

清金湯의 效能에 關한 實驗的 研究

圓光大學校 韓醫科大學 內科學教室

金應植 · 李始炯

I. 緒論

清金湯은 元代 朱의 《丹溪心法》¹⁾에 처음 收錄된 處方으로 罌粟殼, 甘草炙, 陳皮, 茯苓, 杏仁, 阿膠, 五味子, 桑白皮, 薏苡仁, 紫蘇, 貝母, 半夏麴, 百合, 款冬花, 人蔘, 生薑, 烏梅로 構成되어 있는데 咳嗽, 上氣喘急, 喉中涎聲, 胸膈滿, 氣逆, 坐臥不安, 飲食不下證을 主로 治療하고 있다. 그 後 여러 醫家²⁻¹⁰⁾들에 依하여 應用되어 왔는데 우리나라에서도 《東醫寶鑑》⁵⁾에 收錄되어 多用되어 왔다. 朝鮮 許浚의 《東醫寶鑑》⁵⁾에는 上記 處方에 大棗가 追加되어 이루어져 있고, 그 構成藥物의 效能은 陳皮, 赤茯苓, 半夏는 燥濕化痰하고 杏仁, 款冬花, 桑白皮, 百合은 止咳平喘하고 阿膠珠는 滋陰潤肺하고 五味子, 罌粟殼, 烏梅는 斂肺止咳하고 薏苡仁은 清肺滲濕하고 紫蘇葉, 生薑은 發汗解表하고 貝母는 清肺化痰 止咳하고 人蔘, 甘草, 大棗는 補脾益氣하여 清金湯의 主治證은 咳嗽喘急 胸滿氣逆 坐臥不安證으로 主로 咳嗽와 喘證에 應用되어 왔다.

咳嗽는 呼吸器系 疾患 가운데 가장 흔히 나타나는 症狀으로 東洋醫學에서는 肺氣가 損傷되고 脾濕이 動하여 기침과 咯痰이 發生하는 것으로 보고있으며^{5,10-13)}, 西洋醫學에서는 氣道나 肺의 急慢性 炎症, 여러가지 粉塵(알레르기

성 物質, 化學的 物質)의 吸入刺戟, 外界의 溫度變化와 水分損失 등의 物理的 刺戟, 炎症變化에 따른 分泌物의 刺戟에 依하여 發生되는데, 이는 呼吸氣道로부터 分泌物이나 異物을 除去하기 爲한 하나의 生理的 反應이라 하였다¹⁴⁻¹⁶⁾. 그리고 咳嗽의 分類에 있어서는 東西醫學 公히 咯痰의 有無로서 나누고 있다^{10,14,17-19)}.

喘證을 살펴보면 東洋醫學에서는 肺는 氣를 主管하는 바 形寒飲冷으로 因하여 肺가 損傷되거나 혹은 氣가 火鬱로 因하여 稠痰이 凝結되어 肺胃에 侵入하여 發生하고, 氣가 逆上하여 그 症狀으로는 氣息의 促急으로 혈떡거리게 되고 呼吸의 頻數으로 입을 벌리고 어깨를 들먹거리게 되며 甚하면 腹部까지 動搖하게 된다 하였고^{5,10,13)}, 西洋醫學에서 喘息은 여러 가지 刺戟에 對한 氣道の 過敏性을 特徵으로 하는 疾患이며, 氣道の 廣範圍한 狹窄에 依한 臨床症狀이 自然히 或은 治療에 依해 可逆의 으로 好轉되는 疾患으로 보고있는데¹⁹⁾, 그 原因으로는 氣管支平滑筋의 攣縮, 氣管支壁의 肥厚, 氣管支粘膜의 浮腫, 氣管支內腔內 分泌物의 貯溜 等에 依하여 廣範圍한 氣管支內 氣道閉塞을 일으켜 發生하는 것으로 보고 있고, 그 特徵으로는 喘鳴, 肺의 過吸氣, 咳嗽, 水泡音 等の 現狀이 나타난다²⁰⁾. 그러므로 喘證의 機轉은 結局 氣管支平滑筋의 收縮이 主된 原因이 되고, 이 收縮은 免疫學的으로 allergen의 吸入이나 攝取, 非免疫學的으로는 氣道感染(virus, 細菌), 刺戟, gas吸入, 氣象變化, 心理的

* 이 논문은 97학년도 원광대학교 교비 지원에 의해서 연구됨.

刺戟, 運動 및 aspirin 等の 非steroid系 亢炎症劑 服用等이 主要 原因이 된다²¹⁾.

따라서 氣管支平滑筋 弛緩이 咳嗽와 喘息의 治療에 重要한 關鍵이 될 수 있으므로 이에 對한 研究가 先行되어 왔다. 盧等²²⁻⁴²⁾이 氣管支平滑筋에 收縮을 일으킨 狀態에서 有意性인 收縮抑制作用을 報告한 바 있으나 淸金湯에 對한 實驗研究는 없었다. 이에 著者는 淸金湯에서 購入이 어려운 罌粟殼 대신 罌粟殼의 主成分인 morphine을 加味한 淸金湯과 淸金湯去罌粟殼이 acetylcholine과 histamine으로 誘發한 氣管支平滑筋 收縮에 미치는 影響을 觀察하여 有意한 效果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 實驗動物 및 材料

1) 動物

體重 500g 內外의 雄性 guinea pig 와 200g 內外의 rat를 飼料와 野菜를 充分히 供給하면서 實驗室 環境에 2週日 以上 適應시킨 後 實驗에 使用하였다.

2) 藥材

本 實驗에 使用한 處方은 東醫寶鑑에 收錄된 것으로 藥材는 圓光大學校 附屬 韓方病院에서 購入後 精選하여 使用하였다.

3) 處方의 構成

韓藥名	生藥名	用量(g)
陳皮	Pericarpium Citri Noblis	2.6
赤茯苓	Poria	2.6
杏仁	Semen Perillae	2.6
阿膠珠	Gelatina Nigra	2.6
五味子	Fructus Schizandrae	2.6
桑白皮	Cortex Mori	2.6
薏苡仁	Semen Coicis	2.6
紫蘇葉	Folium Perillae	2.6
百合	Bulbus Lili	2.6
貝母	Bulbus Fritillariae	2.6
半夏麴	Tuber Pinelliae	2.6
款冬花	Flos Farfarae	2.6(7分)
人蔘	Radix Ginseng	1.1
甘草	Radix Glycyrrhizae	1.1(3分)
生薑	Rhizoma Zingiberis	4.0(3片)
大棗	Radix Platycodi	4.0(2枚)
烏梅	Fructus Mume	2.0(1箇)
總		43.4(g)

* Morphine 대원제약 한국 10mg/ml

2. 方法

1) 檢液의 製造

淸金湯 10貼 分量 434g을 3,000ml 環底 플라스크(round bottom flask)에 蒸溜水 1,000 ml와 함께 넣은 다음, 120分間 加熱하여 얻은 煎湯液을 濾過紙로 濾過한 뒤 10,000rpm으로 30分間 遠心分離한 後 rotary vacuum evaporator에 넣고 減壓 濃縮하여 200ml로 만든 다음 檢液으로 使用하였다.

2) Guinea pig 및 rat의 氣管支平滑筋에 對한 實驗

Guinea pig와 rat에 이산화탄소 gas를 吸入시켜 窒息死시킨 後 氣管을 摘出하여 氣管支平滑筋에 損傷이 가지 않도록 切取한 後, 氣管支의 크기가 4-5mm가 되게 하여 Magnus法⁶⁷⁾에 따라 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer

resting tension을 加하였고⁶⁸⁾, 筋收縮力은 physiograph (Grass, USA)에 描記하였다.

3) 統計處理

本 實驗의 統計處理⁶⁹⁾는 student's paired and/or unpaired t-test에 依하였으며, p-value가 最小한 0.05의 값을 보이는 경우 有意한 差異의 限界로 삼았다.

4) 使用試藥

本 實驗에 使用한 試藥은 Histamine(Sigma U.S.A), Propranolol(Sigma U.S.A), Indomethacin (Sigma U.S.A), Methylene blue(Sigma U.S.A)를 使用하였으며, buffer solution의 試藥은 特級 試藥을 使用하였다.

III. 成績

(I) Acetylcholine으로 收縮한 氣管支 平滑筋에 對한 淸金湯의 效果

1. Acetylcholine의 中間 有效量

Guinea pig와 rat의 氣管支平滑筋에 對한 淸金湯의 效果를 살펴보고자 acetylcholine의 中間效果量(ED₅₀)을 求하기 爲하여 acetylcholine의 濃度가 organ bath內에서 10⁻⁷에서 10⁻⁴ M을 各各 處理한 結果, guinea pig에서는 10⁻⁶ M, rat에서는 3x10⁻⁶M에서 約 50%의 收縮力을 보여 上記의 濃度를 acetylcholine의 ED₅₀으로 guinea pig와 rat의 氣管支平滑筋을 收縮한 後 實驗에 臨하였다(Table I, Fig.1,2).

Table I. Dose-response of acetylcholine on the tracheal smooth muscle in guinea pigs and rats

Acetylcholine	% Contraction	
	Guinea pig	Rat
10 ⁻⁷	8.8±1.5	6.8±2.0
3×10 ⁻⁷	23.5±2.6	13.9±2.3
10 ⁻⁶	46.4±5.3	36.5±4.3
3×10 ⁻⁶	64.3±5.7	52.4±5.6
10 ⁻⁵	86.2±4.6	72.8±6.5
3×10 ⁻⁵	94.5±3.6	91.3±4.5
10 ⁻⁴	100.0±0.0	100.0±0.0

10 ⁻⁷	8.8±1.5	6.8±2.0
3×10 ⁻⁷	23.5±2.6	13.9±2.3
10 ⁻⁶	46.4±5.3	36.5±4.3
3×10 ⁻⁶	64.3±5.7	52.4±5.6
10 ⁻⁵	86.2±4.6	72.8±6.5
3×10 ⁻⁵	94.5±3.6	91.3±4.5
10 ⁻⁴	100.0±0.0	100.0±0.0

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given.

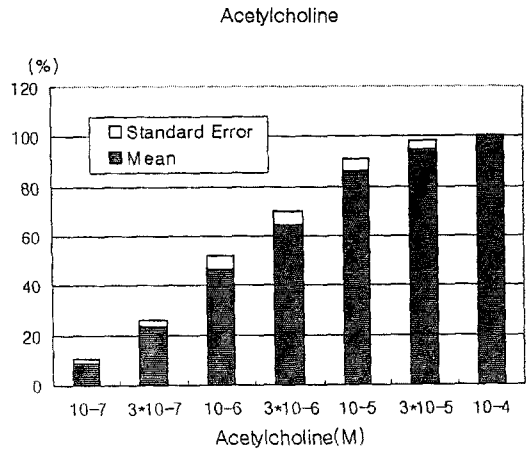


Fig.1. Dose response of acetylcholine in the isolated guinea pig tracheal smooth muscle. Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given.

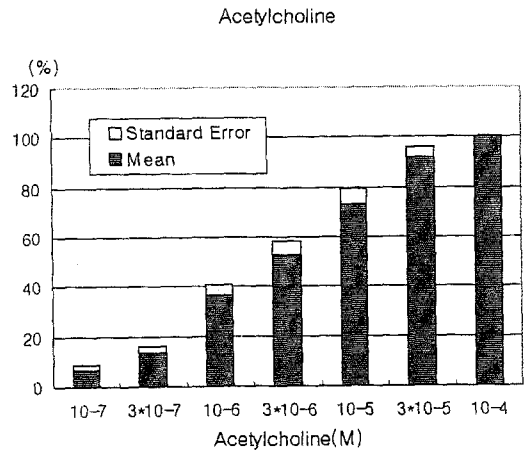


Fig.2. Dose response of acetylcholine in the rat tracheal smooth muscle. Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given.

2. Acetylcholine ED₅₀에 의한 氣管支收縮에 미치는 淸金湯의 效果

Guinea pig의 氣管支平滑筋에 acetylcholine ED₅₀을 投與하여 24.5±2.2mm의 收縮作用을 觀察할 수 있었다. Acetylcholine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100 μl/ml가 되게 投與한 結果 濃度의 增加에 따라 23.0±2.2, 21.6±2.0 및 12.4±1.2 mm로 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다. Rat의 氣管支平滑筋에 acetylcholine ED₅₀을 投與하여 22.5±2.3mm의 收縮作用을 觀察하였다. Acetylcholine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100 μl/ml가 되게 投與한 結果 濃度의 增加에 따라 22.1±2.2, 21.0±2.1 및 10.3±1.2 mm로 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다(Table II, Fig.3,4).

Table II. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated acetylcholine ED₅₀

Drug	Actual Cotraction(mm)	
	Guinea pig	Rat
ACH ED ₅₀	24.5±2.2	22.5±2.3
CGT 10μl/ml	23.0±2.2	22.1±2.2
30	21.6±2.0	21.0±2.1
100	12.4±1.2**	10.3±1.2**

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. CGT:Chunggeumtang. ACH:acetylcholine. *:Statistically significant compared with acetylcholine ED₅₀M group(**: p<0.01)

Acetylcholine

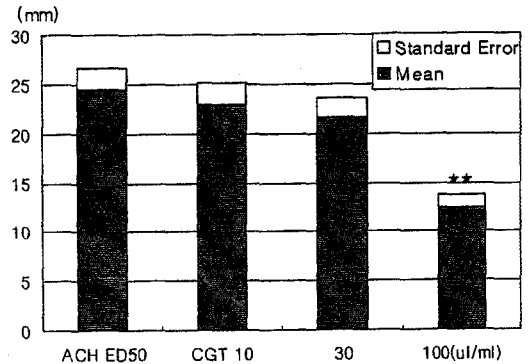


Fig.3. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated acetylcholine ED₅₀. ACH:Acetylcholine, CGT:Chunggeumtang.

* : Statistically significant compared with ACH ED₅₀ group(**:p<0.01)

Acetylcholine

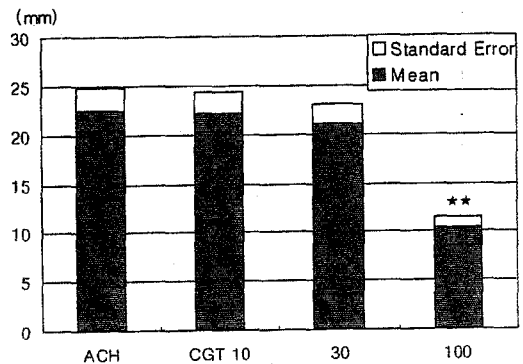


Fig.4. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated rat tracheal smooth muscle pretreated acetylcholine ED₅₀. ACH:Acetylcholine, CGT:Chunggeumtang.

* : Statistically significant compared with ACH ED₅₀ group(**:p<0.01)

3. 淸金湯 處理에 의한 acetylcholine의 氣管支 收縮效果

氣管支 平滑筋에 對해 淸金湯의 acetylcholine ED₅₀의 抑制作用이 acetylcholine 受用體와의 聯關性이 있는지를 알아보기 爲하여

淸金湯을 organ bath에서의 濃度가 $30\mu\text{l/ml}$ 가 되게 한 後 acetylcholine 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M을 處理하여 收縮作用을 觀察하였다. 그 結果 guinea pig에서 淸金湯 處理前 9.0 ± 0.8 , 48.5 ± 4.3 , 87.7 ± 4.8 , $100.0\pm 0.0\%$ 의 收縮에서 處理後 8.3 ± 0.8 , 56.3 ± 5.2 , 83.4 ± 4.7 , $98.4\pm 2.1\%$ 의 收縮을 觀察할 수 있었다. Rat에서는 淸金湯 處理前 7.0 ± 0.8 , 51.2 ± 4.5 , 75.6 ± 6.2 , $100.0\pm 0.0\%$ 의 收縮에서 處理後 5.8 ± 0.6 , 48.8 ± 4.5 , 72.5 ± 6.3 , $96.6\pm 1.5\%$ 의 收縮으로 有意한 變化는 觀察할 수 없었다(Table III, Fig. 5,6).

Table III. Effects of acetylcholine on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated Chunggeumtang extract $30\mu\text{l/ml}$

Drug	Guinea pig		Rat	
	Control	CGT $30\mu\text{l/ml}$	Control	CGT $30\mu\text{l/ml}$
ACH 10^{-7}	9.0 ± 0.8	8.3 ± 0.8	7.0 ± 0.8	5.8 ± 0.6
ACH 10^{-6}	48.5 ± 4.3	56.3 ± 5.2	51.2 ± 4.5	48.8 ± 4.5
ACH 10^{-5}	87.7 ± 4.8	83.4 ± 4.7	75.6 ± 6.2	72.5 ± 6.3
ACH 10^{-4}	100.0 ± 0.0	98.4 ± 2.1	100.0 ± 0.0	96.6 ± 1.5

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. CGT:Chunggeumtang, ACH:acetylcholine.

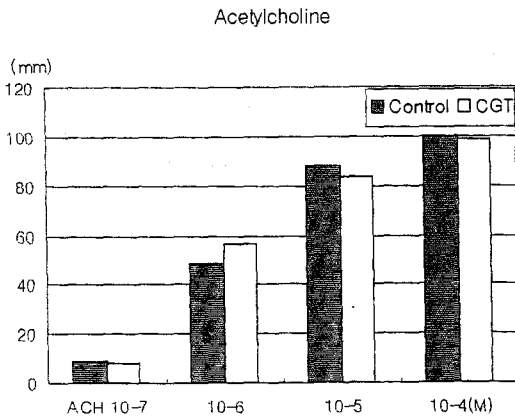


Fig. 5. Effects of acetylcholine on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated Chunggeumtang $30\mu\text{l/ml}$. ACH:Acetylcholine, CGT:Chunggeumtang.

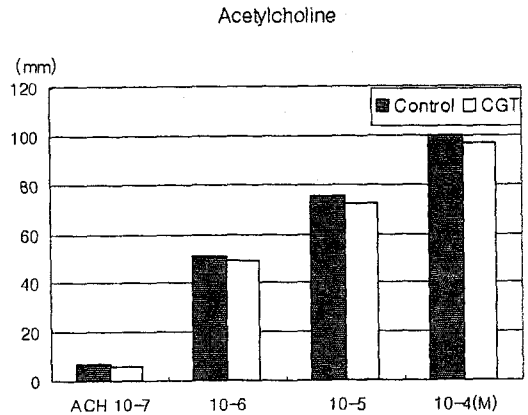


Fig. 6. Effects of acetylcholine on the contractile force of isolated rat tracheal smooth muscle pretreated Chunggeumtang $30\mu\text{l/ml}$. ACH:Acetylcholine, CGT: Chunggeumtang.

4. Propranolol 前處理에 依한 淸金湯의 氣管支 收縮效果

淸金湯의 acetylcholine 收縮力 抑制作用에 對한 機轉을 追究하고자, 먼저 β -adrenergic receptor blocking agent인 propranolol 10^{-7} M을 前處理하고, 淸金湯의 濃度가 organ bath 內에서 各各 10, 30, $100\mu\text{l/ml}$ 가 되게 投與하였다. 그 結果 guinea pig에서는 propranolol 處理前 24.0 ± 2.3 , 23.1 ± 2.3 , $11.8\pm 1.2\text{mm}$ 에서 propranolol 處理後 24.0 ± 2.3 , 23.2 ± 2.3 , $18.3\pm 1.6\text{mm}$ 로 淸金湯 $100\mu\text{l/ml}$ 에서 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었다. Rat에서는 propranolol 處理前 21.8 ± 2.2 , 21.5 ± 2.2 , $10.5\pm 1.0\text{mm}$ 에서 propranolol 處理後 21.8 ± 2.2 , 21.5 ± 2.2 , $16.8\pm 1.7\text{mm}$ 로 淸金湯 $100\mu\text{l/ml}$ 에서 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었다 (Table IV, Fig. 7,8).

Table IV. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated propranolol 10^{-7} M

Drug	Guinea pig		Rat	
	Control	Propranolol	Control	Propranolol
ACH ED ₅₀	24.2±2.3	24.2±2.3	22.0±2.2	22.0±2.2
CGT 10 μ l/ml	24.0±2.3	24.0±2.3	21.8±2.2	21.8±2.2
30	23.1±2.3	23.2±2.3	21.5±2.2	21.5±2.2
100	11.8±1.2	18.3±1.6*	10.5±1.0	16.8±1.7*

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. CGT:Chunggeumtang. ACH:acetylcholine. *:Statistically significant compared with propranolol 10^{-7} M group(*:p<0.05)

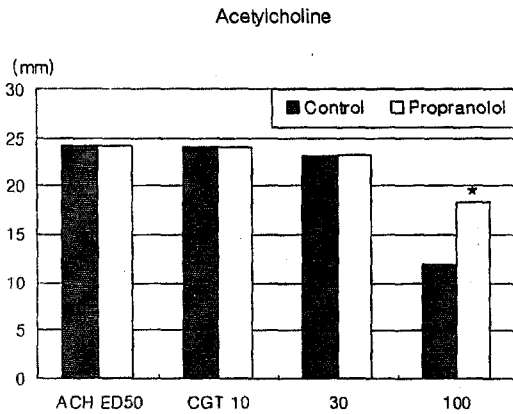


Fig. 7. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated propranolol 10^{-7} M. ACH:Acetylcholine, CGT:Chunggeumtang.

* : Statistically significant compared with ACH ED₅₀ group(*:p<0.05)

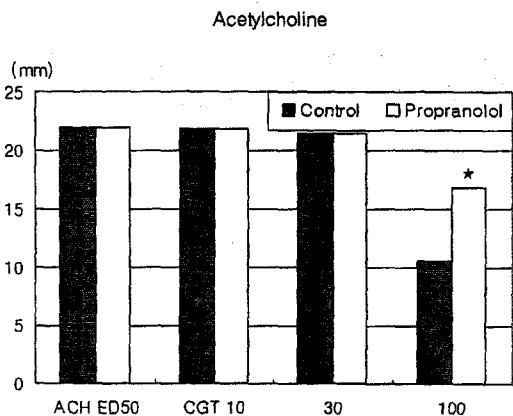


Fig. 8. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated rat tracheal smooth muscle pretreated propranolol 10^{-7} M. ACH:Acetylcholine, CGT:Chunggeumtang.

* : Statistically significant compared with ACH ED₅₀ group(*:p<0.05)

5. Indomethacin 前處理에 의한 淸金湯의 氣管支 收縮效果

淸金湯의 acetylcholine ED₅₀에 對한 收縮力 抑制作用의 機轉이 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin과의 聯關性을 追究하고자 indomethacin 10^{-7} M 을 前處理하였다. 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100 μ l/ml가 되게 投與하였다. 그 結果 guinea pig 에 있어서 22.8±2.2, 22.0±2.1, 10.2±1.0mm에 서 indomethacin 處理後 23.0±2.3, 22.5±2.1, 14.8±1.3mm로 indomethacin 處理로 淸金湯 100 μ l/ml에서 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었다. Rat에 있어서는 21.2±2.1, 20.8±2.1, 9.8±1.0mm에서 indomethacin 處理後 21.5±2.1, 21.3±2.1, 13.5±1.0mm로 indomethacin 處理로 淸金湯 100 μ l/ml에서 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었다(Table V. Fig. 9,10).

Table V. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated indomethacin 10^{-7} M

Drug	Guinea pig		Rat	
	Control	Indomethacin	Control	Indomethacin
ACH ED ₅₀	23.0±2.3	23.0±2.3	21.9±2.1	21.9±2.1
CGT 10 μ l/ml	22.8±2.2	23.0±2.3	21.2±2.1	21.5±2.1
30	22.0±2.1	22.5±2.1	20.8±2.1	21.3±2.1
100	10.2±1.0	14.8±1.3*	9.8±1.0	13.5±1.0*

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. CGT:Chunggeumtang. ACH:acetylcholine. *:Statistically significant compared with indomethacin 10^{-7} M group(*:p<0.05)

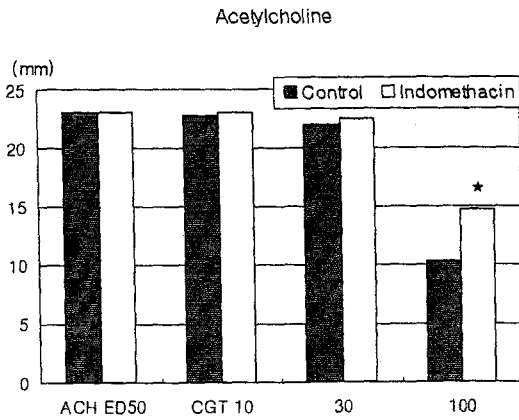


Fig. 9. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated indomethacin $10^{-7}M$. ACH:Acetylcholine, CGT:Chunggeumtang.

* : Statistically significant compared with ACH ED50 group(*:p<0.05)

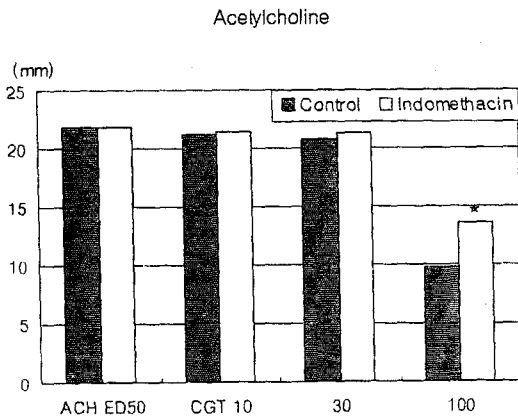


Fig.10. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated rat tracheal smooth muscle pretreated indomethacin $10^{-7}M$. ACH:Acetylcholine, CGT:Chunggeumtang.

* : Statistically significant compared with ACH ED50 group(*:p<0.05)

6. Methylene blue 前處理에 依한 淸金湯의 氣管支 收縮效果

氣管支平滑筋의 收縮作用이 cyclic AMP와 도 聯關이 있으므로, cyclic AMP inhibitor인

methylene blue를 前處理하고 淸金湯의 acetylcholine ED₅₀ 收縮力 抑制作用을 觀察하였다.

淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100 $\mu\text{l/ml}$ 가 되게 投與하여 觀察한 바, guinea pig에서는 22.4 \pm 2.2, 21.8 \pm 2.2, 9.4 \pm 0.9mm에서 methylene blue 處理後 22.5 \pm 2.2, 21.9 \pm 2.2, 9.6 \pm 1.0 mm로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다. Rat에 있어서도 21.3 \pm 2.0, 21.0 \pm 2.0, 9.7 \pm 0.9mm에서 methylene blue 處理後 21.5 \pm 2.1, 21.4 \pm 2.1, 9.3 \pm 1.0 mm로 淸金湯의 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다(Table VI, Fig.11,12).

Table VI. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig and tracheal smooth muscle pretreated methylene blue $10^{-7} M$

Drug	Guinea pig		Rat	
	Control	Methylene Blue	Control	Methylene Blue
ACH ED ₅₀	22.6 \pm 2.2	22.6 \pm 2.2	21.6 \pm 2.0	21.6 \pm 2.0
CGT 10 $\mu\text{l/ml}$	22.4 \pm 2.2	22.5 \pm 2.2	21.3 \pm 2.0	21.5 \pm 2.1
30	21.8 \pm 2.2	21.9 \pm 2.2	21.0 \pm 2.0	21.4 \pm 2.1
100	9.4 \pm 0.9	9.6 \pm 1.0	9.7 \pm 0.9	9.3 \pm 1.0

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. CGT:Chunggeumtang. ACH:acetylcholine.

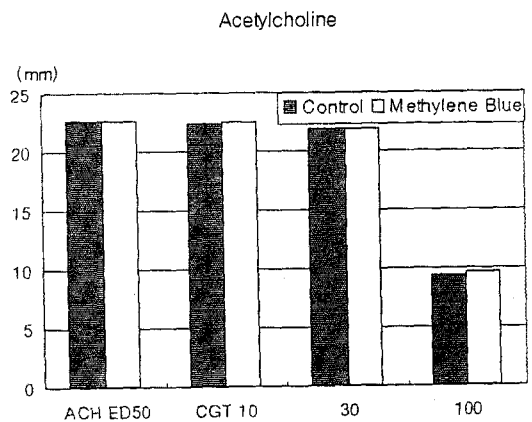


Fig.11. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated methylene blue $10^{-7}M$. ACH:Acetylcholine, CGT:Chunggeumtang.

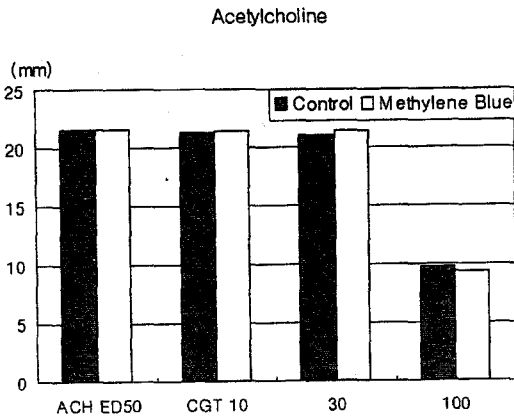


Fig.12. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated rat tracheal smooth muscle pretreated methylene blue $10^{-7}M$. ACH: Acetylcholine, CGT:Chunggeumtang.

(II) Histamine으로 收縮한 氣管支 平滑筋에 對한 淸金湯의 效果

1. Histamine의 中間 有效量

Guinea pig 및 rat의 氣管支平滑筋에 對한 淸金湯의 效果를 살펴보고자 histamine의 中間 效果量(ED_{50})을 求하기 爲하여 histamine의 濃度가 organ bath內에서 10^{-7} 에서 10^{-4} M을 各 處理한 結果, guinea pig에서는 10^{-6} M에서, rat에서는 3×10^{-6} M 濃度에서 約 50%의 收縮力을 보여 histamine의 ED_{50} 으로 上記의 濃度를 氣管支平滑筋을 收縮한 後 實驗에 臨하였다(Table VII, Fig.13,14).

Table VII. Dose-response of histamine on the tracheal smooth muscle in guinea pigs and rats

Histamine	% Contraction	
	Guinea pig	Rat
10^{-7}	13.5 ± 1.2	6.6 ± 0.7
3×10^{-7}	38.6 ± 3.3	13.4 ± 1.4
10^{-6}	53.6 ± 5.0	33.7 ± 3.4
3×10^{-6}	72.4 ± 6.2	54.6 ± 5.5
10^{-5}	93.7 ± 2.5	72.8 ± 6.6
3×10^{-5}	98.8 ± 1.2	89.8 ± 3.4
10^{-4}	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given.

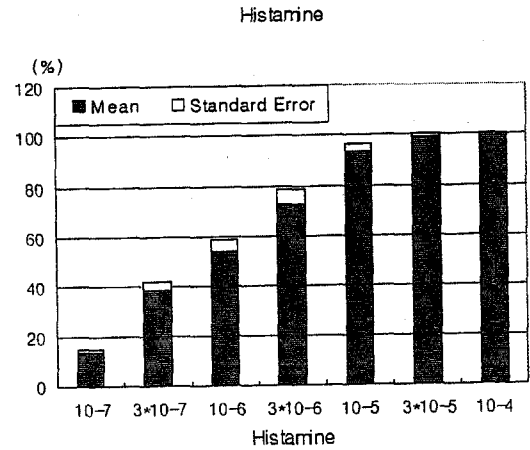


Fig.13. Dose response of histamine in the isolated guinea pig tracheal smooth muscle. Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given.

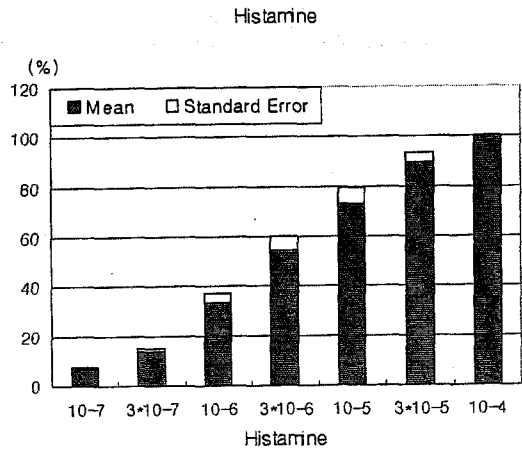


Fig.14. Dose response of histamine in the isolated rat tracheal smooth muscle. Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given.

2. Histamine ED_{50} 에 依한 氣管支收縮에 미치는 淸金湯의 效果

Guinea pig의 氣管支平滑筋에 histamine ED_{50} 을 投與하여 $26.8 \pm 2.5mm$ 의 收縮作用을

觀察할 수 있었다. Histamine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100 $\mu\text{l/ml}$ 가 되게 投與한 結果 濃度의 增加에 따라 25.4 \pm 2.4, 18.6 \pm 1.8 및 12.6 \pm 1.3mm로 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다. Rat에 있어서도 氣管支平滑筋에 histamine ED₅₀을 投與하여 22.8 \pm 2.3mm의 收縮作用을 觀察할 수 있었다. Histamine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100 $\mu\text{l/ml}$ 가 되게 投與한 結果 濃度의 增加에 따라 20.0 \pm 2.1, 17.3 \pm 1.7 및 10.2 \pm 1.0mm로 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다 (Table VIII, Fig.15,16).

Table VIII. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated histamine ED₅₀

Drug	Actual Contraction(mm)	
	Guinea pig	Rat
HIS ED ₅₀	26.8 \pm 2.5	22.8 \pm 2.3
CGT 10 $\mu\text{l/ml}$	25.4 \pm 2.4	20.0 \pm 2.1
30	18.6 \pm 1.8*	17.3 \pm 1.7*
100	12.6 \pm 1.3**	10.2 \pm 1.0**

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. CGT:Chunggeumtang. HIS:histamine. *:Statistically significant compared with histamine ED₅₀M group(*:p<0.05, **: p<0.01)

Fig.15. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated histamine ED₅₀. HIS:Histamine, CGT: Chunggeumtang.

* : Statistically significant compared with HIS ED₅₀ group(**:p<0.01)

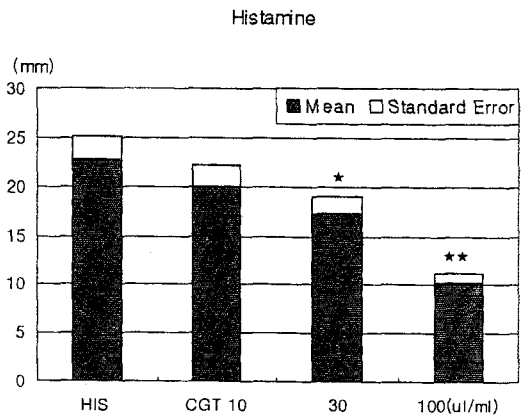


Fig.16. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated rat tracheal smooth muscle pretreated histamine ED₅₀. HIS:Histamine, CGT: Chunggeumtang.

* : Statistically significant compared with HIS ED₅₀ group(**:p<0.01)

3. 淸金湯 處理에 依한 histamine의 氣管支 收縮效果

淸金湯의 histamine ED₅₀에 對한 抑制作用이 histamine 受用體와의 聯關性이 있는지를 알아보기 爲하여 淸金湯을 organ bath에서의 濃度가 30 $\mu\text{l/ml}$ 가 되게 한 後 histamine 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ M을 處理하여 收縮作用을 觀察하였다. 그 結果 guinea pig에서 淸金湯 處理前 13.7 \pm 1.3, 53.0 \pm 4.8, 92.7 \pm 2.0, 100.0 \pm 0.0%의 收縮에서 處理後 12.5 \pm 1.3, 51.2 \pm 5.0, 89.3 \pm 3.3, 97.6 \pm 2.0%의 收縮으로 有意한 變化는 觀察할 수 없었다. Rat에 있어서도 淸金湯 處理前 6.0 \pm 0.6, 34.5 \pm 3.5, 73.4 \pm 5.8, 100.0 \pm 0.0%의 收縮에서 處理後 5.5 \pm 0.6, 31.6 \pm 3.8, 70.8 \pm 7.0, 98.2 \pm 1.5%의 收縮으로 有意한 變化는 觀察할 수 없었다(Table IX, Fig.17,18)

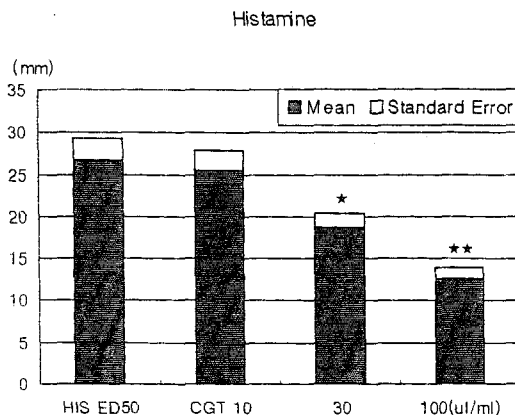


Table IX. Effects of histamine on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated Chunggeumtang extract 30 μ l/ml

Drug	Guinea pig		Rat	
	Control	CGT 30 μ l/ml	Control	CGT 30 μ l/ml
HIS 10 ⁻⁷	13.7 \pm 1.3	12.5 \pm 1.3	6.0 \pm 0.6	5.5 \pm 0.6
HIS 10 ⁻⁶	53.0 \pm 4.8	51.2 \pm 5.0	34.5 \pm 3.5	31.6 \pm 3.8
HIS 10 ⁻⁵	92.7 \pm 2.0	89.3 \pm 3.3	73.4 \pm 5.8	70.8 \pm 7.0
HIS 10 ⁻⁴	100.0 \pm 0.0	97.6 \pm 2.0	100.0 \pm 0.0	98.2 \pm 1.5

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. CGT:Chunggeumtang, HIS:histamine.

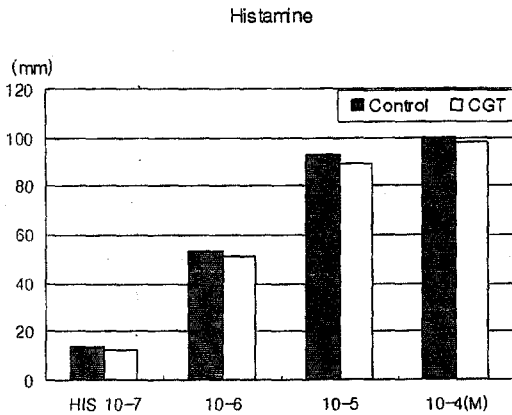


Fig.17. Effects of histamine on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated Chunggeumtang 30 μ l/ml. HIS: Histamine, CGT:Chunggeumtang.

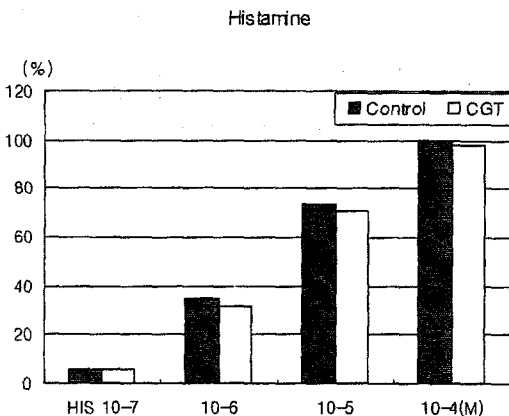


Fig.18. Effects of histamine on the contractile force of isolated rat tracheal smooth muscle pretreated Chunggeumtang 30 μ l/ml. HIS:Histamine, CGT: Chunggeumtang.

4. Propranolol 前處理에 의한 淸金湯의 氣管支 收縮效果

淸金湯의 histamine 收縮力 抑制作用에 對한 機轉을 追究하고자 propranolol 10⁻⁷ M 을 前處理하고, 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100 μ l/ml가 되게 投與하였다. 그 結果 guinea pig에서 propranolol 處理前 25.8 \pm 2.6, 19.2 \pm 2.0, 13.0 \pm 1.2 mm에서 propranolol 處理後 25.8 \pm 2.6, 21.3 \pm 2.1, 17.2 \pm 1.6 mm 로 淸金湯 100 μ l/ml에서 有意한 收縮力의 抑制을 觀察할 수 있었다. Rat에 있어서도 propranolol 處理前 21.6 \pm 2.1, 19.7 \pm 2.0, 9.6 \pm 1.1mm에서 propranolol 處理後 22.0 \pm 2.2, 21.1 \pm 2.0, 15.5 \pm 1.5 mm로 淸金湯 100 μ l/ml에서 有意한 收縮力의 抑制을 觀察할 수 있었다 (Table X, Fig.19, 20).

Table X. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated propranolol 10⁻⁷ M

Drug	Guinea pig		Rat	
	Control	Propranolol	Control	Propranolol
HIS ED ₅₀	26.0 \pm 2.6	26.0 \pm 2.6	22.0 \pm 2.0	22.0 \pm 2.0
CGT 10 μ l/ml	25.8 \pm 2.6	25.8 \pm 2.6	21.6 \pm 2.1	22.0 \pm 2.2
30	19.2 \pm 2.0	21.3 \pm 2.1	19.7 \pm 2.0	21.1 \pm 2.0
100	13.0 \pm 1.2	17.2 \pm 1.6*	9.6 \pm 1.1	15.5 \pm 1.5*

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. CGT:Chunggeumtang. HIS:histamine.

:Statistically significant compared with propranolol 10⁻⁷ M group(:p<0.05)

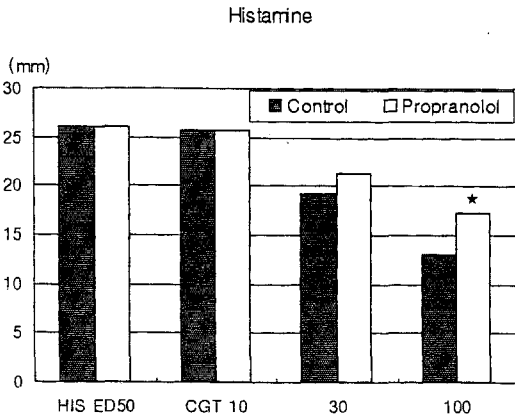


Fig.19. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated propranolol 10⁻⁷M. HIS: Histamine, CGT:Chunggeumtang.

* : Statistically significant compared with HIS ED50 group(*:p<0.05)

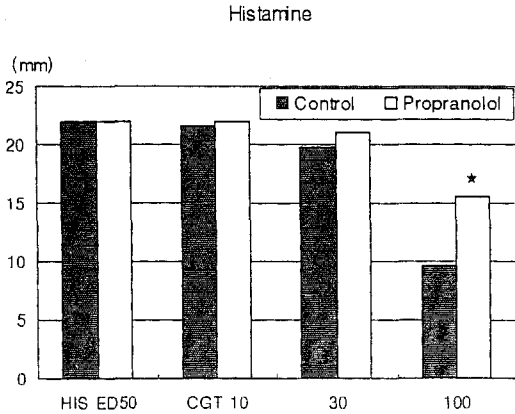


Fig.20. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle pretreated propranolol 10⁻⁷M. HIS: Histamine, CGT:Chunggeumtang.

* : Statistically significant compared with HIS ED50 group(*:p<0.05)

5. Indomethacin 前處理에 依한 淸金湯의 氣管支 收縮效果

淸金湯의 機轉이 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin과의 聯關性을 追究하고자 indomethacin 10⁻⁷M 을 前處理하였다. 淸金湯

의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100 μl/ml가 되게 投與한 結果는 guinea pig에서 25.2±2.4, 20.0±2.1, 16.2±1.7mm에서 indomethacin 處理後 25.3±2.4, 21.8±2.2, 20.3±2.0 mm로 indomethacin 處理로 淸金湯 100μl/ml에서 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었다. Rat에 있어서도 20.4±1.9, 18.0±1.8, 11.3±1.2mm에서 indomethacin 處理後 21.5±2.0, 20.1±2.0, 16.4±1.5 mm로 indomethacin 處理로 淸金湯 100μl/ml에서 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었다(Table XI. Fig. 21,22).

Table XI. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated indomethacin 10⁻⁷ M

Drug	Guinea pig		Rat	
	Control	Indomethacin	Control	Indomethacin
HIS ED ₅₀	25.5±2.4	25.4±2.4	22.0±1.9	22.0±1.9
CGT 10μl/ml	25.2±2.4	25.3±2.4	20.4±1.9	21.5±2.0
30	20.0±2.1	21.8±2.2	18.0±1.8	20.1±2.0
100	16.2±1.7	20.3±2.0*	11.3±1.2	16.4±1.5*

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. CGT:Chunggeumtang. HIS:histamine. *:Statistically significant compared with indomethacin 10⁻⁷ M group(*:p<0.05)

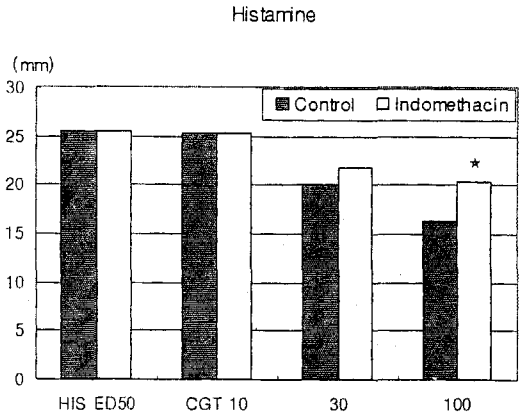


Fig.21. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated indomethacin 10⁻⁷M. HIS: Histamine, CGT:Chunggeumtang.

* : Statistically significant compared with HIS ED50 group(*:p<0.05)

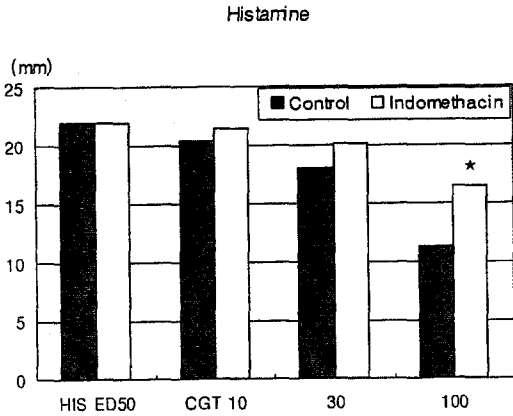


Fig.22. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated rat tracheal smooth muscle pretreated indomethacin 10^{-7} M. HIS: Histamine, CGT:Chunggeumtang.
* : Statistically significant compared with HIS ED50 group(*:p<0.05)

6. Methylene blue 前處理에 의한 淸金湯의 氣管支 收縮效果

淸金湯의 histamine ED_{50} 收縮力 抑制作用의 機轉을 追究하고자 cyclic AMP inhibitor 인 methylene blue를 前處理하고 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, $100\mu\text{l/ml}$ 가 되게 投與하여 觀察한 바, guinea pig에서 24.5 ± 2.5 , 19.1 ± 1.9 , 17.3 ± 1.8 mm에서 methylene blue 處理後 24.6 ± 2.5 , 19.8 ± 2.0 , 18.2 ± 1.8 mm로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다. Rat에서도 20.2 ± 1.9 , 18.5 ± 1.9 , 13.7 ± 1.2 mm에서 methylene blue 處理後 20.5 ± 2.1 , 19.2 ± 2.0 , 15.2 ± 1.4 mm로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다(Table XII, Fig.23, 24).

Table XII. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig and rat tracheal smooth muscle pretreated methylene blue 10^{-7} M

Drug	Guinea pig		Rat	
	Control	Methylene Blue	Control	Methylene Blue
HIS ED_{50}	25.0 ± 2.5	25.0 ± 2.5	21.3 ± 2.1	21.3 ± 2.1
CGT $10\mu\text{l/ml}$	24.5 ± 2.5	24.6 ± 2.5	20.2 ± 1.9	20.5 ± 2.1
30	19.1 ± 1.9	19.8 ± 2.0	18.5 ± 1.9	19.2 ± 2.0
100	17.3 ± 1.8	18.2 ± 1.8	13.7 ± 1.2	15.2 ± 1.4

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. CGT:Chunggeumtang. HIS:histamine.

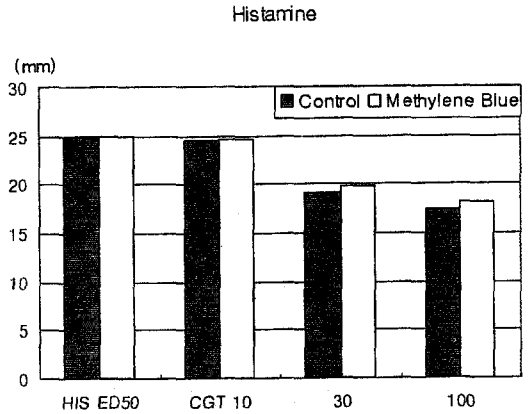


Fig.23. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated methylene blue 10^{-7} M. HIS: Histamine, CGT:Chunggeumtang.

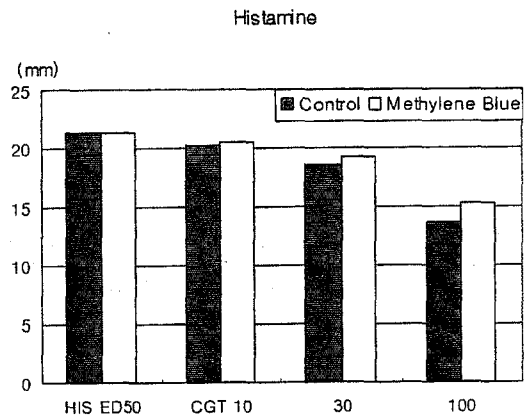


Fig.23. Effects of Chunggeumtang extract on the contractile force of isolated rat tracheal smooth muscle pretreated methylene blue 10^{-7} M. HIS: Histamine, CGT:Chunggeumtang.

7. Guinea pig의 氣管支 收縮에 미치는 淸金湯 및 淸金湯加morphine의 效果

Guinea pig의 氣管支 平滑筋의 histamine ED₅₀에서의 收縮力이 24.6±2.3mm의 收縮力을 보였으며 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100μl/ml가 되게 投與하여 觀察한 바, 22.4±2.2, 20.3±1.8, 12.8±1.4 mm였으며, 淸金湯加morphine의 收縮力은 21.8±2.2, 18.9±1.8, 11.4±1.0 mm로 두 處方의 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다.

Acetylcholine ED₅₀에서도 23.5±2.3mm의 收縮力에서 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100μl/ml가 되게 投與하여 觀察한 바, 22.7±2.3, 20.8±1.9, 11.6±1.2 mm에서 淸金湯加morphine의 收縮力은 21.1±2.2, 20.0±2.0, 10.5±1.0 mm로 두 處方의 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다(Table XIII, Fig.25).

Table XIII. Effects of Chunggeumtang and Chunggeumtanggamorphine extract on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated histamine and acetylcholine ED₅₀.

Drug	CGT	CGTM
HIS ED ₅₀	24.6 ± 2.3	24.6 ± 2.3
CGT 10μl/ml	22.4 ± 2.2	21.8 ± 2.2
30	20.3 ± 1.8	18.9 ± 1.8
100	12.8 ± 1.4	11.4 ± 1.0
ACH ED ₅₀	23.5 ± 2.3	23.5 ± 2.3
CGT 10μl/ml	22.7 ± 2.3	21.1 ± 2.2
30	20.8 ± 1.9	20.0 ± 2.0
100	11.6 ± 1.2	10.5 ± 1.0

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. CGT:Chunggeumtang, CGTM:Chunggeumtanggamorphine HIS:histamine, ACH:Acetylcholine.

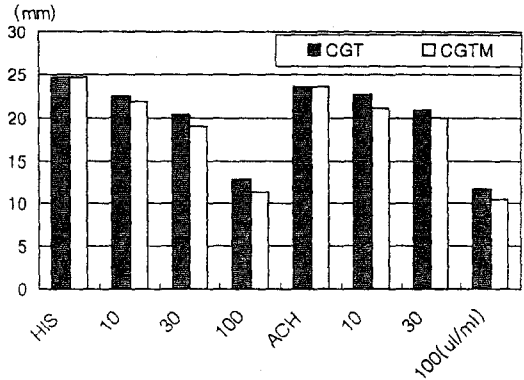


Fig.25. Effects of Chunggeumtang on Chunggeumtanggamorphine on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated histamine and acetylcholine ED₅₀. CGT: Chunggeumtang, CGTM:Chunggeumtanggamorphine.

8. Rat의 氣管支 收縮에 미치는 淸金湯 및 淸金湯加morphine의 效果

Rat의 氣管支 平滑筋의 histamine ED₅₀에서의 收縮力이 18.8±1.9mm의 收縮力을 보였으며 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100μl/ml가 되게 投與하여 觀察한 바, 18.0±1.8, 16.6±1.7, 10.5±1.1 mm였으며, 淸金湯加morphine의 收縮力은 18.0±1.8, 16.0±1.6, 9.8±1.0 mm로 두 處方의 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다.

Acetylcholine ED₅₀에서도 20.3±2.0mm의 收縮力에서 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100μl/ml가 되게 投與하여 觀察한 바, 19.5±2.0, 18.8±1.9, 10.4±1.0 mm에서 淸金湯加morphine의 收縮力은 20.0±2.0, 18.5±1.9, 9.8±1.0 mm로 두 處方의 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다(Table XIV, Fig.26).

Table XV. Effects of Chunggeumtang and Chunggeumtanggamorphine extract on the contractile force of isolated rat tracheal smooth muscle pretreated histamine and acetylcholine ED₅₀

Drug	CGT	CGTM
HIS ED ₅₀	18.8 ± 1.9	18.8 ± 1.9
CGT 10 μl/ml	18.0 ± 1.8	18.0 ± 1.8
30	16.6 ± 1.7	16.0 ± 1.6
100	10.5 ± 1.1	9.8 ± 1.0
ACH ED ₅₀	20.3 ± 2.0	20.3 ± 2.0
CGT 10 μl/ml	19.5 ± 2.0	20.0 ± 2.0
30	18.8 ± 1.9	18.5 ± 1.9
100	10.4 ± 1.0	9.8 ± 1.0

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. CGT:Chunggeumtang, CGTM:Chunggeumtanggamorphine HIS:Histamine, ACH:Acetylcholine.

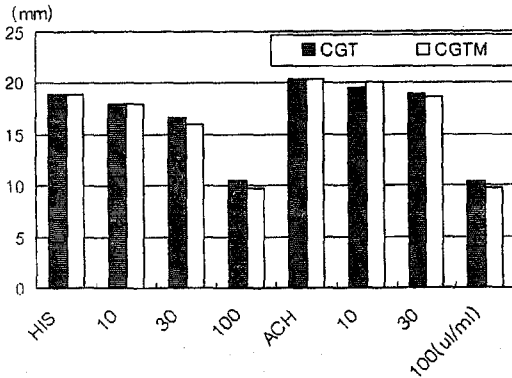


Fig.26. Effects of Chunggeumtang and Chunggeumtanggamorphine on the contractile force of isolated rat tracheal smooth muscle pretreated histamine and acetylcholine ED₅₀. CGT: Chunggeumtang, CGTM:Chunggeumtanggamorphine.

IV. 考 察

清金湯은 元代 朱의 《丹溪心法》¹⁾에 처음 收錄되어 그 構成藥物은 罌粟殼, 甘草炙, 陳皮, 茯苓, 杏仁, 阿膠, 五味子, 桑白皮, 薏苡仁, 紫蘇, 貝母, 半夏麴, 百合, 款冬花, 人蔘, 生薑, 烏梅로 이루어져 있고, 《醫學綱目》²⁾을 비롯한 各 醫書⁴⁻¹⁰⁾에는 本方に 大棗가 追加되었고, 《醫方類聚》³⁾에는 本方に 紫蘇葉을 蘇子로 代실했다. 清金湯은 主로 咳嗽와 喘證에 應用되어 왔는데, 朝鮮 許浚의 《東醫寶鑑》⁵⁾에 適應症으로 “咳嗽喘急 胸滿氣逆 坐臥不安” 이라 하여 主로 咳嗽와 喘證에 應用하였다.

咳嗽는 肺系疾患의 主要證候로써 일찌기 《素問·陰陽應象大論》⁴³⁾에 “秋傷於濕 冬生咳嗽”, 《素問·宣明五氣論》⁴³⁾에 “五氣所病…肺爲咳”, 《素問·欬論》⁴³⁾에 “五臟六腑皆令人咳 非獨肺也” 라하여 發病에 對해 論하였고, 劉¹²⁾와 朱¹¹⁾는 “咳는 痰이 없고 소리만 있으며 嗽는 痰만 있고 소리는 없다” 라고 定義하였으나, 張⁴⁴⁾은 “咳와 嗽는 같은證이니 咳가 바로 嗽이고, 嗽가 바로 咳이다.” 라고 하였다. 咳嗽의 種類는 《素問·欬論》⁴³⁾에서 五臟六腑의 名稱을 따라 命名하였는데 “肺咳” “心咳” “肝咳” “脾咳” “腎咳” …等 十一種으로 各 咳嗽의 臨床的 特徵을 말한 以來 朝鮮의 許⁵⁾에 이르러 16種 咳嗽로 區分하였으며, 그 後 여러 醫書^{10,13)}에서도 그 分類를 따랐다. 咳嗽의 原因은 醫書^{17,45-50)}에서 살펴보면 風寒, 暑濕燥熱(火)의 六氣로 인한 外因과 臟腑機能의 失調로 인한 內因으로 나누고 있는 것을 볼 수가 있고, 近代에 이르러서도 이를 따르고 있다. 西洋醫學에서 咳嗽는 짧은 吸氣로 계속되어 聲門閉塞이 일어나며 胸腔內壓이 上升되고 잇따라서 聲門이 열려 강한 空氣 흐름과 함께 氣道內容이 밀려나오는 現狀이며, 원래 氣管支의 纖毛運動으로 除去되지 않은 氣管支內의 異物除去를 目的으로 한 反射運動이다.¹⁴⁻

17). 原因에 있어서는 喉頭와 氣管支 사이의 어느 한 면에서 氣管支 粘液의 刺戟을 받아 反應하는 데 그 刺戟들은 吸入된 特別한 異物質, 氣管支 細胞內部에 依한 粘液, 肺實質 或은 氣道の 炎症性 滲出物, 氣管內의 惡性·良性腫瘍에 依한 것, 氣管外壁의 壓力 等이며 경우에 따라 胸廓 表面 或은 外耳道の 刺戟에 의해 發生하기도 한다⁵¹⁾. 咳嗽는 急慢性氣管支炎, 氣管支擴張症, 肺氣腫, 肺癌, 肺結核 等の 肺·氣管支 疾患과 副鼻洞炎 等の 疾患에서 나타난다^{16~17,48,52~53)}.

喘證에 대해 《說文》에서는 “喘, 疾息也”라 하였는데, 疾息이란 呼吸數가 正常人에 비해 急速한 것이므로 喘證은 呼吸困難 短促急迫하고 甚하면 鼻翼煽動 혹은 張口擡肩 不能平臥하는 症狀을 말한다⁴⁹⁾. 《靈樞·五閱五使篇》⁵⁴⁾에 “故肺病者 喘息鼻張”, 《靈樞·本臟篇》⁵⁴⁾에 “肺高則上氣 肩息咳”이라 하여 喘證을 肺疾患으로 認識하였으며, 《靈樞·五邪篇》⁵⁴⁾에 “邪在肺則病皮膚痛 寒熱 上氣喘 汗出 欬動 肩背”, 《素問·舉痛論》⁴³⁾에 “勞則喘息汗出”, 朱는 《丹溪心法》^{50,52)}에 “六淫七情之所感傷 飽食動作 臟氣不和 呼吸之息 不得宣暢而爲喘急”이라하여 喘證의 原因을 外邪侵襲, 飲食不節, 情志不調, 勞欲久病으로 보았고, 《景岳全書》⁴⁵⁾에 “實喘者有邪 邪氣實也 虛喘者無邪 元氣虛也”하여 喘證을 虛實로 分類하였으며, 林은 《類證治裁》^{50,52)}에 “喘由外感者治肺 由內傷者治腎”,라하여 治法을 論하였다. 卽, 肺는 司呼吸하기 때문에 氣의 主가 되고, 腎은 主納氣하므로 氣의 根이 된다. 그러므로 外邪가 侵襲하여 肺에 壅阻되면 肺의 宣發肅降作用이 失調되거나, 혹은 內傷虛損으로 肺腎兩虧하여 氣失所主하면 모두 氣促을 形成한다. 喘證에는 虛實의 區分이 있다. 實者는 外邪 痰濁等으로 因하여 肺氣가 壅阻되어 發生하고, 虛者는 肺腎兩臟이 虛損하여 發生한다⁴⁹⁾. 西洋醫學에서 喘證은 여러 가지 刺戟에 對한 氣道の 過敏性을 特徵으

로하는 疾患이며, 氣道の 廣範圍한 狹窄에 依한 臨床症狀이 自然히 或은 治療에 依해 可逆的으로 好轉되는 疾患으로 보고있는데¹⁹⁾, 喘證의 特徵으로는 喘鳴, 肺의 過吸氣, 咳嗽, 水泡音 等이며, 氣管支平滑筋의 攣縮, 氣管支壁의 肥厚, 氣管支粘膜의 浮腫, 氣管支內腔內 分泌物의 貯溜 등에 의하여 廣範圍한 氣管支內 氣道閉塞을 일으켜 發生한다²⁰⁾. 喘證의 機轉은 結局 氣管支平滑筋의 收縮에 依하여 發生되며, 이 收縮은 免疫學的으로 allergen의 吸入이나 攝取, 非免疫學的으로는 氣道感染(virus, 細菌), 刺戟, gas吸入, 氣象變化, 心理的 刺戟, 運動 및 aspirin 等の 非steroid系 亢炎症劑 服用等이 主要原因이 된다²¹⁾.

呼吸은 空氣의 通路가 되는 氣管支의 障礙 뿐만 아니라 다른 여러 가지 要因에 따라 正常 與否가 決定되나, 結局 空氣는 氣管支를 通해 出入하게 되므로 氣管支의 收縮과 弛緩이 呼吸에 重大한 影響을 미치게 된다. 따라서 氣管支 平滑筋의 弛緩은 咳嗽와 喘證을 治療하는데 重要的 關鍵이 된다.

淸金湯 構成藥物의 性味, 歸經, 效能을 살펴 보면 陳皮의 性味는 辛, 苦, 溫하고 歸經은 脾, 肺이며 效能은 理氣健脾, 燥濕化痰으로 脾胃의 氣滯病證과 痰濕壅滯, 胸膈滿悶, 氣逆喘咳, 消化不良 等の 證에 使用하고, 赤茯苓의 性味는 甘, 淡, 平하고 歸經은 心, 脾, 肺이며 效能은 利水滲濕, 健脾補中, 寧心安神으로 水腫이나 脾虛濕困, 水飲不化로 因한 食少脘痞 혹은 痰飲停滯의 證과 精神不安에 使用하고, 杏仁의 性味는 甘, 苦, 溫, 小有毒하고 歸經은 肺, 大腸이며 效能은 祛痰止咳, 定喘, 潤腸通便하여 咳嗽氣喘, 腸燥便秘에 使用하고, 阿膠珠의 性味는 甘, 平하고 歸經은 肺, 肝, 腎이며 效能은 滋陰補血, 止血, 潤肺하여 血虛와 虛勞 咳嗽, 咯血, 便血에 使用하고, 五味子의 性味는 酸, 溫하고 歸經은 肺, 腎이며 效能은 斂肺滋腎, 生津斂汗, 澀精止瀉하여 肺腎兩虧로 因한

久咳虛喘의 證과 津少口渴, 陰虛自汗·陰虛盜汗證에 使用하고, 桑白皮의 性味는 甘, 寒하고 歸經은 肺, 脾이며 效能은 瀉肺平喘, 行水消腫, 止嗽消痰하여 肺熱로 因한 喘咳와 水腫 等に 使用하고, 薏苡仁의 性味는 甘, 淡, 微寒하고 歸經은 脾, 肺, 腎이며 效能은 利水滲濕, 除濕痺, 清肺排膿, 健脾止瀉하여 濕熱의 內蘊으로 因한 小便短赤이나 水腫脚氣證과 風濕痺痛, 筋脉拘攣證, 肺癰, 肺痿, 腸癰證 및 脾虛濕滯로 因한 泄瀉證에 使用하고, 紫蘇葉의 性味는 辛, 溫하고 歸經은 肺, 脾이며 效能은 發汗解表, 行氣寬中, 解魚蟹毒하여 感冒風寒의 表證과 脾胃의 氣滯로 因한 胸悶 嘔吐證에 使用하고, 百合의 性味는 甘, 微苦, 平하며 歸經은 心, 肺이며 效能은 潤肺止咳, 清心安神하여 肺燥, 肺熱 咳嗽證에 使用하고, 貝母의 性味는 甘, 苦, 涼하고 歸經은 肺, 心이며 效能은 清熱散結, 止咳化痰하여 痰熱咳嗽證과 癰癤, 肺癰, 乳癰證에 使用하고, 半夏의 性味는 辛, 溫, 有毒하고 歸經은 脾, 胃이며 效能은 化胃止嘔, 燥濕祛痰, 消痞散結하여 寒症嘔吐, 妊娠嘔吐證과 咳嗽氣逆, 痰涎壅滯證에 使用하고, 款冬花의 性味는 辛, 溫하고 歸經은 肺이며 效能은 潤肺降氣, 化痰止咳, 除煩定喘하여 咳嗽氣喘, 肺虛久嗽證에 使用하고, 罌粟殼의 性味는 酸, 澁, 平하고 歸經은 肺, 大腸, 腎이며 效能은 斂肺止咳, 澁腸止痛, 固腎하여 久咳, 久瀉, 滑精에 使用하고, 人蔘의 性味는 甘, 微苦, 微溫, 微寒하고 歸經은 脾, 肺이며 效能은 大補元氣, 補肺, 補脾益氣, 生津, 安神하여 氣脫危證과 脾胃衰弱, 神志不安의 證에 使用하고, 甘草의 性味는 甘, 平하고 歸經은 脾, 胃와 十二經이며 效能은 補脾益氣, 清熱解毒, 潤肺止咳, 調和諸藥하여 脾胃虛弱, 瘡瘍腫毒, 咳嗽氣喘에 使用하고, 生薑의 性味는 辛, 溫하고 效能은 發汗解表, 溫中止嘔, 溫肺止咳하여 胃寒嘔吐證과 咳嗽證에 使用하고, 大棗의 性味는 甘, 平, 溫하고 歸經은 脾, 胃이며 效能은 補脾和胃, 益氣生津, 藥性緩

和하여 脾胃虛弱에 使用하고, 烏梅의 性味는 酸, 澁, 溫하고 歸經은 肺, 脾, 肝, 大腸이며 效能은 斂肺澁腸, 生津安蛔하여 久咳不止, 久瀉, 久痢에 使用한다⁵⁵⁻⁵⁹⁾

위의 構成藥物中 罌粟殼의 藥理作用은 中樞의 興奮性을 低下시키고 咳嗽反射를 抑制한다⁵⁹⁾고 하는데 罌粟殼의 主成分은 morphine 0.13~0.36%, narcotine 0.004%, codeine 0.002% 등으로 morphine 成分이 가장 많다. morphine 은 흔히 麻藥性 鎮痛劑로 分類되고 大腦皮質의 疼痛 中樞에 作用하며 呼吸器系에 對한 影響으로는 기침 中樞를 抑制하여 呼吸鎮靜, 鎮咳作用을 하며 또한 強力한 呼吸中樞의 抑制로 呼吸率을 低下시키고 氣管支 平滑筋을 收縮시켜 喘息患者에게 morphine을 投與하면 死亡하는 例가 많다. 多量의 morphine이 呼吸率을 減少시키고 이산화탄소의 甚한 貯留를 일으키므로 喘息患者의 morphine 投與時 死亡은 이산화탄소의 呼吸中樞에 對한 morphine의 抑制作用일 可能性이 크나 아직 確實히 밝혀진 바는 없다. 따라서 呼吸中樞衰弱 患者, 肺水腫, 氣管支 分泌物의 排出을 要하는 患者, 慢性 肺性心이 있는 患者 等에서는 使用을 禁하고 있다⁶⁰⁻⁶⁵⁾

淸金湯의 構成藥物의 用量 差異를 살펴 보면 《丹溪心法》¹⁾, 《醫方類聚》³⁾에서는 陳皮, 赤茯苓, 杏仁, 阿膠珠, 五味子, 桑白皮, 薏苡仁, 紫蘇葉(蘇子), 百合, 貝母, 半夏麴, 款冬花는 各 1兩, 罌粟殼, 人蔘, 甘草는 各 5錢, 生薑 3片, 烏梅 1箇로 構成되었고, 《醫學綱目》²⁾에서는 陳皮, 赤茯苓, 杏仁, 阿膠珠, 五味子, 桑白皮, 薏苡仁, 紫蘇葉, 百合, 貝母, 半夏麴, 款冬花는 各 1兩, 罌粟殼, 人蔘, 甘草는 各 5錢, 生薑 3片, 大棗 2枚, 烏梅 1箇로 構成되었고, 《六科準繩》⁴⁾, 《奇效良方》⁶⁾, 《醫部全書》⁷⁾, 《醫部全錄》⁸⁾에서는 陳皮, 赤茯苓, 杏仁, 阿膠珠, 五味子, 桑白皮, 薏苡仁, 紫蘇葉, 百合, 貝母, 半夏麴, 款冬花는 各 1錢, 罌粟殼, 人蔘, 甘草

는 5分, 生薑 3片, 大棗 2枚, 烏梅 1箇로 構成되어 있고, 《東醫寶鑑》⁵⁾, 《古今醫方》⁹⁾, 《東醫肺系內科學》¹⁰⁾에서는 陳皮, 赤茯苓, 杏仁, 阿膠珠, 五味子, 桑白皮, 薏苡仁, 紫蘇葉, 百合, 貝母, 半夏麴, 款冬花는 各 7分, 罌粟殼, 人蔘, 甘草는 各 3分, 生薑 3片, 大棗 2枚, 烏梅 1箇로 構成되어 있다.

淸金湯의 主治症은 咳嗽, 上氣 喘急, 喉中涎聲, 胸滿氣逆, 坐臥不安, 飲食不下 等¹⁻¹⁰⁾으로 許等^{5,10)}은 氣喘에 應用하였다는데. 氣喘은 呼吸이 急促하면서도 痰聲은 없는 것이며, 七情의 所傷에 起因한다^{5,10,66)}.

따라서 위에서 文獻의 考察한 바에 따르면 淸金湯은 理氣開鬱 降氣祛痰 潤肺平喘의 治法으로 咳嗽 喘證 治療에 應用될 수 있으리라고 思料된다.

지금까지 氣管支平滑筋에 대한 研究로는 Golden 等⁷⁰⁻⁷²⁾이 사람, 개, rat에 ozone을 吸入시켜 airway에 急性炎症性 反應을 일으킨 後 治療劑로 開發되고 있는 藥物을 投與하여 生體 및 氣管支筋에 대한 變化를 觀察한 實驗⁷³⁻¹⁰³⁾과 盧²²⁻⁴²⁾等이 內因性 氣管支收縮作用을 일으키는 物質, 즉 histamine, serotonin, acetylcholine, prostaglandin 等으로 各種 實驗動物에 氣管支筋을 收縮시킨 後 東洋醫學에서 治療劑로 使用되어온 處方을 投與하여 氣管支筋의 弛緩作用을 觀察하여 왔다.

이에 著者는 本 研究에서 淸金湯의 上記의 效能을 實驗的으로 究明하고자 guinea pig와 rat의 氣管支平滑筋을 利用하여 다음과 같은 實驗過程을 거쳐 結果를 얻었다.

먼저 guinea pig와 rat의 氣管支平滑筋에 對한 淸金湯의 效果를 살펴보고자 acetylcholine의 中間有效量(ED₅₀) 求한 結果 guinea pig에서는 10⁻⁶ M, rat에서는 3×10⁻⁶ M을 利用하여 實驗에 臨하였다(Table I, Fig.1,2).

Guinea pig와 rat의 氣管支平滑筋에 acetylcholine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態

에서 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各 10, 30, 100 μl/ml가 되게 投與한 結果 濃度の 增加에 따라 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다(Table II, Fig.3,4). 이어 淸金湯의 收縮力 抑制作用이 acetylcholine의 受用體와의 聯關性이있는 지를 알아보기 爲하여 淸金湯을 投與하고 acetylcholine의 dose-response를 觀察한 바 有意한 變化는 觀察할 수 없었는데, 이에서 淸金湯이 副交感神經 受用體에 作用이 없음을 알 수 있었다(Table III, Fig.5,6).

淸金湯이 acetylcholine의 收縮力 抑制作用에 對한 機轉을 살펴보기 爲하여 β-adrenergic receptor blocking agent인 propranolol 10⁻⁷ M을 前處理하고, 淸金湯의 效能을 觀察한 結果 propranolol 處理前後에 淸金湯 100 μl/ml에서 有意한 收縮力의 抑制를 보인 것은 淸金湯의 作用이 一部 交感神經系에 對한 作用이 있음을 示唆한다(Table IV, Fig.7,8).

淸金湯이 acetylcholine의 收縮力 抑制作用에 關하여 다른 機轉이 있는 지를 알아보기 爲하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 10⁻⁷ M을 前處理하고 淸金湯의 效能을 觀察한 結果 淸金湯 100 μl/ml에서 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었는데, 이에서 內因性 prostaglandin과도 連關이 있음을 알 수 있었다(Table V, Fig.9,10).

氣管支平滑筋의 收縮作用이 cyclic AMP와도 聯關이 있으므로, cyclic AMP inhibitor인 methylene blue를 前處理하고 淸金湯의 效能을 觀察한 結果 淸金湯 投與로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다(Table VI, Fig.11,12).

또한 guinea pig와 rat의 氣管支平滑筋에 對한 淸金湯의 效果를 살펴보고자 histamine의 中間有效量(ED₅₀) 求한 結果 guinea pig에서는 10⁻⁶ M, rat에서는 3×10⁻⁶ M을 利用하여 實驗에 臨하였다(Table VII, Fig.13,14).

Guinea pig와 rat의 氣管支平滑筋에 histamine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 淸金湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 10, 30, 100 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 가 되게 投與한 結果 濃度の 增加에 따라 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다(Table VIII, Fig.15,16). 이어 淸金湯의 收縮力 抑制作用이 histamine의 受用體의 遮斷에 依한 作用인지를 알아보기 爲하여 淸金湯을 미리 投與하고 histamine의 dose-response를 觀察한 바 dose-response에 影響을 미치지 못한 것은 淸金湯이 histamine 受用體에 無關하게 收縮力 抑制作用이 있음을 알 수 있었다(Table IX, Fig.17,18).

淸金湯이 histamine의 收縮力 抑制作用에 對한 機轉을 살펴보기 爲하여 β -adrenergic receptor blocking agent인 propranolol 10^{-7} M을 前處理하고, 淸金湯의 效能을 觀察한 結果 propranolol 處理前後에 淸金湯 100 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 에서 有意한 收縮力의 抑制를 보인 것은 淸金湯의 作用이 一部 交感神經系에 對한 作用이 있음을 示唆한다(Table X, Fig.19,20).

淸金湯이 histamine의 收縮力 抑制作用에 關하여 다른 機轉이 있는 지를 알아보기 爲하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 10^{-7} M을 前處理하고 淸金湯의 效能을 觀察한 結果 淸金湯 100 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 에서 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었는데, 이에서 內因性 prostaglandin과도 連關이 있음을 알 수 있었다(Table XI, Fig.21,22).

氣管支平滑筋의 收縮作用이 cyclic AMP와도 聯關이 있으므로, cyclic AMP inhibitor인 methylene blue를 前處理하고 淸金湯의 效能을 觀察한 結果 淸金湯 投與로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다(Table XII, Fig.23,24).

특히 淸金湯의 內容 가운데는 罌粟殼이 들어 있으나 麻藥法上 使用이 禁止되어 있어, 臨床에서는 罌粟殼을 除外한 淸金湯을 活用하고

있는 實情이다. Guinea pig와 rat의 氣管支平滑筋에 acetylcholine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態와 histamine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 淸金湯去罌粟殼과 淸金湯去罌粟殼加morphine의 比較 實驗을 通하여 結果를 比較한 바 氣管支平滑筋에 對한 有意한 收縮力의 變化는 觀察할 수 없었다.(Table XIII, XIV, Fig.25,26). 이는 morphine이 呼吸中樞에 作用하여 呼吸에 關與하는 것으로 思料된다.

以上の 實驗結果로 보아 淸金湯은 氣管支 收縮으로 因한 咳嗽와 喘證에 臨床的으로 應用할 수 있는 것으로 思料된다.

V. 結 論

淸金湯의 效能을 實驗的으로 究明하기 爲하여 guinea pig와 rat를 利用하여 acetylcholine과 histamine으로 誘發한 氣管支平滑筋의 收縮에 對한 作用을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Guinea pig와 rat에 있어서 氣管支平滑筋의 acetylcholine의 收縮力은 淸金湯 投與로 有意한 抑制作用을 나타냈다.

2. Guinea pig와 rat에 있어서 淸金湯을 前處理한 acetylcholine의 dose-response에는 有意한 變化를 觀察할 수 없었다.

3. Guinea pig와 rat에 있어서 propranolol 前處理에 依한 淸金湯 投與에 있어 acetylcholine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化를 觀察할 수 있었다.

4. Guinea pig와 rat에 있어서 indomethacin 前處理에 依한 淸金湯 投與에 있어 acetylcholine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化를 觀察할 수 있었다.

5. Guinea pig와 rat에 있어서 methylene blue 前處理에 依한 淸金湯 投與에 있어 acetylcholine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化

를 觀察할 수 없었다.

6. Guinea pig와 rat에 있어서 氣管支平滑筋의 histamine 收縮力은 淸金湯 投與로 有意한 抑制作用을 나타냈다.

7. Guinea pig와 rat에 있어서 淸金湯을 前處理한 histamine의 dose - response에는 有意한 變化를 觀察할 수 없었다.

8. Guinea pig와 rat에 있어서 propranolol 前處理에 依한 淸金湯 投與에 있어 histamine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化를 觀察할 수 있었다.

9. Guinea pig와 rat에 있어서 indomethacin 前處理에 依한 淸金湯 投與에 있어 histamine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化를 觀察할 수 있었다.

10. Guinea pig와 rat에 있어서 methylene blue 前處理에 依한 淸金湯 投與에 있어 histamine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化를 觀察할 수 없었다.

11. 淸金湯去罌粟殼과 淸金湯加 morphine의 氣管支 收縮抑制에 有意한 變化는 觀察할 수 없었다.

以上的 實驗結果로 보아 淸金湯은 acetylcholine과 histamine에 依한 氣管支收縮에 活用할 수 있으리라 思料되며, 向後 淸金湯의 成分 및 다른 機轉에 對한 研究가 必要할 것으로 여겨진다.

參考文獻

1. 朱震亨 : 丹溪心法附餘(上卷), 서울, 大星文化社, p.233, 1982.
2. 樓英 : 醫學綱目(卷二十七), 台南, 台南北一出版社, p.16, 1973.
3. 金禮蒙 等 : 醫方類聚(九卷), 서울, 驪江出版社, p.655, 1994.
4. 王肯堂 : 六科準繩(類方準繩), 서울, 圖書出版 翰成社, p.185, 1982.
5. 許俊 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.467~480, 1987.
6. 方賢 : 奇效良方, 香港, 商務印書館香港分館, p.599, 1977.
7. 何夢瑤 : 醫部全書, 서울, 金泳出版社, p.5939, 1974.
8. 陳夢雷 : 醫部全錄(第6冊), 北京, 人民衛生出版社, p.582, 1982.
9. 閔仁植 : 古今醫方, 서울, 創美社, pp.73~75, 1978.
10. 李珣九, 鄭昇杞 : 東醫肺系內科學, 서울, 民瑞出版社, pp.105~107, 162~163, 169, 170, 470, 1990.
11. 朱丹溪 : 脈因證治, 上海, 上海科學技術出版社, pp.78~79, 1958.
12. 劉河間 : 劉河間傷寒六書, 서울, 成輔社, p.77, 1976.
13. 金定濟 : 診療要鑑(上卷), 서울, 東洋醫學研究院, pp.586,594~595, 1983.
14. 吉利 和 : 內科診斷學, 서울, 第一醫學社, pp.277~290, 1994.
15. 俞炳瑞 : 內科診斷學, 서울, 高文社, pp.82~85, 1980.
16. 申天浩 : 病症診治, 서울, 成輔社, pp.151~174, 1990.
17. 姜允皓 : 東醫臨床內科, 서울, 書苑堂, pp.151~159, 1990.
18. 醫學教育研修院 : 家庭醫學, 서울, 서울대

- 학교출판부, p.132, 1991.
19. 서울대학교 의과대학 : 호흡기학, 서울, 서울대학교출판부, p.132,167, 1991.
 - 20.李文鎬 外 : 內科學(下), 서울, 學林社, p.2043, 1986.
 - 21.金東輝 外 : 最新診斷과 治療, 서울, 藥業新聞, pp.38~39, 1990.
 - 22.盧丞錫 : 半瓜丸이 GUINEA PIG의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1988.
 - 23.金炳勳 : 淸肺湯 및 加味淸肺湯이 Oleic acid로 誘發시킨 家兔의 肺水腫과 GUINEA PIG의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1989.
 - 24.宋鎮吾 : 紫蘇飲子가 GUINEA PIG의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1989.
 - 25.金聖炫 : 華蓋散이 GUINEA PIG의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1989.
 - 26.朴千洙 : 解表兩陳湯 및 解表二陳湯이 GUINEA PIG의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1990.
 - 27.洪在義 : 麻黃湯이 GUINEA PIG의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1991.
 - 28.柳東樹 : 九仙散이 GUINEA PIG의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1991.
 - 29.尹浩碩 : 潤肺除嗽飲이 GUINEA PIG의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1991.
 - 30.李敏燮 : 柴胡桔枳湯이 GUINEA PIG의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1991.
 - 31.吳英旭 : 三拗湯 및 神朮散이 GUINEA PIG의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1992.
 - 32.李始炯 : 五拗湯 및 神朮散이 GUINEA PIG의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1992.
 - 33.韓宗鉉 : 杏子湯不得者 宜橘蘇散에 對한 實驗的研究, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1992.
 - 34.宋鎮吾 : 半夏溫肺湯 및 그 構成藥物이 實驗動物에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1992.
 - 35.李昇祐 : 九寶飲이 Sensitized Rat의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1993.
 - 36.崔善燁 : 人蔘潤肺散이 Histamine으로 收縮한 Rat의 氣管支平滑筋에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1993.
 - 37.金鎬淳 : 五虎湯이 白鼠의 呼吸器系에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1994.
 - 38.金應植 : Allergic Brown-Norway Rat에 미치는 溫肺湯의 效果, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1994.
 - 39.李恂鎬 : 瀉白散과 瀉白散加訶黎勒이 呼吸器系에 미치는 影響, 益山, 圓光大學校 大學院, 1995.
 - 40.朴千洙 : 定喘湯의 效能에 關한 實驗的 研究, 益山, 圓光大學校 大學院, 1995.
 - 41.李始炯 : 人蔘淸肺湯이 呼吸器系에 미치는 影響, 益山, 圓光大學校 大學院, 1996.
 - 42.金榮喆 : 九仙散이 AIRWAY SMOOTH MUSCLE에 미치는 影響, 益山, 圓光大學校 大學院, 1996.
 - 43.楊維傑 : 黃帝內經 素問譯解, 서울, 成輔社, pp.48,207,294~298,306, 1980.
 - 44.張子和 ; 儒門事親, 台北, 旋風出版社, 卷三十三, 1978.
 - 45.張介賓 : 張氏景岳全書, 서울, 杏林書院, p.255,262, 1975.
 - 46.王新華 : 中國歷代醫論選, 江蘇, 江蘇科學技術出版社, pp.128~130, 1983.

47. 林佩琴 : 類證治裁, 臺北, 旋風出版社, p.91, 1978.
48. 江蘇中醫學院 ; 中醫內科學, 江蘇, 江蘇科學技術出版社, p.82, 1982.
49. 朴英培 外 : 漢方診斷學[Ⅱ]辨證, 서울, 成輔社, pp.226~227, 1986.
50. 張伯臾 外 : 東洋醫學叢書(VII), 서울, 國際韓醫學學生會, p.67, 1990.
51. Jay H. Stein. M.D. : Internal Medicine, Boston, Little, Brown and Company, pp.320~321, 1983.
52. 張伯臾 外 : 中醫內科學, 北京, 人民衛生出版社, pp.66,114~115, 1988.
53. 上海中醫學院 : 中醫內科學, 香港, 商務印書館香港分館, pp.10~11, 1983.
54. 楊維傑 : 黃帝內經 靈樞譯解, 서울, 成輔社, p.48, 1980.
55. 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 壽文社, pp.1~8,16~20,55~58,144~147,163~165,183~188,190~192,221~223,242~245,357~362,471~475,479~482,484~485,627~628, 1979.
56. 李尙仁 : 本草學, 서울, 醫藥社, pp.51~54, 58~60,87~88,144,158,172~174,177~179, 194~195,203~204,279~284,335~340,342~345,348~349,352~354,488~489,545~546, 1981.
57. 辛民教 : 臨床本草學, 서울, 南山堂, pp.166~167,174~177,224~225,234~235,241~243, 250~252,254~256,380~381,503~504,519~520,556~558,564~567,578~579,581~583,599~600,636~638,646~647, 1986.
58. 陸昌洙·安德均 : 現代本草學, 서울, 高문사, pp.117~118,123~124,140,178,190,194~195,201~202,212~213,222~223,268~269,272,308,310,393~394,445~447,451,456~457, 1972.
59. 辛民教 外 5人 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.48~49,56~57,171~174,182~184,253~256,345~350,360~365,404~405,419,431~435,439~440,497~499,515~518,528~532,535~536, 1982.
60. 洪思奭 : 李宇柱의 藥理學講義, 서울, 鮮一文化社, pp.275~279, 1993.
61. 고창순, 김신근 : Ethical Drug Index, 서울, 한국메디칼인덱스사, p.917, 1989.
62. 韓國藥學大學協議會 藥物學分科會 : 藥物學, 서울, 文聖社, pp.217~222, 1983.
63. 李善宙,李容柱 : 生藥學, 서울, 東明社, pp.314~318, 1981.
64. 朴贊雄 : 藥理學, 서울, 新光出版社, pp.89~91, 1990.
65. Goodman and Gilman : 藥物治療의 基礎와 臨床(上卷), 서울, 高麗醫學, pp.509,512~513,515,517~519,523, 1990.
66. 李挺 : 編註醫學入門(外集卷二), 서울, 大星文化社, p.162, 1984.
67. Pflugers Arch.ges. : Physiol. p.102,123, 1904.
68. N. Chand, W. Diamantis and R. D. Sofia : The obligatory role of calcium in the development of antigen-induced airway hyperreactivity to cold provocation in the rat isolated trachea, Br.J.Pharmac. 91: 17-22, 1987.
69. Snedecor, G. H. and W. G. Cochran : Statistical Methods,6th ed.Amos. Iowa State Univ., 1967.
70. Golden J. A., Nadel J. A., Boushey H. A. : Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. Am. Rev. Respir. Dis. 118: 287-294, 1978.
71. Holtzan M. J., Fabbri L. M., O Byrne P. M., Gold B. D., Aizawa H., Walters E. H., Alpert S. E., and Nadel J. A. : Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone.

- Am. Rev. Respir. Dis. 127: 686-690, 1983.
72. Flavahan N. A., L. L. Aarhus, T. J. Rimele, and P. M. Vanhoutte : Respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. *J. Appl. physiol.* 58: 834-838, 1985.
73. Seltzer J., Bigby B. G., Stulbarg M., Holtzman M. J., Ueki I. F., Leikauf G. D., Goetzl E. J., Boushey H. A. : Ozone induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans. *J. Appl. physiol.* 60: 1321-1326, 1986.
74. O'Byrne P. M., Watlitsers E. H., Gold B. D., Aizawa H. A., Fabbri L. M., Alpert S. E., Nadel J. A., and Holtzman M. J. : Neutrophil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130: 214-219, 1986.
75. O'Byrne P. M., Walter E. H., Aizawa H., Fabbri L. M., Holtzman M. J., and Nadel J. A. : Indomethacin inhibits the airway hyperresponsiveness but not the neutrophil influx induce by ozone in dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130: 220-224, 1984.
76. O'Byrne P. M., Leikauf G. D., Aizawa H., Bethel R. A., Ueki I. F., Holtzman M. J., Nadel J. A. : Leukotriene B4 induced airway hyperresponsiveness in dogs. *J. Appl. physiol.* 59: 1941-1946, 1985.
77. O'Byrne P. M., Thomson N. C., Latimer K. M., Roberts R. S., Morris M. M., Daniel E. E., Hargreave F. E. : The effect of inhaled hexamethonium bromide and atropine sulphate on airway responsiveness to histamine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 76: 97-103, 1985.
78. Chung K. F., Aizawa H., Becker A. B., Frick O., Gold W. M., Nadel J. A. : Inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness by thromboxane synthetase inhibitor (OKY 046) in allergic dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134: 258-261, 1985.
79. Jones G. L., C. G. Lane, E. E., Daniel, and P. M. O'Byren : Release of epithelium derived relaxing factor after ozone inhalation in dogs, *J. Appl. Physiol.* 65(3): 1238-1243, 1988.
80. BARNES, P. J., F. M. CUSS, AND J. B. PALMER. : The effect of airway epithelium on smooth muscle contractility in bovine trachea. *Br. J. Pharmacol.* 86: 685-691, 1985.
81. Flavahan N. A., L. L. Aarhus, T. J. Rimele, and P. M. Vanhoutte : Respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. *J. Appl. Physiol.* 58: 834-838, 1985.
82. HAY, D. W. P., S. G. FARMER, D. RAEBURN, V. A. ROBINSON, W. W. FLEMING, AND J. S. FEDAN. : Airway epithelium modulates the reactivity of guinea-pig respiratory smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 129: 11-18, 1986.
83. P.M., O'Byrne, G. L. Jones, C. G. Lane, M. Pashley and E. E. Daniel : Neural transmission during ozone-induced airway hyperresponsiveness. *Mechanisms in Asthma : Pharmacology, Physiology, and Management*, pp.3-13, 1988.
84. P. J., Manning, G. L. Jones, J. Otis, E. E. Daniel and P. M. O'Byrne : The

- inhibitory influence of tracheal mucosa mounted in close proximity to canine tracheals, *Eur. J. Pharmacology*. **178**: 85-89, 1990.
85. Lynette B. Fernandes, Darryl A. Knight, Paul J. Rigby, Domenico spina, James W. Paterson, and Roy G. Goldie : β -Adrenoceptor desensitization in guinea-pig isolated trachea, *Eur. J. of Pharmacol.*, **157**: 135-145, 1988.
86. Abbrachio, M.P., I. Daffonchio and C. omini, Arachidonic acid metabolites and lung β -adrenoceptor desensitization. *Pharmacol. Res. Commun.*, **18**: 93, 1986.
87. Berti. F.L. Daffonchio, G.C. Folco, C. Omini and T. Vigano : Desensitization of β -adrenoceptor in guinea-pig trachea : A prostaglandin mediated phenomenon, *J. Aulon. pharmacol*, **2**: 247. 1982.
88. John F. Burka : Pharmacological moleculaton of responses guinea-pig airways contracted with arachidonic acid *Br.J. Pharmacol.*, **85**: 421~425, 1985.
89. Burka, J.F., Ali, M., Mcdonald, J.W.D & Paterson, N.A.M. : Immunoligical and non-immunological synthesis and release of prostaglandines and thromboxanes from isolated guinea-pig tracheas, *Prostaglandins*, **22**: 683~691, 1981.
90. Burka. J.F. & Saad. M.H. : Mediators of arachidonic acid -induced contraction of indomethacin-treated guinea-pig airways : Leukotrienes C4 and D4. *Br. J. Pharmac.*, **81**: 465~473, 1984.
91. Burka J.F. & Saad M.H. : Metabolism of arachidonic acid by 5-lipoxygenase in guinea-pig lung, *Prostaglandins*, **28**: 609~610, 1984.
92. O'Byrne P.M., Walters E.H. Aizawa H.A., Fabbri L.M., Holtzman M.J., Nadel J.A. : Indomethacin inhibits the airway hyperresponsiveness but not the neutrophil influx by ozone in dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.* **130**: 220~224, 1984.
93. Hay, D.W.P., R.M. Muccitelli, D.L. Horstemeyer, K.A. Wilson, and D. Raeburn : Demonstration of the release of an epithelium-derived inhibitory fator form a nivel preparation of guinea-pig trachea. *Eur. J. Pharmacol.* **136**: 247~250, 1987.
94. William Martin / Gina M. Villani, Desingaro Jothianandan and Robert F. Furchgott : Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene bule in the rabbit aorta, *J. Pharmacol and experimental therapeutics Vol.* **232**: 708~716, 1985.
95. Diamond J. and Chu, E.B. : Possible role for cyclic GMP in endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta by histamine. Comparison with nitroglycerin. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **41**: 369~381, 1983.
96. Furchgott, R.F. and Jothinandan, D. : Relation of cyclic GMP levels to endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta by acetylcholine in rabbit aorta (Abstract). *Fed.Proc.* **42**: 619, 1983.
97. Furchott, R. F. and Jothianandan, D. : Relation of rabbit aorta by light is associated with an increase in cyclic GMP(Abstract). *Fed. Proc.* **43**: 937, 1984.
98. Holzmann, S. : Endothelium-induced relaxation by histamine associated with

- larger rises in cyclic GMP in coronary arterial strips. *J. Cyclic Nucleotide Res.* 8: 409~419, 1982.
99. Ignarro L.J., Burke, T.M., Wood, K.S., Wolin, M.S. and Kadowitz, P.J. : Association between cyclic GMP accumulation and histamine-elicited relaxation of bovine intrapulmonary artery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 228: 682~690, 1984.
100. Rapoport, R.M., Draznin, M.B. and Murad, F. : Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature(Lond.)* 306: 174~176, 1983.
101. Rapoport, R.M. Draznin, M.B. and Murad, F. : Endothelium-dependent vasodilator and nitrovasodilator-induced relaxation may be mediated through cyclic GMP formation and cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Trans. Assoc. Am. Physicans* 96: 19~30, 1983.
102. Alfred Goodman Gilman : *The Pharmacological Basic of Therapeutics*, New York Macmillan Publishing CO. Inc, p.612, 1980.
103. Krupp Chatton Werdegarr : *Current Medical Diagnosis and Treatment*, California Lange Medical Publication, p.124~130, 1984.

ABSTRACT

Experimental Studies on the Effects of *Chunggeumtang*

Eung-Sik Kim, Si-Hyeong Lee
Dept. of Internal Medicine
College of Oriental Medicine
Wonkwang University, Iksan, Korea

Chunggeumtang has been used in Korea for many centuries as a treatment for respiratory disease. The effect of Chunggeumtang on tracheal smooth muscle is not known. The purpose of the present study is to determine the effect of Chunggeumtang on histamine and acetylcholine induced tracheal smooth muscle contraction in rats and guinea pigs. Guinea pig (500g, male) and Sprague Dawley rats (250g, male) were killed by CO₂ exposure and a segment (8-10mm) of the thoracic trachea from each rat and guinea pig was cut into equal segments and mounted 'in pairs' in a tissue bath. Contractile force was measured with force displacement transducers under 0.5g loading tension. The dose of histamine (His) and acetylcholine (Ach) which evoked 50% of maximal response (ED₅₀) was obtained from cumulative dose response curves for histamine and acetylcholine (10⁻⁷~10⁻⁴M). Contractions evoked by His (ED₅₀) and Ach (ED₅₀) were inhibited significantly by Chunggeumtang.

In guinea pig tracheal smooth muscle, the mean percent inhibition of acetylcholine induced contraction was 6.1% after 30 μl/ml Chunggeumtang, and 49.4% (p<0.01) after 100 μl/ml Chunggeumtang. In rat tracheal smooth muscle, the mean percent inhibition of acetylcholine induced contraction was 6.7% after 30 μl/ml Chunggeumtang, and 54.2% (p<0.01) after 100 μl/ml Chunggeumtang.

Also, in guinea pig tracheal smooth muscle, the mean percent inhibition of histamine induced contraction was 30.6% (p<0.05) after 30 μl/ml Chunggeumtang, and 53.0% (p<0.01) after 100 μl/ml Chunggeumtang.

In rat tracheal smooth muscle, the mean percent inhibition of histamine induced contraction was 24.1% (p<0.05) after 30 μl/ml Chunggeumtang, and 55.3% (p<0.01) after 100 μl/ml Chunggeumtang. Propranolol and indomethacin (10⁻⁷M) slightly but significantly attenuated the inhibitory effects of Chunggeumtang.

Following treatment with propranolol, the mean percent inhibition caused by 100 μl/ml Chunggeumtang fell to 27.6% in guinea pig induced by acetylcholine contraction and by 100 μl/ml Chunggeumtang fell to 28.7% (p<0.05) in rat induced by acetylcholine contraction and the mean percent inhibition caused by 100 μl/ml Chunggeumtang fell to 16.2% in guinea

pig induced by histamine contraction and by 100 μ l/ml Chunggeumtang fell to 28.7% ($p < 0.05$) in rat induced by histamine contraction.

Indomethacin, the mean percent inhibition caused by 100 μ l/ml Chunggeumtang fell to 20.0% in guinea pig induced by acetylcholine contraction and by 100 μ l/ml Chunggeumtang fell to 16.9% ($p < 0.05$) in rat induced by acetylcholine contraction and the mean percent inhibition caused by 100 μ l/ml Chunggeumtang fell to 16.4% in guinea pig induced by histamine contraction and by 100 μ l/ml Chunggeumtang fell to 23.1% ($p < 0.05$) in rat induced by histamine contraction .

Methylene blue(10^{-7} M) did not significantly alter the inhibitory effect of Chunggeumtang. Also, I could find the effects of Chunggeumtang and Chunggeumtanggamorphine on the tracheal smooth muscle in guinea pig and rat did not change significantly.

These results indicate that Chunggeumtang can relax histamine and acetylcholine-induced contraction of guinea pig and rat tracheal smooth muscle, and that this inhibition involves sympathetic effects and the release of cyclooxygenase products.