

누리장나무의 진통 효과

정경로¹ · 이병수¹ · 김명수¹ · 고희재¹ · 양우인¹ · 전용덕¹ · 안지혜¹ · 차동석¹ · 권진² · 전훈^{1*}

¹우석대학교 약학대학, ²한경국립대학교 의료보장구과

Anti-nociceptive Effects of *Clerodendrum Trichotomum*

Kyung Ro Chung¹, Byung Soo Lee¹, Myung Soo Kim¹, Hee Jae Goh¹, Woo In Yang¹, Yong Deok Jeon¹, Ji-Hye Ahn¹, Dong Seok Cha¹, Jin Kwon², and Hoon Jeon^{1*}

¹College of Pharmacy, Woosuk University, Jeonbuk, Korea

²Department of Prosthetics and Orthotics, Hankyong National University, Pyongtaek, Korea

Abstract – *Clerodendrum trichotomum* has been widely used as a traditional medicine for the treatment of numerous diseases, including pain management. However, there have been extremely limited pharmacological and phytochemical studies on *Clerodendrum trichotomum* up to now. In this study, we investigated the effects of the methanolic extract of *Clerodendrum trichotomum* (MCT) on nociceptive pain in mice. Our findings demonstrate that MCT treatment significantly extended the latency time in both the tail-immersion test and hot-plate test. Additionally, MCT treatment reduced acetic acid-induced writhing motions. These results suggest that MCT possesses strong anti-nociceptive activities against thermal and chemical nociception. In the formalin test, mice fed with MCT exhibited reduced licking time during both the early and late phases, thereby confirming the therapeutic potential of MCT in central and peripheral nociception. Furthermore, in combination tests using naloxone, the MCT-mediated anti-nociception was slightly reduced, indicating that MCT might act as a partial opioid receptor agonist. Based on these results, MCT may be a valuable candidate for the development of anti-nociceptive agents.

Keywords – *Clerodendrum trichotomum*, Anti-nociception, Opioid receptor, Pain

국제 통증학회의 정의에 따르면 통증이란 실제적인 또는 잠재적인 조직 손상에 따라 수반되는 혹은 그러한 손상의 관점에서 표현되는 불쾌한 감각적, 정서적 경험을 의미한다.¹⁾ 통증의 발생 원인으로는 외상 및 기타 물리적 요인에 의한 신경세포 손상, 면역반응 및 기관이나 조직에 도달하는 혈류의 이상 등이 있다. 인체의 이상 상태를 알리는 통증은 조직을 훼손할 수 있는 위협을 감지하여 2차 손상을 방지하거나 그 정도를 최소화할 수 있는 꼭 필요한 방어기전이다.²⁾ 그러나 통증의 정도가 지나치거나 손상된 조직의 수복이 끝난 후에도 계속되는 경우 또는 암과 같은 난치성 질병에 기인하거나 원인불명의 만성 통증인 경우에는 인간의 삶의 질을 심각하게 떨어뜨릴 수 있으므로 통증이 효과적으로 조절될 필요가 있다. 현재까지 진통제로써 널리 사용되고 있는 아스피린을 포함한 비스테로이드성 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)는 상부 위장관의 점막 염

증과 출혈, 그에 따른 천공을 일으키는 부작용이 있음이 보고된 바 있으며, opioid계 진통제인 morphine은 중독성과 의존성을 비롯한 여러 가지 중추신경 계통의 이상 상태를 야기할 수 있다.^{3,4)} 따라서 상대적으로 부작용이 적은 진통제 개발이 필요하다고 할 수 있으며, 이러한 이유로 최근 많은 연구자가 천연물로부터 비롯된 화합물이 가지고 있는 진통 억제 활성에 주목하고 활발한 연구가 진행되고 있으며, 실제로 뛰어난 진통효능이 있는 천연물들이 다수 보고되고 있다.⁵⁾

마편초과에 속하는 식물로서 고약한 냄새가 난다고 하여 개똥나무라고도 불리는 누리장나무는 한방에서 습(濕)이나 풍(風)으로 인한 담(痰)을 치료하는 데 주로 사용되어 왔다. 한편, 민간에서는 누리장나무를 동통이나 관절통 등, 여러 가지 통증 관련 병변에 사용해오고 있다. 다양한 임상례에도 불구하고 현재까지 누리장나무의 약리작용에 관한 연구는 매우 제한적으로 이루어지고 있는 실정이다. 이에 본 연구에서는 누리장나무의 진통 효능을 다양한 생쥐 통증 모델을 이용하여 확인하였다. 먼저 tail-immersion test와 hot-plate

*교신저자(E-mail): jeonh@woosuk.ac.kr
(Tel): +82-63-290-1577

test를 통해 누리장나무의 중추성 통증 억제능을, acetic acid induced writhing test를 이용해 말초성 통증 억제능을 검증하였다. 아울러 formalin test을 통해 중추성과 말초성 통증 모두를 억제함을 다시 한번 확인함과 동시에 opioid receptor antagonist인 naloxone을 전처리하여 누리장나무의 진통 효과가 opioid receptor를 경유하여 나타나는지 여부를 확인하였다.

재료 및 방법

재료 - 실험에 사용된 약재(누리장나무의 잔가지)는 2014년 4월 강원 원주 소재의 강원약초에서 구입하였으며, 우석대학교 약학대학 생약학교실 김대근교수가 감정하였다. 약재는 건조하여 우석대학교 약학대학 한약학과에 보관되었다(WH089). 건조된 약재 600 g은 12,000 mL의 100% 메탄올을 용매로 초음파 추출기를 이용해 50 °C에서 추출되었다. 그 뒤 메탄올 추출물은 회전식 농축기를 이용하여 19.25 g(수율 : 3.2%)으로 농축되었으며 이 시료는 건조된 후 -20 °C에서 보관되었다.

실험동물 - ICR mice(5주령, 수컷)는 한국 대전 소재의 다물 사이언스에서 구입하였다. 실험동물은 일정 온도(22 ± 1 °C), 자연광 상태에서 사육되었으며 일정한 양의 사료와 식수를 주기적으로 공급하였다. 본 연구에서 수행된 진통실험은 International Association for the study of pain에서 규정하는 동물실험 윤리를 준수하였다.⁶⁾ 실험동물은 8마리에서 12마리가 무작위로 선택되어 구획되었다. 각각의 실험에서 MCT(125, 250 mg/kg)는 증류수를 용매로 하여 구강을 통해 투여되었고 음성 대조군에서는 같은 양의 증류수를 투여하였다. 양성대조군으로 사용된 약물 중 tramadol(15 mg/kg)은 복강 주사하였고, indomethacin(5 mg/kg)은 경구투여하였다.

급성 독성 실험 - 실험동물에 MCT를 과량 투여할 때 유의적인 독성을 나타내는지 확인하기 위하여 급성 독성 실험을 수행하였다. 실험동물을 음성 대조군과 실험군으로 나눈 후 실험군에는 과량의 MCT(2, 3 g/kg)를 투여하였으며, 음성 대조군에서는 같은 양의 증류수를 투여하였다. 그 후 24시간 동안 실험동물의 변화와 생존도를 측정하였다.

Tail-immersion test - 본 연구에서 tail-immersion test는 Wang 등의 방법을 약간 수정하여 수행하였다.⁷⁾ ICR mouse의 꼬리 절반을 50 ± 0.2 °C의 온도가 유지되는 water bath안에 담근 후 꼬리를 다시 들어 올리는 시간을 측정하였다. 측정시간은 MCT(125, 250 mg/kg)와 tramadol(15 mg/kg) 투여 후 0, 30, 60, 90, 120분이 지난 뒤에 시행되었다. 또한, 조직 손상을 피하기 위해 측정시간은 20초를 최대로 하였다.

$$\text{Analgesic activity(\%)} = \frac{T_b - T_a}{T_a} \times 100$$

T_a : 음성 대조군의 지연 시간

T_b : 약물 투여군의 지연 시간

Hot-plate Test - Hot-plate test는 ICR mouse를 각 군으로 구획한 후, hot-plate를 55 ± 1 °C를 유지한 상태에서 실험동물을 그 위에 올려놓은 뒤 통증 반응(앞발 핏기, 뒤로 가기, 제자리 뛰기)을 보일 때까지의 시간을 측정하였다. 시간 측정은 MCT(125, 250 mg/kg)와 tramadol(15 mg/kg)을 투여 후 0, 30, 60, 90, 120분이 지난 뒤에 시행되었다. 또한, 조직 손상을 피하기 위해 측정시간은 30초를 최대로 하였다.

$$\text{Analgesic activity(\%)} = \frac{T_b - T_a}{T_a} \times 100$$

T_a : 초기 반응 시간

T_b : 실험군 반응 시간

Acetic Acid-induced Writhing Test - ICR mouse의 복강에 생리식염수를 용매로 희석한 acetic acid(0.8%)를 주사한 후 나타나는 writhing motion의 횟수를 투여 후 5분 뒤부터 20분간 측정하였다. MCT(125, 250 mg/kg)와 양성대조군으로 사용된 indomethacin(5 mg/kg)은 증류수를 용매로 하여 구강을 통해 투여되었고 음성대조군에서는 같은 양의 증류수를 투여하였다. 또한 양성대조군 및 MCT는 모두 acetic acid를 복강 주사하기 60분 전에 투여되었다.

$$\text{Analgesic activity(\%)} = \frac{N_b - N_a}{N_a} \times 100$$

N_a : 음성대조군 반응 횟수

N_b : 실험군 반응 횟수

Formalin Test - Formalin test는 Santos 등의 실험 방법에서 약간의 수정을 가한 후 수행되었다.⁸⁾ 생리식염수를 용매로 한 formalin(1.5%, 20 μL)을 ICR mouse의 족부에 투여하였을 때 실험동물은 주사부위를 핏는 행동을 보인다. 이러한 통증 반응을 formalin 주사 직후 5분간(first phase, 신경성) 또한 주사 후 25-40분간(second phase, 염증성) 2회 측정하였다. MCT(125, 250 mg/kg)는 증류수를 용매로 하여 formalin 투여 60분 전에 구강을 통해 투여되었고 음성대조군에서는 같은 양의 증류수를 투여하였다. 양성대조군으로 사용된 약물 중 tramadol(15 mg/kg)은 formalin 투여 30분 전에 복강주사 하였고, indomethacin(5 mg/kg)은 formalin 투여 60분 전 경구투여 하였다. 또한 opioid 수용체와의 연관성을 알아보기 위해 전 처리한 naloxone(5 mg/kg)은 각각의 약물 처리 15분 전에 복강주사로 투여되었다.

$$\text{Analgesic activity(\%)} = \frac{T_b - T_a}{T_a} \times 100$$

T_a : 초기 반응 시간

T_b : 실험군 반응 시간

통계 분석 – 통계 자료의 값은 평균값 ± 표준오차(mean ± S.E.M.)으로 표시하였다. 유의성 검증은 one-way ANOVA 분석 방법으로 결정하였으며 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 수준에서 각각 유의성을 검증하였다.

결과 및 고찰

진통 실험에 앞서 MCT의 급성 독성을 확인하기 위해 실험동물에서 누리장나무가 독성을 보이는지 확인하기 위해 다양한 농도(2,000 mg/kg 이상)의 누리장나무를 ICR mouse에 경구투여하였다. 24시간 동안 관찰한 결과, 음성 대조군과 마찬가지로 실험군에서는 특별한 이상 행동이 발견되지 않았으며, 빈사 혹은 사망 상태의 실험동물 또한 발견되지 않았다. 따라서 실험동물에 2,000 mg/kg 농도 이하의 누리장나무를 투여할 때 안전함을 나타낸다(Data not shown).

진통 실험은 그 경로와 방향에 따라 중추성 통증과 말초성 통증으로 나누어 진행되었다. 먼저 중추성 통증은 대뇌 피질과 척수가 직접 통증 자극의 주체가 되며 기계적, 열 자극에 의한 통증이다. 특히 이러한 중추신경계에는 opioid receptor가 분포하여 자극의 전달에 큰 영향을 미친다. 반면 말초성 통증은 특정 신경 섬유에 인접해 있는 조직에 부분적 손상이 일어남으로써 생기며 염증성, 화학적 자극으로 인한 통증이다.⁹⁾ 본 연구에서는 중추성 통증 억제능을 확인하기 위해서 tail immersion test, hot-plate test와 같은 열 자극에 의한 통증 실험을 시행하였다. 먼저 비교대조군으로 사용된 tramadol은 약물 투여 후 30분이 지났을 때 가장 우수한 진통 효과를 보인 후 점차 감소했으며 이는 morphine과 같은 opioid계 약물과 유사한 경향을 나타낸다. 반면 두 실험에서 MCT는 모두 약물 투여 60분 뒤에 가장 좋은 효과를 보였다. MCT와 tramadol이 최고 효과가 나타나는 데 걸리는 시간이 다른 이유는 약물의 투여 경로의 차이에서 비롯된 것으로 생각된다(Fig. 1, 2).

말초성 통증에 대한 누리장나무의 효과는 약물의 중추성과 말초성 통증 억제 효과를 검증할 때 많이 사용되는 실험법인 초산법(acetic acid-induced writhing test)을 통해 알아보았다.¹⁰⁾ 초산법은 prostaglandins(PGs), 그중에서도 복막 유동체 내의 PGE₂의 증가와 밀접한 관련이 있다고 알려져 있으며, 따라서 염증성 반응에 의해 유도된 통증이라 볼 수 있다.^{11,12)} NSAID계 약물은 이러한 PG의 합성을 효과적으로 저해시켜 말초성 통증을 억제한다고 알려져 있으며, 실제로 본 실험에서 비교대조군으로 사용된 indomethacin이 실험동물의 writhing motion의 횟수를 유의적으로 감소시키는 것을 확인하였다. 더불어 MCT의 투여는 250 mg/kg의 농도에서 비교대조군과 유사한 수준의 우수한 감소율을 보였다(Fig. 3).

초산법은 중추성 통증과 구분 지어 말초성 통증 억제능만을

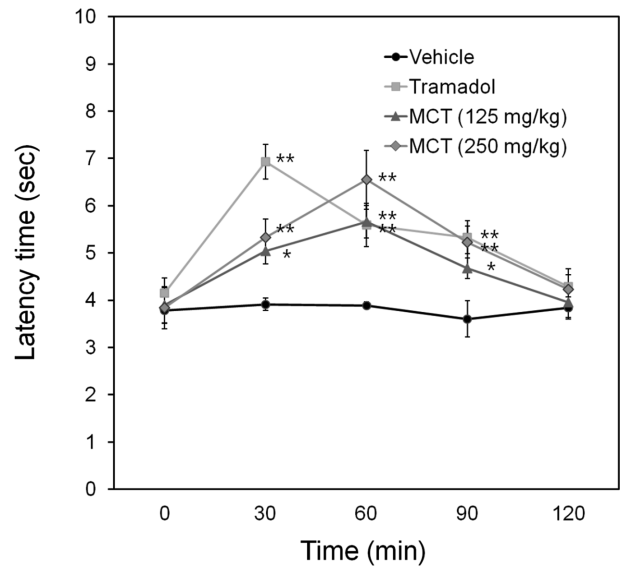


Fig. 1. Anti-nociceptive activity of MCT on tail immersion test. The mice were treated with tramadol (15 mg/kg), MCT (125, 250 mg/kg) or distilled water. Values expressed as mean ± S.E.M. and units are in seconds (n = 10-12). Differences between groups were statistically analyzed by one-way ANOVA. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ compared to vehicle-treated group.

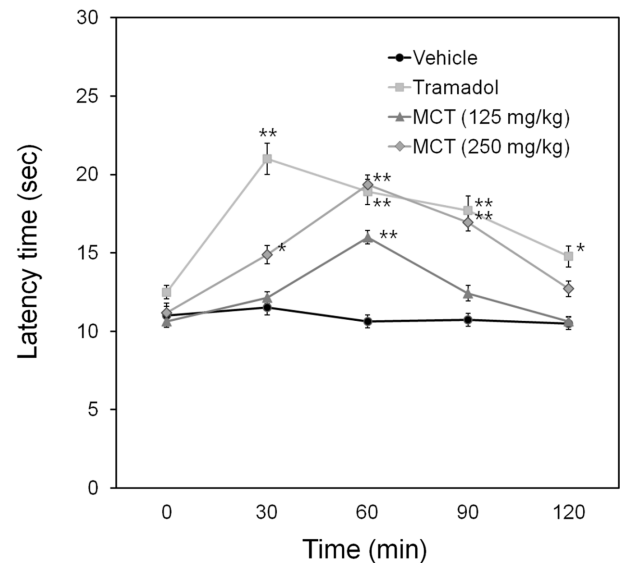


Fig. 2. Anti-nociceptive activity of MCT on hot-plate test. The mice were treated with tramadol (15 mg/kg), MCT (125, 250 mg/kg), or distilled water. Values expressed as mean ± S.E.M. and units are in seconds (n = 10-12). Differences between groups were statistically analyzed by one-way ANOVA. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ compared to vehicle-treated group.

확인하기 어려운 시험법이기에 때문에, 본 연구에서는 MCT의 진통활성을 추가적으로 검증하기 위해 formalin test를 수행하였다. 말초성 유해 자극원인 formalin을 피하주사하게 되

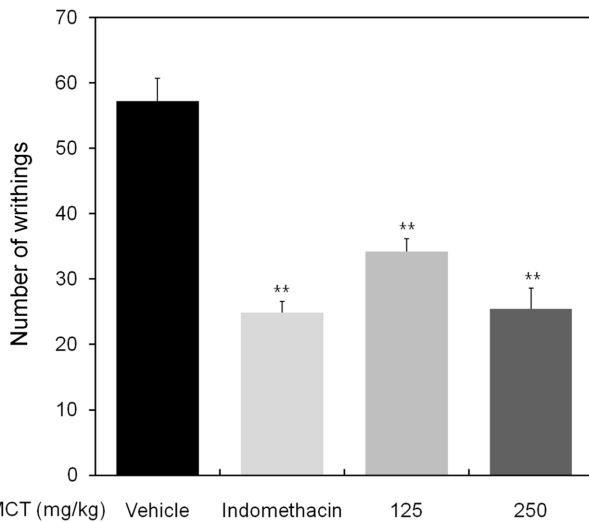


Fig. 3. Anti-nociceptive activity of MCT on acetic acid-induced writhing test. The mice were treated with indomethacin (5 mg/kg), MCT (125, 250 mg/kg) or distilled water. Values expressed as mean \pm S.E.M. (n = 8-12). Differences between groups were statistically analyzed by one-way ANOVA. ** p < 0.01 compared to vehicle-treated group.

면 두 가지 통증 매커니즘을 통해 통증 반응을 유도한다고 알려져 있다. 먼저 C 섬유를 통한 직접적인 자극으로 인한 early phase의 반응은 신경성 통증 반응으로서 morphine과 같은 opioid, 혹은 그 유사체에 의해 저해될 수 있다.¹³⁾ late phase는 염증성 통증 반응으로서 말초 조직 내에서 PGs, serotonin, histamine 등과 같은 염증 매개체의 영향을 받게 된다.¹⁴⁾ 본 실험에서 비교대조군으로 사용된 중추성 진통제인 tramadol은 early phase와 late phase에 모두에서 뛰어난 진통 효과를 보인 반면에 NSAIDs계열 약물인 indomethacin은 late phase에서만 진통 효과를 나타내었다. 이와 같은

tramadol과 indomethacin의 진통 효능의 차이는 그동안 여러 연구에서 확인되었는데, 주로 중추신경계에 작용하는 약물은 formalin test의 두 가지 phase에 모두 작용하는 반면, 말초신경계에 작용하는 스테로이드나 NSAIDs 계열 약물은 early phase에서 거의 효과를 나타내지 않는다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 본 연구에서 MCT의 투여는 early phase와 late phase 모두 실험동물의 통증 반응을 효과적으로 억제하였으며, 이는 MCT가 중추성 통증과 말초성 통증 모두에 효과가 있음을 나타낸다(Table I). 이러한 결과를 통해 tail immersion test와 hot-plate test에서 보여진 MCT의 중추성 통증 억제능과 초산법에서 확인된 말초성 통증 억제 효과를 재확인할 수 있었다.

다음으로 MCT의 진통 효능이 opioid receptor와 관련이 있는지 알아보기 위하여 opioid receptor의 비선택적인 길항제인 naloxone를 전 처리한 후 formalin test를 수행하였다. 실험결과, tramadol은 naloxone의 전처리에 따라 진통 효과가 감소하였으나 여전히 약간의 진통효능은 남아있었으며, 이는 tramadol이 부분적으로 opioid receptor에 영향을 줌과 동시에 다른 기전으로도 진통효능을 나타냄을 의미한다.¹⁶⁾ 또한 예상대로 NSAIDs계열 진통소염제인 indomethacin은 late phase에서 naloxone에 의한 별다른 진통효능 감소가 보이지 않았다. 한편, MCT는 naloxone의 전처리 후 early phase와 late phase에서 모두에서 진통효능이 다소 감소되는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 MCT의 진통 활성에 opioid receptor가 부분적으로 관여함을 나타낸다.

이상의 결과로 누리장나무가 중추성 통증과 말초성 통증을 효과적으로 억제하는 효능이 있음을 알 수 있었으며, 진통효능은 부분적으로 opioid receptor를 경유함을 확인하였다. 본 연구결과는 누리장나무의 전통적 사용에 대한 근거를 제시함과 동시에 새로운 진통제 개발에 누리장나무가 유용한 후보가 될 수 있음을 나타낸다. 향후 추가 연구를 통해 누

Table I. Anti-nociceptive activity of MCT on formalin test

Treatment	Dose (mg/kg)	Naloxone (5 mg/kg)	Early Phase (0-5 min)		Late Phase (25-40 min)	
			Licking time (s)	Inhibition (%)	Licking time (s)	Inhibition (%)
Vehicle	-	-	135.4 \pm 11.9	-	156.72 \pm 15.99	-
Tramadol	15	-	53.6 \pm 6.22**	60.41	66.16 \pm 6.78**	57.79
	15	+	92.27 \pm 6.15** ^{##}	31.85	107.18 \pm 8.64** ^{##}	31.61
Indomethacin	5	-	132.51 \pm 6.49	1.51	99.21 \pm 10.91**	36.69
	5	+	132.19 \pm 10.32	1.75	91.05 \pm 8.02**	41.90
MCT	125	-	103.96 \pm 5.03*	23.21	116.15 \pm 7.13*	25.69
	250	-	78.76 \pm 6.61**	41.83	73.48 \pm 10.93**	49.88
	250	+	113.42 \pm 2.89** ^{##}	17.59	121.25 \pm 8.39** ^{##}	20.25

The mice were treated with tramadol (15 mg/kg), indomethacin (5 mg/kg), MCT (125, 250 mg/kg) or distilled water. Values expressed as mean \pm S.E.M. (n = 8-12). Naloxone (5 mg/kg) treatment was performed 15 min prior to drug administration. Differences between groups were statistically analyzed by one-way ANOVA. * p < 0.05 and ** p < 0.01 compared to vehicle-treated group, while [#] p < 0.05, ^{##} p < 0.01 compared to naloxone-untreated group.

리장나무의 정확한 통증 억제 기전을 밝히려는 노력이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 누리장나무 메탄올 추출물의 진통 효과에 대해 알아보았다. 진통 효과를 검증하기 위해 수행한 tail-immersion test와 hot-plate test를 통해 누리장나무 추출물의 증추성 통증 억제 능력을 확인하였으며, acetic acid-induced writhing test로부터 말초성 통증 억제 능력 또한 확인하였다. 추가적으로 formalin test에서 누리장나무 추출물의 효과적인 증추성 및 말초성 통증 억제 능력을 재차 확인하였으며, naloxone의 진척리를 통해 누리장나무 추출물이 opioid receptor에 부분적으로 영향을 미쳐 진통 효과를 나타냄을 알 수 있었다. 이상의 결과로 누리장나무 추출물은 우수한 진통 효과를 나타냄이 확인되었다.

인용문헌

1. IASP (1979) The need of a taxonomy. *Pain* **6**: 247-252.
2. Kim, H. J., Chung, W. C., Lee, K. M., Paik, C. N., Jung, S. H., Kim, J. D., Jung, S. H. and Kwak, J. W. (2009) Multiple gastrointestinal drug induced ulcers associated with aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs: A case report and review of the literature. *The Korean Journal of Gastrointestinal Endoscopy* **39**: 379-383.
3. Musumba, C., Pritchard, D. M. and Pirmohamed, M. (2009) Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* **30**: 517-531.
4. Soledad, M. C., Hernando, A., Olga, M. and Daniel, B. C. (2004) Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA : unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain* **107**: 41-46.
5. Calixto, J. B., Beirith, A., Ferreira, J., Snatos, A. R., Filho, V. C. and Yunes, R. A. (2000) Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phyther. Res.* **14**: 401-418.
6. Zimmermann, M. (1983) Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* **16**: 109-110.
7. Wang, Y. X., Gao, D., Pettus, M., Phillips, C. and Bowersox, S. S. (2000) Interactions of intrathecally administered ziconotide, a selective blocker of neuronal N-type voltagesensitive calcium channels, with morphine on nociception in rats. *Pain* **84**: 271-281.
8. Santos, A. R. S. and Calixto, J. B. (1997) Further evidence for the involvement of tachykinin receptor subtypes in formalin and capsaicin models of pain in mice. *Neuropeptides* **31**: 381-389.
9. Li, S. and Tator, C. H. (2000) Action of locally administered NMDA and AMPA/kainate receptor antagonists in spinal cord injury. *Neurological Research* **22**: 171-180.
10. Fukawa, K., Kawano, O., Hibi, M., Misaki, N., Ohba, S. and Hatanaka, Y. (1980) A method for evaluating analgesic agents in rats. *J. Pharmacol. Methods* **4**: 251-259.
11. Derardt, R., Jougney, S., Delevalcee, F. and Falhout, M. (1980) Release of prostaglandins E and F in an algogenic reaction and its inhibition. *European Journal of Pharmacology* **51**: 17-24.
12. Bley, K. R., Hunter, J. C., Eglon, R. M. and Smith, J. A. (1998) The role of IP prostanoid receptors in inflammatory pain. *Trends Pharmacol. Sci.* **19**: 141-147.
13. Amaral, J. F., Silva, M. I. G., Neto, M. R. A., Neto, P. F. T., Moura, B. A., Melo, C. T. V., Araujo, F. L. O., DeSousa, D. P., Vasconcelos, P. F., Vasconcelos, S. M. and Sousa, F. C. F. (2007) Antinociceptive effect of the monoterpene R-(-)-limonene in mice. *Biol. Pharm. Bull.* **30**: 1217-1220.
14. Hunskaar, S., Fasmer, O. B. and Hole, K. (1985) Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics. *Journal of Neuroscience Methods* **14**: 69-76.
15. Vontagu, H., Abbah, J., Nagazal, I. E., Kunle, O. F., Chindo, B. A., Otsapa, P. B. and Gamaniel, K. S. (2004) Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of the methanolic extract of *Parinari polyandra* stem bark in rats and mice. *J. Ethnopharmacol.* **90**: 115-121.
16. Yalcin, I. and Aksu, F. (2005) Involvement of potassium channels and nitric oxide in tramadol antinociception. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **80**: 69-75.

(2023. 3. 29 접수; 2023. 6. 2 심사;
2023. 6. 8 게재확정)