

물약이 Monosodium Urate로 유발된 백서의 통풍에 미치는 영향

정대호, 장신규, 조충식, 김철중
대전대학교 한의과대학 신계내과학 교실

Effects of *Commiphora Myrrha* (CM) on the Monosodium Urate (MSU)-induced Gout Model in Rats.

Dae-Ho Jung, Sun-Kyu Chang, Chung-Sik Cho, Cheol-Jung Kim

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University, Daejon, Korea.

ABSTRACT

Objective : To identify the inhibitory effects of *Commiphora Myrrha* (CM) on monosodium urate (MSU)-induced gout model in rats.

Materials and Methods : After pretreatment with CM-I (125mg/kg) or CM-II (50mg/kg) for 7 days followed by ones injection of MSU solution, the various indicators related to gout were measured on hematological and serum level including joint inflammation. Also, it was studied whether FBM directly inhibits the activity of xanthine oxidase in vitro.

Results : As a result of this study, CM didn't show cytotoxicity in Jurkat cells, but it showed significant inhibition of activity of xanthine oxidase in vitro. CM slightly inhibited joint inflammation induced by MSU though not with statistical significance. CM partially decreased MSU-induced albumin, globulin, AST, ALT, BUN, creatinine, WBC, platelet count and ESR level and significantly decreased MSU-induced uric acid in serum.

Conclusion : These results suggest that CM has therapeutic effects that are applicable to prevention and treatment of gout, and should be further investigated.

Key words: Gout, *Commiphora Myrrha*(CM), Monosodium Urate(MSU), xanthine oxidase(XO).

I. 서 론

통풍은 혈액 속에 purine 염기 대사산물인 요산(uric acid)의 농도가 높아지며 요산나트륨

(monosodium urate: 이하 MSU) 결정이 관절주위 및 연부조직에 침착되어 급성 관절염을 일으키는 질환이다.^{1,2}

통풍의 유병률은 인구 1000명당 1~3명 정도로 발생되고, 6~18%에서 가족력이 있으며, 대략 27:1의 남녀비로 대부분 남자에게 빌행하고, 여자에서는 대개 폐경기 이후에 발생한다.^{3,4}

최근에는 경제 성장과 함께 육류와 단백질 섭취가

·교신저자: 조충식 충남 천안시 두정동 621번지
대전대학교 부속천안한방병원 신계내과
Tel:041-521-7531 Fax:041-521-7007
E-mail: choo102@chol.com

증가하는 등 식생활이 변하여 통풍환자가 점점 늘어가는 추세이다⁵.

한의학에서 통풍은 痘病, 痛風, 白虎歷節風 등의 범주에 속하며⁶, 원인은 七情, 飲食積, 酒濕, 氣血虛, 風濕, 瘀血 등이고⁷, 증상으로는 歷節疼痛不可忍, 不得屈伸, 肿大變形 등이 나타난다^{8,9}. 치료법으로는 급성기에는 清熱除濕, 通絡止痛 위주로 하고, 만성으로 이행되면 祛風除濕, 清熱散寒, 滌痰化瘀, 調補肝腎, 通絡止痛 위주로 辨證施治한다⁶.

통풍에 대한 한의학계의 연구로 金¹⁰은 人蔘敗毒散, 崔¹¹는 清熱瀉濕湯, 李¹²는 靈仙除痛飲¹² 등의 복합약물과 山楂肉¹³, 土茯苓¹⁴, 忍冬¹⁵, 木棉花¹⁴, 金櫻根¹⁷ 등 單味藥物이 통풍에 미치는 영향을 실험적으로 보고한 바 있다.

沒藥은 通十二經하고 活血祛瘀, 消腫定痛, 敏瘡生肌하여 散血消腫, 祛瘀浮氣除去하고 鎮痛하는 효능이 있어 打撲傷, 金瘡, 筋骨과 心腹의 모든 痛症, 癰瘕, 月經中止, 瘰疽腫痛, 痔漏, 目障 등을 치료한다¹⁸. 沒藥에 대한 논문으로는 柳¹⁹와 安²⁰이 消炎鎮痛 작용에 대하여 보고가 있었다.

이에 저자는 消炎鎮痛하는 沒藥이 통풍에 미치는 효능을 확인하고자 白鼠에 沒藥을 투여하고 MSU를 투여하여 통풍을 유발시킨 후 통풍억제 효과를 통풍 관절의 크기변화, albumin, globulin, AST, ALT, creatinine, BUN, uric acid의 함량 및 xanthine oxidase의 활성 억제도 측정을 통해 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 재 료

1) 동 물

실험동물은 7주령의 체중 약200g의 雄性 Sprague-Dawley계 백서를 화학 연구소에서 분양 받아 사용하였고 사육조건은 고정사료(삼양사료(주), 실험동물용)와 물을 충분히 공급하였으며,

실온 22±2°C, 상대 습도 50±10%, 조명 시간 12시간 (07:00~19:00), 조도 150~300Lux로 설정하여 3일간 실험실 환경에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 동물만을 선별하여 실험에 사용하였다.

2) 약 재

본 실험에 사용된 沒藥(Commiphora myrrha : Cm)은 대전대학교 Technical Innovation Center(TIC)에 보관중인 약재를 사용하였다.

3) 시약 및 기기

시약은 uric acid, sodium hydroxide, xanthine oxidase, phosphate buffered saline(PBS), RPMI1640 culture media 등의 기초 시약은 Sigma Co.(ST louis, U.S.A.), fetal bovine serum은 Gibco BCM Co.(U.S.A.), MTS cell proliferation kit는 Promega Co.(WI, U.S.A.) 등을 사용하였다.

기기는 rotary vaccum evaporator는 Büchi Co.(Switzerland), freeze dryer는 EYELA Co.(Japan), deep freezer는 Sanyo Co.(Japan), Express 550 chemical analyzer는 Ciba Co.(U.S.A.), Minos-ST는 Roche Co.(German), E-Max ELISA leader는 Molecular device Co.(U.S.A.), kit는 중외제약 Co.(Korea) 등을 사용하였다.

2. 方 法

1) 검액의 조제

沒藥 100g을 종류수 1ℓ와 함께 약탕기에서 2시간 동안 가열한 뒤 추출하여 얻은 여액을 여과하여 감압 농축하였다. 이 농축액을 -80°C에서 1시간 동안 방치하고 동결 건조하여 건조 분말을 얻었다. 건조 분말은 10 mg/ml의 stock으로 제조하여 냉동고에 보관하여 사용하였다.

2) 검액의 투여

검액은 MSU를 주사하기 7일전부터 沒藥 투여 군 I (이하 CM-I)은 50mg/kg, 沒藥 투여군 II (이하 CM-II군)은 125mg/kg을 1일 1회로 경구 투여하였다.

3) 세포 독성 조사

沒藥의 세포 독성 실험은 사람으로부터 분리한 말초 혈액 세포를 사용하였다. 즉, 30 ml의 혈액을 채혈한 뒤 적혈구는 3배 볼륨의 ACK 용액 ($150\text{ mM NH}_4\text{Cl}$, 1mM KHCO_3 , $0.1\text{ mM Na}_2\text{-EDTA}$)을 첨가하여 적혈구를 제거한 뒤 원심분리를 통해 말초혈 단핵구 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC)을 분리하였다. 얻은 PBMC는 $1\times 10^5\text{ cells/ml}$ 의 농도로 맞추어 $100\mu\text{l}$ 씩 96 wells plate에 분주하였다. 没藥 추출물을 서로 다른 농도($5, 10, 25\mu\text{g}/\text{ml}$)로 처리하여 120시간 동안 배양하였다. 배양 후 MTS 용액과 phenazine methosulfate(PMS)-용액을 20:1로 희석한 뒤 각 well에 $20\mu\text{l}$ 씩 첨가하고 2시간 동안 배양한 뒤 490nm 에서 흡광도를 측정하였다. 실험은 각 농도별로 4개의 sets로 구성하였다.

4) Xanthin oxidase(XO) activity 억제능 조사

잔틴 억제능의 조사는 1 ml의 잔틴 산화 효소 활성 측정 용액 ($50\text{ mM phosphate buffer}$, Xanthin 0.05 mM, Xanthin oxidase 0.01 units)에 没藥 추출물을 각 농도별 ($5\ \mu\text{g}/\text{ml}, 10\ \mu\text{g}/\text{ml}, 25\mu\text{g}/\text{ml}, 50\mu\text{g}/\text{ml}$)을 첨가한 뒤 상온에서 3분간 반응시켰다. 반응액은 얼음에서 반응을 정지시킨 뒤 295 nm 에서 흡광도를 측정하였으며 다음과 같은 계산식에 의해 억제능을 계산하였다.

$$\text{Inhibition activity}(\%) = (1-B^{11}/A^{21}) \times 100$$

(1) 추출물을 함유하는 샘플의 흡광도 변화

(Δ Abs with Enzyme and plants extract - Δ without Enzyme)

(2) 식물추출물을 함유하지 않는 상태에서의 흡광도 변화

(Δ Abs with Enzyme - Δ without Enzyme)

5) MSU의 합성과 통풍 유발

MSU의 합성은 uric acid에 0.01M의 NaOH 용액을 첨가하고 70°C 에서 1시간 동안 가열하고 2 M NaOH를 첨가하여 pH를 7.2로 조정한 후 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 얻어진 결정은 중류수

로 2회 세척하고 건조시켜 4°C 에서 보관하며 PBS($20\text{mg}/\text{ml}$)농도로 녹여서 통풍 유도 물질로 사용하였다.

백서 5마리를 1군으로 하여 정상군(normal group), 대조군(control group), 没藥 투여군(CM-I 군, CM-II군)으로 나누었다. 통풍의 유발은 정상군을 제외한 대조군과 실험군에 MSU 용액 ($20\text{mg}/\text{ml}$)을 왼쪽 synovial space에 $50\mu\text{l}$ 를 주사하였고, 정상군에는 phosphate buffered saline(PBS)만을 오른쪽 synovial space에 동량 주사하여 사용하였다.²⁴

6) 관절의 부종 측정

실험 전 7일간 没藥 추출물을 각각의 실험군에 경구투여하고 최종 실험 12시간 전에 MSU를 왼쪽 무릎에 주사하였다. 12시간 뒤 MSU를 주입하지 않은 오른쪽 무릎을 기준으로 왼쪽 무릎의 관절 두께 변화를 측정하였으며 이에 따른 정상군(Normal group)은 동일 볼륨의 PBS만을 주사하였으며, MSU만 주사한 대조군(Control group)과 没藥 추출물을 먹인 뒤 MSU를 주사한 실험군(CM-I, CM-II)에서 나타나는 직경변화를 측정하여 没藥 추출물의 부종 억제능을 관찰하였다. 두께의 측정은 줄자를 이용하였으며 단위는 mm로 하였다.

7) 혈액의 채혈 및 혈청 분리

실험 동물을 ethylether로 마취한 후 심장으로부터 직접 채혈하여 4°C 에서 30분간 방치한 뒤 3000r.p.m.에서 원심 분리하여 혈청을 얻은 뒤 검사센터에 의뢰하여 일괄 분석하였다.

8) 혈청 albumin, globulin, AST, ALT, BUN, creatinine, Uric acid 와 혈중 WBC, ESR, platelet 측정

Kit(중외제약, Koera)를 사용하였다.

3. 통계처리

실험 결과는 mean±standard deviation으로 기록하여 paired student t-test를 사용하여 통계처리 하였으며, $p<0.05$ 수준에서 유의성을 검정하였다.

III. 성 적

1. 세포 독성에 미치는 영향

5, 10, 25 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 농도별로 没藥 추출물의 세포 독성을 측정한 결과 특별한 독성을 나타나지 않았다 (Fig. 1).

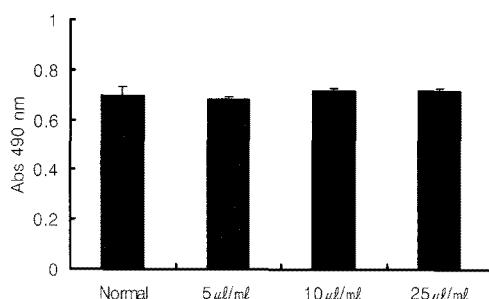


Fig. 1. The effects of CM extracts on cell proliferation. PBCM cells (1×10^4 cells/well) were cultured with culture media in 96-well plate. And then, CM extract was added to each wells ($n=4$) at the indicated concentration. Proliferation assay was conducted with PMS/MTS solution after 120 hours later. The absorbance was detected at 490nm using 96-well plate reader.

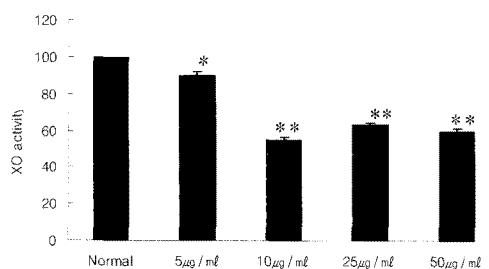


Fig. 2. The inhibitory effects of CM extracts on the xanthine oxidase (XO) activity. Statistically significant value compared with control group data by T test (* : $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** : $p<0.001$).

2. Xanthine oxidase activity 억제에 미치는 영향

5, 10, 25, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도별로 没藥 추출물의 xanthine oxidase activity를 측정한 결과 모든 실험군에서 유의하게 감소되었다(Fig. 2).

3. 관절 부종에 미치는 영향

관절 부종을 측정한 결과 CM-I 군과 CM-II 군에서 모두 대조군에 비해 부종을 억제하는 효과를 보였으나 유의성은 없었다(Fig. 3).

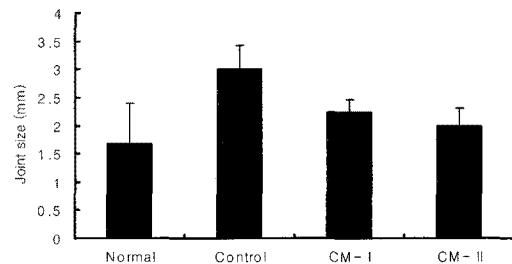


Fig. 3. Effect of CM extract on the inhibition of knee joint edema of rats induced by MSU. 50 μl of MSU solution (20mg/ml in PBS) were injected into the left knee joint. Normal group was injected PBS only. Two experimental groups (CM-I, 50mg/kg; CM-II, 125mg/kg) were pre-administrated with CM extract for 7 days before MSU injection. After 12 hours from MSU injection, the relative increasement of joint was evaluated by comparison with the diameter of right knee. Values represent the mean and standard deviation of five rats.

4. 혈액학적 변화

1) 혈청 albumin, globulin에 미치는 영향

Albumin은 CM-I 군과 CM-II 군에서 모두 대조군에 비해 증가하였지만 유의성은 없었으며, globulin은 대조군에 비해 CM-I 군에서는 1.62 ± 0.10 (mg/dl) ($p<0.05$)로 유의하게 증가하였고, CM-II 군에서는 1.50 ± 0.05 (mg/dl) ($p<0.001$)로 유의하게 감소하였다(Table 1).

Table 1. Effects of CM Extract on Albumin, Globulin Level in Serum of MSU-induced Gout Model

	Normal	Control	CM-I	CM-II
Albumin(mg/dl)	11.34±0.90 ^{a)}	11.04±0.48	12.32±0.37	12.00±0.40
Globulin(mg/dl)	1.42±0.11	1.59±0.09	1.62±0.10 [*]	1.50±0.05 ^{***}

a) Mean±Standard deviation (n=5)

Normal was injected the equal volume of PBS as the negative control.

Control was injected the 5mg/kg of MSU as the positive control.

CM-I was pre-administrated 50mg/kg of CM extract for 7 days and then induced the gout with MSU (5mg/kg).

CM-II was pre-administrated 125mg/kg of CM extract for 7 days and then induced the gout with MSU (5mg/kg).

Serum A. G were measured after sacrificing all of groups on the last day.

Statistically significant value compared with control group data by T test

(* : p<0.05, **p<0.01, *** : p<0.001).

2) 혈청 AST, ALT에 미치는 영향

AST, ALT는 CM-I 군에서는 모두 대조군에 비해 각각 5.67±0.32(mg/dl) (p<0.05), 6.53±0.38(mg/dl) (p<0.05)로 유의하게 감소하였고, CM-II 군에

서도 각각 대조군에 비해 5.17±0.40(mg/dl)

(p<0.01), 6.17±0.35(mg/dl) (p<0.01)로 유의하게 감소하였다(Table 2).

Table 2. Effects of CM Extract on AST and ALT Level in Serum of MSU-induced Gout Model

	Normal	Control	FBM I	FBM II
AST(mg/dl)	5.88±0.18 ^{a)}	6.27±0.35	5.67±0.32 [*]	5.17±0.40 ^{**}
ALT(mg/dl)	6.37±0.40	6.87±0.45	6.53±0.38 [*]	6.17±0.35 ^{**}

a) Mean±Standard deviation (n=5)

Normal was injected the equal volume of PBS as the negative control.

Control was injected the 5mg/kg of MSU as the positive control.

CM-I was pre-administrated 50mg/kg of CM extract for 7 days and then induced the gout with MSU (5mg/kg).

CM-II was pre-administrated 125mg/kg of CM extract for 7 days and then induced the gout with MSU (5mg/kg).

Serum AST, ALT were measured after sacrificing all of groups on the last day.

Statistically significant value compared with control group data by T test

(* : p<0.05, **p<0.01, *** : p<0.001).

3) 혈청 BUN, creatinine에 미치는 영향

BUN은 대조군에 비해 CM군 모두에서 큰 차이
는 관찰되지 않았고, creatinine은 대조군에 비해

CM군 모두에서 감소하였지만 유의성은 없었다

(Table 3).

물약이 Monosodium Urate로 유발된 백서의 통풍에 미치는 영향

Table 3. Effects of CM Extract on BUN, Creatinine Level in Serum of MSU-induced Gout Model

	Normal	Control	CM-I	CM-II
BUN(mg/dl)	4.86±0.27 ^a	5.82±0.74	5.86±0.43	5.90±0.47
Creatinine(mg/dl)	0.68±0.04	0.77±0.03	0.69±0.06	0.56±0.05

a) Mean±Standard deviation (n=5)

Normal was injected the equal volume of PBS as the negative control.

Control was injected the 5mg/kg of MSU as the positive control.

CM-I was pre-administrated 50mg/kg of CM extract for 7 days and then induced the gout with MSU (5mg/kg).

CM-II was pre-administrated 50mg/kg of CM extract for 7 days and then induced the gout with MSU (5mg/kg).

Serum BUN, C were measured after sacrificing all of groups on the last day.

Statistically significant value compared with control group data by T test

(* : p<0.05, **p<0.01, *** : p<0.001).

4) 혈청 uric acid에 미치는 영향

2.02±0.19(mg/dl) (p<0.05)로 유의하게 감소하였다

Uric acid는 대조군에 비해 CM-II 군에서만

(Table 4).

Table 4. Effects of CM Extract on Uric Acid in Serum of MSU-induced Gout Model

	Normal	Control	CM-I	CM-II
Uric Acid(mg/dl)	1.94±0.21 ^a	2.62±0.33	2.32±0.31	2.02±0.19 [*]

a) Mean±Standard deviation (n=5)

Normal was injected the equal volume of PBS as the negative control.

Control was injected the 5mg/kg of MSU as the positive control.

CM-I was pre-administrated 50mg/kg of CM extract for 7 days and then induced the gout with MSU (5mg/kg).

CM-II was pre-administrated 125mg/kg of CM extract for 7 days and then induced the gout with MSU (5mg/kg).

Serum uric acid was measured after sacrificing all of groups on the last day.

Statistically significant value compared with control group data by T test

(* : p<0.05, **p<0.01, *** : p<0.001).

5) 혈중 WBC, ESR, platelet에 미치는 영향

II 군에서 대조군에 비해 3.57±0.11(mg/dl) (p<0.05)

WBC, ESR, platelet의 측정 결과, WBC만 CM-

로 유의하게 감소하였다(Table 5).

Table 5. Effects of CM Extract on WBC, ESR, Platelet Numbers in MSU-induced Gout Model

	Normal	Control	CM-I	CM-II
WBC($10^3/\text{ml}$)	3.70±0.03 ^a	3.80±0.06	3.77±0.08	3.57±0.11 [*]
ESR(mm/h)	1.70±0.05	2.61±0.26	2.55±0.07	2.51±0.11
Platelet($10^4/\text{mm}^3$)	83.94±1.14	86.80±1.76	86.60±0.74	85.18±0.77

a) Mean±Standard deviation (n=5)

Normal was injected the equal volume of PBS as the negative control.

Control was injected the 5mg/kg of MSU as the positive control.

CM-I was pre-administrated 50mg/kg of CM extract for 7 days and then induced the gout with MSU (5mg/kg).

CM-II was pre-administrated 125mg/kg of CM extract for 7 days and then induced the gout with MSU (5mg/kg).

WBC, ESR, platelet in blood were measured after sacrificing all of groups on the last day.

Statistically significant value compared with control group data by T test

(* : p<0.05, **p<0.01, *** : p<0.001).

IV. 考 察

통풍은 선천적 혹은 후천적으로 체내합성과잉이나 배설장애로 인하여 혈청 요산증가, 급결절성 유발성 관절염의 재발성 발작, 관절내 및 주위에 sodium urate 침착, 요산 결석 형성을 특징으로 하는 대사질환으로^{2,3,21}, 퓨린체가 풍부한 식품과 고단백식, 코코아, chocolate 기호품의 과잉섭취, alcohol의 과음, 운동부족, 과도한 stress 등에서 기인한다^{21,22}.

호발연령은 40대 이상의 성인 남자에게서 주로 많이 발생하고 여자에서는 폐경기 후에 약 5% 정도에서 발생하며 사춘기 전에는 드물게 발생하는 것으로 보고되고 있다^{3,23,24}.

통풍은 원발성과 속발성으로 구분되며, 원발성 통풍은 고요산혈증, 급성관절염의 반복발작과 요산 결정의 침착 등의 특이적인 증상을 가진 선천성 대사질환으로 이 병의 경과 중 신결석과 신실질 질환이 호발된다^{25,26}.

급성통풍성 관절염은 갑작스럽게 주로 밤에 발생하며, 혈청 요산 수치를 빠르게 변화시키는 요인들은 음식이나 alcohol의 과다섭취, 수술, 감염, 이뇨제, 화학약품(meglumine, diatrizoate, urograffine), 요산배설제 등이 있을 수 있다. 엄지발가락의 중족 지절판은 가장 흔하게 이환되는 부위로 'padagra'라고 하며 이외의 발, 발목, 무릎 등도 흔히 호발되는 부위이다^{21,23}.

요산은 핵산 중 purine 분해 과정의 최종산물로 xanthine 상태에서 xanthine oxidase의 작용으로 이루어지며 xanthine은 핵산의 이화작용 과정중 purine염기에서 생긴 inosine 또는 guanosine이 변환한 것이다²¹.

정상인의 체내에는 약 1.2g의 요산이 함유되어 있는데 이들은 하루에 약 60%(0.7g)가 배설되며 배설량의 2/3는 요로 배설되고, 1/3은 담즙을 통해 장분비물 내로 배설되어 장내세균에 의해 파괴되

며²⁷. 결국 통풍을 유발하는 고요산혈증은 요산의 과생산이나 배설장애로 생긴다².

통풍은 확진은 관절 천자에서 MSU 결정을 확인하는 것이며 이는 급성 관절염일 경우 95% 이상 발견되나 이런 소견이 없을 때에도 임상증상과 colchicine에 대한 뚜렷한 반응, 고요산혈증이 있으면 가능하다¹. 치료는 급성 발작을 종결시키고, 재발을 방지하고, 고요산혈증을 정상화시키는 것이다²⁸. 따라서 약물치료로는 비스테로이드성 항염증약물, colchicine, corticosteroids를 투여하고^{2,28}, 장기적인 치료로는 조직의 요산 침착을 최소화하기 위해 고요산혈증의 원인이 되는 고용량의 purine식사, 비만증, 빈번한 일률 섭취와 thiazide 등 특정 약물의 복용을 제한하며, colchicine, 요산 배설제와 요산생성 억제제를 사용한다².

한의학에서 통풍은 歷節風, 白虎歷節風 등의 범주에 속하며, 주로 先天稟賦의 不足과 脾腎기능의 失調, 유전, 체질, 음식, 외감, 환경, 노권 등의 요인과 유관하며 肝腎虧虛, 脾失健運이 本이 되고, 風寒濕熱, 痰濁, 瘀血閉阻經脈이 表가 되어 本虛表實證에 속하는 질환이다. 급성관절염기에는 대개 風濕熱痺와 濕熱痺로 표현되어 清熱除濕, 通絡止痛 위주로 치료하고, 만성관절염기에는 風寒濕, 風濕, 寒濕, 痰瘀痺阻, 肝腎不足 등이 원인이 되므로 祛風除濕, 清熱散寒, 滌痰化瘀, 調補肝腎, 通絡止痛 위주로 치료한다⁶.

이는 통풍의 주증상인 發熱, 發赤, 疼痛, 肿脹 등 특히 급작스러운 통증을 치료하는데 活血祛瘀하며 消腫鎮痛의 작용이 있는 没藥이 통풍에 대한 효능이 있으리라 생각되어 没藥을 대상으로 본 실험을 시행하였다.

沒藥은 性은 平, 無毒하며 味는 苦(一云苦辛)하고 歸經은 肝經으로 通十二經脈하고 活血祛瘀, 消腫定痛, 敗瘡生肌하며 散血消腫, 祛瘀浮氣除去하고 鎮痛하는 효능이 있어 打撲傷, 金瘡, 筋骨과 心腹의 모든 痛症, 瘰瘕, 月經中止, 癰疽腫痛, 痘漏, 目障을 치료하는데¹⁸ 그 鎮痛효과는 이미 柳¹⁹와 安²⁰

이 부분적으로 밝혔으나 통풍에 대한 연구는 찾아보기 어려웠다.

세포 독성 실험 결과 没藥은 모든 실험군에서 특별한 독성이 나타나지 않았다(Fig. 1).

일반적으로 요산(uric acid)의 합성은 xanthine에서 xanthine oxidase의 작용으로 이루어지며 xanthine은 혼산의 이화작용 과정 중 purine 염기에서 생긴 inosine 또는 guanosine이 변환한 것이다.²²⁾ 본 실험에서 xanthine oxidase의 활성억제도는 대조군에 비하여 모든 실험군에서 유의성 있는 증가를 보였다(Fig. 2). 이를 통해 물약이 xanthine oxidase의 활성을 억제함으로써 요산생성을 저하시키고 통풍발생을 억제시키는 효과가 있을 것으로 생각된다.

MSU를 주사한 관절의 크기 변화율을 살펴본 결과 CM-I CM-II에서 모두 대조군에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 3).

Albumin은 혈청 단백의 50~60%를 차지하며 주로 간에서 합성되어 순환혈류로 분비되며 여러 질병에서 변화가 없거나 감소하는 경향이 있다. Albumin의 감소는 영양불량, 흡수장애로 인한 합성 재료의 부족 또는 합성기능의 저하로 일어나지만 신증이나 신장염으로 인한 요로의 배설항진의 경우에도 감소한다. Globulin은 albumin을 제외한 나머지 혈청 단백질 성분으로 각종 항체, 효소, 응고인자 등으로 구성되어, 광범위한 감염증, 염증성 질환, 종양 등에서 증가한다²³⁾. 본 실험에서 albumin은 모두 대조군에 비해 증가하였으나 유의성은 없었으며 globulin에서는 대조군에 비해 CM-I에서는 유의성 있게 증가하였으며 CM-II에서는 유의성 있게 감소하였다(Table 1). 이상을 살펴보면 물약의 투여량에 따라 globulin의 증감이 관찰되므로 이에 대하여 향후 지속적인 연구가 필요하리라 사료된다.

혈액학적 변화에 있어서 AST의 주된 유래는 간, 심장, 근육, RBC이며, 이들 장기의 손상시 상승한다. ALT의 주된 유래 장기는 간이므로 간의

손상시 상승하며, 급만성간염, 심근경색증, 전염성 단핵구증에서 증가한다²⁴⁾. 그러므로 혈청 AST와 ALT는 간장애의 민감한 검사로 할 수 있는데, 본 실험에서 AST, ALT는 모든 실험군에서 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였다(Table 2). 이상을 살펴보면 AST, ALT의 유의한 감소로 보아 간독성은 발생하지 않았으며, 이런 효능으로 볼 때 간질환에 응용이 가능하며 향후 간효소에 미치는 영향에 대해서는 연구가 필요하리라 생각된다.

BUN은 혈중에 존재하는 urea 중의 질소를 표현하는 것으로, 일반적으로 신장기능의 지표로 고질 소혈증을 측정할 때 이용된다. 사구체 여과량의 감소와 동시에 증가하여 신장질환, 요로폐쇄, 만성통증, 악성종양, 갑상선 기능항진증, 장폐쇄증 등에서 증가하며, 간기능부전, 임신, 요붕증, 저단박색 등에서 감소한다²⁵⁾. 본 실험의 결과 没藥 모든 실험군에서 대조군에 비해 증가하였으나 유의성은 없었다(Table 3). Creatinine은 신사구체에서 배설되고 세뇨관에서 재흡수되지 않는다. 그러므로 혈청 중 creatinine 농도는 신장의 배설기능과 관련이 있어, 신혈류량 감소, 신사구체 여과율이 감소할 경우 증가하므로 주로 신장기능장애의 지표로 사용되나, 울혈성 심부전, 당뇨병, 말단 거대증에서도 증가를 보이며, 기타 간장애, 근위축, 갑상선기능항진증 등에서 감소한다²⁶⁾. 본 실험에서는 没藥 모든 실험군에서 대조군에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다(Table 3). 그러므로 이상의 결과로 볼 때 물약은 신기능에 많은 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

혈청 uric acid는 혼산 중 purin 염기의 최종 대사 산물로 고요산혈증의 진단에 유용하고²⁷⁾, 신장에서 배설되므로 신장기능 장애시에도 상승한다²⁸⁾. 통풍환자의 90%는 요산의 혈중농도가 평균 7.0mg/dl 이상이다²⁹⁾. uric acid는 没藥투여군에서 모두 대조군에 비해 감소하였으나 CM-II에서만 유의성 있는 것을 관찰되었다(Table 4). 이는 木棉花¹⁶⁾와 金櫻根¹⁷⁾의 실험결과와 큰 차이가 없는 것으로 没藥이 요

산배설을 촉진하는 효과가 있는 것으로 추측되며, 향후 기전에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

WBC는 각족 감염증, 출혈 후 외상, 악성종양, 심근경색 등의 조직파괴, 악성종양 및 중독 약물 등에서 증가하는 경향을 나타내는데²¹. 본 실험에서는 대조군에 비하여 CM-II에서 유의성 있는 감소를 보였다(Table 5). 이는 没藥의 고농도 투여군에서 항염증의 효능이 나타나므로 痛風性 염증의 치료에 응용이 가능하리라 사료된다.

ESR은 일반적으로 조직파괴, 염증, 감염증, 신장질환, 간질환, 악성종양, 혈장단백이상, 빈혈 등에서 증가되는 경향을 나타내는데²¹ 본 실험에서 대조군에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다 (Table 5).

Platelet은 손상된 혈관벽 내피세포하 조직과 반응하여 지혈혈전을 형성하는 것이 주 기능으로 피부, 점막 출혈 등 출혈경향이 나타나는 질환에서는 출혈 원인을 감별하는데 필수적으로 검사해야 하는 물질로²¹ 본 실험에서는 대조군에 비하여 CM-I에서 유의성 있는 감소를 보였다(Table 5).

이상을 종괄하면 관절크기의 변화율, ESR, WBC의 결과는 没藥이 급성 통풍성 관절염의 염증 억제에 대한 효과를 나타낸다는 것으로 판단되며, 혈청 uric acid의 감소와 xanthine oxidase activity 억제의 유의성은 통풍발생을 억제와 예방차원에서의 효과가 있을 것으로 생각된다.

따라서 몰약은 통풍에 있어서 치료는 물론 예방적인 면에서도 효과가 있을 것으로 생각되며, 향후 그 작용기전과 다양한 응용 등에 대한 심도있는 연구가 필요하리라 사료된다.

V. 結 論

沒藥이 MSU를 투여하여 유발시킨 통풍성 관절 염에 미치는 효과를 규명하고자 실험관내 xanthine oxidase 활성도 억제, 관절의 부종 및 혈청

albumin, globulin, AST, ALT, BUN, creatinine, uric acid와 혈중 WBC, ESR, platelet를 측정한 결과 没藥 추출물이 세포에 직접적인 독성을 없었으며, Xanthine oxidase 활성도는 没藥 투여군에서 모두 유의성 있게 감소하였다. 관절의 부종은 没藥 투여군에서 모두 감소하였으나 유의성은 없었고, 혈청 albumin은 没藥 투여군에서 모두 증가하였으나 유의성은 없었으며, 没藥 투여군 I (50mg/kg)에서 유의성 있게 증가하였고, 没藥 투여군 II (125mg/kg)에서는 유의성 있게 감소하였다. 혈청 AST와 혈청 ALT에서는 没藥 투여군에서 모두 유의성 있게 감소하였고, 혈청 BUN은 没藥 투여군에서 증가하였으나 유의성은 없었으며, creatinine치는 没藥 투여군에서 모두 감소하였으나 유의성은 없었다. 혈청 uric acid는 没藥 투여군 모두 감소하였으나 没藥 투여군 II (125mg/kg)에서만 유의성이 있었고, 혈중 WBC, ESR, platelet는 혈중 WBC의 没藥 투여군 II (125mg/kg)만 유의성 있게 감소하였다.

이상의 결과로, 没藥은 통풍 치료 약물로서 임상적인 활용 가능성성이 높다고 사료되며, 향후 이에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

參考文獻

1. 대한정형외과학회. 정형외과학. 서울: 최신의학사; 1982. p.204-6.
2. 전국의과대학교수 편. Current medical diagnosis & treatment. 서울: 한우리; 1994. p.878-84.
3. 杜鎬京. 東醫腎系學(下). 서울: 東洋醫學研究院; 1993. p.1259-65.
4. 대한내과학회 해리슨내과학 편집위원회 역. HARRISON'S 내과학 제2권. 서울: 도서출판 MIP; 2003. p.2056-8.
5. Hochberg MC, Thomas J, Thomas D.J, Mea o L, Levine DM, Klag MJ. Racial differences in

- the incidence of gout. the role of hypertension. *Arthritis Rheum* 1995;38:628-32.
6. 熊曼琪 외. 內分泌科 傳病與風濕病. 北京: 人民衛生出版社: 2001, p.269, 274-5.
7. 李梴. 編註醫學入門. 서울: 대성출판사: 1989, p.370-1.
8. 顧伯華 主編. 實用中醫外科學. 上海: 上海科學技術出版社: 1985, p.389-90.
9. 王肯堂. 證治準繩 雜病 第4冊. 上海: 上海科學技術出版社: 1995, p.256-7.
10. 金太熙. 人蔘敗毒散이 Microcrystalline Sodium Urate로 유발된 흰쥐의 통풍에 미치는 영향. 경희대학교 석사학위논문. 1989.
11. 崔珍鳳. 清熱瀉濕湯이 MSU로 유발된 흰쥐의 痛風(Gout)에 미치는 실험적 연구. 대전대학교 대학원 석사학위논문. 1995.
12. 이봉주. 靈仙除痛飲이 염증 및 혈중 Uric acid level에 미치는 영향. 동의병리학회지. 1995;9(2):383-408.
13. 李知英. 山楂肉이 Monosodium Urate로 유발된 백서의 통풍에 미치는 영향. 대전대학교 대학원 석사학위논문. 2004.
14. 金善濟. 土茯苓이 Monosodium Urate로 유발된 백서의 통풍에 미치는 영향. 대전대학교 대학원 석사학위논문. 2004.
15. 李弘真. 忍冬이 Monosodium Urate로 유발된 백서의 통풍에 미치는 영향. 대전대학교 대학원 석사학위논문. 2004.
16. 蔡銀喨. 木棉花가 Monosodium Urate로 유발된 백서의 통풍에 미치는 영향. 대전대학교 대학원 석사학위논문. 2004.
17. 이주호. 金櫻根이 Monosodium Urate로 유발된 백서의 통풍에 미치는 영향. 대전대학교 대학원 석사학위논문. 2004.
18. 김창민 외. 중약대사전 4권. 서울: 정담출판사: 1998, p.1891-23.
19. 柳德烈. 乳香沒藥이 鎮痛消炎作用에 미치는 影響. 경희대학교 석사학위논문. 1980.
20. 安春載. 玄胡索, 乳香 및 沒藥藥鍼刺戟이 鎮痛效果에 미치는 영향. 경희대학교 석사학위논문. 1994.
21. 이귀녕 외. 임상병리화일. 서울: 의학문화사: 1990, p.82-4, 86-8, 92-6, 116, 121, 171-1, 188-90, 278-82, 732, 740.
22. 최일용 외. 통풍성 관절염의 임상적 고찰. 대한류마티스학회지. 1994;1(2):169-74.
23. 전국의과대학교수 편. Color Atlas 임상의학. 서울: 한우리: 2000, p.138-9.
24. 정태기. 통풍의 임상적 고찰. 대한내과학회지. 1997;44(3):84-92.
25. Sorensen LB. The pathogenesis of gout Arch intern Med. 1962;109:55-66.
26. Rieselbach RE et al. Diminished renal urate secretion per nephron as a basis for primary gout. Ann Intern Med. 1970;73(3):359-66.
27. 김창종, 서병세 공저. 최신병태생리학. 서울: 신일서적: 2003, p.502-10.
28. 이영진 외. 최신 실천 임상가이드. 서울: 한국의학: 1998, p.772.
29. 최규현 역. 신장질환. 서울: 도서출판 정담: 2002. p.50-2.