

흰쥐의 실험적 위궤양에 대한 고백반, 적석지, 해표초의 효과

이내경¹ · 윤효인^{1*} · 박승춘² · 박종일³ · 조명행⁴

충남대학교 수의과대학¹, (주)대성미생물연구소²,
한국화학연구소 안전성연구소³, 서울대학교 수의과대학⁴

Effects of heat-treated alumen, halloysitum rubrum and os sepiae in experimentally induced stomach ulcer in rats

Rae Kyong LEE¹, Hyo In YUN^{1*}, Seung Chun PARK², Jong Il PARK³ and Myung Haing CHO⁴

¹College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

²Research Laboratories, Dae Sung Microbiologicals Co. Ltd, Kyongki-do 437-040, Korea

³Toxicology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology,
P.O. Box 107, Yusong-ku, Taejon 305-606, Korea,

⁴College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon 441-744, Korea

(Received June 10, 1997; accepted August 18, 1997)

Abstract – This study was performed to evaluate antiulcer effects of traditional folk medicines such as heat-treated alumen, halloysitum rubrum and os sepiae against stomach ulcer induced by acetic acid in Sprague-Dawley rats. Various pharmacological parameters were utilized to compare the antiulcer effects of aforementioned drugs based on the size of ulcer lesion, pepsin activity, free and total acidity, gastric secretory volume, and 5-HT (5-hydroxytryptamine) content. All folk medicines and ranitidine as control drug were shown to decrease ulcer lesion size after 5-day treatments, with the order of halloysitum rubrum, os sepiae, heat-treated alumen and ranitidine. All treated drugs except os sepiae inhibited the gastric volume as compared with that in the control group. Ranitidine most significantly inhibited the gastric volume. All the experimented drugs in this study lowered the gastric acidity. Halloysitum rubrum decreased it most remarkably, followed by ranitidine, os sepiae and heat-treated alumen after 5-day treatments. All used drugs alleviated the pepsin activity as compared with the control group, os sepiae being the highest then halloysitum rubrum, heat-treated alumen and ranitidine in turn. Heat-treated alumen and halloysitum rubrum showed mucin production to the great extent, and ranitidine had slight increasing effect thereon. At the end of observation period, all drugs except ranitidine increased 5-HT contents as compared to the normal group. From the above results, we could confirm the folk medicines such as heat-treated alumen, halloysitum rubrum and os sepiae have not only remarkable antiulcer effects but also preventing effects for the stomach ulcer recurrence, which suggest the experimented folk medicines could be developed as new antiulcer agents.

Keywords □ ulcer, alumen, halloysitum rubrum, os sepiae

임상에 사용되고 있는 많은 의약품의 기원은 천연물에서 유래된 것이 많은 것으로 알려져 있다(李, 康, 1992). 이러한 의미에서 현재 민간약으로 사용되고 있는 천연물을 현대 약리학적 기법에 의하여 객관적으로 그 약효를 평가함으로써 신약개발의 가능성을 검토하는 것은 매우 의미가 있다고 생각된다. 대개 민간약은 과학적인 기준에 의한 약리학 적 및 독성학적 평가는 이루어지지 않았지만 오랜 기간 동안 약효와 부작용 측면에서 검정이 축적되어 있다고 볼 수

있기 때문에 의약품 개발의 주요한 자원이 될 수 있다.

고백반(Heat-treated alumen)은 광물성인 명반석을 100~160°C에서 가열 처리하여 얻은 분말성 성상을 가진 물질로서 육아조직 신생작용, 항피사작용, 각질연화작용을 가지고 있으며 민간에서 널리 사용되어 왔던 약물이다(李 등, 1992). 적석지(Halloysitum rubrum)는 고령토의 장석이 열과 탄산함유수의 침윤으로 분해되어 생기는 홍색 피상체의 함수 물질로서 궤양 조직에서 지혈작용을 갖고 있으며 육아조직을 신생하는 것으로 알려져 있다(康 등, 1992). 해표초(Os sepiae)는 갑오징어의 뼈를 말려 분말 상태로 만든

* To whom correspondence should be addressed.

것으로 탄산칼슘(80~85%), 인산칼슘, 수산화알루미늄 등이 함유되어 있으며 항궤양, 항염증, 제산, 지혈 및 수렴작용을 갖고 있는 민간약이다(東醫學研究所, 1993; 東藥法制, 1992). 우리 나라의 음식은 대체로 맵고 짠 특성을 가지고 있기 때문에 옛날부터 소화성 궤양 환자가 많을 것으로 추정되며 이에 적절한 약물요법이 있을 것으로 생각되어 각종 문헌자료 및 민간약으로 널리 알려져 있는 물질을 대상으로 랫트를 이용한 위궤양 모델을 설정하여 비교실험을 하고자 하였다. 위의 세 가지 민간약은 광물성 또는 동물성으로부터 유래한 것으로 일반적인 식물유래의 일반 한약과 구별이 된다. 이들의 약리작용 특히 육아조직 신생작용, 항괴사작용 및 제산 작용 등은 소화성 궤양 치유에 매우 유리한 효과를 나타낼 것으로 사료되나 이에 대한 현대 약리학 적 검토는 없었다. 따라서 본 실험에서는 이 약물들의 항소화성궤양 효과를 확인하기 위하여 Takagi 등(1977)이 제시한 초산 유도 소화성 궤양 모델을 이용하여 평가하였으며 나아가 현재 널리 사용되고 있는 항소화성궤양 약물인 ranitidine의 효과와 비교함으로써 이들의 소화성 궤양 치료제의 가능성을 검토하고자 하였다.

실험재료 및 방법

실험 동물

Sprague-Dawley계 랫트 중 외관상 건강하고 임상 증상을 나타내지 않는 웅성 랫트 72마리(체중: 150.5 ± 12.3 g)를 선정하여 실험에 사용하였으며 수돗물과 시판 배합 고형사료(천하제일사료)를 급여하였다. 소화성 궤양 모델 작제 전 및 위액 시료 채취 전 12시간 동안 절식 절수시켰다.

사용 약물

본 실험에 사용한 고백반, 적석지, 해표초는 시중 건재상에서 구입하였고 고백반, 해표초, ranitidine(Sigma)은 증류수에 그리고 적석지는 시판 약탕기(대웅제약)에 2시간 동안 달인 후 고형분을 여과시켜 실험에 공시하였다. 그 외의 사용 시약은 1급이나 특급 시약을 이용하였다.

위궤양 모델의 작제

체중 약 150 g의 웅성 랫트를 Takagi 등(1977)의 방법에 따라 ketamine(Ketalar[®], 유한양행) 및 xylazine(Rompun[®], Bayer)으로 마취시킨 후 복부를 절개하여 stomach를 노출시킨 다음 위체부와 유문부의 경계부 submucosal layer에 10% acetic acid 50 μ l를 주사한 후 봉합하여 소화성 궤양을 유도하였으며 그 후 24시간 동안 절식 과정을 거친 후 실험에 사용하였다.

실험군 배치

랫트 12마리를 한 군으로 하여 총 6군의 실험군을 배치하였다. 제1군은 대조군으로 아무런 처치를 하지 않았으며, 제2군은 궤양유도 대조군으로서 궤양을 유발시킨 후 증류

수를 7일간 1일 1회 경구 투여하면서 정상 사육하였고, 제3군은 ranitidine 20 mg/kg을, 제4군은 고백반 50 mg/kg을, 제5군은 적석지 75 mg/kg을, 제6군은 해표초 50 mg/kg을 각각 7일간 1일 1회 경구 투여하였다. 상기 약물들의 용량은 임상적으로 응용되고 있는 용량을 기준으로 하여 설정하였다.

약물의 효과를 보다 명백하게 알기 위하여 7일간의 약물 투여기간 중의 일정 시점을 선정하고자 하였으며 본 실험에서는 약물투여 후 5일째에 각군에서 6마리를, 그리고 약물 투여가 종료되어 2주가 경과된 시점 즉 투여 시작 후 20일째에 각군에서 나머지 6마리를 처사시켜, 약물 투여 중의 항소화성궤양효과와 그리고 약물 투여가 종료되었을 때의 항소화성궤양효과 또는 궤양 재발효과를 평가하였다.

육안적 소견

소화성 궤양부위에 대한 실험약물의 항궤양효과를 육안적으로 평가하기 위하여, 랫트를 처사시키기 전 24시간 이상 절식 절수한 다음 ketamine 및 xylazine으로 마취시켜 위를 적출한 후 대만부를 따라 절개하여 생리식염수로 불순물을 세척 제거하고 난 뒤 코르셋 판위에 적출 위를 편으로 고정하여 최대한 넓게 펴서 10% 중성 formalin에 고정하여 궤양이 형성된 직경을 디지털식 측정계를 사용하여 궤양 크기를 측정하였다(Okabe 등, 1977; Ishikura 등, 1985).

위액 분비량

상기 육안적 소견을 측정하는 동물에서 위액 분비량을 동시에 측정하였다. 즉, 위액분비량의 측정은 Shay 등(1945)의 방법에 따라 유문부를 결찰한 후 4시간째에 위를 적출하여 주사기로 위액을 채취하여 3,000 r.p.m.에서 15분간 원심 분리한 다음 상층액을 수거하여 burette로 정확한 양을 구하였다.

위산도

위액분비량 측정시에 채취한 위액을 Shay(1945)의 산도 측정법에 의해 위산도를 측정하였다. 즉, 위액 1 ml을 정확히 비커에 취하여 0.5% dimethylaminoazobenzene alcohol 용액 및 1% phenolphthalein alcohol 용액을 각각 2 방울씩 가하여 붉은 색을 나타내게 한 후 burette를 이용하여 0.1 N NaOH액을 첨가하여 황색이 나타날 때까지의 적정값을 유리산도로 그리고 그 후 장미 색조가 나타날 때까지의 적정값을 총산도로 하였으며 mEq/L로 표시하였다.

Pepsin 활성도

위액 중의 pepsin 활성도는 Okabe 등(1977)의 방법에 의해 측정하였다. 즉, 위액 0.1 ml에 saline 0.9 ml를 가한 후, Sorensen buffer로 용해한 1% bovine serum albumin(BSA, Sigma)액 1 ml를 첨가하여 37°C에서 30분간 반응시킨 후 0.4 M trichloroacetic acid 1 ml를 가해 반응을 중지한 다음 3,500 r.p.m.에서 30분간 원심 분리하였다. 이 상층액 1 ml를 취하여 0.5 M Na₂CO₃ 5 ml와 Folin reagent(Shinyo, Japan)

3배 희석액 0.5 ml을 넣어 37°C에서 30분간 반응시켜 나타난 적색 반응을 660 nm에서 관찰하였다. 표준 곡선은 tyrosine을 0.4 M TCA에 농도별로 녹여 상기와 같은 방법으로 흡광도를 측정하여 작성하였다. Pepsin의 활성은 30분간 배양에서 유리된 tyrosine의 양으로 표시하였다.

위조직내 5-HT(5-hydroxytryptamine)의 정량

위조직내의 5-HT는 Omata 등 (1989)의 방법에 따라 측정하였다. 즉, 각 군의 랫트를 실험약물 처치 전 및 처치 후 5일째와 20일째에 각각 치사시킨 다음 위를 적출 분리하여 대만부를 따라 절개한 후 차가운 생리식염수로 가볍게 세정한 후 적출 위에 대해 각각 1 g이 되도록 습중량을 측정하였다. 이들 조직에 0.1 mM EDTA-2Na을 용해시킨 perchloric acid(Junsei, Japan) 1.0 ml을 각각 분주한 후 빙냉하에 homogenizer(Ultra-Turrax T25, Germany)로 조직을 분쇄하였다. 분쇄된 조직을 4°C에서 12,000 r.p.m.으로 30분 동안 원심분리를 한 후, 상층액을 microfilter로 여과하여 HPLC(LC-10AD, Shimadzu, Japan)에 주입하였다. 사용 칼럼은 역상 분배형 칼럼(RP-C₁₈, Waters, U.S.A.)을 이용하였고 이동상은 15% MeOH에 58 mM sodium acetate · 3H₂O, 11 mM citric acid, 2.5 mM sodium octyl sulfate, 0.1 mM Na₄EDTA를 함유시킨 후 농염산으로 pH 3.4로 조정하여 여과시킨 후 12시간 정도 방치한 후 전기화학검출기(ECD-Waters 460, U.S.A.)로 정량하였다.

통계처리

실험성적의 통계처리는 Student's *t*-test에 의하여 유의성 검정을 실시하였다.

실험결과

궤양부위 직경

궤양 모델의 궤양 부위 크기에 대한 각 처리 약물의 효과를 검토한 결과를 Table I에 요약하였다. 전반적으로 모든 약제 처치군은 궤양유도 대조군에 비해 유의성 있게 궤양 부위의 크기를 감소시켜($p < 0.01$) 항궤양 효과를 보여주었

Table I. Effects of three folk medicines and ranitidine on the ulcer lesion (Unit: mm)

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	(Unit: mm)	
		After 5 days	After 20 days
Ulcer-induced	D.W.	3.19±0.44	2.80±0.17
Ranitidine	20	2.09±0.26*	1.83±0.24*
Heat-treated alumen (고백산)	50	2.36±0.45*	2.10±0.22*
Hall. rub. (적석지)	75	1.96±0.45*	1.25±0.30*
Os sepiae (해표초)	50	2.31±0.28*	1.93±0.35*

All values represent the mean±S.D. Significantly different from the control values (* $p < 0.01$).

다. 적석지 투여군에서 5일째에 대조군에 비해 38.6%의 궤양 부위 유합율을 나타냄으로써 가장 높은 궤양 부위 억제율을 보였고 ranitidine도 34.5%의 높은 치료 효과를 나타내었다. 고백산과 해표초 투여군에서는 5일째에 각각 25.6% 및 27.5%로서 유사한 수준의 궤양 억제 효과를 보였다.

한편 20일째에서의 적석지 투여군은 55.4% 그리고 ranitidine 투여군은 34.8%의 유합효과를 보여 적석지가 더욱 우수한 결과를 나타내었으나 ranitidine의 경우 5일째에 비해 20일째의 유합율이 낮아졌음이 관찰되었다. 또한 궤양 부위 크기의 시간에 따른 유합효과를 비교 관찰하였는 바 5일째에 비하여 20일째에서의 유합효과의 순증(net increase)은 궤양유도 대조군에서 12.2%이었으나 고백산 투여군에서 11.0%, ranitidine 투여군에서 12.9%, 해표초 투여군에서 16.5%, 적석지 투여군에서 36.2%의 유합율을 보임으로써 경시적 관점에서는 적석지가 가장 높은 유합율을 보였다.

위액의 산도

약물 투여가 끝난 후 2주가 경과하였을 때(투여시작 후 20일째)에도 공시약물들이 위산도를 저하시키는가를 알아 보았다. Table II에 나타낸 바와같이 정상군에 있어서는 유리산도의 양이 29.0±2.36 mEq/L, 궤양을 유발시킨 대조군에서는 31.0±3.18 mEq/L, ranitidine 투여군에서는 23.8±1.91 mEq/L, 고백산군은 27.6±2.87 mEq/L, 적석지는 22.2±3.45 mEq/L, 해표초는 26.2±2.49 mEq/L로 감소하였다. 각종 실험 약물에 의한 유리산도의 저하능을 궤양유도 대조군에 비교할 때 적석지 투여군은 29.4%, ranitidine은 23.2%, 해표초는 15.5%, 고백산은 11.0% 순으로 감소효과를 나타내었다.

한편 총산도에 미치는 각종 실험약물의 효과도 알아보았는데 대조군은 44.2±4.73 mEq/L, 궤양유도 대조군은 45.0±5.46 mEq/L, 적석지는 35.4±3.59 mEq/L, ranitidine 투여군에서는 37.4±5.30 mEq/L, 해표초는 38.8±4.67 mEq/L, 고백산군은 40.2±1.60 mEq/L로서 대조군에 대한 총산도의 저하능은 적석지 21.3%, ranitidine 16.9%, 해표초 13.

Table II. Effects of three folk medicines and ranitidine on gastric acidity 2 weeks after termination of the administration of each drug (day 20) (Unit: mEq/L)

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	Free acidity Total acidity	
Control	-	29.0±2.36	44.2±4.73
Ulcer-induced	D.W.	31.0±3.18	45.0±5.46
Ranitidine	20	23.8±1.91**	37.4±5.30*
Heat-treated alumen (고백산)	50	27.6±2.87*	40.2±1.60
Hall. rub. (적석지)	75	22.2±3.45**	35.4±3.59**
Os sepiae (해표초)	50	26.2±2.49**	38.8±4.67*

All values represent the mean±S.D. Significantly different from the control values (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

Table III. Effects of three folk medicines and ranitidine on gastric juice volume (Unit: ml)

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	After 5 days	After 20 days
Control	-	6.98±0.45	7.06±0.43
Ulcer-induced	D.W.	7.10±0.66	6.71±0.45
Ranitidine	20	5.13±0.17**	6.31±0.40
Heat-treated alumen (고백산)	50	6.80±0.34	6.74±0.36
Hall. rub. (적석지)	75	6.32±0.22*	6.69±0.26
Os sepiae (해표초)	50	7.08±0.32	7.08±0.32

All values represent the mean±S.D. Significantly different from the control values (*p<0.05, **p<0.01).

8%, 고백반 10.7%로 나타나 적석지 투여군이 가장 현저한 작용을 나타내었다(p<0.01).

위액 분비량

각군의 랫트에 대한 위액 분비량의 측정 결과를 Table III에 나타내었다. 5일째에 있어 ranitidine군의 위액분비량은 궤양유도 대조군보다 27.8% 감소되었으나(p<0.01), 경시적 관점으로 평가할 경우 20일째에 23%가 증가되었고 투여 중지 후에는 원래 상태로 복귀되었다. 그리고 고백반, 해표초 투여군에서는 5일째의 위액 분비는 궤양유도 대조군에 비해 10% 이하의 미미한 감소를 나타내었을 뿐 대조군과 비교할 때 유의한 차이가 인정되지 않았으나 적석지 투여군에서는 5일째에 비교적 유의한 억제효과를 보였다(p<0.05). 궤양유도 대조군에서는 5일째에 비해 20일째에 위액 분비량이 약간 감소되었음을 참고할 때, 20일째에 있어 모든 약물 처치군이 궤양유도 대조군에 비해 6% 이하의 위액 분비 억제능만을 나타내었다.

Pepsin의 활성화도

Table IV에서 보는 바와같이 궤양유도 대조군은 대조군에 비해 유의한 차이를 나타내지 않았으나 모든 약물 투여군에서 5일째에 궤양유도 대조군에 비해 32.6%~54.1%까지 억제도를 보였다(p<0.01). 해표초 투여군에서 5일째에 pepsin에 대한 활성화도가 54.1%까지 억제됨으로써 가장 유

Table IV. Effects of three folk medicines and ranitidine on pepsin activity (Unit: µg/ml)

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	After 5 days	After 20 days
Control	-	27.41±3.99	28.26±3.88
Ulcer-induced	D.W.	29.22±2.03	27.10±4.62
Ranitidine	20	19.70±2.28**	22.42±1.92*
Heat-treated alumen (고백산)	50	18.44±1.93**	21.10±1.41**
Hall. rub. (적석지)	75	18.14±1.33**	19.76±1.75**
Os sepiae (해표초)	50	15.84±3.27**	17.83±1.01**

All values represent the mean±S.D. Significantly different from the control values (*p<0.05, **p<0.01).

Table V. Effects of three folk medicines and ranitidine on 5-HT (Unit: ppm)

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	After 5 days	After 20 days
Control	-	1.97±0.12**	2.09±0.17
Ulcer-induced	D.W.	1.20±0.21	2.16±0.20
Ranitidine	20	0.90±0.13**	1.64±0.10**
Heat-treated alumen (고백산)	50	1.36±0.23	2.15±0.17
Hall. rub. (적석지)	75	0.95±0.17*	2.63±0.16**
Os sepiae (해표초)	50	0.80±0.32*	2.79±0.10**

All values represent the mean±S.D. Significantly different from the control values (*p<0.05, p<0.01).

의하게 효과를 나타내었다(p<0.01). Ranitidine 투여군은 5일째에 pepsin 활성화도는 궤양유도 대조군에 비하여 32.6%의 억제를 보였으나 약물 처치군 중 억제도가 가장 낮았다. 20일째의 해표초 투여군은 궤양유도 대조군에 비해 38.4% 그리고 ranitidine은 17.2% 각각 억제하였다. 본 시험에서는 전체적으로 보아 20일째가 5일째보다 pepsin활성에 대한 억제가 크지 않았으나 20일째에 있어 정상군 및 대조군에 비해 ranitidine은 p<0.05의 유의성을 보였고 고백반, 적석지, 해표초에서는 p<0.01의 매우 유의한 결과를 나타내었다. 고백반과 적석지에서는 5일째에 각각 42.9%, 39.8%의 유사한 중증도의 억제도를 보였고 20일째에는 17.7%, 31.3%의 억제도를보여 역시 5일째에 비해 감소경향을 보였다.

위조직내 5-HT의 분비량

적석지, 해표초 및 고백반 투여가 5-HT의 분비량에 미치는 영향을 Table V에 나타내었다. 약물투여 후 5일째의 시점에서 본 궤양유도 대조군은 대조군에 비해 5-HT 함량이 39.3% 낮게 측정되었으며 궤양을 유발한 후 약물을 투여하는 약물처치군도 대조군에 비해 5-HT 함량은 낮았다. 한편 고백반 투여군은 궤양이 유도된 궤양유도 대조군에 비해 5-HT 함량이 13.1% 증가되었으나 통계학적 유의성은 인정되지 않았다. 고백반을 제외한 다른 약물 투여군은 대조군에 비해 감소하였다. 그러나 20일째에서는 5일째와 달리 궤양유도 대조군에 비해 해표초 투여군은 129.2% 그리고 적석지 투여군은 121.6%의 상승을 보였다(p<0.01). 그러나 20일째에 있어서의 고백반 투여군은 궤양유도 대조군과 같은 수준이었다. 이와는 달리 ranitidine 투여군은 대조군에 비하여 24.3% 감소하였다. 특히 궤양이 유발된 궤양유도 대조군에 있어서 20일째의 5-HT 함량은 정상 수준으로 회복되었다.

고찰

고백반은 명반석을 가열 처리하여 얻은 분말성 성상으로서 육아조직 신생작용, 항괴사작용, 각질 연화 작용을 가지

고 있는 것으로 수재되어 있다(李 등, 1992). 한편 적석지는 수분을 다량 함유한 고령토로서 궤양 조직으로부터 육아조직을 신생 및 지혈 작용을 가지고 있는 것으로 알려져 있다(康 등, 1992). 해표초는 갑오징어의 뼈를 말려 분말 상태로 만든 것으로 항궤양, 항염증, 제산, 지혈 및 수렴 목적으로 오래 동안 민간에서 사용되어 온 동물성 유래의 민간약이다(東醫學研究所, 1993; 東藥法制, 1992). 위 세 가지 약물은 장관의 이상발효물질을 흡착하든지 위장점막의 염증에 대한 국부효과 또는 위장 출혈에 대한 지혈작용을 기대하기 위하여 사용되어 왔다. 그러나 이 약물 모두 소화성 궤양의 치료약으로는 이용되지는 않았다. 그렇지만 이들이 가지고 있는 국소항염효과 또는 지혈작용 등의 약리작용은 소화성 궤양에 대하여 약리작용을 나타낼 것으로 기대된다. 본 연구에서는 이 약물들의 항소화성궤양 효과를 확인하기 위하여 Takagi 등(1977)이 제시한 초산 유도 소화성 궤양 모델을 이용하여 평가하였으며 나아가 현재 널리 사용되고 있는 항소화성궤양 약물인 ranitidine의 효과와 비교함으로써 이들의 소화성 궤양 치료제의 가능성을 검토하고자 하였다.

소화성 궤양을 야기시킨 후 약물치료를 하지 않은 궤양 유도 대조군의 경우 일정 기간이 경과하면 유발된 궤양 부위가 자연 치유되는 경향을 나타내었는데 이러한 사실은 예비 시험에서 대략 45일 정도 소요되는 것이 확인된 바 있었다. 이 소화성 궤양 모델에서 시험 약물인 적석지, 고백반 또는 해표초를 5일 동안 투여한 결과 궤양 부위 감소율은 궤양유도 대조군의 자연치유에 비해 높은 유효효과를 보임으로써 이들 세 약물 모두가 항궤양효과를 나타냄을 확인할 수 있었다. 이들 약물에 의한 항궤양효과가 약물 투여를 중단하였을 때 재발이 되는가를 확인하기 위하여 7일간 약물을 투여한 후 약물투여를 중지하고 난 뒤 13일 이후에 항궤양효과를 관찰한 경우에도 궤양유도 대조군에 비하여 뚜렷한 약리작용을 나타내었다. 그러나 임상에서 항궤양제로 널리 사용되고 있는 ranitidine의 경우 5일째에 비해 약물치료를 중단하고 13일 후(시험시작 후 20일째)의 유효율이 낮아졌음이 관찰되었는데 이러한 사실은 조 등(1992)이 랫트의 소화성 궤양에서 ranitidine이 초기에 항궤양 효과를 나타내었으나 시간이 지남에 따라 그 효과가 소실되었다고 보고한 것과 유사한 결과로서 ranitidine의 소화성 궤양치료에 있어 재발이 일어날 수 있음을 시사하고 있다.

최근 항궤양 작용이 있는 것으로 보고되고 있는 알로에가 흰쥐의 스트레스성 위궤양에 있어서의 궤양유합율이 대조군에 비하여 37.7%~86.7%가 증가되었다고 보고한 박(1992)의 결과와 비교할 때 본 실험에서의 적석지 투여군의 그것이 5일째에 38.6% 그리고 20일째에 55.4%에 이룸에 따라 알로에의 항궤양 효과에 필적함을 알 수 있었다. 적석지는 궤양 조직으로부터 육아조직을 신생 및 지혈 작용을 가지고 있는 것으로 알려져 있는데 성분 중에 함유되어 있

는 규산알루미늄의 알루미늄 성분이 궤양 치유 과정에 있어서 공격인자로부터 손상 부위를 보호하여 궤양 치유에 기여하는 것으로 사료된다. 소화성 궤양 부위의 크기에 대한 감소효과를 검토한 이상의 시험결과를 보면 적석지, 고백반, 해표초는 ranitidine에 비하여 초기 효과는 거의 동등하든지 또는 약간 낮았으나, 투약 중단후 궤양 재발방지효과는 ranitidine보다 우수하였다.

위산도는 유리산도와 총산도로 나누어 설명할 수 있는데 유리산도는 위액 중에 나타나 있는 산도를 그리고 총산도는 여러 조건에 의해 방출되어 나타날 수 있는 산도까지를 포함하고 있어 항궤양제의 위산 저하작용은 이 두 가지 파라미터를 모두 평가하여야 한다. 유리산도 관점에서 궤양을 야기시켰으나 약물을 투여하지 않은 궤양유도 대조군이 정상동물로 구성된 대조군보다 6.9% 높게 나타냄을 관찰하였는데 이는 궤양 동물이 궤양 유발 초기에 정상적인 개체에 비해 유리 염산이 많이 분비되는 것으로 설명이 가능하다고 본다. 총산도의 경우 유리산도와는 달리 궤양유도 대조군이 대조군에 비해 1.8% 높게 나타난 것으로 관찰되었으나 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 실험에 사용한 약물들의 총산도 억제효과는 유리산도보다는 크지 않았으나 일정 수준 이상의 억제효과를 보이고 있었다. 조 등(1992)에 의하면 ranitidine이 랫트의 소화성 궤양에서 유리산도 및 총산도를 유의성 있게 억제하였다고($p < 0.01$) 보고한 바 있는데, 본 실험에서도 ranitidine이 Table II에서 보는 바와같이 유리산도에 있어서는 $p < 0.01$ 의 매우 유의성 있는 결과를 보였고 총산도에 있어서는 $p < 0.05$ 의 유의성을 나타내었다. 한편 돼지에서 ranitidine이 유리산도를 감소시키지만 총산도에는 별 영향을 미치지 않는다는 보고(Blitz 등, 1963)도 있지만 랫트를 이용한 본 실험에서는 ranitidine이 궤양유도 대조군에 비해 총산도와 유리산도 모두 억제 경향을 보였다. 각군의 랫트에 대한 위액 분비량의 측정 결과 정상군과 대조군 간의 위액 분비량은 큰 차이를 나타내지 않았다. 5일째에 있어 ranitidine군의 위액분비량은 대조군보다 27.8% 감소되었으나 경시적 관점으로 평가할 경우 20일째에 23%가 증가되었고 투여 중지 후에는 원래 상태로 복구되었다. 그리고 고백반, 해표초 투여군에서는 5일째의 위액 분비는 궤양유도 대조군에 비해 10% 이하의 미미한 감소를 나타내었을 뿐 대조군과 비교할 때 유의한 차이가 인정되지 않았으나($p > 0.05$) 적석지 투여군에서는 5일째에 비교적 유의한 억제효과를 보였다($p < 0.05$). 궤양을 유발시켰던 궤양유도 대조군에서는 5일째에 비해 20일째에 위액 분비량이 약간 감소되었음을 참고할 때, 20일째에 있어 모든 약물 처치군이 궤양유도 대조군에 비해 6% 이하의 위액 분비 억제능만을 나타낸 사실은 실험에 사용하였던 모든 약물들의 위액 분비 억제 효과는 크지 않음을 알 수 있었다. 이상의 결과로 볼 때 위액 분비에 대한 억

제도는 ranitidine이 가장 효과가 있는 것으로 추정되나 초기 억제 후 다시 증가를 보이기 때문에 투약 중지 후 위액 증가에 따른 공격 인자의 증강에 의한 소화성 궤양의 재발 가능성을 보여주었다.

Pepsin은 모든 포유동물의 위액에 존재하며 점막 주세포에 불활성화된 형태로 유리되나 pH 1.8~2.0에서 최대의 단백질 분해 활성을 나타내므로 전처리 과정에서 pH를 조정하기 위하여 HCl을 첨가하는 과정을 거쳤다. 각 군의 랫트에서의 pepsin에 대한 활성도 측정 결과 궤양유도 대조군은 대조군에 비해 유의한 차이를 나타내지 않았으나 해표초 투여군에서 5일째에 pepsin에 대한 활성도가 54.1%까지 억제됨으로써 가장 유의하게 효과를 나타내었는데($p < 0.01$) 이는 해표초의 성분들 중 수산화알루미늄 및 탄산칼슘 등의 성분들에 의한 흡착효과에 의한 것으로 추정되었다. Ranitidine 투여군은 약물 처치군 중 억제도가 가장 낮아 다른 민간약에 비해 그 효과가 크지 않음을 알 수 있었다. 랫트 위궤양의 pepsin 활성도 억제시험에서 ranitidine 20 mg/kg가 10 mg/kg보다 억제효과가 크지 않음을 보고한 다른 사람의 연구결과(조, 1992)를 참고할 때 ranitidine의 pepsin 활성도 억제는 현저한 것으로 사료되지 않는다.

한편 5-HT는 산 분비를 억제하고 점액 분비를 촉진함으로써 소화성 궤양의 방어인자로 작용하는 것으로 알려져 있다(Garrison 1991). 그러나 5-HT는 혈관수축작용도 가지고 있어 위점막에 분포하는 혈류를 저하시킴으로 인하여 궤양을 유발시킬 수도 있다(Tsukamoto 등, 1988; Shermersovskii, 1989). 5-HT를 외부로부터 투여할 경우에는 궤양을 야기시키는 것으로 알려져 있으나 내인성 5-HT의 소화성 궤양에 대한 역할은 아직까지 완전하게 구명이 되어 있지 않고 있다. 본 실험의 경우에서 궤양을 야기시킨 동물 및 항궤양제 투여에 의한 위 조직에서의 5-HT의 함량은 큰 편차를 보였다. 이러한 실험결과는 궤양시에 5-HT가 주요한 역할을 수행하고 있는 것을 시사하고 있다. Omata 등(1989)은 5-HT가 항궤양효과를 나타내고 있다고 고찰하면서 과잉분비성 궤양을 유발할 수 있다고 하였다. 따라서 5-HT와 소화성 궤양과의 상호관계는 보다 신중한 해석을 요하고 있다. 본 연구에서 궤양을 유발하였으나 약물처리를 하지 않은 궤양유도 대조군의 경우 대조군에 비해 5-HT 함량이 5일째에 유의하게 감소했다가 20일째에 가서는 대조군의 수준으로 회복한 사실은 궤양과 5-HT 함량과의 관련성을 가르키고 있다고 볼 수 있다. 즉, 20일째에는 형성되었던 궤양이 생체의 자연 치유력에 의해 회복됨에 따라 5-HT의 함량이 증대된 것으로 생각된다. 투여 5일째에 있어 고백반 투여군은 궤양유도 대조군에 비해 5-HT 함량이 증가되었으나 다른 약물은 증가가 인정되지 않았다. 그러나 20일째에서는 5일째와 달리 궤양유도 대조군에 비해 해표초 투여군은 129.2% 그리고 적석지 투여군은 121.6%의 상

승을 보였으며 고백반 투여군도 궤양유도 대조군과 비슷한 수준으로 증가되었다. 어쨌든 본 시험에 사용한 민간약은 5-HT의 함량을 변화시켰으나 현재로서 이러한 함량 변화의 의의에 대해서는 불명한 점이 많으며 추후 이에 대한 연구가 계속되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Blitz, J. J., Smith, J.W. and Gerad, J. R. (1963). Aloe vera gel in peptic ulcer therapy. *Journal A. O. A.*, **62**, 77-81.
- Catherine, D. C., Hertz, F., Caussade, F. and Cloarec, A. (1991). Pharmacological profile of UP-5145, an original anti-ulcer and antisecretory agent. *J. Pharm. Exp. Ther.* **256**, 190-197.
- Come, S. J., Morrissery, S. M., Wood, R. J. (1974) A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. *J. Physiol.* **242**, 116-117.
- Davenport, H. W. (1966). Fluid produced by the gastric mucosa during damage by acetic and salicylic acids. *Gastroenterology*. **50**, 487-499.
- Garrison, J. C. (1991). Histamine, bradykinin, 5-hydroxytryptamine and their antagonists. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th Edn. Eds. Alfred, G. G, Theodore, W. R., Alan, S. N. and Palmer, T. Pergamon Press, New York, pp. 592-596.
- Ishikura, Y., Murakami, S., Mori, U. (1985). Changes in the biosynthetic activity of gastric glycoproteins during the healing process of acetic acid ulcer in rats. *Folia Pharmacol. Japon.* **85**, 327-333.
- Miyata, K., Kamato, T., Nishida, A. and Honda, K. (1991). Studies on the mechanism for the gastric mucosal protection by famotidine in rats. *J. J. Pharmacol.* **55**, 211-222.
- Morimoto, Y., Shimohara, K., Oshima, S. and Sukamoto, T. (1991). Effects of the new anti-ulcer agent KB-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of teprenone and cimetidine. *J. J. Pharmacol.* **57**, 495-505.
- Okabe, S., Nishida, T., Igata, H., Takagi, K. (1990). Effects of IT-066, a new histamine H₂-receptor antagonist, on gastric acid secretion and experimental gastric ulcers in rats and dogs. *Folia Pharmacol. Japon.* **95**, 247-256.
- Okabe, S., Takeuchi, K., Urushidani, T. and Takagi, K. (1977). Effects of cimetidine, a histamine H₂-receptor antagonist, on various experimental gastric and duodenal ulcers. *J. Dig. Dis.* **22**, 671-684.
- Omata, T., Inoue, H., Seyama, Y., Yamashita, S. (1989). Changes in amine contents and regulating enzyme activity of gastric mucosa during the healing process of acetic acid induced ulcer in rats. *Folia Pharmacol. Japon.* **93**, 113-118.
- Sangiah, S. (1990). Effects of cimetidine and ranitidine on basal gastric pH, free and total acid content in pigs. *Res. Vet. Sci.* **49**, 279-282.
- Shay, H., Komarov, S. A., Fels, S. S., Merange, D., Gruenstein, M. and Siplet, H. (1945). A simple method for the uniform production of gastric ulceration in rats. *Gastroen-*

- terology* **5**, 43-61.
- Shermerovskii, K. A. (1989). The myoelectrical activity of the gastroduodenal area in ulcer formation due to serotonin. *Bull. Eksp. Med.* **108**, 285-287.
- Sun, X-B., Matsumoto, T. and Yamada, H. (1991). Effects of a polysaccharide fraction from the roots of *Bupleurum falcatum* L. on experimental gastric ulcer models in rats and mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, **43**, 699-704.
- Takase, H., Inoue, O., Saito, Y., Yumioka, E. and Suzuki, A. (1991). Roles of sulfhydryl compounds in the gastric mucosal protection of the herb drugs composing oren-gedokuto. *J. J. Pharmacol.* **56**, 433-439.
- Takase, H., Miura, O., Ito, K. (1987). Pharmacological studies of some blended traditional Chinese medicines on gastric functions. *Folia Pharmacol. Japon.* **89**, 299-306.
- Tsukamoto, Y., Nakazawa, S., Segawa, K. Goto, H., Fukui, A. Hase, S., Arisawa, T. Osada, T. and Kawabe, Y. (1988). The effect of a new gastric proton pump inhibitor on serotonin-induced gastric mucosal lesions in rats. *Gastroenterol Jpn.* **23**, 501-505.
- Wakabayashi, S., Sekiguchi, H., Kosakai, K., Mochizuki, S., Kashima, M., Tomiyama, A. (1990). General pharmacological properties of an anti-ulcer drug, azuletil sodium (KT1-32). *Folia Pharmacol. Japon.* **96**, 185-204.
- 李正遠, 康秉秀 (1992). 韓方臨床을 위한 漢藥炮製와 應用. 서울, 永林社, p. 135-325.
- 曹光載 (1992). Rat에서 ranitidine, sucralfate, bithmuth subcitrate 세 複合劑의 胃潰瘍에 對한 效果. 成均館大學校 大學院, 碩士學位論文.
- 東醫學資料室 (1992). 東藥法制, 서울, 동의학자료실, p.363.
- 東醫學研究所 (1993). 韓藥法製, 서울, 동의학연구소, p.382-383.