

生藥의 藥物學的 Approach

李 殷 芳

Eun Bang Lee: Pharmacological Approach of Crude Drugs.

(Received January 3, 1975)

生藥은 民間藥이나 漢藥으로써 傳來되어 現今에 이르러서도 매우 繁用되고 있다. 그러나, 그 生藥이 投與되었을 경우의 藥効評價에는 現代科學的 立場에서 若干의 疑問點이 있다. 그것은 有効로 判定할 수 있는 症例의 報告數가 적은 點과 어느 程度로 客觀的인 評價가 이루어졌는가의 與否이다. 따라서 그 藥効를 究明키 위해서는 未知物質에 適用되는 screening에 依하여 그 approach를 試圖하여야 한다.

이미 많은 生藥이 그 過程을 거쳐서 單一 醫藥品으로 使用되고 있다. 그러나 그것은 生藥이 그 數의 龐大함에 比하여 極少數에 不遇한 것이다. 生藥의 藥理學的 approach를 위한 研究方針으로는 두 가지로 나눌 수 있는 바, 하나는 民間藥이나 漢藥으로서의 藥効를 主軸으로 하여 그 有効性を 追求하는 것과 또 하나는 어느 特定의 藥効와 無關하게 blind screening에 依하여 藥効를 究明하는 것이다¹⁾. 前者에 있어서, 어느 生藥이 消化性潰瘍藥으로 使用될 경우에 그의 엑기스가 Shay ulcer²⁾, stress ulcer³⁾, Mann-Williamson's ulcer⁴⁾, acetic acid ulcer⁵⁾ 등에 有効한가의 與否를 追求하고 鎮痛藥일 경우에 writhing 法⁶⁾, 壓痛試驗法⁷⁾, Randall-Sellito 法⁸⁾, 熱板法⁹⁾에 有効하게 나타나는지의 所謂 simple screening을 實施하고, 後者の 경우에는 넓은 藥理作用을 網羅한 screening의 實施를 意味한다. 실제로 하나의 藥理作用을 追求하다가 그 作用 以外的 作用을 發見하여 獨創的인 新藥을 發見한 例가 있다. 抗우울藥의 imipramine¹⁰⁾과 chlorthiazide의 利尿作用¹¹⁾이 그것이다. 또한 抗히스타민作用이 있는 生藥만 追求하게 되면 tranquilizer나 鎮吐作用이 강한 生藥은 探索에서 除外되게 된다. 이러한 弱點을 補完키 위하여 可能한 限 廣範圍의 藥理作用을 追求하는 blind screening을 實施할 必要性을 느끼게 된다.

From the Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul, Korea.

生藥에 대한 藥理 screening은 豪州의 Thorp¹²⁾이 動物에 대한 急性毒性, 興奮性 및 抑制性을 追求함으로서 始作되었고 그 후에 Holck¹³⁾等 依하여 詳細히 報告된 바 있다. 여기서의 生藥의 神經藥理學的 screening은 一般 合成化合物에 대하여도 同時에 適用될 수 있음을 明記한다.

Blind screening에는 全動物을 使用하는 方法, 摘出腸管을 使用하는 方法, 그리고 *in situ*에서의 諸般 實驗을 實施하는 方法이 있으나 本稿에서는 全動物을 使用한 實驗에 局限하기로 한다.

實 驗

Irwin¹⁴⁾은 檢體의 諸用量을 마우스에 投與하고 發現하는 行動變化, 神經症狀, 自律神經症狀 및 中毒症狀等を 多角的으로 觀察分析하여 記錄하는 多次元觀察法을 案出하여 試驗하고 이의 一定한 記錄樣式을 報告하였는데 Fig. 1과 같다.

SCHERING CORPORATION										916-047-56										TEST REPORT																												
TEST														CNS ACTIVITY AND ACUTE TOXICITY SCREEN										TEST NO. CHEMIST																								
SPECIES		SEX	ROUTE	WEIGHT (GM)	0.25	SOL.	INSOL.	pH	VEHICLE										P-3																													
MOUSE		MALE	I.P.	18-24	2.0	SOL.	INSOL.	pH																																								
B.F.		Awareness			Mood			Motor Activity			CNS Excitation			Posture			Motor Incoord.			Muscle Tone			Reflexes			Autonomic			Misc.		Dead																	
mg/kg Dose (3 anim./dose)		Alertness	Visual Placing	Passivity	Stereotypy	Grooming	Vocalization	Restlessness	Irritability (Aggression)	Fearfulness	Reactivity (Envir.)	Spontaneous Activity	Touch Response	Pain Response	Startle Response	Straub Tail	Tremors	Twitches	Convulsions	Body Posture	Limb Position	Staggering Gait	Abnormal Gait	Righting Reflex	Limb Tone	Grip Strength	Body Sag	Body Tone	Abdominal Tone	Pinna	Corneal	IPR	Writhing	Pupil Size	Palpebral Opening	Exophthalmus	Urination	Salivation	Piloerection	Hypothermia	Skin Color	Heart Rate	Respir. Rate	No. Acute	No. Delayed			
Normal score		4	4	0	0	4	0	0	0	0	4	4	4	4	0	0	0	0	0	4	4	0	0	0	4	4	0	4	4	4	4	4	0	0	0	0	0	0	4	4	4	4	0	0				
.01																																																
.03																																																
.10																																																
.30																																																
1																																																
3																																																
10																																																
30																																																
100																																																
300																																																
1000																																																
Doses Examined :				mg/kg				Observations										Dose (mg/kg)																														
Structure																		Onset (Min.)																														
																		Peak (Min.)																														
																		Duration (Hr.)																														
																		Interest : Much 3																														
																		Possible 2																														
																		Doubtful 1																														
																		Not apparent : 0																														
																		Req																														
																		Sch																														
								Comments																																								
								Notebook										Page No.																														
																		Date																														
																		Investigator																														

Fig. 1—Test sheet for mouse observational behavioral and acute toxicity screen. (As used by Dr. S. Irwin.)

이 Irwin에 의한 神經藥理學的 試驗의 項目은 크게 세가지로 나눌수 있는데 behavioral profile, neurological profile, autonomic profile 및 toxicity이다. Behavioral profile에는 awareness, mood, motor activity가 있고 neurological profile은 central excitation, motor incoordination, posture, muscle tone 및 reflex가 있고 autonomic profile에는 optical sign, secretory sign, 기타 general sign이 있는데 이들은 다시 각각 몇개의 subdivision으로 되어 있다. 各個의 試驗結果는 反應程度에 따라서 0~8點까지의 score를 붙인다. 이에 觀察項目과 그 內容을 說明하면 下記와 같다. 但, 括弧內는 正當時의 score이다.

(가) Behavioral profile— 1. Awareness. ① alertness(警戒性)(4); 環境에 대한 注意力. 用量에 依하여 中樞가 흥분하나 억제하나를 봄. ② visual placing(視覺의 位置確認)(4); 他地點으로 移動시켰을 때에 正常으로 着地되는 能力. 보통 righting reflex로 봄. ③ passivity(受動性)(0); 動物을 橫位로 하여 元位置로 돌아오는 것을 봄. ④ stereotypy(動作反應)(0); 同等한 反應을 反復하는 searching movement, circling, walking backwards, licking the lips 등이 나타난다. 中毒精神症時에 나타난다. 2. Mood. ① grooming(洗顏運動)(4); 正常보다 過度로 나타나면 中樞 혹은 交感神經의 興奮. ② vocalization(發聲)(0); 正常에는 없는 中毒性 刺戟. ③ restlessness(不穩)(0); 中樞刺戟, 不安, 內臟의 變化, 痙攣開始等. ④ aggressiveness(攻擊性)(0); irritability가 甚한 때나 약간의 자극에 攻擊的일 때. 마우스에서는 보통 나타나지 않음. ⑤ fearfulness(두려움)(0); 正常動物에는 나타나지 않고 動物에 따라 달름. 3. Motor activity(活動性). ① spontaneous movement(自發運動)(4); 動物의 移動性·步行·走行 등을 봄. 中樞興奮·中樞抑制·神經節 및 神經接合部 作用藥. ② reactivity(反應性)(4); ①과 類似하게 봄. ③ touch response(接觸反應)(4); 動物의 몸을 glass rod로 touch시켰을 때의 反應. 麻醉·脊髓反射 有無를 봄. ④ pain response(痛反應)(4); 動脈 clamp로 尾部에 壓痛을 加했을 때의 反應. 中樞抑制·無痛與否.

(나) Neurological profile— 1. Central excitation. ① startle response(警愕反應)(0); 音에 대한 反應. ② Straub response(舉尾反應)(0); morphine과 같은 境遇. ③ tremor(振顫)(0); 四肢, 體軀의 振顫. 痙攣의 第一步. ④ twitch(攣縮)(0); 間代性 痙攣의 最初로서 四肢가 1回 動作함. 痙攣의 第二步. ⑤ convulsion(痙攣)(0); 痙攣의 第三步. 強直性인 間代性인가를 봄. 2. Motor incoordination(運動失調). ① body posture(姿勢)(4); 正常과 다르면 神經筋接合部抑制 혹은 脊髓抑制. ② limb position(四肢의 位置)(4); 中樞抑制時 나타나며 高 score時는 副作用을 나타냄. ③ staggering gait(跛狀步行)(0); 步行失調를 나타냄. 中樞抑制나 脊髓介在 neuron抑制. ④ abnormal gait(異常步行)(0); 筋弛緩 또는 ataxia. ⑤ somersault test(0); 마우스의 尾部를 쥐고 空中에서 2~3回 回轉시켜 스펀지板上에 落下시키어 이때의 着地狀態를 봄. 高 score는 中樞抑制나 筋弛緩作用을 나타냄. 3. Muscle tone(筋 tonus). ① limb tone(四肢)(4); 前足を 쥘 때의 強固性 與否. ② grip

Table I—Neuropharmacological screening results of caffeine.

Behaviour and somatic profile	Dose (mg/kg)					
	5	10	20	50	100	200
1. Awareness					2	2
1. Alertness						
2. Passivity						
3. Stereotypy					2	2
2. Mood	2	4	6	5	5	4
1. Grooming		2	2	1	1	
2. Vocalization			2	2	2	2
3. Irritability	2	2	2	2	2	2
3. Motor activity	1	3	4	4	2	-2
1. Spontaneous movement	1	1	2	2	2	-1
2. Touch response		2	2	2		-1
3. Pain response(tail clip)						
4. CNS excitation	2	2	2	6	8	14
1. Startle response	2	2	2	2	2	2
2. Straub's tail response				2	2	4
3. Tremor				2	2	4
4. Twitch					2	2
5. Convulsion						2
5. Body posture					-1	-1
6. Motor incoordination					-2	-4
1. Abnormal gait					-2	-2
2. Righting reflex						-2
7. Muscle tone						
1. Grip tone						
2. Body tone						
8. Reflex						
1. Pinna reflex						
2. Corneal reflex						
9. Autonomic profile						
1. Piloerection		+	+	+	+	+
2. Body temperature					+	+
3. Pupil size						
4. Palpebral opening						
5. Exophthalmos						
6. Lacrimation						
7. Salivation						
8-1. Urination(volume)					+	+
8-2. Urination (color)						
9. Fecal excretion						
10. Diarrhea						+
11. Writhing						
12. Vomitting						
13. Respiratory rate					+	+
14. Skin color						

strength(握力)(4); 空中에 水平으로 한 鉛筆에 걸쳐 놓았을 때의 落下與否. ③ body tone(軀幹筋緊張度)(4); 體筋의 收縮. ④ abdominal tone(腹筋緊張度)(4); 筋緊張度는 中樞抑制(특히 脊髓), 神經筋接合部遮斷, 筋弛緩作用의 指標이다. 4. Reflex. ① pinna reflex(耳介反射)(4); 耳中央에 網毛로 觸刺함. ② corneal reflex(角膜反射)(4); 網毛로 角膜을 接觸시키면 閉眼함. ③ ipsilateral flexor reflex(IFR, 同側屈筋反射)(4); 足趾를 pincet로 壓迫하면 下肢를 屈曲하며 防禦反應을 나타냄. 이들의 異常은 知覺神經→脊髓 synapse→運動神經의 어느點에 抑制됨을 나타냄.

(다) Autonomic profile— 1. Optical sign. ① pupil size(瞳孔徑)(4); 크면 副交感抑制 交感興奮, score가 작으면 muscarine樣作用. ② palpebral opening(眼裂)(4); 開眼이면 交感興奮, 閉眼이면 鎮靜的. ③ exophthalmos(眼球突出)(0); 交感興奮. 2. Secretory sign. ① urination(排尿)(0); muscarine樣作用, 尿路刺戟. ② salivation(流涎)(0); muscarine樣作用. ③ diarrhea(下痢)(0); muscarine樣作用. 3. General sign. ① writhing(0); 組織刺戟, 知覺受容體刺戟. ② piloerection(立毛)(0); 低體溫에의 反應, 交感興奮. ③ hypothermia(低體溫)(0); 下熱作用, 靜穩 또는 運動抑制. ④ skin color(皮膚의 色)(4); 耳介가 桃色에서 赤 또는 白色으로 됨. 赤色은 血管擴張 또는 交感抑制. ⑤ heart rate(心拍數)(4); 頻數면 副交感抑制, 적으면 우선 強心作用을 생각할 수 있다. ⑥ respiratory rate(呼吸數)(4); 毒物·呼吸興奮藥에 의하여 增加함. 呼吸抑制나 中樞抑制時에 減少함.

(라) Toxicity—適量을 사용하면 LD₅₀의 範圍를 推定할 수 있다.

이러한 神經藥理學的 試驗法은 Irwin法 以外에 여러 方法이 있으나 著者는 高木의 改變法¹⁵⁾을 利用하여 caffeine을 試驗하였다. 그 結果는 Table I과 같다. Irwin은 作用의 強度를 score로 나타냄에 있어서 0點~8點으로 하고 正常을 4點으로 表示하였으나, 高木의 改變法은 正常은 0點으로 表示하고 behavioral profile과 neurological profile에서 最大의 興奮의 경우에 +4點, 最大의 抑制의 경우에 -4點으로 表示하였기 때문에 Table I에서 보는 바와 같이 caffeine 100mg/kg 以下의 用量에서 score가 +符號로 나타나므로 쉽게 中樞興奮作用임을 알 수 있다. 100mg/kg以上에서는 -符號로 나타나 있는데 이것은 中毒으로 인한 神經抑制의 結果로 볼 수 있다. 또한 同 改變法을 利用하여 crude saponin의 神經藥理學的 試驗을 實施한 바, 亦是 -符號로서 表示됨으로 中樞抑制作用이 있음을 報告한 바 있다¹⁶⁾.

考 察

生藥의 藥理學的 approach를 試圖함에 있어서 于先 生藥의 역기스 level에서 始作하지 않으면 안된다. 生藥에는 勿論 多種成分을 含有하고 있으므로 個個成分의 作用追求에 앞서서 實際 應用과 類似하게 投與되어야 하기 때문이다.

藥理 screening의 基本的 前題는 對象物質의 生理活性이 false positive의 結果로 나타나서

는 안되고 어느 特殊活性에만 強調되어도 안된다. 그러므로 信賴性이 높고 再現性이 있는 方法이어야 한다.

生藥의 神經系에 對한 藥理學的 研究는 많은 報告가 있으며¹⁷⁻²³⁾, 系統的 藥理 screening은 高木等^{16,24)}에 依한 最近의 報告가 있다.

全動物을 使用한 神經藥理學的 試驗法에는 Irwin의 方法 以外에 Smith法²⁵⁾, Malone의 Hippocratic screen法²⁶⁾, 高木の 改變法¹⁵⁾, 伊藤의 略法²⁷⁾ 및 高木の 略法²⁸⁾ 등이 알려져 있다. 그러나 이들은 어디까지나 Irwin 혹은 Smith의 方法을 改良 혹은 變更시킨 方法들이다. 實際로 Irwin의 方法을 그대로 實施하기에는 高度의 技倆이 必要한것이고, 그에 따라 實驗者의 便利에 副應하여 改變함이 妥當하다고 指摘되고 있다.

實際로 이러한 方法으로 發見될 수 있는 作用藥을 羅列하면 sedatives, hypnotics, tranquilizers, psychomotor stimulants, muscle relaxants, analgesics, convulsants, neuromuscular blocking agents, atropine-like agents, ganglion blocking agents, sympathomimetics, anti-pyretics, vasodilators 및 parasympathomimetics等이다²⁹⁾.

本 screening 法은 澁谷³⁰⁾이 指摘한 바와 같이 藥物의 中毒症으로 因하여 나타나는 症狀이나 行動을 觀察함으로써 그 作用을 推定하기 때문에 使用하는 動物의 優良한 飼育管理가 先行되어야 한다.

이러한 最初의 神經藥理學的 試驗에 依하여 發見된 作用藥은 摘出腸管, 例를 들면 摘出 guinea pig 回腸, 摘出輸精管, 摘出胃, 摘出氣管筋等에 대한 Magnus 實驗에 돌리어 더욱 定量的으로 追求할 수 있으며, 이들과 全動物을 사용한 試驗結果와의 關聯性에 關하여는 高木等³¹⁾의 記述이 있다.

文 獻

1. 高木敬次郎, 本誌, 17, 1 (1973).
2. H. Shay, S.A. Komarov, S.S. Fels, D. Merance, M. Cruenstein and H. Sieplet, *Gastroenterology*, 5, 43 (1945).
3. K. Takagi and S. Okabe, *Jap. J. Pharmacol.*, 18, 19 (1968).
4. F.C. Mann and C.S. Williamson, *Ann. Surg.*, 77, 409 (1923).
5. K. Takagi, S. Okabe and R. Sajiki, *Jap. J. Pharmacol.*, 19, 418 (1969).
6. E.A. Siegmund, R.A. Cadmus and Go Lu, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 119, 184 (1957).
7. A.F. Green, P.A. Young and E.I. Godfrey, *Br. J. Pharmacol.*, 6, 572 (1951).
8. L.O. Randall and J.J. Selitto, *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 111, 409 (1957).
9. G. Woolfe and A.D. MacDonald, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 80, 300 (1944).
10. R. Kuhn, *Am. J. Psychiat.*, 115, 459 (1958).
11. K.H. Beyer, J.E. Baer, H.F. Russo and A.S. Haimbach, *Fed. Proc.*, 16, 282 (1957).
12. R.H. Thorp, *Austral. J. Pharm.*, 32, 791 (1951).
13. H.G.O. Holck, T.S. Miya, N.W. Dunham and G.K.W. Yim, *Laboratory Guide in Pharmacology*,

- Burgess Publ. Co., Minneapolis, Minn., 1959, p-89.
14. S. Irwin, *Animal and Clinical Pharmacological Techniques in Drug Evaluation*. Year Book Publ., 1964, p-36.
 15. K. Takagi, H. Saito, Y. Higuchi and A. Yamaguchi, *Pharmacometrics*, 5, 5 (1971).
 16. 高木敬次郎, 李殷芳, 日藥誌, 92, 951 (1972).
 17. H. Nabata, H. Saito and K. Takagi, *Jap. J. Pharmacol.*, 23, 291 (1973).
 18. 洪思岳, 趙恒英, 洪淳根, 大韓藥理誌, 5, 19 (1969).
 19. 金喆, 綜合醫學, 5, 85 (1960).
 20. W. Petkov, *Arzneim-Forsch.*, 9, 305 (1959).
 21. W. Petkov, *Arch. Pathol. Pharmacol.*, 236, 289 (1959).
 22. 原田正敏, 日藥誌, 89, 899 (1969).
 23. 柴田丸, 日藥誌, 90, 398 (1970).
 24. K. Takagi, H. Saito and H. Nabata, *Jap. J. Pharmacol.*, 22, 245 (1972).
 25. W.G. Smith, *Progress in Medicinal Chemistry*, Vol. 1, Butterworths, 1961, p-1.
 26. M.H. Malone and R.C. Robinchaud, *Lloydia*, 25, 322 (1962).
 27. 伊藤隆大, 醫藥品開發概論, 知人書店, 東京, 1970, p-94.
 28. 高木博司, 醫藥品研究法, 朝倉書店, 東京, 1969, p-74.
 29. Y. Kasura, *Pharmacometrics*, 1, 1 (1967).
 30. 澁谷健, 應用藥理, 2, 337 (1968).
 31. 高木敬次郎, 藥効の評價(1)(上), 知人書店, 東京, 1971, p-3.