

雙金湯의 藥效에 관한 研究(第1報)

—鎮痛作用에 대하여—

韓大錫·金洛斗·池亨浚*·李昌浩

서울대학교 藥學大學·서울대학교 生藥研究所*

Pharmacological Studies on the "Ssangkum-tang" (I)

—On Analgesic Activity—

Dae Suk HAN, Nak Doo KIM, Hyung-Joon CHI* and Chang Ho LEE

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151 and Natural Products Research Institute*,

Seoul National University, Seoul 110, Korea

Abstract—Analgesic activity of the "Ssangkum-tang" (water extract) were studied. Analgesic activities were determined by the acetic acid method, hot plate method and Randall-Sellito method. The water fraction showed a significant inhibitory effect at the dose of 1.25g/kg, 2.5g/kg and 5.0g/kg.

Keywords—"Ssangkum-tang" · water extract · analgesic activity

雙金湯은 雙和湯과 不換金正氣散의 合方¹⁾으로 이루어진 處方으로서 오늘날에는 普遍化되어 賣藥으로 販賣되고 있다. 이 藥이 漢方에서 말하는 「虛證」에서 오는 여러 疾患에 應用된다는 점을 고려한다면, 漢藥의 보다 科學的인 側面에서 實驗의 data에 따른 效能解析이 뒤따라야 할 것이다.

雙金湯을 構成하고 있는 雙和湯은 四物湯과 黃芪建中湯의 合方이며, 不換金正氣散은 平胃散에 藿香과 半夏가 加味된 것이다. 證으로 말하면 雙金湯의 證은 「四物湯證, 黃芪建中湯證 및 不換金正氣散證의 合이라고 볼 수 있다. 東醫寶鑑에는 「四物湯 通治血病……」, 「黃芪建中湯 治虛勞自汗……」, 「不換金正氣散 治傷寒陰證頭痛身疼或寒熱往來……」 등으로 記載되어 있다. 즉 血虛에서 오는 疲勞를 다스리고, 痛症에 效果가 있으며 不換金正氣散의 處方은 平胃散이나 藿香正氣散의 處方으로서 食中毒이나 急性胃炎에 應用될 수 있는²⁾ 消化器疾患의 治療劑라 할 수 있

다.

따라서 本研究은 이 處方에서 期待할 수 있는 效果를 藥理實驗을 통하여 얻은 몇가지 結果를 報告하고자 한다.

實驗材料 및 方法

가) 實驗材料

雙金湯의 處方에 따라 原料生藥을 細切 配合하여 蒸溜수로 3時間씩 3回 反復抽出한 雙金湯液을 減壓濃縮하였다. 이 엑기스를 冷凍乾燥하여 投與時 蒸溜수로 稀釋하여 試料로 하였다.

나) 實驗動物

마우스는 ICR系의 體重 18~25g의 숫컷을 使用하였다.

1. 醋酸法에 의한 鎮痛試驗

Korstel등³⁾의 方法에 따라서 各群은 10~30마리의 마우스를 使用하였다. 實驗群은 各用量에 따르는 鎮痛效果를 觀察하기 위하여 對照群으로

Table I. Prescription of "Ssangkum-tang"

Herbal drug	Quantities	
芍藥 Paeoniae Radix	(2錢 5分)	9.375g
黃芪 Astragali Radix	(1錢)	3.75g
地黃 Rhemaniae Radix	(1錢)	"
當歸 Angelicae gigantis Radix	(1錢)	"
川芎 Cnidii Rhizoma	(1錢)	"
桂皮 Cinnamomi Cortex	(7分半)	2.81g
蒼朮 Atractylodii Rhizoma	(2錢)	7.50g
厚朴 Magnoliae Cortex	(1錢)	3.75g
半夏 Pinelliae Tuber	(1錢)	3.75g
陳皮 Auranti Pericarpium	(1錢)	"
藿香 Anisomelis Folium	(1錢)	"
甘草 Glycyrrhizae Radix	(1錢)	"

0.9%生理的食鹽水 0.1ml/10g을 投與하였으며 試料은 5.0g/kg, 7.5g/kg 및 10g/kg을 經口投與하였다. 한편 藥物 또는 試料에 의한 最大效果 發現時間帶를 求하기 위하여 試料投與後 30, 60, 90 및 120분에 0.7% 醋酸溶液 0.1ml/10g을 腹腔內注射한 10分後부터 發現한 writhing 反應回數를 測定하였다.

$$\text{Writhing inhibition rate} = \frac{W_c - W_t}{W_c} \times 100 (\%)$$

W_c : Number of writing by control group.

W_t : Number of writing by treated groups.

2. 熱板法에 의한 鎮痛試驗

Eddy⁴⁾ 등의 方法에 따라서 마우스를 熱板上 (57±0.5°)에 올려 놓고 마우스의 뒷발이 熱板上에 닿았을 때를 始發點으로 하고 뒷발을 흔들거나 입에 갖어다 났때를 終末點으로 하여 試料投與 一定時間後에 마우스의 反應을 觀察하였다. 醋酸法에서와 같이 이 試驗에 있어서도 各群에 10~30마리의 마우스를 使用하여 morphine, aspirin 및 試料를 各各 投與한 3個群으로 나누어 比較觀察하였다. Morphine投與群은 0.9%生理的食鹽水만을 投與한 對照群外에 2.5mg/kg, 7.0mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg의 morphine을 投與한 5個群으로 나누어 試驗하였고, aspirin投與群에서는 0.9%生理的食鹽水만 投與한 對照群과 100mg/kg, 200mg/kg, 400mg/kg의 aspirin을 投與한 4群으로 나누어 試驗하였고, 試料投

與群에서는 0.9%生理的食鹽水만 投與한 對照群과 2.5g/kg, 5.0g/kg의 試料를 投與한 3個群으로 나누어 各群에 對한 藥物의 效果를 觀察하였다. 또한 藥物 및 試料에 의한 最大效果 發現時間帶를 求하기 위하여 藥物投與後 30, 60, 90 및 120분에 鎮痛效果를 觀察하였다.

$$\text{Reaction time increasing rate} = \frac{R_t - R_c}{R_c} \times 100 (\%)$$

R_c : Reaction time of control group.

R_t : Reaction time of treated groups.

3. 後肢加壓法에 의한 鎮痛試驗

Randall-Sellito⁵⁾의 方法에 따라서 마우스 右後肢에 壓刺戟을 加하여 正常的인 反應을 하는 마우스만을 選別하여 右後肢足蹠에 0.1% carrageenin 懸濁液을 0.1ml/100g씩 注射한 3時間 後에 閾值變動을 나타내는 마우스만을 選拔한것으로 1群當 6~12마리씩 使用하여 試料投與 1時間 後에 疼痛閾值를 測定하였다. 卽 carrageenin投與 3時間 後의 閾值壓(對照群)과 試料投與 1時間 後의 閾值壓(試驗群)을 比較하였고 마우스가 울거나 몸부림치거나 後肢의 withdrawal反應을 나타낼 때의 刺戟을 疼痛閾值로 하여 이를 lb/inch²로 表示하였다.

$$\text{Pain threshold increasing rate} = \frac{P_t - P_c}{P_c} \times 100 (\%)$$

P_c : Pain threshold of control group.

P_t : Pain threshold of treated groups.

實驗群은 aspirin投與群과 試料投與群으로 區分하였으며 aspirin投與群은 0.9%生理的食鹽水外에 100mg/kg, 200mg/kg의 aspirin을 投與한 3群으로, 試料投與群은 0.9%生理的食鹽水外에 2.5g/kg, 5.0g/kg의 試料를 投與한 3個群으로 나누어 試驗하였다.

實驗結果

雙金湯의 冷凍乾燥エキ스를 試料로하여 鎮痛作用試驗을 한바 다음과 같은 現象을 觀察할 수 있었다.

1. 醋酸法: 0.7%醋酸 0.1ml/10g만을 投與한 對照群에서 writhing 症候回數는 37.4±1.21回였으며 試料 5.0g/kg을 投與한 30分後에 醋酸

Table I. Number of writhing syndrome by "Ssangkung-tang"

Groups	Dose	Saline	5.0	7.5	10.0(g/kg)
I (30 min)		37.4±1.21	29.6±1.6 (20.8)	36.3±1.52(2.94)	34.1±2.45(8.8)
II (60 min)		"	31.6±2.6 (15.5)	34.5±1.84(7.75)	41.2±9.37
III (90 min)		"	31.5±1.63(15.8)	34.1±1.83(8.82)	37.8±2.92
IV (120 min)		"	30.6±2.26(18.1)	37.8±2.92	38.4±5.28

*Acetic acid solution (0.7%, 0.1ml/10g) was administered intraperitoneally to mouse 30, 60, 90 and 120 min, respectively, after "Ssangkung-tang" extract administration and numbers of writhing syndrome was observed.

**Parenthesis indicates the changes of percentages.

을 投與한 第II群에서는 29.6±1.6회로 그 抑制率은 20.8%로 有意性있는 效果를 나타내었다. 그러나 試料를 7.5g/kg 및 10.0g/kg 投與한 第III群 및 第IV群에 있어서는 writhing 症候回數가 36.3±1.52회 및 34.1±2.45회로서 對照群에 比하여 各各 2.94% 및 8.8%의 抑制率을 나타내었다(Table I).

試料를 投與하고 60分 90分 및 120分後에 醋酸을 投與한 各群에 있어서는 writhing 症候回數의 變化는 30分後에 投與한 群에서의 類似한 pattern 을 나타내었다.

以上の 結果로 보아 醋酸法에 依한 試料의 鎮痛作用은 5.0g/kg 投與時 有意性 있는 效果가 있었으나 用量的 增加에 比例하는 writhing 症候抑制效果는 없었으며 오히려 投與量을 增加시키에 따라 症候가 抑制되지 않았다. 한편 試料에 의한 效果의 最大發現時間은 30分~120分 사이에서는 別差異가 없었다.

2. 熱板法: Morphine을 投與한 30分後에 生理的食鹽水를 投與한 對照群에 있어서는 反應時間이 7.92±0.90秒이었으며 morphine을 2.5mg/kg, 5.0mg/kg, 10.0mg/kg 및 20mg/kg을 投與하였을 때의 反應時間에 各各 12.2±1.16秒, 12.7±0.8秒, 16.2±0.86秒 및 27.2±1.03秒로서 54.04%, 60.3%, 104.5% 및 243.3%의 增

加率을 나타내었다. Morphine을 投與하고 30 및 60分에 實施한 鎮痛效果는 서로 類似한 效果를 나타내는데 反하여 Morphine을 投與하고 90 및 120分에 測定한 境遇에는 30 및 60分群에 比하여 反應時間이 顯著히 低下됨을 觀察할 수 있었다(Table II). 以上の 結果로 보아 morphine을 供用한 熱板法에 의한 鎮痛試驗에 있어서는 morphine의 用量에 比例하는 有意性있는 反應時間의 增加率을 觀察할 수 있었으며, 또한 morphine 投與後 30 및 60分帶에 最大 鎮痛效果가 發現되며 時間의 經過에 따라서 反應時間의 增加率이 低下됨을 觀察할 수 있었다.

한편 aspirin을 投與한 30分後에 生理的食鹽水를 投與한 對照群에 있어서는 反應時間이 7.11±0.46秒이었으며, aspirin을 100mg/kg, 200mg/kg 및 400mg/kg을 投與하였을 때에 그 用量에 比例하여 7.58±0.54秒, 8.83±0.27秒 및 8.28±0.40秒로 反應時間이 增加하였으며 反應增加率은 6.6%, 24.2% 및 16.0%이었다. 또한 最大增加率은 200mg/kg 投與時에 나타났고 400mg/kg 用量에 있어서는 오히려 反應時間이 低下되었다. 200mg/kg의 aspirin을 投與한 後 30分, 60分, 90分 및 120分에 나타나는 反應時間을 比較하면, aspirin 投與後 120分에서의 反應時間이 가장 많이 增加되었다. 따라서 aspirin의 效果는

Table II. Change of reaction time by morphine

Groups	Dose	Saline	2.5	5.0	10.0	20.0(mg/kg)
I (30 min)		7.92±0.90	12.2±1.16(54.04)	12.7±0.83(60.3)	16.2±0.86(104.5)	27.2±1.03(243.3)
II (60 min)		"	11.6±0.81(46.5)	12.3±1.35(55.3)	21.92±2.11(176.8)	22.7±1.36(186.6)
III (90 min)		"	10.1±0.69(28.4)	11.7±1.13(47.7)	14.38±1.30(81.5)	21.9±1.29(176.8)
IV (120 min)		"	9.10±0.6(14.0)	9.90±0.97(14.8)	10.93±0.88(38.0)	15.1±1.03(99.7)

Table III. Change of reaction time by aspirin

Groups \ Dose	Saline	100	200	400(mg/kg)
I (30 min)	7.11±0.46	7.58±0.54(6.6)	8.83±0.27(24.2)	8.28±0.40(16.0)
II (60 min)	"	8.22±0.21(15.6)	9.39±0.39(32.0)	
III (90 min)	"	7.82±0.43(9.98)	10.24±0.56(44.02)	8.37±0.67(16.5)
IV (120 min)	"	7.67±0.43(7.8)	10.57±0.60(48.6)	8.7±0.65(22.9)

Table IV. Change of reaction time by "Ssangkum-tang"

Groups \ Dose	Saline	2.5	5.0(g/kg)
I (30 min)	7.89±0.37	6.48±0.45(-22.0)	9.28±0.50(17.6)
II (60 min)	"	8.18±0.40(3.67)	7.84±0.53
III (90 min)	"	7.97±0.59(1)	7.89±0.71(3)
IV (120 min)	"	7.59±0.43(3)	7.68±0.50

Table V. Change of threshold pressure by aspirin and "Ssangkum-tang"

Aspirin			"Ssangkum-tang"		
Dose(mg/kg)	Pressure (lb/inch ²)	Increasing rate (%)	Dose(mg/kg)	Pressure (lb/inch ²)	Increasing rate (%)
0	5.35±0.31	—	0	5.35±0.31	—
100	6.63±0.58	23	1.25	4.38±0.63	—
2.00	8.10±0.78	51.4	2.50	5.60±0.48	4.6

*Threshold pressure was observed 30 min after aspirin and "Ssangkum-tang" extract

投與後 90~120分帶에서 鎮痛效果가 最大로 發現하는 것을 알수 있었다. (Table III). 以上の結果로 보아 aspirin을 利用한 熱板法에 의한 鎮痛試驗에 있어서는 aspirin의 用量에 比例하는 反應時間의 增加率이 觀察되었고, 200mg/kg 用量에서 最大의 鎮痛效果가 나타나며, 最大 藥效 發現時間帶는 90~120분이었다.

試料投與後 30분에 生理的食鹽水를 投與한 對照群에 있어서는 反應時間이 7.89±0.37秒이었으며 試料를 2.5g/kg 및 5.0g/kg을 投與하였을 때의 反應時間이 6.48±0.25秒 및 9.28±0.50秒로서 2.5g/kg 用量에 있어서는 反應時間이 오히려 短縮되었으며 5.0g/kg에 있어서는 17.6%의 增加率을 보였다. 試料投與 後 30分, 60分, 90分 및 120분에 나타나는 最大反應時間은 別變化를 觀察할 수 없었다. 以上の結果로 보아 熱板法에 의한 鎮痛試驗에 있어서 試料는 投與 30分 後에 反應時間의 變化를 觀察할 수 있었으며 用量 2.5g/kg에 있어서는 反應時間이 短縮되었

고, 5g/kg에서는 鎮痛效果가 觀察되었다. (Table IV).

3. 後肢加壓法: Aspirin投與群의 試驗에 있어서 生理的食鹽水만을 投與한 對照群은 閾值壓力이 5.35±0.31 lb/inch²이었으며 aspirin 100mg/kg 및 200mg/kg 投與時 6.63±0.58 lb/inch 및 8.1±0.78 lb/inch로서 閾值壓力이 23% 및 51.4%로 增加되어 有意性 있는 鎮痛效果를 觀察할 수 있었다.

그러나 試料投與群에 있어서는 生理的食鹽水 投與群의 閾值壓力 5.35±0.31 lb/inch²에 比하여 試料 1.25g/kg 및 2.5g/kg 用量에서 各各 4.38±0.63 lb/inch 및 5.6±0.48 lb/inch²로서 試料 1.25g/kg投與時에는 閾值壓力이 低下되었고 2.5g/kg 用量에서는 若干 增加되는 傾向을 나타내었다. 即 試料의 用量 1.25g/kg 및 2.5g/kg에 있어서는 鎮痛效果를 認定할 수 없었다. (Table V)

考察 및 結論

生藥製劑로 頻用되고 있는 雙金湯에 對한 鎮痛效果를 마우스를 使用하여 醋酸法, 熱板法 및 後肢加壓法으로 그 作用을 試驗한 바 다음과 같은 結果를 觀察할 수 있었다.

1. 醋酸法: 試料 5.0g/kg, 7.5g/kg, 10.0g/kg를 經口投與하고 30分後에 醋酸을 腹腔內에 投與한 다음 writhing 症候回數를 觀察한 바 5.0g/kg投與群에서는 有意性 있는 抑制率을 나타내었으나 10.0g/kg 投與群에서는 抑制率을 觀察할 수 없었다. 또한 試料投與 60, 90 및 120分後에 觀察한바 類似한 傾向을 나타내었다.

2. 熱板法: Morphine投與後 30 및 60分間에서 鎮痛效果가 强하게 나타났으며 90 및 120分群順으로 鎮痛效果가 弱화되었다. 또한 morphine은 用量에 比例하는 鎮痛效果를 나타내는 것을 觀察할 수 있었다.

Aspirin投與群에 있어서도 用量에 比例하여 鎮痛效果가 增加되었으며 特히 200mg/kg에서 가장 强하고, 投與後 120分帶에서 가장 强한 鎮痛效果를 나타내었다.

試料는 5g/kg를 經口投與한 30分後에 有意性 있는 鎮痛效果를 나타내었고 60~120分後에 觀察한 바 別變化를 認定할 수 없었다.

3. 後肢加壓法: Aspirin 投與群에 있어서 有意性 있는 閾值壓力의 增加를 觀察할 수 있었으나 試料投與群에 있어서는 1.25g/kg 投與群에서 閾

值壓力이 減少되었고 2.5g/kg 投與群에 있어서는 9%生理的食鹽水 投與群과 類似한 效果를 나타내었다.

以上과 같이 morphine과 aspirin을 對照藥物로 使用하고 3種의 鎮痛試驗法에 準하여 雙金湯의 鎮痛效果를 試驗한 바 醋酸法 및 熱板法에 있어서 모두 試料投與 30分後에 鎮痛效果가 認定되었으며, 그 用量은 마우스에 있어서 雙金湯의 冷凍乾燥의기스 5.0g/kg投與時 有意性 있는 鎮痛作用이 發現되었다. 그러나 用量를 增加시켰을 때에는 오히려 鎮痛作用이 弱化되었으며 5.0g/kg보다 적은 用量인 2.5g/kg 및 1.25g/kg 投與時에는 오히려 刺戟에 對한 銳敏度가 增加되는 現象을 觀察할 수 있었다.

〈1984년 9월 6일 접수: 10월 15일 수리〉

文 獻

1. 朴盛洙, 廉泰煥: 現代漢方講座, 大韓漢方醫學會, 서울, p-186, 258, (1980).
2. 黃度淵: 新訂大方藥合編, 杏林書院, 서울, p-140, (1978).
3. Korster, R., Anderson, M. and Debeer, E.J.: *Fed. Proc.*, 18, 412 (1959).
4. Eddy, N.B. and Leimbach, D.: *J. Pharmacol.*, 107, 385 (1953).
5. Randall, L.O. and Selitto, J.J.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 111, 408 (1971).