

桔梗의 藥理學의 研究

李 殷 芳

서울大學校 生藥研究所

Pharmacological Studies on "Platycodi Radix"

Eun Bang Lee

Natural Products Research Institute, Seoul National University
Seoul, Korea

緒 論

桔梗은 *Platycodon grandiflorum* A. DC.의 根으로서 鎮咳·去痰劑로 使用되고, 漢方에서는 排膿·去痰劑로 쓰이는 生藥이다. 桔梗의 植物化學的 研究는 辻本¹⁾가 사포닌의 aglycone 인 platycodigenin을 分離한 以來, AKIYAMA等²⁾에 依하여 platycodigenin(I)과 polygalacic acid(II), KUBOTA等³⁾에 依하여 platycodigenic acid A(III), B(IV) 및 C(V)의 構造가 究明되었는데, 이들은 전부 triterpenoid系 saponin이다. 其他 伊藤等⁴⁾에 의한 betulin과 α -spinasterol의 報告가 있다.

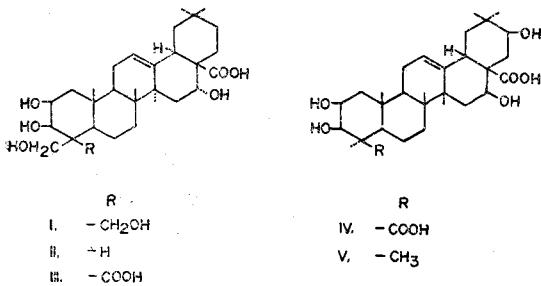


Fig. 1. Triterpenoids in platycodon radix.

그 反面, 桔梗이 實際로 疾病에 適用되고 있음에도 不拘하고 이의 動物實驗에 依한 基礎藥理作用에 關하여는 五十嵐等⁵⁾에 依한 去痰作用 以外에는 報告된 바 없다. 이에 著者는 桔梗의 사포닌分劃인 粗platycodin을 被檢藥物로 하여 基礎藥理學的인 研究를 實施한 바, 이에 重要結果를 網羅하여 紹介코저 한다.

著者는 本 粗 platycodin의 急性毒性을 비롯한 49項

目的 藥理作用을 檢討하였으며 現在 繁用되는 桔梗含有處方을 整理分析하여 이의 實驗結果와 臨床效果와의 關聯性을 吟味하였다.

粗 platycodin의 毒性和 中樞抑制作用⁶⁾

粗 platycodin은 마우스의 行動과 症狀의 觀察에 依한 一次 스크리닝試驗의 結果 Table I에 表示한 바와 같이 거의 負符號로 나타나서 中樞抑制作用이 있음을 알 수 있으며 自律神經系에 있어서는 瞳孔散大와 writhing의 發現, 呼吸率의 減少를 나타냈다.

急性毒性(LD₅₀)에 對하여는 Table II에 나타낸 바와 같이 마우스의 經口投與의 境遇에 420mg/kg, 腹腔內投與의 境遇에는 22.3mg/kg로서 經口投與가 非經口投與의 境遇보다 毒性이 非常하게 弱하다.

LD₅₀p.o./LD₅₀i.p.로서 表示된 比率는 마우스의 경우에 18.8배이고 흰쥐의 경우에는 56.7배나 되어서 普通藥物과 比較할때 投與經路에 따른 毒性의 差異가 매우 클을 알 수 있다. 이것은 粗 platycodin의 胃腸管吸收率 이 매우 나쁘다는 것을 意味하는 것이다. 이러한 現象은 WILSON等⁷⁾과 高木等⁸⁾이 報告한 바와 같이 사포닌의 吸收率이 나쁘다는 結果와 一致함을 알 수 있다.

急性毒性時에 實驗動物은 鎮靜狀態 即, 運動抑制, 呼吸緩徐, 腹部着床을 나타내고 投與量이 增加함에 따라 거의 움직이지 않고 때때로 間代性痙攣을 일으키면서 死亡하였다. 腹腔內適用例의 解剖所見은 현저한 腹腔滲出液이 認定되고 死亡한 動物은 溶血된 滲出液이 있었다.

In vitro 試驗에 依한 溶血指數는 36,970이고 對照 saponin(E. Merck, AG.)보다 1.2배의 溶血作用을 나타내며 局所刺戟作用이 있다.

粗 platycodin의 climbing test에 依한 mean climbing dose(CD₅₀)는 144.5mg/kg(信賴限度 83.5~251.0)이고

Table I. The scores of platycodin obtained in the neuropharmacological screening procedures.

Behavior and somatic profile	Dose (mg/kg) <i>i.p.</i>						
	0.5	1	2	5	10	20	50
I. Awareness			-2	-3	-3	-6	-9
1. Alertness			-2	-2	-2	-4	-4
2. Visual placing							-2
3. Passivity				-1	-1	-2	-2
4. Stereotype							
5. Traction test							-1
II. Mood				-2	-2	-4	-4
1. Grooming				-2	-2	-4	-4
2. Vocalization							
3. Irritability							
III. Motor activity	-1	-3	-6	-10	-13	-14	
1. Spontaneous movemet	-1	-1	-2	-2	-3	-4	
2. Touch response				-2	-2	-2	
3. Pain response (tail clip)			-2	-2	-4	-4	-4
4. (hot plate)				-2	-2	-4	-4
IV. CNS excitation				-2	-2	-2	-4
1. Startle response				-2	-2	-2	-4
2. Straub's tail							
3. Tremors							
4. Twitches							
5. Convulsions							
V. Body posture							-1
VI. Motor incoordination				-4	-6	-8	
1. Abnormal gait				-2	-2	-4	
2. Righting reflex					-2	-2	
3. Paralysis				-2	-2	-2	
VII. Muscle tone				-3	-4	-6	
1. Grip tone				-1	-2	-2	
2. Body tone				-2	-2	-4	
VIII. Reflex							
1. Pinna reflex							
2. Corneal reflex							
IX. Autonomic profile							
1. Piloerection							
2. Body temperature				-	-	-	-
3. Pupil size				+	+	+	+
4. Palpebral opening							
5. Exophthalmos							
6. Lacrimation							
7. Salivation							

8. Urination							
9. Fecal excretion							
10. Diarrhea							
11. Writhing						+	+
12. Vomitting							
13. Respiratory rate						-	-
14. Skin color							

Table II. Acute toxicity of platycodin

Species	Administration route	LD ₅₀ (mg/kg)
Mouse	<i>p.o.</i>	420 (375.0—470.4) ^{a)}
Mouse	<i>i.p.</i>	22.3 (19.8—25.1) ^{a)}
Rat	<i>p.o.</i>	>800
Rat	<i>i.p.</i>	14.1 ^{b)}
Guinea pig	<i>i.p.</i>	23.1 ^{b)}

a) Litchfield-Wilcoxon method

b) Up and down method

Numbers in parentheses indicate the 95% confidence limits.

hole cross method에 의하여 自發運動量の抑制가 對照群에 比하여 有意差를 나타냄으로써 (Fig. 2), 鎮靜作用을 認定할 수 있다. 또한 電氣 shock 와 pentetrazole에 의한 痙攣에 對하여 拮抗性이 없음으로 抗痙攣이 없으며 中樞性筋弛緩作用도 陰性임을 알 수 있다.

KINNARD 等⁹⁾은 photocell method 와 rotarod method 에 의한 實驗에서 鎮靜劑로만 作用하는 ethylcrotonyl urea 가 강한 行動活性抑制를 나타내나 運動協調의 障害가 弱하고, barbiturates 는 兩方法에 있어서 強하게 抑制하고 chlorpromazine 이 그 中間型이라고 報告하고 있는 바, 著者는 photocell method 에 基礎를 둔 hole-cross method 와 rotarod method 에 依하여 chlorpromazine 을 對照로 行한 實驗結果, 粗 platycodin 은 chlorpromazine 보다도 運動協調障害가 弱하였다. 即, rotarod method 에 依한 運動失調與否의 實驗結果는 chlorpromazine HCl 10mg/kg 에 50%, 粗 platycodin 200mg/kg 에 30%의 失調性을 나타냈다 (Fig. 3). 또한 上述한 바와 같이 運動失調性의 微弱함과 inclined plane method 에 있어서 chlorpromazine·HCl 10mg/kg 와 粗 platycodin 200mg/kg 가 거의 同等한 結果 (Table III) 를 示顯함은 筋弛緩作用이 없음을 意味고 있는 것이다. 또한 粗 platycodin 200mg/kg 의 經口投與時에 hexobarbital sodium 에 依한 睡眠時間이 延長은 되었지만 對照群과

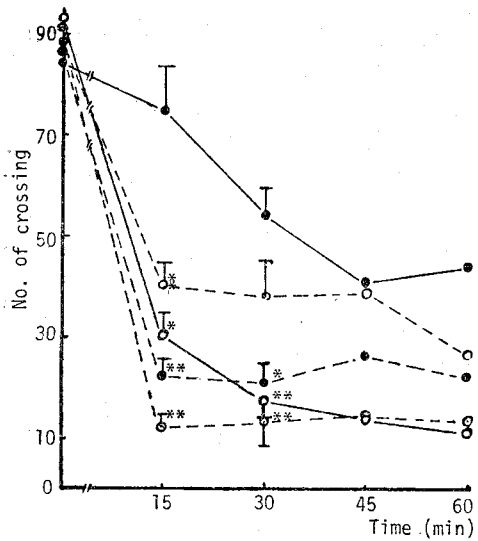


Fig. 2. Effect of platycodin and chlorpromazine on motor activity of mice

- : Control
- : C. platycodin 50mg/kg p.o.
- : C. platycodin 100mg/kg p.o.
- ⊙—⊙ : C. platycodin 200mg/kg p.o.
- : Chlorpromazine 10mg/kg p.o.
- * significant at P=0.05
- ** significant at P=0.01

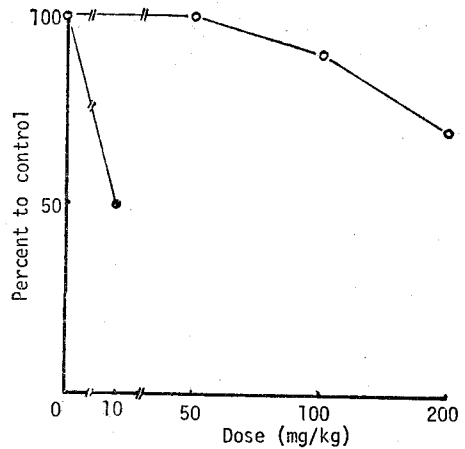


Fig. 3. Effect of platycodin and chlorpromazine on motor coordination of mice

- : C. platycodin
- : Chlorpromazine

比較하여 有意差가 없고 (Table IV) 運動協調의 障害와 pentetrazole threshold의 上昇이 示顯하지 不爲으로써 睡眠作用은 認定할 수 不爲다 (Table IV).

酢酸에 依한 writhing syndrome의 抑制가 나타났고 壓束戟法에 依한 鎮痛作用이 있으며, 解熱作用이 있는

Table III. Effect of platycodin and chlorpromazine on motor control on an inclined plane in mice.

Treatment	Dose mg/kg p.o.	No. of animals	Sliding angle (mean ±S.E.)			Percent increase compared with control	
			Before drugs	After drugs		60 min	90 min
				60 min	90 min		
Control	—	6	47.2±1.1	47.7±3.5	49.5±1.1	—	—
Platycodin	50	6	49.0±0.9	52.2±1.1	51.2±2.1	5.5	-0.4
	100	6	47.0±1.2	51.2±1.9	51.3±6.3	7.8	5.2
	200	6	49.5±0.7	54.5±6.1	55.5±1.9	9.0	8.0
Chlorpromazine	10	6	46.0±1.0	52.0±1.4	53.7±2.2	9.9	11.8

Table IV. Effect of platycodin and chlorpromazine on the duration of anesthesia induced by hexobarbital sodium in mice

Treatment	Dose mg/kg p.o.	No. of animals	No. of anesth. animals	Anesth. time (min±S.E.)
Control	—	10	4	6.8±2.4
Platycodin	100	10	4	10.5±2.2
	200	10	6	13.2±1.7
Chlorpromazine	10	10	8	18.4±3.4 ^{a)}

50 mg/kg of hexobarbital sodium was injected intraperitoneally.

a) significant at P=0.05

것도 認定되었다. 壓刺戟法에 의한 解熱鎮痛藥의 檢定에는 中毒量을 쓰지 않으면 鎮痛作用이 確認되지 않는 경우가 많아서 中毒症狀로 起因하는 運動失調를 鎮靜作用으로 誤認하기 쉬우므로 Collier 等¹⁰⁾은 鎮痛試驗과 平行하여 運動協調의 試驗이 必要하다고 強調하고 있다. 여기서 著者는 rotarod 와 inclined plane method 의 實驗을 行한 結果, 對照群과 比較하여 有意差가 있

는 鎮痛作用을 發見하는 用量에서 運動協調의 障害가 거의 認定되지 않았다.

結局, 粗 platycodin 은 中樞抑制作用이 있으며 이 作用은 主로 鎮靜, 解熱, 鎮痛作用이다.

抗炎症作用¹¹⁾

粗 platycodin 은 흰쥐의 carrageenin edema 를 強力히 抑制하였다(Table V). 이 抑制는 aspirin 보다 월등

Table V. Inhibitory effect of platycodin and aspirin carrageenin on edema of rat paws

Treatment	Dose mg/kg p.o.	% inhibition of edema compared with control (min)								
		15	30	60	90	120	150	180	240	300
Platycodin	100	25.5	17.5	11.7	19.5 ^{a)}	16.7	15.6 ^{a)}	15.5 ^{a)}	8.8	-1.5
	200	55.1 ^{b)}	50.4 ^{b)}	46.3 ^{b)}	46.3 ^{b)}	49.5 ^{b)}	45.9 ^{b)}	42.9 ^{b)}	39.9 ^{b)}	33.6 ^{a)}
Aspirin	300	5.1	13.7	31.4 ^{b)}	56.7 ^{b)}	50.3 ^{b)}	40.3 ^{b)}	33.6 ^{a)}	22.5 ^{a)}	7.9

a) significant at P=0.05

b) significant at P=0.01

히 強力하며, aspirin 은 投與된 후 1時間 以後부터 有意差있는 抑制를 나타내나 粗 platycodin 은 測定初期인 15분에도 有意差있는 抑制를 나타내고 있다.

Di Rosa 等^{12,13)}에 의하면 carrageenin edema 의 生成에 關與하는 chemical mediator 는 carrageenin 注射後 1時間이 histamine 과 serotonin 이고 2.5時間까지가

kinin 類이며 2.5時間以後가 prostaglandin 類라고 報告하고 있다. 粗 platycodin 이 carrageenin 注射後 2.5時間以前이든 以後이든간에 抑制한다는 것은 이들 mediator 가 全部抑制된다는 것을 推定할 수 있다.

粗 platycodin 은 흰쥐의 酢酸浮腫에 對하여 顯著한 抑制作用을 나타냈다(Table VI). 酢酸浮腫에 對하여

Table VI. Inhibitory effect of platycodin and aspirin on acetic acid edema of rat paws

Treatment	Dose mg/kg p.o.	% inhibition of edema compared with control (min)								
		15	30	60	90	120	150	180	240	300
Pplatycodin	100	1.2	2.9	7.1	-2.4	-0.7	6.6	3.2	3.2	9.4
	200	9.2	18.2	28.0 ^{a)}	8.6	20.8	16.5	14.5	13.9	8.4
Aspirin	300	-3.2	23.2 ^{b)}	35.9 ^{b)}	17.2	29.4 ^{b)}	30.4 ^{b)}	28.4 ^{b)}	23.4 ^{a)}	20.7 ^{a)}

a) significant at P=0.05

b) significant at P=0.01

萱岡等¹⁴⁾은 흰쥐의 plasma 를 5% 酢酸과 incubate 하여 kinin, 특히 bradykinin 을 同定함으로써 kinin 類가 mediator 임을 立證하고 있다.

肉芽腫形成에 對한 抑制의 結果는 Table VII 에 表示한 바와 같이 本物質 50mg/kg 投與時에 26.4%, 100 mg/kg 投與時에 29.8%의 抑制로서 對照群에 比하여 有意性있는 差異를 나타낸다. Cortisone 20mg/kg 에 의하여도 39.1%의 抑制로서 有意성이 있다. 胸腺의 重量에는 影響을 미치지 않고 副腎의 重量에 對하여는 減少하는 傾向을 나타낼 뿐 有意差는 아니다. 특히 一週間の 連續投與로서 體重增加의 抑制傾向이 나타났다.

本試驗法은 增殖性炎症 model 로써 이의 抑制는 류마치스性 關節炎이나 慢性炎症의 治療效果와 잘 一致하지만 用量作用關係를 얻기가 容易하지 않는 點이 있다. Cygielman 等¹⁵⁾은 非特異的 刺戟劑가 本試驗法에 依하여 抑制를 示顯한다고 하는 것을 감안할때, 粗 platycodin 이 抑制作用을 나타내는 것은 前記한 局所刺戟作用과의 關聯성이 考慮된다.

Freund's complete adjuvant 0.05ml/rat 를 흰쥐의 右側後肢足蹠皮下에 注射함으로써 나타난 adjuvant 關節炎에 對하여 14日間 投藥한 結果, adjuvant 를 注射한 足蹠의 浮腫은 Fig. 4에 表示한 바와 같다.

Table XII. Effect of platycodin and cortisone on the formation of cotton pellet granuloma in rats.

Treatment	Dose mg/kg p.o.	No. of animals	Body wt. (g)		Granuloma wt. (mg/100g±S.E.)	Thymus wt. (mg/100g)	Adrenal wt. (mg/100g)
			Initial	Gain			
Control	—	6	131	22	23.5±1.8	155.2	23.5
Platycodin	50	6	126	15	21.3±2.5	148.2	21.6
	25	6	125	2	17.3±1.8 ^{a)}	162.3	22.2
	100	6	127	3	16.5±2.0 ^{a)}	154.2	20.0
Cortisone	20	6	130	15	14.3±1.8 ^{b)}	146.0	19.3

a) significant at P=0.05

b) significant at P=0.01

Treatment was performed for 7 days.

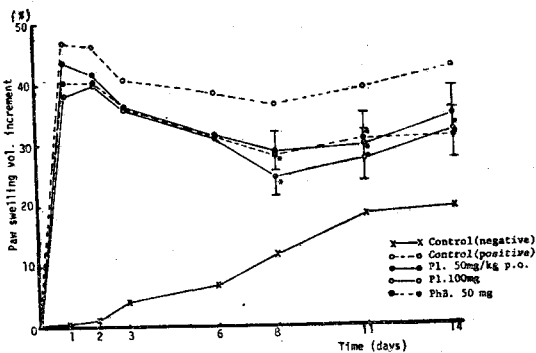


Fig. 4. Effect of platycodin and phenylbutazone on the swelling of the paws treated with adjuvant in rats.

Table XIII. Effect of platycodin and phenylbutazone on the swelling of the contralateral paws to those treated with adjuvant in rats.

Treatment	Dose mg/kg/day p.o.	No. of animals	Vol. increase (%±S.E.)	Thymus wt. (mg/100g±S.E.)
Control (no adjuvant)	—	7	18.5±1.7	165.2±11.5
Control (adjuvant)	—	7	32.3±2.8 ^{a)}	135.2±18.4
Platycodin	50	7	28.3±2.1	152.3±16.2
Platycodin	100	7	25.4±2.2 ^{b)}	162.1±18.2
Phenylbutazone	50	7	24.1±2.5 ^{b)}	155.1±16.6

a) significant at P=0.05 when compared with control (no adjuvant)

b) significant at P=0.05 when compared with control (adjuvant)

Treatment was performed for 14 days.

은 이 model에 있어서 primary lesion의 抑制作用과 adjuvant를 注射하지 않은 足趾의 浮腫으로 나타낸 secondary lesion에 對하여 抑制的으로 作用한다.

胃液 및 實驗的 胃潰瘍에 미치는 作用¹⁷⁾

원위의 幽門結紮法에서 粗 platycodin은 胃液分泌量 및 pepsin 活性的 顯著한 抑制가 나타난다(Table IX).

即, adjuvant 注射 24hr 後에 큰 浮腫現象이 나타나고 그後 徐徐히 減少하고 10日後 부터 다시 增加하는 樣相이 나타났다. 이에 藥物投藥을 함으로써 8日後 부터 浮腫의 抑制를 나타내고 이것은 對照群에 比하여 有意差가 나타난다. 左側足趾의 浮腫과 胸腺에 미치는 影響을 Table VIII에 表示한 바, 投藥에 依하여 14日 만에 有意性있는 抑制를 나타냈으며 胸腺의 萎縮은 나타나지 않았다. 다만 關節炎誘發對照群은 非誘發群보다 萎縮現象을 나타냈으나 有意差가 아니다. 원위의 adjuvant 關節炎은 사람의 關節류마치에 類似한 點이 많으며 遲延性 allergy가 關與하는 炎症 model로서 WINDER 等¹⁶⁾은 淋巴樣細胞에 어떠한 活性化를 惹起시킴으로서 發生하는 것으로 報告하고 있다. 粗 platycodin

即 50mg/kg의 投與로서 對照群에 比하여 50%의 抑制率을 나타내며 100mg/kg의 投與로서는 그들을 거의 完全히 抑制하였다.

Shay 潰瘍에 對하여도 顯著한 防禦作用이 있다. 粗 platycodin 25mg/kg의 十二指腸內 投與는 atropine sulfate 10mg/kg의 皮下投與時와 同等한 效果를 나타낸다(Table X). 100mg/kg의 投與時에 潰瘍은 完全히

Table IX. Effect of platycodin on gastric secretion in the pylorus ligated rat

Treatment	Dose mg/kg	No. of animals	Volume ml/4hr	Total acidity mEq/L	Acid output μ Eq/4hr	Peptic activity mg/4hr as tyrosine
Control (<i>i.d.</i>)	—	12	4.7 \pm 0.6	96.7 \pm 6.7	467.6 \pm 73.3	83.1 \pm 10.4
Atropine (<i>s.c.</i>)	10	12	0.6 \pm 0.1 ^{a)}	4.8 \pm 0.5 ^{a)}	3.0 \pm 1.4 ^{a)}	11.5 \pm 5.3 ^{a)}
Platycodin (<i>i.d.</i>)	25	12	3.5 \pm 0.3	83.3 \pm 5.1	305.0 \pm 49.4	62.7 \pm 9.6
	50	12	2.1 \pm 0.3 ^{a)}	89.0 \pm 5.6	194.4 \pm 36.9 ^{a)}	41.9 \pm 6.4 ^{a)}
	100	10	0.4 \pm 0.2 ^{a)}	6.2 \pm 3.0(3) ^{b)}	5.6 \pm 2.5(3) ^{b)}	20.7 \pm 7.3(5) ^{b)}

Values are mean \pm S.E.

a) significant at P=0.01

b) number of samples obtained.

防禦되고 胃穿孔을 일으킨 것은 12匹中 하나도 없었다. 이 작용은 粗 platycodin 이 胃液의 分泌를 抑制하고 消炎作用을 갖고 있다는데에 起因한다고 考慮된다. 그러나 胃液分泌抑制作用은 後述하는 抗 choline 効能作用에만 起因한다고 생각할 수 없다. 그것은 atropine 의 拮抗作用이 매우 弱하기 때문이다. Stress 潰瘍에 있어서 100mg/kg 投與가 對照群에 比하여 有意差있는 抑制를 나타내고 酢酸潰瘍의 治療作用이 있다. 上記 三種의 胃潰瘍에 대한 粗 platycodin 의 效果를 나타낸 典

Table X. Effects of platycodin on gastric ulceration in pylorus ligated rats

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	Ulcer index (mean \pm S.E.)	Percent inhibition
Control	—	12	47.8 \pm 2.3	—
Atropine sulfate	10	12	14.9 \pm 5.4 ^{a)}	68.9
Platycodin	25	12	16.2 \pm 5.8 ^{a)}	66.4
	50	12	12.3 \pm 4.6 ^{a)}	74.3
	100	12	0.8 \pm 0.8 ^{a)}	98.4

a) significant at P=0.01

型的인 樣相을 Plate I에 表示하였다. 以上으로 보아 粗 platycodin 은 胃液分泌의 抑制만이 아니라 實驗的 胃潰瘍의 防禦 및 治療作用이 있음을 알 수 있다.

呼吸循環器系에 對한 作用^{18,19)}

粗 platycodin 의 大量注射時에 呼吸緩徐를 나타낸은 前述한 바와 같으며 guinea-pig 氣管에 대하여 機械的인 刺激에 依한 咳嗽에 대하여 鎮咳作用을 나타낸다. 即, 實驗的으로 測定한 median antitussive dose (AtD₅₀) 가 dihydrocodeine phosphate 에 있어서 5.2mg/kg 인데 本物質은 6.4mg/kg 로서 이는 LD₅₀의 1/4에 該當하는 量이다. 鎮咳作用은 粗 platycodin 의 呼吸器系 抑制作

用과 直結되는 것으로 思料된다. 色素인 evans blue 의 guinea-pig 氣管内로의 透過性을 測定한 結果는 Table XI 과 같다.

Table XI. Effect of platycodin and ammonium chloride on the permeability of evans blue into the respiratory tract of guinea-pigs

Treatment	Dose mg/kg p.o.	No. of animals	Amount of E.B. ^{a)} exuded (μ g \pm S.E.)	In-crement (%)
Control	—	6	29.6 \pm 3.55	—
Platycodin	50	6	27.0 \pm 6.14	-8.8
	100	6	31.1 \pm 4.81	5.1
	80 ^{b)}	6	61.0 \pm 12.50 ^{c)}	51.5
Ammonium chloride	200	6	53.5 \pm 9.18 ^{c)}	44.7

a) 5% evans blue; 1ml/kg *i.v.*

b) the dose was ingested through the mouth in four divided doses.

c) significant at P=0.05

即, 粗 platycodin 의 強制 胃內投與에 依하여는 色素의 滲出量에 變化를 認定할 수 없으나 經口的으로 分割投與한 境遇에 著명한 增加를 나타냈다. 이러한 氣管内 色素滲出量의 增加는 去痰作用의 한 指標로 생각할 수 있다. 위의 結果는 寺田²⁰⁾ 및 朱²¹⁾가 主張하는 咽喉頭의 粘膜作用에 依한 反射的 分泌充進과 一致點을 찾아 볼 수 있다.

粗 platycodin 이 흰쥐의 循環器系에 對한 作用을 Table XII에 表示하였다. 即 0.5mg/kg 投與時에 一過性的인 血壓降下作用을 나타내고 用量의 增加에 따라 強하게 나타나며 心拍數도 用量의 增加에 따라 減少해 가지만 呼吸은 1.0mg/kg 의 用量에서는 抑制가 나타나지 않고 5.0mg/kg 에서 抑制가 나타났다.

개의 後肢動脈에 대하여 顯著한 擴張作用을 나타내

Table XII. Effect of platycodin on blood pressure and heart rate of rats

Platycodin (mg/kg, i.v.)	0.5	1	5
Blood pressure decrease(mmHg)	53.5	98.5	110
Duration time(sec)	15	26	54
Heart rate decrease(beats/min)	22.9	37.3	126.1

The mean values of blood pressure and heart rate were 127 mmHg and 364 beats/min, respectively. The data are mean values of 3 animals.

며 (Fig. 5), 이 작용은 papaverine·HCl 보다는 強하고 개의 冠狀動脈에 대하여도 擴張作用을 나타내는 바 (Fig. 6) papaverine·HCl 과 거의 同等 程度이다.

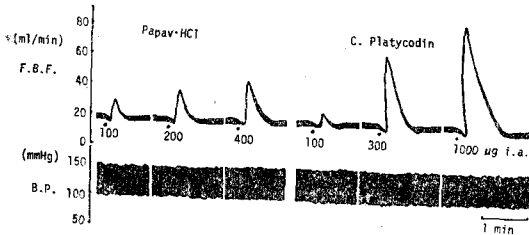


Fig. 5. Changes on femoral blood flow (F.B.F.) following the close arterial injection of c. platycodin and papaverine·HCl in anesthetized dogs

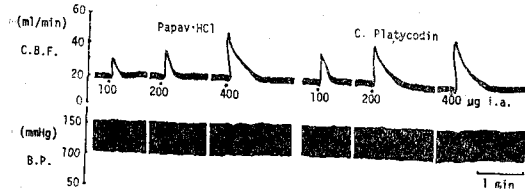


Fig. 6. Changes in coronary blood flow (C.B.F.) following the close arterial injection of crude platycodin·HCl in anesthetized dogs

이러한 血管擴張作用의 機轉을 究明하기 위하여 개의 大腿動脈에 對하여 實驗한 結果를 보면 Fig. 7과 같다. Acetylcholine, histamine 및 isoproterenol 은 각각 atropine, diphenhydramine 및 propranolol 이 拮抗하였으나 粗platycodin, papaverine 및 glyceryl trinitrate 는 그들 拮抗劑에 依하여 影響을 받지 않았다. 따라서 粗 platycodin 의 作用機轉은 papaverine 이나 glyceryl trinitrate 와 같이 血管에 直接作用하여 擴張을 일으키는 것으로 思料된다.

摘出臟器에 대한 作用 및 其他 作用^{11,18)}

Platycodin 은 1×10^{-8} g/ml 의 濃度에서 guinea-pig 氣管筋標本에 直接作用을 나타내지 않으며 histamine 에

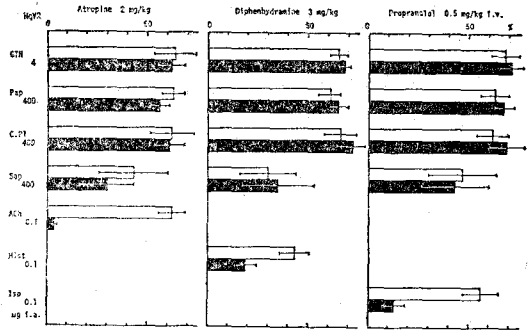


Fig. 7. Influence of atropine, diphenhydramine and propranolol on changes in hindquarter vascular resistance induced by crude platycodin, glyceryl trinitrate, papaverine and saponin in anesthetized dogs. White column; before treatment, and black column; after treatment. Abscissa: percent decrease in hindquarter vascular resistance.

대하여 弱한 拮抗作用이 있다. 摘出回腸에 대하여 acetylcholine 및 histamine 의 拮抗作用을 나타내고 그 PA₂ 値는 각각 5.0 및 5.4이다. 흰쥐子宮標本 및 fundal strip 標本에 대하여 直接作用이 없으며 각각 bradykinin 및 serotonin 의 拮抗을 찾아 볼 수 없다. 著者等²²⁾은 salicylates, phenylbutazone 같은 抗炎症劑가 摘出子宮에 있어서 bradykinin 의 拮抗作用을 나타내지 않음을 알았다. 따라서 粗platycodin 의 抗炎症作用은 一般의 抗炎症劑와 같이 bradykinin 의 receptor 에의 結合抑制가 아니고 kinin 生成系의 拮抗으로 推定된다.

其他, 粗 platycodin 은 anaphylactic shock 의 抑制, 散瞳作用, intestinal propulsion 의 抑制作用 및 溶血作用이 있으며 局所麻酔作用은 없다.

粗 platycodin 의 藥理과 spectrum 拮硬의 臨床應用과의 關聯性²³⁾

粗 platycodin 의 動物實驗의 藥理效果를 總括하여 作用 spectrum 을 作成하여 이들 作用의 強度를 表示하였다. 이에 柴田²⁴⁾의 點數表示法을 適用하였는바, 이 表示法은 有意性있는 作用을 나타내는 用量の LD₅₀에 對한 比率에 기초를 둔 것으로서 各實驗項目에 있어서 5%의 危險率로서 有意性있는 作用을 나타내는 用량이 LD₅₀의 1/10이하의 用量에 相當할 境遇에는 score 4點, 1/10~1/5의 用量の 境遇에는 3點, 1/5~1/2의 用量の 境遇에는 2點, 1/2以上の 境遇에는 1點, 作用의 傾向만을 나타낼때는 0.5點, 全然作用이 없을 때는 0點으로 配點하였다. 다만 摘出臟器試驗의 項目에는 PA₂值나

顯著한 作用을 나타내는 最低濃度의 負의 對數로 나타 내었다. 이 結果를 Table XIII 에 表示하였다. Score 4, 3을 主要藥理作用으로 하면 抗炎症作用·抗潰瘍作用 血壓降下作用·血管擴張作用·去痰作用·抗胃液分泌作

用을 들 수 있다. Score 2를 그에 準하는 作用이라고 하면 鎮痛作用·下熱作用·鎮咳作用·抗choline 効能性 作用 등이 있다. 其他 鎮靜·抗histamine 作用이 弱하게 나타난다.

Table XIII. Spectrum of pharmacological activities of platycodin

Item of pharmacological activity	Animal species	Administration route	Score* and/or remark
1. Acute toxicity	mouse	<i>p.o.</i>	LD ₅₀ =420mg/kg.
	mouse	<i>i.p.</i>	=22.3
	rat	<i>p.o.</i>	>800
	rat	<i>i.p.</i>	=14.1
	guinea-pig	<i>i.p.</i>	=23.1
2. Gross behavior	mouse	<i>i.p.</i>	sedative
3. Hemolysis	rat		H.I.=36,970
4. Irritative action			
1) paw edema	mouse	<i>s.c.</i> (paw)	4
2) peritoneal exudate	mouse	<i>i.p.</i>	4
5. Sedative action			
1) climbing test	mouse	<i>p.o.</i>	2
2) hole cross method	mouse	<i>p.o.</i>	3
3) prolongation of sleeping time	mouse	<i>p.o.</i>	0.5
4) rotarod method	mouse	<i>p.o.</i>	0.5
5) inclined plane method	mouse	<i>p.o.</i>	0.5
6. Anticonvulsive action			
1) electroshock seizure	mouse	<i>p.o.</i>	0
2) pentetrazole	mouse	<i>p.o.</i>	0
7. Analgesic action			
1) AcOH writhing	mouse	<i>p.o.</i>	3
2) tail pressure	mouse	<i>p.o.</i>	2
8. Hypothermic action	mouse	<i>p.o.</i>	2
8. Hypothermic action	mouse	<i>p.o.</i>	2
9. Antipyretic action	mouse	<i>p.o.</i>	3
10. Anti-inflammatory action			
1) carrageenin edema	rat	<i>p.o.</i>	3
2) AcOH edema	rat	<i>p.o.</i>	2
3) cotton pellet	rat	<i>p.o.</i>	4 ^{a)}
4) adjuvant arthritis	rat	<i>p.o.</i>	4 ^{a)}
11. Antianaphylactic shock			
1) single pretreatment	mouse	<i>p.o.</i>	0
2) prolonged treatment	mouse	<i>p.o.</i>	3 ^{a)}
12. Peritoneal permeability in anaphylaxis (inhibition)	mouse	<i>p.o.</i>	1
13. Antihistaminic action	guinea-niq	<i>i.p.</i>	1
14. Isolated tracheal strip			
1) direct	guinea-pig		0
2) antagonism to histamine	guinea-pig		4 ^{b)}
15. Isolated ileum			

1) direct	guinea-pig		0
2) antagonism to ACh	guinea-pig		5 ^{c)}
3) antagonism to histamine	guinea-pig		5.4 ^{c)}
16. Isolated uterus			
1) direct	rat		0
2) antagonism to bradykinin	rat		0
17. Isolated stomach fundus			
1) direct	rat		0
2) antagonism to serotonin	rat		0
18. Gastric secretion(inhibition)	rat	<i>i.d.</i>	3
19. Gastric ulceration (prevention)	rat	<i>i.d.</i>	4
20. Stress ulcer (prevention)	rat	<i>p.o.</i>	4
21. AcOH ulcer (healing)	rat	<i>p.o.</i>	4
22. Antitussive action	guinea-pig	<i>i.p.</i>	2, AtD ₅₀ =6.4
23. Expectorant action	guinea-pig	<i>p.o.</i>	3
24. Blood pressure	rat	<i>i.v.</i>	4, fall
25. Heart rate	rat	<i>i.v.</i>	4, decrease
26. Respiration	rat	<i>i.v.</i>	4, decrease
27. Vasodilation of hind limb	dog	<i>i.a.</i>	positive
28. Coronary vasodilative action	dog	<i>i.a.</i>	positive
29. Isolated atrium			
1) direct	guinea-pig		3 ^{b)} , negative
2) antagonism to ACh	guinea-pig		4.8 ^{b)} inotropic
30. Local anesthetic action	rabbit	corneal surface	0
31. Mydriatic action	mouse	<i>p.o.</i>	4
32. Intestinal propulsion	mouse	<i>p.o.</i>	3

* Score 4: 5% significant in less than 1/10 of LD₅₀

3: 5% significant in 1/10—1/5 of LD₅₀

2: 5% significant in 1/5—1/2 of LD₅₀

1: 5% significant, but the tendency shown.

0: not the tendency not shown.

a) Prolonged treatment was performed once daily throughout the process.

b) The negative logarithm of the concentration effective significantly.

c) pA₂ value.

反面에 桔梗의 漢方의 應用에 對하여 「神農本草經」에
는 「胸脇痛如刀刺腹滿腸鳴幽幽驚恐悸」로 되어 있고,
「東醫寶鑑」(1910年)에는 「治肺氣喘促下 一切氣療咽喉痛
及胃脇諸痛下蟲毒」으로 記錄되어 있으며 「藥徵」(1771
年)에는 「濁唾・腫膿」으로 「古方藥品考」(1841年)에는
「除滯氣利喉清肺」로 記載되어 있는 바 이들의 效果를
現代藥理學的方法으로, 解釋하기에는 難點이 많다. 또
한 桔梗만이 아니라 모든 漢方藥은 單味로 쓰이지 않
고 他藥과의 配合에 依한 方劑로서 投藥되기 때문에
著者는 現在常用되고 있는 桔梗含有方劑로부터 그 應
用目的의 「症候」를 調査整理하여 桔梗의 治療效能으로
하였다. 桔梗含有方劑는 Table XIV 와 같으며 桔梗白
散은 桔梗이 42.9% 含有하고 貝母・巴豆가 配合되어

肺壞疽, 急性肺炎初期에 祛痰, 排膿의 目的으로 應用
되고 排膿湯은 桔梗이 33.3% 含有되어 甘草・大棗・
乾生薑이 配合되고 化膿症의 初期나 盛期를 넘어서 緩
症과 虛症으로 熱性形이며 특히 開放性的의 化膿症에 適
用된다. 排膿散은 桔梗 16.7%를 含有하여 枳殼・芍藥
이 配合되고 疼痛을 併한 化膿性的의 腫物로 氣血凝滯되
며 患部가 緊張되고 炎症性浸潤이 強하고 堅硬의 狀態
에 있는 諸疾患으로 體表이든 膿痰이든 兩方에 쓰인다.
이와같이 配合生藥이 거의 다른 生藥이지만 消炎・去
痰의 目標로 應用되고 있음을 알 수 있다. 桔梗 7%以
上 含有方劑의 作用解釋結果는 Table XV 와 같다. 이
에 의하면 適用疾患의 56%가 化膿症과 炎症性疾患에
11%가 去痰의 目的으로 適用되며 기타 鎮痛・下熱・

Table XIV. Platycodon-containing prescriptios and platycodon contents

Prescription	Content (%)
1. Kilkyung-baiksan (桔梗白散)	42.9
2. Bainong-tang (排膿湯)	33.3
3. Bainong-san (排膿散)	16.7
4. Chungyang-eum (清涼飲)	16.7
5. Kejiomul-tang (桂枝五物湯)	16.7
6. Paiong-to (肺癰湯)	15.0
7. Hyangsung pajuck-whan (響聲破苗丸)	14.3
8. Kemyungsan-gabockryung (鷄鳴散加茯苓)	13.6
9. Shihojagil-tang (柴胡枳實湯)	13.3
10. Shimbipaidock-san (十味敗毒散)	12.0
11. Kilgyung-tang (桔梗饅)	11.5
12. Oyaksungi-tang (烏藥順氣湯)	11.4
13. Chungsangbangpoong-tang (清上防風湯)	11.1
14. Yupibanha-tang (橘皮半夏湯)	11.1
15. Chungumnaitak-san (千金肉托散)	10.1
16. Joryujasil-tang (瓜呂枳實湯)	9.1
17. Takrisodok-eum (托裏消毒飲)	8.8
18. Hyunggeyungyo-tang (荊芥連翹湯)	8.8
19. Samsu-eum (參蘇飲)	8.5
20. Shibyukmiyugi-eum (十六味流氣飲)	7.9
21. Joryu-tang (瓜呂湯)	7.7
22. Hyungbangpaidok-san (荊防敗毒散)	7.5
23. Samryungbaikchul-san (參苓白朮散)	7.0
24. Jagelhaigi-tang (柴葛解肌湯)	6.9
25. Kwakhyangjunggi-san (藿香正氣散)	6.8
26. Bangpungtongsung-san (防風通聖散)	6.5
27. Shihochunggan-tang (柴胡清肝湯)	6.5
28. Chungpai-ang (清肺湯)	6.3
29. Sanjongguegin-tang (散腫潰堅湯)	5.5
30. Jashintmyungmok-tang (滋腎明目湯)	5.0
31. Ojuk-san (五積散)	4.7
32. Whanggibiyulgab-san (黃耆別甲散)	4.0
33. Seganmyungmok-tang (洗肝明目湯)	3.9

Table XV. Therapeutic effects of platycodon-containing prescriptions

Effects	No. of cases	Effects	No. of cases
Anti-inflammatory	63	Antitussive	4
Expectorant	12	Sedative	3
Analgesic	11	Antiulcerative	2
Antipyretic	9	Antigastritic	2
Hypotensive (or vasodilative)	5	Antiallergic	2

The numbers of cases were calculated from the prescriptions contained over 7.0% of platycodon in Table XIV.

血壓降下·鎮咳의 目的으로 適用되고 少數例가 抗潰瘍·抗胃炎·鎮靜·抗알러지로서 쓰이고 있음을 알 수 있다.

粗 platycodin 의 藥理 spectrum 에 있어서 抗炎症作用이 主要作用인 것과 같이 桔梗의 臨床適用의 半以上이 化膿症과 炎症性疾患에 적용되고 있다. 마찬가지로 藥理的으로 主要作用인 抗潰瘍·血壓降下·鎮咳·去痰作用도 治療目的에 該當된다. 또한 主作用에 準하는 鎮痛·下熱·鎮咳·抗히스타민作用도 그에 적용되고 있다. 그러나 抗潰瘍·血壓降下는 藥理試驗에는 主作用임에도 不拘하고 臨床에는 다만 附隨的으로 適用될 뿐이다. 이것은 藥理試驗의 境遇에는 藥物을 非經口的으로 投與하였든 마, 漢方의 境遇와 相異한 投與經路의 問題가 參考로 考慮될 수 있다.

桔梗中에는 platycodin 以外에도 他成分이 많이 있으나 藥効面에는 거의 無視될 수 있는 成分들이다. 다만 betulin 이 考慮의 對象이 된다. 그러나 現在까지 betulin 은 藥理活性物質로는 알려지지 않고 있으며 桔梗中 그 含量이 粗 platycodin의 約 1/200에 不過하다. 따라서 桔梗의 藥理作用은 거의 粗 platycodin 에 依한다고 推論되는 바이다.

結 論

桔梗의 saponin 分劃인 粗 platycodin 의 藥理作用 追求結果는 다음과 같다.

- 1) 中樞抑制作用을 나타내며 이는 주로 鎮靜, 解熱, 鎮痛作用이다.
- 2) 急慢性炎症 model 에 있어서 強力한 抗炎症作用이 있다.
- 3) 實驗의 胃潰瘍에 대하여 防禦 및 治癒作用이 있으며 胃液分泌抑制作用이 顯著하다.

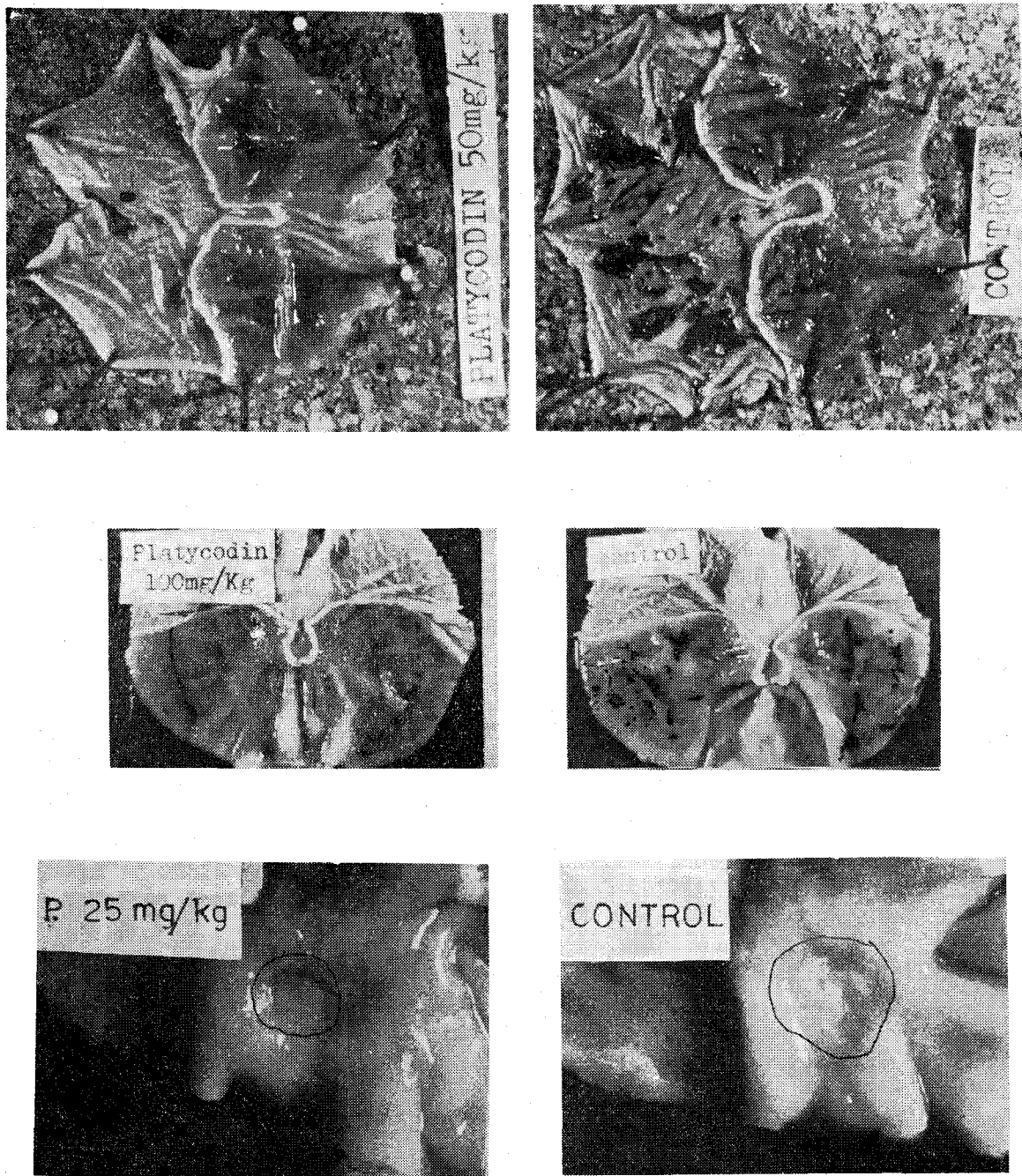


Plate I. Effects of platycodin on experimental ulceration in rats
Upper; shay ulceration
Middle; stress induced ulceration
Lower; acetic acid ulceration

- 4) 血管에 直接作用하여 血管을 擴張시키며 結果的으로 血壓降下作用을 나타낸다.
- 5) 散腫作用, 抗choline 効能性作用, anaphylactic shock, intestinal propulsion 의 抑制 및 溶血作用이 있다.
- 6) 桔梗의 臨床應用에 대한 解析結果와 粗 platycodin 의 藥理效果와는 많은 一致點을 나타낸다.
- 7) 以上の 結果로 보아 粗 platycodin 의 藥理效果는 桔梗의 臨床應用의 妥當性을 立證하며 특히 桔梗은 抗潰瘍과 血壓降下의 目的으로 臨床應用의 可能性을 提示하고 있다.

文 獻

- 1) 辻本孫三郎: 農化, 16, 613 (1940).
- 2) AKIYAMA, T., TANAKA, O. and SHIBATA, S.: *Chem. Pharm. Bull.*(Tokyo), 20, 1945(1972); *ibid.*, 20, 1945(1972).
- 3) KUBOTA, T. and KITATANI, H.: *Chem. Comm.*, 1969, 190; *Ibid.*, 1969, 1313.
- 4) 伊藤巳代子, 西木和光, 名取信策, 池川信夫: 生藥 18, 16 (1964)
- 5) 五十嵐慶十郎: 綜合醫學, 8, 1(1951).
- 6) 高木敬次郎, 李殷芳: 日藥誌, 92, 951 (1972).
- 7) WILSON, R.H., SIEDEMAN, M.B. and DE EDISON, F.: *U.S. Dept. Agr. Tech. Bull.*, 1161, 70 (1957).
- 8) 高木敬次郎, 柴田丸: 日藥誌, 89, 712 (1968).
- 9) KINNARD, W. J. Jr. and CARR, C.J.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 121, 354 (1957).
- 10) COLLIER, H.O., DINNEN, L.C., JOHNSON, C.A. and SCHNEIDER, C.: *Brit. J. Pharmacol.*, 32, 246 (1964).
- 11) 高木敬次郎, 李殷芳: 日藥誌, 92, 961 (1972).
- 12) DI ROSA, M., PAFADIMITRIOU, J.M. and WILLOUGHBY, D.A.: *J. Pathol.*, 102, 231 (1971).
- 13) DI ROSA, M. and WILLOUGHBY, D.A.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 23, 297 (1971).
- 14) 萱岡節子, 高木敬次郎, 田村善藏, 中嶋暈躬, 日本藥學會 91年年會講演要旨集, 1971, 413.
- 15) CYGIELMAN, S. and ROBSON, J.M.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, 794 (1963).
- 16) WINDER, C. V., LEMBKE, L.A. and STEPHENS, M.D.: *Arthritis Rheum.*, 12, 472 (1969).
- 17) KAWASHIMA, K., LEE, E.B., HIRAI, T., TAKEUCHI, K. and TAKAGI, K.: *Chem. Pharm. Bull.*(Tokyo), 20, 755 (1972).
- 18) 高木敬次郎, 李殷芳: 日藥誌, 92, 969 (1972).
- 19) LEE, E.B.: *Ann. Rept., Natural Prod. Res. Inst., S.N.U. XII*, 1 (1973).
- 20) 寺田文次郎: 去痰藥의 마른 使用法, 醫學書院, 東京, 1951.
- 21) 朱學琳: 滿醫誌, 36, 51 (1942).
- 22) 高木敬次郎, 高柳一成, 李殷芳: 未發表.
- 23) 李殷芳: 日藥誌, 93, 1188 (1973).
- 24) 柴田丸: *Ibid.*, 90, 398 (1970).