

# 加味歸脾湯이 環境호르몬 (p,p-DDE)에 의한 勃起不全 및 염산 Apomorphine의 penile erection에 미치는 영향

황주민<sup>1</sup> · 강동윤<sup>2</sup> · 변성희<sup>3</sup> · 박종현<sup>3</sup> · 김은하<sup>3</sup> · 김상찬<sup>3\*</sup>

1: 조은한의원, 2: 감초당한의원, 3: 대구한의대학교 한의과대학

## Effect of Gamigyubi-tang on the Penile Erection Induced by Apomorphine HCl and Erectic Dysfunction Induced by p,p-DDE

Joo Min Hwang<sup>1</sup>, Dong Yun Kang<sup>2</sup>, Sung Hui Byun<sup>3</sup>, Jong Hyun Park<sup>3</sup>, Eun Ha Kim<sup>3</sup>, Sang Chan Kim<sup>3\*</sup>

1: Jooun oriental clinic, 2: Gamchodang oriental clinic, 3: College of Oriental Medicine, Daegu Hanny University,

The effect of Gamigyubi-tang on the penile erection induced by apomorphine HCl and on the erectile dysfunction induced by p,p-DDE, an environmental hormone derivate of DDT, were monitored using male cats. The changes of penile length, diameter, erectic periods and histological profiles of corpus cavernosum and corpus spongiosum were observed with blood testosterone levels. In conclusion, dose-dependent and significant increase of penile length, diameter, erectic periods and blood testosterone levels were detected in the Gamigyubitang-dosing groups compared to other groups. In addition, it is also demonstrated that the increasement of congestion of blood vessels and dilation of connective tissues, and decrease of adipocytes in the corpus cavernosum and/or corpus spongiosum of the Gamigyubitang-dosing groups. According to these results, it is considered that Gamigyubitang has some augmentation effect against to apomorphine HCl inducing penile erection and it also suggested that Gamigyubitang has favorable effect to treatment of erectic dysfunctions induced by p,p-DDE.

Key words : Gamigyubi-tang(加味歸脾湯), Penile erection, Apomorphine, Environmental hormone

### 서 론

勃起不全은 남성이 만족스러운 성생활을 할 만큼 충분한 발기가 이루어지지 않거나 지속시키지 못하는 증상이 계속되는 것을 의미하며, 여러 가지 원인에 의해 유발된다<sup>1)</sup>. 통계에 의하면 발기부전은 40~70대에 어느 정도 경험하게 되며 나이가 많아질수록 그 발병률도 증가하게 되는 것으로 알려져 있고<sup>2,3)</sup>, 또한 우리나라에서도 최근 현대생활에서 오는 스트레스의 증가나 성의학에 대한 관심이 높아지면서 勃起不全을 호소하는 환자가 날로 증가하고 있는 실정이며 약 120만의 발기부전 환자가 있는 것으로 추산되고 있다<sup>4)</sup>. 勃起不全의 가장 대표적인 원인으로 Fujita<sup>1)</sup> 등은 LH와 testosterone의 불균형을 제시하였으며, 또한 혈관 및 신경장애와 함께 정신적인 異常時에도 勃起不全이 초래

될 수 있다고 하였다. 한편 Aversa<sup>5)</sup> 등은 stress에 기인된 혈관장애에 의해 勃起不全이 초래된다고 하였는데, 현재 사회의 구조상 stress에 기인한 勃起不全이 더욱 심각해지고 있다고 하였으며, Granta<sup>6)</sup> 등은 stress시 유발되는 성기능의 감퇴가 norepinephrine과 관련 있다고 주장하였다. 또한 O'Sullivan과 Hughes<sup>7)</sup>는 Parkinson씨 병과 같은 중추성질환에 의해서도 심한 勃起不全이 초래된다고 하여, 中樞神經系의 이상에 의한 발기부전 역시 보고되어져 있다. 또한 환경호르몬 역시 勃起不全의 한 원인으로 알려져 있으며<sup>8,9)</sup>, 대표적인 환경호르몬들은 대부분 살충제유래 또는 대사체들로, cyproterone acetate, spironolactone, p,p-DDE 및 vinclozolin 등이 있고, 이들을 anti-androgenic activity를 가지고 있는 환경 estrogen이라 부르고 있다<sup>10)</sup>. 이중 특히 DDT의 대사체인 p,p-DDE는 직접적인 勃起不全의 원인물질로, 남성호르몬 수용체 拮抗劑로 알려진 flutamide와 구조적으로 매우 유사하여 勃起不全을 유발시키는 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>. 환경호르몬은 최근 문제시되는 물질로 사람들이 쉽게 노출될 수

\* 교신저자 : 김상찬, 대구시 수성구 상동 165번지, 대구한의대학교 한의과대학  
· E-mail : sckim@dh.u.ac.kr · Tel : 053-770-2247  
· 접수 : 2003/04/18 · 수정 : 2003/06/17 · 채택 : 2003/07/21

있으며, 그 파장효과가 매우 심각한 것으로 알려져 있어, 이들 환경호르몬을 차단하거나 독성을 억제할 물질들의 개발이 시급한 실정이지만 현재까지 뚜렷한 약물의 개발은 없다. 한편 포유류의 陰莖은 백색막에 둘러싸여 있는 陰莖海綿體와 尿道海綿體를 함유하고 있으며, 이들 조직은 수많은 혈관조직과 결합조직으로 이루어져 있는데, 음경의 발기는 이 부분의 充血과 露脹에 의해 이루어진다<sup>12</sup>. 또한 Simopoulos<sup>13</sup> 등은 陰莖海綿體에 존재하는 혈관의 量과 直徑이 당뇨병에서 기인한 勃起不全患者에서 급격히 감소된다고 하였으며, Traish<sup>14</sup> 등은 거세시 陰莖組織內的 平滑근과 결합조직의 비율이 변화되며, 이는 testosterone의 투여로 치료 가능하다고 하여, 勃起不全은 조직학적으로 이들 두 종류의 발기조직의 변화에 기인하는 것으로 알려져 있다. 또한 勃起不全의 치료에는 여러 가지 방법들이 이용되어져 오고 있으나, 주로 혈관계에 작용하는 약물을 陰莖海綿組織 또는 尿道에 직접 주입하는 방법<sup>15</sup>과 중추성 흥분을 유발하는 약물을 투여하는 방법이 널리 사용되어져 오고 있다<sup>16</sup>. 이중 중추성 흥분을 유발하는 가장 대표적인 약물은 apomorphine SL로 알려져 있으며<sup>16</sup>, 이미 그 효과가 입증되어져 있다<sup>16,17</sup>. 그러나, apomorphine 자체에는 惡心, 嘔吐와 같은 구토 중추 자극 독성이 강하게 나타나 문제시 되고 있으므로<sup>18</sup>, Andersson<sup>19</sup> 등은 apomorphine과 sildenafil (ViagraTM)의 병용에 의한 상승작용이 있어, apomorphine의 사용량을 경감시킬 수 있다고 보고하는 등 apomorphine의 효력용량과 독성 용량의 상관관계를 맞추기 위한 노력이 시도되고 있다. 따라서 본 연구에서는 수컷고양이에 加味歸脾湯을 前投與한 다음, apomorphine 2 mg/kg을 단회투여한 후 음경의 직경, 길이 및 발기 지속시간의 변화와 함께 음경 해면체와 요도 해면체의 조직학적 변화를 관찰하고, testosterone의 변화를 관찰하여, 加味歸脾湯이 apomorphine에 의한 중추성 penile erection에 미치는 영향을 평가하고, 대표적인 환경호르몬인 p,p-DDE를 500mg/kg 투여에 의해 勃起不全을 유발한 고양이에 加味歸脾湯을 투여하여 이 약물이 환경호르몬 stress에 의한 발기부전에 미치는 영향을 동일한 방법으로 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 實驗動物

90마리의 성숙한 3~3.5kg의 수컷 고양이가 (Charles River, Japan)를 사료(삼양사, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 1주일간 적응시킨 후, 총 9군으로 구분하여 각 군당 10마리씩 실험에 사용하였다.

### 2. 實驗群의 區分

Apomorphine에 의해 유발되는 中樞性 勃起能에 미치는 加味歸脾湯의 효과를 비교하기 위해 (실험 1), 실험동물은 무처치 정상군 (NG), 생리식염수를 2주일간 前 투여한 후 apomorphine으로 발기를 유발시킨 군 (ApG1), 각각 500 및 250mg/kg의 加味歸脾湯 추출물을 2주간 투여한 후 apomorphine으로 발기를 유발시킨 군 (각각 Gami A 및 B)으로 구분하였으며, p,p-DDE에

의한 발기 억제에 미치는 加味歸脾湯의 효과를 관찰하기 위해 (실험 2), 생리식염수를 1주일간 투여한 후 apomorphine으로 발기를 유발시킨 군 (ApG2), p,p-DDE를 투여한 후 1주일간 생리식염수를 투여하고 apomorphine으로 발기를 유발시킨 군 (DDEG), p,p-DDE를 단회투여한 후 1주일간 각각 500 및 250mg/kg의 加味歸脾湯을 투여하고 apomorphine으로 발기를 유발시킨 군 (각각 Gami C 및 D)으로 구분하였다. 이 실험에서 NG는 실험 1에서와 동일한 군을 이용하여 비교하였으며, 각 군당 5마리는 陰莖의 직경 및 길이를 측정하여 발기 지속시간을 측정하였고, 나머지 5마리는 apomorphine 투여 1분 후 조직검사 및 혈중 testosterone 함량 측정에 사용하였다.

### 3. Apomorphine에 의한 勃起의 誘發

실험동물의 발기는 Brien<sup>11</sup> 등의 방법에 따라 사람에서 유효 용량으로 알려진 2 mg/kg의 apomorphine hydrochloride hemihydrate (apomorphine HCl, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, USA, Cat No., 36394-4)를 피하 주사하여 유발하였으며, apomorphine HCl은 단회투여하였다.

### 4. p,p-DDE에 의한 勃起不全의 誘發

실험동물의 발기 부전은 Brien<sup>11</sup> 등의 방법에 따라 500mg/kg의 2, 2-Bis (4-chlorophenyl)-1, 1-dichloroethylene (p,p-DDE, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, USA, Cat No., 12389-7)을 복강 주사하여 유발하였으며, p,p-DDE는 단회투여하였다.

Table 1. Composition of Gamgyuubi-tang used in this study

藥物名	生藥名	用量 (g)
黃芪	Astragali Radix	6
人蔘	Ginseng Radix	6
白朮	Atractylodis Rhizoma alba	6
茯苓	Hoelen	6
酸棗仁	Zizyphi Spinosi Semen	6
龍眼肉	Longanae Arillus	6
當歸	Angelicae Gigantis Radix	4
遠志	Polygalae Radix	4
生薑	Zingiberis Rhizoma	4
大棗	Zizyphi Fructus	4
枸杞子	Lycii Fructus	4
覆盆子	Rubi Fructus	4
菟絲子	Cuscutae Semen	4
五味子	Schizandrae Fructus	4
車前子	Plantaginis Semen	4
萹蓄	Dioscorea Radix	4
鹿茸	Antler Extracts	4
巴戟	Morindae Radix	4
甘草	Glycyrrhiza Radix	2
木香	Saussureae Radix	2
黃柏	Phellodendri Cortex	2
Total		90

### 5. 藥材의 投與

선정된 加味歸脾湯 10첩 분량을 정제수 4000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 동결건조하여 총 103.6g의 물 추출

물을 얻어 실험에 사용하였으며, 투여량은 500 및 250mg/kg을 1회 투여량으로 하고, 14일 또는 7일간 경구투여 하였다. 실험에 사용된 약제는 시중에서 구입하여 사용하였으며, 한 첩 분량의 처방은 Table 1과 같다. 실험동물에 경구투여는 각각의 용량의 加味歸脾湯 추출물을 gelatin capsule (Tropac Inc., USA, Size 12)에 충전하여 하루에 1회 총 14 또는 7일간 경구투여 하였다.

6. 陰莖의 直徑 및 長이의 측정

정상군을 제외한 모든 실험군에서 apomorphine HCl을 투여한 약 5초 후부터 20초 간격으로 陰莖의 직경 및 長이를 측정하였으며, 정상군에서는 apomorphine HCl을 투여하지 않고 같은 방법으로 陰莖의 직경 및 長이를 측정하였다. 陰莖의 長이 및 직경은 apomorphine HCl 투여 후 5, 60, 120, 180, 240 및 300초의 수치를 기록하였다.

7. 勃起 持續時間의 측정

정상군을 제외한 모든 실험군에서 apomorphine HCl을 투여하여 발기를 유발시킨 후 陰莖의 직경 및 長이가 정상군과 같은 수치가 될 때까지 걸린 총 시간을 측정하였다. 즉, apomorphine HCl 투여 후 약 5초부터 20초 간격으로 陰莖의 직경 및 長이를 측정하여 정상군과 유의성이 나타나지 않는 시기까지의 총 시간을 발기 지속시간으로 하였다.

8. 陰莖 組織標本의 製作

정상군을 제외한 모든 실험동물에 apomorphine HCl을 투여하여 발기가 유발된 2분 후 마취, 방혈하여 陰莖을 절취한 다음 Bouin액에 24시간 이상 고정하였으며, 통상적인 방법으로 ethanol 탈수를 거쳐 파라핀 포매를 실시하고 3~4 $\mu$ m의 연속 절편을 제작하였다. 陰莖 발기조직의 변화를 관찰하기 위하여, Hematoxylin-eosin 염색을 실시한 후 陰莖海綿體와 尿道海綿體의 조직학적 변화를 광학현미경 하에서 관찰하였다.

9. 血中 testosterone 數値의 變化

정상군을 제외한 실험동물에서 apomorphine HCl로 발기를 유발시킨 2분 후 Rompun® (Xylazine hydrochloride, 유한양행) 0.2mg/kg을 근육주사하여 진정시키고, ketalar® (Ketamine hydrochloride, 유한양행) 1mg/kg을 근육주사하여 마취시킨 후, 복강을 절개한 다음 복대정맥을 노출시켜 5ml의 혈액을 채취하였다. 채혈한 혈액은 실온에서 24시간이상 방치시킨 후 3000rpm에서 15분간 원심 분리하여 혈청 (serum)을 분리하였으며, 분리된 혈청 중 testosterone은 Automated gamma counter (ICN Co., USA, HE model)로 측정하였다.

10. 統計處理

모든 수치는 Levene's test를 이용하여 자료의 분산성을 검정한 후 등분산일 경우 ANOVA 검정으로, 부등분산일 경우에는 Kruskal-Wallis 검정으로 군간의 차이를 측정하였다. 유의성이 발견될 경우 Scheffe's test 또는 Mann-Whitney Wilcoxon's test

를 실시하여 p-value가 0.05 이하일 경우 유의성을 인정하였으며, 통계처리는 SPSS for Windows (Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하였다.

실험성적

1. 陰莖 長이의 變化

무처치 정상군인 NG에서는 1.68~1.70cm 전후로 측정기간인 5분간 관찰된 반면 ApG1 군에서는 apomorphine HCl 투여 후 5초에 2.21  $\pm$  0.67cm로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 증가가 인정되었으며, 투여 후 180초에도 1.93  $\pm$  0.21cm로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.05) 증가가 인정되었으나, 투여 240 및 300초 후에는 각각 1.63  $\pm$  0.55cm와 1.66  $\pm$  0.27cm로 관찰되어 정상군과 유사하게 관찰되었다. 한편 500mg/kg의 加味歸脾湯 추출물 투여군인 Gami A 군에서는 apomorphine HCl 투여 5초 후에 3.66  $\pm$  1.08cm로 측정되어 정상군 및 ApG1 군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 증가가 인정되었고, 이러한 유의성은 투여 240초 후까지 지속되는 것으로 관찰되었다. Gami B 군에서는 apomorphine HCl 투여 5초후에 3.41  $\pm$  1.27cm로 관찰되어 정상군 및 ApG1 군보다 유의성 있는 (p<0.01 또는 <0.05) 증가가 인정되었으며, 투여 240초 후까지 유의성 인정되었다(Fig.1).

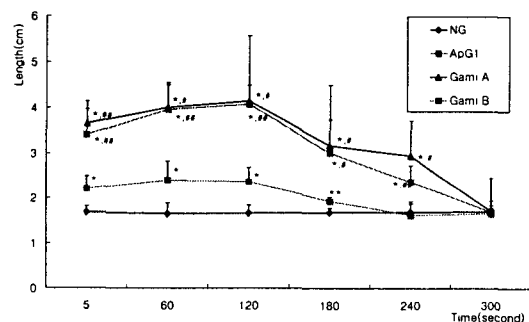


Fig. 1. Effect of Gamigyuibitang on the penile length induced by apomorphine HCl. Lines are expressed as Mean $\pm$ S.D of 5 rats. (\* p<0.01 compared to that of NG; \*\* p<0.05 compared to that of NG. # p<0.01 compared to that of ApG1; ## p<0.05 compared to that of ApG1)

한편 ApG2 군에서는 ApG1 군과 유사하게 투여 5초 후 2.23  $\pm$  0.98로 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 陰莖 長이의 증가가 인정되었으며, 투여 후 180초까지 유의성이 관찰되었으나, p,p-DDE 500mg/kg을 복강 주사한 DDEG 군에서는 apomorphine HCl 투여 5초 후에만 1.93  $\pm$  0.55로 정상군에 비해 유의성 있는 (p<0.05) 증가가 인정되었을 뿐 다른 시간대에서는 정상군과 유사한 수치로 관찰되었고, ApG2 군에 비해 유의성 있는 (p<0.01 또는 <0.05) 陰莖 長이의 감소가 apomorphine HCl 투여 5초 후부터 약 180초 후까지 지속되는 것으로 관찰되었다. 한편 加味歸脾湯 500 및 250mg/kg을 p,p-DDE 투여 후 1주일간 後처치한 Gami C 및 D 군의 경우 apomorphine HCl 투여 5초 후에 각각 3.41  $\pm$  0.78cm와 3.22  $\pm$  1.15cm로 관찰되어

정상군, ApG2 및 DDEG 군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$  또는  $< 0.05$ ) 증가 관찰되었다. 이러한 유의성 있는 증가는 Gami C 군의 경우 투여 240초 후까지 정상군, ApG2 및 DDEG 군에 비해 인정되었으나, Gami D 군에서는 투여 후 180초까지 인정되었고 투여 240초 후에는 DDEG 군에 대한 유의성 ( $p < 0.05$ )만 인정되었다(Fig.2).

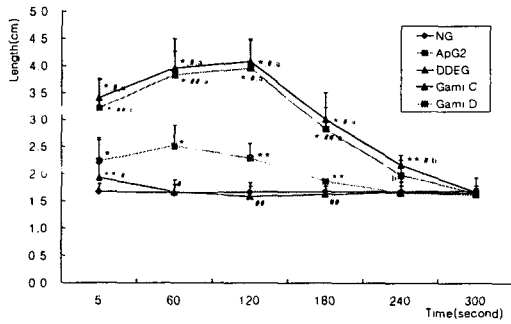


Fig. 2. Effect of Gamigyubi-tang on the penile length induced by apomorphine HCl after treatment of p,p-DDE (\*  $p < 0.01$  compared to that of NG; \*\*  $p < 0.05$  compared to that of NG, #  $p < 0.01$  compared to that of ApG2; ##  $p < 0.05$  compared to that of ApG2, a  $p < 0.01$  compared to that of DDEG; b  $p < 0.05$  compared to that of DDEG)

## 2. 陰莖 直徑의 變化

무처치 정상군인 NG에서는 0.79~0.87cm 전후로 측정기간인 5분간 관찰되었으며, 전 기간동안 유의성 없이 유사하게 관찰되었다. 그러나 ApG1 군에서는 apomorphine HCl 투여 후 5초에  $1.08 \pm 0.31$ cm로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.05$ ) 직경의 증가가 인정되었으며, 투여 후 180초에도  $1.08 \pm 0.27$ cm로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.05$ ) 증가가 인정되었으나, 투여 240 및 300초 후에는 각각  $0.88 \pm 0.26$ cm와  $0.83 \pm 0.22$ cm로 관찰되어 정상군과 유사하게 관찰되었다. 한편 500mg/kg의 加味歸脾湯 추출물 투여군인 Gami A 군에서는 apomorphine HCl 투여 5초 후에  $1.27 \pm 0.36$ cm로 측정되어 정상군 및 ApG1 군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$  또는  $p < 0.05$ ) 증가가 인정되었고, 이러한 유의성은 투여 240초 후까지 지속되는 것으로 관찰되었다. Gami B군에서는 apomorphine HCl 투여 5초 후에  $1.19 \pm 0.41$ cm로 관찰되어 정상군 및 ApG1 군보다 유의성 있는 ( $p < 0.01$  또는  $< 0.05$ ) 증가가 인정되었으며, Gami A 군과 유사하게 투여 240초 후까지 유의성 인정되었다(Fig.3).

한편 생리식염수를 1주일간 공급한 ApG2 군에서도 ApG1 군과 유사하게 투여 5초 후에  $1.11 \pm 0.21$ cm로 정상군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$ ) 陰莖 직경의 증가가 인정되었으며, 투여 후 180초까지 정상군에 비해 유의성이 관찰되었으나, p,p-DDE 500mg/kg을 복강 주사한 후 생리식염수만을 1주일간 경구투여한 DDEG 군에서는 apomorphine HCl 투여 5초 후에만  $1.08 \pm 0.28$ 로 정상군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.05$ ) 증가가 인정되었을 뿐 다른 시간대에서는 정상군과 유사한 수치로 관찰되었고, ApG2 군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$  또는  $< 0.05$ ) 陰莖 직경의 감소가 apomorphine HCl 투여 60초 후부터 약 180초 후까지 지속되는 것으로 관찰되었다. 한편 加味歸脾湯 500 및 250mg/kg

을 p,p-DDE 투여 후 1주일간 後처치한 Gami C 및 D 군의 경우 apomorphine HCl 투여 5초 후에 陰莖의 직경이 각각  $1.26 \pm 0.41$ cm와  $1.18 \pm 0.21$ cm로 관찰되어 정상군, ApG2 및 DDEG 군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$  또는  $< 0.05$ ) 증가 관찰되었다. 이러한 유의성 있는 증가는 두 군에서 모두 투여 후 240초 후까지 정상군, ApG2 및 DDEG군에 비해 인정되었으나, Gami D군의 경우, 투여 후 5초에는 ApG2 군과 유의성이 인정되지 않고, 정상군 및 DDEG 군에 비해서만 유의성 있는 ( $p < 0.01$  또는  $< 0.05$ ) 陰莖 직경의 증가가 인정되었다(Fig.4).

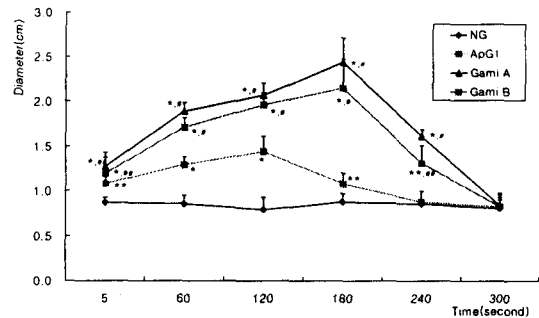


Fig. 3. Effect of Gamigyubi-tang on the penile diameter induced by apomorphine HCl. (\*  $p < 0.01$  compared to that of NG; \*\*  $p < 0.05$  compared to that of NG, #  $p < 0.01$  compared to that of ApG1; ##  $p < 0.05$  compared to that of ApG1)

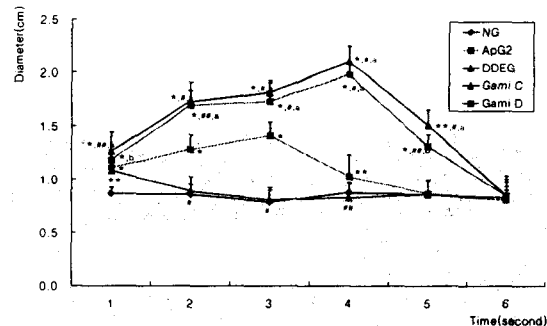


Fig. 4. Effect of Gamigyubi-tang on the penile diameter induced by apomorphine HCl after treatment of p,p-DDE (\*  $p < 0.01$  compared to that of NG; \*\*  $p < 0.05$  compared to that of NG, #  $p < 0.01$  compared to that of ApG2; ##  $p < 0.05$  compared to that of ApG2, a  $p < 0.01$  compared to that of DDEG; b  $p < 0.05$  compared to that of DDEG)

## 3. 陰莖 勃起 持續時間의 變化

무처치 정상군인 NG에서는 陰莖의 직경 및 길이의 변화가 관찰되지 않아 발기가 이루어지지 않은 것으로 관찰된 반면, ApG1 군에서는  $180 \pm 31.26$ 초로 관찰되었다. 加味歸脾湯을 前 투여한 Gami A 및 B 군에서는 각각  $276 \pm 16.73$  및  $256 \pm 16.73$ 초로 관찰되어 ApG1 군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$ ) 증가가 인정되었다. ApG2 군에서는  $192 \pm 22.80$ 초로 관찰되어 ApG1 군에 비해 다소 긴 것으로 관찰되었으나, 유의성은 인정되지 않아 유사한 수치로 인정되었다. 한편 p,p-DDE를 단회투여한 DDEG 군에서는  $11 \pm 8.22$ 초로 관찰되어 ApG2 군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$ ) 현저한 감소가 관찰되었다. 한편 p,p-DDE를 투여한 후 加味歸脾湯을 투여한 Gami C 및 D군에서는 각각 248

± 22.80 및 200 ± 31.62초로 관찰되어 ApG2 및 DDEG 군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$  또는  $< 0.05$ ) 증가 관찰되었다(Fig.5).

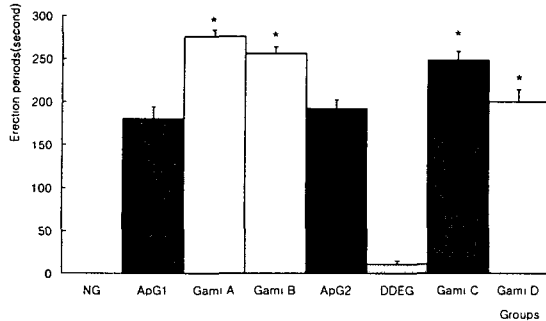


Fig. 5. Effect of Gamigyubi-tang on the erection periods induced by apomorphine HCl and/or p,p-DDE (\*  $p < 0.01$  compared to that of ApG1 or ApG2; \*\*  $p < 0.05$  compared to that of ApG2; #  $p < 0.01$  compared to that of DDEG; ##  $p < 0.05$  compared to that of DDEG)

#### 4. 陰莖 및 尿道 海綿體의 組織學的 變化

무처치 정상군인 NG의 陰莖 海綿體는 이행 상피로 구성된 尿道 주위에 다수의 혈관을 함유한 상태로 관찰되었으며, 陰莖 해면조직을 구성하고 있는 다수의 혈관과 결합 조직들이 tight하게 결합된 상태로 전형적인 무발기상태를 나타내는 것으로 관찰되었다 (Fig.6 a, b). 한편 陰莖 해면조직 역시 다량의 결합조직과 지방 조직 및 혈관으로 구성되어 관찰되었으며, 결합조직은 매우 tight한 상태로, 혈관은 露脹 되지 않은 상태로 관찰되어 전형적인 무발기상태를 나타내었다 (Fig.6 c, d).

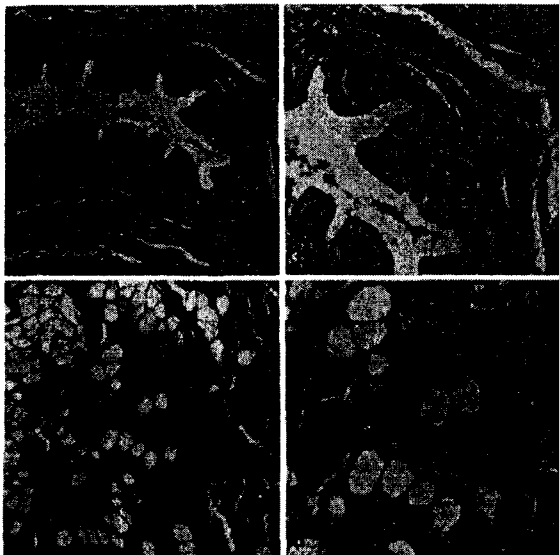


Fig. 6. Histological profiles in the corpus cavernosum and corpus spongiosum of the normal male cat (a: Corpus cavernosum of NG, b: High magnification of a., c: Corpus spongiosum of NG, d: High magnification of c, Hematoxylin-eosin stain: a, c:  $\times 300$ ; b, d:  $\times 600$ .)

Apomorphine HCl을 피하 주사하여 발기를 유발시킨 ApG1 및 ApG2 군의 尿道 해면조직은 尿道의 점막 고유층 아래에 존재하는 발기성 결합조직들의 사이공간이 확장되어 관찰되

었으며 (결합조직의 edema), 혈관 역시 露脹되어 다수의 적혈구를 함유하고 있는 것으로 관찰되었다 (Fig.7 a, b, e). 陰莖 海綿體 역시 다수의 지방조직, 결합조직 및 혈관으로 구성되어 관찰되었으나, 정상군인 NG에서와는 달리 결합조직 사이공간이 다소 확장되어 관찰되었으며, 露脹된 혈관 역시 관찰되어, 경도의 발기가 유발된 조직소견으로 관찰되었다 (Fig.7 c, d, f).

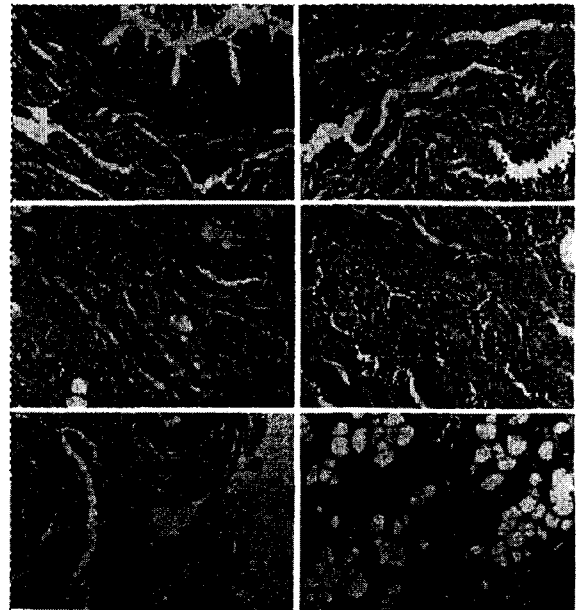


Fig. 7. Histological profiles in the corpus cavernosum and corpus spongiosum of the male cats after treatment of apomorphine HCl (ApG1 and ApG2). a: Corpus cavernosum of ApG1. b: High magnification of a. c: Corpus spongiosum of ApG1 d. High magnification of c. e: Corpus cavernosum of ApG2 f. Corpus spongiosum of ApG2. Hematoxylin-eosin stain: a, c, e, f:  $\times 300$ ; b, d:  $\times 600$ .)

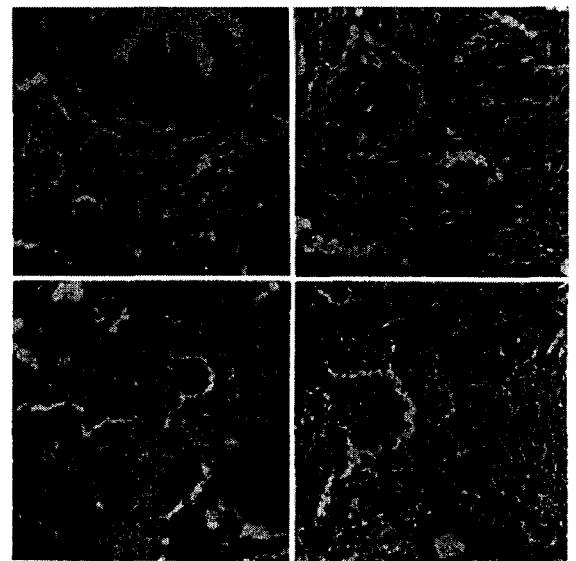


Fig. 8. Histological profiles in the corpus cavernosum and corpus spongiosum of the male cats after treatment of apomorphine HCl and Gamigyubi-tang 500mg/kg (Gami A). (a: Corpus cavernosum of Gami A. b: High magnification of a. c: Corpus spongiosum of Gami A. d: High magnification of c. Hematoxylin-eosin stain: a, c:  $\times 300$ ; b, d:  $\times 600$ .)

加味歸脾湯을 前투여한 후 apomorphine HCl로 발기를 유발한 Gami A 및 B 군의 尿道 海綿體의 경우, Gami A 군에서는 尿道의 점막 고유층 아래에 존재하는 발기성 결합조직의 확장 및 결합조직 사이공간의 확장이 현저히 관찰되었으며, 이 부위에 존재하는 혈관의 심한 露脹이 인정되었다 (Fig.8 a, b). 또한 Gami B 군에서는 Gami A 군과 유사한 조직소견을 나타내었으나, 혈관의 露脹성은 다소 감소된 것으로 관찰되었다 (Fig.9 a, b).

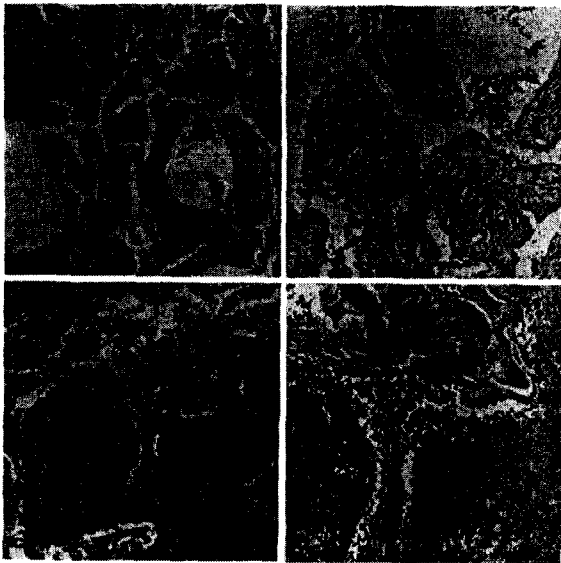


Fig. 9. Histological profiles in the corpus cavernosum and corpus spongiosum of the male cats after treatment of apomorphine HCl and Gamigyubi-tang 250mg/kg (Gami B). (a: Corpus cavernosum of Gami B. b: High magnification of a. c: Corpus spongiosum of Gami B. d: High magnification of c. Hematoxylin-eosin stain: a, c:  $\times 300$ ; b, d:  $\times 600$ .)

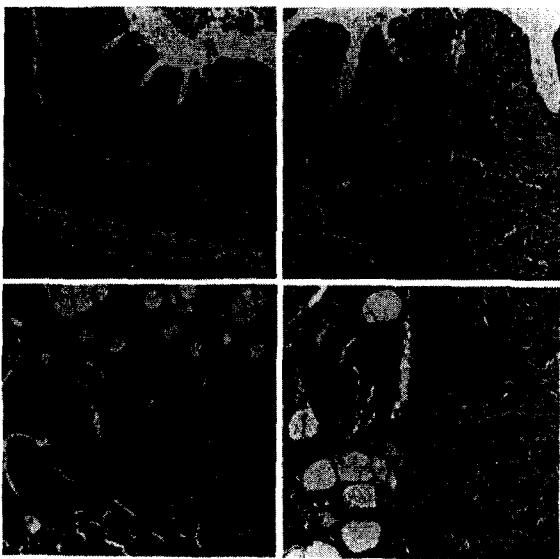


Fig. 10. Histological profiles in the corpus cavernosum and corpus spongiosum of the male cats after treatment of apomorphine HCl and p,p-DDE (DDEG). (a: Corpus cavernosum of DDEG. b: High magnification of a. c: Corpus spongiosum of DDEG. d: High magnification of c. Hematoxylin-eosin stain: a, c:  $\times 300$ ; b, d:  $\times 600$ .)

한편 陰莖 海綿體는 Gami A 군의 경우 정상군과 ApG1 군에 다수 존재하던 지방조직의 현저한 감소와 결합조직 사이공간의 확장이 관찰되었으며, 거의 모든 혈관의 露脹이 인정되었고 (Fig.8 b, c), Gami B 군에도 그 정도가 다소 미약하지만 Gami A 군과 유사한 소견 조직 소견을 나타내었다 (Fig.9 b, c). p,p-DDE를 복강 주사한 후 apomorphine HCl로 발기를 유발시킨 DDEG 군의 경우, 尿道 海綿體는 정상군과 유사한 소견을 나타냈으나, 소수의 露脹된 혈관이 관찰되기도 하였다 (Fig.10 a, b). 또, 陰莖 海綿體 역시 정상군과 유사하게 치밀한 발기성 결합조직과 다수의 혈관 및 지방조직으로 구성되어 있었으나, 소수의 확장된 혈관 역시 관찰되었다 (Fig.10 c, d). p,p-DDE 처리 후 加味歸脾湯을 후처치한 다음 apomorphine HCl을 투여하여 발기를 유발시킨 Gami C 및 Gami D의 경우, 尿道 海綿體에서는 Gami A 및 B와 유사한 조직소견이 관찰되었으나, 두 군 모두에서 露脹된 혈관의 수적 감소는 인정되었다 (Fig.11 a, b; Fig.12 a, b).

또한 陰莖 海綿體에서도 혈관의 露脹 정도가 다소 감소되었을 뿐 Gami A 및 B 군과 유사한 조직소견을 나타내었다. 또한 부종을 나타내지 않는 결합조직의 다발과 지방조직의 수적 증가 역시 인정되었으나, 기타 다른 군인 ApG2군보다 더욱 심한 발기 상태를 나타내는 것으로 관찰되었으며, 특히 DDEG 군에 비해서는 현저한 발기 상태를 나타내는 것으로 관찰되었다 (Fig.11 c, d; Fig.12 c, d).

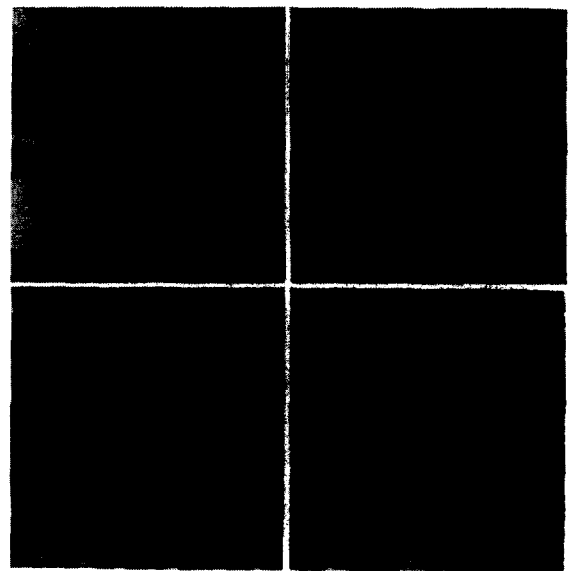


Fig. 11. Histological profiles in the corpus cavernosum and corpus spongiosum of the male cats after treatment of apomorphine HCl, p,p-DDE and Gamigyubi-tang 500mg/kg (Gami C). (a: Corpus cavernosum of Gami C. b: High magnification of a. c: Corpus spongiosum of Gami C. d: High magnification of c. Hematoxylin-eosin stain: a, c:  $\times 300$ ; b, d:  $\times 600$ .)

이상에서 尿道 海綿體 및 陰莖 海綿體의 조직학적 변화는 발기성 결합조직 사이공간의 확장 (부종), 脂肪細胞의 감소 및 혈관의 充血 (congestion)으로 대별되어 관찰되었으며, 그 정도는 Table 2 및 3과 같다.

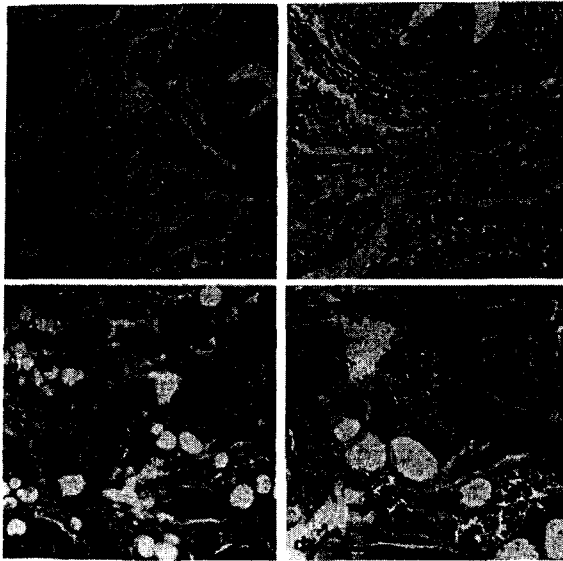


Fig. 12. Histological profiles in the corpus cavernosum and corpus spongiosum of the male cats after treatment of apomorphine HCl, p,p-DDE and Gamigyubi-tang 250mg/kg (Gami D). (a. Corpus cavernosum of Gami D, b: High magnification of a, c: Corpus spongiosum of Gami D d: High magnification of c, Hematoxylin-eosin stain; a, c:  $\times 300$ ; b, d:  $\times 600$ .)

Table 2. Histological changes on the corpus spongiosum after treatment of Gamigyubi-tang, apomorphine HCl and/or p,p-DDE

Group ID	Edema of connective tissues	Congestion of blood vessels
NG	±	±
ApG1	+	+
Gami A	+++	+++
Gami B	+++	+++
ApG2	+	+
DDEG	±	±
Gami C	+++	+++
Gami D	++	+++

Remarks: ±: slight, +: a few, ++: moderate, +++:severe

Table 3. Histological changes on the corpus cavernosum after treatment of Gamigyubi-tang, apomorphine HCl and/or p,p-DDE

Group ID	Edema of connective tissues	Congestion of blood vessels	Adipose cells
NG	±	±	+++
ApG1	+	+	++
Gami A	+++	+++	+
Gami B	+++	+++	+
ApG2	+	+	++
DDEG	±	±	+++
Gami C	+++	+++	±
Gami D	+++	++	++

Remarks: ±: slight, +: a few, ++: moderate, +++:severe

5. 血中 testosterone 含量的 變化

무처치 정상군인 NG에서는  $6.78 \pm 1.29\text{ng/ml}$ 로 관찰된 반면, apomorphine HCl 투여한 ApG1 군에서는  $9.89 \pm 1.01\text{ng/ml}$ 로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 ( $p<0.05$ ) 혈중 testosterone 함량의 증가가 인정되었다. 한편 500mg/kg의 加味歸脾湯 추출물을 前투여한 Gami A 군에서는  $15.21 \pm 3.11$

ng/ml로 측정되어 정상군 및 ApG1 군에 비해 유의성 있는 ( $p<0.01$ ) 증가가 인정되었고, 250mg/kg의 加味歸脾湯을 前투여한 Gami B 군에서도  $14.27 \pm 4.01\text{ng/ml}$ 로 관찰되어 정상군 및 ApG1 군에 비해 유의성 있는 ( $p<0.05$  또는  $p<0.01$ ) 증가를 나타내었다. 한편 생리식염수를 1주일간 공급한 ApG2 군에서도 ApG1 군과 유사하게  $10.01 \pm 2.26\text{ng/ml}$ 로 관찰되어 정상군에 비해 유의성 있는 ( $p<0.05$ ) 혈중 testosterone 함량의 증가가 인정되었으며, p,p-DDE 500mg/kg을 복강 주사한 후 생리식염수만을 1주일간 경구투여한 DDEG 군에서는  $6.13 \pm 1.81\text{ng/ml}$ 로 정상군과 유사한 수치를 나타내었으며, ApG2에 비해 유의성 있는 ( $p<0.01$ ) 감소가 인정되었다. 加味歸脾湯 500 및 250mg/kg을 p,p-DDE 투여후 1주일간 後처치한 Gami C 및 D 군의 경우, 각각  $14.93 \pm 4.08\text{ng/ml}$ 과  $13.16 \pm 1.28\text{ng/ml}$ 로 관찰되어 정상군, ApG2 및 DDEG 군에 비해 유의성 있는 ( $p<0.01$  또는  $<0.05$ ) 증가 관찰되었다(Fig.13).

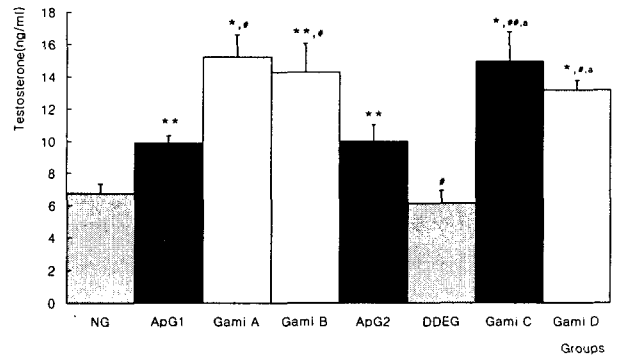


Fig. 13. Effect of Gamigyubi-tang on the blood testosterone levels induced by apomorphine HCl and/or p,p-DDE. (\*  $p<0.01$  compared to that of NG; \*\*  $p<0.05$  compared to that of NG, #  $p<0.01$  compared to that of ApG1. ##  $p<0.05$  compared to that of ApG1, a  $p<0.01$  compared to that of DDEG. b  $p<0.05$  compared to that of DDEG)

고 찰

勃起不全是 발기와 직접적으로 연관된 질환으로 과거에는 성불능 (impotence)라 불리었지만 성불능이란 단어 자체에 부정적인 의미가 내포되어 있으므로 勃起不全이라는 용어가 더 적절한 것으로 생각된다. 현재까지 많은 약재들의 勃起不全에 대한 효과가 보고되어 있으나, 그 정확한 기전은 밝혀져 있지 않으며, 정확한 적용 역시 이루어지지 않고 있다. 이중 Bakircioglu<sup>20</sup> 등은 그 정확한 처방은 밝히지 않았지만 여러 가지의 한약재가 혼합되어 있는 처방을 고콜레스테롤혈증으로 유발된 勃起不全 rat의 勃起不全 치료에 효과적이지만 그 기전은 아직까지 밝혀지지 않았다고 보고하였으며, Adaikan<sup>21</sup> 등은 적절한 New Zealand white 종 토끼의 陰莖 海綿體에 대한 白藜蘆(Tribulus terrestris L.)추출물의 약리 효과를 검색한 결과 생약 자체의 혈관 수축작용 등의 발기 유발성은 없으나, noradrenaline 대한 반응을 촉진시키므로 소위 'proerectile 작용'이 있다고 주장하였다. 이외에 경구용 prostaglandin E1 제제인 limaprost의 발기유도 효과를 한약처방과 비교했던 바 limprost가 한약처방보다 더욱 효과적

이나, 두 가지 모두 충분한 발기반응이 유발되지 않고 중등도의 발기 (mild erection) 반응만 유도된다고 하였다<sup>22)</sup>. Apomorphine HCl의 발기 유발성은 이미 잘 알려져 있으며, 그 작용기전은 中樞性을 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>19)</sup>. Brien<sup>11)</sup> 등은 rat에서 80microg./kg의 용량을 皮下注射로 단회 투여했을 때 확실한 발기가 유발된다고 하였고, Carrier<sup>23)</sup> 등은 연령과 관련된 발기능력을 검색하기 위해 中樞性 발기제인 apomorphine에 대한 발기반응을 검색함으로써 발기능력이 연령과 밀접한 관련이 있을 가능성을 제시한 바 있고, 연령과의 관련성은 Varrin과 Heaton<sup>24)</sup>에 의해 apomorphine을 이용한 방법으로 검증되었다. 또한 Elabbady<sup>25)</sup> 등은 糖尿病이 유발된 쥐의 성행위의 변화를 관찰함에 있어 apomorphine bioassay test를 사용하는 등 현재까지 apomorphine의 中樞性 발기 유발은 勃起不全 치료제를 개발하는 실험동물 model로 널리 사용되어왔으며, 사람에서도 그 효과가 이미 검증되어 있다. 즉, Lal<sup>26,27)</sup> 등은 apomorphine HCl을 피하 주사한 사람에서 현저한 발기반응이 유발된다고 보고하였으며, 특히 陰莖의 직경이 2cm 이상 증가되며, 이는 적어도 1분 이상 지속된다고 하였고, 사람에서 가장 유효한 임상용량은 피하 주사시 2 또는 4mg/kg으로 알려져 있다<sup>16,17)</sup>. 실험에 사용된 加味歸脾湯은 歸脾湯合五子衍宗丸, 加菟藟, 鹿茸, 巴戟天, 黃柏으로 구성되어 있다. 歸脾湯은 普濟方의 方으로 益氣補血, 健脾養心하여 心脾兩虛의 증을 治療하는데, 思慮過多로 勞傷心脾하여 氣血이 不足하게 되어 心悸怔忡, 健忘不眠, 盜汗虛熱, 食少體倦, 面色萎黃, 舌質淡, 苔薄白, 脈細緩등의 증상을 치료한다. 五子衍宗丸은 攝生衆妙方의 方으로 男子가 本方을 먹으면 填精補髓, 疏利腎氣하여 種子를 有利하게 한다<sup>28)</sup>. 그러므로 실험에 사용된 加味歸脾湯은 心脾腎을 兼顧하여 思慮過多로 인한 勃起不全등에 유효할 것으로 사료되어 실험에 응용하였다.

본 실험의 결과 2mg/kg의 apomorphine HCl을 단회 피하 주사한 ApG1 및 ApG2 군의 경우 투여 후 5초부터 陰莖 직경 및 길이의 유의성 있는 증가가 관찰되었으며, 약 180초 이상 지속되는 것으로 관찰되어 고양이에서도 다른 포유동물과 유사한 中樞性 발기반응이 유발되는 것으로 관찰되었다. 또한 加味歸脾湯을 前투여한 그룹에서는 그렇지 않은 ApG1 군에 비해 陰莖의 직경 및 길이의 증가가 유의성 있게 관찰되었고 또한 발기지속 시간 역시 256~276초로 증가되는 것으로 관찰되었으며, 투여 용량의존성으로 발기 지속시간이 더욱 연장되는 것으로 관찰되었다. 이는 sildenafil이 apomorphine으로 유발되는 발기반응을 더욱 지속시키므로 勃起不全 치료에 apomorphine과의 병용이 추천된다는 보고<sup>19)</sup>로 미루어 보아 加味歸脾湯 역시 어느 정도 효과를 나타낼 수 있을 것으로 생각되며, sildenafil이 rat에서 발기 지속시간을 37초에서 62초로 약 2배정도 더 연장시킨다고 하여<sup>19)</sup>, 본 실험의 결과 고양이에서 발기지속 시간이 180초 내외에서 加味歸脾湯 투여에 의해 256~276초로 연장된 점으로 보아 sildenafil과 유사한 효과를 나타낼 것으로 생각되었다. 그러나 sildenafil이 정맥투여로 효과<sup>19)</sup>를 나타내는 반면 加味歸脾湯은 비교적 안전한 한약의 추출물로 경구투여가 가능하므로 sildenafil보다 장점이 많을 것으로 생각된다. 또한 加味歸脾湯

은 apomorphine 자체의 독성 즉, 惡心<sup>16,18)</sup>과 동물실험에서의 무해용량<sup>29)</sup>을 고려해볼 때, 加味歸脾湯의 병용은 매우 의미 있을 것으로 생각되며, 加味歸脾湯의 병용으로 사용 apomorphine의 양을 경감시킬 수 있을 것으로 기대되었다. 또한 加味歸脾湯은 직접적인 발기 유발능을 가지고 있기보다는 apomorphine에 대한 반응을 증가시키는 것으로 보아 白蒺藜(Tribulus terrestris L.) 추출물과 유사한 소위 proerectile 반응<sup>21)</sup>을 가지고 있는 것으로 생각된다. 한편 p,p-DDE는 DDT (1,1,1-trichloro-2,2-bischlorophenylethane)의 대사체의 일종으로, 직접적인 발기 부전의 원인물질로 알려져 있으며, 남성호르몬 수용체 길항제 (androgen receptor antagonist)로 알려진 flutamide와 구조적으로 매우 유사하여 勃起不全을 유발시키는 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>. 또한 p,p-DDE는 사람이 사는 환경에서는 쉽게 접할 수 있는 환경호르몬의 일종으로 octylphenol과 함께 p,p-DDE에 노출시킨 넙치의 性指標 (gonadosomatic index)의 감소가 초래되며<sup>30)</sup>, 비교적 경미하지만 사람에서 flutamide와 유사한 勃起不全을 유발할 수 있다고 보고되어 있다<sup>31)</sup>. 그러나 Cocco와 Benichou<sup>32)</sup>는 생식기 종양의 발병과 p,p-DDE와의 연관성을 연구한 결과 별다른 상관관계는 없다고 하여, 종양과 같은 생식기 질환과 직접적인 관련은 없으나, 경도의 勃起不全을 유발시킬 가능성은 배제할 수 없다고 하였다. 특히, Brien<sup>11)</sup> 등은 p,p-DDE가 apomorphine으로 유발되는 penile erection을 경감시키며, 특히 500 mg/kg의 용량을 단회 복강주사 시 apomorphine의 penile erection 효과를 적어도 2주정도 억제시킨다고 하였다. 본 연구의 결과 p,p-DDE 500mg/kg을 단회 복강주사한 1주일 후 apomorphine HCl에 의한 中樞性 발기가 억제되었으므로 p,p-DDE에 의한 勃起不全의 유발은 이전의 보고들<sup>11,30,31)</sup>과 유사한 것으로 생각된다. 그러나 加味歸脾湯을 투여한 실험군에서 용량의존성으로 발기가 촉진된 점으로 미루어보아 加味歸脾湯이 p,p-DDE로 유발되는 勃起不全의 치료에 유효할 것으로 생각되었다. 그러나 정확한 유효 용량은 본 실험의 결과로 알 수 없으므로 금후 이 방면으로 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 한편 포유류의 陰莖은 조직학적으로 백색막 (tunica albuginea)에 둘러싸여 있는 陰莖 및 尿道 海綿體를 가지고 있으며, 이들 조직은 수많은 혈관 조직과 결합조직으로 이루어져 있어 陰莖의 발기는 이 부분의 充血과 露脹에 의해 이루어진다<sup>12)</sup>. 또한 Simopoulos<sup>13)</sup> 등은 陰莖 海綿體에 존재하는 혈관의 充血 정도와 그 직경이 糖尿病에서 기인한 勃起不全 환자에서 급격히 감소된다고 하였으며, Traish<sup>14)</sup> 등은 거세시 陰莖 조직내의 평활근과 결합조직의 비율이 변화되며, 이는 testosterone의 투여로 치료 가능하다고 하여, 勃起不全은 조직학적으로 이들 두 종류의 발기조직 (erectic tissue)의 변화에 기인하는 것으로 알려져 있다. 이와 함께, 陰莖 海綿體에 존재하는 평활근과 세포외 기질 (extracellular matrix)이 陰莖 발기에 중요한 역할을 하며, 勃起不全을 유발하는 데에도 결정적인 역할을 하는 것으로 알려져 있음<sup>33)</sup>은 물론, 대부분의 경구용 勃起不全 치료제 (sildenafil)들에 의한 발기가 陰莖 및 尿道 海綿體의 평활근의 이완에 의해 유발되는 것은 이미 잘 알려져 있다<sup>34)</sup>.



본 실험의 결과에서도 apomorphine으로 발기를 유발한 군의 陰莖 및 尿道 해면조직에 존재하는 평활근의 이완, 혈관의 充血 및 지방조직의 수적 감소가 유발되었으므로 apomorphine의 투여에 의해 발기가 유발됨이 이전의 보고들<sup>12,13,33,34</sup>과 유사하게 관찰되었고, 加味歸脾湯을 투여한 군에서 이들 평활근의 이완, 혈관의 充血 및 지방조직의 수적 감소가 투여 용량 의존성으로 apomorphine 및 무처치 대조군에 비해 유의성 있게 증가된 점으로 미루어보아 加味歸脾湯이 발기를 촉진시키는 것으로 생각되었으며, p,p-DDE를 처리한 군에서 유발된 조직학적 지표들의 감소가 加味歸脾湯의 투여로 상승되었으므로 加味歸脾湯이 p,p-DDE와 같은 환경 호르몬에 의해 유발되는 勃起不全 치료에 유효할 것으로 생각되었다. 勃起不全과 testosterone과의 상관성은 이미 잘 알려져 있듯이, rat의 penile erection은 혈중 testosterone 함량의 상승과 함께 시작된다<sup>35</sup>. 또한 勃起不全 환자에서 혈중 testosterone의 함량 감소가 보고되어 있으며<sup>36</sup>, 勃起不全의 원인 중에 하나인 생식기능감소증 (hypogonadism)을 진단하는 가장 간단한 방법이 혈중 testosterone 함량을 측정하는 것으로 알려져 있다<sup>37</sup>. 한편 Aversa<sup>38</sup> 등은 혈중 testosterone 함량의 감소에 의해 유발되는 勃起不全은 환자의 연령에 상관없이 해면조직에 존재하는 혈관의 반응성이 감소되어 초래된다고 보고하였다. Testosterone의 발기유발성은 신경계를 통해 이루어지며<sup>39</sup>, Mills와 Lewis<sup>40</sup>는 신경계뿐만 아니라 해면조직에 존재하는 발기조직 및 혈관에 직접작용하기도 한다고 하였다. Mills<sup>30</sup> 등은 거세 (castration)에 의해 유발된 발기 부전이 testosterone의 투여에 의해 복구될 수 있다고 하였고, Isidori<sup>41</sup> 등은 내분비 장애에 의해 유발된 발기 부전을 testosterone 또는 dopaminergic agonist의 투여에 의해 치료할 수 있다고 하는 등, testosterone과 발기 부전은 매우 밀접한 연관성이 있으며, testosterone 자체의 투여로 발기 부전을 치료할 수 있는 경우도 알려져 있다.

본 연구의 결과 무처치 정상군의 혈중 testosterone 함량은  $6.78 \pm 1.29\text{ng/ml}$ 으로 관찰되어 정상 고양이의 혈중 testosterone 함량인  $6.33 \pm 1.81\text{ng/ml}$ <sup>42</sup>과 유사하게 관찰되었다. 한편 혈중 testosterone의 함량이 apomorphine 투여시 증가 폭보다 加味歸脾湯을 前투여한 경우 용량 의존성으로 유의성 있게 상승된 점으로 보아 加味歸脾湯이 中樞性 흥분에 의한 penile erection을 자극하는 것으로 생각된다. 또한 p,p-DDE를 투여한 경우, apomorphine만 투여한 군에 비해 유의성 있는 혈중 testosterone의 감소가 관찰된 반면 加味歸脾湯을 후처치한 군에서 정상군, p,p-DDE 및 apomorphine 투여군보다 용량 의존성으로 혈중 testosterone의 함량 증가가 관찰되었으므로, p,p-DDE 투여에 의해 유발되는 勃起不全 치료에 加味歸脾湯이 매우 효과적일 것으로 생각되나, 정확한 유효 용량 산출을 위한 실험이 더 진행되어야 할 것으로 생각된다. 이상에서 加味歸脾湯의 前투여가 apomorphine에 의해 유발되는 中樞性 발기에 미치는 영향과 함께 p,p-DDE에 의해 유발된 勃起不全에 미치는 영향을 살펴본 결과, 陰莖의 직경, 길이, 발기 지속시간 및 혈중 testosterone 함량이 apomorphine 투여군 및 무처치 정상군에

비해 용량 의존성으로 증가되었고, 또 陰莖 및 尿道 海綿體에 존재하는 결합조직의 이완(부종)성, 혈관의 露脹정도 역시 용량 의존성으로 유의성 있게 증가되었으며, 지방조직의 감소 역시 관찰되었으므로, 加味歸脾湯의 투여는 apomorphine에 의해 유발되는 中樞性 흥분을 더욱 촉진시키는 것으로 관찰되었다. 또한 p,p-DDE의 투여에 의해 유발된 여러 인자 (index)의 감소 또는 증가를 유효하게 억제함으로 加味歸脾湯이 p,p-DDE에 의해 유발된 勃起不全 치료에 매우 유효할 것으로 관찰되었으나, 정확한 유효 용량의 산출 및 독성문제를 해결하기 위한 여러 실험들이 수행되어야 할 것으로 생각된다.

## 결론

加味歸脾湯이 apomorphine에 의한 중추성 penile erection에 미치는 영향과 p,p-DDE에 의해 유발된 勃起不全에 미치는 영향을 평가하기 위하여, 수컷 고양이 陰莖의 직경, 길이 및 발기 지속시간의 변화와 함께 陰莖 海綿體와 尿道 海綿體의 조직학적 변화를 평가하고, 혈중 testosterone의 변화를 관찰하였던 결과, Apomorphine HCl 투여로 발기를 유발한 후, 시간대별로 陰莖 길이의 변화를 관찰하였던 결과, 加味歸脾湯 투여군에서는 용량 의존성으로 apomorphine 단독 투여군 및 p,p-DDE 투여군에 비해 유의성 있는 증가가 관찰되었고, 시간대별로 陰莖 직경의 변화를 관찰하였던 결과, 加味歸脾湯 투여군에서는 용량 의존성으로 apomorphine 단독 투여군 및 p,p-DDE 투여군에 비해 유의성 있는 증가가 관찰되었으며, 시간대별로 발기 지속시간의 변화를 관찰하였던 결과, 加味歸脾湯 투여군에서는 용량 의존성으로 apomorphine 단독 투여군 및 p,p-DDE 투여군에 비해 유의성 있는 증가가 관찰되었다. Apomorphine HCl 투여로 발기를 유발한 후, 陰莖 및 尿道 해면조직내에 존재하는 결합조직의 이완(부종)성, 充血과 함께 脂肪細胞의 수적변화를 조직학적으로 관찰하였던 결과, 加味歸脾湯 투여군에서는 용량 의존성으로 apomorphine 단독 투여군 및 p,p-DDE 투여군에 비해 결합조직의 이완성 및 혈관 充血성이 유의성 있게 증가되었으며, 脂肪細胞의 수는 감소되었고, Apomorphine HCl 투여로 발기를 유발한 후 혈중 testosterone 함량의 변화를 관찰하였던 결과, 加味歸脾湯 투여군에서는 용량 의존성으로 apomorphine 단독 투여군 및 p,p-DDE 투여군에 비해 유의성 있는 증가가 관찰되었다.

이상에서 加味歸脾湯을 투여한 군에서 陰莖의 직경, 길이, 발기 지속시간 및 혈중 testosterone 함량이 apomorphine 투여군 및 무처치 정상군에 비해 용량 의존성으로 증가되었고, 또 陰莖 및 尿道 海綿體에 존재하는 결합조직의 이완(부종)성, 혈관의 露脹정도 역시 용량 의존성으로 유의성 있게 증가되었으며, 지방조직의 감소 역시 관찰되었으므로 加味歸脾湯의 투여는 apomorphine에 의해 유발되는 中樞性 흥분을 더욱 촉진시키는 것으로 관찰되었다. 또한 p,p-DDE의 투여에 의해 유발된 여러 인자 (index)의 감소 또는 증가를 유효하게 억제함으로 加味歸脾湯이 p,p-DDE에 의해 유발된 勃起不全 치료에 매우 유효한 것으로 관찰되었다.

## 참고문헌

1. Fujita, K., Terada, H., and Ling, L. Z. : Male sexual insufficiency. *Nippon Rinsho*, 55:2908-2913, 1997.
2. Zonszein J. : Diagnosis and managment of endocrine isorders of erectile dysfunction, *Urol Clin North Am.* 22(4):789-802, 1995.
3. 이희영 : 남성과학, 서울대학교출판부, 서울, pp232-239, 1997.
4. 김세철 : 남성성기능 장애의 진단과 치료, 일조각, 서울, pp36, 70, 184-262, 1995.
5. Aversa, A., Rocchietti-March, M., Caprio, M., Giannini, D., Isidori, A. and Fabbri, A. : Anxiety-induced failure in erectile response to intracororeal prostaglandin-E1 in non-organic male impotence: a new diagnostic approach. *Int. J. Androl.*, 19:307-313, 1996.
6. Granata, A., Bancroft, J. and Del Rio, G. : Stress and erectile response to intracavernosal prostaglandin E1 in men with erectile dysfunction. *Psychosom. Med.*, 57:336- 344, 1995.
7. O'Sullivan, J. D. and Hughes, A. J. : Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 13:536-539, 1998.
8. Svechnikov, K., Ritzen, E. M. and Holst, M. : Androgen and estrogen stimulation of ornithine decarboxylase activity in mouse kidney. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 75:329-333, 2000.
9. Sohoni, P., Lefevre, P. A., Ashby, J. and Sumpter, J. P. : Possible androgenic/anti-androgenic activity of the insecticide fenitrothion. *J. Appl. Toxicol.*, 21:173-178, 2001.
10. Sohoni, P. and Sumpter, J. P. : Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J. Endocrinol.*, 158:327-339, 1998.
11. Brien, S. E., Heaton, J. P., Racz, W. J. and Adams, M. A. : Effects of an environmental anti-androgen on erectile function in an animal penile erection model. *J. Urol.*, 163:1315-1321, 2000.
12. Ross, M. H., Romrell, L. J. and Kaye, G. I. : *Histology a text and atlas*, 3rd ed., Williams & Wilkins, Baltimore, pp.636-677, 1995.
13. Simopoulos, D. N., Gibbons, S. J., Malysz, J., Szurszewski, J. H., Farrugia, G., Ritman, E. L., Moreland, R. B. and Nehra, A. : Corporeal structural and vascular micro architecture with X-ray micro computerized tomography in normal and diabetic rabbits: histopathological correlation. *J. Urol.*, 165:1776-1782, 2001.
14. Traish, A. M., Park, K., Dhir, V., Kim, N. N., Moreland, R. B. and Goldstein, I. : Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. *Endocrinology*, 140:1861-1868, 1999.
15. Pangkahila, A. : Evaluation of transurethral application of alprostadil for erectile dysfunction in Indonesians. *Asian J. Androl.*, 2:233-236, 2000.
16. Heaton, J. P. : Key issues from the clinical trials of apomorphine SL. *World J. Urol.*, 19:25-31, 2001.
17. Heaton, J. P. : Apomorphine: an update of clinical trial results. *Int. J. Impot. Res.*, 12:S67-73, 2000.
18. Dula, E., Keating, W., Siami, P. F., Edmonds, A., O'neil, J. and Buttler, S. : Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. The Apomorphine Study Group. *Urology*, 56:130-135, 2000.
19. Andersson, K. E., Gemalmaz, H., Waldeck, K., Chapman, T. N., Tuttle, J. B. and Steers, W. D. : The effect of sildenafil on apomorphine -evoked increases in intracavernous presse in the awake rat. *J. Urol.*, 161:1707-1712, 1999.
20. Bakircioglu, M. E., Hsu, K., El-Sakka, A., Sievert, K. D., Lin, C. S. and Lue, T. F. : Effect of a Chinese herbal medicine mixture on a rat model of hypercholesterolemic erectile dysfunction. *J. Urol.*, 164:1798-1801, 2000.
21. Adaikan, P. G., Gauthaman, K., Prasad, R. N. and Ng, S. C. : Proerectile pharmacological effects of Tribulus terrestris extract on the rabbit corpus cavernosum. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 29:22-26, 2000.
22. Sato, Y., Horita, H., Adachi, H., Suzuki, N., Tanda, H., Kumamoto, Y and Tsukamoto, T. : Effect of oral administration of prostaglandin E1 on erectile dysfunction. *Br. J. Urol.*, 80:772-775, 1997.
23. Carrier, S., Nagaraju, P., Morgan, D. M., Baba, K., Nunes, L. and Lue, T. F. : Age decreases nitric oxide synthase-containing nerve fibers in the rat penis. *J. Urol.*, 157:1088-1092, 1997.
24. Varrin, S. and Heaton, J. P. : Age-related changes in apomorphine-induced erections. *Neurobiol. Aging*, 13:175-177, 1992.
25. Elabbady, A., Hassouna, M. M. and Elhilali, M. : Apomorphine versus mating behavior in testing erectile capabilities of diabetic rats. *Urology*, 45:715-719, 1995.
26. Lal, S., Ackman D., Thavundayil, J. X., Kiely, M. E. and Etienne, P. : Effect of apomorphine, a dopamine receptor agonist, on penile tumescence in normal subjects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Bio. Psychiatry*, 8:695-699, 1984.
27. Lal, S., Tesfaye, Y., Thavundayil, J. X., Thompson, T. R., Kiely, M. E., Nair, N. P., Grassino, A. and Dubrovsky, B. : Apomorphine: clinical studies in erectile impotence and yawning. *Prog. Neuropsychopharmacol. Bio. Psychiatry*, 13:329-339, 1989.
28. 彭懷仁 主編 : 中醫方劑大辭典, 人民衛生出版社, 北京

- pp.1641, 2744, 1994.
29. Youssef, A. F., Fort, F. L., Ronsen, B., Schroeder, R., Williams, K. and Auletta, C. : Evaluation of apomorphine HCl effects on reproductive endpoints: studies in male rats and dogs. *Toxicol. Sci.*, 51:273-279, 1999.
  30. Mills, L. J., Gutjahr-Gobell, R. E., Haebler, R. A., Borsay Horowitz, D. J., Jayaraman, S., Pruell, R. J., McKinney, R. A., Gardner, G. R. and Zarogian, G. E. : Effects of estrogenic (o,p'-DDT: octylphenol) and anti-androgenic (p,p'-DDE) chemicals on indicators of endocrine status in juvenile male summer flounder (*Paralichthys dentatus*). *Aquat. Toxicol.*, 52:157-176, 2001.
  31. Gray, L. E. Jr., Wolf, C., Lambright, C., Mann, P., Price, M., Cooper, R. L. and Ostby, J. : Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymide, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol. Ind. Health*, 15:94-118, 1999.
  32. Cocco, P. and Benichou, J. : Mortality from cancer of the male reproductive tract and environmental exposure to the anti-androgen p,p'- dichloro- diphenyl- dichloro- ethylene in the United States. *Oncology*, 55:334-339, 1998.
  33. Inheiro, A. C., Costa, W. S., Cardoso, L. E. and Sampaio, F. J. : Organization and relative content of smooth muscle cells, collagen and elastic fibers in the corpus cavernosum of rat penis. *J. Urol.*, 164:1802-1806, 2000.
  34. Lue, T., Goldsrein, I. and Traish, A. : Comparison of oral and intracavernosal vasoactive agents in penile erection. *Int. J. Impot. Res.*, 12:S81-88, 2000.
  35. Seo, S. I., Kim, S. W. and Paick, J. S. : The effects of androgen on penile reflex, erectile response to electrical stimulation and penile NOS activity in the rat. *Asian J. Androl.*, 1:169-174, 1999.
  36. Schultheiss, D., Hiltl, D. M., Meschi, M. R., Machtens, S. A., Truss, M. C., Stief, C. G. and Jonas, U. : Pilot study of the transdermal application of testosterone gel to the penile skin for the treatment of hypogonadotropic men with erectile dysfunction. *World J. Urol.*, 18:431-435, 2000.
  37. Morales, A. : Testosterone replacement: when id there a role? *Int. J. Impot. Res.*, 12:S112-118, 2000.
  38. Aversa, A., Isidori, A. M., De Martino, M. U., Caprio, M., Fabbri, E., Rocchietti-March, M., Frajese, G. and Fabbri A. : Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilation in men with erectile dysfunction. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 53:517-522, 2000.
  39. Baba, K., Yajima, M., Carrier, S., Akkus, E., Reman, J., Nunes, L., Lue, T. F. and Iwamoto, T. : Effect of testosterone on the number of NADPH diaphorase-stained nerve fibers in the rat corpus cavernosum and dorsal nerve. *Urology*, 56:533-538, 2000.
  40. Mills, T. M. and Lewis, R. W. : The role of androgens in the erectile response: A 1999 perspective. *Mol. Urol.*, 3:75-86, 1999.
  41. Isidori, A., Aversa, A and Fabbri, A. : Erectile dysfunction. *Recenti Prog. Med.*, 90:396-402, 1999.
  42. Pineda, M. H. : Reproductive patterns of domestic cats. In: *veterinary endocrinology and reproduction* (Eds., McDonald, L. E. and Pineda, M. H.). 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, pp.487-502, 1989.