

養心湯이 스트레스와 免疫機能에 미치는 影響

大田大學校 韓醫科大學 神經精神科學教室

尹祥熙 · 李相龍

1. 緒 論

스트레스는 새로운 혹은 威脅的인 狀況에 대한 感情의 및 生物學的 反應을 記述하기 위하여 널리 使用되고 있는 用語¹⁻²⁾로 韓醫學에서는 感情이나 外氣의 變化가 하나의 刺戟因子로 作用하는 것에 대한 反應으로서 나타나는 現象을 氣의 變化로 觀察하였다³⁾. 生物體 周邊의 環境에 대한 適應은 個體 生存의 必須的인 條件으로 이러한 環境適應을 위해 生體는 여러 種類의 挑戰에 대한 應戰을 해야 하며, 慢性的인 스트레스는 스트레스反應이 계속하여 發生하므로 調節系의 機能障敝가 發生하여 全身適應症候群이라는 特異的 反應을 일으킨다⁴⁾. 또한 認知的 및 非認知的인 스트레스는 免疫機能에도 影響을 미친다고 하였다^{5,6,7)}.

免疫이란 外部로 부터 侵入하는 微生物, 同種의 組織이나 體內에서 不必要한 產物 등을 非自己인 抗原으로 認知하고 特異하게 反應하여 抗體를 만들어 이것들을 排除하여 그 個體의 恒常性を 維持하는 現象⁸⁾으로 韓醫學에서는 “正氣存內 邪不可干”, “邪氣所湊, 其氣必虛⁹⁾” 등으로 認識하여 邪氣의 侵害와 正氣의 抵抗사이의 相互鬪爭으로 인한 生理機轉으로 보았다.

養心湯은 宋代 楊¹⁰⁾의 仁濟直指 外 여러 醫書¹¹⁻²¹⁾에서 活用되어 온 處方으로, 心血虛 중에 氣虛症狀²²⁾이 兼해서 나타나는 心悸怔忡, 失眠多夢, 氣短自汗, 精神倦怠 등의 症狀²³⁾에 活用한다.

스트레스는 微生物에 대한 宿主 防禦力を 變化시키고 腫瘍發生을 促進시키며²⁴⁾, 動物 및 사람에 있어서도

體液性 및 細胞性 免疫反應(humoral and cellular immunity)을 抑制한다고 報告되고 있다²⁵⁻²⁹⁾. 또한 스트레스와 免疫과의 相關關係를 Stein 등³⁰⁾은 스트레스로 인하여 免疫機能의 低下나 亢進이 發生한다 하였으며, Fuji 등³¹⁾은 胸腺萎縮을 가져오는 스트레스의 境遇는 腦下垂體-副腎皮質系를 通하여 cortisol이 增加하여 免疫抑制가 일어난다고 報告하였다.

韓藥劑 投與에 따른 스트레스效果에 대한 報告는 金 등³²⁻³³⁾이 補血安神湯의 尿中 catecholamine含量을, 姜³⁴⁾은 滋陰健脾湯의 血中 catecholamine含量을, 池³⁵⁾는 分心氣飲의 血清 cortisol含量을 指標로 하였으며, 免疫에 대한 研究는 黃 등³⁶⁻³⁷⁾의 十全大補湯, 閔 등³⁸⁻³⁹⁾의 補中益氣湯, 韓⁴⁰⁾의 六味地黃湯 등의 補益方과 白 등⁴¹⁻⁴⁴⁾의 消積白朮散으로 腫瘍免疫에 미치는 影響을 報告한 바 있다.

한편 養心湯에 관한 研究는 盧⁴⁵⁾의 鎮靜, 調血效果가 報告된 바 있고, 스트레스와 免疫에 대한 研究로 卞⁴⁶⁾가 歸脾溫膽湯의 抗스트레스와 免疫反應에 대한 報告를 한 바 있으나, 養心湯에 關聯된 스트레스나 免疫機能에 관한 研究는 接하지 못하였다.

이에 著者는 慣性이 頭部에서 下肢로 向하는 重力加速 스트레스⁴⁷⁾(+7Gz)를 마우스에 負荷하여 臟器指數에 미치는 影響을 살펴본 後, Concanavalin A(Con A) 刺戟 細胞增殖能과 胸腺細胞의 interleukin 2(IL-2) 受容體 및 T림프구 亞形을 分析하고, 體內感染 *Cryptococcus neoformans*(*C. neoformans*) 除去能을 測定한 結果 지견을 얻었으므로 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1) 檢液調製 및 投與

1. 動物 및 材料

1) 動物

本 實驗에 使用한 動物은 6週齡의 specific pathogen free(SPF)의 ICR系 마우스 수컷(韓國化學 研究所)중에서 體重이 20-25g 範圍에 屬하는 것만을 골라 使用하였다. 모든 마우스는 cage(50×30×25cm)당 5마리씩 넣어 스트레스를 받지 않도록 하였으며, 市販 實驗動物用 固形飼料를 주었고, 食水로는 精製水를 자유롭게 攝取할 수 있게 하였다. 實驗開始 前에 實驗室 環境(恒溫, 恒濕條件 23±2℃, 50±10%)에 2週 동안 適應시킨 다음 實驗에 使用하였다.

2) 材料

本 實驗에 使用한 藥材는 市中에서 購入하여 精選한 것을 使用하였다. 處方은 證治準繩¹⁴⁾에 收錄된 養心湯을 湯劑로 使用하였고 處方內容과 一 貼 分量은 다음과 같다(단, 1錢은 4.0g으로 환산함).

Prescription of YANGSIMTANG(YST)

構成藥物	生藥名	用量(g)
黃芪(炙)	Astragali Radix	6.0
白茯苓	Poria	6.0
白茯苓	Poria	6.0
半夏(法)	Pinelliae Tuber	6.0
當歸	Angelicae Gigantis Radix	6.0
川芎	Cnidii Rhizoma	6.0
遠志	Polygalae Radix	4.0
酸棗仁(炒)	Zizyphi Semen	4.0
肉桂	Cassiae Cortex	4.0
栝子仁	Thujae Semen	4.0
五味子	Maximowicziae Fructus	4.0
人參	Ginseng Radix	4.0
甘草(炙)	Glycyrrhizae Radix	2.0
生薑	Zingiberis Rhizoma	4.0
大棗	Zizyphi inermis Fructus	4.0
Total Amount		70

2. 方法

上記한 處方 20貼 分量을 傳來의 方法으로 달여 一 貼당 150ml 分量이 되도록 하였으며, 實驗群 마우스 5마리당 給水병에 100ml를 넣고 同量의 精製水를 合하여 200ml(湯劑 50%)가 되도록 한 後 cage에 꽂아 자유롭게 먹을 수 있도록 하였고, 스트레스를 加하기 2週 前부터 給食을 始作하여 21日間 계속한 다음 22日 째에 實驗을 始作하였다. 이와 같이 하여 供給된 韓藥 湯劑의 量은 마우스 1마리당 약 5ml 정도로 推算되었다(사람의 경우 1日 3回 攝取를 基準으로 할 때 하루 攝取量이 450ml가 되며 體重 20g의 마우스가 攝取하는 量의 1/3로 算定됨).

2) 스트레스 刺戟⁴⁷⁾

스트레스는 centrifuge(Beckman, model TJ-6)를 利用하여 +7Gz(200rp m)가 되도록 하여 1回에 30초씩 (1日 1回, 10AM) 4日 또는 7日 동안 加하였다. 實驗動物이 받는 加速에 의한 힘의 方向은 頭部로 부터 下肢 쪽으로 向하게 하였다(Fig. 1).

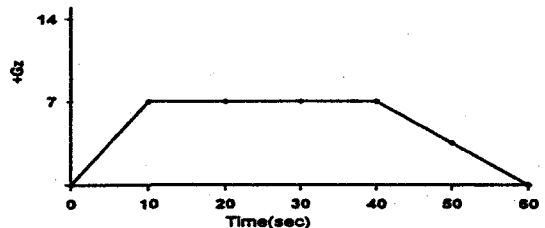


Fig. 1. Stress exposure protocol is showed. Mice were centrifuged by Beckman TJ-6 centrifuge.

3) 胸腺 및 脾臟細胞의 準備

마우스를 頸部脫骨에 의하여 犧牲시킨 後 無菌的으로 臟器를 摘出した 다음 Hanks' Balanced Salt Solution(HBSS, Sigma, St. Louis, MO)에서 슬라이드 사이에 臟器를 넣고 조심스럽게 壓搾하여 細胞浮游液을 만들었다. 이 細胞浮游液을 HBSS로 3回 遠心洗滌하여 實驗에 使用하였다.

4) 臟器指數(organ index)算定

頸部脫骨에 의하여 犧牲시킨 後 마우스의 體重과 脾臟 및 胸腺의 무게를 測定하였다. 實驗動物의 體重差異에 의한 變異를 除去하고 이를 標準化하기 위하여 아래의 公式에 따라 胸腺 및 脾臟指數를 各各 求하였다⁵³⁾.

$$\text{臟器指數} = \sqrt{\text{臟器무게}(g)/\text{마우스體重}(g)}$$

5) Con A 刺戟 細胞增殖反應 分析

96 well flat-bottom plate(Nunc)에 10% fetal bovine serum (Hyclone), 5×10^{-5} M, 2-mercaptoethanol, 2mM L-glutamine, 80 μ l g/ml gentamicin(Gibco) 및 10mM HEPES buffer가 含有된 RPMI 1640 培地에 浮游한 脾臟細胞(2×10^6 cells/ml) 및 胸腺細胞(4×210^6 cells/ml)에 4 μ g/ml Concanavalin A(Con A, Sigma)를 加한 後 37 °C, 5% CO₂ 培養器에서 72時間 培養하고, 培養 終了 16時間前에 well당 0.5 μ Ci ³H-thymidine (specific activity : 2.0Ci/mmol, NEN Research, Dupont, MA)을 加한 뒤 cell harvester(Titerteck)를 利用하여 細胞를 glass filter paper(Skatron, Lier, Norway)에 吸着시켜 乾燥시켰다. 그 뒤 scintillation tube에 filter disk를 넣어 scintillation cocktail (NEN Research product, Dupont, MA)에 溶解시킨 다음 liquid scintillation counter로 放射能 活性도를 測定하였다.

6) 胸腺細胞의 IL-2 受容體 및 T림프구 亞形의 分析

IL-2 受容體 發現의 分析은 休止期의 胸腺細胞와 Con A(2 μ g/ml)로 48時間 刺戟한 活性細胞를 對象으로 fluorescein isothiocyanate (FITC) conjugated rat anti-mouse CD25(IL-2 receptor α chain) monoclonal antibody(MAb)를, T림프구 亞形의 構成比는 phycoerythrin(PE) conjugated rat anti-mouse CD4(L3T4) MAb와 FITC conjugated rat anti-mouse CD8(Ly-2) MAb를 利用하여 製造社(Becton Dickinson, Mountain View, CA)의 說明에 準하여 胸腺細胞를 染色한 後 FACSsort(Becton Dickinson)를 利用하여 總 10,000個의 細胞를 分析하였다.

7) 體內 感染 C. neoformans 除去能의 測定

加速 스트레스가 마우스의 真菌 除去能에 미치는 影響을 알아보기 위하여, 河 등⁴⁸⁻⁴⁹⁾이 記述한 方法에 準하여 實施하였다. 簡記하면, 指數 增殖機의 *C. neoformans*의 感染은 마우스당 5×10^4 viable cells을 腹腔注射하여 感染시키고, 感染 後 7일에 마우스를 頸部脫骨에 의하여 犧牲시켜 脾臟을 無菌의으로 摘出하여 磨碎한 後 sabouraud dextrose 固體培地平板上에서 3日間 37°C에서 培養한 後 나타난 集落數 (colony-forming unit : CFU)를 計算하였다.

III. 成 績

1. 스트레스가 臟器指數에 미치는 影響

臟器指數에 미치는 影響을 알아보기 위하여 4日間 스트레스를 加한 結果, 脾臟指數에서 對照群은 0.85인데 比하여 스트레스群은 0.62였으며, 胸腺指數에서도 對照群은 0.60인데 比하여 스트레스群은 0.49로 共히 減少하였다(Fig. 2).

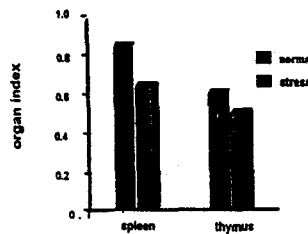


Fig.2. Organ indices after gravitational stress with + 7Gz for 4days in mice. Stress-inducing protocol were shown in Materials and Methods.

2. 스트레스 및 養心湯이 細胞增殖能에 미치는 影響

細胞增殖能에 미치는 影響을 알아보기 위하여 7日間 스트레스를 加한 後 脾臟細胞를 Con A로 刺戟하여 增殖 程度를 比較한 結果, 對照群은 12136cpm인데 比하여 스트레스群은 10805cpm이었으며, 養心湯을 投與한

群은 6861cpm이고, 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群은 5702cpm으로 實驗群 모두에서 增殖能이 低下되었다(Fig. 3).

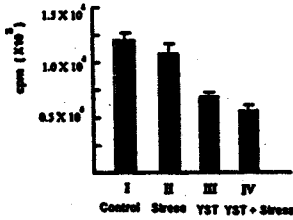


Fig.3. Effects of YST feeding on proliferation of splenocytes of mice. Mice were stressed with +7Gz(30sec/times/day, 10AM) for 7 days, beginning on 14 days after YST feeding and continuing 7 days, and were continuously fed ad libitum both pellet and YST in their drinking water for 28 days. Each column represents the Mean \pm SD from 5 mice, respectively.

3. 스트레스 및 養心湯이 IL-2 受容體 發現에 미치는 影響

1) 休止期 胸腺細胞의 IL-2 受容體의 發現

休止期 胸腺細胞의 IL-2 受容體의 發現에 미치는 影響을 살펴 본 結果, 對照群은 17.04%인데 比하여 스트레스群은 6.72%이며, 養心湯을 投與한 群은 9.34%로 低下되었으나, 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群은 10.3%로 스트레스群에 比해 어느 정도 回復되는 樣相을 보였다(Table I, Fig. 4).

Table I. Effect of Yangsimtang(YST) feeding on IL-2 receptor expression of resting thymocytes in mice

Group	IL-2R(%)
Control	17.04
Stress	6.72
YST	9.34
YST + Stress	10.30

Mice were stressed with +7Gz(30 sec/time/day, 10AM) for 7 days, beginning on 14 days after YST-feeding and continuing 14 days, and were continuously fed libitum both pellet and YST in their drinking water for 21 days.

Flow cytometric analysis of IL-2R expression of thymocytes was performed according to the manufacturer's protocol.

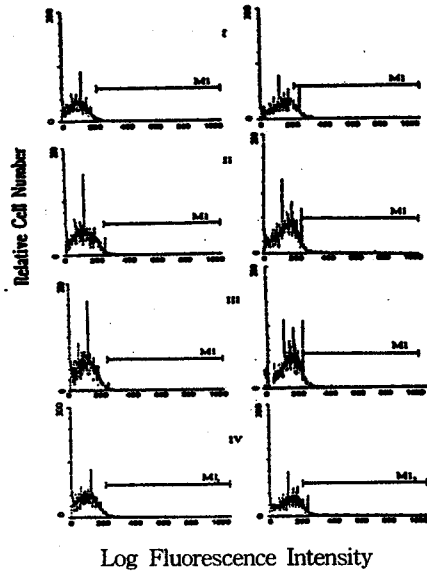


Fig.4. Effect of YST feeding and stress on IL-2 receptor expression on resting thymocytes. One million thymocytes were assayed for cell surface expression of IL-2 receptors by staining with the FITC- conjugated rat anti-mice CD25(IL-2 receptor alpha chain) monoclonal antibody. Stained cells were analyzed for fluorescence with flow cytometry by FACSsort. Stress exposure(Group II and IV) and YST feeding (Group III and IV) protocols are described in Materials and Methods. Left panels are negative control samples, right panels are test samples.

2) Con A로 刺戟後의 IL-2 受容體의 發現

Con A로 刺戟後 IL-2 受容體의 發現에 미치는 影響

을 알아 본 結果, 對照群은 52.09%인데 比하여 스트레스群은 45.21%이며, 養心湯을 投與한 群은 43.52%로 IL-2 受容體의 發現이 低下되었으며, 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群은 45.26%로 有意한 差異는 볼 수가 없었다(Table II, Fig. 5).

Table II. Effect of YST feeding on IL-2 receptor expression of Con A-activated blast thymocytes in mice

Group	IL-2R(%)
Control	52.09
Stress	45.21
YST	43.52
YST + Stress	45.26

Mice were stressed with +7Gz(30 sec/time/day, 10AM) for 7 days, beginning on 14 days after YST-feeding and continuing 14 days, and were continuously fed libitum both pellet and YST in their drinking water for 21 days.

Flow cytometric analysis of IL-2R expression of thymocytes was performed according to the manufacturer's protocol.

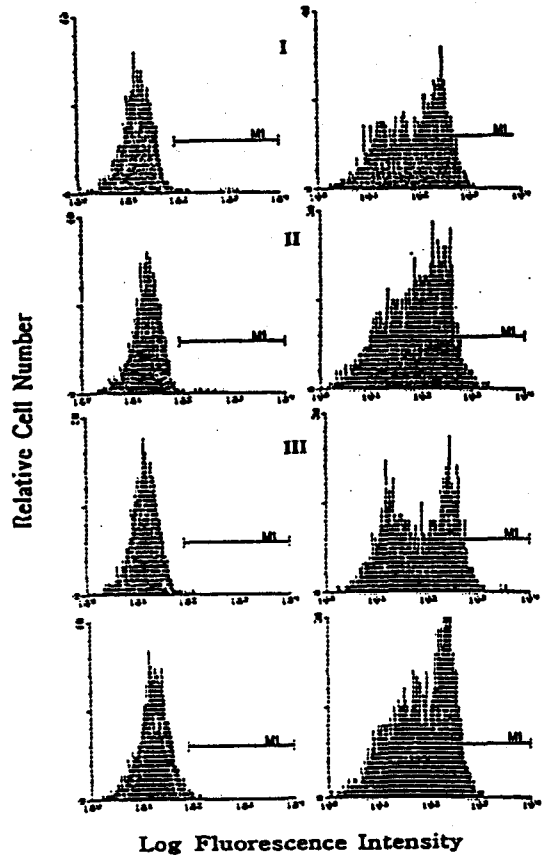


Fig.5. Effect of YST feeding and stress on IL-2 receptor expression on Con A-activated blast thymocytes. One million thymocytes were assayed for cell surface expression of IL-2 receptors by staining with the FITC-conjugated rat anti-mice CD25(IL-2 receptor alpha chain) monoclonal antibody. Stained cells were analyzed for fluorescence with flow cytometry by FACSsort. Stress exposure(Group II and IV) and YST feeding (Group III and IV) protocols are described in Materials and Methods. Left panels are negative control samples, right panels are test samples.

4. 스트레스 및 養心湯이 T림프구 亞形의 分布에 미치는 影響

Table III. Changes of thymocyte subsets in stress-exposed and/or YST-fed mice.

Group ^{a)}	CD4 ⁺ CD8 ⁻	CD4 ⁺ CD8 ⁺	CD4 ⁻ CD8 ⁺	CD4 ⁻ CD8 ⁻ ^{b)}
Control	13.32±3.62 ^{c)}	2.16±0.95	79.89±5.24	4.62±2.25
Stress	31.13±6.29	8.20±2.24	37.52±4.29	23.15±3.24
YST	13.71±2.41	2.83±0.88	78.89±3.48	4.58±4.02
YST + Stress	19.12±2.40	6.34±3.25	61.83±7.24	12.71±3.27

- a) Stress-exposure and YST-feeding protocols were described in Materials and Methods.
- b) Thymocyte subsets were measured by flow cytometry using PE-conjugated rat anti-mouse CD4⁺ and FITC-conjugated rat anti-mouse CD8⁺ monoclonal antibody.
- c) Values are the mean ± SD in triplicate.

Fig.6. Two-color immunofluorescence analysis of CD4⁺ and CD8⁺ expression on thymocytes. Thymocyte subsets were analyzed by flow cytometry using PE-conjugated rat anti-mouse CD4⁺ and FITC-conjugated rat anti-mouse CD8⁺ monoclonal antibody. Stress exposure(Group II and IV) and YST-feeding(Group III and IV) protocols are described in Materials and Methods.

T림프구 亞形의 分布에 미치는 影響을 살펴 본 結果, 養心湯을 投與한 群에서는 모든 T細胞 亞形의 比率이 對照群과 差異를 보이지 않았으나, 스트레스群에 있어서는 對照群보다 CD4⁺CD8⁻, CD4⁻CD8⁺ 및 CD4⁻CD8⁻細胞의 比率은 增加하였고 CD4⁺CD8⁺細胞의 比率은 顯著한 減少를 보였다. 또한 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群에서는 對照群에 比하여 顯著하게 減少하였던 CD4⁺CD8⁺細胞가 어느 정도 回復되는 樣相을 보여 주었다(Table III, Fig. 6).

5. 養心湯이 眞菌 感染에 미치는 影響

養心湯이 *C. neoformans* 感染에 대한 마우스의 抵抗力에 미치는 影響을 살펴 본 結果, 對照群의 CFU는 1050인데 比하여 養心湯을 投與한 群의 CFU는 13250으로 脾臟에서의 眞菌檢出數가 약 12.6倍 增加되었다 (Fig. 7).

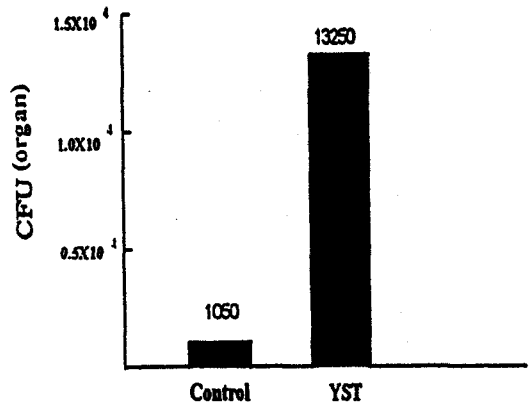
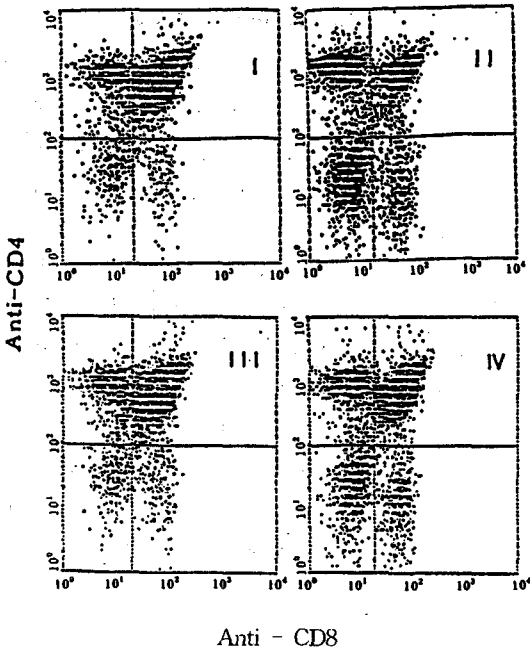


Fig.7. Effect of YST feeding for 28 days on recovery of *C.neoformans* from spleen of mice at 7 days postinfection.

All mice were infected I.P. with 5×10^4 organisms on 21 days after YST feeding. The numbers of organisms/spleen was determined at 7 days postinfection. Each column represents the mean from 5 mice, respectively.

IV. 考 察

스트레스는 새로운 혹은 威脅의인 狀況에 대한 感情의 및 生物學的 反應을 記述하기 위하여 널리 使用되고 있는 用語로¹⁻²⁾ 韓醫學에서는 感情이나 外氣의 變化가 하나의 刺戟因子로 作用하는 것에 대한 反應으로서 나타나는 現象을 氣의 變化로 觀察하고 그 原因에 따라 七氣, 九氣, 氣鬱, 氣逆 등으로 分類하였다³⁾. 生物體 周邊의 環境에 대한 適應은 個體 生存의 必須의인 條件으로 이러한 環境適應을 위해 生體는 여러 種類의 挑戰에 대한 應戰을 해야 하며 이때 克服하기 어려운 狀況은 스트레스로 知覺된다. 스트레스를 誘發하는 作用因子를 stressor⁵⁰⁾라 하는데, 韓醫學에서의 stressor는 外因(六氣), 內因(七情), 不內外因을 모두 包括하는 것으로 認識하고 있다⁵¹⁾.

免疫이란 生體가 非自己를 識別하고 除去함으로써 自身을 保護한다는 意味로 免疫細胞가 抗原에 特異한 反應을 나타내어 內因性 및 外因性 異物質(抗原)에 대하여 監視와 防禦를 通하여 生體 恒常性を 維持한다^{8,52-53)}. 免疫反應은 體液性(humoral)과 細胞性(cell-mediated) 免疫反應으로 大別할 수 있는 바, 體液性 免疫反應은 B림프구가 特異 抗原과 反應하여 生産한 抗體에 의한 反應으로 抗原과 結合하여 毒素을 中和시키거나 細胞表面의 抗原과 結合하여 大食細胞에 의해 貪食되게 하거나 補體에 의해 溶解되기 쉽게 만들며, 細胞性 免疫反應은 感作(sensitized)된 림프구를 生産하여 이를 細胞表面에 있는 受容體와 抗原이 相互作用을 하게 하는 反應으로 臟器移植時 拒否反應을 媒介하거나 細胞內 寄生微生物 또는 癌細胞를 破壞하는 反應이다⁵⁴⁾. 즉 抗體가 行動分子로 作用하여 生體

(host)를 保護하는 免疫을 體液性 免疫反應, 그리고 細胞가 行動因子로 作用하여 生體를 保護하는 免疫을 細胞性 免疫反應이라고 일컫는다. 그러나 細胞媒介 免疫反應에도 抗體가 必要한 境遇도 있고 또 抗體生産에 T림프구 또는 大食細胞들이 關與하므로 抗體媒介 免疫反應과 細胞媒介 免疫反應을 嚴格히 分離하기는 어렵다.

韓醫學에 있어서 免疫이란 用語는 『免疫類方』⁵⁵⁾에 最初로 記載되어 있으나, 免疫概念은 이미 《素問·刺法論》⁹⁾에 “正氣存內 邪不可干”이라 하고, 《素問·評熱病論》⁹⁾에서 “邪氣所滲, 其氣必虛”라 하여 疾病의 成立過程 中에서 生體의 抵抗力을 重視하고 있음을 알 수 있다. 위에서 말하는 氣는 正氣와 同一한 概念으로 人體 生命活動의 原動力으로 生命活動을 維持시켜 주는 基本的인 物質이라 볼 수 있으며, 邪氣는 人體의 內外 環境에 存在하는 各種 發病因子를 總稱한 것으로 飮食, 勞倦, 瘀血 등을 가리킨다고 할 수 있다⁵⁶⁻⁶⁰⁾.

스트레스와 免疫系는 密接한 相關關係에 있다. 生體는 刺戟에 露出되면 中樞神經系, 內分泌系, 免疫系등이 相互作用하여 正常狀態를 維持한다^{7,31,61)}. 스트레스가 免疫機轉에 影響을 미치는 重要的 機轉은 corticosteroid와 catecholamine에 의한 것이다⁶²⁾. 中樞神經系와 內分泌系에 刺戟이 加해지면 視床下部는 副腎皮質刺戟호르몬(corticotrophin releasing hormone, CRH)을 放出하고 이것이 腦下垂體에 作用하여 腦下垂體에서 ACTH나 β -endorphin의 分泌를 促進한다. ACTH는 副腎皮質을 刺戟하여 corticosteroid의 分泌를 促進한다. 또한 腦幹에서는 交感神經을 興奮시켜 標的 臟器의 adrenergic nerve endings에서 norepinephrine을 放出시키고 副腎髓質에서는 epinephrine을 放出시킨다^{31,63-64)}. 이 때 放出된 corticosteroid와 catecholamine이 免疫機能을 變化시킨다고 報告되어 있다⁶²⁾. 河⁶⁵⁻⁶⁶⁾ 등은 物理的 및 情緒的 刺戟因子가 宿主의 疾病에 대한 感受性 및 免疫機能에 대하여 스트레스의 種類에 따라 反應이 다르게 나타난다고 報告하였으며, Fuji 등³¹⁾은 胸腺萎縮을 가져오는 스트레스의 境遇는 腦下垂體-副腎皮質系를 通하여 cortisol이 增加하여 免疫抑制가 일어나지만 胸腺의 萎縮을 일으키지 않는 스트레스는 視床下部에서 交感神經이 作用하고 副腎髓質이 刺戟되어 adrenaline의 放出에 의하여 免疫能이 亢進된다

고 報告하였다. Stein 등³⁰⁾은 스트레스로 인하여 免疫系의 機能이 低下나 亢進이 發生한다고 했으며, 姜⁶²⁾은 動物에게 急性스트레스를 주면 대체로 그 免疫機能을 抑制시키고 慢性스트레스는 오히려 免疫機能을 增加시킨다고 하였다. 또한 駱⁶⁷⁾은 韓藥에 대하여 各種 알레르기 反應에 作用하고, 免疫을 促進 및 抑制시킨다고 하였다.

養心湯은 宋代 仁齋直指¹⁰⁾ 외 여러 醫書¹¹⁻²¹⁾에서 活用되어 온 處方으로, 黃芪 白茯神 白茯苓 半夏 當歸 川芎 遠志 酸棗仁 肉桂 柏子仁 五味子 人蔘 甘草 生薑 大棗의 15가지 藥物로 構成되어 있으며, 個別藥物의 效能을 살펴보면 黃芪는 補氣升陽 固表止汗하며, 人蔘은 大補元氣 寧神益智하며, 當歸는 補血和血 調經止痛하며, 川芎은 活血行氣 祛風止痛하며, 白茯苓은 利水滲濕 健脾補中하며, 白茯神은 寧心安神하며, 肉桂는 溫中補陽 散寒止痛하며, 酸棗仁은 寧心安神하며, 柏子仁은 養心安神 潤腸通便하며, 遠志는 祛痰利癆 安神益智하며, 半夏는 降逆止嘔 燥濕祛痰하며, 五味子는 斂肺滋腎 生津斂汗하며, 大棗는 補脾和胃 益氣生津하며, 生薑은 發汗解表 溫中止嘔하며, 甘草는 補脾益氣 調和諸藥하는 效能⁶⁸⁾을 지니고 있는데, 邵⁶⁹⁾는 方中の 黃芪, 甘草, 白茯苓은 益心氣 充血脈하며, 當歸, 柏子仁, 酸棗仁, 五味子, 遠志, 白茯神은 補心血 斂心液 安心神하니 諸藥味가 合하여 益心氣 安心神 溫陽助氣한다고 하였으며, 心血虛 중에 氣虛症狀²²⁾이 兼해서 나타나는 心悸怔忡, 失眠多夢, 氣短自汗, 精神倦怠등의 症狀²³⁾에 活用하였다.

本 研究에서 適用한 加速 스트레스는 慣性이 頭部에서 下肢로 向하로 主要 腦血流的 損傷을 일으킨다⁴⁷⁾. Dumova 등⁷⁰⁾은 宇宙飛行을 한 랫트의 脾臟 및 胸腺에서 發育不全(hypoplasia)을 觀察하였고, 이는 림프구의 減少에 起因한다고 報告하였다. 胸腺은 未成熟 림프구의 增殖과 分化를 擔當하는 重要한 免疫器官이다. 胸腺으로 移動된 幹細胞(stem cell)중 95% 以上이 apoptosis로써 除去되고, 단지 5%미만의 細胞만이 더 分裂하여 成熟 T細胞로서 胸腺으로부터 放出된다고 알려져 있다⁷¹⁻⁷²⁾. 이와 같이 哺乳動物에 있어서 胸腺細胞의 大部分은 一定한 計劃에 따라 死滅되고 (programmed cell death, PCD) 一部の 細胞만이 分化

한다. 이 過程에서 T細胞 受容體(T cell receptor, TCR)는 皮質上皮細胞에 表現되어 있는 自身의 大組織 適合性複合體(Major Histocompatibility Complex : MHC)와 親和力이 높은 T細胞만이 살아남는 “救助選擇(positive selection)”과 髓質의 骨髓에서 由來된 指狀突起接着細胞(interdigitating cell)가 表現하고 있는 自己抗原에 대하여 親和力이 높은 TCR를 가진 T細胞는 죽게 되는 “除去選擇(negative selection)”이라는 두 段階의 選擇過程을 거치게 된다⁷³⁻⁷⁴⁾. 胸腺의 境遇 分裂하는 細胞가 apoptosis에 의해 除去되는 細胞數보다 많으면 胸腺이 肥大해지는 反面, apoptosis가 많이 이루어지면 胸腺의 退縮(involution)이 促進될 것이다. 마우스에 있어서 副腎摘出(adrenalectomy)時 胸腺細胞의 分裂이 促進되어 胸腺이 肥大하게 되는데 이는 胸腺 細胞의 數를 決定하는데 副腎皮質의 生理的 役割을 示唆해 준다⁷⁵⁾. 또한 胸腺의 크기가 스트레스와 密接한 關聯이 있음은 오래 전부터 알려져 있지만⁷⁶⁾, 스트레스에 關與하는 代表的인 호르몬 중의 하나인 glucocorticosteroid (GCS)가 胸腺 細胞의 apoptosis를 誘導한다는 事實은 最近에 報告되었다⁷⁷⁻⁷⁸⁾. GCS에 感受성이 銳敏한 細胞는 主要 CD4⁺CD8⁻인 未成熟 胸腺 細胞임이 밝혀졌으며 胸腺內에서 除去選擇에 의해 除去되는 反面⁷⁹⁾, 救助選擇을 받은 CD4⁺CD8⁺ 및 CD4⁺CD8⁻인 細胞들만이 成熟 分化되어 胸腺外로 放出된다⁸⁰⁻⁸¹⁾.

本 實驗에서 마우스에 4日間 스트레스를 加한 後 臟器指數를 알아 본 結果, 對照群에 比하여 共히 減少하였는데 이는 本 研究에서 適用한 重力加速이 stressor로서 作用함을 提示해 주는 結果로 思料된다(Fig. 2). 또한 7日間 스트레스를 加한 後 脾臟細胞를 Con A로 刺戟하여 增殖 程度를 알아 본 結果, 對照群에 比하여 스트레스群, 養心湯을 投與한 群 및 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群 모두에서 增殖能이 低下되었다(Fig. 3). 이러한 結果는 스트레스뿐만 아니라 養心湯의 投與가 胸腺 T細胞의 增殖反應을 抑制하는 方向으로 作用함을 示唆해 주고 있다.

個體內에서 免疫反應의 重要한 役割을 하는 IL-2는 分子量이 16-23 kDa인 T 細胞 增殖因子로 Morgan(1976) 등⁸²⁾에 의해 最初로 報告된 後, IL-2 測定 方法이 開發되었고, 現在는 클로닝(cloning) 技術

과 發達된 DNA 再組合 技術을 利用하여 IL-2를 大量으로 얻을 수 있는 方法이 開發되어 臨床의 應用이 多角도로 提示되고 있다⁸³⁻⁸⁴. IL-2는 特異的인 IL-2 受容體를 通하여 細胞의 活性를 誘導하며, 이와 같이 活性化된 細胞는 lymphokine-activated killer(LAK)로 細胞化되어 抗癌 免疫療法의 重要한 媒介 細胞로 認定되고 있다⁸⁵⁻⁸⁶. Ohkoshi 등⁸⁷은 子午線 橫斷 飛行을 한 사람에 있어서 B림프구, natural killer cell(NKC) 및 T림프구의 數가 增加하였으며, 특히 T림프구의 數的 增加는 helper/inducer T림프구의 增加에 起因하였고 이들 T림프구의 數的 變化는 血漿 cortisol 濃도와는 無關하였다고 報告하였다. 또 長期間의 宇宙飛行을 한 乘務員의 末梢 血液 單核球를 對象으로 한 實驗 結果 IL-2의 生産은 增加하였으나 IL-2受容體의 發現은 減少하였고 IL-1 生産에는 有意한 變化를 보이지 않았으며, T림프구 亞形의 分布는 正常值를 나타내었다고 報告하였다⁸⁸.

스트레스 및 養心湯이 IL-2 受容體의 發現에 미치는 影響을 알아 본 結果, 休止期 胸腺細胞 IL-2 受容體의 發現은 對照群이 17.04%인데 比하여 스트레스群은 6.72%이고, 養心湯을 投與한 群은 9.34%로 低下되었으나, 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群은 10.3%로 스트레스群에 比해 어느 정도 回復되는 樣相을 보였다(Table I, Fig. 4). 이는 스트레스에 의하여 IL-2 受容體의 發現이 抑制되었으며, 養心湯의 投與로 正常值에 미치지 못하는 結果였으나 IL-2 受容體의 發現을 促進한다는 事實을 알 수 있었다. 또한 Con A로 刺戟하여 IL-2 受容體의 發現을 誘導한 境遇에 對照群은 52.09%인데 比하여 스트레스群은 45.21%이고, 養心湯을 投與한 群은 43.52%로 IL-2 受容體 發現이 低下되었으며, 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群에서도 45.26%로 有意한 差異는 볼 수가 없었다(Table II, Fig. 5).

아울러 스트레스와 養心湯의 投與가 胸腺 T細胞 亞形의 分布에 미치는 影響을 分析한 結果, 養心湯을 投與한 群에서는 모든 T細胞 亞形의 比率이 對照群과 差異를 보이지 않았으나 스트레스群에 있어서는 對照群보다 CD4⁺CD8⁻, CD4⁺CD8⁺ 및 CD4⁻CD8⁺細胞의 比率은 增加하였고 CD4⁺CD8⁺細胞의 比率은 顯著한 減少를

보였다. 또한 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群에서는 스트레스에 의하여 顯著하게 減少하였던 CD4⁺CD8⁺細胞가 어느 정도 回復되는 樣相을 보여 주었다(Table III, Fig. 6). 이와 같은 結果는 스트레스에 關與하는 代表的 ฮอร์โมน 中の 하나인 glucocorticoid(cortisol)가 胸腺細胞의 apoptosis를 誘導한다는 最近의 報告⁷⁷⁻⁷⁸와 glucocorticoid에 感受성이 銳敏한 細胞는 주로 CD4⁺CD8⁺인 未成熟 胸腺細胞라는 報告⁷⁹등을 勘案할 때 本 實驗에서 適用한 스트레스에 의하여 cortisol의 分泌가 誘導되었으며 이에 의하여 CD4⁺CD8⁺細胞의 apoptosis로 인한 다른 胸腺細胞亞群의 相對的 增加에 起因한 것이며, 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群에서는 스트레스에 의하여 減少하였던 CD4⁺CD8⁺細胞가 回復되는 것은 cortisol에 대한 抑制作用에 의한 것으로 思料된다.

*C. neoformans*는 多糖質 莢膜을 特徵으로 하는 酵母狀 眞菌으로 氣道를 通해 사람에 感染되어 크립토크쿠스증(cryptococcosis)을 일으킨다⁸⁹. 呼吸氣道를 通하여 體內에 들어온 *C. neoformans*는 肺의 肺胞腔(alveolar space)에서 肺胞 大食細胞(alveolar macrophage)와 接觸하게 되는 바, 이 때 顯症感染의 與否는 個體의 抵抗力과 吸入된 酵母의 數 및 毒性에 따라 決定된다. 대개 無症狀이거나 非特異的 肺症狀을 隨伴하나, 免疫能이 缺如된 患者 또는 本 眞菌을 多量으로 吸入한 境遇 中樞神經系를 包含한 各種 臟器에 侵犯하여 全身性 感染疾患에 이르는 수도 있으며⁹⁰⁻⁹¹, 특히 AIDS患者나 惡性腫瘍 患者 또는 steroid를 비롯한 各種 免疫抑制療法를 받은 境遇들에서 *C. neoformans*의 機會感染이 잘 일어나는데⁹²⁻⁹³, 이는 個體의 免疫狀態가 本 眞菌에 의한 顯症感染 與否를 決定하는 重要한 要因임을 示唆한다⁹⁴⁻⁹⁵. 스트레스를 받은 境遇 血中 glucocorticoid 호르몬이 增加되고⁹⁶⁻⁹⁷, 이에 의해서 腫瘍壞死因子(tumor necrosis factor, TNF), interferon- γ , IL-1, 2 및 6을 包含한 cytokine 生産이 抑制되어 體液性 및 細胞性 免疫 反應의 低下가 招來되며⁹⁸, 白血球의 循環에 重大한 障礙를 일으켜 末梢림프구의 數가 減少하고 호중구의 數는 增加하게 된다⁹².

또한 加速에 露出し킨 마우스에서 對照마우스에서

보다 細菌感染에 대한 抵抗力이 減少하였다는 報告⁹⁾ 등 加速 스트레스가 先天的(innate) 및 後天的(acquired) 免疫系에 影響을 미치는 示唆하는 많은 研究 報告가 있다.

本 研究에서 養心湯이 *C. neoformans* 感染에 대한 小鼠의 抵抗力에 미치는 影響을 알아 본 結果, 養心湯을 投與한 群에서 對照群에 比하여 脾臟에서의 真菌 檢出數가 약 12.6倍 增加되었다(Fig. 7). 이는 *C. neoformans*와 같은 真菌 感染은 細胞性 免疫反應의 低下時 多發한다는 報告¹⁰⁾를 參酌할 때 養心湯의 投與에 의하여 小鼠의 自然免疫이 低下된 結果로 *C. neoformans*에 대한 抵抗力이 減少될 수 있음을 示唆하는 것으로 이의 原因을 本 實驗만으로 斷定하기는 어려우나 投與量의 過多와 短期間의 觀察 結果일 수도 있다고 생각된다.

以上の 結果를 綜合해 보면 重力加速 스트레스는 小鼠에 臟器指數의 減少, 胸腺 T細胞의 增殖反應 抑制, IL-2 受容體의 發現 抑制 및 CD4⁺CD8⁺細胞의 比率를 減少시켜 免疫機能을 低下시킨다는 事實을 알 수 있었고, 養心湯이 IL-2 受容體의 發現과 CD4⁺CD8⁺細胞의 比率를 增加시킨 것은 重力加速 스트레스에 의해 誘導된 cortisol의 分泌를 抑制시켜 低下된 免疫機能이 回復된 것으로 推論할 수 있으며, 이러한 現象의 보다 正確한 機轉은 스트레스에 露出된 小鼠에서 cortisol의 濃度와 DNA의 切片化 現象을 測定함으로써 究明될 수 있으므로 앞으로 이 分野에 대한 研究가 계속되어야 할 것으로 思料된다.

V. 結 論

小鼠에 重力加速 스트레스를 負荷하여 臟器指數에 미치는 影響을 살펴 본 後, Con A刺戟 細胞增殖能과 胸腺細胞의 IL-2 受容體 및 T림프구 亞形을 分析하고, 體內感染 *C. neoformans* 除去能을 測定한 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 4日間 스트레스를 加한 後 臟器指數를 알아 본 結果, 重力加速 스트레스에 露出된 實驗群에서 脾臟 및 胸腺指數가 共に 減少 하였다.

2. 7日間 스트레스를 加한 後 脾臟細胞를 Con A로 刺戟하여 增殖 程度를 比較한 結果, 스트레스群과 養心湯을 投與한 群 및 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群 모두에서 增殖能이 低下되었다.

3. 休止期 胸腺細胞의 IL-2 受容體의 發現은 對照群에 比하여 스트레스群과 養心湯을 投與한 群에서 低下되었으나, 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群에서는 스트레스群에 比해 어느 정도 回復되는 樣相을 보였다.

4. Con A로 刺戟하여 IL-2 受容體의 發現을 誘導한 結果, 스트레스群과 養心湯을 投與한 群 및 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群 모두에서 IL-2 受容體 發現이 低下되었다.

5. T細胞 亞形의 比率는 養心湯을 投與한 群에서 對照群과 差異를 보이지 않았으나 스트레스群에 있어서는 CD4⁺CD8⁻, CD4⁺CD8⁺ 및 CD4⁻CD8⁺細胞의 比率는 增加하였고, CD4⁺CD8⁺細胞의 比率는 顯著한 減少를 보였다. 또한 스트레스를 加하면서 養心湯을 投與한 群에서는 스트레스에 의해 減少되었던 CD4⁺CD8⁺細胞가 어느 정도 回復되는 樣相을 보였다.

6. *C. neoformans* 感染에 대한 抵抗力에 미치는 影響은 養心湯을 投與한 群에서 對照群에 比하여 脾臟에서의 真菌檢出數가 약 12.6倍增加되었다.

參 考 文 獻

1. Selye, H. : Stress, J. Hum., 1:37, 1975.
2. Riley, V. : Perspective in behavioral medicine, S. M. Weiss, Ed, Academic Press, New York, 1981.
3. 黃義完 : 心身症, 서울, 杏林出版社, pp.33-49, 1985.
4. Selye, H. : Syndrome produced by diverse nocuous agents, Nature, 138:32, 1936.
5. 박영민, 김철진, 박광섭, 하대유 : Epineprine 및 疼痛刺戟에 의한 免疫反應變調, 大韓免疫學會誌 10:143, 1988.
6. 하대유, 이황호 : 熱 및 寒冷스트레스가 小鼠의 免疫反應에 미치는 影響, 大韓微生物學會誌, 18:147, 1983.
7. Blalock, J.E, Harbour-McMenamin, D. and Smith,

- E.M. : Peptidehormones shared by the neuroendocrine and immunologic systems, *J. Immunol(suppl.)*, 135:858s, 1985.
8. 李淵壹 : 最新免疫學, 서울, 集文堂, p.33, 1985.
 9. 王琦 外 : 黃帝內經素問今釋, 서울, 成輔社, p.1, 3, pp.409-413, 1981.
 10. 楊士瀛 : 仁齋直指, 上海, 上海古籍出版社, pp.263-264, 1991.
 11. 朱櫛 : 普濟方, 上海, 上海古籍出版社, p.437, 1991.
 12. 薛己 : 薛氏醫案, 上海, 上海古籍出版社, p.132, 1991.
 13. 孫一奎 : 赤水玄珠, 北京, 人民衛生出版社, p.574, 1986.
 14. 王肯堂 : 證治準繩, 上海, 上海科學技術出版社, p.408, 1984.
 15. 張介賓 : 景岳全書, 上海, 上海科學技術出版社, p.1067, 1984.
 16. 朱震亨 : 丹溪心法附餘, 서울, 大星文化社, p.366, 1982.
 17. 汪訊庵 : 醫方集解, 서울, 醫道韓國社, pp.150-151, 1976.
 18. 虞搏 : 醫學正傳, 서울, 高文社, pp.503-504, 1972.
 19. 柳誠源 外 : 醫方類聚, 서울, 金剛出版社, p.5683, 1981.
 20. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 大星文化社, p.170, 1981.
 21. 康命吉 : 濟衆新編, 서울, 杏林出版社, p.68, 151, 1975.
 22. 申載鏞 : 方藥合編解說, 서울, 成輔社, pp.432-433, 1988.
 23. 楊蘊祥 : 古今名方, 河南, 河南科學技術出版社, pp.331-332, 1983.
 24. Riley, V. : Psychoneuroendocrine influences on immuno- competence and neoplasia, *Science*, 212:1100, 1981.
 25. Udelman, H.D. and Udelman, D.I : Current explorations in Psychoimmunology, *Amer. J. Psychotherapy*, 37:210, 1983.
 26. Regnier, J.A, and Kelly, K.W. : Heat-and cold-stress suppresses in vivo and in vitro cellular immune response of chicken, *Amer. J. Vet. Res.*, 42:244, 1981.
 27. Blecha, F., Barry, R.A. and Kelly, K.W. : Stress-induced alterations in delayed-type hypersensitivity to SRBC and contact hypersensitivity to DNCB in mice, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 169:247, 1982.
 28. Schleifer, S.J., Keller, S.E., Camerino, M., Thornton, J.C. and Stain, M. : Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement, *JAMA.*, 250:374, 1983.
 29. Eskola, J., Ruskanen, O., Soppi, E., Viljanen, M.K., Jarvinen, M., Taivanebn, H. and Kouvalainen, K. : Effect of spot stress on lymphocyte transformation and antibody formation, *Clin. Exp. Immunol.*, 32:339, 1978.
 30. Stein, H., Schiavi, R.C. and Comerino, M. : Influence of brain and behavior on the immune system, *Science*, 191:435, 1976.
 31. 호시게이코(閔炳一역) : 스트레스와 免疫, 電波科學社, pp.73-82, 1994.
 32. 金永洙 : 補血安神湯의 騒音stress에 대한 實驗的研究, 慶熙大學校 大學院 碩士學位論文, 1986.
 33. 李東鎭 : 補血安神湯, 加味補血安神湯의 抗stress效果에 관한 實驗的研究, 慶熙大學校 大學院 博士學位論文, 1987.
 34. 姜賢根 : 滋陰健脾湯이 拘束스트레스 원위의 胃潰瘍 및 血中 catechol amines 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 碩士學位論文, 1992.
 35. 池鮮英 : 分心氣飲 投與에 따른 스트레스 關聯 hormone의 含量變化에 관한 實驗的 考察, 東醫神經精神科學會誌, 3(2):49-63, 1992.
 36. 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 博士學位論文, 1989.
 37. 朴聖浩 : 少陰人 十全大補湯이 免疫反應에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 碩士學位論文, 1991.
 38. 閔勇泰 : 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, 圓光大學校 大學院 博士學位論文, 1990.

39. 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 碩士學位論文, 1986.
40. 韓一洙 : 六味地黃湯, 八味地黃湯 및 加味地黃湯이 생쥐의 腹腔大食細胞 活性에 미치는 影響, 大田大學校 大學院 博士學位論文, 1996.
41. 白承學 : 消積白朮散의 抗癌效果 및 Cisplatin副作用에 미치는 影響, 大田大學校 大學院 碩士學位論文, 1992.
42. 趙成基 : 消積白朮散의 抗癌, 免疫增強 效果 및 Cisplatin의 腎臟毒性 抑制에 미치는 影響에 관한 研究, 大田大學校 大學院 博士學位論文, 1993.
43. 梁緒賢 : 消積白朮散이 생쥐의 細網內皮系 遮斷 및 體液性 免疫抑制에 미치는 影響, 大田大學校 大學院 博士學位論文, 1994.
44. 朴太宣 : 消積白朮散이 免疫細胞의 動態, 大食細胞의 走化性 및 附着能에 미치는 影響, 大田大學校 大學院 碩士學位論文, 1994.
45. 盧斗植 : 養心湯의 鎮靜, 造血作用 및 修治에 따른 效能에 관한 研究, 慶熙大學校 大學院 博士學位論文, 1982.
46. 曹眞榮 : 歸脾溫膽湯이 흰쥐의 抗스트레스와 免疫反應에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 博士學位論文, 1994.
47. Howard, P. : Gravity and the circulation, Proc. R. Soc. Lond. S., 199:485, 1977.
48. 하대유, 박종욱, 안병희, 박영민, 이현구 : Cryptococcus neoformans 感染에 있어서 細胞性 免疫反應 調節. I. Cryptococcus neoformans 感染에 미치는 cyclosporin A 및 抗진균제의 試驗管内 및 生體內 影響, 大韓免疫學會誌, 12:65, 1990.
49. 하대유, 박영민, 최기철, 박종욱, 이현구 : Cryptococcus neoformans 感染에 있어서 細胞性 免疫反應의 調節. II. Cryptococcus neoformans에 대한 細胞性 免疫反應의 特性, 大韓免疫學會誌, 12:65, 1990.
50. 文流模 : stress에 關한 東西醫學의 考察, 大田大學校論文集, 6:302-311, 1987.
51. 文流模, 金知赫, 黃義完 : Stress에 關한 文獻的 考察, 東醫神經精神科學會誌, 2(1):38-50, 1991.
52. 서울대학교 의과대학편 : 免疫學, 서울, 서울대학교출판부, p.1, 1989.
53. 鄭憲澤 外 : 免疫學入門, 서울, 高文社, pp.9-11, 1988.
54. 大韓病理學會編 : 病理學, 서울, 高文社, pp.183-202, 1990.
55. 劉正才 外 : 中醫免疫, 重慶, 重慶出版社, pp.8-14, 1983.
56. 蔡禹錫 : 免疫疾患의 韓方概念과 治療에 관한 文獻的 考察, 大韓韓醫學會誌, 11(2):54, 1991.
57. 趙鍾寬 : 免疫에 관한 東洋醫學의 考察, 東洋醫學, 12(1):19-23, 1987.
58. 載新民 : 中醫免疫學, 台北, 啓業書局, pp.1-30, 1985.
59. 金完熙, 金廣中 : 韓醫學의 形成과 體系, 大邱, 中文出版社, pp.216-217, 1991.
60. 宋驚永 : 中醫病因病機學, 北京, 人民衛生出版社, pp.64-66, 1987.
61. Smith, E.M., Harbour-McMenamin, D. and Blalock, J.E. : Lymphocyte production of endorphins and endorphin-mediated immunoregulatory activity, J. Immunol(suppl.), 135:779s, 1985.
62. 강병조 : 스트레스와 精神神經免疫學, 精神健康研究, 漢陽大學校 精神健康研究所, 10:65-80, 1991.
63. Blalock, J.E. and Smith, E.M. : A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems, Federation Proc., 44:108, 1985.
64. Plotnikoff, M.P., Murgu, A.J., Miller, G.C., Corder, C.N. and Faith, R.E. : Enkephalin : immunomodulators, Federation Proc., 44:118, 1985.
65. 河大有, 金容寬, 韓景任 : 聽覺 스트레스가 免疫反應에 미치는 影響, 大韓免疫學會誌, 7(1):11, 1985.
66. 河大有, 朴榮敏, 崔泰勳, 李正鎬 : Naloxone에 의한 免疫反應 變調, 大韓免疫學會誌, 11(2):129, 1989.
67. 駱和生(安德均 譯) : 免疫과 韓方, 서울, 열린책방, pp.1-93, 1992.
68. 辛民教 : 本草維新, 서울, 慶苑文化社, p.55, 57, 60,

- 61, 80, 90, 91, 93, 96, 132, 133, 227, 243, 1979.
69. 邵念方 : 臟腑證治與用藥, 山東, 山東科學技術出版社, p.8, 1983.
70. Durnova, G.N., Kaplansky, A.S. and Portugalov, U.V. : Effect of a 22 day flight on the lymphoid organs of rats, *Aviat. Space Environ. Med.*, 47:588, 1976.
71. Rothenberg, E. and Lugo, J.P. : Differentiation and cell division in the mammalian thymus, *Devel. Biol.*, 112:1, 1985.
72. Scollary, R., Barlett, P. and Shortman, K. : T cell development in the adult murine thymus : changes in the expression of the surface antigens Lyt 2, L3T4 and B2A2 during development from early precursor cells to emigrants, *Immunol. Rev.*, 83:79, 1981.
73. Cantor, H. and Weissman, I. : Development and function of subpopulations of thymocytes and T lymphocytes, *Prog. Allergy*, 20:1, 1976.
74. Jonosy, G. : Human lymphocyte subsets : their tissue distribution, *Prog. Immunol.*, 5:1085, 1983.
75. Mason, D.W., Arthur, R.P., Dallman, M.J. and Thomas, M.L. : Function of rat T lymphocyte subsets isolated by means of monoclonal antibodies, *Immunol. Rev.*, 74:57, 1983.
76. Shortman, K. and Backson, H. : The differentiation of T lymphocytes. I. Proliferation kinetics and interrelationships of subpopulations of mouse thymus cells, *Cell. Immunol.*, 112:230, 1974.
77. Cohen, J.J. and Duke, R.D. : Glucocorticoid activation of a calcium-dependent endonuclease in thymocyte nuclei leads to cell death, *J. Immunol.*, 132:38, 1984.
78. Compton, M.M., Haskill, J.S. and Cidlowsky, J.A. : Analysis of glucocorticoid actions on rat thymocyte deoxyribonucleic acid by fluorescence-activated flow cytometry, *Endocrinol.*, 122:2158, 1988.
79. McConkey, D.J., Hartzell, P., Jondall, M. and Orenius, S. : Inhibition of DNA fragmentation in thymocytes and isolated thymocyte nuclei by agents that stimulate protein kinase C, *J. Biol. Chem.*, 264:13399, 1989.
80. Swat, W., Ignatowicz, L., vonBohmer, H. and Kisielow, P. : Clonal deletion of immature CD8⁺ thymocytes in suspension culture by extrathymic antigen presenting cells, *Nature*, 351:150, 1991.
81. Crabtree, G.R. : Contingent genetic regulatory events in T lymphocyte activation, *Science*, 243:355, 1989.
82. Morgan, D.A. and Ruscetti, F.W. : Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrow, *Science*, 193:1007, 1976.
83. Taniguchi, T., Matsui, H., Fujita, T., Takaoka, C., Kashina, N., Yoshimoto, R. and Hamuro, J. : Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2, *Nature*, 302:305-307, 1983.
84. Rosenberg, S.A., Grimm, E.A., McGrogan, M., Doyle, M., Kawasaki, E., Kothe, K. and Mark, O.F. : Biological activity of recombinant human interleukin-2 produced in *E. coli*, *Science*, 223:1415, 1984.
85. Tanaka, T., Saito, O., Doi, S., Negoro, S. and Kishimoto, S. : Interleukin 2 functions through novel interleukin-2 binding molecules in T cells, *J. Immunol.*, 140 :470-473, 1988.
86. Nishi, M., Yasumasa, I. and Honjo, T. : Expression of functional interleukin-2 receptors in human high chain/Tac transgenic mice, *Nature*, 331:267-269, 1988.
87. Ohkoshi, H., Asukata, I., Tajima, N., Yamamoto, K., Sasaki, M., Hokari, M. and Sakai, T. : The influence of transmeridian flight on human circulating lymphocytes, *Aviat. Space Environ. Med.*, 62:14, 1991.
88. Manie, S., Konstantinova, I., Breitmayer, J.P.,

- Ferrua, B. and Schaffar, L. : Effects of long duration spaceflight on human T lymphocyte and monocyte activity, *Aviat. Space Environ. Med.*, 62:1153, 1991.
89. Joklik, W.K., Willet, H.P., Amos, D.B. and Wukfert, C. M.(eds) : *Zinsser Microbiology*, 19th Ed. Appleton and Lange East Norwalk, pp.929-930, 1988.
90. Jawetz, E., Meknick, J.L. and Adelberg, E.A. : *Review of Medical Microbiology*, 17th Ed. Appleton and Lange East Norwalk, pp.332-333, 1987.
91. Diamond, R.D. : *Cryptococcus neoformans*, In Mandell, G.L., Douglas, G.L., Douglas, G.L., Douglas, R.G. and Bennett, J.E. : *Principles and practices of infectious diseases*, 2nd Ed. pp.1460-1468, John Wiley and Sons. Inc., New York, 1984
92. Emmons, C.W., Bimford, C.H., Utz, Z.P. and Kwon-chung : *Medical Mycology*, 3rd Ed. pp.206-229, Lea and Febiger, Philadelphia, 1977.
93. Kovac, J.A., Kovace, A.A., Polis, M., Wright, W.C., Gill, V.J., Tua zon, C.U., Galmann, E.P., Lane, H.C., Longfield, R., Overturf, G., Macher, M.A. Fauche, A.S, Parklo, J.E.M., Bennett, J.E. and Masur, H. : *Cryptococcosis in the immunodeficiency syndrome*, *Ann. Intern. Med.*, 103:533, 1985.
94. Schinpf, S.C., and Bennett, J.E. : Abnormalities in cell-mediated immunity in patients with *Cryptococcus neoformans* infection, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 55:430, 1975.
95. Graybill, J.R. and Alford, R.H. : Cell-mediated immunity in cryptococcosis, *Cell. Immunol.*, 14:12, 1974.
96. Nair, M.P. and Schwartz, A.A. : Immunomodulatory effects of corticosteroids on natural killer and antibody-dependent cellular cytotoxic activities of human lymphocytes, *J. Immunol.*, 132:2876, 1984.
97. Rey, A. del Rey, Besedovsky, H. and Sorkin, E. : Endogenous blood levels of corticosterone control the immunologic cell mass and B cell activity in mice, *J. Immunol.*, 133:572, 1984.
98. Arya, S.K., Wong-Staal, F., and Gallo, R.C. : Dexamethasone-mediated inhibition of human T cell growth factor and γ -interferon messenger RNA, *J. Immunol.*, 133:273, 1984.
99. Van Wyk, A.J. and Brede, H.D. : The effects of simulated increased gravity on the immunological system of the rat, 21st Intern. Cong. Aviat. Space Med., Sept. 17-23, Munich, W. Germany, pp.115-116, 1973.
100. Bellanti, J.A. and Utz, J.P. : Mechanisms of immunity to fungal diseases, In *Immunology III*, Edited by Bellanti, J.A., W.B. Saunders Co., Philadelphia, p.323, 1985.

=ABSTRACT=

The Effects of Yangsimtang
on Stress and Immune System

Yoon Sang-hee, Lee Sang-ryong

Dept. of Neuropsychiatry
College of Oriental Medicine, Taejon University

After applying the gravity acceleration stress to a mice, the effect on organ index was examined, and the Con A stimulating proliferation rate of splenocytes, expression of IL-2 receptor and T cell subsets of thymocytes were analyzed and also clearance of *C. neoformans* was measured.

The results were as follows :

1. From finding the organ index after 4 days

stress, the indexes of the spleen and thymus were reduced in the test group exposed to the gravity acceleration.

2. From finding the proliferation rate by stimulating the splenocytes with Con A after 7 days stress, the proliferation rates were all reduced in the stress group, the *Yangsimtang* group, and the stress and *Yangsimtang* group.

3. The expression of IL-2 receptor in resting stage was reduced, comparing to the test group, both in the stress group and the *Yangsimtang* group, however, comparing to the stress group, it was somewhat recovered in the stress and *Yangsimtang* group.

4. To see the IL-2 receptor driven-out after being

stimulated by Con-A, the expression of IL-2 receptor was all reduced in the stress group, the *Yangsimtang* group, and the stress and *Yangsimtang* group.

5. To the rate of T cell subsets of thymus, there's no difference, comparing to the test group, in the *Yangsimtang* group, however, the rate of CD4⁺CD8⁻, CD4⁻CD8⁺, and CD4⁻CD8⁻ cell was increased and the rate of CD4⁺CD8⁺ cell was significantly reduced in the stress group. And, the CD4⁺CD8⁺ which had been reduced by stress was somewhat recovered in the stress and *Yangsimtang* group.

6. To the effect on the clearance of *C. neoformans* infection, the numbers of fungi detected at the spleen was, comparing to the test group, increased by 12.6 times in the *Yangsimtang* group.