

漆汁(Urushiol)의 化學的 및 藥理學的研究

Chemical Investigation and Pharmacological Action of Urushiol

서울大學校 醫科大學 藥理學教室

<指導 吳 鎮 變 教授>

洪 思 岳

目 次

緒論	總括 考察
化學的研究	結論
藥理學的研究	參考文獻
實驗材料及實驗方法	英文抄錄
實驗成績	附圖

緒論

漆汁(Urushiol)은 참옻나무(*Rhus Verniciflua Stokes*)¹⁾의 切傷部에서滲出하는樹液을採集한것이며 家具其他裝飾品의塗料로賞用되고있으며 一便 民間에서는驅虫劑로도使用되고있다. Urushiol의發泡性은藥理學者들의興味의對象이되어 왔으며 最近 Baranger^{2)*}氏에依하여 Urushiol의 Carcinostatic action이 報告됨으로 Urushiol의臨床的應用이多角적으로注目検討되고있다.

Urushiol에關한研究는 石松³⁾, 吉田⁴⁾, G. Bertrand,⁵⁾三山氏^{6,7,8,9)}等의定性的檢討를爲始하여 真島氏^{10~21)}와 Sunthankar & Dawson²²⁾氏等이詳細히研究報告하였다. 真島氏 및 그一派는(1907~1922)^{10~21)} Urushiol의主成分은 C₄₀H₅₈O₄의組成物質이라고하고 乾溜物에서 Catechol, Catechol의同族體로思惟되는化合物 C₁₄H₂₈와 C₁₄H₂₆의不飽和物을檢出하였으며 그後 Urushiol을 Methyl化하여理論分析值와 가까운化合物를分離하였고 또 이 Methyl ether의 窒酸酸化에依하여 Suberic acid,琥珀酸을얻는結果를綜合하여 上記組成物은不飽和 Alkyl基의側鎖를갖고있는 Catechol의誘導體이라고推定하였으나二重結合의數와位置等은究明하지 못하였다.

同研究者들은繼續研究에서 Urushiol의減壓蒸溜物을水素化하여 Hydrourushiol C₂₁H₃₂O₂의構造를簡明히하였으며共同研究者遠山¹¹⁾等은 Patch test를通하여漆汁의皮膚炎을일으키는成分은 Urushiol임을 밝히고 Urushiol과 Hydrourushiol의過敏性에對한一例報告에서 Urushiol이 Hydrourushiol의十倍나強하다고報告하였다. 그후同研究者들은 Urushiol의 Methyl

ether를Ozone酸化한所見에서 Urushiol은數個의類似Olefinic compounds의混合體임을指摘하였다.

Sunthankar and Dawson²²⁾氏는 Ultraviolet absorption spectrum 및 Infrared spectrum의檢討에依하여真島氏가 提唱한構造의一部를是正하여 Triolefinic component側에는1個의共軛二重結合이存在함을明示하였으며 이에反하여 Urushiol "Poison ivy"의成分²³⁾Triolefinic Component에는共軛二重結合이存在치않음을分明히하여相互關係를鮮明히하였다.

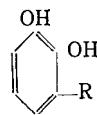
Sunthankar and Dawson²²⁾은 Urushiol "Poison ivy"의 Allergy成分研究目的으로 Urushiol "Poison ivy"의各成分을分離하고자 이를Methyl化하고 Alumina column chromatography에依하여各成分의Methyl ether를 Monoolefinic, Diolefinic, Triolefinic component 및其飽和側鎖의成分으로分離하였고 Loev and Dawson²⁴⁾은天然Urushiol의各成分에對한臨床的檢討를하고자 "Poison ivy"의各成分의Methyl ether의脫Methyl化를企圖하였으나 Demethylation過程에서 Polymerization을일으켜成就치못하고 새로운各成分分離方法이나또는그들의合成方法만을期待하여야할것이라하였으며同研究者들은 Hydrourushiol이 Urushiol에比하여作用이緩慢하다는報文¹⁴⁾을引用하여 Urushiol各成分의二重結合이生理作用에影響을賦與할것이라고示唆하였다.

上述한 바와같이 Carcinostatic action의報告와漆汁이民間에서驅虫劑로使用됨에도不拘하고 이에對한詳細한藥理學的檢討가報告된바 없으며 Dawson等이暗示한 바와같이 Urushiol의構造와Allergy反應에는Urushiol의側鎖二重結合이關與할것이라고示唆한點에共鳴하여著者はUrushiol의化學 및藥理學的研究를遂行하여茲에報告하는바이다.

著者は民間驅虫藥으로使用되는漆汁 Urushiol의構

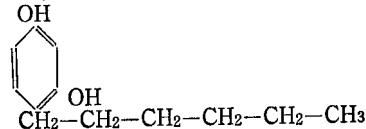
* 2)Pierre Baranger: Urushiol의 Carcinostatic action에對하여講演 1959.

Table 1. Component of Urushiol

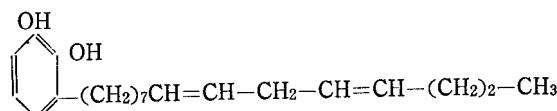


Rhus Verniciflua Urushiol	Poison IVY Urushiol
R.....(CH ₂) ₇ CH=CH-CH ₂ -CH=CH-CH=CH-CH=CH ₃ Triolefinic Component	R.....(CH ₂) ₇ CH=CH(C ₄ H ₆)CH=CH ₂ Triolefinic Component
R.....(CH ₂) ₇ CH=CH-CH ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₂ -CH ₃ Diolefinic Component	//
R.....(CH ₂) ₇ CH=CH-(CH ₂) ₅ -CH ₃ Monoolefinic Component	//
R.....(CH ₂) ₁₄ -CH ₃ Saturated Component	//

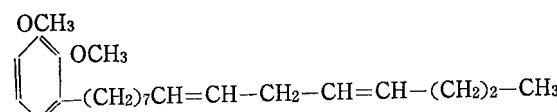
成成分들의 母核이 偶然이도 廣範하게 使用되고 있는 驅虫劑 Hexylresorcinol



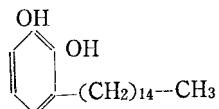
의 母核과 同族體라는 點을 考慮하여 Urushiol의 驅虫作用 및 一般藥理作用을 研究하였으며 아울러 Urushiol構成成分, 母核에 位置하는 Phenol性 水酸基와 및 그 側鎖의 二重結合數에 따르는 生理作用의 強度關係를 比較検討코자 水酸基가 遊離된 天然 Urushiol Diolefinic Component 와



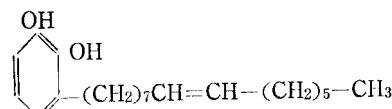
그 水酸基를 保護한 Urushiol Diolefinic Component 의 Methyl ether



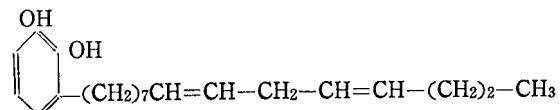
에 對한 毒性 및 組織反應出現의 強度를 比較하였으며, 饱和物質인 Hydrourushiol,



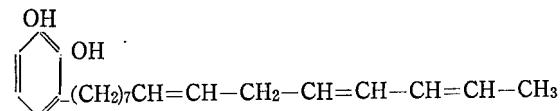
二重結合 1個인 Urushiol의 Monoolefinic Component,



二重結合 2個인 Urushiol의 Diolefinic Component 와



二重結合 3個인 Urushiol의 Triolefinic Component



에 對한 毒性 및 組織反應出現의 強度에 對한 比較를 實驗하여 얻은 結果를 報告하는 바이며 또한 本研究에 先行하는 Urushiol의 各構成成分 分離에 關하여는 Sun-thankar and Dawson²²⁾氏 等은 上記한 바와 같이 至難한 것이라고 指摘한바 있으나 著者は 韓國產 Urushiol 을 Alumina column chromatography에 依하여 容易하게 分離하고 文獻記載와 一致한 Urushiol構成成分을捕捉하는데 滿足할만한 結果를 얻었으므로 兼하여 報告하는 바이다.

化學的的研究

1. Urushiol의 減壓蒸溜⁽¹⁾

Rhus Verniciflua Stokes에서 採取한 漆汁 3.0kg 를 鐵分을 含有하지 않은 Ethyl alcohol 18.0L에 溶解시켜 不溶性物質을 濾過除去한 다음 溶媒를 蒸溜除去하여 濃稠한 黑褐色油液 2.1kg 을 取得하고 Ethyl ether 와 Petroleum ether(5:1) 混液 5.6L에 다시 溶解시켜 一夜放置하면 Wax 樣物質이 器壁에沈着하고 液은 澄明하게 된다. 이 液을 濾過한 濾液을 처음에는 常壓後에는 減壓下에 可能한限 完全히 蒸溜除去한다. 이때의 收得量은 1.7kg 이다. 蒸溜殘渣을 1回 100.0gm 씩 是아서 Wood's metal bath 上에서 CO₂-gas를 通하면서 160°~230°C에서 減壓蒸溜(Hg. 0.3~0.6mm)하고 160°C 以下の 油分은 除去하였다. 160°~190°C에서 稀黃色의

油狀液이 溶出되고 暫時 發煙하다가 $180^{\circ}\sim190^{\circ}\text{C}$ 에서 褐黃色의 油狀液이 溶出된다. 또 暫時 發煙하다가 $190^{\circ}\sim230^{\circ}\text{C}$ 에서 赤褐色의 濃稠한 液이 溶出되고 約 20%를 消失케 된다. 上記의 溶分을 全部 收集하여 實驗에 使用하였다(上記의 溶分을 Urushiol이라 稱呼).

이 Urushiol은 ferric chloride에 依하여 黑綠色을 呈하고 強 Alkaline 溶液을 加하면 上部에 赤色帶를 呈하고 漸次 混合하여 黑褐色이 되며 醋酸鉛에 依하여 淡白色의 沈澱이 析出된다.

2. Urushiol의 Fractionation

Urushiol 10.0gm을 Ethyl ether 200.0cc에 溶解시키고 840.0gm의 Activated alumina column ($3\times85\text{cm}$)에 CO_2 -gas 氣流中에서 展開시킨 다음 8.01의 Ethyl ether로서 繼續 通過시켰다. 各 fraction의 分離는 色調의 差異에 依하여 Column 下部에 2個의 管을 Siphon式으로 上下에 連結시켜 이 管中의 流出液의 色調의 變化로서 分離하여 各 fraction A.B.C.D.를 얻었다.

A. Fraction은 濃黃色이며 Fluorescence가 強하고 流出하는데 30分을 要하였으며,

B. Fraction은 黑褐色이고 Fluorescence가 弱하고 流出하는데 90分을 要하였으며,

C. Fraction은 赤褐色이며 Fluorescence가 中等度이고 流出하는데 40分을 要하였으며,

D. Fraction은 黃色이며 Fluorescence가 大端히 弱하고 流出하는데 240分을 要하였다.

上記 各 Fraction을 蒸發시키고 다시 Ethyl ether 200.0cc에 溶解시킨 後 同一한 容積의 새로운 Alumina column을 使用하고 이때의 展開劑로서는

A Fraction은 Ethyl ether: Ethyl alcohol: Chloroform.
(3:2:1)

B Fraction은 Ethyl ether: Ethylalcohol: Chloroform.
(1:4:1)

C Fraction은 Ethyl ether: Ethyl alcohol: chloroform.
(1:3:2)

D Fraction은 Chloroform으로 分離하여

A Fraction 2.0gm, B Fraction 4.5gm, C Fraction 0.7gm D Fraction 0.3gm의 殘漏物을 얻었고 D Fraction에서는 融點 $58^{\circ}\sim59^{\circ}\text{C}$ 의 無色結晶을 얻었다.

3. 二重結合測定

a) A.B.C.D. 各 Fraction의 接觸還元

Urushiol의 A.B.C.D. 各 Fraction을 각각 400.0 mg을 取하여 Chloroform 10.0cc, Ethyl alcohol 5.0cc의 混液에 溶解시켜 Willstätter 및 Waldshmidt-leitz法으로서 製造한 Palladium 黑을 각각 0.2gm씩 添加하여 室溫 24°C 에서 8時間間 腔氣法에 依する 接觸還元裝置로서 水素를 吸收시켰다. 이때 接觸還元用 容器는 二重瓶으로 하

고 冷水灌流로서 恒溫을 保持하였다. 水素化하면 A.B.C. Fraction은 理論值量의 水素量吸收하였고 D Fraction에서는 水素가 거이吸收되지 않음을 確證하였으며 各水素化合物은 鹽化第二鐵 및 Alkaline에 對한 皇色反應이 Urushiol과 同一하였다.

A Fraction (Triolefinic Urushiol)

Calcd. for $\text{F}_3 : \text{H}_2$, 3.0 Mol.
Found : H_2 , 3.15 Mol.

B Fraction (Diolefinic urushiol)

Calcd. for $\text{F}_2 : \text{H}_2$, 2.0 Mol.
Found : H_2 , 1.9 Mol.

C Fraction (Monoolefinic urushiol)

Calcd. for $\text{F}_1 : \text{H}_2$, 1.0 Mol.
Found : H_2 , 0.9 Mol.

D Fraction (Hydrourushiol)

Calcd. for $\text{F}_0 : \text{H}_2$, 0 Mol.
Found : H_2 , 0.2 Mol.

b) A.B.C.D. 各 Fraction의 沃素價測定

Hup^[26]氏 沃素價測定法에 依하여 各 Fraction 0.1gm에 Chloroform 10.0cc를 加하여 溶解시킨 後 25.0cc의 沃素溶液을 正確히 注加하고 密栓한 後 振盪混和하여 嚗所에 12時間 放置하였으며 同時に Control로 Blank test를 並行하였다.

Sample 및 control에 各各 10.0% Potassium iodide溶液 20.0cc와 蒸溜水 300.0cc를 注加하여 充分히 振盪한 다음 N/10-Sodium thiosulfate溶液으로서 滴定하였다.

(試驗 및 Blank test의 Sodium thiosulfate의 消費量의 差가 各 Sample의 沃素吸收量에 該當한다)

各 Jodate는 鹽化第二鐵, 皇色反應 역시 Urushiol과 同一하다.

A Fraction (Triolefinic urushiol)

calcd. for $\text{F}_3 : \text{I}_2$, 3.0 Mol.
Found : I_2 , 3.0 Mol.

B Fraction (Diolefinic urushiol)

calcd. for $\text{F}_2 : \text{I}_2$, 2.0 Mol.
Found : I_2 , 1.9 Mol.

C Fraction (Monoolefinic urushiol)

calcd. for $\text{F}_1 : \text{I}_2$, 1.0 Mol.
Found : I_2 , 1.1 Mol.

D Fraction (Hydrourushiol)

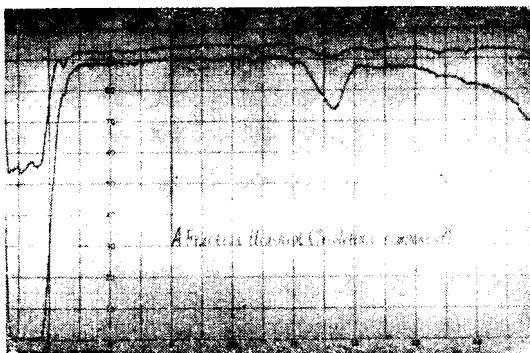
calcd. for $\text{F}_0 : \text{I}_2$, 0 Mol.
Found : I_2 , 0.1 Mol.

c) Ultraviolet 및 Infrared spectrum에 關한 所見

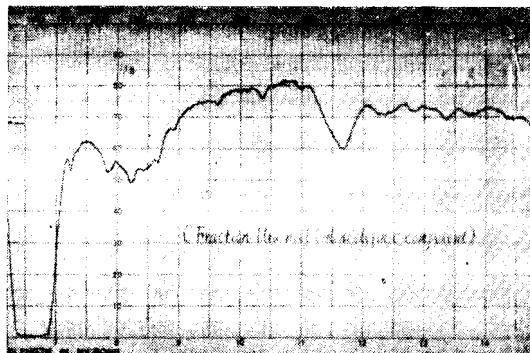
Urushiol triolefin은 2.270A° 에서 強한 吸收가 있고 "Poison ivy"는 이 波長에서 吸收가 없다고 報告^[27]하였으나, 著者は A Fraction (triolefinic comp.)의 無水 Alcohol溶液($3\times10^{-4}\text{M}$)에서 3.250A° 附近에서 吸收를 發見하였으며 A Fraction과 同一한 方法으로서 B.C.D各 Fraction을 調査한 結果 B Fraction(Diolefinic comp.)

는 $2,500\text{A}^\circ$ 에서, C Fraction(Monoolefinic comp.)은 $2,500\text{A}^\circ$ 에서 D Fraction(Saturated comp.)은 $2,800\text{A}^\circ$ 에서 각각若干의 吸收를 發見하였다.

赤外部에 關하여서는 다음과 같은 結果를 얻었다. 即 Carbon disulfide 를 溶媒로 使用한 波長 10.4μ 에서 A. B.C.D.의 各 Fraction 들은若干의 吸收가 發見되었으나 이것은 少量의 Transform²⁸⁾이 Cis-form 中에 混在되어 있는 것으로 思料되며 A fraction 은 B.C.D 各 Sample 과同一한 吸收를 發見하였고 그 外에서는 別다른 吸收를 發見치 못하였고 B Fraction 은 9.5μ 에서, C Fraction 은 8.2μ 에서 D Fraction 은 7.8μ 에서 각각若干의 吸收를 發見하였다.



Infrared Spectrum for the A fraction's * Control(CS₂)

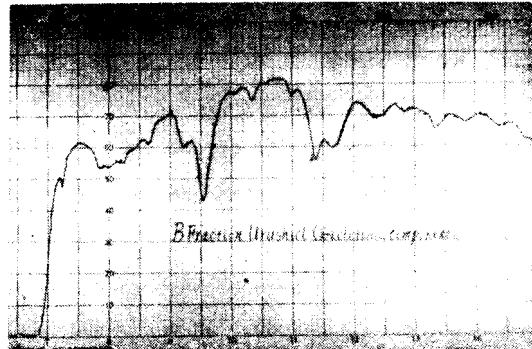


Infrared Spectrum for the C fraction's

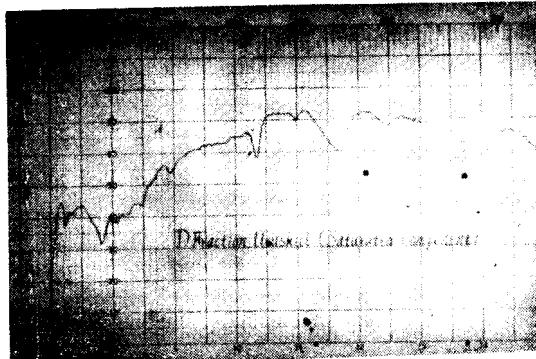
서 分離한 4成分과 B Fraction의 Methyl ether 를 각各 使用하였으며 이를 同量의 Tween 80과 混合하여 各種榮養液에 稀釋하여 使用하였다.

1) 腸管 및 子宮에 對한 作用은 剔出家兔腸管 및 子宮을 Magnus法에 依하여 $38^\circ\sim39^\circ\text{C}$ 로 保溫한 50cc Tyrode 液中에 小腸 및 子宮切片을 懸垂하여 空氣를 通하면서 그 運動을 Kymographion 煙紙上에 描記하여 腸管運動, 子宮運動 및 其緊張度가 一定하였을 때 實驗하였다.

2) 心臟에 對한 作用은 剔出蛙心臟의 運動을 Straub氏法 및 Engelmann氏法에 依하여 그 運動을 Kymographion의 煙紙上에 描記하였다.



Infrared Spectrum for the B fraction's



Infrared Spectrum for the D fraction's

Fig. 1

4. B Fraction의 Methylation

Urushiol의 B Fraction 2.0gm 를 無水 ether에 溶解시키고 ferric chloride의 显色反應이 나타나지 않을 때 까지 Diazomethane²⁹⁾을 作用시킨 다음 反應溶液을 水洗하고 Anhydrous sodium sulfate로서 脱水시킨 다음 ether를 蒸發시켜 2.2gm 의 Methyl ether를 얻었다.

藥理學的研究

A. 實驗資料 및 實驗方法

著者가 韓國產 Urushiol (*Rhus Verniciflua Stokes*)에

3) 蚯蚓神經筋에 對한 作用

Trendelenburg 氏法으로蚯蚓(赤色 蛭形虫 Allolopchora foetida Savigny)의 neuro-muscular preparation 을 만들어 室溫에서 Ringer液(冷血動物用)을 注加한 Magnus 裝置에 懸垂하여 空氣를 通하면서 그 運動을 kymographion의 煙紙上에 描記하여 運動이 規則적으로 된 다음 實驗하였다.

4) 豚蛔虫에 對한 實驗

吳³⁰⁾, 穂坦深山³¹⁾氏等의 方法에 따라 屠殺場에서 豚蛔虫(*Ascaris suilla*)를 採集하여 $37^\circ\sim38^\circ\text{C}$ 로 調節한

孵卵器內에서 Bunge 氏液中에서 그 運動狀態 및 致死까지의 時間을 觀察하였다.

5) 毒力試驗에는 上記 各 試料를 1週日以上 同一條件下에 飼育한 Mouse(體重 15~20gm)를 實驗에 使用하였으며 藥物의 投與는 腹腔內에 上記各試料를 注射하고 48時間內의 致死數를 Finneg 의 圖解法³³⁾에 依하여 算出하였다.

6) 血壓 및 呼吸에 對한 作用은 體重 2.0kg 內外의 家兔을 Urethane 麻醉下에 水銀 Manometer 를 使用하여 頸動脈의 血壓를 測定하고 氣管에 插入한 Cannula를 Tambour 에 連結하여 血壓曲線과 同時に 呼吸曲線을 Kymographion 的 煤煙紙上에 描記하였다.

7) Patch Test

前胸部皮膚를 detergent 로 清潔히 洗滌한 다음 Urushiol 的 各 濃度를 塗布하여 그 局所에 發赤腫脹水庖形成이 出現된 것을 陽性反應으로 認定하고 對照로서 紛創膏만을 貼付한것과 比較觀察하였다.

8) Urushiol 反復注射實驗

實驗動物로서는 體重 2.5kg 內外의 健康雄性 家兔를 使用하고 Urushiol(extract) 0.1% 溶液 1.0cc 式 5回 隔日腹腔內에 注射하고 最終注射日로부터 2週日後 同溶液 0.1cc 를 家兔 耳皮下에 注射한 後 6時間, 12時間, 24時間, 48時間, 72시간, 5日, 7日, 14日에 注射部位를 切除後 10.0% formalin 溶液에 固定하고 이들의 Paraffin 切片을 Haematoxylin-eosin 으로 染色하여 病理組織學的 檢索에 使用하였다.

9) 毛細血管透過性에 對한 作用

Rat, Rabbit, 成鷄等의 腹部皮膚에 Miles and Miles³⁴⁾ 方法에 依據하여 行하였다.

即 體重 150g 內外인 Albino rat 를 使用하고 腹部皮膚毛를 面刀로 完全히 除去한 後 40.0mg/kg 의 Trypan blue 를 靜脈內注射하고 各 濃度의 被檢藥物 0.05cc 를 皮內에 注射한 後 各 時間別로 該當部位皮膚의 青斑의 直徑을 Sparrow and Wilhelm³⁵⁾氏 法에 依하여 計測하였다.

Rabbit 는 2.5kg 內外 Trypan blue 는 4.0mg/kg 成鷄는 1.0kg 內外 Trypan blue 는 6.0mg/kg 를 靜脈內에 注射하고 上記와 같은 方法으로 實驗하였다.

10) Rat 的 下肢灌流

體重 200~250gm 的 雌性 Rat 를 Pentothal Sodium (40.0 mg/kg) 腹腔內注射로 麻醉後 開腹하여 消化管, 子宮, 及 卵巢를 結紮한 後 除去하고 Feldberg & Mongar³⁶⁾氏 法에 依하여 37°C. 的 Locke 液으로 灌流하였다.

被檢藥物의 投與는 動脈 Cannula 를 通하여 注射하였다. 灌流液의 採取는 Cannula 插入後 血液을 充分히 流出시킨 다음 每 20分 間隔으로 分割採取하였다.

Histamine 의 生物學的 檢定

上記灌流液을 Atropine 과 Bol-148(2-Brom-D-Lysergic acid Diethyl amide)로서 前處置한 Guinea pig ileum 切片을 使用하여 32°C 的 Locke 液 中에서 標準 Histamine 의 作用과 比較測定하였다.

11) 5-Hydroxytryptamine(5-HT)의 生物學的 檢定

體重 150~200gm 的 Rat 에 10.0mg의 被檢藥物을 注射後 約 1時間後에 Heparin 을 加한 血液 2.0ml 를 採取 2,000 r.p.m. 으로 遠沈하여 얻은 Plasma 1.0ml에 Acetone 4.0cc 를 加하여 4°C 에 1晝夜 放置한 다음 遠沈하여 上澄液을 取하고 殘渣를 다시 2.0ml의 Acetone 으로 洗滌遠沈, 傾斜하여 合한 全液을 減壓下에서 溶媒를 完全 除去한 다음 人工海水를 加하여 金, 黃氏法³⁷⁾에 依하여 20°C 에서 Merlrix lusoria 的 心臟³⁷⁾으로 檢定하였다.

12) 家兔에 對한 尿排泄作用

體重 2.0kg 內外의 家兔을 使用하였으며 動物體內水分을 一定히 하기 為하여 實驗 3時間前에 家兔體重 20.0 ml/kg 的 常水를 投與하였다.

尿는 勝胱內에 插入한 固定留置 Catheter 로서 持續的으로 採取하고 每 30分의 尿量을 計測하였다.

實驗에 供給한 試藥

- Serotonin creatinine sulfate (5-hydroxytryptamine 以下 5-HT 라고 稱함)
- 2-Brom-D-Lysergic acid Diethylamide(以下 BOL-148 이라 稱함)
- Histamine diphosphate
- Benadryl
- Atropine sulfate

B. 實驗成績

1) 家兔剔出腸管 및 剔出子宮에 對한 作用

a) 剔出腸管은 Urushiol (extract)의 0.001% 溶液에서는 別變化 없고 0.002% 溶液에서는 緊張은 若干 減次的으로 下降하고 運動이 減弱된다. 0.01% 溶液에서는 顯著한 運動의 抑制 및 急激한 緊張의 下降을 招來한다.

이때 Pilocarpine 이나 Barium chloride 等을 作用하여도 若干의 緊張이 上昇되나 運動은 即時 또는 減次停止된다.

그러나 Tyrode 氏液으로 代置하면 運動과 緊張이 減次로恢復된다. 따라서 그 作用이 腸管筋肉自體에 作用하는 것으로 思惟된다.

이때 Tween 80만으로서 對照實驗하였으나 別變化가 없었다.

Urushiol 的 各 Fraction A,B,C,D 에 對하여 上記와 同一한 方法으로 實驗하여 上記와 類似한 作用을 보았고 各 Fraction 間의 差異도 없었다. 또 같은 B fraction 과 B fraction의 Methyl ether 를 比較 觀察하였으나

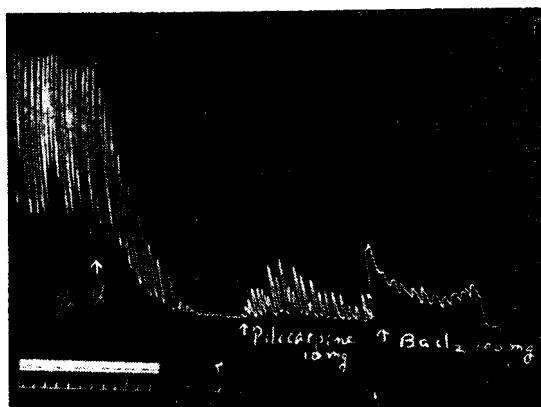


Fig. 2. 0.01% Urushiol의 家兎腸管에 對한 作用

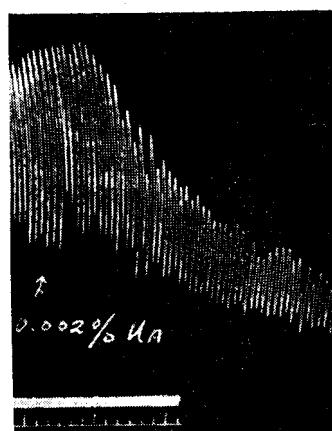
別差는 없었다.

b) 剔出子宮은 Urushiol의 各 Fraction 및 B Fraction의 Methyl ether에 있어서 0.01%~0.02%에서는 緊張度에는 別變化를 보지 못하나 收縮運動이 漸次 減弱된다. 그러나 Tyrode 氏液으로 代置하면 收縮運動이 漸次로 恢復된다. 이때 Tween 80 만으로서 對照實驗하였으나 別變化가 없었다.

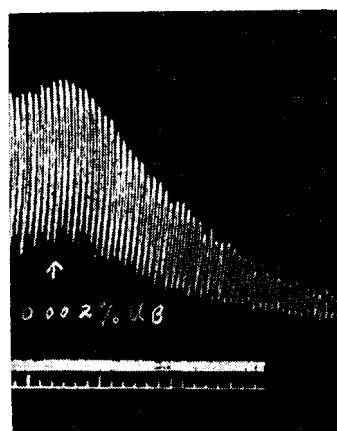
2) 蛙剔出心臟에 對한 作用

剔出心臟은 Straub 氏法에 依하여 0.05%에서 若干의 振幅이 減少되나 Ringer 液으로 交換하면 恢復된다. (이 以上的 濃度에서는 Tween 80의 影響을 받게됨으로 實驗이 困難하다.)

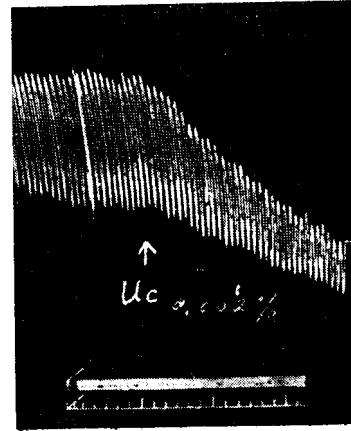
Engelmann 氏法에 依하면 蛙에 1.000mg/kg까지 注射하여 2時間 以上에 걸쳐 觀察하였으나 特記할 變化를



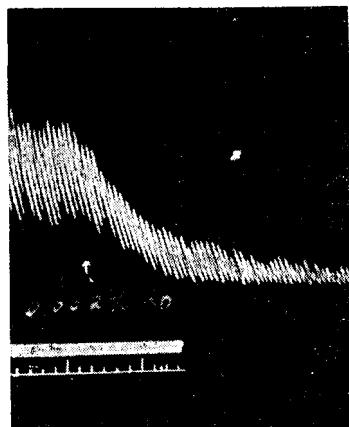
U.A.



U.B.



U.C.



U.D.

U.A. Urushiol A fraction

U.B. Urushiol B fraction

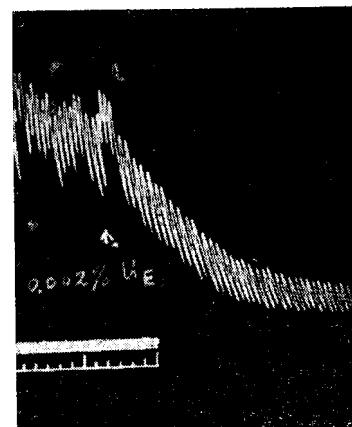
U.C. Urushiol C fraction

U.D. Urushiol D fraction

U.E. Urushiol E fraction

의 Methyl ether

指 時.....6抄



U.E.

Fig. 3

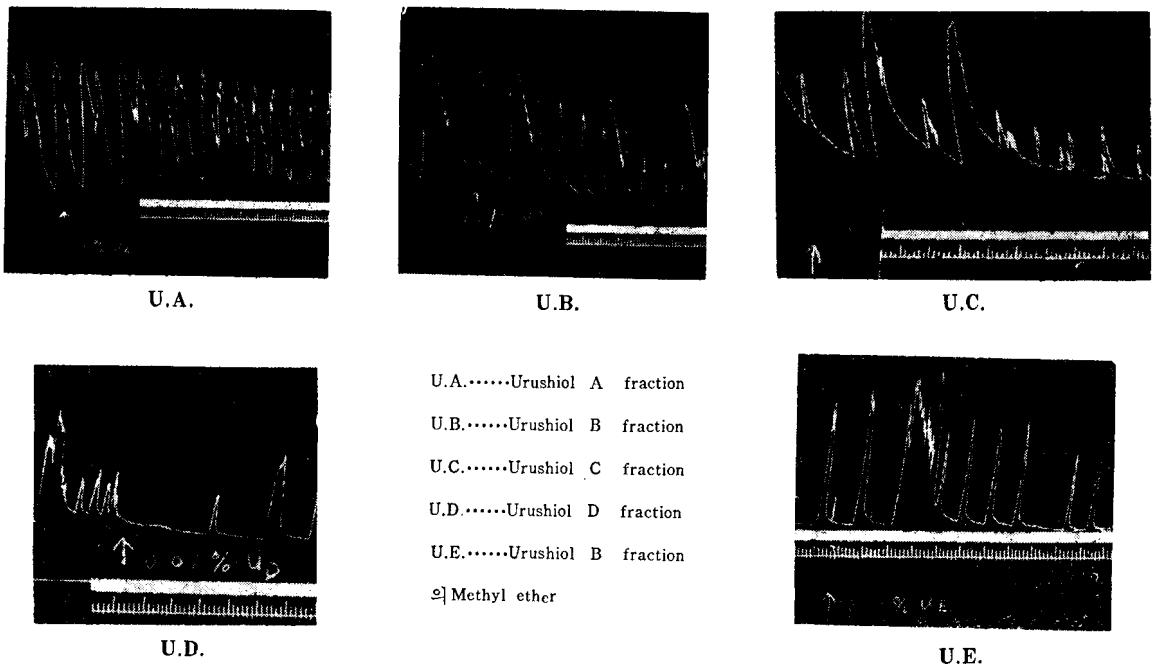


Fig. 4. 0.01%-Urushiol의 A.B.C.D fraction 및 fraction of Methyl ether의 家兔別出子宮에 對한 作用

觀察할 수 없었다.

3) 蚊蠅神經筋에 對한 作用

蚊蠅神經筋은 0.02%~0.05% 溶液에서 처음에는 緊張이 上昇하고 振幅이 增大하나 漸次 振幅이 減少되어 緊張도 下降한다. 0.1~0.2% 溶液에서 처음에는 緊張이 上昇하나 漸次 下降하며 振幅도 減少되고 運動停止를 招來한다. 이때 Tween 80만으로서 對照實驗하였으나 아무 變化가 없다.

4) 豬蛔虫에 對한 實驗

成熟한 豬蛔虫을 1群 6匹로 하여 Urushiol과 Hexylresorcinol에 對한 運動狀況 및 死亡까지의 時間을 比較觀察하였다. Urushiol이나 Hexylresorcinol 溶液內에 投入後 곧 活潑한 運動을 하였고 時間經過에 따라 漸次 運動이 微弱하여 죽었으나 Hexylresorcinol의 作用은 顯

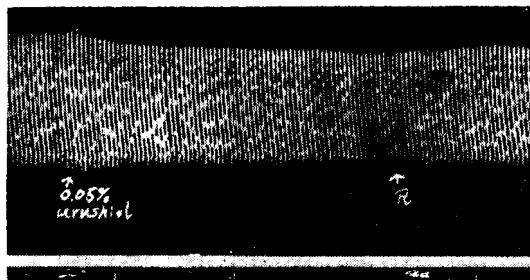


Fig. 5. 0.05% Urushiol의 蛙別出心臟에 對한 作用

指時 6抄
R.....Ringer Solution

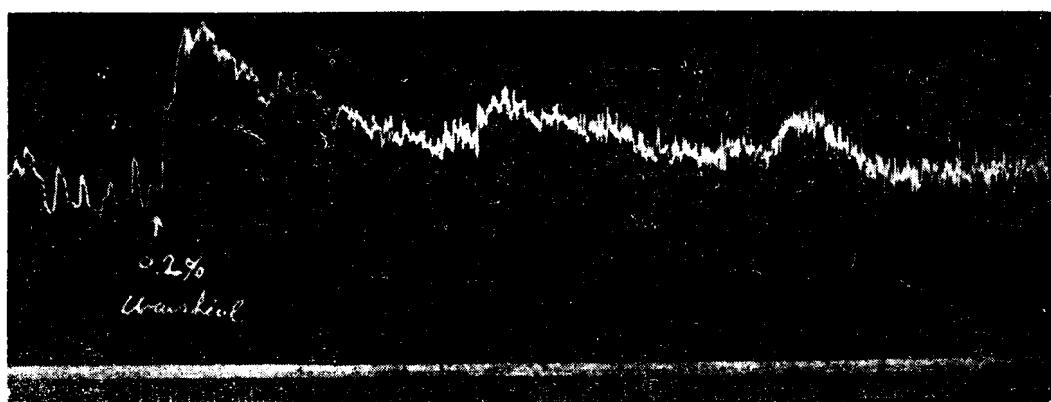


Fig. 6. 0.2% Urushiol의 蚊蠅神經筋에 對한 作用, 指時 6抄

Table 2. The Results of Anthelmintic Effect on Ascaris Suilla

Duration	Conc. Sample	2×10^2		1×10^3		1×10^4		1×10^5		Control
		U	H	U	H	U	H	U	H	
Befor aplct.		O	O	O	O	O	O	O	O	
After aplct.		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	O
6 hour		+	D	+	D	+	-	+	+	O
12 hour		D		-		+	D	+	-	O
24 hour				D		-		-	D	O
48 hour						D		-		O
72 hour								D		O
96 hour										O

U.....Urushiol extract H.....Hexylresorcinol

O.....Movement before drug action.

+.....Movement increased.

++.....Violent movement.

+++-.....More violent movement

-.....Movement diminished,

D.....Death.

著しく 強力하였다. 致死에 所要되는 時間은

Urushiol 에서는 200倍液에서 12시간,

1,000倍液에서 24시간,

10,000倍液에서 48시간,

100,000倍液에서 72시간이였으며

Hexylresorcinol 에 있어서는 10,000倍液에서 12시간
100,000倍液에서 24시간에 死亡하고 對照群으로 Bunge
solution 에 Tween 80을 混合한 液에 넣은 蠕虫은 4日
以上 生存함을 觀察하였다.

5) 毒力試驗

Urushiol 各 Fraction 및 B Fraction 의 Methyl ether
의 Mouse 에 對한 LD₅₀은 第 3 表와 같다.Table 3. LD₅₀ of the Fraction of Urushiol
in Mouse

Fraction	LD ₅₀
mg/kg	
A	500±59.7
B	371±36.8
C	242±26.0
D	234.5±23.2
Methyl ether of B Fraction	395.1±39.0

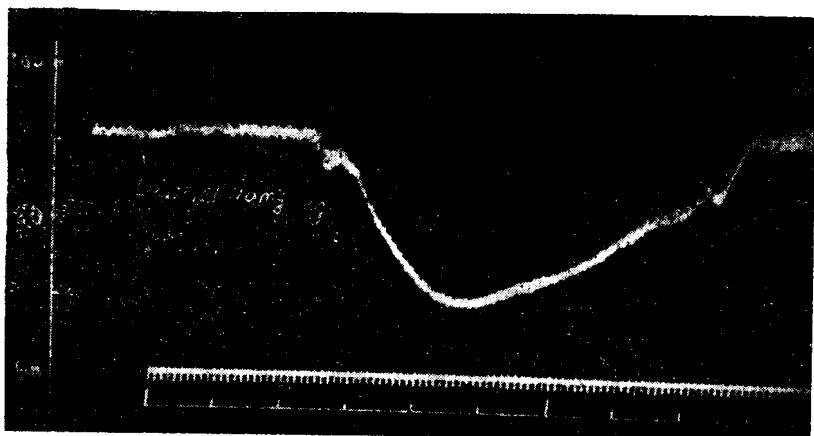
LD₅₀ in mg/Kg ± Limits of error (P. 0.005)各 Fraction 에 對하여 Mouse 100~110匹을 使用하
고 이를 다시 10群으로 각각 나누어 0.0%의 死亡率을
나타내는 最大量으로부터 100%의 死亡率을 나타내는
最少量에 이르는 10階段의 用량을 投與하고 死亡率은
Finneg 圖解法에 依하여 LD₅₀ 및 標準誤差를 算出하였다.

6) 家兔의 血壓 및 呼吸에 對한 作用

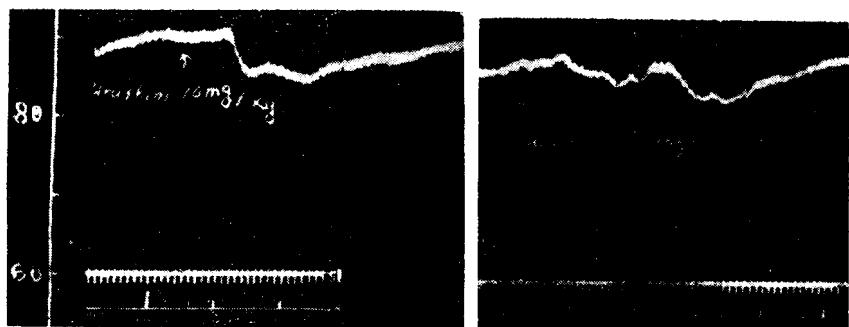
Urushiol (extract)의 家兔血壓에 對한 影響은 第 7 圖
에서 보는바와 같다. 10.0mg/kg 를 靜脈內에 注射하면注射後 40~50秒後에 急激한 血壓下降이 나타나며 同時に
呼吸促進이 온다. 血壓은 急速히 最低値에 達한 後
漸次 正常値로 復歸되고 呼吸도 이에 따라 投與前値로
恢復한다.이 血壓下降度는 動物個體에 따라 多少의 差異는 있
으나 大體도 用量에 比例한다. 이 血壓下降은 注射後 一定한 時間이 經過한 後에 나타날뿐만 아니라 初回 血壓
下降後에는 同量의 Urushiol 을 數次 反復注射함으로서
血壓下降度가 漸次 減弱되며 終局에는 血壓에 顯著한
變化가 나타나지 않았다. 이때 Acetylcholine 을 注射
하면 正常과 同一한 程度의 血壓의 下降을 볼 수가 있다.
即 Tachyphylaxis 가 나타난 것을 알 수 있다.Sample에 含有한 同容量의 Tween 80의 靜脈注射
로서는 血壓에는 아무 變化가 없었다.Urushiol의 各 Fraction A,B,C,D의 家兔血壓에 對
한 影響은 第 8 圖에서 보는바와 같이 各 Fraction의 血
壓下降度는 그 用量에 比例하여 同一用量에 있어서는
Urushiol의 A-Fraction 이 가장 顯著하고 B-Fraction C-
Fraction 順으로 漸次 減弱되며 飽和物質인 D-Fraction
은 가장 微弱하다. 또 같은 B-Fraction 의 Methyl ether
는 B-Fraction에 比하여 血壓下降度가 減弱됨을 觀察
하였다.

7) 漆汁의 Patch Test

漆汁이 往往 接觸性 皮膚炎을 일으키는 것은 周知의
事實이나 人體에 對한 過敏性 發生頻度는 繼密히 檢討된
바 없으므로 著者は 韓國學生(21歲~24歲) 780名에 對
한 Patch test 를 行하여 다음의 成績을 얻었다.生漆汁 및 蒸溜한 Urushiol의 陽性率은 各各 7.0%로
서 別差가 없고 Fractination 한 Urushiol 에서는 各
Fraction의 總陽性率은 9.0%로서 若干 高은 傾向이 있
으나 個體의 差로 因한 것인지 斷定하기 困難하다.



Urushiol 10mg/kg에 對한 家兔血壓의 變化(靜注) 指時 6秒



Urushiol 10mg/kg 을 數次反復靜脈注射時 나타나는 家兔血壓의 變化 指時 6秒

Fig. 7

Table 4. The Results of Patch Test

Material	Exp. No.	Amount Pasted	Positive Cases No.	%
Crude Urushiol	Person	mg/person 0.3		
	200		14	7.0
Urushiol Purified	200	0.3	14	7.0
Fraction A	100	0.75	AB.....2 ABCD....4	9.0
Fraction B			AC.....2	
Fraction C			C.....1	
Fraction D				
Fraction A	100	0.5	A...2 C...1	9.0
Fraction B			ABCD....3	
Fraction C			ABC....2	
Fraction D			AB.....1	
Fraction A	80	0.05	A.....2	7.5
Fraction B			B.....2	
Fraction C			C.....1	
Fraction D				
Fraction B	100	0.075	8	8.0
	120	0.05	11	9.2
	80	0.025	1	1.3
Methyl ether of Fraction B.	100	0.075	1	1.0
	120	0.05	1	0.8
	80	0.025	0	0.

이 方法으로서는 各 Fraction 間의 強度를 比較하기는 困難하였다.

Urushiol의 B-Fraction과 B-Fraction의 Methyl ether에 있어서는 前者가 塗布量 0.05~0.075mg에서 陽性率이 8.0~9.0%이며 後者は 0.8~1.0%임으로 같은 B-Fraction에 있어서는 그 Methyl ether의 陽性率이 顯著하게 減少됨을 알수있다. 陽性率이 出現하는 大部分은 反應이 나타날때까지 24~72時間을 要하고 炎症의 直徑이 0.3~0.4cm의 腫脹發赤과 多數의 粟粒大의 水泡을 形成하였고 이들 症狀은 約 72時間持續하다가 瘢痕 혹은 色素沈着없이 消失되었다. 그러나 陽性反應者中極少數에 있어서는 前記症狀이 頑強히持續하고 直徑 4.0~5.0cm 皮膚炎巢가 發生하였으나 이들도 Antihistamine製劑 或은 Cortison製劑投與로서 1週日을 前後하여 治療됨을 보았다. 特히 Cortison製劑의 効力이 良好한 것으로 認定된다.

8) Urushiol 反復注射實驗成績

家兔體重 kg當 Urushiol 0.1% 溶液을 1.0cc 씩 隔日

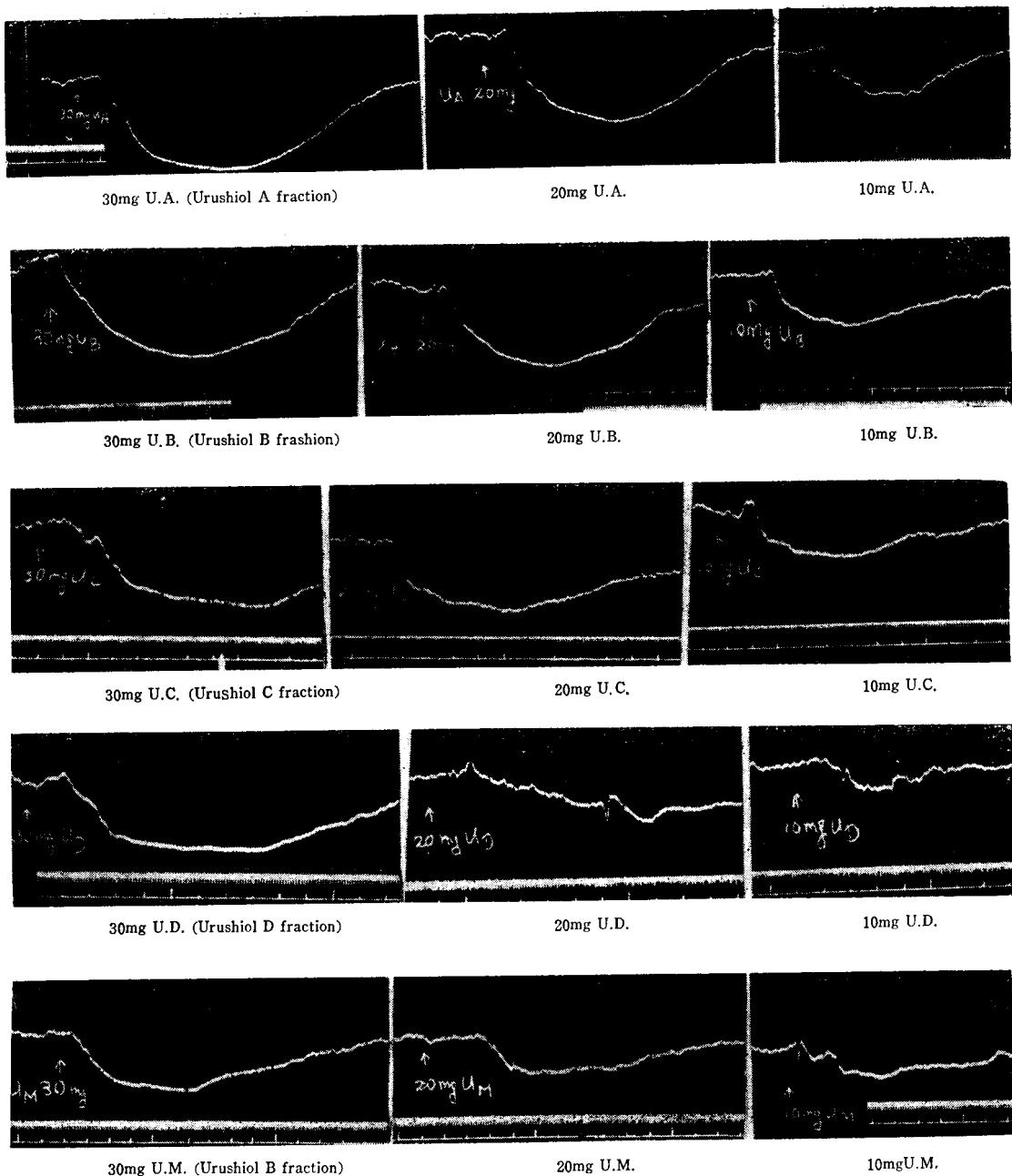


Fig. 8. 家兎血壓에 對한 作用

5回 腹腔內에 注射하고 最終注射後 2週日에 同溶液 0.1cc 를 家兎耳殼皮下에 注射하고 間歇의으로 注射部量 切除한 組織의 病理學의 檢索結果는 다음과 같다(附圖參照). 實驗群에 있어서는 6時間後에 皮下組織은 輕度의 浮腫, 多數의 多形核白血球浸潤(主로 中性球 및 假性好酸球) 血管充盈像을 呈示하고 12時間後에는 그 程度에 있어서 一層 더 甚하며 24時間乃至 48時間後에는 前記 所見이 最高度에 達하나 血栓形成, 血管壁 및 結締織의 Fibrinoid

變性, 壞死等의 變化를 認定할 수 없다. 72時間乃至 5日後에는 浮腫, 充血은 消退되며 多形核白血球는 消滅되고 小數의 單核球를 散見할뿐 7日乃至 14日後에는 前記諸變化는 消滅되고 結締織增殖도 없고 거의 正常으로 復歸한다. 對照群에 있어서는 前記實驗群에 있어서와 거의 怡似한 變化가 起起되나 그 程度에 있어서 多少 輕微한 感을 주며 注射後 72時間乃至 5日後에 正常으로 復歸한다. 即 Urushiol 反復注射群에서 起起되는

Table 5 Comparison of the size of the Edematous Area of the skin induced by injection of Urushiol Fractions in Rats and Rabbits at 29°C.

Species	Fraction					Control
	A	B	C	D	Methyl ether of B.	
Rat	Diameter cm. 1.10±0.028	Diameter cm. 0.91±0.026	Diameter cm. 0.82±0.013	Diameter cm. 0.80±0.001	Diameter cm. 0.85±0.919	Diameter cm. —
Rabbit	0.99±0.017	0.86±0.014	0.72±0.03	0.6±0.043	0.8±0.013	—

Rat.....For each case 20 animals were used.

Rabbit..... For each case 12 animals were used.

諸變化는 單一注射群에서 起起되는 變化와 그質에 있어서 同一하며 Allergy 性 炎症의 特色을 具備하고 있지 않다.

9) 各 Fraction 의 毛細血管透過性에 對한 影響

Rat 및 家兔에 對한 腹部皮膚의 Edematous Area의 比較는 第5表와 같다.

Urushiol의 各 Fraction을 注射한지 90分後 測定하였으며 Rat는 各群에 있어서 20匹식 使用하고 家兔는 各群에 있어서 12匹을 使用하였다. Urushiol의 各 Fraction 0.1% 溶液 0.05cc를 注射하여 Trypan blue의 血管外遊出로 因한 青斑의 直徑을 測定하였다. 이때 對照群으로서는 Tween 80만으로서 實驗하였으나 反應은 거이 隱性이고 萬一 出現한 擾遇에도 30分內에 消失한다.

以上의 結果로 보면 Urushiol의 A Fraction이 가장 크고 Fraction B,C,D의 順으로 減少되는 傾向이 보였고 B Fraction과 C Fraction의 methyl ether에 있어서는 後者가 若干 減少된 傾向이 있었다.

Urushiol各 Fraction의 BOL-148 및 Benadryl로 前

處置한 Rat에 對한 皮膚反應出現率은 다음 第6表와 같다.

各 Fraction은 1群 6匹로서 6回 實驗한 平均出現率이며 각各 30分, 60分, 90分에 互하여 觀察하였다. 前處置하지 않은 對照群에서는 12時間以上 持續한다.

Urushiol의 各 Fraction의 皮膚反應出現率은 BOL-148前處置群이 Benadryl前處置群에 比하여 減少된 傾向이 있다. 또 Urushiol의 各 Fraction에서는 BOL-148 및 Benadryl의 前處置에 對하여 A Fraction의 皮膚反應出現率이 가장 높고 Fraction B,C,D의 順으로 減少

Table 7 Comparison of E.B.D. of Urushiol Fractions in Chiken at 29°C.

Dosage mg.	Fraction				
	A	B	C	D	Methyl ether of B
0.2	O	X	X	X	X
1.0	O	O	X	X	X
4.0	O	O	O	O	O

O...Positive, X...Negative, For each case 8 animals were used

Table 6 The Influence of BOL-148 and Benadryl on the intensity of Urushiol induced edema in Rats. at 29°C.

Pretreated with	Duration	Fraction				
		A %	B %	C %	D %	Methyl ether of B %
BOL-148 (4.0mg/Kg)	min					
	30	49.98±4.31	30.51±2.72	19.38±2.78	13.8±1.14	19.38±2.78
	60	49.98±4.31	30.51±2.72	19.38±2.78	13.8±1.14	19.38±2.78
Benadryl (10.0mg/Kg)	90	41.65±3.73	30.51±2.72	2.76±2.77	0	55.53±3.50
	30	100	80.51±2.78	52.76±2.78	55.53±3.50	55.53±3.50
	60	80.51±2.78	80.51±2.78	52.76±2.78	55.53±3.50	55.53±3.50
BOL-148 & Benadryl (4.0mg/Kg) (10.0mg/Kg)	90	44.43±3.25	38.86±4.31	33.3±0.43	38.86±4.31	36.08±2.78
	30	41.65±4.57	36.08±5.13	16.6±3.05	13.8±1.14	22.16±4.31
	60	21.16±4.31	19.38±2.78	16.6±3.05	13.8±1.14	22.16±4.31
	90	0	0	0	0	0

For each case 36 Animals were used.

되며 B Fraction 의 Methyl ether 에 대하여 B-Fraction 은反應出現率이 크다.

10) 鶴의 Effective Blueing Doses (E,B,D.)

鶴 24頭에 對하여 Miles & Wilhelm³⁸⁾氏 法에 依한 Effective Blueing Doses 를 18時間 以上 繼續 觀察하여 計測하였다.

Urushiol의 各 Fraction 의 E.B.D는 A Fraction 이 0.2mg, B Fraction 이 1.0mg C.D Fraction 이 4.0mg B Fraction 의 Methyl ether 가 4.0mg 이다. 即 Urushiol 의 A Fraction 이 毛細血管透過性이 가장 強하고 B.C.D Fraction 順으로 減弱되며 B Fraction 의 Methyl ether 가 B Fraction 보다 弱하다. Tween 80만으로서 對照實驗을 하였으나 反應은 陰性이었다.

11) Rat 的 下肢灌流

Urushiol 各 Fraction 2.5mg 씩을 動脈 Cannula 를 通하여 注射後 80분에 互하여 每 20分씩 各灌流液을 採取하여 Histamine 的 生物學的 檢定을 하였다.

(第8表 第9圖 參照)

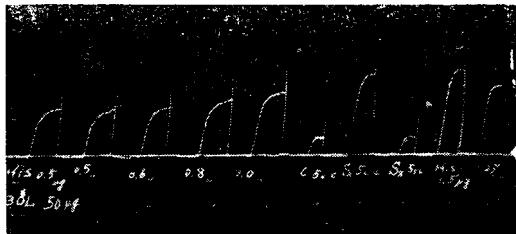


Fig. 9. Guinea pig ileum 切片을 適用한 Histamine 測定

Tween 80만으로서의 對照實驗灌流液에서는 Histamine 을 證明치 못하였다.

以上의 結果를 보면 Urushiol의 A Fraction 이 1.38 r/ml 로서 Histamine 的 遊離가 가장 크고 Fraction B. C.D順으로 減少되는 傾向이 있고 B Fraction과 B Fraction 의 Methyl ether에 있어서는 後者가若干 減少된 傾向이 있다.

12) Rat Plasma 中의 5-HT 含量을 Meretrix lusoria 的 心臟에 適用하여 標準 5-HT 作用과 比較測定하였다. (第9表 第10圖 參照)

對照群은 Tween 80만을 注射한 것이다.

以上의 結果로 보면 Urushiol의 A Fraction 이 0.23 r/ml 로서 5-HT 的 Plasma level 이 가장 적고 Fraction B.C.D順으로 增加하는 傾向이 있고 B Fraction과 B Fraction 의 Methyl ether에 있어서는若干 增加된 傾向이 있다.

13) 尿排泄에 對한 影響

Urushiol의 各 Fraction A,B,C,D를 家兔에 對하여 14.0mg/kg, 7.0mg/kg, 3.5mg/kg, 1.4mg/kg, 0.7mg/kg 을 각각 耳靜脈에 注射하여 顯著한 抗利尿作用을 觀察하였다.

每 30 分의 尿量을 6時間 測定한 平均量과 對照群의 尿量(30分鐘의 量)과의 百分率 및 投與藥物의 用量과의 關係는 第 11 圖와 같다. 即 A-Fraction 14.0mg/kg 注射에서는 尿排出率이 50%로 減少되고 B-Fraction에서는 60%. C-Fraction에서는 65%. D-Fraction에서는 72%

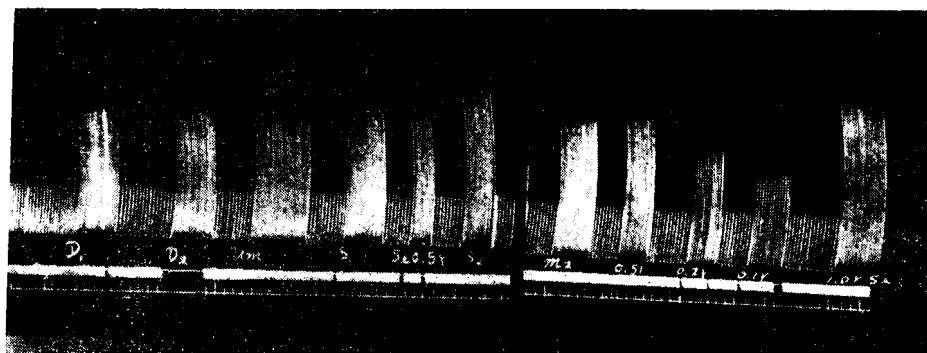


Fig. 10. Meretrix 心臟을 適用한 Plasma 中의 5-HT 測定 指數 6秒

Table 8. Comparison of the Histamine Releasing Activity of 25 mg of Urushiol Fraction During Perfusion of The Rat Hind Quarters

Control	Fraction				
	A	B	C	D	methyl ether of B
r/ml 0	r/ml 1.38±0.532	r/ml 0.49±0.108	r/ml 0.41±0.03	r/ml 0.30±0.152	r/ml 0.43±0.225

The Values were obtained from 6 cases. (P 0.05)

Table 9. Comparison of 5-HT content in plasma following injection of Urushiol fraction(2.5mg each)

Control	Fraction				
	A	B	C	D	Methyl ether of B
r/ml	r/ml	r/ml	r/ml	r/ml	r/ml
0.6±0.27	0.23±0.108	0.37±0.136	0.38±0.026	0.43±0.103	0.43±0.081

The values were obtained from 6 cases. (P 0.005)

로 각각 減少되며 B-Fraction의 Methyl ether는 63%로 減少됨을 보았다. 即 尿排泄率에 있어 Urushiol의 A-Fraction이 가장 低下하고 다음은 Fraction B.C.D의順이다. 또 B Fraction과 B Fraction의 Methyl ether間에는 別差를 認定치 못하였다.

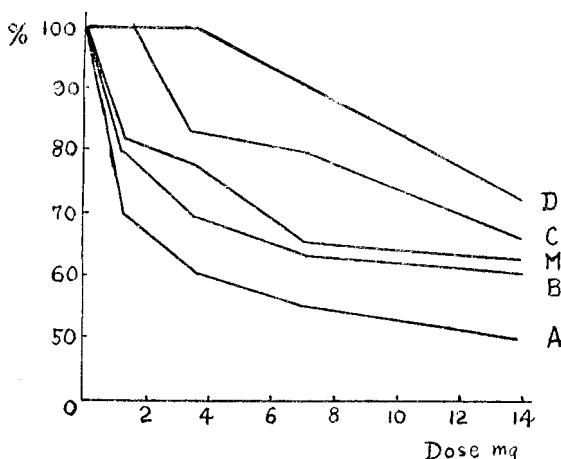


Fig. 11. Urine Decreased

總括 및 考察

韓國產 Rhus Vernicifla Stokes의 切傷部에서 滲出하는 樹液을 alcohol 및 ether로서 Extract를 만든 다음 이를 fractional distillation으로서 얻은 Urushiol을 混合溶媒(Ethyl ether, Ethyl alcohol, chloroform)을 使用하여 Alumina column chromatography에 依하여

二重結合 3個인 Urushiol의 Triolefinic Component(A fraction)

二重結合 2個인 Urushiol의 Diolefinic Component(B fraction)

二重結合 1個인 Urushiol의 monoolefinic Component(C fraction) 및 Saturated Component인 Hydrourushiol(D fraction)을 각각 分離하여 이를 接觸還元 및 沃素價測定으로 確認하고 化學構造와 生理作用의 聯關係 및 遊離水酸基와 保護水酸基의 差異를 檢討코자 하여 B fraction과 B fraction의 Methyl ether와의 聯關係도 兼하여 檢討하였다.

Urushiol(Extract)의 藥理作用을 總括하면 家兔의 腸管, 子宮等에 對하여 麻痺的으로 作用하며 蛙剔出心臟

에 對하여는 麻痺作用이 있으나 Engelmann法에 依한 生體內의 蛙心臟에 對하여서는 1.000mg/kg에서도 特記할 變化를 나타내지 않으며 이 麻痺作用은 直接筋肉 自體에 作用하는 것으로 思慮된다.

Urushiol의 驅虫作用에 對하여서는 그 母核이 驅虫劑인 Hexylresorcinol의 母核과 同族體라는 點이 興味 있는 點이다.

即 Hexylresorcinol의 驅虫作用에 對하여는 Lamson, Brown, Ward³⁹等의 人體蛔虫驅除에 關한 臨床報告가 있으며 Leonard⁴⁰氏에 依하면 Alkylresorcinol의 驅虫作用은 Amylresorcinol에서 그 有効性이 나타나기 始作하고 Hexylresorcinol에서 最高度에 達하고 4-n-Dodecyl Resorcinol에 이르면 完全히 그 作用이 消失된다고 하였다.

一方 民間에서 驅虫劑로 使用되는 Urushiol도 같은 Dioxyphenol 化合物 即 3-Pentadecenyl-Catechol로서 in Vitro에서 蛔虫에 對하여 有効하고 Hexylresorcinol에 比하여 그 作用이 緩慢하여 長時間後에 作用이 나타나는 것으로 みると 보아 一段虫體에 吸收되어 그 側鎖기리의 變化를 招來하는 것으로 思惟된다.

人體에 對한 漆性皮膚炎의 過敏性 發生頻度는 第4表에 表示된 바와 같이 Patch test의 成績은 大體의 으로 7.0~9.0%의 意外에도 적은 陽性率을 나타내며 生漆汁과 蒸溜 Urushiol間의 差는 認定할 수 없고 Urushiol의 各 Fraction間의 過敏性에 對한 差異도 이 方法으로서는 認定하기 困難하다. 그러나 B-Fraction과 B-Fraction의 Methyl ether 사이에는 顯著한 差가 있다. 即 B-Fraction의 Methyl ether의 陽性率이 1.0%以下로 急減下되었다. 이 現象은 母核의 水酸基를 保護하면 皮膚에 對한 浸透力이 減少됨에 起因된다고 思惟된다.

Allergy性 反應에 對하여서는 Loev²¹는 Alkyl Catechol의 側鎖의 二重結合과 非感作個體感作能力과의 關聯性을 論及한바 없으며 오로지 이 關聯성이 究明된 後에 除感作에 關한 研究가 可能할 것이라고 推論하였으나 著者の 家兔에 對한 Urushiol反復注射後의 組織學的 所見은 Allergy性 反應의 特徵을 具備한 것이라고는 認定할 수 없었다.

Urushiol各成分의 Mouse에 對한 毒性은 A Fraction LD₅₀, 500mg/kg, B Fraction LD₅₀, 371.0mg/kg, C

Fraction LD₅₀, 242.7mg/kg, D Fraction LD₅₀, 234.5mg/kg, B Fraction의 Methyl ether LD₅₀, 395.1mg/kg으로써 같은 Pentadecyl Catechol의 基本構造를 갖인 化合物에서는 側鎖의 二重結合三個인 A Fraction이 가장 毒性이 弱하고 B,C,D Fraction의 順으로 毒性이 增加된다. 또 B Fraction에 있어서 水酸基가 遊離된 天然 B Fraction과 水酸基를 保護한 B Fraction의 Methyl ether에 있어서는 前者の LD₅₀ 371mg/kg, 後者の LD₅₀ 395mg/kg로서 後者가 若干 毒性이 弱하나 顯著한 差은 없는 것으로 보아 母核의 水酸基에는 別로 關係가 없으며 同一 炭素數(15個)의 側鎖에 있어서는 二重結合數의 增加와 더불어 毒性이 減少됨을 알수있다.

Urushiol各成分의組織反應出現의強度에對한比較

Urushiol의 各成分의 毛細血管透過性亢進作用에對하여서는 (第5,6,7表)에 表示된 바와 같이 Rat家兔 및 鶲에對한 成績은 Urushiol의 A Fraction이 毛細血管透過性亢進作用이 가장 強하고 B,C,D Fraction順으로作用이 弱化되는 傾向이 있다. 또 B Fraction에 있어서는 水酸基가 遊離된 天然 B Fraction과 水酸基를 保護한 B Fraction의 Methyl ether에 있어서는 前者が若干 強한 傾向을 보이나 顯著한 差異가 없는 것으로 보아 母核의 水酸基에는 別로 關係가 없으며 Pentadecyl Catechol의 基本構造를 가진 化合物에서는 側鎖의 二重結合三個인 A Fraction이 强하고 B,C,D Fraction順으로作用이 弱해진다.

이 毛細血管透過性에關하여서는 Histamine 또는 Histamine liberator가 關與된다는 Miles and Miles,³⁴⁾ Paton⁴¹⁾, Gaddum⁴²⁾等의 報告가 있으며 5-HT가 毛細血管透過性에對하여 Histamine과 같은 役割을 한다는 D. Rowley and Benditt,⁴³⁾ Spector⁴⁴⁾等의 報告가 있다. 또 Histamine과 5-HT는 動物의 種類에 따라 그感受性이 다르다는 Sparrow and Wilhelm,³⁵⁾ Parratt and West⁴⁵⁾의 報告가 있으며 5-HT自體도 Histamine releaser가 된다는 Feldberg & Smith⁴⁶⁾의 報告가 있다. 著者の 實驗에 依하면 Urushiol各Fraction의 毛細血管透過性亢進으로 因한 皮膚浮腫反應은 抗 Histamine製劑인 Benadryl과 抗 Serotonin製劑인 Bol-148에 依하여 抑制되며 Bol-148의 抑制作用이 前者에 比하에 一層 顯著하다. 따라서 Histamine과 5-HT가 關與됨을 推測할 수 있으며 5-HT가 一層 顯著하게 作用하는 것으로思惟된다.

Histamine의生物學的檢定

Urushiol의 各成分에對한 Rat의 下肢灌流液中の Histamine의 量은 (第8表)에 表示된 바와 같이 動物個體의 差異가 크나 이것 역시 Urushiol의 側鎖의 二重結合과 密接한 關聯性이 있다. 即 二重結合三個인 A Fraction이 B.C.D. Fraction에比하여 Histamine量이

增加되는 傾向이 있고 母核의 水酸基를 保護한 B-Fraction의 Methyl ether가 B-Fraction에比하여 若干 減少되는 傾向이 있다. 또 Histamine遊離로起因된다고思惟되는 急激한 血壓下降作用도 Urushiol의 A-Fraction의 下降度가 가장 크고 B.C.D. Fraction順으로漸次下降度가 減少됨을 觀察할 수 있으며 B-Fraction은 B Fraction의 Methyl ether에比하여 下降度가 一層 強한 傾向이 있다. 이 血壓下降作用에 關하여서는 人蔘의 Histamine遊離가 急激한 下降作用이 나타난다는 李⁴⁷⁾의報告와 類似한 機轉에 依할 것이라고思惟된다.

5-HT의生物學的檢定

Urushiol投與動物의 5-HT의 plasma level은 (第9表)에 表示된 바와 같이 動物個體差異은 甚하나 正常量보다 減少되었으며 二重結合이 3個인 A Fraction이 他B,C,D-Fraction에比하여 減少된 傾向이 있다.

B Fraction과 B Fraction의 Methyl ether間에는 別差를 認定할 수 없다. 그리고 Rat의 下肢灌流에 있어서는 5-HT遊離가 거이 없었다. 이事實은 血液 5-HT含量의 顯著한 減少가 5-HT를 遊離시키는 藥物(5HT-Releaser)로서 알려진 Reserpine에 依한 '特異的인 5-HT遊離作用에 基因한다는 深田⁴⁸⁾의 報告와 Reserpine의 Rat下肢灌流로서 5-HT가 遊離되지 않는다는 parratt and west⁴⁹⁾의 報告와一致되며 또 黃⁵⁰⁾의 5-HT-Releaser로 認定되는 人蔘投與로 因한 5HT의 plasma level에 關한 報告와도一致된다. Urushiol의 各成分은 家兔에對하여 顯著한 抗利尿作用이 있으며 A Fraction의 尿排泄量低下率이 가장 높고 B.C.D Fraction의順으로漸次 減少된다. 또 B.Fraction과 B.Fraction의 Methyl ether間에는 顯著한 差異는 없으나 後者の作用이若干弱하다.

이 抗利尿作用도 Serotonin遊離에 基因된다고思慮된다. 現在의 見解로서는 抗利尿作用은 從來의 腦下垂後葉에서 分泌하는 所謂 Antidiuretic Hormone인 pitressin(vasopressin)의 作用에 基因하며 또 最近 5-HT가 強力한 抗利尿作用을 营爲한다는 Ersپما⁵¹⁾等의 報告가 있으나 作用機轉에 關하여서는 아직 定說이 없고, 여러가지 見解가 있다. 即 Page⁵²⁾는 이를 否定하고 Barac pickford⁵³⁾等은 이를 支持하였다.

Urushiol의 化學構造와 이에對한 毒性 및 組織反應出現과의 關係를 比較觀察하건대 毒性은 Urushiol의 側鎖의 二重結合數의 增加에 따라서 減少되며 모든 組織反應의 出現強度는 二重結合數의 增加에 따라 그強度가 增大됨을 알수있다. 또 母核의 OH基는 毒性 및 組織反應의 出現強度에對하여多少의 影響을 賦與할 뿐이며, 直接 關聯性을 가진 Factor는 아님 것이다. 따라서 Urushiol의 有効因子는 側鎖과 그側鎖의 二重結合數에 關聯性이 있다고思惟된다.

結論

韓國產 옷나무 *Rhus Verniciflu Stokes*에서 採集한 漆汁을 化學的으로 處理하여 二重結合 3個인 Urushiol의 Triolefinic component(A fraction), 二重結合 2個인 Urushiol의 Diolefinic component(B fraction), 二重結合 1個인 Urushiol의 monoolefinic component(C Fraction) 및 飽和物質인 Hydrourushiol(D fraction)의 成分를 分離하여 이를 確認하고 B Fraction의 Methyl ether를 誘導하여 化學構造와 生理作用의 關聯性을 檢討하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Urushiol은 家兔剔出腸管 및 子宮에 對하여 麻痺的으로 作用한다.

2. Urushiol은 蛙剔出心臟에 對하여 若干 振幅이 減少되나 蛙生體内心臟에 對하여서는 1,000mg/kg에서도 顯著한 變化를 觀察하지 못하였다.

3. Urushiol은 蚊蠅神經筋에 對하여 初期에는 興奮的으로 作用하고 後期에는 麻痺的으로 作用한다.

4. Urushiol은 豚蛔蟲에 對하여 *in vitro* 試驗에서 顯著한 毒性이 있다.

5. Mouse에 對한 毒性은 Urushiol에 Fraction A가 가장 弱하고 B.C.D. Fraction順으로 漸次 毒性이 增加된다. 또 B Fraction과 B Fraction의 Methyl ether에서는 後者가 前者보다 毒性이 弱하다.

6. Urushiol의 家兔의 血壓에 있어서 反復 注射로 因하여 血壓下降作用이 漸次 減少되며 Tachyphylaxis을 나타내며 血壓下降度는 Urushiol의 A Fraction이 가장 強하고 B.C.D Fraction順으로 減弱된다. B Fraction과 B Fraction의 Methyl ether에서는 後者の 血壓下降度가 弱하다.

7. Patch test, 生漆汁과 精製 Urushiol間에는 顯著한 差異가 없고 人體에 對한 過敏性發生率은 7.0~9.0%이며 B Fraction의 Methyl ether는 顯著히 減少되어 1.0~0.8%이다.

8. Urushiol反復注射로 因한 Urushiol의 皮膚反應은 Allergy性 炎症의 特異性을 具備하고 있지 않다.

9. 毛細血管透過性에 있어서 Urushiol의 A Fraction이 가장 強하고 B.C.D. Fraction順으로 漸次 減弱되는 傾向이 있다. 또 B Fraction과 B Fraction의 Methyl ether에 있어서는 Methyl ether가 若干 減弱되는 傾向이 있다.

10. Rat의 下肢灌流液의 Histamine 含有量은 Urushiol의 A Fraction이 가장 많고 B.C.D Fraction順으로 減少된다. B Fraction과 B fraction의 Methyl ether에서는 Methyl ether의 Histamine量이 減少되었다.

11. Rat의 plasma中의 5-HT量은 Urushiol의 A fraction이 가장 적고 B.C.D順으로 漸次의으로 增加된다.

다. 또 B fraction과 B fraction의 Methyl ether에서는 後者的 5-HT量이 若干 많다.

12. 家兔의 尿排泄에 對하여 顯著한 抑制作用이 있다. 이作用은 Urushiol의 A fraction이 가장 強하고 B.C. D順으로 減弱되는 傾向이 있다.

또 B fraction과 B fraction의 Methyl ether에서는 顯著한 差異를 認定치 못하였다.

擗筆함에 있어서 指導해 주신 吳鎮燮教授와 本實驗에 後援해 주신 서울大學校 生藥研究所 魏麟根先生, 醫科大學 李揆善先生, 中央化學研究所 許鈴先生의 諸位에게 謝意를 表하며 여러가지로 協助하여 주신 教室員에게 深謝하는 바입니다.

Abstract

Chemical Investigation and Pharmacological Action of Urushiol

Sa Ack Hong, M.D.

Department of Pharmacology, College of Medicine,
Seoul National University

(Director: Prof. Jin Sup Oh, M.D.)

Extracts was obtained from the sap flowing from the stump of *Rhus Verniciflu Stokes* by using alcohol and ether as solvents.

Urushiol was obtained by distilling this obtained extract fractionally.

The following materials are separated from urushiol through the means of Aluminium column chromatography by which mixture solvent (ethylether, ethyl alcohol and chlorform) was used:

- Triolefinic component(A fraction), which has 3 double bonds.
- Diolefinic component(B fraction), which has 2 double bonds.
- Monoolefinic component(C fraction), which has 1 double bond.
- Hydrourushiol(D fraction), which is fully saturated.

These materials were chemically confirmed, and B fraction was converted to Methyl ether to compare with free hydroxyl group in B fraction. The following experiments were done in order to study the relationship between the above said chemical structures and physiological means. These experiments were done under the consideration that the nucleous of urushiol, which is used as Anthelmintics among the country people, is homologue to with of Hexylresorcinol. These experiments were on anthelmintic and

general pharmacological actions of urushiol. And the tissue reaction phenomena intensity and toxicity of each fraction of urushiol were comparatively experimented. The intensity of tissue reaction phenomena increased in proportion the increase of the double bonds of the side chain of urushiol, but its toxicity decreased on urushiol. Hydroxyl radical in the nucleous of urushiol influenced a little on the intensity of action, not on the physiological actions. Accordingly the effective factor is the side chain and the double bonds in the side chain.

Conclusion

1. Urushiol gave a depressant effect on the excised rabbit's intestine and uterus.
2. Urushiol caused an excised frog's heart to decrease slightly in the amplitude of contraction, but it caused an intact frog's heart not to give a change to 1,000 mg./Kg. of its body weight.
3. Urushiol caused a *Allophore Foetida Savigny's* neuro-muscular preparation to act stimulatively at first, but to act depressively later.
4. Urushiol was remarkably toxic to *Ascaris suilla* in vitro test.
5. A fraction of urushiol is the least toxic to the mouse, and the toxicity to the mouse increased accordingly to the order of B, C, D fraction. Methyl ether derivative of B fraction is less toxic than B fraction to the given mouse.
6. Urushiol caused a rabbit's blood pressure to fall much by the initial injection, but to fall less by the repeated injection. A fraction of urushiol is the most remarkable, but the turn of B,C,D fraction was followed. Methyl ether derivative of B fraction is less blood pressure fall than B fraction.
7. Crude urushiol and purified urushiol were applied on the skin of human, it showed the positive patch test reaction from 7 percent to 9 percent. But methyl ether derivative of B fraction showed the remarkably decreased patch test reaction 0.8 to 1.0 percent.
8. The repeated injection of urushiol into the skin of rabbits showed no characteristics of allergic inflammation.
9. A fraction of urushiol injected into the skin of rats and rabbits showed the most remarkable capillary vessel permeability reaction, and showed

the tendency of the gradual decrease of reaction according to the order of B,C, D fraction. Methyl ether derivative of B fraction showed the more decrease of the tendency of reaction than B fraction.

10. The perfusion of A fraction of urushiol into a rat's hind-quarter showed the largest amount of Histamine content in its perfusate, and it showed the gradual decrease of Histamine content according to the order of B,C, D fraction. The methyl ether derivative of B fraction into it showed the less amount of Histamine liberation than the perfusion of B fraction.
11. The injection of A fraction of urushiol into the rats showed the least amount of 5-HT content in its plasma, and showed the gradual increase of 5-HT content according to the order of B, C, D fraction. The injection of methyl ether derivative of B fraction into the rats showed the increase of 5-HT content in its plasma than the injection of B fraction.
12. Each fraction of urushiol showed the remarkable antidiuretic action to healthy rabbits. A fraction showed the most remarkable antidiuretic action to it, and showed the gradual decrease of antidiuretic action according to the order of B,C, D fraction. B fraction showed more slight antidiuretic action to it than methyl ether derivative of B fraction.

REFERENCES

- 1) Takenoshin Nakai: *A, Symptomatic Sketch of korean flora Bulletin of the National Science Museum.* 31:71. 1952.
- 3) 石松: *Meo of Manchester literary and Phylosophical Soc'.*, 3:249. 1882.
- 4) 吉田: “漆の化學的研究” (I) 東化, 5:1, 1884. (II) 東化, 5:91, 1884.
- 5) G. Bertrand: *Compte Rendue*, 118:1265, 1894., 120:266, 1895., 122:1132, 1896., 137:1269, 1903.
- 6) 三山: “漆の製法一般,” 工化, 5:865, 1902.
- 7) 三山: “漆の性状並に黒め方に就いて” 工化, 7:926, 1904, 東化, 25:845, 1904.
- 8) 三山: “漆主成分研究報告” 東化, 27:1191, 1906.
- 9) 三山: “漆汁主成分 及び漆汁品質検定法” 工化, 10:107, 1907.
- 10) 真島, 長: “漆汁の主成分たる 所謂 漆酸の研究報

- 告(I)" 東化, 28:1225, 1907.
- 11) 真島: 同上(II), 東化, 33:655, 1913.
- 12) 真島, 中村: "漆主成分たるウルシオールの 研究報告(III)" 東化, 35:113, 1915.
- 13) 真島, 中村: "高級フェールの一新合成法" 東化, 35:135, 1915.
- 14) 真島, 遠山: "漆性皮膚炎は何によりて起るや" 東化, 36:1, 1915.
- 15) 真島, 千葉: "古陶器中の生漆鑑定" 東化, 36:13, 1916.
- 16) 真島: "漆主成分 ウルシオールの研究報告(IV)" 東化, 36:681, 1916.
- 17) 真島, 中村: "イソヒドロウルシオール 及其の 低級 同族體に就いて 東化, 36:690, 1916.
- 18) 真島, 田原: "漆主成分 ウルシオールの研究報告(V)" ヒドロウルシオールデメチルエーテルの 合成" 東化, 36:709, 1916.
- 19) 真島, 岡崎: "2-3 デオキシトルエン(即 イソホモブレンツカテキン)の 知見" "補遺並に 其ニトロ誘導體に就で" 東化, 37:123, 1917.
- 20) 真島, 高山: "漆生成分 ウルシオールの 研究報告(VI)" "ウルシオール: "モノメチルエーテル 及其還元生物に就て並に ウルシオール酸化の 機構に 就で" 東化, 38:113, 1918.
- 21) 真島: "漆主成分 ウルシオール 研究報告" "ウルシオールの 側鎖に 於ける 二重結合に 就て 並に ウルシオールの 混合物 たることの 証明" 東化, 40:1, 1920.
- 22) S.V. Suntharkar and C.R. Dawson: *The Structural identification of the Olefinic Components of Japanese Lac urushiol*. J.Am. chem. Soc., 76:5070, 1954.
- 23) Hill Mattacott & Graham: "Toxic Principle of Poison IVY". J.Am. Chem. Soc., 56:2736, 1934.
- 24) Bernard Loev and Charles, Dawson: *On the Geometrical configuration of the olefinic components of poison IVY urushiol, The Synthesis of a model compound*. J. Am. Chem., 78:1180, 1955.
- 25) Willstätter, Waldschmidt-Leitz: *Ber* 54, 1921.
(化學實驗學第二部反應篇 I: 507, 1942. 서 引用)
- 26) Hübl: 有馬純長著有機化合物分析法 190, 1953. 서 引用
- 27) R.B. Woodward: *J.A.C.S.* 64:72, 1942, *J. Am. chem. Soc.*, 76:5070, 1954. 서 引用
- 28) R.S. Rasmussen, RR. Brattain and P.S. Zucco: *J. Chem. phrp* 15:135(*J.Am. chem. Soc.*, 78:1180, 1955. 서 引用)
- 29) F. Arndt und J. Amende: *Zur Dabstelung von Diazomethan*. Z. Angen Chem., 43, 1930.
- 30) 吳鎮燮: *Über die pharmakologische wirkung des Sargassum Thumbergii J. Ag.*
Japanese Journal of Medical Sciences, IV pharmacology. 13:95, 1940.
- 31) 稲垣, 江島, 山西: 海虎の尾, *Sargassum Thumbergii O. kuntze* 의 驅虫作用, 日本藥理雜誌 69:174, 1949.
- 32) 深山: 蝦虫驅除薬に 關スル 知見補遺(第1編, 第2編)
日本藥理誌 54:658, 1956.
- 33) D.J. Finneg: *Graphical estimation of relative potency from Quantal Responses*. J. Pharmacol Exp. therap., 104:440, 1952.
- 34) Miles, A.A and Miles, E.M: *Vascular reactions to histamines, histamine-liberator and Leukotaxine in the Skin of quinea-pigs* J.physiol. 118:228, 1952
- 35) Sparrow, E.M. and Wilhelm: *species differences in susceptibility to capillary permeability factors. Histamine 5-Hydroxytryptamine and compound 48/80* J.physiol. 137:51 1957.
- 36) Feldberg, W. & Mongar, J.L.: *comparison of Histamine release by compound 48/80 and octylamine in perfused tissues* Brit. J. pharmacol. 9:197, 1954.
- 37) 金, 黃, 黃雲澤: 総學醫學 5:227, 1960.
- 38) Miles, A.A. & wilhelm, D.L.: *Enzyme-like globulins from serum reproducing the vascular phenomena of inflammation 1. An activable permeability factor and its inhibitor in guinea pig Serum* Brit. J. exp. path., 36:71, 1955.
- 39) Lamson, P.D. Coldwell, E.L., Brown, Ward: *Hexylresorcinol in treatment of human ascariasis*, Am. J. Hyg., 13:568, 1931.
- 40) Leonard: 高瀬豊吉, 化學構造と, 藥理作用 292, 1954.
에서 引用
- 41) Paton, W.D.H.: *Histamin release by compound of simple chemical Structure*, pharmacol Rev., 9:269, 1957.
- 42) Gaddum, J.H.: *Histamine*, Brit. Med. J., 1:867, 1948.
- 43) Donald, A. Rowley and Earl,P. Benditt: *5-Hydroxytryptamine and Histamine as Mediators of the vascular injury produced by Agents which damage mast celles in Rat*. J. Exp. Med., 103:399, 1956.
- 44) W.G. Spector: *Substances which affect capillary permeability*. pharmacol Rev. 10:475, 1958.
- 45) J.R. Parratt and G.B. West: *Release of 5-Hydroxytryptamine and Histamine from Tissues of the Rat*. J. physiol., 137:179, 1957.
- 46) Feldberg, W. & Smith, A.N.: *Release of Histamine*

- by tryptamine and 5-Hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.*, 8: 406, 1953.
- 47) 李宇柱, 張雲燮, 李世珪: 人蔘의 Histamine遊離作用에 關한 研究. 最新醫學, 1:37, 1960.
- 48) 深田 チエ: 腸運動亢進時, 抑制時に於ける 小腸 Serotonin 含量 Enterochromaffin cell の増減について 日藥理誌 55:709, 1959.
- 49) Parratt, J.R. and West, G.B., *Releasee of 5-Hydroxytryptamine and histamine from tissues of the Rat.* *J. physiol.*, 137:179, 1957.
- 50) 黃雲澤: *The Relationship of 5-Hydroxytryptamine with some actions of panax Ginseng.* 綜合醫學, 5: 227, 1960.
- 51) Erspamer, V.: *Pharmacology of Indolealkylamine.* *pharmacol. Rev.*, 6:425, 1954.
- 52) Page: 日本藥理誌 55:438, 1959.에서 引用
- 53) Barac Pickford: 日本藥理誌 55:438, 1959에서 引用

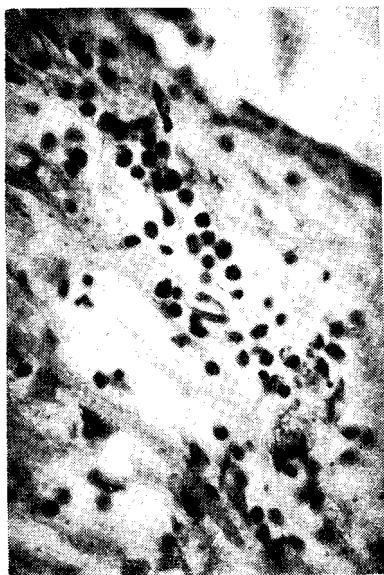
»洪思岳論文寫真附圖«



第1圖 Urushiol 單一注射 家兔耳殼 注射後 24時間 H&E 染色 $\times 140$



第2圖 Urushiol 反復注射 家兔耳殼 最終注射後 24時間 H&E 染色 $\times 140$



第3圖 同上圖 強擴大像 H&E 染色 $\times 400$



第4圖 同上圖 強擴大像 H&E 染色 $\times 400$