

Aconitine 및 加熱處理한 Aconitine이 Mouse의 免疫反應에 미치는 影響

宋 榮 根 · 金 正 勳 · 鄭 東 煥

圓光大學校 藥學大學

Effect of Aconitine and Heated Aconitine on the Immune Response in Mice

Young Keun Ahn, Jung Hoon Kim and Dong Hoan Chung

College of pharmacy, Won Kwang University

ABSTRACT

Dose-dependent, immune modulatory effects of aconitine and heated aconitine were studied in mice. Mice, administered aconitine and heated aconitine intraperitoneally every other day for 4 weeks, were sensitized and challenged with sheep red blood cells. Serum antibody titer, foot pad swelling and rosette forming cell number were measured to evaluate humoral and cell mediated immune responses.

The results show that Humoral immune response was suppressed by aconitine 0.05 mg/kg and heated aconitine but increased by aconitine 0.10 mg/kg administration. Cell mediated immune response was suppressed in all groups. Especially heated aconitine administration significantly suppressed the cell mediated immune response. The number of peripheral circulating white blood cell was reduced by aconitine but was not affected by heated aconitine.

緒 論

附子(Aconiti tuber)는 日本 및 中國産 aconitium屬 植物의 塊根(子根)에서 調整되어 鎮痛, 利尿, 興奮, 新陳代謝 機能亢進等の 目的으로 各

種의 漢方 藥劑中에 常用되는 重要生藥의 하나이다¹⁾.

Aconitine의 藥理作用에 對하여 Kitagawa 等은 抗炎作用 및 鎮痛作用이 있음이 報告하였다²⁾. 그러나 aconitine 系 alkaloid는 藥用量과 中毒量에 큰 差異가 없는 특징이 있어 aconitine을 治療

에 使用하는 경우에는 상당한 위험을 수반하게 된다.

Hikino 等に 依하면 aconitine의 LD₅₀은 腹腔注射時 0.31 mg/kg이며 急性 中毒症狀으로는 呼吸亢進, 嘔吐, 血壓強下, 運動麻痺, 경련 등을 일으키며 慢性 中毒時에는 GPT, GOT, alkaline phosphatase 等の 酵素活性이 低下되며 肝, 脾臟, 腎臟, 胸선 等の 臟器重量의 減少, 白血球 및 赤血球가 減少한다고 하였다³⁾.

이러한 附子 中毒에 對하여 東醫寶鑑에서는 「綠豆, 黑豆 달인汁을 冷服한다. 또 甘草, 黑豆를 進하게 달여서 服用하면 곧 鎮靜된다」⁴⁾하였고, Kim은 草烏의 mouse에 對한 急性 毒性이 甘豆湯을 병용함으로써 減少한다고 報告하였다⁵⁾. 一般적으로 生附子의 中毒症狀을 豫防하기 爲하여 生附子를 溫沈 혹은 120°C에서 40分間 濕熱處理하여 加工附子(aconitum carmichaeli)를 만들어 使用하고 있으며, 이 때 aconitine 類는 거의 大部分 加水分解되어 benzoylaconine類로 變化되며, Hikino 等に 依하면 benzoylaconine의 LD₅₀은 70 mg/kg으로 aconitine의 1/250에 不過하여 거의 無毒하게 된다고 報告하고 있다³⁾.

또 Hikino 等に 依한 aconitine 및 benzoylaconine의 藥理學的, 毒性學的, 比較研究에 依하면⁶⁾ benzoylaconine은 心臟에 對한 作用 및 解熱 鎮痛 作用은 없으나 抗류마티스作用 hexobarbital의 수면시간은 연장시키며 慢性폭로시 GPT, GOT, 白血球數의 增加 및 肝臟, 脾臟, 腎臟, 胸선 等の 重量은 aconitine 投與時보다 增加한다고 하여 aconitine을 加熱處理하면 그 毒性이 減少하며 藥理作用에도 相當한 差異가 있다하였다. 그래서 著者는 aconitine 및 benzoylaconine이 白血球數, 脾臟, 胸선 等の 免疫臟器에 相異한 影響을 미치는 것으로 미루어 aconitine과 加熱處理한 aconitine이 免疫反應에도 影響이 있는 것으로 사료되어 本 實驗을 實施하여 다음과 같은 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗動物

實驗動物로는 體重 17~19 g의 雄性 ICR mouse 10마리를 1個群으로 하여 모두 5個群으로 區分하여 온도 23±2°C 유지되는 사육실에서 4週間 實驗食餌로 飼育하였다.

Aconitine 및 加熱處理한 aconitine의 調製와 投與

1) Aconitine (Sigma chem. Co.)을 少量의 ethanol에 溶解한 후 PBS에 溶解하여 0.05 mg/kg, 0.10 mg/kg을 격일로 4週間 腹腔內 注射하였다.

2) Aconitine을 121°C에서 30分 高壓증기 處理하여 調製한 加熱處理 aconitine을 PBS에 溶解하여 0.05 mg/kg 및 0.01 mg/kg을 격일로 4週間 腹腔內 注射하였다.

2. 生體計測

1) 體重: 實驗動物의 體重은 aconitine 投與 開始日과 最終 藥物 投與日 2日後에 同一한 時間에 測定하였다.

2) 脾臟重量: 實驗動物의 頸動脈을 切斷 採血한 後 脾臟을 摘出하여 그 重量을 測定하고 對 體重 百分比를 求하였다.

3. 抗原의 調製 및 免疫

1) 抗原: 本 實驗에서는 雄性緬羊의 頸動脈으로부터 heparin을 처리한 注射器로 採血한 後 同量의 Alsevers氏液(pH 6.1)을 加하여 4°C에서 保存하여 2週日 以內에 使用하였다. 保存中인 S-RBC를 使用할 때는 使用直前 1次 免疫을 實施한 4日 後에 mouse의 左側後肢足蹠皮內에 2×10⁹ S-RBC/ml 浮遊液 0.05 ml(10⁸ S-RBC)를 注射하여 惹起시켰다⁹⁾.

4. 血清의 分離 및 非動化

Mouse의 頸動脈을 切斷하여 血液을 採取 凝固시킨 後 遠心分離하여 血清을 分離하여 56°C에서 30분간 非動化시킨 後 4°C에서 保存하여 使用하였다.

5. 赤血球 凝集素價 및 溶血素價의 測定

1) 赤血球 凝集素價(Hemagglutination titer: 以下 HA titer). Phosphate buffered saline (以下 PBS: Gibco Laboratories Co.)로 遠心 洗滌한 後 1×10^8 S-RBC/ml을 濃度로 hank's balanced salt solution(以下 HBSS: Gibco Laboratories Co.)에 浮游시켜 使用하였다.

2) 免疫: 遠心 洗滌한 S-RBC를 Makannes 等 및 Reed 等의 報告를 참조하여^{7,8)} HBSS에 10^8 S-RBC/ml의 濃度로 浮遊하고 浮遊液 0.10 ml (10^7 S-RBC)를 mouse의 尾靜脈에 注射하여 1次 免疫을 實施하였다. 2次 免疫은 역시 Reed 等의 報告를 참고하여⁸⁾ 1次 免疫을 實施한 4日 後에 mouse의 左側後肢足蹠及內에 2×10^8 S-RBC/ml 浮遊液 0.05 ml (10^8 S-RBC)를 注射하여 惹起시켰다⁹⁾.

血清의 分離 및 非動化—mouse의 頸動脈을 切斷하여 血液을 採取 凝固시킨 後 遠心分離하여 血清을 分離하여 56°C에서 30분간 非動화시킨 後 4°C에서 保存하여 使用하였다.

赤血球 凝集素價 및 溶血素價의 測定

1) 赤血球 凝集素價(Hemagglutination titer: 以下 HA titer)의 測定: S-RBC의 凝集素價를 microtitration tray (nunclon micro test tray)를 使用하여 다음과 같이 實施하였다. 卽 實驗動物로부터 얻은 個個의 非動化 血清을 各 Well에 HBSS로 2倍系列로 희석한 後 HBSS에 浮游한 0.5% S-RBC 0.025 ml을 잘 混合한 後 37°C에서 18時間 放置하여 赤血球의 凝集類型을 觀察 判讀하였으며 凝集을 일으키는 血清의 最高 稀釋도를 그 血清의 凝集素價로 하였다.

2) 赤血球 溶血素價(Hemolysin titer: 以下 HY titer)의 測定⁷⁾: S-RBC의 量 및 血清의 희석은 凝集素價 測定時와 同一하게 實施하였으며 S-RBC와 희석血清이 들어있는 各 Well에 guinea pig complement를 20倍로 희석하여 0.025 ml씩 加한 다음 37°C에서 1時間 放置하여 溶血 여부를 觀察하였다. 이때 完全 溶血을 일으키는 血清의 最高 희석도를 그 力價로 判讀하였다.

足蹠腫脹反應 檢査(Foot pad swelling test) Arthus型(antibody mediated hypersensitivity) 反應 및 遲延型 過敏反應(delayed type hypersensitivity: 以下 DHT)를 測定하기 위하여 Garvey 等이 記述한 方法에 準하여⁹⁾ 다음과 같이 實施하였다. 卽 1次免疫 4日 後에 S-RBC(10^8) 0.05 ml를 左側後肢足蹠에 皮內注射하였다. 注射後 一定時間 경과한 後 두께를 0.01 mm 눈금 microcaliper(Mitoyo mfg Co. Ltd)로 測定하였으며 腫脹 程度의 測定價는 測定에 따른 誤差를 피하기 위하여 2回 測定한 數値를 平均하였다. 判讀基準은 Sugimoto 等의 判讀基準에¹²⁾ 따라 3時間의 反應을 Arthus反應, 24時間의 反應을 遲延型 過敏反應으로 看做하였다. 足蹠腫脹指數의 表示는 다음과 같다.

$$\text{Foot pad swelling index} = \frac{\text{腫脹時 두께} - \text{正常 두께}}{\text{正常 두께}} \times 100$$

6. 脾臟細胞의 Rosette試驗

1) 脾臟細胞 浮遊液의 調製: 脾臟을 mouse로부터 無菌的으로 摘出하여 minimum essential medium(以下 MEM: Gibco Laboratories Co.)에 조심스럽게 粉碎한 後 nylon mesh로 여과하여 死細胞塊를 除去하였으며 寒冷 MEM으로 4°C에서 3回 遠心 洗滌한 後 脾臟細胞가 2×10^7 cell/ml가 되도록 HBSS에 浮遊하였다. 每 實驗 때마다 脾臟細胞의 生存率檢査를 實施하였는데 이 檢査는 trypan blue dye exclusion method로 다음과 같이 하였다. 卽 試驗管에 0.03 ml의 細胞 浮遊液을 넣은 後 0.1 ml의 trypan blue dye solution을 加하여 5分 경과 後 血球計算板에서 無色 生細胞와 青色으로 染色된 死細胞의 數를 센 後 그 百分率을 計算하였다¹¹⁾.

2) 脾臟細胞의 Rosette形成細胞(以下: RFC)의 檢出: 脾臟細胞의 RFC 檢査는 Elliott 等이 記述한 方法에 準하여¹³⁾ 다음과 같이 實施하였다. 卽 脾臟細胞 浮遊液 0.25 ml (5×10^6 cell)와 S-RBC 浮遊液 0.25 ml (5×10^7 cell)를 試驗管에 넣고 混合하여 200×g에서 12時間 遠心分離한 後 이 再浮

遊液 1滴을 血球計算板에 떨어뜨리고 RFC를 檢鏡 觀察하였다. 檢鏡時 脾臟細胞에 S-RFC가 3個以上 부착한 細胞를 RFC로 判定하여 다음 公式에 準하여 計算하였다.

$$\text{RFC} = \frac{\text{Number of Rossette forming cell}}{\text{Total cell counted} \times \% \text{ Viability}} \times 100$$

7. 末梢循環白血球數의 測定

Mouse의 眼球靜脈叢으로부터 末梢血液을 採取하여 Türk 液으로 희석하여 血球 計算板上에 適下한 後 白血球 總數를 測定하였다.

8. 生化學的 檢査

Mouse의 頸動脈을 천자하여 얻은 血液 約 1.5 ml를 實溫에서 30分間 정치한 後 遠心分離하여 얻은 血清으로부터 다음과 같이 測定하였다.

1) s-GPT測定 : s-GPT測定은 Reitman-Frankel변법¹⁴⁾을 利用하여 測定하였다.

2) s-Triglyceride測定 : s-triglyceride는 酵素法¹⁵⁾을 利用하여 測定하였다.

3) 血清遊離 Cholesterol의 測定 : s-遊離 cholesterol은 酵素法¹⁶⁾을 利用하여 測定하였다.

9. 통계분석

모든 data의 유의성 검정은 student's t-test로 檢정하였다.

實驗 結果

1. Aconitine 및 加熱處理한 Aconitine이 mouse의 體重에 미치는 影響

各 群의 實驗開始日 및 藥物投與 4週 後 測定한 體重變化는 Table 1과 같다. 卽 aconitine 0.10 mg/kg 投與群은 20.65±4.00%로 正常群인 25.61±2.61%에 比하여 體重증가율이 약간 減少하였으며 그의 모든 群은 약간 增加하였으나 有意性은 없었다.

2. Aconitine 및 加熱處理한 aconitine이 mouse 臟器重量에 미치는 影響

1) 肝臟對 體重重量比 : 藥物投與 4週日 後 測定한 肝臟의 重量은 Table 2에서 보는 바와 같이 全群이 正常群인 4.67±0.19에 比하여 有意한 差가 없었다.

Table 1. Effects of aconitine and heated aconitine on body weight in mice.

Group	Dose (mg/kg)	Intial body wt. (gm)	Final body wt. (gm)	Weight gained (%)
Normal	-	17.75±0.49	22.17±0.77	25.61±2.61
Aconitine	0.05	18.60±0.68	24.03±0.95	30.17±2.97
Aconitine	0.10	18.17±0.45	21.06±0.61	20.65±4.00
Heated aconitine	0.05	18.22±0.42	23.25±0.97	28.48±4.52
Heated aconitine	0.10	17.78±0.33	23.62±0.99	31.37±3.59

Aconitine and heated aconitine were administered every other day for 4 week.

Table 2. Effects of aconitine and heated aconitine on organ weight in mice.

Group	Liver wt. (gm)	$\frac{\text{Liver wt.}}{\text{Body wt.}} \times 100$	Spleen wt. (gm)	$\frac{\text{Spleen wt.}}{\text{Body wt.}} \times 100$
Normal	1.03±0.03	4.67±0.19	0.15±0.01	0.62±0.05
Aconitine 0.05	1.12±0.08	4.66±0.27	0.14±0.02	0.54±0.08
Aconitine 0.10	0.99±0.05	4.64±0.22	0.13±0.01	0.65±0.04
Heated aconitine 0.05	1.20±0.08	4.82±0.13	0.18±0.01	0.72±0.05
Heated aconitine 0.10	1.09±0.04	4.68±0.29	0.17±0.01	0.68±0.05

Aconitine and heated aconitine were administered every other day for 4 week.

Each value is the the mean±S.D.

2) 脾臟對體重重量比 : 0.05 mg/kg 및 0.10 mg/kg aconitine 投與群은 正常群인 0.62±0.05에 比하여 약간 減少하였으나 加熱處理한 0.05 mg/kg 및 0.10 mg/kg aconitine 投與群은 약간 增加하였으며 有意性은 없었다.

3. Aconitine 및 加熱處理한 aconitine이

mouse 赤血球 凝集素價 및 溶血素價에 미치는 影響

赤血球 凝集素價는 正常群이 3.63±0.29인데 比하여 aconitine 0.05 mg/kg 投與群에서는 2.75±0.15로 현저하게 減少하였으나 aconitine 0.01 mg/kg 投與群에서는 5.05±0.22로 顯著하게 增加하였으며, 加熱處理한 aconitine 0.10 mg/kg 投與群은 3.03±0.17로 正常群인 3.63±0.29에 比하여 有意性있게 減少하였다. 또한 赤血球 溶血素價도 赤血球 凝集素價와 유사한 結果를 보였다.

Table 3. Effects of aconitine and heated aconitine on antibody production in mice.

Group	HA titer (log ₂)	HY titer (log ₂)
Normal	3.63±0.29	3.95±0.25
Aconitine 0.05	2.75±0.15**	2.75±0.15**
Aconitine 0.10	5.50±0.22**	4.88±0.33*
Heated aconitine 0.05	3.25±0.22	3.00±0.25**
Heated aconitine 0.10	3.03±0.17*	3.67±0.17

mice were challenged with 10⁸ SRBC for 4 days after sensitization.

On the 5th day, the HA and HY titer were assayed. Each value is the mean±S.D. of 8-10 mice.

Significant differences from normal group.

(*p<0.05, **p<0.01)

4. Aconitine 및 加熱處理한 aconitine이

mouse의 足趾腫脹反應에 미치는 影響

1) Arthus 反應 Arthus 反應의 結果는 Table 4에서 보는 바와 같이 正常群인 18.15±1.29에 比하여 加熱處理한 aconitine 0.10 mg/kg 投與群에서는 16.04±0.83으로 有意性있는 減少를 보였으나 그외의 모든 群은 약간 增加하였으며 有意性있는 結果는 보이지 않았다.

2) 遲延型 過敏反應(delayed type hypersensitivity ; 以下 DTH) : DTH 反應의 結果는 Table 4에서 보는 바와 같이 正常群인 11.79±0.86에 比하여 모든 群이 減少를 보였고 특히 加熱處理한 aconitine 0.05 mg/kg 投與群에서는 9.54±0.84로 有意性있게 減少하였다.

Table 4. Effects of aconitine and heated aconitine on Arthus reaction and delayed type hypersensitivity in mice.

Group	Arthus reaction	DTH
Normal	18.15±1.27	11.79±0.86
Aconitine 0.05	20.99±1.26	11.10±0.88
Aconitine 0.10	21.77±1.35	9.92±1.00
Heated Aconitine 0.05	18.54±1.39	9.54±0.84*
Heated Aconitine 0.10	16.04±0.83*	9.72±0.93

Values are mean±SD. Foot pad swelling was measured after intradermal challenge of 10⁸ S-RBC.

Foot pad swelling index = $\frac{\text{Swelling of foot pad}}{\text{Thickness of foot pad}} \times 100$

At 3 hours, FPSI was Arthus and 24 hour FPSI was DTH

Significant difference from normal group (* p<0.05)

5. Aconitine 및 加熱處理한 aconitine이

mouse의 Rosette 形成細胞(RFC) 및 末梢

血液內 白血球(white blood cell ; 以下

WBC)에 미치는 影響

各 群에서 觀察한 RFC를 %로 換算한 結果는 Table 5에서 보는 바와 같이 正常群인 13.80±

Table 5. Effects of aconitine and heated aconitine on Rosette forming cell and peripheral white blood cell.

Group	RFC(%)	WBC(/mm ³)
Normal	43.80±1.17	9,712±358
Aconitine 0.05	12.35±1.03	8,845±577
Aconitine 0.10	10.60±1.20*	6,715±587*
Heated aconitine 0.50	8.24±0.90**	9,250±520
Heated aconitine 0.10	8.72±0.50**	9,750±546

Each values is mean±S.D. (n=8-10)

RFC(%) = $\frac{\text{No. of rosette forming cell}}{\text{Total cell counted}} \times \% \text{ Viability}$

Significant difference from normal group.

(*p<0.05, **p<0.01)

1.17%에 비하여 全群이 減少를 보였고, 特히 加熱處理한 aconitine 0.05 mg/kg 投與群 및 加熱處理한 aconitine 0.10 mg/kg 投與群에서는 各各 8.24±0.90%, 8.72±0.50%로 현저한 減少가 있었다.

WBC는 Table 5에서 보는 바와 같이 正常群인 9,712±358에 비하여 Aconitine 0.10 mg/kg群에서는 6,715±587로 有意性있는 減少를 보였으나 加熱處理한 aconitine 0.10 mg/kg 群에서는 9,750±546으로 약간의 增加를 보였으며 有意性은 없었다.

6. Aconitine 및 加熱處理한 aconitine이 mouse에 미치는 生化學的 檢査所見

1) s-GPT에 미치는 影響: Aconitine 및 加熱處理한 aconitine을 4週間 腹腔內 注射한 後 s-GPT에 對한 影響이 Table 6에서 나타나 있다. Aconitine 0.05 mg/kg 群에서는 22.29±2.23으로 正常群인 29.57±2.29에 비해 有意性있게 減少하였으며, 加熱處理한 aconitine 0.05 mg/kg 群에서는

27.85±2.34로 약간 減少하는 경향을 보였으나, aconitine 0.10 mg/kg 群에서는 31.98±2.50으로 正常群인 29.57±2.29에 비해서 약간 增加하였고, 特히 加熱處理한 aconitine 0.10 mg/kg 群에서는 40.36±1.99로 正常群인 29.57±2.29에 비해 增加하는 경향을 보였다.

2) s-Triglyceride 値에 미치는 影響: Aconitine 및 加熱處理한 aconitine을 4週間 腹腔內注射한 後 s-triglyceride 値에 對한 影響은 Table 6에서 보는 바와 같이 正常群인 113.51±8.33 mg/dl에 비하여 全群이 약간의 增減이 있었으나 有意性있는 結果는 보이지 않는다.

3) Aconitine 및 加熱處理한 aconitine을 4週間 腹腔內 注射한 後 血清遊離 cholesterol 値에 對한 影響: Table 6에서 보는 바와 같이 全群이 減少하는 경향을 보였고, 特히 aconitine 0.05 mg/kg 投與群 및 加熱處理한 aconitine 0.05 mg/kg 投與群에서는 各各 74.80±3.80 mg/kg, 70.24±4.68 mg/kg로 正常群인 96.82±6.09 mg/dl에 비해 현저한 減少가 있었다.

Table 6. Effects of aconitine and heated aconitine on enzyme activity and chemical components in serum of mice.

Group	GPT(i.u./ml)	Triglyceride (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)
Normal	29.57±2.29	113.51±8.33	96.82±6.09
Aconitine 0.05	22.29±2.23*	115.08±6.33	74.80±3.80**
Aconitine 0.10	31.98±2.50	110.21±5.00	82.10±6.79
Heated aconitine 0.05	27.85±2.34	117.54±9.33	70.24±4.68**
Heated aconitine 0.10	40.36±1.99**	129.32±8.33	86.19±6.72

Each Values is the Mean±S.D. Significant difference from normal group (*p<0.05, **p<0.01)

考 察

附子(Aconiti tuber)는 Aconitum 속 식물에 함유된 맹독성 alkaloid로 加熱처리(120°C 40분 가열)하면 8위 acetoyl 基의 脫 acetyl화에 의하여 benzoylaconine으로 가수분해된다¹⁷⁻¹⁹⁾. Hikino 등²⁰⁾은 aconitine이 해열 및 진통작용이 있으나 가열처리 하면 그 작용이 감소된다고 하였으며 Li 등²¹⁾도 aconitine은 formalin 및 albumin

로 유발한 관절염에 항염 및 항 rheumatis작용이 있으나 benzoylaconine은 그 작용이 減少된다고 하였다. Filmonoma 등²²⁾은 aconitine이 xylene 및 histamine 유발 피부염에 항염작용을 보고 하였으며 Uphof 등²³⁾은 aconitum속 식물이 기관지 천식에 유효하여 항 allergy작용이 있다고 보고 하였다. 위와같은 aconitine 및 Benzoylaconine의 해열, 진통, 항염, 및 항 allergy작용에 본태를 규명하고자 실시한 본 실험에서 aconitine 및 가열처리 aconitine은 면양 적혈구 항원에 대한 체

액성 및 세포성 면역반응에 상당한 차이가 있었으며 또한 그 투여량에 따라 그 작용에 차이가 있었다. 人體의 중요한 免疫臟器인 脾臟의 重量변화는 Simonsen²⁴⁾에 의하여 免疫反應의 정도를 測定하는 중요한 指標로 認定되고 있는 바, aconitine 0.05 mg/kg 投與群 및 가열처리 aconitine 投與群은 약간 增加하는 경향을 보이고, 赤血球 凝集素價 및 溶血素價가 減少된 것과 一致하는 것으로 보아 suppressor T-cell의 기능 亢進으로 인한 體液性 免疫 抑制인 것으로 보인다. 또 aconitine 0.10 mg/kg 투여군에서는 현저하게 增加하여 脾臟의 重量변화와 赤血球 凝集素價 및 溶血素價가 增加한 것으로 보아 suppressor T-cell의 抑制作用인 것으로 보인다. 이는 Hikino 등²⁰⁾ 및 Li 등²¹⁾이 보고한 aconitine의 항염, 항 rheumatic, 항 allergy 作用이 低用量에서는 suppressor T-cell에 亢進의으로 作用하여 體液性 免疫을 抑制의으로 作用한다는 報告와 一致되는 견해를 보이고 있다.

Arthus 反應은 免疫 複合體에 依해서 遊離된 化學走性에 依한 多核 白血球의 침윤 및 조직장애를 수반하는 抗體媒介性 過敏反應으로 가열처리 aconitine 0.10 mg/kg 投與群에서만 有意性있는 減少가 있었다. 이는 抗原과 抗體의 反應抑制에 기인한 것으로 思料된다.

한편 지연형 감민반응은 感作 T-cell에 의한 lymphokines 등의 遊離에 起因하는 細胞媒介型 과민반응으로 全群이 減少하는 경향을 보였으며, 특히 가열처리 aconitine 0.05 mg/kg 投與群에서 有意性있는 減少가 있었다. 위와같은 結果로 미루어 aconitine은 量에 따라 細胞性 免疫反應에 影響이 있으며 특히 가열처리 aconitine이 細胞性 免疫反應을 더욱 抑制한 것으로 보인다.

脾臟細胞의 Rosette 形成은 T-cell과 大食細胞가 모두 Rosette를 形成할 수 있으나 대부분 T-cell이 깊이 參與한다고 하였다²⁵⁾. 이러한 관점에서 특히 가열처리 aconitine 投與群이 顯著히 減少하였는데, 이는 가열처리 aconitine이 helper T-cell의 機能을 선택적으로 抑制 또는 sup-

pressor T-cell의 機能을 亢進시킨 것으로 생각된다.

말초혈액내 白血球 數에 미치는 影響은 aconitine 投與群에 있어서 減少하는 경향을 보였으며, 특히 aconitine 0.10 mg/kg 投與群에서만 有意性있는 減少를 보였을뿐, 다른 群에서는 큰 변화가 없었다. 이는 感染症에 대한 저항을 低下시킨 것으로 思料된다.

生化學的 檢査에서 GPT는 aconitine 0.05 mg/kg 投與群에서는 有意性있는 減少를 보였고 aconitine 0.10 mg/kg 投與群 및 가열처리 aconitine 0.10 mg/kg 投與群에서는 增加하는 경향을 보였다. 이는 低用量에서는 GPT의 膜透過를 抑制的으로 作用하고 高用量에서는 膜의 損傷을 일으켰거나 膜透過性 亢進시킨 것으로 생각된다.

Triglyceride는 有意性은 없으나 변화가 있는 것으로 보아 肝機能障害가 약간 있는 듯 하다.

Total cholesterol에서는 aconitine 0.05 mg/kg 投與群 및 가열처리 aconitine 0.05 mg/kg 投與群에서는 顯著한 減少를 보였다. 이는 aconitine이 肝毒性 作用이 있는 듯 하다.

이상의 結果를 종합하면 aconitine 및 가열처리, aconitine이 體液性 및 細胞性 免疫을 대체적으로 減少시켰다. 그러므로 앞으로 이 점에 대한 研究가 더욱 必要하다고 생각된다.

緒 論

本 實驗에서 mouse에 있어서 aconitine 및 加熱處理한 aconitine이 免疫反應에 미치는 影響은 다음과 같다.

1. 體液性 免疫反應은 aconitine 0.05 mg/kg 投與群에서는 減少하였으나, aconitine 0.10 mg/kg 投與群에서는 增加하는 경향을 보였으며 加熱處理한 aconitine 投與群에서는 減少하는 경향을 보였다.

2. 細胞性 免疫反應은 實驗群 全群에서 減少하였으며, 특히 加熱處理한 aconitine 投與群에서

현재까지 減少하였다.

3. 白血球數는 aconitine 投與群에서는 減少 하였으며 加熱處理한 aconitine 投與群에서는 影響이 없었다.

REFERENCES

1. Kitagawa, I., Chen, Z.L., Yoshihara, M. and Yoshikawa M.: Chemical studies on crude drug processing II. Aconiti tuber (1). *藥學雜誌*, 104-8, 848 (1984)
2. Kitagawa, I.: Chemical studies on crude drug processing III. Aconitituber (2). *藥學雜誌*, 104 858 (1984)
3. Hikino, H., Yamada, C., Nakamura, K., Sato, H., Chizumi, Y. and Endo, K.: Change of alkaloid composition and acute toxicity of aconitum roots during processing. *藥學雜誌*, 97, 359 (1977)
4. 許浚著: 東醫寶鑑 587.
5. Kim, H.B.: Influence of glycyrrhizae radix and soya semen on the toxicity of aconitum Kusnezoffii reich. W.K. University (1982)
6. Hikino, H., Sato, H., Yamada, C., Konno, C., Ohizumi, Y. and Endo, K.: Pharmacological actions of aconitum roots. *藥學雜誌*, 99, 252 (1979)
7. Mackness, G.R., Lagrange, P.H., and Ishibashi, T.: The modifying effect of B.C.G. on the immunological induction of T-cell. *J. Exp. Med*, 139, 1540 (1974)
8. Reed, N.D., Crowle, P. K. and Ha, T.: Use of mast cell deficient mice to study host parasite relationships in immuno-deficient animals, B, Ssordet ed. Karger Baselip 184 (1984)
9. Garvey, J.S., Cremer, N.E., Sussclorf, D.H.: Methods in immunolog 3rd, 449 (1980)
10. Ha, T.Y. and Rhee, H.K.: Effects of inosiplex on cellular and humoral immune response. *J. Kor. Soc. Microbiol*, 16, 57 (1981)
11. Ha, T.Y. and Kim, K.K.: Effects of cyclophosphamide administration after stimulation with PHA on immune response in mice. *J. Kore, Soc. Microbioi*, 14, 71 (1979)
12. Sugimoto, Kojima, A.M., Yagimura, K. and Gashira, Y.E.: Cell mediated and humoral immunity in mice. *J. Med. Sci. Biol.* 28, 23 (1975)
13. Elliott, B.E., J.S. Haskill: Characteristics of thymus-derived bonemarrow-derived Rosette forming lymphocytes, *Eur. J. Immunol* 3, 68 (1973)
14. Reitman, S., Frank, S.: *Am. J. Clin. Path.*, 28, 56-63 (1957)
15. Fletcher, M.J.: A colorimetric method for estimation of serum triglycerides. *Clin. Chim. Acta.*, 22, 393 (1968)
16. Allain, C.C. et al.: *Clin. Chem.*, 20, 470 (1974)
17. a) Chen, Y., Chu, Y.L., Chu, J.H.: *Acta Pharm. Sinica.*, 12, 435. (1965)
b) 岩佐準, 成戶俊介: *藥學雜誌*, 86, 586 (1966)
18. Pelletier, S.W., L.H. Keith P.C.: Parthasarathy, *J.Am. Chem. Soc.*, 89, 4146 (1967)
19. a) 難波恒雄: "原色和漢藥圖鑑, 上卷," 保育社, 大阪, 92 (1980)
b) 西本和光: *現代東洋醫學*, 2, 59 (1981)
20. Hikino, H., Ito, T., Yamada, C., Sato, H., Konno, C. and Ohizumi, Y.: Analgesic principles of aconitum roots. *J. Pharmaco-biodynamics*, 2, 78 (1979b)
21. Wang, Li, T.H., Y.L. and Kao, C.C.: The effect of aconitum chinense and futzu on the hypophyseal-adrenal system. Yao Hstieh pao. *Acta Pharmaceutica Sinica.*, 13, 101-1 (1966)
22. Filimonova, L.A. and Dzhumagalieva, F.D.: Protivovospalitel'noe deistvie preparatov akonita fishera. Trudy Instituta Fiziologii, *Akademiya Nauk Kazakhskol SSR*, 11, 42-47 (1968)
23. Uphof J.C. Th.: Dictionary of Economic plants. Lehre: verlag Von Crammer, 2 (1968)

24. Simonsen, M.: Graft versus host reaction: Their natural history and applicability as tools of research. *Progr. Allergy*, *Progr. Allergy*, **6**, 349 (1961)
25. Wybran, J., Garr, M.C. and Fudenberg, H.H.: The human-rosette forming cell as a marker of population of thymus derived cells. *J. Clin. Invest.*, **51**, 2537 (1972)