

# 加味歸脾湯이 白鼠의 排卵에 미치는 影響

최창민, 홍기철, 김덕님, 김송백, 유심근  
원광대학교 부속한방병원 부인과 교실

## Abstract

### Effects of *Gamiguibitang* on the ovulation in rats

Choe Chang-Min, Hong Gi-Chul, Kim Duck-Nim, Kim Song-Baeg, Yoo Sim-Keun  
Department of Gynecology, College of Oriental Medicine, Wonkwang University

*Gamiguibitang*(GMGBT) is used in amenorrhea and female infertility caused by ovulation disorder. An attempt was made to evaluate the influences of GMGBT on the serum concentrations of FSH, LH, estradiol(E2) and progesterone, the histological and optical changes of ovary of rats.

The results of the study were as follows :

1. Blood FSH level significantly increased in experimental group controlled by four times quantity as compared with control group .
2. Blood LH level increased in experimental group controlled by four times quantity as compared with control group, which showed no efficacy.
3. Blood E2 level increased in experimental group controlled by four times quantity as compared with control group, which showed no efficacy.
4. Blood progesterone level significantly decreased in experimental group controlled by

---

교신저자 : 유심근

전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 익산한방병원

Tel : 063-850-2113

E-mail : cutypuwo2@hanmail.net

접수 : 2003/11/18

채택 : 2003/12/12

double quantity as compared with control group.

5. In optically observations of ovary, weight of ovary significantly increased in experimental group controlled by double quantity as compared with control group
6. In histological observations of ovary, ovulation significantly increased in experimental group controlled by both double and four times quantity as compared with control group.

According to these results, it can be concluded that GMGBT influences the pituitary gland and ovary to increase the ovulation of rats.

**Key Word :** Gamiguibitang(GMGBT), amenorrhea, female infertility, progesterone

## I. 緒 論

歸脾湯은宋代嚴<sup>1)</sup>의《濟生方》에“思慮過度 勞傷心脾 健忘怔忡”를 치료할 目的으로 創方되었으며 그 構成은 白朮, 茯苓, 黃芪, 龍眼肉, 酸棗仁炒 各 一兩, 人蔘, 木香 各 半兩, 甘草炙 各 二錢半, 生薑 五片, 大棗 一枚로 되어있다. 그후 元代의 危<sup>2)</sup>는 嚴<sup>1)</sup>이 言及한 主治症 以外에 思慮傷脾하여 脾가 統血, 攝血하지 못해서 血이 妄行하여 發生하는 吐血, 下血의 治療를 添加하였고 明代의 薛<sup>3)</sup>은 本方에 遠志 및 當歸를 加味하여 驚悸, 盜汗, 心脾作痛, 嗜臥小食, 大便不調, 肢體重痛, 月經不調, 赤白帶下 등을 치료하였으며, 특히 婦人科의 疾患에 다양한 方法으로 活用하였다<sup>4)</sup>.

加味歸脾湯은 薛의 歸脾湯에 梔子, 柴胡 各 一錢을 加味한 處方으로 肝脾鬱怒로 血傷不通한 境遇에 加味歸脾湯을 사용한다<sup>5,6)</sup>. 加味歸脾湯의 構成 藥物중 黃芪, 人蔘은 補氣健脾하고 當歸, 龍眼肉은 養血和營하며 白朮, 木香은 健脾燥濕理氣하여 補하

되 滯하지 않도록 하며 茯苓, 遠志, 酸棗仁은 健脾利濕, 養心安神하고 炙甘草, 生薑, 大棗는 和胃健脾한다. 梔子는 清熱瀉火, 涼血解毒하고 柴胡는 解表解熱, 疏肝解鬱의 작용을 한다<sup>7,8)</sup>. 그러므로 加味歸脾湯은 肝脾鬱怒로 인해 不妊이 되는 것을 다스린다.

肝은 疏泄을 主管하고 藏血하며 條達을 좋아하고 抑鬱을 싫어한다. 평소에 鬱憤이 많아 肝氣가 鬱結되면 疏泄機能이 失常하고 血海가 蓄溢을 失度하여 衝任이 失調되면 月經先後無定期, 經行乳脹, 痛經, 閉經, 不孕症 등이 發生한다. 脾는 氣血運化의 根源으로 水穀精微를 運化하여 全身에 供給하고 血液을 統攝한다. 平素에 脾胃가 虛弱하거나 勞倦이 過多하고 飲食傷이 있거나 久病으로 脾氣가 虛弱하면 氣血生化의 根源이 不足하게되어 氣血이 虛弱해지므로 月經後期, 月經過少, 閉經 등이 發生한다. 특히 肝의 疏泄機能은 脾胃의 運化와 氣機의 升降에 도움을 받아 疏通되므로 肝의 疏泄機能이 失調되면 木鬱剋土하여 肝鬱脾虛가 된다<sup>9)</sup>. 七情 특히 怒鬱이 肝脾經에 鬱結되면 氣滯에 의해 血瘀하고 오래 되면 鬱火가 招來되므로 月經不通이 오게

되고 月經이 順調롭지 못함이 持續되면 妊娠이 困難하게 된다.

不妊症은 結婚한 夫婦가 1年內에 正常的인 夫婦生活을 營爲하는데도 妊娠이 되지 않는 境遇를 말하는 것으로, 모든 夫婦의 10-20%(約15%)에서 不妊症을 呼訴하고 있다. 過去에 한 번도 妊娠해본 經驗이 없는 境遇를 原發性 不妊症이라 하고, 한 번이상 妊娠의 經驗이 있던 夫婦가 妊娠이 되지 않으면 續發性 不妊症이라 하며<sup>10~15)</sup> 不妊症의 原因은 排卵要因, 子宮頸管要因, 卵管要因, 子宮要因, 腹腔要因 등<sup>10~12,15)</sup> 으로 나누고 있다. 原發性 不妊症과 類似的한 名稱은 《脈經》<sup>16)</sup>의 “無子” 《備急千金要方》의 “全不產”등이고, 續發性 不妊症은 《備急千金要方》의 “斷緒” 등이다<sup>17~20)</sup>.

國內에서 韓藥材를 利用하여 排卵과 卵巢에 미치는 影響을 觀察한 實驗的 研究에서 尹<sup>21)</sup>은 四製香附子가, 金<sup>22)</sup>은 開鬱種玉湯이 血中 FSH, LH의 濃度를 增加시키며, 尹<sup>23)</sup>은 覆盆子가, 尹<sup>24)</sup>은 香附子가 卵胞發育을 增加시키며, 남<sup>25)</sup>은 附益地黃丸이, 徐<sup>26)</sup>는 調經種玉湯이, 崔<sup>27)</sup>는 毓麟珠가 抑制된 卵胞의 成熟과 排卵을 增加시킨다고 각각 보고하고 있으나 加味歸脾湯에 관한 實驗的 研究은 아직 接하지 못하였다.

이에 著者는 肝脾鬱怒로 血傷不通하여 發生하는 不妊症에 活用할 수 있는 加味歸脾湯을 白鼠에 經口投與하고 卵胞刺戟호르몬(follicle stimulating hormone, FSH), 黃體形成호르몬(luteinizing hormone, LH), Estrogen(E2), Progesterone의 血中 濃度를 測定하였으며 卵胞成長過程(folliculogenesis)과, 兩側 卵巢를 摘出한 후에 組織學的 檢索을 통하여 有意性있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 實驗材料 및 方法

### 1. 材料

#### 1) 動物

動物은 3週齡의 Sprague-Dawley계 암컷을 다물연구소에서 購入하여 充分한 營養供給과 함께 實驗室에 適應시킨 후, 體重이 160-180g 되었을 때 實驗에 利用하였다.

#### 2) 藥物

本 實驗에 使用된 藥材들은 圓光大學校 韓醫科大學 附屬韓方病院에서 購入후 良質의 것을 精選하여 使用하였으며 處方構成은 黃<sup>28)</sup>의 《方藥合編》에 準하였다.

### Prescription of Gamiguibitang(GMGBT)

韓藥名	生藥名	重量(g)
當歸	Amgelicae gigantis Radix	4
龍眼肉	Longane Arillus	4
酸棗仁(炒)	Zizyphi Semen	4
遠志	Polygalae Radix	4
人蔘	Ginseng Radix	4
黃芪	Astragali Radix	4
白朮	Macrocephalae Rhizoma	4
白茯苓	Poria	4
木香	Helenii Radix	2
甘草	Glycyrrhizae Radix	1.2
梔子	Gardeniae Fructus	4
柴胡	Bupleuri Radix	4
生薑	Zingiberis Rhizoma	4
大棗	Zizyphi Fructus	4
總量		51.2

## 2. 方法

### 1) 檢液의 製造

加味歸脾湯 10貼 分量인 512g을 환저플라스크에 蒸溜水 2,000ml와 함께 넣은 다음, 2時間동안 電熱器로 煎湯시킨 후, 濾過하여 1,400ml를 얻어 3,000rpm으로 遠心分離하였다. 이 때에 上澄液 1,310ml를 얻어 30℃에서 減壓乾燥器로 24時間 乾燥시켜 600ml의 褐色濃縮液을 얻었다. 이것을 原液으로 삼아 4℃ 冷藏庫에 保管하여 實驗에 使用하였다.

### 2) 實驗群의 設定과 檢液의 投與

白鼠의 月經週期가 約 3-4日인 點을 勘案하여 檢液의 投與 始作 3日前에 estradiol 1mg/kg을 臀部에 皮下注射하여 性週期를 一定하게 調節하고 實驗에 使用하였다.

各 群에 7마리씩 配定하여 實驗群과 對照群으로 나누고 實驗群은 estradiol 投與 4日째부터 加味歸脾湯 2倍 用量과 4倍 用量을 各各 7日間 每日 1回(15:00) 經口投與하였고 對照群은 同一한 條件下에서 同量의 生理食鹽水를 經口投與하였다.

### 3) 採血

血液의 採取는 加味歸脾湯 投與 8일째 되는 날에 白鼠를 ether로 麻酔하고 胸腔과 腹腔을 切開한 뒤 5ml 注射器를 利用하여 下大靜脈에서 全血을 採血하였다. 血液은 抗凝固劑가 含有된 tube에 넣은 후, 室溫에서 20-30分間 放置한 다음에 3000rpm으로 15分間 遠心分離하고 上層에 모아진 血清을 取하여 LH와 FSH, Estrogen, Progesterone 濃度를 測定하였다.

### 4) 血中 호르몬 含量의 測定

#### (1) FSH 含量

血中 FSH의 含量은 double antibody 125I radioimmunoassay法으로 測定하였다. 遠心分離하여(1000×g, 15分) 얻은 血清 400 $\mu$ l를 FSH 抗體와 結合하여 37℃ 恒溫 水槽內에 120分間 反應시킨 後, [125I] 로 標識된 FSH를 加하고 다시 4℃로 冷却한 polyethylene glycol precipitaing 溶液 1ml를 加하며 이를 15分間 遠心分離하여 沈澱物內의 放射能을 gamma counter(Packard, Auto Gamma 5,550)를 利用하여 測定하였다.

#### (2) LH 含量

血中 LH의 含量은 double antibody 125I radioimmunoassay法으로 測定하였다. 遠心分離하여(1000×g, 15分) 얻은 血清 400 $\mu$ l를 LH 抗體와 結合하여 37℃ 恒溫 水槽內에 120分間 反應시킨 後, [125I] 로 標識된 LH를 加하고 다시 4℃로 冷却한 polyethylene glycol precipitaing 溶液 1ml를 加하며 이를 15分間 遠心分離하여 沈澱物內의 放射能을 gamma counter(Packard, Auto Gamma 5,550)를 利用하여 測定하였다.

#### (3) Estrogen 含量

血中 estrogen의 含量은 double antibody 125I radioimmunoassay法으로 測定하였다. 遠心分離하여(1000×g, 15分) 얻은 血清 400 $\mu$ l를 estrogen 抗體와 結合하여 37℃ 恒溫 水槽內에 120分間 反應시킨 後, [125I] 로 標識된 estrogen를 加하고 다시 4℃로 冷却한 polyethylene glycol precipitaing 溶液 1ml를 加하며 이를 15分

間 遠心分離하여 沈澱物內的 放射能을 gamma counter(Packard, Auto Gamma 5,550)를 利用하여 測定하였다.

(4) Progesterone 含量

血中 progesteron의 含量은 double antibody 125I radioimmunoassay法으로 測定하였다. 遠心分離하여(1000×g, 15분) 얻은 血清 400μl를 Progesterone 抗體와 結合하여 37°C 恒溫 水槽內에 120分間 反應시킨 後, [125I] 로 標識된 Progesterone을 加하고 다시 4°C로 冷却한 polyethylene glycol precipitaing 溶液 1ml를 加하며 이를 15分間 遠心分離하여 沈澱物內的 放射能을 gamma counter(Packard, Auto Gamma 5,550)를 利用하여 測定하였다.

5) 組織學的 檢索

實驗에 利用된 모든 白鼠에서 兩側 卵巢를 摘出하였다. 卵巢는 무게를 測定한 後, 10% 중성포르말린 溶液으로 固定시켰 으며 通常의인 方法으로 파라핀 블록을 만들고 4μm 두께로 切片하여 hematoxylin-eosin 染色을 施行하였다. 製作된 슬라이드는 光學顯微鏡으로 檢鏡하였다.

6) 統計處理

實驗結果의 統計處理는 SPSS 統計 프로그램의 independent t-test에 의하였으며 P value가 0.05以下인 境遇에 有意한 差로 判定하였다.

Ⅲ. 實驗成績

1. 血中 호르몬 濃도에 미치는 影響

1) FSH 濃도에 미치는 影響

血中 FSH 濃도가 對照群에서 0.05±0.03 mIU/ml, 2배 實驗群에서 0.08±0.03 mIU/ml, 4배 實驗群에서 0.11±0.05 mIU/ml이었다. 對照群에 比하여 4배 實驗群이 增加된 所見을 보였으며 統計學的 有意성이 있었다(P<0.05)(Table 1).

Table 1. Level of FSH in Rats treated with GMGBT

Groups	Number of Animals	FSH (mIU/ml)
Control	7	0.05±0.03
GMGBT 2×	7	0.08±0.03
GMGBT 4×	7	0.11±0.05*

Mean±SD

Control : Saline-treated group after pretreatment of estradiol

GMGBT 2× : GMGBT 2× treated group after pretreatment of estradiol

GMGBT 4× : GMGBT 4× treated group after pretreatment of estradiol

\* P<0.05

2) LH 濃도에 미치는 影響

血中 LH 濃도가 對照群에서 0.28±0.46 mIU/ml, 2배 實驗群에서 0.17±0.12 mIU/ml, 4배 實驗群에서 0.43±0.57 mIU/ml이었다. 對照群에 比하여 4배 實驗群이 약간 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意성은 없었다(Table 2).

Table 2. Level of LH in Rats treated with *GMGBT*

Groups	Number of Animals	LH (mIU/ml)
Control	7	0.28±0.46
<i>GMGBT</i> 2×	7	0.17±0.12
<i>GMGBT</i> 4×	7	0.43±0.57

Mean±SD

Other legends are same as Table 1.

## 3) Estrogen 濃度에 미치는 영향

血中 estrogen 濃度가 對照群에서 19.44±10.03 pg/ml, 2배 實驗群에서 18.31±8.07 pg/ml, 4배 實驗群에서 27.07±9.87 pg/ml이었다. 對照群에 비하여 4배 實驗群이 약간 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意성은 없었다(Table 3).

Table 3. Level of estrogen in Rats treated with *GMGBT*

Groups	Number of Animals	estrogen (pg/ml)
Control	7	19.44±10.03
<i>GMGBT</i> 2×	7	18.31±8.07
<i>GMGBT</i> 4×	7	27.07±9.87

Mean±SD

Other legends are same as Table 1.

## 4) Progesterone 濃度에 미치는 影響

血中 progesterone 濃度가 對照群에서 20.46±5.92 ng/ml, 2배 實驗群에서 7.81±3.71 ng/ml, 4배 實驗群에서 20.19±11.82 ng/ml이었다. 對照群에 비하여 2배 實驗群이 減少된 所見을 보였으며 統計學的 有意성이 있었다 ( $P < 0.05$ )(Table 4).

Table 4. Level of progesterone in Rats treated with *GMGBT*

Groups	Number of Animals	progesterone (ng/ml)
Control	7	20.46±5.92
<i>GMGBT</i> 2×	7	7.81±3.71*
<i>GMGBT</i> 4×	7	20.19±11.82

Mean±SD

Other legends are same as Table 1.

\*  $P < 0.05$ 

## 2. 組織學的 檢索所見

## 1) 卵巢의 肉眼所見

卵巢의 무게를 測定한 結果 對照群에 비하여 實驗群에서 增加된 所見을 보였으며 2배 實驗群이 對照群과 統計學的 有意성을 觀察할 수 있었다( $P < 0.05$ )(Table 5).

Table 5. Ovary weight in Rats treated with *GMGBT*

Groups	Number of Animals	Ovary weight (Lt. + Rt. ,gm)
Control	7	0.09±0.01
<i>GMGBT</i> 2×	7	0.11±0.01*
<i>GMGBT</i> 4×	7	0.11±0.01

Mean±SD

Other legends are same as Table I.

\*  $P < 0.05$ 

## 3) 卵巢의 組織所見

兩側 卵巢에서 antral follicle과 Graafian follicle, corpus luteum의 數를 count한 結果, 對照群에서 20.5±6.27개, 2배 實驗群에서 24.5±5.68개, 4배 實驗群에서 25.4±7.27이었다. 對照群에 비하여 實驗群이

ovulation이 增加한 所見을 보였으며 2倍 實驗群과 4倍 實驗群이 對照群과 統計學的 有意성을 觀察할 수 있었다( $P < 0.05$ ) (Table 6).

Table 6. Number of antral, Graafian follicles and corpus luteum in both ovaries

Groups	Number of Animals	Number of follicles
Control	7	20.5±6.27
GMGBT 2×	7	24.5±5.68*
GMGBT 4×	7	25.4±7.27*

Mean±SD

Other legends are same as Table I.

\*  $P < 0.05$

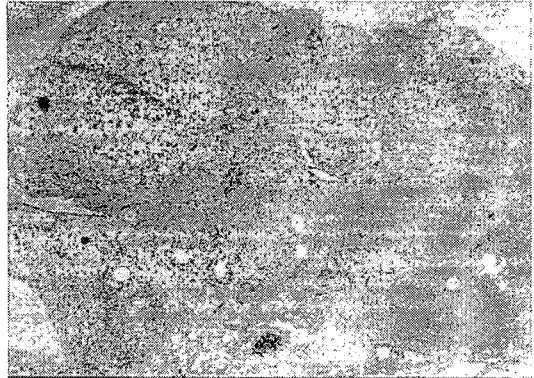


Figure 2. Hyperactive ovary showing increased number of corpus luteum and mature follicles. H&E stain( $\times 40$ ).

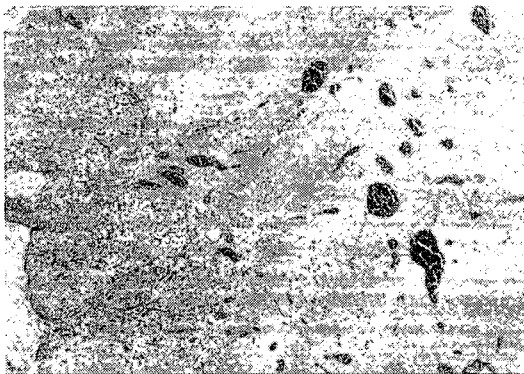


Figure 1. Normal ovary histology. H&E stain( $\times 40$ ).

#### IV. 考 察

不妊이란 約 1年 간 正常的인 夫婦生活을 하였음에도 不拘하고 妊娠이 되지 않는 狀態를 말한다. 그 중에서 過去에 한번도 妊娠을 해본 적이 없는 狀態로 繼續 妊娠

이 되지 않는 것을 原發性 不妊症이라 하고, 妊娠經驗이 있는 夫婦가 流產 또는 分娩後 無月經이 끝난 뒤부터 만 1년이 지나도 妊娠이 되지 않는 境遇를 續發性 不妊症이라고 한다. 頻度は 原發性 不妊症이 높다<sup>15,29)</sup>.

韓醫學 文獻에서 不妊에 대한 記錄을 보면 《素問·骨空論》<sup>30)</sup>에 “此生病督，從少腹上冲心而痛，不得前後，爲冲疝，其女子不孕”이라 하여 督脈生病하면 不妊이 된다 하였으며, 巢<sup>31)</sup>는 “然婦人挾疾無子，皆由勞傷氣血，冷熱不調，而受風寒，客于子宮，致使胞內生病，或月經澁閉，或崩血帶下，致陰陽之氣不和，經血之行乖候，故無子也”라 하여 內因으로 勞傷氣血，外因으로 六淫邪氣가 胞宮에 影響을 주어 月經失調，崩漏，帶下를 일으켜 不妊이 된다 하였다. 薛<sup>32)</sup>은 “脾胃虛弱，不能飲食，營衛不足，月經不行，肌膚黃燥，面無光澤，寒熱腹痛，難於子息”이라 하여 脾胃가 虛弱하여 化源이 不足하고 營血이 不充하면 不妊이 된다 하였고, 趙<sup>33)</sup>는 “婦人所以無子者，衝任不足，腎氣虛寒也”라 하여 不妊은 衝任이 不足하고 腎

氣가 虛寒하여 胞宮을 溫煦하지 못하여 發生한다 하였으며, 朱<sup>34)</sup>는 “若是肥盛婦人, 稟受甚厚, 恣於酒食之人, 經水不調 不能成胎, 爲之軀脂滿溢, 閉塞子宮”이라 하여 痰濕이 胞宮에 阻滯하여 不妊이 된다고 하였고 張<sup>35)</sup>은 “產育由於氣血, 血氣由於情懷, 情懷不暢, 則衝任不充, 衝任不充則胎孕不受”라 하여 肝氣鬱滯가 衝任에 影響을 미쳐 不妊이 된다 하였다.

脾는 生血하면서 運化를 主로 하고, 肝은 藏血하면서 疏泄을 主로 하기 때문에 脾와 肝의 關係는 運化와 疏泄의 關係라고 할 수 있다. 그러므로 脾의 機能이 健全하여 血液을 化生시키는 源泉이 豊富해지면 體陰用陽의 肝이 正常的인 疏泄機能을 維持할 수 있게 되고, 肝의 疏泄機能이 正常的으로 發揮되면 脾胃의 升降도 適宜해진다. 肝脾의 病理的인 狀況에서 볼 때, 뜻한 바를 이루지 못한즉 肝氣가 鬱結되고 疏泄機能이 失調되며 그에 따라 脾의 運化機能도 失調되어 升降이 紊亂해짐으로써 情緒가 沈鬱해지고 兩脇脹痛, 納呆, 腹脹 등의 肝脾不和로 인한 木鬱剋土한 症狀이 나타나며, 脾氣가 不足하면 消化吸收機能이 弱해지고 血液을 化生하는 源泉이 메말라버림으로써 肝血이 不足하게 되어 頭暈, 眼花, 麻木, 拘攣 등의 症狀이 나타나고<sup>36)</sup>, 七情 특히 怒鬱이 肝脾經에 鬱結되면 氣滯하고 오래되면 鬱火가 招來되므로 月經不通이 오게된다. 婦人科 疾患에서는 精神情緒的 刺戟의 反復으로 因하여 排卵障礙, 卵管痙攣, 性生活障礙 등을 誘發하며, 排卵前에 血中 prolactine의 上升과 性腺刺戟 호르몬의 無週期性 分泌로 慢性的인 無排卵 狀態를 誘發하여 月經後期, 痛經, 閉經, 缺乳, 乳頭痛 등을 일으키며 不妊症을 誘

發시킨다<sup>11)</sup>.

思慮가 過度하여 神志가 專聚하면 脾氣가 鬱結하여 鬱火가 上盛하여 統血 攝血作用이 失調되면 崩漏를 招來하고, 脾不散精, 水精不布하면 胞中 血液이 枯渴하여 經閉를 發한다. 이때 治法은 心脾를 補하면서 鬱火를 和解한다. 무릇 求嗣의 道는 調經을 先行하여야 하니 婦人이 無子함은 經水不調에 起因하는 일이 많기 때문이다. 그래서 韓의학에서는 傳統的으로 女性的 不妊症에는 于先 月經狀態를 調査하여 이것을 調節하는 것이 一次的인 治療順序로 되어있다<sup>37)</sup>.

歸脾湯은 원래 心脾兩虛의 心悸失眠 및 脾不統血하여 생기는 出血症에 많이 활용하였다. 現在는 崩漏와 經早가 心脾兩虛, 氣血不足, 氣不攝血한 경우에 사용되며, 治法은 補益脾氣하여 生血, 攝血하고 養心安神을 佐法으로 한다<sup>38)</sup>. 加味歸脾湯은 歸脾湯에 清肝解鬱하는 梔子, 柴胡를 加味한 處方<sup>6)</sup>으로 肝脾鬱怒로 血이 傷하여 月經不通한 경우와 나아가 平素 情緒가 不暢하거나 憂思鬱怒로 肝氣鬱結하고 疏泄이 失常하여 肝脾不和하고 이로 인해 氣血不調하고 衝任失和하여 胞宮이 精을 甞지 못하여 胎孕不受하는 不妊症에 活用한다<sup>18,29)</sup>.

加味歸脾湯의 構成藥物의 性味와 歸經 및 效能을 살펴보면, 當歸는 味甘·辛하고 性溫하며 肝·心·脾經에 入하고 補血和血·調經止痛하며, 龍眼肉은 味甘하고 性溫하며 心·脾經에 入하고 補心安神·養血益脾하며, 酸棗仁은 味甘·酸하고 性平하며 心·脾·肝·膽經에 入하고 補肝膽·寧心安神하며, 遠志는 味苦·辛하고 性溫하며 心·腎經에 入하고 祛痰利竅·安神益智하며, 人蔘은 味甘·微苦하고 性溫하며



脾·肺經에 入하고 大補元氣·補脾益氣하며, 黃芪는 味甘하고 性微溫하며 脾·肺經에 入하고 補氣升陽·固表止汗하며, 白朮은 味甘·苦하고 性微溫하며 脾·胃經에 入하고 補裨益氣·燥濕利水하며, 白茯苓은 味甘·淡하고 性平하며 心·脾·肺經에 入하고 寧心安神·利水하며, 梔子は 味苦하고 性寒하며 心·肝·肺·胃經에 入하고 瀉火除煩·泄熱利濕하며, 柴胡는 味苦하고 性涼하며 肝·膽經에 入하고 和解退熱·疏肝解鬱하며, 木香은 味辛·苦하고 性溫하며 肺·肝·脾經에 入하고 行氣止痛·健脾消食하며, 甘草는 味甘하고 性平하며 脾·胃·肺經에 入하고 補裨益氣·和解諸藥하며, 生薑은 味辛하고 性溫하며 肺·脾·胃經에 入하고 發汗解表·溫中止嘔하며, 大棗는 味甘하고 性溫하며 脾·胃經에 入하고 補脾和胃·益氣生津한다<sup>39)</sup>. 이상을 綜合하여 보면 人蔘, 白朮, 黃芪, 甘草는 脾經에 들어가 健脾益氣하니 氣旺하면 氣化에 根源이 생겨 血이 脾經의 統治를 받게 된다. 當歸는 補血養肝하고 茯苓, 龍眼肉, 酸棗仁은 養血寧心하고 遠志는 心神을 交通시키고 定志寧神하여 各各 安神한다. 木香은 理氣行滯하여 補하면서 滯하지 않게 한다. 生薑, 大棗는 調和脾胃하고<sup>38)</sup> 柴胡, 梔子は 清肝解鬱한다. 그러므로 本方은 肝脾鬱怒로 인해 血이 傷하여 月經이 不通하고 不妊이 되는 것을 다스린다.

不妊症의 頻度는 報告者에 따라 차이가 있으나, 흔히 모든 夫婦의 10~20% 정도로 報告되고 있다. 우리나라에서도 最近 20년간 病院을 찾는 不妊患者가 급격히 增加하였으며, 그 理由는 不妊患者 絶對數의 增加도 있으나, 社會的인 흐름도 문제가 된다. 最近에 社會的 經歷을 위한 晩婚, 혹

은 結婚後 避妊등으로 인하여, 35세 以後에 첫 아이를 갖게되는 경우가 늘어가고 있는 趨勢이고, 이들은 자연히 不妊의 頻度を 增加시킨다. 不妊症의 原因別 頻度는 卵管要因(tubal factor)이 11.1~76.7%(平均 27.6%), 排卵障礙(ovulatory disorder)가 10.9~49.1%(23.1%), 子宮 및 子宮頸部要因(uterine/cervical factor)이 3.2~48.0%(9.1%), 原因不明의 不妊症(unexplained infertility)이 3.5~22.1%(10.9%), 男性要因(male factor)이 26.2~46.6%(34.8%), 其他 및 複合要因이 0.7~26.2%(10.7%)에 달하는 것으로 報告되었다<sup>15)</sup>.

특히 排卵障礙는 女性不妊症을 誘發하는 重要한 原因이며, 전체 女性不妊의 約 30%(모든 不妊夫婦의 約 15%)를 차지한다. 規則的인 月經週期(34±4일)를 갖는 女性, 특히 反復的인 月經痛(dysmenorrhea)이나 月經前 症狀를 갖는 女性의 95% 以上이 排卵性 週기로 볼 수 있다. 排卵이 안되거나 不規則하게 일어나는 境遇에는 月經週期에 問題가 생기므로, 無月經을 包含하여 稀少月經 혹은 不規則的인 子宮出血 등의 양상을 보인다. 따라서, 이와 같은 所見을 보이는 女性에서는 優先的으로 排卵이 일어나는지 與否를 檢査하여야 한다. 排卵與否를 알 수 있는 方法들은 排卵과 關聯된 症狀들(intermenstrual spotting, Mittelschmerz), 基礎體溫表의 作成, 子宮頸管粘液의 變化, 호르몬의 測定(estradiol, LH, progesterone), 超音波檢査, 子宮內膜生檢 등이 있다<sup>15)</sup>.

排卵障礙와 月經失調는 視床下部-腦下垂體-卵巢(HPO)로 이어지는 性腺軸의 機能失調로 發生한다. 그래서 古人들은 “10例의 不妊症中 9例는 經病이다”라고 함이

바로 이것을 意味한다. 그러므로 不妊症을 治療함에 있어 반드시 調經이 優先되어야 한다 하였다<sup>40)</sup>.

따라서 本 實驗에서는 加味歸脾湯이 肝脾鬱怒로 인한 月經不通過 그에 따른 不妊症에 作用하는 機轉을 究明하기 위해, 白鼠의 血中 FSH, LH, estradiol, Progesterone 濃도와 摘出된 兩側 卵巢의 組織學的 變化에 대한 影響을 檢討하였다.

腦下垂體에서 分泌되는 FSH와 LH는 卵巢에 作用하여 週期的 變化를 誘發하는 바, 卵巢의 濾胞가 FSH의 作用을 받으면 顆粒膜細胞(granulosa)가 增殖되고 濾胞液이 低流되며, 空洞이 形成되고 濾胞가 成熟하여 卵子가 發育하게 된다. 濾胞가 完熟段階에 이르면 濾胞에서 estrogen分泌가 增加되어 排卵 前日에 最高値에 이른다. 增加된 estrogen은 視床下部에 作用하여 LHRH(luteinizing hormone releasing hormone)의 分泌를 일으키고 이에 따라 LH의 分泌가 旺盛해지므로써 排卵이 誘發된다. 따라서 이들 호르몬은 妊娠에 있어서 대단히 重要的 意味를 갖는다.

白鼠를 利用한 動物實驗에서 測定한 호르몬인 FSH는 卵胞의 成長을 도와주며 또한 卵胞膜細胞에서 合成된 Androgen을 顆粒膜細胞에서 芳香化酵素를 活性化시켜 Estrogen으로 轉換시킬 뿐만아니라 顆粒膜細胞내의 LH수용체 生成을 促進시키는 일을 주로 擔當하는 호르몬으로 排卵 직전 급격히 增加한다. FSH는 初期 卵胞期 때에는 漸次的으로 增加하다가 一時的으로 排卵 직전에 급격한 增加를 보이는 것을 除外하고는 後期 卵胞期부터 減少하기 시작하여 後期 黃體期에 最低値에 到達하게 된다. LH는 FSH와 함께 卵胞의 成長을

促進시키지만 가장 큰 役割은 卵巢의 스테로이드 호르몬의 分泌를 促進시키며 排卵을 誘導하는 일을 擔當하며 卵胞期 全期間을 통하여 漸次的으로 增加되다가 estradiol의 양성 되먹이기 機轉에 의하여 排卵直前 급격한 增加를 보인 후 1~3일간 持續되다가 漸次的으로 減少하기 시작하여 後期 黃體期 末에는 FSH와 같이 最低値에 到達한다. Estrogen은 주로 Estradiol(E2)의 濃度を 말하는데 卵胞期 卵胞와 黃體期の 黃體 모두에서 分泌되며 排卵 하루전에 最高値를 보인후 수 일간 급격히 減少하다가 黃體기 中期에 다시 한번 上昇 후 서서히 濃도가 낮아진다. 成熟 卵胞의 成長과 E2 濃度 增加는 지수함수적 相關關係가 있으며 增加된 E2는 FSH의 分泌를 抑制하고 양성 먹이기 機轉에 의하여 排卵前 LH의 濃度を 增加시킨다. Progesterone은 卵胞期 동안에는 卵巢에서 分泌되지 않고 副腎에서 誘導되다가 排卵이 일어나기 직전에 分泌가 增加하기 始作하여 卵胞破裂에 一益을 擔當하고 E2의 양성 되먹이기 機轉에 上昇作用을 준후 LH의 增加가 始作된 이후 7~8일경인 黃體期 中期에 血中 最高値에 到達한 후 着床이 이루어지지 않으면 黃體의 退化와 함께 減少하기 始作하는데 黃體期때 血中 濃도가 4~5ng/ml이상이면 排卵이 이루어 졌음을 間接적으로 示唆하는 所見이 된다<sup>15)</sup>.

本 實驗의 實驗群에서 FSH는 4倍 實驗群에서 有意하게 增加하였으며 LH는 4倍 實驗群이 增加하였으나 有意성은 없었으며 E2는 4倍 實驗群이 增加된 所見을 보였으나 有意성이 없었고 Progesterone은 2倍 實驗群이 有意性있게 減少하였다.

卵胞의 成長過程을 살펴보면 卵胞

(follicle)의 成熟은 黃體期에서 시작하여 다음 卵胞期까지 進行되며 primordial follicle에서 primary follicle, secondary follicle(preantral F), tertiary follicle(antral F)을 거쳐 成熟한 Graafian follicle 까지 成長한다. 이 段階中에서 preantral follicle 이 生成되는 時期까지는 gonadotrophin의 影響을 받는다. Folliculogenesis 過程과 호르몬과의 關係를 보면, 每 週期마다 FSH가 上升하면서 顆粒膜細胞의 aromatase enzyme system을 刺戟하여 卵胞들이 4mm 이상 成長하며 이중 하나의 卵胞가 生理週期 5-7日에 다른 卵胞들에 비해 優越하여 優性卵胞가 되며 成長을 持續하게 된다<sup>41-43</sup>. 다른 卵胞들은 消滅하게 되는데 이는 優性卵胞가 estrogen과 inhibin, 기타 要因들에 의해 腦下垂體의 FSH의 分泌를 抑制하여 지금까지 FSH의 도움으로 成長을 持續하던 이들 卵胞들은 卵巢에서 退縮卵胞(atretic follicle)로 觀察된다<sup>44,45</sup>. 優性卵胞는 FSH가 減少하여도 生存할 수 있도록 이미 보다 많은 FSH, FSH수용체, LH, LH수용체들을 갖추어 FSH分泌가 減少하여도 아무런 影響을 받지 않고 成長을 持續한다. 優性卵胞로 선택된 3차 卵胞는 顆粒膜細胞가 分裂增殖하면서 E2를 分泌하고 血中 高농도의 E2는 LH surge를 誘導하고 LH surge가 일어나며 28-32시간만에 排卵이 일어나게 된다<sup>46</sup>. 排卵後 follicle은 corpus luteum으로 변하게 되고 受精이 안될 境遇, 8-9일째 退化(involution)가 시작된다.

本 實驗에서는 白鼠에 加味歸脾湯을 經口投與한 후에 卵巢의 組織檢索을 통해 어느 정도 成熟이 이루어진 卵胞, 즉 antral follicle과 Graafian follicle 및 corpus

luteum의 數를 세어 排卵에 대한 效果를 본 結果 對照群에서 20.5±6.27개, 2倍 實驗群에서 24.5±5.68개, 4倍 實驗群에서 25.4±7.27 이었다. 對照群에 비하여 實驗群이 ovulation이 增加한 所見을 보였으며 2倍 實驗群과 4倍 實驗群이 對照群과 統計學的 有意성을 觀察할 수 있었다(Table 5, Figure 1,2 參照). 또한 卵巢의 肉眼 所見은 卵巢의 무게를 測定한 結果 對照群에 비하여 實驗群에서 增加된 所見을 보였으며 2倍 實驗群이 對照群과 統計學的 有意성을 觀察할 수 있었다.

以上の 結果를 綜合해 보면, 加味歸脾湯은 白鼠의 腦下垂體에 直接 作用하여 卵巢에 있는 卵胞의 成熟과 排卵의 增加에 影響을 주는 것으로 思料되며 臨床的으로 廣範圍하게 活用될 수 있는 것으로 生覺된다.

## V. 結 論

肝脾鬱怒로 인한 月經不通過 그에 따른 不妊症에 活用되는 加味歸脾湯의 效能을 알아보기 위해 加味歸脾湯을 正常 白鼠에 經口投與한 後, 血中 FSH, LH, Estrogen, Progesterone 濃度の 測定과 卵巢의 組織學的 檢索 및 體重의 測定을 통해 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 血中 FSH 濃도가 對照群에 비하여 4倍 實驗群이 增加된 所見을 보였으며 統計學的 有意성이 있었다.
2. 血中 LH 濃도가 對照群에 비하여 4倍 實驗群이 약간 增加된 所見을 보였으나

統計學的 有意性은 없었다.

3. 血中 Estrogen 濃도가 對照群에 比하여 4倍 實驗群이 약간 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意性은 없었다.
4. 血中 Progesterone 濃도가 對照群에 比하여 2倍 實驗群이 減少된 所見을 보였으며 統計學的 有意性이 있었다.
5. 卵巢의 무게를 測定한 結果 對照群에 比하여 實驗群에서 增加된 所見을 보였으며 2倍 實驗群이 對照群과 統計學的 有意性을 觀察할 수 있었다.
6. 兩側 卵巢에서 antral follicle과 Graafian follicle, corpus luteum의 數를 count한 結果, 對照群에 比하여 實驗群이 ovulation이 增加한 所見을 보였으며 2倍 實驗群과 4倍 實驗群이 對照群과 統計學的 有意性을 觀察할 수 있었다.

이상의 結果로 加味歸脾湯은 白鼠의 腦下垂體에 直接 作用하여 卵巢內에 存在하는 卵胞의 成熟과 排卵에 도움을 줄 수 있는 것으로 思料된다.

## 參 考 文 獻

1. 嚴用和：嚴氏濟生方，北京，人民衛生出版社，p.117，1984.
2. 危亦林：世醫得效方(文淵閣本)，麗江出版社 권7 pp.36-37，1986.
3. 薛己：薛氏醫案(文淵閣本)，麗江出版社 권1 p.27，1986.
4. 李俊成：薛氏醫案에 나타난 歸脾湯의 臨床의 活用に 관한 考察，大田大學校 大學院，1992.
5. 許俊：東醫寶鑑， 단촌글방， p.172，2000.
6. 薛立齋：婦人良方校注補遺，上海，上海科學技術出版社，p.634，1991.
7. 裴秉哲：標準臨床方劑學，서울，成輔社，pp.225-227，1995.
8. 申載容：方藥合編解說，서울，成輔社，p.199，1988.
9. 羅元丕：實用中醫婦科學，上海，上海科學技術出版社，p.26，27，287，1994.
10. 대한 산부인과학회：부인과학，서울，칼빈서적，pp.389-436，1991.
11. 서병희：불임의 정복，서울，칼빈서적，p.1，168，169，1989.
12. 송찬호：불임증의 원인，진단 및 치료 (진단과 치료) 7(1)：44-47，1987
13. 구병삼：불임증의 진단(진단과 치료) 11(9)：1063-1069，1991.
14. 楊思澍：實用中西醫結合臨床手冊，北京，學苑出版社，pp.828-833，1989.
15. 구병삼：임상부인과 내분비학，서울，고려서적，pp.84-87，265-348，1997.
16. 王叔和：王叔和脈經，臺北，文光圖書有限公司，pp.209-210，1970.
17. 孫思邈：備急千金要方，서울，大星文化社，pp.16-17，1984.
18. 羅元丕：中醫婦科學，北京，人民衛生出版社，pp.385-392，1988.
19. 夏桂成：中醫臨床婦科學，北京，人民衛生出版社，pp.415-419，1994.
20. 張愛芳：中醫婦科學表解，河北，天津科學翻譯出版公司，pp.196-198，1995.
21. 尹鎮杓：四製香附子가 白鼠 卵胞刺戟 Hormone과 黃體化Hormone에 미치는 影響，圓光大學校 大學院，1986.
22. 金鍾桓：開鬱種玉湯이 白鼠의 血中 卵胞刺戟 Hormone과 黃體化Hormone에 미치는 影響，圓光大學校 大學院，1994.
23. 尹鎮杓：覆盆子 煎湯 投與에 의한 家兔의 子宮 및 卵巢 發育促進에 관한 研究，圓光大學校 大學院，1988.
24. 尹燦根：香附子 煎湯 投與가 家兔의 卵巢에 미치는 影響，圓光大學校 大學院，1982.
25. 南爽源：附益地黃丸이 白鼠의 排卵에 미치는 影響，圓光大學校 大學院，2000.
26. 徐湧周：調經種玉湯이 白鼠의 排卵에 미치는 影響，圓光大學校 大學院，1998.
27. 崔相淳：毓麟珠가 白鼠의 排卵과 卵巢에 미치는 影響，圓光大學校 大學院，1998.
28. 黃度淵：對譯 證脈·方藥合編，서울，南山堂，p.227，1992.
29. 韓醫婦人科學教材編纂委員會：韓醫婦人科學，서울，정담，pp.245-255，2001.
30. 楊維傑：黃帝內經素問語解，臺北，樂群出版社，p.444，1976.
31. 巢元方：諸病源候論，北京，人民衛生出版社，pp.208-209，1982.
32. 薛己：校註婦人良方(卷一)，서울，金泳

- 出版社, p.6, 1975.
33. 趙佶 : 聖濟總錄, 北京, 人民衛生出版社, p.2524, 1982.
  34. 方廣 : 丹溪心法附餘, 서울, 大星文化社, p.763, 1982.
  35. 張介賓 : 欽定四庫全書 子部五醫家類, 서울, 大星文化社, p.778-59, 1995.
  36. 金完熙 : 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, p.313, 1985.
  37. 宋炳基 : 漢方婦人科學, 서울, 행림출판, pp.182-193, 220-230, 278-286, 1998.
  38. 大田大12期卒業準備委員會 : 婦人科方劑學, 서울, 木과土, pp.44-45, 2000.
  39. 辛民教 : 原色臨床本草學, 서울, 永林社, p.166, 169, 172, 174, 175, 221, 225, 251, 254, 279, 368, 370, 387, 538, 1989.
  40. 劉琨 : 治療功能性月經失調不孕症308例臨床觀察, 上海中醫藥雜誌 5 : 14-15, 1987.
  41. McNatty KP : Cyclic changes in antral fluid hormone concentrations in humans, Clin Endocrinol Metab 7 : 577-600, 1978.
  42. Shima K, Kitayama S, Nakano R : Gonadotrophin binding sites in human ovarian follicle & corpus lutea during the menstrual cycle, Obstet Gynecol 69 : 800-806, 1978.
  43. Hodgen GD : The dominant ovarian follicle, Fertil Steril 38 : 281-286, 1982.
  44. Fritz MA, Speroff L : The endocrinology of the menstrual cycle ; in the interaction of folliculogenesis & neuroendocrine mechanisms, Fertil Steril 38 : 509-529, 1982.
  45. McLachlan RI, Cohen NL, Vale WW : The importance of luteinizing hormone in the control of inhibin & progesterone secretion by the human corpus luteum, Clin Endocrinol Metab 68 : 1078-1085, 1989.
  46. World Health organization Task Force : Temporal relationships between ovulation & defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 $\beta$ , luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone & progesterone, I, Probit Analysis, Am J Obstet Gynecol 138 : 383-, 1980.