

十神湯이 家兔의 解熱作用에 미치는 影響

李恂鎭 · 安年衡
원광대학교 약학대학

A study on the antipyretic effect of Sibsinsin Tang in Rabbits.

Soon-Ho Lee and Nyeon Hyoung An
College of Pharmacy, Wonkwang University, Iri 510-749, Korea

The antipyretic effect of Sibsinsin-Tang in rabbits by injected typhoid vaccine was studied.

The results are summarized as follows:

1. Maximum temperature was $39.76 \pm 0.28^{\circ}\text{C}$ after 60-240 minutes by injected typhoid vaccine.
2. Sibsinsin-Tang did not make normal temperature low but aminopyrine made normal temperature low in rabbits.
3. Increased temperature by typhoid vaccine was decreased by administration of Sibsinsin-Tang at 150 minutes.
4. Pretreated Sibsinsin-Tang did not affect on increased temperature by typhoid vaccine.
5. Propranolol did not affect on increased temperature by typhoid vaccine.

結 論

健康한 사람의 體溫은 環境條件이나 身體活動의 현저한 變化에도 불구하고 좁은 범위내에서 變動한다. 이는 熱의 生成과 消失이 여

러가지 理學的 및 化學的 과정이 綜合되어 negative feedback mechanism으로 體溫이 調節되기 때문이다.

사람의 體溫이 정상 이상으로(病的으로) 상승되는 경우는, 組織의 손상이나 內因性 發熱

物質(endogenous pyrogen)에 의하여 體溫調節 中樞에 장애가 일어나 發熱을 일으키게 된다.

1.2)

漢醫學에서 熱에 對한 개념에는 黃帝內經³⁾ 陰陽應象大論에 “南方生熱 熱生火…” 靈樞 刺節 眞邪篇에 “虛邪與衛氣相搏 陽勝者 爲烈”이라 하였고 許⁴⁾는 熱을 上焦熱, 下焦熱, 骨蒸熱, 五心熱, 潮熱, 外熱, 內熱, 溫熱, 寒熱往來 등으로 分類하여 熱은 모든 疾病에 있어서 중요한 症狀의 하나로 보았으니 이것을 治療하는 데 古來로부터 많은 處方이 利用되어 왔다.

또한 外感中 瘟疫^{5, 6, 7)}은 “感冒四時不正之氣 謂之時氣 天災流行 沿門 闔境傳染相似 謂之瘟疫”이라 하여 高熱을 수반하여 頭痛, 惡寒, 無汗, 咳嗽, 鼻塞, 聲重 등의 症狀을 나타내는 流行性 感冒風寒에 속한다.⁸⁾

瘟疫에 常用되어지는 十神湯은 和劑局方⁹⁾에 처음 收錄된 處方으로 이제까지의 處方中 鄭等^{10, 11, 12, 13)}의 解熱作用에 對한 研究는 있었으나 十神湯^{14, 15, 16)}에 對한 研究는 찾아 볼 수가 없어 著者는 이에 關心을 가지고 家兎에 typhoid vaccine를 投與하여 高熱을 유발시킨 다음 十神湯을 投與하여 解熱效果를 觀察해 이에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗 動物

本 實驗에 使用한 動物은 體重이 2.0kg 內 外의 白色 雄性 家兎로 固形飼料(群山 第 飼料)와 야채, 물을 充分히 供給하면서 1週間 實驗室

環境에 適應시킨 다음 使用 하였다.

2. 實驗 材料

實驗에 使用한 處方은 東醫寶鑑⁴⁾에 依하였으 며 韓藥材는 市中에 있는 韓醫院에서 구입한 것을 精選하여 使用하였으며 處方의 內容은 다음과 같다.

Precription of sibsins-Tang in daily doses

Drug name	gram
葛 根 Puerariae Radix	7.5g
赤芍藥 Paeoniae Radix	3.75g
升 麻 Cimicifugae Rhizoma	3.75g
白 芷 Daburicae Radix	3.75g
川 芎 Cnidii Rhizoma	3.75g
陳 皮 Citri aurantii Pericarpium	3.75g
麻 黃 Ephedrae Herba	3.75g
紫蘇藥 Perillae Folium	3.75g
香附子 Cyperi Rhizoma	3.75g
甘 草 Glycyrrhizae Radix	3.75g
生 薑 Zingiberis Rhizoma	3.75g
葱 白 Alli fistilos Rhizoma	5g

3. 實驗 方法

① 檢液의 調製

上記한 十神湯의 20貼 分量인 985g을 冷却 器를 부착한 3,000ml round flask에 넣고 물 1,500ml을 넣어 2時間동안 加熱抽出한 濾液을 濾過布로 濾過한 다음 원심분리하여 上層液을 rotary vacuum evaporator로 80℃의 water bath에서 濃縮하여 褐色粉末 56.1g을 얻어 試

料로 使用하였다.

② 體溫測定方法

토끼를 고정대에 고정시킨 다음 digital 直腸溫度計의 끝에 글리세린을 얇게 묻혀 直腸에 7.5cm 삽입하여 digital의 수치가 정지할 때의 溫度를 體溫으로 定하였다.

各 回마다 8마리씩을 한 group으로 하여 體溫을 測定하고 그 測定值에서 $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ 以上 差異가 나는 것을 버리고 平均하였다.

實驗을 行할 때의 室內溫度는 $18^{\circ}\text{C} \sim 22^{\circ}\text{C}$ 였다.

③ 發熱方法

白色家兔에 typhoid vaccine(국립보건원 제공)을 0.8ml/kg씩 鄭¹²⁾, 崔¹³⁾의 方法으로 實驗하여 左側 耳靜脈에 注射한 後 體溫이 가장 높게 上昇하였을 때(60分에서 240分사이) control群과 比較하여 實驗하였다.

④ 藥物投與方法

Typhoid vaccine을 投與하고 90分後에 十神湯을 0.9% saline에 溶解시켜 토끼의 右側 耳靜脈에 投與하였으며 比較實驗藥物인 aspirin, aminopyrine도 이와 같은 方法으로 投與하였다.

Propranolol은 typhoid vaccine 投與 2時間前에 耳靜脈에 注射하였다.

實驗成績

1. Salin과 typhoid vaccine이 正常家兔의 體溫에 미치는 影響

正常家兔에서 0.9% NaCl 1ml/kg을 靜脈注射하고 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300分에서의 各各 體溫을 測定한 結果 saline을 넣기 前의 體溫과 유의한 變化는 없었다. 또한 正常家兔에 typhoid vaccine 0.8ml/kg을 靜脈注射하고 위의 時間에서 體溫을 測定한 結果 typhoid vaccine을 넣기 前의 體溫과 時間에 따른 유의한 變化를 볼 수 있었다.

Table 1. Changes of body temperature in rabbits treated saline and typhoid vaccine

(degree °C)		
time(min)	Saline	typhoid vaccine
0	38.32±0.29	38.46±0.10
0	37.69±0.28	38.84±0.14 **
60	38.01±0.37	39.19±0.18 *****
90	38.01±0.32	39.30±0.18 *****
120	38.20±0.37	39.41±0.19 *****
180	38.18±0.37	39.54±0.24 *****
240	38.26±0.38	39.76±0.28 *****
300	38.13±0.38	39.50±0.29 *****
animal number	8	11

** : P<0.02

***** : P<0.01

***** : P<0.001

→ : Injected each drug

2. Aspirin, Aminopyrine 및 十神湯이 正常家兔의 體溫에 미치는 影響

正常家兔에 aspirin(30mg/kg), aminopyrine(30mg/kg) 및 十神湯(75mg/kg)을 靜脈注射하고 時間別 體溫을 測定한 結果는 다음과 같다. As-

pirin과 十神湯에서는 유의한 變化가 없었으며 aminopyrine에 의해서는 현저한 體溫下降을 보였다.

Table 2. Changes of body temperature in rabbits treated aspirin, aminopyrine and sibsintang

time(min)	(degree °C)		
	Aspirin	Aminopyrine	Sibsintang
0	37.88±0.11	38.3 ±0.17	38.71±0.10
0	37.56±0.25	37.43±0.16 **	38.6±0.17
60	37.40±0.27	37.3 ±0.2 **	38.7±0.24
90	37.40±0.29	37.23±0.27 *	38.57±0.22
120	37.60±0.25	37.15±0.34 *	38.5 ±0.24
180	37.76±0.25	37.07±0.41	38.33±0.23
240	37.98±0.23	37.25±0.42	38.64±0.17
300	38.25±0.20	37.30±0.31	38.47±0.10

* : P<0.05 ** : P<0.02
 → : injected each drug

3. 十神湯과 Typhoid Vaccine에 의한 體溫의 變化

Typhoid vaccine 0.8ml/kg을 耳靜脈에 주사하여 高熱이 유발된 90分 後에 十神湯 75mg/kg을 耳靜脈에 投與한 結果 時間에 따라 점차 體溫의 下降을 보였으며 150分에서 부터는 유의한 減少를 보였다. 또 十神湯을 먼저 投與하고 120分 뒤엔 typhoid vaccine을 주사한 結果, 十神湯이 typhoid vaccine의 體溫上昇作用을 억제하지는 못하였다.

Table 3. Effects of sibsintang by pretreated typhoid vaccine and effects of typhoid vaccine by pretreated sibsintang

time(min)	(degree °C)	
	Sibsintang	Typhoid vaccine
0	38.44±0.08	38.14±0.20
30	39.04±0.22 **	38.18±0.20
60	39.19±0.22 ***	38.20±0.27
90	39.36±0.15 ***	38.04±0.22
120	39.07±0.25	38.08±0.12
150	39.1 ±0.26	39.00±0.18 ***
180	39.06±0.27	38.96±0.20 ***
240	38.83±0.17 *	38.09±0.18 ***
300	38.89±0.19 **	38.90±0.13 ***
360	38.69±0.19 ***	38.74±0.25 *

animal number 7 5
 → : Typhoid vaccine
 ⇒ : injected Sibsintang
 * : P<0.05 ** : P<0.02
 *** : P<0.01 **** : P<0.001

4. Aspirin, Aminopyrine 및 十神湯이 高熱 家兔 體溫에 미치는 影響

Typhoid Vaccine에 의한 高熱은, 解熱藥物인 aspirin, aminopyrine, 十神湯과의 比較試驗에서 時間이 지남에 따라서 유의한 減少를 보였으며 aspirin과 十神湯은 正常體溫을 維持하는데 aminopyrin 投與群은 점차 體溫의 下降 보이다 330分 以後부터 正常體溫 以下로 떨어지는 것을 볼 수 있다.

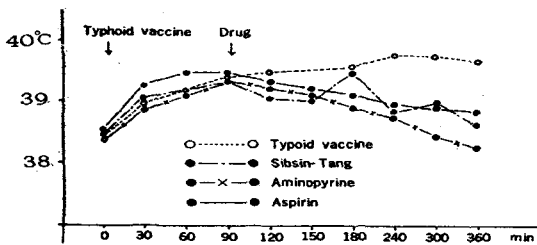
Table 4. Antipyretic effects of aspirin, aminopyrine and sibsins-Tang by pretreated typhoid vaccim in rabbits (degree °C)

time	Aspirin	Aminopyrine	Sinbin-Tang
0	38.56±0.15	38.33±0.25	38.44±0.08
30	29.29±0.26***	38.82±0.29*	39.04±0.22
60	39.44±0.26***	39.12±0.29***	39.19±0.22***
⇒ 90	39.41±0.24***	38.3±0.25***	39.36±0.15***
120	39.35±0.27	39.22±0.27	39.07±0.25
150	39.29±0.25	39.12±0.30	39.1±0.26
180	39.11±0.26*	38.93±0.31*	39.6±0.27
240	38.97±0.27*	38.75±0.31***	38.83±0.17*
300	38.89±0.23**	38.40±0.25***	38.89±0.19**
360	38.79±0.26**	38.25±0.27***	38.69±0.2***

Animal number	7	6	7
---------------	---	---	---

* : P<0.05 ** : P<0.02
 *** : P<0.001
 → : injected typhoid vaccine
 ⇒ : injected Sibsins-Tang

(figure 1)



5. Propranolol을 전처치한 高熱家兔의 體溫 變化

熱의 消失에 있어 담이나 血管의 擴張으로 血流가 增加됨으로써 熱의 消失이 強化된다는 이²⁴⁾의 기전에 의거하여 十神湯이 말초혈관을 擴張시켜 熱의 消失을 가져오는지의 여부를 알아 보기 위하여 propranolol 10mg/kg을 전처치하고 typhoid vaccine을 주사한 結果 마관가지로 體溫의 增加를 보였으며 十神湯 投與로 體溫의 下降도 계속되어 propranolol에 의한 血管擴張, 抑制作用에 影響을 받지 않았다.

Table 5. Antipyretic effects of by pretreated propranolol in rabbits

Time(min)	Sibsins-Tang by pretreated propranolol
0	38.2 ± 0.29
injected propranolol	
30	37.7 ± 0.36
60	37.81 ± 0.37
90	37.93 ± 0.37
injected typhoid vaccine	
120	39.15 ± 0.25**
150	39.26 ± 0.29***
180	39.13 ± 0.35***
injected Sibsins-Tang	
210	38.56 ± 0.23
240	38.24 ± 0.27
300	38.48 ± 0.48
360	37.82 ± 0.82**
420	37.57 ± 0.57**

animal number	6
---------------	---

** : P<0.02 *** : P<0.01

考 察

十神湯은 治時令不正溫度妄行, 感冒發熱 或 出疹風寒兩感 頭痛 寒熱 無汗 咳嗽 鼻塞 聲重 等 流行性 感冒에 多用하는 方劑이다.

處方中 葛根은 消渴 身大熱 治傷寒逆 中風 頭痛 解肌 發表出汗 開溼理散 查火 等을 治하고 高木 等¹⁷⁾은 葛根의 水溶性檢出液으로 부터 diadzein을 分離하여 解熱效果를 觀察하였으며 許 等¹⁸⁾은 葛根 butanol fraction으로 부터 解熱作用을 관찰하여 有意한 結果를 얻었고 劉¹⁹⁾는 家兔에 葛根水溶液을 投與하여 強力한 解熱效果를 觀察하였다. 赤芍藥 升麻 및 白芷는 解血發散 風熱 發汗 解熱 等의 作用이 있으며 麻黃은 發表出汗 去邪熱氣 除寒熱 散風熱 等을 治하고 麻黃의 主成分인 ephedrine은 中樞神經 交感神經興奮作用 血管收縮 血壓上昇 等의 作用과 白鼠에 2mg/kg을 경구로 投與하여 足底部發汗效果를 觀察하였다. 香附子는 除胸中熱 散時氣, 川芎은 一切 風 諸寒冷氣 等을, 陳皮는 治氣滯 破積結 破堅癥 諸濕熱 等을 治한다고 하였다.^{20, 21, 22, 23)}

이에 著者는 十神湯의 各藥物이 지나고 있는 主治症을 보고 解熱作用에 效果가 있으리라 思料되어 typhoid vaccine을 投與해 高熱을 유발시킨 후 十神湯을 投與하여 體溫의 變化를 觀察하였다.

먼저 typhoid vaccine을 耳靜脈에 0.8ml/kg을 주사하였는데 주사 後 60分~240分에서 最高體溫을 유지하였으며 점차 下降하여 주사 後 22時間부터 正常體溫으로 유지되기 始作하였다. 十神湯은, typhoid vaccine을 주사하여 最高體溫을 유지하는 90分 後에 投與하였으며 比較

實驗藥物인 aspirin과 aminopyrine도 같은 方法으로 投與하였다.

發熱은 感染症 組織의 손상, 炎症, 組織移植 및 惡性腫瘍 等의 原因으로 야기되는데 이는 細菌性 내독소가 유리되면 中性白血球로 하여금 內因性 pyrogen을 合成하게 하고 이것이 中樞神經에 들어가 preoptic hypothalamus를 포함한 부위에서 prostaglandins 유리를 촉진시킨다고 한다.^{24, 25)} 體溫은 視床下部에서 일정하게 유지되게끔 起始點(set point)이 固定되어 있어 이것이 feedback mechanism에 의해서 熱生産과 熱消失의 平衡을 이루며 이 중의 生體反應에서의 作用은 熱의 生産을 抑制하는 것보다 담이나 皮層血管의 擴張으로 血流量이 增加됨으로써 熱의 損失이 強化되는 기전으로 이루어진다. 高熱이 수반되면 이는 起始點(set point)이 높게 固定되어 있기 때문인데 Aspirin 等을 投與하면 이 起始點이 正常으로 되돌아가게 된다고 하였다.²⁴⁾ Aspirin의 解熱作用은 體溫이 上昇된 경우 이를 下降시키는데 正常體溫에서는 下降效果가 없으며 中等度の 量에서는 上昇된 體溫의 下降效果와 함께 酸素소요량 및 新進代謝率을 增加시키고 中毒量에서는 오히려 發熱이 있을 수 있고 또 發熱을 일으켜 甚한 경우 感氣患者의 症狀를 더욱 惡化시키는 일도 있다. 또한 aminopyrine은 pyrazolon 유도체로서 解熱 및 鎮痛 效果는 salicylate보다 弱하며 毒作用에 있어서는 無果粒性 白血球增加症이 유발되어 臨床上 거의 使用되지 않으며 實驗적으로 正常體溫 以下로 熱을 下降시킨다.^{23, 24, 25, 26)}

實驗적으로 正常家兔에 0.9% saline(1cc), aspirin(30mg/kg), aminopyrine(30ml/kg), 十神湯(75ml/kg)을 各各 靜脈주사한 結果, saline,

aspirin에 있어서는 유의한 體溫의 變化는 없었으며 aminopyrine과 十神湯에 있어서는 藥物 投與 後부터 體溫下降이 있었다. Typhoid vaccine 0.8ml/kg으로 正常家兔에 發熱을 유발시켰는데 靜脈주사 後 점차 體溫이 上昇하여 90, 120, 180, 200분에 各各 39.29 ± 0.18 , 39.41 ± 0.19 , 39.54 ± 0.24 , $39.76 \pm 0.28^\circ\text{C}$ 로 增加하였기 때문에 十神湯 및 比較藥物(aspirin, aminopyrine)의 投與時間을 90分으로 定하였다. 體溫이 上昇된 家兔에 十神湯(75mg/kg), aspirin(30mg/kg), aminopyrine(30mg/kg)을 靜脈주사하여 解熱의 效果를 觀察하였는데 위의 藥物 모두 體溫의 下降 서서히 보이다가 60, 90, 120분에 현저한 下降을 보였으며 300分 以後부터 점차 正常體溫을 維持하였다.

解熱의 效果가 血管의 擴張에 關係되는지의 여부를 알기 위해 propranolol(1mg/kg)으로 전처치한 狀態에서 typhoid vaccine으로 體溫을 上昇시켜 十神湯 및 aminopyrine을 投與한 結果 體溫의 變化는 대조치에 비하여 變化가 없었다. 또한 十神湯을 먼저 靜脈주사한 2時間 後 typhoid vaccine을 靜脈주사하여 보았는데 十神湯은 typhoid vaccine의 體溫上昇效果에는 아무런 影響을 미치지 못했다.

結 論

家兔에 typhoid vaccine을 주사하여 體溫을 上昇시킨 後 十神湯으로 解熱效果를 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 正常家兔에 aspirin, aminopyrine, 十神湯을 投與한 結果 aminopyrine 投與群은

正常體溫 以下로 有意한 下降을 보였으며 aspirin과 十神湯 投與群은 變化를 나타내지 못하였다.

2. Typhoid vaccine을 주사하고 十神湯을 投與한 結果 점차 體溫이 下降하다가 150分부터 有意한 減少를 나타내었다.
3. 十神湯을 投與하고 2時間 뒤에 typhoid vaccine을 주사한 結果 十神湯은 typhoid vaccine의 體溫 上昇 結果에 아무런 影響을 미치지 않았다.
4. Propranolol의 전처치는 十神湯의 體溫下降效能을 抑制하지 못하였다.

참고문헌

1. 李文鎬外：內科學，금강출판사(서울). PP. 311~323. 1979.
2. W.A.D.Anderson：Synopsis of pathology, London, The C.V Mosby Company. P. 58, 172, 513. 1980.
3. 張·馬合註：黃帝內經，台聯國風出版社印行. pp. 35~56. 424~436. 民國六十三.
4. 許 浚：東醫實錄， 南山堂(서울). pp. 417~425. 1981.
5. 朱丹溪：丹溪心法，五洲出版社印行. p. 120. 1980.
6. 江認庵：醫方集解，杏林出版社(서울). p. 62. 1979.
7. 康命吉：齊家新編，杏林出版社影印(서울). p. 203. 1971.
8. 李尙仁：姜舞誅：方劑學，癸丑文化社(서울).

- pp. 65~66. 1979.
9. 陳師文：和劑局方。旋風出版社印行。卷之二，治傷寒。1979.
 10. 鄭遇悅：黃連解毒湯역기스가 家兔의 體溫 및 血壓에 미치는 影響。慶熙大學校 大學院。1976.
 11. 孟雄在：十宣穴 刺出血이 家兔의 體溫에 미치는 影響。慶熙大學校 大學院。1975.
 12. 정규만·구본홍：芍藥甘草湯이 抗痙攣 鎮痛 解熱 抗炎症 및 抗潰瘍效力에 미치는 影響。慶熙大學校 漢醫大 論文集 Vol 5. PP. 209~225. 1992.
 13. 崔容泰：家兔의 針刺出血과 柴胡의 併用에 따른 解熱效果에 관한 實驗的 研究。慶熙大學校 大學院。1976.
 14. 李 挺：醫大門 外集 卷。高文社(서울)。p. 178. 1980.
 15. 張景岳：景岳全書。岳峙樓藏板。p. 115, 227, 232, 1979.
 16. 黃道淵：方藥合編，杏林出版社(서울)。p. 230~231. 1982.
 17. 高木敬次郎·木村正康·原田正敏·大塚恭男：和漢藥物學，南山堂。p. 144, 146, 1982.
 18. 許仁會·李相俊：葛根 Butanol Fraction의 藥理作用에 관한 研究。약학 회지 제27권 제4호。pp. 236~270. 1983.
 19. 劉壽山：中藥研究文獻摘要。科學出版社。18 20~1961年。pp. 700. 1975.
 20. 申佶求：申氏本草學。壽文社(서울)。pp. 227~228, 521, 522, 223~226, 271~275, 600~603, 211~215, 221~223, 486~489, 16~20, 242~245, 240~242. 1979.
 21. 金晟壽：標準本草學。進明出版社(서울)。pp. 54, 319, 234, 170, 367, 84, 132, 229~231, 427~430, 58~62, 217~220, 391. 1975.
 22. 辛民教：本草維新。慶苑文化社(서울)。pp. 217, 110~111, 218~219, 201~202, 90, 137~138, 206~209, 141~142, 61, 62, 93, 211, 212. 1979.
 23. 江蘇新醫學院：中藥大辭典。商務印書館。pp. 2307~2310, 1093~1995, 451~454, 675~679, 220~222, 2637~2639, 22 21~2225, 2356~2358, 1672~1674, 567~673, 655~658, 2316~2318. 19 78.
 24. 이우주：藥理學。延世大學校。pp. 538~571. 1980.
 25. Andres Goth：Medical pharmacology The C.V Company. pp. 392~403. 1980.
 26. Goodman and Gilman：The pharmacological Basis of Therapeutics. MAC Millan publishing Co. pp. 682~713. 1975.