

生藥 複合 製劑의 藥效 研究(第16報)

補中益氣湯이 中樞神經系에 미치는 影響

洪南斗 · 張仁圭 · 李相日 · 金南宰

慶熙醫療院

Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drugs (XVI)

Effects of "Bojungikgi-Tang" on the Central Nervous System

Nam Doo HONG, In Kyu CHANG, Sang Il LEE and Nam Jae KIM

Kyung-Hee Medical Center, Seoul 131, Korea

Abstract—"Bojungikgi-tang" consists of Astragali Radix, Ginseng Radix, Atractylodis Rhizoma alba, Glycyrrhizae Radix, Angelicae gigantis Radix, Aurantii nobilis Pericarpium, Cimicifugae Rhizoma and Bupleuri Radix. It has been widely prescribed in oriental medicine for controlling digestive functions and for health. Experimental studies were implemented on analgesic, sedative and antipyretic actions. The results showed significant analgesic and antipyretic actions were recognized. Sedative actions were significantly noted.

Keywords—Bojungikgi-tang · analgesic · sedative · antipyretic actions

補中益氣湯은 A.D. 1232年 李¹⁾의 東垣十種醫書에 처음으로 收錄된 以來 許²⁾, 羅³⁾, 樓⁴⁾, 李⁵⁾, 張⁶⁾, 朱⁷⁾ 등의 많은 學者들에 依하여 脾臟과 胃臟을 補하는 處方으로 引用, 記錄되어왔으며 主로 飮食勞倦傷症의 治療에 利用되어왔다.

補中益氣湯의 構成藥物은 甘溫益氣하는 黃芪, 人蔘과 白朮 陳皮 當歸 甘草를 加하여 健脾理氣 養血和中하며, 升麻, 柴胡를 加하여 升提陽氣作用으로 升提藥과 補氣藥이 같이 있는 것이 本方劑의 特徵이다. 따라서 補中益氣湯의 主治症은 煩勞內傷身熱心煩, 頭痛, 惡寒, 懶言, 惡食脈洪大而虛, 或喘, 或渴, 或陽, 虛自汗等 一切의 中氣不足等으로 記錄되어 있으며^{2,8-10)}, 近來에는 子宮下垂, 胃下垂, 遺尿, 脫肛, 痔疾, 慢性腹膜炎, 慢性胸膜炎, 胃無力症等 一切의 虛症 慢性疾患에 應用하고 있다.¹¹⁻¹³⁾

著者等은 生藥複合製劑의 漢方文獻의 效能과

基礎藥理學的 側面에서 이를 實驗的으로 研究 究明하기 爲한 實驗의 一環으로 補中益氣湯을 選定하였다. 그동안 補中益湯을 構成하고 있는 個個의 藥物에 對한 藥理作用 및 成分에 關한 實驗의 研究는 여러 研究者들에 依하여 많은 報告가 있었으나 이들의 複合劑의 效能에 對하여는 아직 實驗的 報文을 찾아 볼 수가 없어 著者는 이 補中益氣湯의 漢方文獻에 收錄된 適應症과 近來臨床에서 많이 活用되고 있는 效能을 追究하고자 우선 鎮痛效果, 解熱效果, 鎮靜效果 및 pentobarbital 睡眠에 對한 延長效果等을 實驗動物을 利用하여 實驗한 結果 若干의 知見을 얻었기에 報告한다.

實 驗

1. 實驗 材料 및 動物

1) 實驗 材料

本 實驗에서 使用한 材料는 市內乾材藥房에서 入手한 材料中 엄선한 것을 使用하였으며, 또한 本 實驗에서 使用한 處方 內容은 다음과 같다.

黃芪(Astragali Radix)	6g
人蔘(Ginseng Radix)	4g
白朮(Attractylodis Rhizoma alba)	4g
甘草(Glycyrrhizae Radix)	4g
當歸(身)(Angelicae gigantis Radix)	2g
陳皮(Aurantii nobilis Pericarpium)	2g
升麻(Cimicifugae Radix)	1.2g
柴胡(Bulpeuri Radix)	1.2g

2) 檢液의 調製

上記 處方 20帖 分量 488g을 細切하여 물로 3 回 4時間 씩 加熱 抽出하고 吸入 濾過한 濾液을 rotary evaporator로 減壓濃縮하여 粘租性의 抽出物 191.3g(收率 39.2%)을 얻어 本 實驗에 必要로 하는 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

3) 檢液의 同定

上記 2)에서 얻은 檢液을 常法에 따라 silicagel 60F₂₅₄를 吸着劑로 하고 展開溶媒 n-butanol: acetic acid:H₂O(12:3:5)를 使用하여 TLC를 行 하고 Dual Wavelength TLC Scanner C.S-910 (Shimadzu, 日本)으로 波長λS 250nm, λR 350nm 와 λS 350nm, λR700nm에서 Scanning한 檢液의 固有曲線은 Fig. 1과 같다.

4) 實驗 動物

實驗動物은 中央動物 dd系 생쥐(♂) 體重 16~20g, 흰쥐(♂) 體重 120~180g, 家兔(♂) 2~3kg을 使用하였으며, 飼料는 第一飼料(株)의 固型 飼料로 飼育하였다. 물은 充分히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 順應시킨 後에 使用하였으며 實驗溫度는 24±2°C에서 實施하였다.

2. 實驗 方法

1) 鎮痛作用

① 醋酸法^{14~16)}

Whittle의 方法¹⁶⁾에 따라 생쥐 1群을 5마리로 하고 檢液 10.0, 5.0, 2.5mg/10g씩 經口投與 30分 後에 0.7% 醋酸生理食鹽水液 0.1ml/10g을 腹腔內 注射하고 10分 後에 10分間의 writhing syndrome의 頻度를 調查하여 aminopyrine 1mg/10g 投與群과 比較觀察하였다.

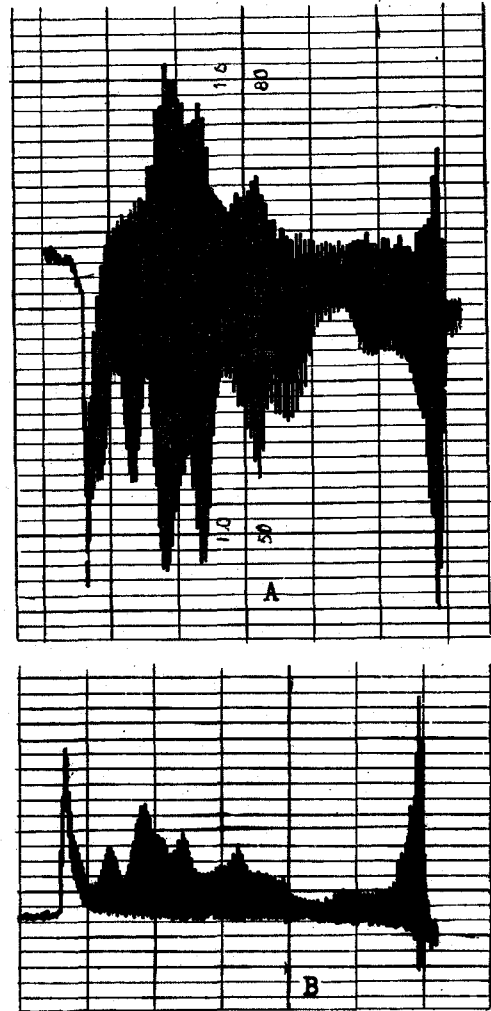


Fig. 1. Zig-zag TLC scanning profiles of bojungikgi-tang.

Adsorbent: Silicagel 60F₂₅₄.

Solvent: n-BuOH: AcOH:HOH(12:5:3)

Color Reagent: I₂ Vapour.

A: λR: 350nm. λS: 250nm.

B: λR: 700nm. λS: 450nm.

② 後肢加壓法^{17,18)}

Randall-Selitto法¹⁸⁾에 따라 흰쥐 1群을 10마리로 하여 後肢足趾에 20% yeast 현탁액을 0.1ml/Rat씩 皮下注射하여 起炎시킨 4時間 後에 正常 足 및 炎症足을 Basile Analgesy Meter-7, 200 (Ugo-Basile Co., Italy)로 加壓하여 實驗動物이 나타내는 疼痛反應을 測定하였다. 檢液 100, 50, 25mg/100g씩 經口投與하고 30, 60, 90, 120, 및 180분에 各各 疼痛閾值를 測定하였으며, 對照藥

物로는 aspirin을 사용하였다.

2. 解熱作用

① 흰쥐에 대한 解熱作用

高木等の 方法^{19,20)}에 따라 흰쥐 1群을 5마리로 하고 typhoid vaccine(K.P. III) 0.05ml/100g을 尾靜脈內에 注射하고 60分 後에 檢液 100, 50, 25mg/100g씩 經口投與하여 30~60分 간격으로 4時間 동안 直腸溫度를 測定하였다. 對照藥物로는 aminopyrine을 사용하였다.

② 家兎에 對한 解熱作用

高木等^{19,21)}의 方法에 따라 家兎 1群을 4마리로 하고 typhoid vaccine(K.P. III)을 0.1ml/kg씩 耳靜脈內에 注射하고 그 60分 後에 檢液 1,000, 500, 250mg/kg씩 經口投與하여 30~60分 간격으로 3時間 동안 經時的으로 直腸溫度를 測定하였으며, 對照藥物로는 aminopyrine을 사용하였다.

3) 鎮靜作用

Rotor rod法에^{22,23)} 따라 實驗하였다. 直徑 約 30mm, 15rpm의 rotor rod裝置(夏目製作所, 日本)을 利用하여 回轉棒上에 생쥐를 回轉方向과 逆方向에 올려놓고 1分 以上 滯留할 수 있는 생쥐를 미리 選別하여 1群을 10마리로 하였다. 檢液을 各各 10.0, 5.0, 2.5mg/10g씩 經口投與하고 30, 60, 90, 120. 및 180分後에 回轉棒上에 생쥐를 올려놓고 1分 以內에 落下하는 경우 鎮靜作用의 發現으로 보고 1分 以內에 落下하는 動物數로 부터 落下率을 算出하였다.

4) Pentobarbital sodium 睡眠에 대한 延長作用^{24,25)}

생쥐 1群을 10마리로 하여 pentobarbital sodium 20mg/kg을 腹腔內에 注射하고 正向反射의 消失로 부터 正向反射의 出現까지의 時間을 睡眠時間으로 하였다. 檢液 10.0, 5.0, 2.5mg/10g씩 經口投與 60分 後에 pentobarbital sodium 20mg/kg을 腹腔內 注射하여 睡眠持續時間을 測定하였다.

實驗成績

1) 鎮痛效果

① 醋酸法

생쥐에 0.7% 醋酸生理食鹽水 0.1ml/10g 單獨 投與群에서는 53.2回/10分의 writhing syndrome의 頻度가 있었으나 檢液 10.0, 5.0mg/10g 投與群에서는 20.0, 28.8回/10分으로 各各 P<0.001의 有意性이 있는 抑制效果를 觀察할 수 있었으며, 檢液 2.5mg/10g 投與群은 38.6回/10分으로 P<0.01의 有意性이 있는 抑制效果를 認定할 수 있었다(Table I).

Table I. Effect of bojungikgi-tang on the writhing syndrome in mice

Groups	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of animals	Writhing syndrome (counts/10min.)
Control	—	5	53.2±2.20 ^{a)}
Sample	10.0	5	20.0±2.20***
Sample	5.0	5	28.8±2.96***
Sample	2.5	5	38.6±3.11**
Aminopyrine	1.0	5	5.3±1.05***

a) : Mean±standard error.

Statistical significance : **P<0.01, ***P<0.001

② 後肢加壓法

Fig. 2에 나타낸 바와 같이 흰쥐에 yeast 현탁액 單獨投與群은 全實驗期間동안 疼痛閾值가 持

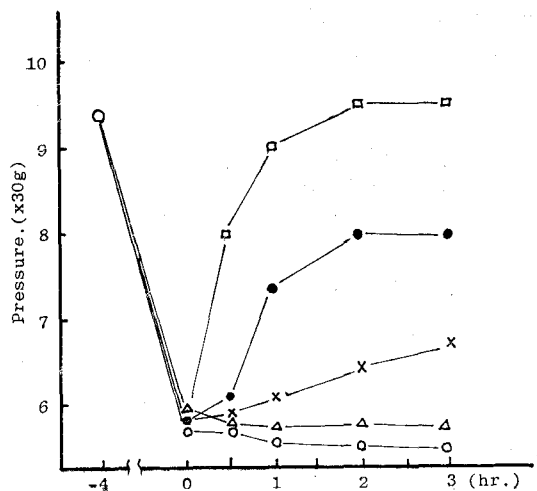


Fig. 2. Analgesic effect of bojungikgi-tang on pressure pain threshold of rat hind paws.

- : Control (Saline)
- : Sample 100mg/100g
- × : Sample 50mg/100g
- △ : Sample 25mg/100g
- : Aspirin 20mg/100g

續的인 低下를 나타내었으며 起炎足의 低下된 疼痛閾値는 檢液 100mg/100g 投與群에서 檢液投與 1時間 後부터 閾値上昇을 觀察할 수 있었고 用量 依存的으로 上昇을 나타내었다. 또한 對照藥物인 aspirin 20mg/100g 投與群은 藥物投與 30分 後부터 閾値上昇을 나타내고 1時間 後에는 거의 正常足과 類似함을 알 수 있었다.

2) 解熱效果

① 흰쥐에 대한 解熱效果

Fig. 3에 나타낸 것과 같이 typhoid vaccine 0.05ml/100g 投與로 發熱시킨 흰쥐에서는 持續的인 發熱을 認定할 수 있었으며 發熱된 흰쥐에 檢液 100mg/100g 投與群에서는 현저한 解熱效果를 나타내었으며 反面에 濃度가 低下될수록 效力은 점차 감소됨을 알 수 있었다.

② 家兎에 對한 解熱效果

家兎에 typhoid vaccine 0.1ml/kg을 靜脈注射하여 發熱시킨 實驗動物에 對하여 檢液 1,000mg/kg 投與群에서는 顯著한 解熱作用을 나타내었으며, 濃度가 낮아질수록 점차 解熱效果가 감소되었다(Fig. 4).

3) 鎮靜作用

Rotor rod法에 依하여 測定된 檢液의 效果는 Fig. 5에 表示 하였다. 檢液投與 3時間동안 생쥐의 落下率을 測定한 바 對照藥物 chlorpromazine-

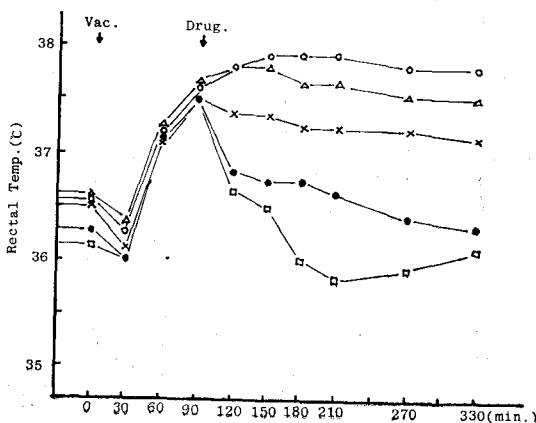


Fig. 3. Antipyretic effect of bojungikgi-tang on the typhoid vaccine febrile rats.

- : Control (Saline)
- : Sample 100mg/100g
- × : Sample 50mg/100g
- △ : Sample 25mg/100g
- : Aminopyrine 10mg/100g

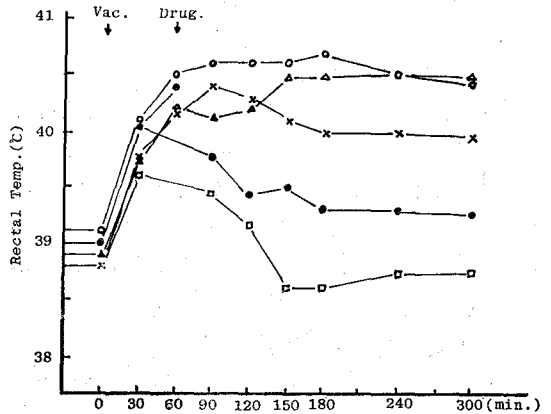


Fig. 4. Antipyretic effect of bojungikgi-tang on the typhoid vaccine febrile rabbits.

- : Control (Saline)
- : Sample 1,000mg/kg
- × : Sample 500mg/kg
- △ : Sample 250mg/kg
- : Aminopyrine 30mg/kg

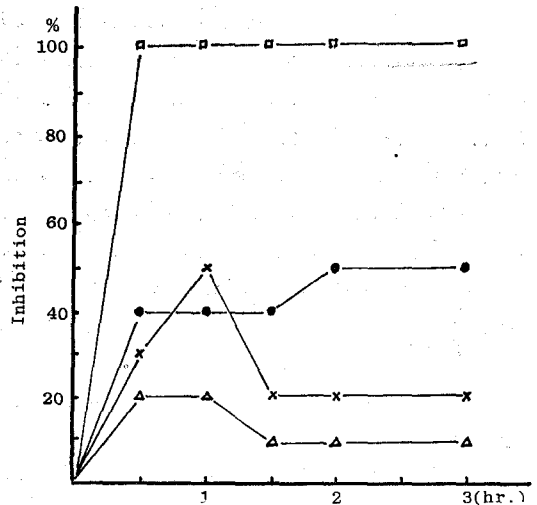


Fig. 5. Effect of bojungikgi-tang on muscle relaxation in mice.

- : Sample 10.0mg/10g
- × : Sample 5.0mg/10g
- △ : Sample 2.5mg/10g
- : Chlorpromazine HCl 0.1mg/10g

HCl 0.1mg/10g 投與群은 經口投與 30分 後부터 現저한 鎮靜作用을 나타내었고, 檢液 10mg/10g 投與群은 經口投與 90分 後에 持續的으로 나타내었으며, 檢液의 濃度依存的으로 效果가 나타남을 觀察할 수 있었다.

4) Pentobarbital睡眠에 對한 延長效果

Pentobarbital sodium 20mg/kg 單獨投與群에서는 27.1±2.50分の 睡眠時間을 나타내었으며, 檢液 10mg/10g 投與群은 40.3±1.07分으로 P<0.01의 有意性이 있는 睡眠時間 延長效果를 觀察할 수 있었으나 濃度가 低下될수록 效力이 감소되었다(Table II).

Table II. Effect of bojungikgi-tang on the duration of hypnosis induced by pentobarbital sodium in mice

Groups	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of animals	Hypnotic duration (min.)
Control	—	10	27.1±2.50 ^{a)}
Sample	10.0	10	40.3±1.07**
Sample	5.0	10	29.1±0.67
Sample	2.5	10	29.2±2.08

a) : Mean±standard error
 Statistical significance : **P<0.01.

考察 및 結論

生藥複合製劑는 多種의 成分과 多樣한 活性을 갖고 있는 數種의 生藥들로 配合되어 있기 때문에 有效成分의 活性 그대로 또는 生理活性 成分들이 相乘, 相加, 拮抗作用等 相互作用을 나타내어 그 效能을 발휘함으로써 그 評價에서 많은 問題點을 안고 있다.

補中益氣湯의 臨床效果와 漢方文獻의 效能을 動物實驗成績과의 關連性을 檢討할 目的으로 生藥複合劑의 基本溶媒인 물로 加熱抽出한 粘租性의 抽出物에 對하여 鎮痛, 解熱作用, 鎮靜作用 및 pentobarbital 睡眠時間에 對한 作用을 比較考察한 바 다음과 같다.

鎮痛效果를 觀察하기 爲하여 writhing syndrome(醋酸法)과 Randall-Selitto法(後肢加壓法)으로 實驗한 바 醋酸法에 依한 鎮痛效果는 檢液 2.5, 5.0, 10.0mg/10g 投與群에서 各各 27.4%, 45.9%, 62.4%의 writhing syndrome을 抑制하였으며 比較藥物 aminopyrine의 90.0% 보다는 若干 떨어지는 效果를 나타내었고, 後肢加壓法 역시 用量增加에 따라 鎮痛效果가 增大되는 것 을 觀察할 수 있었다.

解熱作用은 흰쥐 및 家兎에 typhoid vaccine으로 發熱시켜 檢液을 投與한 바 濃度에 따라 濃度 依存的으로 解熱效果를 나타냄을 알 수 있었으며, 解熱鎮痛效果가 있음을 認知할 수 있었다.

Rotor rod法에 依한 생쥐의 鎮靜效果는 檢液 10mg/10g 經口投與群에서 藥物投與 30分부터 持續的인 效果가 認定되었다.

pentobarbital sodium 20mg/kg 投與로 27.1±2.50分の 睡眠時間을 나타낸데 對하여 檢液 10mg/10g 投與로 P<0.01의 有意性이 있는 睡眠時間 延長效果를 觀察할 수 있었다. 高木等²⁴⁾은 pentobarbital에 依한 睡眠時間을 延長시키는 藥物은 鎮靜作用의 重要한 因子라고 밝힌 바 있으며, 醋酸法과 後肢加壓法에 依한 鎮痛效果, typhoid vaccine 發熱에 對한 解熱效果, Rotor rod法에 依한 鎮靜效果가 있는 것으로 미루어 보아 檢液中 中樞性 抑制效果가 강한 것임을 認知할 수 있었다.

以上과 같은 實驗成績으로 미루어 보아 補中益氣湯은 鎮痛, 解熱 및 鎮靜效果가 있는 것으로 思料된다.

謝辭—本 研究의 一部는 慶熙醫療院의 研究費 支援으로 이루어 졌으며 이에 심심한 謝意를 表하는 바이다.

〈1984년 2월 16일 접수; 5월 10일 수리〉

文 獻

1. 李 杲: 東垣十種醫書, p. 35, 大星出版社(1983).
2. 許 浚: 東醫寶鑑, p. 434, 豐年社(1966).
3. 羅天益: 衛生寶鑑, p. 422, 商務印書館(1981).
4. 樓全善: 醫學綱目, p. 10, 北一出版社(1974).
5. 李 梴: 醫學入門, p. 228, 大星出版社(1980).
6. 張介賓: 景岳全書, p. 275, 衛生出版社(1961).
7. 朱震亨: 丹溪心法, p. 642, 文星出版社(1982).
8. 黃道淵: 醫宗損益, p. 443, 醫學社(1976).
9. 李常和: 辨證方藥正傳, p. 251, 東洋綜合通信大學 教育部(1969).
10. 江 昂: 醫方集解, p. 129, 文光圖書出版(1977).
11. 廉泰煥: 漢方處方解說, p. 189, 杏林出版社(1967).
12. 楊志一: 臨證實用方劑, p. 77, 文光圖書出版(1957).
13. 矢數道明: 漢方後世要方解說, p. 28, 醫道の 日本

- 社 (1965).
14. 洪南斗：慶熙藥大論文集, 5, 27 (1977).
 15. Koster, R., *et al.*: *Fed. Proc.*, **18**, 412(1959).
 16. Whittle, B.A.: *J. Pharmacol. Exp. Therp.*, **150**, 165(1965).
 17. 三坂英一 等：應用藥理, **21**, 753(1981).
 18. Randall, L.D., *et al.*: *Arch. int. Pharmacodyn.*, **111**, 409(1957).
 19. 高木敬次郎, 小澤光：藥物學實驗, p.54, 南山堂 (1970).
 20. 高木敬次郎 等：日藥理誌, **67**, 514(1971).
 21. 高木敬次郎 等：藥學雜誌, **92**, 951(1972).
 22. 矢島孝 等：應用藥理, **21**, 123(1981).
 23. 桜井眞夫 等：應用藥理, **21**, 521(1981).
 24. 高木敬次郎 等：藥學雜誌, **89**, 819(1969).
 25. 山原條二：日藥理誌, **72**, 899(1976).