

六味地黄丸이 흰쥐의 성장에 미치는 영향

박병모¹⁾ · 소경순²⁾ · 정찬길¹⁾

¹⁾세명대학교 한의과대학 한의진단학교실, ²⁾세명대학교 한의과대학 예방한의학교실

Effects of *Yukmiziwang-whan* on the Growth of Rats

Byung-Mo Park,¹⁾ Kyung-Sun Soh²⁾ & Chan-Gil Jeong¹⁾

¹⁾Department of Oriental Diagnostics, College of Oriental Medicine, Semyung University

²⁾Department of Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Semyung University

Abstract

In order to study effects of *Yukmiziwang-Whan* on the growth of rats, we divided the experimental rats into two groups(Control & Sample groups) and performed the experimental study.

Sample group was administered the extract of *Yukmiziwang-Whan* 1.6ml/100g for 4 weeks, and Control group was administered equal dose of normal saline. We measured the body weight, the length of femur and tibia, the level of serum growth hormone, T3, T4, Insulin and testosterone.

The results are summarized as follows :

- 1) The body weight was not changed compared with Control group.
- 2) The lengths of femur and tibia in the Sample group was longer than that of Control group, but it was not statistically significant.
- 3) The level of serum growth hormone in the Sample group significantly increased compared with Control group(p<0.05).
- 4) The level of serum T3 in the Sample group significantly increased compared with Control group(p<0.05) and T4 level was trending toward increasing compared with Control group.
- 5) The level of serum insulin in the Sample group was trending toward increase compared with Control group.
- 6) The level of serum testosterone in the Sample group was trending toward decrease compared with Control group.

* Corresponding author : Department of Oriental Diagnostics, College of Oriental Medicine, Semyung University
Tel. 82-43-649-1919. E-mail : herb1974@lycos.co.kr

According to the above experimental results, 「Yukmizihwang-Whan」 are assumed to have effective activity on the growth of rats.

Key words : Yukmizihwang-Whan, Body weight, Lengths of Femur & Tibia, levels of serum growth hormone, T3, T4, Insulin and testosterone.

I. 緒 論

최근 우리나라 청소년의 평균 身長은 과거에 비해 매우 커져서 16세를 기준으로 1991년에는 남자 169.0cm, 여자 158.2cm이었던 것이 2001년에는 남자 172.2cm, 여자 160.2cm로 나타났다.¹⁾ 이에 따라 큰 키에 대한 열망은 점차 높아지게 되었고 유전자 재조합기술에 의한 인간 성장 hormone의 대량합성으로 이를 사용한 성장 hormone 요법이 제시되고 있지만,²⁾ 전체 왜소증의 10% 미만에 해당하는 성장hormone결핍증·만성신부전증·터너중후군 등의 경우를 제외하고는 효과 검증이 안 된 상태이며³⁾ 주사제로 인한 사용상의 문제점 등으로 쉽게 활용하기에는 어려움이 있어 성장에 도움이 될 수 있는 경구용 약제의 개발이 필요한 실정이다.

성장은 여러 가지 내인성 또는 외인성 인자에 의하여 좌우되며, 성장hormone·갑상선 hormone·남성hormone·insulin 등의 영향을 받는다.⁴⁾

한의학에서는 생장발육이 선천적으로는 腎, 후천적으로는 脾와 관련되어 있는 바⁵⁾ 성장에 대하여 정 등⁶⁾은 성장 장애의 선천적 원인은 腎陽虛 후천적 원인은 脾虛와 밀접한 관계를 갖는다고 보고하였고, 장 등⁷⁾은 소아의 성장발육은 한의학적 측면에서 陰陽의 조화로 이루어지며 “陽常有餘 陰常不足”과 깊은 관련이 있다는 보고를 한 바 있다. 그리고 성장과 관련하여 보고된 한의학적 실험연구로서 金 등⁸⁾이

六味地黃湯, 襄 등⁹⁾이 四物湯과 四君子湯, 金 등¹⁰⁾이 十全大補湯 extract를 背部皮下注射한 방법을 이용하거나, 丁 등¹¹⁾이 補兒湯 煎湯液을 經口투여한 후 체중변화를 관찰한 보고가 있었다.

이상의 실험 연구들은 한약재를 이용한 성장 관련 연구이기는 하나 일반적인 한약투여방법과는 다른 피하주사에 의하거나 성장 평가항목이 체중에 국한되는 등 제한적인 연구에 그쳤고, 척주의 길이 및 성장hormone량의 측정도 시도된 바 있으나,^{12,13)} 성장은 단지 성장hormone의 작용만으로 설명되어질 수 없는 체내 hormone의 복합적인 변화에 따른 것이므로¹⁴⁾ 한약의 투여에 따른 성장 촉진효과 및 hormone의 변화를 체계적으로 파악할 필요가 있다.

이에 저자는 성장hormone 결핍이 아닌 상태에서 한약을 이용하여 성장에 도움이 될 수 있는 방법모색의 일환으로 補腎陰의 대표적인 방제인 六味地黃丸이 성장에 어떠한 영향을 미치는지 관찰하기 위하여 전탕액을 흰쥐에 경구투여한 후 체중·femur와 tibia의 길이·혈중 성장hormone량·혈중 T₃·T₄와 insulin 및 testosterone량을 측정한 바 의미있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 材 料

1) 動物

동물은 4주령의 Sprague-Dawley계 흰쥐를

사용하였으며 항온항습기(기온 20±2℃, 습도 50±5%)내에서 고형사료(삼양유지사료, 소실험 동물용)와 물을 충분히 공급하면서 1주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2) 藥 材

약재는 세명대학교 부속한방병원 약제실에서 구입한 것을 精選하여 사용하였으며, 六味地黃丸의 처방내용과 분량은 方藥合編¹⁵⁾에 의거하여 다음과 같이 하였다.

2. 方 法

1) 檢液의 製造

六味地黃丸 약재 500g(10첩)을 5,000ml round flask에 넣고 증류수 4,000ml를 加하여 冷却器를 附着한 heating mantle(DS-1009, Tops., Korea)에서 2시간 煎湯하고 여과포에 여과하였다. 그 濾液을 filter(No4, Whatman)에 2차 여과한 다음 rotary evaporator로 減壓濃縮(70℃, 22000Pa, 85rpm)한 후 2,000ml로 조정하여 검액으로 사용하였다. 검액 투여시에는 membrane filter(pore size 0.2µm, Whatman)로 여과한 후 經口 投與 하였다.

2) 실험군 분류 및 檢液投與

흰쥐를 대조군(Control group)과 검액 투여군(Sample group)으로 나누고 Sample group에는

1.6ml/100g의 검액을, Control group에는 동량의 생리식염수를 1일 1회 4주간 經口 投與하였다.

3) 체중 측정

체중은 실험개시일과 실험 4주 마지막 날 최종 검액 투여 2시간 후에 각 group별로 전자저울(AD05, 카스, Korea)을 사용하여 측정하였다.

4) Femur와 Tibia의 길이 측정

Femur와 Tibia의 길이는 실험 4주 마지막 날 최종 검액 투여 2시간 후에 X-Ray촬영(피사체와의 거리 1m, Hitachi사, Japan)을 하고 X-Ray film상에서 caliper를 이용하여 측정하였다.

5) 채혈 및 혈장분리

체중과 femur 및 tibia의 길이 측정이 끝난 직후 실험동물을 ether로 마취시킨 다음 心臟穿刺하여 채혈한 다음 원심분리하여 혈장을 분리하였다.

6) 성장hormone량 측정¹⁶⁾

혈중 성장hormone 함량 측정은 Immunoradiometric Assay(IRMA)법에 의하여 실시하였다. 측정시약은 GH Kit "Daiichi"(Daiichi, Japan)이었으며 측정장비는 RIAMAT 280 (BYK, Germany)을 사용하였다.

韓藥名	學 名	生 藥 名	用量(g)
熟地黃	<i>Rehmannia glutinosa Liboschütz var. purpurea Makino</i>	Rehmanniae Radix	16
山 藥	<i>Dioscorea babatas Decaisne</i>	Dioscoreae Radix	8
山茱萸	<i>Cornus officinalis Sieb. et Zucc.</i>	Corni Fructus	8
白茯苓	<i>Poria cocos Wolff</i>	Hoelen	6
牡丹皮	<i>Paeonia moutan Aiton</i>	Moutan Cortex Radicis	6
澤 瀉	<i>Alisma plantago Linne var. parviflorum Torr</i>	Alismatis Rhizoma	6
合 計			50

7) 혈중 T₃, T₄ 함량 측정¹⁷⁾

혈중 T₃, T₄ 함량 측정은 Radioimmuno Assay(RIA)법에 의하여 실시하였다. 측정시약은 Coat-A-Count Total T₃, T₄(DPC, USA)이었으며 측정장비는 RIAMAT 280(BYK, Germany)을 사용하였다.

8) 혈중 Insulin 함량 측정¹⁷⁾

혈중 insulin 함량 측정은 Radioimmuno Assay(RIA)법에 의하여 실시하였다. 측정시약은 Coat-A-Count Insulin(DPC, USA)이었으며 측정장비는 RIAMAT 280(BYK, Germany)을 사용하였다.

9) 혈중 Testosterone 함량 측정¹⁷⁾

혈중 testosterone 함량 측정은 Radioimmuno Assay(RIA)법에 의하여 실시하였다. 측정시약은 Coat-A-Count Total Testosterone(DPC,

USA)이었으며 측정장비는 RIAMAT 280(BYK, Germany)을 사용하였다.

3. 統計처리

실험 data는 평균±표준편차로 기록하였으며, 실험군간 차이를 검정하기 위하여 Student's t-test를 이용하였고 유의수준은 0.05로 하였다.

III. 實驗成績

1) 체중의 변화

Control group은 143±4g에서 259±9g으로 증가한데 비하여(증가율 81±8%) Sample group은 142±3g에서 259±13g으로 증가하여(증가율 80±8%) Sample group은 Control group과 비교하여 유의한 차이가 없었다(Table I).

Table I. Effect of Yukniziwhang-Whan on the Change of Body Weight in Rats

Groups	No. of animals	Body Weight(B.W.)(g)		Rate of Increase(%) ^{b)}
		1st Day	After 4 Weeks	
Control	20	143±4 ^{a)}	259± 9	81±8
Sample	20	142±3	259±13	80±8

a) Mean ± Standard Deviation.

b) Rate of Increase Compared to 1st Day. ;

$$\frac{B.W. \text{ of } 4 \text{ weeks after} - B.W. \text{ of } 1st \text{ day}}{B.W. \text{ of } 1st \text{ day}} \times 100$$

Control : The Group administered normal saline(1.6ml/100g, rat).

Sample : The Group administered extract of Yukniziwhang-Whan(1.6ml/100g, rat).

Table II. Effect of Yukniziwhang-Whan on the Length of Femur and Tibia in Rats

Groups	No. of animals	Length of Femur(mm)	Length of Tibia(mm)
Control	20	27.79±2.13 ^{a)}	33.90±2.24 ^{a)}
Sample	20	28.08±1.80	34.18±1.06

a) Mean ± Standard Deviation.

Control : The Group administered normal saline(1.6ml/100g, rat).

Sample : The Group administered extract of Yukniziwhang-Whan(1.6ml/100g, rat).

2) Femur와 Tibia의 길이

Femur의 길이는 Control group이 27.79±2.13mm로 나타났는데 비하여 Sample group은 28.08±1.80mm으로 나타나 유의한 차이는 없었지만 Control group에 비해 Sample group의 femur 길이가 더 길어지는 경향을 보였다 (Table II). Tibia의 길이는 Control group이 33.90±2.24mm로 나타났는데 비하여 Sample group은 34.18±1.06mm로 나타나 유의한 차이는 없었지만 Control group에 비해 Sample group의 tibia 길이가 더 길어지는 경향을 보였다 (Table II).

3) 성장 hormone량

성장 hormone은 Control group이 0.018±0.005ng/ml로 나타났는데 비하여 Sample group은 0.031±0.022ng/ml로 나타나 Sample group은 Control group에 비해 유의한 차이(p<0.05)를 보이면서 증가되었다 (Table III).

Table III. Effect of Yukmizihwang-Whan on the Level of Serum Growth Hormone in Rats

Groups	No. of animals	Growth Hormone (ng/ml)
Control	10	0.018±0.005 ^{a)}
Sample	10	0.031±0.022*

^{a)} Mean±Standard Deviation.

Control : The Group administered normal saline (1.6ml/100g, rat).

Sample : The Group administered extract of Yukmizihwang-Whan(1.6ml/100g, rat).

* : Statistically significant compared with Control group(p<0.05).

4) 혈중 T₃, T₄ 함량

혈중 T₃ 함량은 Control group이 60.80±16.13ng/dl로 나타났는데 비하여 Sample group은 82.41±28.21ng/dl로 나타나 Sample group의 혈중 T₃ 함량은 유의한 차이(p<0.05)를 보이면서

Control group에 비해 증가되었다 (Table IV). 혈중 T₄ 함량은 Control group은 2.42±0.74μg/dl으로 나타났는데 비하여 Sample group은 2.49±0.80μg/dl로 나타나 유의한 차이는 없었지만 Sample group의 혈중 T₄ 함량이 Control group에 비해 증가하는 경향을 보였다 (Table IV).

Table IV. Effect of Yukmizihwang-Whan on the Levels of Serum T₃, T₄ in Rats

Groups	No. of animals	Serum T ₃ (ng/dl)	Serum T ₄ (μg/dl)
Control	10	60.80±16.13 ^{a)}	2.42±0.74 ^{a)}
Sample	10	82.41±28.21*	2.49±0.80

^{a)} Mean±Standard Deviation.

Control : The Group administered normal saline (1.6ml/100g, rat).

Sample : The Group administered extract of Yukmizihwang-Whan(1.6ml/100g, rat).

* : Statistically significant compared with Control group(p<0.05).

5) 혈중 Insulin 함량

Control group은 47.60±54.77 μIU/ml으로 나타났는데 비하여 Sample group은 54.54±53.73 μIU/ml로 나타나 유의한 차이는 없었으나 Sample group의 혈중 insulin 함량이 Control group에 비해 증가하는 경향을 보였다 (Table V).

Table V. Effect of Yukmizihwang-Whan on the Level of Serum Insulin in Rats

Groups	No. of animals	Insulin(μIU/ml)
Control	10	47.60±54.77 ^{a)}
Sample	10	54.54±53.73

^{a)} Mean±Standard Deviation.

Control : The Group administered normal saline (1.6ml/100g, rat).

Sample : The Group administered extract of Yukmizihwang-Whan(1.6ml/100g, rat).

6) 혈중 Testosterone 함량

Control group은 0.29±0.12ng/ml로 나타나 데 비하여 Sample group은 0.22±0.11ng/ml로 나타나 유의한 차이는 없었으나 Sample group의 혈중 testosterone 함량이 Control group에 비해 감소하는 경향을 보였다(Table VI).

Table VI. Effect of Yukmizihwang-Whan on the Level of Serum Testosterone in Rats

Groups	No. of animals	Testosterone(ng/ml)
Control	10	0.29±0.12 ^{a)}
Sample	10	0.22±0.11

^{a)} Mean ± Standard Deviation.

Control : The Group administered normal saline (1.6ml/100g, rat).

Sample : The Group administered extract of Yukmizihwang-Whan(1.6ml/100g, rat).

IV. 考 察

성장은 身長과 체중의 증가뿐만 아니라 뇌를 비롯한 臟器의 무게와 기능의 발달과정을 통틀어 말하는데, 성장에 따라 몸을 구성하는 성분인 단백질의 증가를 수반하고 골격과 근육이 커지며 이들의 기능도 강화된다.^{4,14,29)} 그러나 체중은 지방의 형성이나 염분 혹은 수분의 저류에 의해서도 증가할 수 있기 때문에 신체의 길이와 크기의 증가 및 단백질의 증대를 성장의 주된 개념으로 인식하고 있다.¹⁴⁾

성장은 여러 가지 내인성 또는 외인성 인자에 의하여 좌우된다. 내인성 인자로는 인종·민족·가계·성별 및 유전인자가 중요한 역할을 하고 있으며 성장hormone·갑상선hormone·남성hormone·insulin 등 hormone의 영향을 받는다. 그리고 외인성 인자로 중요한 것은 음식물이며, 만성질환·외상·정신적 또는 신체적 스

트레스도 성장에 영향을 주는 외인성 인자로 꼽히고 있다.²⁾

한의학에서는 소아의 성장발육은 선천적으로는 腎, 후천적으로는 脾와 관련되어있는 것으로 보고 있다.¹⁹⁾

脾는 서양의학적으로 위장운동·소화효소의 분비와 활성·내분비·면역·신경전달물질 및 미량원소 등 세포 혹은 분자수준의 대사를 반영하거나 기능활동의 지표로 해석되고 있으며 18), 脾의 중요한 생리기능 중 하나인 ‘運化水穀’은 위·장·간·췌장 등 소화기계의 기능을 통괄하는 개념으로 영양물질의 흡수경로라고 이해할 수 있어 성장에 대한 외인성 인자로 분류될 수 있다. 腎은 서양의학에서 말하는 내분비와 유사하며 특히 뇌하수체와 부신피질, 뇌하수체와 성선간의 관계와 밀접한 연관이 있는 것으로 해석되고 있어,¹⁸⁾ 성장의 내인성 인자로 취급할 수 있다.

그동안 성장과 관련한 한의학적 문헌조사 연구에서 정 등⁶⁾은 성장 장애의 선천적 원인은 腎陽虛와 밀접한 관계를 갖고 후천적 원인은 脾虛와 밀접한 관계를 갖는다고 보고하였고, 장 등⁷⁾은 소아의 성장발육은 한의학적인 측면에서 음양의 조화로 이루어지며 “陽常有餘 陰常不足”과 깊은 관련이 있다는 보고를 한 바 있다.

그리고 성장과 관련하여 보고된 한의학적 실험연구로는 金 등⁸⁾이 雄性 흰쥐 체중 100g당 六味地黃湯 건조 extract 152mg씩을 증류수 2ml에 희석하여 2일 1회 背部皮下注射하고 체중변화를 7주간 관찰한 결과 六味地黃湯 extract 투여 후 제3주부터 체중이 감소 경향을 보여 제5주에 정상으로 접근하였다는 보고를 한 바 있고, 裴 등⁹⁾은 흰쥐 체중 100g당 四物湯 건조 extract 42.47mg 및 四君子湯 건조 extract 81.76mg을 각각 증류수 2ml에 용해하여 2일 1회 背部皮下注射하고 46일간 체중변화를 관찰한 결과 四物湯투여군이 四君子湯투여군에 비해 성장에 보다 촉진적이었음을 보고하였으며, 金 등¹⁰⁾

은 흰쥐 체중 100g당 十全大補湯 건조 extract 82.0mg을 증류수 2ml에 용해하여 2일 1회 背部皮下注射하고 46일간 체중변화를 관찰한 결과 투여군이 대조군에 비해 체중의 증가를 보였는데 실험 6일째부터 체중에 유의한 차이를 보였다고 보고 하였고, 丁 등¹¹⁾은 補兒湯 煎湯液을 經口투여한 결과 실험 15일 이후부터 대조군에 비해 현저한 체중차이를 보이면서 증가하였다고 보고한 바 있다. 이들 선행 연구는 국내에서 처음 시도된 한약을 이용한 성장에 관한 실험 연구들로서 한약 건조 extract를 背部皮下注射하거나 경구투여 하였으며 성장 평가에 대한 지표는 체중의 변화만을 관찰한 것이 특징이다.

한편 배 등¹²⁾은 “성장단”을 흰쥐에 투여한 후 성장hormone의 변화를 측정된 결과 대조군에 비해 성장hormone 분비를 촉진시킨다는 보고를 하였으며, 具 등¹³⁾은 한의학적으로 성장과 관련이 가장 깊은 臟腑로 알려진 脾·腎에 주로 歸經하는 약물로서 紅花仁을 비롯한 16종의 한약재를 포함시킨 사료를 4주간 돼지에 투여한 후 혈청내 성장hormone량·척추의 길이·체중증가 등을 관찰한 결과 체중증가는 영양수준이 낮은 처리에서 통계적인 유의차(p<0.05) 있게 증가하였으며 척추길이 증가 및 혈청내 성장hormone의 수준은 처리군당 분석 두수가 적어 통계적인 유의차는 인정되지 않았으나 평균적으로 척추길이의 경우 약 10~20%, 성장hormone의 경우 10~30%수준으로 증가하는 경향을 보여주었다고 보고함으로써 성장 평가의 지표를 체중뿐만 아니라 척추의 길이 및 성장hormone 함량에 까지 확대하여 연구하게 되었다.

성장은 뇌하수체에서 분비되는 성장hormone의 영향을 받고 있지만 갑상선hormone이 부족하면 성장hormone의 분비도 적어져서 성장에 장애를 일으킨다.¹⁴⁾ 그리고 사춘기 때의 폭발적인 성장은 상당부분 androgen의 단백질 동화작용에 기인하는 바 androgen은 단백질의 합성을 증가시키고 분해를 감소시킴으로써 성장률의

증가를 가져오기도 하지만(Anabolic Effect), 골단(epiphysis)을 長骨에 융합하게끔 하여 결과적으로 성장을 정지시키기도 한다.¹⁴⁾

따라서 적당한 성장을 위해서는 갑상선 hormone 분비가 원활해야 하고 androgen의 분비 또한 적절히 조절되어야 할 필요가 있다.

이에 저자는 先天의 根本으로서 성장 및 hormone작용과 밀접한 관련을 갖고 있는 것으로 인식되고 있는 腎에 작용하는 처방을 이용하여 성장에 대한 효과와 성장hormone·갑상선 hormone·insulin 및 Testosterone 함량에 어떠한 영향을 미치는지 실험적으로 연구함으로써 한약투여와 성장과의 관계에 대한 체계적 연구를 해 보고자 본 연구를 시도하게 되었다.

腎에 작용하는 처방으로는 대표적인 補腎陰方인 六味地黃丸을 선택하였다.

六味地黃丸은 《小兒藥證直訣²⁰⁾》에 “地黃圓”이라는 이름으로 처음 기록된 처방으로 《金匱要略方論²¹⁾》의 “八味腎氣丸”에서 桂枝와 附子를 去하고 乾地黃을 熟地黃으로 변경하여 구성한 것이다. 이에 대해 汪²²⁾은 “錢仲陽이 張仲景의 八味丸에서 桂附를 減去하고 이로써 小兒를 治療하였는데 小兒는 純陽이기 때문에 桂附를 減하였다(錢氏仲陽因仲景八味丸減去桂附以治小兒以小兒純陽故減桂附)”라고 하였다.

六味地黃丸은 足少陰經과 足厥陰經에 작용하는 처방으로서 처방 중의 熟地黃은 滋陰補腎하고 生血生精하며, 山藥은 肺脾의 虛熱을 清하면서 補脾固腎하고, 山茱萸는 濫肝逐風하고 瀦精祕氣하며, 白茯苓은 脾中の 濕熱을 滲하면서 通腎交心하고, 牡丹皮는 君相의 伏火를 瀉하여 涼血退蒸하며, 澤瀉는 膀胱의 水邪를 瀉하면서 耳目을 聰明케하는 작용을 한다.^{22,23)} 錢²⁴⁾은 立方意義를 “治腎怯失音 顛開不合 神不足 目中白睛 多 面色晄白等方”이라 하였는데, 孫,²⁵⁾ 王,²⁶⁾ 汪²²⁾ 등이 眞陰不足, 腎水不足, 腎精不足 등에 응용하면서 補腎陰의 대표적인 방제로 알려지게 되었다.

「元陰」 혹은 「眞陰」이라고도 하는 腎陰은 腎의 精氣 중 한 부분으로서 인체의 생식과 성장·발육의 근본이고, 인체의 精血·津液을 구성하며 생명활동을 유지하는 물질기초로 여겨진다.²⁷⁾

사람의 성장발육과 생식능력은 주로 腎의 精氣에 의하여 결정되는 바 腎의 精氣가 충분하고 왕성해지는 시기는 여자의 경우는 14세 전후이고 남자는 16세 전후라고 본다.²⁸⁾

따라서 사춘기 성장과 관련하여 腎의 精氣 중 腎陰을 補해줄 경우 효과가 있을 것으로 사료된다.

특히 소아의 생리기능이 “常有餘 陰常不足”고, 선행연구에서 六味地黃湯 건조 extract의 背部皮下注射가 성장에 도움을 주었다는 점에 착안 補腎陰劑인 六味地黃丸의 경구투여가 성장촉진에 효과적일 것으로 사료되어 六味地黃丸煎湯液을 4주간 경구 투여한 후 체중·femur의 길이·tibia의 길이·혈중 성장hormone량·혈중 T₃·T₄ 와 insulin 및 testosterone량을 측정하여 대조군의 측정치와 비교하였다.

본 실험의 결과 혈중 성장hormone 함량은 六味地黃丸 투여군이 통계학적으로 유의한 차이(p<0.05)를 보이면서 대조군에 비해 증가되었다.

성장hormone은 뇌하수체전엽에서 분비되는 hormone의 일종으로서 191개의 아미노산으로 되어 있으며 성장촉진작용을 지니고 있다. 성장hormone의 분비는 시상하부(hypothalamus)에서 합성되어 뇌하수체 문맥을 거쳐 하수체전엽에 보내지는 2종의 hormone이 조절을 하고 있다. 즉 성장hormone 방출인자(growth hormone-releasing factor : GRF)는 성장hormone의 분비를 촉진하고, 성장hormone 방출억제인자(growth hormone-releasing inhibiting factor : GIF)는 성장hormone의 분비를 억제한다.⁴⁾ 성장hormone 분비에는 이외에도 여러 가지 인자가 영향을 미치고 있다. 예를 들면 저혈당, arginine·glutamine 등의 아미노산과 스트레스·운동·

수면 등 어느 것이나 성장hormone의 분비를 촉진한다.⁴⁾

반대로 성장 hormone의 분비를 억제하는 것 들로는 glucose, 지방산, cortisol, 성장hormone 자체의 주사 등이며 또 보통의 REM수면 때에도 분비가 억제되는 것으로 알려져 있다.²⁹⁾

본 연구에서 六味地黃丸 투여군의 경우 성장 hormone 분비량이 증가한 것은 六味地黃丸이 시상하부의 GRF 분비를 촉진한 결과가 아닌가 사료되는 바 앞으로 심도 있는 연구가 필요하다.

체중에 미치는 영향을 알아보기 위해 실험개시일과 실험 4주후에 각각 체중을 측정한 결과 六味地黃丸 투여군은 대조군과 비교하여 증가율에서 차이가 없었던 바 이러한 결과는 金 등의 연구에서 六味地黃湯 건조 extract 투여 제3주 후부터 체중이 감소하는 경향을 보였다가 제5주에 정상으로 접근하였다는 보고와 유사한 경향을 보이고 있다.

실제로 성장이 왕성하게 일어나는 시기에는 성장hormone의 작용에 의해 단백질의 동화작용과 함께 지방의 분해작용이 증가한다는 사실³⁰⁾에 비추어 볼 때 六味地黃丸에 의한 성장 hormone 분비 증가와 이에 따른 지방의 분해가 촉진된 결과 체중이 증가하지 않은 것으로 사료된다.

그리고 혈중 T₃ 함량의 경우 六味地黃丸 투여군에서 유의한 차이(p<0.05)를 보이면서 대조군에 비해 증가되었으며, T₄ 함량에서도 유의성은 없었지만 六味地黃丸 투여군이 대조군에 비해 증가하는 경향을 보였다.

Thyroid hormone의 역할은 성장hormone의 활동을 허용해주며, 성장hormone이 정상적으로 분비되는데 꼭 필요한 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾

따라서 본 연구에서 thyroid hormone이 증가한 것은 성장hormone 분비가 증가한 것과 관계가 있을 것으로 보인다. 또한 thyroid hormone의 증가는 곧 대사기능의 촉진을 가져오기 때문에 체중이 증가하지 않은 원인이 될 수도 있

을 것으로 추측된다.

長骨의 성장에 미치는 영향을 알아보기 위하여 Femur와 tibia의 길이를 측정한 결과 六味地黄丸 투여군은 유의성은 없었지만 대조군에 비해 더 길어지는 경향을 보였다.

이러한 결과는 具 등¹³⁾이 腎에 歸經하는 약재가 척추의 길이를 성장하게 한다고 보고한 것과 유사한 결과를 나타내는 것으로서 이로 미루어볼 때 腎의 생리기능중 하나인 “腎主骨¹⁹⁾”이 腎陰의 작용과 밀접한 관련이 있다고 생각할 수 있으며, 六味地黄丸이 骨 성장에 촉진작용을 하고 있음을 시사하는 것이다.

骨의 성장은 성장hormone의 작용에 의하는 바 성장hormone은 간장·신장, 기타의 조직에서 somatomedin을 생산하여 그 물질이 성장촉진작용을 증가하도록 하고 있으며, somatomedin은 骨端軟骨(cartilage epiphysis)부의 뼈의 성장을 촉진한다.⁴⁾ 따라서 六味地黄丸에 의해 촉진된 성장hormone과 그에 따른 somatomedin의 생산이 femur와 tibia의 성장촉진에 작용하였을 것으로 추측되는 바 이에 대한 깊이 있는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

성장hormone 분비가 증가하면 혈중의 glucose농도가 증가하는 diabetogenic effect가 나타난다.¹⁴⁾ 이러한 현상은 성장hormone이 세포에서의 glucose 이용도를 낮추는 경향에 의하는 바 성장hormone은 세포막을 통한 glucose이동을 억제하고, 지방산의 이용도를 증가시키기 때문에 glucose의 이용이 상대적으로 감소하여 세포내에 glycogen의 형태로 축적된다. 이런 결과 세포내의 glycogen이 포화상태로 되면 2차적으로 세포내로의 glucose의 이동도 억제되므로 혈중의 glucose농도가 증가될 수도 있다.^{4,14)}

본 연구결과 혈중 insulin 함량의 경우 六味地黄丸 투여군이 유의성은 없었으나 대조군에 비해 증가하는 경향을 보인 것은 六味地黄丸에 의한 성장hormone 분비증가에 따른 결과로 볼 수 있다.

한편 혈중 testosterone 함량은 六味地黄丸 투여군이 유의성은 없었으나 대조군에 비해 감소하는 경향을 보였다.

인간에서 testosterone의 성장 촉진 효과는 이미 밝혀져 있지만,^{31,32)} 조기에 과도하게 분비되면 골단(epiphysis)을 長骨에 융합하게끔 하여 결과적으로 성장을 정지시키기도 한다.⁴⁾ 본 연구에서 testosterone이 감소하는 결과를 보인 것은 아마도 골단의 융합을 억제시키기 위한 작용에 起因하지 않나 사료된다.

이상의 연구에서 저자는 六味地黄丸 투여가 성장기(4주령)의 흰쥐에 대하여 성장hormone 분비를 촉진시켰고, 그 결과 femur와 tibia의 성장에 도움을 준다는 사실을 확인할 수 있었다.

이에 따라 六味地黄丸은 향후 임상에서 성장급진기인 사춘기의 성장촉진을 위하여 활용될 경우 그 효과가 기대되는 방제라고 사료된다.

V. 結 論

六味地黄丸이 성장에 어떠한 영향을 미치는지 관찰하기 위하여 전탕액을 흰쥐에 경구투여한 후 체중·femur와 tibia의 길이·혈중 성장hormone량·혈중 T₃·T₄와 insulin 및 testosterone량을 측정한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체중의 변화에서는 六味地黄丸투여군은 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다.
2. Femur와 tibia의 길이에서는 六味地黄丸 투여군이 유의한 차이는 없었지만 대조군에 비해 더 길어지는 경향을 보였다.
3. 혈중 성장hormone 함량에서는 六味地黄丸 투여군이 대조군에 비하여 유의하게(p<0.05) 증가하였다.
4. 혈중 T₃ 함량에서는 六味地黄丸 투여군이 대조군에 비하여 유의하게(p<0.05) 증가하였으며, T₄ 함량은 유의한 차이는 없었지만 六味地

黃丸 투여군이 대조군에 비해 증가하는 경향을 보였다.

5. 혈중 insulin 함량에서는 六味地黃丸 투여군이 유의한 차이는 없었지만 대조군에 비해 증가하는 경향을 보였다.

6. 혈중 testosterone 함량에서는 六味地黃丸 투여군이 유의한 차이는 없었지만 대조군에 비해 감소하는 경향을 보였다.

參考文獻

- 1) www.nso.go.kr/cgi-bin 교육인적자원부 학생신체검사통계, 2002.
- 2) 이병철 : 성장장애의 진단과 치료, 제2회 내분비학회 연수강좌, 1996.
- 3) www.todori.inje.ac.kr/~fdsn/fdsnq 성장의 원리-성장hormone.
- 4) 新太陽社編輯局百科事典部 : 原色最新醫療大百科事典, 神太陽社, 서울, p.126, 1993.
- 5) 大韓東醫生理學會編 : 東醫生理學, 서울, 경희대학교출판국, p.p. 289, 321, 1993.
- 6) 鄭宰煥 · 丁奎萬 : 어린이 成長에 對한 韓醫學的 考察, 경희한의대논문집, 20(1) : 190-201, 1997.
- 7) 장규태 · 김장현 : 성장장애에 관한 문헌적 고찰, 대한한방소아과학회지, 11(1) : 1-35, 1997.
- 8) 金宇炫 · 申玟圭 · 金完熙 : 六味地黃湯 投與가 Rat의 成長 및 血清 總cholesterol 含量에 미치는 影響, K.H. Univ. O. Med. J., 1 : 111-115, 1978.
- 9) 裴鍾局 · 申玟圭 · 金完熙 : 四君子湯과 四物湯 投與가 Rat의 成長에 미치는 影響, K.H. Univ. O. Med. J., 1 : 105-109, 1978.
- 10) 金吉萱 · 申玟圭 · 金完熙 : 十全大補湯 投與가 Rat의 成長 및 臟器重量에 미치는 影響, K.H. Univ. O. Med. J., 1 : 101-104, 1978.

- 11) 丁奎萬 · 具本泓 : 十全大補湯加減方인 補兒湯이 成長期 Rat의 體重에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究, K.H. Univ. O. Med. J., 1 : 49-61, 1978.
- 12) 배오성 · 김호철 · 안덕균 : 韓藥“성장단”이 흰쥐의 成長호르몬 分泌촉진에 미치는 효과, 서울, 한국본초학연구회지, 1(1) : 145-153, 1998.
- 13) 具本泓 · 李太業 · 李秉祐 : 韓藥 複合製劑의 投與가 돼지의 成長 및 成長호르몬 分泌에 미치는 影響, 대한한방소아과학회지, 12(1) : 277-287, 1998.
- 14) William F. Ganong : Review of medical physiology, California, LANGE Medical Publication, p.p. 254, 305, 306, 307, 325 1975.
- 15) 黃度淵 : 方藥合編, 서울, 南山堂, p.20, 1990.
- 16) Baldwin, B.A. : Neural and hormonal mechanism regulating food intake, Proc. Nutr. Soc., 44 : 304, 1995.
- 17) 金井 泉 · 金井 正光 : 臨床檢査法提要, 서울, 高文社, p.p. 573, 588, 626, 1991.
- 18) 張梓荊 : 兒科疾病研究, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 40~58. 1988.
- 19) 金完熙, 崔達永 : 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp. 201-245, 281-304, 1985.
- 20) 錢乙 : 小兒藥證直訣, 北京, 人民衛生出版社, p.56, 1991.
- 21) 張機 : 金匱要略方論(歷代醫學名著全書 第2卷), 海南國際新聞出版中心, p.1017.
- 22) 汪訥庵 : 醫方集解, 서울, 杏林出版社(影印本), p.1.
- 23) 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 수문사, pp. 92, 101, 104, 357, 366. 1973.
- 24) 錢乙 : 小兒藥證直訣, 北京, 人民衛生出版社, p.56, 1991.
- 25) 孫思邈 : 千金要方, 서울 大成文化社, p.27, 1984.

- 26) 王綸 : 名醫雜著, 北京, 人民衛生出版社, p.21, 1995.
- 27) 王志善 · 朱海玉 : 醫學基礎理論問答, 서울, 大成文化社, p.p. 117~120, 1994.
- 28) 王冰(注) : 黃帝內經素問(欽定四庫全書 子部 醫家類), 서울, 大成文化社, p. 733-10, 1995.
- 29) 강두희 편 : 생리학, 서울, 신광출판사, pp.14-6 -14-8, 1985,
- 30) 한대섭 : 약리학, 서울, 약사연구소, p.428, 1976.
- 31) Attie KM, Ramirez NR, Conte FA, Kaplan SL & Grumbach MM : The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency ; evidence for a direct role of sex steroids, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 71 : 975-983, 1990.
- 32) Keenan BS, Richards GE, Ponder SW, Dallas JS, Nagamani M & Smith ER : Androgen-stimulated pubertal growth ; the effects of testosterone and dihydrotestosterone on growth hormone and insulin-like growth factor I in the treatment of short stature and delayed puberty, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 76 : 996-1001, 1993.