

十全大補湯이 알레르기반응에 미치는 영향

박동일* · 박봉규 · 김원일

동의대학교 한의과대학 내과학교실

The Experimental Study on the Anti-allergic Effects of Sipjeondaebotang

Dong Il Park*, Bong Kyu Park, Won Il Kim

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine Dongeui University

This experimental research has been done to study the effects of Sipjeondaebotang(SDT) on the anti-allergic reaction. We found the several important results from the research which has been performed by two experiments toward immediately type and delayed type in order to study the effects of SDT on hypersensitivity response to mice. The results obtained from our research are as following. The survival rate of one group to which we injected only the compound 48/80 is almost 0% according to its density and timing test. In the other hand, the survival rates of the other group to which we injected both of the compound 48/80 and SDT are 20%, 10%, 30%, 10%, 40% and 70% according to 0.025, 0.05, 0.1, 0.25 0.5 and 1(mg/g) of compound 48/80. Time dependency test also shows the 30% and 20% survival rates in 5 and 10 minutes. SDT revealed the significantly inhibitory effect on Compound 48/80 induced Mast cell degranulation. SDT showed the significantly inhibitory effect in the delayed type hypersensitivity response to picryl chloride. SDT showed the significantly inhibitory effect in the delayed type hypersensitivity response to sheep red blood cell. Our research provides the important evidence that SDT is beneficial to the prevention and treatment of allergy related diseases.

Key words : Sipjeondaebotang(十全大補湯), allergy, compound 48/80, picryl chloride

서 론

免疫이란 외부로부터 미생물, 동종의 조직이나 체내에 생긴 불필요한 產物 등과 특이하게 반응하여 抗體를 만들고, 이것을 배제하여 그 개체의 恒常性을 유지하는 현상이다^{1,2)}. 알레르기 반응이란 항원항체반응의 결과 생체에 나타난 이상반응이며, 그 반응이 대부분 생체에 상해적으로 작용하는 경우를 말한다^{3,4)}. 그러나 면역과 알레르기는 같은 반응기전에서 발생되는 것으로 다만 면역은 생체에 대해 유리하게 반응하는 것이고 알레르기는 해로운 상태의 과민반응이다⁵⁾. 최근에는 항생제의 발명으로 전염병이나 병원미생물로 야기되는 질병보다는 오히려 면역기전의 이상으로 발생되는 알레르기, AIDS, SLE, 류마티스 및 암 등 면역질환의 발생률이 증가하고 있는 추세로 서양의학에서는 면역에

대한 연구가 활발히 진행되고 있는 실정이다. 韓醫學에서 免疫이란 用語는 18세기에 저술된 明代의 『免疫類方』에 처음 기재되었으나⁶⁾ 免疫의 概念은 이미 『黃帝內經』⁷⁾에 나타나는데 『素問』 「上古天真論」에 “真氣從之 精神內守 痘安從來”, 『素問』 「四氣調神大論」에 “不治已病 治未病 不治已亂 治未亂”, 『素問』 「評熱病論」에 “邪之所湊 其氣必虛” 『素問』 「刺法論」에 “正氣存內 邪不可干”이라고 하여 正氣의 强弱이 인체의 抵抗力이나 疾病發生의 根本임을 강조하였다. 傅⁸⁾는 正氣, 衛氣, 元氣를 外部의 邪氣에 대항하는 免疫機能과 관련된 개념으로 파악하였고 蔡⁹⁾는 免疫學에서 미생물의 菌力이나 侵入菌量과 宿主의抵抗性과의 상대적인 관계에 의해서 감염여부가 결정되는 것을 正氣나 衛氣와 邪氣間의 正邪相爭과 같은 것으로 파악하였다. 韩醫學에서 疾病의 治療를 扶正과 祛邪의 觀點에서 바라보았으며 免疫疾患은 扶正의 概念으로 人體의 耗損된 氣血을 補益시켜 그 治療目的을 이루려 했던 바 代表의인 補氣補血處方인 十全大補湯이 免疫機能과 알레르기 반응에 영향을 미친 것으로

* 교신저자 : 박동일, 부산광역시 진구 양정2동, 동의대학교부속 한방병원

· E-mail : dipark@demc.or.kr, Tel : 051-850-8650

· 접수 : 2003/01/09 · 수정 : 2003/02/21 · 채택 : 2003/03/20

로 생각되어 본 연구에 임하게 되었다. 十全大補湯은 宋代 《太平惠民和劑局方》¹⁰⁾에 최초로 收錄된 處方으로 “治諸虛不足 五勞七傷 不進飲食 久病虛損 時發潮熱 思慮傷動血氣 喘咳中滿 脾腎氣弱 惡心煩悶 幷皆治之”의 목적으로 立方되어 처음 記載된以後, 여러 醫家¹¹⁻¹³⁾들에 의해 氣血을 大補하여 虛勞를 治療하는 代表의 方劑로 臨床에 널리 應用되고 있다. 十全大補湯에 關한 研究로 張¹⁴⁾은 少陰人十全大補湯과 局方十全大補湯이 陽虛病症에 미치는 影響을 발표하였고, 면역에 關한 研究로는 朴¹⁵⁾은 少陰人十全大補湯이 免疫反應에 미치는 影響을, 黃¹⁶⁾은 十全大補湯瓦松 및 十全大補湯加瓦松의 抗癌效果와 免疫反應에 關한 研究를, 金¹⁷⁾은 생쥐의 細胞性 및 體液性 免疫反應에 미치는 影響을 黃¹⁸⁾은 十全大補湯加鹿茸이 마우스의 免疫反應에 미치는 영향을 보고하였으나, 十全大補湯 本方을 이용한 즉시형 및 지연형 알레르기에 대한 효과에 關한 研究는 아직 없었다. 이에 著者는 大補氣血하는 效能을 지닌 十全大補湯이 유발된 즉시형 및 지연형 알레르기에 대한 면역반응을 測定한 결과, 有意味한 成績을 얻었기에 報告하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

동물은 체중 20 g 내외의 ICR 계 생쥐 (대한실험동물센터, 한국)를 구입하여 고형사료 (삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경 (온도: 20 ± 2 °C, 습도: 40~60%, 명암: 12 시간 light/dark cycle) 하에서 2 주 적응 후 사용하였다.

2) 약물

본 실험에 사용된 藥材는 동의대학교 부속한방병원에서 購入하여 정제한 후 사용하였으며 처방은 《方藥合編》¹⁹⁾에 기재된 十全大補湯으로 1첩의 處方構成과 분량은 다음과 같다.

Table 1. Prescription of Sipjeondaebotang

韓藥名	生藥名	重量(g)
人參	Radix ginseng	4g
白朮	Rhizoma atractylodia macrocephalae	4g
白茯苓	Poria	4g
甘草	Radix glycyrrhizae	4g
熟地黃	Rhizoma rehmnniae	4g
當歸	Radix angelicae gigantis	4g
川芎	Rhizoma cnidii	4g
白芍藥	Radix paeoniae gigantis	4g
黃芪	Radix Astragali	4g
肉桂	Radix Cassiae	4g
		40g

3) 검액의 조제 및 투여

上記한 十全大補湯 20첩 분량 800g을 5,000ml round flask에 넣고, 3,000ml 정제수를 기하여 냉각기를 부착하고 직화로 3시간 가열, 煎湯한 후 여과기로 여과한 검액을 rotari evaporator로 감압 농축한후 동결건조기로 완전 건조시켜 十全大補湯 抽出物 124g을 얻었다.

4) 시약 및 기기

Compound 48/80은 Sigma(U.S.A.), Picryl Chloride는 (PC 동양화학, 일본), 면양적혈구는 (Korea Media Corp.) , Hank's Balanced Salt Solution은(HBSS: Gibco, U. S. A) 에서 구입하였으며 기타 시약은 시판 특급을 사용하였다. 기기는 caliper (Mitutoyo, Tokyo, Japan)를 사용하였다.

2. 방법

항 알레르기에 대한 실험을 즉시형과 지연형으로 구분하여 시행하였다.

1) 즉시형 알레르기 실험

(1) Compound 48/80 유발 전신성 아나필락시스

Amir 등²⁰⁾의 방법에 따라 실험하였다. 즉 비만세포의 탈과립제로 Compound 48/80(8 μg/g, 체중)을 생쥐 복강 내에 투여하기 60분전에 생리식염수로 희석한 十全大補湯을 0.025, 0.05, 0.10, 0.25, 0.50 및 1.0(mg/g, 체중)의 용량으로 복강 내에 주사하였다. 치사율은 아나필락시를 유발시킨 후 60분 동안 관찰하였다. 한편 시간 의존 실험으로 십전대보탕(1mg/g, 체중)을 Compound 48/80 투여 5분 후와 10분 후에 각각 복강 내에 주사하고 치사율을 관찰하였다.

(2) Compound 48/80 유발 비만세포 탈과립의 조직화학적 연구

ICR계 생쥐에 십전대보탕을 Compound 48/80(8 μg/g, 체중)를 투여하기 1시간 전에 1.0(mg/g, 체중)의 용량으로 복강 내로 주사하고 compound 48/80을 주사한 후 15분이 경과하여 경추탈구법으로 도살하였다. 복벽 중앙선을 소절개하여 메탄올로 20여분간 고정한 후 고정된 장간막을 얻어 슬라이드 위에 놓고 수세하고 0.25% toluidine blue (pH4.0)로 염색하고 ×400 시야에서 검경하여 아래와 같이 탈과립지수를 산출하였다.

$$\text{탈과립지수 (\%)} =$$

$$[(정상 \times 0) + (경도 \times 50) + (강도 \times 100)] / \text{비만세포의 총수}$$

2) 지연형 알레르기 실험

(1) Picryl chloride(PC)에 의한 접촉성피부염증 반응

① 항원의 조제

감작항원으로는 1% picryl chloride(PC 동양화학, 일본) ethanol 溶液을 사용하였고 誘發抗原으로는 1% PC olive油 溶液을 사용하였다.

② PC에 의한 接觸性皮膚炎症反應 測定과 검액투여

Asherson and Ptak²¹⁾의 방법에 준하여 흰쥐 10마리를 1군으로 하여 대조군과 실험군으로 나누고 감작항원으로는 1% PC ethanol 용액 20μl을 左耳介에 도포하여 감작시켰으며, 감작 후 7일에 1% PC olive 용액 20μl을 右耳介에 도포하여 반응을 야기시키고 반응야기 전과 24시간 후에 耳介의 두께차를 caliper (Mitutoyo, Tokyo, Japan)를 사용하여 측정하였다. 실험군은 십전대보탕(1mg/g, 체중)을 1일 1회 감작시킨 날부터 유발시킨 날 까지 8일간 經口投與 하였다.

(2) 면양적혈구(SRBC)에 의한 지연형 족부종반응

① 항원의 조제

감작항원과 유발항원으로는 면양적혈구(Korea Media Corp.)를 Hank's Balanced Salt Solution(HBSS:Gibco, U. S. A)으로 세척한 후 적혈구 수를 조정하여 사용하였다.

② 측정과 검액 투여

생쥐 10마리를 1군으로 하여 대조군과 실험군으로 나누고 생쥐 1마리당 면양적혈구 2×10^5 cell를 미정맥에 주사하여 감작시킨 후 4일째 생쥐 1마리당 면양적혈구 108 cell를 왼쪽 발바닥에 피하주사하여 부종을 유발시켰다. 유발야기 전과 24시간 후의 발의 두께 차를 caliper(Mitutoyo, Tokyo, Japan)를 사용하여 측정하였다. 실험군은 십전대보탕(1mg/g, 체중)을 감작시킨 날부터 유발시킨 날까지 6일간 1일 1회 경구投與하였다.

3) 통계처리

성적은 평균치±표준오차로 나타내었으며, 평균치간의 유의성은 Student's t-test를 이용하여 검정하였고 p 값이 0.05미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. Compound 48/80 유발 아나필락시스 반응에 미치는 영향

Compound 48/80에 의해 유발되는 아나필락시스 반응을 농도별, 시간별로 관찰한 결과, 농도별, 시간별의 모든 실험에서 Compound 48/80만을 투여한 군은 0%의 생존율을 나타내었으며, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.50, 1(mg/g)의 농도별 실험에서 십전대보탕투여군은 생존율이 20%, 10%, 30%, 10%, 40%, 70%로 나타났다 (Table 2, Fig. 1). 또 5분 후, 10분 후의 시간의존적 실험에서 십전대보탕투여군은 각각 30%, 20%의 생존율을 나타내었다 (Table 3, Fig. 2).

2. Compound 48/80 유발 비만세포 탈 과립률에 미치는 영향

비만세포 탈 과립률의 측정은 십전대보탕 투여 한 시간 후에, compound 48/80을 생쥐의 복강에 주사하고, 장간막을 채취하여 0.25% toluidine blue로 염색하여 조사하였다. 그 결과, 대조군은 $75.7 \pm 3.22\%$, 십전대보탕투여군은 $48.2 \pm 7.63\%$ 로 나타났다. 십전대보탕투여군은 대조군에 비하여 유의한 ($P < 0.005$) 감소효과가 인정되었다(Table 4, Fig. 3).

Table 2. Effect of SDT on Compound 48/80 Induced Anaphylaxis in a Dose-Dependent Manner

Concentration (mg/g)	No. of animals	Viability(%)
None(Saline)	10	.0
0.025	10	20
0.05	10	10
0.1	10	30
0.25	10	10
0.5	10	40
1	10	70

Groups of mice ($n=10$ /group) were intraperitoneally pretreated with 200μ l saline or drugs. The drugs were administered intraperitoneally 1hr prior to compound 48/80 injection ($n=10$ /group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Viability(%) within 1hr following by injection of compound 48/80 was represented as No. of viable mice $\times 100$ / No. of total experimental mice. SDT indicates aqueous extract of Sipjeondaebotang-administered group.

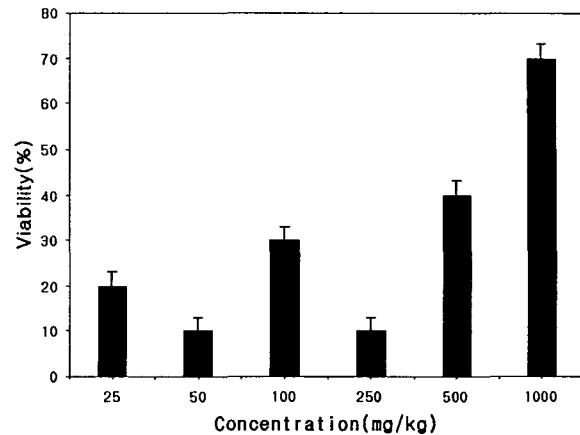


Fig. 1 Effect of SDT on Compound 48/80 Induced Anaphylaxis in a Dose-Dependent Manner. Groups of mice ($n=10$ /group) were intraperitoneally pretreated with 200μ l saline or drugs. The drugs were given at various doses 1hr before the compound 48/80 injection ($n=10$ /group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Viability(%) within 1hr following by injection of compound 48/80 was represented as No. of viable mice $\times 100$ / No. of total experimental mice. SDT indicates aqueous extract of Sipjeondaebotang-administered group.

Table 3. Effect of SDT on Compound 48/80 Induced Anaphylaxis in a Time-Dependent Manner

Time (min)	No. of animals	Viability(%)
5	10	30
10	10	20

Groups of mice ($n=10$ /group) were intraperitoneally pretreated with 200μ l saline or drugs. The drugs were given at a 1.0 mg/g dose 5 min or 10 min after compound 48/80 injection ($n=10$ /group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Viability(%) within 1hr following by injection of compound 48/80 was represented as No. of viable mice $\times 100$ / No. of total experimental mice. SDT indicates aqueous extract of Sipjeondaebotang-administered group.

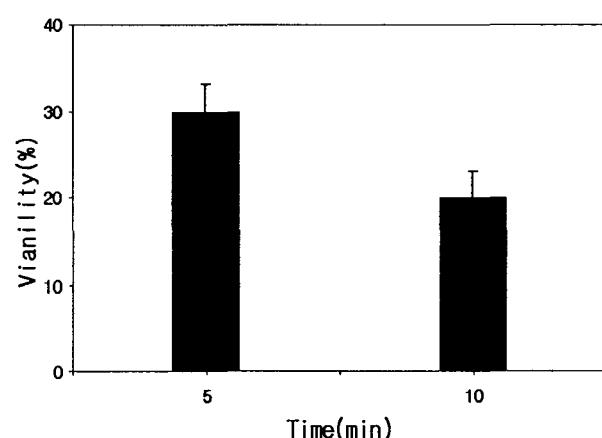


Fig. 2 Effect of SDT on Compound 48/80 Induced Anaphylaxis in a Time-Dependent Manner. Groups of mice ($n=10$ /group) were intraperitoneally pretreated with 200μ l saline or drugs. The drugs were given at a 1.0 mg/g dose 5 min or 10 min after compound 48/80 injection ($n=10$ /group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Viability(%) within 1hr following by injection of compound 48/80 was represented as No. of viable mice $\times 100$ / No. of total experimental mice. SDT indicates aqueous extract of Sipjeondaebotang-administered group.

Table 4. Effect of SDT on Compound 48/80 Induced Mast Cell Degranulation

Group	No. of animals	Degranulation(%)
Control	10	75.7 ± 3.22 ^a
SDT	10	48.2 ± 7.63***

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were given at a 1.0 mg/g 1hr before the compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Degranulation index (%) was represented as {(normal × 0) + (light degree × 50) + (strong degree × 100)} / total numbers of mast cells. Control indicates normal saline administered group; SDT indicates aqueous extract of Sipjeondaebojang-administered group; a) indicates mean ± standard error (S. E.); *** indicates statistically different compared with control data (p<0.005).

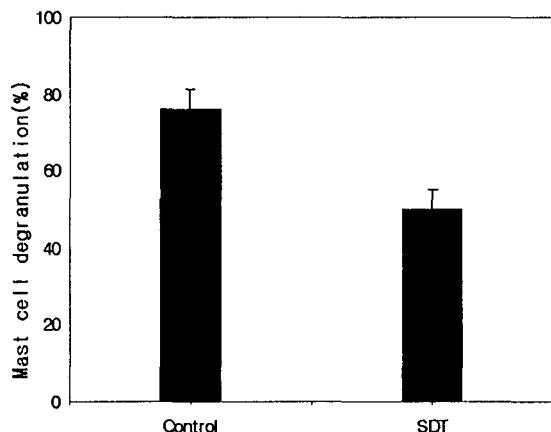


Fig. 3 Effect of SDT on Compound 48/80 Induced Mast Cell Degranulation. Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were given at a 1.0 mg/g 1hr before the compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Degranulation index (%) was represented as {(normal × 0) + (light degree × 50) + (strong degree × 100)} / total numbers of mast cells. Control indicates normal saline administered group; SDT indicates aqueous extract of Sipjeondaebojang-administered group

3. Picryl chloride에 의한 접촉성 피부염증 반응에 미치는 효과

생쥐 1마리당 1% Picryl chloride(PC) ethanol용액 20 μ l을 오른쪽 귀에 도포하고 7일 후에 1% Picryl chloride(PC) olive용액 20 μ l을 왼쪽 귀에 도포하여 유발시킨 접촉성 피부염증 반응에 대한 생쥐의 귀 두께의 변화를 측정해 본 결과, 대조군은 0.15 ± 0.01mm, 십전대보탕 투여군은 0.08 ± 0.01mm 이었다. 십전대보탕 투여군은 대조군에 비하여 유의한 ($P < 0.005$) 억제효과가 인정되었다 (Table 5, Fig. 4).

4. 면양적혈구에 의한 지연형 족부종 반응에 미치는 효과

생쥐 1마리당 면양적혈구 2×10^5 cell를 미정맥에 주사하여 감작시킨 후 4일째 생쥐 1마리당 면양적혈구 10^8 cell를 왼쪽 발바닥에 피하주사하여 유발시킨 족부종 반응에 대한 생쥐의 발두께의 변화를 측정해 본 결과, 대조군은 0.67 ± 0.06mm, 십전대보탕 투여군은 0.26 ± 0.05mm 이었다. 십전대보탕 투여군은 대조군에 비하여 유의한 ($P < 0.005$) 억제효과가 인정되었다 (Table 6, Fig. 5).

Table 5. Effect of SDT on Picryl Chloride induced Contact Dermatitis in Mice

Group	No. of animals	Foot pad swelling(mm)
Control	10	0.15 ± 0.01 ^a
SDT	10	0.08 ± 0.01***

Groups of mice (n=10/group) were orally administrated with saline or drugs for eight days. Ear edema was induced by exposure to 1% PC ethanol and 1% PC olive solutions. Ear thickness was measured by caliper. Control indicates normal saline administered group; SDT indicates aqueous extract of Sipjeondaebojang-administered group; a) indicates mean ± standard error (S. E.); *** indicates statistically different compared with control data ($p<0.005$).

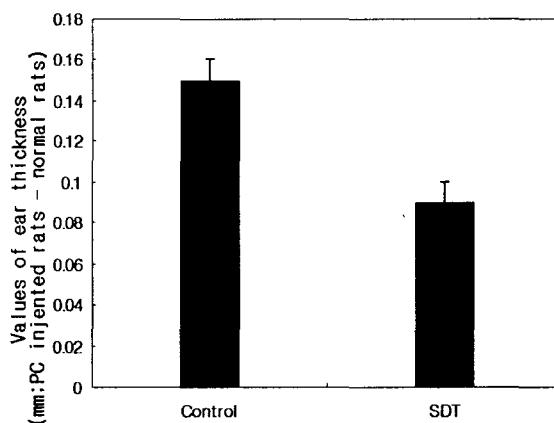


Fig. 4 Effect of SDT on Picryl Chloride Induced Contact Dermatitis in Mice. Groups of mice (n=10/group) were orally administrated with saline or drugs for eight days. Ear edema was induced by exposure to 1% PC ethanol and 1% PC olive solutions. Ear thickness was measured by caliper. Control indicates normal saline administered group; SDT indicates aqueous extract of Sipjeondaebojang-administered group

Table 6. Effect of SDT on Delayed Type Hypersensitivity Response to SRBC in Mice

Group	No. of animals	Foot pad swelling(mm)
Control	10	0.67 ± 0.06 ^a
SDT	10	0.26 ± 0.05***

Groups of mice (n=10/group) were orally administrated with saline or drugs for six days. Foot edema was induced by injection to 2×10^5 sheep blood red cells (SRBC) and 10^8 sheep blood red cells. Foot edema was measured by caliper. Control indicates normal saline administered group; SDT indicates aqueous extract of Sipjeondaebojang-administered group; a) indicates mean ± standard error (S. E.); *** indicates statistically different compared with control data ($p<0.005$).

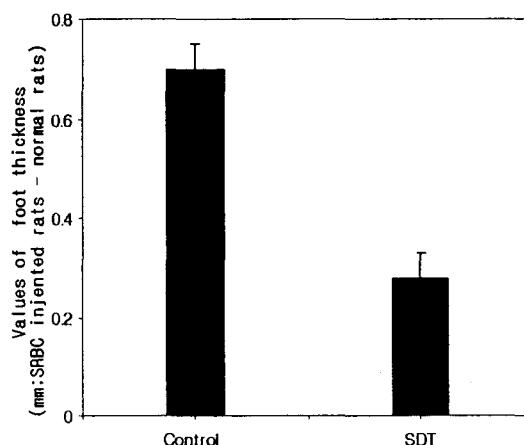


Fig. 5 Effect of SDT on Delayed Type Hypersensitivity Response to SRBC in Mice. Groups of mice (n=10/group) were orally administrated with saline or drugs for six days. Foot edema was induced by injection to 2×10^5 sheep blood red cells (SRBC) and 10^8 sheep blood red cells. Foot edema was measured by caliper. Control indicates normal saline administered group; SDT indicates aqueous extract of Sipjeondaebojang-administered group

고 칠

十全大補湯은 宋代 陳의 『太平惠民和劑局方』¹⁰⁾에 처음으로 收載된 處方으로 补氣하는 四君子湯과 补血하는 四物湯을 合方하여 八珍湯이라고 名하고 心肺虛損으로 氣血이 兩虛하거나 胃腸이 損傷을 받아 飲食이 不化하여 氣血이 衰弱하고 肌肉이 壯하지 못하는 것을 治한다 하였으며 만약 氣血의 損傷이 重하여 真陰이 內竭하고 虛陽이 外鼓하여 諸證이 일어나게 되면 四君四物에 黃芪를 가하여 助陽固表하고 肉桂를 가하여 引火歸元하도록 하여 이를 十全大補湯이라고 名하였다^{22,23)}. 十全大補湯을 구성하는 個別藥物의 效能을 살펴보면, 四君子湯의 構成藥物인 人蔘은 微溫, 微甘微苦하며 脾肺經에 작용하여 大補元氣, 固脫生津하고, 白朮은 溫, 苦甘하고 비위경에 작용하여 补脾和中, 固表止汗하며, 白茯苓은 平甘淡하여 心脾肺胃經에 작용하여 利水滲濕하고, 甘草는 肝脾胃肺經에 작용하여 补脾益氣, 淸熱解毒, 潤肺止咳, 調和諸藥한다. 四物湯의 構成藥物인 當歸는 溫甘辛하여 肝心脾에 歸經하여 补血和血, 潤腸滑腸, 溫中止痛하고, 黑地黃은 微溫甘하며 肝腎經에 作用하여 滋陰補血, 益精填髓하며, 白芍藥은 微寒, 苦酸하여 養血柔肝, 緩中止痛, 敗陰收汗하고, 川芎은 溫無毒, 辛하고 肝膽經에 歸經하여 活血行氣, 去風止痛한다. 黃芪는 脾肺經에 작용하며 溫甘하여 益胃固表, 利水消腫, 托毒生肌하고, 肉桂는 熱辛甘하여 補元陽, 暖脾胃, 除積冷, 通血脈한다²⁴⁻²⁶⁾. allergy 반응이란 항원항체반응의 결과 생체에 나타난 이상반응이며 그 반응이 대부분 생체에 상해적으로 작용하는 경우를 말한다. allergy 질환의 발생기전은 생체가 어떠한 경로를 통하여 항원에 노출되면 일단 항체가 생산되며 그 위에 다시 항원이 침입하게 되면 항원항체반응이 야기되어 그 결과 세포에서 화학전달물질이 유리되어 조직을 침해하여 allergy 증상을 일으킨다³⁾. 화학물질의 국소작용은 일반적으로 평활근의 투과성의 항진, 점액선의 기능항진, 혈관의 확장 등이다. allergy 반응은 Cell과 Coombus가 4가지로 분류하였고 Roitt가 V형을 추가하였다. I형은 anaphylaxis type 또는 의존형(IgE dependent type)이라고 하며, II형은 세포용해성(cytolytic) 또는 세포독성(cytotoxic) 또는 조직특이성(tissue specific)형이라고 하고, III형은 Arthus type 또는 면역복합체형(immune complex type)이라고 한다. I형, II형 및 III형은 체액성 항체에 의한 것으로 항원 노출 후 발현하는 반응이 비교적 빠르기 때문에 30분 이내에 시작되고 1-2시간 후에 소실되는 즉시형 allergy 반응이라고 부르고 IV형은 지연형(delayed type) 또는 세포성(cell mediated) 또는 tuberculin형이라고 하는데 세포성 항체로 T임파구를 중심으로 일어나는 반응이며 반응이 일어날 때까지 8-48시간을 요하고 지속시간도 수일에서 수주일에 걸쳐 지속되므로 지연형 allergy 반응이라고 부른다⁴⁾. 최근 V형의 알레르기 반응이 지적되고 있으나 이것은 항원항체 반응에 의하여 세포를 자극하여 분열을 촉진시키는 반응으로 자극형(stimulatory type)이라고 불리고 있으며 아직까지는 II형에 포함시키고 있다⁵⁾. 생체의 방어작용은 특이적인 면역반응과 비특이적인 면역반응으로 대별할 수 있는데 특이적 면역반응에는 항원자극에 의해 항체가 만들어지는 체액

성 면역반응(humoral immune response)과 항원자극을 받은 T세포나 T세포가 만들어낸 여러 단백들에 의한 세포성 면역반응(cellular immune response)으로 구분된다⁶⁾. 즉 체액성 면역반응은 세균을 둘러싸서 식균작용을 하도록 도와주고 식균독소와 결합하는 항체를 생산하여 혈액중으로 방출하는 반응으로 항원특이적인 분자인 항체에 의해서 이루어지며 세포보다는 혈청내에 존재하며 신체 각 부위에 전달된다. 이러한 항체는 T세포의 도움을 받아 B세포에 의해 생산되며 세균독소, 세균표면의 항원등과 결합하여 대식세포에 의해 탐식되며 하거나 보체에 의해 용해되기 쉽게 만든다⁷⁾. 세포성면역반응은 세포내의 증식성 미생물을 방어하는 감작 임파구를 만드는 반응으로 주로 T세포에 의하여 이루어지며 경우에 따라서는 T세포도 B세포도 아닌 임파구, 대형핵 백혈구, 대식세포, 등에 의해 이루어지기도 한다²⁸⁾. 면역계통의 기능이 정상이면 질병의 작용을 방지하게 되고 질병의 발생은 면역반응이 과다하게 높거나 혹은 지나치게 낮으면 나타난다. 이러한 면역반응을 한의학에서는 정사의 상쟁이라고 보고 있으며 정기가 면역과 관련이 있는데 정기는 면역계통의 결합과 효능을 개괄하고 면역평형을 발휘하며 면역안정의 작용을 증강시키며 반면에 사기는 면역파괴 능력을 지칭하고 면역안정의 요인을 교란시키는 것을 가리킨다³⁾. 한의학의 질병치료는 크게 부정과 거사의 두 법칙으로 개괄할 수 있으며 이 법칙은 면역 반응에 작용하고 있는 면역성 질병을 치료하는 데에도 적용된다. 『素問』 「刺法論」⁷⁾에서도 “正氣存內 邪不可干”이라 하여 정기가 각종 장부, 조직, 기관의 기능활동에 있어서 외부 환경에 대한 적응력과 병인에 대한 저항력을 지칭하는 것으로 면역기능에 대한 개념을 내포하고 있다고 볼수 있고 정기의 저항력 약화와 사기의 침해로 인한 인체 생리기능의 실조가 allergy 반응을 유발한다고 할수 있다²⁹⁾.

이에 저자는 십전대보탕이 인체의 정기를 보익하고 扶正하는 대표적인 처방으로 임상에서 사용되고 있는데 착안하여 항알레르기 악리작용의 특이성을 규명하기 위하여 대표적인 즉시형과 지연형의 알레르기 반응시험법을 이용하여 실험하였다. 십전대보탕 추출물을 검체로 하여 compound 48/80 유발 아나필락시 및 비만세포 탈과립을 미치는 영향을 검토한 결과 다음과 같았다. 즉시형 알레르기 중에서 특히 제 I형 알레르기는 임상에 있어서 주요 부분을 차지하고 있다. I형 알레르기는 3단계로 구분하여 설명할 수 있다. 제 1단계는 IgE 항체의 생성과 감작의 단계이다. 인체에 들어온 외인성 항원이나 생체에서 유래한 내인성 항원은 macrophage에 의해 처리되어 T림프구와 B림프구를 자극한다. 이때 B림프구는 helper T림프구의 보조를 받아 형질세포로 분화되어 IgE 항체를 생성, 분비하며 생성된 IgE 항체는 비만세포나 호흡기구의 세포막 표면에 있는 Fcε 수용체에 결합하여 감작이 성립된다³⁰⁾. 제 2단계는 탈과립단계이다. 즉 다시 침입한 동일한 항원이 비만세포나 호흡기구에 결합되어 있는 IgE 항체 사이에서 가교(cross-linking)를 형성하면 세포막이 활성화되고 일련의 효소반응을 거친 다음 짧은 시간내에 탈과립이 되어 화학적 전달물질의 유리가 일어난다³¹⁾. 유리되는 중요한 물질로서는 미리 만들어져 저장되어 있다가 유리되는 histamine

및 eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis(ECF-A) 등과 새로이 합성되어 유리되는 slow reacting substance of anaphylaxis(SRS-A) 및 prostaglandins 등이 있다^{32,33)}. 제 3단계에서는 화학적 전달물질에 의한 모세혈관의 투과성 항진, 평활근 수축 및 분비항진 등으로 인해 조직장애가 일어난다. 알레르기성 질환으로는 기관지 천식, 고초열, 담마진, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 알레르기성 결막염 및 알레르기성 위장염 등이 있다. 특히 비만세포는 아나필락시와 알레르기 반응중에 일어나는 다양한 생리적변화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 Ishizaka³⁴⁾등은 비만세포로부터 히스타민의 유리가 제 I형 알레르기의 병리적인 진행과정에 있어서의 필수적인 단계임을 밝혔다. 비만세포의 탈과립반응에 의해 분비되는 화학적 매개물질인 히스타민은 혈관에 대한 투과성 항진과 확장작용, 점막표면에 대한 선세포의 분비항진 작용, 기관지 평활근에 대한 수축작용 등을 일으켜 즉시형 과민반응을 주도한다³⁵⁾. 가장 강력한 히스타민 유리 촉진제인 compound 48/80은 N-methyl-p-methoxy-phenylethylamine과 formaldehyde의 축합에 의해 합성된 고분자물질의 복합체로서 비만세포 탈과립물질로 알려져 있다³⁶⁾. 고농도의 compound 48/80은 비만세포로부터 약 90%의 히스타민을 유리시키는 것으로 알려져 있으며 적당량의 compound 48/80은 아나필락시 반응의 기전을 연구하기 위해 히스타민 유리촉진제로 가장 널리 사용되고 있다³⁷⁾. 비만세포의 탈과립을 유도하는 비만세포의 활성화는 비만세포의 표면에 있는 IgE 수용체에 항원의 결합에 의해서도 일어나며 이때 항 IgE항체가 I형 과민반응의 대표적인 실험모델인 수동 피부 아나필락시(Passive cutaneous anaphylaxis. PCA)반응을 유도한다³⁸⁾.

즉시형 과민반응에 대한 십전대보탕 추출물의 효과를 검토하기 위하여 compound 48/80을 사용하여 전신성 아나필락시를 유도하였다. 치사율은 Compound 48/80(8 μg/g, 체중)을 생쥐에게 주사한 후 1시간 동안 관찰하여 결정하였다. 우선 Compound 48/80에 의해 유발되는 아나필락시스 반응을 농도별, 시간별로 관찰한 결과, 농도별, 시간별의 모든 실험에서 Compound 48/80을 투여하기 1시간 전에 생리식염수 200μl를 투여한 대조군은 0%의 생존율을 나타내었다 그러나 Compound 48/80을 투여하기 1시간 전에 각각 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1(mg/g)의 농도로 십전대보탕을 복강내에 투여한 후 생존율을 관찰한 결과 20%, 10%, 30%, 10%, 40%, 70%로 농도가 증가함에 따라 생존률도 증가하는 것으로 나타났다(Table 2, Fig. 1). 한편 Compound 48/80을 투여하고 5분 후, 10분 후에 십전대보탕(1mg/g, 체중)을 투여한 시간의존적 실험에서는 각각 30%, 20%의 생존율을 나타내어 빨리 투여될수록 아나필락시스 반응을 억제하여 생존률을 높일 수 있었다(Table 3, Fig. 2). 비만세포는 외적인 자극에 염증 매개물질을 분비하는 특이하게 분화된 분비세포이다. 비만세포에서 염증매개물질의 분비는 세포내 칼슘농도의 증가와 매우 밀접하게 관련되어 있다. Compound 48/80에 의해 histamine의 탈과립 과정에는 세포외 칼슘의 유입과 연관성이 있으며 세포내 칼슘의 증가뿐만 아니라, 여러 가지 이차전령물질을 생성하는 phospholipase를 통해서 작용한다고 알려져 있으며, 비만세포에

서 histamine의 강력한 유리제인 Compound 48/80은 주로 phospholipase C를 통해 작용하는 것으로 알려져 있다³⁹⁾. 이러한 Compound 48/80에 의해 유발된 비만세포의 탈과립을 측정은 십전대보탕 투여 한 시간 후, compound 48/80을 생쥐의 복강에 주사하고, 장간막을 제취하여 0.25% toluidine blue로 염색하여 조사하였다. 그 결과, 대조군은 75.7 ± 3.22%, 십전대보탕투여군은 48.2 ± 7.63으로 나타났다. 십전대보탕투여군은 대조군에 비하여 유의한($P<0.005$) 감소효과가 인정되었다 (Table 4, Fig. 3). Compound 48/80에 의한 아나필락시 반응은 비만세포로부터 히스타민, 부라디키닌 및 세로토닌과 같은 혈관작용성 물질의 유리에 의한 것이다⁴⁰⁾. 이 결과는 십전대보탕이 비만세포에 작용하여 이와 같은 물질의 유리를 억제함을 의미한다. 따라서 십전대보탕이 즉시형 알레르기 반응에 있어 유의한 효과가 있음을 나타내는 것이다. 지연형 과민반응의 측정은 세포성 면역반응을 평가하는데 예민하고 대표적인 방법으로 항원감작기나 반응유도기에 있어서 T세포의 존성 현상이며, T세포는 자신이 직접 과민반응을 일으키는 것이 아니고 감작된 T세포가 동종의 항원에 다시 노출되면 임파구의 芽球化(blast-formation)가 일어나 세포가 비대해지며 핵산과 단백질의 합성이 증대되고 분열을 시작하게 되며 이와 동시에 여러 가지 활성물질을 방출하는데 그 중 가용성 작용물질인 lymphokinase는 대식세포 및 다형핵백혈구를 유인하여 이를 세포로 하여금 염증반응 및 조직세포와 같은 지연형 과민반응을 일으키는 바, Picryl chloride에 의한 접촉성 피부염증 반응에 미치는 효과를 관찰하기 위해 생쥐 1마리당 1% Picryl chloride ethanol용액 20μl을 오른쪽 귀에 도포하고 7일 후에 1% Picryl chloride olive용액 20μl을 왼쪽 귀에 도포하여 유발시킨 접촉성 피부염증 반응에 대한 생쥐의 귀 두께의 변화를 측정해 본 결과, 대조군은 0.15 ± 0.01mm, 십전대보탕 투여군은 0.08 ± 0.01mm 이었다. 십전대보탕 투여군은 대조군에 비하여 유의한 ($P<0.005$) 억제효과가 인정되었다(Table 5, Fig. 4). 면양적혈구에 의한 지연형 죽부증 반응에 미치는 효과를 시험하기 위해 생쥐 1마리당 면양적혈구 2×10^5 cell를 미정맥에 주사하여 감작시킨 후, 4일째 생쥐 1마리당 면양적혈구 108 cell를 왼쪽 발바닥에 피하주사하여 유발시킨 죽부증 반응에 대한 생쥐의 발 두께의 변화를 측정해 본 결과, 대조군은 0.67 ± 0.06mm, 십전대보탕 투여군은 0.26 ± 0.05mm 이었다. 십전대보탕 투여군은 대조군에 비하여 유의한 ($P<0.005$) 억제효과가 인정되었다 (Table 6, Fig. 5). 지연형 알레르기의 효과를 측정하는 이상의 두 실험에서 십전대보탕이 임상적으로 지연형 알레르기 질환에 있어 유의한 효과가 있음을 나타내는 것이다. 이상의 실험결과에서 십전대보탕이 즉시형 및 지연형 알레르기반응에 있어 모두 효과를 발휘하는 것으로 나타났으며 십전대보탕의 항알레르기 효과를 질병의 치료에 응용할 수 있을 것으로 생각되나 기전에 대해서는 지속적인 연구와 검토가 필요하리라 생각된다.

결 론

십전대보탕이 즉시형 및 지연형 알레르기에 대한 면역반응

에 미치는 영향을 알아보기자 항 알레르기에 대한 실험을 즉시 형과 지연형으로 구분하여 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

Compound 48/80 유발 아나필락시스 반응에 미치는 영향은 농도별, 시간별의 모든 실험에서 Compound 48/80만을 투여한 군은 0%의 생존율을 나타내었으며, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1(mg/g)의 농도별 실험에서 십전대보탕투여군은 생존율이 20%, 10%, 30%, 10%, 40%, 70%로 나타났다. 또한 5분 후, 10분 후의 시간의존적 실험에서 십전대보탕투여군은 각각 30%, 20%의 생존율을 나타내었다. Compound 48/80 유발 비만세포 탈 과립율에 미치는 영향은 십전대보탕 투여군이 대조군에 비하여 유의한 감소효과가 인정되었고, Picryl chloride에 의한 접촉성 피부염증 반응에서 십전대보탕 투여군이 대조군에 비하여 유의한 억제효과가 인정되었으며, 면양적혈구에 의한 지연형 족부종 반응에서도 십전대보탕 투여군이 대조군에 비하여 유의한 억제효과가 인정되었다.

참고문헌

1. 康秉秀: 한방임상알레르기, p.22-23, 64-68, 서울, 成輔社, 1988.
2. 菊地浩吉著, 李淵台譯: 最新免疫學(再版), p.33-34, 367-388, 서울, 集文堂, 1985.
3. 낙화생 저, 안덕균 역: 면역과 한방, p.15-48, 서울, 열린책들, 1994.
4. 서울대학교 의과대학편: 면역학(전정판), p.1-3, 14, 165-188, 서울, 서울대학교출판부, 1993.
5. 정승기: 알레르기 질환의 한방요법, 대한한의학회지, 11(2), p.11-15, 1990.
6. 沈承抗: 中醫與免疫, 浙江中醫學院報, 14(2), p.6, 1990.
7. 홍원식: 정교황제내경소문, p.11, 123, 285, 서울, 동양의학연구원출판부, 1985.
8. 傅芳: 中醫免疫思想及成就, 中醫雜誌, 25(11), p.55-57, 1984.
9. 蔡禹錫: 免疫疾患의 韓方概念과 治療에 關한 文獻的 考察, 大韓醫學會誌, 11(2), p.54-91, 1990.
10. 陳師文: 太平惠民和劑局方, p.318, 臺北, 旋風出版社, 1975.
11. 劉完素: 劉河間36書, p.82, 서울, 成輔社, 1976.
12. 張介賓: 張氏景岳全書, p.828, 서울, 杏林書院, 1975.
13. 許浚: 東醫寶鑑, p.447, 서울, 南山堂, 1979.
14. 張寧根: 少陰人十全大補湯과 局方十全大補湯이 陽虛病症에 미치는 影響, 四象醫學會誌, 2(1), p.155, 1992.
15. 朴聖浩: 少陰人 十全大補湯이 免疫反應에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 1991.
16. 黃奎東 外: 十全大補湯 瓦松 및 十全大補湯加瓦松의 抗癌效果 와 免疫反應에 關한 研究, 大韓韓方腫瘍學會誌, 2(1), p.1, 1996.
17. 金在燮: 十全大補湯煎湯 액기스가 생쥐의 細胞性 및 體液性 免疫反應에 미치는 影響, 경희대학교 대학원, 1984.
18. 黃忠瑞: 十全大補湯加鹿茸이 마우스의 免疫反應에 미치는 영향, 圓光大學校大學院, 1989.
19. 黃度淵 原著, 裴元植 監修: 證脈 · 方藥合編, p.157, 서울, 성보사, 1990.
20. Amir, S., Englisch, A.M.: An inhibitor of nitric oxide production. N6-nitro-L-arginine-methyl ester, improves survival in anaphylactic shock, Eur J Pharmacol, 203, p.125, 1991.
21. Asherson, G.L., Ptak, W.: Contact and delayed hypersensitivity in the mouse. I. Active sensitization and passive transfer, Immunology, 15, p.405, 1968.
22. 蔡仁植 外: 國譯醫方集解, p.78, 서울, 大星文化社, 1984.
23. 康舜洙 外: 方劑學, p.37, 서울, 癸丑文化社, 1984.
24. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編著: 本草學, p.212-213, 223-224, 302-304, 336-337, 385-386, 409-410, 531-537, 540-541, 578-583, 서울, 永林社, 1992.
25. 辛民教: 原色臨床本草學, p.166, 172, 174, 175-176, 219, 221-223, 249-250, 254, 261, 서울, 南山堂, 1986.
26. 李尚仁: 本草學, p.52, 54-58, 62, 87, 101-104, 106-107, 203, 281-282, 407, 서울, 修書院, 1981.
27. 이연대 역: 최신면역학, p.21-35, 60-62, 162-163, 316-317, 서울, 집문당, 1993.
28. 정태호, 김정철, 김문규: 최신면역학강의, p.2-15, 186-199, 대구, 경북대학교출판부, 1996.
29. 劉正才, 尤煥文: 中醫免疫, p.9-11, 四川省, 重慶出版社, 1983.
30. Ishizaka, T., Soto, C.S., Ishizaka, K.: Mechanical of passive sensitization-III. Number of IgE molecules and their receptor sites on human basophil granulocytes, J Immunol, 111, p.500-511, 1973.
31. Segal, D.M., Taurog, J.D., Metzger, H.: Dimeric IgE serves as a unit signal for mast cell degranulation, Proc Natl Sci, 74, p.2993-2997, 1977.
32. Ishizaka, T.: Biochemical analysis of triggering signals induced by bridging of IgE receptors, Fed Proc, 44, p.17-21, 1982.
33. Samuelsson, B.: Leukotrienes-Mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation, Science, 220, p.568-575, 1983.
34. Ishizaka, T., Chang, T.H., Taggart, M., Ishizaka, K.: Histamine release from rat mast cells by antibodies against rat basophilic leukemia cell membrane, J Immunol, 119, p.1589, 1977.
35. Petersen, L.J., Mosbech, H., Skov, P.: Allergen induced histamine release in intact human skin in vivo assessed by skin microdialysis technique. Characterization of factors influencing histamine releasability, J Allergy Clin Immunol, 97, p.672, 1996.
36. Aridor, M., Traub, L.M., Saqi, E.R.: Exocytosis in mast cells by basic secretagogues. Evidence for direct activation of GIP-binding proteins, J Cell Biol, 111, p.909, 1990.
37. Kanemoto, T., Kasugai, T., Yamatodani, A., Ushio, H.,

- Mochizuki, K., Kitamura, Y. et al: Supernormal histamine release and normal cytotoxic activity of beige rat mast cells with giant granules, *Int Arch Allergy Immunol*, 100, p.99, 1993.
38. Ovary, Z.: Passive cutaneous anaphylaxis in the mouse, *J Immunol*, 81, p.355, 1958.
39. Goth, A.: On the general problem of the release of histamine. in Rochae Silva M, ed *Histamine II and anti-histamine*, p.57, Berlin, Springer-Verlag, 1978.
40. Ashida, Y., Sajii, T., Kuriki, H., Maki, Y.: Interaction of the antiallergic agent AA-344 with biogenic amines and prostaglandins in production of cAMP in rat mast cells, *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 62, p.415, 1980.