

동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 13. No. 2, 2002

憂鬱症誘發 흰쥐에 대한 歸脾湯의 抗憂鬱效果

성우용, 김종우, 황의완, 박은혜*, 이정륜*, 김현택*
경희대학교 한의과대학 한방신경정신과학, 고려대학교 심리학과

The Effects of Quibitang in the Chronic Mild Stress Model of Depression in Rats

Wooyong Seong, Jongwoo Kim, Weiwan Whang,
Eunhye Park*, Jungryun Lee*, Hyuntaek Kim*

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

This study was performed to evaluate the effects of Quibitang 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 8 weeks. These CMS-treated rats were stratified into Quibitang group and saline group. And control rats were also stratified into Quibitang group and saline group.

The change of the consumption of sucrose solution and the body weight were measured, and open field test, elevated startle response and plus maze test were performed, to investigate the anti-depression effect of Quibitang.

The results were as follows:

1. The consumption of sucrose solution was significantly reversed in Quibitang-treated group at 9th, 11th, 12th week, but there was no significant change at 10th week
2. CMS schedule decreased body weight. CMS-treated groups showed decrease of body weight after 5 weeks. After 10 weeks, Quibitang group showed lower body weight than saline group in CMS-treated groups
3. In open field test, Quibitang group showed significant difference of locomotion, latency.
4. In elevated startle test, Quibitang group showed no significant change of startle response.
5. In plus maze test, Quibitang group showed no significant change of plus maze-time and plus maze-error.

· 교신저자 : 김종우, 서울특별시 동대문구 회기동 1 경
희의료원 한방신경정신과 (Tel. 02-958-
9184, E-mail: aromaqi@khu.ac.kr)

I. 緒 論

韓醫學에서鬱은 內經¹⁾에서 “諸氣臏鬱 皆屬於肺”라 하여 처음 소개되었으며, [素問.本病論]에서 “久而化鬱”, “日久成鬱”, “抑之變鬱”, “伏之化鬱”이라하고, [素問.刺法論]에서 “抑之鬱發”이라 하여 급성적이라기보다는 만성적인 억압으로 말미암아 형성되는 舒暢, 通暢되지 못한 상태로 보고 있다. 이러한 개념은 후대로 갈수록 精神的인 概念의 의미가 커져 우울증과의 관련성이 깊어지는데, 明代의 張介賓²⁾은 “怒鬱”, “思鬱”, “憂鬱” 등의 “情志之鬱”이라는 개념을 설정하여 정서의 문제를 “鬱證”의 범주에서 보았으며, 최근에는 黃³⁾이 억압되고 침울한 정신상태로 인하여 모든 생리기능이 침체되는 현상이니, 발산시킬 수 없는 욕구불만이나 지속되는 우울, 지나친 사려나 비탄 등이 원인이 되는 수가 많다고 한 바와 같이 鬱證을 우울증으로 해석하고 있다.

우울증은 정서적으로 우울하고 슬픈 느낌 이외에도 흥미나 즐거움의 상실, 집중력저하, 수면장애, 체중 조절 불능 상태, 정신 운동성 초조나 지체, 피로나 활력상실, 무가치감 또는 과도하거나 부적절한 죄책감, 우울부단함, 소화장애, 자살의 유혹 등이 동반될 수 있는 정신과 영역에서 가장 중요한 질병 중의 하나이다.⁴⁻⁶⁾

우울증에 대한 동물 모델로는 behavioral despair, tail suspension, chronic mild stress (CMS) 등의 여러 가지 모델⁸⁾이 있으나, 이 중 Willner⁸⁻¹²⁾에 의해 제안된 CMS 모델은 경미한 강도의 스트레스를 반복적으로 제시함으로써 우울증의 특징 중의 하나인 무쾌감증을 유발하도록 고안된 모델로, 인간의 일상을 잘 모사할 수 있는 모델로 알려져 있으며, CMS 모델에 대한 分心氣飲^{13,14)}, 歸脾溫膽湯^{15,16)}, 補血安神湯^{17,18)}, 歸脾湯¹⁹⁾과 같은 한약재를 이용한 실험이 있었다.

본 실험에서 사용된 歸脾湯은 宋代 嚴의 濟生方²⁰⁾에 최초로 기록된 처방으로, 憂思로 勞傷心脾하여 나타나는 健忘, 怔忡, 驚悸, 遺精, 不眠, 發熱, 盜汗, 思慮過度, 嗜眠, 食欲不振, 大便不調, 月經不順 등의 諸神經症에 적용되는 處方^{21,22)}으로 이 處方을 활용한 實驗的 研究로는 李²³⁾는 歸脾

湯加熟地黃이 생쥐의 睡眠時間 延長, 鎮靜, 鎮痛에 효과가 있음을 보고하였고, 오²⁴⁾는 흰쥐에게 단속적인 전기자극 및 침수자극으로 유발된 驚, 恐情에 대해 유의성있는 억제효과가 있음을 보고하였다. 또한 김²⁵⁾은 歸脾湯, 加味溫膽湯, 歸脾溫膽湯의 항stress 비교연구에서 백서의 혈청중 norepinephrine, epinephrine의 유의한 감소효과를 보고하였고, 류²⁶⁾와 이²⁷⁾는 guinea pig에 열 및 유영 stress를 유발시키고 歸脾湯투여 후 뇌 norepinephrine, epinephrine, dopamine, serotonin 함량의 유의한 감소와 체중 증가, 장기 중량의 감소, 혈장 중 catecholamine, 혈청 중 total cholesterol, free cholesterol, triglyceride, cortisol의 감소를 보고하였고, 李¹⁹⁾는 CMS 모델에 대해 歸脾湯이 자당섭취량을 증가시키고 학습능력을 회복시켰음을 보고하였다.

이에 저자는 장기간 스트레스로 인한 우울증과 불안 상태 및 활동 저하, 지적능력 저하에 대한 歸脾湯의 효능을 검증하기 위하여 CMS로 인한 우울증 모델 흰쥐 실험을 통하여 蔗糖攝取量 및 體重의 變化, 開放場에서의 行動 檢査와 上升된 驚愕 反應의 測定, 十字型 迷路 學習을 시행한 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 動物 및 藥材

1) 動物

대한실험동물센터에서 공급되는 Sprague-Dawley종 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 개별사육 상자(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 되

도록 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 實驗에서 사용된 藥材는 경희의료원 한방병원 약제과를 통하여 구입하여 정선한 것을 사용하였다. 처방의 내용은 慶熙韓方處方集²¹⁾의 1첩분량을 기준으로 하였다.(단, 1錢은 4.0g으로 환산함)

Table 1. Contents of Quibitgan

韓藥名	生藥名	分量
當歸(身)	Angelicae gigantis Radix	4.0g
龍眼肉	Longanae Arillus	4.0g
酸棗仁(炒)	Zizyphi Spinosae Semen	4.0g
遠志	Polygalae Radix	4.0g
人蔘	Ginseng Radix	4.0g
黃芪	Astragali Radix	4.0g
白朮	Astractylodis macrocephalae Rhizoma	4.0g
白茯苓	Poria Cocos	4.0g
木香	Aucklandiae Radix	2.0g
甘草	Glycyrrhizae Radix	1.2g
生薑	Zingiberis rhizoma Recens	10g
大棗	Jujubae Fructus	6.0g
Total amount		51.2g

2. 方法

1) 檢液의 調製

상기한 처방 약재를 10첩 단위로 전탕 후 냉동 건조하여 분말 상태로 만들어 사용하였다. 우선, 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.

2) 檢液의 投與

일반적으로 성인의 경우, 하루에 歸脾湯 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 귀비탕 0.68g을 녹여 액체상태로 만든 후, 주사기를 이용해 실험동물에게 매일 한 차례 씩 경구투여하였다. 실험대조집단의 쥐들은 歸脾湯 대신 식염수 1cc를 매일 한 차례 씩 경구투여받았다. 모든 집단에 있어 歸脾湯 혹은 식염수의 투여는 매일 동일한 시각에 이루어 지도록 하였다.

3) CMS 節次

본 실험에서, 실험동물들은 우선 CMS 처치를 받는 집단과 그렇지 않은 집단으로 나뉘며, 각 집단은 다시 歸脾湯 처치 집단과 식염수 처치 집단으로 각각 나뉜다. 모두 44마리의 쥐가 실험에 이용되었고, 이중 24마리는 CMS 처치를 받았으며, 나머지 20마리는 CMS 처치를 받지 않았다. CMS 절차에 속한 24마리의 쥐는 CMS 처치 8주 후부터 다시 歸脾湯을 투여받는 집단(N=12)과 식염수를 투여받는 집단(N=12)으로 나뉘었고, CMS 처치를 받지 않는 20마리의 쥐들 역시 歸脾湯 투여 집단(N=10)과 식염수 투여 집단(N=10)으로

나뉘었다. CMS 처치 이외의 변인에 의해 생길 수 있는 집단간 변산을 최소화하기 위해 모든 처치에 앞서 우선 자발적인 자당 섭취량을 측정하여 섭취량에 따른 순위를 정한 뒤, 이 순위에 따라 4개 집단을 균등하게 할당하는 matched-group 방식을 적용함으로써, 피험자간 설계에 따른 체계적 오차를 방지하고자 하였다. 실험에 앞서 쥐들은 48시간 동안 1% 자당 용액에 노출되었는데, 이는 새로운 것을 기피하는 습성을 고려하여 쥐들이 미리 자당 용액에 익숙하도록 하기 위해서이다. 48시간 동안 자당 용액을 경험한 쥐들에게 20시간 동안 물·먹이 박탈 한 후, 1시간 동안 1% 자당 용액을 섭취하도록 하였다. 이때 각 동물의 자당 용액 섭취량에 따라 일련번호를 부여한 후, 이들을 matched-group 방식에 따라 4집단에 골고루 분배하였고, 이렇게 결정된 4집단의 평균 자당 섭취량은 11.3cc였고, 표준편차는 0.8cc 였다.

이와 같은 절차에 의해 4개 집단을 구분한 후, 바로 CMS 스케줄을 도입하였는데, 따라서 CMS 절차에 속한 24마리의 쥐들은 Fig. 1.와 같은 스케줄에 따라 여러 가지 스트레스 상황에 노출되었다. 반면, CMS 처치를 받지 않는 20마리의 쥐들은 전과 다름없는 사육 조건에서 지내도록 하였고, 자당 용액 섭취량 측정을 위한 박탈을 제외하고는 가능한 스트레스 자극을 최소한시킨 조건에서 생활하도록 배려하였다. 본 실험에 사용된 CMS 절차는 Willner⁹⁾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 Fig. 1.에 요약되어 있다. Fig. 2.는 전체 실험 스케줄에 대한 요약이다.

Day Time	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday	Sunday							
am 00:00	water and food deprivation (20 hours)	soiled cage (15 hours)	water deprivation (16 hours)	grouped housing (17 h)	water and food deprivatio n (20 h)	45 ° cage tilt (17 hours)	strobo- scope lighting (9 hours)							
01:00														
02:00														
03:00														
04:00														
05:00		empty water bottle	45 ° cage tilt (7 hours)	restricted access to food (2 h)	White noise (5 hours)									
06:00														
07:00														
08:00														
09:00														
10:00	stroboscope lighting (9 hours)	45 ° cage tilt (7 hours)	strobosc ope lighting (9 h)	[Behavior Test]										
11:00														
pm 12:00														
13:00														
14:00					sucrose test	water depriva- tion (16 hours)	grouped housing (17 h)	water and food depriva tion (20 h)	45 ° cage tilt (17 hours)	stroboscope lighting (9 hours)	water and food deprivation (20 hours)			
15:00														
16:00	White noise (3 hours)	water depriva- tion (16 hours)	grouped housing (17 h)	water and food depriva tion (20 h)								45 ° cage tilt (17 hours)	stroboscope lighting (9 hours)	water and food deprivation (20 hours)
17:00														
18:00														
19:00														
20:00														
21:00	soiled cage (15 hours)	water depriva- tion (16 hours)	grouped housing (17 h)	water and food depriva tion (20 h)	45 ° cage tilt (17 hours)	stroboscope lighting (9 hours)	water and food deprivation (20 hours)							
22:00														
23:00														

Fig. 1. Weekly schedule of chronic mild stress procedures.

week group	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	11th	12th	13th	14th
CMS +QBT														
	→									→				
CMS +saline														
	→									→				
control +QBT														
	→									→				
control +saline														
	→									→				

Fig. 2. Summay of total experimental schedule.

QBT means Quibitang.

Thin solid arrows represent the period of CMS procedure.

Thick solid arrows represent the period of sucrose solution intake measure

Thin dash arrows represent the period of behavior test.

Gray area represents the period of saline and QBT administration.

4) 蔗糖攝取量 및 體重의 測定

4 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. 각 집단의 자당 용액 섭취량은 모두 12주 동안 측정되었고, 활동량과 학습 능력을 알아보기 위한 행동검사가 진행되는 나머지 2주(13, 14주) 동안은 측정되지 않았다.

5) 開放場에서의 行動檢査

CMS 처치와 각각의 약물 처치에 따른 활동량의 차이를 알아보기고자, 12주 동안의 자당용액 섭취량 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, 뚜껑은 관찰이 가능하도록 철망으로 만들어져 있다(Fig. 3). 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 문이 열리게 되며, 문이 열린 후 개방장으로 나갈 때 까지 걸린 시간을 측정하였다. 이 측정치가 출발잠재기가 되며, 문이 열린 때부터 꼬리까지 완전히 출발상자를 벗어나올 때까지의 시간으로 정의하였다. 출발잠재기의 종료와 동시에 개방장에서의 활동이 관찰되기 시작하는데, 개방

장에서 활동은 총 5분 동안 관찰되었고, 그 동안 나타나는 보행활동(locomotion)과 앞발들고 일어서기(rearing), 몸치장행동(grooming), 배변행동(defaecation) 등을 기록하였다. 몸치장 행동은 그 횟수에 상관없이 5분 동안 몸치장에 소요한 총시간으로 측정되었고, 나머지 행동 지표들은 모두 발생 횟수로서 기록하였다. 보행활동은 쥐가 바닥에 그려진 15×15cm의 25개 구획을 지나갈 때마다 계수되도록 하였으며, 따라서 계수된 구획의 수가 많을수록 활발한 보행활동을 보인 것으로 해석된다. 일어서기는 총 5분 동안의 개방장 활동 중 뒷발로 서서 탐색행동을 보인 전체 횟수로서 기록되며, 몸치장행동은 앞발로 머리를 쓰다듬거나 입과 손으로 털을 고르는 행동을 전체 5분 동안 얼마나 보였는지에 대한 시간으로 기록하였다. 5분간의 관찰이 끝나고 쥐를 개방장에서 꺼낸 후, 개방장 바닥에 남아있는 대소변의 개수를 셈하여 배변 횟수로 기록하였다.

1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	8	19	20
21	22	23	24	25

Fig. 3. Draft of open-field(S ; start box, there is a door between S and 25 area).

6) 上升된 驚愕反應의 測定^{28,29)}

경악반응의 측정에 앞서 빛자극에 대한 공포 반응을 조건화시키기 위해 기존의 왕복상자(shuttle box)를 이용하였다. 연결통로의 문을 닫은 채, 양쪽 방에 한 마리씩 넣고 고전적 조건

화(classical conditioning)를 시켰다. 조건자극(conditioned stimulus:CS)은 상승된 경악반응에서 이용될 자극과 동일한 것으로, 각 방의 천정 쪽에 장치된 백열전구(24V, 10W)를 통해 3,700msec 동안 빛을 비춰주는 것이고, 무조건 자극(unconditioned stimulus:US)은 교류용 전기 충격발생기로부터 바닥의 스테인레스 스틸 격자(grid)를 통해 제시되는 2mA의 전기자극이다. US는 CS 제시후, 3,200msec부터 시작하여 500msec 동안 제시하였으며, 두 자극이 동시에 종결되는 지연 조건화(delayed conditioning) 절차를 적용하였다. CS와 US가 짝지워 제시되는 것을 한 시행으로 하여 총 20시행을 실시하였고, 각 시행간 간격은 평균 30초가 되게 프로그램에 의해 무선적으로 정해지게 하였다. 고전적 조건화 다음 날에 경악 반응(startle response) 측정이 이루어졌다. 경악반응 측정 장치는 한²⁸⁾이 제작한 것을 수정하여 사용하였다. 경악반응 측정장치에 들어간 쥐들은 우선 5분 동안 아무런 자극없이 장치에 적응하도록 하였고, 이후 100dB의 소리 경악자극을 30초 간격으로 10번 제시받는다. 이는 일종의 기준 시행으로, 이때 경악반응의 크기가 지나치게 작거나 큰 경우 이를 가려내기 위한 절차이다. 이 절차가 끝나고 30초 후부터, 실제 검사 시행이 실시되는데, 이때는 동일한 소리 자극에 대한 습관화 현상을 예방하기 위하여, 90, 100, 105 dB의 세 가지 소리자극을 들려주었다. 경악자극은 백색잡음을 전단 가청주파수 증폭기로 증폭한 후, 고역 여파기로 2kHz 이상만 통과시켜 다시 후단 증폭기로 증폭하여 고음 스피커(tweeter, 200W)를 통해 제시되도록 하였다. 경악 자극의 제시 기간은 500msec였다. 고전적 조건화 시와 마찬가지로 CS와 경악자극은 3,200msec 간격으로 제시하였다. 세 가지 강도의 소리자극들은 CS와 함께 제시되는 CS-on 시행과 CS없이 단독으로 제시되는 CS-off 시행으로 구분되어 제시되며, 자극의 종류와 자극 제시 유형의 조합에 따라 전 회기에 걸쳐 무선적으로 제시되게 하였다. 전 회기는 모두 60시행으로 구성되며, 자극의 통제와 반응의 표집 및 저장은 PCL-711 카드를 이용해, 컴퓨터로 제어하였다. 여기에 사용된 프로그램은 Turbo Pascal(6.0)로 컴파일하였다.

7) 十字型 迷路學習

본 연구에서는 8 가지(枝)로 구성된 방사형 미로(radial-arm maze)를 재구성한 십자형 미로를 이용하여 쥐들의 학습 능력을 검토하였다. 미로는 8mm 두께의 투명 아크릴로 제작되었으며, 중앙에는 내경 34cm, 높이 30cm인 팔각형 모양의 출발대가 있고, 팔각형의 여덟 면 중 4곳에 70×9×9cm의 직사각형 모양으로 된 복도가 연결되어 있다. 각 복도의 끝에는 물이나 먹이를 놓아 둘 수 있는 접시가 놓여져 있다(Fig. 4.). 본 연구에서는 20시간 물박탈 후 미로학습을 시켰고, 따라서 학습시 복도 끝의 접시에는 각각 1cc의 물을 담아 놓았다. 쥐들은 한 마리씩 미로 과제를 수행하게 되는데, 우선 미로의 중앙 출발대에 직경 30cm, 높이 30cm의 투명 아크릴로 된 원형 실린더를 놓아 4가지의 복도로 통하지 못하게 한 뒤, 쥐를 이 실린더 안에 넣고 30초 동안 적응하게 하였다. 30초 후 원형 실린더를 제거하여 쥐가 미로의 어느 복도에든지 들어갈 수 있게 하였다. 1회기는 쥐가 4개의 가지를 모두 돌아다니며 접시의 물을 먹는 것으로 구성된다. 만약 10분 안에 4개의 가지를 모두 돌지 못하더라도 원형 실린더 제거 후 10분이 경과하면 한 회기를 종결시켰고, 따라서 한 회기의 최고 반응 시간은 10분이 된다. 관찰자는 쥐가 4가지의 끝에 놓인 물을 모두 먹는데 걸리는 시간을 측정함과 동시에, 한 회기 동안 나타난 오류시행의 횟수를 기록하였는데, 오류 시행이란 쥐가 한번 들어갔던 가지에 또 다시 들어가는 것으로 정의하였다.

8) 資料分析

실험에서 얻어진 모든 자료는 윈도우용 SPSS(버전 8.0)를 이용해 통계분석하였다. 자당 용액 섭취량과 체중의 경우, 4개 집단에 대해 각 측정치들이 반복적으로 측정되었으므로, 이원 반복측정 변량분석이 주로 이용되었고, 주효과와 상호작용 효과를 알아본 뒤, 통계적으로 유의미한 결과에 대해서는 LSD에 의한 사후검증을 실시하였다. 상승된 경악반응과 십자형 미로에서의 수행 역시 4집단에 대한 연속 측정치에 대해 이원반복측정 변량분석을 실시하였다. 개방장에서

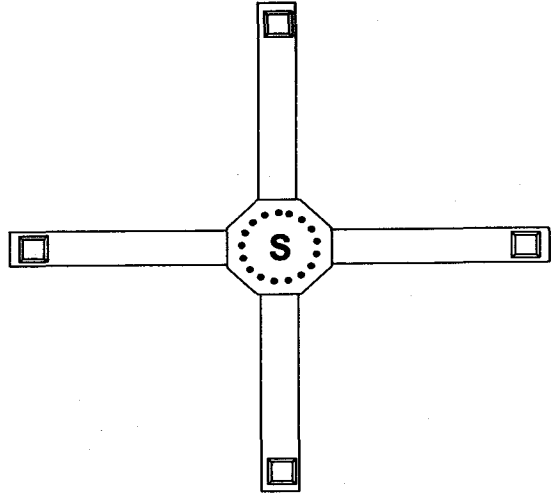


Fig. 4. Draft of plus-maze
4 squares at the end of corridors represent food dishes.
S represents start point.
Dotted circle represents the situation of circular acryl being set up.

의 각종 행동 지표들은 일원변량분석으로 집단간 비교를 실시하였다. 결과의 통계적 유의성 여부는 최소한 95% 신뢰구간($p < 0.05$)에서 판단되도록 하였다.

III. 成 績

1. 蔗糖攝取量의 變化

CMS 처치가 자당섭취량에 미치는 영향을 알아보기로 하자, 우선 歸脾湯의 처치 없이 스트레스만 받은 전반 8주 동안의 자당섭취량을 4집단에 대해 이원 반복측정 변량분석 하였다. 결과, 반복측정에 따른 효과[F(7,280)=6.96, $p < .0001$]와 집단구분에 따른 주효과[F(3,40)=3.11, $p < .05$]가 모두 통계적으로 유의미하였으며, 반복측정과 집단구분의 상호작용 효과도 통계적으로 유의미하였다 [F(21,280)=4.1, $p < .0001$]. 즉, CMS 처치를 받은 집단은 8주에 걸친 자당섭취량 측정에서 초반 4주간은 별다른 변화를 보이지 않다가 후반 4주간 다소 감소하는 추세를 보였고, 반면 CMS 처치를 받지 않은 통제 집단은 8주간의 자당섭취량에 있어 꾸준히 증가하는 추세를 나타내었다. LSD방식에 의한 사후 검증 결과, 제1주에서는 4집단간 차이가 관찰되지 않았고, 제2주에서는 CMS 처치 받은 두 집단과 CMS 처치 받지 않은 두 집단간에 유의미한 차이가 관찰되었다($p < .05$). 제2주째에 나타난 집단간 차이는 CMS 처치로 예상되는 결과와 반대되는 것으로, CMS 처치 집단의 동물들이 자당용액을 더 많이 섭취했음을 의미한다. 제3주째에는 CMS 처치 집단끼리 차이를 보였고($p < .01$), 또한 CMS 처치 식염수 집단과 CMS 비처치 歸脾湯 집단 간에 차이가 나타났다($p < .05$). 제4주차에서는 4집단간 차이가 관찰되지 않았다. 제5주에서 제8주 사이에는 모두 CMS 처치를 받은 두 집단이 CMS 처치를 받지 않은 두 집단과 각각 차이를 나타내었고(최소한 $P < .05$), 이는 CMS 처치에 따른 자당 용액 섭취량의 차이가 CMS 처치 4주 후부터는 일관되게 나타났음을 의미한다.

歸脾湯을 투여하면서 측정한 제9주에서 제12주까지 4주 동안의 자당용액 섭취량에 대해 이원 반복측정 변량분석을 실시한 결과, 반복측정에 따른 효과와[F(3,120)=3.17, $p < .05$], 집단 구분에 따른 효과가[F(3,40)=4.54, $p < .01$] 통계적으로 지지되었고, 이 둘간의 상호작용 효과는 관찰되지 않았다[F(9,120)=.87, NS]. 상호작용이 나타나지

않은 것은 CMS 처치받으며 歸脾湯을 투여받은 집단이 일시적으로 자당용액 섭취량의 증가를 보였다가 다시 감소하는 일관되지 못한 경향을 보였기 때문이라고 생각된다. LSD 사후검증 결과, 제9주째 CMS 처치 식염수 집단이 CMS 처치 받지 않은 歸脾湯 집단과 차이를 보였고($p < .01$), CMS 처치 식염수 집단을 제외한 나머지 세 집단 간에는 차이가 관찰되지 않았다. 이는 CMS 처치 후 歸脾湯을 투여받은 집단이 CMS 처치후 식염수를 투여받은 집단과 달리, CMS 처치를 받지 않은 통제집단 만큼 자당용액 섭취량을 회복했음을 의미한다. 또한 CMS 통제집단 중 歸脾湯을 투여받은 집단과 식염수를 투여받은 집단간에 통계적으로 유의미한 차이가 나타나지 않은 것은, 歸脾湯의 투여 자체가 자당용액의 섭취를 증가시키는 것은 아니라는 사실을 말해준다. 제10주째에는 4집단 모두 차이를 보이지 않았고, 제11주째는 9주째와 비슷한 양상으로 CMS 처치 식염수 집단만이 CMS 통제 집단들과 차이를 보였다($p < .05$). 마지막 12주 째에는 CMS 처치 식염수 집단이 CMS 처치 歸脾湯 집단($p < .05$) 및 CMS 통제 歸脾湯 집단과($p < .01$) 각각 차이를 나타냈다(Table 2).

Table 2. The Effects of Quibitang on Sucrose(1%) Consumption in CMS

		unit : cc											
		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	11th	12th
CMS	QBT	9.56 (0.89) ◇	11.6 (0.71) **,◆	11.89 (1.09)	11.96 (1.13)	8.93 (1.01) *,◆	10.13 (1.17) ◇	8.99 (1.09) **,◇	9.33 (0.62) *,◇	12.01 (1.60)	11.7 (1.08)	10.33 (1.09)	12.66 (0.73) †
	Saline	7.45 (0.81)	10.75 (1.14) ▼,△△	10.08 (0.72) ▼	10.45 (1.00)	10.16 (0.75) △△	9.03 (0.97) ▼,△△	9.66 (0.94) ▼▼	8.89 (1.46) ▼,△	9.89 (0.99) ▼▼	9.55 (0.69)	8.81 (0.86) ▼▼,△	9.54 (0.73) †,▼▼
control	QBT	7.54 (0.93)	7.99 (0.48) **,▼	13.99 (2.14) ▼,★	10.82 (0.68)	11.99 (0.64) *	13.25 (1.42) ▼	14.28 (0.97) **,▼▼	14.59 (1.65) *,▼	15.41 (1.68) ▼▼	11.38 (1.17)	12.85 (1.15) ▼▼	14.05 (1.55) ▼▼
	Saline	6.71 (0.45) ◇	7.25 (0.51) ◆,△△	8.63 (0.73) ★	11.39 (1.00)	14.87 (1.35) ◆,△△	14.41 (1.64) ◇,△△	12.26 (1.02) ◇	14.28 (2.80) ◇,△	13.27 (0.96)	11.85 (0.97)	11.95 (0.86) △	11.95 (1.54)

mean (standard error)

- * : difference between CMS and control in Quibitang treatment (p<.05)
- ** : difference between CMS and control in Quibitang treatment (p<.01)
- △ : difference between CMS and control in saline treatment (p<.05)
- △△ : difference between CMS and control in saline treatment (p<.01)
- † : difference between Quibitang and saline in CMS condition (p<.05)
- ‡ : difference between Quibitang and saline in CMS condition (p<.01)
- ☆ : difference between Quibitang and saline in control condition (p<.05)
- ★ : difference between Quibitang and saline in control condition (p<.01)
- ◇ : difference between CMS-Quibitang and control-saline (p<.05)
- ◆ : difference between CMS-Quibitang and control-saline (p<.01)
- ▼ : difference between CMS-saline and control-Quibitang (p<.05)
- ▼▼ : difference between CMS-saline and control-Quibitang (p<.01)

2. 體重의 變化

CMS 처치 및 歸脾湯의 투여가 체중에 미치는 영향을 알아보기 위하여 실험이 진행된 전체 12주에 대하여 이원 반복측정 변량분석 하였다. 결과, 집단간 차이는 관찰되지 않았으나[F(3,40)=2.48, NS], 반복 측정에 따른 효과와[F(11,440)=631.73, p<.0001], 집단과 반복측정의 상호작용 효과는 [F(33,440)=12.99, p<.0001] 통계적으로 유의미하였다. 비록 집단간 차이가 나타나지는 않았으나, 상호작용의 효과로 말미암아 각 집단간 체중 변

화의 추세에는 다소 차이가 있었음을 짐작할 수 있다. 구체적으로 살펴보면, 歸脾湯의 투여전 8주 동안 제4주와 5주를 제외한 모든 주에서 CMS 처치 집단과 CMS 통제 집단 간에 유의미한 차이가 나타났고(최소한 p<.05), 초반 4주간은 CMS 집단이 CMS 통제 집단에 비해 오히려 체중이 더 많이 나가는 것으로 기록되었으나, 5주 이후부터는 이러한 양상이 역전되어, CMS 처치 집단이 통제집단에 비해 더딘 체중 증가 추세를

나타내었다. 특히 마지막 6,7,8주에는 CMS 처치 집단의 체중과 통제 집단의 체중 차이가 두드러졌다.

歸脾湯의 투여가 시작된 제9주부터는 체중의 집단간 차이 양상이 다소 혼란스러워진 경향이 있으나, CMS 처치 집단은 CMS 통제 집단에 비

해 일관되게 낮은 체중을 나타냈다. CMS 통제 집단에서는 歸脾湯 투여군이 식염수 투여군에 비해 다소 높은 체중을 보였지만, CMS 처치 집단에서는 오히려 그 반대의 양상이 관찰되었고, 이는 歸脾湯이 체중 자체에 영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다(Table 3).

Table 3. The Changes of Body Weight

unit : gram

	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th	11th	12th	
CMS	QBT	243.3 (3.1) *	278.8 (2.5) **,◆	314.6 (3.5) *	334.6 (4.3)	345.4 (4.6) ◇	360.4 (4.9) *,◇	350 (6.1) **,◆	358.5 (5.5) **,◆	361 (6.7) *,◆	363.5 (4.2) †,**,◆	365 (6.3) †,*,◆	369.5 (7.6) †,◆
	Saline	253.3 (3.5) ▼▼,△	285.8 (5.1) ▼▼△△	319.2 (5.7) ▼▼,△	336.3 (6.4)	343.8 (5.2) △	355.8 (7.1) △△,▼	360.8 (6.2) △,▼	360.4 (6.8) △△,▼	355.8 (7.1) △△,▼▼	387.1 (6.7) †	391.3 (7.9) †,△	402.9 (7.8) †
control	QBT	231.5 (5.7) *,▼▼	258 (3.0) **,▼▼	297 (4.7) *,▼▼	322 (4.7)	353.5 (6.1)	382.5 (7.8) *,▼	386 (8.9) **,▼	394 (9.5) **,▼	388 (7.2) *,▼▼	392 (9.2) **	395 (11.2) *	391.5 (8.7) ☆
	Saline	238 (3.5) △	260 (6.0) ◆,△△	302 (5.2) △	325 (7.5)	362 (7.1)	385 (9.1) △△,◇	385 (10.9) △,◆	397 (9.6) △△,◆	407 (8.5) △△,◆	402 (7.6) ◆	415.5 (7.9) ◆,△	416 (7.6) ◆,☆

mean (standard error)

- * : difference between CMS and control in Quibitang treatment (p<.05)
- ** : difference between CMS and control in Quibitang treatment (p<.01)
- △ : difference between CMS and control in saline treatment (p<.05)
- △△ : difference between CMS and control in saline treatment (p<.01)
- † : difference between Quibitang and saline in CMS condition (p<.05)
- †† : difference between Quibitang and saline in CMS condition (p<.01)
- ☆ : difference between Quibitang and saline in control condition (p<.05)
- ★ : difference between Quibitang and saline in control condition (p<.01)
- ◇ : difference between CMS-Quibitang and control-saline (p<.05)
- ◆ : difference between CMS-Quibitang and control-saline (p<.01)
- ▼ : difference between CMS-saline and control-Quibitang (p<.05)
- ▼▼ : difference between CMS-saline and control-Quibitang (p<.01)

3. 開放場에서의 活動水準 比較

집단에 대하여 개방장 활동에서 측정된 5가지 행동 유형, 즉 보행활동, 출발 잠재기, 일어서기, 몸치장행동, 배변행동에 대해 일원변량분석을 실시한 결과, 보행활동[F(3,40)=4.315, p<.01]과 출발 잠재기[F(3,40)=3.253, p<.05], 그리고 몸치장행동[F(3,40)=4.768, p<.01]에서 유의미한 집단간 차이가 발견되었다. 그러나 일어서기[F(3,40)=.871, NS]와 배변행동[F(3,40)=.729, NS]에서는 집단간 차이가 나타나지 않았다.

보행행동의 집단간 차이가 나타난 원인을 좀더 구체적으로 알아보기 위하여 LSD 방식에 의한 사후 검증을 추가로 실시한 결과, CMS 통제 식염수 집단과 CMS 식염수 집단 간에 유의미한 평균의 차이가 있었고(p<.001), 이는 CMS 처치가 개방장 활동에서의 보행활동 수준을 저하시킨 것으로 해석될 수 있겠다. CMS 처치를 받은 집단 간에도 歸脾湯을 투여받은 집단과 식염수를

투여받은 집단 간에 유의미한 차이가 관찰되었다(p<.01). 그러나 CMS 처치를 받지 않은 두 통제 집단에서는 보행활동의 차이가 나타나지 않았다. 이는 歸脾湯의 투여가 보행활동 자체에 영향을 미치지 않는 것을 의미한다(Table 4).

보행활동에서 나타난 집단간 차이는 출발 잠재기에서도 비슷한 유형으로 드러났는데, 즉 CMS 통제 식염수 집단과 CMS 식염수 집단 간에(p<.05), CMS 통제 歸脾湯 집단과 CMS 식염수 집단 간에(p<.01), 그리고 CMS 식염수 집단과 CMS 歸脾湯 집단 간에(p<.01) 모두 유의미한 집단간 차이가 관찰되었다(Table 5).

몸치장행동에서는 CMS 식염수 집단이 나머지 세집단 즉, CMS 통제 식염수 집단(p<.05), CMS 통제 歸脾湯 집단(p<.001), CMS 歸脾湯 집단(p<.05)과 각각 유의미한 평균의 차이를 나타냈다(Table 6).

Table 4. The Effects of Quibitang on The Open Field-Locomotion Test

unit : number of visited units

	CMS-Quibitang	CMS-saline	control-Quibitang	control-saline
mean	76.73†	41.15*, †, Δ	69.2Δ	90.33*
(standard error)	(9.41)	(8.16)	(11.67)	(11.68)

* : difference between CMS-saline and control-saline (p<.001)

† : difference between CMS-saline and CMS-Quibitang (p<.05)

Δ : difference between CMS-saline and control-Quibitang (p<.05)

Table 5. The Effects of Quibitang on The Open Field-Latency Test

unit : sec

	CMS-Quibitang	CMS-saline	control-Quibitang	control-saline
mean	30.81 †	63.75*, †, Δ	28.39Δ	35.17*
(standard error)	(8.36)	(9.91)	(10.67)	(8.15)

* : difference between CMS-saline and control-saline (p<.05)

† : difference between CMS-saline and CMS-Quibitang (p<.01)

Δ : difference between CMS-saline and control-Quibitang (p<.01)

Table 6. The Effects of Quibitang on The Open Field-Grooming Test

unit : sec

	CMS-Quibitang	CMS-saline	control-Quibitang	control-saline
mean	21.80 †	6.46*, †, Δ	30.03 Δ	22.12*
(standard error)	(2.64)	(2.84)	(7.96)	(4.05)

* : difference between CMS-saline and control-saline (p<.05)
 † : difference between CMS-saline and CMS-Quibitang (p<.01)
 Δ : difference between CMS-saline and control-Quibitang (p<.001)

4. 上升된 驚愕反應에 대한 比較

상승된 경악 반응의 측정은 두 차례에 걸쳐 이루어졌고, 따라서 4집단에 대한 이원반복측정 변량분석을 실시하였다. 결과, 반복측정에 따른 효과는 나타났으나[F(1,40)=43.58, p<.0001], 집단 구분의 효과[F(3,40)=1.41, NS]나 집단과 반복측정의 상호작용 효과[F(3,40)=1.01, NS]는 통계적으로 지지되지 않았다. 이원반복측정 변량분석에서

집단간 차이가 나타나지는 않았으나, 1차 측정과 2차 측정을 따로 나누어, 각각에 대해 사후검증 실시한 결과, 1차 측정에서는 4집단 모두 집단간 차이를 나타내지 않았고, 2차 측정에서는 CMS 통제 식염수 집단과 CMS 식염수 집단 간에(p<.05) 그리고 CMS 통제 식염수 집단과 CMS 歸脾湯 집단 간에(p<.05) 유의미한 집단간 차이가 관찰되었다(Table 7).

Table 7. The Effects of Quibitang on Elevated Startle Response

	control-saline	control-Quibitang	CMS-saline	CMS-Quibitang
1st	4.12 (0.80)	3.41 (1.07)	2.71 (0.71)	2.38 (0.20)
2nd	1.18*, † (0.25)	0.46 (0.26)	0.42* (0.18)	0.96 † (0.21)

* : difference between CMS-saline and control-saline in the 2nd measurement (p<.05)
 † : difference between CMS-Quibitang and control-saline in the 2nd measurement (p<.05)

5. 十字型 迷路에서의 修行比較

4차례에 걸친 십자형 미로에서의 수행을 측정 한 결과 얻어진 각 회기의 반응시간과 오류횟수를 4집단에 대하여 각각 이원 반복측정 변량분석 하였다. 반응시간의 경우, 반복측정에 따른 효과가 나타났으며[F(3,105)=25.48, p<.0001], 집단 구분에 따른 효과도 나타났다[F(3,35)=2.71, p<.05]. 반복측정과 집단 구분의 상호작용 효과는 관찰되지 않았다. 각 회기별로 집단간 차이를 알아보는 LSD 사후 검증 결과, 1회기에서 CMS 통제 歸脾湯 집단과 CMS 식염수 집단이 반응시간의 유

의미한 평균차이를 보였을 뿐(p<.05), 나머지 회기에서는 이렇다할 집단간 차이가 관찰되지 않았다(Table 8).

한편 회기에 따른 오류 횟수의 집단간 차이를 알아보기 위한 이원 반복측정 변량분석에서는 반복측정에 따른 효과만 통계적으로 유의미한 결과를 나타냈다[F(3,93)=10.48, p<.0001]. 비록 집단간 차이는 관찰되지 않았지만, 초반에는 歸脾湯 투여 집단의 오반응 빈도가 매우 높았으나, 마지막 회기에서는 나머지 집단과 거의 동일한 수준의 오반응 빈도를 나타내었다(Table 9).

Table 8. Plus Maze-Time in Four Groups

	CMS-Quibitang	CMS-saline	control-Quibitang	control-saline
1st	280.5	191.42*	376*	186.33
2nd	153.8	99.25	186.38	99.89
3rd	139.7	67.08	133.63	70.11
4th	99.4	71.58	118.13	60.33

* : difference between CMS-saline and control-saline in the 2nd measurement (p<.05)

Table 9. Plus Maze-Error Frequency in Four Groups

	CMS-Quibitang	CMS-saline	control-Quibitang	control-saline
1st	2.57	1.25	3	1.11
2nd	0.29	0.67	1.43*	0*
3rd	0.43†, †	0.25	0†	0†
4th	0.14	0	0.14	0.22

* : difference between control-Quibitang and control-saline in the 2nd session (p<.05)

† : difference between control-Quibitang and CMS-Quibitang (p<.05)

‡ : difference between control-saline and CMS-Quibitang (p<.05)

IV. 考 察

우울기분을 의미할 때에는 슬픔, 절망 그리고 의기소침과 같은 느낌을 말하는데 이런 우울기분에만 그친다면 정상적인 범위내에서도 일어날 수 있으며, 또 이러한 우울기분이 표면화되는 양상은 문화권에 따라 특수성을 지니고 있다. 그러나 우울증은 여러 가지 종류의 정신장애, 신체장애에서 나타나는 증상이기도 하며, 기본적인 장애 또는 특수한 정신장애에서 부수적 증상으로 나타나는 서로 연결성을 가지고 있는 증상들로 이루어지는 중후군이다³⁰⁾.

DSM-IV의 주요우울증 삽화의 진단기준을 보면, 적어도 2주 동안, 하루의 대부분 그리고 거의 매일 지속되는 우울기분 또는 모든 활동에 있어서 흥미나 즐거움의 상실이 필수 증상이며 다음의 부가적 증상 즉, 첫째, 체중 감소나 체중의 증가, 거의 매일 나타나는 식욕 감소나 증가, 둘째, 거의 매일 나타나는 불면이나 과다한 수면, 셋째 거의 매일 나타나는 정신 운동성 초조나 지체, 넷째 거의 매일의 피로나 활력 상실, 다섯째 거의 매일 무가치감 또는 과도하거나 부적절한 죄책감을 느낌, 여섯째 거의 매일 나타나는 사고력이나 집중력의 감소 또는 우유부단함, 일곱째 반복되는 죽음에 대한 생각, 특정한 계획 없이 반복되는 자살 생각 또는 자살기도나 자살 수행에 대한 특정 계획, 이중 최소 4가지 이상의 증상을 경험한 경우로 정의하고 있고, 주요 우울장애는 한 번 이상의 주요 우울증 삽화로 특징 지워진다. 그 외 증상의 경중, 순환성 및 조증의 발생 유무에 따라 기분부전장애, 양극성 장애 I, II, 순환성 장애 등으로 분류된다⁵⁾. 또한, 유발인자의 유무 또는 증상집단의 양상에 근거를 두고 반응성 우울증(reactive depression)과 내인성 우울증(endogenous depression)으로 구분하며, 우울증으로 인하여 인격기능이나 기타 인간으로서의 기능에 심한 장애가 일어나서 흔히 현실 평가능력을 상실하는 정도까지 될 때에는 정신병적 우울증이라 하고, 그 원인이 정신내적 갈등에 있거나 또는 확인할 수 있는 사건에 의한 경우, 그리고 현실 평가능력이 건전할 때에는 신경증적 우울증이라

고도 한다³⁰⁾.

우울증의 원인은 크게 생물학적 원인, 사회 심리학적 이론으로 대별되나 행동이론 인지이론 등도 제기된다. 생물학적 원인은 유전과 생화학적 원인, 신경내분비학, 신경생리학, 신경면역학적 원인으로 다시 나눌 수 있다.

주요 우울장애 환자의 1차 가족에는 일반인 보다 주요 우울장애가 2-3배 많고 이란성 쌍생아에서는 10-25%, 일란성 쌍생아일 경우 약 50%의 일치율을 나타낸다^{4,6)}는 역학적 유전 연구가 있었고 진³¹⁾과 임³²⁾은 유전자와 우울증과의 관계에 대한 유전적 실험 연구 결과를 보고하였다.

생화학적 원인은, 우울증일 때 뇌척수액 catecholamine함량의 감소, norepinephrine의 비활성 대사물인 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) 및 dopamine의 비활성 대사물인 homovanillic acid(HVA)의 뇌척수액 및 소변내 함량이 감소한다는 점과, 최근 주목받고 있는 fluoxetine과 같은 selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs)의 항우울효과 및 우울증시 serotonin계의 여러기능 이상에 근거한 것이다^{4,6)}.

면역학적 연구에서 주요 우울증에서 단핵구, 중립구 및 대식세포 수의 증가, T세포의 활성화, B세포의 증식, 급성기 단백질의 혈중 농도 변화 그리고 자가항체의 증가 등 전신의 면역반응과 염증반응에서 활성도의 증가가 확인되어 면역기능 이상과 주요 우울증의 관련성이 부각되고 있다³³⁻³⁶⁾.

사회 심리학적 요인에 대한 연구는 조³⁷⁾, 이³⁸⁾와 이³⁹⁾는 사회인구 중 노인의 우울증에 대한 다각적인 연구결과를 보고하였고, 조⁴⁰⁾는 DSM-III-R 진단상의 주요우울증 환자군을 대상으로한 한국판 GDS(Geriatric Depression Scale)와 한국판 축약형 GDS의 검사가 진단적 타당성이 있음을 보고하였다.

우울병 치료제인 삼환계 항우울제나 선택적 세로토닌 재흡수 차단제는 물론이고 새로 개발된 약제인 세로토닌-노아드레날린 재흡수 차단제들은 모두 세로토닌의 재흡수를 담당하는 세로토닌 수송단백질에 작용하여 세로토닌 재흡수를 차단함으로써 항우울작용을 나타낸다⁴¹⁾.

최근 약물연구는 박²⁷⁾은 선택적 세로토닌 재흡수 차단제나 삼환계 항우울제들의 세포내 칼슘에 대한 작용을 보고하였고, 김⁴²⁾, 이⁴³⁾, 한⁴⁴⁾은 setraline, venlafaxine, paroxetine의 효과에 대한 결과를 보고하였으며, 김⁴⁵⁾은 다양한 항우울제가 해마에서 phosphoCREB(cyclic adenosine 3',5'-monophosphate response element binding protein)의 발현을 증가시킴을 보고하였다.

우울증과 대비할 수 있는 한의학적인 용어는鬱證으로, 초기에는氣機가不暢하여 나타나는諸病證을 말하는 포괄적인 의미였으나 차츰 정신적인 증상으로 개념이 귀결되고 있다^{3,46-48)}.

鬱의概念은 [素問.至眞要大論]¹⁾에서의諸氣積鬱皆屬於肺라 하여鬱을 처음 소개하였으며, [素問.六元正紀大論]¹⁾에서는木鬱達之, 火鬱發之, 土鬱奪之, 金鬱泄之, 水鬱折之라 하여五氣와 결부시켜 나누었고, [素問.刺法論]¹⁾의抑之鬱發과 [素問.本病論]¹⁾의久而化鬱, 日久成鬱, 抑之變鬱, 伏之化鬱 등은 만성적인 억압으로 말미암아 형성되는 서창, 통창되지 못한 상태를 말하였고, [素問.舉痛論]¹⁾에서는五氣留而不行故氣結矣라 하였다. 이러한概念은 後代로 갈수록精神的인概念의 의미가 커져 우울증과의關聯性이 깊어지는데, 明代의張介賓²⁾은怒鬱, 思鬱, 憂鬱 등의情志之鬱이라는概念을 설정하여 우울증을“鬱證”의 범주로 귀결시켰으며, 최근에는黃³⁾이 억압되고 침울한 정신상태로 인하여 모든 생리기능이 침체되는 현상이니, 발산시킬 수 없는 욕구불만이나 지속되는 우울, 지나친 사려나 비탄 등이 원인이 되는 수가 많다고 한 바와 같이 우울증을鬱證으로 해석하고 있다.

鬱證의原因에 대해朱⁴⁹⁾는七情, 寒熱, 九氣, 雨濕, 酒漿을 말하였고, 劉⁵⁰⁾는鬱이火에서發할수 있음을 말하였고, 沈⁵¹⁾, 張⁵²⁾과 何⁵³⁾는六淫七情을, 魏⁵⁴⁾는肝氣不平을 원인으로 보았고, 葉⁵⁵⁾은情志의鬱結로肝, 心, 脾의機能이失調되어 다양한鬱의症候가發生한다고 하였다. 이와 같이鬱證은 여러병인에서 비롯되지만 後代로 가면서情志所因이 강조됨을 알 수 있다.

鬱證의症狀에 대해許⁵⁶⁾와朱^{49,57)}는氣鬱, 血鬱, 食鬱, 痰鬱, 熱鬱, 濕鬱로 나누어 각각의症狀

을 말하였고, 徐⁵⁸⁾와 林⁵⁹⁾은情志와臟腑氣血로 구분하여 설명하였고, 張⁶⁰⁾은虛症과實症으로 나누어 설명하였다.

中醫學에서는鬱證을 크게 4가지로 나누어서 접근하고 있는데, 첫째는悲哀憂愁傷心, 使心氣不足, 心血虧損, 心火亢盛, 心神失遂로 인해各種心病症候가 출현하며, 둘째는鬱怒傷肝, 肝實條達, 則氣機鬱滯하는 것이며, 셋째는氣爲血師, 氣鬱日久, 則血瘀不行, 形成血鬱하는 것이고, 넷째는思慮傷脾, 肝鬱傷脾, 使脾失健運, 蘊濕生痰, 痰氣互結, 濕濁不和, 食滯不消로痰鬱, 食鬱, 濕鬱을 형성하는 것으로, 크게心, 肝, 脾三臟이 관여한다고 보고 있다. 이러한過程에서心과脾는心生血하며脾統血하여心脾血虛와 같은症狀을 함께發하며, 肝과脾는木克土하는관계로肝氣의鬱結이脾胃系의機能低下를 일으키기 때문에, 궁극적으로鬱證에 있어서心脾에 관련된症狀이 중요한 위치를 차지하고 있음을 알 수 있다⁶¹⁾.

心은血을주관하고脾는生血統血하므로心과脾의관계는주로血에관한것으로표현된다. 血은脾氣에의해運化되어진水穀의精微로부터生化되며, 脾氣가實하면血의化源이 풍부해져서心血도充滿되지만, 脾氣가虛하여運化機能이失調된 경우에는血의化源이不足해지고 나아가서는心血虛를 초래하게 되는 것이다. 반면脾의運化機能은心血의 끊임 없는滋養과心陽의推動에依賴하는바가있으며心神의영향하에서라야 정상적인機能이發揮되어지기 때문에, 만약心陽이不足할 경우에는그影響이脾에과급됨으로써運化機能의失調가發生한다⁶²⁾.

鬱症의經過를 보면張⁶³⁾은鬱症의初期에는人體가實하여氣滯와痰滯, 食滯, 血瘀 등이 함께發病하여 대부분이實證을보이나, 時間이經過하면脾가傷하고血氣가耗損되어虛證으로變하게된다고하였다. 또呂⁴⁶⁾는鬱症을氣鬱型과血虛型으로나누어辨證施治하였는데, 氣鬱型은肝氣鬱結하여腦神이損傷된것으로精神抑鬱, 胸脇脹痛, 心煩意亂 등이 나타나며, 血虛型은病期가 길어져서發하는경우로心脾兩虛하여不安, 失眠, 多思한다하였다.

본 연구에서는임상에 널리 활용되는歸脾湯을

가지고 실험에 임하였다. 歸脾湯은 宋代 嚴의 濟生方²⁰⁾에 최초 기록된 처방으로 여기의 “歸脾”은 “引血歸脾⁶⁴⁾”를 말하는데, 血은 脾에서 攝入한 精微之物이 心肺로 上輸되어 肺의 氣化作用으로 生成되며 血隨氣行하므로 血의 生成과 循環은 氣에 依存한다. 또한 心生血, 脾統血, 肝藏血, 腎藏精, 精血同源에 따라 五臟機能이 모두 血과 關係가 있는데 이중에서도 특히 중요한 것은 脾의 기능으로, 血이 歸脾 못하면 血이 妄行하게되는 證에 “引血歸脾”효능이 있는 歸脾湯을 쓰게 된다. 本方은 心肺肝脾經에 歸經되는 藥物로 構成되었으나 주로 手少陰과 足太陰의 二經에 作用하는 處方이다. 心臟-藏神-生血-汗, 心之液의 連繫에 따라 心傷하면 傷神하고 不能生血하여 血少하므로 怔忡, 健忘, 驚悸하고, 心之液인 汗이 出하여 盜汗한다. 또 脾-主思-藏血-統血-主肌肉-主運化의 連繫에 따라 脾傷하면 意思가 원활치 못하고, 營血이 歸經하지 못하므로 不眠하게 되고, 肌肉瘦, 肌熱, 四肢體倦하며, 運輸와 轉化가 원활치 못해 消和障導, 食少하게 되고, 또 統血이 이루어지지 못해 妄行하므로 吐血, 腸風, 崩漏하게 된다. 그러므로 本方은 思慮過度하고 勞傷心脾하여 怔忡, 健忘, 驚悸, 盜汗, 發熱(肌熱)하고 食少, 不眠하며, 혹은 脾虛로 血을 統攝하지 못하여 血이 妄行하는 모든 證과 婦人의 經病, 帶下를 다스린다²²⁾.

歸脾湯의 構成藥物에 대한 效能을 보면, 人參은 脾肺二經에 들어가 大補元氣, 生津止渴, 安神益智, 補虛救急의 效能이 있고, 白朮은 脾胃에 들어가 補脾益胃 燥濕和中的 效能이 있고, 黃芪는 脾肺經에 들어가 益衛固表 利水消腫 托毒生肌의 效能이 있고, 甘草는 心肺脾胃經에 들어가 和中緩急 潤肺解毒 調和諸藥의 效能이 있고, 遠志는 心肺二經에 들어가 寧心安神 祛痰利竅 消散癰腫의 效能이 있고, 酸棗仁은 心肝脾經에 들어가 補肝寧心 斂汗生津의 效能이 있고, 龍眼肉은 心脾經에 들어가 補益心脾 養血安神的 效能이 있고, 當歸는 心肝脾經에 들어가 補血和血 調經止痛 潤燥滑腸의 效能이 있고, 木香은 肺肝脾經에 들어가 行氣止痛 溫中和胃의 效能이 있고, 茯苓은 心脾經에 들어가 寧心安神 利水の 效能이 있다⁶⁵⁾.

憂鬱症에 대한 韓藥物의 연구로는 李¹³⁾와 李¹⁴⁾

는 分心氣飲의 투여가 CMS로 인해 감소된 자당섭취량을 회복시키고 개방장에서의 행동관찰에서도 활동량의 증가를 가져왔으며 수동적 회피 과제실험에서 차이를 나타냈음을 보고하였고, 趙¹⁵⁾와 車¹⁶⁾는 歸脾溫膽湯의 투여가 CMS로 인해 감소된 자당섭취량을 회복시키고 개방장에서의 행동관찰에서도 활동량의 증가를 가져왔으며 경악반응의 감소를 나타내었다고 보고하였고, 林¹⁷⁾과 池¹⁸⁾는 補血安神湯의 투여가 CMS로 인해 감소된 자당섭취량을 회복시키고 개방장에서의 활동량의 증가를 보고하였다.

歸脾湯에 대한 실험적 연구로는 이²³⁾는 歸脾湯加熟地黃이 생쥐의 thiopental sodium에 의한 鎮靜작용에 미치는 영향을 연구하기 위한 실험에서 thiopental sodium에 의한 수면시간 연장과 crimbing test에 의한 진정작용 및 acetic acid법에 의한 鎮痛효과가 유의성이 있음을 보고하였고, 오²⁴⁾는 흰쥐에게 단속적인 전기자극 및 침수자극을 가한후 채취한 24시간 노 중 norepinephrine과 epinephrine 분비량의 유의성 있는 감소를 보고하여 驚, 恐情에 대한 歸脾湯의 억제효과가 있음을 보고하였고, 김²⁵⁾은 歸脾湯, 加味溫膽湯, 歸脾溫膽湯의 항stress 비교연구에서 백서의 혈청중 norepinephrine, epinephrine의 유의한 감소효과를 보고하였고, 류²⁶⁾와 이⁶⁶⁾는 guinea pig에 열 및 유영 stress를 유발시키고 歸脾湯투여 후 너노epinephrine, epinephrine, dopamine, serotonin 함량의 유의한 감소와 체중 증가, 장기 중량의 감소, 혈장 중 catecholamine, 혈청 중 total cholesterol, free cholesterol, triglyceride, cortisol의 감소를 보고하였고 이는 歸脾湯의 투여가 CMS 처치로 감소된 흰쥐의 자당섭취량과 학습능력을 회복시킴을 보고하였다.

우울증의 치료를 위한 항우울제의 개발 과정에서 다양한 우울증 동물 모델들이 시도되어 왔다^{78,11,67)}. 초기에는 주로 강한 강도의 자극을 주는 방법이 선호되었으나, 최근에는 인간의 일상을 더욱 잘 모사할 수 있는 경미한 강도의 반복적인 스트레스를 이용하는 방법이 선호되고 있다⁶⁸⁻⁷¹⁾. 그중에서도, Willner^{8,10,11,71)}가 제안한 CMS 모델이 신뢰도와 타당도를 갖춘 우수한 우울증 동물 모델로서 인정받고 있다. 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^{8,70,72,73}. 이러한 섭취량의 감소는 아무런 처치를 하지 않을 경우, CMS 절차를 철회하고 난 후에도 수주간 지속되는 것으로 알려져 있다^{11,71}. 다수의 항우울제들은 CMS 처치에 따른 자당섭취량의 감소를 원래 수준으로 회복시켜주는데 효과가 있는 것으로 밝혀졌다^{7,70,72,74,75}.

이와 같이 일단 스트레스 경험으로 인해 행동적인 결함을 야기시킨 후, 이를 항우울 처방에 의해 다시 회복시키는 유의 우울증 모델은 상당히 드물다는 점에서 CMS 절차의 유용성을 생각해 볼 수도 있다.

동양의학의 鬱證과 CMS 모델은 상당히 유사하다고 평가할 수 있는데, “鬱”의 개념 자체가 급성적이라기보다 만성적인 억압을 통해 발생하는 것으로 설명되고 있으며, CMS 모델에서의 평가 지표가 소화기 계열의 자당 섭취라는 점에서 동양의학의 鬱證 개념과 이론적으로 연관된 바가 크다.

CMS 처치가 자당섭취량에 미치는 영향을 알아보고자, 우선 歸脾湯의 처치 없이 스트레스만 받은 전반 8주 동안의 자당섭취량을 4집단에 대해 이원 반복측정 변량분석 하였다. 결과, 반복측정에 따른 효과 $F(7,280)=6.96, p<.0001$ 와 집단구분에 따른 주효과 $F(3,40)=3.11, p<.05$ 가 모두 통계적으로 유의미하였으며, 반복측정과 집단구분의 상호작용 효과도 통계적으로 유의미하였다 $F(21,280)=4.1, p<.0001$. 즉, CMS 처치를 받은 집단은 8주에 걸친 자당섭취량 측정에서 초반 4주간은 별다른 변화를 보이지 않다가 후반 4주간 다소 감소하는 추세를 보였고, 반면 CMS 처치를 받지 않은 통제 집단은 8주간의 자당섭취량에 있어 꾸준히 증가하는 추세를 나타내었다. LSD방식에 의한 사후 검증 결과, 제1주에서는 4집단간

차이가 관찰되지 않았고, 제2주에서는 CMS 처치 받은 두 집단과 CMS 처치 받지 않은 두 집단 간에 유의미한 차이가 관찰되었다($p<.05$). 제2주째에 나타난 집단간 차이는 CMS 처치로 예상되는 결과와 반대되는 것으로, CMS 처치 집단의 동물들이 자당용액을 더 많이 섭취했음을 의미한다. 제3주째에는 CMS 처치 집단끼리 차이를 보였고($p<.01$), 또한 CMS 처치 식염수 집단과 CMS 비처치 歸脾湯 집단 간에 차이가 나타났다($p<.05$). 제4주차에서는 4집단간 차이가 관찰되지 않았다. 제5주에서 제8주 사이에는 모두 CMS 처치를 받은 두 집단이 CMS 처치를 받지 않은 두 집단과 각각 차이를 나타내었고(최소한 $P<.05$), 이는 CMS 처치에 따른 자당 용액 섭취량의 차이가 CMS 처치 4주 후부터는 일관되게 나타났음을 의미한다. 이는 CMS 처치 초반에는 집단간의 차이가 혼동되게 나타났으나 시간이 지나면서 자당용액 섭취량에 있어 예상했던 효과가 나타났음을 알 수 있다. 이는 李¹³, 車¹⁶, 池¹⁸, Benelli⁶⁸, D'Aquila⁶⁹, Monleon⁷⁰, Papp^{73,76}, Willner⁷⁷ 등의 보고와 일치한다. 이것은 CMS 절차를 통해 우울증의 주요증상 중의 하나인 무쾌감증이 유발됨을 확인할 수 있었다.

歸脾湯을 투여하면서 측정된 제9주에서 제12주까지 4주 동안의 자당용액 섭취량에 대해 이원 반복측정 변량분석을 실시한 결과, 반복측정에 따른 효과와 $F(3,120)=3.17, p<.05$, 집단 구분에 따른 효과가 $F(3,40)=4.54, p<.01$ 통계적으로 지지되었고, 이 둘간의 상호작용 효과는 관찰되지 않았다 $F(9,120)=.87, NS$. 상호작용이 나타나지 않은 것은 CMS 처치받으며 歸脾湯을 투여받은 집단이 일시적으로 자당용액 섭취량의 증가를 보였다가 다시 감소하는 일관되지 못한 경향을 보였기 때문이라고 생각된다. LSD 사후검증 결과, 제9주째 CMS 처치 식염수 집단이 CMS 처치 받지 않은 歸脾湯 집단과 차이를 보였고($p<.01$), CMS 처치 식염수 집단을 제외한 나머지 세 집단 간에는 차이가 관찰되지 않았다. 이는 CMS 처치 후 歸脾湯을 투여받은 집단이 CMS 처치후 식염수를 투여받은 집단과 달리, CMS 처치를 받지 않은 통제집단 만큼 자당용액 섭취량을 회복했음을 의미한다. 또한 CMS 통제집단 중 歸脾湯

을 투여받은 집단과 식염수를 투여받은 집단간에 통계적으로 유의미한 차이가 나타나지 않은 것은, 歸脾湯의 투여 자체가 자당용액의 섭취를 증가시키는 것은 아니라는 사실을 말해준다. 제10주째에는 4집단 모두 차이를 보이지 않았고, 제11주째는 9주째와 비슷한 양상으로 CMS 처치 식염수 집단만이 CMS 통제 집단들과 차이를 보였다($p<.05$). 마지막 12주 째에는 CMS 처치 식염수 집단이 CMS 처치 歸脾湯 집단($p<.05$) 및 CMS 통제 歸脾湯 집단과($p<.01$) 각각 차이를 나타냈다.

CMS 처치를 받지 않은 통제 집단을 보면, 歸脾湯을 투여받은 집단이 식염수를 투여받은 집단에 비해 일관되게 높은 자당용액 섭취량을 나타내는데, 이는 歸脾湯의 처방이 우울증 뿐만 아니라, 정상적인 경우에 대해서도 긍정적인 영향을 미칠 수 있음을 시사하는 것이다. 이와 같이 CMS 처치에 따라 감소된 자당섭취량은 歸脾湯을 투여함에 따라서 다시 증가하였는데 이는 歸脾湯이 CMS 처치에 유발된 우울증에 효과가 있음을 뜻한다. 기존의 연구들에서 다수의 항우울제들이 CMS 처치에 따른 자당섭취량의 감소를 원래 수준으로 회복 시켜주는데 효과가 있었다는 李¹³, 車¹⁶, 池¹⁸, Benelli⁶⁸, D'Aquila⁶⁹, Monleon⁷⁰, Muscat⁷², Sampson⁷⁸ 등의 보고와 일치한다. 실험기간의 차이가 있지만, 자당섭취량의 회복에서 CMS 처치를 받은 약물 투여군과 식염수 투여군 간의 통계 분석에서 歸脾湯은 마지막 4주째만 통계적 의의가 있었고, 補血安神湯¹⁸은 첫주만이 통계적 의의가 있었으며, 分心氣飲¹³은 둘째주를 제외한 나머지 3주동안 통계적으로 의의가 있었고, 歸脾溫膽湯¹⁶은 약물투여 4주간 통계적 의의가 있었다. 이는 分心氣飲¹³과 歸脾溫膽湯¹⁶의 실험시 약물 투여전 CMS기간이 歸脾湯과 補血安神湯¹⁸의 CMS 기간보다 4주가 적기 때문에 蔗糖 攝取量을 빠르게 회복한 것으로 보이며, 補血安神湯¹⁸이 첫주에 빠른 회복을 보인 것은 처방 중 蘿菔子, 神麩, 麥芽, 砂仁 등의 효과에 기인한 것으로 보이며, 歸脾湯이 4주째에 통계적의의가 있었던 것은 人蔘, 黃芪, 白朮, 大棗 등의 補氣益脾藥物의 효능이 비교적 늦게 나타났던 것으로 사료된다.

CMS 처치 및 歸脾湯의 투여가 체중에 미치는 영향을 알아보고자, 실험이 진행된 전체 12주에 대하여 이원 반복측정 변량분석 하였다. 결과, 집단간 차이는 관찰되지 않았으나[F(3,40)=2.48, NS], 반복 측정에 따른 효과와[F(11,440)=631.73, $p<.0001$], 집단과 반복측정의 상호작용 효과는[F(33,440)=12.99, $p<.0001$] 통계적으로 유의미하였다. 비록 집단간 차이가 나타나지는 않았으나, 상호작용의 효과로 말미암아 각 집단간 체중 변화의 추세에는 다소 차이가 있었음을 짐작할 수 있다. 구체적으로 살펴보면, 歸脾湯의 투여전 8주 동안 제4주와 5주를 제외한 모든 주에서 CMS 처치 집단과 CMS 통제 집단 간에 유의미한 차이가 나타났고(최소한 $p<.05$), 초반 4주간은 CMS 집단이 CMS 통제 집단에 비해 오히려 체중이 더 많이 나가는 것으로 기록되었으나, 5주 이후부터는 이러한 양상이 역전되어, CMS 처치 집단이 통제집단에 비해 더딘 체중 증가 추세를 나타내었다. 특히 마지막 6,7,8주에는 CMS 처치 집단의 체중과 통제 집단의 체중 차이가 두드러졌다. 이는 CMS가 체중증가에 영향을 미치지 않았다는 李¹³, 車¹⁶, Benelli⁶⁸, Papp⁷⁶ 등의 보고와는 일치하지 않지만 池¹⁸, D'Aquila⁶⁹ 등의 보고와는 일치하는 결과로. CMS가 체중 증가에 미치는 영향에 대해서는 보고들 간에 차이를 보이고 있으므로 앞으로 지속적인 연구가 필요할 것이다.

歸脾湯의 투여가 시작된 제9주부터는 체중의 집단간 차이 양상이 다소 혼란스러워진 경향이 있으나, CMS 처치 집단은 CMS 통제 집단에 비해 일관되게 낮은 체중을 나타냈다. CMS 통제 집단에서는 歸脾湯 투여군이 식염수 투여군에 비해 다소 높은 체중을 보였지만, CMS 처치 집단에서는 오히려 그 반대의 양상이 관찰되었고, 이는 歸脾湯이 체중 자체에 영향을 미치지 않는다는 의미를 의미한다. 이것은 池¹⁸와 D'Aquila⁶⁹의 보고와 일치하는 것이다.

開放場은 동물의 불안 상태를 알아보는 매우 간단한 절차로, 흰쥐를 새롭고 넓은 공간에 내보낸 후 일정시간 동안 이들이 보이는 다양한 활동을 관찰한다. 개방장 활동은 크게 탐색활동(exploration activity)과 공포반응(fearfulness)

response)으로 구분되는데, 보행활동(locomotion)과 냄새맡기(sniffing), 앞발 들고 서기(rearing) 등의 행동은 탐색행동으로 분류되며, 동결반응(freezing), 몸치장행동(grooming), 배설행동(defaecation) 등은 공포반응의 지표로 이용된다. 항불안제는 보행활동을 증가시키며⁷⁹⁾, 앞발 들고 서는 행동을 감소시킨다⁸⁰⁾. 그리고, 기타 공포 반응을 또한 감소시킨다⁸¹⁾. 보행활동과 앞발 들고 서기기는 환경이 얼마나 새로운 조건이나에 따라 빈도가 달라진다는 증거들이 있으며, 다시 말해서 보행활동은 새로운 조건일수록 적게 나오고, 앞발 들고 서기기는 많이 나타나는 경향이 있다⁷⁹⁾.

비교적 불특정한 탐색행동이라 할 수 있는 보행활동은 암페타민(amphetamine)과 같은 자극제나 스코폴라민(scopolamine)과 같은 항콜린성(anticholinergics) 약물을 처치함으로써 증가시킬 수 있다⁸²⁾. 앞발 들고 서기 행동은 약물 처치 후 공포심이 줄어들었기 때문에 증가하기도 하지만, 약물 처치에 따른 운동 협응(motor coordination)의 방해로 인해 증가되는 수도 있는데, 이와 같은 사실은 개방장에서의 행동이란 단순히 특정한 내적 상태를 반영하는 것이 아니라, 여러 가지 요인에 영향을 받을 수 있으며, 따라서 연구자의 통찰과 상황에 맞는 해석이 요구된다 하겠다. 대체로 약물의 효과는 두 가지 탐색행동에 일관된 방식으로 영향을 미쳐야 하며, 그렇지 않을 경우에는 또 다른 가능성에 대해 의심해 봐야 한다. 개방장 활동에서의 몇 가지 탐색행동으로 공포나 불안을 가늠하는 것이 지나치게 문제를 단순화시킨 경향이 없지는 않지만, 그렇다고 해서 개방장 활동을 통한 행동분석이 분석기법이나 수량화 방식에서 보다 정교한 다른 행동 검사들에 비해 제공하는 정보의 양이나 중요성에서 수준이하라고 말할 수는 없다⁸³⁾. 오히려, 개방장 활동에서 나타나는 다양한 행동은 불안이나 공포와 같은 정서 상태를 측정하고자 할 때 가장 분명하고 직접적인 자료를 제공해 줄 수 있다.

집단에 대하여 개방장 활동에서 측정된 5가지 행동 유형, 즉 보행활동, 출발 잠재기, 일어서기, 몸치장행동, 배변행동에 대해 일원변량분석을 실시한 결과, 보행활동[F(3,40)=4.315, p<.01]과 출발

잠재기[F(3,40)=3.253, p<.05], 그리고 몸치장행동[F(3,40)=4.768, p<.01]에서 유의미한 집단간 차이가 발견되었다. 그러나 일어서기[F(3,40)=.871, NS]와 배변행동[F(3,40)=.729, NS]에서는 집단간 차이가 나타나지 않았다.

보행활동의 집단간 차이가 나타난 원인을 좀더 구체적으로 알아보기 위하여 LSD 방식에 의한 사후 검증을 추가로 실시한 결과, CMS 통제 식염수 집단과 CMS 식염수 집단 간에 유의미한 평균의 차이가 있었고(p<.001), 이는 CMS 처치가 개방장 활동에서의 보행활동 수준을 저하시킨 것으로 해석될 수 있겠다. CMS 처치를 받은 집단 간에도 歸脾湯을 투여받은 집단과 식염수를 투여받은 집단 간에 유의미한 차이가 관찰되었다(p<.01). 그러나 CMS 처치를 받지 않은 두 통제 집단에서는 보행활동의 차이가 나타나지 않아 歸脾湯의 투여가 보행활동 자체에 영향을 미치지 않았음을 의미한다. 이것은 歸脾湯이 보행활동을 증가시켰음을 나타낸다.

보행활동에서 나타난 집단간 차이는 출발 잠재기에서도 비슷한 유형으로 드러났는데, 즉 CMS 통제 식염수 집단과 CMS 식염수 집단 간에(p<.05), CMS 통제 歸脾湯 집단과 CMS 식염수 집단 간에(p<.01), 그리고 CMS 식염수 집단과 CMS 歸脾湯 집단 간에(p<.01) 모두 유의미한 집단간 차이가 관찰되었다.

몸치장행동에서는 CMS 식염수 집단이 나머지 세 집단 즉, CMS 통제 식염수 집단(p<.05), CMS 통제 歸脾湯 집단(p<.001), CMS 歸脾湯 집단(p<.05)과 각각 유의미한 평균의 차이를 나타냈다. 이상의 결과를 볼때, 같은 방법으로 측정된 補血安神湯¹⁸⁾에서는 나타나지 않았던 보행활동 증가와 출발잠재기의 저하는 歸脾湯이 탐색활동을 증가시키는 항우울, 항불안 효과가 있음을 의미한다. 이는 측정방법에 차이는 있지만 分心氣飲¹³⁾과 歸脾溫膽湯¹⁶⁾이 개방장에서의 활동을 증가시킨다는 보고와 일치한다.

上升된 驚愕反應은 동물의 정서를 연구하는 가장 대표적 도구로 인정받고 있다⁸⁴⁾. 소리자극에 대한 경악반응은, 사전에 발바닥 전기 쇼크와 조건화된 빛자극이 함께 제시될 경우, 더욱 증가된

다. 항불안제는 상승된 경악반응의 크기를 투여량 의존적으로 감소시키며⁸⁵⁾, 항우울제는 이러한 효과를 내지 않는다. 몰핀 역시 조건화된 공포증, 상승된 경악반응의 크기를 감소시키는 경향이 있으며, 이러한 효과는 naloxone으로 차단된다²³⁾. 상승된 경악반응 절차의 가장 큰 장점은 관련된 뇌회로가 구체적으로 밝혀져 있다는 점이다⁸⁶⁾. 최근의 연구들은 조건화된 공포로 인한 경악반응의 상승을 매개하는 곳으로 편도체(amygdala)를 언급하고 있다⁸⁷⁾.

상승된 驚愕反應의 측정은 두 차례에 걸쳐 이루어졌고, 따라서 4집단에 대한 이원반복측정 변량분석을 실시하였다. 결과, 반복측정에 따른 효과는 나타났으나[F(1,40)=43.58, p<.0001], 집단 구분의 효과[F(3,40)=1.41, NS]나 집단과 반복측정의 상호작용 효과[F(3,40)=1.01, NS]는 통계적으로 지지되지 않았다. 이원반복측정 변량분석에서 집단간 차이가 나타나지는 않았으나, 1차 측정과 2차 측정을 따로 나누어, 각각에 대해 사후검증 실시한 결과, 1차 측정에서는 4집단 모두 집단간 차이를 나타내지 않았고, 2차 측정에서는 CMS 통제 식염수 집단과 CMS 식염수 집단 간에(p<.05) 그리고 CMS 통제 식염수 집단과 CMS 歸脾湯 집단 간에(p<.05) 유의미한 집단간 차이가 관찰되었다. 補血安神湯¹⁸⁾은 1차 측정에서 통제집단에서 상승된 경악반응을 감소시키는 효과가 있었지만 2차 측정과 CMS 집단에서는 효과가 입증되지 않았고, 歸脾湯의 효능은 통계적 의의가 없었다.

동물의 지적 능력을 알아보기 위해 이용된 최초의 도구가 미로형 과제였다⁸⁸⁾. 초기의 연구에서 Stone⁸⁹⁾은 쥐의 경우 생후 30-70일 경에 미로 학습을 가장 잘 수행한다고 보고한 바 있다. 미로 학습에서의 수행은 이후 연령이 증가함에 따라 점차 쇠퇴하는 양상을 나타내게 되며, 이러한 경향으로 인해 미로 학습은 노화 및 치매 연구에 광범위하게 이용되고 있다. 미로 학습에는 여러 가지 변형된 과제 형태들이 있는데, 과제 난이도에 따라 수행 효율성이 달라진다^{90,91)}. Yerks⁹²⁾는 전기 쇼크로 인한 동기 수준의 조절이 미로 학습의 수행에 영향을 미치는 중요한 변인임을 제안하였다. Goodrick⁹³⁾의 연구에서는 multi-choice형

미로가 이용되었는데, 선택의 범위를 1개에서 14개 까지 증가시킨 결과, 나이 많은 쥐일수록 선택의 개수가 많은 과제에서 더 심한 수행 결함을 나타내었다. 반면, 단지 2개의 미로 가지 중 하나를 선택해야 하는 과제에서는 나이 많은 쥐나 어린 쥐의 수행이 비슷하다는 연구 보고들^{89,90,94)}이 있었다.

최근에는 미로 학습을 식별 능력을 알아보는 학습 과제로써 뿐만 아니라, 동물의 공간 인식 능력을 알아보는 도구로도 이용되고 있다. 이와 같은 연구는 특히 해마(hippocampus)와 대뇌 콜린성 신경회로가 동물의 공간적 지도화(mapping)에 관여한다는 결과를 보여주었다⁹⁵⁾. Barnes⁹⁶⁾는 강한 불빛이 내려찍는 장소를 피하기 위해 어두운 터널의 위치를 학습해야 하는 미로 과제에서 나이많은 쥐의 수행이 유난히 저하된다는 것을 관찰하였고, 이와같은 과제에서의 수행은 해마로의 주입력로인 관통로(perforant path)를 고주파로 자극한 후 치상회(dentate gyrus)의 과립세포(granule cell)에서 시냅스가 더 강화되는 현상과 밀접히 연관된다고 제안하였다. Gage 등^{97,98)}은 모리스 수중 미로를 이용한 과제에서 이와 유사한 결과를 얻었다. 즉, 중격-해마(septo-hippocampal) 회로와 전두피질(frontal cortex)의 대사량이 미로 과제에 관여한다는 것이다. 노화된 쥐에서 미로 학습의 수행이 저조한 것은 대뇌 콜린성 회로의 변성에 의한 것이며, 따라서 노화된 쥐에게 콜린제 향진 조작을 가하면 수행이 다시 어린 쥐 수준으로 회복되기도 한다⁹⁹⁾.

4차례에 걸친 십자형 미로에서의 수행을 측정한 결과 얻어진 각 회기의 반응시간과 오류횟수를 4집단에 대하여 각각 이원 반복측정 변량분석하였다. 반응시간의 경우, 반복측정에 따른 효과가 나타났으며[F(3,105)=25.48, p<.0001], 집단 구분에 따른 효과도 나타났다[F(3,35)=2.71, p<.05]. 반복측정과 집단 구분의 상호작용 효과는 관찰되지 않았다. 각 회기별로 집단간 차이를 알아보는 LSD 사후 검증 결과, 1회기에서 CMS 통제 歸脾湯 집단과 CMS 식염수 집단이 반응시간의 유의미한 평균차이를 보였을 뿐(p<.05), 나머지 회기에서는 이렇다할 집단간 차이가 관찰되지 않았다.

한편 회기에 따른 오류 횟수의 집단간 차이를 알아보기 위한 이원 반복측정 변량분석에서는 반복측정에 따른 효과만 통계적으로 유의미한 결과를 나타냈다[F(3,93)=10.48, p<.0001]. 비록 집단간 차이는 관찰되지 않았지만, 초반에는 歸脾湯 투여 집단의 오반응 빈도가 매우 높았으나, 마지막 회기에서는 나머지 집단과 거의 동일한 수준의 오반응 빈도를 나타내었다. 歸脾湯 투여 집단에서 초기 오반응의 빈도가 높게 나온 이유는 이들의 활동 수준이 식염수 투여 집단에 비해 높았기 때문에 활발히 미로를 탐색한 때문이라고 해석해 볼 수 있다.

이상의 일련된 실험을 통해 歸脾湯이 憂鬱症 모델에 유효하게 작용하는 것으로 보아 慢性的 스트레스로 誘發되는 憂鬱症에 臨床적으로 活用할 가치가 있는 것으로 생각된다.

V. 結 論

韓醫學 臨床에서 精神科 疾患에 널리 이용되고 있는 歸脾湯으로 CMS로 유도된 우울증 모델 흰쥐의 蔗糖攝取量 및 體重의 變化, 開放場에서의 行動 檢査와 上升된 驚愕 反應의 測定, 十字型 迷路 學習을 시행한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 蔗糖攝取量의 變化를 살펴본 실험에서는 제9주째 CMS 처치 식염수 집단이 나머지 세 집단, 즉 CMS 歸脾湯 집단, CMS 통제 歸脾湯 집단, CMS 통제 식염수 집단에 비해 낮은 蔗糖攝取量을 보여 歸脾湯의 효과를 확인할 수 있었다. 제10주째에는 차이를 보이지 않았으며 제 11, 12주째는 歸脾湯의 효과가 회복되어 통제집단만큼 蔗糖용액 攝取量의 증가를 보였다.
2. 體重의 變化에서는 歸脾湯 투여전 8주 중 초반 4주간은 CMS 집단이 CMS 통제 집단에 비해 오히려 체중이 더 많이 나갔으나, 5주 후 부터는 CMS 처치 집단이 통제 집단 보다 더

던 체중 증가를 나타내어 CMS 효과가 나타났다. 歸脾湯이 투여 된 9주에서 12주에는 CMS 처치 집단이 통제 집단 보다 낮은 체중을 나타냈으나 CMS 처치, 통제 집단 내에서의 歸脾湯 투여군이 식염수 투여군에 비해 낮은 체중을 나타내었다.

3. 開放場에서의 活動 중, 步行行動에서는 CMS 통제 식염수 집단과 CMS 식염수 집단 간에, CMS 처치 식염수 집단과 CMS 처치 歸脾湯 집단간에 유의미한 차이가 있었고, 출발 잠재기에서는 CMS 통제 식염수 집단과 CMS 식염수 집단 간에, CMS 통제 歸脾湯 집단과 CMS 식염수 집단 간에, 그리고 CMS 식염수 집단과 CMS 歸脾湯 집단 간에 모두 유의미한 집단간 차이가 관찰되어 歸脾湯이 활동을 증가시키는데 효능이 있음을 나타내었다. 몸치장 행동에서는 집단간에 유의미한 평균의 차이를 나타냈으나 歸脾湯의 효능에 대한 의의는 없었다.

4. 上升된 驚愕 反應의 측정에서 1차 측정에서는 4집단 모두 집단 간 차이를 나타내지 않았고, 2차 측정에서는 CMS 통제 식염수 집단과 CMS 식염수 집단 간에 그리고 CMS 통제 식염수 집단과 CMS 歸脾湯 집단 간에 유의미한 집단간 차이가 관찰되었으나 歸脾湯의 효능에 대한 통계적 의의는 없었다.

5. 十字型 迷路에서의 修行비교에서 회기의 반응 시간에서는 1회기에서 CMS 통제 歸脾湯 집단과 CMS 식염수 집단이 반응시간의 유의미한 평균차이를 보였을 뿐 나머지 회기에서는 이렇다할 집단간 차이가 관찰되지 않았다. 오류 횟수의 측정에서는 비록 집단간 차이는 관찰되지 않아 통계적 의의는 없었지만, 초반에는 歸脾湯 투여 집단의 오반응 빈도가 매우 높았으나, 마지막 회기에서는 나머지 집단과 거의 동일한 수준의 오반응 빈도를 나타내었다.

參 考 文 獻

1. 洪元植 : 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院, p.146, 277, 282, pp.288-289, p.303, 1981.
2. 張介賓 : 景岳全書, 서울, 대성문화사, pp.413-419, 1988.
3. 황의완, 김지혁 : 동의정신의학, 서울, 현대의학서적사, pp.608-611, 1992.
4. 민성길 : 최신정신의학, 서울, 일조각, pp.199-219, 1998.
5. 이근후 : 정신장애의 진단 및 통계편람 제4판(DSM-IV), 서울, 하나출판사, pp.419-433, 1995.
6. 이정균 : 정신의학, 서울, 일조각, pp.215-231, 1996.
7. Porsolt RD : Animal models of depression : utility for transgenic research, Rev Neurosci, 11(1):53-58, 2000.
8. Willner P : Animal models as simulations of depression, TiPS, 12:131-136, 1991.
9. Willner P : The anatomy of melancholy: The catecholamine hypothesis of depression revisited, Reviews in Neuroscience, 1:77-99, 1987.
10. Willner P : The validity of animal model of depression, Psychopharmacology, 83:1-16, 1984.
11. 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.
12. 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, 60(1):129-134, 1996.
13. 李升基 : 憂鬱症誘發 白鼠에 대한 分心氣飲의 抗憂鬱效果, 慶熙大學校 大學院, 2000.
14. 李姪恩 : Chronic Mild Stress로 유발된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 分心氣飲의 實驗的 研究, 慶熙大學校 大學院, 2000.
15. 조충훈, 김종우, 황의완, 성현재, 김현택, 곽소영 : 歸脾溫膽湯의 Chronic Mild Stress로 유발된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 실험적 연구, 스트레스연구, 8(1):9-16, 2000.
16. 車倫周 : 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 歸脾溫膽湯의 實驗的 研究, 慶熙大學校 大學院, 2000.
17. 林承萬 : Chronic Mild Stress로 유발된 우울증 모델 흰쥐에 대한 補血安神湯의 실험적 연구, 慶熙大學校 大學院, 2001.
18. 지상은, 김종우, 황의완, 김현택, 곽소영, 김민정 : 憂鬱症誘發 흰쥐에 대한 補血安神湯의 抗憂鬱效果, 스트레스연구, 9(1):15-32, 2001.
19. 李貞雅 : Chronic Mild Stress로 誘發된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 歸脾湯의 實驗的 研究, 慶熙大學校 大學院, 2001.
20. 嚴用和 : 重訂嚴氏濟生方, 北京, 人民衛生出版社, pp.115-117, 1980.
21. 慶熙醫療院 : 慶熙韓方處方集, 서울, p.42, 1997.
22. 申載鏞 : 方藥合編解說, 서울, 정보사, p.60, 2000.
23. 이동건, 이봉교 : 歸脾湯加熟地黃이 생쥐의 수면시간 진정 및 진통작용에 미치는 영향, 동서의학, 12(2):5-16, 1987.
24. 오상훈, 김지혁, 황의완 : 歸脾湯의 五志相勝 爲治效果에 관한 실험적 연구, 경희한의대는 문집, 12:433-451, 1989.
25. 김형철, 정대규 : 歸脾湯, 加味溫膽湯 및 歸脾溫膽湯의 항Stress 효능 비교연구, 동의신경정신과학회지, 4(1):99-119, 1993.
26. 류재규, 황의완 : 歸脾湯과 Ascorbic Acid가 열및유형 Stress Guinea Pig의 뇌 Catecholamine 함량에 미치는 영향, 동의신경정신과학회지, 6(1):41-49, 1995.
27. 박기창, 공인덕, 정해숙, 박규상, 한준규, 이중우, 백인호 : PC12 세포에서 Sertraline을

- 위시한 항우울제에 의한 칼슘길항 유사효과, 신경정신의학, 37(3):548-561, 1998.
28. 한정수, 김현택 : 경약반응측정법, 한국심리학회지(생물 및 생리), 3:162-168, 1992.
29. Davis M : Morphine and naloxone : effects on conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. Eur J Pharmacol, 54:341-347, 1979.
30. 이병윤: 정신의학사전, 서울, 일조각, p.305, 1990.
31. 전태연, 배치운, 김영호, 장계호, 이정태, 박원명, 김광수 : 주요 우울증에서 중앙괴사인자-베타 유전자의 다형성, 신경정신의학, 39(6):1188-1195, 2000.
32. 임신원, 손성은, 김도관, 김이영 : 주요 우울증과 세로토닌수송단백질 유전자의 다형성, 신경정신의학, 39(1):199-207, 2000.
33. 김용구 : 중추신경계 싸이토카인 회로망의 역할과 정신 질환과의 관련성, 대한정신약물학회지, 10:67-75, 1999.
34. 최소현, 서광윤 : 주요우울증 환자의 Interleukin β , -2, -6 생산성과 혈청농도의 변화 및 시상하부-뇌하수체-부신피질축 기능의 상관성, 신경정신의학, 37(3):537-547, 1998.
35. Maes M : Evidence for an immune response in major depression : A review and hypothesis, Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiat 19:11-38, 1995.
36. Muller N, Ackenheil M: Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS : Implications for psychiatric disorders, Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiat 22:1-33, 1998.
37. 조맹제, 함봉진, 이부영, 김성운, 신영민, 이창인 : 일 장기 수용시설 노인들의 인지 기능장애와 우울증상의 유병율, 신경정신의학, 37(5):913-920, 1998.
38. 이민수, 남종원, 차지현, 곽동일 : 노인 우울증의 심각도 미치는 요인, 신경정신의학, 38(5):1063-1070, 1999.
39. 이은철, 송정은, 안석균, 오병훈, 이홍식, 오희철, 구은형, 황혜숙, 유계준 : 노인 낮병원의 심리사회적 치료 프로그램이 노인의 신경인지기능과 우울 증상에 미치는 효과, 신경정신의학, 38(5):933-943, 1999.
40. 조맹제, 배재남, 서국희, 함봉진, 김장규, 이동우, 강민희 : DSM-III-R 주요우울증에 대한 한국어판 Geriatric Depression Scale(GDS)의 진단적 타당성 연구, 신경정신의학, 38(1):48-63, 1999.
41. Amara S, Kuhar MJ : Neurotransmitter transporters : Recent progress. Annu Rev Neurosci 16:73-93, 1993.
42. 김창윤, 김성운, 홍진표, 이철, 황은유, 한오수 : 백서 뇌에서 선택적 세로토닌 재흡수 차단제인 Sertraline이 Serotonin Transporter mRNA의 조절에 미치는 영향, 신경정신의학, 38(5):1071-1076, 1999.
43. 이민수, 남종원, 강성민, 연병길, 오병훈, 이철, 정인과, 채정민, 백인호 : 주요우울증에 대한 벤라팍신의 효과 및 안정성, 신경정신의학, 39(6):1150-1160, 2000.
44. 한평주, 백영석, 오상우, 전현택, 김지영 : 우울 증상을 수반한 만성 정신분열병 입원환자에서의 Paroxetine 효과, 신경정신의학, 39(4):774-786, 2000.
45. 김소양, 한진희, 이창욱, 백인호 : 항우울제 장기 투여에 의한 흰쥐 해마에서 PhosphoCREB의 발현 증가, 신경정신의학, 37(5):992-998, 1998.
46. 呂光榮 : 中醫腦病證治, 北京, 科學技術文獻出版社, pp.72-81, 1991.
47. 王琦 外 編 : 黃帝內經素問今釋, 서울, 정보사, p.382, 439, 1983.
48. 李 梴 : 醫學入門, 南昌, 江西科學技術出版社, pp.734-736, 1988.
49. 朱震亨 : 丹溪心法附餘, 서울, 대성문화사, pp.515-518. 1982.
50. 劉河間 : 素問玄機原病式, 沈陽, 遼寧科學技術出版社, pp.9-15, 1999.

51. 沈金鰲 : 沈氏尊生書, 台北, 自由出版社, pp.62-64, 1979.
52. 張明淮 : 心-腦-神志病辨證論治, 서울, 의성당, pp.69-74, 1988.
53. 何夢瑤 : 醫編, 上海, 上海科學技術出版社, pp.113-115, 1982.
54. 魏之琇 : 續名醫類案, 北京, 人民衛生出版社, pp.224-233, 1982.
55. 葉天士 : 臨証指南醫案, 台北, 新文豐出版公司, pp.405-406, 1980.
56. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.92, 1976.
57. 朱震亨 : 丹溪醫集, 北京, 人民衛生出版社, pp.344-345, 1993.
58. 徐春甫 : 古今醫統, 台北, 新文豐出版公司, pp.2175-2190, 1976.
59. 林佩琴 : 類證治裁, 北京, 中國中醫藥出版社, pp.195-197, 1997.
60. 張 瑞 : 張氏醫通, 上海, 上海科學技術出版社, pp.105-107, 1990.
61. 上海中醫學院 編: 中醫內科學, 香港, 商務印書館, pp.188-193, 1983.
62. 金完熙, 崔達永: 臟腑辨證論治, 서울, 성보사, p.307, 1996.
63. 張伯臾 : 中醫內科學, 北京, 人民衛生出版社, pp.5-7, 238-246, 1988.
64. 呂景山 : 山西中醫, 太原, 山西中醫編輯部, 1:3, 1986.
65. 강병수 : 本草學, 서울, 영림사 pp.136-137, 302-303, p.353, pp.493-494, p.496, pp.531-532, 534-537, 540-542, 578-579, 585-586, 1994.
66. 이화신, 황의완 : 열Stress 및 유영Stress에 대한 歸脾湯과 Ascorbic Acid의 항Stress효능 비교연구, 동의신경정신과학회지, 6(1):19-39, 1995.
67. Katz RJ : Animal models and human depressive disorders. Neuroscience and Biobehavioral Review, 5:231-246, 1981.
68. Benelli A, Filafferro 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.
69. 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.
70. Monleon S, D'Aquilia 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.
71. Papp M, Moryl E, Willner P : Pharmacological validation of the chronic mild stress model of depression, Eur J Pharmacology, 296:129-136, 1996.
72. Muscat R, Papp M, Willner P : Reversal of stress-induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline, Psychopharmacology, 109(4):433-438, 1992.
73. Papp M, Muscat R, Willner P : Subsensitivity to rewarding and locomotor stimulant effects of a dopamine agonist following chronic mild stress, Psychopharmacology, 110:152-158, 1993.
74. 이기철, 조선영, 이정호, 김현택 : Fluoxetine 과 choline의 병합투여가 정도의 만성적 스트레스 처리한 백서의 수동적 회피학습에 미치는 영향, 신경정신의학, 37(2):371-380, 1998.
75. 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.
76. Papp M, Moryl E : Antidepressant-like effects of 1-aminocyclopropanecarboxylic acid and D-cycloserine in an animal

- model of depression, *Eur J Pharmacology*, 316:145-151, 1996.
77. 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.
78. Sampson D, Willner P, Muscat R : Reversal of antidepressant action by dopamine antagonists in an animal model of depression, *Psychopharmacology*, 104:491-495, 1991.
79. Simon P, Soubrie P : Behavioral studies to differentiate anxiolytic and sedative activity of the tranquilizing drugs. In *Modern problems of Pharmacopsychiatry*, 14:99-143, 1979.
80. Hughes RN : Chlordiazepoxide-modified exploration in rats. *Psychopharmacology*, 41:741-750, 1972.
81. Fukuda S, Iwahara S : Does effects of chlordiazepoxide upon habituation of open-field behavior in white rats. *Psychologia*, 17:82-90, 1974.
82. Anisman H, Kokkinidis L, Glazier S, Remington G : Differentiation of response biases elicited by scopolamine and d-amphetamine : effects on habituation, *Behavioral Biology*, 18:401-417, 1976.
83. Walsh RN, Cummins RA : The open-field test : a critical review. *Psychological Bulletin* 83(3):482-504, 1976.
84. 한정수, 신선희, 김기석 : 공포로 상승된 경악반응에서의 편도체 노어에피네프린의 역할. *한국심리학회지(생물 및 생리)*, 4:97-107, 1992.
85. Davis M. : Diazepam and flurazepam : effects on conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Psychopharmacology*, 62:1-7, 1979.
86. Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, Gendelman PM : A primary acoustic startle circuit : lesion and stimulation studies. *J Neurosci*, 2(6):791-805, 1982.
87. Hitchcock J, Davis M : Lesions of the amygdala, but not of the cerebellum or red nucleus, block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 100(1):11-22, 1986.
88. Liu SY : The relation of age to the learning ability of the white rat. *J Comparative Psychology*, 8:75-85, 1928.
89. Stone CP : The age factor in animal learning: II. Rats on a multiple light discrimination box and a difficult maze. *Genetic Psychology Monographs* 6:125-201, 1929.
90. Elias PK, Elias MF : Effects of age on learning ability : contributions from the animal literature, *Exp Aging Res*, 2(2):164-186, 1976.
91. Kubanis P, Zornetzer SF : Age-related behavioral and neurobiological changes : a review with an emphasis on memory, *Behavioral and Neural Biology*, 31:115-172, 1981.
92. Yerks RM : Modifiability of behavior in its relation to the age and sex of the dancing mouse. *J Comparative and Neurobiological Psychology*, 19:237-271, 1909.
93. Goodrick CL : Learning by mature-young and aged Wistar albino rats as a function of test complexity. *J Gerontology*, 27(3):353-357, 1972.
94. Fields PE : The age factor in multiple-discrimination learning by white rats. *J Comparative and Physiological Psychology*, 46:387-389, 1953.
95. O'Keefe J & Nadel L : *The Hippocampus*

as a Cognitive Map, London, Oxford University Press, 1978.

96. Barnes CA : Memory deficits associated with senescence : a neurophysiological and behavioral study in the rat. J Comparative and Physiological Psychology, 93(1):74-104, 1979.
97. Gage FH, Dunnett SB, Bjorklund A : Spatial learning and motor deficits in aged rats. Neurobiol Aging, 5(1):43-48, 1984.
98. Gage FH, Kelly PA, Bjorklund A : Regional changes in brain glucose metabolism reflect cognitive impairments in aged rats. J Neurosci, 4(11):2856-2865, 1984.
99. Gage FH, Bjorklund A : Cholinergic septal grafts into the hippocampal formation improve spatial learning and memory in aged rats by an atropine-sensitive mechanism. J Neurosci, 6(10):2837-2847, 1986.