

랫트에 있어서 四鹽化炭素 毒性에 對한 小柴胡湯 엑기스와 prednisolone의 影響

安 榮 根·金 聖 五*·鄭 大 永

圓光大學校 藥學大學·東新實業專門大學

Influences of Sosio-Tang Extracts and Prednisolone on the Toxicity of Carbon tetrachloride in Rats

Young Keun Ahn, Sung Oh Kim* and Dae Young Chung

College of Pharmacy, Won Kwang University, Dongsin Vocational Junior College*

ABSTRACT

Influences of the concurrent administration of carbon tetrachloride and prednisolone on the biometric, biochemical and histological findings were investigated in male rats preferred twice Sosio-Tang extracts at intervals of 24 hours.

Influences of the concurrent administration of carbon tetrachlorides and prednisolone twice a week respectively on the findings were also investigated in male rats fed freely diet and tap water mixed with Sosio-Tang extracts for six weeks.

1. Sosio-Tang extracts. decreased the toxicity of carbon tetrachloride. This was proved by biometric, biochemical and histological findings.
2. Prednisolone increased the toxicity caused by carbon tetrachloride.
3. The group treated with Sosio-Tang extracts. and prednisolon concomitantly increased the toxicity compared with Sosio-Tang extracts. treated group.

緒 論

小柴胡湯은 傷寒論에 收轉되어 있는 約束處方으로서¹⁾ 東洋三國에서는 小陽病에 널리 應用되어 왔으며 慢性肝炎등 諸種 肝疾患의 治療 輕減에도 廣範圍하게 利用되어 왔다.

小柴胡湯이 肝障害의 治療, 輕減등에 미치는 效

果에 關한 究明은 最近에 여러 研究者들에 의해 遂行되고 있다. 1983年 井上등은 慢性透折患者의 肝障害에 8~27日間 臨床投與하여 SGPT, Leucine aminopeptidase (LAP)를 指標로하여 그 效果를 다루어 有效 48.3%, 無惡化 24.6%라는 判定을 내린바 있고²⁾, 1981년 牧坂등은 小柴胡湯과 桂枝茯苓丸을 通院 加療中の 肝炎患者에 12~18個月 同時投與하여 30例中 SGOT, SGPT 및 r-glutamyl-

trans peptidase (r-GTP) 改善率은 各各 60, 40 및 63.1% 이었음을 報告하였다⁹⁾.

1983年 山本등은 小柴胡湯엑기스를 慢性肝炎患者 72名에게 投與 2~24個月의 臨床報告에 따르면 GOT의 有意性있는 低下를 밝힌바 있고⁴⁾, 1979년 瀨長는 小柴胡湯을 小兒肝炎患者에 投與하여 臨床檢査에 의한 病狀의 改善이 있다고 報告하였고⁵⁾, 1983~1984年 사이에는 瀨長, 阿部, 丸本, 荻原 및 久保등은 各各 小柴胡湯에 對한 基礎研究로서 實驗的 肝細胞障害의 抑制, 回復效果, 炎症抑制作用 및 steroids modifier로서의 機能的 效果등에 對해 報告한 바 있다⁶⁻⁹⁾.

한편 肝障害의 治療에 glucocorticoids등의 cortical steroid劑의 使用은 論難이 없지는 않으나 急慢性肝炎, 알코올성肝炎, 女性의 非알코올성肝炎 등에 使用하면 生存率이 增加된다고 Good mann등은 主張하고 있다¹⁰⁾.

1972年 Juhl등은 512名の 患者를 對象으로 하여 prednisolone을 投與했던 바 死亡率이 減少됨을 報告하였고¹¹⁾, 1978年 Madarey등은 重症알코올성肝炎患者에 Cortical steroid를 投與하여 亦是 死亡率 이 減少됨을 報告한 바 있다¹²⁾.

最近 廣範圍하게 실용되고 있는 化學療法劑 內分泌藥物 抗生物質들은 그들 自身の 治療效果와 더불어 隨伴되는 副作用이 問題가 되기 때문에 副作用을 輕減시키는 하나의 方法으로서 이들 藥物과 東洋醫學(生藥)의 併用이 試圖되기에 이르렀다. 1983~1984年에 이르는 사이에 荻原은 0.06%의 3'-methyl-4-dimethyl-aminoazobenzene (3'-Me DAB)을 含有케한 飼科로 20週間 飼育한다음 普通飼科로 10週間 사육한 白鼠에 對해 小柴胡湯을 投與한 群은 對照群에 比해서 癌細胞의 增殖을 有意性있게 抑制하였고 抗癌劑인 mitomycin C의 副作用인 체력약화가 小柴胡湯의 併용으로 體力維持 및 延命效果가 있었다고 했으며 carragenin 誘導浮腫에 對한 prednisolone의 投與量을 小柴胡湯의 同時投與로서 그 量을 줄일 수가 있었음은 勿論이고 抗炎效果에 있어서도 兩者의 協同效果가 證明되었다¹³⁾. 또 prednisolone 單獨 投與에 依한 溶血斑 形成細胞

(HPFC)의 減少가 小柴胡湯의 投與에 依해 改善된다는 것도 報告된바 있다¹⁴⁾. 그러나 prednisolone과 小柴胡湯을 併用하므로 惹起될 수 있는 毒性的 問題나 誘導될 수 있는 治療의 改善效果에 對한 科學的인 把握은 아직 이루어 지지않고 있음에 着眼하여 著者는 肝炎治療에 臨床的으로 실용되고 있는 prednisolone과 小柴胡湯을 四鹽化炭素 誘導될 肝損傷動物에 單獨 또는 同時投與했을 때 誘導된 肝損傷에 미치는 影響即, 效果와 毒성을 把握하기 위하여 本 實驗을 實施하여 小柴胡湯은 四鹽化炭素誘導 肝損傷에 있어서 SGPT, SGOT, ALP의 病的上昇이 抑制되었으며, prednisolone과 四鹽化炭素 併用 投與에 있어서 急性投與群에 있어서는 對照群에 比해 커다란 變化가 없었으나 亞急性投與群에서는 體重의 減少 腎藏의 對體重比 SGOT, s-triglyceride 는 오히려 上昇되며 두 群에 있어서의 組織의 變性이 確認되었으며 小柴胡湯 prednisolone, 四鹽化炭素의 併用投與에 있어서 24時間 試驗에 있어서는 對照群에 比해 肝 腎藏의 對體重比, SGPT의 增加가 있었으나 72時間試驗群에 있어서 SGOT, SGPT 및 s-cholesterol은 減少되었고 亞急性群에 있어서는 甚한 體重減少, SGOT, SGPT, ALP, s-triglyceride 및 s-cholesterol의 增加가 있었으며 組織學的인 所見이 었보였다.

以上과 같은 內容이 實驗的으로 把握되었기에 이 에 報告하는 바이다.

實 驗

1. 實驗 動物

體重 150~180 g의 健康한 雄性 Sprague Dawley rat를 購入하여 室溫 20~25°C로 維持한 環境에서 市販 配合飼科(第一飼科)로 1週日間 適應시킨 後 供試하였다.

2. 試藥 및 小柴胡湯엑기스 調劑

- 1) Carbon tetra chloride : 純止化學, 日本
- 2) Prednisolone Acetate : 푸레손注(株式會社, 鍾根堂)

- 3) SGOT Kit : Baker instrument, U.S.A.
- 4) SGPT Kit : 上 同
- 5) Alkaline Phosphatase Kit : 上 同
- 6) s-cholesterol Kit : 上 同
- 7) s-triglyceride Kit : 上 同
- 8) Thiopental Sodium : 大韓中外製藥
- 9) 小柴胡湯엑기스

小柴胡湯 處方に 依據 藥典品인 柴胡 15.0 g, 黃芩 7.5 g, 人蔘 7.5 g, 甘草 7.5 g, 半夏 11.0 g, 生薑 9.0 g, 大棗 4個를 調合하여 round flask에 取하여 常水 600 ml를 加하여 環流冷却하면서 4時間 加熱抽出한 後 濾過布로 濾過하여 濾液을 rotary evaporator에서 減壓 濃縮하여 엑기스 50 g을 收得하였다. 이 엑기스를 冷凍 保管하였다가 使用時에 물에 稀釋 投與하였다.

3. 藥物 曝露試驗

小柴胡湯엑기스를 2日事前處理한 後 四鹽化炭素와 prednisolone을 1回 曝露하여 24時間後와 72時間後에 試驗 觀察하는 急性曝露와 小柴胡湯엑기스와 prednisolone과 四鹽化炭素를 6週間 投與하고 試驗 觀察하는 亞急性曝露로 大別하였다.

1) 急性 曝露

第一試驗群은 Table 1과 같이 70마리의 rat를 10

마리씩 7個群으로 나누어 tab water을 통해 물과 飼料로 自由로히 攝取하게 하였다. 對照群은 四鹽化炭素를 olive油에 溶解 25% (v/v)가 되게 調劑한 四鹽化炭素—olive 油溶液을 四鹽化炭素의 量이 1.0 ml/kg. B.W.이 되도록 皮下注射하였으며 正常群은 同量의 olive油를 皮下注射하였다.

A-1群과 A-2群은 小柴胡湯엑기스를 200 mg/kg. B.W. 600 mg/kg. B.W.가 되게 물에 稀釋하여 24時間 間隔으로 2回 事前 經口投與한 다음에 對照群과 同一하게 四鹽化炭素를 皮下注射하였으며 B 群은 四鹽化炭素—olive油 溶液을 回量 皮下注射하고 prednisolone 5 mg/kg B.W.을 大腿部에 筋肉注射하였다. C-1과群 C-2群은 小柴胡湯엑기스를 200 mg/kg. B.W., 600 mg/kg. B.W.을 24時間 間隔으로 2回 事前 經口投與한 다음에 對照群과 같은 方法으로 四鹽化炭素와 prednisolone을 注射하였다. 四鹽化炭素投與 24時間後에 thiopental로 麻醉 시킨 後에 rat의 頸靜脈에서 採血하여 生化學的 檢査를 하였고 이어서 組織檢査를 하였다.

第二試驗群은 70마리의 rat를 10마리씩 7個群으로 나누어 上記 方法으로 藥物을 投與한 後 72時間이 經過한 後 生化學的 檢査와 組織學的 檢査를 하였다.

2) 亞急性 曝露

亞急性 投與는 Table 2와 같이 70마리의 rat를 7

Table 1. Acute exposure schedule

Groups	Treatment		
	Carbon tetrachloride* (s.c.)	Prednisolone** (i.m.)	Sosio-Tang Ex.*** (p.o.)
Normal (10)	—	—	—
Control (10)	1.0 ml/kg	—	—
A-1 (10)	1.0 ml/kg	—	200 mg
A-2 (10)	1.0 ml/kg	—	600 mg
B (10)	1.0 ml/kg	5 mg/kg	—
C-1 (10)	1.0 ml/kg	5 mg/kg	200 mg
C-2 (10)	1.0 ml/kg	5 mg/kg	600 mg

*Carbon tetrachloride was administered subcutaneously as a 25% (V/V) solution in olive oil at a dose of 4 ml solution/kg.

Prednisolone was administered intramuscularly.

***Sosio-Tang Ex. was administered per os by sonde for 2 days before carbon tetrachloride injection.

Table 2. Subacute exposure schedule

Groups	Treatment		
	Carbon tetrachloride* (s.c.)	Prednisolone** (i.m.)	Sosio-Tang Ex.*** (p.o.)
Normal (10)	—	—	—
Control (10)	0.5 ml/kg	—	—
D-1 (10)	0.5 mg/kg	—	12 mg/ml
D-2 (10)	0.5 mg/kg	—	36 mg/ml
E (10)	0.5 mg/kg	5 mg/kg	—
F-1 (10)	0.5 mg/kg	5 mg/kg	12 mg/ml
F-2 (10)	0.5 mg/kg	5 mg/kg	36 mg/ml

*Carbon tetrachloride was administered subcutaneously twice a week for 6 weeks as a 25% solution (V/V) in olive oil at a dose of 2 ml solution/kg.

**Prednisolone was administered intramuscularly twice a week for 6 weeks.

***Sosio-Tang Ex. was administered by tap water ad libitum for 6 weeks.

個群으로 나누어 對照群은 四鹽化炭素를 olive油에 溶解 25% (v/v)가 되게 調劑한 四鹽化炭素-olive油 용액을 四鹽化炭素의 量이 0.5 ml/kg B.W.이 되도록 週 2回씩 皮下注射하였으며 tap water를 통해 물과 飼料를 自由로히 攝取하게 하였다. D-1群과 D-2群은 對照群과 同一하게 四鹽化炭素-olive油 週 2回 皮下注射하였으며, 小柴胡湯액기스가 12 mg/ml, 36 mg/ml가 되게 稀釋한 小柴胡湯액기스 溶液을 tap water를 통해 自由로히 攝取하게 하였다.

E群은 四鹽化炭素-olive油 溶液을 同量 週 2回 皮下注射하고 prednisolone 5 mg/kg B.W.을 週 2回 同時에 筋肉注射하였으며 tap-water를 통해 물과 飼料를 自由로히 攝取하게 하였으며 F-1群과 F-2群은 E群과 同一하게 四鹽化炭素와 prednisolone을 注射하고 小柴胡湯액기스가 12 mg/ml, 36 mg/ml가 되게 稀釋한 小柴胡湯액기스溶液을 tap-water를 통해 自由로히 攝取하게 하였다. 위와 같이 6週동안 飼育한 後 生化學的 檢査와 組織學的 檢査를 하였다.

4. 生化學的 檢査

實驗群 rat를 thiopental 0.25 ml/200 g B.W.을 腹腔注射하여 麻醉시킨 後에 rat 頸靜脈에서 血液 2 ml을 取하여 30分間 靜置시킨 다음에 fibrin을 除去하고 遠心分離하여 얻은 血清으로 SGPT는 IFCC

法으로, SGOT는 Bergmeyer 變法으로 alkaline phosphatase는 Bowers-McComb 變法으로, s-cholesterol은 Trinder法과 Allain 法の 混合法으로, s-triglyceride는 Medraw法에 依해 吸光度를 測定하였으며, 吸光度는 Centrifichem® 500의 Spectrophotometer로 測定하였다.

5. 組織學的 檢査

實驗群 rat의 頸靜脈에서 血液을 採取한 後 즉시 開腹하여 摘出した 肝藏, 腎藏 및 脾藏의 重量을 計測하고 肝切片을 얻어 10% 中性 formalin으로 固定한 後 paraffin에 包埋한 後 5 μ 內外의 切片을 얻어 hematoxylin-eosin 染色을 하여 光學顯微鏡으로 觀察하였다.

6. 統計分析

모든 data의 유의성 檢定은 student's t-test로 行하였다.

實驗結果

1. 四鹽化炭素로 急性曝露한 rat에 있어서 小柴胡湯과 Prednisolone의 影響

1) 肝藏, 腎藏 및 脾藏에 對한 影響

四鹽化炭素와 prednisolone과 小柴胡湯액기스

投與하고 24時間 後의 肝藏, 腎藏 및 脾藏에 對한 結果는 Table 3과 같다. 즉 肝藏의 對體重比는 對照群이 $4.27 \pm 0.47\%$ 인데 비해 C-1群, C-2群에서 各各 $4.92 \pm 0.73\%$, $4.67 \pm 0.67\%$ 로 統計學的 有意性있는 增加를 보였고 C-1群은 A-1群인 $3.96 \pm 0.46\%$ 보다, C-2群은 A-2群인 $4.04 \pm 0.56\%$ 보다 各各 有意性있는 增加를 보였다. 腎藏의 對體重比는 對照群이 $0.39 \pm 0.07\%$ 인데 비해 C-1群은 $0.46 \pm 0.03\%$ 로 顯著한 增加를 보였고 또한 A-1群인 $0.39 \pm 0.04\%$ 에 比해서도 顯著한 增加를 보였다. 한편 脾藏의 對體重比는 對照群이 $0.65 \pm 0.26\%$ 인데 비해 藥物投與全群에서 有意性없는 減少를 보였다. 四鹽化炭素와 prednisolone과 小柴胡湯역기스를 投與하고 72時間 後의 肝藏, 腎藏 및 脾

藏에 對한 結果는 Table 4와 같다. 즉 脾藏의 對體重比는 正常群이 $3.95 \pm 0.45\%$ 인데 비해 對照群은 $4.41 \pm 0.47\%$ 로 有意性있는 增加를 보였고, 藥物投與全群은 對照群에 비해 약간 減少하여 正常群과의 거의 비슷한 水準을 보였다. 腎藏의 對體重比는 對照群이 $0.41 \pm 0.01\%$ 인데 비해 藥物投與全群에서 增加하였으며 특히 C-1群과 C-2群에서는 各各 $0.54 \pm 0.10\%$, $0.53 \pm 0.07\%$ 로 顯著한 增加를 보였다.

한편, 脾藏의 對體重比는 對照群이 $0.68 \pm 0.21\%$ 인데 비해 藥物投與全群에서 약간의 增減이 있었으나 統計學的 有意性은 없었다.

2) 生化學的 檢査所見에 미치는 影響

四鹽化炭素와 prednisolone과 小柴胡湯역기스를

Table 3. Effect of pretreatment of Sosio-Tang Ex. on the principle organ weights in exposed rats with CCl₄ and prednisolone.

Groups	Liver w./Body w. (%)	Kidney w./Body w. (%)	Spleen.w./Body w. (%)
Normal (10)	4.06 ± 0.46	0.43 ± 0.05	0.59 ± 0.35
Control (10)	4.25 ± 0.47	0.39 ± 0.07	0.65 ± 0.26
A-1 (10)	3.96 ± 0.46	0.39 ± 0.04	0.54 ± 0.14
A-2 (10)	4.04 ± 0.56	0.39 ± 0.05	0.59 ± 0.14
B (10)	4.05 ± 0.43	0.42 ± 0.03	0.63 ± 0.18
C-1 (10)	$\#4.92 \pm 0.73^{***}$	$+ + 0.46 \pm 0.03^{**}$	0.64 ± 0.34
C-2 (10)	$+ 4.67 \pm 0.62^*$	0.41 ± 0.02	0.54 ± 0.17

Organ weights were determined at 24 hours after the exposure with CCl₄ and prednisolone.
 Values are mean \pm S.D. Significantly different from control group. (* $0.05 < p < 0.1$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$)
 Significantly different between A group and C group. (+ $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$)

Table 4. Effect of pretreatment of Sosio-Tang Ex. on the principle organ weights in exposed rats with CCl₄ and prednisolone.

Groups	Liber w./Body w. (%)	Kidney w./Body w. (%)	Spleen w./Body w. (%)
Normal (10)	3.95 ± 0.45	0.43 ± 0.04	0.60 ± 0.28
Control (10)	$4.41 \pm 0.47\#$	0.41 ± 0.01	0.68 ± 0.21
A-1 (10)	4.13 ± 0.49	0.53 ± 0.14	0.78 ± 0.33
A-2 (10)	4.23 ± 0.43	0.50 ± 0.08	0.65 ± 0.19
B (10)	3.96 ± 0.54	0.48 ± 0.08	0.56 ± 0.09
C-1 (10)	4.01 ± 0.72	$0.54 \pm 0.10^{**}$	0.68 ± 0.24
C-2 (10)	3.98 ± 0.50	$0.53 \pm 0.07^{**}$	0.69 ± 0.31

Organ weights were determined at 72 hours after the exposure with CCl₄ and prednisolone.
 Values are mean \pm S.D. Significantly different from normal group. (# $p < 0.05$) Significantly different from control group. (** $p < 0.01$)

投與하고 24時間 後의 SGOT, SGPT, ALP, s-triglyceride 및 s-cholesterol에 對한 結果는 Table 5와 같다. 즉 SGOT에 있어서 對照群이 164.3±24.6 unit/l인데 비해 A-1群은 139.4±21.1 unit/l로 顯著한 減少를 보였고, C-1群인 170.3±36.6 unit/l와 C-2群인 176.7±34.9 unit/l는 各各 A-1群인 139.4±21.1 unit/l와 A-2群인 142.7±27.3 unit/l에 비해 統計學的 增加를 보였다. SGPT에 있어서 對照群이 57.7±11.8 unit/l에 비해 C-1群은 78.1±20.9 unit/l로 有意性있는 增加를 보였고 C-1群인 78.1±20.9 unit/l와 C-2群인 72.4±24.2 unit/l는 A-1群인 47.8±12.1 unit/l와 A-2群인 45.7±15.3 unit/l에 비해 統計

學的 增加를 보였다. ALP에 있어서 對照群이 224.3±31.4 unit/l인데 비해 A-1群, A-2群 및 C-1群에서 各各 180.4±30.7 unit/l, 183.4±28.7 unit/l, 194.1±22.6 unit/l로 統計學的 減少를 보였고, C-1群인 246.2±34.1 unit/l와 C-2群인 227.8±31.8 unit/l는 各各 A-1群, A-2群에 비해 顯著한 增加를 보였다. s-triglyceride 경우, 對照群이 34.6±4.4 unit/dl인데 비해 A-1群은 41.1±5.1 unit/dl로 顯著한 增加를 보였다.

한편, s-cholesterol 경우에 있어서는 對照群이 50.4±18.3 unit/dl인데 비해 藥物投與全群에서 有意性없는 增減을 보였다.

四鹽化炭素와 prednisolone과 小柴胡湯역기스를

Table 5. Effect of pretreatment of Sosio-Tang Ex. on the biochemical items in exposed rats with CCl₄ and prednisolone

Groups	SGOT (unit/L)	SGPT (unit/L)	ALP (unit/L)	s-Triglyceride (unit/dl)	s-Cholesterol (unit/dl)
normal (10)	102.7±14.0	37.3± 9.4	121.6±27.1	38.7±6.6	54.8±12.8
control (10)	164.3±24.6	57.7±11.8	224.3±31.4	34.6±4.4	50.4±18.3
A-1 (10)	139.4±21.1**	47.8±12.1	180.4±30.7***	41.1±5.1**	63.4±19.7
A-2 (10)	142.7±27.3	45.7±15.3	183.4±28.7***	40.0±8.9	56.7±22.1
B (10)	154.2±31.2	69.3±21.3	194.1±22.6*	34.1±5.7	58.4±17.3
C-1 (10)	++170.3±36.6	+++78.1±20.9*	+++246.2±34.1	37.9±6.1	60.7±20.6
C-2 (10)	+176.7±34.9	+72.4±24.2	+++227.8±31.8	38.4±4.8	62.3±16.3

Laboratory function tests were determined at 24 hours after the exposure with CCl₄ and prednisolone.

Values are mean±S.D. Significantly different from control group. (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

Significantly different between A group and C group. (+p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001)

Table 6. Effect of pretreatment of Sosio-Tang Ex. on the biochemical items in exposed rats with CCl₄ and prednisolone

Groups	SGOT (unit/L)	SGPT (unit/L)	ALP (unit/L)	s-Triglyceride (mg/dl)	s-Cholesterol (mg/dl)
normal (10)	104.3±19.7	34. ±11.0	137.9±23.8	40.8±6.5	59.2±15.2
control (10)	131.9±26.5	50.4±13.9	190.7±35.3	39.6±8.9	59.5±19.9
A-1 (10)	106.6±14.3**	42.4±10.8	187.6±34.0	36.1±9.2	58.8±20.9
A-2 (10)	106.9±18.6*	40.9±17.8	190.4±36.0	33.3±9.8	35.4±16.0**
B (10)	111.7±27.1	62.4±17.2	163.9±34.7	34.9±7.8	49.2±20.1
C-1 (10)	108.3±11.0***	38.8± 9.3***	194.4±35.9	38.3±7.1	42.8±15.2*
C-2 (10)	110.6±21.6**	45.6±14.5	200.9±40.6	35.5±7.5	+53.1±13.2

Laboratory function tests were determined at 72 hours after the exposure with CCl₄ and prednisolone.

Values are mean±S.D. Significantly different from control group. (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

Significantly different between A group and C group. (+p<0.01)

投與하고 72時間 後의 SGOT, SGPT, ALP, s-triglyceride 및 s-cholesterol에 對한 結果는 Table 6과 같다. 즉 SGOT에 있어서 對照群이 131.9±26.5 unit/l인데 비해 A-1群, A-2群, C-1群 및 C-2群은 各各 106.6±14.3 unit/l, 106.9±18.6 unit/l, 108.3±11.0 unit/l, 110.6±21.6 unit/l로 顯著한 減少를 보였다. SGPT에 있어서는 對照群이 50.4±13.9 unit/l인데 비해 C-1群에서는 38.8±9.3 unit/l로 顯著한 減少를 보였다. ALP에 있어서는, 對照群이 190.7±35.3 unit/l인데 비해 藥物投與全群에서 약간의 增減이 있었다. s-triglyceride의 경우 對照群이 39.6±8.9 mg/dl인데 비해 藥物投與全群에서 有意性없는 減少를 보였다.

한편, s-cholesterol의 경우에 있어서 對照群이 59.5±19.9 mg/dl인데 비해 A-2群과 C-1群은 各各 35.4±16.0 mg/dl, 42.8±15.2 mg/dl로 有意性있는 減少를 보였고 C-2群인 53.1±13.2 mg/dl는 A-2群보다 有意性있는 增加를 보였다.

2. 四鹽化炭素로 亞急性 曝露한 rat에 있어서 小柴胡湯과 Prednisolone의 影響

1) 體重增減 腎藏, 顯藏 및 脾藏에 對한 影響

四鹽化炭素와 prednisolone과 小柴胡湯약기스를 6週동안 投與한 後의 體重增減, 肝藏, 腎藏 및 脾藏에 對한 結果는 Table 7과 같다. 즉, 體重增加準은 對照群이 36.7±10.6 g인데 비해 D-1群, D-2群, E群, F-1群 및 F-2群은 各各 47.7±8.3 g, 55.9±

10.9 g, 4.42±12.8 g, 5.05±16.5 g, 8.35±19.2 g으로 統計學的 減少를 보였고, F-1群과 F-2群은 各各 D-1群, D-2群 보다 顯著한 減少를 보였다. 肝藏의 對體重比는 對照群이 4.14±0.31%인데 비해 藥物投與全群에서 약간의 增減을 보였다. 腎藏의 對體重比는 對照群이 0.48±0.04%인데 비해 藥物投與全群에서 增加를 보였고, 特히 E群, F-1群 및 F-2群은 各各 0.60±0.05%, 0.56±0.04%, 0.59±0.07%로 顯著한 增加를 보였고 또한 F-1群과 F-2群은 D-1群인 0.51±0.24%와 D-2群인 0.48±0.04%에 비해 統計學的 增加를 보였다. 脾藏의 對體重比는 對照群이 0.53±0.12%인데 비해 藥物投與全群에서 減少를 보였고, 特히 D-2群은 0.43±0.05%의 顯著한 減少를 보였다.

2) 生化學的 檢査所見에 미치는 影響

四鹽化炭素와 prednisolone과 小柴胡湯약기스를 6週동안 投與한 後의 SGOT, SGPT, ALP s-triglyceride 및 s-cholesterol에 對한 結果는 Table 8과 같다. 즉, SGOT에 있어서 對照群이 237.5±36.2 unit/l인데 비해 D-1群과 D-2群은 各各 180.1±34.3 unit/l, 161.7±29.3 unit/l로 顯著한 減少를 보였으나 E群과 F-1群은 各各 280.7±34.4 unit/l, 281.3±45.3 unit/l로 顯著한 增加를 보였고 또한 F-1群과 F-2群인 251.1±43.9 unit/l는 D-1群과 D-2群에 비해 顯著한 增加를 보였다. SGPT 경우, 對照群이 107.5±25.0 unit/l인데 비해 D-2群은 64.5±18.0 unit/l로 顯著한 減少를 보였으나 F-1群과 F-2群은 各各 153.0±31.2 unit/l,

Table 7. Effect of Sosio-Tang Ex., prednisolone and CCl₄ administered for 6 weeks on the weight gain and the principle organ weights in rats

Groups	Body w. gain(gram)	Liver w./Body w.(%)	Kidney w./Body w.(%)	Spleen w./Body w.(%)
normal (10)	62.1±11.5	3.60±0.20	0.47±0.04	0.49±0.10
control (10)	36.7±10.6	4.14±0.31	0.48±0.04	0.53±0.12
D-1 (12)	47.7±8.3**	4.10±0.34	0.51±0.24	0.50±0.08
D-2 (12)	55.9±10.9**	3.85±0.39	0.48±0.04	0.43±0.05**
E (9)	4.42±12.8***	4.17±0.48	0.60±0.05***	0.52±0.09
F-1 (11)	+5.05±16.5***	4.03±0.38	+0.56±0.04***	0.51±0.14
F-2 (10)	+8.35±19.2***	4.31±0.68	+0.59±0.07***	0.50±0.11

Values are mean±S.D. Significantly different from control group. (*p<0.05, **p<0.001)

Significantly different between D group and F group. (+p<0.01, ++p<0.001)

Table 8. Effect of Sosio-Tang Ex., prednisolone and CCl₄ administered for 6 weeks on the biochemical items in rats.

Groups	SGOT (unit/L)	SGPT (unit/L)	ALP (unit/L)	s-Triglyceride (mg/dl)	s-Cholesterol (mg/dl)
normal (10)	107.0±14.6	32.2±9.39	96.0±8.12	36.2±3.4	68.9±27.5
control (10)	237.5±36.2	107.5±25.0	133.2±34.0	26.5±3.6	66.4±25.7
D-1 (12)	180.1±34.3***	96.1±20.9	146.1±34.3	25.3±6.8	52.6±19.0
D-2 (12)	161.7±29.3***	64.5±18.0***	129.0±29.3	29.0±3.9	50.7±22.1
E (9)	280.7±34.4**	102.4±28.7	141.2±32.4	36.0±4.4***	79.0±24.8
F-1 (11) +++	281.3±45.3**	153.0±31.2***	+++169.7±35.1	+31.6±7.0*	+++83.9±31.4
F-2 (10) +++	251.1±43.9	137.7±37.2*	+++188.7±40.2***	27.1±7.5	++88.0±36.1

Values are mean±S.D. Significantly different from control group. (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

Significantly different between D group and F group. (+p<0.05, ++p<0.01, +++p<0.001)

137.7±37.2 unit/l로 統計學的 增加를 보였다. ALP 경우, 對照群이 133.2±34.0 unit/l인데 비해 F-2群은 188.7±40.2 unit/l로 顯著한 增加를 보였고, 또한 F-1群인 169.7±35.1 unit/l와 F-2群은 D-1群인 146.1±34.3 unit/l와 D-2群인 129.0±29.3 unit/l에 비해 統計學的 增加를 보였다.

s-triglyceride의 경우, 對照群이 26.5±3.6 mg/dl인데 비해 E群과 F-1群은 各各 36.0±4.4 mg/dl, 31.6±7.0 mg/dl로 統計學的 增加를 보였고 F-1群은 D-1群인 25.3±6.8 mg/dl에 비해 有意性인 增加를 보였다.

한편, s-cholesterol의 경우, 對照群이 66.4±25.7 mg/dl인데 비해 藥物投與全群에서 有意性인 增減이 있었으나 F-1群인 83.9±31.4 mg/dl와 F-2群인 88.0±36.1 mg/dl는 各各 D-1群인 52.6±19.0 mg/dl와 D-2群인 50.7±22.1 mg/dl보다 統計學的 增加를 보였다.

3. 組織學的 檢査所見에 미치는 影響

四鹽化炭素로 急性 및 亞急性 曝露한 rat에 있어서 prednisolone과 小柴胡湯역기스를 投與한 後의 組織學的 檢査所見은 Table 9 및 Fig. 1~12와 같다.

考 察

小柴胡湯은 東洋醫學의 古典인 傷寒論에 收載되

어 있는 約束處方으로서 急性肝炎 또는 肝障害의 改善 및 治療劑로 廣範圍하게 使用되어 왔다. 最近에 小柴胡湯의 主藥인 柴胡에 對해, 成分 및 藥理作用 등의 研究가 進行되어 그 主成分이 Saikosaponin 임이 밝혀졌고, Saikosaponin a, b₁, b₂, c, d의 5種의 saponin中 Sakiosaponin d가 肝障害에 가장 強力한 保護作用이 있음이 알려졌다²⁰. 四鹽化炭素는 體內에서 free radical을 形成하여 生體膜에 障害를 加하므로 肝障害를 誘發한다²¹. 때문에 free radical scavenger로 알려져 있는 cysteamine²², cystamine²³, glutathione²⁴, cystein²⁵, promethazine²⁶ 등에 依해 四鹽化炭素의 肝障害는 抑制된다. 그러므로 四鹽化炭素에 依한 毒性은 drug metabolizing enzyme 活性이나 cytochrome P-450의 活性이 增加하면 毒性은 더욱 增加하는 傾向이 있다²⁷. 한편 四鹽化炭素에 依한 毒性을 抑制 또는 保護하려면 藥物 代謝를 抑制하거나 脂肪의 過酸化를 抑制하거나 脂肪酸化時에 酸素 또는 NADPH와 競合하는 등의 作用中의 하나 이상의 作用을 나타내어야 한다²⁸.

本 實驗의 結果를 考察하면

1) 四鹽化炭素로 急性曝露한 rat에 있어서 小柴胡湯과 prednisolone의 影響은 四鹽化炭素로 急性曝露한 rat에서 肝藏의 對體重比는 24時間과 72時間後에 各各 增加하는 傾向을 보였으나 小柴胡湯을 投與한 群에서는 正常群과 거의 비슷한 값을 보였다. 그러나 腎藏의 對體重比는 오히려 對照群에 비

Table 9. Histological changes in rat liver

Histological findings	CCl ₄		CCl ₄ +So 1		CCl ₄ +So 2		CCl ₄ +Pds		CCl ₄ +Pds+Sol		CCl ₄ +Pds+So 2							
	24 h	72 h	6 w	24 h	72 h	6 w	24 h	72 h	6 w	24 h	72 h	6 w	24 h	72 h	6 w			
Fatty changes	0-1+	0-1+	4+	0-1+	1-2+	3+	0-1+	0-1+	3+	0-1+	0+	3+	1+	1+	4+	1+	0-1+	4+
Ground glass appearance	-	-	1+	0+	-	-	-	-	1+	0+	0+	3+	-	1+	2+	0+	1+	2+
Acidophilic body	-	-	-	-	-	-	1+	1+	-	2+	-	1+	-	1+	1-2+	-	1+	2+
Spotty necrosis	1+	-	-	1+	-	-	1+	1+	1+	1+	-	2+	1+	1+	1+	1+	1+	2+
Pericholangitis	1+	-	-	1+	-	1+	2+	2+	1+	-	-	1+	-	-	-	-	1+	2+
Eosinophilic infiltration in centrilobular area	-	-	1+	-	3+	-	1+	-	1+	-	1+	-	-	1+	-	-	-	-
Intracytoplasmic degeneration	4+	3+	2+	3+	1+	2+	2+	1+	1+	1+	-	2+	3+	3+	2+	2-3+	2+	1+
Sinusoidal dilatation	-	-	-	-	2+	-	1+	-	1+	1+	-	1+	-	-	-	-	1+	-
Neutrophilic infiltration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2+	-	-	-	-	-	-	1+
Bridging necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3+	-	-	-

0; No change 1+; Little change 2+; minimal change 3+; Moderated change 4+; Severe change



Fig. 1. Fatty changes are evident, CCl₄+Pds+So treated group, H & E, ×40

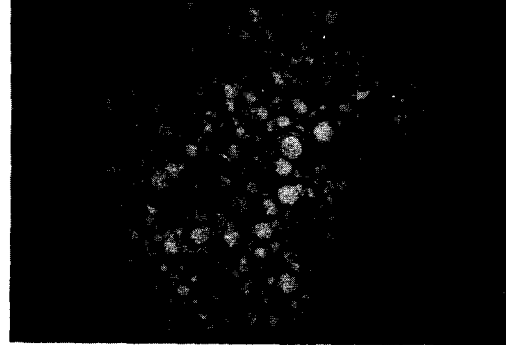


Fig. 2. Fatty changes evident, CCl₄ +Pds+So treated group, H & E, ×250

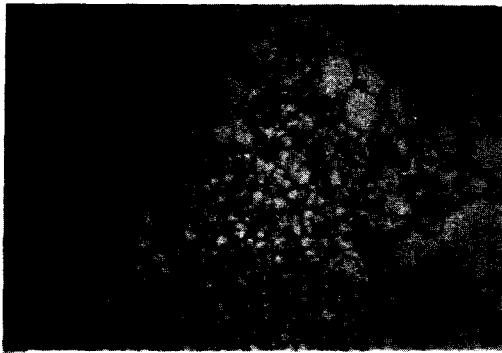


Fig. 3. Severe fatty changes are prominent in CV area CCl₄ +Pds+So treated group, H & E, ×100

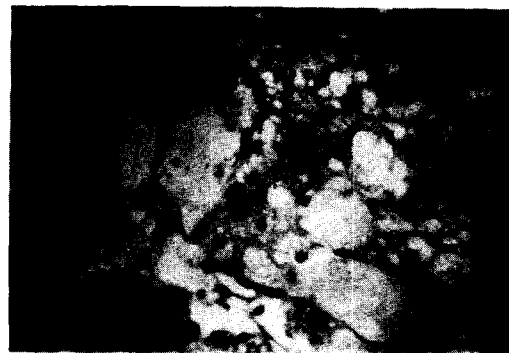


Fig. 4. Fatty changes are associated with ground glass appearance. CCl₄ +Pds treated group, H & E, ×250

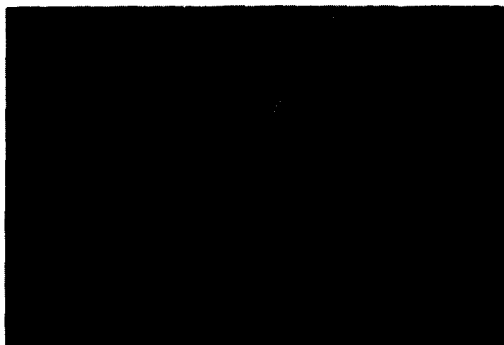


Fig. 5. Prominent fatty changes are associated with intracytoplasmic degeneration, CCl₄ treated group, H & E, ×100



Fig. 6. Eosinophilic and lymphocytic infiltration in CV area, CCl₄ +So treated group, H & E, ×100

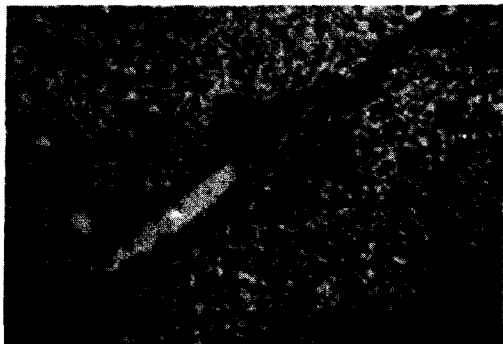


Fig. 7. Lymphocytes are infiltrated in peripotal area, CCl₄+So treated group, H & E, ×100



Fig. 8. Characteristic pericholangitis are evident, CCl₄+So treated group, H & E, ×100

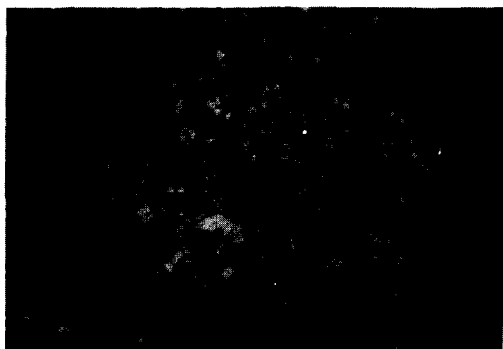


Fig. 9. Acidophilic bodies and spotty necrosis are evident, CCl₄+Pds+So treated group, H & E, ×100

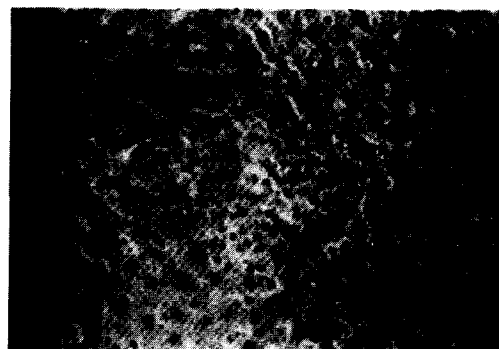


Fig. 10. Disperesed spotty necrosis and neutrophilic infiltration, CCl₄+Pds treated group, H & E, ×100

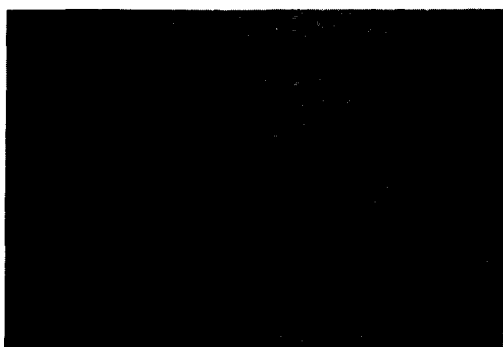


Fig. 11. Prominent Kupffer proliferation are evident, CCl₄ treated group, H & E, ×100



Fig. 12. Intracytoplasmic degeneration are prominent, CCl₄ treated group, H & E, ×100

해 72시간 후에는 증가하는 경향을 보였다. 反面 prednisolone을 투여한 군은 정상군과 거의 비슷한 수준을 보였으며 小柴胡湯과 prednisolone을併用 투여한 군에서는 24시간 후에는 거의 정상 수준으로 회복되었다.

그러나 腎藏의 對體重比는 72시간 후에 對照群에 비해 有意性이 있게 증가하였다. 또한 生化學的 檢査所見에서 四鹽化炭素를 투여한 對照群은 正常群에 比하여 SGOT, SGPT 및 ALP 모두 증가하였으나 72시간 후에는 24시간 후보다 회복되는 경향을 보였다. 反面 小柴胡湯을 투여한 군은 對照群에 비해 SGOT, SGPT 및 ALP는 減少하였으며 s-triglyceride와 s-cholesterol은 24시간 후에는 오히려 減少되는 경향을 보였다. 반면 prednisolone을 투여한 B群에서는 對照群에 비해 SGOT를 除外하고는 모두 減少하는 경향을 보였으며 prednisolone과 小柴胡湯을併用 투여한 군에서는 24시간 후에는 對照群에 비해 SGOT, SGPT 및 ALP 모두가 오히려 증가하는 경향을 보였고 小柴胡湯을 투여한 A群에 比해서는 더욱 뚜렷한 증가를 보였다. 그러나 72시간 후에는 거의 A群 수준으로 회복되었다. 그리고 s-cholesterol은 24시간 후에는 증가하였으나 72시간 후에는 減少하는 경향을 보였다.

한편 組織學的 所見으로 四鹽化炭素로 曝露한 對照群 rat의 肝組織은 24시간 후 甚한 細胞質耐 變性과 약간의 點狀壞死와 膽管周圍炎의 所見이 보였으나 72시간 후에는 점차 회복되는 경향을 보였다. 反面 小柴胡湯을 투여한 군에서는 對照群에 비해 細胞質內 變性은 減少하였으나 點狀壞死 膽管周圍炎은 對照群과 비슷한 所見을 보였으며 洞樣血管腔 擴張이 觀察되었다. Prednisolone을 투여한 B群은 對照群에 비해 細胞質內 變性은 減少되었으나 其他 所見에는 크게 變化가 없었으며 小柴胡湯과 prednisolone을併用 투여한 군에서도 細胞質內 變性所見을 除外하고는 크게 影響이 없었다.

以上の 結果를 綜合하면 小柴胡湯은 四鹽化炭素로 急性 曝露한 肝藏에 對한 毒性을 減少시켜줄 수 있으므로 肝藏에 對한 保護作用이 있음을 뜻한다. 한편 小柴胡湯과 prednisolone을併用 투여할

에는 四鹽化炭素로 惹起된 肝藏의 毒性을 減少시키기 보다는 오히려 증가시키는 경향을 보였다.

2) 四鹽化炭素로 亞急性 曝露한 rat에 있어서 小柴胡湯과 Prednisolone의 影響

四鹽化炭素로 6週間 曝露한 對照群 rat에서 體重 減少 및 肝藏의 對體重比의 증가를 보였다. 그러나 顯藏의 對體重比에는 크게 影響이 없었다. 小柴胡湯을 투여한 군은 對照群에 비해 體重在 약간 증가한 반면 肝藏의 對體重比는 減少하는 경향을 보였으며 脾藏의 對體重比가 減少되었다. 그러나 prednisolone을 투여한 E群에서는 甚한 體重減少와 腎藏의 對體重比의 증가를 보였으며 小柴胡湯과 prednisolone을併用 투여한 군은 對照群에 비해 甚한 體重減少와 腎藏의 對體重比의 증가를 보였다. 특히 小柴胡湯을 투여한 D群에 比해서도 甚한 體重 增加抑制와 腎藏의 對體重比의 증가를 보였다. 그러나 prednisolone을 투여한 E群과 比較하면 小柴胡湯과 prednisolone의 併用 투여群은 prednisolone에 依한 體重減少效果를 有意性있게 抑制하였음을 보여 주었다.

한편 生化學的 檢査 所見을 보면 四鹽化炭素로 6週間 曝露한 rat에서 SGOT, SGPT, ALP의 甚한 增加와 s-triglyceride의 減少를 보였다. 反面 小柴胡湯을 투여한 군은 對照群에 비해 SGOT, SGPT, ALP 및 s-cholesterol의 減少를 보였으며 Prednisolone을 투여한 E群은 對照群에 比較할 때 SGPT와 ALP는 비슷한 수준을 보였으며 s-triglyceride와 s-cholesterol은 증가하였다. 그러나 小柴胡湯과 prednisolone을併用 투여한 군에서는 對照群보다 더욱 甚한 SGOT, SGPT, ALP, s-triglyceride 및 s-cholesterol의 값이 증가하였다. 또한 小柴胡湯을 투여한 D群에 比해서도 SGOT, SGPT, ALP, s-triglyceride 및 s-cholesterol 모두가 증가하였다. 그리고 prednisolone을 투여한 E群에 比하여 小柴胡湯과 prednisolone을併用 투여한 F群의 SGPT와 ALP 값이 증가하였다.

한편 組織學的 檢査 所見으로 四鹽化炭素로 6週間 曝露한 對照群 rat에서 甚한 脂肪變性과 약간의

細胞內浮腫과 centrilobular部位의 好酸球浸潤이 보였으며 細胞質의 變性を 보였다. 小柴胡湯을 投與한 群에서는 脂肪變性和 細胞質內變性は 減少되는 傾向을 보였으나 膽管周圍炎은 增加되었다. 한편 prednisolone을 投與한 E群은 脂肪變性和 細胞質內變性は 對照群에 비해 減少되는 傾向을 보였으나 細胞內浮腫과 點狀壞死는 增加되었다. 반면 小柴胡湯과 prednisolone을 併用投與한 群은 細胞內變性は 減少되었으나 脂肪變性は 對照群과 비슷하고 細胞內浮腫과 好酸體와 點狀壞死와 膽管周圍炎은 增加되었다.

以上の 結果에서 小柴胡湯은 四鹽化炭素로 인한 肝藏에 對한 毒性을 減少시켜줄을 볼 수 있으며 prednisolone은 四鹽化炭素로 惹起된 肝藏의 毒性을 減少시키지 못했으며 小柴胡湯과 prednisolone을 併用投與 時에는 四鹽化炭素로 惹起된 肝藏의 毒性을 減少시키기 보다는 오히려 增加시키는 傾向을 보였다.

3) 綜合考察

本 實驗에서 小柴胡湯이 肝藏에 對한 保護作用이 있음을 나타낸 結果는 辻岡等(1983)의 柴胡成分인 Saikosaponin이 四鹽化炭素에 依한 肝細胞膜 障害에 保護作用이 있다는 報告와 一致하였으며²⁹⁾, 收坂等(1983)과 山木等(1983)의 實驗 成績과도 類似하다^{3,4)}. 그러나 丸木等(1982)의 報告 卽 D-galactosamine으로 肝障害를 惹起한 경우 D-galactosamine이 肝에 對해 炎症反應을 나타냄으로 抗炎症作用이 大柴胡湯, 小柴胡湯 等の 柴胡劑는 效果가 있으나 四鹽化炭素로 肝障害를 惹起한 경우 小柴胡湯이 free radical scavenger로서의 作用이 없기 때문에 四鹽化炭素에 依한 毒性을 抑制하지는 못한다는 報告와는 相馳하였다³⁰⁾. 한편 瀨長(1979)는 柴胡와 甘草는 알코올에 依한 肝障害에는 有效하나 ethylene tetrachloride (carbon tetrachloride와 作用이 類似)에 對해서는 甘草는 有效하나 柴胡는 效果가 없으며 有機磷製劑에 依한 肝障害에는 모두 效果가 없다고 報告하고 柴胡劑 處方의 各生藥의, 肝炎에 對한 作用機轉이 다르다는 研究結果를⁶⁾ 考慮하고 또한 Abe等(1982)의 實驗 卽 柴胡

saponin의 하나인 Saikosaponin d가 脂肪의 過酸化를 抑制하여 四鹽化炭素에 依한 肝毒性을 保護하는 作用이 있으면서 同時에 Saikosaponin d 自體가 肝細胞 再生을 抑制하여 體重增加의 減少 및 간장의 對體重比 增加를 가져오는 등 肝毒性이 있음을 밝힌 것과²⁰⁾ 本 實驗에서 小柴胡湯을 投與한 群이 對照群에 비해 脂肪變性和 細胞質變性を 抑制하면서도 膽管周圍炎이나 洞樣血管腔 擴張이 보다 많이 觀察됨을 考慮할 때 小柴胡湯이 四鹽化炭素에 依한 毒性을 保護해 주는 作用이 있으면서도 또한 小柴胡湯 自體가 肝毒性作用이 있음도 考慮할 수 있다. 따라서 이리하여 本 實驗에서 生化學的 檢査所見에 있어서 小柴胡湯이 四鹽化炭素에 依한 毒性은 完全하게 遮斷하지 못하고 抑制하여 준 結果를 보인 것은 小柴胡湯 自體의 四鹽化炭素의 毒性에 對한 保護作用 및 小柴胡湯 自體의 肝毒性作用이 相互 相殺되어 그 效果가 적게 나타났을 可能性도 全혀 排除할 수는 없다고 思料된다.

한편 本 實驗에서 prednisolone을 6週間 投與하였을 때 prednisolone은 四鹽化炭素에 依한 毒性을 增強시키는 것으로 나타났다. 一般的으로 steroid hormone은 肝細胞內的 microsomal drug metabolizing enzyme system을 induction할 수 있다는 Pankow의(1976) 報告를 考慮할 때 prednisolone에 依해 microsomal drug metabolizing enzyme system이 induction되면 free radical을 形成 肝障害를 惹起하는 四鹽化炭素의 毒性이 增加될 수 있다.

한편 小柴胡湯과 prednisolone을 併用投與하면 그 治療效果가 增加되리라 思料되어 本 實驗을 시도하였던 바 本 實驗에서 오히려 四鹽化炭素에 依한 毒性이 보다 增加되는 傾向을 보인 것은 意味있는 事實로서 現在 prednisolone과 小柴胡湯과 併用投與하는 例가 적지 않은 點과, 또한 最近 日本에서 治療效果는 좋으나 그 副作用이 問題가 되고 있는 化學療法劑, 內分泌藥物 및 抗生物質 等の 副作用을 減少시키려는 目的으로 이들 藥物과 漢方(生藥)의 併用投與를 시도하여 좋은 效果를¹³⁾을 보이고 있는 時點에서 이에 對한 보다 깊은 研究가 必要하다

고 思料된다.

本 實驗에서 小柴胡湯과 prednisolone을 併用投與時 四鹽化炭素로 惹起된 肝毒性을 減少시키기 보다는 오히려 增加시킨 傾向을 보였다. 이 結果는 生化學的 所見과 組織學的 所見에서는 瀧野等(1984)의 實驗 卽 Saikosaponin과 corticosteroid을 併用投與時 體重減少, 肝藏의 對體重比 增加 및 腎藏의 對體重比 增加等의 結果와³²⁾ 一致하였으나 有地等(1979)의 實驗 卽 柴胡劑와 glucocorticoid劑와 併用投與時에 glucocorticoid의 副作用을 輕減시킨 報告³³⁾와는 體重增加值에서는 一致하였으나 全般的으로 相馳되었다. 本 實驗의 結果는 丸本等(1983)의 實驗에 依하면 小柴胡湯(200 mg/kg i.P.)에 依해 血中 corticosteroid의 濃도가 增加되었다는 것을³⁰⁾ 考慮할 때 小柴胡湯에 依해 血中 corticosteroid의 濃도가 增加되고 또한 一般的으로 prednisolone의 계속 투여시는 投與量을 漸減함이 一般化 되어 있으나, 本 實驗에서는 同量投與로 因하여 體內的 corticosteroid의 uptake가 增加되어 肝細胞內 microsomal drug metabolizing enzyme system이 induction되어 四鹽化炭素의 毒性이 보다 增強되었으리라 思料된다. 그러나 荻原(1983)의 實驗에 依하면 carragenin으로 惹起한 浮腫에 prednisolone과 小柴胡湯을 併用投與時 prednisolone의 投與量을 減量하고서도 同一한 效果가 있었다는 報告와¹⁴⁾ 有地(1978)의 柴胡劑와 glucocorticoid劑와의 併用投與時에 glucocorticoid의 副作用을 輕減시킨 結果를 考慮할 때 앞으로 prednisolone과 小柴胡湯의 投與量에 따른 影響에 對한 研究가 必要하다고 思料된다.

結 論

雄性 rat에 있어서 四鹽化炭素, 小柴胡湯엑기스 prednisolone을 急性 및 亞急性投與하고 그 影響을 檢討한 結果 같은 結論을 얻었다.

1. 小柴胡湯엑기스는 四鹽化炭素로 曝露한 rat에 小柴胡湯엑기스를 投與한 結果 生體計測, 生化學的 所見 및 組織學的 所見에서 毒性을 全般的으로 有意

하게 改善하였다.

2. Prednisolone은 四鹽化炭素로 曝露 惹起한 rat에 있어서 毒性을 強化시켰다.

3. 四鹽化炭素로 曝露한 rat에 小柴胡湯엑기스와 prednisolone을 同時 投與한 群은 小柴胡湯만을 投與한 群에 比하여 毒性을 強化시켰다.

參 考 文 獻

1. 久保道德, 谿忠人; 肝炎의 東西醫學的治療. 漢方醫藥學, 廣川書店 東京 158 (1984)
2. 井上隆, 水谷裕子, 西川惠子; 慢性透折患者의 肝障害에 對する小柴胡湯의 使用經驗, 漢方診療, 2, 39(1983)
3. 牧坂泰治 等; 慢性肝炎에 對する小柴胡湯 柱枝茯苓丸의 長期間投與에 關する臨床的檢討. *Pr. Symp. Wakan-Yaku*, 14, 37 (1981)
4. 山木昌弘 等; 柴胡劑による慢性肝炎의 治療에 關する 基礎的臨床的研究, *Proc Symp. Wakan Yaku*, 16, 245 (1983)
5. 瀨長良三郎; 小兒肝炎에 對する小柴胡湯使用에 於する臨床的觀察. *Proc Symp Wakan Yaku* 12, 69 (1979)
6. 阿部搏子, 小田島肅夫; 生藥 和漢藥의 藥理作用 一とくにその作用機序について. 診斷治療, 71, No. 6, 134 (1983)
7. 丸本正彦 等; 小柴胡湯의 抗炎作用. *Proc. Symp. Wakan Yaku*, 16, 153 (1983)
8. 荻原幸夫 等; 和漢藥と副腎皮質ステロイド. 治療學, 10, (suppl) 118, (1983)
9. 久保道德; 皮下結合增殖症候群에 對する 各種漢方方劑의 作用. 漢方醫藥學, 8, No. 1, 11 (1984)
10. Goodmann, L.S. and A. Gilman; The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan, pub Co, N.Y., 1491 (1980)
11. Juhl-E., et al.; Sex, ascites, and alcoholism in survival of patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 291, 271 (1974)
12. Meddrey, W.C., et al.; Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 75, No. 2, 193 (1978)

13. 荻原幸夫；漢方方劑の科學的解析(1)。漢方醫學, 7, No. 6, 1 (1984)
14. 荻原幸夫；漢方方劑の科學的解析(3)。漢方醫學, 6, 1 (1984)
15. Bergmeyer, H.U., Scheibe, P. and Wahlefeld, A. W.; Provisional recommendations of IFCC method for the measurement of catalytic concentrations for enzymes. *Clin. Chem.*, **23**, 887 (1977)
16. Bergmeyer, H.U., Scheibe, P. and Wahlefeld, A. W.; *Clin. Chem.*, **24**, 58 (1978)
17. Bowers, Jr. C.N. and MC Comb, R.B.; *Clin. Chem.*, **12**, 70 (1966)
18. Allian, C.C., *et al.*; Allian procedure combines of trinder method. *Clin. Chem.*, **20**, 470 (1974)
19. Medraw, R.E., Bunn, D.E. and Bidds, H.D.; *Clin. Chem.*, **25**, 273 (1979)
20. Abe, H., *et al.*; Protective effect of Saikosaponin-d. isolated from *Bupleurum falcatum* L. on CCl₄ induced Liver injury in the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **302**, 266 (1982)
21. Recknagel, R.O. and Glende, E.A.; *Crit. Rev. Toxicol.*, **2**, 263 (1973)
22. Slater, T.F.; *Nature*, **209**, 36 (1966)
23. Castro, J.A., *et al.*; *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 49 (1972)
24. Reiner, O., *et al.*; *Arch. Toxicol.*, **29**, 219 (1972)
25. Ferreyra, E.C., *et al.*; *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **32**, 504 (1975)
26. Racknagel, R.O.; *Pharmacol. Rev.*, **19**, 145 (1967)
27. McLean, A.E.M.; Detreminants of toxicity. *Biochem. Pharmacol.* **20**, 1019 (1971)
28. Cignoli, E.V. and j.a. Castro; Effect of inhibitors of drug metabolizing enzymes of CCl₄ hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **18**, 629 (1971)
29. 辻岡悦二 等；初代培養ラット 肝細胞における和漢薬の作用機作の研究。 *Proc. Symp. Wakan Yaku*, **6**, 85 (1983)
30. 丸本正彦 等；實驗的 肝障害に對する 柴胡方劑の影響。 *Proc. Symp. Wakan Yaku*, **15**, 99 (1982)
31. Pankow, D. and W. Ponsold; Effect of methemoglobinemia on CCl₄ hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **36**, 143 (1976)
32. 瀧野吉雄, 谷澤久之；副骨皮眞ホルモン劑の副作用防止作用, *The Ginseng Review*, **3**, 27 (1984)
33. 有地英子 等；藥物療法, **12**, 943 (1979)