(특강-2)

고려 홍삼의 마약 부작용 개선에 관한 연구

(Antidote action of Korean red ginseng on the drug addiction)

오세관[1]*, 장소용[1], 김동현[1], 권도훈[2], 강병철[3]
이화여대 의대 뇌신경과학과[1], 부곡정신병원[2], 경북대 의대 핵의학과[3]

1. 연구배경

신체적 정신적 건강을 해치는 불법 약품뿐만 아니라 에탄올 또는 니코틴처럼 기호물을 포함한 향 정신약물의 처방 시 또는 환경 및 신경독성 물질의 접촉 시 약물남용 증후가 발생한다. 최근에는 사회적 불황과 겹쳐 우울증 및 불안해소, 자아상실, 자포자기, 현실도피 등을 이유로 이용되며 전반적인 사회계층까지 만연되고 있는 실정이다. 남용약물의 가장 큰 문제점은 가벼운 동기에서 시작하나 일단 물질을 복용하여 도취감을 느끼게 되면 자발적으로 약물에 몰두하게 되며 스스로는 탈출이 매우 어려워 완전 폐인에 이르며 본인뿐만 아니라 심각한 사회문제를 야기 시키게 된다. 약물 남용은 최근 전세계적인 문제가 되고 있다. 대검찰청의 자료에 따르면 2001년 마약류사범이 1만 102명으로 1999년도부터 3년째 1만명을 넘어서고 있다. 일부에서는 실제 마약 사용자는 적발된 사범의 20-40배인 20만-40만명정도로 추정하고 있다. 보건사회연구원이 식품의약품안전청과 공동으로 2000년 12월 소년원 및 교도소등 4개소의 약물관련사범 500여명을 대상으로 조사한 내용에 따르면 87.5%가 약물을 끊으려고 시도한 경험이 있었지만 주변 권유자와 불규칙한 생활 때문에 중단하지 못한 것으로 답하였다. 출소이후 82%가 중단할 수 있을 것이라고 응답하였으나 재범율이 30%를 넘는 상황이다. 그러나 아직까지 전세계적으로 이들 남용약물에 대한 뚜렷한 예방 및 치료제가 개발되어 있지 않은 실정으로 약물 중독자의 치료 및 예방제의 개발이 절실히 요구되고 있다. 최근 약물중독 환자수가 증가하고 있을 뿐 아니라, 그 사회적 악영향은 점점 커지고 있다. 더욱이 뇌에 영향을 주어 의식이나 마음상태를 변화시키는 물질, 즉 뇌의 생화학적, 기능적 상태를 변화시키는 물질의 영향은 10년 이상 지난 후에 나타나는 경우도 많기 때문에 그 문제의 심각성은 매우 크다고 할 수 있다. 지금까지 국내외적으로 수행된 약물남용에 대한 연구는 주로 코카인, 몰핀, 마리화나, 메스암페타민 (필로폰)에 대한 것이었는데 작용기전에 대한 연구

가 주류를 이루었다. 그러나 치료제 개발에 대한 연구는 상대적으로 빈약하고 몰핀에 대한 연구가 주류를 이루어 왔다. 최근에는 국내외적으로 몰핀의 사용은 현저히 감소하였고 상대적으로 메스암페타민 (필로폰)의 사용이 국내에서는 심각한 사회적인 문제로 등장하였다.

약물남용은 염산날부핀, 필로폰 (methamphetamine) 코카인등의 향정신성 약물의 비의학적 사용을 말한다. 향정신성 약물에 의한 약물남용은 정신적 의존(psychological dependence)을 일으키는 습관성 (habituation)과 육체적 의존(physical dependence)을 일으키는 중독성 또는 탐닉성 (addiction)으로 특징지어 진다. 중독성 약물은 금단증상(abstinence syndrome)을 일으키기 때문에 이러한 약물을 주기적, 정기적 또는 상당기간 사용하다 보면 중단하기가 상당히 힘들며 이들 약물의 지속적 사용은 결과적으로 독성 등 약물에 의한 의학적 문제를 일으키고, 지속적인 약물 구입을 위한 자금마련을 위한 절도, 강도, 살인, 매음, 각종사고 등을 수반하는 커다란 사회적 문제들을 일으킨다. 필로폰은 중추신경흥분제로 비교적 대량투여하거나 또는 소량이라도 반복적으로 장기간 사용한 경우에는 환각, 망상을 주증으로 하는 정신흥분효과를 나타내며 이와 같은 정신독성의 출현은 반복사용에 의하여 증강되어, 그 결과 약물에 대한 매우 강한 신체적 또는 정신적 의존성이 형성된다. 이러한 필로폰의 정신흥분효과 때문에 그것에 의존하는 탐닉자의 수를 증가시켜왔으며 한국, 일본 중국 등에서 심각한 사회문제를 야기하고 있다.

약물중독은 특발성 (primary), 만성적(chronic), 진행성(progressive) 질환으로 볼 수 있다. 정신 내적 갈등과 같은 단순한 인자만으로 그 발병을 설명할 수 없기 때문에 특발성이며, 일단 중독이 되면 끊기 어렵다는 점에서 만성적이며, 물질에 점차적으로 중독됨에 따라 이로 인한 증상 및 결과가 더욱 심각해 진다는 점에서 진행성이라 할 수 있다. 비록 처음 비록 처음 물질을 접하게 되는 데는 동료의 압력(peer pressure)과 같은 사회-문화적 인자가 중요할 지 모르나, 다른 무엇으로도 얻을 수 없는 무언가를 얻고, 또 자신의 경험과 내적 감정상태를 변화시키려고 계속해서 이를 찾고 의존하게 되는 데는 생물학적 인자도 중요하다. 한편 물질을 오랫동안 남용하면 뇌기능의 장애가 초래되는데, 이로 인해 인격이 와해되고 사회-직업적인 문제가 야기될 수 있기 때문에 완전한 회복을 위해서는 물질의 완전 자제와 인격 및 생활패턴의 변화가 필수적이다. 실지로 대부분의 중독환자들은, 비록 개인에 따라 차이는 있지만, 사고, 감정조절, 기억력, 수면, 스트

레스 대처 및 정신운동 협응에 장애를 보인다. 또한 결손가정은 개인의 자기-패배적 인격특성의 한 원인이 될 수 있는데, 이러한 특성을 가진 이가 일단 물질을 접하게 되면 더욱 급속히 중독에 빠지게 된다. 그러나 아직까지 전세계적으로 이들 남용약물에 대한 뚜렷한 예방 및 치료제가 개발되어 있지 않은 실정으로 약물 중독자의 치료 및 예방제의 개발이 절실히 요구되고 있다.

2. 연구의 내용 및 방법

가. 연구내용

(1) Mouse 에 있어서 몰핀 (morphine) 및 날부핀 (nalbuphine) 등의 opioid의 만성투여에 의하여 유발되는 다음과 같은 작용에 대한 홍삼분말의 경구투여 효과를 검토하고자 하였다.

1) 몰핀의 진통작용 내성에 미치는 효과

2) 몰핀 및 날부핀의 신체적의존성에 미치는 효과

3) 몰핀의 정신적의존성에 미치는 효과

(2) 필로폰 중독 환자에 있어서 중독개선에 대한 홍삼분말의 경구투여 효과를 검토하고자 하였다.

1) DSM-IV 진단체계에 의해 메스암페타민 의존으로 진단받은 10명의 남자환자를 대상으로, 그 중 무작위로 선정된 5명은 두 달간의 연구기간동안 규칙적으로 홍삼분말을 복용.

2) 마약환자의 약물갈망(rewarding) 완화정도를 VAS(visual analogue scale)를 이용하여 홍삼투여 후 측정 비교.

3) 국소뇌내 혈류량 (regional cerebral blood flow, rCBF) 변화는 99m Tc SPECT로 측정.

4) KCN검사 및 rCBF 변화는 연구 시작 직전 및 홍삼투여 후 측정 비교분석 하며 SPECT scans은 3차원 volume of interest method로 분석.

나. 연구방법

A. 동물실험

(1) 몰핀 진통작용 및 내성 형성 측정

마약성 진통제를 투여하며 tail flick 방법을 이용하여 진통작용을 측정하며 비교 분석하여 내성형성 유무를 규명하였다.

마약성 진통제 몰핀을 복강내로 10mg/kg로 매일 1회 투여한 후 매 30분마다 90분동안 tail flick 방법으로 진통력을 측정하여 내성형성 및 내성 감소정도를 측정한 후 계산식으로 정량화 하였다. 홍삼분말은 500mg/kg으로 몰핀 투여 30분전에 경구투여하였다. 진통력 측정은 다음의 식에 의하여 계산 하였다

진통력 (Analgesia, %) = (Tt-To/Tc-To) x 100

Tc= cut off time

To= base line (pre-treatment reaction)

Tt= Reaction time at t min after treatment

To는 보통 2-3초이며 Tc는 15초로 하여 화상을 예방하였다. 홍삼의 효과를 관찰하기 위하여 마약성 진통제 투여 30분전에 홍삼을 경구투여하고 진통내성 억제유무를 비교하였다.

(2) 몰핀 및 날부핀의 신체적 의존성 형성 측정

마약성 진통제 몰핀 및 날부핀을 10mg/kg 씩 매일 1회씩 복강투여를 6일간 투여한 후 마지막 몰핀(또는 날부핀) 투여 7시간 후에 오피오이드 수용체 길항제인 naloxone을 5mg/kg 복강투여 한 후 투명 아크릴 원통에 둔 후 jumping횟수를 30분간 측정하여 신체적 의존성을 측정하였다.

(3) 몰핀에 의한 정신적 의존성형성에 미치는 실험

몰핀의 정신적 의존성은 conditioned place preference paradigm (CPP)을 이용하여 측정하였다.

Pre-conditioning phase

제 1 일은 길로틴 도어를 열어 마우스를 10분 동안 상자에 넣어 그 환경에 자유롭게 적응할 수 있도록 하고

제 2 일에는 중앙의 터널속으로 마우스를 넣고 15 분간 체재시간을 측정하여 백색상자에서의 체재시간을 기본 시험값으로 하였다.

Conditioning phase

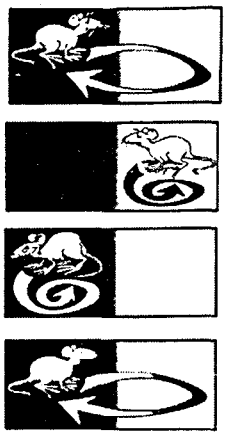
제 3, 5, 7 일 에는 길로틴 도어를 닫고 의존성 약물 (몰핀)을 투여하고 혐오상자인 백색상자에 넣고 60분간 적응시키고, 제 4, 6, 8 일에는 Saline 을 투여하고 기호상자인 흑색상자에 넣어 60분간 적응시켰다.

Testing phase

제 9일째 다시 길로틴 도어를 열고 아무런 약물도 투여하지 않은 상태에서 마우스를 중앙의 터널속으로 넣고 15분간 측정하여 백색상자에서의 체재시간을 후시험값으로 하였다.

Scoring 방법으로는 기본시험일에 백색상자에서 흑색상자의 시간차이와 후시험일에서 백색상자에서 흑색상자의 시간 차이를 각각 초로 나타내었다.

조건화 장소 선호도 측정법**(CPP Paradigm)**



- Pre-testing Phase
  - Day 1, pre-expose rats for 15 min
  - Day 2, pre-test duration spent time for 15 min (baseline)
- Conditioning Phase
  - Days 3, 5, 7, drug injection in white box for 1 hr.
  - Days 4, 6, 8, saline injection in black box for 1 hr.
- Testing Phase
  - Day 9, test duration spent time for 15 min, compared with day 2.

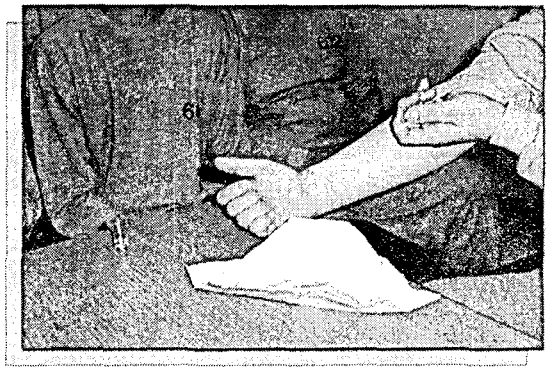
B. 임상실험

(1) 임상실험 환자군 선정 및 홍삼복용

DSM-IV 진단체계에 의해 메스암페타민 의존으로 진단받은 10명의 남자환자를 대상으로, 그 중 무작위로 선정된 5명은 두 달간의 연구기간동안 규칙적으로 홍삼분말을 복용한다. 홍삼분말은 각각 환자에게 정관장 홍삼캡슐을 6cap/3회/1일 (5.4g/day) 연구기간인 6주동안 복용하였다.

(2) 마약 재투여 갈망 (rewarding) 및 인지기능의 변화 측정

마약 재투여 욕구는 환자에게 약물투여장면 같은 사진으로 자극을 준후 약물 재투여 욕구 정도를 (1-10) 표시하게 하여 정도를 측정하였다. 인지기능변화는 전산화된 KCN 검사(version 2.1)로 평가한다. 연구 시작시 측정하고 홍삼복용이 끝난 후 (6주후) 다시 측정하여 비교분석하였다.

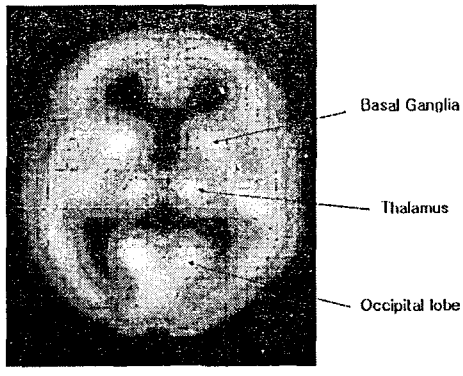


매주 같은 시각에 정해진 시간동안 상기와 같이 실제 필로폰 사용을 연상시키는 유사한 상황에서 노출을 경험(Cue Induced Exposure)한 후 0(전혀 없음)에서 10(당장 사용하고 싶음)까지 그려진 그래프 상에 갈망정도를 표시하도록 하였다.

(3) 뇌내 국소 혈류량 변화 측정

regional cerebral blood flow (rCBF)는 99m Tc HMPAO SPECT로 연구시작시 측정하고 연구종료시 측정하여 3차원 volume of interest method로 비교분석하였다. Tc-99m ECD 740 MBq을 정맥 주사한 후 30분에 고해상도 저에너지 fanbeam 조준기를 장착한 삼중헤드 감마카메라 (Prism 3000, Picker, USA)를 이용하여 영상을 획득하였다. 투사 영상은 3° 간격으로 125개의 영상을 128 × 128 매트릭스 크기로 각각 30초간 얻었으며, 140keV 광절정 중심에 15%의 대칭 에너지 창을 이용하였다. 투사영상을 Ramp 여과 후 역투사방법으로 재구성 하였으며, Metz 여과기로 재구성 후 여과를 하고 Chang 방법으로 감쇠 보정 (attenuation coefficient=0.1cm^{-1})을 시행하였다.

Comparative SPECT Images



Criteria for Substance Dependence by DSM-IV

A maladaptive pattern of substance use, leading to clinically significant impairment or distress, as manifested by three (or more) of the following, occurring at any time in the same 12-month period:

(1) tolerance, as defined by either of the following:
(a) a need for markedly increased amounts of the substance to achieve Intoxication or desired effect
(b) markedly diminished effect with continued use of the same amount of the substance
(2) withdrawal, as manifested by either of the following:
(a) the characteristic withdrawal syndrome for the substance (refer to Criteria A and B of the criteria sets for Withdrawal from the specific substances)
(b) the same (or a closely related) substance is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms
(3) the substance is often taken in larger amounts or over a longer period than was intended
(4) there is a persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control substance use
(5) a great deal of time is spent in activities necessary to obtain the substance (e.g., visiting multiple doctors or driving long distances), use the substance (e.g., chain-smoking), or recover from its effects
(6) important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of substance use
(7) the substance use is continued despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by the substance (e.g., current cocaine use despite recognition of cocaine-induced depression, or continued drinking despite recognition that an ulcer was made worse by alcohol consumption)

Specify if:
With Physiological Dependence: evidence of tolerance or withdrawal (i.e., either Item 1 or 2 is present)
Without Physiological Dependence: no evidence of tolerance or withdrawal (i.e., neither Item 1 nor 2 is present)

3. 연구결과

(1) 홍삼분말의 몰핀 진통내성에 미치는 영향

홍삼분말을 500mg/kg씩 마우스의 경구로 몰핀 (10mg/kg, 복강투여) 30분전에 투여한 후 90분간 진통력의 내성을 측정한 결과 홍삼은 몰핀의 진통 내성을 억제 하지 못하였다 (그림 1).

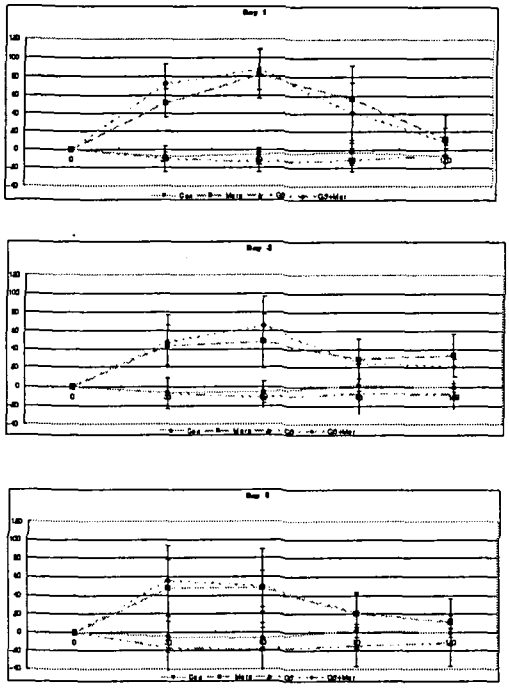


Fig 1. The effects of GS on the development of morphine-induced tolerance in mice. Morphine 10 mg/kg was administrated i.p. once daily for 6 days. GS (500mg/kg, p.o) was administrated 30 min prior to the injection of morphine.

(2) 홍삼분말의 몰핀 신체적 의존성 형성억제 효과

C57BL/6 마우스에 몰핀 및 날부핀을 10mg/kg 하루 1회씩 투여하고 약효군에는 홍삼분말을 500mg/kg을 경구로 몰핀 투여 30분전에 하루 1회씩 6일간 투여하고 naloxone을 5mg/kg으로 처치하고 신체적 의존성 형성 마커인 jumping을 30분간 측정한 결과 홍삼분말의 경구투여로 몰핀 및 염산날부핀에 의한 의존성이 현저하게 억제하였다 (Table I).

Table I. Withdrawal syndrome was suppressed by the oral treatment of red ginseng powder in mice

처치약물	전반 15분간 jumping	후반 15분간 jumping
식염수	0/10	1/10
몰핀	9/10	9/10
몰핀+홍삼분말	1/10	1/10
염산날부핀	7/10	7/10
염산날부핀+홍삼분말	1/10	2/10

숫자는 naloxone (5mg/kg, i.p.) 처치후 30분 동안 반응 (jumping)한 마우스 수

(3) 홍삼분말의 몰핀 정신적 의존성 형성억제 효과

C57BL/6 마우스에 몰핀 10mg/kg 하루 1회씩 투여하고 약효군에는 홍삼분말을 500mg/kg을 경구로 몰핀 투여 30분전에 하루 1회씩 8일간 투여하고 CPP를 dlyd하여 정신적의존성 억제 유무를 측정한 결과 홍삼분말은 몰핀의 의존성을 억제함을 알 수 있었다 (Fig 2).

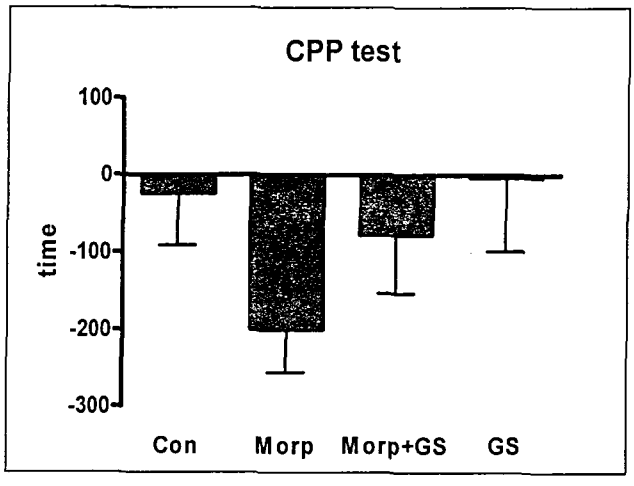


Fig 2. 몰핀에 의한 CPP (conditioned place preference) 변화 측정

(4) 홍삼처치에 의한 날부핀유도 NMDA 수용체 subunit NR1 및 pNR1의 변화

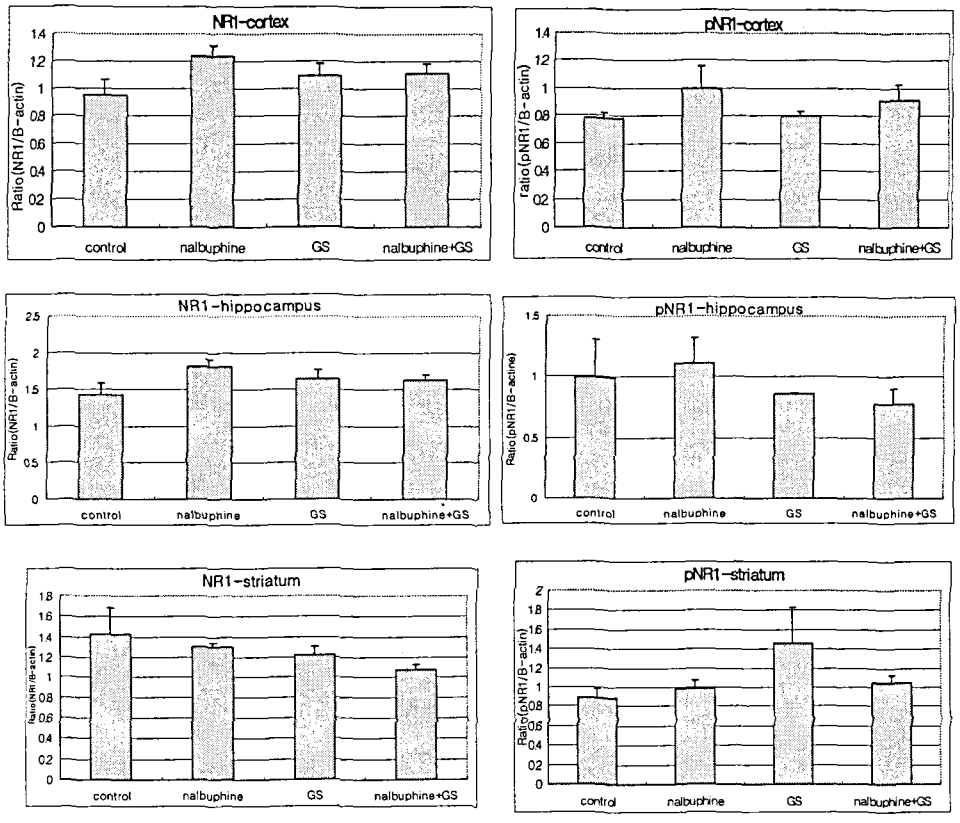


Fig. 3 날부핀 및 홍삼의 의 만성투여후 뇌 피질부위의 NR1 및 pNR1의 발현변화 측정

염산 날부핀 처치시 NR1의 발현이 피질 및 해마에서 통계적인 유의성은 없었으나 약간 증가하는 경향이 있으며 이러한 증가는 홍삼분말 처치에 의해 약간 감소하였다. pNR1은 해마부위에서 날부핀에 의해 증가되었으나 홍삼분말 병용 투여로 감소하였다 (Fig 3).

(5) 홍삼이 필로폰 상습투여 환자의 재투여 갈망 (rewarding)에 미치는 영향

매주 같은 시각에 정해진 시간동안 실제 필로폰 사용을 연상시키는 유사한 상황에서 노출을 경험(Cue Induced Exposure)한 후 0(전혀 없음)에서 10(당장 사용하고 싶음)까지 그려진 그래프 상에 갈망정도를 표시하도록 한 결과 홍삼 투여군 환자는 갈망정도가 상당히 억제되었음을 알 수 있었다.

<홍삼군>

성명(연령)	필로폰사용년	VAS†		comedication	결과
		Initial	Last*		
손X탁(39)	12	7	1	유	끝까지 수행
서X원(44)	16	8	2	유	끝까지 수행
추X환(37)	12	9	4	유	끝까지 수행
박X호(35)	8	8	3	유	끝까지 수행
이X호(35)	8	7	4	유	5주째 Dropout*

<홍삼 미투여군>

성명(연령)	필로폰사용년	VAS†		comedication	결과
		Initial	Last*		
박X용(44)	16	8	5	유	끝까지 수행
박X혁(32)	7	9	5	유	끝까지 수행
이X태(39)	11	7	6	유	4주째 Drouout*
한X규(39)	16	8	6	유	3주째 Dropout*
주X진(30)	7	7	5	유	5주째 Dropout*

*Dropout means reuse of methamphetamine during 6 week study period due to irresistible craving, peer pressure and various reasons.

†VAS : Visual Analogue Scale(from 0(no craving) to 10(craving inevitably led to use) by Cue Induced Exposure measured weekly.

* In Dropout case, Last means the result just before dropout.

VAS : Visual Analogue Scale

(6) 뇌내 국소 혈류량 변화 측정

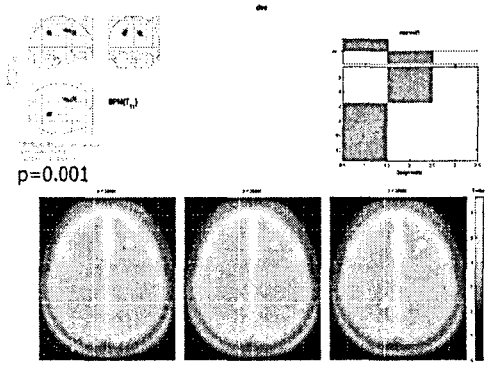
필로폰 상습복용 환자에게 홍삼을 6주간 투여한 후 regional cerebral blood flow (rCBF)를 99m Tc HMPAO SPECT로 측정하여 3차원 volume of interest method로 비교분석하였다.

뇌관류 SPECT 분석

Analyze 형식으로 변환된 SPECT 영상을 SPM2 (Institute of Neurology, College of London, UK)를 이용하여 SPECT용 표준지도위에 공간 정규화를 하였다. 신호대 잡음비를 높이고 보정되지 않은 뇌피질의 차이를 극복하도록 16mm의 FWHM을 갖는 가우시안 커널로 중첩적분하여 편평화하였다. SPM2을 이용하여 정상지원자 5명과 methamphetamine 중독자의 뇌관류의 차이를 t-test를 이용하여 비교하였다. 본 연구에서는 cluster를 voxel이 연속적으로 100개 이상(extent threshold k=100)인 경우로 간주하였으며, p 값이 0.001이하인 경우 의미 있는 차이로 판정하였다.

뇌 SPECT결과

뇌관류 SPECT는 먼저 정상인과 메스암페타민 중독자들의 뇌관류를 SPM으로 비교하였다. 분석결과 의미 있는 관류 감소 부위가 좌전두엽과 우측 후두엽에서 관찰되었다 (p, 0.001)(Fig 4). p<0.0005로 주면 좌측 전두엽에만 관류감소가 나타난다 (Fig 4). 사진에서 음영이 심한 것은 그만큼 혈류가 저류한다는 증거이다.



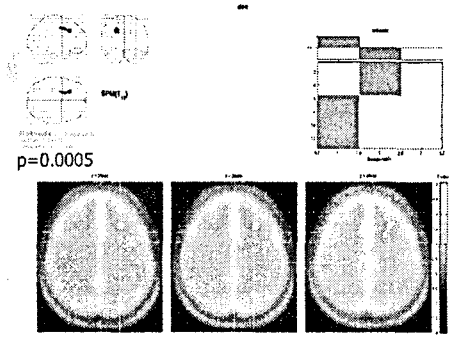


Fig 4 (필로폰 상습 복용자, 홍삼 투여전)　　(필로폰 상습복용자+홍삼투여 후)

홍삼복용 후 뇌피질에 전반적인 혈류개선이 있었던 환자의 사진.

Figure 5: 필로폰 상습복용환자에서 홍삼투여 전 : 선조체를 기준으로 보면 뇌 피질의 전반적 혈류감소가 보였다.

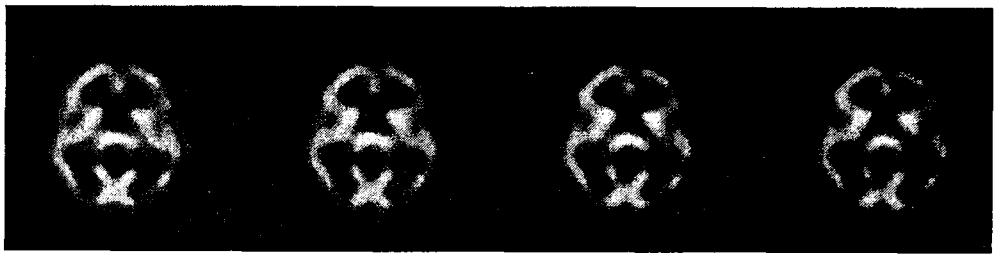


Figure 6: 필로폰 상습복용환자에서 홍삼투여 후 : 복용전에 비해 뇌피질의 혈류가 선조체와 비슷해 보였다 (그림에서 밝은 부분 증가).

4. 연구결과 및 활용방안

(1) 마우스에서 홍삼분말의 6일간 경구투여시 몰핀에 의한 진통내성은 억제되지 못하였으나 신체적 의존성은 홍삼이 강하게 억제함을 보였다.

(2) 마우스에서 홍삼분말의 경구투여가 몰핀의 중독 증상인 심리적의존성은 크게 억제함을 보였다.

(3) 필로폰의 상습복용환자에게 홍삼분말을 6주간 경구투여한 결과 환자들의 약물 재투여 갈망(rewarding)이 크게 억제됨을 보였다.

(4) 필로폰의 상습 복용환자에게 홍삼분말을 6주간 경구투여한 후 뇌혈류량 변화를 SPECT로 분석한 결과 뇌의 좌 전두엽과 우측 후두엽에서 개선됨을 볼 수 있었다.

이러한 결과는 홍삼 분말을 마약의 중독치료에 응용할 수 있는 중요한 약리학적 및 임상적 자료를 제공해 주었다. 앞으로 좀더 많은 환자군을 대상으로 좀더 광범위한 임상실험을 할 경우 홍삼의 마약해독효과를 입증할 수 있는 중요한 실험적 근거를 제공해 주었다.

본 연구는 홍삼공사가 지원한 고려인삼학회 2004년 연구과제지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.