

葶藶大棗瀉肺湯이 Paraquat로 誘發시킨 흰쥐의 肺水腫에 미치는 影響

Effects of *Jeonglyukdaejosapaetang* on the Pulmonary Edema of the Rats Induced by the Herbicide, Paraquat

- 강병구*, 이시형** -

*원광대학교 폐계내과학 교실
**원광대학교 한의학전문대학원 한의정보학과

Kang Byung Ku, Lee Si Hyeong
College of Oriental Medicine, Won Kwang University

ABSTRACT

Pulmonary edema is a disease involving the principal symptoms : dyspnea, bloody phlegm, asthma, cough, etc.

According to oriental medical references, Jeonglyukdaejosapaetang (J.D.T) was efficacious for dropsy, cough, dysnea, etc, so it was thought to be used for remedy of pulmonary edema.

Therefore experimental study was performed to investigate the effects of J.D.T on pulmonary edema of the rats induced by the herbicide, paraquat.

Thus the survival rates, respiratory rates, lung weights and histopathological view of the lungs of rats were studied.

The results are as follows

1. The survival rates at 72hours of the rats injected with paraquat and treated with J.D.T increased in B group(J.D.T + Cortex Lycii Radicis + Cortex mori). The others were not different with the control.
2. The respiratory rates of the rats which survived 72hours later significantly decreased in B group(J.D.T + Cortex Lycii Radicis + Cortex mori).
3. The lung wights of the rats which survived for 72hours later significantly decreased in B group(J.D.T + Cortex Lycii Radicis + Cortex mori).
4. The histopathological views of the lungs of rats induced by paraquat were seen severe hemorrhage, edema and some broken alveoli in control group. But B group(J.D.T + Cortex Lycii Radicis + Cortex mori) were seen little hemorrhage and interstitial hyperplasia.

According to the above results, J.D.T + Cortex Lycii Radicis + Cortex mori is effective on the remedy for pulmonary edema of rats induced by paraquat.

I. 緒 論

肺水腫^{4,5,8,13,23}은 血液中の 水分이 肺毛細血管壁을 통해 肺의 細胞間質內로 밀려나가서 肺에 水腫을 일으킨 狀態를 말한다.

肺水腫은 그 原因에 따라 크게 靜水力學的 肺水腫 (Hydrostatic Pulmonary edema)과 透過性 亢進에 의한 肺水腫으로 區分할 수 있다. 靜水力學的 肺水腫은 正常的인 血液-空氣間 隔壁(blood-air barrier)機能의 存在下에서 水液의 貯流가 發生하는 것으로 肺毛細血管의 血管內 濾過壓(filtration pressure)의 上昇에 의해 야기된다. 上昇된 肺毛細血管의 濾過壓은 細胞間質內로 水液流量(fluid flux)을 加速化시키게 되고, 水液流量이 組織間質液을 除去하는 肺淋巴系의 容量을 超過하면 水液의 貯流가 일어나게 된다⁴⁴. 透過性 亢進에 의한 肺水腫은 血液-空氣間 隔壁(blood-air barrier)의 機能이 非效果的이기 때문에 正常的인 肺毛細血管의 血管內 濾過壓下에서도 肺毛細血管으로부터 細胞間質內로 과도한 水液이 流出되어 發生한다.

이와 같은 肺水腫은 심한 呼吸促迫, 呼吸困難, 얇은 呼吸, 平臥困難, 蒼白하거나 靑色の 皮膚, 거품상 血痰 그리고 목과 팔 다리의 靜脈의 露脹 등이 主症狀으로 韓醫學의 水喘 또는 支飲喘과 類似하다. 그러므로, 韓醫學의 으로는 肺水腫을 喘證의 治療에 準하여 韓藥을 運用해볼 수 있는데, 實驗의 方法으로 淸金降火湯³¹, 木防己湯³², 桑皮散³⁸, 淸肺湯²⁸, 平肺湯³⁷, 葶藶散³⁶, 芥甘味姜辛夏仁湯²⁶ 등이 研究되어 있다.

實驗의 方法으로 肺水腫을 誘發할 수 있는 物質로는 0.1N HCl 吸入, Oleic acid, Alloxan, Triglyceride, Emulsion, Paraquat의 投與 등이 있는데, 이 중에서 paraquat는 除草劑로 使用되고 있는 化學物質로서, 사람이나 동물이 中毒되면 肝, 腎³⁰, 副腎, 胸腺등에 障礙를 招來^{29,30,33}하며, 특히 肺에 選擇의 으로 作用하여 肺水腫³⁴을 誘發시켜 死亡가

지 이르게 한다.

葶藶大棗瀉肺湯^{1,2,4,6,9~11,14,15,18,20~22,25}은 肺癰, 喘不得臥, 胸滿脹, 喘鳴迫塞, 支飲不得食등을 目標로 使用하는 《金匱要略》에 있는 處方으로, 本 實驗에서는 現在 農村地域에서 除草劑로 使用되고 있는 paraquat로 實驗用 흰쥐에 肺水腫을 誘發시키고, 葶藶大棗瀉肺湯과 本方에 止咳 平喘의 效能을 가지고 있는 桑白皮, 地骨皮와, 祛痰行水의 機能을 가진 白芥子, 蘿菔子, 蘇子 및 潤肺下氣, 化痰止咳의 效能이 있는 紫菀, 款冬花를 각각 加味하여 肺水腫 誘發 흰쥐에 投與하고, 生存律, 呼吸數, 肺重量 및 病理組織學的 變化를 比較 觀察하여 有意성이 있기에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗動物

實驗動物은 8~10 週齡의 體重 180~240 g인 Sprague-Dawley系統의 흰쥐 87頭 (수컷: 36頭, 암컷: 51頭)로 恒溫裝置가 設置된 實驗室에서 事育하였다.

實驗期間동안의 먹이는 일반적인 實驗動物 飼料와 野菜를 주었으며, 물은 충분히 供給하면서 1주일 以上 實驗室의 環境에 適應시킨 後 實驗에 使用하였다.

2. 藥材의 構成

本 實驗 藥材는 全州普和黨 藥業社에서 購入, 嚴選한 것을 使用하였으며, 用量은 <漢方臨床學²²>에 準하여 定하였다. 各 그룹별 處方藥材의 構成은 다음과 같다.

1) 葶藶大棗瀉肺湯

韓藥名	生藥名 ¹⁾	重量(g)
葶藶子	Semen Lepidii	9
大棗	Zizyphus jujuba	50
總 量		59

2) 葶藶大棗瀉肺湯 加 地骨皮 桑白皮

韓藥名	生藥名 ¹⁾	重量(g)
地骨皮	Cortex Lycii Radicis	8
桑白皮	Cortex mori	8
葶藶大棗瀉肺湯		59
總 量		75

3) 葶藶大棗瀉肺湯 加 蘇子 蘿菔子 白芥子

韓藥名	生藥名 ¹⁾	重量(g)
蘇子	Semen Perillae	4
蘿菔子	Semen Raphani	4
白芥子	Semen Sinapis	4
葶藶大棗瀉肺湯		59
總 量		71

4) 葶藶大棗瀉肺湯 加 紫菀 款冬花

韓藥名	生藥名 ¹⁾	重量(g)
紫菀	Radix Asteris	8
款冬花	Flos Farfarae	8
葶藶大棗瀉肺湯		59
總 量		75

3. 藥材의 調製

- 1) 葶藶大棗瀉肺湯은 1貼 分量(59g)에 常水 1000ml를 가하고 2時間동안 달여서 200ml까지 濃縮시켰다.
- 2) 葶藶大棗瀉肺湯 加 地骨皮 桑白皮는 1貼 分量(75g)에 常水 1000ml를 加하고 2時間 동안 달여서 200ml까지 濃縮시켰다.
- 3) 葶藶大棗瀉肺湯 加 蘇子 蘿菥子 白芥子는 1貼 分量(71g)에 常水1000ml를 加하고 2時間동안 달여서 200ml까지 濃縮시켰다.
- 4) 葶藶大棗瀉肺湯 加 紫菀 款冬花는 1貼 分量(75g)에 常水1000ml를 加하고 2時間 동안 달여서 200ml까지 濃縮시켰다.

4. 藥液投與

4가지 韓藥 煎湯液 (以下 藥液)을 經口投與 하였다.

먼저 實驗群에는 paraquat 稀釋液을 靜脈 내 注射한 30分後 最初로 藥液을 經口投與하였으며, 다음의 投與 時期는 每日 午前 9時, 午後 1時, 午後 7時를 基準으로 하여 1日 3回씩 3日間 總 9回 經口 投與하였다. 1回 藥液 投與 用量은 마리당 약 1ml였다. Paraquat를 注射한 對照群에는 藥液 대신 食水를 實驗群과 同一하게 每日 經口 投與하였다.

5. 肺水腫 誘發 物質

흰쥐의 肺水腫을 誘發시키기 위하여 Gramoxon 液製 (동부정밀화학, 서울)를 使用 하였다.

그 造成과 稀釋方法은 다음과 같다.

1) 造成

내 용 비 율 (%)	
Paraquat dichloride	24.5
계면활성제, 용제 등	75.5

2) 稀釋

위와 같이 造成된 paraquat 1ml를 35ml의 0.9% 生理食鹽水에 稀釋하여 使用하였다.

6. 實驗群 設定

1) 藥液이 正常 흰쥐의 肺에 미치는 影響

먼저 藥液이 正常 흰쥐의 肺에 미치는 影響을 알아보기 위하여 15마리를 3마리씩 5個群으로 나누어 paraquat 稀釋液 대신 생리식 염수를 靜脈注射하고 4個의 處方群 (A群, 葶藶大棗瀉肺湯 投與群 ; B群, 葶藶大棗瀉肺湯 加 桑白皮 地骨皮 ; D群 ; 葶藶大棗瀉肺湯 加 蘇子 蘿菥子 白芥子 ; E群, 葶藶大棗瀉肺湯 加 紫菀 款冬花)에는 各 群別 藥液을 經口 投與하였고 나머지 對照群에는 藥液 대신 食水를 實驗群과 同一하게 經口 投與하였다.

흰쥐에게 各 群別 處方液을 1日 3回씩 3日間 總 9回 經口 投與한 후 모두 肺를 摘出하여 肺의 肉眼的인 變化와 무게를 測定하여 正常 흰쥐의 肺와 比較하였다. 肺에 미치는 影響 72마리 (♂: 36마리, ♀: 36마리)의 흰쥐에 paraquat 稀釋液을 靜脈 注射하고 12마리씩 6個群 (4개의 實驗群, 對照群, 正常群)으로 나누어 4개의 實驗群에는 4가지 藥液을 각각 經口 投與하였으며, 對照群 12마리에는 藥液 대신 食水를 經口 投與하였다 (Table 1).

Table 1. Experimental groups of rats intravenously injected with paraquat.

Groups	No. of rats	Treatment
A	12	Jeonglyukdaejosapaetang(J.D.T)
B	12	J.D.T + Cortex Lycii Radicis Cortex mori
D	12	J.D.T + Semen Perillae Semen Raphani Semen Sinapis
E	12	J.D.T + Radix Asteris Flos Farfarae

*J.D.T ; Jeonglyukdaejosapaetang, 葶藶大棗瀉肺湯

7. 剖檢 및 病理組織學的 檢査

Paraquat 稀釋液의 靜脈注射後 흰쥐에 나타나는 臨床症狀를 細密히 觀察하여 記錄하였으며, 實驗期間內에 斃死한 흰쥐는 斃死直後에 剖檢을 實施하였고, 72時間까지 生存한 흰쥐는 頸椎脫骨法으로 安樂死시켜 剖檢을 實施하였는데, 먼저 內部の 臟器를 肉眼的으로 觀察하고 무게를 測定하였다.

肺는 10% 중성 formalin에 固定하여 6 SYMBOL 109f "SYMBOL"m으로 切片을 만든 다음 Hematoxylin & Eosin(H&E)으로 2) 藥液이 paraquat 稀釋液을 注射한 흰쥐의 染色하여 顯微鏡으로 觀察하였다.

8. 統計

各 群間의 肺重量의 比較는 Student's t-test를 利用하여 有意性을 檢査하였다.

III. 實驗 結果

1. 藥液이 正常 흰쥐의 肺에 미치는 影響

藥液이 正常 흰쥐의 肺에 미치는 影響을

알아보기 위하여 먼저 0.9% 生理食鹽水를 尾靜脈內에 注射하고 4가지 藥液을 3日間 經口 投與하였다.

흰쥐의 外觀上으로는 別 異常이 없었으며 72時間 이후에 肺를 摘出하여 肉眼的으로 觀察하고 重量을 測定하였던 바, 흰쥐의 肺重量에는 別 차이가 없었으며 특별한 有意性은 認定되지 않았다.

body weight in the parenthesis

2. Paraquat 注射後 흰쥐의 症狀

靜脈內에 Paraquat를 注射한 直後에는 뒷다리를 바닥에 붙인 채 上體를 上下로 움직이다가 Paraquat를 注射한지 5分後부터 몸을 바닥에 기대고 虛脫狀態를 보였으며, 30分後부터는 呼吸이 빨라지고 不規則해졌으며 머리를 케이지의 모서리나 땅에 기대려고 하였다.

1時間後부터는 뒷다리를 外轉시킨 狀態에서 걷는 異常한 步行을 하였으며 몇 마리가 물을 먹긴 하였지만 대부분 食慾이 현저히 떨어진 症狀를 보였다.

6時間後부터는 급격히 呼吸數가 增加하면서 머리를 바닥에 대고 마치 水泳을 하듯이 뒷다리를 완전히 外轉시킨 狀態에서 움직였으며 知覺이 鈍하여 刺戟에 反應을 보이지 않았다.

24時間後부터는 斃死하기 시작했는데, 斃死直前에는 呼吸이 正常보다 느려지면서 깊어

Table 2. Weight of the lungs of rats injected with saline and treated with J.D.T(A'), J.D.T + Cortex Lycii Radicis Cortex mori(B'), J.D.T + Semen Perillae + Semen Raphani + Semen Sinapis(D'), J.D.T + Radix Asteris + Flos Farfarae(E') respectively.

No. of rats	Control	A'	B'	D'	E'
1	1.30 (192)	1.43 (204)	1.55 (202)	1.68 (194)	1.03 (192)
2	1.20 (188)	1.12 (198)	1.29 (202)	1.11 (202)	1.41 (192)
3	1.30 (184)	1.55 (208)	1.61 (194)	1.12 (192)	1.43 (194)
Mean	1.27	1.37	1.48	1.30	1.29
± S.D.	± 0.06	± 0.22	± 0.17	± 0.33	± 0.23

졌으며 約 半數가 눈과 鼻孔에 出血點을 보였다.

48時間後부터 입을 크게 벌리고 開口呼吸 하였으며 斃死直前에는 呼吸이 깊고 느려졌고 斃死된 흰쥐는 腸管에 가스가 充滿되어 있었다.

한 다음 4가지 藥液을 經口 投與하여 72時間 후의 生存率을 調査하였다.

生存率은 對照群이 16.7%였던 반면 B群은 50%로 제일 높았으며, 나머지 實驗군은 對照群과 큰 차이 없이 같은 比率을 보였다.(Table 3)

3. Paraquat 注射後 흰쥐의 生存率

흰쥐의 靜脈내에 paraquat 稀釋液을 注射

Table 3. Survival rates at 72 hours of the rats injected with paraquat (Control) and treated with J.D.T(A'), J.D.T + Cortex Lycii Radicis Cortex mori(B'), J.D.T + Semen Perillae + Semen Raphani + Semen Sinapis(D'), J.D.T + Radix Asteris + Flos Farfarae(E') respectively.

Group	Control	A	B	D	E
Rates	2/12	3/12	6/12	2/12	2/12
Survival rates(%)	16.7	25	50	16.7	16.7

4. Paraquat 注射 後 흰쥐의 呼吸數

Paraquat 注射 72時間 후에 흰쥐의 1분간 呼吸數를 測定하였다. B군은 165회로 正常 흰쥐의 108회보다는 많았으나 對照群의 201회보다는 현저히 적었다. 그리고 A群, E群 및 D群은 各各 170회, 174회 그리고 187회로 對照群에 비해 적었으나 有意性은 認定되지 않았다(Table 4).

5. Paraquat 注射 後 흰쥐의 肺重量

흰쥐의 尾靜脈內에 paraquat를 注射한 다음 4가지 藥液을 3日間 經口投與하여 72時間까지 살아남은 흰쥐를 剖檢하였다. 단, 72時間 以前에 斃死한 흰쥐는 그 즉시 剖檢하여 肺를 摘出하고 肉眼的으로 觀察한 다음 重量을 測定하였다.

Paraquat를 投與한 對照群의 肺는 正常 흰쥐의 肺보다 크고 무거워져 있었고 심한 充血과 水腫狀態를 나타냈는데 B群의 平均 肺重量이 對照群보다 낮았으며, 肉眼的인 充血과 水腫狀態도 많은 好轉을 보였다. 그러나 나머지 實驗群에서 平均 肺重量은 對照群에 비해 큰 차이가 없었다(Table 5).

* Died before end of experiment.

통계적 有意性 (P<0.05).

1. Untreated group은 treated group의 모든 群과 有意性 (統計的 差異)을 보임

Table 4. Mean respiratory rates per minute of rats survived at 72 hours after the injection of Paraquat (Control) and treated with J.D.T(A'), J.D.T + Cortex Lycii Radicis Cortex mori(B'), J.D.T + Semen Perillae + Semen Raphani + Semen Sinapis(D'), J.D.T + Radix Asteris + Flos Farfarae(D') respectively.

Group	Normal	Control	A	B	D	E
Rates/minute	108	201	170	165	187	174

No. of rats	Untreated group	Control	Treated groups			
			A	B	D	E
1	1.20	2.95	4.01*	3.60*	1.64	3.49*
2	1.40	2.39	3.46*	3.80*	4.55*	4.10*
3	1.07	4.47*	4.49*	3.36*	3.03	2.98*
4	1.92	3.64*	1.92	1.26	4.53*	1.76
5	1.14	4.02*	4.06*	2.33	3.32*	3.63*
6	1.48	4.83*	3.42*	1.82	3.49*	3.84*
7	1.44	3.40*	1.51	3.13	6.34*	1.73
8	1.37	3.14*	3.67*	4.48*	3.90*	3.75*
9	2.31	3.72*	4.94*	3.42	4.96*	3.47*
10	1.35	4.85*	4.26*	3.75*	4.49*	1.46
11	1.02	3.20*	4.30*	3.82*	3.98*	4.20*
12	1.30	4.32*	3.41	2.02	3.61*	4.23*
Mean	1.42	3.74	3.62	3.07	3.99	3.22
±S.D.	±0.37	±0.77	±1.01	±0.98	±1.15	±1.01

Table 5. Weight of the lungs of rats injected with paraquat (Control) and treated with J.D.T(A'), J.D.T + Cortex Lycii Radicis Cortex mori(B'), J.D.T + Semen Perillae + Semen Raphani + Semen Sinapis(C'), J.D.T + Radix Asteris + Flos Farfarae(D') respectively.

6. Paraquat 注射後 흰쥐의 肉眼的 및 病理組織學的 所見

肺의 病理組織學的 所見을 보면 正常 흰쥐의 肺에 比하여 對照群에서는 심한 充血, 出血, 氣管支 上皮細胞의 剝離가 보였다.

A群은 充血과 出血이 보였고, B群은 對照群에 比하여 出血이 현저히 減少하였고, D群은 對照群에 比하여 中等度의 出血과 浮腫이 보였으며, E群은 浮腫, 出血, 氣管支 上皮細胞의 剝離가 보였다.

IV. 考 察

肺水腫^{5,8,13,23)}은 대체로 肺毛細血管의 血管內 濾過壓上昇, 肺泡 毛細管 隔壁의 滲透壓亢進, 血液 膠質滲透壓의 低下, 表面活性物質의 缺乏 및 肺림프순환의 障礙 등이 複合되어 肺毛細血管의 水分이 肺의 間質과 肺泡로 漏出된 狀態⁴⁾를 말하는데, 胸水와 달리 水分이 胸膜腔에는 存在하지 않는다¹³⁾.

發病原因으로는 高血壓性 心臟疾患, 冠狀動脈疾患, 僧帽瓣狹窄^{3,5)}등의 각종 心疾患에 의한 心不全, 慢性 腎臟炎의 末期^{5,12)}, 腎不全, 脾臟炎, 腦血管障礙, 頭蓋骨骨折, 肺栓塞, 胸

部の 外傷, 滲出性 胸膜炎, 鬱血性 肺炎^{3,5)} 등이 原因 疾患이 될수 있으며, 각종 有毒性 化學物質의 吸入, heroin, salicylate, antidepressants, 睡眠劑 등 藥物의 副作用, 癇疾發作, 높은 산의 등산, 自然氣胸時의 急速한 脫氣, 그리고 靜脈을 통한 急速한 全血輸血^{5,8,14)} 등의 다양한 原因으로 發病할 수 있다.

肺水腫의 症狀은 심한 呼吸困難 및 呼吸促迫, 起坐呼吸, 喘鳴, 口脣지아-노제^{4,23)}, 胸脘痛⁵⁾, 濕性水泡音, 喘咳, 頻脈, 頸靜脈露脹, 泡沫狀血痰⁸⁾ 등으로 韓方病症으로는 癆⁵⁾는 脾虛로 因한 痰飲性 咳嗽病, 肺脹의 範疇에, 韓³⁹⁾은 水喘, 支飲喘의 範疇에, 崔는 痰飲, 胸水, 腹水, 氣道內痰, 浮腫 등의 範疇에 포함시켰는데, 그 病理와 症狀으로 보아 韓方病症의 水喘 또는 支飲喘의 範疇에 넣는 것이 타당하다고 생각된다.

水喘에 대하여 張¹⁹⁾은 水病爲喘者 以腎邪于肺也 然水不能化而子病及母라고 설명하였으며, 韓³⁹⁾은 心臟과 肺 즉 循環器系와 呼吸器系에서 共同으로 發病하는 것이라고 하고, 許²⁴⁾는 痰水에 起因하는 것으로, 그 症狀은 平臥하면 喘息이 尤甚하고 怔忡하며 漉漉有聲하는 것이라고 하였다. 또한 張¹⁹⁾은 支飲喘 不得息 不得臥라 하고, 李¹⁷⁾는 水氣 漉漉有聲 怔忡者라고 水喘의 症狀을 說明하였다.

肺水腫은 韓醫學의 喘症의 治療에 준하여 韓藥을 運用해볼 수 있는데, 二陳湯合六味地黃湯, 木防己湯, 陰陽雙補湯, 喘四君子湯, 苓甘味姜辛夏仁湯, 木防己湯, 葶藶瀉肺湯 등이 肺水腫의 治方으로 소개되어 있으며, 動物에 대한 實驗的 研究로는 淸金降火湯³¹⁾, 木防己湯³²⁾, 桑皮散³⁸⁾, 淸肺湯²⁸⁾, 平肺湯³⁷⁾, 葶藶散³⁶⁾, 苓甘味姜辛夏仁湯²⁶⁾ 등이 보고되어 있다.

葶藶大棗瀉肺湯^{1,2,4,6,9-11,14,15,18,20-22,25)}은 東漢의 張機가 撰한 《金匱要略方編》에 있는 處方으로, 『肺癰, 喘不得臥, 葶藶大棗瀉肺湯主之』 『肺癰, 胸滿脹, 一身面目浮腫, 鼻塞, 淸涕出, 不聞香臭酸辛, 咳逆上氣, 喘鳴迫塞者,

葶藶大棗瀉肺湯主之.』 『支飲不得食, 葶藶大棗瀉肺湯主之.』라 하여, 喘鳴, 咳逆, 胸滿이 甚하고 呼吸困難한 것을 목표로 하는데, 全身 및 顔面의 浮腫, 鼻塞, 臭覺鈍麻 등에도 사용하는 方이다.

本方은 葶藶子^{7,16)}와 大棗^{7,16)} 二味로 構成되어 있는데, 葶藶子^{7,16)}는 杏仁, 蘇子, 半夏, 天南星 등과 함께 대표적인 止咳平喘藥物⁷⁾로서, 性寒·無毒하고 味苦辛하여 瀉肺定喘, 行水消腫하는 效能이 있고, 大棗^{7,16)}는 性溫하며 味甘하여 補脾和胃, 益氣生津, 安神하는 效能이 있어, 葶藶子^{7,16)}로 瀉肺, 定喘, 行水시키며, 大棗^{7,16)}로 益氣生津하여 水喘, 支飲喘에 應用할 수 있는 處方이다. 그리고 李³⁵⁾는 喘息에 使用된 藥物의 文獻的 考察에 의하면 下氣, 行水하는 葶藶子^{7,16)}가 水喘에 많이 使用되었다고 하였고, 鄭은 葶藶子^{7,16)}가 들어 있는 平肺湯³⁷⁾이, 張은 葶藶散³⁶⁾이 實驗的으로 誘發시킨 動物의 肺水腫에 유의한 效果가 있음을 보고하고 있어 葶藶子^{7,16)}가 肺水腫에 使用될 수 있음을 提示하고 있다.

桑白皮⁷⁾는 瀉肺平喘, 行水消腫하여 肺熱, 喘滿, 唾血을 治療할 수 있으며, 地骨皮⁷⁾는 淸熱涼血, 淸肺熱, 退虛熱, 退骨蒸熱하여 肺水腫에 使用할 수 있는 藥物이다. 桑白皮 地骨皮 甘草로 構成되어 있는 四白散이 瀉肺火하는 作用으로 肺實證을 治하는데 使用되며, 崔³⁸⁾는 桑皮散 加 桑白皮 地骨皮가 paraquat로 誘發시킨 흰쥐의 肺水腫에 有意한 效果가 있다고 보고하였으며, 桑白皮가 있는 平肺湯³⁷⁾, 淸肺湯²⁸⁾ 등이 實驗的 肺水腫에 效果가 있음이 보고되어 있어 桑白皮 地骨皮가 肺水腫에 유의한 效果가 있을 것이라 思料되어 本方에 加味하여 使用하였다.

또한, 辛溫無毒하며 降氣消痰, 定喘滑腸하는 蘇子⁷⁾와, 辛溫無毒하여 祛痰理氣, 溫中散寒, 通絡止痛의 效能이 있는 白芥子⁷⁾ 및 辛甘平無毒, 行滯消食, 降氣祛痰하는 蘿菔子⁷⁾를 加味하여 使用하였는데, 高²⁶⁾는 苓甘味姜辛夏仁湯 加 白芥子 蘿菔子 蘇子が paraquat로

誘發시킨 흰쥐의 肺水腫에 有意한 效果가 있다고 하였다.

그리고, 化痰止咳平喘藥에 속하는 藥物중 아직 實驗報告된 적이 없는 紫菀⁷⁾과 款冬花⁷⁾를 加味하여 使用하였는데, 紫菀⁷⁾은 苦甘溫無毒하고 款冬花⁷⁾는 辛微甘溫無毒하여 모두 潤肺下氣, 化痰止咳의 效能이 있어 痰多喘咳와 勞嗽咳血을 治하는 藥物이다.

Paraquat(1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridilium dichloride)는 아주 강력한 除草效果가 있고 토양에 吸收되면 쉽게 分解되는 長點이 있어 除草劑로 널리 使用되고 있다. 그러나 毒性이 강하며 動物이나 사람이 中毒되면 適當한 治療法이 없어 치명적인데 사람의 中毒時와 實驗動物에의 經口投與나 注射후에, 嘔吐, 腹痛, 不安感, 咽喉痛, 頻脈, 嚔下困難³⁰⁾, 青色症, 呼吸困難^{29,30,33)} 등의 臨床症狀를 나타내며, 飲毒時 消化器의 미란, 潰瘍 또는 出血이 있고, 腎不全³⁰⁾, 肝機能障礙, 肺水腫, 肺炎 및 肺纖維化³⁴⁾ 등이 나타나는데, 특히 肺에 選擇의 作用하여 呼吸不全²⁹⁾ 등이 發生하여 70~95%의 매우 높은 死亡率을 보이고 있다.

Paraquat의 毒作用을 보면 接觸하는 體部位에 따라 차이가 있어, 皮膚에 接觸되면 發赤現象과 함께 輕度の 過角化症(Hyperkeratosis)⁴¹⁾이 發生하고, 粘膜에 接觸되면 組織의 壞死와 潰瘍, 水腫, 炎症등이 誘發된다.^{41,43)} 動物體內로 paraquat가 吸收되면 一過性的 肝 및 腎障礙를 일으키는데 肺는 심한 損傷을 받아 出血 및 水腫이 發生한 후 肺纖維化 등으로 致命的이 된다.

Paraquat가 除草劑로써의 作用은 植物의 葉綠體內에서 酸化-還元의 科程을 거쳐 過酸化水素를 生産하고^{40,41)}, 生産된 過酸化水素와 다시 作用하여 OH기를 發生시켜서 이 OH基가 植物 細胞膜의 不飽和脂肪酸과 反應하여 脂質酸化를 일으킴으로서 細胞膜에 損傷을 주어 效果를 나타내는데^{42,43)}, paraquat 中毒患者에게 酸素를 供給하면 오히려 症狀이 惡化되는 사실로 보아 動物에서의 paraquat 毒

作用도 酸素를 필요로 하는 酸化過程을 經過하여야 하고, 따라서, 酸素가 가장 풍부한 肺胞에서 활발한 作用을 하여 肺胞의 細胞膜과 毛細血管 上皮細胞膜에 損傷을 일으킴으로써 肺水腫을 誘發시키는 것으로 생각되고 있다.

本 實驗은 肺水腫에 有效한 韓藥劑를 찾아 보기 위하여 實驗用 흰쥐에 paraquat로 肺水腫을 誘發시키고 葶藶大棗瀉肺湯과 葶藶大棗瀉肺湯에 肺水腫 治療에 效果가 있으리라고 생각되는 桑白皮 地骨皮와 白芥子 蘿菴子 蘇子 및 紫菀 款冬花³⁵⁾를 각각 加味하여 投與하고 72時間 후의 生存率, 分當 呼吸數, 肺重量 및 病理組織學的 所見을 比較 觀察하여 보았다.

그 결과 72時間 後의 生存率과 生存 實驗體의 分當 呼吸數 및 肺重量 그리고 病理組織學的 所見에서 모두 葶藶大棗瀉肺湯 加 桑白皮 地骨皮 投與群에서 有意한 效果를 나타내었다. 즉 72時間 후의 生存率은 paraquat를 注射하고 藥液을 投與하지 않은 對照群에 比하여 두 배로 높게 나타났고, 72時間 후 生存實驗體의 分當 呼吸數는 對照群에 比하여 82.5%로 減少되었고, 肺重量은 對照群의 82.1%로 減少되었으며, 肺의 病理組織學的 所見에서도 對照群이 심한 出血과 間質增殖, 浮腫을 보이고 있는 반면에 葶藶大棗瀉肺湯 加 桑白皮 地骨皮 投與群은 輕度の 出血과 間質增殖를 나타내고 있었다.

葶藶大棗瀉肺湯 投與群에서는 對照群에 比하여 生存率은 50% 增加, 分當 呼吸數는 對照群의 85%, 肺重量은 對照群의 96.8%등으로 어느정도 效果가 있는 듯하였으나 有意性은 없었다.

葶藶大棗瀉肺湯 加 蘇子 白芥子 蘿菴子 投與群 및 葶藶大棗瀉肺湯 加 紫菀 款冬花 投與群에서도 對照群에 比하여 有意한 效果는 없었는데, 葶藶大棗瀉肺湯 加 紫菀 款冬花 投與群에서 分當 呼吸數와 肺重量에서 약간의 減少가 觀察되었다.

이와 같은 結果로 中毒性 急性 肺水腫에 葶藶大棗瀉肺湯 만으로는 治療效果가 충분치 못하고 桑白皮 地骨皮를 加味하여야 效果가 있음을 알 수 있었으며, 葶藶大棗瀉肺湯에 蘇子 白芥子 蘿菈子를 加味한 경우와 紫菀 款冬花를 加味한 경우는 葶藶大棗瀉肺湯 만을 投與한 경우보다 오히려 效果가 不足하여 加味한 藥物이 상승효과가 없음을 알 수 있었다. 그리고, 辛³¹⁾의 paraquat로 유발시킨 白鼠 肺水腫에서도 淸金降火湯이 淸金降火湯加味방보다 우수한 效果가 있었고, 崔³⁸⁾의 實驗에서도 桑皮散이 桑皮散 加味方보다 뛰어난 效果를 보여주어, 本 實驗의 葶藶大棗瀉肺湯과 加味方의 結果와 함께 상승효과가 없는 藥물을 加味하는 것은 오히려 藥效를 減少시킴을 알 수 있었다.

辛³¹⁾, 崔³⁸⁾, 高²⁶⁾가 本實驗과 유사하게 paraquat 稀釋液으로 흰쥐에 肺水腫을 誘發시키고 藥劑의 效能을 검토하였는데, 24.5% 原液을 辛은 生理食鹽水로 약 1 : 25로, 崔는 1:40으로, 高는 1:35로 각각 稀釋하여 使用하여, 모두 對照群의 72時間 후 生存率이 50% 였다. 本實驗에서는 24.5% 原液과 生理食鹽水を 1:35로 稀釋하여 高와 같은 濃度로 使用하였는데 對照群의 72時間 후 生存率이 16.7% 밖에 되지 않았다.

이유는 알 수 없으나 이와 같이 他實驗에서보다 本實驗에서 paraquat의 毒性이 심하게 나타남으로 인하여 實驗群에서 성적을 判斷하는데 어려움이 많았다. 實驗群 모두의 生存率을 對照群의 生存率과 비교하여 보면 辛³¹⁾이 1.65배, 崔³⁸⁾가 1.54배, 高²⁶⁾가 1.42배였으며, 本實驗에서는 1.62배로 비슷한 성적을 나타내어 全體的인 paraquat 毒性을 緩和하여 시행하였더라면 좀더 有意性있는 結果를 얻었을 것으로 생각된다.

肺重量의 성적을 보면 72時間 이내에 死亡한 흰쥐는 모두가 肺重量 3.0g 이상이었고, 生存한 흰쥐중 實驗群은 대부분 2.0g 미만인데 對照群은 2.95g, 2.39g 으로 역시 生存率

이 좀더 높은 實驗條件下에서 좀더 긴 時間 동안 研究되었더라면 有意性있는 좋은 성적을 얻었을 것으로 생각되었다.

葶藶大棗瀉肺湯 加 桑白皮 地骨皮 投與群에서 다른 實驗群에 比하여 좋은 治療效果가 있었는데, 崔³⁸⁾의 實驗에서는 桑皮散 加 桑白皮 地骨皮 葶藶子 桑皮散이나 桑皮散 加 桑白皮 地骨皮보다 效果가 떨어지는 本實驗과 對照되는 結果를 나타내었다. 本實驗에서는 構成 藥物이 5味이고 葶藶子 9g 桑白皮 8g 地骨皮 8g 의 構成이었고, 崔³⁸⁾는 構成 藥物이 16味이며 葶藶子 8g 桑白皮 22g 地骨皮 16g의 構成이어서, 相反된 實驗結果가 藥物의 構成比率 差異와 桑皮散의 川芎 防風 蘇葉 生薑등 溫한 性味の 다른 藥物들의 影響이었을 것으로 생각된다.

蘇子 白芥子 蘿菈子를 加味한 實驗群과 紫菀 款冬花를 加味한 實驗群에서는 유의한 效果가 없었는데, 高²⁶⁾가 芥甘味姜辛夏仁湯에 蘇子 白芥子 蘿菈子를 加味한 경우에는 有效한 效果가 있었다. 이러한 差異는 本方과 加味藥物의 性味の 어울림 차이로 생각되는데, 寒한 性味の 葶藶大棗瀉肺湯에 寒한 桑白皮 地骨皮를 加味한 경우와 溫한 芥甘味姜辛夏仁湯에 溫한 蘇子 白芥子 蘿菈子를 加味한 경우에는 效果가 상승하고, 寒한 性味の 葶藶大棗瀉肺湯에 溫한 蘇子 白芥子 蘿菈子를 加味한 경우와 溫한 紫菀 款冬花를 加味한 경우 및 溫한 芥甘味姜辛夏仁湯에 寒한 麥門冬 黃芩 黃蓮 牡丹皮등을 加味한 경우에는 유의한 效果를 나타내지 못하는 것으로 보인다.

Paraquat에 의한 實驗的 肺水腫에서 淸金降火湯³¹⁾, 木防己湯³²⁾, 桑皮散³⁸⁾, 淸肺湯²⁸⁾, 平肺湯³⁷⁾, 葶藶散³⁶⁾, 芥甘味姜辛夏仁湯²⁶⁾등이 有效한 效果가 있음이 研究되어 있고, 金²⁷⁾이 paraquat 中毒患者의 治療에 甘豆湯을 使用하여 症狀의 消失과 肺肝腎의 回復에 좋은 效果를 보고한 것으로 보아 paraquat 中毒에 韓藥治療가 有效할 것으로 생각되는데 本實驗의 結果에서 葶藶大棗瀉肺湯 加 桑白皮 地

骨皮가 또한 paraquat 中毒 및 肺水腫에 使用할 수 있을 것으로 思料된다. 그리고, 사람의 paraquat 中毒에 韓藥을 應用하기 위해서는 이제까지의 實驗에서보다 輕度 및 慢性中毒으로 輕症의 肺水腫에 대하여 充分한 期間 동안 藥物의 效果를 研究하는 것이 必要하다 하겠다.

以上の 結果로 보아 葶藶大棗瀉肺湯 加 地骨皮 桑白皮가 葶藶大棗瀉肺湯, 葶藶大棗瀉肺湯 加 蘇子 蘿菘子 白芥子, 葶藶大棗瀉肺湯 加 紫菀 款冬花보다 效果가 있음을 알 수 있었으며, 葶藶大棗瀉肺湯 本方보다 葶藶大棗瀉肺湯 加 地骨皮 桑白皮가 Paraquat로 誘發시킨 흰쥐의 肺水腫에 有效한 效果가 있는 것으로 認定되었다.

V. 結 論

흰쥐의 靜脈內에 Paraquat를 注射하여 誘發시킨 肺水腫에 대해 韓醫學에서 喘鳴, 咳逆, 胸滿, 呼吸困難에 使用되는 葶藶大棗瀉肺湯의 效能을 究明하고자 葶藶大棗瀉肺湯(A群)과 葶藶大棗瀉肺湯 加 地骨皮 桑白皮(B群), 葶藶大棗瀉肺湯 加 蘇子 蘿菘子 白芥子(D群), 葶藶大棗瀉肺湯 加 紫菀 款冬花(E群) 등을 經口投與하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Paraquat 注射後 72時間까지 흰쥐의 生存率은 對照群이 16.7%였고, B群이 50%로 제일 높았으며, 나머지 A, D, E群은 對照群과 비슷하였다.
2. Paraquat注射後 72時間까지 살아남은 흰쥐의 1분간 呼吸數는 B群이 有意性있게 減少하였고, 나머지 A, D, E群은 對照群에 비해 적었으나 有意性은 認定되지 않았다.
3. Paraquat注射後 72時間까지 살아남은 흰쥐의 肺重量은 B群이 有意性있게 減少하였고, 나머지 A, D, E群은 對照群에 비해 큰 차이가 없었다.
4. Paraquat注射後 72時間까지의 흰쥐의 肺組織은 심한 出血 및 浮腫, 肺胞의 破壞를 보였는데, B群은 輕度の 出血과 間質增殖을 나타내고 있다.

< 參 考 文 獻 >

1. 江克明 包明蕙 編著：簡明方劑辭典，上海科學技術出版社，p.1080, 1989.
2. 國際韓醫學學生會：東洋醫學叢書，一中社，pp.84~85, 1990.
3. 吉利和 編著：內科診斷學，第一醫學社，p.290, 1992.
4. 朴炳昆：增補韓方臨床四十年，大光文化社，pp.79~80, 1982.
5. 裴元植：韓方臨床學，醫林社，pp.75~79, 1981.
6. 徐大椿：中國醫學大系，驪江出版社，p.785, 1990.
7. 辛民教：臨床本草學，永林社，pp.176~177, 247~248, 262, 331~332, 582~583, 734~737, 743~744, 774~775, 1986.
8. 新太陽社 編輯局 百科事典部 編著：원色最新醫療大百科事典，新太陽社，p.50, 1991.
9. 廉泰煥：仲景方類聚，癸丑文化社，pp.405~406, 1974.
10. 吳謙 外 七十九名：醫宗金鑑，大星文化社，pp.584~585, 1983.
11. 柳志允 編譯：中醫臨床特講，書苑堂，p.138, 1986.
12. 醫學教育研修院：臨床診斷學，서울大學校出版部，pp.368~369, 1992.
13. 이귀녕 이종순：임상병리과일，醫學文

- 化社, p.1220, 1996.
- 14.李克光 主編：金匱要略譯釋, 上海科學技術出版社, pp.186~189, 1993.
 - 15.李文瑞：金匱要略湯證論治, 中國科學技術出版社, pp.224~225, 1993.
 - 16.李尙仁 安德均 辛民教 盧昇鉉 李映鐘 金先熙 編譯：漢藥臨床應用, 成輔社, pp.322~323, 83~84, 1986.
 - 17.李挺：編主醫學入門, 大成文化社, 下卷, p.252, 1994.
 - 18.李載熙：圖說 韓方診療要方, 醫學研究社, pp.625~626, 1983.
 - 19.張介賓：景岳全書, 上海科學技術出版社, 上卷, p.346, 1984.
 - 20.中國名醫名著名方 編委會：中國名醫 著方, 河北科學技術出版社, p.1075, 1993.
 - 21.中國中醫研究院：正統 金匱要略, 醫學研究社, pp.170~171, 1983.
 - 22.蔡仁植：漢方臨床學,(辨證施治), 大成文化社, pp.323~325, 1987.
 - 23.編輯部：韓方診療醫典, 高文社, pp.104~105, 1974.
 - 24.許浚：東醫寶鑑, 大成文化社, 雜病編 p.278, 1996.
 - 25.丸山清康：全譯 金匱要略, 明德出版社, p.204, 昭和55年. 1980
 - 26.高永哲：苓甘姜味辛夏仁湯이 Paraquat로 誘發시킨 랫트의 肺水腫에 미치는 效果, 익산, 圓光大學校 大學院, 1996.
 - 27.金剛山：Paraquat 중독에 대한 임상 고찰, 원광한의학 제6권 제1호, 1996.
 - 28.金炳勳：清肺湯 및 加味清肺湯이 Oleic acid로 誘發시킨 家兔의 肺水腫과 Guinea Pig의 기관지 평활근에 미치는 影響, 익산, 圓光大學校 大學院, 1990.
 - 29.김선만 外 9人：Paraquat 중독환자의 초기검사에서 sodium dithionite를 이용한 소변내 paraquat검출의 임상적 의의, 대한응급학회지, Vol. 6, No. 1, 1995.
 - 30.문재선 외 5인：Paraquat 중독증의 임상적 고찰, 대한내과학회잡지 제5권 제5호, 1982.
 - 31.辛祖永：清金降火湯이 Paraquat로 誘發시킨 白鼠의 肺水腫에 미치는 影響, 익산, 圓光大學校 大學院, 1987.
 - 32.辛祖永：木防己湯이 Paraquat로 誘發시킨 랫트의 肺水腫에 미치는 影響, 원광한의학 제6권 pp.16~17, 1996.
 - 33.양용길 외 7인：Paraquat (Gramoxon). 中毒患者의 임상적 觀察, 대한내과학회잡지 제25권 제11호, pp.1229~1233, 1981.
 - 34.尹鎰漢 外 4人：흰쥐에 있어서 Paraquat의 毒性에 미치는 抗酸化劑의 影響. 대한산업의학회지 제1권 제1호, pp.86~97, 1989.
 - 35.李珩九：喘息에 사용된 藥物의 文獻的 考察. 大韓韓醫學會誌, Vol. 3, No. 2, 1982.
 - 36.張敬善：家兔의 急性 肺水腫에 미치는 葶藶散的 影響, 1989.
 - 37.鄭在雨：平肺湯이 Oleic acid로 誘發된 家犬의 急性 肺水腫에 미치는 影響, 익산, 圓光大學校 大學院, 1990.
 - 38.崔炳甲：桑皮散이 paraquat로 誘發시킨 랫트의 肺水腫에 미치는 影響, 익산, 圓光大學校 大學院, 1995.
 - 39.韓相桓：喘證有八中水喘에 對하여, 익산 圓光大學校 論文集 創刊號 pp.123~128, 1983.
 40. Calderbank, A. and Slade, P. : Diquat and paraquat. In Herbicides Vol. 2, edited by Kearney, P. C. and Kaufman, D. D. 2nd ed., Marcel Dekker, New York, pp.523~533, 1976.
 41. Conning, D. M., Fletcher, K. and Swan, A. A.B. : Paraquat and related bipyridyls. Brit. Med. Bull.

- pp.245~249, 1969.
42. Dodge, A. D. : Toxic Oxygen Species and Herbicide Action. In Pesticide Chemistry : Human Welfare and the Environment. Vol. 3, edited by Miyamoto, J. and Kearney, P. C., Pergamon Press, New York, pp.60~61, 1983.
 43. Farrington, J. A. Ebert, M., Land, E. J. and Fletcher, K. : Bipyridylum quaternary salt and related compounds. V. Pulse radiolysis studies of the reaction of paraquat radical with oxygen, Biochim, Biophys. Acta pp.372~381, 1973.
 44. Staub NC, Nagano H, Pearce ML : Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in the lungs. J Appl Physiol, p.227, 1967.