

麝香이 생쥐의 腦損傷에 미치는 影響

李保英* 姜錫峯*

ABSTRACT

An effect of the Moschus were injected on the brain of mice.

Bo-Young Lee, Seok-Bong Kang

The studies were investigated in the coma time and the survival time induced by KCN, the duration of breathing after decapitation, the survival time following ligation of both common carotid arteries and the survival time after it is treated for normobaric hypoxia with a nitrogen gas, a carbon dioxide gas or a vacuum in mice.

The results were as follows :

1. In histotoxic anoxia, Moschus(0.4mg/kg, p.o.) demonstrated a protective effect on coma induced by a sublethal dose of KCN(1.8mg/kg, i.v.) in mice.
2. Mice subjected to a lethal dose of KCN(3.0mg/kg, i.v.) did not die by administration of Moschus.
3. Moschus was significantly extended the duration of breathing after decapitation in mice.
4. Moschus showed a significant extension of survival time in mice following ligation of both common carotid arteries.

* 慶山大學校 大學院 韓醫學科

** 慶山大學校 附屬韓方病原 腎系內科學教室

※ 본 논문은 1995년 9월 22일 대한한학회에 제출된 논문임.

5. In the normobaric hypoxia with a nitrogen gas, Moschus showed a significant extension of survival time in mice.
6. In the normobaric hypoxia with a carbon dioxide gas, Moschus showed a significant shortness of survival time in mice.
7. In the normobaric hypoxia with a vaccum, Moschus showed a significant extension of survival time in mice.

From the above results, it is suggested that Moschus demonstrated protective effects on the brain damages induced by cerebral anoxia.

I. 緒論

麝香은 神農本草經²⁷⁾에 처음 收載된 藥物로 通諸竅, 開經絡, 透肌骨의 效能을 지니고 있어 中風, 中氣, 中惡, 痰厥 等證에 先用되는 代表的인 開竅藥物이며, ^{9,23,33)} 臨床에서 中風昏倒·人事不省 等症에 救急蘇生의 目的으로 널리 活用하고 있다.^{5,9,10,23,24,37,44)}

芳香性藥物로 性味が 辛溫無毒하고 주로 心·脾·肝經에 歸經하는^{5,6,8-10,12,23,24,35-37,44)} 麝香은 鹿科(사슴과 ; Cervidae)에 속한 脊椎動物인 사향노루의 수컷의 臍부와 陰莖사이에 있는 腺囊, 즉 香囊에서 分泌하는 分泌物를 말린 것으로 ^{5-10,23,24,37,44)} 開竅通閉의 性能이 매우 優秀하여 神志昏迷의 症狀을 다스리는 要藥으로 흔히 開竅作用을 가지는 方劑 중에 配合되어 있는 것을 볼 수 있으며,⁵⁾ 現代臨床에서는 주로 中樞神經系統, 呼吸中樞, 血管運動中樞, 心臟 등을 興奮시키므로 各種 熱病神昏·中風神昏 등의 病症에 應用하고 있다.^{5,8-10,23,44)}

腦損傷으로 부터 나타나는 代表的인 疾患의 하나인 中風의 主要症狀은 意識障礙·運動麻痺

· 言語障礙 등으로,^{1,14,16)} 그 原因은 風, 火, 濕痰 및 虛 등이 爲主가 되고, ^{14-16,20,21)} 이에 대한 治法은 疏風, 清熱瀉火, 理氣祛痰 및 補虛를 基本으로 하며, ^{13,19,21)} 특히 中風初期에 開竅의 目的으로 麝香을 活用하고 있다.^{5,8,10,23,24,37,44)}

腦損傷에 대한 實驗的 研究은 金¹⁷⁾이 實驗的 完全虛血을 일으킨 흰쥐 腦組織의 Na^+-K^+ ATPase 活性度의 經時的 變化와 Thiopental의 影響에 대하여 報告한 바 있었으며, 李²²⁾가 低酸素 狀態에서의 家兔 腦組織 切片에서 細胞機能에 미치는 Dexamethasone의 效果에 대하여 報告하였으며, 柳¹⁸⁾가 星香正氣散이 흰쥐의 腦損傷에 미치는 影響에 대해서 報告하였다.

이에 著者는 麝香을 應用한 實驗的 研究에 있어서 腦損傷에 대한 多少의 效果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗

1. 材料

1) 材料 및 檢液의 調製

本 實驗에 使用한 材料는 大田大學校 附屬韓方病院에서 大韓輸出入公司로 부터 購入한 것을 使用하였고, 檢液의 調製는 1% CMC (Carbomethyl Celluoues) 溶液에 麝香 (Moschus)을 各 濃度別(Sample I ; 0.4mg/kg, Sample II ; 2.0mg/kg, Sample III ; 10.0mg/kg)로 混合시켜 使用하였다.

2) 動物

體重 20g內外 ICR系 생쥐 암수 구별없이 室溫에 適應시킨 후 本 實驗에 使用하였다.

2. 方法

1) KCN 誘發 昏睡時間

實驗群은 생쥐 10마리를 充當하여 1% CMC 溶液에 麝香 0.4mg/kg, 2mg/kg 및 10mg/kg을 混合시켜 經口投與하고 30分 後 對照群과 함께 非致死量의 KCN 1.8ml/kg을 尾靜脈에 注射하여, 正向反射가 消失한 후 부터 恢復할 때 까지의 時間을 測定하여 昏睡時間(秒)으로 하였다.

2) KCN 誘發 生存時間

實驗群은 생쥐 10마리를 充當하여 1% CMC 溶液에 麝香 0.4mg/kg, 2mg/kg 및 10mg/kg을 混合시켜 經口投與하고 30分 後 對照群과 함께 致死量의 KCN 3ml/kg을 尾靜脈에 注射하고, 注射 直後부터 呼吸停止할 때 까지의 時間을 生存時間(秒)으로 하였다.

3) 斷頭後 呼吸時間

實驗群은 생쥐 10마리를 充當하여 1% CMC

溶液에 麝香 0.4mg/kg, 2mg/kg 및 10mg/kg을 混合시켜 經口投與하고 30分 後 對照群과 함께 생쥐를 斷頭한 直後부터 呼吸이 停止될 때 까지의 時間을 測定하였다.

4) 頸動脈 結紮後 生存時間

實驗群은 생쥐 10마리를 充當하여 1% CMC 溶液에 麝香 0.4mg/kg, 2mg/kg 및 10mg/kg을 混合시켜 經口投與하고 30分 후 對照群과 함께 생쥐를 pentobarbital sodium 30mg/kg으로 癱醉시킨 뒤, 兩側 頸動脈을 結紮한 直後 부터 死亡할 때 까지의 時間을 測定하였다.

5) 常壓性 無酸素 負荷時(N₂)의 生存時間

實驗群은 생쥐 10마리를 充當하여 1% CMC 溶液에 麝香 0.4mg/kg, 2mg/kg 및 10mg/kg을 混合시켜 經口投與하고 30分 後 對照群과 함께 內容積 1,000ml의 廣口瓶(廣口瓶)에 窒素를 2.6kg/cm²으로 통과시키면서 생쥐를 병에 집어 넣을 때부터 呼吸停止에 이르기 까지의 時間을 測定하였다.

7) 減壓性 無酸素 負荷時의 生存時間

實驗群은 생쥐 10마리를 充當하여 1% CMC 溶液에 麝香 0.4mg/kg, 2mg/kg 및 10mg/kg을 混合시켜 經口投與하고 30分 後 對照群과 함께 內容積 1,000ml의 廣口瓶(廣口瓶)에 생쥐를 넣고 60mmHg로 減壓을 始作할 때 부터 呼吸停止에 이르기까지의 時間을 測定하였다.

III. 實驗成績

1. KCN 誘發 昏睡時間에 미치는 影響

KCN 1.8mg/kg을 꼬리정맥에 投與 時 對照群은 38.9 ± 2.6초, Sample I은 31.2 ± 2.5초, Sample II는 6.9 ± 3.4초, Sample III는 4.2 ± 2.1초로 檢液 0.4mg/kg 以上 投與時 濃度 依存的으로 昏睡時間이 對照群에 비해 有意性 있게 短縮되었다.(Table I, Fig. 1)

2. KCN 誘發 生存時間에 미치는 影響

KCN 3.0mg/kg을 꼬리정맥에 投與 時 對照群은 47.0 ± 3.9초 후에 死亡하였으나, 檢液을 投與하였을 때는 생쥐가 死亡하지 않았기 때문에 正向反射가 恢復할때 까지의 時間을 測定하였다. Sample I은 120.3 ± 9.8초, Sample II는 82.1 ± 4.7초, Sample III는 62.7 ± 5.4초로 檢液 0.4mg/kg 以上 投與時 濃度 依存的으로 正向反射 恢復時間이 短縮되었다.(Table II, Fig. 2)

3. 斷頭後 呼吸時間에 미치는 影響

생쥐를 斷頭한 후 呼吸時間을 測定한 結果, 對照群은 31.6 ± 2.0초, Sample I은 39.1 ± 1.5초, Sample II는 39.0 ± 1.4초, Sample III는 39.8 ± 1.4초로 檢液 0.4mg/kg 以上の 濃度에서 呼吸時間이 對照群에 비해 有意性 있게 延長되었다.(Table III, Fig. 3)

4. 頸動脈 結札後 生存時間에 미치는 影響

생쥐의 兩側 頸動脈을 結札하고 生存時間을 測定한 結果, 對照群은 132.8 ± 5.2초, Sample I은 149.3 ± 3.4초, Sample II는 163.2 ± 5.7

초, Sample III는 178.5 ± 6.7초로 檢液 0.4mg/kg 以上の 濃度에서 濃度依存的으로 生存時間이 對照群에 비해 有意性 있게 增加되었다.(Table IV, Fig. 4)

5. 常壓性 無酸素 負荷時(N₂)의 生存時間에 미치는 影響

窒素가스로 常壓性 無酸素 狀態를 만든 容器에 생쥐를 넣고 生存時間을 測定한 結果, 對照群은 24.1 ± 1.5초, Sample I은 36.1 ± 2.2초, Sample II는 41.0 ± 2.4초, Sample III는 39. ± 2.6초로 檢液 0.4mg/kg 以上の 濃度에서 生存時間이 對照群에 비해 有意性 있게 增加되었다.(Table V, Fig. 5)

6. 常壓性 無酸素 負荷時(CO₂)의 生存時間에 미치는 影響

二酸化炭素가스로 常壓性 無酸素 狀態를 만든 容器에 생쥐를 넣고 生存時間을 測定한 結果, 對照群은 56.9 ± 2.4초, Sample I은 48.1 ± 1.9초, Sample II는 44.4 ± 2.4초, Sample III는 41.5 ± 1.9초로 檢液 0.4mg/kg 以上の 濃度에서 濃度依存的으로 生存時間이 對照群에 비해 有意性 있게 增加되었다.(Table VI, Fig. 6)

7. 減壓性 無酸素 負荷時의 生存時間에 미치는 影響

減壓하여 無酸素狀態를 만든 容器에 생쥐를 넣고 生存時間을 測定한 結果, 對照群은 145.3 ± 8.8초, Sample I은 177.1 ± 11초, Sample II는 203.1 ± 11초, Sample III는 191.3 ± 8.0

초로 檢液 0.4mg/kg 以上の 濃度에서 生存時間이 對照群에 비해 有意性 있게 增加되었다.(Table VII, Fig. 7)

Table I. The duration of KCN-induced(1.8mg/kg i.v.) coma 30 min. after oral administration of Moschus in mice

Drug	Dose(mg/kg, p.o)	Duration of coma(sec.)
control	-	38.9 ± 2.6
Sample I	0.4	31.2 ± 2.5*
Sample II	2.0	6.9 ± 3.4**
Sample III	10.0	4.2 ± 2.1**

* : Significantly different from the control group.(* ; P < 0.05, ** ; P < 0.001)

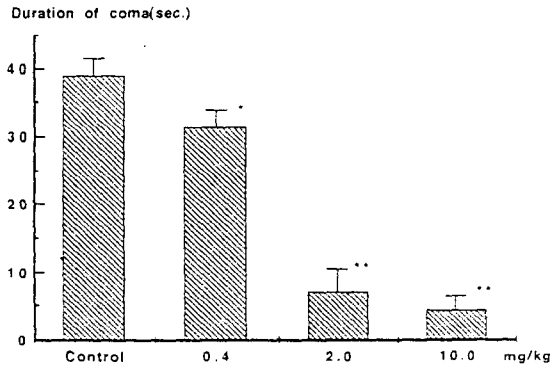


Fig. 1. The duration of KCN-induced coma(1.8 mg/kg i.v.)
* : P<0.05, ** : P<0.01

Table II. The duration of KCN-induced(3.0mg/kg i.v.) coma and survival time 30 min. after oral administration of Moschus in mice

Drug	Dose(mg/kg, p.o)	Duration of coma(sec.)
control	-	47.0 ± 3.9*
Sample I	0.4	120.3 ± 9.8
Sample II	2.0	82.1 ± 4.7
Sample III	10.0	62.7 ± 5.4

* : Survival time.

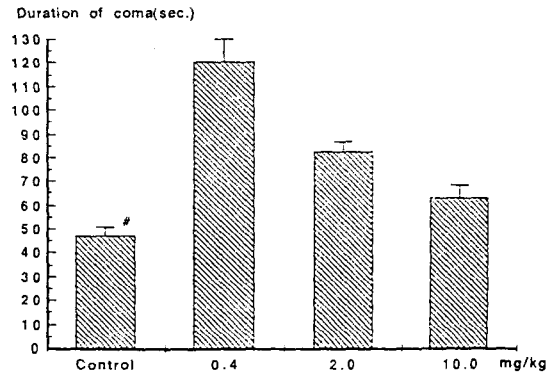


Fig. 2. The duration of KCN-induced coma(3.0 mg/kg)
#; survival time

Table III. The duration of breathing after decapitation of mice 30 min. after oral administration of Moschus

Drug	Dose(mg/kg, p.o)	Duration of coma(sec.)
control	-	31.6 ± 2.0
Sample I	0.4	39.1 ± 1.5*
Sample II	2.0	39.0 ± 1.4*
Sample III	10.0	39.8 ± 1.4*

* : Significantly different from the control group.(P < 0.01)

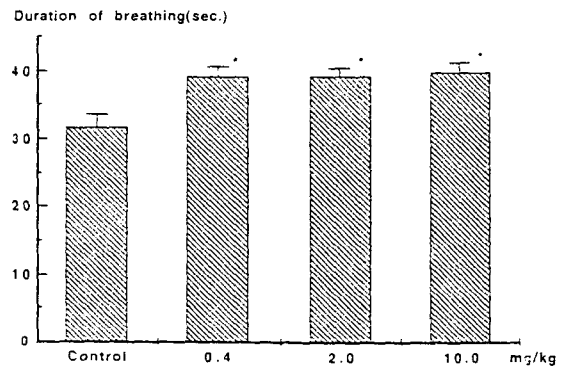


Fig. 3. The duration of breathing after decapitation.
* : P<0.01

Table IV. Survival time in mice following ligation of both common carotid arteries 30 min. after oral administration of Moschus.

Drug	Dose(mg/kg, p.o)	Duration of coma(sec.)
control	-	132.8 ± 5.2
Sample I	0.4	149.3 ± 3.4*
Sample II	2.0	163.2 ± 5.7**
Sample III	10.0	178.5 ± 6.7**

* : Significantly different from the control group. (* ; P <0.05, ** ; P < 0.01)

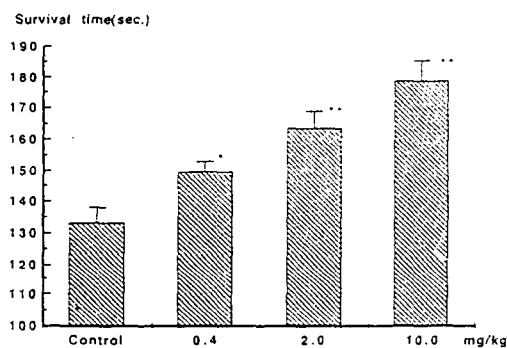


Fig.4. The survival time in mice following ligation of both common carotid arteries.
*: P<0.05, **: P<0.01

Table V. Effects of Moschus on survival time ICR mice subjected to normobaric hypoxia(N2 gas)

Drug	Dose(mg/kg, p.o)	Duration of coma(sec.)
control	-	24.1 ± 1.5
Sample I	0.4	36.1 ± 2.2*
Sample II	2.0	41.0 ± 2.4*
Sample III	10.0	39.5 ± 2.6*

Drugs were administered 30 min. before mice were exposed to nitrogen gas(2.6kgf/cm2)

* : Significantly different from the control group. (P <0.001)

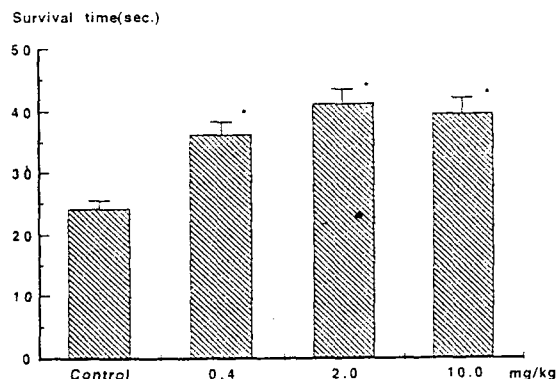


Fig.5. The survival time in mice subjected to normobaric hypoxia. (N₂ gas)
P<0.001

Table VI. Effects of Moschus on survival time ICR mice subjected to normobaric hypoxia(CO2 gas)

Drug	Dose(mg/kg, p.o)	Survival coma(sec.)
control	-	56.9 ± 2.4
Sample I	0.4	48.1 ± 1.9*
Sample II	2.0	44.4 ± 2.4*
Sample III	10.0	41.5 ± 1.9*

Drugs were administered 30 min. before mice were exposed to CO2 gas(0.5kgf/cm2)

* : Significantly different from the control group. (P < 0.01)

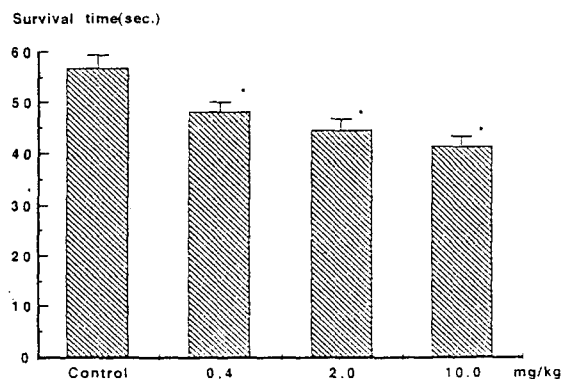


Fig.6. The survival time in mice subjected to normobaric hypoxia. (CO₂ gas)
*: P<0.01

Table VII. Effects of Moschus on survival time ICR subjected to normobaric hypoxia

Drug	Dose(mg/kg, p.o)	Survival coma(sec.)
control	-	145.3 ± 8.8
Sample I	0.4	177.1 ± 11*
Sample II	2.0	203.1 ± 11***
Sample III	10.0	191.3 ± 8.0**

Drugs were administered 30 min. before mice were exposed to vacuum(60mmHg)

* : Significantly different from the control group. (* ; P < 0.05, ** ; P < 0.01, *** ; P < 0.001)

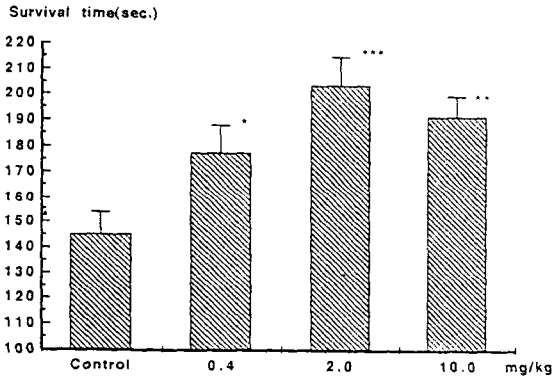


Fig.7. The survival time in mice subjected to normobaric hypoxia. (60 mmHg vacuum)
* : P<0.05. ** : P<0.01. *** : P<0.001

IV. 考察

麝香은 神農本草經²⁷⁾에 “味辛溫 主關惡氣 殺鬼精物 溫虐 蠱毒 去三蟲 久服除邪 不夢寤 壓寐”라고 처음 收載된 藥物로 通諸竅, 開經絡, 透肌骨의 效能으로 中風, 中氣, 中惡, 痰厥 等證에 先用되는 代表的인 開竅藥物이며,^{9,23,33)} 臨床에서 中風昏倒·人事不省 등의 意識障礙를 主症으로 하는 疾患에 救急藥으로 널리 活用하고 있다.^{5,9,10,23,24,37,44)}

腦損傷의 代表的 疾患의 하나인 中風의 原因

에 대하여 內徑 이후 歷代醫家들의 主張이 多樣 하지만 대체로 風,²⁵⁾ 火,³¹⁾ 濕痰³⁸⁾ 및 虛³²⁾의 四大原因으로 要約되고, 分類學的인 面에서 中風은 中經絡과 中臟腑로 나누며 中經絡은 神志의 變化가 없는 輕證으로 보며 中臟腑는 神志가 밝지 않은 重證으로 에는 脫症과 閉症으로 區分하여^{2,26)} 閉症에 대한 治法으로 辛涼開竅, 辛溫開竅, 攻邪開竅 등의 治法이 使用되었다.^{26,30,34,35)} 이에 中風初期의 心竅가 閉塞되어 神昏한 境遇에 開竅通經絡으로 閉塞된 氣를 다스릴 수 있다고 볼 수 있다.

따라서 麝香은 中風急性期の 氣機閉塞을 調節하여 閉塞된 氣를 疏通시킴으로써 腦損傷으로 인하여 나타나는 症狀에 應用할 수 있다.

이러한 腦損傷의 病態生理學的 機轉에 대하여, 斷頭(decapitation)로 虛血을 일으킨 動物의 腦에서는 Na⁺ - K⁺ ATPase 活性도가 減少⁷¹⁾하여 細胞膜의 破壞를 일으킨다고 하였는데,^{53,59,60,66,67)} 이러한 減少原因으로 Goldberg 등^{59,60)}은 腦細胞 代謝 및 代謝障 碍로 보아, 頸椎의 목을 切斷하고 난 후 30초만 지나도 腦組織內의 phosphocreatine과 葡萄糖이 거의 消失되고 ATP는 50%정도로 減少하며 1~2分內에 完全 消失된다.⁶⁶⁾ 이런 狀態에서 phospholipid 分解는 빨라지고⁵³⁾ 遊離脂肪酸이 增加되지만, 合成은 되지 않으므로⁶⁷⁾ 細胞膜 破壞를 일으킨다고 報告^{53,59,60,66,67)}하였고, Chan 등^{54,55)}은 이때 急激히 蓄積되는 遊離脂肪酸 자체가 Na⁺ - k⁺ ATPase 活性도를 低下 시킨다고 主張하였고, Kalimo⁶²⁾는 Lactic acidosis가 細胞膜 破壞에 重要的 因子가 된다고 하였다.

또한 Nemoto⁶⁴⁾는 虛血 狀態에 빠진 腦細胞

에 Cyclic AMP가 증가한다는 점에 着眼하여 catecholamine-induced hypermetabolism, 鹽基性 葡萄糖 消耗 增加 및 이로 인해 일어나는 脂肪分解의 活性化가 細胞膜 破壞에 重要한 役割을 한다고 하였고, 그 외 Demopoulos, Flamm 등^{56,57)}은 低酸素狀態에서 mitochondria로부터 分泌되는 free radical에 의해서 細胞膜을 위시한 細胞內 各種 構造物(organelles)들의 膜脂質(membrane lipid)의 變性を 招來한다고 主張하였다.

素問·調經論²⁵⁾에 “血之與氣并走於上 側爲大厥”이라 하였듯이 肝陰이 暴張하고 陽升風動하고 氣血이 上逆하며 挾痰挾火하여 위로 心竅를 막아버림으로써 갑자기 精神을 잃고 쓰러져서 人事不省하게 되는 것이라 하였고,³⁾ 直指方²⁸⁾에 “氣者血之師也, 氣行側血行, 氣止側血止”라 하여 血液의 循行은 반드시 氣의 推動作用에 의하여 이루어지는데, 만일 氣의 機能이 失調되어 氣滯하거나 氣逆하게 되면 반드시 血行이 順調롭지 못하게 된다 하였다.³⁾ 그러므로 中風初期에 氣血이 上逆하여 中風의 原因이 되는 痰·火가 心竅閉塞을 誘發하면 이는 血滯의 狀態로 發展하여 腦血流障礙를 誘發하므로 腦虛血 狀態를 일으키는 것으로 생각된다.

韓醫學에서 開竅라 함은 開閉, 開竅通神, 宣竅, 醒腦, 醒神과 같은 意味로 使用되고 있는데, 病邪가 心竅를 閉塞하여 氣逆의 證候를 일으킨 것을 開竅藥物을 써서 神志를 清醒케 하므로써 氣를 暢利 平順케 하여 正常狀態로 恢復시킴을 意味하고, 實際臨床에서는 清熱開竅, 化痰開竅, 逐寒開竅 등으로 나누어서 治療하고 있다.⁴⁾

이와같은 觀點에서 腦虛血로 인한 腦損傷에

韓醫學의 治療方法인 開竅法으로 氣를 다스리는 것이 于先이라고 생각된다.

本 研究에서는 中風初期의 救急蘇生の 目的으로 使用되고 있는 麝香의 臨床의 效能을 實驗的으로 證明하고자 數種의 低·無酸素性 腦障害 모델과 虛血性 腦障害 모델에 대한 保護作用을 檢討하였다.

非致死量의 KCN(1.8mg/kg, i.v.)에 의해 誘發시킨 생쥐의 昏睡時間에 대한 作用을 經時的으로 檢討한 結果, 麝香 0.4mg/kg 이상 投與時 用量依存的으로 對照群에 비하여 顯著한 昏睡時間의 短縮作用이 있었으며, 致死量의 KCN(3.0mg/kg, i.v.)주사후 對照群의 生存時間은 약 47초인데 비하여, 麝香 0.4mg/kg 이상 投與時 전혀 死亡하지 않았고 正向反射의 恢復時間을 用量依存的으로 短縮시키는 強力한 作用을 가지고 있었다.

KCN은 細胞內 絲粒體의 cytochrome oxidase의 活性을 抑制하고 電子傳達系에서의 酵素利用을 制限하여 高에너지 磷酸化合物을 枯渴시킴으로써 細胞 毒性을 發顯 한다고 報告^{41,47,51,52,58,70)} 되었다. 또한 KCN으로 誘發된 低酸素 時 腦機能 障礙를 促進하는 要因으로는 嫌氣的 解糖系의 亢進에 起因된 乳酸 등의 酸性代謝物의 蓄積(組織 acidosis), 循環 衝擊에 의한 中毒性의 腦虛血 등을 들 수 있으며, 원쥐에서는 KCN 低酸素 時에 腦細胞의 絲粒體의 膨化도 惹起된다는 報告⁴⁸⁾도 있다. 本 結果로 미루어 볼때 麝香이 腦血流量增加에 起因한 腦虛血 狀態의 改善, 乳酸 및 遊離脂肪酸의 排除 등을 통하여 KCN으로 誘發된 低酸素 時 腦機能의 恢復作用은 柳¹⁸⁾의 星香正氣散이 腦機能

에 대한 恢復作用보다 더욱 有效하다고 생각된다.

또한, 斷頭로 腦虛血을 일으킨 후 呼吸時間에 미치는 效果에 있어서는 麝香 0.4mg/kg 이상 投與時 對照群에 비하여 有意한 呼吸時間의 延長效果를 보였으며, 생쥐의 兩側 頸動脈 結紮 후의 生存時間에 미치는 麝香의 效果도 역시 0.4mg/kg 이상 投與時 對照群에 비하여 有意한 生存時間 延長效果를 나타내었다. 이것은 續命湯이 생쥐에 있어서 人工呼吸 停止後에 腦波 消失時間을 用量 依存的으로 延長시키며, 특히 循環器 系統에 있어서 全身血壓의 低下를 抑制시켜서 心拍數의 減少에 대한 保護作用을 나타낸 것⁴⁸⁾과 생쥐 斷頭時의 腦低酸素 時 glucose 單獨 前處理에 의하여 保護된다는 報告⁶¹⁾로부터 完全 虛血性 腦에서의 腦機能 保護作用에는 血流改善作用 以外の 要因이 關여하는 것으로 推定된다.

動物의 自發的인 呼吸에 依存한 低酸素血症인 低酸素 負荷 모델에서는 心機能의 抑制, 全身痙攣, 痙攣의 發顯에 의한 氣道閉塞 등이 惹起되어 腦保護機能을 가지는 藥物에서도 心機能, 痙攣 등의 改善作用이 弱한 경우에는 生存時間을 延長하지 못한다는 報告⁴⁰⁾에 미루어 보아 低酸素 負荷 모델에 影響을 미치는 要因으로서 痙攣의 有無가 重要하다고 推定되며 이는 腦의 低·無酸素 時 腦循環 障害 治療劑로 개발된 flunarizine의 藥效檢索에 대한 報告⁴⁹⁾와 關聯이 있는 것으로 생각된다.

한편, 窒素가스에 의한 常壓性 低酸素 負荷時에 麝香은 0.4mg/kg 이상 投與時 對照群에 비하여 生存時間이 有意性 있게 增加되었으나, 二酸化炭素가스에 의한 常壓性 低酸素 負荷時에

는 麝香 0.4mg/kg 이상 投與時 用量依存的으로 生存時間이 오히려 短縮되었다.

呼吸은 血液中の CO₂의 分壓, O₂의 分壓, 血液의 pH 및 溫度에 따라 影響을 받으며 특히 CO₂의 影響을 많이 받게 되는데, CO₂의 分壓이 增加되면 呼吸中樞 및 頸動脈의 化學受容體를 刺戟하여 呼吸을 興奮시켜 呼吸이 깊어지며, 呼吸數가 增加된다. 이것이 심해지면 오히려 呼吸이 얕아지며 換氣能力이 低下되어 呼吸困難을 일으키는 것이라 알려져 있다.¹¹⁾ 本 實驗에서 麝香을 投與하고 CO₂를 이용하여 無酸素 狀態를 만들었을 때, 生存時間이 短縮되었다는 것은 麝香의 呼吸興奮作用이 呼吸中樞 및 頸動脈의 化學受容體를 刺戟하여 나타나는 것이라 推定된다.

減壓에 의한 低酸素 負荷時에는 麝香 0.4mg/kg 이상 投與時 生存時間이 有意性 있게 增加되었다.

數種의 低酸素性 腦障害 모델을 이용하여 檢討한 結果, 麝香은 腦機能 保護作用을 가지고 있는 것으로 생각되나, 이의 作用機轉이 ifenprodil⁴²⁾과 같은 藥物처럼 椎骨-腦低動脈系의 血流量을 增加시켜 腦機能 保護作用을 하는지는 追後 더 연구가 進行 되어야 할 것이다.

以上の 實驗研究를 통하여 臨床에서 中風の 救急藥으로 頻用된 麝香은 腦虛血로 인한 腦損傷에 대하여 有意性 있는 效能을 나타내었으며 麝香의 開竅의 效能은 腦의 血流을 改善하는 意味로 생각되어진다.

V. 結 論

KCN 誘發 昏睡時間과 生存時間, 斷頭 後 呼吸時間, 頸動脈 結札 後 生存時間, 常壓性 無酸素(窒素·二酸化炭素)負荷時 生存時間, 減壓性 無酸素 負荷時 生存時間 등을 實驗한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 非致死量의 KCN(1.8mg/kg, i.v.)을 생쥐에 注射한 후 昏睡時間에 미치는 麝香의 效果는 實驗群에서 用量依存的으로 對照群에 비하여 昏睡時間이 有意性 있게 短縮되었다.
2. 致死量의 KCN(3.0mg/kg, i.v.)을 注射한 후 對照群의 生存時間은 47초 이었으나, 實驗群에서는 전혀 死亡하지 않고 用量依存的으로 正向反射 恢復時間이 短縮되었다.
3. 斷頭 後 呼吸時間에 미치는 影響은 實驗群에서 對照群에 비하여 呼吸時間이 有意性 있게 延長되었다.
4. 兩側 總頸動脈 結札 후의 生存時間에 미치는 效果는 實驗群에서 對照群에 비하여 有意性 있게 生存時間이 延長되었다.
5. N₂가스에 의한 常壓性 無酸素 負荷時의 生存時間에 미치는 影響은 實驗群에서 對照群에 비하여 有意性 있게 生存時間이 延長되었다.
6. CO₂가스에 의한 常壓性 無酸素 負荷時의 生存時間에 미치는 影響은 實驗群에서, 用量依存的으로 對照群에 비하여 有意性 있게 生

存時間이 短縮되었다.

7. 減壓에 의한 無酸素 負荷時의 生存時間에 미치는 影響은 實驗群에서 對照群에 비하여 有意性 있게 生存時間이 延長되었다.

以上の 結果로 麝香은 생쥐의 腦機能 損傷에 대하여 保護作用을 가지고 있어 臨床에서 中風 初期의 救急藥으로 開竅시킬 目的으로 活用할 수 있다고 생각된다.

參考文獻

1. 具本泓 外 : 東醫心系內科學, 書苑堂, 서울, p.213, 238, 243, 1987.
2. 具本泓 外 : 東醫內科學, 書苑堂, 서울, pp.193~198, 1985.
3. 金完熙 外 : 臟腑辨證論治, 成輔社, 서울, p.61, 193, 371, 1985.
4. 金賢濟 外 : 韓醫學辭典, 成輔社, 서울, p.348, 1991.
5. 辛民教 : 原色臨床本草學, 南山堂, 서울, pp.406~408, 1986.
6. 辛民教 外 : 國譯鄉藥集成方(下), 永林社, 서울, p.1719, 1720, 1909, 1910, 1989.
7. 申載鏞 : 方藥合編解說, 成輔社, 서울, pp.607~608, 1998.
8. 陸昌洙 : 韓國本草學, 癸丑文化社, 서울, p.403, 1981.
9. 李尙仁 : 本草學, 修書院, 서울, pp.417~419, 1981.

10. 李尙仁 外 : 漢藥臨床應用, 成輔社, 서울, pp.470~472, 1982.
11. 朱王基 外 : 東醫寶鑑, 大星文化社, 서울, pp.111~112, 1981.
13. 權寧哲·李京變 : 疏風湯 및 加味疏風湯이 高指血症에 미치는 影響, 慶熙漢醫大論文集, 5:269~279, 1982.
14. 김상현 : 뇌졸중의 증상과 예후, 대한의학 협회지, 20:1037·1042, 1977.
15. 金永錫 : 中風의 病因病理에 關한 文獻의 考察, 東洋醫學, 7:42·54, 1981.
16. 金定濟 : 中風證의 病理的 考察, 東洋醫學, 4:33·38, 1978.
17. 김주명 : 실험적 완전 허혈을 일으킨 흰쥐 뇌조직의 $Na^+ - K^+$ ATPase 활성도의 경시적 변화와 Thiopental의 영향, 중앙대학교 대학원 의학박사 학위논문, 1983.
18. 柳鐘三 : 星香正氣散이 흰쥐의 腦損傷에 미치는 影響, 大田大學校 大學院 韓醫學碩士學位論文, 1992.
19. 朴鐘榮·李京變 : 祛風續命湯이 脂質代謝에 미치는 影響, 慶熙漢醫大論文集, 5:131·146, 1982.
21. 李京變·具本泓 : 竹瀝湯, 加味竹瀝湯이 高血壓 및 血糖에 미치는 影響, 慶熙漢醫大論文集, 3:91·108, 1980.
22. 이태의 : 저산소 상태에서의 가토 뇌조직 절편에서 세포기능에 미치는 Dexamethasone의 효과, 부산대학교 대학원 의학석사 학위논문, 1987.
23. 江蘇新醫學院 編 : 中藥大辭典, 上海科學技術出版社, 上海, pp.2740·2743, 1972.
24. 國際韓醫學學生會 編 : 東洋醫學叢書 卷八, 一中社, 서울, pp.286·287, 1990.
25. 馬元臺·張隱庵 : 黃帝內經素問靈樞合編, 臺聯國風出版社, 臺北, (素問) p.291, (靈樞) p.199, 435, 445, 1973.
26. 方藥中 外 : 實用中醫內科學, 上海科學技術出版社, 上海, pp.414·424, 1986.
27. 孫星衍·孫馬翼 輯 : 神農本草經, 山西科學技術出版社, 山西, p.44, 1991.
28. 楊士瀛 : 仁濟直指方(中國醫學大系 12), 驪江出版社, 서울, p.744-9, 1988.
29. 嚴用和 : 濟生方(醫部全錄 VI), 成輔社, 서울, p.16, 1976.
30. 吳謙 外 : 醫宗金鑑(卷4), 大中國圖書公司, 臺北, pp.74·83, 1984.
31. 劉完素 : 劉河間三大書, 成輔社, 서울 p.281, 282, 323, 1976.
32. 李東垣 : 東垣十種醫書, 大星文化社, 서울, p.636, 1983.
33. 李時珍 : 本草綱目(下), 人民衛生出版社, 北京, pp.2867·2871, 1982.
34. 李用粹 : 證治彙補, 族風出版社, 臺北, pp. 1·18, 1976.
35. 李中梓 : 醫宗必讀, 書苑堂, 서울, p.48, 153, 1977.
36. 張隱庵·葉天士·陳修園 : 本草三家合註, 成輔社, 서울, p.93, 1981.
37. 正豐藝術印刷有限公司 : 中草藥臨床指引, 立得出版社, 臺北, pp.194·195, 1972
38. 方廣 : 丹溪心法附餘(上), 大星文化社, 서울, p.67, 1982.
39. 堀信顯 外 : Suloctidil の腦 Hypoxia 保護

- 作用, 日薬理誌, 76:655・665, 1980.
40. 今泉 茂樹 外 : 脳神経, 38:135, 1982.
41. 西廣吉 外 : Suloctidil の脳機能保護作用, 日薬理誌, 82:37・444, 1983.
42. 水澤英甫 外 : Ifenprodil の薬理作用(特に生体位心臓および血管系に 對する 作用), 日薬理誌, 71:597・608, 1975.
43. 新富敬一 外 : Nicergoline に關する薬理學的研究(第1報) 低酸素性脳障害に 對する保護作用, 日薬理誌, 87:445~456, 1986.
44. 陣存仁 : 圖說漢方醫藥大事典, 東京, pp.56, 58, 59, 1982.
45. 泉 律好 外 : Sufoxazine(Y-8894) の薬理學的研究 (第2報) 抗アノキシア作用, 日薬理誌, 86:323~328, 1985.
46. 清水 貞廣 外 : 基礎と臨床, 14:2437, 1980.
47. 會根 男史 : 生體の科學, 35:588, 1984.
48. 後藤 和安 外 : TJ-8007(シムラ續命湯) の薬理學的研究(第1報) 低酸素性脳障害保護作用, 日薬理誌, 89:355~363, 1987.
49. Karasawa, A., Kumada, Y., Yamada, K., Shuto, K. and Nakamizo, N. : Protective Effect Of Flunarizine Against Cerebral Hypoxia-Anoxia In Mice And Rats, J.Pharm.Dyn., 5:295~300, 1982.
50. Yasuda, H. et al. : Arch.Int.Pharmacodyn. Ther., 223:136, 1978.
51. Ashton, D., Van Reempts, J. and Wauquier, A. : Arch.Int.Pharmacodyn. Ther., 254:194~196, 1981.
52. Ballantyne, B., Boardman, S.P., Bright, J., Coffee, D.J., Webber, T.D. and Williams, P. : Br.J.Pharmacol. 44, 382, 1972.
53. Bazan, N.G. : Effects of ischemia and electroconvulsive shock on the free fatty acid pool in the brain, Biochem. BioPhys. Acta, 218:1~10, 1970.
54. Chan, P.H., Quan, S.C., Fishman, R.A. : Inhibition of rat brain ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$) - ATPase by polyunsaturated fatty acids, Trans, am soc Neurocham, 11:120, 1980.
55. Chan, P.H., Fishman, R.A. : Brain edema induction in cortical slice by polyunsaturated fatty acids, Science, 201:4350~4356, 1980.
56. Demopoulos, H.B., Flamm, E.X., Seligman, M.L., et al. : Antioxidant effects of barbiturates in model membranes undergoing free radical damage, Acta Neurol Scand 56(suppl 64), 150~151, 1977.
57. Flamm, E.S., Demopoulos, H.B., Seligman, M.L., et al. : Free Radicals schemia, Stroke, 9:445~447, 1978.
58. Gary, E. Isom, George, E. Burrows, and Jafmes, L. Way : Efect of Oxygen on the Antagonism of Cyanide Intoxication - Cytochrome Oxidase, in Vivo, Toxicol. and Appl. Pharmacol., 65:250~256, 1982.
59. Goldberg, N.D., Passonneau, J.V., and Lowry, O.H. : Effects of changes in brain metabolism on the levels of citric acid cycle intermediates, J. Biol. Chem. 241:3997~4003, 1966.
60. Goldberg, W.J., Dorman, R.V., Horrocks, L.A. : Effects of Cerebral ischemia on

- (Na⁺ - K⁺) - ATPase activity in rat brain, Trans Am Soc Neurochem 12:276, 1981.
61. Holowach-Thurston, J., Hauhart, R.E. and Jones, E.M. : *Pediatr. Res.*, 8:238, 1974.
62. Kalimo, H., Rehncrona, S., Soderfeldt, B. et al. : Brain lactic acidosis and ischemic cell damage : 2. Histopathology. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1:313~327, 1981.
63. McIlwain, h. and Bachelard, H.S. : Churchill Livingston, Edinburgh and London, 1971.
64. Nemoto, E.M., Kofke, W.A., Kessler, P., et al. : Studies on the pathogenesis of ischemic brain damage and the mechanism of its amelioration by thiopental, *Acta Neurol Scand* 56(suppl 64), 142~143, 1977.
65. Plum, F. : *Arch.Neurol.*, 29:359, 1973.
66. Pulsinelli, W.A., Levy, D.E., and Duffy, T.E. : Regional cerebral blood flow and glucose metabolism following transient forebrain ischemia, *Ann. Neurol.*, 11:499~509, 1982.
67. Rehncrona, S., Westerberg, E., Akesson, B., Siesjo, B.K. : Brain cortical fatty acids and phospholipids during and following complete and severe incomplete ischemia, *J Neurochem.* 38:84 ~93, 1982.
68. Rosner, I. et al. : *Arch.Int. Pharmacodyn. Ther.*, 194:375, 1971.
69. Schade, J.P. and McMenemy, W.H. : BlackWell Scientific Publications, Oxford, 1963.
70. Schubert, J. and Brill, W.a. : *J.Pharmacol. Exp.Ther.*, 162:352, 1968.
71. Schwartz, J.P., Mrsulja, B.B., Mrsulja, B.J., Passonneau J.V., Klatzo, I. : Alterations of cyclic nucleotide - related enzymes and ATPase during unilateral ischemia and recirculation in gerbil cerebral cortex, *J. Neurochem* 27:101~107, 1976.