

# 麻黃潤肺湯과 Ciprofloxacin의 併用이 호기성 Gram(-) 細菌株에 대한 試驗管内 抗菌力에 미치는 영향

유한상 · 송광규\* · 박미연 · 최해윤 · 구덕모<sup>1</sup> · 김종대

대구한의대 한의학과 폐계내과학교실, 1: 대구한의대 한의학과 사상의학교실

## Synergic Effect of *Mahwangyounpae-tang* and Ciprofloxacin on 5 Strains of Aerobic Gram-negative Bacteria

Han Hsiang Liu, Kwang Kyu Song\*, Mee Yeon Park, Hae Yun Choi, Deok Mo Gu<sup>1</sup>, Jong Dae Kim

Division of Respiratory System, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University,

1: Division of Sasang Constitutionnal Medicine, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

In order to evaluate the *in vitro* synergic effect of *Mahwangyounpae-tang* which was a traditional poly-herbal formula has been used in the treatment of respiratory diseases in oriental medicine, and quinolone antibiotics, ciprofloxacin (CPFX), the minimal inhibitory concentration (MIC), MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> of single use of quinolones and concomitant treatment with *Mahwangyounpae-tang* against 5 strains of aerobic gram negative bacteria, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Citrobacter freundii* and *Pseudomonas aeruginosae*. The obtained results were as follows : In the case of aerobic gram negative bacteria, the MIC, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> against *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosae* was significantly decreased in concomitant treated groups with *Mahwangyounpae-tang* compared to those of single treated groups of CPFX, respectively. However, no significant changes were demonstrated against *Echerichia coli*, *Hemophilus influenzae* and *Citrobacter freundii*. According to these results, it is considered as the *in vitro* antibacterial activity of CPFX was dramatically increased by concomitant use of *Mahwangyounpae-tang* against some strains of aerobic gram negative bacteria and the increase and selectivity of antibacterial activities against strains were chosen by the selectivity of *Mahwangyounpae-tang* not CPFX activity.

Key words : Quinolones, Ciprofloxacin(CPFX), Aerobic Gram negative bacteria, *Mahwangyounpae-tang*(麻黃潤肺湯)

### 서론

감염성 질환에 대해 적절한 항생제의 투여는 필요하나 항생제 사용 후 *Clostrum difficile*과 연관된 偽膜성 대장염 뿐 아니라 장기간 사용시 신독성이나 간독성, 거대적 아구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소와 같은 부작용이 발생되기도 하며 이와 함께 항생제 사용에 따른 내성균주의 출현도 문제가 되고 있다<sup>1)</sup>. 따라서 항생제의 오·남용을 방지하고 항생제의 효력을 높이거나 대신할 수 있는 방법의 개발이 필요한 실정에서 비교적 독성이 적은 신약의 개발과 또 다른 보조 약물을 동시에 사용하여 상승작용

에 의한 사용량의 감소를 위한 노력이 진행되고 있다. 그러나 또 다른 문제점을 야기할 수 있는 새로운 기전의 항생제 개발보다는 다른 약물과의 병용효과를 기대할 수 있도록 항생제의 사용량을 줄이는 방향으로 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다. 감염성 질환에 있어 한의학에서는 病程을 관찰한 후 정확한 辨證에 근거하여 주로 清熱解毒 효능의 한약을 다용하고 있으며 실제 임상적인 효과를 거두고 있다. 한약 중 특히 감염성 질환의 치료나, 항염제로 사용되어온 한약은 생체 활성을 유발하거나 세균에 대한 저항성을 높여 어느 정도 유효한 효과를 나타낼 것으로 생각된다. 또 한약재 성분 중에 포함된 성분 중 직접적인 항균력을 나타내는 물질이 포함되어 있을 가능성이 매우 높으므로 이들 한약중 한방임상에서 호흡기 질환에 효과적으로 다용되고 있는 麻黃潤肺湯과 비교적 잘 알려진 quinolone계 항생제의 병

\* 교신저자 : 송광규, 대구시 수성구 상동 165 대구한의대부속 대구한방병원

· E-mail : silent95@hanmail.net, · Tel : 053-770-2082

· 접수 : 2005/03/29 · 수정 : 2005/04/30 · 채택 : 2005/06/02

용이 내성균주의 출현을 막고 항생제의 사용량을 줄일 수 있는 새로운 치료 대책이 될 것으로 기대된다.

麻黃潤肺湯<sup>2)</sup>은 대구한의대학교 부속 한방병원 폐계내과학교실에서 慢性咳嗽, 胸痛, 痰不出, 喘息 치료에 사용하는 처방으로 ovalbumin으로 유발된 mouse의 천식에 미치는 영향에 관한 실험연구에 나타나는 바와 같이 항염증 작용이 우수한 것으로 보고되고 있다<sup>3)</sup>. 麻黃潤肺湯과 quinolone계 항생제를 병용하여 항균력에 미치는 영향에 대해서는 박<sup>4)</sup>, 김<sup>5)</sup>등이 Gram(+) 세균주에 대하여 실험연구 보고한 바가 있으나, Gram(-) 세균주에 대한 영향은 아직 보고된 바 없다.

따라서 본 연구에서는 麻黃潤肺湯과 quinolone계 항생제의 병용이 Gram(-) 세균주에 대한 항균력에 미치는 영향을 실험적으로 규명하기 위하여, 5종의 호기성 Gram(-) 균주에 대하여 麻黃潤肺湯과 대표적인 quinolone계 항생제인 ciprofloxacin (이하 CPFX)과의 병용효과를 in vitro에서 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 약재

본 실험에 사용된 약재는 대구한의대학교 부속 대구한방병원에서 구입 정선하여 사용하였고, 처방은 《대구한의대학교 부속 한방병원 처방집<sup>2)</sup>》에 따랐으며 1첩의 내용과 분량은 아래와 같다(Table 1).

Table 1. Composition of Mahwangyounpae-tang Used in This Study

藥物名	生藥名	用量 (g)
麻 黃	<i>Ephedrae Herba</i>	8
桂 枝	<i>Cinnamomi Ramulus</i>	8
桔 梗	<i>Platycodi Radix</i>	6
貝 母	<i>Fritillariae Bulbus</i>	6
杏 仁	<i>Armeniaca Semen</i>	6
五味子	<i>Schizandrae Fructus</i>	4
阿膠珠	<i>Gelatinum</i>	4
青 皮	<i>Aurantii Immaturi Pericarpium</i>	4
枳 實	<i>Ponciri Fructus</i>	4
砂仁(炒)	<i>Amomi Semen</i>	4
炙甘草	<i>Glycyrrhiza Radix</i>	4
山楂(炒)	<i>Crataegi Fructus</i>	4
麥芽(炒)	<i>Hordei Fructus Germinatus</i>	4
神麩(炒)	<i>Massa Medicata Fermentata</i>	4
蘇 子	<i>Perillae Semen</i>	4
蘿蔔子	<i>Raphani Semen</i>	4
蘇 葉	<i>Perillae Herba</i>	4
紫 菀	<i>Asteris Radix</i>	4
厚 朴	<i>Magnoliae Cortex</i>	4
桑白皮	<i>Mori Cotex Radicis</i>	4
白芥子	<i>Sinapis Semen</i>	4
車前子	<i>Plantaginis Semen</i>	4
Total	22 types	102

### 2) 실험균주

본 실험에 사용된 세균주는 일본 오츠카제약 보관 균주와 미국 ATCC 보관 균주를 구입하여 사용하였다. 본 실험에 사용된 균주는 호기성 그람음성균주 5종을 사용하였으며, 균주는 구입 후 thawing한 다음 일주일 간 계대배양하고, 실험에 사용하였다(Table 2).

Table 2. Aerobic Gram(-) Bacterial Strains

Aerobic Gram(-) Bacteria Strains
<i>Escherichia coli</i> MB4-01
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632
<i>Hemophilus influenzae</i> ATCC 9327
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145

### 3) 실험군의 구분

대조약물로 대표적인 quinolone계 항생제인 ciprofloxacin (Merk, Darmstadt, Germany)을 사용하였으며, 대조약물을 단독 처리한 군 (CPFX 군)과 항생제 처리 후 麻黃潤肺湯을 각 50, 100 µg/ml 농도로 처리한 실험군(CT1, CT2)의 3군으로 구분하여, 실험을 실시하였다(Table 3).

Table 3. Experimental Grouping in vitro Assay Used in This Study

Group ID	Types of used quinolone	Dosage of herbal-drug*
CPFX	Ciprofloxacin	None
CT1	Ciprofloxacin	50 µg/ml
CT2	Ciprofloxacin	100 µg/ml

\* Mahwangyounpae-tang were used in this study. CPFX : single use of ciprofloxacin - dosig group CT1 : mixed group of ciprofloxacin and Mahwangyounpae-tang 50 µg/ml - dosig group CT2 : mixed group of ciprofloxacin and Mahwangyounpae-tang 100 µg/ml - dosig group

### 4) 항생제 용량설정

한천평판희석법 (일본 화학요법학회 표준법 및 일본 화학요법학회 혐기성균 측정법 검토위원회법)에 따라 CPFX는 각각 100 µg/ml에서부터 0.003 µg/ml까지 2배씩 희석하여 사용하였으며 (16단계), 실험군에서는 대조약물을 100 µg/ml에서부터 0.003 µg/ml까지 2배씩 희석한 후 각각 50, 100 µg/ml의 麻黃潤肺湯을 첨가하였다.

## 2. 방법

### 1) 약물조제

선정된 약제 5첩 분량 (510g)을 취하여 정제수 2,000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator (N-N type; LAB Camp, Dajeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer (PVTFD10A; Ilshin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 1첩당 30.52g, 총 152.6g (수율 29.92%)의 추출물을 얻어 실험에 사용하였다.

### 2) MIC 측정

한천평판희석법을 사용하였다. 즉, 5종의 호기성 그람음성균

을 37°C에서 18시간 전 배양 (MHB 또는 BHIA, Difco, Detroit, USA)하여 UV-spectro- photometer를 이용하여 optical density (OD; 550nm) 값을 측정하고 10<sup>6</sup> cells/ml의 균을 100µg/ml에서 부터 0.003µg/ml까지 2배씩 희석된 약물 또는 麻黃潤肺湯이 함께 첨가된 agar microplate에 5µl씩 분주한 후 다시 37°C에서 18 시간 배양 (MHB 또는 BHIA Difco, Detroit, USA)하였다. 최소발육저지농도 (MIC)의 판정은 OD 값을 측정하여 무처리 대조군에 비해 감소된 최저약물농도를 MIC로 결정하였으며, OD 값을 기준으로 90% 발육저지농도 (MIC<sub>90</sub>)와 50% 발육저지농도 (MIC<sub>50</sub>)를 계산하였다.

3) 통계처리

MIC는 5번의 반복실험을 통해 평균 ± 표준오차 (mean ± S. E.)로 표시하였으며, 麻黃潤肺湯 추출물을 가한 군과 麻黃潤肺湯 추출물을 첨가하지 않은 대조군을 평가하기 위하여 각각의 비침 가군과 비교하여 Mann-Whitney Wilcoxon's test로 유의성을 검증하였으며, p value가 0.05이하일 때 유의성을 인정하였다. MIC<sub>50</sub>과 MIC<sub>90</sub>은 Probit 방법으로 계산하였고, 통계처리는 SPSS for Windows (Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하였다.

결 과

1. *Escherichia coli* MB4-01에 대한 MIC

*E. coli* MB4-01에 대한 MIC는 CPFX 단독 처리군에서는 0.064 ± 0.033µg/ml로 관찰되어 CPFX은 *E. coli* MB4-01 균주에 대해 강한 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 CPFX과 麻黃潤肺湯을 농도별로 동시에 처리한 CT1과 CT2 군에서 각각 0.068 ± 0.072와 0.069 ± 0.079µg/ml로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 다소 증가되었으나, 유의성은 인정되지 않았다. MIC<sub>50</sub>은 CPFX 단독 처리시 0.11 ± 0.06µg/ml로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2 군에서는 각각 0.13 ± 0.15µg/ml로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 다소 증가되었으나, 유의성은 관찰되지 않았다. MIC<sub>90</sub>은 CPFX 단독 처리시 0.23 ± 0.15µg/ml로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2 군에서는 각각 0.26 ± 0.25와 0.37 ± 0.15µg/ml로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 증가되었으나 유의성은 인정되지 않았다(Fig. 1).

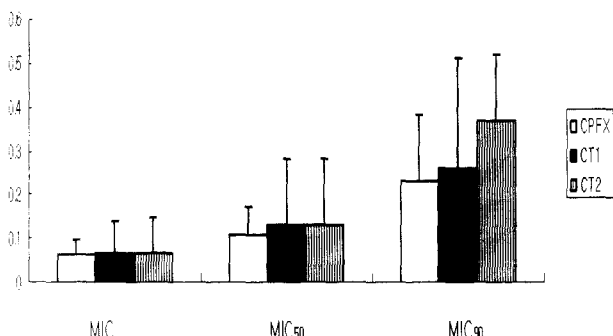


Fig. 1. MIC, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> against *E. coli* MB4-01 of CPFX and their concomitant treatment with *Mahwangyounpae-tang*. Mean ± S. E. µg/ml; Group ID was listed in Table 3

2. *Klebsiella pneumoniae* NCTC 9632에 대한 MIC

*K. pneumoniae* NCTC 9632에 대한 MIC는 CPFX 단독 처리군에서 0.215 ± 0.107µg/ml로 관찰되어 CPFX은 *K. pneumoniae* NCTC 9632 균주에 대해 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 CPFX과 麻黃潤肺湯을 농도별로 동시에 처리한 CT1과 CT2 군에서도 각각 0.059 ± 0.037과 0.033 ± 0.037µg/ml로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 유의성 있는 (p<0.05) 감소를 나타내었다. MIC<sub>50</sub>은 CPFX 단독 처리시 0.41 ± 0.22µg/ml로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2 군에서는 각각 0.10 ± 0.06과 0.06 ± 0.06µg/ml로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 감소가 인정되었다. MIC<sub>90</sub>은 CPFX 단독 처리시 0.81 ± 0.37µg/ml로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2 군에서는 각각 0.20 ± 0.11과 0.12 ± 0.16µg/ml로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 유의성 있는 (p<0.01 또는 p<0.05) 감소가 인정되었다(Fig. 2).

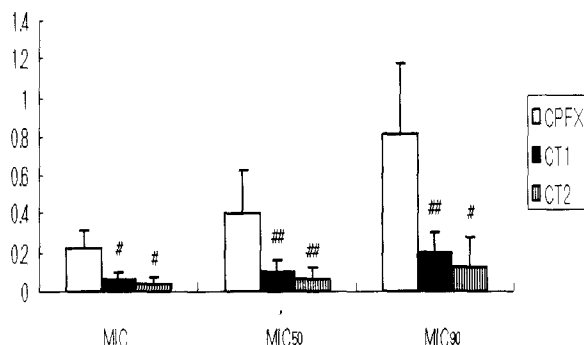


Fig. 2. MIC, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> against *K. pneumoniae* NCTC 9632 of CPFX and their concomitant treatment with *Mahwangyounpae-tang*. Mean ± S. E. µg/ml; Group ID was listed in Table 3 # p<0.05 compared to that of CPFX ## p<0.01 compared to that of CPFX

3. *Hemophilus influenzae* ATCC 9327에 대한 MIC

*H. influenzae* ATCC 9327에 대한 MIC는 CPFX 단독 처리군에서는 0.108 ± 0.053µg/ml로 관찰되어 CPFX은 *H. influenzae* ATCC 9327 균주에 대해 비교적 강한 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 麻黃潤肺湯과 CPFX을 농도별로 동시에 처리한 CT1과 CT2군에서는 각각 0.127 ± 0.065 및 0.146 ± 0.069µg/ml로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 다소 증가되었으나, 유의성은 인정되지 않았다. MIC<sub>50</sub>은 CPFX 단독 처리시 0.18 ± 0.10 µg/ml로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2군에서는 각각 0.23 ± 0.13 및 0.25 ± 0.14µg/ml로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 다소 증가되었으나, 유의성은 인정되지 않았다. MIC<sub>90</sub>은 CPFX 단독 처리시 0.36 ± 0.16µg/ml로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2군에서는 각각 0.32 ± 0.13 및 0.51 ± 0.25µg/ml로 관찰되어 CPFX 단독 처리군과 유사하게 관찰되었다(Fig. 3).

4. *Citrobacter freundii* IFO 12681에 대한 MIC

*C. freundii* IFO 12681에 대한 MIC는 CPFX 단독 처리군에서 0.041 ± 0.034µg/ml로 관찰되어 CPFX은 *C. freundii* IFO 12681 균주에 대해 매우 강한 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 麻黃潤肺湯과 CPFX을 농도별로 동시에 처리한 CT1과 CT2군

에서는 각각  $0.071 \pm 0.077$  및  $0.068 \pm 0.041 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 다소 증가되었으나, 유의성은 인정되지 않았다. MIC<sub>50</sub>은 CPFX 단독 처리시  $0.08 \pm 0.06 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2군에서는 각각  $0.16 \pm 0.15$  및  $0.12 \pm 0.07 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 다소 증가되었으나, 유의성은 인정되지 않았다. MIC<sub>90</sub>은 CPFX 단독 처리시  $0.18 \pm 0.14 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2군에서는 각각  $0.25 \pm 0.20$  및  $0.21 \pm 0.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 다소 증가되었으나, 유의성은 인정되지 않았다(Fig. 4).

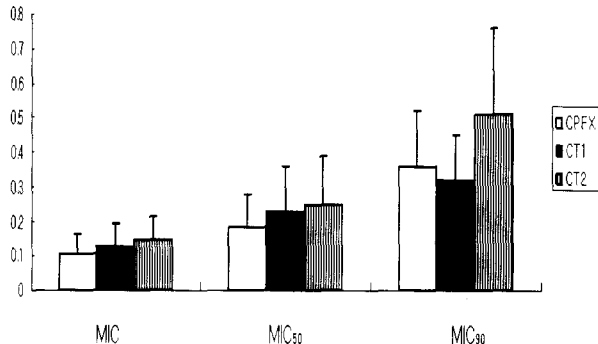


Fig. 3. MIC, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> against *H. influenzae* ATCC 9327 of CPFX and their concomitant treatment with *Mahwangyounpae-tang*. Mean  $\pm$  S. E.,  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; Group ID was listed in Table 3

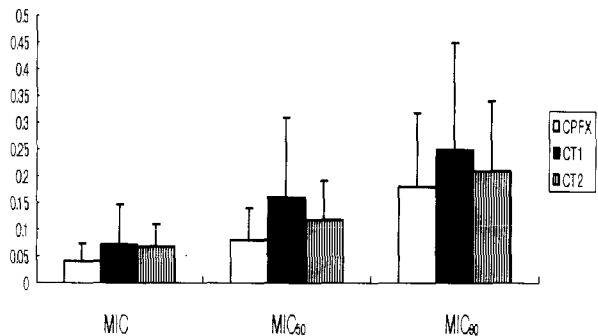


Fig. 4. MIC, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> against *C. freundii* IFO 12681 of CPFX and their concomitant treatment with *Mahwangyounpae-tang*. Mean  $\pm$  S. E.,  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; Group ID was listed in Table 3

5. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145에 대한 MIC

*P. aeruginosa* ATCC 10145에 대한 MIC는 CPFX 단독 처리군에서  $0.313 \pm 0.107 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 CPFX은 *P. aeruginosa* ATCC 10145 균주에 대해 비교적 강한 항균력을 나타내는 것으로 관찰되었다. 한편 麻黃潤肺湯과 CPFX을 농도별로 동시에 처리한 CT1과 CT2 군에서는 각각  $0.108 \pm 0.053$ 과  $0.064 \pm 0.033 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.05$  또는  $p < 0.01$ ) 감소를 나타내었다. MIC<sub>50</sub>은 CPFX 단독 처리시  $0.55 \pm 0.23 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었다. 한편 CT1과 CT2 군에서는 각각  $0.19 \pm 0.09$ 와  $0.10 \pm 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.05$  또는  $p < 0.01$ ) 감소를 나타내었다. MIC<sub>90</sub>은 CPFX 단독 처리시  $1.10 \pm 0.48 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되었다. 한

편 CT1과 CT2 군에서도 각각  $0.37 \pm 0.19$ 와  $0.19 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 관찰되어 CPFX 단독 처리군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.05$  또는  $p < 0.01$ ) 감소를 나타내었다(Fig. 5).

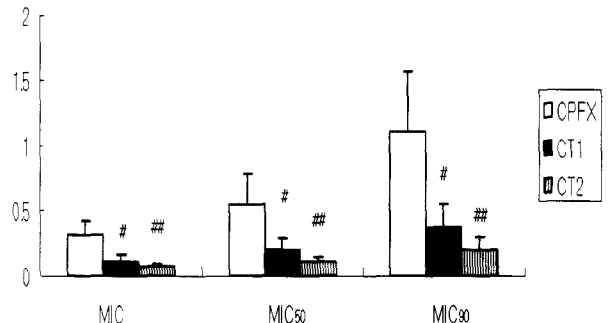


Fig. 5. MIC, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> against *P. aeruginosa* ATCC 10145 of CPFX and their concomitant treatment with *Mahwangyounpae-tang*. Mean  $\pm$  S. E.,  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; Group ID was listed in Table 3 #  $p < 0.05$  compared to that of CPFX ##  $p < 0.01$  compared to that of CPFX

고 찰

의약분업 이후 각 개인이 항생제를 남용하는 일은 크게 감소하였으나 우리나라의 여건상 항생제 남용이 현재 큰 문제점으로 남아 있으며, 이중 과량의 항생제 사용에 따른 내성균주의 출현 역시 우려되고 있다. 따라서 항생제의 과·남용을 방지하고 항생제의 효력을 높일 수 있는 방법의 개발이 시급한 실정이다. 한약 중 특히 감염성 질환이나, 항염제로 사용되어온 한약은 생체 활성을 유발하거나 세균에 대한 저항성을 높여 어느 정도 유효한 효과를 나타낼 것으로 생각되며, 또 한약제 성분 중에 포함된 성분 중 직접적인 항균력을 나타내는 물질이 포함되어 있을 가능성이 매우 높으므로 이들 한약 중 한방입상에서 호흡기 질환에 효과적으로 다용되고 있는 麻黃潤肺湯과 비교적 잘 알려진 quinolone계 항생제의 병용이 내성균주의 출현을 막고 항생제의 사용량을 줄일 수 있는 새로운 치료 대책이 될 것으로 기대되어 본 연구를 실시하게 되었다.

麻黃潤肺湯<sup>2)</sup>은 麻黃, 桂枝, 桔梗, 貝母, 杏仁, 五味子, 阿膠珠, 靑皮, 枳實, 砂仁(炒), 炙甘草, 山楂(炒), 麥芽(炒), 神麩(炒), 蘇子, 蘿蔔子, 蘇葉, 紫菀, 厚朴, 桑白皮, 白芥子 및 車前子의 22종의 한약재로 구성된 한약 복합처방으로 우리나라에서 오랫동안 호흡기 질환에 사용되어져 왔다. 이 처방은 麻黃湯, 人蔘潤肺散, 杏蘇飲, 三子養親湯과 다수의 消導之劑의 합방으로 이루어졌다. 麻黃湯<sup>6)</sup>의 主治證은 無汗而喘 或 無汗身痛 脈浮有力이며, 人蔘潤肺散은 風寒을 느껴서 기침하고 喘急하며 痰이 막히고 코가 막히는 증을 다스린다 하였으며, 杏蘇飲은 上氣, 喘嗽 浮腫을 다스린다 했고, 三子養親湯은 기침에 氣急한 것을 다스리고 脾胃를 기르고 飲食을 증진한다 하였다<sup>7)</sup>.

麻黃潤肺湯의 主治證은 위의 네가지 처방의 主治證을 모두 포함할 수 있다고 볼 수 있으나, 일단 喘急의 양상과 유사한 咳嗽 喘急의 증상에 潤肺, 鎮咳, 祛痰의 목적으로 활용하고 있다. Quinolone계 항생제는  $\beta$ -Lactam계 항생제를 추격하는 가장 관심 있는 항생제이며, 2세대 quinolone계 항생제 중 가장 대표적

인 ciprofloxacin (CPFX)과 같은 약물은 그 약효가 탁월하고 광범위하여 현재 세계 각국에서 많이 사용하는 항생제가 되었다<sup>9)</sup>. quinolone계 항생제는 항생제의 종류에 따라 다양한 항균력을 나타내므로 요로감염증과 호흡기감염증을 포함한 거의 모든 감염증에 적용될 수 있다고 알려져 있으며, 실제 임상에서도 매우 광범위하게 적용되고 있다<sup>9-11)</sup>. 그러나 이러한 quinolone계 항생제는 용량 의존성에 따라 소화기 장애 및 간독성, 심장독성, 신장독성과 같은 심각한 부작용을 초래하여 사용량이 극히 제한을 받고 있다.

CPFX는 1980년대 말에 개발된 2세대 quinolone 항생제로 조직침투성이 좋으며, quinolone 항생제 중 가장 광범위한 항균력을 나타내는 것으로 알려져 있다. 따라서 CPFX는 현재에도 성인의 요로 감염증, 호흡기 감염증, 피부 및 연부조직 감염증과 골 및 관절 감염증 등에 가장 먼저 선택 사용되어지는 항생제 중 하나로 알려져 있으며<sup>12)</sup> 매우 광범위한 항균력을 나타내고, quinolone 이외의 다른 항생제 특히 methicillin에 내성을 보이는 세균에 대해서도 광범위한 항균력을 나타낸다고 알려져 있다<sup>13)</sup>.

본 실험의 결과, CPFX의 경우에서 이전의 보고들<sup>12-17)</sup>과 유사하게 본 실험에 사용한 5종의 호기성 그람음성균 즉, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Citrobacter freundii* 및 *Pseudomonas aeruginosae*에 대해서는 매우 강한 항균력을 나타내었다. CPFX는 비교적 독성이 강한 항생제로 그 사용 및 사용량이 제한 받고 있다. 즉, 아급성 심장독성<sup>18)</sup>, 광독성을 포함한 피부 발적과 신장독성<sup>19)</sup>, 미성숙 동물에서의 연골독성<sup>20)</sup> 및 건초염과 건과열<sup>21)</sup> 등의 독성이 초래되며, 또 근래에 들어 내성균의 출현<sup>14-17,22)</sup> 역시 우려되므로 사용량의 조절이 필요할 것으로 생각된다.

본 실험에서 麻黃潤肺湯을 동시에 처리한 경우, 호기성 그람음성균에 있어서, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Pseudomonas aeruginosae*에 대한 CPFX의 MIC, MIC<sub>50</sub> 및 MIC<sub>90</sub>을 감소시키는 것으로 관찰되어 이들 세균주에 대한 CPFX의 항균력을 증가시키는 것으로 관찰되었으나, *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae*와 *Citrobacter freundii*에 대한 CPFX의 항균력에는 별 다른 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다. 따라서 麻黃潤肺湯은 CPFX에 대한 항균력에 상관없이 어느 정도 균주에 따른 선택성이 있어 감수성이 있는 세균주에 대해 그 항균력을 증가시키는 것으로 보인다. 본 실험의 결과 麻黃潤肺湯은 특히 *Klebsiella* 균과 *Pseudomonas* 균, 특히 폐렴구균 및 녹농균 같은 호흡기 감염균에 대해 강한 선택성이 있을 것으로 생각된다.

이상에서 麻黃潤肺湯은 *in vitro*에서 일부 호기성 그람음성 세균주에 대한 CPFX의 항균력을 매우 증가시키는 것으로 생각되나, 세균주에 대한 선택성은 CPFX의 항균력에 상관없이 麻黃潤肺湯에 의해 결정되는 것으로 관찰되었다. 따라서 麻黃潤肺湯은 일부 균주 특히 폐렴균에 대해 RUFX 및 CPFX의 항균력을 증가시켜 이들의 사용량을 경감시킬 수 있을 것으로 기대된다.

## 결 론

호흡기계 질환 특히 염증성 질환에 사용되어온 麻黃潤肺湯

과 quinolone계 항생제 중 ciprofloxacin (CPFX)의 병용사용이 항균력에 미치는 효과를 평가하기 위하여 시험관내에서 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Citrobacter freundii* 및 *Pseudomonas aeruginosae*의 5종의 호기성 그람음성균 주에 대한 최소발육저지농도 (MIC), 50% 발육저지농도 (MIC<sub>50</sub>) 및 90% 발육저지농도 (MIC<sub>90</sub>)을 측정하였던 결과, 다음과 같은 결과를 얻었다.

麻黃潤肺湯이 *Klebsiella pneumoniae* 및 *Pseudomonas aeruginosae*에 대한 CPFX의 MIC, MIC<sub>50</sub> 및 MIC<sub>90</sub>을 감소시키는 것으로 관찰되어 이들 세균주에 대한 CPFX의 항균력을 증가시키는 것으로 관찰되었으나, *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae* 및 *Citrobacter freundii*에 대한 CPFX의 항균력에는 별 다른 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

## 참고문헌

1. Maritnez, E., Marcos, A. Antibiotic-associated diarrhea. *Lancet* 337, 91, 1991.
2. 대구한의대학교부속한방병원. 원내처방집. p 53, 88문화사, 대구, 1998.
3. 감철우. 麻黃潤肺湯이 ovalbumin으로誘發된 mouse의喘息에 미치는影響. 대구한의대학교 대학원 박사학위논문. 2001.
4. 박미연, 김대준, 김종대. 麻黃潤肺湯의 병용이 Quinolone계 항생제중 Rofloxacin의 호기성 Gram(+)세균주에 대한 시험관내 항균력에 미치는 영향. *대한본초학회지*, 18(4):65-72, 2003.
5. 김대준, 김종대. 麻黃潤肺湯과 Ciprofloxacin 병용이 Gram(+) 중 혐기성 균주 7종에 대한 시험관내 항균력에 미치는 영향. *대한본초학회지*, 18(3):161-168, 2003.
6. 崔達永. 傷寒論釋講. p 74-78, 대성문화사, 서울, 1995.
7. 李尙仁. 方劑學. p 40,310,332, 永林社, 서울, 1996.
8. Appelbaum, P.C., Hunter, P.A. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 16, 5-15, 2000.
9. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob Chemother* 46, 17-24, 2000.
10. Farker, K., Naber, K.G., Funfstuck, R. Fluoroquinolones: utilization in renal and urogenital tract infections. *Med Klin* 96, 383-390, 2001.
11. Paladino, J.A. Is more than one quinolone needed in clinical practice? *Ann Pharmacother* 35, 1085-1095, 2001.
12. Wiseman, L.R., Balfour, J.A. Ciprofloxacin. A review of its pharmacological profile and therapeutic use in the elderly. *Drugs Aging* 4, 145-173, 1994.
13. Fass, R.J. Ciprofloxacin. Best use of this new broad-spectrum antibiotic. *Postgrad. Med.* 87, 117-122, 1990.
14. Hoppe, J.E., Rahimi-Galougahi, E., Seibert, G. In vitro susceptibilities of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* to four fluoroquinolones (levofloxacin,

- d-ofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin), cefpirome and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 40, 807-808, 1996.
15. Wise, R., Andrews, J.M. A comparison of the activity of ciprofloxacin and levofloxacin with other agents against respiratory tract pathogens. *J Chemother* 10, 276-279, 1998.
  16. Ermertcan, S., Hosgor, M., Tunger, O., Cosar, G. Investigation of synergism of meropenem and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosae* and *Acinetobacter* strains isolated from intensive care unit infections. *Scand J Infect Dis* 33, 818-821, 2001.
  17. Joyanes, P., Pascual, A., Gimenez, M.J., Garcia, I., Aguilar, L., Perea, E. Differences between two new quinolones (gemifloxacin and trovafloxacin) and ciprofloxacin in their concentration-dependent killing of *Streptococcus pneumoniae*. *Chemotherapy* 47, 409-414, 2001.
  18. Pispirigos, K., Chrysanthopoulos, K. Evaluation of cardiac subcutotoxicity of ciprofloxacin in rats using serum biochemical parameters. *Arzneimittelforschung* 51, 582-587, 2001.
  19. Pons, R., Escutia, B. Ciprofloxacin-induced vasculitis with cutaneous and renal involvement. *Nefrologia* 21, 209-212, 2001.
  20. Egerbacher, M., Edinger, J., Tschulen, W. Effects of enrofloxacin and ciprofloxacin hydrochloride on canine and equine chondrocytes in culture. *Am J Vet Res* 62, 704-708, 2001.
  21. Williams, R.J. III, Attia, E., Wickiewicz, T.L., Hannafin, J.A. The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism. *Am J Sports Med* 28, 364-369, 2000.
  22. Cunha, B.A. Antibiotic resistance. *Med Clin North Am* 84, 1407-1429, 2000.