

감초알카로이드에 관한 연구(제 4 보)

— 감초 알카로이드 분획의 항궤양작용에 대한 검토 —

서울대학교 의과대학 약리학교실

홍사악 · 박찬웅 · 조항영 · 이철우

= Abstract =

Studies on Alkaloid of *Glycyrrhiza glabra* L. IV.

— Anti-ulcer Activity of Licorice Alkaloid Fraction —

Hong, S.A. M.D. Ph.D., Park, C.W. M.D., Cho, H.Y., and Lee, C.W.

*Department of Pharmacology, College of Medicine Seoul National University
Seoul, Korea*

Anti-ulcer activity of licorice alkaloid fraction, separated from *Glycyrrhiza glabra* L. by fractionation according to general alkaloid purification procedure, were studied with various experimental gastric ulcers.

In Shay ulcer, licorice alkaloid fraction inhibit significantly response rate and severity of ulcer. But there was no significant changes in volume and pH of gastric contents.

A male rat was fixed on a board and immersed up to breast in water of 25°C for 20 hrs. Hemorrhage and erosion developed in all the animals on the mucosa of the glandular portion of stomach.

Licorice alkaloid fraction (5 mg/kg, 10 mg/kg) inhibit significantly in the severity of stress ulcer but there was no changes in the response rate.

Chlorpromazine produce marked inhibition in the severity and response rate of ulcer.

It was suggested that at least the anti-ulcer activity of licorice alkaloid fraction was not mediated by central depression.

서 론

감초(*Glycyrrhiza glabra* L.)의 위십이지장 궤양에 대한 치료효과는 Revers (1946)¹⁾에 의해 보고된 이후 많은 학자들에 의하여 연구 관찰된 바 있다(Schulz and Franke 1951,²⁾ Argenlander 1952,³⁾ Friedreich and Takacs 1954,⁴⁾ Hensenl 1955).⁵⁾ 그러나 이들 학자들은 감초엑스는 위십이지장궤양에 대한 치료효과 외에 부종을 일으킴을 관찰하였다.

Molhuysen(1950)⁶⁾는 감초로부터 glycyrrhizine 을 분리하는데 성공하고 궤양치료에 감초엑스를 사용하여 발생하는 부종은 glycyrrhizine 에 기인한다고 보고한 바 있

으며 감초성분중 glycyrrhizine 을 제거하였을 때 궤양치료효과외의 부작용을 없앨 수 있었음을 보고한 바 있다.⁷⁾

Desmerz (1953)⁸⁾는 유문결찰원위에 감초를 적용 위 궤양 억제효과가 있음을 보고하였고 Cornforth 및 Long (1957)⁹⁾는 감초의 궤양치료 효과는 감초의 소염작용과 관련이 있으리라고 시사한 바 있으나 Nomura(1959)¹⁰⁾는 감초성분중 소염효과가 현저한 glycyrrhizine 및 그 aglycone 인 glycyrrhetic acid 는 궤양억제에 별효과가 없었음을 관찰보고 한바 있다.

최근 Takagi(1961)¹¹⁾는 감초로부터 궤양억제작용을 가진 물질을 구명하고자 감초엑스의 여러분획물질을 가

지고 각종 실험적 위궤양에 적용한 바 역시 감초의 위궤양억제효과는 glycyrrhizin 외에 어떤 물질이 작용함을 시사한 바 있으나 그 물질 구명에까지 달하지 못하였다.

본교실에서는 감초엑스의 작용매에 의한 분획에서 염기성반응을 나타내는 물질을 발견코 paper partition chromatography 上 몇개의 spot 를 나타내는 알카로이드 분획을 분리하고^{12,13)} 이 물질의 실험적위궤양에 대한 효과를 검토한 바 흥미 있는 몇가지 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실험 방법

1. 감초알카로이드분획의 분리

감초(*Glycyrrhiza glabra* L.)의 조말 100 kg 을 10% HCl 용액으로 15일간 3회 냉침하고 침액을 압모니아액으로 알칼리성으로 한 다음 chloroform 으로 혼들어서 염기성물질을 chloroform 에 이행시켰다. chloroform 분을 Fig. 1에 도시된바와 같이 증발농축시켜 엑스를 얻

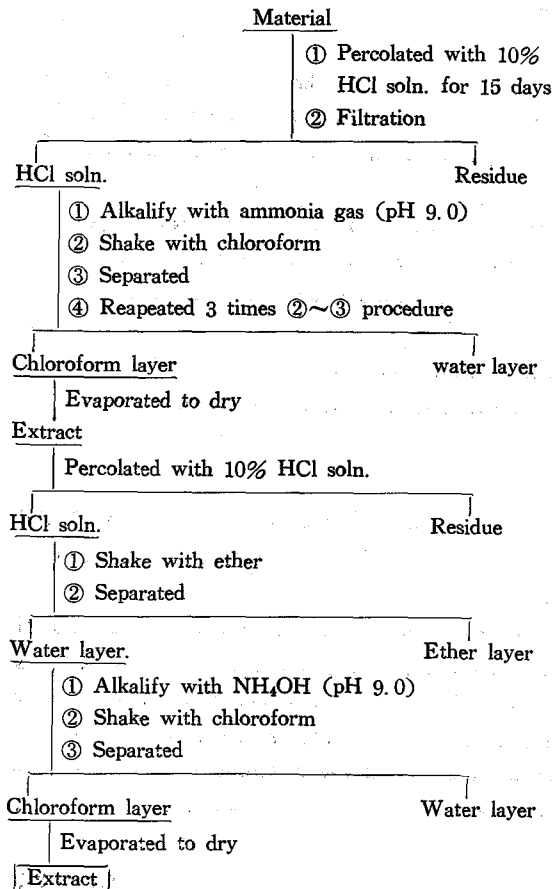


Fig. 1. Isolation of alkaloid fraction.

고 산성수에 용해 후 탈지한 후 알칼리성으로 하여 유기용매에 이행시키는 알카로이드 일반정제방법을 5회 반복하여 알카로이드분획 3gm 을 얻었다.

2. 유문결찰 흰쥐에 대한 실험

Takagi의 방법¹¹⁾에 의하여 48시간 절식시킨 무게 250~300 gm의 흰쥐를 pentobarbital (30 mg/kg)로 전신마취시킨 후 개복하고 유문을 결찰하여 Shay rat 을 만들고 즉시 알카로이드분획 5 mg/kg 및 10 mg/kg 를 생리식염수에 녹여 0.5 ml/100 gm 체중이 되도록 용액을 만들어 복강내 주사하고 대조군은 생리식염수만을 0.5 ml/100 gm 을 복강내주사한 후 20시간 후에 pentobarbital로 마취하고 위를 적출하여 위벽내 병변을 검색하였으며 동시에 위 내용물의 용적 및 pH를 측정하였다.

3. Stress ulcer 에 대한 실험

Takagi 및 Watanabe¹⁴⁾의 방법으로 체중 200 gm 내외의 흰쥐를 사지틀 고정시켜 수욕조에 세워 놓고 25°C의 물을 가슴높이까지 채워서 20시간 동안 방치한 후 위를 절제하여 위벽내 병변을 관찰하였다. 실험군에는 고정직전에 알카로이드분획 5 mg/kg, 10 mg/kg 를 상기 Shay rat 에서와 같은 용액으로 하여 복강내 주사하고 대조군은 역시 생리식염수만을 주사했으며 일군의 흰쥐에는 chlorpromazine 20 mg/kg 를 복강내 주사하였다.

4. 궤양정도의 판정

Adami의 방법에 따라 궤양정도에 따라 6단계로 나누어 ulcer index 를 정하였다. 즉 ulcer index 궤양정도

- 0: 병변 없음
- 1: 출혈 또는 미란
- 2: 1~5개의 작은 궤양(직경 3mm 이내)
- 3: 5개 이상의 작은 궤양 또는 직경 3mm 이상의 큰 궤양 1개
- 4: 다수의 큰 궤양
- 5: 천공성 궤양

실험 결과

1. 유문결찰흰쥐에 대한 실험

Shay rat 에 대한 결과는 Table 1, Fig. 2에서와 같이 대조군은 발생빈도 82.4%이고 궤양정도는 ulcer index 2.93±0.26 을 보였으며 알카로이드분획 5 mg/kg 투여군에서는 발생빈도 84.2%로 별차를 볼 수 없었으나 ulcer index 는 2.55±0.24 로 약간의 억제만을 나타내었고 10 mg/kg 투여군에서는 발생빈도 75.6%와 ulcer index 2.08 ±0.28 로서 대조군에 비해 현저한 억제를 나타내고 있다.

위액분비 및 산도에 미치는 영향을 관찰하고자 결제한 위내용물을 용량 및 pH를 검사하였으나 대조군의 위

Table 1. Effects of licorice alkaloid fraction on Shay rat ulcer

	Control	Licorice alkaloid fraction	
		5 mg/kg	10 mg/kg
Response rate	82.5%	84.2%	75.6%
Severity (ulcer index), Mean±S.E.	2.93±0.26 (57)	2.55±0.24 (37)	2.08±0.28 (38)
Volume of gastric content (ml)	12	11	13
pH of gastric content	2.3	2.4	2.7

Figures in parenthesis indicates number of animals in each group.

Table 2. Effects of licorice alkaloid fraction on stress ulcer.

	Control	Licorice alkaloid fraction		Chlorpromazine 20 mg/kg
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Response rate	100%	94.1%	100%	36.3%
Severity (ulcer index) Mean±S.E.	3.36±0.09 (25)	2.29±0.22 (17)	2.60±0.17 (20)	0.36±0.05 (11)

Figures in the parenthesis refers to the number of animal.

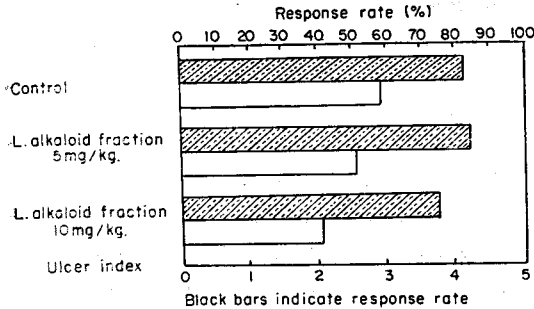


Fig. 2. Effect on shay ulcer.

액용량은 평균 12 ml를 보였고 pH는 평균 2.3을 보였으며 알카로이드분획투여군에서도 5 mg/kg 투여시 용량 11 ml, pH 2.4 이고 10 mg/kg 투여군에서는 13 ml, pH 2.7로서 작군간에 큰 차를 관찰할 수 없었다.

2. Stress ulcer 에 대한 실험

20 시간 수욕조중에서 stress를 가한 흰쥐의 발생빈도는 Table 2, Fig. 3에서의 같이 대조군이 100%를 보였으며 알카로이드분획 5 mg/kg, 10 mg/kg 투여군에서는 각각 94.1%, 100%로 대조군과 별차이를 보이지 않으나 ulcer index는 대조군의 3.36±0.09에 비해 알카로이드분획 5 mg/kg 및 10 mg/kg 투여군은 각각 2.29±0.22 및 2.60±0.17로서 현저한 억제를 나타내었고 chlorpromazine 20 mg/kg 투여군에서는 발생빈도 36%이고 ulcer index 0.36±0.15를 나타내어 stress를 전혀 받지 않은 결과를 보였다.

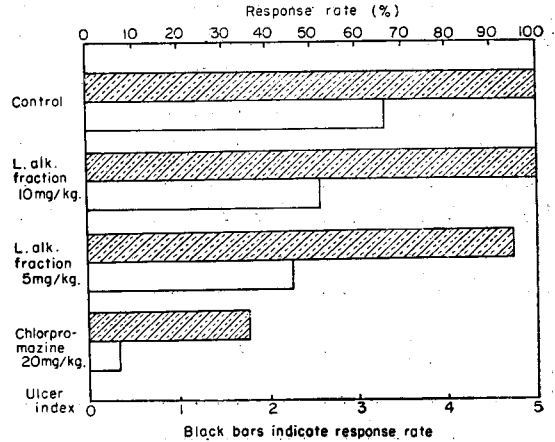


Fig. 3. Effect on stress ulcer

고 찰

갑초엑스의 위십이지장궤양에 대한 효과는 Revers¹⁾가 보고한 바와 같이 서부유럽지방에서 널리 인정받고 오랜 시일 사용되어 왔음을 볼 수 있으나 갑초성분중 위궤양억제작용을 갖는 물질구명에는 여러 학자들의 노력이 있었으나 아직 구명된바 없다. Glycyrrhizine은 갑초성분중 가장 잘 알려진 성분중의 하나로 그 성분이 소염작용과 DOCA-action을 나타낸 많은 학자들에 의하여 인정되고 있으며 Addison씨병 및 피부질환에 이용되고 있음은 주지의 사실이나 Revers¹⁵⁾가 보고한바와 같

이 감초엑스를 위십이지장궤양치료를 사용할 때 나타나는 부종 및 혈중전해질에 대한 작용의 원인이 glycyrrhizine에 의한다고 한점 또 감초엑스에서 glycyrrhizine을 제거했을 때 그같은 부작용이 방지되었다고 한점 그리고 Nomura¹⁰⁾ 등의 보고와 같이 glycyrrhizine은 소염작용은 강력하나 Shay-rat에 대한 위궤양억제에는 별 효과가 없었다는 점 등으로 미루어 감초성분 중 궤양억제효과를 갖는 물질분리가 추구되어 왔으며 Takagi¹¹⁾는 감초의 메타놀엑스 및 수침엑스를 가지고 여러 가지 실험적 위궤양에 적용하여 glycyrrhizine과 비교 검토한바 있으나 메타놀엑스가 수침엑스나 glycyrrhizine에 비해 궤양억제 효과가 월등하다고 지적 했을 뿐 성분구명에 이르지 못하고 있음을 볼 수 있으며 감초의 궤양억제 효과가 감초의 소염작용 및 위액분비 억제작용에 일부 지인하나 glycyrrhizine 외에 다른 물질이 존재함을 암시하고 있다. 본 실험결과를 볼 때 chlorform 엑스인 알카로이드분획이 현저한 궤양억제작용을 나타내고 있어 이 물질의 궤양억제 기전이 구명되어야 하겠거니와 Takagi는 감초성분중 위액분비를 억제하고 적출 장관에 대한 진경작용을 나타내는 물질이 존재함을 주장하고 있으며 본 실험에 사용한 알카로이드분획도 약간의 소염작용과¹⁶⁾ 적출장관에 대한 anticholinergic action이 나타남을 보아¹⁷⁾ 위의 실험 결과만으로 그 작용기전을 논하기는 곤란하나 stress ulcer에서 보이는 chlorpromazine이 나타내는 결과를 미루어 볼 때 감초알카로이드의 궤양억제는 적어도 중추적인 억제에는 큰 영향이 없을 것으로 추측되며 이의 소염작용 또는 진경작용 등의 기타 작용들의 상호 효과에 기인할 것으로 사료된다.

결 론

1) 감초에서 얻은 알카로이드분획의 흰쥐에서의 실험적 위궤양에 대한 억제효과를 관찰하였다.

2) Shay ulcer에 대하여 감초알카로이드 10 mg/kg에서 현저한 억제를 보였다.

3) Shay ulcer에서 위내용물의 용적 및 pH에는 별 영향을 볼 수 없었다.

4) 수욕조에서 stress를 가한 흰쥐에서는 감초알카로이드가 궤양발생빈도에는 별 영향을 보이지 않으나 궤양정도(ulcer index)에는 5 mg/kg, 10 mg/kg에서 현저한 억제를 보였다.

REFERENCES

- 1) Revers, F.E.: *Nederl. Tijdschr. v. geneesk.*, 90: 135, 1966.
- 2) Schulze, E., Franke, R.: *Deut. Med. Wschr.*, 76: 988, 1951.
- 3) Argelander, H.: *Arztl. Wschr.*, 7:35, 1952.
- 4) Friedrich, L., Takacs, F.: *Deut. Z. Verdauung Stoffw. Krankh.*, 14:233, 1954.
- 5) Hensel, O.: *Pharmazie*, 10:60, 1955.
- 6) Molhuysen, J.A., et al.: *Lancet*, 2:381, 1950.
- 7) Nieman, C.: *Chemist and Druggist*, 741, 1962.
- 8) Desmerz, J.J.C.R.: *Soc. Biol.*, 150:1022, 1953.
- 9) Cornforth, J.W., Long, D.A.: *Brit. Med. J.*, 1: 340, 1957.
- 10) Nomura, H.: *Fukuoka Acta Medica*, 50:357, 1959.
- 11) Takagi, K.: *Second International Pharmacological Meeting Vol. 7, 1, 1963.*
- 12) Hong, S.A. et al.: *中央醫學*, 16:1, 1969.
- 13) Kang, H. T.: *中央醫學*, 16:515, 1969.
- 14) Takagi, K., Watanabe, K.: *Folia Pharmacol. Japon.* 58:4, 144, 1962.
- 15) Revers, F.E.: *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 92: 2968, 1948.
- 16) Hong, S.A. et al.: 未發表
- 17) Kim, M.S. et al.: *大韓藥理學雜誌* 5. (2). 1969.