

인삼 사포닌이 일산화탄소중독 및 노화과정에서 생쥐의 뇌신경세포 분포에 미치는 영향

신정희 · 이인란 · 조금희 · 윤재순[#]

이화여자대학교 약학대학

(Received March 13, 1992)

Effect of Ginseng Saponins on the Distribution of Brain Nerve Cells in Carbon Monoxide-intoxicated Mice and Aged Mice

Jeung Hee Shin, Ihn Rhan Lee, Geum Hee Cho and Jae Soon Yun[#]

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

Abstract—The effects of ginseng saponins on the distribution of nerve cells in cerebral cortex of carbon monoxide (CO)-intoxicated mice were studied in the young (5~8 weeks) and aged (43~52 weeks) mice. Mice were exposed to 5000 ppm of CO for 40 minutes (72% HbCO). After that, nerve cells in motor(area 4), somatosensory(area 3) and visual(area 17) area of cerebral cortex was observed.

In young mice, the number of nerve cells in each area was significantly decreased on 1st, 7th and 14th day after CO intoxication. In aged mice, that was also decreased after CO intoxication. Especially the number of the nerve cells in motor and somatosensory area was significantly decreased on 1st and 7th day, while that in visual area was decreased only on 1st day.

The number of nerve cells in young mice pretreated with ginseng saponins were significantly decreased less on 7th and 14th day than that of untreated mice.

The number of nerve cells in each area of normal aged mice was larger than that of normal young mice.

The results suggest that CO exposure causes local degeneration or disturbance of nerve cells and delayed neurologic sequelae, while ginseng saponins might play a role of protective action on the nerve cells which were damaged by CO.

Keywords □ Carbon monoxide intoxication, brain nerve cells, ginseng saponins, motor area, somatosensory area, visual area.

고령화 인구와 환경오염이 증가추세에 있는 이 시점에서 자연노화현상 및 노년성치매나 유독성 오염물질에 기인한 뇌장애증상을 예방, 개선하는 약물이 요구되고 있다. 뇌는 대사활성이 극히 왕성하여 산소의 공급이 필수적으로 요청되므로 뇌허혈, 뇌졸중, 약물중독 등의 뇌세포 손상에 의한 뇌산소 결핍증이 되면 신속하게 그 기능을 상실하여 갑작스러운 신경

장해가 나타난다.¹⁻³⁾

일산화탄소(CO)는 자동차 배기가스, 연료 등 우리 생활환경에서 흔히 발생하는 유독성 기체로 혈액소와의 친화력이 커서 소량을 흡입해도 쉽게 일산화탄소헤모그로빈(HbCO)을 형성하여 조직으로의 산소공급 부족으로 뇌저산소증을 유발하며 mitochondrial cytochrome oxidase도 저해하여 조직 산화환원대사도 억제한다.⁴⁻⁶⁾ CO는 모든 영역에 예민하게 작용하나 CO중독에 의한 일차적 손상부위는 중추신경계로서

[#]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

그중에서도 지각, 운동 및 시각을 관장하는 대뇌피질, 담창구, 시상, 해마, 소뇌의 purkinje cell 등이 CO에 대한 예민도가 크다.⁷⁻⁹⁾ 또한 뇌부종, 출혈, 대칭성 괴사, 신경세포의 종창, 만성 탈수초(chronic demyelination) 및 신경세포수의 감소 등 퇴행성 변화가 나타난다고 보고되었다.¹⁰⁻¹²⁾ 또한 노화과정에서도 지각장애, 치매, 운동장애 등 이와 유사한 장애증상이 발현함¹⁰⁻¹²⁾으로 CO중독에 의한 저산소성 뇌장애 모델을 만들어 뇌기능 장애의 지표로 뇌신경세포수의 분포도를 측정하여 CO 및 노화에 의한 중추신경성 질환과의 관계를 알아보고자 하였다.

한편 인삼 panax ginseng에 대한 많은 약리효과가 보고되어 있으며 특히 한방고서에 의하면 노인성치매에 대한 효능이 기대되며 또한 CO중독 또는 고령화 동물의 기억장애를 개선하는 경향이 있으며^{13,14)} 손상된 신경세포의 성장을 촉진 및 axon의 수와 분지를 증가하였다는 보고도 있으므로¹⁵⁾ 본 실험은 CO중독으로 인한 저산소증과 고령화가 뇌신경세포 손상에 미치는 영향과 이에 대한 ginseng total saponin, panaxadiol 및 panaxatriol saponin의 효과를 관찰하여 중추신경장애증상의 발현과 그 방지여부를 구명하고자 하였다.

실험방법

실험기기-일산화탄소 중독용으로 180l 용적의 stainless-steel chamber 및 CO 검지관과 검지기(Gastec. Co., Japan), UV/Vis. spectrophotometer(Shimadzu UV-240), formalin 관류고정용 Peristaltic pump(Gilson, U.S.A.), Microtome(Reichert-Jung, West-Germany), Tissue prep™ Flotation Bath(Lab-Line, U.S.A.), Slide warmer(Precision scientific Inc. U.S.A.), 광학현미경(Olympus BH-2), Microcentrifuge(Hettich, West-Germany) 등을 사용하였다.

시약 및 투여약품-마취제로 사용한 nembutal은 한림제약으로부터, nissl 염색약인 cresyl violet은 Sigma Chem. Co.(U.S.A.)에서 구입하였다. 이외의 시약들도 특급 또는 일급을 사용하였다.

Ginseng total saponin, panaxadiol계 saponin 및 panaxatriol계 saponin은 한국 담배인삼공사에서 6년 근 수삼을 증숙가온건조시켜 제조된 홍삼을 약 6 mm로 절단한 다음 Ando¹⁶⁾ 등 및 김¹⁷⁾ 등이 사용한

방법으로 추출분리한 것을 공급받았으며 상세한 것은 앞의 논문에서 기술하였다.¹⁴⁾ 이를 증류수에 용해시켜 GTS, PDS 및 PTS를 각각 250 mg/kg, 50 mg/kg 및 50 mg/kg의 용량으로 1일 1회씩 5일간 경구투여하였다.

실험군의 구분-ICR계의 외관상 건강한 수컷 생쥐를 사용하였고 실험 전일까지 고형사료(삼양유지)와 물을 자유로이 섭취하도록 공급하였다.

실험군의 구분은 5-6주령의 어린 동물군과 43~52주령의 고령동물군의 2군으로 대별하고 각각을 정상대조군, CO 중독대조군 및 약물 투여후 CO 중독군으로 나누었다. CO 중독은 중독용 chamber에 CO 1%, N₂ 79%, O₂ 20%의 혼합가스를 2l/min의 기속으로 흘러 chamber내의 CO 농도가 5000 ppm이 되도록 하면서 동물을 40분간 노출시켰다. 이때 chamber내 CO 농도는 5000 ppm이 유지되도록 수시로 측정 확인하였다. 약물투여후 CO 중독군은 ginseng total saponin, panaxadiol saponin, panaxatriol saponin을 중독전 5일간 1일 1회 경구투여후 CO 중독을 행하였다. 정상대조군은 CO 혼합가스 없이 압축 공기만을 같은 조건으로 흘러주었다. CO 중독대조군은 약물 대신 생리식염수를 투여하였다.

일산화탄소 헤모글로빈량 측정-중독상자에서 동물을 꺼낸 즉시 안정맥총에서 채혈한 혈액과 heparin액(50 IU)을 1:1로 혼합하여 그중 100 μl을 취하여 Tietz 등¹⁸⁾의 방법에 따라 HbCO 포화도를 측정하였으며 상세한 것은 앞의 논문에서 기술하였다.¹⁴⁾ 표준곡선은 생쥐의 안정맥총에서 채혈한 heparin 처리 혈액을 Cornard법¹⁹⁾에 따라 100% HbCO와 0% HbCO의 양 끝점을 구하고 N₂ 처리혈액과 O₂ 처리혈액을 각각 7:3 및 3:7로 혼합하여 중간지점을 구하여 표준곡선을 작성하였다.

광학현미경 표본 제작-CO 5000 ppm에서 40분간 노출중독시킨 즉시와 중독후 1, 7 및 14일 경과후에, 정상대조군은 압축공기에 40분간 노출시킨 후 nembutal(50 mg/kg)로 복강마취한 상태에서 흉곽을 열고 좌심실을 통하여 3.5% 중성 formalin phosphate buffer를 peristaltic pump로 관류고정시킨 다음 단두하여 두개골을 제거하고 뇌를 적출하여 동일 고정액에 실온에서 1일간 담가두었다. 완전히 고정된 뇌는 뇌해부도²⁰⁾를 참고하여 대뇌피질의 운동령(area 4), 체지각령(area 3) 및 시각령(area 17)의 절편을 만들었다.

Table I—The effect of ginseng saponins on the number of nerve cells per unit area(588 μm²) in motor cortex(area 4) after CO intoxication in young mice

Group	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of nerve cells (mean±S.E.M.)			
		0	1	7	14(day)
Normal	—	60.5±1.5	—	—	—
CO control	—	52.7±2.3*	47.3±2.2*	44.3±2.3*	37.2±1.3*
CO+total saponin	250	55.8±2.7	46.8±2.6	56.4±1.7**	51.6±1.1**
CO+PD saponin	50	48.8±3.0	48.9±2.0	59.4±2.0**	51.9±1.3**
CO+PT saponin	50	46.9±1.7	46.6±2.0	56.9±1.7**	52.5±2.7**

*: p<0.05 vs. normal control group

** : p<0.05 vs. CO-exposed control group

Table II—The effect of ginseng saponins on the number of nerve cells per unit area(588 μm²) in somatosensory cortex(area 3) after CO intoxication in young mice

Group	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of nerve cells (mean±S.E.M.)			
		0	1	7	14(day)
Normal	—	86.4±1.9	—	—	—
CO control	—	82.3±3.2	77.5±2.3*	67.2±1.9*	56.6±2.7*
CO+total saponin	250	78.6±3.7	75.9±3.0	72.7±2.2	74.1±2.0**
CO+PD saponin	50	76.7±3.4	73.1±2.7	83.5±2.6**	71.9±1.8**
CO+PT saponin	50	75.6±2.7	78.2±2.4	79.8±2.8**	72.8±2.2**

*: p<0.05 vs. normal control group

** : p<0.05 vs. CO-exposed control group

절취한 조직은 다시 고정, 탈수, 포매하여 각 절편을 만들어 cresyl violet로 염색, 광학현미경으로 일정배율로 확대 사진촬영하여 각 동물군의 부위별 단위면적(588 μm²)당 신경세포수를 계수하여 비교분석하였다.

통계 분석—모든 실험값은 평균±표준오차로 표시하였으며 실험결과의 유의성 검정은 Student's t-test 및 ANOVA를 이용하였다.

결 과

CO중독시 HbCO농도—ICR계 수컷 생쥐를 CO 5000 ppm에 40분간 노출시킨 직후 안정맥총혈을 채취, HbCO 포화도를 미리 작성한 표준곡선을 이용하여 측정하였을때 72%였다. 이에 인삼의 전투여는 영향을 미치지 않았다.

어린 동물의 대뇌피질 운동령 신경세포수의 변화—생후 5~8주의 생쥐 대뇌피질 운동령의 단위면적 588 μm²(광학현미경하에서 사진촬영시 일시에 나타나는 면적)당 신경세포수는 60.5개이며 CO중독 직후, 1일, 7일 및 14일 후에는 52.7, 47.3, 44.3 및 37.2개로

정상군에 대하여 유의적으로 감소하였다.

Ginseng total saponin(GTS), panaxadiol saponin (PDS) 및 panaxatriol saponin(PTS)을 전투여하였을때는 신경세포수가 CO중독 즉시와 1일후에는 CO 중독대조군에 비하여 유의성은 없으나 감소율이 저하되었으며 7일 및 14일후는 GTS 투여군은 각각 56.4, 51.6개, PDS 투여군은 59.4, 51.9개, PTS 투여군은 56.9, 52.5개로 모두 유의성 있게 감소율이 저하되어 CO중독에 의한 뇌신경세포수의 상해는 ginseng saponin류 전처치로 방지됨을 알 수 있다. 이상의 결과를 Table I에 표시하였다.

어린 동물의 대뇌피질 체지각령 신경세포수의 변화—어린 생쥐의 대뇌피질 체지각령의 단위면적(588 μm²)당 신경세포수는 86.4개이었으나 CO 5000 ppm에 40분간 노출시키고 1일, 7일 및 14일 경과후는 각각 77.5, 67.2 및 56.6개로 유의성 있게 감소하였으며 시일이 경과할수록 신경세포수의 감소율이 크게 나타나 정상군에 비하여 각각 22.5, 32.8, 43.4%의 감소율이 나타났다.

Ginseng saponin을 전처치하고 CO중독시킨 7일후

Table III—The effect of ginseng saponins on the number of nerve cells per unit area(588 μm^2) in visual cortex (area 17) after CO intoxication in young mice

Group	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of nerve cells (mean \pm S.E.M.)			
		0	1	7	14(day)
Normal	—	93.9 \pm 1.8	—	—	—
CO control	—	86.3 \pm 4.7	76.6 \pm 3.2*	73.0 \pm 2.0*	59.4 \pm 2.5*
CO+total saponin	250	94.3 \pm 2.9	80.6 \pm 1.8	83.6 \pm 2.6**	77.9 \pm 1.5**
CO+PD saponin	50	85.8 \pm 4.8	72.2 \pm 2.9	86.1 \pm 2.9**	74.7 \pm 3.9**
CO+PT saponin	50	102.3 \pm 2.3**	82.9 \pm 2.9	81.5 \pm 2.7	80.3 \pm 3.0**

*: p<0.05 vs. normal control group

**: p<0.05 vs. CO-exposed control group

Table IV—The effect of ginseng saponins on the number of nerve cells per unit area(588 μm^2) in motor cortex(area 4) after CO intoxication in aging mice

Group	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of nerve cells (mean \pm S.E.M.)			
		0	1	7	14(day)
Normal	—	103.1 \pm 4.5	—	—	—
CO control	—	88.6 \pm 3.3	74.2 \pm 6.9*	66.1 \pm 5.7*	111.5 \pm 8.2
CO+total saponin	250	97.9 \pm 4.4	77.3 \pm 4.5	81.9 \pm 8.3	82.4 \pm 8.4
CO+PD saponin	50	91.8 \pm 6.3	85.6 \pm 9.4	79.4 \pm 4.8	99.7 \pm 5.5
CO+PT saponin	50	93.8 \pm 5.5	103.9 \pm 5.1**	81.3 \pm 7.1	78.3 \pm 10.6

*: p<0.05 vs. normal control group

**: p<0.05 vs. CO-exposed control group

에는 PDS 및 PTS 투여군이 신경세포수의 감소가 둔화되었고 14일후에는 GTS, PDS 및 PTS 투여군 모두에서 유의성 있게 신경세포수 감소가 완화되었다. 체지각령의 신경세포는 CO중독으로 상해되었으나 GTS투여군은 14일후, PDS 및 PTS 투여군은 7일 및 14일후의 군에서 모두 유의성 있게 신경세포 장애가 완화되었음을 나타냈다. 이상의 결과를 Table II에 표시하였다.

어린 동물의 대뇌피질 시각령 신경세포수의 변화—어린 생쥐 대뇌피질 시각령 단위면적(588 μm^2)당 신경세포수는 정상군에서 93.9개였으나 CO중독 직후는 86.3개로 유의적은 아니나 감소하였고 중독 1일, 7일 및 14일후는 76.6, 73.0 및 59.4개로 유의적인 감소를 나타냈다.

GTS, PDS 및 PTS를 전치치하였을때는 CO중독 직후와 1일후군에서 CO중독대조군에 비해 유의적인 차는 없었으며 PTS 투여군에서만 CO중독 직후에 유의적으로 감소가 완화되었다. GTS와 PDS 투여군은 CO중독 7일 경과후 신경세포수가 83.6 및 86.1개로 CO중독대조군에 비하여 유의적으로 신경세포수의 감소가 완화되었고 14일 경과후도 각각 77.9 및 74.7

개로 유의성 있게 감소율이 완화되었다. PTS 전치치시는 CO중독 14일 경과후 80.3개로 CO중독대조군의 신경세포수 감소율 36.4%가 14.4%로 감소함을 나타냈다. CO중독으로 시각령신경세포는 시일이 경과될수록 크게 감소되었으나 ginseng saponins를 전치치하였을때는 CO중독 7, 14일 경과후 감소가 완화되어 신경세포수의 손상이 방지되었음을 알 수 있다. 이상의 결과를 Table III에 표시하였다.

고령 동물의 대뇌피질 운동령 신경세포수의 변화—대뇌피질 운동령 단위면적(588 μm^2)당 신경세포의 수는 정상군에서 103.1개이며 CO중독 직후, 1일, 7일후에는 각각 88.6, 74.2, 66.1개로 정상대조군에 대하여 유의적으로 감소하였고 14일후에는 각각 88.6, 74.2, 66.1개로 정상대조군에 대하여 유의적으로 감소하였고 14일후에는 111.5개로 증가하였다.

GTS, PDS 및 PTS 투여군에서는 CO중독 직후의 신경세포수가 97.9, 91.8, 93.8개로 CO중독군에 비하여 유의성은 없으나 약간 증가하는 경향이였다. CO중독 1일 경과후에는 77.3, 85.6, 103.9개로 PTS 투여군은 CO중독군에 비하여 40.0%가 증가되어 매우 유의적이였다. 7일후에는 81.9, 79.4, 81.3개로 나타나 CO중

Table V—The effect of ginseng saponins on the number of nerve cells per unit area(588 μm²) in somatosensory cortex(area 3) after CO intoxication in aging mice

Group	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of nerve cells (mean± S.E.M.)			
		0	1	7	14(day)
Normal	—	138.3± 6.0	—	—	—
CO control	—	121.0± 8.7	103.0± 6.9*	88.3± 5.2*	126.8± 5.5
CO+total saponin	250	108.1± 4.8	96.5± 8.0	102.2± 8.6	131.6± 6.9
CO+PD saponin	50	114.9± 7.1	111.0± 6.7	113.6± 9.4**	128.4± 7.7
CO+PT saponin	50	114.2± 6.9	113.2± 7.9	95.4± 6.2	116.7± 12.6

*: p<0.05 vs. normal control group
 **: p<0.05 vs. CO-exposed control group

Table VI—The effect of ginseng saponins on the number of nerve cells per unit area(588 μm²) in visual cortex(area 17) after CO intoxication in aging mice

Group	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of nerve cells (mean± S.E.M.)			
		0	1	7	14(day)
Normal	—	144.6± 8.5	—	—	—
CO control	—	140.5± 11.5	112.5± 6.5*	141.8± 9.7	166.8± 11.6
CO+total saponin	250	133.4± 4.5	129.4± 11.7	124.6± 5.6	153.4± 6.9
CO+PD saponin	50	148.2± 9.6	116.0± 5.3	138.1± 12.4	144.0± 10.6
CO+PT saponin	50	150.0± 8.1	148.1± 13.4**	158.9± 9.5	144.7± 11.8

*: p<0.05 vs. normal control group
 **: p<0.05 vs. CO-exposed control group

독대조군에 비하여 유의적은 아니나 CO중독으로 인한 신경세포수의 감소를 완화시키는 경향을 보였다. 운동성 절편을 광학현미경으로 관찰하였을때 신경세포의 수는 정상군에 비해 CO중독군에서 감소하였고 GTS, PDS 및 PTS 투여로 CO에 의한 신경세포손상이 다소 완화됨을 나타냈다. 이상의 결과를 Table IV에 표시하였다.

고령 동물의 대뇌피질 체지각령 신경세포수의 변화—대뇌피질 체지각령 단위면적(588 μm²)당 신경세포수는 정상대조군에서 138.3개이었으며 CO중독 직후, 1일, 7일 및 14일 경과시 121.0, 103.0, 88.3 및 126.8개로 정상대조군에 비하여 감소하는 경향을 나타냈으며 이중 1일후와 7일후에서 유의성 있는 감소를 보였다.

GTS, PDS 및 PTS 투여군은 중독직후와 1일후의 신경세포수가 CO중독대조군과 유사하게 나타났다. 7일후에는 신경세포수의 감소율이 완화하는 경향이었으며 특히 PDS 투여군에서 CO중독대조군에서의 신경세포수 감소에 대하여 유의적인 완화를 보였으며 14일후에는 CO중독대조군에 비해 약간 그 수가 증

가하였으나 유의성은 없었다. 고령 생쥐 체지각령의 절편 관찰시 정상대조군에 비하여 CO중독군에서 신경세포의 수가 감소함을 볼 수 있었고 GTS, PDS 및 PTS 투여시 CO중독군에 비해 감소의 정도가 완화된 것을 관찰할 수 있었다. 이에 대한 결과를 Table V에 표시하였다.

고령 동물의 대뇌피질 시각령 신경세포수의 변화—대뇌피질 시각령 단위면적(588 μm²)당 신경세포의 수는 정상대조군에서 144.6개였고 CO중독 직후는 140.5개로 유사하게 나타났으나 중독 1일후는 112.5개로 유의적인 감소를 보였다. CO중독 7일, 14일후는 각각 141.8, 166.8개로 정상군과 유의적인 차이가 없었다.

GTS, PDS 및 PTS 투여로 중독직후 신경세포수의 변화에 영향을 미치지 못하였으며 1일후에는 각각 129.4, 116.0 및 148.1개로 CO중독대조군에 비해 세포수가 증가하는 경향을 나타냈으며 특히 PTS 투여군의 경우 그 차이가 유의적이었다. 7일 및 14일 경과후에는 신경세포수의 변동은 ginseng saponins 투여로 관찰되지 않았다. 시각령 절편을 광학현미경으로

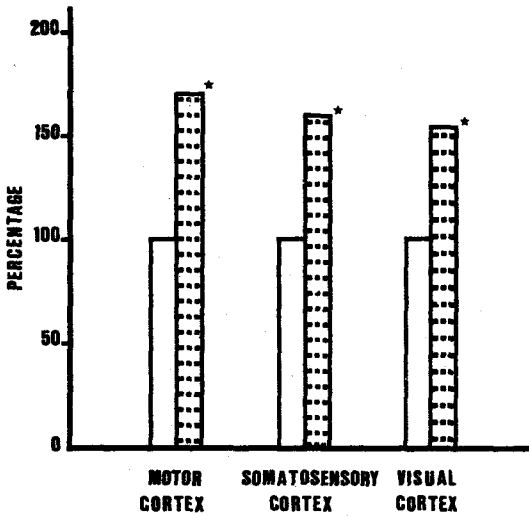


Fig. 1—Comparison between young and aging mice in the distribution of nerve cells of cerebral cortex.

Each bar represents as percentage to number of nerve cell in young animal.

* : p<0.05 vs. normal young group

□ : young animal

▣ : aging animal

관찰하였을때 정상군에 비하여 CO중독군에서 신경세포수가 감소함을 볼 수 있었으며 GTS, PDS 및 PTS 투여로 이러한 신경세포수 감소의 정도가 부분적으로 완화되었다. 이에 대한 결과는 Table VI과 같다.

양 동물군의 대뇌피질 신경세포수의 변화—대뇌피질 운동령의 단위면적당 신경세포수는 어린 동물군은 60.5개이고 고령 동물군은 103.1개이다. 체지각령에서는 어린 동물군과 고령 동물군이 각각 86.4, 138.3개이고 시각령에서는 93.9, 144.6개로 어린 동물군보다 고령 동물군에서 더 증가해있으며 이는 Fig. 1에 표시하였다.

고 찰

일산화탄소는 적혈구내 Hb과의 친화력이 커서 소량을 흡입해도 쉽게 HbCO를 형성하여 각조직으로의 산소운반이 불가하고 기왕의 HbO₂로부터의 산소해리도 저해되며 Fe²⁺나 Cu²⁺과의 친화력도 커서 cytochrome oxydase의 Fe²⁺와 결합, 전자전달체를 방해

하여 조직내 산화 환원도 억제한다. 이와 같은 산소공급 부족에 의한 뇌빈혈성 저산소증이 일어나 임상적으로 다양한 여러 중독증상을 야기한다.²¹⁻²⁴⁾ 그중에서도 대뇌피질의 운동, 지각, 시각령 등에서 가장 예민하게 장애증상이 일어나 뇌신경세포의 기능유지에 필수적인 에너지의 산생부족²⁵⁾과 흥분성 아미노산 신경전달물질의 감소와 억제성 전달물질인 taurine과 GABA의 증가²⁶⁾ 및 catecholamine 등 신경전달물질의 함량 변동²⁷⁾이 중추성 신경장애와 서로 연관하여 뇌세포 손상을 일으켜 뇌장애 증상을 일으킨다고 생각된다.

HbCO포화도 72%일때 맥박, 호흡은 불규칙하고 혼수상태인 어린 생쥐를 formalin 고정시켜 운동령, 체지각령 및 시각령에서 신경세포수를 측정하였을때 정상대조군에 대하여 중독 1일후부터 시간 경과에 따라 더 크게 유의성 있는 감소를 나타냈다. 고령 생쥐에서는 운동령과 체지각령에서 신경세포수는 CO중독으로 양 영역에서 모두 감소하였으며 특히 1, 7일후는 유의성이 있었다. 이것은 CO중독시 신경성 후유증인 파킨슨씨병, 무정위운동증, 운동장애, 기억장애, 언어장애 및 시력장애 등 지연성 후유증이 나타난다는 보고²⁸⁻³¹⁾와 연관성이 있는것으로 사료된다.

CO중독으로 대뇌 백질에서 동맥의 퇴행 변성을 일으키고 이로 인하여 혈관주위의 전반적인 탈수초(demyelination)변성이 일어나며^{11,32,33)} 이러한 탈수초 현상은 혈류정체와 모세혈관의 투과성 증가로 인한 현상이라 하였다.³⁴⁾ CO중독 초기는 뇌저산소증으로 에너지대사 장애가 일어나 신경세포 팽대로 단위면적당 분포한 세포수가 감소되었기 때문이라 생각되며 중독 후기에 감소된것은 뇌저산소증으로 신경세포가 변성을 일으켜 점차적으로 괴사를 초래하여 신경세포수 절대수가 감소되었기 때문이라 생각된다.

또한 어린 동물군에서보다 고령 동물군에서 단위면적당 신경세포수가 유의성 있게 더 증가해있다. Terry 등³⁵⁾은 뇌신경세포수는 사람에 있어 그 신경세포의 크기에 따라 증감에 차이가 있으며 midfrontal, superior 및 inferior temporal에 있는 90 μm 이상 크기의 신경세포수는 연령의 증가함에 따라 감소하나 90 μm 미만의 작은 신경세포는 연령증가에 따라 증가한다고 보고하였다. McGeer 등³⁶⁾은 거대신경세포가 연령 증가함에 따라 특히 55세 이후에 위축이 일어나므로 상대적으로 작은 세포수가 증가한다는

보고와 일치하였다. 43~52주령의 생쥐는 사람의 30~40대에 해당함으로 정상상태에서 신경세포수의 증가가 일어났다고 본다. 그러나 CO에 노출, 중독시켰을때는 어린 동물군이나 고령 동물군 모두에서 감소하였고 이것은 대사성 뇌질환, 빈혈증, 저산소증 및 저혈당증의 경우 감소하였고 이는 연령증가에 따라 신경세포수가 감소하였다는 보고와 일치하였다.

결론적으로 뇌의 노화는 가령에 따른 뇌장해, 질병 및 체기능 약화 등에 대처하는 보상기과의 상호작용에 따라 달라지는 것으로 보인다. 그러므로 가령화에 대하여 가장 먼저 고려되어야 할 것은 heterogeneity 즉 개인차 및 각 뇌조직의 개체차라고 생각되며 다음이 노화에 따른 여러 기능유지를 위한 적응력이라 생각된다. 따라서 뇌의 노화는 아마도 단일인자는 아니고 일련의 상관성 있는 기구의 종합결과라고 생각되며 신경세포수의 증감도 그러한 여러 노화를 표현하는 요인중 하나가 될수있다고 본다. 본 실험에서 CO중독후의 대뇌피질내 신경세포수는 어린 및 고령 동물 모두에서 감소하였고 이것이 CO중독증을 발현하는데 작용하였다고 본다.

CO중독에 의한 신경세포수의 감소는 GTS, PDS 및 PTS를 전처치함으로써 어린 생쥐의 경우 운동령, 체지각령 및 시각령 모두에서 신경세포수의 감소가 완화되었고 고령 생쥐의 경우는 CO중독으로 감소된 뇌신경세포가 인삼 saponin 투여로 완화하는 경향은 있으나 PDS와 PTS에 의하여 일부분에 한해서만이 유의성이 있었다.

인삼은 중추신경 활성화작용,³⁷⁾ 신경세포 성장작용,¹³⁾ 기초대사 항진작용³⁸⁾ 등이 종합적으로 나타나 고령화 및 CO중독에 의한 저산소증으로 나타난 신경세포 감소를 방지하는 작용에 기여하였다고 생각된다.

결 론

CO중독과 고령화가 뇌신경세포 분포도에 미치는 영향과 이에 인삼 투여시의 개선효과를 알아보고저 대뇌피질의 운동령, 체지각령 및 시각령에서 신경세포수를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

어린 동물군은 운동령, 체지각령 및 시각령에서 CO중독 1, 7, 14일후 모두 유의성 있게 감소하였으며 특히 시일이 경과함에 따라 감소도 크게 나타났다.

GTS, PDS 및 PTS 전처치시는 CO중독으로 감소되었던 뇌신경세포수가 7, 14일후에는 유의성 있게 증가하여 신경세포수 감소를 방지하였다.

고령 동물군에서 CO중독으로 뇌신경세포수가 감소하였으나 운동령, 체지각령에서는 중독 1, 7일에, 시각령에서는 중독 1일후에만 유의성이 있었다. 인삼 saponin 전처치시 감소되었던 신경세포수가 개선되는 경향은 있으나 PTS가 운동령 및 시각령에서 중독 1일후와 PDS가 체지각령 7일후에 유의성이 있었다.

정상군에 있어 신경세포수는 고령 동물군이 어린 동물군에서보다 많았고 CO중독시는 양군 모두에서 유의성 있게 감소하였다.

이상의 결과에서 CO중독시 뇌산소공급 부족으로 뇌신경세포는 지속적인 산소요구의 결과 부분적 변성이 초래되어 신경세포의 괴사현상이 일어나 뇌기능 유지에 평형을 잃어 CO중독의 여러 질환의 발생요인이 될 수 있다고 사료되며 인삼 saponin은 이런 뇌신경세포장해증상을 완화하는 효과가 있을 것으로 생각된다.

감사의 말씀

본 연구는 1989년도 교육부 학술진흥재단 부설연구소 연구비의 지원에 의해 이루어졌음에 감사드리며 또한 인삼사포닌을 공급하여 주신 한국인삼연구소의 도움에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Garcia, J.H. and Conger, K.A.: *Pathology and Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia*. (Ed. Cowley R.A. and Trump B.F.) W and W, London, p.547 (1982).
- 2) Rehnrcrona, S. and Siesjo, B.K.: *Brain Failure and Resuscitation* (Ed. Grenvik, A. and Safar, P.), Churchill Livingstone Inc. p.11 (1981).
- 3) Nayler, W.G.: The role of calcium in the ischemic myocardium. *Am. J. Pathol.*, **102**, 262 (1981).
- 4) Chance, B., Erecinska, M. and Wagner, M.: Mitochondrial response to carbon monoxide toxicity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **174**, 193 (1970).
- 5) Schmitt, F.O. and Scott, M.G.: The effect of carbon

- monoxide on tissue respiration. *Am. J. Physiol.*, **107**, 85 (1934).
- 6) Ball, E.G., Strittmater, C.F. and Cooper, O.: The reaction of cytochrome with carbon monoxide. *J. Biol. Chem.*, **193**, 635 (1952).
 - 7) Myron D. Ginsberg, Ronald E. Myers: Experimental carbon monoxide encephalopathy in the primate; I. Physiologic and metabolic aspects. *Arch. Neurol.*, **30**, 202-208 (1974).
 - 8) Myron D. Ginsberg, Ronald E. Myers: Experimental carbon monoxide encephalopathy in the primate; II. Clinical aspects, neuropathology and physiologic correlation. *Arch. Neurol.*, **30**, 209-216 (1974).
 - 9) Choi, I.S.: Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch. Neurol.*, **40**, 433 (1983).
 - 10) Lee, M.S., Kim, J.S., Chung, T.S. and Suh, J.H.: Measurement of cerebral blood flow in delayed CO sequela using xenon inhalation CT scan. *Yonsei Med. J.*, **29**, 185 (1988).
 - 11) Courville, C.B.: The process of demyelination as a delayed residual of carbon monoxide asphyxia. *J. Neuro. Men. Dis.*, **125**, 534 (1957).
 - 12) Yun, J.S., Ahn, Y.S. and Lee, H.L.: The changes of the distribution of nerve cells in cerebral cortex of carbon monoxide-induced hypoxic mice. *Kor. Res. Inst. Better Living* **47**, 121-130 (1991).
 - 13) Saito, H., Nishiyama, N. and Himi, T.: Brain and Ginseng. Proc. 2nd Int. Sym. Natural Prod. Res., Oct. 12, p.14 (1989).
 - 14) Yun, H.C., Shin, J.H., Choi, H.J. and Yun, J.S.: Effect of ginseng saponins on neurotransmission system damage in carbon monoxide and aging rats. *J. Pharm. Soc. Kor.*, **36**, in press.
 - 15) Saito, H.: Ginsenoside RD₁ and nerve growth factor, Proc. 3rd Int. Ginseng Sym. p.181 (1980).
 - 16) Ando, T., Tanaka, O. and Shibata, S.: *Syoyakugaku Zasshi* **25**(1), 28-32 (1971).
 - 17) 김만욱, 최강주, 박종래, 김석창, 고성룡: 인삼연구 보고서(제품분야), 한국인삼연초연구소, p.196 (1985).
 - 18) Tietz, N.W. and Fiereck, E.A.: *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 2nd ed., edited by NW Tietz, WB Saunders Comp., p.1105 (1982).
 - 19) Conard, F.W.: *Inorganic Syntheses*, Vol.2, McGraw Hill, New York, p.81 (1946).
 - 20) Brent, A. Voget and Michael, W. Miller: Cortical connection between rat lingulate cortex and visual, motor and postsubicular cortices. *J. Comparative Neurology* **216**, 192-210 (1983).
 - 21) Gilbert, G.J. and Glasser, G.H.: Neurologic manifestation of chronic carbon monoxide poisoning, *New England J. Med.*, **261**, 1217 (1959).
 - 22) Koob, G.F., Annau, Rubin, R.J. and Montgomery, M.R.: Effect of hypoxic hypoxia and carbon monoxide on food intake, water intake and body weight in two strains of rat. *Life Sci.*, **14**, 1511 (1974).
 - 23) Lumio, J.S.: Hearing deficiencies caused by carbon monoxide. *Acta Otolaryngologica* **71**(Suppl.), 112 (1948).
 - 24) Ringel, S.P. and Klawans, H.L.: Carbon monoxide induced parkinsonism. *J. Neurol. Sci.*, **16**, 245 (1972).
 - 25) Yun, J.S. and Choi, S.K.: Effect of carbon monoxide intoxication on the change in contents of cerebral energy metabolites of rats. *Yakhak Hoeji*, **33**, 149 (1989).
 - 26) Jung, M.J., Park, S.J., Lee, S.H. and Yun, J.S.: The effects of amino acid neurotransmitter of rat brain. *Yakhak Hoeji*, **34**, 323 (1990).
 - 27) Yun, J.S.: Effect of carbon monoxide on the monoamine neurotransmitter and synthetic enzyme in rat brains. *Yakhak Hoeji*, **34**, 384 (1991).
 - 28) Ginsberg, M.D.: Delayed neurological deterioration following hypoxia. *Adv. Neurol.*, **26**, 21 (1979).
 - 29) Smith, J.S. and Brandon, S.: Morbidity from acute carbon monoxide poisoning at 3 year follow up. *Br. Med. J.*, **1**, 318 (1973).
 - 30) Schwarz, A., Hennerici, M. and Wegerner, P.H.: Delayed choreathetosis following acute carbon monoxide poisoning. *Neurology*, **35**, 98 (1985).
 - 31) 박충서: CO중독 후유증, 대한의학협회지, **11**, 878 (1968).
 - 32) Hsu, Y.K. and ch'Eng, Y.I.: Cerebral subcortical myelinopathy in carbon monoxide poisoning. *Brain*, **61**, 384 (1954).
 - 33) Cheville, N.F.: *Cell Pathology*, Iowa State Univ.

- Press p.93 (1983).
- 34) Schwedenberg, T.H.: Leukoencephalopathy following carbon monoxide asphyxia, *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **18**, 597 (1959).
- 35) Terry, R.D., Detereas, R. and Hansen, L.A.: Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Ann. Neurol.*, **21**, 530-539 (1987).
- 36) McGeer, P.L., McGeer, G.G. and Suzuki, J.S.: Aging and extrapyramidal function. *Arch. Neurol.*, **34**, 3335 (1977).
- 37) Nabata, H., Saito, H. and Takagi, K.: Pharmacological studies of neutral saponin in panax ginseng root. *Japan J. Pharmacol.*, **23**, 29 (1973).
- 38) Yokozawa, T., Semo, H. and Oura, H.: Effect of ginseng extract on lipid and sugar metabolism I. Metabolic correlation between liver and adipose tissue. *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3095 (1975).