

모르핀의 耐性 및 依存性 형성에 미치는 人蔘의 效果(Ⅲ)

—人蔘의 Protopanaxadiol 분획 및 Protopanaxatriol 분획의 영향—

김학성 · 오세관 · 최강주* · 이해빈**

충북대학교 약학대학 · *한국인삼연구소 · **국립보건원

(Received July 5, 1985)

Effects of *Panax Ginseng* on the Development of Morphine Induced
Tolerance and Dependence (III).

—Effects of Protopanaxadiol Fraction and Protopanaxatriol Fraction in Mice—

Hack Seang Kim, Sei Kwan Oh, Kang Ju Choi* and Hae Bin Lee**

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 310, Korea

*Korea Ginseng & Tobacco Research Institute, #302 Shinseong-Dong, Joong-Ku, Daejeon 300-01, Korea

**National Institute of Health, 5-Norkbun-Dong, Eunpyong-Ku, Seoul 122, Korea

Abstract—Protopanaxadiol (PD) fraction and protopanaxatriol (PT) fraction were separated from the butanol fraction of panax ginseng roots. Each group of mice was injected with morphine hydrochloride (40 mg/kg s.c.) three times at 8 hr intervals for a period of 6 days. PD fraction and PT fraction were injected (25, 100 mg/kg i.p.) to mice 1 hr prior to the third morphine injection daily. Inhibition of morphine tolerance was evidenced by the increase in analgesic response to morphine hydrochloride (10mg/kg i.p.) as estimated by the tail flick method. Inhibition of morphine tolerance by PT fraction was effective but there was no remarkable difference in inhibition of tolerance development between control group and PD fraction group.

김등^{1,2)}은 한국산 인삼의 부탄올분획이 마우스의 모르핀 내성 및 의존성 형성을 억제하였고 rat의 모르핀에 의한 내성 형성 및 dopamine 수용체 초과민성 형성을 억제한다고 보고 하였다. 저자들은 Takagi³⁾가 보고한 인삼의 중추신경계를 억제시키는 protopanaxadiol (PD) 분획과 중추신경계를 흥분시키는 protopanaxatriol (PT) 분획을 사용하여 모르핀의 내성형성에 미치는 활성 분획을 추적할 목적으로 진통작용에 대한 내성 형성 억제^{4,5,6)} 체온 상승 또는 강하 억제 작용^{7,8,9)} 체중감소 억제 작용^{6,9,10)} 등을 실험하였다.

실 험 방 법

실험재료—본 실험에 사용한 인삼은 건조된 금산산 4년근을 시중에서 구입하여 Namba등¹¹⁾의 방법에 따라 부탄올분획을 얻은 다음 한¹²⁾의 방법에 따라 PD분획과 PT분획으로 나누었다. 시료를 사용직전에 0.9% 식염수에 용해하여 사용하였다.

실험동물—대 한실험동물연구소(경기도 고양군)에서 ICR계 웅성 마우스를 실험을 시작하기 1주일 전에 구입하여 본 대학 동물사에서 시판고형사료로 사육한 체중 20~25g의 마우스 1군을 10마리로 하였다. Morphine HCl (이하 모르핀으로 표기) 40mg/kg을 Way¹³⁾ 등의 방법에 의하여 매

8시간마다 6일간(18회) 피하로 주사하여 내성을 유도하였다. PD, PT분획을 각군에 용량별로 (25, 100mg/kg) 매일 3번째 모르핀 투여 1시간전에 복강내 주사하였다. 대조군에는 PD, PT분획 대신 0.9% 식염수를 투여 하였다. 모르핀 10mg/kg을 마우스 복강내 투여한 후 진통효과를 측정하면 정상적인 마우스에서는 100%진통 효과가 나타나고 내성이 유도된 동물에서는 10%전후의 약한 진통효과가 나타난다.¹⁷⁾ 모르핀 10 mg/kg 투여후 정상적인 마우스에서 체온강하는 약 -2°C의 강하를 보이거나 내성이 형성된 마우스에서는 약 -1°C의 체온강하를 나타낸다.¹⁷⁾ PD 및 PT를 같은 방법으로 투여한 별도의 실험에서 PD 및 PT의 진통 및 체온에 대한 잔류효과는 없는 것으로 보고¹⁴⁾되어 있다.

진통성 내성 측정—만성 중독상태로 유도된 마우스의 모르핀 진통성 내성은 tail flick 장치를 이용하여 일정량의 모르핀 투여로 반응하는 진통효과의 증감정도를 비교하여 측정하였다. 온도 자극에 의한 tail flick 반응시간은 마지막 모르핀 투여 8시간 후에 기본반응 시간(T_0)을 정하고 모르핀 10 mg/kg을 복강내 투여한 후 30, 60, 90분에 진통작용을 측정하였다. 꼬리 피부의 손상을 방지하기 위하여 반응시간 10초를 cut off 시간으로 하였다. 각 마우스에 대한 진통효과는 다음식을 이용하여 계산 하였다.¹⁵⁾

$$\text{Percent Analgesia} = \frac{T_t - T_0}{T_c - T_0} \times 100$$

T_0 : 모르핀 투여전 반응시간

T_t : 모르핀 투여 t분 후의 반응시간

T_c : 최장반응시간(cut off time)

체온변화 측정—만성 중독상태로 유도된 마우스군에 마지막 모르핀 투여 8시간 후에 telethermometer (Natsume)를 이용하여 기본직장체온을 측정하고 모르핀 10 mg/kg을 복강내 투여한 후 30, 60, 90분에 직장체온을 측정하였다.

체중변화 측정—약물투여 직전에 체중을 측정하고 모르핀을 6일 동안 투여한 후 체중을 측정하여 증감정도를 %로 표시하여 비교하였다.

진통작용, 체온변화, 체중변화 등은 대조군과 PD, PT처리군을 비교하여 통계적 유의성을 Student's t-test로 검정하였다.

실험 결과 및 고찰

PD 및 PT분획의 진통성 내성형성 억제효과—모르핀과 PD 및 PT분획의 진통작용에 대한 잔류효과 유무를 확인하기 위하여 모르핀 10 mg/kg 투여 30분전 용량별 각 군에 대한 T_0 를 비교하였으나 통계적으로 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다(Table I).

모르핀 10 mg/kg을 복강내 투여한 후 30, 60, 90분에 진통작용을 측정한 결과 Fig. 1에 나타난 바와 같이 30분에서 대조군은 16.5%의 진통효과를 나타내었고 PD 25 mg/kg 처리군은 19.9%, PD 100 mg/kg 처리군은 12.6%, PT 25 mg/kg 처리군은 36.4%, PT 100 mg/kg 처리군은 34.8%의 진통효과를 나타내었다. PD 처리군은 대조군과 유의성이 없는 진통효과를 나타내었으나 PT 처리군은 유의성있는 진통작용을 나타내었다.

PD 및 PT 분획의 체온강하 억제효과—모르핀과 PD, PT분획의 체온강하에 대한 잔류효과 유무를 확인하기 위하여 모르핀 10 mg/kg 투여전 용량별 각군에 대한 체온을 비교하였으나 통계적으로 유의성있는 차이를 나타내지 않았다(Table I). 모르핀 10 mg/kg을 투여한 후 30, 60, 90

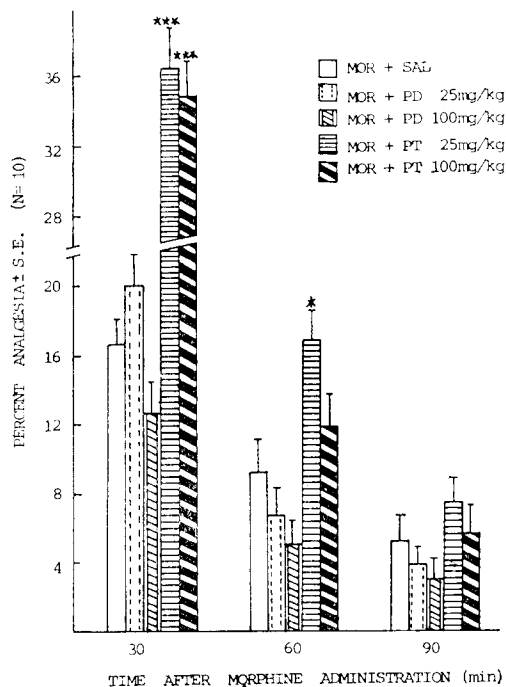


Fig. 1—Effects of PD and PT on tolerance to the analgesic action of morphine in mice.

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

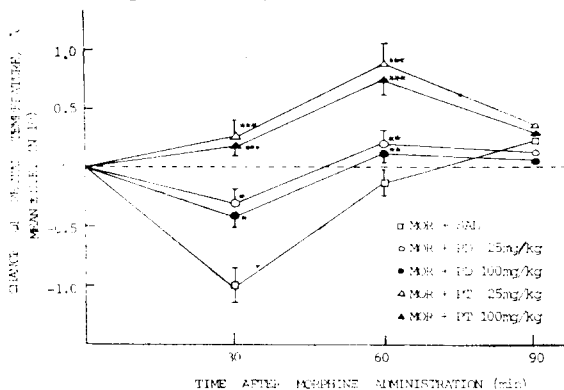


Fig. 2—Effects of PD and PT on tolerance to the hypothermic action of morphine in mice.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

제하는 인삼부탄올분획의 활성분획으로 생각된다. 이는 Bhargava가 보고한 cyclo가 모르핀에 의한 내성형성을 억제하고 dopamine 수용체 초과민성형성을 억제하는 것¹⁵⁾과 유사하게 작용하는 것으로 추정된다. 모르핀에 의한 체온강하작용은 뇌중 serotonin 및 dopamine 함량과 관련이 있으며 체온상승작용은 중추성 cholinergic pathway와 관련이 있는 것¹⁶⁾으로 알려져 있다. 모르핀

Table I—The base line of analgesia and temperature 8 hr after the last morphine injection in mice

Treatment	Analgesia(sec)	Temperature, °C
Mor+Sal	1.96±0.03	37.44±0.13
Mor+PD 25 mg/kg	1.93±0.04	37.57±0.15
Mor+PD 100 mg/kg	1.97±0.05	37.73±0.12
Mor+PT 25 mg/kg	1.93±0.03	37.40±0.21
Mor+PT 100 mg/kg	1.94±0.03	37.24±0.18

Morphine (40mg/kg) was injected every 8 hours. Saline, PD and PT were injected every 24 hours for a period of 6 days. Mor; Morphine, Sal; Saline, PD; Protopanaxadiol fraction, PT; Protopanaxatriol fraction.

분에 체온을 측정된 결과 Fig. 2에 나타난 바와 같이 30분에서 대조군은 1°C 하강하였으나 PD 25 mg/kg 처리군은 0.31°C 하강, PD 100 mg/kg 처리군은 0.4°C 하강, PT 25 mg/kg 처리군은 0.25°C 상승, PT 100 mg/kg 처리군은 0.18°C 상승 하였다.

PD 및 PT 분획이 성장에 미치는 영향—모르핀을 6일동안 투여한 후 체중변화를 측정된 결과 Fig. 3에 나타난 바와 같이 대조군은 체중이 12% 감소하였고 PD 25 mg/kg 처리군은 10.4% 감소, PD 100 mg/kg 처리군은 10.0% 감소 하였으나 PT 25 mg/kg 처리군은 3.0% 증가, PT 100 mg/kg 처리군은 7.1% 증가 하였다. Placebo 군들은 12~24% 체중증가를 나타내었다.

이상의 실험결과들은 인삼의 부탄올분획이 마우스의 모르핀 내성 및 의존성 형성을 억제하고 rat의 모르핀에 의한 내성 및 dopamine 수용체 초과민성형성 억제작용 등을 보고한 김등의 결과^{1,2)}와 관련지어 생각할 수 있으며 PT분획은 모르핀에 의한 진통성내성형성을 억

만성투여시 PD 및 PT의 체온강하 억제작용은 상기중 하나 또는 둘 그 이상의 복합적 요소들이 관련될 것으로 생각되며 PD 및 PT분획도 인삼의 부탄올분획처럼 모르핀에 의한 dopamine 수용체 초과민성형성을 억제하는 과정에서 뇌중 dopamine 함량과 관련있을 것으로 생각된다. PD 및 PT분획 자체가 단일 활성성분이 아닌 현재의 실험으로써 모르핀에 의한 PT분획의 진통내성형성 억제작용과 PD 및 PT분획의 체온강하 억제작용기전등을 설명하기에는 무리가 있으며 단일 활성성분이 검색되면서 더욱 추구될 것으로 사료된다.

결 론

인삼의 protopanaxadiol (PD) 분획 및 protopanaxatriol (PT) 분획이 마우스의 모르핀 내성형성 및 체중변화에 미치는 영향을 연구한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. PT분획 처리군은 모르핀에 의한 진통성 내성 형성을 현저하게 억제하였으나 PD분획 처리군은 대조군과 큰 차이가 없었다.
2. PD분획과 PT분획 처리군은 모두 모르핀 투여로 인한 체온강하를 억제하였으나 PT분획 처리군이 더욱 현저한 효과를 나타내었다.
3. PT분획 처리군은 체중감소를 억제하였으나 PD분획 처리군은 대조군과 큰 차이가 없었다.

謝辭—본 연구는 1985년도 충북대학교 학술연구재단의 연구비 지원에 의하여 수행되었음.

文 獻

1. 金學成, 吳世觀, 모르핀의 耐性 및 依存性 형성에 미치는 人蔘의 效果(I). 藥學會誌, 29, 27 (1985).
2. 金學成, 吳世觀, 金甲喆, 모르핀의 耐性 및 依存性 형성에 미치는 人蔘의 效果(II). 生藥學會誌, 16(1), 31 (1985).
3. K. Takagi. *Proc. Int'l Ginseng Symposium*, The Research Institute Office of Monopoly, 119 (1974).
4. F.C. Tulunay, M. Jen and H.H. Loh, Possible physiological control of morphine analgesia in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 83, 317 (1982).
5. J.W. Lewis, K.W. Bentley and A. Cowan, Narcotic analgesics and antagonists. *Ann. Rev. Pharmacol.* 11, 241 (1971).
6. I.K. Ho, S.E. Lu, S. Stolman, H.H. Loh and E.L. Way, Influence of p-chlorophenylalanine on morphine tolerance and physical dependence and regional brain turnover studies in morphine tolerant-dependent mice. *J. Pharm Exp. Ther.* 182, 155 (1972).
7. R.F. Ritzmann, Walter and H.N. Bhargava, Effects of Pro-Leu-Gly-NH (MIF) on the central nervous system response to morphine. *Neuropeptides and Neural Transmission* (Ravan Press, New York, 1980). pp. 351-357.

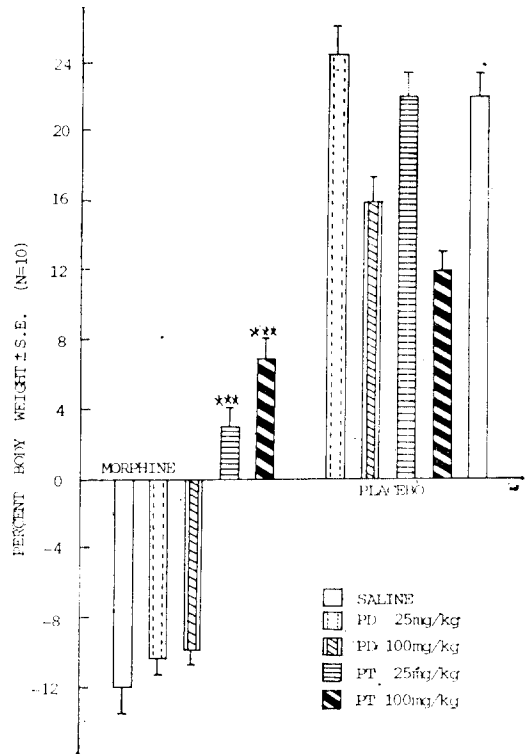


Fig. 3—Effects of PD and PT on growth of mice with multiple morphine injections. ***p<0.001

8. J.S. Mohrland and A.L. Craigmill, The effect of aggregation on the lethality of morphine in mice. *Archives internationales de pharmacody. et de Therapie* **236**, 252 (1978).
9. R. Walter, R.F. Ritzmann, H.N. Bhargava, T.C. Rainbow, L.B. Flexner and W.A. Krivoy, Inhibition by Z-Pro-D-Leu of development of tolerance to and physical dependence on morphine in mice. *Proc. Nat'l. Acad. Sci.* **7**, 4573 (1978).
10. H.N. Bhargava, Modification of pharmacological and toxicological effects of acetophenazine and thioridazine in morphine dependence mice. *Archives internationale de pharmacodyn. et de Therapie*, **238**, 165 (1979).
11. T. Namba, M. Yoshizaki, T. Tomimori, K. Kobashi, K. Mitsui and J. Hase. Chemical and biochemical evaluations of ginseng and related crude drugs. *Yakugaku Zasshi* **94**, 252 (1974).
12. 韓秉勳, 人蔘 사포닌 成分의 純品製造에 關한 研究, 專賣技術研究所, pp.5-14 (1977).
13. E.L. Way, H.H. Loh and F.H. Shen, Morphine tolerance, physical dependence and synthesis of brain 5-hydroxytryptamine. *Science* **162**, 1290 (1968).
14. 金學成, 吳世觀, 인삼의 만성투여가 진통 및 체온에 미치는 영향, 충북대학교 논문집, **28**, p.425 (1984).
15. H.N. Bhargava, Cyclo (Leucylglycine) inhibits the development of morphine induced analgesic tolerance and dopamine receptor supersensitivity in rats. *Life Science* **27**, 117 (1980).
16. C.E. Rosow, J.M. Miller, E.W. Pelikan and J. Cochlin. Opiates and thermoregulation in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **213**, 273 (1980).
17. 未發表