

憂鬱症모델 흰쥐에 대한 調胃升清湯과 fluoxetine의 抗憂鬱效果 비교

류재면, 황의완, 김종우, 지상은*, 김은주*, 박은혜*
경희대학교 한의과대학 신경정신과교실
고려대학교 심리학과*

The effects of Jowiseungchungtang versus fluoxetine in the chronic mild stress model of depression in rats

Jae-Myun Ryu, Ui-Wan Hwang, Jong-Woo Kim,
Sang-Eun Chi, Eun-Joo Kim, Eun-Hye Park

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

This study was performed to evaluate the effects of Jowiseungchungtang and fluoxetine in the chronic mild stress(CMS) model of depression in rats. Chronic exposure to mild unpredictable stress was found to depress the consumption of sucrose solution in rats for 5 weeks. These CMS-treated rats were stratified into Jowiseungchungtang group, fluoxetine group and vehicle group. And control rats were also stratified into other CMS-treated group.

The change of the consumption of sucrose solution was measured, and open field test were performed to investigate the anti-depression effect of Jowiseungchungtang and fluoxetine.

The results were as follows :

1. The consumption of sucrose solution was significantly reversed in Jowiseungchungtang-treated group at 7 week, but there was no significant change in other groups.
2. CMS schedule decreased body weight. Jowiseungchungtang group and fluoxetine group showed significant decrease of body weight after 6 weeks.
3. In open field test, Jowiseungchungtang group and fluoxetine group showed no significant change of exploratory activity.

Key Word: Jowiseungchungtang, fluoxetine, chronic mild stress, depression

I. 緒論

憂鬱症이란 정서적으로 우울하고, 슬픈 느낌을 가지며, 자신감의 결여, 의욕 및 흥미의 상실이 나타나고 신체적으로 체중과 식욕의 변화, 수면 장애, 소화 장애, 변비, 두통, 가슴 답답함 등을 호소하며 심하면 자기 징벌의 욕구 또는 망상 등의 이유로 자살을 시도하거나 자해를 시도하는 등의 증상을 포괄하는 정신 장애이다.^{1,2)}

韓醫學으로는 憂鬱症은 鬱證에 속한다³⁾. 鬱證은 內經⁴⁾에 처음 기술되어 있으며, 明代에 이르러서는 張介賓⁵⁾의 [景岳全書]에서 怒鬱, 思鬱, 憂鬱 등의 情志之鬱의 개념을 설정하여 情緒的인 개념을 강조하였는데, 특히 憂鬱은 “悲憂驚恐而致鬱者, 總皆受鬱之類”라 하여, 현대의 우울증과 같은 개념으로 볼 수 있다. 또한 鬱證은 한의학에서는 氣機鬱滯가 원인이 되어 일어나는 것으로 보고 있으며, 서양의학의 憂鬱症, 건강염려증, 更年期 症候群으로 해석된다⁶⁻⁹⁾. 한편 李濟馬의 [東醫壽世保元]에서는 각 體質의 정신 심리 상태에 따라 疾病이 발생한다는 疾病觀을 가지고 있어서, 사상의학은 憂鬱症의 주요 원인인 心理的인 문제를 치료하는데 적합한 醫學 思想이라고 하겠다^{10,11)}.

사상의학적인 관점에서 만들어진 調胃升清湯¹²⁾은 太陰人의 脈緩 胸悶, 下肢沈重, 易疲勞, 多眠, 短氣, 不思飲食, 內傷倒胞, 食滯, 虛勞 健忘, 自汗 盜汗, 小便不禁 등에 포괄적으로 應用되고 있고, 최근에 동물실험을 통해 金¹³⁾과 嚴¹⁴⁾은 항스트레스 효과를, 柳¹⁵⁾는 항경련, 진통, 진정, 수면시간 연장에 대한 효과를, 禹¹⁶⁾는 학습과 기억을 향상시킨다는 것을, 李¹⁷⁾는 알츠하이머형 흰쥐의 학습과 기억을 증진시키는 효과가 있다는 보고가 있었다.

憂鬱症의 治療를 위한 항우울제 개발에 사용되어지는 실험 모델은 여러 가지가 있으나¹⁸⁾, Willner¹⁹⁾에 의해 제안된 Chronic Mild Stress(CMS) 모델은 경미한 강도의 스트레스를 반복적으로 주어 우울증의 특징중의 하나인 무쾌감증을 유발하도록 고안되었다. 이 모델은 인간의 일상을 잘 모사할 수 있는 동물모델로 자당 섭취량의 감소를 그 기준을 정하는데¹⁸⁾, 이는 鬱證의 대표적 증상인 消化器 장애의 症狀과 유사하여²⁰⁾, 한의학적 관점과도 유사한 면이 있다. 이 모델은 항우울제 개발의 지표로 많이 사용이 되었으며, 分心氣飲^{21,22)}, 歸

脾溫膽湯^{23,24)}, 補血安神湯^{25,26)}, 黃蓮解毒湯^{27,28)}, 歸脾湯²⁹⁾, 遠志石菖蒲散^{30,31)}, 古庵心身丸³²⁾ 등의 한약물들이 항우울 효과가 있는 것으로 판정되었다.

항우울제로 전세계에서 가장 많이 사용되고 있는 fluoxetine은 시냅스전 재흡수 기제를 차단함으로써 serotonin을 더 오랫동안 작용하도록 하여 신경전달을 증진시키는 작용을 하는^{1,33)}선택적 serotonin 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI)로, 다른 약물과 비교실험을 주로 하는 항우울 표준약물³⁴⁻⁴⁵⁾로 활용이 되고 있다.

이번 연구는 항우울 효능이 있을 것으로 사료되는 調胃升清湯과 우울증의 표준검사 약물로 사용되는 fluoxetine과 비교를 시도 하고자 하였다. 이를 위하여 CMS를 5주간 처치하여 우울증 모델을 만든 후, 調胃升清湯과 fluoxetine을 투여하여 5주간 蔗糖攝取量과 Open field 검사를 시행하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗

1. 動物 및 藥材

1) 動物

Wistar 중 흰쥐 수컷을 실험동물로 이용하였다. 생후 6주된 흰쥐를 구입하여, 일주일 동안 실험실 내 사육실 조건에 적응하도록 하면서, 동시에 핸들링(handling) 절차를 통해 실험자와의 접촉에 익숙해지도록 하였다. 흰쥐들은 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 항시 가동시켰다. 밤과 낮의 주기는 12시간:12시간이 되도록 하되, 야행성인 흰쥐의 습성을 고려하여, 주로 실험이 진행되는 낮 시간이 밤주기에 해당되도록 조정하였다. CMS 처치에 압박이는 불빛과 소음과 같은 스트레스 자극이 포함되어 있었기 때문에, CMS 처치가 시작되면서 통제동물은 원래의 사육실에 그대로 두었고, 스트레스 처치를 받는 동물들은 크기와 조건이 동일한 다른 사육실로 옮겼다. 자당용액 섭취량의 측정을 위해 그리고 일

부 CMS 절차에 따라 박탈 스케줄이 포함되기도 하였지만, 그 외의 경우에는 물과 먹이를 마음대로 먹을 수 있게 공급해 주었다.

2) 藥材

이 실험에서 사용된 調胃升清湯의 약재는 시중에서 구입하여 정선한 것을 사용하였다. 처방의 내용은 慶熙韓方處方集⁴⁶⁾의 1첩 분량을 기준으로 하였다 (단, 1錢은 4.0g으로 환산함)(Table 1).

Table 1. Contents of Jowiseungchungtang

Drug name	Botanical name	Dose
薏苡仁	Caicis Semen	8.0g
乾栗	Castanae Fructus	8.0g
蘿菔子	Raphani Semen	6.0g
龍眼肉	Langanae Arillus	6.0g
麥門冬	Liriapia Tuber	4.0g
桔梗	Platycadi Radix	4.0g
石菖蒲	Acari Rhijama	4.0g
柏子仁	Biatae Semen	4.0g
酸棗仁炒	Zizyphy Semen	4.0g
神曲炒	Massa medicata Fermentata	4.0g
麻黃	Ephedrae Herba	3.0g
五味子	Maximawicyiae Fructus	3.0g
貢砂仁	Arami Semen	3.0g
遠志	Palygalae Radix	3.0g
	Total amount	64.0g

2. 方法

1) 實驗의 全體過程

본 연구의 전체 과정을 요약하면 다음과 같다(Fig. 1).

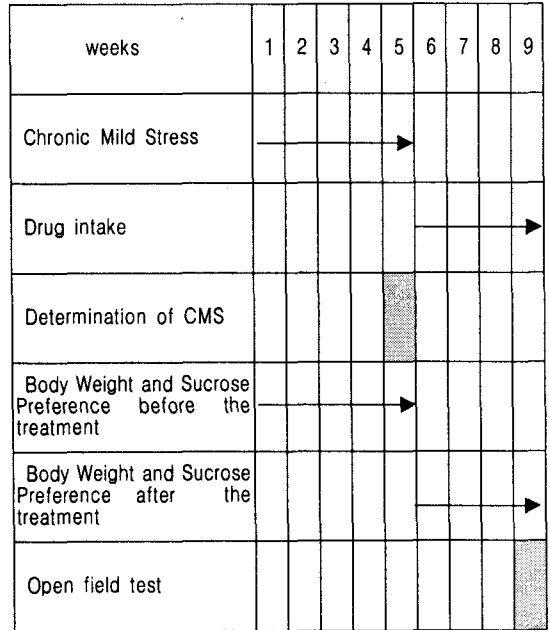


Fig. 1. The procedure of experiment.

2) 實驗群의 設定 및 處置

본 연구에는 모두 4 집단의 동물이 사용되었다.

① Naive : CMS 처치를 받지 않는 집단으로 CMS 처치에 대한 통제군으로 사용되었다.

② CMS control : CMS 처치를 받지만 약물투여는 받지 않는 집단으로 약물 대신에 vehicle로 물이 투여되었다. 이 집단은 약물처치에 대한 통제군으로 사용되었다.

③ CMS 調胃升清湯군 : 5주간의 CMS 처치를 받은 후 조위승청탕을 투여받는 집단으로 약물처치에 대한 실험군으로 사용되었다.

④ CMS fluoxetine군 : 5주간의 CMS 처치를 받은 후 fluoxetine을 투여받는 집단으로 약물처치에 대한 실험군으로 사용되었다.

3) 檢液의 調製

상기한 調胃升清湯의 약제는 10첩 단위로 전탕 후 냉동 건조하여 분말 상태로 만들어 사용하였다. 우선, 약제 1첩당 물(시중에서 판매되는 생수를 이용하였음) 300cc의 비율로 혼합하여 환류 냉각장치에서 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 약제 1첩당 약 10g의 추출물이 얻어지게 되며, 추출물은 분쇄기를 이용해 분말상태로 만들어 이용하였다.

실험이 진행되는 동안 분말 상태의 약제는 냉장 보관하였다.

4) 檢液의 投與

調胃升清湯의 경우에는 일반적으로 사용되는 한약의 투여 방식에 근거하였다. 성인의 경우 하루에 검액 2첩이 처방되므로, 성인 평균 체중을 60kg으로 볼 때, 하루 처방량은 20g에 해당된다.

성숙한 흰쥐의 체중을 300g으로 보고, 성인 하루 처방량의 10배에 해당하는 양을 계산하면, 흰쥐 한 마리 당 1일 투여량은 약 1g이 된다.

따라서 물 3cc에 검액 1g을 녹여 액체상태로 만든 후, 주사기를 이용해 실험동물에게 매일 한 차례 씩 경구투여하였다. Fluoxetine HCL (명인제약(주), Korea) 은 10mg/kg의 용량을 1cc의 0.9% 생리식염수에 용해하여 매일 한 차례 씩 복강 주사하였다.

실험대조집단의 흰쥐들은 검액 대신 물 3cc를 매일 한 차례 씩 경구투여받았다. 모든 동물에 있어서 검액 혹은 물의 투여는 매일 동일한 시각에 이루어지도록 하였다.

5) CMS 節次

동물에게 가해진 스트레스 자극에는 물 또는 먹이 박탈, 주야 주기의 역전, 과밀집, 사회적 격리, 압박 이는 불빛, 소음, 사육 상자 기울이기, 그리고 축축한 깔짚 등이 포함되었다.

이들 다양한 스트레스 자극들을 적절하게 배열하여 1주일 단위의 스트레스 프로토콜을 만들었고, 동물은 언제 어떤 종류의 스트레스가 제시될지 예측할 수 없다.

이와 같은 절차에 의해 4개 집단을 구분한 후, 바

로 CMS 스케줄을 도입하였는데, 따라서 CMS 절차에 속한 흰쥐들은 Fig. 2. 와 같은 스케줄에 따라 여러 가지 스트레스 상황에 노출되었다.

반면, CMS 처치를 받지 않는 흰쥐들은 전과 다른 없는 사육 조건에서 지내도록 하였고, 자당 용액 섭취량 측정을 위한 박탈을 제외하고는 가능한 스트레스 자극을 최소화시킨 조건에서 생활하도록 배려하였다. CMS 처치 기간동안 1주일 간격으로 몸무게 및 자당섭취량을 측정하였다.

실험에 앞서 흰쥐들은 48시간 동안 1% 자당 용액을 자유롭게 섭취하도록 하였는데, 이는 새로운 것을 기피하는 습성을 고려하여 흰쥐들이 미리 자당 용액에 익숙하도록 하기 위해서이다.

이러한 4회의 pre-test를 거쳐 실험 절차에 적용시킨 후, 마지막으로 측정된 자당섭취량에 따라 계산된 자당선호도(sucrose preference)를 기준으로 각 동물에게 일련번호를 부여한 후, 이들을 matched-group 방식에 따라 4집단에 골고루 분배하였다.

본 실험에서, 실험동물들은 CMS 처치를 받는 집단과 그렇지 않은 집단으로 나뉘며, CMS 처치 집단은 다시 검액 처치 집단과 CMS control (물 처치)집단으로 각각 나뉜다.

모두 57마리의 흰쥐가 실험에 이용되었고, 이중 45마리는 CMS 처치를 받았으며, 나머지 12마리는 CMS 처치를 받지 않았다. CMS 절차에 속한 45마리의 흰쥐는 CMS 처치 5주 후부터 다시 調胃升清湯을 투여받는 집단(n=18) 과 fluoxetine 을 투여받는 집단(n=14) 및 물을 투여받는 집단(n=13)으로 나뉘었다.

CMS 처치 이외의 변인에 의해 생길 수 있는 집단 간 변산을 최소화하기 위해 모든 처치에 앞서 전술한대로 자당섭취량을 측정하여 자당선호도에 따른 순위를 정한 뒤,

이 순위에 따라 4개 집단을 균등하게 할당하는 matched-group 방식을 적용함으로써, 피험자간 설계에 따른 체계적 오차를 방지하였다.

time	D-1	D-2	D-3	D-4	D-5	D-6	D-7	
01:00	WD FD (20h)	TH (20h)	WD (15h)	WN(2h)	WD FD (18h)	SC (18h)	LOF (12h)	WN (2h)
02:00				WN(2h)				WN (3h)
03:00				WN(2h)				WN (1h)
04:00				WN(2h)				WN (1h)
05:00				WN(1h)				WN (1h)
06:00				WN(1h)				WN (1h)
07:00				WN(1h)				WN (1h)
08:00				WN(1h)				WN (1h)
09:00				WN(1h)				WN (1h)
10:00				WN(1h)				WN (1h)
11:00	SI(1h)	SS (7h)	Tilt (7h)	SS (4h)	RF (2h)	SS (9h)	LON (12h)	Tilt (8h)
12:00				EB (2h)				SS (2h)
13:00				EB (2h)				SS (2h)
14:00				EB (2h)				SS (2h)
15:00				EB (2h)				SS (2h)
16:00				EB (2h)				SS (2h)
17:00				EB (2h)				SS (2h)
18:00				EB (2h)				SS (2h)
19:00				EB (2h)				SS (2h)
20:00				EB (2h)				SS (2h)
21:00	TH (20h)	WD (15h)	WN (3h)	SS (2h)	SC (18h)	LOF (12h)	WN (3h)	WD FD (20h)
22:00				WD FD (18h)				
23:00				WD FD (18h)				
24:00				WN(2h)				

Fig. 2. Chronic Mild Stress Protocol.

FD: food deprivation, WD: water deprivation, SS: stroboscope illumination, Tilt: tilt cage (45 °), TH: tripled housing, RF: restricted access to food (scattering of ground food), SC: soiled cage (100 ml water in bedding), LOF: light off, LON: light on, SI: sucrose intake, EB: empty water bottle, WN: white noise.

6) 蔗糖攝取量 및 體重의 測定

각 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 자당 용액 측정 1일전, 24시간 물먹이 박탈 직후에 실시하였다. 본 연구에서 지표로 사용된 자당선호도(%)는 (자당섭취량 × 100) / (물섭취량 + 자당섭취량) 으로 정의되었다. 각 집단의 자당 용액 섭취량은 모두 9주 동안 측정되었고, 활동량을 알아보기 위한 행동검사가 진행되는 나머지 기간 동안은 측정되지 않았다.

7) 開放場에서의 行動檢査^{47,48)}

CMS 처치와 각각의 약물 처치에 따른 활동량의 차이를 알아보기 위하여, 9주 동안의 자당용액섭취량 측정 절차가 모두 끝난 후에 개방장(open field)에서의 여러 가지 행동을 관찰하였다. 실험에 이용된 개방장은 75×75×30cm 규격의 나무로 만든 상자이며, 바닥에는 15cm 간격의 가로·세로선으로 바둑판 모양의 구획이 나뉘어져 있으며 개방장을 중심영역과 주변영역으로 구분하는 기준으로 사용된다.

흰쥐는 새로운 환경에 노출되었을 때 탐색 행동을 보이며 그 지표로 보행활동을 들 수 있다. 또한 어두운 장소를 선호하는 흰쥐는 트여있는 중심영역보다는 벽이 있는 주변영역을 따라 많이 움직이는 경향이 있으므로 중심영역과 주변영역을 돌아다닌 거리를 측정하여 정서성을 평가할 수 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 흰쥐를 넣고 60초 후에 문이 열리게 되며, 문이 열린 후 개방장으로 나갈 때까지 걸린 시간을 측정하였다.

이 측정치가 출발잠재기가 되며, 문이 열린 때부터 네 발이 완전히 출발상자를 벗어나올 때까지의 시간으로 정의하였다. 출발잠재기의 종료와 동시에 개방장에서의 활동이 관찰되기 시작하는데, 개방장에서의 활동은 총 10분 동안 관찰되었고, 그 동안 나타나는 보행활동(locomotion)과 앞발 들고 일어서기(rearing), 몸치장행동(grooming) 등을 기록하였

으며, 보행활동은 거리(cm)로 측정하였으며, 일어서기, 몸치장은 발생 횟수으로써 기록하였다.

개방장 장치는 2m 높이의 천정에 백열전구(60W, 220V) 조명 하에 설치되고, 중앙부 천장에 카메라를 설치하여 SmarTracker Ver. 1.3 (SmarTech, USA)를 사용하여 동물의 보행활동을 기록하고 분석하였다.

CMS 처치 종료 후 2-3일 사이에 개방장에서의 보행활동 검사를 실시하였다. 실험이 시작되기 30분전에 동물을 행동관찰실로 옮겨 실험 상황에 적응시켰다. 그 후 동물을 출발상자에서 출발시켜 10분 동안 보행활동을 기록하였다.

한 동물에 대한 실험이 종료되면 그 동물이 남긴 냄새를 없애기 위해서 개방장 장치를 깨끗이 닦아 내었다. 분석한 행동은 1) 10분 동안 동물이 움직인 거리, 2) 주변 영역에서 움직인 시간(%), 그리고 3) 중심영역에서 움직인 시간(%)가 포함되었다.

8) 資料分析

실험에서 얻어진 모든 자료는 윈도우용 SPSS(버전 11.0)를 이용해 통계분석하였다. 자당용액 섭취량과 체중의 경우, 4개 집단에 대해 각 측정치들이 반복적으로 측정되었으므로, 반복측정 변량분석이 이용되었고, 사전분석(contrast)에 의하여 각 주에 따른 집단간 차이를 검증하였다. 개방장에서의 각종 행동 지표들은 일원변량분석으로 집단간 비교를 실시하였다.

결과의 통계적 유의성 여부는 p<.05 수준에서 판단하였다.

III. 成績

1. 體重의 變化

약물 처치에 들어가기 전 측정된 두 집단의 몸무게는 baseline 에서는 차이가 나지 않았다가, CMS 절차가 진행되면서 유의한 차이를 보였다(Table 2). 이는 CMS 절차가 스트레스로서 유효하게 작용했음을 보여준다.

Table 2. Body weights before the Drug Treatments

unit : g

Group	N	baseline	week1	week2	week3	week4	week5
Naive	12	310.42±3.37	338.75±3.75	370.00±4.29	385.00±4.50	403.75±5.21	410.42±4.84
CMS (total)	45	307.11±1.74	307.78±1.94*	315.89±2.22*	324.56±2.32*	329.00±2.69*	328.00±2.50*

* ; significant difference between Naive group and CMS group (p<.001)

약물 처치가 시작된 지 1주 후인 6주부터의 몸무게는 전반적으로 CMS를 받은 group 의 몸무게가 Naive에 비해 뚜렷하게 낮았다. 주별로 차이는 있으나, CMS control group 이 調胃升清湯이나 fluoxetine group 보

다 높은 경향성이 관찰되었고, 8주에서 調胃升清湯 group이 fluoxetine group 보다 유의미 하게 높게 나타났다(Table 3).

Table 3. Body weights after the Drug Treatments

unit : g

	N	week6	week7	week8	week9
Naive	12	430.42±5.23	438.33±5.90	440.83±5.74	457.50±6.14
CMS control	13	333.85±5.02*	349.23±5.67*	364.23±5.52*	363.08±5.90*
Jowiseungcheongtang	18	327.50±4.27*	343.06±4.82*	352.22±4.69*	341.11±5.02*†
Fluoxetine	14	331.43±4.81*	330.00±5.10*†	336.79±5.40*†△	334.64±5.99*†

* ; significant difference between Naive group and the other groups (p<.001)

† ; significant difference between CMS control group and other groups (p<.05)

△ ; significant difference between Jowiseungcheongtang group and Fluoxetine group (p<.05)

2. 蔗糖攝取量の 變化

group 과 CMS 처치를 받은 그룹 사이에 4주와 5주 째에 유의한 차이가 있었다(Table 4).

자당선호도(%) 검사상, 약물 처치 전에는 Naive

Table 4. Sucrose preference(%) before the Drug Treatments

Group	N	baseline	week1	week2	week3	week4	week5
Naive	12	87.41±2.32	89.22±3.49	90.32±2.66	84.89±4.42	88.73±4.76	91.84±4.48
CMS total	45	84.57±1.20	83.08±1.80	85.78±1.38	79.13±2.28	77.61±2.46*	77.38±2.31**

* ; significant difference between Naive group and CMS group (p<.05)

** ; significant difference between Naive group and CMS group (p<.01)

약물 처치후 자당선호도(%)는 7주째에서 CMS control group에 비해 Naive group 과, Jowiseongcheongtang group 이 유의하게 높았지만, fluoxetine group은 차이를 보이지 않았다 (p<.05)(Table 5).

Table 5. Sucrose preference(%) after the Drug Treatments

Group	N	week6	week7	week8	week9
Naive	12	86.37±3.77	91.48±3.41*	90.58±2.22	83.99±4.18
CMS control	13	80.47±3.62	81.84±3.28	86.77±2.13	88.77±4.01
Jowiseungcheongtang	18	86.04±3.07	91.01±2.79*	85.53±1.81	87.82±3.41
Fluoxetine	14	87.20±3.18	86.05±3.01	87.71±1.97	89.39±3.50

* : significant difference between CMS control group and other groups (p<.05)

3. 開放場에서의 行動檢査

개방장 검사상 그룹간의 일원변량분석 결과에서 통

계적으로 유의한 차이를 보이는 지표는 없었다(Table 6).

Table 6. Open field test

		N	Mean±Std. Error	Significance
Locomotion (m)	Naive	12	154.94±4.47	NS
	CMS control	6	150.84±3.70	
	Jowiseungcheongtang	18	149.72±3.78	
	Fluoxetine	14	153.01±4.03	
Marginal Area (%)	Naive	12	85.17±4.34	NS
	CMS control	12	85.95±1.99	
	Jowiseungcheongtang	18	89.79±1.52	
	Fluoxetine	14	88.00±2.55	
Central Area (%)	Naive	12	14.79±4.33	NS
	CMS control	12	14.01±1.99	
	Jowiseungcheongtang	18	10.16±1.52	
	Fluoxetine	14	12.01±2.55	

NS : Not Significant

IV. 考 察

憂鬱症은 현대사회가 복잡해지고 다양한 스트레스

가 발생하고, 현대인이 스트레스에 민감해져서 생겨나는 疾病으로 가장 흔한 精神疾患 중에 하나이며²⁾, 3.0-6.4%(남자 1.7-4.7%, 여자 4.1-6.9%)의 유병률을

가진다¹²⁾. 憂鬱症도 다른 精神疾患과 마찬가지로 原因이 명확히 밝혀지지는 않았지만 지금까지 論議되고 있는 것은, 遺傳的, 體質的인 要因, 神經生化學的인 要因, 信號傳達體系의 要因, 心理的 要因 등이 있다²⁾. 憂鬱症의 症狀은 슬픔에 빠지게 하고, 평소에는 잘 수행하던 일상생활을 하지 못하고 자신감이 없어지게 되며, 좀더 심해지면 자기 무능력감, 열등의식, 절망감, 허무감이 생기고 자살의욕과 자살기도가 생기며, 실제로 憂鬱症 환자의 15%정도가 자살을 감행하는 것으로 조사되어진다. 또한, 신체적 증상으로는 수면장애, 식욕부진, 변비, 소화불량, 식욕과다, 두통, 권태감, 월경불순, 성욕감퇴 등이 나타난다^{1,2,49)}.

韓醫學에서는 精神과 肉體가 하나라는 心身一如의 思想을 바탕으로 하여 全一的인 개념을 발전시켜왔는데, 人間의 情動의 變化가 身體에 영향을 주고, 반대로 身體의 變化가 精神에 영향을 주게 되어 生理的 病理的 變化를 일으키게 되는 것으로 보았다⁶⁾. 따라서 韓醫學은 精神과 肉體의 調和와 均衡을 통하여 疾病을 治療하는 醫學이다⁵⁰⁾. 韓醫學의 고전 문헌에는 憂鬱症의 개념이 따로 있지는 않지만, 주로 鬱證의 概念에 신체적인 증상과 정신적인 증상이 같이 표현되어져 왔다^{3,51-53)}.

鬱의 概念은 [內經]⁴⁾에서 처음 나타나는 데, [至眞要大論]에서 “諸氣賁鬱 皆屬於肺”라 하여 鬱을 처음 소개하였으며, [六元正氣大論]에서는 “木鬱達之, 火鬱發之, 土鬱奪之, 金鬱泄之, 水鬱折之”라 하여 鬱證의 분류와 그 치료법을 설명해 놓았다. 또한 [刺法論]에서는 “抑之鬱發”, [本病論]에서는 “久而化鬱”, “日久成鬱”, “抑之變鬱”, “伏之化鬱”이라 하여 鬱證은 원인이 만성적으로 이루어져 氣機의 舒暢, 通暢되지 못하는 상태라고 설명하였다⁵¹⁻⁵³⁾.

鬱의 개념에 보다 정신적인 면이 강조되기 시작한 것은 明代 張介賓⁵⁾의 [景岳全書]이다. 張介賓은 “怒鬱”, “思鬱”, “憂鬱” 등의 “情志之鬱”이라는 개념을 설정하여 정서적인 문제가 鬱證의 원인이라 하여, 현대의 憂鬱症의 개념을 鬱證의 범위에 포함시켰다. 현대 韓醫學에서 鬱證은 情志不舒로 인해 氣機가 鬱滯하면서 발생한다고 보는데⁶⁻⁹⁾, 주로 心, 肝, 脾 三臟의 氣血失調로 인해 정신이 抑鬱하고, 가슴이 답답하며, 消化不良, 不思飲食 등의 증상이 나타난다고 해석 된다⁷⁻⁹⁾.

李濟馬¹²⁾의 [東醫壽世保元]에서는 기존의 證治醫學이 음식이나 外感六淫의 작용에 의해 병이 됨을 인식함에 반하여, 인간의 愛惡所欲과 喜怒哀樂의 치우침, 즉,

性情으로 표현되는 인간의 사회 생활 속에서 나오는 갈등현상과 개체의 내면적 불성실에서 나오는 갈등 현상에 의해 병이 됨을 인식하고, 心身의 均衡을 치료의 목표로 하였다^{10,11)}. 따라서 情志所傷과 생활, 환경적 스트레스가 主要原因인 鬱證과 憂鬱症의 治療에는 疾病의 原因을 性情의 치우침으로 보는 四象醫學的 觀點이 적합한 면이 있다. 각 體質別로 鬱證과 憂鬱症이 올 수는 있지만, 그 중 太陰人은 對人關係의 스트레스를 가장 많이 받고¹⁰⁾, 憂鬱症, 強迫症, 內向性의 人格 特性이 강하다고 하여, 鬱證이나 憂鬱症이 발생하기 쉬운 것이란 연구 결과가 보고 된 바도 있다⁵⁴⁾.

본 실험에 사용된 調胃升清湯은 1894년경 四象醫學을 제창한 李¹²⁾의 [東醫壽世保元]에 처음 수록된 處方으로, 太陰人의 胃脘受寒表寒病證에서 食後痞滿 腿脚無力에 사용하였으며, 그 이후 臨牀的으로 太陰人 肺虛寒證 및 癱瘓 中風虛症 手足不遂 痰盛咳嗽 短氣 不思飲食 內傷倒飽 中消 自汗 盜汗 小便不禁 食脹 氣脹 虛勞 健忘 등을 치료한다고 하였으며⁴⁶⁾, 調胃升清湯의 處方內容중에 龍眼肉은 養血安神, 麥門冬은 清心瀉熱除煩, 石菖蒲는 開心竅, 利九竅, 栝子仁은 寧心安神益智, 補心脾, 酸棗仁은 養心安神, 遠志는 安神益智, 聰耳明目하는 작용이 있어, 清心安神하는 작용을 함을 알 수 있다⁵⁵⁾.

최근 調胃升清湯의 실험연구로는 金^{13,56)}이 항스트레스 효과를, 柳¹⁵⁾가 항경련, 진통진정, 수면시간 연장에 효과를, 禹¹⁶⁾는 방사형 미로 학습에 있어 흰쥐의 학습과 기억에 효과를, 嚴¹⁴⁾은 구속스트레스 흰쥐의 항스트레스와 면역반응 증진에 대한 효과를, 金⁵⁷⁾은 알츠하이머형 癡呆 患者에 대한 효과를, 李¹⁷⁾는 알츠하이머형 흰쥐의 학습과 기억을 증진시키는 효과가 있다는 것을, 趙⁵⁸⁾는 알츠하이머형 환자의 인지기능 저하를 막아준다는 보고를 하였다. 이상의 내용을 볼 때 기존의 연구에서는 항불안, 항우울에 대한 검토는 진행되어 있지 못했다.

憂鬱症의 치료를 위한 항우울제 개발을 위해 사용되어지는 동물모델에는 stress 모델, separation 모델, miscellaneous 모델 등이 있으나¹⁸⁾, 본 연구에 사용된 憂鬱症 모델은 Willner¹⁹⁾가 제안한 CMS 憂鬱症 모델로서, 인간의 일상 생활을 모사할 수 있는 경미한 강도의 반복적인 스트레스를 이용하는 방법이다. CMS 절차에서는 물·먹이 박탈이나, 사육상자에서의 파트너 교체, 소음과 현란한 조명의 제시 등, 여러 가지 예측할 수 없는 다양한 자극들을 계속해서 제공해주게 된다.

이러한 스트레스 절차를 수주간 반복하면, 흰쥐들은 우울증의 대표적 증상이라고 할 수 있는 무쾌감증 (anhedonia)에 상응하는 증상으로, 자당용액(sucrose solution)의 섭취량에서 상당한 감소를 보이게 된다. 이러한 섭취량의 감소는 아무런 처치를 하지 않을 경우, CMS 절차를 철회하고 난 후에도 수 주간 지속되는 것으로 알려져 있다. CMS 모델은 종에 따른 편차가 있는 것으로 나타났지만⁵⁹⁾, fluoxetine과 maprotiline 등의 항우울제들은 CMS 처치에 따른 자당섭취량의 감소를 원래 수준으로 회복시켜 주는데 효과가 있는 것으로 밝혀졌다⁶⁰⁾. 최근에는 면역계, 내분비계 등에 CMS 모델이 미치는 영향에 대한 분자생물학적인 연구가 이루어지고 있다⁶¹⁻⁶⁵⁾. CMS 모델은 우울증 약물 개발을 위해 보편적으로 사용되는 모델이다. 특히 池²⁶⁾ 등은 韓醫學의 “鬱”의 개념이 급성적 이라기보다 만성적인 억압을 통해 발생하는 것으로 설명되고 있으며, CMS 모델에서의 평가 지표가 소화기 계열의 자당 섭취량이라는 점에서 동양의학의 鬱證 개념과 이론적으로 연관된 바가 크고, 소화기장애가 우울증 환자의 신체증상 중에 가장 많은 빈도를 차지하고 있다^{20,66)}. 따라서 CMS 모델은 동양의학의 鬱證에 적절한 모델인 것으로 평가할 수 있다. 다만 CMS 모델은 憂鬱症 동물을 만들기에 시간과 노력이 많이 든다는 단점을 또한 가지고 있다. 憂鬱症에 CMS 모델을 사용하여 한약물 복합처방의 효과를 검증한 연구가 진행되어, 分心氣飲^{21,22)}, 歸脾溫膽湯^{23,24)}, 補血安神湯^{25,26)}, 黃連解毒湯^{27,28)}, 歸脾湯²⁹⁾, 遠志石菖蒲散^{30,31)}, 古庵心腎丸³²⁾ 등의 효과가 이미 검증되었다.

우울증 치료 약물의 효과를 측정하기 위해서 자당 섭취량의 측정 이외에 개방장을 사용하는데, 개방장은 동물의 불안 상태를 알아보는 매우 간단한 절차로, 흰쥐를 새롭고 넓은 공간에 내보낸 후 일정시간 동안 이들이 보이는 다양한 활동을 관찰한다.

개방장 활동은 크게 탐색활동과 공포반응으로 구분되는데, 항불안제는 보행활동을 증가시키며⁴⁷⁾, 앞발 들고 서는 행동을 감소시킨다⁶⁷⁾. 그리고, 기타 공포 반응을 또한 감소시킨다⁶⁸⁾. 또한, 비교적 불특정한 탐색행동이라 할 수 있는 보행활동은 amphetamine과 같은 자극제나 scopolamine과 같은 항콜린성 약물을 처치함으로써 증가시킬 수 있다⁶⁹⁾. 개방장 활동에서 나타나는 다양한 행동은 불안이나

공포와 같은 정서상태를 측정하고자 할 때 가장 분명하고 직접적인 자료를 제공해 줄 수 있다.

Fluoxetine은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRIs) 계열의 약물이며, 현재 憂鬱症 치료제로 전세계에서 가장 널리 활용되는 약물중 하나이다¹⁾.

우리나라에서도 정신과 의사들이 사용하고 있는 SSRIs 계열의 약물 중에 가장 먼저, 가장 많이 사용하고 있는 약물이다⁷⁰⁾. Fluoxetine은 세로토닌성 시냅스에 특정적으로 작용하므로 노르에피네프린과 같은 다른 신경전달물질의 재흡수에는 영향을 미치지 않는다.

특히, fluoxetine은 수년간의 임상실험을 통해서 삼환계 항우울제 계열은 물론, 최근의 다른 SSRIs 계열 약물과 비교해서도 안정성과 유효성이 검증되고 있는 우울증 환자의 주요한 처방 약물 중 하나이다. Fluoxetine은 주요우울증 환자에게서 삼환계 항우울제인 imipramine과 유사한 효과를 나타내었으며^{36,37)}, 또다른 삼환계 항우울제인 amitriptyline 보다는 부작용이 적다는 보고가 있었다³⁴⁾.

그밖에 양극성 주요 우울 일화를 치료하는 데 있어서도 fluoxetine의 효능과 안정성이 검증되었다³⁵⁾.

만성 스트레스로 무쾌감증을 유발한 쥐를 이용한 동물 실험에서도 fluoxetine이 무쾌감증의 회복 효과가 검증되었고⁶⁰⁾, 급성적인 스트레스보다는 만성적인 스트레스에 더 효과가 좋다는 연구가 있었다⁷¹⁾.

또한 fluoxetine과 다른 계통의 약물을 비교하거나, 같이 사용하여 더 좋은 효과를 나타낼 수 있는가에 대한 실험연구가 진행되고 있다. 그러한 연구로는 파킨슨 환자의 우울증에 amitriptyline의 약효를 검증하려 fluoxetine과의 비교를 통하여 효과가 있음을 밝힌 연구가 있었고⁴⁵⁾, fluvoxamine이 fluoxetine과의 비교를 통하여 fluoxetine의 부작용인 불면의 치료에 효과가 있다는 연구가 있었으며⁴¹⁾, amantadine이 식욕 억제를 해소한다는 연구가 있었다^{42,43,72)}.

그리고 fluoxetine을 alprazolam과 병행하여 morphine에 의해 감각된 동물의 약력을 감소시킨다는 연구가 있었고⁴⁴⁾, 공황장애에 mirtazapine과 fluoxetine의 효과를 비교하는 실험연구가 있었으며⁷³⁾, 공격적 성향을 개선하기 위해 8-OH-DPAT와 fluoxetine을 비교하였다⁷⁴⁾. CMS 모델을 사용한 실험으로는 SSR149415(non-

peptide vasopressin V_{1b} receptor antagonist), antalanin과 fluoxetine과의 항우울효과를 비교하는 연

구가 있었고^{38,40}, CMS모델 흰쥐의 hippocampal neuron의 위축을 회복시켜 준다는 연구가 있는데⁷⁵, 이러한 연구에서는 실험 약물의 효과를 비교하기 위하여 fluoxetine을 비교 약물로 활용한 것을 볼 수 있다.

본 연구의 특징으로 기존의 憂鬱症과 관련한 韓藥物의 실험 연구와 다른 점은 (1) 처음으로 韓藥과 洋藥의 효과를 비교한 연구로, 양약과의 비교를 위하여 우울증의 표준 검사 약물에 해당하는 fluoxetine을 사용했다는 점이고, (2) CMS처치 동물을 기존의 실험에서는 스트레스에 강해서 anhedonia로 정의되는 우울증 유발에 시간이 걸리는 특징이 있는 S-D rat⁴³를 사용하였는데, 이번 실험에서는 스트레스에 비교적 예민한 Wistar rat⁷⁶를 사용했다는 점이며, (3) 기존의 연구에서는 성인 남자에게 처치하는 분량의 5배 정도의 약물을 흰쥐에게 처치한데 비하여, 본 연구에서 사용된 調胃升清湯의 용량은 10배정도의 고용량이었다는 점이다.

본 연구에서 자당선호도를 기준으로 調胃升清湯과 fluoxetine을 비교했을 때, 전반적으로 調胃升清湯이 우수한 결과가 나타났다. 특히 7주에서는 CMS control group 과 통계적으로 유의한 차이를 보이고 있다 (p<.05).

그러나 이러한 경향성이 시간이 경과함에 따라 일관되게 나타나지는 않았는데, CMS control group 의 자당선호도가 증가하는 경향을 보이는 것으로 보아, 이 그룹에 속한 흰쥐들이 CMS 절차에 적응한 결과가 아닌가 추정된다.

1. 개방장에서의 활동 검사에서는 調胃升清湯이나 fluoxetine 모두에서 CMS control 군과의 유의한 차이점을 관찰할 수 없었다.
2. 이번 연구에서 韓藥의 작용 기전이 洋藥처럼 특이적이지 않음에도 불구하고, 調胃升清湯의 항우울효과가 洋藥과 유사한 결과를 가져올 수 있음을 보여주었다. 그러나, 자당선호도 결과만으로는 憂鬱症과 같은 복합적인 증상을 완벽하게 모사하기 힘들기 때문에, 후속 연구를 통해서 보다 다양한 행동검사 및 약리학적, 생화학적인 지표들에 대한 검사를 통해서 調胃升清湯의 효과 및 작용기전을 검증하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

V. 結 論

憂鬱症 표준검사 약물인 fluoxetine과의 비교를 통해 調胃升清湯의 항우울 작용을 검토하기 위하여, CMS로 유도된 憂鬱症 모델 흰쥐의 자당섭취량 및 체중의 변화 측정, 개방장에서의 행동 검사를 시행한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 蔗糖攝取量の 변화를 살펴본 실험에서는 약물 처치 전, 제4주와 제5주 째에는 Naive 집단과 CMS 처치를 받은 집단 사이에 유의한 차이가 있었다. 약물 처치 후 자당섭취량은 제7주 째에서 CMS control 집단에 비해 Naive 집단과 調胃升清湯 집단이 유의하게 높게 나타났고, fluoxetine 집단보다도 높게 나타났다.
2. 體重의 변화 차이에서는 약물 처치가 시작된지 1주 후인 6주부터의 몸무게는 전반적으로 CMS를 받은 집단의 몸무게가 Naive에 비해 뚜렷하게 낮았으며, 주별로 차이는 있으나, CMS control 집단이 調胃升清湯이나 fluoxetine 집단 보다 높은 경향성이 관찰되었다.
3. 開放場에서의 행동 측정에서, CMS 처치가 開放場에서의 행동에 영향을 미치는 것이 나타났으나, 調胃升清湯이나 fluoxetine과 관련된 개방장에서 행동 변화는 관찰되지 않았다.

參 考 文 獻

1. 스코트 베지버그 : 마음의 치료, 서울, 김영사, pp.16-20, 40-43, 100-104, 157, 1996.
2. 李定均 : 精神醫學, 서울, 一潮閣, pp.215-231, 1996.
3. 徐元熙, 李相龍 : 鬱證과 憂鬱症의 比較考察, 大田大學校 韓醫學研究所 論文集, 6(1):505-514, 1997.
4. 洪元植 編 : 精校黃帝內經素問, 서울, 동양의학연구원, pp.277, 282. 288-289, 303, 1981.
5. 張介賓 : 景岳全書, 서울, 鼎談, pp. 385-386, p. 692, 1150, 1999.
6. 黃義完, 金知赫 編著 : 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.608-611, 1989.
7. 上海中醫學院 : 中醫內科學, pp.188-198, 1975.
8. 王彥恒 : 實用中醫精神病學, 人民衛生出版社, pp.72-89, 2000.
9. 許沛虎 : 中醫腦病學, 中國醫藥科機出版社, pp.453-459, 1998.
10. 金度淳, 黃義完 : 東醫心學礎稿, 四象醫學會誌, 5(1):99-106, 1993.
11. 장현진 : 李濟馬의 難治病에 대한 視覺에 관한 연구, 사상학회지 7(2):129-134, 1995.
12. 李濟馬 : 東醫壽世保元, 서울, 杏林出版社, p.116, 122, 1979.
13. 金容文 : 調胃升清湯의 항 Stress에 관한 실험적 연구, 慶熙大學校 大學院, 1988.
14. 嚴孝眞 : 調胃升清湯加鹿茸이 拘束 스트레스 원쥐의 抗스트레스와 免疫反應에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1997.
15. 柳志杰 : 調胃升清湯의 효능에 관한 실험적 연구, 경희대학교 대학원, 1997.
16. 우주영, 김종우, 황의완, 김현택, 박순권 : 調胃升清湯이 원쥐의 방사형 미로 學習과 記憶에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지 8(1):69-79, 1997.
17. 이웅석, 황의완, 김현택, 박순권 : 調胃升清湯이 Alzheimer's disease 모델 白鼠의 學習과 記憶에 미치는 영향, 慶熙韓醫大論文集 21(1): 479-501, 1998.
18. 신경호 : 우울증의 실험모델과 항우울제의 선별, 대한정신약물학회지, 11(4):291-303, 2001.
19. Willner P : The anatomy of melancholy: The catecholamine hypothesis of depression revisited, Reviews in Neuroscience, 1:77-99, 1987.
20. 金德豪 : 신체증상 및 기분증상을 주증상으로 호소하는 우울증 환자군의 비교, 慶熙大學校 大學院, 1999.
21. 李升基 : 憂鬱症誘發 白鼠에 대한 分心氣飲의 抗憂鬱 效果, 대한한의학회지, 22(3):129-140, 2001.
22. 李周恩 : Chronic Mild Stress로 誘發된 憂鬱症 모델 원쥐에 대한 分心氣飲의 실험적 연구, 慶熙大學校 大學院, 2000.
23. 조충훈, 김종우, 황의완, 성현제, 김현택, 곽소영 : 歸脾溫膽湯의 Chronic Mild Stress로 유발된 憂鬱症 모델 원쥐에 대한 실험적 연구, 스트레스연구, 8(1):9-16, 2000.
24. 차윤주, 김종우, 황의완, 김현택, 곽소영, 김민정 : 憂鬱症 모델 원쥐에 대한 歸脾溫膽湯의 實驗的 研究, 동의신경정신과학회지, 12(2):53-68, 2001.
25. 林承萬 : Chronic Mild Stress로 유발된 憂鬱症 모델 원쥐에 대한 補血安神湯의 實驗的 研究, 慶熙大學校 大學院, 2001.
26. 지상은, 김종우, 황의완, 김현택, 곽소영, 김민정 : 憂鬱症誘發 원쥐에 대한 補血安神湯의 抗憂鬱效果, 스트레스연구, 9(1):15-32, 2001.
27. 정선용, 김종우, 이정륜, 장현호, 김현택, 황의완 : 黃蓮解毒湯이 우울증 모형 동물의 우울성향 및 PVN의 c-FOS 발현에 미치는 효과, 동의신경정신과학회지, 14(1):1-16, 2003.
28. 홍성원, 김종우, 김은주, 김현주, 김현택, 황의완 : 黃蓮解毒湯이 憂鬱症 模型動物의 水中迷路學習과 腦의 Tyrosine Hydroxylase 發顯 水準에 미치는 效果, 동의신경정신과학회지, 14(1):27-44, 2003.
29. 李貞雅 : Chronic Mild Stress로 誘發된 憂鬱症 모델 원쥐에 대한 歸脾湯의 實驗的 研究, 동의신경정신과학회지, 12(1):123-135, 2001.
30. 현경철, 김종우, 황의완, 박순천, 이정륜, 김현주 : 遠志石菖蒲散이 CMS를 받은 원쥐의 憂鬱, 學習, 그리고 腦의 TH 및 c-FOS 발현에 미치는 영향, 스트레스연구, 10(1):25-42, 2002.
31. 金廣浩 : 遠志石菖蒲散이 Chronic Mild Stress 처치 원쥐의 憂鬱과 學習 障礙에 미치는 영향, 慶熙大學校 大學院, 2001.
32. 김종찬, 김종우, 황의완, 김현주, 김은주, 김현택 : 憂鬱症 모델 원쥐의 水中迷路學習과 VTA의 TH 수

- 준에 대한 古庵心腎丸의 효과, 스트레스연구, 11(1):25-38, 2003.
33. 姜斗熙 編 c: 生理學, 서울, 신광출판사, pp5.1-5.15, 1978.
34. Altamura AC, Percudani M, Guercetti G, Invernizzi G. : Efficacy and tolerability of fluoxetine in the elderly: a double-blind study versus amitriptyline, *Int Clin Psychopharmacol.* Jan;4 Suppl 1:103-6, 1989.
35. Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Schweizer E, Beasley C. : Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode, *J Clin Psychopharmacol.* Dec;18(6):435-40, 1998.
36. Bremner JD. : Fluoxetine in depressed patients: a comparison with imipramine, *J Clin Psychiatry,* Oct;45(10):414-9, 1984.
37. Bressa GM, Brugnoli R, Pancheri P : A double-blind study of fluoxetine and imipramine in major depression, *Int Clin Psychopharmacol.* Jan;4 Suppl 1:69-73, 1989.
38. Cecile Ducottet, Guy Griebel, Catherine Belzung : Effect of the selective nonpeptide corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist antalarmin in the chronic mild stress model of depression in mice, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & biological Psychiatry* 27: 625-631, 2003.
39. Emin Onder, Umüt Tural : Faster response in depressive patients treated with fluoxetine alone than in combination with buspirone, *Journal of Affective Disorders,* 76:223-227, 2003.
40. Guy Griebel, Jacques Simiand, Claudine Serradeil-Le Gal, Jean Wagnon, Marc Pascal, Bernard Scatton, Jean-Pierre Maffrand, and Philippe Soubrie : Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders, *Neurobiology,* 99(9):6370-6375, 2002.
41. Jean Dalery, Adriaan Honig : Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode : A double-blind randomised comparison, *Human Psychopharmacology,* 18:379-384, 2003.
42. Mark A. Prenergast, David P. Yells, Scott E. Balogh, Stephen R. Paige, Shelton E. Hendricks : Fluoxetine differentially suppresses sucrose solution consumption in free-fed and food-deprived rats-reversal by amantadine, *Basic Research,* 8(10):BR385-390, 2002.
43. McQuirk J, Muscat R, Willner P. : Effects of chronically administered fluoxetine and fenfluramine on food intake, body weight and the behavioural satiety sequence, *Psychopharmacology (Berl),* 106(3):401-7, 1992.
44. M. Votava, M. Krasiak, V. Moravec : Effect of Alprazolam and Fluoxetine on Morphine Sensitization in mice, *Physiological Research,* 51:417-423, 2002.
45. Serrano-Duenas M. : A comparison between low doses of amitriptyline and low doses of fluoxetine used in the control of depression in patients suffering from Parkinson's disease : *Rev Neurol.* Dec 1-15;35(11):1010-4, 2002 .
46. 慶熙大學校 韓醫科大學 附屬韓方病院 : 慶熙韓方處方集, 서울, 慶熙大學校 韓醫科大學 附屬韓方病院, p.211, 1997.
47. Simon P, Soubrie P : Behavioral studies to differentiate anxiolytic and sedative activity of the tranquilizing drugs, In *Modern Problems of Pharmacopsyciatry,* 14:99-143, 1979.
48. Walsh R, Cummins R : The Open-Field Test: A Critical Review, *Psychological Bulletin,* 83(3):482-504, 1976.
49. 민성길 : 최신정신의학, 서울, 一潮閣, pp.199-219, 1998.
50. 黃義完 : 心身症, 서울, 杏林出版社, pp.15-50, 1985.
51. 李吉才, 姜允皓 : 鬱證에 대한 문헌적 고찰 (治法을 中心으로), *東西醫學,* 20(1):46-55, 1995.
52. 田炳薰, 鄭遇悅 : 鬱證의 原因. 病症 分類에 關한 文獻的 考察, *大韓韓醫學會誌,* 7(2):219-227, 1986.
53. 정대규, 서부일, 권순주 : 鬱證에 대한 文獻的 考察

- (症治를 中心으로). 濟韓東醫學術院 論文集, 6(1):505-504, 1997.
54. 김종원, 김중우, 고병희, 송일병 : 사상체질분류검사(QCSS)와 다면적 인성 검사(MMPI)의 비교분석을 통한 사상체질 감별과 사상체질별 인격특성에 관한 고찰, 대한한의학회지, 15(1):66-74, 1994.
55. 李尙仁 : 本草學, 서울, 醫學社, p.111, 112, 120, 123, 124, 171, 172, 188, 189, 276, 277, 325, 326, 343, 415, 416, 1975.
56. 송정모, 송일병, 고병희 : 태·소음인의 처방이 스트레스 유발 백서의 자율신경기능에 미치는 영향, 사상학회지, 7(2):183-212, 1995.
57. 金保均 : 알츠하이머형 癡呆 患者에 대한 調胃升清湯의 효능, 慶熙大學校 大學院, 2003.
58. 조성훈, 김종우, 김현택, 정경천, 황의완 : 調胃升清湯이 초기 dementia of alzheimer type 患者의 認知機能 變化에 미치는 影響, 동의신경정신과학회지, 14(1):17-26, 2003.
59. Nielsen CK, Arnt J, Sanchez C : Intracranial self-stimulation and sucrose intake differ as hedonic measures following chronic mild stress: interstrain and interindividual differences, Behav Brain Res, 107(1-2): 21-33, 2000.
60. Muscat R, Papp M, Willner P : Reversal of stress induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline, Psychopharmacology, 109:433-438, 1992.
61. Ayensu WK, Pucilowski O, Mason GA, Overstreet DH, Rezvani AH, Janowsky DS : Effects of chronic mild stress on serum complement activity, saccharin preference, and corticosterone levels in Flinders lines of rats, Physiol Behav, 57(1):165-169, 1995.
62. Azpiroz A, Fano E, Garmendia L, Arregi A, Cacho R, Beitia G, Brain PF : Effects of chronic mild stress (CMS) and imipramine administration, on spleen mononuclear cell proliferative response, serum corticosterone level and brain norepinephrine content in male mice, Psychoneuroendocrinology, 24(3):345-361, 1999.
63. Dziedzicka-Wasylewska M, Willner P, Papp M : Changes in dopamine receptor mRNA expression following chronic mild stress and chronic antidepressant treatment, Behav Pharmacol, 8(6-7):607-618, 1997.
64. Kioukia N, Bekris S, Antoniou K, Papadopoulou-Daifoti Z, Christofidis I : Effects of chronic mild stress (CMS) on thyroid hormone function in two rat strains, Psychoneuroendocrinology, 25(3):247-257, 2000.
65. Kubera M, Basta-Kaim A, Holan V, Simbirtsev A, Roman A, Pigareva N, Prokopieva E, Sham J : Effect of mild chronic stress, as a model of depression, on the immunoreactivity of C57BL/6 mice, Int J Immunopharmacol, 20(12):781-789, 1998.
66. 조선영, 박순권, 이기철, 김현택 : 스트레스 우울증 동물모델에서 paroxetine의 항우울효과와 기억증진 효과, 스트레스연구 5(1): 55-65, 1997.
67. Hughes RN : Chlordiazepoxide-modified exploration in rats, Psychopharmacology, 24:462-469, 1972.
68. Fukuda S, Iwahara S : Dose effect of chlordiazepoxide upon habituation of open-field behavior in white rats, Psychologia, 17:82-90, 1974.
69. Anisman H, Kokkinidis L, Glazier S, Remington G : Differentiation of responsebiases elicited by scopolamine and d-amphetamine: effects on habituation, Behav Biol, 18(3):401-417, 1976.
70. 정한용, 이소영, 김재경, 박준호 : 치료 저항성 우울증 환자에 대한 한국 정신과 의사들의 약물치료 전략, 대한정신약물학회지, 14(1):40-47, 2003.
71. Malica El Yacoubi, Saoussen Bouali, Daniela Popa, Laurent Naudon, Isabelle Leroux-Nicollet, Michel Hamon, Jean Costentin, Joelle Adrien, Jean-Marie Vaugeois : Behavioral, neurochemical, and electrophysiological characterization of a genetic mouse model of depression, Neuroscience, 100(10):6227-6232, 2003.
72. McGuirk J, Silverstone T. : The effect of the 5-HT re-uptake inhibitor fluoxetine on food intake and body weight in healthy male subjects, Int J Obes. Apr;14(4):361-72, 1990.
73. L. Ribeiro, J. V. Busnello, M. Kauer-Sant'Anna,

- M. Madruga, J. Quevedo, E.A.D Busnello, F. Kapczinski : Mirtazapine Versus fluoxetine in the treatment of panic disorder, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 34:1303-1307, 2001.
74. Sperry TS, Thomson CK, Wingfield JC : Effects of acute treatment with 8-OH-DPAT and Fluoxetine on Aggressive Behavior in male Song Sparrows, *Journal of Neuroendocrinology*, 15:150-160, 2003.
75. Luo Lan, Tan Ren-Xiang : Fluoxetine inhibits dendrite atrophy of hippocampal neuron by decreasing nitric oxide synthase expression in rat depression model, *中國藥理學報* 22(10):865-870, 2001.
76. Marona-Lewicka D, Nichols DE : The Effect of Selective Serotonin Releasing Agents in the Chronic Mild Stress Model of Depression in Rats, *Stress*, 2(2):91-100, 1997.