

瓊玉膏가 結核菌에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究

全相福, 鄭熙才*, 鄭昇杞*, 李珩九*

유민한방병원, 慶熙大學校 韓醫科大學 肺系內科學教室*

Experimental Studies of The Effects of Kyungok-go against *Mycobacteria tuberculosis*

Sang-Bok Jeon, Hee-Jae Jung*, Sung-Ki Jung*, Hyung-Koo Rhee*

Yumin oriental medical hospital
Division of Respiratory System, Dept. of Internal Medicine
College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea*

Objective : In order to know the antibacterial effects of Kyungok-go against *Mycobacteria tuberculosis*,

Methods : In this study, I investigated these effects in terms of combination of other antibiotics with and without Kyungok-go on several different media conditions.

Results : On Ogawa medium, Kyungok-go of the 10 μ g/ml concentration showed the anti-*Mycobacteria tuberculosis* activity against antibiotic drug-sensitive strain. On Middle-blue medium, Kyungok-go of the 10 μ g/ml concentration showed the anti-*Mycobacteria tuberculosis* activity against antibiotic drug-sensitive strain. Kyungok-go showed the antimycobacteria tuberculosis activity with the meaningful result above a certain concentration. The resistance against *M. tuberculosis* as the concentration of Kyungok-go was decreased significantly on the high concentration(500 μ g/ml) When rifampicin and Kyungok-go were used together, the resistance was decreased with the statistical significance as to the persistent antibacterial effect against *M. tuberculosis*. When ciprofloxacin and Kyungok-go were used together, the resistance was decreased with the statistical significance as to the persistent antibacterial effect against *M. tuberculosis*. The combination of treatment, Kyungok-go with both rifampicin and ciprofloxacin, showed much better antibacterial effect against *M. tuberculosis* than antibiotics alone.

Conclusions : This study shows that Kyungok-go has antibacterial effect against *M. tuberculosis* and in the combination of treatment, Kyungok-go with antibiotics, showed much better antibacterial effect against *M. tuberculosis* than antibiotics alone..

Key Word : Kyungok-go, *Mycobacteria tuberculosis*

I. 緒 論

결핵은 *Mycobacterium tuberculosis*에 의하여 생기는 만성세균감염의 하나로서 감염된 조직의 육아종 형성과 세포대개성 과민반응을 특징으로 하고 주로 침범하는 장기는 폐이며 다른 장기를 침범할 수도 있다. 활동성 질환인 경우에 효과적인 치료를 하지 않으면 만성소모성 경과를 밟는 경우가 많고 결국 사망에 이르게 된다¹.

결핵은 전세계 사망원인의 6%를 차

지할 정도로 사망의 주요원인이 되고 있으며 전세계적으로는 3천만명의 활동성 결핵환자가 있고 매년 천만명의 새로운 환자가 발생하며 300만명의 사람이 결핵으로 사망하고 있다¹.

한의학에서 결핵은 虛勞證, 勞瘵證 등의 범주에 속하는 질환으로 기술하고 있다^{2,3,4}. 주요 임상증상으로는 咳嗽, 咯血, 潮熱, 盜汗, 消瘦 등이 있다^{5,6}.

瓊玉膏는 虛勞證에 쓰이는 처방^{4,6,7,8,9,10,11,12}으로 洪遵의 洪氏集方에 의해 처음 기재된 이후⁷ 張 등^{4,10,12,13} 여러

醫家에 의하여 활용되고 있다.

결핵의 치료에 사용되고 있는 항결핵제는 약제내성과 간독성으로 肝炎, 약물에 따른 알레르기 반응으로 發疹 및 消化器 障礙 등의 다수의 부작용으로 인한 복약 중단은 치료 실패의 원인이 되고 있다¹⁴.

이에 저자는 임상에서 虛勞 및 勞瘵 치료에 瓊玉膏가 많이 응용되고 있는데 착안하여 항결핵제의 복약 용량을 줄이면서도 약제내성을 저하시키고 부작용을 줄이고자하는 목적으로 결핵균에 대한 瓊玉膏 농도에 따른 결핵균의 내성도, rifampicin(RFP)과 경옥고의

혼합투여시 결핵균의 내성도, ciprofloxacin(CFN)과 瓊玉膏의 혼합투여시 결핵균의 내성도, 瓊玉膏와 RFP, CFN의 혼합투여시 결핵균의 내성도를 분석하여 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗

1. 재료

1) 균주

본 실험에서는 여러개의 공시균주와 Mycobacterium tuberculosis 균주는 모두 국립보건원에서 분양받았다.

2) 약재

실험에 사용한 한약재는 시중에서 구입 정선한 후 사용하였으며, 처방은 方藥合編에 기재된 瓊玉膏로 내용과 분량은 다음과 같다(Table 1).

3) 검액의 조제

生地黃 9.6kg을 찢어서 즙을 짜고, 人蔘 0.9kg과 白茯苓 1.8kg을 細末한 후 白蜜 6.0kg과 함께 모두 골고루 섞어서 磁器盒에 넣고 油紙 5겹과 厚布 1겹으로 盒口를 견고하게 밀봉하여 가마솥에 넣고 72시간 동안 중탕한 다음 꺼내어 蜜蠟으로 견고하게 밀봉한 다음 냉수에 24시간 넣어 냉각시킨 후 앞의 방법과 같이 다시 24시간 중탕하여 瓊玉膏를 조제하였다. 조제된 瓊玉膏는 증류수로

희석하여 각각의 혼합농도에 맞게 투여하였다.

2. 방법

1) 배양배지

균주의 보관과 배양을 위한 배지로는 액체배지(TB broth base, DIFCO, Lab., Detroit, Michigan, U.S.A, TB medium)와 고체배지(Lowenstein-Jensen Medium, Middle-Blue Medium, Ogawa Medium)의 두 배지를 사용하였다. 균주의 위험성에 기인한 실험상의 안전성을 위하여 모든 배양은 국립보건원의 특수세균실 시설을 이용하였다. 균주의 보관은 주로 고체배지에서 이루어졌으며, 최초의 균의 배양은 액체배지에서 실시하였다.

2) 균주의 배양조건

모든 배지는 pH 7.0에서 37°C incubator에서 호기성배양을 하였고, 각 배지는 항생제 또는 瓊玉膏를 첨가하여 배양하였다. 고체배지에서 배양된 균은 nickel chrome wire loop나 멸균된 wood stick으로 개별 균락을 항생제나 瓊玉膏에 계대배양하였다. 우선 두 균을 각각 Tryptone broth에서 기른 후, MacFarland No.1 농도와 일치하는 균액을 만들어 여러 농도로 희석한 다음 접종하였다.

3) 항생제 및 瓊玉膏

Antimicrobial agents로는 ciprofloxacin (CFN, Bayer Pharma Ltd., Germany) 과 rifampicin (RFP, Sigma, U.S.A) 등의 항생제를 사용하였고, viable count 실험에서의 최종농도는 각각 1µg/ml, 25µg/ml 되게 액체배지에 투여하였고, 고체배지에서는 각각 최종농도가 20µg/ml 되게 투여하였다.

瓊玉膏는 다양한 농도로 실험하였다. 액체배지에서의 최종농도는 500 µg/ml, 250 µg/ml, 25 µg/ml 되게 혼합하였고, 항생제와 함께 투여시에는 최종농도가 500 µg/ml 되게 고체배지에 혼합투여하였다. Middle-blue 배지와 Ogawa 배지에서의 결핵균에 대한 항생효과 실험에는 최종농도가 10mg/ml 되게 투여하였다.

4) 관찰

초기실험에서는 각각 5개의 평판배지(Ogawa 배지, Middle-blue 배지)에 공시 및 대조균을 접종한 후 8주간 CO₂ 배양기에서 배양하여 균의 집락 여부를 관찰하여 균 집락이 보이는 경우 내성이 있는 것으로 판정하였다. 두 번째 viable count 실험에서는 접종된 균주를 액체배지(TB broth)에서 37°C gyratory shaking incubator (115 rpm)에서 4-5주간 배양하였고, 접종 후 1, 5, 7, 18, 30일이 경과 후 각각의 균주를 0.067M phosphate buffer saline (pH 7.0)으로 세척 후 Lowenstein-Jensen medium에 도말하여 측정하였다.

5) 통계처리

Rifampicin과 瓊玉膏의 혼합투여시 결핵균의 내성도, ciprofloxacin과 瓊玉膏의 혼합투여시 결핵균의 내성도, 瓊玉膏와 두 항생제 혼합투여시 결핵균의

Table 1. Composition of Kyungok-go

藥名	生藥名	用量(g)
生地黃	Rehmanniae Radix	9.6
人蔘	Ginseng Radix	0.9
白茯苓	Poria	1.8
白蜜	Mel	6.0
Total amount		18.3

Table 2. Antibacterial Effects of Mycobacteria on Ogawa Medium

Strain/medium	Ogawa medium			
	RFP(20mg/ml)	RFP+K.O.G	K.O.G(10mg/ml)	Control
<i>M.tuberculosis</i>	S	S	R	R
<i>M. avium</i>	R	R	R	R
<i>M. intracellulare</i>	S	S	R	R
<i>M. gordonae</i>	S	S	R	R
Antibiotic drug-resistant strain	R	R	R	R
Antibiotic drug-sensitive strain	S	S	S+	R

R : Resistance S : Sensitivity S+ : Observed one or two colonies in 2 plate

RFP : The group treated with rifampicin

RFP+K.O.G : The group treated with rifampicin and Kyungok-go

K.O.G : The group treated with Kyungok-go

Control : The group without treatment of any drugs

Table 3. Antibacterial Effects of Mycobacteria on Middle-Blue Medium

Strain/medium	Middle-Blue medium			
	RFP(20mg/ml)	RFP+K.O.G	K.O.G(10mg/ml)	Control
<i>M.tuberculosis</i>	S	S	R	R
<i>M. avium</i>	R	R	R	R
<i>M. intracellulare</i>	S	S	R	R
<i>M. gordonae</i>	S	S	R	R
Antibiotic drug-resistant strain	R	R	R	R
Antibiotic drug-sensitive strain	S	S	S	R

R : Resistance S : Sensitivity

RFP : The group treated with rifampicin

RFP+K.O.G : The group treated with rifampicin and Kyungok-go

K.O.G : The group treated with Kyungok-go

Control : The group treated without treatment of any drugs

내성도에 대한 측정치는 대조군을 비교
로한 t-test에 의한 통계분석을 따랐다.

III. 成績

1. Ogawa 배지에서의 결핵균에 대한 항생효과

RFP가 첨가된 Ogawa 배지와 RFP
와 瓊玉膏가 함께 투여된 Ogawa 배지
에서는 *M. tuberculosis*와, *M. intrace-
llulae*, *M. gordonae* 및 An tibiotic
drug-sensitive strain은 감수성을 나타
내었으나 *M. avium* 및 antibiotic drug-
resistant strain은 내성을 나타내었다.

瓊玉膏만 투여된 배지에서는 antibiotic
drug-sensitive strain 을 제외한 *M.
tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellu-
lae*, *M. gordonae*, 및 antibiotic drug-
resistant strain들은 내성을 나타내었는
데 antibiotic drug-sensitive strain은 2
개의 plate에서 한 개 또는 두 개의 집
락이 관찰되었다. 대조군에서는 모두 내
성을 나타내었다(Table 2).

2. Middle-Blue 배지에서의 결핵 균에 대한 항생효과

RFP가 첨가된 Middle-Blue 배지와
RFP와 瓊玉膏가 함께 투여된 Middle-

Blue 배지에서는 *M. tuberculosis*와, *M.
intracellulae*, *M. gordonae* 및
antibiotic drug-sensitive strain은 감수
성을 나타내었으나 *M. avium* 및
antibiotic drug-resistant strain은 내성
을 나타내었다. 瓊玉膏만 투여된 배지에
서는 antibiotic drug-sensitive strain은
감수성을 나타내었으며 *M. tuberculo-
sis*, *M. avium*, *M. intracellulae*, *M.
gordonae*, 및 antibiotic drug-resistant
strain들은 내성을 나타내었다. 대조군에
서는 모두 내성을 나타내었다(Table 3).

Table 4. Bacterial Resistance of Kyungok-go Dependent on Concentration against *M. tuberculosis*

Group	Viable count(NO. of colony)					
	0 ^{a)}	1	5	7	18	30
K.O.G(25 μ g/ml)	670.0 \pm 8.2 ^{b)}	663.0 \pm 16.9	640.0 \pm 8.2	600.0 \pm 21.6	600.0 \pm 16.3	620.0 \pm 4.0
K.O.G(250 μ g/ml)	670.0 \pm 8.2	660.0 \pm 8.2	520.0 \pm 8.2	580.0 \pm 8.2	600.0 \pm 8.2	630.0 \pm 8.2
K.O.G(500 μ g/ml)	670.0 \pm 4.1	650.0 \pm 8.2	500.0 \pm 8.2	480.0 \pm 8.2	450.0 \pm 8.2	480.0 \pm 8.2

a) : Incubation periods(Days) b) : Mean \pm standard error
 K.O.G(25 μ g/ml) : Group treated with Kyungok-go(25 μ g/ml)
 K.O.G(250 μ g/ml) : Group treated with Kyungok-go(250 μ g/ml)
 K.O.G(500 μ g/ml) : Group treated with Kyungok-go(500 μ g/ml)

Table 5. Bacterial Resistance of RFP Alone or in Combination with Kyungok-go against *M. tuberculosis*

Group	Viable count(NO. of colony)					
	0 ^{a)}	1	5	7	18	30
Control	690.0 \pm 8.2 ^{b)}	692.0 \pm 1.6	698.0 \pm 1.6	740.0 \pm 8.2	820.0 \pm 8.2	850.0 \pm 8.2
RFP+K.O.G	690.0 \pm 8.2	630.0 \pm 8.2	600.0 \pm 8.2*	450.0 \pm 0.0*	400.0 \pm 16.3*	380.0 \pm 8.2*
K.O.G	686.7 \pm 12.5	650.0 \pm 8.2	500.0 \pm 8.2*	483.0 \pm 9.4*	450.0 \pm 4.1*	480.0 \pm 8.2*
RFP	690.0 \pm 8.2	530.0 \pm 8.2*	400.0 \pm 8.2*	380.0 \pm 8.2*	320.0 \pm 4.1*	560.0 \pm 8.2*

a) : Incubation periods(Days) b) : Mean \pm standard error
 Control : The group without treatment of any drugs
 RFP+K.O.G : The group treated with Rifampicin and Kyungok-go
 K.O.G : The group treated with Kyungok-go
 RFP : The group treated with Rifampicin
 * : Statistically significant compared with control group(*:p<0.001)

3. 瓊玉膏 농도에 따른 결핵균의 내성도

25 μ g/ml 농도의 액체배지에서 배양된 결핵균은 접종 후 7일까지는 viable count가 감소양상을 나타내었으나 이후 서서히 증가하는 양상을 나타내었다. 250 μ g/ml 농도의 액체배지에서도 접종 후 초기 5일은 25 μ g/ml 농도의 액체배지에서의 viable count보다 급격한 감소양상을 보이거나 7일 이후로는 25 μ g/ml 농도의 viable count와 거의 차이를 보이지 않으며 서서히 증가양상을 보이고 있다. 이에 비하여 500 μ g/ml 농도의 瓊玉膏 액체배지에서는 접종 후 7일까지 viable count가 급격히 감소하였으며 이후로도 18일까지는 지속적인 감소를 보였다. 18일 이후에는 약간 증가하는

양상을 나타내었으나 30일째 viable count는 앞의 두 액체배지에서의 결과와 비교하였을 때 현저한 차이를 나타내었다(Table 4, Fig. 1).

4. RFP과 瓊玉膏의 혼합투여시 결핵균의 내성도

대조군의 결핵균은 계속적인 viable count의 증가를 보여주고 있으나 이에 비하여 RFP가 투여된 배지에서의 viable count는 1일 이후로 지속적으로 유의성(p<0.001)있게 감소하였으며, 瓊玉膏가 투여된 배지에서의 viable count는 5일 이후로 지속적으로 유의성(p<0.001)있게 감소하였다. 또한 RFP와 瓊玉膏를 함께 투여한 배지에서의 viable count도 5일 이후로 지속적으로

유의성(p<0.001)있는 감소를 나타내었다. 특히 RFP 단일 항생제의 투여시 결핵균의 항생제에 대한 내성으로 인하여 18일 이후 viable count의 급격한 증가양상을 보였다. 그러나 RFP와 瓊玉膏를 함께 투여한 경우에는 RFP 단일 항생제 투여시 보다 감수성은 약간 저하되었으나 18일 이후의 viable count의 증가는 나타나지 않았고 지속적인 감소양상을 보였다(Table 5, Fig. 2).

5. CFN과 瓊玉膏의 혼합투여시 결핵균의 내성도

대조군의 결핵균은 계속적인 viable count의 증가를 보여주고 있으나 이에 비하여 CFN이 투여된 배지에서의 viable count는 1일 이후로 지속적으로

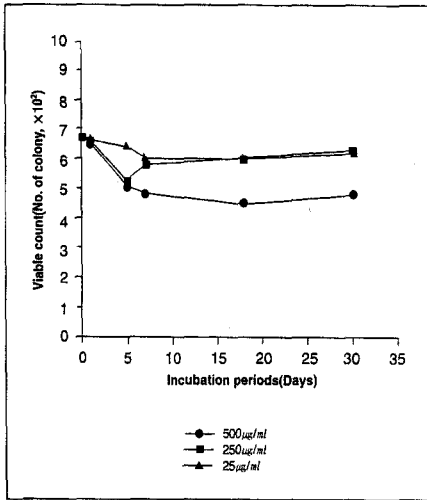


Fig. 1. Bacterial Resistance of Kyungok-go Dependent on the Concentration against *M. tuberculosis*.

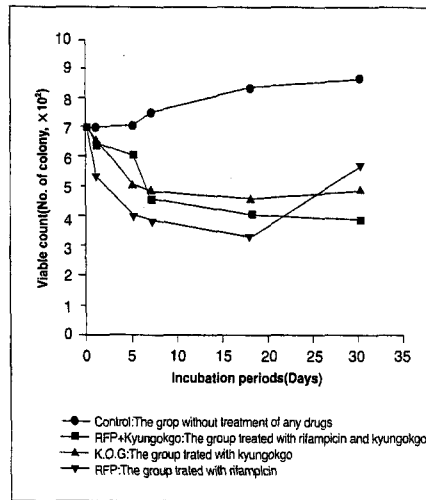


Fig. 2. Bacterial Resistance of RFP Alone or in Combination with Kyungok-go against *M. tuberculosis*.

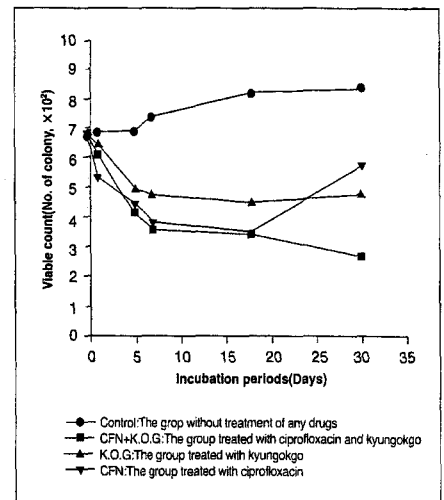


Fig. 3. Bacterial Resistance of CFN Alone or in Combination with Kyungok-go against *M. tuberculosis*.

Table 6. Bacterial Resistance of CFN Alone or in Combination with Kyungok-go against *M. tuberculosis*

Group	Viable count (NO. of colony)					
	0 ^{a)}	1	5	7	18	30
Control	680.0 ± 8.2 ^{b)}	693.3 ± 2.5	700.0 ± 8.8	750.0 ± 8.2	830.0 ± 16.3	850.0 ± 8.1
CFN+K.O.G	690.0 ± 8.2	620.0 ± 8.2	420.0 ± 8.2*	360.0 ± 8.2*	340.0 ± 8.2*	270.0 ± 8.2*
K.O.G	690.0 ± 8.2	650.0 ± 16.3	500.0 ± 81.6	480.0 ± 8.2*	450.0 ± 16.3*	480.0 ± 8.2*
CFN	690.0 ± 8.2	543.3 ± 47.8*	450.0 ± 8.2*	386.7 ± 4.7*	350.0 ± 8.2*	580.0 ± 8.2*

a) : Incubation periods(Days) b) : Mean ± standard error

Control : The group without treatment of any drugs

CFN+K.O.G : The group treated with ciprofloxacin and Kyungok-go

K.O.G : The group treated with Kyungok-go

CFN : The group treated with ciprofloxacin

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

유의성(p<0.001)있게 감소하였으며, 瓊玉膏가 투여된 배지에서의 viable count는 7일 이후로 지속적으로 유의성(p<0.001)있게 감소하였다. 또한 CFN와 瓊玉膏를 함께 투여한 배지에서의 viable count도 5일 이후로 지속적으로 유의성(p<0.001)있는 감소를 나타내었다. 특히 CFN 단일 항생제의 투여시 결핵균의 항생제에 대한 내성으로 인하여 18일 이후 viable count의 급격한 증가양상을 보였다. 그러나 CFN과 瓊玉膏를 혼합투여한 경우에는 CFN 단일 항생제 투여시 보다 감수성이 약간 증가

되었으며, 또한 18일 이후에도 viable count의 증가는 나타나지 않았고 지속적인 감소양상을 보였다(Table 6, Fig. 3).

6. 瓊玉膏와 항생제(RFP, CFN) 혼합투여시 결핵균의 내성도

대조군의 결핵균은 계속적인 viable count의 증가를 보여주고 있으나 이에 비하여 RFP, CFN을 혼합투여한 경우에는 7일 이후로 지속적인 viable count의 유의성(p<0.001)있는 감소를 나타내었다. 또한 瓊玉膏와 RFP, CFN

을 혼합투여한 경우에도 7일 이후로 지속적인 viable count의 유의성(p<0.001)있는 감소양상을 보였다. 항생제(RFP, CFN)를 혼합투여한 경우에는 지속적으로 viable count의 감소양상을 보였으나 접종 후 30일에도 결핵균 집락이 발견되는데 비하여 瓊玉膏와 RFP, CFN을 혼합투여한 경우에는 지속적인 viable count의 감소양상을 보이며 접종 후 30일에 이르러서는 결핵균 집락이 발견되지 않고 모두 사멸되었다. 특히 瓊玉膏와 항생제 혼합투여시 결핵균의 내성도가 현저하게 저하되는

Table 7. Bacterial Resistance of RFP Mixed CFN or in Combination with Kyungok-go against *M. tuberculosis*

Group	Viable count(NO. of colony)					
	0 ^{a)}	1	5	7	18	30
Control	680.0±4.1 ^{b)}	693.3±6.2	700.0±81.6	750.0±16.3	830.0±8.2	850.0±8.2
RFP+CFN	680.0±8.2	650.0±8.2	570.0±16.3	400.0±8.2*	250.0±8.2*	200.0±8.2*
RFP+CFN+K.O.G	680.0±10.8	600.0±81.6	550.0±16.3	380.0±8.2*	200.0±8.2*	0.0±0*

a) : Incubation periods(Days) b) : Mean ± standard error

Control : The group without treatment of any drugs

RFP+CFN : The group treated with rifampicin and ciprofloxacin

RFP+CFN+K.O.G : The group treated with rifampicin mixed ciprofloxacin and Kyungok-go

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

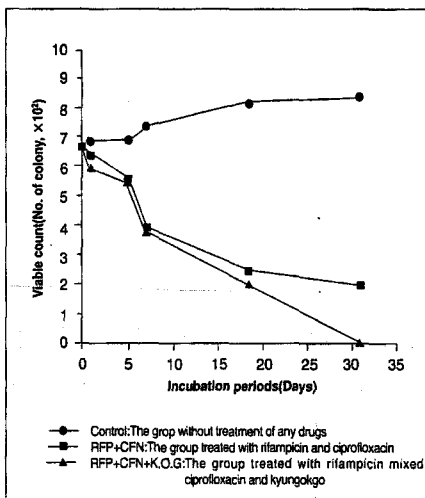


Fig. 4. Bacterial Resistance of RFP Mixed CFN or in Combination with Kyungok-go against *M. tuberculosis*.

항결핵효과에 대한 결과를 얻을 수 있었다(Table 7, Fig. 4).

IV. 考 察

결핵은 다채로운 증상을 나타내는 과사성 세균감염이며 세계적으로 만연되어 있다. 인간에게는 폐에 병변이 오는 것이 가장 많으며, 腎, 骨, 口과절, 수막에도 병변이오며 혹은 전신에 파종을 일으킨다. 결핵은 1882년 Robert Koch에 의하여 결핵성 변화를 정한 인체 및 이의 분비물에서 결핵균을 증명하고 다시 이것을 분리배양하는데 성공

함으로써 병원체임이 증명되었다^{6,15}.

결핵은 한의학에서 勞瘵라고 표현되어 있는데 勞瘵는 일명 傳尸病이라고도 한다^{6,11,16,17,18,19}. 이는 勞瘵의 전염성을 말하는 것으로, 歷代醫書에 瘵瘵³, 傳屍^{18,20}, 傳尸勞²¹, 傳尸瘵²², 傳屍勞瘵²³ 瘵症²⁴, 勞瘵虫¹³, 肺瘵^{23,25}, 鬼疰^{25,26}, 尸注²⁷, 鬼注²⁷, 飛尸²⁶ 등으로 표현되었다.

폐결핵은 널리 인류에 만연되고 있는 질환으로 어느 민족이던 이 병에 침습을 받지않는 일이 거의 없다. 폐결핵은 결핵균에 기인되는 만성전염성 질환으로서²⁸ 한의학에서는 咳嗽, 咯血, 潮熱, 盜汗, 消瘦 등^{5,6}의 증상을 나타내는 결핵에 대하여 虛勞證, 瘵瘵證 등의 범주에 기술되어 있다^{2,18}.

瓊玉膏는 허료에 쓰이는 處方^{4,6,7,8,9,10,11,12}으로 洪遵의 洪氏集成方에 처음 기재된 이후 여러 醫家에 의하여 활용되어 왔다. 張¹²은 虛勞 乾咳와 喉中血腫하고 腸中隱痛함을 치료한다고 하였으며 孫¹⁰은 急慢性 咳嗽를 치료한다고 하였다. 許¹³는 “填精補髓 調眞養性 補返老還童 補百損 除百病 萬神俱足 五臟充溢 髮白復黑 齒落更生”이라 하였다.

瓊玉膏는 生地黃 人蔘 白茯苓 白蜜으로 구성되어 있는데 구성약물의 효능을 보면 生地黃은 清熱涼血, 養陰生津의 효능이 있어 陰虛內熱, 骨蒸勞熱 內熱消渴

을 치료하며, 人蔘은 大補元氣 生津止渴의 효능이 있어 虛勞內傷, 虛咳喘促, 潮熱自汗 등을 치료한다. 白茯苓은 利水滲濕, 健脾寧心하는 효능이 있어 痰飲咳嗽, 脾虛食少, 心神不安 등을 치료하며 白蜜은 補中, 潤燥, 止痛, 解毒의 효능이 있어 肺燥咳嗽, 潤燥便秘, 胃脘疼痛 등을 치료하는 효과가 있다. 瓊玉膏의 方解를 보면 生地黃으로 滋陰生水하여 水能制火하고 白蜜의 甘涼性潤함으로 능히 潤燥한다. 金은 水의 母가되고 土는 金의 母가되는 故로 人蔘, 白茯苓을 사용하여 補土함으로 金을 生한다. 人蔘으로 益肺氣而瀉火하고 白茯苓으로 清肺熱而生津한다. 따라서 本方은 陰을 滋長하고, 潤肺하며, 脾胃를 調節補養하는 효능을 갖는다^{4,7,8,13,29,30}.

결핵균은 항결핵제에 대하여 약제내성을 나타내는데, 미생물학적 견지에서 내성과 감수성은 상대적 용어로서, 약제에 감수성을 나타내는 mycobacteria 집단내에서도 약제내성 돌연변이균이 포함되어 있다. 임상적으로 약제내성은 균의 발육을 파괴시키거나 억제시킬 수 있는 약제농도하에서도 균이 생존, 증식할 수 있는 일시적 혹은 영속적인 균의 능력이라 할 수 있다³¹.

Rifampicin은 streptomyces mediterranei 유래 rifamycin B를 이용하여

여 합성방법으로 생산한 여러 유도체 가운데서 선택된 반합성 항생제이다. Streptovaricin과 구조나 작용기전이 비슷하며, 함께 ansamycin으로 불린다. Rifabutin은 spiroperidyl rifampin으로 그 작용기전은 rifampicin과 동일하다고 본다³².

Ciprofloxacin(CFN)은 1980년대 들어 승화된 quinolone계 유도체 화합물로 결핵균을 포함한 여러 가지 미생물에 대해 광범위한 살균효과를 가지는 것으로 알려져 있다. Ciprofloxacin은 fluorinated carboxyquinolone인데 결핵균에는 중정도, MAC나 신속발육균에게는 균주에 따라 다소 항균작용이 달리 나타난다. 모든 fluorinated quinolone의 약리기전은 세균의 topoisomerase II에 부착 DNA합성을 저해시키는 것으로 보고 있다. 감수성인 *M. tuberculosis* 중 이들 약제에 대한 내성균 포함 수는 대개 106 정도이며 내성 획득은 신속한 것으로 알려져 있다^{33,34,35}.

현재 사용되고 있는 항결핵제제는 약제내성 뿐만 아니라 부작용으로 인한 복약 중단으로 치료 실패의 원인이 되고 있다⁴. 가장 많이 사용되는 일차선택제인 INH와 RFP는 간독성으로 간염을 일으킬 수 있으며 그 외에 각각 약물에 따라 알레르기 반응으로 발진 및 소화기 장애 등 다수의 부작용이 나타날 수 있다⁴. 그러므로 항결핵제의 복약 용량을 줄이면서도 약제내성을 저하시켜 부작용을 줄일 수 있는 방법이 필요할 것으로 판단된다. 이에 항결핵제의 용량을 줄임으로써 항결핵제의 부작용을 최소화하고 항생제의 남용을 방지하면서 항결핵제의 약제내성을 저하시킬 수 있는 방법으로 임상에서 결핵 치료에 응용되고 있는 瓊玉膏를 항생제와 병행하

여 투약함으로써 유의성 있는 결과를 얻을 수 있을 것으로 판단하였다.

이에 저자는 임상에서 폐결핵 치료에 瓊玉膏가 많이 응용되고 있는데 착안하여 결핵균에 대한 瓊玉膏의 효능을 알아보기로 하고 우선 瓊玉膏의 補虛作用으로 면역기능 증강 측면에 앞서서 결핵균에 대한 직접적인 작용을 알아보기 위하여 본 실험을 하였다.

결핵 균주를 여러 배지에서 배양을 하였으며, 각 배지는 항생제(RFP, CFN)와 瓊玉膏를 첨가 배양하여 그 내성도를 측정하였다.

RFP가 첨가된 Ogawa 배지와 RFP와 瓊玉膏가 함께 투여된 Ogawa 배지에서는 *M. tuberculosis*와, *M. intracellulae*, *M. gordonae*, Antibiotic drug-sensitive strain은 감수성을 나타내었으나 *M. avium* 및 Antibiotic drug-resistant strain은 내성을 나타내었다. 경육고만 투여된 배지에서는 Antibiotic drug-sensitive strain을 제외한 *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulae*, *M. gordonae*, Antibiotic drug-resistant strain은 내성을 나타내었는데 Antibiotic drug-sensitive strain은 2개의 plate에서 한 개 또는 두 개의 집락이 관찰되었다. 대조군에서는 모두 내성을 나타내었다(Table 2). Middle-blue 배지에서도 瓊玉膏만 투여된 Middle-blue 배지에서 Antibiotic drug-sensitive strain에 감수성이 나타난 것을 제외하고는 Ogawa 배지에서 실험한 것과 같은 실험결과를 보였다(Table 3). 瓊玉膏 농도에 따른 결핵균의 내성도 실험에서 25 $\mu\text{g/ml}$ 농도의 액체배지에서 배양된 결핵균은 접종 후 7일까지는 viable count가 감소양상을 나타내었으나 이후 서서히 증가하는 양상을 나타내었다. 250 $\mu\text{g/ml}$ 농도의 액

체배지에서도 접종 후 초기 5일간은 25 $\mu\text{g/ml}$ 농도의 액체배지에서의 viable count보다 급격한 감소양상을 보이나 7일 이후로는 25 $\mu\text{g/ml}$ 농도의 viable count와 거의 차이를 보이지 않으며 서서히 증가양상을 보이고 있다. 이에 비하여 500 $\mu\text{g/ml}$ 농도의 瓊玉膏 액체배지에서는 접종 후 7일까지 viable count가 급격히 감소하였으며 이후로도 18일까지는 지속적인 감소를 보였다. 18일以後에는 약간 증가하는 양상을 나타내었으나 30일째 viable count는 앞의 두 액체배지에서의 결과와 비교하였을 때 유의성 있는 차이를 나타내고 있다. 이 실험 결과 瓊玉膏는 결핵균에 대한 직접적인 항결핵효과가 있으며 500 $\mu\text{g/ml}$ 이상에서 瓊玉膏에 대한 결핵균의 감수성이 현저히 증가됨을 알 수 있었다(Table 4, Fig. 1).

이러한 瓊玉膏의 항결핵효과는 항생제와의 혼합투여를 통하여 어느 정도의 항생제에 대한 결핵균의 내성을 감소시키는 작용을 할 수 있을 것이라 사료되어 항결핵제로 사용되는 대표적인 항생제인 rifampicin(RFP)과 ciprofloxacin(CFN)을 각각 또는 혼합투여하여 결핵균의 내성도를 측정하였다.

먼저 RFP와 瓊玉膏를 혼합투여시의 결핵균의 내성도를 알아보았다. 대조군의 결핵균은 계속적인 viable count의 증가를 보여주고 있으나 이에 비하여 RFP가 투여된 배지에서의 viable count는 1일 이후로 지속적으로 유의성($p<0.001$)있게 감소하였으며, 瓊玉膏가 투여 배지에서의 viable count는 5일 이후로 지속적으로 유의성($p<0.001$)있게 감소하였다. 또한 RFP와 瓊玉膏를 함께 투여한 배지에서의 viable count도 5일 이후로 지속적으로 유의성($p<0.001$)있는 감소를 나타내었다. 특

히 RFP 단일 항생제의 투여시 결핵균의 항생제에 대한 내성으로 인하여 18일 이후 viable count의 급격한 증가양상을 보였다. 그러나 RFP와 瓊玉膏를 함께 투여한 경우에는 RFP 단일 항생제 투여시에 비하여 감수성은 약간 저하되었으나 18일 이후의 viable count의 증가는 나타나지 않았고 지속적인 감소양상을 보여주고 있다. 따라서, RFP과 경옥고를 함께 투여한 경우에 단일 항생제 투여시에 비해 결핵균의 내성이 억제되어 지속적인 항결핵효과가 있음을 알 수 있다(Table 5, Fig. 2).

다음 CFN과 瓊玉膏를 혼합투여시의 결핵균의 내성도를 알아보았다. 대조군의 결핵균은 계속적인 viable count의 증가를 보여주고 있으나 이에 比하여 CFN이 투여된 배지에서의 viable count는 1일 이후로 지속적으로 유의성($p < 0.001$)있게 감소하였으며, 瓊玉膏가 투여된 배지에서의 viable count는 7일 이후로 지속적으로 유의성($p < 0.001$)있게 감소하였다. 또한 CFN과 瓊玉膏를 함께 투여한 배지에서의 viable count도 5일 이후로 지속적으로 유의성($p < 0.001$)있는 감소를 나타내었다. CFN과 瓊玉膏의 혼합투여시 결핵균의 내성도는 앞선 RFP와 瓊玉膏 혼합투여시의 결핵균의 내성도와 거의 같은 양상을 나타내었다. 단, CFN과 瓊玉膏를 함께 투여한 경우에는 RFP와 瓊玉膏를 함께 투여한 경우에 비하여 각각의 단일 항생제 투여시 보다 감수성이 약간 증가된 양상을 나타내었다(Table 6, Fig. 3).

대조군의 결핵균은 계속적인 viable count의 증가를 보여주고 있으나 이에 비하여 RFP, CFN을 혼합투여한 경우에는 7일 이후로 지속적인 viable count의 유의성($p < 0.001$)있는 감소를

나타내었다. 또한 瓊玉膏와 RFP, CFN을 혼합투여한 경우에도 7일 이후로 지속적인 viable count의 유의성($p < 0.001$)있는 감소양상을 보였다. 항생제(RFP, CFN)를 혼합투여한 경우에는 지속적으로 viable count의 감소양상을 보였으나 접종 후 30일에도 결핵균 집락이 발견된데 비하여 瓊玉膏와 RFP, CFN을 혼합투여한 경우에는 지속적인 viable count의 감소양상을 보이며 접종 후 30일에 이르러서는 결핵균 집락이 발견되지 않고 모두 사멸되었다. 특히 瓊玉膏와 항생제 혼합투여시 결핵균의 내성도가 현저하게 저하되는 항결핵효과에 대한 결과를 얻을 수 있었다(Table 7, Fig. 4).

따라서 결핵치료에 있어 항생제와 함께 瓊玉膏를 투여함으로써 결핵균의 약제내성을 감소시켜 항생제 용량을 줄여 나아갈 수 있을 것으로 생각된다.

V. 結 論

瓊玉膏의 결핵균에 대한 항생효과를 관찰하기 위하여 결핵 균주를 여러 배지에서 배양하여 瓊玉膏 농도에 따른 결핵균에 대한 내성도, rifampicin(RFP)과 瓊玉膏의 혼합투여시 결핵균에 대한 내성도, ciprofloxacin(CFN)과 瓊玉膏의 혼합투여시 결핵균에 대한 내성도, 瓊玉膏와 RFP, CFN의 혼합투여시 결핵균에 대한 내성도를 측정 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 瓊玉膏는 Ogawa 배지에서는 $10 \mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 antibiotic drug-sensitive strain에 대한 감수성이 나타났다.

2. 瓊玉膏는 Middle-blue 배지에서는 $10 \mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 antibiotic

drug-sensitive strain에 대한 감수성이 나타났다.

3. 瓊玉膏는 결핵균에 대하여 항결핵효과가 있으며 일정농도 이상에서 유의성 있는 결핵균에 대한 감수성이 있음이 인정되었다.

4. 瓊玉膏의 농도에 따른 결핵균 내성도는 고농도($500 \mu\text{g/ml}$)에서 현저하게 내성이 억제되었다.

5. 瓊玉膏와 RFP 혼합투여시에는 대조군에 비해 결핵균의 내성이 억제되어 지속적인 유의성($p < 0.001$)있는 항결핵효과가 나타났다.

6. 瓊玉膏와 CFN 혼합투여시에는 대조군에 비해 결핵균의 내성이 억제되어 지속적인 유의성($p < 0.001$)있는 항결핵효과가 나타났다.

7. 瓊玉膏와 RFP, CFN 혼합투여시에는 瓊玉膏를 혼합하지 않은 경우보다 더욱 강한 항결핵효과를 나타내었다.

VI. 參考文獻

1. Kurt JL, Eugene B, Jean DW, Joseph BM, Antony AF, Dennis LK. Harrison's principles of internal medicine. 서울: 圖書出版 鼎談; 1997, pp760-769.
2. 龔信 纂輯, 龔廷賢 續編. 古今醫監. 南昌市: 江西科學技術出版社; 1990, pp.177-182.
3. 吳 廉. 醫宗金鑑. 北京: 人民衛生出版社; 1982, 上冊, pp.1068-1070.
4. 汪認庵. 醫方集解. 서울: 大星文化社; 1990, p.275.
5. 金永勳. 晴崗醫鑑. 서울: 成輔社; 1984, pp.108-112.
6. 李珩九, 鄭昇杞. 東醫肺系內科學. 서울: 民端出版社; 1993, pp.219-251.
7. 申載鏞. 方藥合編解說. 서울: 傳統醫學研究所; 1993, pp.55-56.
8. 樓英 編纂. 醫學綱目. 서울: 一中社; 1984, pp.147-149.
9. 徐靈胎, 江忍庵 增批, 林直清 校勘, 徐靈胎醫書全集. 서울: 圖書出版 鼎談; 1993,

- p.87, 90.
10. 孫一奎. 赤水玄珠. 北京: 中國中藥出版社; 1990, p.191.
 11. 虞搏. 醫學正傳. 서울: 成輔社; 1986, pp.99-101, 318.
 12. 張璠. 張氏醫通. 上海: 上海科學技術出版社; 1990, p.728.
 13. 許浚. 東醫寶鑑. 서울: 南山堂; 1989, pp.78, 166-169.
 14. 김원동. 내과학의 최신지견. 서울: 한국의학; 1988, pp.1-11.
 15. 裴元植. 漢方臨床學. 서울: 南山堂; 1989, pp.71-79.
 16. 楊士羸. 仁齋直指方. 서울: 東醫社; 1978, pp.126-127.
 17. 嚴用和. 濟生方 (中國醫學大系). 서울: 여강출판사; 1987, 卷11, pp.460-461.
 18. 王顯明. 中醫內科辨證學. 北京: 人民衛生出版社; 1984, pp.446-447, 453-459.
 19. 李梴. 醫學入門. 서울: 大星文化社; 1984, 外集卷二 pp.199-206, 404-410.
 20. 王壽. 外臺秘要 (中國醫學大系). 서울: 여강출판사; 1987, 卷4, pp.424-433.
 21. 王肯堂. 六科準繩. 서울: 東明社; 1975, 證治準繩, pp.58-63, 雜病科, pp.75-77.
 22. 陸青節. 萬病醫藥顧問. 台北: 大中國圖書公司; 1976, pp.73-84.
 23. 李仲梓. 醫宗必讀. 서울: 書苑堂; 1985, pp.229-230.
 24. 傅青主. 傅青主男女科. 서울: 醫道韓國社; 1976, p.4.
 25. 楊醫亞. 中醫學問答. 北京: 人民衛生出版社; 1985, pp.22-24.
 26. 孫思邈. 備急千金要方. 서울: 大星文化社; 1984, pp.316-321.
 27. 葛洪. 肘後備急方. 서울: 幼兒出版社; 1978, p.134.
 28. 金賢濟. 東洋醫學概論. 서울: 東洋醫學研究院出版部; 1981, p.379.
 29. 李龍城. 編著. 經藥分類典. 서울: 壽文社; 1979, p.15, 45, 49.
 30. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編. 本草學. 서울: 永林社; 1992, pp.190-192, 302-303, 531-533, 543-544.
 31. Gangadharam PRJ. Drug resistance in Mycobacteria. CRC Press Inc: Florida; 1984, pp.7-110.
 32. Inderlied CB. Antimicrobial susceptibility testing: present practices and future trends. Current Topic 1994;13: 980-983.
 33. Tsukamura M, E. Nakamura, and SA. Yoshii. Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) in pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis 1985;131:352-356.
 34. Cambu E, W. Songakoff, M. Besson, J. Grosset, V. Jarlier. Selection of a gyrA mutant of Mycobacterium tuberculosis resistant to fluoroquinolones during treatment with ofloxacin. J Infect Dis 1984;170:479-483.
 35. Hong Kong Chest Service & British Medical Research Council. A controlled study of rifampicin and an uncontrolled study of ofloxacin in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin, and rifampicin. Tuber Lung Dis. 1992;73:59-67.