

補中益氣湯의 投與가 紫外線 照射로 低下된 마우스의 免疫 機能의 恢復에 미치는 影響

閔勇泰* · 康舜洙**

〈 目 次 〉

| | |
|-------------|--------|
| I. 緒 論 | IV 考 察 |
| II. 材料 및 方法 | V. 結 論 |
| III. 實驗成績 | 參考文獻 |

I. 緒 論

補中益氣湯은 李⁷²⁾의 《東垣十書》中 〈內外傷辨論〉 및 〈脾胃論〉에 最初로 立方되어 飲食失節이나 寒溫不適으로 脾胃가 傷한 경우와 喜怒憂恐과 勞役過度로 元氣가 耗損되어 陰火가 相衝되므로서 氣高而喘 身熱而煩 脈洪大 頭痛 或渴不止 皮膚不任風寒而生寒熱 等 證에 使用되었고, 그 後 많은 醫書^{1-4, 7, 9, 18, 20, 23, 24, 49, 54, 55, 57, 58, 61, 73, 74, 77, 82, 85, 87)} 등에 收錄되어 中氣不足으로 因한 食少 不知味 疲勞 自汗 懶語 內傷發熱 脈大而無力한 경우와 中氣下陷으로 因한 內臟下垂 久瀉 脫肛 遺尿 淋症 白帶久不止 및 脾虛不能攝血로 因한 崩漏 便血 등 症狀에 活用되어 왔으며 現代에는 慢性 胃腸炎 慢性氣管支炎 慢性 肝炎 眼瞼下垂 胃下垂 子宮下垂 機能性子宮出血 重症筋無力症 등의 慢性疾患과 各種 虛弱性疾患 等に 應用되고 있다.^{3, 8, 9, 13, 24, 52, 55, 64, 78, 81, 83)}

免疫의 概念은 生體防禦機轉을 통한 個體의 恒常性 維持이므로⁹⁷⁾ 免疫系는 外部

에서 들어온 微生物이나 內部에서 發生된 變異細胞들로 부터 個體를 保護하는 役割을 한다. 先天的 或은 後天的인 여러가지 原因으로 免疫機能이 一時的으로 低下되면 Virus, 細菌 및 真菌 等に 感染될 것이고 持續的인 스트레스나 疲勞와 紫外線이나 放射線 等の 露出에 의하여 오랫동안 機能이 低下되면 그 個體는 癌과 같은 惡性腫瘍이 發生할 수도 있다.¹⁷⁾

韓醫學에서 免疫에 대한 概念은 《黃帝內經 素問》²¹⁾ 〈刺法論〉의 “正氣存 內邪不可干”, 〈上古天真論〉의 “眞氣從之 精神內守 病安從來”, 〈評熱病論〉의 “邪之所湊 其氣必虛” 등에서 正氣가 旺盛하면 邪氣가 侵入하지 못하고 正氣가 虛弱하면 邪氣가 侵入하여 發病한다고 하여 正氣가 生體 防禦 機構의 役割을 하고 있음을 記述하였고⁴⁶⁾ 〈瘧論〉의 “衛氣之所在 與邪氣相合而病發”에서 衛氣는 外邪에 대해 抵抗性因子の 機能을 하는 氣로 認識되므로 正氣와 衛氣의 概念과 免疫의 概念과는 相通한다고 하겠다.

李⁷²⁾는 “脾胃之氣既傷而元氣不能充而諸病所由生”이라 하여 脾胃를 重視하였고, “脾

*圓光大學校 大學院 韓醫學科

**圓光大學校 韓醫科大學 方劑學教室

補中益氣湯의 投與가 紫外線 照射로 低下된 마우스의 免疫
機能의 恢復에 미치는 影響

胃之衛”라 하여 脾가 免疫反應에 關여한
다고 하였으며⁵³⁾ 특히 喜怒過多와 勞役過
多는 元氣가 耗損되어 疾病을 誘導한다고
하였다.

補中益氣湯에 對한 實驗的 研究로 金²⁷⁾은
疲勞 恢復效果를, 李⁴³⁾는 陽虛證에 對한
效果를, 尹⁴⁰⁾은 摘出子宮, 腸 및 血管의
收縮效果를, 李⁴²⁾는 飮食能 恢復效果를 各
各 報告하였으나, 本方이 紫外線 照射로 免疫
能이 低下된 마우스의 免疫反應에 미치는
影響에 關한 研究는 報告된 바 없었다.

이에 著者는 紫外線 照射가 免疫機能을
低下시킬 수 있는 바^{141, 150-152)} 紫外線 照射로
惹起된 免疫機能 低下에 미치는 本方의
免疫增強效果를 實驗的으로 究明하고자 補
中益氣湯을 紫外線 照射 前後에 마우스에
投與하여 自然致死細胞의 活性度, 抗體依存
性 細胞毒性反應, 飮食細胞의 反應酸素中間
物質 生成能, 緬羊 赤血球의 抗體生成能,
接觸性 過敏反應 등을 測定하였던 바 有意性
있는 結果를 얻었기에 報告하는 바 이다.

II. 材料 및 方法

1. 材 料

1) 動 物

8~10 주 사이의 BALB/C 마우스 (圓光
大學校 韓醫科大學 實驗動物 飼育室)는
cage (18×20 cm)당 6個體의 密度를 維持하
였으며, 2주일간 室溫에서 물과 飼料 (제
일사료주식회사)를 充分히 供給하고, 낮과
밤의 週期를 12時間씩 調節하면서 가능한
한 스트레스를 받지 않도록 飼育한 다음
雌雄 구별없이 本 實驗에 使用하였다.

2) 藥 材

本 實驗에서 使用한 藥材는 圓光大學校
韓醫科大學 附屬韓方病院에서 購入한 후
精選하여 使用하였다. 補中益氣湯은 方藥合
編²³⁾에 準하였으며 內容과 分量은 다음과
같다.

| 韓 藥 名 | 生 藥 名 (學名) | 重 量 (g) |
|-------|---|---------|
| 黃 耆 | RADIX ASTRAGALI (Astragalus membranaceus BUNGE) | 5.62 g |
| 人 參 | RADIX GINSENG (Panax schinseng NESS) | 3.75 g |
| 白 朮 | RHIZOMA ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE (Atractylodes macrocephala KOIDZ) | 3.75 g |
| 當 歸 | RADIX ANGELICAE GIGANTIS (Angelica gigas NAKAI) | 1.87 g |
| 陳 皮 | PERICARPIUM CITRI NOBILIS (Citrus unshiu MARCOR) | 1.87 g |
| 甘 草 | RADIX GLYCYRRHIZAE (Glycyrrhiza uralensis FISCH) | 3.75 g |
| 柴 胡 | RADIX BUPLEURI 酒洗 (Bupleurum chinense DC.) | 1.12 g |
| 升 麻 | RHIZOMA CIMICIFUGAE 酒洗 (Cimicifuga heracleifolia KOM) | 1.12 g |
| 1 貼 | total amount | 22.85 g |

2. 方 法

1) 檢液의 調劑

上記한 處方 2貼 分量(45.7 g)을 2,000 ml round flask에 넣고 蒸溜水 620 ml을 가하여 100 °C로 4時間동안 重湯하여 濾過布로 濾過하였으며, 濾過液을 1,000 rpm에서 20분간 遠心分離하여 얻은 上清液을 다시 重湯하여 100 ml씩으로 濃縮하여 檢液을 使用하였다.

2) 檢液의 投與

各各의 檢液 投與群에서 마우스 個體당 0.6 ml씩 매일 1회씩 檢液을 紫外線 照射 5일 前부터 15일 동안 經口投與한 群(以下 BJ1)과 檢液을 紫外線 照射와 동시에 10일동안 經口投與한 群(以下 BJ2), 檢液을 紫外線 照射 5일 後부터 5일동안 經口投與한 群(以下 BJ3)으로 구분하였고 對照群은 同量의 生理 食鹽水(0.85 % saline)를 同一方法으로 投與하였다.

3) 紫外線 照射(UV Irradiation)¹⁰³⁾

마우스의 紫外線 照射의 使用된 UV lamp는 3개의 FS-40 Fluorescent sun-lamp로 이들 lamp에서 放電되는 波長은 60 % 정도가 280~320 nm이고 1 % 이하는 280 nm이며 lamp와 target 사이의 거리는 21 cm였고 UVR energy는 2.4 Joules/m²/sec이다. 藥物이 投與되었거나 投與되기 前에 마우스 背部의 皮毛를 면도기로 除去한 후 10 mg/ml 痲醉劑(케타라: 유한양행)를 0.4 ml씩 腹腔내로 投與한 후 완전히 痲醉된 마우스의 면도된 背部를 제외하고는 紫外線이 透過되지 못하도록 遮斷했다. 1일당 40분씩 5일동안 波長 280~320 nm사이에서 紫外線을 照射했다.

4) 自然致死細胞(NK Cell)의 活性度 測定¹⁰⁴⁻¹⁰⁹⁾

(1) 標的細胞(Target Cell)

마우스의 自然致死細胞에 感受성이 銳敏한 YAC-1 細胞를 NK Cell 活性度 測定에 使用하였다. YAC-1 細胞는 連續 浮游培養法으로 維持 하였으며, 培養液은 10 % Fetal Bovine Serum과 Penicillin 100 µg/ml, Streptomycin 100 µ/ml, 및 Gentamycin 100 µg/ml이 첨가된 RPMI 1640을 使用하였다.

(2) 效果細胞(Effector Cell)

藥物이 投與된 實驗群 마우스로 부터 腹部를 切開하여 spleen을 摘出した 다음 3 ml의 Hank's balanced salt solution (HBSS)가 들어 있는 petridish로 옮긴 후 slide glass로 으개어서 細胞浮游液을 만들었다. 細胞浮游液을 mesh로 거른 다음 Ficoll-Paque를 使用하여 400 g로 遠心分離시켜서 單核細胞層을 얻었다. 單核細胞는 HBSS로 3회 洗滌하고 Hemocytometer를 使用하여 4×10⁶개의 細胞로 滴定한 후 自然致死細胞 活性度 測定에 使用하였다.

(3) 自然致死細胞 活性度 分析

Carboxyl fluorescein dye acetate(C'FDA)의 Working solution (150 µg/ml)은 C'FDA stock solution (20 µg/ml/acetone) 7.5 µl를 1 ml의 HBSS에 稀釋시켜서 15분이내에 實驗에 使用하였다. 標的細胞의 라벨은 C'FDA working solution 1 ml에 2×10⁵개의 YAC-1 細胞를 浮游시켜서 30분간 培養시켰다. 培養후 2 ml의 HBSS로 3회 洗滌한 후 自然致死細胞 活性度 測定에 使用하였다. C'FDA에 라벨된 YAC-1 細胞는 2×10⁴개로 滴定한 후 200 µl의 RPMI 1640 medium이 들어 있는 5 mm round-bottomed polystyrene tube에 效果細胞와 함께 培養하였다. 效果

細胞: 標的細胞의 比率은 20:1의 比率로 培養하였으며, 融合을 向上시키기 위하여 200 g로 30 초간 遠心分離시켜 37°C 5% CO₂ Incubator에서 培養하였다. 培養은 3 시간동안 수행하였으며, 流式細胞分離分析器(FCM)로 測定할 때까지 4°C의 暗冷狀態에서 보관하였다. 또한 C'FDA에 라벨된 2×10⁶개의 YAC-1 細胞만 200 μl RPMI 1640 medium에서 實驗群과 동일한 時間으로 培養하였으며, 이것을 對照群으로 使用하였다. YAC-1 細胞의 生存率은 trypan blue (Flou Labs)exclusion 方法과 流式細胞分離分析器로 測定한 結果 90%以上 이었다.

自然 致死細胞에 의해 致死되는 標的細胞의 測定은 488 nm세기로 發光된 argon-ion laser beam 20 mW 출력에서 分析되었으며, 綠色螢光物質(Fluorescein isothiocyanate)은 530 nm의 band pass filter에서 選擇적으로 透過感知되었다. 感知된 情報은 BDIS의 Consort 30 computer program에 의하여 百分率로 計算되었다. Target control tube에서 fluorescent YAC-1 cell의 數는 培養 時間을 통하여 相對적으로 一定하였다.(Fig. 1중 A, B) 標的細胞와 效果細胞를 같이 培養하였을 때의 fluorescent YAC-1 cell의 數는 target cell-lysis 때문에 그 數가 顯著히 減少되었다.(Fig. 1중 C, D) 自然致死細胞의 活性度는 다음 公式에 의해 計算되었다.

$$\text{NK Cell Activity}(\%) = \frac{\text{TE}_0 - \text{TE}_{3h}}{\text{TE}_0} \times 100$$

TE₀=C'FDA로 label된 YAC-1 Cell과 effector cell (1:20)을 混合하여 培養 直前(0時間)의 C'FDA로 label된 YAC-1 Cell의 數

TE_{3h}=C'FDA로 label된 YAC-1 Cell과 effector cell(1:20)을 混合하여 培養 3時間 후의 C'FDA로 label된

YAC-1 Cell의 數

5) 抗體 依存性 細胞毒性(ADCC)反應의 分析¹¹⁹⁻¹²²⁾

(1) 免 疫(Immunization)

4~5 주된 BALB/C 마우스의 胸部를 切開한 후 胸腺(thymus)을 摘出하여 胸腺 組織을 slide glass로 으개어서 單細胞浮游液을 만든 후 Ficoll-Paque를 이용하여 400 g로 10 분간 遠心分離하여 얻었다. Thymocyte를 phosphate buffered saline(PBS, pH 7.2)로 2~3 회 洗滌하여 1×10⁸ cells/ml 濃度로 1 ml를 成體 rabbit ear vein에 유입하여 7~8 일간 1 차免疫하였다. 2 차免疫은 thymocyte를 1×10⁸ cells/ml의 濃度로 1 ml를 다시 1 차免疫시킨 rabbit에 1 차免疫시킨 方法과 동일하게 3~4 일동안 免疫시켰다.

(2) 血清準備(Serum Preparation)

BALB/C 마우스의 thymocyte로 1, 2 차 免疫시킨 rabbit ear vein에서 10 ml의 whole blood를 얻어 4°C 暗冷狀態에서 30 분 以上 凝固시킨 후에 2,500 rpm으로 30 분간 遠心分離하여 serum을 얻었다. Serum 성분중 補體를 제거하기 위하여 56°C에서 30 분간 加熱한 다음 ADCC assay에 바로 使用하거나 -70°C에서 보관하였다가 使用하였다.

(3) 標的細胞(Target Cell)準備 및 Antibody coat

3~4 주된 BALB/C 마우스의 胸腺組織을 얻은 다음 Ficoll-Paque를 使用하여 thymocyte를 분리하여 PBS(pH 7.2)로 3 회 洗滌한 다음 1×10⁷ cells/ml 濃度로 滴定한 후에 마우스의 thymocyte로 免疫시킨 후 얻은 serum 10%를 첨가하여 Pre-Antibody coat하였고, ADCC의 對照群으로서는 마우스의 thymocyte로 免疫시키지 않은 rabbit의 serum 10%를 첨가하여 준비하였다.

補中益氣湯의 投與가 紫外線 照射로 低下된 마우스의 免疫
機能의 恢復에 미치는 影響

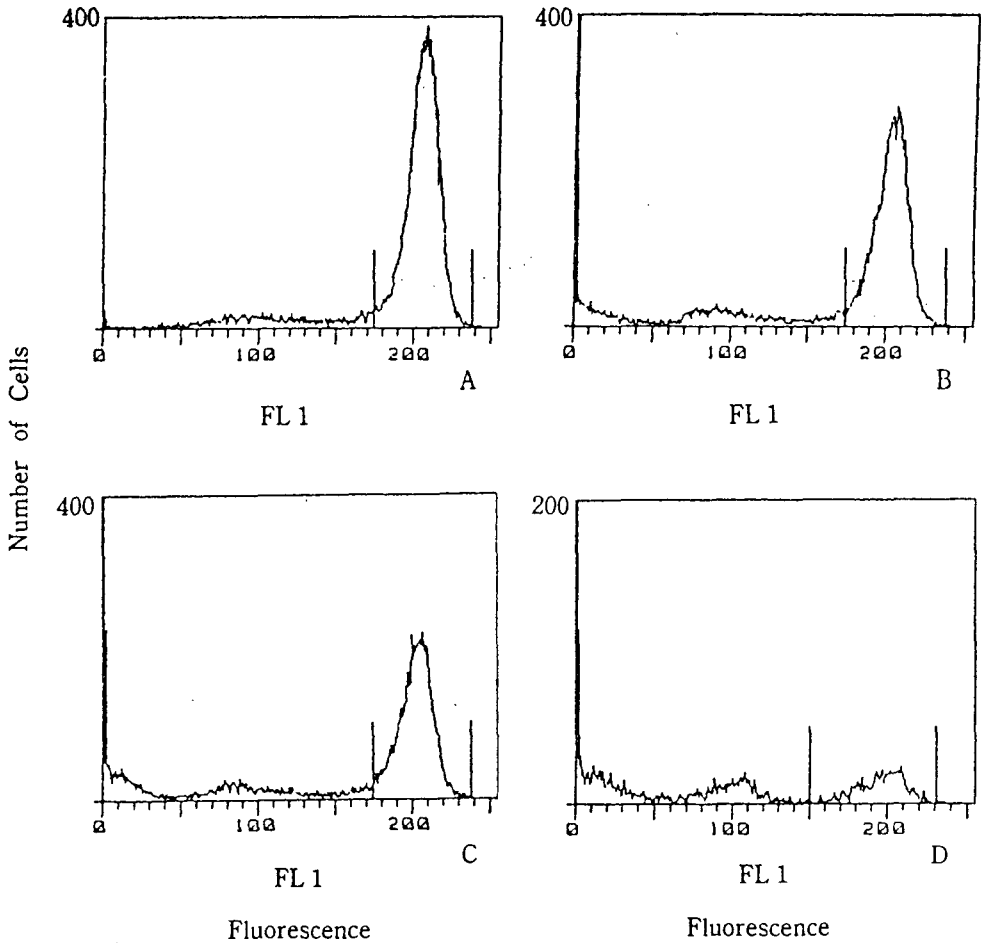


Fig. 1. Fluorescence profile of YAC-1 cells. When C'FDA-labelled YAC-1 target cells were incubated in media (RPMI-1640) alone the number of viable, fluorescent YAC-1 cells is virtually unchanged after 3 h (B) when comparing the 0 h (A) sample. When effector cells were incubated with C'FDA-labelled YAC-1 targets at the ratio of 20 : 1 for 0 h (C) and 3 h (D) a considerable reduction in the number of viable (i. e., fluorescent) YAC-1 cells can be seen after 3 h incubation.

(4) 標的細胞의 螢光標識

標的細胞의 라벨은 C'FDA working solution(150 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 7.5 μl 를 1ml의 HBSS에 浮游시킨 thymocyte (2×10^5 cells/ml)에 첨

가하여 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 30분간 培養하였다. 培養후 2ml의 PBS (pH 7.2)로 3회 세척한 다음 ADCC assay에 使用하였다.

(5) 效果細胞(Effector Cell)의 準備

成體 BALB/C 마우스의 腹腔을 切開하여 脾臟을 摘出した 다음 slide glass로 으깨어서 單細胞浮游液을 만든 다음 50 g로 30 초간 遠心分離하여 cell debris나 큰 조직의 切片을 除去한 다음 total leucocyte를 얻어서 1×10^7 cells/ml로 滴定하였다.

(6) 標的細胞와 效果細胞의 混合培養

標的細胞와 效果細胞는 1 : 10의 비율로 混合한 후에 CO₂ incubator (5 % CO₂, 95 % Air, 37 °C)에서 3 시간 培養한 후 PBS로 2~3 회 세척하여 ADCC assay에 使用하였다.

(7) FCM을 이용한 ADCC Assay

效果細胞에 의해 致死되는 標的細胞는 488 nm세기로 發光된 argon-ion laser beam 20 mW 출력에서 分析되었으며, 綠色螢光物質(fluorescein isothiocyanate)은 530 nm의 band passfilter에서 選擇적으로 透過 感知되었다. 感知된 情報은 BDIS의 Consort 30 computer program에 의하여 百分率로 計算되었다. Target control tube에서 fluorescent thymocyte의 數는 培養時間을 통하여 相對적으로 一定하였다. Target cell과 effector cell을 같이 培養하였을때의 fluorescent thymocyte cell의 수는 target cell-lysis 때문에 그 수가 顯著히 減少되었다. ADCC assay는 다음 公式에 의하여 計算되었다.

$$\text{ADCC에 의한 Specific killing(\%)} = \frac{\text{TE}_0 - \text{TE}_{3h}}{\text{TE}_0} \times 100$$

TE_0 = C'FDA로 label된 target cell과 effector cell(1 : 10)을 混合하여 培養直前(0時間)의 C'FDA로 label된 thymocyte cell의 數

TE_{3h} = C'FDA로 label된 target cell과 effector cell(1 : 10)을 混合하여 培養

3時間 후의 C'FDA로 label된 thymocyte cell의 數

6) 食食細胞의 反應酸素中間物質(ROI) 生成能의 測定¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾

(1) 多形核白血球(polymorphonuclear ; PMN)細胞의 誘導

약물이 投與된 마우스의 腹腔에 滅菌된 4.5 % Brewer's modified thioglycolate medium 3 ml를 주사하여 24 시간 후에 PBS (pH 7.2)로 腹腔을 洗滌하여 多形核白血球가 충분한 peritoneal exudate cell(PEC)을 얻었다. PEC는 차가운 PBS로 400 g에서 10 분간 遠心分離하여 2 회 세척한 후 veronal buffered saline(Ca²⁺, Mg²⁺, albumin, glucose포함)에 5×10^6 cells/ml가 되도록 滴定한 후 chemiluminescence(CL)를 測定하였다.

(2) Lucigenin에 의해 誘導된 CL의 測定

Veronal buffered saline을 이용해 5×10^6 cell/ml로 滴定된 PEC단세포를 Luminometer(LB 9509, Berthold)내에서 37 °C로 15~30 분동안 preincubation시킨 후 O₂를 測定할 수 있는 chemiluminogenic probe인 10 mM의 Lucigenin 10 μl를 주입하고 안정화시킨후 多形核白血球를 刺戟시킬 수 있는 5.3 μM phorbol myristate acetate (PMA) 10 μl를 주입하고 37 °C조건에서 약 60 분간 CL을 測定했다.

(3) Luminol에 의해 誘導된 CL의 測定

Veronal buffered saline을 이용해 5×10^6 cell/ml로 滴定된 PEC 단세포 부유액을 luminometer(LB 9505, Berthold)내에서 37 °C로 15~30 분간 preincubation 시킨후 H₂O₂를 測定할 수 있는 chemiluminogenic probe인 10 mM의 luminol 10 μg를 주입하고 안정화

시킨후 多形核 白血球를 刺戟시킬 수 있는 5.3 μ M PMA 10 μ g를 주입하고 37 $^{\circ}$ C 조건에서 60 분간 CL을 測定했다.

7) 緬羊赤血球에 대한 凝集素價 測定

(1) 抗原¹¹⁸⁻¹²⁰⁾

胸腺 依在性 抗原으로 使用한 緬羊赤血球 (Sheep Red Blood Cell; SRBC)는 全北大學校 獸醫科大學에서 飼育하고 있는 緬羊의 頸靜脈으로 부터 採血한 후 同量의 Alsever 氏液(pH 6.1)을 加하여 4 $^{\circ}$ C에서 보관하면서 4주 以內에 使用하였으며 보관중인 緬羊赤血球를 使用할 때는 使用直前에 滅菌한 PBS (pH 7.2)로 2~3 회 洗滌하여 1 \times 10⁸ cell/ml의 濃度로 滴定한 후 使用하였다.

(2) 凝集素價 및 溶血素價 測定¹²¹⁻¹²⁵⁾

藥物 投與 7일째 모든 實驗群의 마우스에 1 \times 10⁸ cells/ml의 SRBC를 腹腔內로 주입하여 免疫하고, 免疫후 7일에 眼球後 靜脈으로 부터 Pasteur pipette을 이용하여 採血한 다음 凝集素價 및 溶血素價를 測定하였다.

凝集素價의 測定은 實驗群으로 부터 얻은 血清을 56 $^{\circ}$ C에서 30分 동안 加熱하여 補體作用을 除去한 후에 Microtitration Trays (Lymbro chemical co.)에 滅菌한 PBS를 25 μ g씩 연속 稀釋한 후 여기에 1 \times 10⁸ cells/ml의 SRBC를 50 μ g씩 각각 分注시킨 후 37 $^{\circ}$ C에서 24시간 培養후 凝集이 發生한 最少 濃度의 값으로 결정하였다.

溶血素價의 測定은 實驗群의 血清을 56 $^{\circ}$ C에서 30分간 加熱하여 補體作用을 除去한 후에 Microtitration Tray에 5% Rabbit complement (PBS 19:1 RC)를 25 μ g씩 分注한 다음 여기에 1 \times 10⁸ cells/ml의 SRBC를 각각 分注하여 37 $^{\circ}$ C에서 1시간동안 培養한

후 溶血이 發生한 最少 濃度의 값으로 결정하였다.

8) 接觸性 過敏反應의 測定¹²⁶⁻¹³⁰⁾

接觸性 過敏反應 (Contact Hypersensitivity; CH)의 誘發을 위하여 DNFB(Sigma)를 抗原으로 使用하였다. Acetone과 Olive oil을 4:1의 比率(V/V)로 溶解한 후 0.5% DNFB 용액 20 μ l를 藥物 投與 8일된 實驗群 마우스의 腹部皮膚에 感作하고 感作후 4일에 0.2% DNFB 溶液 5 μ l를 耳輪內面에 각각 塗抹하여 惹起 조치하였다. 腫脹增加率은 Mitutoyo engineer's micrometer를 이용하여 惹起직전과 惹起후 24시간 뒤에 각각 測定하여 10⁻⁴ inch로 나타냈으며, 抑制 (Depression)의 百分率은 다음 公式에 의 하여 計算하였다.

$$\text{Depression Ratio}(\%) = \frac{\text{positive control} - \text{experimental control}}{\text{Positive control} - \text{negative control}} \times 100$$

III. 實驗成績

1. 自然致死細胞(NK Cell)의 活性度에 대한 影響

BALB/C 마우스에 있어서 補中益氣湯의 投與가 NK Cell의 活性에 미치는 影響을 알아보기 위하여 YAC-1 target cell을 대상으로 실험한 결과, BJ1은 60.1 \pm 5.4% (p<0.005), BJ2는 40.5 \pm 4.6% (p<0.05), BJ3는 34.8 \pm 2.7% (p<0.05)로 對照群 (17.4 \pm 8.1%)에 비하여 모두 有意性 있는 增加를 보였다. (Fig. 2)

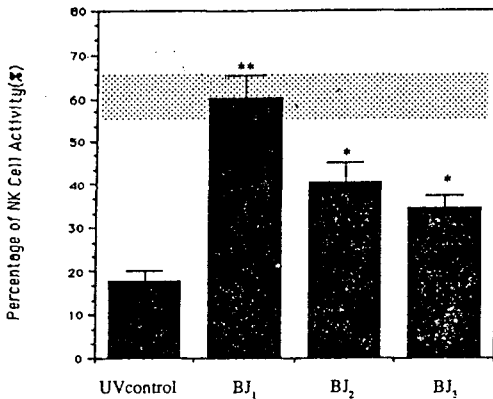


Fig. 2. Effect of BJ₁, BJ₂, BJ₃ administration on the NK cell activity in mice. When effector cells are incubated with C¹⁴FDA-labelled YAC-1 target cells at the ratio of 20 : 1 for 0 h, 3 h, a considerable reduction can be seen in the number of viable cells (Fig. 1). Significant increment of NK cell activity was shown in mice treated with BJ₁, BJ₂, BJ₃ groups on day 15. Percent NK cell activity was calculated according to the following formula :

$$\text{NK Cell Activity}(\%) = \frac{\text{TE}_0 - \text{TE}_{3\text{h}}}{\text{TE}_0} \times 100$$

TE₀ = mean number of C¹⁴FDA labelled YAC-1 cells in target cells + effector cells (1 : 20) in no incubation.

TE_{3h} = mean number of C¹⁴FDA labelled YAC-1 cells in target cells + effector cells (1 : 20) after 3 h incubation.

Data show Mean ± S.E. **P < 0.005, *P < 0.05 compared with control.

BJ₁ : Before mice were given BOJUNGIKITANG (BJ) 5 days. Mice were given BJ 5 days and UV irradiated at the same time. The

latter mice were given BJ 5 days.

BJ₂ : Mice were given BJ 5 days and UV irradiated at the same time. The latter mice were given BJ 5 days.

BJ₃ : Mice were given BJ 5 days after UV irradiation 5 days. Faintness graph means normal control.

2. 抗體 依存性 細胞毒性 (ADCC) 反應에 대한 影響

BALB/C 마우스에 있어서 補中益氣湯의 投與가 ADCC에 미치는 影響을 알아보기 위하여 thymocyte target cell을 대상으로 실험한 결과, BJ₁은 68.7 ± 1.0 % (P < 0.05)로 對照群 (60.1 ± 0.3 %)에 비하여 有意性 있게 增加하였으나 BJ₂와 BJ₃는 各各 60.2 ± 1.8 %, 58.2 ± 1.1 %로 對照群에 비하여 有意性을 認定할 수 없었다. (Fig. 3)

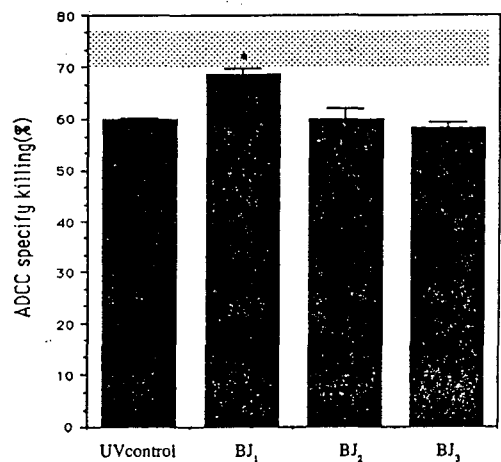


Fig. 3. Effect of BJ₁, BJ₂ and BJ₃ administration on the ADCC response in mice. effector cells are incubated with C

FDA-labelled thymus target cells at the ratio of 10 : 1 for 0 h, 3 h, and ADCC specific killing activity was measured by the FCM. Significant increment of ADCC response was shown in mice treated with BJ, groups on day 15. The components of administered drugs are same as Fig. 2. Percent ADCC specific killing was calculated according to the following formula ;

$$\text{ADCC specific killing}(\%) = \frac{\text{TE}_0 - \text{TE}_{3\text{h}}}{\text{TE}_0} \times 100$$

TE_0 = mean number of C'FDA labelled in target cells+effector cells (1 : 10) in no incubation.

$\text{TE}_{3\text{h}}$ = mean number of C'FDA labelled in target cells+effector cells (1 : 10) after 3 h incubation.

Data show Mean \pm S.E. **P<0.05 compared with control.

Faintness graph means normal control.

3. 貪食細胞의 反應酸素中間物質(ROI)生成能 測定

貪食細胞의 ROI生成能을 測定하기 위하여 15 일간 補中益氣湯을 투여한 실험군 마우스에 4.5 % Brewer's modified thioglycolate medium 3 ml를 腹腔皮下에 주사하여 多形核白血球를 誘導한 후 1 일째 多形核白血球를 분리하여 chemiluminometer로 그 活性度를 測定하였던 바 Fig. 4, Fig. 5와 같다.

Fig. 4에서는 lucigenin에 의해 誘導된 多形核白血球의 活性度를 $\text{CPM} \times 10^6$ 값으로 계산하였던 바 UV 對照群은 19.80×10^6 인데

비하여 UV.BJ는 35.68×10^6 이고, NUV對照群은 61.26×10^6 , NUV.BJ는 48.09×10^6 으로 增加하였다.(Fig. 4)

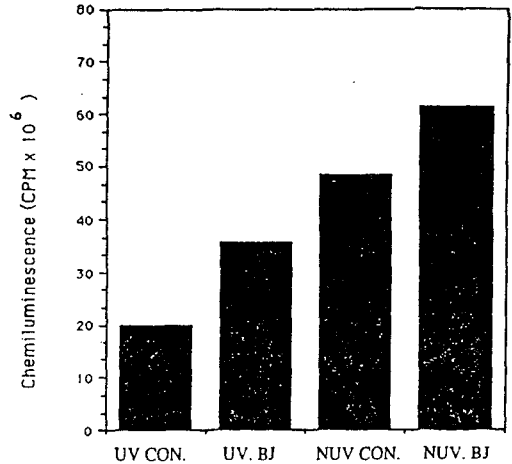


Fig. 4. Effect of UV BJ, NUV BJ administration on the superoxide formation. Animals were given orally for 15 days. Murine peritoneal neutrophil was induced by thioglycolate injection (3 ml/mouse) during 1 days.

Chemiluminogenic probe used 10 mM of lucigenin (10, 10'-dimethyl-9, 9'-biacridinium ; DBN^{2+}), detecting superoxide radicals. Murine peritoneal neutrophil (5×10^6 cells/ml) was stimulated as 5.4 μM of phorbol myristate acetate(PMA), and measurement of lucigenin chemiluminescence carry out in the chemiluminometer for 60 min at 37°C incubator. Significant increment was shown in mice treated with UV BJ, NUV BJ, NUV control.

UV Control : Only ultraviolet irradiation and ate saline for 15 days.

- UV. Bj : Animals were given orally BJ for 15 days and ultraviolet irradiation.
- NUV control Animals were given orally saline for 15 days. No ultraviolet irradiation.
- NUV. BJ Animals were given orally BJ for 15 days. No ultraviolet irradiation.

Fig. 5에서는 luminol에 의해 誘導된 多形核白血球의 活性度를 $CPM \times 10^6$ 값으로 계산하였던 바, UV 對照群은 13.87×10^7 인데 비하여 UV. BJ는 15.13×10^7 , NUV 對照群은 15.39×10^7 , NUV. BJ는 24.47×10^7 으로 增加하였다. (Fig. 5)

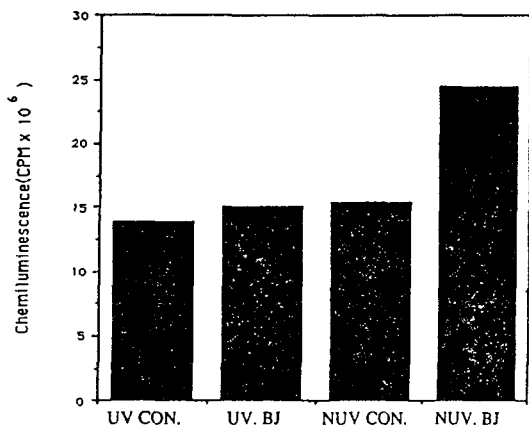


Fig. 5. Effect of UV BJ and NUV BJ administration on the hydrogenperoxide formation. Animals were given orally for 15 days. The components of administered drugs are same as Fig. 4. Murine peritoneal neutrophil was in-

duced by thioglycolate injection (3 ml/mouse) during 1 days. Chemiluminescent probe used 10 mM of luminol (5-amino-2, 3-dihydro-1, 4-pyrazolo[3,4-b]pyridine), detecting hydrogenperoxide radicals. Murine peritoneal neutrophil (5×10^6 cells/ml) was stimulated as $5.3 \mu M$ of phorbol myristate acetate (PMA), and measurement of luminol chemiluminescence carry out in the chemiluminometer for 60 min at $37^\circ C$ incubator. Significant increment was shown in mice treated with UV. BJ, NUV control, NUV. BJ.

4. 赤血球凝集素價 및 溶血素價에 미치는 影響

BALB/C 마우스에 있어서 補中益氣湯의 投與가 緬羊赤血球에 대한 抗體生成能에 미치는 影響을 알아보기 위하여 緬羊赤血球에 대한 凝集素價와 溶血素價를 測定하여 $\log 2$ 값으로 계산하였던 바 Fig. 6, Fig. 7과 같았다.

凝集素價의 경우 對照群이 4.2 ± 1.8 로 나타났으며, BJ1은 7.3 ± 1.2 ($P < 0.005$), BJ2는 6.2 ± 1.8 ($P < 0.05$)로 對照群에 비하여 有意性있게 增加하였고, BJ3는 5.1 ± 1.5 로 약간 增加하는 경향은 보였으나 有意性은 認定할 수 없었다. (Fig. 6)

溶血素價의 경우는 對照群이 4.3 ± 1.5 로 나타났으며 BJ1은 6.2 ± 1.0 ($P < 0.05$)로 有意性있게 增加하였고, BJ2와 BJ3는 각각 5.1 ± 1.5 , 4.4 ± 1.8 로 약간 增加하는 경향은 보였으나 有意性은 認定할 수 없었다. (Fig. 7)

補中益氣湯의 投與가 紫外線 照射로 低下된 마우스의 免疫 機能의 恢復에 미치는 影響

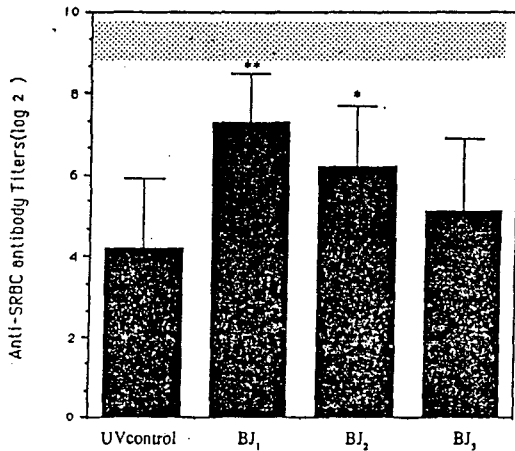


Fig. 6. Effect of BJ₁, BJ₂, BJ₃ on the hemagglutinin titers. Animals were sensitized with SRBC on day 0 and hemagglutinin titers are measured on day 8. Animals were given orally BJ₁, BJ₂, BJ₃ (0.6 ml/mouse) from 7 day before sensitization. Data represent the mean of antibody teters ± S.E. **P<0.005, *P<0.05 compared with control. Faintness graph means normal control.

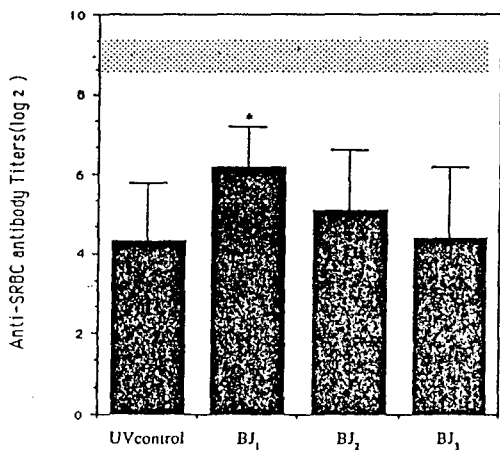


Fig. 7. Effect of BJ₁, BJ₂, BJ₃ administration on the antibody fomation against

SRBC. Animals were sensitized with SRBC on day 0 measured hemolysin (HL) titers on day 8. Animals were given orally BJ₁, BJ₂, BJ₃ from 7 days before sensitization and maintained for 7 days before sensitization and maintained for 7 days after sensitization. Data represent the mean of antibody teters ± S.E. *P<0.05 compared with control.

Faintness graph means normal control.

5. 接觸性 過敏反應에 미치는 影響

BALB/C 마우스에 있어서 補中益氣湯의 投與가 DNFB 感作에 의한 接觸性 過敏反應에 미치는 영향을 알아보기 위하여 檢液을 마우스 1마리당 0.6 ml씩 15 일간 經口 投與한 결과, DNFB感作에 의한 接觸性 過敏反應의 抑制率은, BJ₁은 38.1±8.6 % (P<0.05)로, BJ₃는 41.3±8.7 % (P<0.05)로, BJ₂는 55.1±3.4 % (P<0.05)로 Normal control에 비하여 有意性있게 增加시켰지만 UV control (81.3±5.5 %)에 비해서는 抑制率을 減少시켰다.

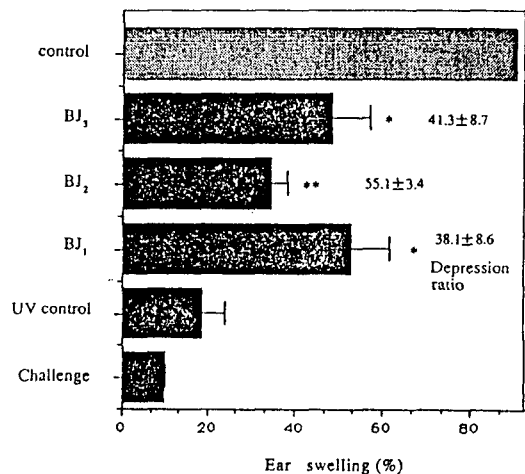


Fig. 8. Effect of BJ₁, BJ₂, BJ₃ administration (0.6 ml/mouse) on contact hypersensitivity response in mice. Normal BALB/C mice were contact sensitized with 20 μ l of 0.5 % DNFB in a vehicle of 4 : 1=acetone : olive oil on day 0. All mice ear swelling was measured 24 hours later. Significant inhibition of the contact hypersensitivity response was achieved in mice treated with BJ₁, BJ₂, BJ₃ on day 5. Data represent the mean depression ratio of ear swelling \pm S.E. **P<0.005, *P<0.05 compared with control. Faintness graph means normal control.

IV. 考 察

補中益氣湯은 金代 李 杲⁷²⁾의 《東垣十書》中 〈內外傷辨論〉 및 〈脾胃論〉에 처음으로記載된 處方으로 老役太甚이나 飲食失節로 因한 中氣不足 혹은 中氣下陷의 病理狀態로 誘發되는 諸症狀에 活用되도록 立方되었으며 朱⁸²⁾, 汪⁶⁹⁾은 自汗에, 李⁷⁵⁾, 武⁵⁴⁾는 經下調, 血脫, 白帶不止에, 公⁵⁰⁾, 張⁷⁷⁾은 中氣虛弱不能攝血로 因한 出血症에, 喻⁷¹⁾는 손泄에, 謝는 勞瘡, 勞淋, 遺尿, 交腸, 瘡瘍등의 治療에 應用하였고 現代에는 各種慢性, 虛弱性 疾患에 活用되고 있다.

補中益氣湯은 補氣劑인 四君子湯과 補血劑인 當歸補血湯에서 茯苓을 去하고 理氣消導材인 陳皮와 升學材인 柴胡, 升麻를 加하여 構成된 方劑로⁸³⁾ 方解를 보면 黃耆는 補氣升陽·固表止汗하고 人蔘은 大補元氣·健脾益氣·生津하며 白朮은 補脾益氣·固表止汗하고 甘草는 益氣·補中和胃·調和

諸藥하며 當歸는 補血·行血·潤腸·調經하고 陳皮는 理氣健脾·燥濕火痰하며 柴胡(酒洗)는 升學陽氣·疏肝解鬱하고 升麻(酒洗)는 升學陽氣·清熱解毒등의 效能이 있다.
11, 12, 73)

補中益氣湯을 構成하는 補氣劑인 四君子湯과 補血劑인 當歸補血湯의 免疫學的 效能에 대하여 金³⁰⁾은 四君子湯이 Prednisolone으로 誘發된 생쥐의 免疫反應低下를 恢復시킨다고 하였고, 張等³²⁾은 當歸補血湯이 大食細胞의 食食能과 體液性 免疫反應을 增強시킨다고 하였으며, 個別藥材의 免疫學的 效能을 살펴보면,

黃耆에 관한 免疫學的 研究로는 張⁴⁴⁾과 吳³⁶⁾가 細胞性 및 體液性 免疫增強 效果를 報告하였다.

人蔘에 관한 免疫學的 研究로는 1969년에 Brekhman¹⁴⁴⁾이 適應原說을 主張한 이래 Singh¹⁴⁵⁾와 Yu¹⁴⁶⁾가 人蔘의 免疫調節效果(immunomodulatory activity)를 報告하였고, 人蔘의 細胞性 및 體液性 免疫反應에 미치는 影響에 관하여 宮⁸⁸⁾이 細胞性 免疫增強效果를, 森¹⁰²⁾과 崔⁹⁰⁾가 體液性 免疫增強效果를 報告하였으며, 高^{25, 26, 29, 37, 44, 47)}등은 細胞性 및 體液性 免疫增強效果를 報告하였다. 또한 鄧等^{89, 96, 103)}은 人蔘이 細網內皮系 食食能을 增強시킨다고 報告하였고, 河等^{47, 89, 103)}은 人蔘이 細菌感染에 대한 防禦作用을 한다고 報告하였으며, 서³⁵⁾와 유³⁹⁾는 人蔘이 X-선 照射에 의해 傷害된 皮膚肥滿細胞의 再生을 促進한다고 報告하였고, 전⁴⁵⁾은 人蔘이 Stress를 받아 損傷된 생쥐의 淋巴組織을 恢復시킨다고 報告하였다.

白朮의 免疫學的 報告로 羅³³⁾는 白朮이 細胞性 및 體液性 免疫反應을 增加시킨다고 하였다.

甘草의 免疫學的 研究로는 態¹⁰⁴⁾이 甘草의

免疫調節效果에 대하여, 八¹⁰⁵⁾이 甘草의 免疫抑制作用에 대하여 報告하였으며, 江¹⁰⁰⁾은 甘草의 PCA (passive cutaneous anaphylaxis)에 대한 抑制效果에 대하여 報告하였다.

當歸에 관한 免疫學的 研究는 梅⁹⁰⁾ 및 張⁹²⁾이 當歸가 大食細胞와 單核細胞의 食作用을 活性化시킨다고 하였으며, Yamada¹⁴⁷⁾는 當歸중의 AR-AG (AR-arabinogalactin)가 抗補體作用(anti complementary activity)을 한다고 하였고, Kumazawa¹⁴⁸⁾는 當歸중의 AIP(angelic immunostimulating polysaccharide)가 Ig M과 Ig G 抗體反應을 顯著히 增加시킨다고 하였으며, 吳³⁶⁾는 當歸의 細胞性 및 體液性 免疫增強 效果를 報告하였다.

柴胡와 升麻의 個別 藥材에 관한 免疫學的 研究는 報告된 바 없으나, 禹³⁸⁾는 柴胡와 升麻가 包含된 葛根解肌湯이 免疫能力을 亢進시킨다고 報告하였다. 따라서 補中益氣湯은 補氣, 補血 등의 強壯效果를 가진 藥物로 構成되어 一般的으로 免疫機能이 低下되어 있는 慢性疾患 患者와 虛弱性 患者에게 免疫力를 增強시킬 目的으로 使用될 수 있다.

모든 生物體는 個體의 融合, 感染病에의 罹患, 組織의 損傷 및 腫瘍의 發生등 4가지의 生物學的 威脅下에 恒常 露出되어 있으므로 個體는 個體의 生存을 위해서는 下等動物부터 所有한 原始的 防禦能 뿐 아니라 進化와 더불어 갖추어진 免疫學的 防禦能을 가지고 있다. 즉 哺乳動物의 경우 原始的 防禦機轉 뿐만 아니라 매우 發達된 防禦機轉을 所有하는 바 前者는 單核食系에 의하여 代表된다면 後者는 免疫系에 의하여 代表된다고 볼 수 있다.^{132, 133)} 그러나 두 防禦機轉은 서로 分離된 것이 아니라

서로 協力하여 個體를 感染이나 外傷 등 外部 威脅要素에 對抗할 뿐 아니라 内部 威脅要素들과 함께 腫瘍의 發生이나 內皮細胞등의 蓄積 등을 防止하여 결국에는 内部環境의 恒常性을 維持하게 된다. 免疫系는 單核食系에 비하여 特異性, 適應性, 記憶能力 및 自我와 非自我의 區別能力이 갖추어져 있는 점에서 더욱 能率的이라고 思料된다.¹³⁴⁾ 어느 個體가 위에서 言及한 非特異的 및 特異的 防禦機轉은 여러가지 條件에 의하여 強化되기도 하고 弱화되기도 하기 때문에 個體의 健康維持는 個體를 해치려는 要素에 대한 防禦機轉의 抵抗과의 動的 平衡 維持狀態라고 볼 수 있다. 그러므로 防禦機轉이 잘 갖추어진 個體가 精神的 혹은 身體的 스트레스 下에 놓이게 되면 威脅要素와 防禦機能간의 平衡狀態가 깨어져서 그 個體는 感染病에 罹患되거나 癌등에 걸리게 되는 것이다.¹³⁵⁾

正氣란 臟腑, 經絡, 營衛, 氣血의 正常生理機能을 포함한 人體내의 모든 抗病能力을 뜻하며, 邪氣는 六淫외에 人體內의 陰陽失調로 發生된 病理變化와 瘀血, 痰飲등의 病理產物을 포함한 모든 致病因子를 總稱한다.^{16, 53)} 免疫의 概念은 初期에는 어떤 傳染性疾患의 再感染에 대한 防禦反應 즉 特定한 傳染性疾患에 대하여 特異的인 抵抗性이 賦與된 宿主의 能力을 意味하고 있었으나, 오늘날에는 점차 확대되어 어떤 종류의 傳染性질환에 대하여 先天的으로 가지고 있는 抵抗性(Natural resistance)도 포함시켜서 이를 先天性 혹은 自然免疫이라 하여 매우 重要視한다.

免疫의 主要機能은 防禦, 恒常性維持, 監視 등^{46, 53)}인데, 防禦機能이란 各種微生物의 感染을 抵抗하는 것으로 正氣가 外邪를 防禦하는 作用과 關聯되며, 恒常性維持란 自

然抗原을 除去하여 外原性素因이 侵入하는 것을 排除하여 内部環境을 隱定케 함으로 免疫平衡을 維持하는 것으로 이는 正氣가 陰陽을 調節하고 內邪를 除去함으로 人體內的 陰陽의 平衡을 維持하는 것을 뜻하며, 免疫監視란 人體의 細胞가 腫瘤와 같은 異己分子로 突變하는 것을 防止하는 것으로 李⁷⁴⁾가 “積之成者 正氣不足 而後邪氣踞之”, “養正積自消”라 하여 正氣가 腫瘤를 防止하고 消除하는 作用을 言及한 것과 相通된다고 思料된다.

韓醫學에서 免疫에 대한 概念은 《素問》²¹⁾ 〈刺法論〉에 “正氣存內 邪不可干”과 《素問》²¹⁾ 〈上古天真論〉에 “眞氣從之 精神內守 病安從來”라 하여 正氣와 眞氣가 生體 防禦機構의 役割을 하고 있음을 말하고 있고, 《靈樞》²²⁾ 〈百病始生篇〉에 “蓋無虛故邪不能獨傷人”과 《素問》²¹⁾ 〈評熱病論〉에 “邪氣所溱 其氣必虛”라 하였으니 虛란 一般的으로 正氣虛衰라는 면과 物質 및 機能의 不足이라는 觀點에서 볼 때 發病의 成立過程 중에서 그 關鍵은 致病因子인 邪氣라기 보다는 오히려 防禦因子인 正氣에 달려있다는 것을 알 수 있으며⁴⁶⁾ 이것은 免疫學에서 自然抵抗成을 重要視하는 것과 一致한다고 볼 수 있으며 단지 外來의 發病素因이 직접 人體를 侵犯하지 않도록 이를 避할 뿐 아니라 正氣를 養하고 抵抗力을 增強하여 病邪가 侵入할 틈을 주지 않도록 하는 것이 보다 重要함을 示唆하였으며³²⁾ 《素問》²¹⁾ 〈四氣調神大論〉中 “不治已病治未病”이라는 내용과 豫防醫學的 側面에서 서로 一致한다고 하겠다. 또 〈衛氣行篇〉²²⁾에서 “衛氣 其始入於陰當從足少陰注於腎 腎注於心 心注於肺 肺注於肝 肝注於脾 脾復注於腎爲周”라 하였고 〈痺論〉²¹⁾에서 “衛氣…… 熏於盲膜 散於胸腹 逆其氣則病 從

其氣則愈”라 하여 衛氣는 全身에 偏在하여 正氣 혹은 眞氣의 한 部分으로 機能上防禦 혹은 保護의 機能을 수행하는 氣로 認識되어진다.

元氣는 “元氣臟於腎 腎主骨髓”라 하여 生命活動을 維持하는 原動力으로 보았는데, 西洋醫學에서 免疫細胞인 T淋巴球와 B淋巴球의 前驅體가 骨髓의 幹細胞에 該當하므로 元氣는 人體의 免疫機能의 根本이라고 볼 수 있다.⁹⁴⁾

正氣는 脾, 肺, 腎과 密接한 關係가 있고 正氣는 免疫系統의 機能을 갖추고 있으므로 이른바 脾, 肺, 腎은 免疫과 關聯된다고 볼 수 있는데,⁵³⁾ 脾와 免疫과의 關係를 살펴보면 《靈樞》²²⁾ 〈決氣篇〉에 “中焦受氣取汁 變化而赤 是謂血”이라 하여 中焦인 脾胃가 氣血生化之原이라 하였고 張⁷⁷⁾은 “四季脾旺不受邪”라 하여 脾胃가 旺盛하면 疾病에 罹患되지 않는다고 하였으며, 李⁷²⁾는 〈內外傷辨〉에서 “脾胃虛者 因飲食勞倦心火亢甚而乘其位”라 하고, 〈脾胃論〉에서 “脾胃之氣既傷而 元氣逆不能充而 諸病之所有生”과 “飲食失節과 勞役過度, 寒溫不適과 七情過度로 脾胃가 傷하면 元氣가 不足하게 되어 疾病을 誘發시킨다고 하였으며, “人受水穀之氣 以生所謂 清氣 榮氣 運氣 衛氣 春升之氣 皆胃氣之別稱也”라 하여 脾胃가 衛氣를 生成하여 免疫反應에 關與한다고 하였다.⁵³⁾

本 實驗에서 著者는 紫外線照射가 免疫機能을 低下시킬 수 있는 바^{141, 150-152)} 紫外線照射로 야기된 免疫機能 低下에 미치는 本方의 免疫 增強 效果를 實驗的으로 究明하고자 補中益氣湯을 紫外線照射 前後에 마우스에 投與하여 自然致死細胞의 活性度, 抗體依存性 細胞毒性反應, 貪食細胞의 反應酸素 中間物質 生成能, 緬羊 赤血球의 抗體生成能, 接觸性 過敏反應 등을 測定하였다.

補中益氣湯의 投與가 紫外線 照射로 低下된 마우스의 免疫
機能의 恢復에 미치는 影響

마우스에 紫外線을 照射하면 初期에 照射된 部位로 炎症에 관여하는 細胞가 移動하여 紅斑, 浮腫등을 초래한다. 長期間 照射할 경우에는 皮膚腫瘍이 發生하며, 脾臟 및 上皮의 抗原傳達 細胞의 機能에 變化를 가져오며 全體的인 免疫機能을 抑制시킨다.

첫째, 自然致死細胞는 特異성에 있어서 先天的 防禦機轉과 免疫學的 防禦機轉의 中間정도를 보이며 腫瘍細胞와 같이 急速한 成長을 보이는 細胞에 作用하여 그 細胞를 死滅시키는데 紫外線照射로 低下된 마우스의 自然致死細胞의 致死能에 미치는 補中益氣湯의 影響을 觀察하였다. 正常對照群의 마우스에 비하여 紫外線으로 照射된 마우스는 自然致死細胞의 致死能이 顯著히 減少되었으나, 紫外線 照射 前後에 補中益氣湯이 投與된 마우스는 自然致死細胞의 致死能에 有意性있게 恢復되어 있음을 觀察할 수 있었다. (Fig. 2) 自然致死細胞가 細胞免疫反應중 抗癌 免疫反應에 중요한 役割을 擔當하므로 이는 補中益氣湯이 個體의 內部에서 突然히 나타나는 腫瘍에 대한 抗腫瘍 免疫反應에도 效果의 임을 示唆하였다.

둘째, virus에 感染된 細胞를 死滅시키는데 중요한 役割을 擔當하는 抗體 依存性 細胞毒性을 나타내는 K細胞의 ADCC 反應을 살펴본 結果 紫外線 照射에 의하여 그 活性이 抑制되었으나 補中益氣湯의 投與에 의하여 抑制된 活性이 有意性있게 恢復되어 있음을 알 수 있었다. (Fig. 3)

셋째, 哺乳動物의 單核貪食系는 好中球, 好酸球 및 血液內的 單核球와 大食細胞로 이루어진 바 이러한 貪食細胞들은 표면에 닿는 物質을 貪食하고 貪食된 生物體는 貪食細胞 내에서 貪食過程 중에 發生된 反應酸素 中間物質(Reactive Oxygen Intermediate)들에 의하여 細胞내에서 死滅되는

것으로 밝혀졌다.¹³⁶⁾

補中益氣湯이 防禦機轉에 미치는 影響을 觀察하기 위하여 마우스의 腹腔內에서 好中球를 分離하여 그들 細胞내의 ROI중 가장 중요한 細菌 死滅作用을 나타낸다고 알려진 H₂O₂와 O₂를 測定하였다. Fig. 4, 5에서 보는 바와 같이 紫外線의 照射는 貪食細胞내 ROI의 減少를 초래하였는 바 이러한 紫外線 照射에 의한 ROI의 抑制가 補中益氣湯의 投與로 恢復됨을 알 수 있었다.

넷째, 特異的 免疫反應은 淋巴球에 의하여 수행되지만 淋巴球는 크게 機能的으로 T細胞와 B細胞로 兩分되는 바 B細胞는 抗體를 分泌하는 體液性 免疫反應을, T細胞는 다른 免疫細胞의 機能을 調節하고 직접 目的細胞를 死滅시키거나 遲延性 過敏反應(delayed type hypersensitivity; DTH)등과 같은 細胞性 免疫反應을 擔當한다.^{137, 138, 139)}

紫外線 照射에 의하여 抑制된 體液性 免疫反應과 細胞性 免疫反應의 恢復에 미치는 補中益氣湯의 效果를 測定하였다. 한편 Fig. 6, 7에서 보는 바와 같이 緬羊赤血球를 投與하여 감각시킨 마우스의 抗緬羊赤血球 抗體 形成은 紫外線照射에 의하여 減少되었으나 補中益氣湯의 投與로 그 恢復이 觀察되었다.

다섯째, 鄭 등¹⁴⁰⁾이 報告한 바와 같이 紫外線 照射는 個體의 接觸性 過敏反應을 심히 抑制시켰다. 이 경우 補中益氣湯을 個體가 紫外線에 노출되기 전후에 投與할 경우 紫外線만 照射된 對照群에 비해 그 抑制가 작은 것을 관찰할 수 있었다.

즉 補中益氣湯이 接觸性 過敏反應을 測定하는 耳腫脹率을 紫外線照射 對照群에 비해 增加시키는 것은 金 등^{25, 26, 29, 30, 33, 36, 37)}이 接觸性 過敏反應을 測定하는 足趾腫脹率의 增加를 細胞性 免疫反應의 증강으로 본

내용과 符合되며 최근 鄭등¹⁴⁹⁾이 甘草의 主成分인 glycyrrhizin이 一時的인 免疫反應의 抑制效果를 초래한다고 하였으나 glycyrrhizin은 甘草의 成分의 일부분이므로 甘草 生藥에 대한 實驗이 要求되어 진다고 思料된다.

以上の 實驗結果를 綜合하면

NK cell 活性도에 있어서 紫外線照射 5 日前 補中益氣湯 投與群이 가장 有意性있게 增加시켰고 紫外線照射 同時 投與群과 照射後 投與群의 순서로 有意性있는 增加를 보였다.

抗體 依存性 細胞 毒性反應에 있어서 紫外線 照射前 投與群은 有意性있게 증가하였으며 紫外線照射 同時 投與群과 照射後 投與群은 有意성이 인정되지 않았다.

紫外線 照射에 의해 초래된 호중구의 O₂ 나 H₂O₂등 ROI의 生産능력은 UV對照群에 비해 UV·BJ 投與群, NUV대조군, NUV·BJ 投與群의 순서로 증가하였다.

赤血球 凝集素價는 紫外線照射 5 日前 投與群이 가장 有意性있게 增加하였으며, 溶血素價는 照射前의 投與群이 有意性있게 증가하였고 照射와 同時 投與群과 照射後 投與群은 有意성을 인정할 수 없었다.

接觸性 過敏反應에 있어서 Normal control에 비해서는 紫外線照射 5 日前 投與群, 紫外線照射 同時 投與群과 照射後 投與群 순서로 抑制率을 增加시켰지만 UV control에 비해서는 有意性있게 抑制率을 減少시켰다.

본 實驗에서 補中益氣湯이 細胞性 免疫反應을 增加시키는 效果를 나타내는 바 이는 四君子湯과 當歸補血湯의 免疫增強效果에 升擧陽氣의 藥物이 加味됨으로 인해 나타난 것으로 推測되며 이는 朴³⁴⁾의 歸脾湯의 細胞性 免疫增強效果에 관한 報告와 符合되며, 金³¹⁾과 黃⁴⁸⁾이 補氣, 補血劑인 十全

大補湯 및 十全大補湯加鹿茸의 細胞性 免疫增強效果에 관하여 報告한 바와도 符合된다.

본 實驗은 紫外線조사에 억제된 個體의 先天的 防禦 機能 뿐만 아니라 特異的 免疫反應이 補中益氣湯의 투여에 의하여 빠른 회복을 보임을 관찰한 것이다. 補中益氣湯이 여러가지 스트레스에 의하여 약해진 個體의 防禦 機轉을 빨리 회복시킬 수 있다는 사실은 補中益氣湯이 抗感染이나 抗腫瘍能이 있음을 示唆한다고 思料되며 紫外線 照射前 投與群이 照射와 同時 投與群과 照射後 投與群에 비해 免疫增強에 있어 더욱 效果的인 점은 示唆하는 바가 크며 臨床적으로 免疫機能이 低下되어 誘發된 疾患의 豫防 및 治療에 活用될 수 있으며, 特히 疾患의 豫防에 더욱 有效하리라고 보여지며 그 正確한 機轉을 밝히기 위해서는 앞으로 試驗管内 實驗이나 藥物의 加減에 따른 研究가 要求된다고 思料된다.

V. 結 論

補中益氣湯의 投與가 低下된 免疫反應에 미치는 效果를 究明하고자 實驗動物에 物理的인 스트레스를 가한 다음 補中益氣湯의 投與에 의한 免疫反應의 恢復을 관찰하였다.

마우스를 紫外線으로 照射한 후 마우스는 여러 免疫反應의 減少를 보였으나 紫外線 照射 전후에 補中益氣湯을 投與한 결과 여러가지 免疫反應이 正常的으로 恢復되는 양상을 보였는바, 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 補中益氣湯의 投與는 자외선 照射로 심히 억제된 NK cell의 活性을 恢復시켰다.

補中益氣湯의 投與가 紫外線 照射로 低下된 마우스의 免疫
機能의 恢復에 미치는 影響

2. 補中益氣湯의 投與는 紫外線 照射로 減少된 K細胞에 의한 ADCC를 약간 增加시켰다.
3. 補中益氣湯의 投與는 紫外線 照射로 인하여 초래된 好中球의 O₂나 H₂O₂등 反應酸素 中間 物質生産能의 減少를 增加시켰다.
4. 補中益氣湯의 投與는 紫外線 照射로 減少된 마우스의 緬羊 赤血球에 대한 凝集素價와 溶血素價를 增加시켰다.
5. 補中益氣湯의 投與는 紫外線 照射로 低下된 接觸性 過敏反應을 正常的으로 恢復시키는 경향을 보였다.

이상의 實驗 結果로 보아 補中益氣湯은 物理的인 스트레스로 低下된 細胞性 및 體液性 免疫反應과 抑制된 抗癌免疫細胞의 活性등을 모두 恢復시키는 免疫增強 效果를 나타냈다.

參 考 文 獻

1. 康命吉: 濟生新篇, 서울, 杏林出版社, p. 42, 1971.
2. 康舜洙外: 方劑學, 서울, 癸丑文化社, pp. 38~40, 1979.
3. 金光湖外: 現代方劑學, 서울, 東洋醫學研究院, pp. 53~54, 1981.
4. 金永勳: 晴崗醫鑑, 서울, 成輔社, pp. 174~176, 1984.
5. 金完熙: 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp. 56, 81~83, 202~212, 230~232, 1985.
6. 金定濟: 診療要鑑, 서울, 東洋醫學研究院 出版部, pp. 385~386, 1974.
7. 孟華燮: 方藥指鍼, 서울, 南山堂, pp. 46, 87, 108, 336, 423, 633, 679, 1983.
8. 朴炳昆: 漢方臨床四十年, 서울, 大光文化社, p. 24, 1985.

9. 朴鎬湜: 漢方消化器內科學, 裡里, 圓光大學校出版局, pp. 70, 107, 123, 168, 169, 171, 1984.
10. 裴元植: 漢方臨床學, 서울, 南山堂, pp. 755, 768, 1982.
11. 申佶求: 申氏本草學, 서울, 壽文社, pp. 1, 9, 13, 16, 80, 223, 228, 725, 1981.
12. 辛民教外: 漢方臨床應用, 서울, 成輔社, pp. 74, 76, 253, 345, 359, 361, 399, 1982.
13. 辛載鏞: 方藥合編解說, 서울, 成輔社, pp. 33~35, 1988.
14. 尹吉榮: 東醫學의 方法論 研究, 서울, 成輔社, pp. 49~52, 1983.
15. 尹吉榮: 東醫方劑學, 서울, 高文社, pp. 43~44, 1971.
16. 鄭遇悅: 漢方病理學, 裡里, 圓光大學校 韓醫科大學 病理學教室, 總論, pp. 94~106, 各論, pp. 28~31, 1986.
17. 鄭憲鐸外: 免疫學入門, 서울, 高文社, pp. 9~11, 1988.
18. 周命新: 醫門寶鑑, 서울, 杏林書院, pp. 65~67, 1972.
19. 崔錫虎: 漢方臨床入門, 서울, 成輔社, p. 173, 1985.
20. 許 浚: 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p. 434, 1980.
21. 洪元植: 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院出版部, pp. 11, 13, 68, 72, 86, 1985.
22. 洪元植: 精校黃帝內經靈樞, 서울, 東洋醫學研究院出版部, pp. 318, 337, 1985.
23. 黃道淵: 方藥合編, 서울, 杏林出版社, pp. 142~145, 1978.
24. 成輔社: 天真處方解說, 서울, 成輔社, pp. 45~50.
25. 高敬錫: 人蔘水鍼이 Methotrexate를 投與한 생쥐의 免疫反應에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 博士學位論文, 1988.

142

補中益氣湯의 投與가 紫外線 照射로 低下된 마우스의 免疫
機能의 恢復에 미치는 影響

26. 高炳熙：鹿茸，熟地黃，人蔘，五加皮가 免疫反應 및 NK細胞 活性도에 미치는 影響，慶熙大學校 大學院 博士學位論文，1986.
27. 金吉宣：運動(負)荷後의 疲勞恢復에 미치는 補中益氣湯 및 六味地黃湯의 效果，慶熙大學校 韓醫科大學論文集，7：pp. 121~134，1984.
28. 金來元：東洋醫學에 導入된 氣의 概念의 文獻의 研究，東洋醫學，Vol. 5，No. 1，pp. 11~15，1975.
29. 金聖洙：人蔘 및 熟地黃이 Methotrexate로 誘發된 생쥐의 免疫反應低下에 미치는 影響，慶熙大學校 大學院 碩士學位論文，1986.
30. 金聖勳：四君子湯，四物湯 및 八物湯이 Prednisolone으로 誘發된 생쥐의 免疫反應低下에 미치는 影響，慶熙大學校 大學院 博士學位論文，1987.
31. 金在燮：十全大補湯 엑기스가 생쥐의 細胞性 및 體液性 免疫反應에 미치는 影響，圓光大學校 大學院 碩士學位論文，1984.
32. 金賢濟：東洋醫學에 있어서 疾病의 豫防과 養生，東洋醫學，Vol. 3，pp. 54~57，1977.
33. 羅英杰：白朮과 枸杞子가 생쥐의 細胞性 및 體液性 免疫反應에 미치는 影響，慶熙大學校 大學院 碩士學位論文，1987.
34. 朴恩貞：歸脾湯과 歸脾湯加味方이 마우스의 過敏反應 및 免疫細胞에 미치는 影響，圓光大學校 大學院 博士學位論文，1989.
35. 서병호：人蔘抽出液이 X-線照射에 의한 흰쥐 皮膚肥滿細胞에 미치는 影響，最新醫學，12：2，pp. 66~74，1969.
36. 吳旻哲：黃耆 및 當歸의 免疫增強效果에 관한 研究，慶熙大學校 大學院，1986.
37. 吳勇性：水蔘，白蔘 및 紅蔘이 細胞性 免疫反應 및 體液性 免疫反應에 미치는 影響，慶熙大學校 大學院 碩士學位論文，1986.
38. 禹貞淳：葛根解肌湯이 마우스의 免疫反應에 미치는 影響，圓光大學校 大學院 博士學位論文，1987.
39. 유일성：人蔘이 正常흰쥐 및 X-線照射를 받은 흰쥐 皮膚肥滿細胞에 미치는 影響，카톨릭의대論文集，Vol. 15，pp. 1~10，1968.
40. 尹用甲：補中益氣湯 및 加減方이 白鼠와 家兔의 摘出子宮 및 血管運動에 미치는 影響，圓光大學校 大學院 博士學位論文，1987.
41. 李相日：補中益氣湯의 效能에 관한 實驗的 研究，慶熙大學校 大學院 碩士學位論文，1983.
42. 李宰熙：생쥐 細網內皮系 機能低下에 미치는 補中益氣湯의 效果，慶熙大學校 大學院 碩士學位논문，1986.
43. 陽虛證 誘發에 의한 補中益氣湯 및 六味地黃湯의 效果，慶熙大學校 大學院 碩士學位논문，1986.
44. 張敬善：人蔘과 黃耆가 白鼠의 遲延性 過敏反應 및 抗體形成能에 미치는 影響，圓光大學校 大學院 碩士學位논문，1984.
45. 전중수：人蔘이 正常 및 疼痛 또는 스트레스를 받은 생쥐 淋巴組織에 미치는 影響，카톨릭의대論文集，Vol. 2，pp. 317~327，1970.
46. 趙鐘寬：人蔘에 관한 東洋醫學의 考察，東洋醫學，12：1，pp. 19~23，1986.
47. 河大有外：人蔘에 관한 細菌學 및 免疫學的 研究 제3보，人蔘이 mouse의 免疫反應에 미치는 影響，大韓免疫學會

- 誌, 1:1, pp.45~52, 1979.
48. 黃忠淵:十全大補湯加鹿茸이 마우스의 免疫反應에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院 博士學位논문, 1988.
49. 江 權:各醫類案, 臺北, 宏業書局, pp. 52~56, 1979.
50. 龔廷賢:萬病回春(增補), 東洋綜合通信 教育院出版部, pp.190~191, 1985.
51. 裘補然:中醫歷代各家學說, 上海, 上海 科學技術出版社, pp. 95~96, 103~107, 1984.
52. 南京中醫學院:中醫方劑學, 上海, 上海 科學技術出版社, pp. 157~158, 1982.
53. 戴新民:中醫免疫學, 臺北, 啓業書局, pp. 1~30, 1985.
54. 武之望:濟陰綱目, 臺北, 旋風出版社, pp. 106~107, 1977.
55. 北京中醫學院:實用中醫學 上册, 北京, 北京出版社, pp. 56, 83, 343, 622, 1981.
56. 北京中醫學院:中醫各家學說, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 102~112, 1979.
57. 謝 觀:中國醫學大辭典, 香港, 商務印書館, pp. 3663~3664, 1971.
58. 上海中醫學院:方劑學, 香港, 商務印書館, pp. 228~230, 1981.
59. 上海中醫學院:中醫學基礎, 香港, 商務印書館, pp. 100~101, 180, 1979.
60. 上海中醫學院 方劑學·中草學校研組:中醫方劑臨床手冊, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 193~194, 1984.
61. 徐靈胎:徐靈胎醫書全集 券2, 6 蘭臺軌範:, 臺北, 五州出版社, p. 48, 1981.
62. 時逸人:時氏處方學, 醫林書局出版社, pp. 134~135, 1955.
63. 沈金鰲:沈氏尊生書, 臺北, 自由出版社, pp. 80, 112, 1979.
64. 安徽中醫學院:中醫臨床手冊, 安徽科學 技術出版社, p. 55, 1975.
65. 楊醫亞:中醫學問答, 北京, 人民衛生出版社, pp. 620~623, 1985.
66. 吳克潛:古今醫方集成, 서울, 翰成社, p. 1903, 1980.
67. 虞 博:醫學正傳, 서울, 成輔社, pp. 63~64, 1986.
68. 王肯堂:六科準繩, 臺北, 新文豐出版公司, p. 52, 1968.
69. 汪認庵:醫方集解, 서울, 杏林出版社, pp. 129~133, 1977.
70. 汪認庵:湯頭歌訣, 臺北, 文光圖書公司, p. 7, 1977.
71. 喻嘉言:醫問法律, 서울, 東南出版社, p. 948, 1984.
72. 李東垣:東垣十種醫書, 臺北, 五州出版社, pp. 2~3, 1981.
73. 李時珍:本草綱目, 北京, 人民衛生出版社, pp. 797~798, 1982.
74. 李中梓:醫宗必讀, 臺南, 綜合出版社, pp. 220~221, 1976.
75. 李 挺:醫學入門, 서울, 南山堂, pp. 321, 487~488, 503, 1981.
76. 李聰甫:金元四大醫家學術思想研究, 서울, 成輔社, pp. 158~165, 185~186, 208.
77. 張介賓:景岳全書, 臺北, 大聯國風出版社, p. 1061, 1980.
78. 張綿清外:實用中醫方劑學, 樂群出版公司, pp. 373~378, 1972.
79. 張路玉:張氏醫通, 臺北, 自由出版社, pp. 716, 1975.
80. 程國彭:醫學心悟, 臺北, 旋風出版社, p. 134, 1959.
81. 程紹恩:實用辨證論治手冊, 吉林, 人民衛生出版社, pp. 64, 227, 263, 1981.
82. 朱丹溪:丹溪心法, 臺北, 五州出版社, 券 3, pp. 2~3, 1981.

83. 中山醫學院：中醫方劑選講，廣東科學技術出版社，pp. 1~12, 1982.
84. 中醫大辭典編輯委員會：中醫大辭典 方劑分冊，北京，人民衛生出版社，pp. 274~275, 1983.
85. 陳修園：陳修園醫書七十二種(中)，時方歌括 券上甫補，臺北，文光圖書公司，p. 1231, 1981.
86. 陳湖朝外：中醫方劑與治法，四川科學技術出版社，pp. 314~318, 1984.
87. 平岡嘉言：方劑辭典，香港，國光書局，p. 142, 1975.
88. 宮 珺外：人蔘對細胞免疫功能的影響，中草藥，15(1)：23~24；1984.
89. 鄧文龍外：人蔘莖葉對細網內皮系統貪食功能的影響，中草藥，16(5)：28~32；1984.
90. 梅其炳外：中國當歸藥理研究進展，中草藥，14(8)：43~45；1983.
91. 嚴宗正：正邪論新釋，新中醫，6：5~6；1984.
92. 張蘊芬：當歸補血湯及其加味對正常小白鼠免疫功能的影響，中醫雜誌，10：73~74；1982.
93. 章育正：虛症和實證病因的免疫狀態，上海中醫藥雜誌，6：44~45；1984.
94. 傅 芳：中醫免疫思想及成就，中醫雜誌，11：55~57；1984.
95. 陳克正：動物類中藥的免疫作用，浙江中醫雜誌，17(8)：382~383；1982.
96. 崔景朝外：人蔘莖葉 對免疫功能的影響，中草藥，13(5)：29~31；1982.
97. 菊地浩吉 外：最新免疫學，서울，集文堂，pp. 33~34, 261~270, 1982.
98. 午敷道明：漢方後世要方解說，大邱，東洋綜合通信教育院出版部，pp. 257~270, 1974.
100. 江田昭英等：生藥の抗アレルギー-作用についての吟味，日藥理誌，66：366~378 1974.
100. 江田昭英等：生藥の抗アレルギー-作用についての吟味，日藥理誌，66：366~378 1970.
101. 江田昭英等：和韓藥の抗アレルギー-作用日藥理誌，80：31~41, 1982.
102. 森澤 成司：免疫系に對する藥用人蔘の作用，藥用人蔘，89, 16：188~196, 1989
103. 松田秀秋等：藥用人蔘の藥理學的研究(第7報) 紅蔘の感染防 作用 その1 マウス鋼内系の貪食活性化作用，藥學雜誌，105(10)：948~954, 1985.
104. 態谷 朗等：免疫反應に及ぼ甘草有效成分の調節效果，第11回 和韓藥シンポジウム，pp. 79~83, 1978.
105. 八倉隆保等：甘草成分の免疫抑制効果に關する研究 第11回 和漢藥シンポジウム，pp. 73~78, 1978.
106. McGrinnes, K, m Chopman, G., Marks, R. and Penny, R.: A fluorescence NK assay using flow cytometry. J. Immunol., Meth., 86：7~15, 1986.
107. Mufti, S. I., Prahhalala, R., Moriguchi, Sipes, I. G. and Watson, R. R.: Functional and numerical alterations induced by ethanol in the cellular immune system. Immunopharmacol., 15：85~94, 1988.
108. Schmid, D. S.: The human MHC-restricted cellular response to herpes simplex virus type 1 is mediated by CD4 helper(+), CD8 suppressor(+) T cells and restricted to the DR region of the MHC Complex. J. Immunol., 140：3610~3616, 1988.

109. Soerskaar, D., Foerre, Oe., Albrechtsen, D. and Slavem, P. : Natural cytotoxicity in adult acute leukemia. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 86 : 190~195, 1988.
110. Ivan Roitt, *Immunology*, New York, 1989, p. 96.
111. Ivan Roitt, *Immunology*, New York, 1989, p. 201.
112. Kohl, S & Loo, L. S., Protection of neonatal mice against herpes simplex virus infection, *Journal of immunology* 129, p. 313.
113. Clark, W. R., and Golstein, P., Mechanism of cell-mediated cytotoxicity. In *Advnces in Experimental Medicine and Biology* vol, 146, New York, 1982.
114. Baehner RL. Murmann SK. Davis J. and JohnsonRB : The role of superoxide anion and hydrogen metubolic reaction. *J Clin invest* 56 : p. 571, 1975.
115. Sagone AL Jr, Mendelson DS, and Met EN : The effect of dodium azide on the chemiluminescence of granulocytes. Evidence for the generation of multiple oxygen radicals. *J LAB CLIN MED*89 : p. 1333, 1977.
116. Misra HP and Firidovich I : Superoxide dismutase and oxygen enhancement of radiation lethali. *Arch Biochem Biophys* 176 : 577, 1976.
117. J schol merich, R Andreesen, Bioluminescence and chemiluminescence, *Proceedings of the IV International Bioluminescence and chemiluminescence symposium*, New York, pp. 3~12, 1986.
118. Biozzi G., Stiffel, C., Mounton, D., Bouthiller, Y. and Decrusefound, C. : A Kinetic Study of Antibody Producing Cells in the Spleen of Mice Immunized Intravenously with sheep erythrocytes, *Immunology*, 14 : 7, 1968.
119. Miller, T. E. et al : Immunopotential with BCGII, modulaton of the response to sheep red blood cells, *J. Nat. Cancer Inst.*, 51 : 1669, 1973.
120. Mitsuoka, A. et al : Delayed hypersensitivity in mice induced by intravenous sensitization with sheep erythrocytes : evidence for tuberculin type delayed hypersensitivity of the reaction, *Immunology*, 34, 363, 1978.
121. Claman, H. N., Chaperon, E. A. and Triplett, R. F. : Thymusmarrow Cell Combination Synergism in antibody Production, *Soc. Exp. Biol. Med. Proc.* Vol 59, pp. 83~87, 1966, or 122 : 1167, 1966.
122. Davis, A. J. S. et al : The failure of thymus-derived cells to produce antibody Transplantation, 5 : 222, 1967.
123. Nowotny, A. : Antigen-Antibody interactions in basic exercises in immunochemistry, Springer, Verlag Bertin Heidelberg, N. Y., pp. 217~271, 285~287, 1979.
124. Sells, S. : *Immunology, immunopathology and immunity*, Hagerstown, Maryland /Harper & Row pub., pp. 144~171, 1980.
125. Zaalberg, O. B. : A simple method of detection single antibody forming cells, *Nature*, 202 : 1231, 1964.
126. Chung, H. T., Samlowski, W. E., and

- Daynes, R. A. : Modification of the murine immune system by glucocorticosteroids of circulating lymphocytes. *Cell. Immunol.*, 101 : 571~585, 1986.
127. Kakayuki, H. et al. : Ferritin selectively suppresses delayed-type hypersensitivity responses at induction or effector phase. *Cell. Immunol.*, 109 : 75~78, 1987.
128. Lynch, D. H. Daynes, R. A. : The effects of ultraviolet irradiation on the generation of anti tumor cytotoxic effector cell response in vitro. *J. Immunol.*, 127 : 1163, 1981.
129. Mekori, Y. A. et al. : Inhibition of delayed hypersensitivity reactions in mice by colchicine. : Mechanism of inhibition of contact hypersensitivity in vivo *Cell. Immunol.*, 120 : 330~340, 1989.
130. Mituoka, A. et al. : Delayed hypersensitivity in mice induced by intravenous sensitization with sheep erythrocyte evidence for tuberculin type delayed hypersensitivity of the reaction. *Immunol.*, 34 : 363, 1978.
131. Valk, P. V. D. and Herman, C. J. : Leukocyte function. *Lab. Investigation.*, 57 : 127~129, 1987.
132. Tizard, An. *Introduction Immunology*, New York, pp.54~56, 1988.
133. Tizard, An. *Introduction Immunology*, New York, pp.139~176, 1988.
134. Ivan Roitt. etc, *Immunology*, New York, pp.101, 1989.
135. Koller, L. D. Effect of environmental contaminants on the immune system. *Adv. Vet. Sci. Comp. Med.*, 23 : pp. 267~295, 1979.
136. Babior, B. M. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. *N. Engl. J. Med.* 298, pp.659~668, pp.721~726, 1978.
137. Greaves, M. F., Owen, J. J. T., and Raff, M. C. T and B Lymphocytes : Origins, properties, and Roles in immune Responses, Elsevier-North Holland, New York, 1975.
138. Jannosy, G., and Greaves, M. F., Lymphocytes activation. I. Response of T and B lymphocytes to phyto mitogens. *Clin. Exp. Immunol.*, 9, pp.483~498, 1972.
139. Miller, R. G., and Phillips, R. A. Development of B lymphocytes, *Fed. Proc.*, 34, pp.145~150, 1975.
140. Chung, H. T. et al : Glycyrrhizin suppresses the C-H by affecting the efferent phase of cell mediated immunity in mice. *J. Korean Immunol.*, (in press), 1990.
141. Chung, H. T., et al. : Involvement of prostaglandins in the immune alterations caused by the exposure of mice to ultraviolet radiation. Report on Result of International Academic Interexchange : Medical and Pharmaceutics Session. Vol. 1, No. 1 August 1989, pp.64~70.
142. Buetlner, M. and Bauer, J. : The effects of dietary T-2 toxin on the NK-cell activity and on the reactivation of pseudorabies virus in NMRI mice.
143. Chais, J. Y. and Lillehoi, H. S. : Isolation and functional characterization of

- chicken intestinal intraepithelial lymphocytes showing natural killer cell activity against tumor target cells. *Immunol., Meth.*, 63 : 111~117, 1988.
144. Brekhman, I. I. et al. : Plant, substances and nonspecific resistance. *Ann. Rev. pharmacol.*, 9 : 421~430, 1969.
145. Singh, V. K. et al. : Immunomodulatory activity of Panax Ginseng extract. *Planta Med.*, 50 : 163~167, 1984.
146. Yu Han Jie, et al. : Immunomodulatory effects of Panax Ginseng C. A Meyer in the mouse. *Agent and Action*, 15 : 314, 386~391, 1984.
147. Yamada Haruki, et al. Studies on polysaccharides from *Angelica acutiloba*, *Planta Med.*, 50 : 163~167, 1984.
148. Kumazawa Yoshio et al. : Lymphocyte activation by a polysaccharide fraction separated from hot water extracts of *Angelica acutiloba* Kitagawa. *J. Pharmacobio-Dyn.*, 8 : 417~424, 1985.
149. Chung, H. T., et al. : Glycyrrhizin suppresses the contact hypersensitivity by affecting the efferent phase of cell mediated immunity in mice. *J. Korean Immunol.*, (in press), 1990.
150. Chung, H. T., et al. : Immunomodulation by Ultraviolet Radiation. : Prostaglandins Appear to be Involved in the Molecular Mechanisms Responsible for UVR-Induced Changes in Immune Function Report on Result of International Academic Interexchange : Medical and Pharmaceutics Session. Vol. 1, No. 1 August 1989, pp. 71~94.
151. Chung, H. T. et al. : Elucidation of the Inhibitory Immune Mechanism of the Contact Hypersensitivity in Mice Induced by Ultraviolet Irradiation Report on Result of International Academic Interexchange : Medical and Pharmaceutics Session. Vol. 1, No. 1 August 1989, pp. 95~107.
152. Chung, H. T. et al. : Photoimmunology Report on Result of International Academic Interexchange : Medical and Pharmaceutics Session. Vol. 1, No. 1 August 1989, pp. 19~37.