

韓國產 蛇毒에 關한 實驗的 研究

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

金源准 · 安英秀 · 金周德* · 金世煥** · 洪思爽

=Abstract=

Experimental Studies on Korean Snake Venoms

Kim, W.J., Ahn, Y.S., Kim, J.D.,* Kim, S.W.** and Hong, S.S.

Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine

Seoul, Korea

Agkistrodon halys (Crotalidae) is the only species of poisonous snakes in Korea, and is divided into three subspecies; *Agkistrodon bromhoffii brevicaudus*, *Agkistrodon calaginosus* and *Agkistrodon saxatilis*. With the three venoms, the pharmacological actions on the cardiovascular system and intestine as well as some toxicological characteristics were studied. In addition, the precipitin test in an agar gel medium was employed for immunological comparison of the venoms and the sera of envenomed patients. The results obtained were as follows:

Lyophilized venoms contained solids of 211~273 mg/ml, and LD 50 to mice were 1.73 and 0.86 mg/kg in venoms of *Agkistrodon bromhoffii brevicaudus* obtained on July and October respectively, and 0.40 and 0.32 mg/kg in *Agkistrodon calaginosus* and the venoms of *Agkistrodon saxatilis* obtained on October was 2.29 mg/kg. Isoelectric focusing of lyophilized snake venoms showed 19 to 22 protein fractions and 2 to 3 isoamylase fractions. Acute irreversible hypotension was caused by the intravenous injection of large doses of venoms in rabbits and cats, but at the small doses, acute hypotension followed by slow recovery. Little changes of cardiac movements by the venom injection despite of marked hypotension were showed except bradycardia and arrhythmia prior the death. Also no changes on the isolated rabbit atria by the snake venoms were noted. The hypotensive effect of the snake venoms was prevented by the bilateral vagotomy or atropine pretreatment (1 mg/kg), but they did not affect when already the hypotension has undergone. In the isolated rabbit duodenum, small doses of venom increased the phasic movement, while large doses decreased after spastic contraction. With the injection of venoms in dog, strong contraction of gall-bladder was caused and it was not blocked by the pretreatment with phenoxybenzamine (10 mg/kg) or atropine (1.4 mg/kg). In the venoms of *Agkistrodon bromhoffii brevicaudus* and *Agkistrodon calaginosus*, at least 5 antigenic components were detected, and four of them were shared in common with each other. Polyvalent antivenin (Wyeth Lab. USA) had three common precipitating antibodies

本論文의 要旨는 第27回 大韓藥理學會 學術大會에서 發表 하였음.

* 微生物學教室

** 延世醫大附屬原州基督病院 外科學教室

(This study was supported in part by a Grant from the China Medical Board of New York, Inc. Grant No. 74-334-2)

with the venom of *Agkistrodon bromhoffii brevicaudus* and *Agkistrodon calaginosus*. In the serum of envenomed patients, no precipitating antibodies were seen to the venoms and little changes in serum protein, GOT and GPT were observed.

In conclusion, the snake venoms obtained in Korea were highly toxic and caused chiefly the vascular collapse leading to death. This vascular collapse was resulted largely by cholinergic effects, and not cardiotoxin of venoms. In human, it is likely that precipitating antibodies to venom were not produced by an envenomed incidence to poisonous snakes.

緒 論

地上에는 14科 2,500餘種의 뱀이棲息하여 이中 約 10%는 毒蛇라 推定되고 있다.(Brown, 1973). 韓國에는 4科 12種이 살고 있는데 Crotalidae 科의 *Agkistrodon halys (pallas)*만이 毒蛇種으로 認定되고 (Department of Navy, 1965; 尹, 1975) 一般的으로 살모사(*Agkistrodon bromhoffii brevicaudus*), 불독사(*Agkistrodon calaginosus*), 및 까치독사(*Agkistrodon saxatilis*) 등의 3亞種을 區分하고 있다(白, 1970; 羅等, 1974).

全世界的으로 一年에 50餘萬名以上の 毒蛇咬傷患者가 發生되며 이中 約 3,000名이 死亡하고, 死亡例의 2/3는 아시아地域에서 일어난다고 한다. 이 死亡例는 毒蛇의 種類 및 地域에 따라 다르나 東南亞 및 美國에서는 咬傷患者 10萬名中 約 0.5名의 致死率을 나타내고 있다(Sawai等, 1972; Brown, 1973). 韓國에는 毒蛇咬傷患者 發生頻度 및 死亡例의 正確한 統計는 없으나 山間農村地域에서는 毒蛇咬傷發生이 比較的 頻發하여 相當數의 犠牲者가 있는 것으로 推測되고 있다(羅等, 1974). 또한 韓國 살모사 蛇毒의 毒性에 關한 報告는 美海軍省發表(1965)에 依하면 1,000에 約一名이 羅(1973)는 來院한 82名의 咬傷患者中 二名이 死亡하였다고 하여 比較的 높은 致死率을 나타내고 있다.

그러나 아직 韓國產 蛇毒의 藥理學的作用 및 蛇毒中毒에 關한 檢索은 本教室의 一部 報告外에는 外國蛇毒中毒과 비슷할 것이라는 推測을 가질뿐 系統的인 研究는 缺如되고 더욱 毒蛇咬傷患者 治療에 重要한 位置를 차지하는 Antivenin은 外國產이 限定된 患者에 使用되고 있는 實情이다.

이에 著者들은 韓國에 棲息하는 살모사, 불독사, 및 까치독사毒의 全般的인 毒性을 實驗的으로 追究하기爲 하여 心血管系 및 腸管系에 對한 藥理作用과, 抗原性檢索, 毒蛇咬傷患者의 血清內 蛇毒抗體의 形成與否와 血清蛋白量, GOT 및 GPT의 變動을 檢討하여 韓國

蛇毒의 基礎資料의 一端으로 이에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

A) 蛇毒採取

韓國產 뱀種類中 Crotalidae 科에 屬하는 살모사, 불독사, 및 까치독사 唾液을 여름철(7月)과 가을철(10月)에 江原道 山間地域에서 採取하였다. 蛇毒은 冷凍乾燥法(lyophilization)으로 固型物質을 抽出하여 -20°C 에 保管하고 使用時 蒸溜水에 溶解시켰다.

B) 等電集焦法(isoelectric focusing)에 依한 蛇毒의 蛋白 및 Amylase 分劃法.

冷凍乾燥한 蛇毒 4mg를 使用하여 Ampholine carrier ampholyte, pH 3~10 (LKB, Sweden)과 acrylamide로 薄板을 만들고 前述한 方法(金等, 1972)으로 等電集焦法을 實施하였다. Amylase 分劃의 立證은 2%澱粉溶液(Noredux-standard, Switzerland)을 金 및 洪의 法(1974)에 依해 starch gel을 만들어 等電集焦가 끝나면 그 위에 重疊시켜 實溫($22\sim 24^{\circ}\text{C}$)에서 2時間 放置한後 iodine 試藥으로 starch gel을 染色시키면 染色되지 않는 amylase 分劃이 나타난다.

C) Mouse를 利用한 LD 50 實驗.

불독사毒은 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 및 1mg/kg, 살모사와 까치독사 毒은 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 및 4mg/kg씩 個個 藥物用量에 따라 10마리씩 復腔內로 注射하였으며 Behrens 法(1926)에 依據 LD 50을 算出하였다.

D) 血壓에 對한 實驗

實驗動物로 2kg 內外의 토끼, 2.5kg 內外의 고양이, 10kg 程度의 개를 삼수 區別없이 使用하여 血壓은 股動脈에서 測定하였다. 卽 secobarbital sodium (30mg/kg)으로 麻醉하고 股動脈과 股靜脈을 分離하여 polyethylene管을 插入하여 靜脈則으로 藥物注入路로 使用하

고 heparin sodium (1,000 u/kg) 注入後 動脈則에는 U字水銀血壓器를 連結하여 kymograph에 血壓變動을 描寫하였다.

E) Strain gauge를 이용한 心筋收縮力 觀察實驗

上記 血壓實驗操作을 마친 토끼 및 고양이의 一部例에서는 氣管枝에 respirator (Narco, V 5 KG)를 連結하고 왼쪽 胸骨緣을 따라 切開하여 開胸하고 心囊膜을 열어 左心室部位에 세로 方向으로 strain gauge(12mm)를 附着시켜 이를 Grass Polygraph Model 7에 連結하여 心筋收縮力 및 心搏數의 變動을 描寫하였다.

F) 剔出腸管 및 心房에 對한 實驗

토끼의 十二指腸 및 心房을 剔出하여 38°C로 保溫된 muscle chamber內 Tyrode液에 넣고 持續적으로 酸素를 供給한다. 各標本의 一端을 chamber內 固定시키고 他一端은 Force displacement transducer (FTO 3)에 매달아 Grass Polygraph Model 7에 連結하여 運動이 一定해지기를 기다려 實驗하였다.

G) 膽囊收縮에 對한 實驗

體重 10kg 內外의 개를 麻醉하여 開腹하고 Vagne 및 Grossman (1968)의 方法에 準하여 膽囊管 結紮後 膽囊內에 polyethylene管을 挿入하여 Sthatham transducer에 連結 Grass Polygraph Model 7로 膽囊壓의 變動을 描寫하였다.

H) 寒天二重免疫擴散實驗

Campbell 等 (1970)의 方法에 準하여 直徑 100 mm 되는 petri dish에 phosphate buffered saline (pH 7.2)로 만든 0.85% 寒天平板(purified agar; Difco).을 使用하여 各蛇毒의 一定量과 蛇毒抗血清을 配置하여 37°C에서 4~5日間 沈降反應 有無를 觀察하였다. 抗血清은 5~7 mg 蛇毒을 Freund's complete adjuvant와 同量 混合하여 토끼 筋肉內 一週 間隔으로 4回 反復 注射하여 採血血清을 分離하여 使用하였고 Antivenin (Wyeth)도 對照實驗하였다.

I) 毒蛇咬傷患者 血清實驗

1974年 6月부터 8月까지 忠北 曾坪페리농의원에 來院한 毒蛇咬傷患者 75例에서 咬傷後 1時間에서 10週까지 採血하여 血清을 얻고 總蛋白量은 biuret 方法으로, GOT 및 GPT는 Sigma Bulletin No. 505에 依據測定하고 蛇毒抗原에 對한 免疫擴散實驗도 實施하였다

實驗成績

A) 毒蛇唾液의 固型物質量 및 LD 50

살모사 및 불독사의 唾液을 7月과 10월에 採取하여 冷凍乾燥한 結果 살모사毒에는 256 및 270 mg/ml, 불독사毒에는 273 및 233 mg/ml, 10월에 採取한 까치독사毒에는 211 mg/ml 固型物質이 檢出되었다.

Mouse에 對한 毒性實驗으로 살모사 및 불독사에 있어서 7월에 採取한 蛇毒의 LD 50은 各各 1.79 및 0.40 mg/kg이며 10월에 採取한 蛇毒의 LD 50은 各各 0.86 및 0.32 mg/kg로 나타나 10월에 採取한 蛇毒의 毒性이 強하였다. 까치독사는 他毒蛇에 比해 力價가 弱하여 10월에 採取한 蛇毒의 LD 50은 2.29 mg/kg 였다(表 1).

Table 1. LD50 of Korean snake venoms in mice

Venom	Month collected	Solid* (mg/ml)	LD 50 (mg/kg)
Agkistrodon blomhoffii brevicaudus	July	256	1.79
	Oct.	270	0.86
Agkistrodon calaginosus	July	273	0.40
	Oct.	233	0.32
Agkistrodon saxatilis	Oct.	211	2.29

* Lyophilized

B) 等電集焦法(isoelectric focusing)에 依한 蛇毒의 蛋白 및 amylase 分劃像

冷凍乾燥한 蛇毒(4 mg)을 等電集焦한바 살모사 및

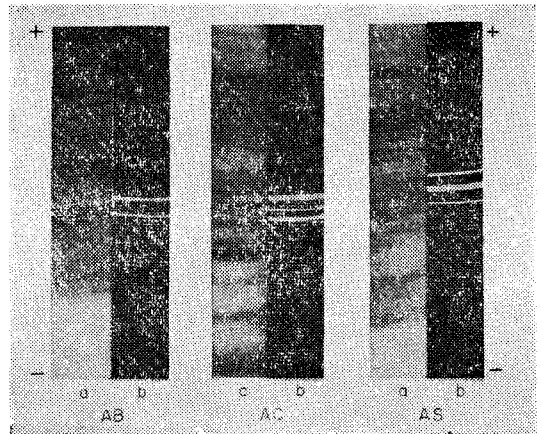


Fig. 1. Isoelectric focusing of venoms. a. patterns of protein fraction. b. isoenzymes of amylase
 AB: *A. blomhoffii brevicaudus*
 AC: *A. calaginosus*
 AS: *A. Saxatilis*.

불독사에서는 各各 19個, 까치독사는 22個의 蛋白分割이 나타났다. 한편 amylase 分割은 살모사에서 2개, 불독사 및 까치독사에서는 各各 3個의 isoamylase를 區別할 수 있었다(Fig. 1).

C) 血壓 및 心筋에 對한 影響

Secobarbital로 麻酔한 토끼 및 고양이에 1.4~1.9 mg/kg의 살모사毒을 靜脈注射하면 急激한 血壓下降을 나타내며 回復됨이 없이 1時間以內에 死亡하였고(Fig. 2 A), 0.3~0.9 mg/kg를 注射하면 急激한 血壓下降後 徐徐히 回復되어가고 6時間까지 死亡하지 않았다(Fig. 2B). 불독사毒도 1.2~2.0 mg/kg를 靜脈注射하면 역시 急激한 血壓下降이 回復됨이 없이 30分내지 5時間만에 死亡하였으며, 0.1~0.68 mg/kg를 靜注하면 一次的으로 下降된 血壓이 徐徐히 回復되어 가고 6時間까지 死亡하지 않았다(Fig. 3 A 및 B).

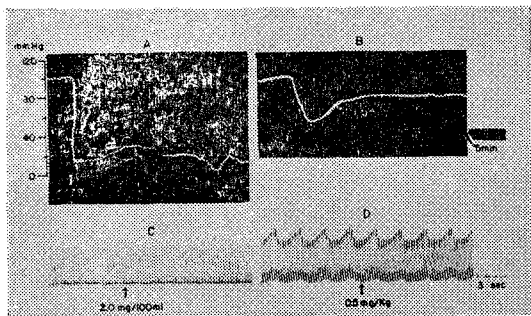


Fig. 2. Action of the venom of *Agkistrodon blomhoffii brevicaudus* on blood pressure (A&B) and cardiac activity in vitro (C) and in vivo (D)

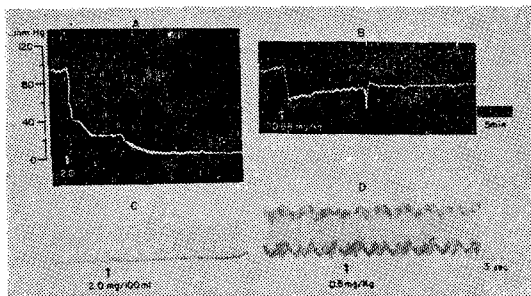


Fig. 3. Action of the venom of *Agkistrodon caliginosus* on blood pressure (A&B) and cardiac activity in vitro (C) and in vivo (D)

이때 strain gauge를 통한 心運動은 急激한 血壓下降에도 불구하고 收縮力 및 心搏數의 變動이 全혀 없었으며(Fig. 2 D 및 3 D), 死亡直前에만 心筋收縮力 및 心

搏數의 低下와 不整脈의 出現이 觀察되었을 뿐이다. 死亡後 部檢에서 胃 및 腸管粘膜과 腸內에 甚한 出血 및 心筋膜에 出血斑을 보았다(Fig. 4).

토끼 別出心房이 담긴 100 ml의 muscle chamber에 大量인 2 mg의 살모사 또는 불독사毒을 適用하여 도 心房運動에는 아무런 影響을 주지 못하였다(Fig. 2 C 및 3 C).



Fig. 4. Severe hemorrhage on the mucosa of stomach and duodenum and petechial hemorrhage on heart are seen in envenomed rabbit.

D) 蛇毒의 血壓下降作用에 對한 迷走神經 切斷 및 atropine 效果

血壓下降이 單時間內 回復되는 少量의 蛇毒(0.3 mg/kg)을 迷走神經切斷한 토끼 또는 고양이에 靜注하면 血壓下降作用이 나타나지 않으며(Fig. 5) 致死量에 가까운 大量(1.5~3.0 mg/kg)을 注射한 例에서는 血壓下降이 一次的으로 나타나나 곧 回復되었다(Fig. 6). 또한 atropine 1 mg/kg 前處置後 少量의 蛇毒(0.1~0.2 mg/kg)을 靜注하면 역시 血壓下降現象을 나타내지 못하였다(Fig. 7).

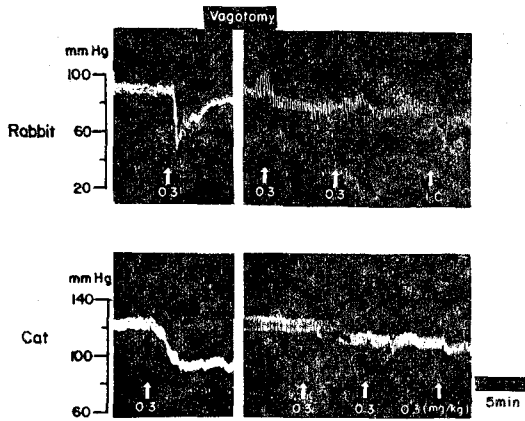


Fig. 5. Effect of vagotomy on hypotensive action of the venom of *Agkistrodon blomhoffii brevicaudus* in rabbit and cat

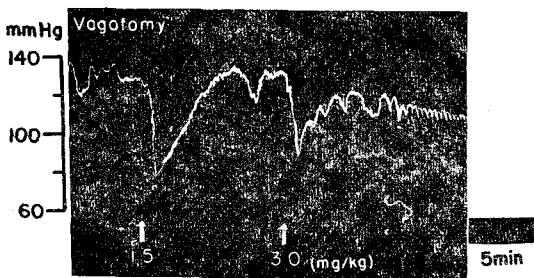


Fig. 6. Blood pressure after large doses of the venom of *Agkistrodon blomhoffii brevicaudus* in vagotomized cat

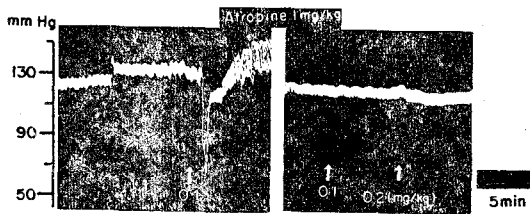


Fig. 7. Effect of the venom of *Agkistrodon caliginosus* on blood pressure in cat treated with atropine

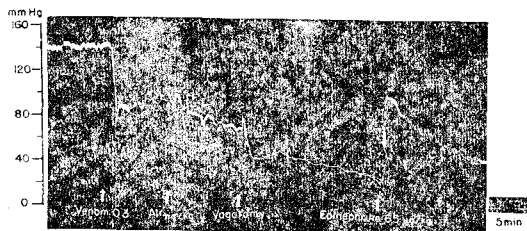


Fig. 8. Effect of atropine and vagotomy on blood pressure change following the administration of the venom *Agkistrodon blomhoffii brevicaudus* in cat

그러나 蛇毒注入으로 血壓이 一旦下降된 狀態에서 atropine 1 mg/kg 注入이나 迷走神經切斷은 別效果가 없고 下降된 血壓은 回復되지 않았다. 이때 epinephrine 大量(95 μ g/kg) 投與하면 一般의인 血壓上昇을 나타내나 곧 投與前 血壓으로 돌아와 血壓維持에 效果가 없었다(Fig. 8).

E) 別出腸管標本에 對한 實驗

트키의 腸管片을 別出하여 蛇毒을 適用하면 0.5 μ g/ml 의 濃度에서 弱한 自發運動充進을 2 μ g/ml 에서는 強한 運動充進을 誘發하였다. 그러나 160 μ g/ml 以上の 大量適用은 一時的인 攣縮後 腸運動이 急激히 低下되는 現象을 보였다(Fig. 9).

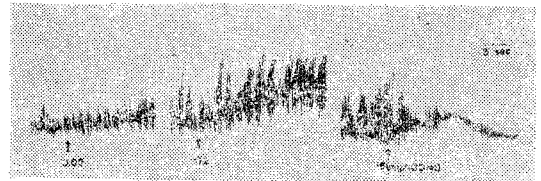


Fig. 9. Effect of the venom of *Agkistrodon blomhoffii brevicaudus* on the isolated rabbit duodenum

F) 개의 膽囊收縮에 對한 實驗

Secobarbital 로 麻醉한 개에 불독사 및 살모사毒 0.5 mg/kg 를 靜注하면 膽囊壓이 60 mm H₂O 以上 急激한 增加를 나타내므로(Fig. 10) 이 膽囊收縮作用은 大量的 phenoxybenzamine (10 mg/kg) 및 atropine (1.4 mg/kg) 前處置로 封鎖되지 않았다.

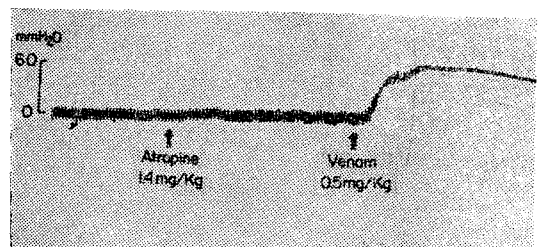


Fig. 10. Pressure changes in gallbladder of dogs after venom and the effect of atropine pretreatment.

G) 蛇毒의 抗原性

寒天二重免疫擴散法에 의한 蛇毒抗原分析은 불독사 및 살모사毒은 各기 蛇毒抗血清에 對하여 적어도 5個

Table 2. Number of precipitation lines of antivenoms against Korean snake venoms

Venoms	Antivenoms		Polyvalent (Wyeth)
	A. cal.	A. blom.	
Agkistrodon calaginosus	5	3	3
Agkistrodon blomhoffii brevicaudus	4	5	3

의 沈降線을 나타냈으며 polyvalent antivenin(Wyeth)에 대해서도 각기 3個의 沈降線을 나타냈다(表 2). 한편 살모사毒抗血清 및 불독사毒抗血清間에는 4個의 沈降線이, 그리고 살모사毒抗血清과 polyvalent antivenin 間에는 3個의 沈降線이 相互融合하는 것으로 보아(Fig. 11) 살모사 및 불독사毒抗血清內에는 적어도 4個의 共通抗體가 存在하며, 살모사 및 불독사毒抗血清과 polyvalent antivenin 間에는 3個의 共通抗體가 存在함을 觀察할 수 있었다.

H) 毒蛇咬傷患者 血清에 對한 實驗

毒蛇에 물린 75例에 咬傷後 1時間 내지 10週에 있어서 1~4회에 걸쳐 採血하여 얻은 血清을 蛇毒抗原에 對하여 免疫擴散法에 依한 沈降反應을 實施한 바 全例에서 蛇毒에 對한 沈降抗體를 證明할 수 없었다(Fig. 11).

한편 이들 患者의 血清蛋白質量은 平均 7.5±0.08 g/100 ml 로 5.6~9.1 g/100 ml 의 範圍였다. SGOT 및

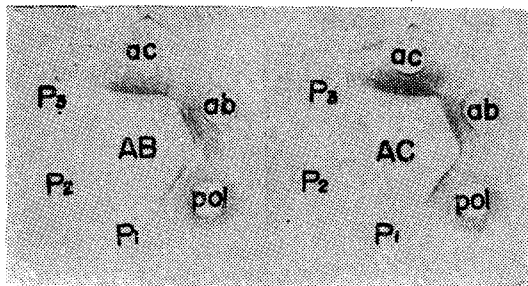


Fig. 11. Precipitin reaction of venoms with antisera, envenomed patient's serum and polyvalent antivenin

AB: Venom of *Agkistrodon bromhoffii brevicaudus*

AC: Venom of *Agkistrodon calaginosus*

ab: Antiserum of *A. bromhoffii brevicaudus*

ac: Antiserum of *A. calaginosus*

P₁, P₂, P₃: Sera of envenomed patients

pol: Polyvalent antivenin (Wyeth Lab. USA)

SGPT는 平均 14.5±1.13 및 9.8±0.66 Sigma unit 였고 그範圍는 各各 3~50 및 2~33 Sigma unit 였으며 咬傷後 時間에 따른 差異는 없었다.

考 察

蛇毒은 毒蛇의 唾液에 含有되고 있으며 여러 要因으로 成分 및 含量이 다르다. 一般의으로 蛇毒이 含有된 唾液의 3~39%가 固型質이며 季節에 따라 1월부터 6~7월까지 固型質의 含量이 增加하다가 그後 점차 줄어든다(Brown, 1973). 本實驗에서 韓國蛇毒은 約 20%前後의 固型質을 含有하나 季節的 變動은 甚하지 않았다.

蛇毒에 依한 LD 50은 毒蛇의 種類에 따라 큰 差異를 보인다. Mouse 腹腔內 注射로 測定한 LD 50에 關한 報告를 보면 *Cobra* 系統의 *N.n. kauthia* 및 *Notechis scututus* 가 0.03 mg/kg, *N. naja* 가 0.3 mg/kg 로 가장 毒性이 強하고 *Crotalidae* 科의 日本살모사인 *A. halys blomhoffii* 는 1.3 mg/kg 이고 *B. jararacussu* 는 19.3 mg/kg 로 比較的 弱하다고 한다(Schöttler, 1951; Brown, 1973). 本實驗에서 우리나라 살모사毒을 7월에 採取한것이 1.79 mg/kg, 10월것이 0.86mg/kg 이고 불독사毒은 7월것이 0.4 mg/kg, 10월것이 0.32 mg/kg 로써 季節의으로 가을에 採取한 蛇毒이 여름보다 毒性이 強하게 나타났으며 韓國產 蛇毒도 比較的 猛毒함을 알 수 있다.

動物에 蛇毒을 注入하면 血壓下降이 特徴의으로 나타나며 shock 에 빠져 死亡한다. 이 血壓下降機轉은 一般的으로 腸血管 및 皮膚 혹은 筋肉內血管의 弛緩으로 기인된다는 見解(Peng, 1952; Jiménez-Porras, 1968)가 있고 이 血管弛緩效果는 一次的으로 choline 性作用이 二次的으로는 histamine 遊離作用이 關與하여 일어난다는 主張도 있다(Westermann 및 Klappe, 1960). 그外 *Trimeresurus mucrosquamatus*(*Crotalidae* 科) 蛇毒에 依한 血壓下降은 血管弛緩作用뿐 아니라 心筋毒(*Cardiotoxin*)으로 因한 心機能低下가 크게 關與한다고 한다(Peng, 1951). 以上の 末梢性 血管擴張과는 달리 *V. palestinae* 蛇毒은 中樞性으로 延髓 vasopressor center 를 抑壓하여 結果的으로 末梢血管弛緩이 일어난다고 報告되고 있다(Jiménez-Porras, 1968). 本實驗에서 토끼, 고양이 및 개에 蛇毒을 投與하면 急激한 血壓下降이 惹起되는데 이때 strain gauge 를 통한 心筋運動은 거의 變化가 없으며 死亡直前에만 不整脈을 볼 수 있고 더욱 剔出心房에 對해서 아무런 影響을 끼치지 않음을 보아 韓國產 蛇毒에는 心筋毒(*cardiot-*

oxin)이 거의 없는것으로推測된다. 한편 atropine을前處置하면少量蛇毒에依한血壓下降은完全히封鎖되고迷走神經切斷動物에서致死量の蛇毒에依한一時的血壓下降이 나타나고 곧回復되며 더욱腸管 및膽囊을強力히收縮시킴을보아韓國産蛇毒에依한血壓下降은choline性作用이主役割을하는것으로생각된다. 이런choline性作用이中樞性인지혹은末梢性인지는앞으로더追求되어야한다. 그러나蛇毒의膽囊收縮作用이atropine前處置로封鎖되지않음은choline性作用의다른機轉의關與를示唆한다. 閔(1975)은膽囊收縮刺激 hormone인 cholecystokinin-pancreozymin(CCK-PZ) 및 caerulein의效果가 dihydroergotamine에依해서는影響받지않으나 같은 α -受容體封鎖藥物인 dibenzylamine에依해遮斷됨을觀察하고이는adrenaline性受容體와는關連이稀薄한dibenzylamine의特異作用이라推測하였다. 本實驗에서는dibenzylamine前處置後蛇毒의膽囊收縮反應에아무影響이없음을보아蛇毒의作用은CCK-PZ 및 caerulein과는다른機轉으로招來됨을推測할수있다.蛇毒은histamine遊離作用이強하고그외SRS-A, bradykinin 및 serotonin等도遊離시키는데이作用은phospholipase-A에緣由된作用일것이라고主張되고있으며(Phillips 및 Middleton, 1965)神經毒(neurotoxin)도關與할것이라는報告도있다(May等, 1967). 그러므로腸이나膽囊收縮에histamine等內因性物質이一部關與할것이며血壓下降에도影響을미칠것으로推測된다.

Viperid 및 Crotalidae科에는hemorrhagin이存在하며(Jiménez-Porrás, 1968) Crotalidae科에屬하는韓國産蛇毒에中毒된動物의剖檢에서腸粘膜炎 및腸內甚한出血이觀察되었는데이는韓國産蛇毒에는hemorrhagin의存在를是認하며이物質도血壓下降의一部原因이될것같다.

蛇毒中毒의死亡原因은血壓下降에依한循環器障礙가가장큰要因으로指摘되며이로因하여呼吸麻痺를加速시킨다고한다(Peng, 1951). 이循環器障礙에는histamine遊離가致命的이라는見解(Westermann 및 Klappe, 1960)와그외Naja naja에서는心筋毒의作用이主因이라는主張도있으며(Bhanganada 및 Perry, 1963) Naja naja atra에서는強力한neurotoxin에依한橫隔膜神經의curare樣麻痺가가장致命的인要因이라는報告(Peng, 1952)도있다. Crotalidae科에屬하는Crotalus horridus蛇毒은呼吸麻痺, 心筋不全, 出血 및溶血現象이모두關與된다는主張이있고

(Witham等, 1953) 이런作用은모두末梢性이라한다.韓國産蛇毒에依한死亡原因으로는心筋毒의不在로心不全이主因이될수없으며또한人工呼吸裝置로 계속呼吸을維持시켜도곧死亡하는것으로보아呼吸麻痺도主役割을못하는것같다. 그러므로出血 및末梢血管擴張에依한血壓下降으로shock에빠져死亡하리라推測되나다른要因 특히中樞毒의介在與否를더追求하여야겠다.

韓國産불독사 및살모사毒은蛇毒抗血清과의反應에서各5個의沈降線을나타내는것으로보아불독사나살모사의蛇毒에는적어도5種의抗原性物質이있음을意味한다. 이는Minton(1957)이Crotalus 및Sistrus屬의蛇毒에서4~7種의蛇毒抗原성을報告한것과類似的한數를나타내고있다. 또한불독사와살모사의蛇毒間에는相互共通으로存在하는4種의抗原性이있고polyvalent antivenin(Wyeth)과의反應에서3個의相互融合하는沈降線을나타내3種의蛇毒抗體가存在함을알수있다. 즉polyvalent antivenin(Wyeth)을우리나라의毒蛇咬傷患者治療에使用할수있는가능성을示唆한다고보겠다. 그러나polyvalent antivenin과反應하는불독사 및살모사毒內抗原性物質이이들蛇毒中毒에關與하는毒素(toxin)라고는斷言할수없다. 따라서polyvalent antivenin과反應하는蛇毒內의抗原性物質이蛇毒中毒에關與하는毒素인지그與否에關해서는앞으로追求할問題이다. 또한불독사와살모사間에도各5種의抗原性가운데4種의抗原性物質이相互共通으로含有되어있는것으로보아이들蛇毒의抗血清은相互交叉免疫性이있고이두蛇類는同種임을示唆한다.

한편毒蛇咬傷患者는咬傷初期에서부터 오랜時間이經過한後에도血清에서沈降性蛇毒抗體를證明할수없었으며이는한번의咬傷으로는體內에蛇毒抗體가產生되지않는것으로본다. 따라서一次咬傷患者가再次咬傷에도別抵抗力이없음을暗示한다고본다. 이는Chang 및Yong(1969)의報告에서와같이蛇毒中の蛇毒中毒에關與하는毒素(toxin)의分子량이적기때문에抗原성이弱하여體內的抗體產生이잘일어나지않거나一回咬傷으로因한蛇毒量이體內에抗體를產生할만큼充分치못하기때문이라고볼수있다.

結 論

韓國에棲息하는Crotalidae科毒蛇인살모사(Agkistrodon blomhoffii brevicaudus), 불독사

(*Agkistrodon caliginosus*) 및 까치독사(*Agkistrodon saxatilis*)의 蛇毒을 採取하여 心血管系 및 腸管에 對한 作用과 抗原性에 關한 檢索과 아울러 毒蛇咬傷患者의 血清內 蛇毒抗體의 形成 與否를 檢討하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 冷凍乾燥시킨 毒蛇唾液에는 211~273 mg/ml의 固型成分이 含有되었고 이 蛇毒의 마우스에 對한 LD 50은 7月 및 10月에 採取한 살모사毒이 各各 1.79 및 0.86 mg/kg, 불독사毒이 0.40 및 0.32 mg/kg로 가을철에 毒性이 強하였고 10月에 採取한 까치독사毒은 2.29 mg/kg 였다.

2. 冷凍乾燥한 蛇毒을 等電集焦하여 19~22개의 蛋白分劃과 2~3개의 isoamylase 分劃이 觀察되었다.

3. 토끼와 고양이에 살모사 및 불독사毒을 大量(1.5 mg/kg) 靜脈內 注射하면 急激한 非可逆性 血壓下降이 招來되나 少量에서는 急激한 血壓下降後 徐徐이 回復되었다. 心運動은 血壓變動과 無關하여 變動이 없고 死亡 直前에 心搏數低下와 不整脈이 出現될 뿐이었다. 토끼 剔出心房에도 影響이 없었다.

4. 蛇毒의 血壓下降效果는 迷走神經 切斷 및 atropine (1 mg/kg)前處置로 封鎖되나 一旦 下降된 血壓에는 別影響이 없었다.

5. 剔出 토끼腸管 標本은 少量의 蛇毒으로 運動亢進이, 大量適用으로 攣縮後 低下를 나타내었다.

6. 蛇毒을 개에 靜注하면 急激한 膽囊收縮을 招來하고 phenoxybenzamine (10 mg/kg)이나 atropine (1.4 mg/kg)으로 封鎖되지 않았다.

7. 불독사 및 살모사毒은 各 5個의 抗原性을 가지고 있으며 이中 4個는 相互 共通抗原性을 나타냈다. Polyvalent antivenin (Wyeth)은 各各 3個의 共通抗體가 認定되었다.

8. 毒蛇咬傷患者 血清에서 蛇毒에 對한 沈降抗體를 證明할 수 없었고 血清蛋白, GOT 및 GPT의 變動도 없었다.

以上の 實驗結果로 보아 韓國產 毒蛇는 猛毒하며 甚한 血管系崩壞를 招來하여 死亡시킨다. 直接的 心毒性을 認定할 수 없고 血壓下降作用을 choline 性效果가 強하게 關與하리라 推測된다. 人에서 一回咬傷으로는 蛇毒抗體生成을 認定할 수 없다.

(本 論文을 完成함에 있어 毒蛇咬傷患者의 血清을보내 주신 羅珪淵博士 및 忠北 曾坪邑 메리놀醫院 Sister Rose Guercio에 感謝드립니다.)

REFERENCES

- 1) 白南極, 韓國產 蛇類의 研究, 1970.
- 2) Behrens, B.: *Zur Auswertung des Digitalisblätter im Froschversuch. Arch. exp. Path. Pharmacol.* 140:237-256, 1929.
- 3) Bhangnada, K. and Perry, J.F.Jr.: *Cardiovascular effects of cobra venom. J.A.M.A.* 183:257-259, 1963.
- 4) Brown, J.H.: *Toxicology and pharmacology of venoms from poisonous snakes. Charles C. Thomas, 1973.*
- 5) Campbell, D.H., Garvey, F.S., Cremer, N.E., et al: *Methods in immunology. W.A. Benjamin Inc., New York, 2nd Ed. 1970.*
- 6) Chang, C.C. and Yong, C.C.: *Immunochemical studies on cobratoxin. J. Immunol.* 102: 1437-1444, 1969.
- 7) Department of Navy, Bureau of Medicine and Surgery: *Poisonous snakes of the world. Section 9, The Far East. pp131-138, 1965.*
- 8) Jiménez-Porrás, J.M.: *Pharmacology of peptides and proteins in snake venoms. Ann. Rev. Pharmacol.* 8:299-318, 1968.
- 9) 金源准, 金景煥, 洪思奭: 電氣泳動法 및 等電集焦法(Isoelectric Focusing)을 利用한 胍蛋白 分離 實驗·대한 의학협회지, 15:787-795, 1972.
- 10) 金源准, 洪思奭: 膽汁中蛋白 및 Amylase 分劃에 關한 研究·대한 의학협회지 17:288-292, 1974.
- 11) 羅珪淵: 韓國의 蛇毒中毒에 關한 研究. 연세의대 논문집, 6:71-83, 1973.
- 12) 羅珪淵, 金源准, 洪思奭: 蛇毒 및 蛇毒中毒된 動物에 關한 研究. 대한 외과학잡지, 16:767-774, 1974.
- 13) May, B., Haller, C. und Westermann, E.: *Über die Bedeutung der Phospholipase A für die histaminfreisetzende Wirkung des Cobragiftes. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. u. Path.* 256:237-256, 1967.
- 14) 閔丙駿: 膽汁分泌와 膽囊收縮에 미치는 Caerulein 및 自律神經系藥物的 影響·연세의대 논문집 8: 76-92, 1975.
- 15) Minton, S.A.Jr.: *An immunological investig-*

- ation of rattlesnake venoms by the agar diffusion method. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 6:1097-1107, 1957.
- 16) Peng, M.T.: Action of the venom of *Trimeresurus mucrosquamatus* on circulation and respiration. *J. Formosan Med. Assoc.* 49: 215-223, 1951.
- 17) Peng, M.T.: Action of the venom of *Naja naja atra* on respiration and circulation. *Memoir of the Faculty of Medicine, National Taiwan University* 2:170-183, 1952.
- 18) Phillips, G.B. and Middleton, E. Jr.: Release of histamine and slow reacting substance activities from guinea pig lung. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 119:465-470, 1965.
- 19) Sawai, Y., Koba, K., Okonogi, T., et al: An epidemiological study of snakebites in the southeast asia. *Japan J. Exp. Med.* 42: 283-307, 1972.
- 20) Schöttler, W.H.A.: On the stability of desiccated snake venoms. *J. Immunol.* 67:299-304, 1951.
- 21) Vagne, M. and Grossman, M.I.: Cholecystokinetic potency of gastrinotestinal hormones and related peptides. *Am. J. Physiol.* 215: 881-884, 1968.
- 22) Westermann, E. und Klappe, W.: Untersuchungen über die Kreislaufwirkung des Kobragiftes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak.* 239:68-80, 1960.
- 23) Witham, A.C., Remington, J.W. and Lombard, E.A.: Cardiovascular response to rattlesnake venom. *Am. J. Physiol.* 173:535-541, 1953.
- 24) Wyeth Laboratories, Inc.: Directions for use of antivenin (*Crotalidae*) polyvalent. *Cir.* 2145, 1968.
- 25) 尹一炳: 韓國産뱀의 分類와 分布. *대한의학협회지* 18:483-488, 1975.