

## 地榆湯加 枳實이 생쥐의 免疫反應에 미치는 影響

宋塚石\* · 朴恩貞\*\* · 丁奎萬\*\*\*

### ABSTRACT

#### Effects of Jiyutang with Fructus Immaturus Ponciri on the immune response in the Mouse

This study was done to know the effect of Jiyutang on the inflammatory response, contact hypersensitivity (CH), and rosette forming capacity of spleen cells. The effects of Jiyutang with Fructus Immaturus Ponciri on the inflammatory response were evaluated by measuring the production of such reactive oxygen intermediate (ROI) as  $O_2^-$  and  $H_2O_2$  in the peritoneal neutrophils and macrophages.

The effects of Jiyutang with Fructus Immaturus Ponciri on the CH were evaluated by checking the ear swelling response against dinitrofluorobenzene (DNFB).

The administration of Jiyutang with Fructus Immaturus Ponciri on the mouse decreased the amount of ROI in both neutrophils and macrophages. Jiyutang with Fructus Immaturus Ponciri depressed CH without affecting the rosette forming capacity of spleen cells. The results of this study showed that Jiyutang with Fructus Immaturus Ponciri might have anti-inflammatory effects by decreasing the amounts of ROI in the phagocytes and suppressing the CH, without affecting the rosette-forming capacity of spleen cells.

---

\*

\*\* 圓光大學校 韓醫科大學

\*\*\* 慶熙大學校 韓醫科大學

## I. 緒 論

地榆湯은 唐代 孫<sup>27)</sup>의 千金翼方에 最初로 收錄되었고 主治症은 癩疹, 瘡瘍이다. 癩疹의 東洋醫學的 病因病理로서 巢<sup>24)</sup>는 皮膚가 虛한 狀態에서 風寒邪가 侵入하여 發生된다 하였고, 孫等<sup>12,14,24,37,42,43,44)</sup>은 風熱相搏 全等<sup>13,28)</sup>은 血燥感風 陸<sup>32)</sup>은 脾胃濕熱 李等<sup>11,17)</sup>은 食滯 蟲積等이라 하였으며, 蕁麻疹<sup>1,11,17,28,60,73,76)</sup> 風瘡癩<sup>36,37,44)</sup> 丹疹<sup>19,43)</sup> 風尸<sup>26)</sup> 風絡疹<sup>19)</sup> 등의 異名이 있다.

癩疹은 西洋醫學의 蕁麻疹과 一致되는데, 蕁麻疹은 15% 程度의 어린이에 있어서 免疫學的 또는 非免疫學的 機轉에 依하여 發生하며, 알레르기성 蕁麻疹인 경우는 抗原이 肥胖細胞와 好藍基球의 수용체에 附着된 IgE 抗體와 結合하여 血管의 滲透性을 增加시키고 漏出作用을 일으켜 發赤 擴張反應과 膨疹을 形成함으로 蕁麻疹을 일으킨다.<sup>1,50,73,76,77)</sup>

地榆湯의 本草學的 個別效能을 살펴보면 地榆는 涼血 清熱解毒<sup>9,22,25,40)</sup>, 苦參은 清熱燥濕<sup>9,22,25,34,40)</sup>, 大黃은 瀉熱毒 行瘀血<sup>33,34,40,48)</sup> 黃芩은 瀉實火 除濕熱<sup>22,25,34,38)</sup>, 黃連은 瀉火燥濕 解毒<sup>33,34,40,48)</sup>, 川芎은 祛風燥濕 活血止痛<sup>9,22,25,34,48)</sup>, 甘草는 和中緩急 解毒調和諸藥<sup>9,21,25,34,48)</sup> 등으로 나타나 있어, 主로 風熱로 因한 癩疹, 瘡瘍에 使用되어 왔다.<sup>14,26)</sup> 本方에 癩疹 및 皮膚瘙癢 治療의 效能이 있는 枳實을 加하여 地榆湯의 效果를 높이고자 하였다.

最近 免疫에 關한 東醫學的 實驗報文으로서 丁<sup>15)</sup>은 補兒湯이 免疫反應에 미치는 實驗的 研究를 金<sup>3)</sup>은 鹿補散의 呼吸器疾患 豫防效果에 關한 研究 襄<sup>7)</sup>는 小兒補血湯, 加味小兒補血湯 및 加減小兒補血湯이 생쥐의 免疫反應에 미치는 影響을, 李<sup>10)</sup>는 防風通聖散 및 防風通

聖散加味方이 抗알레르기와 免疫反應에 미치는 影響을, 朴<sup>6)</sup>은 歸脾湯과 歸脾湯加味方이 마우스의 過敏反應 및 免疫細胞의 機能에 미치는 影響等을 通해 免疫增強效果를 報告한 바 있으나, 地榆湯의 免疫學的 實驗研究는 아직 接하지 못하였다. 이에 著者는 地榆湯加枳實이 알레르기에 依한 皮膚疾患, 癩疹, 瘡瘍等에 效果가 있는지를 實驗的으로 究明하고자 地榆湯加枳實 煎湯液을 생쥐에 投與한 後, 炎症反應에 있어서는 好中球 및 大食細胞를 分離하여 各各의 細胞內 O<sub>2</sub> 와 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 를 測定하였고, 또한 接觸性 過敏反應과 로켓形成能을 測定하였던 바 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 實驗材料 및 方法

### 1. 材 料

#### 1) 動 物

8~10 주 사이의 BALB/C 생쥐는 2주일 간 실온에서 물과 사료(제일사료)를 충분히 공급하고 가능한 한 스트레스를 받지 않도록 사육한 다음 본 실험에 사용하였다.

#### 2) 藥 材

본 실험에 사용한 약제는 시중 건재한 약국에서 구입한 것을 정선하여 사용하였고 처방은 孫<sup>27)</sup>의 地榆湯에 枳實을 가하였으며 그 처방 내용은 다음과 같다.

### 2. 方 法

#### 1) 檢液의 調製

上記 처방 地榆湯에 枳實을 가한 분량의 ½ 인 581.25g을 세절하여 5000cc round flask에 넣고 증류수 4000cc를 가하여 4시간 동안 가열추출한 것을 여과포로 여과 하였으며 여액을 1000rpm에서 20분간 원심분리 하여

|    | Drug Name                 | Weight(gr) |
|----|---------------------------|------------|
| 地榆 | Radix Sanguisorbae        | 112.5      |
| 苦參 | Radix Sophorae Flavescens | 300        |
| 大黃 | Rhizoma Rhei              | 150        |
| 黃芩 | Radix Scutellariae        | 150        |
| 黃連 | Rhizoma Coptidis          | 75         |
| 川芎 | Rhizoma Cnidii            | 75         |
| 甘草 | Radix Glycyrrhizae        | 225        |
| 枳實 | Fructus Immaturus Ponciri | 75         |
|    | Total Amount              | 1,162.5    |

은 上淸液을 rotary evaporator로 감압농축한 다음 40 °C에서 감압건조 시킨 후에 점조성인 추출물 120g을 얻어 본 실험에서 필요한藥量에 따라 회석하여 사용하였다.

### 2) 檢液의 投與

대조군 및 실험군은 각각 생쥐 6마리를 사용하였으며 실험군은 증류수 400cc에 上記 檢液중 실험군 A는 8g, 실험군 B는 24g, 실험군 C는 80g씩 각각 회석한 것을 생쥐당 0.2ml씩 1일 1회 7일간 경구투여 하였다.

### 3) 食食細胞의 反應酸素 中間物質 (Reactive Oxygen Intermediate: ROI) 生成能의 測定

#### 가) 多型核白血球細胞 (PMN)의 誘導

약물이 투여된 마우스의 복강에 멸균된 4.5% Brewer's modified thioglycolate medium 3ml을 주사하고 24시간 후에 PBS (pH 7.4)로 복강을 세척하여 다형핵 백혈구가 풍부한 Peritoneal exudate cell (PEC)을 얻었다.

PEC는 차거운 PBS로 400g에서 10분간 원심분리 하여 2회 세척한 후 veronal buffered saline (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, albumin, glucose 포함)에 5 × 10<sup>6</sup> cells/ml가 되도록 적

정한 후 Chemiluminescence (CL)를 측정하였다.

#### 나) 大食細胞의 誘導

약물이 투여된 마우스의 복강에 멸균된 4.5% Brewer's modified thioglycolate medium 3ml을 주사하고 3일 후에 PBS (pH 7.4)로 복강을 세척하여 대식세포가 풍부한 PEC를 얻었다. PEC는 PBS로 2회 세척한 후 veronal buffered saline에 5 × 10<sup>6</sup> cells/ml가 되도록 적정하여 CL을 측정 하였다.

#### 다) Lucigenin에 의해 유도된 CL의 측정

Buffered saline을 이용해 1.5 × 10<sup>6</sup> cell / 300 μL로 적정된 PEC 단세포 부유액을 Luminometer (LB 905, Berthold)내에서 37 °C로 15 ~ 30분 동안 preincubation시킨 다음 O<sub>2</sub>를 측정할 수 있는 Chemiluminogenic probe인 10mM의 Lucigenin 10 μL를 주입하고 안정화 시킨 후 다형핵 백혈구나 대식세포를 자극시킬 수 있는 5.3 μM phorbol myristate acetate (PMA) 10 μL를 주입하고 37 °C 조건에서 약 60분간 CL을 측정 하였다.

#### 라) Luminol에 의해 유도된 CL의 측정

veronal buffered saline을 이용해 1.5 × 10<sup>6</sup> cell/300 μL로 적정된 PEC 단세포 부유액을 Luminometer (LB 9505, Berthold) 단세포 37 °C로 15~30분간 preincubation 시킨 후 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 측정할 수 있는 chemiluminogenic probe인 10 mM의 Luminol 10 μL를 주입하고 안정화 시킨 후 다형핵 백혈구나 대식세포를 자극시킬 수 있는 5.3 μL PMA 10 μL을 주입하고 37 °C 조건에서 약 60분간 CL을 측정했다.

#### 4) 接觸性 過敏反應의 測定

접촉성 과민반응 (contact hypersensitior-

ity; CH)의 유발을 위하여 DNFB(sigma)를 항원으로 사용하였다. acetone과 olive oil을 4:1의 비율(V/V)로 용해한 후 0.5% DNFB용액 50  $\mu$ L를 약물 투여 7일 된 실험군 생쥐의 복부피부에 감작하고 감작 후 4일에 0.2% DNFB용액 20  $\mu$ L를 耳輪內面에 각각 도말하여 야기 조치하였다. 종창 증가는 mitutoyo engineer's micrometer을 이용하여 야기 직전과 야기 후 24시간 뒤에 각각 측정하여  $10^{-4}$  inch로 나타냈으며, 억제제의 백분율은 다음 공식에 의하여 산출하였다.

$$\% \text{ Depression} = \frac{\text{positive con.} -}{\text{positive con.} -} \times 100$$

$$\frac{\text{Experiment}}{\text{negative con.}} \times 100$$

### 5) Rosette 形成細胞의 測定

#### (1) 항 원

홍선 존재성 항원으로 사용한 면양적혈구(sheep red blood cell: SRBC)는 전북대학교 수의과대학에서 사육하고 있는 면양의 경정맥으로부터 채혈한 후 同量의 Alsever 씨액(pH 6.1)을 가하여 4℃에서 보관하면서 4주 이내에 사용하였으며 보관중인 면양적혈구를 사용할 때는 사용직전에 멸균한 PBS로 2~3회 세척하여  $1 \times 10^8$  cell의 농도로 적정한 후 사용하였다.

#### (2) Rosette 형성세포의 측정

Rosette 형성세포의 측정은 Bach<sup>41,42)</sup> 등의 방법에 따라서 측정하였다. 단핵세포 부유액은 실험군의 BALB/C 생쥐로부터 복강을 절개하여 脾臟을 적출한 후 Ficoll-Paque을 이용하여 400g로 원심분리 시켜 얻었다. 이렇게 얻은 단핵세포 부유액을  $3 \times 10^7$  개의 세포로 준비한 다음 부착세포를 제거하기 위해서 멸

균된 주사기에 glass wool을 채적하여 2 ml의 세포부유액을 첨가한 후 37℃에서 30분동안 배양하였다. 그 후 냉각된 15 ml의 HBSS를 계속해서 주사기에 주입하여 통과시켰다.

이와같이 준비된 임파구를  $1 \times 10^6$  cell로 적정한 후에  $1 \times 10^7$  개에 SRBC를 혼합하여 37℃에서 1시간 동안 배양하였다.

로젯트 형성세포의 측정은 상기와 같이 배양된 세포부유액을 4℃압냉상태에서 12시간 이상 보관한 후에 400x 현미경시야에서 임파구 한개당 3개 이상의 SRBC가 부착된 것을 검정하여 결정하였다.

## III. 實驗成績

### 1. 貪食細胞의 反應酸素 中間物質 生成能의 測定

#### 1) Lucigenin에 의해 유도된 다형핵 백혈구의 활성화 측정

地榆湯加 枳實 투여가 생쥐의 다형핵 백혈구에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 7일간 약물을 투여한 생쥐에 4.5% Brewer's modified thioglycolate medium 3 ml을 복강피하에 주사하여 다형핵 백혈구를 유도한 후 1일째 lucigenin에 의한 CL의 측정은 Fig.1.과 같다. lucigenin에 의한 다형핵 백혈구의 측정값은  $CPM \times 10^6$  값으로 계산하였던바 대조군은  $22.67 \times 10^6$  값인데 실험군 A는  $1.108 \times 10^6$ , 실험군 B는  $4.932 \times 10^6$ , 실험군 C는  $7.121 \times 10^6$  값으로 대조군에 비하여 모두 억제되었다(Fig.1).

#### 2) Luminol에 의해 유도된 다형핵 백혈구의 활성화 측정

검액 투여가 생쥐의 다형핵 백혈구에 미치는

영향을 살펴보기 위하여 7일간 약물을 투여한 실험군 생쥐에 4.5% brewer's modified thioglycolate medium 3 ml을 복강피하에 주사하여 다형핵 백혈구를 유도한 후 1일째 다형핵 백혈구를 분리하여 luminol에 의해 유도된 CL의 측정은 Fig.2.와 같다. luminol에 유도된 다형핵 백혈구의 측정은  $CPM \times 10^6$  값으로 계산하였던바 대조군은  $73.75 \times 10^6$  값이고 실험군 A는  $1.333 \times 10^6$ , 실험군 B는  $9.557 \times 10^6$ , 실험군 C는  $8.697 \times 10^6$  으로 모두 대조군에 비하여 억제되었다(Fig.2.).

### 3) Lucigenin에 의해 유도된 大食細胞의 活性化度 測定

검액 투여가 생쥐의 대식세포에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 7일간 약물을 투여한 실험군 생쥐에 4.5% Brewer's modified thioglycolate medium 3 ml을 복강피하에 주사하여 대식세포를 유도한 후 3일째 대식세포를 분리하여 lucigenin을 첨가한 CL의 측정은 Fig.3.과 같다. lucigenin에 의해 유도된 대식세포의 측정은  $CPM \times 10^6$  값으로 계산하였던 바 대조군을  $60.38 \times 10^6$  값이고, 실험군 A는  $29.45 \times 10^6$ , 실험군 B는  $27.25 \times 10^6$ , 실험군 C는  $24.95 \times 10^6$  값으로 모두 대조군에 비하여 억제되었다(Fig.3.).

### 4) Luminol에 의해 유도된 大食細胞의 活性化度 測定

검액 투여가 생쥐의 대식세포에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 7일간 약물을 투여한 실험군 생쥐에 4.5% Brewer's modified thioglycolate medium 3 ml을 복강피하에 주사하여 대식세포를 유도한 후 3일째 대식

세포를 분리하여 luminol을 첨가한 CL의 측정은 Fig.4와 같다. luminol에 의해 유도된 대식세포의 측정은  $CPM \times 10^6$  값으로 계산하였던바 대조군은  $11.58 \times 10^6$  값이고, 실험군 A는  $7.549 \times 10^6$ , 실험군 B는  $5.973 \times 10^6$ , 실험군 C는  $5.349 \times 10^6$  값으로 모두 대조군에 비하여 억제되었다(Fig.4).

## 2. 接觸性 過敏反應에 미치는 영향

검액투여가 DNFB감작에 의한 접촉성 과민 반응에 미치는 영향을 알아보기 위하여 검액을 생쥐 한 마리당 0.2 ml씩 각각 7일간 경구투여한 결과 DNFB감작에 의한 접촉성 과민 반응의 억제율은 대조군에 비하여 실험군 A는  $5.76 \pm 3.1\%$  ( $p < 0.005$ ), 실험군 C는  $36.4 \pm 1.3\%$  ( $p < 0.05$ )로 유의성 있게 억제시켰고 실험군 B는  $15.1 \pm 2.7\%$ 로 억제시키는 경향을 보였으나 유의성은 인정할 수 없었다(Fig.5.).

## 3. Rosette 形成細胞에 미치는 영향

검액 투여가 항원인 면양적혈구에 대한 실험군과 대조군의 면역반응세포수를 비교하기 위해 생쥐로부터 脾臟을 적출하여 脾臟세포를 측정하였던 바 Fig.6.과 같다.

대조군의  $10^6$  세포당  $10^3$  RFC의 수는  $41.25 \pm 3.4$ 인데 비하여 실험군 C는  $51.17 \pm 1.1\%$  ( $p < 0.05$ )로 유의성 있게 증가하였으며, 실험군 A는  $43.37 \pm 2.7$ 이고 실험군 B는  $45.01 \pm 1.5$ 로 대조군에 비하여 증가는 하였으나 유의성은 인정할 수 없었다(Fig.6.).

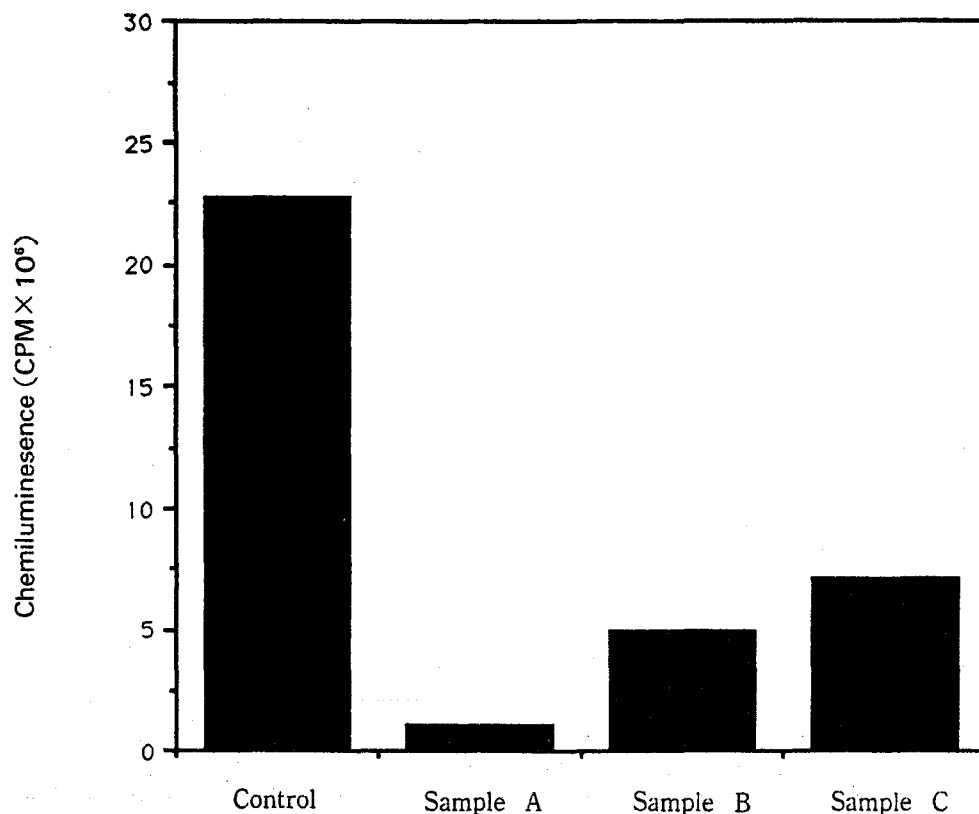


Fig. 1 Effect of sample A, sample B and sample C administration on the superoxide formation. Animals were given orally for 7 days. Murine peritoneal neutrophil was induced by thioglycolate injection (3ml/mouse) during 1 day. Chemiluminogenic probe used 10mM of lucigenin (10, 10'-dimethyl-9, 9'-biacridium ; DBN 2<sup>+</sup>), detecting superoxide radicals. Murine peritoneal neutrophil ( $5 \times 10^6$  cells/ml) was stimulated with 5.3 $\mu$ M of phorbol myristate acetate (PMA), and measurement of lucigenin chemiluminescence carried out in the luminometer for 60 min at 37°C incubation. Significant inhibition was shown in mice treated with sample A, sample B and sample C.

Control : Saline was given orally 0.2 ml during 7 days.

Sample A : Animal was administered orally Jiyutang with Fiructus Immaturus poncri 4 mg/mouse during 7 days.

Sample B : Animal was administered orally Jiyutang with Fiructus Immaturus poncri 12 mg/mouse during 7 days.

Sample C : Animal was administered orally Jiyutang with Fiructus Immaturus poncri 40 mg/mouse during 7 days.

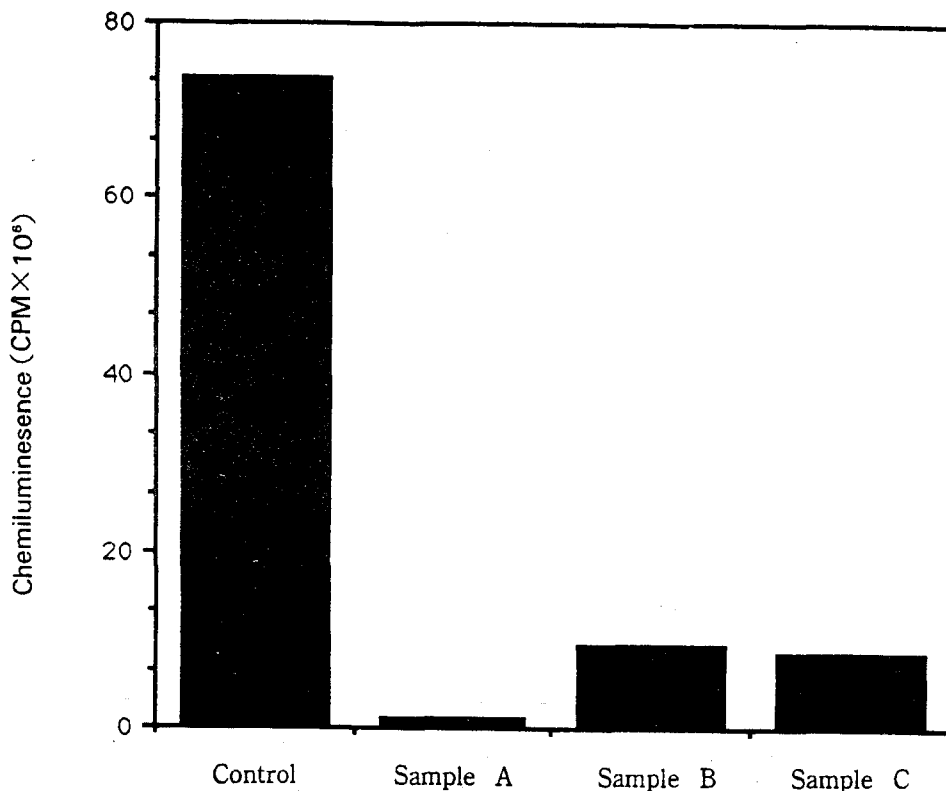


Fig. 2 Effect of Sample A, Sample B and Sample C administration on the hydrogenperoxide formation. Animals were given orally for 7 days. The component of administered drugs are same as Fig. 1. Murine peritoneal neutrophil was induced by thioglycolate injection (3ml/mouse) during 1 day. Chemiluminogenic probe used 10mM of Luminol (5-amino-2, 3-dihydro 1, 4-phthalazine-dione), detection hydrogenperoxide. Murine peritoneal neutrophil ( $5 \times 10^6$  cells/ml) was stimulated with  $5.3 \mu\text{M}$  of phorbol myristate acetate (PMA), and measurement of luminol chemiluminescence carried out in the luminometer for 60 min at  $37^\circ\text{C}$  incubation. Significant inhibition was shown in mice treated with Sample A, Sample B and Sample C.

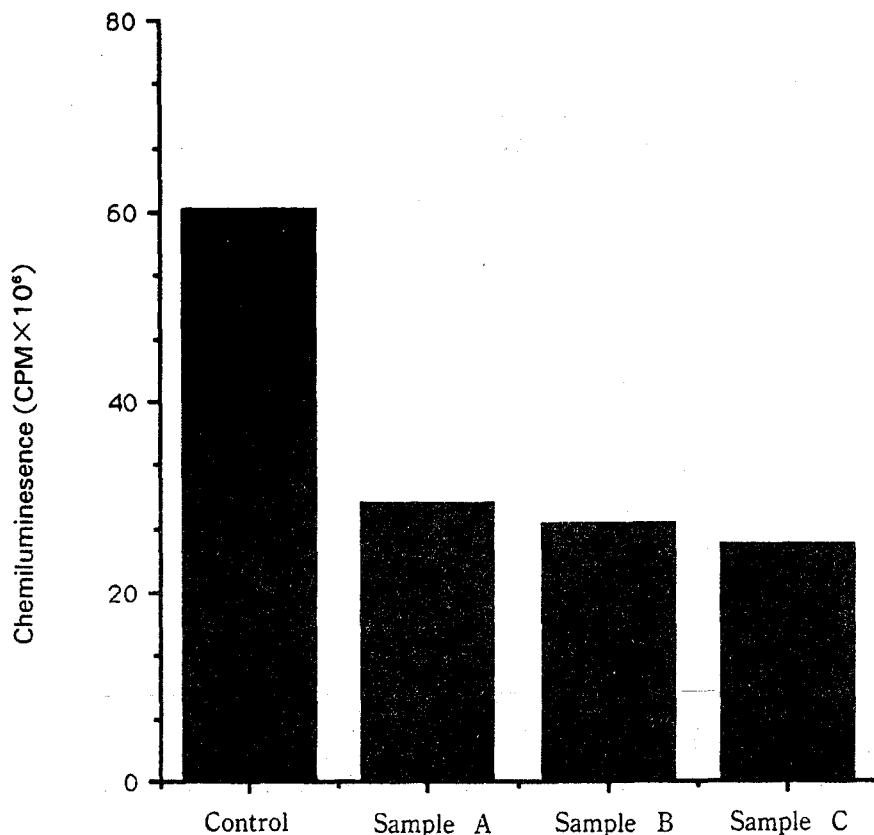


Fig. 3. Effect of Sample A, Sample B and Sample C administration on the superoxide formation. Animals were given orally for 7 days. The component of administered drugs are same as Fig. 1. Murine peritoneal macrophage was inducted by thioglycolate injection (3ml/mouse) during 3 days. Chemiluminogenic probe used 10mM of lucigenin (10, 10'-dimethyl-9, 9'-biacridium ; DBN 2<sup>+</sup>), detecting superoxide radicals. Murine peritoneal macrophage  $5 \times 10^6$  cells/ml was stimulated with 5.3 $\mu$ M of phorbol myristate acetate (PMA), and measurement of lucigenin chemiluminescence carried out in the luminometer for 60 min at 37°C incubation. Significant inhibition was shown in mice treated with Sample A, Sample B and Sample C.



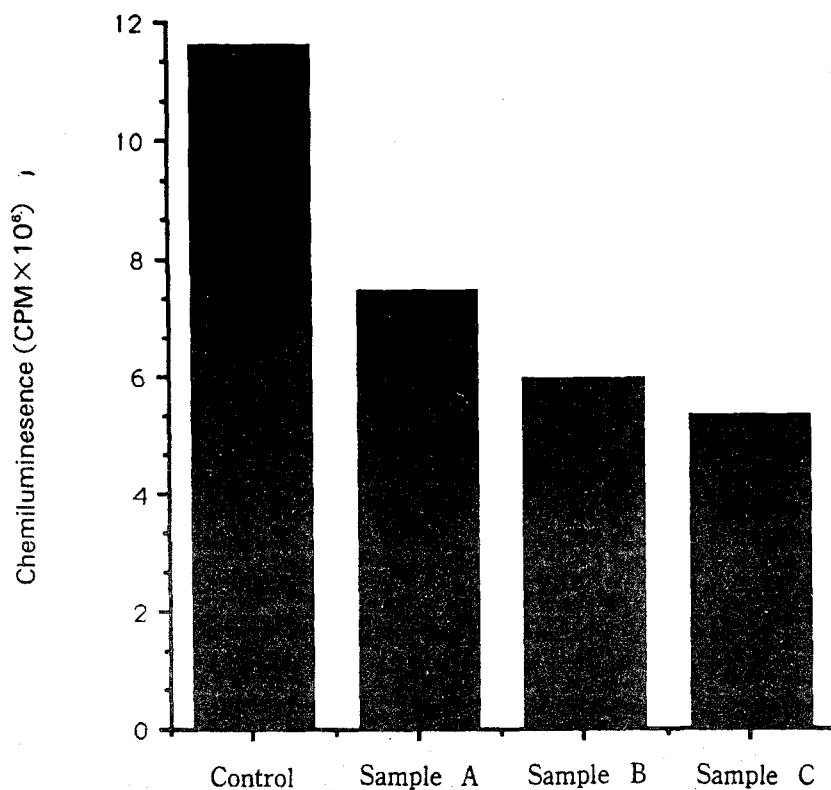


Fig. 4 Effect of sample A, sample B and sample C administration on the hydrogenperoxide formation. Animals were given orally for 7 days. The component of administered drugs are same as Fig. 1. Murine peritoneal macrophage was induced by thioglycolate injection (3ml/mouse) during 3 days. Chemiluminogenic probe used 10mM of luminol (5-amino-2, 3-dihydro 1, 4-phthalazine-dione) detecting hydrogenperoxide. Murine peritoneal macrophage ( $5 \times 10^6$  cells/ml) was stimulated with  $5.3 \mu\text{M}$  of phorbol myristate acetate (PMA), and measurement of luminol chemiluminescence carried out in the luminometer for 60min at  $37^\circ\text{C}$  incubation. Significant inhibition was shown in mice treated with Sample A, Sample B and Sample C.

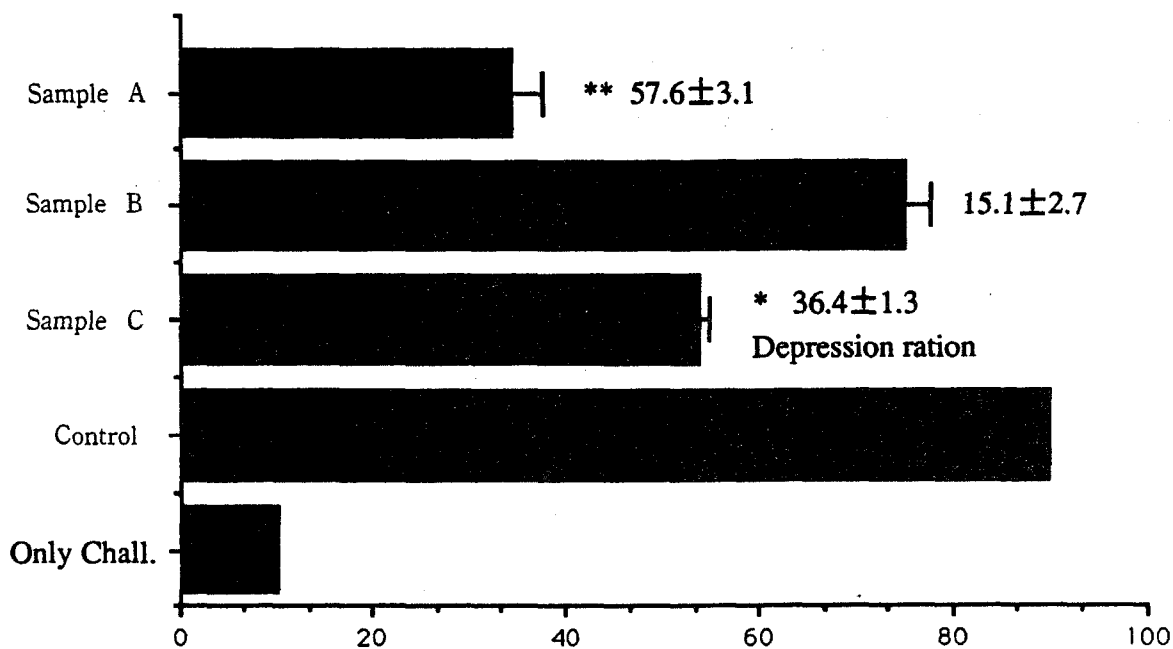


Fig. 5 Effect of Sample A, Sample B and Sample C administration (0.2 ml/mouse) on contact hypersensitivity response in mice. Normal BALB/c mice were contact sensitized with 20  $\mu$ l of 0.5 % DNFB in vehicle of 4 : 1 = acetone : olive oil on day 0. All mice were ear challenged on 5 days and ear swelling was measured 24 hours after. Significant inhibition of the contact hypersensitivity response was achieved in mice treated with Sample A and Sample C on 5 days. Data represent the mean depression ratio of ear swelling  $\pm$  S.E. \*\*P < 0.005. \*P < 0.05 compared with control.

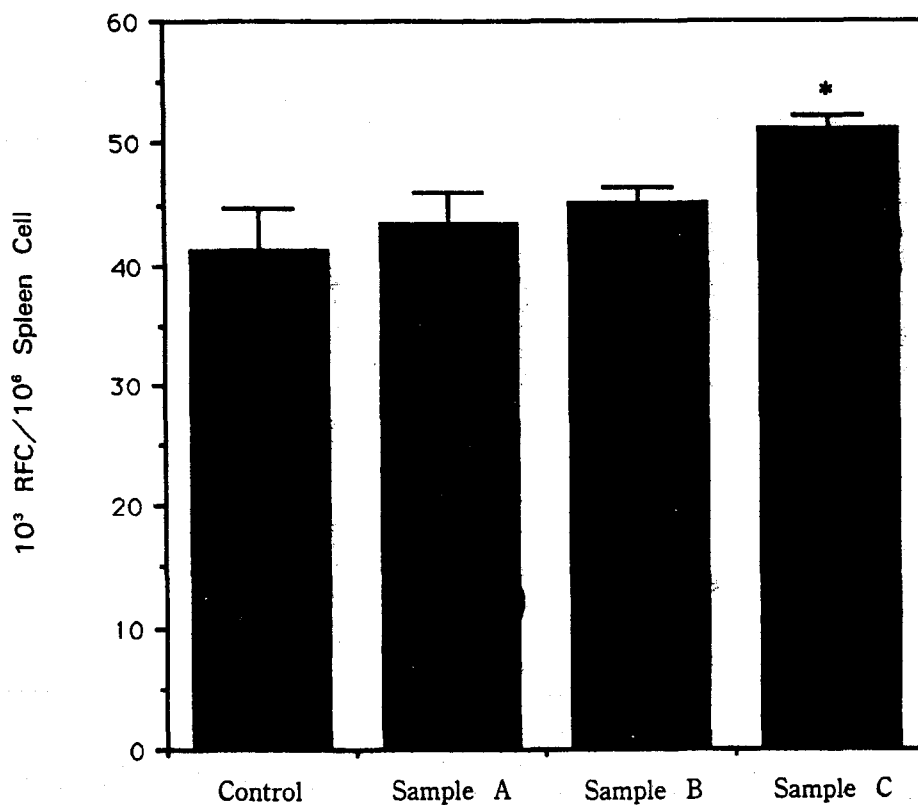


Fig. 6. Effect of Sample A, Sample B and Sample C administration on appearance of rosette forming cells (R.F.C.) in mice. Mice were immunized with SRBC and spleens were assayed for RFC 4 days after immunization. Animals were given orally Sample A, Sample B and Sample C 7 days before sensitization and maintained 7 days after sensitization. The components of administered drugs are same as Fig. 1. Significant increment of rosette formation was achieved in mice treated with Sample C. Data represent the mean RFC  $\pm$  S.E. \*P<0.05 compared with control.

#### IV. 考 察

東洋醫學에서 疾病의 發生 및 進行은 人體의 正常生理維持機能인 正氣와 發病因子인 邪氣의 抗爭 및 消長에 依하여 決定된다고 할 수 있다.<sup>31)</sup> 이러한 疾病의 發生 및 進行에 對한 正氣와 邪氣의 概念은 西洋醫學의 免疫反應에서 그 關聯性을 찾아볼 수 있다. 즉 正氣는 人體의 正常生理維持機能, 外部環境에 對한 適應力 및 病因에 對한 抗病力을 意味하여 邪氣는 人體의 平衡狀態를 파괴하는 各種 有害素因 즉, 六淫 痰飲 瘀血 七情 食積 等の 發病因子를 意味한다.<sup>2,4,31)</sup>

알레르기란 抗原 抗體反應 즉, 免疫反應의 結果 生體에 害로운 現像이 招來된 것을 말하며 過敏症과 같은 뜻으로 使用되고 疾病의 原因으로 看做된다.

東洋醫學에서 알레르기와 關聯된 文獻을 찾아보면 巢<sup>24)</sup>의 諸病原候論에 「漆有毒人有稟性畏漆 但見漆便中其毒……赤有性自耐者」라하여 漆이 個人差에 따라 抗原으로 作用되어 過敏反應을 일으킨다고한 기록이 있다.

東洋醫學에서 알레르기의 背景이 되는 免疫과 關聯된 文獻을 살펴보면 素問刺法論<sup>38)</sup>의 「正氣在內 邪不可干」, 素問評熱病論<sup>38)</sup>의 「邪氣所漆 其氣必虛」, 靈樞百病始生篇<sup>39)</sup>의 「風雨寒熱不得虛 邪不能獨傷人」이라 하여 正氣가 虛하지 않은 狀態에서 邪氣만으로는 發病되지 않는다고 하였는데 이는 正常的 免疫機能狀態에서는 病邪가 侵入해도 發病되지 않는 抗原 抗體反應을 나타낸 것으로 思料된다.

個體의 免疫反應은 임과구에 依하여 수행되는바 임과구中 B細胞는 抗體를 生産하여 그機能을 나타내므로 B細胞에 依하여 수행되는 免疫反應은 體液性 免疫反應이라 불리우며 T細胞

는 直接目的細胞(Target cell)에 使用하던가 림포카인을 分泌하여 주위細胞에 影響을 주므로 T細胞에 依하여 수행되는 免疫反應은 細胞性 免疫反應이라 불리운다.<sup>51,74)</sup>

個體의 免疫反應이 야기되는 理由는 個體에 자기자신(self)이 아닌 異物質(Foreign body)이 認識되어 免疫界를 刺戟하기 때문인바 異物質은 微生物의 感染과 같이 外部世界에서 身體에 侵入할 수도 있지만 內部細胞中의 一部가 돌연변이를 일으키는 것과 같이 個體內部에서 發生할 수도 있다. 個體內部에서 繼續的인 增殖을 보이는 微生物이나 突然變異를 일으킨 癌細胞와 같이 個體의 生存을 위협하는 경우에는 免疫界가 그 異物質을 非自我로 認識하여 外部에서 侵入한 微生物을 除去할 時 방어기능(defense reaction)이라 할 수 있고 內部에서 發行한 癌細胞를 除去할때 면역감시(immunosveillance)라 할 수 있다. 그러나 個體가 흔히 接하여 個體內部에서 들어와서 增殖을 할 수 없는 動物의 털이나 꽃가루와 같은 物質을 免疫界가 異物質로 認識하여 免疫反應을 甚히 招來할 경우에는 個體의 組織에 큰 損傷을 招來하여 氣管支喘息을 誘發하고 皮膚에서 免疫反應이 招來될때 紅斑症이나 두드러기 등을 誘發한다.<sup>65,84)</sup> 前述한 免疫反應에 依한 炎症反應의 경우 異物質이 各各에 독특한 抗原 特異性 임과구가 炎症反應을 유도하지만 實際的인 炎症反應 自體는 단핵대식세포계(mononuclear phagocytic system: MPS)에 屬하는 血液內의 단구나 組織에 散在하는 大食細胞 및 血液內의 好中球에 依하여 수행된다.<sup>64)</sup> 炎症部位에 모여든 炎症細胞는 T細胞에서 分泌된  $\gamma$ -interferon 이나 macrophage activation factor (MAF) 등에 依하여 刺戟되어 活性化되는 바<sup>64)</sup> 活性化된 炎症細胞는 大食作用이 촉진되어 많은  $O_2^-$  나

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 와 같은 반응산소중간물질을 生産하여 生産된 반응산소중간물질은 一部가 細胞 밖으로 유지되어 周圍組織을 파괴하게 된다.<sup>86)</sup> 그러므로 알레르기성 疾患에서 問題가 되는 것은 더이상 번식치 아니하는 物質에 의한 조직 파괴가 아니라 그러한 物質에 對한 免疫反應 結果 招來된 免疫炎症反應 (immunemediated inflammatory reaction) 이라 들 수 있다.<sup>84)</sup> 그러므로 알레르기성 疾患에 對한 조직 파괴를 막는 方法은 알레르기성 反應을 誘發하는 原因인 알러젠 (allergen) 을 차단하는 方法<sup>80)</sup> 도 있지만 活性化된 炎症細胞의 機能을 抑制시키는 方法도 있다 하겠다.

小兒은 免疫界가 不完全하여 알레르기에 의한 疾患이 많이 發生하는데 그 中에서도 氣管支喘息, 알레르기성 鼻炎, 두드러기, 아토피성 皮膚炎, 食品알레르기 등을 많이 볼 수 있다.

두드러기란 가려움증을 同伴하여 갑작스럽게 나타나는 표면이 편평한 융기를 갖는 皮疹을 말한다. 크기와 모양은 多樣하여 팽진표면은 희고 周圍에 紅色의 圓形을 나타낸다. 東洋醫學에서는 癩疹에 該當하여 病因은 風熱相搏<sup>12,19, 24, 37, 42, 43, 44)</sup> 風寒相搏<sup>23, 26, 35, 36)</sup> 汗出當風<sup>19, 36, 44)</sup> 血燥感風<sup>13, 28)</sup> 傷寒熱毒內監<sup>24, 46)</sup> 肺脾風寒<sup>36)</sup> 肺胃濕熱<sup>32)</sup> 等이라 하였다.

地榆湯은 癩疹, 瘡瘍을 治療하는 處方으로 唐代 孫<sup>27)</sup> 의 千金翼方에 처음으로 記錄된 處方이며 處方內容上 金匱要略方인 瀉心湯의 變方으로 思料된다.

孫<sup>26)</sup> 은 洗浴의 良劑라 하였으나 處方 構成 藥物이 服用하여도 無害한 藥物이므로 著者는 濃縮煎湯液으로 하여 경구투여 效果를 살피고자 하였다.

地榆湯을 構成하는 個別藥物의 氣味 및 效能을 살펴보면 地榆는 苦酸寒하며<sup>9, 22, 25, 33, 34, 40, 48)</sup>

涼血止血 瀉火斂瘡<sup>8, 21)</sup>, 苦參은<sup>9, 23, 25, 34, 40)</sup> 清熱燥濕 去風殺蟲 利水<sup>8, 21)</sup>, 大黃은 苦寒하며<sup>9, 22, 25, 34, 40)</sup> 攻積導滯 瀉火涼血<sup>8, 21)</sup>, 黃芩은 苦寒하며<sup>9, 22, 33, 34, 40, 48)</sup> 瀉實火 除濕熱<sup>8, 21)</sup>, 黃連은 苦寒하며<sup>23, 25, 33, 34, 40, 48)</sup> 清熱燥濕 清心除煩 瀉火 解毒<sup>8, 21)</sup>, 川芎은 辛溫하며<sup>9, 22, 25, 33, 34, 40, 48)</sup> 活血行氣 祛風止痛<sup>8, 21)</sup>, 甘草는 甘平하며<sup>9, 22, 25, 33, 34, 40, 48)</sup> 補脾益氣 清熱解毒 調和諸藥<sup>8, 21)</sup> 하는 效能이 있다.

地榆湯의 全體의인 藥性은 苦寒하고<sup>9, 22, 25, 34, 40)</sup> 清熱燥濕<sup>8, 21)</sup> 의 效能이 있는 藥物로 構成된 處方으로 主로 風熱에 의한 癩疹, 瘡瘍의 治療에 使用되어 왔다.<sup>14, 26)</sup>

本方에 抗알레르기 效能을 높이고자 癩疹 및 皮膚瘡瘍 治療의 效能이 있는 枳實을 加味한 煎湯液으로 알레르기 및 免疫反應을 觀察하기 爲하여 이 實驗을 施行하였다.

地榆湯加枳實의 投與가 炎症細胞의 反應산소중간물질 形成能에 미치는 效果를 觀察한바 地榆湯加枳實은 好中球나 大食細胞의 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 및 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成을 심히 抑制시킴을 알 수 있었다.

이러한 實驗結果는 地榆湯加枳實이 알레르기 疾患時 招來되는 組織의 파괴를 抑制하여 알레르기성 疾患에 治療效果를 나타낸다는 事實을 뒷받침하는 結果이었다.

免疫適格細胞에 의한 抗原의 認識은 細胞膜 受容體에 抗原이 結合됨으로서 이루어지며 그 結果로 로젯形成으로 나타난다.<sup>61, 87)</sup> 따라서 로젯形成 手技는 抗原結合性細胞를 檢出하는 方法으로 利用되고 있고 이러한 로젯形成은 主로 T細胞 B細胞 및 大食細胞에서 나타나며<sup>61, 88)</sup> 그 形成은 細胞의 細胞親和性 抗體의 吸收程度에 따라 多樣하게 細胞學의 水準에서 評價하는 方法<sup>79, 83)</sup> 임은 물론 免疫抑制劑에 의한 免疫能의 評價<sup>54)</sup> 藥劑過敏反應의 測定<sup>75)</sup> 및 諸般感染性 疾患에

있어서도 널리 應用되고 있다.<sup>78,79)</sup>

地榆湯加枳實의 投與가 생쥐의 로켓細胞에 미치는 影響을 觀察한바 地榆湯加枳實은 로켓形成細胞數에는 뚜렷한 影響을 보이지 않았는데 이는 地榆湯加枳實이 抗原認知細胞에는 效果가 없음을 시사하는 結果이었다.

마지막으로 地榆湯加枳實의 投與가 接觸性過敏反應에 미치는 影響을 觀察한바 地榆湯加枳實의 投與는 CH를 若干 減少시켰다.

以上을 綜合하여 볼때 地榆湯加枳實은 食食細胞의 反應산소중간물질 形成을 抑制시킴과 同時에 接觸性過敏反應을 抑制시켜 抗炎症作用을 나타내며 또한 甘草의 主成分인 glycyrrhizin의 投與가 接觸性過敏反應을 減少시킨다는 報告<sup>6,58)</sup>로 미루어 地榆湯加枳實中에 있는 甘草가 上昇效果가 나타낸 것으로도 思料된다.

## V. 結 論

地榆湯加枳實이 생쥐의 免疫反應에 미치는 影響을 究明하기 爲하여 地榆湯加枳實이 投與된 생쥐의 복강내에서 好中球와 大食細胞를 分離하여  $O_2^-$ 나  $H_2O_2$ 와 같은 反應산소중간물질의 生産能과 비장세포의 로켓형성능 및 접촉성 과민반응을 測定하였던바, 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 地榆湯加枳實의 投與는 생쥐복강에서 取한 好中球의 反應산소중간물질 生産能力을 현저히 抑制시켰으며 또한 복강내 大食細胞의 反應산소중간물질 형성능도 低下시켰다.

2. 地榆湯加枳實의 投與는 接觸성 과민반응을 抑制시켰다.

3. 地榆湯加枳實의 投與에 依하여 비장세포의 로켓형성능은 若干 增加되는 경향을 보였다.

以上の 結果로 보아 地榆湯加枳實은 炎症性 및 알레르기성 疾患에 效果가 認定되어 臨床에서 癩疹 및 瘡瘍等に 광범위하게 活用될 수 있을 것으로 思料된다.

## 參 考 文 獻

1. 康哲榮：臨床알레르기학, 서울, 麗文閣 pp.1~5, 13~14, 120~123, 129~144, 1984.
2. 金完熙：韓國學原理論, 서울, 成輔社 pp. 125~133, 1982.
3. 金聖洙：鹿補散의 呼吸器疾患 豫防效果에 關한 研究, 慶熙大學校 大學院, 1989.
4. 羅英杰：免疫反應에 미치는 影響, 慶熙大學校 論文集, 10:579, 1987.
5. 朴炳昆：臨床 40年, 서울, 杏林書院, pp. 437~440, 1971.
6. 朴恩貞：歸脾湯과 歸脾湯加味方이 過敏反應 및 免疫細胞의 機能에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, pp.17~18, 1990.
7. 裴廷燁：小兒補血湯, 加味小兒補血湯 및 加減小兒補血湯이 생쥐의 免疫反應에 미치는 影響 慶熙大學校 大學院, 1989.
8. 辛民教：原色臨床本草學, 서울, 南山堂, pp.175~177, 249~250, 310~311, 314~315, 383~384, 437, 463~464, 1986.
9. 申佑求：申氏本草學, 서울, 壽文社, pp.16~19, 154~157, 600~603, 640~647, 648~653, 658~661, 1973.
10. 李東炫：防風通聖散 및 防風通聖散 加味方이 抗알레기와 免疫反應에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1990.
11. 李文鎬外：內科學 卷下, 서울, 金剛出版社,

- pp.293~294, 1979.
12. 李泰浩：丁茶山小兒科秘方，서울，杏林書院，149，1970.
  13. 全海秀：萬病萬藥，서울，大東印刷株式會社，13，1956.
  14. 丁奎萬：알레르기와 韓方，서울，第一路，p.394，1990.
  15. 丁奎萬：補兒湯이 免疫反應에 미치는 實驗的研究，大韓韓醫學會 小兒科學會誌，1(1)：13，1986.
  16. 蔡炳允：韓方外科，서울，高文社，pp.311~312，1970.
  17. 洪彰義：小兒科學，서울，大韓教科書株式會社，pp.614~615，1980.
  18. 黃道淵：醫宗損益 卷上，서울，醫藥社 pp.277~281，1976.
  19. 顧世澄：瘍醫大全，서울，錦章圖書局，pp.744~746，1975.
  20. 龔廷賢：新刊濟世金書，臺北，新文豐出版公司，pp.151~152，849~853，1982.
  21. 江蘇新醫學院編：中藥大辭典，上海，上海科學技術出版社，pp.102~109，220~223，566~573，1282~1285，2016~2021，2022~2031，1977.
  22. 唐慎微：經史證類大觀本草，서울，宗文社，pp.138~141，178~181，211~213，225，244~245，280~281，1976.
  23. 北京中醫學院：中醫臨床大系，北京，人民衛生出版社，pp.178~181，1982.
  24. 巢元方：巢氏諸病源候論，臺中，昭人出版社，pp.114~115，195~196，239，249，537，599，600，834，1983.
  25. 孫星衍編著：神農本草經，臺北，聞名學社出版社，pp.7，12~13，17，20，24~25，1985.
  26. 孫思邈：備急千金方，서울，大星文化社 pp.404~406，1984.
  27. 孫思邈：千金翼方，서울，大星文化社，卷17，pp.268~269，1984.
  28. 孫一民：臨症醫安醫方，上海，上海科學技術出版社，pp.116~117，212~213.
  29. 徐春甫：古今醫統秘方大全，서울，金剛出版社，pp.1190，1416，1547~1548，1578，3640~3642.
  30. 上海中醫學院：中醫兒科學，香港，pp.169~171，1976.
  31. 嚴宗正：正邪論新釋，新中醫，16(6)：5，1984.
  32. 陸子賢：珍本醫書集成，十一冊 六因候辨世界書局，pp.75~83，1961.
  33. 吳儀洛編輯：本草從新，臺南，東海出版社，pp.4~7，18~23，30~31，84~85，1973.
  34. 楊東喜編著：本草備要解析，新竹，國興出版社，pp.18~21，124~127，161，177~189，1970.
  35. 魏之琇：續名醫類案，臺北，宏叢書局有限公司 pp.900~901，1979.
  36. 王懷隱：太平聖惠方，서울，翰成社，卷24 pp.667~668，卷91 pp.2910~2911，2917~2919，1979.
  37. 王肯堂：六科準繩，서울，東明社，卷5 pp.434~441，1975.
  38. 王冰註：黃帝內經，서울，高文社，素問 p.91，166，229，236，靈樞 p.469.
  39. 李 梴：醫學入門，서울，大星文化社，pp.61~63，258~259，1981.
  40. 李時珍：本草綱目，臺北，文光圖書有限公司，pp.1~9，20~21，40~43，446~451，1188~1191，1982.
  41. 劉世明：介紹一種農村常見皮膚病—丘疹樣蕁麻疹

- 疹, 中西醫結合雜誌, Vol.5, No.3, p. 178, 1985.
42. 陳無擇: 三因方, 서울, 翰成社, pp.576~577, 1977.
  43. 秦景明: 幼科金鍼, 臺北, 新文豐出版公司, pp.61~63, 1977.
  44. 正和奉勅: 聖濟總錄, 서울, 翰聖社, pp. 87~104, 1977.
  45. 周命新: 醫門寶鑑, 서울, 杏林書院, pp. 316~320, 1975.
  46. 朱 橐: 普濟方, 서울, 翰成社, pp.456~481, 1130~1135, 1522~1526, 1642~1644, 1981.
  47. 朱震享: 丹溪心法附與, 서울, 大星文化社, pp.222~225, 457~459, 1982.
  48. 中醫藥學院中國藥學研究所: 重輯名醫別錄全文, 臺中, 中國醫藥學院研究年報, pp.16, 24, 26, 30, 34, 1976.
  49. 張隱庵: 馬元臺編註: 黃帝內經, 臺北, 臺聯國風出版社, p.637, 1977.
  50. Abraham M, Rudolph, M.D, pediatrics the united states Appleton-century-corfts, pp.469-470, 1986.
  51. Altman, A., and katz, P.H, The biology of monoclonal lymphokines secretied by T cell lines and hydridomas. Adv. Immunol., 33: pp.73-166, 1982.
  52. Avrames, S., Bach, J.F and preud' homne, J.L : Antibody formation at the cellular Level in immunologys John wiley and fons In C., New Yorks, pp.508-513, 1982.
  53. Bach, J.F., Dardenne M.: Antigen Recognition by T. Lymphocytes, cellular Immunology Vol. 3, pp.1-10, 1972.
  54. Bach, J.F., Darderne, M., and Fournier, C.: In vitro evaluation of immunosuppressive drugs, Nature., 222:998, 1969.
  55. Bach, J.F., Mullner, J.Y., Mullner, J.Y., and Darderne, M.: In vivo specific antigen recognition by rosette forming cells., Nature., 227: 1257, 1970.
  56. Baehner RL, Murrmann SK, Davis J, and Johnsan RB: The role of superoxide anion and hydrogen peroxide in phagocytosis associated oxidative metabolic reaction, J clin invest 56: p.571, 1975.
  57. Biozzi, G., stiffel, C., Mouton, D., Bouthlier, Y. and Decrusefound, C.: A kinetic study of antibody producing cells in the spleen of Mice Immunized Intravenously with sheep erythrocytes, Immurcology, 14:7, 1968.
  58. Chung, H. T. et al.: Glycyrrhizin supresses the contact hypersensitivity by affecting the efferent phase of cell mediated immunity In mice. J. Korean Immunol., cin press, 1990.
  59. Chung H.T., samlowski, W.E., and Daynes, R.A.: Modification of the murine immune system by glucolorticosteroids of circulating lymphocytes. cell. Immunol.. 101: 571-585, 1986.
  60. E. W Asserman外: 臨床小兒科學概論, 서울, 大韓教科書株式會社, pp.614~615, 1980.
  61. Greaves, M.F., and Miller, E.: studies of anti-gen binding cells, I. The origin of reactive cells, cell. Immunol., 1:37, 1970.
  62. Huber, B., et al. cell-mediated immunity: Delayed type hypersensitivity and cytotoxic response are mediated by different T cell subclasses, J. Exp. Med., 143: pp.1534-1539, 1976.
  63. J. Hurley, J.V. The sequence of early events in inflammation, In vane, J.R., and Ferreira, S.M., eds, Handbook of Experimental pharmacology, springer verlag, New York, pp.26-



- 57, 1978.
64. Ivan Roitt, Immunology, Gower Medical publishing, London, pp.2.10-2.14, 9.6-9.7, 9.12, 10.8, 17.4-17.5, 1989.
  65. Jarrett, E.E., Mackenzie, S., and Bennich, H. Parasite-induced non-specific IgE. dose not protect against allergic reactions. Nature, 283, pp.302-304, 1980.
  66. J scholl merrch: R And reesen, Biololminescen and chemiluminescence, proceedings of the Iv International Bioluminescence and chemiluminescence symposium, New York pp.3-12, 1986.
  67. Kakayuki. H. et al.: Ferritin selectively suppresses delayed-type hypersensitivity responses at induction or effector phase, cell, Immunol, 109: 75-78, 19-87.
  68. 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.
  69. Mekori, Y.A. et al.: Inhibition of delayed hypersensitivity reactions in mice by colchicine.: Mechanism of inhibition of contacthypersensitivity in vivo, cell. Immunol., 120: 330-340, 1989.
  70. Miller, t.e. et al.: Immunopotiation with BCGII, modulation of the response to sheep red blood cells, J. Nat. Cancer Inst., 51:1669, 1973.
  71. Misra HP and Firidovich I: superoxide dismutase and oxygen enhancement of radiation lethality Arch Biochem Biophys 176: p.577, 1976.
  72. Mitsuka, 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.
  73. Nelson, Textbook of Pediatrics, west washington square philadelphia, W.B Saunders Company pp.549-551, 1983.
  74. Paetkau, V. Lymphokines on the move, Nature, 294: pp.689-690, 1981.
  75. Perrudet-Badoux, A. and Frei, P.C.: Detection of antibodies on blood lymphocytes in drug hypersensitivity using a rosette technique, Int. Arch Allergy., 41: 149, 1971.
  76. R. Michael sly, M.D., Pediatric Allergy, New York Medical etamination publishing 10, pp.204-217, 1985.
  77. Robert A. Hoekelman, M.D., principles of pediatrics health care of the young New York, McGraw-Hill Book Company, pp.1344-1346, 1392, 1978.
  78. Roberts, G.D., and Larsh, H.W.: A study of immunocytoadherence test in the serology of experimental sporotrichosis, J. Infect. Dis., 124:264, 1971.
  79. Roberts, G.D., and Larsh, H.W.: Immunocytoadherence during experimental histopiasmosis, Infect. Immun., 10:30, 1974.
  80. Rocklin, R.E., clinical and immunologic aspects of allergen specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitic and or allergic asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology, M2, p.323, 1983.
  81. Sagone AL Jr, Mendelson DS, and Met EN: The effect of sodiumazide on the chemiluminescence of granulocytes. Evidence for the generation of multiple oxygen radicals. J. LAB CLIN MED 89, p.1333, 1977.
  82. Samuelsson, B. Leukotrienes: Mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. Scence, 219: pp.568-575, 1983.

83. Shearer, G.M., cudkowicz, G., connell, M.J., and priore, R.L.: Cellular differentiation of the immune system of mice. I. separate splenic antigen sensitive units for different types of anti sheep antibody forming cells, *J. Exp. Med.*, 128:437, 1968.
84. Tizard, *An Introduction Immunology*, W.B. Sanders Company, New York, pp.441-444, 468-469, 1988.
85. Valk, P.V.D. and Herman, C.J.: Leukocyte function. *Lab. Investigation*, 57: 127-129, 1987.
86. Werssman, G., smolen: J.E., and Korchak, H.M., Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N. Engl. J. Med.*, 303: pp.27-34, 1980.
87. Wilson, J.D.: The functions of immune T and B rosette forming cells, *Immunology.*, 25:185, 1973.
88. Wilson, T.D., and Miller, J.F.A.P.: T and B rosette forming cells, *Eur. J. Immunol.*, 1:501, 1971.