

우리나라 백부자(Aconitum Koreanum R. Raymond)의 적출 개구리 심장 운동에 대한 작용 및 LD₅₀

가톨릭醫科大學 藥理學教室

〈指導 魯 炳 林 教授〉
趙 炳 憲 副教授

朴 靜 純 · 金 潤 根

=Abstract=

The Action of Extracts of Aconitum Koreanum R. Raymond on isolated Frog heart and LD₅₀

Chung Soon Park, M.D. and Yoon Keun Kim, M.D.

Department of Pharmacology, Catholic Medical College
Seoul, Korea

(Direct: Professor, Byung Lim Roh, Assoc. Prof. Byung Heon Cho)

Aconitum Koreanum rhizoma has been applied in therapy from old in oriental medicine (Korean Hanbang), The action of the water and alcohol extracts of the rhizoma and root of Aconitum Koreanum R. Raymond, a common herb in Korea, on the isolated Frog heart and LD₅₀ were observed.

The results of the studies were as follows:

1. The cardiac effect in the concentration of the extracts(10^{-3}) was increased and duratrin of action prolonged approximately 10 minutes, but in the extracts (3×10^{-3}) blocked.
2. The LD₅₀ of extracts were 722 mg/kg (water) and 151mg/kg (alcohol) intraperitoneally in mice.

I. 머리말

烏頭 또는 附子屬(Aconitum) 생약은 우리나라(Aconitum Koreana), 중국(Aconitum Carmichaeli Nebx), 일본(Aconitum Japomicum Nakai) 등이 독성이 가장 강한 약으로 알려워져 있으며 그의 사용은 강심, 흥분, 리노제로 널리 사용되고 있는데, 이 생약에서 얻은 주성분인 Aconitine은 atrium의 fibrillation을 일으키는데 사용되며,¹⁾ 치료의 목적으로는 생약자체를 냉침, 또는 열침하여 사용하는 것이 효과가 있다고 한다. 즉 약효를 나타내는 것은 Aconitine보다도 그의 분해산물인 Benz-aconine, pyraconitine 또는 Aconine 등으로 취측하고 있다.²⁾

우리나라에서 한약으로 사용되고 있는 白附子(노랑돌쩌기풀) Aconitum Koreanum R. Raymond는 충북, 경기 등지에 야생하고 있다.³⁾ 우리나라 백부자에 대한 약리학적 연구는 矢數²⁾에 의하여 한국, 일본, 및 중국의 부자를 비교 연구한바 우리나라 부자는 적출 개구리 심장운동에 대한 작용에 있어서 효과 없다고 하였다. 그리고 노랑돌쩌기풀의 근경에 대한 화학적 성분은 관해서는 金⁴⁾에 의하여 추출결정화하여 무색침상결정을 얻은바 있으나 그의 구조 및 약리학적 연구 또는 독성 등에 관해서 별로 연구가 진행되지 않고 있어 저자들은 우선 노랑돌쩌기풀의 근경을 물로 추출한 것과 알콜로 추출한 추출물을 가지고 마우스에 대한 LD₅₀, 개구리 적

출심장 및 대합조개적출 심장에 대한 작용을 검토하여 보고하는 바이다.

II. 실험 재료 및 방법

재료는 한방에서 사용하고 있는 우리나라 백부자 500 g에 증유수 3000 ml를 가하고 열침한다음 여과하고 여액을 증발농축하여 25g의 물추출물을 얻었다.

Aconitum Koreanum의 물추출물을(AK-W라고 약함) 사용하기 직전에 생리적 식염수로 희석하여 사용하였다. 한편 알콜추출물(AK-A라고 약함)도 같은 방법으로 하여 사용하였다.

실험동물로서는 체중 25~30g의 숫개구리를 사용하였다. 개구리의 적출심장운동의 묘기는 Straub법에 의하여 실시하였다.⁸⁾ 적출심장은 Ringer액으로 관류되심장에 삽입한 canula 중의 Ringer액량은 1.5 ml로 하고 약물의 첨가는 관류액중에 소량의 농도가 함유되도록 하였다.

조개는 시장에서 구입하여 약 4°C에 냉장하였으며 구입 당일로 실험에 사용하였다. 심장의 적출은 吉原¹¹⁾방법에 따라 실시하였으며 적출조개심장운동은 kymograph에 묘기하였고 영양액은 표준 해수의 조성에 의하여 조제하였으며, 그 성분은 다음과 같다. 1000 ml 증류수에 포도당 0.3 g, 식염 27.3 g, magnesium chloride 3.3 g, magnesium sulfate 1.7 g, calcium sulfate 0.9 g, calcium carbonate 0.1 g, magnesium bromide 0.1 g이다.

III. 실험성적

1. 독성에 대하여

AK-W 및 AK-A의 독성 및 LD₅₀를 정하기 위하여 식염수로 5% 용액을 각각 조제하여 마우스 복강내에 주사하였다. 실험성적은 Behrens-Kärber법에 의하여 산출하여 얻은 LD₅₀는 다음 표에서 보는 바와 같이 AK-W는 LD₅₀=722 mg/kg 및 AK-A는 LD₅₀=151 mg/kg

Table 1. Mortality of mice to Extract(water) of Aconitum Koreanum (intraperitoneally administration)

Dose (mg/kg body weight)	Number survived	Number died
500	10	0
620	8	2
720	4	6
860	2	8
980	0	10

LD₅₀ 722 mg/kg

Table 2. Mortality of mice to Extract (alcohol) of Aconitum Koreanum (intraperitoneally administration)

Dose (mg/kg body weight)	Number survived	Number died
125	10	0
135	8	2
150	4	6
175	1	9
250	0	10

LD₅₀ 151 mg/kg

kg이다(Table 1, 2 참고).

AK-W 980 mg/kg 및 AK-A 250 mg/kg를 마우스 복강내 주사하면 약 5분 경과후부터 마우스의 운동이 불활발해지며 약 10분후부터 전신에 경련이 나타나기 시작하여 약 2분간 계속되다 전부가 죽는다. AK-W 720 mg/kg, AK-A 150 mg/kg에 있어서는 주사후 아무런 변동이 없는 것으로 보이나 20시간후에는 10마리 중에서 4마리는 약간의 경련을 일으키고 죽었다.

2. AK-W의 적출개구리 심장운동에 대한작용

AK-W 10⁻³ 농도로 관류하였을 때 심장운동은 일시적으로 억제되었다가 차차 진폭이 증대되나 약 10분후

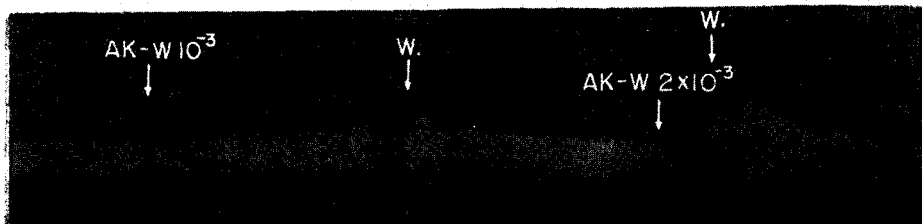


Fig. 1. 적출개구리 심장운동에 대한 AK-W10⁻³ 및 2×10⁻³의 작용

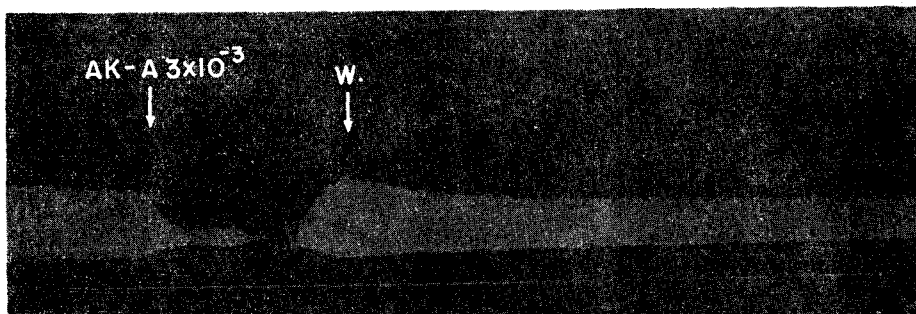


Fig. 2. 적출개구리 심장운동에 대한 AK-W 3×10^{-3} 의 작용

에는 약간의 심박부정맥을 나타내는데 이때 Ringer 액으로 교환하면 심장운동은 즉시 증대되었다가 점차적으로 정상으로 복귀되는 것을 알 수 있다. 그리고 2×10^{-3} 농도에 있어서는 심장운동은 현저히 억제된다. 이때 Ringer 액으로 교환하면 심장운동은 급격히 증대된다(Fig. 1 참조). 그리고 3×10^{-3} 농도로 처리하면 심장운동은 즉시 정지되었다가 다시 약간 회복되나 서서히 심장운동은 정지상태로 된다. 이때 Ringer 액으로 교환하면 심장운동은 급속도로 증대되는 것을 알 수 있다(Fig. 2 참조).

3. AK-A의 적출개구리 심장운동에 대한 작용

AK-A 10^{-3} 농도에 있어서는 AK-W 때와 같은 효과를

나타내지만 심박부정맥이 나타나지 않는 것이 약간 다르다. 그리고 2×10^{-3} 농도로 처리할 때는 심장운동의 진폭은 증대되나 역시 심박부정맥을 초래한다. 이때 Ringer 액으로 교환하면 심장운동은 급속히 증대되는 것은 AK-W 때와 같다(Fig. 3 참조). 그리고 3×10^{-3} 농도가 되게 첨가하면 심장운동은 억제된상태로 지속되나 정지 상태로 된다. 이때 Ringer 액으로 교환하면 심장운동은 즉시 재개되어 증폭이 증대된다(Fig. 4 참조).

4. AK-W의 적출조개 심장운동에 대한 작용

조개심장운동이 정상일 때 AK-W 10^{-3} 농도가 되게 첨가하면 심장운동은 약간 억제된상태로 지속된다.

이때 Serotonin 10^{-6} 농도가 되게 첨가하면 일시적으로

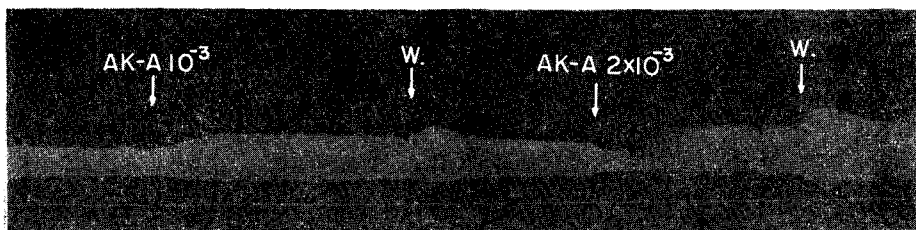


Fig. 3. 적출개구리 심장운동에 대한 AK-A 10^{-3} 및 2×10^{-3} 의 작용

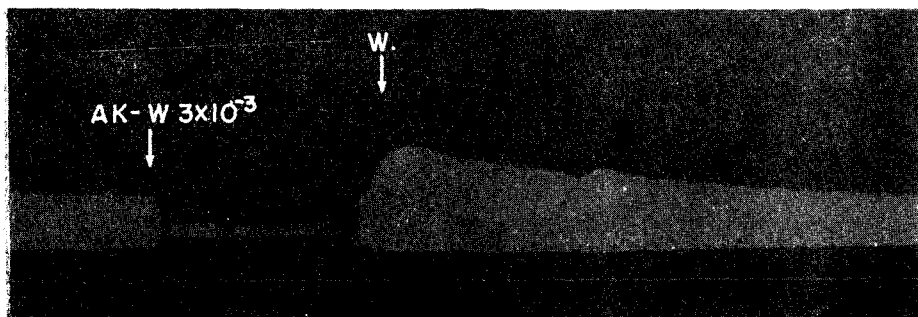


Fig. 4. 적출개구리 심장운동에 대한 AK-A 3×10^{-3} 의 작용

수축되었다가 곧 진폭이 증대된다. 이때 영양액으로 교환하면 심장운동은 정상으로 복귀된다. 그리고 Serotonin 10⁻⁶ 농도가 되게 첨가하면 심장운동은 Systolic 상태가 계속, 이때 AK-W 10⁻³ 농도가 되게 가하여도 길항작용은 나타내지 못한다. 이때 Ringer 액으로 교환함으로써 다시 심장운동은 재개되었다(Fig. 5 참조).

5. AK-A 의 적출조개 심장운동에 대한 작용

알콜추출물에 있어서는 물추출물때와 같은 작용을 나타내나 Serotonin 작용에 대해서는 AK-A 가 약간의 길항작용이 있는 것으로 보인다. 이때 영양액으로 교환하면 심장운동은 정상으로 복귀되나 심박부정맥이 초래되었다(Fig. 6 참조).

IV. 생 각

우리나라 백부자의 물에 의한 추출물의 마우스에 대한 LD₅₀은 722 mg/kg 인데, 알콜 추출물의 LD₅₀은 151 mg/kg 로 보아 알콜에 의한 것이 독성에 있어서 약 5 배 작용이 강한 것으로 생각된다.

적출개구리 및 조개 심장운동에 있어서 AK-W 와 AK-A 는 같은 농도에 있어서 개구리 심장에 있어서는 그의 운동이 약간 증대되나 농도가 배이상 증가 될 때는 도리어 심장운동은 억제되며, 농도를 그 이상 더욱 증가 할때는 심장운동은 완전히 정지 상태에 도달하게 된다. 그러나 Ringer 액으로 교환하면 심장운동은 곧 재개 될

뿐만 아니라 그의 진폭은 정상보다 더욱 증가되는 것을 알 수 있다. 그리고 적출조개 심장운동에 대해서는 약간의 억제작용이 있으나 인정할만한 작용을 볼 수 없다.

이상과 같은 작용으로 보아 矢數²⁾가 검토한 우리나라 백부자가 적출개구리 심장운동에 아무런 영향을 나타내지 못한다고 보고한데 비하면 우리나라 백부자는 약간의 강심작용이 있다고 할 수 있으며 이와같은 차이는 백부자의 약리 작용이 산지, 채취 시기, 저장 등에 있어서 작용의 변동이 있으므로 그와 같은 결과를 가져온 것으로 생각된다.

關⁶⁾과 金^{7,8)} 및 Weddy⁹⁾는 *Aconitum* 속 생약의 주성분인 Aconitine 이 적출개구리 심장운동에 있어서 심방 박동수에 비해서 심실 박동수가 적어짐에 따라 방실 차단으로 심실의 운동이 완전히 정지상태에 달한다고 하였는데, 우리나라 백부자의 화학적 성분이 확인되어 있지 않아 Aconitine 의 작용과 비교하기는 곤란하며 또한 백부자의 강심작용은 Aconitine 보다 그의 분해산물에 의하여 작용이 나타난다고 생각하고 있다.²⁾ 그리고 矢數의 Aconite 속 생약들의 약리작용에 있어서 *Aconitum Japonicum* 및 *Aconitum Carmichaeli* 는 우리나라 백부자에 비해서 작용이 강한 것으로 보고되고 있으며, 마우스에 대한 독성에 있어서는 일본산 백부자는 냉침액에 있어서 LD₅₀ 이 243.4 mg/kg 에 비해서 우리나라 백부자 AK-W 는 722 mg/kg 이고, AK-A 는 151mg/kg 로서 AK-A 는 약간 독성이 강한 것을 알 수 있으며 열침

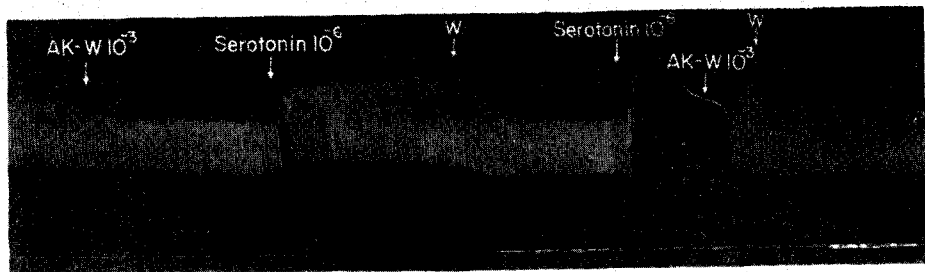


Fig. 5. 적출개구리 심장운동에 대한 AK-W 의 작용에 있어서 Serotonin 의 영향

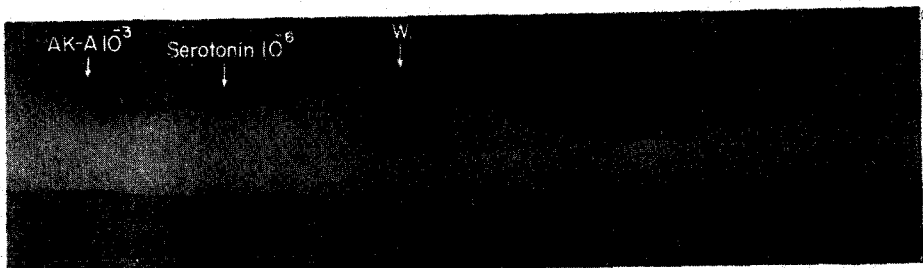


Fig. 6. 적출개구리 심장운동에 대한 AK-A 의 작용에 있어서 Serotonin 의 영향

액보다 알콜열침액의 작용이 강한 것을 알 수 있다. 그러나 池田¹⁰⁾의 Aconitum Napellus Linne 의 말린 뿌리의 개에 있어서 피히주사로 LD는 40 mg/kg이며 모두 못트에 있어서는 LD₅₀이 0.04 mg/kg로 되어 있다.

V. 맺 음 말

우리나라 백부자(Aconitum Koreanum R. Raymond)의 AK-W와 AK-A를 가지고 LD₅₀을 마우스에서 측정하였고 또 한편 적출 개구리 및 조개 심장운동에 대해서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 우리나라 백부자의 마우스에 대한 LD₅₀은 AK-W는 722 mg/kg이고, AK-A는 151 mg/kg이다.
2. 적출개구리 심장운동에 있어서 AK-W 및 AK-A는 10⁻³ 농도에서 약간의 강심작용을 나타내나, 농도가 3배 이상으로 증량하면 심장운동은 완전히 억제된다. 그리고 조개 심장운동에 있어서는 인정할만한 작용이 없다.

REFERENCES

1) Grollman, A.: *Pharmacology & Therapeutics*, Lea

& Febiger, Philadelphia 508, 1965.

2) 矢數四郎: 東亞産 Aconite 根(鳥頭, 附子) 藥理學的研究及 び治療應用の檢討. 日本 藥理學雜誌: 54:5, 880, 1958.

3) 鄭台鉉: 韓國植物園鑑(上) 135, 1935.

4) 金貞淵: 白附子(Aconiti Koreani Rhizoma)의 成分研究, 서울大學校大學院 藥學科生藥專攻, 1964.

5) 小林芳人: 藥理學 實習講義, 南仁堂 東京 135, 1955.

6) 閔祗植: 개구리 心臟에 있어서의 Aconitine 及 Tetracaine, Cocaine 의 相互拮抗作用, 中央醫學 9: 255, 1962.

7) 金志演: Tetracaine 과 Aconitine 의 相互拮抗性에 關하여, 전남의대 잡지, 4:183, 1966.

8) 金志演: 局所麻醉劑의 Aconitine 効果에 미치는 影響, 전남의대잡지, 4:183, 1966.

9) Weddy, A.M. and Tenney: *Aconitine Proc. Soc. Exp. Biol & Med.*, 84:199, 1953.

10) 池田良雄: 藥物致死量集, 南山堂 3, 1956.

11) 吉原林: 日本産貝類摘出心の 藥理學的研究への應用性につへての比較 日本藥理學雜誌: 53:393, 1957.