

生藥複合製劑의 藥效研究(第38報).

加味茵陳五苓散이 實驗的 肝障害에 미치는 影響

洪南斗 · 金秉雲 · 金南宰 · 심재옥
慶熙醫療院

Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drugs(XXXVIII).

Effect of *Gamiinjinoryung-San* on Hepatic Damage

Nam Doo Hong, Byung Woon Kim, Nam Jae Kim and Jae Ok Sim
Medical Center, Kyung-Hee University, Seoul 130-702, Korea

Abstract—*Gamiinjinoryung-San* is composed of eight crude drugs including *Artemisiae capillaris* Herba which is widely used for the treatment of acute jaundice, acute and chronic hepatitis at the Oriental hospital of Kyung-Hee Medical Center. This study was conducted to investigate the effects of water extract of *Gamiinjinoryung-San* on the liver function. The results obtained were as follows; the extract markedly reduced LDH and ALP activities, but slightly decreased GOT and GPT activities elevated with D-galactosamine in rat serum. The liver protective activities were shown in CCl_4 -intoxicated rats. The extract prevented the prolongation of sleeping time in CCl_4 -intoxicated rats. The bile flow and the biliary bile acid secretion were significantly increased in normal rats.

Keywords—*Gamiinjinoryung-San* · *Artemisiae capillaris* Herba · acute jaundice · hepatitis · liver protective activity · bile flow

肝臟은 代謝, 解毒을 담당하는 중요한 臟器이며, 細菌, virus等 미생물 뿐만 아니라 섭취된 化學物質도 간장에 도달하여 종종 간장병리변화를 유발시킨다. 肝臟疾患의 대부분은 virus性 肝炎이고 alcohol, 과산화지질, 식품중의 toxin, 肝毒性 藥物(抗生物質, 化學療法劑, 中樞神經作用藥, 循環器作用藥) 등에 의한 것으로 알려져 있다.¹⁻³⁾

肝疾患에 對한 治療藥物로 수백 종류가 알려져 있으나 결정적으로 有效한 藥物은 없고 근래에 이르러서는 天然物로 부터 有效成分의 分離 및 治療藥物의 開發이 여러 研究者들에 의하여 집중적으로 研究되고 있다.

따라서, 著者 등은 生藥複合製劑 中에서 肝疾患에 有效한 藥物의 탐구뿐만 아니라 실제로 臨床에서 活用되고 있는 效能과 한방문헌적인 效能을 實驗的으로 뒷받침하고자 하는 研究의 一環으로 加味茵陳五苓散을 선정하여 본 實驗에 착수하였다.

한방에서 黃疸等 肝疾患에 應用되고 있는 茵陳蒿湯, 茵陳五苓散, 退黃散, 生肝健脾湯 등은 공통적으로 茵陳을 主藥으로 하고 있는 점이 특징이다.⁴⁻⁹⁾

加味茵陳五苓散은 肝臟, 腎臟疾患에 널리 應用되고 있는 茵陳五苓散⁶⁾에 肉桂를 去하고 枳實, 甘草, 荊芥, 地榆를 加한 經驗處方으로 急

慢性 肝疾患에 清熱利濕, 解毒을 目標로 경희의 료원 한방병원에서 肝疾患 治療藥物로 널리 이용되고 있다.

이에 著者 등은 加味茵陳五苓散이 實驗的 肝障害에 미치는 영향을 검토하고자 CCl₄ 및 D-galactosamine으로 유발된 肝障害에 對한 肝保護作用 및 肝障害抑制作用, CCl₄ 肝毒性 생쥐에서 thiopental-Na 수면시간에 미치는 영향 및 膽汁分泌에 미치는 作用을 관찰한 바 몇가지 知見을 얻은 바를 報告한다.

實 驗

1. 실험재료 및 실험동물

1) 실험재료

본 實驗에서 使用한 재료는 시중에서 매입하여 엄선한 것을 使用하였으며, 實驗에 使用한 處方內容은 다음과 같다.

- 茵 陳(Artemisiae capillaris Herba).....45 g
- 白 朮(Atractylodis Rhizoma alba).....15 g
- 澤 瀉(Alismatis Rhizoma)15 g
- 猪 苓(Polyporus)8 g
- 白茯苓(Hoelen)8 g
- 枳 實(Ponciri Fructus)8 g
- 荊芥(炒)(Schizoneptae Herba)8 g
- 地榆(炒)(Sanguisorbae Radix)8 g
- 甘 草(Glycyrrhizae Radix)8 g

2) 檢液의 調製

상기 처방의 10帖 分量 1,230 g을 細切하여 물로 3회 3時間씩 가열추출한 여액을 감압농축하여 粘租性的 抽出物 199 g(수율 16.2%)을 얻어 본 實驗에 必要로 하는 濃度로 희석하여 使用하였다.

3) 實驗動物

實驗動物은 中央動物 ICR系 생쥐(웅성) 체중 16~20 g 및 250 g 전후의 흰쥐(웅성)를 使用하였으며 사료로는 삼양 유지사료(株)의 고형사료로 飼育하였고 물은 충분히 供給하면서 2주간 實驗室環境에 順應시킨 後에 使用하였다. 實驗은 특별히 明示하지 않는 限 24±2°에서 實施하였다.

2. 實驗方法

1) 肝障害에 대한 作用^{1,10-12)}

① D-galactosamine에 의한 肝障害에 대한 作用

24時間 絶食시킨 흰쥐 1群을 5마리로 하여 D-galactosamine 400 mg/kg을 腹腔內 注射하고 2時間 後에 檢液 50 mg/100 g 및 100 mg/100 g을 各各 經口投與하였으며, D-galactosamine 投與 24時間 時에 心臟採血하였다. 檢液 대신 0.9% 生理食鹽水液을 投與하여 對照群으로 하였고 D-galactosamine을 投與하지 않는 實驗群을 正常群으로 하였다.

② CCl₄ 肝障害에 대한 檢液의 連續投與에 의한 作用

흰쥐 1群을 5마리로 하여 檢液 50 mg/kg 및 100 mg/kg을 各各 每日 經口投與하고 實驗 第1日 및 第2日에는 olive oil에 용해시킨 25% CCl₄ 4 ml/kg (CCl₄로서 1 ml/kg)씩 經口投與하였다. 檢液 대신 0.9% 生理食鹽水液을 投與하여 對照群으로 하였고, CCl₄ 및 檢液을 投與하지 않고 olive oil만을 3 ml/kg씩 經口投與하여 正常群으로 하였다. 採血은 實驗 第3日, 6日, 9日에 各各 3回 2.0 ml씩 心臟採血하였다.

③ 血清分離

心臟採血하여 約 1時間 동안 放置하고 3,000 rpm에서 20分間 遠心分離하여 血清을 얻었다.

④ 血清中の transaminase 活性度 測定

血清中 glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) 및 glutamic pyruvic transaminase (GPT) 活性度는 Kit 시약 [亞山製藥(株)]을 使用하여 Reitman-Frankel法¹³⁾에 準하여 測定하였다.

⑤ 혈청중 lactic dehydrogenase (LDH) 含量 測定

혈청 中の lactic dehydrogenase 含量은 Kit 시약(和光純藥(株))을 使用하여 Wróblewski法^{14,15)}에 따라 측정하였다.

⑥ 혈청 中 alkaline phosphatase 含量測定

혈청 中の alkaline phosphatase 含量測定은 Kit 시약(和光純藥(株))을 사용하여 효소법¹⁶⁾에 따라 측정하였다.

2) CCl₄ 肝障害時 thiopental-Na 수면시간에 대한 作用

생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液 5 mg/10 g 및 10 mg/10 g씩 各各 4日間 連續經口投與하고 檢液

投與 第2日 및 第3日에 CCl_4 0.13 mg/kg씩 經口投與하였다. 檢液投與 第5日에 thiopental-Na 30 mg/kg을 尾靜脈注射하여 수면시간을 測定하였다. 수면시간은 thiopental-Na을 注射하고 正向反射의 消失로 부터 다시 正向反射의 出現까지의 時間으로 하였다. 檢液 대신 0.9% 生理食鹽水液을 투여하여 對照群으로 하였고, CCl_4 를 투여하지 않는 實驗群을 正常群으로 하였다.

3) 利膽作用

① 膽汁分泌量 測定¹⁸⁾

흰쥐 1群을 5마리로 하여 urethane 100 mg/100 g을 腹腔內 注射하여 麻醉시킨 後 背位固定하고 開腹한 후 십이지장으로 부터 總輸膽管에 polyethylene cannula를 삽입 고정하였다. 수술에 의한 영향을 없애기 위해 30分間 放置後 膽汁을 採取하기 시작하여 1時間 간격으로 4回 膽汁分泌量を 測定하였고 檢液은 수술 직후 50 mg/100 g 및 100 mg/100 g씩 各各 십이지장內 投與하였으며 檢液 대신 0.9% 生理食鹽水液을 投與하여 對照群으로 하였다. 實驗中에는 보온장구를 사용하여 흰쥐의 體溫을 一定하게 유지하였다.

② 膽汁酸 濃度の 測定¹⁹⁾

膽汁酸의 濃度は vanillin-황산법에 의해 측정하였다. 膽汁을 증류수로 10倍 희석하여 使用하였고 이 검체 1ml에 0.8% vanillin 에탄올 용액 0.4 ml를 加하여 混合하고 어름 수욕상에서 72% (w/w) 황산용액 5 ml를 서서히 加한 後 급격히 흔들어서 混合하였다. 이 混合液을 60°에서 60分間 가열하여 發色시키고 室溫으로 급격히 냉각시킨 後 540 nm에서 吸光度를 測定하였다. 標準品으로 cholic acid를 使用하였으며 cholic acid 1 mg/ml 에탄올 溶液을 만들고 계열희석하여 檢液과 同一한 조작을 行하여 檢量線을 作成하고 이 檢量線으로 부터 膽汁中の 膽汁酸을 cholic acid의 量으로 表示하였다.

본 實驗에 使用한 膽汁의 檢體는 各 實驗群마다 採取한 膽汁을 섞어 모아 잘 혼합한 後 使用하였다.

實驗 結果

1. 肝障害에 對한 效果

1) D-galactosaminé으로 유발된 肝障害에 對한 效果

D-galactosamine 400 mg/kg을 腹腔內 投與에 依하여 正常群에 比하여 血清中 GOT値는 約 2.6倍, GPT値는 約 6.0倍, LDH値는 約 2.6倍 ALP値는 約 2.5倍의 上昇됨이 인정되었다. 이에 比하여 檢液 50 mg/100 g 및 100 mg/100 g 各各 經口投與群은 血清中の GOT値 및 GPT値에 있어서는 別다른 變化를 관찰할 수 없었으나, LDH値는 檢液 100 mg/100 g 投與群에서는 $p < 0.05$ 의 有意성이 있는 抑制效果를 나타내었으며 ALP値는 檢液 50 mg/100 g 및 100 mg/100 g 投與群은 各各 $p < 0.05$, $p < 0.001$ 의 有意성이 있는 抑制效果가 認定되었다(Table I).

2) CCl_4 肝障害에 對한 檢液의 連續投與에 依한 效果

CCl_4 를 2日間 연속 투여함으로써 유발된 肝障害 흰쥐의 혈청중 GOT 活性度는 第3日부터 無處置한 正常群에 比하여 현저하게 상승됨을 관찰할 수 있었으며 檢液 100 mg/100 g 經口投與群은 第3日에 157.2 ± 13.7 로 對照群에 比하여 상승됨을 나타내었으나 第6日 및 第9日에서는 各各 73.2 ± 1.49 , 55.8 ± 2.33 로 $p < 0.001$ 의 有意성이 있는 상승억제 效果를 觀察할 수 있었으며 第9日에서는 正常値로 회복되었다. 또한 檢液 50 mg/100 g 投與群은 實驗全期間 동안 別다른 影響을 주지 못하였다((Table II).

혈청중의 GPT活性度에 있어서는 實驗 第3日에서 對照群이 132.2 ± 6.82 로 CCl_4 無處置한 正常群에 比하여 3.0倍의 上昇을 나타내었으며 檢液 100 mg/100 g 投與群은 97.2 ± 16.12 로 상승억제 傾向을 보였으나 有意성은 인정되지 않았고, 第6日 및 第9日에서는 CCl_4 處置한 對照群에 比하여 68.8 ± 2.41 , 43.6 ± 1.43 으로 各各 $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$ 의 有意성이 있는 減少效果를 나타내었고 第9日에서는 正常値로 회복됨을 알 수 있었다. 檢液 50 mg/100 g 投與群에서는 別다른 變化를 주지 못하였다(Table III).

혈청중의 LDH値는 第3日, 第6日 및 第9日에서 CCl_4 無處置한 正常群에 比하여 各各 3.4倍 및 3.2倍로 현저한 上昇을 보였으며, 檢液 50 mg/100 g 및 100 mg/100 g 經口投與群에서 全

Table I. Effect of *Gamiinjinoryung-San* on s-GOT, s-GPT, s-LDH and s-ALP in rats intoxicated by D-galactosamine

Groups	Dose (mg/100g, p.o.)	Number of animals	GOT (Karmen unit)	GPT (Wroblewski's unit)	LDH	ALP (K-A unit)
Normal	—	5	51.4±5.03	21.1±4.22	783.8± 97.7	40.9±6.51 ^{a)}
Control	—	5	135.6±7.36	134.2±11.4	2,029± 17.2	109.5±7.16
Sample	50	5	143.6±2.92	142.2±4.92	1,929±169.4	134.7±5.15*
	100	5	137.0±9.60	146.6±2.44	1,847±104.1*	47.5±2.94***

a); Mean±standard error

*; Statistically significant compared with control data (p<0.05 and p<0.001)

Normal; Galactosamine-untreated group, Control; Galactosamine treated group(400 mg/kg, i.p.)

Table II. Effect of *Gamiinjinoryung-San* on s-GOT in rats intoxicated by CCl₄

Groups	Dose (mg/100g, p.o.)	Number of animals	Time course of GOT activities (Karmen units/ml)		
			3rd	6th	9th
Normal	—	5	54.4±3.24	53.6±4.15	52.6±4.16 ^{a)}
Control	—	5	136.8±8.01	116.8±3.45	73.6±1.32
Sample	50	5	143.8±4.72	98.4±5.34	70.2±3.22
	100	5	157.2±13.7	73.2±1.49***	55.8±2.33***

a); Mean±standard error

*; Statistically significant compared with control data (**p<0.01 and *** p<0.001)

Normal; CCl₄-untreated group, Control; CCl₄-treated group (CCl₄ 1 ml/kg, p.o.)

Table III. Effect of *Gamiinjinoryung-San* on s-GPT in rats intoxicated by CCl₄

Groups	Dose (mg/100g, p.o.)	Number of animals	Time course of GPT activities (Karmen units/ml)		
			3rd	6th	9th
Normal	—	5	44.4±1.46	44.6±1.40	43.6±2.01 ^{a)}
Control	—	5	132.2±6.82	96.0±8.48	72.0±2.82
Sample	50	5	118.4±2.81	82.9±4.34	69.1±1.92
	100	5	97.2±16.2	68.8±2.41*	43.6±1.43***

a); Mean±standard error

*; Statistically significant compared with control data (*p<0.05 and ***p<0.001)

Normal; CCl₄-untreated group, Control; CCl₄-treated group (CCl₄ 1 ml/kg, p.o.)

實驗期間 동안 p<0.001의 有意성이 있는 상승 억제 효과가 經時的으로 인정되었고, 特히 檢液 100 mg/100 g 投與群은 第 6 日과 第 9 日에서 正常値로 회복됨을 알 수 있었다(Table IV).

혈청중의 ALP値는 CCl₄를 處置한 對照群은 正常群에 比하여 현저한 상승을 보였으며 檢液 100 mg/100 g 投與群은 第 3 日에서 148.8±1.74 로 별다른 영향을 주지 못하였으나 第 6 日 및 第 9 日에서는 95.6±3.93, 67.6±8.42로 各各 p<0.01 및 p<0.05의 有意성이 있는 상승억제

효과를 나타내었고 第 9 日에서는 正常値 以下로 회복됨을 알 수 있었다. 또한 檢液 50 mg/100 g 投與群은 經時的으로 관찰할 때 억제되는 경향을 나타내었으나 統計的으로 有意성이 인정되지 못하였다(Table V).

2. CCl₄ 肝障害時 thiopental-Na 수면시간에 대한 效果

CCl₄ 單獨投與한 對照群의 생쥐 thiopental-Na 수면시간은 23.5±1.21 (min)으로 CCl₄ 無處置한 正常群의 수면시간 8.1±0.49 (min)에 比하

Table IV. Effect of *Gamiinjinyung-San* on s-LDH in rats intoxicated by CCl₄

Groups	Dose (mg/100g, p.o.)	Number of animals	Time course of LDH activities (Wroblewskil's unit)		
			3rd	6th	9th
Normal	—	5	1,708±316.6	1,498±113.7	1,548±54.7 ^{a)}
Control	—	5	5,864±378.2	5,067± 48.5	4,956±199.5
Sample	50	5	4,283±182.3**	3,893± 99.8***	2,532± 80.9***
	100	5	2,655± 80.2***	1,391± 51.8***	1,489±126.8***

a); Mean±standard error

*: Statistically significant compared with control data (**p<0.01 and ***p<0.001)

Normal; CCl₄-untreated group, Control; CCl₄-treated group (CCl₄ 1 ml/kg, p.o.)Table V. Effect of *Gamiinjinyung-San* on s-ALP in rats intoxicated by CCl₄

Groups	Dose (mg/100g, p.o.)	Number of animals	Time course of ALP activities (K-A units)		
			3rd	6th	9th
Normal	—	5	71.6±7.32	74.4±6.43	73.8±5.35 ^{a)}
Control	—	5	147.0±1.76	138.4±3.93	90.0±7.08
Sample	50	5	150.3±2.88	120.0±5.29	80.2±1.02
	100	5	148.8±1.74	95.6±3.93**	67.6±8.42*

a); Mean±standard error

*: Statistically significant compared with control data (*p<0.05 and **p<0.01)

Normal; CCl₄-untreated group, Control; CCl₄-treated group (CCl₄ 1 ml/kg, p.o.)Table VI. Effect of *Gamiinjinyung-San* on hypnosis duration induced by thiopental-Na in CCl₄-toxicated mice

Groups	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of animals	Hypnosis duration (min.)	Inhibitory rate (%)
Normal	—	10	8.1±0.49 ^{a)}	—
Control	—	10	23.5±1.21	—
Sample	50	10	16.7±2.22*	30.0
	100	10	9.1±0.53**	61.3

a); Mean±standard error

*: Statistically significant compared with control data (*p<0.05 and ***p<0.001)

Normal; CCl₄-untreated group, Control; CCl₄-treated group (CCl₄ 0.13 ml/kg/day/p.o.)

여 약 2.9배의 수면시간의 연장을 나타내었고
 檢液 50 mg/100 g 및 100 mg/100 g을 各各 4日間
 연속 經口投與한 實驗群에서는 對照群에 比하여
 현저하게 수면시간을 단축시킨 16.7±3.22(min)
 및 9.13±0.53 (min)으로 各各 p<0.001 및 p<
 0.05의 有意性이 인정되었다. 特히 檢液 100 mg
 /100 g 投與群은 거의 正常群의 수면시간에 근
 접됨을 보여 주었다(Table VI).

3. 利膽效果

膽汁分泌促進에 對한 檢液의 作用을 經時的으
 로 測定하여 Table VII에 提示하였다. 檢液 50
 mg/100g 投與群은 십이지장내 投與 3時間 및
 4時間에서 各各 膽汁分泌量이 0.48±0.012 g,
 0.53±0.024 g으로 各各 p<0.01 및 p<0.05의
 有意性이 있는 促進效果를 나타내었고 檢液 100
 mg/100 g 投與群은 檢液投與 2時間부터 지속적
 으로 p<0.001의 有意性이 있는 膽汁分泌促進作
 用이 있음을 관찰할 수 있었다.

Table VII. Effect of *Gamiinjinyung-San* on biliary secretion in anesthetized rats

Groups	Dose (mg/100g, i.d.)	Number of animals	Time course of biliary secretion (g/hr)				
			0	1	2	3	4(hr)
Control	—	5	0.54±0.016	0.50±0.016	0.44±0.018	0.40±0.013	0.42±0.016 ^{a)}
Sample	50	5	0.54±0.015	0.48±0.004	0.49±0.026	0.48±0.012**	0.53±0.024*
	100	5	0.55±0.024	0.52±0.015	0.57±0.015***	0.65±0.019***	0.64±0.14***

a); Mean±standard error

*; Statistically significant compared with control data (*p<0.05, **p<0.01 and ***p<0.001)

Table VIII. Effect of *Gamiinjinyung-San* on bile acid of bile juice in anesthetized rats

Groups	Does (mg/100g, i.d.)	Number of animals	Bile acid (mg/ml)	Increase rate (%)
Control	—	5	8.44±0.24 ^{a)}	—
Sample	50	5	9.14±0.33	108.3
	100	5	11.0±0.45**	130.3

a); Mean±standard error

*; Statistically significant compared with control data (**p<0.01)

한편, 膽汁中の 膽汁酸濃度を cholic acid로 산출한 바 檢液 100 mg/100 g 投與群은 11.0±0.45 mg/ml로 p<0.01의 有意性이 있는 膽汁酸分泌가 촉진되었으며 抵濃度投與群은 9.14±0.33 mg/ml으로 對照群에 比하여 증가되는 경향을 나타내나 統計적으로 有意성은 認定되지 않았다 (Table VIII).

考 察

加味茵陳五苓散은 茵陳을 君藥으로 하여 白朮澤瀉, 猪苓, 白茯苓, 枳實, 甘草, 地榆, 荊芥로 구성되어져 있는 生藥複合製劑로서 本製劑의 熱抽出物이 肝障害 병태모델인 D-galactosamine 및 CCl₄로 유발시킨 肝毒성에 對한 保護作用을 혈청생화학적 측면에서 比較觀察하였고, 膽汁分泌에 對한 作用等を 比較考察한 바 다음과 같다.

肝炎型 간장해 유발물질인 galactosamine은 그 發現機序가 galactosamine이 代謝過程에서 UDP-hexosamine을 生成하여 UDP의 결여를 초래함으로써 RNA 합성저해를 유발시킨다고 알려져 있다.^{20,21)} Galactosamine을 흰쥐의 腹腔內注射함으로써 혈청중의 GOT, GPT, LDH 및 ALP 活性도는 현저하게 상승되었으며, 檢液投

與로 혈청중의 GOT 및 GPT 活性度에는 별다른 영향을 주지 못하였으나 LDH 및 ALP値는 有意性이 있는 上昇抑制效果가 認定되었다.

肝細胞壞死型의 肝障害를 일으키는 物質로 알려진 CCl₄는 肝 microsome의 藥物代謝酵素에 依하여 trichloromethyl free radical로 되어 肝細胞膜系 단백질과 結合되며, 膜의 脂質過酸化反應을 촉진하여 肝障害를 일으키는 것으로 밝혀졌다.^{22,23)} CCl₄를 經口投與함으로써 實驗 第3日, 第6日 및 第9日에서 혈청중의 GOT, GPT, LDH 및 ALP値를 현저하게 상승됨을 관찰할 수 있었고, 加味茵陳五苓散을 實驗期間동안 연속적으로 經口投與함으로써 有意性이 있는 上昇抑制效果가 있음이 認定되었으며 第9日제에서는 거의 正常値로 회복됨을 알 수 있었다.

加味茵陳五苓散을 구성하고 있는 茵陳, 白朮 등이 肝障害抑制作用을 갖고 있음이 밝혀졌으며^{1,24,25)} 茵陳을 君藥으로 하는 茵陳蒿湯, 茵陳五苓散, 五苓散, 生肝健脾湯, 清肝湯 등이 實驗的 肝障害에 對한 억제효과가 밝혀진 바 있다.^{7-9,28,29)} 따라서, 茵陳五苓散에 枳實, 甘草, 荊芥, 地榆를 加味한 加味茵陳五苓散에서도 肝毒性 病態 모델에 對하여 肝障害抑制作用을 나타냄을 알 수 있어 茵陳을 主藥으로 하는 다른

生藥複合製劑에 類似한 作用을 나타내는 것으로 思慮된다.

CCl₄ 肝毒性이 유발되었을 때에 microsomal enzyme인 cytochrome P-450의 효소작용을 억제시키는 것을 방어하는 작용을 갖고 있는지를 觀察할 目的으로 CCl₄로 肝毒性이 유발된 생쥐의 thiopental-Na 수면시간을 測定하였다.³⁰⁾ Microsomal enzyme 活性度는 thiopental-Na 수면시간의 연장을 지표로 하여 추정하였으며, CCl₄ 0.13 ml/kg/day를 2日間 經口投與한 對照群에서는 CCl₄ 無處置한 正常群에 比하여 約 2.9倍의 수면시간을 연장시켰으며 加味茵陳五苓散의 熱抽出物을 經口投與한 實驗群에서는 연장된 수면시간을 현저하게 단축시켰으며 거의 正常群의 수면시간에 接近됨을 알 수 있었다. 이는 加味茵陳五苓散이 CCl₄에 의한 肝細胞의 microsomal enzyme system 活性度 저하를 防禦하는 作用이 있는 것으로 생각되어 진다.

膽汁分泌는 肝機能을 測定하는 重要한 方法의 하나이며 膽汁成分은 膽汁酸, 빌리루빈, 콜레스테롤, 인지질, 無機이온 등으로 구성되어져 있다. 이들 중 膽汁酸은 膽汁分泌에 가장 많은 影響을 주는 物質이며, 膽汁分泌는 肝細胞의 모세담관막을 통하는 경우와 세담관에 의하여 分泌된다. 따라서, 胆汁의 수담관을 통하여 分泌되는 膽汁量을 經時的으로 측정할 때 加味茵陳五苓散을 십이지장內 投與함으로써 膽汁分泌促進作用이 認定되었으며, 膽汁中の 膽汁酸을 測定한 경우 膽汁酸의 濃度도 함께 증가됨을 알 수 있었다.

以上の 實驗結果로 미루어 보아 加味茵陳五苓散은 肝臟疾患 治療藥物로서 응용할 수 있다고 思料된다.

結 論

加味茵陳五苓散이 임상에서 活用되고 있는 效能을 動物實驗成績과의 관련성을 검토한 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 加味茵陳五苓散은 D-galactosamine에 의한 肝障害 鼠의 血清 GOT, GPT 活性度에는 別다른 影響을 주지 못하였으나, LDH 및 ALP值

는 有意性이 있는 억제효과를 나타내었다.

2. CCl₄에 의한 肝障害 鼠에 對하여 加味茵陳五苓散 연속투여로 血清 GOT, GPT 活性度, LDH 및 ALP值가 經時적으로 有意性이 있는 上昇抑制效果를 나타내었고, 第9日에서는 正常值로 회복됨이 인정되었다.

3. 加味茵陳五苓散은 CCl₄에 의하여 유발된 肝障害 鼠의 thiopental-Na 수면시간 延長작용을 有意性 있게 단축시킴이 인정되었다.

4. 加味茵陳五苓散은 膽汁分泌 促進作用과 膽汁中 膽汁酸 濃度의 增加가 인정되었다.

以上の 實驗結果로 미루어 보아 加味茵陳五苓散은 臨床的인 效能과 動物實驗成績과 近致됨을 알 수 있었다.

감사의 말씀: 본 研究에 소요되는 경비의 일부는 경희의료원 연구비 지원에 의하여 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

〈1988년 5월 30일 접수: 11월 1일 수리〉

文 獻

- Hikino H.: *Yakugaku Zasshi* 105, 109(1985).
- Kim, J.Y.: *Kor. J. Intern. Med.* 18, 705(1975).
- Woodson, R.D. and Cahill, K.M.: *J. Am. Med. Assoc.* 219, 1191 (1972).
- 張仲景: 仲景全書, 서울, 裕昌德書店 II-p.75 (1963).
- 許浚: 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.512, 711, 716, 720 (1971).
- 黃道淵: 大方藥合篇, 서울, 杏林出版社 140 (1977).
- 洪南斗, 金鍾禹, 金秉雲, 孫楨坤: 生약학회지 13, 33 (1982).
- 河之文, 柳庚秀: 경희약대논문집 12, 11 (1984).
- 權昌鎬, 洪南斗: 慶熙大學校論文集(自然科學篇) 14, 359 (1985).
- 前田信也, 須藤和彦, 宮本吉昌, 竹田茂文, 新保眞證, 油田正樹, 池谷幸信, 田口平八郎, 原田正敏: 藥學雜誌 102, 579 (1982).
- 竹田茂文, 布野秀二, 飯塚晃, 加瀬義夫, 新井一郎, 大倉靖史, 須藤和彦, 木內典子, 吉田干鶴, 前田信也, 油田正樹, 細谷英吉: 日藥理誌 85, 193

- (1985).
12. Kiso, Y., Konno, C., Hikino, H., Hashimoto, I. and Wakasa, H.: *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 3817 (1982).
 13. Reitman, S. and Franke], S.: *Am. J. Chin. Path.* **28**, 56 (1957).
 14. Wröblewski, F.: *Am. J. Med. Soc.* **234**, 301 (1957).
 15. Wröblewski, F. and Ladue, J.S.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **90**, 210 (1955).
 16. 柴田 進, 北村元仕: 日常臨床生化學定量法, 日本, 中山書店, 326 (1964).
 17. 尹惠淑, 張日武: 생약학회지 **8**, 125 (1977).
 18. 奥野 勇, 内田清久, 御影雅幸, 寶田さよ子, 難波恒雄: 生藥學雜誌 **37**, 285 (1983).
 19. 이은방, 한용남: 생약학회지 **17**, 292 (1986).
 20. Keppler, D., Lesch, R., Rutter, W. and Decker, K.: *Exp. Mol. Pathol.* **9**, 779 (1968).
 21. Konishi, Y., Shinozuka, H. and Farber, J.L.: *Lab. Invest.* **30**, 751 (1974).
 22. Cessi, C., Colnmbini, C. and Mameli, L.: *Biochem. J.* **101**, 460 (1966).
 23. McLean, A.E.M.: *Br. J. Exp. Pathol.* **48**, 632 (1967).
 24. 今井統雄, 池田信一, 田中喜一郎, 菅原眞一: 藥學雜誌 **76**, 400 (1956).
 25. 木村正康, 池田浩子, 平岩 徹: 應用藥理誌 **1**, 22 (1967).
 27. Haranaka, R., Okada, N., Kosoto, H., Ohwada, S., Nakagawa, S. and Kobayashi M.: 生藥學雜誌 **38**, 243 (1984).
 28. 金光胡, 文潛典: 慶熙漢醫大論文集 **1**, 1 (1978).
 29. 朴東源: 慶熙大論文集 **2**, 109 (1979).
 30. 張日武, 尹惠淑, 양규환: 약학회지 **28**, 35 (1984)