

원저

# 麻黃潤肺湯과 ciprofloxacin의 병용투여가 *Streptococcus pneumoniae* 호흡기감염에 대한 항균력에 미치는 영향

안태호, 송광규, 전귀옥, 서영호, 조동희, 박미연, 최해운 김종대  
대구한의대 한의학과 폐계내과교실

## Investigation of *in vivo* Synergism of *Mawhangyounpye-tang*, a Poly-herbal Formula and Ciprofloxacin against *Streptococcus Pneumoniae* Respiratory Infection

Tae-Ho An, Kwang-Kyu Song, Kwi-Ok Jeon, Young-Ho Seo, Dong-Hee Cho,  
Mee-Yeon Park, Hae-Yun Choi, Jong-Dae Kim

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

**Objectives & Methods :** In order to evaluate the *in vivo* synergic effect of *Mawhangyounpye-tang*, a traditional poly-herbal formula used in the treatment of respiratory diseases in Korea, with the quinolone antibiotic ciprofloxacin (CPFX), the viable bacterial number and histopathological changes were monitored after experimental respiratory infection with *Streptococcus Pneumoniae* ATCC 6303.

**Results :** 1. In CPFX groups, the viable bacterial numbers were significantly decreased compared to that of the control group, and were even more dramatically decreased in concomitant groups treated with *Mawhangyounpye-tang*.

2. In the control group, severe infiltration of inflammatory cells, hemorrhage and hypertrophy of alveolar linings were demonstrated at microscopic levels. However, these abnormal histopathological changes were significantly decreased compared to that of the control group in CPFX groups, and were even more dramatically decreased in concomitant groups treated with *Mawhangyounpye-tang*.

3. In CPFX groups, the LSA (luminal surface of alveoli %) were significantly increased compared to that of the control group, and more dramatically in concomitant groups treated with *Mawhangyounpye-tang*.

**Conclusions :** According to these results, it is considered that the *in vivo* antibacterial activity of CPFX against *Streptococcus Pneumoniae* ATCC 6303 infection of respiratory tract was dramatically increased by concomitant use of *Mawhangyounpye-tang*.

**Key Words:** ciprofloxacin (CPFX), *Streptococcus pneumoniae*, *Mawhangyounpye-tang* (麻黃潤肺湯)

## 緒論

현재 우리나라의 여건상 항생제 남용에 따른 독성 및 내성균주의 출현이 가장 우려되고 있으며 항생제의 과·남용을 방지하고 항생제의 효력을 높일 수 있는 방법의 개발이 시급한 실정이다.

Ciprofloxacin(CPFX)과 같은 약물은 gram(-) 및

· 접수 : 2004년 9월 13일 · 논문심사 : 2004년 11월 21일  
· 채택 : 2004년 12월 11일  
· 교신저자 : 송광규, 대구광역시 수성구 상동 165 대구한의대 부속 대구한방병원 내과  
(TEL 053-770-2178, FAX 053-770-2169, silent95@hanmail.net)

gram(+)  
세균에 대한 광범위한 항균력을 나타내고<sup>1)</sup> 그 약효에 있어서 탁월하고 광범위하여 세계 각국에서 매우 유력한 항생제가 되었으며<sup>1)</sup>, 종류에 따라 다양한 항균력을 나타내므로 요로감염증과 호흡기 감염증을 포함한 거의 모든 감염증에 적용될 수 있다<sup>2-9)</sup>. 근래에 들어서는 새로운 퀴놀론의 개발 중 효력평가의 기준이 되는 Reference drug로 가장 많이 사용되고 있다<sup>10, 11)</sup>. 그러나 CPFX 역시 자체의 독성이 최근에 문제시되며<sup>12, 13)</sup>, 특히 이들 약물에 대한 내성균주의 출현이 보고됨에 따라 그 사용량 조절 또는 오·남용의 방지에 대한 필요성이 대두되고 있다<sup>14-20)</sup>.

이러한 항생제의 내성 및 독성문제를 해결하기 위해 해 식물 특히 각 나라에서 사용되어져 오던 민간처방에 대한 항균력 실험은 오랫동안 진행되어져 각각의 항균력이 검증되기도 하였고, 천연알칼로이드를 분리하기도 하였다<sup>21-30)</sup>. 식물추출물 자체의 항균력 뿐만 아니라 다른 항생제와의 병용효과에 대한 결과는 천연물을 주로 사용하는 한약 역시 다른 항생제와의 병용시 그 항균력을 높여 항생제의 사용량을 경감시킬 수 있을 것으로 기대된다. 한약 중 특히 감염성 질환이나, 항염제로 사용되어온 약은 생체 활성을 유발하거나 세균에 대한 저항성을 높여 어느 정도 유효한 효과를 나타낼 것으로 생각되며, 또 한약 성분 중에 포함된 성분 중 직접적인 항균력을 나타내는 물질이 포함되어 있을 가능성이 매우 높을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 오랫동안 호흡기계 질환 특히 염증성 질환에 사용되어온 麻黃潤肺湯<sup>31)</sup>과 대표적인 퀴놀론계 항생제 중 CPFX와의 병용효과를 *S. pneumoniae* ATCC 6303균주를 이용한 호흡기감염 mouse 모델을 통하여 생균수, 폐의 조직·병리학적 변화를 관찰하였던 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 材料 및 方法

### 1. 實驗菌株

미국 ATCC 보관 균주인 *S. pneumoniae* ATCC 6303을 구입하여 사용하였다.

### 2. 實驗動物

성숙한 수컷 ICR mouse(Charles River, Japan)를 사료(삼양사, 서울)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 1주일간 적응시킨 후, 총 14개 군으로 구분하고, 각 그룹 당 5마리씩 사용하여 총 70마리를 사용하였다. 실험동물은 cyclophosphamide(Sigma, USA)를 호흡기 감염 유발 4 및 1일 전에 복강내로 투여하여 면역력을 억제 시켰다.

### 3. 實驗群의 區分

대조약물로 CPFX(Merk, Darmstadt, Germany)을 사용하였으며, 실험군은 총 14개 군으로 구분하였는데, 정상군(Sham)과 호흡기감염을 유발시킨 대조군(Control)을 각각 1개씩 설정하고, 대조약물 2개의 단독투여군과 4개의 병용투여군으로 구분하였다. 단독투여군은 호흡기감염을 유발한 후 대조약물을 각각 12mg/kg 및 60mg/kg을 투여한 군(CPFX12, CPFX60)으로 설정하였고, 병용투여군은 호흡기감염을 유발한 후 대조약물 2종을 12mg/kg 및 60mg/kg 투여하고 麻黃潤肺湯을 각각 100mg/kg 및 200mg/kg을 투여한 군(C12T1, C12T2, C60T1, C60T2)으로 설정하였으며, 그룹별 특징은 Table 1에 기록하였다(Table 1).

### 4. 呼吸器感染의 誘發

*S. pneumoniae* ATCC 6303을 본 실험에 사용하였으며, 균주를 한천배지(nutrient agar; Difco, Detroit, USA)에서 37℃ 조건하에 18시간 계대한 후 액체배지인 nutrient broth(Difco, Detroit, USA)에서 37℃ 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 부유액 35 µl를 비강을 통해 감염시켰다. 비강을 통해 세균 부유액을 주입시킨 마우스는 절치(incisor teeth)를 실에 걸어 수직으로 적어도 20분간 방치하여 호흡기 감염을 조장하였다. 본 실험에서 접종된 균수는 1.7 × 10<sup>7</sup>/mouse이었다.

**Table 1. Experimental Grouping Used in This Study**

GroupID	Used Quinolones		Dose of Herbal drug*
	Type	Dose	
Sham	None	None	None
Control	None	None	None
CPFX12	Ciprofloxacin	12mg/kg	None
C12T1	Ciprofloxacin	12mg/kg	100mg/kg
C12T2	Ciprofloxacin	12mg/kg	200mg/kg
CPFX60	Ciprofloxacin	60mg/kg	None
C60T1	Ciprofloxacin	60mg/kg	100mg/kg
C60T2	Ciprofloxacin	60mg/kg	200mg/kg

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

**Table 2. Composition and Dosage of *Mawhangyounpye-tang***

Herbs	Scientific Name	Dose(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>Anomi 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

### 5. 麻黃潤肺湯의 造成

본 실험에 사용된 麻黃潤肺湯<sup>34)</sup>은 대구한의대 부속 한방병원 약제과에서 구입 정선한 후 사용하였으며, 1貼 분량의 조성은 Table 2와 같다(Table 2).

### 6. 檢液의 調劑

선정된 麻黃潤肺湯 5貼 분량(510g)을 취하여 정제수 2000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator(N-N type; LAB Camp, Daejeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer (PVTFD10A; iShin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 1貼 당 30.52g, 총 152.6g(수율 29.92%)의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다.

### 7. 檢液의 投與

감염 후 약 2시간 및 18시간에 대조약물을 2번에 걸쳐 금속제 콘데를 이용하여 각각 6mg 또는 30mg을 10ml/kg의 용량으로 경구 투여하였으며, 麻黃潤肺湯은 대조약물 투여 1시간 후 동일한 방법으로 50mg 및 100mg을 10ml/kg의 용량으로 투여하였다.

Sham군과 Control군에서는 대조약물 또는 麻黃潤肺湯 투여 시 동일한 양의 생리식염수를 동일한 방법으로 투여하였다.

### 8. 肺內 生菌數 測定

감염 42시간 후에 모든 실험동물의 폐를 적출하여 좌, 우측엽을 구별한 다음 좌측엽을 일정량의 멸균된 생리식염수(distilled saline)를 이용하여 homogenized 한 다음 10배 희석하여 한천 배지(nutrient agar; Difco, Detroit, USA)에서 37℃ 조건하에 24시간 배양한 후 형성된 집락의 수를 평가하여 생균수를 측정하여 항생력을 평가하였다.

### 9. 組織標本의 製作 및 分析

적출한 폐의 우측엽을 Bouin액에 24시간 이상 고정하며, 통상적인 방법으로 ethanol 탈수를 거쳐 파라핀 포매를 실시하고, 3~4µm의 연속 절편을 제작한

다음, Hematoxylin-eosin 염색을 실시하여 폐, 특히 기관·기관지 주변과 폐포 벽에 형성된 세균성 폐렴 병변의 조직·병리학 변화를 관찰하였다. 또한 폐포 벽의 비후 정도를 평가하기 위해 폐포 내강이 폐 전체에 차지하는 percentage인 luminal surface of alveolar(LSA)를 자동 조직분석장치(analysis image processing; Soft Image System, Germany)를 이용하여 산출하였다.

10. 統計處理

생균 수는 log<sub>10</sub>CFU(colony forming unit)로 계산한 다음 실험동물 수에 따른 평균±표준차로 계산하였다. 麻黃潤肺湯을 병용투여한 군과 대조약물을 단독투여한 군을 평가하기 위하여, 각각의 대조약물 단독투여군과 비교하여, Mann-Whitney Wilcoxon's

test로 유의성을 검증하였다. 통계처리는 SPSS for Windows(Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하였다. 또한 조직학적 병변의 정도는 ++++(매우 심함, Marked), +++(심함, Severe), ++(중등도, Moderated), +(경도, a few), ±(경미함, Rare) 및 -(관찰 안됨, not detect)의 6가지 등급으로 구분하였다.

結果

1. 生菌數의 變化

1) CPFX 12mg/kg 投與時

Control 군에서의 생균수는 9.07±1.45 log<sub>10</sub>CFU로 관찰되어 전혀 관찰되지 않은 Sham 군에 비해 현저한 생균수의 증가가 인정되었다.

CPF<sub>12</sub> 군에서는 6.90±0.91 log<sub>10</sub>CFU로 관찰

**Table 3.** Changes of Abnormal Histological Index after CPFX 12 mg/kg and Their Concomitant Treatment with *Mawhangyounpye-tang*

GroupID	Abnormal histological changes		
	Infiltration of inflammatory cells	Hemorrhage	Hypertrophy of alveolar lining
Sham	±	-	-
Control	++++	++++	++++
CPF <sub>12</sub>	+++	++	+++
C <sub>12</sub> T <sub>1</sub>	++	±	±
C <sub>12</sub> T <sub>2</sub>	±	-	±

Group ID was listed in Table 1; ++++(Marked), +++(Severe), ++(Moderated), +(a few), ±(Rare) and -(not detected).

**Table 4.** Changes of Abnormal Histological Index after CPFX 60mg/kg and Their Concomitant Treatment with *Mawhangyounpye-tang*

GroupID	Abnormal histological changes		
	Infiltration of inflammatory cells	Hemorrhage	Hypertrophy of alveolar lining
SSham	±	-	-
Control	++++	++++	++++
CPF <sub>60</sub>	++	+	++
C <sub>60</sub> T <sub>1</sub>	+	±	+
C <sub>60</sub> T <sub>2</sub>	±	-	-

Group ID was listed in Table 1; ++++(Marked), +++(Severe), ++(Moderated), +(a few), ±(Rare) and -(not detected)

되어 Control 군에 비해 유의성( $p<0.05$ ) 있는 생균수의 감소가 인정되었다.

C12T1과 C12T2 군에서는 각각  $5.36 \pm 0.78$ 과  $4.38 \pm 0.90 \log_{10}\text{CFU}$ 로 관찰되어 CPFXX12 군 및 Control 군에 비해 유의성( $p<0.01$ ) 있는 생균수의 감소가 인정되었다(Fig 1).

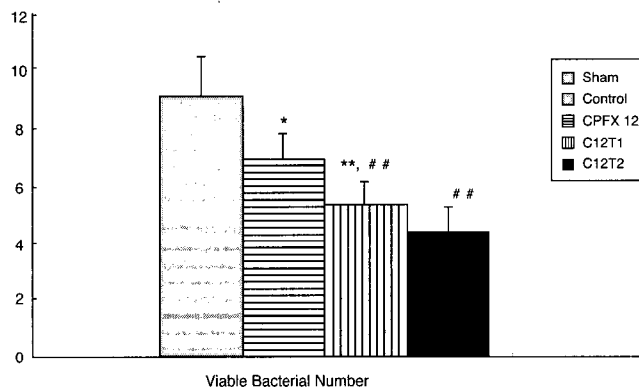
2) CPFXX 60mg/kg 投與時

Control 군에서 생균수는  $9.07 \pm 1.45 \log_{10}\text{CFU}$ 로 관찰되어 전혀 관찰되지 않은 Sham 군에 비해

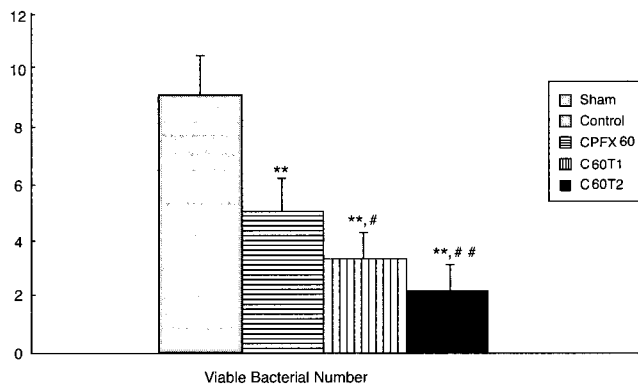
현저한 생균수의 증가가 인정되었다.

CPFXX60 군에서는  $4.95 \pm 0.78 \log_{10}\text{CFU}$ 로 관찰되어 Control 군에 비해 유의성( $p<0.01$ ) 있는 생균수의 감소가 인정되었다.

C60T1과 C60T2 군에서는 각각  $3.26 \pm 0.95$ 와  $2.21 \pm 0.77 \log_{10}\text{CFU}$ 로 관찰되어 CPFXX60 군 및 Control 군에 비해 유의성( $p<0.01$  또는  $p<0.05$ ) 있는 생균수의 감소가 인정되었다(Fig. 2).



**Fig. 1.** Changes of viable bacterial numbers after CPFXX 12mg/kg and their concomitant treatment with *Mawhangyounpye-tang*(Mean ± S. D., log<sub>10</sub>CFU)  
Group ID was listed in Table 1; \*  $p<0.05$  compared to that of Control; \*\*  $p<0.01$  compared to that of Control; ##  $p<0.01$  compared to that of CPFXX12



**Fig. 2.** Changes of viable bacterial numbers after CPFXX 60mg/kg and their concomitant treatment with *Mawhangyounpye-tang*(Mean ± S. D., log<sub>10</sub>CFU)  
Group ID was listed in Table 1; \*  $p<0.01$  compared to that of Control; #  $p<0.01$  compared to that of CPFXX60; ##  $p<0.05$  compared to that of CPFXX60

2. 組織學的 變化

정상군인 Sham 군에서는 비교적 잘 발달된 폐포와 기관 및 기관지 조직이 관찰되었고, 특히 기관, 기관지 주위의 염증세포 침윤과 폐포 벽의 비후와 같은 이상 소견이 인정되지 않았다

(Table 7-10; Figure. Sham). 그러나 *S. pneumoniae* ATCC 6303을 감염시킨 Control 군에서는 심한 염증세포의 침윤이 기관 및 기관지 주위와 폐포 벽에서 관찰되었으며, 이로 인한 폐포 벽의 비후 및 폐포 내강의 위축소견이 인정되었고 출혈 소견 역시 인정

되었다(Table 3, 4; Fig. Control).

이러한 전형적인 감염성 폐렴소견은 CPFX를 투여한 군에서 용량의존적으로 현저히 감소되었으며 (Table 3, 4; Fig. RUFX12, CPFX12, CPFX60), 마황윤폐탕을 동시에 투여한 군에서는 그 정도가 RUFX 및 CPFX 각각의 단독투여군에 비해 용량의존적으로 감소되었다(Table 3, 4; Figure. C12T1, C12T2, C60T1, C60T2).

1) 炎症細胞의 浸潤

Sham 군에서는 염증세포의 침윤이 거의 관찰

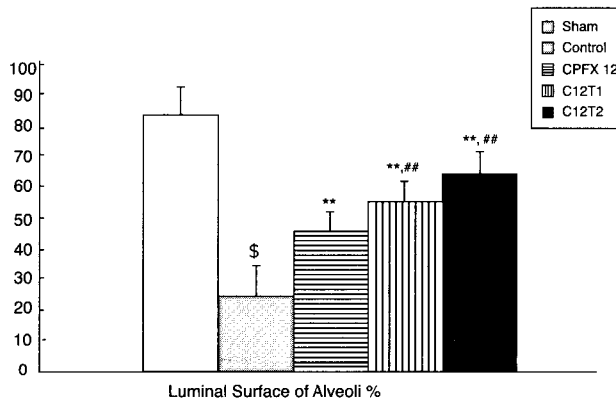


Fig. 3. Changes of LSA after CPFX 12mg/kg and their concomitant treatment with Mawhangyounpye-tang(Mean ± S. D., %) Group ID was listed in Table 1; \$ p<0.01 compared to that of Sham; \*\* p<0.01 compared to that of Control; ## p<0.01 compared to that of CPFX12

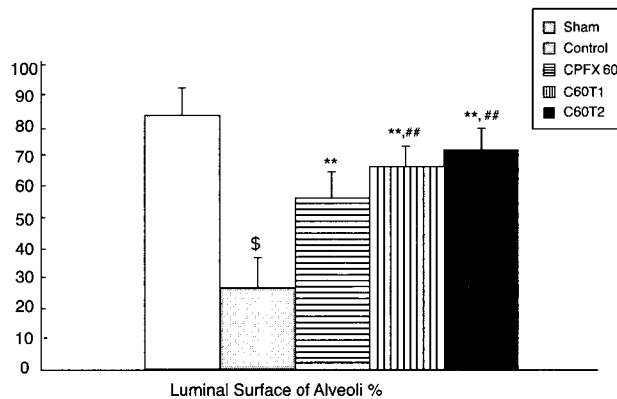


Fig. 4. Changes of LSA after CPFX 60mg/kg and their concomitant treatment with Mawhangyounpye-tang(Mean ± S. D., %) Group ID was listed in Table 1; \$ p<0.01 compared to that of Sham; \*\* p<0.01 compared to that of Control; # p<0.05 compared to that of CPFX60

되지 않은(±) 반면 Control 군에서는 매우 심한(++++) 염증세포의 침윤이 기관과 기관지 주위 및 폐포 벽에서 관찰되었다.

CPFX12 군에서는 Control 군에 비해 경감되었으나 여전히 심한(+++) 정도로 관찰되었다. 그러나, C12T1과 C12T2 군에서는 각각 중등도(++)와 경미한(±) 정도로 관찰되어 Control 군 및 CPFX12 군에 비해 현저히 감소되었다. 또한 CPFX60 군에서도 Control 군에 비해 경감되었으나 여전히 중등도(++)로 관찰된 반면, C60T1과 C60T2 군에서는 각각 경도(+)와 경미(±)하게 관찰되어 Control 군 및 CPFX60 군에 비해 현저히 감소되었다(Table 3, 4; Figure. Sham, Control, C12T1, C12T2, C60T1, C60T2).

### 2) 出血所見

Sham 군에서는 폐 전반에 걸쳐 출혈소견이 인정되지 않은(-) 반면 Control 군에서는 매우 심한(++++) 출혈이 폐 전반에 걸쳐 인정되었다.

CPFX12 군에서는 Control 군에 비해 경감되었으나 여전히 중등도(++)로 관찰되었다. 그러나, C12T1 군에서는 경미(±)하게 관찰되었고, C12T2 군에서는 출혈 소견이 인정되지 않아(-), Control 군 및 CPFX12 군에 비해 현저히 감소되었다. 또한 CPFX60 군에서도 Control 군에 비해 경감되었으나 여전히 경도(+)로 관찰된 반면, C60T1 군에서는 경미(±)하게 관찰되었고, C60T2 군에서는 출혈 소견이 인정되지 않아(-), Control 군 및 CPFX60 군에 비해 현저히 감소되었다(Table 3, 4; Figure. Sham, Control, C12T1, C12T2, C60T1, C60T2).

### 3) 肺胞壁의 肥厚

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

CPFX12 군에서는 Control 군에 비해 경감되었으나 여전히 심한(+++) 정도로 관찰되었다. 그러나, C12T1 및 C12T2 군에서는 각각 경미(±)하

게 관찰되어, Control 군 및 CPFX12 군에 비해 현저히 감소되었다. 또한 CPFX60 군에서도 Control 군에 비해 경감되었으나 여전히 중등도(++)로 관찰된 반면, C60T1 군에서는 경도(+)로 관찰되었고, C60T2 군에서는 폐포 벽의 비후가 인정되지 않아(-), Control 군 및 CPFX60 군에 비해 현저히 감소되었다(Table 3, 4; Figure. Sham, Control, C12T1, C12T2, C60T1, C60T2).

## 3. LSA(luminal surface of alveolar)의 變化

### 1) CPFX 12mg/kg 投與 時

Control 군에서의 LSA는  $24.01 \pm 6.53\%$ 로 관찰되어,  $83.24 \pm 8.79\%$ 로 관찰된 Sham 군에 비해 유의성( $p < 0.01$ ) 있는 현저한 감소가 인정되었다.

CPFX12 군에서는  $40.22 \pm 2.63\%$ 로 관찰되어 Control 군에 비해 유의성( $p < 0.01$ ) 있는 LSA의 증가가 인정되었다. 한편 C12T1과 C12T2 군에서는 각각  $50.80 \pm 2.58$ 과  $58.13 \pm 5.76\%$ 로 관찰되어 CPFX12 군 및 Control 군에 비해 유의성( $p < 0.01$ ) 있는 LSA의 증가가 인정되었다(Fig. 3).

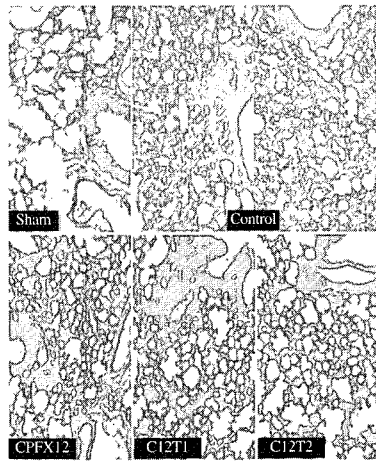
### 2) CPFX 60mg/kg 投與 時

Control 군에서의 LSA는  $24.01 \pm 6.53\%$ 로 관찰되어,  $83.24 \pm 8.79\%$ 로 관찰된 Sham 군에 비해 유의성( $p < 0.01$ ) 있는 현저한 감소가 인정되었다.

CPFX60 군에서는  $52.32 \pm 6.32\%$ 로 관찰되어 Control 군에 비해 유의성( $p < 0.01$ ) 있는 LSA의 증가가 인정되었다. 한편 C60T1과 C60T2 군에서는 각각  $62.40 \pm 6.40$ 과  $67.73 \pm 9.77\%$ 로 관찰되어 CPFX60 군 및 Control 군에 비해 유의성( $p < 0.01$  또는  $p < 0.05$ ) 있는 LSA의 증가가 인정되었다(Fig. 4).

## 考 察

우리나라의 여건상 항생제 남용이 현재 가장 큰 문제점으로 부각되고 있으며, 이중 과량의 항생제 사용에 따른 내성균주의 출현이 가장 우려시 되고 있다. 따라서 항생제의 과 남용을 방지하고 항생제의 효력을 높일 수 있는 방법의 개발이 시급한 실정



**Fig. 5.** Histological profiles of lungs after CPF 12mg/kg and their concomitant treatment with *Mawhangyounpye-tang* exposure to *S. pneumoniae* ATCC 6303

Sham: Non treated normal group

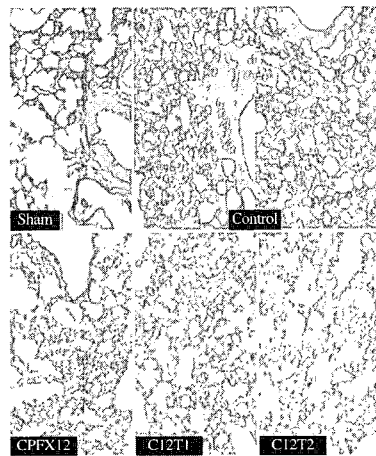
Control: Non treated after exposure to *S. pneumoniae* ATCC 6303

CPF12: 12mg/kg of CPF was treated after exposure to *S. pneumoniae* ATCC 6303

C12T1: 12mg/kg of CPF and 100mg/kg *Mawhangyounpye-tang* was treated after exposure to *S. pneumoniae* ATCC 6303

C12T2: 12mg/kg of CPF and 200mg/kg *Mawhangyounpye-tang* was treated after exposure to *S. pneumoniae* ATCC 6303

All hematoxylin-eosin Stain,  $\times 60$



**Fig. 6.** Histological profiles of lungs after CPF 60mg/kg and their concomitant treatment with *Mawhangyounpye-tang* exposure to *S. pneumoniae* ATCC 6303

Sham: Non treated normal group

Control: Non treated after exposure to *S. pneumoniae* ATCC 6303

CPF60: 60mg/kg of CPF was treated after exposure to *S. pneumoniae* ATCC 6303

C60T1: 60mg/kg of CPF and 100mg/kg *Mawhangyounpye-tang* was treated after exposure to *S. pneumoniae* ATCC 6303

C60T2: 60mg/kg of CPF and 200mg/kg *Mawhangyounpye-tang* was treated after exposure to *S. pneumoniae* ATCC 6303

All hematoxylin-eosin Stain,  $\times 60$



이다. 한약 중 특히 감염성 질환이나, 항염제로 사용되어온 한약은 생체 활성을 유발하거나 세균에 대한 저항성을 높여 어느 정도 유효한 효과를 나타낼 것으로 생각되며, 또 한약 성분 중에 포함된 성분 중 직접적인 항균력을 나타내는 물질이 포함되어 있을 가능성이 매우 높으므로 이들 한약과 비교적 잘 알려진 Quinolone계 항생제의 병용투여시 항생제의 항균력을 높여 사용되는 항생제의 량을 경감시킬 수 있을 것으로 생각되어 본 연구를 실시하였다.

본 연구에서 사용된 麻黃潤肺湯<sup>34)</sup>은 대구한의대 부속 한방병원에서 喘息治療에 많이 이용하고 있는 處方으로 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 車前子の 22종의 한약재로 구성되어 있으며 “慢性咳嗽 胸痛 痰不出 喘息”이 主治症으로 오랫동안 호흡기 질환에 사용되어져 왔다. 方意는 그 主治症이 “無汗而喘 或 無汗身痛 脈浮有力”인 麻黃湯과, “治感風寒 咳嗽喘急 痰壅鼻塞”인 人蔘潤肺散, “治上氣, 喘嗽 浮腫”인 杏蘇飲, “治咳嗽 氣急 養脾進食”인 三子養親湯을 모태로 하는 意義가 포함되어 있다<sup>32)</sup>.

*S. pneumoniae*는 호흡기 질환 중 특히 폐렴의 원인균으로 Gordon<sup>33)</sup>은 *S. pneumoniae*가 비병원 유래의 폐렴환자에서 가장 흔히 발견되는 병원균이라고 하였고, 미국에서 호흡기 감염에 의한 사망에 의 가장 대표적인 원인균으로 알려져 있다<sup>34)</sup>. 최근에는 penicilline 및 퀴놀론에 내성을 보이는 *S. pneumoniae*에 의한 폐렴의 유발이 급속히 확산되고 있는 실정이며<sup>20,35)</sup>. 또한 세균성 뇌막염<sup>36,37)</sup>과 중이염<sup>38)</sup>의 원인균로도 알려져 있다. 따라서 퀴놀론의 사용량을 줄이기 위한 노력이 시도되어야 할 것으로 생각된다. 본 실험의 결과 *S. pneumoniae*에 노출시킨 실험동물에서 생균수의 증가와 폐포 내강 면적의 감소, 폐내 염증세포의 침윤 증가와 폐포벽의 비후 및 출혈과 같은 전형적인 세균성 폐렴의 조직학적 소견이 인정되었다.

CPF의 *in vivo* 항균력에 대해 Gillespie 등<sup>39)</sup>은

*Mycobacterium fortuitum*에 감염 모델에서 CPF 2 mg/kg의 농도에 의해 현저한 생균수의 감소가 초래된다고 하였으며, Berry 등<sup>40)</sup>은 *Streptococcus pneumoniae*와 *Hemophilus influenza*를 기관내로 감염시킨 호흡기 감염 모델에서 CPF가 다른 항생제들과 유사하게 매우 효과적이라고 보고하였다. 본 실험의 결과, 이전의 보고들<sup>39,40)</sup>과 유사하게 호기성 그람양성균인 *S. pneumoniae* ATCC 6303 균주의 호흡기 감염에 유효한 것으로 관찰되었다. CPF는 비교적 독성이 강한 항생제로 그 사용 및 사용량이 제한 받고 있다. 즉, 아급성 심장독성<sup>41)</sup>, 광독성을 포함한 피부 발적과 신장독성<sup>42)</sup>, 미성숙 동물에서의 연골독성<sup>43)</sup> 및 건조염과 건과열 등<sup>44)</sup>의 독성이 초래되며, 또 근래에 들어 내성균의 출현<sup>10,19)</sup> 역시 우려되므로 사용량의 조절이 필요할 것으로 생각된다.

본 실험의 결과 麻黃潤肺湯을 병용투여한 경우, CPF 12mg/kg 및 60mg/kg을 단독투여한 실험군보다 더욱 현저한 생균수의 감소( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ), 폐포 내강 면적의 증가( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ), 폐내 염증세포의 침윤과 폐포벽의 비후 및 출혈 소견이 용량의 존적으로 완화되었다. 따라서 麻黃潤肺湯은 CPF의 항균력을 매우 증가시키는 것으로 생각되나, 그 정확한 기전은 알 수 없다. 따라서 이 방면으로의 연구가 더 수행되어야 할 것으로 생각된다.

이상에서 麻黃潤肺湯은 *S. pneumoniae*에 대한 CPF의 항균력을 증가시켜 이들의 사용량을 경감시킬 수 있을 것으로 기대되었으므로, 다른 세균에 의한 폐렴 및 다른 종류의 감염증에 대한 연구와 麻黃潤肺湯 자체의 항균력에 관한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 結 論

1. 생균수에 있어서 CPF의 병용투여군에서 Control 군에 비해 유의성 있게 감소되었으며, 각각의 단독투여군에 비해 용량의존적으로 유의성 있게 감소되었다.
2. 조직학적인 소견에 있어서 CPF의 병용투여군

에서 폐내 염증세포의 침윤, 출혈 및 폐포 벽의 비후가 Control 군에 비해 현저히 있게 감소되었으며, 각각의 단독투여군에 비해 용량의존적으로 유의성 있게 감소되었다.

3. LSA에 있어서 CPFY의 병용투여군에서 Control 군에 비해 유의성 있게 증가되었으며, 각각의 단독투여군에 비해 용량의존적으로 유의성 있게 증가되었다.

### 參考文獻

1. Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials : past, present and future perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000;16:5-15.
2. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000;46:17-24.
3. Farker K, Naber KG, Funfstuck R. Fluoroquinolones : utilization un renal and urogenital tract infections. *Med. Klin.* 2001;96:383-390.
4. Paladino JA. Is more than one quinolone needed in clinical practice. *Ann. Pharmacother.* 2001;35:1085-1095.
5. Weisman LR, Balfour JA. Ciprofloxacin : A review of its pharmacological profile and therapeutic use in the elderly. *Drugs Aging.* 1994;4:145-173.
6. Fass RJ. Ciprofloxacin : Best use of this new broad-spectrum antibiotic. *Postgrad. Med.* 1990;87:117-122.
7. Bergan T. Extravascular penetration of ciprofloxacin. A review. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1990;13:103-114.
8. Nix, DE, De Vito JM. Ciprofloxacin and norfloxacin, two fluoroquinolone antimicrobials. *Clin. Pharm.* 1987;6:105-117.
9. Ball P. Overview of clinical experience with ciprofloxacin. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1986; 5:214-219.
10. 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;47:409-414.
11. Weller TM, Andrews JM, Jevons G, Wise R. The in vitro activity of BM-284756, a new des-fluorinated quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002;49:177-184.
12. Rubinstein E. History of quinolones and their side effects. *Chemotherapy.* 2001;47:3-8.
13. Stahlmann R, Lode, H. Toxicity of quinolones. *Drugs.* 1999;58:37-42.
14. Fitzgibbon, JE, Nahvi MD, Dubin DT, John JF Jr. A sequence variant of *Staphylococcus hominis* with a high prevalence of oxacillin and fluoroquinolone resistance. *Res. Microbiol.* 2001;152:805-810.
15. Bachoual R., Ouabdesselam S, Mory F, Lascols C, Soussy CJ, Tankovic J. Single or double mutation alterations of *gyrA* associated with fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Microb. Drug Resist.* 2001;7:257-261.
16. Hakanen A, Kotilainen P, Huovinen P, Helenius H, Siitonen A. Reduced fluoroquinolone susceptibility in *Salmonella enterica* serotypes in travelers returning from southeast Asia. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7:996-1003.
17. Janoir C, Varon E, Kitzis MD, Gutmann L. New mutation in *parE* in a pneumococcal in vitro mutant resistant to fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45:952-955.
18. Rutz J, Sierra JM, De Anta MT, Vila J.

- Characterization of sparfloxacin-resistant mutants of *Staphylococcus aureus* obtained in vitro. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2001; 18:107-112.
19. Cunha BA. Antibiotic resistance. *Med. Clin. North Am.* 2000;84:1407-1429.
  20. McGee L, Goldsmith CE, Klugman KP. Fluoroquinolone resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* belonging to international multiresistant clones. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002;49: 173-176.
  21. Lopez A, Hudson JB, Towers GH. Antiviral and antimicrobial activities of Colombian medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 2001; 77:189-196.
  22. Elgayyar M, Draughon FA, Golden DA, Mount JR. Antimicrobial activity of essential oils from plants against selected pathogenic and saprophytic microorganisms. *J. Food Prot.* 2001;64:1019-1024.
  23. Ho KY, Tsai CC, Chen CP, Huang JS, Lin CC. Antimicrobial activity of honokiol and magnolol isolated from *Magnolia officinalis*. *Phytother. Res.* 2001;15:139-141.
  24. Ojala T, Remes S, Haansuu P, Vuorela H, Hiltunen R, Haahtrla K, Vuorela P. Antimicrobial activity of some coumarin containing herbal plants growing in Finland. *J. Ethnopharmacol.* 2000;73:299-305.
  25. Satoh K, Sakagami H, Ida Y, Komatsu N, Fujimaki M, Nakashima H, Kanbara K, Gupta M, Sarma DN, Mitra SK. Antimicrobial and radical modulation activity of AV-07, a poly-herbal formula. *In Vivo.* 2000; 14:351-355.
  26. Hamasaki H, Ishii E, Tominaga K, Tezuka Y, Nagaoka T, Kadota S, Kurok T, Yano I. Highly selective antibacterial activity of novel alkyl quinolone alkaloids from a Chinese herbal medicine, Gosyuyu(Wo-Chu-Yu), against *Helicobacter pylori* in vitro. *Microbiol. Immunol.* 2000;44:9-15.
  27. Mahasneh AM, El-Oqlah AA. Antimicrobial activity of extracts of herbal plants used in the traditional medicine of Jordan. *J. Ethnopharmacol.* 1999;64:271-276.
  28. Desta B Ethiopian traditional herbal drugs. Part II : Antimicrobial activity of 63 medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 1993; 39:129-139.
  29. Van Puyvelde, L, Geiser I, Rwangabo PC, Sebikali B. Rwandese herbal remedies used against gonorrhoea. *J. Ethnopharmacol.* 1983;8:279-286.
  30. Kim CM, Heo MY, Kim HP, Shin KS, Pachaly P. Pharmacological activities of water extracts of Umbelliferae plants. *Arch. Pharm Res.* 1991;14:87-92.
  31. 경산대부속한방병원. 원내처방집 대구:나래인쇄사. 1998:53.
  32. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:大成文化社. 1992:97, 267,273,276.
  33. Gorden RC. Community-acquired pneumonia in adolescents. *Adolesc. Med.* 2000;11:681-695, 2000.
  34. File TM. The epidemiology of respiratory tract infections. *Semin. Respir. Infect.* 2000;15:184-194.
  35. Cosentini R, Blasi F. New pathogens for respiratory infections. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1996;2:174-180.
  36. Roos KL. Acute bacterial meningitis. *Semin. Neurol.* 2000;20:293-306.

37. Cottagnoud P, Acosta F, Cottagnoud M, Pfister M, Tauber MG. Efficacies of BMS 284756 against penicillin-sensitive, penicillin-resistant, and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46: 184-187.
38. Moreillon P, Wengner A, Caldelari I. Pneumococcal antibiotic resistance. *Rev. Med. Suisse Romande.* 2000;120:651-659.
39. Gillespie SH, Morrissey I, Everett D. A comparison of the bactericidal activity of quinolone antibiotics in a *Mycobacterium fortuitum* model. *J. Med. Microbiol.* 2001; 50:565-570.
40. Berry V, Page R, Satterfield J, Singly C, Straub R, Woodnutt G. Comparative in vivo activity of gemifloxacin in a rat model of respiratory infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000;45:79-85.
41. Pispirigos K, Chrysanthopoulos K. Evaluation of cardiac subacute toxicity of ciprofloxacin in rats using serum biochemical parameters. *Arzneimittelforschung.* 2001;51: 582-587.
42. Pons R, Escutia B. Ciprofloxacin-induced vasculitis with cutaneous and renal involvement. *Nefrologia.* 2001;21:209-212.
43. Egerbacher M, Edinger J, Tschulenck W. Effects of enrofloxacin and ciprofloxacin hydrochloride on canine and equine chondrocytes in culture. *Am. J. Vet. Res.* 2001; 62:704-708.
44. Williams RJ III, Attia E, Wickiewicz TL, Hannafin JA. The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism. *Am. J. Sports Med.* 2000;28: 364-69.