

식약처 고시 9종 한약서에 수록된 뇌전증 치료 한약 처방의 네트워크 분석

김태환¹ · 김혜연² · 한주희² · 방미란³ · 장규태^{1,3} · 이진용⁴ · 김효인⁵ · 이동훈^{6,*} · 이선행^{1,2,*}

¹경희대학교 대학원 소아과학교실, ²경희대학교한방병원 한방소아과, ³강동경희대학교한방병원 한방소아과,
⁴한국한의학연구원, ⁵하버드 의과대학, 베스 이스라엘 디코니스 메디컬 센터, 외과학교실,
⁶가천대학교 한의과대학 본초약리학교실

Abstract

Network Analysis of Epilepsy Formulas from Ministry of Food and Drug Safety's 9 Herbal Manuscripts

Kim Tae Hwan¹ · Kim Hye Yeon² · Han Ju Hui² · Bang Mi Ran³ · Chang Gyu Tae^{1,3} ·

Lee Jin Yong⁴ · Kim Hyo In⁵ · Lee Donghun^{6,*} · Lee Sun Haeng^{1,2,*}

¹Department of Korean Pediatrics, Graduate School, Kyung Hee University

²Department of Korean Pediatrics, Kyung Hee University Medical Center

³Department of Korean Pediatrics, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, Kyung Hee University Hospital at Gangdong

⁴Korea Institute of Oriental Medicine

⁵Department of Surgery, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School

⁶Department of Herbal Pharmacology, College of Korean Medicine, Gachon University

Lee Donghun and Lee Sun Haeng are equally contributed to this paper as corresponding authors

Objectives

This study aimed to analyze herbal formulas for epilepsy recorded in nine herbal manuscripts regulated by the Ministry of Food and Drug Safety (MFDS). The goal was to identify the frequency and associations of the included herbs and to determine effective herbal combinations for epilepsy treatment.

Methods

The study analyzed formulas for epilepsy (癲癇) from nine herbal manuscripts regulated by the MFDS: 東醫寶鑑, 方藥合編, 鄉藥集成方, 景岳全書, 醫學入門, 濟衆新編, 廣濟秘笈, 東醫壽世保元, and 本草綱目. We examined the frequency of herbs, herb pairs, and their degree centrality within the network using Netminer 4.5.

Results

The analysis identified 143 different herbs across the 159 formulas. Frequently included herbs were 朱砂, 人蔘, 天南星, 麝香, 茯苓. The most common herb pairs included 朱砂 - 麝香, 茯苓 - 人蔘, 朱砂 - 天南星, 朱砂 - 人蔘, 朱砂 - 遠志, 半夏 - 天南星. Network analysis revealed four distinct clusters: Group 1 (tranquillizing by heavy settling and opening the orifices), Group 2 (dispelling phlegm and regulating qi), Group 3 (tonifying and tranquillizing), and Group 4 (pacifying the liver and extinguishing wind).

Conclusion

The herbal formulas for epilepsy in the nine MFDS-regulated manuscripts have antiepileptic effects through central nervous system sedation and neuroprotective actions.

Key words: Epilepsy, Herbal Medicine, Formula, Network Analysis, Traditional Korean Medicine

• Received: July 23, 2024 • Revised: August 12, 2024 • Accepted: August 15, 2024

*Corresponding Author1: Lee Sun Haeng

Department of Korean Pediatrics, College of Korean Medicine, Kyung Hee University,
26-6, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, Republic of Korea
TEL: +82-2-958-9167 / FAX: +82-2-958-9169 / E-mail: civil011@khu.ac.kr

*Corresponding Author2: Lee Donghun

Department of Herbal Pharmacology, College of Korean Medicine, Gachon University,
1342 Seongnamdaero, Sujeong-gu, Seongnam 13120, Gyeonggi-do, Republic of Korea
TEL: +82-31-750-5415 / FAX: +82-31-750-5415 / E-mail: dlee@gachon.ac.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

뇌전증은 뇌졸중, 치매와 함께 3대 주요 뇌신경질환으로, 반복적인 발작 (seizure)을 특징으로 한다. 발작은 대뇌의 비정상적인 과흥분 및 과동기화 전기 활동에 의해 발생하는 돌발적이고 일시적인 운동, 감각 또는 행동 변화 증상을 지칭하고, 역학적인 분류 상 뇌전증 (epilepsy)은 두 번 이상의 비유발 발작이 적어도 24시간 이상의 간격으로 재발할 때 정의된다¹⁾. 한국에서 뇌전증 환자의 사망 위험률은 일반인에 비해 2.25배 높게 나타났으며, 진단 시 연령이 낮을수록, 복용중인 항뇌전증약이 4개 이상일수록 사망 위험률이 높게 나타났다²⁾. 뇌전증의 치료에는 carbamazepine, lamotrigine, valproate 등의 항뇌전증약이 사용되지만¹⁾, 2가지 이상의 약물을 사용하여도 발작이 조절되지 않는 약물 난치성 뇌전증 (drug - resistant epilepsy)이 전체 뇌전증 환자의 약 30%를 차지한다³⁾. 뇌전증은 소아 시기 발생하는 가장 흔한 뇌신경질환 중 하나로, 적절한 시기에 소아 뇌전증이 치료되지 않으면 인지기능 저하, 뇌발달 지연, 뇌손상 등 비가역적인 손상으로 이어질 수 있기 때문에 새로운 치료 전략 개발이 절실히 요구된다.

뇌전증이 다중병리를 가지고 있음에도 불구하고, 기존 항뇌전증약은 단일성분 - 단일표적 작용에 기반하고 있다. 단독 요법으로 조절되지 않는 뇌전증 환자의 경우 병용 요법을 시행하고 있으나, 약물상호작용과 내성 등의 문제로 다중 병리를 동시에 조절하는 약물에 대한 수요가 높아지고 있다. 전통적으로 뇌전증에 사용되어 온 한약 처방은 다성분 - 다표적 조절을 통해 복합적인 병리기전을 동시에 다룰 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 유사한 사례로 약물 단독 요법으로 다중 병리를 조절하는 데 한계가 있었던 기능성 소화불량 (Functional dyspepsia, FD)의 치료에 한약 처방을 기반으로 개발된 모티리돈 (견우자, 현호색)이 FD의 1차 치료제로 사용되고 있다⁴⁾.

한의학에서 뇌전증은 병인에 따라 胎癇, 風癇, 驚癇, 食癇, 痰癇, 瘀血癇으로, 증후에 따라 陰癇, 陽癇, 오장 배속에 따라 肝癇, 心癇, 脾癇, 肺癇, 腎癇으로 분류하여 치료하고 있다⁵⁾. 뇌전증의 한의치료에 관한 국내 연구는 문헌적 고찰⁶⁾, 의과학적 고찰⁷⁾, 임상적 고찰^{8,9)}, 병인에 대한 고찰^{10,11)} 등과 증례 보고¹²⁻¹⁴⁾가 주를 이루고 있다. 한약은 곽향정기산, 운담탕, 양위탕, 삼출건비탕, 육군자탕 등이 주로 사용되었고, 침치료 혈위는 태충

(LR3), 합곡 (LI4), 백회 (GV20), 족삼리 (ST36), 소부 (HT8) 등이 주로 사용되었다⁶⁾.

본 연구는 식품의약품안전처 고시에서 규정한 9종의 한약서 (東醫寶鑑, 方藥合編, 鄉藥集成方, 景岳全書, 醫學入門, 濟衆新編, 廣濟秘笈, 東醫壽世保元, 本草綱目)에 수록된 뇌전증 치료 한약 처방을 분석하여 각 처방에 포함된 본초의 빈도와 연관성을 고찰하고자 한다. 이를 통해 뇌전증 치료 한약 처방의 주요 구성 본초를 파악하고, 뇌전증 치료에 있어 효과적인 본초 조합을 분석하는 것을 목표로 한다.

II. Method

1. 연구대상

본 연구에서는 식품의약품안전처 고시에서 규정한 9종의 한약서 (東醫寶鑑, 方藥合編, 鄉藥集成方, 景岳全書, 醫學入門, 濟衆新編, 廣濟秘笈, 東醫壽世保元, 本草綱目) 중 癲癇, 癇疾에 사용된 처방과 그 구성 본초를 대상으로 하였다.

- 1) 『東醫寶鑑』神門 癲癇, 小兒門 癲癇, 『方藥合編』癲癇, 小兒 癲癇, 『鄉藥集成方』風門, 小兒科, 『景岳全書』小兒則 癲癇, 癲狂, 『醫學入門』擇方 癲癇, 痰類 癇, 小兒 癇治, 用藥 癇證, 通用方 癇, 『濟衆新編』神門 癲癇, 小兒門 癲癇, 『廣濟秘笈』雜病 癲癇, 小兒胎癇, 警發, 傷食發, 小兒 癲癇이 분석에 활용되었다. 本草綱目은 본초서이기 때문에 본 연구에 적합하지 않아 제외되었고, 東醫壽世保元은 癲癇에 대해 저술하고 있지 않아 제외되었다.
- 2) 처방명 혹은 처방구성을 확인할 수 없는 경우 본 연구에서 제외되었다.
- 3) 처방의 구성 본초가 한국한의학연구원 한약자원 연구센터의 한약기원사전 상 대한민국약전 제12 개정 (KP12) 혹은 대한민국약전의외한약 (생약)규격집 (KHP)에 포함되어 있지 않으면 해당 본초를 제외하고 분석하였다. 처방의 구성 본초가 KP12 혹은 KHP에 포함된 본초의 이명인 경우 Table 1과 같이 수정해 분석에 포함시켰다.

- 4) 처방의 구성 본초에 포제 방법이 포함된 경우 (예시: 우담납성) 포제 방법을 제외한 본초명으로 분석하였다 (예시: 천남성).
- 5) 본 연구는 癲癇, 癩疾에 사용된 처방을 분석하고 효과적인 본초 조합을 도출하는 것이 목적이기 때문에, 單方은 본 연구에서 제외하였다.
- 6) 감초는 調和諸藥의 성격을 띠고 있어 기존 연구들¹⁵⁻¹⁷⁾과 같이 분석에서 제외하였다.
- 7) 같은 의서에서 동일한 처방이 중복되어 등장한 경우는 분석에서 중복 제외하였고, 다른 의서에서 동일한 처방이 재등장한 경우는 분석에 포함시켰다.

도 본초, 다빈도 본초 조합을 분석했고, 중심성 척도로 연결 중심성 (degree centrality)을 활용해 분석했다. 연결 중심성은 네트워크에서 특정 노드와 연결된 인접 노드의 개수를 반영하는 지표로 다른 본초와 함께 처방된 빈도가 높을수록 중요도가 높다고 평가하는 방법이다. 연결 중심성이 높은 본초일수록 네트워크 내에서 다른 본초와 많이 연결되어 있음을 의미한다¹⁸⁾. 연결 중심성의 계산에는 빈도수의 합 (sum of weight)을 기준으로 계산하였고, 소수점 아래 둘째 자리에서 반올림하였다. 네트워크 분석은 Cluster 분석과 Kamada & Kawai algorithm을 활용했다. Kamada & Kawai algorithm은 연관관계에 따라 각 노드를 이상적인 거리에 위치시킴으로써 데이터의 효율적인 구조 파악이 가능하도록 하는 알고리즘이다¹⁹⁾.

Table 1. Standardization of Herbal Names in Epilepsy Formulas

Before change	After change	Scientific name
辰砂 丹砂	朱砂	Cinnabaris
生乾地黃	生地黃	Rehmanniae Radix
橘紅	陳皮	Citri Pericarpium
馬牙硝 朴硝 焰硝	芒硝	Natrii Sulfas
川烏	附子	Aconiti Lateralis Radix Preparata
牛膽南星 膽南星	天南星	Arisaematis Rhizoma
桂心 官桂	肉桂	Cinnamomi Cortex
草龍膽	龍膽	Gentianae Scabrae Radix et Rhizoma
荊芥穗	荊芥	Schizonepetae Spica
白茯苓 赤茯苓	茯苓	Poria Sclerotium
白芥子	芥子	Brassicae Semen
凝水石	寒水石	Glauberite
牙皂	皂莢	Gleditsiae Fructus
片腦	龍腦	Borneolum
蛇退	蛇蛻	Serpentis Periostacum
蘇子	紫蘇子	Perillae Fructus
生薑汁	生薑	Zingiberis Rhizoma Recens

2. 데이터 분석 방법

총 159개의 처방이 연구에 포함되었다. 처방 내 구성 본초의 데이터 수집에는 Microsoft Excel 2019를 활용하였고, 처방명 - 구성본초1, 구성본초2, ... 구성본초n의 2 mode degree 방식으로 입력했다. 구성 본초 분석과 네트워크 분석에는 Netminer 4.5 (CyramInc. Seoul, Korea)를 활용하였고, 2 mode degree 방식 (처방과 본초의 관계)를 1 mode degree 방식 (본초와 본초의 관계)으로 변환하여 분석했다. 총 159개의 처방에 포함된 다빈

III. Result

1. 뇌전증 처방의 다빈도 본초

총 159개의 한약 처방에 포함된 본초는 총 143종이었다. 가장 많이 포함된 본초는 주사로 159개 처방 중 72개 처방에 포함되었다. 20회 이상 포함된 본초는 14종이었고, 주사, 인삼, 천남성, 사향, 복령, 반하, 당귀, 생강, 원지, 진피, 전갈, 천마, 천궁, 방풍 순으로 많이 등장했다 (Table 2). 총 143종의 본초 중 가장 높은 연결 중심성을 보인 본초는 주사로 3.3의 연결 중심성을 보였다. 2.0 이상의 연결 중심성을 보인 본초는 5종이었고, 주사, 인삼, 천남성, 사향, 복령 순으로 높았다 (Table 3). 연결중심성의 최대값은 3.3, 평균값은 0.5, 중간값은 0.2로 나타났다.

2. 뇌전증 처방의 다빈도 본초 조합

총 159개의 한약 처방에 포함된 본초 조합은 1704가지 종류였다. 1회 등장한 본초 조합은 857가지, 2회 등장한 본초 조합은 291가지, 3회 등장한 본초 조합은 207가지, 4회 등장한 본초 조합은 74가지, 5회 이상 등장한 본초 조합은 275가지로 나타났다. 그 중 가장 많이 등장한 본초 조합은 주사 - 사향으로 총 29개 처방에 포함되었다. 20회 이상 포함된 본초 조합은 6가지이었고, 주사 - 사향, 복령 - 인삼, 주사 - 천남성, 주사 - 인삼, 주사 - 원지, 반하 - 천남성 순으로 많이 등장했다 (Table 4).

Table 2. Frequency of Herb in Epilepsy Formulas

Rank	Herb	Frequency
1	朱砂 Cinnabaris	72
2	人蔘 Ginseng Radix	46
3	天南星 Arisaematis Rhizoma	45
4	麝香 Moschus	37
5	茯苓 Poria Sclerotium	36
6	半夏 Pinelliae Tuber	32
7	當歸 Angelicae Gigantis Radix	30
8	生薑 Zingiberis Rhizoma Recens	28
9	遠志 Polygalae Radix	27
10	陳皮 Citri Unshius Pericarpium 全蝎 Scorpio	24
11	天麻 Gastrodiae Rhizoma	23
12	川芎 Cnidii Rhizoma	21
13	防風 Saposhnikoviae Radix	20
14	牛黃 Bovis Calculus 白朮 Atractylodis Rhizoma Alba	19
15	附子 Aconiti Lateralis Radix Preparata 木香 Aucklandiae Radix 黃連 Coptidis Rhizoma 白附子 Aconiti Koreani Tuber 茯神 Poria Sclertum Cum Pini Radix 白僵蠶 Batryticatus Bombyx	18
16	金箔 Aurum 石菖蒲 Acori Graminei Rhizoma	17
17	酸棗仁 Zizyphi Semen 大黃 Rhei Radix et Rhizoma 龍腦 Bomeolum	16
18	黃芩 Scutellariae Radix 琥珀 Succinum	14

Table 3. Centrality of Herb in Epilepsy Formulas

Herb	Centrality
Cinnabaris (朱砂)	3.3
Ginseng Radix (人蔘)	2.7
Arisaematis Rhizoma (天南星)	2.4
Moschus (麝香)	2.3
Poria Sclerotium (茯苓)	2.1
Polygalae Radix (遠志)	1.8
Angelicae Gigantis Radix (當歸)	1.8
Pinelliae Tuber (半夏)	1.7
Zingiberis Rhizoma Recens (生薑)	1.6
Gastrodiae Rhizoma (天麻)	1.6
Scorpio (全蝎)	1.5
Cnidii Rhizoma (川芎)	1.4
Atractylodis Rhizoma Alba (白朮)	1.3
Saposhnikoviae Radix (防風)	1.3
Poria Sclertum Cum Pini Radix (茯神)	1.3
Bovis Calculus (牛黃)	1.3
Citri Unshius Pericarpium (陳皮)	1.2
Aucklandiae Radix (木香)	1.2
Aconiti Koreani Tuber (白附子)	1.1
Aurum (金箔)	1.1

3. 네트워크 분석

총 159개의 한약 처방에 포함된 143종의 본초는 총 1704 종류의 본초 조합을 보였다. 뇌전증 치료 한약 처방의 특성을 가장 적절히 보여주는 분석 대상을 찾기 위해 등장 빈도 8회 이상부터 14회 이상의 본초 조합에 대해 네트워크 분석을 시행하였고, 10회 이상의 본초

Table 4. Frequency of Herb Pairs in Epilepsy Formulas

Frequency	Herb Pair
29	Cinnabaris (朱砂) - Moschus (麝香)
25	Poria Sclerotium (茯苓) - Ginseng Radix (人蔘)
22	Cinnabaris (朱砂) - Arisaematis Rhizoma (天南星), Cinnabaris (朱砂) - Ginseng Radix (人蔘)
21	Cinnabaris (朱砂) - Polygalae Radix (遠志)
20	Pinelliae Tuber (半夏) - Arisaematis Rhizoma (天南星)
19	Ginseng Radix (人蔘) - Polygalae Radix (遠志)
17	Angelicae Gigantis Radix (當歸) - Ginseng Radix (人蔘), Pinelliae Tuber (半夏) - Zingiberis Rhizoma Recens (生薑), Arisaematis Rhizoma (天南星) - Gastrodiae Rhizoma (天麻), Arisaematis Rhizoma (天南星) - Scorpio (全蝎), Arisaematis Rhizoma (天南星) - Aconiti Koreani Tuber (白附子), Cinnabaris (朱砂) - Succinum (琥珀), Cinnabaris (朱砂) - Aurum (金箔)
16	Poria Sclerotium (茯苓) - Cinnabaris (朱砂), Poria Sclertum Cum Pini Radix (茯神) - Ginseng Radix (人蔘), Cinnabaris (朱砂) - Acori Graminei Rhizoma (石菖蒲)
15	Arisaematis Rhizoma (天南星) - Zingiberis Rhizoma Recens (生薑), Cinnabaris (朱砂) - Bomeolum (龍腦), Cinnabaris (朱砂) - Poria Sclertum Cum Pini Radix (茯神), Batryticatus Bombyx (白僵蠶) - Scorpio (全蝎), Poria Sclertum Cum Pini Radix (茯神) - Polygalae Radix (遠志)
14	Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) - Ginseng Radix (人蔘), Arisaematis Rhizoma (天南星) - Moschus (麝香), Gastrodiae Rhizoma (天麻) - Scorpio (全蝎), Scorpio (全蝎) - Aconiti Koreani Tuber (白附子), Bomeolum (龍腦) - Moschus (麝香), Moschus (麝香) - Aurum (金箔), Cnidii Rhizoma (川芎) - Ginseng Radix (人蔘), Zizyphi Semen (酸棗仁) - Ginseng Radix (人蔘), Polygalae Radix (遠志) - Acori Graminei Rhizoma (石菖蒲)

Frequency	Herb Pair
13	Pinelliae Tuber (半夏) - Citri Unshius Pericarpium (陳皮), Arisaematis Rhizoma (天南星) - Batryticatus Bombyx (白僵蠶), Arisaematis Rhizoma (天南星) - Saposhnikoviae Radix (防風), Cinnabaris (朱砂) - Gastrodiae Rhizoma (天麻), Cinnabaris (朱砂) - Zizyphi Semen (酸棗仁), Moschus (麝香) - Bovis Calculus (牛黃), Zizyphi Semen (酸棗仁) - Poria Sclertum Cum Pini Radix (茯神), Zizyphi Semen (酸棗仁) - Polygalae Radix (遠志)
12	Angelicae Gigantis Radix (當歸) - Cnidii Rhizoma (川芎), Angelicae Gigantis Radix (當歸) - Coptidis Rhizoma (黃連), Poria Sclerotium (茯苓) - Polygalae Radix (遠志), Pinelliae Tuber (半夏) - Aconiti Koreani Tuber (白附子), Cinnabaris (朱砂) - Scorpio (全蝎), Cinnabaris (朱砂) - Bovis Calculus (牛黃), Batryticatus Bombyx (白僵蠶) - Gastrodiae Rhizoma (天麻), Gastrodiae Rhizoma (天麻) - Saposhnikoviae Radix (防風), Scorpio (全蝎) - Moschus (麝香)
11	Paeoniae Radix (白芍藥) - Angelicae Gigantis Radix (當歸), Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) - Angelicae Gigantis Radix (當歸), Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) - Poria Sclerotium (茯苓), Angelicae Gigantis Radix (當歸) - Polygalae Radix (遠志), Poria Sclerotium (茯苓) - Pinelliae Tuber (半夏), Poria Sclerotium (茯苓) - Citri Unshius Pericarpium (陳皮), Batryticatus Bombyx (白僵蠶) - Aconiti Koreani Tuber (白附子), Moschus (麝香) - Ginseng Radix (人蔘), Ginseng Radix (人蔘) - Acori Graminei Rhizoma (石菖蒲)
10	Paeoniae Radix (白芍藥) - Ginseng Radix (人蔘), Angelicae Gigantis Radix (當歸) - Poria Sclerotium (茯苓), Poria Sclerotium (茯苓) - Zingiberis Rhizoma Recens (生薑), Poria Sclerotium (茯苓) - Acori Graminei Rhizoma (石菖蒲), Liriopis seu Ophiopogonis Tuber (麥門冬) - Ginseng Radix (人蔘), Pinelliae Tuber (半夏) - Cinnabaris (朱砂), Pinelliae Tuber (半夏) - Aconiti Lateralis Radix Preparata (附子), Pinelliae Tuber (半夏) - Scorpio (全蝎), Arisaematis Rhizoma (天南星) - Aconiti Lateralis Radix Preparata (附子), Zingiberis Rhizoma Recens (生薑) - Citri Unshius Pericarpium (陳皮), Gastrodiae Rhizoma (天麻) - Ginseng Radix (人蔘), Gastrodiae Rhizoma (天麻) - Aconiti Koreani Tuber (白附子), Scorpio (全蝎) - Saposhnikoviae Radix (防風), Aurum (金箔) - Bovis Calculus (牛黃), Saposhnikoviae Radix (防風) - Aconiti Koreani Tuber (白附子)

조합이 본 연구에 가장 적합하다고 판단했다. 등장 빈도 10회 이상의 본초 조합을 대상으로 Cluster 분석했

을 때 총 4가지 Community로 분류되어 다음과 같은 네트워크 구조를 나타냈다 (Figure 1, 2).

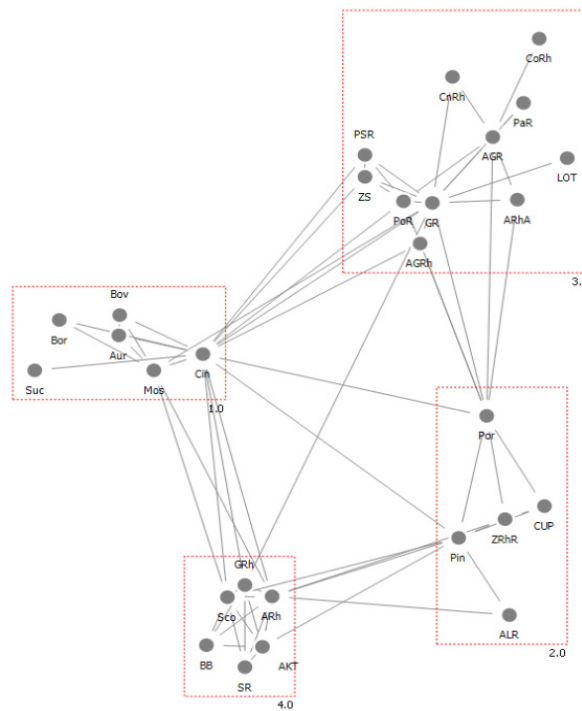


Figure 1. Cluster analysis of herb pairs in epilepsy formulas appearing 10 or more times

Cin, Cinnabaris (朱砂); Mos, Moschus (麝香); Suc, Succinum (琥珀); Aur, Aurum (金箔); Bor, Borneolum (龍腦); Bov, Bovis Calculus (牛黃); Por, Poria Sclerotium (茯苓); Pin, Pinelliae Tuber (半夏); ZRhR, Zingiberis Rhizoma Recens (生薑); CUP, Citri Unshius Pericarpium (陳皮); ALR, Aconiti Lateralis Radix Preparata (附子); GR, Ginseng Radix (人蔘); PoR, Polygalae Radix (遠志); AGR, Angelicae Gigantis Radix (當歸); AGRh, Acori Graminei Rhizoma (石菖蒲); PSR, Poria Sclerotium Cum Pini Radix (茯神); ARhA, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮); CnRh, Cnidii Rhizoma (川芎); ZS, Zizyphi Semen (酸棗仁); CoRh, Coptidis Rhizoma (黃連); PaR, Paeoniae Radix (白芍藥); LOT, Liriopis seu Ophiopogonis Tuber (麥門冬); ARh, Arisaematis Rhizoma (天南星); GRh, Gastrodiae Rhizoma (天麻); Scp, Scorpio (全蝎); AKT, Aconiti Koreani Tuber (白附子); BB, Batryticatus Bombyx (白僵蠶); SR, Saposhnikoviae Radix (防風).

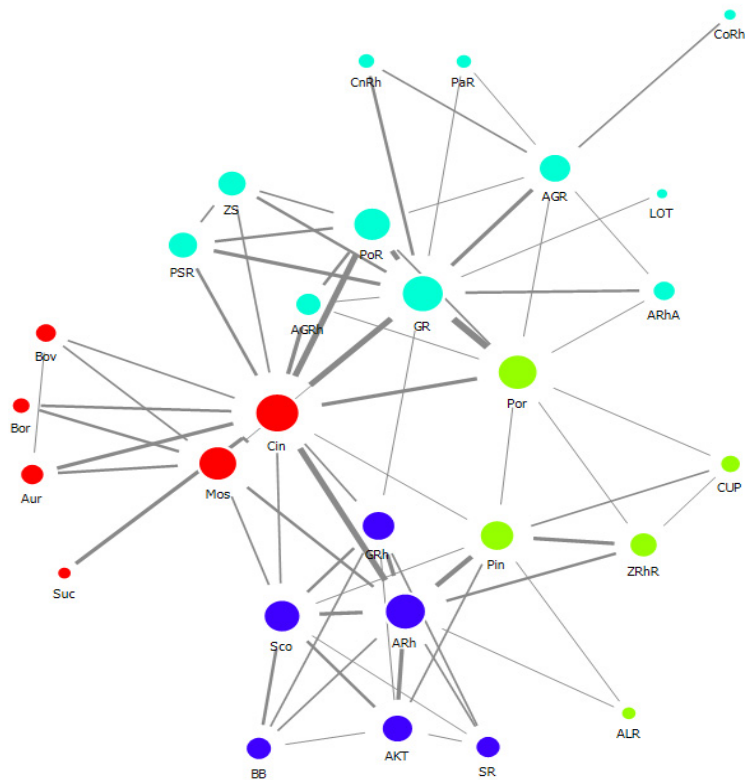


Figure 2. Kamada & Kawai algorithm network of herb pairs in epilepsy formulas appearing 10 or more times

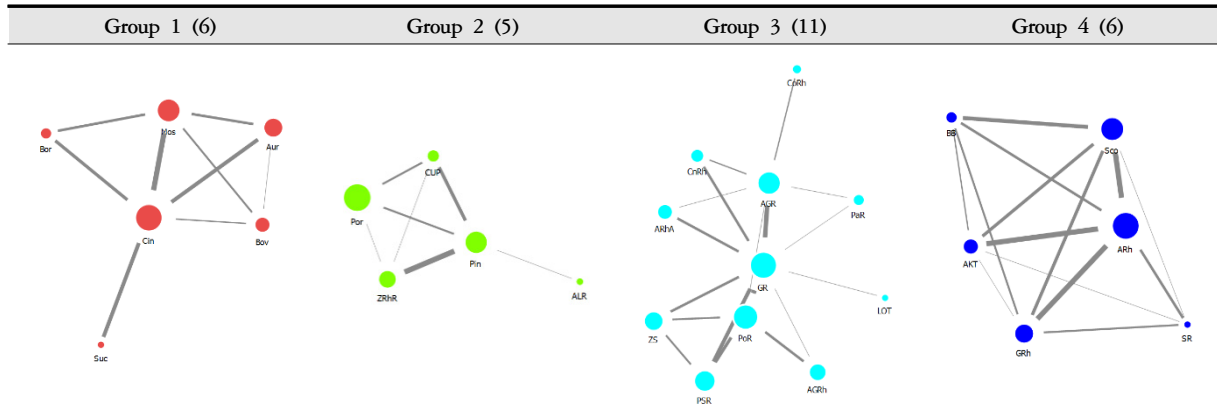
Cin, Cinnbaris (朱砂); Mos, Moschus (麝香); Suc, Succinum (琥珀); Aur, Aurum (金箔); Bor, Borneolum (龍腦); Bov, Bovis Calculus (牛黃); Por, Poria Sclerotium (茯苓); Pin, Pinelliae Tuber (半夏); ZRhR, Zingiberis Rhizoma Recens (生薑); CUP, Citri Unshius Pericarpium (陳皮); ALR, Aconiti Lateralis Radix Preparata (附子); GR, Ginseng Radix (人蔘); PoR, Polygalae Radix (遠志); AGR, Angelicae Gigantis Radix (當歸); AGRh, Acori Graminei Rhizoma (石菖蒲); PSR, Poria Sclerotium Cum Pini Radix (茯神); ARhA, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮); CnRh, Cnidii Rhizoma (川芎); ZS, Zizyphi Semen (酸棗仁); CoRh, Coptidis Rhizoma (黃連); PaR, Paeoniae Radix (白芍藥); LOT, Liriopis seu Ophiopogonis Tuber (麥門冬); ARh, Arisaematis Rhizoma (天南星); GRh, Gastrodiae Rhizoma (天麻); Sco, Scorpio (全蝎); AKT, Aconiti Koreani Tuber (白附子); BB, Batryticatus Bombyx (白僵蠶); SR, Saposhnikoviae Radix (防風).

Group 1은 주사, 사향, 호박, 금박, 용뇌, 우황의 총 6가지 본초로 구성되어 있으며, 본초 분류 상安神藥 33.3%, 開竅藥 33.3% 등으로 구성되어 있다. Group 2는 복령, 반하, 생강, 진피, 부자의 총 5가지 본초로 구성되어 있으며, 본초 분류 상利水滲濕藥, 化痰止咳平喘藥, 解表藥, 理氣藥, 溫裏藥 각각 1개씩으로 구성되어 있다. Group 3는 인삼, 원지, 당귀, 석창포, 복신, 백출, 천궁, 산조인, 황련, 백작약, 맥문동의 총 11가지 본초로 구성되어 있으며, 본초 분류 상補益藥 45.5%, 安神藥 18.2% 등으로 구성되어 있다. Group 4는 천남성, 천마, 전갈, 백부자, 백강잠, 방풍의 총 6가지 본초로 구성되어 있으며, 본초 분류 상平肝藥 50%, 化痰止咳平喘藥 33.3% 등으로 구성되어 있다 (Table 5).

IV. Discussion

뇌전증은 대뇌의 비정상적인 과흥분 및 과동기화 전기 활동에 의해 발생하는 반복적인 발작을 특징으로 하는 뇌신경질환이다. International League Against Epilepsy (ILAE)에서 제시한 뇌전증의 분류에 따르면, 뇌전증은 발작 시 나타나는 증상과 뇌파 소견에 따라, 한쪽 대뇌에 국한된 네트워크에서 시작되는 국소발작과 양쪽으로 연결된 네트워크를 타고 전체로 빠르게 퍼지는 전신발작으로 구분한다. 또한, 발작의 원인에 따라, 유전적 결합의 결과로 발작이 나타나는 유전적, 뇌졸중, 뇌손상, 감염과 같은 특정한 구조 및 대사적 이상으로 발작이 나타나는 구조적/대사적, 기저원인을 알 수 없는 원인미상으로 구분한다¹⁾. 뇌전증의 병리 기

Table 5. Structure and Composition of each Community



Cin (朱砂), Mos (麝香), Suc (琥珀), Por (茯苓), Pin (半夏), ZRHr (茯神), ARhA (白朮), CnRh (川芎), ZS (酸棗仁), CoRh (黃連), PaR (白芍藥), LOT (麥門冬), GR (人參), PoR (遠志), AGR (當歸), AGRh (石菖蒲), PSR (茯神), ARh (天南星), GRh (天麻), Sco (全蝎), AKT (白附子), BB (白僵蠶), SR (防風), ZS (酸棗仁), CoRh (黃連), PaR (白芍藥), LOT (麥門冬)

Cin, Cinnbaris (朱砂); Mos, Moschus (麝香); Suc, Succinum (琥珀); Aur, Aurum (金箔); Bor, Borneolum (龍腦); Bov, Bovis Calculus (牛黃); Por, Poria Sclerotium (茯苓); Pin, Pinelliae Tuber (半夏); ZRHr, Zingiberis Rhizoma Recens (生薑); CUP, Citri Unshius Pericarpium (陳皮); ALR, Aconiti Lateralis Radix Preparata (附子); GR, Ginseng Radix (人參); PoR, Polygalae Radix (遠志); AGR, Angelicae Gigantis Radix (當歸); AGRh, Acori Graminei Rhizoma (石菖蒲); PSR, Poria Sclerotium Cum Pini Radix (茯神); ARhA, Atractylodis Rhizoma Alba (白朮); CnRh, Cnidii Rhizoma (川芎); ZS, Zizyphi Semen (酸棗仁); CoRh, Coptidis Rhizoma (黃連); PaR, Paeoniae Radix (白芍藥); LOT, Liriopsis seu Ophiopogonis Tuber (麥門冬); ARh, Arisaematis Rhizoma (天南星); GRh, Gastrodiae Rhizoma (天麻); Sco, Scorpio (全蝎); AKT, Aconiti Koreani Tuber (白附子); BB, Batryticatus Bombyx (白僵蠶); SR, Saposhnikoviae Radix (防風).

전은 뇌에서 유래한 비정상적인 전기적 방전으로, 신경전달물질, 시냅스, 수용체, 이온 채널, 염증성 사이토카인, 면역계, 산화 스트레스, 세포자멸사, 미토콘드리아의 기능 부전, 유전자 이상 등이 뇌전증의 발병 기전에 관여한다^{20,21}. 특히 염증과 산화 스트레스, 미토콘드리아의 기능 부전은 단백질, 지질, DNA, 효소를 파괴시킬 수 있어 신경세포의 흥분도를 변화시키거나 세포자멸사를 유발하기 때문에, 발작의 결과이자 원인으로 작용한다²²⁻²⁴. 현대의학의 뇌전증 치료는 항뇌전증 약물을 통한 약물 치료가 주를 이룬다. 항뇌전증 약물의 선택은 발작형태와 뇌파소견에 따라 결정되며, 국소 발작에 carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, 전신 강직간대 발작에 valproate, 결신 발작에 ethosuximide, valproate, 근간대 발작에 valproate, 강직 또는 무긴장 발작에 valproate가 일차 치료제로 권고된다. 그러나 항뇌전증 약물은 뇌전증의 발병기전을 조절하는 것이 아니라 Na²⁺, K⁺, Ca²⁺과 같은 이온 채널을 차단하여 발작의 재발을 방지하는 것이기 때문에, 원천적인 치료를 할 수 없고 최소 2년 이상 장기간 유지해야 한다는 한계를 가지고 있다²⁵. 게다가 뇌전증 환자의 약 1/3에서는 항뇌전증 약물로 발작이 조절되지 않으며,

2가지 이상의 약물을 사용하여도 발작이 조절되지 않는 약물 난치성 뇌전증으로 진단된다. 항뇌전증 약물로 발작이 조절되지 않는 난치성 뇌전증은 케톤 식이 요법, 뇌전증 수술과 같은 비약물요법이 고려된다. 케톤 식이 요법은 전체 열량을 75% 정도로 제한하고, 단백질과 탄수화물을 줄여 전체 식이 공급의 약 80%를 지방으로 하는 식이 요법으로, 신결석, 고지혈증, 간기능 이상, 골밀도 저하, 발육 이상, 면역 기능 저하 등의 부작용을 가지고 있다. 뇌전증 수술은 발작의 원인이 되는 병소를 제거하는 제거술과 전파를 차단하기 위한 차단술이 있으며, 인지 저하, 기억력 저하가 흔한 부작용으로 나타난다^{1,26,27}. 그러나 다수의 환자가 이와 같은 비약물요법에도 반응하지 않아 뇌전증 치료를 위한 새로운 전략이 필요한 실정이다.

기존 항뇌전증제는 이온채널 차단 (예: carbamazepine, lamotrigine), 억제성 신경물질 gamma - aminobutyric acid (GABA) 향진 (예: valproate), synaptic vesicle protein 2A 결합 (예: levetiracetam) 등의 기전으로 항경련 효과를 보인다. 그러나 뇌전증이 복합적인 병리 기전에 기반하고 있기 때문에 현재의 단일 성분 - 단일 표적의 약물 단독 요법으로는 뇌전증 치료에 충분한 효과를 보

이지 못하고 있어, 다중 성분 - 다중 표적의 항뇌전증제 개발이 요구된다.

한의학에서 뇌전증은 癇證이라 하고, 증후에 따라 陽癇과 陰癇, 원인에 있어서 驚癇, 食癇, 痰癇, 風癇, 瘀血癇으로 나누며, 일반적으로 驚癇, 風癇, 食癇의 3종으로 분류한다. 병리적으로는 風邪나 氣鬱로 인해 발생한 痰이 諸經絡을 폐색시켜 발작을 일으키며, 叫聲, 竄視 振顫, 搖擲 등 운동성 발작이 일어나는 질환으로 파악하였다⁵⁾. 윤 등⁸⁾의 임상적 고찰에서는 경련을 주소증으로 한방소아과에 내원한 환자 중 약 33%의 환자가 뇌전증 환아로 나타났으며, 장담보심탕, 선방독득탕, 가감구등음, 가미천금조위탕, 우황포룡환, 소아안신탕이 사용되었다. 장 등⁹⁾의 임상적 고찰에서는 소아안신탕, 가미양위탕, 가미추풍거담환, 천금조위탕, 가미온담탕, 건통도담탕, 우황포룡환 등이 사용되었으며, 62.7%의 환아에서 양호한 치료효과를 보였다. 중국에서는 뇌전증에 대한 한약 단독 치료 연구, 중서의학 결합치료 연구, 대조군 연구 등이 시행되어 한약과 항뇌전증제를 병용한 군에서 가장 높은 치료율을 보고하였고^{6,28)}, 국내에서는 한약치료가 뇌전증에 유효했던 증거가 보고되고 있다²⁻¹⁴⁾. 실제로 실험 연구에 따르면 뇌전증 치료에서 한약의 작용 기전은 주로 시냅스, 수용체 및 이온 채널의 조절, 염증 억제, 신경전달물질, 자가포식 억제, 면역 시스템 조절에 대한 개입을 통한 경련 억제로 나타났다. 특히 일부 본초는 신경아교세포를 교정하고 미토콘드리아 기능 부전과 산화스트레스를 개선하며 세포자살을 조절할 수 있다. 또한 한약 처방은 GABA의 작용을 강화하고, N - methyl - D - aspartate (NMDA) 채널과 나트륨 채널을 조절하며, 신경 보호를 통해 항뇌전증 효과를 강화시킬 수 있다^{21,22)}.

이에 본 연구는 한의학에서 뇌전증에 활용한 처방과 본초에 대해 고찰하고자 『한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정』(식품의약품안전처 고시)에 따른 9종의 한약서(東醫寶鑑, 方藥合編, 鄉藥集成方, 景岳全書, 醫學入門, 濟衆新編, 廣濟秘笈, 東醫壽世保元, 本草綱目)에 포함된 뇌전증 처방을 분석하였다. 본 연구에는 159개의 한약 처방과 143종의 본초가 분석 대상으로 포함되었다.

본 연구에 포함된 159개의 뇌전증 처방 중 3종 이상의 한약서에 포함된 처방은 용뇌안신환, 오생환, 자상환, 추풍거담환, 당귀용회환, 자음영신탕, 정백환, 주사안신환, 포담환으로 나타났다. 다빈도 본초는 주사, 인

삼, 천남성, 사향 등으로 나타났고 본초 분류 상 安神藥, 補益藥, 化痰止咳平喘藥, 開竅藥, 平肝藥이 다빈도로 나타났다. 특히 주사는 丸의 껍을 입히는데 사용되어 최다 빈도 본초로 분석되었다. 대표적으로 東醫寶鑑, 醫學入門, 廣濟秘笈에서 驚癇에 활용된 정백환의 제조법에서 “治因驚發癇… … 朱砂爲衣, 每一丸, 燈心薄荷煎湯化下.” 와 같이 볼 수 있다.

연결 중심성은 특정 본초가 네트워크 내에서 얼마나 많은 다른 본초와 연결되어 있는지를 나타내는 지표이다. 예를 들어, 주사가 연결된 총 가중치(sum of weight)는 주사가 다른 본초와 함께 등장한 빈도의 합으로 총 470회이며, 가능한 최대 연결 수는 주사를 제외한 모든 다른 본초의 수인 142개이다. 이를 통해 연결 중심성을 계산하면 3.3의 값이 산출된다. 연결 중심성의 값이 높을수록 그 본초는 다른 많은 본초와 강하게 연결되어 있으며, 네트워크 내에서 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다. 특정 노드의 연결 중심성을 평가할 때는 네트워크 내 다른 노드들과의 상대적 비교를 통해 그 중요성을 해석할 수 있다. 연결 중심성의 순위는 출현 빈도와 동일하게 주사, 인삼, 천남성, 사향이 순위 변동 없이 가장 높게 나타났다. 반면, 원지, 복신, 천마, 백출은 출현 빈도 순위보다 연결 중심성 순위가 높게 나타났다. 이러한 결과는 원지, 복신, 천마, 백출이 출현한 절대적 빈도는 낮으나 다른 본초와 함께 사용된 빈도가 높음을 의미한다. 출현 빈도 순위보다 연결 중심성 순위가 높게 나타난 본초들은 해당 질환에 균약으로 쓰이는 경우가 많지 않지만 범용성이 높아 중요하게 활용되는 본초임을 의미한다¹⁶⁾.

본초 조합의 네트워크 분석에 있어서 적절한 다빈도 본초 조합을 분석 대상으로 선정하는 것은 중요하며, 적절한 빈도수는 대상의 크기, 속성에 따라 분석자가 판단해야 하는 부분이다^{5,17)}. 본 연구에서는 빈도수 8회부터 14회까지의 본초 조합에 대해 네트워크 분석을 시행했을 때, 10회 이상의 본초 조합에서 가장 적합한 결과를 얻었다. 10회 이상 등장한 본초 조합 72가지를 대상으로 Cluster 분석 시 총 4가지 Community로 분류되었다. 같은 Community 내 본초 간에는 강한 연결성을 보여 함께 등장한 처방의 빈도가 높고 비슷한 성질의 본초임을 보여준다. 본 연구의 Kamada & Kawai algorithm 네트워크는 Community 간에 node의 색이 다르도록, 연결 중심성이 높을수록 node의 크기가 증가하도록, 본초 조합이 함께 등장한 빈도가 높을수록 edge의 width가 증가하도록 시각화하였다.

Group 1의 본초는 주사, 사향, 호박, 금박, 용뇌, 우황으로 구성되어安神藥과開竅藥이 대부분을 차지하고 있다. 특히 최다빈도의 본초인 주사와 최다빈도의 본초조합인 주사 - 사향이 Group 1에 속한다. Group 1의 본초가 가장 많이 속한 처방은 용뇌안신환과 금박진심환이다. 용뇌안신환(백복령, 인삼, 지골피, 맥문동, 감초, 상백피, 서각, 우황, 용뇌, 사향, 주사, 망초, 금박)은 東醫寶鑑, 方藥合編, 濟衆新編에서 “治五種癲癇, 無問遠近”이라 하여 다양한 형태의癲癇에 범용되었고, 景岳全書에서 “其有虛中挾實, 微兼痰火不清, 而病久不愈者, 《集驗》龍腦安神丸, 最得其宜, 隨症增減, 可爲法也”라 하여 오래된癲癇에도 활용되었다. 금박진심환(우담남성, 주사, 호박, 천축황, 우황, 옹황, 진주, 사향, 금박)은 東醫寶鑑에서 “痰迷心竅, 宜金箔鎮心丸”, “治癲癇, 驚悸, 怔忡, 一切痰火之疾”, 醫學入門에서 “心竅, 面赤, 目瞪, 吐舌, 心煩, 驚悸, 金箔鎮心丸”이라 하여痰火로驚悸, 心煩 등 중추신경계가 항진된 증상이 동반된癲癇에 활용되었다. 현대 약리학적으로 주사는 흥분된 중추신경계를 억제하여 진정 효과, 항경련 효과를 보이며, 뇌 손상 보호 효과가 있다^{29,30}. 사향은 blood - brain barrier (BBB)의 투과성에 영향을 미치며, 신경 보호 효과, 신경 독성 억제 효과, brain - derived neurotrophic factor (BDNF) 분비 촉진 효과가 있다³¹. 우황은 중추신경계를 안정시키고, 진정 효과, 항경련 효과가 있다³². 이를 종합할 때 Group 1은 重鎮安神, 開竅의 특성을 가진 본초로 구성되어 있어 주로 중추신경계를 안정화하고 진정 및 항경련 효과를 보일 것으로 사료된다.

Group 2의 본초는 복령, 반하, 생강, 진피, 부자로 구성되어 이진탕의 구성 본초가 대부분을 차지하고 있다. 이진탕은 담음의 대표 처방으로 燥濕化痰, 理氣和中하여 惡心嘔吐, 頭眩驚悸, 中脘不快, 寒熱, 食生命脾胃不和를 다스리는 효능이 있으며, 현대 약리학적으로는 gastrin, uropepsin의 분비 증가를 통한 소화기능의 향상 작용, 진통, 진정시키는 작용 등이 알려져 있다³³. 한의학에서는癲癇의 병리를 담음으로 보아 담음을 치료하는 이진탕과 같은 처방을癲癇의 치료에 다용했다. 東醫寶鑑에서 “痰溢膈上, 則眩甚仆倒於地而不知人, 名之曰癲癇”, “癲癇者, 痰邪逆上也”, “大率, 多因痰結於心胸間, 宜開痰鎮心神”, 景岳全書에서 “癲, 卽癇... 癲病多由痰氣”, 醫學入門에서 “癇有陰陽只是痰”으로 나타나는 등, 본 연구에 포함된 의서들 역시 공통적으로癲癇의 병리를 담음으로 인식하고 있음을

알 수 있다. 현대 약리학적으로 신경계에서 반하는 GABA를 증가시켜 항경련, 항우울, 항불안, 진정 효과가 있으며, 수면의 질을 향상시킨다³⁴. 복령은 GABA성 기전으로 진정 효과가 있으며, 수면의 시간을 증가시킨다³⁵. 이를 종합할 때 Group 2는化痰, 理氣의 특성을 가진 본초로 구성되어 신경계를 안정시키며 소화기능을 부가적으로 향상시키는 것으로 사료된다.

Group 3의 본초는 인삼, 원지, 당귀, 석창포, 복신, 백출, 천궁, 산조인, 황련, 백작약, 맥문동으로 구성되어 補益藥과安神藥이 대부분을 차지하고 있다. Group 3의 본초가 가장 많이 속한 처방은 자음영신탕과 청심온담탕이다. 자음영신탕(당귀, 천궁, 백작약, 숙지황, 인삼, 복신, 백출, 원지, 천남성, 산조인, 감초, 황련, 생강)은 東醫寶鑑에서 “治癲疾, 及不時暈倒, 痰壅搖擗”, “心藏虛損, 氣血不足, 宜滋陰寧神湯”, 醫學入門에서 “治不時暈倒, 搖擗痰壅”, 濟衆新編에서 “治癲疾及不時暈倒, 搖擗痰壅”이라 하여 기혈이 부족하고搖擗이 발생하는 상황에 활용되었다. 청심온담탕(진피, 반하, 복령, 지실, 죽여, 백출, 석창포, 황련, 향부자, 당귀, 백작약, 맥문동, 천궁, 원지, 인삼, 감초, 생강)은 東醫寶鑑에서 “治諸癇, 平肝解鬱, 清火化痰, 益心血”, “心藏虛損, 氣血不足... 清心溫膽湯”, 濟衆新編에서 “治諸癇, 平肝解鬱, 清火化痰, 益心血”이라 하여清痰火하며 補心血하는 처방이다. 두 처방 모두 허손을 보익하는 처방임을 알 수 있다. 현대 약리학적으로 신경계에서 천궁은 염증성 사이토카인을 조절하고, 흥분성 신경전달물질인 glutamate와 억제성 신경전달물질인 GABA 사이 기능적 균형을 조절한다²¹. 인삼은 중추신경계에서 항산화, 항염증, 세포자멸사 억제 효과가 있어 신경을 보호하고 glutamate 대사를 조절한다³⁶. 석창포는 GABA를 증가시키고 glutamate를 감소시키며, GABA 면역 반응성 뉴런을 보호하고, 뇌 내 insulin - like growth factor - 1 (IGF - 1)을 증가시킨다. 원지는 NMDA 수용체를 증가시키고 기억력과 인지 기능 장애를 개선한다²¹. 이를 종합할 때 Group 3는 補益, 安神的 특성을 가진 본초로 구성되어 주로 전신의 건강을 증진하고 항염증, 신경 보호 효과를 보일 것으로 사료된다.

Group 4의 본초는 천남성, 천마, 전갈, 백부자, 백강잠, 방풍으로 구성되어 平肝藥과化痰止咳平喘藥이 대부분을 차지하고 있다. Group 4의 본초가 모두 속해 있는 처방은 추풍거담환(반하, 천남성, 방풍, 천마, 백강잠, 백부자, 조각자, 전갈, 백반, 목

향, 주사)는 東醫寶鑑에서 “風癇者, 風邪外襲, 先屈手指如數物乃發, 宜追風祛痰丸”, “肥人多痰, 宜追風祛痰丸”, 方藥合編에서 “治風痰發癇”, 醫學入門에서 “肥人多痰, 動即有聲, 沫出. 風痰… …追風祛痰丸”, “治諸風癇暗風”, 濟衆新編에서 “治風痰發癇”, “風痰癇追風祛痰丸”, 廣濟秘笈에서 “癲癇, 大人曰癲, 小兒曰癇, 皆風痰所祟, … … 虛人, 追風祛痰丸”이라 하여 풍담으로 인한 癲癇에 활용한 처방임을 알 수 있다. 현대 약리학적으로 신경계에서 천마의 추출물 gastrodin은 GABA 증가, glutamate에 의한 세포자멸사 억제, NMDA 흥분독성 억제를 통한 신경 보호, 중추신경계의 강한 항경련 효과와 진정 효과를 보인다³⁷⁾. 전갈의 항경련성 펩타이드 (antilepilepsy peptides, AEPs)는 저분자량으로 BBB 통과가 가능해 항염증, 항산화 효과를 증가시키고, 중추신경계에서 강력한 항경련 효과를 보인다^{22,38)}. 백강잠은 염증성 사이토카인과 5 - hydroxy-tryptamine (5 - HT), GABA조절을 통해 신경 보호, 신경 영양, 진정, 항경련 효과를 보인다^{22,39)}. 이를 종합할 때 Group 4는 平肝熄風의 특성을 가진 본초로 구성되어 중추신경계에서 강력한 항경련 및 신경 보호 효과를 제공하여 직접적으로 발작을 억제할 것으로 사료된다.

네트워크 분석을 통해 도출된 결과는 다양한 해석이 가능하다. 한약을 대상으로 한 선행연구들은 각 네트워크를 대표 변증이나 기본방으로 해석하기도 하고, 본초 분류 상의 패턴으로 해석하기도 한다¹⁵⁻¹⁷⁾. 본 연구에서 발견된 4가지 community는 각각 특정한 증상이나 병리 기전에 맞춘 변증의 유형을 나타낼 수 있으며, 뇌전증 처방을 구성할 때 필수적으로 고려해야 하는 본초 구성을 나타낼 수 있다. 특히 본 연구는 각 community가 뇌전증의 병리적 상태에 따라 어떻게 응용될 수 있는지를 보여준다. 예를 들어, 만성적인 발작으로 신경세포의 손상이 의심되는 상황에서 補益, 安神하는 Group 3의 본초를 중심으로 항염증, 신경 보호 효과를 중점으로 치료법을 제시할 수 있다. 결론적으로 네트워크 분석을 통해 도출된 결과는 환자의 개별적 증상과 상황에 맞춘 치료 전략을 개발할 수 있는 토대가 되며, 후속 연구 및 임상적 적용에 중요한 기준점을 제공할 수 있다.

본 연구는 뇌전증 한약 처방을 현대적인 네트워크 분석 기법을 통해 체계적으로 분석하여 뇌전증 치료에 사용되는 주요 본초와 그 조합을 도출한 데에 큰 의미가 있다. 네트워크 분석과 연결 중심성 분석을 통해 각

본초가 네트워크 내에서 차지하는 중요성을 객관적으로 평가하였으며, 본초 간의 상호관계를 시각화 하였다. 특히, 뇌전증의 복합적인 병리 기전에도 불구하고 양약이 단일성분 - 단일 표적에 기반하여 약물 난치성 뇌전증이 30%나 되는 현 상황에서³⁾, 다성분으로 구성된 한약의 잠재적 가능성을 조명하였다. 한약은 그 복잡성 때문에 연구가 어렵다는 특성이 있으나, 본 연구는 본초 간의 상호 연관성을 분석함으로써 임상 시험, 메커니즘 연구, 신약 개발의 기초 자료를 제공할 수 있을 것이라 기대된다.

본 연구는 몇 가지 한계를 지닌다. 첫째, 9종의 한약서에서 경련성 질환을 癲, 癇, 驚, 風, 瘧 등 용어를 혼재하고 있어, 본 연구에 포함된 한약 처방이 뇌전증 치료를 목적으로 한 것인지 명확히 확인하기 어렵다는 한계가 있다. 현대의 경련성 질환은 임상양상과 더불어 혈액검사, 영상검사, 뇌파검사 소견을 통해 열성경련, 뇌수막염, 뇌전증 등으로 감별진단 한다. 그러나 과거에는 임상양상과 병인에만 의존하여 경련성 질환을 감별진단 하였기 때문에 발생할 수밖에 없는 한계점이라 사료된다. 둘째, 본 연구에 포함된 9종의 한약서는 상호 발전, 계승한 의서이기 때문에 癲癇에 대한 견해와 처방이 제한적일 가능성이 있다. 東醫寶鑑은 癲癇門에서 특히 醫學入門, 醫學綱目 등을 인용하고 있으며, 처방은 명대 의서에 주로 등장한 것 중 임상 효과가 뛰어난 처방을 선별하여 기록하였다. 濟衆新編은 정조 23년 (1799년)에 강명길이 편찬하였으며, 癲癇門에서 東醫寶鑑 중 상대적으로 불필요한 부분을 삭제하고 내용을 요약하였다. 醫宗損益과 方藥合編은 각각 고종 5년 (1868년), 고종 21년 (1885년)에 황도연이 편찬하였으며, 癲癇과 관련한 부분에서는 濟衆新編을 인용한 부분이 대부분이다^{7,40)}. 본 연구에 포함된 처방과 본초들은 당시 뇌전증 한약 치료에 대한 최선의 지식을 반영한 것이며, 현대 뇌전증 한약 치료의 최선의 지식을 반영하는 것은 아니다. 따라서 본 연구의 결과가 癲癇 처방의 모든 것을 대변한다고 볼 수는 없다는 한계가 있다. 예를 들어, 현대 뇌전증 연구에서 많이 다루어지는 강황과 조구등은 당시에 빈번하게 사용되지 않은 본초들이다^{21,22)}. 셋째, 연구 대상이 된 한약 처방이 전통 의서에 한정되어 있어 처방의 효능과 안전성을 검증하기 위한 연구가 더 필요하다. 특히 최다빈도 본초로 나타난 주사는 황화수은 (HgS)으로 鎮心安神, 清熱解毒하는 효과가 있으나 지속적으로 복용 시 중독작용을 나타낸다⁴¹⁾. 현대 약리학적으로도 주사는 흥분된 중

추신경계를 억제하여 진정, 항경련, 뇌 손상 보호 효과가 있으나, 복용 7일 후에도 혈액 내에서 메틸수은 (MeHg)이 검출되기 때문에 사용에 주의를 기울여야 한다^{29,42,43}.

V. Conclusion

1. 식품의약품안전처 고시에서 규정한 9종의 한약서 (東醫寶鑑, 方藥合編, 鄉藥集成方, 景岳全書, 醫學入門, 濟衆新編, 廣濟秘笈, 東醫壽世保元, 本草綱目)에 수록된 뇌전증 (癲癇) 치료 한약 처방을 분석하여 각 처방에 포함된 본초의 빈도와 연관성에 대해 고찰하였다.
2. 본 연구에 포함된 159개의 한약 처방에 포함된 본초는 총 143종이었고, 총 1704가지 본초 조합을 보였다. 최다빈도 본초는 주사였고, 주사, 인삼, 천남성, 사향, 복령, 반하, 당귀, 생강, 원지, 진피, 전갈, 천마, 천궁, 방풍 순으로 많이 등장했다. 연결 중심성 순위는 대개 본초의 출현 빈도 순위와 거의 동일하였으나, 원지, 복신, 천마, 백출은 출현 빈도 순위보다 연결 중심성 순위가 더 높게 나타났다. 20회 이상 포함된 본초 조합은 6가지 이었고, 주사 - 사향, 복령 - 인삼, 주사 - 천남성, 주사 - 인삼, 주사 - 원지, 반하 - 천남성 순으로 많이 등장했다.
3. 빈도 10회 이상의 본초 조합을 대상으로 네트워크 분석 시 총 4가지 Community로 분류되었다. Group 1은 重鎮安神, 開竅, Group 2는 化痰, 理氣, Group 3는 補益, 安神, Group 4는 平肝熄風의 역할을 하는 본초들로 구성되어 있다.
4. 9종 의서에 수록된 뇌전증 치료 한약 처방은 중추 신경계 진정과 신경 보호 작용으로 항뇌전증 역할을 하는 것으로 사료된다. 다빈도 본초 조합과 네트워크 분석에서 나타난 결과는 한약이 뇌전증 치료에 있어 다중 병리를 동시에 조절할 수 있는 강력한 잠재력을 가지고 있음을 시사한다.

VI. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. RS-2024-00354414).

VII. References

1. Hong CE. Textbook of pediatrics. 12th ed. Seoul: Mirae. 2020:1183-203.
2. Moon HJ, Lee H, Yoon D, Koo YS, Shin JY, Lee SY. Premature mortality and causes of death among people with epilepsy: a nationwide population-based incident cohort study. *Neurology*. 2023;100(20):e2060-e70. doi: 10.1212/wnl.0000000000207212
3. W. Löscher, H. Potschka, S. M. Sisodiya, A. Vezzani. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*. 2020;72(3):606-38. doi: 10.1124/pr.120.019539
4. Jin MR, Son MW. DA-9701 (Motilitone): a multi-targeting botanical drug for the treatment of functional dyspepsia. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):4035. doi: 10.3390/ijms19124035
5. Department of Pediatrics, Nationwide Korean Medicine College. *Pediatrics of Korean Medicine*. 3rd ed. Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co. 2020:455-60.
6. Kang KH, Park EJ. A literature study about childhood epilepsy - focused on Chinese medical journals. *J Pediatr Korean Med*. 2015;29(1):15-26.
7. Choi HY, Lee JY, Kim DG. A Korean medical historical review of epilepsy. *J Pediatr Korean Med*. 1997;111:37-57.
8. Yoon KH, Lee JY, Kim DG. Clinical report : The 90 children who visited Department of Pediatrics, hospital of Oriental Medicine with convulsion as a Chief Complaint. *J Pediatr Korean Med*. 2006;20(1):195-206.
9. Jang SJ, Kim DG, Jeong GM. Clinical and statistical observation on epilepsy in children. *J Korean Med*. 1986;7(2):129-35.

10. Park JE, Kwon JN, Kim YG. The investigation into the cause of epilepsy between east and west medicine. *Korean J Orient Int Med.* 1999;20(1):33-47.
11. Kim DG, Jung KM. A bibliographical study about the etiology and pathology of juvenile epilepsy. *J Korean Med.* 1983;4(1):70-4.
12. Son MJ, Han JK, Kim YH. Two cases report of epileptic children diagnosed as Sik-Gan(食癩). *J Pediatr Korean Med.* 2010;24(2):22-30.
13. Kang KH, Park EJ. A case report of epileptic children diagnosed as simple partial seizures, infantile spasms and absence seizures. *J Pediatr Korean Med.* 2014;28(1): 61-70.
14. Na WK, Han KH, Lee HJ, Park EJ. A case report of epileptic children. *J Pediatr Korean Med.* 2004;18(1): 131-8.
15. Kim A, Kim HJ, Song BY, Lee SH, Cho YH, Oh YT. Network analysis on herbal combinations in Korean medicine for insomnia. *J Korean Med Classics.* 2018; 31(4):69-78. doi: <http://dx.doi.org/10.14369/jkmc.2018.31.4.069>
16. Kim A. Study on core herbs and herbal prescriptions from Internal medicine on Spleen system in Korean Medicine. *Herbal Formula Science.* 2022;30(3):145-54. doi:<http://dx.doi.org/10.14374/HFS.2022.30.3.145>
17. Oh YT, Kim HJ, Kim A. Study of structural analysis on formulas from 『Onbyungjobyun』 using network analysis. *Herbal Formula Science.* 2019;27(1):65-71. doi: <http://dx.doi.org/10.14374/HFS.2019.27.1.65>
18. Oh JH, Lee MJ, Kim HJ. The effect of traditional Korean medicine treatment and herbal network analysis in postoperative hip fracture inpatients. *J Korean Med Rehabil.* 2022;32(3):119-29. doi: <http://dx.doi.org/10.18325/jkmr.2022.32.3.119>
19. Kim CH, Chu HM, Moon YJ, Sung KK, Lee SK. The major causes and prescriptions for head symptoms in Donguibogam simplified by network analysis. *Korean J Orient Int Med.* 2017;38(6):1000-6. doi: <http://dx.doi.org/10.22246/jikm.2017.38.6.1000>
20. He L Y, Hu M B, Li R L, Zhao R, Fan L H, He L, Lu F, Ye X, Huang Y L, Wu C J. Natural medicines for the treatment of epilepsy: Bioactive components, pharmacology and mechanism. *Front Pharmacol.* 2021; 12:604040. doi: 10.3389/fphar.2021.604040
21. Wu J, Cao M, Peng Y, Dong B, Jiang Y, Hu C, Zhu P, Xing W, Yu L, Xu R, Chen Z. Research progress on the treatment of epilepsy with traditional Chinese medicine. *Phytomedicine.* 2023;120:155022. doi: 10.1016/j.phymed.2023.155022
22. Lin C. H., Hsieh C. L. Chinese herbal medicine for treating epilepsy. *Front Neurosci.* 2021;15:682821. doi: 10.3389/fnins.2021.682821
23. Pearson Smith J N, Patel M. Metabolic dysfunction and oxidative stress in epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(11):2365. doi: 10.3390/ijms18112365
24. Méndez-Armenta M, Nava-Ruíz C, Juárez-Rebollar D, Rodríguez-Martínez E, Gómez P Y. Oxidative stress associated with neuronal apoptosis in experimental models of epilepsy. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014: 293689. doi: 10.1155/2014/293689
25. Kim KK, Kim KJ, Bae EK, Yoon CH, Lee SG, Hong SH. Clinical guideline for antiepileptic drug treatment in patient with epilepsy. Seoul: JPNC. 2015:9-23.
26. Gómez-Ibáñez A, Garcés-Sánchez M, Hampel K G, Cano-López I, Conde-Sardón R, Gutiérrez-Martín A, Villanueva-Haba V. Epilepsy surgery beyond 50 years: Long-term seizure and cognitive outcomes. *J Neurol Sci.* 2020;414:116872. doi: 10.1016/j.jns.2020.116872
27. Janecek J K, Brett B L, Pillay S, Murphy H, Binder J R, Swanson S J. Cognitive decline and quality of life after resective epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2023; 138:109005. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.109005
28. Lee SG. A study on the research tendency in traditional Chinese medicine in recent 5 years. *J of Oriental Neuro-psychiatry.* 2010;21(4):113-22.
29. Zhao M, Li Y, Wang Z. Mercury and Mercury-containing preparations: History of use, clinical applications, pharmacology, toxicology, and pharmacokinetics in traditional Chinese medicine. *Front Pharmacol.* 2022;13:807 807. doi: 10.3389/fphar.2022.807807
30. Zhu K.J., Sun J.N. Study on effect and mechanism of cinnabaris and realgar in promoting awake of endotoxin-induced brain injury rat applied with Angong Niu Huang Wan. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2014; 39:4007-12.
31. Liu K, Xie L, Deng M, Zhang X, Luo J, Li X. Zoology,

- chemical composition, pharmacology, quality control and future perspective of Musk (*Moschus*): a review. *Chin Med*. 2021;16(1):46. doi: 10.1186/s13020-021-00457-8
32. Yu Z J, Xu Y, Peng W, Liu Y J, Zhang J M, Li J S, Sun T, Wang P. Calculus bovis: A review of the traditional usages, origin, chemistry, pharmacological activities and toxicology. *J Ethnopharmacol*. 2020;254:112649. doi: 10.1016/j.jep.2020.112649
33. Lee JK, Seo CS, Jung DY, Kang KS, Shin HK. Systematic studies on Yijin-tang(Erchen-tang) for establishment of evidence based medicine. *J of Oriental Neuropsychiatry*. 2010;21(3):77-86.
34. Chen C, Sun Y, Wang Z, Huang Z, Zou Y, Yang F, Hu J, Cheng H, Shen C, Wang S. Pinellia genus: A systematic review of active ingredients, pharmacological effects and action mechanism, toxicological evaluation, and multi-omics application. *Gene*. 2023;870:147426. doi: 10.1016/j.gene.2023.147426
35. Wei C, Wang H, Sun X, Bai Z, Wang J, Bai G, Yao Q, Xu Y, Zhang L. Pharmacological profiles and therapeutic applications of pachymic acid (Review). *Exp Ther Med*. 2022;24(3):547. doi: 10.3892/etm.2022.11484
36. Gong L, Yin J, Zhang Y, Huang R, Lou Y, Jiang H, Sun L, Jia J, Zeng X. Neuroprotective mechanisms of Ginsenoside Rb1 in central nervous system diseases. *Front Pharmacol*. 2022;13:914352. doi: 10.3389/fphar.2022.914352
37. Liu Y, Gao J, Peng M, Meng H, Ma H, Cai P, Xu Y, Zhao Q, Si G. A review on central nervous system effects of gastrodin. *Front Pharmacol*. 2018;9:24. doi: 10.3389/fphar.2018.00024
38. Wang Z, Wang W, Shao Z, Gao B, Li J, Ma J, Li J, Che H, Zhang W. Eukaryotic expression and purification of anti-epilepsy peptide of *Buthus martensii* Karsch and its protein interactions. *Mol Cell Biochem*. 2009;330(1-2):97-104. doi: 10.1007/s11010-009-0104-7
39. He L Y, Hu M B, Li R L, Zhao R, Fan L H, Wang L, Peng W, Liu Y J, Wu C J. The effect of protein-rich extract from *Bombyx Batryticatus* against glutamate-damaged PC12 cells via regulating γ -aminobutyric acid signaling pathway. *Molecules*. 2020;25(3):553. doi: 10.3390/molecules25030553
40. Kang YS, Lee SS, Park HS, Lee SY. The historical study of epilepsy in East Asian Medicine through epilepsy section of 『Classified Assemblage of Medical Prescriptions (醫方類聚)』. *JKMH*. 2011;24(1):111-7.
41. The co-textbook publishing committee of Korean oriental medicine school. The herb medicine. Seoul: Younglimsa. 2011:524-5.
42. Zhu K J, Sun J N, Ma C H, Geng Y. Effect of Aangong Niu Huang pill and heavy metal constituents on EcoG of brain damage caused by LPS in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2007;32(10):949-53.
43. Hu ZL, Wu X, Du Y, Zou WY, Dong HJ, Song M, Hang TJ, Lu YT. Health risk assessment for human mercury exposure from Cinnabaris-containing Baizi Yangxin Pills in healthy volunteers Po administration. *J Trace Elem Med Biol*. 2024;83:127398. doi: https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2024.127398.