

山茱萸 에텔分劃物の 藥理作用에 관한 研究

李 殷 芳 · 崔 炳 天 · 趙 台 淳*

서울대학교 生藥研究所 · 成均館대학교 藥學大學*

(Received September 16, 1984)

Pharmacological Studies on Ether Fraction of *Corni Fructus*

Eun Bang Lee, Byong Chun Choi and Tai Soon Cho*

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110
and College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 170, Korea

Abstract—The ether fraction obtained from dry fruit of *Cornus officinalis* was investigated for the anti-inflammatory action, acute toxicity and central nervous system activities. From several pharmacological examinations, it was found that the ether fraction suppressed considerably carrageenin edema at the dose of 600mg/kg p.o. in rats, inhibited the granuloma formation in rats as given 100mg/kg p.o. for 7 days and decreased the swelling of both of complete adjuvant injected and noninjected (contralateral) paws of the rats at the dose of 100mg/kg p.o. given for 14 days. The LD₅₀ of the fraction are estimated to be more than 2,000mg/kg p.o. and 642mg/kg i.p. in mice. And the fraction did not show any sedative, stimulative, analgesic and anticonvulsant action but exhibited hypothermic action. These results might be concluded that the ether fraction of *Corni fructus* showed anti-inflammatory action in both of acute and chronic type models without any considerable central nervous depressant activity and exhibited very weak acute toxicity in mice.

산수유(*Cornus officinalis*)는 층층나무과(*Cornaceae*)에 속하는 3m 가량의 落葉喬木으로서 中國이 原産이며, 韓國에서는 中南部의 山野에 自生하고 있다. 또 漢方에서는 에로부터 種子를 제거한 果實을 滋養, 強壯, 補腎等の 目的으로 사용하여 왔다.

산수유의 成分에 관하여는 triterpene系 saponin인 ursolic acid¹⁾와 배당체인 morroniside, loganin, sweroside, 7-O-methylmorroniside,²⁾ 그외 유기산 및 지방산등을 함유하고 있는 것으로 報告되어 있으며, 산수유의 藥理作用에 관하여는 그의 물 엑기스가 기니·픽의 摘出回腸 實驗에 있어서 抗히스타민, 抗아세틸콜린 및 抗바롬작용^{3,4)}을 나타내며 시험관내의 黃色 葡萄狀球菌을 抑制⁵⁾하는 것으로 報告되어 있다. 또한 江田⁶⁾ 등은 산수유 엑기스 200mg/kg를 흰쥐에 經口投與時 皮膚過敏性 抗體를 含有하는 抗血清에 대한 效果를 evans blue를 靜注하여 관찰한 結果, 漏出色素量이 有意性있게 抑制되었음을 報告하였다. 著者は 산수유가 triterpene系 saponin을 含有하고 있고 上記의 抗anaphylaxis作用을 갖는 研究 報告를 참작하여, 本 生藥의 消炎作用을 위시한 藥理學의 研究에 着手하였다. 本 實驗의 遂行에는 처음에 메탄올 엑기스에 대하여 消炎作用을 實驗하고 나아가서 이 엑기스를 分劃하면서 作用을 追求하였다. 또 대부분의 非스테로이드성 消炎性 藥物은 解熱 鎮痛作用만을 갖고 기타 中樞神經에는 거의 影響이 없으므로 본 에텔 分劃物이 中樞에 어떠한 作用을 나타내는가를 검토하기 위하여 鎮靜作用, 鎮痛作用, 體溫下降 作用, 抗痙攣 作用에 관한 實驗을 실시하였다.

實驗 方法

實驗 材料—本 實驗에서 사용한 材料는 서울 市內 乾材藥房에서 入手한 산수유의 乾燥 果實을 사용하였다. 試藥으로서, carrageenin은 Copenhagen社의 製品을 사용하였고, complete Freund's adjuvant는 Gibco Lab. Inc. (Grand Island, New York, U.S.A.)에서 구입한 것을 사용하였으며 Rotarod 실험장치 및 maximal electroshock 실험장치는 각각 Dunham¹³⁾ 등과 Woodbury¹⁸⁾ 등의 실험조건에 맞도록 제작하여 사용하였다. 또 試藥은 1급을 사용하였으며 기타 藥物은 Sigma製를 사용하였다.

實驗 動物—2주일 以上 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 實驗室 환경에 적응시킨 體重18~25g의 dd系 雄性 마우스와 150~220g의 SD系 雄性 흰쥐를 사용하였고, 飼料는 第一飼料(株)의 固形 飼料를 주었으며 實驗 中에는 固形 飼料 및 물을 충분히 공급하였다. 모든 試料는 0.9% 食鹽용액으로 만든 1% CMC 용액에 균등히 현탁 또는 용해시켜서 투여하였다.

엑기스 및 分割의 製造—乾燥한 산수유를 95% 메탄올로 抽出해서 減壓 濃縮하여 메탄올 엑기스를 製造하고 Scheme I 과 같이 핵산 및 에틸로 分割하여 엑기스를 製造하였다.

I. 抗炎症作用

1. 흰쥐 足趾의 carrageenin 浮腫—흰쥐 7마리를 1群으로 하여 Winter⁷⁾ 등의 方法에 따라 실시하였다. 즉 被檢物質을 經口投與하고 30分 後 1% carrageenin 生理食鹽液 0.1ml/rat를 後肢足趾에 皮下注射하고 注射 後 一定 時間마다 浮腫을 일으킨 後肢足の 容積을 測定하여 注射前의 容積을 기준으로 浮腫 增加率로 表示하였다.

$$\text{浮腫增加率} = \frac{(V_t - V_n) \times 100}{V_n}$$

V_t ; 起炎劑 注入後 一定時間 後의 後肢足の 容積

V_n ; 起炎劑 注入 直前의 後肢足の 容積

2. 肉芽腫 形成—흰쥐 6마리를 1群으로 하여 Dipasquale⁸⁾ 등의 方法을 약간 變更하여 실시하였다. 즉, 충분한 消毒 處置下에서 흰쥐 背部의 兩側에 5mg의 cotton pellet를 각 1개씩 삽입하고, 被檢物質 30, 100mg/kg을 1日 1回씩 7일간 經口投與하였다. 일주일 後 兩背部의 pellet를 摘出하여 純 肉芽腫의 重量을 測定하였다. 또한 이것을 50°C 에서 恒量까지 乾燥하고 乾燥肉芽腫의 重量을 測定하였다. 또 胸腺과 副腎의 重量을 測定하고 對照群과 비교하여 臟器의 重量에 미치는 影響을 검토하였다.

3. Adjuvant 誘發 關節炎—흰쥐 7마리를 1群으로 하여 Newbould⁹⁾ 및 Swingle¹⁰⁾ 등의 方法에 준하여 실시하였다. 즉 complete Freund's adjuvant 0.1ml/rat를 左側 後肢足趾에 皮下注射하고, 나타나는 浮腫을 3~4일 간격으로 21일간 測定하여 carrageenin 浮腫法에서와 같이 계산한 後 그 增加率로 表示하였고 正常 對照群과 비교 관찰하였다. 또한 adjuvant의 注射로 인한 二次障礙를 관찰하고자 제 10, 14, 21일제에 adjuvant를 注射하지 않은 後肢足の 容積을 측정하여 같은 방법으로 표시하였다. 이 때 被檢物質은 실험 첫날부터 1일 1회씩 14일간 經口投與하였다.

II. 急性 毒性

10마리의 마우스를 1群으로 하여 被檢物質을 經口 또는 腹腔內 投與하고 行動의 異常有無를 관찰하였으며 72시간 까지의 死亡數를 測定하였다. 腹腔注射時의 LD_{50} 계산은 up and down法¹¹⁾으

로 산출하였다.

III. 中樞神經에 대한 實驗

1. 鎮靜作用—1) Hole cross 방법 : Takagi¹²⁾ 등의 방법에 따라 16시간 이상 絶食시킨 마우스 3마리를 hole cross 장치에 넣고 15분동안 구멍을 횡단하는 빈도를 計數하였으며 실험은 4회 실시하여 평균을 구하였다. 被檢物質은 實驗 15分前에 經口投與하였으며 對照 藥物 投與群에는 chlorpromazine hydrochloride 3.5mg/kg을 投與하였다. 2) Hexobarbital-Na 催眠時間에 미치는 影響 : 7마리의 마우스를 1群으로 하여 被檢物質을 經口投與한 後 1時間 後에 hexobarbital-Na 50mg/kg을 腹腔內 注射하고 正向反射가 消失될 때로부터 回復될 때 까지의 時間을 睡眠時間으로 하였다. 3) Rotarod 시험 : Dunham and Miya¹³⁾의 방법에 따라 직경 4cm의 回轉棒에서 10회전 하도록 장치를 만들어 사용하였다. 이 回轉棒에서 1分 以上 떨어지지 않는 마우스를 골라서 그 10마리를 1群으로 하여 被檢物質을 經口投與하고 1時間 後에 rotarod test를 실시하였을 때 1分 以内に 落下하는 마우스를 計數하였다. 實驗은 2回 반복 실시하여 두번 다 落下하는 것을 計數에 넣었다.

2. 鎮痛作用—1) 酢酸法 : 마우스 6마리를 1群으로 하여 被檢物質을 經口投與하고 30分 後에 Whittle¹⁴⁾의 방법에 따라 0.7% 초산-saline液 0.1ml/10g를 腹腔注射하고 10分 後 부터 10分間의 writhing syndrome의 빈도를 計數하여 對照群과 비교 관찰하였다. 2) 尾 定壓 刺戟法 : 6마리의 마우스를 1群으로 하여 Häffner¹⁵⁾의 방법을 변경하여 실시하였다. 즉, 動脈 clamp로 마우스의 尾尖部에 압력을 加하여 3초 以内に 머리를 돌려 痛覺反應을 일으키는 것을 지표로 하였다.

3. 正常體溫 下降作用—6마리의 마우스를 1群으로 하여 被檢物質을 經口投與 0.5, 1, 1.5, 2, 4시간 後의 직장온도를 digital 體溫計로 測定하고 對照群과 비교하였다.

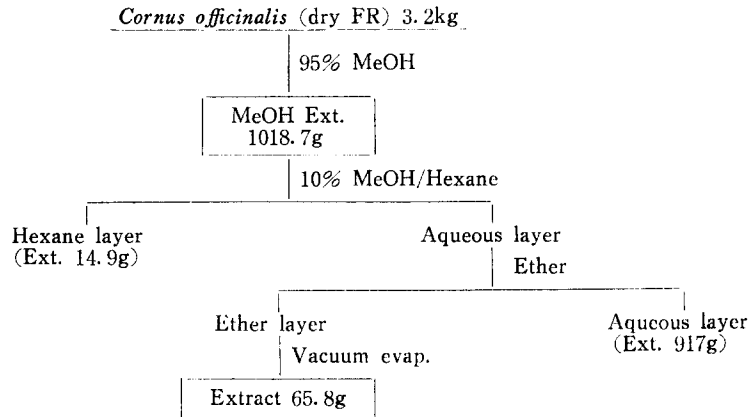
4. 抗痙攣作用—1) 抗pentetrazole痙攣作用 : 8마리의 마우스를 1群으로 하여 被檢物質을 經口投與하고 1時間 後에 Swinyard¹⁶⁾ 등의 방법에 따라 延髓興奮劑로서 pentetrazole 85mg/kg을 皮下注射하고 1時間 동안 間代性痙攣의 有無를 관찰하였다. 이 경우에 發生된 痙攣이 5초 以上 지속될 때 間代性痙攣을 일으키는 것으로 판정하였다. 2) 抗strychnine痙攣作用 : 8마리의 마우스를 1群으로 하여 被檢物質을 經口投與하고 1時間 後에 Araki¹⁷⁾ 등의 방법에 따라 脊髓興奮劑로서 strychnine nitrate 1.5mg/kg을 皮下注射한 後 30分동안 強直性 痙攣에 의한 死亡數를 測定하였다. 3) 抗電氣痙攣作用 : 10마리의 마우스를 1群으로 하여 被檢物質을 經口投與하고 1시간 後에 Woodbury and Davenport¹⁸⁾의 방법에 따라 50mA, 60 cycle의 電流를 0.2초간 마우스의 두눈에 通電하였을 때 일어나는 強直性 伸展性 痙攣을 지표로 痙攣 抑制效果를 검토하였다.

實驗 結果

메탄올 엑기스 및 分割의 製造—산수유의 抽出經路는 Scheme I 과 같다. 산수유(3.2kg)를 95% 메탄올로 抽出하여 메탄올 엑기스 1018.7g을 얻었으며 이것을 10% 메탄올 및 礫산으로 抽出하고 溶解部를 濃縮하여 엑기스 14.9g을 얻었다. 또 水層을 취하여 에틸을 加하고 分割하여 蒸發, 濃縮하므로써 에틸 分割物 65.8g과 수층 엑기스 917g을 얻었다.

I. 抗炎症作用

1. 메탄올 엑기스의 抗carrageenin作用—산수유 메탄올 엑기스 經口投與時의 carrageenin 浮腫 實驗結果는 Table I 과 같다. 즉 엑기스 200mg/kg을 投與했을 경우에 carrageenin 浮腫에 대하여 浮腫抑制率은 약 17%이었으나 對照群에 비하여 有意性 있는 抑制는 아니었다. 그러나 600



Scheme I—Extraction and fractionation of *Corni Fructus*.

Table I—The effect of fractions of *Corni Fractus* on carrageenin-induced edema in rat paws.

Fraction	Dose(mg/kg, p.o.)	No. of animals	Increase percent of paw volume($\bar{M} \pm S.E.$)	
			60	120(min.)
Saline	—	6	31.0 \pm 3.42	48.2 \pm 3.99
MeOH ext.	200	6	26.7 \pm 2.96(13.9) ^{a)}	39.4 \pm 4.38 (18.3)
	600	6	24.3 \pm 3.03(21.6)	31.9 \pm 4.71* (33.8)
Hydrocortisone	70	6	19.4 \pm 2.41*(37.4)	30.6 \pm 3.12**(36.5)

Significantly different from the control group (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$). a) The figures in parentheses indicate inhibition percentages.

Table II—The effect of fractions of *Corni Fractus* on carrageenin-induced edema in rat paws.

Fractions	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Increase percentage of paw volume($\bar{M} \pm S.E.$)	
			60	120(min.)
Saline	—	6	25.3 \pm 2.82	47.3 \pm 3.79
Hexane ext.	600	6	24.9 \pm 3.43(0.2) ^{a)}	48.5 \pm 5.83 (0)
Aqueous ext.	600	6	26.4 \pm 4.01(0)	50.6 \pm 6.31(-0.1)
Ether ext.	600	6	16.6 \pm 2.87(34.4)	26.3 \pm 3.11*(44.4)
Hydrocortisone	100	6	15.0 \pm 3.50(40.7)	25.8 \pm 2.90*(45.5)

*Significantly different from the control group ($p < 0.01$). a) The figures in parentheses indicate inhibition percentage.

mg/kg 投與後 2時間 後에는 33.8%의 抑制率을 나타내었는 바, 이는 對照群에 비하여 有意性있는 차이를 나타냈다. 또한 對照藥物 hydrocortisone을 投與한 群은 1時間과 2時間 後의 浮腫을 각 37.4%, 36.5% 抑制하여, 對照群에 비하여 有意性있는 差異를 보였다.

2. 각 分割의 抗carrageenin作用—메탄올 엑기스에서 얻은 3種의 分割物에 대한 實驗結果는

Table II에 表示한 바와 같다. 각 分劃物 600mg/kg을 經口投與한 바, 棘산 分劃物 및 물 分劃物은 對照群에 비하여 有意性있는 抑制率을 나타내지 않았으나 에텔 分劃物은 carrageenin 注射後 2時間間에 44.4%의 抑制率을 보였다. 이는 對照群에 비하여 有意性있는 抑制로서 hydrocortisone 100mg/kg 投與群과 類似한 浮腫 抑制效果이다. 따라서 본 에텔 分劃物에 대하여 더 仔細하게 抗浮腫實驗을 실시하였으며 그에 대한 下記의 各種 實驗을 실시하였다.

3. 에텔 分劃物의 抗carrageenin作用—산수유 에텔 分劃物의 carrageenin足浮腫에 대한 抑制效果는 Table III과 같다. 分劃物 200mg/kg을 經口投與한 群은 對照群에 비하여 若干의 浮腫 抑制效果를 나타낼뿐 통계학적 有意差는 인정할 수 없었다. 反面, 分劃物 600mg/kg을 投與한 群은 carrageenin 注射後 30, 90, 150分만의 浮腫을 대조군에 비하여 각 40.0, 51.1, 45.1%나 抑制하여 통계학적 有意性을 나타냈다. 한편 對照藥物인 hydrocortisone 100mg/kg을 投與한 群은 30分부터 210分까지의 浮腫을 현저히 抑制하여 有意差를 나타냈다.

Table III—The effect of ether fraction of *Corni Fructus* and hydrocortisone on carrageenin-induced edema in rat paws.

Sample	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Increase percent of paw volume (Mean±S.E.)			
			30	90	150	210(min.)
Saline	--	7	30.5±3.27	45.5±8.11	59.8±8.88	56.0±7.01
Corni Fr. ext.	200	7	20.8±4.13 ^{a)} (31.8)	31.6±5.39 (30.5)	45.6±5.88 (23.7)	49.8±7.19 (11.1)
	600	7	18.3±3.27* (40.0)	22.2±3.33* (51.1)	32.6±3.90* (45.1)	47.0±7.94 (16.1)
Hydrocortisone	100	7	18.9±3.60* (38.3)	28.7±3.75* (36.9)	27.0±3.10** (54.9)	27.6±4.97** (52.5)

Significantly different from the control group (*p<0.05, **p<0.01). a) The figures in parentheses indicate inhibition percentage.

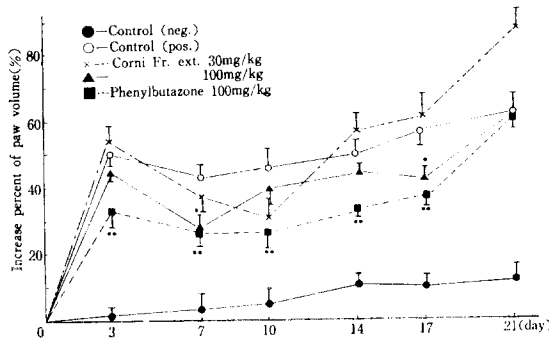
4. 肉芽腫 形成 抑制作用—이 結果는 Table IV에 表示한 바와 같다. 산수유의 에텔 分劃物 30 및 100mg/kg을 7일간 經口投與時 濕潤 肉芽腫의 重量은 各 66 및 55.4mg/100g으로서 對照群 (81.8mg/100g)에 비하여 16%와 47%가 抑制되었다. 특히 分劃物 100mg/kg을 投與時는 현저히 肉芽腫量의 增加를 減少시켜 對照群에 비해 통계학적 有意性을 보였다. 그러나 乾燥 肉芽腫의 重量은 分劃物의 投與 用量을 增加함에 따라 減少하는 경향을 나타낼뿐 통계학적 有意性은 없었다. 한편 對照藥物群인 hydrocortisone을 投與한 群의 濕潤 肉芽腫 및 건조 육아종의 重量은 30.5mg/100g과 8.3mg/100g으로써 각각 對照群에 비하여 64.2% 및 54.1%를 抑制하여 현저한 肉芽腫의 減少를 나타내었는 바, 이는 통계학으로 有意性있는 抑制效果이다. 에텔 分劃物 30 및 100mg/kg을 7일간 연속 投與時 副腎 및 胸腺의 重量은 Table IV와 같다. 즉 分劃物 30 및 100mg/kg 投與時의 副腎의 重量은 12.3mg/100g과 11.6mg/100g으로서 대조군(12.0mg/100g)과 거의 類似했으며, 胸腺의 重量에도 有意性있는 萎縮이나 膨大 現象을 나타내지 않았다. 단지 hydrocortisone 投與時에 副腎 및 胸腺의 重量은 현저히 減少되었다.

5. Adjuvant 誘發 關節炎 抑制作用—에텔 分劃物의 投與에 의한 adjuvant 誘發 浮腫의 抑制效果는 Fig. 1에 表示한 바와 같다. adjuvant를 注射한 對照群은 最高 59.8%의 浮腫增加率을 나타내어 saline을 注射한 對照群에 비하여 현저한 關節炎의 進行을 나타내었다. 에텔 分劃物 30 mg/kg을 14일간 經口投與한 群은 adjuvant를 注射한 對照群과 거의 유사한 浮腫의 進行을 보여

Table IV—The effect of ether fraction of *Corni Fructus* and hydrocortisone on the granuloma formation in rats.

Sample	Dose (mg/kg/day) p.o.	No. of animals	Mean body wt. (g)		Granuloma wt. (mg/100g) ¹		Adrenal wt. ⁺ (mg/100g)	Thymus wt. ⁺ (mg/100g)
			Initial	Gain	Wet wt.	Dry wt.		
Saline	—	6	215.0	48.1	81.8±8.31	18.1±1.21	12.0±0.65	156.6±8.27
Corni Fr. ext.	30	6	196.7	36.6	66.0±11.96	16.2±1.86	12.3±1.04	157.6±19.58
	100	5	205.8	42.5	55.4±6.74* (47) ^{a)}	14.2±1.47	11.6±1.38	133.2±11.20
Hydrocortisone	50	6	202.5	0	30.5±5.08** (64.2)	8.3±1.04** (54.1)	9.0±0.77*	51.0±8.64*

The treatment was performed for 7 days. ¹The data are mean±S.E. Significantly different from the control group (*p<0.05, **p<0.01). a) The figures in parentheses indicate inhibition percentage.

**Fig. 1**—The effect of ether fraction of *Corni Fructus* and phenylbutazone on the swelling of the rat hind-paws injected with complete adjuvant. *p<0.05, **<0.01.

서 浮腫 抑制效果는 인정할 수 없었으며, 100 mg/kg을 投與한 群은 初期부터 實驗期間中の 浮腫을 모두 抑制하였다. 특히 浮腫이 급격히 하강되는 시기인 7일째와 藥物 投與期間 以後인 17일째 되는날엔 adjuvant를 注射한 對照群에 비하여 有意差가 있었다.

또 phenylbutazone 100mg/kg을 投與한 群은 強力한 浮腫增加率의 抑制를 보여서 3일, 7일, 14일, 17일의 浮腫을 抑制하여 有意差를 나타냈다.

Table V는 二次障의 지표로 測定한 adjuvant를 注射하지 않은 後肢足の 浮腫의 結果로서 分割物 30 및 100mg/kg을 投與한 群은 實驗 마지막 날인 21일째의 浮腫을 有意性있게

Table V—The effect of ether fraction of *Corni Fructus* and phenylbutazone on the swelling of the non-injected hind-paws of rats.

Sample	Dose mg/kg/day (p.o.)	No. of animals	Increase percent of paw volume (\bar{M} ±S.E.)		
			10	14	21
Saline (no adjuv.)	—	7	4.5±2.01	7.8±2.66	11.9±2.32
Saline (adjuv.)	—	7	11.5±2.73	16.0±1.90	21.4±2.24
Corni Fr. ext.	30	7	5.7±2.53	12.9±2.14	14.2±1.72*
	100	7	5.5±2.33	13.7±3.13	11.6±2.81*
Phenylbutazone	100	6	0.2±1.07**	7.2±2.11*	19.1±2.15

The dosing was performed until 14th day and autopsied on 21st day. Significantly different from the adjuvant-injected control group (*p<0.05, **p<0.01).

抑制하였다. 또한 對照藥物인 phenylbutazone 을 投與한 群은 二次的 病變의 反應이 일어나 기 시작하는 10일, 14일의 浮腫을 有意性있게 抑制하였다.

II. 에텔分劃物の 急性毒性

本 分劃物 2,000mg/kg을 다우스에 經口投 與했을때 10마리중 2마리가 사망하여 LD₅₀은

2,000mg/kg 以上으로 나타났다. 分劃物の 經口投與時에 生存한 마우스는 自發運動, 步行障礙等 에 아무런 異常을 초래하지 않았으나 死亡한 마우스는 自發運動의 減少와 함께 致死에 이르렀고, 그밖의 經絡증세는 관찰되지 않았다. 또 腹腔注射時의 LD₅₀은 up and down法에 의하여 계산한 結果 642mg/kg이었다. 이 경우에도 經口投與時와 마찬가지로 死亡時에 自發運動의 減少가 先行 되었다.

III. 中樞神經에 대한 作用

산수유 에텔 分劃物の 鎮靜, 鎮痛, 正常體溫下降作用에 관한 結果의 要約은 Table VII에 표시 한 바와 같다. 實驗 結果가 對照群에 비하여 有意性있는 差異가 있을때를 作用 陽性으로 하고 差異가 없을때를 作用 陰性으로 표시한 것이다. 鎮靜作用에 있어서 산수유 에텔分劃物 200 및

Table VI—Acute toxicity of ether fraction of *Corni Fructus* in mice.

Animal	Administration route	No. of animals	LD ₅₀ (mg/kg)
Mouse	p.o.	10	2,000<
Mouse	i.p.	10	642 ^{a)}

a) Up and down method

Table VII—The effect of ether fraction of *Corni Fructus* on central nervous system in mice.

Activity	Method	Dose (mg/kg, p.o.)	Response*	
I. Sedative	1. hexobarbital-Na sleeping time	200	—	
		600	—	
	2. hole cross	200	—	
		600	—	
		3. rotarod	200	—
			600	—
II. Analgesic	1. writhing	200	—	
		600	—	
	2. tail pressure	200	—	
		600	—	
III. Hypothermic	1. rectal temperature	200	+	
		600	+	
IV. Anticonvulsant	1. pentetrazole shock	200	—	
		600	—	
	2. strychnine shock	200	—	
		600	—	
		3. maximal electroshock	200	—
			600	—

* Significant difference at a level of p<0.05 is shown to be positive.

600mg/kg을 經口投與한 群은 對照群에 비하여 有意性있는 催眠時間의 연장 혹은 단축효과를 나타내지 않았으며 hole cross 試驗 및 rotarod 試驗에서도 運動失調 現象을 나타내지 않았으므로 鎮靜作用이 인정되지 않았다. 또 鎮痛作用에 있어서 上記 用量의 投與時 酢酸法 및 尾定壓 刺戟法에 의한 痛症을 抑制하지 못하였다. 그러나 正常體溫 下降作用 實驗에서는 200mg/kg의 用量 投與時 1.5 및 2時間만에, 그리고 600mg/kg의 用量 投與時는 0.5時間만에 모두 有意性있는 正常體溫 下降作用을 나타냈다. 本 結果는 Table VIII에 표시한 바와 같다. 그리고 抗경련作用에 있어서 分割物 200 및 600mg/kg의 投與는 化學的 및 電氣的 刺戟에 의한 경련에 아무런 抑制效果를 미치지 않았다.

Table VIII—Hypothermic effect of ether fraction of *Corni Fructus* in mice.

Sample	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Rectal temperature (C, Mean±S.E.)						
			-0.5	0.5	1	1.5	2	3	4hr
Saline	—	6	37.1 ±0.14	37.6 ±0.15	37.4 ±0.28	38.0 ±0.34	37.5 ±0.30	37.1 ±0.11	36.9 ±0.27
Corni Fr. ext.	200	6	37.4 ±0.15	37.1 ±0.32	36.8 ±0.23	36.0** ±0.25	36.2* ±0.22	37.1 ±0.10	36.5 ±0.22
	600	6	37.4 ±0.20	36.5** ±0.30	36.7 ±0.37	37.1 ±0.12	37.4 ±0.12	37.0 ±0.18	36.8 ±0.11
Aminopyrine	200	6	37.3 ±0.22	35.9** ±0.41	35.5** ±0.22	35.8** ±0.22	36.2** ±0.23	36.5 ±0.40	36.9 ±0.32

* Significantly different from the control group (*p<0.05, **p<0.01).

考 察

산수유는 직접적으로 消炎目的으로 사용하지는 않는다. 그러나 triterpene系 saponin이 含有되어 있으므로 消炎作用이 있을을 예상할 수 있으며 기타 成分도 이 作用이 있다면 함께 作用이 나타났을 것이다. Di Rosa¹⁸⁾等에 의하면 carrageenin 浮腫에 관여하는 chemical mediator는 carrageenin 注射 後 1時間이 histamine과 serotonin이고, 2.5時間 까지가 kinin類이며 2.5時間 以後가 prostaglandin이라고 報告하고 있다. 本 carrageenin 浮腫 實驗의 結果, 에텔 分割物은 carrageenin 注射 後 0.5時間부터 2.5時間에 걸쳐서 抗浮腫作用을 나타냈다. 이 結果는 산수유 에텔 分割物이 histamine, serotonin 및 kinin類의 生成 抑制作用을 갖는 것으로 推定된다.

組織의 增殖을 主病變으로 하는 慢性炎症 모델인 肉芽腫 形成 實驗의 結果에서도 산수유의 에텔 分割物은 肉芽腫의 濕潤 重量을 有意性있게 抑制하였다. 그러나 乾燥肉芽腫의 重量에는 有意差 있는 抑制을 나타내지 않았는데, 이는 本 分割物이 血管透過性 抑制作用을 나타냄을 알수 있다. 本 分割物을 一週日間 投與時 副腎重量의 抑制을 나타내지 않았음은 腦下垂體副腎系에 관여하지 않는 것으로 推定할 수 있으며, 胸腺의 重量에 變化를 초래하지 않은 것으로부터 胸腺에 관여되는 免疫系에는 作用하지 않는다는 것을 推定할 수 있다. 對照藥物로 사용한 hydrocortisone은 肉芽腫 形成을 抑制하는 用量에서 副腎 및 胸腺의 重量을 有意性있게 減少시켰다. 흰쥐의 adjuvant 關節炎은 사람의 關節 류마치스와 유사한 遲延性 allergy가 관여하는 慢性炎症 모델로서 adjuvant의 注射에 의한 浮腫은 3일째에 급격히 심하게 나타나고 7일째까지 減少하다가 그 이후 서서히 增加하는 경향을 나타냈는데, 이는 Newbould⁹⁾等이나 Swingle¹⁰⁾等과의 結果와 일치하였다. 또

한 adjuvant를 注射하지 않은 後肢足도 현저한 浮腫을 나타냈으나 Swingle¹⁰⁾이나 Rosenthale¹⁹⁾ 등의 實驗結果에 비하여 아주 微弱한 發現을 示顯하여 Rosenthale¹⁹⁾ 등이나 Kapsta²⁰⁾ 등과 같이 障礙의 정도를 score하는 것은 불가능하였다.

이러한 adjuvant 誘發 關節炎에서 本 分劃物은 adjuvant를 注射한 足蹠 및 注射하지 않은 足蹠에서 供어 浮腫 抑制 作用을 나타낸 것으로 보아 遲延性 allergy와 關係 있음을 알 수 있었다. 실제로 江田⁶⁾ 등은 passive cutaneous anaphylaxis를 산수유 엑기스가 抑制한다고 報告하였다. 일반적으로 消炎藥物은 鎮痛, 解熱作用을 供用하는데, 산수유 에텔 分劃이 이에 미치는 影響의 實驗結果에서 本 分劃物은 鎮痛作用이 없으며 正常體溫下降作用만 나타났다. 기타 中樞神經系에 대한 作用 實驗에서 鎮靜作用, 抗경련作用 등은 나타나지 않았다. 그러나 本 被檢物質이 산수유의 總 엑기스가 아니기 때문에 산수유의 效能과 비교하여 檢討할 수는 없다고 생각한다.

結 論

산수유 에텔 分劃物の 藥理作用에 대한 動物實驗에서 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 산수유의 메탄올 엑기스를 分劃하면서 消炎作用을 검색한 바, 活性物質이 에텔 分劃層에 移行됨을 알았다.
2. 산수유 에텔 分劃物 600mg/kg의 經口投與는 carrageenin 浮腫을 抑制하였다.
3. 산수유 에텔 分劃物 100mg/kg을 7일간 계속 經口投與時 cotton pellet法에서의 濕潤 肉芽腫 形成을 抑制하였다.
4. 산수유 에텔 分劃物 100mg/kg을 經口投與時 adjuvant誘發 浮腫을 抑制하였으며 30 및 60 mg/kg의 用量에서는 secondary lesion의 浮腫을 抑制하였다.
5. 산수유 에텔 分劃物을 마우스에 經口投與時 LD₅₀은 2,000mg/kg 以上이며, 腹腔內 投與時의 LD₅₀은 642mg/kg이었다.
6. 산수유 에텔 分劃物은 200 및 600mg/kg의 用量에서 마우스의 正常體溫을 下降시켰다. 그러나 같은 용량에서 鎮靜, 鎮痛, 抗경련作用은 없었다.

以上の 結果로 보아 산수유의 메탄올 엑기스는 消炎作用이 있으며 이를 分劃 分離한 結果 에텔分劃에 그 作用 成分이 移行됨을 알 수 있으며 이 分劃 成分은 急性 毒性이 약하고 中樞 神經에는 體溫 下降作用이 있을뿐 기타 作用은 없으므로 消炎作用 物質로서 有效하다고 思料된다.

文 獻

1. 山原條二, 藤村一, 山菜莢의 抗streptozotocin 糖尿作用 成分, 日本藥學會 第100年會 講演要旨集, p. 249 (1980).
2. T. Endo and H. Taguchi, Study on the constituents of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc., *Yakugaku Zasshi*, 93, 30 (1973).
3. 加藤達夫, 數種 生藥의 抗히스타민作用(第3報), 日藥理誌, 53, 138 (1957).
4. 伊藤忠信, 數種 生藥浸出液의 摘出腸管運動에 미치는 影響(第2報), 日藥理誌, 57, 158 (1961).
5. H.Z. Gaw and H.P. Wang, Survey of Chinese drugs for presence of antibacterial substances, *Science*, 110, 11 (1949).
6. 江田昭英, 柳原行義, 永井博式, 坂本憲市, 數種 生藥이 Reaginic antibody에 미치는 影響, 日藥理誌, 69, 88 (1973).
7. C.A. Winter, E.A. Risley and G.W. Nuss, Anti-inflammatory and antipyretic activities of indomethacin, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 141, 369 (1963).
8. G. Dipasquale and A. Meli, Effect of body weight changes on the formation of cotton pellet-induced

- granuloma, *J. Pharm. Pharmacol.* **17**, 379 (1965).
9. B.B. Newbould, Chemotherapy of arthritis induced in rats by mycobacterial adjuvant, *Brit. J. Pharmacol.* **21**, 127 (1963).
 10. K.F. Swingle, L.W. Jaques and D.C. Kvam, Differences in the severity of adjuvant arthritis in four strains of rats, *Proc. Soc. Biol. Med.* **132**, 608 (1969).
 11. K.A. Brownlee, J.L. Hodges and M. Rosenblatt, The up-and-down method with simple samples, *Am. Statist. Assoc. J.* **48**, 262 (1953).
 12. K. Takaki, M. Watanabe and H. Saito, Studies of the spontaneous movement of animals by the hole cross test, *Japan J. Pharmacol.* **21**, 797 (1971).
 13. N.W. Dunham and J.S. Miya, A note on simple apparatus for detecting neurological deficit in rat and mice, *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)* **461**, 208 (1957).
 14. B.A. Whittle, The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics, *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 246 (1964).
 15. F. Häffner, Experimentell Prüfung Schmerzstillender Mittel, *Deut. Med. Wochs.* **55**, 731 (1929).
 16. E.A. Swinyard, W.C. Brow and L.S. Goodman, Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **106**, 319 (1952).
 17. Y. Araki and S. Ueke, Changes in sensitivity to convulsion in mice with olfactory bulb ablation, *Japan. J. Pharmacol.* **22**, 447 (1972).
 18. L.A. Woodbury and Davenport, Design and use of a new electroshock seizure apparatus and analysis of factors altering seizure threshold and pattern, *Arch. int. Pharmacodyn.* **92**, 97 (1952).
 19. M. Di Rosa, J.P. Giroud and D.A. Willoughby, Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenin and turpentine, *J. Path.* **104**, 15 (1971).
 20. M.E. Rosenthale, Comparative study of the Lewis and Sprague-Dawley rat in adjuvant arthritis, *Arch. int. Pharmacodyn.* **188**, 14 (1970).
 21. M.A. Kapsta and J. Mendelson, Inhibition of adjuvant arthritis by statolon, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **126**, 496 (1967).