

全蝎 抽出物の 抗癲癇效果에 關한 研究

신현철* 윤철호* 김종대* 정지천* 신익섭** 허근***

I. 서론

천벌이나 악마로 불리며 수천년 전부터 있어온 癲疾發作(seizure)은 아직까지 정확한 발병기전이 밝혀지지 않고 있으며, 단지 大腦 皮質神經元(cortical neuron)의 자발적이고 과도한 放電에 의해서 일어나는 일시적이고 발작적인 병리생리학적 장애로 알려져 있다.¹⁾ 이같은 병변은 주로 유전적 소인·대사이상·뇌혈류장애·퇴행성 뇌기능장애·외상·약물등으로 인해 초래되는 것으로 추정되고 있다.²⁾

간질에 대한 최근까지의 연구를 정리해 보면 중추의 흥분성 신경전달 기능(glutamic acid)과 억제성 신경전달 기능(γ -aminobutyric acid : GABA) 간의 균형 실조로 인한 중추흥분의 지속상태,^{2),3)} 뇌조직 중의 oxygen free radical의 존재^{4),5),6),7)} 및 기타 각종 독성물질의 축적 현상⁸⁾ 등을 원인으로 보고 있다.

韓醫學에서는 간질의 병인을 痰火·驚·胎生病·逆氣·肝火上逆등으로 보고 있으며, 治法은 祛痰이 위주가 되고 淸火 平肝 順氣 破瘀 安神 등을 응용하고 있다.^{1),9),10)}

全蝎은 熄風鎮痙·解毒散結·活血化痰·祛瘀通絡등의 효능으로 中風·口眼喎斜·破傷風·風濕痺痛뿐만 아니라 小兒驚風·驚癇 등의 치료에 활용되어 왔으므로^{11),12),13),14),15),16)} 간질에 효과가 있을 것으로 여겨진다.

한약재의 간질에 대한 실험연구로는 天麻²⁾·加味鉤藤飲¹⁷⁾·追風祛痰丸¹⁸⁾·至聖保命丹¹⁹⁾·瀉青丸²⁰⁾등이 효과가 있다는 보고가 있으나 全蝎에 대한 연구보고는 별로 보이지 않았다.

이에 著者는 全蝎의 抗癲癇效果를 알아보기 위해 시험관내 실험으로 뇌조직중의 GABA-Transferase 활성·과산화지질 함량·xanthine oxidase 활성 및 형전환을, 생체실험으로 투여기간에 따른 항경련작용의 변화·뇌중 GABA-T 활성·과산화지질 함량 및 glutathione 함량등을 검토하여 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험

1. 재료

1) 약재

全蝎(Buthus martensi Karsch)을 시중에서 구입한 후 정선하여 사용하였다.

2) 동물

* 동국대학교 한의과대학 내과학교실

** 동국의료원 약제과

*** 영남대학교 약학대학 약리학교실

본 대학 동물사에서 오전 7시에 점등하고 오후 7시에 소등되며 실내온도가 22℃로 유지되는 일정한 조건으로 사육한, 외관상 건강한 100-150g 내외의 Sprague-Dawley계의 rat를 실험 전 24시간 동안 물만 주고 금식시켜 사용하였다.

3) 시약

Pentylenetetrazole(PTZ), γ -aminobutyric acid(GABA), L-glutamic acid, β -nicotinamide adenine dinucleotide phosphite(β -NADP), bovine serum albumin (BSA), α -ketoglutaric acid, thiobarbituric acid, glutathione reduced 등은 Sigma社의 제품을 사용하였으며 xanthine sodium salt는 Nakarai사 제품을 사용하였다. 그의 실험에 사용되는 모든 시약과 용매는 특급 내지 일급품을 시중에서 구입하여 사용하였다.

2. 방법

1) 검액의 조제

전갈 100g을 round bottom flask에 증류수 1,000ml와 함께 넣은 다음 냉각기를 부착해서 120분간 가열하여 얻은 500ml 정도의 전탕액을 4℃ 5,000rpm으로 20분간 원심분리하여 입자를 제거한 후 rotary vacuum evaporator를 사용해서 감압 농축시켜 엑기스 분말 16.7g을 얻은 후 본 실험에 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

2) 경련 유발 모델의 설정 및 검액의 투여

일반적으로 경련 유발 실험 모델에 가장 많이 사용되고 있는 PTZ를 사용하여 경련 유발 모델을 만들고 실험을 실시하였다. 관찰의 편의를 고려하여 간질 발작이 시작해서 완전히 회복될 때까지의 모든 동태를 30분 이내에 관찰할 수 있는 용량인 피하 투여군의 70-80mg/kg의 용량 중 비교적 안전하고 사망율이 낮은 70mg/kg의 용량을 경련 발작 모델로 설정한 이후 실험을 실시하였다.

실험동물은 내군으로 분류하여 대조군, 전갈추출물 투여군, PTZ 경련유발군 및 전갈 전처리 후 경련을 유발시킨 실험군으로 분류하였으며 각각의 실험군에는 일정한 조건의 약 10마리의 실험동물을 사용하였다.

1% carboxymethyl cellulose(CMC) 용액에 현탁시킨 전갈 추출물을 kg당 100mg의 용량으로 1일 1회 30일간 esophagus needle 을 사용해 강제로 경구 투여하였으며, 대조군은 같은 방법으로 1% CMC 용액을 경구 투여하였다.

한편, convulsive dose 투여의 경우에는 마지막 5일간 PTZ를 kg당 70mg 의 용량으로 피하주사하여 최종 투여 30분 후에 도살하였다.

3) 항경련 작용 실험

실험동물의 체중 kg당 100mg 용량의 전갈 추출물 분획을 1일 1회 30일간 실험 동물에 경구 투여한 후, PTZ 유발 경련에 대한 항경련 작용 실험을 실시하였다.

PTZ 투여 후 30분 동안, 경련 시작 시각(onset time)·경련 지속 시간(duration)·회복시간(recovery time)등을 측정하였으며, 경련의 정도(degree of convulsion)를 0에서 5까지의 6단계

로 나누어 구분하고 각 단계에 속하는 경련의 횟수와 의 곱을 모두 합산하여 다시 총 경련 회수로 나눈 값을 얻어 경련의 강도(severity)로 표시하였다.

- ① Onset time : the time when the first convulsion began after kindling
- ② Duration : Σ [the time each convulsion finished - the time each convulsion began] / total frequency of convulsion
- ③ Recovery time : the time paralysis of limb finished after discharge
- ④ Severity : Σ [(Degree of convulsion)×(frequency of convulsion for each degree)] / total frequency of convulsion

Table 1. Classification of signs shown in each degree of convulsions

Degree of convulsion	Signs
0	No signs
1	paralysis and fibrillations
2	rising forelimbs and convulsions
3	weak jerking
4	strong jerking and jumping, shouting
5	lasting of typical tonic-clonic seizure, expire

4) 효소원의 조제

실험 동물을 단두 도살한 다음 두개골의 정중선을 따라 절개하여 뇌 조직을 적출하고 0.9% 생리 식염수로 씻은 다음 조직 1g 당 1 ml의 0.1M potassium phosphate buffer (pH 7.5 : 이하 KP buffer 로 약함)를 가하여 병냉하에서 glass teflon homogenizer로 마쇄하였다. 이 마쇄균질액을 이용하여 뇌조직중의 과산화지질의 함량 및 glutathione함량 측정에 사용하였다. 마쇄균질액 일부를 취하여 10,000 ×g에서 1시간동안 원심분리시켜 上澄液을 취하고 이 上澄液을 이용하여 뇌조직중의 xanthine oxidase활성측정원으로 사용하였다. 한편 γ -aminobutyric acid transferase (GABA-T) 활성 측정의 효소원은 Gonazalez 등²¹⁾의 방법에 따라 미세균질액을 35,000 ×g 에서 30분간 원심분리하여 얻은 上澄液을 사용하였다.

5) 효소활성의 측정

① GABA-T의 활성측정

GABA-T의 활성은 Bergmeyer등의 방법²²⁾에 따라 일정량의 0.15 M KP buffer (pH 8.0)에 α -ketoglutaric acid와 기질인 GABA 및 조제된 효소원을 첨가하여 37℃에서 30분간 반응시킨 다음, 이때 생성된 succinic semialdehyde 에 조효소인 NADP를 첨가시키고 20분간 반응시켜 생성되는 NADPH를 340nm에서 측정하여 효소 활성을 산정하였다. 효소의 활성도는 1시간 당

1mg의 단백질이 생성시킨 NADPH의 양을 nmole로 표시하였다.

② Xanthine oxidase 활성측정

Xanthine oxidase(type O)활성 측정은 Stirpe등의 방법²³⁾에 준해 0.1 M K.P. buffer(pH 7.5) 일정량에 기질인 xantine 60 μ M 및 효소액을 첨가하여 37°C에서 5분간 반응시킨 다음, 20% TCA를 가하여 제단백시키고 원심분리하였다. 이때 생성되어진 uric acid를 파장 292nm에서 흡광도의 변화를 측정하여 효소의 활성도를 산정하였다. 한편, xanthine dehydrogenase (type D)활성은 type O의 활성 측정 반응액 중에 coenzyme인 NAD 100mM을 첨가해 동일하게 반응시킨 다음, 측정하여 나온 활성(total type : type D+O)에서 type O의 활성을 감한 값으로 산정하였다. 효소의 활성도는 1분당 1mg의 단백질이 생성시킨 uric acid의 양을 nmole로 나타내었다. 한편, xanthine oxidase의 형전환비 산출은 xanthine dehydrogenase 및 xanthine oxidase 반응에서 얻어진 효소의 활성을 이용하여 xanthine dehydrogenase(type D)에서 xanthine oxidase(type O)로의 형전환 비율을 O/(D+O)의 비로 산출하였다.

6) 과산화지질의 함량 측정

과산화지질의 함량 측정은 Ohkawa 등의 방법²⁴⁾에 준해 조직 마쇄균질액 일정량에 8.1% sodium dodesyl sulfate, 20% acetate buffer(pH 3.5) 및 0.8% thiobarbituric acid(TBA) 용액을 가해 95°C에서 1시간 동안 반응시키고 실온으로 냉각한 다음, 생성된 홍색의 TBA reactive substance를 n-BuOH : Pyridine(15:1) 혼액으로 이행시켜 파장 532nm에서 흡광도의 변화를 측정하여 산정하였다. 한편 in vitro 실험에서는 Haber-Weiss반응²⁵⁾을 이용하여 300 μ M의 Fe(II)과 xanthine-xanthine oxidase system을 첨가시킨 반응액에 농도를 달리한 전갈추출물을 첨가시켜 반응시킨 다음 생성된 malondialdehyde(MDA)의 함량을 측정하였다. 과산화지질의 함량은 단백질 1mg당 생성된 MDA의 양을 nmole로 나타내었다.

7) Glutathione 함량 측정

조직중의 glutathione함량 측정은 Ellman의 방법²⁶⁾에 준하여 조직 마쇄액 일정량에 4% sulfosalicylic acid를 가해 제단백시켜 얻은 上澄液 일정량에 0.1mM 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid)를 함유한 0.1M sodium phosphate buffer(pH 8) 일정량을 넣고 반응시켜 생성된 p-nitrothiophenol의 흡광도를 파장 412nm에서 측정하여 농도를 산정하였다. Glutathione 함량은 조직 1g당 함유되어 있는 glutathione의 양을 nmole로 나타내었다.

8) 단백질의 정량

단백질의 정량은 Lowry 등의 방법²⁷⁾에 준해 bovine serum albumin 을 표준품으로 하여 실시하였다. 한편, 실험결과의 통계처리는 Student's t-test를 이용하여 계산하였다.

Ⅲ. 성적

1. 시험관내에서 전갈추출물이 뇌조직중의 GABA-T 활성에 미치는 영향

전갈추출물을 시험관내에 용량을 달리하면서 첨가시킨 다음 뇌 조직중 억제성 신경전달 물질인 GABA 분해효소활성 변화를 관찰하여 Table 2에 나타내었다.

표에서 알수 있듯이 전갈추출물을 넣지 않은 대조치의 효소활성이 1.48nmole이었으나 전갈추출물을 첨가함에 따라 효소활성이 억제되어 첨가량이 0.2mg되게 하였을 때는 효소활성이 1.12nmole, 0.3mg을 첨가하였을 때는 1.01nmole로서 대조치에 비하여 효소활성이 유의성있게 억제됨을 관찰할 수 있었다.

2. 시험관내에서 전갈추출물이 뇌조직중의 과산화지질 함량에 미치는 영향

인위적으로 시험관내에 Fe(II)과 xanthine/xanthine oxidase계를 이용하여 과산화반응을 촉진시킨 병태생리조건에서 전갈추출물의 항산화효과를 검토코자 하였다. Haber-Weiss 반응을 이용한 과산화지질 측정 반응액중에 전갈추출물의 농도를 달리하면서 첨가시키고 37°C에서 1시간 동안 반응시킨 다음 뇌 조직중의 과산화지질의 함량을 관찰하여 Table 3에 나타내었다.

표에서 알수 있듯이 Haber-Weiss 반응을 이용하여 과산화지질의 함량을 측정하였을 때 전갈추출물을 넣지 않은 대조치의 과산화지질의 함량이 52.4nmole이었으나 전갈추출물을 첨가시킴에 따라 농도의존적으로 과산화지질의 함량이 감소하여 전갈추출물의 첨가용량이 1mg/ml되게 하였을 때는 과산화지질의 함량이 32.4nmole로서 대조치에 비하여 현저한 과산화지질 함량 감소현상을 관찰할 수 있었으며 첨가량이 2mg/ml 되게 하였을 때는 과산화지질 함량 감소현상이 더욱 뚜렷하였다.

3. 시험관내에서 전갈추출물이 뇌조직중의 xanthine oxidase 활성 및 형전환비에 미치는 영향

시험관내에 전갈추출물의 첨가용량을 달리하면서 첨가시킨 다음 뇌 조직중 xanthine oxidase 활성 및 형전환비의 변화를 관찰하여 Table 4에 나타내었다.

시험관내에 전갈추출물의 첨가용량을 달리하면서 xanthine oxidase의 활성을 관찰하였을 때 type O의 경우 대조치의 활성이 0.24nmole인데 비하여 전갈추출물의 첨가용량이 0.2mg/ml 되게 하였을 때는 효소활성이 0.15nmole로서 대조치에 비하여 유의성있는 효소활성 억제효과가 나타났으며 0.5mg/ml되게 첨가하였을 때는 0.10nmole로 억제정도가 더욱 강력하였다. Total type(D+O)의 경우는 전갈추출물을 0.5mg/ml 되게 첨가하였을 경우 효소활성이 대조치 0.79nmole에 비하여 약 35% 정도 억제된 0.51 nmole로 나타났다.

Xanthine oxidase의 type D로부터 type O로의 형전환비를 관찰하였을 때, 대조치의 형전환비가 30.4%인데 비하여 전갈추출물을 0.5mg/ml 되게 첨가하였을 때는 형전환비가 19.6%로 대조치에 비하여 약 35% 정도 현저하게 억제됨을 관찰할 수 있었다.

4. 전갈추출물의 투여 기간에 따른 항경련 작용의 변화

전갈추출물을 조제한 후 실험동물에 체중 kg당 100mg의 용량을 투여 기간을 10일·20일 및 30일로 각각 달리하여 경구 투여한 다음 kg당 70mg의 PTZ로 경련 발작을 유도시킨 모델 동물을 대상으로 전갈추출물의 투여 기간에 따른 항경련 작용의 변화를 검토하여 그 결과를 Table 5에 나타내었다.

경련 시작 시간(Onset time)과 경련 지속 시간(Duration)은 네 실험군 모두에서 별다른 변화를 보이지 않았으나, 회복 시간(Recovery time) 및 경련 강도(Severity)는 대조군이 각각 37.3

분과 4.7을 나타내는데 비해 투여 10일째에는 34.3분과 4.4, 20일째는 27.5분과 3.7로 서서히 감소하는 경향을 보이며, 30일 투여군에서는 22.7분과 2.9로 현저하게 감소되었다.

5. 뇌 중 GABA-T 활성에 미치는 전갈추출물의 영향

전갈추출물을 실험동물의 체중 kg당 100mg의 용량으로 1일 1회 30일간 경구 투여한 다음, 실험동물을 도살하고 뇌조직을 적출하여 뇌중 GABA-T 활성의 변동을 측정하여 Table 6에 나타내었다.

아무런 처치를 하지않은 대조군의 효소 활성이 1.48nmole/mg protein/hr인데 비해 25mg/kg의 전갈추출물을 투여한 실험군의 뇌중 GABA-T 활성은 1.33nmole, 50mg/kg 투여군은 1.29nmole이었으며 특히 100mg/kg의 전갈추출물을 투여한 실험군의 뇌조직중 GABA-T활성은 1.07nmole로서 대조군에 비하여 약 30% 정도 유의성있게 효소활성이 감소됨을 알 수 있었다.

6. 뇌 중 과산화지질 함량 변동에 미치는 전갈추출물의 영향

전갈추출물을 실험동물의 체중 kg당 100mg의 용량으로 1일 1회 30일간 경구 투여한 다음, 실험동물의 뇌조직중 과산화지질 함량 변동을 측정하여 Table 7에 나타내었다.

전갈추출물을 투여하지 않은 대조군의 뇌조직중의 과산화지질 함량은 28.4nmole인데 비해 25mg/kg의 전갈추출물을 투여한 실험군의 뇌중 과산화지질 함량은 25.3nmole, 50mg/kg 투여군은 20.9nmole로서 전갈추출물의 투여용량 의존적으로 뇌중 과산화지질의 함량이 감소됨을 알 수 있었으며, 특히 100mg/kg의 전갈추출물을 투여한 실험군의 뇌조직중 과산화지질의 함량은 13.7nmole로서 대조군에 비하여 약 절반 정도로 유의성있게 함량이 감소됨을 확인할 수 있었다.

7. 뇌 중 glutathione함량 변동에 미치는 전갈추출물의 영향

실험동물의 체중 kg당 용량 100mg의 전갈추출물을 30일간 경구 투여한 후 뇌조직중 glutathione 함량 변동을 측정하여 Table 8에 나타내었다.

대조군 실험동물의 뇌조직중의 glutathione 함량은 2.32nmole이었으며, 전갈추출물의 투여에 비례하여 glutathione의 조직중 함량이 증가됨을 알 수 있었으며, 특히 100mg/kg의 전갈추출물을 투여한 실험군의 뇌조직중 glutathione 함량은 3.30nmole로서 대조군에 비하여 약 50% 정도로 유의성있게 함량이 증가됨을 관찰할 수 있었다.

Table 2. Effect of Buthus extract on the brain GABA-T activity in vitro

Dose(mg/ml)	NADPH nmoles/mg protein/hr
0	1.48 ± 0.11
0.05	1.40 ± 0.10
0.10	1.23 ± 0.11
0.20	1.12 ± 0.08*
0.30	1.01 ± 0.07*

The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean ± S.E. for 3 separated experiments. Significantly different from control (*:p<0.05)

Table 3. Effect of Buthus extract on the brain lipid peroxidation in vitro

Dose(mg/ml)	MDA nmoles/g of tissue
0	52.4 ± 6.25
0.10	50.9 ± 5.24
0.20	42.3 ± 6.09
0.50	40.5 ± 5.47
1.00	32.3 ± 4.96*
2.00	24.3 ± 3.70**

The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean ± S.E. for 3 separated experiments. Significantly different from control (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 4. Effect of Buthus extract on the brain xanthine oxidase activity and type conversion ratio in vitro

Dose(mg/ml)	nmoles/mg protein/min		Type Conversion Ratio(%)
	Type O	Type D+O	
0	0.24 ± 0.03	0.79 ± 0.08	30.4 ± 3.2
0.05	0.22 ± 0.03	0.77 ± 0.09	28.6 ± 3.0
0.10	0.19 ± 0.02	0.70 ± 0.08	27.1 ± 2.6
0.20	0.15 ± 0.02*	0.62 ± 0.07	24.2 ± 2.5
0.50	0.10 ± 0.02**	0.51 ± 0.06*	19.6 ± 2.0*

The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean ± S.E. for 3 separated experiments. Significantly different from control(*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 5. Changes of anticonvulsant effect after scheduled-administration of the extract of Buthus in rat

	Onset time	Duration (min)	Recovery time (min)	Severity (min)
Control	18.4±1.9	1.3±0.4	37.3±4.2	4.7±0.5
10times	17.7±1.4	1.3±0.3	34.3±4.0	4.4±0.3
20times	17.8±1.5	1.2±0.4	27.3±3.3	3.7±0.3
30times	18.2±1.7	1.1±0.3	22.7±3.1*	2.9±0.3*

This extract was administered orally(100mg/kg) daily for 30days to rat. PTZ(70mg/kg) was injected subcutaneously. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean ± S.E. for 10 animals. Significantly different from control(*:p<0.05)

Table 6. Effect of Buthus extract on the brain GABA-T activity in rat

Dose(mg/kg)	NADPH nmoles/mg protein/hr
0	1.48 ± 0.11
25	1.33 ± 0.10
50	1.29 ± 0.10
100	1.07 ± 0.08*

This extract was administered orally(100mg/kg) daily for 30days to rat. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. Significantly different from control(*:p<0.05)

Table 7. Effect of Buthus extract on the content of brain lipid peroxide in rat

Dose(mg/kg)	MDA nmoles/g of tissue
0	28.4 ± 3.25
25	25.3 ± 3.77
50	20.9 ± 4.08
100	13.7 ± 2.20*

This extract was administered orally(100mg/kg) daily for 30days to rat. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. Significantly different from control(*:p<0.05)

Table 8. Effect of Buthus extract on the content of brain glutathione in rat

Dose(mg/kg)	GSH nmoles/g of tissue
0	2.32 ± 0.20
25	2.77 ± 0.22
50	3.04 ± 0.24
100	3.30 ± 0.27*

This extract was administered orally(100mg/kg) daily for 30days to rat. The assay procedure was described in the experimental methods. Values are mean±S.E. for 10 animals. Significantly different from control(*:p<0.05)

IV. 고찰

癇疾發作(seizure)은 아직까지 정확한 발병기전이 밝혀지지 않고 있으며, 腦波에서 비정상적인 신경 放電이 특징적으로 관찰되는 자발적이고 과도한 放電에 의해 일어나는 일시적이고 발작적인 중추신경계 질환이다. 이러한 병변은 주로 유전적 소인·대사이상·뇌혈류장애·퇴행성 뇌 기능장애·외상·약물등으로 인해 초래되는 것으로 추정하고 있다.^{1)·2)}

최근까지 연구결과를 보면 우선 glutamic acid에 의한 중추의 흥분성 신경전달 기능과 GABA에 의한 억제성 신경전달 기능간의 균형 실조로 인한 중추흥분의 지속상태를 가장 유력한 假說로 보고 있으며, 치료약물의 개발방향도 주로 여기에 초점이 맞추어져 있는 형편이다.²⁾
³⁾ 기타 뇌조직 중의 oxygen free radical에 의한 과산화지질의 과다생성,^{4)·5)·6)·7)} 각종 독성물질의 축적 및 glutathione같은 해독물질의 감소⁸⁾등을 그 원인으로 보고 있다.

그러나 항경련제 등의 간질치료제가 발작의 조절은 가져왔으나, 장기 복용이 요구되고 그에 따른 심각한 부작용 등으로 대체약물의 연구가 이루어지고 있지만 아직까지 만족스럽지 못한 실정이다.^{1)·2)}

한의학적으로 간질의 病因은 李¹⁰⁾는 ‘癇本痰熱挾驚’이라고 하여 痰熱로 보았고, 黃¹⁾과 許⁹⁾는 ‘多因痰結於心胸間·氣逆·驚·肝火上逆’등이라고 하여 역시 痰火를 위주로 보면서 氣逆·驚·肝火上逆등을 病因으로 보고 있다. 治法은 以上の 病因에서와 같이 祛痰을 위주로 하면서 淸火·順氣·祛瘀등을 응용하고 있다.

全蝎은 蚰蟻科에 속한 昆蟲인 全蝎의 건조체¹¹⁾로 熄風鎮痙^{11)·12)·13)·28)}·解毒散結^{11)·28)} 및 活血化痰·祛瘀通絡^{14)·15)·16)}등의 효능이 있고, 主治症^{12)·13)·28)}은 小兒驚風·驚癇·手足抽搦등의 경련성 질환에 다용되며 中風·口眼喎斜·語澁·破傷風·風濕痺痛·周身麻痺등에도 사용되고 있다.

간질에 대한 실험연구로 이²⁾는 天麻 추출물이 뇌중 GABA-T의 활성 억제로 GABA 함량을 증가시키고, glutamic acid 함량을 억제해 항경련작용을 일으킨다고 하였다. 그 밖에 加味鉤藤

飲¹⁷⁾, 追風祛痰丸¹⁸⁾, 至聖保命丹¹⁹⁾, 瀉青丸²⁰⁾에 의한 항경련작용과 加味溫膽湯²⁹⁾, 歸脾湯³⁰⁾에 의한 중추억제작용에 대한 보고는 접할 수 있었으나 전갈에 관한 연구보고는 별로 접해 보지 못했다.

이에 전갈의 항경련 작용 기전을 중추의 억제성 신경 전달 물질로 알려진 GABA³⁾의 뇌조직 중의 생화학적 변화와 연관지어 구명해 보고자 하였다.

먼저 전갈을 용매로 추출하여 추출물을 만든 다음 시험관내에서 GABA 분해효소인 GABA-T 활성³¹⁾변화를 관찰하였을 때 전갈추출물의 첨가농도를 달리하면서 효소활성 변화를 관찰하였을 때 첨가농도 의존적으로 GABA-T 활성을 억제시킴을 알 수 있었는데 이 성적으로 보아 전갈추출물은 뇌조직중 억제성 신경전달물질인 GABA의 대사를 억제하여 뇌조직중의 GABA 농도를 증가시키므로써 중추의 이상적인 흥분상태 유발을 예방 내지는 치료할 수 있을 것으로 사료된다.

간질 증상의 발현은 일종의 중추 이상흥분상태의 지속적인 현상으로 설명할 수 있는 데 이때 중추의 이상흥분을 조절하는 일종의 내인성 호르몬으로서 GABA가 밀접하게 관련되어 있다는 것은 이미 밝혀진 사실이다.³⁾ 또한 최근에는 이러한 이상적인 중추흥분의 지속상태와 뇌조직중의 free radical 관련설이 제기되고 있다. Free radical은 생체에 전반적으로 작용하여 세포독성을 유발시키므로써 많은 질병의 발병원인과 관련이 있다고 한다.⁴⁾ Free radical은 체내에서 세포막의 다가불포화 지방산과 반응하여 지질의 과산화반응을 연쇄적으로 일으켜 세포독성을 유발시키는데 이러한 독성의 반응산물로서 과산화지질을 생성하게 된다.⁵⁾ 이러한 근거로 인하여 뇌조직중에서 과산화지질의 생성과 경련증상의 발현은 충분한 연관성이 있을 것으로 예상되어 지므로 전갈추출물을 이용하여 지질의 과산화반응에 미치는 영향을 검토하였을 때 시험관내에서 전갈추출물의 첨가농도 의존적으로 과산화지질의 생성을 억제시킴을 확인할 수 있었다. 그리고 이러한 free radical은 생체내에서 효소의 생화학적 반응에 의해서 생성되어 지는데 이 free radical을 생성시키는 가장 대표적인 효소로서 세포질에 주로 존재하는 xanthine oxidase를 들 수 있다.⁶⁾ 이 효소는 생체에 전반적으로 고루 분포하는 효소로 생체내에서는 주로 dehydrogenase(type D)형태로 존재하지만 특정한 병태생리 조건이 부여되면 dehydrogenase에서 oxidase(type O)형태로 변화가 생기게 된다.⁷⁾ 이 때 type D에서 type O로 형전환이 이루어지는 과정에서 효소는 산소를 전자수용체로 이용하여 free radical인 활성산소를 생성시키게 된다고 알려져 있다.⁷⁾ 전갈추출물을 이용하여 xanthine oxidase 활성변화에 미치는 효과를 검토하였을 때 첨가농도에 비례하여 xanthine oxidase 활성을 억제시켰으며 또한 xanthine oxidase 형전환비도 유사한 경향으로 억제시킴을 볼 수 있었는데 이는 전갈추출물이 이 효소 활성을 억제하여 free radical의 생성을 저해할 수 있음을 암시해 주는 실험결과라고 생각할 수 있다. 시험관내에서 전갈추출물이 나타내는 이러한 실험결과가 생체내 동물실험에서는 어떠한 양상으로 나타나는 지를 검토하기 위하여 다음 실험을 행하였다.

실험 동물에 전갈추출물을 경구 투여하고 PTZ에 의해 유도되는 경련 발작에 미치는 영향을 검토하였을 때, 전갈추출물 투여군에서 경련 발작 상태가 현저하게 경감되는 것이 관찰되었다.

PTZ는 중추 신경 흥분제로, chloride 이온 전도에 미치는 GABA의 작용을 저해하는 것으로 보고³²⁾되어 있으나, 자세한 저해 기전은 알려지지 않고 있으며, 현재 간질 발작을 유도하는 실험 모델로서의 용도로만 주로 사용되고 있는 약물이다.

전갈추출물을 전처치한 실험 동물에 convulsive dose의 PTZ를 투여하고 경련발작시간·지속시간·회복시간 및 경련강도를 관찰하였을 때 경련유발시간, 지속시간에는 별다른 영향을 미치는 않았으나 경련상태에서 회복시간과 경련강도가 전갈추출물의 투여에 의하여 현저하게 감소되는 것으로 보아 전갈중에는 경련상태를 정상상태로 호전시키는 유효성분이 함유되어 있음을 나타내고 있다. 또한 전갈추출물을 한달간 투여한 후 GABA 분해 효소인 GABA-T 활성변화를 관찰하였을 때 kg당 100mg의 용량에서 효소활성을 유의성 있게 억제시킴을 관찰할 수 있었는데, 이는 전갈이 뇌중에서 억제성 중추신경 전달물질인 GABA의 대사를 억제시켜 뇌중의 GABA 농도를 증가시킴으로서 경련상태를 호전시키는 것으로 예상할 수 있다. 이와 더불어 free radical 관련 parameter인 과산화지질의 함량변화를 관찰한 실험결과에서도 전갈추출물의 투여에 의해 농도 의존적으로 뇌조직중의 과산화지질의 함량을 감소시키는 효과가 관찰되었다. 간질증상의 발현은 생체내의 독성물질 축적현상에 의해서 나타날 수가 있는데 독성물질의 체외배출촉진 즉 해독반응에 의해서도 증상의 경감이나 예방이 가능하리라고 본다. 생체 내인성 해독물질의 대표적인 물질로 glutathione을 들 수가 있는데 이 성분은 간장중에서 합성이 이루어지는 tripeptide로서 생체의 모든 조직에 널리 분포하면서 외부 독성물질을 해독시키는 생화학적 반응을 담당하고 있는 물질이다.⁸⁾ 전갈추출물을 투여한 후 뇌조직중의 glutathione 함량변화를 관찰하였을 때 전갈의 투여농도와 뇌조직중의 glutathione 함량과의 상관관계가 비례적으로 관련성이 있음을 관찰할 수 있었는데 이것으로 보아 뇌조직중의 독성물질 축적을 전갈추출물이 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

이상의 결과들을 종합하여 볼 때 전갈중에는 GABA의 생화학적 변화를 조절하므로써 간질증상의 발현을 조절할 수 있는 성분이 포함되어 있으며 또한 내외적으로 생성되는 독성을 제거하므로써 이차적으로 나타날 수 있는 간질증상을 예방할수 있는 약리작용을 지니고 있음을 시사해 주고 있다. 이러한 기초자료를 토대로 하여 전갈성분이 나타내는 간질증상의 예방 내지는 치료효과를 지속적으로 연구를 수행하여 그 작용기전의 일부나마 究明하고자 연구를 계속할 예정이다.

V. 결론

全蝎의 항간질효과에 대한 약리작용 및 기전을 구명하기 위하여, PTZ 유도 경련 발작 모델 동물에서의 경련 발작 억제 효과를 관찰하는 한편, 뇌조직 중의 GABA와 관련된 생화학적 메카니즘의 일부를 究明하고자 전갈추출물을 이용하여 실험을 행한 후 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전갈추출물은 시험관내에서 GABA 분해효소인 GABA-T의 활성을 첨가 농도에 비례하여

억제시켰다. 또한 과산화지질의 생성과 xanthine oxidase 활성변화도 전갈의 첨가농도 의존적으로 억제시켰다.

2. 전갈추출물을 실험동물에 전처치한 후 PTZ로 경련을 유발시켰을 때 경련 유발시간 및 지속 시간에는 별다른 영향을 미치지 않았으나, 경련 회복시간과 경련강도는 현저하게 감소시켰다.

3. 전갈추출물을 실험동물에 투여하였을 때 GABA-T 활성을 현저하게 억제시켰으며 이와 더불어 뇌조직중의 과산화지질의 함량도 감소시켰다.

4. 전갈추출물을 투여하였을 때 뇌조직중의 glutathione 함량이 투여농도 의존적으로 증가함을 관찰 할 수 있었다.

이상의 결과로 보아 전갈에는 항경련 작용의 유효 성분이 함유되어 있을 것으로 생각되며, 그 작용 기전은 GABA-T 활성 변동에 따른 뇌 중 GABA 함량의 변화를 조절시켜 주므로서 흥분성 신경 전달을 조절하여 간질증상의 발현을 예방할 수 있을 것으로 사료되나 계속 연구를 수행하여 작용양상을 究明할 계획이다.

【색인어】 全蠍, GABA, lipid peroxidation, xanthine oxidase, glutathione, 항전간효과

참고문헌

1. 黃義完·金知赫. 『東醫精神醫學』. 서울: 現代醫學書籍社, 1989: 373-379·413·414.
2. 이수진. 「천마 ether 분획이 뇌중 GABA 및 glutamic acid 함량에 미치는 영향」. 영남대학교 대학원 석사학위논문, 1994.
3. Croucher, M. J., Collins, J. F., Meldrum, B. S. 「Anticonvulsant action of antagonists of neuronal excitation due to dicarboxylic amino acids」. 『Science』 1982: 216·899-901.
4. Rao, K. S., Recknagel, R. O. 「Early onset of lipoperoxidation in rat liver after carbon tetrachloride administration」. 『Exp. Mol. Pathol』 1946: 9·271-278.
5. Tappel, A. L. 「Lipid peroxidation damage to cell components」. 『Federation Proceedings』 1973: 32·1870-1874.
6. Massey, V., Strickland, S., Mayhew, S. G., Howell, L. G. 「The production of superoxide anion radicals in the reaction of reduced flavins and flavoprotein with molecular oxygen」. 『Biochem. Biophys. Res. Comm』 1969: 36·891-897.
7. Krenitsky, T. A., Spector, T., Hall, W. W. 「Xanthine oxidase from human liver」. 『Purification and characterization. Arch. Biochem. Biophys』 1986: 247·108-119.
8. Lubert Stryer. 『Biochemistry』. 2nd Edition. Freeman Press, 1981: 333-356.

9. 許浚. 『東醫寶鑑』. 서울: 南山堂, 1989: 99.
10. 李梴. 『國譯編註 醫學入門(IV)』. 서울: 南山堂, 1988: 857-863.
11. 辛民教. 『臨床本草學』. 서울: 南山堂, 1986: 502-503.
12. 吳儀洛. 『本草從新』. 상해: 上海科學技術出版社, 1982: 345-348.
13. 黃宮綉. 『本草求真』. 북경: 人民衛生出版社, 1987: 89-90.
14. 張貴君. 「中藥全蝎的研究進展」. 『中醫藥學報』 1994: 5기: 49-55.
15. 孟景春. 「全蝎與山藥」. 『江蘇中醫』 1995: 16권 1기: 29.
16. 張錫純. 『醫學衷中參西錄(上冊)』. 하북: 河北科學技術出版社, 1985: 137-138.
17. 金德坤. 「加味鉤藤飲의 抗痙攣作用에 關한 實驗的 研究」. 『大韓韓醫學會誌』 1993: 14권 1호: 24-44.
18. 金德坤. 「追風祛痰丸의 抗痙攣作用에 關한 實驗的 研究」. 『경희의학』 1989: 2권 2호: 269-279.
19. 이희성. 「至聖保命丹의 抗痙攣作用에 關한 實驗的 研究」. 경희대학교 대학원 석사학위논문, 1993.
20. 좌승호. 「瀉靑丸의 항경련작용에 關한 실험적 연구」. 경희대학교 대학원 석사학위논문, 1993.
21. Gonzalez, M. P., Canadas, S. Munoz, F., Snchez-Prieto, J., Morales, V. 「Method of assay for 4-aminobutyrate-2-oxoglutarate aminotransferase」. 『Revista Espanola de fisiologia』 1983: 39: 179-182.
22. Bergmeyer, H. U. 『Method of enzymatic analysis』. 3 eds. vol 2. New York: Academic press, 1983: 191-192.
23. Stirpe, F. Della Corte, E. 「The regulation of rat liver xanthine oxidase : Conversion in vitro of the enzyme activity from dehydrogenase(type D) to oxidase(type O)」. 『I. Biol. Chem』 1969: 244: 3855-3863.
24. Ohkawa, H., Ohishi, N., Yaki, K. 「Assay for lipid peroxide in animal tissues by thiobarbituric acid reaction」. 『Anal. Biochem』 1979: 95: 351-358.
25. Milan, L., Jozef, R., Vilian, K., Peter, P., Ladislav, V. 『Free radicals in chemistry and biology』. CRC Press, 1989: 29-31: 283-283.
26. Ellman, G. L. 「Tissue sulfhydryl group」. 『Arch. Biochem. Biophys』 1959: 82: 70-77.
27. Lowry, O. H. Rosebrough, N. J., Farr, A. L., Randall, R. J. 「Protein measurement with folin phenol reagent」. 『J. Biol. Chem』 1951: 265-275.
28. 楊思樹. 『中醫百症用藥配伍指南』. 북경: 中醫古籍出版社, 1986: 489.
29. 김수억. 「加味溫膽湯 수성엑기스의 중추억제작용에 대하여」. 『경희약대논문집』 1982: 10권: 31-41.
30. 박종근. 「歸脾湯의 중추억제작용에 대하여」. 『경희약대논문집』 1983: 11권: 37-44.

31. Berl, S. Lajtha, A., Waelsch, H. 「Amino acid and protein metabolism. VI. Cerebral compartments of glutamic acid metabolism」. 『J. Neurochem』 1961: 7:186-197.
32. Hildebrandt, F. 「Pentamethylenetetrazole(Cordiazol)」. 『Arch. Exp. Pathol. Pharmacol』 1926: 116:100-109.

= ABSTRACT =

An experimental study on the anticonvulsive effects of *Buthus* extract

Shin Hyeon-Chul, OMD* Yoon Cheol-Ho, OMD* Kim Jong-Dae, OMD* Jeong
Ji-Cheon, OMD, PhD* Shin Uk-Seob, PhD** Huh Keun, PhD***

In convulsion state by PTZ in rat, anticonvulsive effect and some of γ -aminobutyric acid(GABA)-related mechanisms of *Buthus* extract in brain was experimented.

It was inhibited GABA-T activity, lipid peroxide generation and xanthine oxidase activity as scheduled administration in vitro and vivo. And the content of brain glutathione was increased as scheduled administration in rat. In convulsion state by PTZ of previously managed rat by *Buthus* extract, onset time and duration were non-specific changes but recovery time and severity was remarkably reduced.

In conclusion speculated that *Buthus* extract inhibits convulsion by control of GABA content in brain.

【Key words】 *Buthus martensi* Karsch, GABA, lipid peroxidation, xanthine oxidase, glutathione, anticonvulsive effect

* Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dongguk University

** Dept. of Pharmacy, Dongguk Medical Center

*** Dept. of Pharmacy, Graduate school, Yeungnam University