

肉豆蔻, 石榴皮 및 草豆蔻의 抗瀉下作用에 관한 연구

이근미, 류봉하, 김진성, 윤상협
경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

Anticathartic Effect of MYRISTICAE SEMEN, GRANATI PERICARPIUM and ALPINIAE KATSUMADAI SEMEN

Keun-Mee Lee, Bong-Ha Ryu, Jin-Sung Kim, Sang-Hyub Yoon

3rd Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyunghee University

ABSTRACT

Objectives: The aim of this experimental study is to investigate the effects of MYRISTICAE SEMEN, GRANATI PERICARPIUM and ALPINIAE KATSUMADAI SEMEN on the anticatharsis by using mice and Guinea pigs.

Methods : We evaluated the effect of herbs on the extracted organs contraction, the barium sulfate transport, and the anticathartic action induced by acetylcholine chloride, barium chloride, histamine chloride, neostigmine, castor oil, pilocarpine in the ileums, large intestines, small intestines of animals.

Results : In the extracted organs, all herbs showed concentration-dependent inhibitory effect on the constriction of extracted ileum. The transport of barium sulfate in the large and small intestine was increased in comparing with the control group. And every three herbs showed the anticathartic action.

Conclusions : These results demonstrate that MYRISTICAE SEMEN, GRANATI PERICARPIUM and ALPINIAE KATSUMADAI SEMEN extracts have an advantageous effects on diarrhea induced by drugs and will contribute to the development of diarrhea treatment through further related studies.

Key word: Anticatharsis, MYRISTICAE SEMEN, GRANATI PERICARPIUM, ALPINIAE KATSUMADAI SEMEN

1. 緒 論

泄瀉는 便을 보는 회수가 많아지고 便이 묽은

상태로 심하면 물과 같은 便을 排出하는 것인데, 임상적으로 배변회수가 하루 4회 이상, 대변량이 하루 250mg 이상의 묽은 便이 있을 때 보통泄瀉라고 칭한다¹. 成人에서 2-3주 이상 지속되는泄瀉를 慢性泄瀉라 하고, 그 이하를 急性泄瀉라고 정의한다².

韓醫學에서泄瀉는 주로 濕邪가 脾胃를 침범하거나 脾虛失運으로 飲食을 精微로 運化하지 못하여 水濕이 體內에 停滯되어 나타나는 것으로 보는

· 접수일 : 2006년 5월 11일 · 채택일 : 2006년 6월 16일
· 교신저자: 류봉하 서울특별시 동대문구 회기동 1번지
경희의료원 3내과
전화 : 02-958-9137 Fax : 02-958-9136
E-mail : rbongh@khu.ac.kr

데, 急性은 濕盛으로 인한 것이 많고, 慢性은 脾虛로 인한 것이 많다¹. 이에 대한 治法은 本治로 健脾養胃·益氣和中하고, 標治로 脾濕을 除去하는 방법을 활용한다³. 瀉痢가 오래되어 不止하면 正氣가 耗傷되기 쉽고, 또한 脫水로 인해 起立性低血壓, 皮膚彈力の 減少, 嘔逆, 嘔吐 등의 症狀이 나타나며 치료되지 않을 경우 대사성산증 및 쇼크를 유발하기도 한다². 또한 排便의 急迫이나 失禁을 동반할 경우 泄瀉는 個人의 삶의 질에도 큰 영향을 줄 수 있다⁴. 따라서 適當한 止瀉藥을 投與하여 瀉痢症狀을 개선하고 正氣固護에 도움을 주어 疾病治愈를 促進해야 한다.

韓藥 중에서 止久瀉의 목적으로 사용되는 藥物은 收斂固澀의 효능이 있는데, 肉豆蔻, 石榴皮, 草豆蔻 등이 이에 속한다⁵. 肉豆蔻는 性味가 辛溫·澁하고 芳香이 있으며, 溫脾開胃·行氣寬中·澁腸止瀉하는 효능이 있고, 石榴皮는 性味가 酸澁·溫하여 澁腸止瀉, 固崩止血하고, 安蛔驅蟲하는 효능이 있으며, 草豆蔻는 性味가 辛溫하고 芳香의 氣가 清爽하여 燥濕健脾하고 溫中止嘔하는 효능이 있어 止瀉를 목적으로 여러 처방에 배합되어 이용된다^{5,6}.

韓藥을 이용한 抗瀉下作用에 대한 기존 연구로는 柳⁷가 六君子湯의 castor oil 유발 泄瀉에 대한 抗瀉下作用을 보고한 외에 많은 方劑들에 대한 실험 보고가 있었다⁸⁻¹³. 문헌적으로 止瀉效果가 알려진 處方을 실험적 연구로써 그 효과를 검증한 예는 많았으나 單方 藥物의 抗瀉下效果에 대해 기존에 연구된 바는 거의 없었다.

이에 저자는 보다 우수한 止瀉劑를 개발하기 위하여 肉豆蔻, 石榴皮, 草豆蔻의 水煎濃縮液을 생쥐 및 기니아피에 投與한 뒤 적출 胃腸管에 대한 作用, 腸管 輸送能에 관한 作用, 지사작용 등을 觀察하여 有意性있는 結果를 얻었기에 이를 報告하는 바이다.

II. 實驗

1. 材料 및 動物

1) 재 료

본 實驗에서 사용한 肉豆蔻(Myristicaceae Semen, Myristica fragrans Houttuyn, Myristicaceae), 石榴皮(Granati Cortex, Punica granatum Linne, Punicaceae) 및 草豆蔻(Alpiniae katsumadaii Semen, Alpinia katsumadai Hayata, Zingiberaceae)는 경희의료원 한방병원 약재과에서 구입하여 대한약전 한약규격집에 적합한 것만을 사용하였다.

2) 검액의 조제

각 한약 1kg을 환류플라스크에 옮기고 정제수를 넣어 수욕상에서 2시간동안 가열환류 추출한 다음 溫時에 여과하였다. 그리고 殘渣에 다시 精製水를 가하여 1시간동안 가열환류 추출하고 溫時에 여과하여 濾液을 합하였다. 濾液을 rotary evaporator 중에서 감압농축하여 고형분이 30%가 되도록 한 후 동결건조기로 건조하여 肉豆蔻 114.2g(수율 11.4%), 石榴皮 441.6g(수율 44.2%), 草豆蔻 93.6g(수율 9.4%)를 각각 얻었으며, 檢液은 본 실험에 필요로 하는 농도로 희석하여 사용하였다.

3) 동 물

본 실험에는 체중 18~24g의 (주)샘타코의 ICR 계 웅성 생쥐 및 체중 250~300g의 웅성 기니아피를 사용하였으며 사료는 (주)삼양유지사료의 고형 사료로 사육하고 물은 충분히 공급하면서 2주간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 실험은 특별히 명시하지 않는 한 24±2℃에서 실시하였다.

2. 方法

1) 摘出腸管 운동측정

Magnus방법¹⁴에 준하여 생쥐 및 기니아피를 각각 16시간 絶食시킨 후 撲殺하여 생쥐와 기니아피의 回腸管을 각각 摘出하고 切片을 만든 다음, tyrode용액 중에서 95% O₂와 5% CO₂ gas를 공급

하면서 抽出腸管의 운동을 kymography 매연지상에 묘기시키고, acetylcholine chloride(이하 Ach.), barium chloride(이하 Ba.) 및 histamine(이하 His.)에 의해 유발된 회장관의 수축작용에 대한 각 검액들의 길항효과를 관찰하였다.

2) 腸管輸送能 측정

① 小腸輸送能

16시간 絶食시킨 생쥐 6마리로 1군을 하여 검액을 각각 경구투여하고 30분 후에 25% BaSO₄ 현탁액 0.2ml/mouse씩을 경구투여 하였다. BaSO₄ 현탁액 투여 20분 후에 생쥐를 희생시키고 常法에 따라 開腹하여 小腸을 抽出하고 아래 식에 따라 BaSO₄ 현탁액의 이동률을 산출하였다¹⁴. 검액은 육두구, 석류피 및 초두구 각각 200mg/kg과 600mg/kg을 경구투여하여 비교 관찰하였다.

이동률(%) =

$$\frac{\text{BaSO}_4 \text{이동거리}}{\text{위유문부위로부터 맹장구까지의 거리}} \times 100$$

② Neostigmine 유발에 의한 小腸輸送能

16시간 絶食시킨 생쥐 7마리로 1군을 하여 검액을 경구투여하고 30분 후에 25% BaSO₄ 현탁액 0.2ml/mouse씩을 경구투여하였다. BaSO₄ 현탁액 투여 15분 후에 neostigmine 50 μ g/kg을 피하주사하고, 20분 후에 생쥐를 희생시켜 常法에 따라 開腹하여 小腸을 抽出한 후 상기 小腸輸送能에 대한 작용과 같은 방법으로 BaSO₄ 현탁액의 이동률을 산출하였다¹⁴. 검액은 육두구, 석류피 및 초두구 각각 200mg/kg과 600mg/kg을 경구투여하여 비교 관찰하였다.

③ 大腸輸送能

Ishii의 방법^{15,16}에 준하였다. 즉 검액 투여 1시간 전부터 濾紙 위에 방치하여 下痢를 일으키지 않는 생쥐만을 선별하여 6마리로 1군을 하였다. 검액을 각각 경구투여하고 30분 후에 25% BaSO₄ 현탁액 0.1ml/10g을 경구투여하여 BaSO₄가 糞便으로 나올 때까지의 시간을 측정하여 검액의 효과를 판정하

였다. 검액은 육두구, 석류피 및 초두구 각각 200mg/kg과 600mg/kg을 경구투여하여 비교 관찰하였다.

3) 설사유발

① Castor oil에 의한 설사

Ishi 등의 방법^{15,16}에 준하여 생쥐를 검액투여 1시간 전부터 濾紙 위에 방치하여 下痢를 일으키지 않는 동물만을 선별하여 10마리로 1群을 하여 사용하였다. 검액을 각각 경구투여하고 3시간 후에 45% castor oil(용매: olive oil) 0.1ml/10g 씩을 경구투여하였다. Castor oil 투여한 후 0.5, 1, 2 및 3시간 후에 각각 糞便의 형태를 관찰하였으며, 下痢狀態는 宮脇 등¹⁴에 의한 다음 5단계의 판정기준에 준하여 점수로 평가하였다. 검액은 육두구, 석류피 및 초두구 각각 200mg/kg과 600mg/kg을 경구투여하여 비교 관찰하였다.

1 : 正常便

2 : 여지 안쪽에서 볼 수 있는 얼룩이 인정되는 膨潤便

3 : 주변의 여지에 얼룩이 만들어지는 軟便

4 : 泥狀便

5 : 粘液便

② Pilocarpine에 의한 설사

Takase 등¹⁷의 방법에 준하여 생쥐를 검액 투여 1시간 전부터 濾紙 위에 방치하여 下痢를 일으키지 않는 동물만을 선별하여 10마리로 1群을 하여 사용하였다. 검액을 각각 경구투여하고 3시간 후에 pilocarpine 32mg/kg을 피하주사한 후 30분 및 60분 후에 각각 糞便의 형태를 관찰하였으며, 下痢狀態는 宮脇 등에 의한 상기 castor oil 유발설사에 대한 작용의 방법에 준하여 평가하였다. 검액은 육두구, 석류피 및 초두구 각각 200mg/kg과 600mg/kg을 경구투여하여 비교 관찰하였다.

③ BaCl₂에 의한 설사

Takase 등¹⁷의 방법에 준하여 생쥐를 검액 투여 1시간 전부터 濾紙 위에 방치하여 下痢를 일으키지 않는 동물만을 선별하여 10마리로 1군을 하여

사용하였다. 검액을 각각 경구투여하고 3시간 후에 BaCl₂ 45mg/kg을 피하주사한 후 30분 및 60분 후에 각각 糞便의 형태를 관찰하며, 下痢狀態는 宮脇 등에 의한 실험방법에 준하여 평가하였다. 검액은 육두구, 석류피 및 초두구 각각 200mg/kg과 600mg/kg을 경구투여하여 비교 관찰하였다.

4) 통계처리

모든 실험결과는 평균치와 표준오차를 사용하여 나타내었고, 각 군간의 비교는 Student's t-test를 사용하였으며, 대조군과 비교하여 p값이 5% 미만 일 때를 통계학적으로 유의성이 있다고 判定하였다¹⁹.

III. 結果

1. 抽出腸管에 대한 效果

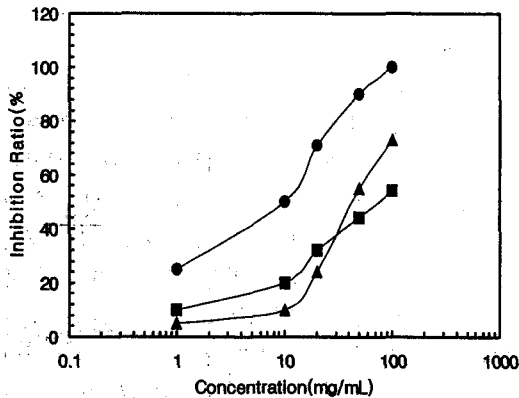
1) 생쥐의 抽出 回腸管

생쥐의 抽出 回腸管의 장관수축약인 Ach. 1x10⁻⁷g/ml의 수축에 대하여 검액 육두구, 석류피 및 초두구 각각 1x10⁻⁴g/ml, 1x10⁻³g/ml, 2x10⁻³g/ml,

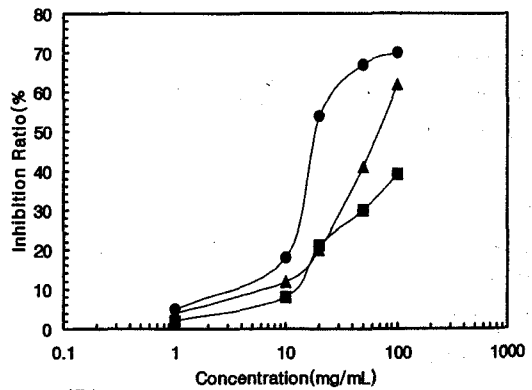
5x10⁻³g/ml 및 1x10⁻²g/ml의 농도에서 농도의존적인 길항효과를 나타내었으며, 검액 1x10⁻¹g/ml의 농도에서 육두구, 석류피 및 초두구의 억제효과는 각각 100%, 54% 및 73%이었다. 그리고 장관수축약인 Ba. 3x10⁻⁴g/ml의 수축에 대하여 검액 육두구, 석류피 및 초두구 각각 1x10⁻⁴g/ml, 1x10⁻³g/ml, 2x10⁻³g/ml, 5x10⁻³g/ml 및 1x10⁻²g/ml의 농도에서 농도의존적인 길항효과를 나타내었으며, 검액 1x10⁻¹g/ml의 농도에서 육두구, 석류피 및 초두구의 억제효과는 각각 70%, 39% 및 62%이었다(Fig.1).

2) 기니아픽 抽出 回腸管

기니아픽 抽出 回腸管의 장관수축약인 Ach. 1x10⁻⁷g/ml의 수축에 대하여 육두구 및 초두구 각각 1x10⁻⁴g/ml, 1x10⁻³g/ml, 2x10⁻³g/ml, 5x10⁻³g/ml 및 1x10⁻²g/ml의 농도에서 농도의존적인 길항효과를 나타내었으나 석류피 처치군에서는 매우 미약한 장관수축 억제효과를 보였다. 검액 1x10⁻¹g/ml의 농도에서 육두구 및 초두구의 억제효과는 각각 47%와 69%이었으나 석류피 처치군은 15%로 별다른 효과를 보이지 않았다. 그리고 장관수축약인



(A)



(B)

Fig. 1 Effect of Myristicae Semen, Granati Cortex and Alpiniae katsumadaii Semen on the contraction induced by acetylcholine chloride(1x10⁻⁷g/ml)(A) and by barium chloride(3x10⁻⁴g/ml)(B) in the isolated mice ileum (Magnus method).

● : Seed of Myristica fragrans Houltuyn, ■ : Bark of Punica granatum L inne, ▲ : Seed of Alpinia katsumadai Hayata

histamine 1×10^{-7} g/ml의 수축에 대하여 육두구 및 초두구 각각 1×10^{-4} g/ml, 1×10^{-3} g/ml, 2×10^{-3} g/ml, 5×10^{-3} g/ml 및 1×10^{-2} g/ml의 농도에서 농도의존적인 길항효과를 나타내었으나 석류피 처치군에서는 매우 미약한 장관수축 억제효과를 보였다. 검액 1×10^{-1} g/ml의 농도에서 육두구 및 초두구의 억제효과는 각각 100%와 50%이었으나 석류피 처치군은 18%로 별다른 효과를 보이지 않았다(Fig.2).

2. 腸管輸送能에 대한 效果

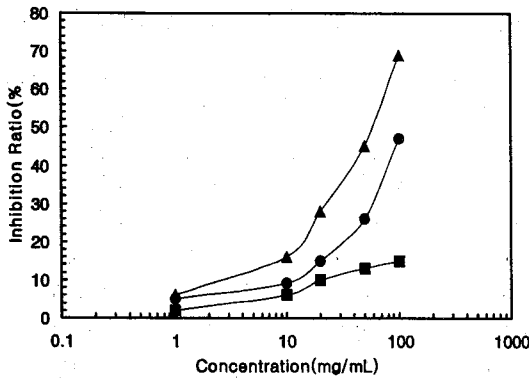
1) 小腸輸送能

생쥐의 BaSO₄ 현탁액을 경구투여한 후 常法에 따라 장관을 적출하여 BaSO₄ 현탁액의 장관수송 거리를 측정하여 장관수송능으로 정하였다. 생리식염수만을 투여한 대조군의 BaSO₄ 이동률은 $57.2 \pm 2.05\%$ 이었으며, 검액 육두구, 석류피 및 초두구 600mg/kg 투여군에서는 각각 $41.1 \pm 3.75\%$, $43.3 \pm 1.94\%$ 및 $44.3 \pm 1.68\%$ 로 대조군에 비하여 각각 $p < 0.01$ 과 $p < 0.001$ 의 유의한 장관수송능 억제효과를 나타내었다. 그리고 육두구 및 초두구 저농도

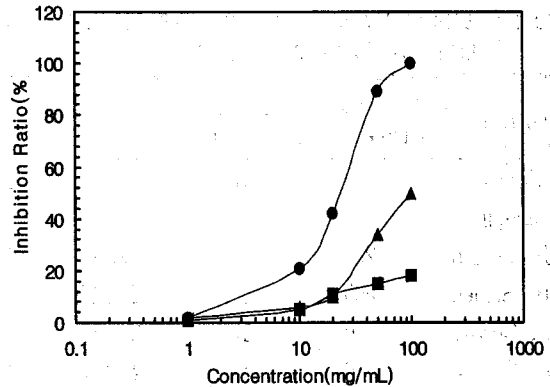
200mg/kg 투여군에서는 각각 $45.7 \pm 4.96\%$ 와 $48.1 \pm 2.95\%$ 의 유의한 장관수송능 억제효과를 보이나 석류피 200mg/kg 투여군에서는 $54.8 \pm 2.96\%$ 로 다소 억제시키는 경향을 보이나 유의한 차이는 없었다. 한편 양성 대조약물 atropine 5mg/kg 투여군에서는 $40.7 \pm 3.77\%$ 로 $p < 0.01$ 의 유의한 장관수송능 억제효과가 인정되었다.

2) Neostigmine에 의한 小腸輸送能

생쥐에 neostigmine은 장관운동의 촉진으로 인하여 腸 내용물 수송이 촉진됨에 따라 neostigmine 50 μ g/kg을 背部 피하주사하고 BaSO₄ 현탁액을 경구 투여한 후 常法에 따라 장관을 적출하여 BaSO₄ 현탁액의 장관수송 거리를 측정하여 장관수송능으로 정하였다. Neostigmine 처치 대조군의 수송능은 $59.4 \pm 1.05\%$ 로 비처치 정상군의 수송능 $51.7 \pm 1.61\%$ 에 비하여 $p < 0.01$ 의 유의한 촉진효과가 인정되었다. 검액 육두구, 석류피 및 초두구 600mg/kg 투여군에서는 각각 $53.6 \pm 1.68\%$, $47.7 \pm 1.74\%$ 및 $51.3 \pm 1.21\%$ 로 대조군에 비하여 각각 $p < 0.01$ 과 $p < 0.001$ 의 유의한 장관수송능 촉진억제효과를 나타내었다. 그리고 육



(A)



(B)

Fig. 2 Effect of Myristicae Semen, Granati Cortex and Alpiniae katsumadaii Semen on the contraction induced by acetylcholine chloride(1×10^{-7} g/ml)(A) and by histamine chloride(1×10^{-7} g/ml)(B) in the isolated guinea-pigs ileum (Magnus method).

● : Seed of Myristica fragrans Houttuyn, ■ : Bark of Punica granatum Linne, ▲ : Seed of Alpinia katsumadai Hayata

두구, 석류피 및 초두구 저농도 200mg/kg 투여군에서는 각각 56.8±3.31%, 56.8±3.70%와 59.3±2.85%로 다소 억제시키는 경향을 보이나 유의한 차는 없었다. 한편 양성 대조약물 atropine 5mg/kg 투여군에서는 49.4±2.24%로 p<0.001의 유의한 장관수송능 억제효과가 인정되었다.

3) 大腸輸送能

BaSO₄ 현탁액을 경구투여한 후 생쥐의 분변중에 배설되는 BaSO₄ 현탁액이 보일 때까지의 시간을 측정하여 대장수송능으로 정하여 검액의 효과를 제시하였다. 생리식염수만을 투여한 대조군의 대장 수송시간은 259.8±11.1분을 나타내었으며, 검액 육두구, 석류피 및 초두구 600mg/kg 투여군에서는 각각 361.7±8.8분, 344.3±10.8분 및 341.6±23.1분으로 대조군에 비하여 각각 p<0.001의 유의한 대장수송능 억제효과를 나타내었다. 그리고 석류피 저농도 200mg/kg 투여군에서는 326.0±7.3분으로 p<0.001의 유의한 장관수송능 억제효과가 관찰되나, 육두구 및 초두구 200mg/kg 투여군에서는 각각 289.2±16.2분과 272.5±21.8분으로 다소 억제시키

는 경향을 보이나 유의한 차는 없었다. 한편 양성 대조약물 atropine 5mg/kg 투여군에서는 332.8±21.6분으로 p<0.01의 유의한 대장수송능 억제효과가 인정되었다.

3. 止瀉作用

1) Castor oil에 대한 효과

Castor oil에 의해서 유발된 下痢에 대해 castor oil과 생리식염수만을 투여한 대조군에서는 4시간에 걸쳐 經時的으로 현저한 사하작용이 있었다. 한편, 육두구 600mg/kg 투여군에서는 검액 투여 1.5시간, 2시간 및 3시간에서 각각 유의한 항사하효과를 나타내었고, 저농도 200mg/kg 투여군에서는 다소 억제시키는 경향을 보였다. 그리고 석류피 600mg/kg 투여군에서는 검액 투여 2시간과 3시간에서 각각 p<0.05와 p<0.01의 유의한 항사하효과가 관찰되었으며, 저농도 200mg/kg 투여군에서는 검액투여 3시간에서 p<0.05의 有意한 항사하효과를 관찰할 수 있었다. 그리고 草豆蔻 600mg/kg 投與群에서는 檢液 투여 1.5시간과 2시간에서 각각

Table 1 Effects of Myristicae Semen, Granati Cortex and Alpiniae katsumadaii Semen on Cathartic Action Induced by Castor oil in Mice

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of Animals	Time after Castor oil administration				
			1	1.5	2	3	4 (hr)
Control	-	10	1.3±0.16	2.1±0.25	2.6±0.17	3.5±0.18	3.8±0.14
Atropine	5.0	10	1.1±0.11	1.4±0.23*	1.9±0.25*	2.8±0.21*	3.4±0.23
My. Semen	200	10	1.3±0.16	1.6±0.23	2.4±0.36	3.0±0.31	3.3±0.27
My. Semen	600	10	1.2±0.14	1.3±0.16*	2.0±0.22*	2.7±0.35*	3.6±0.28
Gr. Cortex	200	10	1.3±0.16	1.5±0.18	2.3±0.31	2.7±0.35*	3.7±0.16
Gr. Cortex	600	10	1.4±0.17	1.6±0.17	1.9±0.24*	2.6±0.23**	3.4±0.28
Al. Semen	200	10	1.3±0.16	1.7±0.35	2.8±0.31	3.5±0.24	3.7±0.16
Al. Semen	600	10	1.1±0.11	1.4±0.23*	2.0±0.22*	3.2±0.31	3.4±0.23

a) : Mean±Standard error

* : Statistically significant compared with control data(*:p<0.05 and **:p<0.01)

My. Semen : Seed of Myristica fragrans Houttuyn, Gr. Cortex : Bark of Punica granatum Linne, Al. Semen : Seed of Alpinia katsumadai Hayata

$p < 0.05$ 의 有意한 抗瀉下作用이 인정되었고, 저농도 200mg/kg 投與群에서는 經時的으로 다소 抑制시키는 경향을 보였다. (Table 1)

2) Pilocarpine에 대한 效果

Pilocarpine에 의해서 유발된 하리에 대해, Pilocarpine과 생리식염수만을 투여한 대조군에서는 1시간 동안 經時的으로 사하작용을 나타냄을 알 수 있었다. 한편, 육두구 및 초두구 600mg/kg 투여군에서는 1시간에서 각각 2.9 ± 0.11 및 2.7 ± 0.16 下痢 score를 보여 대조군의 下痢 score 3.4 ± 0.17 에 비하여 $p < 0.05$ 와 $p < 0.01$ 의 有意的한 抗下作用을 보였고 초두구 투여군에서는 30분에서도 2.5 ± 0.18 下痢 score로서 대조군에 비하여 $p < 0.01$ 의 有意的한 抗下作用이 인정되었다. 반면에 석류피 600mg/kg 투여군에서는 다소 억제시키는 경향을 보이나 통계적으로 有意的차는 인정되지 않았다. 그리고 저농도 200mg/kg 투여군에서는 다소 억제시키는 경향을 보였다. 한편 양성 대조약물 atropine 5.0mg/kg 투여군에서는 경시적으로 有意的한 抗下作用을 보였다. (Table 2)

3) Barium chloride(BaCl₂)에 대한 效果

BaCl₂에 의해서 유발된 下痢에 대해, BaCl₂과 생리식염수만을 투여한 대조군에서는 1시간 동안 경시적으로 사하작용을 나타냄을 알 수 있었다. 한편 육두구 및 석류피 600mg/kg 투여군에서는 1시간에서 각각 2.5 ± 0.24 및 2.9 ± 0.25 下痢 score를 보여 대조군의 하리 score 3.5 ± 0.18 에 비하여 $p < 0.01$ 과 $p < 0.05$ 의 有意的한 抗下作用을 보였고 육두구 투여군에서는 30분에서도 2.4 ± 0.28 下痢 score로서 대조군에 비하여 $p < 0.05$ 의 有意的한 抗下作用이 인정되었다. 반면에 초두구 600mg/kg 투여군에서는 다소 억제시키는 경향을 보이나 통계적으로 有意的차는 인정되지 않았다. 그리고 저농도 200mg/kg 투여군에서는 다소 억제시키는 경향을 보였다. 한편 양성 대조약물 atropine 5.0mg/kg 투여군에서는 經時的으로 有意的한 抗下作用을 보였다. (Table 3).

IV. 考 察

한의학에서 설사는 《素問》〈陰陽應象大論〉에서 “清氣在下則生飧泄 濕勝則濡泄”이라 하여 처음 언

Table 2 Effects of Myristicae Semen, Granati Cortex and Alpiniae katsumadaii Semen on Cathartic Action Induced by Pilocarpine in Mice

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Time after pilocarpine injection (s.e.)	
			0.5	1 (hr)
Control	-	10	3.3 ± 0.22	3.4 ± 0.17
Atropine	5.0	10	$2.5 \pm 0.28^*$	$2.7 \pm 0.27^*$
Myristicae Semen	200	10	3.3 ± 0.22	3.2 ± 0.21
Myristicae Semen	600	10	2.8 ± 0.21	$2.9 \pm 0.11^*$
Granati Cortex	200	10	3.0 ± 0.22	2.9 ± 0.18
Granati Cortex	600	10	3.0 ± 0.16	3.0 ± 0.22
Alpi. katsumadaii Semen	200	10	3.1 ± 0.19	$2.8 \pm 0.14^*$
Alpi. katsumadaii Semen	600	10	$2.5 \pm 0.18^{**}$	$2.7 \pm 0.16^{**}$

a) : Mean ± Standard error

* : Statistically significant compared with control data (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ and ***: $p < 0.001$)

Alpi. katsumadaii Semen : Seed of Alpinia katsumadai Hayata

급되었고, “洞泄”, “飧泄”, “濡泄”, “驚瀉”, “注下” 등의 이름으로 기재되어 있다²⁰. 宋代 《三因極一病症方論》 “泄瀉發論” 이후 “泄瀉”라고 칭하였고²¹, 明代에는 糞出少하고 細緩한 것을 泄, 糞出大하고 細不阻한 것을 瀉라 하여 緩急에 따라 “泄”과 “瀉”를 구분하였으나, 임상에서는 일반적으로 통칭해서 “泄瀉”라 이른다²².

을 主效能으로 하며 육두구, 석류피, 초두구 등의 약물이 이에 속한다⁵. 이들의 酸澀한 味는 酸澀收斂하는 藥性이 있어 止瀉效能의 기초가 되는 것으로 알려져 있다. 더욱이 瀉痢가 오래되어 不止할 경우에는 正氣가 耗傷되기 쉬우므로 適時에 合當한 止瀉藥을 投與하여 瀉痢症狀를 개선하고 正氣固護에 도움을 주어 疾病治癒를 促進해야 한다^{5,6}.

Table 3 Effects of Myristicae Semen, Granati Cortex and Alpiniae katsumadaii Semen on cathartic Action Induced by Barium Chloride in Mice

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Time after BaCl ₂ (s.c.)	
			0.5	1(hr)
Control	-	10	3.2±0.22	3.5±0.18
Atropine	5.0	10	2.5±0.17*	2.9±0.19*
Myristicae Semen	200	10	3.0±0.22	3.4±0.23
Myristicae Semen	600	10	2.4±0.28*	2.5±0.24**
Granati Cortex	200	10	3.2±0.34	3.4±0.17
Granati Cortex	600	10	2.6±0.28	2.9±0.25*
Alpi. katsumadaii Semen	200	10	2.9±0.25	3.3±0.16
Alpi. katsumadaii Semen	600	10	2.7±0.23	3.2±0.21

a) : Mean±Standard error

* : Statistically significant compared with control data(*:p<0.05 and **:p<0.01)

Alpi. katsumadaii Semen : Seed of Alpinia katsumadai Hayata

설사의 그 주요한 원인은 주로 濕邪가 脾胃를 침범하거나, 脾虛失運으로 음식을 精微로 運化하지 못하여 水濕이 체내에 정체되어 나타나는 것으로서 대개 濕을 겸하는 법이니 처음에는 마땅히 中焦를 분리하고 下焦를 滲利시켜야 한다. 오래된 證은 升舉해주며 滑脫해서 不禁한 뒤라야만 澀劑를 써서 그치게 하며 이에 대한 治法은 本治로 健脾養胃·益氣和中하고 標治로 脾濕을 제거하는 방법이 있다. 瀉痢가 오래되어 不止하면 正氣가 耗傷되기 쉬우므로 適時에 合當한 止瀉藥을 투여하여 瀉痢症狀를 개선하고 正氣固護에 도움을 주어 疾病治癒를 촉진해야 한다^{1,23}.

한약 중에서 止瀉의 목적으로 사용되는 약물은 本草學的으로 收澀藥에 속하여 收斂固澀하는 작용

육두구는 性味가 辛溫·澀하고 芳香이 있으며, 溫하여 脾胃를 溫暖하게 하고, 辛味로 行氣하며 澀味는 固腸시키므로 溫脾開胃·行氣寬中·澀腸止瀉하는 효능이 있다. 이로써 脾胃虛寒의 氣滯로 인해 脘腹이 脹滿하고 納呆嘔吐나 腸滑不固의 久瀉久痢 등의 증후에 적용한다⁵. 그러나 補虛扶正하는 힘이 부족하여 임상에 이용시 久瀉滑脫하는 虛症인 경우 인삼, 황기, 복령, 백출, 당귀 등 氣血을 保養하는 약물을 배합하여 標와 本을 동시에 치료하도록 하는데, 그 예로 養臟湯, 四神丸, 肉荳蔻丸 등이 있다⁶.

석류피는 약물의 性味가 酸澀·溫하여, 澀味로 收斂하여 澀腸止瀉와 固崩止血하고, 酸味로 安蛔驅蟲한다. 임상에서는 久瀉久痢, 脫肛, 崩漏帶下 및 蟲積腹痛에 이용되며, 外用時 殺蟲止痒의 효능으로

皮癬에 이용된다⁵. 復方으로 이용 시 脾虛久瀉에는 補益脾胃하는 당삼, 백출, 복령 등을 배합하고, 久痢인데 濕熱이 아직 완전히 제거되지 않은 증후에 淸熱燥濕하는 황련, 황백등을 배합하는데, 그 예가 黃蓮湯이다⁶.

草豆蔻는 性味が 辛溫하고 芳香의 氣가 淸爽하여 燥濕健脾하고 溫中止嘔하는 特長이 있어 脾胃寒濕으로 인한 胃痛嘔吐의 證을 치료하는데 응용한다^{5,6}.

한약을 이용한 抗瀉下作用에 대한 기존 연구로서 柳⁷가 六君子湯의 castor oil 유발 설사에 대한 抗瀉下作用을 보고한 외, 蔘苓白朮散⁸, 加味藿正湯⁹, 濡苓湯¹⁰, 補腸健脾湯¹¹, 實腸散¹², 平胃散 및 平胃散 구성약물의 加減方¹³ 등의 腸管運動, 抗瀉下作用, 腸管輸送能에 대한 實驗的 研究들이 있었다.

이와 같이 문헌적으로 止瀉效果가 알려진 처방을 實驗的 研究로 그 效果를 檢證한 예는 많으나, 실제 임상에서 久痢不止와 久瀉에 자주 加味되는 單方 藥物의 抗瀉下效果에 대해 기존에 연구된 바가 거의 없었다.

이에 本 研究에서는 보다 우수한 止瀉劑를 개발하고, 韓方臨床에서 止久瀉, 泄腸 등의 목적으로 흔히 加味되고 있는 肉豆蔻, 石榴皮 및 草豆蔻의 效能을 實驗的으로 比較하기 위하여 各各 藥物의 水煎濃縮液을 생쥐 및 기니아피에 投與하여 胃腸管에 대한 作用으로서 摘出回腸管에 대한 作用, 腸管輸送能에 관한 作用으로서 大小腸輸送能 및 neostigmine 誘發小腸輸送能促進에 대한 作用, 抗瀉下作用으로서 castoroil, pilocarpine, barium chloride에 의한 誘發泄瀉에 대한 作用 등을 觀察하였다.

우선 消化器系에 미치는 影響을 評價하고자 in vitro계에서 消化器系 平滑筋에 대한 檢液의 效果를 검토하였다. 생쥐의 摘出回腸管에 대하여 Magnus법¹⁴에 따라 腸管收縮藥 Ach. 및 Ba.에 의하여 수축된 腸管에 대하여 鉗액 육두구, 석류피 및 초두구 각각 처치시 농도의존적으로 강한 길항

효과가 인정되었다. 생쥐 적출회장관의 Ach. 수축에 대한 각 검체의 길항효과는 육두구, 석류피, 초두구 각각 IC50이 각각 10.3mg/mL, 79.9mg/mL 및 59.5mg/mL로 육두구 처치군에서 비교적 강한 억제효과가 인정되었다. 그리고 Ba. 수축에 대한 각 검체의 길항효과는 육두구, 석류피, 초두구 각각 IC50이 각각 48.2mg/mL, 121.0mg/mL 및 74.5mg/mL로 육두구 처치군에서 비교적 강한 억제효과가 인정되었다.

기니아피 적출회장관의 acetylcholine 및 histamine 1x10⁻⁷g/mL 수축에 대한 鉗액 육두구 및 초두구의 이완효과는 鉗액의 농도의존적 억제가 인정된 반면에 鉗액 석류피 처치군에서는 별다른 효과가 없었다. 생쥐 적출회장관의 Ach. 수축에 대한 각 검체의 길항효과는 육두구, 초두구 ED50이 각각 106.8mg/mL 및 64.4mg/mL로 초두구 처치군에서 비교적 강한 억제효과가 인정되었다. 그리고 His. 수축에 대한 각 검체의 길항효과는 육두구 및 초두구의 ED50이 각각 35.3mg/mL 및 94.5mg/mL로 육두구 처치군에서 비교적 강한 억제효과가 인정되었다. 반면에 석류피 처치군에서는 매우 미약한 억제효과를 보였다.

鶴見 등¹⁷은 acetylcholine chloride, serotonin, histamine 및 barium chloride에 의한 腸管의 收縮作用과 동시에 길항작용을 나타내었을 때에는 자율신경계에 관한 것이 아니고 평활근에 대한 직접 작용임을 밝힌 바 있다. 鉗액이 생쥐 및 기니아피의 적출회장관에서 acetylcholine chloride, barium chloride 및 histamine에 대한 농도의존적인 길항효과등이 인정되어 육두구, 석류피 및 초두구의 물추출물은 소화기계 평활근에 대한 근원성 이완작용이 있는 것으로 생각된다.

消化器系의 장관수송능에 대한 效果를 검토하기 위하여 생쥐의 小腸輸送能에 대한 效果를 검토하였다. 우선 소장수송능은 생쥐에 BaSO₄ 현탁액을 경구투여한 후 常法에 따라 開腹하여 BaSO₄ 현탁액의 이동거리로부터 소장수송능을 산출하였다. 검

액 육두구, 석류피 및 초두구 600mg/kg 투여군에서는 대조군에 비하여 각각 28.1%, 24.3% 및 22.6%의 유의한 소장수송능 억제효과가 인정되었고 저농도 200mg/kg 투여군에서는 육두구 및 초두구 투여군에서 각각 20.1%와 15.9%의 유의한 용량의존적인 소장수송능 억제효과가 인정되었다. 그러나 석류피 처치군에서는 다소 억제시키는 경향을 보였다.

한편, 본 연구에서 사용한 육두구, 석류피 및 초두구 추출물이 적출장관을 이용한 시험에서 장관의 근원성 이완효과가 있는 것으로 밝혀졌으나 *in vivo*에서 생쥐의 소장수송능에 대하여 억제효과가 인정되어 소장이상운동 발현에 대한 검액의 효과를 검토하고자 neostigmine을 이용하여 장관이상운동을 유발시켰다. Neostigmine은 cholinesterase 저해작용이 있어 장관운동을 촉진시켜 소장수송능을 촉진시키는 것으로 보고되어 있다²⁴. 따라서 검액 육두구, 석류피 및 초두구 장관수송능을 검토하기 위하여 neostigmine을 피하주사하여 유발된 장관운동촉진작용에 대한 synergic 또는 antagonistic effect를 살펴본 결과 neostigmine 처치한 대조군은 비처리 정상군에 비하여 14.7%의 유의한 장관수송능 촉진효과가 인정되었고, 검액 육두구, 석류피 및 초두구 600mg/kg 투여군은 대조군에 비하여 각각 7.53%, 15.34% 및 10.54%의 장관수송능 촉진억제효과가 인정되었다. 특히 석류피 및 초두구 고농도 처치군에서는 거의 정상적 장관수송능으로 회복되거나 억제됨이 관찰되었다. 그리고 저농도 처치군에서는 다소 억제시키는 경향을 보이나 통계적으로 유의한 차이는 인정되지 않았다.

대장수송능은 BaSO₄ 현탁액을 경구투여한 후 생쥐의 糞便으로 BaSO₄가排泄되는 시간으로 측정하였으며 검액 육두구, 석류피 및 초두구 600mg/kg 투여군에서는 각각 39.2%, 32.5% 및 31.5%의 유의한 대장수송능 억제효과가 인정되었고, 석류피 200mg/kg 투여군에서는 대조군에 비하여 25.5%의 유의한 대장수송능 억제효과가 인정되

었으며 각 검액의 용량의존적인 대장수송능 억제효과가 관찰되었다.

따라서 육두구, 석류피 및 초두구 물 추출물이 정상 동물에서의 장관수송능의 억제효과, neostigmine 등에 의한 비정상적 상태의 병태 동물에서의 장관수송능 억제효과 및 대장수송능 억제효과 등이 인정되어 검액 육두구, 석류피 및 초두구 물 추출물은 장관의 非正常的인 상태를 정상으로 회복시키는 효과가 있는 것으로 생각된다.

下痢는 일반적으로 外來性 刺戟에 의하여 小腸 및 大腸의 搖動運動이 異常的으로 充進된 결과로 消化不良과 함께 液狀에 가까운 便이 排泄되는 현상이다. 즉 腸管運動의 充進은 下痢의 發顯에 있어서 중요한 인자이다. 腸管運動의 充進物質로서는 castor oil, barium chloride, pilocarpine, serotonin이 있고 각각 다른 作用機轉에 의하여 下痢를 유발시킨다고 보고하고 있다²⁵. 또한 下痢發顯에는 回腸 및 結腸의 收縮이 특히 중요한 역할을 담당한다고 알려져 있다²⁶.

우선 육두구, 석류피 및 초두구의 항사하효과를 검토하기 위하여 castor oil를 유발물질로 이용하였다. castor oil과 같은 자극성 하제는 일반적으로 장점막을 자극하기도 하고²⁷, 점막내 신경층에 선택적으로 작용하기도 하며²⁸ 장평활근에 작용하여 장의 요동운동을 항진시키고 또는 장의 전해질 수송력을 변화시킴으로서 하리작용을 나타내는 것으로 보고되었다²⁹. 또한 castor oil에 의한 下痢는 다른 腸管運動 充進物質과는 달리 비교적 장시간 지속하는 것으로 알려져 있다³⁰. 본 실험에서는 castor oil로 유발된 泄瀉에 대하여 검액 육두구, 석류피 및 초두구 600mg/kg 투여군에서는 각각 經時的으로 항사하효과가 인정되었고, 발현시간에는 다소 차이가 있으며, 육두구는 castor oil 처치 90분, 석류피는 2시간에, 초두구는 90분에 각각 항사하효과가 발현됨이 관찰되었다.

그리고 pilocarpine 처치로 유발된 사하작용에 대하여 검액 육두구 및 초두구 600mg/kg 투여군에

서는 pilocarpine 처치 1시간 후의 대조군에 비하여 각각 14.7%와 20.6%의 유의한 지사효과가 인정되었고, 석류피 600mg/kg 투여군에서는 14.7%의 억제효과를 보이나 통계적으로 유의한 차는 인정되지 않았고, 초두구 200mg /kg 투여군에서는 17.6%의 유의한 항사하효과가 인정되었고, 육두구 및 석류피 저농도 처치군에서는 별다른 영향을 미치지 못하였다.

또 다른 사하유발물질의 하나인 barium chloride 처치로 유발된 사하작용에 대하여 검액 육두구 및 석류피 600mg/kg 투여군에서는 barium chloride 28.6%와 17.1%에서 유의한 항사하효과가 인정되었고, 초두구 600mg/kg 투여군에서는 8.6%의 억제효과를 보이나 통계적으로 유의한 차는 인정되지 않았고, 검액 저농도 처치군에서는 별다른 영향을 미치지 못하였다.

이상의 장관운동, 소장수송능, 대장수송능 및 사하작용에 대한 육두구, 석류피 및 초두구 물 추출물의 효과는 비정상적인 장관의 상태에서 유의한 항사하효과 인정되어 설사 등에 유효할 것으로 추측되며 지속적인 실험 및 임상적 연구가 필요하다 고 생각된다.

V. 結 論

본 실험에서는 육두구, 석류피 및 초두구의 각 검액을 생쥐 및 기니아피에 투여하여 적출회장관에 대한 억제작용, 소장수송능에 대한 작용, neostigmine 유발 소장수송능 촉진에 대한 억제작용, 대장수송능에 대한 작용 및 castor oil, pilocarpine, barium chloride로 유발된 설사에 대한 작용 등을 관찰하여 이들의 항사하작용을 확인하였다. 이를 시작으로하여 앞으로도 久痢不止와 久瀉에 자주 가미되는 單方 약물의 지사효과를 확인하고 그 기전에 대한 연구를 시행함으로써, 추후 임상에서 만성 설사나 설사우세형 과민성장증후군

에 대한 응용을 확충하기 위한 연구가 필요할 것이다.

VI. 參 考 文 獻

1. 大韓東醫生理學會. 東醫生理學. 서울: 경희대학교 출판국; 1993, p139-41.
2. 김정룡. 消化器系疾患. 서울: 일조각; 2000, p52-62.
3. 上海中醫學院 編. 中醫內科學. 香港: 中華常務聯合印刷有限公司; 1983, p77-78.
4. Schiller LR. Chronic diarrhea. Gastroenterology 2004; 127: 287-93.
5. 이상인. 本草學. 서울: 修書院; 1981, p58-60.
6. 서부일, 최호영. 臨床韓方本草學. 서울: 永林社; 2004, p910-32.
7. 류봉하, 장인규. 六君子湯의 效能에 關한 實驗的研究. 慶熙大論文集 1984; 7: 53-71.
8. 송대섭. 蔘苓白朮散의 效能에 關한 實驗的研究. 大韓韓醫學會誌 1993; 14(1):179-95.
9. 안정란. 加味藿正湯의 效能에 關한 實驗的研究. 大韓韓醫學會誌 1994; 15(2):184-97.
10. 강재춘. 濡苓湯의 抗瀉下效果에 關한 實驗的研究. 大韓韓醫學會誌 1993; 14(1):157-68.
11. 전정희. 補腸健脾湯의 效能에 關한 實驗的研究. 大韓韓醫學會誌 1994; 15(1):83-99.
12. 공현식. 實腸散이 胃腸管에 미치는 영향. 大韓韓方內科學會誌 1995; 15(2):197-208.
13. 김윤관. 平胃散과 平胃散 構成藥物的 加減方이 摘出臟器, 抗瀉下作用 및 中樞神經系에 미치는 影響. 慶熙大論文集 1999;22(1):185-202.
14. 高木敬次郎, 小澤光. 藥物學實驗. 東京: 南山堂; 1970, p109.
15. Y. Ishi, H. Tanizawa, C. Ikemoto and Y. Takino: Studies of Aloe. I. Cathartic Effects,

- Yakugaku Zasshi 1981;101(3):254.
16. Y. Ishi, H. Tanizawa and Y. Takino : Studies of Aloe. II. Mechanism of Cathartic Effect, Yakugaku Zasshi 1988; 108(9): 904.
 17. Takase, H., Yamamoto, K., Ito, K. and Yumioka, E.: Pharmacological studies on antidiarrheal effects of berberine and Geranii Herba. Folia pharmacol japon 1993;102:101.
 18. Miyawaki, Y., Chin, M., Yagi, T., Yamaguchi, K. and Kuwano, S.: Purgative activity of Daio-kanzo-to(Da-Huang-Gan-Cao-Tang) in rats-potentiating effect of glycyrrhiza on the purgative action of rhubarb. J. Med. and Pharm. Soci. for WAKA-YAKU 1993;10:97.
 19. 이훈재. 의학연구와 통계적 기법의 활용. 서울: 고려의학; 2000, p33-40
 20. 홍원식. 精校黃帝內經素問. 서울: 東洋醫學研究院出版部;1985, p16-17, 20-21, 23, 57-59, 88-89, 145-146, 216-219, 248-250, 262-278, 293-305
 21. 陳無擇. 吳輔堂 評註 陳無擇三因方. 台北: 臺聯國風出版社印行; 1988, p15-18
 22. 동려명. 實用中醫內科學. 上海: 上海科學技術出版社; 1988, p238-243.
 23. 許浚. 東醫寶鑑. 서울: 南山堂; 1991, p150
 24. Saitoh, K., Kase, Y., Ishige, A., Komatsu, Y., Sasaki, H. and Shibata, N.: Effects of Keishi-ka-shakuyaku-to(Gui-Zhi-Jia-Yao-Tang) on diarrhea and small intestinal movement. Bio. Pharm. Bull. 1999;22:87.
 25. 김창민, 신민교, 안덕균, 이경순. 完譯 中藥大辭典. 서울: 정담출판사; 1998, p88- 103.
 26. Yamamoto, K., Takase, H., Abe, K., Saito, Y. and Suzuki A., Pharma -cological studies on antidiarrheal effects of a preparation containing Berberine and Geranii Herba(1). Folia pharmacol. japon. 1993;101: p169
 27. 우원식. 육두구 종자성분 Phenylpropanoid 들의 간 MFO 억제 및 유도효과. 한국 생화학회지 1994; 27(1):122-7.
 28. 최춘언, 김현위, 허경택. 속성에 의한 육두구 (Myristica fragrans Houttuyn)의 향기성분 변화. 한국식품과학회지 1989; 21(6):760-765.
 29. 천연물화학 교재연구위원회 편역. 천연물화학. 서울: 영림사; 1995, p227-235.
 30. Stewart, J. J., Gaginella, T.S., Olsen, W. A. and Bass, P., Inhibitory actions of laxatives on motility and water and electrolyte transport in the gastrointestinal-tract. J. Pharmacol Exp Ther 1975;192:458.