

## 生藥複合製劑의 藥效研究 (第11報)

五拗湯이 呼吸器系에 미치는 影響

洪南斗 · 金鍾禹 · 李珩九 · 金南宰  
慶熙醫療院

### Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drugs (XI)

Effects of "Oyo-Tang" on the Respiratory System

N. D. HONG, J. W. KIM, H. K. RHEE and N. J. KIM  
Kyung-Hee Medical Center

This study was undertaken to investigate effects of "Oyo-Tang" on the respiratory system. The results of this study were summerized as follows;

1. Antihistamine and relaxed dialating actions were recognized on the extracted ileum and serial broncheal samples in guinea-pigs.
2. Mild hypertensive action was recognized on the carotid artery in rabbits.
3. Antitussive action was noted on mechanically irritated coughs in dogs and cats.

In connection with the results of these studies, effects based on the Oriental medical references were consistant with the actual experimental results. It was considered that effective application of "Oyo-Tang" for the treatment of cough and asthma could be justified.

### 緒 論

前報<sup>1)</sup>에서 五拗湯이 中樞神經系에 미치는 作用과 생쥐 및 모르모트 摘出回腸管에 對한 作用에 對하여 報告한데 이어 모르모트 氣管에 對한 作用, 血壓 및 呼吸에 對한 作用, 鎮咳作用 및 祛痰作用 등을 實驗한 結果 若干의 知見을 얻었기에 報告한다.

### 實 驗

#### 1. 實驗材料 및 實驗動物

1) 實驗材料 및 檢液: 實驗材料 및 檢液은 特別히 明示하지 않는 限 前報와 同一할 것을 使用하였다.<sup>1)</sup>

2) 實驗動物: 實驗에서 使用한 動物은 모르모트(♀), 體重 350~450g, 비둘기 體重 250~350g, 實兎(♂) 體重 2.5~3.5kg, 고양이(♀) 體重 2.5~3.0kg, 雜犬(♀) 體重 8~12kg을 使用하였으며 그 以外의 飼育方法과 實驗條件은 前報와 같다.

#### 2. 實驗方法

1) 氣管에 對한 作用: 모르모트의 氣管을 Takagi<sup>2)</sup> 方法에 依하여 氣管連鎖標本을 만들어 Magnus 裝置로 37°C Tyrode液中에서 氣管平滑筋에 對한 檢液의 作用 및 拮抗藥에 對한 作用을 觀察하였다.

2) 血壓 및 呼吸에 對한 作用: 家兎를 urethane 1.5g/kg을 腹腔內投與하여 麻醉시킨 後 常法에 따라 左側 頸動脈에 水銀 manometer에 連結한 cannula를 插入하고 氣管에는 呼吸 tambour에 連結한 cannula를 插入하여 血壓과 呼吸運動을

同時에 描記시켰다. 血壓과 呼吸曲線이 一定하게 되었을 때 檢液을 家兔 耳靜脈에 注射하여 血壓과 呼吸에 對한 運動과 vagotomy 後의 變化를 觀察하였다.<sup>5,6)</sup>

### 3) 鎮咳作用

#### (1) 咳嗽犬法<sup>7,11)</sup>

가) 雜犬의 氣管瘻管手術: 藤本<sup>9)</sup> 方法에 따라 雜犬의 鎮咳實驗을 無麻酔狀態에서 實施하고자 4週間 充分히 飮食을 使用하였다.

健康한 雜犬에 pentobarbital sodium 30mg/kg을 腹腔內 注射하여 麻酔시키고 脊臥位固定하고 前頸部의 鬃을 깎고 消毒한 다음 頸部의 正中線上의 皮膚를 圓型으로 切開하여 氣管을 露出하였다. 이 때 出血을 줄이기 위해 血管切斷을 조심하면서 甲狀軟骨로 부터 下部의 管狀軟骨 3~4 個分의 間隙을 두고 直徑 0.6cm 크기의 구멍을 皮膚의 구멍과 一致하도록 氣管을 切開하였다. 切開部分은 化膿을 防止하기 爲하여 penicillin G 40萬單位를 5日間 連續 投與하여 瘡傷이 完全히 治療된 10日후에 實驗에 使用하였다.

나) 實驗操作: 氣管瘻管手術을 할 雜犬을 無麻酔狀態에서 側位固定하여 Y字型 cannula를 삽입 固定하고 體外에 있는 cannula 管口의 하나는 고무管으로 水銀 manometer에 連結하여 氣管內壓의 變化를 kymograph 煤煙紙上에 記錄할 수 있도록 裝置하고 頭部側으로 向한 다른 管口로부터 기타줄 5번선 先端에 豚毛 5本을 붙인 刺戟毛를 삽입 氣管分枝粘膜炎을 刺戟하였을 때 咳嗽反射가 일어나는 部位를 刺戟基準으로 하였다. 檢液은 大腿靜脈으로 注射하였고 對照藥物로는 codeine phosphate 2mg/kg을 使用하여 檢液의 效果와 比較 觀察하였다.

#### (2) 咳嗽고양이法<sup>7,12)</sup>

高木<sup>12)</sup> 等の 方法에 따라 健康한 고양이를 使用하여 頸麻酔(pentobarbital sodium 20mg/kg, *i.p.*) 下에 背位 固定하고 常法에 따라서 氣管을 切開하여 Y字型 cannula를 氣管內에 插入하고 기타줄(5번선) 先端에 豚毛 1本을 부착시킨 刺戟主로 氣管分枝粘膜炎을 刺戟하여 기침(咳嗽)을 惹起시켰으며 器械의 刺戟에 依한 咳嗽 發作時의 氣管內壓의 變化를 kymograph 煤煙紙上에 描記

시켰다. 檢液은 大腿靜脈으로 注射하였고 對照藥物로는 codeine phosphate 1.5mg/kg을 使用하여 檢液의 效果와 比較 觀察하였다.

### 4) 祛痰作用

#### (1) 氣道分泌에 對한 作用<sup>7,13)</sup>

佐野<sup>13)</sup>의 方法에 따라 家兔 1群을 5마리로 하여 檢液을 各各 經口投與 2時間後에 0.6% phenolsulfonphthalein (PSP) 注射液 1ml/kg을 耳靜脈으로 注射하고 30分後에 瀉血 致死시켰다. 帶法에 따라 氣管은 露出하여 氣管 cannula를 插入 고무管으로 注射筒에는 미리 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(38°C)을 넣어 놓고 12.5ml/kg씩 氣管內에 서서히 注入하였다. 10分間 放置後 液을 서서히 吸入하고 다시 注入하였다. 이 操作을 5分 間隔으로 4回 反復 즉, 30分後에 洗淨液을 試驗管에 採取한 다음 24時間 冷所에서 放置하고 3,000rpm에서 30分間 遠心分離하여 透明한 赤色의 上清液을 얻어 pH 7.8~8.0으로 補正後 545nm에서 對照群과 比較하여 吸光度를 測定하였다.

#### (2) 纖毛運動에 對한 作用<sup>7,14,15)</sup>

寺田<sup>14)</sup>의 方法에 따라 비둘기 1群을 5마리로 하여 無麻酔狀態에서 背位固定하고 頸部 正中線을 따라 氣管을 切開하여 氣管粘膜炎을 露出하였다. 氣管粘膜炎을 자세히 觀察하여 잘 움직이고 있는 部位에 乾燥 cork片(直徑 1.0~1.5mm, 重量 0.1~0.5mg)을 놓고 粘液의 移動에 따라 2cm 거리를 移動하는 時間을 測定하였다. 檢液은 各各 870mg/kg을 胸筋內에 投與하여 生理食鹽水 投與群과 比較觀察하였다.

## 實驗成績

### 1. 氣管에 對한 結果

모르모트 氣管連鎖標本은 檢液 F-I 1×10<sup>-2</sup> g/ml에서 弛緩作用을 나타내고 histamine 1×10<sup>-5</sup>g/ml에 依하여 收縮된 氣管平滑筋에 對하여 檢液 F-I, F-III 各各 1×10<sup>-2</sup>g/ml에서 강한 抑制效果를 나타내는 反面에 檢液 F-II 1×10<sup>-2</sup>g/ml에서는 별다른 作用을 나타내지 못하였다 (Fig. 1).

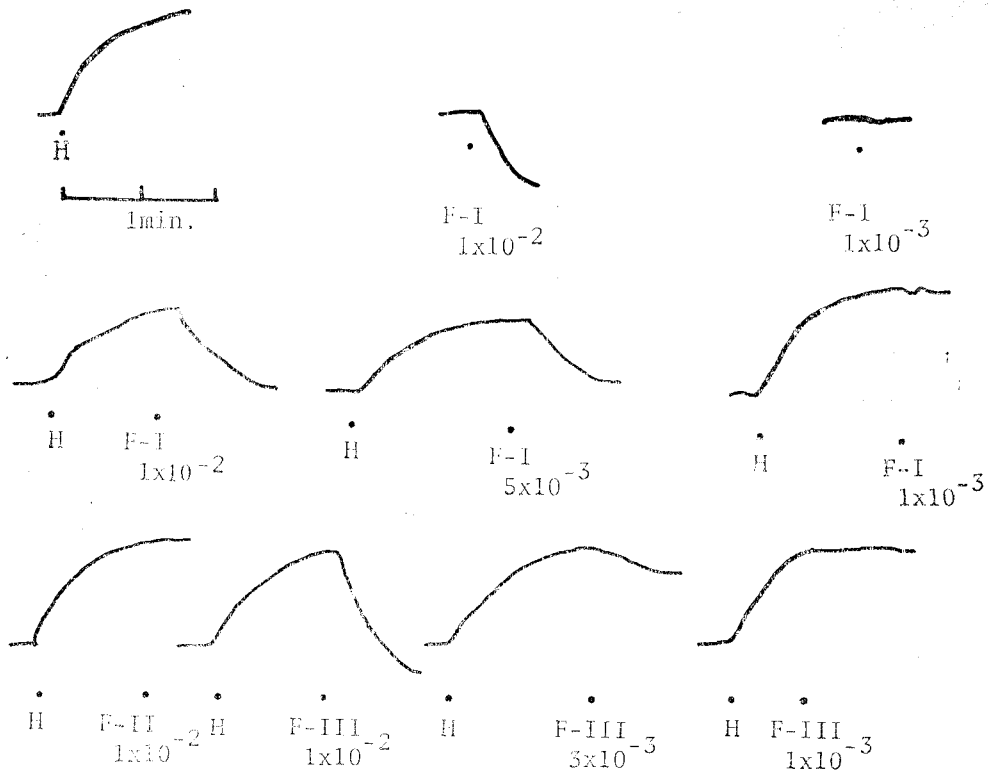


Fig. 1. Effect of "Oyo-Tang" on tracheal strip-chain of Guinea-pigs. H; Histamine HCl  $1 \times 10^{-5}$  g/ml.

2. 血壓 및 呼吸에 對한 結果

檢液 F-I의 1mg/kg, 10mg/kg의 濃度增加에 따라 血壓上昇을 觀察할 수가 있었으며 呼吸에는 별다른 영향을 나타내지 않았다. 또한 兩側 頸部

迷走神經을 切斷時에도 血壓上昇을 나타내었고 呼吸에는 아무런 變化를 觀察하지 못하였다(Fig. 2).

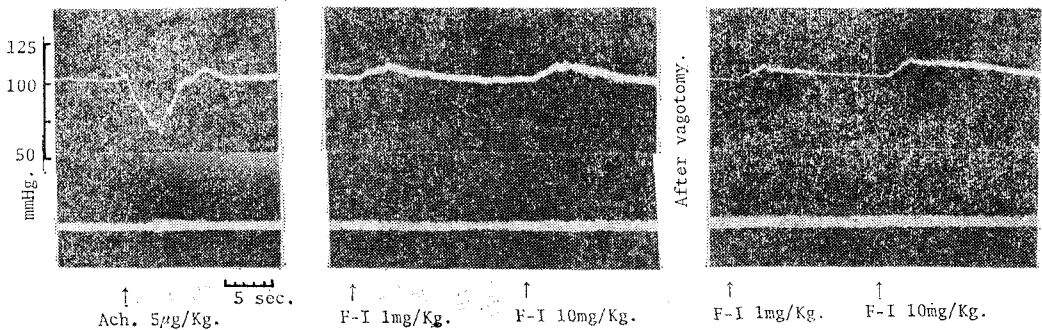


Fig. 2. Effect of "Oyo-Tang" blood pressure and respiration in anesthetized rabbits. Ach.; Acetylcholine.

3. 鎮咳效果

1) 咳嗽犬法: 雜犬의 氣管粘膜의 器械的 刺戟에 依한 咳嗽曲線 振幅에 미치는 作用은 對照藥

物인 codeine phosphate 2mg/kg 投與時에는 5分後에 振幅이 最大로 抑制되었고 30分後에 回復되는데 比하여 檢液 F-I 10mg/kg 注射時에는

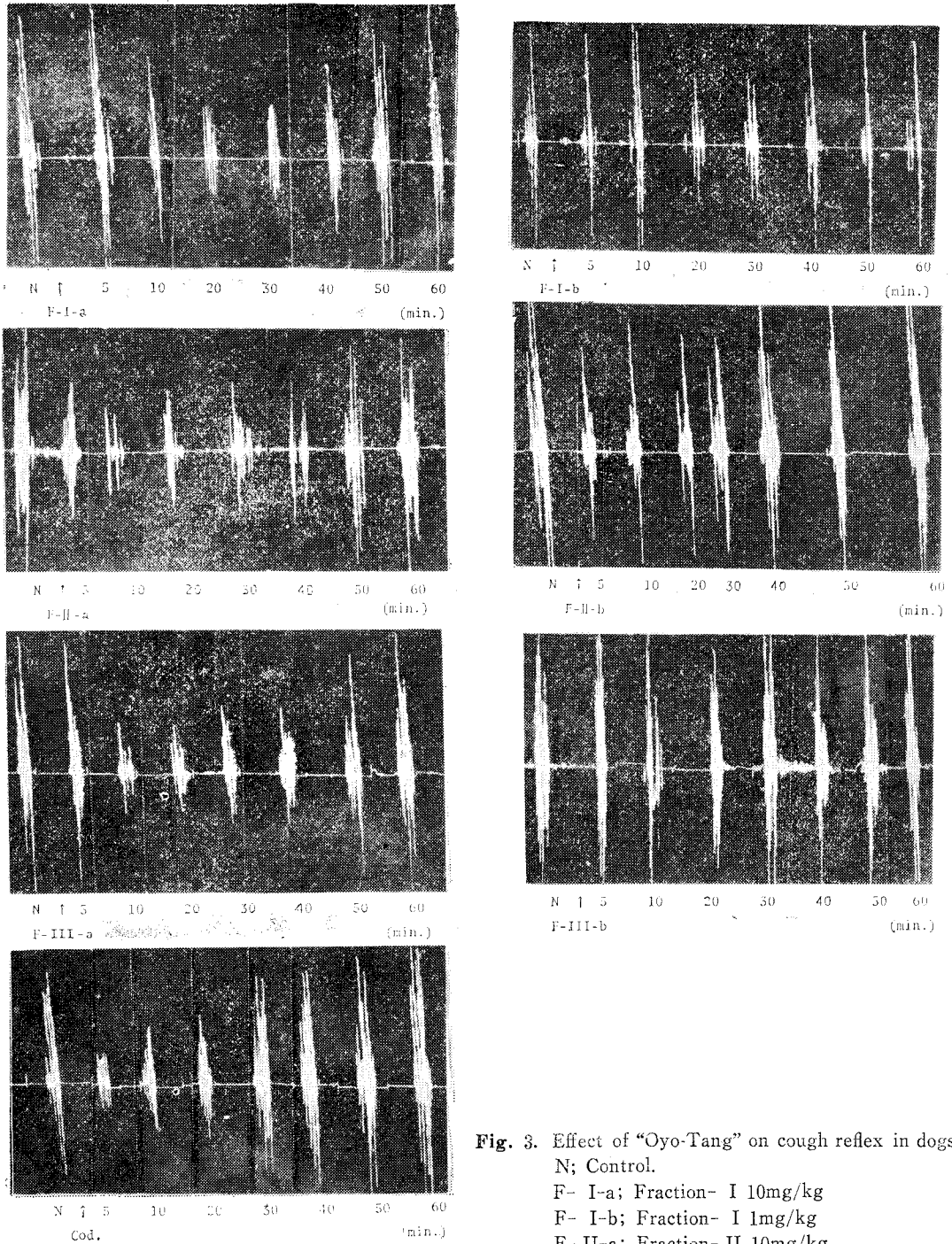


Fig. 3. Effect of "Oyo-Tang" on cough reflex in dogs  
 N; Control.  
 F- I-a; Fraction- I 10mg/kg  
 F- I-b; Fraction- I 1mg/kg  
 F- II-a; Fraction- II 10mg/kg  
 F- II-b; Fraction- II 1mg/kg  
 F-III-a; Fraction-III 10mg/kg  
 F-III-b; Fraction-III 1mg/kg  
 Cod.; Codeine phosphate 2mg/kg

20分後에 最大 抑制效果를 나타내었고 50分後에 振幅이 正常으로 回復되었으며 低濃度(1mg/kg)에서는 20分後에 若干의 振幅이 抑制되었다. 檢液 F-II 10mg/kg 注射時에는 10分後에 抑制效果를 나타내었다가 振幅이 徐徐히 回復되었으며 低濃度(1mg/kg)에서는 別다른 效果를 觀察할 수 없었다. 檢液 F-III 10mg/kg 注射時에는 10分後에 最大 抑制效果를 나타내었으며 持續인 效果를 보였고 50分後에 振幅이 正常으로 回復되었다(Fig. 3).

2) 咳嗽고양이法 : 고양이 氣管粘膜의 器械的

刺戟에 依한 咳嗽曲線 振幅에 미치는 作用은 對照藥物인 codeine phosphate 1.5mg/kg 抑與時에는 5分後에 最大 抑制效果가 나타났으며, 10分後에 徐徐히 回復되는 것에 比하여 檢液 F-I 10mg/kg 注射時에는 30分後에 振幅이 抑制되었고 50分後에 回復되었으며 檢液 F-II 10mg/kg 注射時에는 10分後에 若干 抑制되었다가 곧 回復되었다. 檢液 F-III 10mg/kg 注射時에는 30分後에 振幅抑制가 나타났고 持續인 效果를 視察할 수 있었다(Fig. 4).

Table I. Effect of "Oyo-Tang" on the secretion of respiratory tract in rabbits.

Groups	Dose (g/kg, P.O.)	Number of animals	Tracheal ppm.	secretion P.S.P. Increase rate(%)	P
Control	—	5	4.46±0.14 <sup>a)</sup>	100	—
Fraction-I	0.25	5	4.10±0.26	91.9	N.S.
Fraction-I	0.5	5	4.91±0.15	110.1	N.S.
Fraction-II	0.5	5	4.05±0.19	90.8	N.S.
Fraction-III	0.5	5	4.94±0.26	110.8	N.S.
Platycodon syrup	2ml	5	5.90±0.23	132.8	<0.001.

a); Mean±standard error.

P: Statistically significant compared with control data.

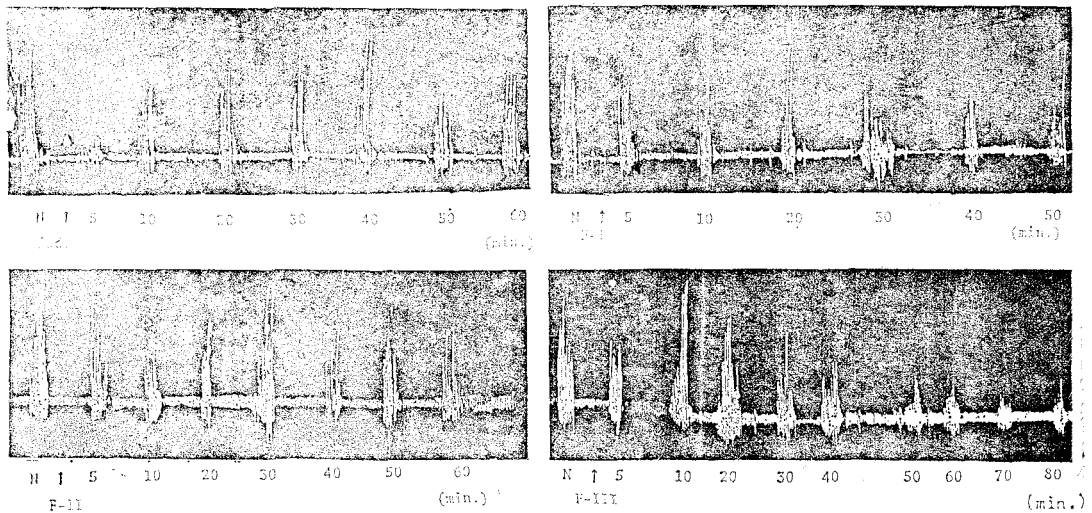


Fig. 4. Effect of "Oyo-Tang" cough reflex in anesthetized cats.

N; Control.

Cod.; Codeine phosphate 1.5mg/kg, F-I; Fraction-I 10mg/kg,

F-II; Fraction-II 10mg/kg, F-III; Fraction-III 10mg/kg.

## 4. 祛痰效果

1) 氣道分泌에 대한 效果: 檢液이 家兎 氣道分泌에 미치는 效果는 Table I에 表示하였다. 檢液 F-I 250mg/kg, 500mg/kg의 經口 投與群은 PSP 分泌量 增加에 別다른 影響을 주지 못하였으며, 檢液 F-II, F-III 各各 500mg/kg 投與群에서도 分泌量 增加效果를 觀察할 수 없었다. 反面에 對照藥物인 桔梗 syrup 2ml/kg 投與群에서 단  $p < 0.001$ 의 有意性이 있는 氣道分泌量 增加를 나타내었다.

2) 纖毛運動에 對한 效果: 비둘기의 氣道纖毛運動에 對한 效果는 檢液을 各各 筋肉內 注射한 結果 別다른 影響을 주지 못하였다.

## 考察 및 結論

前報에 이어 五拗湯이 氣管에 對한 作用, 血壓 및 呼吸에 對한 作用, 鎮咳作用 및 祛痰作用 등을 比較觀察한 바 다음과 같다.

모르모트의 氣管連鎖標本에 對하여 檢液 F-I  $1 \times 10^{-2}$ g/ml은 弛緩作用을 나타내었고 histamine  $1 \times 10^{-5}$ g/ml에 依해 收縮된 氣管 平滑筋에 檢液 F-I, F-II  $1 \times 10^{-2}$ g/ml은 강한 抑制效果를 나타내는 反面에 檢液 F-III  $1 \times 10^{-2}$ g/ml은 效果를 認定할 수 없었다.

血壓 및 呼吸에 對한 效果는 家兎 頸動脈血壓과 呼吸을 同時에 測定한 바 濃度增加에 따라 輕微한 血壓上昇을 나타냈으며, 兩側 迷走神經切斷後에도 약간의 血壓上昇이 나타났으며 呼吸은 別다른 變化를 觀察할 수 없었다.

雜犬의 氣管粘膜刺戟에 依한 鎮咳效果는 檢液 F-II 10mg/kg 投與時에는 5分 以內의 速效性의 鎮咳效果를 나타내었다가 점차 消失되어 對照藥物인 codeine phosphate 2mg/kg과 類似한 作用을 나타내었고 檢液 F-I, F-III 10mg/kg 投與時는 10分後부터 鎮咳效果를 나타내어 二相性의 鎮咳效果가 있는 것으로 認知할 수 있으며 低濃度에서는 別다른 效果가 認定되지 않았다.

또한 고양이의 氣管粘膜刺戟에 依한 鎮咳效果는 檢液 F-II 10mg/kg은 速效後 점차 消失되

어 對照藥物 codeine phosphate 1.5mg/kg과 類似한 鎮咳效果의 樣相을 나타내었다.

家兎 氣道分泌效果는 五拗湯의 構成藥物인 桔梗의 單獨 投與에서는  $p < 0.001$ 의 有意性이 있는 祛痰效果를 나타내나 複合劑인 五拗湯에서는 桔梗이 含有되어 있으나 氣道分泌量 增加效果가 認定되지 않았고 또한 비둘기의 氣管 纖毛運動에 對해서도 別다른 影響을 주지 못하여 祛痰作用이 認定되지 않았다.

以上の 實驗成績들을 綜合 考察하면 五拗湯은 鎮靜, 鎮痛, 鎮咳, 抗 histamine, 氣管平滑筋의 弛緩效果가 認定되어 咳嗽喘息 및 咽痛 등에 效能이 있는 것으로 思料되며 祛痰作用을 갖고 있는 桔梗이 五拗湯에 含有되어 있으나 漢方文獻에는 祛痰效果가 收錄되어 있지 않은 點을 本實驗을 通하여 알 수 있었다.

本 研究의 一部는 慶熙醫療院의 研究費 支援으로 이루어졌으며 이에 깊은 謝意를 表하는 바이다.

(1982년 12월 18일 접수)

## 參考文獻

1. 洪南斗 等: 생약학회지 13(3), 122 (1982)
2. Takaki, K. et al: *Chem. Pharm. Bull.*, 6, 716 (1958).
3. 洪承喆: 釜山大學論文集 第18輯, 自然科學篇, 97 (1974).
4. 高木敬次郎 等: 藥物學實驗, 南山堂, 133 (1972).
5. 田村豐年: 藥理學實驗法, 協同出版, 194 (1972).
6. 古家敏夫: 日藥理誌, 55, 1152 (1959).
7. 津田恭介 等: 藥效의 評價(I), 地人書館, 313 (1972).
8. 藤本毅: 日藥理誌, 54, 1301 (1958)
9. 藤本毅: *ibid.* 54, 1307 (1958).
10. 藤本毅: *ibid.* 54, 1317 (1958).
11. 柳浦才三: *ibid.* 54, 677 (1958).
12. 高木敬次郎 等: *ibid.* 80, 1497 (1960).
13. 佐野廷: 滿洲醫學會誌, 33, 779 (1940).
14. 寺田文次郎: 醫學書院 (1954).
15. 加瀬佳年 等: 日藥理誌, 56, 75 (1960).