

## 天麻全蠍湯의 GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 神經受容體 效能活性에 관한 研究

김성욱, 공대중, 안현국, 김근우, 구병수\*  
동국대학교 한의과대학 신경정신과학교실

### Study on the Agonistic Effect of Chunmajeongal-tang Extract to the GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine Receptor Complex

Sung-Wook Kim, Dae-Jong Gong, Hyeon-Guk An, Geun-Woo Kim, Byung-Soo Koo

Dept. of Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Dongguk University, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Objective :** This study was performed to investigate the agonistic activity of Chunmajeongal-tang extract to the GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine receptor complex.

**Methods :** Male mice and Sprague-Dawley rats were used for this experiment. Chunmajeongal-tang Prescription was extracted with 80% methanol, evaporated in vacuo and dried with freeze dryer. The agonistic activity to the GABA/ benzodiazepine receptor complex and GABA transaminase activity were measured in vitro.

**Results :** Chunmajeongal-tang extract inhibited dose-dependently the binding of [3H]Ro15-1788, an antagonist on GABA/benzodiazepine receptor complex, in rat cerebral cortices, showing 82.4±4.12% inhibition at a dose of 5.0 mg/kg. This extract inhibited dose-dependently the binding of [3H]flunitrazepam, an agonist on GABA/benzodiazepine receptor complex, in rat cerebral cortices, showing 5.6±1.24% inhibition. Furthermore, Chunmajeongal-tang extract inhibited the binding of [3H]flunitrazepam in the presence of GABA/NaCl with 13.2±0.44% inhibition, its inhibitory effect exhibited a positive GABA shift, which means that this extract activates a GABAergic neurotransmission.

**Keywords :** Chunmajeongal-tang, GABA/benzodiazepine receptor, sedative effect

\* 교신저자 : 구병수, 서울특별시 강남구 논현동 37-21 동국대학교 강남한방병원 신경정신과  
Tel. 02-3416-9734, E-Mail : gubs@hitel.net  
◆ 접수: 2004/5/22 수정: 2004/6/14 채택: 2004/6/18

## I. 緒論

癇疾은 돌발적이고 일과성의 경련 발작을 주증상으로 하는 대표적인 만성질환 중 하나로<sup>1)</sup>, 中樞神經系 障礙 즉 대뇌 기능의 일시적이고 발작적 장애로 인하여 운동의 일시적 중단과 급격하고 不隨意的 異常運動, 감각 또는 지각 장애 및 행동 장애, 자율신경계 장애, 의식 장애 등의 複合的인 症狀을 나타내는 질환이다<sup>2,3)</sup>.

간질의 정확한 발생 기전은 밝혀지지 않았으나, 최근에는 중추신경계의 興奮性 神經傳達機能과 抑制性 神經傳達機能 사이의 균형 소실이 발작의 원인이라는 학설이 제시된 후, 중추신경계에서 興奮性 또는 抑制性 神經傳達物質로 작용하는 amino acid들이 관심의 대상이 되고 있다<sup>4-6)</sup>.

간질은 중추신경계의 억제성 아미노산계 신경전달물질인  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)에 영향을 미치는 病態生理學的 過程이 발작적 간질 발전을 일으키는 요소로 주목되고 있으며<sup>7,8)</sup>, 중추신경계에 작용하여 진정 효과 및 경련 억제 효과를 나타내는 약물중 신경전달물질 수용체로 현재까지 가장 주목받고 있는 것은 GABA수용체 (GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 受容體 複合體)를 들 수 있다. GABA<sub>A</sub>수용체에 작용하는 약제들은 수용체의 GABA에 대한 친화력을 증가시키거나 수용체내 chloride channel의 투과력을 증가시켜서 불안 해소, 진정, 근육 이완 및 항경련 작용의 효과를 나타낸다고 알려져 있다<sup>9-12)</sup>.

癇疾에 대하여 韓醫學에서는 《素問·奇病論》<sup>13)</sup>에서 癲疾이라는 명칭으로 표현하였으며, 《太平聖惠方》<sup>14)</sup>에서 癲癇이라는 독립된 病名으로 기재하였고 이후 많은 醫家들이 癲癇이라는 病名으로 연구하였다<sup>15,16)</sup>. 癇疾의 治療는 祛痰, 順氣, 和中, 清火의 方法을 병행하고<sup>2)</sup>, 鎖肝熄風潛陽시킨다<sup>17)</sup>고 하였다.

韓醫學의으로 抗癇疾이나 抗痙攣 효과에 대한 實驗的 연구로는 加味釣藤飲<sup>18)</sup>, 抑肝散<sup>19)</sup>, 羚羊角散<sup>20)</sup> 등이 효과가 있는 것으로 입증된 바 있다.

天麻全蠍湯은 張<sup>17)</sup>의 《癲癇治療靈驗方》에 수록된 處方으로 平肝熄風, 清熱安神 化痰 등의 효능이 있으며, 臨床에서 주로 肝風內動型 側頭葉

癇疾의 頻繁한 痙攣에 사용되고 있다.

이에 저자는 天麻全蠍湯이 GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 受容體에 대한 效能 活性을 방사성 배위자들의 결합을 억제하는 활성도를 지표로 확인하여, 이에 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 實驗

### 1. 材料

#### 1) 試藥

수용체 결합 반응 시험에 사용된 放射性 同位元素인 [<sup>3</sup>H]Ro15-1788 (specific activity = 87.0 Ci/mmol) 및 [<sup>3</sup>H]flunitrazepam (specific activity = 82.0 Ci/mmol)은 Dupont-MEN (Boston, MA, USA)사 제품을, diazepam 및 Ro14-7437은 Roche사 제품을, 그리고 scintillation cocktail은 Packard사 제품 (Aquasol-2)을 사용하였다. 단백질 정량을 위한 bicinchoninic acid 정량 kit는 Pierce사 제품을 사용하였다. Tris-citrate 완충 용액은 Sigma제품을 구입하여 pH 7.4로 조절하여 사용하였으며 carboxymethylcellulose (CMC)를 비롯한 기타 有機 試藥 및 無機 試藥은 모두 국산 특급을 사용하였다.

#### 2) 器機

Ultracentrifuge는 Kontron T-2080을 사용하였으며 homogenator는 Heidolph RZR 2021을, 그리고 rotary vacuum evaporator는 Eyela NE제품을 사용하였다. 원심분리기는 Beckman제품을, Harvester는 Brandel M-24R을, Liquid Scintillation Counter는 Beckman LS 5801을 사용하였다.

#### 3) 動物

한국실험동물개발에서 구입한 외관상 건강한 ICR계 雄性 mouse (30±1 g)와 Sprague-Dawley계 rat (250-300 g)를 東國大學敎 동물 사육사에

서 일정한 조건으로 사육하였다. 사육 조건은 온도 21±2℃, 습도 50-60%, 명암 12시간 light/dark cycle을 유지시켰다.

실험 동물을 1주일간 사육실에서 적응시켰으며 실험 개시 전 24시간동안 물만 먹이고 絶食시켰다. 동물 처치는 오전 10-12시 사이에 실시하였다.

4) 藥材

이 실험에 사용한 약재는 東國大學敎 江南韓方病院에서 구입하여 정선한 것을 사용하였고, 天麻全蠟湯의 처방은 《癲癇治療靈驗方》<sup>17)</sup>에 準하였으며 그 내용과 분량은 Table 1과 같다.

Table 1.  
Prescription of Chunmajeonkal-tang (CMT)

韓藥名	生藥名	重量 (g)
天 麻	Gastrodiae Rhizoma	10
全 蠟	Buthus	5
柴 胡	Bupleuri Radix	10
白芍藥	Paeoniae Radix	6
枳 殼	Auranti Fructus	3
甘 草	Glycyrrhiza Radix	6
釣鈎藤	Uncariae et Uncns Ramulus	10
菊 花	Chrysanthemi Flos	10
珍珠母	Pteriae Concha	10
Total		70

2. 方法

1) 抽出物の 製造

韓藥材 140 g을 분쇄한 후 80% methanol 500 ml를 加하고 80℃에서 3시간 가운 추출하였다. 추출물을 온시 여과하고 감압농축기를 이용하여 용매와 물을 완전히 제거하였다. 농축액을 동결 건조기로 분말로 만든 다음, 실험에 사용하였다. 추출물의 수득량은 22.6 g이었다.

2) GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 受容體 效能活性 測定

(1) 受容體 標本 製作

수용체 표본 제작을 위하여 Sprague-Dawley 계 rat를 斷頭 희생시켜, 즉시 大腦皮質組織을 분리하였다. 대뇌 피질조직은 무게를 잰 후 50배 부피의 50 mM tris-citrate 완충 용액 (pH 7.4)에서 균질화하였다.

균질화한 조직은 20분간 원심 분리 (20,000×g, 4℃)시킨 후, 침전물을 다시 50배 부피의 tris-citrate 완충 용액에 재분배시켰다. 이와 같은 과정을 3~5번 반복한 후, 최종적인 조직 침전물을 완충 용액에 재분배시켜서 사용 전까지 -70℃에 보관하였다.

(2) 受容體 結合 反應

수용체 결합 반응을 위한 [<sup>3</sup>H]Ro15-1788 (specific activity = 87.0 Ci/mmol) 및 [<sup>3</sup>H]flunitrazepam (specific activity = 82.0 Ci/mmol) 결합 반응에서는 각 시험관 당 50 μl의 대뇌피질조직 (약 0.16 mg 단백질에 해당), 50 μl의 방사성 同位元素와 50 μl의 약제 추출물을 사용하였으며, 50 mM tris-citrate 완충용액을 첨가하여 총 부피 500 μl가 되게 하였다.

모든 assay는 duplicate 혹은 triplicate로 하여 적어도 한 실험을 6회 이상 반복하였다.

[<sup>3</sup>H]Ro15-1788 결합 반응을 위한 실험은 혼합물이 든 시험관을 室溫에서, [<sup>3</sup>H]flunitrazepam 결합 반응을 위해서는 0~4℃에서 각각 1시간 방치시킨 후, GF/B 여과지 (Whatman)상에서 결합 분획과 비결합 분획을 신속히 분리하였다. 여과지상의 결합 분획이 내는 방사성 活性度는 liquid scintillation counter를 사용하여 측정하였다.

제작한 대뇌 피질조직의 단백질 함량은 bicinchoninic acid法을 사용하여 측정하였다.

수용체에 대한 억제성 물질의 총량의 측정은 동일한 조건하에서 정해진 용량의 diazepam을 사용하여, 반응 검사 결과 얻어진 competition 곡선을 비교, 분석하였다.

약제 추출물내의 수용체 활성물질의 활성도의 총량은 diazepam equivalent (mg diazepam/g weight)로 표시하였다.

3) 統計 處理

수용체 결합 반응에서 얻어진 결과는 비선형회귀 (nonlinear regression, Graphpad Prism, Graphpad Software, Sandiago, CA, USA)시켜 분석하였으며, 各 群間의 성적 변화의 통계학적 유의성 검정은 Analysis of Variance (ANOVA)로 분석 후 Neuman-Keul's multiple comparison test (Systat Intelligent Software, Evanston, IL, USA)를 사용하거나 Student's *t*-test를 사용하였다.

모든 실험 결과는 mean±S.E.로 표시하였다.

III. 實驗 結果

1. GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 受容體 效能活性

1) [<sup>3</sup>H]Ro15-1788 結合 反應에 미치는 影響

天麻全蠟湯 추출물이 GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 수용체 복합체에 대한 放射性 配位子 (ligand) 結合에 어떤 영향을 미치는지를 검색하였다.

그 結果 추출물은 放射性 同位元素로서 중추성 benzodiazepine 수용체에 대한 選擇的 拮抗劑 (antagonist)인 [<sup>3</sup>H]Ro15-1788의 競阻 대뇌피질막에 대한 결합 반응을 用量 依存的으로 抑制하였는데 5.0 mg/ml의 용량에서 82.4±4.12%의 강한 억제 효과를 보여주었다(Fig. 1).

2) Diazepam equivalent 比較

天麻全蠟湯 추출물의 활성을 天麻 추출물과 비교해 보기 위하여 현재 임상에서 신경 안정 목적으로 널리 사용되고 있는 diazepam이 benzodiazepine 수용체에 대한 [<sup>3</sup>H]Ro15-1788의 결합 반응을 억제하는 활성도와 비교해 본 결과, diazepam equivalent (μg diazepam/g of weight)가 18.2±0.45로 天麻 추출물보다 높게 나타나 天麻全蠟湯이 天麻보다 활성이 우수한 것으로 나타났다 (Table 2).

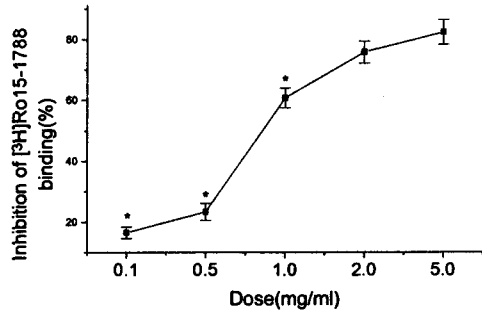


Fig. 1. Concentration-dependent inhibition of [<sup>3</sup>H]Ro15-1788 binding to rat cerebral cortical membranes by Chunmajeongal-tang extract. Values represent the mean±S.E. of 9 independent experiments. \*: statistically significant (P<0.05) as compared to the control group.

Table 2. Inhibition of [<sup>3</sup>H]Ro15-1788 binding to the benzodiazepine receptors by the extracts of Chunmajeongal-tang and Gastrodia elata.

Extract	Diazepam equivalent (μg diazepam/g of weight)
Chunmajeongal-tang	18.2±0.45
Gastrodia elata	0.9±0.42

3) [<sup>3</sup>H]flunitrazepam 結合 反應에 미치는 影響

天麻全蠟湯 추출물이 GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 수용체 복합체에 대한 放射性 配位子 (ligand) 結合에 미치는 효과를 알기 위하여, 중추성 benzodiazepine 수용체 效能劑 (agonist)인 [<sup>3</sup>H]flunitrazepam의 수용체에 대한 결합도를 측정하였다.

그 結果 추출물은 [<sup>3</sup>H]flunitrazepam의 결합을 억제시켰으며 그 억제도 (% inhibition)는

5.6±1.24로 나타났다(Fig. 2).

양성 대조 약물인 diazepam은 58.3%의 억제도를 나타내었다.

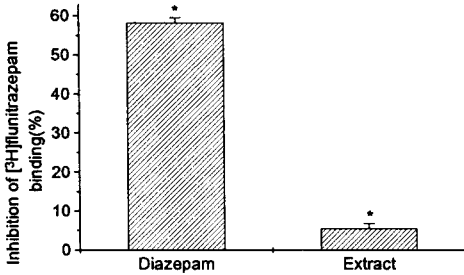


Fig. 2. Effect of GABA on the inhibition of [3H]flunitrazepam binding by the Chunmajeongal-tang extract. Values represent the mean±S.E. of 9 independent experiments.

\*: statistically significant (P<0.05) as compared to the control group.

#### 4) GABA 增强 效果 測定

天麻全蠍湯 추출물이 GABA 증강효과를 보이는지를 확인해 본 결과, 20 μM GABA 및 120 mM NaCl 존재 하에서 추출물의 [<sup>3</sup>H]flunitrazepam 결합 억제도는 13.2±0.44%로써 20 μM GABA 및 120 mM NaCl이 존재하지 않는 대조군 (5.6±1.24%)에 비하여 유의하게 (p<0.05) 증가하였다(Fig. 3).

즉, 추출물은 benzodiazepine 수용체 효능활성을 가지고 있어 GABA성 신경전달을 정상화하여 중추신경계의 흥분을 효과적으로 억제할 수 있을 것으로 분석된다.

양성 대조 약물인 diazepam 역시 이와 같은 positive GABA shift를 나타내었다.

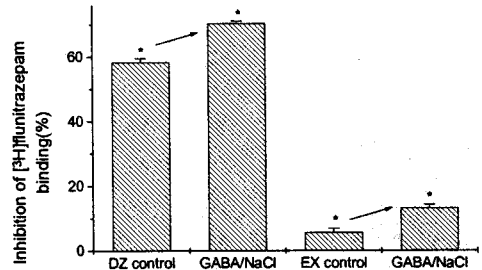


Fig. 3. Effect of GABA on inhibition of [3H]flunitrazepam binding by diazepam (DZ) and Chunmajeongal-tang extract (EX). Data are the mean±S.E. values from 7 observations. GABA/NaCl : group treated with 120 mM NaCl and 20 μM GABA.

Arrow indicates the positive GABA shift.

\*: statistically significant (P<0.05) as compared to the control group.

## IV. 考 察

癲癇 또는 癇疾은 기원전 20세기 경의 역사적 기록속에서부터 현대에 이르기까지 기술되어 온<sup>2,31)</sup> 慢性神經疾患 중의 하나로 單位 疾病 (disease entity)이기는 보다는 선천적 또는 후천적으로 여러 질병에 의하여 야기되는 大腦를 중심으로 한 中樞神經系 機能의 돌발적이고 일과성인 장애를 일으키는 證候 複合體 (symptom complex)이다.<sup>1,25,26)</sup>

韓醫學에서는 《素問·奇病論》<sup>13)</sup>에서 癲疾이라 기술하여 意識喪失, 痙攣發作, 意識昏迷나 精神症狀이 수반되는 질환을 癲證으로 취급하였으며, 狂暴한 症狀를 나타내는 것만을 따로 狂證으로 하였다<sup>2)</sup>. 이후 宋代에 이르러 王懷隱의 《太平聖惠方》<sup>14)</sup>에서 癲癇이라는 하나의 獨立된 病名을 사용하게 되었으며, 《東醫寶鑑》<sup>27)</sup>에도 癲癇이란 病名으로 사용되었다. 《外臺秘要》<sup>28)</sup>, 《醫學入門》<sup>29)</sup>, 《萬病回春》<sup>30)</sup> 등에서는 癇으로, 《備急千金要方》<sup>31)</sup>에서는 驚癇으로, 《古今醫鑑》<sup>32)</sup>에서는 五癇으로 記述되었다.

《素問·奇病論》<sup>13)</sup>에서는 “人生而有病癲疾者...

岐伯曰病名爲胎病”이라 하여 遺傳的 素因에 의한다고 하였으며<sup>33)</sup>, 이후 歷代 醫家들은 癇疾의 原因을 痰, 火, 驚의 세 가지로 大別하였고, 心氣不足한 心虛證, 腎陰虛하여 不能制火하는 腎虛證, 氣虛하여 不能化痰하는 등의 體內 素因이 있을 때 癇疾이 發病한다<sup>2)</sup> 하였다.

《古今醫鑑》<sup>32)</sup>에서는 “發則卒然倒仆 口眼相引 手足搐搦 背脊強直 口吐涎沫 聲類畜叫 食頃乃甦”이라 했으며, 《萬病回春》<sup>30)</sup>에서는 “卒然昏倒 咬牙 吐涎沫 不省人事 隨後醒”이라 하였다.

한편 西洋 醫學에서는 기원전 4세기경 Hippocrates가 癇疾을 疾病이라 여기고 연구하여 癲癇은 여러 가지 원인에 의해 유발되는 腦疾患이라는 假說을 제창하였으며<sup>7)</sup>, 더욱이 近來에 급증하는 교통 사고와 산업 현장에서의 안전 사고에 의한 두개골 외상 및 두개골 손상의 증가와 전자 오락의 증가, 항정신성 약물의 오·남용 등에 의한 중독 등이 간질 발작의 원인이 되고 있다는 점을 고려할 때 癇疾 환자는 점차 증가하고 있는 추세이다. 癇疾 症狀은 임상적으로 80-90%를 차지하는 大發作, 小發作 그리고 局所性 運動發作 등으로 나타난다<sup>3)</sup>.

癇疾 發作的 發生 機轉은 정확하게 밝혀지고 있지 않으며, 최근에 와서 중추신경계의 興奮性 神經傳達機能과 抑制性 神經傳達機能 사이의 균형 소실이 발작의 원인이라는 학설이 제시된 후, 중추신경계에서 興奮性 또는 抑制性 神經傳達物質로 작용하는 amino acid들이 관심의 대상이 되고 있다<sup>4-6)</sup>. 특히 興奮性 神經傳達物質의 하나인 glutamic acid와 抑制性 神經傳達物質인 GABA의 기능적 균형의 장애가 간질 발작 기전의 중요한 원인으로 작용한다는 연구 보고가 제시되었다.

GABA는 哺乳類의 腦와 脊髓에 다량 존재하는 중추신경계의 중요한 抑制性 神經傳達物質로서, 중추신경계 대부분의 신경섬유에서 興奮性 神經傳達物質로 이용되는 glutamic acid가 일부 抑制性 神經纖維 및 局所 個體性 神經纖維에서 glutamate decarboxylase에 의하여 decarboxylation되어 생합성되며, GABA-aminotransaminase에 의해 대사되어, glutamic acid와 succinic semialdehyde로 된다<sup>35,36)</sup>.

GABA에 영향을 미치는 病態生理學的 過程이

발작적 간질 방전을 일으키는 요소로써 GABA대사를 억제하는 약물들이 항경련 작용이 있다<sup>25)</sup>고 알려져 있는 바, 결국 GABA계를 잘 다루는 것은 간질성 질환을 치료하는 가능성을 제시해주는 것이다<sup>37,38)</sup>.

한편 GABA receptor는 GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, GABA<sub>C</sub>가 있으며, GABA<sub>B</sub>는 G-단백질과 연결되어 있으며, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>C</sub>는 benzodiazepine 수용체와 chloride ion channel과 복합체로도 존재한다. gabapentin과 같은 GABA 유도체나 progabide같은 GABA 수용체 길항제는 대개 항경련 효과나 항불안 효과를 가지며, tiagabine과 같은 GABA transporter의 억제제 및 vigabatrin과 같은 GABA-T 억제제도 항경련 효과를 가진다<sup>39)</sup>. GABA<sub>A</sub> receptor는 bicuculline에 의해서는 상경적으로, picrotoxine에 의해서는 비상경적으로 길항하여, 이러한 물질은 경련을 야기시킨다. GABA<sub>A</sub> receptor에는 GABA와 benzodiazepine, barbiturate와 결합하는 부위가 있으며, Benzodiazepine은 GABA가 GABA<sub>A</sub> receptor에 잘 결합하도록 만든다. GABA<sub>A</sub> receptor가 활성화되면 chloride ion conductance가 증가하고, benzodiazepine receptor와 coupling하여 거대 분자를 형성해 존재하며, benzodiazepine receptor agonist는 GABA<sub>A</sub> receptor에 대한 GABA의 결합력을 증가시킨다<sup>9,10)</sup>.

신경전달물질 수용체로서 중추신경계에 작용하여 진정 효과 및 경련 억제를 나타내는 약물 중 현재까지 가장 주목받고 있는 것은 GABA receptor (GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 수용체 복합체)를 들 수 있으며, GABA receptor에 작용하는 약물들은 수용체의 GABA에 대한 친화력을 증가시키거나, 수용체내 chloride ion channel의 투과력을 증가시킴으로서 不安 解消, 鎮靜, 筋弛緩 및 抗癲癇 作用의 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>9-12)</sup>.

현재까지 사용되고 있는 항경련제는 1912년 phenobarbital이 소개된 후 1980년대에 들어서 새로운 약물의 개발이 활발히 이뤄져 약 20종의 신물질이 개발되고 현재의 실험단계는 제한된 임상 시험단계에 있으며, 지금까지 이들의 작용 기전은 전압의존성 이온통로(voltage dependent ionic

channel)의 조절, GABA-mediated inhibition의 증가, acidic amino acid mediated excitation의 억제로 大別되고 있다<sup>40)</sup>.

그러나 이들 약물들은 현재 重症, 難治性 간질 환자에서 두 가지 약물을 공용하여 사용되는 second-line으로 사용되고 있기 때문에, 한가지 약물로서의 완전한 항경련 효과를 파악하기에 어려운 실정이다. 또한 이러한 합성 약물의 장기간 치료에서는 그 부작용이 심각하여 사용이 제한되고 있는 약물들이 많을 뿐만 아니라, 현재 이용되고 있는 약물 또한 장기간 복용하거나 과용하면 과도한 중추신경 억제 작용과 심혈관 허탈, 안구 진탕, 말더듬, 간조직 손상 등의 심각한 副作用이 따르며, 輕微하게는 졸음, 두통, 착란, 우울증 등의 부작용이 빈번하게 나타나는 문제점이 있다. 그러므로 장기간 복용하여도 부작용이 경미하며 간질 발병 부위에도 選擇의으로 작용하는 치료 약물의 개발이 절실히 요구되고 있는 실정이다<sup>7)</sup>.

癇疾의 治療는 임상적으로 休止期에 치병의 요소와 발병 유인을 사전에 예방하고, 적극적인 치료로서 재발을 방지하는데 있으며<sup>41)</sup>, 韓醫學에서 癇疾 治療는 祛痰을 重點으로 하면서 順氣, 和中, 淸火시키는 방법을 병용하였다<sup>2)</sup>. 韓藥 複合 製劑의 抗癇疾 效果에 대한 연구로 抑肝散 羚羊散이 鎮痙, 解熱, 鎮痛, 鎮靜 作用과 GABA의 活性化를 增加시키는 作用<sup>19,20)</sup> 등이 보고되었다.

임상적으로 肝風內動型 側頭葉 癇疾의 頻繁한 痙攣에 투여하는 《癲癇治療靈驗方》<sup>17)</sup>에 수록된 處方인 天麻全蠍湯은 天麻, 鈞鉤藤, 全蠍, 珍珠母, 菊花, 柴胡, 白芍藥, 枳殼, 甘草 등으로 構成되어 있으며, 許<sup>42)</sup>는 天麻, 鈞鉤藤, 全蠍, 珍珠母, 菊花는 平肝, 熄風, 鎮痙, 安神의 效能이 있어 중추신경을 진정시키고 경련을 완화하는 작용이 있으며, 柴胡, 白芍藥, 甘草는 四逆散의 약제로 肝氣가 亢盛된 것을 緩和 效能이 있으며, 四逆散과 枳殼은 家兔 平滑筋의 痙攣을 緩和한다 하였다.

구성 약물 각각의 藥性과 藥리작용으로는 天麻는 味甘, 性平, 無毒하며, 肝經으로 歸經하여 平肝潛陽, 熄風止痙의 效能이 있으며, 진정, 항경련, 진통 작용 등이 있으며, metrazol에 의한 間代性 痙攣을 抑制한다. 全蠍은 味辛, 性平, 有毒하며, 肝經으로 歸經하여 熄風止痙, 解毒散結, 通絡止痛의

效能이 있으며, 항경련 작용, 진통 작용, 심박동수를 감소시키며, metrazol, nitric acid, strychnine 등으로 誘發된 痙攣을 抑制한다. 鈞鉤藤은 味甘, 性微寒, 無毒하며, 肝經, 心包經으로 歸經하여 熄風止痙, 淸熱平肝의 效能이 있고, 菊花는 味甘苦, 性微寒, 無毒하며, 肺經, 肝經으로 歸經하여 消風熱, 平肝明目, 淸熱解讀의 效能이 있고, 珍珠母는 味甘鹹, 性寒, 無毒하며, 肝經, 心經으로 歸經하여 安神定驚, 淸熱解毒, 收斂生肌의 效能이 있고, 진경 및 진정 작용, 진통 작용이 있다. 柴胡는 味苦, 性微寒, 無毒하고, 肝經, 膽經으로 歸經하여 和解退熱, 疏肝解鬱, 升舉陽氣의 效能이 있고, 白芍藥은 味苦酸, 性微寒, 無毒하며, 肝經, 脾經으로 歸經하여 중추신경계 억제 작용, 평활근 이완 작용을 한다. 枳殼은 味苦辛, 性涼, 無毒하고, 肺經, 脾經, 大腸經으로 歸經하여 破氣, 行痰, 消積의 效能이 있고, 甘草는 味甘, 性平, 無毒하고, 脾經, 胃經, 心經, 肺經으로 歸經하여 補中益氣, 淸熱解毒, 潤肺止咳, 緩急止痛, 調和諸藥의 效能이 있고, 평활근 이완 작용이 있다<sup>43,44)</sup>. 따라서 本處方은 平肝熄風 鎮痙安神의 效能으로 肝風內動의 病機로 인한 中樞神經 興奮을 鎮靜시키고, 痙攣을 緩和할 목적으로 사용된 처방임을 알 수 있다.

이에 著者는 天麻全蠍湯이 抗癇疾 效能이 있을 것으로 기대되어, 신경 안정에 本處方이 효능이 있는지를 실험적으로 검증하기 위하여 in vitro test에서는 추출물의 용량을 달리하여 신경수용체 효능활성을 측정하여 효과를 각각 검색하였다.

神經受容體 效能活性은 GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 수용체에 대한 활성 여부를 지표로 조사하였다. Benzodiazepine은 수면 장애와 불안 상태를 경감 또는 치료하는 약물이며 밤에 고용량 투여시 수면을 유도하고, 주간에는 저용량으로 분할 투여시 진정 효과를 나타내어 불안을 경감시킨다. 즉, Benzodiazepine는 항불안, 최면, 근육 이완, 항경련 작용을 나타내고, 이들 작용은 중추신경계에서 GABA에 의한 억제 효과를 증강시킴으로써 일어나는 것으로 생각되고 있다<sup>3)</sup>. 효능활성 측정은 GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 수용체 복합체에 대하여 효능적 또는 길항적으로 작용하는 방사성

배위자를 결합시킨 다음, 이 결합 반응에 추출물이 어떤 영향을 미치는지를 검색하는 방법을 사용하였다. 먼저 중추성 benzodiazepine 수용체에 대한 선택적 길항제인 [<sup>3</sup>H]Ro15-1788의 흰쥐 대뇌피질막에 대한 결합 반응을 본 결과, 추출물은用量 依存的으로 반응을 억제하였는데 5.0 mg/ml의 용량에서 82.4±4.12%의 강한 억제 효과를 보였다(Fig. 1).

天麻全蠟湯 추출물의 이러한 활성을 天麻 추출물과 비교해 보기 위하여 현재 임상에서 신경 안정 목적으로 널리 사용되고 있는 diazepam이 benzodiazepine 수용체에 대한 [<sup>3</sup>H]Ro15-1788의 결합 반응을 억제하는 활성도와 비교해 본 결과, diazepam equivalent (µg diazepam/g of weight)가 18.2±0.45로 天麻 추출물보다 높게 나타나 天麻全蠟湯이 天麻보다 활성이 우수한 것으로 나타났다(Table 2).

다음으로 추출물이 수용체 효능제 (agonist)인 [<sup>3</sup>H]flunitrazepam의 수용체에 대한 결합을 어느 정도 억제시키는지를 측정하였다. 그 결과, 추출물은 이 결합 반응을 억제시켰으며, 그 억제도는 5.6±1.24%로 나타났다(Fig. 2). 양성 대조 약물인 diazepam은 58.3%의 억제도를 나타내었다.

이러한 효과가 직접적인 GABA 증강 효과로 이어지는지 여부를 확인하기 위하여 추가 실험을 실시하였다. 일반적으로 수용체 효능제는 길항제와 마찬가지로 수용체에 결합을 하지만, 길항제와는 달리 세포내 약리 작용을 나타낸다. Diazepam과 같은 benzodiazepine 수용체 효능제는 [<sup>3</sup>H]Ro15-1788의 결합 반응을 억제시킬 뿐만 아니라, 중추성 benzodiazepine 수용체 효능제인 [<sup>3</sup>H]flunitrazepam의 benzodiazepine 수용체에 대한 결합을 억제시킨다. 이러한 [<sup>3</sup>H]flunitrazepam의 결합 억제 작용은 GABA와 chloride ion (Cl<sup>-</sup>)의 존재 하에서 結合抑制活性이 더욱 증가하는 특징적인 GABA 증강 현상 (positive GABA shift)을 나타낸다. 이러한 효과를 확인해 본 결과, 20 µM GABA 및 120 mM NaCl 존재 하에서 추출물의 [<sup>3</sup>H]flunitrazepam 결합 억제도는 13.2±0.44%로써 20 µM GABA 및 120 mM NaCl이 존재하지 않는 對照群 (5.6±1.24%)에 비하여 유의하게 (p<0.05) 증가하였다(Fig. 3). 즉 天麻全

蠟湯 추출물은 benzodiazepine 수용체 효능 활성을 가지고 있어 GABA성 신경 전달을 정상화하여 중추신경계의 흥분을 효과적으로 억제할 수 있을 것으로 분석된다. 양성 대조 약물인 diazepam 역시 이와 같은 positive GABA shift를 나타내었다.

위의 연구 결과, 天麻全蠟湯은 GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine수용체 길항제 및 효능제의 결합 반응을 억제하여 GABA 증강 효과를 나타내며, GABA성 신경 전달을 정상화하고, 신경 수용체 효능 활성화를 시키, 癲癇 혹은 癱疾과 같은 질환의 치료목적으로 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

## V. 結 論

天麻全蠟湯 추출물을 대상으로 GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 수용체에 대한 효능활성을 방사성 배위자들의 결합을 억제하는 활성도를 지표로 확인하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 天麻全蠟湯은 GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 수용체 길항제인 [<sup>3</sup>H]Ro15-1788의 흰쥐 대뇌피질막에 대한 결합 반응을 用量 依存的으로 억제하였으며 그 효과는 5.0mg/kg에서 82.4%의 억제효과를 보여주었다.
2. 天麻全蠟湯의 diazepam equivalent는 18.2±0.45 µg diazepam/g of weight) 로 天麻 추출물보다 높게 나타났다.
3. 天麻全蠟湯은 GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 수용체 효능제인 [<sup>3</sup>H]flunitrazepam의 결합 반응에 대하여 5.6%의 억제 활성을 나타내었다.
4. 天麻全蠟湯은 GABA/NaCl 존재하에서 GABA가 존재하지 않은 대조군에 비해 유의한 GABA 증강효과를 보였다.

위의 結果로 보아 天麻全蠟湯은 GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine 신경수용체를 활성화시켜 간질과 같은 질환의 치료 목적으로 사용할 수 있을 것으로 사료된다.



## 參 考 文 獻

1. Jackson, J.H. : On the anatomical, physiological and pathological investigation of epilepsies. In : Selected writings of John Hughlings Jackson, Vo I. I. Hodder & Stoughton, London, p.94, 1931.
2. 黃義完, 金知赫 : 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.401-414, 1987.
3. 洪思碩 : 이우주의 藥理學 講義, 서울, 의학문화사, p.210, pp.221-228, pp.253-257, 1993.
4. Gilman, S.C., Bonner, M.J. and Pellmar, T.C. : Effect of oxidative stress on excitatory amino acid release by cerebral cortical synapses. *Free Rad. Biol. & Med.*, 15, 671, 1993.
5. Fridovich, I. : The biology of oxygen radicals : *Science*, 201, 875, 1978.
6. Pellegrini-Giampietro, D.E., Cherici, G., Alesiani, M., Carla, V., Moroi, F. : Excitatory amino acid release and free radicals formation may cooperate in the genesis of ischemia-induced neuronal damage. *J. Neurosci.* 10, 1035, 1990.
7. 민성길 : 최신정신의학, 서울, 일조각, p.49, 2000.
8. 이정균 : 정신의학, 서울, 일조각, pp.472-492, 1992.
9. Simmonds, M.A. : A site for the potentiation of GABA-mediated responses by benzodiazepines. *Nature* 284, 558, 1980.
10. Bowery, N.G. : Baclofen; 10 years on *Trends Pharmacol. Sci.* 3, 400, 1982.
11. McGeer P.L., Eccles, S.J.C., McGeer, E.G. : Inhibitory amino acid neurotransmitters, In *molecular neurobiology of the mammalian brain*. ed. by McGeer, P.L., et al., Plenum Press. pp. 197-234, 1987.
12. Sieghart, W. : Multiplicity of GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 10, 407, 1989.
13. 馬元臺, 張隱庵 : 黃帝內經素問靈樞合編, 臺北, 臺聯國風出版社, p.326, 中華民國 66年.
14. 王懷隱 : 太平聖惠方, 서울, 翰成社, pp.2743-2744, 1980.
15. 金德坤 : 東醫癩疾學, 서울, 書苑堂, pp.31-39, 1998.
16. 黃文東 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.370-378, 1986.
17. 張湯敏 : 癩癩治療靈驗方, 北京, 人民軍醫出版社, pp.1-32, p.139, 1996.
18. 金德坤 : 加味釣藤飲의 抗痙攣 作用에 關한 實驗的 研究, 大韓韓醫學會誌, 14(1) ; 24-30, 1993.
19. 玄禹天 : 抑肝散과 抑肝散加味方의 鎮痙 및 鎮痛 效果에 關한 實驗的 研究, 大田大學教 大學院, 1994.
20. 김진희, 성강경 : 羚羊角散이 鎮痙, 解熱, 鎮痛, 鎮靜 및 GABAergic system에 미치는 影響, 圓光大學教 大學院, 1995.
21. Courvoisier, S. : *J. Clin. Exp. Psychopath.* 17, 25-37, 1956.
22. Boissier, J.R., Simon, P. : *Therapie* 15, 1170-1174, 1960.
23. Lister, R.G. : The use of plus maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology* 92, 180-185, 1987.
24. Pellow, S., File, S. : Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24, 525-529, 1986.
25. 이정균 : 정신의학, 서울, 일조각, pp.472-492, 1992.
26. 서울대학교의과대학 : 신경학원론, 서울, 서울대학교출판부, pp.569-576, 1997.
27. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.48-54, 1981.
28. 王 燾 : 外臺秘要(下), 서울, 成輔社, pp.945-947, 1975.
29. 李 梴 : 醫學入門, 서울, 南山堂, p.857, 1988.
30. 龔延賢 : 萬病回春(上), 서울, 杏林書院, pp.226-228, 1975.

31. 孫思邈 : 備急千金要方, 臺北, 國立中國醫藥研究所, pp.77-78, pp.255-260, 中華民國 54年.
32. 龔 信 : 古今醫鑑, 臺北, 藝文印書館, p.7110, 1971.
33. 臧明仁 : 精神病的中西醫治療, 北京, 人民衛生出版社, pp.195-196, 1996.
34. 蔡仁植 : 韓方臨床學, 서울, 大望文化社, pp.195-196, 1987.
35. Gibbs, E.L., Gibbs, F.A. and Lennox, W.G. : Cerebral dysrhythmias of epilepsy. Arch. Neurol. Psychiatr., p.39, p.298, 1938.
36. Lennox, W.G. : Epilepsy and related disorders. Little Brown, Boston, pp.31-34, 1960.
37. Ann Sabers and Lennart Gram : Pharmacology of Vigabatrin, Pharmacology & Toxicology, 70 : 237-243, 1992.
38. Robert, E., T.N. Chase & D.B. Tower(Eds) : In GABA In nervous system function. Raven Press, New York, 1976.
39. Stephen, M.D. : Essential psychopharmacology. Cambridge University Press, New York, pp.167-215, 1996.
40. Horton, R.W. : GABA, epilepsy and anticonvulsant drugs. In "What is epilepsy?" M. Trimble and E.H. Reynolds eds., Churchill Livingstone, Edinburgh, pp.281-292, 1984.
41. 윤도준 : 간질중첩증의 임상적 고찰, 신경정신의학, 21(21) : 170, 1982.
42. 許沛虎 : 中國腦病學, 北京, 中國醫藥科技出版社, pp.237-249, 1998.
43. 김호철 : 한약약리학, 서울, 집문당, pp.94-97, pp.106-107, pp.271-273, pp.389-393, pp.395-396, pp.434-437, pp.469-471, 2001.
44. 申佶求 : 申氏本草學<各論>, 서울, 壽文社, p.16-20, pp.85-88, pp.228-236, pp.249-251, pp.288-290, pp.295-297, pp.625-626, 1973.