

특집 : 한방생약자원의 식품·생명산업적 이용

한방자원을 이용한 알레르기질환 치료제 개발

Development of Allergic Disease by Oriental Medicinal Resources

김형민 (Hyung-Min Kim)

원광대학교, 한약학과

서론

본론

알레르기반응의 임상증상은 초기의 특이적 면역반응과 후기의 염증반응으로 나눌 수 있다. 초기 알레르기반응은 대부분이 비만세포를 매개로 일어난다. 비만세포는 직경 9~20 μm 의 크기로 피부, 호흡기, 위장관의 점막, 임파관 주위, 혈관주위, 뇌 등 전신의 장기에 널리 분포하며, 알레르기반응의 원인세포로 알려져 있다. 비만세포로부터 탈과립을 일으킬 수 있는 자극에 의하여 세포내 과립에 저장되어 있던 화학적 매개 물질들이 유리된다. 그 중에서 히스타민은 가장 빠르게 유리되어 말초혈관 확장작용, 기관지 평활근 수축작용, 선세포의 분비항진 작용 등을 나타내어 즉각형 알레르기반응 및 염증반응을 일으킨다. 비만세포의 비특이적 탈과립반응은 염기성 분비촉진물질로 알려진 양전하성 물질에 의해 일으킬 수 있다 (1). 강력한 탈과립 유도물질인 compound 48/80은 자연적인 과정과 비교할 때 비만세포로부터 과립내 히스타민의 약 90%를 방출시킨다. 따라서 적당량의 compound 48/80을 사용함으로써 직접적이고 편리하게 알레르기반응을 연구할 수 있다(2). 또한 비만세포의 표면에는 IgE에 대한 고친화성의 수용체(Fc ϵ RI)가 있어 비만세포의 면역학적 특이성은 이 수용체에 결합한 IgE를 매개로 나타난다. 비만세포의 표면에 있는 IgE분자가 다가의 항원에 의하여 가교를 형성하면 이 반응의 결과로 비만세포는 탈과립을 일으켜 히스타민이나 세로토닌, 류코트리엔, 프로스타글란딘 등 각종 화학적 매개물질을 유리시키는 것이다. 그 결과 아나필락시, 알레르기성 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 중이염, 그리고 아토피성 피부염 등이 발생한다(3,4). 최근 보고에 의하면 비만세포를 항원으로 자극할 경우 유리되는 화학적 매개물질외에 염증성 세포활성물질인 종양괴사인자 알파(tumor necrosis factor, TNF- α), 인터루킨(interleukin, IL)-1, IL-6 및 변형성장인자(transforming growth factor)- β 1 등이 알레르기성 염증반응의 유도에 결정적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다(5).

한약을 환자에 투여할 경우 '음-양'과 '한-열'은 매우 중요한 요소로서 고려된다. 과다와 부족의 상태는 육체적으로나 심리적으로 강하거나 약한 상태를 말한다. '한-열'의 상태는 춥거나 더운 기후에 노출됨으로써 나타나는 우리 몸의 다양한 임상적인 징후를 표현한다(6). 저자는 전통적인 한의학적 이론을 바탕으로 한 항알레르기·항염 효과가 인정되는 한약을 중심으로 생체내·외에서 비만세포 매개성 알레르기반응 조절약물을 탐색하여 기존의 제제와는 다른 새로운 개념의 항알레르기약물을 개발하여 보고하였다. Table 1은 compound 48/80으로 즉각형 전신성 알레르기반응을 유도하고 1시간 동안 관찰하여 사망률을 구한 결과로 compound 48/80과 생리식염수를 주사한 대조군의 경우 거의 100%의 사망률을 보인 반면 실험군에서 사망률을 감소시킨 한약 목록이다. 이때 혈청내의 히스타민 수준은 사망률과 상관성이 있었다. 수동피부아나필락시(passive cutaneous anaphylaxis, PCA)는 미리 IgE항체로 수동감작한 후 항원을 투여하여 유발시키는 국소성 즉각형 알레르기반응이다(28). Table 2는 PCA반응을 유의성 있게 억제하는 한약 목록이다. 또한 이들 다수의 한약은 비만세포의 면역학적 자극에 의한 종양괴사인자알파의 분비 역시 현저하게 억제했으며, 몇몇 한약은 B세포로부터 IgE의 합성과 분비도 억제했다.

결론

현재 대부분의 알레르기성 질환 치료에 사용되는 항히스타민제나 스테로이드제 등은 그 효과가 고식적이고 때로는 부작용이 심하다. 새로운 알레르기 치료제가 개발되고는 있으나 부작용없이 복잡한 알레르기질환을 치료할 수 있는 이상적인 약물의 개발은 쉽지 않을 것 같다. 그 가장 큰 이유로 저자는 단일물질만을 인정하려 하는 서양 의학의 논리를 대부분의 과학자들이 추종하기 때문이라고 생각한다. 또한 한약 역시 많은 질병에 사용되고는 있지만 일관성 있는 치료효과를 예측하기 어렵고 대부분 그 약리

Table 1. Effect of oriental medicines on systemic allergic reaction

Treatment	Dose(g/kg)	Compound 48/80	Mortality(%)	References
None		+	100	
<i>Poncirus trifoliata</i> (지실)	0.4~1.6(ip)	+	0	(7)
<i>Siegesbeckia glabrescence</i> (회령)	1, 10(ip)	+	0	(8)
<i>Solanum lyratum</i> (배풍)	1(ip)	+	0	(9)
<i>Aquilaria agallocha</i> (침향)	0.5(ip)	+	0	(10)
<i>Ulmı radıcıs</i> (유근피)	1(ip)	+	0	(11)
<i>Polygonum tinctorium</i> (쪽풀)	0.1~1(ip)	+	0	(12)
<i>Rehmannia glutinosa</i> (지황)	0.01(ip)	+	53	(13)
<i>Syzygium aromaticm</i> (정향)	0.03(ip)	+	50	(14)
<i>Spirulina platensis</i> (스피루리나)	0.5, 1(ip)	+	0	(15)
Sosiho-Tang (소시호탕)	1(po)	+	0	(16)
<i>Sinomenium acutum</i> (황기)	1(ip)	+	50	(17)
<i>Schizonepta tenuifolia</i> (형개)	0.5, 1(ip)	+	0	(18)
Shini-San (신이산)	1(po)	+	60	(19)
<i>Magnoliae flos</i> (신이)	1(ip)	+	0	(20)
Sochungryoung-Tang (소청룡탕)	0.1(po)	+	0	(21)
<i>Oryza sativa</i> (진립미)	1(ip)	+	40	(22)
<i>Cryptotympana atrata</i> (선태)	0.5, 1(ip)	+	0	(23)
<i>Salviae radix</i> (단삼)	1(po)	+	90	(24)
<i>Rosa davurica</i> (자매과)	1(po)	+	0	(25)
Chung-Dae-San (청대산)	1(ip)	+	0	(26)
<i>Chichorium intybus</i> (치커리)	1(ip)	+	0	(27)

Groups of mice were pretreated with 200 μ L saline or Oriental medicine 1 h before the ip or po injection of compound 48/80. The compound 48/80 solution was given to the group of mice. Mortality (%) within 1 h following compound 48/80 injection was represented as No. of mice \times 100/total.

Table 2. Effect of oriental medicines on anti-IgE-induced PCA reaction

Treatment	Dose(g/kg)	Inhibition(%)	References
<i>Poncirus trifoliata</i> (지실)	200(po)	72.2	(29)
<i>Siegesbeckia glabrescenc</i> (회령)	0.1(po)	58.6	(8)
<i>Solanum lyratum</i> (배풍)	0.05(po)	69.3	(9)
<i>Aquilaria agallocha</i> (침향)	0.5(po)	96.6	(10)
<i>Ulmı radıcıs</i> (유근피)	1(po)	68.4	(11)
	1(io)	79.1	
<i>Polygonum tinctorium</i> (쪽풀)	1(po)	92.5	(12)
	1(ip)	91	
	1(id)	90.2	
	1(iv)	8.6	
Hwanglyun-Haedok-Tang (황련해독탕)	1(po)	78.5	(30)
	1(ip)	69.1	
	1(id)	61.3	
	1(iv)	39.8	
<i>Rehmannia glutinosa</i> (지황)	1(po)	78.5	(13)
Kum-Hwang-San (금황산)	0.19 g/skin(id)	56.8	(31)
<i>Syzygium aromaticm</i> (정향)	0.02(po)	50	(14)
	0.02(iv)	50	
<i>Spirulina platensis</i> (스피루리나)	0.5(po)	68.7	(15)
Sosiho-Tang (소시호탕)	0.1(po)	48.6	(16)
<i>Sinomenium acutum</i> (황기)	1(ip)	45	(17)
<i>Mgnoliae flos</i> (신이)	1(id)	77.6	(20)
<i>Oryza sativa</i> (진립미)	1(po)	45.8	(22)
<i>Salviae radix</i> (단삼)	1(po)	63.9	(24)
<i>Rosa davurica</i> (자매과)	1(po)	61	(25)
Chung-Dae-San (청대산)	1(po)	88	(26)
	1(ip)	73.5	
	1(id)	82	
	1(iv)	7.9	
	1(tp)	62	
<i>Chichorium intybus</i> (치커리)	1(ip)	60	(27)

Oriental medicines were treated 1 h prior to the challenge with antigen.

학적 기전이 불분명하다. 장차 현재까지의 기본적인 연구 자료를 바탕으로 한 새로운 처방설계 등에 의한 우수한 알레르기치료제 개발을 위해서는 임상응용 연구가 절실하다. 그러나 이러한 연구에는 의사들, 특히 서양과학을 존중하는 임상 의사들의 허심탄회한 참여 없이는 불가능하다.

참고 문헌

1. 김형민 : 면역과 알레르기. 신일상사, 서울, p.179 (1998)
2. Allansmith, M.R., Baird, R.S., Ross, R.N., Barney, N.P. and Bloch, K.J. : Ocular anaphylaxis induced in the rat by topical application of compound 48/80. Dose response and time course study. *Acta Ophthalmol.*, **67**, 145-153 (1989)
3. Galli, S.J. : New concepts about the mast cell. *N. Eng. J. Med.*, **328**, 257-265 (1993)
4. Metcalf, D.D., Costa, J.J. and Burd, P.R. : Mast cells and basophils. In *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, Gallin, J.I., Goldstein, I.M. and Wynderman, R. (eds.), Raven Press, New York, p.709 (1992)
5. Kim, H.M. and Lee, Y.M. : Role of TGF- β 1 on the IgE-dependent anaphylaxis reaction., *J. Immunol.*, **162**, 4960-4965 (1999)
6. Shin, M.K. : *Clinical Herbalogy*. 4th ed., Young Rim Co., Seoul, p.132-137 (1994)
7. Lee, Y.M., Kim, D.K., Kim, S.H., Shin, T.Y. and Kim, H.M. : Antianaphylactic activity of *Poncirus trifoliata* fruit extract. *J. Ethnopharmacol.*, **54**, 77-84 (1996)
8. Kang, B.K., Lee, E.H. and Kim, H.M. : Inhibitory effects of Korean folk medicine 'Hi-Chum' on histamine release from masr cells *in vivo* and *in vitro*. *J. Ethnopharmacol.*, **57**, 73-79 (1997)
9. Kang, B.K., Lee, E.H., Hong, I.S., Lee, J.S. and Kim, H.M. : Abolition of anaphylactic shock by *Solanum Lyratum* Thunb. *Int. J. Immunopharmacol.*, **19**, 729-734 (1997)
10. Kim, Y.C., Lee, E.H., Lee, Y.M., Kim, H.K., Song, B.K., Lee, E.J. and Kim, H.M. : Effect of the aqueous extract of *Aquilaria agallocha* stem on the immediate hypersensitivity reactions. *J. Ethnopharmacol.*, **58**, 31-38 (1997)
11. Kim, H.M., Sin, H.Y., Choi, I.Y., Lee, E.H. and Lee, E.J. : Action of *Ulmi radices* cortex extract on systemic and local anaphylaxis in rats. *Gen. Pharmacol.*, **31**, 483-488 (1998)
12. Kim, H.M., Hong, D.R. and Lee, E.H. : Inhibition of mast cell dependent anaphylactic reactions by the pigment of *Polygonum tinctorium* (Chung Dae) in rats. *Gen. Pharmacol.*, **31**, 361-365 (1998)
13. Kim, H.M., Lee, E.H., Lee, S.J., Shin, T.Y., Kim, Y.J. and Kim, J.B. : Effect of *Rehmannia glutinosa* on immediate type allergic reaction. *Int. J. Immunopharmacol.*, **20**, 231-240 (1998)
14. Kim, H.M., Lee, E.H., Hong, S.H., Song, H.J., Shin, M.K., Kim, S.H. and Shin, T.Y. : Effect of *Syzygium aromaticum* extract on immediate hypersensitivity in rats. *J. Ethnopharmacol.*, **60**, 125-131 (1998)
15. Yang, H.N., Lee, E.H. and Kim, H.M. : *Spirulina platensis* inhibits anaphylactic reaction. *Life Sci.*, **61**, 1237-1244 (1997)
16. Kim, H.M., Kim, Y.Y., Moon, S.H., Lee, E.H., Moon, S.J. and An, N.H. : Inhibitory effect of anaphylactic reaction of Soshi-Tang. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, **20**, 567-578 (1998)
17. Kim, H.M., Oh, D.I. and Chung, C.K. : Production of nitric oxide in mouse peritoneal macrophages after priming with interferon-gamma by the stem of *Sinomenium acutum*. *J. Ethnopharmacol.*, **66**, 311-317 (1999)
18. Shin, T.Y., Jeoung, H.J., Jun, S.M., Chae, H.J., Kim, H.R., Baek, S.H. and Kim, H.M. : Effect of *Schizonepeta tenuifolia* extract on mast cell-mediated immediate-type hypersensitivity in rats. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, **21**, 705-715 (1999)
19. Kim, H.M., Lee, Y.H., Chae, H.J., Kim, H.R., Baek, S.H., Lim, K.S. and Hwang, C.Y. : Shini-san inhibites mast cell-dependent immediate-type allergic reaction. *Am. J. Chin. Med.*, **27**, 377-386 (1999)
20. Kim, H.M., Yi, J.M. and Lim, K.S. : *Magnoliae flos* inhibits mast cell-dependent immediate-type allergic reactions. *Pharmacol. Res.*, **39**, 107-111 (1999)
21. Kim, H.M., Yoon, G.S., Seo, J.U., Moon, G. and Shin, T.Y. : Inhibition of mast cell-mediated anaphylaxis by Sochungryoung-Tang. *Am. J. Chin. Med.*, **28**, 69-76 (2000)
22. Kim, H.M., Yi, D.K. and Shin, H.Y. : The evaluation of antianaphylactic effect of *Oryza sativa* L. in rat. *Am. J. Chin. Med.*, **27**, 63-71 (1999)
23. Shin, T.Y., Park, J.H. and Kim, H.M. : Effect of *Cryptotympana atrata* extract on compound 48/80-induced anaphylactic reactions. *J. Ethnopharmacol.*, **66**, 319-325 (1999)
24. Kim, H.M., Lee, E.H., Lee, J.H., Jung, J.A. and Kim, J.J. : *Salviae radix* root extract inhibits immunoglobulin E-mediated allergic reaction. *Gen. Pharmacol.*, **32**, 603-608 (1999)
25. Kim, H.M., Lee, E.H., Park, Y.A., Lee, E.J. and Shin, T.Y. : Inhibition of mediated-type allergic reaction by *Rosa davurica* pall. in a murine model. *J. Ethnopharmacol.*, **67**, 53-60 (1999)
26. Kim, H.M., Lee, E.H., Jeoung, S.W., Kim, C.Y., Park, S.T. and Kim, J.J. : Effect of Korean folk medicine 'Chung-Dae-San' on mast cell-dependent anaphylactic reaction. *J. Ethnopharmacol.*, **64**, 45-52 (1999)
27. Kim, H.M., Kim, H.W., Lyu, Y.S., Won, J.H., Kim, D.K., Lee, Y.M., Morii, E., Jippo, T., Kitamura, Y. and An, N.H. : Inhibitory effect of mast cell-mediated immediate-type allergic reactions by *Chihorium intybus*. *Pharmacol. Res.*, **40**, 61-65 (1999)
28. Kim, H.M., Lee, E.H., Cho, H.H. and Moon, Y.H. : Inhibitory effect of mast cell-mediated immediate type allergic reactions in rats by spirulina. *Biochem. Pharmacol.*,

- 55, 1071-1076 (1998)
29. Lee, Y.M., Kim, C.Y., Kim, Y.C. and Kim, H.M. : Effects of *Poncirus trifoliata* on type I hypersensitivity reaction. *Am. J. Chin. Med.*, **25**, 51-56 (1997)
30. Kim, H.M., Park, Y. and Lee, E.H. : Suppression of immunoglobulin E-mediated anaphylactic reaction by Hwang-lyun-Haedok-Tang water extract. *J. Ethnopharmacol.*, **61**, 127-134 (1998)
31. Kim, H.M., Shin, H.Y., Lee, E.H., Lee, J.H., Jung, J.A., An, N.H., Lee, Y.M., Kim, D.K., Jippo, T. and Kitamura, Y. : Inhibition of immediate type allergic reactions by the aqueous extract of Kum-Hwang-San. *Int. J. Immunopharmacol.*, **20**, 285-294 (1998)