

六味地黃湯加減方-1, 2가 학습과 기억능력에 미치는 영향에 관한 임상연구

박은혜 · 정명숙 · 박창범 · 지상은 · 이영혁 · 배현수¹ · 신민규¹ · 김현택 · 홍무창^{1*}

고려대학교 심리학과, 1: 경희대학교 한의과대학 생리학교실

Clinical Study for YMG-1, 2's Effects on Learning and Memory Abilities

Eun Hye Park, Myung Suk Chung, Chang Bum Park, Sang Eun Chi, Young Hyurk Lee,
Hyun Su Bae¹, Min Kyu Shin¹, Hyun taek Kim, Moo Chang Hong^{1*}

Department of Psychology, Korea University

¹: Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Kyunghee University

The aim of this study was to examine the memory and attention enhancement effect of YMG-1 and YMG-2, which are modified herbal extracts from Yukmijihwang-tang (YMJ). YMJ, composing six herbal medicine, has been used for restoring the normal functions of the body to consolidate the constitution, nourishing and invigorating the kidney functions for hundreds years in Asian countries. A series of studies reported that YMJ and its components enhance memory retention, protects neuronal cell from reactive oxygen attack and boost immune activities. Recently the microarray analysis suggested that YMG-1 protects neurodegeneration through modulating various neuron specific genes. A total of 55 subjects were divided into three groups according to the treatment of YMG-1 (n=20), YMG-2 (n=20) and control (C; n=15) groups. Before treatments, all of subjects were subjected to the assessments on neuropsychological tests of K-WAIS test, Rey-Kim memory test, and psychophysiological test of Event-Related Potential (ERP) during auditory oddball task and repeated word recognition task. They were repeatedly assessed with the same methods after drug treatment for 6 weeks. Although no significant effect of drug was found in Rey-Kim memory test, a significant interaction ($P = .010$, $P < 0.05$) between YMG-2 and C groups was identified in the scores digit span and block design, which are the subscales of K-WAIS. The very similar but marginal interaction ($P = .064$) between YMG-1 and C groups was found too. In ERP analysis, only YMG-1 group showed decreasing tendency of P300 latency during oddball task while the others tended to increase, and it caused significant interaction between session and group ($p = .004$). This result implies the enhancement of cognitive function in due to consideration of relationship between P300 latency and the speed of information processing. However, no evidence which could demonstrate the significant drug effect was found in neither amplitude or latency. These results come together suggest that YMG-1, 2 may enhance the attention, resulting in enhancement of memory processing. For elucidating detailed mechanism of YMG on learning and memory, the further studies are necessary.

Key words : Yukmijihwang-tang(六味地黃湯), Learning, K-WAIS, Oddball task, recognition task, Rey-Kim memory test,

서 론

심리학에서 기억이란 인간의 행동을 전제하여 내재된 과정으로서¹⁾, 정신활동에 필요한 정보를 받아들여 뇌 속에 저장했다가 필요한 때에 의식세계로 꺼내어 사용하는 능력을 의미하고^{2,3)}, 기

억저장의 독특한 구조적 특징에 따라 感覺記憶, 短期記憶, 長期記憶의 세 가지 종류로 나눌 수 있다. 학습에 의한 육체적, 정신적 변화가 지속되는 것을 일컬어 기억이라 하므로^{2,4)} 학습과 기억은 서로 불가분의 관계에 있으며 학습은 기억의 양과 질을 통해서만 그 결과를 측정할 수 있다⁴⁾. 韓醫學에서는 인간의 기억 및 思惟 能力을 腦만의 작용이 아닌 五臟으로 대표되는 機能系의 작용으로 보고 있다. 이에 대해 <靈樞·本神篇>⁵⁾에서는 “所以任物者謂之心, 心有所憶謂之意, 意之所存謂之志, 因志而存變謂之思, 因思而遠慕謂之慮, 因慮而處物謂之智”라 하여 認知科程인 七神

* 교신저자 : 홍무창, 서울 동대문구 회기동 1번지, 경희대학교 한의과대학

E-mail : hongmc@khu.ac.kr, Tel : 02-961-0323

· 접수 : 2002/07/22 · 수정 : 2002/09/06 · 채택 : 2002/09/27

중의 일부로서 記憶의 개념을 언급하고 있다⁶⁾. 다시 말해 인간의 記憶 및 思维能力, 다시 말해 감정을 배제한 정신활동을 解剖學的 腦라는 부위에서 발현되는 현상으로 국한시키지 않고 五臟機能系 전체의 상호작용의 결과로서 인식하였는데, 金 등은 “心の陰血은 血脈을 주하여 血液推動機能과 神志活動의 기초가 되며”라 하여 “志는 인체 정신활동 중 인지의 총체적 역할에 속하는 것으로 水機能 범위내의 思维와 意識活動을 표시하였다”라 하였다⁷⁾. 이에 따라 記憶에 대한 韓醫學的 研究는 腦 부위에 국한하지 않고 全身의인 기능의 일부로 연구되고 있는 실정이다. 기존의 記憶에 대한 韓醫學的 研究는 心, 脾의 機能과 記憶의 상관성에 대한 연구가 그 대부분을 이루었으나^{8,9)}, 最近 腎이 水臟임에 근거하여 記憶이란 무의식 속에 자리한 기억으로, 상기한 심리학적 분류와 비교하여 長期記憶의 의미로 이해됨에 따라⁷⁾, 腎과 記憶 사이의 연관성에 대한 연구가 활발하게 이루어졌고, 또한 腎기능을 증강시킴으로서 기억력을 증대하는 여러 행동실험이 진행, 발표되었다¹⁰⁾. 腎機能을 향상시킴으로써 신체 전반적인 불균형을 조절하고, 나아가 기억력, 주의력 등의 지적인 기능을 향상시키기 위한 한약재는 다양한 종류가 있어왔다. 그 중에서도 六味地黃湯은 補腎滋陰의 가장 대표적인 方劑로서 기억력 증진효과가 확인된¹¹⁾ 枸杞子를 加味함으로서 補腎滋陰하는 효능을 높인 六味地黃湯加減方-1(YMG-1)과 六味地黃湯加減方-2(YMG-2)를 대량처방으로 인체에 투여, 기억과 주의력에 미치는 영향을 검증하고자 하였다. 또한 Rey-Kim 기억검사, K-WAIS 지능검사, 사상관련전위(Event-related potential: ERP) 등 보다 객관성을 가진 심리학적, 생리학적 지표들을 이용하여 六味地黃湯加減方-1, 2(YMG-1, 2)가 기억력 향상에 미치는 효과에 대해서 살펴보았다.

1. 신경심리검사

六味地黃湯加減方이 기억력, 학습 능력에 미치는 영향을 신경심리검사를 통해 알아보기 위하여, Rey-Kim 기억검사와 K-WAIS 지능검사 중 일부 소검사를 사용하였다. Rey-Kim 기억검사는 Andre Rey^{12,59)}가 개발한 Auditory Verbal Learning Test (AVLT) 와 Complex Figure Test(CFT)를 한국어로 번안하여 표준화한 기억평가척도이다¹³⁾. K-AVLT는 Andre Rey⁵⁹⁾가 개발한 언어기억검사 AVLT를 한국 실정에 맞게 수정하여 표준화한 것으로, AVLT는 비영어권에서 개발되었음에도 불구하고 영어권에서도 매우 널리 쓰이는 기억검사이다. AVLT의 주요 특징 중의 하나는 반복시행이다. 반복시행의 결과로써 얻어지는 학습곡선(learning curve)은 기억력에 대한 지표로 매우 유용하다. 또한 자연 시행에서 회상(recall) 뿐 아니라 재인(recognition) 검사가 포함되어 있어서 기억 기능을 다면적으로 평가할 수 있다. 지능검사(K-WAIS)는 어떤 목적을 위하여 유용한 행동을 할 수 있는 잠재능력을 표준화된 질문들과 과제들을 통하여 평가하는 심리 측정 도구이다. K-WAIS 는 WBI나 WAIS 또는 WAIS-R 과 마찬가지로, 11개의 소검사로 구성되어 있다. 이 중에서 6개는 언어성 검사이고, 5개는 비언어성 검사(동작성) 검사에 해당되는 것이다. 언어성 검사와 동작성 검사는 나누어 실시할 수도 있고, 한꺼번에 실시할 수도 있다¹⁴⁾.

2. 뇌 활동의 심리생리학적 측정과 ERP

뇌의 전기적 활동을 두피에 부착한 전극을 통하여 측정 가능하다는 것이 Hans Berger¹⁵⁾에 의해 밝혀진 후, 수많은 연구를 통해 뇌와 인간의 인지 과정의 관계를 확인하고자 하는 시도가 있어 왔다. 사상관련전위(Event Related Potential: ERP)란 자극제시와 관련하여 일정시간동안 나타나는 뇌의 전기적인 활동을 합산하여 평균화한 것이다. 특히 ERP는 fMRI 나 PET과 같은 뇌영상 기법에 비해 공간적 해상도는 떨어지나 시간적 해상도는 월등하다. ERP의 구성 요소 중 가장 널리 알려지고 잘 활용되어져온 것이 P300 요소이다. P300은 자극 제시 후 300ms 혹은 그 이상의 잠재기를 가지고 나타나는 정적 정점으로써, 전두엽에서 두정엽 쪽으로 갈수록 더 큰 진폭을 보이는 특징을 가지고 있다¹⁶⁾.

Sutton과 그의 동료들에 의해서 처음 보고 된 이후¹⁷⁾, 인지적 과정을 탐색하기 위한 방법으로 가장 활발하게 이용되어 왔다. P300 유발하기 위해서는 주로 oddball paradigm을 사용한다. Oddball paradigm에서는 제시 확률이 서로 다른 두 가지 자극을 제시하고, 이 중 제시확률이 높은 자극을 표준자극, 제시확률이 낮은 자극을 목표자극이라고 한다. 피험자의 과제는 목표자극이 전체 시행동안 몇 번 제시되는지를 세는 것이다.

Dochin과 Cole¹⁸⁾에 의하면, 다양한 인지활동을 통해 P300이 유발되지만 이 중에서 공통적인 특징은 정보처리과정이라고 한다. 이들은 이런 관찰에 기초하여 P300의 기능에 대해 맥락 최신화 가설(context updating hypothesis)을 제안하였다. 우리가 가지고 있는 자극정보에 대한 표상이 새로운 정보와 일치되지 않을 때, 기존의 표상을 최신화(update)시키는 과정에서 P300이 나타난다는 것이다. P300 요소는 진폭(amplitude)과 잠재기(latency)로 나누어 분석한다. 일반적으로 P300의 잠재기는 뇌로 들어온 자극이 평가되고 처리되는데 걸리는 시간을 반영한다고 해석한다¹⁸⁾. 치매환자의 ERP 연구에서 보여주듯이 짧은 P300 잠재기는 더 나은 정신적 활동과 상관을 보인다¹⁹⁾. 반면에 P300의 진폭은 자극 환경(맥락)의 정신모델에서 작업기억의 유지가 요구될 때의 뇌 활동의 지표로 여겨져 왔다²⁰⁾. P300 진폭은 주어진 과제에 관여하는 주의 자원의 양과 비례하고^{20,21)}, 우수한 기억수행과 관련되어 있다. P300 진폭은 피험자의 주의나 각성 수준의 영향을 많이 받으며, 그 수준이 낮을 때는 진폭이 감소한다²²⁾. 여러 실험에서 P300 진폭의 증가는 더 나은 기억 수행과 관련 있다고 보고되고 있는데, 이것은 P300의 기능과 이에 관한 심리적 이론의 토대가 된다²³⁾. 이렇듯 ERP의 P300 요소는 주의와 기억과 관련된 인지 기능을 반영하는 것으로 알려져 있으며, 다양하게 연구되어 왔다.

재료 및 방법

1. 연구대상

연구대상은 고려대학교에 재학중인 학생들 중 본 실험에 자원한 학생 55명을 대상으로 하였다. 실험군은 남녀 숫자를 동일하게 맞춘 후, 컴퓨터에 의해서 생성된 난수에 의해서 무선적으로

로 각 20명의 六味地黃湯加減方-1 집단(YMG-1)과 六味地黃湯加減方-2 집단(YMG-2)으로 나누었다. 피험자들에게는 자신이 속한 그룹에 대해서 알려 주지 않았다. 그 외 6 주동안 아무런 처치를 받지 않은 15명의 통제 집단을 설정하여 비교하였다.

2. 시료의 제조

1) 六味地黃湯加減方-1(YMG-1)의 구성

본 실험에서 사용한 YMG-1의 처방내용, 구입처 및 용량은 Table 1.과 같다.

Table 1. Contents of YMG-1

熟地黃 <i>Steamed Rehmannia Radix</i>	KPC Products, Inc(USA)	1.04 g
枸杞子 <i>Lycii fructus</i>	KPC Products, Inc(USA)	1.04 g
山藥 <i>Discoreae Radix</i>	KPC Products, Inc(USA)	0.52 g
山茱萸 <i>Corni Fuctus</i>	KPC Products, Inc(USA)	0.52 g
白茯苓 <i>Hoelen</i>	KPC Products, Inc(USA)	0.26 g
牡丹皮 <i>Mountain Cortex Radicis</i>	KPC Products, Inc(USA)	0.26 g
澤瀉 <i>Alismatis Radix</i>	KPC Products, Inc(USA)	0.26 g
Total(하루 복용량)		3.9 g

2) 六味地黃湯加減方-2(YMG-2)의 구성

본 실험에서 사용한 YMG-2의 처방내용, 구입처 및 용량은 Table 2.와 같다.

Table 2. Contents of YMG-2

熟地黃 <i>Steamed Rehmannia Radix</i>	KPC Products, Inc(USA)	0.75 g
山藥 <i>Discoreae Radix</i>	KPC Products, Inc(USA)	0.375 g
山茱萸 <i>Corni Fuctus</i>	KPC Products, Inc(USA)	0.375 g
DHA	일본수산	1.8 g
레시틴(Leci PS20P)	Central company(stern)	0.067 g
GABA(쌀배아추출물)	오리자기바(일본)	0.1 g
엽산	Roche(스위스)	0.025 g
Vitamin B12	Roche(스위스)	0.001 g
토코페롤	Ricken Vitamin Co(일본)	0.08 g
대두유	삼양식품(한국)	0.187 g
Bees Wax	Hooper Pharma GmbH	0.14 g
Total(하루 복용량)		3.90 g

3) 시료의 지표물질 분석

YMG-1의 구성 韓藥材 중 枸杞子, 山茱萸, 山藥, 熟地黃 열수추출물(KPC HerbsTM, KPC products Inc., USA, 각 한약재에는 bulk agent인 starch 25% 함유) 각 240mg을 정밀히 달아 test tube에 넣고 methanol (HPLC reagent, J.T. Baker사, USA) 및 정제수(18MΩ이상의 3차 증류수) 4ml(단, 산액은 8ml)를 정확히 넣어 녹인 후 0.45 μm syringe filter(PVDF, Waters)를 통과시켜서 검액으로 사용하였다. YMG-1의 각 구성한약재 중 枸杞子

^{24,25,27}(betaine, Sigma, USA), 山茱萸^{26,27}(loganin, Wako, Japan), 山藥²⁸(allantoin, Aldrich), 그리고 熟地黃^{27,29}(5-HMF, Aldrich, USA) 등의 지표물질을 구입하여 분석하였다. 이들은 지표물질의 분석조건에 따라 일정량을 정확히 취하여 methanol 및 정제수 5ml에 녹였다. 녹인 표준액은 각 지표물질의 분석 조건에 따라 2.0, 1.5, 1.0, 0.5, 그리고 0.1mg/ml(단, betaine인 경우는 50, 10, 5, 그리고 1mg/m)로 일정하게 희석한 후 표준 HPLC chromatogram을 얻고 각 peak의 면적을 측정하여 농도와 면적 사이의 상관관계를 최소자승법에 의해 구하였다.

본 연구에서 사용된 HPLC는 Waters Breeze System(717+ Autosampler, 2487 dual λ absorbance detector, 1525 binary HPLC Pump, Waters Co., Milford, USA)을 사용하였고, data처리하는 Waters Breeze System(Ver. 3.20, Waters Co., Milford, USA)을 사용하였다. HPLC의 분석조건은 다음과 같다. 즉, HPLC column은 Waters(USA)사의 Symmetry®C18(particle size는 5μm, 직경은 4.6×150mm 임.)을 사용하였다. (단, betaine은 μ Bondapak-NH2TM 125 Å 10 μm(3.9×300mm)을 사용하였음) Mobile phase는 5-HMF, allantoin, 그리고 betaine인 경우, acetonitrile(HPLC급, J.T.Baker사, USA)-water 5:95, 5:95, 그리고 15:85(v/v)를 각각 사용하였다. Loganin인 경우는 methanol-water 30:70(v/v)을 사용하였다. 이 때, 사용된 모든 용매는 0.45 μm의 membrane filter(PTFE, Milford, USA)를 이용하여 탈기하였다. 그리고, 검액 및 표준액의 UV 파장은 allantoin과 betaine인 경우는 210nm에서 검출하였고, loganin과 5-HMF는 240nm, 280nm에서 각각 검출하였다. 그리고, sample injection은 10μl를, flow late는 1ml/min, 온도는 실온에서 분석하였다. 이 때, YMG-1의 각 구성한약재에 대한 지표물질의 정량은 검액(YMG-1 凍結乾燥物 mix)의 peak 면적을 표준액의 peak 면적으로 나눈 후, 여기에 표준액(표준 지표물질)의 양(mg)을 곱해서 산출하였으며, 3회 반복 시험 후 평균값을 취하였다.

3. 투약 및 측정 절차

실험에 참가하는 피험자들은 실험에 들어가기 전에 실험 내용에 대해서 충분히 이해한 상태에서 서면으로 된 동의서를 작성하였다. 첫 번째 기저수준 측정 회기에서 피험자들은 K-WAIS 지능검사, Rey-Kim 기억검사, 사상관련전위 청각 oddball 과제, 연속재인과제를 수행하였고, 이 날부터 각 그룹 별로 6주간 정제로 만들어진 YMG-1과 YMG-2를 하루 3번 복용하였다. 6주 후에 이들은 첫 번째 회기와 동일한 내용의 과제를 다시 수행하였다. 총 6주 42일 동안의 약물 투여 기간 중에 하루에 두 번 이상 약을 복용한 날을 유효 일수로 인정하여, 총 42일 중 36일(85%) 이상 약을 복용한 피험자의 자료를 최종 분석에 사용하였다.

4. 신경심리검사

六味地黃湯加減方이 기억력, 학습능력에 미치는 영향을 신경심리검사를 통해 알아보기 위하여, Rey-Kim 기억 검사와 K-WAIS 지능검사 중 일부 소검사를 사용하였다. K-WAIS는 언어성 검사와 동작성 검사로 나누어져 있으며, 이 중 대표적인 숫

자외우기와 토막짜기를 시행하였다.

5. 사상관련전위(Event Related Potential: ERP)

신경심리검사 후 ERP를 측정하였다. 피험자는 외부 소음이 차단된 전자기 차폐실의 안락한 의자에 앉은 후 나이, 시력, 청력 등에 관한 간단한 질문에 답하였고, 이어서 실험자가 전극을 부착했다. 과제 수행에 앞서 5분 정도 EEG를 측정하면서 충분히 안정시킨 후, oddball 과제와 연속재인과제를 수행하면서 ERP를 측정하였다. Grass 모델 12를 사용하여 뇌파를 측정·증폭하였다. Ag/AgCl 전극을 국제표준 10-20 체계에 근거하여 일곱 군데(Fz, Cz, Pz, F3, F4, P3, P4)에 부착하였다. 눈 깜박임을 탐지하기 위해서 왼쪽 눈 위와 아래 약 5mm에 각각 전극을 부착하여 수직 방향으로 안전도(EOG)를 측정하였다. 모든 전극의 임피던스는 10kΩ 이하를 유지하도록 하였다. 기준 전극은 피험자의 한 쪽 귓볼에 부착하고 접지 전극은 이마의 중앙에 부착하였다. 샘플링은 500Hz로(oddball 과제는 250Hz) 이루어졌고, 온라인 상에서 하드웨어 필터를 통해 0.1 -100Hz 범위에서 대역 여파한 후, 오프라인에서 LabVIEW 6.1의 버터워스(Butterworth) 필터 함수를 통해 다시 한번 0.1-30Hz 로 여파하였다. EOG의 범위가 200 μV를 넘어서는 경우에는 분석에서 제외하였다. oddball 과제의 경우에는 각 시행별 ERP 기록 시간이 자극 제시 전 100ms를 포함하여 1500ms이었고, 연속 재인 과제의 경우는 자극제시전 100ms를 포함하여 1100ms이었다.

1) 청각 oddball paradigm

피험자의 과제는 85dB 크기로 제시되는 1000Hz의 표준자극과 1500Hz의 목표자극 중에서 목표 자극의 개수를 세는 것이었다. 각각의 자극 제시 시간은 300ms이고, ISI(Inter Stimulus Interval)는 1500ms이었다. 전체 200시행 중 목표 자극은 25% 제시되고, 표준 자극은 75% 제시되었으며, 두 자극의 제시 순서는 무선적으로 배열되었다. 피험자는 전체 시행 시간동안 발화나 신체적 움직임 없이 내적으로 목표자극의 회수를 세어서 실험 종료 후 구두로 보고하였다.

2) 연속재인과제

현재까지 어휘빈도가 낮은 단어가 높은 단어에 비해서 더 잘 재인 된다고 알려져 있다³⁰⁾. 이에 근거하여 「현대 한국어의 어휘 빈도」(연세대학교 언어정보개발연구원, 1998)에서 어휘 빈도가 30-70%에 속하고 두 글자로 구성된 한글 단어 240개를 선택하여 사용한 김명선 등의 실험³¹⁾을 참조하여, 여기서 사용되었던 단어 목록을 수정·사용하였다. 240개의 단어들 중에서 100개는 즉각적으로 반복 제시되었고, 100개는 5개의 간섭 단어 후에 지연 반복 제시되었으며, 40개는 반복 제시되지 않았다. 반복 제시된 단어들 중 처음 제시된 경우와 전혀 반복 제시되지 않은 단어를 새로운 자극(novel stimulus)으로 명명하였다. 자극 단어는 컴퓨터 모니터의 중앙 부위에 500ms 동안 제시되었고 자극간의 간격은 2초였다. 피험자는 연속적으로 제시되는 일련의 단어들을 주시하면서 단어가 앞서 제시된 단어인지 아닌지를 판단하여 양손의 엄지손가락으로 반응 버튼을 눌렀다. 6주의 약물 복용 후에 이루어진 2차 회기 역시 모든 측정이 동일한

방식으로 이루어졌다.

6. 통계적 분석

1) 신경심리검사

약물 복용 전후의 차이점을 검증하기 위하여 六味地黃湯加減方 1 집단(YMG-1)과 六味地黃湯加減方 2 집단(YMG-2), YMG-1 집단과 통제 집단, YMG-2 집단과 통제 집단 간의 차이를 각각 반복측정 변량분석하였다. 피험자간 변인은 집단이었고, 피험자내 변인은 회기였다.

2) oddball 과제

사상관련전위의 주요 정점인 P300의 진폭과 잠재기를 time-window에 따라 정의하였다. P300은 300-600ms 사이에서 나타나는 가장 큰 정적 전위로 정의하였고, 그 정점의 진폭과 잠재기를 산출하고, 각 정점의 진폭과 잠재기를 반복측정 변량분석하였다. 피험자간 변인은 집단이었고, 피험자내 변인은 회기와 전극위치였다.

3) 연속재인과제

P300요소를 각 과제별로 다음과 같은 time-window에 따라 정의하였다. 즉각재인과제에서는 400-600ms, 지연재인과제와 새로운 자극이 제시되는 경우에는 500-800ms 범위에서 나타나는 가장 큰 정적 전위로 정의하였다. 각 정점의 진폭과 잠재기를 추출하여 반복측정 변량분석하였다. 피험자간 변인은 집단이었고, 피험자내 변인은 회기와 전극위치였다.

결 과

1. 지표물질 분석

YMG-1의 각 구성 한약재 중 枸杞子, 山茱萸, 山藥, 熟地黃 등의 지표물질인 betaine, loganin, allantoin, 그리고 5-HMF 등을 HPLC로 분석하여 선형회귀분석을 실시한 결과, betaine: $y=5.78e+007x+2.88e+005(R^2:0.9942)$, loganin: $y=1.53e+007x-3.10e+002(R^2:0.9994)$, allantoin: $y=9.91e+006x+1.56e+005(R^2:0.9991)$, 5-HMF: $y=5.79e+007x+2.10e+005(R^2:0.9939)$ 로 거의 원점을 통과하는 직선성을 나타내었다. 한편, Table 3. 은 YMG-1 중에 포함되어 있는 각각의 韓藥材에 대한 지표물질 분석 결과이다.

Table 3. Contents of the Standard materials for the each oriental materials among YMG-1.

韓藥材	지표물질	함량(mg)
枸杞子	betaine	5.48±0.303(0.55%)
山茱萸	loganin	7.31±0.102(0.73%)
山藥	allantoin	6.83±0.120(0.68%)
熟地黃	5-HMF	0.19±0.007(0.019%)

(단위 : mg/ YMG-1 ex.(0.75g) + bulk agent(0.25g) 1g)

다음은 YMG-1 각 구성한약재에 대한 HPLC chromatogram 결과이다.

(1) 枸杞子(betaine)

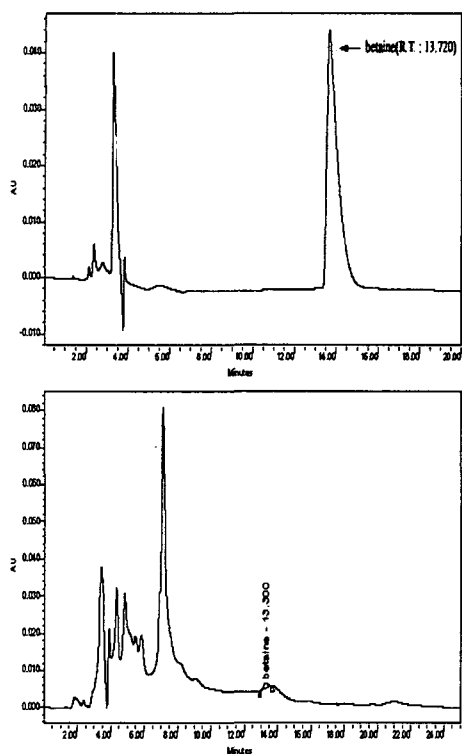


Fig 1. The HPLC chromatogram of betaine(5mg/ml) and Lycii Fructus_betaine(60mg/ml)

(3) 山藥(allantoin)

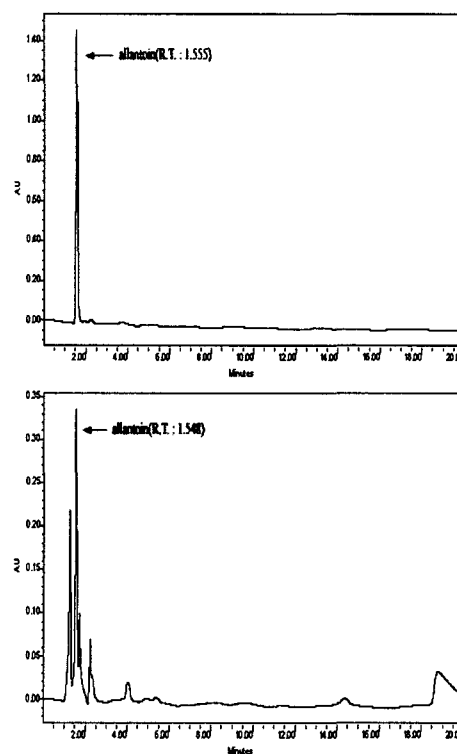


Fig 3. The HPLC chromatogram of allantoin(1.0mg/ml) and Discorea Radix_allantoin(30mg/ml)

(2) 山茱萸(loganin)

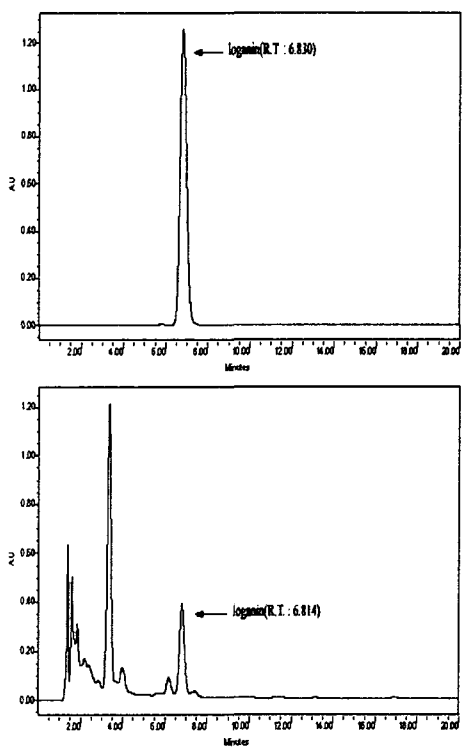


Fig 2. The HPLC chromatogram of loganin(1.0mg/ml) and Corni Fructus_loganin(60mg/ml)

(4) 熟地黄(5-HMF)

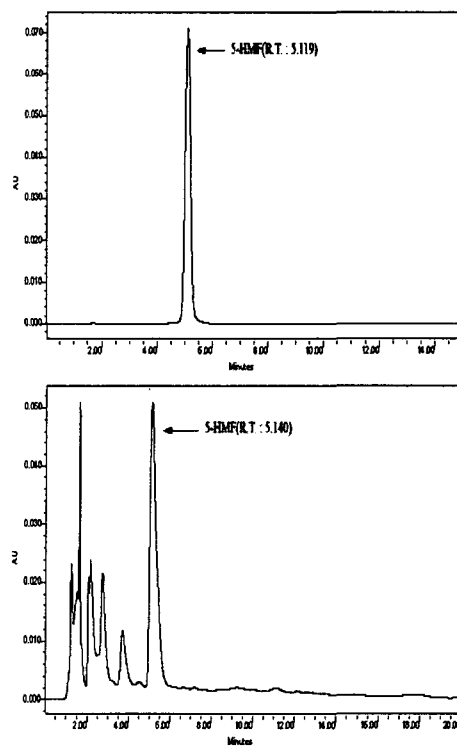


Fig 4. The HPLC chromatogram of 5-HMF(0.01mg/ml) and Rehmannia Radix_vaporata_5-HMF(60mg/ml)

2. 실험결과

총 55명의 피험자가 1차에 검사에 참가했으며, 약물 복용 기간 42일 중 36일 이상(85%) 유효하게 약물을 복용하지 못하여 실험에서 탈락한 피험자는 6명이었다. 최종적으로 2차 회기까지 마친 피험자는 49명이었으며, 실험결과와 정규분포도에서 extreme end에 속한 YMG-1군과 YMG-2군의 각 1명씩을 제외한 후, 총 47명의 피험자를 대상으로 결과를 분석하였다. 이들의 평균 연령은 21세였으며, 전원 18세-25세의 범위에 속했다. 최종적으로 실험을 완료한 세 집단의 성별 분포는 Table 4.에 표시하였다.

Table 4. Distribution of the Subjects

		M	F	Total
DRUG	YMG-1	7	9	16
	YMG-2	9	7	16
no treatment	control	8	7	15
Total		24	23	47

1) 신경심리검사

K-WAIS 검사에서는 숫자외우기의 연령별 환산점수, 토막짜기의 연령별 환산점수, 그리고 그 합산 점수를 분석에 사용하였으며, Rey-Kim 검사에서는 K-AVLT 시행 1-5합산, K-AVLT 지연 회상, K-AVLT 지연재인, K-CFT 즉시회상, K-CFT 지연회상, 그리고 다섯 가지 환산점수들의 합산 점수를 분석에 사용하였다.

K-WAIS 지능검사와 Rey-Kim 기억검사 결과는 다음 표에 기술되었다(Table 5, Table 6).

Table 5. Descriptive Statistics of K-WAIS Test

	YMG-1 Group (n=16)		YMG-2 Group (n=17)		Control Group (n=15)	
	Session1	Session2	Session1	Session2	Session1	Session2
memorizing number	15.5882 (2.64714)	16.5882 (2.50147)	14.8235 (2.92052)	15.5294 (2.96052)	15.7333 (2.63131)	15.6000 (2.35433)
block design	13.4706 (2.57676)	15.2353 (2.56246)	13.5882 (1.76985)	15.1765 (2.45549)	14.0667 (1.83095)	15.2000 (1.78085)
sum	29.0588 (4.09986)	31.9412 (4.02291)	28.4118 (4.18418)	30.7059 (4.23917)	29.8000 (3.21159)	30.8000 (3.23375)

Numbers in parentheses are SDs.

Table 6. Descriptive Statistics of Rey-Kim Test

	YMG-1 Group (n=16)		YMG-2 Group (n=17)		Control Group (n=15)	
	Session1	Session2	Session1	Session2	Session1	Session2
AVLT immediate recall	11.8235 (3.08697)	15.2353 (2.48821)	12.2941 (2.93182)	15.8235 (2.00734)	12.0667 (2.37447)	15.4000 (2.38447)
AVLT delayed recall	11.4118 (2.39945)	13.1765 (2.24264)	11.7059 (2.36550)	12.4706 (2.42687)	11.7333 (2.18654)	13.6000 (1.91982)
AVLT delayed recognition	11.2941 (1.21268)	11.7647 (0.97014)	11.5294 (1.12459)	11.4118 (0.93934)	11.2000 (1.47358)	11.6000 (1.54919)
CFT immediate recall	11.1176 (2.23278)	13.2941 (1.92888)	11.2941 (2.73324)	13.5294 (2.52779)	11.6667 (2.09307)	13.8667 (1.95911)
CFT delayed recall	11.7059 (2.33893)	13.6250 (1.99583)	11.5882 (3.00123)	13.6471 (2.57248)	12.2000 (2.30527)	14.3333 (2.31969)
Sum	57.4118 (9.21316)	67.4375 (6.66302)	58.4118 (7.92984)	66.9412 (7.15429)	58.8667 (6.24347)	69.4000 (6.25414)

Numbers in parentheses are SDs.

Rey-Kim에서는 세 집단 간에 통계적으로 약물과 관련된 효과를 발견하지 못했다. YMG-1 집단과 통제 집단 간에서도 유사한 회기 × 약물 상호작용의 경향성이 나타났으나, 통계적으로 유의하지는 않았다(F(1,30) = 3.189, p=0.064, Figure). K-WAIS에서는 YMG-2 집단과 통제 집단의 비교에서, 숫자외우기와 토막짜기의 연령별 환산점수를 합한 K-WAIS Summed Score의 회기 × 약물 상호작용은 F(1,30) = 4.819, p = 0.010 수준으로 유의하게 나타났다(Fig. 5).

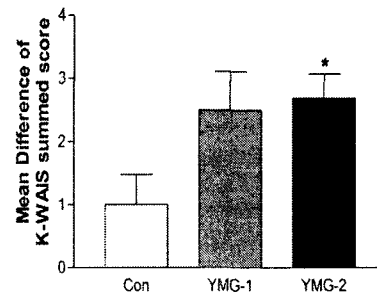


Fig. 5. The difference of K-WAIS mean summed score between YMG groups and control group. The difference of K-WAIS mean summed score in each group was obtained from difference of the mean value of K-WAIS summed score in each group before and after those drugs were treated on subjects for 6 weeks. Con indicates control group, which does not include any drug treatment. YMG 1 and 2 indicate drug treatment groups, which include different components. The difference in components of those drugs was mentioned in Materials and Methods. Data from fifteen or seventeen such studies are presented as a histogram: each bar shows the mean value with the standard error of the mean (SEM). Statistical analysis was based on Repeated-Measured ANOVA. Significant difference (P<0.05 denoted by asterisk symbol) under measurements from other conditions is designated: * compared with data in the absence of any drug.

2) Oddball 과제

Oddball 과제 분석을 위해서는 1, 2 회기 모두에서 잡음이 섞이지 않은(artifact-free) 자료를 얻을 수 있었던 피험자들의 자료만을 사용하였다. 분석에 사용된 피험자의 수는 각 집단 별로 13명(YMG-1 집단), 10명(YMG-2 집단), 13명(통제 집단)이었다. P300은 300ms 이후 나타나는 가장 큰 정적인 피크로 정의하였다. 채널과 회기를 각각 반복 측정 요소로 설정하고 진폭과 잠재기에서 나타나는 집단 간 차이를 비교하였다. 반복 측정 결과는 Greenhouse-Geisser의 ε 값으로 보정하였다. 집단 간의 차이는 Student-Newman-Keuls 기법으로 사후 검증하여 동질성을 확인하였다. Fig. 6., Fig. 7.은 각 회기별 전 집단의 ERP 그래프를 Grand averaging한 것이다.

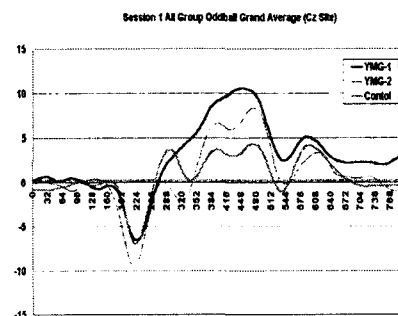


Fig. 6. Session 1 Grand average at Cz site.

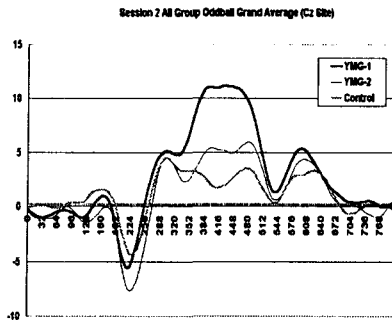


Fig. 7. Session 2 Grand average at Cz site.

(1) Oddball 과제 기술통계량

세 집단의 회기별, 전극위치 별 기술 통계량은 Table 7, Table 8과 같다.

Table 7. Oddball task P3 amplitude(μV)

	YMG-1 Group (n=11)		YMG-2 Group (n=10)		Control Group (n=12)	
	Session1	Session2	Session1	Session2	Session1	Session2
Fz	7.7268 (3.6968)	7.4685 (5.2918)	4.754 (4.5648)	4.5076 (6.2214)	2.9306 (5.6539)	2.6537 (4.3824)
Cz	13.7133 (6.0586)	13.5267 (8.3519)	9.2092 (3.6022)	7.8652 (6.2571)	6.0936 (4.8799)	5.6174 (4.8568)
Pz	17.0201 (8.0136)	17.3017 (9.5884)	11.7911 (2.4372)	11.5168 (6.7349)	9.8759 (5.409)	8.9382 (4.3926)
F3	6.7854 (3.4018)	6.7503 (5.2269)	2.788 (3.7492)	4.8094 (7.5566)	4.4631 (6.3548)	4.127 (4.2623)
F4	6.0848 (3.3088)	6.3205 (4.4083)	4.3584 (4.4013)	4.3207 (5.4549)	2.6934 (3.8058)	2.8449 (3.7831)
P3	16.1143 (7.0984)	15.5816 (8.1238)	10.7379 (2.0507)	9.5854 (6.4009)	9.2029 (4.7102)	9.185 (3.7095)
P4	15.5225 (6.184)	15.9657 (7.2468)	11.1201 (2.4219)	11.0806 (7.4428)	8.6743 (4.6171)	7.9657 (4.1189)

* Numbers in parentheses indicate the standard deviation of the mean (SD).

Table 8. Oddball task P3 latency(ms)

	YMG-1 Group (n=11)		YMG-2 Group (n=10)		Control Group (n=12)	
	Session1	Session2	Session1	Session2	Session1	Session2
Fz	474.835 (56.6063)	465.0161 (44.49)	454.2825 (26.7695)	466.896 (29.7904)	459.3809 (50.0356)	471.4854 (46.539)
Cz	473.3138 (56.6063)	448.0003 (54.0427)	451.9366 (26.7695)	467.6719 (30.4346)	450.5909 (50.0356)	467.6288 (49.1737)
Pz	473.3138 (58.4228)	448.7231 (42.5987)	454.8471 (22.7807)	460.2433 (37.0161)	443.2778 (39.6658)	480.7128 (56.4794)
F3	476.8493 (56.2438)	462.9845 (44.6273)	454.7936 (27.5501)	469.771 (36.605)	461.3855 (50.2443)	469.9375 (46.8249)
F4	475.8892 (57.139)	464.1706 (46.3882)	455.7306 (27.4898)	467.4403 (28.8869)	462.1588 (51.8524)	478.0367 (52.3969)
P3	473.6078 (66.511)	451.9787 (43.4129)	453.2284 (24.6953)	463.65 (38.3077)	451.3516 (37.5403)	475.9683 (47.2776)
P4	474.5752 (56.7155)	448.3605 (44.813)	452.0442 (21.7048)	459.2737 (38.1461)	446.8545 (38.3353)	462.3489 (52.5789)

* Numbers in parentheses indicate the standard deviation of the mean (SD).

(2) Oddball 과제의 전체 집단 간 분석

① P300 진폭(amplitude) 분석

진폭에 있어 회기 효과는 유의미하지 않은 것으로 나타났다

($F(1, 30) = .032, p = .860$). 전극위치간의 차이는 유의미한 것으로 나타났으나($F(6, 54.35) = 80.49, p = .000, \epsilon = .302$), 회기와의 상호작용은 없었다. 진폭은 Fz, F3, F4 등 두피 앞쪽 영역에서 작게 나타났고, 뒤쪽으로 갈수록 커지는 경향을 보였다. 집단 간의 차이는 유의미한 것으로 나타났으며($F(2, 30) = 6.124, p = .006$), 집단과 측정위치간의 상호작용 역시 확인되었다($F(12, 24) = 2.85, p = .037$). Student-Newman-Keuls 사후 검증에서는 YMG-1 집단과 통제 집단이 서로 비동질적이라는 점을 확인할 수 있었다. 그러나 그림에서 확인할 수 있듯이 이런 차이는 각 집단 간의 기저 진폭 수준의 차이로 인한 것으로 보인다(Fig. 8).

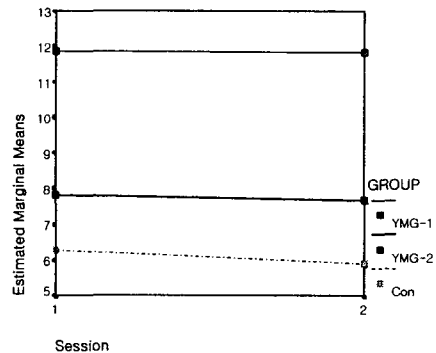


Fig. 8. P300 Amplitude changing pattern for each group.

② P300 잠재기(latency) 분석

잠재기에 있어 회기 효과 전극위치 효과, 그리고 회기와 전극위치간의 상호작용은 유의미하지 않았다. 집단 간의 차이는 유의미하지 않았으나, 회기와 집단 간의 상호작용은 $F(2, 66) = 6.417, p = .004$ 수준에서 유의미하게 나타났다. 이 효과는 figure 9에서 보듯 각 집단 간에 회기에 따른 변화 양상이 일정하지 않았기 때문에 나타난 것이다. 또한 진폭의 경우와 마찬가지로 집단 간 잠재기 역시 기저 수준에서 차이를 보이고 있다.

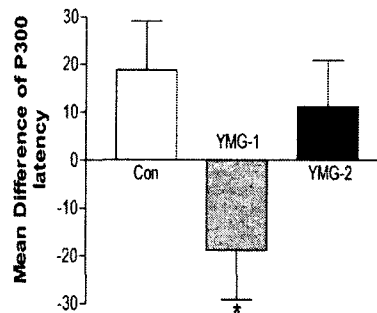


Fig. 9. The difference of mean P300 latency between YMG groups and control. The difference of mean P300 latency in each group was obtained from difference of the mean value of P300 latency in each group before and after those drugs were treated on subjects for 6 weeks. Con indicates control group, which does not include any drug treatment. YMG-1 and 2 indicate drug treatment groups, which include different components. Data from ten or thirteen such studies are presented as a histogram: each bar shows the mean value with the standard error of the mean (SEM). Statistical analysis was based on Repeated-Measured ANOVA. Significant difference ($P < 0.05$ denoted by asterik symbol) under measurements from other conditions is designated: * compared with data in the absence of any drug.

(3) 하위 집단 간의 분석

① YMG-1 집단과 통제 집단 간 비교

a. P300 진폭 분석

회기 효과는 발견되지 않았고, 전극위치 효과와 전극위치와 집단 간의 상호작용은 유의미한 것으로 확인되었다. 이 경향성은 앞에서 세 집단을 대상으로 분석했을 때와 같은 패턴을 보여주는 것이다. 또한 집단 효과는 확인되었으나(F(1, 21)=10.401, p=.004), 이 역시 기저 수준에서 진폭이 서로 달랐기 때문이었던 것으로 보인다.

b. P300 잠재기 분석

P300 잠재기에 대한 주효과는 확인되지 않았고, 회기와 집단 간의 상호작용만이 높은 유의 수준으로 나타났다 (F(1, 24) = 11.106, p = .003)

② YMG-2 집단과 통제 집단 간 비교

a. P300 진폭 분석

YMG-2 집단과 통제 집단 사이에는, 전극위치 효과를 제외하고는 유의미한 결과가 없었다 (F(6, 120) = 57.002, p = .000). 역시 앞쪽 영역의 진폭이 뒤쪽에 비해 컸다.

b. P300 잠재기 분석

P300의 잠재기에서는 회기의 주효과만이 유의미했다 (F(1, 21) = 8.95, p = .007). 모든 채널에서 2회기의 잠재기는 1회기에 비해 유의미하게 길어졌다.

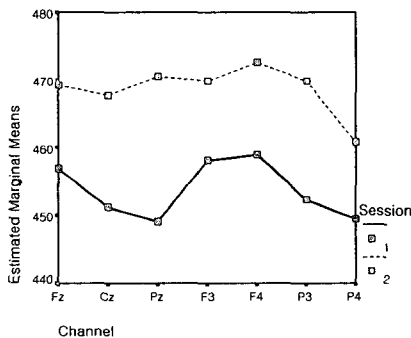


Fig. 10. P300 mean latencies for every area in 2 sessions.

③ YMG-1 집단과 YMG-2 집단 간 비교

a. P300 진폭 분석

회기 효과는 발견되지 않았고, 채널 효과(F(6, 26.73) = 55.18, p = .001, $\epsilon = .234$)와 집단 효과(F(1, 19) = 4.876, p = .040)는 확인되었다. 채널은 전측 영역에서 높은 진폭을 보였으며, 집단 효과는 기저 수준의 차이에서 비롯되었다는 점은 다른 분석들과도 일치한다. 그 외 기타 상호작용은 확인되지 않았다.

b. P300 잠재기 분석

P300 잠재기에 대한 주효과는 확인되지 않았으나, 회기와 집단 간의 상호작용만이 확인되었다(F(1, 1.45) = .106, p = .032).

3) 연속재인과제 분석

연속재인과제에서 나타나는 ERP 분석을 위해서는 1, 2회기 모두에서 잡음이 섞이지 않은(artifact-free) 자료를 얻을 수 있었던 피험자들의 자료만을 사용하였다. 분석에 사용된 피험자의 수

는 각 집단 별로 13 명(YMG-1 집단), 15 명(YMG-2 집단), 14 명(통제 집단)이었다. 새로 나온 단어 조건(Novelty condition: N), 즉각 반복제시 조건(Immediate repeated condition: I), 지연 반복제시 조건(Delayed repeated condition: D)으로 나누어 ERP 파형을 평균하였고, 각각의 조건 ERP에서 300ms 이후 나타나는 가장 큰 정적인 피크를 P300으로 정의하였다. 전극위치와 회기를 반복측정 요소로 설정하고 진폭과 잠재기에서 나타나는 집단 간 차이를 비교하였다. 반복측정 결과는 Greenhouse-Geisser의 ϵ 값으로 보정하였다. 집단간의 차이는 Student-Newman-Keuls 기법으로 사후 검증하여 동질성을 확인하였다. Figure 11.은 회기 별 각 집단의 ERP 그래프를 Grand averaging한 것이다.

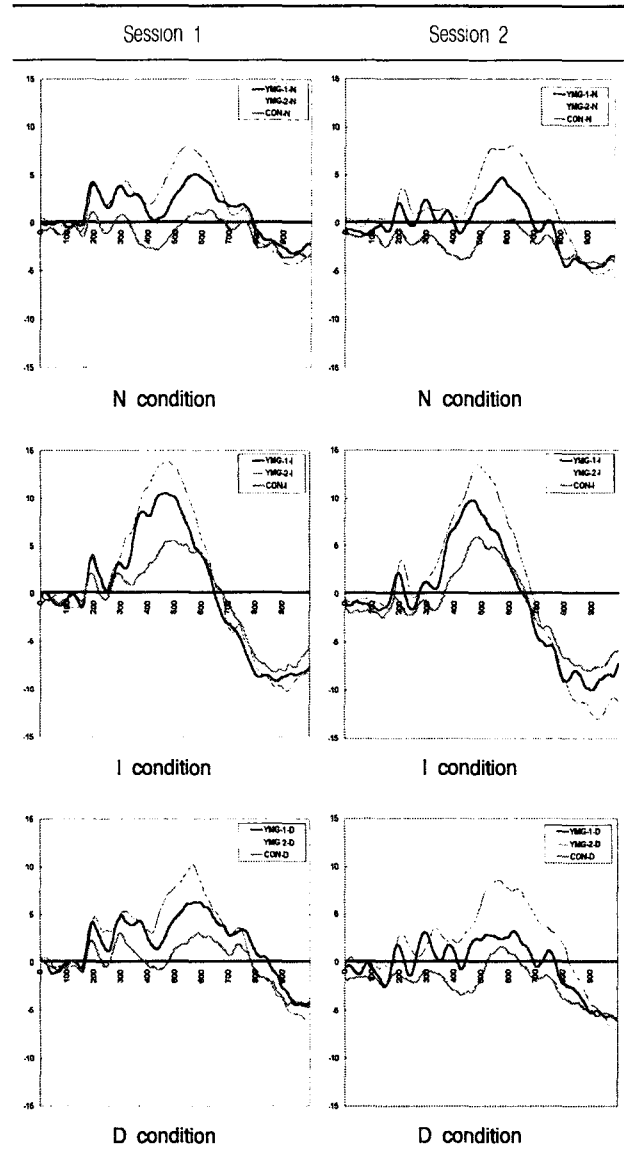


Fig. 11. ERP Grand average Wave form

(1) 연속재인과제 기술통계량

세 집단의 회기별, 전극위치 별 기술 통계량은 Table 9., Table 10.과 같다.

Table 9. Recognition memory task P300 amplitude(μ V)

		YMG-1 Group (n = 13)		YMG-2 Group (n = 15)		Control Group (n = 14)	
		Session1	Session2	Session1	Session2	Session1	Session2
Fz	N	4.08 (5.20)	2.06 (7.87)	5.44 (6.38)	5.08 (3.00)	2.60 (4.52)	.64 (4.81)
	I	8.12 (5.92)	5.67 (4.77)	7.70 (4.21)	6.68 (4.25)	3.18 (3.30)	4.16 (4.04)
	D	8.62 (9.86)	2.56 (7.17)	6.13 (6.54)	5.93 (4.82)	4.15 (4.77)	2.52 (4.37)
Cz	N	5.79 (5.85)	1.85 (8.65)	6.85 (5.92)	7.67 (5.22)	2.20 (6.39)	2.10 (6.18)
	I	10.43 (6.74)	7.92 (6.37)	11.12 (4.77)	10.87 (6.36)	4.78 (3.55)	6.76 (5.56)
	D	9.37 (6.42)	2.46 (9.16)	9.16 (6.68)	8.45 (5.44)	4.58 (4.54)	2.90 (2.90)
Pz	N	6.50 (4.87)	3.18 (9.14)	7.97 (6.20)	8.92 (5.44)	2.21 (6.53)	.86 (7.28)
	I	12.80 (6.85)	9.94 (5.96)	14.25 (5.19)	14.84 (6.60)	7.45 (3.59)	8.05 (4.49)
	D	9.67 (6.40)	2.74 (8.78)	10.07 (5.47)	10.09 (5.87)	4.98 (4.36)	3.54 (6.17)
F3	N	4.57 (5.84)	2.68 (7.21)	5.26 (5.87)	4.74 (2.80)	2.34 (4.47)	1.12 (3.85)
	I	7.82 (5.50)	4.60 (4.21)	6.71 (3.06)	6.33 (3.32)	3.00 (4.16)	4.22 (4.94)
	D	9.28 (11.57)	2.91 (6.49)	6.40 (6.24)	6.99 (3.84)	4.68 (4.28)	2.86 (3.65)
F4	N	5.03 (4.85)	5.47 (5.06)	6.02 (6.31)	5.74 (2.29)	3.31 (4.01)	2.13 (4.43)
	I	8.23 (5.08)	6.10 (6.41)	7.16 (5.42)	7.33 (4.29)	3.10 (3.14)	4.50 (5.35)
	D	8.95 (9.70)	4.27 (5.10)	6.34 (5.87)	6.68 (4.12)	5.87 (3.89)	4.39 (4.42)
P3	N	6.57 (4.48)	2.00 (9.38)	6.05 (7.03)	7.27 (5.14)	1.60 (6.05)	1.41 (5.86)
	I	13.25 (5.93)	9.17 (5.73)	12.50 (5.77)	13.29 (5.59)	6.89 (3.56)	8.38 (5.14)
	D	10.14 (5.99)	2.24 (9.12)	8.28 (6.52)	8.74 (8.74)	4.06 (3.75)	3.22 (5.73)
P4	N	5.98 (4.39)	2.52 (10.17)	7.20 (6.41)	6.38 (6.23)	1.34 (6.07)	1.12 (5.45)
	I	11.89 (5.18)	8.94 (6.23)	13.11 (5.38)	12.24 (7.64)	6.35 (3.21)	7.12 (4.90)
	D	8.83 (5.09)	1.44 (9.65)	8.51 (6.79)	8.36 (5.65)	3.68 (4.81)	2.86 (5.71)

* Numbers in the parentheses indicate the standard deviation of the mean (SD).

Table 10. Recognition memory task P300 latency(ms)

		YMG-1 Group (n = 13)		YMG-2 Group (n = 15)		Control Group (n = 14)	
		Session1	Session2	Session1	Session2	Session1	Session2
Fz	N	637.96 (90.51)	629.97 (110.11)	630.80 (103.15)	654.47 (95.67)	711.36 (78.32)	619.96 (126.56)
	I	461.53 (49.28)	460.44 (49.78)	468.93 (49.30)	485.59 (55.78)	480.95 (49.53)	494.74 (53.26)
	D	626.67 (105.27)	644.68 (110.27)	636.24 (95.12)	637.47 (87.66)	672.28 (86.41)	654.04 (116.96)
Cz	N	620.83 (88.96)	568.98 (79.49)	615.52 (91.45)	635.48 (72.51)	678.01 (104.75)	615.57 (117.75)
	I	476.61 (40.08)	461.47 (50.18)	467.20 (37.59)	501.09 (42.03)	491.15 (55.80)	507.30 (50.51)
	D	611.70 (92.34)	603.37 (97.57)	596.23 (61.68)	637.41 (61.53)	657.69 (91.75)	616.24 (110.53)
Pz	N	587.86 (60.86)	563.89 (59.90)	593.02 (74.05)	608.86 (72.52)	634.78 (105.53)	581.94 (96.10)
	I	484.05 (38.44)	467.23 (43.02)	465.94 (34.29)	478.53 (41.82)	506.00 (56.21)	489.86 (39.65)
	D	579.67 (43.52)	583.38 (85.11)	589.95 (70.76)	579.99 (59.04)	642.73 (88.26)	582.22 (89.34)

F3	N	644.94 (83.61)	616.09 (106.80)	636.46 (101.34)	670.19 (89.67)	689.03 (94.32)	638.11 (115.60)
	I	470.75 (56.26)	479.30 (64.85)	473.01 (47.77)	485.50 (48.71)	507.85 (44.94)	487.84 (45.81)
	D	600.85 (86.90)	656.85 (111.76)	638.84 (638.84)	660.17 (88.98)	663.38 (95.70)	673.55 (85.86)
F4	N	611.15 (74.26)	633.784 (106.14)	640.62 (102.98)	688.96 (93.71)	692.45 (96.99)	666.92 (126.36)
	I	488.40 (59.24)	479.86 (63.00)	467.69 (53.90)	487.33 (51.52)	500.08 (55.26)	486.15 (44.86)
	D	622.66 (107.42)	642.66 (112.57)	638.43 (79.00)	677.54 (92.26)	665.37 (90.01)	671.94 (94.99)
P3	N	600.66 (79.09)	576.43 (65.25)	586.25 (77.13)	600.87 (64.50)	621.85 (111.61)	565.61 (81.73)
	I	474.14 (38.67)	458.00 (42.08)	461.48 (30.16)	479.00 (41.43)	498.41 (49.54)	491.35 (38.18)
	D	600.97 (78.62)	571.58 (87.81)	595.92 (74.20)	575.28 (55.56)	625.06 (89.85)	589.91 (89.85)
P4	N	586.31 (61.74)	561.67 (57.12)	594.22 (74.87)	608.59 (70.69)	626.83 (104.79)	577.79 (94.99)
	I	489.94 (55.73)	461.28 (52.65)	470.72 (36.58)	487.55 (44.96)	492.68 (42.55)	490.91 (37.97)
	D	585.01 (50.72)	584.86 (90.89)	580.14 (55.47)	601.70 (56.40)	624.01 (92.61)	582.39 (89.42)

(2) 전체 집단간의 분석

① P300 진폭 분석

N 조건에서는 진폭에 대한 회기 효과는 유의미하지 않은 것으로 나타났다. 측정위치간의 차이는 유의미한 것으로 나타났으나(F(2, 78) = 2.492, p = .000, $\epsilon = .315$), 회기와 상호작용은 없었다. 진폭은 Fz, F3, F4 등 두피 앞쪽 영역에서 작게 나타났고, 뒤쪽으로 갈수록 커지는 경향을 보였다. I 조건에서는 진폭에 있어 회기의 효과는 유의미하지 않은 것으로 나타났다. 측정위치 효과는 유의미하였으며, 측정위치와 집단 간의 상호작용은 경계역 수준에서 유의미한 것으로 확인되었다(F(4.93, 96.18) = 2.198, p = .062). D 조건에서 회기의 효과는 유의미하였으나(F(1,39) = 4.361 p = .043), 집단과 회기간의 상호작용은 관찰되지 않았다.

② P300 잠재기 분석

잠재기 역시 측정위치간만 유의미한 효과를 보였다(F(2.52, 14.98) = 2.49, p = .000). N 조건, I 조건, D 조건 모두에서 집단이나 회기의 유의미한 주효과는 관찰되지 않았다.

고찰

필요한 정보를 받아들여 무의식의 세계에 저장했다가 필요한 때에 의식세계로 꺼내어 사용하는 능력인 기억은^{2,3)} 저장방식에 있어 서로 다른 독특한 구조적 특성을 갖게 되는데, 이를 기준으로 하여 감각기억, 단기기억, 장기기억의 세 가지 종류로 분류하게 된다. 이렇게 기억하는 행위는 논리적으로 다른 세 가지 과정에 의해 진행되며, 이 과정은 獲得, 把持, 引出의 순서로 이행되고, 略號化, 貯藏, 回想이라고 부르기도 한다³²⁻³⁴⁾. 기억의 과정에 있어서 약호화는 외부 자극이라는, 신경체계에 작용하는 물리적 대상을 기억이 받아들일 수 있는 부호나 표상으로 정보를 변환시키는 과정이고, 저장은 부호화된 정보가 시간이 지난 뒤에도 존재하고 있는 상태를 일컫는 과정이며, 회상은 필요시 부호화되어 저장된 정보를 다시 회상시키는 과정이다³⁴⁻³⁶⁾.

한의학에서는 인간의 기억 및 사유 능력을 뇌만의 작용이 아닌 五臟으로 대표되는 기능계의 작용으로 보고 있다. 이에 대해 《靈樞·本神篇》³⁷⁾에서는 “所以任物者謂之心 心有所憶謂之意 意之所存謂之志 因志而存變謂之思 因思而遠慕謂之慮 因慮而處物謂之智”라 하여 인지과정인 七神 중의 일부로서 기억의 개념을 언급하고 있다⁶⁾. 다시 말해 인간의 기억 및 사유능력, 다시 말해 감정을 배제한 정신활동을 해부학적 腦라는 부위에서 발견되는 현상으로 국한시키지 않고 五臟機能系 전체의 상호작용의 결과로서 인식한 것이다. 또한 정신적인 면에 있어서 脾는 意와 연관되는데, 이를 《素問·宣明五氣篇》³⁷⁾에서는 “脾藏意”라 표현하였고, 金³⁸⁾은 이에 대하여 脾가 음식물의 소화, 흡수를 통해 영양물질을 공급함에 의해 생명활동이 영위되어 自生한 정신기능을 意라 하였다. 意에 대해 《靈樞·本神篇》³⁷⁾에서는 “心有所憶者謂之意”라 하여 王 등³⁹⁾은 이것을 사물에 대한 개념을 保持하고 回憶하고 再生하는 과정으로 인식하였으며, 意識의 표재부에 存在하는 短期記憶을 意味한다고 판단하였다. 그러나, ‘志’는 “意之所存謂之志”³⁷⁾, “久存”, “專意而不移”, “事物所以不忘”⁴⁰⁾라 하여 無意識에 내재된 記憶으로서 쉽게 사라지지 않는 長期記憶을 意味하고, “腎藏精 精舍志”, “腎藏精志也”, “腎藏志”⁴¹⁾, “腎藏精與志”⁴²⁾라 하여 이 ‘志’가 腎機能과 밀접한 관련이 있음을 시사하고 있다. 《素問, 調經論》에서는 또한 “血併於下 氣併於上 亂而喜忘”이라 하여 氣血의 偏向이 기억능력의 감퇴와 관련이 있고, “天壽過度 氣脈相通 而腎氣有餘也”라 하여 氣와 血脈의 소통이 원활하면 腎機能이 온전해짐을 언급하고 있다⁴³⁾. 곧, 腎機能의 감퇴가 ‘喜忘’의 증상을 발현시킨다고 할 수 있다. 또한 《靈樞, 本神篇》에 “腎盛怒而不止 則傷志 志傷則喜忘其前言”⁴³⁾이라 하여 腎機能의 이상이 곧 기억능력의 소실로 이어지며 《素問·上古天真論》⁴⁴⁾에 “女子七歲 腎氣盛 …… 七七 任脈虛 天癸竭 地道不通 故形壞而無子也. 丈夫八歲 腎氣實 …… 八八 則齒髮去 腎者主水 受五臟六腑之精而藏之”, 虞⁴⁵⁾는 “腎氣盛則壽延, 腎元衰則壽夭”라 하여 腎機能의 衰落이 노화의 근본 원인임을 강조하였는데, 이는 노화의 가장 핵심적인 증후라 할 수 있는 기억능력의 감퇴를 초래하므로, 腎機能의 생리상태를 조절함으로써 기억능력의 증강을 유도할 수 있음을 시사한다고 하였다.

이러한 한의학적 관점에 근거, 박⁹⁾ 등은 NOS inhibitor를 투여해 학습과 기억능력을 저하시킨 흰쥐에게 歸脾湯을 투여한 후, Morris 수중미로와 방사형 미로를 이용하여 학습 및 기억능력에 대한 실험을 시행, 학습능력과 기억능력이 유의하게 향상되었음을 밝혔고, 하¹⁰⁾ 등은 六味地黃湯을 이용, 학습능력의 향상성과를 제시하였다. 이 외에도 학습과 기억에 관한 한의학적 연구로 李⁴⁰⁾의 기억과 腎의 상관성에 대한 실험적 연구를 시작으로, 星 香正氣散이 NOS Inhibitor 투여에 의한 흰쥐의 학습 및 기억장애에 미치는 영향⁴⁶⁾, 禹의 調胃升清湯이 흰쥐의 방사형 미로 학습과 기억에 미치는 영향⁴⁷⁾, 香附子八物湯이 흰쥐의 방사형 미로 학습과 기억에 미치는 영향⁴⁸⁾, 荊防地黃湯이 흰쥐의 Morris 水中 미로 학습과 기억에 미치는 影響⁴⁹⁾, 心機能이 학습과 기억에 미치는 影響에 對한 실험적 연구⁹⁾ 등이 있었다. 그러나, 최근 腎이 水臟임에 근거하여 장지의 기능이 무의식 속에 자리한 기억으로

필요에 의해 재생이 가능한 장기기억의 의미로 이해됨에 따라⁷⁾, 腎과 기억사이의 연관성에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있는 실정이다. 이렇게 신기능과 관련하여 기억력, 주의력 등의 지적인 기능을 향상시키기 위한 한약재 증육미지황탕은 보신자음의 가장 대표적인 방제로 이미 수 편의 논문에 의해 보고되었고⁵⁰⁻⁵⁸⁾, 여기에 기억력 증진효과가 확인¹¹⁾된 枸杞子를 가미함으로써 학습능력과 기억력 증강에 미치는 영향을 검증하고자 하였다. 연구에 사용된 약재인 六味地黃湯加減方은 한방에서 오랫동안 널리 사용되어온 六味地黃湯의 가미방이다. 그러나, 이러한 한약재가 오랜 기간 임상에서 검증을 받아 왔음에도 불구하고, 객관적인 지표로서 검증된 임상적 연구의 결과는 빛받지 못했다. 따라서 본 연구에서는 Rey-Kim 기억검사, K-WAIS 지능검사, 사상관련전위(Event-related potential: ERP) 등 보다 객관성을 가진 심리학적, 생리학적 지표들을 이용하여 한약재가 기억력 향상에 미치는 효과에 대해서 검증하고자 하였다.

신경심리검사

六味地黃湯加減方이 기억력, 학습 능력에 미치는 영향을 신경심리검사를 통해 알아보기 위하여, Rey-Kim 기억검사와 K-WAIS 지능검사 중 일부 소검사를 사용하였다.

Rey-Kim 기억 검사는 Andre Rey^{12,59)}가 개발한 Auditory Verbal Learning Test(AVLT)와 Complex Figure Test(CFT)를 한국어로 번안하여 표준화된 기억평가척도이다¹³⁾. K-AVLT는 Andre Rey⁵⁹⁾가 개발한 언어기억검사 AVLT를 한국 실정에 맞게 수정하여 표준화한 것으로, AVLT는 비영어권에서 개발되었음에도 불구하고 영어권에서도 매우 널리 쓰이는 기억검사이다. AVLT의 주요 특징 중의 하나는 반복시행이다. 반복시행의 결과로써 얻어지는 학습곡선(learning curve)은 기억력에 대한 지표로 매우 유용하다. 또한 지연 시행에서 회상(recall) 뿐 아니라 재인(recognition) 검사가 포함되어 있어서 기억 기능을 다면적으로 평가할 수 있다.

지능검사(K-WAIS)는 어떤 목적을 위하여 유용한 행동을 할 수 있는 잠재능력을 표준화된 질문들과 과제들을 통하여 평가하는 심리측정 도구이다. K-WAIS는 WBI나 WAIS 또는 WAIS-R과 마찬가지로, 11개의 소검사로 구성되어 있다. 이 중 6개는 언어성 검사이고, 5개는 비언어성 검사(동작성) 검사에 해당되는 것이다. 언어성 검사와 동작성 검사는 나누어 실시할 수도 있고, 한꺼번에 실시할 수도 있다¹⁴⁾.

뇌 활동의 심리생리학적 측정과 ERP

뇌의 전기적 활동을 두피에 부착한 전극을 통하여 측정 가능하다는 것이 Hans Berger¹⁵⁾에 의해 밝혀진 후, 수많은 연구를 통해 뇌와 인간의 인지 과정의 관계를 확인하고자 하는 시도가 있어 왔다. 사상관련전위(Event Related Potential: ERP)란 자극 제시와 관련하여 일정시간동안 나타나는 뇌의 전기적인 활동을 합산하여 평균화한 것이다. 특히 ERP는 fMRI나 PET과 같은 뇌 영상 기법에 비해 공간적 해상도는 떨어지나 시간적 해상도는 월등하다. ERP의 구성 요소 중 가장 널리 알려지고 잘 활용되어

저은 것이 P300 요소이다. P300은 자극 제시 후 300ms 혹은 그 이상의 잠재기를 가지고 나타나는 정적 정점으로써, 전두엽에서 두정엽 쪽으로 갈수록 더 큰 진폭을 보이는 특징을 가지고 있다¹⁶⁾. Sutton과 그의 동료들에 의해서 처음 보고 된 이후¹⁷⁾, 인지적 과정을 탐색하기 위한 방법으로 가장 활발하게 이용되어 왔다. P300 유발하기 위해서는 주로 oddball paradigm을 사용하며, Oddball paradigm에서는 제시 확률이 서로 다른 두 가지 자극을 제시하고, 이 중 제시확률이 높은 자극을 표준자극, 제시확률이 낮은 자극을 목표자극이라고 하여 진행하게 된다. 피험자의 과제는 목표자극이 전체 시행동안 몇 번 제시되는지를 세는 것이다. Dochin과 Cole¹⁸⁾에 의하면, 다양한 인지활동을 통해 P300이 유발되지만 이 중에서 공통적인 특징은 정보처리과정이라고 한다. 이들은 이런 관찰에 기초하여 P300의 기능에 대해 맥락 최신화 가설(context updating hypothesis)을 제안하였다. 우리가 가지고 있는 자극정보에 대한 표상이 새로운 정보와 일치되지 않을 때, 기존의 표상을 최신화(update)시키는 과정에서 P300이 나타난다는 것이다. P300 요소는 진폭(amplitude)과 잠재기(latency)로 나누어 분석한다. 일반적으로 P300의 잠재기는 뇌로 들어온 자극이 평가되고 처리되는데 걸리는 시간을 반영한다고 해석한다¹⁸⁾. 치매환자의 ERP 연구에서 보여주듯이 짧은 P300 잠재기는 더 나은 정신적 활동과 상관을 보인다¹⁹⁾. 반면에 P300의 진폭은 자극 환경(맥락)의 정신모델에서 작업기억의 유지가 요구될 때의 뇌 활동의 지표로 여겨져 왔다²⁰⁾. P300 진폭은 주어진 과제에 관여하는 주의 자원의 양과 비례하고^{20,21)}, 우수한 기억수행과 관련되어 있다. P300 진폭은 피험자의 주의나 각성 수준의 영향을 많이 받으며, 그 수준이 낮을 때는 진폭이 감소한다²²⁾. 여러 실험에서 P300 진폭의 증가는 더 나은 기억 수행과 관련 있다고 보고되고 있는데, 이것은 P300의 기능과 이에 관한 심리적 이론의 토대가 된다²³⁾. 이렇듯 ERP의 P300 요소는 주의와 기억과 관련된 인지 기능을 반영하는 것으로 알려져 있으며, 다양하게 연구되어 왔다.

본 실험에서 지능, 기억 검사에서 나타난 회기 효과는 대부분 유의하게 증가하는 경향으로 나타나는데, 이것은 문제들에 대한 기억 효과 때문이다. 본 연구에서는 약물 복용 전후의 차이점을 검증하고자 회기 × 약물의 상호작용에 분석의 초점을 맞추었다. K-WAIS 지능검사 상 통제 집단에 비해서 YMG-1 집단 ($F(1,30) = 4.819, p = 0.036$)과 YMG-2 집단 ($F(1,30) = 3.189, p = 0.084$)은 점수의 증가폭이 더 큰 것으로 확인되었으며, K-WAIS 지능검사에서 YMG가 약물 복용 전후 점수의 증가폭에 유의한 차이를 나타냈다는 것은 약물이 인지적 정보 처리 과정의 효율성에 어떠한 영향을 미친다는 것을 시사한다. Oddball 과제를 통해 얻어진 ERP 자료에서 P300 요소를 추출하여 진폭과 잠재기를 비교하였다. 회기에 따른 P300 진폭의 변화는 관찰되지 않았다. 또한 높은 유의 수준으로 확인된 전극 위치 효과는 두피의 앞쪽에서 측정된 P300 진폭이 후측에서 측정된 것들에 비해 크다는 것을 보여준다. 이런 결과는 Oddball 과제에 의해 유발된 P300의 일반적인 특성과 일치하는 것이다. 또한 집단 간의 차이

역시 $F(2, 30) = 6.124, p = .006$ 수준에서 유의하게 확인되었다. 이 결과는 Student-Newman-Keuls 기법을 통해 사후 검증되었으며, YMG-1 복용 집단과 아무런 약물도 복용하지 않은 통제 집단 간의 차이를 확인했다. YMG-1 집단의 P300 진폭이 가장 크고, 통제 집단의 진폭은 가장 작았다. 그러나 이런 차이는 약물 자체의 효과라기보다 기저 수준에서 집단 간의 차이로 인한 것이다. 또한 YMG-1 집단은 첫 번째 회기의 측정치에서도 통제 집단에 비해 거의 2배에 가까운 진폭을 보인다. YMG-2 집단과 통제 집단을 묶어 분석한 결과, 유의미한 진폭 차이는 발견되지 않았다. YMG-1 집단은 P300 잠재기 변화에서도 독특한 양상을 나타내었다. YMG-1 집단은 두 번째 회기에서 잠재기가 크게 감소한 반면, 다른 두 집단은 진폭이 증가했다. 이런 차이로 인해 회기 효과는 중화되어 나타나지 않았으나, 회기와 집단 간의 상호작용은 높은 수준으로 확인되었다($F(2, 66) = 6.417, p = .004$). 또한 YMG-1 집단은 기저 측정 선에서 상대적으로 느린 잠재기를 보였다. 이런 상호 작용은 YMG-1 집단과 YMG-2 집단의 비교, YMG-1 집단과 통제 집단의 비교에서 모두 동일한 양상으로 나타났다. YMG-2 집단과 통제 집단의 비교에서는 유의미한 잠재기의 변화가 관찰되었다. 두 집단은 모두 첫 번째 회기에 비해 두 번째 회기에서 잠재기가 증가하는 양상을 보였다. 전체적인 결과를 종합해볼 때 YMG-1 집단은 기저 수준에서 이미 다른 집단들과 이질적인 양상을 보이고 있었던 것으로 보인다. YMG-1 집단은 기저 수준에서 P300 요소의 진폭이 높고, 잠재기는 느렸다. YMG-2 집단과 통제 집단의 비교에서는 회기 효과가 P300의 진폭에는 영향을 주지 못하며, 잠재기를 느리게 하는 경향이 있음을 확인할 수 있었다. 다만 두 번째 회기에서 감소하는 YMG-1 집단의 P300 잠재기는, 정보 처리의 속도와 P300 잠재기의 관계를 고려할 때 약물 효과를 의미하는 것으로 해석할 수도 있을 것이다.

연속재인과제에 있어서, P300 진폭분석에서 측정위치 효과는 유의미하였으며, 측정위치와 집단간의 상호작용은 경계역 수준에서 유의성 있는 것으로 확인되었다 ($F(4.93, 96.18) = 2.198, p = 0.062$). D (Delayed repeated condition) 조건에서 회기의 효과는 유의성을 가졌다($F(1,39) = 4.361, p = 0.043$). 특히, YMG-1을 6주 투여했을 때 회기의 효과는 다른 투여군 보다 유의성있게 나타났다. P300의 진폭은 자극 환경과(맥락)의 정신 모델에서 작업 기억의 유지가 요구될 때의 뇌활동의 지표로 여겨져왔다. P300 진폭은 주어진 과제에 관여하는 P300 진폭은 주어진 과제에 관여하는 사람의 가지고 있는 정보의 양과 비례하고^{20,21)}, 우수한 기억수행과 관련되어 있다. P300 진폭은 실험자의 주의나 각성 수준의 영향을 많이 받으며, 그 수준이 낮을 때는 진폭이 감소한다²²⁾. 여러 실험에서 P300 진폭의 증가는 더 나은 기억 수행 능력과 관련 있다고 보고되고 있는데, 이것은 P300의 기능과 이에 관한 심리적 이론의 토대가 된다²³⁾. 이렇듯 ERP의 P300 요소는 주의와 기억과 관련된 인지 기능을 반영하는 것으로 알려져 있으며, 다양하게 연구되어 왔다. 한편 1주에서 4주까지 YMG-1과 2를 복용한 실험자들을 대상으로 설문지 조사를 통한 현상적 변화를 본 결과 시험대상의 40% 이상이 집중력 또는 기억력과 관련하여 긍정적인 변화를 보였다고 답하였다.

결 론

六味地黃湯加減方(YMG-1, 2)과 학습 및 기억의 상관성 규명을 위해, 六味地黃湯加減方の 투여가 피험자의 학습과 기억능력에 미치는 영향을 알아보기 위하여, Rey-Kim 기억검사와 K-WAIS 지능검사 중 일부 소검사, Oddball 과제 및 연속재인과제를 통하여 실험한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

지능, 기억 검사에서 나타난 회기 효과는 세 군 모두에서 유의하게 증가하는 경향으로 나타났다. K-WAIS 지능검사 상 통제 집단에 비해서 YMG-1 집단($F(1,30) = 4.819, p = 0.036$)과 YMG-2 집단($F(1,30) = 3.189, p = 0.084$)은 점수의 증가폭이 더 컸으며, YMG-2가 YMG-1과 통제군에 대한 약물 복용 전후 점수의 증가폭에 유의한 증가폭을 나타내었다. Oddball 과제를 통해 얻어진 ERP 자료에서 P300 요소를 추출하여 진폭과 잠재기를 비교하였을 때, 회기에 따른 P300 진폭의 변화는 관찰되지 않았다. 또한 집단 간의 차이 역시 $F(2, 30) = 6.124, p = .006$ 수준에서 유의하게 확인되었다. YMG-1 집단은 두 번째 회기에서 잠재기가 크게 감소한 반면, 다른 두 집단은 진폭이 증가하였고, 회기와 집단 간의 상호작용은 높은 수준으로 확인되었다($F(2, 66) = 6.417, p = .004$). 또한 YMG-1 집단은 기저 측정 선에서 상대적으로 느린 잠재기를 보였으며, YMG-2 집단과 통제 집단의 비교에서는 유의미한 잠재기의 변화가 관찰되었다. 두 집단은 모두 첫 번째 회기에 비해 두 번째 회기에서 잠재기가 증가하는 양상을 보였다.

이상의 결과로, 六味地黃湯加減方(YMG-1, 2) 投與로 인한 지적인 기억능력 향상은 유의한 차이를 보이지 않았고, YMG-2 약물의 경우 YMG-1과 통제군에 비해 지능검사에서 유의한 증감을 보인 것으로 미루어, 六味地黃湯加減方の 투여가 인지적 정보능력 처리과정의 효율성에는 유의한 영향을 주었다고 사료된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 벤처 및 중소기업기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (01-PJ4-PG4-01VN01-0372)

참고문헌

1. 이훈구, 학습심리학, 서울, 탐구당, p.7, 1990.
2. 장동환 등, 심리학입문, 서울, 박영사, pp.214~267, 272~313, 1991.
3. 장현갑 등, 심리학, 서울, 교육과학사, pp.93~97, 110~115, 241~ 285, 1992.
4. 윤진, 성인·노인 심리학, 서울, 중앙적성출판사, p. 143, 144, 154, 155, 1985.
5. 홍원식, 정교황제내경영추, 서울, 동양의학연구원출판부, pp.68~69, p.333, 1985.
6. 류영수, 최공한, 기억장애에 관한 동서의학적 비교 연구, 동의신경정신과학회지, 7(1):155~166, 1996.
7. 김완희 등, 장부학의 이론과 임상, 서울, 일증사, p33, p110,

- pp.250-251, 1996.
8. 金聖經, 心機能이 學習과 記憶에 미치는 影響에 對한 實驗的 研究, 동의생리학회지, 15(2):1-11, 2000.
9. 박찬원, 이진우, 채한, 홍무창, 신민규, 비기능이 학습과 기억에 미치는 영향에 대한 실험적 연구, 대한한의학회지, 20(4): 39-49, 2000.
10. 하태현, 이진우, 채한, 홍무창, 신기능이 학습과 기억에 미치는 영향에 대한 실험적 연구 동의생리학회지 15(1):1-16, 2000.
11. 이진우, 배현수, 홍무창, 신민규, 구기자가 백서의 기억능력 및 망각속도에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 15(3):84-91, 2001.
12. Rey, A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. Archives de Psychologie, 28:286-340, 1941.
13. 김홍근, Rey-Kim 기억검사, 1999.
14. K-WAIS, 한국가이던스, 1992.
15. Berger, H. Ubar das elektenkephalogramm des menschen. Archiv fur Psychiatrie Und Nervenkrankheiten, 87:551-553, 1929.
16. Oken BS, Endogenous event related potentials. In KH Chiappa(Ed), Evoked potentials in Clinical Medicine. NY, Raven Press, pp564-566, 1989.
17. Sutton, S. Braren, M., Zubin, J., & John, E.R. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. Science, 150:1187-1188, 1965.
18. Novak, G., Ritter, W., and Vaughan, H.G. The chronometry of attention-modulated processing and automatic mismatch detection, Psychophysiology, 29:412-430, 1992.
19. 안한숙, 임상적 응용을 위한 P300 구성 성분의 측정방법. 한국심리학회지, 생물 및 생리, 9:1-13, 1997.
20. Polich, J. Frequency, intensity, and duration as determinants of P300 from auditory stimuli, J. Clin. Neurophysiol., 6:277-286, 1989.
21. Kramer, A. F. & Strayer, D. L. Assessing the development of automatic processing; an application of dual-track and event-related brain potential methodologies. Biol. Psychol. 26:231-267, 1988.
22. Haider, M., Sprong, P., Lindsley, D.B. Attention, vigilance, and cortical evoked potentials. Science, 145:180-18, 1964.
23. Fabiani, F., Karis, D., & Donchin, E. P300 and recall in an incidental memory paradigm. Psychophysiology, 23:298-308. 1986.
24. 박만기, HPLC에 의한 구기자 중의 betaine의 정량, 서울대 약학 논문집, 18:20~27, 1993.
25. 박만기, 1996년도 생약·한약재 품질 표준화 연구-3. 구기자의 품질 표준화 연구, 보건복지부, 73~79, 1996.
26. 원도희, 조정희, 1996년도 생약·한약재 품질 표준화 연구-4. 산수유의 품질 표준화 연구, 보건복지부, 83~95, 1996.
27. 한국의약품수출입협회 한국약품시험연구소, 한약(생약) 규격집-대한약전 및 대한약전외한약규격집 수재한약, 대

- 명기획 pp. 66-67, 232~233, 288-289, 2000.
28. 황귀서, 1997년도 생약·한약재 품질 표준화 연구-7. 산약 (Dioscoreae Rhizoma)의 품질 표준화 연구, 보건복지부, 103~113, 1997.
 29. 이경순, 1996년도 생약·한약재 품질 표준화 연구-5. 숙지황의 품질 표준화 연구, 보건복지부, 99~117, 1996.
 30. Smith, M.E. Neurophysiological manifestations of recollective experience during recognition memory judgments. *J. Cognit. Neurosci.*, 5:1-13, 1993.
 31. 즉각적 재인 기억과 지연 재인 기억이 사건관련전위에 미치는 영향. *인지과학*, 11(4), 2000.
 32. 김유진, 임성문, 이봉건 : 심리학개론, 서울, 형설출판사, pp.119~124, 1991.
 33. 민성길, 최신정신의학, 서울, 일조각, p.39, 40, 1992.
 34. 이주용 역, 학습심리학, 서울, 성신여자대학교 출판부, pp.1~16, 203~229, 1991.
 35. 서봉연 등, 현대심리학개론, 서울, 박영사, pp.211~272, 1984.
 36. 홍대식, 심리학개론, 서울, 박영사, pp.229~245, 265~299, 1982.
 37. 洪元植, 精交黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院, p.34, 46, 68, 92, 256, 1981.
 38. 金完熙, 臟腑生理學, 서울, 慶熙大學校 漢方生理學教室, pp.67, 68, 1978.
 39. 王米渠 編, 中醫心理學, 香港, 天津科學技術出版社, p.150, 152-154, 1985.
 40. 李宰熙, 記憶과 腎과의 關聯性에 對한 實驗的 研究, 東醫生理學會誌, 6(1):59-76, 1991.
 41. 張介賓, 類經(上), 서울, 大成文化社, p.57, 1982.
 42. 滑壽, 難經本義, 台南, 世一書局印行, pp.80-81, 1972.
 43. 홍원식, 교신지역 황제내경소문영추, 서울, 전통문화연구회, p.98, 100, 262, 425, 527, 1994.
 44. 洪元植 校合編, 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院出版部, p.92,216, 1985.
 45. 虞朴, 醫學正傳, 成輔社, 서울, p222, 1988.
 46. 朴正鉉, 星香正氣散이 NOS Inhibitor 投與에 의한 흰쥐의 學習 및 記憶障礙에 미치는 影響, 동의신경정신과학회지, 10(2):105-114, 1999.
 47. 禹周, 調胃升清湯이 흰쥐의 방사형 미로 學習과 記憶에 미치는 影響, 동의신경정신과학회지, 8(1):69-79, 1997.
 48. 백지성, 牛黃清心元이 NOS Inhibitor 投與에 의한 흰쥐의 學習 및 記憶障礙에 미치는 影響, 동의신경정신과학회지, 10(2):115-126, 1999.
 49. 李在燮, 荊防地黃湯이 흰쥐의 Morris 水中 迷路 學習과 記憶에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 20(2):194-205, 1997.
 50. 광계호 등, 六味地黃湯 加 山藥이 Alloxan 당뇨 백서의 혈당 및 혈청변화에 미치는 영향, 동의병리학회지, 8:137~156, 1993.
 51. 김우식, 육미지황탕 투여가 Rat의 성장 및 혈청 총cholesterol 함량에 미치는 영향, 서울, 경희한의대논문집, 2:145~152, 1979.
 52. 김우현 등, 육미지황탕 투여가 Rat의 성장 및 혈청 총Choleterol 함량에 미치는 영향, 경희한의대논문집, 1:111~115, 1978.
 53. 노영범, 육미지황탕과 팔미지황탕 전탕액이 가토의 혈장 cortisol 농도에 미치는 영향, 원광대학교 한의학연구소 학위논문초록집, p.213, 1990.
 54. 두호경 등, 가미오령산, 가미육미지황탕 및 식초가 Gentamicin Sulfate로 유발된 급성신부전에 미치는 영향, 경희의학, 7(3): 287~311, 1991.
 55. 류지윤, 육미지황탕 및 팔미지황탕 투여가 항개방형 마핵신염에 미치는 영향, 원광대 논문집, 3:541~564, 1983.
 56. 박성복 등, 腎과 髓의 상관성에 대한 실험적 연구, 경희한의대논문집, 4:295~300, 1981.
 57. 한대희, 이철완, 쌍화탕·팔물탕·육미지황탕·보중익기탕 전탕액의 운동부하조건에 따른 근육피로회복, 대한한의학회지 12(2):185~202, 1991.
 58. 허종희, 가미육미지황탕이 Streptozotocin 백서의 혈당량에 미치는 영향, 경희한의대논문집, 7:135~152, 1884.
 59. Rey, A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Press Universitaire de France, 1964.