

## 醫藥品の併用投與效果에 관한 研究(II)

麻黃湯 엑기스와 Aspirin 의 併用 投與가 抗炎 및 鎮痛作用에 미치는 影響

崔 貞 淑 · 金 一 赫

中央大學校 藥學大學

### Studies on the Concurrent Administration of Medicines (II)

Anti-inflammatory and Analgesic Actions of Mawhang-tang and Aspirin

Cheong Sook CHOI and Il Hyuk KIM

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 151, Korea

**Abstract**—The extract of Mawhang-tang showed considerable inhibition of 70.7 and 57.2% at oral doses of 200 and 400mg/kg, respectively, on carrageenin edema in rat paw. In case of combined oral administration of the extract at each dose of 100, 200 and 400mg/kg with 100mg/kg of aspirin, the inhibition percentages were 78.2, 87.2 and 72.5%, respectively. The combined oral administration of 200mg/kg of the extract with 200mg/kg of aspirin exhibited 87.6% inhibition of the edema. On the writhing syndrome induced by 0.7% acetic acid solution, the oral administration of 200mg/kg of the extract with 200mg/kg of aspirin showed remarkable inhibition of 90.3%. In the inhibitory effect of the leakage of dye into peritoneal cavity were shown to be 51.9, 56.6 and 58.1% at the combined administration of the extract at the doses of 100, 200 and 400mg/kg with 100mg/kg of aspirin, respectively.

**Keywords**—Mawhang-tang · aspirin · anticarrageenin action · antiwrithing action · dye leakage inhibition

麻黃湯은 麻黃, 桂枝, 甘草 및 杏仁의, 傷寒論을 비롯한 많은 漢方 文獻에 수록된 湯劑로서 그 漢方의 適應의 主證은 傷寒의 頭痛, 發熱惡寒, 身體疼痛, 脈浮緊 및 喘而無汗을 治療目標로 하여 古來로 부터 頭痛, 發熱, 惡寒, 身痛, 咳嗽等に 繁用되어온 方劑로서<sup>1)</sup> 現今에 漢方에서는 喘咳, 呼吸困難症과 같은 呼吸器系統 疾患과 關節痛과 같은 炎症疼痛性疾患에 應用되고 있다.<sup>2)</sup>

麻黃湯의 主劑인 麻黃은 麻黃科(Ephedraceae)의 全草에 ephedrine系 alkaloids를 含有하는 草本성 관목으로<sup>3,4)</sup> 心血管系에 대한 血管收縮, 血壓上昇, 發汗, 鎮咳, 鎮痛, 中樞에 대한 作用으

로<sup>5,6)</sup> 廣範圍하게 效能, 效果가 認定되어왔으며, 1887年 長井이 結晶으로 ephedrine을 分離해낸 뒤 1921년에 Schmidt와 Chen<sup>7)</sup>에 의하여 藥理效果에 대한 報告가 있는 후로 最近에 이르러 今野等<sup>8)</sup>은 抗炎症成分에 대해 報告했으며 江田等<sup>9)</sup>은 抗알리지 作用을 檢討하였고 宇野等<sup>10)</sup>은 麻黃根의 血壓降下成分에 대해서 報告한 바 있다. 또 坂井等<sup>11)</sup>은 麻黃湯의 三種 生藥 即 麻黃, 桂枝, 杏仁의 主成分間의 相互關係를 檢討, 發表하였다.

한편 aspirin은 1853년에 Gerhardt에 의하여 合成되어 1899年 부터 醫藥品으로 使用되어오는

동안鎮痛, 解熱, 消炎作用이 多角度로 규명되어왔으며<sup>12,13)</sup> 近年에 이르러 血栓形成抑制作用<sup>14)</sup>, 15) 心筋硬塞<sup>16)</sup>의 效果등이 알려지고 있다.

한편 漢方療法的으로 널리 應用되는 麻黃湯은 湯劑로서의 藥物學的研究<sup>17)</sup>나 中樞神經系藥物<sup>18)</sup>과의 併用效果에 관한 實驗結果가 報告된 바 있으나, 著者は 抗炎, 消炎, 鎮痛을 中心으로 하여 漢方劑로서의 麻黃湯과 合成藥物로서의 aspirin과의 併用投與에 의한 相互作用과 아울러 併用投與時의 有效性을 檢討하여 洋, 漢方の 臨床의 應用範圍를 넓히고 洋, 漢方藥物療法的의 科學的 併用に 依해서 藥物의 誤濫用, 毒性 및 副作用 등의 安全性을 높일 수 있는 基本檢索으로서 本實驗을 實施하였다. 먼저 抗炎作用의 實驗에서 carrageenin을 起炎劑로 Rat 足趾浮腫法을 행한 결과 麻黃湯액기스 200mg/kg(以下 麻黃湯이라고 함)과 aspirin 100mg/kg(以下 aspirin이라고 함)의 併用投與에서 87.24%의 有意性있는 抗炎作用이 나타났고 Whittle의 writhing method에 따라 實施한 鎮痛作用實驗에서도 麻黃湯 200mg/kg과 aspirin 200mg/kg의 併用投與에서 writhing syndrome의 回數 1.8±0.6로서 매우 有意性있는 實驗結果를 얻었다.

## 實 驗

### 實驗 材料

#### 1) 實驗 動物

1983年 4월에 中央實驗動物飼育場에서 Sprague-Dawley系 rats 및 ddy系 mice를 購入하여 一定期間동안 一定한 飼料로 飼育하여 使用하였다.

#### 2) 處 方

1983年 4월에 漢藥 乾材商(京東市場, 서울)에서 構成生藥을 購入한 後에 細切하여 麻黃 5, 桂枝 5, 杏仁 4, 甘草 2의 比率로 處方調劑하였다.

#### 3) 檢體의 製造

麻黃湯 處方的 100倍量에 증류수 4,000ml를 加하여 5時間동안 加熱 抽出한 後 脫脂綿으로 熱時에 濾過하였다. 이 濾液을 減壓 濃縮하고 冷凍 乾燥시켜 麻黃湯액기스 170g을 얻었으며 水分含量은 약 5.0%였다.

## 實驗 方法

### 1) 急性 炎症에 대한 抗炎作用

Rat 250~300g, 암컷 1群 5마리씩 12群으로 編成하여 Winter<sup>19,20)</sup> 등의 方法에 따라 對照群(生理食鹽液 10ml/kg), 實驗群(麻黃湯; 100, 200, 400mg/kg, aspirin(K.P. IV)+麻黃湯; 100+100, 100+200, 100+400, 200+100, 200+200mg/kg) 對照藥物群(aspirin (K.P. IV) 100, 200, 400mg/kg)으로 나누고, 各試料를 經口投與한 다음 1時間 經過時에 1% carrageenin(Seaken 202) 生理食鹽液 0.05ml/rat을 後肢右足の 蹠皮下에 注射하였다. 注射後 5時間동안 發生하는 浮腫을 每時間마다 容積法에 따라 後肢右足の malleolus lateral까지 침적시켜 測定하고 浮腫率 및 浮腫抑制率을 算出하였다.

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

V<sub>n</sub> = 起炎劑注射前 hind paw의 容積

V<sub>t</sub> = 起炎劑注射後 hind paw의 容積

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

E<sub>c</sub> = 對照群의 平均浮腫率

E<sub>t</sub> = 實驗群의 平均浮腫率

### 2) 鎮痛作用

10~16g의 mice를 자웅 구별없이 8마리씩 12群으로 編成하여 Whittle<sup>21)</sup>의 writhing method에 따라 對照群(生理食鹽液 10mg/kg), 實驗群(麻黃湯; 100, 200, 400mg/kg, aspirin+麻黃湯; 100+100, 100+200, 100+400, 200+100, 200+200mg/kg) 및 對照藥物群(aspirin; 100, 200, 400mg/kg)으로 나누어 各各의 試料를 經口投與하고 1時間 經過時 0.7% acetic acid 生理食鹽液 10mg/kg을 腹腔內에 注射하였다. 腹腔注射 10分後부터 5分間에 나타나는 苦悶症(squirm)을 痛覺指標로 하여 그 回數를 測定하였다.

### 3) 血管透過性에 대한 抑制作用

15~20g의 mice를 자웅 구별없이 1群 6마리씩 14群으로 編成하여 Whittle<sup>21)</sup> 및 Shimomura<sup>22)</sup> 등의 方法에 따라 對照群(生理食鹽液 10mg/kg) 實驗群(麻黃湯; 100, 200, 400mg/kg, Aspirin+麻黃湯; 100+100, 100+200, 100+400, 200+100, 200+200, 400+100mg/kg) 對照藥物群

(aspirin; 100, 200, 400mg/kg), 正常群으로 나누어 각 試料를 經口投與한 다음 1時間 後에 4% pontamine sky blue 6B(TCI®, Japan) 生理食鹽液 10ml/kg을 尾靜脈에 注射하였다.

靜脈注射後 15分 經過하여 正常群 이외의 群에 1% acetic acid 生理食鹽液 10ml/kg을 腹腔內에 注射하였다. 이어 腹腔注射 20分後에 脫首하고 開腹하여 10ml의 生理食鹽液을 加하여 petri dish에서 腹腔內壁을 洗淨한 다음 洗淨液을 모아서 glass wool로 濾過한 다음 다시 生理食鹽液을 加하여 最終量을 10ml로 했다. 混濁을 除去하기 위해서 0.1N NaOH 0.1ml를 加해서 吸光度計 (Bausch & Lomb)로 波長 590nm에서 吸光度를 測定하여 對照群과 比較하여 그 抑制率을 산출하였다.

結果 및 考察

1. 急性 炎症에 대한 抗炎作用

Table I. Anti-inflammatory activities of Mawhang-tang extract and aspirin on carrageenin edema of the hind paw in rats

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	Swelling Percent (Mean±S.E.)				
		1	2	3	4	5hr.
Control		86.14±63.0	58.70±13.3	80.88±14.4	79.28±15.0	84.09± 6.4
Aspirin	100	6.37± 1.5	13.52±1.77**	23.14± 3.5** (71.4)	27.47± 3.2**	35.34± 1.6**
Aspirin	200	10.18± 3.5**	18.78± 4.9**	21.90± 6.1** (72.9)	24.24± 8.6**	18.78± 7.7**
Aspirin	400	5.56± 1.6**	9.03± 1.7**	11.10± 1.5** (86.3)	8.72± 2.3**	19.12±11.5**
Mawhang-tang	100	14.08± 4.2**	29.39±11.5	42.41±12.4 (47.6)	43.46±11.9	41.69± 9.2**
Mawhang-tang	200	13.09±2.96*	21.04± 6.2*	23.69± 6.7** (70.7)	22.38± 8.0**	22.83± 9.9**
Mawhang-tang	400	12.27± 1.2**	24.21± 8.8	34.60±11.1* (57.2)	26.80±11.2**	3.62± 5.8**
Aspirin+Mawhang-tang	100+100	3.97± 1.6**	9.19± 4.5**	17.60± 9.8** (78.2)	17.97± 9.1**	23.37± 7.8**
Aspirin+Mawhang-tang	100+200	4.27± 1.3**	5.54± 1.5**	10.32± 2.3** (87.2)	11.25± 3.4**	15.62± 3.5**
Aspirin+Mawhang-tang	100+400	6.79± 0.2**	10.94± 3.1**	22.27± 9.0** (72.5)	24.61±12.4**	17.73± 5.0**
Aspirin+Mawhang-tang	200+100	8.98± 1.1*	9.82± 4.8**	17.69± 3.8** (78.1)	12.14± 5.6**	20.75± 7.5**
Aspirin+Mawhang-tang	200+200	5.86± 1.0**	9.53± 1.9**	10.01± 1.9** (87.6)	9.17± 3.4**	13.39± 2.7**

1% Carrageenin in saline 0.05ml/rat, paw s.c. was used. Drugs were orally administered 1hr. before the carrageenin injection into the pad of the hind paw.

S.E.: Standard error of the mean

Significance: \*p<0.05 \*\*p<0.01

Carrageenin 浮腫에 대한 麻黃湯엑기스와 aspirin의 併用에 의한 實驗 結果는 Table I과 같다.

Carrageenin의 皮下注射後 3時間 經過時의 對照群의 浮腫率 80.88%에 대해 麻黃湯 extract 100mg/kg에서는 42.41%의 浮腫率을 나타내어 47.56%의 浮腫抑制率을 나타냈고, 麻黃湯 extract 200, 400mg/kg에서는 各各 23.69, 36.40%의 浮腫率을 나타내어 70.71, 57.22%의 有意性 있는 浮腫抑制率을 나타냈다.

併用投與群에서는 aspirin 100mg/kg을 固定시키고 麻黃湯 extract를 100, 200, 400mg/kg으로 증량하였을때 浮腫率은 各各 17.60, 10.32, 22.27%이고 抑制率은 78.24, 87.24, 72.47%로 모두 有意性 있는 效果를 나타냈다.

또한 aspirin 200mg/kg을 固定시키고 麻黃湯 extract를 100, 200mg/kg으로 증량하였을때의 浮腫率은 17.69, 10.01%이고 그 抑制率은 78.13, 87.62%인 有意性 있는 效果를 나타냈다. 따라서

**Table II.** Antiwrithing activities of Mawhang-tang extract and aspirin in mice

Drugs	Dose mg/kg p.o.	No. of Animals	No. of writhing $\pm$ S.E.	Percent inhibition
Control	—	8	18.5 $\pm$ 0.7	—
Aspirin	100	8	13.8 $\pm$ 0.6**	25.4
Aspirin	200	8	13.9 $\pm$ 0.5**	24.9
Aspirin	400	8	11.9 $\pm$ 0.7**	35.7
Mawhang-tang	100	8	12.6 $\pm$ 0.4**	31.9
Mawhang-tang	200	8	11.9 $\pm$ 1.1**	35.7
Mawhang-tang	400	8	11.6 $\pm$ 1.1**	37.3
Aspirin+Mawhang-tang	100+100	8	9.1 $\pm$ 0.6**	50.8
Aspirin+Mawhang-tang	100+200	8	7.3 $\pm$ 0.9**	60.5
Aspirin+Mawhang-tang	100+400	8	6.5 $\pm$ 1.1**	64.9
Aspirin+Mawhang-tang	200+100	8	5.4 $\pm$ 1.1**	70.8
Aspirin+Mawhang-tang	200+200	8	1.8 $\pm$ 0.6**	90.3

Drugs were administered orally 1hr. before injection of 0.7% acetic acid solution

\*\*Significant at  $p < 0.01$

**Table III.** Inhibitory activities of Mawhang-tang extract and aspirin on the permeability of pontamine sky blue into peritoneal cavity

Drugs	Dose(mg/kg, p.o.)	No. of animals	Leakage of P.S.B. <sup>a)</sup> ( $\mu$ g/10g)	Inhibitory percent
Control	—	6	500.8 $\pm$ 11.5	—
Aspirin	100	6	410.0 $\pm$ 8.9**	18.1
Aspirin	200	6	367.5 $\pm$ 14.2**	26.6
Aspirin	400	6	309.2 $\pm$ 9.3**	38.3
Mawhang-tang	100	6	365.0 $\pm$ 14.2**	27.1
Mawhang-tang	200	6	361.7 $\pm$ 14.1**	27.8
Mawhang-tang	400	6	287.5 $\pm$ 13.6**	42.6
Aspirin+Mawhang-tang	100+100	6	240.8 $\pm$ 11.2**	51.9
Aspirin+Mawhang-tang	100+200	6	217.5 $\pm$ 10.5**	56.6
Aspirin+Mawhang-tang	100+400	6	210.0 $\pm$ 9.7**	58.1
Aspirin+Mawhang-tang	200+100	6	235.8 $\pm$ 13.1**	52.9
Aspirin+Mawhang-tang	200+200	6	211.7 $\pm$ 8.7**	57.7
Aspirin+Mawhang-tang	400+100	6	227.5 $\pm$ 13.5**	45.4
Normal	—	6	201.7 $\pm$ 8.9**	59.7

<sup>a)</sup> 4% Pontamine sky blue in saline, 10ml/kg, i.v.

\*\* significant at  $p < 0.01$

aspirin 100mg/kg과 麻黃湯 extract 200mg/kg을 併用投與하면 aspirin의 副作用을 줄이고 우수한 抗炎效果를 期待할 수 있을 것으로 생각된다.

## 2. 鎮痛作用

本實驗의 結果는 Table II와 같다. 對照群의 writhing 18.5회에 比하여 麻黃湯 extract 100, 200, 400mg/kg의 writhing은 各各 12.6, 11.9,

11.6회를 나타내어 抑制率 31.9, 35.7, 37.3%로 各各 有意性있는 鎮痛作用을 나타냈다.

또한 aspirin과의 併用投與에 있어서 aspirin 投與量을 100mg/kg으로 固定시키고 麻黃湯 extract를 증량했을때 麻黃湯 extract 100, 200, 400mg/kg은 writhing 9.1, 7.3, 6.5회를 나타내서 50.8, 60.5, 64.9%의 痛覺抑制率을 나타냈다. 따라서

麻黃湯 extract의 投與量의 증가시킴에 따라 痛覺抑制效果가 커진다는 것을 알 수 있었다. 그리고 aspirin을 200mg/kg에 固定시키고 麻黃湯 extract를 100, 200mg/kg으로 投與量을 증량 할 때에도 writhing 5.4, 1.8회를 나타내어 70.8, 90.3%의 有意性있는 痛覺抑制效果를 나타냈으며 특히 aspirin 200mg/kg과 麻黃湯 extract 200mg/kg의 併用投與는 우수한 鎮痛作用이 나타나는 것으로 解釋된다.

### 3. 血管透過에 대한 抑制作用

本實驗의 結果는 Table III과 같다.

對照群의 色素漏出量은 500.8 $\mu$ g/10g이고 麻黃湯 extract 100, 200, 400mg/kg의 色素漏出量은 365.0, 361.7, 287.5 $\mu$ g/10g으로 各各 有意性있는 色素漏出抑制效果가 나타났으며 麻黃湯 extract와 aspirin의 併用投與에 依한 色素漏出抑制效果는 aspirin+麻黃湯 extract 100+100, 100+200, 100+400mg/kg에서는 漏出量이 各各 240.8, 217.5, 210.0 $\mu$ g/10g을 나타냈고 그 抑制率은 51.9, 56.6, 58.1%로 모두 有意性있는 效果가 나타났다. 또한 aspirin+麻黃湯 extract 200+100, 200+200, 400+100mg/kg에서의 抑制率은 52.9, 57.7, 45.4%로 모두 有意性있는 效果를 나타냈다. 한편 acetic acid를 投與하지 않은 正常群에서의 抑制率은 59.7%였다.

## 結 論

麻黃湯 extract의 單獨投與 및 麻黃湯 extract와 aspirin과의 併用投與에 依한 抗炎, 鎮痛作用에 대한 實驗結果는 다음과 같다.

1. Carrageenin 浮腫에 대한 浮腫抑制率은 carrageenin 주사후 3시간 만에 다음과 같은 결과를 얻었다. 즉, 麻黃湯 extract 200 및 400mg/kg에서는 各各 23.69, 36.40%의 浮腫率을 나타내어 70.71, 57.22%의 有意性있는 浮腫抑制率을 나타내었다. 併用投與群에서는 aspirin 100mg/kg을 固定시키고 麻黃湯 extract를 100, 200, 400mg/kg으로 증량하였을 때 浮腫率은 各各 17.60, 10.32, 22.27%이고 그 浮腫抑制率은 78.24, 87.24, 72.47%의 有意性있는 效果를 나타냈다. 특히 aspirin 200mg/kg에 麻黃湯 extract 200mg/

kg을 併用投與했을 때 浮腫率 10.01%, 浮腫抑制率 87.62%인 有意性있는 效果를 認知할 수 있었다.

2. Writhing syndrome 測定에 依한 痛覺抑制率에 있어서 麻黃湯 extract 100, 200, 400mg/kg의 writhing은 各各 12.6, 11.9, 11.6회를 나타냈으며, 痛覺抑制率 31.9, 35.7, 37.3%로 各各 有意性 있는 鎮痛作用을 나타냈다. 또한 aspirin과의 併用投與에 있어서 일정한 aspirin의 量에 麻黃湯 extract의 量을 증량함에 따라 痛覺抑制의 效果가 커진다는 것을 알 수 있다.

특히 aspirin 200mg/kg에 麻黃湯 extract 200 mg/kg을 併用投與했을 때 writhing 1.8회, 痛覺抑制率 90.3%의 有意性있는 痛覺抑制率을 나타낸 것은 注目할만한 結果라 할 수 있다.

3. 腹腔內 色素漏出에 대한 透過抑制率에 있어서 麻黃湯 extract와 aspirin의 併用投與時 各各 有意性있는 色素漏出抑制效果를 나타냈고 특히 aspirin 100mg/kg+麻黃湯 extract 400mg/kg에 있어서 58.1%의 有意性있는 色素漏出抑制效果를 나타냈다.

以上과 같이 麻黃湯 extract와 aspirin의 併用投與는 麻黃湯 extract의 單獨投與에 比해서 그 抗炎效果와 鎮痛效果가 增強됨을 알 수 있었으며 따라서 이 두 製劑의 併用療法는 基礎的인 動物實驗의 結果이지만 充分한 臨床的 應用價値가 있는 것으로 思料된다.

(1984년 9월 20일 접수; 10월 12일 수리)

## 文 獻

1. 蔡仁植: 傷寒論譯註 高文社, 395 (1972).
2. 高木敬次郎 外: 和漢藥物學, 南山堂, 206 (1982).
3. 許鴻源: 常用中藥之研究, 永盛印刷有限公司, 281 (1972).
4. 陸昌洙: 現代本草學, 高文社, 208 (1972).
5. 赤松金芳: 和漢藥, 醫齒藥出版株式會社, 655 (1970).
6. 陸昌洙: 現代方藥合編, 癸丑文化社, 609 (1976).
7. Chen, K.K. and Schmidt, C.F.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 24, 339 (1921).
8. 令野長人, 玉田 滿: 日本生藥學會, 第25回年會報, p. 39 (1978).

9. 江田昭英, 永井博戈: 日薬理誌, 66, 366 (1978).
10. 宇野裕子, 遠藤也: 日本生薬學會, 第26回年會報, 13 (1979).
11. 坂井進一郎, 原田正敏: 日薬誌, 84, 183 (1964).
12. Hanzlik, P.J.: Actions and Uses of the Salicylates and Cinchophen in Medicine.
13. Gross, M. and Greenberg, L.A.: The salicylates, A Critical Bibliographic Review. Hillhouse press, New Haven, Conn., (1948).
14. Marie, J. and Graeber, J.E. et al.: *The New England J. of Medicine*, 307, 909 (1982).
15. Steele, P.: *Lancet*, Dec. 20/27 (1980).
16. Elwood, P.C. et al.: *Br. Med. J.*, I, 436 (1974).
17. 權昌鎬: 慶熙藥大論文集, 7, 37 (1979).
18. 權昌鎬: 慶熙藥大論文集, 6, 13 (1978).
19. Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W.: *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, 141, 369 (1963).
20. Takagi, K. and Lee, E.B.: *Yakugaku Zasshi*, 928, 961 (1972).
21. Whittle, B.A.: *Brit. J. Pharmacol.*, 22, 246 (1964).
22. Shimomura, K.: *J. Pharm. Pharmac.*, 24, 837 (1972).