

生藥複合製劑의 藥効研究 (第14報)

半夏白朮天麻湯이 鎮痛 및 鎮靜作用에 미치는 影響

洪南斗 · 金鍾禹 · 宋一炳 · 金南宰

慶熙醫療院

Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drugs (IVX)

Effect of "*Banhabaikchulchenma-Tang*" on the Analgesic and Sedative Actions

N.D. HONG, J.W. KIM, I.B. SONG and N.J. KIM

Kyung-Hee Medical Center

Experimental studies were made to evaluate clinical efficacy and validate Oriental medicine description of "*Banhabaikchulchenma-Tang*" which has been used for controlling of headache, heartburn and giddiness, etc.

The results of these studies were as follows;

- 1) Suppressive actions were not shown on convulsion due to spine and diencephalic causes.
- 2) Analgesic action was recognized in mice and rats.
- 3) Sedative actions due to prolongation of hypnosis time, muscle relaxation and decreasing locomotive function were noted.
- 4) Relaxing action was noted in the ileum of mice, also antagonistic antispasmodic action was recognized on contraction of the ileum induced by acetylcholine and $BaCl_2$.

In connection with results of these studies, efficacy based on the Oriental medical reference were consistent with actual experimental results. It is considered that "*Banhabaikchulchenma-Tang*" has the therapeutic effect on the headache and giddiness, etc.

緒 論

半夏白朮天麻湯은 明代의 東垣十種醫書¹⁾에 처음 收載된 方劑로서 痰厥頭痛을 治療目的으로 한 處方으로 許²⁾, 黃³⁾, 李⁴⁾等 많은 漢方醫書에 收錄되어 있다.

李¹⁾는 治脾胃虛弱 痰厥頭痛 頭若如裂 身重如山 四肢厥冷 嘔吐 眩暈等の 證을 다스린다고 하였으며 大塚⁵⁾等은 심한 頭痛 身倦 四肢厥冷 嘔吐

眩暈하며, 高血壓이나 低血壓에서의 嘔吐 眩暈에서도 有效하다고 하였고, 李⁴⁾는 氣虛者의 老人은 人蔘을 增量하라고 하였다.

半夏白朮天麻湯을 構成^{1~9)}하고 있는 個個藥物에 對한 藥理作用 및 成分에 關한 實驗의 研究는 많은 報告가 있으나, 複合製劑에 對한 實驗의 研究報文는 接할수가 없었다. 따라서 著者等은 生藥複合製劑의 漢方文獻의 效能과 基礎藥理學的 側面에서 實驗의 研究 究明하기 爲한 實驗의 一環으로 半夏白朮天麻湯의 鎮痛, 鎮靜, 鎮

痙作用, 睡眠時間에 미치는 作用 및 腸管에 미치는 作用等을 實驗動物을 利用하여 實驗한 結果 若干의 知見을 얻었기에 報告한다.

實 驗

1. 實驗材料 및 動物

1) 實驗材料

本 實驗에서 使用한 材料는 市內乾材藥房에서 入手한 材料中 揀選한 것을 使用하였으며 또한 本 實驗에서 使用한 方劑의 處方內容은 다음과 같다.

半夏 <i>Pinelliae Tuber</i>	5.625g
陳皮 <i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	5.625g
白朮 <i>Atractylodes Rhizoma</i>	3.75g
茯苓 <i>Pachymae Fungus</i>	1.9g
天麻 <i>Gastrodiae Rhizoma</i>	1.9g
麥芽 <i>Hordei Fructus Germinatus</i>	5.625g
神曲 <i>Massa Medicata Formenteta</i>	3.75g
黃耆 <i>Astragali Radix</i>	1.9g
人參 <i>Schinseng Raaix</i>	1.9g
澤瀉 <i>Alismatis Rhizoma</i>	1.9g
甘草 <i>Liquiritae Radix</i>	1.9g
黃栢 <i>Phellodendri Cortex</i>	0.75g
生薑 <i>Zingiberis Rhizoma</i> (flash)	1.125g
乾薑 <i>Zingiberis Rhizoma</i> (dry)	1.125g

2) 檢液의 調製

上記 處方 20貼 分量 775.5g을 細切하여 물 6,300ml로 3回 3時間 加熱 抽出한 濾液을 減壓 濃縮하여 얻은 粘稠性의 抽出物을 檢體로 하였으며 檢液은 粘稠性 抽出物 中の 水分을 測定하여 本 實驗에서 必要한 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

3) 檢液의 同定

上記 2)에서 얻은 檢液을 常法에 따라 Silicagel을 吸着劑로 하고 展開溶媒 $n\text{-BuOH}:\text{AcOH}:\text{H}_2\text{O}$ (12:3:5)를 使用하여 TLC를 하고 dual wavelength TLC scanner C.S-910 (Shimadzu, Japan)로 波長 $\lambda\text{R } 700\text{nm}$, $\lambda\text{S } 400\text{nm}$ 와 $\lambda\text{R } 350\text{nm}$, $\lambda\text{S } 250\text{nm}$ 에서 scanning한 pattern TLC chromatogram은 Fig. 1, 2와 같다.

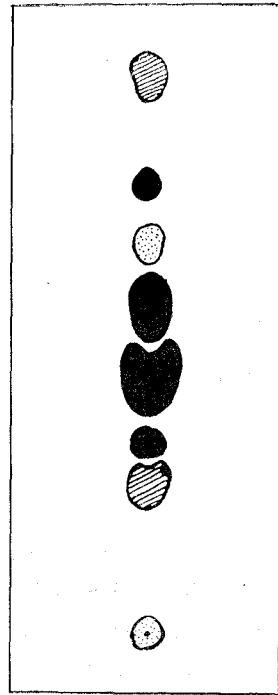


Fig. 1. Thin-layer chromatogram of "Banhabaik-chulcheunma-Tang" on Silica gel plates. Adsorbent: Silicagel 60F₂₅₄ (E. Merck) Solvent: $n\text{-BuOH}:\text{AcOH}:\text{HOH}=12:3:5$ Ditect: I₂

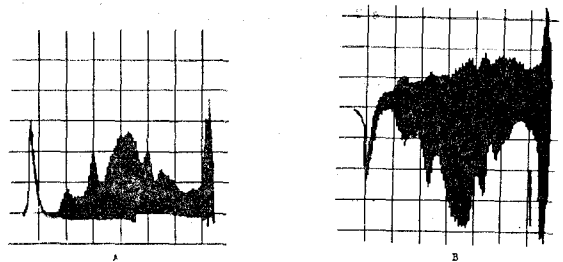


Fig. 2. Zig-zag TLC scanning profiles of "Banhabaik-chulcheunma-Tang" Adsorbent: Silicagel 60F₂₅₄ (E. Merck., Co.) Solvent: $n\text{-BuOH}:\text{AcOH}:\text{HOH}=12:3:5$. Time: 3hrs. Temp.: 24°C. Color reagent: I₂. Wave length: A: $\lambda\text{S}: 400\text{nm}$, $\lambda\text{R}: 700\text{nm}$. B: $\lambda\text{S}: 250\text{nm}$, $\lambda\text{R}: 350\text{nm}$.

4) 實驗 動物

實驗動物은 中央動物(株)의 dd系 생쥐(♂) 體重 16~20g, 흰쥐(♂) 體重 100~150g을 使用하였으며 飼料는 第一飼料株의 固定飼料로 飼育하

었고, 물을 充分히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 順應시킨후 實驗은 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 하였다.

2. 實驗方法

1) 抗痙攣作用

抗痙攣作用은 strychnine, picrotoxin으로 일어나는 痙攣의 抑制를 基準으로 試驗하였다.¹⁰⁻¹²⁾

(1) Anti-strychnine 作用: 생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液을 5.0mg/10g, 0.5mg/10g씩 皮下注射한 후 3분만에 strychnine nitrate 0.9mg/kg을 皮下注射하고 이것에 의하여 일어나는 強直性 痙攣發現時間과 死亡與否를 觀察하였다.

(2) Anti-picrotoxin 作用: 생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液을 5.0mg/10g, 0.5mg/10g씩 皮下注射한 후 3분만에 picrotoxin 5mg/kg을 皮下注射하고 이것에 의하여 일어나는 間代性 痙攣發現時間과 死亡與否를 觀察하였다.

2) 鎮痛作用

(1) 醋酸法: Whittle方法¹³⁾에 따라 생쥐 1群을 5마리로 하여 檢液을 5.0mg/10g, 0.5mg/10g씩 經口投與 30分 후에 0.7% 醋酸生理食鹽水液 0.1ml/10g을 腹腔內 投與하고 10分 후에 10分間の writhing syndrome의 빈도를 조사하여 aminopyrine 1mg/10g 投與群과 比較觀察하였다.^{14,15)}

(2) 後肢加壓法: Randall-Selitto方法¹⁶⁾에 따라 흰쥐 1群을 10마리로 하여 後肢足蹠에 5% yeast 懸탁액을 0.1ml/rat씩 皮下注射하여 起炎시킨 4時間後에 正常足 및 炎症足を Basile analgesy meter-7200(Ugo Basile Co., Italy)으로 加壓하여 實驗動物이 나타내는 疼痛反應을 測定하였다. 檢液은 50mg/100g, 5mg/100g과 aminopyrine 30mg/100g을 經口投與하고 30, 60, 90, 120, 180分에 各各 疼痛閾値를 測定하였다.¹⁷⁻¹⁹⁾

3) 睡眠時間 延長에 미치는 作用^{20,21)}

생쥐 1群을 10마리로 하여 pentobarbital sodium 20mg/kg을 腹腔內 投與하고 正向反射의 消失로부터 正向反射의 出現까지의 時間을 睡眠時間으로 하였다. 檢液을 5.0mg/10g, 0.5mg/10g씩 經口投與 60分後에 pentobarbital sodium 20mg/kg을 腹腔內 投與하여 睡眠持續時間을 測定하였다.

5) 鎮靜作用

(1) Rotor rod法^{22,23)}: 直徑 約 30mm, 15rpm의

rotor rod裝置(夏目製作所, 日本)를 利用하여 回轉棒上에 생쥐를 回轉方向과 逆方向에 올려놓고 1分以上 滯留할수 있는 생쥐를 미리 選別하여 1群을 10마리로 하였다. 檢液을 5.0mg/10g, 0.5mg/10g씩 經口投與 30, 60, 90, 180分에 回轉棒上에 생쥐를 올려놓고 1分以內에 落下하는 경우 鎮靜作用發現으로 보고 落下하는 動物數로부터 落下率을 算出하였다.

(2) 自發運動量에 對한 影響: Wheel cage 方法^{24,25)}에 따라 생쥐의 自發運動量을 測定하였다. 實驗에 사용한 생쥐는 10分當 90~140回 回轉運動을 하는 것만을 미리 選別하여 使用하였으며 檢液 5.0mg/10g, 0.5mg/10g씩 經口投與 60分 동안 回轉된 횟수를 測定하였고 實驗은 午前 10時부터 午後 4時까지 同一한 條件의 어두운 場所에서 實施하였다.

5) 腸管에 對한 作用

Magnus方法²⁶⁾에 따라 생쥐를 15時間 絶食시킨 後 撲殺시키고 回腸管을 摘出하여 切片을 만들어 Tyrode液²⁷⁾에서 $\text{O}_2\text{-CO}_2$ gas를 供給하면서 摘出腸管의 運動을 Kymograph 煤煙紙上에 描記시켜 檢液의 作用과 拮抗藥에 對한 作用을 觀察하였다.

實驗成績

1. 抗痙攣効果

생쥐에 strychnine, picrotonin을 投與하여 誘發된 痙攣에 對하여 檢液 0.5mg/10g, 5.0mg/10g 投與群은 對照群에 比하여 意義있는 實驗結果를 觀察할 수 없었다(Table I, II).

Table I. Inhibitory effect of "Banhabaikchulcheuna-Tang" on strychnine induced convulsion in mice.

Groups	Dose (mg/10g, S.C.)	Number of animals	Time to convulsion (min)	Time to death (min)
Control	—	10	10.5±0.40	11.5±0.38 ^{a)}
Sample-I	0.5	10	7.3±0.57	8.2±0.55
Sample-II	5.0	10	7.8±0.93	8.5±1.07

a) Mean±Standard error

Table II. Inhibitory effect of "*Banhabaikchulcheunma-Tang*" on picrotoxin induced convulsion in mice.

Groups	Dose (mg/10g, S.C.)	Number of animals	Time of convulsion (min)	Time to death (min)
Control	—	10	13.0±0.54	27.6±1.76 ^{a)}
Sample-I	0.5	10	11.9±1.19	16.1±1.93
Sample-II	5.0	10	6.7±1.23	11.7±1.32

a) Mean ± Standard error

2. 鎮痛效果

1) 醋酸法

0.7%醋酸生理食鹽水 0.1mg/10g 생쥐 群에서는 208회의 writhing syndrome이 있었으나 檢液 0.5, 5.0mg/10g 投與群에서는 142, 64회의 各各 P<0.05, P<0.01의 有意性이 있는 抑制效果를 觀察할 수가 있었다(Table III).

Table III. Effect of "*Banhabaikchulcheunma-Tang*" on the writhing syndrome in mice.

Groups	Dose (mg/10g, P.O.)	Number of animals	Number of writhing syndrome
Control	—	5	41.6±3.69 ^{a)}
Sample-I	0.5	5	28.4±2.09*
Sample-II	5.0	5	12.8±2.92**
Aminopyrine	1.0	5	8.4±1.01**

a) ; Mean ± Standard error

*, **; Statistical significance from the control at P<0.05 and P<0.01 respectively.

2) 後肢加壓法 : 5% yeast 懸液 單獨投與群에서는 生理食鹽水 經口 投與後 지속적인 疼痛 閾值降下가 나타났으며 檢液 50mg/100g 投與群은 檢液投與 90分後에 疼痛閾值가 正常值에 유사하게 上昇하였으며 檢液 5mg/100g 投與群은 檢液投與 90分에서 最大閾值上昇을 나타냈다. 또한 對照藥物 aminopyrine 30mg/100g 投與群은 60分에서 正常值와 類似하게 上昇하였으며 檢液 50mg/100g의 鎮痛效果는 aminopyrine 30mg/100g과 類似하였다(Fig. 3).

3. 睡眠時間 延長에 미치는 效果

Pentobarbital sodium 20mg/kg 單獨投與群에서는 18.0±1.27(min)의 睡眠效果를 나타냈으며

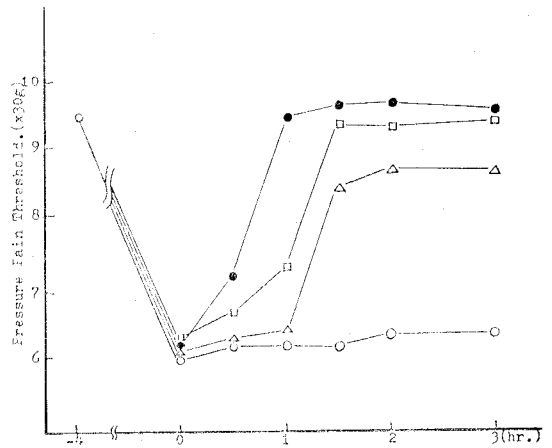


Fig. 3. Analgesic effect of "*Banhabaekchulcheunma-Tang*" on pressure pain threshold of rat hind paws.

- Control(Saline)
- △—Sample-I 5mg/100g.
- Sample-II 50mg/100g.
- Aminopyrine 30mg/100g.

檢液 5.0mg/10g投與群에서 26.0±1.63(min)으로 P<0.01의 有意性이 있는 睡眠時間 延長效果를 認定하였다. 檢液 0.5mg/10g 投與群에서는 別다른 效果를 觀察할 수가 없었다(Table IV).

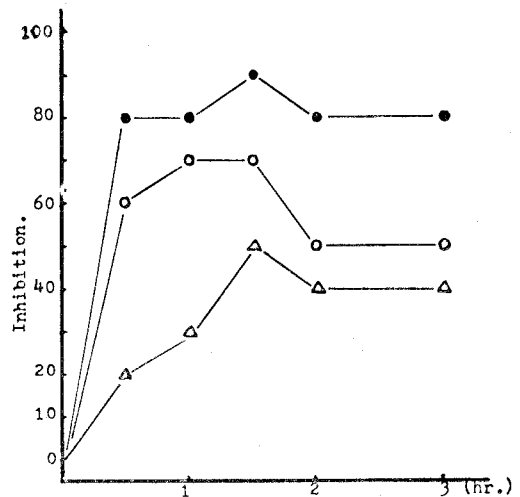


Fig. 4. Effect of "*Banhabaikchulcheunma-Tang*" on muscle relaxation in mice.

- △—Sample-I 0.5mg/10g.
- Sample-II 5.0mg/10g.
- Chlorpromazine-HCl 0.1mg/10g.

Table IV. Effect of “*Banhabaikchulcheunma-Tang*” on the duration of hypnosis induced by pentobarbital sodium in mice.

Groups	Dose (mg/10g, P.O.)	Number of animals	Hypnotic duration (min)
Control	—	10	18.0±1.27 ^{a)}
Sample-I	0.5	10	16.9±1.26
Sample-II	5.0	10	26.0±1.63 ^{**}

a) ; Mean±Standard error.

** ; Statistical significance from the control at P< 0.01.

4. 鎮靜效果

1) Rotor rod法 : 經口投與後 3時間동안 落下藥을 測定한바 chlorpromazine-HCl 0.1mg/10g 投與群은 藥物投與 30分後부터 현저한 鎮靜效果를 나타냈으며 檢液 0.5mg/10g 投與群은 90分에서 50%의 落下率은 나타내었으나 곧 消失되었다(Fig. 4).

2) 自發運動量에 對한 影響 : Wheel cage 方法에 따라 생쥐의 自發運動量을 測定한 結果 生理食鹽水 單獨投與群에서는 時間當 522回 廻轉運動

Groups	Dose (mg/10g, P.O.)	Number of Animals.	Locomotor Counts/hr.					
			100	200	300	400	500	600
Control	-	10	[Horizontal bar chart showing locomotor counts for Control group]					
Sample-I	0.5	10	[Horizontal bar chart showing locomotor counts for Sample-I group]					
Sample-II	5.0	10	[Horizontal bar chart showing locomotor counts for Sample-II group]					
Chlorpromazine HCl	0.1	10	[Horizontal bar chart showing locomotor counts for Chlorpromazine HCl group]					

Fig. 5. Effect of “*Banhabaikchulcheunma-Tang*” on the locomotive function in mice.

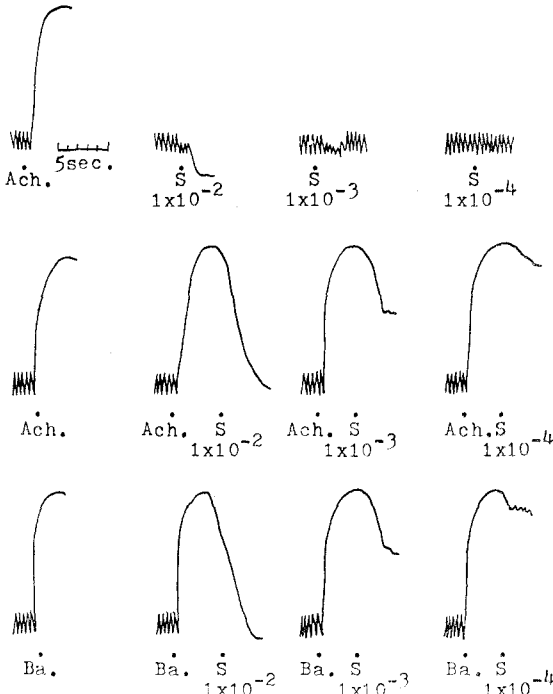


Fig. 6. Effect of “*Banhabaikchulcheunma-Tang*” on ileum of mice. (Magnus method)
Ach.: Acetylcholine chloride 1×10^{-7} g/ml.
Ba.: Barium chloride 3×10^{-4} g/ml.

을 한 反面 檢液 5.0mg/10g 投與群은 155회로 현저한 억제效果를 나타냈으며 檢液 0.5mg/10g 投與群은 460회로 別다른 抑制效果를 나타내지 못하였으며 chlorpromazine-HCl 0.1mg/10g 投與群은 35회의 廻轉運動을 나타내었다(Fig. 5).

5. 腸管에 對한 效果

생쥐 摘出回腸管에 對하여 檢液 1×10^{-2} g/ml에서 강한 弛緩效果를 나타내었고 acetylcholine 1×10^{-7} g/ml, $BaCl_2$ 3×10^{-4} g/ml에 依한 收縮에 對하여 抑制作用을 나타내었으며 濃度增加에 따라 抑制效果가 增大됨을 觀察할 수 있었다(Fig. 6).

考察 및 結論

半夏白朮天麻湯의 臨床效果와 漢方文獻의 效能을 實驗動物을 利用한 藥理學的 試驗成績과의 關連性을 檢討할 目的으로 生藥復合劑의 基本溶媒인 물로 加熱抽出한 粘性 抽出物의 各種 活性을 檢索한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

Strychnine과 picrotoxin으로 誘發되는 痙攣抑制效果에서 檢液投與로 對照群에 比하여 意義있는 實驗結果를 觀察할 수 없었다.

〈1983년 9월 12일 접수〉

鎮痛效果를 觀察하기 爲하여 醋酸法과 後肢加壓法에 따라 시험하였으며, 醋酸法에 있어서는 對照群에 比하여 檢液 5.0mg/10g 用量은 69.2%의 writhing syndrome을 抑制하였으며, 比較藥物 aminopyrine 1.0mg/10g은 79.8%의 抑制效果를 나타내었다. 또한 後肢加壓에서는 檢液投與 90分後에 顯著的 疼痛閾值上昇을 나타냈으며, 濃度依存的으로 鎮痛效果가 認定되었다.

Pentobarbital sodium에 依한 睡眠時間에 對한 效果는 檢液 5.0mg/10g用量에서 $P < 0.01$ 의 有意性이 있는 睡眠時間 延長效果가 나타남을 認知할 수 있었다.

Rotor rod法에 依한 筋弛緩作用에서 檢液投與로 鎮靜效果가 나타났다. 또한 wheel cage法에 依한 自發運動量에 對한 實驗에서 chlorpromazine-HCl 0.1mg/10g의 鎮靜效果를 100%로 볼 때 檢液 0.5mg/10g用量에서는 14.5%, 5.0mg/10g 用量에서 85.9%의 강한 自發運動量 失調現象을 나타내었다. 高木等은 pentobarbital sodium에 依한 睡眠時間을 延長시키는 藥物은 鎮靜作用의 重要한 因子라고 밝힌 바 있으며 rotor rod法에 依한 鎮靜效果, wheel cage法에 依한 自發運動量 減少效果 및 강한 鎮痛效果가 있는 것으로 미루어 보아 檢液은 中樞神經 抑制效果가 강한 것으로 思料되어진다.

생쥐의 摘出回腸管에 對하여 檢液 1×10^{-2} g/ml 投與로 강한 弛緩效果를 나타내었으며, acetylcholine 1×10^{-7} g/ml 및 BaCl_2 3×10^{-4} g/ml에 依한 收縮에 對하여 濃度增加에 따라 抑制效果가 增大됨을 觀察할 수가 있었다.

以上과 같은 實驗成績으로 미루어 보아 半夏白朮天麻湯은 鎮痛, 鎮靜 및 腸管弛緩效果가 認定되어 痰厥頭痛과 眩暈等에 效能이 있는 것으로 思料된다.

本 研究의 一部는 慶熙醫院 研究費의 支援으로 이루어졌으며 이에 感謝드립니다.

參 考 文 獻

1. 李東垣: 東垣十種醫書, 卷下, 五洲出版社, p-5 (1976).
2. 許淩: 東醫寶鑑, 東方書店, p-204 (1966).
3. 黃道淵: 大方藥合編, 杏林出版社, p-115 (1977).
4. 李常和: 辨證方藥合編, 杏林書院, p-116 (1960).
5. 大塚敬節 等: 漢方診療實際, 醫文社, 34, 310 (1974).
6. 金定濟 等: 東醫臨床要覽, 書苑堂, p-95 (1977).
7. 文基洪: 濟世寶鑑, 杏林書院, p-33 (1966).
8. 朴盛洙 等: 現代漢方講座, 杏林書院, p-722 (1975).
9. 趙世衡: 後世處方學, 癸丑文化社, p-281 (1980).
10. 洪南斗: 慶熙藥大論文集, 5, 27 (1977).
11. 加藤正秀 等: 日應用藥理, 5, 631 (1971).
12. Bastian, J.W. et al.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 127, 25 (1959).
13. Whittle, B.A.: *Brit. J. Pharmacol.*, 22, 246 (1949).
14. Koster, R. et al.: *Fed. Proc.*, 18, 412 (1959).
15. Sigmund, E. et al.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 95, 729 (1959).
16. Randall, L.O. et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn-Ther.*, 111, 408 (1957).
17. 野上壽 等: 藥效의 評價, 地人書館, p-223 (1972).
18. 高木敬次郎 等: 日藥理誌, 67, 514 (1971).
19. Winter, C.A.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 150, 165 (1965).
20. 高木敬次郎 等: 日藥誌, 89, 879 (1969).
21. 山原條二: 日藥理誌, 72, 899 (1976).
22. 矢島孝 等: 日藥理誌, 72, 763 (1979).
23. 矢島孝 等: 日應用藥理, 21(1), 123 (1981).
24. 落合喬 等: 日藥理誌, 78, 347 (1981).
25. Finn, S.: *Jahrgang.*, 9, 203 (1959).
26. 高木敬次郎 等: 藥物學實驗, 南山堂, p-94, (1970).