

생약복합제 GCSB-5의 급성통증 모델에서의 진통작용

이찬호 · 김성화 · 이준석 · 조강훈 · 김정섭¹ · 조순현² · 이선미*

성균관대학교 약학대학, ¹쥬바이오사포젠, ²한풍제약

Evaluation of the Antinociceptive Properties of GCSB-5, a Herbal Formulation

Chan-Ho Lee, Sung-Hwa Kim, Jun-Seok Lee, Kang-Hoon Cho, Jeung-Seob Kim¹,
Soon-Hyun Cho², and Sun-Mee Lee*

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

¹Biosapogen Co., Ltd., Seongnam 462-120, Korea

²Hanpoong Pharmaceutical Co., Ltd., Jeonju 561-841, Korea

Abstract – This study examined the antinociceptive properties of GCSB-5, a herbal formulation consisting of 6 Oriental herbs (Ledebouriellae Radix, Achyranthis Radix, Acanthopanax Cortex, Cibotii Rhizoma, Glycine Semen, and Eucommiae Cortex) that are used in traditional medicine to treat various bone disorders, mainly of which involve analgesic processes. Peripheral and central analgesic models were established in experimental animals in order to evaluate the antinociceptive effects of the agent. GCSB-5 significantly inhibited the number of acetic acid-induced writhing (33.3-34.3% inhibition at 100-600 mg/kg) but increased the pain threshold (38.0% increase at 300 mg/kg) in the Randall-Selitto test. However, GCSB-5 had no effect on the hot plate-induced nociception and the hyperalgesia from the tail-pinch method. These results suggest that the antinociceptive effect of GCSB-5 may be mediated via peripheral mechanisms.

Key words – antinociceptive, arthritis, GCSB-5, peripheral analgesic activity

통증(pain)이란 특정 신경종말에 대한 자극에 의해 유발되는 다소 국한적인 불쾌감각으로서 신경 조직의 기능적 이상이 원인이 되어 발생하는 신경병증성 통증(neuropathic pain)과 강력한 통증유발인자에 의한 조직 손상이 원인이 되어 나타나는 유해수용성 통증(nociceptive pain)으로 대별되며,¹⁾ 이중 유해수용성 통증의 조절은 염증성 질환 치료의 주요한 요소이다.²⁾ 관절염(arthritis)이란 부종과 동통, 발적 등의 증상을 특징으로 하는 질환으로 골관절염(osteoarthritis)과 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)이 그 대표적 예이다. 관절염은 발병기전이 아직 불분명하므로 통증과 염증을 감소시키고 관절의 변형을 방지하는 것이 치료의 주된 목적이다. 관절염 치료에 현재 사용되고 있는 진통제로는 prostaglandins 합성을 억제하여 진통 효과를 나타내는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 중추신경계에 존재하는 opioid receptors 에 작용하여 진통 작용을 나타내는 마약성 진통제, 그리고

항우울제, 항경련제, 항히스타민제, 스테로이드제 등이 있으나 이들은 주 작용 외에 위장관 장애, 호흡곤란 등의 심각한 부작용을 나타내므로 임상적으로 큰 문제가 되고 있다.^{3,4)}

GCSB-5는 예로부터 골다공증, 관절염, 디스크 등의 각종 골질환 치료제로 널리 사용되어오고 있는 ‘추나약물(양근탕, 청과전 등 자생한방병원 고유 처방)’을 바탕으로 한 방풍(Ledebouriellae Radix), 우슬(Achyranthis Radix), 오가피(Acanthopanax Cortex), 구척(Cibotii Rhizoma), 흑두(Glycine Semen) 및 두충(Eucommiae Cortex) 등의 생약복합제이다. 최근 연구에 따르면 방풍은 진통 및 항염증 활성⁵⁾을 나타내며 우슬은 ONOO⁻, HOCl 및 ·OH를 포함한 여러 자유기를 제거하는 작용⁶⁾과 항염증 작용⁵⁾을 갖는다고 한다. 두충 또한 강력한 진통 활성⁷⁾을 나타내며 중약대사전은 오가피의 항염증 작용,⁸⁾ 구척의 진통작용,⁹⁾ 그리고 흑두의 부종억제 작용¹⁰⁾을 기술하고 있다.

따라서 본 연구에서는 대표적인 급성 통증 모델을 통해 상기 생약들의 복합물인 GCSB-5의 진통 효능을 알아보고자 하였다.

*교신저자(E-mail) : sunmee@skku.edu
(FAX) : 031-292-8800

Table I. The composition of GCSB-5

Crude Medicinal Plants	Ratio (g)
Root of <i>Saposhnikovia divaricata</i> Schiskin	2.143
Root of <i>Achyranthes bidentata</i> Blume	2.143
Cortex of <i>Acanthopanax sessiliflorum</i> Seeman	2.143
Rhizome of <i>Cibotium barometz</i> J. Smith	1.429
Semen of <i>Glycine max</i> Merrill	1.429
Cortex of <i>Eucommia ulmoides</i> Oliver	0.174

GCSB-5 was prepared by blending the above medicinal plants at the ratio indicated in the table.

재료 및 방법

시험물질 - 본 연구에서 시험물질로 사용한 GCSB-5는 6 가지 생약(방풍, 우슬, 오가피, 구척, 흑두, 두충)을 혼합하여 열수 추출 후 한외여과하여 분자량 10,000 이하인 분획을 얻었고, 이 분획물을 저온 농축한 분말을 한푼제약으로부터 제공 받았다(Table I).

검체는 30, 100, 300 및 600 mg/kg b. wt.의 용량으로 생리식염수에 녹여 경구투여 바늘을 사용하여 강제로 경구투여하였다. 양성대조약물인 diclofenac(25 mg/kg b. wt.) 및 morphine(10 mg/kg b. wt.)은 생리식염수에 녹여 각각 경구투여 및 피하 주사하였다.

실험동물 - 실험동물은 (주)현대바이오로부터 체중 140-200 g의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐 및 20-25 g의 ICR계 웅성 생쥐를 공급 받아 온도 $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 상대습도 $55 \pm 15\%$ 및 300-500 Lux의 조도로 12시간 간격으로 명암이 조절되는 성균관대학교 약학대학 동물사육실에서 일주일 이상 순화시킨 후 육안적 증상을 관찰하여 정상적인 동물만을 시험에 사용하였으며, 고형사료(주, 삼양사) 및 물은 자유롭게 섭취시켰다.

초산 유도 writhing syndrome test - 생쥐에 GCSB-5를 용량별로 경구투여하고, 투여 30분 후에 0.7% 초산-생리식염액(0.1 ml/10 g b. wt.)을 복강 주사한 다음, 주사 5분 후부터 10분간 writhing 발생 횟수를 측정하였다.¹¹⁾ 양성대조약물로는 diclofenac을 사용하였다.

Randall-Selitto assay - Randall과 Selitto¹²⁾의 방법에 따라 시험을 수행하였다. 즉, 20% Brewer's yeast(Sigma Chemical Co., MO, USA) 현탁액을 흰쥐 족저 중심부에 피하 주사하여 염증을 유발시킨 후, analgesymeter(Ugo Basile, Italy)를 이용하여 흰쥐 발등에 16 g/sec로 압력을 가하였을 때, 흰쥐가 발을 빼는 순간 추의 이동거리에 추의 무게를 곱하여 역치로 나타내었다. Yeast 투여 2시간 후, 시험물질을 경구투여하여 0, 0.5, 1, 2, 3 및 4 시간에 압통역치를 측정하였다. 양성대조약물로는 diclofenac을 사용하였다.

Hot plate test - 생쥐의 동통 반응은 55°C 로 유지되는 hot plate(Ugo Basile, Italy)에 생쥐를 조심스럽게 올려 놓은

후 hot plate에 접촉할 때부터 뒷발을 핏거나 뛰어오를 때까지의 시간(sec)을 측정하여 그 지표로 하였다.¹³⁾ 시험물질은 시험 30분 전에 경구로 투여하였고 양성대조약물로는 diclofenac과 morphine을 사용하였다.

Tail-pinch test - 흰쥐의 꼬리에 압력을 가하는 기구로서 흰쥐 동맥검자를 사용하였다.¹⁴⁾ 흰쥐 꼬리 끝에서부터 약 3-5 cm 부위를 동맥검자로 집은 후 실험동물이 몸을 돌려서 검자나 꼬리를 물거나 핏을 때까지 걸린 시간을 역치로 나타내었고, 꼬리의 손상을 막기 위해 cutoff 시간은 60초로 하였다. 검체 투여 한 시간 전에 2회 측정하여 2회째에 10초 이내에 반응을 보인 개체를 선별한 후 검체를 경구투여하였고, 투여 0.5, 1, 2, 3시간 및 4시간 후에 역치를 측정하였다. 양성대조약물로는 diclofenac과 morphine을 사용하였다.

단회투여 독성시험 - 본 시험은 식품의약품안전청 고시 제 1999-61호 (1999년 12월 22일) '의약품등의 독성시험기준'과 식품의약품안전청 고시 제 2000-63호 (2000년 12월 11일) '비임상시험관리기준'을 참조하여 시행하였다. 실험동물로는 체중 150-175 g의 웅성 SD계 흰쥐와 체중 110-135 g의 자성 SD계 흰쥐를 사용하였다. 순화기간 중 건강하다고 판정되는 동물에 대하여 체중을 측정하였으며 평균체중 및 표준편차를 계산하여 군간 균등하게 동물을 배치하였다. 검체는 0 및 2 g/kg의 용량으로 암수 각각 10마리씩 단회 경구투여 하여 14일 동안 사망률, 일반조건, 체중변화 및 부검소견을 관찰하였다. 경구투여 바늘을 사용하여 검체를 투여하였으며 투여 용량은 투여 직전 측정된 체중에 따라 산출하였다. 시험 제 14일에 관찰을 마친 후 모든 생존 동물을 에테르로 마취시켜 치사 시킨 다음 육안으로 외관 및 내부장기의 이상 유무를 관찰하였다.

통계학적 처리 - 모든 결과는 평균 \pm 표준오차로 표기하였으며 각 시험군에 대한 통계학적 유의성 검증에는 Dunnett's *t* test를 사용하였다. 모든 통계해석에서 $p < 0.05$ 인 경우 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

GCSB-5가 초산으로 유도된 writhing syndrome에 미치는 영향 - GCSB-5투여 30분 후, 0.7% 초산-생리식염액을 복강 내로 투여하여 통증을 유발시킨 다음 복강투여 5분 후부터 10분간 writhing syndrome의 발생 횟수를 계수한 결과는 다음과 같다(Fig. 1). 조제 용매만을 투여한 대조군의 경우 writhing syndrome의 발생 횟수는 27.6회/10분이었다. GCSB-5 저용량인 30 mg/kg 투여군을 제외한 100, 300 및 600 mg/kg의 모든 용량 투여군은 대조군에 비해 writhing syndrome 발생 횟수를 각각 34.2%, 34.3% 및 33.3% 감소시켰다. 양성대조약물로 사용한 diclofenac 투여군 역시 초산으로 유도된 writhing syndrome의 횟수를 현저히 감소시

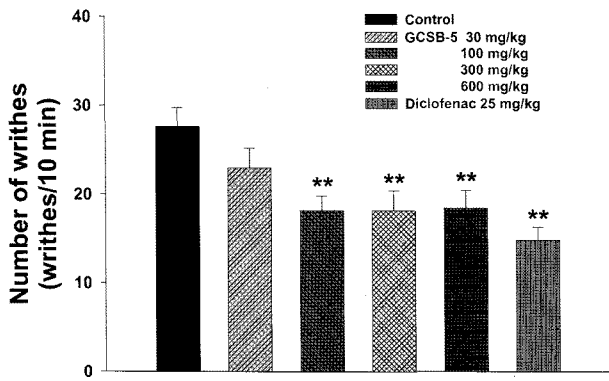


Fig. 1. Effect of GCSB-5 on acetic acid-induced writhing syndrome in mice. Each value represents mean \pm S.E.M. from 8-12 mice per group. **Significantly different ($p < 0.01$) from control group.

켰다.

GCSB-5가 Brewer's yeast로 유도된 염증 조직의 압통 역치에 미치는 영향 - 20% Brewer's yeast를 흰쥐의 뒷발 족저 중심부에 피하 주사하여 유발시킨 염증 조직에서, GCSB-5 투여로 인한 압통역치의 변화를 analgesymeter를 이용하여 측정된 결과는 다음과 같다(Table II). 대조군에서의 압통 역치는 yeast 투여 2시간 후, 조제용매인 saline만을 투여한 지 0, 0.5, 1, 2, 3 및 4시간 후에 각각 63.4 g, 52.3 g, 45.7 g, 46.3 g, 39.0 g 및 42.1 g으로 관찰되었다. GCSB-5 300 mg/kg 투여 용량군은 약물투여 후 3시간 및 4시간에서 같은 시험시간의 대조군에 비해 압통역치를 각각 36.7% 및 38.0% 증가시켰으나 30, 100 및 600 mg/kg 용량 투여군은 대조군과 압통역치에 차이가 없었다. 양성대조약물인 diclofenac 투여군은 0.5시간에서 73.8 g의 압통역치를 나타내어 같은 시험시간의 대조군에 비해 현저하게 압통역치가 증가하였으며, 이러한 증가는 4시간까지 지속되었다.

GCSB-5가 hot plate에서의 동통 반응에 미치는 영향 - GCSB-5 투여 30분 후, 55°C로 유지되는 hot plate에 생쥐를 조심스럽게 올려 놓고 hot plate 위에 접촉할 때부터 뒷발을 핥거나 뛰어오를 때까지의 시간을 지표로 하여 열감

Table III. Effect of GCSB-5 on the response time in hot plate test

Group	Dose (mg/kg)	Response time (sec)
Control	0	15.3 \pm 1.1
GCSB-5	30	15.5 \pm 1.5
	100	16.8 \pm 1.3
	300	20.1 \pm 1.6
	600	19.3 \pm 2.4
Diclofenac	25	20.6 \pm 2.5
Morphine	10	35.0 \pm 0.0**

Each value represents mean \pm S.E.M. from 8-13 mice per group. **Significantly different ($p < 0.01$) from control group.

에 의한 동통 반응을 측정된 결과는 다음과 같다(Table III). 조제용매만을 투여한 대조군에서의 반응 시간은 15.3초였으며, GCSB-5의 모든 투여 용량군은 대조군에 비해 별다른 차이가 없었다. 양성대조약물로 사용한 diclofenac 투여군에서는 20.6초의 동통 반응시간을 나타내어 대조군과의 차이가 없었지만, morphine 투여군에서는 35.0초를 나타내어 대조군에 비해 동통 반응시간이 현저히 증가하였다.

GCSB-5가 tail-pinch test에서의 동통 반응에 미치는 영향 - GCSB-5 투여 30분 후, 흰쥐의 꼬리에 압력을 가하였을 때 실험동물이 몸을 돌려 겹자나 꼬리를 물거나 핥을 때까지 걸린 시간을 측정된 결과는 다음과 같다(Table IV). 대조군의 경우 동맥겹자로 꼬리를 집으면 약 10~16초 후에 통증을 반영하는 행동을 나타내었으며 양성대조군인 morphine의 경우 투여 0.5, 1, 2 및 3시간까지 모든 개체가 cutoff 시간을 넘어서며 그 시간이 유의적으로 지연되었으나 GCSB-5 모든 용량군과 diclofenac 투여군은 대조군에 비해 별다른 차이를 보이지 않았다.

단회투여 독성시험 - GCSB-5의 독성여부를 확인하기 위한 독성시험을 시행한 결과 2 g/kg의 용량에서 개체의 사망이나 이상 증상을 보이지 않았다. 14일 경과 후 부검관찰에서 이상소견을 관찰할 수 없었으며 투여 7일 및 14일에 수컷 시험물질 투여군에서 대조군에 비하여 체중증가 억제 경

Table II. Effect of GCSB-5 on Brewer's yeast-induced paw hyperalgesia in Randall-Selitto assay

	Dose (mg/kg)	Pain threshold (g)					
		0	0.5	1	2	3	4 (hr)
Control	0	63.4 \pm 3.3	52.3 \pm 3.0	45.7 \pm 2.7	46.3 \pm 2.5	39.0 \pm 2.0	42.1 \pm 2.5
GCSB-5	30	60.7 \pm 4.4	54.5 \pm 3.9	49.1 \pm 4.1	41.7 \pm 3.6	44.5 \pm 3.4	43.1 \pm 2.3
	100	58.4 \pm 3.6	60.1 \pm 3.1	46.0 \pm 2.5	47.2 \pm 3.6	49.0 \pm 4.3	48.9 \pm 2.5
	300	62.3 \pm 3.3	65.9 \pm 3.4	57.0 \pm 4.6	53.6 \pm 3.1	53.3 \pm 4.3*	58.1 \pm 3.9**
	600	64.9 \pm 3.2	54.9 \pm 3.6	51.6 \pm 4.0	43.8 \pm 3.5	48.2 \pm 2.8	47.5 \pm 2.8
Diclofenac	25	61.3 \pm 4.9	73.8 \pm 4.2**	79.5 \pm 4.1**	80.6 \pm 3.6**	77.8 \pm 4.9**	85.7 \pm 4.9**

Each value represents mean \pm S.E.M. from 8-13 rats per group. ***Significantly different ($p < 0.05$, $p < 0.01$) from control group.

Table IV. Effect of GCSB-5 on the response time in tail-pinch test

	Dose (mg/kg)	Response time (sec)				
		0.5	1	2	3	4 (hr)
Control	0	13.4 ± 5.6	11.6 ± 2.1	13.9 ± 4.6	16.1 ± 4.4	10.2 ± 4.7
GCSB-5	30	17.7 ± 2.6	17.5 ± 7.2	14.6 ± 3.2	16.4 ± 2.9	11.9 ± 3.9
	100	12.8 ± 5.0	24.5 ± 4.2	13.6 ± 8.2	15.8 ± 4.6	16.3 ± 7.6
	300	3.5 ± 0.8	13.5 ± 3.1	14.4 ± 5.8	14.8 ± 9.6	10.5 ± 5.4
	600	9.3 ± 7.3	13.7 ± 3.1	12.1 ± 4.1	19.6 ± 11.0	12.9 ± 3.7
Diclofenac	25	13.9 ± 3.1	15.3 ± 3.3	14.1 ± 5.4	16.7 ± 3.5	11.5 ± 5.6
Morphine	10	----- exceeded the cutoff time** -----				23.7 ± 1.6*

Each value represents mean ± S.E.M. from 8 -12 rats per group. ***Significantly different ($p < 0.05$, $p < 0.01$) from control group.

항이 일부 관찰되었으나, 암컷 시험물질 투여군에서는 순조로운 체중증가가 관찰되었다.

고 찰

통증이란 조직의 실제적 손상, 혹은 잠재적인 손상과 연관되어 나타나는 불쾌한 감각이나 정신적인 경험으로 정의되며, 이는 신체 내외에서 일어나는 이상을 전달하는 일종의 방어기전으로 인식되고 있다. 통증은 크게 급성통증과 만성통증으로 구분되며, 그 기전에 따라 신경 조직 기능이상이 원인이 되어 발생하는 신경병증성 통증 및 강력한 통증유발인자에 의한 조직 손상이 원인이 되어 나타나는 유해수용성 통증으로 대별된다.¹⁾ 유해수용성 통증은 말초 자극에 의한 유해수용기의 활성화를 시작으로 하여 구심성 신경로(A δ 및 C fiber)를 통해 대뇌피질과 변연계 영역의 연결을 자극함으로써 발생한다.¹⁵⁾ 또한, 조직의 손상·염증·감염·신경계의 손상 등에 의한 유해수용기 기능의 변형은 유해수용기의 역치, 활성화도 및 전도의 성상 변화로 이어져 말초와 중추신경계의 비가역적 변화에 의한 신경조직의 기능장애를 야기함으로써 신경병증성 통증도 초래하게 된다.¹⁶⁾

골관절 질환은 현대 의학 및 경제 발달로 인한 인구의 고령화와 더불어 최근 급증하고 있는 추세이다. 특히 골관절 질환 중 주요한 부분을 차지하고 있는 관절염은 아직까지 정확한 발병 기전이 밝혀지지 않아 선택적인 치료 약물 또한 없는 실정이다. 관절염 중 골관절염은 퇴행성 관절염이라고도 하며, 연령의 증가에 따른 관절의 노쇠로 인해 골조직을 둘러싸고 있는 연골이 파괴되어 심한 통증과 관절의 경직이 유발된다. 대부분의 경우 '극돌기(spurs)'라 불리는 골 돌출물이 성장하여 통증을 더욱 악화시키며 흔히 알려진 바와는 달리 골관절염 역시 중증도의 염증반응을 동반한다.¹⁷⁾ 류마티스 관절염은 관절이나 건의 활막에 비세균성 염증반응이 만성적으로 나타나며, 그 원인은 아직 밝혀지지 않았으나 자가면역반응이 이 질환의 만성화와 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾

현재 관절염 치료 시에는 기본적으로 물리치료 및 운동요법을 행하고, 약물요법으로 비스테로이드성 소염진통제를 사용하여 통증과 염증을 완화시키고 있으나, 부작용 외에 위장관 장애 등 심각한 부작용을 나타내므로^{3,4)} 현재에는 부작용이 적을 것으로 예상되는 천연물로부터 우수한 진통효과가 있는 물질을 개발하려는 것이 세계적 추세이다.

본 연구에서 시험물질로 사용된 GCSB-5는 골다공증, 관절염, 디스크 등의 각종 골질환 치료제로 사용되는 '추나약물(양근탕, 청파전 등 자생한방병원 고유 처방)'을 바탕으로 한 6가지 복합 생약이다. GCSB-5는 방풍, 우슬, 오가피, 구척, 흑두 및 두충 등의 생약복합제로서 이미 임상에서는 그 효능이 입증되었으나 동물실험 결과를 바탕으로 한 과학적 효능이 입증되지 않아 체계적인 관찰이 요구된다. 따라서 본 연구에서는 말초성 진통 효과를 관찰하기 위해 통증유발인자 유리와 관계된 통증 모델인 초산으로 유도된 writhing syndrome test와 염증에 의한 압통역치 모델인 Randall-Selitto assay, 그리고, 중추성 진통 효과를 관찰하기 위해 hot plate test 및 tail-pinch test 등의 대표적인 4가지 진통 작용 시험법을 이용하여 GCSB-5의 진통 효과를 평가하였다.

통증유발인자의 유리에 의해 일어나는 복부 수축 반응을 지표로 하는 초산 유도 writhing syndrome test는 진통 약물 검정에 유용한 방법으로, 복강 내로 초산을 투여하여 자극한 후, 이로 인해 발생하는 복부 수축 반응의 억제 여부를 측정하여 진통 효과를 확인한다. 여러 통증유발인자 중 prostaglandin E₁ 및 E₂가 writhing syndrome의 가장 강력한 동통물질로 알려져 있다.¹⁹⁾ 본 시험에서 초산으로 유도된 writhing syndrome의 횡수를 측정한 결과, GCSB-5 저용량인 30 mg/kg 투여군을 제외한 모든 용량군, 즉, 100, 300 및 600 mg/kg 용량 투여군에서 대조군에 비해 writhing 횡수가 현저히 감소하였다.

Randall-Selitto assay는 염증이 통증에 대한 민감도를 증가시키는 원리를 이용한 말초성 진통 효과 시험법으로서, yeast로 유발된 염증이 야기하는 통증에 대한 압통역치를 측정하는 시험이다. 이 시험은 비스테로이드성 소염진통제에

서 마약성 진통제에까지 넓게 적용시킬 수 있는데, 중추 이전에 작용점을 가진 마약성 진통제는 정상인 말초 염증을 유발시킨 발의 압통역치를 모두 상승시키지만, 말초 이전에 작용점을 가지는 비스테로이드성 소염진통제는 염증이 유도된 발 만의 압통역치를 상승시킨다. 본 시험에서는 압통역치의 상승이 염증을 일으킨 발에서만 관찰되었으며, 특히 GCSB-5 300 mg/kg 용량 투여군은 3시간 및 4시간에서 대조군에 비해 유의적으로 압통역치를 상승시켰다.

열에 의한 유해수용기 자극을 통한 동통반응 시간을 지표로 하는 hot plate test는 많은 연구자들에 의해 중추성 진통효과를 알아보는 시험법으로 널리 사용되고 있다.²⁰⁻²²⁾ 본 시험에서 양성대조군으로 사용한 morphine은 5개의 opioid receptor 중에서 μ receptor에 작용하여 중추성 진통 작용을 나타내는 마약성 진통제로서, 대조군에 비해 유의적인 진통효과를 나타내었다. 그러나, 이와는 달리 GCSB-5 모든 투여군과 비스테로이드성 소염진통제에 속하는 또 다른 양성대조약물인 diclofenac 투여군에서는 대조군과의 차이가 나타나지 않았다. Opioid 수용체 중 κ subtype에 작용하는 약물의 진통효과를 관찰할 수 있는 시험법인 tail-pinch test 역시 hot plate test의 결과와 유사하게 중추성 진통 작용을 나타내는 morphine 만이 대조군과 비교하여 유의적인 진통효과를 나타내었을 뿐, 모든 용량의 GCSB-5 투여군에서는 별다른 진통 효과를 확인할 수 없었다.

그리고 GCSB-5의 안전성을 평가하기 위하여 단회투여 독성시험을 시행한 결과 2 g/kg까지 사망한 개체가 관찰되지 않았고, 체중변동이나 임상증상 및 부검소견에서도 별다른 이상이 발견되지 않아 본 시험에 사용된 GCSB-5는 비교적 안전한 약물로 인정되었다.

이상의 결과로 보아 GCSB-5는 경구투여 시 강력한 진통 작용을 나타내며, 이는 주로 항염증과 관련된 말초성 진통 작용과 밀접한 관계가 있는 것으로 사료된다.

사 사

본 연구는 (주)녹십자의 지원으로 수행되었습니다.

인용문헌

1. Merskey, H. and Bogduk, N. (1994) Pain terminology. In classification of chronic pain. IASP task force on taxonomy, 209-214. IASP Press. Seattle, WA.
2. Rittner, H. L. and Stein, C. (2005) Involvement of cytokines, chemokines and adhesion molecules in opioid analgesia. *Eur. J. Pain* 9: 109-112.
3. Corley, D. A., Kerlikowske, K., Verma, R. and Buffler, P. (2003) Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 124: 47-56.

4. Pascucci, R. A. (2002) Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: indications and complications. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 102: 487-489.
5. Kim, H. W., Kwon, Y. B., Ham, T. W., Roh, D. H., Yoon, S. Y., Han, H. J., Kang, S. K., Lee, H. J., Mar, W. C., Yang, I. S., Beitz, A. J. and Lee, J. H. (2002) The antinociceptive and anti-inflammatory effect of ethylacetate extracts from Bang-Poong (*Radix Ledebouriiellae*) on the Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. *J. Vet. Sci.* 3: 343-349.
6. Ida, Y., Satoh, Y., Katsumata, M., Nagasao, M., Hirai, Y., Kajimoto, T., Katada, N., Yasuda, M. and Yamamoto, T. (1998) Two novel oleanolic acid saponins having a sialyl Lewis X mimetic structure from *Achyranthes fauriei* root. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8: 2555-2558.
7. Hong, N. D., Rho, Y. S., Kim, J. W., Won, D. H., Kim, N. J. and Cho, B. S. (1988) Studies on the general pharmacological activities of *Eucommia ulmoides* Oliver. *Kor. J. Pharmacogn.* 19: 102-110.
8. 김창민, 신민교, 안덕균, 이경순 외(1999) 中藥大辭典, 3019. 도서출판정담, 서울.
9. 김창민, 신민교, 안덕균, 이경순 외(1999) 中藥大辭典, 477. 도서출판정담, 서울.
10. 김창민, 신민교, 안덕균, 이경순 외(1999) 中藥大辭典, 5147. 도서출판정담, 서울.
11. Koster, R., Anderson, M. and de Beer, E. J. (1959) Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.* 18: 412-418.
12. Randall, L. O. and Selitto, J. J. (1957) A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 111: 409-419.
13. Woolfe, G. and MacDonald, A. D. (1944) The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (DEMEROL). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 80: 300-307.
14. Saito, H. and Nomura, Y. (1989) Screening methods for drug evaluation. Hirokawa Publishing Company, Tokyo.
15. Rittner, H. L., Machelkska, H. and Stein, C. (2005) Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *J. Leukoc. Biol.* 78: 1215-1222.
16. Tatsumi, S., Mabuchi, T., Katano, T., Matsumura, S., Abe, T., Hidaka, H., Suzuki, M., Sasaki, Y., Minami, T. and Ito, S. (2005) Involvement of Rho-kinase in inflammatory and neuropathic pain through phosphorylation of myristoylated alanine-rich C-kinase substrate (MARCKS). *Neuroscience* 131: 491-498.
17. Gordon, G. V., Villanueva, T., Schumacher, H. R. and Gohel, V. (1984) Autopsy study correlating degree of osteoarthritis, synovitis and evidence of articular calcification. *J. Rheumatol.* 11: 681-686.
18. Sykes, M. and Nikolic, B. (2005) Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. *Nature* 435: 620-627.

19. Collier, H. O. and Schneider, C. (1972) Nociceptive response to prostaglandins and analgesic actions of aspirin and morphine. *Nat. New Biol.* **236**: 141-143.
20. Sandrini, M., Vitale, G and Pini, L. A. (2002) Central antinociceptive activity of acetylsalicylic acid is modulated by brain serotonin receptor subtypes. *Pharmacology* **65**: 193-197.
21. Ghelardini, C., Galeotti, N., Calvani, M., Mosconi, L., Nicolai, R. and Bartolini, A. (2002) Acetyl-L-carnitine induces muscarinic antinociception in mice and rats. *Neuropharmacology* **43**: 1180-1187.
22. Bulka, A., Wiesenfeld-Hallin, Z. and Xu, X. J. (2002) Differential antinociception by morphine and methadone in two sub-strains of Sprague-Dawley rats and its potentiation by dextromethorphan. *Brain Res.* **942**: 95-100.

(2005년 10월 25일 접수)