

半夏厚朴湯의 實驗藥理學的 研究

李 範 九 · 趙 台 淳

成均館大學校 藥學大學

Experimental Studies on Pharmacological Action of the Banhahubagtang, A Combined Preparation of Oriental Medicine

Bum Koo Lee and Tae Soon Cho

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 170, Korea

Abstract—The effects of the water extract of 'Banhahubagtang', the combined herbal medicine, on the low esophageal sphincter, stomach, small intestine and CNS were investigated, and the results were as follows: The hexobarbital induced sleeping time was prolonged in female mice. The convulsion induced by electric shock was suppressed and analgesic action was recognized in mice. The extract inhibited intestinal propulsion of barium sulfate in mice. The extract inhibited free acid secretion and showed remarkable suppression of gastric ulcer in rats. Relaxation induced by isoproterenol and norepinephrine in low esophageal sphincter(L.E.S.) of rabbit was potentiated by addition of the extract. In conclusion, the Banhahubagtang exhibited anticonvulsive, sedative and L.E.S. inhibitory activities. These experimental results might indicate to be coincided with the indications for neuro-esophago-stenosis, esophagitis, esophagia, gastralgia, and neurosis which are well referred to the literature of oriental medicine.

Keywords—Banhahubagtang · antielectricschock action · sedative action · negative intestinal propulsion · antigastric ulcer · spasmolytic action · potentiation of isoproterenol and norepinephrine effect · esophageal sphincter.

半夏厚朴湯은 金匱要略^{1,5)}에 처음 수록된 이래 千金方,¹⁾ 東醫寶鑑,²⁾ 方藥合編³⁾ 등 많은 한방고서에 수재된 처방으로서 藥方은 半夏, 厚朴, 茯苓, 生姜, 蘇葉으로 구성되어 있고 半夏와 厚朴이 主藥이라고 명명되었다. 또한 喜, 怒, 憂, 思, 悲, 驚, 恐의 七氣를 풀어주는 효능이 있어 四七湯이라는 별명을 가지고 있으며古今을 통하여 임상에 많이 활용되고 있는 方劑중의 하나이다. 한방문헌에 의하면 婦人咽中如有炙臑, 胸滿, 心下堅, 咽中帖帖如有炙肉, 土之不出, 吞之不下를 치료한다고 하였으며 임상에서는 神經性食道狹窄症,^{1,4,6,7)} 消化不良,^{10,12)} 神

經衰弱,^{9~12)} 胸中痛,⁸⁾ 神經痛, 咳發作 등 소화기관 및 신경질환에 많이 쓰이고 있다.

半夏厚朴湯을 구성하고 있는 개개 생약들에 대해 本草學의 藥能 및 약리학적 연구결과를 살펴보면, 半夏^{2,14,15,16)}는 消散肺胃久積頑痰, 痰熱積結, 咳嗽氣急, 胃中疼痛堅痞, 發熱嘔吐, 消癰腫, 治食積嘔吐, 吐瀉抽筋, 脘腹冷, 痰多, 健脾胃, 除濕化痰, 開鬱理氣, 發聲音, 治咳喘, 眩暈, 頭痛, 胸脹痛, 感冒寒熱, 咽痛, 消痞滿, 除癭瘤, 消腫, 止汗의 약능이 있다고 수록되어 있으며 鈴木⁴⁵⁾는 半夏 및 半夏중의 함유성분인 phytosterin은 고양이에서 apomorphine 및 黃酸

銅에 의한 구토에 대하여 鎮吐作用이 있다고 하였고 高部³⁸⁾는 半夏煎劑가 개의 黃酸銅 및 apomorphine에 의한 催吐作用을 抑制하나 鎮吐作用은 phytosterin이 아니고 수용성 glucuronic acid 유도체의 일종인 수용성배당체라고 하였다. 또 이 배당체는 strychnine 및 acetylcholine에 대한 解毒作用이 있다고 하였다.

厚朴³⁷⁾은 腹中脹滿, 雷鳴, 宿食不消, 大溫胃氣, 止霍亂吐瀉, 轉筋, 消痰, 下氣, 厚腸胃, 治泄痢嘔逆去三蟲, 泄五臟一切氣의 약능이 있다고 수록되어 있으며 高木 등³⁷⁾은 厚朴의 水浸액기스가 개구리 腹直筋의 acetylcholine에 의한 수축을 현저히 抑制시켰으나 토끼의 적출장관에 대해서는 그런 效果가 없다고 하였다.

茯苓⁴²⁾은 開胃, 止嘔逆, 善安心神, 主肺痿痰, 壅伐腎邪利小便, 下水腫淋結, 止消渴療健忘, 補脾胃, 益肺氣, 主治脾胃不和, 泄瀉, 腹脹, 胸脇逆氣, 憂思煩滿, 胎氣不安, 心悸驚跳, 膈間痰多, 止湯, 利小便, 祛濕, 生津, 補虛損, 強身の 약능이 있다고 수록되어 있으며 鶴見 등³⁹⁾은 복령의 水浸액기스가 mouse에 皮下注射하여 이노작용이 나타났다고 보고하였다.

生姜은 主傷寒頭痛無汗, 咳嗽氣急, 祛痰利氣, 止嘔吐, 除風濕寒濕, 退熱, 治抽筋, 脘腹脹, 開胃通氣, 解毒, 散瘀血, 調胃氣, 消冷痰의 약능이 있다고 수록되어 있으며 生姜의 유효성분인 zingeron의 약리작용에 대하여 土居⁴⁰⁾는 마취한 토끼에서 혈압강하와 심박감소, 개구리 後肢血管의 확장 및 골격근의 마비 등을 보고했고, Collier 등⁴¹⁾은 牛精囊의 prostaglandin synthetase에 작용하여 arachidonic acid로부터 prostaglandin E₂, F_{2α}의 합성을 촉진시켰으며 이 반응은 glutathion 존재시보다 증대했다고 보고했다.

蘇葉은 治心腹脹滿, 止霍亂, 療脚氣, 通大小腸, 除一切冷氣, 散風寒表邪의 약능이 있다고 수록되어 있으며 小淵 등⁴³⁾은 소엽액기스가 mouse의 正常體溫과 rotarod 試驗에서는 별 영향이 없었으나 hexobarbital 수면시간을 연장시켰고 고양이 上喉頭神經刺戟에 대한 후두반사를 抑制하는 경향을 확인했다.

이상과 같은 결과를 토대로 하여 著者는 半夏厚朴湯이 현대인에게 있어서 크게 비중을 차지

하고 있는 神經衰弱,⁹⁾ 神經性 消化器疾患과 치료가 잘 안되는 식도협착증에 대한 漢方 方劑의 치료가능성에 흥미를 갖고 실험을 시작하였다.

半夏厚朴湯을 구성하고 있는 각개 생약들에 대하여는 많은 연구가 되어 있으나 복합제인 半夏厚朴湯에 관해서는 한방고서에 수록된 문헌적 효능에만 의존하고 있을 뿐 아직 研究報告가 없이 문헌적인 효능과 임상에서 활용하고 있는 약효를 추구하고자 각종 실험동물을 사용하여 藥理學的인 實驗을 시행하여 몇가지 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗材料 및 實驗動物

1) 材料生藥 및 抽出

본 실험에서 사용한 생약은 서울시내 한약전재상에서 구입하여 엄선한 것을 사용했으며 半夏厚朴湯의 처방 및 용량은 다음과 같다.

半夏(Pinelliae Rhizoma)	20g
厚朴(Machili Cortex)	6g
茯苓(Hoelen)	8g
生姜(Zingiberis Rhizoma)	10g
蘇葉(Perillae Folium)	4g

상기 試料 1貼용량의 10배에 해당하는 混合生藥 480 g을 세절하여 물로 4시간씩 가열 3회 추출한 여액을 감압농축하여 건조액기스를 45.5 g 얻었고 본 실험에 필요한 농도로 희석하여 試料로 사용하였다. 각개 生藥은 100 g씩을 상기와 동일한 방법으로 액기스를 만들었으며 半夏 30.0 g 厚朴 10.5 g 茯苓 5.1 g 生姜 5.8 g 蘇葉 22.5 g의 액기스를 각각 얻었다.

2) 試藥 및 機器

Acetic acid(Inshizu pharm. Co. Ltd. Japan.), acetylcholine chloride(和光純藥工業株式會社, 日本), acetyl salicylic acid(Sigma chemical Co. U.S.A.), barium sulfate(Junsei chemical Co. Japan), hemoglobin(Sigma chemical Co. U.S.A.), isoproterenol HCl(Vitarine Co. U.S.A.), norepinephrine HCl(Dott Bonapace & Co. Italy), pentetrazole(Sigma chemical Co. U.S.A.), pepsin(Sigma chemical Co. U.S.A.), 및 phenylephrine

HCl(Sigma chemical Co. U.S.A.)은 구입하여 사용하였으며 hexobarbital은 Game's chemical Co. 구입하여 sodium 염을 제조하여 사용하였고 cimetidine은 一洋藥品(株)에서 공급받았다.

Pirenzepine 2 HCl(Boehringer Ingelheim, Germany), propranolol HCl(Sigma chemical Co. U.S.A.), prostaglandin F_{2a}(小野藥品工業株式會社, 日本), serotonin creatinine sulfate complex(Sigma chemical Co. U.S.A.), sodium carboxymethyl cellulose(Chameleon chemical reagent, Co. Japan) 및 strychnine nitrate(Shionogi pharm. Co. Ltd. Japan)도 구입하여 사용하였고 typhoid vaccine는 東信製藥株式會社の 제품을 사용하였다.

사용기기로서 digital 電子體溫計는 直方立石 電氣株式會社(日本)製, E. T. C. unit(Electroconvulsive treatment for small mammals)는 Ugo basile(Italy)製, physiograph는 Bioscience Co. (England)製, rotarod(KN-75)는 夏目製作所(日本)製, 그리고 U.V. spectrophotometer는 Shimadzu Co.(Japan)製를 사용하였다.

3) 實驗動物 및 試料의 調劑

실험동물은 1주 이상 동물실 환경에 적응시킨 체중 20 g 내외의 ICR계 mouse, 200 g 내외의 Sprague Dawley계 rat, 2 kg 내외의 家兎를 암수 구별없이 임신하지 않은 것을 골라 사용했으나 rotarod 試驗에서는 mouse를 암컷만을 사용했다. 개구리는 20 g 이상의 암컷만 사용했다.

試料는 증류수 또는 1% C.M.C.에 현탁시켜 사용했다.

2. 實驗 方法

1) 抗痙攣 作用

① 抗 pentetrazole 痙攣作用

Mouse 10마리를 1군으로 하여 시료 100 및 200 mg/kg를 경구투여하고 1시간 후에 Swinyard 등^{22,23}의 방법에 따라 延髓興奮劑인 pentetrazole 85 mg/kg를 피하주사하고 30분동안 間代性痙攣의 유무를 관찰했다. 이 때 발생된 경련이 5초 이상 지속될 때 간대성경련이 일어나는 것으로 판정하였다.

② 抗 strychnine 痙攣作用

Mouse 10마리를 1군으로 하여 시료 100 및

200 mg/kg를 경구투여하고 1시간 후에 Araki^{24,36} 등의 방법에 따라 脊髓興奮劑인 strychnine nitrate 1.5 mg/kg를 피하주사한 후 強直性痙攣에 의하여 30분내에 사망한 수를 측정하였다.

③ 抗 電氣刺戟痙攣作用

Mouse 10마리를 1군으로 하여 시료 100 및 200 mg/kg를 경구투여하고 1시간 후에 Woodbury and Davenport방법^{22,25}에 따라 50 mA, 60 Hz의 전류를 0.3초 동안 양쪽 귀마귀에 통전하였을 때 나타나는 強直性 伸展性痙攣의 抑制 與否를 관찰하였다.

2) 鎮靜作用

① Hexobarbital 睡眠時間에 미치는 영향

Mouse 10마리를 1군으로 하여 시료 100 및 200 mg/kg를 경구투여하고 1시간 후에 Hexobarbital sod. 50 mg/kg를 복강내 주사하고 正向反射가 소실된 때로부터 회복될 때까지의 시간을 수면시간으로 하여 대조군과 비교하였다.

② Rotarod 試驗에 대한 作用

Rotarod(KN-75)를 사용하고 Dunham and Miya의 방법²¹에 따라 직경 1 inch의 회전봉이 1분에 6회전하도록 조정하고 이 회전봉 위에서 1분 이상 떨어지지 않고 걸디는 mouse를 선발하여 3회 반복훈련을 시킨 다음 그 10마리를 1군으로 하여 시료 100 및 200 mg/kg를 경구투여하고 1시간 후에 rotarod 시험을 실시했을 때 1분 이내에 떨어지는 mouse수를 관찰하였다.

실험은 3회 반복하여 평균을 구하였다.

3) 鎮痛作用

Mouse 10마리를 1군으로 하여 시료 100 및 200 mg/kg를 경구투여하고 30분 후에 Whittle의 방법²⁶에 따라 0.7% 초산-saline 0.1 ml/10g을 복강내 주사하고 10분 후부터 10초간의 writhing syndrome의 발생수를 세어 측정하였다.

4) 體溫에 대한 作用

① 正常體溫에 미치는 作用

실온에서 mouse 10마리를 1군으로 하여 시료 100 및 200 mg/kg를 경구투여하기 30분 전과 경구투여 후 각각 1, 2, 3 및 4시간에 digital 電子體溫計로 직장온도를 측정하였다.

② 解熱作用

실온에서 mouse 10마리를 1군으로 하여 typhoid

vaccine 0.1 ml/20 g을 복강내 주사하여 발열시킨 다음 2시간 후에 시료 100 및 200 mg/kg를 경구 투여하고 각각 1, 2, 3 및 4시간 후의 직장 온도를 측정하였다.

5) 개구리의 腹直筋에 대한 作用

개구리 복직근의 절편을 만들어 tyrode 액중에서 O₂ 95%, CO₂ 5%의 혼합 gas를 공급하면서 수축 이완운동을 physiograph에 描記시켜 시료의 작용과 acetylcholine에 대한 작용을 관찰하였다.

한편 半夏厚朴湯의 구성생약을 각각 하나씩 동일한 방법으로 실험하여 어느 생약이 半夏厚朴湯의 주작용을 나타내는지 추적했다.

6) 食道 및 下部食道 括約筋에 대한 作用

家兎의 耳靜脈에 공기를 주사하여 회생시키고 食道上部 및 食道下部筋과 下部食道 括約筋을 적출하였 식도부위는 縱으로 括約筋은 橫으로 절편^{27,28)}을 만들어 38°의 Tyrode 액중에서 O₂ 95%, CO₂ 5%의 혼합 gas를 공급하면서 수축 이완운동을 physiograph에 描記시켜 시료의 작용과 길항약에 대한 효과를 관찰하였다.

7) 胃에 대한 作用

① 胃液分泌에 대한 作用

Shay의 幽門結紮法^{18,29,33,34,35)}에 따라 rat 9마리를 1군으로 하여 물은 자유로이 먹이면서 48시간 절식시킨 후 ether로 마취시킨 다음 개복하여 유문부를 절찰하고 시료 100 및 200 mg/kg, cimetidine 10 mg/kg, pirenzepine 10 mg/kg와 대조군에는 C.M.C.를 각각 12지장내에 투여하고 다시 봉합한 다음 4시간 후에 실험동물을 斷頭致死시키고 위를 적출하여 저류된 위액의 량, pH를 측정하고 위액 1 ml을 취하여 0.01N NaOH액으로 유리산(pH 3) 및 총산(pH 7)을 측정하였다.

한편 pepsin의 측정은 위액을 100배로 희석시킨 다음 구연산염 완충액 0.25 ml에 희석한 위액 0.25 ml와 기질(10% hemoglobin 20 ml에 0.3N HCl액 7 ml을 가하여 증류수로 100 ml을 만든 것)을 혼합하여 2.5 ml 37° 항온조에서 10분간 반응시킨 다음 5% trichloroacetic acid 5 ml을 가하여 반응을 중지시키고 2500 rpm으로 원심분리하고 여액을 가지고 U.V. spectrophotometer

로 280 nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준곡선은 tyrosine으로 구하였다.

② 胃潰瘍發生에 대한 作用

위액을 제거한 위에 食道를 통하여 식염수 10 ml를 주입하고 1% formalin 용액에 10분간 침적한 다음 大灣을 따라 절개하여 胃潰瘍 발생 정도를 확대경(5X)로 관찰하였다.

위에 발생된潰瘍의 정도는 Adami 등¹⁹⁾의 방법에 준하여 潰瘍指數를 구하였다.

潰瘍指數는 다음과 같다.

0: 病變이 없는 것, 1: 出血 또는 糜爛, 2: 1~5개의 小潰瘍(直徑 3 mm 이하), 3: 6개 이상의 小潰瘍 또는 1개의 大潰瘍(直徑 3 mm보다 큰 것), 4: 2개 이상의 大潰瘍, 5: 穿孔性 潰瘍

③ 自動運動에 대한 作用

家兎의 위체부와 유문괄약근을 적출하여 食道實驗과 동일한 방법으로 physiograph에 描記하여 관찰하였다.

8) 腸管의 輸送能에 대한 作用

24시간 절식시킨 mouse 10마리를 1군으로 하여 각 군마다 pirenzepine 10 mg/kg, 시료 100 및 200 mg/kg, 대조군으로 물을 경구투여하고 1시간 후에 BaSO₄액(BaSO₄:H₂O=1:1) 0.2 ml을 경구투여하고 20분 후에 mouse를 致死시켜 개복하여 장관을 노~시키고 BaSO₄가 소장을 통과한 거리를 측정하고 소장의 全長에 대한 比率를 구하였다.

시료의 투여液량은 체중 10 g에 대해 0.1 ml이 되도록 농도를 조정했다.

또한 경구투여시와 동일한 방법으로 약물을 복강내 투여하여 실험하였다.

實 驗 結 果

1. 抗痙攣 效果

1) Pentetrazole 痙攣에 대한 效果

시료 200 mg/kg 투여군에서 1마리만 경련이 抑制되었고 나머지는 10마리 모두 경련이 일어났다(Table 1).

2) Strychnine 痙攣에 대한 效果

시료 100 mg/kg 투여군에서는 1마리가, 200 mg/kg 투여군에서는 2마리가 생존하여 농도

Table I. Anticonvulsant activities of Banhahubagtang (B.H.T.) in mice

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	scPTZ ¹⁾ conv/treat	scSTN ²⁾ died/treat	MES ³⁾ conv/treat
Control		10/10	10/10	10/10
B.H.T.	100	10/10	9/10	8/10
B.H.T.	200	9/10	8/10	6/10*

- 1) scPTZ: subcutaneous pentetrazole (85 mg/kg) seizure threshold test.
 - 2) scSTN: subcutaneous strychnine nitrate(1.5 mg/kg) mortality test.
 - 3) MES: maximal electric shock (50 A, 0.3 sec) seizure test.
- *; Significantly different from the control group (p<0.05).

에 비례하여 항 경련효과를 인정할 수 있었다 (Table I).

3) 電氣刺戟痙攣에 대한 效果

시료 100 mg/kg 투여군에서는 2마리가, 200 mg/kg 투여군에서는 4마리가 경련이 抑制되어 대조군에 비하여 현저한 항 경련효과가 나타났 다(Table I).

2. 鎮靜 效果

1) Hexobarbital 睡眠時間에 미치는 影響

시료 100 mg/kg 투여군은 대조군에 비하여 수면시간을 13.9%를 연장시켰고 200 mg/kg 투여군은 46.6%를 연장시켜 현저한 수면연장 현상을 나타냈다(Table II).

Table II. Effect of Banhahubagtang(B.H.T.) on hexobarbital induced sleeping time in mice.

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	Sleeping time(min)	Prolongation (%)
Control		10	25.3±0.98	
B.H.T.	100	10	29.9±1.02*	13.89
B.H.T.	200	10	38.4±2.07**	46.56

- **; Significantly different from the control group (p<0.01). Values are mean ± S.E.
- *; Significantly different from the control group (p<0.05)

2) Rotarod 試驗에 대한 效果

시료 100 및 200 mg/kg를 경구투여했을 때 대조군에 비하여 낙하 동물수에는 차이가 없어

Table III. Effect of Banhahubagtang(B.H.T.) on the motor coordination of female mice

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	No. of animals dropped
Control		10	0
B.H.T.	100	10	0
B.H.T.	200	10	1

協調運動에는 별작용이 인정되지 않았다(Table III).

3. 鎮痛 效果

대조군은 writhing syndrome을 20.6회 일으켰고, 시료 100 mg/kg군은 16.3회, 200 mg/kg군은 12.6회, aspirin 100 mg/kg 군은 11.5회를 일으켜, 시료 200 mg/kg군과 aspirin 100 mg/kg 군은 대조군에 비하여 현저한 진통 효과를 나타냈다(Table IV).

Table IV. Effect of Banhahubagtang(B.H.T.) on acetic acid induced writhing syndrome in mice

Drug	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animal	No. of writhing	Inhibition (%)
Control		10	20.6±1.56	
B.H.T.	100	10	16.3±1.96	20.9
B.H.T.	200	10	12.6±3.09*	38.8
Aspirin	100	10	11.5±2.14**	44.2

- **; Significantly different from the control group (p<0.01). Values are mean ± S.E.
- *; Significantly different from the control group (p<0.05)

4. 體溫에 미치는 效果

1) 正常體溫에 미치는 效果

시료 100 및 200 mg/kg 투여군 모두가 正常體溫에 별 영향을 주지 않았다(Table V).

2) 解熱 作用

Typhoid vaccine을 복강내 투여하면 2시간 후 부터 약한 발열반응을 일으켰다.

발열시킨 대조군과 시료 100 및 200 mg/kg 투여군은 모두 비슷한 體溫을 나타내어 시료에 해열작용이 없는 것으로 나타났으며 aspirin 투여군은 현저한 해열효과를 나타냈다(Table VI).

Table V. Hypothermic effect of B.H.T. in mice

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Rectal temperature (°C)				
			-0.5	1	2	3	4(hr)
Control		10	38.3±0.38	38.2±0.42	37.5±0.72	37.8±0.64	37.7±0.52
B.H.T.	100	10	38.9±0.30	38.3±0.51	38.4±0.62	38.1±0.56	38.0±0.53
B.H.T.	200	10	38.6±0.33	36.8±0.77	36.9±0.92	37.3±0.88	36.9±0.83

Values are mean±S.E.

Table VI. Antipyretic effect of B.H.T. in mice

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Rectal temperature (°C)						
			-2	-1	0	0.5	1	2	3(hr)
Saline (not vac.)		10	38.5±0.13	37.3±0.47	36.9±0.38	37.1±0.35	37.4±0.22	36.5±0.50	36.4±0.53
Saline (vac.)		10	38.0±0.18	37.0±0.27	37.1±0.67	37.7±0.43	37.7±0.34	36.3±1.34	37.2±0.41
B.H.T. (vac.)	100	10	37.9±0.17	36.9±0.52	37.5±0.64	37.6±0.77	36.8±0.64	36.4±0.37	36.7±0.54
B.H.T. (vac.)	200	10	38.1±0.18	37.0±0.29	37.3±0.63	37.5±0.81	36.7±0.71	37.0±0.66	37.1±0.73
Aspirine (vac.)	200	10	38.0±0.21	36.8±0.51	38.4±0.27	38.4±0.34*	37.4±0.62	36.3±0.60	36.9±0.50

*; Significantly different from the control group. (p<0.05). Values are mean±S.E.

5. 개구리의 腹直筋에 대한 效果

개구리 腹直筋의 acetylcholine 5×10^{-5} g/ml에 의한 수축작용은 시료의 농도에 비례하여 억제되었으며 시료 2.5×10^{-2} g/ml의 농도에서 완전히 억제되었다.

한편 각 생약엑기스를 단독 실험결과에서 보던 후박엑기스만이 농도에 비례하여 억제되었으

며, 후박엑기스 2.5×10^{-2} g/ml 농도에서 완전히 억제되었다(Fig. 1, 2).

6. 食道 및 下部食道 括約筋에 대한 效果

1) 上部食道에 대한 效果

家兎의 상부식도는 정상시에 수축을 거의 하지 않는 管으로서 phenylephrine, norepinephrine, isoproterenol, prostaglandin $F_{2\alpha}$, serotonin 및

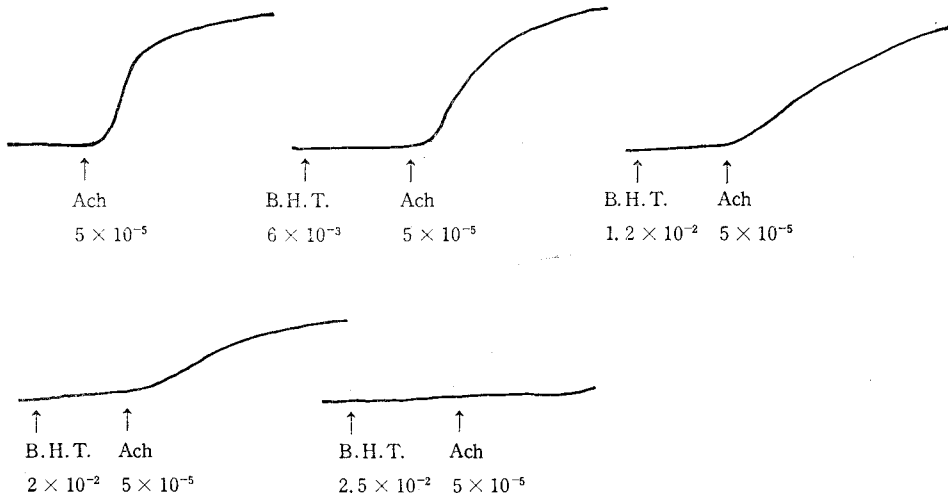


Fig. 1. Effect of Banhabagtang(B.H.T.) on the isolated frog rectus abdominis. (unit : g/ml)

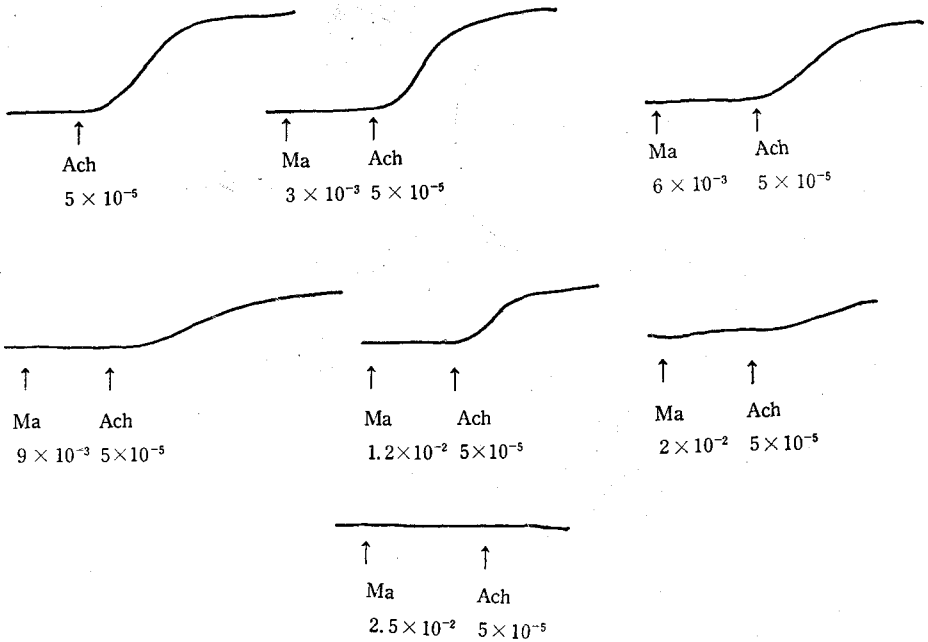


Fig. 2. Effect of Machili Cortex on the isolated frog rectus abdominis. (unit : g/ml)

시료에는 전혀 반응이 나타나지 않았으나 acetylcholine에서만 10^{-2} M 농도에서 겨우 미약한 수축반응을 보였을 뿐이었다.

2) 下部食道에 대한 效果

家兔의 하부식도는 상부식도에 비하여 평상시에 수축을 하고 있었으며 여러가지 약물에 미약한 반응을 보였으나 시료에 대해서는 별 영향이 없었고 acetylcholine 3×10^{-4} M에서는 수축반응이 잘 일어났으며 시료를 전처치하고 acetylcholine을 반응시켰을 때 약간 수축의 증가가 관찰되었다(Fig. 3).

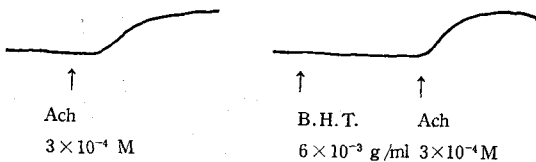


Fig. 3. Effect of Banhahubagtang(B.H.T.) on the isolated lower esophagus of rabbit.

3) 下部食道 括約筋에 대한 效果

家兔의 적출 하부식도 괄약근에 대해 시료의 단독으로는 아무 영향을 주지 못했다.

Adrenergic α -수용체의 효능약인 phenylephrine

4×10^{-2} M 농도에서 수축반응이 일어났으며 시료의 전처치로 phenylephrine에 의한 수축반응이 억제되었다(Fig. 4).

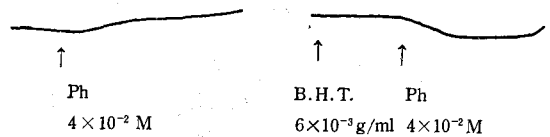


Fig. 4. Effect of Banhahubagtang(B.H.T.) on the isolated low esophageal sphincter of rabbit.

Adrenergic β -수용체의 효능약인 isoproterenol 10^{-5} M 농도에서 이완반응이 일어났으며 시료의 전처치로 isoproterenol의 이완반응이 증강되었다(Fig. 5).

Adrenergic α, β -수용체의 효능약인 norepinephrine 10^{-5} M 농도에서 이완반응이 일어났으며 시료의 전처치로 이 반응이 더욱 증강되었다(Fig. 5).

Acetylcholine 10^{-5} M 농도에서 강한 수축반응이 일어났으며 시료의 전처치로 약한 수축증가를 나타냈다(Fig. 4).

또 prostaglandin $F_{2\alpha}$ 는 6×10^{-6} M 농도에서 약

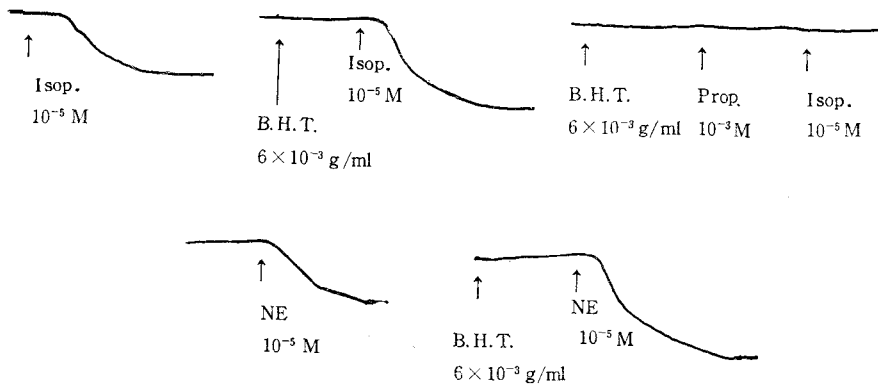


Fig. 5. Effect of Banhahubagtang(B.H.T.) on the isolated low esophageal sphincter of rabbit.

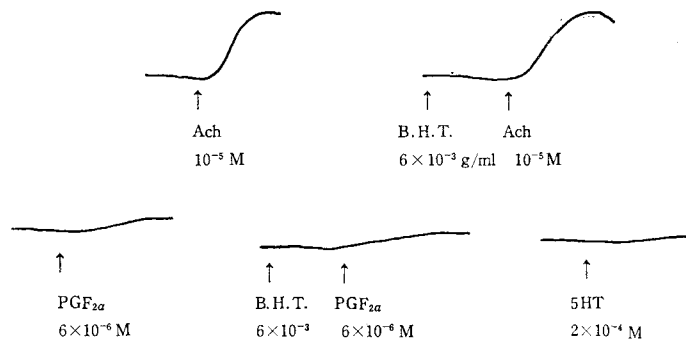


Fig. 6. Effect of Banhahubagtang(B.H.T.) on the low esophageal sphincter of rabbit.

Table VII. Effect of Banhahubagtang(B.H.T.) on gastric juice in pylorus-ligated rats

Treatment (I.D.)	Dose (mg, i.d.*)	pH	Volume (ml/4 hr)	Free acidity mEq/liter	Free acid output Eq/4 hr	Total acidity mEq/liter	Total acid output Eq/4 hr	Pepsin mg/tyrosine/4 hr
Control		1.35±0.10	4.37±6.30	48.91±6.30	213.74±27.51	104.85±11.86	458.18±51.84	157.39±126.80
Cimetidine	10	1.49±0.19	4.38±4.84	43.98±4.84	192.64±21.18	99.92±8.94	437.64±39.17	158.55±57.08
Pirenzepine	10	2.05±0.23	2.42±2.10	39.24±2.10	94.95±5.08	96.91±8.21	234.52±19.87	78.88±21.34
B.H.T.	100	1.63±0.16	4.17±6.66	37.78±6.66	157.53±27.78	95.36±11.04	397.64±46.04	133.25±96.91
B.H.T.	200	1.47±0.10	3.89±6.84	42.52±6.84	165.41±26.62	102.84±13.51	400.04±52.53	126.26±51.48

* Intraduodenal administration. Nine animals were used in each group. Values are mean±S.E.

한 수축반응이 일어났으나 시료의 전치치로 아무 영향이 없었고 serotonin은 2×10^{-4} M 농도에서도 별 반응이 없었다(Fig. 6).

7. 위에 대한 효과

1. 胃液分泌 抑制 效果

Shay의 유문결찰법에 의한 위액분비량은 대조

군에 비하여 시료 투여군과 cimetidine군에서 모두 비슷하였으나 pirenzepine군은 현저한 감소를 보였으며 pH는 pirenzepine군에서만 대조군에 비하여 현저하게 높았고 다른 군은 모두 비슷하였다.

유리산은 대조군에 비하여 시료 100 mg/kg 군

Table VIII. Effect of Banhahubagtang(B.H.T.) on ulcer in Shay rats

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animal	Ulcer Index	Ulcer No.	Inhibition (%)
C.M.C.	—	9	4	4.3±0.44	—
Cimetidine	10	9	2.33	1.0±0.29**	41.75
Pirenzepine	10	9	3	1.3±0.24**	25.00
B.H.T.	100	9	3	1.3±0.29**	25.00
B.H.T.	200	9	2.77	1.0±0.17**	30.75

Values are mean±S.E.

** Significantly different from the control group (p<0.01)

이 22%, 시료 200 mg/kg군이 14%, cimetidine 군이 10%, pirenzepine군이 20% 감소하였으며 총산은 대조군에 비하여 모두 유의성이 있는 변화가 없었으며, pepsin 분비량은 대조군에 비하여 모두 별 차이가 없었다(Table VII).

2) 胃潰瘍發生 抑制 效果

幽門結紮 4시간 후에 위에 발생한潰瘍을潰瘍數와潰瘍指數로 구한 결과, 시료 100 및 200 mg/kg 투여군, cimetidine 및 pirenzepine 투여군 등 모두가 대조군에 비하여 현저한潰瘍抑制를 나타냈다(Table VIII).

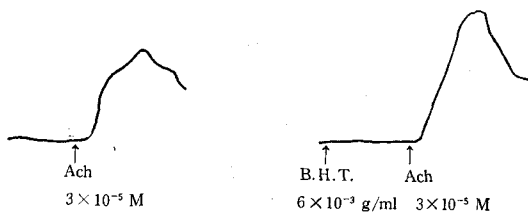


Fig. 7. Effect of Banhahubagtang(B.H.T.) on the isolated stomach strips of rabbit.

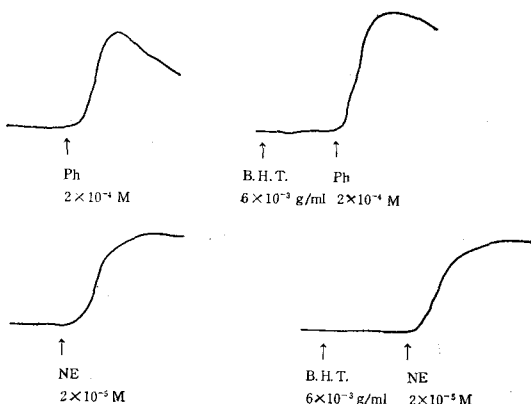


Fig. 8. Effect of Banhahubagtang(B.H.T.) on the isolated pyloric sphincter of rabbit.

3) 自動運動에 대한 效果

家兔의 위체부에서는 acetylcholine만이 현저한 수축반응을 나타냈고, 이 수축반응은 시료의 전처치에 의하여 약간 증강되는 경향이 있었다(Fig. 7).

幽門括約筋에서는 cholinergic 효능약뿐만 아니라 adrenergic 효능약인 phenylephrine과 norepinephrine에 의해서 강한 수축반응이 일어났고 이 수축반응은 시료의 전처치에 의하여 약한 증강작용이 관찰되었다(Fig. 8).

8. 腸管의 輸送能 抑制에 대한 效果

Mouse에서 BaSO₄ 현탁액의 腸管輸送能에 대한 효과는 경구투여에서 생리식염수를 투여한 대조군은 77.5%, 시료 50 mg/kg 투여군은 65.6%, 시료 100 mg/kg 투여군은 54.3%, pirenzepine 10 mg/kg 투여군은 50.9%를 이동하여 대조군에 비하여 시료 100 mg/kg 투여군과 pirenzepine 10 mg/kg 투여군에서 현저한 억제효과를 나타냈다.

한편 복강내 투여에서도 대조군은 67.9%, 시료 50 mg/kg 투여군은 59.5%, 시료 100 mg/kg 투여군은 39.7%, pirenzepine 투여군은 30.3%

Table IX. Effect of Banhahubagtang(B.H.T.) on BaSO₄ transport in the small intestine of mice

Orally administered group.

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Transport ratio(%)
control	—	10	77.5±5.29
pirenzepine	10	10	50.9±4.42**
B.H.T.	50	10	65.6±2.96
B.H.T.	100	10	54.3±3.25**

Intraperitoneally administered group.

Groups	Dose (mg/kg, i.p.)	No. of animals	Transport ratio(%)
control	—	10	67.9±4.03
pirenzepine	10	10	30.3±4.06**
B.H.T.	50	10	59.5±4.12
B.H.T.	100	10	39.7±2.43**

Values are mean±S.E.

**; Significantly different from the control group (p<0.01)

를 이동하여 시료 100 mg/kg 투여군과 pirenzepine 10 mg/kg 투여군은 현저한 억제효과를 나타냈다(Table IX).

考 察

일반적으로 洋方の 醫藥品開發이 동물실험에서 시작하여 충분한 前臨床試驗을 거쳐 탄생되는데 비하여 漢方の 方劑는 古來로부터 내려오는 직접 경험에서 오는 臨床만의 결과가 集大成된 것이다. 따라서 실험적인 연구의 뒷받침이 부족한 현상이다. 대체적으로 각개 成分의 연구는 충실히 되어있는 상태이나 약리적인 연구는 충분하지 못한 형편이다.

우선 半夏厚朴湯의 生藥學的인 측면을 살펴보면 半夏 *Pinelliae Tuber*는 天南星科에 속하는 *Pinellia ternata* Breitenbach의 塊根의 외피를 剝除하여 건조한 것으로 大韓藥典¹³⁾ 第四改正 第二部に 수재되어 있으며 유효성분은 아직 불명이나 漢方에서는 鎮吐, 鎮嘔, 鎮咳, 祛痰劑로 사용하고 있다.

厚朴 *Machili Cortex*는 후박나무 *Machilus thunbergii* Siebold et Zucarni 및 광후박나무 *Machilus thunbergii* Siebold et Zucarni var. *obovata* Nakai로 녹나무과 Lauraceae에 속하며, 唐厚朴 *Magnoliae Cortex*는 *Magnolia officinalis* Rehder et Wilson으로 목련과 Magnoliaceae에 속하고, 和厚朴 *Magnoliae obovatae Cortex*는 *Magnolia obovata* Thunberg로 唐厚朴과 같이 Magnoliaceae에 속한다. 대한약전 전 4개정 제 2부에는 *Machili Cortex*가 수재되어 있으며 성분으로는 α -pinene과 β -pinene이 보고되어 있다.

漢方에서는 胸腹部 膨滿感, 腹痛, 咳吹에 사용하고 있다.

茯苓 *Pachymae Fungus*는 *Pachyma Hoelen* Rumphius菌이 赤松 및 黑松의 枯株의 지하부에 기생하는 菌體로서 β -pachyman(polysaccharide), ergosterol, pachymic acid 등이 구성성분으로分離되었으며 대한약전 제 4개정 제 2부에 수재되어 있고 漢方에서는 利尿 強心 鎮靜劑로 쓰이고 있다.

生姜 *Zingiberis Rhizoma*는 生姜科에 속하는 *Zingibera officinale* Roscoe의 根莖으로서 대한약전 제 4개정 제 2부에 수재되어 있고 성분으로 zingerone, shogaol, gingerone, cineol, zingiberol 및 zingiberone 등이 있으며 漢方에서는 嘔吐, 胸痛, 咳吹, 泄瀉 등이 쓰인다.

蘇葉 *Perillae Herba*는 꿀풀과에 속하는 *Perilla sikokiana* Nakai의 잎으로 대한약전 제 4개정 제 2부에 수재되어 있으며 성분으로는 perilla aldehyde, *d*-limonene, α -pinene 등이 있고 漢方에서는 發汗, 鎮咳, 鎮靜, 健胃劑로 쓰이고 있다.

이상 5가지 생약이 복합된 半夏厚朴湯은 현재까지 實驗藥理學的인 연구가 없는 상태이므로 주로 食道, 胃, 小腸 등 위장평활근에 대한 작용과 몇가지 中樞神經系에 대한 작용을 검토하여 洋方の 藥能을 확인하고자 본 실험을 실시한 것이다.

中樞神經系에 대한 半夏厚朴湯의 반응을 살펴보면 pentetrazole 및 strychnine 자극경련에서 보다 전기자극성경련에 대해서만 현저한 억제작용을 나타낸 것을 보면 大發作에 유효성이 있음을 시사하고 있으며 小淵 등⁴³⁾이 蘇葉엑기스에서 관찰한 바와 같이 半夏厚朴湯에서도 mouse의 정상체온과 rotarod test에서 별 작용이 없었으며 hexobarbital 수면시간만이 연장되어 약간 의 진정작용이 인정되나 rotarod test에서의 결과와 함께 생각하면 극히 미약하다고 하겠으며 半夏煎劑에서 高部³⁸⁾가 鎮吐作用을 관찰한 결과와 아울러 생각하면 中樞神經 抑制作用은 확실하다고 생각한다.

초산의 writhing syndrome test에서 半夏厚朴湯 200 mg/kg의 진통작용은 aspirin 100 mg/kg의 작용에 필적하는 반응을 나타냈는데 이것은

Collier 등⁴¹⁾의 生姜에서 관찰한 prostaglandin synthetase에 대한 반응과는 상치되며 解熱作用을 인정할 수 없었던 본 실험의 결과에서도 prostglandin과의 상호작용은 인정키 곤란하였다. 따라서 중추신경계에 대해서는 미약하나마 진정 작용과 항경련작용 그리고 진통작용이 인정되었다.

消化器系에 대한 작용을 보면 본 실험에서 mouse 장관의 연동운동을 현저히 억제하였으며 상부소화기관에 대해 실험을 하기 위하여 해부학적인 면을 살펴보니 식도의 윗부분에는 골격근이 많이 분포되어 있고 하부로 갈수록 골격근은 줄어들고 평활근이 분포되어 있다고 한다.³⁰⁻³²⁾

우선 半夏厚朴湯이 골격근에 어떠한 영향을 주는가 알기 위하여 개구리 복직근에 대한 실험을 한 결과 acetylcholine에 의한 수축을 억제하는 작용이 있었으며 이것은 후박에서 이 작용을 관찰한 高木³⁷⁾의 연구와 일치하였다.

온혈동물에서 이 반응을 확인하기 위하여 家兔의 상부도식에서 이 반응을 보려고 했으나 반응이 너무 미약하여 확인할 수가 없었다. 실제로 상부식도는 보통 때의 膈의 상태이고 음식물의 통로에 불과한 것 같다. 하부식도는 항상 약한 수축을 하고 있는 상태이므로 여러가지 약물에 의하여 반응을 미약하게 나타냈으나 cholinergic agonist인 acetylcholine에 의하여 상당한 수축반응을 보였으나 半夏厚朴湯의 전처치에 의하여 별變化가 없었다.

식도중에서 음식을 연하하지 않을 때 가장 강력하게 수축을 하고 있는 곳은 하부식 도괄약근(Low Esophageal Sphincter, L.E.S.)이며 또한 여러가지 약물에 의하여 수축과 이완반응을 매우 민감하게 나타냈다.

Christen 등⁴⁴⁾의 L.E.S.가 adrenergic α -receptor agonist인 phenyleperine에 의하여 수축한다는 보고와 일치하여 본 실험에서도 家兔의 L.E.S.가 수축반응을 일으켰는데 이 반응은 半夏厚朴湯의 전처치에 의하여 수축이 억제되었다.

Norepinephrine의 L.E.S.에 대한 반응은 種에 따라서 수축도하고 이완을 시키는 것 같다. 즉 Shenk 등³²⁾은 고양이 L.E.S.가 norepinephrine

에 의하여 수축한다고 보고한 바 있으나 본 실험에서 家兔의 L.E.S.에서는 이완하는 것으로 보아 家兔의 L.E.S.에는 β -receptor가 많이 분포되어 있는 것 같으며 이 이완반응이 半夏厚朴湯의 전처치로 증강되었다.

또한 β -receptor agonist인 isoproterenol에 의해서도 가토의 L.E.S.는 이완반응을 나타냈으며 半夏厚朴湯의 전처치로 더욱 증강되었다. 이와같은 작용은 半夏厚朴湯이 β -receptor에 대하여 어떠한 변화를 일으켜 작용을 하는 것으로 볼 수 있으며 이것은 acetylcholine, serotonin, prostaglandin과는 상관관계가 없는 본 실험의 결과가 뒷받침해주고 있다.

이상의 실험결과를 漢方에서의 藥能과 연관시켜 보면 半夏厚朴湯의 주적응증은 신경성 식도 질환, 위염, 신경성 질환으로 생각되며 식도질환에 많이 나타나는 식도협착증은 adrenergic β -receptor에 대한 협동작용으로 L.E.S.가 이완되기 때문에 효과가 있는 것 같으며 소화불량이나 위염에는 抗潰瘍效果 때문에 효과가 있는 것 같으며 또한 鎮靜作用과 鎮痛作用이 있기 때문에 신경질환에도 효과가 있는 것으로 생각한다.

위와 같이 半夏厚朴湯에서 鎮靜, 鎮痛, 抗痙攣作用과 下部食道括約筋의 이완작용 등을 관찰하고 古書의 婦人咽中如有炙臠, 胸滿, 心不堅, 咽中帖帖如有炙肉吐之不出, 吞之不下의 條文과의 유사점을 實驗藥理學的으로 확인하였다.

結 論

半夏厚朴湯의 水液역기스의 中樞神經系 및 胃腸管平滑筋에 대한 작용을 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Mouse에서 hexobarbital의 수면시간의 연장이 관찰되었다.
2. Mouse에서 電氣刺戟에 의한 경련을 억제하고 鎮痛作用이 인정되었다.
3. Mouse에서 腸管 輸送能을 현저히 억제하였다.
4. Rat에서 胃液分泌 증 유리산의 분비를 약간 억제하였고, 胃潰瘍 發生을 현저히 억제하였다.

5. 家兎에서 下部食道括約筋의 phenylephrine에 대한 수축반응을 억제하였고 isoproterenol과 norepinephrine에 대한 억제반응을 증강시켰다.

6. 개구리 腹直筋의 acetylcholine의 수축반응을 완전히 억제하였다.

〈1986년 8월 28일 접수 : 9월 30일 수리〉

文 獻

1. 朴盛洙·廉泰煥：現代漢方講座，金剛出版社，p. 118 (1963).
2. 許浚：東醫寶鑑，南山堂，p. 30, (1966).
3. 陸昌洙：現代方藥合編，丑癸文化社，p. 200, (1976).
4. 龍野一雄(李載熙譯)：漢方入門講座，p. 232(1979).
5. 張仲景(蔡仁植譯)：金匱要略精解，東洋綜合通信大學校 教育部刊，p. 184(1974).
6. 湯本求真(朱甲應譯)：皇漢醫學 第二卷，丑癸文化社，p. 359(1975).
7. 漢方醫學大辭典編輯委員會：藥方篇，翰成社，p. 171(1984).
8. 朴南錯：漢方治療大全，南山堂，p. 106(1973).
9. 龍野一雄(趙東煥譯)：漢方카드，p. 36(1980).
10. 大塚敬節(朴鍾甲譯)：漢方治療 30年，東洋綜合通信教育院 出版部，p. 240 (1981).
11. 大塚敬節(朴盛洙譯)：漢方治療의 實際，書苑堂，p. 147(1979).
12. 李載熙：漢方診療要方，醫學研究社，p. 303(1983).
13. 大韓藥典：第四改正解說，文聖社，p. 901(1962).
14. 李容柱：生藥學，東明社，p. 87 (1966).
15. 李時珍：本草綱目，高文社，p. 693 (1983).
16. 江蘇新醫學院：中藥大辭典，上海科學技術出版社，香港，p. 775 (1978).
17. 李宇柱：藥理學，鮮一文化社，p. 57 (1984).
18. Shay, H., Komarov, S.A., Meraze, F.F. Greventfein, M. and Siple, H.: *Gastroenterology* 5, 43 (1945).
19. Adami, E., Uberti, E.M. and Turba, C., *Arch. Intern. Pharmacodyn.* 147, 113 (1963).
20. 高木敬次郎·小光澤：藥學實驗，南山堂 (1970).
21. Dunham, N.W. Miya, T.S.; *J. Am. Pharm. Assoc.* 46, 208 (1957).
22. Krall, R.L., Penry, J.K.: *Epilepsia* 19, 409 (1978).
23. Swinyard, E.A. Brown, W.C. Goodman, L.S.; *J. Pharm. Exptl. Therap.* 106, 319 (1952).
24. Araki, Y. Ueki, S.: *Japan J. Pharm.* 22, 246 (1964).
25. Woodbury, L.A. Davenport, V.D.: *Arch. Int. Pharmacodyn* 92, 79 (1952).
26. Whittle, B.A.: *Brit. J. Pharmacol.* 22, 246 (1964).
27. 趙台淳·金源雄·洪忠爽：大韓藥理學會誌 16, 35 (1980).
28. 高信玉·安英秀·金源准：延大醫大 論文集 14, 1 (1981).
29. 李殷芳：藥學雜誌 20, 78 (1972).
30. Goyal, K. Sattan Rattan: *Progress in Gastroenterology* 74, 598 (1978).
31. Meyer G.W. and Castell, D.O.: *Clinics in Gastroenterology* 11, 439 (1982).
32. Shenk, E.A., Frederickson, E.L.: *Gastroenterology* 40, 75 (1961).
33. 洪南斗·金鍾禹·丁奎萬·金南宰：生藥學會誌 13, 79 (1982).
34. 田中洪·周藤勝一·石井澄洋·織間博光·高平汎志：日藥理誌 68, 602 (1972).
35. 山原條二·澤田德之助·谿忠人·西野隆雄·北川勲·藤村一：藥學雜誌 91, 873 (1977).
36. 柴田丸·年駒みき，小野田眞·佐藤多惠·朴井信子：藥學雜誌 100, 1143 (1680).
37. 高木敬次郎·木村正康·原田正敏·大塚恭男：和漢藥物學 南山堂，p. 249, (1982).
38. 高部登：岐阜醫科大學紀要 7, 1275 (1959).
39. 鶴見介登，瀧公一市岡弘，江奇俊治，酒井三郎，澤崎茂：岐阜醫科大學紀要 11, 129 (1963).
40. 土居利三郎：東北醫誌 2, 176 (1917).
41. Collier, H.O.J. McDonald-Gibson, W. J. and Safeed, S.A.: Effects in vitro of Some Drugs Gut Function, *B.J. Pharmacol.* 58, 193 (1976).
42. 陳存仁：圖說漢方醫學大事典〈中國藥韓大典〉，講談社，p. 66 (1982).
43. 小淵忠·津田整，管谷愛子：日本藥學會，第100年會(東京)，講演要旨集，p. 241 (1980).
44. Christenen, J. and Daniel, E.E.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 159, 243 (1968).
45. 鈴木達：Tohoku J. Exp. Med. 17, 249 (1931).