

## 五積散의 消炎 鎮痛作用에 관한 研究

문 영 희 · 박 영 준

조선대학교 약학대학

Studies on the Anti-inflammatory and Analgesic Activities of *Ohjuksan*

Young Hee Moon and Young Jun Park

Department of Pharmacy, Chosun University, Kwang-ju 501-759, Korea

**Abstract**—*Ohjuksan* has been used for the treatment of cold and pantalgia in traditional medicine. The anti-inflammatory activity of the aqueous extract from *Ohjuksan* (OJSE) was investigated utilizing acetic acid-induced edema and adjuvant arthritis in rats.

The effects of this agent on acute toxicity and acetic acid-induced writhing syndrome in mice were also examined. OJSE did not showed acute toxicity at 2400 mg/kg (p.o.) and 1200 mg/kg(i.p.) body weight. It was also showed to have significant analgesic action on the writhing syndrome in mice induced by 0.7% acetic acid at 300, 600 mg/kg body weight.

It showed anti-inflammatory activity in 5% acetic acid-induced edema and adjuvant arthritis with oral administration in rats and exhibited significant preventive effect on edema at 300 and 600 mg/kg ( $p < 0.01$ ).

In the method of adjuvant arthritis, orally administered for 19 days, it inhibited the hind paw edema in rats with 300 and 600 mg/kg body weight from 5th day to 19th day. These results suggest that OJSE had analgesic and anti-inflammatory action.

**Keywords**—*Ohjuksan* · acute toxicity · analgesic · anti-inflammatory · adjuvant arthritis

五積散은 東醫寶鑑<sup>1)</sup> 및 方藥合編 等<sup>2)</sup>에 收錄되어 있는 生藥複合劑로서 治痰 및 鎮吐를 目的으로 하는 二陳湯, 感氣에 發汗 鎮痛劑로 使用되는 麻黃湯, 消化健胃劑인 平胃散, 補血等 一切의 血病에 기본으로 사용되는 四物湯과 神經疏通劑로 應用되는 四七湯 등의 다섯 가지 處方이 加減組合되어져 있는 卽, 痰, 寒, 食, 血, 氣의 五積滯를 치료하는 처방으로 五積散이라는 方劑名이 된 것으로서 風寒에 感傷하여 머리와 몸이 아프고 四肢가 逆冷하며, 가슴과 배가 아프며 嘔吐하고 泄瀉하며 혹은 生冷에 傷하고 밖

으로 風冷을 느끼는 症狀에 주로 使用한다고 韓醫書에 記錄되어 있으며, 또한 韓方을 하는 사람들에게서 補身을 目的으로 하는 病 以外에 광범위하게 사용되고 있는 處方이다.

그러나 이와같은 文獻的 效能과 臨床的 面에서 科學적으로 뒷받침되는 研究報告를 찾아 볼 수 없어 著者 등은 五積散의 基礎藥理作用과 臨床治療 效果面에서의 聯關性 및 妥當性을 檢討 하고자 實驗動物을 使用하여 本 實驗에 착수하 였던바 若干의 知見을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

## 實驗材料 및 方法

實驗材料—本 實驗에 使用한 材料는 市中에서 購入하여 精選한 것을 使用하였으며 實驗에 使用한 材料 및 處方內容은 다음과 같다.

五積散(1貼 : g)

蒼朮(Atractylodes Rhizoma) 7.5 g, 麻黃(Ephedrae Herba) 3.75 g, 陳皮(Aurantii Nobilis Pericarpium) 3.75 g, 厚朴(Magnoliae Cortex) 3.0 g, 桔梗(Platycodi Radix) 3.0 g, 枳殼(Aurantii Fructus) 3.0 g, 當歸(Angelicae gigantis Radix) 3.0 g, 乾薑(Zingiberis Rhizoma siccum) 3.0 g, 白芍藥(Paeoniae Radix) 3.0 g, 白茯苓(Hoelen) 3.0 g, 川芎(Cnidii Rhizoma) 2.6 g, 白芷(Angelicae dafuricae Radix) 2.6 g, 半夏(Pinelliae Tuber) 2.6 g, 桂皮(Cinnamomi Cortex) 2.6 g, 甘草(Glycyrrhizae Radix) 2.3 g, 生薑(Zingiberis Rhizoma) 2.0 g, 大棗(Zizyphi Fructus) 2.0 g.

檢液의 調劑—上記 處方 20貼 分量을 細切하여 증류수로 3時間씩 2回 加熱抽出하고 濾過한 濾液을 冷凍乾燥한 엑기스를 (수득률 : 27.2%) 試料로 使用하였다.

實驗動物—鎮痛 및 毒性實驗에 使用한 생쥐는 dd-D系로 體重 18~20 g의 雄性을 使用하였으며, 消炎 및 adjuvant 關節炎 實驗에 使用한 흰쥐는 S-D系로서 體重 180~200 g의 雄性을 使用하였다. 實驗前 7日 동안과 實驗期間中에는 同一條件下에서 천하제일(株)의 실험동물 교형사료로 사육하였고 물은 자유롭게 먹을 수 있도록 공급하였다.

### 實驗方法

急性毒性實驗—Mouse의 實驗群을 5群으로 나누어 各群 10마리를 사용하여 檢液 600, 1200, 2400 mg/kg을 1日 1回씩 7日間 經口投與하고, 600 및 1200 mg/kg을 1日 1回씩 7日間 腹腔內注射하여 每日 各 實驗群에 대한 致死量으로 平均死亡率을 調查하였다.

鎮痛作用—高木<sup>4)</sup> 등의 方法에 準하여 1群을 6마리로 하여 檢液 150, 300 및 600 mg/kg씩 經口投與하고 30分後에 0.7% 醋酸生理食鹽液 0.1

ml/10 g 單位로 腹腔內 注射하고 10分後 10分間의 writhing syndrome의 頻度를 調查하여 aminopyrine 100 mg/kg 投與群과 比較觀察하였다.

消炎作用—體重 180~220 g의 흰쥐를 各群 6마리를 使用하여 5% 醋酸生理食鹽液의 0.1 ml/rat를 後肢右側발바닥 皮下에 注射하고 高木<sup>5)</sup> 등의 方法에 따라서 發生하는 浮腫을 plethysmometer를 利用하여 240分 동안 經時的으로 測定하여 다음의 方式에 따라 浮腫率과 抑制率을 算出하였다.

한편 檢液은 起炎 物質注射 30分前에 經口投與하고 對照藥物은 Felden 20 mg/kg(Pfizer 주식회사 제품)을 使用하여 比較檢討 하였다.

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

$V_t$  : 起炎物質 投與 後의 後肢의 容積

$V_s$  : 起炎物質 投與 前의 後肢의 容積

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

$E_c$  : 對照群의 平均 浮腫率

$E_s$  : 藥物投與 後의 平均 浮腫率

Adjuvant 關節炎에 미치는 影響—體重 180~200 g의 흰쥐를 1群 6마리를 使用하여 Freund's complete adjuvant(Sigma Chem. Co.)를 흰쥐의 後肢右側발바닥 皮下에 0.1 ml/rat로 注射하고 高木<sup>5)</sup> 등의 方法에 따라서 發生하는 浮腫을 plethysmometer를 利用하여 隔日 간격으로 19日間 測定하였다. 對照藥物은 phenylbutazone(CMC-Na 현탁)을 體重 kg당 50 mg을 使用하여 比較觀察 하였다.

흰쥐의 體重, 肝重 및 脾重 秤量—흰쥐의 體重, 肝重 및 脾重은 Freund's complete adjuvant 關節炎 實驗終了後 對照群과 試料(檢液, phenylbutazone) 投與群을 各 秤量比較 하였다.

## 實驗 結果

急性毒性實驗—五積散의 mouse에 對한 急性毒性實驗의 結果는 Table I과 같다.

7日 동안 每日 1回 檢液 600, 1200 및 2400 mg/kg 經口投與에서는 한 마리도 死亡하지 않았으며, 600 및 1200 mg/kg 腹腔內 注射에서도 전혀

**Table I.** Effect of *Ohjuksan* extract on the acute toxicity in mice (by oral and intraperitoneal administration)

The death rate of mice									
Admin. route	Admin. Day Dose (mg/kg)	Admin. Day							Lethality (died/uses)
		1	2	3	4	5	6	7	
p.o.	600	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	1200	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	2000	0	0	0	0	0	0	0	0/10
i.p.	600	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	1200	0	0	0	0	0	0	0	0/10

死亡한 예가 없었다.

鎮痛作用—생쥐에 0.7% 醋酸生理食鹽液 0.1 ml/10 g으로 單獨處理群에서는 39.8±2.05의 writhing syndrome의 頻度を 나타내었으나, 五積散抽出物(以下 檢液) 150 mg/kg 投與群에서는 34.9±2.01로 對照群에 比하여 감소는 되었으나 有意性은 없었다. 檢液 300 및 600 mg/kg 投與群에서는 各各 24.9±1.21, 17.3±1.13로 對照群에 比하여 有意性(p<0.01) 있는 writhing syndrome의 減少를 나타내었으며, 比較藥物인 aminopyrine은 9.7±1.04로 이에는 미치지 못하였으나 有意性이 인정되어 鎮痛作用이 있는 것으로 思料된다(Table II).

**Table II.** Effect of *Ohjuksan* on the writhing syndrome in mice

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	No. of writhing syndrome (10 min)
Control	—	6	39.8±2.05 <sup>a)</sup>
<i>Ohjuksan</i> Extract	150.0	6	34.9±2.01
	300.0	6	24.9±1.21**
	600.0	6	17.3±1.13**
Aminopyrine	100.0	6	9.7±1.04**

<sup>a)</sup> Mean ± standard error. \*, \*\*; Statistically significant compared with control data (\*; p<0.05, \*\*; p<0.01). Drugs were orally administered 30 min before the injection of 0.7% acetic acid (0.1 ml/10 g b.w. mice)

消炎作用—五積散이 消炎作用에 미치는 效果는 Table III에서와 같다. 5% 醋酸性生理食鹽液 0.1 ml를 흰쥐 한마리당 後肢右側 발바닥 皮下에 注射한 後 90분에 69.4%의 最大 浮腫率을 나타냈으며 그 後 徐徐히 浮腫率이 떨어졌다.

檢液 150 mg/kg 投與群에서는 90분부터 180분까지 浮腫抑制率 25%以上으로 p<0.01의 有意性 있는 效果가 있었으며, 240분에는 浮腫抑制率 17.9%로 減少는 되었으나 有意性(p<0.05)은 있었다. 檢液 300 및 600 mg/kg 投與群에서는 各各 60분부터 240분까지 p<0.01의 有意性 있는 浮腫抑制作用이 있었으며 특히 600 mg/kg

**Table III.** Anti-inflammatory of *Ohjuksan* on the formation of paw edema by acetic acid in mice

Drug	Dose (mg/kg)	Paw edema after injection of 5% acetic acid (rate of paw edema %±S.E.)					
		30	60	90	120	180	240
Control	—	42.7±2.70	50.7±3.52	69.4±3.60	63.9±3.14	59.3±3.79	46.9±2.86 <sup>a)</sup>
<i>Ohjuksan</i> Extract	150	38.8±2.30 (9.1)	48.8±3.11 (3.7)	51.0±2.91** (26.5)	48.0±2.65** (24.9)	41.2±2.69** (30.5)	38.5±2.53* (17.9)
	300	37.5±2.62 (12.2)	40.3±3.19* (20.5)	38.3±3.16** (44.8)	35.0±2.35** (45.2)	34.3±2.78** (42.2)	32.2±2.57** (31.3)
	600	36.8±2.62 (13.8)	34.8±2.65** (31.4)	33.8±2.64** (51.3)	29.2±2.10** (54.3)	30.5±2.26** (48.6)	29.8±2.15** (36.5)
Felden	20	20.4±1.24** (52.2)	20.3±2.02** (60.0)	27.4±1.96** (60.5)	27.2±2.71** (57.4)	22.4±2.40** (62.2)	22.0±1.08** (53.1)

Drugs were orally administered 30 min before the injection of 5% acetic acid(0.1 ml/rat paw s.c.).

Each group used 6 animals. Parentheses indicate inhibition rate.

Other legends are the same as in Table II.

**Table IV.** Preventive effect of *Ohjuksan* extract on the swelling of the paw treated with adjuvant in rats

Drug	Dose (p.o.) mg/kg	Number of animals	Paw edema after the injection of adjuvant (rate of paw edema %±S.E.)									
			1	3	5	7	9	11	13	15	17	19
Control	—	6	33.5±2.66	49.6±3.44	59.3±3.46	51.0±3.23	50.0±3.33	49.8±3.04	55.9±3.03	53.2±3.32	50.0±3.89	49.1±3.75
<i>Ohjuksan</i> Extract	150	6	34.8±2.90	49.2±3.18	50.2±2.76	44.3±2.93	37.0±2.77*	39.3±3.97	41.0±3.59*	39.7±2.67**	38.0±3.00*	32.5±2.75**
	300	6	32.8±2.60	44.2±2.87	46.0±2.05**	37.3±2.92*	35.5±2.57**	30.8±2.52**	29.3±2.40**	28.7±1.91**	28.8±2.67**	28.5±2.72**
	600	6	30.0±1.92	43.4±2.55	41.5±2.12**	35.2±2.80**	30.0±2.38**	30.5±3.23**	27.7±2.57**	28.5±2.79**	27.2±2.49**	26.3±2.68**
Phenylbutazone	50	6	19.5±2.02**	28.0±2.01**	23.6±2.02**	26.5±2.25**	24.2±2.11**	22.4±1.97**	28.4±1.89**	25.9±2.07**	25.4±2.10**	24.7±2.07**

Adjuvant 0.1 ml/rat paw s.c.  
 Drug were orally administered everyday.  
 Others legends are the same as in Table II.

에서는 120분에 比較藥物인 Felden 20 mg/kg와 類似한 浮腫抑制作用이 나타났다. 이로써 五積散抽出物은 消炎作用이 있는 것으로 思料된다 (Table III).

**Adjuvant 關節炎에 미치는 영향**—本 症의 症狀이나, 病理學的 소견에서 보면, 사람의 류마치스 關節炎과 여러 가지 類似點이 있다고 하여 抗류마치스제 檢討에 많이 利用되고 있는 흰쥐 adjuvant 關節염을 量적으로 나타내는 足浮腫에 대해 adjuvant 處置後 19日間 檢討하였을 때 5日째 浮腫率 59.3±3.46%의 一次炎症과 13日後의 浮腫率 55% 内外의 二次炎症이 나타났다.

五積散 抽出物 150 mg/kg 投與群에서는 11日까지는 對照群에 비하여 浮腫抑制作用은 나타났으나 有意성은 없었다. 13日째부터 19日까지는

有意性 있는 抑制效果가 있었다.

檢液 300 및 600 mg/kg 投與群에 있어서는 adjuvant 처치 후 3日까지는 有意성이 없었으나, 5日째부터 p<0.01의 有意성이 있는 抑制效果가 나타났다.

그리고 比較藥物인 phenylbutazone 50.0 mg/kg 投與群에서는 全實驗期間中 계속 강한 抑制作用이 나타났다. 특히 300 및 600 mg/kg 投與群에서는 13日째부터 比較藥物과 類似한 浮腫抑制作用이 나타났다.

**體重, 肝重, 脾重의 變化**—Freund's complete adjuvant에 대한 實驗後 흰쥐의 體重, 肝重 및 脾重의 變化를 측정한 結果는 Table V와 같다.

體重은 實驗終丁時 對照群은 實驗前에 비하여 32% 增加되었다. 檢液 150 mg/kg로 投與群에서

**Table V.** Effect of *Ohjuksan* on the body liver and spleen weight of rat treated with adjuvant (after 19 days)

Drug	Dose (mg/kg) p.o.	No. of animals	Body (increased rate %)	Liver (g/100g)	Spleen (g/100g)
Control	—	6	32	4.9	0.58
<i>Ohjuksan</i> Extract	150	6	27	4.2	0.52
	300	6	40	4.8	0.57
	600	6	40	4.4	0.61
Phenylbutazone	50	6	24	4.1	0.53

는 27%의 증가율을 보였으나, 300 및 600 mg/kg 로 投與群에서는 40%의 증가율로 對照群에 比하여 增加되었다. 肝重과 脾重은 體重의 增加率에 따라 차이는 있었으나 큰 차이는 볼 수 없었다.

## 考 察

五積散은 東醫寶鑑<sup>1)</sup> 및 方藥合編<sup>2)</sup> 등에 收錄되어 있는 生藥複合劑로서 寒冷에 依해 생기는 冷症과 疼痛을 治療하며 循還을 促進시키고 胃腸機能을 調整하며 感氣를 緩解시키는<sup>3)</sup> 등에 널리 使用된 處方이다.

本 實驗에서 五積散 抽出物의 毒性, 消炎, 鎮痛作用 및 adjuvant 關節炎 등에 미치는 영향을 實驗한 결과, 急性毒性에 있어서 檢液 2400 mg/kg 經口投與와 1200 mg/kg의 腹腔內 注射에서 死亡한 例가 없었으므로 거의 毒性이 없는 것으로 思料된다. 그리고 adjuvant 關節炎 實驗後 秤量한 體重이 對照群에 比하여 增加된 것과 종합하여 볼 때 이를 더욱 뒷받침하여 주었다.

鎮痛作用은 생쥐가 나타내는 特有的 writhing syndrome 反應은 abdominal contraction response<sup>6)</sup> 라 하였으며 이 反應을 일으키는 0.7% 醋酸生理食鹽液에 依하여 나타나는 反應의 抑制를 鎮痛作用의 指標로 하여 볼 때 對照群에 比하여 檢液 150 mg/kg로 投與群에서는 writhing syndrome 의 回數가 減少되었으나 有意性은 없었으며, 增量한 300 및 600 mg/kg의 投與群에서는 比較群에 比하여 각각 37.4%, 56.5%의 減少를 보여 有意性( $p < 0.01$ )이 있는 鎮痛效果가 認知되었다.

炎症의 제 I-II 期 實驗모델에 미치는 五積散의 영향을 檢討하였다. 檢液은 제 I-II 期 모델인 acetic acid에 依한 血管擴張과 透過性이 향진되어 일어나는 浮腫에 대하여 檢液 150 mg/kg 投與群에서는 投與後 90分부터 25% 内外의 浮腫抑制率이 나타났으며, 增量한 300 및 600 mg/kg 로 投與群에서는 投與後 30分부터 浮腫抑制作用이 나타났으며 時間의 흐름에 따라 抑制率은 增加되었다.

比較藥物인 비스테로이드성 항염증제인 Felden 20 mg/kg 보다는 약하나 有意性( $p < 0.01$ ) 있는

抑制作用을 나타내었으며 特히 600 mg/kg 投與에서는 Felden과 거의 類似한 效果를 나타내었다.

또한 實驗的 炎症中에서 比較的 慢性的 경과를 취하고 그 發現機轉에 免疫系가 關與하는 것이 인정되고 있는 것이 흰쥐 adjuvant 關節炎이다.

本 症의 症狀이나, 病理學的 所見에서 보면, 사람의 류마치스 關節炎과 여러 가지 類似點을 갖는다고 하여 항류마치스제 檢討에 많이 利用되고 있는 흰쥐 Freund's complete adjuvant 處置後 隔日 間隔으로 19日間 檢討하였을 때 金<sup>7,8)</sup> 등의 實驗에서와 같이 1, 2次 炎症이 나타났으며, 檢液 150 mg/kg 投與群에서는 13日째부터 抑制效果를 ( $p < 0.05$ ) 나타내었다. 그러나 300 및 600 mg/kg로 投與한 群에서는 5日째부터 有意性 ( $p < 0.01$ ) 있는 抑制效果가 나타났다. 特히 600 mg/kg 投與群에서는 비스테로이드 항염증제인 phenylbutazone 100 mg/kg 投與群과 類似한 抑制效果가 나타났다.

이상의 實驗結果로 미루어보아 五積散 抽出物의 消炎, 鎮痛作用과 adjuvant 關節炎에 대한 足浮腫 抑制作用은 本 處方中 蒼朮, 白茯苓의 利尿作用, 麻黃의 成分中 pseudoephedrine, N-methylephedrine 등의 毛細血管 透過性에 대한 抑制作用<sup>12)</sup>, 桔梗중의 platycodin의 抗炎症作用<sup>5)</sup>, 當歸, 川芎, 白芍藥 등의 補血, 鎮靜 및 鎮痛作用의 複合으로 나타나는 것으로 思料된다.

## 結 論

五積散 抽出物의 急性毒性, 消炎, 鎮痛作用 및 抗炎症作用에 미치는 效果를 檢討하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 急性毒性은 體重當 2400 mg/kg 經口投與와 1200 mg/kg 腹腔內 注射에서 死亡하지 않았으므로 毒性이 거의 없는 것으로 思料된다.
2. 醋酸法에 依한 鎮痛作用은 檢液 150 mg/kg 經口投與에서는 有意性이 없었으며, 300 및 600 mg/kg 經口投與群에서는 有意性( $p < 0.01$ ) 있는 效果가 있었다.
3. 消炎作用은 檢液 150 mg/kg 投與에서는 起

炎物質 注射後 90分부터 有意性있는 消炎作用이 나타났으나, 300 및 600 mg/kg 投與에서는 60分부터 보다 강한 消炎作用이 나타났다.

4. 急性炎症의 모델인 adjuvant 關節炎에 對하여서는 19日間 實驗에서 150 mg/kg 投與에서는 13日째부터  $p < 0.05$ 의 有意性 있는 效果가 있었으나, 300 및 600 mg/kg 經口投與에서는 5日째부터 有意性( $p < 0.01$ ) 있는 效果가 나타났다.

5. Freund's complete adjuvant 實驗終了 後의 體重變化는 對照群에 比하여 增加하였다. 肝重과 脾重도 體重에 따라 增加되었다.

以上の 結果를 綜合하여 볼 때 五積散의 抽出物은 消炎, 鎮痛作用이 있으며 adjuvant 關節炎에 있어서도 效果가 있는 것으로 思料된다.

감사의 글—이 論文의 연구는 1993년도 조선대학교 學術연구비의 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드린다.

(1994년 6월 29일 접수 : 7월 13일 수리)

## 參 考 文 獻

1. 許 浚 : 東醫寶鑑, 豐年社, 서울, p.559 (1976).
2. 陸昌洙 : 現代方藥合編, 癸丑文化社, 서울, p.254 (1977).
3. 韓藥學 教材研究會 : 韓藥方劑學, 鼎談社, 서울, p.312 (1993).
4. 高木敬次郎, 李段芳 : 日本藥學雜誌 92, 951 (1972).
5. 高木敬次郎, 李段芳 : 日本藥學雜誌 92, 961 (1972).
6. 洪南斗, 金鍾禹, 宋一炳, 元道喜, 金南宰, 金鎮成 : *J. Korean Pharm. Sci.* 15, 63 (1985).
7. 박은희, 신미자 : *Yakhak Hoeji* 37, 124 (1993).
8. 金一赫, 黃圭鎮 : *Kor. J. Pharmacogn.* 12, 131 (1981).
9. Hikino, H., Konno, C., Takata, H. and Tamada, M.: *Chem. Pharm. Bull.* 28, 2900 (1890).
10. 申 求 : 申氏本草學, 壽文社, 서울, p.600 (1973).
11. 赤松金芳 : 和漢藥, 醫藥出版株式會社, 東京, pp.183, 189 (1980).