

升麻葛根湯 및 升麻葛根湯合四物湯의 抗
Histamine 效果에 關한 研究

金賢兒* · 鄭智天** · 朴宣東***

An Experimental Study on the Effect of Anti-Histamine of the
Sungmagalkuntang and Sungmagalkuntang-plus-samultang.

Hyun-Ah Kim · Ji-Cheon Jeong · Sun-Dong Pak

College of Korean Medicine, Dong Guk University

* Dept. of Dermatology

** Dept. of Internal Medicine

*** Dept. of Oriental Medicine Prescription

ABSTRACT

In order to find out the effect of Anti-Histamine of the Sungmagalkuntang and Sungmagalkuntang-plus-samultang I've investigated the effect of the time to death, the peripheral vascular permeability, the amount of secretion of Gastric Juice, the total Acidity of Gastric Juice, the contraction of Intestine Tube by Histamine and the effect of the Skin-Reaction by the decrease of DNCB.

These results are following :

1. The effect of Mice's time to death by Histamine was that the injection group of sungmagalkuntang and the injection group of sungmagalkuntang-plus-samultang both have had the effect of the extension of the time to death, which indicated a statistical significance in comparison with comparative group.

2. The effect of the increased vascular permeability by Histamine was that the injection group of sungmagalkuntang and the injection group of sungmagalkuntang-plus-samultang both have had the effect of the restraint of the increased vascular permeability, which indicated a statistical

* 동국대학교 한의과대학 외관과학교실

** 동국대학교 한의과대학 내과학교실

*** 동국대학교 한의과대학 방제학교실

significance in comparison with comparative group.

3. The effect of the the amount of the secretion of Gastric Juice by Histamine stimulus was that the injection group of sungmagalkuntang-plus-samultang only has had the effect of restraint of the increased of the secretion of Gastric Juice, which indicated a statistical significance in comparison with comparative group.

4. The effect of the change of total Acidity of Gastric Juice by Histamine's stimulus was that the injection group of sungmagalkuntang-plus-samultang only has had the effect of the restraint of the increase of total Acidity of Gastric Juice, which indicated a statistical significance in comparison with comparative group.

5. The effect of the contraction of Intestine Tube by Histamine was that sungmagalkuntang and sungmagalkuntang-plus-samultang both have had the effect of the contraction and the restraint. According to the increase of the density, the effect of the restraint was more clear. But the difference of the effects between two substances had little.

6. The effect of the reaction of skin by the decrease of DNCB was that the injection group of sungmagalkuntang and the injection group of sungmagalkuntang-plus-samultang have had the decreased effect of the Skin-Reaction in comparison with comparative group. sungmagalkuntang-plus-samultang was more effective.

In these results shown above, both sungmagalkuntang and sungmagalkuntang-plus-samultang was shown as more effective one.

I. 緒 論

升麻葛根湯은宋代錢⁶¹⁾의小兒藥證直訣·閻氏小兒方論에 最初로 收錄된 以後 許¹⁹⁾의 東醫寶鑑 및 歷代文獻^{6, 37, 38, 57)}의 傷寒門이나 小兒麻疹 痘瘡門 等に 引用되어온 處方이다.

本方은 傷寒溫病과 時令感冒, 瘡疹의 疾患에 使用되어 온 要方으로^{50~53, 55, 56, 58)} 汪⁵⁷⁾은 陽明傷寒 中風頭疼 身痛發熱惡寒 無汗口渴 目痛鼻乾 不得臥 及陽明發斑 欲出不出 寒暄不時 人多疾疫을 治한다고 하였으며, 趙⁶²⁾은 本方이 解肌透疹之劑로써 麻疹이나 風疹을 治療하는 基本 方劑가 되며 感氣初期나 皮膚炎에 效能이 있다고 하였다.

生體內 거의 모든 臟器나 組織에 存在하

면서 組織損傷이나 Allergy가 있을 때 貯藏 部位에서 遊離되어 여러가지 作用을 나타내는 Histamine은 가려움증에서부터 甚하면 shock을 일으키거나 死亡을 招來하며²⁾, 抗Histamine藥의 一般的 適應症은 皮膚疾患에 隨伴되는 瘙痒(濕疹 皮膚炎 藥疹 皮膚搔痒症 小兒strophulus 中毒疹 咬刺症 等), 蕁麻疹, 蕁麻疹性浮腫, 枯草熱과 感氣 等 上氣道炎에 隨伴되는 症狀(재채기·鼻汁 咳 Allergy性 鼻炎 血管運動性 鼻炎 等), 氣管支喘息, allergy性 胃腸障礙, Menier씨 症候群 等이다.¹⁶⁾

그러므로 臨床에서 外感 및 流行性 感氣, 皮膚疾患 初期 等に 活用되고 있는 升麻葛根湯은 抗Histamine藥의 作用과 類似한 效果를 나타낼 것으로 생각된다.

最近에 抗Histamine藥의 效果에 對한 韓藥 物의 研究로는 消風痒除湯²²⁾, 消風散²⁵⁾, 藿香 正氣散²⁴⁾, 荊芥連翹湯²⁶⁾, 防風通聖散²⁹⁾, 犀角消 毒飲³⁰⁾, 銀花甘草湯³²⁾ 등이 Histamine으로 誘 發된 血管透過性 亢進을 減少시킨다는 報告 와 人蔘潤肺散加減方³³⁾이 Histamine으로 誘 發된 氣管支收縮과 窒息에 對한 保護效果가 있다고 한 報告 등이 있었고, 升麻葛根湯에 對한 研究로는 姜²⁰⁾의 加味升麻葛根湯의 鎮痛, 抗炎症, 解熱作用, Histamine 誘發 血管透過性 亢進에 對한 影響, 鎮靜作用, 正常體溫에 對한 作用 및 抗痙攣作用에 關한 實驗的 研究와 趙³¹⁾의 升麻葛根湯과 Tetracycline-HCl의 併 用投與時 抗菌 및 抗炎效果에 關한 研究 등이 있었으나 抗Histamine 效果를 綜合的이고 具 體的으로 檢討한 實驗報告는 아직 보이지 않았다.

이에 著者는 升麻葛根湯과 皮膚病의 後期 나 慢性皮膚炎에서 血虛風燥로 因한 皮膚失 養症^{25, 36, 45, 60)}에 養血潤燥하는 效能을 가진 四 物湯을 合한 升麻葛根湯合四物湯을 實驗藥

物로 選擇하였고, 抗Histamine 效果를 實驗 的으로 究明하기 위하여, Histamine 投與로 各各의 受容體와 關係되어 나타나는 作用들 에 미치는 影響과 DNCB(2, 4-dinitro-1-chlo- robenzene) 感作에 依한 Allergy反應 즉, 內 因性 histamine의 分泌增加로 나타나는 皮膚 反應에 미치는 影響을 동시에 觀察한 바, 有 意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 動物 및 材料

1) 動物 實驗動物은 250g 前後의 Sprague-Dawley系 암컷 흰쥐, 25g 前後의 ICR系 생쥐 및 400-500g 前後의 Guinea pig를 2주간 實 驗室 環境에 適應시킨 後 使用하였다.

2) 材料

本 實驗에 使用한 升麻葛根湯과 四物湯의 內容과 分量은 다음과 같다.¹⁹⁾

① 升麻葛根湯

葛根	(Puerariae Radix)	8g
白芍藥	(Paeoniae Radix)	4g
升麻	(Cimicifugae Rhizoma)	4g
甘草	(Glycyrrhizae Radix)	4g
生薑	(Zingiberis Rhizoma)	4g(3片)
葱白	(Allium)	4g(2本)
Total amount		28g

② 升麻葛根湯合四物湯

葛根	(Puerariae Radix)	8g
白芍藥	(Paeoniae Radix)	8g
當歸	(Angelicae gigantis Radix)	4g
川芎	(Cnidii Rhizoma)	4g
熟地黃	(Rehmanniae Radix)	4g
升麻	(Cimicifugae Rhizoma)	4g
甘草	(Glycyrrhizae Radix)	4g
生薑	(Zingiberis Rhizoma)	4g(3片)
葱白	(Allium)	4g(2本)
Total amount		44g

2. 方法

1) 檢液의 調製

上記한 處方 10貼 分量의 藥材 280g과 440g을 각각 5,000ml 등근 플라스크에 넣고 蒸溜水 3,000ml를 加한 後 3時間 동안 煎湯하고, 濾過한 여액을 凍結乾燥器로 凍結乾燥하여 액기스散을 만들었다. 處方 1貼에 해당하는 액기스散의 量은 升麻葛根湯(이하 sample I)이 5.1g, 升麻葛根湯合四物湯(이하 sample II)이 8.7g이었다.

2) Histamine에 依한 생쥐의 死亡時間에 對한 作用

藤等⁶⁹⁾의 方法에 따라 생쥐 10마리 씩을 1群으로 하여 sample I 은 12.75mg/25g을, sample II는 21.75mg/25g을 각각 腹腔內 注射한 60分後에 histamine 15.5mg/25g을 尾靜脈에 注射하여 死亡에 이르기까지의 時間을 測定하여 死亡時間 延長效果를 觀察하였다.

3) Histamine에 依한 血管透過性 亢進에 對한 作用

Whittle 等^{69, 71)}의 方法에 따라 생쥐 10마리 씩을 1群으로 하여 sample I 은 12.75mg/25

g을, sample II는 21.75mg/25g을 각각 經口 投與한 1時間 後에 4% potamine sky blue 0.1 ml/10g을 尾靜脈에 注射하고, 15分後에 0.5% histamine-生理食鹽水液을 0.1ml/10g씩 腹腔 注射하였다. 30分後에 致死시킨 다음 생쥐의 腹腔內에 전량이 10ml가 되도록 蒸溜水로 씻어내고 滲出한 色素의 量을 570nm에서 吸光度를 測定하고 미리 만든 potamine sky blue 標準曲線에 依하여 그 量을 計算하였다.

4) Histamine刺戟에 依한 胃液 分泌量 및 總酸度에 對한 作用

Okabe, S. 等^{68, 70)}의 方法에 따라 24時間동안 絶食시킨 흰쥐 10마리씩을 1群으로 하여 urethane(1.2g/kg, S.C.)으로 痲醉한 後 histamine 20g/kg을 尾靜脈注射하고 즉시 開腹하여 胃의 幽門部를 結紮하였다. 十二指腸에 sample I 은 127.5mg/250g을, sample II는 217.5mg/250g을 각각 注入한 다음 7時間 後에 胃의 噴門部도 結紮하고 胃를 摘出하여 採取한 胃液을 3,000rpm에서 15分間 遠心分離하여 얻은 上澄液을 胃液量으로 하였다.

總酸度는 pH meter와 채취한 胃液 2ml를 使用하여 1/50 N-NaOH로 pH 7.0을 終末點

으로 積정하는데 使用된 規定液의 量으로 計算하였다.

5) Histamine에 依한 腸管 收縮에 對한 作用

高木 等⁶⁷⁾의 方法에 따라 Guinea pig를 12 時間 絶食시킨 後 頸動脈을 切斷하여 脫血, 致死시키고 즉시 回腸管을 摘出하여 切片을 만든 다음 Magnus의 方法에 따라 tyrode液 中에서 95% O₂~5% CO₂ 混合 gas를 供給 하면서 histamine HCl 1×10⁻⁷g/ml 溶液에 依한 摘出 回腸管의 收縮에 對한 sample I 및 sample II 溶液의 作用을 physiograph에 描記 하여 觀察하였다.

6) DNCB(2, 4-dinitro-1-chlorobenzene) 感 作에 依한 皮膚反應에 對한 作用

金井 等⁶⁸⁾의 方法에 따라 鼠蹊部의 털을 완전히 除去한 흰쥐 10마리씩을 1群으로 하여 左側 鼠蹊部에 1% DNCB溶液을 0.1ml 搽포 하여 感作시키고 2週日 後에는 右側 鼠蹊部에 0.1% DNCB溶液을 0.1ml 搽포한 다음 1日 2 回씩 sample I은 127.5mg/250g을, sample II는 217.5mg/250g을 각각 經口投與하고, 48時間 後에 右側 鼠蹊部의 皮膚反應의 정도를 觀 察하였다. 아래와 같은 皮膚反應의 所見에

따라 區分하고 그 有意性의 判定은 Chi-square test에 依하였다.

- + : 紅斑 뿐임
- ++ : 紅斑과 浮腫, 紅斑과 浸潤 또는 紅斑과 小丘疹
- +++ : 紅斑, 浸潤, 浮腫 기타 水炮가 나 타남
- ++++ : 비교적 큰 水炮 또는 壞死

III. 實驗 成績

1. Histamine에 依한 생쥐의 死亡時間에 對한 效果

Histamine shock에 依한 생쥐의 死亡時間에 對한 效果를 측정한 對照群은 41.3±3.3 sec 이었다. 升麻葛根湯을 投與한 Sample I 群은 52.6±4.1 sec로 對照群에 比하여 死亡에 이 르기 까지의 時間이 27.4% 延長되었으며, 升 麻葛根湯合四物湯을 投與한 Sample II 群은 53.1±4.5 sec로 28% 延長되어 모두 對照群에 比하여 死亡에 이르기까지 時間의 有意性(P <0.05)있는 延長效果를 나타내었다.(Table I).

Table I. Effect of Sungmagalkuntang and Sungmagalkuntang-plus- Samultang on the Histamine Shock in Mice.

Group	No.of animals	Time to death (sec)	Increase %
Control	10	41.3±3.3 ^{a)}	—
Sample I	10	52.6±4.1*	27.4
Sample II	10	53.1±4.5*	28.6

Control : 15.5mg.25g histamine injection in caudal vein.

Sample I : I.P. injection of 12.75mg/25g sample I extract before histamine injection.

Sample II : I.P. injection of 21.75mg/25g sample II extract before histamine injection.

^{a)} : Mean \pm Standard deviation.

* : Statistical significance compared with Control.

(* : $P < 0.05$)

2. Histamine에 의한 血管透過性 亢進에 對한 效果

Histamine에 의한 血管透過性 亢進에 對한 效果를 色素抽出量에 依하여 測定한 바 對照群은 231.6 ± 14.8 g/dl이었다. 升麻葛根湯을 投與한 Sample I群은 187.5 ± 14.1 g/dl로 對

照群에 比하여 色素抽出量이 19.0% 減少하였으며, 升麻葛根湯合四物湯을 投與한 Sample II群은 180.1 ± 15.5 μ/dl로 22.2% 減少하여 모두 對照群에 比하여 血管透過性 亢進의 有意性($P < 0.05$)있는 抑制效果를 나타내었다.(Table II).

Table II. Effect of Sungmagalkuntang and Sungmagalkuntang-plus- Samultang on the Increased Vascular Permeability Induced by 0.5% Histamine in Mice.

Group	No. of animals	Leakage of day (μ g/dl)	Decrease %
Control	10	231.6 ± 14.8^a	-
Sample I	10	$187.5 \pm 14.1^*$	19.0
Sample II	10	$180.1 \pm 15.5^*$	22.2

Control : I.P. infection of 0.5% histamine-saline.

Sample I : Administration of 12.75mg/25g sample I extract and histamine infection.

Sample II : Administration of 21.75mg/25g sample II extract and histamine infection.

^{a)} : Mean \pm Standard deviation.

* : Statistical significance compared with Control.

(* : $P < 0.05$)

3. Histamine 刺戟에 의한 胃液 分泌量에 對한 效果

Histamin刺戟에 의한 胃液 分泌量에 對한 效果를 測定한 바 對照群은 4.85 ± 0.28 ml/Rat이었다. 升麻葛根湯을 投與한 Sample I群은 4.03 ± 0.34 ml/Rat로 統計學的 有意性은 없

었으나 對照群에 比하여 胃液 分泌量이 16.9% 減少하였으며, 升麻葛根湯合四物湯을 投與한 Sample II群은 3.91 ± 0.32 ml/Rat로 對照群에 比하여 19.4% 減少하여 胃液 分泌增加에 對한 有意性($P < 0.05$)있는 抑制效果를 나타내었다.(Table III).

Table III. Effect of Sungmagalkuntang and Sungmagalkuntang-plus- Samultang on the Secretion of Gastric Juice in Histamine Treated Rats.

Group	No. of animals	Volume (mg/Rat)	Decrease %
Control	10	4.86 ± 0.28 ^{a)}	—
Sample I	10	4.05 ± 0.34	16.9
Sample II	10	3.91 ± 0.32*	19.4

Control : 20µg/kg histamine infection in caudal vein.

Sample I : Administration of 127.5mg/250g sample I extract in duodenum and histamine infection.

Sample II : Administration of 217.5mg/250g sample II extract in duodenum and histamine infection.

^{a)} : Mean ± Standard deviation.

* : Statistical significance compared with Control.

(* : P < 0.05)

4. Histamine 刺戟에 의한 胃液 總酸도에 對한 效果

Histamine 刺戟에 의한 胃液 總酸度 變化에 對한 效果를 測定한 바 對照群은 94.6 ± 6.7 mEq/l이었다. 升麻葛根湯을 投與한 Sample I 群은 77.9 ± 7.8 mEq/l로 統計學的 有意性은

없었으나 對照群에 比하여 總酸도가 17.7% 減少하였으며, 升麻葛根湯合四物湯을 投與한 Sample II 群은 76.0 ± 5.5 mEq/l로 對照群에 比하여 19.7% 減少하여 胃液 總酸度 增加에 對한 有意性(P < 0.05) 있는 抑制效果를 나타 내었다.(Table IV).

Table IV. Effect of Sungmagalkuntang and Sungmagalkuntang-plus- Samultang on the Acidity of Gastric Juice in Histamine Treated Rats.

Group	No. of animals	Acidity (mEq/l)	Decrease %
Control	10	94.6 ± 6.7 ^{a)}	—
Sample I	10	77.9 ± 7.8	17.7
Sample II	10	76.0 ± 5.5*	19.7

Control : 20µg/kg histamine injection in caudal vein.

Sample I : Administration of 127.5mg/250g sample I extract in duodenum and histamine infection.

Sample II : Administration of 217.5mg/250g sample II extract in duodenum and histamine injection.

^{a)} : Mean ± Standard deviation.

* : Statistical significance compared with Control.

(* : P<0.05)

5. Histamine에 의한 腸管 收縮에 對한 效果

Histamin 1×10^{-7} g/ml에 의한 Guinea pig 回腸管의 收縮에 對한 效果를 觀察한 바 升麻葛根湯은 1×10^{-4} g/ml에서 收縮 抑制效果가 나타났으며, 5×10^{-4} g/ml 및 1×10^{-3} g/ml로의 濃度增加에 따라서 抑制效果가 더욱 顯著하

였다. 升麻葛根湯合四物湯은 1×10^{-4} g/ml에서 收縮 抑制效果가 나타났으며, 5×10^{-4} g/ml 및 1×10^{-3} g/ml로의 濃度增加에 따라서 抑制效果가 더욱 顯著하였고, 두 檢液間의 回腸管 收縮에 對한 抑制效果의 差異는 뚜렷하지 않았다.(Fig. 1)

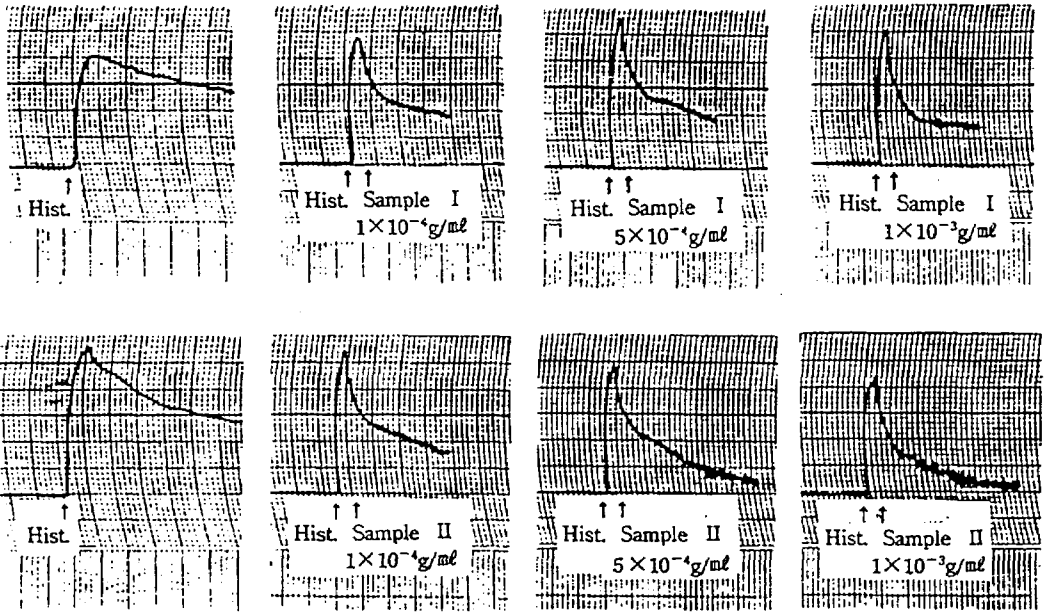


Fig.1 : Effect of Sungmagalkuntang and Sungmagalkuntang-plus-Samultang on the ileum of quinea pig(Magnus method).

6. DNCB 感作에 依한 皮膚反應에 對한 效果

DNCB 感作에 依한 皮膚反應에 對한 效果를 觀察한 바 對照群은 비교적 큰 水炮나 組織의 壞死(++++)를 나타낸 것이 6마리, 紅斑과 浮腫, 浸潤, 水炮(+++)를 形成한 것이 3마리, 紅斑과 浮腫이나 紅斑과 浸潤 또는 紅斑과 水炮(++)를 形成한 것이 1마리인 것에 比하여 升麻葛根湯을 投與한 Sample I 群은 ++++狀態가 2마리, +++狀態가 3마리 및 ++狀態가 5마리로 對照群에 比하여 皮膚反應의 輕減效果가 觀察되었으며,

對照群과의 Chi-square test 結果는 $\chi^2=4.66(\chi^2(3) 0.75=4.11)$ 으로 $P<0.25$ 를 나타내었다. 升麻葛根湯合四物湯을 投與한 Sample II 群은 ++++상태가 2마리, +++상태가 1마리, ++상태가 6마리 및 紅斑만(+)을 나타낸 것이 1마리로 對照群에 比하여 皮膚反應의 輕減效果가 觀察되었으며, 對照群과의 Chi-square test 結果는 $\chi^2=7.58(\chi^2(3) 0.09=6.25)$ 으로 $P<0.10$ 을 나타내어 升麻葛根湯보다 升麻葛根湯合四物湯이 더욱 效果의 이었다. (Table V, Fig.2)

Table V. Effect of Sungmagalkuntang and Sungmagalkuntang-plus- Samultang on the Dermoreaction Induced by DNCB in Rats.

Group	Status of Dermoreaction			
	+	++	+++	++++
Control	0	1	3	6
Sample I	0	5	3	2
Sample II	1	6	1	2

Sample I : Administration of 127.5mg/250g sample I for 2 days.

Sample II : Administration of 217.5mg/250g sample II for 2 days.

+ : Erythema.

++ : Erythema + Edema, erythema + Infiltration, Erythema + Blister.

+++ : Erythema + Edema + Infiltration + Blister.

++++ : Large Blister, Necrosis.

Chi-square test for Sample I : $\chi^2=4.66, \chi^2(3)0.75=4.11$

Chi-square test for Sample II : $\chi^2=7.58, \chi^2(3)0.90=6.25$

IV. 考 察

升麻葛根湯은 傷寒瘟疫과 時令感冒, 麻疹(未發或發而未透) 初期證에 널리 使用되어

은 解肌透疹의 基本方으로¹²⁾ 傷寒陽明으로 因한 發熱惡寒하고 無汗口渴하며 目痛鼻乾하고 不得臥하는 證과 陽明發斑이 欲出不出하며 寒暄不時하여 人多疾疫을 治療한다고

되어 있고³⁷⁾ 小兒의 麻疹初期에 欲出不透하고 或은 透發不暢하는 등의 證狀을 治療하며⁴¹⁾, 足陽明藥으로 胃中의 熱과 血中의 熱을 淸解하며, 陽明經의 表邪를 發表하는 作用이 있다⁴²⁾. 近來에는 細菌性痢疾, 急性鼻catarrh, 乾癬(마른버짐), 咳嗽嘔嚏, 頭痛, 身熱惡寒, 遍身癩疹, 發斑無汗, 感冒의 初期, 皮膚炎, 流淚, 扁桃腺炎, 麻疹, 猩紅熱, 水痘 등의 發熱을 同伴한 熱性病의 初期, 周身搔痒 등에 應用되고 있다.^{39, 40, 43, 54, 59)}

이 處方은 解肌透疹의 升麻 葛根, 補血의 芍藥, 淸熱解毒의 甘草로 構成되었고 方中의 升麻, 葛根은 모두 辛甘微寒한 藥物로 能히 疏散風熱于表할 뿐만아니라 能히 解毒透疹于里하므로 本方의 主藥이 되고 二藥이 合하여 諸毒을 解하고 升陽散火하니 諸腫毒을 發散하며 透斑하고, 白芍藥은 甘草와 合하여 止痛하며 甘草는 生薑과 合하여 和胃溫胃하고 和諸藥하고 葱은 生薑과 合하여 和裏活血하며 發表를 扶助하니 發斑 發疹之類와 其他 邪毒 瘡毒을 表로 驅逐할 때 活用되고 있다⁴³⁾.

四物湯은 一切血虛 및 血熱, 血燥 등 血不和로 發하는 諸症을 治하는 補血, 調血劑의 通治方으로 많은 韓方醫書에서 血症의 病態에 따라 多樣하게 活用되어 왔으며^{8, 10)}, 近來 臨床에서는 神經性耳鳴, 皮膚疾病, 皮膚搔痒症, 失血後, 外科瘡瘍, 乾燥性 皮膚病, 麻疹前後에 熱이 있고 潮熱이 退하지 않는 症, 急·慢性蕁麻疹 등에 使用되어 지고 있으며^{11, 40, 47, 59)}, 또한 最近에는 免疫機能에 미치는 影響에 對한 實驗 研究 등^{21, 22)}이 活潑히 報告되고 있다.

升麻葛根湯과 四物湯을 構成하는 藥物에 對한 藥理作用과 實驗研究를 살펴보면, 葛根은 解熱效果, 抗痙攣作用, 消炎, 鎮痛效果를 觀察할 수 있으며 小腸 胃運動強化作用,

bile과 gastric juice의 分泌增加, 痛覺抑制效果, 胃潰瘍에 미치는 效果가 있었다.^{9, 34, 48)} 升麻는 金²⁹⁾의 實驗에서 抗Allergy 作用이 있음이 報告되었고, 그 藥理的 效能은 鎮痛, 鎮靜, 血壓降下作用과 더불어 estrogene에 類似한 作用이 있으며 膽汁의 分泌, 消炎效果, 皮膚真菌의 生長을 抑制하는 作用이 있었다.^{9, 17, 20, 31)}

⁵⁶⁾ 芍藥의 藥理作用은 鎮靜效果, 鎮痛作用, 抗炎作用 및 潰瘍豫防效果가 있으며, 血壓의 降下에도 影響을 미치게 되는데, 이는 末梢血管의 擴大에 依한 것이라 생각되며, 또 一般 平滑筋 弛緩作用에도 關與하는 것이라고 報告되고 있으므로 鎮痙 鎮痛劑(頭, 神經, 胃痛等)로 應用되고 있고, 抗菌作用도 있다.^{9, 17, 31)}

甘草는 解毒, corticoid樣 作用, 鎮痙作用으로 胃腸의 平滑筋의 痙攣을 解除하여 潰瘍을 治療하며 胃酸分泌의 抑制, 去痰, 抗炎症作用이 있어서 炎症 化膿症 初期에 症狀이 甚하지 않을 때, 濕疹 座瘡 등에 使用하고 抗過敏反應作用이 있고, 그 免疫學的 研究는 具 등이 甘草의 雙向調節效果를, 江 등은 甘草의 PCA (Passive cutaneous anaphylaxis)에 對한 抑制效果를 報告하였다.^{9, 17, 21, 26, 31, 56)}

熟地黃의 免疫學的 研究는 蘇 등이 生地黃이 包含된 複合方의 抗體生產效果를, 高와 金은 熟地黃의 細胞性 및 體液性免疫增強效果를 報告하였고, 그 藥理作用은 心血管系統的作用, 抗炎作用, 抗真菌作用이 있어 免疫性疾病(風濕性關節炎, 氣管支喘息, 蕁麻疹等), 皮膚病(濕疹, 神經性皮膚炎等)에 應用된다.^{9, 21, 56)}

當歸의 藥理作用은 抗炎, 抗菌, 鎮痛, 鎮靜作用, 血管收縮作用이 있으며, 그 免疫學的 研究는 梅, 白 및 態 등이 當歸가 巨食細胞와 單核細胞의 活性化를 促進시킨다고 하였으며, ohno와 Yamada는 當歸의 AR-AG(AR-Arabinogalactan)가 抗補體作用을 한다고 報告하였고, Kuma-zawa는 當歸의 AIP(Angelica immunostimula-

ting polysaccharide)가 抗體反應을 促進시킨다고 하였으며, 吳는 當歸의 細胞性 및 體液性免疫增強效果를 報告하였다.^{9, 21, 46)} 川芎은 抗菌, 鎮痛, 鎮靜, 排膿, 末梢血管擴張作用이 있고 抗真菌 및 各種 皮膚真菌을 抑制하여 蕁麻疹, 濕疹 등을 治療하고, 心臟, 冠狀動脈循環, 平滑筋에도 影響을 미친다.^{9, 56)}

升麻葛根湯의 主治症인 溫疫은 傳染性疾患을 말하는 것으로⁶⁾ 冬季에 寒邪를 받고 發病하지 않고 肌部之内, 營衛之間에 潛伏하였다가, 그 다음 해의 봄철에 風邪를 感受하게 되면, 이때 新感한 邪氣가 潛伏한 邪氣를 刺戟하여 發病하는 것을 이른다.⁵⁾ 時令感冒는 流行性感氣⁸⁾를 말하며 癩疹은 皮膚에 隱隱하게 發生하는 것으로⁴²⁾ 皮膚表面이 두드러져 境界가 뚜렷하며 瘙痒感이 甚하거나 或은 不仁하는 것으로³¹⁵⁾ 《黃帝內經·素問》〈四時刺逆從論〉에서 “少陰有餘病 皮痺癩疹”⁴⁹⁾이라 하여 最初로 記載되어 있고, 巢⁴⁶⁾는 그 原因을 風寒으로 보고 赤·白으로 나눈 以後, 後世의 顯等^{35, 44, 45)}은 原因을 外感으로 인한 風, 寒, 熱, 濕 外에 內傷으로 인한 脾胃虛弱 食中毒 血不全 등으로 보아 多樣하게 原因을 區分하고 있다. 西洋醫學에서는 蕁麻疹(두드러기)라 부르며⁴⁾, 飲食物, 吸入劑, 藥物에 包含된 여러가지 種類의 抗原에 反應하는 IgE 抗體에 依한 Allergy性 疾患의 一種으로 過敏性 皮膚疾患^{4, 10)}이라 하여 免疫機能 低下의 反應으로 認識하고 있으며 以外에도 非免疫學的 機轉, 物理的 要因, 慢性續發性으로 蕁麻疹을 觀察할 수 있다.

抗Histamine劑는 Histamine의 生産을 妨害할 수는 없고, 다만 Histamine이 作用하는 受容體에 競爭的인 遮斷作用을 나타내어 Histamine으로 생기는 毛細血管擴張, 氣管支收縮, anaphylaxis 등에 拮抗的으로 作用하며, 各種 Allergy性 疾患, 즉 鼻炎, 枯草熱, 蕁麻疹,

藥疹, 血清病, 感氣 등에 有效하다.¹⁴⁾ Allergy 疾患인 가려움증이나 花粉症(pollinosis), 두드러기(urticaria) 등에는 相當한 效果가 있으나 이 때는 抗原-抗體 反應에서 遊離되는 Histamine에 依해 일어난 症狀만을 緩和시킬 뿐이다. 鼻炎이나 結膜炎에 나타나는 재채기, 콧물, 눈, 귀, 목의 가려움증은 H₁受容體로 輕減되며, Allergy性 皮膚 疾患인 急性 두드러기와 血管浮腫에는 좋은 效果를 나타내나 慢性 두드러기에는 별 效果가 없고, 感氣에는 實際로 原因的인 治療效果는 없고 단지 弱한 抗콜린성 效果로 콧물이 나오는 것이 中斷될 뿐이다.¹⁷⁾

이에 著者는 升麻葛根湯의 主治證이 抗Histamine의 臨床適應證과 類似하다고 생각되어 本 實驗藥物로 選擇하였고 또한 近來 中國의 文獻^{35, 45, 60)}에서와 같이 皮膚疾患은 反復發作할 뿐만 아니라 病程이 비교적 오래 經過되므로 血虛風燥로 因한 皮膚乾燥 등의 病理現象이 나타나므로 養血潤燥하는 血症의 通治方인 四物湯을 實驗藥物로 選擇하였다.

그래서 抗histamine 效果를 究明하고자 Histamine受容體를 種類別로 觀察할 수 있고 即時型 및 遲延型 Allergy反應의 觀察을 모두 滿足시킬 수 있는 指標들의 實驗을 施行하였다. Histamine受容體에는 2種類가 있는데, H₁受容體와 關與하여 氣管支 및 腸管平滑筋의 收縮을 나타내고, H₂受容體와 關與하여 胃液分泌促進, 心臟促進作用을 나타내며, 末梢血管擴張에 의한 透過性의 增加는 H₁受容體와 H₂受容體 모두와 關係가 있다. 또한 內因性 Histamine은 過敏反應에 의하여 肥滿細胞(mast cells)와 好鹽球(basophils)로부터 大量 放出되는데¹⁶⁾, 韓藥物의 抗histamine 效果를 觀察하려면 Histamine投與時 各各의 受容體와 關係되어 나타나는 作用들에 미치는 影響과 haptens의 分泌增加로 나타나는 皮膚

反應에 미치는 影響을 동시에 觀察하는 것이 有用할 것이라고 생각된다.

Histamine을 大量 投與時 微細血管들의 擴張과 더불어 많은 量의 血液이 血管에 低流되며, 동시에 透過性 또한 增加하므로 血漿成分들이 循環系 밖으로 流出되어, 결국 有效血液量, 靜脈環流 및 心搏出量을 減少시켜 外科的 또는 外傷性 shock과 類似的 Histamine shock 狀態를 일으키며 甚하면 死亡을 招來하게 되는데¹²⁾, 이에 本處方의 抗histamine 效果를 알아보기 위하여 Histamine shock에 依한 생쥐의 死亡時間을 測定한 바, 升麻葛根湯을 投與群과 升麻葛根湯合四物湯 投與群 모두 有意性 있는 延長效果를 나타내었다. 이것으로 本藥物이 Histamine으로 생기는 anaphylaxis에 拮抗적으로 作用한다고 생각된다.

Histamine은 강한 毛細血管擴張作用과 蛋白質에 대한 毛細血管透過의 增加作用이 있어, 循環系로부터 血漿損失을 招來한다. 小量의 Histamine을 靜脈注射하면 局所發赤, 局所浮腫 및 發赤擴張의 “triple response”를 나타내는데, 局所發赤 및 局所浮腫은 血管擴張 및 毛細血管 透過增加에 起因하며 發赤擴張은 神經(軸索反射)에 依한 反應이다.¹⁶⁾ Histamine을 皮下에 注射하고 血管透過性 亢進에 對한 效果를 色素抽出量에 依하여 測定한 바, 升麻葛根湯 投與群과 升麻葛根湯合四物湯 投與群 모두 有意性 있는 抑制效果를 나타내므로써 本實驗 藥物들이 H₁-受容體와 H₂-受容體를 區分하지 않은 一般的 抗histamine 效果가 있음을 立證하였다고 思料된다.

Histamine의 腺分泌에 대한 作用은 胃液分泌(鹽酸과 pepsin)가 가장 強力하며¹⁶⁾, 血壓에 影響을 미치지 아니하는 微量으로서도 胃液分泌量과 胃酸分泌를 顯著히 亢進시킨다.¹⁷⁾ Histamine을 皮下에 注射하고 胃幽門部 結紮

에 依하여 胃液을 採取하여 胃液分泌量과 胃液 總酸度의 變化를 測定한 바, 升麻葛根湯 投與群은 對照群에 比하여 有意性은 認定되지 않았으나 減少하는 傾向을 나타내었으며, 升麻葛根湯合四物湯 投與群에서는 有意性 있는 抑制效果를 나타냄으로서, H₂-受容體와 關係된 抗histamine 效果를 나타내었다.

Histamine은 一般的으로 平滑筋을 收縮하는데, 器官에 따라 銳敏도가 다르며 氣管支, 子宮이 가장 銳敏하고 다음으로 腸管, 膀胱, 虹彩의 順序이다¹⁶⁾. Histamine 1×10⁻⁷g/ml에 依한 Guinea pig 回腸管의 收縮에 對한 效果를 觀察한바, 升麻葛根湯 投與群과 升麻葛根湯合四物湯 投與群 모두 1×10⁻⁴g/ml에서 收縮抑制效果가 나타났으며 各檢液의 濃度增加에 따라 抑制效果는 더욱 顯著하여지므로 本檢液들은 H₁-受容體와 關係된 抗histamine 效果가 있다고 생각된다.

以上の 5種類의 實驗은 即時型 Allergy反應을 觀察할 수 있는 指標가 되므로 本處方이 即時型 Allergy 疾患에도 效果가 있을 것으로 여겨진다.

한편, 遲延型 Allergy反應을 일으키는 指標가 되는 實驗으로는 DNCB 感作에 依한 皮膚反應을 觀察하는데, 一種의 hapten이라 할 수 있는 것으로 dinitro-chlorobenzene (DNCB)는 사람이나 動物의 皮膚에 바르고 1~2주일 後에 다시 같은 場所에 바르면 24時間 以內에 發赤(erythema), 腫瘍(induration)이 생기며, DNCB에 依한 皮膚反應이 tuberculin 反應과 類似的함으로 DNCB를 化學的 tuberculin反應이라고 말하는 사람도 있고 어떤 個體의 細胞性 免疫機能의 異常有無를 試驗하는 方法으로 쓰여지며, 여러가지 種類의 化學藥品(화장품), picryl chloride, chromates, p-phenylene diamine(머리 염색제), neomycin 고약, nickel 염(장식품 공장) 등이

DNCB와 같은 haptен으로 作用함이 알려져 있다.¹³⁾

DNCB 感作에 의한 Allergy 皮膚反應 즉, 紅斑의 크기와 狀態의 變化를 觀察한 바, 升麻葛根湯 投與群과 升麻葛根湯合四物湯 投與群 모두 對照群에 比하여 皮膚反應의 輕減效果가 觀察됨으로 因하여 遲延型 Allergy 反應에 對하여 本 處方들은 抑制效能이 있다고 보아진다.

以上の 實驗結果로 보아 升麻葛根湯은 H₁-受容體에 對한 遮斷效果와 即時型 및 遲延型 Allergy反應의 抑制作用이 있었으며, 升麻葛根湯合四物湯은 H₁-受容體, H₂-受容體에 對한 遮斷效果가 모두 있었고 即時型 및 遲延型 Allergy反應의 抑制作用이 있었고, 升麻葛根湯合四物湯 投與群의 實驗成績이 升麻葛根湯 投與群보다 더 效果的으로 나타난 것은 四物湯의 免疫機能에 對한 影響으로 抗原 抗體 反應에 對한 防禦效果 때문으로 생각된다.

그러므로 本 實驗研究를 土臺로 本 處方들의 抗Allergy 效果와 나아가서는 免疫機能에 미치는 影響과의 相互關係를 糾明하는 實驗研究가 必要하다고 생각된다.

V. 結 論

升麻葛根湯 및 升麻葛根湯合四物湯의 抗 histamine 效果를 檢討하고자 histamine에 의한 死亡時間, 末梢血管透過性, 胃液의 分泌量 및 總酸度, 腸管收縮에 미치는 影響과 DNCB感作에 의한 皮膚反應에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Histamine에 의한 생쥐의 死亡時間에 對한 效果는 升麻葛根湯投與群과 升麻葛根湯合四物湯投與群 모두 對照群에 比하여 死亡에 이르기까지 時間의 有意性있는 延長效

果를 나타내었다.

2. Histamine에 의한 血管透過性亢進에 對한 效果는 升麻葛根湯投與群과 升麻葛根湯合四物湯投與群 모두 對照群에 比하여 血管透過性亢進의 有意性있는 抑制效果를 나타내었다.

3. Histamine刺戟에 의한 胃液 分泌量에 對한 效果는 升麻葛根湯合四物湯投與群이 對照群에 比하여 胃液 分泌增加에 對한 有意性있는 抑制效果를 나타내었다.

4. Histamine刺戟에 의한 胃液 總酸度 變化에 對한 效果는 升麻葛根湯合四物湯投與群이 對照群에 比하여 胃液 總酸度 增加에 對한 有意性있는 抑制效果를 나타내었다.

5. Histamine에 의한 回腸管의 收縮에 對한 效果는 升麻葛根湯과 升麻葛根湯合四物湯 모두 收縮 抑制效果가 나타났으며, 濃度增加에 따라서 抑制效果가 더욱 顯著하였다.

6. DNCB感作에 의한 皮膚反應에 對한 效果는 升麻葛根湯投與群과 升麻葛根湯合四物湯投與群 모두 對照群에 比하여 皮膚反應의 輕減效果가 觀察되었으며, 升麻葛根湯合四物湯이 더욱 效果的이었다.

以上の 結果로 보아 升麻葛根湯과 升麻葛根湯合四物湯은 모두 一定한 抗histamine 效果가 있었으며, 升麻葛根湯合四物湯이 더욱 效果的인 것으로 나타났다. 그러므로 앞으로는 抗Allergy 效能과 免疫機能에 미치는 影響을 糾明할 수 있는 實驗研究가 必要할 것으로 생각된다.

參 考 文 獻

1. 康舜洙 等 編著：方劑學, 癸丑文化社, pp. 61~62, 115~118, 1984.
2. 鞠永棕：고오스 약리학, 汎文社, pp.210~

- 227, 1986.
3. 金定濟：診療要鑑，成輔社，pp.360~361, 1984.
 4. 대한피부과학회 간행위원회 편저：피부과학, 여문각, p.17-35, 59, 73~88, 91~108, 1992.
 5. 文濬典 等：東醫病理學，高文社，pp.51~52, 1990.
 6. 安秉國 外：編註 醫學入門，南山堂，III p. 296, 414 IV p.20, 133, 156, 213, 214, 216, 291, 323, 363, 506 VI p.343, 1985.
 7. 梁頌名：方劑學，成輔社，pp.26, 100~101, 1983.
 8. 尹吉榮：東醫方劑學，高文社，pp.48~51, 64, 1980.
 9. 李尚仁：本草學，修書院，p.197, 58, 101, 203, 195, 106, 103, 407, 204, 1981.
 10. 李惟信：臨床皮膚科學，麗文閣，pp.42~46, 1987.
 11. 李載熙：圖說 韓方診療要方，醫學研究社，pp.463~465, 386~389, 1989.
 12. 林定圭 譯：藥物治療의 基礎와 臨床，高麗醫學，pp.620~644, 1990.
 13. 정태호：면역학 강의，경북대학교출판부，pp.203~227, 1991.
 14. 曹圭喆：藥理學，壽文社，pp.194~195, 1984.
 15. 蔡炳允：漢方外科，高文社，pp.90~94, 311~312, 1989.
 16. 韓國藥學大學協議會 藥物學分科會：藥物學，文聖社，pp.134~145, 1982.
 17. 홍사섭 等 編著：이우주의 약리학 강의，의학출판사，pp.293~307, 1992.
 18. 韓德龍：現代 生藥學，韓國學習教材社，pp.118-123, 303, 324-329, 338~340, 342~344, 1982.
 19. 許浚：東醫寶鑑，南山堂，p.113, 405, 1981.
 20. 姜暻堉：加味升麻葛根湯의 效能에 關한 實驗的 研究，慶熙大學校 大學院 碩士學位論文，1992.
 21. 金聖勳：四君子湯，四物湯 및 八物湯이 Prednisolone으로 誘發된 생쥐의 免疫反應低下에 미치는 影響，慶熙大學校 大學院 博士學位 論文，1987.
 22. 金秀晶：消風痒除湯이 抗알레르기 및 鎮痛，消炎效果에 미치는 影響，慶熙大學校 大學院 碩士學位論文，1993.
 23. 金英蘭：몇가지 생약의 항알레르기 작용，全南大學校 大學院 碩士學位 論文，1992.
 24. 金倫範：藿香正氣散과 加味方이 胃腸管機能 및 抗알레르기에 미치는 影響，慶熙大學校 大學院 碩士學位論文，1993.
 25. 金中鎬：消風散과 加味消風散이 免疫反應 및 抗알레르기에 미치는 影響，慶熙大學校 大學院 博士學位論文，1991.
 26. 金昌種：數種 生藥水浸역기스가 알러지反應 및 血清蛋白分割에 미치는 影響에 關한 研究，中央大學校 大學院 碩士學位論文，1982.
 27. 申榮京：四物湯의 季節別 倍味，加味에 依한 생쥐의 體重變化 및 免疫機能에 미치는 影響，大邱韓醫科大學 大學院 碩士學位論文，1988.
 28. 俞太燮：荊芥連翹湯의 抗알레르기作用에 對한 實驗的 效果，慶熙大學校 大學院 碩士學位論文，1990.
 29. 李東炫：防風通聖散 및 防風通聖散 加味方이 抗알레르기와 免疫反應에 미치는 影響，慶熙大學校 大學院 博士學位論文，1990.
 30. 李宗宇：犀角消毒飲 및 犀角消毒飲加味方의 抗알레르기에 關한 實驗的 效果，慶熙大學校 大學院 碩士學位論文，1992.
 31. 趙貞實：升麻葛根湯과 Tetracycline-HCl

- 의 併用投與時 抗菌 및 抗炎效果에 關한 研究, 中央大學校 大學院 碩士學位論文, 1983.
32. 崔圭東：銀花甘草湯과 加味方이 抗알레르기, 解熱, 消炎, 鎮痛效果에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 碩士學位論文, 1993.
 33. 崔允禎：人蔘潤肺散加味方이 Histamine 으로 誘發된 氣管支收縮과 窒息에 對한 保護效果, 東國大學校 大學院 碩士學位論文, 1992.
 34. 韓宗鉉：葛根의 藥理作用에 關한 研究 (I), 圓光韓醫大論文集 第2號, p.183~194, 1984.
 35. 顧伯華 主編：實用中醫外科學, 上海科學技術出版社, pp.469~495, 1985.
 36. 顧伯華：臨床各科疾病療法, 中外出版社, pp.398~422, 1976.
 37. 公廷賢：增補·萬病回春, pp.166~168, PP.174~175.
 38. 廣州中醫學院 主編：方劑學, 成輔社, pp. 26, 100~101.
 39. 南京中醫學院：中醫方劑學, 上海科學技術出版社, pp.162, 38~39, 1982.
 40. 冷方南：中國基本中成藥, 人民衛生出版社, pp.192~193, 1988.
 41. 杜英杰 等：中醫方劑學, 四川科學技術出版社, pp.120~121, 1991.
 42. 方 廣：丹溪心法附餘, 大星文化社, p. 457, 1982.
 43. 傅瑞卿：中醫方劑學, 湖南科學技術出版社, pp.38~39, 136~137, 1986.
 44. 白洪光：常見病症辨證診治概要, 云南人民出版社, pp.553~536, 1984.
 45. 上海中醫學院編：中醫外科學, 商務印書館, pp.86,105~108, 1981.
 46. 巢元方：諸病源候論, 召人出版社, pp.18~20, 1974.
 47. 孫伯玉：方劑學, 正中書局, pp.210~211, 1984.
 48. 裴正學：新編中醫方劑學, pp.176~178, 37, 1986.
 49. 楊育傑：黃帝內經素問靈樞解釋, 成輔社, pp.479~480, 1978.
 50. 葉小峰 等編著：歷代名醫良方注釋, pp. 78~79, 1983.
 51. 吳 崑：醫方考, 人民衛生出版社, pp.75~76, 1990.
 52. 于克俊 編著：新編方劑歌訣, 陝西科學技術出版社, pp.10~11, 75~76, 1990.
 53. 李慶業 主編：中醫處方學, 科學出版社, pp.43~48, 1991.
 54. 李嵩山 等：中醫方劑詮解, 河南科學技術出版社, pp.50~51, 239~243.
 55. 李嵩山 等 編著：臨證方劑手冊, 中國醫藥科技出版社, p.12,72, 1991.
 56. 王浴生 主編：中藥藥理與應用, 人民衛生出版社, pp.207~211, 264~277, 1136~1141, 424~431, 434~439, 118~128, 400~405, 1983.
 57. 汪認庵：醫方集解, 文光圖書有限公司, pp. 57~58, 144~149, 1986.
 58. 段苦寒 編著：中醫名方鑑別運用, 天津科學技術出版社, pp.8~9,72, 1987.
 59. 魏菊仙 等：中醫名方應用進展, 中國醫藥科技出版社, pp.32,268~271, 1991.
 60. 艾儒剌 編著：中醫外科學, 四川科學技術出版社, pp.172~174, 1991.
 61. 錢乙：小兒藥證直訣(閻孝忠 編集), 人民衛生出版社, pp.110~111, 1991.
 62. 趙蘊坤 等 編譯：中醫方劑病證圖解, 山西科學技術出版社, pp.1, 20~21, 169~171, 1991.
 63. 朱震亨：丹溪治法心要, 山東科學技術出版社, pp.212~216, 1985.

64. 陳師文：太平惠民和劑局方，族風出版社，p.40, 222, 1975.
65. 陳實功 編著：外科正宗，人民衛生出版社，pp.271~272, 1983.
66. 陳偉 等：方劑學，上海中醫學院出版社，pp.205~207, 57~59, 1990.
67. 高木敬次郎，小澤光：藥物學實驗，南山堂，pp.106~108, 1967.
68. 金井泉，金井正光：臨床檢查法提要，高文社，pp.649~652, 1178~1179, 1991.
69. 藤村一，鶴見介登：Mequitazine(LM-209)의 藥理學的研究，日藥理誌，78：279~289, 1981.
70. Okabe, S., Ishihara, y., Adachi, S., Matsumoto, M., Kawahara, Y., and Arita, K. : Effects of thioacetamide compounds on gastric secretion and various experimental ulcers in rat. *Applied Pharmacol.*, 19 : 1019~1024, 1980.
71. Whittle, B.A. : The use of cspillary permeability in mice to distinguish between narcotic and non-narcotic analgesics. *Brit. J. Pharmcol.*, 22 : 246~253, 1964.