

## 醫藥品の 併用 投與 効果에 관한 研究(I)

葛根湯 엑기스와 Aspirin의 併用 投與가 抗炎 및 鎮痛作用에 미치는 影響

曹 義 煥 · 金 一 赫

中央大學校 藥學大學

### Studies on the Concurrent Administration of Medicines(I)

Anti-inflammatory and Analgesic Actions of Galgun-tang and Aspirin

Eui Hwan CHO and Il Hyuk KIM

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 151, Korea

**Abstract**—The extract of Galgun-tang at oral doses of 200 and 400 mg/kg showed remarkable inhibition of 42.5% and 45.0%, respectively, on the carrageenin edema in rat paw. In case of combined oral administration of the extract at each dose of 100, 200 and 400mg/kg with 100mg/kg of aspirin, the inhibitions were 70.5%, 83.6% and 80.7%, respectively. These results showed the remarkable effects as compared with those of aspirin which showed 50.3% and 69.4% of inhibition at doses of 100 and 200 mg/kg, respectively. On the other hand, on the writhing syndrome in mice induced by 0.7% acetic acid solution, the oral administration of the extract showed remarkable inhibition of 18.5 and 47.7% at doses of 200 and 400mg/kg, respectively. In case of combined oral administration of the extract at each dose of 100, 200 and 400mg/kg with 100mg/kg of aspirin, the inhibition percentages of writhing syndromes were 66.6, 72.3 and 80.8, respectively, whereas the inhibition at doses of 100 and 200mg/kg of aspirin showed 59.9 and 69.5%, respectively.

**Keywords**—Galgun-tang · aspirin · anticarrageenin action · antiwrithing action

葛根湯은 약 2천년전의 和劑이지만 지금도 처방이나 용법대로 사용되어지고 있는 藥劑로서 傷寒論이나 金匱要略이란 漢方原典에 收載되어 있으며 그들의 特性을 現代醫學의 病名과 연결해서 사용하고 또 설명하고 있는 것이다.

傷寒論<sup>1)</sup>에 의하면 太陽病으로 項背가 强하고 几几하며 汗이 없고 惡風하는것은 葛根湯으로 主治한다(太陽病, 項背强几几, 無汗惡風者, 葛根湯主之)하였고 太陽과 陽明의 合病인것은 반드시 自下利한다. 葛根湯으로 다스린다고하였다. (太陽與陽明合病者, 必自下利, 葛根湯主之) 또한 金

匱要略<sup>2)</sup>에 依하면 太陽病으로 汗이 없는데 小便이 오히려 적고 氣가 胸에 上衝하며 口噤하여 말을 할 수가 없고 剛瘕를 일으키려하는 것은 葛根湯으로 主治한다 하였다(太陽病, 無汗, 小便反少, 氣上衝胸, 口噤不得語, 欲作剛瘕, 葛根湯主之).

그러나 現代 合成醫藥品の 發達과 이들의 副作用으로 인한 부작용이 문제점으로 대두되어 이에 대한 대책의 일환으로 같은 용도로 쓰이는 各種 生藥製劑 및 湯劑에 대한 漢方藥이 실제 醫藥品으로서 각종 질병치료에 쓰이게 되었다.

部位	適要	作	用	應	用	成	分	處	方
根	無毒, 起陰陽, 解毒, 解肌, 出汗, 發表, 止痛利大小便, 非膿等	諸痺, 嘔吐, 傷寒, 中風, 諸熱病, 頭痛				Daidzin, Daidzein Puerarin, Puerarin-xyloside <sup>6)</sup> Puerarol <sup>7)</sup> , Kakkatin <sup>8)</sup>		升麻葛根湯, 蘇葛湯(麻疹) 葛根湯(感冒, 破傷風)	
花	消酒, 解醒, 去風	腸風下血				Irisolidone <sup>9)</sup> Genistein <sup>10)</sup> Quercetin <sup>10)</sup>		葛花解醒湯(復酒)	
葉	止血	金瘡				Rodinin <sup>10)</sup> Arginine Cystine, Histidine			
蔓莖(葛莖)		喉痺, 癰腫, 吹乳, 口噤							
莢果(葛穀)		下痢, 酒毒							

現在 葛根湯의 君藥인 葛根(Puerariae Radix)은 콩科植物(Leguminosae)인 칩(Pueraria thunbergiana Bentham)의 주피를 제거한 뿌리로 절편으로 만들어 사용하고 있으며 칩의 葉, 蔓莖, 根, 花, 莢果等에 대하여는 많은 研究가 進行되어 그 作用 應用 成分에 대하여는 上記 표와 같다.<sup>3~5)</sup>

또한 解熱, 鎮痛, 鎮痙, 止瀉作用等을 研究한 報告가 있으며<sup>11~14)</sup> 東醫寶鑑에서는 傷寒과 中風에서의 頭痛에 煎服한다하였다.<sup>15)</sup>芍藥에 대하여는 柴田<sup>16)</sup>에 의하여 그 成分이 paeoniflorin으로 보고 되었고 高木<sup>17)</sup> 등은 解熱, 鎮痛, 鎮痙作用에 대하여 報告하였다.

葛根湯에 對한 傷寒論의 處方은 다음과 같다.

- 葛根(Puerariae Radix) 15.00g
- 麻黃(Ephedrae Herba) 11.25g
- 生薑(Zingiberis Rhizoma) 11.25g
- 桂枝(Cinnamomi Ramulus) 7.50g
- 芍藥(Paeoniae Radix) 7.50g
- 甘草(Glycyrrhizae Radix) 7.50g
- 大棗(Zizyphi Fructus) 4枚

處方에서 K.P. IV 개정판에서는 生薑과 桂枝 대신 乾薑과 桂皮를 사용하였으며 단지 한포의 用量이 다를 뿐이다. 또한 宣祖大王 光海君御醫 許浚著 原本東醫寶鑑에는 葛根 黃芩 大黃 醋炒 梔子 朴硝 甘草로 處方되어 있다. 이와같은 葛根湯의 應用으로는 感冒, 其他 急性熱性傳染病初期, 麻疹, 肺炎, 猩紅熱急性大腸炎, 破傷風初期, 脊髓疾患, 癰腫皮下膿瘍, 筋炎, 淋巴腺炎中耳炎, 扁桃腺炎, 丹毒, 面疔, 齒痛, 神經痛,

蓄膿症, 結膜炎, 蕁麻疹, 도라흙, 류마치스等 광범위한 임상에서 사용하고 있으며 흰귀의 스트레스 저항반응을 일으킨다하였다.<sup>18)</sup>

合成藥인 aspirin은 1838年 Piria에 의하여 salicin으로 부터 salicylic acid가 製造되었고 1860年 Kolbe와 Lantemann이 phenol로부터 合成法을 確立하여 1899年 獨逸 Bayer社의 Hoffmann에 의하여 最初로 合成되었다.<sup>19)</sup> 解熱, 鎮痛, 消炎, 抗作用이외에 心臟病, 腦卒中, 白內障豫防, 정신신경 안정작용, 국소자극작용, 구토작용, 당뇨병, 혈전증, 동맥경화증, 심근경색 및 경시적허혈증등에도 有効하다는 報告가 밝혀지고 있다.<sup>20~23)</sup>

以上과 같은 單一生藥과 藥品에 대한 藥理作用과 成分에 대하여는 많은 報告가 있으나 漢方의 立場에서 葛根湯을 合成藥品과 併用投與했을 때의 效果에 대하여는 아직까지 特記할만한 報告는 發見치 못했으므로, 著者는 이러한 點에 착안하여 現代醫學과 漢方療法の 利點을 복합시켜 임상에 사용여부를 檢討 分析하는 意味에서 본 研究에 着手하였다. 여기서 carrageenin을 起炎劑로 rat 足腫 浮腫法을 행하였고 Whittle의 writhing method에 따라 鎮痛作用實驗을 실시하였다.

實 驗

實驗 材料

1982年 5月中 漢藥乾材商으로부터 葛根湯의 構

成生藥을 구입하였다. 葛根 240, 麻黃 180, 桂枝, 芍藥, 甘草, 大棗 各 120 生薑 60g等 總 960g(K.P. IV에 의거 1포분량의 30倍)을 물 4l에 취하여 5시간씩 2회 熱湯추출하여 추출액을 합하여 湯으로 한 후 감압농축후 냉동건조하여 수분함량 5%의 葛根湯엑기스로 하였다. 이 엑기스 5g을 물 1l에 용해시켜 이용액을 試料로 使用하였다. (葛根湯엑기스 수용액 20ml=葛根湯엑기스 100mg)

Aspirin은 Bayer社 製品으로서 5g을 정평하여 취한후 현탁제로 Tween-80 25mg과 증류수를 가하여 aspirin 현탁액 1l로하여 使用하였다. aspirin 현탁액 20ml에는 aspirin 100mg을 함유토록 하였다.

#### 實驗 動物

Sprague-Dawley系 rats와 ICR系 mice를 一定 期間동안 一定한 飼料로서 사육하여 使用하였다.

#### 實驗 方法

##### 1) Carrageenin 浮腫에 對한 抗炎作用

110~220g의 雌性 흰쥐를 一群을 6마리로하여 Winter 等의 方法<sup>24, 25)</sup>에 따라 對照群(生理食鹽水 10ml/kg) 實驗群(葛根湯 100, 200, 400mg/kg, 葛根湯 100+aspirin 100, 200+100, 400mg/kg+100mg/kg) 및 對照藥物群(aspirin 100, 200mg/kg)으로 나누고 各 試料를 經口投與한다음 1時間後에 起炎劑로서 1% carrageenin(Seaken 202) 生理食鹽水液 0.05ml/rat를 hind paw의 皮下에 注射하였다. 주사후 1時間에서 5時間 사이에 發生한 부종을 容積法에 따라 hind paw의 一定部位(malleolus lateral)까지의 容積을 每時間別로 測定하여 浮腫率과 浮腫抑制率을 算出하였다.

$$\text{浮腫率}(E)\% = \frac{V_t - V_n}{V_n} \times 100$$

$V_n$  = 起炎劑注射前 hind paw의 容積

$V_t$  = 起炎劑注射後 hind paw의 容積

$$\text{抑制率}(I)\% = \frac{E_c - E_t}{E_c} \times 100$$

$E_c$  = 對照群의 平均浮腫率

$E_t$  = 實驗群의 平均浮腫率

##### 2) 鎮痛作用

10~15g의 mice를 자웅구별없이 一群을 8마리로하여 Whittle<sup>26)</sup>의 writhing method에 따라 對

照群(生理食鹽水 10ml/kg) 實驗群(葛根湯 100, 200, 400mg/kg, 葛根湯 100+aspirin 100, 200+100, 400mg/kg+100mg/kg) 및 對照藥物群(aspirin 100, 200mg/kg)으로 나누어 各 試料를 經口投與한다음 1時間後에 0.7% acetic acid 生理食鹽水液 100ml/kg을 복강내 주사후 10분경과한 다음 5분동안 writhing symptom의 회수를 測定하였다.

## 結果 및 考察

### 1. Carrageenin 浮腫에 對한 抗炎作用

Carrageenin 浮腫에 對한 葛根湯 및 aspirin의 併用投與時 抗炎作用에 對한 實驗結果 1시간부터 5시간까지 每時間別 各實驗群의 浮腫率과 抑制率은 Table I과 같다. 여기서 3시간때의 結果를 比較해보면 對照群의 浮腫率 48.6%에 對하여 葛根湯 100mg/kg에서는 35.2%로 그 浮腫抑制率이 8.4%로 나타났다. 또한 葛根湯 200, 400mg/kg에서는 각각 浮腫率이 27.9, 26.7%로 모두 有意性있는 抗炎作用을 나타냈으며 그 浮腫抑制率은 42.5, 45.0%를 나타냈다. 또한 葛根湯과 aspirin의 併用投與時 葛根湯 100+aspirin 100, 200mg/kg+100mg/kg에서 각각 浮腫率이 14.3, 7.8%로 나타났으며 그 浮腫抑制率은 70.5, 83.6%로서 우수한 抗炎作用을 나타냈다. 그리고 葛根湯 400mg/kg+aspirin 100mg/kg에서의 浮腫率은 9.4%이며 浮腫抑制率은 80.7%로서 有意性있는 效果를 나타냈다. 對照藥物群인 aspirin 100, 200mg/kg에서는 浮腫率 24.1, 14.9%였으며 浮腫抑制率은 50.4, 69.4%였다. 또한 1시간부터 5시간까지의 매시간별 浮腫率은 Table I과 같다. 이와같은 결과로보아 葛根湯 100+aspirin 100, 200mg/kg+100mg/kg 比率로 投與한 것은 葛根湯과 aspirin을 單獨投與했을 때 나타나는 抗炎作用보다 強化作用이 나타났다. 그러나 葛根湯의 量이 400mg/kg로 增加投藥하였을 때의 抑制率이 200mg/kg으로 투약시보다 增加한 것으로보아 葛根湯의 量이 많아지므로 aspirin의 吸收에 지장을 초래하는 결과가 아닌가 사료 된다.

### 2. 鎮痛作用

對照群의 writhing symptom은 22.1회에 비하

**Table I.** Anti-inflammatory activities of Galgun-tang extract and aspirin on carrageenin edema of the hind paw in rat.

Samples	Dose (mg/kg p.o.)	No. of Animals	Swelling(Percent±S.E.)				
			1	2	3	4	5hr.
Control	—	6	16.02±2.1	39.72±3.4	48.56±3.1	47.37±4.5	45.22±3.2
Galgun-tang	100	6	16.96±2.5 (-5.9)	27.31±2.7* (31.2)	35.22±3.6* (27.5)	36.91±3.8 (22.1)	36.97±3.3 (18.2)
Galgun-tang	200	6	15.17±2.6 (5.3)	21.50±2.1** (45.9)	27.91±2.1** (42.5)	23.80±2.9** (49.8)	27.09±3.1** (40.1)
Galgun-tang	400	6	12.89±1.1 (19.5)	23.23±2.6** (41.5)	26.69±3.1** (45.0)	27.92±4.5** (41.1)	27.7 ±4.3** (38.7)
Aspirin	100	6	4.59±1.2** (71.4)	12.02±2.5** (69.7)	24.10±3.2** (50.4)	22.93±3.3** (51.6)	29.60±3.8* (34.5)
Aspirin	200	6	5.31±0.9** (66.9)	9.54±2.3** (76.0)	14.85±2.7** (69.4)	12.40±3.5** (73.8)	16.99±3.2** (62.4)
Galgun-tang+Aspirin	100+100	6	12.51±2.2 (21.9)	12.01±1.3** (69.8)	14.34±1.2** (70.5)	15.19±3.0** (67.9)	20.72±3.9** (54.2)
Galgun-tang+Aspirin	200+100	6	6.40±1.3** (60.1)	8.76±1.4** (77.9)	7.97±1.2** (83.6)	13.97±1.7** (70.5)	18.42±2.1** (59.3)
Galgun-tang+Aspirin	400+100	6	4.68±1.2** (70.8)	7.56±1.1** (81.0)	9.39±1.1** (80.7)	14.74±3.1** (68.9)	16.93±4.1** (62.6)

Drugs were administered orally 1 hour before 1% carrageenin injection(0.5ml/rat).

Paw volumes were measured every hour after 1% carrageenin injection.

\*Significant;  $p < 0.05$  \*\*Significant;  $p < 0.01$  The figures in parenthesis indicate inhibition rate (%)

여 葛根湯 100mg/kg에서는 20.5회로 약간의鎮痛作用을 나타냈고 葛根湯 200, 400mg/kg의 writhing symptom은 18, 12회로 나타내었다. 결과 각각의 抑制率 22.8, 45.8%로 有意性있는鎮痛作用을 나타냈다. 또한 葛根湯과 aspirin의 併用投與에 의한 鎮痛作用은 葛根湯 100+aspirin

100, 200+100, 400+100mg/kg에서 각각 7.4, 6.1, 4.4회로 나타났고 그 통각억제율은 66.6, 72.3, 80.8%였다. 對照藥物群인 aspirin 100, 200mg/kg에서는 writhing symptom의 회수는 6.8, 7.4회였고 그 억제율은 69.5, 66.6%로 나타났다. 이때 각 實驗群의 mice의 무게(g)와

**Table II.** Antiwrithing activities of Galgun-tang extract and aspirin in mice.

Samples	Dose (mg/kg. p.o.)	No. of Animals	No. of writhing, mean±S.E. (during 5 min.)	Inhibition rate (%)
Control	—	8	22.1±0.4	—
Galgun-tang	100	8	20.5±0.5*	7.4
Galgun-tang	200	8	18.0±0.5*	22.8
Galgun-tang	400	8	12.0±0.6**	45.8
Aspirin	100	8	8.9±0.5**	59.9
Aspirin	200	8	6.8±0.5**	69.5
Galgun-tang+Aspirin	100+100	8	7.4±0.6**	66.6
Galgun-tang+Aspirin	200+100	8	6.1±0.4**	72.3
Galgun-tang+Aspirin	400+100	8	4.3±0.6**	80.8

Drugs were administered orally one hour before peritoneal injection of 0.7% acetic acid (10ml/kg) saline solution.

\*Significant;  $p < 0.05$  \*\*Significant;  $p < 0.01$

writhing symptom의 회수를 Table II에서 볼 수 있으며 이들의 平均値는 Table III와 Fig. 3에서 比較할 수가 있다.

結果的으로 葛根湯과 aspirin은 併用投與에서 用量的 增加로 인한 效果의 上昇은 認知할 수 없었으나 強化作用<sup>27)</sup>을 나타낸 것으로 보아 실제 임상에서 應用할 수 있다고 思料된다.

## 結 論

葛根湯의 단독투여 또는 葛根湯과 aspirin의 併用投與에 依한 抗炎 및 鎮痛作用에 對한 結果는 다음과 같다.

1. 초기 염증 모델인 carrageenin浮腫에 대하여 葛根湯 200, 400mg/kg에서 각각 42.5, 45.0%의 높은 浮腫抑制率을 나타냈으며 葛根湯과 aspirin의 併用投與에 依한 浮腫抑制率은 葛根湯 100+aspirin 100, 200+100, 400+100mg/kg에서 각각 70.5, 83.6, 80.7%로서 대조약물군인 aspirin 100, 200mg/kg의 浮腫抑制率 50.3, 69.4%에 비하여 有意性있는 抗炎作用을 나타냈다.

2. 葛根湯의 단독투여시 葛根湯 100, 200, 400mg/kg 투여시 writhing symptom은 대조군의 22.1회에 대하여 각각 20.5, 18, 12회였으며 葛根湯과 aspirin의 併用投與時는 葛根湯 100+aspirin 100, 200+100, 400mg/kg+100mg/kg에서 writhing symptom은 각각 7.4, 6.1, 4.3회를 나타냈으며 對照藥物群 aspirin 100, 200mg/kg에서의 writhing symptom 8.9, 6.8회에 비해 有意性있는 鎮痛作用을 나타냈다.

이상과 같은 結果로보아 葛根湯과 aspirin을 併用投與했을때의 抗炎作用과 鎮痛作用에 對한 效果는 強化作用을 인지할 수 있었으며 非스테로이드성 消炎劑로 널리 사용되고있는 aspirin과 葛根湯은 實際臨床에서 併用함으로써 좋은 效果를 기대할 수 있다고 사료된다.

〈1984년 9월 20일 접수; 10월 12일 수리〉

## 文 獻

1. 蔡仁植: 傷寒論譯註(高文社) p. 329, 1979.
2. 朴憲在: 完譯 金匱要略(書苑堂), p. 83, 1978.
3. 柴田承二, 村上孝天, 西川嘉廣: 藥學雜誌, 79, 757, (1959).
4. Shibata, S., Harada, M. and Murakami, T.: 藥學雜誌, 79, 863 (1959).
5. 赤松金芳: 新訂和漢藥, 第一版, p. 337 (1970).
6. Murakami, T. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, 8, 688 (1960).
7. 柴田 等: 日本藥學會 90회강연집(1970), 92회 강연집 (1972).
8. Kubo, M. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, 23, 2449 (1975).
9. Kurihara, T. et al.: 藥學雜誌, 93, 1201 (1973).
10. 中沖太七郎: 藥學雜誌, 76, 349 (1956).
11. 西岡五夫: 漢方研究, 5, 222 (1963).
12. 丹野與三太: 日藥物誌, 33, 263 (1941).
13. 金永光雄: 日藥理誌, 38, 95 (1942).
14. 柴田, 村上, 西川, 原田: *Chem. Pharm. Bull.*, 7, 134 (1959).
15. 許浚, 許珉: 東醫寶鑑, 390 (1976).
16. Shibata, S., Aimi, N., and Watanabe, M.: *Tetrahedron Letters*, 1991 (1964).
17. 高木敬次郎, 原田正敏: 藥學雜誌, 89, 879 (1969).
18. 權昌鎬: 生藥學會誌, 5, 217 (1974).
19. 南山堂: 藥局, 24, 1241 (1973).
20. 南山堂: 藥局, 23, 1635 (1972).
21. *Lancet* II, 1328 (1980).
22. *Lancet* I, 1172 (1980).
23. *Lancet* I, 830 (1979).
24. Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 141, 369 (1963).
25. Archi, S., Kubo, M., Matsuda, H., Tani, T., Tsunaga, K., Yoshikawa, M. and Kitagawa, I.: *Shoyaku Zasshi*, 33, 178 (1979).
26. Whittle, B.A.: *Brit. J. Pharmacol.*, 22, 246 (1964).
27. Hartshorn, E.A.: *Handbook of Interactions*, pp. 5 (1973).