

원 저

分心氣飲의 우울증 모델 흰쥐에 대한 실험적 연구

이승기, 김종우¹⁾, 황의완¹⁾, 김현택²⁾, 박소영²⁾, 박은혜²⁾
상지대학교 한방신경정신과, 경희대학교 한방신경정신과¹⁾, 고려대학교 심리학과²⁾

The Effects of *Punsimgi-eum(fenxingqi-yin)* in the Chronic Mild Stress Model of Depression in Rats

Seung-Gi Lee, Jong-Woo Kim¹⁾, Wei-Wan Whang¹⁾, Hyun-Taek Kim²⁾, So-Young Kwack²⁾, Eun-Hye Park²⁾

Department of Oriental Neuropsychiatry, Sang-Ji university, Department of Oriental Neuropsychiatry, Kyunghee university¹⁾,
Department of Psychology, Korea university²⁾

Objectives : The aim of this study was to evaluate the effects of *Punsimgi-eum(fenxingqi-yin)* in rat model of depression induced by chronic mild stress (CMS).

Methods : The change of the consumption of sucrose solution was measured, and the open field test and passive avoidance conditioning test were performed to investigate the anti-depressive effect of *Punsimgi-eum(fenxingqi-yin)*.

Results : The results were as follows: 1. The consumption of sucrose solution was significantly reversed in the test group at 5, 7 and 8 weeks, but there was no significant change in the control group. 2. There was no significant change of body weight after 8 weeks in each group. 3. In the open field test, there was significant increase of exploratory activity in the test group. 4. In the passive avoidance test, the test group showed differences in the maintenance of retention from the control group at the 2-week training-testing interval.

Conclusions : The present results suggest that *Punsimgi-eum(fenxingqi-yin)* has an anti-depressive effect. (*J Korean Oriental Med* 2001;22(3):129-140)

Key Words: CMS(chronic mild stress), *Punsimgi-eum(fenxingqi-yin)*, Consumption of sucrose solution, Open field test, Passive avoidance test

서 론

정서적으로 우울하고 슬픈 느낌 이외에도 활력저하, 집중력저하, 수면장애, 흥미의 감소, 소화장애, 사고력 저하, 자살의 유혹 등이 동반될 수 있는 우울증

은 정신과 영역에서 가장 중요한 질병 중의 하나인데¹⁻³⁾, 한의학에서는 이를 鬱證으로 해석하고 있다⁴⁻⁶⁾.

우울감은 일상에서 겪는 많은 스트레스에 대한 가장 보편적인 반응 중의 하나로 여겨지며⁷⁻⁹⁾, 韓醫學에서도 明代의 徐¹⁰⁾, 張¹¹⁾ 등 많은 醫家들은 감정의 변화로 나타나는 여러 현상인 七情을 鬱證의 주된 發病 因子로 보고 있다.

우울증에 관한 실험적 연구로서, 인간의 일상을 잘 모사할 수 있는 경미한 강도의 반복적인 스트레스를

· 접수 : 2001년 6월 22일 · 채택 : 7월 20일
· 교신저자 : 이승기, 상지대학교 부속 한방병원 신경정신과, 강원도 원주시 우산동 283
(Tel. 033-741-9268, Fax. 033-732-2125, E-mail: kesk@unitel.co.kr)

이용한 chronic mild stress(CMS) 모델은 Willner¹²⁻¹⁶⁾에 의해 제안된 것이다. CMS를 수주간 반복할 경우 실험쥐들은 우울증에 상응하는 자당섭취량의 감소를 보이는데, 이때 다수의 항우울제들은 자당섭취량의 감소를 원래 수준으로 회복시켜 주는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다^{15,17-19)}. 한편 CMS는 피험동물의 행동 및 탐색활동을 감소시키는데, 이는 개방장 실험^{20,21)}을 통해 보고되고 있으며, 우울증 환자들이 흔히 호소하는 기억력 감퇴의 문제를 관찰하기 위한 수동적 회피반응 검사^{22,23)}도 시행되었다.

分心氣飲은 太平惠民和劑局方²⁴⁾에 처음 기재되었는데, 憂愁, 思慮, 怒氣로 인하여 神을 傷했을 때 時候에 구애받지 않고 쓸 수 있으며, 停滯된 氣를 疏通시키고 陰陽을 昇降시키며 三焦를 고르게 조화시키고 脾臟을 和하게 하는 효능이 있다.

그간 分心氣飲을 비롯한 韓藥物의 항스트레스 효과에 대한 보고²⁵⁻²⁷⁾와 鬱證에 대한 문헌적 고찰²⁸⁾은 있었으나 스트레스로 유도된 우울증 모델에 대한 실험적 연구는 보고된 바가 없다.

이에 저자는 分心氣飲의 CMS로 인한 우울증 모델 흰쥐 실험을 통해, 자당섭취량의 변화, 개방장에서의 행동 검사와 수동적 회피과제 실험을 시행한 바 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

재료와 방법

1. 동물 및 재료

1) 동물

대한실험동물센터에서 공급되는 Sprague-Dawley 계통 흰쥐 수컷을 피험동물로 이용하였다¹⁷⁾. 생후 8 주된 200-250g의 흰쥐를 구입하여, 일주일 동안 실험실 내 사육실 조건에 적응하도록 하면서, 동시에 핸들링(handling) 절차를 통해 실험자와의 접촉에 익숙해지도록 하였다. 1주일의 적응기간동안 쥐들은 4마리씩 집단사육상자(42×26×18cm)에서 생활하다가, CMS 절차가 시작되면서부터는 1마리씩 개별사육상자(26×20×13cm)에서 지내도록 하였다. 사육실의 온도는 21±2℃, 습도는 40~50%로 항상 유지되며,

공기정화기와 환풍기가 설치되어 있다. 밤과 낮의 주기는 12시간:12시간이 되도록 하되, 야행성인 쥐의 습성을 고려하여, 주로 실험이 진행되는 낮 시간이 밤주기에 해당되도록 하였다. 실험절차에 따라 예외는 있으나, 그 외의 경우에는 물과 먹이를 마음대로 먹을 수 있게 공급해 주었다.

2) 약재

이 실험에서 사용된 약재는 시중에서 구입하여 정선한 것을 사용하였다. 처방의 내용은 慶熙韓方處方集²⁹⁾의 1첩 분량을 기준으로 하였다. (단, 1錢은 4.0g으로 환산함)

2. 방법

1) 약재추출물의 조제

Herbs	Botanical Name	Dose
桂 枝	<i>Cinnamomi Ramulus</i>	6g
白芍藥	<i>Paeoniae Radix</i>	4g
木 通	<i>Akebiae Caulis</i>	4g
半 夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	4g
青 皮	<i>Aurantii Pericarpium</i>	4g
陳 皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	4g
白茯苓	<i>Hoelen</i>	4g
羌 活	<i>Angelicae Koreanae Radix</i>	4g
桑白皮	<i>Mori Cortex</i>	4g
燈心草	<i>Junci Herba</i>	3g
大腹皮	<i>Arecae Pericarpium</i>	3g
蘇 葉	<i>Perillae Folium</i>	3g
甘 草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	3g
生 薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	3g
大 蓯	<i>Zizyphi inermis Fructus</i>	3g
Total amount		56g

상기한 처방 약재를 3 내지 4첩씩 전탕 후 10첩 단위로 냉동건조하여 분말 상태로 만들어 사용하였다. 우선, 약재 1첩당 물 300cc의 비율로 혼합하여 환류냉각장치에서 3시간 동안 가열 후, 전탕액을 얻는다. 이 전탕액을 다시 회전식 진공 플라스크에 넣고 감압농축시켜 원액을 얻는다. 원액은 다시 냉동건조절차를 거쳐 고체 형태의 추출물로 만들어진다. 이 과정에서 약재 1첩 당 6g의 추출물이 얻어지게 되며, 추출물은 분쇄기를 이용해 분말상태로 만들어 이용하였다. 실험이 진행되는 동안 분말 상태의 약재는 냉장보관하였다.

2) 약재추출물의 투여

분말상태의 추출물을 하루 투여량 만큼씩 식염수에 녹여 액체상태로 만든 후, 액체 투여용 주사기를 이용해 실험동물에게 경구 투여하였다. 하루 평균 分心氣飲 2침이 성인에게 처방되므로, 성인 평균 체중을 60kg으로 볼 때, 하루 처방량은 12g에 해당된다. 성숙한 쥐의 체중을 300g으로 보고 성인 하루 처방량의 5배에 해당하는 양을 계산해 보면, 쥐 한 마리 당 투여되는 추출물은 0.3g이 된다. 이것을 1cc의 식염수에 녹여서 한약액을 만들었다. 실험집단의 쥐들은 매일 1차례씩 1cc의 한약액을 경구투여 받았으며, 실험대조집단의 쥐들은 식염수 1cc를 경구투여 받았다.

3. CMS 절차

본 실험에서, 실험동물들은 우선 CMS 처치를 받는 집단과 그렇지 않은 집단으로 나뉘며, CMS 처치집단은 다시 한약물 처치집단과 식염수 처치집단으로 나뉜다. 3집단 모두 무선할당 방식으로 설정되었으며, 한약물 처치집단과 식염수 처치집단의 무선 할당은 CMS 처치 4주 후에 이루어졌다. 각 집단의 구분 및 실험 절차는 Table 1과 같다.

본 실험에서는 Willner⁽²⁾가 사용한 CMS 전체 절차 중에서, 추위와 냄새자극에 노출시키는 항목이 제외

되었으며, 그 이외의 11가지 스트레스 항목은 동일하게 적용되도록 하였다. 이들 11가지 스트레스는 1주일 단위로 구성되며, 1주일간의 스트레스 스케줄은 Table 2와 같다. 매주 월요일 중 20시간 물·먹이 박탈 직후 체중과 자당섭취량을 측

정하였다. 그 밖의 여러 행동검사들은 금요일과 토요일 중 [학습검사]기간에 실시하였다.

4. 자당섭취량 및 체중의 측정

세 집단 모두에 대해 매주 한차례씩 1% 자당용액 섭취량을 측정하였다. 20시간 물·먹이 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.

5. 개방장에서의 행동검사

CMS 처치가 활동량에 미치는 영향을 알아보기로, 모두 세 차례에 걸쳐 개방장(open field)에서의 행동을 관찰하였다. 우선 CMS 처치에 들어가기 전 개방장에서의 행동을 1차 관찰하고, 이후 4주간의 CMS 처치가 끝난 후에 2차 관찰을 하고, 4주간의 약물 투여 후에 3차 관찰을 실시하였다. 실험에 이용된 개방장은 75×75×30cm 규격의 나무로 만든 상자이며,

Table 1. The Experimental Procedure of Each Group

group \ week	1	2	3	4	5	6	7	8
CMS group (n=19)	CMS only				CMS with <i>Punsimgi-eum</i> (n=9)			
					CMS with saline (n=10)			
no CMS group (n=9)	no CMS							

↑
①

↑
②

↑
③

↑
④

↑
⑤

↑
⑥

- ① 1st test on the open field
- ② 2nd test on the open field and passive avoidance training/retention test
- ③ retention test of passive avoidance
- ④ retention test of passive avoidance
- ⑤ retention test of passive avoidance
- ⑥ 3rd test on the open field and retention test of passive avoidance

Table 2. Weekly Schedule of Chronic Mild Stress Procedures

Day Time	Monday	Tuesday	Wednesday (overday lighting)	Thursday	Friday (overday lighting)	Saturday	Sunday
00:00	water and food deprivation (20 hours)	soiled cage (15 hours)	water deprivation (16 hours)	grouped housing (17 h)	water and food deprivation (20 h)	cage tilt (17 hours)	stroboscope lighting (9 hours)
01:00							
02:00							
03:00							
04:00							
05:00							
06:00							
07:00							
08:00							
09:00							
10:00	sucrose test	stroboscope lighting (9 hours)	empty water bottle	restricted access to food(2 h)	White noise (5 hours)		
11:00							
12:00							
13:00							
14:00							
15:00		White noise (3 hours)	cage tilt (7 hours)	stroboscope lighting (9 h)	[Behavior Test]		
16:00							
17:00							
18:00							
19:00							
20:00							
21:00							
22:00							
23:00							

바닥에는 15cm 간격의 가로·세로선으로 바둑판 모양의 구획이 나뉘어져 있으며, 뚜껑은 관찰이 가능하도록 철망으로 만들어져 있다. 개방장의 한쪽 편에는 15×15×15cm의 작은 상자가 연결되어 있어서, 실험동물이 개방장에 나가기 전 대기하는 출발상자로 이용된다. 출발상자와 개방장 사이는 내리닫이 문을 설치하여, 출발상자 안에 쥐를 넣고 30초 후에 문을 연다. 문이 열린 후 개방장으로 나갈 때까지 걸린 시간을 측정하였다. 이 측정치가 출발잠재기가 되며, 문이 열릴 때부터 꼬리까지 완전히 출발상자를 벗어나올 때까지의 시간으로 정의된다. 이후 5분 동안 개방장에서의 행동을 관찰하였고, 보행활동(locomotion)을

비롯한 대표적 행동들을 기록하였다. 보행활동은 바닥의 구획선을 기준으로 5분 동안 전체 개방장을 가로, 세로로 이동한 빈도로서 기록된다.

보행활동은 개방장을 수직, 수평, 대각선으로 가로 질러 가는 세 가지 경우로 나뉘어 채점되었다. 관찰시에 쥐가 바닥에 그려진 15×15cm의 25개 구획을 지나갈 때마다 구획별로 표시를 하게 되며, 이후 수직, 수평, 대각선을 이루는 구획들의 표시값들을 더하여 각각 수직이동과 수평이동, 그리고 대각선 이동 점수를 구하였다. 예컨대, Fig. 1에서 1-6-11-16-21번에 연속적으로 표시가 된 경우 하나의 수직이동으로 채점되게 된다(Fig. 1).

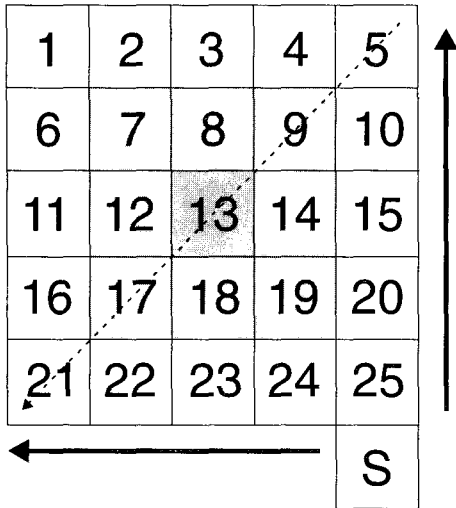


Fig. 1. Locomotion in open-field : movement orientation (three arrows indicate vertical, horizontal, and diagonal orientation) and centering (three colors indicate the divided areas - white;surround, gray;middle, deep gray;core, S,start box).

한편, 개방장 활동 중 쥐의 통과 구획이 어느 위치에 해당되느냐에 따라, 센터링(centering)의 점수를 채점하였다. 개방장의 외곽을 이루는 16개 구획(1,2,3,4,5,6,10,11,15,16,20,21,22,23,24,25번)에서의 이동은 '주변(surround)' 접근이 되고, 가운데 영역에 해당되는 8개 구획은(7,8,9,12,14,17,18,19번) '중간(middle)' 접근에 해당되며, 정중앙의 13번 구획으로의 출입은 '중심(core)' 접근에 해당된다(Fig. 1).

6. 수동적 회피과제에서의 기억능력 측정

CMS처치 4주째 6일차부터 수동적 회피 조건화를 실시하였다. 수동적 회피 조건화는 일종의 처벌 훈련이다. 실험동물들은 전기 충격을 경험했던 어두운 방으로 들어가지 않아야 한다는 것을 학습하게 되고 불빛에 머무르는 것이 오히려 더 낫다는 것을 학습하게 된다. 매 회기마다 쥐들을 수동적 회피 장치에 놓이기 30분 전에 행동관찰실로 옮겨서 안정시킨다. 우선 첫날은 학습과정으로, 실험동물을 회피상자 속에 출입문을 닫은 채 1분간 넣어두었다. 그런 다음,

쥐를 회피상자에서 꺼내 플랫폼 끝부분 난간에 꼬리가 회피 상자쪽으로 향하게 하여 올려놓은 다음, 100W 백열등을 켜고 동시에 회피상자의 출입구를 열어주었다. 이때부터 실험동물이 180°회전하여 상자로 완전히 도피하는데 소요되는 시간을 측정하여 잠복시간 기준치로 하였다. 이와 같은 수동적 회피 훈련을 두 차례 더 반복하고 난 후, 세 번째 시행에서는 실험동물이 어두운 회피상자로 들어가는 즉시 0.25mA, DC의 전기충격을 발바닥에 10초간 가하였다. 전기충격 후 30초 후에 다시 한번 동일한 강도의 전기충격을 10초간 가해 주었다. 두 번째 전기충격을 가하고 나서 30초간 회피상자에 머무르게 한 후 실험동물을 꺼내서 다시 플랫폼의 끝에 올려놓았다. 쥐가 플랫폼에 놓임과 동시에 백열등을 켜고 회피상자의 문을 개방하고, 이때부터 쥐가 180°회전하여 다리와 꼬리가 완전히 들어가는데 소요되는 잠복시간을 측정하였다. 이는 쥐가 2차 전기자극을 경험한 후 40초가 경과하였으므로 40초의 파지(retention) 검사에 해당하며, 전기자극에 대한 회피를 학습하였는지 여부를 확인하기 위한 시행이 된다. 수동적 회피훈련을 실시한 후 나머지 4주 동안 CMS처치와 한약물을 투여하면서 계속 파지 검사를 실시하였다. 수동적 회피 훈련이 1일, 1주일, 2주일, 3주일, 4주일 경과한 시점에서 40초의 파지 검사와 동일한 방법으로 부정적인 기억에 대한 파지 정도를 측정하였다. 쥐가 회피상자로 들어가는데 소요되는 잠복시간은 최대 90초로 정하였다.

7. 자료분석

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

결 과

1. 자당섭취량의 변화

전반 4주 중, 제1주는 자당용액에 대한 적응 기간으로, 이때의 섭취량은 분석에 포함시키지 않았다. 따라서 제2주에서 제4주까지 3주 동안 변화된 자당섭취량에 대해 분석이 이루어졌다. 결과, CMS 처치집단은 시간이 갈수록 자당섭취량의 감소를 보였으나, CMS 비처치집단(n=9)은 반복측정에 따른 변화를 보이지 않았다[집단간 $F(1,26)=4.41, P<.05$]; 집단내 $F(2,52)=6.52, P<.01$; 상호작용 $F(2,52)=6.91, P<.01$].

후반 4주 동안 CMS 처치집단의 경우, 한약물을 투여받는 집단(n=9)과 생리식염수를 투여받는 집단(n=10)으로 나뉘게 되므로, 따라서, 제5~제8주에 대해서는 세 집단에 대한 이원 반복측정 변량분석을 실시하였다. 결과, 반복측정에 따른 차이와[$F(3,75)=4.87, P<.01$], 집단에 따른 차이[$F(2,25)=30.52, P<.001$]가 통계적으로 유의미하였으며, 집단과 반복측정의 상호작용도 있었다[$F(6,75)=14.37, P<.001$]. 후반 4주 측정치에 대해 LSD 방식의 사후검증을 실시한 결과, 제5주에서는 세 집단이 모두 서로 차이를 보였고($P<.001$), 제6주 때에는 세 집단 간에 차이가 없었다. 제7주에서는 식염수 집단이 한약물 집단이나 CMS 비처치집단과 차이를 보였다($P<.05$). 마지막 8주 때에는 다시 세 집단 모두 서로 유의미한 평균의 차이를 보였다($P<.001$)(Fig. 2).

2. 체중의 변화

8주 동안의 체중 측정에서 세 집단은 체중 변화의 차이를 보이지 않았다[$F(2,25)=1.68, n.s.$]. 세 집단 모두 시간 경과에 따라 체중의 증가를 보였으나[F

(7,175)=123.23, $P<.001$], 체중 증가 양상은 집단에 따라 다르지 않았다[$F(14,175)=2.63, n.s.$] (Table 3).

3. 자당섭취량과 체중의 상관관계

약물 투여 전 3주간 동안 CMS 처치집단(n=19)은 체중과 자당섭취량에 있어 상당한 負의 상관을 보였다. Pearson 상관계수로 -.89의 유의미한($P<.05$) 부적 상관이 나타났으며, 이는 CMS 처치 동안 체중은 점차 증가하나, 자당섭취량은 오히려 감소했음을 말해준다. 약물처치가 함께 진행된 후반 4주 동안 한약물 집단(n=9)은 전반 3주와 마찬가지로 -.95의 상당한 負의 상관을 보였다($P<.05$). 한약물 집단의 경우 제5주와 제6주 사이에서 자당섭취량의 급격한 감소를 보이는 동시에 체중의 증가가 다른 기간에 비해 비교적 큰 폭으로 있었던 것을 고려해 볼 때, 이처럼 큰 상관계수는 4주 전반에 걸친 자당섭취량과 체중의 일관된 관계를 말해준다기 보다는 5주와 6주 사이의 극적인 관계가 전체적인 상관계수에 영향을 미쳤기

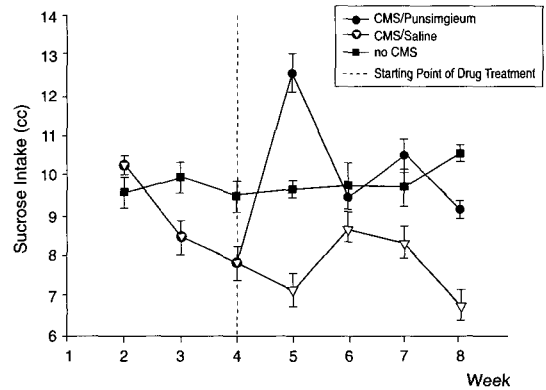


Fig. 2. The effects of *Punsimgi-eum* on sucrose(1%) consumption in CMS (The dotted line represents the starting point of drug treatment in CMS).

Table 3. The Changes of Body Weight

		1주	2주	3주	4주	5주	6주	7주	8주
CMS group	<i>Punsimgi-eum</i>	279.44	272.78	297.22	313.67	317.22	331.67	331.67	329.44
	Saline	286.5	289	303.5	316	313.5	333.3	333.3	330.5
no CMS group		268.33	290.56	311.11	318.67	320	333.33	330.78	334.11

unit=g

Table 4. The Correlation between Sucrose Consumption and Body Weight before and after Drug Treatment

	Before(2~4 weeks)	After(5~8 weeks)
CMS Group	-.894(.02)*	<i>Punsimgi-eum</i> -.95(.05)*
		Saline -.403(.60)
no CMS Group	.46 (.29)	

All values are Spearman correlation coefficient r(p)
* : P < .05

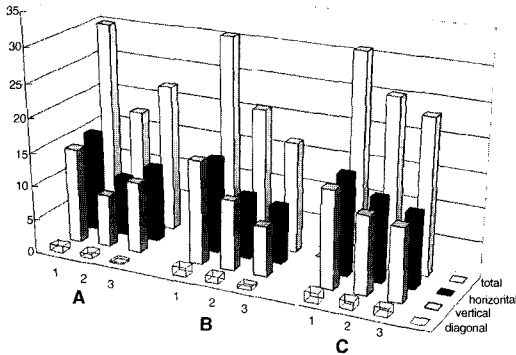


Fig. 3. The effects of drug treatment on locomotion in CMS(Each number on horizontal axis represents repeated exposure to the open-field and each alphabet represents different groups - 1;1st test, 2;2nd test after 4weeks, 3;3rd test after 8weeks of CMS.; A;CMS/*Punsimgi-eum* group, B;CMS/Saline group, C;no CMS group).

때문인 것으로 생각된다. 그밖에 식염수 집단(n=10)과 CMS 비처치집단(n=9)은 전체 기간(2주~8주) 동안 자당섭취량과 체중 간에 유의미한 상관관계를 보이지 않았다(Table 4).

4. 개방장에서의 행동변화

1) 보행 행동의 변화

세 가지 보행행동, 즉 대각선 이동과 수직이동, 수평이동을 모두 합산하여 전체 이동 점수를 구했을 때, 반복측정에 따른 차이와 함께 집단간 차이도 통계적으로 유의미하였다. 전체이동에 대한 LSD 사후검증 결과, 제1차 측정시(CMS 처치전)에는 집단간 차이가 없었고, 제2차 측정(CMS 4주후)에서는 한약물 집단과 CMS 비처치집단(P<.001), 식염수 집단과

Table 5. F-values and Their Significance for Each Movement Orientation

	Vertical movement	Horizontal movement	Diagonal movement	Total movement
Within Subject	17.95**	20.39**	1.85	28.31**
Between Subject	2.36	2.31	.98	4.07*
Interaction	2.19	1.40	.19	2.32

*: P < .05, **: P < .001

Table 6. F-values and Their Significance for Each Approach Behavior

	core	middle	surround
Within Subject	2.69	4.66*	20.01**
Between Subject	1.09	1.83	.64
Interaction	1.29	.74	3.62*

*: P < .05, **: P < .001

CMS 비처치집단(P<.05)이 전체 보행 행동의 차이를 보였다. 제3차 측정(CMS 8주후, 혹은 약물 투여 4주후)에서는 식염수 집단이 한약물 집단(P<.05) 및 CMS 비처치집단(P<.05)과 각각 차이를 보였다(Table 5, Fig. 3).

2) 센터링 행동의 변화

세 가지 접근 행동(주변, 중간, 중심)에 대한 이원 반복측정 변량분석 결과, 중간과 주변 접근에서 반복측정에 따른 차이가 있었고, 집단간 차이는 나타나지 않았다. 주변접근의 경우, 집단과 반복측정의 상호작용이 있었는데, 이는 반복 측정에 따른 센터링 행동의 변화가 집단에 따라 달랐다는 것을 뜻한다. 즉, CMS 비처치집단의 경우, 점점 감소하는 경향을 보였으나, CMS/한약물 집단에서는 감소했다가 다시 증가하는 양상이 관찰되었다(Table 6, Fig. 4).

3) 출발잠재기의 변화

출발상자의 문이 열리고 쥐가 완전히 개방장에 들어설 때까지의 출발잠재기를 측정하여, 이원 반복측정으로 변량분석을 실시한 결과, 반복측정에 따른 효과가 있었으며[F(2,50)=25.18, P<.001], 집단과 반복측정의 상호작용[F(4,50)=4.93, P<.01]과 집단 구분에 따른 효과[F(2,25)=11.86, P<.001]도 통계적으로 유의미하였다. LSD 사후검증 결과, 제1차 개방장 노출(CMS 처치전)에서는 집단간 차이가 없었으나, 2차

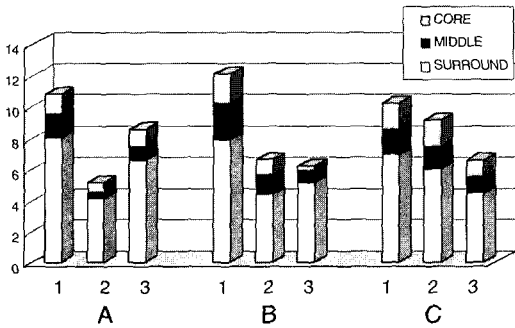


Fig. 4. Comparison of centering behavior among three groups (Each number on horizontal axis represents repeated exposure to the open-field and each alphabet represents different groups - 1;1st test, 2;2nd test after 4weeks, 3;3rd test after 8weeks of CMS.; A;CMS/Punsimgi-eum group, B;CMS/Saline group, C;no CMS group).

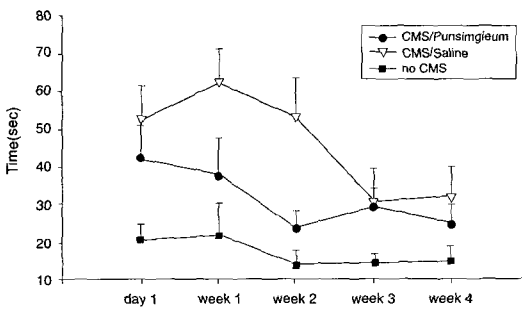


Fig. 6. Retention test of passive avoidance in three groups.

개방장 노출(CMS 4주후)에서는 한약물 집단과 식염수 집단이 CMS 비처치집단과 각각 차이를 보였고, 3차 개방장 노출(CMS 8주후)에서도 한약물 집단과 식염수 집단이 CMS 비처치집단과 각각 차이를 보였다. 이원 변량분석에서 일단 유의미한 차이가 관찰되었으므로, 집단별로 반복측정에 따른 출발잠재기의 차이를 알아보고자, 일원변량분석을 추가로 실시해 보았다. 결과, CMS 비처치집단의 경우, 세 차례에 걸친 측정치에서 유의미한 차이를 보이지 않았으나 [F(2,24)=.78, n.s.], 한약물 집단[F(2,24)=15.05, P<.001]과 식염수 집단[F(2,27)=13.61, P<.001]에서는 차이가 나타났다. 각 집단마다 일원변량분석에 대한 LSD 사후검증을 실시한 결과, 한약물 집단과 식염수

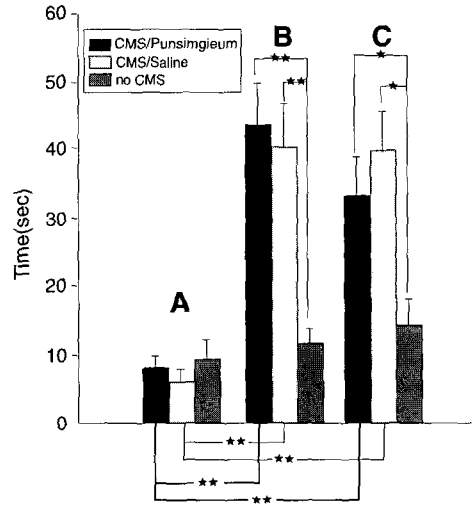


Fig. 5. Comparison of start latency in the open field test among the three groups (A;1st test, B;2nd test, C;3rd test, *<.05, **<.001).

집단 모두에서 1차 측정이 2,3차 측정과 차이가 있었다(P<.001) (Fig. 5).

5. 수동적 회피과제에서의 수행

수동회피 학습을 실시한 1일, 1주, 2주, 3주, 4주 후에 각각 파지 검사를 실시하였다. 이원 반복측정 변량분석 결과, 집단에 따라[F(2,25)=9.27, P<.001], 반복측정에 따라[F(4,100)=4.73, P<.05] 차이가 있었으며, 집단과 반복측정의 상호작용 효과는 관찰되지 않았다[F(8,100)=1.32, n.s.]. LSD 사후검증 결과, 1일 파지 시에는 CMS/식염수 집단이 CMS 비처치집단과 차이를 보였으며(P<.01), CMS/한약물 집단도 CMS 비처치집단과 차이를 보이는 하였으나, 통계적으로 유의하지는 않았다(P=.07). 동일하게 스트레스 처치를 받은 CMS/한약물 집단과 CMS/식염수 집단 간에는 차이가 없었다. 1주일후 파지 검사에서는 CMS/식염수 집단이 CMS 비처치집단과 차이를 보였고 (P<.01), 2주일후 파지검사에서는 CMS/한약물 집단이 CMS/식염수 집단과 차이를 나타냈고(P<.01), 여전히 CMS/식염수 집단은 CMS 비처치집단과 차이

를 보였다($P < 0.001$). 3주일과 4주일 후의 파지 검사에서는 CMS/식염수 집단과 CMS 비처치집단간에만 차이가 있었다($P < 0.05$) (Fig. 6).

고찰 및 결론

鬱證은 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 있다⁴⁶⁾.

鬱에 대해 李³⁰⁾와 冀³¹⁾ 등 많은 醫家들은 ‘맺혀서 풀어지지 않는다(結而不舒也, 結而不散也)’는 뜻으로 해석하고 있다. 徐⁴⁰⁾는 七情의 병으로 鬱證이 됨을 말하였으며, 張⁴¹⁾은 “凡五氣之鬱, 則諸病皆有, 此因病而鬱也”라 하여 精神失調로 인한 氣鬱로 병에 이르고 하였다. 이처럼 韓醫學에서는 일찍부터 감정 스트레스인 七情에 의해 우울증과 관련이 있는 鬱證이 야기될 수 있다고 보았다^{5,6,32)}.

서양의학에서도 스트레스로 인해 우울증이 유도될 수도 있음은 여러 보고를 통해 확인되고 있다. 崔⁷⁾ 등은 지각된 생활스트레스가 우울과 불안에 큰 영향을 미쳤음을 보고하였으며, 박⁸⁾ 등은 우울은 스트레스에 대한 가장 보편적인 반응인데, 원인이 되는 스트레스에 대한 대처 방식에 따라 다양한 양상을 보인다고 하였다. 그리고, 송⁹⁾ 등은 계절성우울증 환자의 DCT(diurnal cortisol test) 검사 결과 72.6%에서 스트레스 상황하에서와 같은 cortisol 분비소견을 보였음을 보고하였다.

스트레스로 우울증을 유도한 CMS 모델은 Wilner¹²⁻¹⁶⁾에 의해 제안된 것으로서, 많은 종류의 약물을 통해 다양한 관측이 가능하다는 점에서 주목받고 있는 실험 방법이다. 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^{14,15)}. CMS 절차에서는 물·먹이 박탈이나, 사육상자에서의 파트너 교체, 소음과 현란한 조명의 제시 등, 여러 가지 예측할 수 없는 다양한 자극들을 계속

해서 제공해주게 된다. 이러한 스트레스 절차를 수주간 반복하면, 쥐들은 우울증의 대표적 증상이라고 할 수 있는 무쾌감증(anhedonia)에 상응하는 증상으로, 자당용액의 섭취량에서 상당한 감소를 보이게 된다^{15,17,19)}. 이러한 섭취량의 감소는 아무런 처치를 하지 않을 경우 CMS 절차를 철회하고 난 후에도 수주간 지속되지만^{13,18)}, 항우울제들은 CMS 처치에 따른 자당 섭취량의 감소를 원래 수준으로 회복시켜 주는데 효과가 있는 것으로 밝혀졌다^{15,17-19)}.

개방장은 여러 가지 용도로 이용될 수 있는 행동 검사 도구인데³³⁾, 우선, 가장 흔하게는 운동량이나 활동량에 대한 지표로 쓰일 수 있으며, 감정적 상태에 대한 지표로서도 이용되어 왔다. 소음이나 빛과 같은 비외상적인 스트레스 자극(CMS)을 만성적으로 일으킬 경우 피험동물의 행동을 감소시키는 것으로 나타났는데, 우울증시 ‘흥미 결여(refractory loss of interest)’와 유사하다^{20,21)}.

수동적 회피반응은 기억증진효과를 검증하기 위한 실험이다^{22,23)}. 수동적 회피 훈련 과정에서 실험동물은 자발적 행동에 대해 즉각적인 처벌을 받게 되는데 일정시간 경과후 재차 동일한 상황에 놓이게 된다. 이때 과거에 있었던 혐오적 사건에 대한 기억은 실험동물이 자발적 행동을 얼마나 억제하느냐로써 측정할 수 있게 된다. 즉, 실험동물들은 처음 놓여진 위치에서 가만히 있는 것으로써 학습과 기억 여부를 보여주게 되는 것이다. 수동적 회피 절차는 학습과 기억의 연구에서 다양한 목적으로 이용되고 있지만, 주로 노화(aging) 연구에서 기억의 결함을 알아보고자 할 때 많이 적용되고 있다^{34,35)}. 본 연구에서는 우울증 환자들이 호소하는 기억력 감퇴^{36,37)}의 문제에 대한 실험적 검증을 위하여 CMS 처치한 쥐에서의 수동적 회피 학습 능력과 기억 능력을 알아보고자 하였으며, 본 연구에서 이용된 수동적 회피 절차는 Essman³⁸⁾ 등의 방법을 응용한 것이다.

分心氣飲은 心胸間의 鬱氣를 풀어준다는 의미이며, 胸膈에 氣가 鬱結하면 水 또한 이에 좇아서 停滯하게 되므로 이것을 分解하여 水道로 順下케 하는 能이 있다하였다^{29,39)}. 分心氣飲이 처음 문헌에 기재된

것은 陳²⁴⁾의 太平惠民和劑局方으로서, 憂愁, 思慮, 怒氣로 인하여 神을 傷해, 男子 및 婦人의 일절의 氣不和가 생기게 되고 抑鬱된 氣가 停滯되어 홀어지지 못해서 胸中에 머물러 소통되지 못하여 心胸痞悶, 胸脇虛脹, 塞不通, 噫氣吞酸, 嘔噦, 惡心, 頭目昏眩, 四肢倦怠, 勞倦, 面色萎黃, 口苦舌乾, 攝食減少, 惑은 大腸虛閉하게 되는 경우, 分心氣飮은 時候에 구애받지 않고 쓸 수 있으며 停滯된 氣를 疏通시키고 陰陽을 昇降시키니 三焦를 고르게 조화시키고 脾臟을 和하게 하여 음식을 먹을 수 있게 한다고 하였다.

그간 分心氣飮을 비롯한 한약물의 항스트레스 효과에 대한 보고는 많이 있었으나^{25,27)}, 스트레스로 유도된 우울증모델과 같은 실험적 연구는 보고된 바가 없다. 이에 임상에서 스트레스성 질환 및 우울증 등에 널리 이용되는 분심기음이 스트레스로 유도된 우울증에도 효과가 있을 것이라는 추정을 하게 되었다.

본 실험 중 자당섭취량의 변화에서, 전반 4주 동안의 CMS로 인한 자당섭취량의 감소와 후반 4주 동안의 실험군들의 자당섭취량의 회복이 확인되었다.

Papp¹⁹⁾ 등은 CMS 처치 후 모델 동물들의 자당섭취가 감소하였으나 항우울제(imipramine, brofaromine, buspirone)의 투여 후 복원되었으며, 항우울제가 아닌 약(haloperidol, chlorprothixene, morphine, amphetamine)을 투여했을 때는 반응이 없었다고 보고한 바 있다. 한편 임상에서는 分心氣飮을 우울증이나 스트레스성 질환의 초기에 많이 쓰며, 만성적으로 나타날 때에는 補血, 安神시키는 처방을 많이 쓴다. 5주에 급격한 효과가 나타나다가 6주에는 감소하고 다시 7, 8주에 완만한 증가를 보인 본 실험 결과는 分心氣飮이 분명한 항우울 효과가 있음을 보여주고 있으며, 아울러 임상과 결부지어 더 연구되어야 할 사안인 것으로 판단된다.

8주 동안의 체중 측정에서 세 집단은 체중 변화의 차이를 보이지 않았는데, Willner¹⁶⁾ 등의 실험에 의하면 CMS로 유도된 무쾌감증이 2차적으로 체중감소를 가져오지는 않는다고 하며, 본 실험에 사용된 Sprague-Dawley계통 흰쥐 수컷들이 생후 8주 상태에서 성장기였다는 점도 감안해야 할 사안이다.

한편 Katz²¹⁾ 등은 개방장 실험에서 CMS자극이 피험동물의 행동을 감소시키고 사람의 우울증과 유사한 내분비의 변화가 나타났으나, 항우울제인 MAOI제를 투여한 결과 만성적 스트레스를 받은 쥐들의 활동력이 회복되었다고 보고하였다. 개방장실험은 매우 단순하며, 실시가 용이하다는 장점이 있지만, 개방장에서 관찰되는 실험동물의 다양한 행동을 어떻게 분류하고 분석하느냐 하는 일관된 기준은 부족한 형편이다. 하지만 개방장에서의 3가지 실험결과 分心氣飮을 투여한 쥐들은 대조군과 비교하여 분명한 행동의 증가를 보였으며, 이는 分心氣飮의 항우울효과에 기인한 것으로 생각된다.

수동적 회피과제의 실험에서는 CMS/식염수 집단, CMS/한약물 집단, CMS 비처치집단의 순으로 파지 시간이 높게 나타났다.

조 등^{22,23)}은 SSRI계 항우울제인 fluoxetine과 paroxetine을 사용한 수동적 회피과제 실험에서, CMS 우울증 모델로 유발한 기억감퇴에 대해 항우울 및 기억증진 효과를 보고한 바 있으나, 본 실험 결과와는 다소 차이가 있다. 이는 행동측정에서 정서, 동기, 활동량 등 다른 상수가 개입할 여지가 있다는 점과 CMS가 불안(anxiety)을 야기하기도 한다는 점⁴⁰⁾을 감안한다면, 불안의 정서에 훨씬 취약한 CMS/식염수 집단의 경우, 공포상황에 대한 학습효과의 개입과 CMS로 인한 활동량의 현저한 저하때문에 마치 기억력이 가장 좋았던 것처럼 나온 것으로 추정된다. 그리고, 이러한 시각으로 볼 때 分心氣飮은 공포에 대한 기억을 오히려 완화시켜 주는 효과를 보였다는 추측도 가능하다. 하지만 기존의 연구들과 다소 차이를 보여 이에 대한 지속적인 연구가 필요한 것으로 생각된다.

이상의 실험결과로 보아 CMS로 유발된 우울증에 分心氣飮이 효과적으로 작용함을 알 수 있다. 즉 分心氣飮의 투여는 CMS로 유도된 우울증 모델 흰쥐에게서 다른 항우울제를 투여했을 때와 같이 자당섭취량의 증가를 보였으며, 개방장에서의 행동관찰에서도 활동량의 증가를 가져왔고, 수동적 회피 과제의 실험에서는 2주일 후에서 CMS/식염수 집단과 차이를 보였다.

참고문헌

1. 민성길. 최신정신의학. 서울:일조각. 1998:199-219.
2. Rehm LP, Tyndall CI. Mood Disorders. In: Sutker PB, Adams HE, eds. Comprehensive handbook of psychopathology. 2nd ed. New York:Plenum Press. 1993:235-261.
3. Winokur G. Unipolar Depression. In: Winokur G, Clayton P, eds. The Medical basis of psychiatry. 2nd ed. Philadelphia:W. B. Saunder Company. 1994:69-86.
4. 王琦. 黃帝內經素問今釋. 서울:성보사. 1983:382, 439.
5. 황의완, 김지혁. 동의정신의학. 서울:현대의학서적사. 1992:608-611.
6. 呂光榮, 劉楚玉. 中醫腦病證治. 北京:科學技術文獻出版社. 1991:72-81.
7. 최영민, 이정호, 이기철. 지각된 스트레스와 스트레스 대처방식이 직장인의 우울과 불안에 미치는 영향. 신경정신의학. 1996;35(6):1376-1385.
8. 박찬무, 서경란, 이민규. 정신질환자들의 역기능적 태도, 스트레스 대처방식 및 우울증상 간의 관계. 정신신체의학. 1997;5(1):31-42.
9. 송인권, 신정호, 박진한. 계절성 우울증의 신경내분비계 소견. 신경정신의학. 1994;33(1):273-280.
10. 徐春甫. 古今醫統大全 上. 北京:人民衛生出版社. 1991:936-943.
11. 張介賓, 景岳全書. 서울:대성문화사. 1988:413-419.
12. Willner P. Animal models as simulations of depression. TIPS. 1991;12:131-136.
13. Willner P. The anatomy of melancholy: The catecholamine hypothesis of depression revisited. Reviews in Neuroscience. 1987;1:77-99.
14. Willner P. The validity of animal model of depression. Psychopharmacology. 1984;83:1-16.
15. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. Psychopharmacology. 1997;134(4):319-329.
16. Willner P, Moreau JL, Nielsen CK, Papp M, Sluzewska A. Decreased hedonic responsiveness following chronic mild stress is not secondary to loss of body weight. Physiol Behav. 1996;60(1):129-134.
17. Marona-Lewicka D, Nichols DE. The Effect of Selective Serotonin Releasing Agents in the Chronic Mild Stress Model of Depression in Rats. Stress. 1997;2(2):91-100.
18. Muscat R, Papp M, Willner P. Reversal of stress induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline. Psychopharmacology. 1992;109:433-438.
19. Papp M, Moryl E, Willner P. Pharmacological validation of the chronic mild stress model of depression. Eur J Pharmacol. 1996;296(2):129-136.
20. Benelli A, Filaferro M, Bertolini A, Genedani S. Influence of S-adenosyl-L-methionine on chronic mild stress-induced anhedonia in castrated rats. Br J Pharmacol. 1999;127(3):645-654.
21. Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. Neurosci Biobehav Rev. 1981;5(2):247-251.
22. 이기철, 조선영, 이정호, 김현택. Fluoxetine과 choline의 병합투여가 경도의 만성적 스트레스 처리한 백서의 수동적 회피학습에 미치는 영향. 신경정신의학. 1998;37(2):371-380.
23. 조선영, 박순권, 이기철, 김현택. 스트레스 우울증 동물모델에서 paroxetine의 항우울효과와 기억증진효과. 대한심신스트레스학회지. 1997;5(1):55-65.
24. 陳師文. 太平惠民和劑局方. 旅風出版社. p.102, 112-113.
25. 이승기, 김종우, 황의완. 香附子八物湯이 拘束스트레스 환귀의 抗스트레스와 免疫反應에 미치는 影響. 동의신경정신과학회지. 1997;8(1):81-93.
26. 김기욱. 分心氣飲과 分心氣飲加味方의 抗 Stress 效果에 對한 實驗的 研究. 서울:경희대학교 대학원. 1994.
27. 조진영, 황의완. 歸脾溫膽湯이 환귀의 抗스트레스와 免疫反應에 미치는 影響. 동의신경정신과학회지. 1995;6(1):1-17.
28. 宋必正, 鄭大奎. 鬱症에 대한 文獻的 考察. 동의신경정신과학회지. 1995;6(1): 107-113.
29. 경희대학교 한의과대학 부속한방병원. 慶熙韓方處方集. 서울:경희대학교 한의과대학 부속한방병원. 1997:80,84.
30. 李梴. 醫學入門. 서울:대성출판사. 1986:336-338.
31. 巽廷賢. 萬病回春. 서울:일중사. 1994:107-110.
32. 黃義完. 心身症. 서울:杏林出版社. 1985:33-7, 43-49.
33. Simson P, Soubrie P. Behavioral studies to differentiate anxiolytic and sedative activity of the

- tranquilizing drugs. In *Modern Problems of Pharmacopsyciatry*. 1979;14:99-143.
34. Gold PE, McGaugh JL, Hankins LL, Rose RP, Vasquez BJ. Age dependent changes in retention in rats. *Experimental Age Research*. 1981;8:53-58.
35. Lippa LS, Pelham RW, Beer B, Critchet DJ, Dean RL, Bartus RT. Brain cholinergic dysfunction and memory in aged rats. *Neurobiology of Aging*. 1980;1:13-19.
36. Degl' Innocenti A, Agren H, Backmam L. Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;97: 182-188.
37. Peselow ED, Corwin J, Fieve RF, Rotrosen J, Cooper TB. Disappearance of memory deficits in outpatient depressive responding to imipramine. *J Affect Disorder*. 1991;21:173-183.
38. Essman WB, Essman SG. Cholinergic mechanism and avoidance behavior: effects of nicotine in mice. *Psychological Reports*. 1971;29:987-993.
39. 矢數道明. 漢方後世要方解説. 대구:東洋綜合通信教育出版部. 1983:169-176.
40. D' Aquila PS, Brain P, Willner P. Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiol Behav*. 1994;56(5):861-867.