

生藥複合製劑의 藥效研究(第41報).

通關散의 效能에 대하여

채병윤 · 홍남두* · 김남재* · 김진식*

慶熙大學校 韓醫科大學 · 東西醫學研究所*

Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drug (XLI).

Effects of *Tongkwan-San*

Byung Yun Chae, Nam Doo Hong,* Nam Jae Kim* and Jin Sik Kim*

College of Oriental Medicine and *East-West Medical Research Institute,

Kyung Hee University, Seoul 130-702, Korea

Abstract—These studies were conducted to investigate the effects of *Tongkwan-San* water extract on analgesic, sedative, anti-inflammatory, blood pressure and vasodilating actions, the relaxing action of isolated ileums and actions on the contact dermatitis induced by picryl chloride and on the leakage of the dye into the peritoneal cavity. The results of these studies were summarized as follows: The analgesic effect of *Tongkwan-San* was noted. The prolongation of anesthetic time of *Tongkwan-San* was recognized. Spontaneous motilities of isolated ileum of mice were strongly suppressed by *Tongkwan-San*. It inhibited the contractions of isolated ileum of mice induced by acetylcholine and barium chloride and the contraction of isolated ileum of guinea-pig induced by histamine. Inhibition of the contact dermatitis induced by picryl chloride was recognized. Anti-inflammatory effects in the paw edema induced by histamine and dextran were significantly shown. The leakage of dye into the peritoneal cavity in mice was significantly inhibited. Hypotensive and vasodilating action due to vascular smooth muscle relaxation were noted in rats and rabbits.

Keywords—*Tongkwan-San* · analgesic · sedative · contact dermatitis · anti-inflammatory · edema · leakage of dye · peritoneal cavity · vasodilating action

Allergy性 鼻炎의 病因으로서는 生體에 대한 抗原, 塵埃, 감염, 영양장애, 内分泌系 異常, 직업, 정신적, stress, 유전 등 다양하나^{1,2)} 요즈음은 산업의 발달로 심각한 대기오염 및 化學物質에 의해서 發病이 더욱 증가되고 있는 실정이다.

한편, 韓方方劑 중에는 古來로 부터 allergy性

鼻炎疾患이라고 생각되어지는 症狀을 치료하는데 이용한 藥物들이 다수 있으며 현재에도 널리 응용되고 있다. 특히 通關散은 類方準繩³⁾에 처음으로 기재되어져 있는 生藥複合製劑로서 主治證은 腦風 鼻息不通 不聞香臭 或鼻流清涕 多嚏 肩項拘急 頭目昏痛 風府祛寒 등으로 allergy性 鼻炎의 症候群인 鼻塞 水樣性 鼻漏 噴嚏등을 포

함하고 있으며 임상에서도 allergy性 鼻炎의 치료에 이용하고 있다.

또한 구성약물의 전반적인 藥性이 性溫無毒 味辛甘苦하며 強壯 辛溫 升發하고 除濕 導熱 驅風 鎮痙하는 效能이 있어⁴⁾ allergy性 鼻炎의 치료약물로서 기대되어 진다. 따라서, 이러한 효과를 뒷받침하기 위한 기초약물학적 연구의 일환으로 通關散의 熱抽出物에 對한 作用을 검토하였다. 通關散의 열추출물을 檢액으로 하여 中樞神經系에 對한 作用, 抗炎症作用, 摘出腸管에 對한 作用, picryl chloride에 의한 점측성 피부염에 대한 作用 및 순환기계에 대한 作用 등을 實驗動物을 使用하여 實驗한 바 약간의 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實 驗

實驗材料 및 實驗動物

1) 實驗材料

本 실험에서 사용한 재료는 市中에서 구입하여 엄선한 것을 사용하였으며 處方內容은 다음과 같다.

白干蠶(Bombycis Corpus).....	6 g
白附子(Aconiti Tuber)	4 g
益智仁(Alpiniae Fructus).....	4 g
薄荷(Menthae Herba)	4 g
白蒺藜(Tribuli Fructus)	4 g
苦 參(Sophorae Radix)	4 g

2) 檢液의 調製

上記 處方 30貼 分量(780 g)을 細切하여 물로 3回 3時間씩 加熱 抽出하고 吸引 濾過한 濾液을 rotary evaporator로 減압 濃축하여 粘阻性의 抽出物 192 g(收率 24.6%)을 얻어 本 實驗에서 必要로 하는 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

3) 實驗動物

實驗動物은 中央動物 ICR계 생쥐(웅성) 체중 16~20 g, Sprague Dawley계 흰쥐(웅성) 체중 140~180 g, Guinea-pig(웅성) 체중 300~400 g 및 家兔(웅성) 체중 2.5~3.0 kg을 사용하였으며 飼料는 삼양유리사료(株)의 固型飼料로 飼育하였으며 물은 充分히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 順應시킨 후에 사용하였다. 실험은 特別히

明示하지 않는 限 $24 \pm 2^\circ$ 에서 實施하였다.

實驗方法

1) 초산법에 의한 진통작용

Whittle의 方法^{5,6)}에 準하였다. 即, 생쥐 1群을 5마리로 하여 檢液 0.1 g, 0.5 g 및 1.0 g/kg씩 各各 經口投與 30分 後에 0.7% 醋酸生理食鹽水液 0.1 ml/10 g을 腹腔內 投與한 다음 10分 後부터 10分間의 writhing syndrome의 頻度를 測定하였다.

2) Thiopental-Na 수면시간에 대한 작용⁷⁻⁹⁾

Thiopental-Na 睡眠時間에 미치는 影響을 檢정하였다. 즉 생쥐 5마리를 1群으로 하여 檢液 0.5 g/kg 및 1.0 g/kg을 경구투여하고 60分 後에 thiopental-Na 30 mg/kg을 꼬리 靜脈內에 주사하였다. 수면시간은 正向反射의 消失로부터 正向反射의 出現까지의 시간으로 하였다.

3) 摘出腸管에 對한 影響

Magnus方法¹⁰⁾에 따라 생쥐 및 기니픽을 1夜 絶食시킨 後 撲殺시켜 回腸管을 摘出하여 切片을 만든 다음 tyrode液中에서 O_2-CO_2 gas를 供給하면서 摘出腸管의 運動을 kymograph 煤煙紙에 描記시켜 檢液의 作用과 拮抗藥 acetylcholine chloride(以下 Ach.), barium chloride(以下 Ba.) 및 histamine·2HCl(以下 His.)의 收縮에 對한 檢액의 作用을 觀察하였다.

4) Picryl chloride誘發 接觸性 皮膚炎에 對한 作用

Asherson Ptak의 方法¹¹⁾에 準하여 行하였다. 즉 생쥐 복부의 털을 제거한 후 복부에 7% picryl chloride-ethanol용액 0.1 ml를 도포하여 感作하고 7日 後에 1% picryl chloride-olive용액 0.02 ml를 兩耳朵에 도포하여 點측성피부염을 유발하였다. 24시간 후에 충분한 부종이 얻어진 생쥐를 選別하고, 3日 후에 다시 感作 및 誘發을 되풀이하였다. 유발전 및 유발 24시간 후의 耳朵의 두께로서 부종증가율을 구하였고 檢액은 誘發直前 및 誘發 16시간 후에 2回 경구투여하여 效果를 檢定하였다.

5) 抗浮腫作用¹²⁻¹⁵⁾

① Histamine 誘發浮腫에 대한 作用

Oyanagui 方法에 따라 생쥐 1群을 5마리로 하여 histamine·2HCl(30 μ g/10 μ l/mouse)를 生理

食鹽水에 용해하여 後肢足蹠에 皮下注射하여 浮腫을 誘發시켰다. 起炎劑 주사전 및 주사 12分, 30分, 1시간, 2시간, 3시간 후에 발의 두께를 dial thickness gauge로 측정하여 부종증가율을 算出하였다. 검액은 起炎劑 주사 30分 전에 0.5 g/kg 및 1.0 g/kg을 각각 경구투여하였다.

浮腫增加率は 다음式으로 算出하였다.

$$\text{浮腫增加率} = \frac{E_r - E_c}{E_c} \times 100(\%)$$

E_c : 足蹠皮下注射前の 正常足の 容積

E_r : 足蹠皮下注射後의 浮腫足の 容積

② Dextran유발 浮腫에 대한 作用

柴田等¹⁴⁾의 方法에 따라 흰쥐 5마리를 1群으로 하여 1% dextran 0.1 ml/rat를 後肢足蹠에 皮下注射하여 浮腫을 誘發시켰다. Dextran注射 1時間 後에 檢液 1.0 g/kg 및 2.0 g/kg씩 徑口 投與하고 30分 1시간, 2시간, 3시간, 4시간後에 經時的으로 後肢足蹠蹠의 容積을 壓 transducer를 利用한 容積測定裝置로 測定하였다.

浮腫增加는 histamine 유발 實驗時와 同一한 方法으로 算出하였다.

③ Yeast 誘發 浮腫에 對한 作用

흰쥐 1群을 5마리로 하여 5% yeast 0.1 ml/rat를 後肢足蹠에 皮下注射하여 浮腫을 유발시켰다. Yeast 주사 1시간 후에 檢液 1.0 g/kg 및 2.0 g/kg씩 徑口 投與하고 30分, 1시간, 2시간, 3시간 간격으로 경시적으로 後肢足の 容積을 volume difference meter(Ugo Basile Co., Italy)로 測定하였고 浮腫增加率は histamine유발 실험시와 동일한 방법으로 산출하였다.

6) 腹腔內 色素漏出에 미치는 作用

Whitte의 方法^{5,16)}에 따라 생쥐 1群을 6마리로 하여 검액 1.0 g/kg 및 2.0 g/kg씩 경구투여하고 30分 後에 4% pontamine sky blue 생리식염수액 0.1 ml/10 g씩 尾靜脈에 注入하고 15分 後에 0.5% histamine용액을 0.1 ml/10 g씩을 복강내 주사한 다음 20分 後에 絞首하였다. 생쥐 복강내를 全量이 10 ml가 되도록 증류수로 씻어내어 滲出된 色素의 量을 spectrophotometer (MPS-5000, Shimadzu)로 570 nm에서 吸光度를 測定하여 算出하였다.

7) 血壓에 對한 作用

① 1回 投與時 正常 흰쥐의 血壓 및 心搏數의 변화¹⁷⁾

흰쥐 1群을 5마리로 하여 검액 0.5 g/kg 및 1.0 g/kg을 各各 꼬리정맥內 투여하고 3時間까지 經時的으로 血壓을 測定하였다. 혈압측정은 自動血壓測定裝置(KN209, 頁目製作所, 日本)을 利用하여 37° 保溫箱子中에서 15분간 保溫되어진 흰쥐의 尾動脈壓을 非觀血的으로 測定하였다.

비교약물로는 hydralazine 0.01 g/kg를 사용하였다.

② 家兎 血壓 및 呼吸에 對한 作用¹⁸⁻²⁰⁾

家兎에 urethane 1.5 g/kg을 腹腔內에 注射하여 麻醉시킨 後에 背位固定하고 常法에 따라 頸動脈에 水銀 manometer가 連結된 cannular를 插入結紮하고 氣管에는 氣管 tambour가 連結된 cannular를 插入結紮하여 血壓과 呼吸運動을 同時에 kymograph 煤煙紙上에 描記시켰다. 血壓과 呼吸曲線이 一定하게 되었을 때에 檢液 10 mg/kg, 50 mg/kg 및 100 mg/kg을 耳靜脈에 注射하여 혈압과 호흡운동의 變化를 관찰하였고, 兩側迷走神經切斷(vagotomy)後의 變化도 관찰하였다. 比較藥物로는 Ach. 5 μg/kg을 使用하였다.

8) 血管에 對한 作用¹⁹⁻²¹⁾

Krawkow-Pissemski法에 따라 家兎耳殼血管灌流試驗을 施行하였다. 即 家兎의 귀가 큰 것을 선별하여 耳殼動脈(Arterica auricularis posteria)을 露出시켜 溫血動物用 ringer액이 들어있는 mariot병에 연결된 cannular를 삽입결찰한 후 귀를 절단하여 耳殼動脈으로부터 灌流하여 耳殼靜脈(Vein temporalis superficialis)으로 流出하는 ringer액의 滴數를 측정하였다. 검액은 ringer액의 積수가 一定하게 되었을 때 cannular에 연결된 고무관을 通하여 0.2 ml씩 주사하였고 비교약물로는 Ach. 1×10^{-5} g/ml을 사용하여 비교 관찰하였다.

實驗 結果

초산법에 의한 진통효과

생쥐에 0.7% 초산생리식염수 0.1 ml/10g 단독

투여군에서는 58.4±3.63회의 writhing syndrome의 빈도를 나타냈으며 검액 0.5 g/kg, 1.0 g/kg 투여군에서는 46.2±3.52회 및 31.0±1.32회로 대조군에 비해 각각 p<0.05 및 p<0.001의 有意性이 있는 writhing syndrome의 억제효과를 관찰할 수가 있었다. 한편 비교약물로 사용한

aminopyrine 0.1 g/kg 투여군에서는 12.2±2.15회로 p<0.001의 有意성을 나타내었다. (Table I)

Thiopental-Na 수면시간 연장효과

Thiopental-Na 30 mg/kg 단독투여군에서는 4.40±0.40分の 수면시간을 나타냈으며 검액 0.5 g/kg 및 1.0 g/kg 투여군에서는 6.17±0.60 및 7.80±1.59分으로 p<0.05의 有意성이 있는 수

Table I. Analgesic effects of *Tongkwan-San* by the acetic acid stimulating method in mice

Groups	Dose (g/kg, p.o)	No. of animals	No. of writhing syndrome	Inhibition (%)
Control	—	5	58.4±3.63 ^{a)}	—
Sample	0.1	5	58.2±5.20	0.34
	0.5	5	46.2±3.52*	20.89
	1.0	5	31.0±1.32***	46.92
Aminopyrine 0.1	—	5	12.2±2.15***	89.11

Table II. Effects of *Tongkwan-San* on the duration of hypnosis induced by thiopental-Na in mice

Groups	Dose (g/kg, p.o)	No. of animals	Hypnotic duration (min)	Increment (%)
Control	—	5	4.40±0.40 ^{a)}	—
Sample	0.5	5	6.17±0.60*	40.23
	1.0	5	7.80±1.59*	77.27

a): Mean±standard error

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

a): Mean±standard error

*: Statistically significant compared with control group (p<0.05).

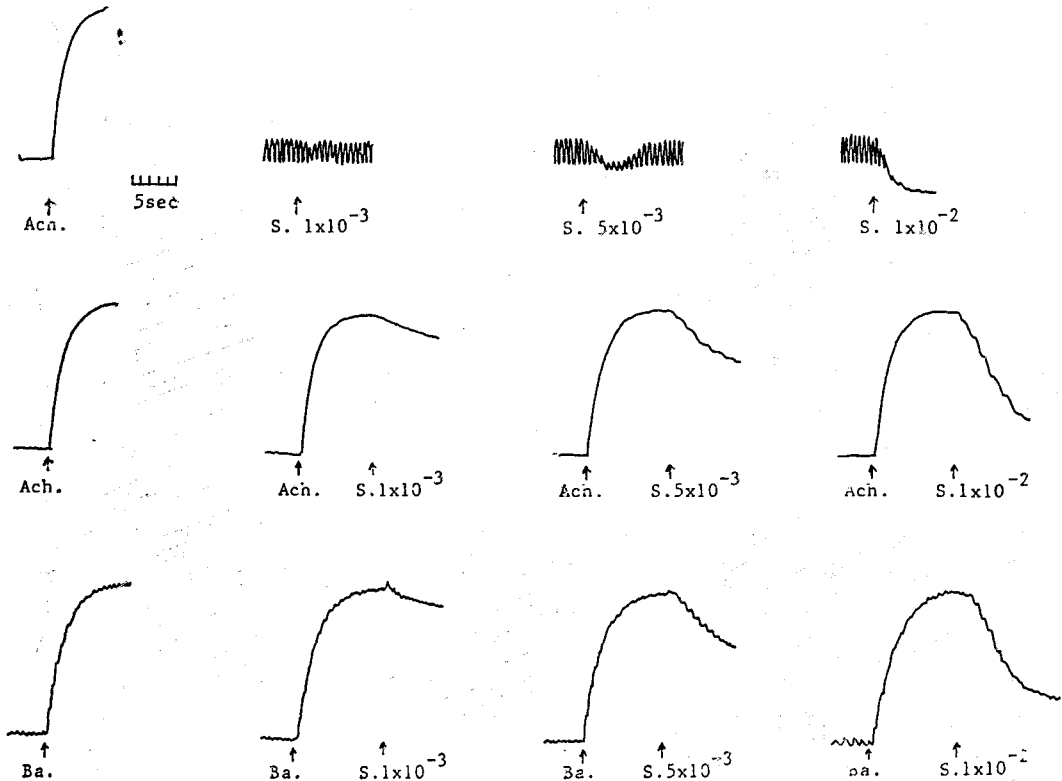


Fig. 1. Effect of *Tongkwan-San* on the ileum of mice (Magnus method)

Ach.: Acetylcholine chloride 1×10⁻⁷g/ml

Ba.: Barium chloride 5×10⁻⁴g/ml, S.: Sample

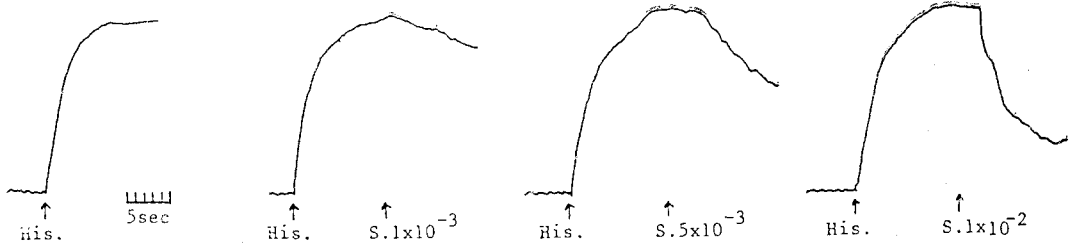


Fig. 2. Effect of *Tongkwan-San* on the ileum of guinea-pig
His.: Histamine 2HCl 1×10^{-6} g/ml S.: Sample

면시간의 연장효과를 관찰할 수가 있었다(Table II).

적출장관에 대한 효과

생쥐의 적출회장관에 대하여 검액투여로 자동운동의 현저한 억제 및 장관의 이완효과가 농도의존적으로 나타남을 알 수 있었고, 또한 Ach. 1×10^{-7} g/ml 및 Ba. 5×10^{-4} g/ml에 의해 수축된 장관에 대해서 검액의 농도의존적인 길항작용을 나타내었다(Fig. 1).

또한 모르모트 적출회장관에 대하여 His. 1×10^{-6} g/ml에 의한 수축에 대해서도 검액의 농도의존적인 길항효과를 나타내었다(Fig. 2).

Picryl chloride유발 접촉성 피부염에 대한 효과

Table III 에 나타낸 바와 같이 picryl chloride 접촉 24시간 후에 대조군은 $60.64 \pm 8.32\%$ 의 부종증가율을 나타냈으며 검액 0.5 g/kg 및 1.0 g/kg 투여군에서는 $35.62 \pm 5.52\%$, $22.73 \pm 5.23\%$ 의 부종증가율을 나타내어 각각 $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$ 의 유의성이 있는 부종증가억제효과를 나타내었다.

抗浮腫效果

① Histamine유발부종에 미치는 효과

Histamine을 생쥐의 足蹠皮下에 주사하여 유

Table III. Effect of *Tongkwan-San* on the contact dermatitis induced by picryl chloride in mice

Groups	Dose (g/kg, p.o)	No. of animals	Ear swelling percent	Inhibition (%)
Control	—	5	$60.64 \pm 8.32^{a)}$	—
Sample	0.5	5	$35.62 \pm 5.52^*$	41.3
	1.0	5	$22.73 \pm 5.23^{**}$	62.5

a): Mean \pm standard error.

: Statistically significant compared with control group. (: $p < 0.05$ and **: $p < 0.01$)

발된 炎症反應에 미치는 검액의 효과는 Table IV에 경시적으로 부종증가율로 나타내었다. 검액 0.5 g/kg 및 1.0 g/kg씩 경구투여한 결과 0.5 g/kg 투여군은 기염제주사 30分 후에 $p < 0.05$ 의 유의성이 있는 부종증가억제 효과를 나타냈으며 1.0 g/kg 투여군에서는 기염제주사 30分후부터 3시간까지 대조군에 비해 유의성이 있는 부종증가억제 효과를 관찰할 수가 있었다.

② Dextran 유발부종에 미치는 效果

起炎劑 1% dextran을 흰쥐 後肢足蹠에 皮下注射하여 야기된 부종에 대한 검액의 작용을 Table V에 경시적으로 부종증가율로 나타내었다. Dextran부종에 대하여 검액 2.0 g/kg 투여

Table IV. Anti-inflammatory effects of *Tongkwan-San* on histamine edema of the mouse hind paws

Groups	Dose (g/kg, p.o)	No. of animals	Paw swelling percent after injection of histamine				
			12	30	60	120	180(min)
Control	—	5	61.7 ± 9.05	85.3 ± 11.91	64.3 ± 6.11	43.5 ± 4.09	$38.8 \pm 7.32^{a)}$
Sample	0.5	5	55.9 ± 4.53	$51.7 \pm 4.95^*$	51.5 ± 6.08	33.1 ± 3.75	19.5 ± 2.98
	1.0	5	55.9 ± 8.00	$56.5 \pm 3.21^*$	$46.3 \pm 4.76^*$	$26.9 \pm 3.70^*$	$19.2 \pm 1.96^*$

a): Mean \pm standard error

*: Statistically significant compared with control group ($p < 0.5$).

Table V. Anti-inflammatory effects of *Tongkwan-San* on dextran edema of rat hind paws

Groups	Dose (g/kg, p.o)	No. of animals	Paw swelling percent					
			0	0.5	1	2	3	4(hrs)
Control	—	5	23.9±1.41	36.4±0.77	38.7±1.65	39.6±1.50	44.6±1.82	43.3±2.54 ^{a)}
Sample	1.0	5	22.9±2.21	34.4±3.22	36.2±2.31	38.2±2.72	42.5±2.78	42.3±2.51
	2.0	5	21.8±1.70	31.7±1.21**	30.5±0.59**	32.5±0.94**	37.3±1.03*	39.5±1.23

a): Mean±standard error

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

Table VI. Anti-inflammatory effects of *Tongkwan-San* on yeast edema of rat hind paws

Groups	Dose (g/kg, p.o)	No. of animals	Paw swelling percent				
			0	0.5	1	2	3(hrs)
Control	—	5	36.3±2.80	35.8±2.12	34.3±2.24	29.2±3.22	24.4±2.55 ^{a)}
Sample	1.0	5	31.5±2.53	37.4±3.14	33.7±1.77	28.7±3.76	25.6±1.45
	2.0	5	34.5±2.54	33.9±2.35	35.5±3.01	28.1±2.75	25.8±3.36

a): Mean±standard error

군에서 검액투여 30분, 1시간 및 2시간 후에 대조군에 비해 p<0.01의 유의성 있는 부종증가율 억제효과를 나타내었으며 4시간 이후에는 별다른 효과를 관찰할 수 없었다.

③ Yeast유발 부종에 미치는 효과

起炎劑 5% yeast 현탁액을 흰쥐 後肢足趾에 피하주사하여 야기된 부종에 대한 검액의 작용을 Table VI에 경시적으로 부종증가율로 나타내었다. Yeast부종에 대해서는 검액의 투여결과 대조군과 별다른 차이를 관찰할 수 없었다.

腹腔內色素漏出에 미치는 효과

Histamine에 의하여 야기된 생쥐복강내의 血管

Table VII. Effects of *Tongkwan-San* on the leakage of dye into the peritoneal cavity of mice

Groups	Dose (g/kg, p.o)	No. of animals	Leakage of Dye(μg)	Inhibition (%)
Control	—	6	55.88±3.67 ^{a)}	—
Sample	1.0	6	52.78±1.48	6.4
	2.0	6	33.37±1.84***	40.3
Aspirin	0.32	6	32.27±2.29***	42.3

a): Mean±standard error

***: Statistically significant compared with control group (p<0.001)

透過性亢進에 대하여 검액의 效果를 Table VII에 나타내었다.

Table VIII. Effects of *Tongkwan-San* on blood pressure and pulse in rats

Groups	Dose (g/kg, i.v)	No. of animals	Blood pressure(mmHg) and pulse (beats/min)			
			0	60	120	180(min)
Control	—	5	97.6±3.61	98.1±6.71	105.0±3.28	98.2±4.88 ^{a)}
			405±23.36	360±15.16	384±6.78	394±27.30 ^{b)}
Sample	0.5	5	102.3±3.58	83.9±2.63	95.1±5.41	88.7±6.21
			426±21.11	376±26.75	388±28.17	390±19.75
	1.0	5	110.6±5.92	81.8±4.55*	90.0±5.35*	87.3±10.87
			420±13.78	397±20.56	422±13.93*	416±14.53
Hydralazine	0.01	5	95.3±6.47	45.1±3.66***	57.2±4.75***	61.9±4.97***
			424±11.2	374±23.11	468±32.09	416±18.02

Values shown are mean±standard error of groups.

a): Blood pressure, b) Pulse

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

검액 2.0 g/kg 투여군은 PSB 色素漏出量이 $33.37 \pm 1.84 \mu\text{g}/\text{mouse}$ 로 대조군 $55.88 \pm 3.67 \mu\text{g}/\text{mouse}$ 에 비하여 $p < 0.001$ 의 유의성이 있는 혈관투과성향진 억제효과를 나타내었다. 한편, 비교약물로 사용한 aspirin 320 mg/kg 투여군은 $32.27 \pm 2.29 \mu\text{g}/\text{mouse}$ 로 유의하게 血管透過性이 억제됨이 관찰되었다.

혈압에 대한 효과

① 1회 투여시 정상 흰쥐의 혈압 및 心搏數의 변화

검액 0.5 g/kg 및 1.0 g/kg 투여시 나타나는 혈압 및 심박수의 변화를 관찰해 본 결과 검액 투여 2시간 및 3시간 후에 혈압강하작용이 유의성 ($p < 0.05$) 있게 나타났으며, 心搏數에서는 별다른 차이를 관찰할 수 없었다(Table VIII).

② 家兎의 혈압 및 호흡에 대한 효과

家兎의 경동맥혈압실험에서 검액의 耳靜脈注射에 의하여 강한 혈압강하효과를 나타내었으며 호흡은 혈압강하시에 약간 항진됨을 관찰할 수 있었고, 검액의 용량의존적으로 나타남을 알 수 있었다. 또한 兩側 頸部 迷走神經을 절단하였을 때에도 전과 유사한 효과를 관찰할 수 있었다.(Fig. 3).

血管에 대한 효과

家兎의 耳殼血管灌流試驗法에 따라 실험하였으며 家兎의 耳殼動脈을 관류하여 耳殼靜脈으로

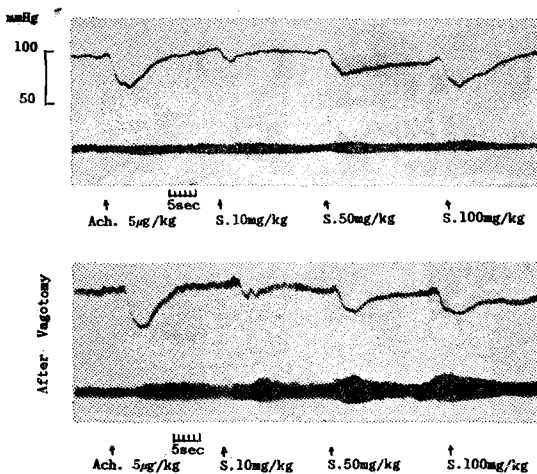


Fig. 3. Effect of *Tongkwon-San* on blood pressure and respiration in anesthetized rabbit
Ach.: Acetylcholine chloride

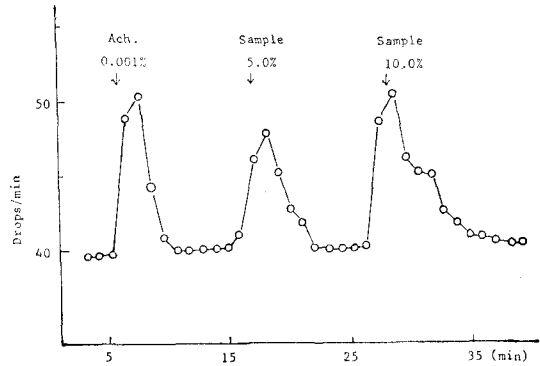


Fig. 4. Effect of *Tongkwon-San* on the flow rate in the blood vessels of rabbits (Krawkow-Pissemiski method)
Ach.: Acetylcholine chloride

流出하는 ringer액의 速度를 每分當 35~40 滴으로 조절한 후 검액을 투여하였다. 검액 5.0% 및 10.0%의 농도증가에 따라 流出하는 ringer액의 滴數가 增大됨을 알 수 있었고 검액투여直後에 증가되었다가 곧 소실됨을 알 수 있었다.(Fig. 4).

考 察

東洋醫學의으로 allergy性 鼻炎에 連關된 문헌을 살펴보면 內經에 西方白色 入通放肺 開竅放鼻라 하였고 肺主鼻 鼻者肺之官 肺氣通放鼻라 하여 肺와 鼻가 밀접한 관련이 있음이 기록되어져 있고²²⁾ 또한 五氣入鼻 臟放心肺 心肺有病 鼻不利 五臟不和 九竅不通이라 하여 心臟과 肺臟 및 五臟과의 관련이 있음을 밝혔다. 근래까지도 allergy性 鼻炎의 치료에 韓方方劑가 응용되고 있으며, 한방제제는 부작용이 적다는 點에서 汎용되어지고 있으나 作用機序가 불명확한 點이 있다. 특히 allergy性 鼻炎의 치료에 널리 이용되고 있는 通關散은 白干蠶를 비롯한 6가지 생약으로 구성되어져 있고 대체로 宜雍通滯 散熱殺蟲하는 效能이 있기도 하나 氣溫熱寒하고 甘鹹辛苦하여 強壯 逐寒濕 導熱 祛風하고 開竅通道하며 平胃氣하는 效能을 갖고 있다.

따라서 본 研究를 通하여 allergy性 鼻炎의 치료에 이용되고 있는 通關散의 열추출물에 대하여 中樞神經系에 대한 作用, 抗炎症作用, 摘出

腸管에 대한 作用, picryl chloride 접촉성 피부염에 대한 作用 및 순환기계에 대한 작용등을 검토하였다.

진통작용을 검정하기 위해 초산법을 사용하였으며 Collier 等²³⁾은 초산을 생쥐의 복강내투여로 야기되는 특유의 writhing syndrome을 abdominal contraction response라 하여 이 반응의 억제력을 지표로 하였다. 검액의 투여로 대조군에 비하여 유의성이 있는 writhing syndrome 억제효과를 나타내었고, 검액 1g/kg 투여군에서는 대조군에 비해 46.92%의 억제효과를 관찰할 수 있었다. 한편, Hikino 등^{24,25)}은 附子の aconitine이 0.06 mg/kg 피하주사에 의해서 초산 writhing 법에 진통효과가 있음을 보고한 바 있다.

진정작용을 검토하기 위하여 thiopental-Na과 병용투여로 수면시간에 대한 작용을 검토한 바 thiopental-Na 단독투여시의 수면시간에 비하여 검액을 전처리하므로써 수면시간 연장효과를 나타냈으며 검액 1g/kg 투여군에서는 대조군에 비하여 70% 이상의 유의성이 있는 수면시간 연장효과를 인정할 수 있었다.

생쥐 적출회장관의 자동운동에 대하여 검액의 투여로 강한 억제작용을 나타내며 장관수축약인 Ach. 및 Ba.에 의해 수축된 장관에 대하여 검액 투여로 강한 길항 효과를 나타내며 또한 이러한 효과는 검액의 농도의존적임을 알 수 있었다.

한편 모르모트 적출회장관에서 His.에 수축된 장관에 대해서도 검액투여로 강한 억제효과가 있음을 알 수 있었다.

鶴見等²⁶⁾은 Ach. serotonin, histamine 및 Ba.에 의한 장관수축에 대해서 同時に 길항작용을 나타내었을 때에는 자율신경계에 관한 것이 아니라 平滑筋에 대한 직접작용임을 밝힌 바 있어 검액은 平滑筋의 筋原性 弛緩作用이 있는 것으로 생각된다.

항알러지 작용을 검토하기 위해서 picryl chloride 유발 접촉성 피부과민증에 대해 유발 24시간 후의 부종증가율을 측정된 결과 검액의 용량의존적인 부종증가 억제작용이 있음을 알 수 있었다.

消炎作用을 검토하기 위하여, 먼저, 生體內 amine類가 炎症初期에 관련된다는 *in vivo*에서

의 실험방법이 많이 보고되어 있어 histamine 유발 부종에 대한 검액의 작용을 본 결과 부종증가를 유의성 있게 억제시킴을 알 수 있었다. 또한 dextran 부종 및 yeast부종에 대한 검액의 작용을 본 결과 dextran 부종에 대하여 유의성이 있는 부종억제효과를 나타냈으나 5% yeast 부종에 대해서는 별다른 작용을 관찰할 수 없었다.

실험적 급성염증은 기염제투여로 그 자극에 의해 chemical mediator가 유리된 局部의 피하조직에 부종과 동통이 발현된다.²⁶⁾ 염증반응을 매개하는 생체물질은 chemical mediator라 불리우고 그 종류는 많이 발견되어 왔다.²⁷⁾

따라서, 검액은 serotonin이 주요한 mediator로 작용하는 dextran 부종이나 histamine 유발 부종에 대해서는 유의성 있는 부종억제 작용을 나타낸 반면 기타의 모델에 대해서는 별다른 차이를 관찰할 수 없어 선택적 길항작용 여부는 더욱 추구해야 할 것으로 생각된다.

炎症反應으로서 일어나는 血管透過性亢進에 대한 병태모델로서 histamine을 생쥐 腹腔內 투여하여 色素漏出에 대한 抑制效果를 관찰 한 바 검액투여로 유의성 있는 색소누출억제효과를 나타내었다. 許²⁸⁾ 등은 histamine 및 serotonin 부종 유발에 대하여 억제작용을 나타내는 약물을 antihistamine 및 antiserotonin 효과일 것으로 보고한 바 있으며, *in vitro* 실험에서 모르모트 회장관에 대해서 antihistamine 작용을 나타내었고, histamine에 의한 혈관투과성 향진에 대한 *in vivo* 실험에서의 억제효과 등이 있는 것으로 보아 항부종효과의 일부는 histamine 등 chemical mediator의 유리억제작용에 의한 것으로 사려된다.

血壓시험에서 먼저 정상흰쥐의 혈압 및 심박수에 대한 변화를 측정된 결과 심박수에 있어서는 별다른 변화를 관찰할 수 없었으나 유의적인 혈압강하 효과가 있음을 알 수 있었고, 토끼의 경동맥 혈압시험에서도 검액투여로 혈압강하효과가 나타남을 알 수 있었으며, vagotomy 후에도 vagotomy 전과 유사한 효과가 나타나며, 혈압강하지 호흡은 향진됨을 알 수 있었다.

Krawkow-Pissemski법에 의한 家兔耳殼血管灌

流試驗에서 검액에 의하여 관류량의 현저한 증가를 나타내어 혈관이 확장됨을 알 수 있었으며 혈관확장기전은 생쥐, 모르모트 回腸管 平滑筋 筋原性 弛緩作用 등으로 미루어 보아 혈관평활근에 대한 直接的인 弛緩作用에 기인하는 것으로 사려된다. 한편 부자의 aconitine이 흰쥐 혈압에 일과성의 강하작용이 보고된 바 있으며,²⁵⁾ 苦參 中の matrine도 혈압강하작용 및 後肢灌流實驗에서 末梢血管에 대한 직접작용도 추정된 바 있다.²⁹⁾

또한 山本³⁰⁾은 박하유가 가토이과혈관의 확장작용이 있음을 보고한 바 있다.

이상의 실험결과를 종합해 보면 통관산의 열추출물은 중추신경억제작용, 항염증작용, picryl chloride 유발 접촉성피부과민반응 억제작용, 혈관확장에 의한 혈압강하작용 등이 있는 것으로 추정되며 이러한 作用 등으로 미루어 보아 allergy 성 비염 등의 치료에 유용할 것으로 사료된다.

結 論

通關散의 효능 및 효과를 기초약물학적 측면에서 구명하고자 물추출물에 대하여 실험한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 통관산은 초산법에서 writhing syndrome 억제효과를 나타내었다.

2. 통관산은 thiopental-Na의 수면시간 연장효과를 나타내었다.

3. 통관산은 생쥐적출회장관의 자동운동에 대하여 강한 억제효과를 나타내고 抗 acetylcholine 作用 및 抗 barium chloride 作用을 나타내며 모르모트 적출회장관에 대하여 抗 histamine 作用을 나타내어 소화기계 평활근의 근원성 이완작용이 인정되었다.

4. 통관산은 생쥐 picryl chloride유발 접촉성 피부염에 대하여 억제작용이 인정되었다.

5. 통관산은 histamine유발 부종 및 dextran 유발부종에 대하여 부종증가 억제효과를 나타내었다.

6. 통관산은 생쥐 복강내 색소누출억제효과를 나타내었다.

7. 통관산은 정상 흰쥐 및 가토 경동맥혈압실

험에서 혈압강하 효과가 인정되었으며 이들 기전의 일부는 혈관확장작용에 기인하는 것으로 인정되었다.

감사의 말씀—본 연구에 소요되는 경비는 文教部 1989년도 학술연구조성비(일반과제)로 충당되었으며 이에 감사드립니다.

〈1990년 4월 10일 접수 : 5월 7일 수리〉

문 헌

- 1) 李文鎬外 : 內科學, 서울, 박애출판사, pp.2050-2052, (1977).
- 2) 坊替一郎外 : 新耳鼻咽喉科學, 南山堂, pp.266-272 (1982).
- 3) 王肯堂 : 類方準繩, 서울, 柳林社, p.701 (1975).
- 4) 陸昌洙, 李善宙, 劉承兆, 金泰姬, 韓榮求, 이서운, 文永熙, 韓萬愚, 李京淳 : 韓國本草學, 癸丑文化社, p.127, 193, 212, 289 (1981).
- 5) Whittle, B.A.: *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 246-253 (1964).
- 6) Koster, R., Anderson, M. and E.J. de Beer: *Fed. Proc.* **18**, 412 (1959).
- 7) 五味田裕, 森井道雄, 市丸保幸, 森山峰博, 植木昭和 : 日藥理誌 **82**, 267 (1983).
- 8) 高木敬次郎等 : 日藥學雜誌 **89**, 819 (1969).
- 8) 山原條三 : 日藥理誌, **72**, 899 (1976).
- 9) 高木敬次郎, 小澤光 : 藥理學實驗, 東京, 南山堂, p.59, 94, 109 (1970).
- 10) Asherson, G.L., Ptak W.: *Immunology* **15**, 405 (1968).
- 11) Oyangui, Y.: *Biochem. Pharmacol.* **20**, 1791 (1981).
- 12) 高木敬次郎, 萱岡節子 : 藥學雜誌, **88**, 14 (1968).
- 13) 柴田丸, 藤井三映子 : 八木勉 : 藥學雜誌 **75**, 669 (1979).
- 14) Winter, C.A. and Flataker, L.: *J. Pharm. and Exp. Ther.* **150**, 165 (1965).
- 15) 鶴見介登, 平松保造, 野崎正勝, 林元英, 山口東, 藤村一 : 應用藥理 **6**, 1457 (1972).
- 16) 高木敬次郎, 戶塚鐵男 : 日藥理誌 **82**, 383 (1983).
- 17) 洪承喆 : 釜山大論文集, 第18輯, 自然科學, p.97 (1974).
- 18) 編高木敬次郎, 小澤光 : 藥物學實習, 동경, 南山堂, p.96, 197 (1970).

- 19) 田村豊幸：藥理學實驗法，동경，協同出版社，p. 194 (1972).
- 20) 岩本：福岡醫誌 48, 3 (1957).
- 21) 洪元植編：精校黃帝內經，서울，東洋醫學研究院，p. 17, 19, 30, 139, 142, 146, 149, 177, 180, 245, 262, 274 (1981).
- 22) Collier, H.O.J., Dinneen, L.C., Johnson C.A. and Scheneider, C.: *Brit. J. Pharmac. Chemother.* 32, 295 (1968).
- 23) Hikino, H., Ito, T. Yamada, C., Sato, H., Komo, C. and Ohizumi, Y.: *J. Pharm. Dyn.* 2, 78 (1979).
- 24) Hikino, H., 佐藤博, 山田千鶴子, 今野八, 大泉康, 遠藤勝也：藥學雜誌 99, 252 (1979).
- 25) 誌鶴見介登, 安部彰, 藤林一, 淺井肇, 長坂光昭, 三宅弘幸：日藥理誌 72, 41 (1976).
- 26) 加藤正秀等：日藥學誌 103, 466 (1983).
- 27) 許仁會, 李相俊, 金滄春：약학회지 31, 154 (1987).
- 28) 伊基寧：日藥物誌 8, 42 (1928).
- 29) 山本九郎：京都醫誌 17, 1159 (1920).