

# 麻黃潤肺湯과 Ciprofloxacin의 併用投與가 *Klebsiella pneumoniae* 呼吸器 感染에 미치는 影響

김종대\*\*

대구한의대 한의학과 폐계내과학교실

## Effects of *In Vivo* Synergism of *Mawhangyounpye-tang* and Ciprofloxacin against *Klebsiella pneumoniae* Respiratory Infections

Jong-dae Kim\*\*

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

### ABSTRACT

**Objectives & Methods :** In order to evaluate the *in vivo* synergic effect of *Mawhangyounpye-tang* which was a traditional poly-herbal formula has been used in the treatment of respiratory diseases in Korea, with quinolone antibiotic, ciprofloxacin (CPFX), the viable bacterial number and histopathological changes were monitored after experimental respiratory infection with *Klebsiella pneumoniae* NCTC 9632.

#### Results :

The obtained results were as follows :

1. In CPFX group, the viable bacterial numbers were significantly decreased compared to that of control group and these were more dramatically decreased compared to that of single treatment with CPFX, respectively in concomitant treated groups with *Mawhangyounpye-tang*.
2. In control group, severe infiltration of inflammatory cells, hemorrhage and hypertrophy of alveolar linings were demonstrated at microscopical levels. However, these abnormal histopathological changes were significantly decreased compared to that of control group in CPFX group, and these were more dramatically decreased compared to that of single treatment with CPFX, respectively in concomitant treated groups with *Mawhangyounpye-tang*.
3. In CPFX group, the LSA (luminal surface of alveoli %) were significantly increased compared to that of control group and these were more dramatically decreased compared to that of single treatment with CPFX, respectively in concomitant treated groups with *Mawhangyounpye-tang*.

**Conclusions :** It is considered that *in vivo* antibacterial activity of CPFX was dramatically increased by concomitant use of *Mawhangyounpye-tang* against *Kebsiella pneumoniae* NCTC 9632 infection of respiratory tract.

**Key words :** Ciprofloxacin (CPFX), *Mawhangyounpye-tang*, *Kebsiella pneumonia*, Respiratory infection

\*\*교신저자, 제1저자: 김종대. 대구한의대 부속 대구한방병원. 대구광역시 수성구 상동 165. 연락처 : 053-770-2107, FAX 053-770-2089, omendoim@dhu.ac.kr

· 접수 : 2005년 4월 12일 · 수정 : 2005년 6월 18일 · 채택 : 2005년 6월 20일

## 緒 論

*Klebsiella pneumoniae*는 그람음성 간균으로서 병원의 획득감염(community-acquired) 폐렴 입원환자의 0.5-5%를 차지하고, 병원감염의 흔한 원인이다<sup>1,2)</sup>. 폐렴은 호흡세기관지, 폐포관, 폐포낭 및 폐포로 구성된 폐실질의 염증으로서 주로 발열, 기침 및 흉부방사선 소견상의 병변을 보이는 급성감염이며 서양의학에서는 이의 치료에 항생제를 주로 사용하고 있다<sup>1,3)</sup>.

최근 항생제의 남용과 과량 사용에 따른 내성균의 출현이 의약계에 문제가 되고 있다. 따라서 항생제의 오·남용을 방지하고 항생제의 효력을 높일 수 있는 방법의 개발이 시급하다. 이에 완전히 새로운 기전의 항생제의 개발보다는 다른 약물과의 병용으로 항생제의 사용량을 줄이려는 연구가 진행되고 있으며, 특히 비교적 근래에 개발된 퀴놀론계 항생제의 사용량을 줄이는 방향으로의 연구가 진행되고 있다.

麻黃潤肺湯은 慢性咳嗽, 胸痛, 痰不出, 그리고 喘息 치료에 사용한다. 최근의 실험연구로는 ovalbumin으로 유발된 mouse의 천식에 사용한 결과 우수한 효과를 나타내었고<sup>4)</sup>, Gram(+) 세균주에 대한 시험관내 항균력에 대한 연구<sup>5)</sup>에서 유의한 효과가 있었다. 또한 동물을 이용한 폐렴 치료의 연구에 麻黃潤肺湯과 銀翹散을 퀴놀론항생제와 *Streptococcus pneumoniae* 호흡기감염에 병용 투여하여 유의성이 있었다는 것<sup>6,7)</sup>과 麻黃潤肺湯과 rifloxacin을 *K. pneumoniae* 호흡기감염에 병용 투여한 결과 유의한 효과가 있었다는 보고가 있다<sup>8)</sup>.

이에 저자는 麻黃潤肺湯과 퀴놀론계 항생제인 ciprofloxacin (CPFX)과의 병용효과를 *klebsiella pneumoniae* NCTC 9632 균주를 이용한 호흡기감염 mouse 모델을 통해 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고한다.

## 材料 및 方法

### 1. 材料

#### 1) 藥材

실험에 사용된 약재는 대구한의대학교 부속 대구

한방병원에서 구입 정신했어 사용하였고, 용량은 《대구한의대학교 부속 한방병원 처방집<sup>9)</sup>》에 따랐으며 1첩의 내용과 분량은 아래와 같다 (Table 1).

Table 1. The Amount and Composition of *Mawhangyounpye-tang*

韓藥名	生藥名	用量 (g)
麻 黃	Ephedrae Herba (중국, 영남약업사)	8
桂 枝	Cinnamomi Ramulus (중국, 영남약업사)	8
桔 梗	Platycodi Radix (한국, 영남약업사)	6
貝 母	Fritillariae Bulbus (중국, 영남약업사)	6
杏 仁	Armeniaca Semen (한국, 영남약업사)	6
五 味 子	Schizandrae Fructus (한국, 영남약업사)	4
阿膠珠	Gelatinum (한국, 영남약업사)	4
青 皮	Aurantii Immaturi Pericarpium (한국, 영남약업사)	4
枳 實	Ponciri Fructus (한국, 영남약업사)	4
砂仁(炒)	Amomi Semen (라오스, 영남약업사)	4
炙甘草	Glycyrrhiza Radix (한국, 영남약업사)	4
山 楂(炒)	Crataegi Fructus (한국, 영남약업사)	4
麥芽(炒)	Hordei Fructus Germinatus (한국, 영남약업사)	4
神 麩(炒)	Massa Medicata Fermentata (한국, 영남약업사)	4
蘇 子	Perillae Semen (한국, 영남약업사)	4
蘿 蔔 子	Raphani Semen (한국, 영남약업사)	4
蘇 葉	Perillae Herba (한국, 영남약업사)	4
紫 菀	Asteris Radix (중국, 영남약업사)	4
厚 朴	Magnoliae Cortex (한국, 영남약업사)	4
桑白皮	Mori Cotex Radicis (한국, 영남약업사)	4
白芥子	Sinapis Semen (중국, 영남약업사)	4
車前子	Plantaginis Semen (한국, 영남약업사)	4
Total	22 types	102

## 2) 實驗 菌株

실험에 사용된 *Klebsiella pneumoniae* NCTC 9632 균주는 일본 오츠카제약 보관 균주를 구입하여 사용하였다. 균주는 구입 후 thawing한 다음 일주일 간 계대하고 실험을 실시하였다.

## 3) 實驗動物

성숙한 수컷 ICR mouse(Charles River, Japan)를 사료(삼양사, 서울)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 1주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 각 그룹 당 5마리씩 사용하여 총 40마리를 사용하였다. 실험동물은 cyclophosphamide 100mg/kg (Sigma, USA)를 호흡기 감염 유발 4일과 1일 전에 복강내로 투여하여 면역력을 억제 시켰다.

## 2. 方法

### 1) 檢液의 調劑

선정된 약제 5첩 분량(510g)을 정제수 2000ml에 넣고 가열 추출하고 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator(N-N type; LAB Camp, Dajeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻었다. 그 다음 programmable freeze dryer(PVTFD10A; ilShin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 1첩당 30.52g, 총 152.6g(수율 29.92%)의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다.

### 2) 檢液의 投與

감염 후 약 2 및 18시간에 CPFX을 6 또는 30mg을 10ml/kg의 용량으로 2번에 걸쳐 금속제 존데를 이용하여 mouse에 경구 투여하였다. 麻黃潤肺湯은 CPFX 투여 1시간 후 동일한 방법으로 50 및 100mg을 10ml/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 정상군과 대조군에서는 CPFX 또는 麻黃潤肺湯 투여시 동일한 양의 생리식염수를 동일한 방법으로 경구 투여하였다.

### 3) 實驗群의 區分

정상군 (sham), 호흡기감염을 유발시킨 대조군

(control) 및 호흡기감염을 유발한 후 CPFX을 각각 12mg/kg (CPF12), 60mg/kg(CPF60)을 투여한 군, 호흡기감염을 유발한 다음 CPFX을 12mg/kg, 60mg/kg 투여한 다음 검액을 각각 100mg/kg(C12T1, C60T1), 200mg/kg(C12T2, C60T2)을 투여한 군의 총 8개 군으로 구분하였다 (Table 2).

Table 2. Experimental Grouping *in Vivo* Test used in This Study

Group ID	Used Quinolones		Dose of Herbal drug*
	Type	Dose	
Sham	None	None	None
Control	None	None	None
CPF12	ciprofloxacin	12mg/kg	None
C12T1	ciprofloxacin	12mg/kg	100mg/kg
C12T2	ciprofloxacin	12mg/kg	200mg/kg
CPF60	ciprofloxacin	60mg/kg	None
C60T1	ciprofloxacin	60mg/kg	100mg/kg
C60T2	ciprofloxacin	60mg/kg	200mg/kg

\* *Mawhangyounpye-tang* extracts were used in this study.

Sham: Non treated normal group

Control: Non treated after exposure to *K. pneumoniae* NCTC 9632

CPF12: 12mg/kg of CPFX was treated after exposure to *K. pneumoniae* NCTC 9632

C12T1: 12mg/kg of CPFX and 100mg/kg *Mawhangyounpye-tang* was treated after exposure to *K. pneumoniae* NCTC 9632

C12T2: 12mg/kg of CPFX and 200mg/kg *Mawhangyounpye-tang* was treated after exposure to *K. pneumoniae* NCTC 9632

CPF60: 60mg/kg of CPFX was treated after exposure to *K. pneumoniae* NCTC 9632

C60T1: 60mg/kg of CPFX and 100mg/kg *Mawhangyounpye-tang* was treated after exposure to *K. pneumoniae* NCTC 9632

C60T2: 60mg/kg of CPFX and 200mg/kg *Mawhangyounpye-tang* was treated after exposure to *K. pneumoniae* NCTC 9632

### 4) 呼吸氣感染의 誘發

*K. pneumoniae* NCTC 9632 균주를 한천배지

(nutrient agar; Difco, Detroit, USA)에서 37°C 조건 하에 18시간 계대한 후 액체배지인 nutrient broth(Difco, Detroit, USA)에서 37°C 조건 하에 다시 4시간동안 배양하여 증식이 잘된 세균 혼탁액 (bacteria suspension)을 준비하였다. 실험동물은 Ketamine 용액(ketamine : xylazine = 60 : 2.5mg/kg)으로 마취한 후 준비한 세균 혼탁액 35 $\mu$ l를 비강을 통해 감염시켰다. 비강을 통해 세균 혼탁액을 주입시킨 마우스는 절치를 실에 걸어 수직으로 20분 이상 방치하여 호흡기 감염을 조장하였다. 본 실험에서 접종된 균수는 1.8 $\times 10^5$ /mouse 이다.

5) 肺內 生菌數 測定

감염 42시간 후에 모든 실험동물의 폐를 적출하여 좌 우엽을 구별하였다. 좌엽은 일정량의 멸균된 생리식염수로 homogenized 한 다음 10배 희석하여 한천 배지(nutrient agar; Difco, Detroit, USA)에서 37°C 조건 하에 24시간 배양하였다. 생균수 측정은 형성된 집락의 수를 계산하여 항생력을 평가하였다.

6) 組織標本의 製作 및 分析

적출한 폐의 우측엽을 Bouin액에 24시간 이상 고정하고 통상적인 방법으로 ethanol 탈수를 거쳐 파라핀 포매를 실시하였다. 폐조직을 3~4 $\mu$ m의 연속 절편으로 제작한 다음 hematoxylin-eosin (H-E) 염색을 실시하여 폐 특히 기관·기관지 주변과 폐포벽에 형성된 세균성 폐렴 병변의 조직병리학적 변화를 관찰하였다. 또한 폐포벽의 비후 정도를 평가하기 위해 폐포 내강이 폐 전체에 차지하는 비율인 luminal surface of alveolar (LSA) 를 자동 조직 분석장치 (analysis image processing; Soft Image System, Germany)를 이용하여 산출하였다.

結 果

1. 呼吸器 感染 mouse 모델에서 生菌數의 變化

1) CPFY 12mg/kg 投與의 경우

Control 군에서의 생균수는 12.48  $\pm$  3.71 log<sub>10</sub>CFU로 관찰되어 전혀 관찰되지 않은 Sham 군에 비하여 현저한 생균수의 증가가 인정되었다. CPFY12 군에서는 6.80  $\pm$  0.91 log<sub>10</sub>CFU로 관찰되

어 Control 군에 비하여 유의성 (p<0.01) 있는 생균수의 감소가 인정되었다. 한편 C12T1과 C12T2 군에서는 각각 4.81  $\pm$  1.40과 3.97  $\pm$  1.53 log<sub>10</sub>CFU로 관찰되어 CPFY12 군 및 Control 군에 비하여 유의성 (p<0.05 또는 p<0.01) 있는 생균수의 감소가 인정되었다 (Table 3).

Table 3. Changes of Viable Bacterial Numbers after CPFY 12mg/kg and Their Concomitant Treatment with *Mawhangyounpye-tang*

Group ID	Viable bacterial number (log <sub>10</sub> CFU)
Sham	0.00 $\pm$ 0.00
Control	12.48 $\pm$ 3.71
CPFY12	6.80 $\pm$ 0.91*
C12T1	4.81 $\pm$ 1.40* ##
C12T2	3.97 $\pm$ 1.53* ##

Mean  $\pm$  S. D., log<sub>10</sub>CFU; Group ID was listed in Table 2;

\* p<0.01 compared to that of Control;

## p<0.05 compared to that of CPFY12

2) CPFY 60mg/kg 投與의 경우

Control 군에서의 생균수는 12.48  $\pm$  3.71 log<sub>10</sub>CFU로 관찰되어 전혀 관찰되지 않은 Sham 군에 비하여 현저한 생균수의 증가가 인정되었다. CPFY60 군에서는 4.60  $\pm$  0.95 log<sub>10</sub>CFU로 관찰되어 Control 군에 비하여 유의성 (p<0.01) 있는 생균수의 감소가 인정되었다. 한편 C60T1과 C60T2 군에서는 각각 2.68  $\pm$  0.75와 1.48  $\pm$  0.95 log<sub>10</sub>CFU로 관찰되어 CPFY60 군 및 Control 군에 비하여 유의성 (p<0.01 또는 p<0.05) 있는 생균수의 감소가 인정되었다 (Table 4).

Table 4. Changes of Viable Bacterial Numbers after CPFY 60mg/kg and Their Concomitant Treatment with *Mawhangyounpye-tang*

Group ID	Viable bacterial number (log <sub>10</sub> CFU)
Sham	0.00 $\pm$ 0.00
Control	12.48 $\pm$ 1.45
CPFY60	4.60 $\pm$ 0.95*
C60T1	2.68 $\pm$ 0.75* ##
C60T2	1.48 $\pm$ 0.95* ##

Mean  $\pm$  S. D., log<sub>10</sub>CFU; Group ID was listed in Table 2;

\* p<0.01 compared to that of Control;

# p<0.01 compared to that of CPFY60; ## p<0.05 compared to that of CPFY60

## 2. 呼吸器 感染 mouse 모델에서 肺의 組織學的 變化

### 1) 炎症細胞의 浸潤

Sham 군에서는 염증세포의 침윤이 거의 관찰되지 않은 (±) 반면 Control 군에서는 매우 심한 (++++) 염증세포의 침윤이 기관과 기관지 주위 및 폐포 벽에서 관찰되었다. 이러한 염증세포의 침윤 소견은 CPFX12 군에서는 Control 군에 비하여 경감되었으나 여전히 심한 (+++) 정도로 관찰되었다. 그러나, C12T1과 C12T2 군에서는 각각 중등도 (++)와 경도 (+)로 관찰되어 Control 군 및 CPFX12 군에 비하여 현저히 감소되었다.

CPFX60 군에서도 Control 군에 비하여 경감되었으나 여전히 중등도 (++)로 관찰된 반면, C60T1과 C60T2 군에서는 각각 경도 (+)와 경미 (±)하게 관찰되어 Control 군 및 CPFX60 군에 비하여 현저히 감소되었다. (Table 5, 6, Fig. 1, 2)

### 2) 出血所見

Sham 군에서는 폐 전반에 걸쳐 출혈소견이 인정되지 않은 (-) 반면 Control 군에서는 우 심한 (++++) 출혈이 폐 전반에 걸쳐 인정되었다. 이러한 출혈 소견은 CPFX12 군에서 Control 군에 비하여 경감되었으나 여전히 중등도 (++)로 관찰되었다. 그러나 C12T1과 C12T2 군에서는 각각 중등도 (++)와 경도 (+)로 관찰되어 Control 군 및 CPFX12 군에 비하여 현저히 감소되었다.

CPFX60 군에서도 Control 군에 비하여 경감되었으나 여전히 경도 (+)로 관찰된 반면, C60T1 군에서는 CPFX60 군과 유사하게 경도 (+)로, C60T2 군에서는 출혈소견이 전혀 관찰되지 않아 Control 군 및 CPFX60 군에 비하여 현저히 감소되었다. (Table 5, 6, Fig. 1, 2).

### 3) 肺胞壁의 肥厚

Sham 군에서는 폐 전반에 걸쳐 폐포벽의 이상 비후 소견이 인정되지 않은 (-) 반면 Control 군에서는 매우 심한 (++++) 폐포벽의 비후가 폐 전반 특히 기관, 기관지 주위 폐포에서 인정되었다. 이러한 폐포벽의 비후 소견은 CPFX12 군에서 Control

군에 비하여 경감되었으나 여전히 중등도 (++)로 관찰되었다. 그러나 C12T1 및 C12T2 군에서는 각각 경도 (+)로 관찰되어 Control 군 및 CPFX12 군에 비하여 현저히 감소되었다.

CPFX60 군에서도 Control 군에 비하여 경감되었으나 여전히 경도 (+)로 관찰된 반면, C60T1 및 C60T2 군에서는 각각 경미 (±)한 출혈이 인정되어 Control 군 및 CPFX60 군에 비하여 현저히 감소되었다 (Table 5, 6, Fig. 1, 2)

Table 5. Changes of Abnormal Histological Index after CPFX 12mg/kg and Their Concomitant Treatment with *Mawhangyounpye-tang*

Group ID	Abnormal histological changes		
	Infiltration of inflammatory cells	Hemorrhage	Hypertrophy of alveolar lining
Sham	±	-	-
Control	++++	++++	++++
CPFX12	+++	++	++
C12T1	++	++	+
C12T2	+	+	+

Group ID was listed in Table 2;

++++ (Marked), +++ (Severe), ++ (Moderated), + (a few), ± (Rare) and - (not detected)

Table 6. Changes of Abnormal Histological Index after CPFX 60mg/kg and Their Concomitant Treatment with *Mawhangyounpye-tang*

Group ID	Abnormal histological changes		
	Infiltration of inflammatory cells	Hemorrhage	Hypertrophy of alveolar lining
Sham	±	-	-
Control	++++	++++	++++
CPFX60	++	+	+
C60T1	+	+	±
C60T2	±	-	±

Group ID was listed in Table 2;

++++ (Marked), +++ (Severe), ++ (Moderated), + (a few), ± (Rare) and - (not detected)

Fig. 1. Histological profiles of lungs after CPF<sub>12</sub> 12mg/kg and their concomitant treatment with *Mawhangyounpye-tang* exposure to *K. pneumoniae* NCTC 9632

All H-E stain, × 60

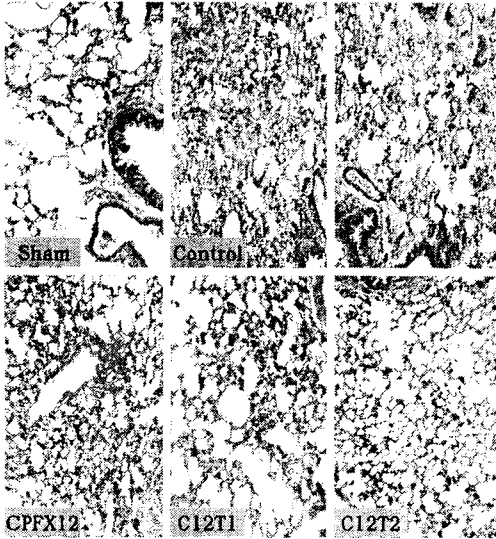
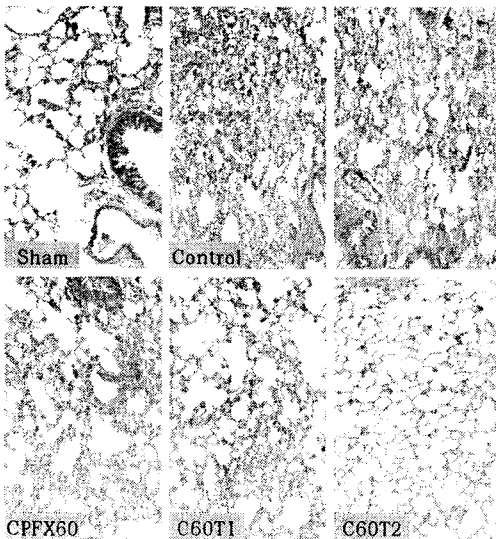


Fig. 2. Histological profiles of lungs after CPF<sub>60</sub> 60mg/kg and their concomitant treatment with *Mawhangyounpye-tang* exposure to *K. pneumoniae* NCTC 9632

All H-E stain, × 60



1) CPF<sub>12</sub> 12mg/kg 投與의 경우

Control 군에서의 LSA는 12.31 ± 5.17%로 관찰되어, 83.24 ± 8.79%로 관찰된 Sham 군에 비하여 유의성 (p<0.01) 있는 현저한 LSA의 감소가 인정되었다. CPF<sub>12</sub> 12mg/kg을 투여한 CPF<sub>12</sub> 군에서는 32.40 ± 6.73%로 관찰되어 Control 군에 비하여 유의성 (p<0.01) 있는 LSA의 증가가 인정되었다. 또한 C12T1과 C12T2 군에서는 각각 45.69 ± 3.31과 51.42 ± 7.05%로 관찰되어 CPF<sub>12</sub> 군 및 Control 군에 비하여 유의성 (p<0.01) 있는 LSA의 증가가 인정되었다(Table 7).

Table 7. Changes of LSA after CPF<sub>12</sub> 12mg/kg and Their Concomitant Treatment with *Mawhangyounpye-tang*

Group ID	LSA (%)
Sham	83.24 ± 8.79
Control	12.31 ± 5.17 <sup>\$</sup>
CPF <sub>12</sub>	32.40 ± 6.73 <sup>*</sup>
C12T1	45.69 ± 3.31 <sup>* #</sup>
C12T2	51.42 ± 7.05 <sup>* #</sup>

Mean ± S. D., %; Group ID was listed in Table 2;

\$ p<0.01 compared to that of Sham;

\* p<0.01 compared to that of Control;

# p<0.01 compared to that of CPF<sub>12</sub>

2) CPF<sub>60</sub> 60mg/kg 投與의 경우

Control 군에서의 LSA는 12.31 ± 5.17%로 관찰되어, 83.24 ± 8.79%로 관찰된 Sham 군에 비하여 유의성 (p<0.01) 있는 현저한 LSA의 감소가 인정되었다. CPF<sub>60</sub> 60mg/kg을 투여한 CPF<sub>60</sub> 군에서는 39.12 ± 4.80%로 관찰되어 Control 군에 비하여 유의성 (p<0.01) 있는 LSA의 증가가 인정되었다. 또한 C60T1과 C60T2 군에서는 각각 54.00 ± 3.15와 61.94 ± 4.57%로 관찰되어 CPF<sub>60</sub> 군 및 Control 군에 비하여 유의성 (p<0.01) 있는 LSA의 증가가 인정되었다 (Table 8).

3. 呼吸器 感染 mouse 모델에서 LSA의 變化

Table 8. Changes of LSA after CPFX 60mg/kg and Their Concomitant Treatment with *Mawhangyounpye-tang*

Group ID	LSA (%)
Sham	83.24 ± 8.79
Control	12.31 ± 5.17 <sup>S</sup>
CPF60	39.12 ± 4.80*
C60T1	54.00 ± 3.15* #
C60T2	61.94 ± 4.57* #

Mean ± S. D., %; Group ID was listed in Table 2;

\$ p<0.01 compared to that of Sham;

\* p<0.01 compared to that of Control;

# p<0.01 compared to that of CPF60

### 考 察

麻黃潤肺湯<sup>9)</sup>은 麻黃湯, 人蔘潤肺散, 杏蘇飲, 三子養親湯과 다수의 消導之劑의 합방된 것<sup>10)</sup>으로 만성 해수 천식 등의 치료에 사용한다.

CPF60은 2세대 항생제의 대표적인 fluoroquinolone으로 gram negative 및 gram positive 세균에 대한 광범위한 항균력을 나타내며, 특히 gram negative 세균 중 *Pseudomonas aeruginosa*와 같은 녹농균 감염증 치료제 가장 잘 이용되고 있는 항생제이다<sup>11)</sup>. 또한 다른 항생제 특히 methicillin에 내성을 보이는 세균에 대해서도 광범위한 항균력을 나타낸다고 알려져 있고<sup>12)</sup> 비경구적인 화학요법이 필요한 감염성 질환을 보다 간편한 경구투여에 의한 치료로 대체시킨 약물로 받아들여지고 있다<sup>13)</sup>. 최근에는 새로운 quinolone제제의 개발 중 효력평가의 기준이 되는 reference drug로 가장 많이 사용되어지고 있다<sup>14-5)</sup>.

*Klebsiella pneumoniae*는 여러 가지 호흡기 질환 특히 폐렴의 원인균으로 알려져 있으며<sup>16)</sup>, Carpenter<sup>17)</sup>는 폐렴을 일으키는 그람음성균 중 *K. pneumoniae*가 가장 흔한 원인균이라고 지적하였다. 또한 Jarvis 등<sup>18)</sup>은 병원성 폐렴의 가장 흔한 원인균이라고 보고하였으며, Carden과 Gibb<sup>19)</sup>은 폐렴과 함께 폐농양을 일으키는 원인균이라고 하였다.

최근 항생제 남용이 큰 문제점으로 부각되고 있으며, 이중 과량의 항생제 사용에 따른 내성균주의 출현이 가장 우려시 되고 있다. 따라서 항생제의

오·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 한약재 성분 중 직접적인 항균력을 나타내는 물질이 포함되어 있을 가능성이 매우 높으므로 이들 한약과 quinolone계 항생제인 CPF60의 병용시 항생제 항균력을 높여 치료에 사용하는 항생제의 양을 경감시킬 수 있을 것으로 생각되어 본 연구를 실시하였다.

한편 CPF60의 *in vivo* 항균력에 대해 Gillespie 등<sup>20)</sup>은 *Mycobacterium fortuitum*에 감염 모델에서 CPF60 2mg/kg의 농도에 의해 현저한 생균수의 감소가 초래된다고 하였으며, Berry 등<sup>21)</sup>은 *Streptococcus pneumoniae*와 *Hemophilus influenzae*를 기관내로 감염시킨 호흡기 감염 모델에서 CPF60이 다른 항생제들과 유사하게 매우 효과적이라고 보고하였다. 또한 이러한 CPF60의 생체내 약효는 *S. pneumoniae*를 이용하여 실험적으로 폐혈증을 유발시킨 마우스 모델<sup>22)</sup> 및 *K. pneumoniae*를 이용한 국소 호흡기 감염 모델<sup>23)</sup> 등을 통해 매우 잘 밝혀져 있다.

본 실험의 결과 중 呼吸器 感染 마우스 모델의 生菌數의 變化를 살펴보면 *K. pneumoniae* NCTC 9632를 감염시킨 Control 군에서의 생균수는 전혀 관찰되지 않은 Sham 군에 비해 현저한 생균수의 증가가 인정되었으며 CPF60 군과 CPF60 군에서는 Control 군에 비해 유의성 (p<0.01) 있는 생균수의 감소가 인정되어 CPF60이 *K. pneumoniae* NCTC 9632에 의한 호흡기 감염증 치료에 유효할 것으로 관찰되었다. 한편 麻黃潤肺湯을 동시에 처리한 경우 C12T1, C12T2 군과 C60T1과 C60T2 군에서는 CPF60 군 및 Control 군에 비해 유의성 (p<0.05 또는 p<0.01) 있는 생균수의 감소가 인정되었다(Table 3, 4).

肺의 組織學的 變化를 살펴보면 炎症細胞의 浸潤, 出血所見, 肺胞 壁의 肥厚의 항목에서 CPF60 군과 CPF60 군에서는 Control 군에 비해 경감되었으나 대개 여전히 중등도 정도로 관찰된 반면 C12T1, C12T2 군과 C60T1, C60T2 군에서는 모두 Control 군 및 CPF60 군에 비해 현저히 감소되었다(Table 5, 6, Fig. 1,2).

LSA의 變化에서는 C12T1, C12T2 군과 C60T1과 C60T2 군에서는 CPF60 군 및 Control 군에 비해 유의성 (p<0.01) 있는 LSA의 증가가 인정되었다 (Table 7, 8).

이를 종합해 보면 麻黃潤肺湯과 CFX를 동시에 투여한 경우, 생균수가 CFX 12 및 60mg/kg을 단독 투여한 실험군보다 더욱 유의성있게 감소하였고, 폐의 조직학적 변화에서도 심한 염증세포의 침윤, 폐포 벽의 비후 및 폐포 내강의 위축소견이 CFX의 단독 투여군에 비하여 투여 용량의존성으로 현저히 감소되었다. 또한 폐포 내강 면적의 증가가 용량의존성으로 완화되었다.

따라서 麻黃潤肺湯은 CFX의 항균력을 매우 증가시키는 것으로 생각되며, 향후 麻黃潤肺湯의 치료 기전에 대한 연구와 자체의 항균력에 관한 연구 등이 더 수행되어야 할 것으로 생각된다.

## 結 論

麻黃潤肺湯과 CFX의 병용투여가 *in vivo* 항균력에 미치는 효과를 평가하기 위하여 *Klebsiella pneumoniae* NCTC 9632 균주를 이용한 호흡기감염 mouse 모델에서 생균수와 폐의 조직·병리학적 변화를 관찰하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

1. 폐내 생균수는 CFX 투여군에서 control 군에 비하여 유의성 있게 감소하였으며, 麻黃潤肺湯과 CFX과 병용 투여군에서는 각각의 단독 투여군에 비하여 유의성 ( $p < 0.05$  또는  $p < 0.01$ ) 있게 감소하였다.
2. 조직학적 소견은 CFX 투여군에서 폐내 염증세포의 침윤, 출혈 및 폐포 벽의 비후가 control 군에 비하여 현저히 감소하였으며, 麻黃潤肺湯과 CFX의 병용 투여군에서는 각각의 단독 투여군에 비하여 더욱 감소하였다.
3. LSA (luminal surface of alveoli %)는 CFX 투여군에서 control 군에 비하여 유의성 있게 증가하였으며, 麻黃潤肺湯과 CFX의 병용 투여군에서는 단독 투여군에 비하여 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있게 증가하였다.

## 參考文獻

1. 韓鏞徹. 임상호흡기학. 서울: 一潮閣. 2000:137, 149.
2. 김성광, 김영부, 김익중, 김정옥, 박인달, 박장환 외 6인. 병원미생물학. 서울:정문각. 2001:193.
3. 전국한의학대학 폐계내과학교실. 東醫肺系內科學.

서울:한 문화사. 2002:299.

4. 김지윤, 박동일, 김종대, 감철우. 麻黃潤肺湯이 ovalbumin으로 誘發된 mouse의 喘息에 미치는 影響. 동의생리병리학회지. 2003;17(6):1453-62.
5. 김대준, 김종대. 麻黃潤肺湯과 ciproxacin 併用이 Gram(+) 細菌柱에 대한 試驗管内 抗菌力에 미치는 影響. 대한본초학회지. 2003;18(3):161-8.
6. 안태호. 麻黃潤肺湯과 quinolone계 항생제의 병용투여가 *Streptococcus pneumoniae* 호흡기감염에 미치는 영향. 대구한의대학교 대학원 박사학위논문. 2002.
7. 이상준. 銀翹散과 quinolone계 항생제의 병용투여가 *Streptococcus pneumoniae* 호흡기감염에 미치는 영향. 대구한의대학교 대학원 박사학위논문. 2003.
8. 서정임, 전귀옥, 송광규, 박미연, 최혜운, 김종대. 麻黃潤肺湯과 Rofloxacin의 병용투여가 *Klebsiella pneumoniae* 호흡기감염에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2004;19(4):81-9.
9. 대구한의대학교부속한방병원. 원내처방집. 대구:88문화사. 1998:53.
10. 李尙仁. 方劑學. 서울:永林社. 1996:40, 310, 332.
11. Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. Int J Antimicrob Agents. 2000;16:5-15.
12. Fass RJ. Ciprofloxacin. Best use of this new broad-spectrum antibiotic. Postgrad Med. 1990; 87:117-22.
13. Ball AP. Overview of clinical experience with ciprofloxacin. Eur J Clin Microbiol. 1986; 5:214-9.
14. Joyanes P, Pascual A, Gimenez MJ, 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. 2001;47:409-14.
15. Weller TM, Andrews JM, Jevons G, Wise R. The *in vitro* activity of BMS-284756, a new des-fluorinated quinolone. J Antimicrob Chemother. 2002;49:177-84.
16. Scannapieco FA, Mylotte JM. Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. J Periodontol.. 1996;67:1114-22.



17. Carpenter JL. *Klebsiella* pulmonary infections: occurrence at one medical and review. *Rev Infect Dis.* 1990;12:672-82.
18. Jarvis WR, Munn VP, Highsmith AK, Culver DH, Hughes JM. The epidemiology of nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control.* 1985;6:68-74.
19. Carden DL, Gibb KA. Pneumonia and lung abscess. *Emerg Med Clin North Am.* 1983;1:345-70.
20. Gillespie SH, Morrissey I, Everett D. A comparison of the bactericidal activity of quinolone antibiotics in a *Mycobacterium fortuitum* model. *J Med Microbiol.* 2001;50: 565-70.
21. Berry V, Page R, Satterfield J, Singley C, Straub R, Woodnutt G. Comparative *in vivo* activity of gemifloxacin in a rat model of respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:79-85.
22. Onyeji CO, Bui KQ, Owens RC Jr, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Comparative efficacies of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in a mouse model of experimental septicaemia. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;12:107-14.
23. Roosendaal R, Bakker-Woudenberg IA, van den Berghe-van Raffe M, Vink-van den Berg JC, Michel MF. Comparative activities of ciprofloxacin and ceftazidime against *Klebsiella pneumoniae* *in vitro* and in experimental pneumonia in leukopenic rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31:1809-15.