

淸肝逍遙散合茵陳胃苓湯의 Alcoholism에서의 간손상회복 및 학습능력향상 효과

임종필* · 박영서¹ · 김 훈²

우석대학교 한약학과, 1: 우석대학교 약학과, 2: 건양대학교 패션뷰티디자인학부

Effects of the Cheonggansoyo-san added Injinwiryeong-tang on Recovery from Damaged-liver and Mental-faculty Improvement in Alcoholism

Jong Pil Lim*, Yeong Seo Park¹, Hoon Kim²

*Department of Oriental Pharmacy, 1: Department of Pharmacy, Woosuk University,
2: Department of Fashion and Beauty Design, Konyang University*

Effects of the Cheonggansoyo-san added Injinwiryeong-tang on recovery from damaged-liver and mental-faculty improvement in alcoholism were studied using male Sprague-Dawley rats. The rats were assigned into 4 groups; normal, control and CIX group. Control group administered ethanol(25 v/v %) at a dose 3 g/kg, while CIX group administered the water extract of Cheonggansoyo-san added Injinwiryeong-tang (CIX) 30 min before treating same dose of ethanol as control group for 10 days, orally. The GOT and GPT activities of rats were checked by Reitman & Frankel method, and all groups were subjected to trials of straight channel on the 1st day and to those of multiple T-maze during the following 3 days. The GOT and GPT activities were increased in control group, but decreased in CIX group significantly. The time required in normal group for the straight channel of the 2nd and 3rd trials was significantly shorter than that of the 1st, while the control group showed no significance. In the time required for the multiple T-maze trials, the control group showed no significance. But in the straight or T-maze trials, the CIX group showed significant decrease in the time required against the control group.

Key words : Cheonggansoyo-san(淸肝逍遙散), Injinwiryeong-tang(茵陳胃苓湯), recovery, alcoholism

서 론

최근 우리나라 경제와 문화수준이 향상됨에 따라 알코올 섭취가 급속한 증가추세에 있어 OECD 국가들 중 알코올 소비가 가장 많으며, 음주로 인한 여러 가지 사회 및 경제적 문제가 심각하다고 한다¹⁾. Alcoholism에 대한 정의를 보면 American Psychiatric Association은 지속적이고 과다한 음주에 직접적으로 관련된 생리적, 심리적 및 사회적 기능장애가 특징적으로 나타나는 물질의존의 한 형태라고 하였으며, 미국의 National Council on Alcoholism은 만성적, 진행성 그리고 잠재적으로 치명적인 질환이며, 특징적으로 내성, 신체적 의존 및 신체기관의 병적인

변화가 유발되는 상태라고 하였고, WHO는 지속적, 주기적으로 술을 마시려는 강박행동이 기본 양상이라고 정의하였다. 따라서 alcoholism에 빠지게 되면 일차적으로 신체적인 질병을 유발하게 되는데 그 중에서 가장 빈발하는 질병이 간질환이며 치유가 제 때에 이루어지지 않으면 심각한 신체적 장애가 이루어지며 정신적으로는 기억력 감퇴와 같은 뇌기능에 지장을 초래하게 된다²⁾. 현재 일반적으로 양방적 alcoholism 치료시 활용되는 방법으로는 일종의 대증요법으로서 기본적인 간질환 치료용약과, 금단증상과 불안증의 치료용으로 항정신성 약물인 benzodiazepine, lorazepam, alprazolam, diazepam 등을 사용하고 있는데 이것들은 일시적인 안정효과는 노릴 수 있으나 장기간 사용하면 오히려 또 다른 약물중독을 야기하며 근본적인 치료에는 상당한 한계가 있다고 생각된다³⁾. 따라서 부작용을 최소화하고 인체의 균형적 재활을 도모하기 위하여 제정신증상에 광범위하게 응용되는 처방인淸肝逍遙散에 오래된 간장질환에 쓰이는 처방인 茵

* 교신저자 : 임종필, 전북 완주군 삼례읍 후정리 490, 우석대학교 한약학과

- E-mail : limjp@woosuk.ac.kr, Tel : 063-290-1571

· 접수 : 2004/02/07 · 수정 : 2004/03/16 · 채택 : 2004/04/03

陳胃苓湯을 합방하여 alcoholism을 치료하고자 시도하였다.

淸肝逍遙散은 金⁴⁾이 창제한 방제로 肝鬱血虛, 兩脇作痛, 頭痛目眩, 口燥咽乾, 神瘦食少 등에 사용하는逍遙散⁵⁾에 理氣, 解鬱, 滌火의 작용을 증강시키는 약물을 가하여 肝膽火鬱로 발생하는 躁鬱, 易怒, 胸脇煩滿, 寒熱間作, 心悸, 怔忡, 不眠 등諸精神症狀에 광범위하게 응용되는 처방이다. 또한 茵陳胃苓湯은 平胃, 二陣, 四苓湯의 합방에 茵陳 등을 加味한 것으로 慢性肝腫으로 面黃或浮하고 肝臟痞滿하며 飲食無味, 大便濡泄, 倦怠脈滯 등 오래된 肝腸疾患에 쓰이는 처방으로 역시 金⁶⁾이 창제한 방제다. 그간 清肝逍遙散이나 茵陳胃苓湯에 관한 報文은 별로 없으나 김 등⁷⁾은 '淸肝逍遙散의 항스트레스 효과에 대한 실험적 연구'에서 Rotarod 등을 이용하여 실험한 결과 스트레스 예방에 유의성 있는 효과가 있다고 보고한 바 있으며, 강⁸⁾은 '加減胃苓湯이 gentamycin sulfate로 유발된 白鼠 腎損傷에 미치는 영향'에서 흰쥐의 腎臟과 肝臟에 유의성 있는 회복을 보였다고 보고한 바 있다.

이에 alcoholism의 후유증인 간질환을 개선하여 음주로 인한 환자의 건강을 회복시키며, 동시에 문제점으로 대두되는 학습능력을 회복시킴으로서 환자의 재활에 도움을 주고자 清肝逍遙散合茵陳胃苓湯을 흰쥐에 투여하여 실험한 결과를 보고한다.

재료 및 방법

1. 약물의 조제

본 실험에 사용한 清肝逍遙散合茵陳胃苓湯의 약재는 시중에서 구입하여 정선한 것을 Table 1과 같이 晴崗醫鑑^{4,6)}의 처방에 준하여 사용하였다.

Table 1. Prescription of Cheonggansoyo-san added Injinwiryeong-tang

藥材名	生藥名	重量(g)
香附子	Cyperi Rhizoma	10.0
白芍藥	Paeoniae Radix alba	6.0
白朮	Atractylodis Rhizoma alba	6.0
青皮	Citri Unshiu Immaturi Pericarpium	4.0
柴胡	Bupleuri Radix	4.0
麥門冬	Liriope Radix	4.0
當歸	Angelica gigantis Radix	4.0
白茯苓	Hoelen	4.0
山梔子(炒)	Gardeniae Fructus(Prep.)	2.0
薄荷	Menthae Herba	2.0
茵陳蒿	Artemisiae Capillaris Herba	8.0
厚朴	Magnoliae Cortex	4.0
陳皮	Citri Pericarpium	4.0
豬苓	Polyporus	4.0
澤瀉	Alismatis Rhizoma	4.0
萊菔子	Raphani Semen	4.0
半夏薑半	Pinelliae Tuber(Prep.)	4.0
大腹皮	Areciae Pericarpium	3.0
三棱	Scirpi Rhizoma	3.0
蓬朮	Zedoariae Rhizoma	3.0
甘草	Glycyrrhizae Radix	2.0
生薑	Zingiberis Rhizoma Crudus	2.0
Total		91.0

2. 검액의 조제

상기처방의 30첩 분량을 細切하여 물로 3시간씩 3회 가열 추출한 여액을 감압 농축한 후 냉동 건조하여 시료 엑스(Water Extract of Cheonggansoyosan added Injinwiryeongtang ; CIX)

518.7g (수득율; 19%)을 얻어 본 실험에 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

3. 실험 동물

본 실험에 사용된 동물은 Sprague-Dawley계 숫컷 흰쥐를 대한바이오링크에서 구입하여 체중 180 ± 20 g인 것을 실험실 환경에 충분한 사료와 물을 공급하면서 적응시킨 뒤 정상군(normal), 에탄을 투여군(control) 및 약물투여군(CIX)으로 7마리 씩 나누어 실험하였다. Control군은 Fujii 등⁹⁾의 방법에 준하여 25% 에탄올을 3 g/kg, CIX군은 사람의 1회 투여량을 고려하여 CIX를 200 mg/kg 투여하고 30분 후에 control군과 같은 양으로 매일 같은 시간에 1회씩 각기 경구로 10일간 투여하였다.

4. 혈청중의 GOT 및 GPT 활성 측정

혈청중의 GOT 및 GPT 활성은 실험약물 투약 11일 째 되는 날에 Reitman & Frankel의 방법¹⁰⁾에 의하여 측정하였다.

5. T-maze장치 및 실험조건

실험에 사용한 multiple T-maze 기구는 Ishizaki¹¹⁾의 방법에 따라 두께가 10mm의 흑색 열화비닐제품으로 가로, 세로 각각 130cm, 깊이 30cm, 수로 폭 13cm로 제작하였으며 목표점에는 철망을 설치하여 흰쥐가 자력으로 위에 올라갈 수 있게 하였다. 직선수로 실험은 미로의 일부에 있는 130cm의 직선수로를 이용하여 실시하였다(Fig. 1).

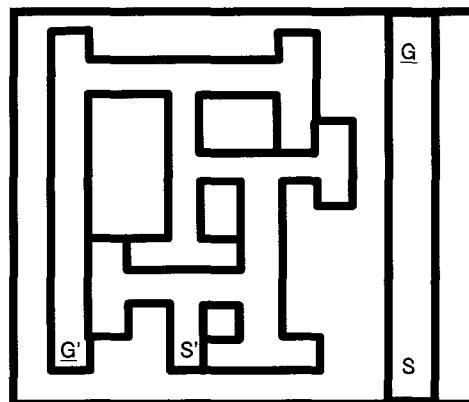


Fig. 1. Schematic representation of the water filled multiple T-maze. S(S'): starting point, G(G'): goal

수로에는 흰쥐가 수영할 수 있도록 20cm 만큼 물을 채웠다. 직선수로 및 T-미로학습 실험에서 출발점(S, S')으로부터 목표점(G, G')에 도달하기까지의 소요시간을 기록하였다. 실험약물 투약 11일 째 되는 날에 직선수로 실험은 1일간 3시간 간격으로 3회 시행하였고, 다음날부터 3일 동안 T-미로학습 실험을 3시간 간격으로 1일 3회씩 시행하였다.

6. 통계처리

실험성적의 통계처리는 student's t-test로 하였으며 유의수준은 0.05이하로 하였다.

결 과

1. 급성독성

清肝逍遙散合茵陳胃苓湯를 체중 kg당 1,000mg으로부터 시작하여 투여량을 등차적으로 3,000mg까지 증량한 후 72시간 관찰하였으나 별다른 병변을 관찰할 수 없었다.

2. 에탄올 중독관찰

25% 에탄올을 체중 kg당 3g씩 10일 간 경구 투여한 환쥐에서 대부분 만성 알콜 중독증세인 떨림, 공포에 의한 공격적 행동 등을 보였다.

3. 혈청중의 GOT 및 GPT 활성도

에탄올 투여에 따른 간 독성 해독작용을 관찰하기 위하여 간 손상의 지표가 되는 혈청 GOT, GPT 활성을 측정한 결과 GOT활성은 에탄올 투여군인 control 군에서는 normal 군에 비하여 39.8로 27.2% 증가되었다. 그러나 에탄올 투여전 CIX를 투여한 군에서는 control 군에 비하여 14.6% 감소하여 유의성을 보였다. GPT 활성은 control 군에서는 normal 군에 비하여 36.1로 22.0% 증가하였다. 그러나 CIX 투여군에서는 12.7% 감소되어 유의성을 보였다(Table 2).

Table 2. Effects of CIX on serum GOT and GPT activity of liver in rats.

Group	GOT	GPT
Normal	31.3±2.9	29.6±1.8
Control [†]	39.8±3.8	36.1±5.0
CIX [†]	34.0±3.2 [*]	31.5±4.0 [*]

Each value represents the mean±SE of 7 rats. Units represent R.F. unit. [†]Administered ethanol(25 v/v %) at a dose 3 g/kg bw. for 10 days orally. ^{*}Administered the CIX 30 min before treating same dose of ethanol as control group for 10 days orally. Significantly different from control group (*p<0.05).

3. 직선수로 실험

Normal 군에서 2회 및 3회 째 소요시간은 1회 째 소요시간에 비하여 6.3 및 5.1로 유의성 있게(p<0.05) 감소하였다. 그러나 control 군에서는 소요시간이 약간 감소하는 경향을 보였으나 유의성은 없었다. CIX 투여군에서는 2회 및 3회 째에 1회 째 소요시간에 비하여서 14.2 및 11.3로 유의성 있게 감소하였고(p<0.05), control 군에 비하여서도 3회 째에 유의성 있는(p<0.05) 시간 감소를 보였다(Table 3).

Table 3. Learning ability of rats on water filled straight channel for 3 times.

Group	1st	2nd	3rd
Normal	13.5±7.3	6.3±1.9 [*]	5.1±1.4 [*]
Control [†]	36.5±9.1	30.9±6.8	26.7±11.0
CIX [†]	21.9±5.8	14.2±3.7 [*]	11.3±6.4 [*]

Each value represents the mean±SE of 7 rats in the time (seconds) required for arriving at goal. [†]Administered ethanol(25 v/v %) at a dose 3 g/kg bw. for 10 days orally. ^{*}Administered the CIX 30 min before treating same dose of ethanol as control group for 10 days orally. Significantly different from 1st time (*p<0.05), and from control group (*p<0.05).

4. T-미로실험

Normal 군의 2일째와 3일째의 소요시간은 첫날의 소요시간에 비하여 29.3 및 27.9로 유의성 있는(p<0.05) 감소를 나타냈다. Control 군에서는 별다른 유의성이 없었다. 그러나 CIX 투여군에서는 첫날에 비하여 2일째와 3일째 소요시간에 있어서 51.7 및 45.1로 유의성 있는(p<0.05) 감소를 나타냈다. 또한 control 군에 비하여서 2일째는 소요시간에 유의성이 없었으나 3일째는 유의성 있는(p<0.05) 시간 감소를 보였다(Table 4).

Table 4. Learning ability of rats on water filled multiple T-maze for 3 days.

time \ Group	1st	2nd	3rd
Normal	46.2±13.6	29.3±9.8 [*]	27.9±12.8
Control [†]	88.9±19.1	80.1±18.1	79.1±18.9
CIX [†]	68.1±21.0	51.7±11.2 [*]	45.1±11.2 [*]

Each value represents the mean±SE of 7 rats in the time (seconds) required for arriving at goal. [†]Administered ethanol(25 v/v %) at a dose 3 g/kg bw. for 10 days orally. ^{*}Administered the CIX 30 min before treating same dose of ethanol as control group for 10 days orally. Significantly different from 1st day (*p<0.05), and from control group (*p<0.05).

고 칠

韓方의인 觀點에서 보면 精神과 肉體의 不分離에 대한 身形一體의 思考는 人體의 五臟機能을 精神의 基本構造와 關聯지어 생각할 수 있다^[12-14]. 즉 五臟의 生理機能中 肝의 疏泄作用은 人體機能의 升降 및 調節에 關係하며 특히 情志活動과 密接한 關聯이 있다고 볼 수 있어 肝氣의 鬱結은 結局逍遙散證과 같은 抑鬱과 興奮으로 精神遲滯를 誘發한다고 理解할 수 있는 것이다^[15-17]. 따라서 알콜 中毒이 되면 肝脾二經이 損傷되는 것으로 理解할 수 있어서 肝氣鬱結을 解消하기 위한 清肝逍遙散에 補助하여 茵陳胃苓湯을 合方한 藥材를 使用하여 肝損傷與否를 確認하기 위한 肝의 活性度와 水迷路에 의한 學習實驗을 하는 것은 肉體와 精神間에 相互 關聯性을 確認하기 위한 의미 있는 연구라고 생각된다.

에탄올을 投與하면 肝臟損傷의 指標가 되는 GOT, GPT의 活性이 增加함에 따라 肝臟의 傷害가 招來됨을 알 수 있었다. 그러나 清肝逍遙散合茵陳胃苓湯 投與는 GOT, GPT活性度가 有意性있게 낮아짐으로 보아 肝臟損傷을 완화시키는 작용이 뚜렷함을 보여주었다.

水迷路 實驗의 長點은 먼저 實驗에 使用된 動物의 氣味에 의한 影響이 排除되는 데 있다. 直線水路實驗에서 normal 군의 경우 2회 및 3회 째 所要時間이 1회 째에 비해 有意性 있는 減少를 나타낸 것은 환쥐에게 學習知能이 있음을 시사해주고 있다. T-迷路實驗에서도 직선수로에서와 같이 出發點에서부터 目標點 까지의 所要時間이 短縮되는 것으로 미루어보아 動物도 反復學習에 의하여 記憶能力이 向上됨을 알 수 있다. 에탄올 中毒된 control 군은 정상군에 비하여 目的地 到達에 모두 오랜 所要時間을 必要로 하는데 이는 記憶의 減退과 學習能力이 떨어지는 데 기인된 것으로 생각되며 實驗 결과 에탄올 中毒된 control 군의 경우에는 迷路學習은 큰 도움을 주지 못했다.

이상의 결과로 종합하여 볼 때 에탄올 중독된 흰쥐의 경우 GOT 및 GPT 활성도가 증가하고, 직선수로 실험과 T-미로실험에서 상당한 학습능력의 저하를 보이나 계속되는 회복약물의 투여로 GOT 및 GPT활성도가 유의성 있게 감소하고 또한 학습 능력의 회복을 나타내므로 淸肝逍遙散合茵陳胃苓湯는 간비이경의 손상으로 야기된 간손상 및 학습능력 저하를 회복하는데 도움을 주는 약물로 생각된다. 그러나 淸肝逍遙散合茵陳胃苓湯의 간기능회복 및 학습능력 회복 기전이나 유효성분에 대해서는 추후 더 깊은 연구가 필요하다고 생각된다.

결 론

淸肝逍遙散合茵陳胃苓湯엑스가 에탄올 중독된 흰쥐의 간손상과 학습능력에 미치는 영향을 실험하기 위하여 정상군(normal), 25% 에탄올 투여군(control) 및 에탄올 투여전 淸肝逍遙散合茵陳胃苓湯엑스를 투여한 군(CIX)으로 나누어 10일간 각 약물을 투여한 후 11일째 GOT, GPT 활성도 실험 및 미로실험을 시행한 결과, control군은 GOT 및 GPT 활성도가 증가하고 직선수로 실험과 T-미로실험에서 기억력 쇠퇴로 인하여 학습능력이 현저히 감소하나, CIX 투여군의 경우 에탄올 중독으로 인한 간손상 및 저하된 학습 능력에 대하여 유의성 있는 회복을 나타냈다.

감사의 글

본 연구는 교육인적자원부 지원 지방대학육성사업의 일환으로 수행된 우석대학교 한방재활연구사업 관련 연구비로 수행되었기에 감사드린다.

참고문헌

1. 정남운외 2인: 알코올중독, 화지사, 서울, p29, 2000.
2. 이기찬외 2인: 청소년의 흡연 및 음주에 관한 연구, 소아과학회지, p 307, 1997.
3. 경난호: 음주와 질환, 교통의학, 13(2): 95-98, 1987.
4. 金永勳: 晴崗醫鑑, 成輔社, p245, 1984.
5. 陳師文 外: 太平惠民和劑局方, 麗江出版社, 서울, p653, 1980.
6. 金永勳: 晴崗醫鑑, 成輔社, p210, 1984.
7. 김성호, 이상룡: 淸肝逍遙散의 항스트레스 효과에 대한 실험적 연구, 동의신경정신과학회지, 6(1):61-70, 1995.
8. 강석봉: 加減胃苓湯이 Gentamycin Sulfate 로誘發된 백서 腎損傷에 미치는 影響, 동서의학, 14(3):41-74, 1989.
9. Fujii, M., Ohmachi, T., Sagami, I. and Watanabe, M: Liver microsomal drug metabolism in ethanol-treated hamsters. Biochem. Pharmacol. 34, 3881-3884, 1985.
10. Reitman, S. and Frankel, S.: A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. Am. J. Clin. Pathol. 28. 5. 1957.
11. Ishizake, O. Learning behavior of rats on the water maze, Exp. Anim., 27(1):9-12, 1978.
12. 김상효: 동의신경정신과학, 행림출판사, 서울, p42, 277, 1980.
13. 黃義完: 心身症, 杏林出版社, 서울, pp24-29, 1985.
14. 황의완, 김지혁: 동의정신과학, 현대의학서적사, 서울, p54, 1987.
15. 方藥中: 實用中醫內科學, 上海科學技術社, 上海, pp19-20, 1986.
16. 宋鶯泳: 中醫病因病機學, 人民衛生出版社, 北京, p201, 1987.
17. 金完熙, 崔遠永: 臘附辨證論治, 成輔社, 서울, pp141-148, 1990.