

黃連,秦皮,秦皮散이 綠膿菌性 角膜炎에 미치는 效果에 관한 實驗的 研究

崔圭東* · 蔡炳允**

ABSTRACT

The Effect of Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex, Jinpisan(秦皮散) on Experimental *Pseudomonas aeruginosa* Keratitis.

Choi Gyu-dong · Chae Byung-yoon

Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex, Jinpisan(秦皮散) have been used as eye washes of inflammatory eye disease in the oriental medicine. Especially Jinpisan(秦皮散) has been used for the disease which is similar to *Pseudomonas aeruginosa* keratitis.

This research was attempted to investigate the effect of Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex, Jinpisan(秦皮散) on *Pseudomonas aeruginosa* keratitis.

Pseudomonas aeruginosa keratitis causes a deep rapid intense ulceration which often leads to perforation of the cornea within 48 hours.

In this research, we induced keratitis in the rabbits by inoculating *Pseudomonas aeruginosa*(9027) and observed the effect on the keratitis and the irritation against the external eye.

Also we measured the minimum inhibitory concentration(MIC) of Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex,

* 慶山大學校 韓醫科大學 外官科學教室

** 慶熙大學校 韓醫科大學 外官科學教室

Jinpisan(秦皮散) by agar dilution method and the anti-bacterial activities by disk method. The tested bacteria were as follows : a) *Pseudomonas aeruginosa* (9027), b) *Streptococcus pneumoniae*(6303), c) *Staphylococcus epidermidis*(12228), d) *Staphylococcus aureus*(6538P).

The results were as follows ;

1. The groups which were applied eye washes of Fraxini Cortex, Jinpisan revealed a significant effect, but the group applied eye wash of Coptidis Rhizoma revealed no effect on *Pseudomonas aeruginosa* keratitis.

2. Applying eye washes of Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex, Jinpisan revealed an irritation against external eyes.

3. Coptidis Rhizoma showed an anti-bacterial activity on *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* by agar dilution method.

4. Coptidis Rhizoma showed an anti-bacterial activity on *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* by disk method.

5. Fraxini Cortex showed an anti-bacterial activity on *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* by agar dilution method.

6. Fraxini Cortex showed an anti-bacterial activity on *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* by disk method.

7. Jinpisan showed an anti-bacterial activity on *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* by agar dilution method.

8. Jinpisan showed an anti-bacterial activity on *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* by disk method.

According to the above results, Fraxini Cortex, Jinpisan(秦皮散) are recognized to have an effective treatment on the *Pseudomonas aeruginosa* keratitis, so this experiment is thought to be a basic ingredient in proving the effect of Fraxini Cortex, Jinpisan which is applied many in documents and clinical medicine. In the comparison of anti-bacterial activity and results of treatment on the *Pseudomonas aeruginosa* keratitis, Jinpisan(秦皮散) was more effective than Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex.

I. 緒 論

각막 실질부의 세균성 각막염은 각막의 창상·콘택트렌즈의 과용·기타 외안부 질환 등에 의해 유발된다. 그러나 진단과 치료가 늦어지게 되면 각막혼탁은 물론 안내염으로 까지 퍼져 심한 시력의 소실을 가져오게 된다^{7,30)}.

최근 콘택트 렌즈의 사용이 증가하면서 모든 케양성 각막염 환자에게서 콘택트 렌즈에 의한 각막염이 접하는 비율이 증가추세에 있으며 이중 독성이 가장 강한 것으로 알려진 綠膿菌性 角膜炎이 포도상구균·연쇄상구균 및 기타 장내세균에 비해 가장 흔한 원인으로 보고되고 있다^{19,35,45,98,100,105)}. 녹농균에 감염되면 염증은 급속히 진행되어 안구 후부로 퍼져나감으로써 각막궤양 및 안구를 천공시키는 심각한 합병증을 일으키게 된다⁸⁶⁾.

綠膿菌性 角膜炎은 한의학에서 癩脂翳의 범주에 속하는데⁵⁷⁾ 원인을 熱毒이 눈에 침입한 것으로 보고 淸熱瀉火시키는 內服藥을 복용하며⁵⁸⁾ 外用藥을 겸하기도 하였다^{14,54)} 각막은 혈관분포가 없기 때문에 영양공급은 角膜輪部의 풍부한 혈관망과 房水 및 눈물에서 받으며, 대기로부터는 산소를 공급 받아 투명도를 유지한다^{7,8,9)}. 따라서 內服藥은 치료 효과가 點眼劑에 비하여 떨어질 수밖에 없다. 한의학에서는 과거 點眼劑가 사용되었으나³⁰⁾ 현재 임상에서는 거의 사용되고 있지 않으므로 인체에 安定性을 가지며 치료효과를 낼 수 있는 韓方 點眼劑의 연구가 시급한 실정이다.

綠膿菌性 角膜炎에 대하여 서양의학에서는 각막염을 유발하는 균의 빈도수^{25,29,41,42)} 및 각 점안 항생제별 효과 비교와^{20,31,36,47)} 단백질분해효소 억제제에 관한 연구^{33,47,48)}, 각 항생제의 眼刺戟度 비교에 관한 연구²⁰⁾, 약물을 적신 collagen shield의 치료 효과에 관한 연구³⁸⁾ 등이 報告되었고 韓醫學에서는 鄭⁴⁶⁾의 四順淸涼飮子가 綠膿菌性 角膜炎에 미

치는 效果에 관한 實驗的 研究가 報告되었다.

한의학 문헌중에서 염증성 안질환에 많이 사용되어온 點眼劑을 조사해본 결과 黃連이 가장 빈도가 높은 것으로 나타났으며³⁹⁾ 秦皮는 眼科의 要藥으로 赤腫疼痛·羞明·流淚·生翳 등에 사용되었고^{5,11,12,24)} 秦皮散은 太平惠民和劑局方⁷⁹⁾에 최초로 수록되었으며 구성약물은 黃連·秦皮·滑石이고 風毒·赤眼·腫痛·痒癢·眵漏·昏暗·羞明 등을 치료하는 처방으로 眼疾患에 多用되고 있다^{17,18,53,65)}. 또한 主治證은 각막궤양의 증상과 거의 類似하다.

이에 저자는 家兔에 녹농균으로 각막궤양을 유발시키고 川黃連·秦皮 및 秦皮散을 각각 點眼하여 綠膿菌性 角膜炎 치료 효과와 세균성 각막궤양을 일으키는 호발균인 *Pseudomonas aeruginosa*·*Steptococcus pneumoniae*·*Staphylococcus aureus*·*Staphylococcus epidermidis* 등에 대한 항균효과를 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗

1. 材料

(1) 動物

체중 2.0~2.5 kg의 家兔를 雌雄 區別없이 사용하였으며, 固型飼料(삼양유지, 小型動物用)와 물을 충분히 공급하면서 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 뒤 실험에 사용하였다.

(2) 藥物

실험에 사용한 藥材는 경희대학교 한방병원 제

약실에서 사용하고 있는 것을 구입·精選하여 사용하였으며, 單方으로는 川黃連, 秦皮와 方劑는 太平惠民和劑局方⁷⁹⁾에 記載된 秦皮散으로 내용과 분량은 다음과 같다.

(1) 單味劑

| 藥物名 | 生藥名 | 學名 | 重量(g) |
|-----|------------------|-------------------------------------|-------|
| 川黃連 | Coptidis Rhizoma | <i>Coptis chinensis Franch</i> | 375 |
| 秦皮 | Fraxini Cortex | <i>Fraxinus rhynchophylla Hance</i> | 375 |

(2) 複合方

| 處方名 | 藥物名 | 生藥名 | 學名 | 重量(g) |
|-----|-----|------------------|-------------------------------------|-------|
| 秦皮散 | 川黃連 | Coptidis Rhizoma | <i>Coptis chinensis Franch</i> | 125 |
| | 秦皮 | Fraxini Cortex | <i>Fraxinus rhynchophylla Hance</i> | 125 |
| 總 量 | 滑石 | Talcum | <i>Talcum</i> | 125 |
| | | | | 375 |

(3) 菌株

實驗的 綠膿菌性 角膜炎을 일으키기 위한 菌株은 국립보건원에 보관되어 있는 *pseudomonas aeruginosa*(9027)를 사용하였다.

2. 方法

(1) 點眼劑의 調製

川黃連, 秦皮 및 秦皮散을 각각 375g 분량으로 하여 각각 5,000ml round flask에 넣고 2,000ml의 증류수를 加하여 냉각기를 부착하고 3시간 加熱煎湯한 후 濾過한 濾液을 rotary-evaporater로 減壓濃縮하여 全體를 각각 200ml로 하였다. 여기에 생리식염수를 각각 1000ml 加하고 3%의 염산으로 pH 6-7로 조절하여 4-5℃에서 24시간을 放置한 뒤 생성된 微量의 浮游物을 濾別하고 滅菌하여 試料로 사용하였다.⁴³⁾

(2) 角膜炎에 대한 效果

① 綠膿菌性 角膜炎 誘發

家兔의 각막 중심부 角膜上皮에 chalazion curette(H 2140)으로 일정한 상처를 내고 *Pseudomonas aeruginosa*(9027) 2×10^7 CFU/ml를

점종하여 綠膿菌性 角膜炎을 誘發시켰다.

② 점안제 투여 방법

세균점종 48시간 이후에 家兔 20마리 40안을 角膜炎의 정도가 각 群에 비슷하게 분포되도록 한 群에 10안씩 배정하여 4群으로 나누었으며, Control群은 생리식염수를 點眼하고, Sample I 群은 川黃連 點眼劑를 1회 10ml씩 오전 10시부터 오후 4시까지 1시간 간격으로 點眼하여 4일 동안 총 28회를 點眼하였으며, Sample II 群은 秦皮 點眼劑를, Sample III 群은 秦皮散 點眼劑를 각각 Sample I 群과 같은 방법으로 點眼하였다.

③ 관찰 방법

角膜炎의 정도를 병소의 범위와 혼탁도에 따라 구분하여, 침윤된 각막병소의 범위에 따라 무변하는 0, 각막이 33% 까지 침윤된 경우는 +1, 각막이 34-66% 까지 침윤된 경우는 +2, 각막이 67% 이상 침윤된 경우는 +3으로 하고, 침윤된 각막병소

의 혼탁도에 따라 투명하면 0, 반투명하면 1, 불투명하면 2를 가산하였다^{20,36)}.

결과의 유의성은 χ^2 법에 속하는 RIDIT(relative to an identified distribution)법³⁾에 의하여 검정되었다.

(3) 點眼劑 刺戟度 檢査

체중 2.0-2.5 kg 되는 家兔 28마리 56안을 선택하여 Control群은 7마리 14안에 생리식염수를, Sample I, Sample II, Sample III 群에는 각각 7마리 14眼 총 42眼에 川黃連, 秦皮 및 秦皮散 點眼劑를 10ml씩 60분 간격으로 오전 10시부터 오후 4시까지 點眼하여 3일간 총 21회를 點眼한 후, 자극의 정도를 평가하는 방법인 Draize Method²⁰⁾를 改造하여 자극 정도를 관찰하고 점수화하였다.

점수는 결막의 충혈과 부종이 없으면 0, 결막의 충혈과 부종이 있으면 +1, 각막이 투명하면 0, 각막이 불투명하면 +1, 분비물이 없으면 0, 분비물이 있으면 +1로 하였다¹⁰⁾.

결과의 유의성은 χ^2 법에 속하는 RIDIT(relative to an identified distribution)법³⁾에 의하여 검정되었다.

(4) 抗菌效果

① 菌株와 培地

실험에 사용된 菌株는 국립보건원에 보관되어 있는 *Pseudomonas aeruginosa*(9027), *Streptococcus pneumoniae*(6303), *Staphylococcus aureus*(6538P), *Staphylococcus epidermidis*(12228) 이며 배지는 일반항생제 감수성 검사에 사용되는 Tryptic soy broth(Difco) and Tryptic soy agar(Difco)를 사용하였다.

② 最低發育抑制濃度 測定³²⁾

川黃連, 秦皮 및 秦皮散 點眼劑를 Tryptic soy broth에 20%되게 용해시킨후 pH를 7.0-7.2로 조

정하고, 3,000rpm으로 30분간 원심분리하여 其上層을 121℃, 1.2기압에서 15분간 멸균하여 Stock Solution으로 한 후 川黃連, 秦皮 및 秦皮散 點眼劑의 최종농도를 각각 700, 600, 500, 400, 300, 200 및 100 mg/ml가 되게 희석한 후 여기에 각 균을 3×10^5 CFU/ml와 1.5×10^5 CFU/ml 씩 취하여 37℃ 培養器에서 18-20시간 培養한 다음, 발육 여부를 육안으로 관찰하여 最低發育抑制濃度(Minimum Inhibitory Concentration)를 측정하였다.

③ Disk 方法³²⁾에 의한 抗菌效果 測定

Tryptic soy agar 평판배지를 준비하고, 사면배지에 준비된 각 균을 10^6 個/ml의 菌液으로 만들어 준비된 평판배지에 충분히 붓고 37℃ 培養器에서 30분간 평판표면을 건조시켰다. 직경 6mm 되는 濾過紙에 각 藥劑를 disk 當 20mg 씩 吸着시켜 건조된 disk를 평판표면에 밀착시킨 후, 실온에서 4-5시간 동안 미리 확산시킨 뒤 37℃ 培養器에서 18-20 시간 培養하여 형성된 抑制環을 측정하였다.

III. 成績

1. 角膜炎에 대한 效果

Control群과 Sample I, II, III 群은 치료전에 모두 +2의 각막염 정도를 나타내었으나 4일이 경과된 후에는 Control群은 +3이 6眼, +4가 4眼으로 나타났으며, Sample I 群은 +1이 1眼, +2가 3眼, +3이 4眼, +4가 2眼으로 나타났고, Sample II 群은 +1이 1眼, +2가 4眼, +3이 5眼으로 나타났으며, Sample III 群은 +1이 2眼, +2가 4眼, +3이 4眼으로 나타났다(Table I-i, Figure 1).

Control群에 對한 Sample群 각각의 效果를 비교한 결과 Sample I群에서는 RIDIT score가 3.267로 有意성이 없었고, Sample II群 및 Sample III群에서는 RIDIT score가 각각 8.541, 9.593으로 각각 有意성($p < 0.01$)있는 效果가 인정되었다 (Table I -ii).

Table I -i. Effect of Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex, Jinpisan(秦皮散) on Keratitis Induced by *Pseudomonas aeruginosa* (Scoring of Keratitis)

| Group | Before treatment | | | | | After four days | | | | |
|------------|------------------|----|----|----|----|-----------------|-----------------|----|----|----|
| | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 |
| Control | 10 ^{a)} | | | | | 6 | 4 ^{a)} | | | |
| Sample I | 10 | | | | | 1 | 3 | 4 | 2 | |
| Sample II | 10 | | | | | 1 | 4 | 5 | | |
| Sample III | 10 | | | | | 2 | 4 | 4 | | |

a) : Number of eyes.

Control: Group of applied eye wash of saline.

Sample I: Group of applied eye wash of Coptidis Rhizoma.

Sample II: Group of applied eye wash of Fraxini Cortex.

Sample III: Group of applied eye wash of Jinpisan (秦皮散).

Table I -ii. Effect of Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex, Jinpisan(秦皮散) on Keratitis Induced by *Pseudomonas aeruginosa* (χ^2 RIDIT)

| Group comparison | RIDIT score | P value |
|----------------------|-------------|---------|
| Control : Sample I | 3.267 | — |
| Control : Sample II | 8.541 | < 0.01 |
| Control : Sample III | 9.593 | < 0.01 |

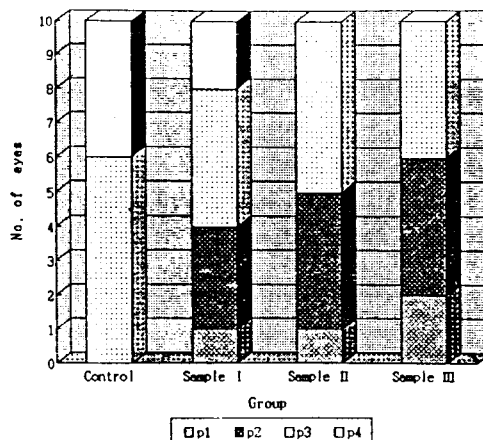
Control : Group of applied eye wash of saline.

Sample I: Group of applied eye wash of Coptidis Rhizoma.

Sample II: Group of applied eye wash of Fraxini Cortex.

Sample III: Group of applied eye wash of Jinpisan (秦皮散).

Figure 1. Effect of Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex, Jinpisan(秦皮散) on keratitis induced by *Pseudomonas aeruginosa*.



P1: Score of keratitis

P2: Score of keratitis

P3: Score of keratitis

P4: Score of keratitis

Control: Group of applied eye wash of saline

Sample I: Group of applied eye wash of Coptidis Rhizoma.

Sample II: Group of applied eye wash of Fraxini Cortex.

Sample III: Group of applied eye wash of Jinpisan(秦皮散).

2. 點眼劑 刺戟度 檢査

點眼時의 자극 정도를 점수화하여 본 결과 Control群에서는 0점이 7마리 14眼 전부 자극이 없었으나, Sample I群에서는 0점이 9眼, 1점이 4眼, 2점이 1眼으로 자극이 있었다. Sample II群에서는 0점이 10眼, 1점이 4眼으로 자극이 있었다. Sample III群에서는 0점이 8眼, 1점이 4眼, 2점이 2眼으로 자극이 있었다 (Table II).

Table II-i. Irritation against the External Eye of Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex, Jinpisan(秦皮散)

| Group | 0 | +1 | +2 | +3 |
|------------|------------------|----|----|----|
| Control | 14 ^{a)} | | | |
| Sample I | 9 | 4 | 1 | |
| Sample II | 10 | 4 | | |
| Sample III | 8 | 4 | 2 | |

a) : Number of eyes

Control: Group of applied eye wash of saline.

Sample I: Group of applied eye wash of Coptidis Rhizoma.

Sample II: Group of applied eye wash of Fraxini Cortex.

Sample III: Group of applied eye wash of Jinpisan (秦皮散).

Table II-ii. Irritation against the External Eye of Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex, Jinpisan(秦皮散) (χ^2 RIDIT)

| Group Comparison | RIDIT Score | P Value |
|----------------------|-------------|---------|
| Control : Sample I | 5.833 | < 0.5 |
| Control : Sample II | 4.500 | < 0.05 |
| Control : Sample III | 7.269 | < 0.1 |

P0 : Score 0 of irritation against eyes.

P1 : Score 1 of irritation against eyes.

P2 : Score 2 of irritation against eyes.

P3 : Score 3 of irritation against eyes.

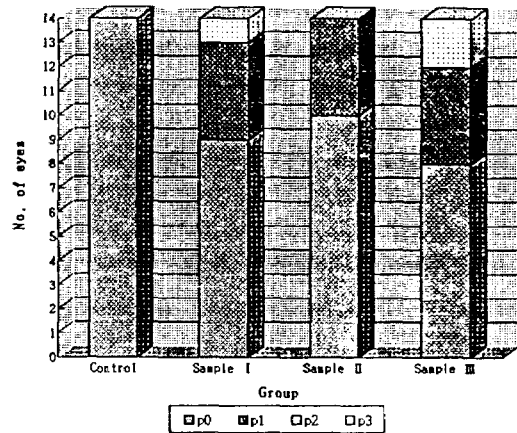
Control: Group of applied eye wash of saline.

Sample I: Group of applied eye wash of Coptidis Rhizoma.

Sample II: Group of applied eye wash of Fraxini Cortex.

Sample III: Group of applied eye wash of Jinpisan (秦皮散).

Figure 2. Irritation against the external eye of Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex, Jinpisan (秦皮散).



3. 抗菌效果

1) 最低發育抑制濃度

川黃連은 *Pseudomonas aeruginosa*에서 3.0×10^5 CFU/ml에 대하여는 400mg/ml, 1.5×10^5 CFU/ml에 대하여는 300mg/ml이었고, *Streptococcus pneumoniae*에서 3.0×10^5 CFU/ml에 대하여는 400mg/ml, 1.5×10^5 CFU/ml에 대하여는 300mg/ml이었으며, *Staphylococcus epidermidis*에서 3.0×10^5 CFU/ml에 대하여는 500mg/ml, 1.5×10^5 CFU/ml에 대하여는 400mg/ml이었다. *Staphylococcus aureus*에서 3.0×10^5 CFU/ml에 대하여는 700mg/ml, 1.5×10^5 CFU/ml에 대하여는 500mg/ml이었다 (Table III).

秦皮는 *Pseudomonas aeruginosa*에서 3.0×10^5 CFU/ml에 대하여는 400mg/ml, 1.5×10^5 CFU/ml에 대하여는 200mg/ml, *Streptococcus pneumoniae*에서 3.0×10^5 CFU/ml에 대하여는 400mg/ml, 1.5×10^5 CFU/ml에 대하여는 200mg/ml이었으며, *Staphylococcus epidermidis*에서 3.0×10^5 CFU/ml에

대하여는 500mg/ml, 1.5×10⁵ CFU/ml에 대하여는 300mg/ml이었다. *Staphylococcus aureus*에서 3.0×10⁵ CFU/ml에 대하여는 600mg/ml, 1.5×10⁵ CFU/ml에 대하여는 500mg/ml이었다 (Table IV).

秦皮散은 *Pseudomonas aeruginosa*에서 3.0×10⁵ CFU/ml에 대하여는 300mg/ml, 1.5×10⁵ CFU/ml에 대하여는 200mg/ml, *Streptococcus pneumoniae*에서 3.0×10⁵ CFU/ml에 대하여는 400mg/ml,

1.5×10⁵ CFU/ml에 대하여는 200mg/ml이었고, *Staphylococcus epidermidis*에서 3.0×10⁵ CFU/ml에 대하여는 400mg/ml, 1.5×10⁵ CFU/ml에 대하여는 300mg/ml이었으며, *Staphylococcus aureus*에서 3.0×10⁵ CFU/ml에 대하여는 600mg/ml이었으며, 1.5×10⁵ CFU/ml에 대하여는 500mg/ml이었다 (Table V).

Table III. Minimum Inhibitory Concentration(MIC) of Coptidis Rhizoma by Agar Dilution Method

| Kind of bacteria | No. of bacteria (CFU/ml) | Concentration(mg/ml) | | | | | | | MIC(mg/ml) |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|
| | | 100 | 200 | 300 | 400 | 500 | 600 | 700 | |
| <i>Ps. aeruginosa</i> | 3.0×10 ⁹ | + | + | + | - | - | - | - | 400 |
| <i>Ps. aeruginosa</i> | 1.5×10 ⁹ | + | +- | - | - | - | - | - | 300 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 3.0×10 ⁹ | + | + | + | - | - | - | - | 400 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 1.5×10 ⁹ | + | + | - | - | - | - | - | 300 |
| <i>S. epidermidis</i> | 3.0×10 ⁹ | + | + | + | + | - | - | - | 500 |
| <i>S. epidermidis</i> | 1.5×10 ⁹ | + | + | + | - | - | - | - | 400 |
| <i>S. aureus</i> | 3.0×10 ⁹ | + | + | + | + | + | + | - | 700 |
| <i>S. aureus</i> | 1.5×10 ⁹ | + | + | + | + | - | - | - | 500 |

Ps. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*.

S. pneumoniae : *Streptococcus pneumoniae*.

S. epidermidis : *Staphylococcus epidermidis*.

S. aureus : *Staphylococcus aureus*.

Table IV. Minimum Inhibitory Concentration(MIC) of Fraxini Cortex by Agar Dilution Method

| Kind of bacteria | No. of bacteria (CFU/ml) | Concentration(mg/ml) | | | | | | | MIC(mg/ml) |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|
| | | 100 | 200 | 300 | 400 | 500 | 600 | 700 | |
| <i>Ps. aeruginosa</i> | 3.0×10 ⁹ | + | + | + | - | - | - | - | 400 |
| <i>Ps. aeruginosa</i> | 1.5×10 ⁹ | + | - | - | - | - | - | - | 200 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 3.0×10 ⁹ | + | + | + | - | - | - | - | 400 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 1.5×10 ⁹ | + | - | - | - | - | - | - | 200 |
| <i>S. epidermidis</i> | 3.0×10 ⁹ | + | + | + | + | - | - | - | 500 |
| <i>S. epidermidis</i> | 1.5×10 ⁹ | + | + | - | - | - | - | - | 300 |
| <i>S. aureus</i> | 3.0×10 ⁹ | + | + | + | + | + | - | - | 600 |
| <i>S. aureus</i> | 1.5×10 ⁹ | + | + | + | + | - | - | - | 500 |

Table V. Minimum Inhibitory concentration(MIC) of Jinpisan(秦皮散) by Agar Dilution Method

| Kind of bacteria | No. of bacteria (CFU/ml) | Concentration(mg/ml) | | | | | | | MIC(mg/ml) |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------|
| | | 100 | 200 | 300 | 400 | 500 | 600 | 700 | |
| <i>Ps. aeruginosa</i> | 3.0×10^5 | + | + | - | - | - | - | - | 300 |
| <i>Ps. aeruginosa</i> | 1.5×10^5 | + | - | - | - | - | - | - | 200 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 3.0×10^5 | + | + | + | - | - | - | - | 400 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 1.5×10^5 | + | - | - | - | - | - | - | 200 |
| <i>S. epidermidis</i> | 3.0×10^5 | + | + | + | - | - | - | - | 400 |
| <i>S. epidermidis</i> | 1.5×10^5 | + | + | - | - | - | - | - | 300 |
| <i>S. aureus</i> | 3.0×10^5 | + | + | + | + | + | - | - | 600 |
| <i>S. aureus</i> | 1.5×10^5 | + | + | + | + | - | - | - | 500 |

Table VI. Anti-bacterial Activity of the Extracts of Coptidis Rhizoma, Fraxini Cortex, Jinpisan(秦皮散) by Disk Method(mm)

| Herbal Drug | Dose (mg/disk) | <i>Ps. aeruginos</i> | <i>S. pneumonia</i> | <i>S. epidermidis</i> | <i>S. aureus</i> |
|-------------|----------------|----------------------|---------------------|-----------------------|------------------|
| Sample I | 20 | 13 | 12 | 11 | 10 |
| Sample II | 20 | 15 | 14 | 12 | 11 |
| Sample III | 20 | 16 | 14 | 14 | 11 |

Sample I : extract of Coptidis Rhizoma

Sample II : extract of Fraxini Cortex

Sample III : extract of Jinpisan(秦皮散)

Ps. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

S. pneumoniae : *Streptococcus pneumoniae*

S. epidermidis : *Staphylococcus epidermidis*

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

2) Disk 방법에 의한 抗菌效果

川黃連은 *Pseudomonas aeruginosa*에 대하여는 13mm, *Streptococcus pneumoniae*에 대하여는 12mm, *Staphylococcus epidermidis*에 대해서는 11mm, *Staphylococcus aureus*에 대하여는 10mm로 나타나 10~13mm(+) 크기의 抑制環을 이루어 항균효과를 나타냈다.

秦皮는 *Pseudomonas aeruginosa*에 대하여는 15mm, *Streptococcus pneumoniae*에 대하여는 14mm, *Staphylococcus epidermidis*에 대해서는 12mm, *Staphylococcus aureus*에 대하여는 11mm로 나타나 11~15mm(+) 크기의 抑制環을 이루어 항균효과를

나타냈다.

秦皮散은 *Pseudomonas aeruginosa*에 대하여는 16mm, *Streptococcus pneumoniae*에 대하여는 14mm, *Staphylococcus epidermidis*에 대해서는 14mm, *Staphylococcus aureus*에 대하여는 11mm로 나타나 11~16mm(+) 크기의 抑制環을 이루어 항균효과를 나타냈다 (Table VI).

IV. 考 察

우리나라에서 1970년도 실명원인중 각막질환이 7.6%를 차지하던 것이 1971년도와 1972년도에는 8.7%를 차지하였고 1980년도에는 13%를 차지하여 각막질환에 의한 실명이 점차 증가하고 있는 추세이다^{21,22,26,27,28,42,44}.

각막궤양은 세균·바이러스 및 진균 등에 의해 발생하는데 세균성 각막궤양이 가장 많다. Erie 등⁴⁵은 세균성 각막염의 발생율이 지난 40년간 약 400%이상 증가 하였다고 하였다. 세균성 각막궤양은 녹농균·폐렴구균·황색 포도상구균·표피포도상구균에 의한 것이 국내에서 가장 많은데 그중 가장 실명하기 쉬운 것이 녹농균성 각막궤양이다^{25,23,30,41,42}. 녹농균성 각막궤양은 대부분 각막의 중심에서 시작하여 24시간 안에 궤양의 크기가 2배 이상으로 될 수 있고⁸⁶ 궤양의 크기가 6mm 이상인 것이 많으며²⁶ 48시간 안에 각막천공을 유발하여 심하면 2-3일 내에도 실명하게 되며 치유되어도 심한 각막흔적을 남기는 급성 화농성 안과질환 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)은 길이 1-2 μ m, 폭 0.3-0.5 μ m, 그람음성 간균이며 호기성이고 녹색의 형광물질을 생성하며 토양·공기·물 등에 광범위하게 존재하고¹³ 안면부나 外眼部에 상주하는 균으로서 각막외상이 있는 경우에 흔히 감염을 일으키는 균중 가장 독성이 심한 균이다^{86,89}.

녹농균성 각막궤양은 주로 정상적인 방어기전이 저하되어 있는 영아나 쇠약한 환자, 부신피질호르몬·항생제·항암제 등을 장기간 투여받은 환자의 각막이나 대수롭지않은 角膜의 긁힘, 이물 제거후 상처를 입은 각막, 녹농균에 오염된 콘택트렌즈·mascara 같은 화장품·안약·안연고·안과기구나 fluorescein 용액을 사용한 경우 발생하게 된다^{88,91}. 최근 콘택트 렌즈의 사용이 증가함에 따라 콘택트렌즈 사용과 연관된 각막염의 발생도 증가하고 있다. 콘택트렌즈에 의한 각막손상의 병태생리를 살펴보면 렌즈 착용시 각막상피의 미란과 각막의 산소부족을 야기하여 각막상피의 대사작용

이 감소하고 각막의 지각도가 감소되며 젖산의 축적으로 각막실질의 浮腫이 일어나 세균성 각막궤양에 쉽게 이환된다^{105,113}. 綠膿菌性 角膜炎은 궤양 부근에 회색이나 노란색으로 침윤하여 보통 심한 통증이 동반되고 균에서 나오는 단백분해효소에 의해 궤양부위가 급속히 퍼진다. 비록 처음에는 보통 표면적일지라도 궤양은 角膜全體에 영향을 미칠 수 있다. 또한 궤양이 진행하기 때문에 전방축농이 증가하는 경향이 있다. 삼출물과 침윤부는 청녹색을 띠는데 세균이 생산하는 색소 때문이다⁹². 그러나 이처럼 심한 파괴를 일으키는 綠膿菌性 角膜炎의 조직파괴에 대해서 확실히 밝혀지지 않았으나, 현재 균주에서 분리되는 단백분해효소가 주작용을 한다고 생각되고 있다^{102,104}. 그러나 Steuhl 등¹¹¹은 염증반응시 침윤된 다핵형 백혈구가 조직괴사에 더욱 중요한 역할을 할 것이라고 하였다. 일단 균주가 각막 실질부로 침투하게 되면 증식을 하면서 protease·lipase·elastase·phospholipase·hydrocyanic acid·enterotoxin·exotoxin A·phytotoxic factor·hemolytic substance 등의 여러 가지 분해효소와 독소를 분비하게 된다⁹¹. 이에 따라 숙주에서는 면역방어기전에 의해 다핵형 백혈구가 침윤하게 되고 탐식작용을 하게 된다. 이러한 과정에서 다핵형 백혈구에서 분비되는 단백 분해효소들은 균주에서 분비되는 단백 분해효소와 더불어 각막실질부의 용괴괴사에 중요한 역할을 하게된다^{37,89}. 그 예로 Kawaharajo 와 Homma는⁹³ elastase와 protease를 분비하지 않는 *Ps. aeruginosa*(NC-5)를 생쥐의 각막에 접종하면 경도의 각막염이 유발되나 *Ps. aeruginosa*(NC-5)와 Protease를 같이 접종하면 화농을 동반한 각막흔적이 생긴다고 하였다. 그래서 綠膿菌性 角膜炎에 항균요법 이외에 보조적인 수단으로 여러 가지 단백분해 효소에 대한 억제제를 사용하여 조직괴사를 최소화 하면서 염종의 진행을 억제해보려는 연구가 진행되어 왔다

⁴⁷⁾ 그 예로 Fisher와 Allen¹⁰³⁾은 Pseudomonas protease에 대한 항혈청을 만들어 이 항혈청이 protease의 활성을 억제한다는 것을 발표하였고, Kessler 등¹⁰⁴⁾은 elastase 억제제가 각막질내 주사로 효과가 있었으나 點眼으로는 효과가 없었다고 하였다. 양³¹⁾은 각막질환에 collagenase 저해제를 사용하였고, 홍 등⁴⁷⁾은 녹농균주에서 분비되는 단백분해효소는 물론 숙주의 염증세포에서 분비되는 단백분해효소도 억제하여 녹농균성 각막염에 좋은 효과가 있는 것으로 보고된 바 있는 광범위 단백분해효소 억제제인 aprotinin을 사용하였으나 염증의 진행을 억제하거나 항생제와 병용투여에서 상승효과는 얻지 못하였다고 보고 하였다.

각막궤양의 치료는 원인균에 대한 항균제 치료와 부가적으로 조절마비제·안압조절제·collagenase억제제·스테로이드제 등을 사용할 수 있으며 이러한 약물요법에도 불구하고 각막궤양이 심해져 descemetocele가 생기거나 천공이 생길 경우 자기이식술·표층각막 이식술·결막판 피복술·전층 각막이식술 등을 실시하거나 조직 접착제·치료용 콘택트렌즈 등을 사용할 수 있고, 안내염이 심할 경우 안구내용 제거술·안구 적출술 등이 실시된다³⁴⁾. 또한 고령으로 인하여 환자의 면역능력이 떨어지게 되면 약물치료로 잘 회복하지 못하게 되어 수술적 치료를 많이 받게 된다²⁵⁾.

點眼劑의 각막내 침투에는 약의 농도, 각막에 대한 약제의 접촉시간, 그리고 약제의 화학적 성질 등이 관계된다. 강화된 點眼劑는 약의 농도를 증가 시킴으로써 치료효과가 증가되고, 연고와 결막하 주사는 약제의 접촉시간을 늘림으로써 약제가 안구내로 침투하도록 도움을 준다³⁸⁾. 항생제의 국소 點眼은 전신적 투여에 비하여 지속적 주입으로 각막내 높은 농도를 유지하고 또 각막궤양시는 각막상피가 없어 약물침투가 더 용이하고 세균이나 세균에서 나오는 여러 가지 독소·효소를 씻어내는 효과도 있으나³⁵⁾ 눈물이나 瞬目運動에 의해

약물이 씻겨내려가 조직내로의 침투효과가 미약하여 충분한 약제의 효과를 나타내지 못하는 점과 매 10분이나 30분 간격으로 계속 點眼하기 위하여 입원 몇일동안은 환자나 보호자가 충분히 숙면을 취할수 없다⁴⁷⁾. 이에 반하여 결막하 주사요법은 주입시에는 고농도이나 주입간격사이에는 농도가 급격히 감소하고 환자에게 통증과 공포감을 주며 반복주입시에는 결막하 출혈과 결막반흔으로 필요시 결막피복판 수술이 어렵게 된다. 또 전신적 투여에는 각막에 도달하는 농도가 충분하지 못하고 다량 사용시 간기능 저하가 유발될수 있으며³⁸⁾ 또한 내성을 가진 균주의 출현도 문제점으로 대두되고 있다²³⁾.

최근에는 點眼劑의 안내침투를 지속적으로 증진시키는 방법으로 항생제를 적신 collagen shield를 각막에 착용시키면 눈물에 포함된 collagenase와 protease를 흡수해서 collagen shield는 서서히 용해되고, collagen shield에 흡수된 약제가 일정시간에 걸쳐서 서서히 각막과 前房에서 치료농도에 도달하게 된다. 또한 안검운동으로 부터 각막표면을 보호하고, collagen shield에 존재하는 collagen이 각막상피세포의 재생을 촉진시킬수 있다. 그러나 문제점은 첫째 각막염의 원인균이 눈물에 의해 세척되는 것을 방해하지 않을까 하는 점, 둘째 약제를 적신 collagen shield가 정상적인 각막에서 diffuse punctate keratitis를 일으켜 정상적인 상피방어벽을 파괴함으로써 약제의 투과를 증가시킨다는 점, 셋째 감염된 각막에서 collagen shield를 사용할 경우 교원효소와 단백효소의 분비량이 많아져서 collagen shield가 빨리 분해되므로 정확히 사용 가능한 시간을 알 수 없다³⁸⁾는 것이다. 그 외 點眼藥의 안내침투를 지속적으로 증진시키는 방법으로 軟性 콘택트 렌즈에 collagenase 저해제를 흡착시키는 방법도 연구되고 있다⁴³⁾.

綠膿菌性 角膜炎은 黑睛에 발생하는 腎膜狀인 凝脂와 같으므로 韓醫學에서 凝脂翳로 불리는데

14,57), 原因은 風熱毒邪가 外侵^{52,75,78)}, 氣鬱이 극심하여 肝膽經을 蒸燻^{65,72)}, 氣壅하여 經絡이 막혀 邪熱 攻腦^{58,84)}, 血이 停滯하여 神竇가 損傷한것^{58,65,72,84)} 동이며, 症狀은 초기에 眼痛·充血·羞明이 있으며 風輪上에 별모양 같은 흰색 점이 있고 가운데 침으로 찌른 것 같은 구멍이 있은후 점차 커져서 황색으로 변해 全體를 덮는다. 또한 처음부터 황색이며 크고 두터운 것도 있다. 악화되면 하루안에 천공되고 농이 흐르고 실명한다. 만약 頭痛과 眼痛이 있고 大, 小便이 燥澀하면 병이 더욱 危重하므로 大便을 疏通시키면 目赤痛과 눈물이 감소되나 後遺症으로 癥痕을 形成하여 일생동안 벗어날 수 없다고 하였다^{72,84)}.

韓醫學에서는 과거 眼疾患을 治療하기 위한 點眼藥이 使用되었으나³⁹⁾ 현재 臨床에서 거의 사용되고 있지 않으며 그에 대한 研究報告도 부족한 실정이다. 이에 저자는 인체에 안전하고 높은 치료 효과를 기대할 수 있는 韓方 點眼劑의 개발을 위하여 韓醫學 文獻中에서 炎症性 眼疾患에 사용되어온 點眼劑를 조사해본 결과 金露散⁵¹⁾·胡氏明目定痛藥⁶³⁾·八寶珍珠散⁶¹⁾·五行湯^{6,14)}·光明丹⁶¹⁾·洗眼湯¹⁴⁾·百點膏¹⁴⁾·湯泡散^{17,18)}·秦皮 單味⁶⁶⁾·秦皮煎^{54,75)}·小黃連膏^{54,75)}·秦皮散^{49,79)} 등이 있었으며, 그 중 黃連·秦皮 및 秦皮散을 실험약제로 선택하였다.

黃連은 他藥物에 比하여 사용빈도가 가장 높은 것으로 나타났고³⁹⁾, 禹³²⁾는 川黃連이 3種 黃連中 가장 살균력이 강한 것으로 報告 하였다. 川黃連은 毛茛科(미나리아재비과 Ranunculaceae)에 속한 多年生 草本인 黃連 및 同屬 根莖植物의 根莖으로¹¹⁾ 神農本草經 上品에 味苦·寒·主熱氣·目痛·皆傷泣出·明目 한다고 敘述된 이래^{70,81)} 歷代本草書에는 目卒痒痛·目中白痛·暴赤眼痛·眼昏·小兒赤眼·爛弦風眼·淚出不止·目赤腫痛 등에 內服 또는 外用한다고^{68,69)} 하였으며 清熱·寫火·解毒의 要藥으로 알려져 있다^{5,11,12)}. 煎劑는 각

막헤르페스에 유효하며 미량성분인 coptisine은 황색 포도상구균·고초균·아구창·칸디다 및 효모균에 대하여 항균작용이 있다고 보고되었다¹⁶⁾.

秦皮는 木犀科(물푸레나무과)에 속한 落葉喬木인 물푸레나무의 樹皮로서 苦辛微寒하고 眼科의 要藥으로 清熱·燥濕·去肝熱·明目하여 目中青翳白膜·兩目赤腫疼痛·風淚不止·赤眼生翳·眼暴腫痛·赤眼疔瘡·眼弦挑針·羞明·爛弦冷淚 등을 치료하며^{5,11,12,24,56,61,68)} 민간방으로 眼疾患에 사용되어져 왔다¹⁵⁾.

秦皮散은 秦皮, 滑石, 黃連으로 구성되어 있으며 使用方法是 上記 藥物을 細末하여 5分씩 끓여 찌거기를 제거하고 미지근한 온도에서 눈을 자주 씻어 약 효과와 온열 효과로 風毒·赤眼·腫痛·痒澀·眩漏·昏暗·羞明을 치료하는 處方으로^{49,79)}, 東醫寶鑑¹⁸⁾ 및 醫宗損益¹⁷⁾ 등에 記載되어 비교적 近世까지 使用되었다. 秦皮散의 構成藥物中 滑石은 斜方柱狀의 結晶體로 含水硅酸苦土의 礦物로서¹¹⁾ 寒甘하여 利水滲濕 清熱하며⁸¹⁾ 金瘡出血과 諸瘡腫毒을 主治한다⁶⁹⁾. 粘膜 創傷面에 散布하면 皮膜을 형성하고 損傷部를 보호하여 마찰을 적게 하고, 밖으로 부터의 자극을 방지하는 작용을 한다. 동시에 분비액을 흡수하고 局部를 乾燥시켜 痂皮의 形成을 促進한다. 또한 煎劑는 티푸스균·뇌막염구균·황색포도상구균을 억제하는 효과가 있다^{4,5,50,80)}.

이에 綠膿菌性 角膜炎에 黃連·秦皮·秦皮散의 效能을 立證하기 위하여 실험적으로 家兔에 녹농균으로 각막염을 유발하여 그 치료 효과와 점안시의 자극을 살펴 보았다. 각막염에 대한 치료 효과를 살펴보면, Control群에 對한 각 Sample群의 각막염에 대한 치료 효과를 비교한 결과, Sample I群에서는 RIDIT score가 3.267로 유의성이 없었고, Sample II群 및 Sample III群에서는 RIDIT score가 각각 8.541, 9.593으로 각각 유의성(p<0.01)있는 치료 효과가 나타났다.

點眼時 자극도 여부를 알아보기 위하여 結膜充血·浮腫有無·角膜透明度·分泌物有無에 대한 검사를 시행한 바, Sample I群·Sample II 및 Sample III群에서 각각 RIDIT score가 5.833, 4.500, 7.269로 유의성이 없는 것으로 나타나 川黃連·秦皮 및 秦皮散에서 모두 眼刺戟이 있는 것으로 나타났다.

最低發育抑制濃度を 측정하여 抗菌效果를 검사한 결과, 세균이 1.5×10^5 CFU/ml에서 3.0×10^5 CFU/ml로 增加함에 따라 각각 點眼劑의 濃度도 增加함을 보였고, 세균의 種類에 따라 藥物의 最低發育抑制濃度가 각각 달라짐을 알 수 있었으며, 모든 點眼劑에서 抗菌效果는 나타났으나 最低發育抑制濃度가 높았으며, 秦皮散이 川黃連·秦皮보다 낮은 농도에서 抗菌效果가 나타났다.

억제환을 측정하여 抗菌效果를 검사한 결과, 秦皮散이 모든 실험세균에서 川黃連, 秦皮보다 抑制環이 크게 나타났다.

以上の 結果를 종합하여 볼 때, 秦皮·秦皮散 點眼劑가 綠膿菌性 角膜炎에 대하여 有意性 있는 治療效果와 抗菌效果가 나타나 秦皮·秦皮散 點眼劑의 效能을 實驗적으로 證明하는 基礎資料가 됐다고 생각되며, 角膜炎 治療와 抗菌效果에서 秦皮散 點眼劑가 더욱 높은 效果가 있음을 알 수 있었다. 向後 研究에서는 點眼時 眼刺戟을 적게 하기 위하여, pH조절·等張化에 대한 문제점과 點眼劑의 安定性·滅菌常態를 유지하는 방법· 낮은 농도에서 강한 抗菌效果를 가질 수 있도록 有效成分을 분리하는 방법 등을 研究하여야 하겠다.

V. 結 論

川黃連, 秦皮, 秦皮散의 綠膿菌性 角膜炎에 대한

효능을 究明하기 위하여 角膜炎에 대한 效果와 眼刺戟度 검사, 抗菌作用을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 綠膿菌性 角膜炎에 대해서 川黃連 點眼群은 有意성이 없었으나 秦皮, 秦皮散 點眼群에서는 모두 有意성 있는 치료 效果가 있었다.

2. 眼刺戟에 대해서는 川黃連, 秦皮, 秦皮散 點眼群 모두에서 나타났다.

3. 川黃連의 最低發育抑制濃度を 측정한 결과, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*에 대하여 平均效果가 나타났다.

4. 川黃連의 disk 방법에 의한 억제환을 측정한 결과, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*에 대하여 平均效果가 나타났다.

5. 秦皮의 最低發育抑制濃度を 측정한 결과, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*에 대하여 平均效果가 나타났다.

6. 秦皮의 disk 방법에 의한 억제환을 측정한 결과, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*에 대하여 平均效果가 나타났다.

7. 秦皮散의 最低發育抑制濃度を 측정한 결과, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*에 대하여 平均效果가 나타났다.

8. 秦皮散의 disk 방법에 의한 억제환을 측정한

결과 *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*에 대하여 항균효과가 나타났다.

參考文獻

1. 康命吉 : 濟衆新編, 서울, 杏林書院, pp. 116-118, 1982.
2. 東醫治療經驗集成編纂委員會 : 東醫治療經驗集成 第18卷, 서울, 海東醫學社, pp. 93-131, 1997.
3. 손중권, 김영훈 : 분산분석을 통한 다중비교 방법론, 서울, 자유아카데미, pp. 45-48, 1992.
4. 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 壽文社, p. 345, 644, pp. 674-675, 1988.
5. 辛民教 : 臨床本草學, 서울, 南山堂, p. 354, 317, 1986.
6. 安秉國 譯 : 國譯醫學入門IV, 서울, 南山堂, pp. 602-603, 1984.
7. 尹東浩 外 : 眼科學, 서울, 一朝閣, pp. 94-104, 1990.
8. 尹東浩, 李栢旭, 崔楨 : 眼科學, 서울, 一朝閣, p. 3, pp. 110-113, 1996.
9. 尹源植 : 眼科學, 서울, 一朝閣, p. 8, pp. 117-119, 1968.
10. 이상욱 : 안과학, 서울, 壽文社, pp. 82-85, 1990.
11. 李尙仁 : 本草學, 서울, 修書院, p. 274, 518, 1981.
12. 李尙仁, 安德均 外 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, p. 132, 138, 181, 1982.
13. 이중훈 : 병원미생물학, 서울, 壽文社, pp. 286-287, 1984.
14. 蔡炳允 : 東醫 眼耳鼻咽喉科學, 서울, 集文堂, pp. 102-116, p. 541, 564, 577, 1990.
15. 최진규 : 약초꾼 최진규의 토종약초 장수법, 서울, 태일, pp. 268-270, 1997.
16. 韓大錫 : 生藥學, 서울, 東明社, p. 181, 427, 1989.
17. 黃度淵 : 醫宗損益, 서울, 여강출판사, pp. 244-249, 1991.
18. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p. 229, 1987.
19. 강중수, 구자영, 신경환 : Soft Contact Lens 사용중 발생한 녹농균성 각막염 3예, 대한안과학회지, 26(5):761-765, 1985.
20. 고희준, 김홍복 : 실험적 녹농균성 각막염에 대한 국내시판 점안 항생제의 치료효과, 대한안과학회지, 33(4):14-23, 1992.
21. 구본술, 김상민, 채병식 : 한국인 실명원인에 관한 역학조사 (제1보), 대한안과학회지, 14(2):6-20, 1973.
22. 구본술, 채병식 : 한국인 실명원인에 관한 역학조사(제2보), 대한안과학회지, 15(1):22-35, 1974.
23. 金相潤 : 綠膿菌의 抗生劑 耐性의 特性, 慶北大學校 大學院, 1985.
24. 金先熙 : 秦皮의 基源과 形態에 관한 考察, 동서의학, 12(3):41-50, 1987.
25. 김영석, 이상범, 정화선 : 각막궤양의 원인균과 치료, 대한안과학회지, 35(10):1171-1177, 1994.
26. 김향, 이경현 : 부산대학교 학생의 실명원인, 잔존시력, 약시에 관한 고찰, 대한안과학회지, 27(2):217-222, 1986.
27. 신경환, 조호균, 문연성, 정태범 : 실명 및 저시력에 대한 통계 조사, 한국의과학, 24(1):107-112, 1992.

28. 신환호, 김지한, 임헌형 : 지역별 3개 종합병원에서 본 실명 원인조사, 대한안과학회지, 27(3):397-404, 1986.
29. 심일청, 오준섭 : 세균성 및 진균성 각막결양의 임상적 고찰, 대한안과학회잡지, 23(4):31-35, 1982.
30. 안민, 정영택, 한홍주 : 감염성 각막결양의 임상적 고찰, 대한안과학회지, 37(9):1538-1543, 1996.
31. 양성욱, 이진학 : 각막질환시 Keratocyne®의 치료효과, 대한안과학회지, 29(4):517-519, 1988.
32. 禹元洪 : 三種 黃連의 抗菌力 比較 實驗, 圓光大學校 大學院, 1982.
33. 윤성민 : 녹농균 elastase의 분리와 효소활성도 억제제의 특성, 고신대학교 대학원, 1996.
34. 이상욱 : 각막질환의 치료, 대한안과학회지, 17(3):96-104, 1976.
35. 이상준, 이주화 : Soft Contact Lens 사용중 발생한 녹농균성 각막염 3예, 대한안과학회지, 31(5):681-686, 1990.
36. 이상진, 김홍복, 김응권 : 실험적 녹농균성각막염에 대한 Sisomicin의 치료효과, 대한안과학회지, 26(5):21-26, 1985.
37. 이송희 : 각막의 염증성 질환, 대한안과학회지, 17(3):367-384, 1976.
38. 이유헌, 한영호, 김광혁 : 실험적 *Staphylococcus aureus* 각막염에서 Ciprofloxacin을 적신 Collagen Shield의 치료효과, 대한안과학회지, 37(10):1601-1606, 1996.
39. 李眞我 : 點眼藥에 대한 文獻의 考察, 韓方外官科學會誌, 12(2):155-170, 1993.
40. 李眞我 : 黃連類의 眼疾患 誘發 病原性 微生物 抑制效果에 關한 研究, 東國大學校大學院, 1993.
41. 이진학, 정연철 : 각막결양의 병원체, 대한안과학회지, 28(1):31-35, 1987.
42. 이진학, 이태원 : 각막결양의 병원체에 관한 연구, 대한안과학회지, 22(4):745-748, 1981.
43. 이해정 : Alloxan 糖尿病 가토에 대한 人蔘 수침의 효과 및 Horserradish Peroxidase의 축적역수성에 관한 연구, 서울, 경희한의대논문집, 10:169-187, 1987.
44. 장행주, 양건진, 박병일 : 실명안에 대한 임상적 고찰, 대한안과학회지, 32(3):318-326, 1991.
45. 전성기, 차홍원 : 연성콘택트렌즈의 오용으로 발생한 녹농균성각막염, 대한안과학회지, 37(5):901-907, 1996.
46. 鄭蓮姬 : 四順淸涼飲子가 綠膿菌性 角膜炎에 미치는 效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大學校 大學院, 1996.
47. 홍래선, 김재찬, 신경환 : 실험적 녹농균성각막염에 있어 항생제 및 Aprotinin의 효과, 대한안과학회지, 34(3):181-187, 1993.
48. 홍철 : 연성콘택트렌즈를 이용한 Collagenase 저해제의 치료에 대한 실험적 연구, 대한안과학회지, 18(2):151-162, 1977.
49. 江克明, 包明蕙 編 : 簡明方劑辭典, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 858-859, 1989.
50. 江蘇新醫學院 編 : 中藥大辭典(下), 上海, 上海科學技術出版社, pp. 1767-1770, 2022-2030, 2415-2417, 1982.
51. 賈一江 外 : 當代中藥外治臨床大全, 北京, 中國中醫藥出版社, pp. 676-681, 1991.
52. 高慧筠, 葛英華 編 : 中醫眼科學 耳鼻咽喉科學題解, 北京, 中醫古籍出版社, pp. 39-40, 1990.
53. 樓英 : 醫學綱目, 서울, 一中社, pp. 228-229, 406-425, 1984.
54. 唐由之外 : 中醫眼科學, 上海, 上海科技, p. 21, 1985.
55. 唐由之, 肖國土 : 中醫眼科全集, 北京, 人民

衛生出版社, pp. 48-57, 1996.

56. 陶弘景：名醫別錄，北京，人民衛生出版社，p. 9, 16, pp. 137-138, 1986.

57. 廖品正：中醫眼科學，長沙，湖南科學技術出版社，pp. 100-114, 1990.

58. 傅仁宇：審視瑤函，臺北，東方圖書公司，pp. 119-121, 1962.

59. 北京中醫學院編：漢醫學臨床病理，서울，成輔社，pp. 629-630, 1983.

60. 上海中醫學院：五官科學，香港，商務印書館香港分館，pp. 54-58, 1982.

61. 徐春甫：古今醫統大全，서울，아울로스출판사，pp. 223-246, 1994.

62. 成都中醫學院：中醫眼科學，北京，人民衛生出版社，pp. 193-194, 1985.

63. 孫思邈：銀海精微(影)，中國醫學大系 3卷，서울，麗江出版社，pp. 735-947, 735-978, 735-983, 735-987, 735-988. 1980.

64. 孫一奎：赤水玄珠，北京，中國中醫藥出版社，pp. 44-46, 1996.

65. 王肯堂：六科準繩，上海，鴻寶齋書局，pp. 398-403, 1982.

66. 王 燾：外臺秘要，臺北，文光圖書有限公司，pp. 574-561, 1979.

67. 危亦林：世醫得效方，北京，人民衛生出版社，pp. 558-576, 1990.

68. 劉文泰：本草品彙精要，北京，人民衛生出版社，pp. 116-117, 264-265, p.509, 1982.

69. 李時珍：本草綱目，北京，人民衛生出版社，pp. 772-659, 773-52, 774-62, 774-63, 1982.

70. 李中梓：醫宗必讀，台北，文光圖書有限公司，pp. 146-147, 發行年不明.

71. 張梅芳：中醫眼科，北京，人民衛生出版社，p. 25, pp. 83-86, 1989.

72. 張 璠：張氏醫通，上海，上海科學技術出版

社，pp. 393-402, 1990.

73. 全國中等衛生學校：中醫眼喉科學，成都，四川人民出版社，pp. 28-29, 1982.

74. 丁光迪：諸病源候論校注，北京，人民衛生出版社，p. 783, 1996.

75. 趙 佶：聖濟總錄，北京，人民衛生出版社，pp. 1780-1921, 1982.

76. 中國中醫研究院編：中醫症候鑑別診斷學，北京，人民衛生出版社，pp. 544-54, 1987.

77. 池秀云外：中醫眼科學，北京，人民衛生，p. 105, 1985.

78. 陳無擇：陳無擇 三因方，서울，鼎談，pp. 8-9, 1993.

79. 陳師文：太平惠民和劑局方，臺北，旋風出版社，p. 200, 1984.

80. 陳存仁：圖說 韓方醫藥大事典 4권，서울，東都文化社，p. 84, 1984.

81. 鄭 樹：本經疏證，서울，아티진，p. 17, 102, 330, 1998.

82. 何春水，易之：精選千家妙方，北京，學苑出版社，pp. 608-611, 1994.

83. 胡蔭臣：眼科三字經淺釋，西安，陝西科學技術出版社，pp.138-139, 1991.

84. 黃庭鏡：目經大成，北京，中醫古籍出版社，pp. 107-108, 1998.

85. Albert A.M., Jakobiec F.A.: Principles & Practice of Ophthalmology Volume 1, Philadelphia, W.B. Saunders Co., pp. 166-168, 1994.

86. Grayson M.: Diseases of the Cornea, 2nd ed, St. Louis, C.V. MosbyCo., pp. 44-56, 1983.

87. Jawetz E., Melnick J.L., Adelberg E.A.: Review of Medical Microbiology, 17th ed, California, Appleton & Lange, 1987.

88. Kanski J.J.: Clinical Ophthalmology, third

- ed, London, Butterworth-Heinemann Ltd, pp. 104-105, 1994.
89. Newell F.W. : Ophthalmology, 5th ed., C.V. Mosby Co., St. Louis, p.206, 1982.
90. Scheie & Albert : Textbook of ophthalmology, 9th ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., pp. 387-393, 1977.
91. Smolin G., Thoft RA : The Cornea Vol 2, 2nd ed., Boston, Little Brown and Company, p. 142, 149, 196, 1987.
92. Vaughan D.G., Asbury T., Riordan-Eva P. : General Ophthalmology, 14th ed., New Jersey, Appleton & Lange, pp. 126-129, 1995.
93. Kawaharajo K. and Homma J.Y. : Pathogenesis of the Mouse Keratitis Produced with *Pseudomonas aeruginosa*, Japan. J. Exp. Med., 45(6):515-524, 1975.
94. Assil K.K., Zarnegar S.R., Fouraker B.D., Schanzli D.J. : Efficacy of Tobramycin-soaked Collagen Shields vs Tobramycin Eyedrop Loading Dose for Sustained Treatment of Experimental *Pseudomonas aeruginosa*-induced Keratitis in Rabbit, Am. J. Ophthalmol., 113:418-423, 1992.
95. Barza M., Kane A., Baum J.L. : Regional differences in Ocular concentration of gentamicin after subconjunctival and retrobulbar injection in the rabbit, Am. J. Ophthalmol., 83(3):407-413, 1977.
96. Bohigian G., Valenton M., Okumoto M., et al. : Collagenase Inhibitors in *Pseudomonas* Keratitis, Arch Ophthalmol., 91:52-56, 1974.
97. Bruce A.S., BScOptom, Brennan N.A. : Corneal Pathophysiology with Contact Lens Wear, Surv Ophthalmol., 35:25-58, 1990.
98. Burns R.P. : *Pseudomonas aeruginosa* Keratitis : Mixed Infections of the Eye, Am. J. Ophthalmol., 67(2):257-262, 1969.
99. Cassady J.V. : *Pseudomonas* corneal ulceration, Am. J. of Ophthalmol., 48(1):741-747, 1959.
100. Donzis P.B., Mondino B.J., Weissman B.A., Bruckner D.A. : Microbial Contamination of Contact Lens Care Systems, Am. J. of Ophthalmol., 104(4):325-333, 1987.
101. Draize J.H., Woodard G., Calvery H.D. : Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes, J. Pharmacol Exp. Ther., 82:377-390, 1944.
102. Engel L.S., Hill J.M., Moreau J.M., Green L.C., Hobden J.A., O'Callaghan R.J. : *Pseudomonas aeruginosa* Protease IV Produces Corneal Damage and Contribute to Bacterial Virulence, Invest Ophthalmol., 1998.
103. Fisher E., JR., Allen J.H. : Mechanism of Corneal Destruction By *Pseudomonas Proteases*, Am. J. Ophthalmol., 46:249-255, 1958.
104. Kessler E., Spierer A., Blumberg S. : Specific Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* Elastase Injected Intracorneally in Rabbit Eyes, Invest Ophthalmol. Vis Sci., 24:1093-1097, 1983.
105. Koidou-Tsiligianni A., Alfonso E., Forster R.K. : Ulcerative Keratitis Associated With Contact Lens Wear, Am. J. Ophthalmol., 108(1):64-67, 1989.
106. Leibowitz H.M., Berrospi A.R. : Initial Treatment of Descemetocoele with Hydrophilic Contact Lenses, Ann. of

- Ophthalmol., 7:1161-1166, 1975.
107. Leibowitz H.M., Ryan W.J., Kupferman A. : Route of Antibiotic Administration in Bacterial Keratitis, Arch Ophthalmol., 99:1420-1423, 1981.
108. Mondino B.J., Kessler E. et al : Effects of Zinc Sulfate on *Pseudomonas aeruginosa* Infections and Protease in Rabbit Corneas, Arch Ophthalmol., 94(12):2149-2152, 1976.
109. Oakley D.E., Weeks R.D., Ellis P.P. : Corneal distribution of subconjunctival antibiotics, Am. J. Ophthalmol., 81: 307-312, 1976.
110. Phinney R.B., Schwartz S.D., Lee D.A., Mondino B.J. : Collagen-Shield Delivery of Gentamicin and Vancomycin, Arch Ophthalmol., 106: 1599-1604, 1988.
111. Steuhl K.P., Döring G., Henni A., Thiel H.J., Botzenhart K. : Relevance of Host-Derived and Bacterial Factors in *Pseudomonas aeruginosa* Corneal Infections, Invest Ophthalmol. Vis Sci, 28:1559-1568, 1987.
112. Weiss J.L., Williams P., Lindstrom R.L., Doughman D.J. : The use of Tissue Adhesive in Corneal Perforation, Ophthalmol., 90:610-615, 1983.
113. Weissman B.A., Mondino B.J., Pettit T.H., Hofbauer J.D. : Corneal ulcers associated with extended-wear soft contact lenses, Am. J. of Ophthalmol., 97: 476-481, 1984.