

Cyclosporin A 의 肝毒性에 미치는 右歸飲의 影響

金昊顛 · 申興默 · 金吉萱*

Effect of Woogyuyem on the hepatotoxicity of Cyclosporin A

Kim Ho-Hyun · Shin Heung-Mook · Kim Gil-Whon

College of Oriental Medicine Dong Guk Univ. Kyung Ju Korea

ABSTRACT

The purpose of this study is to observe the effect of Woogyuyem on serum reaction and hepatic tissue in Cyclosporin A treated rats.

In this study, the experimental rats divided two group(Control group and Sample group):

Under the same condition, both control group and sample group were injected to abdomen with Cyclosporin A for 7days. And then, control group were administered water, sample group were administered Woogyuyem for 30days.

The change of transaminase and bile acid and SOD activity in blood serum, hepatic tissue were measured at 3rd, 7th, 15th, 30th day.

The obtained results are summarised as follows :

1. In the change of SGOT contents, as compared with control group, sample group was significantly decreased at 7th and 15th day.
2. In the change of SGPT contents, as compared with control group, sample group was significantly decreased at 15th day.
3. In the change of serum bile acid contents, as compared with control group, sample group was significantly decreased at 7th and 15th day.
4. In the change of serum SOD activity, as compared with control group, sample group was significantly increased at 15th and 30th day.
5. In the change of hepatic tissue, as compared with control group, the vacuolation of hepatocytes in the sample group was reduced, the liver plates were reconstructed, and the epithelial cell wasn't destructed.

* 東國大學校 韓醫學科 生理學教室

I. 緒 論

人體의 正氣는 各種 外邪의 侵犯에 對抗하는 抗病能力을 말하며 疾病을 誘發시키는 各種 因子를 邪氣라 하는데, 疾病은 邪氣가 人體에 侵襲하여 이를 防禦하려는 正氣와의 抗爭으로 因한 生理機轉의 障礙로 發生되는 것이다.

正氣는 人體의 正常生理活動을 維持하게 하는 것이며 命門은 生命活動의 根源으로써 五臟六腑를 滋養하여 正常的인 生理機能을 發揮하게 하고^{13,16,18,20)} 人身을 外邪의 侵害로부터 防禦하며 人體의 疾病이나 損傷을 回復시키는 關鍵이 되므로^{15,21)} 命門이 正氣活動의 原動力이 된다 하겠다.

한편 右歸飲은 命門火衰에 益火의 目的으로 創方된 것¹⁰⁾이고, 命門은 眞陰眞陽을 包含하는 東醫生理學의 獨特한 概念으로 臟腑經絡, 營衛氣血等 生命活動의 源泉이 된다는 것을 申^{10,11)}等은 命門動氣의 作用으로 規定하고, 全身의 機能活動을 推動調節하는 動氣의 發生處로서의 生理作用이 있음을 右歸飲을 投與하여 實驗報告한 바 있다.

Cyclosporin A 는 強力한 免疫抑制劑로 骨髓나 肝, 腎, 心等의 臟器移植에 널리 使用되어 他家移植 患者의 生存率을 向上시켜 왔으나,^{3,6,30,32,34)} 그 副作用, 特히 肝臟과 腎臟에 미치는

毒性^{3,6,29,30,31,33)} 뿐만 아니라 免疫機能低下로 因한 疾病의 罹患이나 臟器移植後 回復期間의 長期化에 對한 問題點을 안고 있다.

따라서 Cyclosporin A 의 毒性으로 因한 實質臟器의 損傷과 臟腑機能의 低下에 右歸飲이 生命活動의 原動力이 되는 命門의 機能을 強化함으로써 正氣와 諸般 臟器의 機能을 活性化하여 毒性을 緩和할 수 있으리라 생각된다.

이에 著者는 Cyclosporin A 의 毒性을 緩和 또는 除去하는 韓醫學의 方法을 摸索키 위한 일환으로, Cyclosporin A 投與로 損傷된 흰쥐의 肝毒性에 對한 右歸飲의 影響을 SGOT, SGPT, Bile Acid, SOD 의 活性度 및 肝組織을 中心으로 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 藥劑 및 動物

1) 藥劑

本 實驗에 使用한 藥劑는 市中에서 購入 精選하여 使用하였으며, 處方은 景岳全書¹⁰⁾에 記載된 右歸飲으로 處方의 構成과 1貼分量은 다음과 같다.

熟地黄	(Rhemanniae Rhizoma)	12g
山藥(炒)	(Dioscoreae Radix)	8g
枸杞子	(Lycii Fructus)	8g
杜冲(鹽炒)	(Eucommiae Cortex)	8g
山茱萸	(Corni Fructus)	4g
附子	(Aconiti Tuber)	4g
肉桂	(Cinnamomi Cortex)	4g
甘草(炙)	(Glycyrrhizae Radix)	4g
	合計	52g

2) 動物

實驗動物은 體重 300g 内外의 健康한 Sprague-Dawley 系 수컷 흰쥐를 固形飼料와 물을 充分히 供給하면서 10日 以上 實驗室 環境에 適應시킨 後 使用하였다.

2. 方法

1) 實驗群의 分類

흰쥐 5마리씩을 1群으로하여 正常群과 Cyclosporin A(Cs A) 를 投與한 對照群, Cs A 處理 後 右歸飲을 飲用시킨 實驗群으로 나누었다.

2) Cyclosporin A 의 調製 및 投與

Swiss Sandoz 社의 Sandium 250mg을 식염수 50ml에 稀釋하여 使用하였으며, 對照群과 實驗群에 各各 7日동안 15mg/kg/day 씩 腹腔注射 하였다.

3) 檢液의 製造 및 投與

右歸飲 10貼分量에 증류수 2000ml를 加하여 3時間 加熱 抽出하고 여과시킨 여액을 Rotary evaporate 로 濃縮한 뒤 이를 냉동건조기에서 완전히 乾燥하여 엑기스 65.5g을 만들어 使用하였고, 實驗群에 Cs A 를 投與한 後 右歸飲 엑기스를 439mg/kg/day 씩 30日間 飲用시켰다.

4) 採血 및 血清分離

採血은 檢液投與 後 3, 7, 15, 30日後에 頸椎脫骨下에서 心臟穿刺로 採血하여 室溫에서 20分間 凝固시킨 後 3,000rpm에서 15分間 遠心分離하여 血清을 얻었다.

5) 組織標本의 製作

犧牲된 흰쥐에서 肝臟을 摘出하여 10% 중성 포르말린(NBF)에서 24時間 固定하고 이를 상법으로 Paraffin 에 포매한 後 microtome으로 5 μ m씩의 切片을 만들어 Hematoxy-

lin 과 Eosin 으로 染色하여 光學顯微鏡으로 檢鏡하였다.

6) GOT, GPT 測定

血清中 GOT, GPT 測定은 GOT, GPT 測定用 kit(Boehringer Mannheim GmbH, 獨逸)를 利用하여 VA Kinetic 法³⁰⁾으로 測定하였다.

7) Bile Acid 測定

血清中 Bile Acid 測定은 Bile Acid 測定用 kit(극동제약, 日本)를 利用하여 Enzymatic Colorimetric 法³¹⁾으로 測定하였다.

8) Superoxide Dismutase 活性度測定

血清中 Superoxide Dismutase 活性度測定은 Cytochrome 法³²⁾으로 測定하였다.

III. 實驗成績

1. 血清中 GOT 含量變化

血清中の GOT變化는 正常值 149.75 ± 8.32 IU/L에 比하여 對照群이 3日에는 152.75 ± 5.15 IU/L로 큰 變化가 없었으나 7日, 15日에 184.50 ± 7.46 IU/L, 203.25 ± 4.48 IU/L로 顯著한 增加를 보였으며, 30日에는 128.75 ± 7.10 IU/L로 正常值보다 減少되었다.

實驗群에서는 3日, 7日, 15日에 各各 對照群에 比하여 減少된 傾向으로서 3日에는 큰 差異가 없으나 7日에 149.50 ± 6.91 IU/L, 15日에 168.00 ± 5.99 IU/L로 對照群에 比하여 各各 有意性($P < 0.001$)있는 減少를 보였으며 30日에는 149.50 ± 13.10 IU/L로 正常值에 近接한 減少를 보였다.

(Table 1, Figure 1)

2. 血清中 GPT 含量變化

血清中の GPT變化는 正常值 67.25 ± 4.80

IU/L에 比하여 對照群에서는 3日, 7日에 各各 75.25±4.91 IU/L, 78.25±5.71 IU/L로 약간의 增加를 보이다가 15日에는 124.25±7.28 IU/L로 顯著한 增加를 나타내었고 30日에 62.40±2.50 IU/L로 正常値보다 減少되었다.

實驗群에서는 3日, 7日에 各各 65.50±9.72 IU/L, 72.00±1.78 IU/L로 對照群에 比하여 減少하는 傾向을 보였으나 15日에는 80.25±11.32 IU/L로 有意性(P<0.01)있는 減少를 보였으며 30日에는 70.00±3.08 IU/L로 正常値에 近接한 減少를 보였다.

(Table 2, Figure 2)

3. 血清中 Bile Acid 含量變化

血清中の Bile acid 變化는 正常値 13.03±0.87 μM/l에 比하여 對照群에서는 3日에 11.35±0.26 μM/l로 正常値보다 減少되었으나 7日, 15日에 各各 19.80±1.51 μM/l, 22.88±2.92 μM/l로 顯著한 增加를 나타내었고 30日에는 10.85±0.85 μM/l로 正常値보다 약간 減少되어 나타났다.

實驗群에서는 對照群에 比하여 3日에 13.40±1.94 μM/l로 增加되었으나 正常値에 近接되어 있고 7日, 15日에는 13.83±1.04 μM/l, 10.33±1.91 μM/l로 各各 有意性(P<0.01, P<0.001)있는 減少를 나타내었으며 30日에 6.75±0.93 μM/l로 正常値보다 減少되어 나타났다.

(Table 3, Figure 3)

4. 血清中 SOD Activity 變化

血清中 SOD Activity 變化는 正常値 11.44±

0.68 units/ml에 比하여 對照群에서는 3日, 7日, 15日에 各各 10.92±0.62 units/ml, 9.22±0.49 units/ml, 7.70±0.49 units/ml로 점차 減少하다가 30日에는 10.52±0.31 units/ml로 다시 增加하는 傾向을 보였다.

實驗群에서는 增加하는 傾向으로 3日과 7日에는 8.60±0.37 units/ml, 8.64±0.56 units/ml로 對照群에 比하여 減少되었으나 15日, 30日에 10.56±0.32 units/ml, 12.15±0.45 units/ml로 各各 有意性(P<0.001, P<0.01)있는 增加를 보였다.(Table 4, Figure 4)

5. 肝組織 所見

Cyclosporin A 를 投與한 후 對照群은 3日(fig.2)부터 門脈野(portal)에서 中心靜脈(central vein)쪽으로 肝細胞의 液泡化가 일어나는 것을 觀察할 수 있는데, 그 變化는 正常群(fig.1)에 比하여 顯著하게 나타났다.

30日(fig.3)에서 가장 많은 細胞의 破壞가 觀察되며 特히 肝細胞板은 觀察되지 않고 Cs A 投與群에서 血管內皮細胞는 細胞質의 擴大가 일어나며 30日(fig.4)에서 細胞의 壞死가 觀察되었다.

右歸飲 投與群에서는 3日(fig.5)에서 肝의 液泡化와 血管內皮細胞의 擴大가 觀察되지 않았고, 7日(fig.6)에서 一部 肝細胞의 液泡化가 觀察되나 30日(fig.7)에서 少數의 液泡와 肝細胞板의 回復이 觀察되었으며 또한 30日(fig.8)에서는 血管內皮細胞의 損傷도 觀察되지 않았다.

Table 1. Effect of Woogyuyeu on the serum GOT levels in Cyclosporin A treated rats.

Group	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (IU/L)			
	(M±S.E)			
	3	7	15	30(days)
Normal	149.75±8.32	—	—	—
Control	152.75±5.15	184.50±7.46	203.25±4.48	128.75± 7.10
Sample	152.50±4.19	149.50±6.91***	168.00±5.99***	149.50±13.10

M±S.E : Mean±Standard Error

Normal : Non-treated group

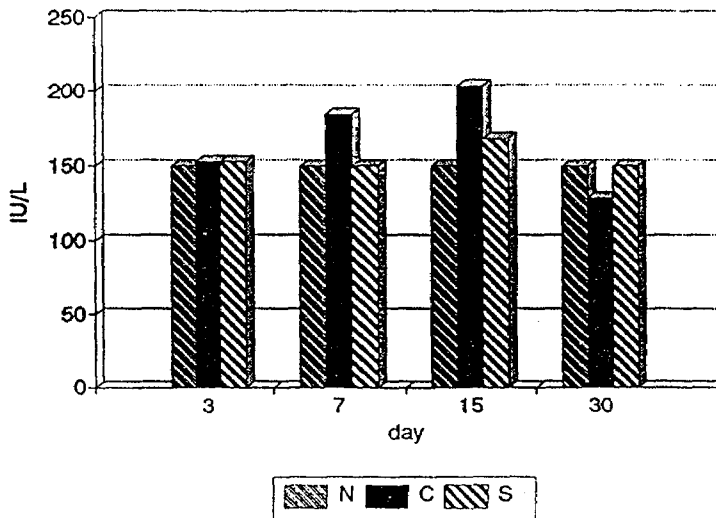
Control : Injection of Cyclosporin A

Sample : Administration of Woogyuyeu after the Injection of Cyclosporin A

* Stastical significance compared with control group of sample group

(*** : P < 0.001)

Figure 1. Effect of Woogyuyeu on the serum GOT levels in Cyclosporin A treated rats.



Normal : Non-treated group

Control : Injection of Cyclosporin A

Sample : Administration of Woogyuyeu after the Injection of Cyclosporin A

Table 2. Effect of Woogyuyeuem on the serum GPT levels in Cyclosporin A treated rats.

Group	Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (IU/L)			
	(M±S.E)			
Group	3	7	15	30(days)
Normal	67.25±4.80	--	--	--
Control	75.25±4.91	78.25±5.71	124.25± 7.28	62.40±2.50
Sample	65.50±9.72	72.00±1.78	80.25±11.32**	70.00±3.08

M±S.E : Mean±Standard Error

Normal : Non-treated group

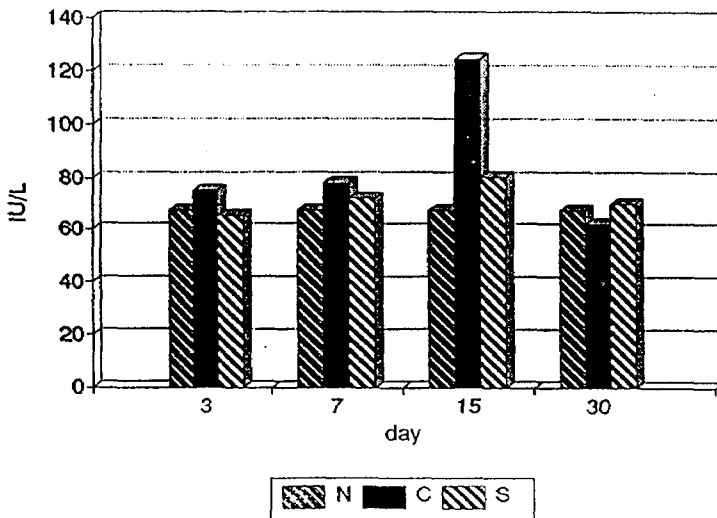
Control : Injection of Cyclosporin A

Sample : Administration of Woogyuyeuem after the Injection of Cyclosporin A

* Stastical significance compared with control group of sample group

(** : P < 0.01)

Figure 2. Effect of Woogyuyeuem on the serum GPT levels in Cyclosporin A treated rats.



Normal : Non-treated group

Control : Injection of Cyclosporin A

Sample : Administration of Woogyuyeuem after the Injection of Cyclosporin A

Table 3. Effect of Woogyuyeu on the serum bile acid levels in Cyclosporin A treated rats.

Group	Bile Acid ($\mu\text{M/l}$)			
	3	7	15	30(days)
Normal	13.03 ± 0.87	—	—	—
Control	11.35 ± 0.26	19.80 ± 1.51	22.88 ± 2.92	10.85 ± 0.85
Sample	13.40 ± 1.94	$13.83 \pm 1.04^{**}$	$10.33 \pm 1.91^{***}$	6.75 ± 0.93

$M \pm S.E$: Mean \pm Standard Error

Normal : Non-treated group

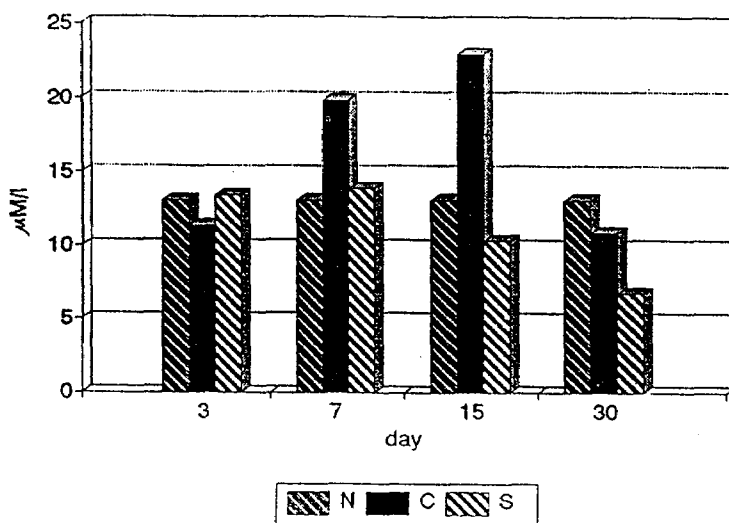
Control : Injection of Cyclosporin A

Sample : Administration of Woogyuyeu after the Injection of Cyclosporin A

* Stastical significance compared with control group of sample group

(** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$)

Figure 3. Effect of Woogyuyeu on the serum bile acid levels in Cyclosporin A treated rats.



Normal : Non-treated group

Control : Injection of Cyclosporin A

Sample : Administration of Woogyuyeu after the Injection of Cyclosporin A

Table 4. Effect of Woogyuyeu on the serum SOD activity in Cyclosporin A treated rats.

Group	SOD Activity (units/ml)			
	(M±S.E)			
	3	7	15	30(days)
Normal	11.44±0.68	—	—	—
Control	10.92±0.62	9.22±0.49	7.70±0.49	10.52±0.31
Sample	8.60±0.37**	8.64±0.56	10.56±0.32***	12.15±0.45**

M+S.E: Mean+Standard Error

Normal : Non-treated group

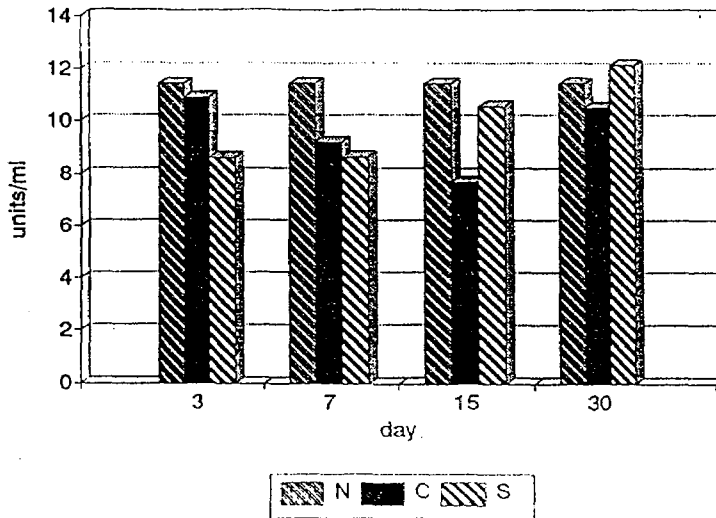
Control : Injection of Cyclosporin A

Sample : Administration of Woogyuyeu after the Injection of Cyclosporin A

* Stastical significance compared with control group of sample group

(** : P < 0.01 , *** : P < 0.001)

Figure 4. Effect of Woogyuyeu on the serum SOD Activity in Cyclosporin A treated rats.



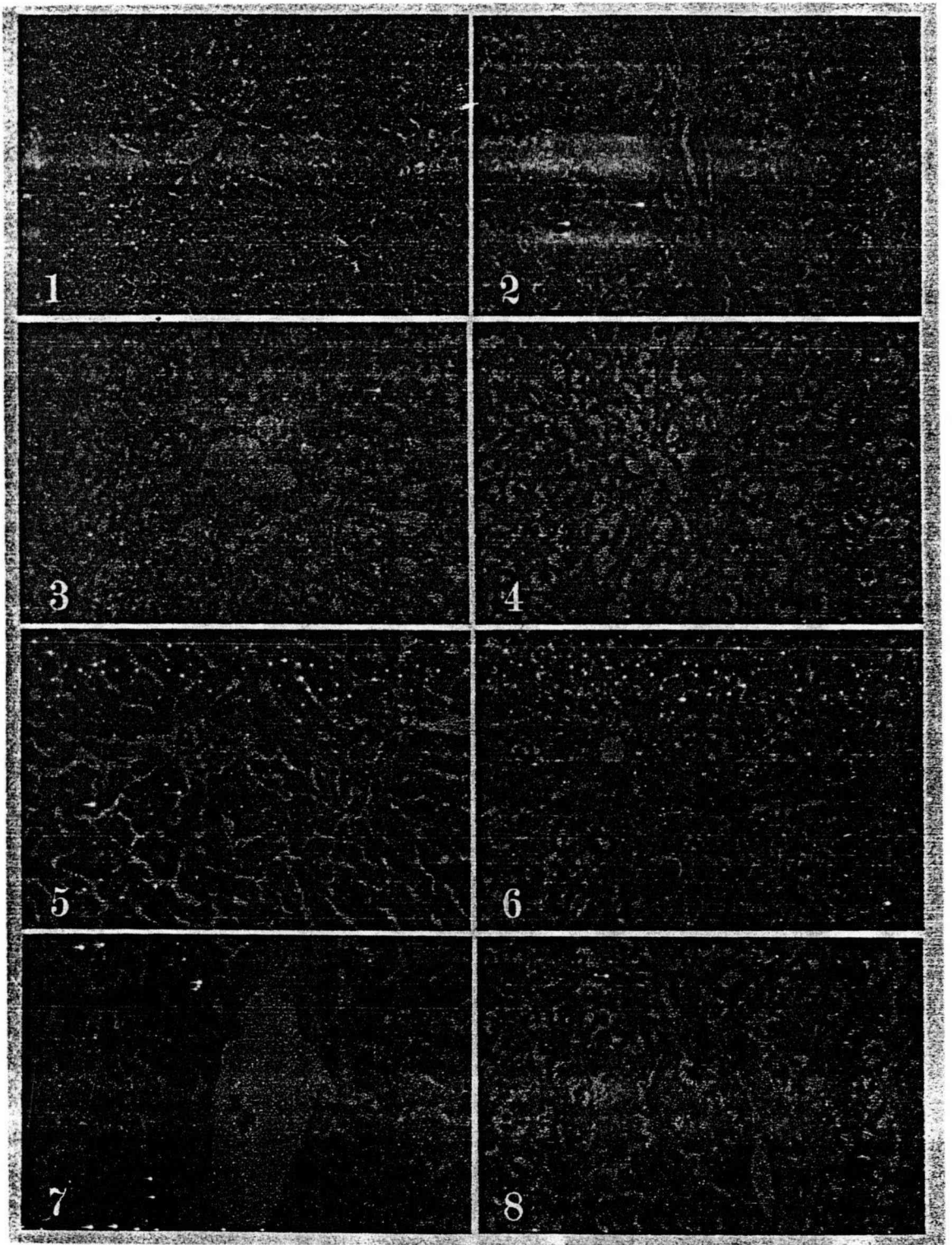
Normal : Non-treated group

Control : Injection of Cyclosporin A

Sample : Administration of Woogyuyeu after the Injection of Cyclosporin A

Legends of Figure

- Fig.1. Normal structure of liver.×100. H & E.
- Fig.2. 3days after cyclosporin A Injection.
The hepatocytes were vacuolated and epithelial cell(arrow) in portal vein were swelled.×200. H & E.
- Fig.3. 30days after cyclosporin A Injection.
The liver plates were disappeared and hepatocytes were maximally destructed by vacuolation.×200. H & E.
- Fig.4. 30days after cyclosporin A Injection.
The epithelial cell(arrow) in portal vein were necrosised.×200. H & E.
- Fig.5. 3days after cyclosporin A Injection with daily treatment of woogyuyeuem.
The vacuolation of hepatocytes and swelling of epithelial cell were not showed.×200. H & E.
- Fig.6. 7days after cyclosporin A Injection with daily treatment of woogyuyeuem.
A few vacuolation of hepatocytes were observated.×200. H & E.
- Fig.7. 30days after cyclosporin A Injection with daily treatment of woogyuyeuem.
The cytoplasm of hepatocytes were repaired and the liver plates were reconstructed.×200. H & E.
- Fig.8. 30days after cyclosporin A Injection with daily treatment of woogyuyeuem.
The epithelial cell(arrow) wasn't destructed.×200. H & E.



IV. 考 察

韓醫學에서는 人體의 抗病能力이 低下된 正氣의 不足과 臟腑生理機能의 減退가 臟腑機能의 低下나 實質組織의 傷害를 일으키는 根本原因이라 볼 수 있으니, 正氣는 正常的인 生理活動을 維持하며 各種 外邪의 侵犯에 對抗하는 人體의 抗病能力이고 邪氣는 疾病을 誘發시키는 各種 因子로, 疾病은 正氣와 邪氣의 抗爭으로 因한 生理機轉의 障礙로 發生되는 것이다.

한편 西洋醫學에서 實行되는 組織이나 臟器의 機能을 代替하기 위한 同種의 臟器移植術에서, 移植臟器內的 樹枝狀細胞의 流入이나 提供者의 血管內皮細胞 또는 體細胞의 流入이 抗原으로 分析되어 interleukin-1이 生産되고, 이로 因해 補助 T 림프구가 活性化되어 일어나는 B 림프구의 增殖과 interleukin-2의 活性에 依해 形成된 抗體와 細胞毒性 T 림프구가 移植組織을 攻擊하여 破壞하는 拒否反應은 免疫抑制劑를 使用하지 않을 경우 移植片이 機能을 擔當할 수 없게 된다.³⁾

이 拒否反應의 豫防과 治療의 目的으로 使用되는 Cyclosporin A 는 既存의 免疫抑制劑와는 달리 選擇의 補助 T 림프구에 作用하여 細胞增殖에 必需的인 Interleukin-2의 生成을 抑制 또는 減少시킴으로써 骨髓의 造血機能은 抑制하지 않고 強力한 免疫抑制效果를 나타내어 實質臟器移植이나 骨髓移植等에 있어서 移植組織과 患者의 生存率을 크게 增加시켰다.^{3,6,30,34)}

Cyclosporin A 는 Tolycladium inflatum Gams 와 Cyllindrocarpum lucidum Booth 라는 곰팡이에서 抽出된 中性이고 脂質親和性이며, 11個의 아미노산으로 構成된 endcapeptide로 人體에서 組織으로의 吸收는 肝이 가장 많으며 肝內的 cytochrome P450 系列 酵素系를

通하여 代謝가 이루어진다.^{6,35)}

그러나 Cyclosporin A 역시 肝毒性和 腎毒性의 主된 副作用 以外에도 多毛症, 過尿酸血症, 손발의 떨림, 高血壓等의 사소한 副作用^{3,6,29,30,31,32,33)}과 免疫機能의 低下로 因한 感染이나 疾病의 罹患에 對한 憂慮, 藥效의 長期性으로 因한 回復期間의 長期化等 여러 問題點을 안고 있다.

한편 命門은 元陰과 元陽을 包括하는 生化之源으로 臟腑經絡, 營衛氣血等 生命活動의 根本이 되고, 모든 生理作用과 代謝作用에 있어 原動力이 되며^{2,10,11,14,18,19,20)} 人身을 外邪의 侵害로부터 防禦하고 人體의 疾病이나 損傷을 回復시키는 機能^{15,21)}이 있다.

따라서 命門의 陽이 衰하고 陰이 勝한 者에게 益火의 目的으로 創方된 右歸飲¹⁸⁾은 臟器나 組織移植時에 投與되는 Cyclosporin A 毒性으로 誘發된 여러 臟腑機能 또는 實質組織의 傷害를 緩和하거나 回復시킬 수 있으리라 思慮 된다.

이에 著者는 Cyclosporin A 投與로 損傷된 肝의 肝毒性에 對한 右歸飲의 影響을 SGOT, SGPT, Bile Acid, SOD의 活性度 및 肝組織을 中心으로 觀察하였다.

本 實驗에서 Cyclosporin A 投與에 따른 GOT 含量變化에서 對照群은 正常群에 比해 增加된 傾向으로 7日, 15日에 顯著한 增加를 보였으나 實驗群은 對照群에 比해 減少된 傾向을 보여 7日, 15日에서 有意성이 認定되었고 30日에 正常值에 近接한 減少가 있었다.

Cyclosporin A 投與에 따른 GPT 含量變化에서 對照群은 正常群에 比하여 增加된 傾向으로 15日에 顯著한 增加를 보였으며 實驗群은 對照群에 比해 減少된 傾向을 보여 15日에 有意성이 認定되었고 30日에 正常值에 近接한 減少가 있었다.

Cyclosporin A 投與에 따른 Bile acid 含量

變化에서 對照群은 正常群에 比하여 增加된 傾向으로 7日, 15日에 顯著한 增加를 보였으며 實驗群은 對照群에 比하여 減少된 傾向으로 7日, 15日에서 有意성이 認定되었다.

Cyclosporin A 에 依한 肝毒性의 경우 血清 GOT, GPT, Bile acid 의 增加를 特徵으로하며, 29,33) GOT, GPT 는 肝細胞가 破壞되면 肝細胞로부터 放出되어 血液으로 流入되는 酵素^{13, 32)} 이고 Bile acid 의 調節은 肝의 feed-back mechanism에 依해 維持된다.^{34,5)}

右歸飲의 投與가 血清 GOT, GPT, Bile acid 의 含量을 減少시킨 것은 命門의 氣運인 腎間動氣가 原氣의 別使인 三焦를 通하여 五臟六腑, 十二經脈等の 生理活動을 推動調節하는데,^{2,14,15,18,20,21)} 特히 下焦는 腎間動氣가 反應하는 곳으로 津液을 疎通시키고¹⁶⁾ 肝膽氣와 連하여 있어¹³⁾ 肝膽은 命門火를 基盤으로 한 下焦의 作用을 通하여 生理機能이 活性化되므로 右歸飲이 命門火를 補益하여 肝機能을 活性化하고, 肝의 疏泄作用을 活性化함으로써 膽의 膽汁分泌作用을 改善한 것으로 보인다.

또한 GPT 含量變化에서 對照群이 30日에 正常值보다 減少된 것은 肝組織 所見에서 나타난 바와 같이 Cyclosporin A 의 肝毒性으로 因한 肝細胞의 壞死로 代謝作用이 不可能하여 酵素의 放出이 減少된 것으로 思慮되며, Bile acid 含量變化에서 30日에 實驗群이 正常值보다 減少된 점에서는 右歸飲이 Bile acid에 미치는 影響에 對하여 研究가 補完되어야 할 것으로 思慮된다.

Cyclosporin A 投與에 다른 SOD 活性度變化에서 對照群은 正常群에 比하여 減少된 傾向으로 계속 減少되다가 30日에서 增加되었으며 實驗群은 3日, 7日에는 對照群보다 減少되었으나 계속 增加하는 傾向으로 15日, 30日에서 有意성이 認定되었다.

腎間動氣는 守邪之神으로 原氣가 勝하면

邪氣가 侵入할 수 없고 原氣가 絶하면 死한다 하여 命門이 外邪의 侵入으로부터 人體를 防禦하는 機能^{15,21)}을 갖고 있는데, 本實驗에서 SOD 活性의 有意性있는 增加는 右歸飲이 命門動氣의 作用을 活性化하여 正氣活動을 強化한 것으로 볼 수 있다.

또한 右歸飲이 抗老衰藥制를 爲主로 하여 構成되어 있고, 抗老衰藥制가 SOD 의 活性을 增加시킨다는 報告^{22),23)}로 미루어, SOD 活性의 增加로 superoxide radical 을 觸媒하여 除去함으로써 生物體를 保護하는 防禦機轉에서 重要한 役割^{7,8,9,12,25,26,27,28)}을 하는 것으로 思慮된다.

肝組織 所見은 Cyclosporin A 를 投與한 後 對照群이 3日부터 門脈野(portal)에서 中心靜脈(central vein)쪽으로 肝細胞의 液泡化가 일어나고 30日에서는 가장 많은 細胞의 壞死가 일어나며, 特히 肝細胞板이 觀察되지 않고 血管內皮細胞는 細胞質의 擴大가 觀察되었다.

右歸飲 投與群에서는 3日에서 肝의 液泡化와 血管內皮細胞의 擴大가 觀察되지 않았고, 7日에서 一部 肝細胞의 液泡化가 觀察되나 30日에서는 少數의 液泡와 肝細胞板의 回復이 觀察되었으며 또한 血管內皮細胞의 損傷도 觀察되지 않는다.

Cyclosporin A 投與로 因한 肝組織의 損傷은 Cs A 가 生體內에서 過酸化物의 代謝를 擔當하는 SOD 의 活性을 抑制함으로써 Lipid peroxidation 을 誘發시키고^{30),33)} 酸化에 依해 生成된 superoxide radical 의 作用으로 細胞의 機能을 防害하고 膜構造를 破壞하며^{8,9,12,26,30,33)} 核酸代謝인 DNA, RNA合成을 妨害하기 때문이다.^{1,35)}

한편 肝組織의 損傷을 減少시키는 것은 右歸飲이 命門의 機能을 強化함으로써 SOD 活性을 增加시켜 Lipid peroxidation 을 抑制

하고, 細胞膜上의 불포화지방산을 變成시켜 細胞의 機能을 妨害하고 膜構造를 破壞하는 superoxide radical 을 觸媒하여 過酸化水素로 바꾸어 주고 catalase가 過酸化水素를 H₂O와 分子象 酸素로 바꾸는 作用을 通하여 生物體를 保護하는 防禦機轉에서 重要な 役割을 한다. (7,8,9,12,25,26,27,28)

이것은 腎間動氣를 補益하는 것이, 肝과 腎이 乙癸同源, 肝腎同治¹⁾의 關係에 있고 腎間動氣가 和平하면 精이 生하고 精이 生하면 形이 盛하며 形精이 이미 盛하면 骨肉이 和親한다²⁾는 理論에 符合되는 것으로 思慮된다.

以上の 實驗結果 Cyclosporin A 投與로 因한 血清 transaminase, Bile acid 의 增加를 減少시키고, SOD 活性을 增加시키며 肝組織의 損傷을 減少시키는 것은 右歸飲이 命門의 機能을 活性化하여 肝機能의 正常化에 效果의 作用한 結果로 思慮된다.

V. 結 論

Cyclosporin A 의 肝毒性에 미치는 右歸飲의 效能을 알아보기 위하여 원쥐에 Cyclosporin A 로 肝毒性을 誘發시킨 後 右歸飲을 投與하여 血清中の transaminase, Bile acid, 含量變化와 SOD 活性度 變化 및 肝組織을 觀察한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 血清中の GOT, 含量은 右歸飲 投與후 7日, 15日에서 對照群에 比하여 有意性있는 減少를 나타내었다.
2. 血清中の GPT 含量은 右歸飲 投與후 15日에서 對照群에 比하여 有意性있는 減少를 나타내었다.
3. 血清中の Bile acid 含量은 右歸飲 投與후 7日, 15日에서 對照群에 比하여 有意性있는 減少를 나타내었다.

4. 血清中の SOD 의 活性은 右歸飲 投與후 全體의 增加하여 15日, 30日에서 對照群에 比하여 有意性있는 增加를 나타내었다.

5. 肝組織 所見은 對照群이 顯著的한 液泡化와 肝細胞板의 消失, 血管內皮細胞의 細胞質 擴大 및 細胞의 壞死가 發生한 것에 比하여 實驗群은 少數의 液泡化와 肝細胞板의 回復이 觀察되고 血管內皮細胞의 損傷도 觀察되지 않았다.

以上の 實驗結果로 보아 右歸飲은 命門火를 補益하여 肝機能을 活性化함으로써 血清中の GOT, GPT, Bile acid 의 增加를 減少시키고, SOD 의 活性度を 增加시키며 肝組織의 損傷을 減少시키거나 抑制하는 바, Cyclosporin A 投與로 因한 肝毒性의 減少와 回復에 有效할 것으로 思慮된다.

參 考 文 獻

1. 金秉雲 外, 肝系內科學, 서울, 東洋醫學研究院出版部, 1989, p.184, pp.210~219.
2. 金完熙 外, 東醫生理學, 서울, 慶熙大學校出版局, 1993, p.338, pp.341~361.
3. 具本泓 外, The great medical encyclopedia, 서울, 新太陽社, 1991, Vol.1, p.91, Vol.9, p.101, 102, Vol.15, p.119, 120.
4. 姜斗熙, 生理學, 서울, 新光出版社, 1988, pp.15-53~15-58.
5. 李三悅, 鄭允燮, 臨床病理檢査法, 서울, 延世大學校 出版部, 1983, pp.218~220.
6. 권오선, 한국인 신이식 환자에서 Cyclosporin A 의 약리역동학적연구, 慶熙大學校 大學院 博士學位論文, 1986.
7. 金昊成, Paraquat 投與로 損傷된 원쥐의 肺와 血液에서의 Superoxide dismutase 및 Lipoperoxide 에 관한 研究, 朝鮮大學校

- 大學院 博士學位論文, 1983.
8. 백광진, 이희성, Prednisone 투여에 의한 흰쥐 위점막 손상과 Liposomal Superoxide Dismutase의 보호효과, 韓國生化學會誌, 1989, Vol.22, No.2, pp.170~177.
 9. 宋炫坤, Paraquat 投與로 損傷된 白鼠肺에서의 Superoxide dismutase 活性도에 관한 研究, 朝鮮大學校 大學院 博士學位論文, 1982.
 10. 申興默, 金吉萱, 命門動氣의 生理作用에 對한 實驗的 研究, 東醫生理學會誌, 1991, Vol.6, No.1, pp.1~23.
 11. 申興默, 金吉萱, 命門에 關한 文獻的 考察, 東醫生理學會誌, 1992, Vol.7, No.1, pp.1~16.
 12. 俞智善, Paraquat 에 의한 Bacillus megaterium 의 Superoxide dismutase 활성 저해, 曉星女子大學校 大學院 碩士學位論文, 1988.
 13. 唐容川, 血證論, 上海, 上海人民出版社, 1977, p.12.
 14. 徐靈胎, 徐靈胎醫書全集, 台北, 五洲出版社, 中華民國七十年, 券四, pp.151~155.
 15. 楊上善, 黃帝內經太素, 서울, 大星文化社, 1986, p.65, 115, 135, 193, 157, 328, 391.
 16. 李 挺, 國譯編註醫學入門, 서울, 南山堂, 1980, pp.483~499.
 17. 李中梓, 醫宗必讀, 台北, 文光圖書有限公司, 中華民國六十六年, p.14.
 18. 張介賓, 景岳全書, 上海, 上海科學技術出版社, 1984, pp.58~60, p.969.
 19. 張介賓, 類經圖翼, 서울, 成輔社, 1982, pp.439~446.
 20. 陣士鐸, 新編石室秘錄, 서울, 大星文化社, 1993, pp.223~224.
 21. 滑壽, 難經本義, 台南, 世一書局有限公司, 中華民國七十三年, p.27, p.82, pp.126~128.
 22. 舒守琴 外, 27種中藥及SOD對體外大白鼠腦勻漿過氧化脂質生成的影響, 山東中醫學院學報, 1991, Vol.15, No.3, pp.70~72.
 23. 趙瑛閣杰, 孫忠人, 女貞子對小鼠腦, 肝過氧化脂質含量及對肝SOD活性的影響, 中醫藥學報, 1990, 第6期, pp.47~48.
 24. 金井泉, 金井正光, 臨床檢査法提要, 高文社, 1984, pp.691~698.
 25. 大柳善彦, スーパーオキシドと醫學, 共立出版社, 1981, p.86.
 26. Albert L. Lehninger, 生化學, 서울, 서울外國書籍, 1988, p.496.
 27. Ligu Chi, Yasuo Tamura, Paul T. Hoff, Mahender Macha, Kim P. Gallagher, M. Anthony Schork, and Benedict R. Lucchesi, Effect of superoxide dismutase on myocardial infarct size in the canine heart after 6 hours of regional ischemia and reperfusion: A demonstration of myocardial salvage, Circulation Research, 1989, Vol. 64, No.4, pp.665~675.
 28. Yoshihiko Oyanagui, Steroid-like anti-inflammatory effect of superoxide dismutase in serotonin-, histamine- and kinin-induced edemata of mice: Existence of vascular permeability regulating, Biochemical Pharmacology, 1981, Vol.30, No.13, pp.1791~1798.
 29. Marc I. Lorber, Charles T. Van Buren, Stuart M. Flechner, Chris Williams, and Barry D. Kahan, Hepatobiliary and pancreatic complication of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients, Transplantation, 1987, Vol.43, No.1, pp.35~40.
 30. Signe Alexandra Barth, Gerhard Inselmann, Rainer Engemann and Hugo Thad-

- daus Heidemann, Influences of gingo biloba on cyclosporin A induced lipid peroxidation in human liver microsomes in comparison to vitamin E, glutathione and N-acetylcysteine, *Biochemical Pharmacology*, 1991, Vol.41, No.10, pp.1521~1526.
31. Barry M. Brenner, Floyd C. Rector, *The kidney II*, W. B. Saunders company, 1986, p.1950.
 32. M. Carrier, F. Tronc, D. Stewart and L. C. Pelletier, Dose-dependent effect of cyclosporin on renal arterial resistance in dogs, *American Physiological Society*, 1991, Vol.261, No.6, pp.1791~1796.
 33. G. Inselmann, A. Barth, R. Engemann and H. TH. Heidemann, Cyclosporin-A-induced lipid peroxidation in human liver microsomes and its influence on cytochrome p-450, *European Journal of Clinical Investigation*, 1991, 21, pp.461~465.
 34. K. Nooter, B. Meershoek, W. Spaans, P. Sonneveld, R. Oostrum, J. Deurloo, Blood and tissue distribution of cyclosporin A after a single oral dose in the rats, *Experientia*, 1984, Vol.40, pp.559~561.
 35. Barry D. Kahan, *Cyclosporine*, *The new england journal of medicine*, 1989, Vol.321, No.25, pp.1725~1738.
 36. Thefeld, W, etal (1974), *Dtsch. med. wscr*, 99 : 343.
 37. Mashige F., Tanaka N, Maki A, Kamei S, and Yananaka M : *Clinical chemistry* 27 : 8, 1981, pp.1352~1356.
 38. McCord, J. M., Fridovich, I., *J. Biol. chem.*, 1965, 244(22) : pp.6049~6055.