12)}등은 分心氣飲과 歸脾溫膽湯이 우울증에 대하여 효과가 있음을 보고하였다. 또한 歸脾湯의 실험적 연구논문으로 文¹³⁾은 뇌 catecholamines 함량을, 류¹⁴⁾는 뇌 catecholamines 함량을 지표로 하여 항 스트레스 효과를 보고한 바 있으나, 歸脾湯을 이용한 우울증에 관한 실험적 연구는 시도되지 않았다.

이번 실험에서 사용되는 歸脾湯은 宋代 嚴¹⁵⁾의 【濟生方】에 최초로 기록된 處方으로, 歸脾湯은

補氣益血, 養心健脾 하는 작용으로 思慮過度, 勞傷心脾로 인한 健忘, 怔忡, 或不眠, 發熱 등 精神過度로 인한 諸般 症狀에 두루 응용되고 있고, 鬱症의 病期가 길어진 心血不足, 心脾兩虛 등의 虛症에 사용될 수 있으며 최근 임상적으로 스트레스성 질환에 널리 쓰이고 있어 만성적 스트레스가 가해진 우울증에 유효할 것으로 생각되어 선정하였다.

이에 저자는 歸脾湯의 CMS로 인한 憂鬱症 모델 흰쥐 실험을 통해 자당 섭취량 및 체중의 변화와 능동적 회피과제 실험을 시행한 바 유익한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗

1. 動物 및 藥材

1) 動物

대한실험동물센터에서 공급되는 Sprague-Dawley증 흰쥐 수컷을 피험동물로 이용하였다. 생후 8주된 200-250g의 흰쥐를 구입하여, 일주일 동안 실험실 내 사육실 조건에 적응하도록 하면서, 동시에 핸들링(handling) 절차를 통해 실험자와의 접촉에 익숙해지도록 하였다. 쥐들은 일부 CMS 절차를 제외하고는 항상 1마리씩 개별사육상자(26×20×13cm)에서 지내도록 하였다. 사육실의 온도는 21±2℃, 습도는 40~50%로 유지하였고, 사육실 내 환풍기와 공기정화기를 항상 가동시켰다. 밤과 낮의 주기는 12시간:12시간이 되도록 하되, 야행성인 쥐의 습성을 고려하여, 주로 실험이 진행되는 낮 시간이 밤주기에 해당되도록 조정하였다. 자당용액 섭취량의 측정을 위해 그리고 일부 CMS 절차에 따라 박탈 스케줄이 포함되기도 하였지만, 그 외의 경우에는 물과 먹이를 마음대로 먹을 수 있게 공급해 주었다.

2) 藥材

이 실험에서 사용된 약재는 시중에서 구입하여 정선한 것을 사용하였다. 처방의 내용은 慶熙韓方處方集16)의 1첩 분량을 기준으로 하였다. (단,

1錢은 4.0g 으로 환산함)

Table 1. Contents of Qubitang

韓藥名	生藥名	分量
當歸	(<i>Angelicae gigantis Radix</i>)	4g
龍眼肉	(<i>Longanae Arillus</i>)	4g
酸棗仁炒	(<i>Zizyphi Spinosae Semen</i>)	4g
遠志	(<i>Polygalae Radix</i>)	4g
人蔘	(<i>Ginseng Radix</i>)	4g
黃芪	(<i>Astragali Radix</i>)	4g
白朮	(<i>Atractylodis Rhizoma</i>)	4g
白茯苓	(<i>Poria cocos</i>)	4g
木香	(<i>Saussureae Radix</i>)	2g
甘草	(<i>Glycyrrhizae Radix</i>)	1.2g
生薑	(<i>Zizygiberis Rhizoma</i>)	10g
大棗	(<i>Zizyphi inermis Fructus</i>)	6g
Total amount		51.2g

3) 藥材抽出物의 調製

상기한 처방 약재를 10첩 단위로 전탕 후 냉동 건조하여 분말 상태로 만들어 사용하였다. 약재 1첩당 물(시중에서 판매되는 생수를 이용하였음) 300cc의 비율로 혼합하여 환류냉각장치에서 3시간 동안 가열 후, 1차 전탕액을 얻는다. 이 전탕액을 다시 회전식 진공 플라스크에 넣고 감압농축시켜 2차 원액을 얻는다. 2차 원액은 다시 냉동건조절차를 거쳐 고체 형태의 추출물로 만들어진다. 이 과정에서 약재 1첩 당 13.665g의 추출물이 얻어지게 되며, 추출물은 분쇄기를 이용해 분말상태로 만들어 이용하였다. 실험이 진행되는 동안 분말 상태의 약재는 냉장보관하였다.

4) 藥材抽出物의 投與

일반적으로 성인의 경우, 하루에 귀비탕 2첩이 처방되므로, 성인 평균 체중을 60kg으로 볼 때, 하루 처방량은 27.33g에 해당된다. 성숙한 쥐의 체중을 300g으로 보고, 성인 하루 처방량의 5배에 해당하는 양을 계산하면, 쥐 한 마리 당 1일

투여량은 0.68g이 된다. 따라서 식염수 1cc에 분말 상태의 귀비탕 0.68g을 녹여 액체상태로 만든 후, 액체 투여용 주사기를 이용해 실험동물에게 매일 한 차례 씩 경구투여 하였다. 실험대조집단의 쥐들은 한약물 대신 식염수 1cc를 매일 한 차례 씩 경구투여 받았다. 모든 집단에 있어 한약물 혹은 식염수의 투여는 매일 동일한 시각에 이루어 지도록 하였다.

2. CMS 節次^{5,17,18)}

본 실험에서, 실험동물들은 CMS 처치를 받는 집단과 그렇지 않은 집단으로 나뉘며, CMS 처치 집단은 다시 한약물 처치 집단과 식염수 처치 집단으로 각각 나뉜다. 모두 15마리의 쥐가 실험에 이용되었고, 이중 10마리는 CMS 처치를 받았으며, 나머지 5마리는 CMS 처치를 받지 않았다. CMS 절차에 속한 10마리의 쥐는 CMS 처치 8주 후부터 다시 귀비탕을 투여받는 집단(N=5)과 식염수를 투여받는 집단(N=5)으로 나뉘었고, CMS 처치를 받지 않는 5마리의 쥐들에게는 식염수를 투여해 주었다. 실험에 앞서 쥐들은 48시간 동안 1% 자당 용액에 노출되었는데, 이는 새로운 것을 기피하는 습성을 고려하여 쥐들이 미리 자당 용액에 익숙하도록 하기 위해서이다.

CMS 스케줄이 시작되면서 CMS 절차에 속한 10마리의 쥐들은 Table 2.와 같은 스케줄에 따라 여러 가지 스트레스 상황에 노출되었다. 반면에, CMS 처치를 받지 않는 5마리의 쥐들은 전과 다름없는 사육 조건에서 지내도록 하였고, 자당 용액 섭취량 측정을 위한 박탈을 제외하고는 가능한 스트레스 자극을 최소화시킨 조건에서 생활하도록 배려하였다. 본 실험에 사용된 CMS 절차는 Willner⁵⁾의 것을 참고로 하여 재구성 되었으며, Willner가 도입했던 13종의 스트레스 항목 중 추위와 냄새자극에 대한 노출을 제외한 나머지 11가지 스트레스 항목은 동일하게 적용되도록 하였다. 이들 11가지 스트레스는 1주일 단위로 구성되며, 1주일간의 스트레스 스케줄이 Table 2.에 요약되어 있다.

day time	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday	Sunday
am	water & Food deprivation (20 hours)	soiled cage (15hours)	water deprivation (16hours)	3 times grouped housing (17h)	water & Food deprivation (20h)	cage tilt :45° (17hours)	stroboscope lighting (9hours)
00:00							
01:00							
02:00							
03:00							
04:00							
05:00		stroboscope lighting (9hours)	empty water bottle	cage tilt : 45° (7hours)	stroboscope lighting (9h)	45g restricted access to food (2h)	White noise (5hours)
06:00							
07:00							
08:00							
09:00							
10:00							
11:00							
pm	sucrose test	stroboscope lighting (9hours)	cage tilt : 45° (7hours)	stroboscope lighting (9h)	45g restricted access to food (2h)	White noise (5hours)	
12:00							
13:00	White noise (3hours)	stroboscope lighting (9hours)	cage tilt : 45° (7hours)	stroboscope lighting (9h)	45g restricted access to food (2h)	White noise (5hours)	
14:00							
15:00	soiled cage (15hours)	water deprivation (16hours)	3 times grouped housing (17h)	water & Food deprivation (20h)	cage tilt :45° (17hours)	stroboscope lighting (9hours)	water & Food deprivation (20hours)
16:00							
17:00							
18:00							
19:00							
20:00							
21:00							
22:00							
23:00							

Table 2. Weekly Schedule of CMS Procedures

3. 蔗糖攝取量 및 體重의 測定

세 집단 모두에 대해 매주 한차례씩 1% 자당 용액 섭취량을 측정하였다. 20시간 물·먹이를 박탈한 상태에서 1% 자당용액에 1시간 동안 노출시켰으며, 노출 전과 후의 용기 무게를 기록함으로써 자당용액의 섭취량을 측정하였다. 체중은 매주 1시간 동안의 자당용액 노출이 끝난 후에 측정되었다. 각 집단의 자당 용액 섭취량은 모두 12주 동안 측정되었고, 능동적 회피학습에서의

수행을 알아보기 위한 행동검사는 제 13주 때에 실시하였고, 이때는 자당섭취량을 측정하지 않았다.

4. 能動的 回避學習에서의 學習能力 測定

능동적 회피학습을 위하여 전형적인 왕복상자 (shuttle box) 장치를 이용하였다. 65×32×26cm 규격의 왕복상자는 동일한 크기의 방으로 이분되어 있으며, 방과 방 사이에는 작은 통로가 나 있

고 이 통로에는 내리닫이식 문이 설치되어 있다. 본 실험에서는 이 문을 항상 열어놓은 상태에서 쥐들이 양쪽 방을 마음대로 오갈 수 있게 조치하였다. 양쪽 방 모두 발바닥 전기 쇼크를 가할 수 있도록 바닥이 스테인레스 스틸 격자(grid)로 되어 있고, 여기에 AC 가변전원 전기충격발생기를 연결하여 실험자의 조작에 따라 2.0mA의 전기충격이 가해지도록 장치되어 있다. 각 방의 천정에는 백열전구(24V, 10W)가 설치되어 있어, 바닥에 가해지는 전기쇼크와 함께 불빛 자극이 제시될 수 있도록 장치하였다.

모든 자극통제와 반응기록은 PCL-711 카드의 디지털 입출력 포트를 이용해 IBM 호환 PC로 제어하였고, 이를 위해 Turbo Pascal 6.0으로 컴파일 된 프로그램이 이용되었다.

이와 같은 왕복상자의 한쪽 방에 놓여진 쥐들은 아무런 자극없이 5분 동안 적응하도록 하였고, 이 적응기간 동안 양쪽 방을 마음대로 이동하며 탐색할 수 있었다. 5분간의 적응기간이 끝나면 바로 첫 번째 시행이 시작되는데, 각 시행은 불빛(conditioned stimulus : CS)이 제시된 지 3초 후에 발바닥 전기 쇼크(unconditioned stimulus : US)가 3초동안 제시되는 것이며, 만약 전기쇼크가 제시되는 3초 안에 쥐가 반대편 방으로 이동해 가면 불빛과 전기 쇼크가 동시에 종결되면서 1시행이 끝나게 된다. 전기 쇼크가 주어지는 3초동안 도피하지 못하고 머무르는 경우에는 3초간의 전기쇼크가 종결되면서 불빛도 동시에 종결되도록 하였다. 시행간 간격은 50-70초 사이에서 3초 단위로 컴퓨터 프로그램에 의해 무선탈당되게 하였다. 쥐들은 하루 한 회씩 훈련받았으며, 한 회기는 30시행으로 구성되어 있다. 모두 4일 동안 훈련이 진행되었고, 반복 노출에 따른 성공적 수행의 빈도 증가를 살펴보았다.

쥐들이 왕복상자 안에서 이동할 때마다 양쪽 방에 각각 2개씩 설치되어 있는 photosensor에 의해 쥐들의 위치가 자동 탐지되게 장치하였다. 전기 쇼크가 가해지는 3초 내내 이동이 탐지되지 않으면, 그 시행은 수행 실패로 간주되며, 불빛이 꺼지고 3초 후에 이동이 이루어지면, 이는 전기

쇼크를 일부 경험한 후의 반응으로써 도피반응(escape response)으로 간주되었고, 불빛 제시후 3초 안에 이동했을 경우에는 성공적인 회피반응(avoidance response)으로 간주하였다. 불빛자극 개시 후 3000ms 후에 전기쇼크가 주어졌으므로, 전기쇼크가 주어지는 시점을 기준으로 해서 음의 값은 회피반응을 의미하며, 양의 값은 도피반응을 의미한다. 따라서, 성공적인 회피반응으로 간주되기 위해서는 반응잠재기가 -3000~0 사이의 값이어야 한다.

5. 資料分析

실험에서 얻어진 모든 자료는 윈도우용 SPSS (버전 8.0)를 이용해 통계분석하였다. 세 개 집단에 대해 각 측정치들이 반복적으로 측정되었으므로, 이원 반복 측정 변량분석이 주로 이용되었고, 주효과와 상호작용 효과를 알아본 뒤, 통계적으로 유의한 결과에 대해서는 LSD에 의한 사후검증을 실시하였다. 결과의 유의성 여부는 최소한 95%신뢰구간($p < .05$)에서 판단되도록 하였다.

III. 成績

1. 蔗糖攝取量의 變化

CMS 처치가 자당섭취량에 미치는 영향을 알아보고자, 한약물의 처치 없이 스트레스만 받은 전반 8주 동안의 자당섭취량을 CMS 실험집단(N=10)과 통제집단(N=5)으로 나누어 반복측정 변량분석 하였다. 반복측정의 효과가 유의미 하였으며[F(7,91)=3.08, $p < .01$], 집단 구분의 효과는 통계적으로 유의미 하지 않았다[F(1,13)=3.34, NS]. 그러나 이 둘간의 상호작용은 유의미한 것으로 나타났다. CMS 처치 후반기에 집단간 차이가 두드러짐에도 불구하고, 8주 전체에 대한 변량분석에서 집단간 차이가 나타나지 않은 이유는 CMS 처치 전반기에 CMS 실험집단에서 자당섭취량의 감소가 현저하지 않았기 때문이라고 생각되어, 8주를 전반 4주와 후반 4주로 나누어 별도로 변량분석을 실시해 보았다. 전반 4주에서는

주효과나 상호작용 효과 모두 유의하지 않았던 반면, 후반 4주에서는 집단간 차이가 관찰되었다 [F(1,13)=11.11, p<.01].

CMS 처치 8주 이후부터는 CMS 처치를 계속 유지하면서, 4주동안 귀비탕 혹은 식염수를 투여 해 주었는데, 이 기간에 대한 자당섭취량을 3집단(CMS-식염수, CMS-귀비탕, 통제군, 각 집단 N=5)에 대해 변량분석하였는데, 반복측정[F(3,36)=1.24, NS] 및 상호작용[F(6,36)=.97, NS] 효과는 나타나지 않았고, 집단구분에 따른 효과가 관찰되었다[F(2,12)=17.14, p<.001]. 각 주별로 집단

간 차이를 알아보는 LSD 사후 검증에서는 한약물을 투여한지 제1주째에 CMS 식염수 집단과 CMS 귀비탕 및 통제집단 사이에 유의한 평균의 차이가 관찰되었고(두 경우 모두 p<.01), 한약물 투여 제2주째에는 CMS 식염수 집단과 통제집단 간에 차이가 나타났다(P<.01). 한약물 투여 마지막인 제 4주에도 CMS 식염수 집단과 통제집단 간에 차이가 나타났다(P<.01). 12주에 걸친 자당 용액 섭취량의 변화를 집단별로 Table 3에 표시 하였다.

Table 3. The Change of Sucrose(1%) Consumption in the Three Groups.

(unit: cc)

week group	Before drug treatment								After drug treatment				
	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	11th	12th	
									Quibitang	14.92 Δ	12.04	13.06	13.12
CMS	8.46	10.60	12.46	11.80	10.26	9.91 ^{**}	9.25	9.49 [*]	Saline	8.44 $\Delta\Delta\Delta$	10.17 $\Delta\Delta$	9.08	9.76 $\Delta\Delta$
control	8.94	8.66	8.32	11.40	11.98	17.06	13.22	16.28	control	16.64 $\Delta\Delta\Delta$	13.90 $\Delta\Delta$	13.30	15.26 $\Delta\Delta$

- * : difference between CMS and control before drug treatment (p<.05)
- ** : difference between CMS and control before drug treatment (p<.01)
- Δ : difference among 3 groups after drug treatment (p<.05)
- $\Delta\Delta$: difference among 3 groups after drug treatment (p<.01)
- $\Delta\Delta\Delta$: difference among 3 groups after drug treatment (p<.001)

2. 體重의 變化

한약물 투여 전과 후로 나누어 집단별 체중 변화를 비교해 보았다. 한약물 투여 전 8주에 대한 CMS 실험집단(N=10)과 통제집단(N=5)간의 체중 비교에서, 반복측정에 따른 효과[F(7,91)=379.95, p<.001]와 집단 구분에 따른 효과[F(1,13)=7.13, p<.05]가 모두 유의미 하였고, 상호작용 또한 유의미 하였다[F(7,91)=28.92, p<.001].

한편, 한약물 및 식염수를 투여한 제9주에서

제12주 까지의 체중변화에 대해서는 CMS 쿠비탕 집단, CMS 식염수 집단, 그리고 통제집단으로 나누어 3집단에 대해 변량분석하였다. 반복 측정에 따른 효과가 있었고 [F(3,36)=17.27, p<.001], 집단간 차이가 나타났으며[F(2,12)=5.63, p<.05], 이 둘간의 상호작용 또한 관찰되었다 [F(6,36)=5.32, p<.001]. CMS 실험 집단에서는 식염수 투여 집단이 오히려 소폭의 체중 증가를 나타내었다 (Table 4).

Table 4. The Changes of Body Weight

(unit: gram)

week group	Before drug treatment								After drug treatment				
	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	11th	12th	
CMS	245	276.5 ***	310.5	326.5	342 **	353 **	352.5 ***	358 ***	Quibitang	355	366 △△	363 △	367 △
									Saline	351 △△	385	388 △	403
control	238	256	304	327	369	395	405	413	control	408 △△	415 △△	414	418 △

- * : difference between CMS and control before drug treatment (p<.05)
- ** : difference between CMS and control before drug treatment (p<.01)
- *** : difference between CMS and control before drug treatment (p<.001)
- △ : difference among 3 groups after drug treatment (p<.05)
- △△ : difference among 3 groups after drug treatment (p<.01)

3. 能動的 回避 課題에서의 隨行 比較

모두 4차례에 걸친 능동적 회피과제에서의 수행을 3개 집단에 대해 Kruscal Wallis test 실시한 결과, 처음 3차례의 수행에서는 집단 간 차이가 나타나지 않았고, 마지막 수행에서만 집단간 차이가 관찰되었다[$\chi^2(2)=7.34, p<.05$]. 따라서 마지막 수행에 대해서만 ANOVA 분석을 추가로 실시해 본 결과, 세 집단 간에 유의한 평균의 차이가 나타났다[F(2,12)=4.83, p<.05]. LSD 사후 검증에서는 CMS 식염수 집단이 CMS 쿠비탕 집

단 및 통제집단과 각각 평균의 차이를 나타냈다. Fig. 2에서는 세 집단의 각 회기별 반응 잠재기를 비교하고 있으며, Fig. 3에서는 각 집단별로 회기에 걸친 회피반응의 백분율을 보여주고 있다. Fig. 2,3에서 알 수 있듯이, CMS 식염수 집단은 마지막 회기까지 58%의 회피반응을 보인 반면, 나머지 두 집단은 모두 80% 이상의 회피반응을 보임으로써, CMS 식염수 집단에 비해 능동적 회피학습에서 더 좋은 수행을 했음을 알 수 있다. (Table 5.)

Table 5. Retention Test of Active Avoidance in the Three Groups

(unit: ms)

session	group		
	CMS-Quibitang	CMS-saline	control
1	-58.79	701.81	540.53
2	-384.36	483.21	-368.31
3	-708.69	-338.9	-930.59
4	-891.02	-196.89*	-1013.6

IV. 考 察

韓醫學에서는 인체는 小宇宙로서 精神과 身體는 하나라는 개념 하에 자연의 기운인 六氣의 부조화로 나타나는 六淫과 인체의 정신활동의 표현인 七情의 遍勝이 五臟과 연계되어 인체의 생리적 및 병리적 변화를 야기한다고 생각해왔다¹⁹⁾. 인간의 감정변화의 구체적 표현인 七情은 정상적인 상황하에서는 그 변화에 절도가 있기 때문에 무해하나 만약 喜怒憂思가 지나치면 정신에 과도한 자극을 주어 정상적인 생리변화에 영향을 미쳐 다양한 병리변화를 야기한다. 그러므로 情志가 갑자기 과도하게 되거나, 정신적인 자극이 오랫동안 지속되었을 때 정상적인 정신활동을 잃게 되어 인체의 氣機는 문란해지고 臟腑陰陽氣血이 失調되어 질병이 발생하게 되며 鬱證도 그 중의 하나이다³⁾. 七情이 鬱結되어 나타나는 鬱證은 기분이 우울하고 사람을 싫어하며, 의욕상실, 침묵, 무기력 등의 정신증상과 心下痞滿, 食慾不振, 飲食不和, 不眠 등의 신체증상을 수반하므로, 서양의학의 우울증과 대비할 수 있는 용어로서, 초기에는 氣機가 疏通되지 못해 생기는 諸病症으로 제시되어 다소 포괄적인 의미였으나 차츰 정신적인 증상으로 개념이 귀결되고 있다¹⁹⁾.

鬱에 대하여 【素問·至眞要大論】²⁰⁾에서는 諸氣臍鬱 皆屬於肺라 하여 鬱을 처음 소개하였다.

鬱證의 原因에 대해서, 朱^{21,22)}는 “七情之邪鬱, 寒熱之交侵, 九氣之拂鬱, 雨濕之侵凌, 酒漿之積聚”

의 5가지 原因을 들고 있으며, 葉^{23,24)}은 情志의 鬱結로부터 肝, 脾, 心의 機能失調가 惹起되고 이로부터 다양한 鬱의 症候가 발생한다고 하였다. 實用中醫內科學²⁵⁾에서는 憂思鬱怒(肝氣鬱結)와 憂愁思慮(脾失健運)와 情志過極(心失素養)이 鬱因으로 情志의 鬱結을 細分化 하였다.

鬱證의 治療法에 대하여 【素問·至眞要大論】²⁰⁾에서 木鬱達之, 火鬱發之, 土鬱奪之, 金鬱泄之, 水鬱折之라 하여 五鬱에 대한 治療原則을 제시하였고, 張²⁶⁾은 鬱證의 治療에 있어 實症과 虛症으로 나누어 實症은 疏肝理氣爲主로 化痰, 消食, 利濕, 行血, 清熱之劑를 兼하고 虛症에는 益氣養血爲主로 隨證加減하라 하였다. 中醫內科學²⁷⁾에서는 鬱證의 주요표현이 肝氣鬱滯와 心脾兩虛이니 마땅히 疏通氣機, 補益心脾로 治하고 早期治療하라 하였으며 針 藥物治療 외에도 治病必求於本으로 精神治療가 더욱 중요하다고 하였다.

이상과 같이 情志의 鬱結이 鬱證의 주요 發病因子라는 점을 중시하여 그로 인한 각종 증상들이 우울증과 연관됨을 구체적으로 제시하고 있는 문헌들이 많다²⁷⁻²⁹⁾.

이처럼 韓醫學에서는 일찍부터 감정 스트레스인 七情에 의해 우울증과 관련이 있는 鬱證이 야기될 수 있다고 보았다³⁾. 鬱證 외에 우울증과 유사한 표현을 찾아보면, 巢²⁸⁾의 氣結候, 上氣胸脇支滿候라는 언급이 있으며, 이밖에도 臟燥證, 七氣證, 九氣證^{30,31)} 등이 病理와 症狀이 유사하다.

서양의 정신의학적 분류인 DSM-IV²⁾에서는 주요 우울증 삽화에 대해 “적어도 2주 동안의 우울

기분 또는 거의 모든 활동에 있어서 흥미나 즐거움의 상실이며, 다음 중 최소한 4개의 증상을 경험해야 한다. : 식욕, 체중, 수면, 정신운동, 활동에 있어서의 변화, 감소된 에너지, 무가치감, 죄책감, 생각하고 집중하고 결정 내리기 어려움, 반복되는 죽음에 대한 생각 또는 자살생각 또는 자살계획 및 시도, 입원이 필요할 정도로 기분 장애가 심각하거나 정신증적 양상이 동반된다.”고 정의 내리고 있다.

우울증은 원인에 따라 유전적 소인에 의한 내인성 우울증과 환경적 스트레스에 의한 반응성 우울증으로 구분하는데, 이는 우울증에 선행하여 스트레스와 같은 촉발인자가 있었으나, 없었느냐에 따라 내인성과 반응성으로 구분한 것으로, 스트레스를 우울증 원인의 중요한 인자로 보았다.³²⁾

우울증에 관련된 실험적 연구에 있어서, 초기의 동물실험에서는 주로 강한 강도의 자극을 주는 방법이 선호되었으나, 최근에는 인간의 일상을 더욱 잘 모사할 수 있는 경미한 강도의 반복적인 스트레스를 이용하는 방법이 선호되고 있다.^{5,17,18,33)} Willner, Sampson, Muscat^{5,33,34)}은 인간의 생활 스트레스를 본뜬 시끄러운 소음이나 번쩍이는 불빛, 먹이나 물 제한, 거주환경 악화 등의 스트레스를 동물에 가하여 우울증에 상응하는 증상을 유발하였다. CMS 절차에서는 물·먹이 박탈이나, 사육상자에서의 파트너 교체, 소음과 현란한 조명의 제시 등, 여러 가지 예측할 수 없는 다양한 자극들을 계속해서 제공해 주게 된다. 이러한 스트레스 절차를 수주간 반복하면, 쥐들은 우울증의 대표적 증상이라고 할 수 있는 무쾌감증(anhedonia)에 상응하는 증상으로, 자당 용액의 섭취량에서 상당한 감소를 보이게 된다.^{6,33-36)} 이러한 섭취량의 감소는 아무런 처치를 하지 않을 경우 CMS 절차를 철회하고 난 후에도 수주간 지속되지만,^{7,18)} 항우울제들은 CMS 처치에 따른 자당섭취량의 감소를 원래 수준으로 회복시켜 주는데 효과가 있는 것으로 밝혀졌다.^{7,8,33,34)} Muscat³³⁾ 등은 fluoxetine을, 조⁴⁾ 등은 paroxetine을, Monleon³⁵⁾은 imipramine을, Willner³⁶⁾는 Desmethylinipramine을 이용하여 CMS로 유발된

자당섭취량 감소 및 행동걸손을 정상적으로 회복시킬 수 있음을 증명하였으며, Papp⁸⁾ 등은 CMS 실험에서 실험쥐들의 dopamine변화가 우울증 환자와 유사하다고 보고하였다.

지금까지 스트레스에 대한 韓藥物의 抗스트레스 효과에 대해 많은 연구들이 보고되어 왔다. 이³⁷⁾가 補血安神湯에 대해서, 길³⁸⁾은 分心氣飲에 대해서, 김³⁹⁾은 六味地黃湯, 四物湯, 四君子湯에 대해서, 김⁴⁰⁾은 歸脾溫膽湯에 대해서, 이⁴¹⁾는 香附子八物湯에 대해 연구하여 각각의 韓藥物이 抗스트레스 효과를 나타낸 것으로 보고되었다. 그 중에서 歸脾溫膽湯과 分心氣飲은 抗스트레스 효과에 대한 실험뿐만 아니라, 항우울 효과에 대한 실험도 이루어졌다.⁹⁻¹²⁾

본 실험에 사용된 歸脾湯은 血을 引하여 歸脾케 한다는 의미이며, 歸脾湯이 처음 문헌에 기재된 것은 宋代 嚴의 『濟生方』¹⁵⁾으로서 治思慮過度 勞傷心脾 健忘 怔忡이라고 수록된 후 歷代 醫家들에 의해 思慮過度하고 勞傷心脾하여 怔忡 健忘하고 驚悸 盜汗하며 發熱 體倦하고 食少 不眠하며 或은 脾虛로 血을 能攝하지 못하여 나타나는 血의 妄行症을 治하고 婦人의 經病 帶下를 治하는데 運用되어 왔다.

處方을 구성하는 個別藥物의 내용은 當歸, 龍眼肉, 酸棗仁炒, 遠志, 人蔘, 黃芪, 白朮, 白茯苓, 木香, 甘草, 生薑, 大棗로 구성되었다. 各各의 效能을 살펴보면, 當歸는 甘辛溫하여, 補血和血, 調經止痛, 潤調滑腸하며, 龍眼肉은 甘溫하여, 補益心脾, 養血安神하고, 酸棗仁은 甘酸平하여, 補肝寧心, 斂汗生津하며, 遠志는 苦辛微溫하여, 寧心安神, 祛痰利竅하고, 人蔘은 甘微苦微溫하여 大補元氣, 固脫生津, 安神하며, 黃芪는 甘溫하여, 益衛固表, 利水消腫하고, 白朮은 苦甘溫하여, 補脾益胃, 燥濕和中하며, 白茯苓은 甘淡平하여, 寧心安神하고, 木香은 辛苦溫하여, 行氣止痛, 溫中和胃하며, 甘草는 甘平하여 補脾益氣, 調和諸藥하고, 生薑은 辛溫하여 開鬱散氣, 溫中止嘔하며, 大棗는 甘溫하여 補脾胃, 營養安神한다고 하였다.⁴²⁾

以上の 藥物로 구성된 歸脾湯은 人蔘, 白朮, 黃芪, 甘草로 補脾 益氣 和中하고, 遠志, 酸棗仁,

龍眼肉이 補心 養血 安神하고, 當歸는 滋陰 養血하고, 木香은 理氣 醒脾하며, 茯神은 寧心하며 健脾 益氣하고 補血 養心시키는 작용을 하므로 心悸怔忡, 健忘失眠, 體倦食少, 多夢易驚 등을 治하는 바. 思慮過度로 勞傷心脾하여 나타나는 諸般病症에 사용된다^{43,44}.

歸脾湯을 이용한 실험적 연구로는 文¹³이 尿중 catecholamine의 함량 변화로, 이⁴⁵가 열 스트레스 및 유영 스트레스에 대한 ascorbic acid와의 효능비교로, 류¹⁴는 열 및 유영 stress Guinea Pig의 뇌 catecholamine 함유량 변화측정으로 歸脾湯의 抗스트레스 효과를 밝혔다. 앞서 밝혔던 抗스트레스 효과를 지닌 韓藥物들이 憂鬱症에도 유효한 것으로 나타난 연구들에 근거하여, 여러 연구에서 抗스트레스 효과가 있는 것으로 밝혀진 歸脾湯 또한 스트레스로 유발된 우울증에 유효하리라 예상해 볼 수 있다. 그러므로 憂愁思慮過度가 지속되어 心脾兩虛의 증상을 보이는 심인성, 스트레스성 질환에 응용되는 歸脾湯의 憂鬱症에 대한 치료 효과를 살펴보기 위하여 이번 실험을 시행하였다.

이 실험은 CMS로 유발된 憂鬱症 흰쥐에게 歸脾湯을 투여함으로써, 자당섭취량의 변화를 알아 보았고, 또 다른 평가 방법으로 우울증에 동반되어 나타나는 기억감퇴, 학습능력저하 등을 증명할 수 있는 능동적 회피 학습 수행과제를 歸脾湯 투여후 실시하였다.

CMS 처치를 한 결과 제 3주부터 8주까지 시간이 경과할수록 자당섭취량이 감소함이 관찰되었다. 즉, CMS 처치 초반에는 집단간 차이가 두드러지지 않았으나, CMS 처치가 반복됨에 따라 자당용액 섭취량에 있어 예상했던 효과가 나타났음을 알 수 있다. 이는 李⁹, 車¹², Benelli³⁵, D'Aquila⁴⁶, Monleon³⁵, Papp^{6,8}, Willner³⁷ 등의 보고와 일치한다. 이것으로 CMS 절차를 통해 우울증의 주요증상 중의 하나인 무쾌감증(anhedonia)이 유발됨을 확인할 수 있었다.

한약물 투여후 자당 섭취량의 변화에서는, 한약물의 투여 없이 CMS 처치에 따라 감소된 자당섭취량은 歸脾湯을 투여함에 따라 다시 증가를

보였으며, 이는 歸脾湯이 CMS 처치에 유발된 우울증에 효과가 있음을 뜻한다. 기존의 연구들에서 다수의 항우울제들이 CMS 처치에 따른 자당섭취량의 감소를 원래 수준으로 회복시켜 주는 네 효과가 있었다는 李⁹, 車¹², Benelli³⁵, D'Aquila⁴⁶, Monleon³⁵, Muscat³³, Sampson³⁴ 등의 보고와 일치하는 것이다.

CMS 처치가 체중의 변화에 미치는 영향에 대해서는 CMS 처치 5주째부터 CMS 통제집단과 CMS 처치집단 간에 체중의 유의한 차이가 나타났다. 이는 CMS 처치가 후반으로 갈수록 동물의 일반적인 건강상태에 부정적인 영향을 미칠수 있음을 의미하는 것이다. 이러한 결과는 D'Aquila⁴⁶의 보고와 일치하는 것이다. 그러나, CMS가 체중 증가 양상에 영향을 미치지 않았다는 李⁹, Benelli³⁵, Papp⁶ 등의 보고와는 일치하지 않는다. CMS가 체중 증가에 미치는 영향에 대해서는 여러 보고들에서 차이를 보이고 있으므로 앞으로 지속적인 연구가 필요할 것이다.

한약물 처치가 체중의 변화에 미치는 영향에 대해서는 CMS 처치집단에서 보면 歸脾湯 집단이 식염수 집단에 비해 체중이 더 많이 나가지 않았다. 따라서 歸脾湯이 체중 자체의 증가를 일으켰다고 할 수는 없겠다. 약물처치가 CMS로 인한 자당섭취량의 감소는 회복시켰지만 체중증가에 대해서는 별다른 영향을 미치지 않은 것은 D'Aquila⁴⁶의 보고와 일치하는 것이다.

이번 실험에서 학습능력을 알아보기 위해서 실시한 능동적 회피과제 수행비교에 있어서는 CMS 통제집단에 비해 CMS 처치 집단에서 학습능력이 떨어졌으며, 감소된 학습능력은, 식염수 집단에 비해 歸脾湯 집단에서 효과적인 회복을 보였다. 즉, CMS 처치 이후 歸脾湯의 투여가 저하된 학습 능력을 향상시켰음을 나타낸다. 이에 대하여 조¹¹는 歸脾溫膽湯의 투여가 수동적 회피과제 수행에서 학습능력을 향상시켰다고 보고하였고, 이⁹는 分心氣飲의 투여가 개방장에서의 행동관찰에서 활동량의 증가를 가져왔으며 수동적 회피 과제 실험에서 차이를 나타냈음을 보고하였다.

이상의 실험결과를 분석해 보면, CMS로 유발된 우울증에 歸脾湯이 효과적으로 작용함을 알 수 있다. 즉, 歸脾湯의 투여는 CMS로 유발된 憂鬱症 모델 흰쥐에게서 다른 항우울제를 투여했을 때와 같이 자당섭취량의 증가를 보였으며, 능동적 회피 과제의 실험에서는 CMS 처치 이후 歸脾湯의 투여가 저하된 학습능력을 향상시켰다.

V. 結 論

憂鬱症에 대한 歸脾湯의 효능을 규명하기 위하여 chronic mild stress(CMS)로 유발된 憂鬱症 모델 흰쥐의 자당섭취량의 변화, 체중의 변화, 능동적 회피과제 실험을 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 8주 동안 계속된 CMS 처치는 흰쥐의 자당 용액섭취량을 감소시켰으며, 이후 歸脾湯의 투여는 CMS로 인해 감소된 자당용액 섭취량을 일시적으로 회복시켰다.

2. CMS 처치는 흰쥐의 정상적인 체중 증가를 방해하였으며, CMS 동물에 대한 歸脾湯의 투여가 체중 증가를 유발하지는 않았다.

3. CMS 처치 후 憂鬱症을 야기시킨 흰쥐의 학습능력을 알아보기 위해 능동적 회피과제를 실시한 결과, 통제 동물에 비해 憂鬱症 동물의 학습능력이 떨어졌으며, 이처럼 감소된 학습능력은 歸脾湯의 처치 후 효과적으로 회복되었다.

參 考 文 獻

1. 민성길 : 최신정신의학, 서울, 일조각, pp.199-219, 1998
2. 이근후 外 : 정신장애의 진단 및 통계편람 제4판(DSM-IV), 서울, 하나출판사, pp.419-433, 1995

3. 황의완, 김지혁 編著 : 동의정신의학, 서울, 현대의학서적사, pp.608-611, 1992
4. 조선영, 박순권, 이기철, 김현택, : 스트레스 우울증 동물모델에서 paroxetine의 항우울 효과와 기억증진효과, 대한심신스트레스학회지, 5(1):55-65, 1997
5. Willner P : Animal models as simulation of depression. Trends in Pharmacological Sciences, 12:131-136, 1991
6. Papp M, Willner P, Muscat R : An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress, Psychopharmacology, 104:255-259, 1991
7. Papp M, Moryl E, Willner P : Pharmacological validation of the chronic mild stress model of depression, Eur J.pharmacol 25:296(2):129-136, 1996
8. Papp M, Willner P, Muscat R : Behavioural sensitization to a dopamine agonist is associated with reversal of stress-induced anhedonia, Psychopharmacology, 110(1-2): 159-64, 1993
9. 이승기 : 分心氣飲의 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 2000
10. 이주은 : Chronic Mild Stress로 유발된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 分心氣飲의 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 2000.
11. 조충훈 : 歸脾溫膽湯의 Chronic Mild Stress로 유발된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 2000
12. 차운주 : 憂鬱症모델 흰쥐에 대한 歸脾溫膽湯의 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 2000
13. 문충모 : 歸脾湯의 抗스트레스 효과에 대한 實驗的 考察, 경희대학교 대학원, 1986
14. 류재규 : 歸脾湯과 Ascorbic acid가 열 및 유영 stress Guinea Pig의 뇌 Catecholamine 함유량에 미치는 영향, 경희대학교 대학원, 1994.
15. 嚴用和 : 重訂嚴氏濟生方, 北京, 人民衛生出

- 版社, pp115,117, 1980
16. 慶熙醫療院 : 慶熙韓方處方集, 서울, p.42, 1997
 17. Willner P : The validity of animal model of depression., *Psychopharmacology*, 83, 1-16, 1984
 18. Willner, P. : validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation, *Psychopharmacology*, 134(4): 319-329, 1997
 19. 황의완 : 心身症, 서울,杏林出版社, pp.33-37, 43-49, 1985
 20. 王琦, 外編 : 黃帝內經素問今釋, 北京, 貴州人民出版社, p.369, 432, 1979
 21. 朱震亨 : 丹溪心法附餘, 서울, 大成文化社, pp516 - 526, 1982
 22. 朱震亨 : 丹溪醫集, 北京, 人民衛生出版社, pp344 - 345, 1993
 23. 葉天士 : 葉天士醫學全書, 北京, 中國中醫藥出版社, pp. 157-160, 1996
 24. 葉天士 : 臨證指南醫案, 北京, 華夏出版社, pp.300-307, 1995
 25. 李由臣 : 實用中醫內科學, 서울, 一中社, pp.432-437, 1988
 26. 張介賓 : 景岳全書, 서울, 大成出版社, pp.413-420, 1988
 27. 上海中醫學院 編 : 中醫內科學, 香卷, 商務印書館, pp.188-193, 1983
 28. 巢元方 : 諸病源候論, 서울, 大成文化社, pp.108-111, 1992
 29. 張明淮 外 : 心-腦-神志病辨證論治, 서울, 의성당, pp.69-74, 1988
 30. 전국한의과대학 한방병리학교실편역 : 東醫病理學, 一中社, pp.118-122, 1998
 31. 楊向輝 外 : 金匱要略注釋, 正中書局, 臺北, pp.267
 32. 박찬무, 서경란, 이민규 : 정신질환자들의 역기능적 태도, 스트레스 대처방식 및 우울증상 간의 관계, 정신신체의학, 5(1):31-42, 1997
 33. Muscat R, Papp M, Willner P : Reversal of stress induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline. *Psychopharmacology*, 109, 433-438, 1992
 34. Sampson D, Muscat R, Willer P : Reversal of antidepressant action by dopamine antagonists in an animal model of depression *Psychopharmacology*, 104:491-495, 1991
 35. Benelli A, Filafarro M, Bertolini A, Genedani S: Influence of S-adenosyl-L-methionine on chronic mild stress-induced anhedonia in castrated rats, *Br J Pharmacology*, 127:645-654, 1999
 35. Monleon S, D'Aquila P, Parra A, Simon V, Brain P, Willner P : Attenuation of sucrose consumption in mice by chronic mild stress and its restoration by imipramine, *Psychopharmacology*, 117:453-457, 1995
 36. Willner P, Towell A, Sampson D, Sophokleous S, Muscat R : Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant, *Psychopharmacology*, 93:358-364, 1987
 36. Soubrié P, Martin P, Massol J, Gaudel G: Attenuation of Response to Antidepressants in Animals Induced by Reduction in Food Intake, *Psychiatry Research*, 27:149-159, 1989
 37. 이웅석 : 補血安神湯의 抗 스트레스 효과에 관한 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 1990.
 38. 김재호 : 分心氣飲의 抗스트레스 효과에 관한 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 1990.
 39. 金度淳 : 六味地黃湯 · 四物湯 · 四君子湯의 抗 Stress 效果에 관한 實驗的 比較研究, 慶熙大學校, 大學院, 1995
 40. 김두환 : 歸脾溫膽湯의 抗스트레스에 對한 實驗的 研究, 경희대학교 대학원, 1986.
 41. 이승기, 김종우, 황의완 : 香附子八物湯이 拘束스트레스 環境의 抗스트레스와 免疫反應

- 에 미치는 影響, 서울, 동의신경정신과학회
지, 8(1):81-93, 1997.
42. 上海中醫學院 編 : 中草藥學, 香卷, 商務印書
館, p.42, 222, 227, 325, 355, 460, 480, 511,
520, 524, 525, 570, 1983
43. 전국한의학대학 본초학교실 공편저 : 本草
學, 서울, 永林社, pp 137, 303, 353, 496,
531, 532, 534, 535, 536, 537, 540, 541, 542,
578, 579, 585, 586
44. 蔡仁植 : 國譯醫方集解, 서울, 大成文化社,
pp.56, 1984
45. 이화신 : 열 Stress 및 유영 Stress 에 대한
歸脾湯과 Ascorbic acid의 항 Stress 효능
비교연구, 경희대학교 대학원, 1994
46. D'Aquila P, Monleon S, Borsini F, Brain
P, Willner P : Anti-anhedonic actions of
the novel serotonergic agent flibanserin, a
potential rapidly-acting antidepressant,
Eur. J. Pharmacology, 340:121-132, 1997