

麩麩丸과 麩麩保和丸의 實驗的 肝硬變에 對한 效果

婁哲浩¹, 金成桓², 金剛山³, 姜秉淇⁴

〈抄 錄〉

肝硬變은 各種 慢性彌滿性肝炎이나 廣範圍한 肝臟實質의 損傷이 繼續的으로 發展하여 이루어진 結果이다. 主된 病理的 特徵은 肝細胞의 變成, 壞死 後에 나타나는 纖維組織의 增殖, 肝細胞의 結節狀 再生, 假小葉의 形成 等으로서, 이들 세가지의 變化가 뒤섞여 進行되는 가운데, 肝內 血管網이 減少하거나 血管網에 異狀 陷沒이 發生하는 것이다. 主된 臨床表現은 肝機能減退와 門脈壓 上升으로 因한 脾腫大, 腹水, 腹壁靜脈의 怒張, 食道와 胃底靜脈의 怒張破裂, 肝性昏睡 等이 나타난다. 韓醫學의 範疇로는 '積聚, 癥瘕, 黃疸, 鼓脹, 脇痛, 單腹脹, 痞塊' 等に 該當되는 것으로 濕熱이 久鬱함에 따라 肝, 脾가 損傷되고 이것이 더욱 오래되어 氣滯血瘀로 發展하게 되는 病理變化를 갖는다.

이에 膽道結紮 및 dimethylnitrosamine의 腹腔投與로 肝硬化를 誘發하고, 鬱證에 다용하는 麩麩丸과 麩麩保和丸이 이러한 病症에 肝機能保護作用이 있는가를 觀察하고, 韓醫學的 病症의 分類에 따라 肝疾患에 對한 治療의 可能性을 알아보고자 本 實驗을 實施한 結果, 有意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

찾아보기 낱말 : 肝硬變, 膽道結紮, dimethylnitrosamine, 鬱證, 麩麩丸(익국환), 麩麩保和丸(익국보화환)

*圓光大學校 韓醫科大學 內科學教室

Effects of *Ikgukwan* and *Ikgukbowhawhan* on the Production of Collagen and the Regeneration of Liver Cells Damaged by Bile Duct Ligation and Dimethylnitrosamine

Bae, Cheol-Ho, Kim, Sung-Hwan, Kim, Kang-San, Kang, Byung-Ki.

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine,
Wonkwang University, Iksan, Korea

-Abstract-

This study was to investigate the protective and anticirrhotic effects of *Ikgukwan* and *Ikgukbowhawhan* on the liver cirrhosis or fibrosis induced by prolonged bile duct ligation; a new experimental model for cirrhosis and the intraperitoneal injection of dimethylnitrosamine in the rat. The development of fibrosis or cirrhosis and its inhibition by the two prescriptions were examined by the chemical analysis of AST, ALT, and hydroxyproline.

The results obtained were as follows.

1. The increase of serum aspartate aminotransferase induced by bile duct ligation was inhibited by the administration of *Ikgukwan* and *Ikgukbowhawhan* extract.
2. The increase of serum alanine aminotransferase induced by bile duct ligation was inhibited by the administration of *Ikgukwan* and *Ikgukbowhawhan* extract.
3. The increased level of serum AST and ALT induced by the intraperitoneal injection of dimethylnitrosamine was inhibited by the administration of *Ikgukwan* and *Ikgukbowhawhan* extract.
4. The increasing level of hydroxyproline volume in the damaged liver tissues in the rat was decreased by the oral administration of *Ikgukwan* and *Ikgukbowhawhan* extract. But there were no significant differences in the inhibition rate between the two experimental groups.

Key word : *Ikgukwan*, *Ikgukbowhawhan*, cirrhosis, dimethylnitrosamine

I. 緒 論

飢麴丸은 朱¹⁾의 [丹溪心法]에 解除鬱하는 方으로 처음으로 立方된 後 六鬱을 治療하는 基本方이 되었고 李²⁰⁾는 [醫學入門]에서 飢麴丸을 基本으로 한 六鬱湯을 立方하였다^{2,3,25)}. 飢麴保和丸은 飢麴丸과 함께 許²⁾의 [東醫寶鑑]에 紹介된 方으로 開鬱行氣, 消積散熱의 效能이 있다²⁵⁾.

鬱에 對해서는 [素問 至眞要大論]에 “鬱者結而不舒也”라 하였고, 朱¹⁾의 [丹溪心法]에서는 “鬱者結聚而不得發越也”라 하였으며, 張³⁶⁾의 [景岳全書]에서는 “凡氣血一有不調而致病者 皆得謂之鬱”라 하였으니, 卽 鬱의 原因은 氣機鬱滯로 인한 疾病의 總稱으로 “滯而不通”의 病理狀態를 말하는 것이다^{4,6,8)}.

鬱證은 情志鬱結, 外邪, 飲食 등으로 因하여 肝氣鬱結, 肝鬱化火, 氣結痰佇, 心神失養 등으로 發展된다^{4,6,8,9)}. 特히, 肝氣鬱結로 因해 氣滯가 되면 胸悶, 少腹 或은 脇肋脹痛의 症狀이 나타나고 萬若 肝氣가 橫逆하면 犯胃하여 皖痞, 噯氣, 腹水, 腹脹 등의 症狀이 나타나며^{4,10,11)}, 氣滯하면 血의 흐름이 圓滑해지지 못하여 血瘀가 되고 이는 肝硬變症과 有關한 氣滯血瘀의 病理狀態로 發展하게 된다^{4-7,12)}.

肝硬變은 各種 慢性彌滿性肝炎이나 廣範圍한 肝臟實質의 損傷이 繼續적으로 發展하여 이루어진 結果이다^{7,13,15,18)}. 主된 病理的 特徵은 肝細胞의 變成, 壞死 後에 나타나는 纖維組織의 增殖, 肝細胞의 結節狀 再生, 假小葉의 形成 등으로서, 이들 세가지의 變化가 뒤섞여 進行되는 가운데, 肝內 血管網이 減少하거나 血管網에 異狀 陷沒이 發生하는 것이다^{7,10,11,13-18)}. 主된 臨床表現은 肝機能減退와 門脈壓 上升으로 因한 脾腫大, 腹水, 腹壁靜脈의 怒張, 食道와 胃底靜脈의 怒張破裂, 肝性昏睡 등이 나타난다

韓醫學의 範疇로는 ‘積聚, 癥瘕, 黃疸, 鼓脹, 脇痛, 單腹脹, 痞塊’ 등에 該當되는 것으로 7,10,11,15,18,22) 濕熱이 久鬱함에 따라 肝, 脾가 損傷되고 이것이 더욱 오래되어 氣滯血瘀로 發展하게 되는 病理變化를 갖는다^{7,10,11,13)}. 韓醫學에서 的 瘀滯證은 西洋醫學에 있어서 肝細胞 變成 및 纖維組織의 增殖과 概念上 基本的으로 一致한다고 보고 있다¹³⁾. 또한 洪⁵⁷⁾은 肝硬變을 氣滯血瘀性 病變으로 認識하여 鬱證에 應用하는 六鬱湯과 散鬱湯을 利用하여 有效한 效果를 냈음을 發表하였다.

따라서 六鬱의 代表的 處方인 飢麴丸은 行氣, 活血, 解鬱의 效能이 있고^{5,26)} 飢麴保和丸은 開鬱行氣, 消積散熱의 效能이 있어^{2,25)} 氣滯血瘀로 因한 肝硬變에 有效한 效果가 있으리라 思料된다.

肝損傷에 對한 實驗的 研究로는 金⁵⁸⁾의 茵陳五苓散이 肝硬變에 對하여 肝細胞의 機能을 保護 내지는 回復시키는 作用이 있음을 報告하였고, 姜⁵⁹⁾은 黃芩煎湯液이 肝細胞의 膜性構造의 作用과 蛋白質合成 등을 保護한다고 報告하였으며, 李⁶⁰⁾는 膽道結紮로 誘導된 白鼠의 肝損傷에 對한 加味茵陳蒿湯 水針液의 效果를, 朴⁶¹⁾은 膽道結紮과 dimethylnitrosamine으로 誘導된 肝硬變에 香砂平胃散과 當歸活血湯이 效果가 있음을 報告 하였다. 또한 朴⁶²⁾은 木香調氣散과 解鬱調胃湯이 肝損傷에 對해 效果가 있음을 報告하였으나 飢麴丸과 飢麴保和丸의 肝損傷에 對한 效果를 報告한 論文은 아직 없었다.

이에 著者는 膽道結紮 및 dimethylnitrosamine의 腹腔投與로 肝硬化를 誘發하고 飢麴丸과 飢麴保和丸이 이러한 病症에 肝機能保護作用이 있는가를 觀察하고, 韓醫學의 病症의 分類에 따라 肝疾患에 對한 治療의 可能性을 알아보고자 本 實驗을 實施한 結果, 有意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

實驗室 環境(溫度는 20±2℃, 濕度는 40-60%, 12시간 間격의 明暗調節)에 적용시킨 후 사용하였다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 動物

200g 內外의 Sprague-Dawley系 雄性 白鼠에 各 물과 飼料를 자유로이 공급하면서 1週이상

2) 藥材

本 實驗에 사용한 藥材는 圓光大學校 韓醫科 大學 附屬韓方病院에서 購入한 后 精選하여 사용하였다. 麩麴丸과 麩麴保和丸은 東醫寶鑑에 準하였으며, 1貼의 內容과 分量은 다음과 같다.

麩麴保和丸 處方 內容

本草名	生藥名	重量(g)
白朮	Rhizoma atractylodis gigantis	6
山查肉	Fructus crataegi	4
蒼朮	Rhizoma atractylodis	2
川芎	Rhizoma cnidii	2
神麴(炒)	Massa medicata fermentata	2
香附子	Rhizoma cyperi	2
陳皮	Pericarpium citri nobilis	2
半夏	Tuber pinelliae	2
白茯苓	Poria	2
枳實	Fructus immaturus ponciri	2
黃連(酒炒)	Rhizoma coptidis	2
當歸(酒洗)	Radix angelicae gigantis	2
梔子(炒)	Fructus gardeniae	1
連翹	Fructus forsythiae	1
蘿蔔子(炒)	Semen raphani	1
木香	Radix saussurea	1
總量		34

* 東醫寶鑑에는 1錢이 3.75g이나 本 實驗에서는 4g으로 換算하였음.

芡麩丸 處方 內容

本 草 名	生 藥 名	重 量(g)
蒼 朮	Rhizoma atractylodis	7
香附子	Rhizoma cyperi	7
川 芎	Rhizoma cnidii	7
神 麩(炒)	Massa medicata fermentata	7
梔 子(炒)	Fructus gardeniae	7
總 量		35

* 東醫寶鑑에는 用量이 各 等分으로 되어 있어, 本 實驗에서는 7 g으로 하였음.

2. 實 驗 方 法

1) 試料의 調製

芡麩丸과 芡麩保和丸 9貼 分量인 各各 315g, 306g 씩 各各 3,000ml 환저플라스크에 증류수 1,000 ml와 함께 넣은 다음 냉각기를 부착시키고 重湯으로 2시간동안 가열하여 여과한 후 rotary vacuum evaporator에서 100 ml로 減壓濃縮하여 試料로 사용하였다.

2) 膽道結紮에 의한 肝損傷 誘發 및 藥物 投與

實驗動物에 Ketamine(200mg/kg)과 Rompun(10 mg/kg)을 주사하여 마취시킨 후 털을 제거하고 皮膚와 腹部의 근육을 正中線으로 절개하여 膽道를 結紮하고 縫合하였다. 芡麩丸과 芡麩保和丸의 試料를 體重比로 換算하여 1.0ml/200g을 zonde를 사용하여 經口投與하였다.

3) Dimethylnitrosamine으로 肝硬變 誘發

Dimethylnitrosamine(DMN)으로 肝硬變를 유발하기 위하여 白鼠에게 DMN 10 μ l/kg을 1週

에 回씩 腹腔注射하였다. 실험개시 후 芡麩丸과 芡麩保和丸의 試料를 體重比로 換算하여 1.0 ml/200 g을 zonde를 사용하여 經구투여하였다.

4) 實驗群의 設定

가. 正常群(Normal)

白鼠 6마리를 배치하여 處置를 하지 않고 正常 사육한 群

나. 對照群-L(CONT-L)

白鼠 30마리를 배치하여 膽道結紮術 후 생리 식염수 1.0ml를 매일 1회 5週間 經구투여한 群

다. 對照群-D(CONT-D)

白鼠 30마리를 배치하여 白鼠에게 DMN 10 μ l/kg을 1週에 3회씩 腹腔注射한 群

라. 實驗群 IGW-L(IGW-L)

白鼠 30마리를 배치하여 膽道結紮術 후 芡麩丸 抽出液 1.0ml/200g을 매일 1회 5週間 經구투여한 群

마. 實驗群 IGW-D(IGW-D)

白鼠 30마리를 배치하여 白鼠에게 DMN 10 μ l/kg을 1週에 3회씩 腹腔注射하고 麩麩丸 抽出液 1.0ml/200g을 매일 1회 5週間 경구투여한 群

바. 實驗群 IBW-L(IBW-L)

白鼠 30마리를 배치하여 膽道結紮術 후 麩麩保和丸 抽出液 1.0ml/200g을 매일 1회 5週間 경구투여한 群

사. 實驗群 IBW-D(IBW-D)

白鼠 30마리를 배치하여 白鼠에게 DMN 10 μ l/kg을 1週에 3회씩 腹腔注射하고 麩麩保和丸 抽出液 1.0ml/200g을 매일 1회 5週間 경구투여한 群

5) 體重測定과 測定材料의 採取 및 測定

실험개시 후 5週間 모든 白鼠의 測定材料를 1週 간격으로 採取하였으며, 處置하기 12시간 前에 絶食시켰다.

가. 處置 직전에 體重을 측정하였다.

나. 血清檢査를 위하여 ether마취 下에서 心臟을 穿刺하여 7-10ml정도 採血한 후, 4 $^{\circ}$ C에서 2시간 방치한 다음 2,000rpm에서 20분간 원심분리하여 血清을 얻었다.

total bilirubin, direct bilirubin, asparate aminotransferase(AST),alanine aminotransferase (ALT) 및 hydroxyproline 등의 血清化學分析은 自動分析器 (Gilford IMPAT 400E)와 CIBA Kit 및 spectrophotometer를 이용하여 측정하였다.

6) 肝組織의 hydroxyproline 含量測定

肝組織의 hydroxyproline 含量測定은 Jamall 등⁸²⁾의 方法에 따라 실시하였다. 랫트에서 血液을 채취한 후 肝 左葉의 일부를 切取하여 -70 $^{\circ}$ C에서 보관하였다가 측정에 사용하였다. 肝組織을 0.2g씩 각 試料당 2개씩 채취하여 2ml 6N HCl에 넣고 均질화 한 다음 110 $^{\circ}$ C에서 16시간 가수분해시켰다. 각 試料를 여과한 다음 측정시 오차를 줄이기 위하여 2회씩 측정하였

으며, 오븐이나 常溫에서 건조시킨 후, methanol을 가하고 110 $^{\circ}$ C에서 incubation하여 남아있는 鹽酸을 제거하였다.

1.2ml 50% isopropranol을 넣어 남은 침전물을 용해하고, 200 μ l chloramine-T용액과 섞어 10분간 방치하였다. 1.2ml의 Erlich反應試藥을 넣어 섞은 후, 시험관을 막고 50 $^{\circ}$ C에서 90분간 incubation한 다음 常溫에서 식혀 spectrophotometer를 이용하여 558nm에서 측정하였다.

standard : 1mg의 hydroxyproline을 1ml 6N HCl에 녹여 stock solution을 만들고, 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0mg/50 μ l 6N HCl이 되도록 희석한 후 마개로 막고 110 $^{\circ}$ C에서 12시간 가수분해하였다.

7) 統計處理

실험결과 的 統計處理는 unpaired test에 準하였고, 實驗値는 Mean \pm S.E.로 표현하였으며, p-value가 最大値 0.05以下인 경우를 有意한 것으로 판정하였다.

III. 實驗成績

1. 體重의 變化

白鼠의 體重 變化를 관찰하기 위하여 實驗開始 0週에서부터 5週까지 측정한 결과, 正常群은 實驗開始 0週에 194.3 \pm 4.7g을 나타내다가 5週에는 238.5 \pm 4.1g으로 나타났고, 對照群-L은 0週에 193.3 \pm 5.9g에서, 5週에는 245.6 \pm 5.4g으로 증가하였다. 또한 實驗群IGW-L은 0週에 194.3 \pm 5.3g이었던 體重이 5週에는 236.1 \pm 4.6g으로, 實驗群IBW-L은 0週에 195.2 \pm 5.4g에서 235.1 \pm 5.5g으로 증가하여 膽道結紮術로 실험한 實驗群은 對照群에 비하여 體重에 대한 有意性은 인정되지 않았다(Table 1).

實驗群IGW-D는 實驗開始 0週에 195.7 \pm 4.6g

이었던 것이 實驗開始 5週 후에는 223.4±4.8g 후에는 234.2±5.5g로 증가하여 DMN의 腹腔
 으로 증가하였으며, 實驗群IBW-D는 實驗開始 注射로 실험한 實驗群도 對照群에 비하여 體重
 0週에 195.7±4.8g이었던 體重이 實驗開始 5週 에 대한 有意性은 인정되지 않았다(Table 2).

Table 1. The change of the body weight(g) of rats treated by the aqueous extract of Ikgukwhan(IGW) and Ikgukbowhawhan(IBW), and the bile duct ligation during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-L	IGW-L	IBW-L
0	194.3±4.7	193.3±5.9	194.3±5.3	195.2±5.4
1	198.8±4.2	198.8±5.8	196.8±4.9	197.9±4.5
2	206.6±3.7	215.1±6.1	209.2±6.2	211.3±4.7
3	215.2±5.2	231.6±4.7	221.8±4.5	222.8±6.2
4	225.8±4.6	239.3±5.3	224.5±5.1	221.3±3.9
5	238.5±4.1	245.6±5.4	236.1±4.6	235.1±5.5

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. CONT-L : Normal saline treated group after the bile duct ligation was carried out, IGW-L : The aqueous extract of Ikgukwhan treated group after the bile duct ligation was carried out, IBW-L : The aqueous extract of Ikgukbowhawhan treated group after the bile duct ligation was carried out.

Table 2. The change of the body weight(g) of rats treated by the aqueous extract of Ikgukwhan(IGW) and Ikgukbowhawhan(IBW), and the injection of dimethylnitrosamine during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-D	IGW-D	IBW-D
0	195.8±6.2	195.8±5.9	195.7±4.6	195.7±4.8
1	197.2±5.8	196.2±4.8	197.5±6.4	197.3±5.4
2	207.8±5.7	203.9±5.6	205.1±5.7	206.1±5.4
3	218.3±6.2	211.8±4.4	215.6±5.1	217.7±6.1
4	224.8±4.8	214.3±4.7	216.9±6.6	221.4±5.1
5	238.1±6.5	217.8±5.4	223.4±4.8	234.2±5.5*

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. CONT-D : Normal saline treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, IGW-D : The aqueous extract of Ikgukwhan treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, IBW-D : The aqueous extract of Ikgukbowhawhan treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out

2. Total bilirubin과 Direct bilirubin의 變化

膽道結紮術 후 白鼠의 total bilirubin을 實驗開始 0週에서 5週까지 측정한 결과 正常群은 實驗開始 0週에 $0.34 \pm 0.02 \text{ mg/dl}$ 에서 5週에는 $0.38 \pm 0.04 \text{ mg/dl}$ 로, 對照群-L은 實驗開始 0週에 $0.33 \pm 0.03 \text{ mg/dl}$ 에서 1週에는 $5.46 \pm 0.68 \text{ mg/dl}$ 를 나타냈고, 5週에는 $9.57 \pm 0.34 \text{ mg/dl}$ 로 증가하였다.

實驗群IGW-L에서는 實驗開始 0週에 $0.36 \pm 0.06 \text{ mg/dl}$ 를 나타내다가 1週에는 $5.11 \pm 0.52 \text{ mg/dl}$ 로 對照群-L보다는 그 증가폭이 감소되기 시작하였으며 5週에는 $8.32 \pm 0.31 \text{ mg/dl}$ 를 나타냈다.

實驗群IBW-L에서는 實驗開始 0週에는 $0.35 \pm 0.05 \text{ mg/dl}$ 이었고 4週에는 $8.21 \pm 0.29 \text{ mg/dl}$, 5週

후에는 $8.11 \pm 0.43 \text{ mg/dl}$ 로 역시 對照群-L에 비하여 그 증가폭이 감소하였다(Table 3).

膽道結紮術 후 白鼠의 direct bilirubin을 實驗開始 0週에서 5週까지 측정한 결과 對照群-L은 實驗開始 0週에 $0.21 \pm 0.04 \text{ mg/dl}$ 에서 5週에는 $6.58 \pm 0.35 \text{ mg/dl}$ 로 증가를 보였다. 實驗群IGW-L에서는 實驗開始 0週에 $0.20 \pm 0.04 \text{ mg/dl}$ 에서 4週에는 $5.35 \pm 0.31 \text{ mg/dl}$, 5週에는 $5.36 \pm 0.39 \text{ mg/dl}$ 로 증가를 보였으며, 實驗群IBW-L에서는 實驗開始 0週에 $0.21 \pm 0.03 \text{ mg/dl}$ 에서 3週에는 $4.54 \pm 0.45 \text{ mg/dl}$, 4週에는 $5.08 \pm 0.36 \text{ mg/dl}$, 5週에는 $5.21 \pm 0.33 \text{ mg/dl}$ 로 증가를 보였다. 實驗群 IGW-L群과 IBW-L群에 있어서 똑같이 direct bilirubin의 증가폭은 감소되었으며 麩麩丸과 麩麩保和丸의 차이는 인정되지 않았다(Table 4).

Table 3. The change of the total bilirubin(mg/dl) of rats treated by the aqueous extract of Ikgukwhan (IGW) and Ikgukbowhawhan (IBW), and the bile duct ligation during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-L	IGW-L	IBW-L
0	0.34 ± 0.02	0.33 ± 0.03	0.36 ± 0.06	0.35 ± 0.05
1	0.35 ± 0.03	5.46 ± 0.68	5.11 ± 0.52	4.87 ± 0.48
2	0.36 ± 0.03	7.34 ± 0.74	6.89 ± 0.63	6.54 ± 0.41
3	0.37 ± 0.06	8.67 ± 0.46	8.12 ± 0.546	7.69 ± 0.43
4	0.36 ± 0.04	9.26 ± 0.26	$8.21 \pm 0.29^*$	7.75 ± 0.56
5	0.38 ± 0.04	9.57 ± 0.34	$8.32 \pm 0.31^*$	$8.11 \pm 0.43^*$

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean \pm S.E. Asterisk(*) means p-value < 0.05. CONT-L : Normal saline treated group after the bile duct ligation was carried out, IGW-L : The aqueous extract of *Ikgukwhan* treated group after the bile duct ligation was carried out, IBW-L : The aqueous extract of *Ikgukbowhawhan* treated group after the bile duct ligation was carried out.

Table 4. The change of the direct bilirubin(mg/dl) of rats treated by the aqueousextract of Ikgukwhan(IGW) and Ikgukbowhawhan(IBW), and the bile duct ligation during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-L	IGW-L	IBW-L
0	0.19±0.04	0.21±0.04	0.20±0.04	0.21±0.03
1	0.17±0.04	3.21±0.31	3.13±0.28	3.23±0.21
2	0.18±0.05	4.23±0.38	4.12±0.47	4.01±0.39
3	0.19±0.05	5.89±0.44	4.86±0.39	4.54±0.45*
4	0.18±0.04	6.75±0.41	5.35±0.31*	5.08±0.36**
5	0.19±0.05	6.58±0.35	5.36±0.39*	5.21±0.33**

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. Asterisk(*) means p-value<0.05. CONT-D : Normal saline treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, IGW-D : The aqueous extract of Ikgukwhan treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, IBW-D : The aqueous extract of Ikgukbowhawhan treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out.

3. 血清 AST 變化

膽道結紮術 후 白鼠에게 麩麴丸과 麩麴保和丸을 투여하고 5週동안의 AST 變化를 측정하여 對照群과 正常群사이의 血清 AST의 變化를 비교하였다. 正常群에 비하여 膽道結紮術을 시행한 對照群-L은 實驗開始 0週에는 43.2±2.7 IU/l 에서 1週에 71.7±4.1 IU/l 로 상승하였고, 5週後에는 125.7±6.4 IU/l 로 血中値가 상승하였다. 麩麴丸을 투여한 實驗群IGW-L은 3週, 4週, 5週에는 각각 86.9±3.4 IU/l, 93.7±3.2 IU/l, 97.9±3.8 IU/l 로 나타나, 3週이후에는 血清 AST의 증가폭은 對照群-L에 비하여 有意性있는 감소를 보였으며, 麩麴保和丸을 투여한 實驗群IBW-L에서는 3週, 4週, 5週에는 각각 84.1±4.8 IU/l, 89.9±5.1 IU/l, 92.8±6.2 IU/l 로 상승하여 역시 그 증가폭은 對照群-L에

비하여 有意性있는 감소를 보였고, 麩麴保和丸이 麩麴丸을 투여한 實驗群보다 그 감소폭이 크게 나타났다(P<0.05)(Table 5).

發癌性있는 화학물질의 하나인 dimethylnitrosamine(DMN)을 腹腔注射하여 肝損傷을 유발한 후 麩麴丸과 麩麴保和丸을 투여하고 5週동안의 AST 變化를 측정하여 각각의 약물이 血清內 AST의 變化에 대해 어떤 효과가 있는지 알아 보았다. 對照群-D는 DMN투여 0週에 43.1±2.7 IU/l 에서 4週, 5週에는 각각 143.6±5.3 IU/l, 147.8±6.4 IU/l 로 상승하여 肝損傷의 경과를 보였으며, 麩麴丸을 투여한 實驗群IGW-D는 0週에 43.2±3.1 IU/l 에서 4週, 5週에는 각각 123.6±5.8 IU/l, 124.6±6.8 IU/l 로 상승하였으나 對照群-D에 비해서는 그 상승폭이 有意性있는 감소를 보였고 麩麴保和丸이 麩麴丸보다는 감소폭이 더 크게 나타났다(P<0.05)(Table 6).

Table 5. The change of the level of serum aspartate aminotransferase(IU/ℓ) of rats with liver cirrhosis induced by the bile duct ligation and after oral administration of the aqueous extract of *Ikgukwhan*(IGW) and *Ikgukbowhawhan*(IBW) during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-L	IGW-L	IBW-L
0	42.8±3.7	43.2±2.7	43.3±3.1	42.7±2.5
1	42.1±3.1	71.7±4.1	70.1±4.4	71.5±3.5
2	42.3±2.7	84.7±5.4	81.6±4.5	78.7±4.7
3	42.7±4.2	98.1±4.7	86.9±3.4*	84.1±4.8*
4	43.1±3.4	106.8±5.8	93.7±3.2*	89.9±5.1*
5	42.9±2.9	115.7±6.4	97.9±3.8**	92.8±6.2**

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. Asterisk(*) means p-value<0.05, Asterisk(**) means p-value<0.01. CONT-L : Normal saline treated group after the bile duct ligation was carried out, IGW-L : The aqueous extract of *Ikgukwhan* treated group after the bile duct ligation was carried out, IBW-L : The aqueous extract of *Ikgukbowhawhan* treated group after the bile duct ligation was carried out.

Table 6. The change of the level of serum aspartate aminotransferase(IU/ℓ) of rats with liver cirrhosis induced by the injection of dimethylnitrosamine after oral administration of the aqueous extract of *Ikgukwhan*(IGW) and *Ikgukbowhawhan*(IBW) during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-D	IGW-D	IBW-D
0	42.7±2.6	43.1±2.7	43.2±3.1	42.4±3.4
1	42.4±3.7	74.5±5.1	72.3±4.4	74.1±5.5
2	41.8±3.3	108.9±6.5	99.3±4.6	102.7±4.9
3	42.1±2.6	125.4±6.2	117.8±5.7	114.3±5.7
4	42.6±3.5	143.6±5.3	123.6±5.8*	117.4±6.1*
5	43.1±3.4	147.8±6.4	124.6±6.8*	116.9±5.6**

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. Asterisk(*) means p-value<0.05, Asterisk(**) means p-value<0.01. CONT-D : Normal saline treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, IGW-D : The aqueous extract of *Ikgukwhan* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, IBW-D : The aqueous extract of *Ikgukbowhawhan* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out.

4. 血清 ALT 變化

膽道結紮術을 하여 白鼠의 肝損傷을 유발한 후 麩麩丸과 麩麩保和丸을 투여하고 5週동안의 ALT 變化를 對照群 및 正常群과 서로 비교하였다.

膽道結紮術을 시행한 對照群-L은 實驗開始 1週에 269.2 ± 8.8 IU/ℓ 로 상승하였고, 2週에는 300.8 ± 9.5 IU/ℓ, 5週 후에는 437.6 ± 8.7 IU/ℓ 로 血中値가 상승하였다. 麩麩丸을 투여한 實驗群IGW-L은 1週에는 257.7 ± 9.1 IU/ℓ 를 나타냈고 2週, 5週에는 각각 289.6 ± 8.3 IU/ℓ, 395.6 ± 6.8 IU/ℓ 로 血清內 ALT의 증가폭이 有意性있는 감소를 보였으며($P < 0.05$), 麩麩保和丸을 투여한 實驗群IBW-L은 1週에는 261.1 ± 6.1 IU/ℓ 을 나타냈고 2週, 5週에는 각각 288.8 ± 10.2 IU/ℓ, 382.6 ± 8.9 IU/ℓ 로 역시 有意性 있게 血清內 ALT의 증가폭이 감소하였으며, 麩麩保和丸이 麩麩丸보다는 血清內 ALT를 억제하는 효과가 더 큰 것을 알 수 있었다($P < 0.05$)(Table 7).

DMN을 매회 $10 \mu\text{l/kg}$ 씩 週當 3회 3週간 腹

腔注射하여 肝損傷을 유발한 후 麩麩丸과 麩麩保和丸을 투여하고 5週동안의 ALT 變化를 측정하여 對照群과 實驗群사이의 약물효과를 비교하였다.

對照群-D는 DMN투여 1週, 2週에 각각 168.4 ± 5.6 IU/ℓ, 231.8 ± 6.1 IU/ℓ 를 보였고 5週에는 342.7 ± 4.9 IU/ℓ 로 상승하여 肝損傷의 경과를 보였다.

麩麩丸을 투여한 實驗群IGW-D는 1週, 2週에 각각 162.2 ± 5.5 IU/ℓ, 217.1 ± 6.9 IU/ℓ 를 보였고 5週에는 314.8 ± 7.4 IU/ℓ 로 상승하였으며, 麩麩保和丸을 투여한 實驗群IBW-D는 1週, 2週에 각각 161.6 ± 5.3 IU/ℓ, 215.9 ± 6.1 IU/ℓ 를 보였고 5週에는 311.9 ± 6.8 IU/ℓ 로 상승하였다.

麩麩丸과 麩麩保和丸 모두는 實驗開始 1週에는 對照群-D와 유사한 양상을 보이다가 2週부터는 對照群-D에 비하여 ALT의 상승효과가 억제되는 경향을 보였으며, 實驗開始 5週에는 對照群-D에 비하여 ALT 상승이 有意性있게 억제되는 결과를 보였다($P < 0.05$)(Table 8).

Table 7. The change of the level of serum alanine aminotransferase(IU/ℓ) of rats with liver cirrhosis induced by the bile duct ligation and after oral administration of the aqueous extract of Ikgukwhan(IGW) and Ikgukbowhawhan(IBW) during 5 weeks

Group	Normal	CONT-L	IGW-L	IBW-L
Week 0	110.3 ± 4.2	111.7 ± 4.4	112.8 ± 3.6	112.1 ± 5.1
1	112.1 ± 3.8	269.2 ± 8.8	257.7 ± 9.1	261.1 ± 6.1
2	113.8 ± 4.4	300.8 ± 9.5	289.6 ± 8.3	288.8 ± 10.2
3	111.3 ± 5.2	346.3 ± 8.7	326.3 ± 8.1	$321.4 \pm 9.8^*$
4	109.1 ± 4.6	378.4 ± 6.3	$349.6 \pm 8.6^*$	$333.8 \pm 8.1^{**}$
5	113.5 ± 4.1	437.6 ± 8.7	$395.6 \pm 6.8^{**}$	$382.6 \pm 8.9^{**}$

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean \pm S.E. Asterisk(*) means p-value < 0.05, Asterisk(**) means p-value < 0.01. CONT-L : Normal saline treated group after the bile duct ligation was carried out, IGW-L : The aqueous extract of Ikgukwhan treated group after the bile duct ligation was carried out, IBW-L : The aqueous extract of Ikgukbowhawhan treated group after the bile duct ligation was carried out.

Table 8. The change of the level of serum alanine aminotransferase(IU/ℓ) of rats with liver cirrhosis induced by the injection of dimethylnitrosamine after oral administration of the aqueous extract of Ikgukwhan(IGW) and Ikgukbowhawhan (IBW) during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-D	IGW-D	IBW-D
0	110.7±5.1	112.9±4.8	113.9±3.3	111.3±4.3
1	114.1±4.5	168.4±5.6	162.2±5.5	161.6±5.3
2	112.3±4.8	231.8±6.1	217.1±6.9	215.9±6.1
3	113.4±4.6	253.1±4.5	235.9±7.7	225.8±7.7*
4	112.8±4.3	289.1±6.1	271.1±8.1	266.1±8.2
5	112.1±5.1	342.7±4.9	314.8±7.4*	311.9±6.8**

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. Asterisk(*) means p-value<0.05, Asterisk(**) means p-value<0.01. CONT-D : Normal saline treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, IGW-D : The aqueous extract of *Ikgukwhan* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, IBW-D : The aqueous extract of *Ikgukbowhawhan* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out.

5. Hydroxyproline의 變化

Hydroxyproline의 標準値는 0.20, 0.40, 0.60, 0.80, 1.00(μg/50μℓ)의 경우에서 각각 0.11, 0.22, 0.30, 0.32, 0.39(558nm)로 나타나 직선적 比例關係를 나타내었다(Table 9).

膽道結紮術을 시행한 후 hydroxyproline의 變化値를 알아보기 위하여 白鼠의 肝組織 1g에 대

한 hydroxyproline의 含量을 0週에서부터 5週까지 측정하였다. 對照群-L은 0週에 49.8±3.1(μg/g liver), 2週에는 91.6±4.3(μg/g liver), 5週에는 131.7±6.2(μg/g liver)로 나타나 膽道結紮로 因하여 지속적인 肝損傷이 이루어지고 이에 따라 肝硬變의 모델이 된 것으로 추측할 수 있었다. 麩麩丸을 투여한 實驗群IGW-L은 對照群-L에 비하여 2週, 5週에 각각 87.8±4.3(μg/g liver), 116.4±7.1(μg/g liver)로 有意性있게 감소

Table 9. Standard level of hydroxyproline

Hydroxyproline(μg/50 μℓ)	Absorbance(558 nm)
0.20	0.11
0.40	0.22
0.60	0.30
0.80	0.32
1.00	0.39

되는 결과를 보였다 ($P < 0.05$). 麩麩保和丸을 투여한 實驗群IBW-L은 2週, 5週에 각각 84.1 ± 6.4 ($\mu\text{g/g liver}$), 113.1 ± 5.3 ($\mu\text{g/g liver}$)로 對照群-L에 비하여 有意性있게 hydroxyproline의 증가를 억제하는 효과를 보였다. 麩麩丸과 麩麩保和丸은 實驗開始 1週에는 對照群-L과 비슷하게 hydroxyproline의 含量을 보였으나 3週부터는 對照群-L보다도 10 ($\mu\text{g/g liver}$) 이상씩 감소를 보였으며 麩麩丸과 麩麩保和丸은 5週까지 비슷한 hydroxyproline의 억제효과를 보였다(Table 10).

DMN을 매회 $10 \mu\text{l/kg}$ 씩 週當 3회 3週間 腹腔注射하여 肝損傷을 유발하여 肝硬變의 모델을 확립하고 對照群과 實驗群의 hydroxyproline 量을

측정하여 약물의 효과를 알아보았다. 對照群-D는 實驗開始 0週에 48.9 ± 3.3 ($\mu\text{g/g liver}$) 이었고 3週, 5週에는 각각 120.3 ± 5.9 ($\mu\text{g/g liver}$), 119.1 ± 5.1 ($\mu\text{g/g liver}$)로 상승했으며 實驗群IGW-D는 0週, 3週, 5週에 각각 48.8 ± 3.0 ($\mu\text{g/g liver}$), 104.9 ± 5.5 ($\mu\text{g/g liver}$), 109.9 ± 6.4 ($\mu\text{g/g liver}$)를 보였고, 實驗群IBW-D는 0週, 3週, 5週에 각각 49.7 ± 3.1 ($\mu\text{g/g liver}$), 100.1 ± 6.2 ($\mu\text{g/g liver}$), 103.7 ± 5.8 ($\mu\text{g/g liver}$)를 보였다. 3週에서는 對照群과 實驗群 모두 hydroxyproline의 量이 최고를 보이며 4週부터는 감소하였고, 實驗群에 있어서 hydroxyproline 量이 有意性있는 감소를 나타냈다(Table 11).

Table 10. The change of the hydroxyproline volume in liver tissue of rats ($\mu\text{g/g liver tissue}$) after liver cirrhosis induced by the bile duct ligation and the oral administration of the aqueous extract of Ikgukwhan(IGW) and Ikgukbowhawan(IBW) during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-L	IGW-L	IBW-L
0	48.4 ± 2.9	49.8 ± 3.1	48.5 ± 3.3	48.3 ± 3.5
1	49.6 ± 3.4	75.1 ± 4.3	75.6 ± 4.2	73.7 ± 5.3
2	50.7 ± 2.7	91.6 ± 4.3	87.8 ± 4.3	84.1 ± 6.4
3	50.6 ± 3.3	104.8 ± 5.7	93.5 ± 5.1	$91.8 \pm 5.1^*$
4	52.1 ± 2.7	122.3 ± 6.6	$104.7 \pm 6.5^*$	$97.5 \pm 5.1^{**}$
5	51.1 ± 3.1	131.7 ± 6.2	116.4 ± 7.1	$113.1 \pm 5.3^{**}$

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean \pm S.E. Asterisk(*) means p-value < 0.05 . CONT-L : Normal saline treated group after the bile duct ligation was carried out, IGW-L : The aqueous extract of Ikgukwhan treated group after the bile duct ligation was carried out, IBW-L : The aqueous extract of Ikgukbowhawan treated group after the bile duct ligation was carried out.

Table 11. The change of the hydroxyproline volume in liver tissue of rats($\mu\text{g/g}$ liver tissue) after liver cirrhosis induced by the injection of dimethylnitrosamine and the oral administration of the aqueous extract of Ikgukwhan(IGW) and Ikgukbowhawhan(IBW) during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-D	IGW-D	IBW-D
0	48.8 \pm 3.1	48.9 \pm 3.3	48.8 \pm 3.0	49.7 \pm 3.1
1	49.9 \pm 4.2	68.1 \pm 4.6	65.5 \pm 4.6	67.6 \pm 5.8
2	48.9 \pm 4.8	91.8 \pm 4.8	90.1 \pm 5.1	87.5 \pm 5.6
3	51.1 \pm 5.1	120.3 \pm 5.9	104.9 \pm 5.5*	100.1 \pm 6.2**
4	49.6 \pm 4.1	124.7 \pm 6.2	106.4 \pm 6.9*	105.8 \pm 5.5**
5	48.8 \pm 3.9	119.1 \pm 5.1	109.9 \pm 6.4	103.7 \pm 5.8*

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean \pm S.E. Asterisk(*) means p-value<0.05. CONT-D : Normal saline treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, IGW-D : The aqueous extract of *Ikgukwhan* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, IBW-D : The aqueous extract of *Ikgukbowhawhan* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out.

IV. 考 察

鬱證이란 氣機가 鬱滯되어 發越하지 못하여 發生되는 病症을 말한다(1,4,6,8). 卽 閉結, 凝滯, 瘀蓄, 抑遏 等の 意味를 總括하니 “鬱卽結聚不行 乃致當升不升 當降不降 當化不化 而鬱作矣”27)라고 하듯 生理的 系統의 障碍나 異常을 招來하는 氣機鬱滯의 狀態를 意味한다(1,4,6,8). 鬱證에 對하여 歷代 醫書들을 보면 內經에는 五鬱을 提示하였으나 이는 五行과 聯關을 지어 말한 것(以運氣言也)이다. 實際로는 六淫의 邪氣가 五藏에 미치는 鬱證에 對해 말한 것이니 治法도 五藏의 特性과 그 病理 特徵이 主要 根據가 되고 있다27). 또한 朱1)는 “氣血沖和 萬病不生. 一有怫鬱 諸病生焉. 故人身諸病 多生于

鬱”이라 하였고, 鬱에 對해 六鬱(氣鬱, 血鬱, 痰鬱, 火鬱, 濕鬱, 食鬱)을 提倡하였는데 이중 氣鬱이 臨床上 重要な 要因이 된다고 하였으며4), 張36)은 “凡氣血一有不調而致病者 皆得謂之鬱”이라고 하였다.

우리나라의 成人 男性들의 重要的 死亡 原因 中の 하나인57,61) 肝硬變은 世界保健機構에서는 (1)持續的이거나 反復的인 彌滿性 肝實質 損傷, (2)纖維組織 增殖 및 (3)肝細胞再生에 依한 結節形成으로 正義하고 있다28). 纖維組織 增殖은 肝實質 損傷에 따른 一種의 傷痕으로서 肝小葉의 中心部와 門脈葉 또는 門脈葉과 門脈葉을 連結하는 띠를 形成한다. 再生結節은 損傷된 肝實質을 報償하기 爲한 收復現狀이지만 正常 肝과 같은 小葉 또는 肝胞構造를 갖추지 못한 非正常的 結節이다13-18,28). 韓醫學에서는 이런 結節들은 肝의 正常 生理活動을 紊亂케하는

氣滯血瘀로 理解할 수 있다13).

韓醫學에서 肝疾患은 濕熱이 原因이 되어 發生되면 이러한 濕熱 및 濕毒이 長期化 또는 慢性化에 따라 寒濕, 血瘀 등으로 變化하면서 積聚, 痞塊, 黃疸, 鼓脹 등의 症狀을 나타낸다. 그러므로 이것은 西洋醫學的인 病名과 比較하면 慢性 肝炎, 肝硬變 등으로 理解할 수 있다10,11,29,30).

一般的으로 鬱이라 하면 七情에 依한 鬱을 생각하나 鬱證은 氣滯를 包含한 모든 氣機의 升降이 되지 않는 狀態로 볼 수 있다. 鬱證이 積聚의 前段階이고 積聚는 腫瘍, 硬化, 腫大라는 點에서 보면 肝硬化와 類似하고 위에서 살펴보았듯이 氣滯血瘀의 病理過程을 갖음으로10,11,30,31), 이 鬱證에 代表的으로 應用되는 芫麴丸과 芫麴保和丸이 肝硬變의 纖維化에 治療效果가 있으리라 생각한다.

芫麴丸은 金元時代의 朱1)의 [丹溪心法]에 처음으로 紹介되었고, 芫朮丸이라고도 하며 香附子, 蒼朮, 川芎, 山梔子, 神麴으로 構成되어 解諸鬱한다1-3,5,25,32-36).

芫麴丸은 手足太陰과 手少陽의 藥으로5), 效能은 行氣, 活血, 解鬱이다5,26). 香附子は 芳香性 藥物로 利氣解鬱하고 川芎은 活血行氣하며 蒼朮은 燥濕化痰하고 梔子は 清解三焦之鬱火한다5,32-39). 藥物들의 藥理作用을 살펴보면 香附子は 自律神經緊張을 緩和하여 陣痛, 消化液分泌, 蠕動運動促進의 作用이 있고 蒼朮은 消化管內의 水分을 끌어들이어 利尿에 依해 排泄하여 神麴을 도와 消化作用을 하며 山梔子は 利膽作用과 消炎의 作用을, 川芎은 腸管의 收縮을 抑制하여 全體的으로 氣滯의 狀態를 풀어주는 處方이다3). 卽 芫麴丸은 行氣解鬱하는 處方으로 氣滯한 卽 血滯하며, 氣가 行한 卽 血行하여 氣血이 運行하게 되어 諸鬱이 解鬱된다5,32-34).

芫麴保和丸은 白朮, 山查肉, 蒼朮, 川芎, 神麴, 香附子, 陳皮, 半夏, 白茯苓, 枳實, 黃連, 當歸, 梔子, 連翹, 羅蔔子, 木香으로 構成되어 있어 鬱

滯된 것을 풀어주고 消積散熱 및 行氣의 效能이 있다2). 香附子, 枳實, 木香은 行氣止痛의 作用을 하고 陳皮, 白朮, 神麴, 山查肉, 羅蔔子는 脾胃를 든든하게 하며 消導의 作用을 하며 梔子, 連翹, 黃連은 散熱의 作用이 있고 半夏, 白茯苓은 祛痰의 效能이 蒼朮, 川芎은 解鬱의 作用이 있다25).

지금까지의 肝에 關한 實驗들은 많이 報告되어 왔다. 金63)은 生肝健脾湯을 慢性 B型 肝炎患者들에게 投與하여 效能이 있음을 報告하였고, 表64)는 茵陳四苓散이 흰쥐 肝損傷에 미치는 影響을 研究하였으며, 柳65)는 茵陳抽出物로, 金66)은 茵陳五苓散으로 肝疾患에 對한 治療效果를 研究하였고, 金67)은 小柴胡湯加鹿茸이 CCl4 中毒 Rat의 肝機能 回復에 미치는 影響을 研究하였다. 趙68)는 白鼠의 中毒性 肝損傷에 對한 茵陳五苓散의 治療效果를 研究하였고, 朴69)은 生肝健脾湯이 mouse hepatitis virus-2로 誘發된 損傷肝에 미치는 影響을 研究 報告하였고, 任70)은 三物茵陳湯으로, 裴71)는 茵陳蒿湯으로, 朴72)은 茵陳蒿湯 投與方法으로, 李73)는 生肝湯으로, 趙74)는 一貫煎으로 朴75)은 清肝湯으로, 安76)은 柴苓湯으로 肝疾患에 對한 韓藥의 效果를 研究하였다.

한편 成77)은 茵陳水鍼이 CCl4로 損傷된 白鼠 肝細胞에 미치는 效果를 研究하였고, 文78)은 茵陳蒿水鍼으로 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響을 研究하였고 金79)은 麝香, 牛黃, 熊膽 藥針과 甘豆湯이 附子로 誘發된 肝損傷에 미치는 影響에 關한 電子顯微鏡의 觀察에 對해 研究하는 등 水鍼을 通하여 損傷된 肝에 對한 治療效果를 研究하였고, 孫80)은 原絡 및 迎隨補瀉法으로, 李81)는 灸作用으로 艾灸가 肝機能에 미치는 效果를 研究하는 등 鍼灸補瀉法과 灸法으로 까지 肝에 對한 實驗報告가 多樣化 되었다.

本 實驗에서 肝硬變을 誘發하는 方法으로 膽道結紮의 機械的인 方法과 發癌物質인 dimet-

hylnitrosamine(DMN)의 投與의 方法을 利用하였다. 膽道結紮法은 Cameron等47)이 처음 報告한 以來, Kountras等48)에 依해 實驗的 肝纖維化 및 肝硬變의 實驗모델로 提示되어 새로운 關心을 끌고 있다49). 膽道를 結紮하게 되면 膽汁停滯가 일어나게 되고, 肝細胞와 膽道內에 膽汁이 蓄積되며, 血液內에 膽汁으로 分泌되는 모든 物質이 停滯된다. 肝外性 膽汁停滯時에는 一次的 原因이 分明하여 總輸膽管이 膽石 等に 依해 閉塞되고 二次的으로 肝에 變化를 일으켜 膽汁停滯가 發生되며, 肝內性 膽汁停滯時에는 一次的 原因이 不分明하나 이 境遇에도 二次的 變化가 肝에서 일어난다10,50). 卽 膽汁流出路가 閉塞되면 그 上部의 膽管系 全體에 膽汁停滯가 招來되고, 結局 濃縮된 膽汁에 依하여 小葉사이 膽管과 小膽管이 損傷되며 二次的인 反應으로 傷痕이 蓄積되어 肝硬變證으로 進行한다28).

이러한 点에서 膽道結紮에 依한 實驗方法은 急性炎症과 아울러 結紮期間의 長期化에 따른 肝纖維化가 일어난다는 点에서 韓藥의 肝細胞 保護作用 및 回復作用을 알 수 있는 좋은 方法으로 생각된다. 그리고 肝癌 等を 일으키는 아주 簡單한 發癌物質인 dimethylnitrosamine40)은 化學的으로 肝硬變을 誘發하는 좋은 모델로 報告된 바 있어48,51,53) 以上の 2가지 實驗모델을 選擇하여 麩麩丸과 麩麩保和丸이 肝硬變에 對해 肝保護作用의 效能을 나타내는가를 實驗한 것이다.

肝硬變의 進行程度를 測定하는 것으로 血液學的 方法, 組織學的 方法과 小便檢査가 있다10,41).

血液學的으로 測定하는 것으로는 alanine aminotrasferase(ALT), aspartate aminotrasferase(AST), alkaline phosphatase(ALP), lactic dehydrogenase(LDH) 등이 있고, 肝硬變에서는 白血球와 血小板이 低下되어있고 프로트롬빈 時間은 延長되어 있으며 骨髓은 거대정적아구

를 보인다51). 本 實驗에서는 AST와 ALT를 檢査하여 麩麩丸과 麩麩保和丸이 肝硬變에 미치는 效果를 調査하였다. AST와 ALT는 aminotransferase로서 거의 모든 臟器에 存在하지만 AST는 腎臟, 肝, 骨格에, ALT는 肝에 主로 分布하고 細胞內에서는 AST는 미토콘드리아에, ALT는 細胞質內에 分布한다. 比較的 輕한 肝細胞 損傷에서 cytoplasmic AST와 ALT는 上升하고, 重한 肝細胞 損傷時 mitochondrial AST는 上升하고 또한 AST/ALT ratio도 上升한다. AST보다는 ALT가 肝疾患에 더 特異적이다. 모든 種類의 肝硬變에서 AST가 上升하는데 300U를 넘지 않는 境遇가 大部分이며 ALT는 약간 上升하지만 AST보다는 작은 數値를 나타낸다10,42,45). 특히 脂肪肝, 慢性肝炎 等에서는 ALT>AST의 異常을 觀察할 수 있으며 低營養脂肪肝, 肝硬變에서는 ALT<AST로 된다. ALT가 AST보다 훨씬 上升하는 境遇는 急性 바이러스性 肝炎에서 볼 수 있으며 그 數値는 AST/ALT ratio가 0.5~0.8의 範圍인데 肝硬變에서는 1.6~2.5의 範圍를 나타낸다10,43-44,50).

肝纖維化를 反影하는 것으로 serum procollagen type III peptide는 肝硬變에 對한 有用한 指標로 注目받고 있다41,44). 이는 正常肝에서는 細網纖維의 形態로 發見되며, 實驗的 肝損傷後에는 가장 먼저 出現한다46,52). 이는 肝組織內의 hydroxyproline量을 直接的으로 測定하는 것으로 纖維化에 有用한 指標가 될 수 있다. 肝纖維化에 關與하는 主要한 蛋白質은 collagen인데, 이는 多細胞動物의 細胞外骨格에 있어 支持組織과 結合組織의 主成分으로, 人體의 全體蛋白質의 약 1/5를 차지하고 있는 것으로 推算되며 [-Gly-Pro-Hyp-]單位의 序列이 자주 되풀이되는 蛋白質이다40). 이는 纖維組織, 基低膜, 骨, 軟骨 等に 基本을 이룬다54). collagen의 形成過程에서 hydroxylproline은 proline의 hydro-

xylation으로 因하여 總 collagen 아미노산內에 10%以上 含有하게 되어있어 hydroxylation值로 肝組織內에 總 collagen量을 나타낼 수 있는데 55), 正常肝에서는 總蛋白質 含量中 collagen 含量은 肝 總蛋白質의 5~10%를 차지하지만, 肝硬變에서의 collagen 含量은 肝 總蛋白質의 50%以上의 比率로 存在한다56).

本 實驗에서 白鼠의 體重은 膽道結紮手術을 하고 實驗開始 0周에서 5周까지의 體重變化에서 對照群과 實驗群 모두 有意성이 없는 것으로 나왔다.

DMN으로 腹腔注射를 한 後 實驗開始 0周에서 5周까지의 體重變化에서도 對照群과 實驗群에서 有意성이 없는 것으로 나왔다.

또한, AST, ALT, hydroxyproline을 觀察하여 그 變化를 알아 보았다.

血清 AST 變化에 있어서는 白鼠의 膽道結紮手術後 實驗開始 0周에서 5周까지 對照群에서는 血清 AST 變化가 持續적으로 上升하는 結果를 보였으나, 麩麩丸과 麩麩保和丸을 投與한 實驗群에서 모두 3週後부터 有意性 있는 抑制效果가 나타났으며, 麩麩保和丸이 麩麩丸보다 감소폭이 더 크게 나타났다. 白鼠의 DMN의 腹腔注射後 實驗開始 0周에서 5周까지 對照群에서는 血清 AST 變化가 持續적으로 上升하는 結果를 보였으나, 麩麩丸과 麩麩保和丸을 投與한 實驗群에서 모두 4週後부터 有意性 있는 抑制效果가 나타났으며, 麩麩保和丸이 麩麩丸보다 감소폭이 더 크게 나타났다.

血清 ALT 變化에 있어서는 白鼠의 膽道結紮手術後 實驗開始 0周에서 5周까지 對照群에서는 血清 ALT 變化가 持續적으로 上升하는 結果를 보였으나, 麩麩丸을 投與한 實驗群에서는 4週後부터 有意性 있는 抑制效果를, 麩麩保和丸을 投與한 實驗群에서는 3週後부터 有意性 있는 抑制效果가 나타났으며, 麩麩保和丸이 麩麩丸보다 감소폭이 더 크게 나타났다. 白鼠의

DMN의 腹腔注射後 實驗開始 0周에서 5周까지 對照群에서는 血清 ALT 變化가 持續적으로 上升하는 結果를 보였으나, 麩麩丸을 投與한 實驗群에서는 5週後부터 有意性 있는 抑制效果를, 麩麩保和丸을 投與한 實驗群에서는 3週後부터 有意性 있는 抑制效果가 나타났으며, 麩麩保和丸이 麩麩丸보다 감소폭이 더 크게 나타났다.

肝組織의 纖維化를 反影하는 hydroxyproline의 變化에 있어서는 白鼠의 膽道結紮手術後 實驗開始 0周에서 5周까지 對照群에서는 hydroxyproline의 變化가 持續적으로 上升하는 結果를 보였으나, 麩麩丸을 投與한 實驗群에서는 4週後부터, 麩麩保和丸을 投與한 實驗群에서는 3週後부터 有意性 있는 抑制效果가 나타났다. 白鼠의 DMN의 腹腔注射後 實驗開始 0周에서 5周까지 對照群에서는 hydroxyproline의 變化가 持續적으로 上升하는 結果를 보였으나, 麩麩丸과 麩麩保和丸을 投與한 實驗群에서 모두 3週後부터 有意性 있는 抑制效果가 나타났다.

따라서 膽道結紮術後의 DMN 腹腔注射後에 hydroxyproline의 變化值를 살펴본 結果 麩麩丸과 麩麩保和丸 모두 有效한 減少效果를 낸 것으로 보아 肝硬變때에 나타나는 纖維化의 進行에도 抑制하는 效果가 認定되므로 앞으로 이에 對한 持續적인 研究와 臨床報告가 必要하리라 思料된다.

V. 結 論

膽道結紮術 및 Dimethylnitrosamine으로 慢性肝炎 및 肝硬變症을 誘發한 後 麩麩丸과 麩麩保和丸을 投與한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 膽道結紮로 因한 血清 total bilirubin과 direct bilirubin의 上升은 麩麩丸과 麩麩保和丸

의 投與로 모두 抑制되는 效果를 보였으며 두 處方間의 差異는 보이지 않았다.

2. 膽道結紮로 인한 血清 AST의 上升은 麩麩丸과 麩麩保和丸을 投與한 두 實驗群 모두에서 抑制되는 樣相을 보였으며, 麩麩丸보다 麩麩保和丸을 投與한 實驗群에서 抑制效果가 優秀했으나 그 差異는 크지 않았다.

3. Dimethylnitrosamine의 腹腔注射 後 誘發된 肝損傷에서 血清 AST의 上升은 麩麩丸과 麩麩保和丸을 投與한 實驗群 모두에서 抑制되는 樣相을 보였으며, 麩麩保和丸이 麩麩丸보다 抑制效果가 優秀하였다.

4. 膽道結紮로 인한 血清 ALT의 上升은 麩麩丸과 麩麩保和丸을 投與한 두 實驗群 모두에서 抑制되는 樣相을 보였으며, 麩麩丸보다 麩麩保和丸을 투여한 實驗群에서 抑制效果가 優秀했으나 그 差異는 크지 않았다.

5. Dimethylnitrosamine의 腹腔注射 後 誘發된 肝損傷에서 血清 ALT의 上升은 麩麩丸과 麩麩保和丸을 投與한 實驗群 모두에서 抑制되는 樣相을 보였으며, 麩麩保和丸이 麩麩丸보다 抑制效果가 優秀하였다.

6. 膽道結紮과 dimethylnitrosamine으로 誘發된 肝損傷으로 因하여 增加된 肝組織內의 hydroxyproline量은 麩麩丸과 麩麩保和丸의 投與로 모두 抑制되는 效果를 보였으며, 麩麩保和丸이 麩麩丸보다 抑制效果가 優秀하였다.

以上の 實驗結果로 보아 麩麩丸과 麩麩保和丸은 損傷된 白鼠의 肝機能 保護作用이 있으며 肝細胞의 再生能力을 回復시키고, 肝의 纖維增殖을 抑制함으로써 慢性肝炎 및 肝硬變의 治療

및 管理에 效果的일 것으로 思料된다.

參考文獻

1. 朱丹溪 : 丹溪心法, 北京, 北京市中國書店, pp.22,230-232, 1986.
2. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 大星文化社, p.296, 1992.
3. 李尙仁 : 天眞處方解說, 서울, 成輔社, pp. 165-166, 1995.
4. 張伯臾 : 中醫內科學, 北京, 人民衛生出版社, pp.238-242, 1988.
5. 康舜洙 外 : 方劑學, 서울, 癸丑文化社, pp. 108-109, 1984.
6. 黃義完·金知赫 : 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.608-610, 1987.
7. 上海中醫學院 : 新編中醫內科學, 香港, 商務印書館, pp.432,879-880, 1983.
8. 田維君 : 中醫臨床實習手冊, 江西省, 江西科學技術出版社, p.169, 1991.
9. 東醫學研究所 : 韓方內科學, 서울, 麗江出版社, pp.268-271, 1994.
10. 金秉雲 外 : 肝系內科學, 서울, 東洋醫學研究院出版部, pp.254-256,269, 1989.
11. 金定濟 外 : 東醫肝系內科學, 서울, 集文堂, pp.97-98, 1983.
12. 朴贊國 : 病因病機學, 서울, 傳統醫學研究所, p.332, 1992.
13. 申天浩 : 病症診治, 서울, 成輔社, pp.138-139, 1990.
14. 織田敏次 : 肝臟病的診斷學, 光州, 瑞光醫學書林, p.375, 1991.
15. 張恩勤 : 中醫臨床各科(上冊), 上海, 上海中醫學院出版社, pp.133-135, 1990.
16. 王顯明 : 中醫內科辨證學, 北京, 人民衛生出版社, p.325, 1984.

17. 장기려 : 肝臟 및 膽管系疾患, 釜山, 최신의 학사, pp.143-145, 1982.
18. 韓國棟 : 中西醫結合實用內科門診手冊, 天津, 天真科學翻譯出版公社, p.223, 1992.
19. 朴炳昆 : 增補漢方臨床40년, 서울, 大光文化社, pp.202-203, 1981.
20. 李 梃 : 編注醫學入門, 서울, 大星文化社, pp.563-564, 1989.
21. 鍾孟良 : 中醫治療急難病症十二講, 北京, 中國中醫學出版社, p.121, 1993.
22. 蔡仁植 : 한방임상학, 서울, 대성문화사 pp.422-423, 1987.
23. 上海第一學院實用內科學編輯委員會 : 實用內科學, 北京, 人民衛生出版社, p.1822,1826, 1984.
24. 李德新 外 : 祖傳秘方大全, 北京, 北京科學技術出版社, p.45, 1991.
25. 東醫科學院 : 東醫處方大全, 서울, 麗江出版社, pp.857-858, 1993.
26. 淸汪昂 : 國譯醫方集解, 서울, 大成出版社, pp.245-247, 1984.
27. 王新華 : 中醫歷代醫論選, 서울, 一中社, pp.508-510, 1992.
28. 대한병리학회 : 병리학, 서울, 高文社, pp.766-767,774, 1995.
29. 張 璠 : 張氏醫通, 上海, 上海科學技術出版社, p.743, 1990.
30. 林佩琴 : 類證治裁, 臺北, 旋風出版社, p.193, 1967.
31. 方藥中 外 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學出版社, p.432, 1986.
32. 王肯堂 : 六科准繩, 서울, 鴻寶齋書局, p.113, 1975.
33. 趙世衡 : 素虛後世處方學, 서울, 癸丑文化社, pp.234-235, 1984.
34. 上海中醫學院 : 方劑學, 香港, 商務印書館, p.180, 1983.
35. 楊蘊祥 外 : 古今名方, 서울, 한국메디칼인텍스사, p.209, 1992.
36. 張介賓 : 景岳全書(上), 서울, 大星文化社,p.418, 1992.
37. 上海中醫學院 : 中草藥學, 香港, 商務印書館, pp.101-102, 218-220, 358-359, 378-379, 454-455, 1983.
38. 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 壽文社, pp.305-308, 486-489, 501-503, 600-603, 1973.
39. 辛民教 : 臨床本草學, 서울, 南山堂, pp.249-250, 277-278, 385-387, 414-416, 424-425, 1986.
40. 김태봉 : 생화학, 서울, 탐구당, p.450, 1986.
41. 陳貴延 外 : 實用中西醫結合診斷治療學(上), 서울, 一中社, pp.476-486, 1992.
42. 대한임상병리학회 : 임상병리학, 서울, 고려의학, pp.60-61, 1994.
43. 林準圭 外 : 韓方辨證과 臨床病理學, 서울, 정문각, pp.190-191, 1993.
44. 이귀녕 外 : 임상병리과일, 서울, 의학출판사, pp.278-282, 1993.
45. 신영기 : 臨床診斷學, 서울, 癸丑文化社, p.482, 1993.
46. MacSween, Roderic N. M. : Pathology of the Liver, London and NewYork, CHURCHILL LIVINGSTONE, p.263, 1979.
47. Cameron GR · Oakley CL : Ligation of the common bile duct, J. Pathol., 35:769, 1932.
48. Kountras J · Billing BH · Scheuer PJ : prolonged bile duct obstruction: a new experimental model for cirrhosis in the rat, Br. J. Exp. Pathol., 65:305, 1984.
49. Abdel-Aziz G · Lebeau G · Rescan P-Y · Clement B · Rissel M · Deugn RY · Champion J-P · Guillouzo : Reversibility of hepatic fibrosis in experimentally induced

- cholestasis in rat, *Am. J. Pathol.*, 137(6):1333-1342, 1990.
50. Jezequel AM · Mancini R · Rindaldesi ML · Macarri G · Venturini C · Orland F : A morphological study of the early stages of hepatic fibrosis induced by low doses of dimethylnitrosamine in the rat, *J. Hepatol.*, 5:174-181, 1987.
 51. SHEILA SHERLOCK : 간, 담도질환, 서울, 고려의학, pp.206-210, 344-354, 1989.
 52. C.Roland Leeson, M. D. Ph. D.: *Histology*, Philadelphia, W.B Saunders Company, p.102, 1985.
 53. Milani S · Herbst H · Schuppan D · Hahn EG · Stein H : In situ hybridization for procollagen type I, III and IV mRNA in normal and fibrotic rat liver : Evidence of predominant expression in normal paren-chymal liver cells, *Hepatology*, 10(1):84-92, 1989.
 54. Ala-Kokko L · Philajaniemi T · Myers JC · Kivirikko KI · Savolainen ER : Gene expression of type I, III and IV collagen in hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine in the rat, *Biochem. J.*, 144:75-79, 1978.
 55. Pierce RA · Glaug MR · Greco RS · Mackenzie JW · Boyd CD · Deak SB : Increased procollagen mRNA levels in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *J. Biol. Chem.*, 262(4) :1652-1668.
 56. Schuppan D : Connective tissue polypeptides in serum as parameters to monitor antifibrotic treatment in hepatic fibrogenesis, *J. Hepatol.*, 13:s17-s25, 1991.
 57. 洪碩義 : 六鬱湯 및 散鬱湯이 膽道結紮과 Dimethylnitrosamine으로 誘發된 白鼠의 肝硬變症에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1994.
 58. 金宇煥 : 茵陳五苓散의 白鼠 肝硬變에 對한 保護 및 回復作用, 圓光大學校大學院, 1988.
 59. 姜秉淇 : 黃芩煎湯液이 肝損傷에 對한 防禦 및 回復에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1985.
 60. 李建穆 : 加減茵陳蒿湯 水鍼液이 膽道結紮로 誘導된 肝損傷에 미치는 影響, 大田大學校大學院, 1993.
 61. 朴대영 : 香砂平胃散 및 當歸活血湯이 膽道結紮과 Dimethylnitrosamine으로 誘發된 白鼠의 肝硬變症에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1993.
 62. 朴庸權 : 木香調氣散과 解渴調胃湯의 實驗的 肝硬變에 대한 效果, 圓光大學校大學院, 1996.
 63. 金秉雲 外 : 生肝健脾湯이 肝臟의 代謝와 再生機能에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 5:19-40, 1982.
 64. 表林靜 : 茵陳四苓散이 흰쥐 肝損傷에 미치는 影響, 慶熙大學校大學院, 1995.
 65. 柳道坤 : 白鼠肝損傷에 對한 茵陳 Extract 의 效果에 關한 研究, 圓光大學校大學院, 1984.
 66. 金定濟 : 茵陳五苓散의 肝疾患治療效果에 關한 研究, 慶熙韓醫大論文集, 1:1-13, 1978.
 67. 金興鎬 : 小柴胡湯加鹿茸이 CCl₄ 中毒 Rat의 肝機能 回復에 미치는 影響, 尙志大學校大學院, 1994.
 68. 趙恒旭 : 茵陳五苓散이 CCl₄ 中毒으로 因한 白鼠 肝損傷의 治療效果에 對한 實驗的 研究, 慶熙大學院論文集, 1972.
 69. 朴熙用 : 生肝健脾湯이 Mouse hepatitis virus-2로 誘發된 損傷肝에 미치는 影響, 大田大學校大學院, 1993.

70. 林正燦 : 三物茵陳湯 投與가 CCl₄ 中毒 肝細胞 損傷에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究, 大韓韓方內科學會誌, 1(1):70-77, 1976.
71. 裴文弘 : 茵陳蒿湯이 carbon tetrachloride 中毒으로 인한 白鼠 肝臟損傷의 效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大學院論文集, 1972.
72. 朴東源 : 茵陳蒿湯投與法이 CCl₄ 中毒家兔의 肝機能에 미치는 效果에 關한 研究, 慶熙韓醫大論文集, 2:109-118, 1979.
73. 李昌圭 外 : 生肝湯이 CCl₄ 및 d-galactosamine에 의하여 誘發된 흰쥐 肝障礙에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 1986.
74. 趙鍾權 : 一貫煎이 肝과 胃腸管에 미치는 影響, 大田大學校大學院, 1992.
75. 朴商伯 : 清肝湯이 CCl₄ 및 d-galactosamine에 의하여 誘發된 實驗的 흰쥐 肝障害에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 9:451-462, 1986.
76. 安圭錫 : 柴苓湯이 Thipoacetamide에 의한 白鼠 肝損傷에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 6:17-32, 1983.
77. 成樂箕 : 茵陳水鍼이 四鹽化炭素에 損常된 흰쥐 肝細胞에 미치는 效果, 大韓針灸學會誌, 8:227-239, 1988.
78. 文國鎭 : 茵陳蒿水鍼이 CCl₄ 中毒 흰쥐 肝損傷에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, 8:227-239, 1991.
79. 金炳秀 : 麝香·牛黃·熊膽 藥鍼과 甘豆湯이 附子로 誘發된 肝損傷에 미치는 影響에 關한 電子顯微鏡的 觀察, 圓光大學校大學院, 1995.
80. 孫寬永 : 原絡 및 迎隨補瀉를 이용한 刺鍼이 DMNA로 誘發된 急性肝損傷白鼠에 미치는 效果, 大韓鍼灸學會誌, 8:157-171, 1991.
81. 李春實 : 艾灸가 家兔의 肝機能에 미치는 效果에 關한 研究, 慶熙韓醫大論文集, 5:65-86, 1982.
82. Jamall IS · Finelli VN · Que Hee SS : A simple method to determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissues, Anal. Biochem., 112:70-75, 1981.