

生藥複合製劑의 藥效 研究 (第18報)

—八味丸이 腎性高血壓에 미치는 影響—

盧榮洙 · 洪南斗* · 金壽玉 · 金南宰*

慶熙大學校 藥學大學 · *慶熙醫療院

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

—The effect of “*Palmiwhan*” on the Nephrogenous Hypertension—

Young Soo RHO, Nam Doo HONG*, Soo Ok KIM and Nam Jae KIM*

College of Pharmacy, Kyung Hee University and *Kyung Hee Medical Center, Seoul 131, Korea.

Abstract—To investigate the recorded efficacy in Oriental medical references and effects in clinics, experimental studies were undertaken to estimate “*Palmiwhan*” to the diuretic effect in normal rats, rabbits and rats with HgCl_2 -induced acute renal failure and hypotensive effects on the nephrogenous hypertension in rabbits with HgCl_2 -induced acute renal failure. The results of this study were summarized as follows; Increase in urinary volume, urinary Na^+ and Cl^- excretions were significantly recognized in normal rats and rabbits. Increase in urinary volume, urinary Na^+ and Cl^- excretions were significantly shown in rats with 2mg/kg HgCl_2 -induced acute renal failure. Although plasma electrolyte and creatinine levels were little affected, plasma urea nitrogen levels were significantly elevated in normal rats and 2mg/kg HgCl_2 -induced acute renal failure of rats. Although the blood pressure was not affected in normal rabbits and cats, hypotensive actions due to the diuretic effect were recognized in rabbits HgCl_2 -induced acute renal failure.

Keywords—*Palmiwhan* · urinary volume · urinary Na^+ and Cl^- excretions · nephrogenous hypertension · HgCl_2 -induced acute renal failure · diuretic effect · blood pressure

八味丸은 仲景全書¹⁾에 처음으로 收錄된 以來 金匱要略²⁾, 東醫寶鑑³⁾, 方藥合編⁴⁾ 등에 收錄되어 주로 口渴이나 排尿異常 등에 活用되고 있는 處方中의 하나이다.

漢方文獻에 依하면 八味丸은 「命門相火不足, 虛羸少氣」⁵⁾ 「虛勞腰痛, 小腹拘急小便不利」¹⁾ 「命門陽虛」⁶⁾ 「腎陽虛」^{7,8)} 등에 應用되고 있으며 臨床의 으로 排尿困難, 口渴, 糖尿, 高血壓, 腰痛, 麻痺, 浮腫 등에 널리 使用되고 있다^{9,10)}.

八味丸은 乾地黃, 山茱萸, 山藥, 澤瀉, 茯苓, 牧丹皮, 桂皮, 附子로 構成되어 있으며 이중 乾地黃, 山茱萸, 桂皮 등은 滋養強壯效果를, 乾地黃, 澤瀉, 山藥, 茯苓 등은 止渴效果를 갖고 있다고 報告되었다¹¹⁻¹³⁾. 따라서 八味丸은 口渴이나 排尿異常을 指標로 하는 糖尿病과 浮腫, 尿量의 減少 혹은 增大 등의 腎機能異常 등에 作用하는 生藥들로 構成되어 있으며 八味丸의 有效性에 關한 藥理學的 研究로서 永吉 等¹⁴⁾은

高血糖降下作用을, 山原 等¹⁵⁾은 streptozotocin 에 의한 病態 model 을 利用한 抗糖作用을, 申¹⁶⁾은 飢餓白鼠 血清中 電解質 및 代謝基質의 變動에 對한 研究가 보고 되었으나, 腎機能異常과 高血壓과의 相互關係에 對한 藥理學의 研究報文은 接한 바 있다.

著者는 八味丸이 2000年 前부터 繁用되어 온 生藥複合製劑로서 그 效能을 現在의 觀點에서 보던 糖尿病에 相當하는 症狀과 여러 種類的 腎臟疾患을 수반하는 浮腫, 排尿困難, 腎性高血壓 등에 有效한 것으로 생각되며 漢方文獻上의 效能과 臨床에 應用되고 있는 效果를 藥物學의 側面에서 實驗的으로 究明하고자, 우선 正常흰쥐와 家兔에 對한 利尿效果와 HgCl₂ 投與로 急性腎不全을 誘發시킨 흰쥐의 病態 model 에 對한 利尿效果와 家兔의 病態 model 에 대한 血壓降下作用을 檢討하기 爲하여 實驗을 行한바 若干의 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實 驗

1. 實驗材料 및 實驗動物

(1) 實驗材料

本 實驗에서 使用한 材料는 서울市內 乾材藥局에서 購入한 材料中 精選한 것을 使用하였으며 또한 本 實驗에서 使用한 處方은 다음과 같다.

乾地黃(Rehmanniae Radix)	8.0g
山茱萸(Corni Fructus)	4.0g
山 藥(Dioscoreae Rhizoma).....	4.0g
澤 瀉(Alismatis Rhizoma)	3.0g
茯 苓(Hoelen).....	3.0g
牧丹皮(Moutan Cortex)	3.0g
桂 皮(Cinnamomi Cortex)	1.0g
附 子(炮)(Aconiti Tuber)	1.0g

(2) 檢液의 調製

上記 處方의 50貼 分量 1,350g을 細切하여 물로 3時間씩 3回 加熱抽出한 濾液을 減壓濃縮하여 粘粗性的 抽出物 270.7g(수율 20.0%)을 얻었다. 檢液은 本 實驗에 必要한 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

(3) 實驗動物

實驗動物은 雄性흰쥐 體重 180~220g, 雄性 家兔 體重 1.5~2.2kg, 雄性 고양이 體重 2.2~2.5kg 을 使用하였으며 飼料는 特別히 明示하지 않은 限, 第一飼料(株)의 固型飼料로 사육하였고 물을 充分히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 順應시킨 후에 使用하였다. 動物實驗은 24±2°에서 實施하였다.

(4) 試藥 및 機器

本 實驗에 使用한 試藥은 Creatine-Test Wako, Urea NB-Test Wako의 Kit 試藥, Urethane(KP IV), Furosemide(J.P.)을 使用하였다. 機器는 Spectrophotometer (MPS-5000, Shimadzu, 日本), Flame photometer(Corning-435, 英國), Corning Analyzer 925 (英國), Stainless製 흰쥐 代謝 Cage (Natsume, 日本)을 利用하였다.

2. 實驗 方法

(1) 正常 흰쥐에 對한 利尿作用

鈴木等^{17,18)}의 方法에 準하여 흰쥐 1群을 6마리로 하여 實施하였다. 實驗開始 24時間前부터 絶食시키고 물은 自由롭게 섭취할 수 있게 하고 檢液을 投與하기 前에 37°C로 保溫된 生理食鹽水를 胃 sonde 로 2.5ml/100g씩 經口的으로 投與하고, 이어서 檢液 200mg/ml/100g, 50mg/ml/100g 各 用量을 經口的으로 투여하였으며 對照群은 檢液 대신 증류수를 1ml/100g 을 投與하였다. 1마리씩 stainless製 흰쥐 代謝 cage(Natsume, 日本)에 넣고 5時間동안 尿를 採取하고 計量한 後 3,000rpm에서 15分間 遠心分離하여 上등액의 尿를 얻었다. 採尿直後 ether로 가볍게 麻醉시킨 후 斷頭하여 採血하고 heparin(KP IV) 250IU로 處理한 遠心分離管에 採血한 血液 2.0ml을 加해 3,000rpm에서 20分間 遠心分離하여 血漿을 分離하였다.

(2) 正常家兔에 對한 利尿作用¹⁹⁾

24時間 絶食시킨 家兔에 urethane 1.5g/kg을 腹腔內 注射하여 麻醉시킨 後 家兔固定臺에 背位 固定하고 한쪽의 耳靜脈에는 ringer液을 0.3ml/min/kg의 速度로 實驗開始로부터 終了까지 계속 注入하였다. 한편, 集尿를 爲하여 膀胱을 露出시킨 다음 膀胱底部의 側部를 切開하여 膀

光 cannula 를挿入, 結紮固定시킨 후 cannula 를 통하여排泄되는尿量의排泄이一定하게 되도록한後檢液投與前과檢液投與後20分간격으로120分까지9회에 걸쳐採尿하였다.檢液 100mg/kg, 10mg/kg 各用量을耳靜脈으로徐徐히注入하였다.

(3) 急性腎不全 흰쥐에 對한 利尿作用

鈴木等²⁰⁾의方法에準하여흰쥐1群을6마리로하여實施하였다. HgCl₂ 를生理食鹽水에溶解하여2mg/kg 을흰쥐의背部皮下에注射하여急性腎不全을惹起시켰다. HgCl₂ 投與後絶食시키면서前記1)의正常흰쥐에對한利尿作用에서의同一한方法으로行하였다.

(4) 尿 및 혈장중의 電解質 含量 測定

尿 및 血中의 Na⁺ ion 과 K⁺ ion 은 Flame photometer (Corning-435, 英國)로 Cl⁻ ion 은 Corning Analyzer 925(英國)로測定하였다.

(5) 血中중의 urea nitrogen 含量測定

Urease-indophenol 法^{21,22)}에 따라各試驗管에血中 0.02ml, 標準液(50mg/dl) 0.02ml 및 증류수 0.02ml 을各各 넣고 urease-buffer 液 2.0ml 을加하여 잘 혼합한後 37°C 에서 15分間加溫하고發色試藥 2.0ml 을加하여 다시 37°C 에서 10分間放置한後室溫에서 blank 를對照로하여 570nm 에서 Spectrophotometer (MPS-5, 000, Shimadzu, Japan)로吸光度를測定하였다.

$$\text{Urea nitrogen 含量 (mg/dl)} = \frac{Es}{Estd} \times 50$$

Es : 檢液의吸光度

Estd: 標準液의吸光度

(6) 血中중의 Creatinine 含量 測定

Alkali-picric acid 法^{23,24)}에準하여各試驗管에血中 0.5ml 를가하고除蛋白 呈色試藥 4.0ml 를加하여 잘 혼합한後 20分間放置한後 3,000 rpm에서 10分間遠心分離하였다. 上清液 3.0ml, 標準液(5mg/dl) 3.0ml 및 증류수 3.0ml 을各各試驗管에加하여 0.4N-NaOH 溶液 1.0ml 씩加한後 20分間室溫에서放置한後 blank 를對照로하여 520nm 에서吸光度를測定하였다.

$$\text{Creatinine 含量 (mg/dl)} = \frac{Es}{Estd} \times 5$$

Es : 檢液의吸光度

Estd: 標準液의吸光度

(7) 血壓에 對한 作用

① 正常家兔에 對한 作用^{25,26)}

家兔에 urethane 1.5g/kg 을腹腔內에注射하여麻醉시킨後常法에 따라左側頸動脈에水銀 manometer 에連結된 cannula 를, 氣管에는呼吸 tambour 에連結된 氣管 cannula 를挿入結紮하여 그運動을 kymograph 煤煙紙에描記시켰다. 이때血壓과呼吸運動이一定하게되었을때에檢液을耳靜脈에注射하여血壓과呼吸運動을觀察하였다.

② 正常 고양이에 對한 作用

前記家兔의方法에準하여實施하였다.

③ HgCl₂ 投與로 急性腎不全을誘發시킨 家兔에 對한 作用²⁷⁾

0.1% HgCl₂ 0.1ml/kg 을耳靜脈에 1日 2回 2日間注射한後에前記家兔의方法에準하여實施하였다.

實驗 結果

(I) 正常 흰쥐에 對한 利尿效果

① 尿量 및 電解質 排泄에 對한 效果

尿量에對하여檢液 2,000mg/kg 用量에서 $p < 0.001$ 의有意성이 있는增加效果가認定되었으며對照群에比하여 1.9倍의增加를 나타냈으며, 低用量에서는 별다른變化를觀察할 수 없었다. 또한尿中の電解質排泄에對하여檢液 2,000mg/kg 用量에서 Na⁺ ion 과 Cl⁻ ion 의排泄은 $p < 0.001$, K⁺ ion 의排泄은 $p < 0.05$ 의有意성이 있는增加作用을觀察할 수 있었으며, 對照藥物 furosemide 20mg/kg 投與로尿量과尿中の Na⁺ ion, 및 Cl⁻ ion 의排泄은 $p < 0.001$ 의有意성이 있는增加效果가認定되었다(Table I).

② 血漿中 電解質, urea nitrogen 및 creatinine 含量에 對한 效果

檢液 2,000mg/kg, 500mg/kg 各用量 投與로血漿中の Na⁺, Cl⁻ ion 의含量에는 별다른影響을 주지 않았으나, K⁺ ion 의含量은 $p < 0.05$ 의有意성이 있는增加效果가認定되었으며血漿中の urea nitrogen 含量은檢液 2,000mg/kg 用量投與로 $p < 0.001$ 의有意성이 있는增加效

Table I. Effect of "Palmi-whan" on urinary volume and electrolyte excretion in normal rats

Groups	Dose mg/kg. p.o.	Urinary volume ml/5hr	Na ⁺ mEq/5hr	K ⁺ mEq/5hr	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻ mEq/5hr
Normal	—	2.2±0.09 (100)	0.46±0.03 (100)	0.27±0.02 (100)	1.70±0.26	0.40±0.04 ^{a)} (100)
Palmi-whan	2000	3.6±0.15*** (164)	0.69±0.03*** (150)	0.35±0.03* (130)	2.00±0.12	0.57±0.01*** (143)
Palmi-whan	500	2.0±0.10 (91)	0.45±0.08 (98)	0.25±0.01 (93)	1.77±0.13	0.42±0.03 (105)
Furosemide	20	9.2±0.30*** (418)	0.94±0.01*** (204)	0.46±0.03*** (170)	2.08±0.08	1.87±1.12*** (468)

a) Mean±standard error. Number in parentheses represent percentage of the control. Each value is obtained from 6 rats. Statistical significance. *: p<0.05, ***: p<0.001.

Table II. Effect of "Palmi-whan" on plasma electrolyte, urea nitrogen and creatinine levels in normal rats.

Groups	Dose mg/kg.p.o.	Na ⁺ mEq/l	K ⁺ mEq/l	Cl ⁻ mEq/l	Urea nitrogen mg/dl	Creatinine mg/dl
Normal	—	144.5±0.96 (100)	5.13±0.17 (100)	106.3±1.14 (100)	10.98±0.73 (100)	0.84±0.11 ^{a)} (100)
Palmi-whan	2,000	145.7±1.19 (101)	5.97±0.15* (116)	105.2±1.87 (99)	25.72±1.36*** (234)	0.83±0.07 (99)
Palmi-whan	500	144.3±0.45 (100)	5.75±0.18* (112)	104.3±0.86 (98)	12.81±0.79 (117)	0.79±0.08 (94)
Furosemide	20	138.0±0.53 (96)	5.51±0.44 (107)	103.1±1.52 (97)	22.35±1.01*** (204)	0.86±0.01 (102)

a) : Mean±Standard Error. Number in parentheses represent percentage of the control. Each value is obtained from 6 rats. Statistical significance. *: p<0.05, ***: p<0.001.

果를 나타내었고, 對照群에 比하여 2.3 倍 增加됨을 觀察할 수 있었다. 그러나 血漿中の creatinine 含量에는 別다른 變化가 認定되지 않았다. 對照藥物 furosemide 20mg/kg 用量投與로 血漿中の 電解質含量과 creatinine 含量에는 別다른 影響을 주지 않았으나, 血漿中の urea nitrogen 含量에는 p<0.001의 有意성이 있는 增加作用이 認定되었다(Table II).

(2) 正常家兔에 對한 利尿效果

正常家兔에 對한 利尿效果는 檢液 100mg/kg, 10mg/kg 各 用量을 耳靜脈에 注射한 後 20~40 分에서 濃度依存的으로 尿量增加 效果를 나타내었으며 檢液投與前에 比하여 p<0.01과 p<0.01의 有意성이 說定되었고, 高濃度에서는 漸次 減少하면서 實驗期間동안 p<0.01의 有意성이 認定되었다. 對照藥物 furosemide 0.5mg/kg 用量投與에서는 投與 後 20分 부터 p<0.001의 有

意성이 있는 尿量增加效果를 나타내었으며, 40 分에서는 最大排泄을 觀察할 수 있었다(Table III). 또한 尿中の 電解質排泄에 對하여 檢液 100 mg/kg을 耳靜脈에 注射한 後 40~60分에서 Na⁺, K⁺ 및 Cl⁻ ion의 排泄量이 各各 p<0.01의 有意성이 있는 增加를 보였으며, 60分 以後에는 別다른 影響을 주지 못하였으며, 檢液 10 mg/kg 投與에서는 아무런 變化를 觀察할 수 없었다. 對照藥物 furosemide 0.5mg/kg 投與에 依하여 尿中の 電解質 Na⁺과 K⁺ ion은 投與 20分 후부터 持續的으로 p<0.01의 有意성이 있는 增加效果를 나타내었고, Cl⁻ ion은 實驗期間 동안 p<0.001의 有意성이 있는 增加를 認定할 수 있었다(Table IV).

(3) 急性腎不全 흰쥐에 對한 利尿效果

① 尿量 및 尿中 電解質排泄에 對한 效果

HgCl₂ 2mg/kg 投與에 依하여 惹起된 急性腎

Table III. Effect of "Palmi-whan" on urinary excretion in normal rabbits

Groups	Dose mg/kg, i.v.	After sample administration (ml/20min.)					
		20	40	60	80	100	120(min)
Normal	—	4.7±0.12	4.6±0.11	4.4±0.05	4.4±0.05	4.2±0.03	4.3±0.05 ^{a)}
Palmi-whan	100	8.3±0.54*	12.2±0.79**	11.4±1.25*	9.1±0.63*	8.9±0.54*	7.5±0.45*
Palmi-whan	10	7.8±0.26*	7.7±0.15*	7.2±0.40*	6.3±0.50	5.6±0.29	5.3±0.29
Furosemide	0.5	21.3±1.27**	22.2±1.65**	17.7±0.30**	16.6±0.61**	12.5±1.01**	8.9±0.74*

a) : Mean±standard error. Each value is obtained form 5 rabbits. Statistical significance: *p<0.01, **p<0.001.

Table IV. Effect of "Palmi-whan" on urinary electrolyte excretion in normal rabbits

Groups	Dose mg/kg, Ion i.v.	After administration (mEq/l)					
		20	40	60	80	100	120(min)
Normal	— K ⁺	7.0± 0.19	7.0± 0.03	6.7± 0.11	6.5± 0.14	6.2± 0.43	6.1± 0.09 ^{a)}
	Na ⁺	47.0± 1.50	45.5± 1.18	43.0± 1.06	43.0± 0.54	39.1± 0.77	38.8± 0.36
	Cl ⁺	51.5± 1.06	50.2± 0.50	49.2± 1.04	49.0± 1.00	47.4± 0.07	47.4± 1.14
Palmi-whan 100	K ⁺	8.2± 0.54*	8.5± 0.62*	7.8± 0.42*	6.6± 0.31	6.1± 0.43	6.8± 0.19
	Na ⁺	65.3± 6.22	88.0± 6.88*	84.4± 9.19*	74.8± 7.51	71.2± 6.70	61.7± 5.30
	Cl ⁺	91.2± 9.36	116.1±14.73*	107.6±11.37*	85.6± 8.76	74.8± 8.73	64.8± 6.53
Palmi-whan 10	K ⁺	7.9± 0.38	8.0± 0.50	7.6± 0.31	6.5± 0.52	6.0± 0.37	5.3± 0.24
	Na ⁺	52.0± 2.07	47.4± 1.72	43.2± 0.98	37.6± 2.54	36.7± 1.17	35.1± 1.51
	Cl ⁺	60.2± 7.16	62.4± 5.96	56.4± 5.42	45.4± 5.30	40.8± 5.64	36.6± 4.95
Furosemide 0.5	K ⁺	16.2± 2.03*	16.2± 1.77*	13.3± 0.83*	13.0± 0.92*	10.4± 1.23*	8.4± 0.97
	Na ⁺	170.2±22.68*	197.9±30.31*	157.4±21.18*	147.2±20.98*	109.5±16.45*	79.2± 7.15*
	Cl ⁺	207.1± 2.52**291.3± 6.31**220.4±16.77**195.3±14.23**187.6±10.71**170.7± 7.01**					

a) : Mean±standard error. Each value is obtained from 5 rabbits. Statistical significance : *p<0.01, **p<0.001.

不全 흰쥐에서는 정상群에 比하여 尿量이 약간 減少하는 傾向을 나타내었다. 尿量에 對해서 檢液 2,000mg/kg 用量投與로 p<0.001의 有意性이 있는 尿量增加效果가 認定되었으며, 對照群에 比하여 1.9배의 增加를 보였다. 또한 尿中の 電解質 排泄에 對하여 Na⁺ ion은 p<0.01 Cl⁻ ion은 p<0.05의 유의성이 있는 增加를 나타내었으며, K⁺ ion 排泄에는 별다른 影響을 주지 못하였고 對照藥物 furosemide 20mg/kg 用量投與로 尿量 및 尿中の Na⁺, K⁺ 및 Cl⁻ ion은 各各 p<0.001의 有意性이 있는 增加效果가 認定되었다(Table V).

② 血漿中 電解質, urea nitrogen 및 creatinine 含量에 對한 效果

HgCl₂ 2mg/kg 投與에 依하여 惹起된 急性腎不全 흰쥐에서는 정상群에 比하여 血漿中の 電解質 含量은 별다른 變化를 觀察할 수 없었으나 urea nitrogen 과 creatinine 含量은 增加될을 알 수 있었다. 檢液 2,000mg/kg 用量投與로 血漿中の 電解質 含量에는 별다른 變化를 관찰할 수 없었으며 抵用量에서도 아무런 變化가 인정되지 않았다. 또한 血漿中の urea nitrogen 含量은 檢液 2,000mg/kg 用量投與로 p<0.001의 有意性 있는 增加를 나타내었으며, creatinine 含量에는 별다른 影響을 주지 못하였다. 對照藥物 furosemide 20mg/kg 用量投與에서도 이와 類似한 作用이 認定되었다(Table VI).

(4) 血壓에 對한 效果

Table V. Effect of "Palmi-whan" on urinary volume and electrolyte excretion in rats with HgCl₂ induced acute renal failure

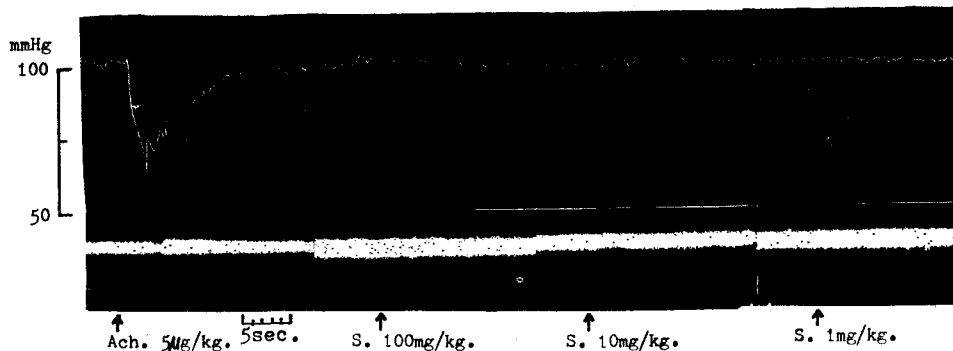
Groups	Dose mg/kg, p.o.	Urinary volume ml/5hr	Na ⁺ mEq/5hr	K ⁺ mEq/5hr	Na ⁺ /K ⁺	Cl ⁻ mEq/5hr
Normal	—	2.2±0.09 (110)	0.46±0.03 (102)	0.27±0.02 (104)	1.70±0.26	0.40±0.04 (100)
Control	—	2.0±0.06 (100)	0.45±0.04 (100)	0.26±0.01 (100)	1.71±0.14	0.40±0.02 (100)
Palmi-whan	2,000	3.8±0.29*** (190)	0.68±0.04** (151)	0.32±0.03 (123)	2.16±0.14	0.63±0.10* (158)
(Palmi-whan)	500	1.9±0.01 (95)	0.39±0.01 (85)	0.24±0.01 (89)	1.67±0.32	0.35±0.01 (88)
Furosemide	20	9.0±0.26*** (450)	0.96±0.11*** (191)	0.42±0.04*** (156)	2.15±0.17	1.05±0.12*** (263)

a) : Mean±standard error. Number in parentheses represent p percentage of the control. Each value is obtained from 6 rats. Statistical significance. : * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001.

Table VI. Effect of "Palmi-whan" on plasma electrolyte, urea nitrogen and creatinine in rats with HgCl₂ induced acute renal failure

Groups	Dose mg/kg, p.o.	Na ⁺ mEq/l	K ⁺ mEq/l	Cl ⁻ mEq/l	Urea nitrogen mg/dl	Creatinine mg/dl
Normal	—	144.5±0.96 (98)	5.13±0.17 (95)	106.3±1.14 (103)	10.98±0.73 (69)	0.84±0.11 ^{a)} (66)
Control	—	148.2±0.98 (100)	5.42±0.34 (100)	103.7±0.04 (100)	15.93±1.12 (100)	1.27±0.14 (100)
Palmi-whan	2,000	147.7±1.17 (102)	5.52±0.20 (102)	103.2±0.93 (100)	72.67±7.74*** (456)	1.45±0.23 (114)
(Palmi-whan)	500	144.2±0.64 (97)	5.63±0.05 (104)	103.3±1.05 (100)	15.88±0.77 (100)	1.33±0.13 (105)
Furosemide	20	147.1±1.90 (99)	5.00±0.11 (92)	104.0±1.72 (101)	60.6 ±1.50*** (380)	1.39±0.25 (110)

a) : Mean±standard error. Number in parentheses represent percentage of the control. Each value is obtained from 6 rats. Statistical significance. : *** : p<0.001.

**Fig. 1.** Effect of "Palmi-whan" on the blood pressure and respiration in anesthetized normal rabbits. Ach.; Acetylcholine chloride. S; Sample.

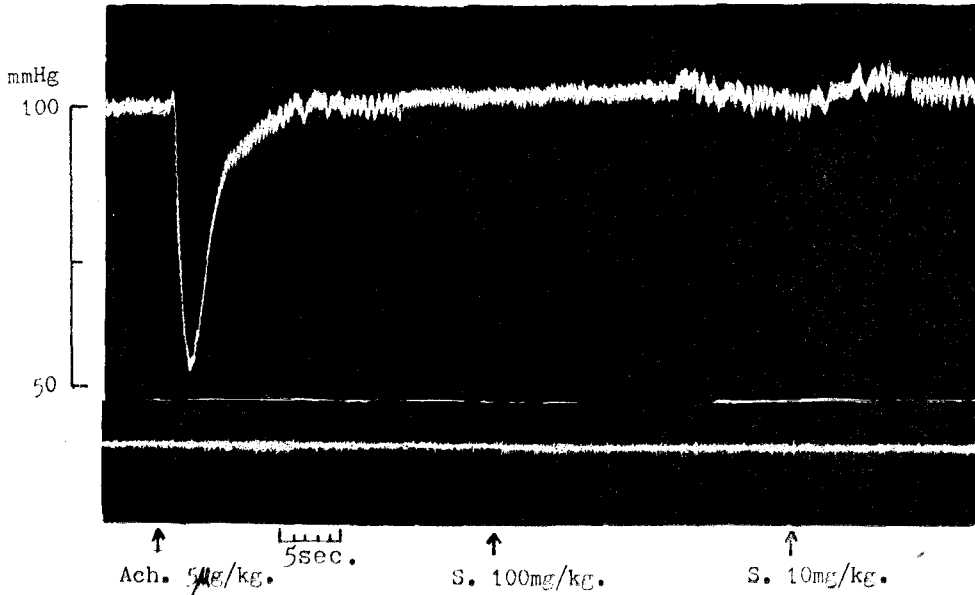


Fig. 2. Effect of "Palmi-whan" on the blood pressure and respiration in anesthetized cats. Ach.; Acetylcholine chloride. S; Sample.

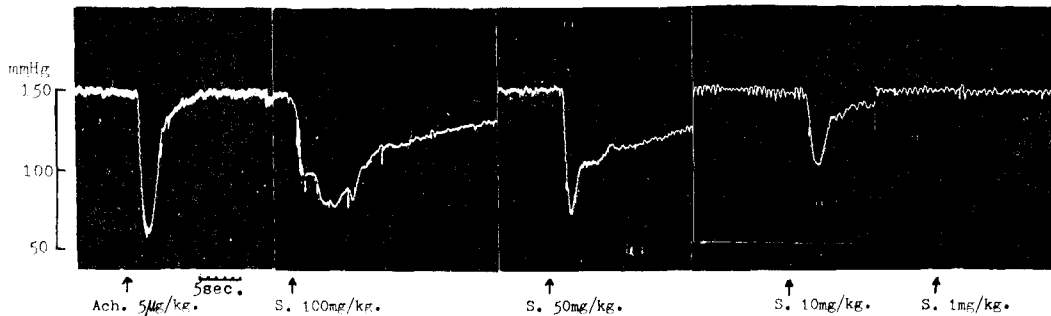


Fig. 3. Effect of "Palmi-whan" on the blood pressure in rabbits with HgCl₂-induced acute renal failure. Ach.; Acetylcholine chloride. S; Sample.

正常家兎 및 고양이 의 血壓 및 呼吸 에 對하여 檢液 100mg/kg, 10mg/kg 用量 을 耳靜脈 에 投與 하였을 때 별다른 變化 를 觀察 할 수 없었으나 (Fig. 1, Fig. 2), HgCl₂ 를 耳靜脈 으로 注射 하여 誘發 시킨 家兎 의 血壓 에 對하여 檢液 100mg/kg, 50mg/kg, 10mg/kg 各 用量 을 耳靜脈 으로 注射 하여 用量 依存的 으로 血壓 降下 效果 가 나타남 을 認定 할 수 있었으며 抵用量 에서는 별다른 影響 을 주지 못하였다 (Fig. 3).

考 察

生藥 複合 製劑 의 藥效 에 對해서는 古來 로부터

수많은 人命 의 희생 의 反復 을 거쳐 傳承 等 에 依해 知識 이 蓄積 되어진 것이며, 오늘날 에 있어서 여러 가지 方面 으로 藥理 學 的 해석 을 시도 하는 研究 가 進行 되고 있으나 이들 複合 劑 는 多種 의 生理 活性 物質 에 依해서 多樣 한 藥理 活性 을 갖고 있는 生藥 들로 구성 되어 있어서 대단히 複雜 한 作用 을 나타내기 때문에 그 有效 性 의 評價 에 困難 한 點 이 많이 있다. 따라서 八味 丸 은 2000 年 前 부터 臨床 에 應用 되어 왔으며 漢方 文獻 的 效能 을 動物 實驗 成績 과의 관련 性 을 檢討 하고자 우선 八味 丸 의 熱 抽出 物 에 對하여 利尿 作用 과 腎 障 害 를 誘發 시킨 家兎 病態 model 에 對한 血壓 降下 作用 을 觀察 하였다.

正常 흰쥐에 대한利尿效果를實驗한結果檢液 2,000mg/kg 用量的 經口投與로 尿量 및 尿中の電解質 Na^+ 와 Cl^- 의 排泄이 有意하게 增加됨을 認知할 수 있었으며, 이 效果는 對照藥物 furosemide 20mg/kg 用量 投與群보다는 다소 떨어지는 效果를 나타내었다. 또한 檢液 2,000 mg/kg 用량을 經口投與로 혈장중의 Na^+ 와 Cl^- 電解質 含量에는 別다른 影響을 주지 못하였으나 K^+ 含量은 濃度依存的으로 增加됨을 알 수 있었으며, 血漿중의 urea nitrogen 含量은 檢液 2,000mg/kg 用量에서 有意하게 增加됨을 認定할 수 있었으나, creatinine 含量에는 別다른 變化를 주지 않음을 알 수 있었다.

正常家兎에 대한利尿效果는 檢液 100mg/kg 用량을 耳靜脈으로 投與한 後 20分 부터 有意한 尿量排泄 增加效果를 觀察할 수 있었으며 40分에서 最大增加를 나타내고 用量 依存的인 效果를 認知할 수 있었다. 또한 尿中の電解質 Na^+ , K^+ 및 Cl^- 排泄도 有意하게 增加되었으며, 80分 後에는 檢液 投與前과 類似하게 회복됨을 알 수 있었다.

鈴木等^{17,20,28)}은 HgCl_2 投與로 惹起된 急性腎不全 흰쥐에서 腎組織을 현미경적으로 관찰하여 尿細管 崩괴를 確認하였고 血漿중의 urea nitrogen 과 creatinine 含量이 현저하게 上昇함을 報告하고, 利尿劑 azosemide 에 대한 實驗報告에서 HgCl_2 2mg/kg 을 흰쥐의 背部皮下 注射하여 急性腎機能 指標로서 血漿중의 urea nitrogen 과 creatinine 含量을 測定하였고 檢液 投與로 腎機能障害에 대한 利尿效果를 報告하였다.

HgCl_2 로 投與로 惹起된 急性腎不全 흰쥐에 對하여 檢液 2,000mg/kg 用량을 經口投與하여 尿量은 對照群에 1.9배의 有意한 增加效果를 나타내었으며, 尿中の Na^+ 과 Cl^- 電解質 역시 현저하게 增加됨을 認定할 수 있었고, K^+ ion 排泄에는 別다른 變化를 觀察할 수 없었으며 對照藥物인 furosemide 20mg/kg 投與群보다는 다소 떨어지는 效果를 나타내었다. 또한 血漿中の電解質 含量에는 別다른 影響을 주지 못하였으며, urea nitrogen 含量은 檢液投與로 有意하게 增加됨을 認定할 수 있었으나, creatinine 含量에는 別다른 變化를 觀察하지 못하였다.

正常家兎 및 고양이에서 血壓 및 呼吸에 對하여 檢液은 別다른 影響을 주지 못하였지만, HgCl_2 投與로 誘發된 腎性 高血壓病態 model 家兎에 對하여서는 檢液의 濃度依存的으로 血壓을 降下시키는 效果를 나타낼을 觀察할 수 있었다.

急性腎不全의 발생기전은 明確하지 않지만 糸球體濾液의 逆擴散說²⁹⁾, 尿細管閉塞說³⁰⁾ 및 輸入動脈의 收縮說이 提唱되어지고 있고 輸入動脈의 收縮에는 angiotensinII에 依한 血管收縮이라고 생각되어 지고 있다. 따라서 HgCl_2 投與에 依한 急性腎不痊時 尿細管障害에 依한 尿細管의 붕괴, 浮腫等이 誘發되고 尿細管内壓이 上昇하며, 이러한 昇壓因子에 依한 高血壓症에 對하여 檢液은 正常흰쥐와 家兎에서의 利尿效果와 急性腎不痊 흰쥐에서의 利尿效果 등으로 미루어 보아 利尿作用에 依한 血壓降下作用이 있는 것으로 思料된다. 이미 이는 澤瀉, 地黃, 附子, 茯苓等이 利尿作用이 있는 것으로 報告된 바 있으므로 八味丸이 腎機能障害로 因한 排泄異常이나 腎性高血壓에 有效한 效能이 있는 것으로 思料되어 진다.

結 論

八味丸의 물액기스의 腎性高血壓에 對한 作用을 實驗한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 正常흰쥐와 家兎에 對하여 檢液 投與로 尿量, 尿中の Na^+ , Cl^- 含量이 有意하게 增加됨은 알 수 있다.
2. 急性腎不全 흰쥐에 對하여 檢液投與로 尿量 尿中の Na^+ , Cl^- 含量이 有意하게 增加됨을 認知할 수 있다.
3. 正常 및 急性腎不全 흰쥐에 對해서 血漿中の urea nitrogen 含量이 有意性 있게 增加됨은 나타내었다.
4. 正常家兎 및 고양이에 對해서 血壓에는 影響을 미치지 않으나 急性腎不全 家兎의 病態 model에 對해서는 用量依存的으로 血壓降下效果가 認定되었다.

文 獻

1. 張仲景：仲景全書 442, 裕昌德書店 (1976).
2. 朴憲在：金匱要略(完譯) 書苑堂 (1978).
3. 許 浚：東醫寶鑑 131, 南山堂 (1979).
4. 黃道淵：大方藥合編 142, 杏林出版社 (1977).
5. 江 昂：醫方集解 1, 杏林出版社 (1979).
6. 尹吉榮：東醫方劑學 143, 高文社 (1964).
7. 金定劑：東醫診療要鑑 下卷, 181, 東洋醫學研究院, (1974).
8. 中醫研究院, 廣東中醫學院 編；中醫名詞述語選釋 47, 人民衛生出版社 (1973).
9. 陸昌洙：現代方藥合編 599, 癸丑文化社 (1977).
10. 厚生省藥務局審查課：日本藥局方外生藥規格集 173, 洋文社 (1978).
11. 陸昌洙 等：現代本草學 125, 154, 275, 432 高文社(1972).
12. 韓大錫 等：本草學 東明社 (1964).
13. 高木敬次郎 等：和漢藥物學 60, 74, 81, 97, 100, 106, 122, 299, 南山堂 (1982).
14. 永吉貞夫, 西浦環, 萩原義秀：日藥理誌, 62, 39 (1966).
15. 山原條二：藥學雜誌, 101, 86(1981).
16. 申玖圭：慶熙大學校 漢醫學博士學位論文集(1982).
17. 鈴木良雄, 伊藤幹雄, 高村俊史：日藥理誌, 79, 317 (1982).
18. Wieberhaus, V.D., Weinstock, J., Maass, A.R., Brennan, F.T., Sosnowski, G. and Larsen, T.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 149, 397 (1965).
19. 野上 壽 等：藥效の評價(1), 1067, 地人書館(1970).
20. 鈴木良雄 等：日藥理誌, 80, 289 (1982).
21. 柴田 進 等：日常臨床生化學定量法 417, 中山書店 (1964).
22. Fawcett, J. W.: *J. Clin. Path.*, 13, 156 (1960).
23. 柴田 進：臨床化學の實技 (定量編), 326, 金原出版社 (1971).
24. Miller, B.F. and Dubos, R.: *J. Biol. Chem.*, 121, 447(1937).
25. 高木敬次郎 等：藥物學實驗, 132 南山堂 (1970).
26. 洪南斗：慶熙藥大論文集 5, 27 (1977).
27. 田村豐幸：藥理學實驗法, 379, 協同醫書出版社 (1972).
28. 鈴木良雄等：日藥理誌, 80, 395 (1982).
29. Bank, N., Mutz, B.F. and Aynedjian, H.S.: *J. Clin. Invest.*, 46, 695(1967).
30. Riiz-Guinazu, A., Coelho, J.B. and Paz, R.A.: *Nephron.*, 4, 257 (1967).
31. Flamenbaum, W.: *Arch. Intern. Med.*, 131, 911 (1973).