

미역의 자궁수축에 관한 연구

허근 · 송재웅 · 최종원*

영남대학교 약학대학 약품개발연구소 · *경성대학교 약학대학

Studies on Uterus Contraction of the Components of *Undaria pinnatifida*

Keun Huh, Jae Woong Song and Jong Won Choi*

College of Pharmacy, Yeungnam University, Kyeongsan 712-749, and

*College of Pharmacy, Kyeongsung University, Pusan 608-736, Korea

Abstract—*Undaria pinnatifida* (UP) has long been ingested by woman who was delivered of a child. The present study was investigated to find out the contractive compound from UP and the contractive mechanism. The active extract, MeOH extract was partitioned with CHCl_3 and water. Whereas potassium iodide and alginic acid do not affected the uterus contraction, CHCl_3 extract significantly increased uterus contraction *in vitro* and *in situ* studies. The contraction by CHCl_3 extract was not blocked by atropine, prazosin and propranolol. Blood estrogen level was not changed by CHCl_3 extract.

Keywords—*Undaria pinnatifida* · CHCl_3 extract · uterine contractive effect

서론

미역(*Undaria pinnatifida*)은 다시마과(Laminariaceae)에 속하는 갈조류(brown algae)로서 주로 극동 아시아에 서식하는 해양식물이다. 우리나라에서는 오래전부터 산모에게 미역국을 먹게 하는 관습이 전해오고 있으며, 현재에도 산부인과에서는 이 관습을 그대로 따르고 있는 실정이다.

이러한 점에 관심을 갖고 미역의 성분을 분석하여 미역중에는 무기물질^{2,3} 이외에 아미노산^{4,5}이 상당량 함유되어 있음을 확인하였다. 대부분의 해조류에 함유되어있는 iodine이 미역중에도 많이 들어 있으므로 iodine의 약리작용을 기대하여 미역국을 먹게 하였을 것으로 예상하였으나 iodine을 산후에 뒤따르는 산모의 생리상태를 개

선하는 약리작용과 연관지어 생각하기에는 곤란하였다. 한편, 산후에 미역을 섭취케 하는 것은 아미노산 투여방법의 하나일 것으로 생각할 수 있으나 이 방법 역시 산후에 미역을 섭취케 하는 것에 대한 설득력있는 설명이 못된다.

그러므로 저자는 분만(delivery)으로 인해 초래되는 자궁의 비정상 상태를 정상으로 회복시키는 산욕기(puerperium)⁶와 결부시켜 검토하고자, 미역 성분으로부터 자궁수축에 영향을 주는 성분을 검색하고자 하였다.

실험재료 및 방법

실험재료—미역(*Undaria pinnatifida*)을 시중에서 구입하여 수세한 후 그늘에서 건조시켜 사용하였다.

시약 및 기구—Atropine methyl bromide(Tokyo

Kasei), acetylcholine chloride, estriol (Sigma Chemical Co.), propranolol (I.C.I.), prazosin (Pfizer), norepinephrine bitartrate는 Fluka, chlorpheniramine은 종근당, serotonin은 Bayer, diltiazem은 한일약품, oxytocin은 중의제약, prostaglandin F_{2α}는 소야약품의 것을 사용하였다.

그외 모든 시약은 시판되는 특급 또는 일급품을 구입하여 사용하였다. 실험에 이용한 기구는 UV spectrophotometer (Hitachi model 20-20), Harvard Biograph (model No. 2120), High-performance liquid chromatograph (Waters associate model 244) 등 이었다.

실험동물—본 대학 동물사에서 일정한 사료 (큰 병아리 배합사료, 경북축산제품)와 동일한 조건으로 사육한 200 g 내외의 웅성 Sprague-Dawley 계 rat를 사용하였다.

미역성분추출—생미역 5 kg을 그늘에서 건조시켜 건조된 미역 약 450 g을 얻고 이를 60°C에서 MeOH로서 24시간씩 삼회 반복 추출하고 여과한 다음 여액을 감압농축하여 MeOH 추출물 약 95 g을 얻고 이 중 70 g을 취하여 여기에 물을 가하여 수용액으로 한 후 CHCl₃을 가하여 수층과 CHCl₃ 층으로 분획하였다. 수층 및 CHCl₃ 층을 감압, 농축, 건조하여 물 추출물 약 50 g과 CHCl₃ 추출물 약 20 g을 얻었다.

적출자궁 및 장운동에 대한 실험—Estradiol (2 mg/kg)을 복강내로 주사^{7,8)}하고 24시간 후 rat의 후두부를 강타하여 도살시킨 다음 복부 정중선을 따라 절개하고 장 및 자궁을 적출하여 길이 약 2 cm의 절편을 만들어 Magnus 방법을 약간 변경하여 실시하였다. 즉 용량 20 ml의 산소포화 영양액이 담긴 bath내에 현중하고 heart/muscle transducer에 연결하여 그 운동을 biograph 상에 묘기하면서 약물의 반응을 관찰하였다.

영양액은 장운동 실험에서는 Carbogen (95% O₂+5% CO₂)으로 포화시킨 Tyrode 액을 사용하였고, 자궁운동 실험에서는 Locke-Ringer 액을 사용하였으며 bath내 온도는 37°C로 유지하였다.

약물의 첨가는 1 ml 주사기로 bath 내에 가하였으며 약물에 의한 반응을 관찰한 후에는 영양액으로 bath 내를 충분히 세척하였다.

차단제의 효과를 관찰한 실험에서는 차단제를 처리하고 20분 이상 경과한 후 차단제의 존재하에서 약물을 첨가하였다.

자궁운동에 대한 *in situ* 실험—Yamamoto 등의 방법⁹⁾에 준해 실시하였다. 즉 urethan (1 g/kg)을 복강내로 주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정시키고 복부를 1cm 가량 절개하여 serrefine으로 자궁을 집어서 transducer에 연결하여 그 운동을 biograph 상에 묘기하면서 약물의 반응을 관찰하였다. 약물의 투여는 복강내로 하였다.

혈중 estrogen정량—Kaplin과 Hohnadel 등의 방법¹⁰⁾에 준하여 혈청중의 estriol량을 측정하였다. 즉 혈청 2 ml에 diethyl ether 10 ml를 가해 estriol을 추출하고 800×g 5분간 원심분리하고 상층액 8 ml를 취하여 50°C, N₂ gas 하에서 ether를 날리고 residue를 MeOH에 용해한 다음 고속액체 크로마토그래피의 조건하에서 분석하여 표준품과 비교 정량하였다.

실험결과

Rat 적출 자궁운동에 미치는 미역 각 추출물의 영향—Rat로부터 적출한 자궁편의 자발운동이 일정한 상태를 유지할 때 미역의 MeOH, water 및 CHCl₃ 추출물 각각을 Magnus 관내에 첨가하면서 적출 자궁의 운동상태를 관찰한 실험 성적을 Table I에 나타내었다.

각 추출물의 용량을 2×10⁻⁴g/ml로 첨가하고 적출 자궁 운동의 변화를 관찰하였을 때, 물 추출물에서는 유의성있는 자궁운동의 변화를 관찰할 수 없었으나, MeOH 및 CHCl₃ 추출물에서는 적출 자궁 수축작용을 나타내었으며 운동회수도 증가됨이 관찰되었다. 이 중 CHCl₃ 추출물에서 보다 강력한 자궁수축 작용이 나타났다.

CHCl₃ 추출물 용량에 따른 적출 자궁 운동의 영향—CHCl₃ 추출물을 50 μg/ml부터 500 μg/ml까지 첨가하면서 적출 자궁의 운동상태를 관찰한 성적이 Fig. 1이다.

CHCl₃ 추출분획의 용량이 50, 100, 200, 300, 400, 500 μg/ml 되게 Magnus 관내에 첨가하였을 때 대조 자궁수축운동에 비해 108.2±3.4, 122.9±4.6, 149.3±8.7, 176.8±7.6, 186.2±

Table I. Effect of each extract on the uterus contraction

Extract	Contraction (% of control)	Frequency (% of control)
MeOH	146.2±8.3	168.0±16.6
H ₂ O	118.0±3.5	121.5±7.6
CHCl ₃	191.4±8.0	215.0±25.0

Values are means±S.E. of 5 experiments.
Concentration; 2×10^{-4} g/ml

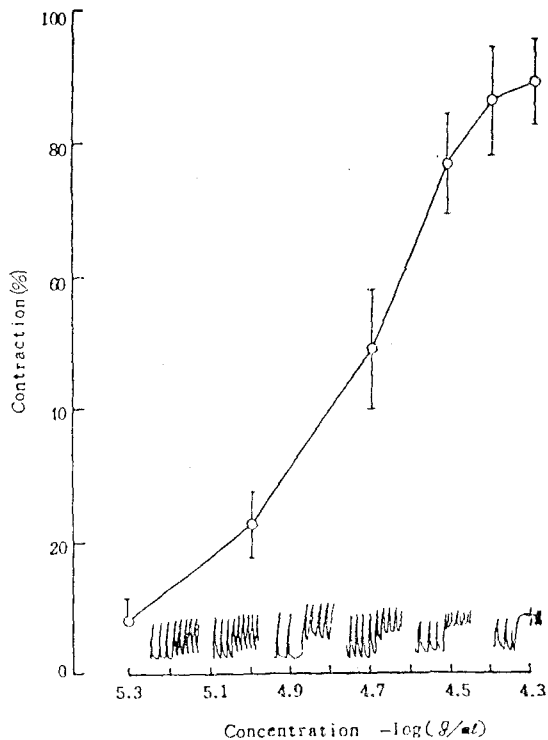


Fig. 1. Dose response curves of chloroform extract on the uterus contraction
Each point represents the means±S.E. of 5 experiments.

8.1, 190.2±7.0(%)로 용량을 증가함에 따라 자궁수축정도도 증가하였으며 용량을 logarithm으로 표시하였을 때, dose-dependent curve에 부합되는 작용이 관찰되었다(Fig. 1 참조).

적출자궁운동에 미치는 KI 및 alginic acid의 영향—미역의 주성분으로 알려져 있는 요오드와 alginic acid가 적출자궁의 수축운동에 미치는 영향을 검사하기 위하여 KI 및 alginic acid를 Magnus 관내에 첨가하면서 자궁운동상태를 관찰한 실험성적이 Fig. 2이다.

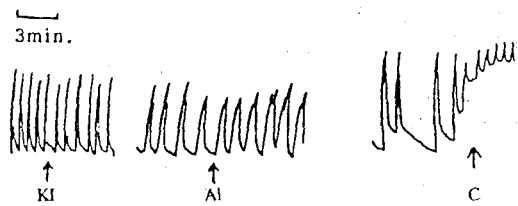


Fig. 2. Effect of KI and alginic acid on the isolated uterus
KI; 2×10^{-4} g/ml, AI; 2×10^{-4} g/ml of alginic acid, C; 2×10^{-4} g/ml CHCl₃ extract

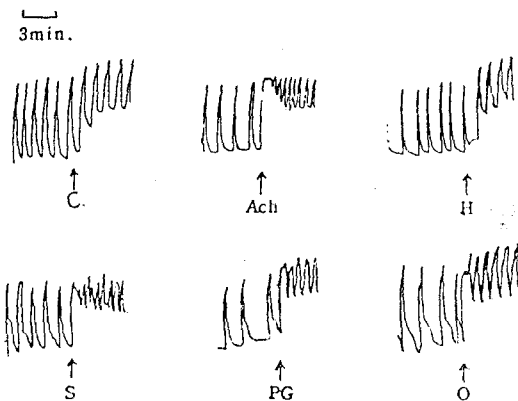


Fig. 3. Comparison of CHCl₃ extract, histamine, serotonin, prostaglandin F₂α and oxytocin on the isolated uterus
C; 2.5×10^{-4} g/ml of CHCl₃ extract
Ach; 5×10^{-7} g/ml of acetylcholine
H; 1×10^{-4} g/ml of histamine
S; 5×10^{-7} g/ml of serotonin
PG; 5×10^{-8} g/ml of prostaglandin F₂α
O; 5×10^{-4} unit/ml of oxytocin

이들 물질을 1×10^{-6} g/ml부터 2×10^{-4} g/ml까지 첨가하면서 관찰하였을 때 자궁운동에 별다른 변화가 나타나지 않았다(Fig. 2 참조).

내인성 자궁수축성 인자와 CHCl₃ 추출물의 작용 비교—생체내에서 자궁수축을 일으키는 여러가지 인자중 부교감신경전달물질인 acetylcholine과 autacoid인 histamine, serotonin, prostaglandin과 hormone인 oxytocin을 들 수 있으므로 이들의 자궁수축작용과 CHCl₃ 추출분획의 작용을 비교관찰한 실험성적이 Fig. 3이다.

그림에서 볼 수 있는 것처럼 CHCl₃ 추출분획 2.5×10^{-5} g/ml의 자궁수축작용은 histamine 1×10^{-4} g/ml, prostaglandin F₂α 5×10^{-8} g/ml, oxytocin 5×10^{-4} unit/ml가 각각 나타내는 자궁수축

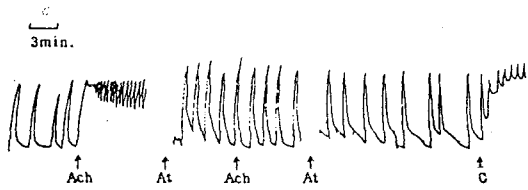


Fig. 4. Effect of atropine on the response of the isolated uterus to CHCl_3 extract
 ACh; 10^{-6}g/ml of acetylcholine
 At; response in the presence of atropine (10^{-6}g/ml)
 C; $2.5 \times 10^{-8}\text{g/ml}$ of CHCl_3 extract

작용과 유사함을 관찰할 수 있었다(Fig. 3 참조).

CHCl_3 추출물의 자궁수축작용과 자율신경과의 관계—자궁에는 자율신경이 분포되어 있으므로 이들의 생리작용을 나타내는 신경전달물질들의 작용과 CHCl_3 추출 분획의 자궁 수축작용을 비교, 관찰한 것이 Fig. 4, 5이다.

부교감신경 전달물질인 acetylcholine의 자궁수축작용은 atropine 존재 하에서 그 작용이 억제되나 CHCl_3 추출분획의 자궁수축작용은 atropine의 존재여부와는 무관하게 자궁 수축작용을 나타내었다(Fig. 4 참조).

또한 교감신경계의 α_1 및 β receptor blocker인 prazosin이나 propranolol을 전처리한 영양액 중에 CHCl_3 추출분획을 처리하였을 때도 자궁 수축작용에는 별다른 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 참조 5).

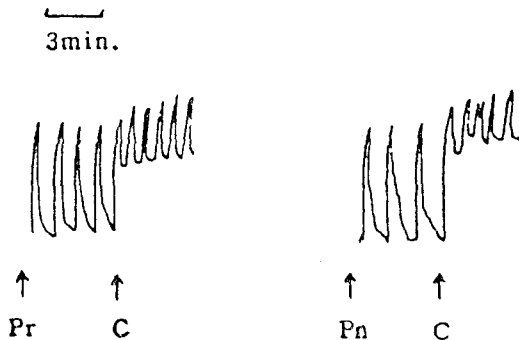


Fig. 5. Effect of prazosin and propranolol of the response of the isolated uterus to CHCl_3 extract
 Pr; 10^{-5}g/ml of prazosin
 Pn; 10^{-5}g/ml of propranolol
 C; $2.5 \times 10^{-4}\text{g/ml}$ of CHCl_3 extract

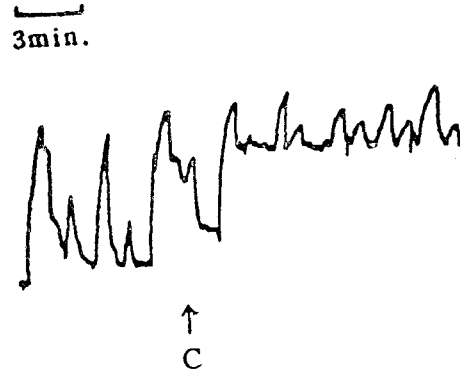


Fig. 6. Effect of CHCl_3 extract on the uterus contraction *in situ*
 Rats received CHCl_3 extract intraperitoneally. CHCl_3 extract; 100mg/kg

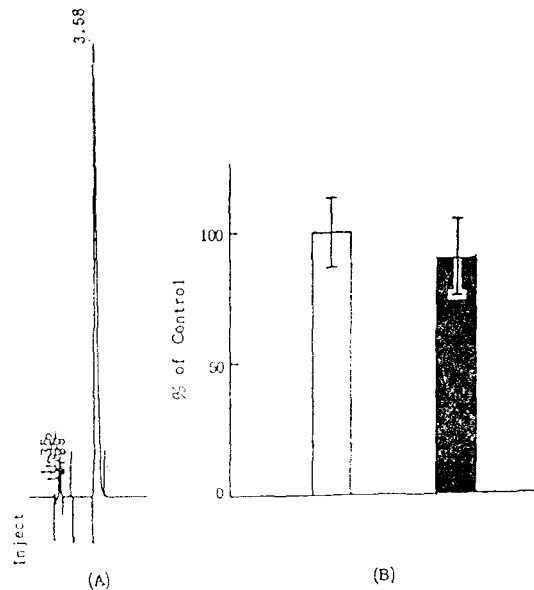


Fig. 7. (A) Chromatogram of estriol standard
 Column: μ Bondapak C_{18} (30 cm \times 3.9 mm, stainless-steel), Mobile phase: MeOH : H_2O : HAc (78 : 19 : 3), Flow rate : 1.0 ml/min, Temperature : 25°C , Detector : UV-VIS detector (254 nm)
 (B) Effect of CHCl_3 extract on the estriol concentration
 The assay procedure was described in the experimental method. Values are means \pm S.E. of 10 animals.
 □; control ■; CHCl_3 extract

In situ 실험에서 미역의 CHCl_3 추출물이 자궁운동에 미치는 영향—*in vitro* 실험에서 강력한 자궁수축작용을 나타내는 미역의 CHCl_3 추출물이 *in situ* 실험에서 자궁수축에 어떠한 영향을 미치는지를 관찰한 실험성적이 Fig. 6이다. 그림에서 알 수 있듯이 이 실험에서도 미역의 CHCl_3 추출물은 강력한 자궁수축작용을 나타내고 있음을 관찰할 수 있었다(Fig. 6 참조).

혈중 estrogen량에 미치는 CHCl_3 추출물의 영향—자궁근의 운동성을 정상으로 하여 oxytocin에 대한 감수성을 높여서 자궁수축을 주기적으로 하게 하는 성 hormone인 estrogen¹¹⁾의 혈중 농도에 CHCl_3 추출 분획이 어떠한 영향을 미치는지를 관찰할 목적으로 estrogen의 농도변화를 관찰한 성적이 Fig. 7이다.

그림의 A는 동일한 조건하에서 estriol standard를 고속 액체 크로마토그래피로 측정할 것을 도사한 것인데 estriol의 retention time은 3.58분이었다. 이를 근거로 하여 대조군과 CHCl_3 추출 분획(100 mg/kg)을 투여한 실험군의 serum — estriol량을 측정하였다. 대조군의 serum 중 estriol 평균을 100%로 나타내었을 때, 실험군에서 약 10% 감소되는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 7 참조).

고 찰

분만(delivery)으로 인해 나타나는 생리현상의 변화 중 자궁의 과잉 이완상태 및 태반박리에 따른 자궁출혈은 감염의 원인이 되므로 여러가지 산과적 처치가 실시되어진다. 산모의 생리증상을 개선하여 회복시키는 산욕기(puerperium) 과정에서 자궁을 순조롭게 회복시키려면 자궁을 수축시키는 것이 우선적으로 이루어져야 되므로 자궁 수축제가 투여되고 있다.⁶⁾ 이와 같은 점을 고려하여 분만 후 산모에게 미역을 섭취하게 하는 식이요법을 자궁수축효과와 연관지어 검사하고자 하였다. 미역을 여러가지 용매로 추출하여 각 추출물(MeOH, water, CHCl_3 extract)이 적출 자궁운동에 미치는 영향을 관찰하였을 때 물 추출물에서는 적출 자궁운동에 별다른 영향을 주지 않았으나, MeOH 추출물 및

CHCl_3 추출물에서는 적출 자궁 수축작용을 나타내었으며 운동회수도 증가됨이 관찰되었다. 이 중 CHCl_3 추출물에서 보다 강력한 자궁 수축작용이 나타났으므로 미역중에 자궁을 수축시키는 성분이 존재하며 이 성분은 MeOH에 용출되어 CHCl_3 에 이행되어짐을 알 수 있었다. 미역중에 들어있는 여러가지 성분중에서 iodide와 alginic acid¹²⁾가 주성분이라는 것이 보고 되어졌으며 이들 물질에 대한 약리작용^{13,14)}도 연구되어지고 있으므로 이들 성분에 대한 자궁수축작용을 관찰한 실험에서 이들 약물은 자궁운동에 아무런 영향도 주지 않았다.

CHCl_3 추출물의 적출자궁수축작용은 dose-response curve를 만족시키는 작용을 나타냄으로써 자궁수축성분의 존재를 확인할 수 있었다. CHCl_3 추출물의 자궁수축작용을 생체내 함유되어 있는 자궁수축인자인 acetylcholine,¹⁵⁾ histamine,¹⁶⁾ serotonin,¹⁷⁾ prostagrandin¹⁸⁾ $\text{F}_{2\alpha}$ 및 oxytocin¹⁹⁾의 작용과 비교 관찰하였을 때 CHCl_3 추출물 $2.5 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ 의 자궁 수축작용은 histamine $1 \times 10^{-4} \text{g/ml}$, prostagrandin $\text{F}_{2\alpha}$ $5 \times 10^{-8} \text{g/ml}$, oxytocin 5×10^{-4} unit/ml의 작용과 대등한 것임을 알 수 있었다.

CHCl_3 추출물의 적출자궁수축작용이 *in vitro* 실험에서 확인되었으므로 이 분획을 생체내에 투여하고 관찰한 *in situ* 실험에서도 현저한 자궁 수축작용이 나타나는 것으로 보아 미역의 자궁 수축 성분은 미역을 섭취하였을 때 자궁근으로 흡수되어 이행되어짐을 알 수 있었다.

자궁근에는 자율신경계가 분포되어 있으며²⁰⁾ 이들이 자궁근 운동에 영향을 줄 것으로 생각되어 신경전달물질인 acetylcholine 및 norepinephrine의 작용과 비교하는 한편 이들 각각의 blocker인 atropine 및 prazosin, propranolol을 전처리하여 CHCl_3 추출물의 자궁 수축작용을 관찰하였을 때 CHCl_3 추출물의 자궁 수축작용에는 별다른 변화가 나타나지 않은 것으로 보아 이 추출물의 자궁 수축작용은 자율신경계의 작용과는 관련지워 생각하기 곤란하다.

Estrogen은 female 자궁의 여러가지 생리현상을 조절하는 hormone²¹⁻²³⁾이므로 이 hormone의 혈중 농도에 CHCl_3 추출물이 어떤 영향을 주는

가를 관찰한 실험에서 대조군에 비해 혈중농도의 차이는 관찰되지 않았으므로 이 hormone을 통해 약리작용을 나타내는 것으로 생각할 수 없었다.

본 실험결과에 표시하지 아니하였으나, prostagrandin F₂α의 작용과 CHCl₃ 추출물의 약리작용을 적출 회장운동에 미치는 영향으로 비교하였을 때 prostagrandin F₂ α는 적출 회장을 강력히 수축시키는데 반해 CHCl₃ 추출물에서는 장운동에 별다른 변화가 없었다. 또한 강력한 자궁수축 hormone인 oxytocin은 쉽게 물에 용해되는 peptide²⁴⁾이므로 미역으로부터 자궁근 수축물질을 추출물질을 추출, 분리하는 과정에서 수층으로 이행되었을 것이므로 oxytocin의 작용과도 관련지어 생각하기 곤란하다.

이상의 실험성적을 종합해 볼 때 미역중에 자궁을 수축시키는 성분이 함유되어 있음을 확인할 수 있었으며 이 자궁수축 작용은 지금까지 알려져 있는 물질들의 작용양상과 다른 점으로 보아 새로운 자궁수축물질일 것으로 생각되어지며 그 작용기전은 intracellular mechanism을 통해서 나타날 것으로 예상되나 이 점에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

분만 후 산모에게 미역을 섭취하게 하는 관습적인 민간요법을 자궁수축작용과 연관지어 검토하여 다음과 같은 실험결과를 얻었다.

1. 미역을 여러가지 용매로 추출하고 각 추출물에 대한 rat 적출 자궁운동에 미치는 영향을 관찰하였을 때 MeOH에 용출되고 다시 CHCl₃ 층으로 이행되는 분획에서 강력한 자궁수축작용이 나타났다.

2. 미역의 주성분으로 알려진 요오드와 alginic acid는 적출자궁운동에 별다른 영향을 나타내지 않았다.

3. CHCl₃ 추출물에 의한 자궁수축작용은 신경전달물질인 acetylcholine, norepinephrine 및 hormone인 oxytocin과 관련지어 설명할 수 없었다.

4. CHCl₃ 추출물을 투여한 실험군의 혈중

estrogen 농도는 대조군에 비해 별다른 차이가 없었다.

이상의 실험성적을 종합하여 볼 때 미역중에는 자궁을 수축시키는 성분이 함유되어 있음을 확인하였으며, 이와같은 미역의 약리작용은 분만후 미역을 섭취케하는 식생활 관습의 과학적인 근거를 추구하는 기초연구자료가 될 것으로 생각되어진다.

감사의 말씀 : 이 연구를 지원해주신 한국학술진흥재단에 깊이 감사드립니다.

〈1992년 6월 26일 접수 : 7월 21일 수리〉

문 헌

1. Kim, K.H. and Kim, C.S.: *Han' guk Sik' pum Kwahoechi* 15, 277 (1983).
2. Sekimoto, K., Endo, A. and Katamine, S.: *J. Jpn. Soc. Nutro. Food Sci.* 39, 67 (1986).
3. Sato, S. and Sato, K.: *家政學雜誌* 28, 463 (1977).
4. Satomi, I.: *Kaseigaku Kenkyu* 33, 6 (1986).
5. Kim, K.H. and Cheong, J.J.: *Korean J. Food Sci. Technol.* 16, 336 (1984).
6. Gilman, A.S., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: *Pharmacological basis of therapeutics*, 7th ed., Macmillan publishing Co. Inc., New York, 941 (1985).
7. Andersson, M.C.: *Endocrinol.* 114, 364 (1984).
8. Shew, R.L., Yee, J.A. and Pang, K.T.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 230, 1 (1984).
9. Yamamoto, K. and Udea, M.: *Folia Pharmacol. Japon.* 84, 175 (1984).
10. Kaplin, L.A. and Hohnadel, D.C.: *Clin. Chem.* 29, 1463 (1983).
11. Kellie, A.E.: *Annu. Rev. Pharmacol.* 11, 97 (1971).
12. 약물식물학연구회, *약물식물학각론*, p. 40, 한국학술교재사 (1982).
13. Ito, K. and Tsuchiya, Y.: *Proc. 7th Int. Sea Weed Symp.* 558 (1972).
14. 康定鎬, 成樂應, 崔澤圭, 權寧韶: *중양의학* 14, 411 (1968).
15. Lalanne, C., Mironneau, C., Mironneau, J. and Savineau, J.P.: *Br. J. Pharmacol.* 81, 317

- (1984).
16. Ash, A.S.F. and Schild, H.O.: *Br. J. Pharmacol.* 27, 427 (1966).
 17. Ichida, S., Oda, Y., Tokunaga, H., Hayashi, T., Murakami, T. and Kita, T.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 229, 244 (1983).
 18. Vane, J.R. and Williams, K.I.: *Br. J. Pharmacol.* 48, 629 (1973).
 19. Dubin, N.H., Ghodgaonkar, R.B. and King, T. M.: *Endocrinol.* 105, 47 (1979).
 20. Stjernquist, M. and Owman, C.H.: *Acta Physiol. Scand.* 124, 429(1985).
 21. Bolton, T.B.: *Physiol. Rev.* 59, 606 (1979).
 22. Dicdey, R.P., Besch, P.K. and Ullery, J.C.: *Amer. J. Obstet-Gynecol.* 102, 222 (1968).
 23. Dicdey, R.P., Carter, W.T., Besch, P.K. and Ullery, J.C.: *Amer. J. Obstet-Gynecol.* 96, 127 (1966).
 24. Windholz, M.: *The Merck Index*, 9th ed., Merck and Co. Inc., 904 (1976).