

生藥複合製劑의 藥効研究(第36報)

十味導赤散이 中樞神經系 및 循環器系에 미치는 影響

洪南斗·具本泓·朱秀滿·李成珪

慶熙醫療院

Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drugs(XXXVI).
Effects of *Sipmidojuksan* on the Central Nervous and Cardiovascular Systems

Nam Doo Hong, Bon Hong Koo, Soo Man Joo and Sung Kyu Lee
Kyung-Hee Medical Center, Kyung-Hee University, Seoul 130-702, Korea

Abstract—The sedative, antipyretic, analgesic and anticonvulsive action, action on the isolated ileum in mice, reicting action on edema, action on blood pressure and respiration of *Sipmidojuksan* were evaluated. The results were as follows: sedative effects were recognized by the unbalanced effects of spontaneous momentum by wheel cage method, muscle relaxing action by rotor rod method and prolongation of sleeping hours. In mice, a significant antipyretic effect to endotoxin was recognized. Significant anagesic effects by acetic acid and Randall-Sellito method were recognized. Significant anticonvulsive effects to strychnine and picrotoxin were recognized. Spontaneous momentum of isolated ileum in mice was restricted, and relaxing effects on smooth muscle of digestive organ were noted by anti-acetylcholine, anti-barium chloride and anti-histamine effects. Significant antiedemic effects to carrageenin and histamine were recognized. Dilatation of blood vessels and decrease of blood pressure were noted.

Keywords—*Sipmidojuksan* · sedative · antipyretic · analgesic · anticonvulsion · isolated ileum · antiinflammatory action · vasodilatation · hypotension

十味導赤散은 宋代 朱肱이 저술한 活人書에 收錄¹⁾되어 있는 處方으로 許의 東醫寶鑑¹⁾ 및 諸文獻²⁻⁴⁾에 引用되어 왔다.

十味導赤散은 心經의 熱盛으로 上焦에 火炎이 熾盛하여 나타나는 病症을 治療하는 導赤散에 清火除濕하는 黃連, 黃芩과 清血熱하고 助正氣하는 地骨皮, 清熱涼血하는 赤芍藥, 溫中發散시키는 生干, 除濕化痰하는 半夏, 潤肺清心하는 麥門冬, 補利를 兼하면서 安神시키는 茯神을 加

味한 處方²⁻³⁾이다. 이로 미루어 보아 十味導赤散은 주로 神經系疾患 및 循環系疾患의 治療에 應用되는 處方임을 알 수 있다. 그간 陳⁵⁾의 加味導赤散이 解熱, 利尿, 鎮痙에 미치는 影響에 對한 報告는 있었으나 十味導赤散의 效能에 對한 實驗的 研究는 없었으므로 著者등은 生藥複合製劑의 藥効研究의 일환으로서 臨床的으로 神經系 및 心血循環系疾患에 活用되고 있는 十味導赤散의 效能을 實驗的으로 究明하기 위하여

鎮靜, 解熱, 鎮痛, 抗痙攣, 血管에 對한 作用, 血壓 및 呼吸에 對한 作用 等에 關하여 各種 實驗動物을 使用하여 實驗한 바 有意性이 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

實 驗

1. 實驗材料 및 實驗動物

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 屢試한 것을 使用하였으며 또한 本 實驗에서 使用한 處方 內容은 다음과 같다.

黃 連(Coptidis Rhizoma).....	1. 875 g
黃 芩(Scutellariae Radix)	1. 875 g
麥門冬(Liriopsis Tuber)	1. 875 g
半 夏(Pinelliae Tuber)	1. 875 g
地骨皮(Lycii Cortex Radicis)	1. 875 g
茯 神(Pachymae Fungus)	1. 875 g
赤芍藥(Paeoniae Radix rubra).....	1. 875 g
木 通(Akebia Caulis)	1. 875 g
生地黃(Rehmaniae Radix).....	1. 875 g
甘 草(Glycyrrhizae Radix).....	1. 875 g
生 薑(Zingiberis Rhizoma)	3. 75 g

2) 檢液의 調製

上記 處方 50貼 分量 1, 125 g을 細切하여 물로 3回 4時間씩 加熱 抽出하고 吸引 濾過한 濾液을 rotary evaporator로 減壓濃縮하여 粘調性의 抽出物 193.1 g(收率 17.2%)을 얻어 本 實驗에 必要로 하는 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

3) 實驗動物

實驗動物은 中央動物 飼育場의 ICR 系 雌性 생쥐 體重 16~20 g, 雄性 생쥐 體重 120~180 g 및 雄性 家兔 體重 2.5~3.0 kg을 使用하였으며 飼料는 三養油脂飼料(株)의 固型飼料로 飼育하였으며 물은 充分히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 順應시킨 後에 使用하였다. 實驗은 特別히 明示하지 않는 限 $24 \pm 2^\circ$ 에서 實施하였다.

2. 實驗方法

1) 鎮靜作用

① 自發運動量에 對한 作用

Wheel cage方法^{5,6)}에 따라 생쥐의 自發運動量

을 測定하였다. 미리 5分當 80~100回의 回轉運動을 하는 생쥐만을 選別하여 實驗에 使用하였으며 1群을 10마리로 하여 檢液 10.0 mg/10 g 및 5.0 mg/10g을 各各 經口投與한 後 30~60分 間隔으로 3時間동안 各各 5分間의 回轉運動量을 測定하였다. 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하였으며 比較藥物로는 chlorpromazine·HCl 0.1 mg/10 g을 使用하였다.

② 回轉棒落下試驗^{7,8)}

直徑 約 30 mm, 15 rpm의 rotor rod裝置(夏目製作所, 日本)를 使用하였다. 미리 回轉棒에 생쥐를 回轉方向의 逆方向에 올려놓고 1分以上 滯留할 수 있는 생쥐를 選別하여 1群을 10마리로 하였다. 檢液 10.0 mg/10g 및 5.0 mg/10 g을 各各 經口投與한 後 30, 60, 90, 120分에 回轉棒上에 생쥐를 올려놓고 1分以內에 落下하는 생쥐를 計數하여서 落下率을 算出하였다. 實驗은 2回 反復하여 두번 모두 落下하는 것을 計數에 넣었고 比較藥物로는 chlorpromazine·HCl 0.1 mg/10 g을 使用하였다.

③ Thiopental-Na 睡眠時間에 미치는 影響⁹⁾

생쥐 10마리를 1群으로 하여 檢液 10.0 mg/10g 및 5.0 mg/10g을 經口投與하고 60分 後에 thiopental-Na 30 mg/kg을 尾靜脈內에 注射하였다. 睡眠時間은 正向反射의 消失로 부터 正向反射의 出現까지의 時間으로 하였으며 比較藥物로는 diazepam 0.5 mg/10 g을 使用하였다.

2) 흰쥐에 對한 解熱作用

山原¹⁰⁾ 등의 方法에 準하여 흰쥐 1群을 5마리로 하여 30分 間隔으로 2回 直腸體溫測定器(Shibaura, 日本)를 使用하여 直腸溫度를 測定하고 $36.5^\circ \sim 37.5^\circ$ 의 體溫을 갖는 動物을 選別하여 使用하였다. 發熱物質로 endotoxin (Difco, lipopolysaccharide B) 150 μ g/kg을 背部 皮下注射한 5時間後에 檢液 100 mg/100 g 및 50 mg/100g씩 經口投與하고 投與前 및 投與 1, 2, 3時間 後의 直腸體溫을 測定하였으며 比較藥物 aminopyrine 10 mg/100 g 投與群과 比較觀察하였다.

3) 鎮痛作用

① 醋酸法

Whittle의 방법¹¹⁾에 따라 생쥐 1群을 5마리로 하고 檢液 10.0 mg/10 g 및 5.0 mg/10 g씩 經口投與 30分 後에 0.7% 醋酸生理食鹽水液 0.1 ml/10 g을 腹腔內 注射하고 10分 後에 10分間의 writhing syndrome의 頻度を 調査하여 aminopyrine 1.0 mg/10 g投與群과 比較觀察하였다.

② 後肢加壓法

Randall-Sellito法¹²⁾에 따라 흰쥐 1群을 10마리로 하여 後肢足蹠에 1% carrageenin을 0.1 ml/rat씩 皮下注射하여 起炎시킨 3時間 後에 正常足 및 炎正足を Basile Analgesy Meter—7,200 (Ugo Basile Co., Italy)로 加壓하여 實驗動物이 나타내는 疼痛反應을 測定하였다. 檢液 200, 100 mg/100 g씩 經口投與하고 30, 60 120 및 180 分에 各各 疼痛閾値를 測定하였으며 比較藥物로는 aspirin을 使用하였다.

4) 抗痙攣作用^{13,14)}

抗痙攣作用을 strychnine 및 picrotoxin으로 일어나는 痙攣의 抑制를 基準으로 試驗하였다.

① Anti-strychnine 作用

생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液 10.0, 5.0 및 1.0 mg/10 g씩 經口投與 30分 後에 strychnine nitrate 0.9 mg/kg을 背部皮下注射하여 惹起되는 痙攣發現時間과 死亡時間을 觀察하였다.

② Anti-picrotoxin 作用

생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液 10.0, 5.0 및 1.0 mg/10 g씩 經口投與 30分 後에 picrotoxin 5.0 mg/kg을 背部 皮下注射하고 惹起되는 痙攣發現時間과 死亡時間을 觀察하였다.

5) 摘出腸管에 對한 作用

Magnus 方法¹⁵⁾에 따라 생쥐를 1夜 絶食시킨 後 撲殺시켜 回腸管을 摘出하여 切片을 만든 다음 tyrode液 中에서 O₂-CO₂ 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 acetylcholine chloride (以下 Ach.), barium chloride(以下 Ba.) 및 histamine·HCl(以下 His.)의 收縮에 대한 檢液의 作用을 觀察하였다.

6) 흰쥐後肢의 浮腫抑制作用

高木等の 方法¹⁶⁾에 따라 흰쥐 1群을 5마리로 하고 起炎物質로 1% carrageenin 및 0.2% histamine의 生理食鹽水液을 使用하여 0.1 ml/

animal씩 흰쥐後肢足蹠에 皮下注射하여 浮腫을 誘發시켰다. 檢液 200 mg/100 g 및 100 mg/100 g을 起炎物質投與 1時間 前에 經口投與하여 1時間 間격으로 4時間동안 經時的으로 後肢足の 容積을 volume difference meter (Ugo Basile Co., Italy)로 測定하였으며 아래式으로 부터 浮腫增加率을 算出하였으며 比較藥物로는 aspirin 500 mg/kg을 使用하였다.

$$\text{浮腫增加率(\%)} = \frac{E_t - E_c}{E_c} \times 100$$

E_c : 足蹠皮下注射前의 正常足の 容積

E_t : 足蹠皮下注射後의 浮腫足の 容積

7) 血管에 對한 作用

Krawkow-Pissemski法¹⁷⁾에 準하여 實施하였다. 家兎中 귀가 큰것을 選別하여 耳殼動脈 周圍의 털을 깎고 耳殼動脈을 露出시켜 Ringer液이 들어 있는 mariot병에 連結된 cannula를 挿入 結紮한 後에 귀를 잘라내어 耳殼動脈을 灌流하여 耳殼靜脈으로 流出하는 Ringer液의 滴數를 測定하였다. 檢液은 cannula에 連結된 고무관을 通하여 0.3 ml씩 注入하여 檢液의 作用을 觀察하였다. 比較藥物로는 acetylcholine chloride를 使用하였다.

8) 血壓 및 呼吸에 對한 作用¹⁸⁾

家兎에 urethane 1.5 g/kg을 腹腔內에 注入하여 麻醉시킨 後 常法에 따라 頸動脈에 水銀 manometer가 連結된 cannula를 挿入 結紮하여 血壓과 呼吸運動을 同時に Kymograph煤煙紙上에 描記시켰다. 이때 血壓과 呼吸曲線이 一定하게 되었을 때에 檢液을 耳靜脈에 注射하여 血壓과 呼吸運動의 變化를 觀察하였고 兩側迷走神經切斷後의 變化도 觀察하였다. 比較藥物로 acetylcholine chloride를 使用하였다.

實驗結果

1. 鎮靜效果

1) 自發運動量에 對한 效果

檢液을 經口投與하고 經時的으로 Wheel cage의 回轉運動量을 測定하였으며 檢液 10.0 mg/10 g 投與群에서 檢液投與 90分後에 80.6회로 $p < 0.05$ 의 有意성이 있는 回轉運動量 減少를 나

Table I. Effect of *Sipmidojuksan* on the spontaneous motor activity in mice

Groups	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of Animals.	Spontaneous motor activity(counts/5min.)					
			0	30	60	90	120	180(min.)
Control	—	10	96.8±5.01	94.2±4.27	96.6±3.76	93.0±4.05	94.0±3.65	90.2±3.25 ^{a)}
Sample	10.0	10	98.4±3.93	103.4±5.82	89.6±4.00	80.6±3.43*	77.4±2.34**	87.4±3.24
Sample	5.0	10	89.4±2.12	90.8±4.49	92.0±4.45	88.2±2.55	81.0±3.52*	86.2±3.50
Chlorpromazine HCl	0.1	10	85.2±2.18	33.2±1.66***	28.2±2.04***	23.6±2.49***	29.6±1.82***	38.4±2.30***

^{a)} ; Mean±standard error.

* ; Statistically significant compared with control data. (*p<0.05, **p<0.01 and ***p<0.001)

타내었으며 120分에서 77.4회로 가장 낮은 回轉運動量을 나타냄을 알 수 있었다. 또한 檢液 5.0 mg/10 g 投與群에서는 檢液 投與 120分에서 단 81.0회로 약간의 有意性이 있는 自發運動量減少效果를 나타내었으며 比較藥物 chlorpromazine HCl 0.1 mg/10 g 投與群에서는 有意性이 있는 自發運動 失調現象을 나타내었다. (Table I)

2) 回轉棒 落下試驗에 對한 效果

檢液을 經口投與하고 3時間동안 回轉棒에서 落下하는 動物數로 부터 落下率을 測定하여 落下率을 鎮靜效果의 指標로 實驗하였다. 比較藥物 chlorpromazine-HCl 0.1 mg/10 g 投與群은 현저한 落下率 80~100%을 보였으며 檢液 10.0 mg/10 g 投與群은 檢液投與 30分에 50%의 落下率을 나타내어 鎮靜效果가 있음을 알 수 있었고 時間이 경과함에 따라 서서히 減少됨을 알 수 있었다. (Fig. 1)

3) Thiopental-Na 睡眠時間에 對한 效果

생쥐에 thiopental-Na 30 mg/10 g을 尾靜脈內로 注射한 對照群의 睡眠時間 7.0±0.23分에 비

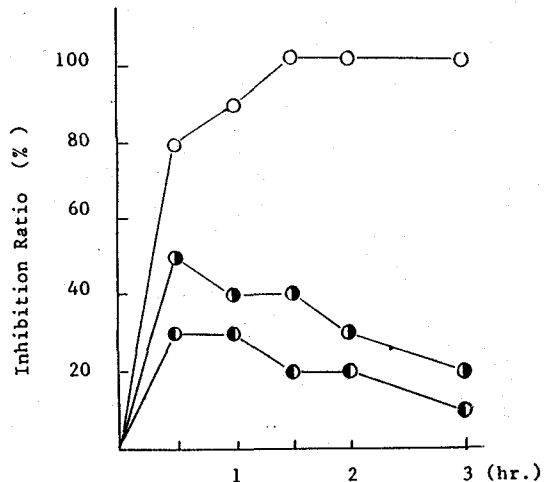


Fig. 1. Effect of *Sipmidojuksan* on the muscle relaxation in mice. (Rotor rod method)

...●... ; Sample 10.0 mg/10 g
 ...●... ; Sample 5.0 mg/10 g
 ...○... ; Chlorpromazine HCl 0.1mg/10g

하여 檢液 10.0 mg/10 g 및 5.0 mg/10 g 投與群은 8.8±0.76分과 7.9±0.66分으로서 高濃度 投

Table II. Effect of *Sipmidojuksan* on the duration of hypnosis induced by thiopental-Na in mice.

Groups	Dose (mg/10 g, p.o.)	Numer of animals.	Hypnotic duration (min.)	Increase (%)
Control	—	10	7.0±0.23 ^{a)}	—
Sample	10.0	10	8.8±0.76*	125.7
Sample	5.0	10	7.9±0.66	112.9
Diazepam	0.5	10	67.7±4.61***	967.1

^{a)} ; Mean±standard error.

* ; Statistically significant compared with control data. (*p<0.05 and ***p<0.001)

Table III. Antipyretic effect of *Sipmidojuksan* on the endotoxin febrile rats.

Groups	Dose (mg/100g, p.o.)	Number of animals	Rectal temperature(°C)				
			0	5	6	7	8(hr.)
Control	—	5	37.0±0.15	37.8±0.20	38.0±0.18	38.2±0.13	37.8±0.08
Sample	100	5	37.1±0.13	37.8±0.27	37.9±0.26	37.8±0.10*	37.5±0.10*
Sample	50	5	37.4±0.09	38.0±0.12	38.2±0.15	38.2±0.07	38.0±0.18
Amiminyrine	10	5	36.9±0.17	37.8±0.22	37.3±0.23*	36.5±0.42**	36.2±0.20***

^{a)} ; Mean±standard error.

* ; Statistically significant compared with control data. *(p<0.05, **p<0.01 and ***p<0.001)

與群은 p<0.05의 有意성이 睡眠時間 延長效果를 나타내었다. 또한 比較藥物 diazepam 0.5 mg/10 g 投與群은 67.7±4.61分으로 p<0.001의 有意성이 있는 睡眠時間 延長效果를 나타내었다. (Table II)

2. 흰쥐에 對한 解熱效果

Endotoxin을 發熱物質로 하여 흰쥐에 背部皮下注射한 對照群은 發熱物質 投與 5時間 後부터 發熱되기 시작하여 持續的인 發熱狀態를 유지하였으며 檢液은 發熱物質 投與 5時間 後에 經口的으로 投與하였다. 檢液 100 mg/100 g 投與群은 檢液 投與 3時間 및 4時間에서 各各 p<0.05의 有意성이 있는 解熱效果를 나타내었고 저농도 50 mg/100 g 投與群은 별다른 影響을 주지 못하였다. 比較藥物 aminopyrine 10 mg/100 g 投與群은 投與 2時間 後부터 有意성이 있는 解熱效果를 나타내었다. (Table III)

3. 鎮痛效果

1) 醋酸法

생쥐에 0.7% 醋酸生理食鹽水液 0.1 ml/10 g 單獨投與群에서 65.0±2.93의 writhing syndrome의 頻도가 있었는데 比하여 檢液 10.0 mg/10 g

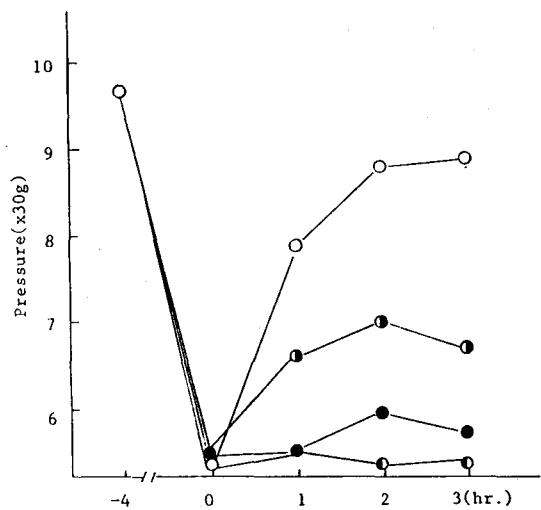


Fig. 2. Analgesic Effect of *Sipmidojuksan* on the pressure pain threshold of rat hind paws. ●●● ; Control ●●● ; Sample 200 mg/100g ●●● ; Sample 100 mg/11g ○●● ; Aspirin 20 mg/100g

및 5.0 mg/10 g 投與群에서 各各 37.6±3.51회와 47.4±4.20회로 p<0.001과 p<0.01의 有意성이 있는 writhing syndrome 抑制效果를 觀察

Table IV. Effect of *Sipmidojuksan* on the writhing syndrome in mice.

Groups	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of animals	Number of writhing syndrome	Inhibition (%)
Control	—	5	65.0±2.93 ^{a)}	—
Sample	10.0	5	37.6±3.51***	42.2
Sample	5.0	5	47.4±4.20**	27.1
Aminopyrine	1.0	5	12.6±1/40***	80.6

^{a)} ; Mean ± standard error.

* ; Statistically significant compared with control data. (**p<0.01 and ***p<0.001)

Table V. Effect of *Sipmidojuksan* on the convulsion induced by strychnine in mice

Group	Dose (mg/10 g, p.o.)	Number of animals	Time to convulsion (min.)	Time to death (min.)
Control	—	10	5.5±0.27	6.0±0.20 ^{a)}
Sample	10.0	10	5.7±0.21	7.2±0.24**
Sample	5.0	10	5.4±0.23	6.6±0.25
Sample	1.0	10	5.2±0.30	6.3±0.36

^{a)} ; Mean±standard error.

* ; Statistically significant compared with control data. (**p<0.01)

할 수 있었으며 比較藥物 aminopyrine 1.0 mg/10 g 投與群은 12.6±1.40회로 p<0.001의 有意性이 있는 抑制效果를 나타내었다. (Table W)

2) 後肢加壓法

Fig. 2에 나타낸 바와 같이 흰쥐에 1% carrageenin 單獨投與群은 全實驗期間동안 疼痛閾値가 持續的인 低下를 나타내었으며 起炎足の 低下된 疼痛閾値는 檢液 100 mg/100 g 投與群에서 檢液投與 1時間 後부터 閾値上昇을 觀察할 수 있었고 用量依存的으로 上昇을 나타내었다. 또한 比較藥物인 aspirin 20 mg/10 g 投與群은 藥物投與 1時間부터 閾値上昇을 나타내고 2時間 後에는 거의 正常足과 類似함을 알 수 있었다.

4. 抗痙攣效果

1) Anti-strychnine 效果

생쥐에 strychnine을 注射하여 誘發된 強直性痙攣에 對하여 檢液 10.0 mg/100 g 投與群에서 死亡時間에서 p<0.01의 有意性이 있는 延長效果를 나타내었으며 그밖의 投與群에서는 別다른 效果를 나타내지 않았다. (Table V)

2) Anti-picrotoxin 效果

생쥐에 picrotoxin을 注射하여 誘發된 間代性痙攣에 對하여 檢液 10.0 mg/10 g 投與群에서 痙

攣發見時間과 死亡時間에서 各各 p<0.001과 p<0.01의 有意性이 있는 抑制效果를 나타내었으며 檢液 5.0 mg/10 g 投與群은 死亡時間에서 但 p<0.05의 有意性이 있는 延張效果를 나타내었으나 檢液 1.0 mg/10 g 投與群에서는 別다른 效果를 觀察할 수 없었다. (Table W)

5. 摘出腸管에 對한 效果

생쥐의 摘出回腸管에 對한 檢液의 作用은 檢 1×10⁻²g/ml 液用量에서 腸管의 自動運動이 현저하게 抑制되었고 Ach. 1×10⁻⁷g/ml, Ba. 3×10⁻⁴g/ml 및 His. 1×10⁻⁷g/ml에 依해서 收縮된 腸管에 對해서도 強한 抑制作用을 나타내었으며 이들의 效果는 檢液의 濃度依存的임을 알 수 있었다. (Fig. 3)

6. 抗浮腫效果

起炎劑를 흰쥐後肢足趾에 皮下注射하여 惹起된 浮腫에 對한 檢液의 作用을 Table VII 및 Table VIII에 經時的으로 浮腫增加率로 나타내었다: carrageenin 浮腫에 對하여 檢液 200 mg/100g 投與群에서 檢液 投與 2時間 後에 p<0.05의 有意性이 있는 浮腫增加抑制 作用을 觀察할 수 있었으나 檢液 100 mg/100 g 投與群에서는 別다른 效果를 觀察할 수 없었다. 또한 histamine 浮腫

Table VI. Effect of *Sipmidojuksan* on the convulsion induced by picrotoxin in mice.

Groups	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of animals	Time to convulsion (min.)	Time to death (min.)
Control	—	10	10.4±0.56	12.5±1.17 ^{a)}
Sample	10.0	10	16.6±0.66***	20.4±1.16**
Sample	5.0	10	10.7±0.20	17.1±0.73*
Sample	1.0	10	11.0±0.33	14.7±0.68

^{a)} ; Mean±standard error.

* ; Statistically significant compared with control data. (*p<0.05, **p<0.01 and ***p<0.001)

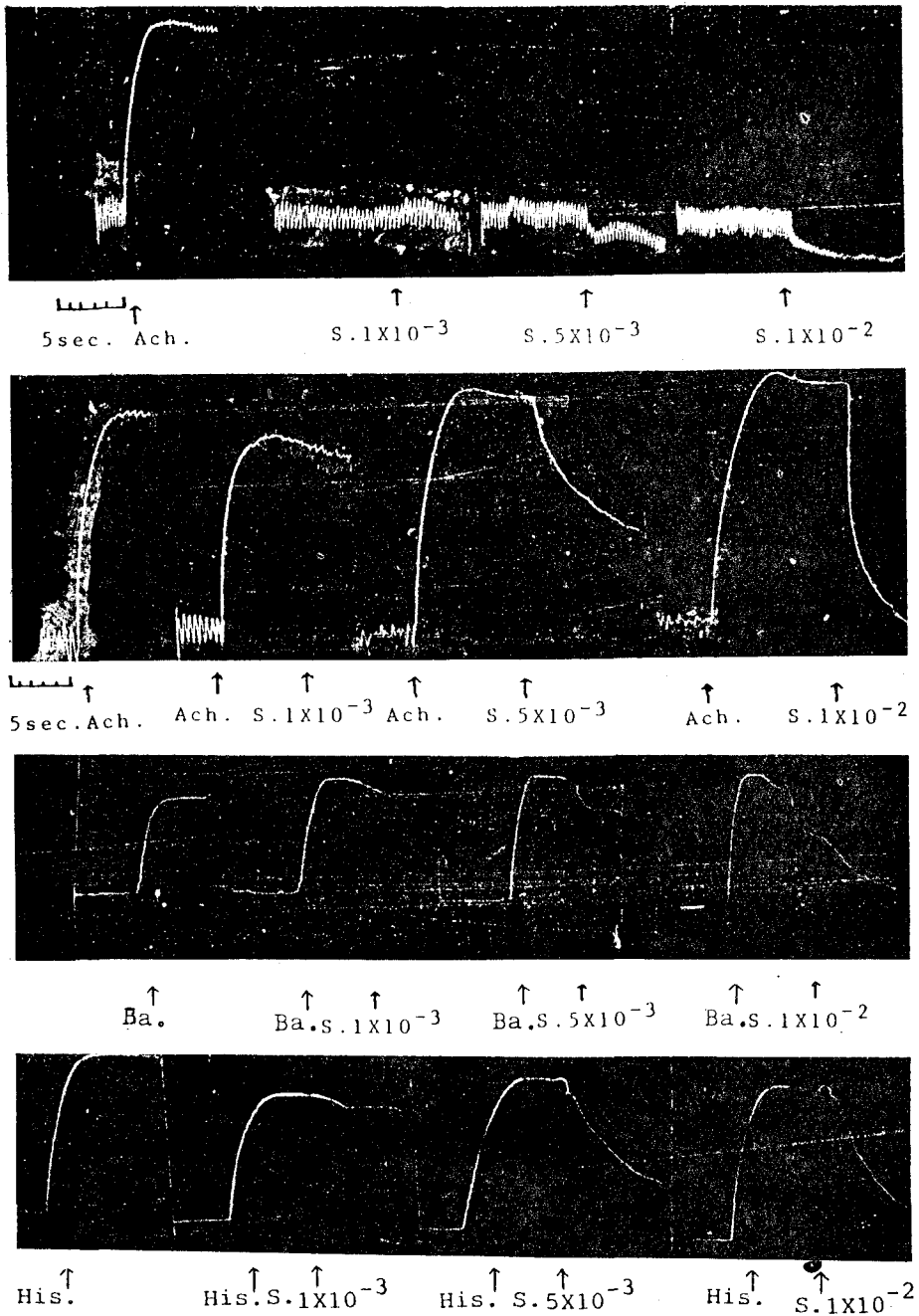


Fig. 3. Effect of *Sipmidojuksan* on the isolated ileum in mice. (Magnus method)
 Ach.: Acetylcholine chloride 1×10^{-7} g/ml
 Ba.: Barium chloride 3×10^{-4} g/ml
 His.: Histamine·2HCl 1×10^{-7} g/ml

Table VII. Anti-inflammatory effect of *Sipmidojuksan* on the rat paw edema induced by 1% carrageenin

Groups	Dose (mg/100g, p.o.)	Number of animals.	Time course of swelling per cent				
			0.5	1	2	3	4(hr.)
Conprol	—	5	38.2±2.30	44.8±3.03	56.4±2.44	53.4±2.67	58.0±2.57 ^{a)}
Sample	200	5	40.6±2.85	43.8±1.56	47.0±2.68*	47.8±1.98	51.0±4.46
Sample	100	5	37.8±2.48	42.0±1.98	51.0±3.84	47.6±2.23	56.6±2.97
Asprin	50	5	38.4±2.34	37.0±1.38*	36.0±2.66***	38.0±1.98**	33.8±1.94***

^{a)} ; Mean±standard error.

* ; Statistically significant compared with control data. (*p<0.05, **p<0.01 and ***p<0.001)

Table VIII. Anti-inflammatory effect of *Sipmidojuksan* on the rat paw edema induced by 0.2% histamine

Groups	Dose (mg/100g, p.o.)	Number of animals.	Time course of swelling per cent				
			0.5	1	2	3	4(hr.)
Control	—	5	43.6±2.55	46.4±2.34	54.2±2.34	52.0±1.85	54.4±2.72 ^{a)}
Sample	200	5	39.4±2.97	41.0±3.63	45.4±2.78*	47.0±0.89*	49.0±3.00
Sample	100	5	40.2±3.45	43.4±4.51	50.6±3.36	48.6±3.92	50.6±3.30
Asprin	50	5	41.4±2.14	43.4±2.58	44.2±1.03**	46.2±1.45*	44.6±4.03

^{a)} ; Mean±standard error.

* ; Statistically significant compared with control data. (*p<0.05 and **p<0.01)

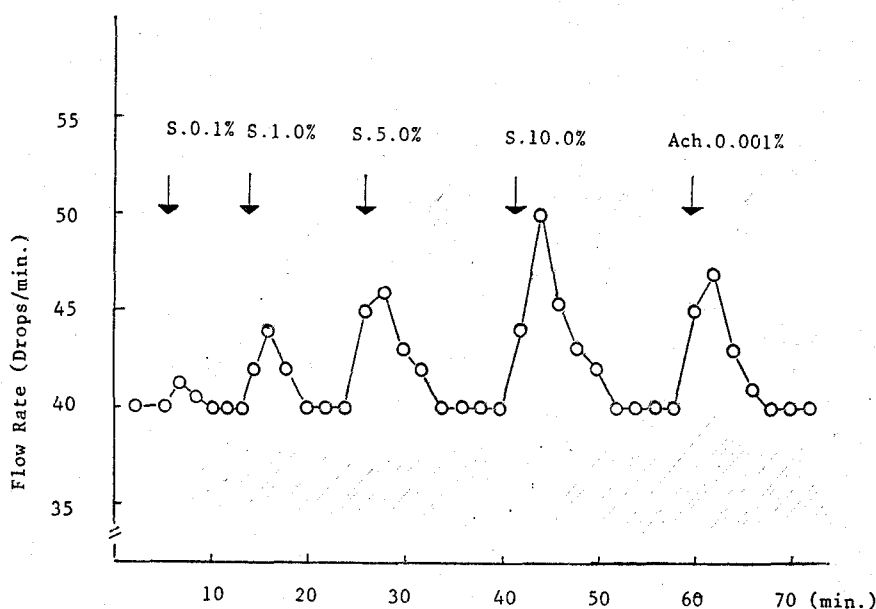


Fig. 4. Effect of *Sipmidojuksan* on the flow rate in the blood vessels of rabbits. (Krawkow-Pissemiski method)
Ach.: Acetylcholine chloride

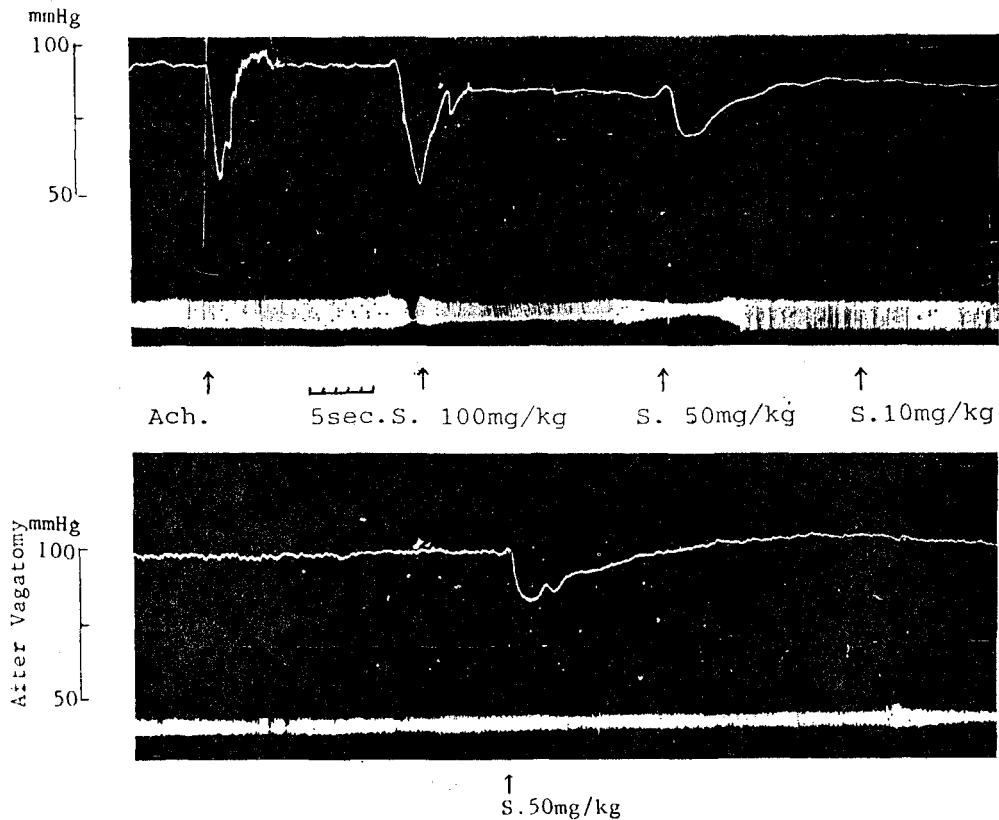


Fig. 5. Effect of *Sipmidojuksan* on the blood pressure and respiration in anesthetized rabbits.
 Ach.: Acetylcholine chloride.
 S. : Sample.

에 대하여檢液投與로持續的인浮腫抑制效果를 나타내었으며比較藥物 aspirin 50 mg/100 g 投與群보다는多少떨어지는浮腫增加率抑制效果를觀察할 수 있었다.

7. 血管에 對한 效果

家兔의 耳殼動脈을 灌流하여 耳殼靜脈으로 流出하는 Ringer液의 速度를 每分當 35~40滴으로 調節한 後 檢液을 投與하였다. 檢液 0.1%, 1.0%, 5.0% 및 10.0%의 濃度增加에 따라 流出하는 Ringer液의 滴數가 增大됨을 나타내었고 檢液投與 直後에 增加되었다가 곧 消失됨을 알 수 있었다. (Fig. 4)

8. 血壓 및 呼吸에 對한 效果

家兔의 耳殼動脈血壓의 觀血的인 實驗에서 檢液 100 mg/10 g 投與로 血壓降下 效果가 持續的으로 나타났으며 呼吸은 血壓降下時에 抑制되었다가 亢進됨을 보였고 濃度依存的인 血壓降下效

果를 나타내었다. 또한 兩側頸部 迷走神經을 切斷하였을 때에는 血壓降下效果를 나타내었으나 呼吸에는 별다른 影響을 주지 못하였다. (Fig. 5)

考 察

十味導赤散에 對하여 漢方文獻的 效能을 基礎藥物學的 側面에서 檢討하고자 實驗部에 記述한 方法에 依하여 얻은 粘租性 抽出物을 檢液으로 하여 鎮靜作用, 解熱作用, 鎮痛作用, 抗痙攣作用, 摘出腸管에 對한 作用, 浮腫抑制作用, 血管에 對한 作用, 血壓 및 呼吸에 對한 作用을 比較考察한 바 다음과 같다.

생쥐의 自發運動量을 測定하기 위하여 wheel cage의 回轉運動量을 使用하였으며 檢液을 經口投與함으로써 약간의 自發運動減少效果를 나타내었으며 이와같은 自發運動 失調現象은 時間이

경과함에 따라 회복됨을 알 수 있었다. 比較藥物 chlorpromazine-HCl 0.1 mg/10 g 投與群은 檢液投與 90分에서 最高 74.6%의 抑制效果를 나타내었다. 또한 rotor rod 法에 의한 回轉棒落下試驗에서 檢液投與로 筋弛緩效果를 나타내었고 時間이 경과함에 따라 減少됨을 알 수 있었다.

Thiopental-Na의 睡眠時間延長效果에 對하여 檢液 10.0 mg/10 g 投與群은 對照群에 比하여 125.7%의 延長效果를 나타내어 檢液과 thiopental-Na의 同時投與로 相互協同作用이 있음을 알 수 있었다.

發熱物質로 *E. coli*로 부터 얻은 endotoxin을 흰쥐 背部에 皮下注射하면 5時間 後부터 發熱狀態가 持續的으로 나타났으며 檢液 100 mg/100 g 用量에서 檢液投與 3時間 및 4時間 後에서 發熱을 抑制시킴으로서 有意性이 있는 解熱效果가 있음을 알 수 있었다.

Writhing syndrome에 의한 鎮痛作用의 檢定은 Sigmund, Koster等에 依해서 報告되어졌으며 특히 Collier等은 醋酸을 생쥐의 腹腔內 投與로 야기되는 特有의 writhing syndrome을 abdominal contraction response라 하였고 이 反應의 抑制와 Randall-Sellito法에 의한 疼痛閾值를 指標로 實驗을 行하였다. 檢液 10.0 mg/10 g 投與群은 對照群에 比하여 42.2%의 writhing syndrome을 抑制하였으며 比較藥物 aminopyrine 1.0 mg/10 g 投與群에서의 80.6% 보다는 약간 떨어지는 效果를 나타내었고 後肢加壓法 역시 用量增加에 따라 鎮痛效果가 增大되는 것을 觀察할 수 있었다.

抗痙攣實驗에서 strychnine에 의한 脊髓性 痙攣에서는 對照群에 比하여 檢液 10.0 mg/10 g 投與群에서 $p < 0.01$ 의 有意性있는 死亡時間 延長效果를 나타내었으며 picrotoxin에 의한 腦幹性 痙攣에 對해서는 檢液 10.0 mg/10 g 投與群에서 $p < 0.01$ 과 $p < 0.001$ 의 有意性이 있는 痙攣發現時間 및 死亡時間 延長效果를 나타내었다.

高木²⁰⁾ 등은 barbital類에 對해서 睡眠時間을 延長시키는 作用을 갖는 藥物은 鎮靜作用의 重要한 因子라고 밝힌 바 있으므로 檢液投與로 自發運動量 減少效果, 回轉棒落下試驗에서의 筋弛

緩效果, thiopental-Na의 睡眠時間 延長效果, 解熱效果, 醋酸法과 Randall-Sellito法에 의한 鎮痛作用, 抗痙攣效果 등이 있는 것으로 미루어 보아 十味導赤散의 熱抽出物은 中樞性 抑制效果를 기대할 수 있을 것으로 思料된다.

생쥐의 摘出回腸管에 對하여 腸管의 自動運動을 현저하게 抑制시켰으며 腸管收縮藥 Ach., Ba. 및 His.의 收縮作用에 對하여 檢液의 濃度依存的으로 拮抗作用을 나타내었다.

鶴見²¹⁾ 등은 acetylcholine, serotonin, histamine 및 BaCl₂에 의한 腸管收縮作用에 對하여 同時에 拮抗作用을 나타내었을 때에는 自律神經系에 관한 것이 아니고 平滑筋에 對한 直接作用임을 밝힌 바 있어 檢液은 腸管平滑筋에 對한 直接的인 作用이 있는 것으로 생각된다.

抗炎症作用을 갖는 藥物은 chemical mediator에 對한 拮抗作用, chemical mediator 生産抑制作用, lysosome 膜安定化作用, 副腎皮質機能亢進作用, 白血球遊走抑制作用등을 나타낸다고 하였다.²²⁾ 따라서 起炎劑를 흰쥐後肢足蹠에 皮下注射하여 實驗한 바 檢液 200 mg/100 g 投與群에서 $p < 0.05$ 의 有意性있는 抗浮腫效果가 認定되었다.

Krawkow-Pissemski 方法에 의한 家兎耳殼血管灌流試驗에서 檢液投與로 流出하는 灌流液이 增加됨을 나타내었고 10% 濃度에서 가장 큰 增加를 보였으나 檢液投與直後에 灌流液이 增加되었고 곧 消失됨을 나타내어 一時的인 血管擴張에 依해서 末梢抵抗을 低下시켰음을 알 수 있었다. 또한 家兎의 頸動脈血壓試驗에서 檢液을 耳靜脈으로 投與함으로써 강한 血壓降下作用을 나타내었고 呼吸은 血壓降下時에 亢進됨을 알 수 있었다.

結 論

十味導赤散의 漢方文獻의 效能과 現在臨床에서 活用하고 있는 藥效를 動物實驗成績을 利用 관련성을 檢討하고자 鎮靜作用, 解熱作用, 鎮靜作用, 抗痙攣作用, 摘出腸管에 對한 作用, 浮腫抑制作用, 血管에 對한 作用, 血壓 및 呼吸에 對한 作用을 實驗한 바 다음과 같은 結論을 얻

었다.

1. Wheel cage法에 의한 自發運動 失調效果, rotor rod法에 의한 筋弛緩效果, 睡眠時間 延長效果등의 結果로 보아 鎮靜作用이 있음을 알 수 있었다.

2. Endotoxin으로 誘發된 發熱원쥐에 對하여 檢液 100 mg/100 g 投與에 의해 $p < 0.05$ 의 有意性이 있는 解熱作用이 認定되었다.

3. 醋酸法과 Randall-Sellito法에 의한 鎮痛作用이 認定되었다.

4. Strychnine 및 picrotoxin에 對한 抗痙攣效果가 認定되었다.

5. 생쥐摘出回腸管의 自動運動을 抑制시켰으며 抗 acetylcholine, 抗 barium chloride 및 抗 histamine 作用을 나타내어 消化器系 平滑筋에 對한 筋弛緩作用이 있음을 알 수 있었다.

6. Carrageenin과 histamine에 의해서 誘發된 浮腫에 對하여 有意한 抗浮腫效果가 認定되었다.

7. 血管擴張作用과 血壓强下作用을 나타내었다.

以上の 結果로 보아 十味導赤散은 漢方文獻에 收錄된 效能과 臨床적으로 活用되고 있는 效果가 近致됨이 示唆되어 진다.

감사의 말씀—이 研究에 소요되는 경비의 일부는 慶熙醫療院 研究費 支援으로 이루어졌으며 이에 感謝드립니다.

〈1988년 3월 16일 접수 : 4월 16일 수리〉

文 獻

1. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p. 141, (1976).
2. 尹草窓 : 草窓談, 서울, 漢城出版社, 37(1980).
3. 李尙仁 : 本草學, 서울, 醫藥社, 58(1983).
4. 李尙仁 : 方劑學, 서울, 341(1978).
5. 陳永相 : 慶熙大學校 韓醫大論文集, 4, 235(1981).
6. 落谷喬, 山村道矢, 工藥辛司, 石田柳一 : 日藥理誌, 78, 347(1981).
7. Finn. S.: *Jargang*, 9, 203(1959).
8. 矢島孝, 谷克子, 青木理惠, 鈴木勉, 中村圭二 : 日藥理誌, 72, 263(1976).
9. 矢島孝, 坂上貴之, 前田津留美, 渡邊昭彦, 中村圭二 : 日應用藥理誌, 21, 123(1981).
10. 玉味田裕, 森山峰博, 植木昭和 : 日藥理誌, 78, 347(1981).
11. 山原條二, 小林勝昭, 山崎智子, 澤田德之助, 宇治昭 : 日生藥誌, 38, 297(1984).
12. Whittle, B.A.: *Brit. J. Pharmacol.*, 24, 246(1949).
13. Randal, L.D.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 111, 409(1957).
14. Koster, R.: *Fed. Proc.*, 18, 412(1959).
15. Whittle, B.A.: *J. Pharmacol. Exp. Therp.*, 150, 165(1965).
16. 高木敬次郎, 小澤光 : 藥物學實驗, 南山堂, 94, 109(1970).
17. 高木敬次郎, 萱岡節子 : 日藥學雜誌, 88, 14(1968).
18. 田村豊辛 : 藥理學實驗誌, 協同醫書出版, 219(1972).
19. 古家敏夫 : 日藥理誌, 55, 1152(1959).
20. 高木敬次郎, 原田正敏 : 日藥學雜誌, 89, 879(1969).
21. 鶴見介登, 安部影, 藤村一, 淺井肇, 長坂光昭, 三宅弘幸 : 日藥理誌, 41, 72(1976).
22. 津田恭介, 野上壽 : 藥效의 評價(I), 地人書館, 239(1972).